

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03803261.9

C07D211/22

C07D211/42

C07D211/46

A61K 31/4465

A61P 7/02

[43] 公开日 2005 年 6 月 15 日

[11] 公开号 CN 1628099A

[22] 申请日 2003.1.30 [21] 申请号 03803261.9

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 6 [33] EP [31] 02002009.5

[86] 国际申请 PCT/EP2003/000937 2003.1.30

[87] 国际公布 WO2003/066588 英 2003.8.14

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.4

[71] 申请人 弗·哈夫曼 - 拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 L·奥尔格 K·格勒布克·斯宾登

U·欧伯斯特

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

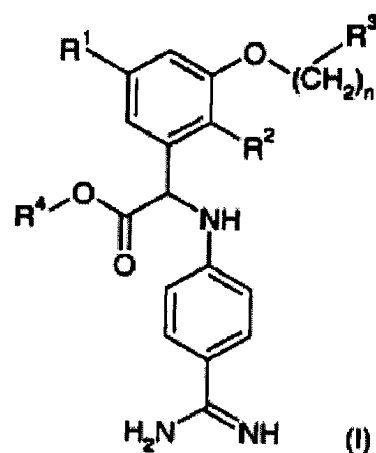
代理人 黄革生 隋晓平

权利要求书 4 页 说明书 26 页

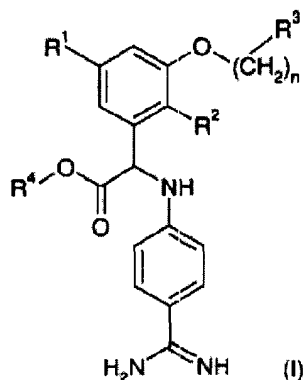
[54] 发明名称 水溶性苯基甘氨酸衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的水溶性的式 (I) N - (4 - 脒基 - 苯基) - 甘氨酸衍生物以及它的药学上可接受的盐; 其中 R¹ - R⁴ 和 n 如说明书和权利要求书中所定义的。这些化合物可以抑制凝血因子 Xa、IXa 以及由 VIIa 因子和组织因子诱导的凝血酶的形成, 因此可被用作药物。



1. 式(I)化合物以及它的药学上可接受的盐:



其中:

R^1 为低级烷氧基,

R^2 为卤素,

R^3 为低级烷基、羟基低级烷基、羧基低级烷基或者低级烷氧基羰基低级烷基任选取代的哌啶基,

R^4 为氢或低级烷基,

n 为 0 - 3, 且 $-(CH_2)_n$ -基团可由低级烷基任选取代。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为乙氧基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^2 为氟。

4. 根据权利要求 1 - 3 中任一项的化合物, 其中 R^3 为甲基或羟乙基任选取代的哌啶基。

5. 根据权利要求 1 - 4 中任一项的化合物, 其中 R^3 为 1-甲基-哌啶-3-基、1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基、1-(2-羟基-乙基)-哌啶-3-基、哌啶-4-基或 1-甲基-哌啶-4-基。

6. 根据权利要求 1 - 5 中任一项的化合物, 其中 R^4 为氢或乙基。

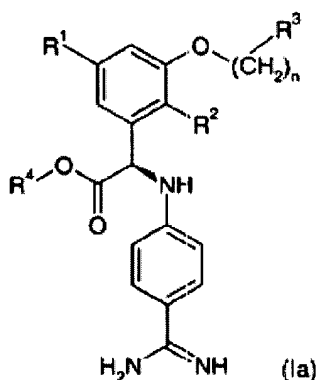
7. 根据权利要求 1 - 6 中任一项的化合物, 其中 R^4 为氢。

8. 根据权利要求 1 - 7 中任一项的化合物, 其中 n 为 0 - 2。

9. 根据权利要求 1 - 8 中任一项的化合物, 其中 n 为 0。

10. 根据权利要求 1 - 9 中任一项的化合物, 其特征为具有式(Ia)的结

构:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 n 的定义在权利要求 1-9 中任一项中给出。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项的化合物, 选自如下的化合物及其药
5 学上可接受的盐:

(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基氧基]-苯基]-乙酸,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-乙酸,

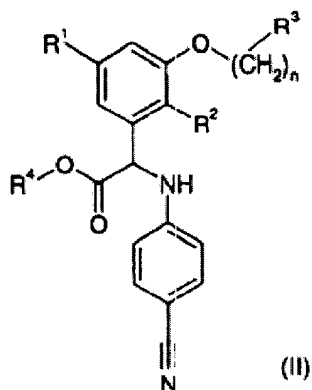
10 (RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-(2-羟基-乙基)-哌啶-3-基氧基]-苯基}-乙酸,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸及

15 (R)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸。

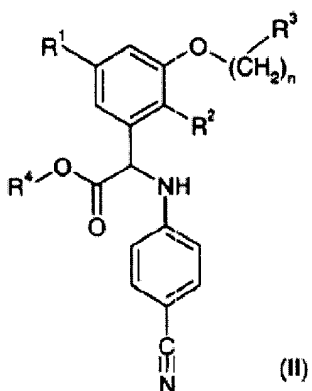
12. 权利要求 1-11 中任一项所定义的式(I)化合物的生产方法, 该方法包括将式(II)化合物中的脒基转化为脒基, 以及如果需要, 将获得的式(I)化合物转化为药学上可接受的盐或者将式(I)化合物的盐转化为相应的式(I)
20 化合物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 n 的定义如权利要求 1-11 中任一项所定义的。

13. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物，是根据权利要求 12 的方法生产的。

5 14. 式(II)化合物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 n 的定义如权利要求 1-10 中任一项所定义的。

10 15. 药物组合物，该组合物含有根据权利要求 1-11 中任一项的化合物以及药学上可接受的载体和/或辅助剂。

16. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物，用作治疗上的活性物质。

17. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物，用作治疗和/或预防与凝血因子 Xa、IXa 以及由 VIIa 因子和组织因子诱导的凝血酶的形成相关的疾病的活性物质。

15 18. 治疗和/预防与凝血因子 Xa、IXa 以及由 VIIa 因子和组织因子诱导的凝血酶的形成相关的疾病的方法，特别是用于治疗 and/或预防动静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、肺栓塞、不稳定型心绞痛、心肌梗死、心房

纤颤引起的中风、炎症、动脉硬化和/或肿瘤的方法，该方法包括给予人或动物根据权利要求 1-11 中任一项的化合物。

19. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物的用途，用于治疗和/预防与凝血因子 Xa、IXa 以及由 VIIa 因子和组织因子诱导的凝血酶的形成相关的疾病。

20. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物的用途，用于治疗和/预防防静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、肺栓塞、不稳定型心绞痛、心肌梗死、心房纤颤引起的中风、炎症、动脉硬化和/或肿瘤。

