

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880023890.0

[51] Int. Cl.

C07D 213/30 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
C07C 15/00 (2006.01)
C07D 211/42 (2006.01)
C07D 213/34 (2006.01)
C07D 309/08 (2006.01)

[43] 公开日 2010年3月31日

[11] 公开号 CN 101687797A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

[22] 申请日 2008.6.26

[21] 申请号 200880023890.0

[30] 优先权

[32] 2007.7.10 [33] EP [31] 07290877.5

[86] 国际申请 PCT/EP2008/005187 2008.6.26

[87] 国际公布 WO2009/007015 英 2009.1.15

[85] 进入国家阶段日期 2010.1.8

[71] 申请人 塞诺菲-安万特股份有限公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 H·施泰因哈根 H·西莱特

M·弗尔曼 R·基希什 V·魏纳

H·马特 M·洛伦茨

K·W·纽恩施万德

A·C·斯科泰塞

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

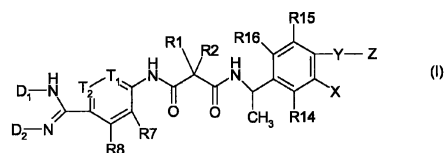
权利要求书 16 页 说明书 106 页

[54] 发明名称

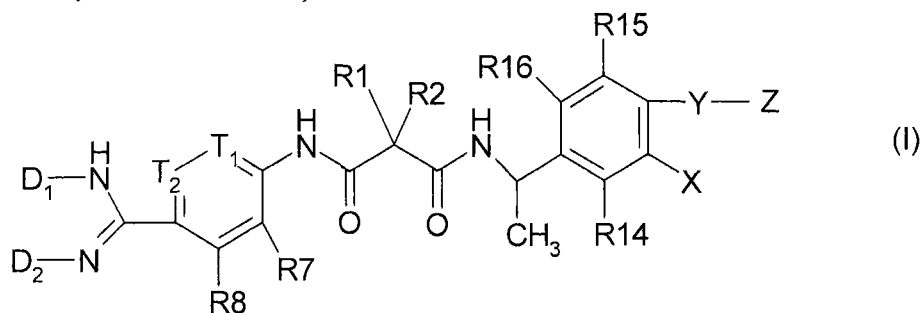
具有抗血栓形成活性的丙二酰胺衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物。式(I)的化合物是有价值的药理学活性化合物。其表现出强的抗血栓形成作用并适用于例如治疗和预防心血管病症如血栓栓塞性疾病或再狭窄。其是血液凝固酶，尤其是因子 VIIa 的抑制剂，并且通常可用于其中存在不希望的因素 VIIa 活性的情况或用于治疗或预防需要抑制因子 VIIa 的情况。本发明还涉及式 I 化合物的制备方法、其用途，特别是在药物中作为活性成分的用途、以及包含该化合物的药物制剂。



1. 其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 I 的化合物
 以及其生理学可耐受的盐,



其中

T1 和 T2 彼此独立地选自未被取代或被 R12 取代的碳原子以及氮原子,

D1 和 D2 彼此独立地是

- 1) 氢原子,
- 2) $-C(O)-(C_1-C_6)$ -烷基,
- 3) $-C(O)-(C_0-C_6)$ -亚烷基-芳基,
- 4) $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -烷基或
- 5) $-C(O)-O-(C_0-C_6)$ -亚烷基-芳基,
- 6) $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -亚烷基- $O-C(O)-(C_1-C_6)$ -烷基,

当 D2 是

- 1) $-OH$,
- 2) $-O-C(O)-(C_1-C_6)$ -烷基,
- 3) $-O-C(O)-(C_0-C_6)$ -亚烷基-芳基或
- 4) $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -亚烷基- $O-C(O)-(C_1-C_6)$ -烷基

时, D1 是氢原子,

R1 和 R2 彼此独立地是

- 1) 氢原子,
- 2) $-OH$ 或
- 3) $-(C_0-C_6)$ -亚烷基- $T-(C_0-C_6)$ -亚烷基- W ,

其中 T 是氧原子、硫原子、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{N}(\text{R}17)-$,

R17 是氢原子或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ 烷基, 其中烷基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,

W 是氢原子或芳基, 其中芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,

R7、R8、R12、R14、R15 和 R16 彼此独立地是

- 1) 氢原子,
- 2) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ 烷基,
- 3) $-\text{OH}$,
- 4) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ 烷基,
- 5) 卤素或
- 6) $-\text{NH}_2$,

X 是 1) 卤素,

- 2) $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 全氟代烷基,
- 3) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 全氟代烷基,
- 4) $-\text{S}(\text{O})_n-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 全氟代烷基, 其中 n 是整数 1 或 2,
- 5) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-$ 亚烷基-芳基, 其中芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,

其中 R13 是卤素、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 全氟代烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)-$ 亚烷基 $-\text{O}-\text{R}6$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)-$ 亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}6$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)-$ 亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}6$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 全氟代烷基、 $-\text{S}(\text{O})_r-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 烷基, 其中 r 是整数 1 或 2, 或 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-$ 亚烷基- $(\text{C}_3-\text{C}_7)-$ 环烷基,

其中 R6 是氢原子或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ 烷基,

- 6) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-$ 亚烷基-Het, 其中 Het 是由 1、2 或 3 个环组成的杂环, 其中其 4 至 15 个环碳原子中的一个或多个被至少 1 个选自氮、氧或硫的杂原子代替并且其中 Het 未被取代或彼此独立地被 R5 单-、二-、三-或四-取代, 其中 R5 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 烷基、卤素、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)-$ 亚烷基 $-\text{O}-\text{R}6$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)-$ 亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}6$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)-$ 亚烷

基-C(O)-O-R6、-(C₀-C₄)-亚烷基-(C₃-C₇)-环烷基或-(C₀-C₄)-亚烷基-芳基，其中芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代，或

7) 氢原子，

Y 是 1) -N(R4)-，其中 R4 是氢原子或-(C₁-C₆)-烷基，

2) -C(O)-，

3) -C(O)-N(R4)-，

4) -N(R4)-C(O)-，

5) -O-，

6) -S(O)_n-，其中 n 是整数 0、1 或 2，或

7) -S(O)_m-N(R4)-，其中 m 是整数 0、1 或 2，

Z 是 1) -(C₀-C₄)-亚烷基-Het，其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代，

2) -(C₁-C₆)-亚烷基-C(O)-O-R6，

3) -(C₁-C₆)-亚烷基-O-R9，

其中 R9 是氢原子或-(C₁-C₆)-烷基，

4) -(C₁-C₆)-亚烷基-N(R10)-R11，

其中 R10 和 R11 彼此独立地是氢原子、-(C₀-C₄)-亚烷基-C(O)-R6、-(C₀-C₄)-亚烷基-O-R6 或-(C₁-C₆)-烷基，

5) -(C₀-C₄)-亚烷基-C(O)-R6，

6) -(C₂-C₆)-炔基，

7) -(C₁-C₃)-全氟代烷基，

8) -(C₀-C₄)-亚烷基-(C₃-C₇)-环烷基-R5，

9) -(C₁-C₄)-亚烷基-芳基，其中芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代，

10) 苯基，其中该苯基彼此独立地被-(C₀-C₄)-亚烷基-(C₃-C₇)-环烷基、=O、-(C₀-C₆)-亚烷基-C(O)-O-R6、-(C₁-C₆)-亚烷基-O-R6

或-S(O)_s-(C₁-C₃)-烷基单-、二-、三-或四-取代, 其中 s 是整数 0、1 或 2,

11) -S(O)_r-(C₁-C₃)-烷基, 其中 r 是整数 0、1 或 2, 条件是 Y 是-N(R₄)-, 或

12) -(C₁-C₃)-全氟代烷基, 或

Y 和 Z 一起是氢原子且 X 是

1) -(C₁-C₃)-烷基-CN,

2) -(C₁-C₃)-全氟代烷基,

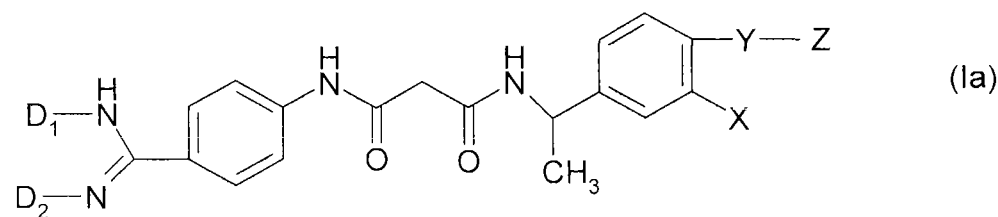
3) -O-(C₁-C₃)-,

4) -S(O)_m-(C₁-C₃)-全氟代烷基, 其中 m 是整数 1 或 2,

5) -(C₀-C₄)-亚烷基-Het, 其中 Het 彼此独立地被芳基单-、二-、三-或四-取代, 或

6) 被-N(R₃)-S(O)_p 取代的苯基, 其中 R₃ 是氢原子或-(C₁-C₆)-烷基且 p 是整数 1 或 2。

2. 如权利要求 1 所述的其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的具有式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐



其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

X 是 1) 卤素, 选自氟、氯、溴和碘,

2) -(C₁-C₃)-全氟代烷基,

3) -O-(C₁-C₃)-全氟代烷基,

4) -S(O)_n-(C₁-C₃)-全氟代烷基, 其中 n 是整数 1 或 2,

5) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-芳基,其中芳基选自未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代的苯基、萘基、联苯基、蒽基或茚基,

其中R13是卤素、 $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-O-R6$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-C(O)-R6$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-C(O)-O-R6$ 、 $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-S(O)_r-(C_1-C_4)$ -烷基,其中r是整数1或2,或 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基,

其中R6是氢原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基,

6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-Het,其中 Het 选自吡啶基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺环癸烷基、氮杂萘基、氮杂环丁烷基、氮丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧戊环基、1,3-二氧杂环戊烯基、3,3-二氧代[1,3,4]噁噻嗪基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、茛满基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-氧氮杂萘基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、氧杂环丁烷基、氧杂环辛烷基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、9,10-氧硫杂蒽基、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡

咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫代吗啉基、苯硫酚基、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，并且其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代，其中 R5 是 $-(C_1-C_4)$ -烷基、卤素、 $=O$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-O-R_6$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-C(O)-R_6$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-C(O)-O-R_6$ 、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基或 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-芳基，其中芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代，或

7) 氢原子，

Y 是 1) $-N(R_4)-$ ，其中 R4 是氢原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基，

2) $-C(O)-$ ，

3) $-C(O)-N(R_4)-$ ，

4) $-N(R_4)-C(O)-$ ，

5) $-O-$ ，

6) $-S(O)_n-$ ，其中 n 是整数 0、1 或 2，或

7) $-S(O)_m-N(R_4)-$ ，其中 m 是整数 0、1 或 2，

Z 是 1) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-Het，其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代，

2) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基- $C(O)-O-R_6$ ，

3) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基- $O-R_9$ ，

其中 R9 是氢原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基，

4) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基- $N(R_{10})-R_{11}$,

其中 R_{10} 和 R_{11} 彼此独立地是氢原子、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $C(O)-R_6$ 、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $O-R_6$ 或 $-(C_1-C_6)$ -烷基,

5) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $C(O)-R_6$,

6) $-(C_2-C_6)$ -炔基,

7) $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,

8) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基- R_5 ,

9) $-(C_1-C_4)$ -亚烷基-芳基, 其中芳基如上面所定义并且未被取代或被 R_{13} 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,

10) 苯基, 其中苯基彼此独立地被 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基、 $=O$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基- $C(O)-O-R_6$ 、 $-(C_1-C_6)$ -亚烷基- $O-R_6$ 或 $-S(O)_s-(C_1-C_3)$ -烷基单-、二-、三-或四-取代, 其中 s 是整数 0、1 或 2,

11) $-S(O)_r-(C_1-C_3)$ -烷基, 其中 r 是整数 0、1 或 2, 条件是 Y 是 $-N(R_4)-$, 或

12) $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基, 或者

Y 和 Z 一起是氢原子且 X 是

1) $-(C_1-C_3)$ -烷基- CN ,

2) $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,

3) $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,

4) $-S(O)_m-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基, 其中 m 是整数 1 或 2,

5) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- Het , 其中 Het 彼此独立地被芳基单-、二-、三-或四-取代, 其中芳基选自苯基、萘基、联苯基、蒽基或芴基, 或

6) 被 $-N(R_3)-S(O)_p$ 取代的苯基, 其中 R_3 是氢原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基且 p 是整数 1 或 2。

3. 权利要求 2 所述的其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐, 其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

X 是 1) 氯、溴或氟,

2) $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,

3) $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,

4) $-S(O)_n-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基, 其中 n 是整数 1 或 2,

5) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-苯基, 其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,

其中 R13 是氯、溴、氟、 $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基-O-R6、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基-C(O)-R6、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基-C(O)-O-R6、 $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-S(O)_r-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中 r 是整数 1 或 2, 或 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基,

其中 R6 是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,

6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-Het, 其中 Het 选自吡啶基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺环癸烷基、氮杂萘基、氮杂环丁烷基、氮丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧戊环基、1,3-二氧杂环戊烯基、3,3-二氧代[1,3,4]噁噻嗪基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、茛满基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、茶啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-氧氮杂萘基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁

唑基、氧杂环丁烷基、氧杂环辛烷基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、9,10-氧硫杂蒽基、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢-呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫代吗啉基、苯硫酚基、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，并且其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代，

其中 R5 是-(C₁-C₄)-烷基、氯、溴、氟、=O、-(C₀-C₆)-亚烷基 -O-R6、-(C₀-C₆)-亚烷基 -C(O)-R6、-(C₀-C₆)-亚烷基 -C(O)-O-R6、-(C₀-C₄)-亚烷基-(C₃-C₇)-环烷基或-(C₀-C₄)-亚烷基-苯基，其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代，

- Y 是 1) -N(R4)-, 其中 R4 是氢原子或-(C₁-C₄)-烷基,
- 2) -C(O)-,
- 3) -C(O)-N(R4)-,
- 4) -N(R4)-C(O)-,
- 5) -O-,
- 6) -S(O)_n-, 其中 n 是整数 0、1 或 2, 或
- 7) -S(O)_m-N(R4)-, 其中 m 是整数 0、1 或 2,

- Z 是 1) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-Het, 其中 Het 如上面所定义并且其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基-C(O)-O-R6,
- 3) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基-O-R9,
其中 R9 是氢原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基,
- 4) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基-N(R10)-R11,
其中 R10 和 R11 彼此独立地是氢原子、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-R6、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-O-R6 或 $-(C_1-C_6)$ -烷基,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-R6,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基-R5, 或
- 7) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-芳基, 其中芳基选自苯基、萘基、联苯基、蒽基或芴基, 并且其中芳基被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,
其中 R13 是 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基、=O、 $-(C_1-C_6)$ -亚烷基-C(O)-O-R6 或 $-(C_1-C_4)$ -亚烷基-O-R6。

4. 权利要求 2 和 3 所述的其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐, 其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

X 是 1) 氯、溴或氟,

2) $-CF_3$,

3) $-O-CF_3$,

4) $-O-CH_2-CHF_2$,

5) $-O-CH_2-CH_2-CH_2F$,

6) $-O-CH_2-CF_3$,

7) 苯基, 其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单-或二-取代,

其中 R13 是氯、溴、氟、 $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-O-R6$ 、 $-C(O)-O-R6$ 或 $-S(O)_2-(C_1-C_2)$ -烷基

其中 R6 是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基, 或

8) Het₁, 其中 Het₁ 选自吡啶、嘧啶、噻唑或噻吩基, 其中 Het 未被取代或被氯、溴、氟或-C(O)-O-R6 所取代,

Y 是 1) -N(R4)-, 其中 R4 是氢原子或甲基,

2) -C(O)-,

3) -C(O)-N(R4)-,

4) -NH-C(O)-,

5) -O-,

6) -S(O)-,

7) -S(O)₂-, 或

8) -S(O)₂-N(R4)-,

Z 是 1) -(C₀-C₃)-亚烷基-Het, 其中 Het 选自 1,3-二氧戊环基、呋喃基、吗啉基、[1,4]-氧氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑基、噻吩基, 并且其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-或三-取代,

其中 R5 是氢原子、-(C₁-C₂)-烷基、-环丙基、=O、苯基、氟、-(C₀-C₂)-亚烷基-C(O)-O-R6、-O-R6、C(O)-R6 或-(C₁-C₂)-亚烷基-O-R6,

其中 R6 是氢原子或-(C₁-C₄)-烷基,

2) -(C₁-C₆)-亚烷基-C(O)-O-R6,

3) -(C₁-C₆)-亚烷基-O-R9,

其中 R9 是氢原子或-(C₁-C₃)-烷基,

4) -(C₁-C₄)-亚烷基-N(R10)-R11,

其中 R10 和 R11 彼此独立地是氢原子、-(C₀-C₄)-亚烷基-O-R6 或-(C₁-C₂)-烷基,

5) -(C₀-C₂)-亚烷基-C(O)-R6, 或

6) -(C₀-C₂)-亚烷基-环己基-R5。

5. 权利要求 2 至 4 所述的其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐, 其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

X 是 1) 氯、溴或氟,

2) $-\text{CF}_3$,

3) $-\text{O}-\text{CF}_3$,

4) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$,

5) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$,

6) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$,

7) 苯基, 其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单-或二-取代,

其中 R13 是氯、溴、氟、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟代烷基、 $-\text{O}-\text{R}_6$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_6$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ -烷基,

其中 R6 是氢原子或 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基, 或

8) Het₁, 其中 Het₁ 选自吡啶、嘧啶、噻唑或噻吩基, 其中 Het 未被取代或被氯、溴、氟或 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_6$ 所取代,

Y 是 $-\text{O}-$,

Z 是 1) $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烷基-Het, 其中 Het 选自 1,3-二氧戊环基、呋喃基、吗啉基、[1,4]-氧氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑基、噻吩基, 并且其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-或三-取代,

其中 R5 是氢原子、 $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ -烷基、-环丙基、 $=\text{O}$ 、苯基、氟、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -亚烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_6$ 、 $-\text{O}-\text{R}_6$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{R}_6$ 或 $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ -亚烷基- $\text{O}-\text{R}_6$,

其中 R6 是氢原子或 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基,

2) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -亚烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_6$,

3) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -亚烷基- $\text{O}-\text{R}_9$,

其中 R9 是氢原子或 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -烷基,

4) $-(C_1-C_4)$ -亚烷基-N(R10)-R11,

其中 R10 和 R11 彼此独立地是氢原子、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-O-R6 或 $-(C_1-C_2)$ -烷基,

5) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-C(O)-R6, 或

6) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-环己基-R5。

6. 权利要求 2 至 4 所述的其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐, 其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

X 是 1) 氯、溴或氟,

2) $-CF_3$,

3) $-O-CF_3$,

4) $-O-CH_2-CHF_2$,

5) $-O-CH_2-CH_2-CH_2F$,

6) $-O-CH_2-CF_3$,

7) 苯基, 其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单-或二-取代,

其中 R13 是氯、溴、氟、 $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-O-R6$ 、 $-C(O)-O-R6$ 或 $-S(O)_2-(C_1-C_2)$ -烷基,

其中 R6 是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基, 或

8) Het₁, 其中 Het₁ 选自吡啶、嘧啶、噻唑或噻吩基, 其中 Het 未被取代或被氯、溴、氟或 $-C(O)-O-R6$ 所取代,

Y 是 $-S(O)_2-$,

Z 是 1) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-Het, 其中 Het 选自 1,3-二氧戊环基、咪唑基、吗啉基、[1,4]-氧氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、四氢咪唑基、四氢吡唑基、噻唑基、噻吩基, 并且其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-或三-取代,

其中 R5 是氢原子、-(C₁-C₂)-烷基、-环丙基、=O、苯基、氟、-(C₀-C₂)-亚烷基-C(O)-O-R6、-O-R6、C(O)-R6 或-(C₁-C₂)-亚烷基-O-R6,

其中 R6 是氢原子或-(C₁-C₄)-烷基,

2) -(C₁-C₆)-亚烷基-C(O)-O-R6,

3) -(C₁-C₆)-亚烷基-O-R9,

其中 R9 是氢原子或-(C₁-C₃)-烷基,

4) -(C₁-C₄)-亚烷基-N(R10)-R11,

其中 R10 和 R11 彼此独立地是氢原子、-(C₀-C₄)-亚烷基-O-R6 或-(C₁-C₂)-烷基,

5) -(C₀-C₂)-亚烷基-C(O)-R6, 或

6) -(C₀-C₂)-亚烷基-环己基-R5。

7. 权利要求 2 所述的式 Ia 的化合物, 其选自 N-(4-氰基-苯基)-丙酰胺酸乙酯、N-(4-氰基-苯基)-丙酰胺酸、N-[4-(N-羟基甲脒基)-苯基]-丙酰胺酸乙酯和 N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸。

8. 权利要求 2 所述的其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐, 其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

Y 和 Z 一起是氢原子,

X 是 1) -(C₁-C₃)-烷基-CN,

2) -CF₂-CF₃,

3) -O-CF₂-CHF₂,

4) -O-CH₂-CF₃,

5) -S(O)-CF₃,

6) -S(O)₂-CF₃,

7) 被苯基取代的咪唑基, 或

8) 被-NH-S(O)₂-甲基取代的苯基。

9. 权利要求2所述的其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐, 其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

X 是氢原子,

Y 是 1) -NH-,

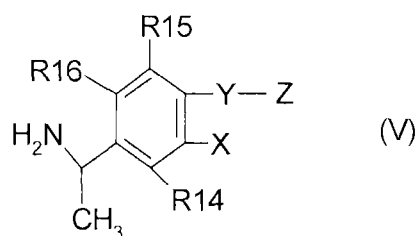
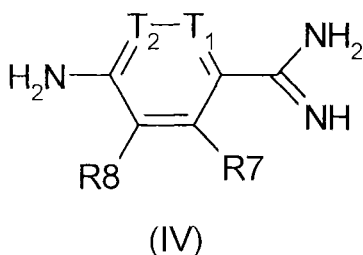
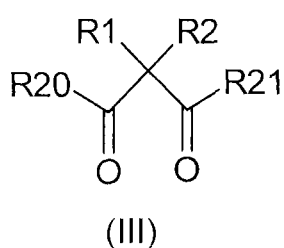
2) -NH-C(O)-或

3) -S(O)₂-,

Z 是 1) Het, 其中 Het 选自吗啉基和哌啶基, 或

2) -S(O)₂-甲基, 条件是 Y 是-NH-。

10. 一种制备权利要求1至9中一项或多项所述的式 I 或 Ia 化合物的方法, 其包括连接式 III、IV 和 V 的构造块,



其中 R20 和 R21 彼此独立地是-OH、F、Cl 或者与羰基一起形成一种酯或活性酯或混合酸酐, 或由羧酸与偶合试剂的反应产生的任何其它活性种类, 且 R1、R2、R7、R8、R14、R15、R16、T1、T2、X、Y 和 Z 如式 I 所定义,

其中所述连接是通过在式 III 描述的羧酸衍生物和式 IV 描述的 NH₂-基团之间形成酰胺键和在式 III 描述的羧酸衍生物和式 V 描述的 NH₂-基团之间形成酰胺键或酯键来进行的。

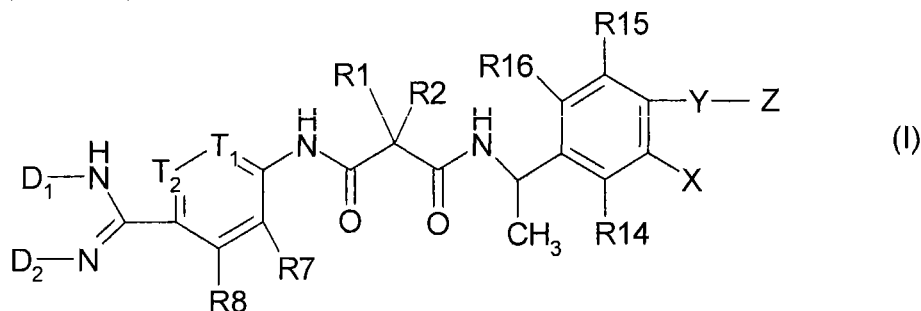
11. 一种药物制剂，其包含至少一种权利要求 1 至 9 中一项或多项所述的其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 I 和 Ia 化合物或其生理学可耐受的盐，以及可药用的载体。

12. 权利要求 1 至 9 中一项或多项所述的其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 I 和 Ia 化合物或其生理学可耐受的盐在制备用于抑制因子 VIIa 或影响血液凝固或纤维蛋白溶解的药物中的用途。

13. 权利要求 12 所述的用途，其用于异常血栓形成、急性心肌梗塞、心血管病症、不稳定型心绞痛、血栓栓塞、与血栓溶解疗法或经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)有关的急性血管闭合、短暂脑缺血发作、中风、间歇性跛行、冠状或外周动脉的旁路移植术、血管腔狭窄、冠状动脉或静脉血管成形术后再狭窄、长期血液透析患者血管通路开放性的维持、腹部、膝盖或髌部手术后下肢静脉中发生的病理性血栓形成、腹部、膝盖或髌部手术后下肢静脉中发生的病理性血栓形成、肺血栓栓塞的风险、或在脓毒性休克、病毒感染或癌症期间血管系统中发生的弥散性全身血管内凝血病，或降低炎症响应、纤维蛋白溶解，或用于治疗冠心病、心肌梗塞、心绞痛、血管再狭窄，例如血管成形术如 PTCA 后的再狭窄、成人呼吸窘迫综合征、多器官衰竭和弥散性血管内凝血症、可在手术后发生的深静脉或近端静脉血栓形成。

具有抗血栓形成活性的丙二酰胺衍生物

本发明涉及式 I 的化合物，



其中 D1、D2、X 和 Y 具有下面所示的含义。式 I 的化合物是有价值的药理学活性化合物。其表现出强的抗血栓形成作用并适用于例如治疗和预防心血管病症如血栓栓塞性疾病或再狭窄。它们是血液凝固酶，尤其是因子 VIIa 的抑制剂并且通常可用于其中存在不希望的因子 VIIa 活性的情况中或用于治愈或预防希望抑制因子 VIIa 的情况。此外，本发明还涉及式 I 化合物的制备方法、其用途，特别是在药物中作为活性成分的用途、以及包含其的药物制剂。

正常止血是凝结开始、凝块形成和凝块溶解过程之间复杂平衡的结果。除非发生损伤和失血，否则血细胞、特定的血浆蛋白和血管表面之间的复杂相互作用维持着血液的流动性(EP-A-987274)。许多重要的疾病状态与异常止血有关。例如，由于动脉粥样硬化斑块破裂而造成的局部血栓形成是急性心肌梗塞和不稳定型心绞痛的主要原因。用血栓溶解疗法或经皮血管成形术对堵塞的冠状血管血栓进行的处理可能伴有受影响血管的急性血栓溶解再闭合。

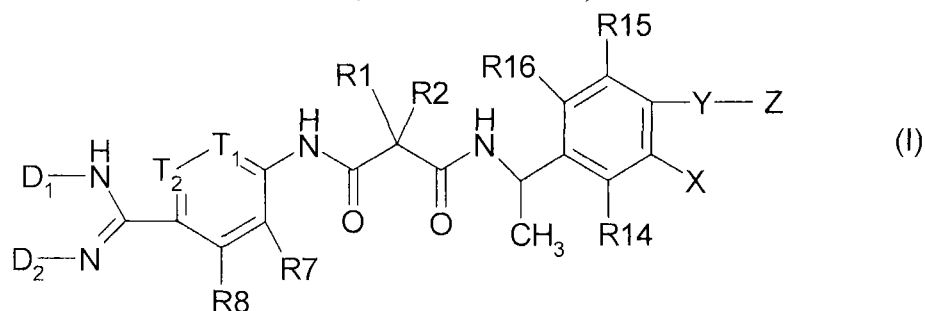
一直需要安全有效的治疗性抗凝剂来限制或阻止血栓形成。最希望研制在不直接抑制凝血酶而是抑制凝血级联中的其它步骤如因子 VIIa 活性的情况下抑制凝血的活性剂。在狒狒和狗身上进行的临床前研究已经表明，在凝血级联早期涉及的目标酶，如因子 Xa 或因子 VIIa，在不产生使用直

接凝血酶抑制剂时所观察到的出血副作用的情况下阻止了血块形成(L. A. Harker 等人, *Thromb. Hemostas.* 74(1995) 464)。还有一些实验证据表明, 抑制因子 VIIa/组织因子活性抑制了气囊血管成形术后的再狭窄(L. A. Harker 等人, *Haemostasis* 26(1996) S1:76)。

具有有利性质的特异性因子 VIIa 抑制剂将在医学实践中具有重大实践价值。因子 VIIa 抑制剂尤其是在目前可供选择的药物如肝素和相关的硫酸化多糖无效或仅勉强有效的情况中有效。

在 WO02/28823 中已经描述了某些因子 VIIa 抑制剂, 其中公开了一些抑制因子 VIIa 的化合物。但是, 这些化合物的性质仍然不理想, 仍需要更多的低分子量的因子 VIIa-特异性凝血抑制剂, 尤其是具有改善的活性的抑制剂。本发明通过提供式 I 和 Ia 的新化合物满足了上述需要, 这些化合物表现出因子 VIIa 抑制活性并且是具有更好选择性和高活性的有利活性剂。丙二酰胺和苯基残基之间的甲基残基与 X、Y 和 Z 的组合提供了具有高选择性和活性的化合物。

因此, 本发明涉及其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 I 的化合物以及其生理学可耐受的盐,



其中

T1 和 T2 彼此独立地选自未被取代或被 R12 取代的碳原子以及氮原子,
D1 和 D2 彼此独立地是

- 1) 氢原子,
- 2) -C(O)-(C₁-C₆)-烷基,
- 3) -C(O)-(C₀-C₆)-亚烷基-芳基,
- 4) -C(O)-O-(C₁-C₆)-烷基或

- 5) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -亚烷基-芳基,
- 6) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -亚烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基,

当 D2 是

- 1) $-\text{OH}$,
- 2) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基,
- 3) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -亚烷基-芳基或
- 4) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -亚烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基

时, D1 是氢原子,

R1 和 R2 彼此独立地是

- 1) 氢原子,
- 2) $-\text{OH}$ 或
- 3) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -亚烷基- $\text{T}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -亚烷基- W ,

其中 T 是氧原子、硫原子、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{N}(\text{R}17)-$,

R17 是氢原子或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基, 其中烷基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,

W 是氢原子或芳基, 其中芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,

R7、R8、R12、R14、R15 和 R16 彼此独立地是

- 1) 氢原子,
- 2) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基,
- 3) $-\text{OH}$,
- 4) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基,
- 5) 卤素或
- 6) $-\text{NH}_2$,

X 是 1) 卤素,

- 2) $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟代烷基,
- 3) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟代烷基,
- 4) $-\text{S}(\text{O})_n-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟代烷基, 其中 n 是整数 1 或 2,

5) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-芳基, 其中芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,

其中R13是卤素、 $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-O-R_6$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-C(O)-R_6$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-C(O)-O-R_6$ 、 $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-S(O)_r-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中 r 是整数1或2, 或 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基,

其中R6是氢原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基,

6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-Het, 其中 Het 是由 1、2 或 3 个环组成的杂环, 其中其 4 至 15 个环碳原子中的一个或多个被至少 1 个选自氮、氧或硫的杂原子代替并且其中 Het 未被取代或彼此独立地被 R5 单-、二-、三-或四-取代, 其中 R5 是 $-(C_1-C_4)$ -烷基、卤素、 $=O$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-O-R_6$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-C(O)-R_6$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-C(O)-O-R_6$ 、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基或 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-芳基, 其中芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代, 或

