

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07K 5/02

C07K 5/065 A61K 38/05

A61P 7/02

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00807958.7

[43]公开日 2002 年 6 月 26 日

[11]公开号 CN 1355810A

[22]申请日 2000.4.5 [21]申请号 00807958.7

[30]优先权

[32]1999.4.9 [33]DE [31]19915930.0

[32]1999.7.23 [33]DE [31]19934123.0

[32]1999.10.6 [33]DE [31]19947920.8

[86]国际申请 PCT/EP00/03009 2000.4.5

[87]国际公布 WO00/61609 德 2000.10.19

[85]进入国家阶段日期 2001.11.23

[71]申请人 巴斯福股份公司

地址 德国路德维希港

[72]发明人 D·鲍克 H·马克 W·希茨

W·霍恩伯格 G·柏克菲施

J·戴尔泽

[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 刘明海

权利要求书 44 页 说明书 118 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 凝血酶抑制剂的前体药物

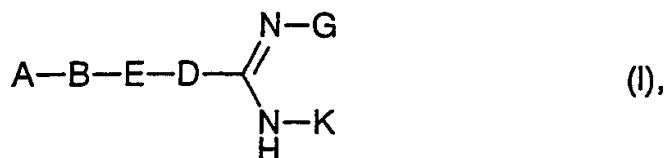
[57]摘要

本发明涉及药理学活性五元杂环脘的前体药物,在体内由它产生的作为胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶,尤其是凝血酶和激肽原酶如激肽释放酶的竞争性抑制剂的化合物,其制备方法及其作为药物的用途。本发明还涉及含这些化合物的前体药物作为活性成分的药物组合物,以及这些化合物作为凝血酶抑制剂、抗凝剂和抗炎剂的用途。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 的化合物:



其中 A、B、D、E、G 和 K 具有以下含义:

A: $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{R}^1-\text{OOC}-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 C_{1-4} -烷基- $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{S}(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{NSO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{O}(\text{S})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{N}(\text{OH})-\text{CO}-\text{CH}_2-$ ，其中 R^2 和 R^3 相互独立，为 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基或 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基或者 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} -亚烷基链，

其中，

R^1 : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基-、吡喃基-、哌啶基-、芳香基-或苯基- C_1-C_4 -烷基-，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团，或者 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

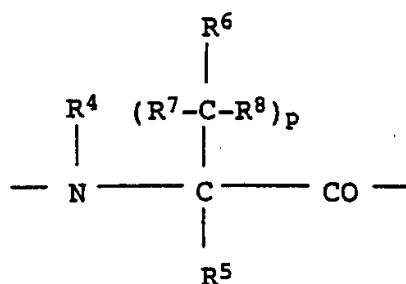
R^{1a} : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_1-C_3 -烷基、芳香基-或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团

或者

R^1 : $\text{R}^{1b}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}(\text{R}^{1c})_2-$ 、 $\text{R}^{1b}-(\text{CO})\text{NR}^2-\text{C}(\text{R}^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是

C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1-C_6 -烷基，这两个 R^{1c} 基团相互独立，为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，而 R^2 具有与以上相同的含义，或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基， R^2 和 R^3 共同形成 C_4-C_6 -亚烷基链，

B 为



其中，

p 为 0、1，

R^4 : 为 H-、 R^9OOC- ，其中 $R^9=C_{1-16}$ -烷基、 C_{3-8} -环烷基-、苯基-、苯基- C_{1-4} -烷基-、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- 、

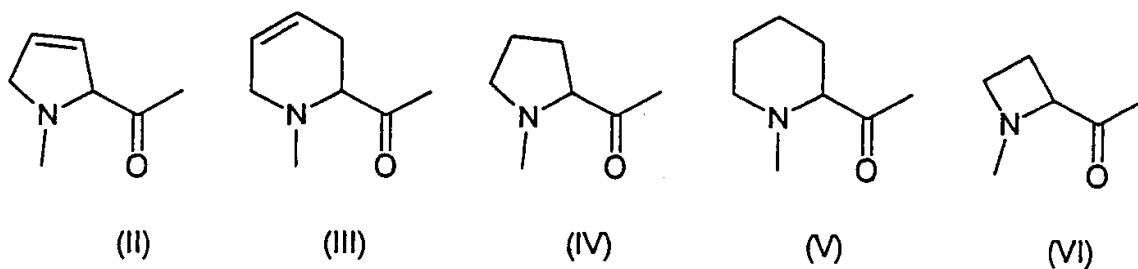
R^5 为 H-，

R^6 为 H-、 C_{1-8} -烷基、 C_7-C_{12} -二环烷基或 C_{10} -三环烷基、可携带至多 3 个相同或不同的选自 C_{1-4} -烷基、 CF_3- 、 C_{1-4} -烷氧基、F-或 Cl- 的基团的苯基、或可携带至多 4 个相同或不同的 C_{1-4} -烷基的 C_{3-8} -环烷基，或其环上的一或两个 C-C 单键可被 C=C 双键取代，或可稠合苯环，

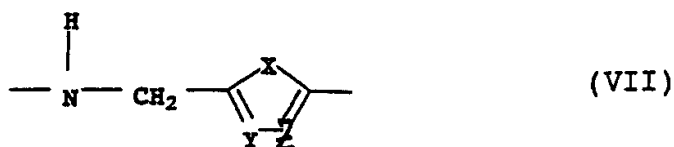
R^7 为 H-、 C_{1-8} -烷基、可携带至多 3 个相同或不同的选自 C_{1-4} -烷基、 CF_3- 、 C_{1-4} -烷氧基、F-或 Cl- 的基团的苯基、或可携带至多 4 个相同或不同的 C_{1-4} -烷基的 C_{3-8} -环烷基，

R^8 为 H-、 CH_3- ，

E



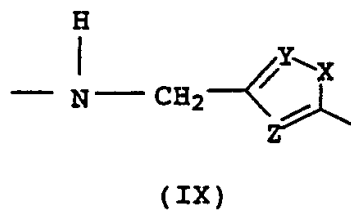
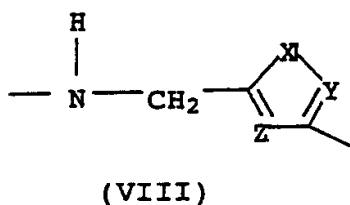
D



其中,

 $X = S, O,$ $Y = CH, C-CH_3, C-Cl, C-CF_3$ 和 $Z = CH, C-CH_3, C-Cl, C-CF_3$ 或 $X = S, O$ $Y = N$ $Z = CH, C-CH_3, C-CF_3$ 或 $X = S, O$ $Y = CH, C-CH_3, C-CF_3$ $Z = N,$

或 D 为



其中,

 $X = S, O$ $Y = CH, C-CH_3$ 和 $C-CF_3$ $Z = CH, C-CH_3, C-Cl$ 和 $C-CF_3$ 或 $X = O$ $Y = N$ $Z = CH, C-CH_3, C-CF_3$ 或 $X = O, S$ $Y = CH, C-CH_3, C-CF_3$ $Z = N$ $G: -H, -OH, -OR^{18}, -OC(O)R^{19}, -C(O)OR^{20}, -SR^{18}, -C(S)SR^{20},$

其中,

R^{18} : 为 C_{1-8} -烷基、 $-C_1-C_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、-芳香基或 C_1-C_6 -烷基苯基, 其中每一种可选择携带至多 3 个选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团,

R^{19} : 为 $-C_{1-3}$ -烷基、-苯基,

R^{20} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-C_1-C_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、 $-C_1-C_8$ -环烷基、-苯基或 $-C_1-C_3$ -烷基苯基, 其中每一种可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、或 C_1-C_4 -烷氧基的基团, 或 $CH_2O-C(O)R^{10a}$ 、 $-CH(CH_3)O-C(O)R^{10a}$, 其中 R^{10a} 可以是 C_1-C_{10} -烷基、-苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或 $-CH_2$ -环己基, 或 $-C(R^{10b})_2-CH_2-O-(O)C-R^{10c}$, 其中两个 R^{10b} 可以相互独立为 H、 CH_3 或乙基, 而 R^{10c} 为 $-C_1-C_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、 $-C_3-C_8$ -环烷基或 $-C_1-C_4$ -烷基,

K: H,

或 G 和 K 共同形成 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(S)S-$ 或 $C(S)O-$ 基团, 其结构异构体、互变体或其与生理学上耐受酸形成的盐, 其中适用以下规则, 同时保留 D 的含义;

(i)

当 E 为 II 或 III, 而 G 和 K 为 H, 则 A 和 B 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^{1a}S(O)C-CH_2-$ 、 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$ 、 $R^2N(OH)-CO-CH_2-$ 、 C_{1-4} -烷基- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $HO_3S-(CH_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(CH_2)_{1-6}$ 、 C_{1-4} -烷基- $O-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3N-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2S(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3NSO_2-(CH_2)_{2-6}-$, 其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H、 C_1-C_6 -烷基或 C_3-8 -环烷基、或 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} 亚烷基链,

其中,

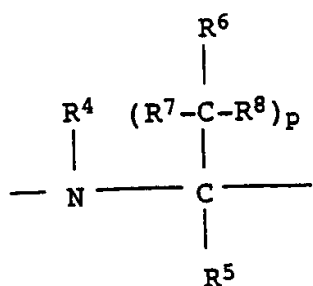
R^1 为 C_7-C_{16} -烷基-、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} 二环烷基-

C_{10} -三环烷基-、 C_3 - C_8 -环烷基-、 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_3 -烷基-、吡喃基-、哌啶基-，所述的所有基团可选择携带至多 4 个选自 C_1 - C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1 - C_4 -烷氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1 - C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基。

R^{1a} : 为 H-、 C_1 - C_{16} -烷基、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7 - C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_3 -烷基、芳香基或苯基- C_1 - C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个选自 C_1 - C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1 - C_4 -烷氧基的基团，或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_3 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_3 -烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1 - C_6 -烷基，其中两个 R^{1c} 基团相互独立为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，和 R^2 具有上述的含义，或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成 C_4 - C_6 -亚烷基链，

B



其中，

p 为 0、1，

R^4 为 H-、 R^9OOC- ，其中 $R^9=C_1$ - C_{16} -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、苯基、 C_1 - C_4 -烷基、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1 - C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3 - C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ，

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义；

(ii)

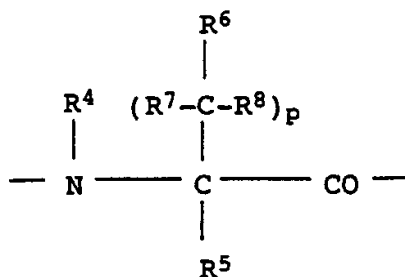
当 E 为 II 或 III, 而 G 和 K 为 H 时, A 和 B 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 $HO-(CH_2)_{2-6}-$,

其中,

R^1 : 为 H-、 C_1-C_6 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_4 -烷基, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团,

B



其中,

p 为 0、1,

R^4 为 R^9OOC- , 其中 $R^9=C_{7-16}$ -烷基、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$, 其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ,

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义;

(iii)

当 E 为 II 或 III, 而 G 为 $-OH$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{19}$ 、 $C(O)OR^{20}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-C(S)SR^{20}$, 其中 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 具有与以上相同的含义, 而 K 为 H, 或 G 和 K 共同形成 $C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(S)S-$ 或 $-C(S)O-$ 基团时, A 和 B 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 R^1OOC-

$C(CH_3)_2-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 C_{1-4} -烷基- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $HO_3S-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $5\text{-四唑基}-(CH_2)_{1-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $O-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3N-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2S(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3-NSO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $HO-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^{1a}S(O)C-CH_2-$ 、 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$ 、 $R^2N(OH)-CO-CH_2-$ ，其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H 、 C_1-C_6 -烷基或 C_3-8 -环烷基，或者 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} -烷基链，

其中，

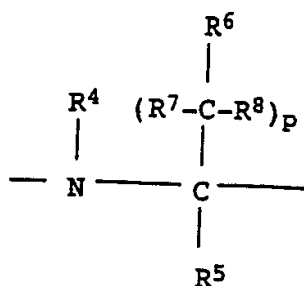
R^1 : 为 $H-$ 、 C_1-C_{16} -烷基-、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基-、 C_{10} -三环烷基-、 C_3-C_8 -环烷基-、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基-、吡喃基-、哌啶基-、芳香基-或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、 F 、 Cl 、 NO_2 、 HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

R^{1a} : 为 $H-$ 、 C_1-C_{16} -烷基、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_{7-12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、 F 、 Cl 、 NO_2 、 HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团，

或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1-C_6 -烷基，其中的两个 R^{1c} 基团相互独立为 H 、 CH_3 或 C_2H_5 ，而 R^2 具有与以上相同的含义，或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成 C_4-C_6 -亚烷基链。

B



其中,

p 为 0、1,

R^4 : 为 $\text{H}-$ 、 $\text{R}^9\text{OOC}-$, 其中 $\text{R}^9=\text{C}_{1-16}$ -烷基、 C_{3-8} -环烷基-、苯基-、苯基- C_{1-4} -烷基-、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, 其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、环己基或环己基- CH_2- , 而

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义;

(iv)

当 E 为 IV、V 或 VI, 而 G 为 H 或 OH 和 K 为 H 时, A 和 B 具有以下含义:

A : $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{O}(\text{S})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{N}(\text{OH})-\text{CO}-\text{CH}_2-$, 其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H 、 C_1-C_6 -烷基、 C_{3-8} -环烷基或 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} -亚烷基链,

其中,

R^1 : 为 C_7-C_{16} -烷基、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基, 所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、 F 、 Cl 、 NO_2 、 HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团, 或为在 5 位可被 C_1-C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-2-基甲基,

R^{1a} : 为 $\text{H}-$ 、 C_1-C_{16} -烷基、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_{7-12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_3 -烷基, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带

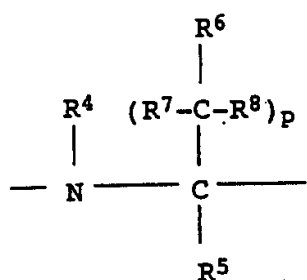
至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团，

或者

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1-C_6 -烷基，其中的两个 R^{1c} 基团可以相互独立为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，而 R^2 具有与以上相同的含义，或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，

其中， R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成 C_4-C_6 -亚烷基链，

B



其中，

p 为 0、1，

R^4 为 H-、 R^9OOC- ，其中 $R^9=C_{1-16}$ -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、苯基、苯基- C_1-C_4 -烷基、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- 、

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义；

(v)

当 E 为 IV、V 或 VI，G 为 H 或 OH 而 K 为 H 时，A 和 B 具有以下含义：

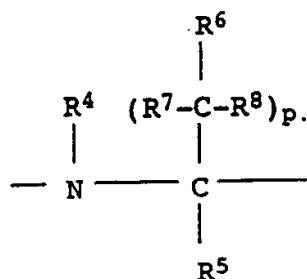
A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 R^1OOC-

$C(CH_3)_2-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 $HO-(CH_2)_{2-6}-$,

其中,

R^1 : 为 H-、 C_1-C_6 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_4 -烷基, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团,

B



其中 p 为 0、1,

R^4 为 R^9OOC- , 其中 $R^9=C_{7-16}$ -烷基、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$, 其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ,

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义;

(vi)

当 E 为 IV、V 或 VI, 而 G 为 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{19}$ 、 $C(O)OR^{20}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-C(S)SR^{20}$, 其中 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 具有与以上相同的含义, 而 K 为 H, 或 G 和 K 共同形成 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(S)S-$ 或 $-(S)O-$ 基团时, 则 A 和 B 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 $HO-CH_2-CH_2-$ 、 $R^{1a}S(O)C-CH_2-$ 、 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$ 、 $R^2N(OH)-CO-CH_2-$, 其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基或 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} -亚烷基链,

其中,

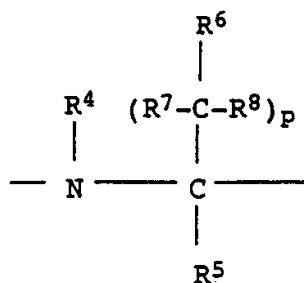
R^1 : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基-、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基-、 C_{10} -三环烷基-、 C_3-C_8 -环烷基-、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基-、吡喃基-、哌啶基-、芳香基-或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

R^{1a} 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团，

或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1-C_6 -烷基，其中的两个 R^{1c} 相互独立为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，而 R^2 具有上述含义，或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成 C_4-C_6 -亚烷基链，

B



其中，

p 为 0、1，

R^4 : 为 $H-$ 、 R^9OOC- ，其中 $R^9=C_{1-16}$ -烷基、 C_{3-8} -环烷基-、苯基-、苯基- C_{1-4} -烷基-、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-C-CH(CH_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ，而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义；及其生理学上耐受的盐。

2. 权利要求 1 所要求的式 I 的化合物，其中 A、B、D、E、G 和 K 具以下含义：

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^{1a}S(O)C-CH_2-$ 、 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$ 、 $R^2N(OH)-CO-CH_2-$ 、 C_{1-4} -烷基- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $HO_3S-(CH_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(CH_2)_{1-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $O-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3N(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2S(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3NSO_2-(CH_2)_{2-6}-$ ，其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H 、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基或 R^2 和 R^3 共同形成亚丁基或亚戊基链，

其中，

R^1 : 为 $H-$ 、 C_1-C_{16} -烷基-、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基-、 C_{10} -三环烷基-、 C_5-C_8 -环烷基-、 C_5-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基-、吡喃基-、哌啶基-、芳香基-或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 CH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 、 HO 或甲氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_6 -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

R^{1a} : 为 $H-$ 、 C_1-C_{16} -烷基、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_5-C_8 -环烷基、 C_5-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 CH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 、 HO 或甲氧基的基团，

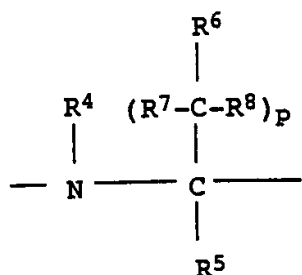
或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基、 C_5-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_5-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷

氧基、C₅-C₈-环烷基-C₁-C₃-烷氧基、C₅-C₈-环烷氧基、芳香基或苯基-C₁-C₃-烷基，其中的两个 R^{1c} 基团相互独立为 H、CH₃ 或 C₂H₅，且 R² 具有上述含义，

或 R²OOC-C₁-C₆-烷基、R²R³N(O)C-C₁-C₆-烷基、R²R³N-C₂-C₆-烷基，其中 R² 和 R³ 具有与以上相同的含义，或者如果 R¹ 为 R²R³N(O)C-C₁-C₆-烷基，则 R² 和 R³ 共同形成亚丁基或亚戊基链，

B



其中，

p 为 0、1，

R⁴: 为 H-、R⁹OOC-，其中 R⁹=C₁₋₁₆-烷基、C₃₋₈-环烷基-、R¹⁰C(O)-O-CH₂-、R¹⁰C(O)-O-CH-(CH₃)-，其中 R¹⁰ 可以是 C₁-C₄-烷基、苯基、苄基、C₅-C₈-环烷基或环己基-CH₂-，

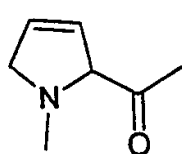
R⁵ 为 H-，

R⁶ 为 C₁₋₈-烷基、C₅-C₈-环烷基，它可携带至多四个甲氧基、二环[2.2.2]辛基、二环[2.2.1]庚基、降冰片基、金刚烷基、2,3-二氢化茚基、十氢萘基，

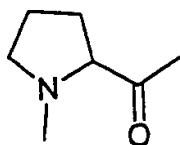
R⁷ 为 H，

R⁸ 为 H，

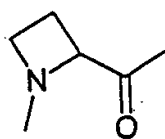
E



II

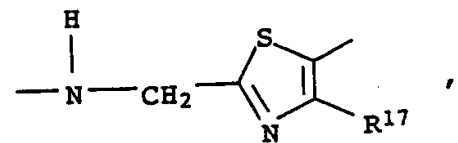
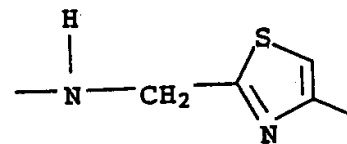
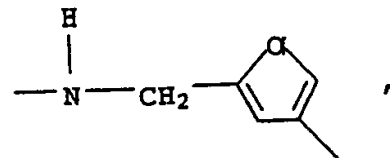
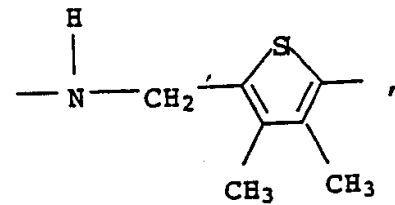
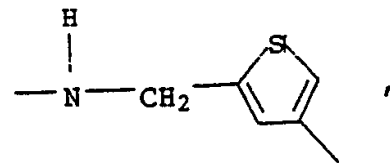
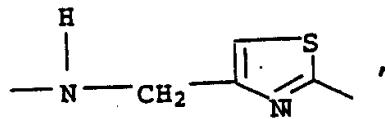
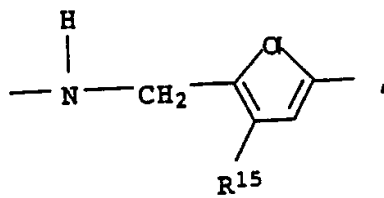
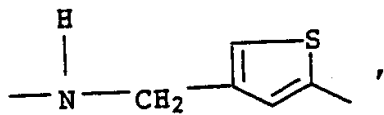
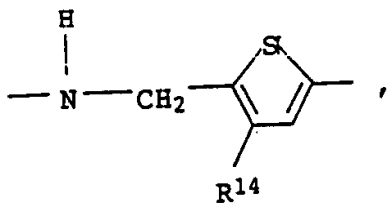
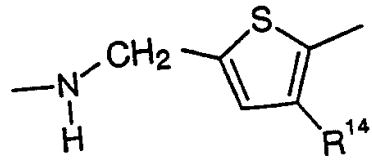


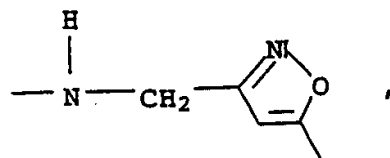
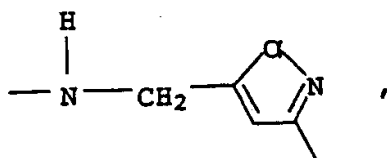
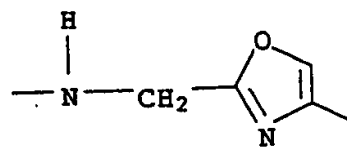
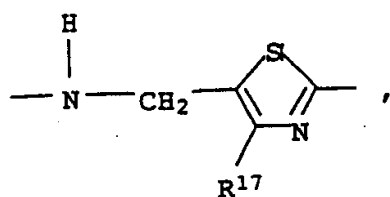
IV



VI

D





其中,

R^{14} : 为 H、 CH_3 、Cl

R^{15} : 为 H、 CF_3 ,

R^{17} : 为 H、 CH_3 、 CF_3 ,

G: H、 $-OH$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{19}$ 、 $-C(O)OR^{20}$,

其中,

R^{18} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-C_1-C_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、可选择携带至多 3 个 CH_3 、 CF_3 、F、Cl 或甲氧基的 $-C_1-C_3$ -烷基苯基,

R^{19} : 为 $-C_{1-3}$ -烷基,

R^{20} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-C_1-C_3$ -烷基- C_5-C_8 -环烷基、 $-C_5-C_8$ -环烷基、-苯基或 $-C_1-C_3$ -烷基苯基, 每一种基团可选择携带至多 3 个 CH_3 、 CF_3 、F、Cl 或甲氧基、 $-CH_2O-C(O)R^{10a}$ 、 $-CH(CH_3)O-C(O)R^{10a}$, 其中 R^{10a} 可以是 $-C_1-C_8$ -烷基、-苯基、-苄基、 $-C_5-C_8$ -环烷基或 $-CH_2$ -环己基, 或 $-C(R^{10b})_2-CH_2-O-(O)CR^{10}$, 其中 R^{10b} 基团可以相互独立为 H 或 CH_3 , 而 R^{10c} 为 $-C_1-C_3$ -烷基- C_5-C_8 -环烷基、 $-C_5-C_8$ -环烷基或 $-C_1-C_4$ -亚烷基,

或

K 为 H, 或 G 和 K 共同形成 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)S-$ 基团。

3. 权利要求 1 或 2 所要求的式 I 的化合物, 其中 A、B、D、E、G 和 K 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 C_{1-4} -烷基- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基-

$(\text{CH}_2)_{1-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $\text{O}-$ $(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-$ $(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{S}(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{NSO}_2-$ $(\text{CH}_2)_{2-6}-$ ，其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H 或 C_1-C_4 -烷基，

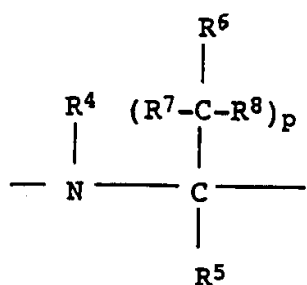
其中，

R^1 : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_{10} -三环烷基、 C_5-C_8 -环烷基、 C_5-C_8 -环烷基- C_{1-3} -烷基、苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 CH_3 、 CF_3 、F、Cl、HO 或甲氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_3 -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

或

R^1 : 为 $\text{R}^{1b}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}(\text{R}^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基、 C_5-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_5-C_8 -环烷氧基或苯基- C_1-C_3 -烷基，其中的两个 R^{1c} 基团相互独立为 H 或 CH_3 ，或 $\text{R}^2\text{OOC}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{O})\text{C}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{C}_2-\text{C}_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者如果 R^1 为 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{O})\text{C}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成亚丁基或亚戊基链，

B



其中，

p 为 0、1，

R^4 为 H-、 $\text{R}^9\text{OOC}-$ ，其中 $\text{R}^9=\text{C}_{1-16}$ -烷基、 C_{5-8} -环烷基、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基，

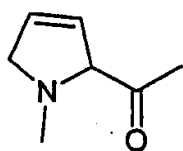
R^5 为 H-，

R^6 为 C_{1-8} -烷基、环戊基、环己基、环庚基、二环[2.2.2]辛基、二环[2.2.1]庚基、降冰片基、金刚烷基、2,3-二氢化茚基、十氢萘基，

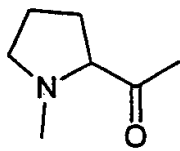
R^7 为 H,

R^8 为 H,

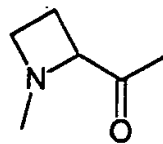
E



II

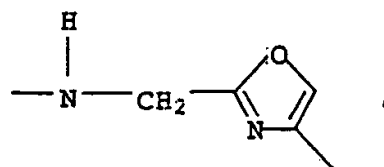
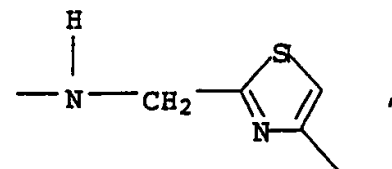
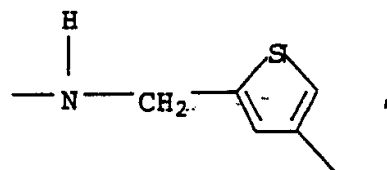
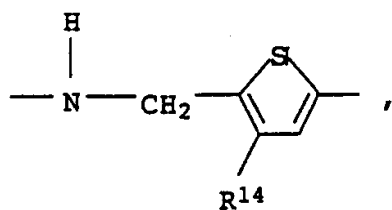
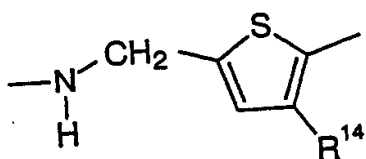


IV



VI

D



其中,

R^{14} : 为 H、 CH_3 、Cl

G: H、 $-OH$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$,

其中,

R^{18} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-C_1-C_3$ -烷基- $-C_3-C_8$ -环烷基、可选择携带至多 3 个 CH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl , 或甲氧基的 $-C_1-C_3$ -烷基苯基,

R^{20} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-C_1-C_3$ -烷基- $-C_5-C_8$ -环烷基、 $-C_5-C_8$ -环烷基或可选择携带至多 3 个 CH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl , 或甲氧基的 $-C_1-C_3$ -烷基苯基, 或 $-CH_2O-C(O)R^{10a}$ 、 $-CH(CH_3)O-C(O)R^{10a}$, 其中 R^{10a} 可以是 $-C_1-C_4$ -烷基、-苄基、 $-C_5-C_8$ -环烷基或 $-CH_2$ -环己基,

K 为 H,

或

G 和 K 共同形成 $-C(O)O$ -或 $-C(O)S$ -基团.

4. 权利要求 1 所要求的式 I 的化合物, 其中 A、B、D、E、G 和 K 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 C_{1-4} -烷基- $-SO_2-(CH_2)_{2-4}-$ 、5-四唑基- $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $-O-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $H_2N-(CH_2)_{2-3}-$ 、 $CH_3-NH-(CH_2)_{2-3}-$ 、 $(CH_3)_2N-(CH_2)_{2-3}-$ 、 $H_2NSO_2-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $CH_3-NHSO_2-(CH_2)_{2-4}-$,

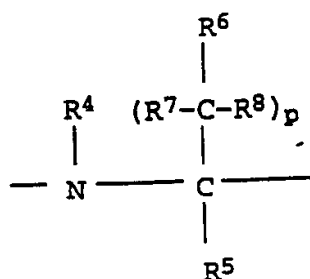
其中,

R^1 : 为 $H-$ 、 C_1-C_8 -烷基-、 C_5-C_8 -环烷基-、 C_5-C_8 -环烷基- $-C_1-C_3$ -烷基-, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 CH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 或甲氧基的基团, 或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_3 -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基,

或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-CH_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)O-CH(CH_3)-$, 其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基-、 C_5-C_8 -环烷基-、 C_1-C_4 -烷氧基-或 C_5-C_8 -环烷氧基-,

B



其中,

p 为 0、1,

R^4 为 H-,

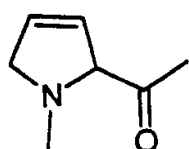
R^5 为 H-,

R^6 为环戊基、环己基、环庚基,

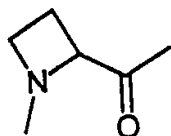
R^7 为 H,

R^8 为 H,

E

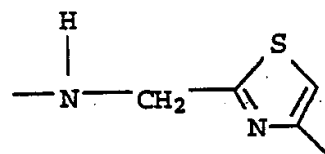
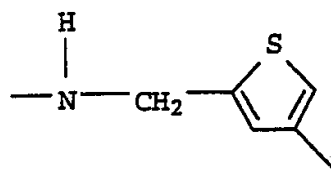
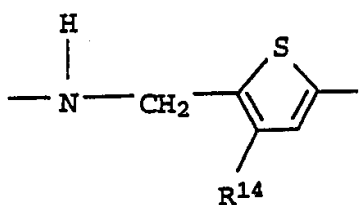
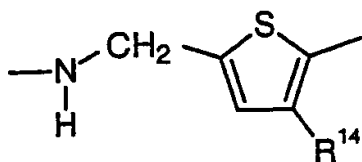


II



VI

D



其中,

R^{14} : 为 H、 CH_3 、Cl,

G: 为 $-OH$ 、 $-C(O)OR^{20}$,

其中,

R^{20} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 C_1-C_3 -烷基- C_5-C_8 -环烷基、 $-C_5-C_8$ -环烷基,

K 为 H.

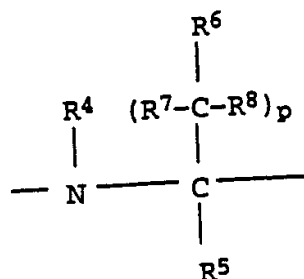
5. 权利要求 4 所要求的式 I 的化合物, 其中 A、B、D、E、G 和 K 具有以下的含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$

其中,

R^1 : 为 C_1-C_8 -烷基-、 C_5-C_8 -环烷基-、 C_5-C_8 -环烷基- CH_2 -烷基-, 所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 CH_3 或甲氧基的基团,

B



其中,

p 为 0、1,

R^4 为 H-,

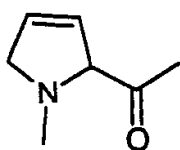
R^5 为 H-,

R^6 为环己基,

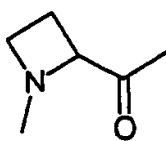
R^7 为 H,

R^8 为 H,

E

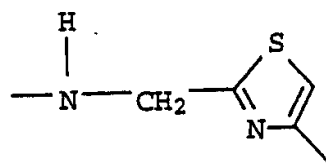
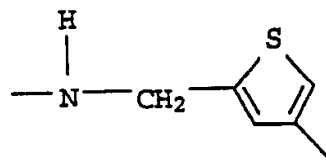
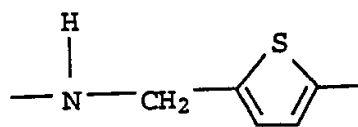


II



VI

D



G: 为 -OH,

K 为 H.