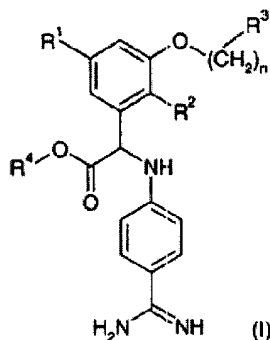
21. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物的用途，用于制备治疗和/预防与凝血因子 Xa、IXa 以及由 VIIa 因子和组织因子诱导的凝血酶的形成相关的疾病的药物。

22. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物的用途，用于制备治疗和/或预防静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、肺栓塞、不稳定型心绞痛、心肌梗死、心房纤颤引起的中风、炎症、动脉硬化和/或肿瘤的药物。

23. 如上文所定义的本发明。

水溶性苯基甘氨酸衍生物

- 5 本发明涉及新的水溶性的式(I)N-(4-脒基(carbamimidoyl)-苯基)-甘氨酸衍生物以及它的药学上可接受的盐:



其中:

R^1 为低级烷氧基,

10 R^2 为卤素,

R^3 为低级烷基、羟基低级烷基、羧基低级烷基或者低级烷氧基羰基低级烷基任选取代的哌啶基,

R^4 为氢或低级烷基,

n 为 0 - 3, 且 $-(CH_2)_n$ -基团可由低级烷基任选取代。

- 15 另外, 本发明涉及上述化合物的生产方法、含有这些化合物的药物组合物以及这些化合物在药物制备中的用途。

式(I)化合物为活性化合物, 或者为在生理条件下可转变为这种活性化合物的衍生物, 它们可以抑制凝血因子 Xa、IXa 以及由 VIIa 因子和组织因子诱导的凝血酶的形成。因此, 这些化合物既可作用于由这些因子诱导的血小板聚集也可作用于血浆凝血。所以, 它们可以抑制血栓形成, 并可
20 用于疾病(如动静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、肺栓塞、不稳定型心绞痛、心肌梗死、心房纤颤引起的中风、炎症和动脉硬化)的治疗和/或预防。此外, 这些化合物还对肿瘤细胞有作用并预防转移。因此, 它们也可用作

抗肿瘤剂。

先前已公布了 VIIa 因子抑制剂对血栓形成的抑制作用以及对相关疾病的治疗作用(WO 00/35858)。然而,在 WO 00/35858 中所描述的化合物具有各种不同的缺点。所以,仍然需要 VIIa 因子抑制剂,这些抑制剂具有较
5 高的水溶性以适用于皮下应用,同时还具有较高的抑制活性。

本发明提供新的式(I)化合物,这些化合物为 VIIa 因子抑制剂,与 WO 00/35858 中已知的化合物相比,它们具有出乎意料的所期望的水溶性的增加抑制活性的增强。此外,相对于已知化合物,本发明化合物还表现出药理学性质的改善。

10 除非另有说明,采用如下所述定义用于说明和定义描述本发明中所用的各种术语的意思和范围。

在本说明中术语“低级”用于指含有 1-7、优选 1-4 个碳原子的基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴和碘,优选氟、氯和碘。

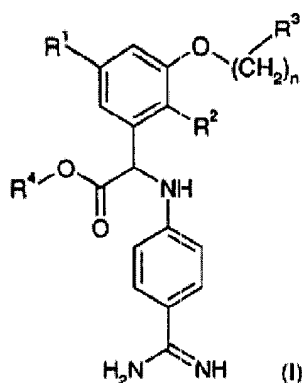
术语“烷基”,单独的或与其它基团结合的,均指含有 1-20 个碳原
15 子、优选 1-16 个碳原子、更优选 1-10 个碳原子的支链或直链一价饱和脂肪烃基。如下所描述的低级烷基也为优选的烷基。

术语“低级烷基”,单独的或与其它基团结合的,指含有 1-7 个碳原子、优选 1-4 个碳原子的支链或直链一价烷基。该术语的例子如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。

20 术语“烷氧基”指 R'-O-基团,其中 R'为烷基。术语“低级烷氧基”指 R'-O-基团,其中 R'为低级烷基。

式(I)化合物可形成药学上可接受的酸加成盐。这种药学上可接受的盐的示例为式(I)化合物与生理学上相容的无机酸(如盐酸、硫酸、亚硫酸或磷酸)形成的盐;或者与有机酸(如甲磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、乳酸、三氟
25 乙酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸或水杨酸)形成的盐。术语“药学上可接受的盐”指这些盐。此外,式(I)化合物还可与碱形成盐。这种盐的示例包括碱金属盐、碱土金属盐及铵盐(如 Na 盐, K 盐, Ca 盐和三甲铵盐)。术语“药学上可接受的盐”也指这些盐。

具体而言,本发明涉及式(I)化合物以及它的药学上可接受的盐:



其中：

R^1 为低级烷氧基，

R^2 为卤素，

5 R^3 为低级烷基、羟基低级烷基、羧基低级烷基或者低级烷氧基羰基低级烷基任选取代的哌啶基，

R^4 为氢或低级烷基，

n 为 0 - 3，且 $-(CH_2)_n$ -基团可由低级烷基任选取代。

式(I)化合物至少有一个不对称碳原子，因此可以对映体混合物、非对映体混合物或旋光纯的化合物形态存在。式(I)化合物可存在互变异构形式，
10 本发明包含所有这些互变异构形式。

优选某些式(I)化合物并且优选某些与特别优选的式(I)化合物相对的生理上可接受的盐。

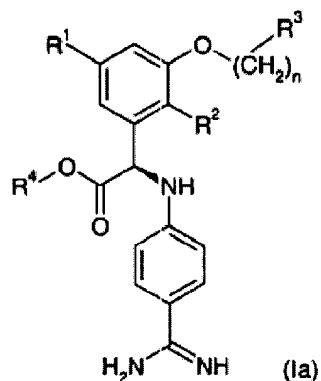
15 优选 R^1 为乙氧基的式(I)化合物。本发明另一优选的实施方案涉及如上所描述的 R^2 为氟的化合物。

在另一优选的实施方案中，本发明涉及如上所定义的其中 R^3 为由甲基或羟基乙基任选取代的哌啶基的化合物。更优选其中的 R^3 为 1-甲基-哌啶基-3-基、1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基、1-(2-羟基-乙基)-哌啶-3-基、哌啶-4-基或 1-甲基-哌啶-4-基的化合物。

20 根据如上说明，本发明尤其包括其中 R^4 为氢或乙基的化合物，更优选 R^4 为氢的化合物。

此外，本发明尤其涉及如上所定义的 n 为 0-2 的化合物，更优选 n 为 0 的化合物。

在如上所描述的式(I)化合物中, 优选 R-对映体。这种 R-对映体的特征在于具有式(Ia)的结构。因此, 也优选特征在于具有式(Ia)的结构的如上定义的化合物:



5 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 n 的定义如上所述。

特别优选的化合物为在实施例 1 中作为游离酸形式的个别化合物所描述的式(I)化合物、它们的酯及水合物或溶剂合物以及它们药学上可接受的盐。

优选的式(I)化合物选自下列化合物以及它们药学上可接受的盐:

10 (RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基甲氧基]-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐,

(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基甲氧基]-苯基]-乙酸,

(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基氧基]-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐,

15 (RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基氧基]-苯基]-乙酸,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐,

20 (RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-苯基]-

乙酸,

(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基]-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐,

5 (RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基]-苯基]-乙酸,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸乙基酯乙酸盐,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸,

10 (RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸乙基酯乙酸盐,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸,

15 (RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-3-(1-乙氧基羰基甲基-哌啶-4-基氧基)-2-氟-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[3-(1-羧基甲基-哌啶-4-基氧基)-5-乙氧基-2-氟-苯基]-乙酸,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-乙酸乙酯盐酸盐,

20 (RS)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-乙酸,

(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-3-[(RS)-1-乙氧基羰基甲基-哌啶-3-基氧基]-2-氟-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐,

25 (RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[3-[(RS)-1-羧基甲基-哌啶-3-基氧基]-5-乙氧基-2-氟-苯基]-乙酸,

(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-(2-羟基-乙基)-哌啶-3-基氧基]-苯基}-乙酸乙酯盐酸盐,

(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-(2-羟基-乙基)-哌啶-3-基氧基]-苯基}-乙酸,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐,

5 (RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐(1:2),

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸,

10 (S)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸, 以及

(R)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸。

特别优选的式(I)化合物选自如下的化合物以及它们药学上可接受的盐:

15 (RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基氧基]-苯基]-乙酸,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-乙酸,

20 (RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-(2-羟基-乙基)-哌啶-3-基氧基]-苯基}-乙酸,

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸,

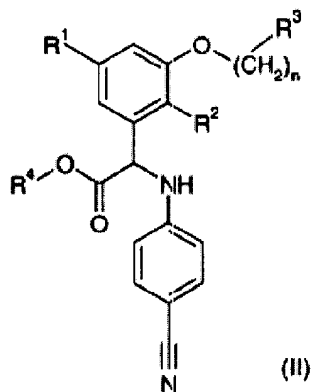
(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸, 及

25 (R)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸。

应了解在本发明中通式(I)化合物的官能团上可衍生, 以得到能够在体内转化回母体化合物的衍生物。

另外, 本发明涉及如上所定义的式(I)化合物的生产方法, 该方法包括

将式(II)化合物中的腈基转化为脒基, 以及如果需要, 将获得的式(I)化合物转化为药学上可接受的盐或者将式(I)化合物的盐转化为相应的式(I)化合物, 所述式(II)的结构如下:



5 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 n 的定义如上所述。如上所述优选的方法包括将腈基转化为脒基, 以及如果需要, 将获得的式(I)化合物转化为药学上可接受的盐, 更优选将腈基转化为脒基。

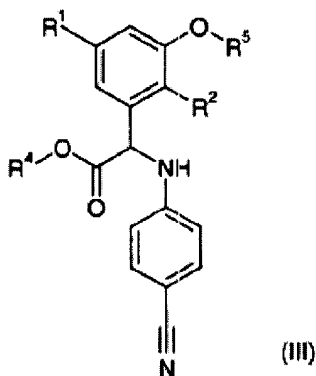
可以根据本身已知的方法, 将式(II)化合物中的腈基转化为脒基 -C(NH)NH₂。

10 腈基转化为脒基可通过例如在 10℃ 以下的温度下, 将溶剂(如乙醇或甲醇)或溶剂混合物(如氯仿和甲醇或氯仿和乙醇)中的式(II)化合物用氯化氢的干燥气流进行处理, 然后将反应溶液用溶剂(如乙醚)处理, 并滤出沉淀的亚氨酸酯。在高至 80℃ 的温度下、在如甲醇或乙醇的溶剂中, 用氨气或铵盐(如醋酸铵)将这样获得的物质进行处理。或者蒸发含有亚氨酸酯的溶液并在甲醇或乙醇中用氨气或铵盐处理残余物。

15 将式(II)化合物中的腈基转化为脒基也可通过首先将腈基转化为 N-羟基-脒基、然后还原来实现。例如, 在达到 80℃ 的温度下, 将溶剂(如 DMF、乙醇或甲醇)中溶解的式(II)化合物用羟胺或与无机酸形成的羟胺盐(羟胺盐酸盐)处理, 然后用碱(如二异丙基乙胺或三乙胺、氢氧化钠或甲醇钠)处理来实现 N-羟基-脒基的转化。为了将 N-羟基-脒基转化为脒基, 可将溶剂(如乙醇、甲醇、二噁烷、THF 或冰醋酸)或溶剂混合物(乙醇和冰醋酸)中的化合物用氢及催化剂(如钨、铂或镍)氢化。在这样做的过程中, 可对式 I 化合物中存在的与还原剂反应的其他反应基团进行修饰。

可通过本领域已知的方法，将酯基团(R^4 =低级烷基)转化为羧基基团，如在 0 - 30℃ 的温度范围内、在水或水/ THF 中，用氢氧化钠水解 1 - 5 个小时。

根据本身已知的常规方法，可制备式(II)化合物，如下文所描述的方法和/或实施例中所描述的方法或与这些方法类似的方法。例如使式(III)化合物与下列物质发生反应：



其中 R^1 、 R^2 和 R^4 的定义如上所述， R^5 为氢，

- 在溶剂(如 DMF 或丙酮)中、在碱(如碳酸钾或碳酸铯)存在的情况下，与烷化剂(如适当取代的烷基溴、烷基碘或烷基甲磺酸酯)，或

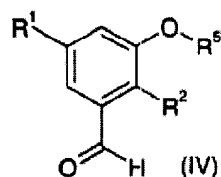
- 在溶剂(如 THF 或二噁烷)中、在 DEAD、DIAD 或偶氮二羧酸二叔丁基酯以及三苯基磷存在的情况下，通过与适当取代的醇进行 Mitsunobu 反应，得到式(II)化合物。

这种反应的原料为适当哌啶基取代的烷基卤化物或醇，可从商业上获得或者通过本领域已知的方法或与所述实施例类似的方法制备。

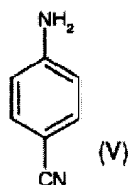
可通过本身已知的方法，由 R^5 代表保护基(如苯甲基、异丙基或叔丁基二甲基甲硅烷基)的式(III)化合物，获得 R^5 代表 H 的式(III)化合物，可参考 T. W. Greene, P. G. Mwuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 第二版, John Wiley and Sons, Inc., New York/ Chichester/ Brisbane/ Toronto/ Singapore 1991。