7) 氢原子,

Y 是 1) $-N(R_4)-$, 其中 R4 是氢原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基,

2) $-C(O)-$,

3) $-C(O)-N(R_4)-$,

4) $-N(R_4)-C(O)-$,

5) $-O-$,

6) $-S(O)_n-$, 其中 n 是整数 0、1 或 2, 或

7) $-S(O)_m-N(R_4)-$, 其中 m 是整数 0、1 或 2,

Z 是 1) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-Het, 其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,

2) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基- $-C(O)-O-R_6$,

3) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基- $-O-R_9$,

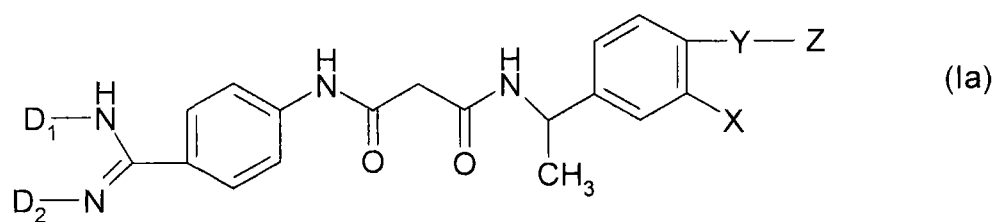
其中 R9 是氢原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基,

- 4) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基- $N(R_{10})-R_{11}$,
其中 R_{10} 和 R_{11} 彼此独立地是氢原子、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $C(O)-R_6$ 、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $O-R_6$ 或 $-(C_1-C_6)$ -烷基,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $C(O)-R_6$,
- 6) $-(C_2-C_6)$ -炔基,
- 7) $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,
- 8) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基- R_5 ,
- 9) $-(C_1-C_4)$ -亚烷基-芳基, 其中芳基未被取代或被 R_{13} 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,
- 10) 苯基, 其中该苯基彼此独立地被 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基、 $=O$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基- $C(O)-O-R_6$ 、 $-(C_1-C_6)$ -亚烷基- $O-R_6$ 或 $-S(O)_s-(C_1-C_3)$ -烷基单-、二-、三-或四-取代, 其中 s 是整数 0、1 或 2,
- 11) $-S(O)_r-(C_1-C_3)$ -烷基, 其中 r 是整数 0、1 或 2, 条件是 Y 是 $-N(R_4)-$, 或
- 12) $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基, 或

Y 和 Z 一起是氢原子且 X 是

- 1) $-(C_1-C_3)$ -烷基- CN ,
- 2) $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,
- 3) $-O-(C_1-C_3)-$,
- 4) $-S(O)_m-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基, 其中 m 是整数 1 或 2,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- Het , 其中 Het 彼此独立地被芳基单-、二-、三-或四-取代, 或
- 6) 被 $-N(R_3)-S(O)_p$ 取代的苯基, 其中 R_3 是氢原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基且 p 是整数 1 或 2。

2) 本发明还涉及其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐,



其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

X 是 1) 卤素, 选自氟、氯、溴和碘,

2) $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,

3) $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,

4) $-S(O)_n-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基, 其中 n 是整数 1 或 2,

5) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-芳基, 其中芳基选自未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代的苯基、萘基、联苯基、蒽基或茚基,

其中 R13 是卤素、 $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-O-R_6$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-C(O)-R_6$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-C(O)-O-R_6$ 、 $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-S(O)_r-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中 r 是整数 1 或 2, 或 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $-(C_3-C_7)$ -环烷基,

其中 R6 是氢原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基,

6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-Het, 其中 Het 选自吡啶基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺环癸烷基、氮杂萘基、氮杂环丁烷基、氮丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothiofranyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧戊环基、1,3-二氧杂环戊烯基、3,3-二氧代[1,3,4]噁噻嗪基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、茚满基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡

咪基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、2-异噻唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、茶啉基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-氧氮杂萘基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、氧杂环丁烷基、氧杂环辛烷基、菲啉基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、9,10-氧硫杂蒽基(phenoxathiinyl)、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啉基、蝶啉基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啉并噁唑基、吡啉并咪唑基、吡啉并噻唑基、吡啉基(pyridinyl)、吡啉基(pyridyl)、嘧啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啉基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基(thienyl)、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫代吗啉基、苯硫酚基、噻吩基(thiophenyl)、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，并且其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代，

其中 R5 是 $-(C_1-C_4)$ -烷基、卤素、 $=O$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-O-R_6$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-C(O)-R_6$ 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基 $-C(O)-O-R_6$ 、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基或 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-芳基，其中芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代，或

7) 氢原子，

- Y 是 1) $-N(R4)-$, 其中 R4 是氢原子或 $-(C_1-C_6)-$ 烷基,
- 2) $-C(O)-$,
- 3) $-C(O)-N(R4)-$,
- 4) $-N(R4)-C(O)-$,
- 5) $-O-$,
- 6) $-S(O)_n-$, 其中 n 是整数 0、1 或 2, 或
- 7) $-S(O)_m-N(R4)-$, 其中 m 是整数 0、1 或 2,
- Z 是 1) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基-Het, 其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,
- 2) $-(C_1-C_6)-$ 亚烷基- $C(O)-O-R6$,
- 3) $-(C_1-C_6)-$ 亚烷基- $O-R9$,
其中 R9 是氢原子或 $-(C_1-C_6)-$ 烷基,
- 4) $-(C_1-C_6)-$ 亚烷基- $N(R10)-R11$,
其中 R10 和 R11 彼此独立地是氢原子、 $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基- $C(O)-R6$ 、 $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基- $O-R6$ 或 $-(C_1-C_6)-$ 烷基,
- 5) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基- $C(O)-R6$,
- 6) $-(C_2-C_6)-$ 炔基,
- 7) $-(C_1-C_3)-$ 全氟代烷基,
- 8) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基- $(C_3-C_7)-$ 环烷基-R5,
- 9) $-(C_1-C_4)-$ 亚烷基-芳基, 其中芳基如上面所定义并且未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,
- 10) 苯基, 其中苯基彼此独立地被 $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基- $(C_3-C_7)-$ 环烷基、 $=O$ 、 $-(C_0-C_6)-$ 亚烷基- $C(O)-O-R6$ 、 $-(C_1-C_6)-$ 亚烷基- $O-R6$ 或 $-S(O)_s-(C_1-C_3)-$ 烷基单-、二-、三-或四-取代, 其中 s 是整数 0、1 或 2,
- 11) $-S(O)_r-(C_1-C_3)-$ 烷基, 其中 r 是整数 0、1 或 2, 条件是 Y 是 $-N(R4)-$, 或
- 12) $-(C_1-C_3)-$ 全氟代烷基, 或者

Y 和 Z 一起是氢原子且 X 是

- 1) $-(C_1-C_3)$ -烷基-CN,
- 2) $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,
- 3) $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,
- 4) $-S(O)_m-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基, 其中 m 是整数 1 或 2,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-Het, 其中 Het 彼此独立地被芳基单-、二-、三-或四-取代, 其中芳基选自苯基、萘基、联苯基、蒽基或茚基, 或
- 6) 被 $-N(R_3)-S(O)_p$ 取代的苯基, 其中 R_3 是氢原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基且 p 是整数 1 或 2。

3) 本发明还涉及其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐, 其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

X 是 1) 氯、溴或氟,

- 2) $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,
- 3) $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基,
- 4) $-S(O)_n-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基, 其中 n 是整数 1 或 2,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-苯基, 其中苯基未被取代或被 R_{13} 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,

其中 R_{13} 是氯、溴、氟、 $-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基-O- R_6 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基-C(O)- R_6 、 $-(C_0-C_6)$ -亚烷基-C(O)-O- R_6 、 $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-S(O)_r-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中 r 是整数 1 或 2, 或 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- (C_3-C_7) -环烷基,

其中 R_6 是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,

- 6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-Het, 其中 Het 选自吡啶基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺环癸烷基、氮杂萘基、氮杂环丁烷基、氮丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异

噁唑基、苯并异噁唑基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧戊环基、1,3-二氧杂环戊烯基、3,3-二氧代[1,3,4]噁噻嗪基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、茛满基、1H-吡唑基、二氢吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噁唑基、异噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、茶啉基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-氧氮杂萘基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、氧杂环丁烷基、氧杂环辛烷基、菲啉基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、9,10-氧硫杂蒽基、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、吡嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噁唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢-呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噁唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫代吗啉基、苯硫酚基、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，并且其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代，

其中 R5 是-(C₁-C₄)-烷基、氯、溴、氟、=O、-(C₀-C₆)-亚烷基 -O-R6、-(C₀-C₆)-亚烷基 -C(O)-R6、-(C₀-C₆)-亚烷基 -C(O)-O-R6、-(C₀-C₄)-亚烷基-(C₃-C₇)-环烷基或-(C₀-C₄)-亚烷基-苯基，其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代，

Y 是 1) -N(R4)-, 其中 R4 是氢原子或-(C₁-C₄)-烷基,

2) -C(O)-,

3) -C(O)-N(R4)-,

4) -N(R4)-C(O)-,

5) -O-,

6) -S(O)_n-, 其中 n 是整数 0、1 或 2, 或

7) -S(O)_m-N(R4)-, 其中 m 是整数 0、1 或 2,

Z 是 1) -(C₀-C₄)-亚烷基-Het, 其中 Het 如上面所定义并且其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,

2) -(C₁-C₆)-亚烷基-C(O)-O-R6,

3) -(C₁-C₆)-亚烷基-O-R9,

其中 R9 是氢原子或-(C₁-C₆)-烷基,

4) -(C₁-C₆)-亚烷基-N(R10)-R11,

其中 R10 和 R11 彼此独立地是氢原子、-(C₀-C₄)-亚烷基 -C(O)-R6、-(C₀-C₄)-亚烷基-O-R6 或-(C₁-C₆)-烷基,

5) -(C₀-C₄)-亚烷基-C(O)-R6,

6) -(C₀-C₄)-亚烷基-(C₃-C₇)-环烷基-R5, 或

7) -(C₀-C₄)-亚烷基-芳基, 其中芳基选自苯基、萘基、联苯基、蒽基或茚基, 并且其中芳基被 R13 彼此独立地单-、二-、三-或四-取代,

其中 R13 是-(C₀-C₄)-亚烷基-(C₃-C₇)-环烷基、=O、-(C₁-C₆)-亚烷基 -C(O)-O-R6 或-(C₁-C₄)-亚烷基-O-R6。

4) 本发明还涉及其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐, 其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

X 是 1) 氯、溴或氟,

2) $-\text{CF}_3$,

3) $-\text{O}-\text{CF}_3$,

4) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$,

5) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$,

6) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$,

7) 苯基, 其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单-或二-取代,

其中 R13 是氯、溴、氟、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟代烷基、 $-\text{O}-\text{R}_6$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_6$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ -烷基

其中 R6 是氢原子或 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基, 或

8) Het₁, 其中 Het₁ 选自吡啶、嘧啶、噻唑或噻吩基, 其中 Het 未被取代或被氯、溴、氟或 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_6$ 所取代,

Y 是 1) $-\text{N}(\text{R}_4)-$, 其中 R4 是氢原子或甲基,

2) $-\text{C}(\text{O})-$,

3) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_4)-$,

4) $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$,

5) $-\text{O}-$,

6) $-\text{S}(\text{O})-$,

7) $-\text{S}(\text{O})_2-$, 或

8) $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_4)-$,

Z 是 1) $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烷基-Het, 其中 Het 选自 1,3-二氧戊环基、咪喃基、吗啉基、[1,4]-氧氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、四氢咪喃基、四氢吡喃基、噻唑基、噻吩基, 并且其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-或三-取代,

其中 R5 是氢原子、 $-(C_1-C_2)$ -烷基、-环丙基、 $=O$ 、苯基、氟、 $-(C_0-C_2)$ -亚烷基- $C(O)-O-R_6$ 、 $-O-R_6$ 、 $C(O)-R_6$ 或 $-(C_1-C_2)$ -亚烷基- $O-R_6$,

其中 R6 是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,

2) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基- $C(O)-O-R_6$,

3) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基- $O-R_9$,

其中 R9 是氢原子或 $-(C_1-C_3)$ -烷基,

4) $-(C_1-C_4)$ -亚烷基- $N(R_{10})-R_{11}$,

其中 R10 和 R11 彼此独立地是氢原子、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $O-R_6$ 或 $-(C_1-C_2)$ -烷基,

5) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基- $C(O)-R_6$, 或

6) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-环己基- R_5 .

5) 本发明还涉及其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐, 其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

X 是 1) 氯、溴或氟,

2) $-CF_3$,

3) $-O-CF_3$,

4) $-O-CH_2-CHF_2$,

5) $-O-CH_2-CH_2-CH_2F$,

6) $-O-CH_2-CF_3$,

7) 苯基, 其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单-或二-取代,

其中 R13 是氯、溴、氟、 $-O-(C_1-C_3)$ -全氟代烷基、 $-O-R_6$ 、 $-C(O)-O-R_6$ 或 $-S(O)_2-(C_1-C_2)$ -烷基,

其中 R6 是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基, 或

8) Het₁, 其中 Het₁ 选自吡啶、嘧啶、噻唑或噻吩基, 其中 Het 未被取代或被氯、溴、氟或 $-C(O)-O-R_6$ 所取代,

Y 是 -O-,

Z 是 1) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-Het, 其中 Het 选自 1,3-二氧戊环基、咪喃基、吗啉基、[1,4]-氧氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、四氢咪喃基、四氢吡喃基、噻唑基、噻吩基, 并且其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-或三-取代,

其中 R5 是氢原子、 $-(C_1-C_2)$ -烷基、-环丙基、=O、苯基、氟、 $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-C(O)-O-R6、-O-R6、C(O)-R6 或 $-(C_1-C_2)$ -亚烷基-O-R6,

其中 R6 是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,

2) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基-C(O)-O-R6,

3) $-(C_1-C_6)$ -亚烷基-O-R9,

其中 R9 是氢原子或 $-(C_1-C_3)$ -烷基,

4) $-(C_1-C_4)$ -亚烷基-N(R10)-R11,

其中 R10 和 R11 彼此独立地是氢原子、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-O-R6 或 $-(C_1-C_2)$ -烷基,

5) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-C(O)-R6, 或

6) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-环己基-R5。

6) 本发明还涉及其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐, 其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

X 是 1) 氯、溴或氟,

2) $-CF_3$,

3) $-O-CF_3$,

4) $-O-CH_2-CHF_2$,

5) $-O-CH_2-CH_2-CH_2F$,

6) $-O-CH_2-CF_3$,

7) 苯基, 其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单-或二-取代,
其中 R13 是氯、溴、氟、-O-(C₁-C₃)-全氟代烷基、-O-R6、
-C(O)-O-R6 或 -S(O)₂-(C₁-C₂)-烷基,

其中 R6 是氢原子或-(C₁-C₄)-烷基, 或

8) Het₁, 其中 Het₁ 选自吡啶、嘧啶、噻唑或噻吩基, 其中 Het 未被取代或被氯、溴、氟或-C(O)-O-R6 所取代,

Y 是 -S(O)₂-,

Z 是 1) -(C₀-C₃)-亚烷基-Het, 其中 Het 选自 1,3-二氧戊环基、咪喃基、
吗啉基、[1,4]-氧氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、
吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、四氢咪喃基、四氢吡喃基、噻
唑基、噻吩基, 并且其中 Het 未被取代或被 R5 彼此独立地单-、二-
或三-取代,

其中 R5 是氢原子、-(C₁-C₂)-烷基、-环丙基、=O、苯基、
氟、-(C₀-C₂)-亚烷基-C(O)-O-R6、-O-R6、C(O)-R6 或-(C₁-C₂)-亚烷
基-O-R6,

其中 R6 是氢原子或-(C₁-C₄)-烷基,

2) -(C₁-C₆)-亚烷基-C(O)-O-R6,

3) -(C₁-C₆)-亚烷基-O-R9,

其中 R9 是氢原子或-(C₁-C₃)-烷基,

4) -(C₁-C₄)-亚烷基-N(R10)-R11,

其中 R10 和 R11 彼此独立地是氢原子、-(C₀-C₄)-亚烷基-O-R6
或-(C₁-C₂)-烷基,

5) -(C₀-C₂)-亚烷基-C(O)-R6, 或

6) -(C₀-C₂)-亚烷基-环己基-R5。

7) 本发明还涉及其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式
的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐, 其中
D1 和 D2 各自是氢原子,

Y 和 Z 一起是氢原子,

X 是 1) $-(C_1-C_3)$ -烷基-CN,

2) $-CF_2-CF_3$,

3) $-O-CF_2-CHF_2$,

4) $-O-CH_2-CF_3$,

5) $-S(O)-CF_3$,

6) $-S(O)_2-CF_3$,

7) 被苯基取代的咪唑基, 或

8) 被-NH-S(O)₂-甲基取代的苯基。

8) 本发明还涉及其所有立体异构体形式及其任何比例的混合物形式的式 Ia 的化合物以及其生理学可耐受的盐, 其中

D1 和 D2 各自是氢原子,

X 是氢原子,

Y 是 1) $-NH-$,

2) $-NH-C(O)-$ 或

3) $-S(O)_2-$,

Z 是 1) Het, 其中 Het 选自吗啉基和哌啶基, 或

2) $-S(O)_2-$ 甲基, 条件是 Y 是 $-NH-$ 。

本文所用的术语烷基应被理解是指具有直链或支链的烃残基。“ $-(C_1-C_6)$ -烷基”的实例有含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烃残基, 例如甲基、乙基、丙基、异丁基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、2,3-二甲基丁基或新己基。“ $-(C_1-C_6)$ -亚烷基”的实例有含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的具有两个共价键的烃残基如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基或亚己基。

术语“ $-C_0$ -烷基”或“ $-C_0$ -亚烷基”均是共价键。

术语“ $-(C_2-C_6)$ -炔基”是指含有 2、3、4、5 或 6 个碳原子和 1 或 2 个三键的烷基残基，例如炔基残基如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(= 炔丙基)或 2-丁炔基。

$-(C_3-C_7)$ -环烷基的实例是含有 3、4、5、6 或 7 个环碳原子的环烷基残基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。部分不饱和的 $-(C_3-C_7)$ -环烷基的实例是诸如环戊烯基或环己烯基，其可以通过任何碳原子进行连接。

术语“芳基”应被理解为是指在环中含有 6 至 14 个碳原子的芳族烃基。芳基的实例有苯基、萘基(例如 1-萘基和 2-萘基)、联苯基(例如 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基)、蒽基或芴基。优选的芳基是联苯基、萘基并且特别是苯基。

术语“卤素”是氟、氯、溴或碘，优选氟、氯或溴。

术语“-Het”是指由 1、2 或 3 个环组成的杂环，其中 4 至 15 个环碳原子中的一个或多个被至少 1 个选自氮、氧或硫的杂原子代替。其实例有吡啶基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺环癸烷基、氮杂萘基、氮杂环丁烷基、氮丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、吡唑基、4aH-吡唑基、吡啶基、色满基、色烯基、噌啶基、十氢喹啶基、4,5-二氢噁唑啶基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧戊环基、1,3-二氧杂环戊烯基、3,3-二氧代[1,3,4]噁噻嗪基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啶基、咪唑基、茛满基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡啶基、异喹啶基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啶基、异噁唑基、异噁唑啶基、异噁唑烷基、2-异噁唑啶基、酮基哌嗪基、吗啶基、萘啶基、八氢异喹啶基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-氧氮杂萘基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、

噁唑啉基、噁唑基、氧杂环丁烷基、氧杂环辛烷基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、9,10-氧硫杂蒽基、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫代吗啉基、苯硫酚基、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。

术语“氧代残基”或“=O”是指残基如羰基(-C(O)-)或亚硝基(-N=O)。

术语“-(C₁-C₃)-全氟代烷基”是被部分或全氟化的烷基残基，其可得自残基如-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CHF-CF₃、-CHF-CHF₂、-CHF-CH₂F、-CH₂-CF₃、-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₃、-CF₂-CHF₂、-CF₂-CH₂F、-CH₂-CHF-CF₃、-CH₂-CHF-CHF₂、-CH₂-CHF-CH₂F、-CH₂-CH₂-CF₃、-CH₂-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂-CH₂F、-CH₂-CF₂-CF₃、-CH₂-CF₂-CHF₂、-CH₂-CF₂-CH₂F、-CHF-CHF-CF₃、-CHF-CHF-CHF₂、-CHF-CHF-CH₂F、-CHF-CH₂-CF₃、-CHF-CH₂-CHF₂、-CHF-CH₂-CH₂F、-CHF-CF₂-CF₃、-CHF-CF₂-CHF₂、-CHF-CF₂-CH₂F、-CF₂-CHF-CF₃、-CF₂-CHF-CHF₂、-CF₂-CHF-CH₂F、-CF₂-CH₂-CF₃、-CF₂-CH₂-CHF₂、-CF₂-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₂-CF₃、-CF₂-CF₂-CHF₂或-CF₂-CF₂-CH₂F。

之前所列的许多杂环名称是不饱和或芳族环系的化学名的事实并不意味着该 Het 基团将仅得自不饱和的环系。这里的这些名称仅用于在环大小

和杂原子数及其相对位置方面对该环系进行描述。如上所述,例如 Het 基团可以是饱和或部分不饱和或芳族的,并且因此可不仅得自之前所列的杂环本身,而且也可得自其所有部分或完全氢化的类似物,并且如果适用的话,还可得自其更高不饱和的类似物。作为由其可衍生出 Het 基团和任何其它杂环基团的之前所列杂环的完全或部分氢化类似物的实例,可提及的有下面的物质:吡咯啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢吡啶、四氢吡啶、哌啶、1,3-二氧戊环、2-咪唑啉、咪唑烷、4,5-二氢-1,3-噁唑、1,3-噁唑烷、4,5-二氢-1,3-噻唑、1,3-噻唑烷、全氢化-1,4-二噁烷、哌嗪、全氢化-1,4-噁嗪(= 吗啉)、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪、全氢化-1,4-噻嗪(= 硫代吗啉)、全氢化氮杂萘、二氢吲哚、异二氢吲哚、1,2,3,4-四氢-喹啉或 1,2,3,4-四氢异喹啉。

式 I 和 Ia 化合物中存在的旋光活性碳原子可彼此独立地具有 R 构型或 S 构型。式 I 和 Ia 的化合物可以以纯对映异构体或纯非对映异构体或对映异构体和/或非对映异构体混合物的形式例如外消旋物的形式存在。本发明涉及纯对映异构体和对映异构体混合物以及纯的非对映异构体和非对映异构体混合物。本发明包括式 I 和 Ia 的两种或两种以上立体异构体的混合物,并且在混合物中包括该立体异构体的所有比例。在式 I 和 Ia 化合物可以以 E 异构体或 Z 异构体(或顺式异构体或反式异构体)形式存在的情况下,本发明既涉及纯的 E 异构体和纯的 Z 异构体,又涉及所有比例的 E/Z 混合物。本发明还包括式 I 和 Ia 化合物所有的互变异构形式。

包括 E/Z 异构体在内的非对映异构体可以被分离为各异构体,例如用色谱法进行分离。可以用常规方法将外消旋物分离成两种对映异构体,例如用手性相色谱法或通过拆分来进行分离,例如通过用旋光活性的酸或碱获得非对映异构的盐和使该盐结晶来进行拆分。立体化学均一的式 I 和式 Ia 化合物也可以通过使用立体化学均一的起始材料或使用立体有择反应来获得。

式 I 和 Ia 化合物生理学可耐受的盐是生理学可接受、特别是可药用的无毒的盐。含有酸性基团例如羧基 COOH 的式 I 和 Ia 化合物的该类盐有

例如碱金属盐或碱土金属盐如钠盐、钾盐、镁盐和钙盐，并且也可以是具有生理学可耐受的季铵离子如四甲基铵或四乙基铵的盐，和用氨和生理学可耐受的有机胺如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、三乙胺、乙醇胺或三-(2-羟基乙基)-胺形成的酸加成盐。式 I 和 Ia 化合物中所含的碱性基团例如氨基或脒基可形成酸加成盐，例如与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸形成盐，或者与有机羧酸和磺酸如甲酸、乙酸、草酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、丙二酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸、甲磺酸或对-甲苯磺酸形成盐。本发明还包括含有例如两个碱性基团的式 I 和 Ia 化合物与一或两个酸当量形成的酸加成盐。

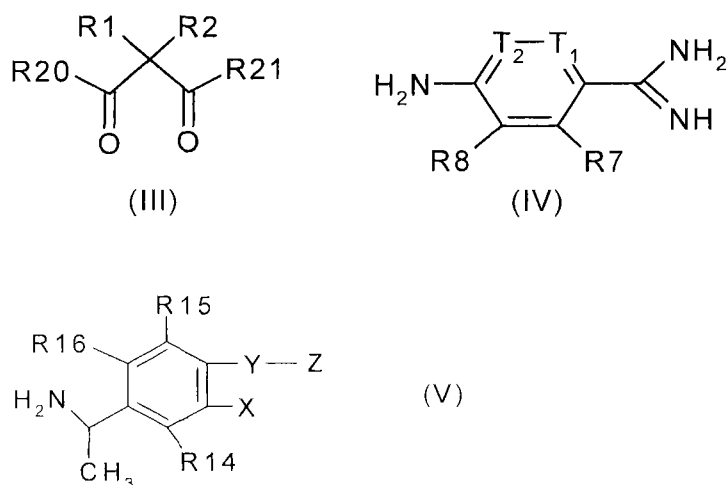
式 I 和 Ia 化合物的盐可以用本领域技术人员已知的常规方法获得，例如通过将式 I 和 Ia 化合物与无机或有机酸或碱在溶剂或稀释剂中混合来获得，或者可以通过阳离子交换或阴离子交换由其它盐获得。本发明还包括因为生理耐受性低而不能直接适用于药物中，但是适宜作为例如对式 I 和式 Ia 化合物进行进一步化学修饰的中间体或制备生理学可耐受盐的起始材料的式 I 和式 Ia 化合物的所有盐。

如果其含有一个或多个正电基团如三烷基铵基-取代基，例如通过荷正电的氮原子进行连接的式(烷基)₃N⁺的基团、或杂环基团中的季化环氮原子，则可以存在于式 I 和 Ia 化合物的酸加成盐中的所述酸的阴离子也可以是存在于式 I 和 Ia 化合物中的阴离子的实例。一般而言，如果式 I 和 Ia 的化合物含有一个或多个永久性的荷正电基团如三烷基铵基，则其含有一个或多个生理学可耐受的阴离子或阴离子等同物作为反荷离子。同时含有碱性基团或荷正电基团和酸性基团例如脒基和羧基的式 I 和 Ia 化合物也可以以两性离子(甜菜碱型)的形式存在，其同样被包括在本发明中。

本发明还涉及可由其获得式 I 和 Ia 化合物的制备方法。式 I 和 Ia 的化合物通常是通过将两个或多个片段(或构造块)偶合来进行制备的，所述片段可由式 I 和 Ia 逆向合成得到。在式 I 和 Ia 化合物的制备中，在合成过程中通常优选或需要在合成步骤中以随后可转化成所需官能团的前体形式引入可能产生不需要的反应或副反应的官能团。作为前体基团的例子，可提

及的有氰基(其随后可被转化成脞基)或硝基(其可以被转化成氨基)。可存在于官能团上的保护基团(或阻断基团)包括作为氨基和脞基保护基团的烯丙基、叔-丁基、苄基、烯丙氧基羰基(Alloc)、叔-丁氧基羰基(Boc)、苄氧基羰基(Z)和 9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)。可以用酯、烷基、芳基和甲硅烷基保护基团来阻断羟基。羧酸可以以酯例如甲基、乙基和苄基酯的形式被保护。

具体地讲,在式 I 和 Ia 化合物的制备中,可以通过进行一个或多个缩合反应和/或加成反应如酰胺偶合(例如通过在一个构造块的羧酸基团和另一个构造块的氨基之间形成酰胺键)来对构造块进行连接。例如,式 I 和 Ia 化合物可以通过式 III、IV 和 V 的构造块的偶合来进行制备,



其中 R20 和 R21 彼此独立地是-OH、F、Cl, 或与羰基一起形成一种酯、或活性酯、或混合酸酐或由羧酸与偶合试剂的反应产生的任何其它活性种类, 且 X、Y 和 Z 如式 I 和 Ia 所定义,

可以用本身已知的方式, 通过在式 III 描述的羧酸衍生物和式 IV 描述的 NH₂-基团之间形成酰胺键和在式 III 描述的羧酸衍生物和式 V 描述的 NH₂-基团之间形成酰胺键或酯键来进行偶合。

式 III、IV 和 V 的起始化合物以及在式 I 和 Ia 合成中用于引入某些结构单位的其它化合物可商业获得或者可以由可商业获得的化合物容易地制备, 或者可以通过下述或本领域技术人员易于获得的文献中所述的类似操作容易地获得。

对于式 I 和 Ia 化合物的制备而言,可首先连接式 III 和 IV 的化合物,然后,可以将所得中间体产物与式 V 的化合物缩合,从而得到式 I 和 Ia 的化合物。或者,可以首先将式 III 和 V 的化合物缩合,然后可以将所得中间体产物与式 IV 的化合物进行连接,从而得到式 I 和 Ia 的化合物。在该类合成过程中的任何该类反应步骤之后,都可以进行保护和去保护步骤以及前体基团向所需最终基团的转化,并且可进行进一步修饰。

在式 I 和 Ia 化合物的合成中,可以使用的形成酰胺键的各种一般方法都是本领域技术人员众所周知的,例如可得自肽化学。酰胺偶合步骤可有利地通过使用游离羧酸例如式 III 的化合物、用常规偶合试剂活化该羧酸基团(优选在原位活化)、然后使被活化了的羧酸衍生物与式 IV 的氨基进行反应来进行,所述常规偶合试剂如碳二亚胺如二环己基碳二亚胺(DCC)或二异丙基碳二亚胺(DIC)、或 N,N'-羰基二唑如 N,N'-羰基二咪唑、或脲鎓盐如 O-((氰基(乙氧基羰基)亚甲基)氨基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TOTU)或 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)、或氯甲酸酯如氯甲酸乙酯或氯甲酸异丁酯、或甲苯磺酰氯、或丙基磷酸酐等。酰胺键也可以通过使氨基化合物与羧酸卤化物,特别是酰氯(其可在独立步骤中或在原位由羧酸和例如亚硫酸酰氯制得)、或羧酸酯或硫代酸酯例如甲酯、乙酯、苯基酯、硝基苯基酯、五氟苯基酯、甲硫酯、苯硫酯或吡啶-2-基硫代酸酯反应,即与式 III 的化合物反应来形成。

所述活化反应和偶合反应通常是在惰性溶剂(或稀释剂)存在下,例如在非质子溶剂如二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二甲基亚砷(DMSO)、六甲基磷酸三酰胺(HMPT)、1,2-二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷等存在下或在该类溶剂的混合物中进行的。根据具体的过程,反应温度可以在很宽的范围内变化,并且可以为例如约-20°C 至溶剂或稀释剂的沸点。根据具体过程,还可能需要或优选加入适宜数量的一种或多种助剂,例如用于调节 pH 或中和所形成的酸或用于使以酸加成盐形式使用的氨基化合物的游离碱被释放出来的碱如叔胺,如三乙胺或二异丙基乙基胺、或碱金属醇化物,如甲醇钠或叔-丁醇钾、或 N-羟基唑系化合

物如 1-羟基苯并三唑，或催化剂如 4-二甲基氨基吡啶。在各种标准参考资料中给出了用于制备活化的羧酸衍生物和形成酰胺键和酯键的方法的细节以及源文献，例如，J. March, 高等有机化学(Advanced Organic Chemistry), 第 4 版, John Wiley & Sons, 1992。

