(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113195515 B
(45)授权公告日 2024.11.15

(21)申请号 201980082261.3
(22)申请日 2019.10.25
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113195515 A
(43)申请公布日 2021.07.30
(30)优先权数据
62/751,984 2018.10.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.06.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/057985 2019.10.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/092139 EN 2020.05.07

(73)专利权人 丽珠医药集团股份有限公司
地址 519090 广东省珠海市金湾区创业北路38号总部大楼
(72)发明人 李敏 黄雨
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 刘国军

(51)Int.Cl.
C07K 5/04(2006.01)
C07K 5/06(2006.01)
C07K 5/078(2006.01)
(56)对比文件
US 2013296245 A1,2013.11.07
审查员 袁一方

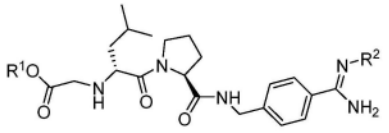
权利要求书4页 说明书27页

(54)发明名称

新的二肽类化合物及其用途

(57)摘要

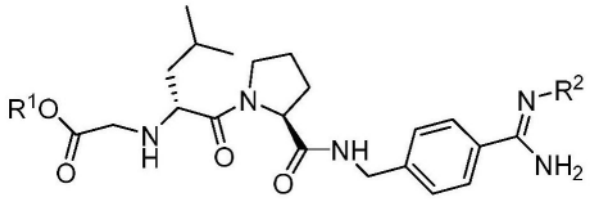
本发明涉及式I所示的新化合物,或其药学上可接受的盐或包含该化合物的药物组合物。还提供了制备式I化合物或其药学上可接受的盐的方法。本发明还提供了使用式I的新化合物或其药学上可接受的盐的方法,例如用于抑制凝血酶和/或用于预防和/或治疗凝血酶介导的以及凝血酶相关的疾病。



(I)

CN 113195515 B

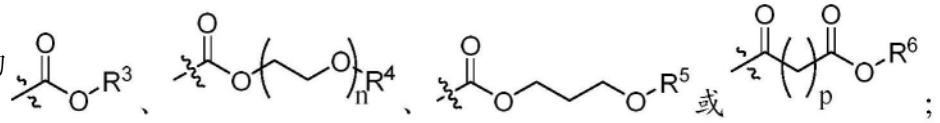
1.式(I)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



(I)

其中:

R^1为H或$C_{1\sim6}$烷基;

R^2为;

其中:

P为1～6的整数;

n为1～6的整数;

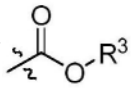
R^3为被任选取代的杂环基取代的$C_{1\sim4}$烷基,或为未取代的直链或支链$C_{1\sim12}$烷基;

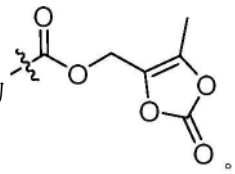
R^4为H、$C_{1\sim12}$烷基、苯基或苄基;

R^5为H、$C_{1\sim12}$烷基、苯基或苄基;

R^6为氢或$C_{1\sim12}$烷基。

2.根据权利要求1所述的化合物,以及其药学上可接受的盐,其中R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

3.根据权利要求1或2所述的化合物,以及其药学上可接受的盐,其中式R^2为,R^3为被任选取代的杂环基取代的甲基。

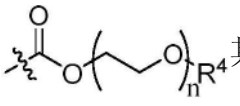
4.根据权利要求3所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2为。

5.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3为未取代的直链或支链$C_{1\sim12}$烷基。

6.根据权利要求5所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3为正己基。

7.根据权利要求5所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3为未取代的直链或支链$C_{1\sim6}$烷基。

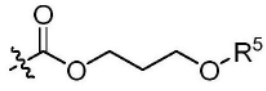
8.根据权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3为乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基或正己基。

9.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2为其中:n和R^4如权利要求1所定义。

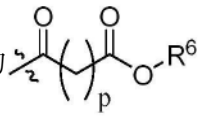
10.根据权利要求1或9所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中n为1、2或3。

11.根据权利要求1或9所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4为H、$C_{1\sim6}$烷基、苯基或苄基。

12.根据权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4为H、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基、正己基、苯基或苄基。

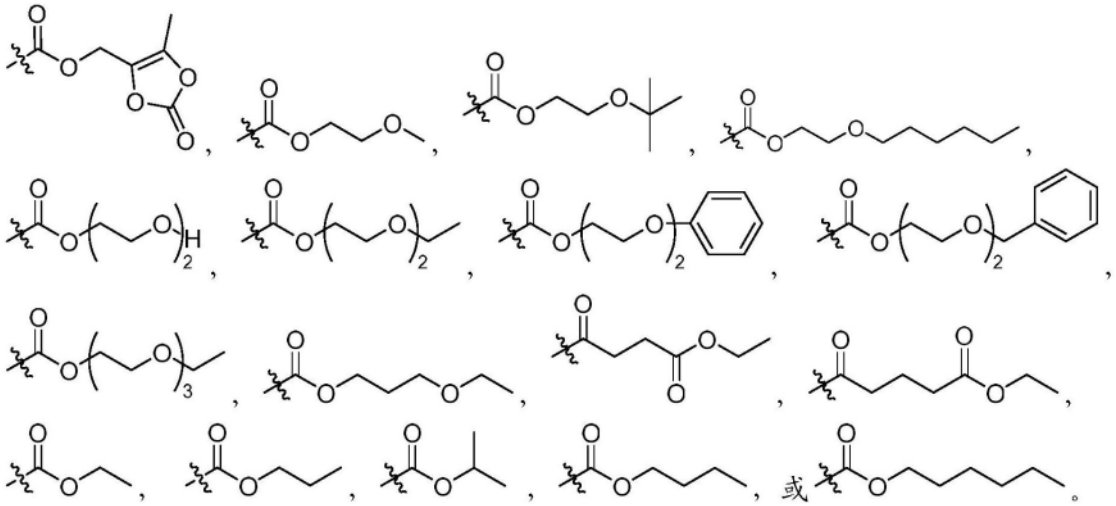
13.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2为;其中,R^5如权利要求1所定义。

14.根据权利要求13所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^5为H、$C_{1\sim6}$烷基、苯基或苄基。

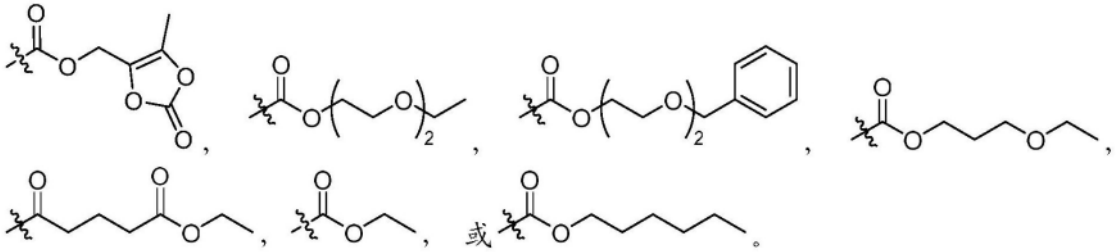
15.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2为时,p为1、2或3。

16.根据权利要求15所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^6为H或$C_{1\sim6}$烷基。

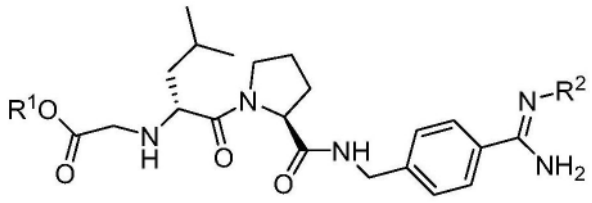
17.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2为:



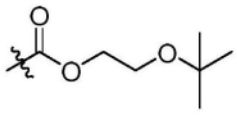
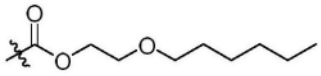
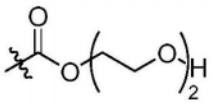
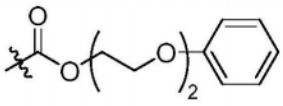
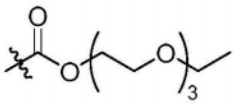
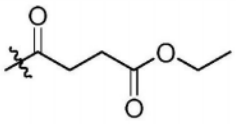
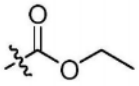
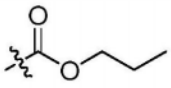
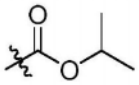
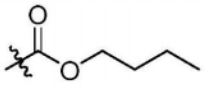
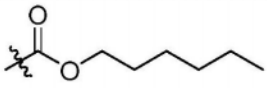
18.根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2为:



19.一种化合物,选自以下化合物,或其药学上可接受的盐,



I

化合物号	R^1	R^2
3	乙基	
4	乙基	
5	乙基	
7	乙基	
9	乙基	
11	乙基	
13	乙基	
14	乙基	
15	乙基	
16	乙基	
18	丙基	

20.包含至少一种或多种根据权利要求1～19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、以及任选地药学上可接受载体的药物组合物。

21.根据权利要求20所述的药物组合物,其被配制成用于口服给药。

22.根据权利要求21所述的药物组合物,其中,其被配制成片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、液体制剂或糖浆剂形式用于口服给药。

23.根据权利要求22所述的药物组合物,其中,所述液体制剂选自口服液、悬浮液或乳剂。

24.权利要求1～19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据权利要求20～23的药物组合物在制备用于治疗静脉和/或动脉血栓性疾病的药物中的用途。

25.根据权利要求24所述的用途,其中所述血栓性疾病选于下肢深静脉血栓栓塞、旁路手术或血管成形术后的再阻塞、外周动脉疾病阻塞、肺栓塞、散播性血管内凝血、冠状动脉血栓栓塞、中风和分流器或支架的闭塞。

26.权利要求1～19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据权利要求20～23的药物组合物在制备用于减少非瓣膜性房颤受试者中风和系统性栓塞风险的药物中的用途。

27.权利要求1～19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据权利要求20～23的药物组合物在制备用于在有此需要的受试者中治疗深静脉血栓和/或肺栓塞疾病的药物中的用途。

28.权利要求1～19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据权利要求20～23的药物组合物在制备用于在有此需要的受试者中减少深静脉血栓和/或肺栓塞疾病复发风险的药物中的用途。

29.权利要求1～19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据权利要求20～23的药物组合物在制备用于在有此需要的受试者中预防性治疗深静脉血栓和/或肺栓塞疾病的药物中的用途。

30.根据权利要求29的用途,其中受试者已进行了髋关节置换手术。

31.权利要求1～19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据权利要求20～23的药物组合物在制备用于在有此需要的受试者中治疗动脉粥样硬化疾病、冠状动脉病、脑动脉病和/或末梢动脉疾病的药物中的用途。

32.根据权利要求1～19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据权利要求20～23的药物组合物在制备用于在有此需要的受试者中在溶栓治疗中提供抗血栓形成支持的药物中的用途。

33.根据权利要求32的用途,其中,所述溶栓治疗为与rt-PA或链激酶一起使用进行溶栓治疗。

34.权利要求1～19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据权利要求20～23的药物组合物在制备用于在有此需要的受试者中预防经旁路手术或血管成形术后的长期再狭窄的药物中的用途。

35.权利要求1～19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据权利要求20～23的药物组合物在制备用于在有此需要的受试者中预防血块依赖性肿瘤的转移、生长和/或纤维蛋白依赖性炎症过程疾病的药物中的用途。