可以根据本身已知的常规方法制备式(III)化合物，如下文所描述的方法和/或实施例中所描述的方法或与这些方法类似的方法。例如在三氟化硼醚合物存在的情况下，使式(IV)的醛与式(V)的对氨基苄腈以及苯甲异腈、

甲苯磺酰基甲基异脒或吗啉乙基异氰化物以及如甲醇或乙醇的伯链烷醇反应, 所述式(IV)和(V)的结构分别如下:



其中 R^1 和 R^2 的定义如上所述且 R^5 代表 H 或保护基(如苯甲基、异丙基或叔丁基二甲基甲硅烷基),



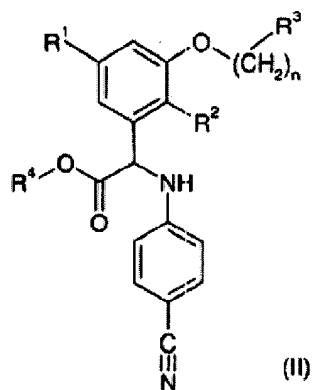
然后用水水解所获得的亚氨酸酯得到式(III)化合物, 其中 R^4 代表甲基或乙基且 R^5 代表 H 或保护基(如苯甲基、异丙基或叔丁基二甲基甲硅烷基)。通过 R^4 酯基团的水解(如在四氢呋喃中用 LiOH 处理), 得到 R^4 代表氢的式(III)化合物。

式(IV)化合物本身已知或者可根据本身已知的常规方法制备, 如下文所描述的方法和/或实施例中所描述的方法或与这些方法类似的方法。

制备式(IV)化合物的原料可从商业上获得或者通过本领域已知的方法制备。

如果在实施例中没有描述它们的制备方法, 那么可根据类似的方法或如上说明的方法制备式(I)、(II)、(III)和(IV)化合物。

此外, 当通过上述方法生产时, 本发明涉及如上所定义的式(I)化合物的中间体。在另一个实施方案中, 本发明涉及中间体, 它们为式(II)化合物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 n 的定义如上所述。

如上所述，式(I)化合物活性化合物或者为在生理条件下可转变为这种活性化合物的衍生物，它们可以抑制凝血因子 Xa、IXa 以及由 VIIa 因子和组织因子诱导的凝血酶的形成。因此，这些化合物既可作用于由这些因子诱导的血小板聚集也可作用于血浆凝血。所以，它们可以抑制血栓形成，可用于疾病(如动静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、肺栓塞、不稳定型心绞痛、心肌梗死、心房纤颤引起的中风、炎症和动脉硬化)的治疗和/或预防。此外，这些化合物还对肿瘤细胞有作用并预防转移。因此，它们也可用作抗肿瘤剂。预防和/或治疗血栓形成是优选的适应症。

因此，本发明也涉及包括如上所定义的化合物和药学上可接受的载体和/或辅助剂的药物组合物。

同样地，本发明包括如上所述的用于治疗的活性物质，尤其用于治疗 and/或预防与凝血因子 Xa、IXa 以及由 VIIa 因子和组织因子诱导的凝血酶的形成相关的疾病的活性物质，特别是用于治疗 and/或预防动静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、肺栓塞、不稳定型心绞痛、心肌梗死、心房纤颤引起的中风、炎症、动脉硬化和/或肿瘤的活性物质。

在另一个优选的实施方案中，本发明涉及治疗和/或预防与凝血因子 Xa、IXa 以及由 VIIa 因子和组织因子诱导的凝血酶的形成相关的疾病的方法，特别是用于治疗 and/或预防动静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、肺栓塞、不稳定型心绞痛、心肌梗死、心房纤颤引起的中风、炎症、动脉硬化和/或肿瘤的方法，该方法包括给予人或动物如上定义的化合物。

本发明也包括如上所定义化合物在治疗和/或预防与凝血因子 Xa、IXa

以及由 VIIa 因子和组织因子诱导的凝血酶的形成相关的疾病中的用途,特别是在治疗和/或预防动静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、肺栓塞、不稳定型心绞痛、心肌梗死、心房纤颤引起的中风、炎症、动脉硬化和/或肿瘤中的用途。

- 5 本发明也涉及如上所述的化合物在制备用于治疗和/或预防性治疗与凝血因子 Xa、IXa 以及由 VIIa 因子和组织因子诱导的凝血酶所形成的相关疾病的药物中的用途,特别是在制备用于治疗和/或预防性治疗动静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、肺栓塞、不稳定型心绞痛、心肌梗死、心房纤颤引起的中风、炎症、动脉硬化和/或肿瘤的药物中的用途。这些药物包括
- 10 如上所描述的化合物。

根据本发明的化合物对 VIIa 因子/组织因子复合物体的 amidolytic 活性的抑制作用可通过下文所描述的显色肽底物来证明。

- 在室温下、在微量滴定板上进行该测定。测定时,在滴定板的每个孔的 25 μ l 抑制剂缓冲溶液[pH 7.5, 100 mM, 包括 0.14M NaCl、0.1M N-(2-羟基乙基)哌嗪-N'-(2-乙基磺酸) (HEPES)、0.5mg/L 不含脂肪酸的 BSA (牛血清白蛋白)和 0.05% NaN_3]中加入 100 μ l 的 26 nM 组织因子、9 nM 可溶性 VIIa 因子和 8 mM 氯化钙的溶液。温育 15 分钟后,加入 50 μ l 的显色底物 Chromozym-tPA(3.5 mM, MeSO_2 -D-Phe-Gly-Arg-对硝基 N-酰苯胺 (paranitroanilide))开始反应,随后通过分光光度法在动态微量滴定板读板
- 15 仪上监测底物水解 10 分钟。根据在 Biochem. J. 55, 1953,, 170-171 中描述的方法,根据抑制曲线计算 K_i 值。
- 20

- 此外,低分子量物质的活性可通过凝固试验中“凝血酶原时间”(PT)进行表征。在 DMSO 或 DMSO/0.1M HCl (DHCl)中,将待测物质制备成 10 mM 的溶液,然后,在相同溶剂内制成所需的稀释度。然后,将 0.25 ml 的人血浆(来自用 1/10 体积的 108 mM 柠檬酸钠抗凝的全血)放置在仪器-特异性样品容器中。然后在每个容器内将 5 μ l 的各物质稀释液与所提供的血浆混合。在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下将血浆/抑制剂混合物温育 2 分钟。然后,将量器内的 50 μ l 血浆/抑制剂混合物移液入半自动装置(ACL, Automated Coagulation Laboratory (Instrument Laboratory))内。加入 0.1 ml Innovin[®](重组人组
- 25

织因子和钙缓冲液以及合成磷脂(Dade Bering[®], Inc.))使凝固反应开始。采用 ACL 通过分光光度法测定纤维蛋白交联的时间。通过作图可推定 PT 凝固时间加倍的抑制剂浓度。

