

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97129789.4

C07D247 / 00

C07D269 / 00 C07D283 / 00

C07D471 / 04 C07D403 / 12

C07D413 / 12 C07D417 / 12

C07D519 / 00 A61K 31 / 505

A61K 31 / 55 A61K 31 / 535

A61K 31 / 54 A61K 31 / 415

[43]公开日 1998 年 12 月 2 日

[11] 公开号 CN 1200373A

[22]申请日 97.12.19

[30]优先权

[32]96.12.20[33]DE[31]19653645.6

[71]申请人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

共同申请人 吉尼泰克公司

[72]发明人 V·韦纳 H·U·斯蒂尔兹 A·派曼

K·舍恩曼 J-M·卢克瑟

D·卡尼亚托 J-M·莱弗兰克斯

T·R·加戴克 R·麦克多维尔

[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 黄泽雄

权利要求书 26 页 说明书 70 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 玻连蛋白受体拮抗剂,其制备方法和其用途

[57]摘要

本发明的主题是式 I 的化合物,其制备方法和其作为药物的应用

A-B-D-E-F-G (I),

其中 A、B、D、E、F 和 G 的定义如权利要求。本发明的化合物可用作玻连蛋白受体拮抗剂和作为骨吸收的抑制剂。

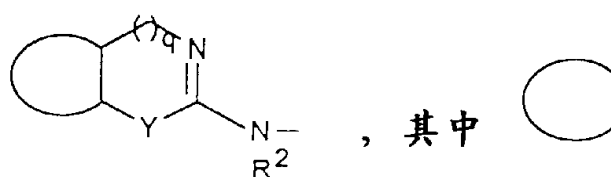
权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物,

A-B-D-E-F-G (I)

式中定义如下:

A



表示 5 - 10 元单-或多环状、芳香族或非芳香族环系, 它们可含 1 - 4 个选自 N, O, S 的杂原子, 并且必要时它们可以被 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 取代一次或多次;

B 表示一个键、($C_1 - C_8$) 烷二基、($C_5 - C_{10}$) 亚芳基、($C_3 - C_8$) 环亚烷基、 $-C\equiv C-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(O)-$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(S)-NR^2-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NR^2-S(O)-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR^2 = CR^3-$, 它们中的每个基团都可被 ($C_1 - C_8$) 烷基取代一次或二次;

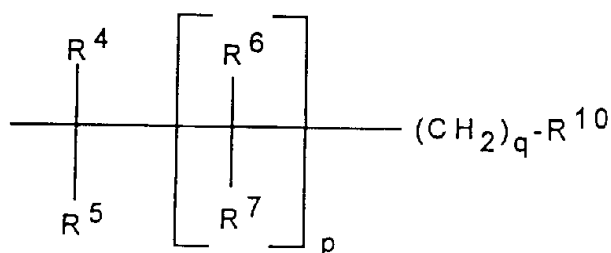
D 表示一个键、($C_1 - C_8$) 烷二基、($C_5 - C_{10}$) 亚芳基、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-CO-NR^2-$ 、 $-NR^2-CO-$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(S)-NR^2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NR^2-$ 、 $-S(O)-NR^2-$ 、 $-NR^2-S(O)-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-S-$ 、 $-CR^2 = CR^3-$ 、 $-C\equiv C-$, 它们中的每个基团都可被 ($C_1 - C_8$) 烷基、 $-CR^2 = CR^3-$ 、($C_5 - C_6$) 芳基取代一次或二次,

其中当 B 表示一个键时, D 不同时表示 $-CO-NR^2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-NR^2-$ 、 $-S(O)_2-NR^2-$;

E 表示纤维蛋白原受体拮抗剂系列的模板剂,

F 与 D 的定义相同;

G



R^2 , R^3 彼此独立地表示 H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ 烷基、其必要时被氟取代一次或多次, $(\text{C}_3 - \text{C}_{12})$ 环烷基、 $(\text{C}_3 - \text{C}_{12})$ 环烷基- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_5 - \text{C}_{14})$ 芳基、 $(\text{C}_5 - \text{C}_{14})$ 芳基- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷基、 $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{R}^8\text{NC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 彼此独立地表示 H、氟、OH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_3 - \text{C}_{14})$ 环烷基、 $(\text{C}_3 - \text{C}_{14})$ 环烷基- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷基、或 R^8OR^9 、 R^8SR^9 、 $\text{R}^8\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 R^8 - $(\text{C}_5 - \text{C}_{14})$ 芳基- R^9 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、

$\text{R}^8\text{R}^8\text{NR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{SC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$;

R^8 表示 H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_3 - \text{C}_{14})$ 环烷基、 $(\text{C}_3 - \text{C}_{14})$ 环烷基- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_5 - \text{C}_{14})$ 芳基、 $(\text{C}_5 - \text{C}_{14})$ 芳基- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷基, 其中烷基可以被氟取代一次或多次;

R^9 表示一个键或 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷二基;

R^{10} 表示 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}^{11})_n$ 或 4 - 8 元饱和或不饱和杂环, 其包含 1, 2, 3 或 4 个选自 N, O, S 系列的杂原子, 例如四唑基、咪唑基、吡唑基、恶唑基、噻二唑基;

R^{11} 表示 OH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷氧基、 $(\text{C}_5 - \text{C}_{14})$ 芳基- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷氧基、 $(\text{C}_5 - \text{C}_{14})$ 芳氧基、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷基羰基氧- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_5 - \text{C}_{14})$ 芳基- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷基羰基氧- $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ 烷氧基、 NH_2 、一-或二- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷基氨基、 $(\text{C}_5 - \text{C}_{14})$ 芳基-

($C_1 - C_8$) 烷基氨基、($C_1 - C_8$) 二烷基氨基羧基甲氧基、($C_5 - C_{14}$) 芳基- ($C_1 - C_8$) 二烷基氨基羧基甲氧基或 ($C_5 - C_{14}$) 芳基氨基或 L-或 D-氨基酸的基团;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 彼此独立地表示 H、($C_1 - C_{10}$) 烷基, 其必要时被氟取代一次或多次, ($C_3 - C_{12}$) 环烷基、($C_3 - C_{12}$) 环烷基- ($C_1 - C_8$) 烷基、($C_5 - C_{14}$) 芳基、($C_5 - C_{14}$) 芳基- ($C_1 - C_8$) 烷基、 H_2N 、 R^8ONR^9 、 R^8OR^9 、 $R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8R^8NR^9$ 、 R^8 - ($C_5 - C_{14}$) 芳基- R^9 、 HO - ($C_1 - C_8$) 烷基- $N(R^2)R^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)R^9$ 、 $R^8C(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8C(O)R^9$ 、 $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2$ 、 $R^2R^3N-C(=NR^2)$ 、 $=O$ 、 $=S$;

此外, $R^{12} - R^{15}$ 中两个相邻的取代基一起可以表示 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$;

Y 表示 NR^2 、O、S;

n 表示 1 或 2;

p, q 分别表示 0 或 1;

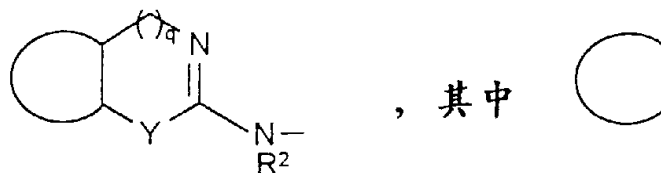
其所有的立体异构形式和其任何比例的混合物, 和其可药用盐,

在上述化合物中, 其中 E 表示

- 6 元芳香族环系, 可含有至多 4 个 N 原子和可被 1 - 4 个相同或不同的任选的取代基取代, 或者
- 4 - 甲基 - 3 - 氧 - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 1 - H - 1, 4 - 苯并二氮杂䓬的化合物除外。

2. 根据权利要求 1 的式 I 化合物, 其中表示:

A



表示 5 - 10 元单一或多环状、芳香族或非芳香族环系, 它们可含 1 -

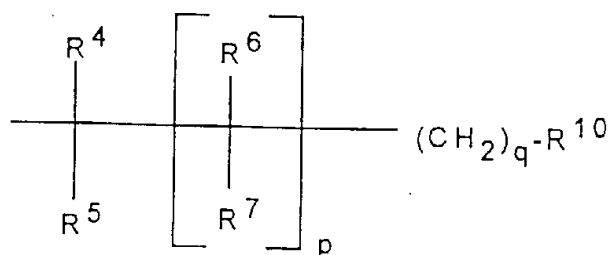
4 个选自 N, O, S 的杂原子, 并且必要时它们可以被 R^{12} , R^{13} , R^{14} 和 R^{15} 一次或多次取代;

B 表示一个键、 $(C_1 - C_6)$ 链烷二基、 $(C_5 - C_8)$ 亚芳基、 $(C_3 - C_8)$ 亚环烷基、 $-C\equiv C-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(O)-$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-NR^2-S(O)-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CR^2 = CR^3-$, 它们中的每个基团都可被 $(C_1 - C_6)$ 烷基一次或二次取代;

D 表示一个键、 $(C_1 - C_8)$ 烷二基、 $(C_5 - C_8)$ 亚芳基、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-CO-NR^2-$ 、 $-NR^2-CO-$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NR^2-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-S-$ 、 $-CR^2 = CR^3-$ 、 $-C\equiv C-$, 它们中的每个基团都可被 $(C_1 - C_8)$ 烷基、 $-CR^2 = CR^3-$ 、 $(C_5 - C_6)$ 芳基一次或二次取代, 其中当 B 表示一个键时, D 不同时表示 $-CO-NR^2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NR^2-$;

F 与 D 的定义相同;

G



R^2 , R^3 彼此独立地表示 H、 $(C_1 - C_{10})$ 烷基, 其必要时被氟取代一次或多次, $(C_3 - C_8)$ 环烷基、 $(C_3 - C_8)$ 环烷基- $(C_1 - C_6)$ 烷基、 $(C_5 - C_{12})$ 芳基、 $(C_5 - C_{12})$ 芳基- $(C_1 - C_6)$ 烷基、 $R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8R^8NC(O)R^9$ 、 $R^8C(O)R^9$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 彼此独立地表示 H、氟、OH、 $(C_1 - C_8)$ 烷基、 $(C_5 - C_{14})$ 环烷基、 $(C_5 - C_{14})$ 环烷基- $(C_1 - C_8)$ 烷基、或 R^8OR^9 、 R^8SR^9 、 $R^8CO_2R^9$ 、 $R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8-(C_5 - C_{14})$ 芳基- R^9 、 $R^8N(R^2)R^9$ 、 $R^8R^8NR^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)OR^9$ 、 $R^8S(O)_nN(R^2)R^9$ 、 $R^8OC(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8C(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8N(R^2)S(O)_nN(R^2)R^9$ 、 $R^8S(O)_nR^9$ 、 $R^8SC(O)N(R^2)R^9$ 、

$R^8C(O)R^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)R^9$ 、 $R^8N(R^2)S(O)_nR^9$;

R^8 表示 H、 $(C_1 - C_6)$ 烷基、 $(C_5 - C_{14})$ 环烷基、 $(C_5 - C_{14})$ 环烷基- $(C_1 - C_6)$ 烷基、 $(C_5 - C_{12})$ 芳基、 $(C_5 - C_{12})$ 芳基- $(C_1 - C_6)$ 烷基, 其中烷基可以被氟一次或多次取代;

R^9 表示一个键或 $(C_1 - C_6)$ 烷二基;

R^{10} 表示 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $S(O)_nR^{11}$ 、 $P(O)(R^{11})_n$ 或 4 - 8 元饱和或不饱和杂环, 其含有 1, 2, 3 或 4 个选自 N, O, S 系列的杂原子;

R^{11} 表示 OH、 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基、 $(C_5 - C_{12})$ 芳基- $(C_1 - C_6)$ 烷氧基、 $(C_5 - C_{12})$ 芳氧基、 $(C_1 - C_6)$ 烷基羰基氧- $(C_1 - C_4)$ 烷氧基、 $(C_5 - C_{12})$ 芳基- $(C_1 - C_6)$ 烷基羰基氧- $(C_1 - C_6)$ 烷氧基、 NH_2 、一-或二- $(C_1 - C_6)$ 烷基氨基、 $(C_5 - C_{12})$ 芳基- $(C_1 - C_6)$ 烷基氨基、 $(C_1 - C_6)$ 二烷基氨基羰基甲氧基;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 彼此独立地表示 H、 $(C_1 - C_8)$ 烷基, 其必要时被氟取代一次或多次, $(C_3 - C_8)$ 环烷基、 $(C_3 - C_8)$ 环烷基- $(C_1 - C_6)$ 烷基、 $(C_5 - C_{12})$ 芳基、 $(C_5 - C_{12})$ 芳基- $(C_1 - C_6)$ 烷基、 H_2N 、 R^8ONR^9 、 R^8OR^9 、 $R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8-(C_5 - C_{12})$ 芳基- R^9 、 $R^8R^8NR^9$ 、 $HO-(C_1 - C_8)$ 芳基- $N(R^2)R^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)R^9$ 、 $R^8C(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8C(O)R^9$ 、 $R^2R^3N-C(=NR^2)$ 、 $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2$ 、 $=O$ 、 $=S$;

此外, $R^{12} - R^{15}$ 中两个相邻的取代基一起可以表示 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-OC(CH_3)_2O-$;

Y 表示 NR^2 、O、S;

n 表示 1 或 2;

p, q 分别表示 0 或 1;

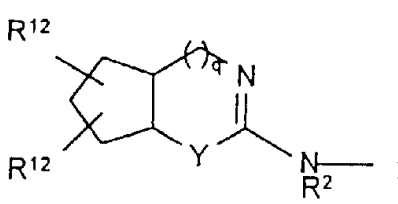
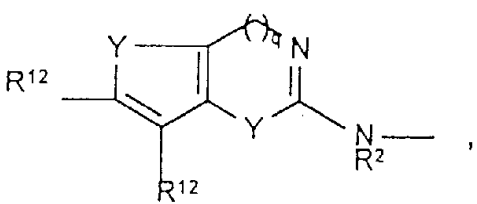
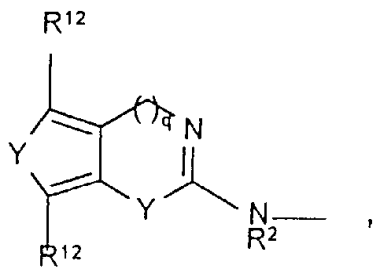
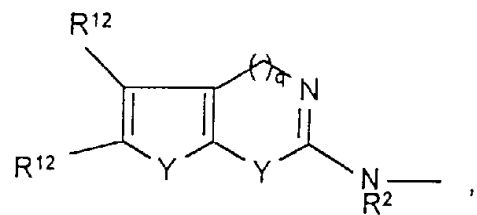
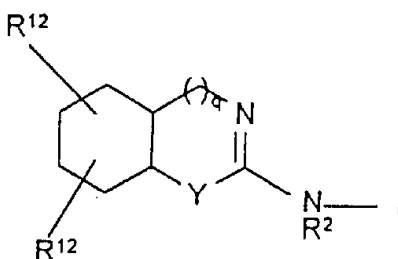
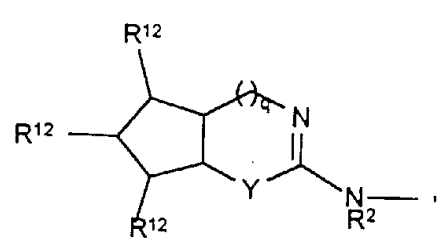
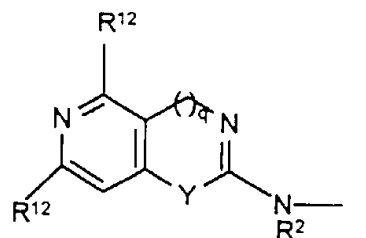
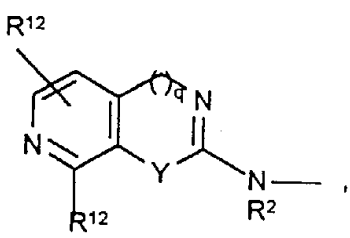
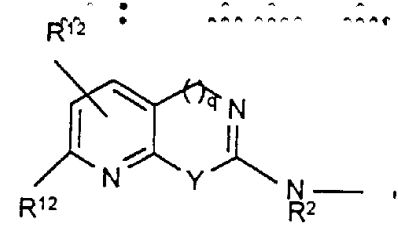
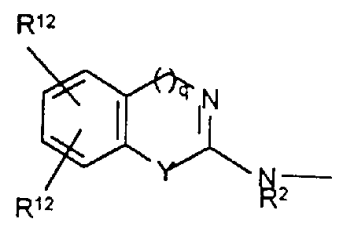
并且 E 定义如权利要求 1;

其所有的立体异构体形式和其任何比例的混合物, 和其可药用盐。

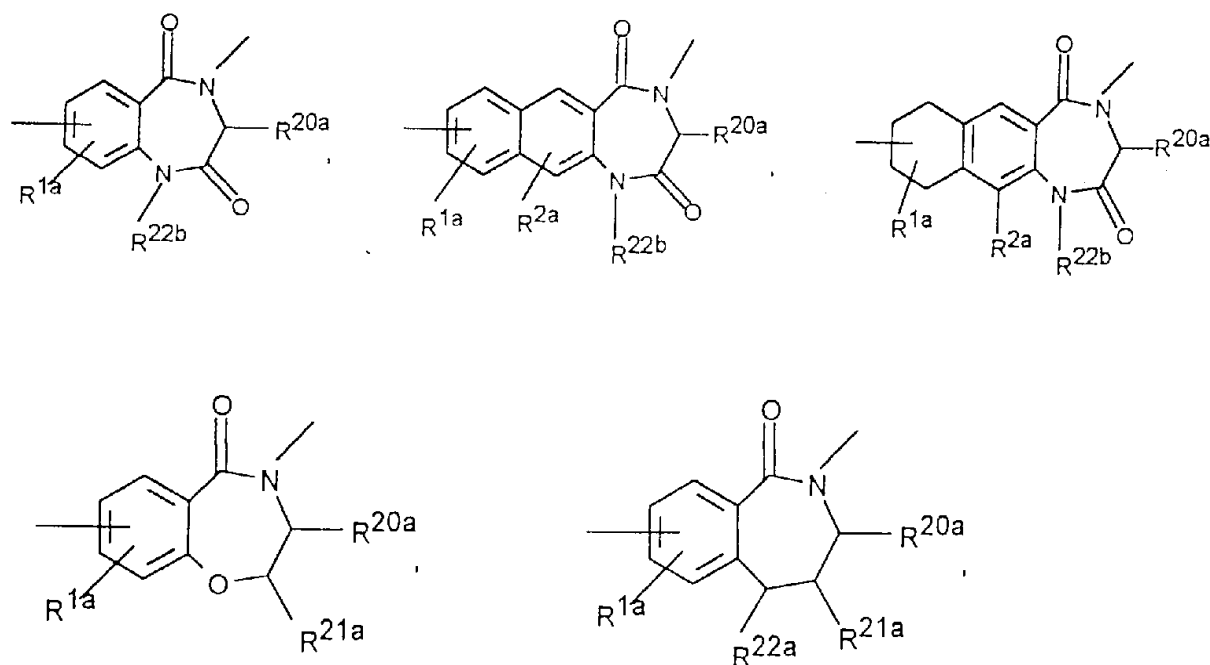
3. 根据权利要求 1 和/或 2 的式 I 化合物, 其中:

A 表示下列基团中之一的基团

7:00



B 表示一个键、 $(C_1 - C_6)$ 烷二基、 $(C_5 - C_6)$ 亚芳基、 $(C_5 - C_6)$ 环亚烷基、 $-C\equiv C-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(O)-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CR^2 = CR^3-$ ，它们中的每个基团都可被 $(C_1 - C_6)$ 烷基取代一次或二次；
D 表示一个键、 $(C_1 - C_6)$ 烷二基、 $(C_5 - C_6)$ 亚芳基、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2-CO-$ 、 $-C(O)NR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-S(O)_2-NR^2-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-CR^2 = CR^3-$ ，它们中的每个基团都可被 $(C_1 - C_6)$ 烷基取代一次或二次，其中当 B 表示一个键时，D 不同时表示 $-C(O)-NR^2-$ 、 $-S(O)_2-NR^2-$ ；
E 表示 a)



其中 R^{1a} , R^{2a} , R^{20a} , R^{21a} , R^{22a} 表示

R^{1a} , R^{2a} 彼此独立地表示 1 - 3 个选自以下组的基团：氢、卤素、氨基、羧基酰氨基、氨基酰氧基、甲酰基、甲酰基、叠氨基、硝基、脲基、硫脲基、羟基、巯基、亚磺酰氨基或必要时选自以下组的一个取代的基团： $C_1 - C_{12}$ 烷基、 $C_2 - C_{12}$ 链烯基、 $C_3 - C_{12}$ 炔基、 $C_3 - C_{12}$ 环烷基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基- $C_1 - C_8$ 烷基、 $C_1 - C_{12}$ 烷氧基、 $C_6 - C_{14}$ 芳氧基和 $C_1 - C_{12}$ 酰氨基，其中取代基选自以下基团：卤素、氨基、叠氨基、硝基、羟基、巯基、亚磺酰氨基、脲基、硫脲基、羧基酰氨基、氨基酰氧基、甲酰基、甲酰基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、

苯基和苯氧基;

R^{20a} 表示氢、卤素 (氟、氯、溴、碘)、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、 $C_1 - C_4$ 烷基、苯基、苄基或卤素- $C_1 - C_4$ 烷基;

R^{21a}, R^{22a} 彼此独立地表示

1. 氢

2. ($C_1 - C_{12}$) 烷基,

3. ($C_6 - C_{14}$) 芳基,

4. ($C_3 - C_{14}$) 环烷基,

5. ($C_1 - C_{12}$) 烷基- ($C_6 - C_{14}$) 芳基,

6. ($C_1 - C_{12}$) 烷基- ($C_3 - C_{14}$) 环烷基, 其中第 2 - 6 项定义的基团可以被一个或多个选自以下组的基团取代, 所述基团是:

卤素 (氟、氯、溴、碘)、硝基、羟基、羧基、四唑基、氧肟酸根; 磺酰氨基、三氟酰亚胺基; 膦酸根; $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基; 苄基; $C_3 - C_{14}$ 环烷基; COR^{24a} ; $CONR^{25}R^{26}$; 其中

R^{24a} 表示选自以下组的一个基团: $C_1 - C_8$ 烷氧基; $C_3 - C_{12}$ 链烯氧基; $C_6 - C_{12}$ 芳氧基、二- $C_1 - C_8$ 烷基氨基- $C_1 - C_8$ 烷氧基; 酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷氧基例如乙酰氨基乙氧基、烟酰氨基乙氧基、琥珀酰胺乙氧基或新戊酰乙氧基; $C_6 - C_{12}$ 芳基- $C_1 - C_8$ 烷氧基, 其中芳基在必要时可以被选自以下组的 1 - 3 个基团取代, 它们是硝基、卤素、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、氨基、羟基、羟基- $C_2 - C_8$ 烷氧基、二羟基- $C_3 - C_8$ 烷氧基;

R^{25} 和 R^{26} 彼此独立地表示氢、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 链烯基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基、 $C_1 - C_6$ 烷基- $C_6 - C_{10}$ 芳基或

R^{25} 和 R^{26} 一起形成三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或 3-氧五亚甲基;

7. 表示 $Q^2 - L^3$, 其中

Q^2 表示氢或 Q^1 ; 和

L^3 表示一个化学键, L^1 或 L^2 ;

Q^1 表示取代或未取代、带正电荷的含氮基团,

L^1 表示二价基团, 含有 3 - 9 个亚甲基, 其中 1 个至全部的亚甲

基可以被一个或多个链烯基、炔基、芳基或含 N、O 或 S 杂原子的官能化基团替代, 并且

L^2 表示必要时取代的二价基团;

并且 R^{22b} 表示:

1. 氢

2. $(C_1 - C_{12})$ 烷基,

3. $(C_6 - C_{14})$ 芳基,

4. $(C_3 - C_{14})$ 环烷基,

5. $(C_1 - C_{12})$ 烷基- $(C_6 - C_{14})$ 芳基,

6. $(C_1 - C_{12})$ 烷基- $(C_3 - C_{14})$ 环烷基, 其中第 2 - 6 项定义的基团可以被一个或多个选自以下组的基团取代, 所述基团是:

卤素 (氟、氯、溴、碘)、硝基、羟基、羧基、四唑基、氧肟酸根; 磺酰氨基、三氟酰亚胺基; 膦酸根; $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基; 苄基; $C_3 - C_{14}$ 环烷基; COR^{24a} ; $CONR^{25}R^{26}$; 其中

R^{24a} 表示选自以下组的一个基团: $C_1 - C_8$ 烷氧基; $C_3 - C_{12}$ 链烯氧基; $C_6 - C_{12}$ 芳氧基; 二- $C_1 - C_8$ 烷基氨基- $C_1 - C_8$ 烷氧基; 酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷氧基; 乙酰基氨基乙氧基、烟酰氨基乙氧基; 琥珀酰胺乙氧基; 新戊酰乙氧基; $C_6 - C_{12}$ 芳基- $C_1 - C_8$ 烷氧基, 其中芳基在必要时可以被选自以下组的 1 - 3 个基团取代, 它们是硝基、卤素、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、氨基、羟基、羟基- $C_2 - C_8$ 烷氧基、二羟基- $C_3 - C_8$ 烷氧基;

R^{25} 和 R^{26} 彼此独立地表示氢、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 链烯基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基、 $C_1 - C_6$ 烷基- $C_6 - C_{10}$ 芳基或

R^{25} 和 R^{26} 一起形成三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或 3 - 氧五亚甲基;

7. 表示 $Q^2 - L^3$, 其中

Q^2 表示氢或 Q^1 ; 和

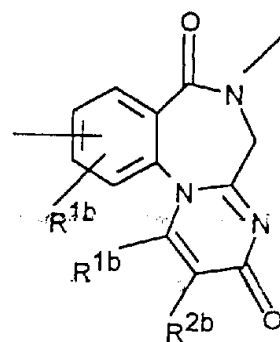
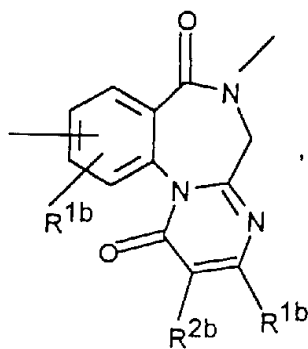
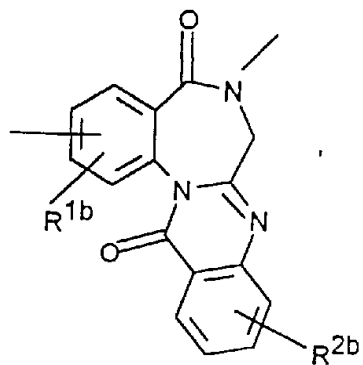
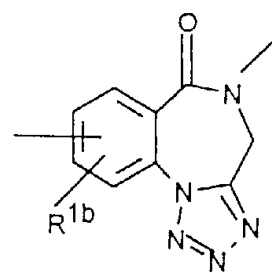
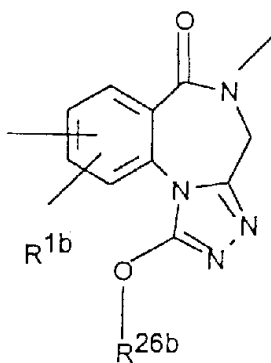
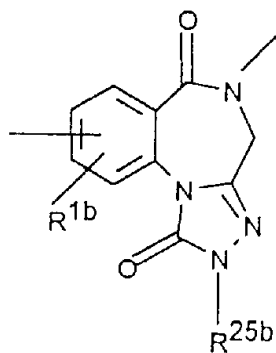
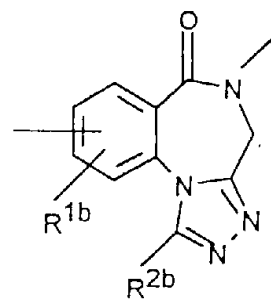
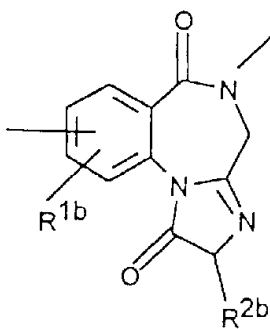
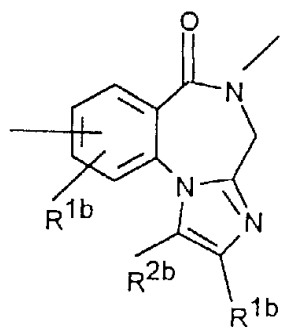
L^3 表示一个化学键, L^1 或 L^2 ;

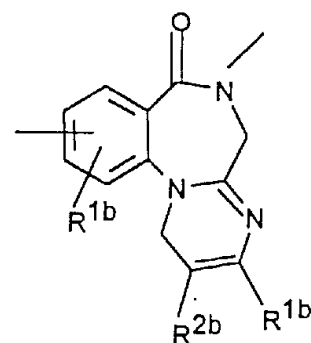
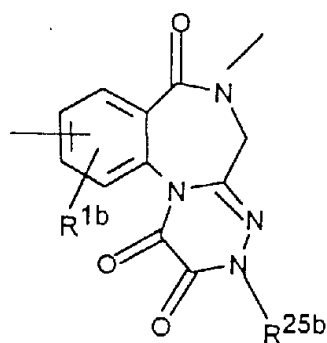
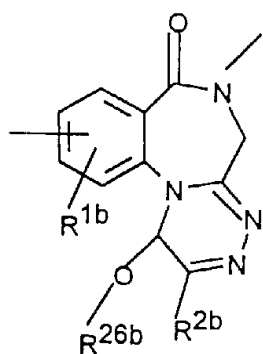
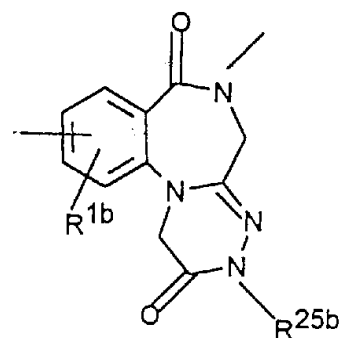
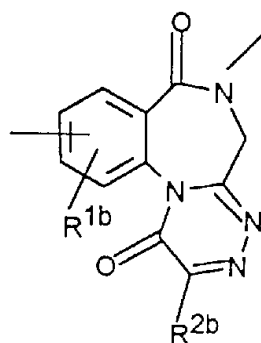
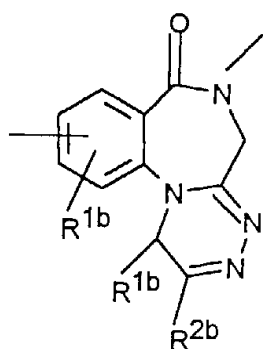
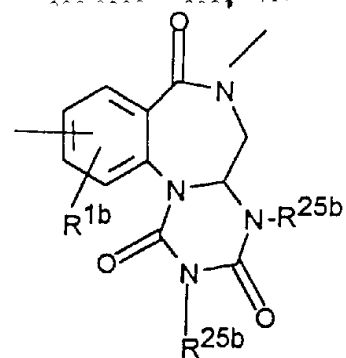
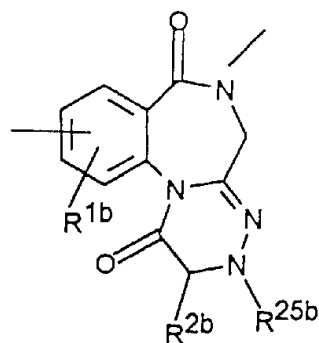
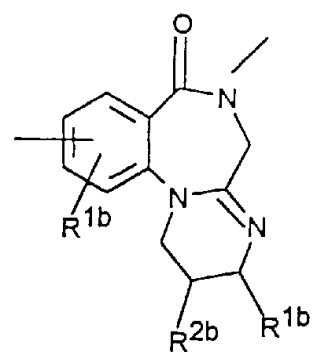
Q^1 表示取代或未取代, 带正电荷的含氮基团,