36.根据权利要求24～35任一项的用途,其中所述药物的施用方式为口服施用。

新的二肽类化合物及其用途

[0001] 本申请要求在2018年10月29日提交的美国临时申请号为62/751,984的专利申请的权益,其全部内容系以引用的方式全部并入本文中。

技术领域

[0002] 本发明涉及新的二取代的二肽类药物化合物,和其盐,特别是与有机或无机酸所形成的生理上可接受的盐。特别是,本发明涉及该类化合物的制备方法、其用于预防和治疗血栓栓塞疾病的用途,以及含有它们的药用组合物。本发明的新的药用化合物可作为类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶,特别是凝血酶的竞争性抑制剂。

背景技术

[0003] 目前全世界心脑血管疾病的死亡率一直居于第二位,其中血栓栓塞是造成高比率心脑血管疾病发病和死亡的主要原因。尤其随着人们生活方式的变化以及人口老龄化程度日益加剧,这类疾病的发病率呈现出持续上升的趋势。这使得探索和研究有效防治此类疾病的药物显得尤为紧迫,无论在临床应用还是基础研究方面都具有重大意义。

[0004] 血栓形成是由一系列复杂反应引起凝血而导致。生物机体正常的凝血级联反应可迅速并牢靠的密闭破损的血管壁,因此能避免出血。不受控的凝血系统的活化或缺乏活化过程的抑制作用可能导致多种相关的疾病或并发症。例如:深层静脉栓塞(Deep Venous Thrombosis,DVT)、肺栓塞(Pulmonary Embolism,PE)、心肌梗塞或脑梗塞(Myocardial Infarction or Cerebral Infarction)、心房纤颤(Atrial Fibrillation)等。

[0005] 目前已上市的口服抗凝药物主要有两类:直接凝血酶抑制剂和直接Xa因子抑制剂。血液凝固是复杂的系列酶作用的结果,其中关键的一步是内源性和外源性连锁反应通过多个放大步骤导致凝血酶原活化生成凝血酶。凝血酶是一种类胰蛋白酶的丝氨酸蛋白酶,主要作用是水解纤维蛋白原生成不溶性的纤维状凝合物,引发凝血和血小板凝集,在血液凝固级联反应中起关键作用。因此,抑制凝血酶的活性,就能阻断血栓的形成。于2008年上市的达比加群酯(dabigatran etexilate)为目前唯一的口服有效的直接凝血酶抑制剂。临床已证明能够替代华法林成为预防非瓣膜性心房纤颤(nonvalvular atrial fibrillation,NVAF)患者中风和全身栓塞及预防术后深层静脉栓塞事件的首选用药之一。但达比加群酯的口服生物利用度低,主要经肾脏排泄,因此仍有其缺陷。迄今为止,对血栓形成的方便治疗、有效的选择性且具有口服生物药效的凝血酶抑制剂仍代表了一个具吸引力的目标。

[0006] 本发明的目的在于提供一种新的具有显著的抗血栓形成作用,并具有良好稳定性、溶解性、药代动力学特性、低毒性或长效的可口服的系列化合物。

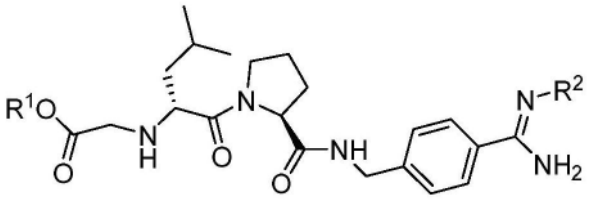
发明内容

[0007] 在不同的实施方案中,本发明提供了一系列新的可口服给药的化合物,其具有显着的抗血栓形成作用并且具有良好的稳定性,溶解性,药代动力学性质,低毒性或长效作

用。在某些实施方案中,还提供了化合物的制备方法及其用途,例如用于抑制凝血酶和/或用于治疗或预防凝血酶介导的和/或凝血酶相关疾病的。

[0008] 在某些实施方案中,本发明提供以下示例性实施方案,即实施方案1-32:

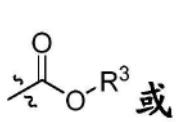
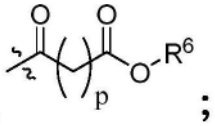
[0009] 实施方案1.式(I)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0010] 

(I)

[0011] 其中:

[0012] R^1为H、任选被取代的烷基,任选被取代的烯基或任选被取代的炔基;

[0013] R^2为H、或;

[0014] 其中:

[0015] p为1~6的整数;

[0016] R^3为任选被取代的烷基(例如:任选被取代的芳烷基或任选被取代的杂芳烷基)、任选被取代的烯基、任选被取代的炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;

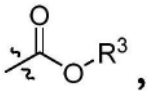
[0017] R^6为氢、任选被取代的烷基(例如:任选被取代的芳烷基或任选被取代的杂芳烷基)、任选被取代的烯基、任选被取代的炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;

[0018] 条件是R^1和R^2不同时为H。

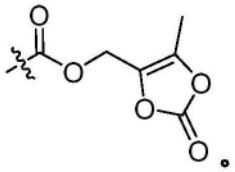
[0019] 实施方案2.根据实施方案1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1为任选被取代的C_1~$_6$烷基。

[0020] 实施方案3.根据实施方案1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1为未取代的C_1~$_6$烷基。

[0021] 实施方案4.根据实施方案1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

[0022] 实施方案5.根据实施方案1~4任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式R^2为,R^3为任选被取代的C_1~$_{12}$烷基,例如:未取代,或被1、2或3个独立地选自羟基、羧基、卤素(例如:F)、烷基(例如:C_1~$_6$烷基)、杂烷基(例如:C_1~$_6$杂烷基)、烷氧基(例如:C_1~$_6$烷氧基)、芳基(例如:苯基)、杂芳基(例如:5或6元杂芳基)、酰基、磺酰基、巯基、烷硫基、环烷基、杂环基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、酯基或三氟甲基的基团取代。

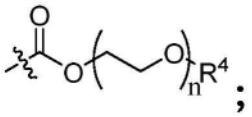
[0023] 实施方案6.根据实施方案5所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3为任选

被任选取代的杂环基取代的C_1～$_4$烷基(例如:甲基),例如:R^2为 。

[0024] 实施方案7.根据实施方案5所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3为未取代的直链或支链C_1～$_{12}$烷基(例如:正己基)。

[0025] 实施方案8.根据实施方案7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3为未取代的直链或支链C_1～$_6$烷基,例如:乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基或正己基。

[0026] 实施方案9.根据实施方案5所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2为

;

[0027] 其中:

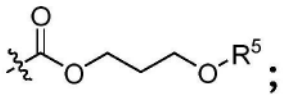
[0028] n为1～6的整数;

[0029] R^4为H、任选被取代的烷基(例如:任选被取代的芳烷基或任选被取代的杂芳烷基)、任选被取代的烯基、任选被取代的炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[0030] 实施方案10.根据实施方案9所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中n为1、2或3。

[0031] 实施方案11.根据实施方案9～10所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4为H、C_1～$_{12}$烷基(例如:C_1～$_6$烷基,如乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基或正己基)、苯基或苄基。

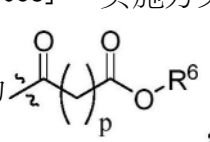
[0032] 实施方案12.根据实施方案5所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2为

;

[0033] 其中:

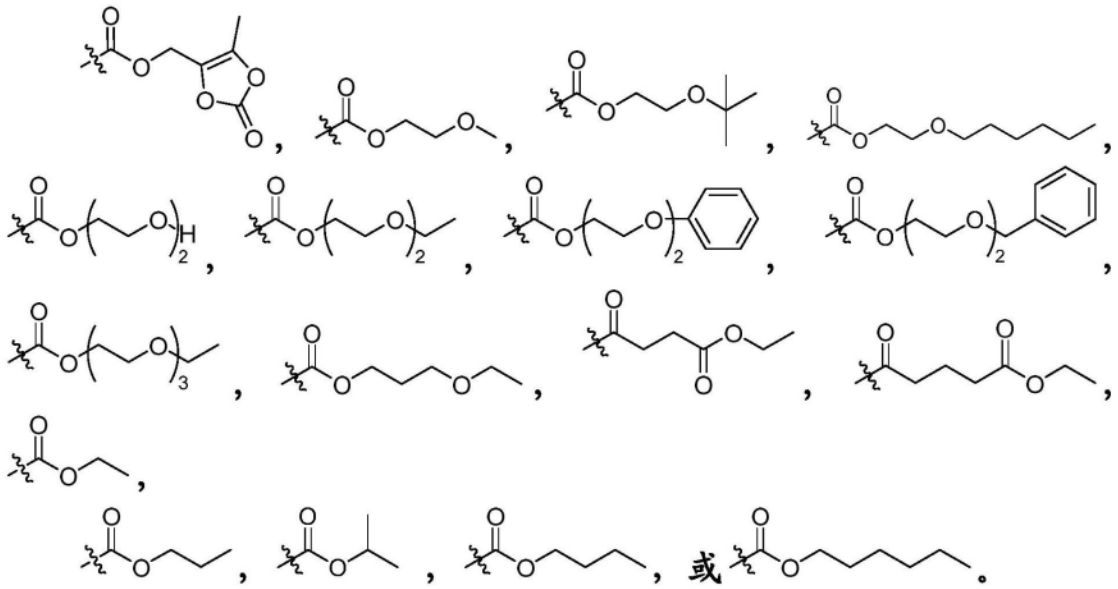
[0034] R^5为H、任选被取代的烷基(例如:任选被取代的芳烷基或任选被取代的杂芳烷基)、任选被取代的烯基、任选被取代的炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[0035] 实施方案13.根据实施方案12所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^5为H、C_1～$_{12}$烷基(例如:C_1～$_6$烷基)、苯基或苄基。

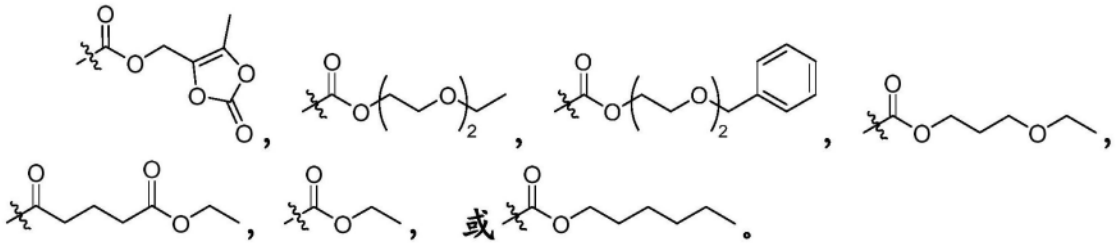
[0036] 实施方案14.根据实施方案1～4任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2为  p为1、2或3。

[0037] 实施方案15.根据实施方案14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^6为H或C_1～$_{12}$烷基(例如:C_1～$_6$烷基)。

[0038] 实施方案16.根据实施方案1～4任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2为:

[0039] 

[0040] 实施方案17.根据实施方案1～4任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2为:

[0041] 

[0042] 实施方案18.一种化合物,选自化合物号1～19,或其药学上可接受的盐。

[0043] 实施方案19.包含一种或多种根据实施方案1～18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、以及任选的药学上可接受的载体的药物组合物。

[0044] 实施方案20.根据实施方案19所述的药物组合物,其被配制成用于口服给药,例如片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、液体制剂(例如:口服液、悬浮液、乳剂等)或糖浆剂的形式。