优选本发明活性化合物的 K_i 值为约 0.1 - 500 nM, 更优选约 0.1 - 150 nM。优选 PT 值为约 0.1 - 10 μ M, 更优选约 0.1 - 5 μ M。

实施例	PT[μ M]	溶解性(磷酸缓冲液, pH 6.5)[mg/ml]
2.3	2.1	2.2
13.3	3.6	3.3 (pH 5)
13.8	1.6	5.7
WO 00/35858 的实施例 253.a	4.5	-

式 I 化合物和/或它们药学上可接受的盐可被用作药物, 如肠内、胃肠外或局部给药的药物制剂形式。可作为如片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或混悬液的形式口服给药, 如栓剂形式的直肠给药, 如注射溶液或混悬液或者输注溶液形式的胃肠外给药, 或者如膏剂、霜剂或油剂形式的局部给药。优选胃肠外给药。

药物制剂的生产可通过本领域技术人员熟悉的方法, 将所描述的式 I 化合物和/或它们药学上可接受的盐任选与其他治疗上有用的物质一起与适当的治疗上无毒惰性可配伍的固体或液体载体(如果需要还可包括药用辅助剂)一起配制成盖伦制剂形式来进行。

适当的载体材料不仅可以为无机载体材料, 而且还包括有机载体材料。因此, 例如乳糖、玉米淀粉或它的衍生物、滑石、硬脂酸或它的盐可用作片剂、包衣片剂、糖衣丸以及硬明胶胶囊的载体材料。用作软明胶胶囊的适当的载体材料为植物油、蜡、脂肪和半固体和液体的多元醇(这取决于活性成分的性质, 但是, 在软明胶胶囊的情况下, 也可能不需要载体)。用于溶液和糖浆生产的适当载体材料为如水、多元醇、蔗糖、转化糖等。用作注射溶液的适当载体材料为水、醇、多元醇、甘油和植物油。用作栓剂的适当载体材料为天然或硬化油、蜡、脂肪以及半液体或液体多元醇。用作局部制剂的适当载体材料为甘油酯、半合成和合成的甘油酯、氢化油、液体蜡、液体石蜡、液体脂肪醇、甾醇、聚乙二醇和纤维素衍生物。

可考虑将常用的稳定剂、防腐剂、润湿剂和乳化剂、增稠剂、增味剂、

改变渗透压的盐、缓冲物质、增溶剂、着色剂和掩蔽剂以及抗氧化剂用作药用辅助剂。

式 I 化合物的剂量可依据所治疗疾病、患者的年龄和个体情况以及给药途径在较大范围内改变,当然,对于每个特定的患者,均应该满足其个体的需要。对于成年患者,可考虑每日剂量约 1 - 1000 mg,优选约 1 - 100 mg。根据疾病的严重性以及准确的药动曲线,每日给予该化合物 1 个或多个日剂量单位,如 1 - 3 个剂量单位。

药物制剂通常含有约 1 - 500 mg 式 I 化合物,优选 1 - 100 mg。

下面的实施例用来详细说明本发明,但是,不以任何方式限制本发明的范围。

实施例

DMA = N,N-二甲基乙酰胺, EtOAc = 乙酸乙酯, EtOH = 乙醇, r. t. = 室温, DMF = N,N-二甲基甲酰胺, hrs. = 小时, MeOH = 甲醇。

实施例 1

1.1

将溶于 200 ml THF 中的 56.3 g 4-乙氧基-氟苯酚溶液用 84.0 ml 五甲基-二乙基三胺处理,冷却到 -78℃,然后用在己烷中的 251 ml 1.6 M 正丁基锂溶液慢慢地处理。在 -78℃ 下搅拌反应混合物 3 个小时,然后用 89.7 ml 硼酸三甲酯慢慢地处理。在 -78℃ 下搅拌 15 分钟后,使溶液温度升至室温,另外再搅拌 2 个小时并冷却到 0℃。然后将 63.2 ml 乙酸逐滴加入混合物内。搅拌 30 分钟后,慢慢地加入 68.3 ml 30% 的过氧化氢水溶液。将反应混合物的温度升至室温,搅拌过夜,随后用 200 ml 饱和的亚硫酸钠溶液处理。用水稀释混合物并用己烷萃取。用盐水洗涤有机层,经 MgSO_4 干燥、过滤并浓缩得到 60.3 g 5-乙氧基-2-氟-苯酚,为淡褐色液体,无需进一步纯化即可用于下一步骤。

1.2

在 0℃ 下将 80.2 g 叔丁基二甲基氯硅烷和 36.2 g 咪唑加入到 250 ml DMA 中的实施例 1.1 所描述的 75.5 g 5-乙氧基-2-氟-苯酚溶液中。将反应混合物温度升至室温。4 小时后,加入 400 ml 水。用己烷萃取混合物。用

水、10%Na₂CO₃溶液、水和盐水洗涤有机层，经MgSO₄干燥、过滤并浓缩得到127.0 g叔丁基-(5-乙氧基-2-氟-苯氧基)-二甲基-硅烷，为淡褐色液体，无需进一步纯化即可用于下一步骤。

1.3

5 用66.9 ml五甲基二乙基三胺处理160 ml THF中的实施例1.2所描述的叔丁基-(5-乙氧基-2-氟-苯氧基)-二甲基-硅烷溶液并冷却到-78℃。将200 ml 1.6 M正丁基锂的己烷溶液逐滴加入。在-50℃ - -60℃下搅拌淡褐色粘性混悬液5个小时，然后在20分钟内用24.7 ml DMF处理。将清澈的黄色溶液温度升至室温过夜。用冰结束反应并用EtOAc萃取。有机层经
10 MgSO₄干燥、过滤并浓缩得到51.4 g 3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-5-乙氧基-2-氟-苯甲醛，为褐色液体，无需进一步纯化即可用于下一步骤。

1.4

用7.79 ml 2-吗啉乙基异氰化物处理从实施例1.3所获得的16.9 g 3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-5-乙氧基-2-氟-苯甲醛和6.68 g 4-氨基苄腈的
15 ml EtOH溶液，并冷却到0℃。逐滴加入28.4 ml醚合三氟化硼处理反应混合物，使得温度不会超过10℃。在0℃下搅拌溶液15分钟并在室温下搅拌3个小时，然后用20 ml水处理并升温至50℃过夜。蒸发反应混合物。将残余物溶于水中并用EtOAc萃取。有机层经MgSO₄干燥。将粗产物经环己胺/EtOAc 2:1洗脱进行硅胶柱层析纯化，得到12.9 g (RS)-(4-氟基-苯基
20 氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-羟基-苯基)-乙酸乙酯，为淡褐色泡沫。MS: 357.1([M-H]⁻)