L^1 表示二价基团, 含有 3 - 9 个亚甲基, 其中 1 个至全部的亚甲

基可以被一个或多个链烯基、炔基、芳基或含 N、O 或 S 杂原子的官能化基团替代，并且

L^2 表示必要时取代的二价基团；
或者 b)





其中 R^{1b} 和 R^{2b} 表示:

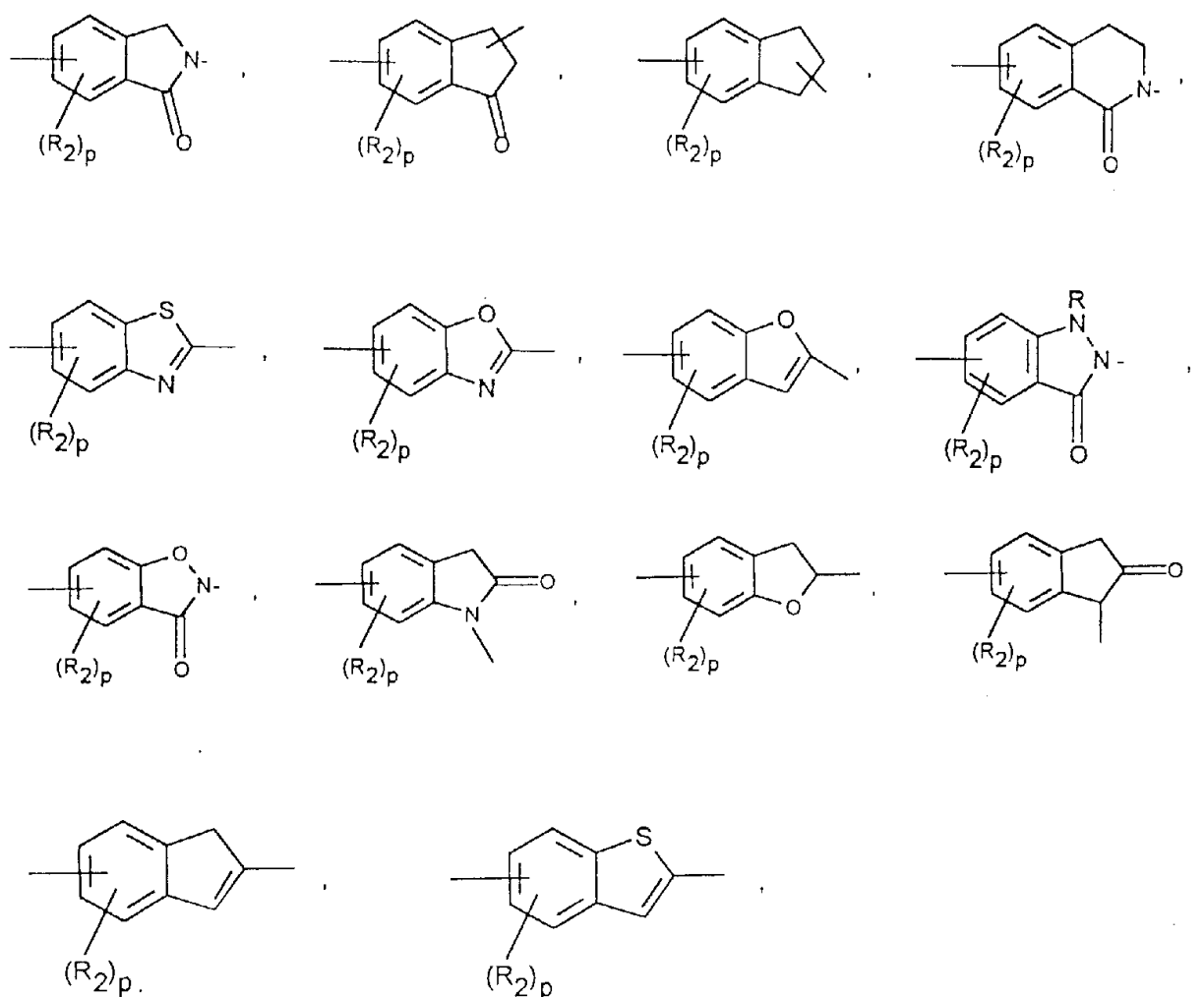
R^{1b} , R^{2b} 彼此独立地表示 1 - 3 个选自以下组的基团: 氢、卤素、氟基、羧基酰氨基、氨基甲酰氧基、甲酸基、甲酰基、叠氮基、硝基、脒基、硫脒基、羟基、巯基、磺酰氨基或必要时选自以下组的一个取代的基团: $C_1 - C_{12}$ 烷基、 $C_2 - C_{12}$ 链烯基、 $C_3 - C_{12}$ 炔基、 $C_3 - C_{12}$ 环烷基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基- $C_1 - C_8$ 烷基、 $C_1 - C_{12}$ 烷氧基、

$C_6 - C_{14}$ 芳氧基和 $C_1 - C_{12}$ 酰氧基, 其中取代基选自以下基团: 卤素、氧基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、磺酰氧基、脲基、硫脲基、羧基、酰氧基、氧甲酰氧基、甲氧基、甲酰基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、苯基和苯氧基; 和

R^{25b} 和 R^{26b} 彼此独立地表示氢、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 链烯基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基、 $C_1 - C_6$ 烷基- $C_6 - C_{10}$ 芳基或

R^{25b} 和 R^{26b} 一起形成三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或 3-氧五亚甲基;

或者 c)



其中

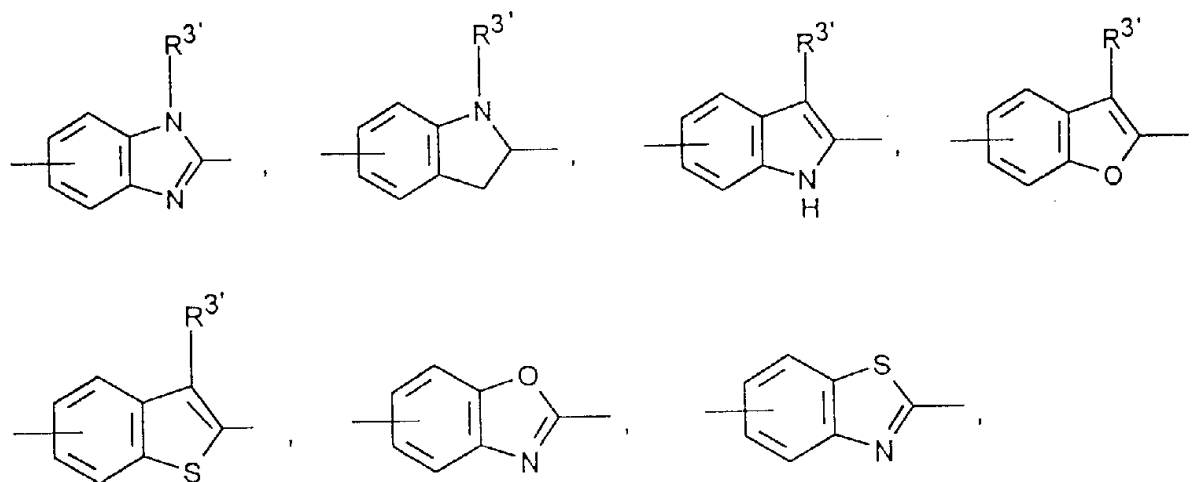
$(R^2)_p$ 连接在 6 元环的一个或多个 C 原子上, 并且彼此独立地表示选自以下组的基团: H、烷基、卤素取代的烷基、羟基烷基、链烯基、炔

基、环烷基、芳基、芳氧基、芳烷基、羟基、烷氧基、芳烷氧基、氨基甲酰基、氨基、取代的氨基、酰基、氰基、卤素、硝基和磺基；

R 表示 $(C_1 - C_4)$ 烷基；

p 表示 1 - 3 的整数；

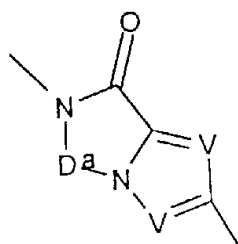
或者 d)



其中 $R^{3'}$ 表示氢、 $(C_1 - C_6)$ 烷基、芳基 - $(C_1 - C_6)$ 烷基；

或者 e)

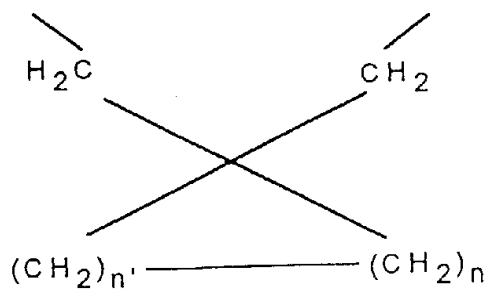
1. 表示



其中 V 表示 CR^{7a} 或 N，并且

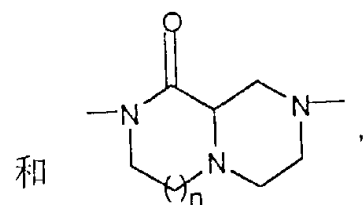
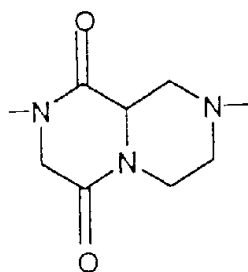
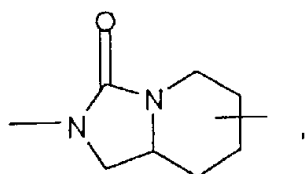
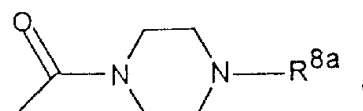
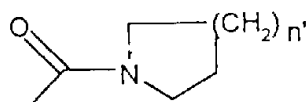
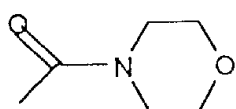
D^a 表示 CH_2 、 $CH_2 - CH_2$ 、 $CH_2C(R^{7a})_2CH_2$ 或

2.表示

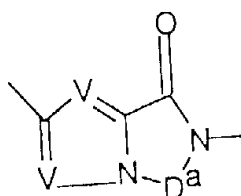


其中 X 表示 CR^{3a} 或 N;

其中 R^{3a} 表示 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})\text{R}^{8a}$,

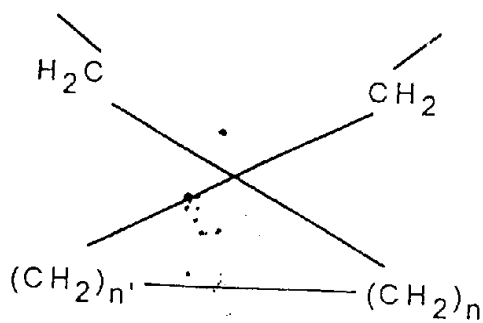


3.表示

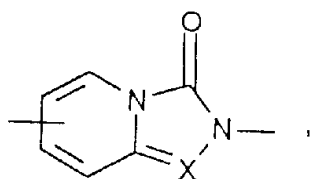


其中 V 表示 CR^{7a} 或者 N, 并且

D^a 表示 CH_2 、 $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^{7a})_2\text{CH}_2$ 或

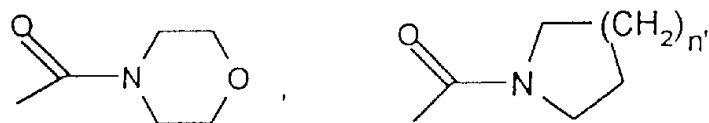


4.表示

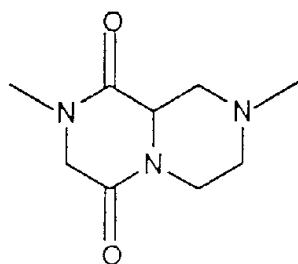


其中 X 表示 CR^{3a} 或 N，其中

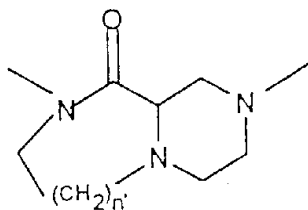
R^{3a} 表示 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})\text{R}^{8a}$ ，



5.表示

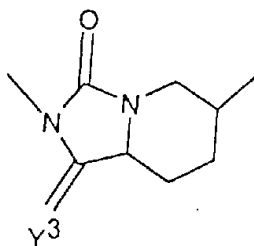


6.表示



； 和

7.表示



其中 Y^3 表示 O 或 H_2 和

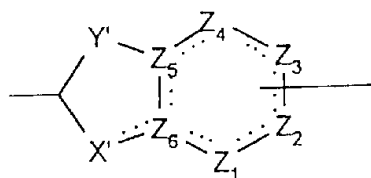
R^{7a} 表示氢； $C_1 - C_4$ 烷基，其必要时被 OH 或 $C_1 - C_4$ 烷氧基取代； $C_2 - C_6$ 链烯基，必要时被 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基取代；或者 OH $(C_1 - C_4)$ 烷芳基；必要时被相同或不同的选自卤素、 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基、羟基或 $(C_1 - C_4)$ 烷基的基团取代的芳基，

R^{8a} 表示氢或 $C_1 - C_4$ 烷基，

n 表示 0 - 7 的整数和

n' 表示 0 - 3 的整数；

或者 f)



其中

X' 表示氧、硫、或氮原子或 $-NR^{2b}$ 基团，

其中 R^{2b} 表示氢、具有 1 - 15 个 C 原子的直链或支链烷基、各具有 3 - 10 个 C 原子的直链或支链链烯基或炔基；其中双键或三键可以不直接连接在氮原子上，在环烷基部分各具有 3 - 7 个 C 原子的环烷基或环烷基烷基；芳基、具有 2 - 6 个 C 原子的烷基；它们从 β 位置起到 $-NR^{2b}$ 基团的氮原子被 $R^{3b}O-$ 、 $(R^{3b})_2N-$ 、 $R^{4b}CO-NR^{3b}-$ 、烷基磺酰基- $NR^{3b}-$ 、芳基磺酰基- $NR^{3b}-$ 、烷基亚氧硫基-、烷基亚磺酰基-、烷基磺酰基-或 R^{5b} -基团取代，或具有 1 - 6 个 C 原子的烷基，它们被一个或两个烷基、 $R^{6b}OCO-$ 、 $(R^{3b})_2NCO-$ 、 $R^{5b}-CO-$ 、 $R^{3b}O-CO-$ 亚烷基- $NR^{3b}-CO-$ 、 $(R^{3b})_2N-CO-$ 亚烷基- $NR^{3b}-CO-$ 或 $R^{5b}CO-$ 亚烷基- $NR^{3b}-CO-$

基团取代，其中 R^{3b} 和 R^{5b} 定义如下，并且 R^{6b} 表示氢、具有 1 - 6 个 C 原子的烷基、具有 5 - 7 个 C 原子的环烷基或芳烷基，

Y' 表示 NO-基团，氮原子或必要时被一个烷基取代的次甲基基团，

Z^1 , Z^2 , Z^3 和 Z^4 可以相同或不同，表示次甲基、C 原子、亚氨基或氮原子，其中 $Z^1 - Z^4$ 中的至少一个基团必须含有一个 C 原子并且一个或两个与氮相邻的次甲基各被烷基替代，

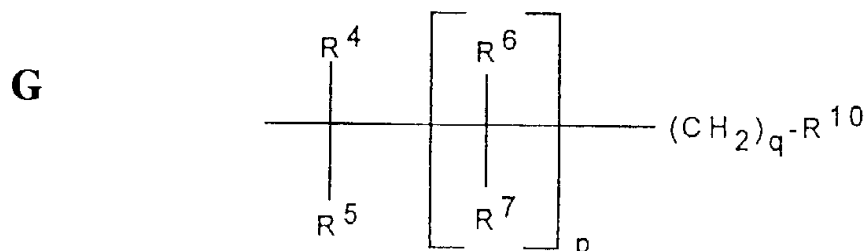
Z^5 和 Z^6 各表示一个 C 原子或 Z^5 或 Z^6 中的一个基团表示氮原子和 Z^5 或 Z^6 中的另一个表示 C 原子，

R^{3b} 表示氢、具有 1 - 6 个 C 原子的烷基、芳基、芳烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基，

R^{4b} 表示氢、各具有 1 - 6 个 C 原子的烷基或烷氧基、在烷基部分具有 1 - 6 个 C 原子芳基或芳烷基和

R^{5b} 表示 1-杂氮环丁烷基、1-吡咯烷基、六亚甲基亚氨基或七亚甲基亚氨基或 1-哌啶基，其中在 4 位上的亚甲基可以被氧原子、亚氧硫基、亚磺酰基或磺酰基或被一个已经被 R^3 、 R^4 CO-、烷基磺酰基或芳基磺酰基取代的亚氨基替代，其中 R^3 和 R^4 如上定义；

F 表示一个键、 $(C_1 - C_6)$ 烷二基、-O-、-CO-NR²-、-NR²-CO-、-NR²-C(O)-NR²-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CO-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NR²-、-NR²-S(O)₂-、-CR²=CR³-、-C≡C-，它们分别可以被 $(C_1 - C_6)$ 烷基取代一次或两次；



R^2 , R^3 彼此独立地表示 H、 $(C_1 - C_6)$ 烷基，其必要时被氟一次或多次取代， $(C_5 - C_6)$ 环烷基、 $(C_5 - C_6)$ 环烷基 - $(C_1 - C_4)$ 烷基、 $(C_5 - C_{10})$ 芳基、 $(C_5 - C_{10})$ 芳基 - $(C_1 - C_4)$ 烷基、

$R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8R^8NC(O)R^9$ 、 $R^8C(O)R^9$;
 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 彼此独立地表示 H、氟、OH、($C_1 - C_6$)烷基、
 ($C_5 - C_{14}$)环烷基、($C_5 - C_{14}$)环烷基- ($C_1 - C_6$)烷基、或
 R^8OR^9 、 $R^8CO_2R^9$ 、 $R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8 - (C_5 - C_{10})$ 芳基- R^9 、
 R^8NHR^9 、 $R^8R^8NR^9$ 、 $R^8NHC(O)OR^9$ 、 $R^8S(O)_nNHR^9$ 、
 $R^8OC(O)NHR^9$ 、 $R^8C(O)NHR^9$ 、 $R^8C(O)R^9$ 、 $R^8NHC(O)NHR^9$ 、
 $R^8NHS(O)_nNHR^9$ 、 $R^8NHC(O)R^9$ 、 $R^8NHS(O)_nR^9$, 其中 R^4 , R^5 ,
 R^6 , R^7 中的至少一个基团表示亲脂基团;

R^8 表示 H、($C_1 - C_6$)烷基、($C_5 - C_{14}$)环烷基、($C_5 - C_{14}$)
 环烷基- ($C_1 - C_4$)烷基、($C_5 - C_{10}$)芳基、($C_5 - C_{10}$)芳基-
 ($C_1 - C_4$)烷基, 其中烷基可以被 1 - 6 个氟原子取代;

R^9 表示一个键或 ($C_1 - C_6$)烷二基;

R^{10} 表示 $C(O)R^{11}$;

R^{11} 表示 OH、($C_1 - C_6$)烷氧基、($C_5 - C_{10}$)芳基- ($C_1 - C_6$)
 烷氧基、($C_5 - C_{10}$)芳氧基、($C_1 - C_6$)烷基羰基氧- ($C_1 - C_4$)
 烷氧基、($C_5 - C_{10}$)芳基- ($C_1 - C_4$)烷基羰基氧- ($C_1 - C_4$)烷
 氧基、 NH_2 、一-或二-(($C_1 - C_6$)烷基)氨基;

R^{12} 表示 H、($C_1 - C_6$)烷基, 必要时被氟一次或多次取代, (C_3
 - C_6)环烷基、($C_3 - C_6$)环烷基- ($C_1 - C_4$)烷基、($C_5 - C_{10}$)
 芳基、($C_5 - C_{10}$)芳基- ($C_1 - C_4$)烷基、 H_2N 、 R^8OR^9 、
 $R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8 - (C_5 - C_{10})$ 芳基- R^9 、 $R^8R^8NR^9$ 、 $R^8NHC(O)R^9$ 、
 $R^8C(O)NHR^9$ 、 $H_2N-C(=NH)-$ 、 $H_2N-C(=NH)-NH-$ 、 $=O$,

其中, 两个相邻的取代基 R^{12} 还可以表示 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$;

Y 表示 NR^2 、O、S;

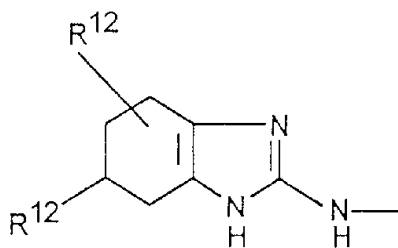
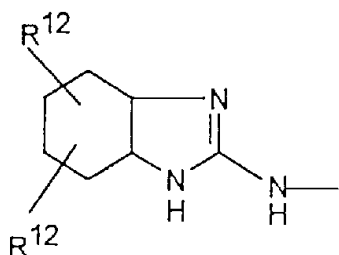
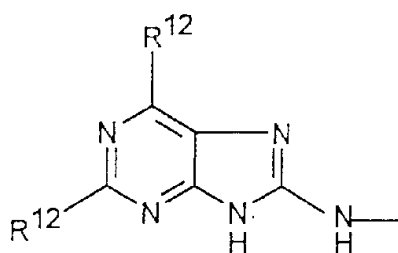
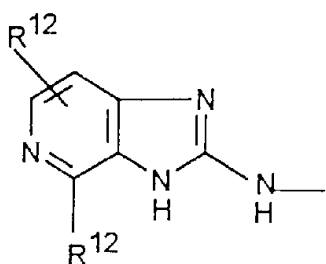
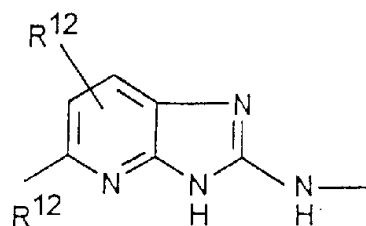
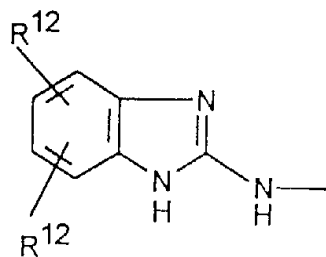
n 表示 1 或 2; 和

p, q 分别表示 0 或 1;

其所有的立体异构形式和其任何比例的混合物, 和其可药用盐。

4. 根据权利要求 1 - 3 之一项或多项的式 I 化合物, 其中:

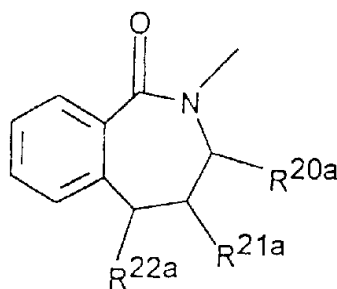
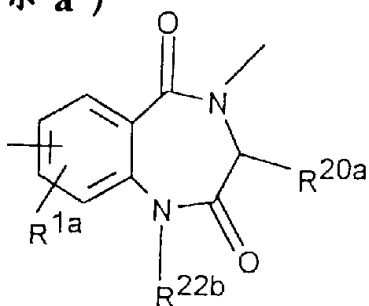
A 表示下列基团中之一的基团



B 表示一个键、 $(C_1 - C_4)$ 烷二基、亚苯基、吡啶二基、苯硫二基、呋喃二基、亚环己基、亚环戊基、 $-C \equiv C-$ 、 $-CR^2 = CR^3-$ ，它们中的每个基团都可被 $(C_1 - C_4)$ 烷基取代一次或二次；

D 表示一个键、 $(C_1 - C_4)$ 烷二基或亚苯基、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^2$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-CR^2 = CR^3-$ ，它们中的每个基团都可被 $(C_1 - C_4)$ 烷基取代一次或二次，其中当 B 表示一个键时，D 不同时表示 $-C(O)-NR^2-$ ；

E 表示 a)



其中 R^{1a} , R^{20a} , R^{21a} , R^{22a} 和 R^{22b} 表示:

R^{1a} 彼此独立地表示 1 - 3 个选自氢和卤素 (氟、氯、溴、碘) 的基团;
 R^{20a} 表示氢;

R^{21a} , R^{22a} 彼此独立地表示

1. 氢

2. $(C_1 - C_6)$ 烷基,

3. $(C_6 - C_{12})$ 芳基,

4. $(C_6 - C_{12})$ 环烷基,

5. $(C_1 - C_6)$ 烷基- $(C_6 - C_{12})$ 芳基,

6. $(C_1 - C_6)$ 烷基- $(C_6 - C_{12})$ 环烷基, 其中第 2 - 6 项定义的基团可以被选自以下组的一个或多个基团取代, 所述基团是:

氟、氯、羟基、羧基、磺酰氨基、 $(C_1 - C_6)$ 烷基、 $(C_6 - C_{12})$ 芳基、苄基、 $(C_6 - C_{12})$ 环烷基;

R^{22b} 表示

1. 氢

2. $(C_1 - C_{12})$ 烷基,

3. $(C_6 - C_{14})$ 芳基,

4. $(C_3 - C_{14})$ 环烷基,

5. $(C_1 - C_{12})$ 烷基- $(C_6 - C_{14})$ 芳基,

6. $(C_1 - C_{12})$ 烷基- $(C_3 - C_{14})$ 环烷基, 其中第 2 - 6 项定义的基团可以被选自以下组的一个或多个基团取代, 所述基团是:

卤素(氟、氯、溴、碘); 硝基; 羟基; 羧基; 四唑基、羧基、磺酰氨基; 三氟酰亚胺基; 膦酸根; $C_1 - C_6$ 烷基; $C_6 - C_{14}$ 芳基; 苄基; $C_3 - C_{14}$ 环烷基; COR^{24a} ; $CONR^{25}R^{26}$; 其中

R^{24a} 可以选自以下组的一个基团: $C_1 - C_8$ 烷氧基; $C_3 - C_{12}$ 链烯氧基; $C_6 - C_{12}$ 芳氧基、二- $C_1 - C_8$ 烷基氨基- $C_1 - C_8$ 烷氧基; 酰氨基

-C₁ - C₈ 烷氧基; 乙酰基氨基乙氧基; 烟酰氨基乙氧基; 琥珀酰胺乙氧基; 新戊酰乙氧基; C₆ - C₁₂ 芳基-C₁ - C₈ 烷氧基取代, 其中芳基在必要时可以被选自以下组的 1 - 3 个基团取代, 它们是硝基、卤素、C₁ - C₄ 烷氧基、氨基、羟基、羟基-C₂ - C₈ 烷氧基、二羟基-C₃ - C₈ 烷氧基;

R²⁵ 和 R²⁶ 彼此独立地表示氢、C₁ - C₁₀ 烷基、C₃ - C₁₀ 链烯基、C₆ - C₁₄ 芳基、C₁ - C₆ 烷基-C₆ - C₁₀ 芳基或

R²⁵ 和 R²⁶ 一起形成三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或 3 - 氧五亚甲基;

7. 表示 Q² - L³, 其中

Q² 表示氢或 Q¹; 和

L³ 表示一个化学键或 L¹;

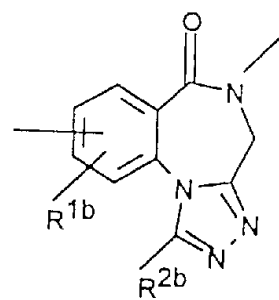
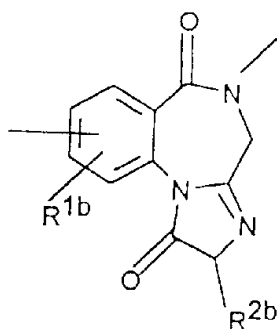
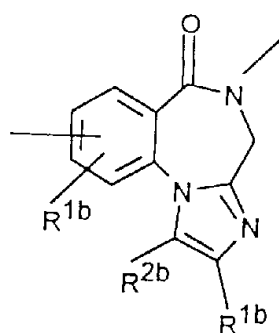
Q¹ 表示氨基、脒基、氨基亚烷基氨基、亚氨基亚烷基氨基、或胍基, 优选脒基;

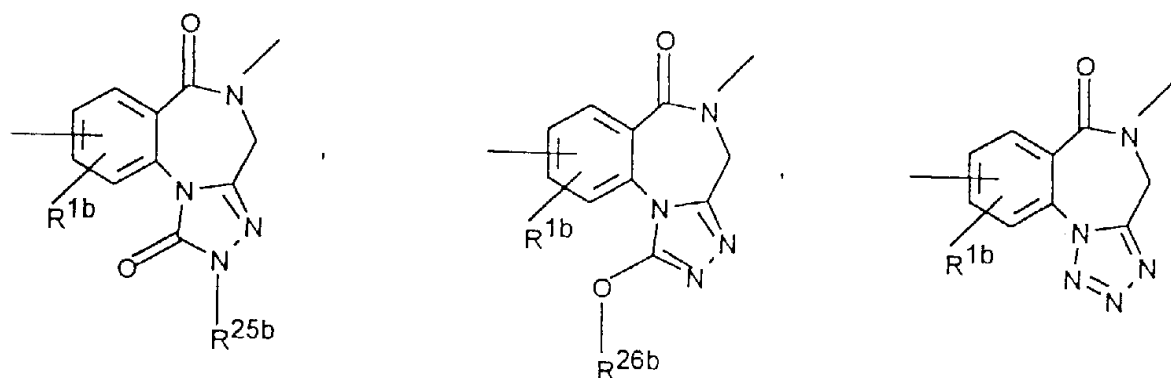
L¹ 表示 C₆ - C₁₄ 芳基-C₂ - C₄ 亚炔基; C₆ - C₁₄ 芳基-C₁ - C₃ 亚烷基; C₆ - C₁₄ 芳基-C₁ - C₃ 亚烷氧基或 -R^{14c}-CO-NR^{6c}R^{15c}, 其中