[0045] 实施方案21.用于治疗静脉和/或动脉血栓性疾病的方法,包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种根据实施方案1～18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案19～20的药物组合物。

[0046] 实施方案22.根据实施方案21所述的方法,其中所述血栓性疾病选自下肢深静脉血栓栓塞、旁路手术或血管成形术后的再阻塞、外周动脉疾病阻塞、肺栓塞、散播性血管内凝血、冠状动脉血栓栓塞、中风和分流器或支架的闭塞。

[0047] 实施方案23.用于减少非瓣膜性房颤受试者中风和系统性栓塞风险的方法,包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种根据实施方案1～18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案19～20的药物组合物。

[0048] 实施方案24.用于在有此需要的受试者中治疗深静脉血栓和/或肺栓塞疾病的方法,包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种根据实施方案1～18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案19～20的药物组合物。

[0049] 实施方案25.用于在有此需要的受试者中减少深静脉血栓和/或肺栓塞疾病复发风险的方法,包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种根据实施方案1～18中任一项的

化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案19～20的药物组合物。

[0050] 实施方案26.用于在有此需要的受试者中预防性治疗深静脉血栓和/或肺栓塞疾病的方法,包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种根据实施方案1～18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案19～20的药物组合物。

[0051] 实施方案27.根据实施方案26的方法,其中受试者已进行了髋关节置换手术。

[0052] 实施方案28.用于在有此需要的受试者中治疗动脉粥样硬化疾病、冠状动脉病、脑动脉病和/或外周动脉疾病的方法,包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种根据实施方案1～18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案19～20的药物组合物。

[0053] 实施方案29.用于在有此需要的受试者中在溶栓治疗中(例如,与rt-PA或链激酶一起)提供抗血栓形成支持的方法,包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种根据实施方案1～18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案19～20的药物组合物。

[0054] 实施方案30.用于在有此需要的受试者中预防经旁路手术或血管成形术后的长期再狭窄的方法,包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种根据实施方案1～18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案19～20的药物组合物。

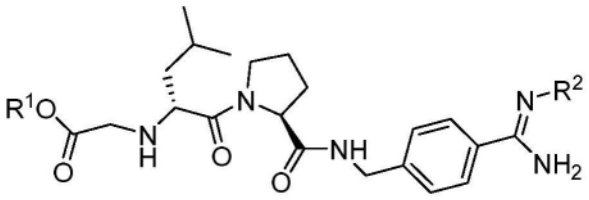
[0055] 实施方案31.用于在有此需要的受试者中预防血块依赖性肿瘤的转移、生长和/或纤维蛋白依赖性炎症过程疾病的方法,包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种根据实施方案1～18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或根据实施方案19～20的药物组合物。

[0056] 实施方案32.根据实施方案21～31任一项的方法,其中所述施用为口服施用。

[0057] 详细描述

[0058] 本发明的目的之一是提供一种具有显著的抗血栓作用、良好的稳定性、溶解度、药代动力学特性、低毒性或长效作用的新的口服给药的一系列化合物。

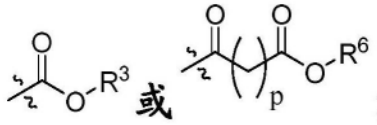
[0059] 在一个实施方案中,本发明提供了一类新的式(I)所示的化合物,以及其药学上可接受的盐:

[0060] 

(I)

[0061] 其中:

[0062] R^1为H、任选被取代的烷基,任选被取代的烯基或任选被取代的炔基;

[0063] R^2为H、;

[0064] 其中:

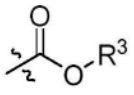
[0065] p为1～6的整数;

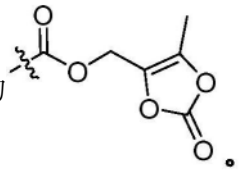
[0066] R^3为任选被取代的烷基(例如:任选被取代的芳烷基或任选被取代的杂芳烷基)、任选被取代的烯基、任选被取代的炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;

[0067] R^6为氢、任选被取代的烷基(例如:任选被取代的芳烷基或任选被取代的杂芳烷基)、任选被取代的烯基、任选被取代的炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;

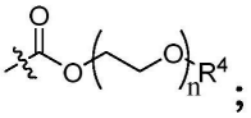
[0068] 条件是R^1和R^2不同时为H。

[0069] 在某些优选的实施方案中,R^1可以为任选被取代的C_1~$_6$烷基,例如R^1为未取代的C_1~$_6$烷基,优选的,R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

[0070] 在某些实施方案中,R^2可以为,R^3为任选被取代的C_1~$_{12}$烷基,例如:未取代,或被1、2或3个独立地选自羟基、羧基、卤素(例如:F)、烷基(例如:C_1~$_6$烷基)、杂烷基(例如:C_1~$_6$杂烷基)、烷氧基(例如:C_1~$_6$烷氧基)、芳基(例如:苯基)、杂芳基(例如:5或6元杂芳基)、酰基、磺酰基、巯基、烷硫基、环烷基、杂环烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、酯基或三氟甲基的基团取代。

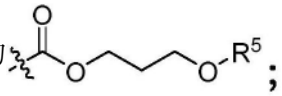
[0071] 在某些实施方案中,R^3可以为被任选取代的杂环烷基任选取代的C_1~$_4$烷基。例如:在某些优选的实施方案中,R^2可以为。

[0072] 在某些实施方案中,R^3可以为未取代的直链或支链C_1~$_{12}$烷基(例如:正己基)。例如,在某些实施方案中,R^3可以为未取代的直链或支链C_1~$_6$烷基,例如:乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基或正己基。

[0073] 在某些实施方案中,R^2为;

[0074] 其中:n为1~6的整数;并且

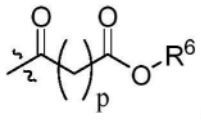
[0075] R^4为H、任选被取代的烷基(例如:任选被取代的芳烷基或任选被取代的杂芳烷基)、任选被取代的烯基、任选被取代的炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在某些实施方案中,n可以为1、2或3。在某些实施方案中,R^4可以为H、C_1~$_{12}$烷基(例如:C_1~$_6$烷基,如乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基或正己基)、苯基或苄基。

[0076] 在某些实施方案中,R^2可以为;

[0077] 其中:

[0078] R^5为H、任选被取代的烷基(例如:任选被取代的芳烷基或任选被取代的杂芳烷基)、任选被取代的烯基、任选被取代的炔基、任选被取代的环烷基、任选被取代的杂环烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。在某些实施方案中,R^5为H、C_1~$_{12}$烷基(例如:C_1~$_6$烷基,如上所述)、苯基或苄基。

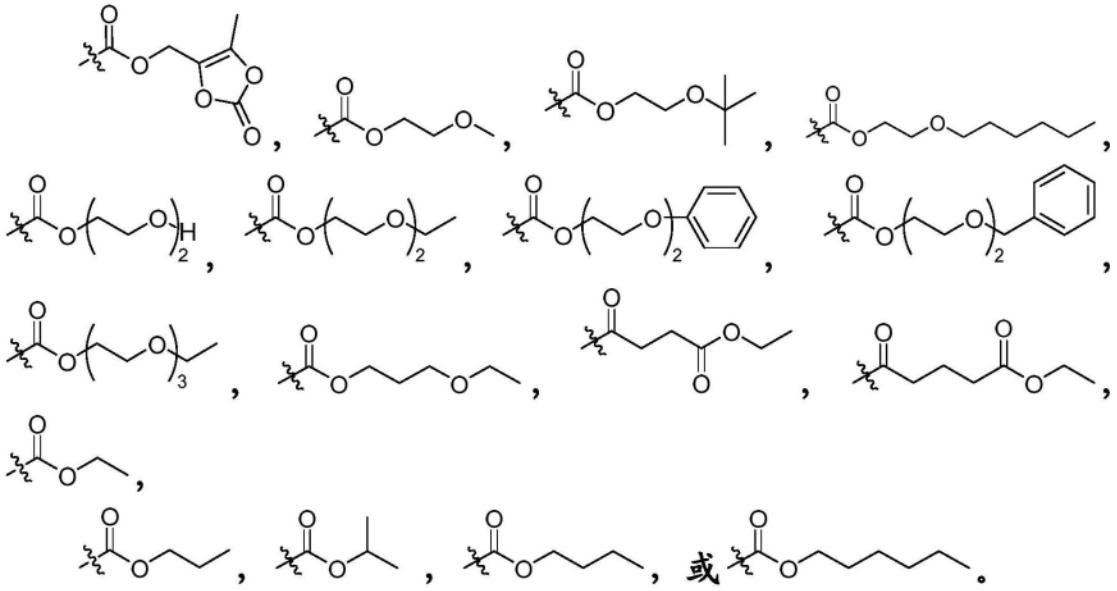
[0079] 在某些实施方案中,R^2可以为

[0080] ,

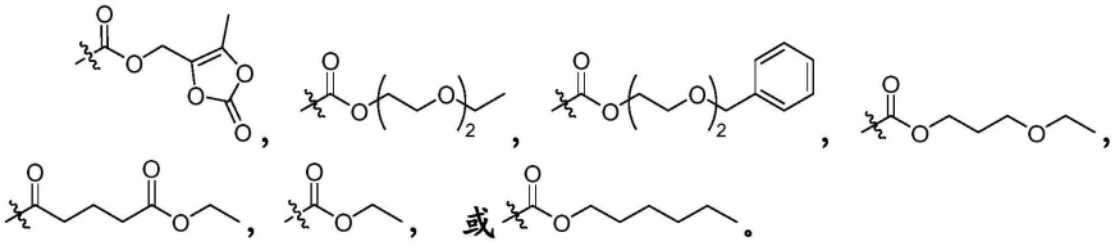
[0081] 其中p为1、2或3。在某些实施方案中,R^6可以为H或C_1～$_{12}$烷基(例如:C_1～$_6$烷基)。

[0082] 在某些优选的实施方案中,当式(I)化合物的R^1或R^2中的"任选被取代"的基团含有取代基时,如1、2或3个取代基,"取代基"可以优选的独立选自C_{1-4}烷基(例如:甲基,乙基等),卤素尤其是氟,或三氟甲基。

[0083] 在某些优选的实施方案中,R^2可以为:

[0084] 

[0085] 在某些优选的实施方案中,R^2可以为:

[0086] 

[0087] 在某些实施方案中,式(I)化合物中R^1可以为H。在某些实施方案中,式(I)化合物中R^2可以为H。

[0088] 定义:

[0089] 按照本技术领域的惯例,这里化学结构式中出现的符号〰,用于描绘显示的基团部分与分子其余部分连接处的点。

[0090] 本文使用的术语"烷基"是指直链或支链饱和烃链,例如含有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃链。术语"C_{x-y}烷基"是指含有x至y个碳原子的直链或支链饱和烃。例如"C_{1-6}烷基"是指含有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃。烷基的代表性的例子包括但不局限于:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

[0091] 本文使用的术语"烯基"是指含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃链,例如含

有2至20个碳并且含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃链。术语"C_{x-y}烯基"是指含有至少一个碳-碳双键的、含有x至y个碳原子的直链或支链烃链。术语"C_{3-6}烯基"是指含有3-6个碳原子的烯基。烯基的代表性的例子包括但不局限于:丁-2,3-二烯基、乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己稀基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基和3-癸烯基。