1.5

用0.115 ml 1-甲基-3-哌啶基-甲醇和236 mg三苯基膦处理269 mg (RS)-(4-氟基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-羟基-苯基)-乙酸乙酯在10 ml
25 THF中的溶液。将反应混合物冷却到0℃并加入207 mg偶氮二羧酸二叔丁基酯。在室温下搅拌6个小时后，浓缩溶液。产物经二氯甲烷/甲醇9:1洗脱进行硅胶柱层析，得到212 mg (RS)-及(SR)-(4-氟基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基甲氧基]-苯基]-乙酸乙酯，为白色固体。MS: 470.3([M+H]⁺)

30 1.6

在-10℃下,向溶于 5 ml 3: 1 的 CHCl₃/EtOH 中的 212 mg (RS)-及(SR)-(4-氰基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基甲氧基]-苯基]-乙酸乙酯溶液通 HCl 气流 20 分钟。在 4℃下存放反应混合物过夜,然后浓缩,在 HV 中干燥,用溶于 EtOH 中的 2 ml 2M NH₃ 溶液处理并加热至 60℃ 3 个小时。浓缩混悬液。将粗产物经二氯甲烷/MeOH 4: 1 洗脱进行硅胶柱层析,分离得到 229 mg (RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基甲氧基]-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐,为灰白色的固体。MS: 487.3([M+H]⁺)

1.7

在 0℃下,向溶于 3.5 ml THF 中的 174 mg (RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基甲氧基]-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐溶液中加入 1.7 ml 1N LiOH 溶液。在室温下搅拌反应混合物 2 个小时,然后用 1N HCl 溶液中和。滤出沉淀物并用水、乙腈和戊烷洗涤,得到 97 mg (RS)-及 (SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基甲氧基]-苯基]-乙酸,为淡黄色固体。MS: 459.3 ([M+H]⁺)

实施例 2

2.1

类似于实施例 1.5,使实施例 1.4 中描述的(RS)-(4-氰基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-羟基-苯基)-乙酸乙酯与 3-羟基-1-甲基-哌啶反应,得到(RS)-及(SR)-(4-氰基-苯基氨基)[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基氧基]-苯基]-乙酸乙酯。MS: 456.5([M+H]⁺)

2.2

类似于实施例 1.6,将(RS)-及(SR)-(4-氰基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基氧基]-苯基)-乙酸乙酯转化为(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基氧基]-苯基)-乙酸乙酯盐酸盐。MS: 473.3([M+H]⁺)

2.3

类似于实施例 1.7,将(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基氧基]-苯基)-乙酸乙酯盐酸盐转化为(RS)-及

(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-哌啶-3-基氧基]-苯基)-乙酸。MS: 445.4([M+H]⁺)

实施例 3

3.1

类似于实施例 1.5, 首先使实施例 1.4 所描述的(RS)-(4-氟基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-羟基-苯基)-乙酸乙酯与 1-(2-羟基乙基)-哌啶、偶氮二羧酸二乙基酯和三苯基膦反应。然后类似于实施例 1.6, 转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐, 为灰白色非晶形固体。MS: 487.3([M+H]⁺)

3.2

类似于实施例 1.7, 将实施例 3.1 中所描述的(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸。无色固体。MS: 459.5([M+H]⁺)

实施例 4

4.1

类似于实施例 1.5, 使实施例 1.4 所描述的(RS)-(4-氟基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-羟基-苯基)-乙酸乙酯与 4-(2-羟基乙基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯、偶氮二羧酸二乙基酯和三苯基膦反应, 得到(RS)-4-(2-{3-[(4-氟基-苯基氨基)-乙氧基羰基-甲基]-5-乙氧基-2-氟-苯氧基}-乙基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯, 为无色固体。MS: 570.2([M+H]⁺)

4.2

类似于实施例 1.6, 将实施例 4.1 中所描述的(RS)-4-(2-{3-[(4-氟基-苯基氨基)-乙氧基羰基-甲基]-5-乙氧基-2-氟-苯氧基}-乙基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐, 无色, 非晶形固体。MS: 486.3([M+H]⁺)

4.3

类似于实施例 1.7, 将实施例 4.2 中所描述的(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐转化为

(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酸。灰白色固体。MS: 459.6([M+H]⁺)

实施例 5

5.1

- 5 类似于实施例 1.5, 使实施例 1.4 所描述的(RS)-(4-氟基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-羟基-苯基)-乙酸乙酯与 α -甲基-1-哌啶乙醇反应, 得到(RS)-及(SR)-(4-氟基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基]-苯基]-乙酸乙酯。MS: 484.5 ([M+H]⁺)

5.2

- 10 类似于实施例 1.6, 将(RS)-及(SR)-(4-氟基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基]-苯基]-乙酸乙酯转化为(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基]-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐。MS: 501.4([M+H]⁺)

5.3

- 15 类似于实施例 1.7, 将(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基]-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐转化为(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-甲基-2-哌啶-1-基-乙氧基]-苯基]-乙酸。MS: 473.4 ([M+H]⁺)

实施例 6

6.1

- 20 类似于实施例 1.5, 将(RS)-(4-氟基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-羟基-苯基)-乙酸乙酯、(1-甲基-哌啶-4-基)-甲醇、三苯基膦和偶氮二羧酸二乙酯转化为(RS)-(4-氟基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸乙酯。淡褐色固体。MS: 470([M+H]⁺)

6.2

- 25 在 0℃下, 将氯化氢气体吹过溶于 15 ml 二氯甲烷和 3 ml 乙醇中的 362 mg (RS)-(4-氟基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸乙酯溶液 30 分钟。使混合物慢慢地达到室温过夜。在真空中蒸发溶剂并快速干燥残余物。加入 238 mg 乙酸铵和 8 ml 乙醇并加热混合物至

65℃持续 4 个小时。在真空中蒸发溶剂并经短硅胶柱纯化残余物。得到 348 mg (RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸乙酯乙酸盐。淡褐色固体。MS: 487([M+H]⁺)

6.3

- 5 将 340 mg (RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸乙酯乙酸盐在 5 ml THF 中的溶液用 2.8 ml 1N LiOH 处理并在室温下搅拌 2 个小时。用乙酸中和反应混合物并在真空中蒸发。在 1.5 ml 水中搅拌残余物。抽滤并干燥，得到 173 mg (RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸。Mp.: 232℃。
- 10 淡褐色固体。MS: 459 ([M+H]⁺)

实施例 7

7.1

- 类似于实施例 1.5，将(RS)-(4-氟基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-羟基-苯基)-乙酸乙酯、4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯、三苯基膦和偶氮二羧酸二乙基酯转化为(RS)-4-{3-[(4-氟基-苯基氨基)-乙氧基羰基-甲基]-5-乙氧基-2-氟-苯氧基甲基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。淡黄色泡沫。MS: 556 ([M+H]⁺)
- 15

7.2

- 类似于实施例 6.2，将(RS)-4-{3-[(4-氟基-苯基氨基)-乙氧基羰基-甲基]-5-乙氧基-2-氟-苯氧基甲基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸乙酯乙酸盐。灰白色固体。MS: 473([M+H]⁺)
- 20