6. 一种药物, 含有权利要求 1-5 之任一项所要求的式 I 的化合物和常规的载体与赋形剂。

7. 权利要求 1-5 之任一项所要求的式 I 的化合物用于生产治疗和预防凝血酶依赖性血栓栓塞的药物的用途。

8. 权利要求 1-5 之任一项所要求的式 I 的化合物用于生产治疗和预防以下疾病的药物的用途:

- 病理机制为直接或间接源于凝血酶的蛋白水解作用的疾病;
- 病理机制为受体的凝血酶依赖性活化和信号传导的疾病;
- 与体细胞中基因表达的刺激或抑制有关的疾病;
- 由凝血酶的致有丝分裂作用导致的疾病;
- 由上皮细胞的收缩性和渗透性的凝血酶依赖性变化造成的疾病;
- 凝血酶依赖性血栓栓塞;
- 弥漫性血管内凝血(DIC);
- 用血栓溶解剂进行联合药物治疗时, 再闭塞及为了降低再灌注

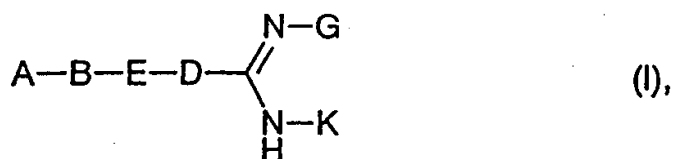
的时间;

- PTCA 后早期再闭塞和晚期再狭窄的出现;
- 平滑肌细胞的凝血酶依赖性增殖;
- 在 CNS 中活性凝血酶的蓄积;
- 肿瘤生长及防止肿瘤细胞的粘着和转移。

9. 权利要求 1-5 之任一项所要求的式 I 的化合物作为前体药物用于生产口服或肠道外应用的药物的用途。

10. 权利要求 1-5 之任一项所要求的式 I 的化合物用于生产这样的药物的用途: 改善了胃肠道吸收或使该剂量范围内的血浆浓度时间曲线的振幅减小或增加该活性物质作用的持续时间, 其中每一情况下与药物活性物质比较。

1. 式 I 的化合物:



其中 A、B、D、E、G 和 K 具有以下含义:

A: $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{R}^1-\text{OOC}-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 C_{1-4} -烷基- $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{S}(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{NSO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{O}(\text{S})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{N}(\text{OH})-\text{CO}-\text{CH}_2-$ ，其中 R^2 和 R^3 相互独立，为 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基或 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基或者 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} -亚烷基链，

其中，

R^1 : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_{1-3} -烷基-、吡喃基-、哌啶基-、芳香基-或苯基- C_1-C_4 -烷基-，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团，或者 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

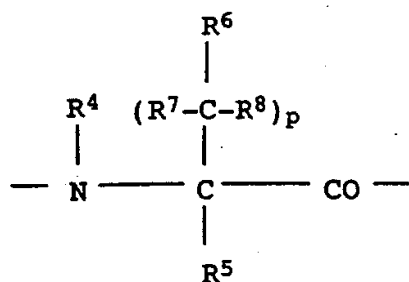
R^{1a} : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、芳香基-或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团

或者

R^1 : $\text{R}^{1b}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}(\text{R}^{1c})_2-$ 、 $\text{R}^{1b}-(\text{CO})\text{NR}^2-\text{C}(\text{R}^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是

C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1-C_6 -烷基，这两个 R^{1c} 基团相互独立，为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，而 R^2 具有与以上相同的含义，或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基， R^2 和 R^3 共同形成 C_4-C_6 -亚烷基链，

B 为



其中，

p 为 0、1，

R^4 : 为 H-、 R^9OOC- ，其中 $R^9=C_{1-16}$ -烷基、 C_{3-8} -环烷基-、苯基-、苯基- C_{1-4} -烷基-、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- 、

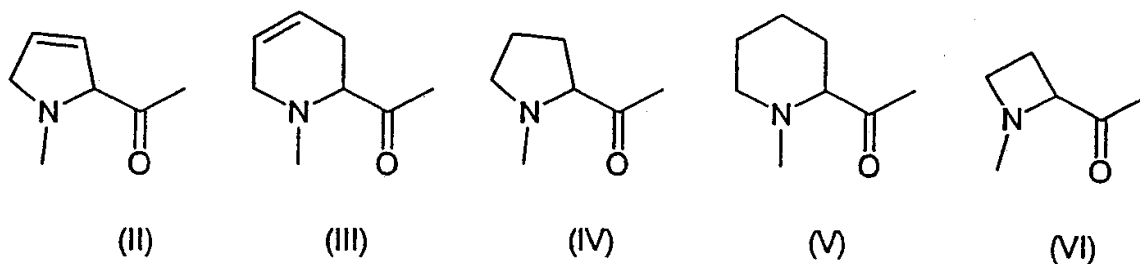
R^5 为 H-，

R^6 为 H-、 C_{1-8} -烷基、 C_7-C_{12} -二环烷基或 C_{10} -三环烷基、可携带至多 3 个相同或不同的选自 C_{1-4} -烷基、 CF_3- 、 C_{1-4} -烷氧基、F-或 Cl- 的基团的苯基、或可携带至多 4 个相同或不同的 C_{1-4} -烷基的 C_{3-8} -环烷基，或其环上的一或两个 C-C 单键可被 C=C 双键取代，或可稠合苯环，

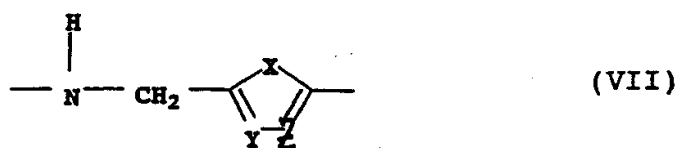
R^7 为 H-、 C_{1-8} -烷基、可携带至多 3 个相同或不同的选自 C_{1-4} -烷基、 CF_3- 、 C_{1-4} -烷氧基、F-或 Cl- 的基团的苯基、或可携带至多 4 个相同或不同的 C_{1-4} -烷基的 C_{3-8} -环烷基，

R^8 为 H-、 CH_3- ，

E



D

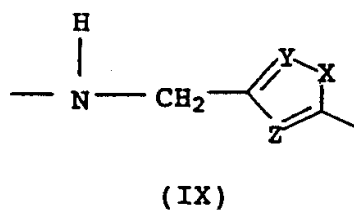
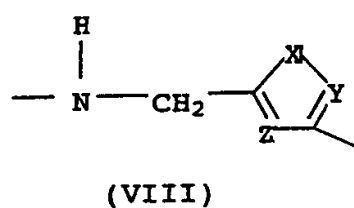


其中,

X = S, O,

Y = CH, C-CH₃, C-Cl, C-CF₃ 和Z = CH, C-CH₃, C-Cl, C-CF₃或 X = S, O Y = N Z = CH, C-CH₃, C-CF₃或 X = S, O Y = CH, C-CH₃, C-CF₃ Z = N,

或 D 为



其中,

X = S, O

Y = CH, C-CH₃ 和 C-CF₃Z = CH, C-CH₃, C-Cl 和 C-CF₃或 X = O Y = N Z = CH, C-CH₃, C-CF₃或 X = O, S Y = CH, C-CH₃, C-CF₃ Z = NG: -H, -OH, -OR¹⁸, -OC(O)R¹⁹, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁸, -C(S)SR²⁰,

其中,

R^{18} : 为 C_{1-8} -烷基、 $-C_1-C_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、-芳香基或 C_1-C_6 -烷基苯基, 其中每一种可选择携带至多 3 个选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团,

R^{19} : 为 $-C_{1-3}$ -烷基、-苯基,

R^{20} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-C_1-C_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、 $-C_1-C_8$ -环烷基、-苯基或 $-C_1-C_3$ -烷基苯基, 其中每一种可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、或 C_1-C_4 -烷氧基的基团, 或 $CH_2O-C(O)R^{10a}$ 、 $-CH(CH_3)O-C(O)R^{10a}$, 其中 R^{10a} 可以是 C_1-C_{10} -烷基、-苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或 $-CH_2$ -环己基, 或 $-C(R^{10b})_2-CH_2-O-(O)C-R^{10c}$, 其中两个 R^{10b} 可以相互独立为 H、 CH_3 或乙基, 而 R^{10c} 为 $-C_1-C_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、 $-C_3-C_8$ -环烷基或 $-C_1-C_4$ -烷基,

K: H,

或 G 和 K 共同形成 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(S)S-$ 或 $C(S)O-$ 基团, 其结构异构体、互变体或其与生理学上耐受酸形成的盐, 其中适用以下规则, 同时保留 D 的含义;

(i)

当 E 为 II 或 III, 而 G 和 K 为 H, 则 A 和 B 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^{1a}S(O)C-CH_2-$ 、 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$ 、 $R^2N(OH)-CO-CH_2-$ 、 C_{1-4} -烷基- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $HO_3S-(CH_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(CH_2)_{1-6}$ 、 C_{1-4} -烷基- $O-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3N-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2S(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3NSO_2-(CH_2)_{2-6}-$, 其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H、 C_1-C_6 -烷基或 C_3-8 -环烷基、或 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} 亚烷基链,

其中,

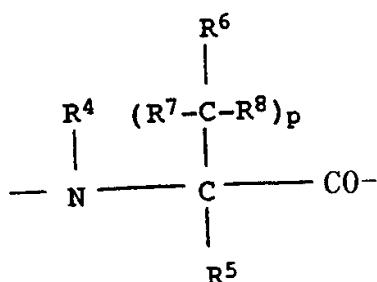
R^1 为 C_7-C_{16} -烷基-、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} 二环烷基-

C_{10} -三环烷基-、 C_3 - C_8 -环烷基-、 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_3 -烷基-、吡喃基-、嘧啶基-，所述的所有基团可选择携带至多 4 个选自 C_1 - C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1 - C_4 -烷氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1 - C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基。

R^{1a} : 为 H-、 C_1 - C_{16} -烷基、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7 - C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_3 -烷基、芳香基或苯基- C_1 - C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个选自 C_1 - C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1 - C_4 -烷氧基的基团，或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_3 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_3 -烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1 - C_6 -烷基，其中两个 R^{1c} 基团相互独立为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，和 R^2 具有上述的含义，或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成 C_4 - C_6 -亚烷基链，

B



其中，

p 为 0、1，

R^4 为 H-、 R^9OOC- ，其中 $R^9=C_{1-16}$ -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、苯基、 C_1 - C_4 -烷基、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1 - C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3 - C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ，

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义；

(ii)

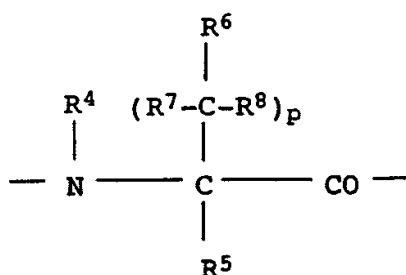
当 E 为 II 或 III, 而 G 和 K 为 H 时, A 和 B 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 $HO-(CH_2)_{2-6}-$,

其中,

R^1 : 为 H-、 C_1-C_6 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_4 -烷基, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团,

B



其中,

p 为 0、1,

R^4 为 R^9OOC- , 其中 $R^9=C_{7-16}$ -烷基、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$, 其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ,

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义;

(iii)

当 E 为 II 或 III, 而 G 为 $-OH$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{19}$ 、 $C(O)OR^{20}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-C(S)SR^{20}$, 其中 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 具有与以上相同的含义, 而 K 为 H, 或 G 和 K 共同形成 $C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(S)S-$ 或 $-C(S)O-$ 基团时, A 和 B 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 R^1OOC-

$C(CH_3)_2-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 C_{1-4} -烷基- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $HO_3S-(CH_2)_{2-6}-$ 、
 5-四唑基- $(CH_2)_{1-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $O-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3N-(CH_2)_{2-6}-$ 、
 $R^2S(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3NSO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $HO-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^{1a}S(O)C-CH_2-$ 、
 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$ 、 $R^2N(OH)-CO-$
 CH_2- ，其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H、 C_1-C_6 -烷基或 C_{3-8} -环烷基，或者 R^2
 和 R^3 共同形成 C_{4-6} -烷基链，

其中，

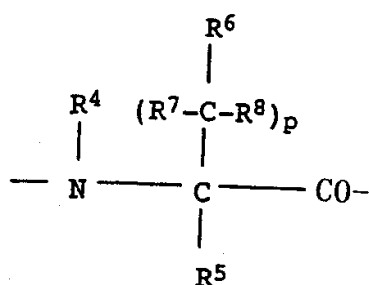
R^1 : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基-、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二
 环烷基-、 C_{10} -三环烷基-、 C_3-C_8 -环烷基-、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基
 -、吡喃基-、哌啶基-、芳香基-或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的
 所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷
 基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可
 被 C_1-C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲
 基，

R^{1a} : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基-、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二
 环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、芳
 香基或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带
 至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -
 烷氧基的基团，

或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以
 是 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷
 氧基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基
 - C_1-C_6 -烷基，其中的两个 R^{1c} 基团相互独立为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，而 R^2
 具有与以上相同的含义，或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷
 基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者
 如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成 C_4-C_6 -亚烷基
 链。

B



其中,

p 为 0、1,

R^4 : 为 $\text{H}-$ 、 $\text{R}^9\text{OOC}-$, 其中 $\text{R}^9=\text{C}_{1-16}$ -烷基、 C_{3-8} -环烷基-、苯基-、苯基- C_{1-4} -烷基-、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, 其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、环己基或环己基- CH_2- , 而

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义;

(iv)

当 E 为 IV、V 或 VI, 而 G 为 H 或 OH 和 K 为 H 时, A 和 B 具有以下含义:

A : $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{O}(\text{S})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{N}(\text{OH})-\text{CO}-\text{CH}_2-$, 其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H 、 C_1-C_6 -烷基、 C_{3-8} -环烷基或 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} -亚烷基链,

其中,

R^1 : 为 C_7-C_{16} -烷基、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基, 所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、 F 、 Cl 、 NO_2 、 HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团, 或为在 5 位可被 C_1-C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-2-基甲基,

R^{1a} : 为 $\text{H}-$ 、 C_1-C_{16} -烷基、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_{7-12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_3 -烷基, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带

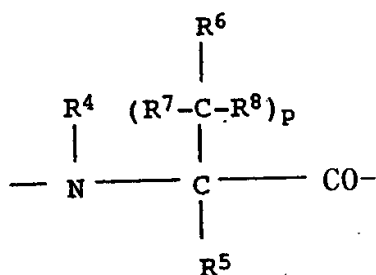
至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团，

或者

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1-C_6 -烷基，其中的两个 R^{1c} 基团可以相互独立为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，而 R^2 具有与以上相同的含义，或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，

其中， R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成 C_4-C_6 -亚烷基链，

B



其中，

p 为 0、1，

R^4 为 H-、 R^9OOC- ，其中 $R^9=C_{1-16}$ -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、苯基、苯基- C_1-C_4 -烷基、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- 、

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义；

(v)

当 E 为 IV、V 或 VI，G 为 H 或 OH 而 K 为 H 时，A 和 B 具有以下含义：

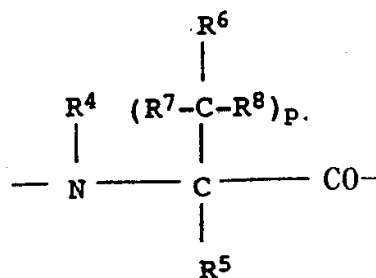
A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 R^1OOC-

$C(CH_3)_2-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 $HO-(CH_2)_{2-6}-$,

其中,

R^1 : 为 H-、 C_1-C_6 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_4 -烷基, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团,

B



其中 p 为 0、1,

R^4 为 R^9OOC- , 其中 $R^9=C_{7-16}$ -烷基、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$, 其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ,

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义;

(vi)

当 E 为 IV、V 或 VI, 而 G 为 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{19}$ 、 $C(O)OR^{20}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-C(S)SR^{20}$, 其中 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 具有与以上相同的含义, 而 K 为 H, 或 G 和 K 共同形成 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(S)S-$ 或 $-(S)O-$ 基团时, 则 A 和 B 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 $HO-CH_2-CH_2-$ 、 $R^{1a}S(O)C-CH_2-$ 、 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$ 、 $R^2N(OH)-CO-CH_2-$, 其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基或 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} -亚烷基链,

其中,

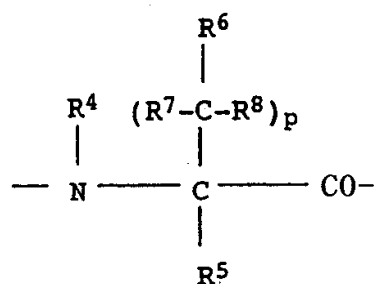
R^1 : 为 $H-$ 、 C_1-C_{16} -烷基-、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基-、 C_{10} -三环烷基-、 C_3-C_8 -环烷基-、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基-、吡喃基-、哌啶基-、芳香基-或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、 F 、 Cl 、 NO_2 、 HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

R^{1a} 为 $H-$ 、 C_1-C_{16} -烷基、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、 F 、 Cl 、 NO_2 、 HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团，

或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1-C_6 -烷基，其中的两个 R^{1c} 相互独立为 H 、 CH_3 或 C_2H_5 ，而 R^2 具有上述含义，或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成 C_4-C_6 -亚烷基链，

B



其中，

p 为 0、1，

R^4 : 为 $H-$ 、 R^9OOC- ，其中 $R^9=C_{1-16}-$ 烷基、 $C_{3-8}-$ 环烷基-、苯基-、苯基- $C_{1-4}-$ 烷基-、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-C-CH(CH_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4- 烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8- 环烷基或环己基- CH_2- ，

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义；

及其生理学上耐受的盐。

2. 权利要求 1 所要求的式 I 的化合物，其中 A、B、D、E、G 和 K 具以下含义：

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^{1a}S(O)C-CH_2-$ 、 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$ 、 $R^2N(OH)-CO-CH_2-$ 、 $C_{1-4}-$ 烷基- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $HO_3S-(CH_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(CH_2)_{1-6}-$ 、 $C_{1-4}-$ 烷基- $O-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3N(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2S(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3NSO_2-(CH_2)_{2-6}-$ ，其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H 、 C_1-C_6- 烷基、 C_3-C_8- 环烷基或 R^2 和 R^3 共同形成亚丁基或亚戊基链，

其中，

R^1 : 为 $H-$ 、 $C_1-C_{16}-$ 烷基-、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q(q=1-4)$ 、 $C_7-C_{12}-$ 二环烷基-、 $C_{10}-$ 三环烷基-、 C_5-C_8- 环烷基-、 C_5-C_8- 环烷基- C_1-C_3- 烷基-、吡喃基-、哌啶基-、芳香基-或苯基- C_1-C_3- 烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 CH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 、 HO 或甲氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_6- 烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

R^{1a} : 为 $H-$ 、 $C_1-C_{16}-$ 烷基、 $C_7-C_{12}-$ 二环烷基、 $C_{10}-$ 三环烷基、 C_5-C_8- 环烷基、 C_5-C_8- 环烷基- C_1-C_3- 烷基、芳香基或苯基- C_1-C_3- 烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 CH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 、 HO 或甲氧基的基团，

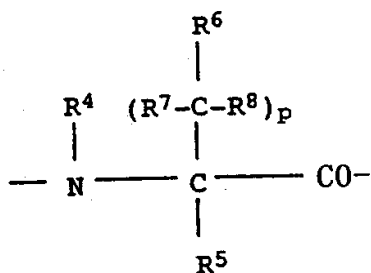
或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4- 烷基、 C_5-C_8- 环烷基- C_1-C_3- 烷基、 C_5-C_8- 环烷基、 C_1-C_4- 烷

氧基、 C_5-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_5-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1-C_3 -烷基，其中的两个 R^{1c} 基团相互独立为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，且 R^2 具有上述含义，

或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成亚丁基或亚戊基链，

B



其中，

p 为 0、1，

R^4 : 为 H-、 R^9OOC- ，其中 $R^9=C_{1-16}$ -烷基、 C_{3-8} -环烷基-、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH-(CH_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_5-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ，

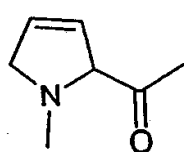
R^5 为 H-，

R^6 为 C_{1-8} -烷基、 C_5-C_8 -环烷基，它可携带至多四个甲氧基、二环[2.2.2]辛基、二环[2.2.1]庚基、降冰片基、金刚烷基、2,3-二氢化茚基、十氢萘基，

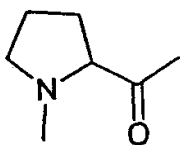
R^7 为 H，

R^8 为 H，

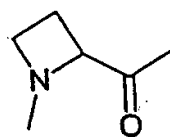
E



II

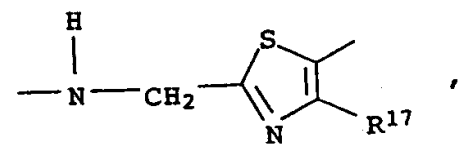
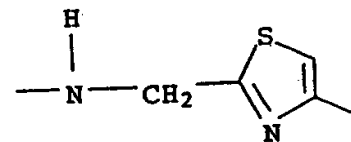
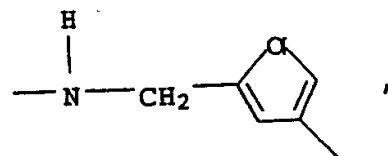
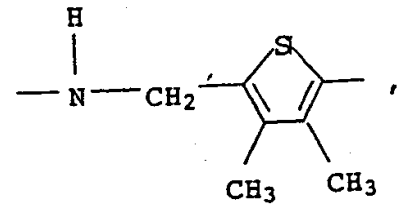
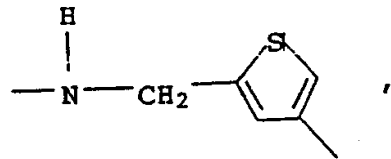
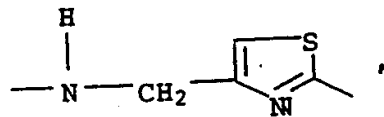
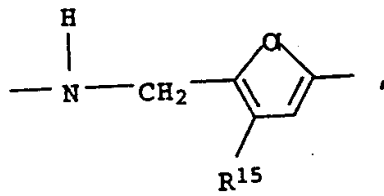
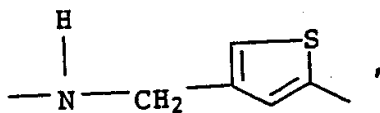
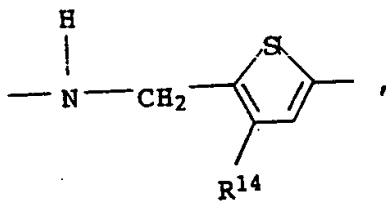
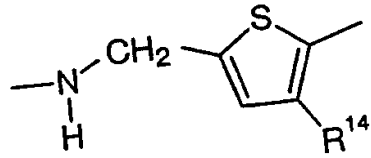


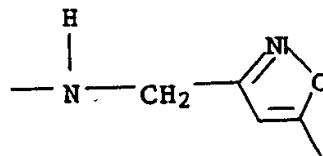
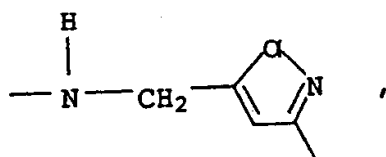
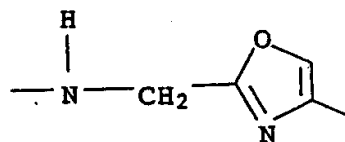
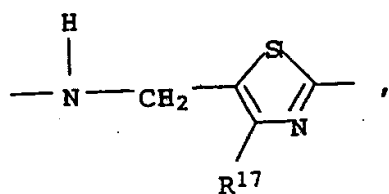
IV



VI

D





其中,

R^{14} : 为 H、 CH_3 、Cl

R^{15} : 为 H、 CF_3 ,

R^{17} : 为 H、 CH_3 、 CF_3 ,

G: H、 $-OH$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{19}$ 、 $-C(O)OR^{20}$,

其中,

R^{18} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-C_1-C_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、可选择携带至多 3 个 CH_3 、 CF_3 、F、Cl 或甲氧基的 $-C_1-C_3$ -烷基苯基,

R^{19} : 为 $-C_{1-3}$ -烷基,

R^{20} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-C_1-C_3$ -烷基- C_5-C_8 -环烷基、 $-C_5-C_8$ -环烷基、-苯基或 $-C_1-C_3$ -烷基苯基, 每一种基团可选择携带至多 3 个 CH_3 、 CF_3 、F、Cl 或甲氧基、 $-CH_2O-C(O)R^{10a}$ 、 $-CH(CH_3)O-C(O)R^{10a}$, 其中 R^{10a} 可以是 $-C_1-C_8$ -烷基、-苯基、-苄基、 $-C_5-C_8$ -环烷基或 $-CH_2$ -环己基, 或 $-C(R^{10b})_2-CH_2-O-(O)CR^{10}$, 其中 R^{10b} 基团可以相互独立为 H 或 CH_3 , 而 R^{10c} 为 $-C_1-C_3$ -烷基- C_5-C_8 -环烷基、 $-C_5-C_8$ -环烷基或 $-C_1-C_4$ -亚烷基,

或

K 为 H, 或 G 和 K 共同形成 $-C(O)O$ -或 $-C(O)S$ -基团。

3. 权利要求 1 或 2 所要求的式 I 的化合物, 其中 A、B、D、E、G 和 K 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 C_{1-4} -烷基- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基-

$(\text{CH}_2)_{1-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{S}(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{NSO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ ，其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H 或 C_1-C_4 -烷基，

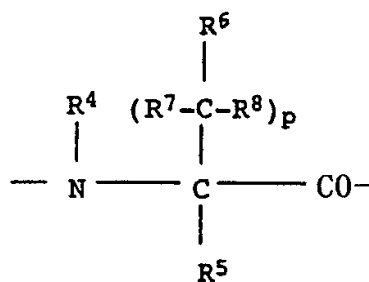
其中，

R^1 : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_{10} -三环烷基、 C_5-C_8 -环烷基、 C_5-C_8 -环烷基- C_{1-3} -烷基、苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 CH_3 、 CF_3 、F、Cl、HO 或甲氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_3 -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

或

R^1 : 为 $\text{R}^{1b}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}(\text{R}^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基、 C_5-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_5-C_8 -环烷氧基或苯基- C_1-C_3 -烷基，其中的两个 R^{1c} 基团相互独立为 H 或 CH_3 ，或 $\text{R}^2\text{OOC}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{O})\text{C}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{C}_2-\text{C}_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者如果 R^1 为 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{O})\text{C}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成亚丁基或亚戊基链，

B



其中，

p 为 0、1，

R^4 为 H-、 $\text{R}^9\text{OOC}-$ ，其中 $\text{R}^9=\text{C}_{1-16}$ -烷基、 C_{5-8} -环烷基、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基，

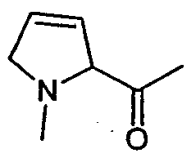
R^5 为 H-，

R^6 为 C_{1-8} -烷基、环戊基、环己基、环庚基、二环[2.2.2]辛基、二环[2.2.1]庚基、降冰片基、金刚烷基、2,3-二氢化茚基、十氢萘基，

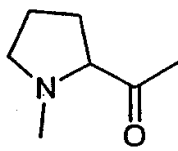
R^7 为 H,

R^8 为 H,

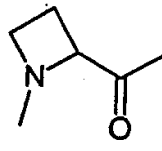
E



II

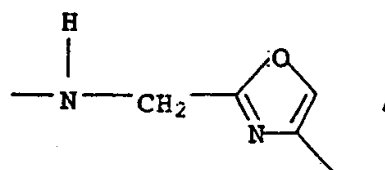
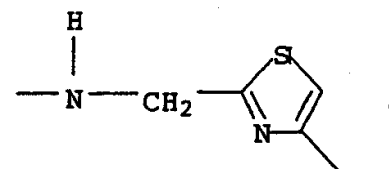
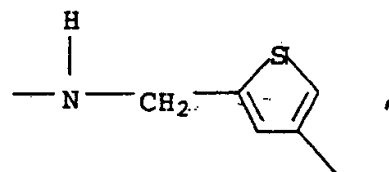
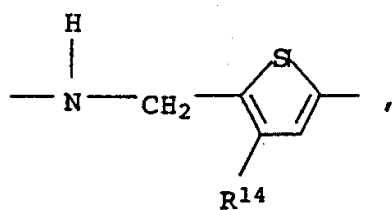
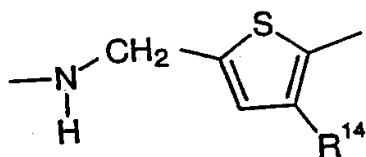


IV



VI

D



其中,

R^{14} : 为 H、 CH_3 、Cl

G: H、 $-OH$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$,

其中,

R^{18} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-C_1-C_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、可选择携带至多 3 个 CH_3 、 CF_3 、F、Cl, 或甲氧基的 $-C_1-C_3$ -烷基苯基,

R^{20} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-C_1-C_3$ -烷基- C_5-C_8 -环烷基、 $-C_5-C_8$ -环烷基或可选择携带至多 3 个 CH_3 、 CF_3 、F、Cl, 或甲氧基的 $-C_1-C_3$ -烷基苯基, 或 $-CH_2O-C(O)R^{10a}$ 、 $-CH(CH_3)O-C(O)R^{10a}$, 其中 R^{10a} 可以是 $-C_1-C_4$ -烷基、-苄基、 $-C_5-C_8$ -环烷基或 $-CH_2$ -环己基,

K 为 H,

或

G 和 K 共同形成 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)S-$ 基团。

4. 权利要求 1 所要求的式 I 的化合物, 其中 A、B、D、E、G 和 K 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 C_{1-4} -烷基- $SO_2-(CH_2)_{2-4}-$ 、5-四唑基- $(CH_2)_{1-3}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $-O-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $H_2N-(CH_2)_{2-3}-$ 、 $CH_3-NH-(CH_2)_{2-3}-$ 、 $(CH_3)_2N-(CH_2)_{2-3}-$ 、 $H_2NSO_2-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $CH_3-NHSO_2-(CH_2)_{2-4}-$,

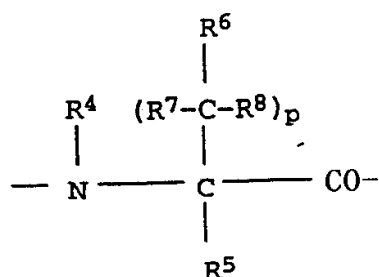
其中,

R^1 : 为 H-、 C_1-C_8 -烷基-、 C_5-C_8 -环烷基-、 C_5-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基-, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 CH_3 、 CF_3 、F、Cl 或甲氧基的基团, 或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_3 -烷基或芳香基取代的 2-氧-1, 3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基,

或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-CH_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)O-CH(CH_3)-$, 其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基-、 C_5-C_8 -环烷基-、 C_1-C_4 -烷氧基-或 C_5-C_8 -环烷氧基-,

B



其中,

p 为 0、1,

R^4 为 H-,

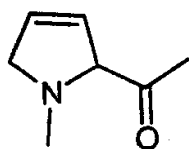
R^5 为 H-,

R^6 为环戊基、环己基、环庚基,

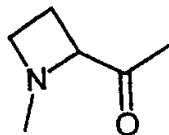
R^7 为 H,

R^8 为 H,

E

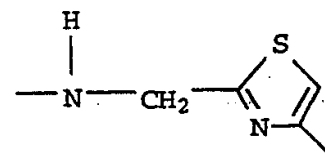
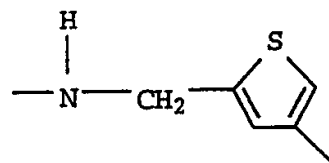
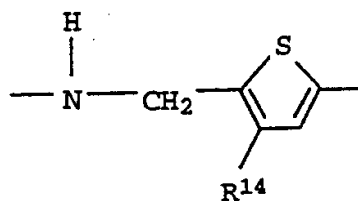
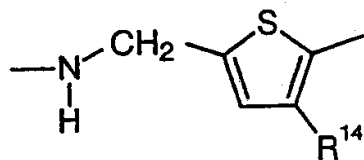


II



VI

D



其中,

R^{14} : 为 H、 CH_3 、Cl,

G: 为 $-OH$ 、 $-C(O)OR^{20}$,

其中,

R^{20} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 C_1-C_3 -烷基- C_5-C_8 -环烷基、 $-C_5-C_8$ -环烷基,

K 为 H.

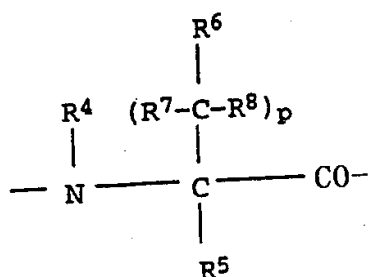
5. 权利要求 4 所要求的式 I 的化合物, 其中 A、B、D、E、G 和 K 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$

其中,

R^1 : 为 C_1-C_8 -烷基-、 C_5-C_8 -环烷基-、 C_5-C_8 -环烷基- CH_2 -烷基-, 所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 CH_3 或甲氧基的基团,

B



其中,

p 为 0、1,

R^4 为 H-,

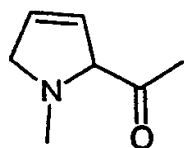
R^5 为 H-,

R^6 为环己基,

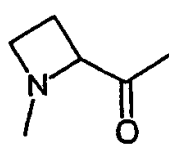
R^7 为 H,

R^8 为 H,

E

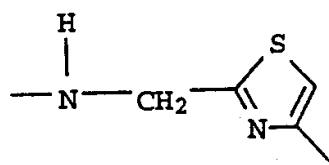
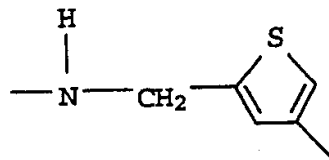
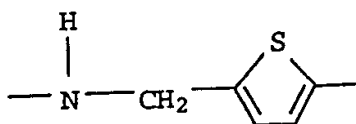


II



VI

D



G: 为 -OH,

K 为 H.