[0092] 本文使用的术语"炔基"是指含有至少一个碳-碳三键的直链或支链炔基团例如含有2至20个碳原子并且含有至少一个碳-碳三键的直链或支链炔基团。术语"C_{x-y}炔基"是指含有x至y个碳原子的直链或支链烃基团。例如:"C_{3-6}炔基"是指含有3至6个碳原子并且含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基团。炔基的代表性的例子包括但不局限于:乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和1-丁炔基。

[0093] 本文使用的术语"杂烷基"是指烷基中的一个或多个CH_2或CH被独立选自O、S、S(O)、SO_2、N或NH的基团替代。

[0094] 本文使用的术语"芳烷基"是指被一个或多个独立选择的芳基取代的烷基。

[0095] 本文使用的术语"杂芳烷基"是指被一个或多个独立选择的杂芳基取代的烷基。

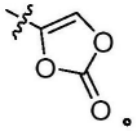
[0096] 本文使用的术语"烷氧基"是指"O-R^a",其中R^a为烷基。

[0097] 本文使用的术语"环烷氧基"是指"O-R^a",其中R^a为环烷基或杂环烷基。

[0098] 本文使用的术语"环烷基"是指单环或桥环的碳环系统。单环环烷基是含有3至10个碳原子、零个杂原子、饱和或不饱和(非芳环)的碳环系统。饱和单环系统的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。饱和单环可以含有一个或两个亚烷基桥,每个包括一个、两个或三个碳原子,每个桥连接环系的两个非相邻碳原子。这种桥接环烷基环状系统的代表性的例子包括但不局限于:二环[3.1.1]庚烷、二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷、二环[3.2.2]癸烷、二环[3.3.1]癸烷、二环[4.2.1]壬烷、三环[3.3.1.0 3,7]癸烷(八氢-2,5_亚甲基并环戊二烯或去甲金刚烷)和三环[3.3.1.13,7]癸烷(金刚烷)。有些不饱和单环可以含有烯键,具有四个至十个碳原子和零个杂原子。例如,四元环系统具有一个双键,五或六元环系统具有一个或两个双键,七或八元环系统具有一个、两个或三个双键,九或十元环具有一个、两个、三个或四个双键。不饱和单环环烷基的代表性的例子包括但不局限于:环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。不饱和单环可以含有一个或两个亚烷基桥,每个包括一个、两个或三个碳原子,每个桥连接环系的两个非相邻碳原子。不饱和桥环含有烯键的代表性的例子包括但不局限于:4,5,6,7-四氢-3aH-茚、八氢萘基和1,6-二氢-并环戊二烯。单环和桥接环烷基可以通过环系内所含有的任何可取代的原子与母体分子部分相连接。

[0099] 本文使用的术语"杂环"或"杂环烷基"或"亚杂环烷基"是指含有至少一个杂原子、饱和或不饱和(非芳环)的、单环或桥接的三、四、五、六、七或八元环,杂原子独立地选自O、N和S。杂环中的氮和硫杂原子可以任选被氧化,并且氮原子可以任选被季铵化。饱和杂环烷基团的代表性的例子包括但不局限于:吗啉基、四氢吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、二氧戊环基、四氢呋喃基、硫吗啉基、1,4-二噁烷基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、咪唑烷基、氮杂环丁烷、氮杂环庚烷基、吖丙啶基、二氮杂环庚烷基、二硫杂环戊基(dithiatyl)、二硫杂环己烷基(dithianyl,)、异噁唑烷基、异噻唑烷基、噁二唑烷基、噁唑烷基、吡唑烷基、四氢噻吩基、噻二唑烷基、噻唑烷基、硫吗啉基、三噻烷基和三噻烷基。不饱

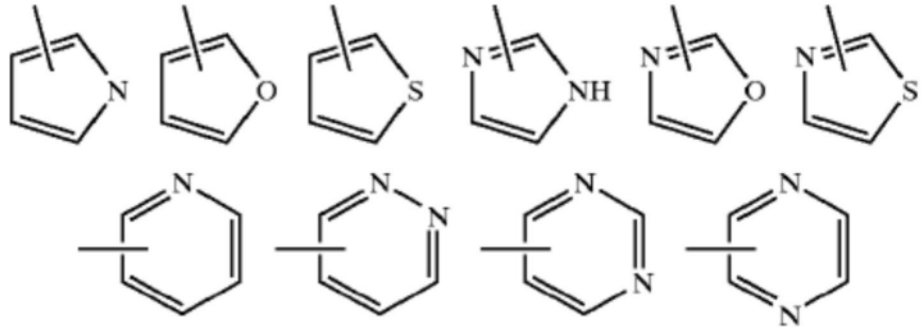
和杂环例如杂环含有烯键的代表性的例子包括但不局限于:1,4,5,6-四氢哒嗪基、1,2,3,6-四氢吡啶基、二氢吡喃基、咪唑啉基、异噻唑啉基、噁二唑啉基、异噁唑啉基、噁唑啉基、吡喃基、吡唑啉基、吡咯啉基、噻二唑啉基、噻唑啉基和噻喃基。不饱和杂环也包括如下基团:

[0100] 

[0101] 单环和桥接杂环可以通过包含在环内的任何可取代的碳原子或任何可取代的氮原子与母体分子部分连接。

[0102] 本文使用的术语"芳基"是指不含有杂原子的单环或多环芳香环,例如苯基或萘基。

[0103] 本文使用的术语"杂芳环"或"杂芳基"或"亚杂芳基"是指具有至少一个碳原子和一个或多个独立选择的氮、氧或硫原子的五元或六元芳香环。本发明的杂芳环通过环中的任何相邻原子连接,条件是:保持正常的原子价。杂芳基的代表性的例子包括但不局限于:呋喃基(包括但不局限于:呋喃-2-基)、咪唑基(包括但不局限于:1H-咪唑-1-基)、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、1,3-噁唑基、吡啶基(例如:吡啶-4-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基)、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、1,3-噻唑基、噻吩基(包括但不局限于:噻吩-2-基和噻吩-3-基)、三唑基和三嗪基。例如,杂芳基包括如式(II)代表的结构单元:

[0104] 

(II)

[0105] 本文使用的术语"任选被取代"是指其所修饰基团不含有取代基,或含有取代基,例如1、2或3个取代基。当"任选被取代"的基团含有取代基时,如1、2或3个取代基,"取代基"可以独立地选自羟基、羧基、卤素、烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、酰基、磺酰基、SH、烷硫基、环烷基、杂环烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、酯基或三氟甲基,其中所述基团(如烷基等)可以进一步任选地被,如1、2或3个独立选择的取代基取代。有些时候,当"任选被取代"的基团含有取代基时,如1、2或3个取代基,"取代基"可以优选的独立选自C_{1-4}烷基(例如:甲基,乙基等),卤素尤其是氟,或三氟甲基。例如,"任选被取代的烷基"包括不被取代的烷基,也包括被1、2或3个独立地选自羟基、羧基、卤素(例如:F)、烷基(例如:C_1~$_6$烷基)、杂烷基(例如:C_1~$_6$杂烷基)、烷氧基(例如:C_1~$_6$烷氧基)、芳基(例如:苯基)、杂芳基(例如:5或6元杂芳基)、酰基、磺酰基、SH、烷硫基、环烷基、杂环烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、酯基和三氟甲基的基团所取代的烷基。

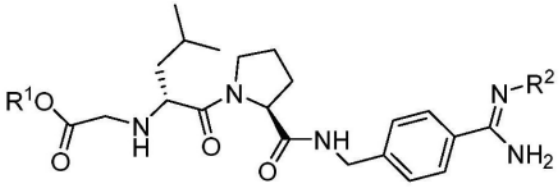
[0106] "本发明的化合物"或"本发明所示的化合物"包括任何式(I)所示化合物(例如任

何一种或多种化合物1-19),其药学上可接受的盐、立体异构体、其互变异构体,同位素取代物等。本发明的化合物也可以以水合物或溶剂化物形式存在。本发明化合物的示例性实施方案包括实施方案1-18中所述的那些。本领域技术人员会理解,本发明的化合物也可以存在于互变异构混合物中。

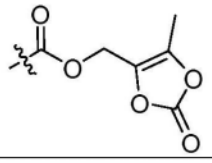
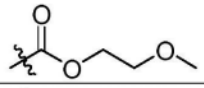
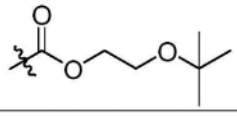
[0107] 本发明的化合物含有不对称取代的R或S构型的碳原子。优选地,本发明的化合物式(I)中的两个手性中心的构型主要为所示构型,例如,对每个手性中心而言,大于80%ee.例如,在某些实施方式中,本发明的化合物式(I),对每个手性中心而言,所示构型比另一构型过量大约85%-90%,更优选地过量大约95%-99%,更加优选过量大约99%,或检测不到另一构型。

[0108] 本发明的化合物可以存在同位素标记或富集形式,其包含一个或多个原子,该原子的原子量或质量数不同于自然界中最大量发现的原子的原子量或质量数。同位素可以是放射性或非放射性的同位素。原子例如氢、碳、磷、硫、氟、氯和碘的同位素包括但不局限于:^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl和^{125}I。包含这些和/或其它原子的其它同位素的化合物在本发明范围之内。

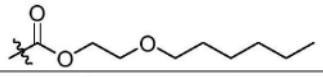
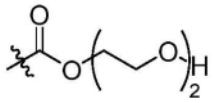
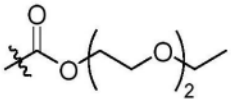
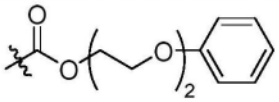
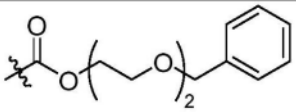
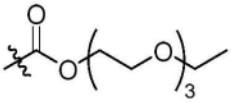
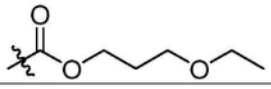
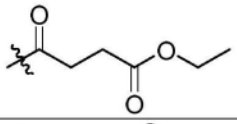
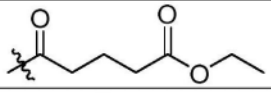
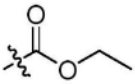
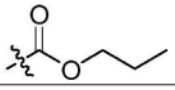
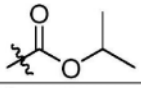
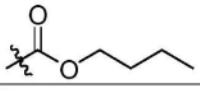
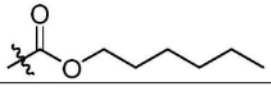
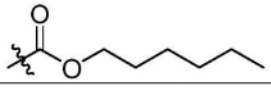
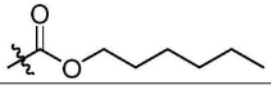
[0109] 本发明优选的具体化合物包括但不限制于:



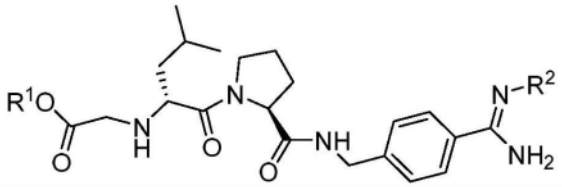
[0110]

编号	R^1	R^2
1	乙基	
2	乙基	
3	乙基	

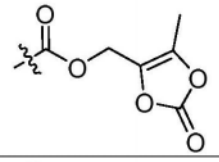
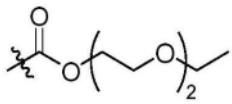
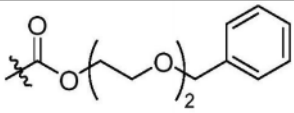
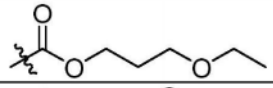
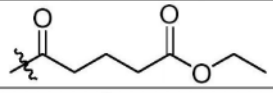
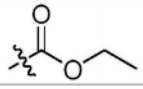
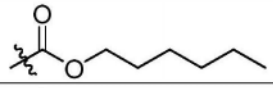
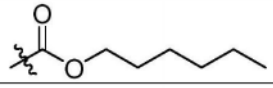
[0111]