R^{6c} 表示氢、C₁ - C₄ 烷氧基、C₁ - C₄ 烷基或卤素-C₁ - C₄ 烷基;

R^{14c} 表示一个化学键、C₁ - C₈ 亚烷基、C₃ - C₇ 亚环烷基、C₂ - C₅ 亚链烯基、C₃ - C₅ 亚炔基、C₆ - C₁₀ 亚芳基、C₁ - C₃ 烷基-C₆ - C₁₂ 亚芳基、C₁ - C₂ 烷基-C₆ - C₁₀ 芳基-C₁ - C₂ 亚烷基、C₆ - C₁₀ 芳基-C₁ - C₂ 亚烷基或 C₆ - C₁₀ 芳氧基-C₁ - C₂ 亚烷基, 和

R^{15c} 表示一个化学键、C₁ - C₄ 亚烷基、C₂ - C₄ 亚链烯基、C₂ - C₄ 亚炔基、C₆ - C₁₀ 亚芳基或 C₁ - C₃ 烷基-C₆ - C₁₂ 亚芳基; 或者 b)





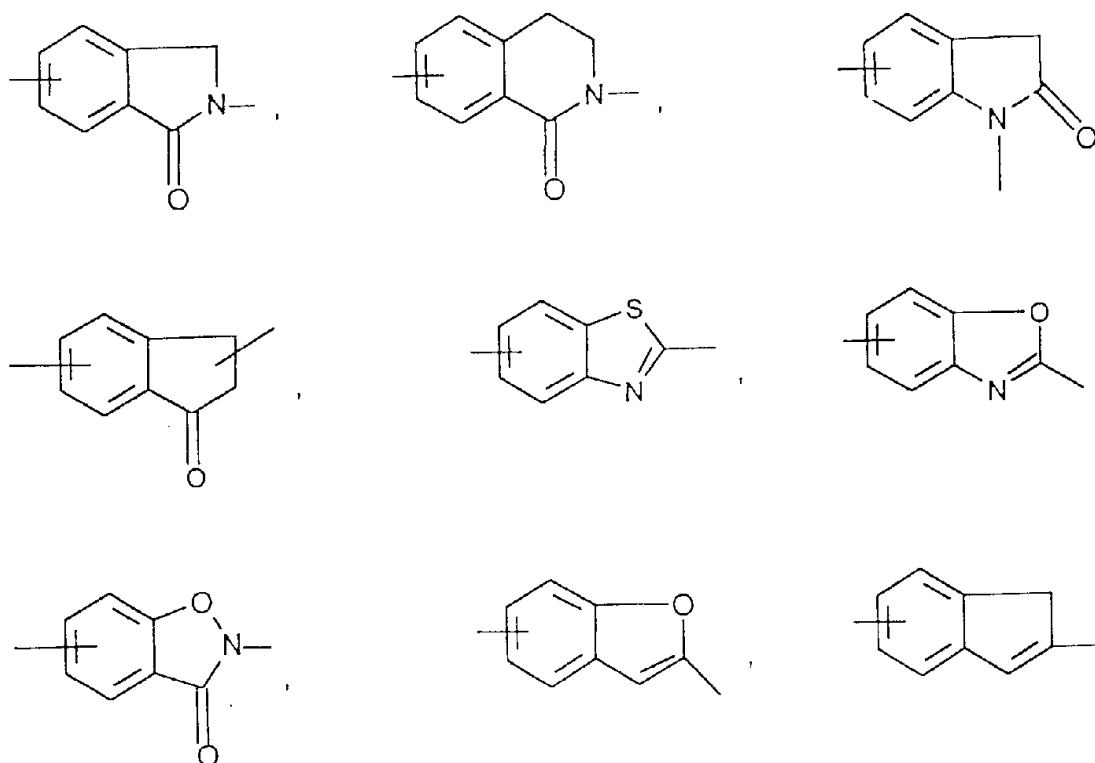
其中 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{25b} 和 R^{26b} 表示：

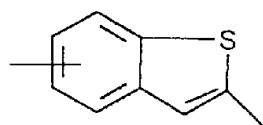
R^{1b} 、 R^{2b} 彼此独立地表示 1 - 3 个选自以下组的基团：氢和卤素（氟、氯、溴、碘）；和

R^{25b} 和 R^{26b} 彼此独立地表示氢、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 链烯基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基、 $C_1 - C_6$ 烷基 - $C_6 - C_{10}$ 芳基或

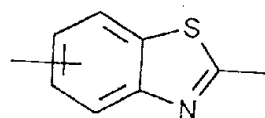
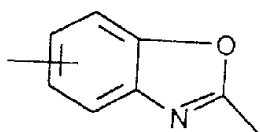
R^{25b} 和 R^{26b} 一起形成三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或 3 - 氧五亚甲基；

或者 c)

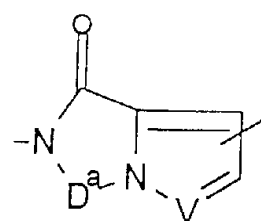
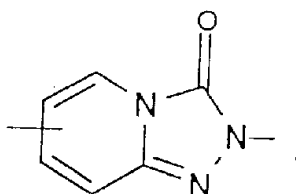
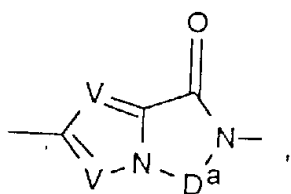
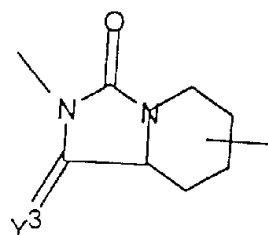
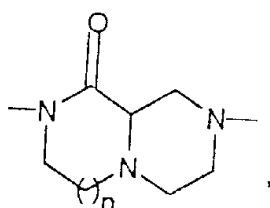
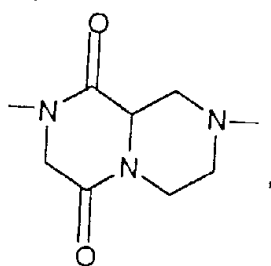




或者 d)

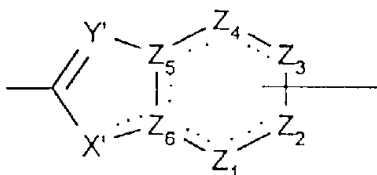


或者 e)



其中 Y^3 , V 和 D^a 具有如上所述的定义;

或者 f)



其中:

X' 表示氧、硫、或氮原子或 $-NR^{2b}$ 基团,

其中 R^{2b} 表示氢、具有 1 - 15 个 C 原子的直链或支链烷基、各具有 3 - 10 个 C 原子的直链或支链烯基或炔基、其中双键或三键可以不直接

连接在氮原子上，在环烷基部分各具有 3 - 7 个 C 原子的环烷基或环烷基烷基、芳基、具有 2 - 6 个 C 原子的烷基、它们从 β 位置起到 -NR^{2b} 基团的氮原子被 $\text{R}^{3b}\text{O-}$ 、 $(\text{R}^{3b})_2\text{N-}$ 、 $\text{R}^{4b}\text{CO-NR}^{3b-}$ 、烷基磺酰基 -NR^{3b-} 、芳基磺酰基 -NR^{3b-} 、烷基亚氧硫基-、烷基亚磺酰基-、烷基磺酰基-或 R^{5b} -基团取代，或具有 1 - 6 个 C 原子的烷基，它们被一个或两个烷基、 $\text{R}^{6b}\text{OCO-}$ 、 $(\text{R}^{3b})_2\text{NCO-}$ 、 $\text{R}^{5b}\text{-CO-}$ 、 $\text{R}^{3b}\text{O-CO-}$ 亚烷基 $\text{-NR}^{3b}\text{-CO-}$ 、 $(\text{R}^{3b})_2\text{N-CO-}$ 亚烷基 $\text{-NR}^{3b}\text{-CO-}$ 或 $\text{R}^{5b}\text{CO-}$ 亚烷基 $\text{-NR}^{3b}\text{-CO-}$ 基团取代，其中 R^{3b} 和 R^{5b} 定义如下，并且 R^{6b} 表示氢、具有 1 - 6 个 C 原子的烷基、具有 5 - 7 个 C 原子的环烷基或芳烷基，

Y' 表示 NO- 基团，氮原子或必要时被一个烷基取代的次甲基基团，

Z^1 ， Z^2 ， Z^3 和 Z^4 可以相同或不同，表示次甲基、C 原子、亚氨基或氮原子，其中 $\text{Z}^1 - \text{Z}^4$ 中的至少一个基团必须含有一个 C 原子并且一个或两个与氮相邻的次甲基各被羰基替代，

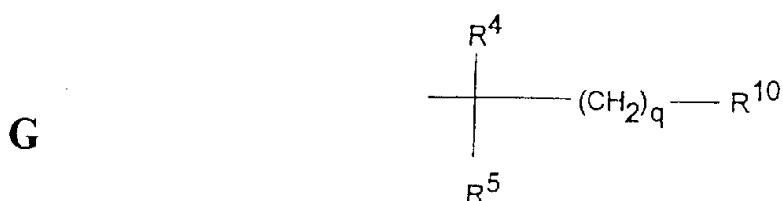
Z^5 和 Z^6 各表示一个 C 原子或 Z^5 或 Z^6 中的一个基团表示氮原子和 Z^5 或 Z^6 中的另一个表示 C 原子，

R^{3b} 表示氢、具有 1 - 6 个 C 原子的烷基、芳基、芳烷基、羧基烷基或烷氧基羧基烷基，

R^{4b} 表示氢、各具有 1 - 6 个 C 原子的烷基或烷氧基、在烷基部分具有 1 - 6 个 C 原子芳基或芳烷基和

R^{5b} 表示 1-杂氮环丁烷基、1-吡咯烷基、六亚甲基亚氨基或七亚甲基亚氨基或 1-哌啶基，其中在 4 位上的亚甲基可以被氧原子、亚氧硫基、亚磺酰基或磺酰基或被一个已经被 R^{3b-} 、 $\text{R}^{4b}\text{CO-}$ 、烷基磺酰基或芳基磺酰基取代的亚氨基替代，其中 R^{3b} 和 R^{4b} 如上定义；

F 表示一个键、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ 烷二基、 -O- 、 $\text{-CO-NR}^2\text{-}$ 、 $\text{-NR}^2\text{-CO-}$ 、 $\text{-NR}^2\text{-C(O)-NR}^2\text{-}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{-NR}^2\text{-}$ 、 $\text{-NR}^2\text{-S(O)}_2\text{-}$ 、 $\text{-CR}^2 = \text{CR}^3\text{-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-}$ ，它们分别可以被 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ 烷基取代一次或两次；



R^2 , R^3 彼此独立地表示 H、(C₁ - C₄)烷基、三氟甲基、五氟乙基、(C₅ - C₆)环烷基、(C₅ - C₆)环烷基 - (C₁ - C₄)烷基、苯基、苄基;

R^4 表示 (C₁₀ - C₁₄)环烷基、(C₁₀ - C₁₄)环烷基 - (C₁ - C₄)烷基、或 $R^{16}OR^9$ 、 $R^{16}NHR^9$ 、 $R^{16}NHC(O)OR^9$ 、 $R^{16}S(O)_nNHR^9$ 、 $R^{16}OC(O)NHR^9$ 、 $R^{16}C(O)NHR^9$ 、 $R^{16}C(O)R^9$ 、 $R^{16}NHC(O)R^9$ 、 $R^{16}NHS(O)_nR^9$ 、

R^5 表示 H、(C₁ - C₆)烷基、(C₅ - C₆)环烷基、(C₅ - C₆)环烷基 - (C₁ - C₄)烷基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、苄基;

R^8 表示 H、(C₁ - C₄)烷基、(C₅ - C₆)环烷基、(C₅ - C₆)环烷基 - (C₁ - C₂)烷基、苯基、苄基、三氟甲基、五氟乙基;

R^9 表示一个键或 (C₁ - C₄)烷二基;

R^{10} 表示 C(O) R^{11} ;

R^{11} 表示 OH、(C₁ - C₆)烷氧基、苯氧基、苄氧基、(C₁ - C₄)烷基羰基氧 - (C₁ - C₄)烷氧基、NH₂、一-或二-((C₁ - C₆)烷基)氨基;

R^{12} 表示 H、(C₁ - C₄)烷基、三氟甲基、五氟乙基、(C₅ - C₆)环烷基、(C₅ - C₆)环烷基 - (C₁ - C₂)烷基、(C₅ - C₆)芳基、(C₅ - C₆)芳基 - (C₁ - C₂)烷基、H₂N、 $R^8R^8NR^9$ 、 $R^8NHC(O)R^9$ 、H₂N-C(=NH)、H₂N-C(=NH)-NH-;

其中,两个相邻的取代基 R^{12} 还可以表示 -OCH₂O-、-OCH₂CH₂O-;

R^{16} 表示 (C₁₀ - C₁₄)环烷基、(C₁₀ - C₁₄)-环烷基 - (C₁ - C₄)烷基,必要时它们可以被 (C₁ - C₄)烷基、三氟甲基、苯基、苄基、(C₁ - C₄)烷氧基、苯氧基、苄氧基、=O 或一-或二-((C₁ - C₄)烷基)-氨基取代一次或二次,其中亚环烷基(其定义如上)优选 1-金

刚烷基或 2-金刚烷基；并可以被取代；

n 表示 1 或 2；和

q 表示 0 或 1；

其所有立体异构体形式和其任何比例的混合物和其可药用盐。

5. 根据权利要求 1 - 4 任一项或多项的式 I 化合物，其中 R^{10} 和 A 中第一个 N 原子之间的距离沿这些原子之间最短路径在 12 - 13 个共价键之间，其所有立体异构体形式和任何比例的混合物和其可药用盐。

6. 权利要求 1 - 5 中任一项或多项的式 I 化合物的制备方法，其特征在于，通过片段缩合来连接两个或多个片段，这些片断由式 I 的反向合成 (retrosynthetisch) 而制备。

7. 用作药物的权利要求 1 - 5 中任一项或多项的式 I 化合物和/或其可药用盐。

8. 用于以下用途的权利要求 1 - 5 中任一项或多项的式 I 化合物和/或其可药用盐，所说用途是，作为通过破骨细胞导致的骨吸收的抑制剂，作为肿瘤生长或肿瘤转移的抑制剂，作炎症抑制剂用来治疗或预防心血管疾病，治疗或预防光照性视网膜病或急性中毒性肾病，或作为治疗或预防疾病的玻连蛋白受体拮抗剂，而所述疾病是由玻连蛋白受体和其配位体在细胞-细胞或细胞-基质相互作用过程中的相互作用产生的。

9. 一种药物制剂，除了含有无药理学缺陷的载体和/或添加剂外，还含有至少一种权利要求 1 - 5 中任一项或多项的式 I 化合物和/或其可药用盐。

说明书

玻连蛋白受体拮抗剂，其制备方法和其用途

本发明的主题涉及式 I 的化合物以及其可药用盐和含这种化合物的药物制剂，它们的制备方法和作为玻连蛋白受体拮抗剂治疗和预防疾病的用途，

A-B-D-E-F-G (I)

式中 A, B, D, E, F 和 G 具有指定的含义，其中所述疾病是由玻连蛋白受体和其配位体在细胞-细胞或细胞-基质相互作用过程中的相互作用产生的，例如炎症、癌、肿瘤转移、心血管疾病例如动脉硬化或再狭窄、光照性视网膜病、急性中毒性肾病、和由不希望程度的骨吸收的疾病例如骨质疏松产生的。

人骨处于持续动态的包括骨吸收和骨构成的组织转化过程下。因此，这个过程由特定类型的细胞来调节。骨构成通过成骨细胞发生骨基质沉积产生，而骨吸收通过破骨细胞构成骨基质产生。大多数骨病是由于干扰骨形成和骨吸收之间的平衡状态而产生的。骨质疏松的特点是骨基质的损失。活性破骨细胞是直径不大于 400 微米的多核细胞，它破坏骨基质。活性破骨细胞沉积在骨基质的表面上并在所谓的“密封区”分泌蛋白水解酶和酸，所述的“密封区”在细胞膜和骨基质的范围内。酸性环境和蛋白酶影响骨的构成。

研究表明破骨细胞在骨上的沉积通过破骨细胞的细胞表面上的整联蛋白受体调节。

整联蛋白是受体的超家族，此外，血小板的纤维蛋白原受体 $\alpha IIb\beta 3$ 和玻连蛋白受体 $\alpha v\beta 3$ 也属于该超家族。玻连蛋白受体 $\alpha v\beta 3$ 是膜稳定的糖蛋白，它们在一系列细胞例如内皮细胞、光滑血管肌层细胞、破骨细胞和肿瘤细胞的表面上被挤压出。在破骨细胞膜上被挤压出的玻连蛋白受体 $\alpha v\beta 3$ 调节在骨上的积聚和骨吸收的过程并因此有助于骨质

疏松。在这时， $\alpha v\beta 3$ 结合在诸如骨桥蛋白、骨涎蛋白和血小板反应的骨基质蛋白上，它们包含三肽 Motif Arg-Gly-Asp（或 RGD）。

本发明的式 I 化合物作为玻连蛋白受体拮抗剂通过破骨细胞抑制骨吸收。可使用本发明化合物治疗的骨疾病首先包括骨质疏松、高钙血、骨桥减少，例如通过转移引起的疾病、牙病、甲状旁腺机能亢进、在类风湿关节炎时的关节周围的糜烂和佩吉特氏疾病。此外，式 I 的化合物可用来减轻、避免或治疗由于糖皮质激素、类甾醇或皮质类甾醇治疗或由于性激素缺少引起的骨疾病。所有这些疾病的特点是由骨构成和骨分解之间的不平衡所造成的骨损失。

Horton 和 Mitarbeiter 描述了 RGD 肽和抗玻连蛋白受体抗体（23C₆），它们抑制由于破骨细胞造成的骨分解和破骨细胞的移动（Horton 等人；Exp.Cell.Res.1991，195，368）。Sato 等人在 J.Cell.Biol.1990，111，1713 Echistatin 中描述了一种由蛇毒制成的 RGD 肽作为组织培育中骨吸收的有能力的抑制剂和作为破骨细胞在骨上粘附的抑制剂。Fischer 等人（Endocrinology,1993,132,1411）对大鼠进行的实验表明 Echistatin 也能在体内抑制骨吸收。

人体主动脉的光滑血管肌层细胞上的连蛋白受体 $\alpha v\beta 3$ 刺激这些细胞在新内膜内移动，最终引起动脉硬化和成血管细胞后的再狭窄（Brown 等人，Cardiovascular Res.1994，28，1815）。

Brooks 等人（Cell 1994,79,1157）指出抗 $\alpha v\beta 3$ 或 $\alpha v\beta 3$ 拮抗剂的抗体起萎缩肿瘤的作用，其中它们在血管形成（Angiogenesis）期间诱导血管细胞的 Apoptose。Chersk 等人（Science 1995,270,1500）公开了抗 $\alpha v\beta 3$ 抗体或 $\alpha v\beta 3$ 拮抗剂，它们抑制鼠眼中的 bFGF 诱导的血管形成过程，在治疗光照性视网膜病时是治疗有效的。

在 WO94/12181 专利中，公开了取代的芳香族或非芳香族环状体系，在 WO94/08577 中公开了取代的杂环作为纤维蛋白受体拮抗剂和血小板凝聚（Blaettchenaggregation）的抑制剂。EP-A-0528586 和 EP-A-0528587 公开了一种氨基烷基或杂环基取代的苯基丙氨酸衍生物，WO95/32710 公开了用芳基衍生物作为通过破骨细胞骨吸收的抑

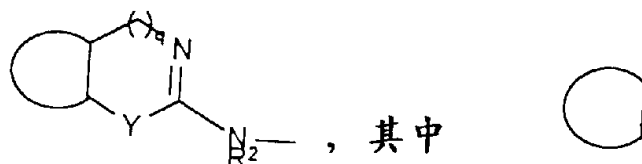
制剂。WO96/00574 和 WO96/26190 公开了苯并二氮杂 作为玻连蛋白或整联蛋白受体的拮抗剂。在 WO96/00730 中公开了纤维蛋白受体拮抗剂模板剂，尤其是连接在带有氮的 5 元环上苯并二氮杂 作为玻连蛋白受体拮抗剂。在德国专利 P19629816.4、P19629817.2 和 P19610919.1 以及 EP-A-0796855 中公开了取代的芳香族环状体系或 5 元杂环作为玻连蛋白受体拮抗剂。

本发明的主题涉及式 I 的化合物，



式中定义如下：

A



表示 5 - 10 元单-或多环状、芳香族或非芳香族环系，它们可含 1 - 4 个 N，O，S 的杂原子，并且必要时它们可以被 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 取代一次或多次；

B 表示一个键、 $(C_1 - C_8)$ 链烷二基、 $(C_5 - C_{10})$ 亚芳基、 $(C_3 - C_8)$ 亚环烷基、 $-C\equiv C-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(O)-$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(S)-NR^2-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NR^2-S(O)-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR^2 = CR^3$ ，它们中的每个基团都可被 $(C_1 - C_8)$ 烷基取代一次或二次，例如-甲基-苯基-甲基-、-乙基- $-NR^2-C(O)-$ 等；

D 表示一个键、 $(C_1 - C_8)$ 链烷二基、 $(C_5 - C_{10})$ 亚芳基、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-CO-NR^2-$ 、 $-NR^2-CO-$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(S)-NR^2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NR^2-$ 、 $-S(O)-NR^2-$ 、 $-NR^2-S(O)-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-S-$ 、 $-CR^2 = CR^3$ 、 $-C\equiv C-$ ，它们中的每个基团都可被 $(C_1 - C_8)$ 烷基、 $-CR^2 = CR^3$ 、 $(C_5 - C_6)$ 芳基取代一次或二次，例如-甲基-苯基- $CH = CH-$ 、-乙基-O-等，

其中当 B 表示一个键时， D 不同时表示 $-\text{CO}-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^2-$ ；

E a) 表示纤维蛋白原受体拮抗剂系列的模板剂，它们是下列专利申请、专利文件或文献中所引用的：

Adir et Compagnie

FR928004, 1992 年 6 月 30 日， Fauchere, J.L., 等人。

EP0578535, 1993 年 6 月 29 日， Fauchere, J.L., 等人。

CA2128560, 1995 年 1 月 24 日， Godfroid, J.J., 等人。

Asahi Breweries 股份有限公司

JP05239030, 1993 年 9 月 17 日。

Asahi Glass

WO90/02751, Ohba, M. 等人, 1989 年 9 月 8 日。

WO90/115950, Ohba, M. 等人, 1990 年 3 月 22 日。

EP0406428, 1/9/91。

WO92/09627, Isoai, A. 等人, 1991 年 11 月 29 日。

Chiron

WO93/07169, (Der 93-134382/16), 1993 年 3 月 15 日, Devlin, J.J., 等人。

Ciba Geigy

EP0452210, (Der 91-305246/42) 1990 年 4 月 5 日。

EP0452257, 1991 年 3 月 26 日, Allen, M.C., 等人。

COR Therapeutics

WO90/15620, 1990 年 6 月 15 日。

EP0477295, 1992 年 4 月 1 日, Scarborough,R.M.,等人。
WO92/08472, 1992 年 5 月 29 日, Scarborough,R.M.,等人。
WO93/223356, 1993 年 4 月 27 日, Swift,R.L., 等人。
EP0557442, 1993 年 9 月 1 日, Scarborough,R.M.,等人。
Scarborough,R.M.; Rose, J.W.; Hsu, M.A.; Phillips, D.R.;
Fried,V.A.; Campbell, A.M.; Nunnizzi, L.; Charo, I.F.,
Barbourin, A GPIIb-IIIa-Specific Integrin Antagonist from the
Venom of Sistrurus M.Barbouri, 生物化学杂志, 2669359, 1991。

Daiichi Pharm 股份有限公司

JP05078344-A (DeR93-140339/17), 1993 年 5 月 30 日。

DuPont Merck

WO93/07170, 1993 年 4 月 15 日。

WO94/11398, 1994 年 5 月 26 日, Wells, G.J., 等人。

IL¹09237, 1994 年 7 月 31 日。

WO/94/22909, (DeR94-333113/41) 1994 年 10 月 13 日, DeGrado
W.F., 等人。

WO94/22910, (DeR94-333114/41) 1994 年 10 月 13 日, DeGrado
W.F., 等人。

WO94/22494, (DeR94-332838/41) 1994 年 10 月 13 日, DeGrado
W.F., 等人。

EP625164, 1994 年 11 月 23 日, DeGrado ,W.F., 等人。

WO95/14682, 1995 年 1 月 1 日, Wityak,J., 等人。

WO95/14683, 1995 年 1 月 1 日, Wityak,J., 等人。

WO95/18111, 1995 年 7 月 6 日, DeGrado ,W.F., 等人。

WO95/23811, 1995 年 9 月 8 日, DeGrado ,W.F., 等人。

Mousa, S.A.; Bozarth, J.M.; Forsythe,M.S.; Jackson, S.M., Leamy,
A.; Diemer,M.M.; Kapil, R.P.;Knabb, R.M.; Mayo, M.C.;

Pierce,S.K.; 等人, Antiplatelet and Antithrombotic Efficacy of DMP728, a Novel Platelet GPIIb/IIIa Receptor Antagonist, Circulation, 89, 3, 1994。

Jackson,S.; DeGrado, W.; Dwivedi, A.; Parthasarathy, A.; Higley, A.; Krywko, J.; Rockwell,A.; Markwalder, J.; Wells, G.; Wexler, R.; Mousa, S.; Harlow,R., Template-Constrained Cyclic Peptides: Design of High-Affinity Ligands for GPIIb/IIIa, J.Amer. Chem. Soc., 1163220, 1994。

E.Merck

EP0608759, 1994 年 1 月 19 日, Gante, J. 等人。

EP0623615, 1994 年 4 月 19 日, Raddatz, P. 等人。

EP0645376, 1994 年 9 月 15 日, Gante, J. 等人。

EP0668278, 1995 年 2 月 14 日, Juraszyk, H. 等人。

EP0697408, 1995 年 8 月 10 日, Juraszyk, H. 等人。

DE4310643, (DeR94-311172/39), 1994 年 10 月 6 日, Jonczk, A. 等人。

WO9404093, 1994 年 10 月 27 日, Jonczk, A. 等人。

EP0632053, 1995 年 1 月 4 日, Jonczk, A. 等人。

EP576898, 1994 年 1 月 5 日, Jonczk, A. 等人。

EP0608759A, 1994 年 8 月 3 日, Gaute, J.P., 等人。

HU9400249, 1994 年 5 月 30 日, Gaute, J.P., 等人。

Ellem Ind Farma Spa

GB2207922, 1988 年 8 月 3。

Farmitalia Carlo Erba SRL

EP611765 (DeR94-265375/33), 1994 年 8 月 24 日, Cozzi, P., 等人。

Fuji Photo Film

JP04208296-A (Der 92-303598/38), 1990 年 11 月 30 日。
JP04213311-A (Der 92-305482/38), 1990 年 11 月 27 日。
JP04217693-A (Der 92-312284/38), 1990 年 10 月 23 日。
JP04221394-A (Der 92-313678/38), 1990 年 10 月 26 日。
JP04221395-A (Der 92-313679/38), 1990 年 10 月 26 日。
JP04221396-A (Der 92-313680/38), 1990 年 10 月 26 日。
JP04221397-A (Der 92-313681/38), 1990 年 12 月 20 日。
EP0482649-A2, 1992 年 4 月 29 日, Kojima, M.等人。
EP0488258-A2, 1992 年 6 月 3 日, Komazawa, H., 等人。
EP03301-A2, 1991 年 2 月 14 日, Kitaguchi, H., 等人。
JP05222092, 1993 年 5 月 21 日, Nishikawa, N., 等人。
JP06239885, (DeR94-313705/39), 1993 年 8 月 30 日, Nishikawa, N., 等人。
WO9324448, (DeR93-405663/50), 1993 年 12 月 9 日, Nishikawa, N., 等人。
JP06228189, (DeR94-299801/37), 1994 年 8 月 16 日。
EP0619118, (DeR94-311647/39), 1994 年 8 月 12 日, Nishikawa, N., 等人。

Fujisawa

EP0513675, 1992 年 5 月 8 日, N.Umekita, 等人。
WO9409030-A1, 1994 年 4 月 28 日, Takasugi, H., 等人。
EP0513675, (DeR92-383589/47)。
WO9500502, 1995 年 1 月 5 日, Oku, T., 等人。
WO95/08536, 1995 年 3 月 30 日, Ohkubo, M., 等人。
FR¹⁴4633:Thromb Haem.69,706,1993。
Cox, D.; Aoki, T.; Seki, J.; Motoyama, Y.; Yoshida, K., Pentamidine: A Specific Nonpeptide GPIIb/IIIa Antagonist, Thromb. Haem., 69,707,

1993。

Genentech

WO90/15072 (DeR91007159) 。

WO91/01331 (DeR91058116) ,1990 年 7 月 5 日, P.L.Barker , 等人。

WO91/04247,1990 年 9 月 24 日, T.R.Webb 。

WO91/11458 (DeR91252610),1991 年 1 月 28 日, P.L.Barker,等人。

WO92/07870,1991 年 10 月 24 日, J.,P.Burnier,等人。

WO92/17492,1992 年 10 月 15 日, Burnier,J.P.,等人。

US5250679,1993 年 10 月 5 日, Blackburn,B.K.,等人。

US5403836,1995 年 4 月 4 日, Blackburn,B.K.,等人。

US5565449,1996 年 10 月 15 日, Blackburn,B.K.,等人。

CA2106314, 1992 年 10 月 6 日, Burnier,J.P.,等人。

WO93/08174,1991 年 10 月 15 日, Blackburn,B.K.,等人。

CA2106314, 1992 年 10 月 6 日, Burnier,J.P.,等人。

EP0555328,1993 年 8 月 18 日, J.P.Burnier,等人。

WO95/04057,1995 年 2 月 9 日, Blackburn,B.K.,等人。

**Scarborough,R.M.,Naughton,M.A.,Teng,W.,Rose,J.W.,Phillips,D.R.,
Nannizzi,L,Arfsten,A.,Campbell,A.M.,and Charo,I.F.,J. 生物化学,
268 , 1066 , 1993 。**