然后，用标准操作除去在偶合反应获得的产物中可能仍然存在的保护基团。例如，可以通过用强酸(例如盐酸、三氟乙酸)处理来将用于保护氨基的叔-丁基保护基团，特别是叔-丁氧基羰基去保护，即转化成氨基。如已经解释的那样，在偶合反应后，一些官能团也可以由适宜的前体基团产生。此外，随后也可以用已知操作来实现向生理学可耐受盐的转化。

通常，对含有最终的式 I 和 Ia 化合物或中间体的反应混合物进行后处理，并且如果需要的话，用本领域技术人员已知的常规方法对产物进行纯化。例如，可用众所周知的方法如结晶、色谱法或反相高效液相色谱法(RP-HPLC)或基于例如化合物的大小、电荷或疏水性的其它分离方法来对合成的化合物进行纯化。类似地，可以用众所周知的方法如氨基酸序列分析、NMR、IR 和质谱法(MS)来对本发明化合物进行鉴定。

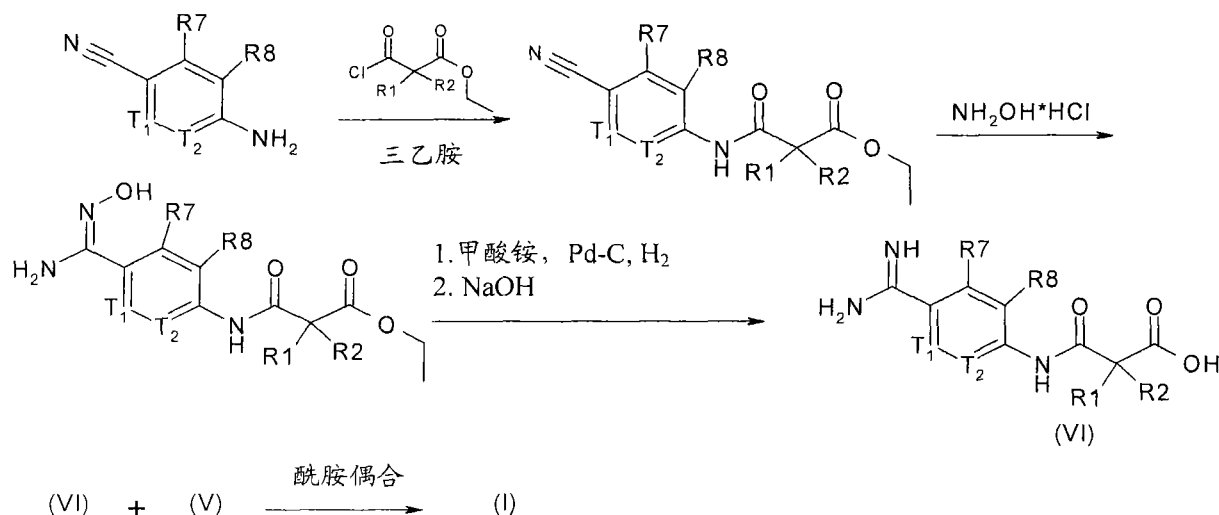
可以通过用对映异构纯的酸或碱形成盐、用使用手性固定相的色谱法或用手性对映异构纯的化合物如氨基酸进行衍生、分离由此获得的非对映异构体和除去手性辅助基团来将由于其化学结构而以对映异构体形式存在的式 I 和 Ia 化合物拆分成纯的对映异构体

式 I 和 Ia 的化合物可以以游离形式被分离，或者在存在酸性或碱性基团的情况中可以被转化成生理学可耐受的盐。

能形成盐的式 I 和 Ia 化合物(包括其立体异构形式)的生理学可耐受盐的制备是用本身已知的方式进行的。在使用碱性试剂如氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、醇化物并且还有氨或有机碱，例如三甲基-或三乙胺、乙醇胺或三乙醇胺或碱性氨基酸，例如赖氨酸、鸟氨酸或精氨酸的情况下，该羧酸形成稳定的碱金属、碱土金属或任选地被取代的铵盐。如果式 I 和 Ia 的化合物含有碱性基团，则可以用强酸来制备稳定的酸加成盐，例如无机酸和有机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、4-

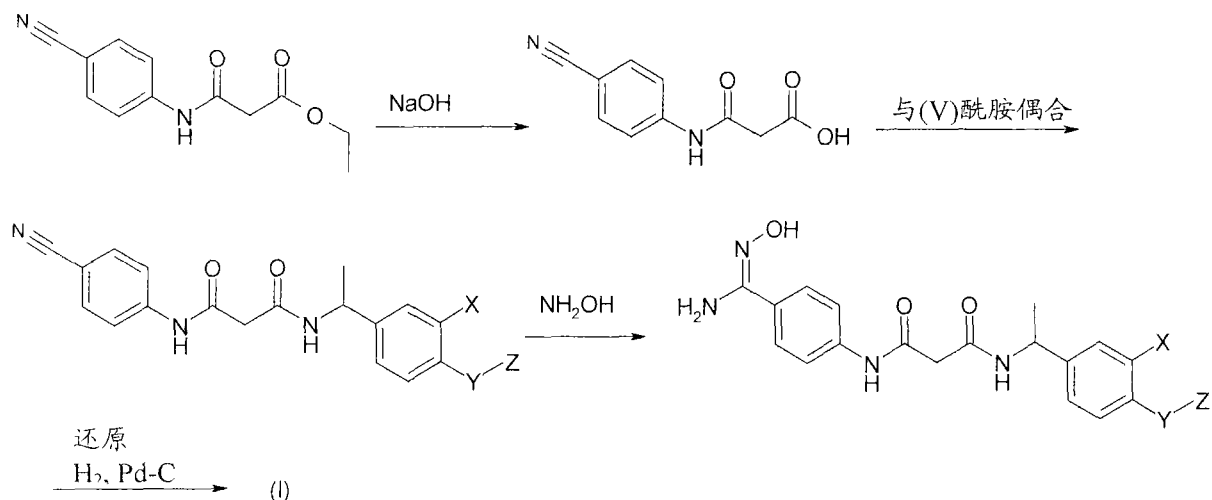
溴苯磺酸、环己基酰氨基磺酸、三氟甲基磺酸、乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸或三氟乙酸是适宜的。

式 I 和 Ia 的化合物尤其是可以通过使式 V 的化合物与 N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸 VI (其是如流程图 1 所述那样用标准操作分三步由可商业获得的起始材料制得的) 偶合来进行制备:



流程图 1:

作为一种选择, 可以使用被适宜保护的衍生物, 作为脒基前体的氰基或羟基脒。然后, 作为最后的步骤, 进行前体向脒的转化。在流程图 2 中说明了所得的用于式 Ia 化合物的合成计划:



流程图 2:

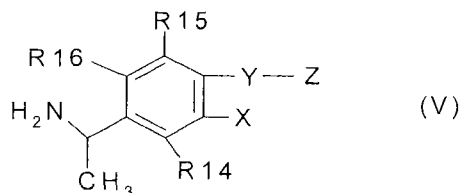
脘的前体通常是相应的腈类。因为合成的原因，有时可能建议在该合成的任何后期进行向脘的转化，或者常常最适宜地，甚至在最后阶段进行向脘的转化，从而最终绕开合成期间的一些问题。

将氰化物转化成脘的一些方法是已知的；方法的选择取决于该转化的具体化学和与目标分子中其它官能团的潜在相互作用。在本发明情况中特别有用的是众所周知的 Pinner 反应或用羟基胺向腈进行亲核加成，然后对该羟基脘进行氢化。如果使用后一种方法，则也可以在例如偶合反应中使用中间体羟基脘，在合成后期或最后阶段进行氢化(如流程图 2 中所述)。

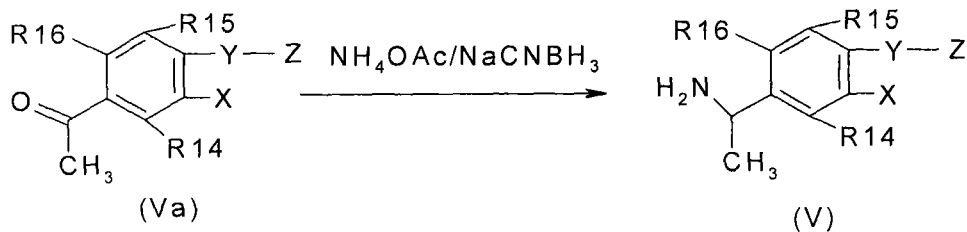
脘类和羟基脘类也可以以被保护的状态使用。可以用在合成期间发挥保护基作用的特殊残基对脘类和羟基脘类进行修饰。

已知的该类基团尤其是羧酸和氨基甲酸的衍生物如苯氧基羰基、苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基-羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、苯甲酰基或乙酰基。

式 V 的化合物可商业获得或者可以根据下面流程图和实施例中所给出的操作来进行制备。

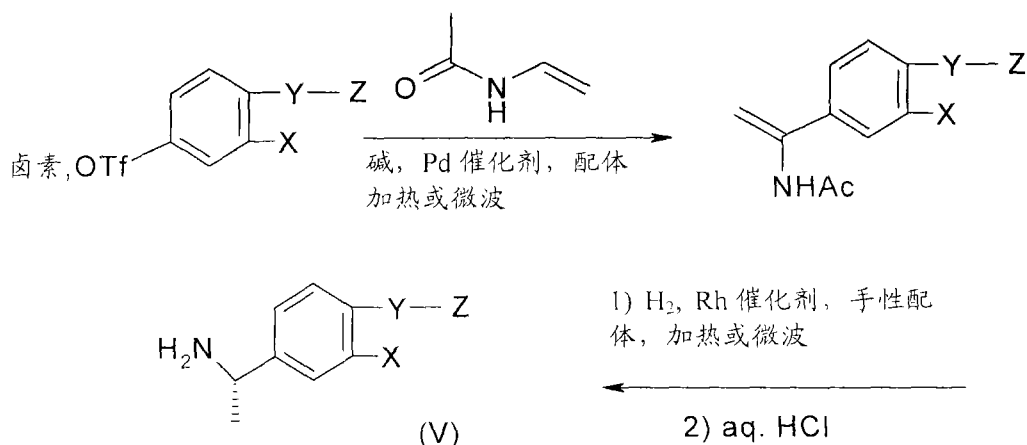


一般而言，式 V 的官能团化的胺类可以用文献中所述的许多途径来进行制备。例如，式 V 的胺类的一种适宜前体可以是相应的苯乙酮 Va，其可商业获得或根据下面流程图和实施例中所给出的操作来进行制备。如流程图 3 中所述，可以通过联合使用氨源(例如氨或醋酸铵)和适宜的氢化物供体或氢气与适宜催化剂的组合(例如氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠，或 H₂/Pd-C、H₂/Raney-Ni)的还原胺化操作来将该苯乙酮 Va 转化成相应的式 V 的胺：



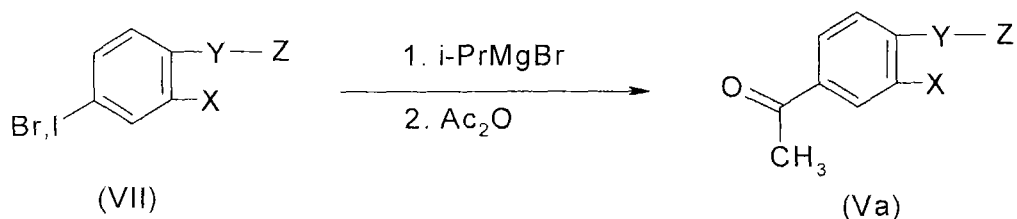
流程图 3

或者，式 V 的胺可以由相应的适宜卤素或三氟甲磺酸酯前体，通过 Heck-型反应经由相应的烯胺来进行制备。烯胺类提供了使用例如手性铑催化剂与氢气联合来进行对映体选择性氢化的可能性并因此提供了式 V 类分子的对映体选择性入口。在流程图 3b 中说明了用于式 Ia 化合物的这种策略：



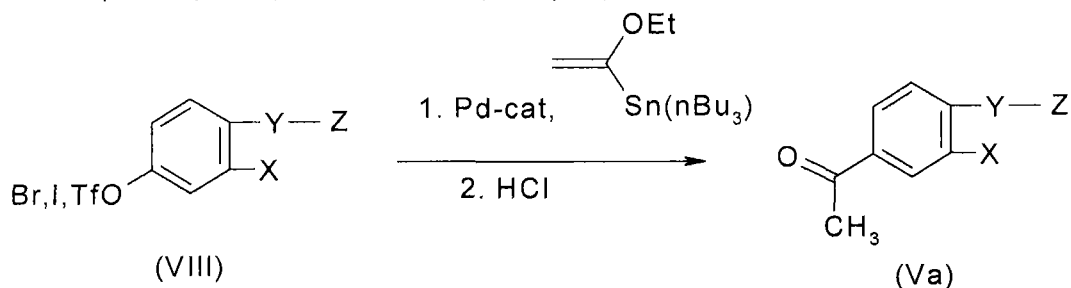
流程图 3b:

在文献中描述了许多合成式 Va 的苯乙酮的已知途径，例如如流程图 4 中所述，其可以由适宜的卤素前体 VII (例如 Br、I) 来进行制备，该前体在被转化成相应的格氏试剂后用醋酸酐捕获。



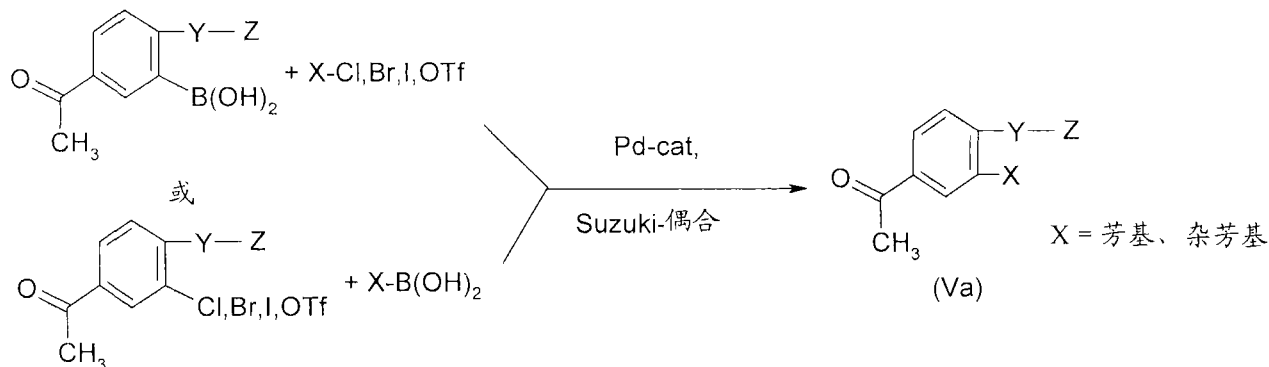
流程图 4

或者，式 Va 的苯乙酮可以由携带官能团如 -Br、I 或 OTf 的式 VIII 的起始材料和烷氧基乙烯基三烷基锡试剂，通过 Stille 反应和随后的酸性后处理来进行制备，如流程图 5 中所述。

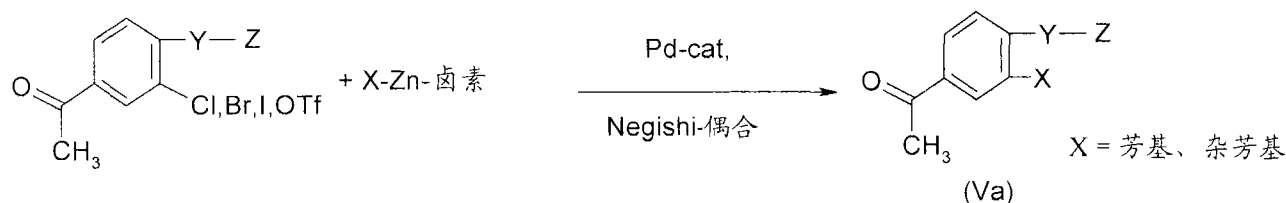


流程图 5

在 X 表示芳基或杂芳基的情况下，式 Va 的苯乙酮可以通过文献中详细描述交叉偶合反应来进行制备。例如，可以使用 Suzuki-偶合，其利用硼酸或硼酸酯和携带官能团如 -Cl、-Br、I、-OTf 的相应偶合伴侣(如流程图 6 中所述)，或者可以使用 Negishi-偶合，其利用有机锌衍生物作为偶合伴侣(如流程图 7 中所示)。



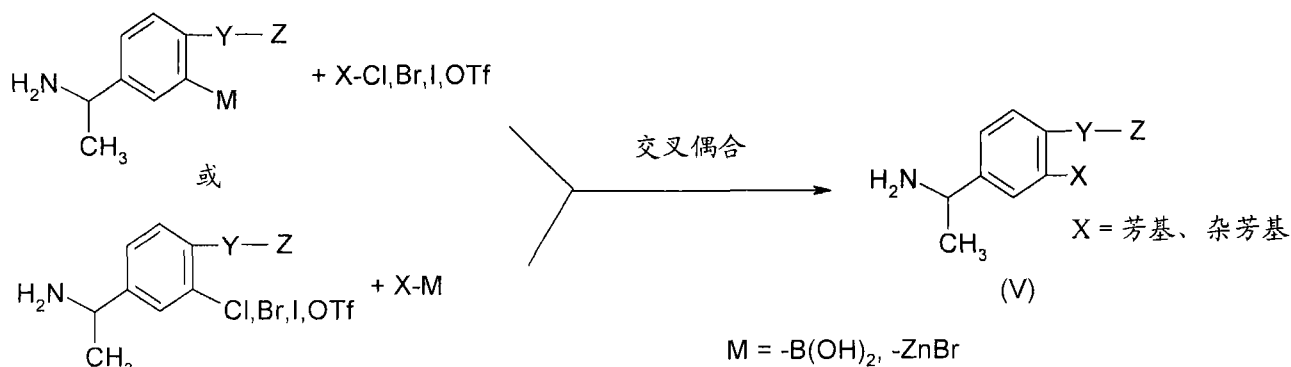
流程图 6



流程图 7

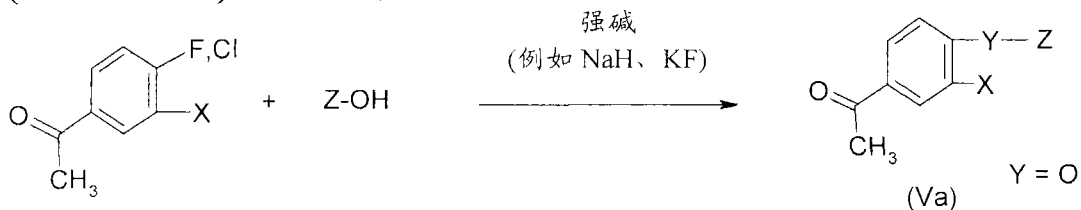
可以如上所述那样将该苯乙酮转化成式 V 的相应胺。

或者，可以用相应胺或其被保护形式来进行前述交叉偶合(流程图 8)。



流程图 8:

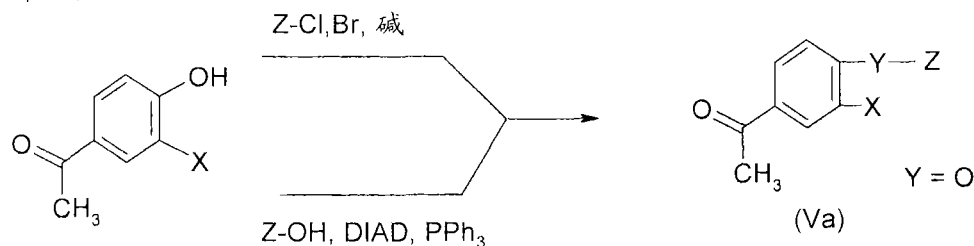
在 Y 表示氧连接基的情况下，式 Va 的苯乙酮可以用文献中描述的许多方法来进行制备。流程图 9 就描述了一种有用的策略。在这方面，可以通过与强碱(例如 KF、NaH)联合，通过亲核置换苯乙酮上的适宜离去基团(例如 F、Cl)将脂族醇或酚类引入。



流程图 9:

可如上所述那样将该苯乙酮转化成式 V 的相应胺。

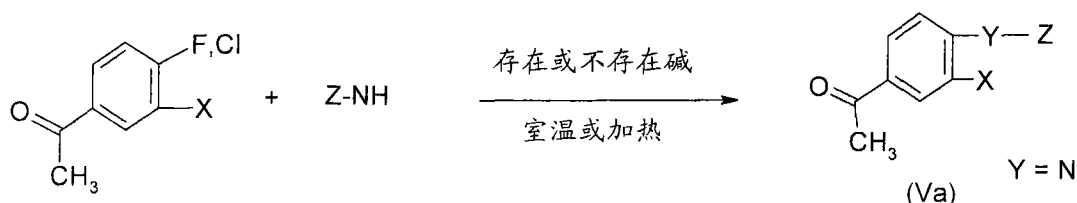
或者，可以使用携带羟基官能团的苯乙酮。然后，可以通过联合使用 Z-Cl, Br 与适宜碱(例如 K_2CO_3)的标准烷基化或使用脂族醇作为偶合伴侣 (Z-OH) 的标准 Mitsunobu 烷基化(DIAD, PPh_3)来引入基团 Z，如流程图 10 中所示。



流程图 10:

可以如上所述那样将该苯乙酮转化成式 V 的相应胺。

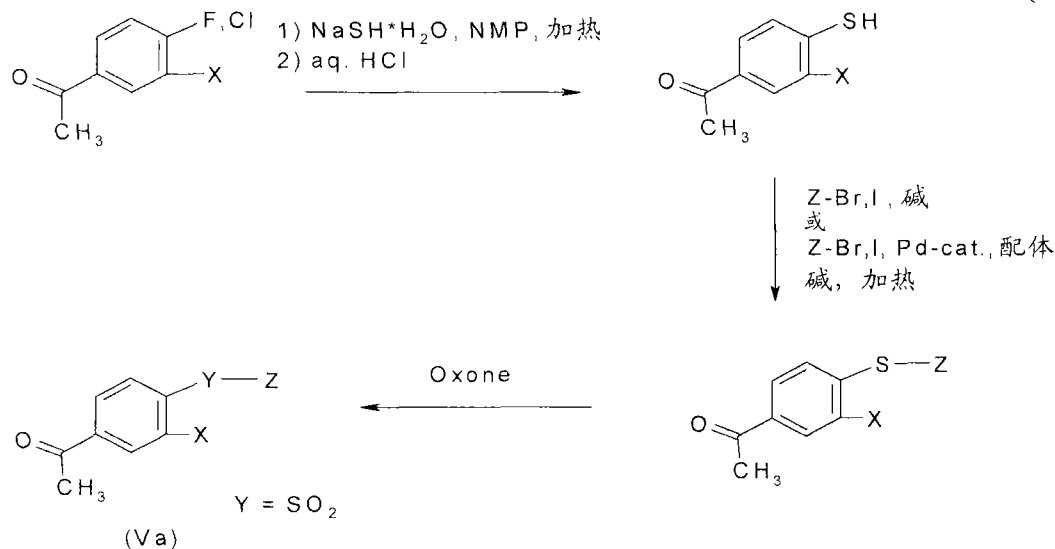
在 Y 表示氮连接基的情况下，式 Va 的苯乙酮可以用文献中描述的许多方法来进行制备。在这方面，可以通过在使用或不使用适宜强碱的情况下对苯乙酮上的适宜离去基团(例如 F、Cl)进行亲核置换来引入胺，如流程图 11 中所示：



流程图 11:

可如上所述那样将该苯乙酮转化成式 V 的相应胺。

在 Y 表示硫连接基的情况下，式 Va 的苯乙酮可以用文献中描述的许多方法来进行制备。在这方面，可以用硫化氢 NaSH 来置换苯乙酮上的适宜离去基团(例如 F、Cl)。可以用强的亲电子试剂如烷基碘来将所得硫化物烷基化，或者可以将其用于钯催化的与芳族卤化物进行的交叉偶合反应。在第二步中，可以通过与适宜的氧化试剂(例如过硫酸氢钾试剂、 KMnO_4)反应而将用这些或其它方法产生的硫化物氧化成相应的砜(流程图 12):



流程图 12:

可以如上所述那样将该苯乙酮转化成式 V 的相应胺。

本发明还涉及化合物N-(4-氰基-苯基)-丙酰胺酸乙酯、N-(4-氰基-苯基)-丙酰胺酸、N-[4-(N-羟基甲脒基)-苯基]-丙酰胺酸乙酯和N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸，它们是式I和Ia化合物制备中的有用中间体。

起始材料的手性：与丙二酸酯耦合的含有不对称中心的胺或醇可以以手性或外消旋或任何其它立体异构形式应用，包括所有类型的混合物。

本发明还涉及含有有效量的至少一种式I和Ia化合物和/或式I和Ia化合物的生理学可耐受的盐和/或任选的式I和Ia化合物的立体异构形式和适宜药用和生理学可耐受的赋形剂、添加剂和/或其它活性化合物和助剂的药物。

本发明化合物抑制了血液凝固酶因子VIIa的活性，该抑制为直接抑制(在外部Tenase复合物(与膜-蛋白辅因子、组织因子缔合的因子VIIa)内或以可溶性亚基的形式)，或者为间接抑制(通过抑制因子VIIa组装到所述外部Tenase复合物中)。作为这种抑制的结果，因子VIIa的两种底物、即因子X和因子IX都不会被活化，凝血酶原将不会通过活化的因子Xa被活化成凝血酶，凝血酶产生将被抑制，凝血因此将被阻止。

因为其对因子VIIa的抑制活性，式I和Ia的化合物是有用的药理学活性化合物，其适用于例如影响血液凝固(或凝血)和纤维蛋白溶解并适用于治疗(包括治疗和预防)疾病，例如心血管病症、血栓栓塞性疾病或再狭窄。式I和Ia化合物及其生理学可耐受的盐可以以药物的形式被给药于动物，优选哺乳动物，并且特别是人，用于治疗或预防。其可以以其自身的形式被给药，或者可以彼此混合给药或者以药物制剂的形式进行给药，该药物制剂允许进行肠或胃肠外给药并包含作为活性成分的有效量的至少一种式I和Ia的化合物和/或其生理学可耐受的盐以及可药用的载体。

因此，本发明还涉及用于制备抑制因子VIIa或影响血液凝固或纤维蛋白溶解或用于治疗(包括治疗或预防)所述疾病的药物的式I和Ia化合物和/或其生理学可耐受的盐。其实例有心血管病症、血栓栓塞性疾病或再狭窄的治疗。

此外,本发明还涉及含有有效量的至少一种式 I 和 Ia 化合物和/或其生理学可耐受的盐和可药用的载体,例如一种或多种可药用的载体物质和/或添加剂的药物制剂。

该药物可以被口服给药,例如以丸剂、片剂、涂漆(lacquered)片、包衣片、颗粒、硬和软明胶胶囊、溶液、糖浆、乳剂、混悬液或气雾剂混合物的形式进行给药。然而,也可以以例如栓剂的形式直肠给药,或以注射溶液或输入溶液、微囊、植入剂或棒剂的形式胃肠外给药,例如静脉内、肌内或皮下给药,或者以例如软膏、溶液或酞剂的形式经皮或局部给药,或者以其他方式例如以气雾剂或鼻喷雾的形式进行给药。

本发明的药物制剂是以本身已知和本领域技术人员熟悉的方式进行制备的,除式 I 和 Ia 的化合物(化合物混合物)和/或其(它们)的生理学可耐受的盐外,还使用可药用的惰性无机和/或有机载体物质和/或添加剂。对于丸剂、片剂、包衣片和硬明胶胶囊的生产而言,可使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等。用于软明胶胶囊和栓剂的载体物质有例如脂肪类、蜡类、半固体和液体多元醇、天然或硬化油类。用于制备溶液例如注射溶液或乳剂或糖浆的适宜载体有例如水、生理盐水、醇类、甘油、多元醇类、蔗糖、转化糖、葡萄糖、植物油类。用于微囊、植入剂或棒剂的适宜载体物质有例如乙醇酸和乳酸的共聚物。该药物制剂通常含有约 0.5 至约 90 重量%的式 I 和 Ia 的化合物和/或它们生理学可耐受的盐。活性成分式 I 和 Ia 的化合物和/或其生理学可耐受盐在所述制剂中的量为约 0.5 至约 1000 mg,优选地为 1 至 500 mg。

除式 I 和 Ia 的活性成分和/或它们生理学可耐受的盐以及载体物质外,该药物制剂还可含有一种或多种添加剂,例如,填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、润湿剂、稳定剂、乳化剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、芳香剂、增稠剂、稀释剂、缓冲物质、溶剂、增溶剂、用于获得储库作用的物质、用于改变渗透压的盐、包衣剂或抗氧化剂。其还可含有两种或多种式 I 和 Ia 的化合物和/或它们生理学可耐受的盐。如果一种药物制剂含有两种或多种式 I 和 Ia 的化合物,则各化合物的选择可以以该药物制剂特定的

综合药理学性质为目标。例如，可以将具有较短作用持续时间的高效化合物与较低功效的长效化合物联合。式 I 和 Ia 化合物中取代基选择的灵活性使得可以对该化合物的生物学和物理化学性质进行很好地控制并因此使得可以对该类所需化合物进行选择。此外，除至少一种式 I 和 Ia 的化合物和/或其生理学可耐受的盐外，该药物制剂还可含有一种或多种其它治疗或预防活性成分。

作为因子 VIIa 的抑制剂，式 I 和 Ia 的化合物以及它们生理学可耐受的盐通常适用于治疗和预防其中因子 VIIa 的活性起一定作用或具有不希望的程度、或通过抑制因子 VIIa 或降低其活性可产生有利影响的情况，或用于预防、缓解或治愈医生希望抑制因子 VIIa 或降低其活性的情况。因为因子 VIIa 的抑制影响血液凝固和纤维蛋白溶解，因此，式 I 和 Ia 的化合物以及它们生理学可耐受的盐通常适用于降低凝血，或用于预防和治疗其中血液凝固系统的活性起一定作用或具有不希望的程度、或可通过降低凝血产生有利影响的情况，或者用于预防、缓解或治愈医生希望降低血液凝固系统活性的情况。本发明的一个特定主题是通过施用有效量的化合物 I 或其生理学可耐受的盐以及其药物制剂来降低或抑制不需要的凝血，特别是个体的凝血。

可以用式 I 和 Ia 的化合物和/或其生理学可耐受的盐来治疗例如异常的血栓形成、急性心肌梗塞、心血管病症、不稳定型心绞痛、血栓栓塞、与血栓溶解疗法或经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)有关的急性血管闭合、短暂脑缺血发作、中风、间歇性跛行、冠状或外周动脉的旁路移植术、血管腔狭窄、冠状动脉或静脉血管成形术后再狭窄、长期血液透析患者血管通路开放性的维持、腹部、膝盖或髌部手术后下肢静脉中发生的病理性血栓形成、腹部、膝盖或髌部手术后下肢静脉中发生的病理性血栓形成、肺血栓栓塞的风险、或在脓毒性休克、病毒感染或癌症期间血管系统中发生的弥散性全身血管内凝血病，或降低炎症响应、纤维蛋白溶解，或用于治疗冠心病、心肌梗塞、心绞痛、血管再狭窄，例如血管成形术如 PTCA 后的