4	乙基	
5	乙基	
6	乙基	
7	乙基	
8	乙基	
9	乙基	
10	乙基	
11	乙基	
12	乙基	
13	乙基	
14	乙基	
15	乙基	
16	乙基	
17	乙基	
18	丙基	
19	叔丁基	

[0112] 在这些化合物中,优选的具体化合物为:



[0113]

编号	R^1	R^2
1	乙基	
6	乙基	
8	乙基	
10	乙基	
12	乙基	
13	乙基	
17	乙基	
19	叔丁基	

[0114] 本发明还包括本文所述化合物的药学上可接受的盐。

[0115] 本发明式(I)的化合物可用于介导类胰蛋白酶的丝氨酸蛋白酶的活性。更具体的说,本发明化合物可用作抗凝剂和用于调节或抑制类胰蛋白酶的丝氨酸蛋白酶活性的活性剂,由此治疗血栓栓塞疾病和其他相关的心血管疾病。

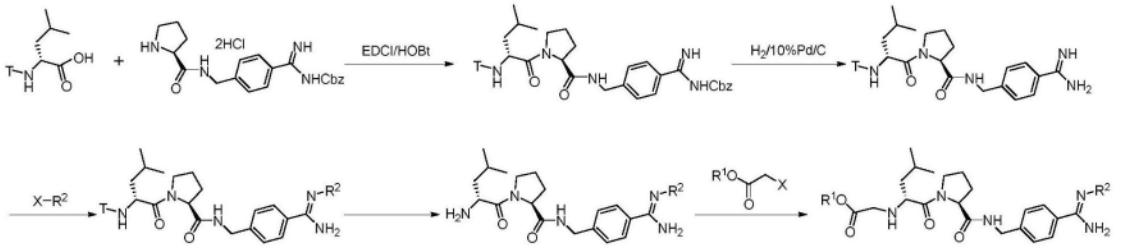
[0116] 除非另有说明,本发明中公开的术语和缩写具有本领域技术人员所理解的通常的含义。

[0117] 式(I)化合物的药学上可接受的盐包括药学上可接受的无机和有机酸的加成盐。适当酸的实例包括但不限于硫酸、亚硫酸、盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、偏磷酸、焦磷酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、高氯酸、酒石酸、甲酸、乙酸、丙酸、庚酸、草酸、苯甲酸、水杨酸、肉桂酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、乳酸、烟酸和扁桃酸。

[0118] 本发明的第二个目的是提供式(I)化合物的制备方法,该方法包括以N-保护基保护的氨基酸为原料制得最终产物。该方法可以用现有技术中已知的类似常规化学反应制备(本发明的化合物可以按照以下几个概括的过程来制备),合成路线中所用起始原料、试剂、技术和方法对于本领域技术人员都是熟知的和可理解的。

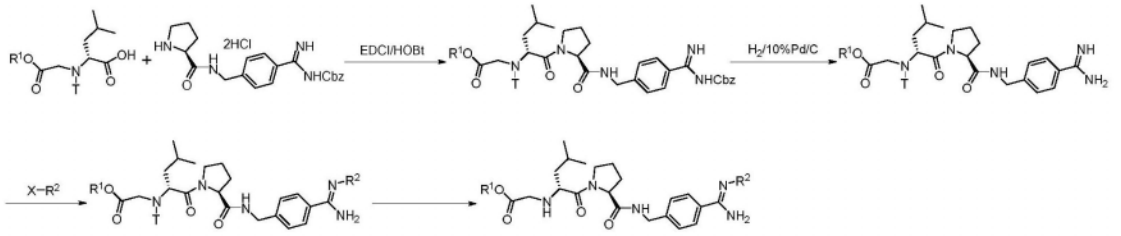
[0119] 本发明的化合物可以按照以下概括的过程来制备:

[0120] 路线一:

[0121] 

[0122] 可以使用偶联剂如EDCI/HOBt将被保护的氨基酸如N-叔丁氧羰基-D-亮氨酸偶联至所需的胺上。再通过氢化反应将产物转化为脒。随后将R^2基团连接至脒上,脱除保护基T后,脱保护的产物可再经亲核取代反应转化为最终化合物。

[0123] 路线二:

[0124] 

[0125] 使用偶联剂如EDCI/HOBt将已经接上修饰基团的被保护的氨基酸偶联至所需的胺上。然后可以通过氢化反应脱去保护基后将偶联产物转化为脒。随后将R^2基团连接至脒上,脱除保护基T后,脱保护的产物可再经亲核取代反应转化为最终化合物。

[0126] 上述合成路线中,酰胺偶联反应采用标准肽偶联方法,例如:由迭氮化方法、混合酸酐方法、碳化二亚胺(二环已基碳化二亚胺DCC,二异丙基碳化二亚胺EDC)方法、活性酯方法、羰基二咪唑方法、磷试剂如BOP-Cl介导的方法。这些方法中有些方法(尤其是碳化二亚胺方法)可以通过加入1-羟基苯并三唑改进。该方法可以在惰性气体如氮气下进行,如果有需要,偶联反应可以在酸清除剂存在下进行,适当的酸清除剂的实例包括有机叔胺,例如:二异丙基乙胺、三乙胺、三甲胺、吡啶、N-甲基吗啉等,特别优选N-甲基吗啉或二异丙基乙胺作为酸清除剂。

[0127] 上述偶联反应通常在无水溶剂下进行,能够选用的溶剂实例包括但不限于:二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、乙腈、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜。反应温度通常不严格,优选0~30℃下反应2~24小时。

[0128] 除去N-保护基的方法可以通过常规方法进行,例如在酸(例如:有机酸如三氟乙酸、苯磺酸、甲酸等,或无机酸如盐酸、硫酸、氢溴酸等)存在下的水解,或在碱(例如:碱金属或碱土金属的氢氧化物、氢化物、碳酸盐或碳酸氢盐,如氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、碳酸钾、碳酸氢钠等,或有机碱如二异丙基乙胺、三乙胺、哌啶等)存在下的水解,或在催化剂(如钯、铂、镍等金属催化剂)存在下进行氢解作用。适宜方法可参见《有机合成中的保护基团》,第三版,T.W.Green和Peter G.M.Wuts(1999),出版商:John Wiley&Sons,Inc。

[0129] 通常,除去氨基保护基的反应可在对反应无不利影响的溶剂存在下进行,能够选用的溶剂实例包括:二氯甲烷、醇(如甲醇、乙醇等)、四氢呋喃、二氧六环、丙酮、醋酸、乙酸乙酯。反应温度通常不重要,优选0~40℃。

[0130] N-烷基化反应可采用亲核取代方法。合适的亲核取代试剂包括但不限于:烷基溴,烷基碘,烷基氯、烷基磺酸酯,烷基苯磺酸酯,烷基对甲苯磺酸酯、烷基甲磺酸酯或含有硫酸

基团的试剂如硫酸二甲酯。优选烷基碘或烷基对甲苯磺酸酯。亲核取代反应一般需要在酸清除剂存在下进行,适当的酸清除剂可以是无机碱(如碱金属或碱土金属的氢氧化物、氢化物、碳酸盐、碳酸氢盐,磷酸氢盐,如氢氧化钠、氢化钠、碳酸钾、磷酸氢二钾等),或有机碱如二异丙基乙胺、三乙胺、三甲胺、吡啶、N-甲基吗啉等,特别优选磷酸氢二钾或二异丙基乙胺作为酸清除剂。能够选用的溶剂实例包括但不限于:四氢呋喃、二氧六环、乙腈、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺等。反应温度可以调整,优选20~80℃。

[0131] 每个步骤的产物可以通过本领域已知方法如柱色谱和重结晶法纯化。

[0132] 本发明的第三个目的是提供式(I)所示的化合物在抑制凝血酶方面的应用以及在预防和治疗凝血酶介导的和/或与凝血酶有关的疾病中的应用。如本文实施例部分所述,有代表性的式(I)化合物在动物模型中有显著的抗血栓形成作用。使用本发明的化合物的方法通常包括向有此需要的受试者施用有效量(例如,治疗有效量的)本发明的化合物,例如式(I)的化合物,例如化合物1-19中的任何一种或多种,或其药学上可接受的盐,例如,受试者可以是需要预防或治疗本文所述的任何凝血酶介导的或与凝血酶相关的疾病的患者。使用本发明化合物的示例性方法包括实施方案21-32中所述的任何方法。

[0133] 在某些实施方案中,本发明化合物可代替达比加群酯用于在可以使用达比加群酯的适应症中。可以使用达比加群酯(dabigatran etexilate)的非限制性适应症包括美国FDA批准的达比加群酯甲磺酸盐(Pradaxa)的任何适应症,美国以外的类似机构批准的适应症,以及在美国专利号6,087,380、7,866,474、7,932,273、9,034,822和9,925,174中描述的达比加群酯被认为有用的任何适应症,这些专利的全部内容通过引用整体并入本发明。

[0134] 本发明的化合物可用于预防和/或治疗凝血酶介导的和/或与凝血酶有关的疾病。在某些实施方案中,本发明涉及将本发明所述的化合物,如式(I)所示的化合物(例如任何一种或多种化合物1-19)或其药学上可接受的盐用于预防和/或治疗血栓性疾病,尤其是静脉或动脉血栓栓塞,例如:下肢深静脉血栓栓塞、旁路手术或血管成形术后的再阻塞、外周动脉疾病阻塞、冠状动脉血栓栓塞等。在某些实施方案中,本发明提供了一种治疗或预防血栓性疾病的方法,例如静脉或动脉血栓栓塞,例如下肢深静脉血栓栓塞、旁路手术或血管成形术后的再阻塞、外周动脉疾病阻塞、冠状动脉血栓栓塞,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的、例如治疗有效量的本发明的化合物,例如式(I)的化合物,例如化合物1-19中的任何一种或多种,或其药学上可接受的盐。

[0135] 在某些实施方案中,本发明涉及将本发明所述的化合物,如式(I)所示的化合物(例如任何一种或多种化合物1-19)或其药学上可接受的盐用于预防和/或治疗血栓形成相关的一种或多种疾病例如中风、肺栓塞、心肌或脑梗塞、心房纤颤与心律失常。在某些实施方案中,本发明提供了一种治疗或预防血栓形成相关的疾病(选自中风、肺栓塞、心肌或脑梗塞、心房纤颤与心律失常)的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的、例如治疗有效量的本发明的化合物,例如式(I)的化合物,例如化合物1-19中的任何一种或多种,或其药学上可接受的盐。

[0136] 在某些实施方案中,本发明涉及将本发明所述的化合物,如式(I)所示的化合物(例如任何一种或多种化合物1-19)或其药学上可接受的盐用于预防和/或治疗动脉粥样硬化疾病如冠状动脉病、脑动脉病和外周动脉病。在某些实施方案中,本发明提供了一种治疗或预防动脉粥样硬化疾病,如冠状动脉病、脑动脉病和外周动脉病,的方法,所述方法包括