**Dennis,M.S.;Henzel,W.J.;Pitti,R.M.;T.,L.M.;Napier,M.A.;Deisher,T.
A.;Bunting,S.;Lazarus,R.,Platelet Glycoprotein IIb-IIIa Protein
Antagonists from Snake Venoms: Evidence for a Family of Platelet-
Aggregation Inhibitor,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,87,2471,1989 。**

**Barker,P.L.;Bullens,S.;Bunting,S.,Burdick,D.J.;Chan,K.S.;Deisher,T.;
Eigenbrot,C.;Gadek,T.R.;Gantzoz,R.,Lipari,M.T.;Muir,C.D.;Napier,
M.A.;Pitti,R.M.;Padua,A.;Quan,C.;Stanley,M.;Struble,M.;Tom,J.Y.K**

.;BUrnier,J.,P.Cyclic RGD Peptide Analogues as Antiplatelet Antithrombotics,J.Med.Chem.,35,2040,1992。

McDowell,R.S.;Gadek,T.R.,Structural Studies of Potent Constrained RGD Peptides,J.Amer.Chem Soc.,114,9245,1992。

Glaxo

EP0537980,1992 年 10 月 13 日, B.Porter,等人。

EP0542363,1992 年 11 月 10 日, B.Porter,等人。

WO93/10091,1993 年 5 月 27 日, B.Porter,等人。

WO93/14077,1993 年 7 月 22 日, B.Porter,等人。

WO93/22303,1993 年 6 月 11 日, Middlemiss,D.,等人。

WO93/14077,1993 年 6 月 15 日, B.Porter,等人。

EP0609282,1994 年 8 月 10 日, B.Porter,等人。

EP0612313,1994 年 8 月 31 日, B.Porter,等人。

EP903911769,1994 年 4 月 20 日, Middlemiss,D.,等人。

EP0637304,1995 年 2 月 8 日, Middlemiss,D.,等人。

Hann,M.M.;Carter,B.;Kitchin,J.;Ward,P.;Pipe,A.;Broomhead,J.;Horuby,E.;Forster,M.;Perry,C.,An Investigation of the Bioactive Conformation of ARG-GLY-ASP Containing Cyclic Peptides and Snake

Venom Peptides which Inhibit Human Platelet Aggregation ,In Molecular Recognition: “化学和生物问题 II”, S.M.Roberts,Ed.,The Royal Society of Chemistry,Cambridge,1992。

Ross,B.C.Nonpeptide Fibrinogen Receptor Antagonists, (SAR leading to the discovery of GR 144053) ,In Seventh RSC-SCI Medicinal Chemistry Symposium,The Royal Society of Chemistry Fine Chemicals and Medicinals Group and SCI Fine Chemicals Group,Churchill College,Cambridge,1993,L²0。

Pike,N.B.;Foster,M.R.;Hornby,E.J.;Lumley,F.,Effect of the Fibrinogen Receptor Antagonist GR144053 Upon Platelet Aggregation Ex Vivo Following Intravenous and Oral Administration to the Marmoset and Cynomologous Monkey, Yhromb. Haem., 69,1071,1993 。

Hoffmann-La Roche

Au9344935, (Der 94-118783/15) ,1994 年 5 月 10 日。

EP0592791,1994 年 4 月 20 日, Bannwarth. W.,等人。

Kogyo Gijutsuin

JP06179696,1994 年 6 月 28 日, Maruyama,S.,等人。

Kyowa Hakko Kogyo KK

JP05078244-A , 1993 年 3 月 30 日。

Laboratoire Chauvin

WO9401456,1994 年 6 月 20 日, Regnouf,D.V.J.,等人。

La Jolla Cancer Res. Fndn

WO9500544,1994 年 1 月 5 日, Pierschbacher,M.D.,等人。

US079441 , 1994 年 1 月 5 日, Pierschbacher,M.D.,等人。

Lilly/COR

EP0635492,1995 年 1 月 25 日, Fisher, M.J., Happ, A.M., Jakubowski, J.A.,Kinnick, M.D., Kline, A.D., Morin, Jr., J.M., Sall, M.A., Vasileff, R.T.。

EP0655439 , 1994 年 11 月 9 日, Denney,M.L.等人。

Medical University of South Carolina

EP587770, 1994 年 3 月 23 日, Halushka, P.V., Spicer, K.M.。

Merck

EP0368486 (DeR90-149427/20), 1988 年 11 月 10 日。

EP0382451 (DeR90248531) 。

EP0382538 (DeR90248420) 。

EP0410537, 1990 年 7 月 23 日, R.F.Nutt, 等人。

EP0410539, 1990 年 7 月 25 日, R.F.Nutt, 等人。

EP0410540, 1990 年 7 月 25 日, R.F.Nutt, 等人。

EP0410541, 1990 年 7 月 25 日, R.F.Nutt, 等人。

EP0410767, 1990 年 7 月 26 日, R.F.Nutt, 等人。

EP0411833, 1990 年 7 月 26 日, R.F.Nutt, 等人。

EP0422937, 1990 年 10 月 11 日, R.F.Nutt, 等人。

EP0422938, 1990 年 10 月 11 日, R.F.Nutt, 等人。

EP0487238, 1991 年 10 月 13 日, T.M.Connolly, 等人。

EP0437367 (DeR91209968), M.Sato, 等人。

WO9409029, 1994 年 4 月 28 日, Nutt, R.F. and Veber, D.F.。

EP618225, (Der 94-304404/38) 1994 年 10 月 5 日。

EP0479481, 1991 年 9 月 25 日, M.E.Duggan, 等人。

EP0478362, 1991 年 9 月 27 日, M.E.Duggan, 等人。

EP0512831, 1992 年 5 月 7 日, M.E.Duggan, 等人。

EP0540334, 1992 年 10 月 29 日, G.D.Hartman, 等人。

US5264420-A, 1993 年 11 月 23 日。

US5272158, 1993 年 12 月 21 日, Hartmann G.D., 等人。

US5281585, 1994 年 1 月 25 日, Ihle, N., 等人。

GB945317A, 1994 (优选权 US34042A, 1993 年 5 月 22 日) 。

GB2271567A, 1994 年 4 月 20 日, Hartman, G.D., 等人。

WO9408962, 1994 年 4 月 28 日, Hartmann G.D., 等人。

WO9409029 , (DeR94-151241/18) , 1994 年 4 月 28 日 , Hartmann G.D., 等人。

US5321034 , 1994 年 6 月 14 日 , Duggan,M.E., 等人。

US5334596 , 1994 年 8 月 2 日 , Hartmann G.D., 等人。

US5328900 , 1994 年 7 月 12 日 , Klein,S.I., 等人。

US5332726 , 1994 年 7 月 26 日 , Klein,S.I., 等人。

US5451578 , 1995 年 9 月 19 日 , Claremon,D.A., 等人。

US5455243 , 1995 年 10 月 3 日 , Duggan,M.E., 等人。

WO9418981 , (DeR94-293975/36) 1994 年 9 月 1 日 , Claremon,D.A., 等人。

GB2276384 , (DeR94-287743/36) 1994 年 9 月 28 日 , Claremon,D.A.,Liverton,N.。

WO9422825 , 1994 年 10 月 13 日 , Claremon,D.A.,Liverton,N.J.。

WO9504531 , 1995 年 2 月 16 日 , Hartmann G.D., 等人。

WO95/17397 , 1995 年 6 月 29 日 , Hartmann G.D., 等人。

Nutt,R.F.;Brady,S.F.;Colton,C.D.;Sisko,J.T.;Ciccarone,T.M.;Levy,M. R.;Duggan,M.E.;Imagire,I.S.;Gould,R.J.;Anderson,P.S.;Veber,D.F>, Development of Novel,Highly Selective Fibrinogen Receptor Antagonists as Potentially Useful Antithrombotic Agents,In Peptides ,Chemistry and Biology, Proc. 12th Amer.Peptide Symp., J.A. Smith and J.E. Rivier, Ed., ESCOM, Leiden, 1992 ; 914 。

Hartman,G.D.;Egbertson,M.S.;Halszenko,W.;Laswell,W.L.;Duggan, M.E.;Smith,R.L.;Naylor,A.M.;Manno,P.D.;Lynch,R.J.;Zhang,G.;Chang,C.T.C.;Gould,R.J.,Non-peptide Fibrinogen Receptor Antagonists.1. Discovery and Design of Exosite Inhibitors, J.Med. Chem., 35,4640, 1992 。

Gould,R.J.;Barrett,S.;Ellis,J.D.;Holahan,M.A.;Stranieri,M.T.;Theoharides,A.D.;Lynch,J.J.;Friedman,P.A.;Duggan,M.E.;Ihle,N.C.;Anderson,P.S.;Hartman,G.D.,Characterization of L-703014, A Novel

Fibrinogen Receptor Antagonist,Following Oral Administration to Dogs, Thromb. Haem.,69,539,1993 。

Merrell Dow

WO93/24520,1993 年 5 月 14 日, Harbeson,S.L.,等人。

WO9324520,1993 年 12 月 9 日, Harbeson,S.L.,等人。

WO9429349,1994 年 12 月 22 日, Harbeson,S.L.,等人。

Nippon Steel Corp

WO9405696,1993 年 3 月 17 日, Sato,Y.,等人。

EP628571,1994 年 12 月 14 日, Sato,Y.,等人。

WO9501371,1995 年 1 月 12 日, Sato,Y.,等人。

ONO Pharmaceuticals

JP05286922 (DeR93-383035/48) 。

Roche

EP038362,1990 年 2 月 19 日, M.Muller,等人。

EP0372486,1990 年 6 月 13 日, Allig,L.,等人。

EP0381033,1990 年 7 月 8 日, Allig,L.,等人。

EP0384362,1990 年 8 月 29 日, Allig,L.,等人。

EP0445796,1991 年 9 月 11 日, Allig,L.,等人。

EP0505868,1992 年 9 月 30 日, Allig,L.,等人。

US5273982 - A, (Der - 006713、01) 1993 年 12 月 28 日。

US5430024,1995 年 7 月 4 日, Allig,L.,等人。

EP0468231,1991 年 7 月 2 日, Ackermann,J.,等人。

EP0656348,1994 年 11 月 26 日, Allig,L.,等人。

Allig,L.;Edenhofer,A.;Hadvary,P.;Hurzeler,M.;Knopp,D.;Muller,M.;
Steiner,B.;Trzeciak,A.;Weller,T.,Low Molecular Weight,Non-peptide

Fibrinogen Receptor Antagonists, J. Med. Chem., 35, 4393, 1992。

Rhone-Poulenc Rorer

US4952562, 1989 年 9 月 29 日, S.I.Klein, 等人。

US5064814, (DeR91-353169/48) 1990 年 4 月 5 日。

WO9104746, 1990 年 9 月 25 日, S.I.Klein, 等人。

WO91/05562, 1989 年 10 月 10 日, S.I.Klein, 等人。

WO91/07976, (DeR91-192965) 1990 年 11 月 28 日, S.I.Klein, 等人。

WO91/04746, S.I.Klein, 等人。

WO92/18117, 1991 年 4 月 11 日, S.I.Klein, 等人。

US5086069, (DeR92-064426/08) 1992 年 4 月 2 日。

WO92/17196, 1992 年 3 月 30 日, S.I.Klein, 等人。

US5328900, (DeR94-221950/27) 1992 年 7 月 12 日。

US5332726, (DeR94-241043/29) 1994 年 7 月 26 日。

WO93/11759, 1992 年 12 月 7 日, S.I.Klein, 等人。

EP0577775, 1994 年 6 月 12 日, S.I.Klein, 等人。

WO95/10295, 1995 年 4 月 20 日, S.I.Klein, 等人。

CA2107088, 1992 年 9 月 29 日, S.I.Klein, 等人。

Sandoz

EP0560730, 1993 年 3 月 8 日, G.Kottirisch 和 R.Metternich。

G.Kottirisch, 等人, Biorg. Med. Chem. Lett, 3, 1675-1680, 1993。

ScheringAG

EP530937, 1993 年 3 月 10 日, Noeski-Jungblut, C., 等人。

Searle/Monsanto

EP0319506, (DeR89-315506) 1988 年 12 月 2 日, S.P.Adams, 等人。

EP0462960 , 1991 年 6 月 19 日, Tjoeng,F.S., 等人。
 US4857508 , S.P.Adams, 等人。
 EP0502536, (DeR92-301855) 1991 年 3 月 3 日, R.B.Garland, 等人。
 EP0319506 , 1988 年 12 月 2 日, S.P. Adams, 等人。
 US4992463 , 1989 年 8 月 18 日。
 US5037808 , 1990 年 4 月 23 日。
 EP0454651A2 , 1991 年 10 月 30 日, Tjoeng,F.S., 等人。
 US4879313 , 1988 年 7 月 20 日。
 WO93/12074 , 1991 年 11 月 19 日, N.Abood, 等人。
 WO93/12103 , 1991 年 12 月 11 日, P.R.Bovy, 等人。
 US5091396 , 1992 年 2 月 25 日, Tjoeng,F.S., 等人。
 WO92/15607 , 1992 年 3 月 5 日, Garland,R.B., 等人。
 WO93/07867 , 1993 年 4 月 29 日, P.R.Bovy, 等人。
 US888686 , 1992 年 5 月 22 日, P.R.Bovy, 等人。
 CA2099994 , 1992 年 9 月 7 日, Garland,R.B., 等人。
 EP0513810 , 1992 年 5 月 15 日, Garland,R.B., 等人。
 US5254573 , 1993 年 10 月 19 日, P.R.Bovy, 等人。
 EP0539343 , 1992 年 10 月 14 日, P.R.Bovy, 等人。
 WO93/12074 , 1992 年 11 月 27 日, N.A.Abood, 等人。
 WO93/12103 , 1992 年 12 月 11 日, P.R.Bovy, 等人。
 EP0539343 , 1993 年 4 月 28 日, P.R.Bovy, 等人。
 EP0542708 , 1993 年 5 月 19 日, P.R.Bovy, 等人。
 WO94/00424 , 1994 年 1 月 6 日, N.A.Abood, 等人。
 WO93/16038 , 1993 年 8 月 16 日, Miyano.M., 等人。
 WO93US7975 , 1993 年 8 月 17 日, Zablocki,J.A.,Tjoeng,F.S.。
 WO93/18058 , 1993 年 9 月 16 日, P.R.Bovy, 等人。
 US5254573 , 1993 年 10 月 19 日, P.R.Bovy, 等人。
 US5272162 , 1993 年 12 月 21 日, Tjoeng,F.S., 等人。

EP0574545 , 1993 年 12 月 22 日, Garland,R.B.,等人。
 WO9401396 , 1994 年 6 月 20 日, Tjoeng,F.S.,等人。
 WO9405694 , (DeR94-101119/12), 1994 年 3 月 17 日, Zablocki, 等人。
 US5314902 , 1994 年 5 月 24 日, Adams,S.P., 等人。
 WO9418162 , 1994 年 8 月 18 日, Adams,S.P., 等人。
 WO9419341 , 1994 年 9 月 1 日, Tjoeng,F.S.,等人。
 US5344837 , (DeR94-285503/35), 1994 年 9 月 6 日, Zablocki,J.A., 等人。
 EP614360,1994n 9yue214R⁶, P.R.Bovy,等人。
 WO9420457, (DeR94-302907/37), 1994 年 9 月 15 日, Tjoeng,F.S., 等人。
 WO9421602 , (DeR94-316876/39), 1994 年 9 月 29 日, Tjoeng,F.S., 等人。
 WO9422820 , 1994 年 10 月 13 日, Abood,N.A.,等人。
 EP630366 , 1994 年 12 月 28 日, P.R.Bovy,等人。
 US537827 , 1995 年 6 月 3 日, P.R.Bovy,等人。
 WO95/06038 , 1995 年 3 月 2 日, P.R.Bovy,等人。
 WO93/08164 , 1993n 年 4 月 29 日, P.R.Bovy,等人。
 K.F.Fok 等人, Int.J.Peptide Prot.Res.38,124-130,1991,SAR of RGDY analogs 。
 J.A.Zablocki 等人, J.Med.Chem>35,4914-4917,1992,SAR summary of guanidinoalkanoyl-Asp-Phe analogs 。
 Tjoeng,F.S.;Fok,K.F.;Zupec,M.E.;Garland,R.B.;Miyano,M.;Panzer-Knodle,S.;King,L.W.;Taite,B.B.;Nicholson,N.S.;Feigen,L.P.;Adams,S. P.,Peptide Mimetics of the RGD Sequence,肽化学和生物产品(In Peptides,Chem.and Biol.Proc.)12th Amer. Peptide Symp.,J.A.Smith 和 J.E.Rivier,Ed.,ESCOM,Leiden,1992;752 。
 Nicholson,N.;Taite,B.;Panzer-

Knodle,S.;Salyers,A.;Haas,N.;Szalony,J.;Zablocki,J.;Feigen,L.;Glenn,
K.;Keller,B.;Broschat,K.;Herin,M.;Jacqmin,P.,lesne,M.,An Orally
Active Glycoprotein.IIb/IIIaAntagonist-SC-54684, Thromb. Haem,
69,975, 1993。

Smithkline Beecham 股份有限公司

WO91/07429, 1991 年 5 月 30 日, Ali,F.,等人。
WO92/07568, 1992 年 5 月 14 日, Callahan,J.F.,等人。
WO92/13552, 1992 年 8 月 20 日, Ali,F.,等人。
WO93/00095, 1993 年 1 月 7 日, Bondinell,W.E.,等人。
WO93/09133, 1993 年 5 月 13 日, Callahan,J.F.,等人。
WO94/12478, 1994 年 6 月 9 日, Keenan,R.M.C.,等人。
WO94/14775, 1994 年 7 月 7 日, Bondinell,W.E.,等人。
WO94/22440, 1994 年 10 月 13 日, Callahan,J.F.,等人。
WO94/14776, 1994 年 7 月 7 日, Bondinell,W.E.,等人。
WO94/15913, 1994 年 7 月 21 日, Samanen,J.。
WO94/29273, 1994 年 12 月 22 日, Samanen,J.。
WO95/186109, 1995 年 7 月 13 日, Bondinell,W.E.,等人。
WO96/06087, 1996 年 2 月 29 日, Kwon,C.,等人。
WO96/00730, 1996 年 1 月 11 日, Ali,F.,等人。

Sumitomo Pharm.股份有限公司

WO9501336, 1994 年 6 月 6 日, Ikeda,Y.,等人。

Sumitomo Seiyaku KK

JP06025290, (DeR94-077374/10),1994 年 2 月 1 日。

Taisho Pharm. (Teijin 股份有限公司)

JP05230009, (DeR93-317431/40), 1992 年 2 月 24 日。

JP9235479, 1992 年 2 月 24 日。

WO94/17804, 1994 年 8 月 18 日, Mizushima,Y..

EP0634171, 1995 年 1 月 18 日, Nizushima,M..

Takeda

EP0529858, 1993 年 4 月 3 日, H.Sugihara,等人。

EP0606881, 1994 年 7 月 20 日。

EP0614664, 1994 年 9 月 14 日, Miyake,A.,等人。

Tanabe

WO89/07609,T.J.Lobl,等人。

WO92/00995, 1991 年 7 月 9 日, T.J.Lobl,等人。

WO93/08823, 1991 年 11 月 6 日, T.C.McKenzie。

CA2087021, 1991 年 1 月 10 日, T.J.Lobl,等人。

WO92/08464, 1991 年 11 月 15 日, T.C.McKenzie。

Telios/La Jolla Cancer Research

US4578079, 1983 年 11 月 22 日, E.Ruoslahti,和 M.Pierschbacher。

US4614517, 1985 年 6 月 17 日, E.Ruoslahti,和 M.Pierschbacher。

US4792525, 1985 年 6 月 17 日, E.Ruoslahti,和 M.Pierschbacher。

US4879237, (DeR90-154405/20) 1985 年 5 月 24 日。

WO91/15515, (DeR91-325173/44) 1990 年 4 月 6 日。

US5041380, 1991, E.Ruoslahti,和 M.Pierschbacher。

WO95/00544, 1995 年 1 月 5 日, Craig,W.S.,等人。

Cheng,S.;Craig,W.S.;Mullen,D.;Tschopp,J.F.;Dixon,D.;

Pierschbacher,M.F.,Design and Synthesis of Novel Cyclic RGD-Containing Peptides as highly Potent and Selective Integrin α IIb β 3Antagonists,J Medicin.Chem.37,1,1994。

Collen,D.; Lu,H.R.;Stassen,J.-M.; Vreys, I.,Yasuda, T.; Bunting, S.; Gold, H.K., Antithrombotic Effects and Bleeding Time Prolongation

with Synthetic Platelet GPIIb/IIIa Inhibitors in Animal Models of Platelet-Mediated Thrombosis, Thrombosis and Haemostasis, 71,95, 1994 .

Temple U.

WO9409036, (DeR94-151248/18) , 1994 年 4 月 28 日。

Terumo KK

JP6279389 , 1994 年 10 月 4 日, Obama,H., 等人。

Karl Thomae/Boehringer Ingelheim

EP0483667 , 1992 年 5 月 6 日, Himmelsbach,F., 等人。

EP0496378 , 1992 年 1 月 22 日, Himmelsbach,F., 等人。

EP0503548 , 1992 年 9 月 16 日, Himmelsbach,F., 等人。

AUA-8692/91 , 1992 年 5 月 7 日, Himmelsbach,F., 等人。

EP0528369 , 1993 年 2 月 24 日, Austel,V., 等人。

EP0537696 , 1993 年 4 月 21 日, Linz,G., 等人。

DE4124942 , 1993 年 1 月 28 日, Himmelsbach,F., 等人。

DE4129603 , 1993 年 3 月 11 日, Pieper,H., 等人。

EP0547517 A1 , (DeR93-198544) , 1993 年 6 月 23 日, Soyka,R., 等人。

EP0567966 , 1993 年 11 月 3 日, Himmelsbach,F., 等人。

EP0567967 , 1993 年 11 月 3 日, Weisenberger,J., 等人。

EP0567968 , 1993 年 11 月 3 日, Linz,G., 等人。

EP0574808 , 1993 年 6 月 11 日, Pieper,H., 等人。

DeR⁹3-406657/51,Austel,V., 等人。

EP587134, (Der 94-085077/11) 1994 年 3 月 16 日, Himmelsbach,F. 等人。

EP589874 , 1994 年 4 月 6 日, Grell,W. 等人。

(P534005) , DE4234295 , 1994 年 4 月 14 日, Pieper,H., 等人。

EP0592949 , 1994 年 4 月 20 日, Pieper,H.D.,^{...}等人。
 EP0596326 , 1994 年 5 月 11 日, Maier,R.等人。
 DE4241632 , 1994 年 6 月 15 日, Himmelsbach,F., 等人。
 EP0525629 , 1992 年 7 月 22 日, Himmelsbach,F., 等人。
 EP0531883 , 1992 年 9 月 3 日, Austel.,V.,等人。
 EP0604800A , 1994 年 7 月 6 日, Himmelsbach,F., 等人。
 DE4302061 , (DeR94-235999/29) ,1994 年 7 月 28 日。
 EP0608858A , 1994 年 8 月 3 日, Linz,G.D.等人。
 DE4304650 , (DeR94-256165/32) ,1994 年 8 月 18 日, Austel,V.,
 等人。
 EP611660 , 1994 年 8 月 24 日, Austel,V., 等人。
 EP0612741 , 1994 年 2 月 21 日, Himmelsbach,F., 等人。
 DE4305388 , (DeR94-264904/33) ,1994 年 8 月 25 日 ,
 Himmelsbach,F., 等人。
 EP612741 , (DeR94-265886/33) , 1994 年 8 月 31 日 ,
 Himmelsbach,F., 等人。
 EP0639575A , 1995 年 2 月 22 日, Linz,G.,等人。
 DE4324580 , 1995 年 1 月 26 日, Linz,G.,等人。
 EP0638553 , 1995 年 2 月 15 日, Himmelsbach,F., 等人。
 WO95/24405 , 1995 年 9 月 14 日, Himmelsbach,F., 等人。
 WO96/02514 , 1996 年 2 月 1 日, Himmelsbach,F., 等人。
 WO96/02504 , 1996 年 2 月 1 日, Himmelsbach,F., 等人。
 DE4427838 , 1996 年 2 月 8 日, Himmelsbach,F., 等人。
 WO96/05194 , 1996 年 2 月 22 日, Himmelsbach,F., 等人。
 DE4431868 , 1996 年 3 月 14 日, Pieper,H.等人。
 DE4429079 , 1996 年 2 月 22 日, Himmelsbach,F., 等人。
 F.Himmelsbach,V.Austel,G.Kruger,H.Pieper,H.Weisenberger,T.H.M
 uller,und W.G.Eisert,in XIIIth Int. Symp.on Med.Chem.Basel,Book of
 Abstracts,47,1992 。

V.Austel,W.Eisert,F.Himmelsbach,G.Kruger,G.Linz,T.Muller,H.Pieper,

und J.Weisenberger,Natl.Mtg.Amer.Chem.Soc.Book of Abstracts,Denver,Div.Med.Chem.,1993。

Muller,T.H.;Schurer,H.;Waldmann,L.;Bauer,E.;Himmelsbach,F.Binder,K,Orally Active of BIBU 104,a Prodrug of the Non-Fibrinogen Receptor Antagonist BIBU 52 ,in Mice and Monkeys, Thromb, Haem., 69,975,1993。

Univ.California

WO94/14848,1994 年 7 月 7 日, Zanetti,M。

Univ.New York

WO94/00144,1993 年 6 月 29 日, Ojima,I.,等人。

Yeda Res.和 Dev 公司

WO93/09795, (DeR93-182236/22),Lido,O.,等人。

Zeneca

WO9422834,1994 年 10 月 13 日, Wayne,M.G.,等人。

WO9422835, 1994 年 10 月 13 日, Wayne,M.G.,等人。

EP632016, 1995 年 1 月 4 日, Brewster,A.G.,等人。

EP632019, 1995 年 1 月 4 日, Shute,R.E.。

EP632020, 1995 年 1 月 4 日, Shute,R.E.。

WO95/00472, 1995 年 1 月 5 日, Brewster,A.G.,等人。

或者

b) 表示与纤维蛋白原受体拮抗剂系列模板剂定义类似的模板剂,它们在下列专利申请中引用:

Smithkline Beecham 公司

WO96/00574, 1996 年 1 月 11 日, Cousins,R.D.等人。

Fujisawa Pharmaceutical 公司

WO95/29907, 1995 年 11 月 9 日, Kawai,Y.等人。

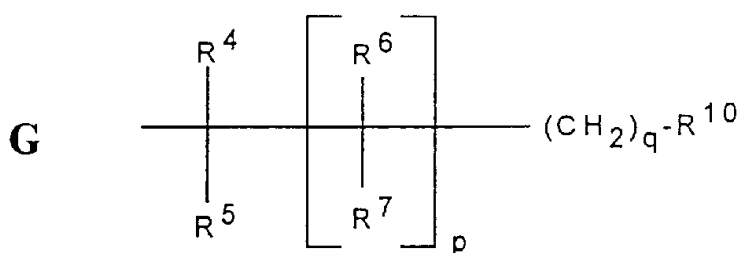
Eli Lilly

US5488058, 1996 年 1 月 30 日, Palkowitz,A.D.等人。

US5484798, 1996 年 1 月 16 日, Bryant,H.U.等人;

或者也表示这样的模板剂, 即由上述专利申请、专利文件和公开物公开的模板剂结构衍生出的模板剂;

F 与 D 的定义相同;



R^2 , R^3 彼此独立地表示 H、(C₁ - C₁₀) 烷基(必要时被氟一次或多次取代)、(C₃ - C₁₂) 环烷基、(C₃ - C₁₂) 环烷基-(C₁ - C₈) 烷基、(C₅ - C₁₄) 芳基、(C₅ - C₁₄) 芳基-(C₁ - C₈) 烷基、 $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{R}^8\text{NC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 彼此独立地表示 H、氟、OH、(C₁ - C₈) 烷基、(C₃ - C₁₄) 环烷基、(C₃ - C₁₄) 环烷基-(C₁ - C₈) 烷基、或 R^8OR^9 、 R^8SR^9 、 $\text{R}^8\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 R^8 -(C₅ - C₁₄) 芳基- R^9 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、

$\text{R}^8\text{R}^8\text{NR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{SC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$;

R^8 表示 H、 $(C_1 - C_8)$ 烷基、 $(C_3 - C_{14})$ 环烷基、 $(C_3 - C_{14})$ 环烷基- $(C_1 - C_8)$ 烷基、 $(C_5 - C_{14})$ 芳基、 $(C_5 - C_{14})$ 芳基- $(C_1 - C_8)$ 烷基，其中烷基可以被氟取代一次或多次；

R^9 表示一个键或 $(C_1 - C_8)$ 链烷二基；

R^{10} 表示 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $S(O)_nR^{11}$ 、 $P(O)(R^{11})_n$ 或 4 - 8 元饱和或不饱和杂环(含有 1, 2, 3 或 4 个选自 N, O, S 系列的杂原子)，例如四唑基、咪唑基、吡唑基、恶唑基、噻二唑基；

R^{11} 表示 OH、 $(C_1 - C_8)$ 烷氧基、 $(C_5 - C_{14})$ 芳基- $(C_1 - C_8)$ 烷氧基、 $(C_5 - C_{14})$ 芳氧基、 $(C_1 - C_8)$ 烷基羰基氧- $(C_1 - C_4)$ 烷氧基、 $(C_5 - C_{14})$ 芳基- $(C_1 - C_8)$ 烷基羰基氧- $(C_1 - C_6)$ 烷氧基、 NH_2 、一-或二- $(C_1 - C_8)$ 烷基氨基、 $(C_5 - C_{14})$ 芳基- $(C_1 - C_8)$ 烷基氨基、 $(C_1 - C_8)$ 二烷基氨基羰基甲氧基、 $(C_5 - C_{14})$ 芳基- $(C_1 - C_8)$ 二烷基氨基羰基甲氧基或 $(C_5 - C_{14})$ 芳基氨基或 L-或 D-氨基酸的基团；