再狭窄、成人呼吸窘迫综合征、多器官衰竭和弥散性血管内凝血症、可在手术后发生的深静脉或近端静脉血栓形成。

由于其药理学活性，本发明的化合物可以替代其它抗凝剂如肝素。与其它抗凝剂相比，使用本发明的化合物可以例如节约成本。

当使用式 I 和 Ia 的化合物时，其剂量可以在宽限度内变化，并且如通常和医生已知的那样，在各个体情况中应与个体情况适配。其取决于例如所用的具体化合物、所治疗疾病的性质和严重程度、给药方式和时间表、或所治疗的情况是急性还是慢性的、或者是否进行预防。可以用医学领域众所周知的临床方法来确定适宜的剂量。在重约 75 kg 的成人中获得所需结果的日剂量通常为约 0.01 至约 100 mg/kg，优选约 0.1 至约 50 mg/kg，特别是约 0.1 至约 10 mg/kg (各情况中均为 mg/kg 体重)。日剂量可以被分成若干个部分例如 2、3 或 4 个部分进行施用，特别是在施用相对大数量的情况中。根据个体行为，通常需要向上或向下偏离所示日剂量。

式 I 和 Ia 的化合物也可有利地在个体外部用作抗凝剂。例如，可将有效量本发明化合物与新抽取的血样接触以阻止血样凝固。此外，式 I 和 Ia 的化合物及其盐也可用于诊断目的，例如用于体外诊断，以及在生物化学研究中作为助剂或工具。因此，式 I 和 Ia 的化合物可被用于试验中以便确定因子 VIIa 的存在或以基本纯的形式分离因子 VIIa。可以用放射性同位素对本发明化合物进行标记，然后，用用于探测特定标记的常规方法来探测与因子 VIIa 结合的被标记化合物。因此，式 I 和 Ia 的化合物或其盐可有利地用作用于探测体内、体外或离体的因子 VIIa 活性的位置或数量的探针。

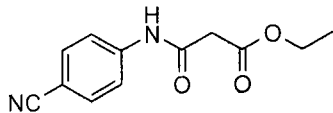
此外，式 I 和 Ia 的化合物还可用作制备其它化合物，特别是可由式 I 和 Ia 化合物获得的、例如可通过取代基的引入或官能团的修饰而由式 I 和 Ia 化合物获得的其它药物活性成分的合成中间体。

不言而喻地是，基本上不影响本发明各种实施方案的活性的修饰也包括在所公开的本发明内。因此，以下实施例是用来说明而非限制本发明的。

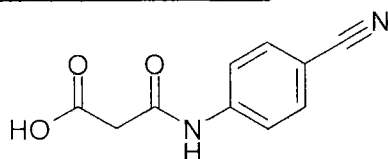
实施例

缩写:

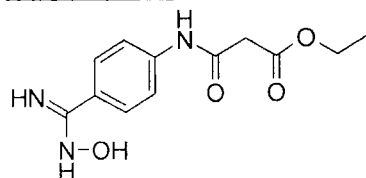
AcOEt	乙酸乙酯
ACN	乙腈
环境温度	10 °C 至 50 °C
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二异丙基乙基胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
FA	甲酸
h	小时
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HPLC	高效液相色谱
LC/MS	液相色谱质谱
MeOH	甲醇
PyBrop	溴代-三-吡咯烷-1-基-磷六氟磷酸盐
RT	室温
R _t	保留时间
TBDMS-Cl	叔-丁基二甲基氯硅烷
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸

中间体的合成:中间体1:N-(4-氰基-苯基)-丙酰胺酸乙酯

向 4-氨基苯甲腈(18.0 g, 0.149 mol)和三乙胺(27.34 ml, 0.194 mol)在 DCM (600 ml)中的溶液中加入位于 DCM (30 ml)中的乙基丙二酰氯(25.0 g, 21.36 ml, 0.149 mol)。将该反应混合物在 RT 下搅拌 1.5 h。向该红色的溶液中加入水。将有机相用碳酸氢钠和 HCl (1 M)洗涤,然后用硫酸镁进行干燥,过滤并对其进行蒸发。将粗产物用乙酸乙酯/正-庚烷重结晶,从而得到 24.05 g (69%)标题化合物。

中间体2:N-(4-氰基-苯基)-丙酰胺酸

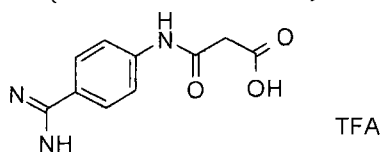
将中间体 1 (11.1 g, 47.9 mmol)溶解于甲醇(300 mL)中并向其中加入溶解于水(100 mL)中的氢氧化锂(1.72 g, 71.8 mmol)。将该反应在 RT 下搅拌一夜。将溶剂蒸发,加入水并将水层用乙酸乙酯洗涤,用盐酸(4 N)酸化并再次用乙酸乙酯萃取。将有机层分离出来,用硫酸钠干燥,过滤并对其进行蒸发,从而得到 8.75 g (收率: 89%)标题化合物。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺: 205。

中间体3:N-[4-(N-羟基甲脒基)-苯基]-丙酰胺酸乙酯

向 N-(4-氰基-苯基)-丙酰胺酸乙酯(19.8 g, 85.26 mmol)在乙醇(800 ml)中的溶液中加入盐酸羟胺(17.78 g, 255.80 mmol)和三乙胺(107 ml, 767.3 mmol)。将该反应混合物在 RT 下搅拌 20 h。将溶剂蒸发并将粗产物溶解于乙酸乙酯中。加入水并将水相用乙酸乙酯进行萃取。将所合并的有机相用硫酸镁干燥, 蒸发, 从而得到白色固体形式的产物(16.82 g, 74%)。

中间体4:

N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸*三氟乙酸盐



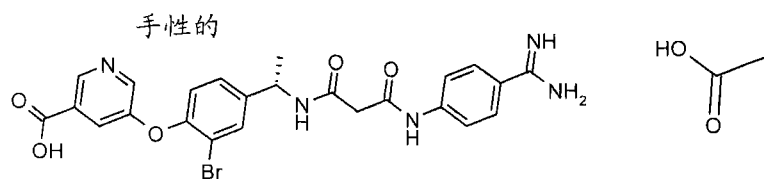
向 N-[4-(N-羟基甲脒基)-苯基]-丙酰胺酸乙酯(16.9 g, 63.41 mmol)和甲酸铵(20.0 g, 317.1 mmol)在冰醋酸(400 ml)中的溶液中加入 Pd/C, 10% (675mg)。将该混悬液在回流下搅拌 5 h。将该反应混合物用硅藻土过滤并对其进行蒸发。将粗产物溶解于乙醇(400 ml)中并用氢氧化钠水溶液(2 M, 300 ml)对其进行处理。将该反应混合物在 RT 下搅拌 4 h, 然后向其中加入盐酸(2 N) (pH = 8)。将该混悬液过滤并将固体溶解于 ACN/水中, 用三氟乙酸进行酸化(pH = 1)。冷冻干燥, 得到白色固体形式的产物(9.88 g, 46%)。

实施例化合物的合成:

用这里所公开的方法制备、分离了下面的实施例并对其进行了鉴定。下面的实施例表示了本发明的部分范围, 其并不意味着对本发明的范围进行限制。可以类似地制备没有详细描述的其他实施例。

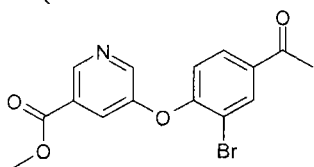
实施例 1:

5-(2-溴-4-((S)-1-[2-(4-甲脒基-苯基氨基甲酰基)-乙酰基氨基]-乙基)-苯氧基)-烟酸*乙酸盐



步骤 1:

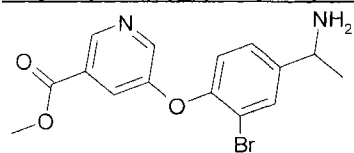
5-(4-乙酰基-2-溴-苯氧基)-烟酸甲酯



将 5-羟基烟酸甲酯(1.0 g, 6.53 mmol)、3'-溴-4'-氟苯乙酮(1.42 g, 6.53 mmol)、18-冠醚-6 (155.3 mg, 0.59 mmol)和氯化钾(40 wt.% 披氧化铝, 996 mg, 6.86 mmol)溶解于 ACN(10 mL)中。将该反应回流 3 天。在冷却后, 将该混合物用 2N 碳酸钾水溶液淬熄, 用乙醚萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发并用硅胶色谱进行纯化(乙酸乙酯:正-庚烷 1:4)。得到 635 mg (收率: 28%) 纯净化合物。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺: 351

步骤 2:

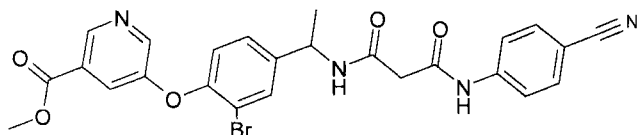
5-[4-(1-氨基-乙基)-2-溴-苯氧基]-烟酸甲酯



向得自步骤 1 的化合物(630 mg, 1.79 mmol)在 MeOH (30 mL)中的溶液中加入醋酸铵(1.39 g, 17.9 mmol)。将其在环境温度下搅拌一夜后, 加入氰基硼氢化钠(135.7 mg, 2.16 mmol)并将该反应回流 6 h。将溶剂蒸发, 将固体溶解于乙酸乙酯中并用水萃取。将有机层分离出来, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并对其进行蒸发, 从而得到 606 mg (收率: 96%) 粗品。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺: 352

步骤 3:

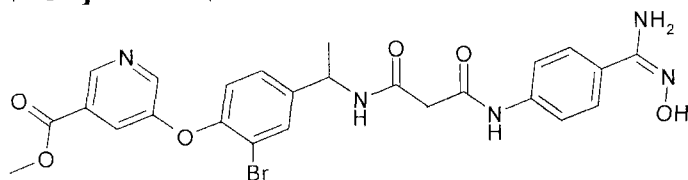
5-[2-溴-4-{1-[2-(4-氰基-苯基氨基甲酰基)-乙酰基氨基]-乙基}-苯氧基]-烟酸甲酯



向 600 mg (1.71 mmol) 得自步骤 2 的化合物、N-(4-氰基-苯基)-丙酰胺酸(中间体 2) (349 mg, 1.71 mmol)、HOAt (233 mg, 1.71 mmol) 和 HATU (649 mg, 1.71 mmol) 在 DMF (8 mL) 中的溶液中加入 DIPEA (0.88 mL, 5.12 mmol) 并将该溶液在环境温度下搅拌 48 h。将该混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干, 从而得到 360 mg (收率: 39%) 白色固体形式的产物。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺: 538

步骤 4:

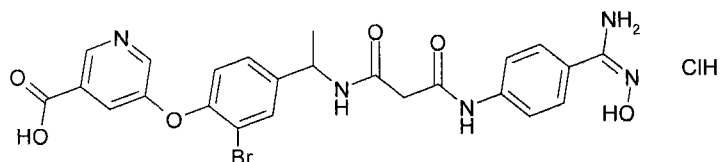
5-[2-溴-4-(1-{2-[4-(N-羟基甲脒基)-苯基氨基甲酰基]-乙酰基氨基}-乙基)-苯氧基]-烟酸甲酯



将得自步骤 3 的产物(360 mg, 0.67 mmol)和盐酸羟胺(280 mg, 4.02 mmol)溶解于异丙醇中并向其中加入 TEA (0.65 mL, 4.69 mmol)。将该反应在 70 °C 下加热并搅拌 4 h。将冷却了的混合物用水处理并用乙酸乙酯进行萃取。将有机层分离出来, 用硫酸钠干燥, 过滤并对其进行蒸发。最后得到 310 mg (收率: 81%) 纯净化合物。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺: 571

步骤 5:

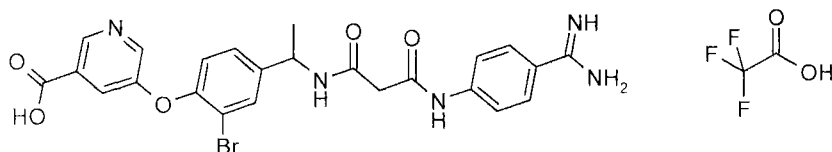
5-[2-溴-4-(1-{2-[4-(N-羟基甲脒基)-苯基氨基甲酰基]-乙酰基氨基}-乙基)-苯氧基]-烟酸*盐酸盐



将得自步骤4的化合物(230 mg, 0.40 mmol)溶解于 MeOH (10 mL)中并向其中加入溶解于 H₂O (2.5 mL)中的氢氧化锂(14.5 mg, 0.60 mmol)。将该反应混合物在 50°C 下搅拌 2 h, 然后在环境温度下搅拌一夜。将该反应混合物用水淬熄, 用 1M 盐酸酸化至 pH 6 并用乙酸乙酯进行萃取。大部分产物留在含水层中, 将其冻干, 从而得到 265 mg 粗品化合物。LC/MS (方法 D) (M)⁺: 556

步骤6:

5-(2-溴-4-{1-[2-(4-甲脒基-苯基氨基甲酰基)-乙酰基氨基]-乙基}-苯氧基)-烟酸*三氟乙酸盐



将得自步骤5的产物(50 mg, 0.075 mmol)溶解于乙酸(5 mL)中并向其中加入钨披活性炭(10%, 8 mg, 0.007 mmol)和醋酸酐(7.75 μL, 0.082 mmol)。将该反应在环境温度下氢化(1 巴 H₂) 2.5 h。将该混合物过滤, 减压除去有机溶剂并将残余物用制备型 HPLC 进行纯化, 从而得到 18 mg (收率: 37%)产物。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺: 541

步骤7:

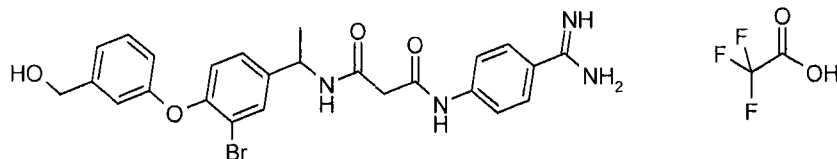
5-(2-溴-4-{(S)-1-[2-(4-甲脒基-苯基氨基甲酰基)-乙酰基氨基]-乙基}-苯氧基)-烟酸*乙酸盐(实施例1)

通过手性制备型HPLC [柱:(S,S) Whelk-O 250x50 mm, 公司: Regis Technologies, Inc., 8210 Austin Avenue, Morton Grove, IL 60053, USA; 洗脱剂: 庚烷、乙醇和甲醇(1:1:1) + 0.1% 醋酸铵(等度洗脱), 流速: 50mL/min]将得自步骤6的外消旋产物(16 mg, 24.45 μmol)分离成其对映异

构体。将相关级分冻干。收率: 4 mg (27%)。LC/MS (方法D) 主峰(M+H)⁺: 541 (R_t= 0.94 min)

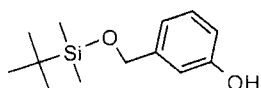
实施例 2:

N-{1-[3-溴-4-(3-羟基甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-N'-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐



步骤 1:

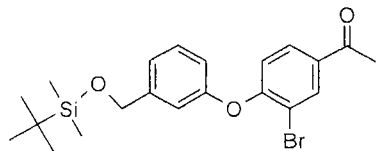
3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-苯酚



向 3-羟基苯甲醇(5.00 g, 40.3mmol)在 DCM (25 mL)中的溶液中加入咪唑(13.7 g, 201.4 mmol)和 TBDMS-Cl (6.68 g, 44.3 mmol)并将该溶液在 RT 下搅拌 1 h。将该反应用水淬熄, 用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发并用硅胶色谱进行纯化(乙酸乙酯:正-庚烷 1:4)。最后得到 5.16 g (收率: 54%)纯净化合物。LC/MS (方法 D) (M+H-叔丁基, -二甲基)⁺: 156

步骤 2:

1-{3-溴-4-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酮

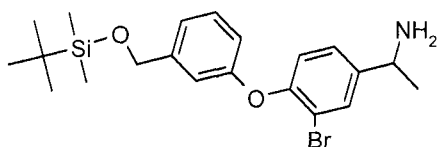


将得自步骤 1 的产物(1.00 g, 4.19 mmol)、3'-溴-4'-氟苯乙酮(910 mg, 4.19 mmol)、18-冠醚-6 (99.8 mg, 0.38 mmol)和氟化钾(40 wt.% 披氧化铝, 640 mg, 4.40 mmol)溶解于 ACN (5 mL)。将该反应在 120 °C 下在微波中搅拌 30 min。将该混合物用水淬熄, 用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤,

蒸发并用硅胶色谱进行纯化(乙酸乙酯:正-庚烷 1:10)。最后得到 1.35 g (收率: 74%) 标题化合物。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺: 436

步骤 3:

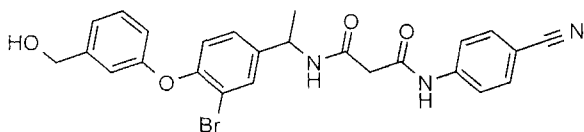
1-{3-溴-4-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙基胺



与实施例 1、步骤 2 的制备类似地使得自步骤 2 的化合物(1.35 g, 3.10 mmol)进行反应, 从而得到 1.28 g (收率: 95%) 固体产物。LC/MS (方法 D) (M+H-NH₂)⁺: 422

步骤 4:

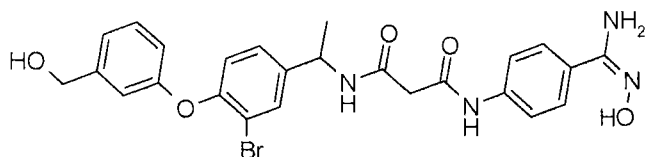
N-{1-[3-溴-4-(3-羟基甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-N'-(4-氰基-苯基)-丙二酰胺



与实施例 1、步骤 3 的制备类似地使得自步骤 3 的化合物(1.28 g, 2.93 mmol)反应, 从而得到 129 mg (收率: 9%) 标题化合物。在制备型 HPLC 分离期间除去 TBDMS 保护基团。

步骤 5:

N-{1-[3-溴-4-(3-羟基甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-N'-[4-(N-羟基甲脒基)-苯基]-丙二酰胺



与实施例 1、步骤 4 的制备类似地对得自步骤 4 的粗品(129 mg, 0.25 mmol)进行转化, 得到 125 mg (收率: 91%) 标题化合物。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺: 542

步骤6:

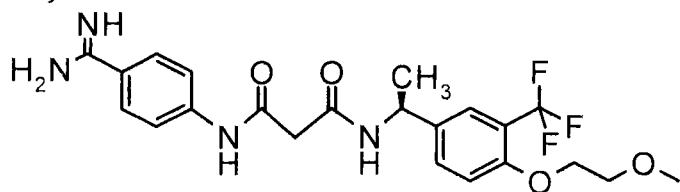
N-{1-[3-溴-4-(3-羟基甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-**N'**-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐(实施例2)

与实施例 1、步骤 6 的制备类似地对得自步骤 5 的化合物(85 mg, 0.13 mmol)进行转化, 从而得到 18 mg (收率: 22%)白色固体形式的标题产物。

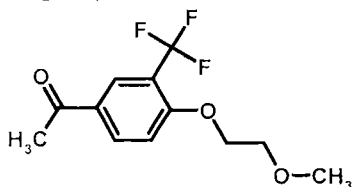
LC/MS (方法 A) 主峰(M-H)⁺: 524 (R_t= 1.18 min)

实施例10

N-(4-甲脒基-苯基)-**N'**-{(S)-1-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基}-丙二酰胺

**步骤1:**

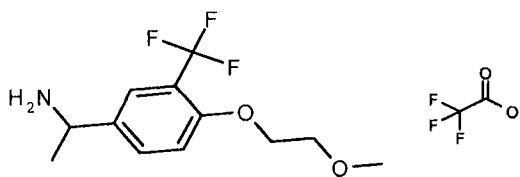
1-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙酮



将 832 μ l (10.5 mmol) 2-甲氧基乙醇溶解于 15 ml 无水 DMSO 中并向该溶液中加入 NaH (504 mg (10.5 mmol))。将其在 RT 下搅拌 1 小时后, 加入 1.44 g (7 mmol) 4-氟-3-三氟甲基-苯乙酮并将该混合物再搅拌 1 小时。将该反应用冰/水淬熄, 用 DCM 萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸发并用硅胶色谱进行纯化。收率: 1.13 g (62%)。LC/MS (方法 A)(M+1)⁺: 262.08

步骤2:

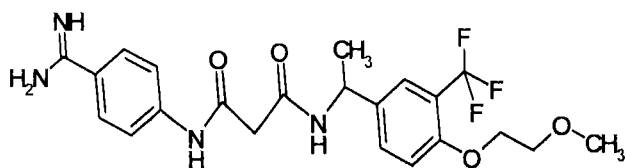
1-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基胺三氟乙酸盐



向溶解于 30 mL 甲醇中的得自步骤 1 的 1.1 g (4.1 mmol) 1-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙酮中加入 3.3 g (42 mmol) $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ 并将该混合物在环境温度下搅拌约 3 h。随后, 加入 400 mg (6.3 mmol) $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ 并将该反应混合物回流 6 h。然后, 将该溶液蒸发, 将残余物溶解于 40 mL DMF 中, 将固体滤出并将残余物再蒸发至干燥。将该粗品用反相色谱进行纯化。收率: 840 mg (以三氟乙酸盐形式被分离, 2.2 mmol, 53%)。LC/MS (方法 A): 247.07(MW: 263.1)

步骤 3:

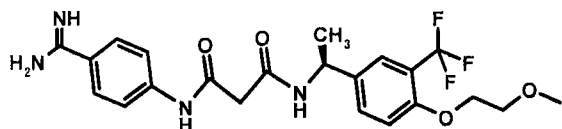
N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{1-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基}-丙二酰胺



将 211 mg (0.660 mmol) N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺(中间体 4)溶解于无水 DMF 中并向该溶液中加入 273 mg (0.73 mmol)得自步骤 2 的胺、98.8 mg (0.73 mmol) 1-羟基-7-偶氮基苯并三唑、307 mg (2.4 mmol) N,N-二异丙基-乙基-胺和 338 mg (0.73 mmol) 溴代-三-吡咯烷-1-基-磷六氟硫酸盐。将其在环境温度下搅拌 24 h 后, 将该反应混合物过滤, 减压蒸发并用制备型 HPLC 进行纯化。收率: 95 mg (25%), 无色固体。LC/MS (方法 A) $(\text{M}+\text{H})^+$: 467.30

步骤 4:

对映异构体的分离

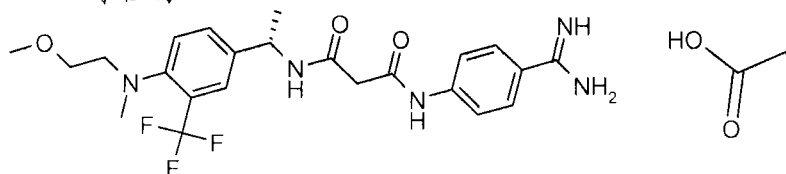


用手性制备型 HPLC [柱:(S,S) Whelk-O 250x50 mm, 洗脱剂: 庚烷、乙醇和甲醇(1:1:1) + 0.1% 醋酸铵(等度洗脱), 流速: 50 mL/min] 将得自步骤 3 的外消旋产物(90 mg, 0.17 mmol) 分离成其立体异构体。将相关级分冻干, 得到 23 mg (26%) 相关的对映异构体。LC/MS (方法 A) (M+H)⁺: 467.30 (Rt(1.047 min.))

实施例 14:

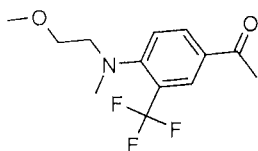
N-(4-甲脒基-苯基)-N'-((S)-1-{4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-3-三氟甲基-苯基}-乙基)-丙二酰胺*乙酸盐

手性的



步骤 1:

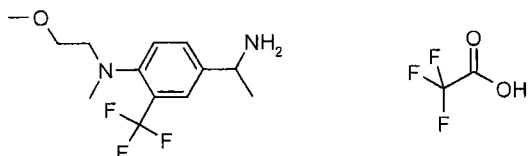
1-{4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-3-三氟甲基-苯基}-乙酮



将 4-氟-3-(三氟甲基)苯乙酮(500 mg, 2.43 mmol)、N-(2-甲氧基乙基)甲基胺(649 mg, 7.28 mmol)和碳酸钾(335 mg, 2.43 mmol)在 DMSO (6 mL) 中的溶液在 150 °C 下在微波中搅拌 30 min。将冷却了的反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压除去溶剂。最后得到 547mg (收率: 82%) 标题化合物。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺: 276

步骤 2:

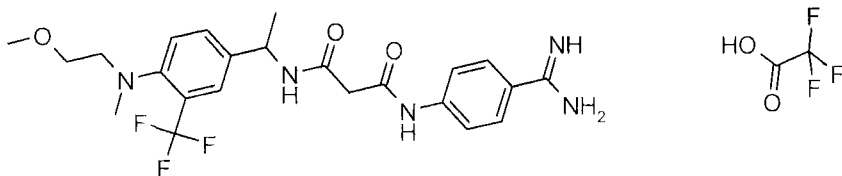
[4-(1-氨基-乙基)-2-三氟甲基-苯基]-(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺*三氟乙酸



将醋酸铵(1.53 g, 19.8 mmol)加入到得自步骤 1 的化合物(545 mg, 1.98 mmol)在 MeOH (8 mL)中的溶液中。将其在 RT 下搅拌一夜后, 加入氰基硼氢化钠(149 mg, 2.38 mmol)并将该反应回流 6 h。将溶剂蒸发, 将固体重新溶解于乙酸乙酯中并用水进行萃取。将有机层分离出来, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干, 从而得到 147 mg (收率: 19%)纯品。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺: 277

步骤 3:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-(1-{4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-3-三氟甲基-苯基}-乙基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐



在搅拌下, 向步骤 2 获得的化合物(100 mg, 0.26 mmol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺酸*三氟乙酸盐(中间体 4) (86 mg, 0.26 mmol)和 HOAt (34.9 mg, 0.26 mmol)在 DMF (4 mL)中的溶液中加入 DIPEA (131 μL, 0.77 mmol)并搅拌 10 分钟。在加入 PyBrop (119 mg, 0.26 mmol)后, 将该反应在环境温度下搅拌 24 h。将该混合物过滤并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干, 从而得到 46 mg (收率: 30%)纯净化合物。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺: 480

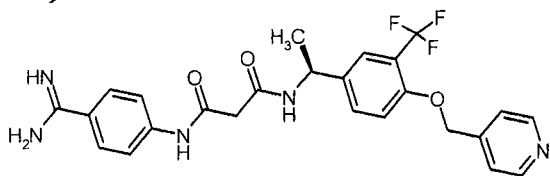
步骤4:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-((S)-1-{4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-3-三氟甲基-苯基}-乙基)-丙二酰胺*乙酸盐(实施例3)

用手性制备型 HPLC [柱:(S,S) Whelk-O1 250x50 mm, 洗脱剂: 庚烷、乙醇和甲醇(5:1:1) + 0.1% 醋酸铵(等度洗脱), 流速: 100 mL/min] 将得自步骤 3 的外消旋产物(38 mg, 64.0 μmol) 分离成其对映异构体。将相关级分冻干, 从而得到 9 mg (收率: 26%) 纯净化合物。LC/MS (方法 A) 主峰(M+H)⁺: 479(R_t= 1.24 min)

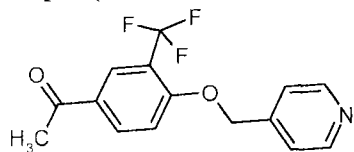
实施例 17

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{(S)-1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基}-丙二酰胺



步骤 1:

1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙酮

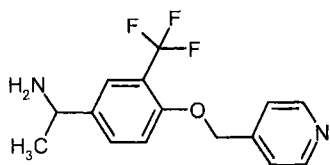


将 1.02 g (5 mmol) 4-羟基-3-三氟甲基-苯乙酮溶解于 10 ml 无水 THF 中并将其冷却至 0°C。随后, 加入 660 mg (5.5 mmol) 吡啶-4-甲醇、1.443g (5.5 mmol) 三苯基磷和 1.213 g 偶氮二甲酸二异丙酯, 将该混合物在 0°C 下搅拌 1 h 然后在环境温度下搅拌 12 h。将该混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干, 从而得到 585 mg (以三氟乙酸盐的形式分离, 收率: 29%) 无色晶体形式的产物。LC/MS (方法 A) (M+H)⁺: 296.06 (R_t 1.15 min.)

将该产物直接用于步骤 2。

步骤 2:

1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基胺

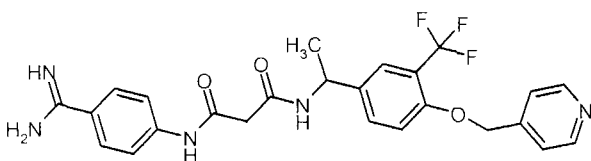


将 585 mg (1.43 mmol) 步骤 1 中制得的化合物溶解于 15 ml 无水 MeOH 中并向该溶液中加入 1.11g (14.3 mmol) $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ 。在环境温度下 6 h 后，加入 1.35 g (2.2 mmol) NaCNBH_3 并将该混合物回流 6 h。将该混合物减压蒸发并将其溶解于 20 mL DMF 中，将固体滤出并将其再次蒸发。将所得油状物用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干，从而得到 182 mg (43%) 无色晶体形式的产物。LC/MS (方法 A) $(\text{M}+\text{H})^+$: 297.09 (R_t 0.71 min.)

将该产物不进行进一步纯化地用于步骤 3。

步骤 3:

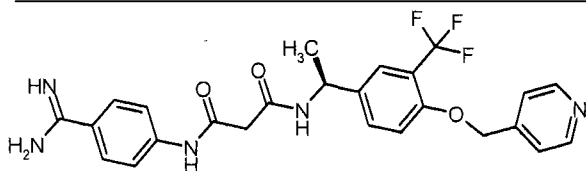
N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基}-丙二酰胺



将 134.1 mg (0.4 mmol) N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸*三氟乙酸盐(中间体 4)溶解于无水 DMF 中并向该溶液中加入 118.5 mg (0.4 mmol) 得自步骤 2 的胺、509 mg (0.8 mmol) 1-丙烷-膦酸酐和 51.7 mg (0.4 mmol) N,N-二异丙基-乙基-胺。将其在环境温度下搅拌 24 h 后，将该反应混合物过滤，蒸发至干燥并用制备型 HPLC 进行纯化。得到 45 mg (18%) 无色晶体。LC/MS (方法 A) $(\text{M}+\text{H})^+$: 500.3 (R_t 1.05 min.)

步骤 4:

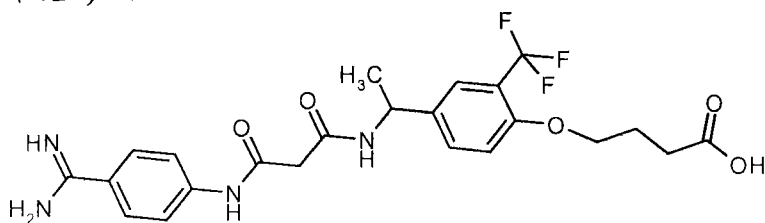
N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{(S)-1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基}-丙二酰胺



用手性制备型 HPLC [柱:(S,S) Whelk-O 250x50 mm, 洗脱剂: 庚烷、乙醇和甲醇(3:1:1) + 0.1% 醋酸铵(等度洗脱), 流速: 50 mL/min] 将得自步骤 3 的外消旋产物(18 mg) 分离成其对映异构体。将相关级分冻干, 从而得到 4 mg (22%) 纯净化合物。LC/MS (方法 A) (M+H)⁺: 500.3 (R_t 0.823 min.)