向有此需要的受试者施用有效量的、例如治疗有效量的本发明的化合物,例如式(I)的化合物,例如化合物1-19中的任何一种或多种,或其药学上可接受的盐。

[0137] 在某些实施方案中,本发明涉及将本发明所述的化合物,如式(I)所示的化合物(例如任何一种或多种化合物1-19)或其药学上可接受的盐用于预防和/或治疗任何肿瘤学疾病。在某些实施方案中,本发明提供了一种治疗或预防任何肿瘤学疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的、例如治疗有效量的本发明的化合物,例如式(I)的化合物,例如化合物1-19中的任何一种或多种,或其药学上可接受的盐。

[0138] 本发明所述的化合物也可作为体外血液管路中的抗凝剂。在某些实施方案中,本发明提供了一种体外或离体血液管路中的抑制凝结的方法,所述方法包括向体外或离体血液管路加入有效量的本发明的化合物,例如式(I)的化合物,例如化合物1-19中的任何一种或多种,或其药学上可接受的盐。

[0139] 另外,本发明所述的化合物(例如任何一种或多种化合物1-19或其药学上可接受的盐)可与血栓溶解剂联合治疗,例如:来减少再灌注时间和延长再闭塞时间。在某些实施方案中,本发明提供了一种减少再灌注时间和延长再闭塞时间的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的的本发明的化合物,例如式(I)的化合物,例如化合物1-19中的任何一种或多种,或其药学上可接受的盐,其中受试者也被施用了血栓溶解剂。此外,本发明所述的化合物可用于防止显微外科手术之后重新形成血栓。在某些实施方案中,本发明提供了一种防止显微外科手术之后重新形成血栓的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的本发明的化合物,例如式(I)的化合物,例如化合物1-19中的任何一种或多种,或其药学上可接受的盐。本发明所述的化合物在血液透析和散播性血管内凝血的抗凝血治疗方面也可以有效用。在某些实施方案中,本发明提供了一种血液透析和散播性血管内凝血的抗凝血治疗的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的本发明的化合物,例如式(I)的化合物,例如化合物1-19中的任何一种或多种,或其药学上可接受的盐。本发明所述的化合物还可用于血液、血浆或其他血液产品的体外保存。在某些实施方案中,本发明提供了一种体外保存血液、血浆或其他血液产品的方法,所述方法包括向血液、血浆或其他血液产品加入有效量的,例如,防止血液,血浆或其他血液制品凝结有效量的,本发明的化合物,例如式(I)的化合物,例如化合物1-19中的任何一种或多种,或其药学上可接受的盐。

[0140] 本发明的化合物可经口途径给药。给药的具体计量,取决于该病例的特定情况,包括给药的形式,给药速率和所治疗的病症等等。产生效用的典型口服日剂量可以在约0.01mg/kg和约1000mg/kg之间。可以每日单一剂量,或者多剂量,例如每日2~4次。给药剂量和给药方式可根据患者的年龄和体重以及所治疗疾病的严重程度做调整。通常,本文的受试者是动物,优选为哺乳动物,最优选为人。

[0141] 本发明的第四个目的是提供一种药物组合物,该药物组合物包含本发明的任选的一种或多种化合物,如式(I)所示的化合物(例如任何一种或多种化合物1-19)或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0142] 本发明化合物可以药物组合物的方式给药。例如为了经口给药,把本发明化合物制成片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、液体制剂(例如:口服液、悬浮液、乳剂等)或糖浆剂等形式,其中可含有药学上可接受的赋形剂,例如润滑剂、粘合剂、崩解剂、填充剂、分散剂、乳化剂、

稳定剂等。

[0143] 例如对于注射剂,可以将本发明的化合物混合或溶解在生理盐水中,可加入适当的稀酸或碱或缓冲盐,以调节pH,还可包括抗氧化剂或金属螯合剂。将溶液通过过滤灭菌,在无菌条件下,填充于无菌安瓶中。

[0144] 例如对于片剂的制备,可将本发明的化合物与赋形剂(例如微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、玉米淀粉、硬脂酸镁、滑石粉等)充分混合得到混合物,然后可将其过筛,用压片机压片。

[0145] 例如对于硬胶囊剂的制备,可将本发明的化合物过筛,与赋形剂(例如干燥淀粉、硬脂酸镁等)混合,然后用适当的设备,将混合物填充于硬明胶胶囊中。

[0146] 对于混悬剂的制备,可将本发明的化合物过筛,与赋形剂(例如羧甲基纤维素钠和糖浆)混合,形成一种均匀膏状物,在某些情况下,色素、苯甲酸等可用一部分纯化水稀释,然后将其在搅拌下添加到膏状物中,然后添加足够的水以产生所需要的体积。其他制备药物组合物的方法,赋形剂等可参照Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Alfonso R.Gennaro(1990),出版商:Mack Publishing Company和其修订版。

[0147] 本发明的药物组合物可以是通过常规技术制成的固体、半固体或液体制剂。这些方法包括例如混合、溶解、制粒、研碎、乳化、包埋、喷雾干燥或冷冻干燥。此类组合物中活性成分可以占配方重量0.1%至99.9%。且组合物中所用的载体、稀释剂或赋形剂与活性成分互相兼容,并为药学上可接受。

[0148] 本申请中出现的缩写如下:

[0149] Boc:叔丁氧羰基

[0150] Cbz:苄氧羰基

[0151] Leu:亮氨酰

[0152] Pro:脯氨酰

[0153] DIEA:二异丙基乙基胺

[0154] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基丙胺)碳二亚胺盐酸盐

[0155] HOBt:1-羟基苯并三唑

[0156] MSA:甲烷磺酸

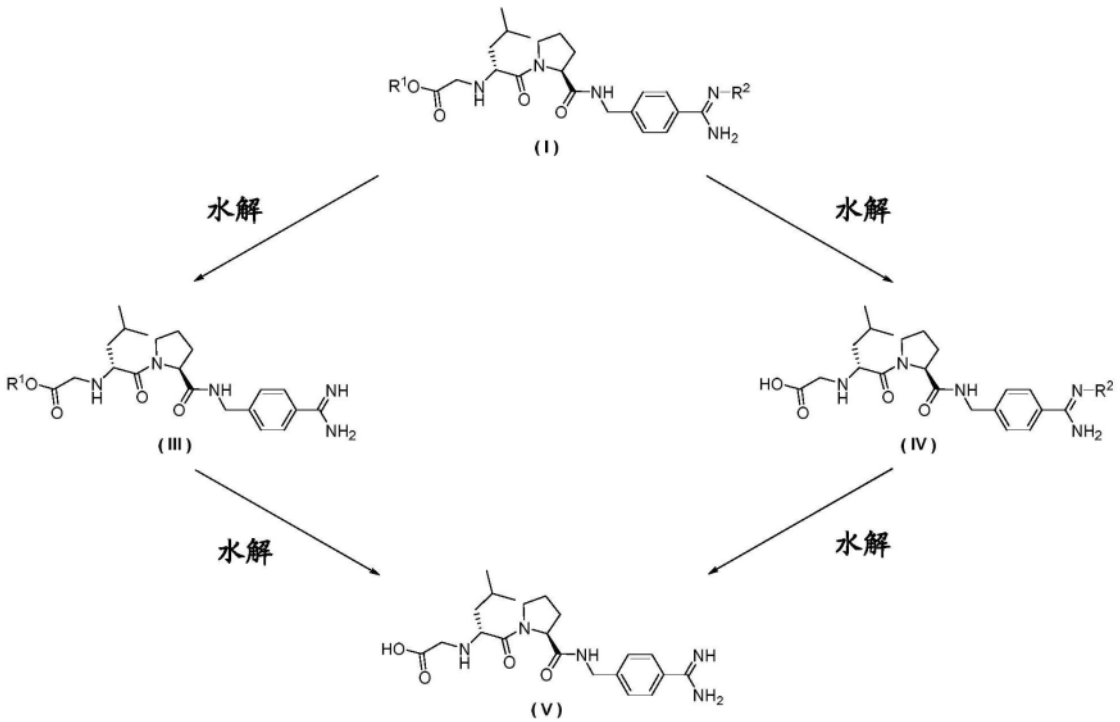
[0157] AcOH:乙酸

[0158] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0159] 生物活性

[0160] 本发明化合物典型的具有改善的特性,本发明化合物具有溶解性良好、活化迅速、口服生物利用度良好、生物活性显著和毒性低的优秀特征。

[0161] 本发明化合物优势之一是其能在胃肠道中被吸收。相对于化合物式(V),亲脂性的增强使本发明化合物通过被动扩散穿越细胞膜的脂质双层的程度提高,从而显著地提高了本发明化合物的口服生物利用度。此外,本发明化合物可被快速吸收并代谢成活性化合物式(V)。根据体外和体内研究显示,代表性的式(I)化合物可以在酯酶作用下水解成式(III)和/或式(IV)化合物,最终转化成式(V)化合物,与细胞色素P_{450}酶系没有相互作用,因此有较小的药物相互作用的风险。

[0162] 

[0163] 如本文所述,有代表性的式(I)化合物在口服给药后表现出相对于式(V)化合物出乎意料改善的药代动力学特质,且口服后具有显著的抗血栓形成作用。如实施例23和实施例24所描述,有代表性的式(I)化合物表现出至少1.5%的绝对生物利用度(基于式(V)化合物计算)。实施例22显示单次注射给予10mg/kg的式(V)化合物表现出优于达比加群和美拉加群的抗血栓形成的活性;而单次口服给予10mg/kg剂量的式(I)化合物(化合物1,2,6,8,10,12,17,和19)也表现出显著的抗血栓形成的作用,其抗血栓形成作用与单次注射等剂量的式(V)化合物或达比加群相近似。

[0164] 特别地,本发明化合物的某些优势包括以下的药代动力学性质:

[0165] 1、改善胃肠道的吸收以获得提高的生物利用度;

[0166] 2、通过被动(恒定)吸收的方式使生物利用度的个体间和个体内差异最小化;

[0167] 3、延长活性化合物的作用持续时间。

[0168] 本发明化合物相对于之前化合物的进一步的优点在于药物的高局部浓度不会在靶部位以外发生。本发明化合物在胃肠道之后或期间通过代谢形成式(V)化合物而被活化,其在胃肠道中不会显著抑制丝氨酸蛋白酶,因此其胃肠道副作用可以较小。

[0169] 本文所示药理学试验进一步说明本发明化合物的优势。在大鼠体内的药代动力学实验显示,本发明化合物在口服给药后,仅检测到有效形式化合物式(V),没有检测到式(I)化合物和其他代谢产物,这表明本发明化合物的活化迅速且完全。

[0170] 同样,犬体内的药代动力学实验显示,本发明化合物在口服给药后,除了有效形式化合物式(V)外没有检测到式(I)化合物和其他代谢产物,这表明本发明化合物的活化迅速且完全。这些动物实验进一步证明本发明化合物具有良好的口服生物利用度。

[0171] 在大鼠模型中,单次口服本发明化合物对大鼠深静脉血栓的抑制作用与单次注射等剂量的式(V)化合物或达比加群相类似。这表明本发明化合物可以通过口服来达到抗血栓形成的效果,这可优化服药方式和患者依从性。

[0172] 进一步的,本发明化合物的体外血浆稳定性实验表明,在30min内本发明化合物中

的氨基甲酸酯键被完全裂解,而且酯键的水解很显著。从而最终产生式(V)化合物,式(V)化合物明显比较稳定,在8h的研究时间内未发生显著降解。在血浆中的这种迅速裂解和水解可将式(I)化合物活化并释放出有效成分式(III)化合物和式(V)化合物。因活化本发明化合物通过酯酶进行,不涉及细胞色素P_{450}酶,药物相互作用的风险也可因此降低。