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 彼此独立地表示 H、 $(C_1 - C_{10})$ 烷基(必要时被氟取代一次或多次)、 $(C_3 - C_{12})$ 环烷基、 $(C_3 - C_{12})$ 环烷基- $(C_1 - C_8)$ 烷基、 $(C_5 - C_{14})$ 芳基、 $(C_5 - C_{14})$ 芳基- $(C_1 - C_8)$ 烷基、 H_2N 、 R^8ONR^9 、 R^8OR^9 、 $R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8R^8NR^9$ 、 $R^8-(C_5 - C_{14})$ 芳基- R^9 、 $HO-(C_1 - C_8)$ 烷基- $N(R^2)R^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)R^9$ 、 $R^8C(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8C(O)R^9$ 、 $R^2R^3N - C(=NR^2) - NR^2$ 、 $R^2R^3N - C(=NR^2)$ 、 $=O$ 、 $=S$ ；

此外， $R^{12} - R^{15}$ 中两个相邻的取代基一起可以表示 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-OC(CH_3)_2O-$ ；

Y 表示 NR^2 、O、S；

n 表示 1 或 2；

p, q 分别表示 0 或 1；

涉及其所有的立体异构形式和其任何比例的混合物，和其可药用盐，

在上述化合物中，其中 E 表示

a) 6 元芳香族环系，可含有至多 4 个 N 原子和可被 1 - 4 个相同或

不同的任选取代基取代，或者

b) 4-甲基-3-氧-2, 3, 4, 5-四氢-1-H-1, 4-苯并二氮杂^草的化合物除外。

纤维蛋白原受体拮抗剂系列的模板剂是指分子结构（纤维蛋白原受体拮抗剂）的中间部分，在纤维蛋白原受体拮抗剂的情况下，在中间部分上通过空间群结合了碱性和酸性基团，其中碱性和/或酸性基团必要时以被保护形式存在（Pro-Drug）。

在纤维蛋白原受体拮抗剂中，碱性基团通常是含 N 基团，例如脒或胍，而酸性基团通常是羧基官能团，其中碱性和酸性基团分别可以被保护的形式存在。

纤维蛋白原受体拮抗剂是一种活性物质，它抑制纤维蛋白原在血小板受体 GPIIbIIIa 上的结合。

纤维蛋白原受体拮抗剂由中间部分（模板剂）组成，在其上通过空间群结合了碱性和酸性基团，其中碱性和/或酸性基团必要时以被保护形式存在（Pro-Drug）。

烷基可以是直链或支链基团。当它们带有取代基或作为其它基团的取代基出现时也是适用的，例如在烷氧基、烷氧基羰基或芳烷基中。适用于（ $C_1 - C_{10}$ ）烷基的实例包括：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、癸基、异丙基、异戊基、新戊基、异己基、3-甲基苯基、2, 3, 5-三甲基己基、仲丁基、叔戊基。优选的烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

链烯基和炔基可以是直链或支链基团。链烯基的实例是乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、丁烯基、3-甲基-2-丁烯基，炔基的实例是乙炔基、1-丙炔基或炔丙基。

环烷基可以是一元环或多元环，例如二元环或三元环。一元环环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环十二烷基，但是它们也可以被（ $C_1 - C_4$ ）烷基取代。被取代的环烷基的实例是4-甲基环己基和2, 3-二甲基环戊基。

在 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 中的一元环（ $C_{10} - C_{14}$ ）环烷基的骨架的

实例是环癸基和环十二烷基。

二元环和三元环的环烷基可以是未被取代的或任选地在适当的位置被一个或多个氧代基团和/或一个或多个相同或不同的 ($C_1 - C_4$) 烷基, 例如甲基或异丙基, 优选甲基取代。二或三元环基团的游离键可以位于分子的任选位置上, 该基团可以通过桥端原子或桥上原子键合。游离键也可位于任选的立体化学的位置上, 例如在侧链或主链位置上。

二元环环状体系的实例包括萘烷 (十氢化萘), 氧基团取代的体系是 2 - 癸酮。

二元环环状体系的骨架的实例是降冰片烷 (= 二环[2.2.1]庚烷), 二环[2.2.2]辛烷和二环[3.2.1]辛烷。氧基团取代的体系的实例是樟脑 (= 1, 7, 7 - 三甲基 - 2 - 氧二环[2.2.1]庚烷)。

三环体系的骨架的实例是 Twistan (= 三环[4.4.0.03.8]癸烷)、金刚烷 (= 三环[3.3.1.13.7]癸烷)、Noradamantan (= 三环[3.3.1.03.7]壬烷)、三环[2.2.1.02.6]庚烷、三环[5.3.2.04.9]十二烷、三环[5.4.0.02.9]十一烷或三环[5.5.1.03.11]十三烷。

在 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 中的三环 ($C_{10} - C_{14}$) 环烷基的骨架的实例是 Twistan (= 三环[4.4.0.03.8]癸烷)、金刚烷 (= 三环[3.3.1.13.7]壬烷)、三环[5.3.2.04.9]十二烷、三环[5.4.0.02.9]十一烷或三环[5.5.1.03.11]十三烷。

卤素表示氟、氯、溴、碘。

6 元芳香族环体系的实例是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1, 3, 5 - 三嗪基、1, 2, 4 - 三嗪基、1, 2, 3 - 三嗪基、四嗪基。

芳基的实例是苯基、萘基、联苯基、蒽基或芴基, 其中 1 - 萘基、2 - 萘基、尤其是苯基是优选的。芳基, 尤其是苯基可以被相同或不同的取代基取代一次或多次, 优选一次、二次或三次, 其中取代基为 ($C_1 - C_8$) 烷基、尤其是 ($C_1 - C_4$) 烷基、($C_1 - C_8$) 烷氧基、尤其是 ($C_1 - C_4$) 烷氧基、卤素例如氟、氯和溴、硝基、氨基、三氟甲

基、羟基、亚甲基二氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\overset{\cdot\cdot}{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{O}-$ 、氨基、羟基羧基、氨基羧基、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ 烷氧基羧基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、 $(\text{R}^1\text{7O})_2\text{P}(\text{O})$ 、 $(\text{R}^1\text{7O})_2\text{P}(\text{O})-\text{O}-$ 或四唑基，其中 $\text{R}^1\text{7}$ 表示 H 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ 芳基或 $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ 芳基- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ 烷基。

在一次取代的苯基中，取代基可以位于 2，3，或 4 位置上，其中 3 和 4 位置是优选的。如果苯基是二次取代的，那么取代基彼此可以在 1，2-、1，3-或 1，4 位置上。优选地，在二次取代的苯基上，两个取代基根据连接位置在 3 和 4 位置上。

此外，芳基可以是一元或多元芳香族环系，其中 1 - 5 个 C 原子可以被 1 - 5 个杂原子取代，例如 2 - 吡啶基、3 - 吡啶基、4 - 吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、恶唑基、异恶唑基、三噻唑基、异三噻唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、异吲哚基、喹唑基、2，3 - 二氮杂萘基、喹啉基、异喹啉基、对二氮萘基、喹唑啉基、肉碱基、 β - 吡啶基、或这种基团的苯基 - anelliertes、环戊基-、环己基-或环庚基 anelliertes 衍生基团。这些杂环可以被相同的取代基例如上述的碳环芳香体系取代。

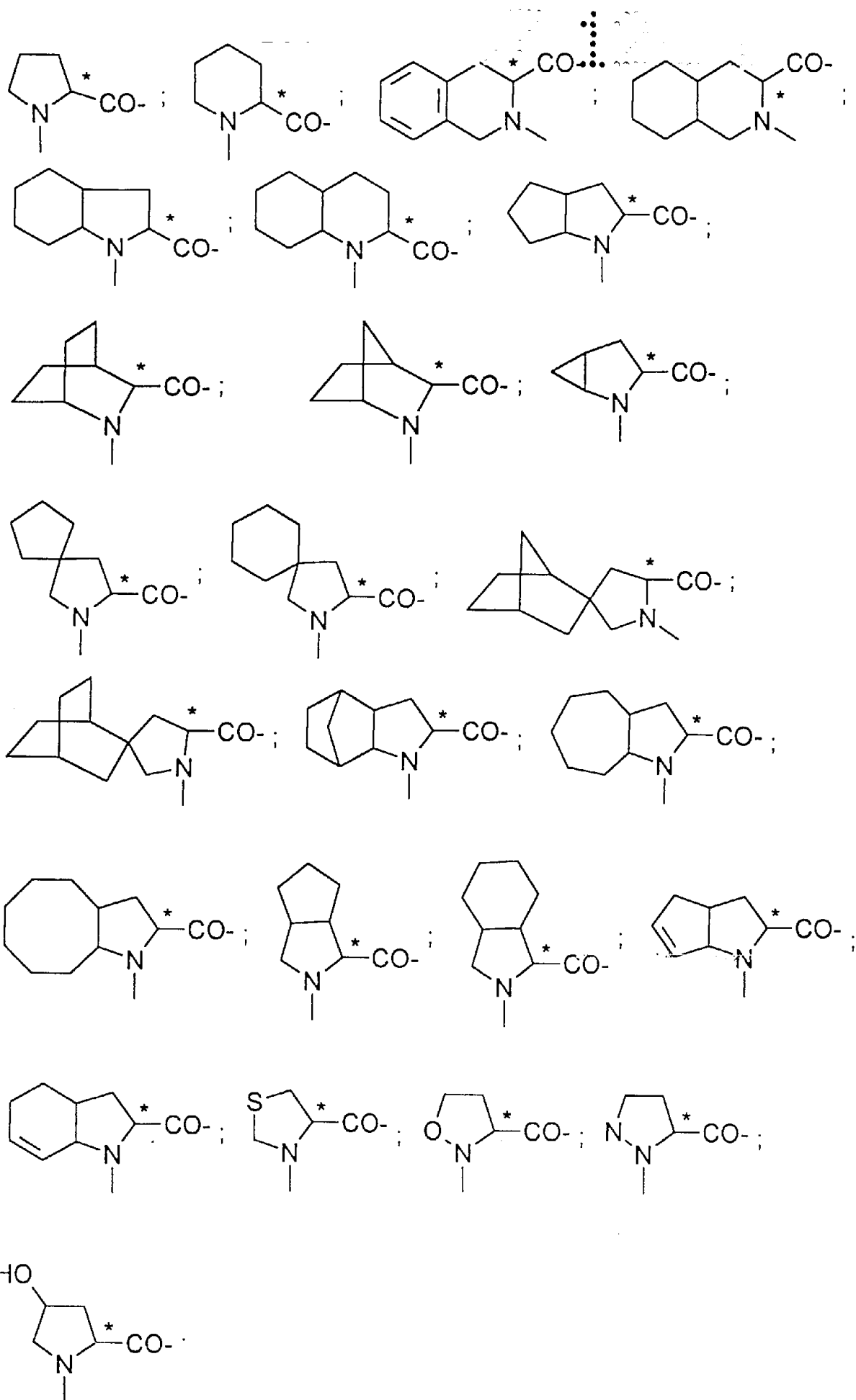
在一系列芳基中，优选地是具有 1 - 3 个选自 N、O、S 的杂原子的一或二环芳香族环状体系，它们可以被 1 - 3 个选自 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ 烷氧基、F、Cl、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、OH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ 烷氧基羧基、苯基、苯氧基、苄氧基或苄基的取代基取代。

在这里，特别优选地是具有 1 - 3 个选自 N、O、S 杂原子的一或二环芳香族 5 - 10 元环状体系，它们可以被 1 - 2 个选自 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ 烷氧基、苯基、苯氧基、苄氧基或苄基的取代基取代。

L-或 D 氨基酸可以是天然或非天然氨基酸。优选地是 α - 氨基酸。实例包括（参见 Houben-Weyl，有机化学方法，第 XV/1 和 2 卷，乔治席默 Verlag，斯图加特，1974）：

Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, **Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, 叔丁基甘氨酸 (Tbg), 新戊基甘氨酸 (Npg), 环己基甘氨酸 (Chg), 环己基丙氨酸 (Cha), 2-噻吩基丙氨酸 (Thia), 2, 2-二苯基氨基乙酸, 2-(对甲苯基)-2-苯基氨基乙酸, 2-(对氯苯基)-氨基乙酸;** 此外:

吡咯烷-2-羧酸; 哌啶-2-羧酸; 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-3-羧酸; 十氢异喹啉-3-羧酸; 八氢吲哚-2-羧酸; 十氢喹啉-2-羧酸; 八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸; 2-氮杂二环[2.2.2]烷基-3-羧酸; 2-氮杂二环[2.2.1]庚基-3-羧酸; 2-氮杂二环[3.1.0]己基-3-羧酸; 2-氮杂螺[4.4]壬基-3-羧酸; 2-氮杂螺[4.5]癸基-3-羧酸; 螺(二环[2.2.1]庚基)-2, 3-吡咯烷-5-羧酸; 螺(二环[2.2.2]辛基)-2, 3-吡咯烷-5-羧酸; 2-氮杂三环[4.3.0.16.9]癸基-3-羧酸; 十氢环戊烷并[b]吡咯-2-羧酸; 十氢环辛烷并[c]吡咯-2-羧酸; 八氢环戊烷并[c]吡咯-2-羧酸; 八氢异吲哚-1-羧酸; 2, 3, 3a, 4, 6a-六氢环戊烷并[b]吡咯-2-羧酸; 2, 3, 3a, 4, 5, 7a-六氢吲哚-2-羧酸; 四氢噻唑基-4-羧酸; 异恶唑烷(isoxazolidin)-3-羧酸; 吡唑烷-3-羧酸; 羟基吡咯烷-2-羧酸, 必要时它们都可被取代(见下列结构式):



基于上述基团的杂环的实例公开于下列专利中:

US - A4344949 ; US - A4374847 ; US - A4350704 ; EP - A29488 ; EP - A31741 ; EP - A46953 ; EP - A49605 ; EP - A49658 ; EP - A50800 ; EP - A51020 ; EP - A52870 ; EP - A79022 ; EP - A84164 ; EP - A89637 ; EP - A90341 ; EP - A90362 ; EP - A105102 ; EP - A109020 ; EP - A111873 ; EP - A271865 和 EP - A344682 。

此外, 氨基酸也可作为酯或酰胺存在, 例如甲基酯、乙基酯、异丙基酯、异丁基酯、叔丁基酯、苄基酯、未取代的酰胺、乙酰胺、氨基脒或 ω -氨基-(C₂-C₈)烷基酰胺。

氨基酸的官能化基团可以以被保护的形式存在。合适的保护基团例如尿烷保护基团、羧基保护基团和侧链保护基团公开于手册, Kontakte (Merck) 1979, 第3册, 第14-23页和 Buellbach, Kontakte (Merck) 1980, 第1册, 第23-35页。尤其是: Alloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, 叔丁基, OBzl, ONbz, Ombzl, Bzl, Mob, Pic, Trt。

式 I 化合物的可药用盐尤其是可药用的或无毒性的盐。例如, 这类盐由含酸性基团例如羧酸的式 I 化合物与碱金属或碱土金属例如 Na、K、Mg 和 Ca 形成, 以及与可药用的有机胺例如三乙胺、乙醇胺或三-(2-羟基-乙基)胺形成。含碱性基团例如氨基、胍基或脒基的式 I 化合物与无机酸例如盐酸、硫酸或磷酸, 和有机羧酸或磺酸例如乙酸、柠檬酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸、乳酸、甲基磺酸或对甲苯磺酸形成的盐。

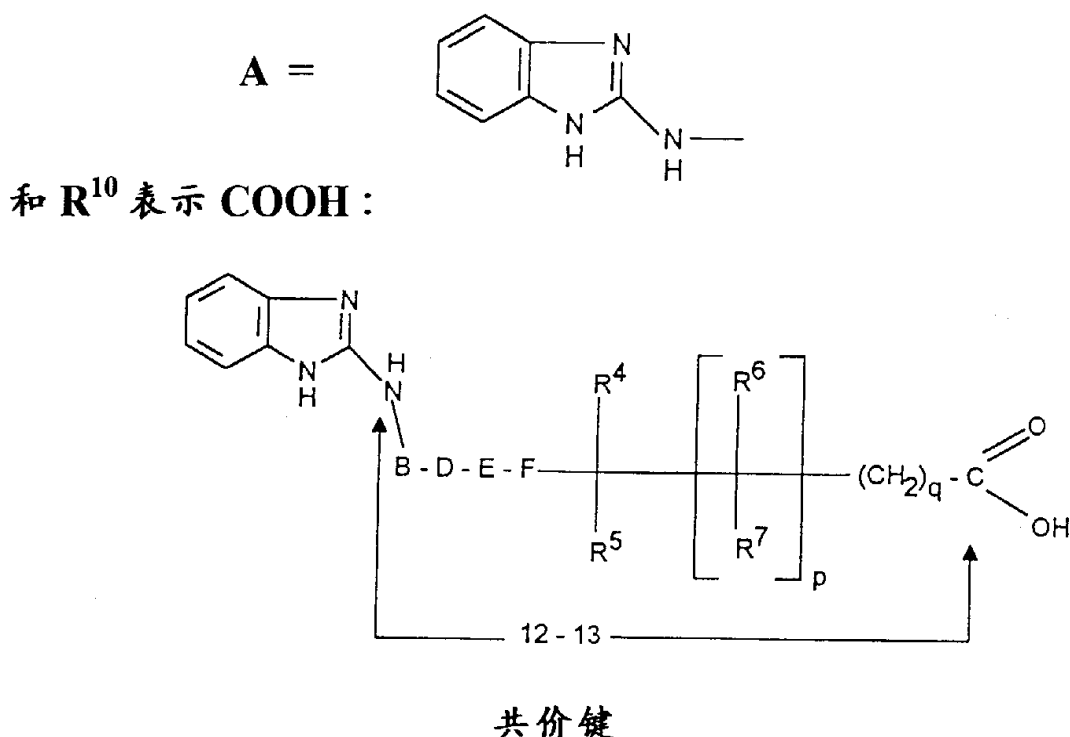
本发明式 I 化合物可以含有手性碳原子, 它们具有彼此独立的 R 和 S 构型, 并且可以以纯对映体或纯非对映体的形式或以对映体混合物或非对映体混合物的形式存在。无论是纯对映体和任何比例的对映体混合物还是非对映体和任何比例非对映体混合物都是本发明的主题。

本发明的式 I 化合物可以以彼此独立的 E/Z 异构体的混合物的形式存在。本发明的主题既可以是纯 E 或 Z 异构体，也可以是 E/Z 异构体混合物。包括 E/Z 异构体在内的非对映体可以通过色谱分离法从单个异构体中分离出。外消旋物可以通过色谱分离在手性相中或通过外消旋分裂从两个对映体中分离。

此外，本发明的式 I 化合物可以含有可移动的氢原子，也可以以各种互变异构体的形式存在。所有这些互变异构体也是本发明的主题。

用来表示选择性玻连蛋白受体拮抗剂，尤其是涉及纤维蛋白原受体的本发明式 I 化合物是优选的，即玻连蛋白受体的抑制剂要比纤维蛋白原受体的强。

用来表示选择性玻连蛋白受体拮抗剂的本发明式 I 化合物是特别优选的，并且其中的 R^{10} 和 A 中第一个 N 原子之间的距离沿着这些原子之间的最短路径计在 12 - 13 个共价键内，例如下面举例性地指出

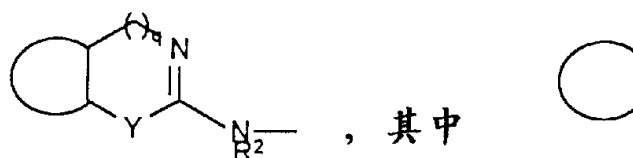


此外，其中 R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 中的至少一个基团表示亲脂基团的式 I 化合物是优选的。

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 中的亲脂基团的实例是新戊基、环己基、金刚烷基、环己基 - ($C_1 - C_8$) 烷基、金刚烷基 - ($C_1 - C_8$) 烷基、苯基、萘基、苯基 - ($C_1 - C_8$) 烷基、萘基 - ($C_1 - C_8$) 烷基、环己基甲基羧基氨基、1 - 金刚烷基甲基氧羧基氨基或苄氧基羧基氨基或普通基团, 其中 R^8 表示例如新戊基、环己基、金刚烷基、环己基 - ($C_1 - C_8$) 烷基、金刚烷基 - ($C_1 - C_8$) 烷基、苯基、萘基、苯基 - ($C_1 - C_8$) 烷基。

此外, 具有下列定义的式 I 化合物是优选的, 在式中:

A 是基团



表示 5 - 10 元单 - 或多环状、芳香族或非芳香族环系, 它们可含 1 - 4 个 N, O, S 的杂原子, 并且必要时它们可以被 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 一次或多次取代;

B 表示一个键、($C_1 - C_6$) 链烷二基、($C_5 - C_8$) 亚芳基、($C_3 - C_8$) 亚环烷基、 $-C\equiv C-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(O)-$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-NR^2-S(O)-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CR^2 = CR^3-$, 它们中的每个基团都可被 ($C_1 - C_6$) 烷基一次或二次取代;

D 表示一个键、($C_1 - C_8$) 链烷二基、($C_5 - C_8$) 亚芳基、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-CO-NR^2-$ 、 $-NR^2-CO-$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NR^2-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-S-$ 、 $-CR^2 = CR^3-$ 、 $-C\equiv C-$, 它们中的每个基团都可被 ($C_1 - C_8$) 烷基、 $-CR^2 = CR^3-$ 、($C_5 - C_6$) 芳基一次或二次取代, 其中当 B 表示一个键时, D 不同时表示 $-CO-NR^2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NR^2-$;

E a) 表示纤维蛋白原受体拮抗剂系列的模板剂, 它们是下列专利中

引用的:

US5250679, 1993 年 10 月 5 日, Blackburn,B.K.等人。

US5403836, 1995 年 4 月 4 日, Blackburn,B.K.等人。

US5565449, 1996 年 10 月 15 日, Blackburn,B.K.等人。

WO93/08174, 1991 年 10 月 15 日, Blackburn,B.K.等人。

WO95/04057, 1995 年 2 月 9 日, Blackburn,B.K.等人。

EP0655439, 1994 年 11 月 9 日, Denney,M.L.等人。

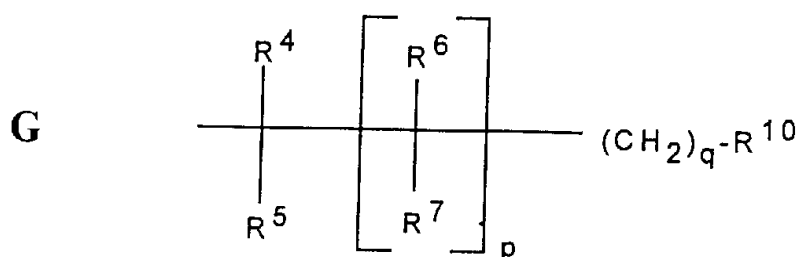
WO94/18981, 1994 年 9 月 1 日, Claremon,D.A.等人。

WO94/08962, 1994 年 4 月 28 日, Harmann,G.D.等人。

EP0668278, 1995 年 2 月 14 日, Juraszyk,H.等人。

WO94/12478, 1994 年 6 月 9 日, Keenan,E.Mc.C.等人。

F 与 D 的定义相同;



R^2 , R^3 彼此独立地表示 H、($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$)烷基(必要时被氟取代一次或多次)、($\text{C}_3 - \text{C}_8$)环烷基、($\text{C}_3 - \text{C}_8$)环烷基- ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)烷基、($\text{C}_5 - \text{C}_{12}$)芳基、($\text{C}_5 - \text{C}_{12}$)芳基- ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)烷基、 $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{R}^8\text{NC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 彼此独立地表示 H、氟、OH、($\text{C}_1 - \text{C}_8$)烷基、($\text{C}_5 - \text{C}_{14}$)环烷基、($\text{C}_5 - \text{C}_{14}$)环烷基- ($\text{C}_1 - \text{C}_8$)烷基、或 R^8OR^9 、 R^8SR^9 、 $\text{R}^8\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 R^8 - ($\text{C}_5 - \text{C}_{14}$)芳基- R^9 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{R}^8\text{NR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{SC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$;

R^8 表示 H、($\text{C}_1 - \text{C}_6$)烷基、($\text{C}_5 - \text{C}_{14}$)环烷基、($\text{C}_5 - \text{C}_{14}$)

环烷基- ($C_1 - C_6$) 烷基、($C_5 - C_{12}$) 芳基、($C_5 - C_{12}$) 芳基- ($C_1 - C_6$) 烷基, 其中烷基可以被氟一次或多次取代;

R^9 表示一个键或 ($C_1 - C_6$) 链烷二基;

R^{10} 表示 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $S(O)_nR^{11}$ 、 $P(O)(R^{11})_n$ 或 4 - 8 元饱和或不饱和杂环, 其含有 1, 2, 3 或 4 个选自 N, O, S 系列的杂原子;

R^{11} 表示 OH、($C_1 - C_6$) 烷氧基、($C_5 - C_{12}$) 芳基- ($C_1 - C_6$) 烷氧基、($C_5 - C_{12}$) 芳氧基、($C_1 - C_6$) 烷基羰基氧- ($C_1 - C_4$) 烷氧基、($C_5 - C_{12}$) 芳基- ($C_1 - C_6$) 烷基羰基氧- ($C_1 - C_6$) 烷氧基、 NH_2 、一-或二-(($C_1 - C_6$) 烷基)氨基、($C_5 - C_{12}$) 芳基- ($C_1 - C_6$) 烷基氨基、($C_1 - C_6$) 二烷基氨基羰基甲氧基;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 彼此独立地表示 H、($C_1 - C_8$) 烷基(必要时被氟一次或多次取代)、($C_3 - C_8$) 环烷基、($C_3 - C_8$) 环烷基- ($C_1 - C_6$) 烷基、($C_5 - C_{12}$) 芳基、($C_5 - C_{12}$) 芳基- ($C_1 - C_6$) 烷基、 H_2N 、 R^8ONR^9 、 R^8OR^9 、 $R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8 - (C_5 - C_{12})$ 芳基 - R^9 、 $R^8R^8NR^9$ 、 $HO - (C_1 - C_8)$ 芳基 - $N(R^2)R^9$ 、 $R^8N(R^2)C(O)R^9$ 、 $R^8C(O)N(R^2)R^9$ 、 $R^8C(O)R^9$ 、 $R^2R^3N - C(=NR^2)$ 、 $R^2R^3N - C(=NR^2) - NR^2$ 、 $=O$ 、 $=S$;

此外, 两个相邻的 $R^{12} - R^{15}$ 的取代基一起可以表示 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-OC(CH_3)_2O-$;

Y 表示 NR^2 、O、S;

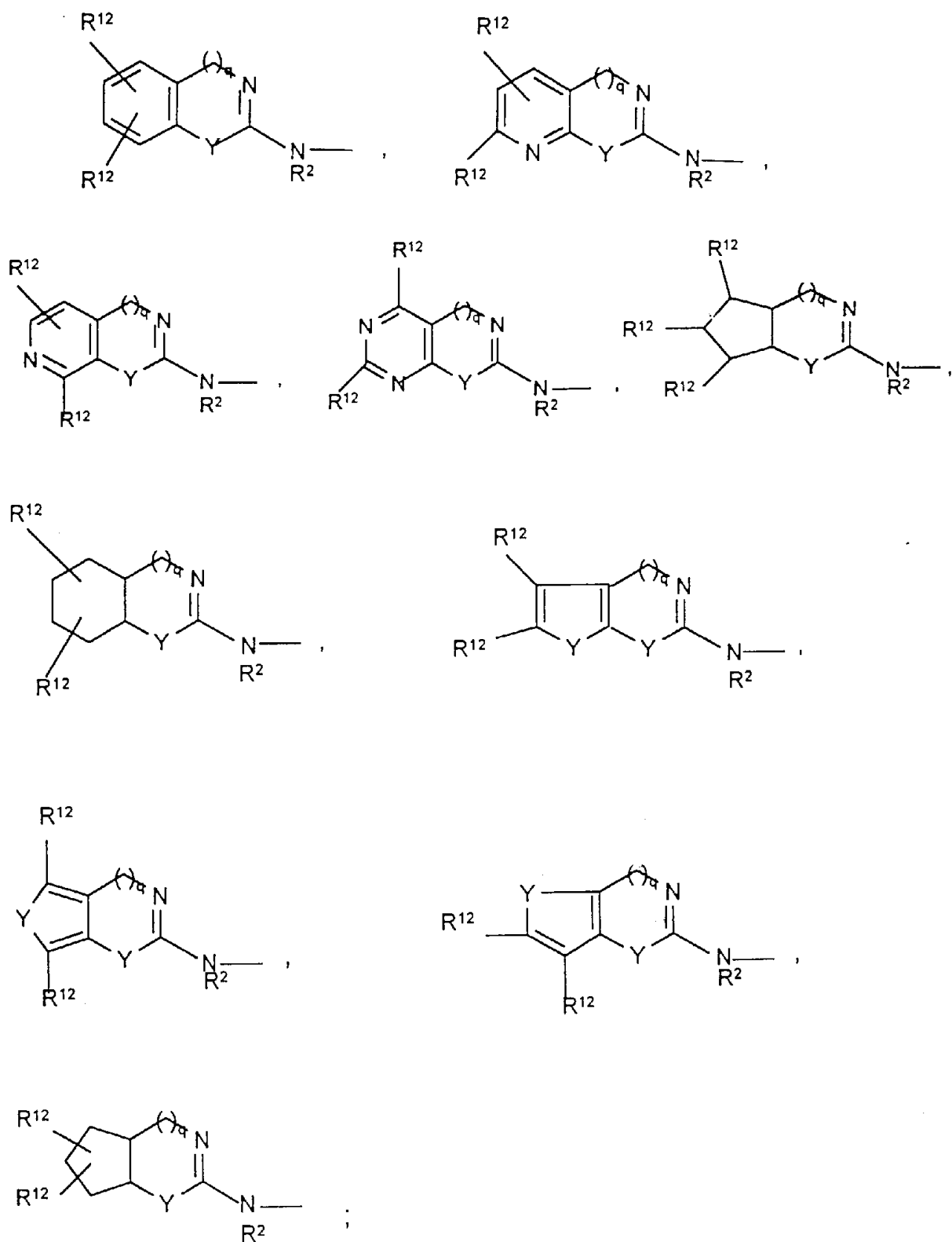
n 表示 1 或 2;

p, q 分别表示 0 或 1;

其所有的立体异构形式和其任何比例的混合物, 和其可药用盐。

具有下列定义的式 I 化合物是特别优选的, 其中:

A 表示下列基团中之一的基团

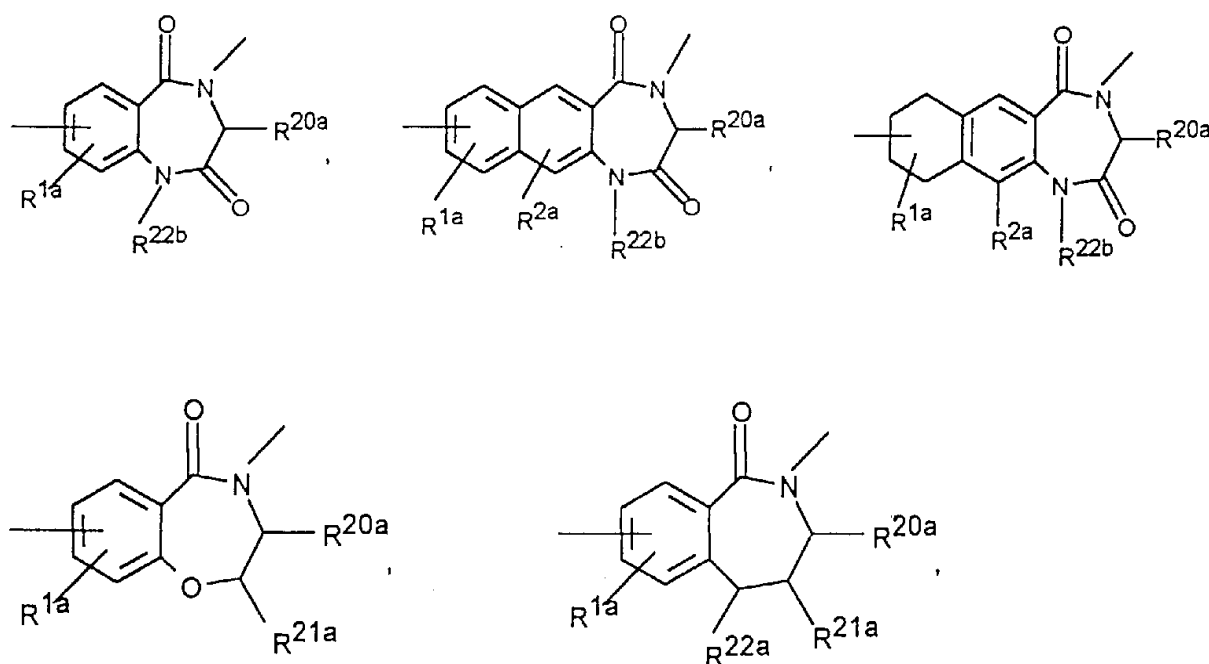




B 表示一个键、(C₁ - C₆) 链烷二基、(C₅ - C₆) 亚芳基、(C₅ - C₆) 亚环烷基、-C≡C-、-NR²-、-NR²-C(O)-、-NR²-S(O)₂-、-O-、-CR²=CR³-，它们中的每个基团都可被 (C₁ - C₆) 烷基一次或二次取代；

D 表示一个键、(C₁ - C₆) 链烷二基、(C₅ - C₆) 亚芳基、-O-、-NR²-、-NR²-CO-、-C(O)NR²、-NR²-C(O)-NR²-、-OC(O)-、-S(O)₂-NR²-、-NR²-S(O)₂-、-CR²=CR³-，它们中的每个基团都可被 (C₁ - C₆) 烷基取代一次或二次，其中当 B 表示一个键时，D 不同时表示 -CO-NR²-、-S(O)₂-NR²-；

E 表示 a) WO93/08174、US5250679、US5403836、US5565449 中的模板剂，更确切地说表示



其中 R^{1a}, R^{2a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a} 如 US5403836，第 249 栏，第 9 - 22 行；第 252 栏，第 66 行 - 第 253 栏，第 68 行中定义的 R¹, R², R²⁰, R²¹, R²²，并且具有如下的定义：

R^{1a}, R^{2a} 彼此独立地表示 1 - 3 个选自以下组的基团：氢、卤素、氟基、羧酰胺基、氨基甲酰氧基、甲酸基、甲酰基、叠氮基、硝基、脲基、硫

脲基、羟基、巯基、磺酰胺基或必要时选自以下组的一个取代的基团：
 $C_1 - C_{12}$ 烷基、 $C_1 - C_{12}$ 链烯基、 $C_3 - C_{12}$ 炔烃基、 $C_3 - C_{12}$ 环烷基、
 $C_6 - C_{14}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基- $C_1 - C_8$ 烷基、 $C_1 - C_{12}$ 烷氧基、 $C_6 - C_{14}$ 芳氧基和 $C_1 - C_{12}$ 酰氨基，其中取代基选自以下基团：卤素、
 氨基、叠氨基、硝基、羟基、巯基、磺酰胺基、脲基、硫脲基、羧酰胺基、
 氨基甲酰氧基、甲酸基、甲酰基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、苯基和苯氧基；

R^{20a} 表示氢、卤素（氟、氯、溴、碘）、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、 $C_1 - C_4$ 烷基、苯基、苄基或卤素- $C_1 - C_4$ 烷基；

R^{21a} , R^{22a} 彼此独立地表示

1. 氢

2. ($C_1 - C_{12}$) 烷基，

3. ($C_6 - C_{14}$) 芳基，

4. ($C_3 - C_{14}$) 环烷基，

5. ($C_1 - C_{12}$) 烷基-($C_6 - C_{14}$) 芳基，

6. ($C_1 - C_{12}$) 烷基-($C_3 - C_{14}$) 环烷基，其中第 2 - 6 项定义的基团可以被选自以下组的基团取代，所述基团是：

卤素（氟、氯、溴、碘）、硝基、羟基、羧基、四唑基、异羟肟酸根（hydroxamat）；磺酰胺基、三氟酰亚胺基(Trifluorimid)；膦酸根；
 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基；苄基； $C_3 - C_{14}$ 环烷基； COR^{24a} ；
 $CONR^{25}R^{26}$ ；其中

R^{24a} 表示选自以下组的一个基团： $C_1 - C_8$ 烷氧基； $C_3 - C_{12}$ 链烯氧基； $C_6 - C_{12}$ 芳氧基、二- $C_1 - C_8$ 烷基氨基- $C_1 - C_8$ 烷氧基；酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷氧基例如乙酰基氨基乙氧基、烟酰氨基乙氧基、琥珀酰胺乙氧基或新戊酰乙氧基； $C_6 - C_{12}$ 芳基- $C_1 - C_8$ 烷氧基，其中芳基在必要时可以被选自以下组的 1 - 3 个基团取代，它们是硝基、卤素、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、氨基、羟基、羟基- $C_2 - C_8$ 烷氧基、二羟基- $C_3 - C_8$ 烷氧基；

R^{25} 和 R^{26} 彼此独立地表示氢、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 链烯基、 C_6

- C₁₄ 芳基、C₁ - C₆ 烷基-C₆ - C₁₀ 芳基或  R²⁵ 和 R²⁶ 一起形成三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或 3-氧五亚甲基;

7. 表示 Q² - L³, 其中

Q² 表示氢或 Q¹; 和

L³ 表示化学键, L¹ 或 L²;

Q¹ 表示取代或未取代, 带正电荷的含氮基团,

L¹ 表示二价基团, 含有 3 - 9 个亚甲基, 其中 1 个至全部的亚甲基可以被一个或多个链烯基、炔基、芳基或含 N、O 或 S 杂原子的官能化基团替代, 并且

L² 表示必要时取代的二价基团;

其中优选的 Q¹, L¹ 和 L² 基团表示例如在 US5403836, 第 249 栏, 第 27 行至第 251 栏, 第 6 行 (Q¹), 第 251 栏, 第 7 行至 252 栏, 第 18 行 (L¹) 和第 252 栏, 第 19 - 45 行 (L²) 公开的那些基团; 以及 R^{22b} 例如 在 US5565449, 第 296 栏, 第 38 行至第 297 栏, 第 38 行中定义的 R²² 并且表示:

1. 氢

2. (C₁ - C₁₂) 烷基,

3. (C₆ - C₁₄) 芳基,

4. (C₃ - C₁₄) 环烷基,

5. (C₁ - C₁₂) 烷基 - (C₆ - C₁₄) 芳基,

6. (C₁ - C₁₂) 烷基 - (C₃ - C₁₄) 环烷基, 其中第 2 - 6 项定义的基团可以被选自以下组的一个或多个基团取代, 所述基团是:

卤素 (氟、氯、溴、碘)、硝基、羟基、羧基、四唑基、异羟肟酸根 (hydroxamat); 磺酰胺基、三氟酰亚胺 (Trifluorimid); 膦酸根; C₁ - C₆ 烷基、C₆ - C₁₄ 芳基; 苄基; C₃ - C₁₄ 环烷基; COR^{24a}; CONR²⁵ R²⁶; 其中

R^{24a} 表示选自以下组的一个基团: C₁ - C₈ 烷氧基; C₃ - C₁₂ 链烯氧基; C₆ - C₁₂ 芳氧基、二 - C₁ - C₈ 烷基氨基 - C₁ - C₈ 烷氧基; 酰氨基 - C₁ - C₈ 烷氧基例如乙酰基氨基乙氧基、烟酰氨基乙氧基、琥

琥珀酰胺乙氧基或新戊酰乙氧基； $C_6 - C_{12}$ 芳基、 $C_1 - C_8$ 烷氧基，其中芳基在必要时可以被选自以下组的 1 - 3 个基团取代，它们是硝基、卤素、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、氨基、羟基、羟基 - $C_2 - C_8$ 烷氧基、二羟基 - $C_3 - C_8$ 烷氧基；

R^{25} 和 R^{26} 彼此独立地表示氢、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 链烯基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基、 $C_1 - C_6$ 烷基 - $C_6 - C_{10}$ 芳基或

R^{25} 和 R^{26} 一起形成三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或 3 - 氧五亚甲基；

7. 表示 $Q^2 - L^3$ ，其中

Q^2 表示氢或 Q^1 ；和

L^3 表示化学键， L^1 或 L^2 ；

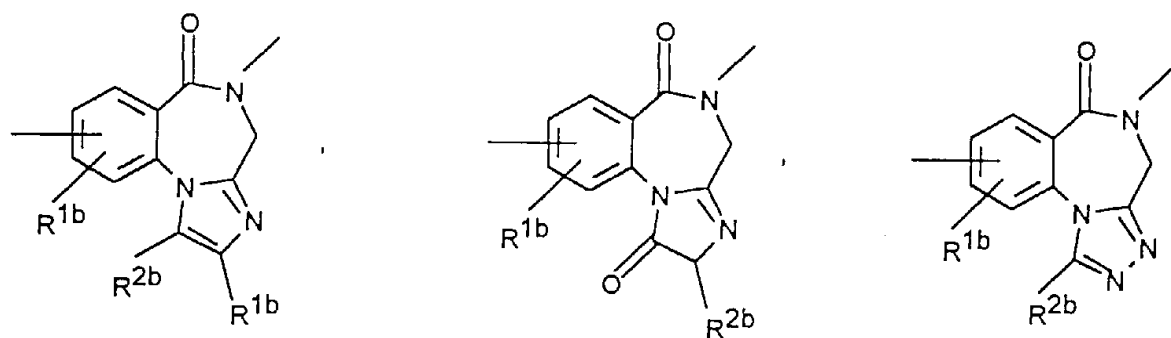
Q^1 表示取代或未取代，带正电荷的含氮基团，

L^1 表示二价基团，含有 3 - 9 个亚甲基，其中 1 个至全部的亚甲基可以被一个或多个链烯基、炔基、芳基或含 N、O 或 S 杂原子的官能化基团替代，并且

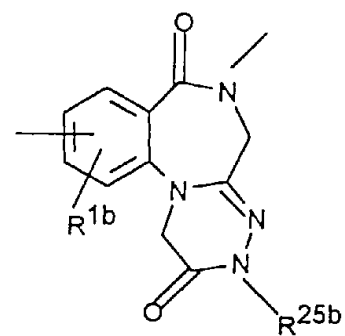
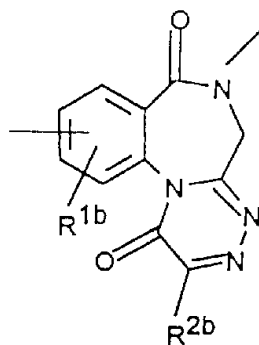
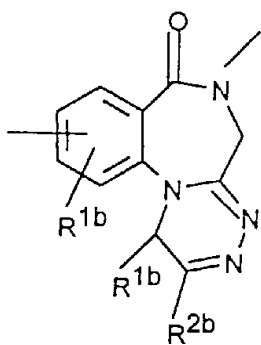
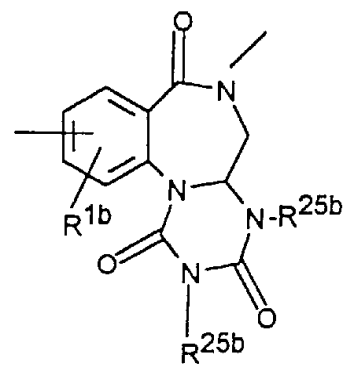
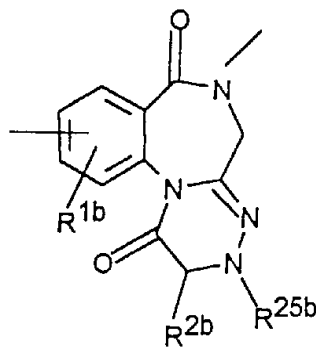
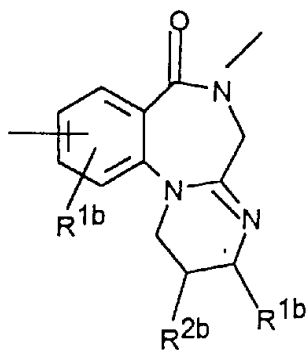
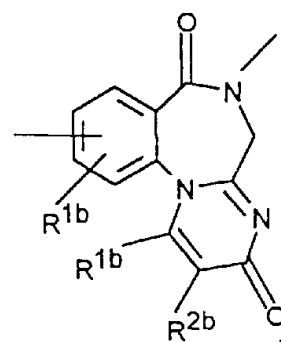
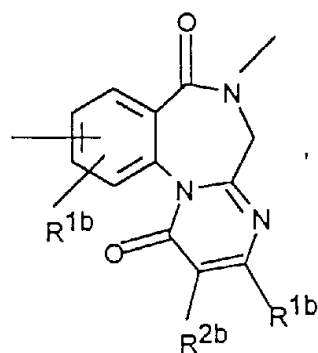
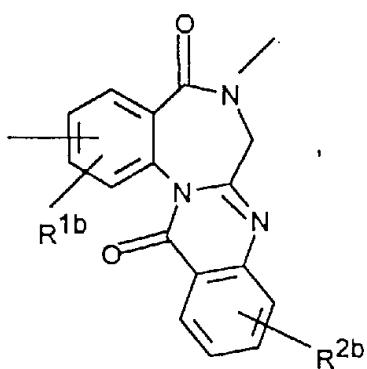
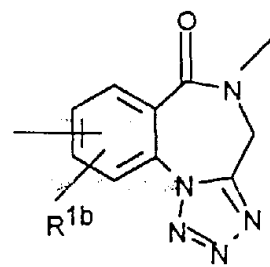
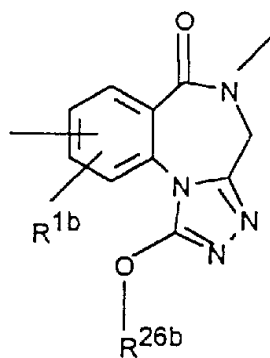
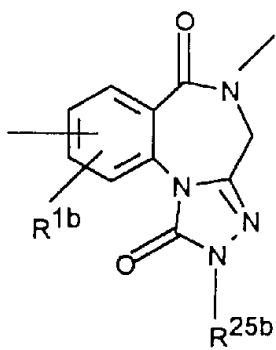
L^2 表示必要时取代的二价基团；

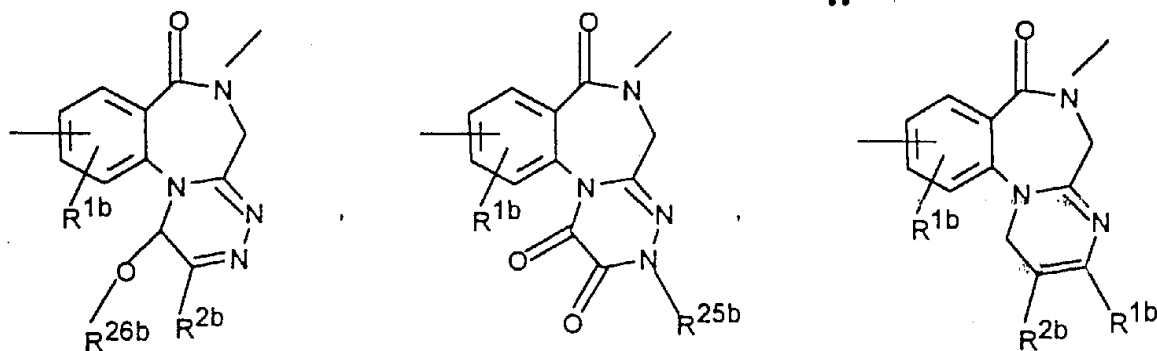
其中优选的 Q^1 ， L^1 和 L^2 基团表示例如在 US5403836，第 289 栏，第 9 行至第 293 栏，第 17 行（ Q^1 ），第 293 栏，第 18 行至 295 栏，第 28 行（ L^1 ）和第 295 栏，第 29 至第 296 栏，第 11 行（ L^2 ）中公开的那些基团；

或者 b）表示 WO95/04057 的模板剂，更确切地说表示



97 100





其中 R^{1b} 和 R^{2b} 如 US5403836, 第 249 栏, 第 9 - 22 行中定义的 R^1 和 R^2 并且表示:

R^{1b} , R^{2b} 彼此独立地表示 1 - 3 个选自以下组的基团: 氢、卤素、氰基、羧酰胺基、氧甲酰氧基、甲酸基、甲酰基、叠氮基、硝基、脲基、硫脲基、羟基、巯基、磺酰胺基或必要时选自以下组的一个取代的基团:

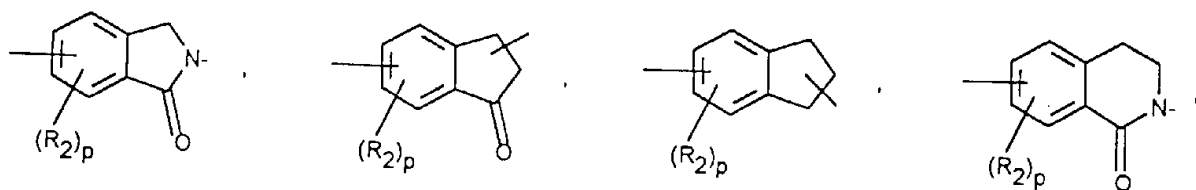
$C_1 - C_{12}$ 烷基、 $C_2 - C_{12}$ 链烯基、 $C_3 - C_{12}$ 炔基、 $C_3 - C_{12}$ 环烷基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基- $C_1 - C_8$ 烷基、 $C_1 - C_{12}$ 烷氧基、 $C_6 - C_{14}$ 芳氧基和 $C_1 - C_{12}$ 酰氨基, 其中取代基选自以下基团: 卤素、氰基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、磺酰胺基、脲基、硫脲基、羧酰胺基、氧甲酰氧基、甲酸基、甲酰基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、苯基和苯氧基; 和

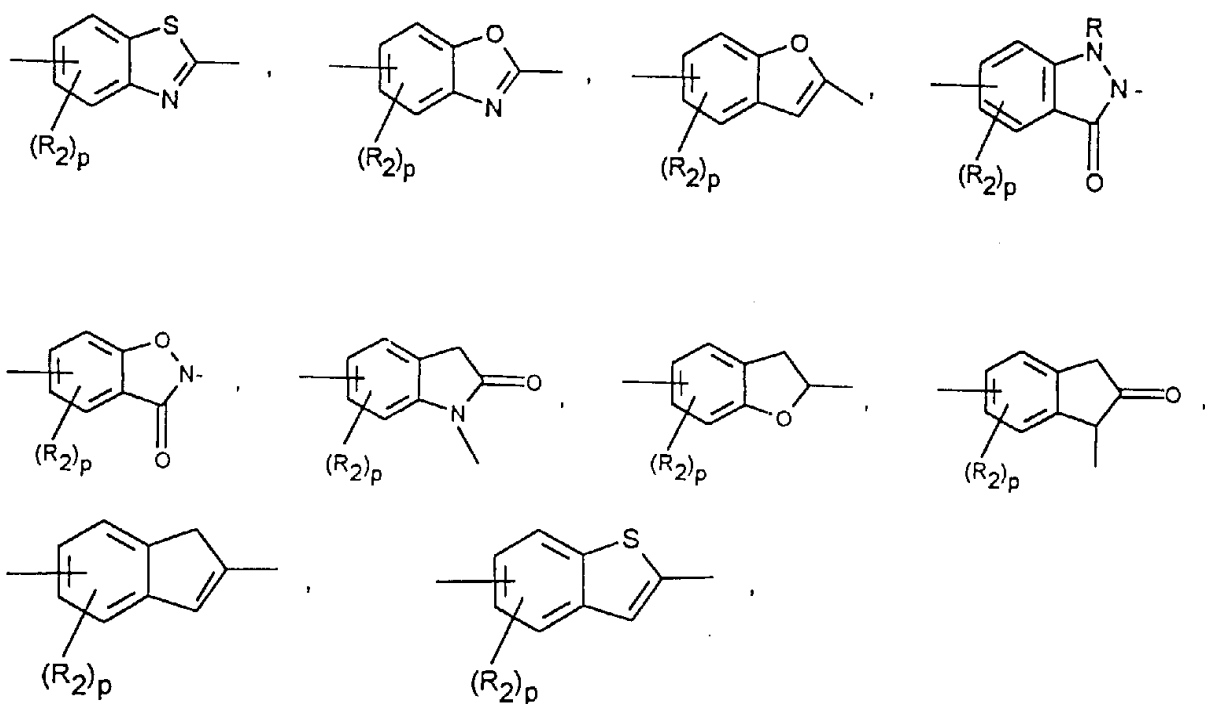
R^{25b} 和 R^{26b} 如 US5565449 中定义的 R^{25} 和 R^{26} 并且表示:

R^{25b} 和 R^{26b} 彼此独立地表示氢、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 链烯基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基、 $C_1 - C_6$ 烷基- $C_6 - C_{10}$ 芳基或

R^{25b} 和 R^{26b} 一起形成三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或 3-氧五亚甲基; 或者 c)

EP - A0655439 中的模板剂, 更确切地说表示





其中

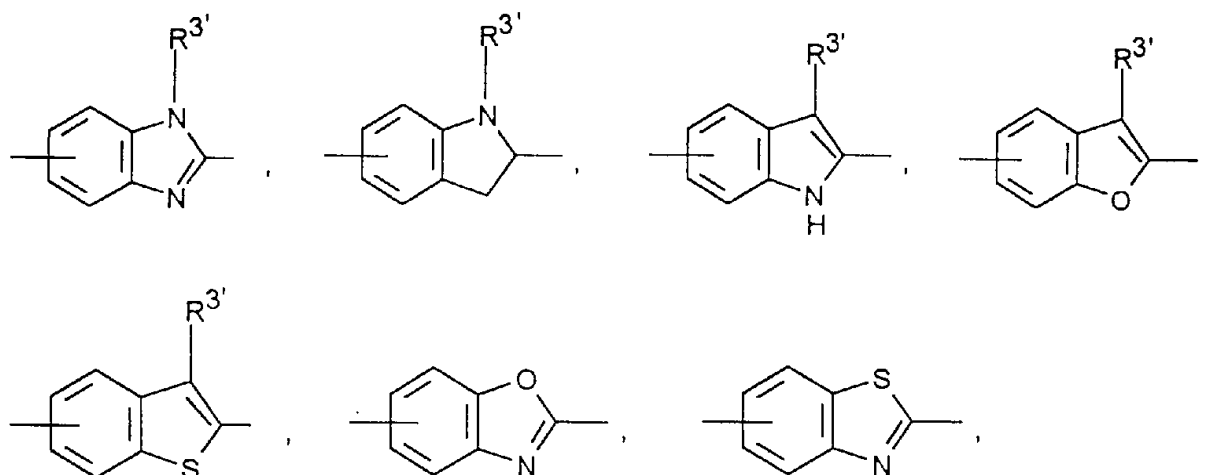
$(R^2)_p$ 连接在 6 元环的一个或多个 C 原子上, 并且彼此独立地表示选自以下组的基团: H、烷基、卤素取代的烷基、羟基烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、芳氧基、芳烷基、羟基、烷氧基、芳烷氧基、氨基甲酰基、氨基、取代的氨基、酰基、氰基、卤素、硝基和磺基;

R 表示 $(C_1 - C_4)$ 烷基;

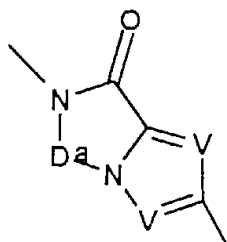
p 表示 1 - 3 的整数;

或者 d) 表示

WO94/12478 中的模板剂, 更确切地说表示

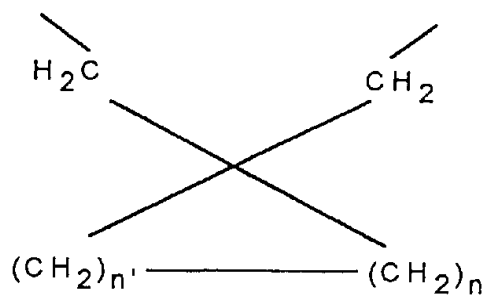


其中 $R^{3'}$ 表示氢、 $(C_1 - C_6)$ 烷基、芳基- $(C_1 - C_6)$ 烷基；
或者 e) 表示 WO94/18981 中的模板剂，更确切地说表示
1.

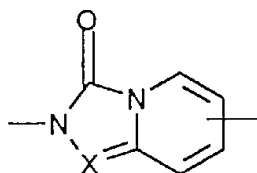


其中 V 表示 CR^{7a} 或 N，并且

Da 表示 CH_2 、 CH_2-CH_2 、 $CH_2C(R^{7a})_2CH_2$ 或

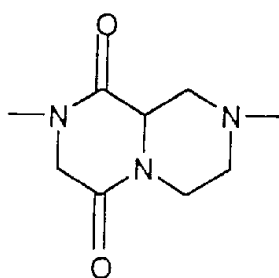
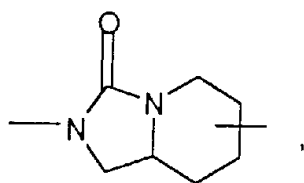
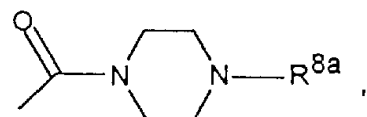
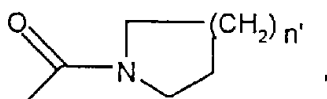
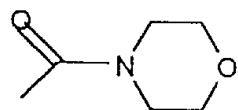


2.

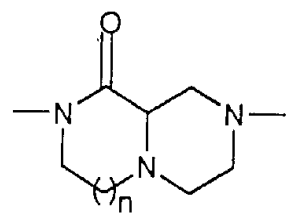


其中 X 表示 CR^{3a} 或 N ;

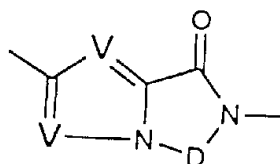
其中 R^{3a} 表示 CN 、 $C(O)N(R^{7a})R^{8a}$,



和

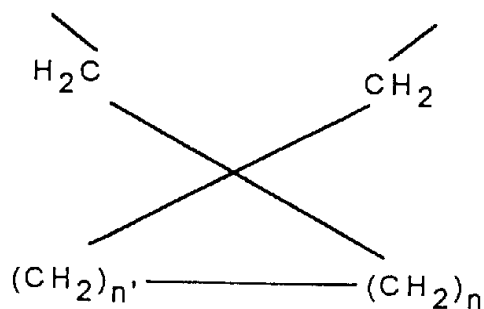


3.

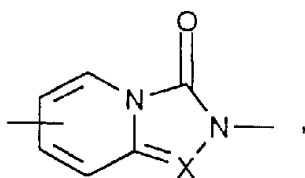


其中 V 表示 CR^{7a} 或者 N, 并且

Da 表示 CH_2 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C(R}^{7a})_2\text{CH}_2$ 或

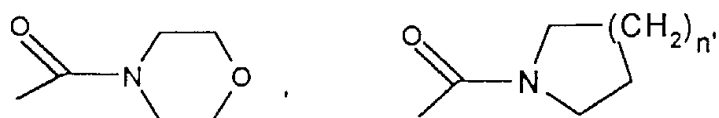


4.

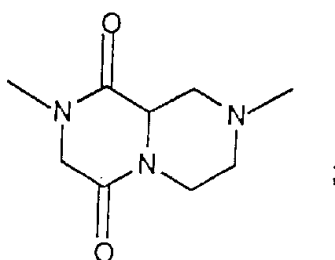


其中 X 表示 CR^{3a} 或 N, 并且

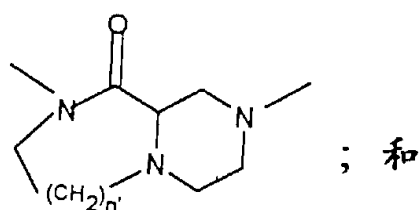
R^{3a} 表示 CN 、 $\text{C(O)N(R}^{7a})\text{R}^{8a}$,



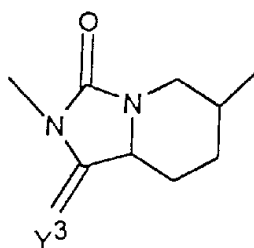
5.



6.



7.