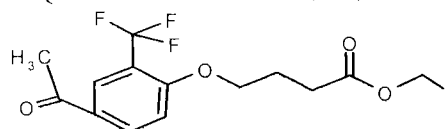
实施例20

4-[4-{1-[2-(4-甲脒基-苯基氨基甲酰基)-乙酰基氨基]-乙基}-2-三氟-甲基-苯氧基]-丁酸



步骤 1

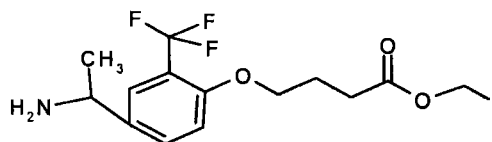
4-[4-乙酰基-2-三氟甲基-苯氧基]-丁酸乙酯



向 4-羟基-3-(三氟甲基)-苯乙酮(2.042g, 10 mmol) 在 50 ml DMF 中的溶液中加入 1.52 g (11 mmol) K₂CO₃ 和 1.951 g (10 mmol) 4-溴-丁酸乙酯。将该反应混合物在 80°C 下搅拌 1 h。将溶剂蒸发; 将残余物溶解于 100 ml DCM 中并用 30 ml 水萃取两次。将所得有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发并用硅胶色谱进行纯化(流动相: 庚烷/乙酸乙酯 = 3/1), 得到 3.02 g (95%) 淡黄色油状物形式的标题化合物。LC/MS (方法 A)(M+1)⁺: 319.3

步骤 2

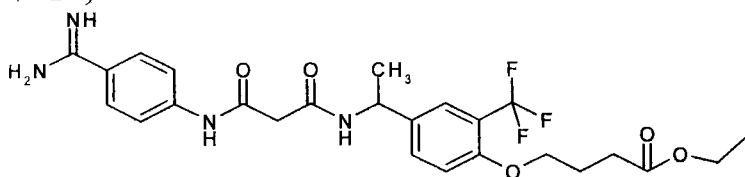
4-[4-(1-氨基-乙基)-2-三氟甲基-苯氧基]-丁酸乙酯



向 3.02 g (95 mmol) 位于 50 ml MeOH 中的得自步骤 1 的苯乙酮中加入 7.31 g 醋酸铵(95 mmol)。将其在环境温度下搅拌 12 h 后,加入 715 mg (11.4 mmol) 氰基硼氢化钠并将该混合物在回流下加热 8 h。将溶剂减压蒸发,将残余物重新溶解于乙酸乙酯中并将有机相用水萃取三次。将有机层分离出来,用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发。将残余物用硅胶色谱进行处理得到 1.0 g (3.13 mmol; 收率为 33%) 粗品。LC/MS (方法 A)(M+1)⁺: 303.08 (MW 319.14; Rf 1.25 min.)

步骤 3

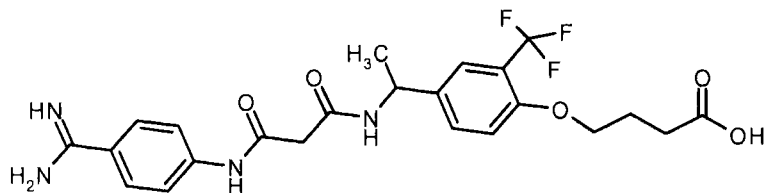
4-(4-{1-[2-(4-甲脒基-苯基氨基甲酰基)-乙酰基氨基]-乙基}-2-三氟甲基-苯氧基)-丁酸乙酯



将 268 mg (0.8 mmol) N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸(中间体 4)溶解于无水 DMF 中并向该溶液中加入 255.5 mg (0.8 mmol) 得自步骤 2 的胺、1.018 g (1.6 mmol) 1-丙烷-膦酸酐和 103.4 mg (0.8 mmol) N_2N -二异丙基-乙基-胺。将该溶液在环境温度下搅拌 18 h。然后,将该反应混合物蒸发,将残余物溶解于乙酸乙酯中并用水进行萃取。将分离出来的有机层用硫酸钠干燥,减压蒸发并将所得残余物用制备型 HPLC 进行纯化。得到 170 mg (2.7 mmol, 收率为 33%) 纯净化合物。LC/MS (方法 A)(M+1)⁺: 523.18 (MW 319.14; Rf 1.407 min.)。

步骤 4

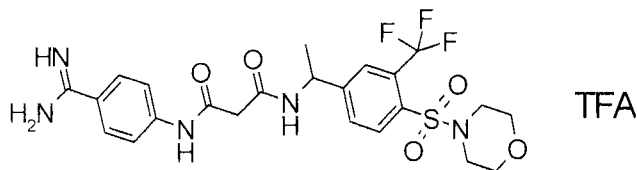
4-(4-{1-[2-(4-甲脒基-苯基氨基甲酰基)-乙酰基氨基]-乙基}-2-三氟-甲基-苯氧基)-丁酸



向 170 mg (2.7 mmol) 位于 15 ml 甲醇中的得自步骤 3 的 4-(4-{1-[2-(4-甲脒基-苯基氨基甲酰基)-乙酰基-氨基]-乙基}-2-三氟甲基-苯氧基)-丁酸乙酯中加入一当量 1N 的氢氧化钠水溶液并将该反应混合物在环境温度下搅拌 2 h。然后，通过加入 1 N HCl 水溶液将该混合物酸化至 pH 3 并通过过滤分离所得沉淀。在冻干后，得到 29 mg (0.059 mmol, 22%) 纯净化合物。LC/MS (方法 A)(M+1)⁺: 495.2(Rf 0.981 min.)

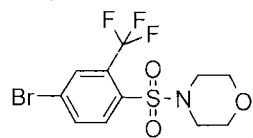
实施例 28:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{1-[4-(吗啉-4-磺酰基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基}-丙二酰胺*三氟乙酸盐



步骤 1:

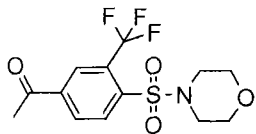
4-(4-溴-2-三氟甲基-苯磺酰基)-吗啉



将 4-溴-2-三氟甲基-苯磺酰氯(5.00 g, 15.46 mmol) 在 THF (5 ml) 中的溶液加入到吗啉(1.62 ml, 18.55 mmol) 和三乙胺(2.15 ml, 15.46 mmol) 在四氢呋喃中的溶液中。将该反应混合物在 RT 下搅拌 12 h。加入乙酸乙酯(80 ml)，将有机相分离出来，用水(20 ml)、盐酸(1 M, 20 ml) 和盐水(20 ml) 洗涤并用硫酸钠干燥。在蒸发后，得到产物(5.708 g, 99%) 并将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步中。

步骤 2:

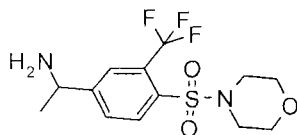
1-[4-(吗啉-4-磺酰基)-3-三氟甲基-苯基]-乙酮



在 -10°C 下, 将异丙基氯化镁溶液(2M THF 溶液, 10 ml, 20.04 mmol)滴加到步骤 1 所得产物(5.00 g, 13.36 mmol)在 THF (30 ml)中的溶液。将该混合物在该温度下搅拌 1 h, 然后在 -15°C 下将其滴加到醋酐(12.6 ml, 133.60 mmol)中。将该反应混合物在 0°C 下搅拌 2 h 并使其缓慢升温至 RT。向其中加入水(100 ml)并将该反应混合物在 60°C 下搅拌 15 min。将该混合物在 RT 下用乙酸乙酯稀释, 用 NaHCO_3 水溶液中和, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并对其进行蒸发。用硅胶柱色谱对该粗品进行纯化, 用乙酸乙酯/正-庚烷进行洗脱, 得到所需产物(2.00 g, 44%)。

步骤 3:

1-[4-(吗啉-4-磺酰基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基胺



将醋酸铵(4.57 g, 59.29 mmol)和氰基硼氢化钠(373 mg, 5.93 mmol)加入到步骤 2 中获得的化合物(2.00 g, 5.93 mmol)在 MeOH (30 mL)中的溶液中。将该反应混合物回流 5 h。然后, 通过加入三氟乙酸(pH=2)将该混合物淬熄并将其蒸发至干燥。用制备型 HPLC 对该粗品进行纯化并将相关级分冻干, 得到所需产物(1.48 g, 55%)。LC/MS (方法 E) $(\text{M}+\text{H})^+$: 338

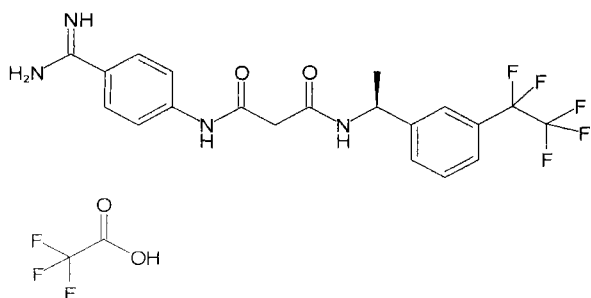
步骤 4:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{(S)-1-[4-(吗啉-4-磺酰基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基}-丙二酰胺*三氟乙酸盐(实施例 5)

将 DIPEA (0.23 mL, 1.33 mmol) 加入到得自步骤 3 的产物 (200 mg, 0.44 mmol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸三氟乙酸盐(中间体 4) (148 mg, 0.44 mmol) 和 TOTU (145 mg, 0.44 mmol) 在 DMF (6 mL) 中的溶液中。将得到的溶液在环境温度下搅拌 12 h。将该混合物用三氟乙酸酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干, 从而得到 156 mg (收率: 54%) 白色固体形式的产物。LC/MS (方法 F) (M+H)⁺: 541

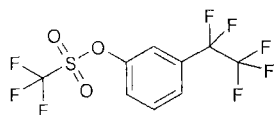
实施例 29

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-[(S)-1-(3-五氟乙基-苯基)-乙基]-丙二酰胺; 三氟乙酸盐



步骤 1:

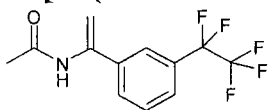
三氟甲磺酸 3-五氟乙基-苯基酯



在 0°C 下, 向 3-五氟乙基-苯酚 (2.0 g, 9.43 mmol) 和三乙胺 (1.24 g, 1.63 ml, 12.26 mmol) 在二氯甲烷 (10 ml) 中的溶液中加入三氟甲磺酸酐 (1.76 ml, 2.99 g, 10.37 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 6 h。加入二氯甲烷 (15 ml) 并将有机相用氯化铵溶液 (饱和的, 2 x 10 ml)、碳酸钠溶液 (1M, 2 x 15 ml) 和盐水 (15 ml) 洗涤。将有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到一种油状物 (2.83 g, 87%), 将其在不进行进一步纯化的情况下用于接下来的步骤中。

步骤 2:

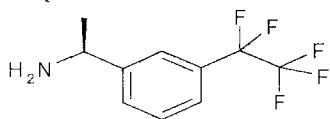
N-[1-(3-五氟乙基-苯基)-乙烯基]-乙酰胺



向步骤 1 的粗品(0.75 g, 2.2 mmol)在 DMF (10 ml)中的溶液中加入 N-乙烯基乙酰胺(0.37 g, 4.36 mmol)、三乙胺(243 mg, 0.33 ml, 2.40 mmol)、醋酸钨(20 mg, 4 mol%)和二(二苯基膦基)丙烷(40 mg, 0.1 mmol)。将该反应混合物在 130°C 下用微波加热 30 min。将红色的溶液稀释并用盐酸(1M, 2 x 15 ml)及碳酸氢钠(饱和的, 20 ml)洗涤。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。用硅胶柱色谱对粗品进行纯化, 用乙酸乙酯/正-庚烷洗脱(2:1)得到所需产物。

步骤 3:

1-(3-五氟乙基-苯基)-乙基胺



向 N-[1-(3-五氟乙基-苯基)-乙烯基]-乙酰胺(110 mg, 0.39 mmol)在甲醇(10 ml)中的溶液中加入 (+)-1,2-二((2S,5S)-2,5-二乙基磷酰亚基(phospholano))苯(环辛二烯)铑(I)三氟甲磺酸盐(0.3 mg)。将该反应混合物用 5 巴的 H₂ 进行氢化并对其进行蒸发。将残余物溶解于乙醇和盐酸(6 M, 0.7 ml)中并将该溶液回流 2 天。用制备型 HPLC 进行纯化并将相关级分冻干得到所需产物。

步骤 4:

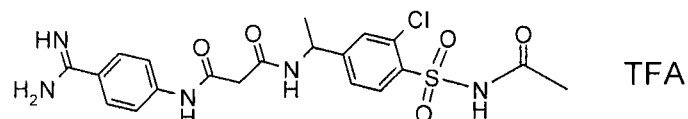
N-(4-甲脒基-苯基)-N'-[(S)-1-(3-五氟乙基-苯基)-乙基]-丙二酰胺;三氟乙酸盐(实施例 29)

向得自步骤 3 的产物(5 mg, 14 μM)在 DMF(0.2 ml)中的溶液中加入 TOTU (5 mg, 14 μM)和 N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺三氟乙酸盐(中间体 4) (5 mg, 14 μmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 12 h。将该混合物用

三氟乙酸酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干,从而得到 3mg (收率: 42%) 白色固体形式的产物。LC/MS (方法 F) (M+H)⁺: 541

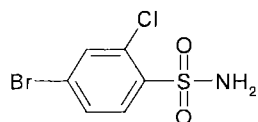
实施例 64

N-[1-(4-乙酰基氨磺酰基-3-氯-苯基)-乙基]-N'-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺;三氟乙酸盐



步骤 1:

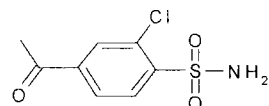
4-溴-2-氯-苯磺酰胺



向 4-溴-2-氯苯磺酰胺(2.50 g, 8.45 mmol)在 THF (25 ml)中的溶液中加入氨水溶液(25%, 6.3 ml, 84.5 mmol)。将该反应混合物在 RT 下搅拌 4 h。向其中加入乙酸乙酯(70 ml)和水(50 mL)。将有机相分离出来,用盐酸(1M, 50 ml)和盐水(2 x 30 ml)洗涤并用硫酸钠干燥。在蒸发后,得到白色固体形式的产物(2.05 g, 90%), 将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步。

步骤 2:

4-乙酰基-2-氯-苯磺酰胺

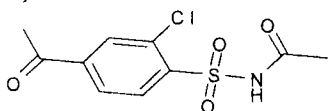


向步骤 1 所得产物(1.0 g, 3.70 mmol)在 ACN (8 ml)中的溶液中加入 CuI (35 mg, 185 μmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (389 mg, 554 μmol)和 1-(乙氧基乙烯基)三丁基-氯化锡(2.5 ml, 2.60 g, 7.39 mmol)。将该混合物在 100°C 下用微波加热 30 min。在冷却后,将反应混合物用 1 N HCl (4 ml)酸化并将其搅拌 20 min。用 NaHCO₃ 将该反应混合物调至 pH =7 并用 AcOEt 对其进行萃取。将有机相用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并对其进行蒸发。用硅胶柱

色谱对该粗品进行纯化, 用乙酸乙酯/正-庚烷进行洗脱(1:1)得到所需产物(650 mg, 75%)。

步骤 3:

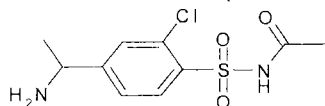
4,N-二乙酰基-2-氯-苯磺酰胺



向步骤 2 所得产物(0.40 mg, 1.71 mmol)在 ACN (3 ml)中的溶液中加入醋酸酐。在 60°C 下向其中加入浓硫酸(2.8 μ l, 5 mg, 51 μ M)并将该反应混合物在该温度下搅拌 40 min。将冷却了的反应混合物用水稀释, 用二氯甲烷萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压除去溶剂。得到所需产物(收率: 460 mg, 97%)并将其在不进行进一步纯化的情况下用于接下来的步骤中。

步骤 4:

N-乙酰基-4-(1-氨基-乙基)-2-氯-苯磺酰胺



将醋酸铵(1.10 g, 14.87 mmol)和氰基硼氢化钠(93 mg, 1.49 mmol)加入到步骤 3 所得化合物(410 mg, 1.49 mmol)在 MeOH (4 mL)中的溶液中。将该反应混合物回流 2 h。然后, 将冷却了的混合物用三氟乙酸处理以达到 pH=2 并将其蒸发至干燥。用制备型 HPLC 对该粗品进行纯化并将相关级分冻干得到所需产物(210 mg, 36%)。

步骤 5:

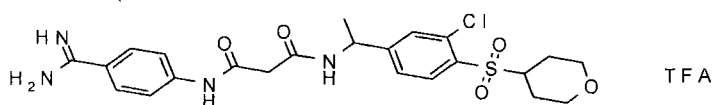
N-[1-(4-乙酰基氨磺酰基-3-氯-苯基)-乙基]-N'-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺;三氟乙酸盐:

向得自步骤 4 的产物(210 mg, 537 μ mol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸*三氟乙酸盐(中间体 3, 180 mg, 537 μ mol)和 TOTU (176 mg, 537 μ mol)在

DMF (5 mL)中的溶液中加入 DIPEA (276 μ L, 208 mg, 1.6 mmol)并将该溶液在环境温度下搅拌 2 h。将该混合物用三氟乙酸酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干, 得到白色固体形式的所需产物(收率: 135 mg, 42%)。LC/MS (方法 F) (M+H)⁺: 479.1

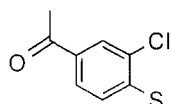
实施例 66:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{1-[3-氯-4-(四氢-吡喃-4-磺酰基)-苯基]-乙基}-丙二酰胺*三氟乙酸盐



步骤 1:

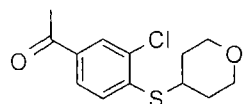
1-(3-氯-4-巯基-苯基)-乙酮



将硫化钠(NaSHxH₂O) (10.97 g, 148.1 mmol)在 N-甲基吡咯烷酮 (100ml)中在 160 °C 下在氩气下脱水。在 140 °C 下向该混合物中加入 3,4-二氯-苯乙酮(11.20 g, 59.25 mmol)并将其在 160 °C 下继续搅拌 3 h。减压除去溶剂并向该粗品中加入水(100 ml)和盐酸(6 N)。将沉淀过滤, 洗涤并用硅胶色谱进行纯化, 用乙酸乙酯/正-庚烷进行洗脱, 从而得到 7.55 g (收率: 68%)所需产物。LC/MS (M+H)⁺: 196

步骤 2:

1-[3-氯-4-(四氢-吡喃-4-基巯基)-苯基]-乙酮

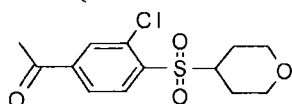


在 0 °C 下, 将得自步骤 1 的产物(3.0 g, 16.07 mmol)加入到氢氧化钠 (964.3mg, 32.14 mmol)在 DMF 中的混悬液中。5 分钟后, 加入 4-碘-四氢-吡喃(3.41 g, 16.07 mmol)并将该反应混合物在 RT 下搅拌 1 h。将该反应混

合物在 0 °C 下用水淬熄并用三氟乙酸中和。蒸发并用硅胶柱色谱对该粗品进行纯化，用乙酸乙酯/正-庚烷进行洗脱，得到所需产物(1.385 g, 32%)。

步骤 3:

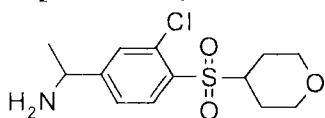
1-[3-氯-4-(四氢-吡喃-4-磺酰基)-苯基]-乙酮



在 0°C 下，将得自步骤 2 的产物(1.38 g, 5.10 mmol)在甲醇(25 ml)和四氢吡喃(25 ml)中的溶液滴加到过硫酸氢钾试剂(5.64 g, 9.17 mmol)在水(25ml)中的溶液中。将该混悬液在 RT 下搅拌 2 天。加入水(25 ml)并将该反应混合物用 DCM 萃取。将所合并的有机相用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。蒸发并用硅胶柱色谱对该粗品进行纯化，用乙酸乙酯/正-庚烷进行洗脱，得到所需产物(1.04 g, 67%)。

步骤 4:

1-[3-氯-4-(四氢-吡喃-4-磺酰基)-苯基]-乙基胺



将醋酸铵(2.65 g, 34.35 mmol)和氰基硼氢化钠(216 mg, 3.44 mmol)加入到得自步骤 3 的化合物(1.04g, 3.44 mmol)在甲醇(10 mL)中的混悬液中。将该反应混合物回流 5 h。然后，通过加入三氟乙酸(pH=2)将该混合物淬熄并将其蒸发至干燥。用制备型 HPLC 对该粗品进行纯化并将相关级分冻干，得到所需产物(740 mg, 52%)。

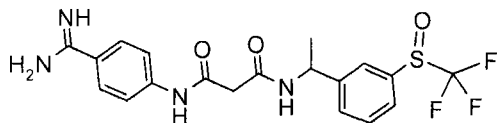
步骤 5:

将 DIPEA (0.31 mL, 1.79 mmol)加入到得自步骤 4 的产物(250 mg, 0.60 mmol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸*三氟乙酸盐(中间体 4) (201 mg, 0.60 mmol)和 TOTU (196 mg, 0.60 mmol)在 DMF (6 mL)中的溶液中并将得到

的溶液在环境温度下搅拌 12 h。将该混合物用三氟乙酸酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干，从而得到 195 mg (收率: 53%) 白色固体形式的产物。LC/MS (方法 F) (M+H)⁺: 442.。

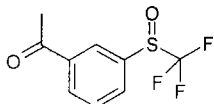
实施例 73:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-[1-(3-三氟甲亚磺酰基-苯基)-乙基]-丙二酰胺*三氟乙酸盐(实施例 73)



步骤 1:

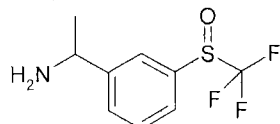
1-(3-三氟甲亚磺酰基-苯基)-乙酮



在 10 分钟内向 1-(3-三氟甲磺基-苯基)-乙酮(1.4 g, 6.36 mmol)在甲醇(30 ml)和 THF (30 ml)中的溶液中滴加过硫酸氢钾试剂，单过硫酸盐化合物(10.94 g, 17.8 mmol)在水(50 ml)中的溶液。将该反应混合物在 60°C 下搅拌 3 天。真空除去有机溶剂并将水相用二氯甲烷进行萃取。将所合并的有机层蒸发并用硅胶柱色谱对该粗品进行纯化，用乙酸乙酯/正-庚烷进行洗脱，得到所需产物(0.66 g, 44%)。以副产物的形式得到 1-(3-三氟甲磺酰基-苯基)-乙酮(190 mg, 12%)，用其来进行实施例 77 的合成。

步骤 2:

1-(3-三氟甲亚磺酰基-苯基)-乙基胺



将醋酸铵(0.62 g, 8.04 mmol)和氰基硼氢化钠(51 mg, 0.80 mmol)加入到得自步骤 1 的化合物(0.2 g, 0.80 mmol)在甲醇(5 mL)中的混悬液中。将该反应混合物回流 5 h。然后，通过加入盐酸(6N)达到 pH=4 来将该混合物淬

熄。蒸发并用制备型 HPLC 对该粗品进行纯化并将相关级分冻干，得到所需产物(130 mg, 68%)。

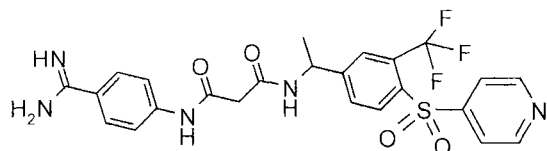
步骤 3:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-[1-(3-三氟甲亚磺酰基-苯基)-乙基]-丙二酰胺*三氟乙酸盐(实施例73)

将 DIPEA (213 mg, 280 μ l, 1.64 mmol)加入到得自步骤 2 的产物 (130mg, 0.55 mmol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐(中间体 3) (184 mg, 0.55 mmol)和 TOTU (180 mg, 0.55 mmol)在 DMF (4 mL)中的溶液中并将得到的溶液在环境温度下搅拌 12 h。将该混合物用三氟乙酸酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干，从而得到 67 mg (收率: 22%)白色固体形式的产物。LC/MS (方法 E) (M+H)⁺: 440。

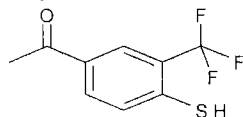
实施例 74:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{1-[4-(吡啶-4-磺酰基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基}-丙二酰胺*三氟乙酸盐



步骤 1:

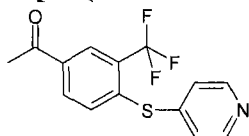
1-(4-巯基-3-三氟甲基-苯基)-乙酮



将硫化钠水合物(NaSH_xH₂O) (15.81 g, 213.4 mmol)在 N-甲基吡咯烷酮(150 ml)中在 160 °C 下在氩气下脱水。在 140 °C 下向该混合物中加入 (4-氯-3-三氟甲基)苯乙酮(19.00 g, 85.36 mmol)并将其在 160 °C 下继续搅拌 3 h。减压除去溶剂并向该粗品中加入水(100 ml)和盐酸(6 N)。将沉淀过滤，洗涤并用硅胶色谱进行纯化，用乙酸乙酯/正-庚烷进行洗脱，从而得到 13.00g (收率: 69%)所需产物。

步骤 2:

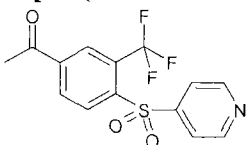
1-[4-(吡啶-4-基硫基)-3-三氟甲基-苯基]-乙酮



向得自步骤 1 的产物(4.5 g, 22.44 mmol)在二恶烷(60 ml)中的溶液中加入 4-溴吡啶(3.50 g, 22.48 mmol)、DIPEA (7.7 ml, 5.81 g, 44.97 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (468 mg, 0.51 mmol)和 4,5-二(二苄基膦基)-9,9-二甲基咕吨(591 mg, 1.02 mmol)。用微波将该反应混合物在 150°C 下加热 30 min。将该反应混合物蒸发并将粗产物用硅胶色谱法进行纯化, 用乙酸乙酯/正-庚烷进行洗脱(1:1), 从而得到所需产物(4.80 g, 79%)。

步骤 3:

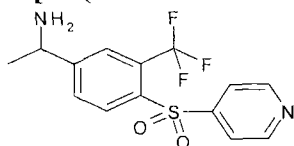
1-[4-(吡啶-4-磺酰基)-3-三氟甲基-苯基]-乙酮



在 0°C 下, 向得自步骤 2 的产物(4.80 g, 16.15 mmol)在甲醇(80 ml)和四氢呋喃(80 ml)中的溶液中滴加过硫酸氢钾试剂, 单过硫酸盐化合物(17.87 g, 29.07 mmol)在水(80 ml)中的溶液。将该混悬液在 RT 下搅拌 4 天。加入水(100 ml)并将该反应混合物用 DCM 萃取。将所合并的有机相用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。蒸发并用硅胶柱色谱对该粗品进行纯化, 用 DCM/甲醇 = 20:1 洗脱得到所需产物(2.80 g, 53%)。

步骤 4:

1-[4-(吡啶-4-磺酰基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基胺



将醋酸铵(6.50 g, 85.03 mmol)和氰基硼氢化钠(534 mg, 8.50 mmol)加入到得自步骤 3 的化合物(2.80 g, 8.50 mmol)在甲醇(60 mL)中的混悬液中。将该反应混合物在 RT 下搅拌 16 h。然后, 通过加入三氟乙酸达到 pH=3 来将该混合物淬熄。蒸发并用制备型 HPLC 对该粗品进行纯化, 将相关级分冻干得到所需产物(1.18 g, 31%)。

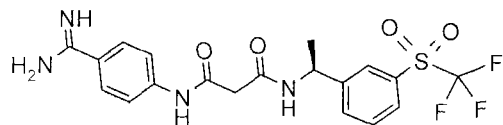
步骤 5:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{1-[4-(吡啶-4-磺酰基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基}-丙二酰胺*三氟乙酸盐(实施例 74)

将 DIPEA (0.58 ml, 3.38 mmol)加入到得自步骤 4 的产物(500 mg, 1.13 mmol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐(中间体 4) (377 mg, 1.125 mmol)和 TOTU (369 mg, 1.125 mmol)在 DMF (8 mL)中的溶液中并将得到的溶液在环境温度下搅拌 2 h。将该混合物用三氟乙酸酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干, 从而得到 320 mg (收率: 44%)白色固体形式的产物。LC/MS (方法 E) (M+H)⁺: 533。

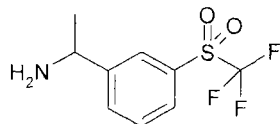
实施例 77:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-[(S)-1-(3-三氟甲磺酰基-苯基)-乙基]-丙二酰胺*三氟乙酸盐



步骤 1:

1-(3-三氟甲磺酰基-苯基)-乙基胺



将醋酸铵(0.58 g, 7.53 mmol)和氰基硼氢化钠(47 mg, 0.75 mmol)加入到得自步骤 1、实施例 73 的副产物(0.19 g, 0.75 mmol)在甲醇(5 mL)中的混悬液中。将该反应混合物回流 5 h。然后, 通过加入盐酸(6N)达到 pH=4 来

将该混合物淬熄。蒸发并用制备型 HPLC 对该粗品进行纯化，将相关级分冻干得到所需产物(111 mg, 58%)。

步骤 2:

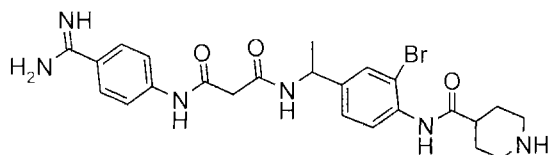
N-(4-甲脒基-苯基)-N'-[(S)-1-(3-三氟甲磺酰基-苯基)-乙基]-丙二酰胺*三氟乙酸盐(实施例 77):

将 DIPEA (168 mg, 220 μ l, 1.30 mmol)加入到得自步骤 1 的产物 (111mg, 0.43 mmol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸*三氟乙酸盐(中间体 4) (146 mg, 0.43 mmol)和 TOTU (142 mg, 0.43 mmol)在 DMF (3 mL)中的溶液中并将得到的溶液在环境温度下搅拌 12 h。将该混合物用三氟乙酸酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干,从而得到 67 mg (收率: 28%)白色固体形式的产物。LC/MS (方法 E*) (M+H)⁺: 440。

通过手性制备型 HPLC [柱:(S,S) Whelk-O 250x50 mm, 洗脱剂: 庚烷、乙醇和甲醇(3:1:1) + 0.1% 醋酸铵(等度洗脱), 流速: 50 mL/min]将得自步骤 2 的外消旋产物(35 mg)分离成其对映异构体。将相关级分冻干,从而得到 12 mg (34%)纯净化合物。LC/MS (方法 E*) (M+H)⁺: 440.11(R_t 1.20 min.)