[0173] 进一步的,溶解性实验表明,本发明化合物在酸性pH中具有非常好的水溶性,从而给药物的生产和应用带来了各种优势。例如不必采用复杂且成本高昂的制剂形式,可优化服药方式(如口服)和患者依从性。

具体实施方式

[0174] 下列实施例将详细说明路线中的具体合成方法,用于合成本发明的某些优选化合物,但本领域技术人员理解所述化学反应可以稍作改动,以合成本发明的其他凝血酶抑制剂。例如,通过本领域技术人员显而易见的改进,可以成功地合成本发明中非实例的化合物。这些实施例仅用于说明,而不是以任何方式限制本发明范围。

[0175] 检测方法:

[0176] 采用Varian INOVA-400型设备获得核磁共振图谱,以四甲基硅为内标,以ppm记录化学位移(δ)。薄层层析(TLC,用HSG-F254高效薄层层析硅胶预制板,烟台芝罘黄务硅胶开发试验厂制)和HPLC用于检测反应和产品纯度。采用碘蒸气或在254A及310A紫外灯下照射或1%茚三酮的乙醇溶液进行显色。除特殊说明,所用试剂均为分析纯,无水溶剂及试剂按常规方法处理。熔点用显微熔点测定仪测定,所用温度计未经校正。

[0177] HPLC:Agilent 1100;检测波长:220nm及254nm;柱温:50℃;

[0178] 流动相1:A:0.1%的三氟乙酸水溶液B:乙腈;

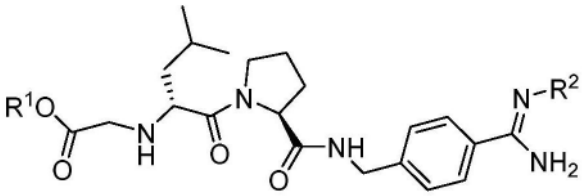
[0179] 方法1:色谱柱:Sunfire C18(4.6×50mm,3.5μm);流速:2ml/min;

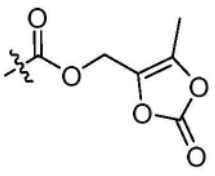
[0180] 流动相A从95%到5%,梯度洗脱3分钟;

[0181] 方法2:色谱柱:XDB C18(4.6×150mm,5μm);流速:1.5ml/min;

[0182] 流动相A从95%到5%,梯度洗脱10分钟。

[0183] 实施例1:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物1)

[0184] 

[0185] R^1为乙基;R^2为

[0186] a)N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N-苄氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺的制备

[0187] 将N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酸(31.7g)、L-脯氨酰-{[(4-(N-苄氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(41.6g)、DIEA(38.8g)用无水DMF(200ml)溶解,氮气保护,

冷却至0℃后,加入HOBt(13.5g),EDCI(26.8g),将反应混合物在0℃下搅拌20min,自然升至室温。将反应混合物在室温下搅拌12小时。之后,将反应混合物滴加入冰浴的水(2L),并室温搅拌15h,将所得浆状物质过滤并干燥,得到白色固体(58.4g,收率:86%)。

[0188] HPLC方法1,MS:680(M+H)。

[0189] b)N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺的制备

[0190] 将N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N-苄氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺(9g)溶于乙醇(100mL)中,加入10%钯碳(1g),将所得混合物充入氢气,40℃下反应8h。将所得浆状物质经硅藻土过滤,并蒸发除去溶剂,得到灰黑色泡沫状固体(7.22g,收率:接近定量)。

[0191] HPLC方法1,MS:546(M+H)

[0192] c)N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N'-(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺的制备

[0193] 将N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺(2.7g)、DIEA(700mg)和DMAP(50mg)溶于四氢呋喃(20ml),冷却至0℃,逐滴加入(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)甲基(4-硝基苯基)碳酸盐(1.77g)。滴加完毕后将所得产物在0℃下反应2h,之后减压浓缩除去溶剂。将所得粗产物通过柱色谱法进行纯化,得到无色泡沫状固体(1.73g,收率49.3%)。

[0194] HPLC方法2,MS:702(M+H)。

[0195] d)N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N'-(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐的制备

[0196] 在上步得到产物加入乙醇(5ml),冰浴冷却,加入4M盐酸甲醇溶液(10ml),冰浴下反应4h。真空浓缩除去部分溶剂后滴加入乙醚(50ml)中,将所得浆状物质过滤并干燥,得到白色固体(1.4g,收率82.8%)。

[0197] HPLC方法2,MS:602(M+H)。

[0198] 实施例2:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N'-(2-甲氧基)乙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物2)

[0199] 根据实施例1所述的方法从N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了2g标题化合物,为白色固体,收率:68.5%。

[0200] HPLC方法2,MS:548(M+H)。

[0201] 实施例3:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N'-(2-叔丁氧基)乙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物3)

[0202] 根据实施例1所述的方法从N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了1.23g标题化合物,为白色固体,收率:39.3%。

[0203] HPLC方法2,MS:590(M+H)。

[0204] 实施例4:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N'-(2-正己氧基)乙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物4)

[0205] 根据实施例1所述的方法从N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了0.88g标题化合物,为白色固体,收率:26.9%。

[0206] HPLC方法2,MS:618(M+H)。

[0207] 实施例5:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-(2-(2-羟基)乙氧基)乙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物5)

[0208] 根据实施例1所述的方法从N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了0.66g标题化合物,为白色固体,收率:21.5%。

[0209] HPLC方法2,MS:578(M+H)。

[0210] 实施例6:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-(2-(2-乙氧基)乙氧基)乙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物6)

[0211] 根据实施例1所述的方法从N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了2.2g标题化合物,为白色固体,收率:68.5%。

[0212] HPLC方法2,MS:606(M+H)。

[0213] 实施例7:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-(2-(2-苯氧基)乙氧基)乙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物7)

[0214] 根据实施例1所述的方法从N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了1.9g标题化合物,为白色固体,收率:55%。

[0215] HPLC方法2,MS:654(M+H)。

[0216] 实施例8:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-(2-(2-苄氧基)乙氧基)乙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物8)

[0217] 根据实施例1所述的方法从N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了2.4g标题化合物,为白色固体,收率:68.1%。

[0218] HPLC方法2,MS:668(M+H)。

[0219] 实施例9:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{4-[N’-(2,5,8,11-十四烷酰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物9)

[0220] 根据实施例1所述的方法从N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了3.3g标题化合物,为白色固体,收率:80.1%。

[0221] HPLC方法2,MS:650(M+H)。

[0222] 实施例10:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-(3-乙氧基)丙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物10)

[0223] 根据实施例1所述的方法从N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基苯)苯甲基]酰胺制备了3.2g标题化合物,为白色固体,收率:65.3%。

[0224] HPLC方法2,MS:576(M+H)。

[0225] ^{1}H NMR((400MHz,$CDCl_3$)δ0.995(t,6H),1.200～1.271(m,6H),1.655～1.764(m,2H),2.028～2.179(m,7H),3.461～3.717(m,9H),4.157～4.712(m,7H),7.573(d,2H),7.951(s,2H),9.132(s,1H)。

[0226] 实施例11:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-(2-乙氧羰基)乙基羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物11)

[0227] 根据实施例1所述的方法从N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了1g标题化合物,为白色固体,收率:32.8%。

[0228] HPLC方法2,MS:574(M+H)。

[0229] 实施例12:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-(2-乙氧羰基)丙基羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物12)

[0230] 根据实施例1所述的方法从N-乙氧羰基甲基-N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了0.95g标题化合物,为白色固体,收率:30.4%。

[0231] HPLC方法2,MS:588(M+H)。

[0232] 实施例13:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-乙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物13)

[0233] a)N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N-苄氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺的制备

[0234] 将N-叔丁氧羰基-D-亮氨酸(249g)、L-脯氨酰-{[(4-(N-苄氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(416g)和DIEA(181g)用无水DMF(2L)溶解,并在氮气中冷却至0℃,之后加入HOBt(148g)和EDCI(268g)。将所得混合物在0℃下搅拌20min,自然升至室温,在室温下继续反应12小时。将反应混合物逐滴加入冰浴的水(10L)中,之后室温搅拌15h,将所得浆状物质过滤并干燥,得到白色固体(551g,收率:93%)。

[0235] HPLC方法1,MS:594(M+H)。

[0236] b)N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺的制备

[0237] 将N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N-苄氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺(60g)悬浮于乙醇(500mL)中,加入10%钯碳(6g),将所得混合物充入氢气,30℃下反应8h,将所得浆状物质过滤,并蒸发除去溶剂,得到黑灰色泡沫状固体(48g,收率:接近定量)。

[0238] HPLC方法1,MS:460(M+H)。

[0239] c)N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-乙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺的制备

[0240] 将N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺(2.29g),和DIEA(700mg)溶于四氢呋喃(20ml),冷却至0℃,并缓慢逐滴加氯甲酸乙酯(596mg)。滴加完毕后,将所得产物在0℃下反应2h,之后减压浓缩除去溶剂,将粗产物用乙酸乙酯(25ml)溶解,通过FLASH柱,并将得到的溶液直接进行下步反应。

[0241] HPLC方法1,MS:432(M+H)。

[0242] d)D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-乙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺的制备

[0243] 在上步得到的溶液中加入乙醇(2ml),冰浴冷却,并加入甲基磺酸(2.4g),将所得产物在室温下反应8h。反应完毕后,在10℃下缓慢滴加碳酸钾(4.1g)溶液,并持续搅拌0.5h,分液,有机相用饱和食盐水洗涤后直接进行下步反应。

[0244] e)N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-乙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐的制备

[0245] 在上步得到的溶液中加入DIEA(464mg)和溴乙酸乙酯(680mg),50℃下搅拌8h。反应结束后,将所得粗产物通过柱色谱法进行纯化,再使用盐酸进行酸化得到白色固体(2g,收率:72.2%)。

[0246] HPLC方法1,MS:518(M+H)。

[0247] 实施例14:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N’-丙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物14)

[0248] 根据实施例13所述的方法从N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了1.6g标题化合物,为白色固体,收率:56.3%。

[0249] HPLC方法1,MS:532(M+H)。

[0250] 实施例15:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N'-异丙氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物15)

[0251] 根据实施例13所述的方法从N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了1.1g标题化合物,为白色固体,收率:38.7%。

[0252] 实施例16:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N'-正丁氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物16)

[0253] 根据实施例13所述的方法从N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了0.9g标题化合物,为白色固体,收率:30.9%。

[0254] HPLC方法1,MS:546(M+H)。

[0255] 实施例17:合成N-乙氧羰基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N'-正己氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物17)

[0256] 根据实施例13所述的方法从N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了1.8g标题化合物,为白色固体,收率:59%。

[0257] HPLC方法1,MS:574(M+H)。

[0258] ^{1}H NMR((400MHz,$CDCl_3$)δ0.892(t,J=6.8,6.4Hz,3H),0.935(d,6H),1.179(t,J=6.8,7.2Hz,3H),1.241~1.328(m,5H),1.374~1.471(m,3H),1.717(quint,2H),1.859~2.085(m,3.5H),2.342~2.370(m,1.5H),3.263(s,2H),3.405~3.470(m,2H),3.613~3.658(m,1H),3.996(q,J=7.2Hz,2H),4.111~4.151(m,2H),4.330~4.563(dq,J=6.4,71.6Hz,2H),4.616(d,J=7.6Hz,1H),7.282(d,J=8.4Hz,2H),7.814(d,J=8.4Hz,2H))。