6. 一种药物, 含有权利要求 1-5 之任一项所要求的式 I 的化合物和常规的载体与赋形剂。

7. 权利要求 1-5 之任一项所要求的式 I 的化合物用于生产治疗和预防凝血酶依赖性血栓栓塞的药物的用途。

8. 权利要求 1-5 之任一项所要求的式 I 的化合物用于生产治疗和预防以下疾病的药物的用途:

- 病理机制为直接或间接源于凝血酶的蛋白水解作用的疾病;
- 病理机制为受体的凝血酶依赖性活化和信号传导的疾病;
- 与体细胞中基因表达的刺激或抑制有关的疾病;
- 由凝血酶的致有丝分裂作用导致的疾病;
- 由上皮细胞的收缩性和渗透性的凝血酶依赖性变化造成的疾病;
- 凝血酶依赖性血栓栓塞;
- 弥漫性血管内凝血(DIC);
- 用血栓溶解剂进行联合药物治疗时, 再闭塞及为了降低再灌注

的时间;

- PTCA 后早期再闭塞和晚期再狭窄的出现;
- 平滑肌细胞的凝血酶依赖性增殖;
- 在 CNS 中活性凝血酶的蓄积;
- 肿瘤生长及防止肿瘤细胞的粘着和转移。

9. 权利要求 1-5 之任一项所要求的式 I 的化合物作为前体药物用于生产口服或肠道外应用的药物的用途。

10. 权利要求 1-5 之任一项所要求的式 I 的化合物用于生产这样的药物的用途: 改善了胃肠道吸收或使该剂量范围内的血浆浓度时间曲线的振幅减小或增加该活性物质作用的持续时间, 其中每一情况下与药物活性物质比较。

说 明 书

凝血酶抑制剂的前体药物

本发明涉及药理学活性五元杂环脒的前体药物,在体内由它产生的作为胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶,尤其是凝血酶的竞争性抑制剂的化合物,其制备方法及其作为药物的用途。本发明还涉及含这些化合物的前体药物作为活性成分的药物组合物,以及这些化合物作为凝血酶抑制剂、抗凝剂和抗炎剂的用途。

凝血酶属于丝氨酸蛋白酶并作为末端酶在凝血链锁反应中起核心作用。内源性和外源性凝血链锁反应都通过多个放大步骤导致由凝血酶原产生凝血酶。然后血纤蛋白原被凝血酶催化裂解为血纤蛋白,引发凝血和血小板凝集,依次由于血小板因子3和凝血因子XIII以及大量活性介体的结合,提高了凝血酶的形成。

在动脉白血栓和静脉红血栓的形成过程中,凝血酶的形成和作用是关键所在,因此它是药物作用的潜在有效部位。与肝素相比,凝血酶抑制剂能独立于辅助因子,同时彻底游离凝血酶和结合在血小板上的凝酶的作用。它们能预防经皮冠状动脉成形术(PTCA)细胞溶解后血栓栓塞的急性阶段,并作为体外循环(心肺,血透析)的抗凝剂。它们一般还可用于预防血栓,例如外科手术后。

已知,合成精氨酸衍生物通过与蛋白酶凝血酶的活性丝氨酸残基相互作用影响凝血酶的酶活性。基于Phe-Pro-Arg、N末端氨基酸是D形式的肽被证明是特别有利的。D-Phe-Pro-Arg 异丙基酯被描述为一种竞争性凝血酶抑制剂(C. Mattson 等, Folia Haematol, 109(1983)43-51)。

W094 / 29336、EP0610459 和 W095 / 23609, W095/35309, W097/23499 和 W0 98/06740 代表了进一步发展,其中胍丁胺被芳基脒残基代替。

EP0672658 不仅描述了具有胍丁胺或苄脒残基的凝血酶抑制

剂，还描述了具有脒基噻吩的凝血酶抑制剂（实施例 65）。

W098/06741, W099、37611 和 W099/37668 描述了五元杂环脒的凝血酶抑制剂。

尽管这些化合物具有显著的抗血栓形成的作用，但在口服或肠胃外给药后有利于改善其药代动力学性质。

特别地，以下的药代动力学性质是期望的：

I、改善胃肠道的吸收以获得高生物利用率

II、通过恒定吸收的方式使生物利用率的个体间和个体内差异最小。

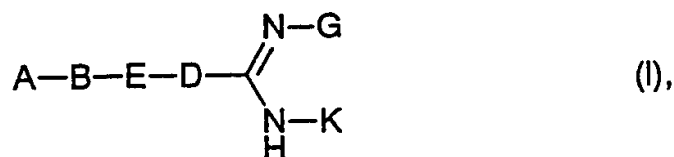
III、获得在一定期间内尽可能为常数的与治疗相关的活性水平。关于治疗广度，有必要使在该期间的血浆浓度尽可能为常数，因为太大的变化会导致不良的副作用。如果该活性化合物的血浆浓度太高，预期会出血；如果该浓度太低，则血栓形成的风险增大。

IV、延长该活性化合物的作用持续时间。活性化合物理解为与必须首先转化为活性代谢化合物的物质（前体药物）相比较的药理学活性物质（药物）。

该前体药物相对于这些药物的进一步的优点在于药物的高局部浓度不会在靶部位以外发生。而且使具有较小选择性的药物的副作用最小化，例如，在胃肠道中，如果药物必须在胃肠道之后或期间通过代谢而形成，则不会进一步抑制丝氨酸蛋白酶。

本发明的目的在于通过适宜的前体药物，改善在 W098/6741 中特别提到的凝血酶抑制剂的药代动力学性质。

本发明涉及式 I 的化合物：



其中 A、B、D、E、G 和 K 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^1-OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 C_{1-4} -烷基- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $HO_3S-(CH_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(CH_2)_{2-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $O-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3N-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2S(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3NSO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $HO-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^{1a}S(O)C-CH_2-$ 、 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N-(O)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$ 、 $R^2N(OH)-CO-CH_2-$ ，其中 R^2 和 R^3 互不相同，为 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基或 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基或者 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} -亚烷基链，

其中，

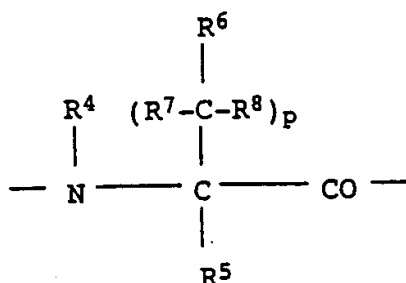
R^1 : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基-、吡喃基-、哌啶基-、芳香基-或苯基- C_1-C_4 -烷基-，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团，或者 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

R^{1a} : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_1-C_3 -烷基、芳香基-或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团

或者

R^1 : $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-(CO)NR^2-C(R^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1-C_6 -烷基，这两个 R^{1c} 基团相互独立，为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，而 R^2 具有与以上相同的含义，或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基， R^2 和 R^3 共同形成 C_4-C_6 -烷基链，

B 为



其中,

p 为 0、1,

R^4 : 为 $\text{H}-$ 、 $\text{R}^9\text{OOC}-$, 其中 $\text{R}^9=\text{C}_{1-16}$ -烷基、 C_{3-8} -环烷基-、苯基-、苯基- C_{1-4} -烷基-、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_6 -环烷基或环己基- CH_2- 、

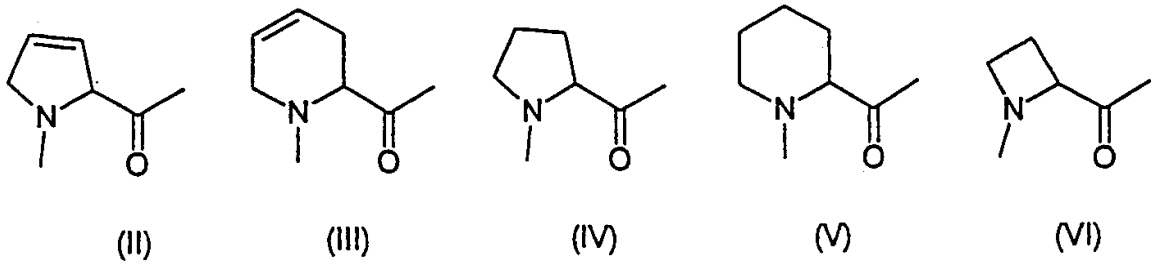
R^5 为 $\text{H}-$,

R^6 为 $\text{H}-$ 、 C_{1-8} -烷基、 C_7-C_{12} -二环烷基或 C_{10} -三环烷基、可携带至多 3 个相同或不同的选自 C_{1-4} -烷基、 CF_3- 、 C_{1-4} -烷氧基、 $\text{F}-$ 或 $\text{Cl}-$ 的基团的苯基、或可携带至多 4 个相同或不同的选自 C_{1-4} -烷基的 C_{3-8} -环烷基, 或其环上的一或两个 $\text{C}-\text{C}$ 单键可被 $\text{C}=\text{C}$ 双键取代, 或可稠合一个苯环,

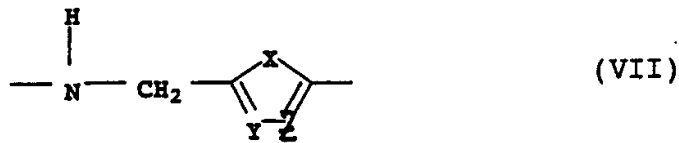
R^7 为 $\text{H}-$ 、 C_{1-8} -烷基、可携带至多 3 个相同或不同的选自 C_{1-4} -烷基、 CF_3- 、 C_{1-4} -烷氧基、 $\text{F}-$ 或 $\text{Cl}-$ 的基团的苯基、或可携带至多 4 个相同或不同的 C_{1-4} -烷基的 C_{3-8} -环烷基,

R^8 为 $\text{H}-$ 、 CH_3- ,

E 为



D 为



其中,

X = S, O,

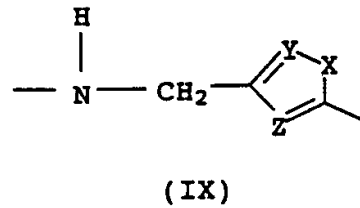
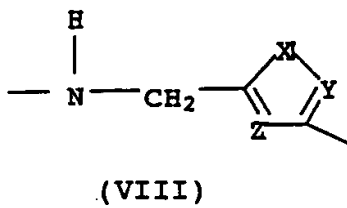
Y = CH, C-CH₃, C-Cl, C-CF₃ 和

Z = CH, C-CH₃, C-Cl, C-CF₃

或 X = S, O Y = N Z = CH, C-CH₃, C-CF₃

或 X = S, O Y = CH, C-CH₃, C-CF₃ Z = N,

或 D 为



其中,

X = S, O

Y = CH, C-CH₃ 和 C-CF₃

Z = CH, C-CH₃, C-Cl 和 C-CF₃

或 X = O Y = N Z = CH, C-CH₃, C-CF₃

或 X = O, S Y = CH, C-CH₃, C-CF₃ Z = N

G: $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^{20}$,
其中,

R^{18} : 为 C_{1-8} -烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、-芳香基或 C_1-C_6 -烷基苯基, 其中每一种可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、 F 、 Cl 、 NO_2 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团,

R^{19} : 为 $-\text{C}_{1-3}$ -烷基、-苯基,

R^{20} : 为 $-\text{C}_{1-8}$ -烷基、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ -环烷基、-苯基或 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -烷基苯基, 其中每一种可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、 F 、 Cl 、 NO_2 、或 C_1-C_4 -烷氧基的基团, 或为 $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$, 其中 R^{10a} 可以是 C_1-C_{10} -烷基、-苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或 $-\text{CH}_2$ -环己基, 或 $-\text{C}(\text{R}^{10b})_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{O})\text{C}-\text{R}^{10c}$, 其中两个 R^{10b} 相互独立为 H 、 CH_3 或乙基, 而 R^{10c} 为 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ -环烷基或 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基,

K: H ,

或 G 和 K 共同形成 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{S}-$ 或 $\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 基团, 其结构异构体或其与生理学上耐受酸形成的盐,

其中适用以下规则, 同时保留 D 的含义;

(i)

当 E 为 II 或 III, 而 G 和 K 为 H 时, A 和 B 具有以下含义:

A: $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{O}(\text{S})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{N}(\text{OH})-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 C_{1-4} -烷基- $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(\text{CH}_2)_{1-6}$ 、 C_{1-4} -烷基- $\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{S}(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{NSO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$, 其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H 或 C_1-C_6 -烷基、或 C_3-8 -环烷基, 或 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} 亚烷基链,

其中,

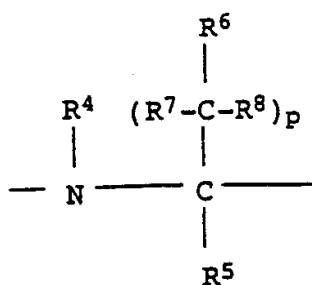
R^1 为 C_7-C_{16} -烷基-、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} 二环烷基-

C_{10} -三环烷基-、 C_3 - C_8 -环烷基-、 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_3 -烷基-、吡喃基-、哌啶基-，所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 C_1 - C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1 - C_4 -烷氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1 - C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

R^{1a} : 为 H-、 C_1 - C_{16} -烷基、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7 - C_{12} 二环烷基、 C_{10} 三环烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_3 -烷基、芳香基或苯基- C_1 - C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1 - C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1 - C_4 -烷氧基的基团，或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_3 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷基- C_1 - C_3 -烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1 - C_6 -烷基，其中两个 R^{1c} 基团相互独立为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，和 R^2 具有以上给出的含义，或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成 C_4 - C_6 -烷基链，

B 为



其中，

p 为 0、1，

R^4 为 H-、 R^9OOC- ，其中 $R^9=C_{1-16}$ -烷基、 C_3 - C_8 环烷基、苯基- C_1 - C_4 -烷基、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1 - C_4 -

烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ,

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义;

(ii)

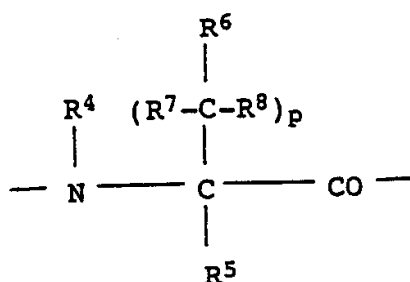
当 E 为 II 或 III, 而 G 和 K 为 H 时, A 和 B 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 $HO-(CH_2)_{2-6}-$,

其中,

R^1 : 为 H-、 C_1-C_6 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_4 -烷基, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团,

B 为



其中,

p 为 0、1,

R^4 为 R^9OOC- , 其中 $R^9=C_{7-16}$ -烷基、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$, 其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ,

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义;

(iii)

当 E 为 II 或 III, 而 G 为 $-OH$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{19}$ 、 $C(O)OR^{20}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-C(S)SR^{20}$, 其中 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 具有与以上相同的含义, 而 K 为 H, 或 G 和 K 共同形成 $C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(S)S-$ 或 $-C(S)O-$ 基

团时, A 和 B 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 C_{1-4} -烷基- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $HO_3S-(CH_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(CH_2)_{1-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $O-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3N-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2S(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3NSO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $HO-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^{1a}S(O)C-CH_2-$ 、 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$ 、 $R^2N(OH)-CO-CH_2-$, 其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H、 C_1-C_6 -烷基或 C_{3-8} -环烷基, 或者 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} -烷基链,

其中,

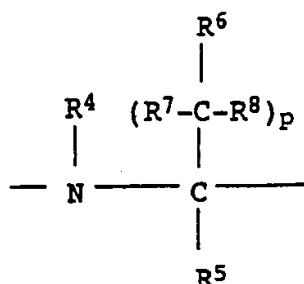
R^1 : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基-、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基-、 C_{10} -三环烷基-、 C_3-C_8 -环烷基-、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基-、吡喃基-、哌啶基-、芳香基-或苯基- C_1-C_3 -烷基, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团, 或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基-甲基,

R^{1a} : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_{7-12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_3 -烷基, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团,

或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$, 其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1-C_6 -烷基, 其中两个 R^{1c} 基团相互独立为 H、 CH_3 或 C_2H_5 , 而 R^2 具有与以上相同的含义, 或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基, 其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义, 或者如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基, 则 R^2 和 R^3 共同形成 C_4-C_6 -烷基链,

B 为



其中,

p 为 0、1,

R^4 : 为 $\text{H}-$ 、 $\text{R}^9\text{OOC}-$, 其中 $\text{R}^9=\text{C}_{1-16}$ -烷基、 C_{3-8} -环烷基-、苯基-、苯基- C_{1-4} -烷基-、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, 其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、环己基或环己基- CH_2- , 而

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义;

(iv)

当 E 为 IV、V 或 VI, 而 G 为 H 或 OH 和 K 为 H 时, A 和 B 具有以下含义:

A: $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{O}(\text{S})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{N}(\text{OH})-\text{CO}-\text{CH}_2-$, 其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_{3-8} -环烷基或 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} -烷基链,

其中,

R^1 : 为 C_7-C_{16} -烷基、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基, 所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、

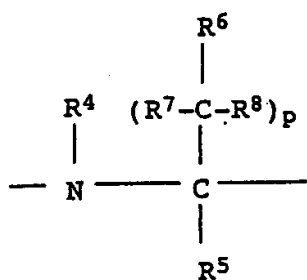
Cl、NO₂、HO 或 C₁-C₄-烷氧基的基团，或为在 5 位可被 C₁-C₁₆-烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

R^{1a}: 为 H-、C₁-C₁₆-烷基、H₃C[-O-CH₂-CH₂]_q (q=1-4)、C₇-C₁₂-二环烷基、C₁₀-三环烷基、C₃-C₈-环烷基、C₃-C₈-环烷基-C₁-C₃-烷基、芳香基或苯基-C₁-C₃-烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C₁-C₄-烷基、CF₃、F、Cl、NO₂、HO 或 C₁-C₄-烷氧基的基团，或者

R¹: 为 R^{1b}-C(O)O-C(R^{1a})₂-、R^{1b}-C(O)NR²-C(R^{1c})₂-，其中 R^{1b} 可以是 C₁-C₄-烷基、C₃-C₈-环烷基-C₁-C₃-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₃-C₈-环烷基-C₁-C₃-烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、芳香基或苯基-C₁-C₆-烷基，其中的两个 R^{1c} 基团可以相互独立为 H、CH₃ 或 C₂H₅，而 R² 具有与以上相同的含义，或 R²OOC-C₁-C₆-烷基、R²R³N(O)C-C₁-C₆-烷基、R²R³N-C₂-C₆-烷基，

其中，R² 和 R³ 具有与以上相同的含义，或者如果 R¹ 为 R²R³N(O)C-C₁-C₆-烷基，则 R² 和 R³ 共同形成 C₄-C₆-烷基链，

B



其中，

p 为 0、1，

R⁴ 为 H-、R⁹OOC-，其中 R⁹=C₁₋₁₆-烷基、苯基-C₁-C₄-烷基、R¹⁰C(O)-O-CH₂-、R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-，其中 R¹⁰ 可以是 C₁-C₄-烷基、苯基、苄基、C₃-C₈-环烷基或环己基-CH₂-、

而 R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 具有与以上相同的含义；

(v)

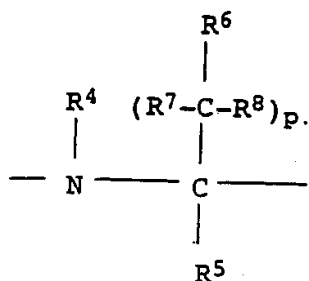
当 E 为 IV、V 或 VI, G 为 H 或 OH 而 K 为 H 时, A 和 B 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 $HO-(CH_2)_{2-6}-$,

其中,

R^1 : 为 H-、 C_1-C_6 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_4 -烷基, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团,

B 为



其中 p 为 0、1,

R^4 为 R^9OOC- , 其中 $R^9=C_{7-16}$ -烷基、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$ 、其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ,

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义;

(vi)

当 E 为 IV、V 或 VI, 而 G 为 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{19}$ 、 $C(O)OR^{20}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-C(S)SR^{20}$, 其中 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 具有与以上相同的含义, 而 K 为 H, 或 G 和 K 共同形成 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(S)S-$ 或 $-(S)O-$ 基团时, A 和 B 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$ 、 $HO-CH_2-CH_2-$ 、 $R^{1a}S(O)C-CH_2-$ 、 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$ 、 $R^2N(OH)-CO-CH_2-$, 其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基或 R^2 和 R^3 共同形成 C_{4-6} -亚烷基链,

其中,

R^1 : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基-、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基-、 C_{10} -三环烷基-、 C_3-C_8 -环烷基-、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基-、吡喃基-、哌啶基-、芳香基-或苯基- C_1-C_3 -烷基, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团, 或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_{16} -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基,

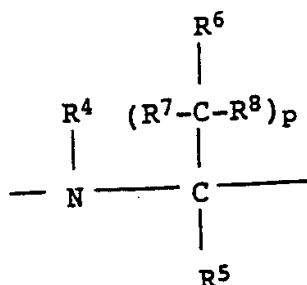
R^{1a} 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基-、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基、 C_{10} -三环烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、芳香基或苯基- C_1-C_3 -烷基, 除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 C_1-C_4 -烷基、 CF_3 、F、Cl、 NO_2 、HO 或 C_1-C_4 -烷氧基的基团,

或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$, 其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1-C_6 -烷基, 其中的两个 R^{1c} 相互独立为 H、 CH_3 或 C_2H_5 , R^2 具有上述含义, 或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基, 其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义, 或者如果 R^1 为

$R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基, 则 R^2 和 R^3 共同形成 C_4-C_6 -亚烷基链,

B 为



其中,

p 为 0、1,

R^4 : 为 $H-$ 、 R^9OOC- , 其中 $R^9=C_{1-16}$ -烷基、 C_{3-8} -环烷基-、苯基-、苯基- C_{1-4} -烷基-、 $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-C-CH(CH_3)-$, 其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ,

而 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有与以上相同的含义;

及其生理学上耐受的盐。

B 代表的氨基酸衍生物优选 D 结构, E 代表的氨基酸衍生物优选 L 结构。

上述的化合物属于下列三组物质:

第一组包括物质本身仅有微弱的抗血栓形成作用但在器官内转化为活性物质(G 等于 H)的凝血酶抑制剂的前体药物(如 G 等于 $-OH$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-COOR^{20}$ 等)。这些是组 (iii) 和 (vi) 的化合物, 部分是组 (iv) 和 (v) 的化合物。这些前体药物的优点在于其在器官中改善的药代动力学和药效学表现。

第二组包括作为前体药物已具有凝血酶抑制作用的凝血酶抑制剂的前体药物(如 A 等于 $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 等, 同时 G 等于 $-H$)。在器官中形成的有效物质(药物; A 等于 $HOOC-CH_2-$ 、 $HOOC-CH_2-CH_2-$ 、 $HOOC-CH(CH_3)-$ 等, G 等于 $-H$) 也表现出凝血酶抑制作用。这些部分是组 (i)、(ii)、(iv) 和 (v) 的

化合物。这些前体药物的优点在于其在器官中改善的药代动力学和药效学表现。其中的 G 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{COOR}^{20}$ 等，同时 A 为 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 等的化合物为双前体药物，它在器官中通过转化两个前体药物组而转化为各自的药物 (G 为 $-\text{H}$ ，A 为 $\text{HOOC}-\text{CH}_2-$ 等)。

· 第三组包括本身表现出抗凝血酶作用的凝血酶抑制剂 (如 A 等于 C_{1-4} -烷基- $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{HO}_3-\text{S}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(\text{CH}_2)_{1-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{S}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{NSO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ ，同时 G 等于 $-\text{H}$)。这些化合物包括在组 (i) 中。

在优选的式 I 的化合物中，A、B、D、E、G 和 K 具有以下含义：

A: $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{O}(\text{S})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{NC}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^2\text{N}(\text{OH})-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 C_{1-4} -烷基- $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(\text{CH}_2)_{1-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{S}(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{NSO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ ，其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基或 R^2 和 R^3 共同形成亚丁基或亚戊基链，

其中，

R^1 : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基-、 $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_7-C_{12} -二环烷基-、 C_{10} -三环烷基-、 C_5-C_8 -环烷基-、 C_5-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基-、吡喃基-、哌啶基-、芳香基-或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 CH_3 、 CF_3 、F、Cl、HO 或甲氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_6 -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

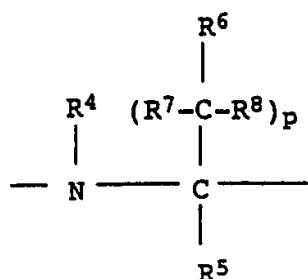
R^{1a} : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基-、 C_7-C_{12} -二环烷基-、 C_{10} -三环烷基-、 C_5-C_8 -环烷基-、 C_5-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基-、芳香基或苯基- C_1-C_3 -烷基，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 CH_3 、 CF_3 、F、Cl、HO 或甲氧基的基团，

或

R^1 : 为 $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2-$ 、 $R^{1b}-C(O)NR^2-C(R^{1c})_2-$, 其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基、 C_5-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_5-C_8 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_5-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷氧基、 C_5-C_8 -环烷氧基、芳香基或苯基- C_1-C_3 -烷基, 其中的两个 R^{1c} 基团相互独立为 H、 CH_3 或 C_2H_5 , 和 R^2 具有上面给出的含义,

或 $R^2OOC-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基、 $R^2R^3N-C_2-C_6$ -烷基, 其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义, 或者如果 R^1 为 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -烷基, 则 R^2 和 R^3 共同形成亚丁基或亚戊基链,

B 为



其中,

p 为 0、1,

R^4 : 为 H-、 R^9OOC- , 其中 $R^9=C_{1-16}$ -烷基、 C_{3-8} -环烷基-, $R^{10}C(O)-O-CH_2-$ 、 $R^{10}C(O)-O-CH-(CH_3)-$, 其中 R^{10} 可以是 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_3-C_8 -环烷基或环己基- CH_2- ,

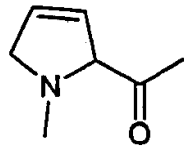
R^5 为 H-,

R^6 为 C_{1-8} -烷基、 C_{5-8} -环烷基, 它可携带至多四个甲基、二环[2.2.2]辛基、二环[2.2.1]庚基、降冰片基、金刚烷基、2,3-二氢化茚基、十氢萘基,

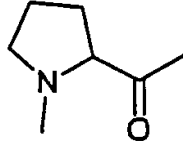
R^7 为 H,

R^8 为 H,

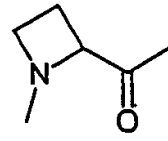
E 为



II

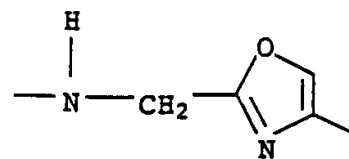
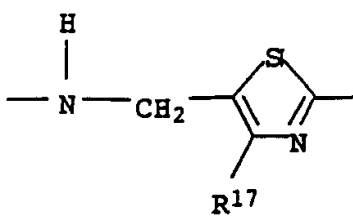
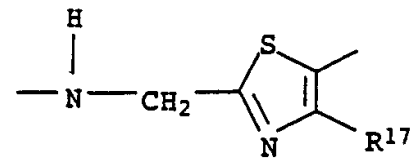
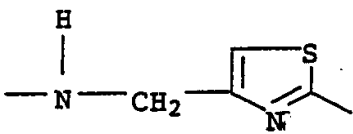
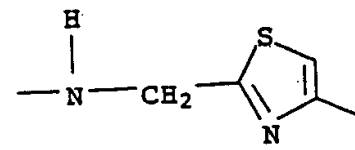
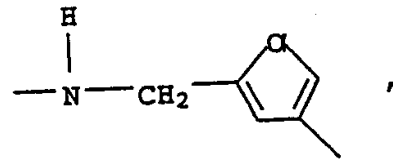
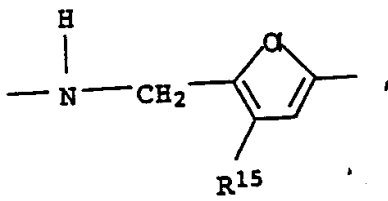
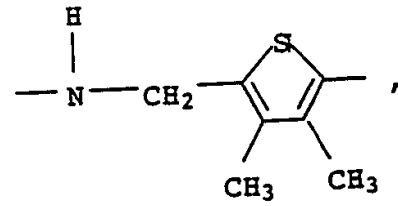
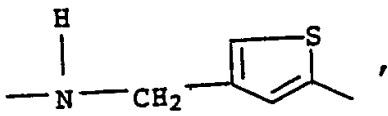
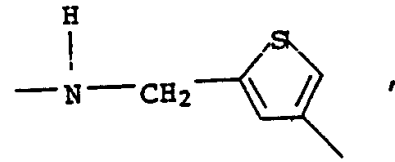
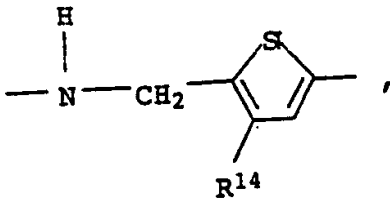
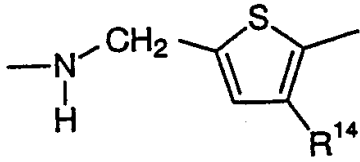


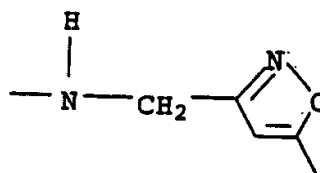
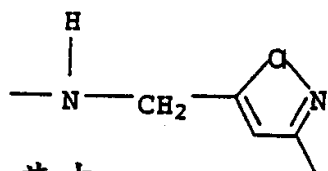
IV



VI

D 为





其中,

R^{14} : 为 H、 CH_3 、Cl

R^{15} : 为 H、 CF_3 ,

R^{17} : 为 H、 CH_3 、 CF_3 ,

G: H、 $-OH$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{19}$ 、 $-C(O)OR^{20}$,

其中,

R^{18} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-C_1-C_3$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、可携带至多 3 个 CH_3 、 CF_3 、F、Cl 或甲氧基的 $-C_1-C_3$ -烷基苯基,

R^{19} : 为 $-C_{1-3}$ -烷基,

R^{20} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-C_1-C_3$ -烷基- C_5-C_8 -环烷基、 $-C_5-C_8$ -环烷基、-苯基或 $-C_1-C_3$ -烷基苯基, 除了 H 之外的每一种基团可选择携带至多 3 个 CH_3 、 CF_3 、F、Cl 或甲氧基, 为 $-CH_2O-C(O)R^{10a}$ 、 $-CH(CH_3)O-C(O)R^{10a}$, 其中 R^{10a} 可以是 $-C_1-C_8$ -烷基、-苯基、-苄基、 $-C_5-C_8$ -环烷基或 $-CH_2$ -环己基, 或 $-C(R^{10b})_2-CH_2-O-(O)CR^{10}$, 其中 R^{10b} 基团可以相互独立为 H 或 CH_3 , 而 R^{10c} 为 $-C_1-C_3$ -烷基- C_5-C_8 -环烷基、 $-C_5-C_8$ -环烷基或 $-C_1-C_4$ -烷基,

或

K 为 H, 或 G 和 K 共同形成 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)S-$ 基团。

在特别优选的式 I 的化合物中, A、B、D、E、G 和 K 具有以下含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$ 、 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$ 、 C_{1-4} -烷基- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(CH_2)_{1-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $O-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3N-(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2S(CH_2)_{2-6}-$ 、 $R^2R^3NSO_2-(CH_2)_{2-6}-$, 其中 R^2 和 R^3 相互独立为 H 或 C_1-C_4 -烷基,

其中,

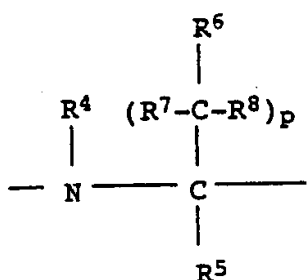
R^1 : 为 H-、 C_1-C_{16} -烷基、 $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q=1-4$)、 C_{10} -三环烷基、 C_5-C_8 -环烷基、 C_5-C_8 -环烷基- C_{1-3} -烷基、苯基- C_1-C_3 -烷基, 除

了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 3 个相同或不同的选自 CH_3 、 CF_3 、F、Cl、HO 或甲氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1 - C_3 -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

或

R^1 : 为 $\text{R}^{1b}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}(\text{R}^{1c})_2-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1 - C_4 -烷基、 C_5 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_5 - C_8 -环烷氧基或苯基- C_1 - C_3 -烷基，其中的两个 R^{1c} 基团相互独立为 H 或 CH_3 ，或 $\text{R}^2\text{OOC}-\text{C}_1$ - C_6 -烷基、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{O})\text{C}-\text{C}_1$ - C_6 -烷基、 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{C}_2$ - C_6 -烷基，其中 R^2 和 R^3 具有与以上相同的含义，或者如果 R^1 为 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{O})\text{C}-\text{C}_1$ - C_6 -烷基，则 R^2 和 R^3 共同形成亚丁基或亚戊基链，

B 为



其中，

p 为 0、1，

R^4 为 H-、 $\text{R}^9\text{OOC}-$ ，其中 $\text{R}^9=\text{C}_{1-16}$ -烷基、 C_{5-8} 环烷基、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ，其中 R^{10} 可以是 C_1 - C_4 -烷基，

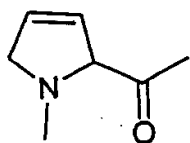
R^5 为 H-，

R^6 为 C_{1-8} -烷基、环戊基、环己基、环庚基、二环[2.2.2]辛基、二环[2.2.1]庚基、降冰片基、金刚烷基、2,3-二氢化茚基、十氢萘基，

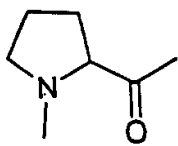
R^7 为 H，

R^8 为 H，

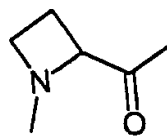
E 为



II

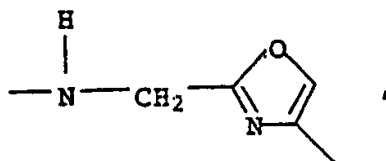
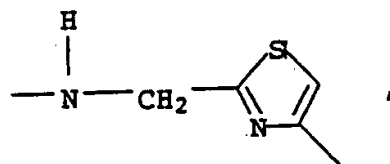
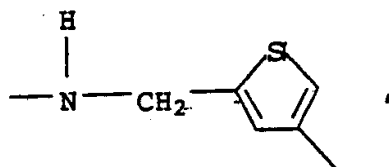
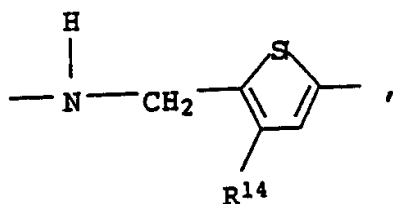
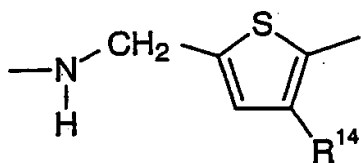


IV



VI

D 为



其中,

 R^{14} : 为 H、 CH_3 、ClG: H、 $-OH$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$,

其中,

R^{18} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-C_1-C_3$ -烷基- $-C_3-C_8$ -环烷基、可选择携带至多 3 个 CH_3 、 CF_3 、F、Cl 或甲氧基的 $-C_1-C_3$ -烷基苯基,

R^{20} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-C_1-C_3$ -烷基- $-C_5-C_8$ -环烷基、 $-C_5-C_8$ -环烷基或 $-C_1-C_3$ -烷基苯基, 可选择携带至多 3 个 CH_3 、 CF_3 、F、Cl, 或甲氧基,

或 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ ，其中 R^{10a} 可以是 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、-苄基、 $-\text{C}_5-\text{C}_8$ -环烷基或 $-\text{CH}_2$ -环己基，

K 为 H，

或

G 和 K 共同形成 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 基团。

在很特别优选的式 I 的化合物中，A、B、D、E、G 和 K 具有以下含义：

A: $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{R}^1\text{OOC}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 C_{1-4} -烷基- $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ 、5-四唑基- $(\text{CH}_2)_{1-6}-$ 、 C_{1-4} -烷基- $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-4}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_{2-3}-$ 、 $\text{CH}_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{2-3}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_{2-3}-$ 、 $\text{H}_2\text{NSO}_2-(\text{CH}_2)_{2-4}-$ 、 $\text{CH}_3-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_{2-4}-$ ，

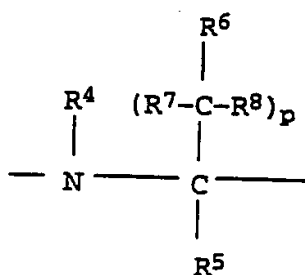
其中，

R^1 : 为 H-、 C_1-C_8 -烷基-、 C_5-C_8 -环烷基-、 C_5-C_8 -环烷基- C_1-C_3 -烷基-，除了 H 之外的所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 CH_3 、 CF_3 、F、Cl 或甲氧基的基团，或 R^1 为在 5 位可被 C_1-C_3 -烷基或芳香基取代的 2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基，

或

R^1 : 为 $\text{R}^{1b}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{1b}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ，其中 R^{1b} 可以是 C_1-C_4 -烷基-、 C_5-C_8 -环烷基-、 C_1-C_4 -烷氧基-或 C_5-C_8 -环烷氧基-，

B



其中,

p 为 0、1,

R^4 为 H-,

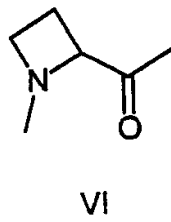
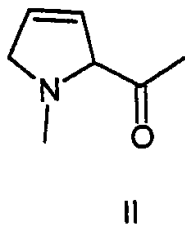
R^5 为 H-,

R^6 为环戊基、环己基、环庚基,

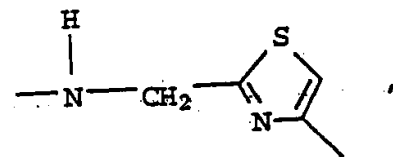
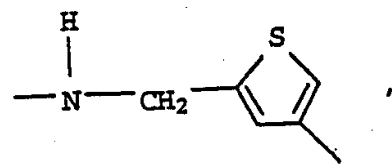
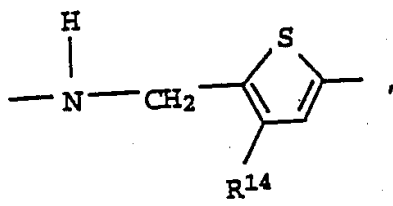
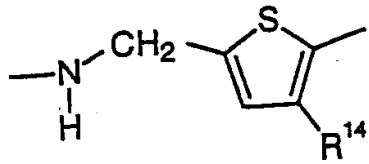
R^7 为 H,

R^8 为 H,

E 为



D 为



其中,

R^{14} : 为 H、 CH_3 、Cl,

G: 为 $-OH$ 、 $-C(O)OR^{20}$,

其中,

R^{20} : 为 $-C_{1-8}$ -烷基、 C_1-C_3 -烷基- C_5-C_8 -环烷基、 $-C_5-C_8$ -环烷基,

K 为 H.