7.3

- 类似于实施例 6.3，将(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸乙酯乙酸盐转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸。白色固体。Mp.: 262℃，MS: 445([M+H]⁺)
- 25

实施例 8

8.1

- 类似于实施例 1.5，使实施例 1.4 中所描述的(RS)-(4-氟基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-羟基-苯基)-乙酸乙酯与 1-叔丁基氧羰基-4-羟基-哌啶反应，
- 30

得到(RS)-4-{3-[(4-氟基-苯基氨基)-乙氧基羰基-甲基]-5-乙氧基-2-氟-苯氧基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。MS: 559.5([M+H]⁺)

8.2

将溶于 40 ml 二氯甲烷中的 2.30 g (RS)-4-{3-[(4-氟基-苯基氨基)-乙氧基羰基-甲基]-5-乙氧基-2-氟-苯氧基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯溶液冷却到 0℃并用 3.25 ml 三氟乙酸逐滴处理。在 3 个小时内将反应混合物的温度升至室温, 然后再冷却到 0℃并用 20 ml 10% Na₂CO₃ 溶液处理。用二氯甲烷萃取该产物。有机层经 MgSO₄ 干燥、过滤并蒸发, 得到 1.55 g (RS)-(4-氟基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯, 为灰白色固体泡沫, 无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS: 442.3([M+H]⁺)

8.3

将溶于 10 ml THF 中的 300 mg (RS)-(4-氟基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯溶液冷却到 0℃并用 0.14 ml 三乙胺和 0.90 ml 溴乙酸乙酯处理。在室温下搅拌混合物过夜, 然后蒸发。将残余物置于水中并用 EtOAc 萃取。有机层经 MgSO₄ 干燥。将粗产物经由环己烷/EtOAc 1: 2 洗脱进行硅胶柱层析纯化, 得到 215 mg (RS)-(4-氟基-苯基氨基)-[5-乙氧基-3-(1-乙氧基羰基甲基-哌啶-4-基氧基)-2-氟-苯基]-乙酸乙酯, 为无色泡沫。MS: 528.3([M+H]⁺)

8.4

类似于实施例 1.6, 将(RS)-(4-氟基-苯基氨基)-[5-乙氧基-3-(1-乙氧基羰基甲基-哌啶-4-基氧基)-2-氟-苯基]-乙酸乙酯转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-3-(1-乙氧基羰基甲基-哌啶-4-基氧基)-2-氟-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐。MS: 545.2([M+H]⁺)

8.5

类似于实施例 1.7, 将(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-3-(1-乙氧基羰基甲基-哌啶-4-基氧基)-2-氟-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[3-(1-乙氧基羰基甲基-哌啶-4-基氧基)-5-乙氧基-2-氟-苯基]-乙酸。MS: 489.3([M+H]⁺)

实施例 9

9.1

将溶于 10 ml THF 中的实施例 11.2 所描述的 300 mg (RS)-(4-氰基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯溶液用 0.19 ml 三乙胺、0.82 ml 2-溴乙醇和 25 mg 碘化叔丁基铵处理。将反应混合物加热到 50℃持续 6 个小时，然后蒸发。将残余物置于水中并用 EtOAc 萃取。

5 将粗产物经由二氯甲烷/MeOH 9: 1 洗脱进行硅胶柱层析纯化,得到 175 mg (RS)-(4-氰基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-乙酸乙酯。MS: 486.4([M+H]⁺)

9.2

类似于实施例 1.6, 将(RS)-(4-氰基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-乙酸乙酯转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-乙酸乙酯盐酸盐。MS: 503.4([M+H]⁺)

9.3

类似于实施例 1.7, 将(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-乙酸乙酯盐酸盐转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[1-(2-羟基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-乙酸。MS: 475.3 ([M+H]⁺)

实施例 10

10.1

20 类似于实施例 1.5, 使实施例 1.4 中所描述的(RS)-(4-氰基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-羟基-苯基)-乙酸乙酯与(RS)-1-叔丁基氧基羰基-3-羟基-哌啶反应, 得到(SR)-及(RS)-3-[3-[(RS)-(4-氰基-苯基氨基)-乙氧基羰基-甲基]-5-乙氧基-2-氟-苯氧基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。MS: 542.2 ([M+H]⁺)

10.2

25 类似于实施例 8.2, 将(SR)-及(RS)-3-[3-[(RS)-(4-氰基-苯基氨基)-乙氧基羰基-甲基]-5-乙氧基-2-氟-苯氧基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯转化为(SR)-及(RS)-(4-氰基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-哌啶-3-基氧基]-苯基]-乙酸乙酯。MS: 442.3([M+H]⁺)

10.3

30 类似于实施例 8.3, 使(SR)-及(RS)-(4-氰基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟

-3-[(RS)-哌啶-3-基氧基]-苯基]-乙酸乙酯与溴乙酸乙酯反应, 得到(RS)-及(SR)-(4-氟基-苯基氨基)-[5-乙氧基-3-[(RS)-1-乙氧基羰基甲基-哌啶-3-基氧基]-2-氟-苯基]-乙酸乙酯。MS: 528.3([M+H]⁺)

10.4

5 类似于实施例 1.6, 将(RS)-及(SR)-(4-氟基-苯基氨基)-[5-乙氧基-3-[(RS)-1-乙氧基羰基甲基-哌啶-3-基氧基]-2-氟-苯基]-乙酸乙酯转化为(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-3-[(RS)-1-乙氧基羰基甲基-哌啶-3-基氧基]-2-氟-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐。MS: 545.2 ([M+H]⁺)

10.5

10 类似于实施例 1.7, 将(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-3-[(RS)-1-乙氧基羰基甲基-哌啶-3-基氧基]-2-氟-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐转化为(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-3-[(RS)-1-乙氧基羰基甲基-哌啶-3-基氧基]-5-乙氧基-2-氟-苯基]-乙酸。MS: 489.3 ([M+H]⁺)

实施例 11

11.1

15 类似于实施例 9.1, 使实施例 10.2 中所描述的 (SR)-及(RS)-(4-氟基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-哌啶-3-基氧基]-苯基]-乙酸乙酯与 2-溴乙醇反应, 得到(RS)-及(SR)-(4-氟基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-(2-羟基-乙基)-哌啶-3-基氧基]-苯基}-乙酸乙酯。MS: 486.4([M+H]⁺)

11.2

20 类似于实施例 1.6, 将(RS)-及(SR)-(4-氟基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-(2-羟基-乙基)-哌啶-3-基氧基]-苯基}-乙酸乙酯转化为(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-(2-羟基-乙基)-哌啶-3-基氧基]-苯基}-乙酸乙酯盐酸盐。MS: 503.3([M+H]⁺)