[0259] 实施例18:合成N-丙氧羧基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N'-正己氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物18)

[0260] 根据实施例13所述的方法从N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了1.1g标题化合物,为白色固体,收率:35%。

[0261] HPLC方法1,MS:588(M+H)。

[0262] 实施例19:合成N-叔丁氧羧基甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-{[(4-(N'-正己氧羰基)甲脒基]苯甲基}酰胺盐酸盐(化合物19)

[0263] 根据实施例13所述的方法从N-叔丁氧羰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-[(4-甲脒基)苯甲基]酰胺制备了1.4g标题化合物,为白色固体,收率:43.9%。

[0264] HPLC方法1,MS:602(M+H)。

[0265] 实施例20:不同pH值下溶解度实验

[0266] 称取受试物适量悬浮在不同pH值(4.0、6.3、7.4和9.0)的缓冲盐溶液中,悬浮液于37℃震荡1h。使用离心分离出沉淀和未溶解残留物,使用HPLC测定上清液,以分析受试物的溶解度。结果如下表所示:

[0267]

化合物	溶解度（μM）			
	pH 4.0	pH 6.3	pH 7.4	pH 9.0
1	7720	3986	613	196
10	6521	3353	495	119
17	5837	3721	693	147

[0268] 实施例21:血浆稳定性实验

[0269] 取大鼠全血1ml等分式样加入50ul含有受试物的DMSO储备溶液(1mg/ml)混匀,以获得50ug/ml的最终浓度。将混合物在37℃进行温育,分别在0min、30min、1h、2h、4h、8h取样,并加入到有机溶剂中止反应。经预处理后的样本经LC-MS/MS检测式(I I I)化合物、式(IV)化合物和式(V)化合物的血药浓度。以下表格为30分钟时所测不同化合物转化成式(V)化合物的水解率,在30分钟内本发明化合物中的氨基甲酸酯键被完全裂解。

[0270]

化合物	水解率（%）
1	100
2	89
3	91
4	93
5	96
6	100
7	96
8	100
9	100
10	100
11	66
12	57

[0271]

13	100
14	100
15	100
16	100
17	100
18	83
19	100

[0272] 实施例22:大鼠深静脉血栓模型

[0273] 实验动物:SD大鼠(体重180～210g,性别:雄性)

[0274] 溶液配制:称取受试物适量,加入二甲亚砜溶解以配置储备溶液,再用水梯度稀释,以配制成给药剂量的所需浓度。

[0275] 操作流程:适应性饲养3天后,将雄性Sprague-Dawley鼠随机分成组:模型组、阳性对照组和受试物组,每组4～6只。

[0276] 模型组大鼠经静脉内注射或胃内给药给予等量溶剂,阳性对照或受试物组经静脉注射或胃内给药给药剂量10mg/kg。

[0277] 注射给药后5min或灌胃给药后0.5h,将大鼠用10％水合氯醛经腹腔注射麻醉。采用中线切口手术切开大鼠腹部,小心暴露下腔静脉。结扎左肾静脉以制造血栓。结扎6小时后,在第一次的结扎线下方2cm处再次进行结扎,小心取出血管内的血栓,在湿滤纸上吸干,并称重。

[0278] 单次静脉内注射给药(与达比加群对比):

[0279]

组别	血栓湿重
模型	22.7±3.5
式(V)化合物	13.3±1.5
达比加群	15.7±4.0

[0280] 单次静脉内注射给药(与美拉加群对比):

[0281]

组别	血栓湿重
模型	19.6±3.7
式(V)化合物	6.8±5.0
美拉加群	7.8±7.6

[0282] 单次口服给药:

[0283]

组别	血栓湿重
模型	28.4±7.5
1	10.8±5.1
2	16.7±8.0
6	19.7±6.4

8	12.5±3.1
10	14.6±3.6
12	20.5±4.7
17	11.0±5.5
19	13.9±6.0

[0284] 实施例23:大鼠药代动力学研究

[0285] 实验动物:SD大鼠(体重200～300g,性别:雄性)

[0286] 灌胃给药溶液配制:称取受试物适量,加入二甲亚砜溶解以配置储备溶液,再用0.5%的CMC-Na溶液梯度稀释,以配制成给药剂量的所需浓度。

[0287] 静脉内给药溶液配制:称取式(V)化合物适量,加生理盐水溶解并梯度稀释至给药剂量的所需浓度。

[0288] 操作流程:适应性饲养3天后,将雄性Sprague-Dawley鼠随机分组,每组4只。

[0289] 大鼠经灌胃口服10mg/kg的试验化合物,以进行口服研究,或通过股静脉给予2mg/kg式(V)化合物,进行静脉(i.v.)研究。于给药后15min,30min,1h,1.5h,2h,4h,6h,8h,10h及24h眼眶采血并经预处理后经LC-MS/MS测试式(V)化合物的血药浓度。

[0290] 数据处理采用DAS2.0软件的非房室模型计算大鼠给药后的药代动力学参数,包括实验化合物最大血浆浓度(C_{max},采用实测值),到达最大血浆浓度的时间(T_{max},采用实测值),曲线下面积(AUC_{0-t},采用梯形法计算),$AUC_{0-\infty}=AUC_{0-t}+C_t/k_e$,$C_t$为最后一个可测得时间点的血药浓度,$k_e$为消除速率常数;消除半衰期$t_{1/2}=0.693/k_e$;平均滞留时间MRT=AUMC/AUC;清除率$CL/F=X_0/AUC_{0-\infty}$($X_0$为给药剂量);分布容积$V_z=CL/k_e$。

[0291] 采用WPS软件计算各样品血药浓度的平均值、标准偏差、精密度及准确度。

[0292] 单次静脉给予2mg/kg式(V)化合物的药代动力学参数如下所示:

[0293]

化合物	C_{max} (μg/L)	$AUC_{(0-\infty)}$ (μg/L*h)	$T_{1/2}$ (h)	$CL_{z/F}$ (L/h/kg)
式(V)	4721	2962	5.02	0.696

[0294] 单次灌胃给予10mg/kg式(I)化合物的药代动力学参数如下所示:

[0295]

化合物	C_{max} (μg/L)	$AUC_{(0-\infty)}$ (μg/L*h)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	F (%)
1	344.4	647.1	0.5	1.25	4.36
2	250	451.7	0.5	1.33	3.04
3	462.8	842.4	0.5	1.96	5.71
6	121.8	307.9	1	1.34	2.08
8	613.6	1309.5	1	2.41	8.91
9	86.3	222.3	1	1.88	1.50
10	267	515.5	1	2.75	3.49
12	294.7	704.9	1.5	3.24	4.85
13	265.5	670.2	0.5	3.42	4.53
15	108.6	244.1	0.5	3.33	1.65
17	626	1424.3	0.5	4.20	9.6
19	665.1	1506.8	0.5	4.67	10.3

[0296] 实施例24:犬药代动力学研究

[0297] 实验动物:雄性Beagle犬

[0298] 灌胃给药溶液配制:称取受试物适量,加入二甲亚砜溶解以配置储备溶液,再用0.5%的CMC-Na溶液梯度稀释,以配制成给药剂量的所需浓度。

[0299] 静脉内给药溶液配制:称取式(V)化合物适量,加生理盐水溶解以配置储备溶液,并梯度稀释至给药剂量的所需浓度。

[0300] 操作流程:适应性饲养3天,将雄性犬随机分组,每组4只。

[0301] 犬经灌胃口服5mg/kg的试验化合物,以进行口服研究,或通过股静脉给予2mg/kg式(V)化合物,进行静脉(i.v.)研究。于给药后15min,30min,1h,1.5h,2h,4h,6h,8h,10h及24h采血并经预处理后经LC-MS/MS测试式(V)化合物的血药浓度。

[0302] 数据处理采用DAS2.0软件的非房室模型计算大鼠给药后的药代动力学参数,包括实验化合物最大血浆浓度(C_{max},采用实测值),到达最大血浆浓度的时间(T_{max},采用实测值),曲线下面积(AUC_{0-t},采用梯形法计算),$AUC_{0-\infty}=AUC_{0-t}+C_t/k_e$,$C_t$为最后一个可测得时间点的血药浓度,$k_e$为消除速率常数;消除半衰期$t_{1/2}=0.693/k_e$;平均滞留时间MRT=AUMC/AUC;清除率$CL/F=X_0/AUC_{0-\infty}$($X_0$为给药剂量);分布容积$V_z=CL/k_e$。

[0303] 采用WPS软件计算各样品血药浓度的平均值、标准偏差、精密度及准确度。

[0304] 单次静脉给予2mg/kg式(V)化合物的药代动力学参数如下所示:

[0305]

化合物	C_{max} (μg/L)	$AUC_{(0-\infty)}$ (μg/L*h)	$T_{1/2}$ (h)	$CL_{z/F}$ (L/h/kg)
式(V)化合物	4039	4342	11.79	0.474

[0306] 单次灌胃给予5mg/kg式(I)化合物的药代动力学参数如下所示:

[0307]

化合物	C_{max} (μg/L)	$AUC_{(0-\infty)}$ (μg/L*h)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	F (%)
1	138.4	833.1	1.03	9.24	7.79
8	106.9	676.5	1.86	5.73	6.35
17	187.5	1047.9	1.38	8.65	9.85
19	179.6	968	1.5	9.55	9.06

[0308] 尽管本发明已经用具体实例加以说明,但仍应该理解它可以被进一步改进本申请将包括任何变化,用途,或遵循本发明一般远离并且包括背离本公开但属于本发明领域已知或常规应用,并且同样使用于前面所说的基本特征,而且包括在所附权利要求书范围内。

[0309] 应当理解,“详细描述”部分而不是“发明内容”和“摘要”部分,旨在用于解释权利要求。发明内容部分和摘要部分可以阐述发明人所设想的本发明的一个或多个但不是全部示例性实施方式,因此,无意于以任何方式限制本发明和所附权利要求。

[0310] 上面已经借助示出特定功能及其关系的实现的功能构造块描述了本发明。为了方便描述,在这里已经任意定义了这些功能构件的边界。只要适当执行指定的功能及其关系,就可以定义其他边界。

[0311] 关于被描述为属的本发明的方面,所有单独的物种被单独地认为是本发明的单独的方面。如果本发明的各方面被描述为“包括”特征,则还可以想到“由该特征构成”或“基本上由该特征构成”的实施方案。

[0312] 对特定实施方式的前述描述将能够充分地揭示本发明的一般性质,使得其他人可以通过应用本领域技术范围内的知识,在不脱离本发明的一般概念的情况下,容易地修改和/或改编诸如特定实施方式的各种应用,而无需进行过度的实验。因此,基于本文提出的教导和指导,这样的改编和修改意图在所公开的实施方式的等同形式的含义和范围内。应当理解,本文的措词或术语是出于描述而非限制的目的,使得本说明书的术语或措辞将由技术人员根据教导和指导来解释。

[0313] 本发明的广度和范围不应受到任何上述示例性实施方式的限制,但应仅根据以下权利要求及其等同来定义。

[0314] 本文描述的所有各个方面、实施方式和选择可以以任何和所有变型进行组合。

[0315] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请均以相同的程度通过引用并入本文,就如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入一样。如果在本文档中术语的任何含义或定义与通过引用并入的文档中相同术语的任何含义或定义在一定程度上冲突,则以在本文档中分配给该术语的含义或定义为准。