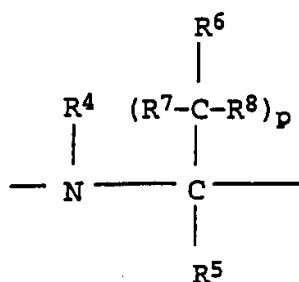
在很特别优选的式 I 化合物中, A、B、D、E、G 和 K 具有以下的含义:

A: $R^1OOC-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH_2-CH_2-$ 、 $R^1OOC-CH(CH_3)-$ 、 $R^1OOC-C(CH_3)_2-$

其中,

R^1 : 为 C_1-C_8 -烷基-、 C_5-C_8 -环烷基-、 C_5-C_8 -环烷基- CH_2 -烷基-、所述的所有基团可选择携带至多 4 个相同或不同的选自 CH_3 或甲氧基的基团,

B



其中,

p 为 0、1,

R^4 为 H-,

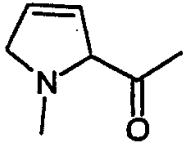
R^5 为 H-,

R^6 为环己基,

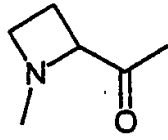
R^7 为 H,

R^8 为 H,

E

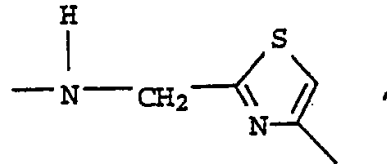
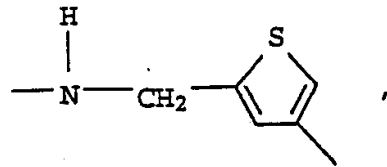
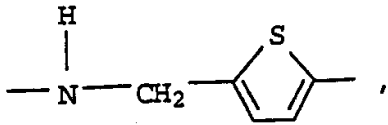


II



VI

D 为



G: 为 -OH,

K 为 H.

很特别优选以下的物质:

1.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
2.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
3.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
4.	iPrOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
5.	nBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
6.	tBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
7.	iBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
8.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
9.	iPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
10.	neoPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
11.	nHexOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
12.	cHex-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
13.	nHeptOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
14.	nOctOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
15.	cOctOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
16.	BnOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
17.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
18.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Dep-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
19.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
20.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
21.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
22.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
23.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
24.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
25.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
26.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
27.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
28.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
29.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
30.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
31.	iPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
32.	nBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
33.	tBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
34.	iBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
35.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
36.	iPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph

37.	neoPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
38.	nHexOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
39.	cHex-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
40.	nHeptOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
41.	nOctOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
42.	cOctOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
43.	BnOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
44.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
45.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
46.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
47.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
48.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
49.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
50.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
51.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
52.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
53.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OMe)]-thioph
54.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OMe)]-thioph
55.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OMe)]-thioph
56.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OMe)]-thioph
57.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
58.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
59.	iPrOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
60.	nBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
61.	nBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Dep-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
62.	iBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
63.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
64.	iPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
65.	neoPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
66.	nHeptOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
67.	nOctOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
68.	nOctOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Dep-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
69.	cOctOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
70.	BnOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
71.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
72.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
73.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
74.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
75.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
76.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph

117.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
118.	iPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
119.	nHexOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
120.	neoPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
121.	nHexOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
122.	cHex-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
123.	nHeptOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
124.	nOctOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
125.	cOctOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
126.	BnOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
127.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
128.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
129.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
130.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
131.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
132.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
133.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
134.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
135.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
136.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
137.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
138.	nBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
139.	iBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
140.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
141.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
142.	iPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
143.	nHeptOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
144.	nOctOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
145.	cOctOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
146.	BnOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
147.	BnOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
148.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
149.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
150.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
151.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OMe)]-thiaz
152.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OMe)]-thiaz
153.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OMe)]-thiaz
154.	nBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OMe)]-thiaz
155.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ CH ₂ cHex)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz

156.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ ^c Oct)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
157.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ ^c Hex)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
158.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ CH ₂ ^c Hex)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
159.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ ^c Oct)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
160.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ ^c Hex)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
161.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ CH ₂ ^c Hex)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
162.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ ^c Oct)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
163.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[5-am-(OH)]-thiaz
164.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[5-am-(OH)]-thiaz
165.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[5-am-(OH)]-thiaz
166.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[5-am-(OH)]-thiaz
167.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-3-Me-[2-am-(OH)]-thioph
168.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-3-Me-[2-am-(OH)]-thioph
169.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-3-Me-[2-am-(OH)]-thioph
170.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-4-Me-[3-am-(OH)]-thioph
171.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-4-Me-[3-am-(OH)]-thioph
172.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-4-Me-[3-am-(OH)]-thioph
173.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
174.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
175.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
176.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
177.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
178.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
179.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
180.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
181.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
182.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
183.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
184.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
185.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
186.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
187.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
188.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
189.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
190.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
191.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
192.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
193.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
194.	cPent-OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph

195.	cPent-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
196.	cHex-OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
197.	cPent-OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
198.	cPent-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
199.	cHex-OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
200.	cHex-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
201.	cPent-OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
202.	cPent-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
203.	cHex-OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
204.	cPent-OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
205.	cPent-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
206.	cHex-OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
207.	cHex-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
208.	cPent-OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
209.	cPent-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
210.	cHex-OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
211.	cPent-OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
212.	cPent-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
213.	cHex-OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
214.	CHN ₄ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
215.	CHN ₄ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
216.	CHN ₄ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
217.	CHN ₄ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
218.	CHN ₄ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
219.	CHN ₄ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
220.	HONH-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
221.	HONH-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
222.	HONH-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
223.	HONH-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
224.	HONH-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
225.	cHex-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
226.	cHex-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
227.	cHex-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
228.	cHex-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
229.	cHex-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
230.	cHex-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
231.	iPr-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
232.	iPr-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
233.	iPr-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
234.	iPr-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
235.	iPr-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
236.	iPr-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
237.	CH ₃ -N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
238.	CH ₃ -N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
239.	CH ₃ -N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph

240.	CH ₃ -N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
241.	CH ₃ -N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
242.	CH ₃ -N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
243.	NH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
244.	NH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
245.	NH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
246.	NH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
247.	NH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
248.	NH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
249.	c(CH ₂) ₅ N-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
250.	c(CH ₂) ₅ N-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
251.	c(CH ₂) ₅ N-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
252.	c(CH ₂) ₅ N-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
253.	c(CH ₂) ₅ N-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
254.	c(CH ₂) ₅ N-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
255.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
256.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
257.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
258.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
259.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
260.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
261.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
262.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
263.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
264.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
265.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
266.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
267.	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
268.	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
269.	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
270.	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
271.	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
272.	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
273.	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
274.	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
275.	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
276.	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
277.	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
278.	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
279.	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
280.	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
281.	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
282.	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
283.	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
284.	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph

321.	cHex-O-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
322.	cHex-O-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
323.	cHex-O-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
324.	cHex-O-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
325.	cHex-O-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
326.	cHex-O-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
327.	cHex-O-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
328.	cHex-O-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
329.	cHex-O-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
330.	cHex-O-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
331.	cHex-O-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
332.	cHex-O-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
333.	cHex-OCO-C(CH ₃) ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
334.	cHex-OCO-C(CH ₃) ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
335.	cHex-OCO-C(CH ₃) ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
336.	cHex-OCO-C(CH ₃) ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
337.	cHex-OCO-C(CH ₃) ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
338.	cHex-OCO-C(CH ₃) ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
339.	C ₂ H ₅ -O-CO-C(CH ₃) ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
340.	C ₂ H ₅ -O-CO-C(CH ₃) ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
341.	C ₂ H ₅ -O-CO-C(CH ₃) ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
342.	C ₂ H ₅ -O-CO-C(CH ₃) ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
343.	C ₂ H ₅ -O-CO-C(CH ₃) ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
344.	C ₂ H ₅ -O-CO-C(CH ₃) ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph

缩略词表:

Adaala	金刚烷基丙氨酸
Adagly:	金刚烷基甘氨酸
AIBN:	偶氮二异丁腈
Ac:	乙酰基
Ala:	丙氨酸
am:	脒基
Asp:	天冬氨酸
Aze:	氮杂环丁烷羧酸
Bn:	苄基
Boc:	叔丁氧羰基
Bu:	丁基
c-pent:	环戊基
Cbz:	苄氧羰基
$C(CH_2)_5N-$:	N-哌啶基
Cha:	环己基丙氨酸
Chea:	环庚基丙氨酸
Cheg:	环庚基甘氨酸
cHN_4C-	四唑基-(3-四唑基-或 5-四唑基)
Chg:	环己基甘氨酸
Cog:	环辛基甘氨酸
Cpa:	环戊基丙氨酸
Cpg:	环戊基甘氨酸
TLC:	薄层色谱
DCC:	二环己基碳二亚胺
DCh:	二环己基丙氨酸
DCha:	二环己基胺
DCM:	二氯甲烷
Dep:	4,5-二脱氢-2-哌啶酸

DMF:	二甲基甲酰胺
DIPEA:	二异丙基乙胺
Dpa:	二苯基丙氨酸
Et:	乙基
Eq:	等价物
Gly:	甘氨酸
fur:	呋喃
ham:	羟基脒基
HOSucc:	羟基琥珀酰亚胺
HPLC:	高效液相色谱
iPr:	异丙基
Me:	甲基
MPLC:	中压液相色谱
MTBE:	甲基叔丁基醚
NBS:	N-溴代琥珀酰亚胺
N-Me-4-Pip-OH:	N-甲基-4-哌啶基醇
Nog:	降冰片基甘氨酸
Oxaz:	噁唑
Ph:	苯基
phe:	苯丙氨酸
Pic:	2-哌啶酸
PPA:	丙基膦酸酐
Pro:	脯氨酸
Py:	吡啶
Pyr:	3, 4-脱氢脯氨酸
Pyraz:	吡唑
Pyrr:	吡咯
RT:	室温
RP-18	反相 C-18

t:	叔
tBu:	叔丁基
tert:	叔
TBAB:	四丁基溴化胺
TEA:	三乙胺
TFA:	三氟乙酸
TFAA:	三氟乙酸酐
thiaz:	噻唑
thioph:	噻吩
TOTU:	四氟硼酸 O-[氟基(乙氧羰基)亚甲基 氨基]-N, N, N', N'-四甲基脲鎓
Z:	苄氧羰基
npent:	正戊基
neopent:	新戊基 (2, 2-二甲基-1-丙基)
nHex:	正己基
cHex:	环己基
nOct	正辛基
O-p-Me-Bn:	对甲苄氧基-
MeO-tetraethoxy:	四甘醇基单甲醚

说明书和权利要求书中各个取代基的定义如下:

术语“环烷基”本身或作为其它取代基的一部分, 包括饱和的, 含有所示的碳原子数, 并且其中至多有两个 CH_2 基团被氧、硫或氮原子取代的饱和环烃基。C₃₋₈-环烷基指具有 3-8 个碳原子的饱和脂肪环, 例如: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、4-甲基环己基、环己基甲基、环庚基或环辛基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基。优选不含杂原子的取代的环烃。

术语“烷基”本身或作为其它取代基的一部分, 指线性或分枝的, 各种长度的烷基链基, 它可以是饱和或不饱和的, 并且其中至多有 5 个 CH_2 基团被氧、硫或氮原子取代。在后一情况下, 杂原子彼此被至

少两个碳原子彼此分开。因此，例如 C_{1-4} 烷基为：甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丙基、1-丁基、1-丁-2-烯基、2-丁基， C_{1-6} -烷基例如 C_{1-4} -烷基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、1-己基、2-己基、3-己基、4-甲基-1-戊基或 3,3-二甲基丁基， C_{1-8} -烷基为除 C_{1-4} -烷基所给的基团外，还有例如 C_{1-6} -烷基、庚基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基或辛基。优选不具有杂原子的直链或分枝的饱和烷基。

术语“烷氧基”本身或作为其它取代基的一部分，指线性或分枝的，各种长度的烷基链基，它可以是饱和或不饱和的，并且通过氧原子结合到各自的母化合物上。因此， C_{1-4} -烷氧基为甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、2-甲基-2-丙氧基、2-甲基-1-丙氧基、1-丁氧基、2-丁氧基。

术语“芳香基”本身或作为其它取代基的一部分，包括单-、双-或三环芳香烃基，如苯基、萘基、四氢萘基、茚基、茚基、2,3-二氢化茚基、蒽基、菲基。

式 I 的化合物可以本身或以其与生理学上耐受的酸的盐的形式存在。该类型的酸的实例为：盐酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、磷酸、甲磺酸、醋酸、甲酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、羟基琥珀酸、硫酸、戊二酸、天门冬氨酸、乙酰甲酸、苯甲酸、葡萄糖醛酸、草酸、抗坏血酸和乙酰甘氨酸。

式 I 的新化合物可以用于以下适应症：

- 病理机制为直接或间接源于凝血酶的蛋白水解作用的疾病；
- 病理机制为受体的凝血酶依赖性活化和信号传导的疾病；
- 与体细胞中基因表达的刺激（例如，由 PAI-1、PDGF（血小板衍生生长因子）、P-选择蛋白、ICAM-1、组织因子）或抑制（例如，在平滑肌细胞中 NO 合成）有关的疾病；
- 由凝血酶的致有丝分裂作用导致的疾病；
- 由上皮细胞（如血管内皮细胞）的收缩性和渗透性的凝血酶依赖性变化造成的疾病；

- 凝血酶依赖性血栓栓塞如深层静脉栓塞、肺栓塞、心肌或脑梗塞、动脉原纤维形成、旁路闭塞;
- 弥漫性血管内凝血(DIC);
- 用血栓溶解剂如链激酶、尿激酶、尿激酶原、t-PA、APSAC、得自动物唾液腺的纤溶酶原活化剂以及所有这些物质的重组和变异形式进行联合药物治疗时,再闭塞及为了降低再灌注的时间;
- PTCA后早期再闭塞和晚期再狭窄的出现;
- 平滑肌细胞的凝血酶依赖性增殖;
- 在CNS中活性凝血酶的蓄积(如在老年性痴呆中);
- 肿瘤生长及防止肿瘤细胞的粘着和转移。

这些新化合物特别用于治疗 and 预防凝血酶依赖性血栓栓塞如深度静脉血栓形成、肺栓塞、心肌或脑梗塞和不稳性心绞痛,还可用于治疗弥漫性血管内凝血(DIC)。它们还适合与溶解血栓药如链激酶、尿激酶、尿激酶前体、t-PA、APSAC和其它纤溶酶原活化剂联合治疗来减少再灌注时间和延长再闭塞时间。

进一步优选的使用范围是预防在经皮透射冠状血管成形术之后凝血酶依赖性早期再闭塞和晚期再狭窄,预防凝血酶诱发的平滑肌细胞增生,预防ZNS中活性凝血酶的蓄积(例如在老年性痴呆疾病中)、肿瘤控制和预防导致粘连和肿瘤细胞转移的机理。

本发明的化合物可以以常规的方式口服。还可以采用蒸汽或喷雾通过鼻咽腔进行给药。

剂量取决于患者的年龄、症状和体重以及给药的方式。一般来说,每人的活性物质的日剂量为,口服给药约10-2000mg。此剂量可每天以2至4个单剂量形式使用或以缓释形式给药一次。

该新化合物的给药可以是常规的给药剂型中的固体或液体的形式如包衣或(薄膜)包衣的片剂、片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、溶液或喷雾剂。这些剂型以常规的方式制备。这些活性化合物可以与常规的药学助剂如片剂粘合剂、填充剂、防腐剂、片剂分解剂、流动调节剂、增塑剂、湿润剂、分散剂、乳化剂、溶剂、缓释剂、抗

氧剂和 / 或抛射剂 (cf. H. Sucker 等人: Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology), Thiem-Verlag, Stuttgart, 1978) 一起处理。通常得到的给药剂型含 0.1-99% 重量的活性化合物。

实验部分

药理学试验

口服药物的胃肠道 (GIT) 吸收率是该药物的一个重要的生物利用率因素。高生物利用率的先决条件是良好的吸收率。

已有大量的体内模型用于研究肠内吸收。因此, 通常使用人结肠腺癌细胞系 HT-29、Caco-2 和 T84 用于研究各种肠内转运过程 (Madara et al., Am. J. Physiol. 1988, 254: G416-G423; K. L. Audus et al, Pharm. Res. 1990, 7, 435-451)。IEC-18 细胞系还是作为研究亲水物质通过肠膜的渗透性的合适模型 (Ma et al., J. Lab. Clin. Med. 1992 120, 329-41; Duizer et al., J. Contr. Rel. 1997 49, 39-49)。

关于转运实验 (Materials, Methods: see R. T. Borchardt, P. L. Smith, G. Wilson, Models for Assessing Drug Absorption and Metabolism, 1st Edition, Plenum Press New York and London, 1996, Chapter 2), 在 Transwell 聚碳酸酯膜上培养细胞 17-24 天。排列实验隔室以使膜分隔顶端隔室和底侧 (basolateral) 隔室。测定从顶端隔室经细胞层到底侧的试验物质的转运作为 PH 梯度的函数, 如顶端 (PH 6.0) → 底侧 (pH 8.0)。

在用试验物质温育该细胞以后, 在特定的时间间隔 (如 24 小时) 之后从顶端和底侧移出试样。采用 HPCL (对比保留时间) 和 HPCLC-MS (阐明代谢产物) 分析测定在两个隔室的每一个中所用试验物质和可能的代谢产物的含量。计算转运率。

在这些试验得到的值的基础上, 可以将试验物质分成以下种类:

+++ : 非常良好的转运

++: 良好的转运

+: 中等的转运

在下表中，将所选择的实施例分成所述种类。

实施例号	转运
2	+
10	+
11	+++
21	++
25	++
29	++
33	+++

在大鼠体内的药代动力学和凝固参数

将试验物质溶于等渗盐水溶液中，然后立即对清醒的 Sprague Dawley 大鼠给药。静脉药团注射至尾静脉时的给药体积为 1mg/kg，而对于管饲法经口给药，则为 10 ml/kg。如果没有另外指出，在口服 21.5 mg.kg⁻¹ 或静脉内给予 1.0 mg.kg⁻¹ 的试验物质或对应的赋形剂(对照)的 1 小时以后进行取血。在取血的 5 分钟之前，通过三次给予处在生理盐水溶液中的 25% 浓度的乌拉坦溶液(剂量 g.kg⁻¹ i. p.) 将动物麻醉。分离出颈动脉，插入导管并将血样(2ml)取至柠檬酸化管内(1.5 份的柠檬酸盐和 8.5 份的血液)。在取样以后直接测定全血中 ecarin 凝固时间(ECT)。离心制备血浆以后，采用血凝度计测定血浆凝血酶时间和活化部分促凝血酶原激酶时间(APTT)。

凝固参数:

Ecarin 凝固时间(ECT): 在血凝度计(CL 8, 球型, Bender & Hobein, Munich, FRG) 中在 37℃ 下将 100μl 的柠檬酸盐血液温育 2 分钟。在加入 100μl 预热(37℃)的 ecarin 反应剂(Pentapharm)之后，测定形成纤维蛋白凝块的时间。

活化的促凝血酶原激酶时间 (APTT): 混合 50 μ l 柠檬酸盐血浆和 50 μ l 的 PTT 反应剂 (Pathrombin, Behring), 并在血凝度计 (CL 8, 球型, Bender & Hobein, Munich, FRG) 中在 37 $^{\circ}$ C 下温育 2 分钟。在加入 50 μ l 预热 (37 $^{\circ}$ C) 的氯化钙之后, 测定形成纤维蛋白凝块的时间。

凝血酶时间 (TT): 在血凝度计 (CL 8, 球型, Bender & Hobein, Munich, FRG) 中在 37 $^{\circ}$ C 下将 100 μ l 的柠檬酸盐处理的血浆温育 2 分钟。在加入 100 μ l 预热 (37 $^{\circ}$ C) 的凝血酶反应剂 (Boehringer Mannheim) 之后, 测定形成纤维蛋白凝块的时间。

在狗体内的药代动力学和凝固参数

将受试物质溶于等渗生理盐水中, 然后立刻施用于有意识的混血狗。静脉药团注射的给药体积为 0.1ml/kg, 而对于管饲法的给药体积为 1ml/kg。在静脉给药 1.0mg/kg 之前或之后的 5、10、20、30、45、60、90、120、180、240、300 和 360 分钟 (如果需要的话, 还可以在给后的 420、480 分钟和 24 小时) 时刻, 或者在口服给药 4.64mg/kg 之前或之后的 10、20、30、60、120、180、240、300、360、480 分钟和 24 小时时刻, 取静脉血样 (2ml) 放入到柠檬酸化管内。取样后立即测定全血的 ecarin 时间 (ECT-ecarin 凝块时间)。离心制备血浆后, 采用凝固仪测定血浆凝血酶时间和活化部分促凝血酶原激酶时间 (APTT)。

此外还测定抗-F IIa 活性 (ATU/ml), 并且通过生色 (S-2238) 凝血酶测定法, 根据受试化合物的抗-F IIa 活性, 利用 γ 水蛭素和受试物质的标准曲线还可以测定受试物质在血浆中的浓度。

试验物质的血浆浓度是计算药代动力学参数的基础, 这些参数包括: 最大血浆浓度时间 (T_{max})、最大血浆浓度、血浆半衰期 $t_{0.5}$; 曲线下面积 (AUC)、受试物质的吸收部分 (F)。

凝固参数:

ecarin 时间 (ECT): 将 100 μ l 柠檬酸处理过的血液在凝固仪 (CL 8, 球型, Bender & Hobein, Munich, FRG) 内于 37 $^{\circ}$ C 下温育 2 分钟。加入 100 μ l 预热 (37 $^{\circ}$ C) ecarin 试剂 (Pentapharm), 测定形成血纤蛋白凝块的时间。

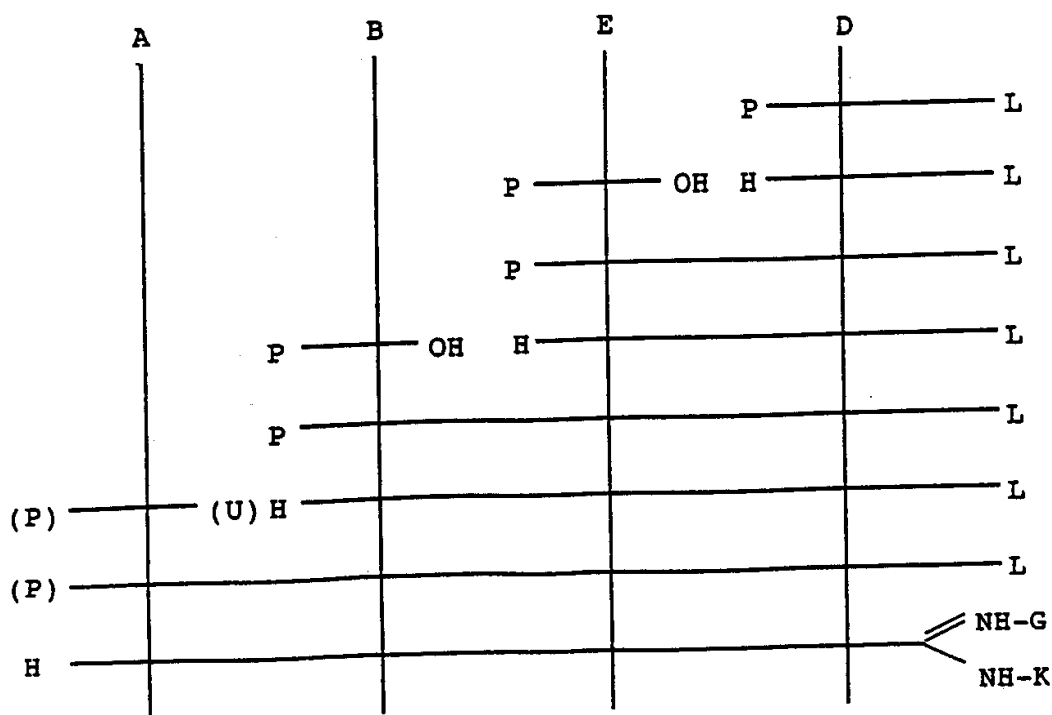
活化促凝血酶原激酶时间 (APTT): 混合 50 μ l 柠檬酸处理过的血浆和 50 μ l 的 PTT 试剂 (Pathrobin, Behring), 并在凝固仪 (CL 8, 球型, Bender & Hobein, Munich, FRG) 内于 37 $^{\circ}$ C 下温育 2 分钟。加入 50 μ l 预热 (37 $^{\circ}$ C) 的氯化钙后, 测定形成血纤蛋白凝块的时间。

凝血酶时间 (TT): 在凝固计 (CL 8, 球型, Bender & Hobein, Munich, FRG) 中在 37 $^{\circ}$ C 下将 100 μ l 的柠檬酸盐处理的血浆温育 2 分钟。在加入 100 μ l 预热 (37 $^{\circ}$ C) 的凝血酶反应剂 (Boehringer Mannheim) 之后, 测定形成纤维蛋白血块的时间。

根据方案 I-III 制得式 I 的化合物。

构件 A、B、E 和 D 优选分别合成并以适当保护的形式使用 (见方案 I-III), 它使用与所用合成方法相匹配的各种正交保护基 (P 或 P*).

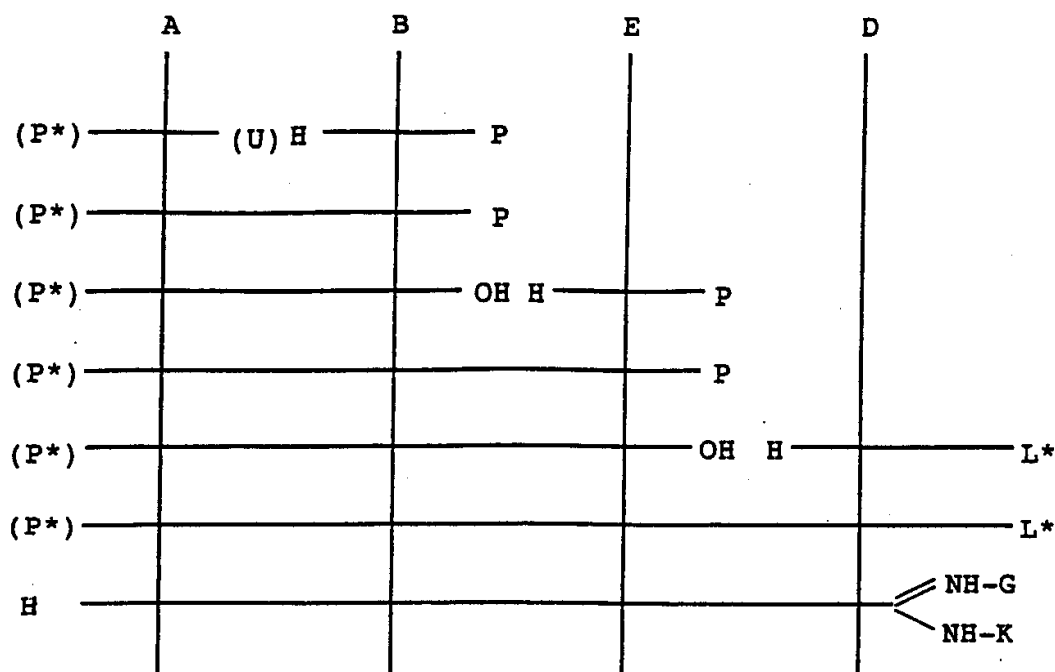
方案 I



(P=保护基, (P)=保护基或 H)

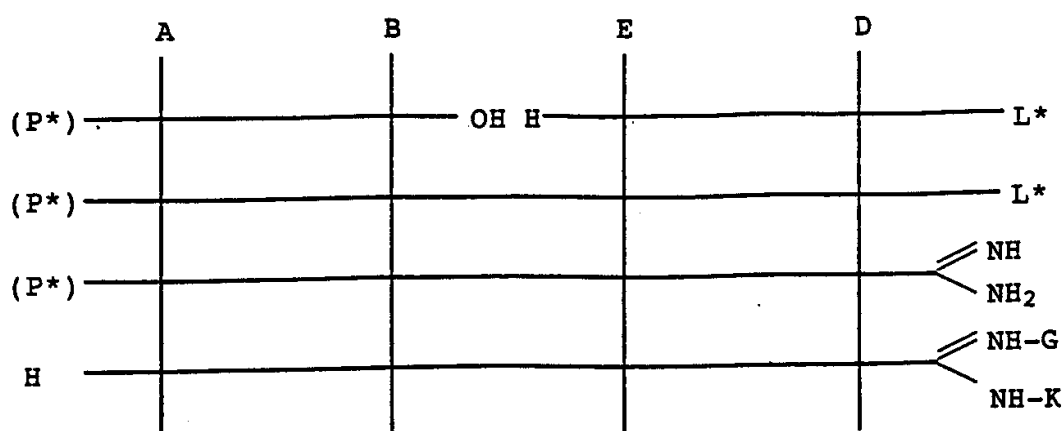
方案 I 描述了分子 I 的线性合成, 该合成通过从 P-D-L (L=CONH₂、CSNH₂、CN) 上除去保护性基团, 将胺 H-D-L 偶联至 N-保护氨基酸 P-E-OH 得到 P-E-D-L, 消除 N-末端保护基得到 H-E-D-L, 偶联至 N-末端保护的氨基酸 P-B-OH 得到 P-B-E-D-L, 随后用无保护或保护的 (P)-A-U 构件 (U=离去基团) 偶联或烷基化或用 (P)-A'-U (U=醛、酮) 进行还原烷基化或者用适当的 (P)-A''-C=C-衍生物进行 Michael 加成反应得到 (P)-A-B-E-D-L。如果 L 为酰胺官能团, 则可以在每一种情况的保护阶段通过三氟乙酰酐的脱水作用而将它转化为对应的脒官能团。结构类型 I 的噻吩脒、呋喃脒和噻唑基脒化合物的脒合成起始于对应的羧基酰胺、脒、硫羧基酰胺和羟基脒, 在许多专利申请中描述了该合成 (例如, 参见 WO 95/35309, WO 96/17860, WO 96/24609, WO 96/25426, WO 98/06741, WO 98/09950)。然后除去仍存在的保护基。