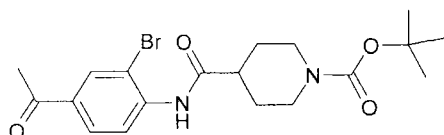
实施例 83:

N-(1-{3-溴-4-[(哌啶-4-羧基)-氨基]-苯基}-乙基)-N'-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐



步骤 1:

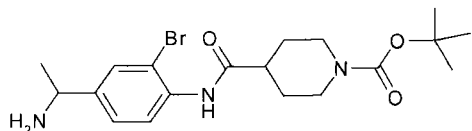
4-(4-乙酰基-2-溴-苯基氨基甲酰基-哌啶-1-甲酸叔-丁酯



向得自步骤 1, 实施例 92 的产物(5.65 g, 24.6 mmol)在 DMF (35 ml)中的溶液中加入 TOTU (8.62 g, 26.3 mmol)和哌啶-1,4-二甲酸单-叔-丁酯(6.03g, 28 mmol)及 DIPEA (7.0 ml)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 20 h, 然后将其蒸发。将残余物溶解于乙酸乙酯(200 ml)中, 用盐水(50 ml)和碳酸氢钠(饱和的, 50 ml)洗涤, 用硫酸钠干燥。蒸发并用硅胶柱色谱对该粗品进行纯化, 用乙酸乙酯/庚烷进行洗脱, 得到所需产物(3.72 g, 36%)。

步骤 2:

4-[4-(1-氨基-乙基)-2-溴-苯基氨基甲酰基]-哌啶-1-甲酸叔-丁酯



将醋酸铵(3.17 mg, 41.0 mmol)和氰基硼氢化钠(260 mg, 4.10 mmol)加入到位于甲醇(40 mL)中的得自步骤 2 的产物(1.74 g, 4.1 mmol)中。将该反应混合物在 60°C 下搅拌 4 h。然后, 通过加入盐酸(6N)达到 pH=4 来将该混合物淬熄。蒸发并用制备型 HPLC 对该粗品进行纯化, 将相关级分冻干得到所需产物(710 mg, 41%)。

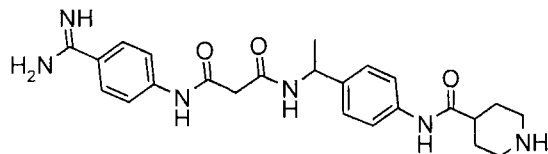
步骤 3:

N-(1-{3-溴-4-[(哌啶-4-羰基)-氨基]-苯基}-乙基)-N'-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐(实施例 83):

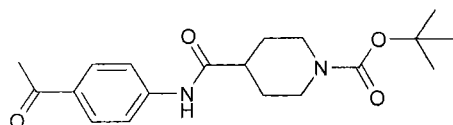
向得自步骤 2 的产物(122 mg, 226 μ mol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐(中间体 4) (50 mg, 226 μ mol)和 TOTU (74 mg, 226 μ mol)在 DMF (1.5 mL)中的溶液中加入 DIPEA (40 μ L, 30 mg, 226 μ mol)并将该溶液在环境温度下搅拌 12 h。用三氟乙酸将该混合物酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干, 以白色固体形式得到所需产物。LC/MS (方法 E) (M+H)⁺: 580.00

实施例 84:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-(1-{4-[(哌啶-4-羰基)-氨基]-苯基}-乙基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐

**步骤 1:**

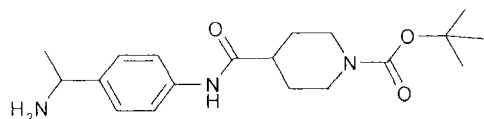
4-(4-乙酰基-苯基氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔-丁酯



向 4-氨基苯乙酮(6.76 g, 50 mmol)在 DMF (250 ml)中的溶液中加入 TOTU (16.40 g, 50 mmol)、*boc*-异哌啶甲酸(11.46 g, 50 mmol)和 DIPEA (8.6 ml, 50 mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 12 h。真空除去溶剂。将残余物重新溶解于乙酸乙酯(250 ml)中,用饱和碳酸氢钠溶液(2 x 50 ml)、盐酸(1N, 50 ml)和盐水(50 ml)洗涤。将有机相用硫酸钠干燥,蒸发并用乙酸乙酯重结晶。得到白色结晶固体形式的产物(收率: 12.2 g, 70%)。

步骤 2:

4-[4-(1-氨基-乙基)-苯基氨基甲酰基]-哌啶-1-甲酸叔-丁酯



向步骤 1 得到的化合物(5.0 g, 14.43 mmol)在 MeOH (100 mL)中的溶液中加入醋酸铵(11.12 g, 144 mmol)和氰基硼氢化钠(955 mg, 14.43 mmol)。将该反应混合物回流 3 h。然后,通过在 0°C 下加入浓盐酸达到 pH=4 来将该混合物淬熄。蒸发并用制备型 HPLC 对粗品进行纯化,在将相关级分冻干后,得到所需产物(收率: 4.26 g, 64%)。

步骤 3:

4-(4-{1-[2-(4-甲脒基-苯基氨基甲酰基)-乙酰基氨基]-乙基}-苯基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔-丁酯*三氟乙酸盐

向得自步骤 2 的产物(90 mg, 0.2 mmol)在 DMF (3 ml)中的溶液中加入 TOTU (64 mg, 0.2 mmol)和 N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸三氟乙酸盐(中间体 4) (52 mg, 0.23 mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 12 h。将该混合物蒸发并将残余物用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干, 从而得到 42 mg (收率: 32%)白色固体形式的产物。

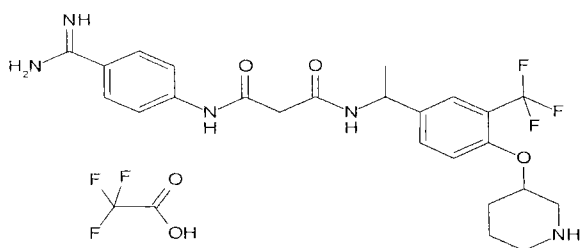
步骤 4:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-(1-{4-[(哌啶-4-羰基)-氨基]-苯基}-乙基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐(实施例 84):

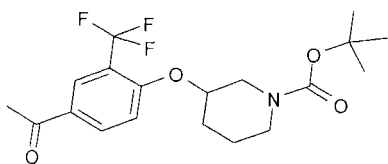
向得自步骤 3 的产物(42 mg)在二氯甲烷(1 ml)中的混悬液中加入 TFA (1.5 ml)。将该反应混合物在 RT 下搅拌 2 h, 蒸发并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干, 得到白色固体形式的产物(32 mg, 收率: 29%)。

实施例 88:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-(1-[4-(哌啶-3-基氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐

**步骤 1:**

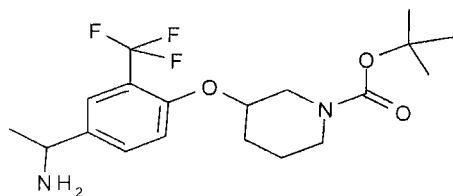
3-(4-乙酰基-2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔-丁酯



在 0°C 下, 向氢氧化钠(408 mg, 10.2 mmol)在 DMSO (15 ml)中的混悬液中加入 1-boc-3-羟基哌啶(2.00 g, 10.2 mmol)。将其在 10°C 下继续搅拌 30 分钟并向其中滴加 4-氟-3-(三氟甲基)苯乙酮(1.40 g, 6.79 mmol)。将该反应混合物在 RT 下搅拌 1 h, 然后在 0°C 下将其转移到水(200 ml)中。向其中加入二氯甲烷(300 ml)。将有机相用水(200 ml)洗涤并用硫酸钠干燥。蒸发并用硅胶柱色谱对该粗品进行纯化, 用乙酸乙酯/庚烷 = 1:1 进行洗脱, 得到所需产物(1.80 g, 68%)。

步骤 2:

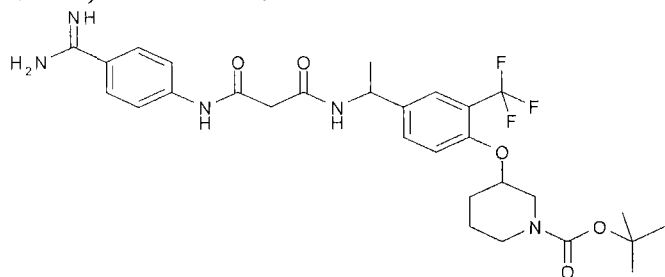
3-[4-(1-氨基-乙基)-2-三氟甲基-苯氧基]-哌啶-1-甲酸叔-丁酯



将醋酸铵(3.00 g, 38.72 mmol)和氰基硼氢化钠(243 mg, 3.87 mmol)加入到位于甲醇(25 mL)中的得自步骤 1 的产物(1.50 g, 3.87 mmol)中。将该反应混合物在 60°C 下搅拌 6 h。然后, 通过加入盐酸(6N)达到 pH=4 来将该混合物淬熄。蒸发并用制备型 HPLC 对该粗品进行纯化, 将相关级分冻干得到所需产物(875 mg, 45%)。

步骤 3:

3-(4-{1-[2-(4-甲脒基-苯基氨基甲酰基)-乙酰基氨基]-乙基}-2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔-丁酯



向得自步骤 3 的产物(300 mg, 0.6 mmol)在 DMF (3 ml)中的溶液中加入 TOTU (196 mg, 0.6 mmol)和 N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸三氟乙酸盐(中

中间体 4) (200 mg, 0.6mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 1 h。将该混合物用三氟乙酸酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干，从而得到 290 mg (收率: 69%) 白色固体形式的产物。

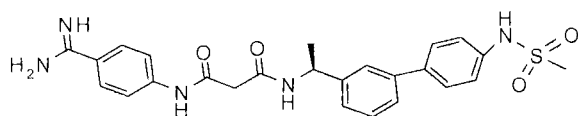
步骤 4:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{1-[4-(哌啶-3-基氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基}-丙二酰胺*三氟乙酸盐(实施例 88):

向得自步骤 3 的产物在二氯甲烷(15 ml)中的溶液中加入 TFA (1.5 ml)。将该反应混合物在 RT 下搅拌 1 h，蒸发并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干，得到白色固体形式的产物(147 mg, 收率: 90%)。

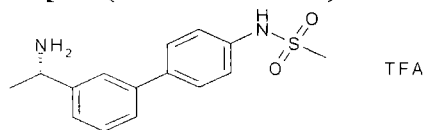
实施例 90:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-[1-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-3-基)-乙基]-丙二酰胺*三氟乙酸盐



步骤 1:

N-[3'-(1-氨基-乙基)-联苯-4-基]-甲磺酰胺



向(S)-1-(3-溴-苯基)-乙基胺(100 mg, 0.50 mmol)在 ACN (1.6 ml)中的溶液中加入[(4-甲基磺酰基)氨基苯基]硼酸(108 mg, 0.50 mmol)、碳酸钠(53mg, 0.50 mmol)、水(0.5 ml)和四(三苯基-膦)钨(0)。将该反应混合物在 100°C 下用微波加热 30 min。将该混合物过滤并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干，从而得到 110 mg (收率: 54%) 所需产物。

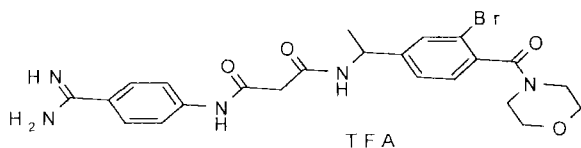
步骤 2:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-[1-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-3-基)-乙基]-丙二酰胺*三氟乙酸盐(实施例 90):

将 DIPEA (38 μ l, 223 μ mol)加入到得自步骤 1 的产物(30 mg, 74 μ mol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸*三氟乙酸盐(中间体 4) (25 mg, 74 μ M μ mol)和 TOTU (24 mg, 74 μ mol)在 DMF (2 mL)中的溶液中并将得到的溶液在环境温度下搅拌 3 h。将该混合物用三氟乙酸酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干,从而得到 17 mg (收率: 38%)白色固体形式的产物。LC/MS (方法 F) (M+H)⁺: 493.18(R_t 1.32 min.)

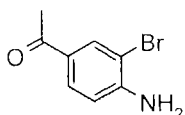
实施例 92:

N-{1-[3-溴-4-(吗啉-4-羰基)-苯基]-乙基}-N'-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐



步骤 1:

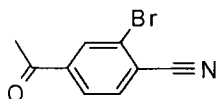
1-(4-氨基-3-溴-苯基)-乙酮



将 N-(4-乙酰基-2-溴-苯基)-乙酰胺(10.0 g, 39.05 mmol)在浓盐酸(200mL)中的溶液在回流下搅拌 5 h。将该反应混合物减压浓缩。将残余物用饱和 NaHCO₃ 水溶液(75 mL)处理,用 CH₂Cl₂ (2 x 70 mL)萃取并用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发,得到产物(8.35 g, 100%),将其在不进行进一步纯化得情况下用于步骤 2 中。

步骤 2:

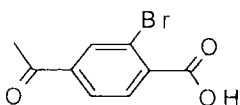
4-乙酰基-2-溴-苯甲腈



在 0 °C 下，向步骤 1 所得产物(9.50 g, 44.38 mmol)在乙酸(160 mL)中的溶液中加入硫酸(95%，7.4 mL)。在搅拌 10 min 后，缓慢加入 NaNO₂ (3.06g, 44.38 mmol)在水(30 mL)中的溶液。将其继续搅拌 30 min。将该反应混合物滴加到 CuCN (3.975 g, 44.38 mmol)和 KCN (8.667 g, 133.1 mmol)在水(60 mL)中的溶液中。将其继续在 0 °C 下搅拌 30 min 并在 RT 下搅拌 2 h。然后，将该反应混合物倾倒入水(400 mL)中。将所得混悬液过滤，得到红色固体形式的所需产物(5.7g, 57%)，将其在不进行进一步纯化的情况下用于接下来的步骤中。

步骤 3:

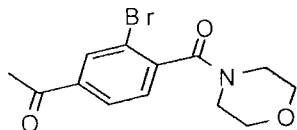
4-乙酰基-2-溴-苯甲酸



将步骤 2 所得产物(0.5 g, 2.23 mmol)在 AcOH (2.5 mL)、H₂O (2.5 mL)和浓 H₂SO₄ (2.5 mL)中的溶液回流 5 h。在冷却后，用 10 N NaOH 将该反应混合物调至 pH=10 并用 AcOEt 进行洗涤。将水层用浓 HCl 酸化至 pH=1，然后用 AcOEt 进行萃取。将有机相用 H₂O 洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥并将其减压蒸发。将粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于接下来的步骤中。

步骤 4:

1-[3-溴-4-(吗啉-4-羰基)-苯基]-乙酮

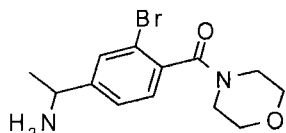


向步骤 3 获得的产物(230 mg, 0.95 mmol)和 TOTU (310 mg, 0.95 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入吗啉(83 μL, 0.95 mmol)和 DIPEA (162 μL, 0.95 mmol)。将该反应混合物在 RT 下搅拌 2 h。向其中加入乙酸乙酯(20 ml)

和水(20 ml), 将有机相分离出来, 用盐酸(1 M, 20 ml)、水(20 ml)、盐水(2x20ml)洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。在蒸发并用快速柱色谱进行处理后, 得到油状物形式的产物(160 mg, 54%)。

步骤 5:

[4-(1-氨基-乙基)-2-溴-苯基]-吗啉-4-基-甲酮



向步骤 4 得到的化合物(160 mg, 0.51 mmol)在 MeOH (3 mL)中的溶液中加入醋酸铵(395 mg, 5.13 mmol)和氰基硼氢化钠(32 mg, 0.513 mmol)。将该反应混合物回流 3 h。然后, 通过加入三氟乙酸(pH=2)将该混合物淬熄并将其蒸发至干燥。用制备型 HPLC 对粗品进行纯化并将相关级分冻干, 得到所需产物。

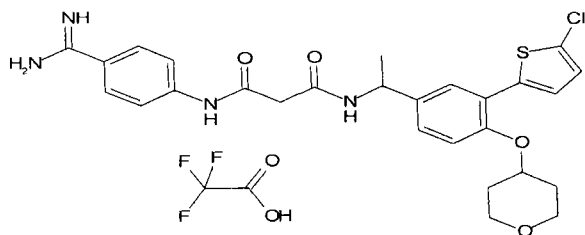
步骤 6:

N-{1-[3-溴-4-(吗啉-4-羰基)-苯基]-乙基}-N'-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐

向得自步骤 5 的产物(30 mg, 70.22 μmol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐(中间体 4) (23.5 mg, 70.22 μmol)和 TOTU (23 mg, 70.22 μmol)在 DMF (1 mL)中的溶液中加入 DIPEA (36 μL , 27 mg, 0.21 mmol)并将该溶液在环境温度下搅拌 2h。用三氟乙酸将该混合物酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干, 从而得到 15 mg (收率: 34%)白色固体形式的产物。LC/MS (方法 E) (M+H)⁺: 515.12

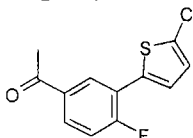
实施例 103:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{1-[3-(5-氯-噁吩-2-基)-4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基]-乙基}-丙二酰胺;三氟乙酸盐



步骤1:

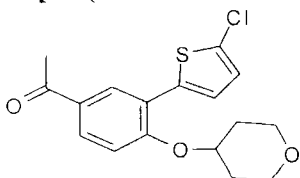
1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-4-氟-苯基]-乙酮



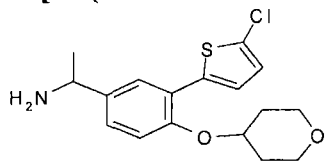
向 2-氟-5-乙酰基苯基硼酸(5.00 g, 27.48 mmol)在 ACN (80 mL)和 H₂O (20 mL)中的溶液中加入 2-溴-5-氯噻吩(5.43 g, 27.48 mmol)、碳酸钠(2.91 g, 27.48 mmol)和四(三苯基膦)钯(0) (635 mg, 0.02 mmol)。将该反应混合物回流 3 h。在冷却后, 向其中加入乙酸乙酯(150 ml)和水(150 ml)。将水相用乙酸乙酯萃取并将所合并的有机相用硫酸钠干燥。蒸发并用硅胶柱色谱对该粗品进行纯化, 用乙酸乙酯/庚烷进行洗脱, 得到所需产物(2.95 g, 42%)。

步骤2:

1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基]-乙酮



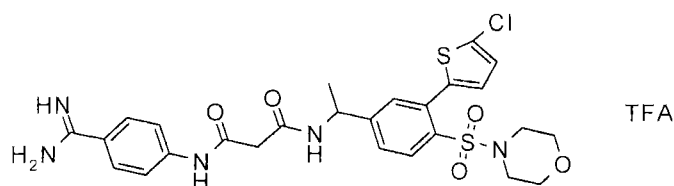
在 0°C 下, 将四氢-吡喃-4-醇(1.01 g, 5.01 mmol)滴加到氢氧化钠(200 mg, 5.01 mmol)在 DMSO (10 ml)中的混悬液中。在将其在 10°C 下搅拌 30 min 后, 向其中滴加得自步骤 1 的产物(850 mg, 3.34 mmol)在 DMSO (2 ml)中的溶液并将其在 RT 下继续搅拌 1 h。将该反应用冰/水(50 ml)淬熄。加入乙酸乙酯(50 ml)并将水相用乙酸乙酯(2 x 30 ml)萃取。将所合并的有机相用盐水(2 x 50 ml)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。以定量的收率得到产物并将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步中。

步骤3:**1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基]-乙基胺**

向步骤 2 得到的化合物(1.20 g, 3.56 mmol)在 MeOH (20 mL)中的溶液中加入醋酸铵(2.75 g, 35.63 mmol)和氰基硼氢化钠(224 mg, 3.56 mmol)。将该反应混合物回流 6 h。然后,用三氟乙酸将冷却了的混合物调至 pH=2 并将其蒸发至干燥。用制备型 HPLC 对粗品进行纯化并将相关级分冻干,得到所需产物(420 mg, 26%)。

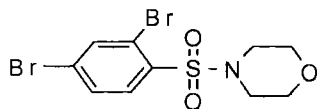
步骤4:**N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基]-乙基}-丙二酰胺;三氟乙酸盐:**

向得自步骤 3 的产物(420 mg, 0.93 mmol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐(中间体 4) (312 mg, 0.93 mmol)和 TOTU (305 mg, 0.93 mmol)在 DMF (8 mL)中的溶液中加入 DIPEA (0.5 ml, 2.79 mmol)并将该溶液在环境温度下搅拌 2 h。用三氟乙酸将该混合物酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干,从而得到 232 mg (收率: 38%)白色固体形式的产物。LC/MS (方法 E) (M+H)⁺: 540.16

实施例 106:**N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-4-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-乙基}-丙二酰胺*三氟乙酸盐**

步骤 1:

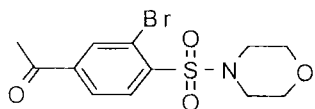
4-(2,4-二溴-苯磺酰基)-吗啉



向吗啉(1.6 ml, 17.9 mmol)和三乙胺(2.1 ml, 15.5 mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中加入二溴-苯磺酰氯(5.00 g, 15.0 mmol)在 THF (10 ml)中的溶液。将该反应混合物在 RT 下搅拌 2 h。然后, 加入乙酸乙酯(80 ml)。将有机相分离出来, 用水(20 ml)、盐酸(1 M, 20 ml)和盐水(20 ml)洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。在蒸发后, 得到产物(5.95 g, 100%)并将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步中。

步骤 2:

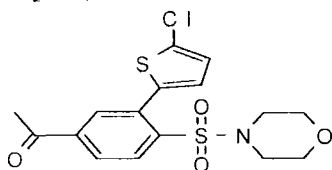
1-[3-溴-4-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-乙酮



向步骤 1 所得产物(4.8 g, 12.5 mmol)在 ACN (15 ml)中的溶液中加入 CuI (119 mg, 0.62 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 和 1-(乙氧基乙烯基)三丁基-氢化锡(5.4 g, 14.95 mmol)。将该混合物回流 3 h。在冷却后, 将该反应混合物用 1N HCl (7 ml)酸化并搅拌 20 min。将该反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液中和并用 AcOEt 萃取。将有机相用 Na_2SO_4 干燥并对其进行蒸发。用硅胶柱色谱对该粗品进行纯化, 用乙酸乙酯/正-庚烷进行洗脱, 得到所需产物(2.95 g, 68%)。

步骤 3:

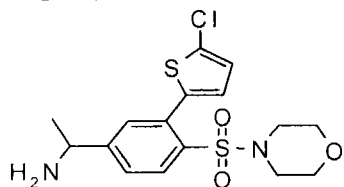
1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-4-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-乙酮



将步骤2的产物混悬于ACN (16 mL)和H₂O (4 mL)中。向其中加入Na₂CO₃ (578 mg, 5.46 mmol)、噻吩-2-氯-5-硼酸(887 mg, 5.46 mmol)和Pd(PPh₃)₄ (630 mg, 0.55 mmol)。将该反应混合物回流2 h。在冷却后, 加入AcOEt和H₂O。将有机相用饱和NH₄Cl水溶液和盐水洗涤并用Na₂SO₄干燥。在蒸发后, 得到产物(2.2 g), 将其在不进行进一步纯化的情况下用于接下来的步骤中。

步骤4:

1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-4-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-乙基胺



向由步骤3得到的化合物(2.2 g, 5.7 mmol)在MeOH (30 mL)中的溶液中加入醋酸铵(4.39 g, 57.0 mmol)和氰基硼氢化钠(358 mg, 5.7 mmol)。将该反应混合物回流4 h。其后, 用三氟乙酸将该混合物酸化至pH=2, 然后将其蒸发至干燥。用制备型HPLC对粗品进行纯化并将相关级分冻干得到所需产物(0.96g, 34%)。

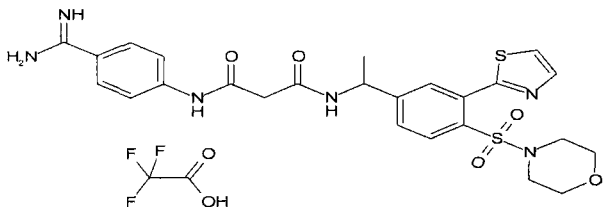
步骤5:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{(S)-1-[4-(吗啉-4-磺酰基)-3-三氟甲基-苯基]-乙基}-丙二酰胺*三氟乙酸盐

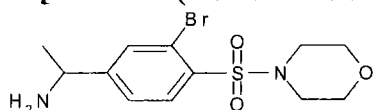
向得自步骤4的产物(0.96 g, 1.92 mmol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙酰胺酸*三氟乙酸盐(中间体4) (0.64 g, 1.92 mmol)和TOTU (0.63 g, 1.92 mmol)在DMF (18 mL)中的溶液中加入DIPEA (1.0 mL, 5.75 mmol)并将该溶液在环境温度下搅拌12 h。用三氟乙酸将该混合物酸化并用制备型HPLC进行纯化。将相关级分冻干, 从而得到0.62 g (收率: 45%)白色固体形式的产物。

实施例 125:

N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{1-[4-(吗啉-4-磺酰基)-3-噻唑-2-基-苯基]-乙基}-丙二酰胺*三氟乙酸盐

**步骤1:**

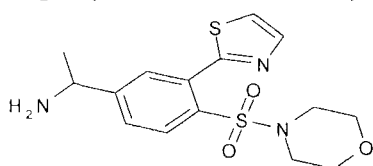
1-[3-溴-4-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-乙基胺



将醋酸铵(555 mg, 7.20 mmol)和氰基硼氢化钠(45 mg, 0.72 mmol)加入到得自步骤 2、实施例 106 的产物(250 mg, 0.72 mmol)在甲醇(4 mL)中的溶液中。将该反应混合物在 60°C 下搅拌 3 h。然后, 通过加入盐酸(6N)达到 pH=2 来将该混合物淬熄。蒸发并用制备型 HPLC 对该粗品进行纯化, 将相关级分冻干得到所需产物(120 mg, 48%)。

步骤2:

1-[4-(吗啉-4-磺酰基)-3-噻唑-2-基-苯基]-乙基胺



向步骤 1 获得的胺(100 mg, 286 μmol)在 THF (0.3 ml)中的溶液中加入碳酸钠(30 mg, 286 μM)、氯化二(三苯基膦)钨(II) (20 mg, 29 μmol)和 2-噻唑基溴化锌(1.145 ml, 573 μmol)。用微波将该混悬液在 120°C 下加热 90 分钟。将该反应混合物冷却至 RT 并向其中加入二氯甲烷(20 ml)。将有机相用氯化氢(2N, 20 ml)洗涤并将水相调至 pH = 11。将水相用二氯甲烷(2 x 20ml)萃取。将所合并的有机相用硫酸钠干燥并对其进行蒸发。得到所需的

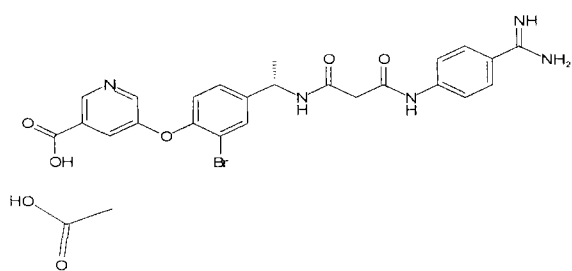
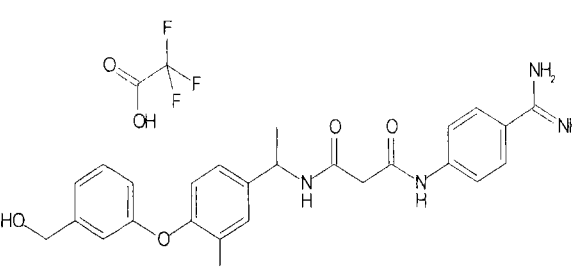
胺(收率: 60 mg, 59%), 将其在不进行进一步纯化的情况下用于接下来的反应中。

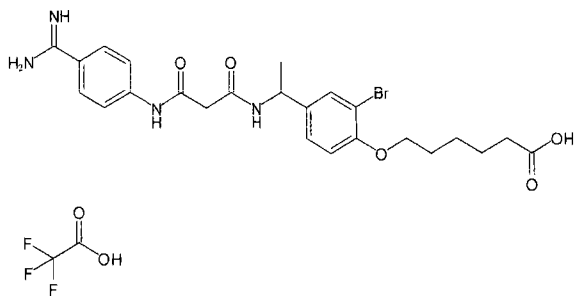
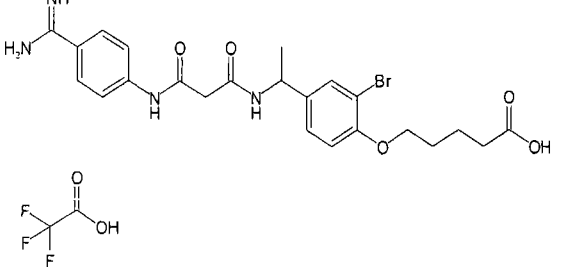
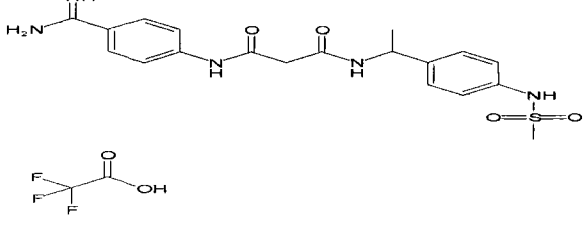
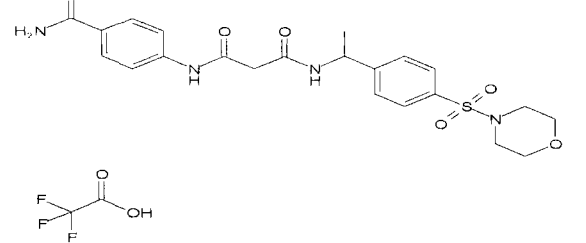
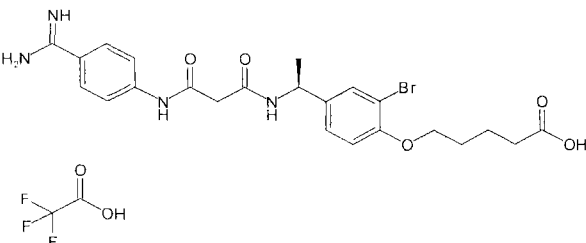
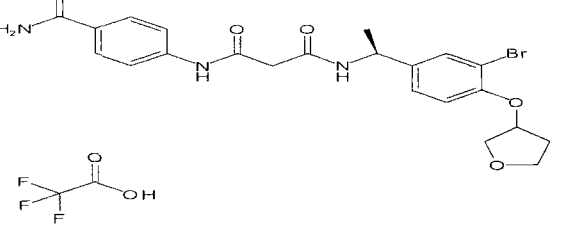
步骤3:

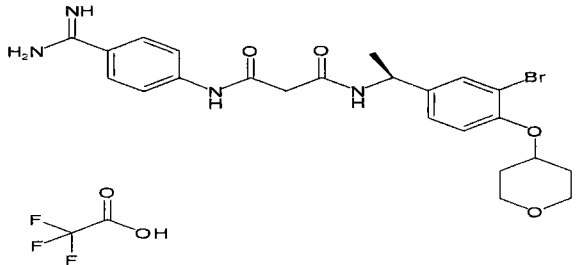
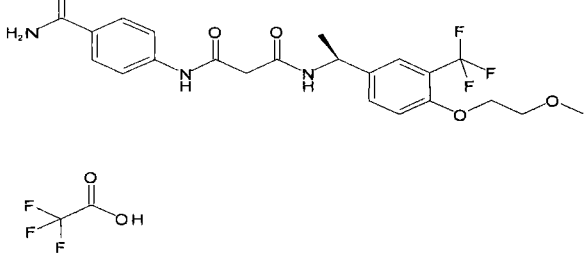
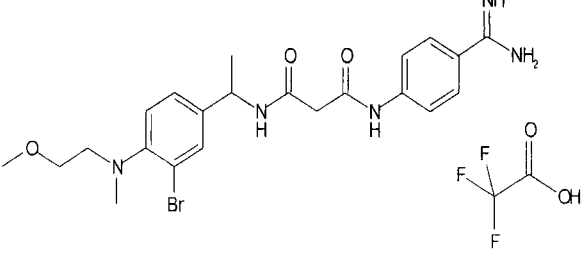
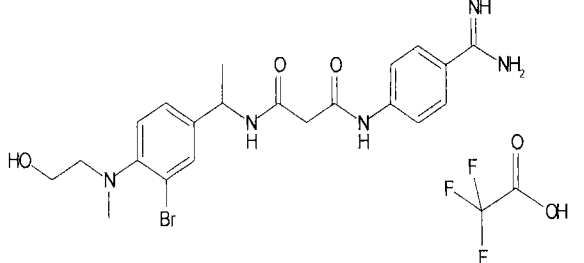
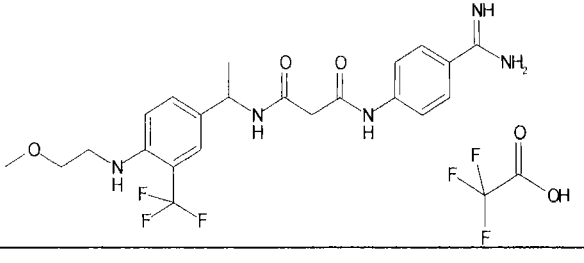
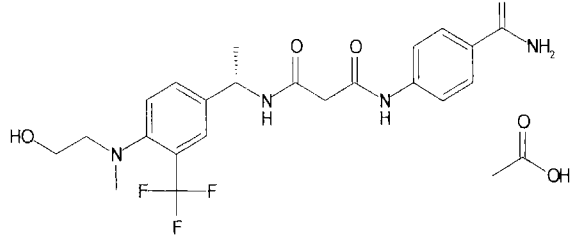
N-(4-甲脒基-苯基)-N'-{1-[4-(吗啉-4-磺酰基)-3-噻唑-2-基-苯基]-乙基}-丙二酰胺*三氟乙酸盐(实施例 125):