11.3

25 类似于实施例 1.7, 将(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-(2-羟基-乙基)-哌啶-3-基氧基]-苯基}-乙酸乙酯盐酸盐转化为(RS)-及(SR)-(4-脒基-苯基氨基)-{5-乙氧基-2-氟-3-[(RS)-1-(2-羟基-乙基)-哌啶-3-基氧基]-苯基}-乙酸。MS: 475.3 ([M+H]⁺)

实施例 12

12.1

类似于实施例 1.6, 将实施例 11.2 中所描述的(RS)-(4-氰基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐。MS: 459.5([M+H]⁺)

12.2

类似于实施例 1.7, 将(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸。MS:431.5([M+H]⁺)

实施例 13

13.1

类似于实施例 1.5, 将(RS)-(4-氰基-苯基氨基)-(5-乙氧基-2-氟-3-羟基-苯基)-乙酸乙酯和 4-羟基-1-甲基-哌啶转化为(RS)-(4-氰基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯。淡褐色固体泡沫。MS: 456 ([M+H]⁺)

13.2

类似于实施例 6.2, 将(RS)-(4-氰基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐(1: 2)。粘性油。MS: 473([M+H]⁺)

13.3

类似于实施例 6.3, 将(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐转化为(RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸。灰白色固体。Mp.:270 °C。MS: 445 ([M+H]⁺)

13.4

将溶于 50 ml 二氯甲烷中的实施例 13.2 中所描述的 2.5g (RS)-(4-脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯盐酸盐溶液用 1.1 g 二碳酸叔丁基酯(di-tert-butyl dicarbonate)、25 ml 水和 25

ml 饱和的碳酸钠水溶液处理。在室温下搅拌反应混合物 2 个小时。用乙酸乙酯、水和盐水萃取，用二氯甲烷/甲醇洗脱进行硅胶柱层析，得到 2.3 g (RS)-[4-(叔丁氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯，为淡黄色泡沫。MS: 573 ($[M+H]^+$)

5 13.5

将溶于 23 ml 乙醇中的 2.3 g (RS)-[4-(叔丁氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸乙酯溶液用 6.06 ml 1N 氢氧化钠溶液处理。1 小时后，加入 2.6 ml 1N 盐酸直到 pH = 8。蒸发溶剂并使干燥的残余物达到恒重。将它溶解于无水乙醇中、
10 过滤，在真空中蒸发溶液，干燥残余物并在乙醚中研磨，得到 2.3 g (RS)-[4-(叔丁氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸。灰白色固体。MS: 545 ($[M+H]^+$)

13.6

在手性柱(Chiralpack AD; 正庚烷/乙醇/二乙胺 78: 22: 0.2)上通过制备性 HPLC 将外消旋(RS)-[4-(叔丁氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸分离为对映体，洗脱后首先得到(S)-[4-(叔丁氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸，MS: 545($M+H$)⁺，然后得到
20 (R)-[4-(叔丁氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸。两者均为淡黄色固体泡沫。MS: 545 ($[M+H]^+$)

13.7

将溶于 102 ml 水/甲酸 1: 1 中的 5.1 g (S)-[4-(叔丁氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸
25 溶液加热到 40℃持续 2.5 个小时。在真空中蒸发溶剂，在水中溶解残余物并再次蒸发溶液(重复两次)。将残留物溶于甲醇中，加入 7N 甲醇制氨直到 pH = 9，形成沉淀物。将混合物冷却到 0℃，将固体经抽滤分离并干燥。然后将它混悬于水中并用浓氨水将 pH 调整到 9。抽滤和干燥，得到 3 g (S)-[4-(脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙

酸。白色固体。Mp.: 269℃。MS: 445([M+H]⁺)

13.8

类似于实施例 13.7, 将(R)-[4-(叔丁氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸转化为(R)-[4-(脒基-苯基氨基)-[5-乙氧基-2-氟-3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸。白色固体。Mp.:267℃。MS: 445([M+H]⁺)

实施例 A

可通过常用方法生产含有如下成分的电影包衣片剂:

<u>成分</u>	<u>每片</u>	
片芯:		
式(I)化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶纤维素	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
聚维酮 K30	12.5 mg	15.0 mg
羟基乙酸淀粉钠	12.5 mg	17.0 mg
硬脂酸镁	1.5 mg	4.5 mg
(片芯重)	120.0 mg	350.0 mg
膜包衣:		
羟丙基甲基纤维素	3.5 mg	7.0 mg
聚乙二醇 6000	0.8 mg	1.6 mg
滑石	1.3 mg	2.6 mg
氧化铁(黄色)	0.8 mg	1.6 mg
二氧化钛	0.8 mg	1.6 mg

筛分活性成分并与微晶纤维素混合, 并用聚乙烯吡咯烷酮的水溶液将混合物制粒。将颗粒物与羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁混合并压制成每个重 120 或 350 mg 的片芯。用上述膜包衣物水溶液/混悬液对片芯进行包衣。

实施例 B

可通过常用方法生产含有如下成分的胶囊:

<u>成分</u>	<u>每胶囊</u>
-----------	------------

式(I)化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
滑石	5.0 mg

筛分各成分并混合填充入 2 号胶囊中。

实施例 C

有如下成分的注射溶液:

式(I)化合物	3.0 mg
聚乙二醇 400	150.0 mg
乙酸	适量调至 pH 5.0
注射用水	加至 1.0 ml

- 5 在聚乙二醇 400 和注射用水(部分)的混合物中溶解活性成分。加入乙酸将 pH 调整为 5.0。加入剩余水将体积调整为 1.0 ml。过滤溶液,适当过量地灌装于小瓶中并灭菌。

实施例 D

可通过常用方法生产含有如下成分的软明胶胶囊:

胶囊内容物	
式(I)化合物	5.0 mg
黄蜡	8.0 mg
氢化大豆油	8.0 mg
部分氢化植物油	34.0 mg
大豆油	110.0 mg
胶囊内容物重	165.0 mg
明胶胶囊	
明胶	75.0 mg
85 %的甘油	32.0 mg
Karion 83	8.0 mg (干物质)
二氧化钛	0.4 mg
氧化铁黄	1.1 mg

将活性物质溶解于湿的其他成分混合物中并将混合物填充入适当型号的软明胶胶囊中。根据常用方法处理所填充的软明胶胶囊。

实施例 E

可通过常用方法生产含有如下成分的药囊：

式(I)化合物	50.0 mg
细粉末状乳糖	1015.0 mg
微晶纤维素(AVICEL PH 102)	1400.0 mg
羧甲基纤维素钠	14.0 mg
聚乙烯吡咯烷酮 K 30	10.0 mg
硬脂酸镁	10.0 mg
调味剂	1.0 mg

- 5 将活性成分与乳糖、微晶纤维素及羧甲基纤维素钠混合并用聚乙烯吡咯烷酮和水的混合物制粒。将颗粒与硬脂酸镁和调味剂混合并填充入药囊内。