方案 II



方案 II 描述了分子 I 的线性合成, 该合成通过偶合、烷基化、还原氨基化或 Michael 加成 H-B-P 至适宜的无保护或保护的 (P*)-A 构件 [(P*)-A-U (U=离去基团) 或 (P*)-A'-U (U=醛、酮), 或 (P*)-A''-C=C 衍生物] 得到 (P*)-A-B-P。在消除 C-末端保护基以得到 (P*)-A-B-OH 之后, 与 H-E-P 偶合得到 (P*)-A-B-E-P, 再次除去 C 末端保护基得到 (P*)-A-B-E-OH, 与 H-D-L* (L*=CONH₂、CSNH₂、CN、C(=NH)NH-R*; R*为氢原子或保护基) 偶合得到 (P*)-A-B-E-D-L*。与方案 I 类似地进行该中间产物的反应得到最终产物。羟基、烷氧基-或芳氧基脒 (G=OH、OR) 的合成是通过适宜的脒或亚氨基硫酯盐与羟基胺盐酸盐或 O 取代的羟胺衍生物的反应进行的。然后通过酯交换或者从游离酸起始引入 (P**)。为合成噁二唑酮 (G 和 K 共同形成 COO-基团), 特别是 3-取代的 1,2,4-噁二唑-5-酮, 在加入碱 (如 NaOH、吡啶、叔胺) 下, 将对应的脒胺脒与碳酸衍生物如碳酸酐、二-和三碳酸酐、羰基二咪唑或氯甲酸酯反应 (R. E. Bolton et al. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 4471; K. Rehse, F. Brehme, Arch. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 375)。

方案 III



方案 III 描述了通过相应的合成制备化合物 I 的非常有效的途径。适当保护的构件 (P*)-A-B-OH 和 H-E-D-L* 互相偶合且所得中间体 (P*)-A-B-E-D-L* 类似于方案 I 和方案 II 反应得到最终产物。

所用 N-末端保护基为 Boc、Cbz 或 Fmoc；C-末端保护基为甲基、叔丁基和苄基酯。脒保护基优选 Boc 和 Cbz。如果该中间体含有烯属双键，则氢解除去的保护基不是合适的。

根据肽化学 (参见 M. Bodanszky, A. Bodanszky "The Practice of Peptide Synthesis", 2nd Edition, Springer verlag Heidelberg, 1994) 的标准条件进行所需的偶合反应和常规的保护基引入和消除反应。

Boc 保护基用二噁烷/HCl、二乙醚/HCl、二氯甲烷/HCl 或 TFA/DCM 消除，而 Cbz 保护基通过氢解或 HF 消除，而 Fmoc 保护基采用哌啶消除。酯官能团皂化在醇溶剂或二噁烷/水中用 LiOH 进行，叔丁酯的裂解采用 TFA 或二噁烷/HCl。

该反应通过 TLC 检测，一般使用如下的流动相：

A.	DCM/MeOH	95:5
B.	DCM/MeOH	9:1
C.	DCM/MeOH	8:2
D.	DCM/MeOH /50% HOAc	40:10:5

E. DCM/MeOH /50% HOAc 35:15:5

F. 环己烷/EA 1:1

如果指出的是通过柱色谱法分离,这些分离使用上述流动相在硅胶上进行。

反相 HPLC 分离用乙腈/水和 HOAc 缓冲液进行。

可以通过以下方法制备起始化合物。

用于烷基化反应的构件 A 的例子为 α -溴代乙酸叔丁酯、 α -溴代乙酸金刚烷酯、 β -溴代丙酸叔丁酯、 α -溴代丙酸叔丁酯、 α -溴代丁酸叔丁酯、 α -溴代乙酸 2,3-二甲基-2-丁酯、THP 保护的溴代乙醇、N-叔丁基- α -溴乙酰胺和 N,N-二乙基- α -溴乙酰胺。如果不能购买到所述叔丁基酯,可通过与 G. Uray, W. Lindner, Tetrahedron, 44 1988 4357-4362 相似的方法制备。如果购买不到溴乙酸酯,可以利用溴乙酰溴与适宜的醇在加入碱吡啶下的反应来制备它。

B 构件:

在文献中提供了很多的关于氨基酸一般的及特定的合成的可能性。特别是 Houben-Weyl, E16d 册/第一部分, 406 页往后提供了一个综述。

通常使用的前体为二苯酮亚胺乙酸乙酯、乙酰氨基丙二酸二乙酯和异腈乙酸乙酯。

制备了多种甘氨酸和丙氨酸的衍生物,例如,由异腈乙酸乙酯和适当的酮或醛开始(见 H. -J. Prätorius, J. Flossdorf, M. -R. Kula Chem. Ber-1975, 108, 3079)。

环辛基甘氨酸、2-降冰片基甘氨酸、金刚烷基甘氨酸、4-异丙基环己基-1-基丙氨酸、4-甲基环己基-1-基丙氨酸和 4-甲基环己基-1-基甘氨酸的合成通过相应的 2-甲酰基氨基丙烯酸乙酯进行(U. Schöllkopf 和 R. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1174), 该反应由异腈基乙酸乙酯与有关羰基化合物如环辛烷酮、2-降冰片酮、1-甲酰基金刚烷、1-甲酰基-1-甲基环己烷、1-甲酰基-4-异丙基环

己烷、1-甲酰基-4-甲基环己烷和 4-甲基-环己烷酮开始，通过下面的一般方法进行：

2-甲酰基氨基丙烯酸乙酯的一般合成方法：

在 0 至 -10℃，将 100 mmol 异腈基乙酸乙酯在 50ml THF 中的溶液滴加到 150 毫升 THF 中的 100 毫摩尔叔丁醇钾中。在相同温度下，15 分钟后，加入存在于 50 毫升 THF 中的 100 毫摩尔适当的羰基化合物，将反应混合物的温度慢慢升至室温，在旋转蒸发器中除去溶剂。将此残余物与 50ml 水、100 毫升乙酸及 100 毫升 DCM 混合，并用 DCM 萃取产物。用硫酸钠干燥 DCM 相，在旋转蒸发器中除去溶剂。所得产物几乎是纯品，但如果需要，可进一步通过硅胶柱色谱（流动相：乙醚/石油醚混合物）进一步纯化。

由 2-甲酰基氨基丙烯酸乙酯开始合成氨基酸盐酸盐的一般方法：

将 100 毫摩尔 2-甲酰基氨基丙烯酸乙酯在 200 毫升冰醋酸中用 Pd/C(10%) 和氢气氢化至反应完全。然后，滤出催化剂，在旋转蒸发器中尽可能除去乙酸，并将此残余物在 200 毫升半浓的浓盐酸中回流 5 小时。在旋转蒸发器中除去盐酸，并将该产物在 50℃ 下减压干燥，然后用乙醚洗涤几次。所得盐酸盐为浅色结晶。

由 18.9g(150mmol) 环辛酮得到 25.0g 环辛基甘氨酸盐酸盐。由 16.5g(150mmol) 2-降冰片酮开始得到 26.6g 2-降冰片基甘氨酸盐酸盐。由 19.7g(120mmol) 1-甲酰基金刚烷得到 26.0g 金刚烷基丙氨酸盐酸盐。由 12.6g(100mmol) 1-甲酰基-1-甲基环己烷开始得到 16.6g γ -甲基环己基丙氨酸盐酸盐。由 16.8g(150mmol) 4-甲基环己酮开始得到 25.9g 4-甲基环己基甘氨酸盐酸盐。用 15g 反式-1-甲酰基-4-甲基-环己烷得到 18g 反式-4-甲基-1-环己基丙氨酸盐酸盐。用 9g 3,3-二甲基-1-甲酰基环己烷开始得到 10g 3,3-二甲基-1-环己基丙氨酸盐酸盐。

合成所需醛 1-甲酰基-3, 3-二甲基环己烷根据基于 Moskal 和 Lensen (Rec. Trav-Chim. Pays-Bas 106 (1987) 137-141) 的方法制备。

在 10 分钟内, 在 -60°C 将在正己烷中的正丁基锂 (72 毫升, 115 毫摩尔) 溶液滴加到搅拌的异腈基甲基磷酸二乙酯 (7 毫升, 105 毫摩尔) 在 280 毫升无水乙醚中的溶液中。再将此所得悬浮液在 -60°C 搅拌 15 分钟, 并在 10 分钟内, 加入 3, 3-二甲基环己酮 (13g, 105mol) 在 100 毫升无水乙醚中的溶液, 保持温度在 -45°C 以下。将此反应混合物的温度升至 0°C 并在此温度搅拌 90 分钟后, 小心加入 150-200 毫升 38% 浓盐酸水溶液。室温下将此混合物剧烈搅拌 15 小时至彻底水解, 分离出有机相并用水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液各 200 毫升洗涤。用硫酸镁干燥, 过滤并在旋转蒸发器中浓缩除去溶剂。将所得残余物不经进一步纯化作为起始物用于氨基酸合成。

Boc-(D)- α -甲基环己基丙氨酸

将 3.4g (12.2mmol) Boc-(D)- α -甲基-Phe-OH 在 100 毫升甲醇中, 在 250mg 于氧化铝上的 5% Rh 存在下, 在 10 巴氢气中, 在 50°C , 氢化 24 小时。过滤并除去溶剂得到 2.8g Boc-(D)- α -甲基-Cha-OH。

$^1\text{H-NMR}$ (DMS- d_6 , δ (ppm)): 12 (非常宽的信号, COOH); 1.7-0.8 (25 H; 1.35 (s, Boc), 1.30 (5, Me))。

通过与 J. Y. L. Chung et al. (J. Y. L. Chung 等, J. Org. Chem. 1990, 55, 270) 类似的方法合成 Boc-(3-Ph)-Pro-OH。

Boc-(D, L) Dch-OH 的制备

将 Boc-(D, L)-Dpa-OH (1mmol) 在 12 毫升甲醇中与催化剂量的 5% Rh/氧化铝一起在 5 巴压力氢化。过滤并减压除去溶剂得到定量的产物。

D-环己基丙氨酸苄基酯的合成

将 100g (481mmol) D-环己基丙氨酸盐酸盐、104g (962mmol) 苄醇和 109.7g (577mmol) 对甲苯磺酸一水合物在 2200 毫升甲苯中的悬浮液在水分离器中慢慢加热至回流。在 80-90℃ 观察到放出氯化氢并此悬浮液溶解得到清澈的溶液。当不再有水分离出时 (约 4 小时)，蒸馏出 500 毫升甲苯，将此反应混合物放置过夜冷却，滤出所得残余物并用己烷洗涤两次，每次 1000 毫升。然后，将所得残余物 (195g) 悬浮于 2000 毫升二氯甲烷中，加入 1000 毫升水后，通过边搅拌边逐步加入 50% 氢氧化钠溶液将 pH 调节至 9-9.5。分离出有机相，用水洗涤两次，每次用水 500 毫升，用硫酸钠干燥并滤出干燥剂，将此滤液浓缩得到 115g (94%) 标题产物，为浅色油状物。

N-(叔丁氧羰基甲基)-D-环己基丙氨酸苄基酯

将 115g (440mmol) D-环己基丙氨酸苄基酯溶解于 2000 毫升乙腈中，室温加入 607.5g (4.40mol) 碳酸钾和 94.3g (484mmol) 溴代乙酸叔丁基酯，并在此温度将此混合物搅拌 3 天。滤出碳酸盐，用乙腈洗涤，将母液浓缩 (30℃, 20 毫巴)，在 1000 毫升甲基叔丁基醚中回收此残余物，并用 5% 柠檬酸和饱和碳酸氢钠溶液萃取有机相。用硫酸钠干燥有机相，过滤掉干燥剂并浓缩，所得油状物 (168g) 直接用于下一步反应。

N-Boc-N-(叔丁氧羰基甲基)-D-环己基丙氨酸苄基酯

将如上合成的油状物 (168g, 447mmol) 溶解于 1400 毫升乙腈中，加入 618g (4.47mmol) 碳酸钾粉和 107.3g (492mmol) 二碳酸二叔丁基酯后，室温搅拌 6 天。抽滤掉碳酸钾，用约 1000 毫升乙腈洗涤，并浓缩滤液，得到 230g 所需产物。

N-Boc-N-(叔丁氧基羰基甲基)-D-环己基丙氨酸环己基铵盐

将 115g N-Boc-N-(叔丁氧基羰基甲基)-D-环己基丙氨酸苄基酯

溶解于 1000 毫升纯乙醇中并在常压下在 25-30℃ 在 9g 10% Pd/C 存在下用氢气氢化 2 小时。过滤并在旋转蒸发器中除去溶剂得到 100g (260mmol) 黄色油状物，将其在 1600 毫升丙酮中吸收并加热回流，将热浴除去，并通过滴液漏斗快速加入 27g (273mmol) 环己基铵的丙酮溶液。将反应混合物冷却至室温结晶出所需的盐。滤出固体，用 200 毫升丙酮洗涤，为了最终纯化再用丙酮结晶一次。在约 30℃ 真空箱中将此残余物干燥，得到 70.2g 所需盐，为白色粉末。

N-Boc-N-(叔丁氧羰基甲基)-D-环己基甘氨酸环己基铵盐以相似的方法由环己基甘氨酸为前体制备。

N-Boc-N-(叔丁氧羰基乙基)-D-环己基丙氨酸环己基铵盐

a) 3-溴代丙酸叔丁基酯

将 16.64g (109mmol) 溴代丙酸、150 毫升浓的 2-甲基丙烯和 2 毫升浓硫酸在 -30℃ 氮气逆流下加入适用于加压釜的玻璃容器中，密封并室温搅拌 72 小时。为了处理，将反应容器再次冷却至 -30℃，并将此溶液小心地倒入 200 毫升冰冷的饱和碳酸氢钠溶液中。搅拌下让过量的 2-甲基丙烯蒸发掉，每次用 50 毫升二氯甲烷萃取此残余物，萃取 3 次，用硫酸钠干燥合并的有机相，滤出干燥剂，并在水泵抽真空下将此溶液浓缩。将此油状残余物通过柱色谱(流动相：正己烷，然后用正己烷/乙醚 9:1)纯化，得到 18.86g 标题化合物。

b) N-(叔丁氧羰基乙基)-D-环己基丙氨酸苄基酯

将 49.4g (189mmol) D-环己基丙氨酸苄基酯溶解于 250ml 乙腈中，室温加入 31.6g (151mmol) 溴代丙酸叔丁基酯后，回流 5 天。滤出所得沉淀并用乙腈洗涤几次，水泵抽真空下将此滤液浓缩，在 350 毫升二氯甲烷中回收此残余物，并用 5% 柠檬酸和饱和碳酸氢钠溶液萃取此有机相。将此有机相用硫酸钠干燥，滤出干燥剂并浓缩。将此油状残余物通过柱色谱(流动相：二氯甲烷，而后用二氯甲烷/甲醇 95:5)纯化。得到稍不纯的油状物并直接用于下一步反应。

c) N-Boc-N-(叔丁氧羰基乙基)-D-环己基丙氨酸苄基酯

上步合成获得的油状物(30g, 最多 70mmol)溶解于 150 毫升乙腈中, 加入 28ml(160mmol)二异丙基乙胺和 19.2g(88mmol)二碳酸二叔丁基酯后, 室温搅拌 3 天。在水泵抽真空下将此反应混合物在旋转蒸发器中浓缩, 在正己烷中回收此残余物并用 3ml 5% 柠檬酸溶液洗涤, 共洗涤 5 次, 用硫酸钠干燥合并的有机相, 滤出干燥剂, 并将此残余物浓缩后进行柱色谱分离(流动相: 己烷/乙酸乙酯 95:5). 得到 32.66g(64mmol)所需产物。

d) N-Boc-N-(叔丁氧羰基乙基)-D-环己基丙氨酸环己基铵盐

将 32.66g(64mmol) N-Boc-N-(叔丁氧羰基亚乙基)-D-环己基丙氨酸苄基酯溶解于 325 毫升纯乙醇中并在常压下在 25-30℃ 在 3g 10% Pd/C 存在下用氢气氢化 14 小时。用硅藻土垫将此溶液过滤, 用乙醇洗涤并在旋转蒸发器中除去溶剂得到 26.7g 黄色油状物, 将其在丙酮中回收并加热回流, 将热浴除去, 并通过滴液漏斗快速加入 7g(70mmol) 环己基胺的丙酮溶液。将反应混合物冷却至室温结晶出所需的盐。滤出固体, 用 25 毫升丙酮洗涤, 为了最终纯化再用丙酮结晶一次。在约 30℃ 真空箱中将此残余物干燥, 得到 26.6g(54mmol) 所需盐, 为白色粉末。

N-Boc-N-(叔丁氧羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰基-3,4-脱氢脯氨酸

a) 将 N-Boc-Pyr-OH(5g, 23.45mmol) 溶解于甲醇(50 毫升)中并加入存在于二噁烷中的 HCl(4N, 30ml)。回流 12 小时后, 在旋转蒸发器中除去溶剂并得到产物 H-Pyr-OMe 盐酸盐。产率: 3.84g(100%)。

b) 将 N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-OH(8g, 20.75mmol) 溶解于二氯甲烷(75 毫升)中, 在 -10℃ 加入乙基二异丙基胺(15.5ml, 89.24mmol)。在此温度下搅拌 5 分钟后, 滴加 H-Pyr-OMe 盐酸盐(3.4g, 20.75mmol)的二氯甲烷(25 毫升)溶液。再滴加丙烷膦酸酐的乙酸乙酯(50%, 20ml, 26.96mmol)溶液, 并将此混合物在 -10 至 0℃ 搅拌 2 小时。用二氯甲烷稀释此混合物并用饱和碳酸氢钠溶液

(2×80 毫升)、5% 柠檬酸溶液(2×15 毫升)和饱和氯化钠溶液(1×20 毫升)洗涤。用硫酸钠干燥有机相,并在旋转蒸发器中除去溶剂。将此粗产物通过闪式色谱纯化(硅胶,二氯甲烷/甲醇=95/5)。产率 = 6.2g(60%)。

c) 将 $N-(t-BuO_2C_2CH_2)-N-Boc-(D)-Cha-Pyr-OMe$ (5.5g, 11.12mmol) 溶解于二噁烷(40 毫升)中,加入氢氧化钠溶液(1N, 22.2ml, 22.24mmol)后,室温搅拌 2 小时。在旋转蒸发器中除去二噁烷,用乙酸乙酯洗涤水相并用硫酸氢钠溶液(20%)酸化至 pH=1-2。用二氯甲烷萃取水相,并用硫酸钠干燥合并的有机相。得到 5g(94%) 无色泡沫。用以水饱和的正己烷重结晶得到无色结晶(m.p. = 158-160℃)。

$N-Boc-N-(叔丁氧羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸-3,4-脱氢脯氨酸$

此化合物由 $N-Boc-N-(叔丁氧羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸$ 和 3,4-脱氢脯氨酸甲酯类似地制备。

(L) 3,4-脱氢脯氨酸作为 E 构件是可以购买到的,而 (D, L)-4,5-脱氢-2 吡啶酸可通过 A. Burgstahler, C. E. Aiman, J. Org. Chem. 25(1960)489 或 C. Herdeis, W. Engel Arch. Pharm. 326(1993)297 的方法制备并随后用 $(Boc)_2O$ 转变为 $Boc-(D, L)-Dep-OH$ 。

构件 D 合成如下:

5-氨基甲基-2-氟基噻吩

此构件的制备按照 W095/23609 的描述进行。

4-氨基甲基-2-氟基噻吩

a) 2-溴-4-甲酰基噻吩

将 36g(320mmol) 3-甲酰基噻吩溶解于 600 毫升二氯甲烷中并冷却至 5℃,分批加入 100g(750mmol) 三氯化铝,然后将此反应混合物回流。在 45 分钟内,滴加 59g(19ml, 360mmol) 溴在 40 毫升二氯甲烷中的溶液,并让此反应溶液继续回流 4 小时。冷却后,将此反

应溶液倒入到 600g 冰水中并用二氯甲烷萃取，并将此有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，用硫酸镁干燥并在旋转蒸发器中浓缩，得到 64.5g 粗产物，并将其通过柱色谱纯化（硅胶，二氯甲烷/石油醚），得到共 56.5g 稍不纯的产物。

b) 2-氟基-4-甲酰基噻吩

将 7.6g (85mmol) 氰化酮 (I) 加入到 13.53g (70.82mmol) 2-溴-4-甲酰基噻吩在 25 毫升 DMF 中的溶液中，并将此反应混合物回流 3.5 小时，这期间原来淡绿色悬浮液变为黑色溶液。加入水后，用乙酸乙酯将此反应混合物萃取几次，并合并有机相，用饱和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并在轻度真空状态下在旋转蒸发器中浓缩。向残余物 (7g) 中加入乙醚得到 1.6g 纯产物。将母液与另一批粗产物一起通过色谱（硅胶，二氯甲烷/石油醚，1:1）纯化。共 56.5g 2-溴-4-甲酰基噻吩反应得到 12.6g 纯 2-氟基-4-甲酰基噻吩（产率 31%）。

c) 2-氟基-3-羟甲基噻吩

将 3.47g (91.8mmol) 硼氢化钠分批加入到 12.6g (91.8mmol) 2-氟基-4-甲酰基噻吩在 200 毫升乙醇中的悬浮液中，并将此反应混合物室温搅拌 2 小时，这期间慢慢形成清澈的溶液。将减压浓缩得到的残余物在乙酸乙酯中回收并用饱和盐水、5% 柠檬酸和饱和盐水连续洗涤，用硫酸钠干燥有机相并减压浓缩得到 11.7g 接近纯品的产物（产率 91.5%）。

d) 4-溴甲基-2-氟基噻吩

室温将 11.7g (84.07mmol) 2-氟基-4-羟甲基噻吩与 24.1g (91.87mmol) 三苯基膦一起溶解于 100 毫升 THF 中，冷却下（冰浴），分批加入 30.47g (91.87mmol) 四溴化碳。室温搅拌 3 小时后，减压浓缩并通过硅胶色谱（二氯甲烷/石油醚）纯化得到 18.8g 淡黄色结晶产物，其中仍含石油醚。

e) 4-[N, N-二(叔丁氧羰基)氨基甲基]-2-氟基噻吩

将 18.81g 4-溴甲基-2-氟基噻吩（粗品，最多 84.07mmol）溶解于 160 毫升 THF 中并冷却至 5℃，分批加入 3.07g (102.4mmol) 80%

氯化钠混悬液。随后，在 5℃ 滴加 22.25g (102.4mmol) 亚氨基二羧酸盐二叔丁酯溶解于 160ml THF 中形成的溶液，并将此混合物室温搅拌过夜。根据 TLC 确定转变完全后，将此混合物在 30-35℃ 加热 4.5 小时。冷却至 0-5℃ 后，缓慢滴加 33 毫升饱和氯化铵溶液，减压蒸除 THF，用乙酸乙酯将此残余物萃取几次，用饱和盐水洗涤乙酸乙酯相，用硫酸钠干燥并在旋转蒸发器中浓缩。将此粘稠的红色残余物 (34.61g) 以粗品的形式用于下步反应。

f) 4-氨基甲基-2-氨基噻吩盐酸盐

将 4-N,N-二(叔丁氧羰基)氨基甲基-2-氨基噻吩 34.61g (粗品，最多 84.07mmol) 溶解于 600 毫升乙酸乙酯中，冷却至 0-5℃，用氯化氢气体饱和并将温度升至室温。3 小时后，在旋转蒸发器中将所得混悬液浓缩并与二氯甲烷共蒸馏几次，通过与乙醚一起搅拌萃取此残余物并减压干燥。得到 13.85g 浅色粉末状产物。两步产率为 94.3%。

5-氨基甲基-3-氨基噻吩

a) 4-氨基噻吩-2-甲醛

将 49.3g (258.05mmol) 4-溴噻吩-2-甲醛和 27.8g (310.41mmol) 氰化酮 (I) 悬浮于 130ml 纯 DMF 中并回流 8 小时。在 40℃ 在旋转蒸发器中真空除去溶剂，并此残余物悬浮于乙酸乙酯中并转移至 Soxhlet 仪中。将此残余物萃取过夜，用硫酸钠干燥此黄色溶液并在旋转蒸发器中真空浓缩，用乙醚将所得黄色固体重结晶得到 25.3g 产物 (理论产率的 80%)。

b) 4-氨基噻吩-2-甲醛肟

将 11.6g (84.6mmol) 4-氨基噻吩-2-甲醛溶解于 140ml 甲醇中，并加入 12.3g (116.1mmol) 碳酸钠。在 15℃ 冷却的同时，分批加入 6.5g (93.5mmol) 盐酸羟胺，并在 10℃ 将此混合物搅拌 2 小时。加入 80 毫升水后，用乙醚将此反应混合物萃取 5 次，每次 50 毫升，用硫酸钠干燥有机相，并减压除去溶剂得到 12.5g 所需产物，为黄色结晶粉末 (理论产率的 96%)。

c) 5-氯甲基-3-氯基噻吩盐酸盐

将 11.22g (171.64mmol) 锌粉以几小批小心地加入到冷却至 0-5℃ 的 4.65g (30.60mmol) 4-氯基噻吩-2-甲醛肟在 50ml 三氯乙酸的溶液中, 反应过程中温度不超过 15℃。室温搅拌 3 小时后, 倾析出过量的锌, 减压(油泵)将三氯乙酸基本除去, 剩余的油状物冷却至 0℃, 分批加入冷却至 0℃ 的 150 毫升 3N 氢氧化钠溶液和 2 升二氯甲烷的混合物。过滤除去不溶物, 然后分离出有机相, 用 20 毫升二氯甲烷将水相萃取 8 次, 将合并的有机相用硫酸钠干燥, 然后在冰浴冷却的同时, 加入 20 毫升 6M 氢氯酸的甲醇溶液。产物以盐酸盐的形式沉淀出, 为白色固体, 通过将此混悬液在 4℃ 冷却过夜彻底结晶得到 2.2g 产物, 为无色针状物(理论产率的 50%)。

5-氯甲基-3,4-二甲基噻吩-2-甲酰胺盐酸盐

将 19g (105.42mmol) 5-氯基-3,4-二甲基噻吩-2-甲酰胺悬浮于 760ml 甲醇和 110ml 2N 氢氯酸溶液中, 加入 9.5g Pd/C(10%)后, 室温氢化。吸收 4.7L 氢气(4 小时)后, 减压蒸除甲醇, 并用乙酸乙酯将水相萃取 3 次并随后冻干。得到 16.3g 所需产物, 为白色团体(理论产率的 70.4%)。

5-氯甲基异噻唑-3-甲酰胺

a) 5-氯甲基异噻唑-3-甲酸乙酯

将 21.2g (210mmol) 三乙胺搅拌下滴加至 30g (198mmol) 2-氯-2-羟基亚氨基乙酸乙酯和 150ml 炔丙基氯的混合物中, 该混合物已冷却至 10-15℃, 室温搅拌 1 小时后, 加入水, 用乙醚萃取此混合物, 并用硫酸镁干燥有机相, 在旋转蒸发器中浓缩。将此残余物在 0.5torr 下蒸馏, 将此产物在 116-122℃ 蒸馏。

b) 5-氯甲基异噻唑-3-羧酸

将 47.3g (250mmol) 5-氯甲基异噻唑-3-羧酸乙酯在 150 毫升乙醇中与 14g (250mmol) 氢氧化钾混合, 并此混合物在 60-70℃ 搅拌 6 小时。冷却后减压浓缩, 在水中回收此残余物并用乙醚萃取, 用氢氯酸将水相酸化, 然后用乙醚萃取几次, 用硫酸钠干燥乙醚相并减

压浓缩(油泵, 50℃)。得到 31g 所需产物(理论产率的 77%)。

c) 5-氯甲基异噻唑-3-羧酰氯

将 120g (743mmol) 5-氯甲基异噻唑-3-羧酸与 500ml 亚硫酰氯和 2 滴吡啶一起回流 10 小时, 然后减压浓缩并随后在 20torr 下蒸馏。此产物在 125-133℃ 蒸馏得到 78g 产物(理论产率的 58%)。

d) 5-氯甲基异噻唑-3-羧酰胺

在 10-15℃, 向 10g (55.56mmol) 5-氯甲基异噻唑-3-羧酰氯在 100 毫升二氯甲烷中的溶液中通入 1 小时氨气, 并将此混合物室温搅拌 1 小时。溶液冷却至 0℃ 后, 抽滤出沉淀并用少量的冷二氯甲烷洗涤, 通过搅拌用水将此残余物萃取两次以除去铵盐。减压干燥得到 6.58g 纯产物, 为浅色粉末(理论产率的 74%)。

e) 5-氯甲基异噻唑-3-羧酰胺盐酸盐

将 2.44g (15.2mmol) 5-氯甲基异噻唑 4-羧酰胺加入到 100 毫升浓氨水和 72ml 甲醇的混合物中, 将此溶液加温至 40℃, 此过程中不断用氨气饱和。6 小时后前体已反应。减压除去甲醇, 用二氯甲烷将水相萃取两次, 然后将此水相小心地减压蒸发至干。此固体残余物作为偶联的粗品。

2-氨基甲基噻唑-4-硫代甲酰胺 2-氨基噻唑-4-硫代甲酰胺按照 G. Videnov, D Kaier, C. Kempter 和 G. Jung, Angew. Chemie 108, (1996) 1604 描述的方法制备, 将其中描述的 N-Boc 保护的化合物用氢氯酸的乙醚溶液在二氯甲烷中脱保护。

4-氨基甲基噻唑-2-硫代甲酰胺

a) 单硫代草酰胺

按照 W. Walter, K.-D. Bode Liebigs Ann. Chem. 660(1962), 74-84 的方法, 由硫代草氨酸乙酯开始制备单硫代草酰胺。

b) 2-氨基甲酰基-4-氯甲基噻唑

将 10g (96 mmol) 的硫代草氨酸乙酯引入到 170 ml 的正丁醇中,

加入 26 g (204 mmol) 1,3-二氯丙酮后, 在 112℃ 于氮气中加热 90 分钟。然后真空浓缩反应混合物, 用正己烷 (120ml) 搅拌提取残留物。得到 10g 的纯产物。

c) 4-Boc-氨基甲基-2-氨基甲酰基噻唑

将 10g (56.6 mmol) 的 2-氨基甲酰基-4-氯甲基噻唑加到氨水饱和的 350ml 甲醇和 80ml 25% 浓度的含水氨水溶液。41-42℃ 下加热反应混合物 6 小时, 同时不断用氨水饱和, 然后真空浓缩并用甲醇共蒸馏, 接着先用醚然后用丙酮搅拌提取残留物。由此分离出 7.6 g 含有少量氯化铵的粗产物。为除去该副产物, 用含水二噁烷溶液中的 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 处理该粗产物, 并通过柱色谱法纯化保护的化合物。得到 4.95 g 纯产物。

d) 4-Boc-氨基甲基-2-氟基噻唑

将 4.95g (19.24 mmol) 的 4-Boc-氨基甲基-2-氨基甲酰基噻唑加到 90ml 的二氯甲烷和 16.7 ml (97.44 mmol) 的二异丙基乙胺, 再次冷却至 0℃ 后, 0-5℃ 下滴加入 10ml 二氯甲烷中的 6.35 ml 的三氟乙酸酐溶液, 然后将该混合物加热到室温 (TLC 检查)。接着加入 25ml 的水, 并在室温下搅拌 30 分钟和用 10% 浓度的柠檬酸溶液调节至 PH2.5 后, 洗涤该有机相数次, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。得到 5.4 g 浅褐色粘性粗产物, 并将其不经进一步纯化用于下一步骤。

e) 4-Boc-氨基甲基-2-硫代氨基甲酰基噻唑

将由 d) 得到的粗产物 (最多 19.24mmol) 溶于 65ml 的吡啶和 5 ml 的三乙胺, 用硫化氢饱和并在室温下静置一周。然后真空浓缩反应混合物, 加到乙醚和乙酸乙酯的混合物中, 并用 10% 浓度柠檬酸溶液和水洗涤, 在硫酸镁上干燥并真空浓缩。得到 6.0 g 浅黄色固体泡沫。

f) 4-氨基甲基-2 硫代氨基甲酰基噻唑盐酸盐

将以上步骤得到的产物置于 10ml 的二氯甲烷中, 并在加入 30ml 约 5 摩尔浓度的醚盐酸溶液之后, 室温下搅拌过夜。然后真空蒸发

该反应混合物至干，用醚共蒸馏数次，然后用二氯甲烷搅拌提取。得到 4.15g 期望产物，为浅黄色无定形物质。

4-脒基-2-(N-Boc-氨基甲基)-5-甲基噻唑 x HOAc

a) α -乙酰甘氨酸甲酯盐酸盐

将叔丁氧化钾 (17.8 g, 157.9 mmol) 加到 THF (120 ml) 中，并在 -70°C 下加入 THF (60 ml) 中的 N-(二苯基亚甲基)甘氨酸甲酯 (40 g, 157.9 mmol)。在此温度下搅拌 30 分钟后，于 -70°C 下将该淡黄色溶液滴加到 THF (70 ml) 中的乙酰氯溶液 (12.4 g, 157.9 mmol)。在该温度下搅拌 1.75 小时，加入 3N HCl (160 ml)，然后在室温下搅拌该淡黄色悬浮液 10 分钟。室温下在旋转蒸发仪中除去 THF，并用二乙醚洗涤该残留的含水相 3 次。冷冻干燥该含水相并用甲醇搅拌提取残留物。于 35°C 下在旋转蒸发仪上蒸发该产物的甲醇溶液。产量：26.4 g (157.9 mmol, 定量淡黄色固体)。

b) Boc-Gly-(α -乙酰基-Gly)-OMe

将 BOC-Gly-OH (24.05 g, 137.27 mmol) 加到 THF (400 ml)，并加入三乙胺 (13.87 g, 137.19 mmol)。将该无色溶液冷却到 -20°C ，并在此温度下滴加入 THF (20 ml) 中的氯甲酸异丁酯 (18.75 g, 137.28 mmol) 溶液。在 -20°C 搅拌该无色悬浮液 30 分钟，然后分批加入 α -乙酰甘氨酸甲酯盐酸盐 (23.0 g, 137.3 mmol)。在 -20°C 下搅拌 30 分钟以后，在 45 分钟内滴加入 THF (20 ml) 中的三乙胺 (13.87 g, 137.19 mmol) 溶液。 -20°C 下搅拌 4 小时，然后在 RT 下搅拌 12 小时。抽滤出残留物，并用 THF 洗涤，在旋转蒸发仪上浓缩该合并的 THF 相。产量：44.1 g (浅褐色油)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ = 1.45 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.25 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.30 (sbr, 1H)。

c) 2-(N-Boc-氨基甲基)-5-甲基噻唑-4-羧酸甲基酯

将 Boc-Gly-(α -乙酰基-Gly)-OMe (39.8 g, 138.2 mmol) 加到 THF (400 ml), 并在室温下分批加入 Lawesson's 试剂 (96.6 g, 238.8 mmol)。然后回流该淡黄色溶液 1.5 小时, 在旋转蒸发仪上除去 THF。用二乙醚 (600 ml) 搅拌提取该残留物 (红褐色油)。从该不溶的褐色油中倒出醚相, 并用 5% 浓度的柠檬酸 (2x)、饱和的 NaHCO₃ 溶液 (9x) 和水 (2x) 连续洗涤。干燥 (MgSO₄) 后, 在旋转蒸发仪上除去溶剂。产量: 22.0 g (77 mmol, 56% 浅褐色固体)。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ =1.50 (s, 9H), 2.75 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.55 (d, J=6.5 Hz, 2H), 5.45 (t, J=6.5 Hz, 1H)。