其中 Y^3 表示 O 或 H_2 和

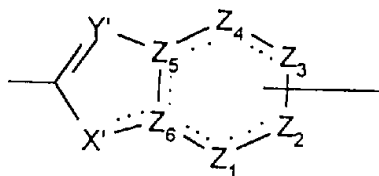
R^{7a} 表示氢、 $C_1 - C_4$ 烷基，必要时被 OH 取代或 $C_1 - C_4$ 烷氧基； $C_2 - C_6$ 链烯基，必要时被 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基取代；或者 OH $(C_1 - C_4)$ 烷芳基；必要时被相同或不同的选自卤素、 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基、羟基或 $(C_1 - C_4)$ 烷基的基团取代的芳基，

R^{8a} 表示氢或 $C_1 - C_4$ 烷基，

n 表示 0 - 7 的整数和

n' 表示 0 - 3 的整数；

或者 f) 表示 EP - A0531883 中的模板剂，更确切地说表示



其中

X' 表示氧、硫、或氮原子或 $-NR^{2b}$ 基团，

其中 R^{2b} 表示氢、具有 1 - 15 个 C 原子的直链或支链烷基、各具有 3 - 10 个 C 原子的直链或支链链烯基或炔基、其中双键或三键可以不直

接连接在氮原子上，在环烷基部分各具有 3 - 7 个 C 原子的环烷基或环烷基烷基、芳基、具有 2 - 6 个 C 原子的烷基、它们从 β 位置起到- NR^{2b} 基团的氮原子被 $\text{R}^{3b}\text{O}-$ 、 $(\text{R}^{3b})_2\text{N}-$ 、 $\text{R}^{4b}\text{CO}-\text{NR}^{3b}-$ 、烷基磺酰基- $\text{NR}^{3b}-$ 、芳基磺酰基- $\text{NR}^{3b}-$ 、烷基亚氧硫基-、烷基亚磺酰基-、烷基磺酰基-或 R^{5b} -基团取代，或具有 1 - 6 个 C 原子的烷基，它们被一个或两个烷基、 $\text{R}^{6b}\text{OCO}-$ 、 $(\text{R}^{3b})_2\text{NCO}-$ 、 $\text{R}^{5b}-\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{3b}\text{O}-\text{CO}-$ 亚烷基- $\text{NR}^3-\text{CO}-$ 、 $(\text{R}^{3b})_2\text{N}-\text{CO}-$ 亚烷基- $\text{NR}^{3b}-\text{CO}-$ 或 $\text{R}^{5b}\text{CO}-$ 亚烷基- $\text{NR}^{3b}-\text{CO}-$ 基团取代，其中 R^{3b} 和 R^{5b} 定义如下，并且 R^{6b} 表示氢、具有 1 - 6 个 C 原子的烷基、具有 5 - 7 个 C 原子的环烷基或芳烷基，

Y' 表示 $\text{NO}-$ 基团，氮原子或必要时被一个烷基取代的次甲基基团，

Z^1 ， Z^2 ， Z^3 和 Z^4 可以相同或不同，表示次甲基、C 原子、亚氨基或氮原子，其中 $\text{Z}^1 - \text{Z}^4$ 中的至少一个基团必须含有一个 C 原子并且一个或两个与氮相邻的次甲基各被羰基替代，

Z^5 和 Z^6 各表示一个 C 原子或 Z^5 或 Z^6 中的一个基团表示氮原子和 Z^5 或 Z^6 中的另一个表示 C 原子，

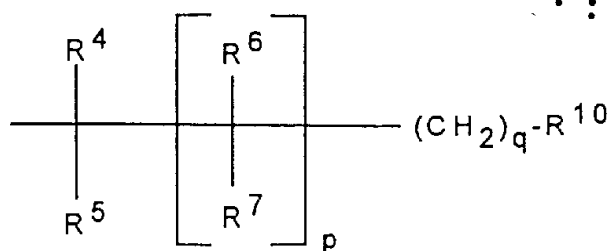
R^{3b} 表示氢、具有 1 - 6 个 C 原子的烷基、芳基、芳烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基，

R^{4b} 表示氢、各具有 1 - 6 个 C 原子的烷基或烷氧基、在烷基部分具有 1 - 6 个 C 原子芳基或芳烷基和

R^{5b} 表示 1-杂氮环丁烷基(Azetidino-)、1-吡咯烷基(Pyrrolidino-)、六亚甲基亚氨基或七亚甲基亚氨基或 1-哌啶基，其中在 4 位上的亚甲基可以被氧原子、亚氧硫基、亚磺酰基或磺酰基或被一个已经被 R^3- 、 $\text{R}^4\text{CO}-$ 、烷基磺酰基或芳基磺酰基取代的亚氨基替代，其中 R^3 和 R^4 表示如上所定义的；

F 表示一个键、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ 烷二基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CR}^2 = \text{CR}^3-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ，它们分别可以被 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ 烷基取代一次或两次；

G



R^2 , R^3 彼此独立地表示 H、(C₁ - C₆) 烷基(必要时被氟一次或多次取代)、(C₅ - C₆) 环烷基、(C₅ - C₆) 环烷基-(C₁ - C₄) 烷基、(C₅ - C₁₀) 芳基、(C₅ - C₁₀) 芳基-(C₁ - C₄) 烷基、 $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{R}^8\text{NC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 彼此独立地表示 H、氟、OH、(C₁ - C₆) 烷基、(C₅ - C₁₄) 环烷基、(C₅ - C₁₄) 环烷基-(C₁ - C₆) 烷基、或 R^8OR^9 、 $\text{R}^8\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 R^8 -(C₅ - C₁₀) 芳基- R^9 、 R^8NHR^9 、 $\text{R}^8\text{R}^8\text{NR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{S}(\text{O})_n\text{NHR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{NHS}(\text{O})_n\text{NHR}^9$ 、 $\text{R}^8\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{R}^8\text{NHS}(\text{O})_n\text{R}^9$, 其中 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 中的至少一个基团表示亲脂基团例如苄氧基羰基氨基、环己基甲基羰基氨基等;

R^8 表示 H、(C₁ - C₆) 烷基、(C₅ - C₁₄) 环烷基、(C₅ - C₁₄) 环烷基-(C₁ - C₄) 烷基、(C₅ - C₁₀) 芳基、(C₅ - C₁₀) 芳基-(C₁ - C₄) 烷基, 其中烷基可以被 1 - 6 个氟原子取代;

R^9 表示一个键或 (C₁ - C₆) 烷二基;

R^{10} 表示 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$;

R^{11} 表示 OH、(C₁ - C₆) 烷氧基、(C₅ - C₁₀) 芳基-(C₁ - C₆) 烷氧基、(C₅ - C₁₀) 芳氧基、(C₁ - C₆) 烷基羰基氧-(C₁ - C₄) 烷氧基、(C₅ - C₁₀) 芳基-(C₁ - C₄) 烷基羰基氧-(C₁ - C₄) 烷氧基、NH₂、一-或二-(C₁ - C₆) 烷基)氨基;

R^{12} 表示 H、(C₁ - C₆) 烷基(必要时被氟取代一次或多次)、(C₃ - C₆) 环烷基、(C₃ - C₆) 环烷基-(C₁ - C₄) 烷基、(C₅ - C₁₀) 芳基、(C₅ - C₁₀) 芳基-(C₁ - C₄) 烷基、H₂N、 R^8OR^9 、

$R^8OC(O)R^9$ 、 $R^8-(C_5-C_{10})$ 芳基- R^9 、 $R^8R^9NR^9$ 、 $R^8NHC(O)R^9$ 、 $R^8C(O)NHR^9$ 、 $H_2N-C(=NH)-$ 、 $H_2N-C(=NH)-NH-$ 、 $=O$ ，

其中，两个相邻的取代基 R^{12} 还可以表示 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ ；

Y 表示 NR^2 、 O 、 S ；

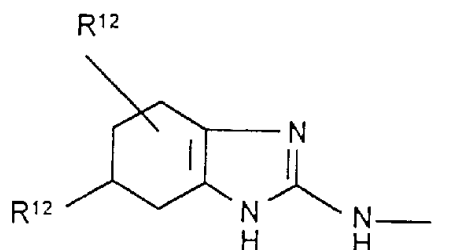
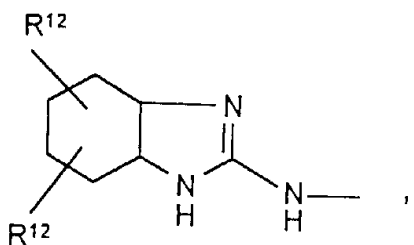
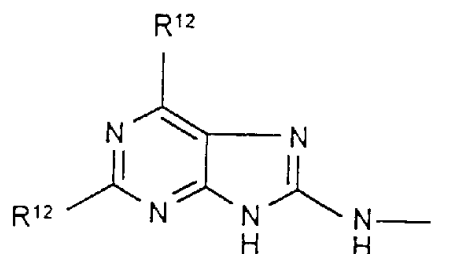
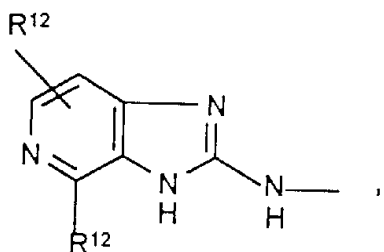
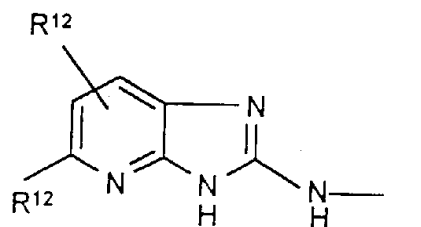
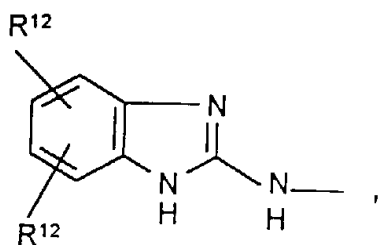
n 表示 1 或 2；和

p ， q 分别表示 0 或 1；

其所有的立体异构形式和其任何比例的混合物，和其可药用盐。

具有下列定义的式 I 化合物是特别优选的，其中：

A 表示下列基团中之一的基团

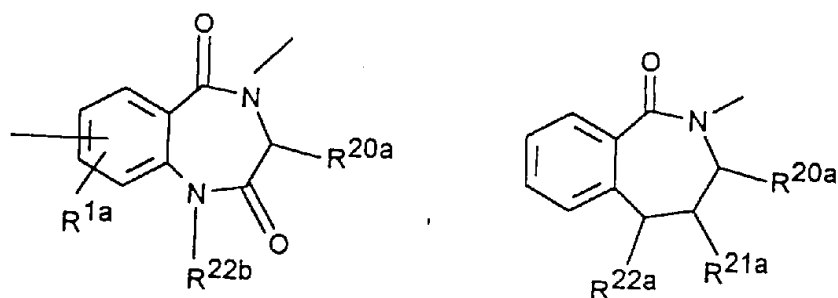


B 表示一个键、 (C_1-C_4) 烷二基、亚苯基、吡啶二基、苯硫二基、呋喃二基、亚环己基、亚环戊基、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^2=CR^3-$ ，它们中的每个基团都可被 (C_1-C_4) 烷基取代一次或二次；

D 表示一个键、 (C_1-C_4) 烷二基、亚苯基、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2-$

CO-、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2$ 、 $-\text{CR}^2=\text{CR}^3$ ，它们中的每个基团都可被 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷基取代一次或二次，其中当 B 表示一个键时，D 不同时表示 $-\text{CO}-\text{NR}^2$ ；

E 表示 a) WO93/08174、US5250679、US5403836、US5565449 中的模板剂，更确切地说表示



其中 R^{1a} , R^{20a} , R^{21a} , R^{22a} 和 R^{2b} 表示:

R^{1a} 彼此独立地表示 1 - 3 个选自氢和卤素 (氟、氯、溴、碘) 的基团;
 R^{20a} 表示氢;

R^{21a} , R^{22a} 彼此独立地表示

1. 氢

2. ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) 烷基,

3. ($\text{C}_6 - \text{C}_{12}$) 芳基,

4. ($\text{C}_6 - \text{C}_{12}$) 环烷基,

5. ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) 烷基 - ($\text{C}_6 - \text{C}_{12}$) 芳基,

6. ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) 烷基 - ($\text{C}_6 - \text{C}_{12}$) 环烷基, 其中第 2 - 6 项定义的基团可以被选自以下组的一个或多个基团取代, 所述基团是:

氟、氯、羟基、肟基 (hydroxamat); 磺酰氨基、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) 烷基、($\text{C}_6 - \text{C}_{12}$) 芳基、苄基、($\text{C}_6 - \text{C}_{12}$) 环烷基;

R^{22b} 表示

1. 氢

2. ($\text{C}_1 - \text{C}_{12}$) 烷基,

3. ($\text{C}_6 - \text{C}_{14}$) 芳基,

4. ($\text{C}_3 - \text{C}_{14}$) 环烷基,

5. ($\text{C}_1 - \text{C}_{12}$) 烷基 - ($\text{C}_6 - \text{C}_{14}$) 芳基,

6. ($C_1 - C_{12}$)烷基-($C_3 - C_{14}$)环烷基, 其中第2-6项定义的基团可以被选自以下组的一个或多个基团取代, 所述基团是:

卤素(氟、氯、溴、碘); 硝基; 羟基; 羧基; 四唑基、氧肟酸根(hydroxamat); 磺酰氨基; 三氟酰亚胺; 膦酸根; $C_1 - C_6$ 烷基; $C_6 - C_{14}$ 芳基; 苄基; $C_3 - C_{14}$ 环烷基; COR^{24a} ; $CONR^25R^26$; 其中

R^{24a} 可以表示选自以下组的一个基团: $C_1 - C_8$ 烷氧基; $C_3 - C_{12}$ 链烯氧基; $C_6 - C_{12}$ 芳氧基、二- $C_1 - C_8$ 烷基氨基- $C_1 - C_8$ 烷氧基; 酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷氧基例如乙酰氨基乙氧基、烟酰氨基乙氧基、琥珀酰胺乙氧基或新戊酰乙氧基; $C_6 - C_{12}$ 芳基- $C_1 - C_8$ 烷氧基取代, 其中芳基在必要时可以被选自以下组的1-3个基团取代, 它们是硝基、卤素、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、氨基、羟基、羟基- $C_2 - C_8$ 烷氧基、二羟基- $C_3 - C_8$ 烷氧基;

R^25 和 R^26 彼此独立地表示氢、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 链烯基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基、 $C_1 - C_6$ 烷基- $C_6 - C_{10}$ 芳基或

R^25 和 R^26 一起形成三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或3-氧五亚甲基;

7.表示 $Q^2 - L^3$, 其中

Q^2 表示氢或 Q^1 ; 和

L^3 表示化学键或 L^1 ;

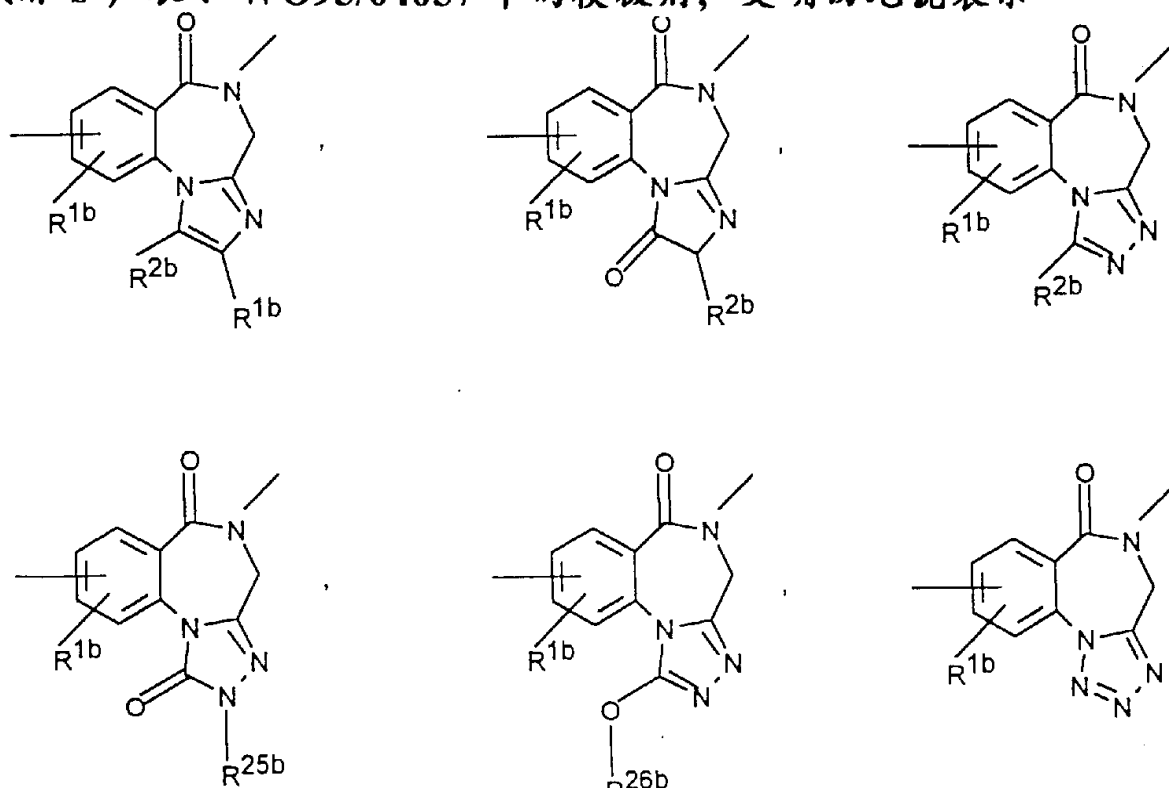
Q^1 表示氨基、胂基、氨基亚烷基亚氨基、亚氨基亚烷基氨基、或胂基, 优选胂基;

L^1 表示 $C_6 - C_{14}$ 芳基- $C_2 - C_4$ 亚炔基; $C_6 - C_{14}$ 芳基- $C_1 - C_3$ 亚烷基; $C_6 - C_{14}$ 芳基- $C_1 - C_3$ 亚烷氧基或- $R^{14c}-CO-NR^{6c}R^{15c}$, 其中

R^{6c} 表示氢、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、 $C_1 - C_4$ 烷基或卤素- $C_1 - C_4$ 烷基;

R^{14c} 表示化学键、 $C_1 - C_8$ 亚烷基、 $C_3 - C_7$ 亚环烷基、 $C_2 - C_5$ 亚链烯基、 $C_3 - C_5$ 亚炔基、 $C_6 - C_{10}$ 亚芳基、 $C_1 - C_3$ 烷基- $C_6 - C_{12}$ 亚芳基、 $C_1 - C_2$ 烷基- $C_6 - C_{10}$ 芳基- $C_1 - C_2$ 亚烷基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基- $C_1 - C_2$ 亚烷基或 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基- $C_1 - C_2$ 亚烷基, 和

R^{15c} 表示化学键、 $C_1 - C_4$ 亚烷基、 $C_2 - C_4$ 亚链烯基、 $C_2 - C_4$ 亚炔基、 $C_6 - C_{10}$ 亚芳基或 $C_1 - C_3$ 烷基- $C_6 - C_{12}$ 亚芳基；
或者 b) 表示 WO95/04057 中的模板剂，更确切地说表示



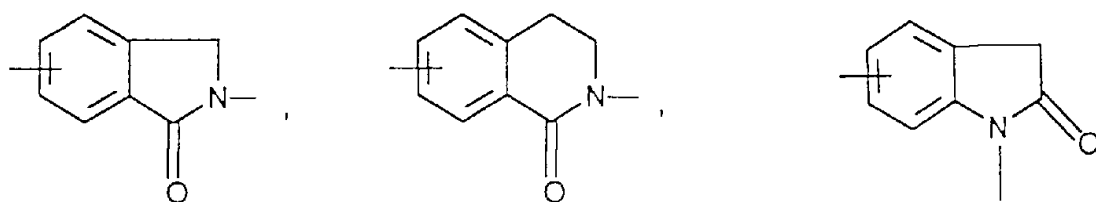
其中 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{25b} 和 R^{26b} 表示⁴⁷：

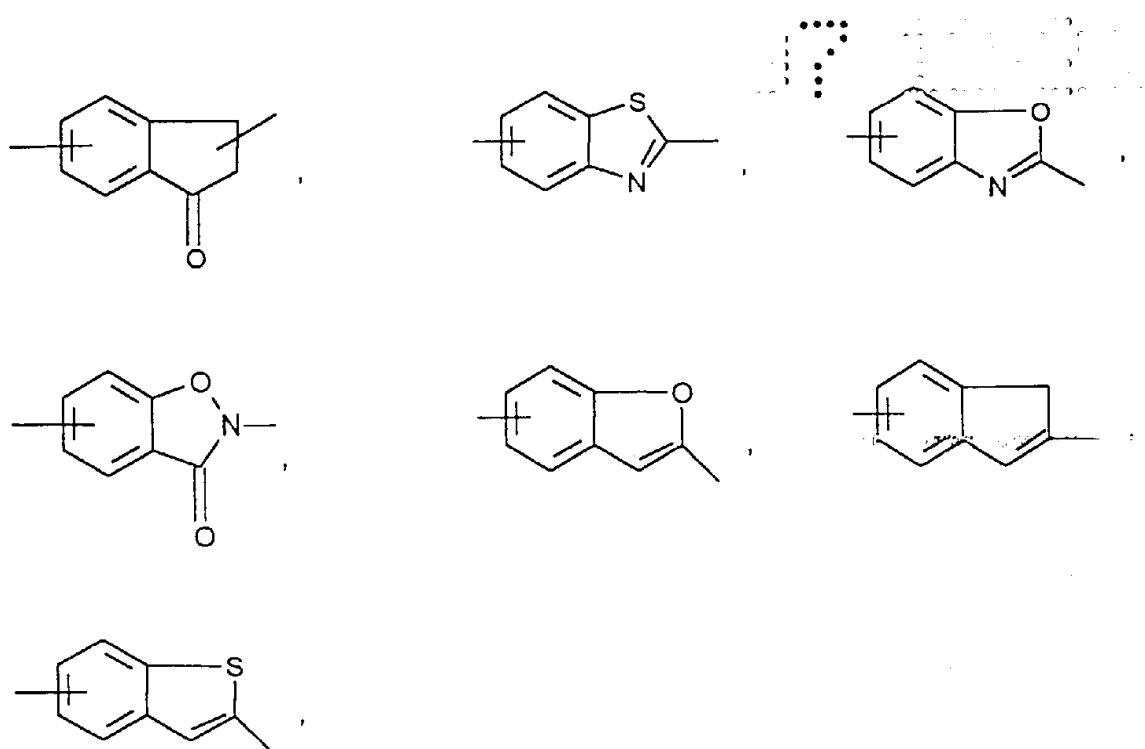
R^{1b} 、 R^{2b} 彼此独立地表示 1 - 3 个选自以下组的基团：氢和卤素（氟、氯、溴、碘）；和

R^{25b} 和 R^{26b} 彼此独立地表示氢、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 链烯基、 $C_6 - C_{14}$ 芳基、 $C_1 - C_6$ 烷基- $C_6 - C_{10}$ 芳基或

R^{25b} 和 R^{26b} 一起形成三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或 3 - 氧五亚甲基；

或者 c) 表示 EP0655439 中的模板剂。更确切地说表示

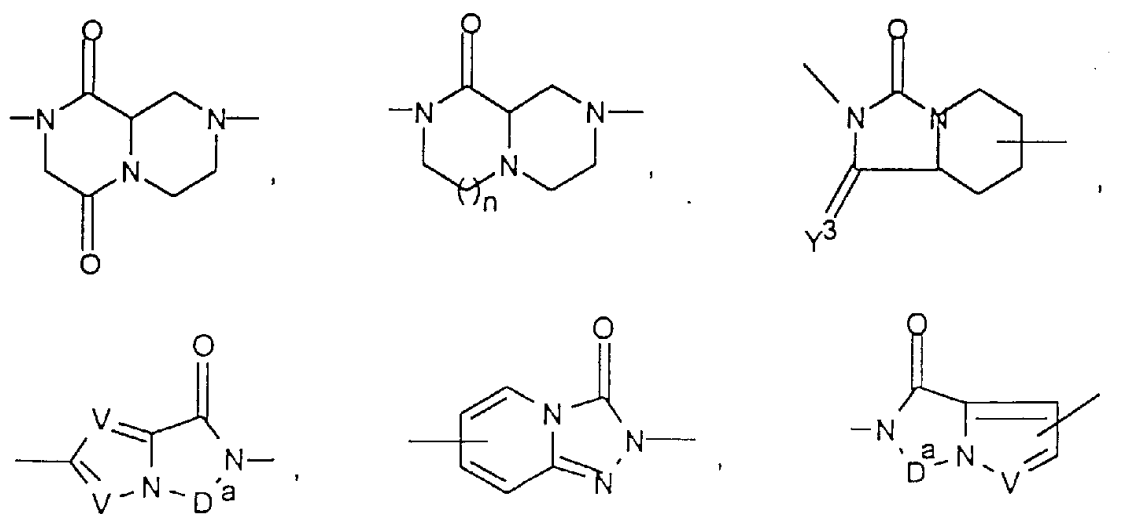




或者 d) 表示 WO94/12478 中的模板剂, 更确切地说表示:

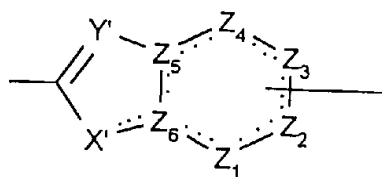


或者 e) 表示 WO94/18981 中的模板剂, 更确切地说表示:



其中 Y^3 , V 和 Da 具有如上所述的定义;

或者 f) 表示 EP0531883 中的模板剂, 更确切地说表示:



其中:

X' 表示氧、硫、或氮原子或 $-NR^{2b}$ 基团,

其中 R^{2b} 表示氢、具有 1 - 15 个 C 原子的直链或支链烷基、各具有 3 - 10 个 C 原子的直链或支链烯基或炔基(其中双键或三键可以不直接连接在氮原子上)、在环烷基部分各具有 3 - 7 个 C 原子的环烷基或环烷基烷基、芳基、具有 2 - 6 个 C 原子的烷基(它们从 β 位置起到 $-NR^{2b}$ 基团的氮原子被 $R^{3b}O-$ 、 $(R^{3b})_2N-$ 、 $R^{4b}CO-NR^{3b}-$ 、烷基磺酰基 $-NR^{3b}-$ 、芳基磺酰基 $-NR^{3b}-$ 、烷基亚磺酰基 $-$ 、烷基亚磺酰基 $-$ 、烷基磺酰基 $-$ 或 $R^{5b}-$ 基团取代)、或具有 1 - 6 个 C 原子的烷基, 它们被一个或两个烷基、 $R^{6b}OCO-$ 、 $(R^{3b})_2NCO-$ 、 $R^{5b}-CO-$ 、 $R^{3b}O-CO-$ 亚烷基 $-NR^{3b}-CO-$ 、 $(R^{3b})_2N-CO-$ 亚烷基 $-NR^{3b}-CO-$ 或 $R^{5b}CO-$ 亚烷基 $-NR^{3b}-CO-$ 基团取代, 其中 R^{3b} 和 R^{5b} 定义如下, 并且 R^{6b} 表示氢、具有 1 - 6 个 C 原子的烷基、具有 5 - 7 个 C 原子的环烷基或芳烷基,

Y' 表示 $NO-$ 基团, 氮原子或必要时被一个烷基取代的次甲基基团,

Z^1 , Z^2 , Z^3 和 Z^4 可以相同或不同, 表示次甲基、C 原子、亚氨基或氮原子, 其中 $Z^1 - Z^4$ 中的至少一个基团必须含有一个 C 原子并且一个或两个与氮相邻的次甲基各被羰基替代,

Z^5 和 Z^6 各表示一个 C 原子或 Z^5 或 Z^6 中的一个基团表示氮原子和 Z^5 或 Z^6 中的另一个表示 C 原子,

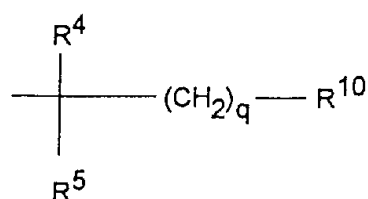
R^{3b} 表示氢、具有 1 - 6 个 C 原子的烷基、芳基、芳烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基,

R^{4b} 表示氢、各具有 1 - 6 个 C 原子的烷基或烷氧基、在烷基部分具有 1 - 6 个 C 原子芳基或芳烷基和

R^{5b} 表示 1-杂氮环丁烷基、1-吡咯烷基、六亚甲基亚氨基或七亚甲基亚氨基或 1-哌啶基，其中在 4 位上的亚甲基可以被硫原子、亚氧硫基、亚磺酰基或磺酰基或被一个已经被 R^{3b} -、 $R^{4b}CO$ -、烷基磺酰基或芳基磺酰基取代的亚氨基替代，其中 R^{3b} 和 R^{4b} 表示如上定义的；

F 表示一个键、 $(C_1 - C_6)$ 烷二基、 $-O-$ 、 $-CO-NR^2-$ 、 $-NR^2-CO-$ 、 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-S(O)_2-NR^2-$ 、 $-NR^2-S(O)_2-$ 、 $-CR^2 = CR^3-$ 、 $-C \equiv C-$ ，它们分别可以被 $(C_1 - C_4)$ 烷基取代一次或两次；

G



R^2 ， R^3 彼此独立地表示 H、 $(C_1 - C_4)$ 烷基、三氟甲基、五氟乙基、 $(C_5 - C_6)$ 环烷基、 $(C_5 - C_6)$ 环烷基- $(C_1 - C_4)$ 烷基、苯基、苄基；

R^4 表示 $(C_{10} - C_{14})$ 环烷基、 $(C_{10} - C_{14})$ 环烷基- $(C_1 - C_4)$ 烷基、或 $R^{16}OR^9$ 、 $R^{16}NHR^9$ 、 $R^{16}NHC(O)OR^9$ 、 $R^{16}S(O)_nNHR^9$ 、 $R^{16}OC(O)NHR^9$ 、 $R^{16}C(O)NHR^9$ 、 $R^{16}C(O)R^9$ 、 $R^{16}NHC(O)R^9$ 、 $R^{16}NHS(O)_nR^9$ ；

R^5 表示 H、 $(C_1 - C_6)$ 烷基、 $(C_5 - C_6)$ 环烷基、 $(C_5 - C_6)$ 环烷基- $(C_1 - C_4)$ 烷基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、苄基；

R^8 表示 H、 $(C_1 - C_4)$ 烷基、 $(C_5 - C_6)$ -环烷基、 $(C_5 - C_6)$ 环烷基- $(C_1 - C_2)$ 烷基、苯基、苄基、三氟甲基、五氟乙基；

R^9 表示一个键或 $(C_1 - C_4)$ 烷二基；

R^{10} 表示 $C(O)R^{11}$ ；

R^{11} 表示 OH、 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基、苯氧基、苄氧基、 $(C_1 - C_4)$ 烷基羧基氧- $(C_1 - C_4)$ 烷氧基、 NH_2 、一-或二- $(C_1 - C_6)$ 烷基) 氨基；

R^{12} 表示 H、(C₁ - C₄) 烷基、三氟甲基、五氟乙基、(C₅ - C₆) 环烷基、(C₅ - C₆) 环烷基-(C₁ - C₂) 烷基、(C₅ - C₆) 芳基、(C₅ - C₆) 芳基-(C₁ - C₂) 烷基、H₂N、R⁸R⁸NR⁹、R⁸NHC(O)R⁹、H₂N-C(=NH)、H₂N-C(=NH)-NH-;

其中,两个相邻的取代基 R^{12} 还可以表示 -OCH₂O-、-OCH₂CH₂O-;