向得自步骤 3 的产物(60 mg, 0.17 mmol)、N-(4-甲脒基-苯基)-丙二酰胺*三氟乙酸盐(中间体 4)(57 mg, 0.17 mmol)和 TOTU (56 g, 0.17 mmol)在 DMF (1.5 mL)中的溶液中加入 DIPEA (58 μ L, 0.34 mmol)并将该溶液在环境温度下搅拌 10 h。用三氟乙酸将该混合物酸化并用制备型 HPLC 进行纯化。将相关级分冻干, 从而得到白色固体形式的产物。

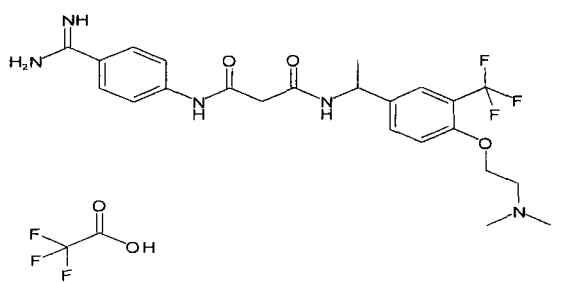
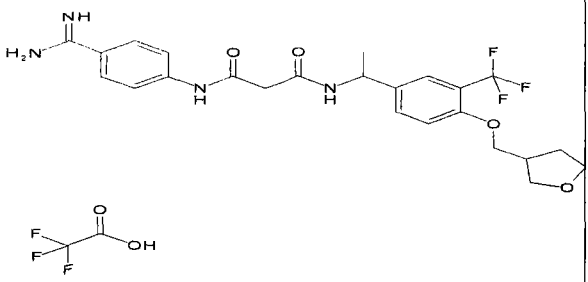
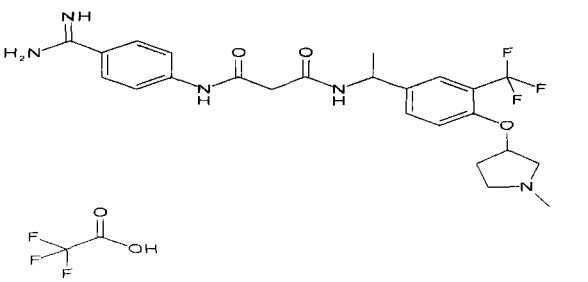
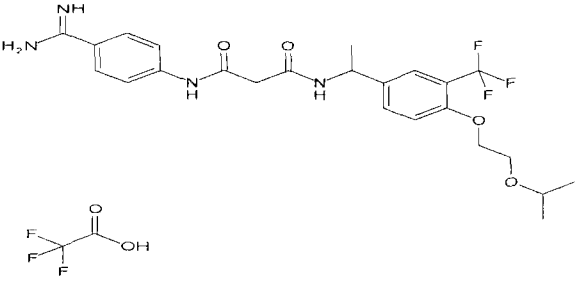
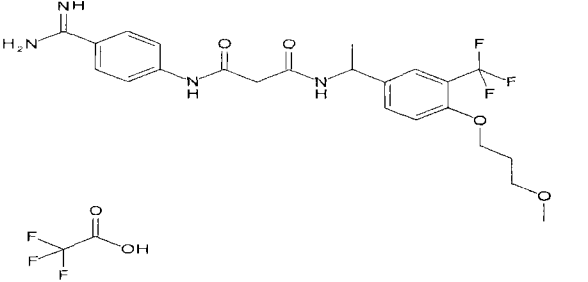
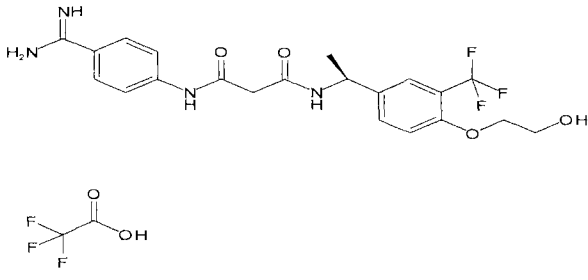
下面的实施例是与上述类似地来进行制备的。

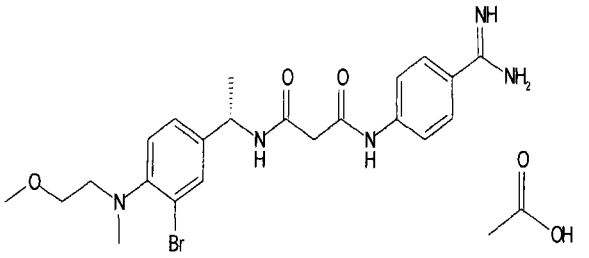
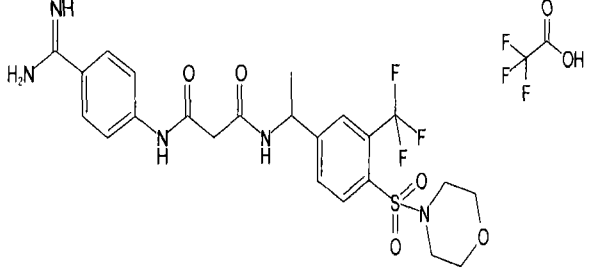
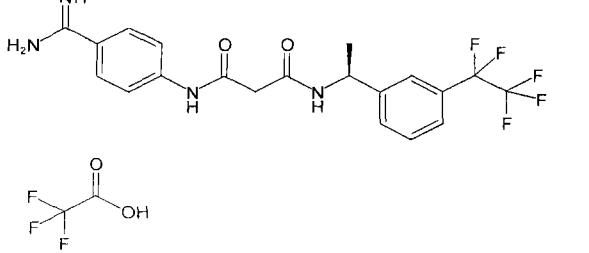
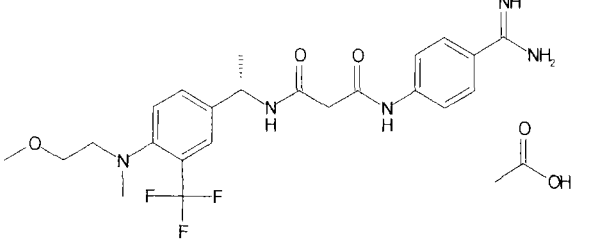
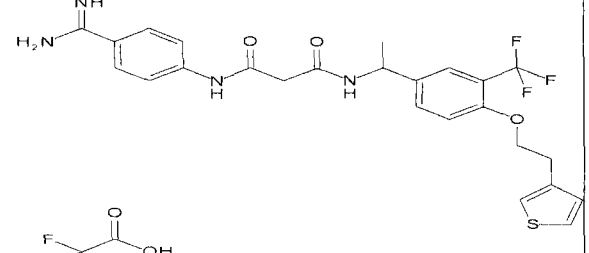
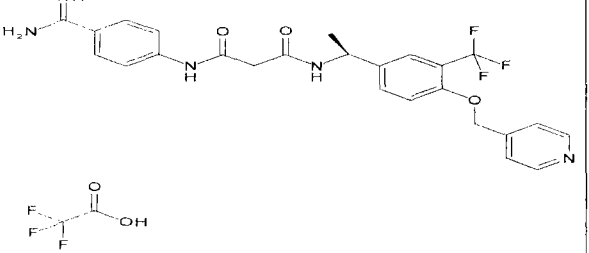
实施例 序号	结构式	Rt(得自 LC/MS)	质量 (得自 LC/MS)	LC/MS 法
1		0.94	540.15	D
2		1.18	524.11	A

3		0.994	533	A
4		0.951	519	A
5		0.88	417.15	E
6		1.05	473.17	E
7		0.951	520	A
8		0.943	489	A

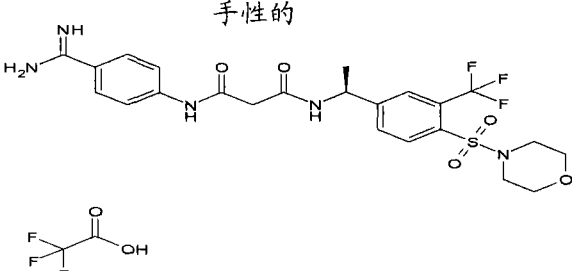
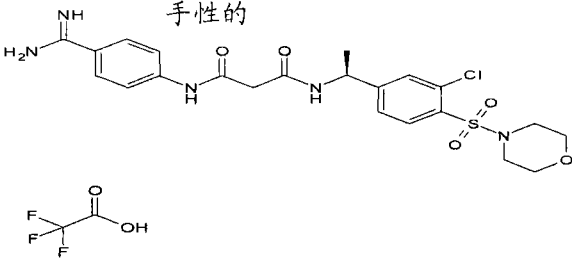
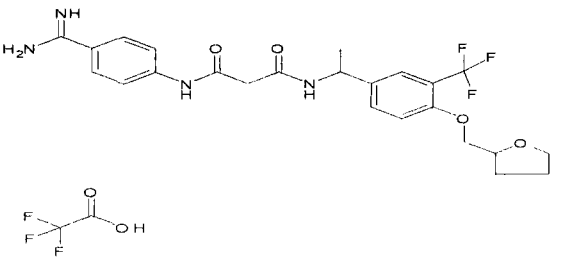
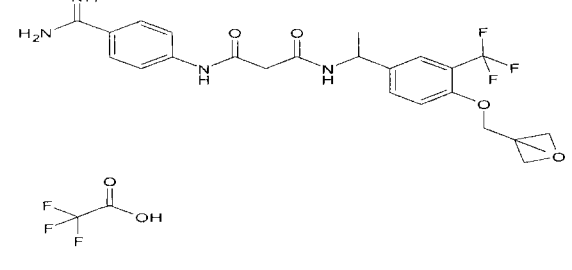
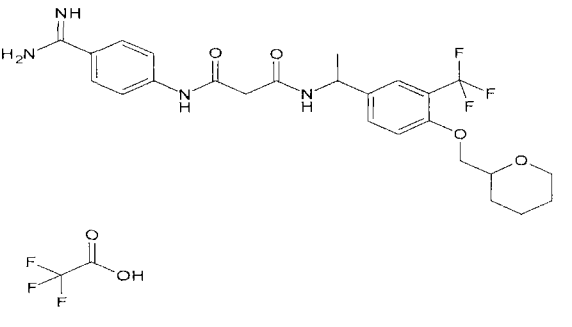
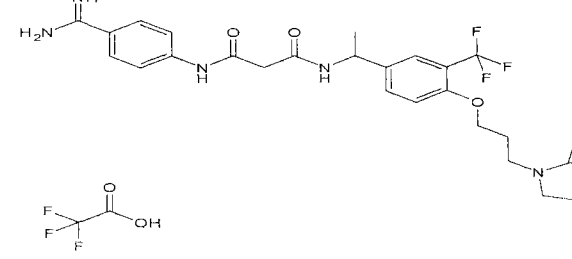
9		0.97	503	A
10		1.047	467,3	A
11		0.93	489.14	A
12		0.76	475.12	A
13		1.22	465.2	A
14		1.03	465.2	A

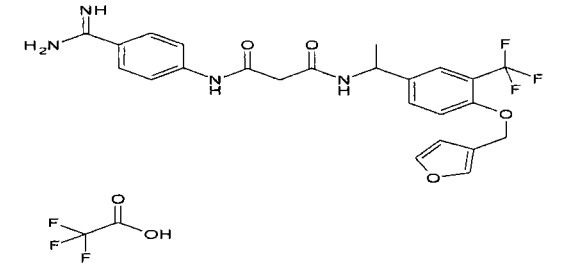
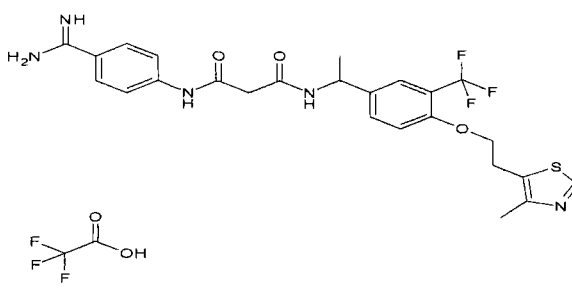
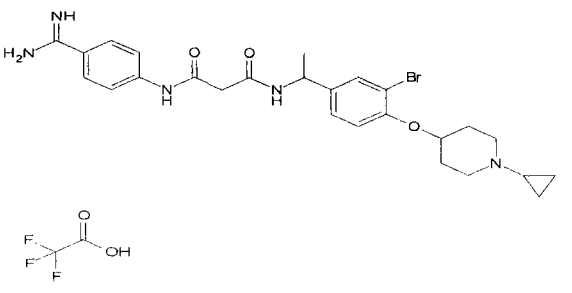
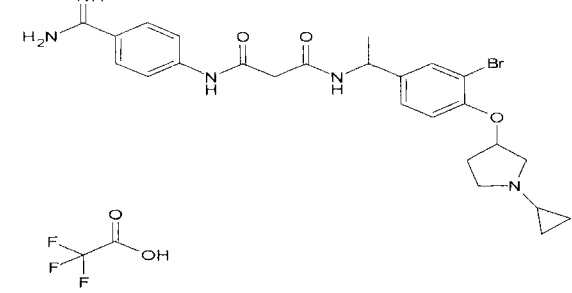
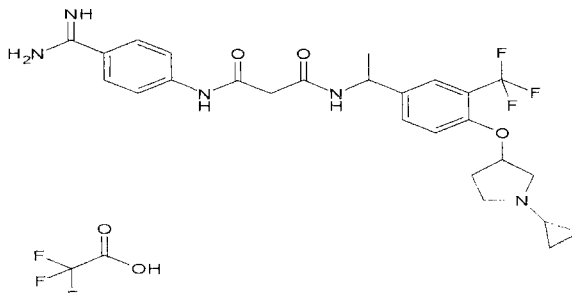
15		1.04	451.18	A
16		0.736	534	A
17		0.823	500,3	A
18		0.713	490	A
19		0.981	495,2	A
20		1.050	493.2	A

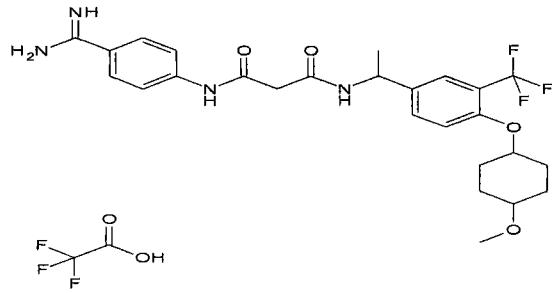
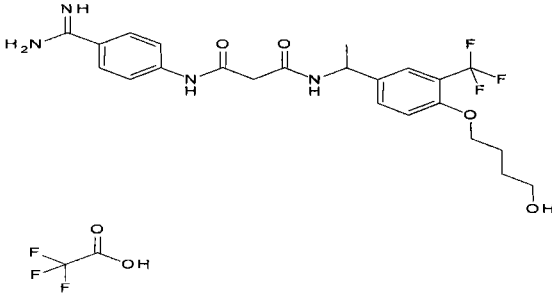
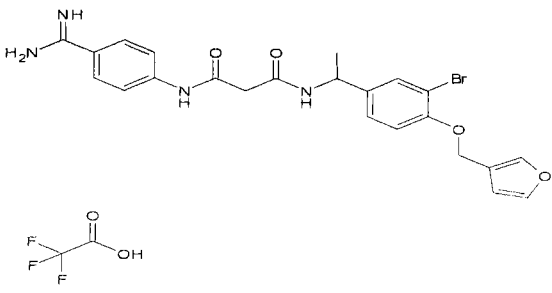
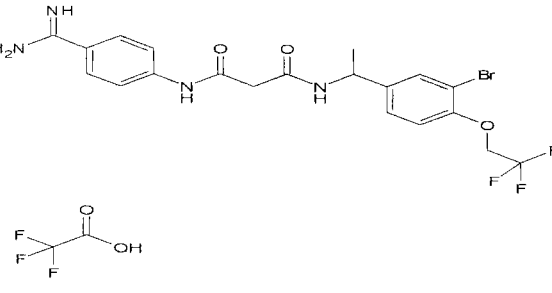
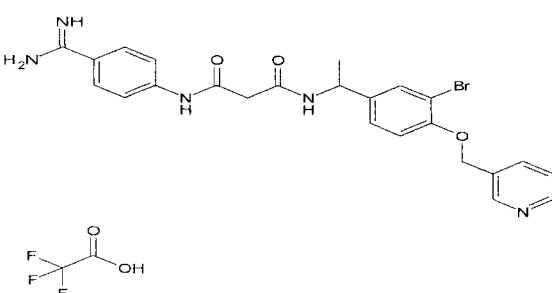
21		0.77	480.2	A
22		1.054	493.2	A
23		0.791	492.2	A
24		1.137	495.2	A
25		1.094	481.2	A
26		0.862	453.2	A

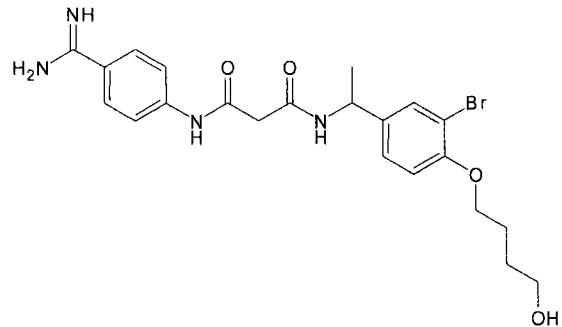
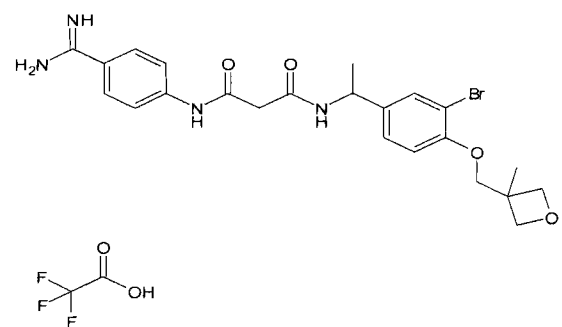
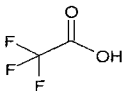
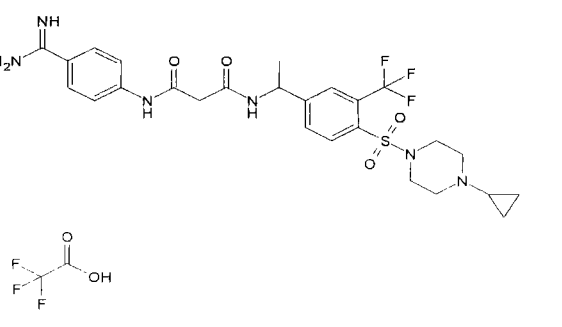
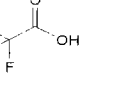
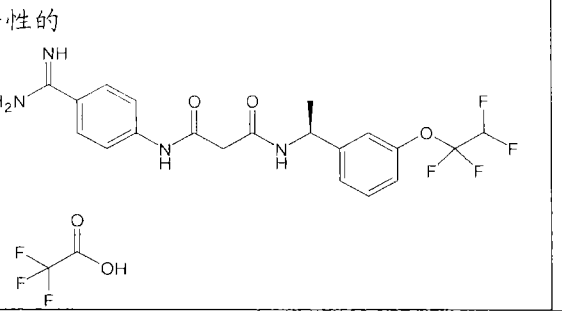
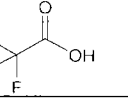
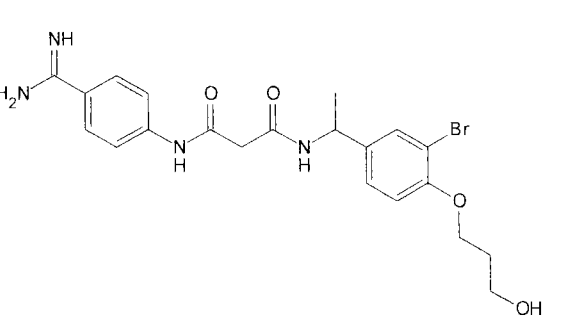
27		0.80	490.15	D
28		1.23	541.16	E
29		1.36	442.14	F
30		1.24	479.21	A
31		1.262	519.0	A
32		0.823	500,3	A

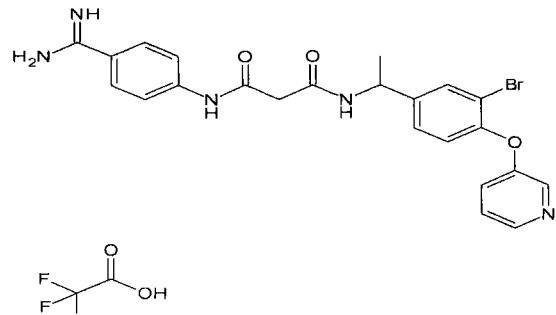
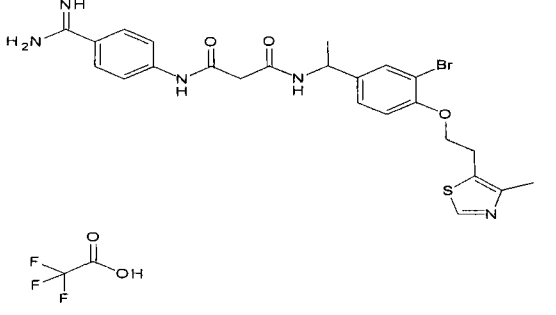
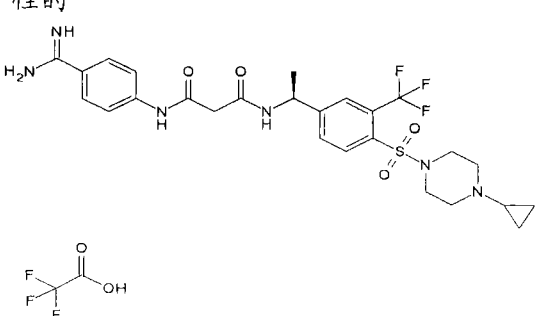
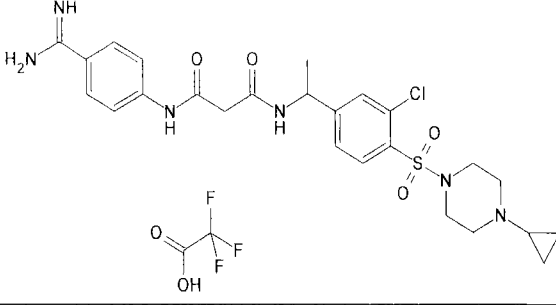
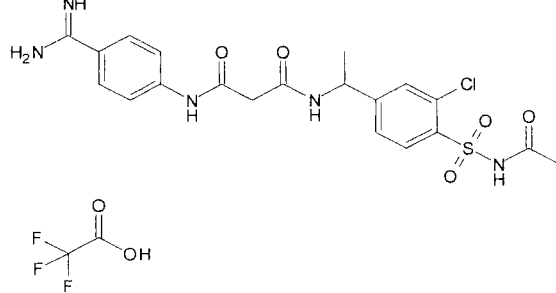
33		0.876	509.9	A
34		0.876	509.9	A
35		0.884	548.2	A
36		1.058	517	A
37		0.839	516.1	A
38		0.794	502.0	A

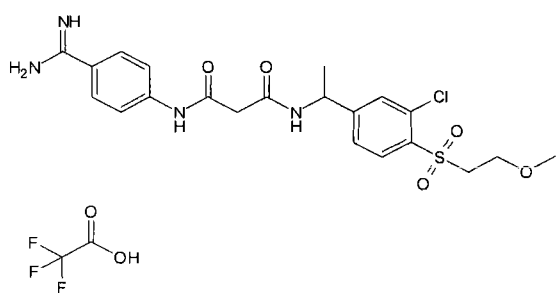
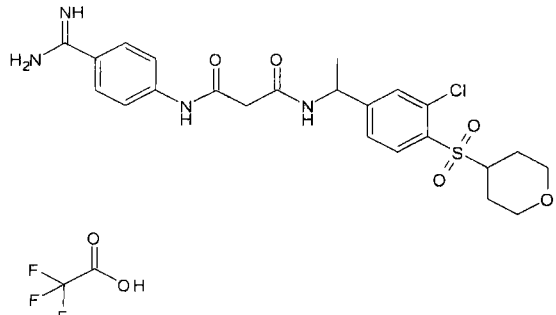
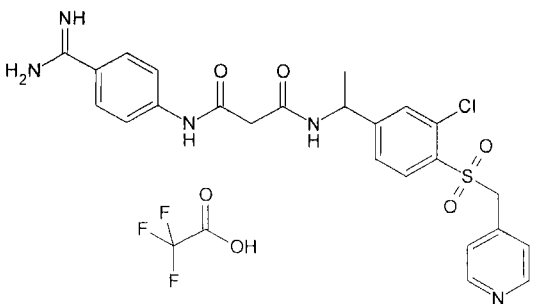
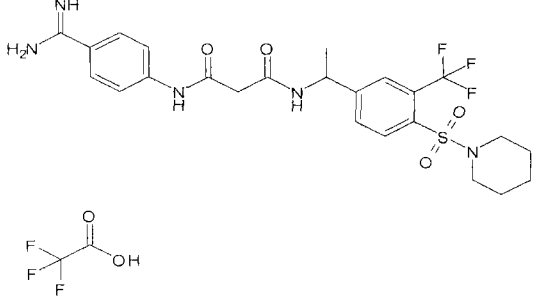
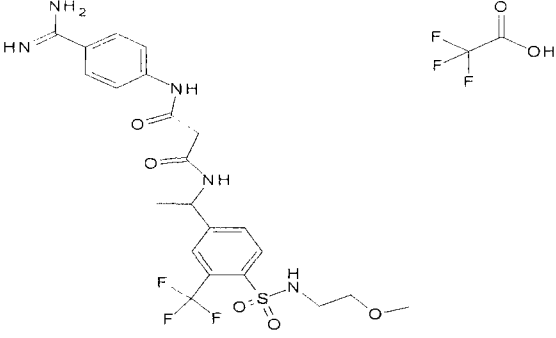
39	<p style="text-align: center;">手性的</p> 	1.23	541.16	E*
40	<p style="text-align: center;">手性的</p> 	1.09	507.13	E*
41		1.077	493.2	A
42		1.050	493.1	A
43		1.124	507.2	A
44		1.066	534.2	A

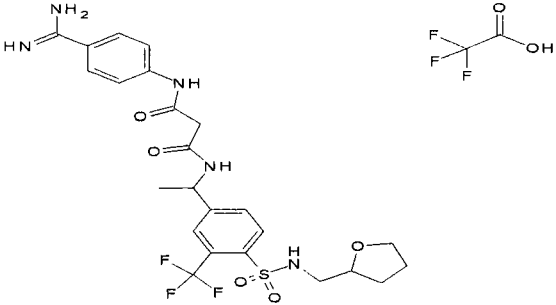
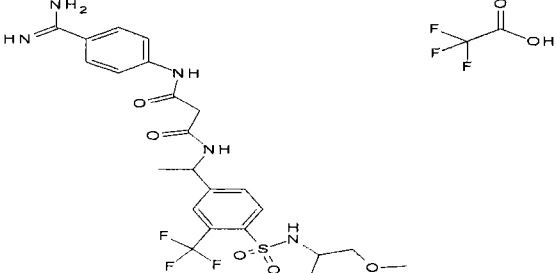
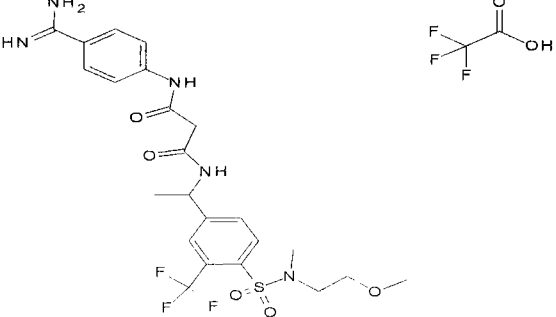
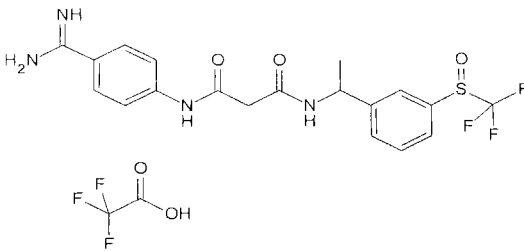
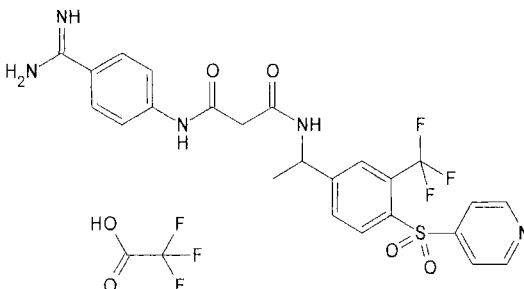
45		1.127	489.2	A
46		0.952	534.1	A
47		0.758	542.1	A
48		0.815	528.2	A
49		0.876	518.2	A