(与 Boc 基团有关的主要旋转异构体)

d) 2-(N-Boc-氨基甲基)-5-甲基噻唑-4-羧酸

将 2-(N-Boc-氨基甲基)-5-甲基噻唑-4-羧酸甲酯 (22.0g, 77 mmol) 溶于乙醇 (100 ml), 并加入水 (55 ml) 中的 LiOH (2.2 g, 92 mmol) 溶液。在室温下搅拌 30 分钟后, 在旋转蒸发仪上除去乙醇, 用水 (70 ml) 稀释残留溶液。含水相用乙酸乙酯 (3x) 洗涤并用 20% 浓度的 NaHSO₄ 溶液调节至 PH 2, 由此分离出浅褐色油。用二氯甲烷提取含水相, 干燥 (MgSO₄) 合并的有机提取物并真空浓缩。在二异丙基醚中搅拌提取该浅褐色的残留物。抽滤出残留的无色沉淀物, 并用二异丙基醚洗涤。产量: 6.9 g (25.4 mmol, 33%, 无色固体)。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ =1.40 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 4.30 (d, J=6.5 Hz, 2H), 7.80 (t, J=6.5 Hz, 1H)。

e) 2-(N-Boc-氨基甲基)-5-甲基噻唑-4-甲酰胺

将 2-(N-Boc-氨基甲基)-5-甲基噻唑-4-羧酸 (6.8 g, 25 mmol) 溶于 THF (100 ml), 并加入三乙胺 (2.53 g, 25 mmol)。在冷却至 -20℃ 后, 滴加入 THF (10 ml) 中的氯甲酸异丁酯 (3.41 g, 25 mmol) 溶液。在 -20℃ 下搅拌 30 分钟, 往浅褐色悬浮液中导入气态氨 45 分

钟。然后加热至室温。抽滤出残留物并用 THF 提取，将滤液浓缩。
产量：6.9 g (25 mmol, 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.40 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 7.40 (sbr, 1H), 7.50 (sbr, 1H), 7.80 (t, J = 6.5 Hz, 1H)。

f) 4-氟基-2-(N-Boc-氨基甲基)-5-甲基噻唑

将 2-(N-Boc-氨基甲基)-5-甲基噻唑-4-甲酰胺 (6.8 g, 25 mmol) 加到二氯甲烷 (120 ml)。冷却至 0℃ 后，滴加入二异丙基乙胺 (15.84 g, 122.8 mmol)。然后在 -50℃ 下，在 30 分钟内滴加入二氯甲烷 (20 ml) 中的三氟乙酸酐 (8.25 g, 39.3 mmol) 溶液。在 0℃ 搅拌 30 分钟后，将该反应混合物加热到室温，然后搅拌 12 小时。用二氯甲烷 (100 ml) 稀释，用 20% 浓度的柠檬酸、饱和 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤。干燥 (MgSO_4) 有机相并真空浓缩。产量：6.3 g (25 mmol, 定量)。

g) 4-脒基-2-(N-Boc-氨基甲基)-5-甲基噻唑 x CH_3COOH

将 4-氟基-2-(N-Boc-氨基甲基)-5-甲基噻唑 (5.5 g, 21.74 mmol) 溶于甲醇 (15 ml)，并加入 N-乙酰基半胱氨酸 (4.1 g, 25.12 mmol)。然后将混合的加热到 60℃，导入氨 22 小时。用甲醇稀释该混合物并经过乙酸盐离子交换剂。在旋转蒸发仪上除去甲醇，用丙酮搅拌提取该残留物，抽滤出无色残留物并真空干燥。产量：4.75 g (14.4 mmol, 66%, 无色固体)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.40 (s, 9H), 1.80 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.35 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 6.5 Hz, 1H)。

2-氨基甲基-5-脒基-4-甲基噻唑 x 2 HCl

a) N-Boc-甘氨酸硫代酰胺

将 N-Boc-甘氨酸腈 (12.0 g, 76.8 mmol) 和二乙胺 (0.16 ml, 2.1 mmol) 溶于甲苯 (100 ml)。将溶液冷却至 -10°C ，用硫化氢饱和，然后在室温下搅拌过夜。抽滤出形成的沉淀并用甲苯洗涤。在 45°C 下减压干燥产物。产量：13.2 g (69.4 mmol, 90.3%, 淡黄色固体)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.40 (s, 9H), 3.80 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J=7$ Hz, 1H), 9.0 (sbr, 1H), 9.65 (sbr, 1H)。

b) 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-甲基噻唑-5-羧酸甲基酯

将 N-Boc-甘氨酸硫代酰胺 (10.0 g, 52.6 mmol) 加到甲醇 (70 ml) 并加入 2-氯乙酸甲酯 (7.9 g, 52.6 mmol)。在 60°C 下加热该混合物 2 小时，然后室温下搅拌 48 小时。在旋转蒸发仪上除去甲醇，用丙酮/二乙醚搅拌提取残留物。抽滤出残留的沉淀物并浓缩滤液。从滤液中得到的固体作为产物 (纯度根据 TLC 和 HPLC)。产量：8.7 g (30.4 mmol, 57.8%)。ESI-MS: 287 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

c) 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-甲基噻唑-5-羧酸

将 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-甲基噻唑-5-羧酸甲基酯 (2.8 g, 9.74 mmol) 溶于 1,4-二噁烷 (30 ml)，并加入 1N 氢氧化钠溶液 (19 ml)。在室温下搅拌 4 小时后，在旋转蒸发仪上除去 1,4-二噁烷。残留物用水稀释并用乙酸乙酯洗涤。用 20% 浓度的硫酸氢钾溶液酸化，抽滤出所得的沉淀物，并用水洗涤。在真空烤箱中于 40°C 下干燥通过这种方式得到的产物。产量：2.5 g。

d) 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺

将 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-甲基噻唑-5-羧酸 (12.6 g, 46.27 mmol) 溶于二氯甲烷 (460 ml) 和二甲基甲酰胺 (0.4 ml)。在冷却至 0°C 后，在 30 分钟内滴加入二氯甲烷 (40 ml) 中的草酰氯 (6.46 g, 50.90 mmol) 溶液。在 0°C 搅拌 2 小时后，将该混合物冷却至 -20°C ，并在该温度下导入氨直至反应完全。然后加热到室温并用水洗涤。

抽滤出所得的沉淀。用 5%浓度的柠檬酸溶液洗涤该有机相，干燥 (MgSO_4) 并在旋转蒸发仪上浓缩。将所得的固体与前面滤出的沉淀物合并并在真空烤箱中于 50°C 下干燥。产量: 9.8 g (36.12 mmol, 78%)。

e) 2-(N-Boc-氨基甲基)-5-氟基-4-甲基噻唑

将 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺 (11.13 g, 41.02 mmol) 悬浮在二氯甲烷 (75 ml) 并冷却至 0°C 。在该温度下，首先加入乙基二异丙胺 (17.86 ml, 102.55 mmol)，然后缓慢加入二氯甲烷 (20 ml) 中的三氟乙酸酐 (6.56 ml, 47.17 mmol) 溶液。搅拌 1 小时后，用二氯甲烷稀释并用 5%浓度的柠檬酸溶液洗涤。干燥 (MgSO_4) 和在旋转蒸发仪上除去溶剂后，用闪烁色谱法纯化粗产物。产量: 6.5 g (25.66 mmol, 63%)。

f) 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-甲基噻唑-5-硫代甲酰胺

将 2-(N-Boc-氨基甲基)-5-氟基-4-甲基噻唑 (7.5 g, 29.61 mmol) 溶于吡啶 (30 ml)，并加入三乙胺 (27 ml)。 0°C 下用 硫化氢 饱和该溶液，然后在室温下静置 48 小时。然后在旋转蒸发仪上除去溶剂，将残留物置于乙酸乙酯中，用 20%浓度的硫酸氢钾溶液洗涤并在硫酸镁上干燥。在旋转蒸发仪上除去溶剂，将粗产物溶于二氯甲烷并用石油醚沉淀。抽滤出沉淀的产物并在真空烤箱中于 40°C 下干燥。产量: 7.1 g (24.7 mmol, 83%)。

g) 5-脒基-2-(N-Boc-氨基甲基)-4-甲基噻唑 x HOAc

将 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-甲基噻唑-5-硫代甲酰胺 (7.1 g, 24.70 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 ml)，并加入碘甲烷 (17.5 g, 123.52 mmol)。在室温下搅拌 56 小时后，在旋转蒸发仪上除去溶剂。将残留物溶于 10% 浓度的甲醇乙酸铵溶液 (29 ml)，并在 40°C 下搅拌直至反应完全。在旋转蒸发仪上除去溶剂，用二氯甲烷搅拌提取残留

物，抽滤出所得固体并用二氯甲烷洗涤。将残留物溶于甲醇并用载有乙酸盐的离子交换剂转化成对应的乙酸盐。在旋转蒸发仪上除去溶剂，用二氯甲烷搅拌提取所得的红棕色油，在 40℃ 下真空干燥得到无色固体产物。产量：5.3 g (16.04 mmol, 65%)。

h) 5-脒基-2-氨基甲基-4-甲基噻唑 x 2 HCl

将 5-脒基-2-(N-Boc-氨基甲基)-4-甲基噻唑 x HOAc (1.6 g, 4.84 mmol) 悬浮在二氯甲烷 (20 ml)，并在室温下，加入 1,4-二噁烷 (4.84 ml, 19.37 mmol) 中的 4M 盐酸，室温下搅拌该混合物 3 小时。滤出产物并用二氯甲烷洗涤，于 40℃ 下真空干燥。

产量：0.73 g (3.00 mmol, 62%)

2-氨基甲基-5-脒基-4-三氟甲基噻唑 x 2 HCl

a)

2-(N-Boc-氨基甲基)-4-三氟甲基噻唑-5-羧酸乙基酯

将 N-Boc-甘氨酸硫代酰胺 (5.0 g, 26.28 mmol) 溶于乙腈 (60 ml) 并在 5 到 100℃，滴加入 2-氯-4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯溶液 (6.38 g, 26.28 mmol)。然后在 50℃ 下搅拌 30 分钟，并在室温下搅拌 12 小时。然后冷却至 0℃ 并滴加入三乙胺 (12 ml, 86.77 mmol)。在 0℃ 搅拌 20 分钟之后，淡黄色悬浮液转变为清澈的红褐色溶液。然后在 0℃ 缓慢滴加入亚硫酸氯 (2.1 ml, 28.89 mmol)。在 0℃ 搅拌 20 分钟之后加热到室温 1 小时。在旋转蒸发仪上除去溶剂，将残留物置于水 (100 ml) 并用乙酸乙酯提取数次。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。用色谱法 (硅胶, MeOH:DCM=2:98) 纯化粗产物。产量：2.2 g (6.4 mmol, 24.5%)。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.30 (t, J=6.5 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 4.35 (q, J=6.5 Hz, 2H), 4.45 (d, J=6.5 Hz, 2H), 7.95 (t, J=6.5 Hz, 1H)。

b) 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-三氟甲基噻唑-5-甲酰胺

将 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-三氟甲基噻唑-5-羧酸乙酯 (15 g, 42.33 mmol) 溶于甲醇。室温下使氨经过该溶液直到酯完全转化成为甲酰胺。在旋转蒸发仪上除去溶剂，并用闪烁色谱法纯化粗产物。产量：4.6 g (14.14 mmol, 33%)。

c) 2-(N-Boc-氨基甲基)-5-氟基-4-三氟甲基噻唑

将 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-三氟甲基噻唑-5-甲酰胺 (4.6 g, 14.14 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 ml) 并冷却至 -50°C 。在此温度，加入乙基二异丙胺 (4.6 g, 35.35 mmol) 和二氯甲烷 (10 ml) 中的三氟乙酸酐 (3.4 g, 16.26 mmol) 溶液。然后在 0°C 下搅拌该混合物 2 小时。连续用饱和碳酸氢钠和 5% 浓度的柠檬酸溶液洗涤。干燥后 (MgSO_4) 在旋转蒸发仪上除去溶剂。用二乙醚/石油醚提取残留物。从油中分离出上清液并在旋转蒸发仪上浓缩。产量：1.9 g (6.18 mmol, 44%)。

d) 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-三氟甲基噻唑-5-硫代甲酰胺

将 2-(N-Boc-氨基甲基)-5-氟基-4-三氟甲基噻唑 (4.6 g, 14.97 mmol) 溶于吡啶 (20 ml) 并在加入三乙胺 (24 ml) 之后，用硫化氢饱和该溶液。室温下两天后，在旋转蒸发仪上除去溶剂。将粗产物置于乙酸乙酯并用 20% 浓度的硫酸氢钠溶液和水连续洗涤。干燥后 (MgSO_4)，在旋转蒸发仪上除去溶剂。用闪烁色谱法纯化粗产物。产量：2.5 g (7.32 mmol, 49%)。

e) 5-脒基-2-(N-Boc-氨基甲基)-4-三氟甲基噻唑

将 2-(N-Boc-氨基甲基)-4-三氟甲基噻唑-5-硫代甲酰胺 (2.5 g, 7.32 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 ml) 并加入碘甲烷 (10.4 g, 73.24 mmol)。然后在室温下搅拌该混合物 48 小时。在旋转蒸发仪上除去

溶剂并将残留物置于甲醇(5 ml), 加入 10% 浓度的甲醇乙酸铵溶液(8.5 ml, 10.98 mmol). 室温下搅拌 4 天后, 将粗产物溶液经过载有乙酸盐的离子交换剂, 并在旋转蒸发仪上除去溶剂. 用闪烁色谱法纯化粗产物. 产量: 0.8 g(2.08 mmol, 28%).

f) 5-脒基-2-氨基甲基-4-三氟甲基噻唑 x 2 HCl

将 5-脒基-2-(N-Boc-氨基甲基)-4-三氟甲基噻唑(0.8 g, 2.08 mmol)溶于二氯甲烷并加入处在 1,4-二噁烷(2.1 ml, 4.2 mmol)的 4M 盐酸溶液. 室温下搅 1 h 后, 在旋转蒸发仪上除去溶剂. 将如此得到的粗产物不经纯化用于后面的反应. 产量: 0.6 g(2.0 mmol, 97%).

ESI-MS: 225(M+H⁺).

5-氨基甲基-3-甲基噻吩-2-腈

a) 5-甲酰基-3-甲基噻吩-2-腈:

在 20 分钟内将 112 ml(179 mmol) 处在正己烷中的 1.6 摩尔浓度的正丁基锂溶液加到冷却至-78℃的处在 400 ml 的四氢呋喃的 25.1 ml(179 mmol)的二异丙胺溶液中. 使该溶液达到-35℃, 并再次冷却至-78℃, 并在此温度下缓慢滴加入处在 80ml 的四氢呋喃中的 20.0 g(162 mmol)的 2-氟基-3-甲基噻吩溶液. 该溶液变成暗红色. 在搅拌 45 分钟以后, 缓慢地滴加入 63 ml(811 mmol)的二甲基甲酰胺, 并持续搅拌 30 分钟. 为进行处理, 于-70℃下加入处在 160ml 的水中的 27 g 柠檬酸的溶液. 在旋转蒸发仪上浓缩并加入 540 ml 饱和氯化钠溶液, 然后每次用 250 ml 的二乙醚提取三次. 在硫酸镁上干燥合并的有机提取物. 在滤掉干燥剂后, 在水泵抽真空下蒸馏出溶剂并用柱色谱法(流动相正己烷/乙酸乙酯 4/1)纯化残留物. 得到 23g (94%)的标题化合物.

¹H-NMR(270 MHz, DMSO-d₆): δ= 2.4(s, 3H), 8.0(s, 1H), 9.8(s, 1H)

b) 5-羟甲基-3-甲基噻吩-2-腈

室温下将 5.75 g (152 mmol) 的氢硼化钠分批加入到处在 300ml 绝对乙醇的 23 g (152 mmol) 5-甲酰基-3-甲基噻吩-2-腈溶液中，搅拌反应混合物 5 分钟，在水泵抽真空下浓缩，将其置于乙酸乙酯中并用 5% 浓度的柠檬酸溶液和饱和氯化钠溶液提取，在硫酸镁上干燥有机相，滤去干燥剂，并在室温下水泵抽真空下蒸馏掉溶剂。得到 24g 的标题化合物，它是暗红色油且仍含有溶剂，将它不经纯化用于以下的反应。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.4 (s, 3H), 4.7 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 7.0 (s, 1H).

c) 5-溴甲基-3-甲基噻吩-2-腈:

往处在 180ml 的四氢呋喃中的 24 g (152 mmol) 5-羟甲基-3-甲基噻吩-2-腈溶液中加入 44 g (167 mmol) 的三苯基磷。然后加入处在 100ml 的四氢呋喃中的 55 g (167 mmol) 四溴甲烷。在室温下搅拌该反应混合物 90 分钟。然后在旋转蒸发仪上于水泵抽真空下浓缩，并用柱色谱法 (流动相己烷: 乙酸乙酯 8:2) 纯化残留物。得到仍含有少量溶剂的 34g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.4 (s, 3H), 5.0 (s, 2H), 7.3 (s, 1H).

d) 5-[N,N-双(叔丁氧羰基)氨基甲基]-3-甲基噻吩-2-腈:

将 5.0g (167 mmol) 的氢化钠 (在矿物油中的 80% 悬浮液) 分批加到已冷却到 0℃ 的处在 255ml 四氢呋喃的 33.8g (152 mmol) 5-溴甲基-3-甲基噻吩-2-腈溶液中。然后滴加入处在 255 ml 的四氢呋喃的 36.4 g (167 mmol) 的亚氨基二羧酸二叔丁基酯溶液，此期间温度不要超过 50℃。使该混合物到达室温，并搅拌过夜。然后在 35℃ 下加热 3 小时以完成反应，然后在冷却至室温后，缓慢加入 510ml 饱和

的氯化铵溶液。在水泵抽真空下下滤出溶剂，用乙酸乙酯提取残留物数次，用饱和氯化钠溶液洗涤该合并的有机相，在硫酸镁上干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。得到 57.6 g 仍含有亚氨基二羧酸二叔丁酯的油状残留物并将其作为粗产物用于以下的反应。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.45 (s, 18H), 2.35 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 7.05 (s, 1H).

e) 5-氨基甲基-3-甲基噻吩-2-腈盐酸盐:

将 52.6 g 的 5-[N,N-双(叔丁氧羰基)氨基甲基]-3-甲基噻吩-2-腈(d 的粗产物, 最多 139 mmol) 溶于 950 ml 乙酸乙酯并冷却到 0℃。在用气态氯化氢饱和, 10 分钟后分离出白色沉淀物。在室温下搅拌两小时和在 30℃ 下搅拌 1 小时以后, 在旋转蒸发仪上浓缩所得的悬浮液, 用二乙醚搅拌提取残留物, 过滤除去溶剂, 并在室温下真空干燥该固体残留物。得到 24.7 g (94%) 的标题化合物, 为白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.4 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.3 (s, 1H), 8.8-9.0 (bs, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 15.0 (CH_3), 36.4 (CH_2), 104.8 (C-2), 113.8 (CN), 131.5 (C-4), 142.8 (C-5), 149.6 (C-3).

5-氨基甲基-3-氯噻吩-2-腈盐酸盐

该标题化合物的制备与 5-氨基甲基-3-甲基噻吩-2-腈类似, 通过用三氯乙酸酐对 3-氯噻吩-2-甲酰胺进行脱氢而制备所用的 3-氯-2-氨基噻吩。

5-氨基甲基-4-甲基噻吩-3-硫代甲酰胺

a) 2-氨基-3-氯基-4-甲基噻吩-5-羧酸乙酯

根据 "Organikum", 19th edition, Dt. verlag der Wissenschaften, Leipzig, Heidelberg, Berlin, 1993, chapter 6, pages 374-375, 从 130 g (1.0 mol) 的乙酰乙酸乙酯、66 g (1.0

mol)的丙二腈、32 g (1.0 mol)的硫和 80 g (0.92 mol)的 吗啉开始制备 2-氨基-3-氟基-4-甲基噻吩-5-羧酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (270-MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.25$ (t, 3H), 2.3 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 7.9 (bs, 2H).

b) 4-氟基-3-甲基噻吩-2-羧酸乙酯

将在 600 ml 1:1 混合的乙腈和二甲基甲酰胺中的 20.5 g (97.5 mmol) 2-氨基-3-氟基-4-甲基噻吩-5-羧酸乙酯的溶液冷却到 5 $^{\circ}\text{C}$, 并滴加入 15.7 g (146 mmol) 亚硝酸叔丁酯, 在此期间反应混合物变热并开始剧烈地放气。室温下搅拌 7 小时并在旋转蒸发仪上于高真空下浓缩之后, 用柱色谱法 (流动相 二氯甲烷) 纯化残留物得到 9.1 g (48%) 所需化合物, 为黄色的油。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.3$ (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 8.8 (s, 1H).

c) 5-羟基甲基-4-甲基噻吩-3-腈:

0 $^{\circ}\text{C}$ 下将 2.44 g (64 mmol) 氢化锂铝分批加到处在 400 ml 四氢呋喃的 25.1 g (129 mmol) 3-氟基-4-甲基噻吩-5-羧酸乙酯的溶液中。室温下搅拌该混合物 5 小时, 加入 0.5N 盐酸破坏过量的还原剂, 在水泵抽真空下浓缩该反应混合物, 用水稀释并用乙酸乙酯提取三次。然后每次用 0.5N 盐酸和饱和氯化钠溶液洗涤一次。在硫酸镁上干燥有机相, 滤去干燥剂, 并在水泵抽真空下于室温下蒸馏出溶剂。用柱色谱法 (流动相 二氯甲烷/甲醇 95:5) 纯化残留物得到 16.1 g (83%) 所需化合物, 为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta=2.2$ (s, 3H), 4.6 (d, 2H), 5.7 (m, 1H), 8.35 (s, 1H).

d) 5-溴甲基-4-甲基噻吩-3-腈

5 $^{\circ}\text{C}$ 下将 30 g (115 mmol) 三苯基膦加到处在 300 ml 四氢呋喃的

16 g (104 mmol) 5-羟基甲基-4-甲基噻吩-3-腈溶液中。然后加入 100 ml 四氢呋喃中的 38 g (115 mmol) 四溴甲烷溶液。室温下搅拌该反应混合物过夜。然后在水泵抽真空下在旋转蒸发仪上浓缩，用柱色谱法(流动相 石油醚: 二氯甲烷 1:1)纯化残留物。得到 17g (76%) 的标题化合物，为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.25 (s, 3H), 5.0 (5, 2H), 8.5 (s, 1H)。

e) 5-(N,N-双(叔丁氧羰基)氨基甲基)-4-甲基噻吩-3-腈:

将 3.5g (103 mmol) 氢化钠(不含油)分批加到已冷却到 0℃ 的处在 250 ml 四氢呋喃的 17.2 g (79.5 mmol) 5-溴甲基-4-甲基噻吩-4-腈溶液。然后滴加入在 100 ml 四氢呋喃中的 22.5 g (103 mmol) 亚氨基二羧酸二叔丁酯溶液，此期间的温度不超过 50℃。将混合物加热至室温并搅拌两小时。缓慢加入 400ml 饱和氯化铵溶液。在水泵抽真空下蒸馏出溶剂，用少量的水稀释残留物，并用乙酸乙酯提取三次。用饱和氯化铵溶液和饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相，在硫酸镁上干燥，并在旋转蒸发仪上浓缩。得到 28g 仍含有亚氨基二羧酸二叔丁酯的油，将其作为粗产物用于以下反应。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.4 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.3 (s, 3H) 1 4.8 (5, 2H), 8.4 (5, 1H)。

f) 5-[N,N-双(叔丁氧羰基)氨基甲基]-4-甲基噻吩-3-硫代甲酰胺

将 e) 得到的粗产物 (最大 79 mmol) 溶于 280 ml 吡啶和 140 ml 三乙胺并在室温下用硫化氢饱和。前面的黄色溶液变绿。室温下搅拌过夜。为完成反应，还导入硫化氢 15 分钟，并在室温下搅拌混合物两小时。使用氮气流通过洗涤塔驱赶出过量的硫化氢。然后在旋转蒸发仪上浓缩反应混合物，将其置于乙酸乙酯中，用 20% 浓度的硫酸氢钠溶液洗涤数次，在硫酸镁上干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。

得到 27 g 浅黄色固体泡沫，将其不经进一步纯化用于以下反应。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.4 (s, 18H), 2.15 (s, 3H), 4.8 (5, 2H), 7.5 (s, 1H), 9.3 (bs, 1H), 9.75 (bs, 1H).

g) 5-氨基甲基-4-甲基噻吩-3-硫代甲酰胺盐酸盐

将 27 g 5-[N,N-双(叔丁氧羰基)氨基甲基]-4-甲基噻吩-3-硫代甲酰胺 (f 的粗产物, 最大 70 mmol) 溶于 400 ml 乙酸乙酯并冷却到 0℃。用气态氯化氢饱和, 10 分钟后分离出白色沉淀物。室温下搅拌两小时后, 滤出沉淀并用乙酸乙酯洗涤。室温下真空干燥固体残留物。得到 13.6 g (87%) 的标题化合物, 为白色粉末。

EI-MS: M^+ = 186.

5-氨基甲基-4-氯噻吩-3-硫代甲酰胺

a) 5-甲酰基-4-氯噻吩-3-腈:

室温下将 35g (325 mmol) 的亚硝酸叔丁酯滴加到处在 600ml 的以 1:1 混合的乙腈和二甲基甲酰胺中的 53.0 g (250 mmol) 2-氨基-4-氯-5-甲酰基噻吩-3-腈溶液 (该化合物的制备如在专利 DB3738910 中所述), 在此期间将反应混合物从 20℃ 加热到 37℃, 开始剧烈的放气。冷却到 25℃ 并在室温下搅拌 7 小时后, 在旋转蒸发仪上于高度真空下浓缩黑色溶液, 用柱色谱法 (流动相 二氯甲烷) 纯化残留物得到 29g (68%) 所期望的化合物, 为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.1 (5, 1H), 10.0 (5, 1H).

b) 5-羟甲基-4-氯噻吩-3-腈:

50℃ 将 6.3g (166 mmol) 氢硼化钠分批加到处在 400 绝对甲醇中的 28.5 g (166 mmol) 5-甲酰基-4-氯噻吩-3-腈溶液中。该反应混合物稍微变热, 颜色变为暗红色。观察到剧烈的放气。10 分钟后, 在水泵抽真空下浓缩反应混合物, 将其置于 200 ml 乙酸乙酯, 用 200 ml 1M 盐酸提取, 并用每次 250ml 水洗涤两次, 并用饱和氯化

钠溶液洗涤，在硫酸镁上干燥有机相，滤去干燥剂，室温下在水泵抽真空下蒸馏出溶剂。得到 22 g (76%) 的标题化合物，为暗红色油，将其不经进一步纯化用于以下的反应。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.65 (bs, 1H), 5.95 (t, 2H), 8.6 (s, 1H)。

c) 5-溴甲基-4-氯噻吩-3-腈:

5℃下将 36.1 g (137 mmol) 三苯基膦加到处在 250 ml 四氢呋喃的 21.7 g (125 mmol) 5-羟甲基-4-氯噻吩-3-腈溶液中。然后加入处在 100 ml 四氢呋喃中的 45.6 g (137 mmol) 四溴甲烷。室温下搅拌该混合物过夜。滤出沉淀，在旋转蒸发仪上并在水泵抽真空下浓缩滤液，用柱色谱法(流动相 石油醚: 二氯甲烷 1:1)纯化残留物。得到 26.0 g (88%) 的标题化合物，为一种油。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.95 (s, 2H), 8.8 (s, 1H)。

d) 5-[N,N-双(叔丁氧羰基)氨基甲基]-3-氯噻吩-3-腈:

将 6.9 g (159 mmol) 氢化钠(不含油)分批加到已冷却到 0℃ 的处在 300 ml 四氢呋喃中的 25.0 g (106 mmol) 5-溴甲基-4-氯噻吩-3-腈溶液。然后滴加入处在 100 ml 四氢呋喃中的 34.4 g (159 mmol) 亚氨基二羧酸二叔丁酯溶液，此期间的温度不超过 5℃。将混合物加热到室温并搅拌两小时。缓慢地加入 300 ml 饱和的氯化铵溶液。在水泵抽真空下蒸馏出溶剂，用少量水稀释残留物，并用乙酸乙酯提取三次。用饱和的氯化铵和饱和的氯化钠溶液洗涤合并的有机相。在硫酸镁上干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。得到 51.3 g 仍含有亚氨基二羧酸二叔丁酯和溶剂的油，将其作为粗产物用于以下反应。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.4 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 4.8 (s, 2H), 8.65 (s, 1H)。

e) 5-[N,N-双(叔丁氧羰基)氨基甲基]-4-甲基噻吩-3-硫代

甲酰胺

室温下将由 d) 得到的部分粗产物 (39.4 g, 最大 106 mmol) 溶于 400 ml 吡啶和 40 ml 三乙胺, 用硫化氢饱和。前面的黄色溶液变绿。室温下搅拌过夜。使用氮气流通过洗涤塔驱出过量的硫化氢。然后将反应混合物倒到冰冷的、20% 浓度的硫酸氢钠溶液, 并用乙酸乙酯提取三次。连续地用 20% 浓度的硫酸氢钠溶液洗涤该有机相数次, 在硫酸镁上干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。得到 49.0 g 含有溶剂的残留物, 将其不经进一步纯化用于以下的反应。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.4, 1.45(\text{s}, 18\text{H}), 4.8(5, 2\text{H}), 7.75(\text{s}, 1\text{H}), 9.4(\text{bs}, 1\text{H}), 10.0(\text{bs}, 1\text{H})$ 。

f) 5-氨基甲基-4-氯噻吩-3-硫代甲酰胺盐酸盐

将 38.0g 来自 e) 的粗产物, 最大 93 mmol 溶于 400 ml 乙酸乙酯并冷却到 0°C 。用氯化氢饱和, 10 分钟后分离出白色沉淀物。由于转化尚未完全, 加入 200 ml 乙酸乙酯并再次用氯化氢气体饱和, 于室温下搅拌过夜。滤出沉淀, 用石油醚洗涤并在室温下真空干燥。得到 21.1 g 的标题化合物, 为白色粉末, 它含有杂质氯化铵。

EI-MS: $M^+=206$ 。

5-氯甲基-2-氟基呋喃

a) 5-氟基呋喃-2-甲醛

在 20 分钟内, 将 165ml (264mmol) 正丁基锂在正己烷中的 1.6M 溶液加入到冷却至 -78°C 的 26.7g (264mmol) 二异丙基胺在 600ml 四氢呋喃中的溶液。使此溶液的温度达到 -20°C , 再冷却至 -75°C , 并在此温度, 缓慢滴加 22.3g (240mmol) 2-氟基呋喃的 100ml 四氢呋喃溶液。搅拌 30 分钟后, 缓慢滴加 93ml 二甲基甲酰胺, 并此混合物再搅拌 30 分钟。为了处理, 在 -70°C 加入 40g 柠檬酸在 200ml 水中的溶液, 在旋转蒸发器中浓缩后, 加入 600ml 饱和氯化钠溶液, 并

将此混合物每次用 200ml 乙醚萃取 3 次。用硫酸镁干燥合并的有关萃取物。滤出干燥剂，然后在水泵抽真空下蒸除溶剂并将此残余物通过柱色谱纯化(流动相：二氯甲烷)。将洗脱液浓缩并将此残余物进行蒸汽蒸馏(与水的共沸混合物的沸点：在 $p=0.1\text{mmHg}$ 下为 $60-65^\circ\text{C}$)。用乙醚萃取此蒸馏物，干燥有机相并将溶液浓缩得到 10.6g (88mmol, 36%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 7.7$ (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 9.75 (s, 1H).

b) 5-羟基甲基-2-氟基呋喃:

在 -30°C ，将 2.34g (62mmol) 硼氢化钠分批加入到 30g (0.25mol) 5-氟基呋喃-2-甲醛在 500 毫升无水乙醇中的溶液中。在 -30°C 将此溶液搅拌 2 小时，并在冷却下，用 5% 柠檬酸水溶液将 pH 调节至 7。在水泵抽真空下浓缩此反应混合物，向此残余物中加入饱和氯化钠溶液，每次用 150ml 乙醚将此混合物萃取几次，用硫酸镁干燥合并的有机相，滤出干燥剂，室温下在水泵抽真空下蒸除溶剂。得到 27g (22mmol, 88%) 标题化合物，为暗红色油状物，不经进一步纯化将其直接用于下步反应。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 4.4$ (m, 2H), 5.6 (bs, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H).

c) 5-溴甲基-2-氟基呋喃:

将 38g (145mol) 三苯基膦加入到 15g (121mol) 5-羟基甲基-2-羟基呋喃在 250ml THF 中的溶液中。将此混合物冷却至 -10°C ，并加入 48g (145mol) 四溴化碳在 100ml THF 中的溶液，将此混合物的温度升至室温并在此温度搅拌 3 小时。在水泵抽真空下在旋转蒸发器中浓缩此混合物，并通过柱色谱(流动相：石油醚：二氯甲烷 1:1, $R_f=0.5$) 纯化。得到 11.5g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 4.8$ (m, 2H), 6.7 (d, 1H),

7.7(d, 1H).

d) 5-N, N-二(叔丁氧羰基)氨基甲基-2-氟基咪喃

将 4.0g (135mmol) 氢化钠 (在矿物油中的 80% 混悬液) 分批加入到 22.9g (123mmol) 5-溴甲基-2-氟基咪喃在 400ml 四氢咪喃中的冷却至 0℃ 的溶液中。随后, 滴加 29.4g (135mmol) 亚氨基羧酸二叔丁基酯在 200ml THF 中的溶液, 温度不超过 5℃。将此混合物的温度升至室温并搅拌过夜, 由于转变未彻底 (TLC 检测), 在 9 个小时内, 分 3 批共加入 1.2g 氢化钠。为了转变彻底, 将此混合物在 35℃ 加热 3 小时, 冷却至室温后, 慢慢加入 600ml 饱和氯化铵溶液。在水泵抽真空下蒸除溶剂, 用乙酸乙酯萃取此残余物几次, 并用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相, 用硫酸钠干燥并在旋转蒸发器中浓缩。得到 37.3g 油状残余物, 其中仍含有亚氨基羧酸二叔丁基酯, 将其以粗品形式直接用于下步反应。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.40、1.45 (s, 18H), 4.75 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)

e) 5-氨基甲基-2-氟基咪喃盐酸盐

将 5-N, N-二(叔丁氧羰基)氨基甲基-2-氟基咪喃 37.3g (d 中得到的粗品, 最多 123 mmol) 溶解于 600 毫升乙酸乙酯中, 冷却至 0℃。用氯化氢气体饱和此溶液, 30 分钟后分离出白色沉淀。将此混合物的温度升至室温并搅拌过夜, 然后在旋转蒸发器中浓缩所得混悬液, 通过用乙醚搅拌萃取此残余物, 滤出溶剂, 室温减压干燥固体残余物。得到 15.1g 标题化合物 (两步产率 77%), 产物为淡黄褐色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 4.15 (bs, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.8–9.0 (bs, 3H).