R^{16} 表示 (C₁₀ - C₁₄) 环烷基、(C₁₀ - C₄) 环烷基-(C₁ - C₄) 烷基,必要时它们可以被 (C₁ - C₄) 烷基、三氟甲基、苯基、苄基、(C₁ - C₄) 烷氧基、苯氧基、苄氧基、=O 或一-或二-(C₁ - C₄) 烷基-氨基取代,其中亚环烷(其定义如上)基优选 1-金刚烷基或 2-金刚烷基可以被取代;

n 表示 1 或 2; 和

q 表示 0 或 1;

其所有立体异构体形式和其任何比例的混合物,和其可药用盐。

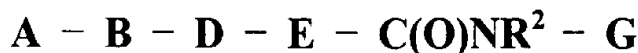
这样的式 I 化合物也是优选的,其中 A, B, D, F 和 G 如上述对特别优选的式 I 化合物所定义的并且 E 是 WO95/04057、EP0655439、WO94/18981、WO94/08962、EP0668278、WO94/12478 或 EP0531883 的模板剂,而且后一种优选的如上述对优选的式 I 化合物所定义的,并且特别优选的如上述对特别优选的式 I 化合物所定义的。

本发明的另一个主题是将本身众所周知的纤维蛋白受体拮抗剂转变成选择性的玻连蛋白受体拮抗剂,其中纤维蛋白受体拮抗剂的基本基团(空间群)被如式 I 定义的 A - B - D 基团取代,其 R¹⁰ 和 A 中第一个 N 原子之间的距离沿这些原子的最短路径为在 12 - 13 个共价键内。

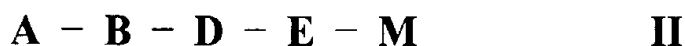
式 I 化合物通常例如是在相应的合成过程中通过结合两个或多个片段来制备,其中的片段是由式 I 化合物反向合成而得到的。在制备式 I 化合物时,通常在合成过程中必须将各合成步骤中可能导致不希望反应或副反应的官能团用合适的保护基团临时保护起来,以防止出现

合成问题，这是本领域技术人员众所周知的。片段的结合方法不受下面实施例的限制，而且可以使用通常的合成式 I 化合物的方法。

例如 $F = C(O)NR^2$ 的式 I 化合物



可以通过将式 II 的化合物与 HNR^2-G 缩合来制备，



其中 M 表示羟基羧基、 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基羧基、活化的羧酸衍生物例如酰基氯、活化酯或混合酐。

为了通过形成酰胺键来缩合两个片段，人们优选使用本身众所周知的肽化学的偶合方法（参见例如 Houben-Weyl, 有机化学方法，第 15/1 和 15/2 卷，乔治席默出版社，斯图加特，1974）。对此，通常要求在缩合时用可逆的保护基团来保护存在的不进行反应的氨基团。同时这也适用于不参加反应的羧基基团，该基团优选作为 $(C_1 - C_6)$ 烷基酯、苄基酯或叔丁基酯使用。如果将产生的氨基作为硝基或氧基存在并且仅在偶合后通过氢化才形成，那么就不必对氨基进行保护。在偶合后，采用合适的方法分离出存在的保护基团。例如可氢化 NO_2 基团（胍基保护）、苄氧基羧基和苄基酯。艰难地分离出叔丁基型保护基团，同时通过仲胺除去 9-苄基甲基氧羧基。

$R^{10} = SO_2R^{11}$ 的式 I 化合物例如可按如下方法制备，其中按文献公开的方法（参见 Houben-Weyl, 有机化学方法，第 E12/2 卷，乔治席默出版社，斯图加特 1985，第 1058 页等） $R^{10} = SH$ 的式 I 化合物氧化成 $R^{10} = SO_3H$ 的式 I 化合物，然后，由它们直接或通过相应的磺酸卤化物通过酯化或结合酰胺键制备 $R^{10} = SO_2R^{11}$ ($R^{11} \neq OH$) 的式 I 化合物。分子中氧化敏感的基团例如氨基、胍基或脒基必要时在进行氧化前通过合适的保护基团保护起来。

$R^{10} = S(O)R^{11}$ 的式 I 化合物例如可按如下方法制备，其中将 $R^{10} = SH$ 的式 I 化合物转变成相应的硫化物 ($R^{10} = S$)，接着用间氯过苯甲酸氧化成亚磺酸 ($R^{10} = SO_2H$)（参见 Houben-Weyl, 有机化学方法，第 E11/1 卷，乔治席默出版社，斯图加特 1985，第 618 页等），

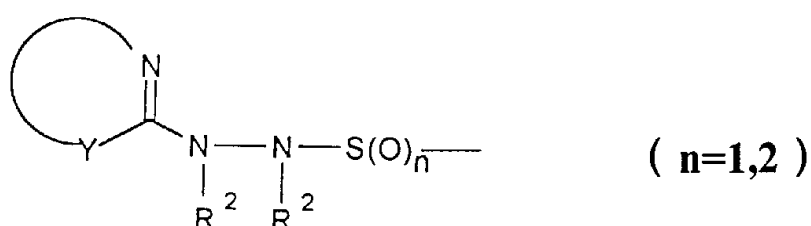
按文献公开的方法用它们制备相应的亚磺酸酯或亚磺酰胺 $R^{10} = S(O)R^{11}$ ($R^{11} \neq OH$)。通常也可用其它的文献公开的方法来制备 $R^{10} = S(O)_nR^{11}$ ($n=1, 2$) 的式 I 化合物 (参见 Houben-Weyl, 有机化学方法, 第 E11/1 卷, 乔治席默出版社, 斯图加特 1985, 第 618 页等或第 E11/2 卷, 斯图加特 1985, 第 1055 页等)。

按文献公开的方法 (参见 Houben-Weyl, 有机化学方法, 第 E1 和 E2 卷, 乔治席默出版社, 斯图加特 1985) 用合适的前体来制备 $R^{10} = P(O)(R^{11})_n$ ($n=1,2$) 的式 I 化合物, 其中所选择的合成方法要与目标分子相适应。

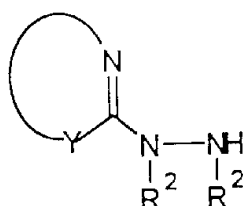
可按文献公开的方法 (参见 Houben-Weyl, 有机化学方法, 第 E5/1 和 E5/2 卷, 乔治席默出版社, 斯图加特 1982) 制备 $R^{10} = C(S)R^{11}$ 的式 I 化合物。

$R^{10} = S(O)_nR^{11}$ ($n=1,2$)、 $P(O)(R^{11})_n$ ($n=1,2$) 或 $C(S)R^{11}$ 的式 I 化合物当然也可以通过如上所述的片段结合来制备, 适用的是例如在式 I 的 F - G 中含有 (市售的) 氨基磺酸、氨基亚磺酸、氨基膦酸或氨基次膦酸或由此产生的衍生物例如酯或酰胺。

式 I 化合物, 其中 A - B - 基团表示式



的基团, 可按文献公开的方法通过使下式化合物

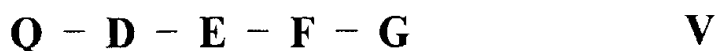


与式 IV 的亚磺酸或磺酸衍生物反应来制备

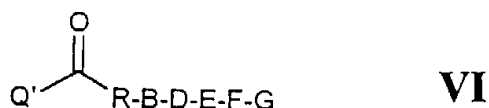


其中 Q 同时表示 Cl 或 NH_2 ，类似于 S. Birtwell 等人，J.Chem.Soc. (1946) 491 或 Houben Weyl, 有机化学方法，第 E4 卷，乔治席默出版社，斯图加特 1983；第 620 页。

其中 B 表示 $-NR^2-C(O)-NR^2-$ 、 $-NR^2-C(O)O-$ 、 $-NR^2-C(O)S-$ 和 A 表示如上定义的式 I 化合物的制备方法如下：其中将式 V 的化合物

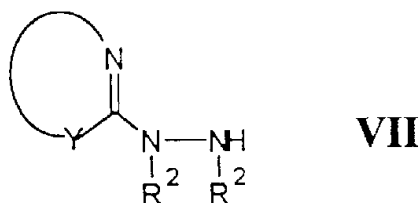


其中 Q 表示 HNR^2- 、 $HO-$ 或 $HS-$ ，与合适的碳酸衍生物，优选碳酰氯、二碳酰氯（氯甲酸三氯甲基酯）、三碳酰氯（碳酸-双-三氯甲酯）、氯甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯、双-（1-羟基-1-H-苯并三唑基）碳酸酯或 N，N'-羰基二咪唑基在对所使用的试剂呈惰性的溶剂，优选二甲基甲酰胺（DMF）、四氢呋喃（THF）或甲苯中，在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和溶剂沸点之间的温度下，优选 $0\text{ }^{\circ}\text{C} - 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，首先转变成取代的式 VI 的碳酸衍生物



其中 R 表示 $-NR^2-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 和 Q' 根据所使用的碳酸衍生物表示氯、甲氧基、乙氧基、异丁氧基、苯并三唑-1-氧基或 1-咪唑基。

这些衍生物含有单环或多环的 VII 类体系的反应



是在质子或非质子极性但呈惰性有机溶剂中进行的。在这种情况下，在甲基酯（ $Q = OMe$ ）与式 VII 的各种化合物反应时，在 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至溶

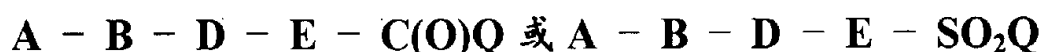
剂沸点的温度下甲醇、异丙醇或 THF 不发生反应。在式 VI 的化合物与式 VII 的无盐化合物的主要反应中, 有利地是在非质子惰性溶剂例如 THF、二甲氧基乙烷、二恶烷中进行。在使用碱(例如 NaOH)作为溶剂时, 在式 IV 化合物与式 VII 化合物发生反应时也可使用水。如果 Q 表示 Cl, 那么有利地是加入碱作为缚酸剂以结合卤化氢。

其中 F 表示 $-R^2N-C(O)-NR^2-$ 或 $-R^2N-C(S)-NR^2-$ 的式 I 化合物可按如下方法制备, 其中按文献公开的方法将式 VIII 的化合物



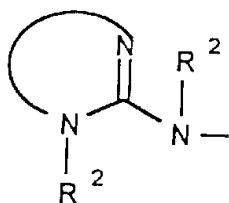
与异氰酸酯 $OCN - G$ 或异硫氰酸酯 $SCN - G$ 反应。

其中 F 表示 $-C(O)NR^2-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 或 $-C(O)O-$ 的式 I 化合物可按文献公开的方法通过使



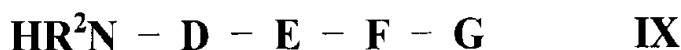
(Q 表示可亲核取代的离去基团例如 OH、Cl、OMe 等) 与 HR^2N-G 或 $HO-G$ 反应得到。

其中 A 表示下式单环或多环的式 I 化合物可以按如下方法制备:

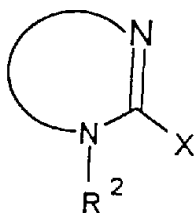


其中

a) 按文献公开的方法(参见例如 A.F.Mckay 等人, J.Med.Chem.6 (1963) 587, M.N.Buchman 等人, J.Am.Chem.Soc.71 (1949) 766, F.Jung 等人, J.Med.Chem.34 (1991) 1110 或 G.Sorba 等人, Eur.J.Med.Chem.21 (1986) 391) 使式 IX 的化合物

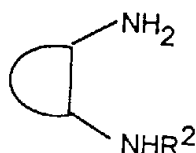


与下式的单环或多环反应



其中 X 表示可亲核取代的离去基团例如卤素或 SH、-SCH₃、SOCH₃、SO₂CH₃ 或 HN-NO₂,

或者 b) 例如按 F.Janssens 等人, J.Med.Chem.28 (1985) 1925 的描述使式 XVII 的 1,2-二氨基化合物



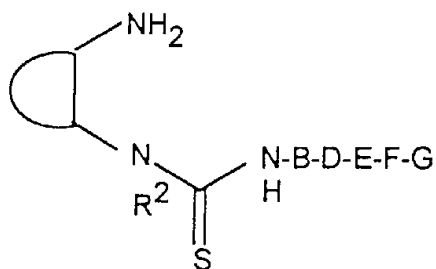
XVII

与式 XIII 的异硫氰酸酯



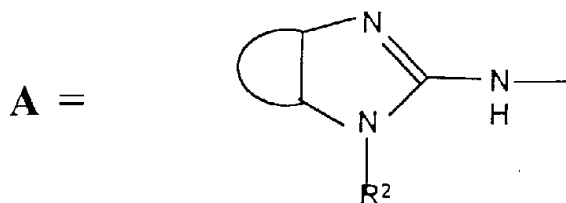
XIII

反应生成式 XVIII 的硫脲衍生物

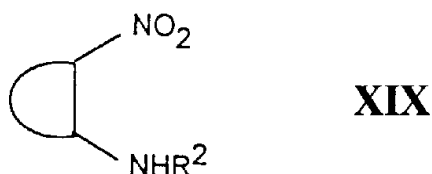


XVIII

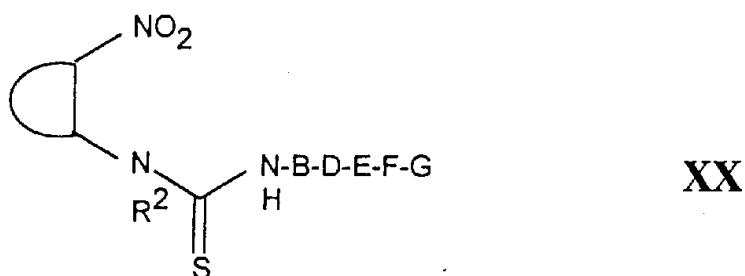
接着按上文的文献或例如按 A.Mohsen 等人, 合成 (1977) 846 或 V.Ojka 等人, Indian J.Chem.Sec.B 32 (1993) 394 的描述反应成具有下式的式 I 化合物



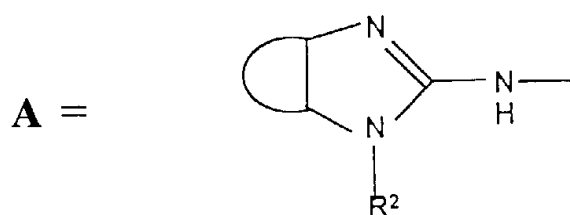
或者 c) 使式 XIX 的 1-硝基-2-氨基化合物



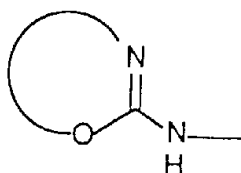
与式 XIII 的异硫氰酸酯反应生成式 XX 的硫脲衍生物



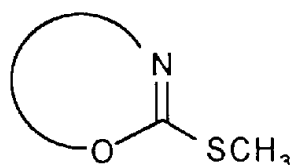
接着在用 Pd/C 使硝基还原之后 (参见例如 F.Janssens 等人, J.Med.Chem.28 (1985) 1925) 按如上描述反应成具有下式的式 I 化合物。



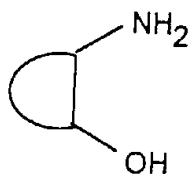
其中 A 表示下式单环或多环的式 I 化合物可按文献公开的方法得到



例如根据 M.Yamato 等人, Chem.Pharm.Bull³² (8) (1984) 3053 的方法用下式的化合物



与式 $R^2 - NH - B - D - E - F - G$ 的化合物反应得到或者用式 XII 的 1, 2 - 氨基链烷醇



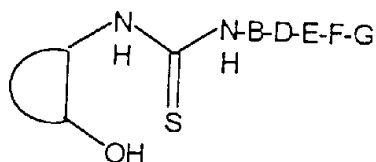
XII

首先与式 XIII 的异硫氰酯反应



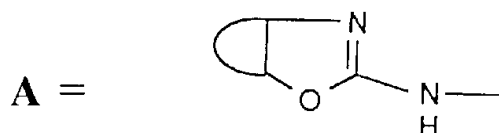
XIII

转变成式 XIV 的硫脲

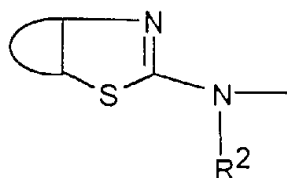


XIV

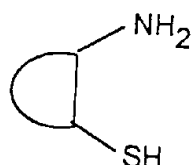
然后按例如 H.S.Chang 等人, Chem.Lett.8 (1986) 1291 或者 E.A.Ibrahim 等人, J.Heterocycl.Chem.19 (1982) 761 反应成具有下式的式 I 化合物



其中 A 表示下式的单环或多环的式 I 化合物

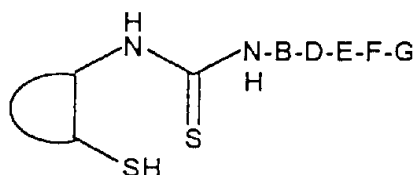


可按文献公开的方法得到，例如首先用式 XV 的 1, 2 - 氨基硫醇



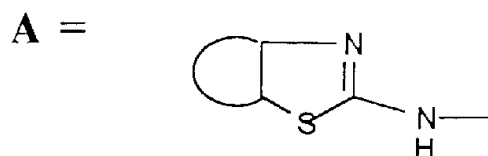
XV

与式 XIII 的异硫基氰酸酯反应成式 XVI 的硫脲

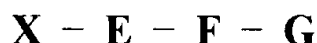


XVI

然后按例如 J.Garvin 等人, J.Heterocycl.Chem.28 (1991) 359 的描述反应成具有下式的式 I 化合物



其中 D 表示 $-C\equiv C-$ 的式 I 化合物可按如下方法制备，其中将式 X 的化合物



其中 X 表示 I 或 Br ,

与 $\text{A} - \text{B} - \text{C} \equiv \text{CH}$ 的化合物在钨催化剂反应中 (例如按 A.Arcadi 等人, *Tetrahedron Lett.*1993,34,2813 或 E.C.Taylor 等人, *J.Org.Chem.*1990,55,3222 描述) 反应。

同样其中 F 表示相同的 $-\text{C} \equiv \text{C}-$ 的式 I 化合物可通过使式 XI 的化合物



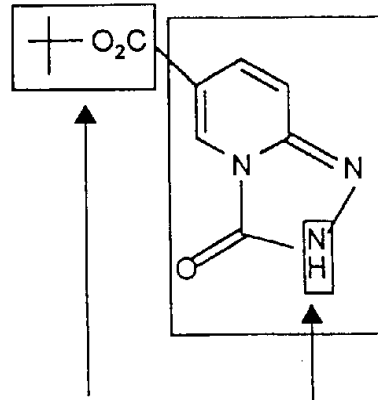
XI

其中 X 表示 I 或 Br

与 $\text{HC} \equiv \text{C}-\text{G}$ 的化合物在钨催化剂的存在下反应而制备。

纤维蛋白受体拮抗剂模板剂 E 的合成如按各专利、专利申请或公开物描述的方法进行, 其中在合成模板剂或接着优选地在已经合成模板剂时, 将官能基团掺入模板剂中或结合在模板剂上, 这可以在后来通过片段结合来结合 $\text{A} - \text{B} - \text{D}$ 和 $\text{F} - \text{G}$, 如下面由 WO94/18981 示例性的描述的模板剂:

← WO94/18981 的模板剂
(合成参见第 38 页)

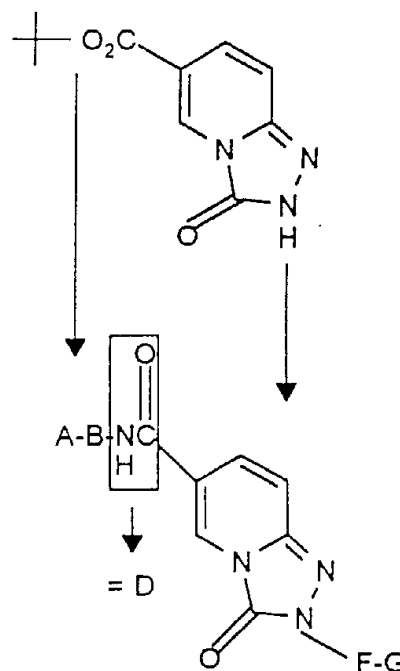


结合 A - B - D 和 F - G 的官能团

结合 A - B - D 和 F - G 的实施例:

1) H^+

2) A - B - NH_2



X - F - G

(X = 卤素)

文献公开的方法描述于例如 J.March, 高级有机化学, 第三版 (John Wiley & Sons, 1985) 中。

式 I 化合物和其可药用盐可以作为药剂单独或彼此的混合物或以药物制剂的形式施用于动物, 优选哺乳动物, 尤其是人, 可将它们以肠或肠胃外给药形式施用, 并且除了常规的制药学上无缺陷的药物载

体或添加剂外含有作为活性组分的有效剂量的至少一种式 I 化合物或其盐。制剂通常含有约 0.5-90 % (重量) 的治疗有效量的化合物。

药剂可以以口服形式给药, 例如丸剂、片剂、涂覆片剂、糖衣丸、颗粒、硬质和软质明胶胶囊、溶液、糖浆、乳液、悬浮液或气溶胶混合物形式。还可以以直肠形式给药, 例如以栓剂形式、或肠外形式给药, 例如以注射液、微胶囊或锭剂形式, 经皮给药, 例如以软膏或酊剂形式, 或鼻内给药例如以鼻喷雾形式。

按本身已知方法制备药物制剂, 其中使用制药学上呈惰性的无机或有机载体。当制备丸剂、片剂、糖衣丸和硬质明胶胶囊时可使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等。用于软质明胶胶囊和栓剂的载体是例如脂肪、蜡、半固体和液体多元醇、天然或重质油等。适用于制备溶液和糖浆的载体是例如水、蔗糖、转化糖、葡萄糖、多元醇等。适用于制备注射液的载体是水、醇类、甘油、多元醇、植物油等。适用于制备微胶囊、插入物或锭剂的载体是乙醇酸和乳酸的混合聚合物。

药物制剂除了活性物和载体外还可含有添加剂, 例如填料、增量剂、爆炸剂、结合剂、润滑剂、湿润剂、稳定剂、乳化剂、防腐剂、甜味剂、颜料、味觉剂或香料、增稠剂、稀释剂、缓冲物质, 此外还含有溶剂或助溶剂或用于达到保存目的的添加剂以及用来改变渗透压的盐、涂覆剂或抗氧化剂。它们可以含有两种或多种式 I 化合物或其可药用盐; 此外, 除了至少一种式 I 化合物外还可含有一种或多种治疗有效的物质。

剂量可以在很大的范围内改变, 这要视各种情况下的各种实际情况而定。

当口服给药时, 为达到有效的效果, 日剂量为 0.01-100mg/kg 体重, 优选 0.1-5mg/kg 体重, 特别优选 0.3-0.5mg/kg 体重。当静脉内给药时, 日剂量通常为约 0.01-100mg/kg 体重, 优选 0.05-10mg/kg 体重。日剂量尤其在大量给药时可以分多次例如 2, 3 或 4 次施用。必要时根据具体情况要求的剂量在上述日剂量的上下范围内。

此外, 式 I 化合物在诊断方法中例如体外诊断作为药物活性组分或在生物化学检测中作为助剂使用, 在这种情况下还能抑制玻连蛋白受体。

通过本发明化合物对骨吸收的抑制例如类似于 WO95/32710 例如可用破骨细胞吸收试验 (" PIT ASSAY ") 进行测定。根据如下描述的试验方法可以测定本发明化合物对玻连蛋白受体 $\alpha v \beta 3$ 的拮抗作用。
试验方法 1:

抑制人的玻连蛋白 (Vn) 对人的玻连蛋白受体 (VnR) $\alpha v \beta 3$ 的结合: ELISA 试验

1. 纯化人的玻连蛋白

从人的血浆中分离出人的玻连蛋白并按照 Yatohyo 等人, 细胞结构和功能, 1988, 23, 281 - 192 的方法通过亲和色谱法提纯。

2. 纯化人的玻连蛋白受体 ($\alpha v \beta 3$)

按照 Pytela 等人, Methods Enzymol. 1987, 144, 475 的方法从人的胎盘中得到人的玻连蛋白受体。人的玻连蛋白受体 ($\alpha v \beta 3$) 也可从一些细胞谱系 (例如取自人胎盘肾细胞谱系的 293 细胞) 得到, 所述的细胞谱系已用 DNA 序列对两个玻连蛋白受体的亚基 αv 和 $\beta 3$ 进行了共转染。用辛酸胍提取亚基, 接着通过伴刀豆球蛋白 A, 肝素琼脂糖凝胶和 S - 300 进行色谱分析。

3. 单克隆抗体

对于玻连蛋白受体 $\beta 3$ 亚基特异的鼠源单克隆抗体按照 Newman 等人, 血液, 1985, 227 - 232 或按照类似的方法制备。Pel 冷冻使家兔 Fab2 抗鼠 Fc 结合物结合在香荚根过氧化物酶 (抗鼠 Fc HRP) 上 (目录号 715305 - 1) 。

4. ELISA 试验

在 4 °C 下, 用在 PBS (磷酸盐缓冲的氯化钠溶液) 中的人的玻连蛋白溶液 (0.002mg/ml, 0.05ml/孔) 涂覆 Nunc Maxisorp 96 孔微滴定板过夜。用 PBS/0.05% 吐温 20 洗涤板两次并通过保温 (60 分钟) 用在 HCl (50mM), NaCl (100mM), $MgCl_2$ (1mM), $CaCl_2$

(1mM), MnCL^2 (1mM), pH7 的牛血清蛋白 (BSA, 0.5%, RIA 质量等级或更好) 进行封闭。已知的抑制剂和试验物质溶液的浓度为 $2 \times 10^{-12} - 2 \times 10^{-6}$ 摩尔/升测定缓冲液[在 HCl (50mM), NaCl (100mM), MgCL^2 (1mM), CaCL^2 (1mM), MnCL^2 (1mM) 中的 BSA (0.5%, RIA 质量等级或更好), pH7]。排空经封闭的板, 并且在每个孔中加入 0.025ml 含有已知抑制剂或试验物质具有限定浓度 ($2 \times 10^{-12} - 2 \times 10^{-6}$) 这种溶液。用吸管将 0.025ml 的试验缓冲液中的玻连蛋白受体溶液 (0.03mg/ml) 滴定在板的每个孔中, 并将板在一个 Schuettler 上在室温下保温 60 - 180 分钟。在这段时间内制备在测定缓冲液 (0.0015mg/ml) 中对玻连蛋白受体的 $\beta 3$ 亚基特异的鼠单克隆抗体的溶液 (6ml/板)。向该溶液中加入第二种家兔抗体 (0.001ml 饱和溶液/6ml 鼠单克隆抗- $\beta 3$ -抗体溶液), 这是一种抗鼠 Fc-HRP-抗体-结合物, 并且在受体-抑制剂-保温的时间内保温鼠抗 $\beta 3$ 抗体和家兔-抗鼠 Fc-HRP-抗体-结合物的混合物。

用含有 0.05% 吐温 20 的 PBS 溶液洗涤试验板 4 次, 并用滴管在板的每个孔中滴定 0.05ml/孔的抗体混合物并保温 60 - 180 分钟。用 PBS/0.05% 吐温 20 洗涤板 4 次, 接着用 0.05ml/孔含有 0.67mg/ml 对亚苯基二胺和 0.012% H_2O_2 的 PBS 溶液进行培育。另外, 在含有 Na_3PO_4 (50mM) 和柠檬酸的缓冲液 (pH5) 中可以使用对亚苯基二胺。加入 1N 硫酸 (0.05ml/孔) 至颜色改变。测定在 492 - 405nm 处的每个孔的吸收率, 用标准方法分析数据。

试验方法 2:

蝮蛇毒素对人的玻连蛋白受体 (VnR) $\alpha v \beta 3$ 的结合抑制: ELISA 试验

1. 纯化蝮蛇毒素

按照 Dennis 等人例如在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989, 87, 2471 - 2475 和 PROTEINS: 结构, 功能和基因 1993, 15, 312 - 321 描述的方法纯化蝮蛇毒素。

2. 纯化人的玻连蛋白受体 ($\alpha v \beta 3$)

见试验方法 1。

3.单克隆抗体

见试验方法 1。

4.ELISA 试验

抑制蝮蛇毒素结合到玻连蛋白受体上的物质的能力可用 ELISA 试验测定。为了实现该目的，按照 Dennis 等人例如在 PROTEINS：结构，功能和基因 1993，15，312 - 321 中描述的方法用一种蝮蛇毒素溶液（0.002mg/ml）涂覆 NunC₉6 孔微滴定板。其它的 ELISA 试验按试验方法 1 第 4 点进行。

试验方法 3：

抑制 $\alpha v\beta 3$ 共转染 293 个细胞对人的玻连蛋白的结合：

细胞试验

按照 FACS 方法，根据高表达速率（ $>500000\alpha v\beta 3$ 受体/细胞）的观点选择用于玻连蛋白受体 $\alpha v\beta 3$ 的 αv 和 $\beta 3$ 亚基的 DNA 序列共转染的人的胚胎肾的 293 个细胞。培育经选择的细胞，再次借助于 FACS 进行挑选，以使表达速率大于 1000000 的稳定细胞谱系（15D）复制在 $\alpha v\beta 3$ /细胞上。

在 4℃ 下，用在磷酸盐缓冲的氯化钠溶液（PBS）中的人的玻连蛋白（0.01mg/ml, 0.05ml/孔）涂覆具有平底的 Limbro96 孔组织培育板过夜，接着用 0.5% BSA 封闭。将 $10^{-10} - 2 \times 10^{-3}$ 摩尔/升的试验物质溶液加入到含葡萄糖的 DMEM 介质中并使板的各孔中具有 0.05ml 溶液。表达在 $\alpha v\beta 3$ 上的高浓度细胞（例如 15D）被悬浮在含葡萄糖的 DMEM 介质中，调整悬浮液的含量为 25000 细胞/0.05ml 介质。在每个孔中加入 0.05ml 这种细胞悬浮液，并将板在 37℃ 下保温 90 分钟。用温的 PBS 洗涤板 3 次以除去未被结合的细胞。将结合的细胞溶解 (lysiert) 到含 0.25% 三硝基甲苯 X - 100 的柠檬酸缓冲液（25mM，pH5.0）中。接着将已糖酰胺酶物质加入对硝基苯基-N-乙酰基- β -D-氨基-葡萄糖苷，并使板在 37℃ 下保温 90 分钟。用对羟基苯基甘氨酸（50mM）/EDTA（5mM）缓冲液（pH10.4）使反应停止并测定

405 – 650nm 处每孔的吸收率。

本发明化合物对纤维蛋白受体 α IIb β 3 的拮抗活性，尤其是选择性测定可按 US5403836 第 237 页描述的方法进行。