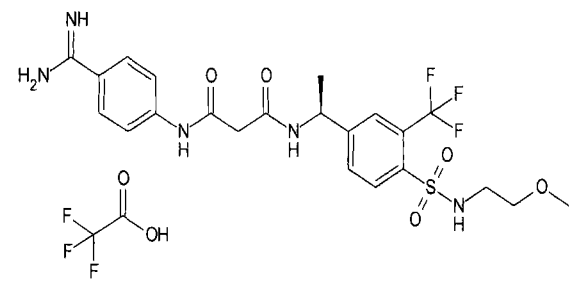
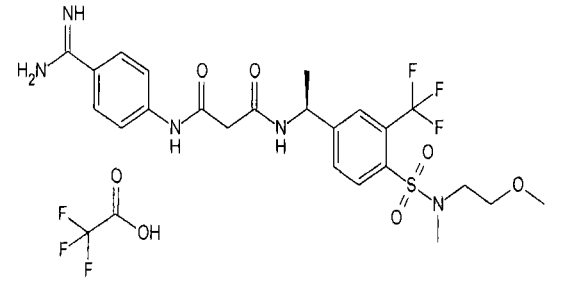
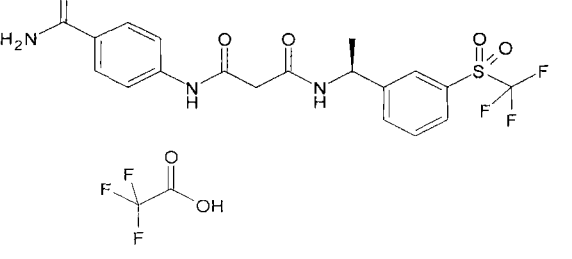
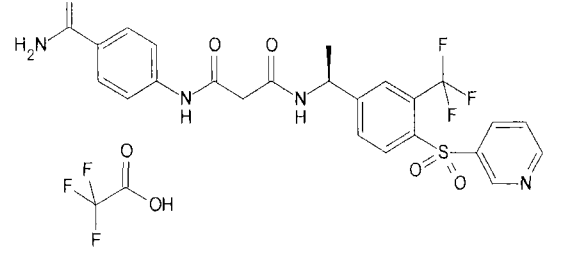
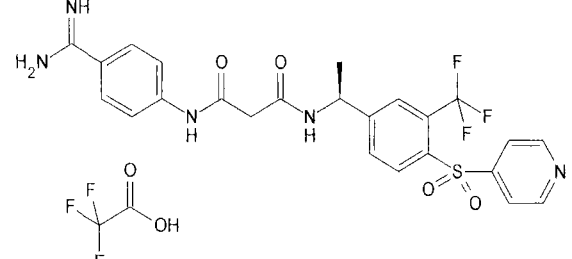
50		1.116	521.2	A
51		1.023	481.2	A
52		1.094	499.1	A
53		1.121	501.1	A
54		0.774	510	A

55		0.916	491	A
56	 	0.992	503	A
57	 	0.99	580.21	F
58	<p>手性的</p>  	1.40	440.15	F*
59		0.889	680.2	A

60		0.820	496.1	A
61		0.935	544.1	A
62	<p>手性的</p> 	0.99	580.21	F*
63		0.88	546.18	F
64		0.93	479.1	F

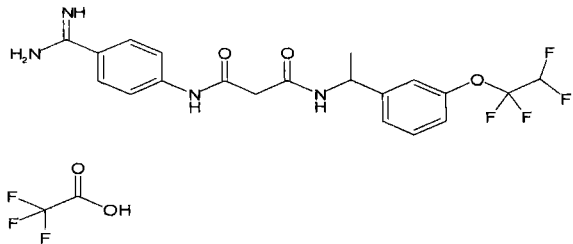
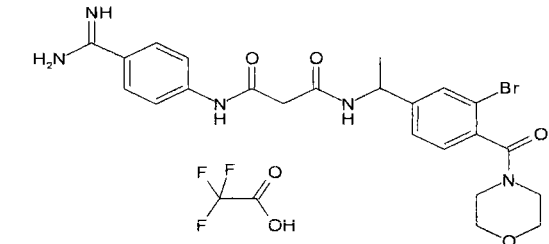
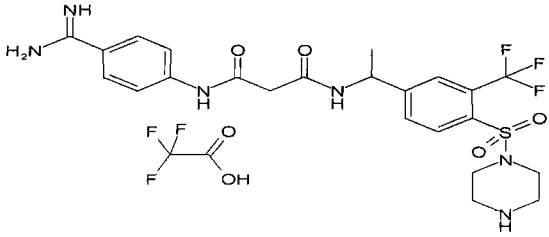
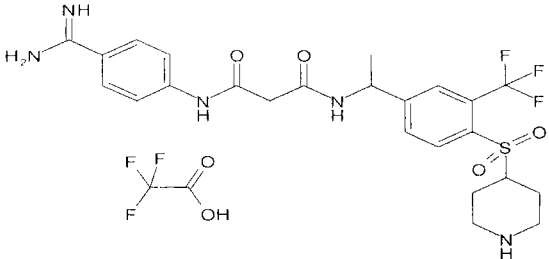
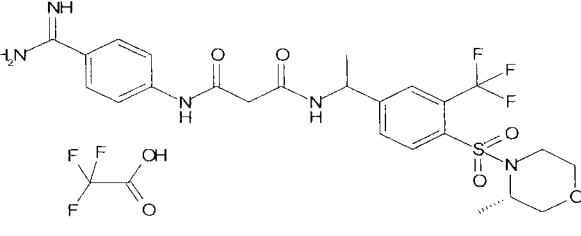
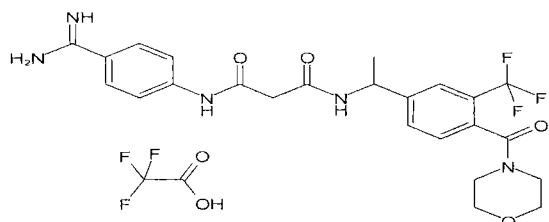
65		1.06	480.12	F
66		1.09	506.14	F
67		0.97	513.12	E
68		1.43	539.18	E
69		1.11	529.16	E

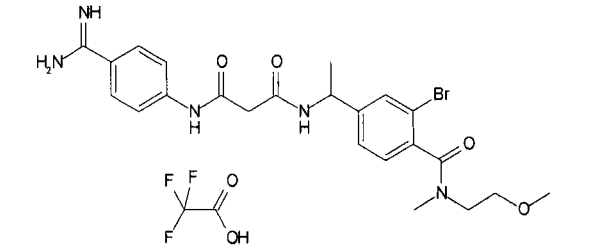
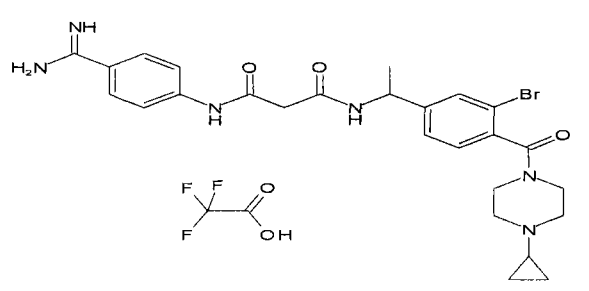
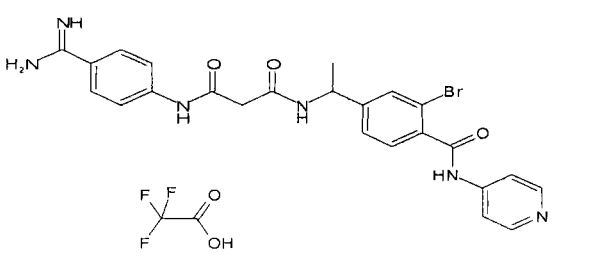
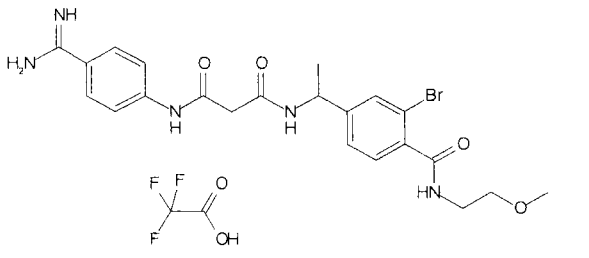
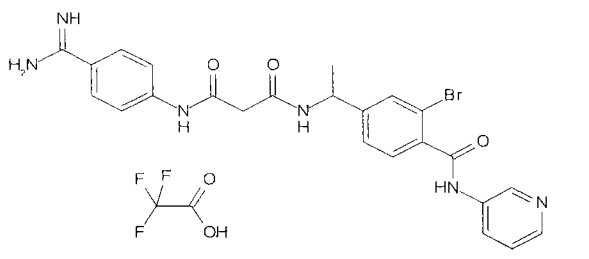
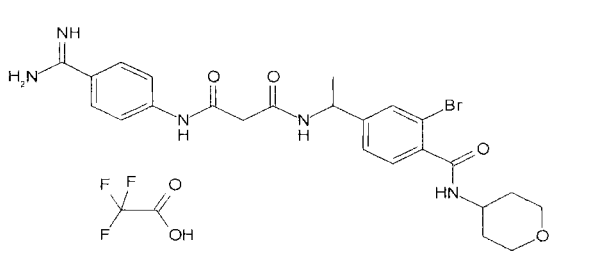
70		1.27	555.18	E
71		1.2	543.18	E
72		1.23	543.18	E
73		1.2	440.11	E
74		1.02	533.13	E

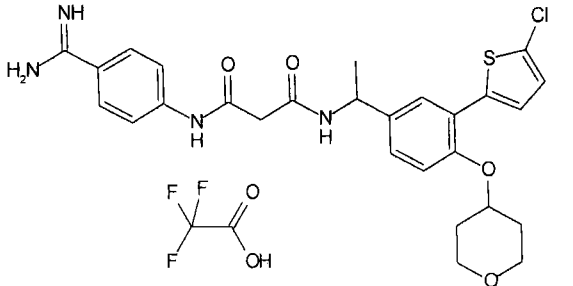
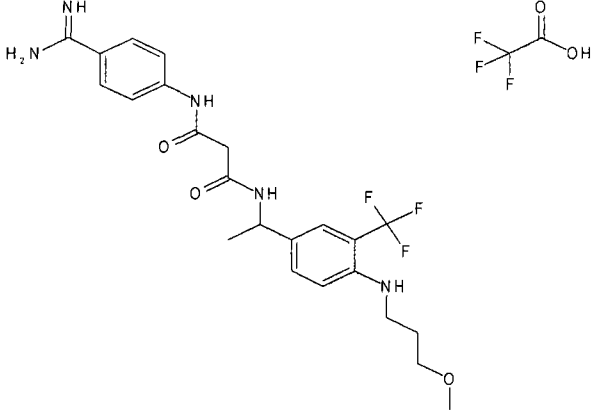
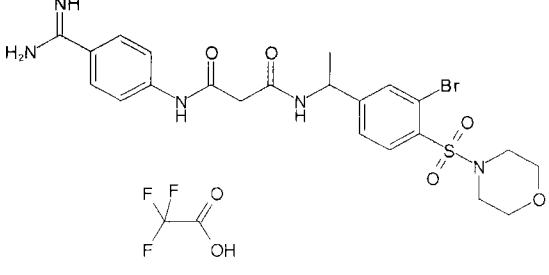
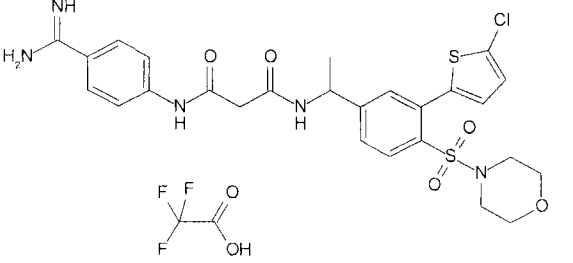
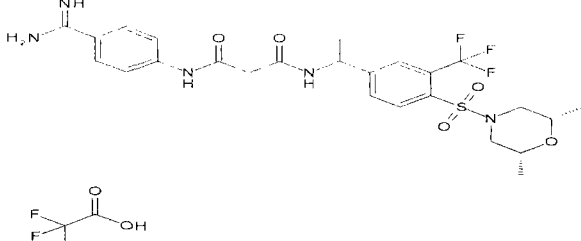
75	<p>手性的</p> 	1.11	529.16	E*
76	<p>手性的</p> 	1.23	543.18	E*
77	<p>手性的</p> 	1.20	440.11	E*
78	<p>手性的</p> 	0.93	533.13	E*
79	<p>手性的</p> 	1.02	533.13	E*

80		1.37	577.16	E
81		5.0	533.13	L
82		1.05	534.13	E*
83		0.96	528.00	E
84		0.18	450.24	E

85		1.09	507.13	E
86		0.93	533.13	E
87		1.05	534.13	E
88		0.94	491.21	F
89		0.96	491.21	F
90		1.32	493.18	F

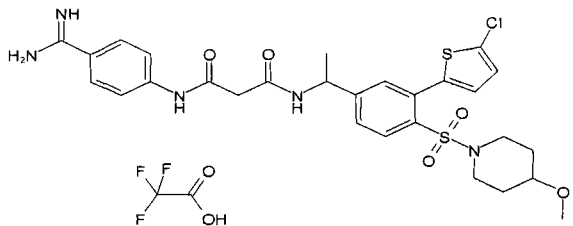
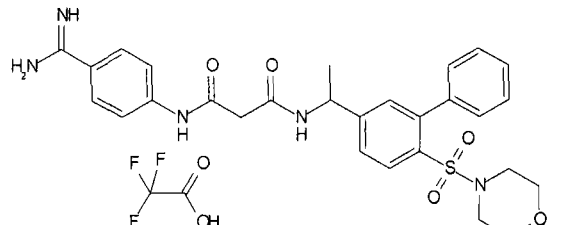
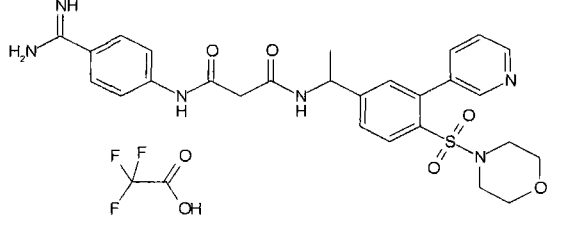
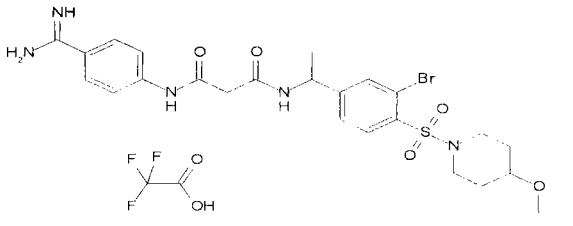
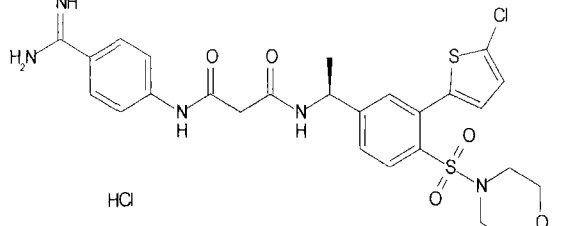
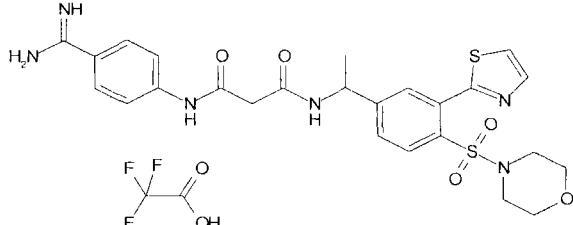
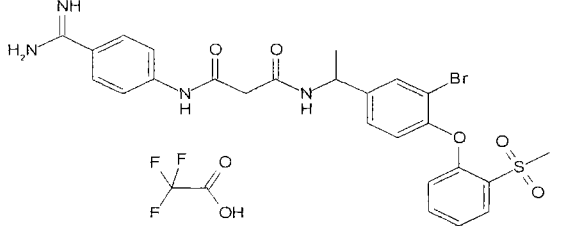
91		1.40	440.15	F
92		1.01	515.12	E
93		0.99	540.18	E
94		0.85	539.18	E
95		1.19	555.18	E
96		1.21	505.19	E

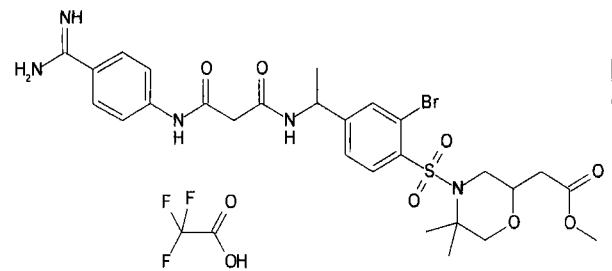
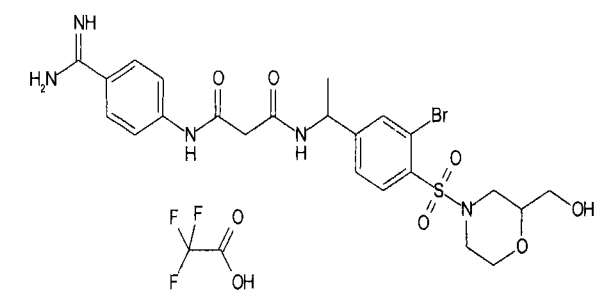
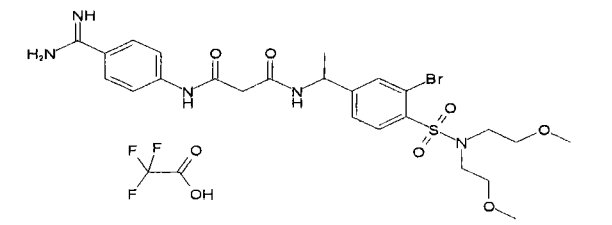
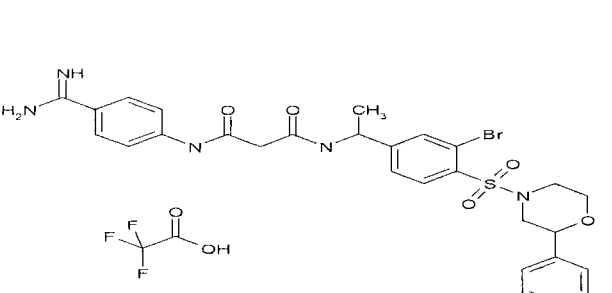
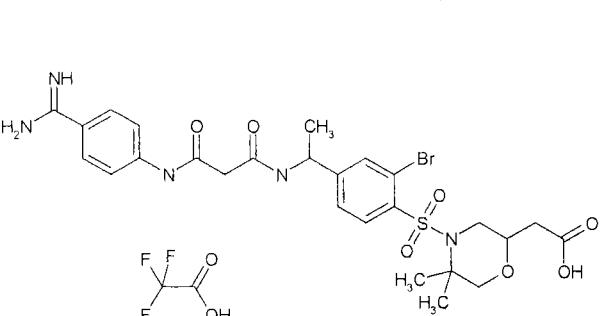
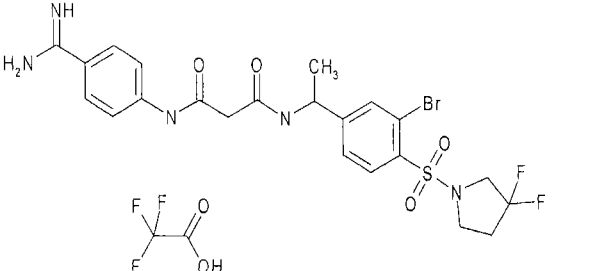
97		1.06	517.13	E
98		0.77	554.16	E
99		0.82	522.1	E
100		0.87	503.12	E
101		0.81	522.1	E
102		0.97	529.13	E

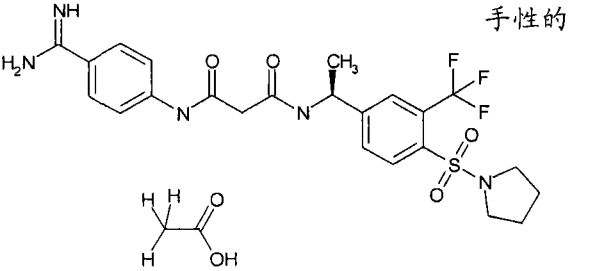
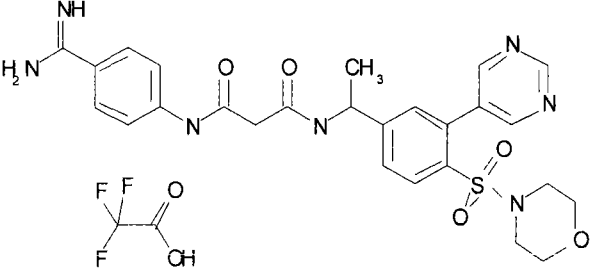
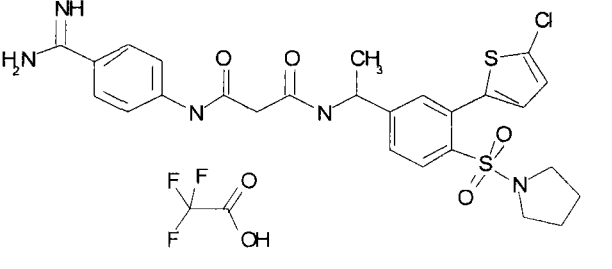
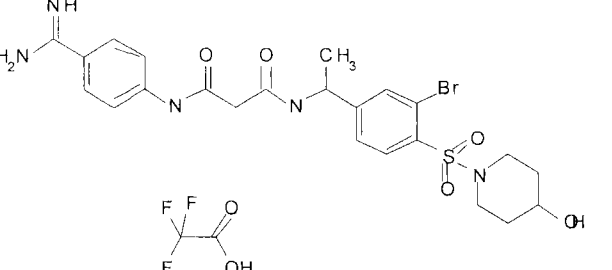
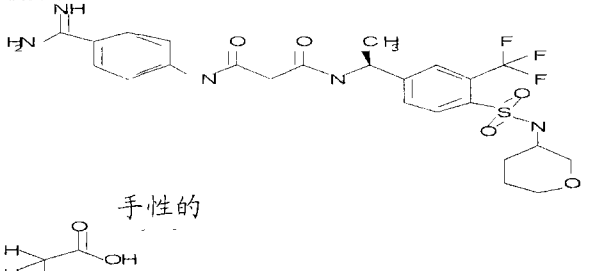
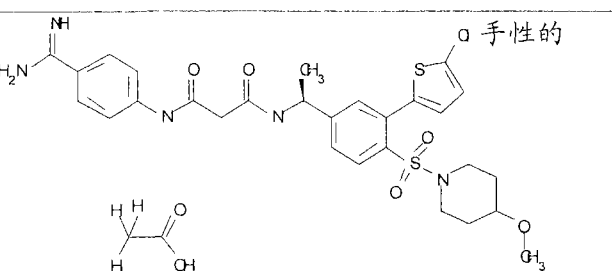
103		1.40	540.16	E
104		1.30	480.22	A
105		1.15	551.08	E
106		1.34	589.12	E
107		1.28	569.19	E

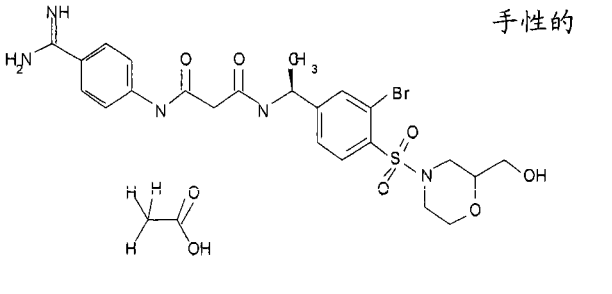
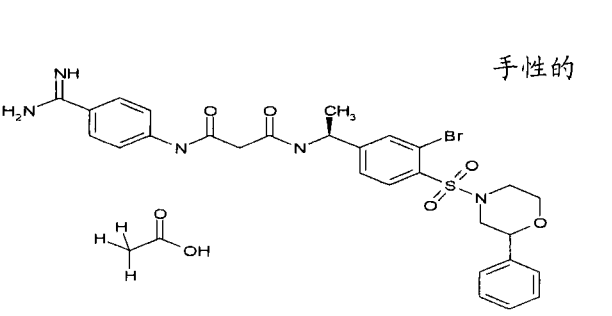
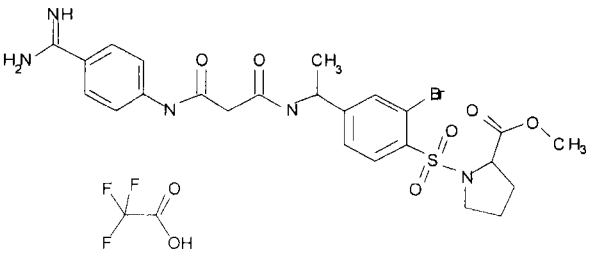
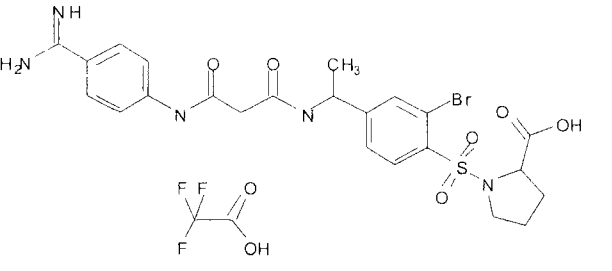
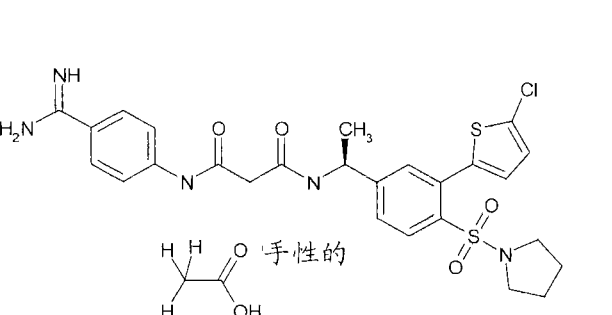
108		1.08	555.18	E
109		1.15	555.18	E
110		1.33	561.17	E
111		0.81	548.15	E
112		1.28	555.18	E
113		1.55	540.16	E

114		1.32	525.17	E
115		1.19	555.18	E
116		1.62	567.21	E
117		1.09	551.08	E
118		1.18	539.18	E
119		1.10	466.22	A

120		1.400	617.15	E
121		1.270	549.2	E
122		0.850	550.2	E
123		1.19	579.12	E
124		1.3	589.12	E
125		1.05	556.16	E
126		1.23	572.07	E

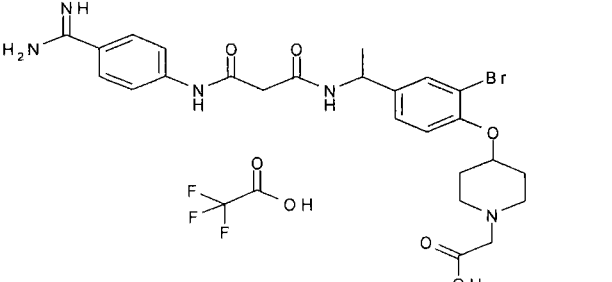
127		1.27	651.14	E
128		1.02	582.09	E
129		1.13	597.13	E
130		1.38	627.12	E
131		1.15	637.12	E
132		1.27	571.07	E

133	<p>手性的</p> 	1.22	525.17	E
134		1.04	551.20	E
135		1.4	573.13	E
136		1.08	565.10	E
137	<p>手性的</p> 	1.14	555.18	E
138	<p>手性的</p> 	1.38	617.15	E

139	<p>手性的</p> 	1.08	581.09	E
140	<p>手性的</p> 	1.40	627.12	E
141		1.23	593.09	E
142		1.04	579.08	E
143	<p>手性的</p> 	1.52	573.13	E

144		1.25	626.30	A
145		1.08	586.33	A
146		1.10	598.27	A
147		1.10	604.30	A
148		1.31	582.18	A
149		0.99	558.27	A

150		1.01	576.28	A
151		2.42	514.26	B
152		2.32	500.25	B
153		1.87	540.21	B
154		1.61	518.17	B
155		1.74	588.2	B

156		1.59	560.15	B
-----	---	------	--------	---

LC/MS 谱是根据下面的方法进行记录的:

方法 A: 柱: YMC J'shere H80 33x2.1mm 4 μ m

溶剂: ACN+0.05% TFA:H₂O+0.05% TFA (流速为 1.3mL/min)

梯度: 5:95(0min)至 95:5(2.5min)至 95:5(3.0min)

电离: ESI⁺

方法 B: 柱: Synergi Hydro-RP 20x4.0 mm, 2 μ m

溶剂: H₂O+0.1% 甲酸: ACN+0.1% 甲酸

梯度: 90:10(0 min)至 10:90(3 min)至 0:100(5 min)。

MS 法: LCT 系统, 扫描范围 100-1000

电离: ESI⁺

方法 D: 柱: YMC J'shere ODS H80 20x2.1mm 4 μ m

溶剂: ACN:H₂O+0.05% TFA(流速为 1mL/min)

梯度: 4:96(0min)至 95:5(2min)至 95:5(2.4min)至 96:4(2.45min)

电离: ESI⁺

方法 E: 柱: YMC J'shere 33x2 mm, 4 μ m

溶剂: H₂O+0.05% TFA: ACN+0.05% TFA 95:5(0min) 至 5:95(2.5min)至 95:5

MS 法: LCT 系统, 0.33 s 质量扫描时间 170 - 1300

电离: ESI⁺

方法 F: 柱: YMC J'shere 33x2 mm, 4 μ m

溶剂: H₂O+0.05% TFA: ACN+0.05% TFA 95:5(0min) 至 5:95(3.7min)

MS 法: MUX 系统 0.15 s 质量扫描时间 100 - 1500

电离: ESI⁺

方法 L: 柱: (S,S) Welk-O1, 250x4 mm,

溶剂: Hep:EtOH:MeOH 1:1:1 + 0,1 % NH₄Ac

电离: ESI⁺

制备型 HPLC 是根据下面的方法来进行的:

柱: Waters Atlantis dC18 OBD 30x100mm 5 μ m

溶剂: ACN:H₂O+0.1 % TFA(流速为 60mL/min)

梯度: 10:90(0min)至 90:10(10min)

药理学试验

通过测定抑制 50 % 酶活性的式 I 和 Ia 化合物的浓度, 即 IC₅₀ 值来对式 I 和 Ia 化合物抑制因子 VIIa 或其它酶如因子 Xa、凝血酶、纤溶酶或胰蛋白酶的能力进行评估, 所述 IC₅₀ 与抑制常数 Ki 相关联。在生色测定中使用纯化的酶。在用水解的相对速度(与未抑制的对照相比)对式 I 和 Ia 化合物浓度的对数作图后, 通过线性回归来测定造成底物水解速度降低 50 % 的抑制剂浓度。为了计算抑制常数 Ki, 用公式 $K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{底物浓度} / K_m)\}$ 就与底物竞争方面对 IC₅₀ 值进行校正, 其中 Km 是 Michaelis-Menten 常数(Chen 和 Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22(1973), 3099-3108; I. H. Segal, *Enzyme Kinetics*, 1975, John Wiley & Sons, 纽约, 100-125; 其被以引入本文作为参考)。

因子 VIIa (FVIIa) 试验

用基本如之前描述(J. A. Ostrem 等人, *Biochemistry* 37(1998) 1053-1059, 其被引入本文作为参考)的生色测定来测定式 I 和 Ia 化合物对因子 VIIa/组织因子活性的抑制活性(被表示为抑制常数 Ki(FVIIa)的形式)。动力学测试是在 25°C 下, 在半面积(half-area)微量滴定板(Costar Corp.,

Cambridge, Massachusetts) 中用动力板读数器 (Molecular Devices Spectramax 250) 进行的。一种典型的试验由 25 μ l 人因子 VIIa 和 TF (其终浓度分别为 5 nM 和 10 nM) 和 40 μ l 用 10% DMSO/TBS-PEG 缓冲剂 (50 mM Tris, 15 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0.05% PEG 8000, pH 8.15) 稀释的抑制剂所组成。在预培养 15 分钟后, 通过加入 35 μ l 生色底物 S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-对-硝基酰基苯胺, Pharmacia Hepar Inc., 500 μ M 终浓度) 来开始该试验。

得到下面的试验结果(抑制常数 K_i (FVIIa))。

表 2:

实施例序号	K_i (FVIIa) (μ M)	实施例序号	K_i (FVIIa) (μ M)	实施例序号	K_i (FVIIa) (μ M)
1.	0.041	44.	0.078	75.	0.037
2.	0.171	50.	0.080	76.	0.027
3.	0.169	51.	0.122	77.	0.099
10.	0.024	52.	0.087	112.	0.029
24.	0.061	61.	0.087	113.	0.007
26.	0.047	67.	0.588	117.	0.030
28.	0.055	74.	0.036		