5-氨基甲基-3-氟基咪喃盐酸盐:

a) 5-[N, N-双(叔丁氧羰基)氨基甲基]-3-氟基咪喃

30 分钟内将已冷却到 0℃ 的处在 50 ml 四氢咪喃中的 20.5 g (0.11 mol) 5-溴甲基-3-氟基咪喃 (L. M. Pevzner, V. M. Ignat'ev, B. I. Ionin, Russ. J. of Gen. Chem. 1994, 64, 2, 125-128) 溶液 0℃ 时搅拌下加到处在 30 ml 四氢咪喃的 4.8 g (0.12 mol) 氯化钠 (在矿物油中的 60% 分散体) 悬浮液中。然后滴加入处在 50 ml 四氢咪喃中的 26.2 g (121 mmol) 亚氨基二羧酸二叔丁酯溶液, 此期间的温度不超过 5℃。在 5-10℃ 下搅拌该混合物 3 小时, 加热至室温并搅拌过夜。缓慢加入 150 ml 饱和的氯化铵溶液。在水泵抽真空下馏出溶剂, 每次用 60 ml 的乙酸乙酯提取残留物 4 次, 并用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相两次。在硫酸镁上干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。室温下真空 (1 mmHg) 干燥 3 小时得到 33.2 g 深色糖浆, 它仍含有亚氨基二羧酸二叔丁酯, 将其作为粗产物用于以下的反应。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.40, 1.45 (s, 18H), 4.70 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 8.6 (s, 1H)。

b) 5-氨基甲基-3-氟基咪喃盐酸盐

将 12.89 g 5-[N, N-双(叔丁氧羰基)氨基甲基]-3-氟基咪喃 (来自 a 的粗产物) 溶于 80 ml 乙酸乙酯并冷却到 -100℃。用氯化氢气体饱和, 15 分钟后分离出白色沉淀物。使该混合物达到室温并搅拌两小时, 然后在旋转蒸发仪上浓缩所得的悬浮液, 用二乙醚搅拌提取残留物 (7g), 滤去溶剂, 在室温下真空干燥固体残留物。得到 5 g (79%) 的标题化合物为浅赭色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 4.15 (bs, 2H), 7.0 (s, 1H), 8.6-8.9 (m, 4H)。

5-氨基甲基-3-氟基-1, 2, 4-噁二唑盐酸盐:

a) N-Boc-5-氨基甲基-3-氟基-1, 2, 4-噁二唑

将 N-Boc-5-氨基甲基-1,2,4-噁二唑-2-羧酸乙酯 (S. Borg 等. J. Org. Chem. 1995, 60, 3112-20) 溶于甲醇 (50 ml)。在 -10℃ 至室温向此溶液中通入氨气至反应完全。在旋转蒸发仪上除去溶剂。将所得粗产物溶于二氯甲烷 (70 ml) 并在 -5℃ 加入二异丙基乙胺 (2.9 ml, 16.55 mmol)。然后滴加溶解于二氯甲烷 (10 ml) 的三氯乙酸酐 (1.06 ml, 7.61 mmol)。将此混合物在 0℃ 搅拌 1.5 小时，用二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次、用 5% 浓度的柠檬酸溶液洗涤两次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次，然后在硫酸钠上干燥。在旋转蒸发仪上除去溶剂并通过柱色谱 (硅胶，二氯甲烷：甲醇=97.5:2.5) 纯化此粗产物。产量：1.2 g (80%)。

b) 5-氨基甲基-3-氟基-1,2,4-噁二唑盐酸盐

将 a) 中得到的产物 (0.9 g, 4.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (45 ml) 并在室温下加入在二噁烷 (3.9 ml, 15.61 mmol) 中的 4 M 盐酸。室温搅拌 16 小时后，在旋转蒸发仪上除去溶剂。产量：645 mg (100%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 4.6 (s, 2H), 9.2 (s, 3H)。

实施例 1:

N-(羟基羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3,4-脱氢脯氨酸 5-(2-(N-甲氧基羰基)咪基)-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐:

a) 3,4-脱氢脯氨酸 [5-(2-氟基-噻吩基甲基)酰胺

将 Boc-3,4-脱氢脯氨酸 (5 g, 23.4 mmol) 和 5-氨基甲基-2-氟基噻吩盐酸盐 (4.5 g, 25.8 mmol; WO 95/23609) 溶于二氯甲烷 (25 ml)，并在 0℃ 下，加入乙基二异丙基胺 (28 ml, 163.8 mmol) 和在乙酸乙酯 (24.8 ml, 117 mmol) 中的 50% 浓度的丙烷膦酸酐溶液。在 0℃ 下搅拌该混合物 1 小时，然后加热至室温并在室温下搅拌 12 小时。用二氯甲烷稀释该反应混合物并用硫酸氢钠溶液洗涤 4 次，用碳酸氢钠溶液洗涤 3 次，和用饱和氯化钠溶液洗涤 1 次。在硫酸钠上干燥和通过过滤除去干燥剂后，在水泵抽真空下蒸馏出溶剂。

为了除去 Boc 基团, 将残留物与二氯甲烷 (95 ml) 混合, 室温下搅拌, 蒸发至干, 与二氯甲烷共蒸馏 2 次, 再次浓缩和用柱色谱法纯化。得到 6.6g 仍含有少量溶剂的期望产物。

b) N-(叔丁氧羰基甲基)-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸[5-(2-氰基)-噻吩基]甲基酰胺

将 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-OH}$ (6.5g, 17.5mmol; W09806741) 和 $\text{H-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-CN)-thioph}$ 盐酸盐 (4.72 g, 17.5 mmol) 悬浮在二氯甲烷 (90 ml), 并加入乙基二异丙基胺 (11.3 g, 87.5 mmol), 得到澄清的浅红色溶液。将反应混合物冷却到约 5℃ 并滴加入乙酸乙酯 (18 ml) 中的 50% 浓度的丙烷膦酸酐溶液。室温下搅拌过夜, 然后用二氯甲烷 (100 ml) 稀释, 并用稀硫酸氢钠溶液洗涤 3 次, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次, 并用水洗涤 1 次。在硫酸钠上干燥和除去干燥剂之后, 在水泵抽真空下蒸馏除去溶剂。得到 11.15g 浅红褐色油。

c) N-(叔丁氧羰基甲基)-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸[5-(2-氨基硫代羰基)-噻吩基甲基]酰胺

将 b) 中得到的产物, $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-CN)-thioph}$ 溶于吡啶 (68 ml) 和三乙胺 (11.5 ml)。将反应混合物冷却到 0℃ 并用硫化氢饱和 (溶液变绿)。将反应溶液于室温下放置过夜。用氮驱赶过量的硫化氢, 并在水泵抽真空下蒸馏除去溶剂。将残留物溶于二乙醚 (500 ml) 并用稀硫酸氢钠溶液洗涤三次, 用碳酸氢钠溶液洗涤 2 次, 并用水洗涤 1 次。在硫酸钠上干燥之后, 在水泵抽真空下蒸馏掉溶剂, 将粘性黄色粗产物 (10.92 g) 不经进一步纯化用于以下的反应。

d) N-(叔丁氧羰基甲基)-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸[5-(2-5-甲基亚氨基硫代羰基)-噻吩基甲基]酰胺氢碘

酸盐

将在 c) 中得到的粗产物, $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-CSNH}_2\text{)-thioph}$, 溶于二氯甲烷 (115 ml), 并加入碘甲烷 (14.99 g, 105.6 mmol)。在室温下搅拌过周末后, 在水泵抽真空下蒸馏除去溶剂。得到 12.6g 淡黄色固体泡沫。

e) N-(叔丁氧羰基甲基)-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸酰基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(2-脒基-5-噻吩基甲基)酰胺乙酸盐

将在 d) 中得到的粗产物, $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(SCH}_3\text{))-thioph x HI}$ 与 25.5 ml 10% 浓度的在甲醇中的乙酸铵溶液 (2.55 g 乙酸铵, 38.12 mmol) 混合。由于根据 TLC, 在室温下搅拌过夜后仍存在前体, 进一步加入在甲醇中的 3.0 ml 10% 浓度的乙酸铵溶液, 并在室温下搅拌该混合物过夜。然后在水泵抽真空下除去溶剂, 将残留物置于二氯甲烷, 抽滤出盐并浓缩滤液, 得到 13.3g 黄色固体泡沫形式的粗产物。将产物溶于甲醇并在离子交换剂 (Fluka: 聚合物载体上的乙酸盐, 3.0 mmol 乙酸盐/g) 上转化成对应的乙酸盐。

f) N-(叔丁氧羰基甲基)-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸酰基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(2-脒基)-噻吩基甲基]酰胺

将在 e) 中得到的粗产物, $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(NH}_2\text{))-thioph x CH}_3\text{COOH}$ 溶于二氯甲烷, 加入浓缩的氨溶液 (pH 11), 用二氯甲烷提取含水相数次, 在硫酸镁上干燥合并的有机相并真空浓缩。得到白色固体产物。

g) N-(叔丁氧羰基甲基)-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸酰基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-甲氧基羰基)脒基)-噻吩基甲基]酰胺

将在 f) 中得到的粗产物, $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(NH}_2\text{))-thioph}$ (1.4 g, 2.32 mmol) 溶于 50 ml

二氯甲烷，加入二异丙基胺(3.0 g, 23.2 mmol)，然后在用水浴冷却的同时滴入在 5 ml 二氯甲烷中的氯甲酸甲酯(0.24 g, 2.55 mmol)，随后在室温下搅拌混合物 1 小时。残留物在真空浓缩之后与醚、水和 5% 浓度的柠檬酸(pH 5)混合并提取，再次用酸(pH 3)洗涤醚相，在硫酸镁上干燥并真空浓缩。得到 1.7 g 产物，为无色泡沫。

h) N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-甲氧基羧基)咪基)-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐

将 g) 中得到的粗产物， $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NHCH}_2\text{-5-(2-C=NH(NH-COOCH}_3\text{))-thioph}$ (1.7 g, 最多 2.3 mmol) 溶于 45 ml 二氯甲烷、20 ml 二噁烷和 45 ml 在二噁烷中的 4N 盐酸的混合物中，并在排除湿气下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物，残留物与醚共蒸馏数次，然后用醚搅拌提取。真空干燥后，得到 1.3 g 的标题化合物，为白色固体产物。该产物的中性水溶液显然比酸溶液更为稳定，因为在酸性条件下酰化咪官能团被水解。

FAB-MS ($M+H^+$): 506

实施例 2:

N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-异叔丁氧基羧基)咪基)-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐:

FAB-MS ($M+H^+$): 548

制备与实施例 1 类似，通过 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(NH}_2\text{))-thioph}$ 与氯甲酸异丁酯反应，然后除去保护基。

实施例 3:

N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-正己氧基羧基)咪基)-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐: FAB-

MS ($M+H^+$): 576

制备与实施例 1 类似, 通过 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(NH}_2\text{))-thioph}$ 与氯甲酸己酯反应, 然后除去保护基。

实施例 4:

N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸酰基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-烯丙氧基羧基)咪基)-噻吩基甲基酰胺]盐酸盐:

FAB-MS ($M+H^+$): 532

制备与实施例 1 类似, 通过 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(NH}_2\text{))-thioph}$ 与氯甲酸烯丙酯反应, 然后除去保护基。

实施例 5:

N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸酰基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-苄氧基羧基)咪基)-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐: FAB-MS ($M+H^+$): 582

制备与实施例 1 类似, 通过 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(NH}_2\text{))-thioph}$ 与氯甲酸苄酯反应, 然后除去保护基。

实施例 6:

N-(羟基羧基甲基)-(D)环己基甘氨酸酰基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-甲氧基乙氧基羧基)咪基)-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐: FAB-MS ($M+H^+$):

制备与实施例 1 类似, 通过 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(NH}_2\text{))-thioph}$ 与氯甲酸甲氧基乙基酯反应, 然后除去保护基。

实施例 7:

N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3,4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-甲氧基乙氧基乙氧基羧基)脒基)-噻吩基甲基酰胺]盐酸盐: FAB-MS ($M+H^+$): 594

制备与实施例 1 类似, 通过 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(NH}_2\text{))-thioph}$ 与氯甲酸甲氧基乙氧基乙基酯反应, 然后除去保护基。

实施例 8:

N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3,4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-甲氧基脒基)-噻吩基甲基)酰胺]盐酸盐:

a) N-(叔丁氧羧基甲基)-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸基-3,4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-甲氧基)脒基)-噻吩基甲基]酰胺

将甲氧基胺盐酸盐 (0.7 g, 8.38 mmol) 溶于 50 ml 甲醇并在离子交换剂 (Fluka: 聚合物载体上的乙酸盐, 3.0 mmol 乙酸盐/g) 上转化成对应的乙酸盐。往该甲醇溶液中加入 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(SCH}_3\text{))-thioph} \times \text{HI}$ (3.0 g, 4.0 mmol; 见实施例 1d), 在 50℃ 搅拌下加热反应混合物 15 分钟 (TLC 检查 (二氯甲烷/丙酮: 9/1))。残留物真空浓缩后用色谱法在硅胶上纯化, 可以分离出 1.0 g 期望产物, 为浅黄色固体。

b) N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3,4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-甲氧基)脒基)-5-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐:

室温下, 在排除湿气的条件下, 在 10 ml 二氯甲烷和 5 ml 处于醚中 5 N 盐酸溶液的混合物中, 搅拌在 a) 中得到的产物 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(NHOCCH}_3\text{))-thioph}$ (0.9 g, 1.42 mmol) 24 小时。然后加入 60 ml 醚并滤出沉淀的固体。将后者溶于 20 ml 水中, 用乙酸乙酯提取 3 次并将含水相冷却干燥。得到 0.7 g 的标题化合物, 为白色粉末。

FAB-MS ($M+H^+$): 478

实施例 9:

N-(羟基羰基甲基)-(D)环己基甘氨酸基-3,4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-异叔丁氧基)咪基)-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐:

FAB-MS ($M+H^+$): 520

制备与实施例 8 类似, 通过 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(SCH}_3\text{))-thioph x HI}$ 与 O-异丁基羟基胺反应, 然后除去保护基。

实施例 10:

N-(羟基羰基甲基)-(D)环己基甘氨酸基-3,4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-(对甲基苄氧基)咪基)-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐: FAB-MS ($M+H^+$): 568

制备与实施例 8 类似, 通过 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(SCH}_3\text{))-thioph x HI}$ 与 O-(对甲基苄基)羟基胺反应, 然后除去保护基。

实施例 11:

N-(乙氧基羰基甲基)-(D)环己基甘氨酸基-3,4-脱氢脯氨酸-[5-(2-(N-(对甲基苄氧基)咪基)-5-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐:

FAB-MS ($M+H^+$): 596

制备与实施例 8 类似, 通过 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(SCH}_3\text{))-thioph x HI}$ 与 O-(对甲基苄基)羟基胺反应, 然后在乙醇中除去保护基, 同时酯化得到乙酯。

实施例 12:

N-(羟基羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3,4-脱氢脯氨酸-[5-(2-羟基咪基)-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐:

FAB-MS ($M+H^+$): 464

制备与实施例 8 类似, 在二异丙基乙胺作为碱的辅助下, 通过 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-C=NH(SCH}_3\text{))-thioph x HI}$ 与在二氯甲烷中的羟基胺盐酸盐反应, 60°C 下于 35 分钟内在 2N 含水盐酸中除去保护基。

实施例 13:

N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-(N-甲氧基脒基)-噻吩基甲基)酰胺盐酸盐:

a) 3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-氟基)-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐

该化合物的制备与实施例 1a) 类似, 使用 2-氟基甲基-4-氟基噻吩 (WO 98/06741)。

b) N-(叔丁氧羧基甲基)-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-氟基)-噻吩基]甲基酰胺

该化合物的制备与实施例 1b) 类似。

c) N-(叔丁氧羧基甲基)-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-S-甲基亚氨基硫代羧基)-噻吩基甲基]酰胺氢碘酸盐

该化合物的制备与实施例 1c) 和 d) 类似。

d) N-(叔丁氧羧基甲基)-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-(N-甲氧基脒基)-噻吩基甲基)酰胺

该化合物的制备与实施例 8a) 类似。

e) N-(羟基羧基甲基)-(D) 环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-(N-甲氧基脒基)-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐

用二噁烷/HCl 除去保护基。

f) FAB-MS ($M+H^+$): 478

实施例 14:

N-(环己氧基羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸酯基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-(N-甲氧基脒基)-噻吩基甲基)]酰胺盐酸盐:

该化合物的合成通过 50℃ 下由实施例 13d) 所详述的化合物与环己醇在处于二噁烷的 5M 盐酸中反应, 并完成消除保护基和羧基官能团的酯交换/酯化而得到环己酯。

FAB-MS ($M+H^+$): 560

实施例 15:

N-(甲氧基羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸酯基-3, 4-脱氢脯氨酸-4-[5-(3-(N-甲氧基脒基)-噻吩基甲基)]酰胺盐酸盐:

制备类似于实施例 14。

FAB-MS ($M+H^+$): 492

实施例 16:

N-(异丙氧基羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸酯基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-(N-甲氧基脒基)-噻吩基甲基)]酰胺盐酸盐:

制备类似于实施例 14。

FAB-MS ($M+H^+$): 520

实施例 17:

N-(叔丁氧基羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸酯基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-羟基脒基)-噻吩基]甲基酰胺

a) (D) 环己基甘氨酸酯基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-氰基-噻吩基]甲基酰胺盐酸盐

与实施例 1b) 类似, 使 H-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph 盐酸盐

(实施例 13a)和 Boc-(D)Chg-OH 反应得到 Boc-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph, 用在醚/乙酸乙酯中的盐酸除去 Boc 保护基, 得到 H-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph 盐酸盐, 为白色固体。

b) N-(叔丁氧羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3,4-脱氢脯氨酸-[5-(3-氰基-噻吩基)]甲基酰胺

将在 a) 中得到的产物, H-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph 盐酸盐 (4.8 g, 11.7 mmol) 悬浮在 10 ml 二氯甲烷中, 在加入 40ml 氨饱和的二氯甲烷溶液后, 搅拌 20 分钟, 然后加入硫酸镁并滤出固体。真空蒸发滤液, 然后与二氯甲烷共蒸馏数次直到完全除去氨。将 H-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3CN)-thioph 作为碱溶于 60 ml 二氯甲烷, 然后加入二异丙基乙胺 (6.1 g, 8.0 ml, 47 mmol), 然后在冷却下滴入在 10 ml 二氯甲烷中的溴乙酸叔丁酯 (2.3 g, 11.7 mmol)。24 小时后, TLC(二氯甲烷/甲醇: 9/1) 显示 90% 的前体已反应。用盐酸调节反应溶液至 PH 3, 并用二氯甲烷提取, 未反应的前体残留在含水相中。在干燥有机相和真空蒸发后将残留物溶于少量二氯甲烷并用正己烷沉淀, 滤出固体。得到 5.2 g 的标题化合物, 为白色固体。

c) N-(叔丁氧羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3,4-脱氢脯氨酸-[5-(3-羟基咪基-噻吩基)]甲基酰胺

将在 b) 中得到的产物, t-BuO₂C-CH₂-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph (5.2 g, 10.7 mmol), 溶于 60 ml 甲醇, 在加入羟基胺盐酸盐 (1.86 g, 26.7 mmol) 和二异丙基乙胺 ((6.9 g, 9.15 ml, 53.4 mmol) 之后, 室温下搅拌过夜。真空蒸发反应溶液, 然后将残留物置于 pH 3 的含水盐酸, 并用乙酸乙酯提取, 用碳酸氢钠调节含水相至 PH8, 再次用乙酸乙酯提取数次, 在硫酸镁上干燥干燥有机相并真空浓缩。所得产物溶于最少量的二氯甲烷并用醚沉

淀，得到 2.9 g 的标题化合物，为白色固体。

FAB-MS ($M+H^+$): 520

实施例 18:

N-(羟基羧基甲基)-(D)环己基甘氨酸酯基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-(1, 2, 4-噁二唑-5-酮-3-基)-噻吩基]甲基酰胺盐酸盐

a) N-(叔丁氧羧基甲基)-N-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸酯基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-羟基咪基)-噻吩基]甲基酰胺

在 55-60℃ 下，将在实施例 13b) 中得到的 5.0 g (8.5 mmol) 产物 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-N-Boc-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(3-CN))-thioph}$, 1.3 g (17 mmol) 羟基胺盐酸盐和 1.98 g (15.3 mmol) 二异丙基乙胺在 50 ml 乙醇中的溶液加热 5 小时。然后真空浓缩溶液，将残留物置于 50 ml 乙酸乙酯，并用饱和盐水洗涤两次。在硫酸镁上干燥，然后蒸馏除去溶剂。得到 4.6 g (87%) 浅黄色无定形残留物。

b) N-(叔丁氧基羧基甲基)-N-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸酯基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-(1, 2, 4-噁二唑-5-酮-3-基)-噻吩基]甲基酰胺盐酸盐

将 4.6 g (7.4 mmol) 在 a) 中得到的酰胺酯溶于 30 ml 吡啶，在加入 1.3 g (8.0 mmol) 羧基二咪唑后，回流 3 小时。真空蒸馏掉吡啶，将残留物置于叔丁基甲基醚并用 5% 浓度的柠檬酸溶液和饱和盐水洗涤。在硫酸镁上干燥和蒸馏出溶剂后用柱色谱法(二氯甲烷/甲醇/冰醋酸 95/5/1)纯化残留物得到 3.8 g (79%) 无定形残留物。

c) N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸酯基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-(1, 2, 4-噁二唑-5-酮-3-基))噻吩基]甲基酰胺盐酸盐

将在 b) 中得到的 1, 2, 4-噁二唑-5-酮 (3.8 g, 5.9 mmol) 溶于 40 ml 冰醋酸，加入在 1, 4-二噁烷中的 40 ml 4N 盐酸，于室温下静置过夜。尽可能蒸去溶剂并加入甲苯数次以能够除去通过在旋转

蒸发仪上的蒸馏除去最后残留的溶剂。采用柱色谱法(乙醇/25%浓度的氨水溶液 50:2.5)纯化得到处在二噁烷/水(7:3)混合物中的无定形粉末。加入一个当量的 32%浓度的盐酸, 蒸发至干后用乙腈处理残留物得到 1.9 g(62%)白色粉末。FAB-MS($M+H^+$): 489

实施例 19:

N-(甲氧基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-(1, 2, 4-噁二唑-5-酮-3-基)-噻吩基)]甲基酰胺盐酸盐

将实施例 18c)中得到的 0.8 g(1.5 mmol)产物溶于 50 ml 甲醇, 加入 5ml 在 1, 4-二噁烷中的 4N 盐酸溶液, 然后回流 8 小时。尽可能除去溶剂并加入甲苯数次以可能通过旋转蒸发仪上的蒸馏而除去最后残留的溶剂。用乙腈处理残留物并过滤。得到 0.65 g(79%)白色粉末。FAB-MS($M+H^+$): 503

实施例 20:

N-(环己氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-咪基-噻唑基)]甲基酰胺二盐酸盐

将 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4\text{-am})-\text{thiaz}$ (1.5 g, 3.24 mmol; 制备: WO 9806741, 实施例 21)溶于 20ml 环己醇, 加入醚中的盐酸(5N, 10 ml), 然后在 60℃下搅拌 6 小时。由于根据 TLC(二氯甲烷/甲醇/乙酸: 100/20/5)反应未完全, 进一步加入在醚中的 15 ml 5N 盐酸, 并在 60℃下搅拌混合物 4 小时。真空浓缩反应混合物, 然后与二氯甲烷和醚共蒸馏几次以除去附着的盐酸。然后将产物溶于少量的二氯甲烷并用醚沉淀, 抽滤出残留物并真空干燥, 得到 1.85 g 的标题化合物, 为白色吸湿性固体。

FAB-MS($M+H^+$): 545

实施例 21:

N-(十六烷氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸

酸-[2-(4-脒基-噻唑基)甲基酰胺二盐酸盐

制备与实施例 20 类似, 通过 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{Boc})-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{am})-\text{thiaz}$ 与 1-十六醇酯化, 在 135°C 下反应 4 小时, 随后通过柱色谱法(硅胶/二氯甲烷, 同时增大甲醇含量)纯化反应混合物。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 687

实施例 22:

N-(十一烷氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-脒基-噻唑基)甲基酰胺二乙酸盐

制备与实施例 20 类似, 通过 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{Boc})-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{am})-\text{thiaz}$ 与 1-十一醇酯化, 通过 RP-HPLC(乙腈, 水, 乙酸 梯度)纯化反应混合物。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 617

实施例 23:

N-((O-甲基四乙氧基)氧羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-脒基-噻唑基)甲基酰胺二乙酸盐

制备与实施例 20 类似, 通过 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{Boc})-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{am})-\text{thiaz}$ 与 四甘醇单甲醚酯化, 随后通过 RP-HPLC(乙腈, 水, 乙酸 梯度)纯化粗产物。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 653

实施例 24:

N-(环己氧基羰基甲基)-(D)环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基脒基-噻唑基)甲基酰胺盐酸盐

a) Boc-2-氨基甲基-噻唑-4-甲酰胺

10°C 下将溴代丙酮酸乙酯 (386 g, 1.98 mol) 滴加到在 3.9 升乙

醇中的 Boc-甘氨酸硫代酰胺 (370 g, 1.94 mol) 溶液, 然后在 20-25 °C 下搅拌该混合物 5 小时, 随后加入 299 ml 25% 浓度的氨水溶液。

将 940 ml 的该混合物 (对应于总体积的 19.9%) 蒸馏以除去 380 ml 乙醇, 进一步加入 908 ml 25% 浓度的氨水溶液, 然后在 20-25 °C 下搅拌 110 小时。冷却到 0 °C, 随后滤出固体, 用水洗涤两次并干燥。得到 60.1 g Boc 保护的噻唑甲酰胺, HPLC 纯度为 97.9% 面积, 对应于在这两步骤的产率为 60.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 8.16 (s, 1H, Ar-H), 7.86 (t, 宽的, 1H, NH), 7.71 和 7.59 (2x s, 宽的, 1H 每种, NH₂), 4.42 (d, 2H, CH₂), 1.41 (s, 9H, 叔丁基)

b) 2-氨基甲基-4-氟基噻唑盐酸盐

将 Boc-2-氨基甲基噻唑-4-甲酰胺 (75.0 g, 0.29 mol) 悬浮在 524 ml 二氯甲烷, 并在 -5 到 0 °C 加入三乙胺 (78.9 g, 0.78 mol) 和 79.5 g (0.38 mol) 三氟乙酸酐。搅拌混合物 1 小时, 然后加热到 20-25 °C, 加入 1190 ml 水并分开各相。往有机相加入 160 ml 5-6N 异丙醇盐酸, 煮沸加热 3 小时, 20-25 °C 下搅拌过夜, -5 到 0 °C 下冷却 2.5 小时并过滤除去固体。用二氯甲烷洗涤并干燥。得到 48.1 g 2-氨基甲基-4-氟基噻唑盐酸盐, HPLC 纯度为 99.4% 面积, 对应于这两个步骤的产率为 94.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 8.98 (s, 宽的, 2H, NH₂), 8.95 (s, 1H, Ar-H), 4.50 (s, 2H, CH₂)

c) 3, 4-脱氢脯氨酸 [2-4-氟基-噻唑基甲基] 酰胺盐酸盐

制备与实施例 1a) 类似, 通过将 Boc-3, 4-脱氢脯氨酸偶合到 2-氨基甲基-4-氟基噻唑盐酸盐上, 然后除去保护基。

d) N-(叔丁氧羰基甲基)-(Boc)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-氟基-噻唑基)] 甲基酰胺

制备与实施例 1b) 类似, 通过将 t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-

OH(WO 9806741)偶合到 H-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz 盐酸盐上。

e) N-(叔丁氧羰基甲基)-(Boc)-(D)环己基丙氨酸-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基-噻唑基)]甲基酰胺

将 t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (22.2 g, 36.7 mmol)溶于乙醇(250 ml), 加入羟基胺盐酸盐(6.41 g, 92.2 mmol), 并在冷却(水浴)该悬浮液时, 缓慢地滴加入 二异丙基乙胺(23.8 g, 31.6 ml, 184.5 mmol)。室温下搅拌该反应溶液 3 小时, 然后真空浓缩并置于二氯甲烷/水, 用 2N 盐酸调节含水相至 pH 3 并提取。用水洗涤有机相数次, 在硫酸镁上干燥并真空浓缩。用正己烷搅拌提取残留物, 得到 22.5 g t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz, 为几乎纯的白色固体。

f) N-(环己氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酸-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基-噻唑基)]甲基酰胺盐酸盐

将 t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz (2.0 g, 3.15 mmol)溶于环己醇(25 ml), 加入醚中的 10 ml 5N 盐酸, 随后在 60℃下搅拌 6 小时。由于 TLC(二氯甲烷/甲醇/乙酸: 100/20/5)表明反应未完全, 进一步加入醚中的 10 ml 5N 盐酸, 并在 60℃下搅拌混合物 4 小时。真空蒸发反应混合物, 然后与二氯甲烷和醚共蒸馏数次以除去附着的盐酸。然后将产物溶于少量的二氯甲烷并用醚沉淀, 抽滤出残留物并真空干燥。得到 1.81 g 的标题化合物, 为白色吸湿性固体。

FAB-MS (M+H⁺): 561

实施例 25:

N-(十六烷氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酸-3-4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基-噻唑基)]甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 在 135℃ 下用 5M 盐酸消除保护基并在十六醇/二噁烷中酯交换/ 酯化羧基官能团, 然后用柱色谱法(硅胶/二氯甲烷, 增大甲醇含量(0-10%))纯化反应混合物。

FAB-MS ($M+H^+$): 703

实施例 26:

N-(十一烷氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基-噻唑基)]甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 在 65℃ 下用 5M 盐酸消除保护基并在十一醇/二噁烷中酸交换/酯化羧基官能团, 然后用柱色谱法(硅胶/二氯甲烷, 增大甲醇含量(0-10%))纯化反应混合物。

FAB-MS ($M+H^+$): 633

实施例 27:

N-(甲氧基乙氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3-4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 在 65℃ 下用 5M 盐酸消除保护基并在乙二醇单甲醚/二噁烷中酯交换/ 酯化羧基官能团, 然后用柱色谱法(硅胶/二氯甲烷, 增大甲醇含量(0-10%))纯化反应混合物。

FAB-MS ($M+H^+$): 537

实施例 28:

N-((O-甲基二乙氧基)氧羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 在 65℃ 下用 5M 盐酸消除保护基并在二甘醇单甲醚/二噁烷中酯交换/ 酯化羧基官能团, 然后用柱色谱法(硅胶/二氯甲烷, 增大甲醇含量(0-10%))纯化反应混合物。

FAB-MS ($M+H^+$): 581

实施例 29:

N-(正己氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 在 60℃ 下用 5M 盐酸消除保护基并在乙醇/二噁烷中酯交换/酯化羧基官能团, 真空浓缩后从醚中沉淀出产物。

FAB-MS ($M+H^+$): 563

实施例 30:

N-(乙氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 在 60℃ 下用 5M 盐酸消除保护基并在乙醇/二噁烷中酯交换/酯化羧基官能团, 真空浓缩后从醚中沉淀出产物。

FAB-MS ($M+H^+$): 507

实施例 31:

N-(3-氟代丙氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 在 60℃ 下用 5M 盐酸消除保护基并在 3-氟代丙醇/二噁烷中酯交换/酯化羧基官能团, 真空浓缩后从醚中沉淀出产物。

FAB-MS ($M+H^+$): 539

实施例 32:

N-(异丙氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 在 60℃ 下用 5M 盐酸消除保护基并在异丙醇/二噁烷中酯交换/酯化羧基官能团, 真空浓缩后从醚中沉淀出

产物。

FAB-MS ($M+H^+$): 521

实施例 33:

N-(2, 2-二甲基丙氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 在 60℃ 下用 5M 盐酸消除保护基并在 3, 3-二甲基丙基醇/二噁烷中酯交换/ 酯化羧基官能团, 真空浓缩后从醚中沉淀出产物。

FAB-MS ($M+H^+$): 549

实施例 34:

N-(羟基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 在 60℃ 下用 1M 盐酸消除保护基, 真空浓缩后从醚中沉淀出产物。

FAB-MS ($M+H^+$): 479

实施例 35:

N-(羟基羰基甲基)-N-(环己氧基羰基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-咪基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

将 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{am})-\text{thiaz}$ (0.5 g, 1.08 mmol; 制备: WO 9806741, 实施例 21) 悬浮在 2.5 ml 丙酮、2.5 ml 水的混合物中, 加入氯甲酸环己酯 (0.18 g, 1.08 mmol), 然后滴加入二异丙基乙胺 (0.14 g, 0.19 ml, 1.08 mmol) (pH 6-7), 由此溶解该前体。室温下搅拌过夜后, 真空蒸馏除去丙酮, 残留物与水混合, 用稀盐酸调节至 pH 3, 并用二氯甲烷提取, 在硫酸镁上干燥有机相并真空浓缩。将残留物溶于少量二氯甲烷并用醚沉淀。得到 0.6 g 的标题化合物, 为白色固体。

FAB-MS ($M+H^+$): 589

实施例 36:

N-(丙氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(N-甲氧基羰基)咪基)-噻唑基]甲基酰胺

a) N-(叔丁氧羰基甲基)-(Boc)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-咪基)-噻唑基]甲基酰胺

将 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-N)-thiaz}$ (2.0 g, 3.3 mmol, 实施例 24d)) 溶于甲醇 (20 ml), 加入 N-乙酰基-L-半胱氨酸 (0.6 g, 3.66 mmol), 然后导入氨回流直至该前体完全反应 (约 12 h, TLC 检查: 二氯甲烷/甲醇: 95/5 和二氯甲烷/甲醇/乙酸: 100/20/5)。真空浓缩该反应溶液, 将残留物置于稀盐酸 (pH 3) 并用醚提取, 用稀氢氧化钠溶液将含水相碱化 (pH 9), 并用二氯甲烷提取, 在硫酸镁上干燥有机相并真空浓缩。得到 1.8 g 的标题化合物, 为白色固体。

b) N-(叔丁氧羰基甲基)-(Boc)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(N-甲氧基羰基)咪基)-噻唑基]甲基酰胺:

将在 a) 中得到的产物, $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-ha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-C=NH(NH}_2\text{))-thiaz}$ (2.0 g, 3.32 mmol) 溶于 50 ml 二氯甲烷, 加入二异丙基胺 (4.2 g, 32.32 mmol), 然后在用水浴冷却时, 滴加入在 5 ml 二氯甲烷中的氯甲酸甲酯 (0.34 g, 3.56 mmol), 室温下搅拌该混合物 1 小时。真空浓缩后将残留物与正己烷、水和稀盐酸 (pH 3) 混合, 提取, 然后用乙酸乙酯提取含水相, 在硫酸镁上干燥该乙酸乙酯相并真空浓缩。得到 2.0 g 粗标题化合物, 为无色泡沫, 将其不经进一步纯化进行进一步反应。

c) N-(丙氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸

酸-[2-(4-(N-甲氧基羰基)咪基)-噻唑基]甲基酰胺:

将在 b) 中得到的粗产物, $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-C=NH(NH-COOCH}_3\text{))-thiaz}$ (2.0 g, 2.95 mmol), 溶于 35 ml 正丙醇和处在醚中的 20ml 4.5N 的盐酸的混合物中, 排除湿气下搅拌过夜。真空浓缩反应溶液, 将残留物置于水中并用乙酸乙酯快速提取, 用碱处理含水相至 PH7, 并用乙酸乙酯提取数次, 在硫酸镁上干燥该乙酸乙酯相并真空浓缩。通过在硅胶上的柱色谱法 (短柱, 流动相: 二氯甲烷, 增大甲醇含量) 的纯化得到 1.4 g 的标题化合物, 为白色固体。

FAB-MS ($M+H^+$): 563

实施例 37:

N-(环己氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(N-甲氧基羰基)咪基)-噻唑基]甲基酰胺

制备与实施例 36c) 类似, 由 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-C=NH(NH-COOCH}_3\text{))-thiaz}$ 开始, 通过除去保护基, 随后用醚中的 4.5M 盐酸在乙醇中酯交换/酯化环羧基官能团。

FAB-MS ($M+H^+$): 603

实施例 38:

N-(甲氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(N-甲氧基羰基)咪基)-噻唑基]甲基酰胺

制备与实施例 36c) 类似, 由 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-C=NH(NH-COOCH}_3\text{))-thiaz}$ 开始, 通过除去保护基, 随后用醚中的 4.5M 盐酸在甲醇中酯交换/酯化羧基官能团。

FAB-MS ($M+H^+$): 535

实施例 39:

N-(甲氧基羰基甲基)-(D)环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(N-环己氧基羰基)咪基)-噻唑]甲基酰胺

制备与实施例 36b) 和 c) 类似, 由 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-C=NH(NH-COOCH}_3\text{))-thiaz}$ 开始, 通过与氯甲酸环己酯反应, 随后除去保护基并在甲醇中酯交换/酯化羧基官能团。

FAB-MS ($M+H^+$): 603

实施例 40:

N-(叔丁氧基羰基甲基)-(D)环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基)-噻唑]甲基酰胺

a) (D)-环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸[2-(4-氟基)-噻唑基]甲基酰胺

与实施例 1b) 类似地使 $\text{H-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-CN)-thiaz-盐酸盐}$ (实施例 24c) 与 Boc-(D)-Cha-OH 反应得到 $\text{Boc-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-CN)-thiaz}$, 然后在异丙醇中用盐酸除去 Boc 保护基, 得到 $\text{H(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-CN)-thiaz 盐酸盐}$, 为白色固体。与实施例 17b) 类似地用在二氯甲烷中的氨将产物转化成碱 $\text{H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-CN)-thiaz}$ 。

b) N-(叔丁氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸[2-(4-氟基)-噻唑基]甲基酰胺

与实施例 17b) 类似通过溴乙酸叔丁酯的烷基化将在 a) 中得到的产物, $\text{H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-CN)-thiaz}$ 转化成 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-CN)-thiaz}$ 。

c) N-(叔丁氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸[2-(4-羟基咪基)-噻唑基]甲基酰胺

与实施例 24e) 类似地将在 b) 中得到的产物 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(D)-}$

Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz 与羟基胺反应得到 t-BuO₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz.

FAB-MS (M+H⁺): 535

实施例 41:

N-(金刚烷氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 [2-(4-羟基咪基)-噻唑基]甲基酰胺

a) 溴乙酸金刚烷基酯

将 1-金刚烷醇 (3.0 g, 20.0 mmol) 溶于 30 ml 二氯甲烷, 加入吡啶 (9.5 g, 9.6 ml, 120 mmol) 并冷却至 -10℃, 随后往该溶液中搅拌滴加入在 15 ml 二氯甲烷中的溴乙酰基溴化物 (4.4 g, 22.0 mmol)。加热至室温 (2 小时), 然后加入柠檬酸水溶液 (pH2) 并提取, 用水洗涤有机相, 在硫酸镁上干燥并真空浓缩。所得粗产物 Ada-O₂C-CH₂-Br 不经纯化用于随后的烷基化。

b) N-(金刚烷氧基羰基甲基)-(D)环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-氟基)-噻唑基]甲基酰胺

Ada-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz 的制备与实施例 40 类似, 起始于 H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz 和 Ada-O₂C-CH₂-Br。

c) N-(金刚烷氧基羰基甲基)-(D)环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基咪基)-噻唑基]甲基酰胺

Ada-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz 的制备与实施例 24e) 类似, 起始于 Ada-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz 和羟基胺。

FAB-MS (M+H⁺): 613

实施例 42:

N-(金刚烷氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-脒基)-噻唑基]甲基酰胺二乙酸盐

与实施例 36a) 类似, 采用氨和乙酰基半胱氨酸将 Ada-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (实施例 41b) 转化为 Ada-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz, 通过 RP-HPLC 纯化所得的粗产物。

FAB-MS (M+H⁺): 597

实施例 43:

N-(羟基乙基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基脒基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

a) N-(羟基乙基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-氨基)-噻唑基]甲基酰胺

将 H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (4.0 g, 10.3 mmol, 实施例 40a)) 与碘乙醇 (1.5 ml) 一起在 100℃ 油浴中搅拌 5 小时。由于 TLC (二氯甲烷/甲醇/乙酸: 100/20/5) 表明前体仍存在, 将混合物冷却并用含氨二氯甲烷溶液释放出碱。再次在 100℃ 下与碘乙醇 (1.5 ml) 一起搅拌反应混合物 2 小时。然后真空除去挥发物, 用醚搅拌提取残留物三次。得到 5.3 g 的标题化合物, 为浅黄色固体, 将其不经进一步纯化用于以下的反应。

b) N-(羟基乙基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-羟基脒基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

与实施例 24e) 类似地用羟基胺盐酸盐将在 a) 中得到的粗产物 HO-CH₂-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz 转化成对应的羟基脒化合物, 然后用醚中的盐酸将其转化成盐酸盐 HO-CH₂-CH₂-

(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz 盐酸盐。

FAB-MS (M+H⁺): 465

实施例 44:

N-(羟基乙基)-(D)环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸-[2-(4-脒基)-噻唑]甲基酰胺二乙酸盐

与实施例 36a) 类似地将 HO-CH₂-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (实施例 43a) 与氨和 N-乙酰基-L-半胱氨酸反应得到 HO-CH₂-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz, 然后用柱色谱法(硅胶; 二氯甲烷/甲醇/乙酸: 80/20/1)纯化所得的粗产物, 得到该标题化合物, 为无色固体。

FAB-MS (M+H⁺): 449

实施例 45:

N-(正己氧基羰基甲基)-(D)环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(N-甲氧基脒基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

a) N-(叔丁氧羰基甲基)-(Boc)-(D)-环己基丙氨酰-3-4-脱氢脯氨酸-[2-(4-酰氨基硫羰基)-噻唑基]甲基酰胺

与实施例 1c) 类似地将 t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (实施例 24d)) 与在吡啶/三乙胺中的硫化氢反应得到对应的硫代酰胺 t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CSNH₂)-thiaz.

b) N-(叔丁氧羰基甲基)-(Boc)-(D)-环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸-[2-(4-S-甲基亚氨基硫代羰基)-噻唑基]甲基酰胺氢碘酸盐

与实施例 1d) 类似, 将 a) 中得到的产物 t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CSNH₂)-thiaz 与碘甲烷反应得到 t-

BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-C=NH(SCH₃))-thiaz
HI.

c) N-(叔丁氧羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酸-3,4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(N-甲氧基脒基)-噻唑基]甲基酰胺

与实施例 8a) 类似, 将从 b) 得到的产物, t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-C=NH(SCH₃))-thiaz 与甲氧基胺反应得到 t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-甲氧基脒基)-thiaz.

d) N-(己氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酸-3,4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(N-甲氧基脒基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

与实施例 24f) 类似, 60℃ 下在乙醇中用醚中的 5M 盐酸消除保护基并酯交换/酯化 t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D) cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-C=NH(NHOCH₃))-thiaz 中的羧基官能团。通过提取(二氯甲烷/水), 然后从醚中沉淀纯化所得的粗产物, 得到该标题化合物, 为白色固体。

FAB-MS (M+H⁺): 577

实施例 46:

N-(乙氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酸-3,4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(N-甲氧基脒基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

与实施例 24f) 相似, 60℃ 下在乙醇中用处在醚中的 5M 盐酸除去保护基, 并酯交换/酯化 t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-C=NH(NHOCH₃))-thiaz 中的羧基官能团, 通过提取(二氯甲烷/少量水), 然后从醚中沉淀纯化所得的粗产物, 得到该标题化合物, 为白色固体。

FAB-MS (M+H⁺): 521

实施例 47:

N-(环己氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(N-甲氧基脒基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

与实施例 24f) 相似, 60℃ 下在环己醇中用处在醚中的 5M 盐酸除去保护基, 并酯交换/酯化 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-C=NH(NHOCH}_3\text{))-thiaz}$ 中的羧基官能团, 通过提取(二氯甲烷/少量水)然后从醚中沉淀, 纯化所得的粗产物, 得到该标题化合物, 为白色固体。

FAB-MS ($M+H^+$): 575

实施例 48:

N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(1, 2, 4-噁二唑-5-酮-3-基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

与实施例 18 类似, 制备起始于 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-ham)-thiaz}$ (实施例 24d), 得到的标题化合物为白色无定形粉末。

FAB-MS ($M+H^+$): 505

实施例 49:

N-(甲氧基羧基甲基)-(D)环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(1, 2, 4-噁二唑-5-酮-3-基)-噻唑基]甲基酰胺盐酸盐

与实施例 19 类似, 制备起始于 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-ham)-thiaz}$ (实施例 24d), 得到的标题化合物为白色无定形粉末。

FAB-MS ($M+H^+$): 519

实施例 50:

N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸-[2-(4-(N-羟基羧基甲氧基脒基)-噻吩基甲基]酰胺盐酸盐:

该化合物制备通过将 2.47 g (3.24 mmol) 在 13c) 中得到的产物, N-(叔丁氧羧基甲基)-(Boc)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸-[5-(3-S-甲基亚氨基硫代羧基-噻吩基甲基]酰胺氢碘酸盐溶于 40 ml 甲醇, 并在室温下加入 2.86 g (19.43 mmol) 氮氧基乙酸叔丁酯, 并在 40℃ 下加热 20 分钟。浓缩后将残留物置于乙酸乙酯中, 用 10% 浓度的硫代硫酸钠溶液洗涤两次, 用 20% 浓度的硫酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤一次。在硫酸镁上干燥和浓缩该溶液后通过柱色谱法(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯 1:1) 纯化残留物 (2.5 g)。得到 2.3 g 淡黄色油。在室温下在三个小时内用 二噁烷/HCl 除去保护基。

FAB-MS ($M+H^+$): 522

实施例 51:

N-(正己氧基羧基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸 [5-(3-羟基脒基)噻吩基] 甲基酰胺

将在 1,4-二噁烷中的 10 ml (40 mmol) 4 摩尔浓度氯化氢溶液加到处在 25ml 1-己醇中的 2.5 g (4 mmol) 的由实施例 18a 得到的产物 N-(叔丁氧基羧基甲基)-(N-Boc)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸 5-(3-羟基脒基)噻吩基甲基酰胺的溶液中, 并将反应混合物加热到 40℃。在此温度下搅拌反应混合物 8 小时并在室温下过夜。虽然没有观察到完全转化, 但在旋转蒸发仪上将反应混合物浓缩至干, 将其置于二乙醚中并搅拌。滤出沉淀, 用醚洗涤, 溶于甲醇并通过离子交换剂转化为乙酸盐。用柱色谱法(正相-MPLC, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=95:5) 纯化残留物。得到 1.8 g (73%) 的标题化合物, 为白色固体。

ESI-MS ($M+H^+$): 548

实施例 52:

N-(乙氧基羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸 5-(3-羟基咪基)噻吩基甲基酰胺

将在 1,4-二噁烷中的 10 ml (40 mmol) 的 4 摩尔浓度氯化氢溶液加到处在 25ml 乙醇中的 2.5 g (4 mmol) 根据实施例 18a 得到的产物 N-(叔丁氧基羰基甲基)-(N-Boc)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸 5-(3-羟基咪基)噻吩基甲基酰胺的溶液中, 将反应混合物加热至 40℃。在此温度下搅拌反应混合物 8 小时并在室温下过夜。虽然没有观察到完全转化, 但在旋转蒸发仪上将反应混合物浓缩至干, 将其置于二乙醚中并搅拌。滤出沉淀, 用醚洗涤, 溶于甲醇并采用离子交换剂转化为乙酸盐。用柱色谱法 (正相-MPLC, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=95 : 5) 纯化残留物。得到 0.59 g (27%) 的标题化合物, 为白色固体。

ESI-MS ($M+H^+$): 492

实施例 53:

N-(环戊氧基羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸 5-(3-羟基咪基)噻吩基甲基酰胺

将在 1,4-二噁烷中的 10 ml (40 mmol) 的 4 摩尔浓度氯化氢溶液加到处在 25ml 环戊醇中的 2.5 g (4 mmol) 根据实施例 18a 得到的产物 N-(叔丁氧基羰基甲基)-(N-Boc)-(D)-环己基甘氨酸基-3, 4-脱氢脯氨酸 5-(3-羟基咪基)噻吩基甲基酰胺的溶液中, 将反应混合物加热至 40℃。在此温度下搅拌反应混合物 2 天。虽然没有观察到完全转化, 但在旋转蒸发仪上将反应混合物浓缩至干, 将其置于二乙醚中并搅拌。滤出沉淀, 用醚洗涤, 溶于甲醇并采用离子交换剂转化为乙酸盐。用柱色谱法 (正相-MPLC, 洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=95 : 5) 纯化残留物。得到 1.38 g (58%) 的标题化合物, 为白色固体。

ESI-MS ($M+H^+$): 532

实施例 54:

N-(环己氧基羰基甲基)-(D)-环己基甘氨酸-3, 4-脱氢脯氨酸 5-(3-羟基咪基)噻吩基甲基酰胺

与实施例 53 类似地制备, 采用 $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(3-ham)-thioph}$ (实施例 18a) 和环己醇, 由此得到该标题化合物, 为白色无定形粉末。

ESI-MS ($M+H^+$): 546

实施例 55:

N-(环丙基甲氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酸-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 53 类似, 起始于 N-(羟基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酸-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐 (实施例 34) 和环丙基甲醇, 得到该标题化合物, 为白色无定形粉末。

ESI-MS ($M+H^+$): 533

实施例 56:

N-(环戊氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酸-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 53 类似, 起始于 N-(羟基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酸-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐 (实施例 34) 和环戊醇, 借此得到该标题化合物, 为白色无定形粉末。

ESI-MS ($M+H^+$): 547

实施例 57:

N-(5-甲基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基羰基甲基-(D)-环己基丙氨酸-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)-噻唑基甲基酰胺盐酸盐

a) 4-溴甲基-5-甲基-2-氧-1, 3-间二氧杂环戊烯酮

4-溴甲基-5-甲基-2-氧-1, 3-间二氧杂环戊烯酮的制备根据 Sakamoto, Ikeda 和 Tsukamoto (Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 6, 2241-2248), 通过 11.4 g 4,5-二甲基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯酮和 17.6 g 溴经基团溴化。

b) 4-羟基甲基-5-甲基-2-氧-1, 3-间二氧杂环戊烯酮

与 Alexander et al. (J. Med. Chem. 1996, 39, 480-86) 类似地通过中间产物甲酰酯将 a) 中得到的 4-溴甲基-5-甲基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯酮转化成该标题化合物。

c) 溴乙酸 5-甲基-2-氧-1, 3-间二氧杂环戊烯酮-4-基甲基酯

将 4-羟基甲基-5-甲基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯酮 (0.44 g, 3.4 mmol) 溶于 5 ml 二氯甲烷, 加入吡啶 (0.27 g, 0.3 ml, 3.4 mmol), 冷却到 0℃, 随后滴加入溶于 3 ml 二氯甲烷中的溴乙酸溴化物 (0.68 g, 3.4 mmol), 同时搅拌。加热到室温 (1.5 小时) 后用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 并用少量水提取数次以分离出吡啶。在硫酸镁上干燥合并的有机提取物并在滤出干燥剂后真空浓缩。将所得的粗产物 1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮-4-基-O₂C-CH₂-Br 不经进一步纯化用于随后的烷基化。

d) N-(5-甲基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧基羰基甲基-(D)-环己基丙氨酸-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-氰基)-噻唑基甲基酰胺

与实施例 40 类似, 从 H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz 和 1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮-4-基-O₂C-CH₂-Br 开始, 制备 1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮-4-基-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz。

e) N-(5-甲基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基羰基甲基-(D)-环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)-噻唑基甲基酰胺

与实施例 24e) 类似, 从 1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮-4-基- $\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{Cha-Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{CN})-\text{thiaz}$ 和羟基胺开始, 制备 1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮-4-基- $\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{ChaPyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{ham})-\text{thiaz}$.

ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 591

实施例 58:

N-(羟基羰基甲基)-N-(甲氧基羰基)-(D)-环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸 2-(4-咪基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 35 类似, 起始于 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{cha-Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{am})-\text{thiaz}$ 和氯甲酸甲酯, 借此得到该标题化合物, 为白色无定形粉末。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 521

实施例 59:

N-(羟基羰基甲基)-N-(己氧基羰基)-(D)-环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸 2-(4-咪基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 35 类似, 起始于 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{Cha-Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{am})-\text{thiaz}$ 和氯甲酸己酯, 借此得到该标题化合物, 为白色无定形粉末。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 591

实施例 60:

N-(甲氧基乙氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3,4-脱氢脯氨酸 2-(4-咪基)噻唑基甲基酰胺二盐酸盐

制备与实施例 20 类似, 通过 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{Boc})-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{am})-\text{thiaz}$ 和乙二醇单甲醚酯化, 借此在 $60-65^\circ\text{C}$ 下发生转化, 随后采用柱色谱法(硅胶/二氯甲烷, 增大甲醇量)纯化该反应混合物。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 521

实施例 61:

N-((0-甲基二乙氧基)-氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-脒基)噻唑基甲基酰胺二盐酸盐

制备与实施例 20 类似, 通过 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{Boc})-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{am})-\text{thiaz}$ 和乙二醇单甲醚酯化, 借此在 $60-65^\circ\text{C}$ 下发生转化, 采用离子交换剂用乙酸盐离子置换氯化物离子, 随后采用 HPLC(RP 相, 加入盐酸冷冻干燥该含水相)纯化该反应混合物, 得到的产物为白色固体。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 565

实施例 62:

N-(6-氨基己-1-基-氧羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-脒基)噻唑基甲基酰胺 x 乙酸

首先与实施例 41a 类似地制备 $\text{BOC}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{CN})-\text{thiaz}$, 采用溴乙酸溴化物将 $\text{BOC}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{OH}$ 转化成 $\text{BOC}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{Br}$, 然后与实施例 17b 或 40b 类似地将其分别用于 $\text{H}-(\text{D})-\text{cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{CN})-\text{thiaz}$ 的烷基化。在用 $(\text{BOC})_2\text{O}$ 将所得的中间产物 $\text{BOC}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{CN})-\text{thiaz}$ 转化成 $\text{BOC}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{BOC})-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{CN})-\text{thiaz}$ 之后, 与 WO 9806741 类似地将脒官能团转化成脒官能团。用在二噁烷中的盐酸除去保护基, 然后采用离子交换剂用乙酸盐离子交换氯化物离子, 随后色谱法纯化(HPLC: RP 相, 冷冻干燥该含水相), 得到

该标题化合物 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{am})-\text{thiaz} \times \text{CH}_3\text{COOH}$, 为白色粉末。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 562

实施例 63:

N-(十氢-2-萘氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60°C 下在十氢-2-萘酚/二噁烷中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。真空浓缩后用醚搅拌该残留物以除去过量的盐酸和醇, 将残留物溶于碳酸钾水溶液 (pH 8), 用二氯甲烷提取数次, 在硫酸镁上干燥有机相, 加入挥发性盐酸并浓缩残留物。将残留物与醚共蒸馏数次, 随后用醚搅拌, 借此得到 $\text{C}_{10}\text{H}_{17}-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2(\text{D})-\text{cha}-\text{Fyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{ham})-\text{thiaz} \times \text{HCl}$, 为白色固体。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 615

实施例 64:

N-(环己基甲氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60°C 下在环己基甲基 醇/二噁烷中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。如实施例 63 所述进行处理, 借此得到 $\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{CH}_2-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{ham})-\text{thiaz} \times \text{HCl}$, 为白色固体物质。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 575

实施例 65:

N-(4-叔丁基环己基氧羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60°C 下在 4-叔丁基环己醇/二噁

烷中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。如实施例 63 所述进行处理, 借此得到 $4-(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2(\text{D})-\text{cha-Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4\text{-ham})\text{-thiaz} \times \text{HCl}$, 为白色固体物质。根据 HPLC 或 NMR, 它是 75% 的反式和 25% 的顺式酯的混合物。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 617

实施例 66:

N-(金刚烷-1-基甲氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60°C 下在金刚烷基-1-甲基醇/二噁烷 中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。如实施例 63 所述进行处理, 借此得到 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}-\text{CH}_2-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2(\text{D})-\text{cha-Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4\text{-ham})\text{-thiaz} \times \text{HCl}$, 为白色物质。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 627

实施例 67:

N-(4-叔丁基环己基甲氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60°C 下在 4-叔丁基环己基甲基醇/二噁烷中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。如实施例 63 所述进行处理, 借此得到 $4-(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CH}_2-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2(\text{D})-\text{cha-Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4\text{-ham})\text{-thiaz} \times \text{HCl}$, 为白色固体物质。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 631

实施例 68:

N-(4-甲氧基环己氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60°C 下在 4-甲氧基环己醇/二噁

烷中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。如实施例 63 所述进行处理, 借此得到 $4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_{10}\text{-O}_2\text{C-CH}_2(\text{D})\text{-cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-ham)-thiaz x HCl}$, 为白色固体物质。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 591

实施例 69:

N-(环庚氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基脒基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60°C 下在环庚醇/二噁烷中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。如实施例 63 所述进行处理, 借此得到 $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{-O}_2\text{C-CH}_2(\text{D})\text{-cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-ham)-thiaz x HCl}$, 为白色固体物质。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 575

实施例 70:

N-(3.3.5.5-四甲基环己氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基脒基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60°C 下在 3.3.5.5-四甲基环己醇/二噁烷中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。如实施例 63 所述进行处理, 借此得到 $3.3.5.5\text{-(CH}_3)_4\text{-C}_6\text{H}_{10}\text{-O}_2\text{C-CH}_2(\text{D})\text{-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-ham)-thiaz x HCl}$, 为白色固体物质。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 617

实施例 71:

N-(4-吡喃氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基脒基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60°C 下在 4-吡喃醇/二噁烷中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。如实施例 63 所述

进行处理, 借此得到 4-吡喃基- $\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4\text{-ham})-\text{thiaz} \times \text{HCl}$, 为白色固体物质。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 563

实施例 72:

N-(甲氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基脒基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60°C 下在甲醇/二噁烷中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。用醚搅拌得到 $\text{CH}_3-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4\text{-ham})-\text{thiaz} \times \text{HCl}$, 为白色固体物质。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 493

实施例 73:

N-(正丙氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基脒基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60°C 下在丙醇/二噁烷中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。用醚搅拌后得到 $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4\text{-ham})-\text{thiaz} \times \text{HCl}$, 为白色固体物质。

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 521

实施例 74:

N-(正丁氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基脒基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60°C 下在正丁醇/二噁烷中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。用醚搅拌后得到 $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4\text{-ham})-\text{thiaz} \times \text{HCl}$, 为白色固体物质。

FAB-MS ($M+H^+$): 535

实施例 75:

N-(异丁氧基羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸
2-(4-羟基脒基)噻唑基甲基酰胺盐酸盐

制备与实施例 24 类似, 借此在 60℃ 下在异丁醇/二噁烷中用 5 M 盐酸除去保护基并酯交换/酯化羧基官能团。用醚搅拌后得到 $CH_3-CH(CH_3)-CH_2-O_2C-CH_2(D)-Cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-ham)-thiaz \cdot x HCl$, 为白色固体物质。

FAB-MS ($M+H^+$): 535

实施例 76:

N-(2, 4-二甲基戊-3-基氧羰基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基脒基)噻唑基甲基酰胺

a) 溴乙酸 2, 4-二甲基戊-3-基酯

将 2, 4-二甲基戊-3-醇 (4.0 g, 4.8 ml, 34.4 mmol)、正戊烷 (40 ml) 和吡啶 (16.3 g, 16.6 ml, 206.5 mmol) 置于烧瓶中, 冷却到 -10℃ 并往该溶液缓慢加入溴乙酰基溴化物 (9.0 g, 3.9 ml, 44.75 mmol)。室温下搅拌 5 小时后加入更多的戊醇, 然后在硫酸镁上干燥有机溶液并小心的真空浓缩。得到 7.2 g of $[(CH_3)_2CH]_2CH-O_2C-CH_2-Br$, 为无色固体。

b) $[(CH_3)_2CH]_2CH-O_2C-CH_2(D)-cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-ham)-thiaz$

与实施例 40b 类似地用 $[(CH_3)_2CH]_2CH-O_2C-CH_2-Br$ 将 H-(D)- $cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-CN)-thiaz$ (实施例 40a) 烷基化成 $[(CH_3)_2CH]_2CH-O_2C-CH_2(D)-cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-CN)-thiaz$, 然后与实施例 24e 类似地用羟基胺将其转化为 $[(CH_3)_2CH]_2CH-O_2C-CH_2(D)-Cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-ham)-thiaz$ 。真空浓缩该反应混合

物后，将残留物置于二氯甲烷，用盐酸溶液(pH1-2)提取，然后将含有标题化合物的含水相设置在 pH 5 并再次用二氯甲烷提取。在硫酸镁上干燥和真空浓缩后得到 $[(CH_3)_2CH]_2CH-O_2C-CH_2(D)-Cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-ham)-thiaz$ ，为白色固体物质。

FAB-MS ($M+H^+$): 577

实施例 77:

N-(1-甲基环戊氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺

用 H-(D)-cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz(实施例 40a)将与实施例 76a 类似地制得的溴乙酸 1-甲基环戊酯转化成 $(1-CH_3)C_5H_8-O_2C-CH_2(D)-cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-CN)-thiaz$ ，然后与实施例 24e 类似地将其转化为 $(1-CH_3)C_5H_8-O_2C-CH_2(D)-Cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-ham)-thiaz$ 。与实施例 76b 类似地分离该产物。

FAB-MS ($M+H^+$): 561

实施例 78:

N-(a' a'-二环己基甲氧基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺

用 H-(D)-cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz(实施例 40a)将与实施例 76a 类似地制得的 a' a'-溴乙酸二环己基甲基酯转化成 $(C_6H_{11})_2CH-O_2C-CH_2(D)-Cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-CN)-thiaz$ ，然后与实施例 24e 类似地将其转化为 $(C_6H_{11})_2CH-O_2C-CH_2(D)-Cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-ham)-thiaz$ 。与实施例 76b 类似地分离该产物。

FAB-MS ($M+H^+$): 657

实施例 79:

N-(叔丁基氨基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺

a) N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-氰基)噻唑基甲基酰胺

将 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{BOC})-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{CN})-\text{thiaz}$ (7.0 g, 11.6 mmol; 实施例 24d) 溶于二氯甲烷 (70 ml), 加入二噁烷/盐酸 (14.4 ml, 4 M) 并在室温下将该混合物搅拌过夜。从烧瓶壁上取下已形成油的中间产物, 再搅拌该混合物 4 小时。然后真空浓缩该溶液并与醚共蒸馏数次, 通过柱色谱法 (硅胶; 洗脱剂: 二氯甲烷, 增大甲醇量) 纯化产物。

b) N-(羟基羧基甲基)-(BOC)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-氰基)噻唑基甲基酰胺

将 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{CN})-\text{thiaz}$ (4.2 g, 8.7 mmol; 见 a)) 悬浮于二氯甲烷 (40 ml), 加入二异丙基乙胺 (11.3 g, 14.9 ml, 87.2 mmol) 并在室温下往该溶液中滴加入在二氯甲烷 (5 ml) 中的 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (3.8 g, 54.5 mmol)。室温下搅拌 5 小时完成转化 (通过 TLC 监测)。真空浓缩该反应溶液, 往该残留物中加入含水盐酸 (pH 3), 用醚提取该残留物数次, 在硫酸镁上干燥该有机相至残留物, 用醚提取该残留物数次, 在硫酸镁上干燥该有机相并真空浓缩, 借引得到标题化合物, 为白色固体物质。

c) N-(叔丁基氨基羧基甲基)-(BOC)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-氰基)噻唑基甲基酰胺

将 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{BOC})-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{CN})-\text{thiaz}$ (1.0 g, 1.8 mmol; see b)) 与叔丁基胺 (5 ml, 47 mmol) 一起溶于二氯甲烷 (47 ml), 冷却到 5℃, 并在 5℃ 缓慢加入在乙酸乙酯中的丙基膦酸酐溶液 (50% 溶液, 1.7 ml, 2.16 mmol), 10℃ 搅拌 1 小时后, 根据 TLC 分析完成转化。真空浓缩该残留物, 连续在水、0.3 N 盐酸和水中洗涤, 在硫酸镁上干燥并真空浓缩, 借此得到标题化合物, 为白色泡沫。

d) N-(叔丁基氨基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺

与实施例 24e 类似地用羟基胺将 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{BOC})-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{CN})-\text{thiaz}$ 转化为 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{BOC})-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{ham})-\text{thiaz}$, 由它通过二噁烷/二氯甲烷中的盐酸除去保护基得到标题化合物, 为白色固体物质。

FAB- $\text{ME}(\text{M}+\text{H}^+)$: 534

实施例 80:

N-(正己基氨基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺

制备通过采用正己胺将 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{BOC})-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{CN})-\text{thiaz}$ (实施例 79b) 偶合, 然后用羟基胺转化成 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{BOC})-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{ham})-\text{thiaz}$, 通过除去保护基转化成 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{ham})-\text{thiaz}$.

实施例 81:

N-(羟基氨基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 2-(4-羟基咪基)噻唑基甲基酰胺

室温下将 $\text{CH}_3-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{ham})-\text{thiaz} \times \text{HCl}$ (1.8 g, 3.4 mmol, 实施例 72)、甲醇 (20 ml)、羟基胺盐酸盐 (3.6 g, 54 mmol) 和二异丙基乙胺 (10.5 g, 13.9 ml, 81 mmol) 搅拌过夜。滤出反应混合物后, 在高真空下浓缩 (优选已除去二异丙基乙胺), 将残留物溶于水, 用离子交换柱将反应混合物转化为乙酸盐。后一成分含有期望的产物和少量的二异丙基乙基乙酸钠, 通过冷冻干燥溶液而除去少量的二异丙基乙基乙酸钠。得到 $\text{HONH}-\text{OC}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{Cha}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-2-(4-\text{ham})-\text{thiaz}$ (1.0 g), 为白色固体

物质。

FAB-MS ($M+H^+$): 494

实施例 82:

N-(羟基羧基甲基)-(D)-环己基丙氨酰-3, 4-脱氢脯氨酸 5-(3-羟基咪基)噻吩基甲基酰胺盐酸盐

制备起始于 $(CH_3)_3C-O_2C-CH_2-(D)-Chg-Pyr-NH-CH_2-5-(3-ham)-thioph$, 通过在 60℃ 下用 1 M 盐酸除去保护, 借此在真空浓缩后从醚中沉淀出产物。

FAB-MS ($M+H^+$): 464