



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104136030 B

(45)授权公告日 2017.03.01

(21)申请号 201280070270.9

G·拉萨尔 S·马拉特

(22)申请日 2012.12.19

M-C·菲利波-奥茨

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104136030 A

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事务
所(特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

(43)申请公布日 2014.11.05

(30)优先权数据

11306733.4 2011.12.21 EP

(51)Int.Cl.

A61K 31/4709(2006.01)

C07D 207/14(2006.01)

C07D 217/14(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.08.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/076224 2012.12.19

(56)对比文件

CN 1244798 A,2000.02.16,

WO 01/39759 A2,2001.06.07,

Massimo Franchini等.A new era for
anticoagulants.《European Journal of
Internal Medicine》.2009,第20卷第562-568
页.

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/092756 EN 2013.06.27

(73)专利权人 赛诺菲

地址 法国巴黎

审查员 刘军政

(72)发明人 N·阿莱特 J-M·阿尔滕伯格

J-P·赫劳尔特 R·基尔希

权利要求书10页 说明书72页

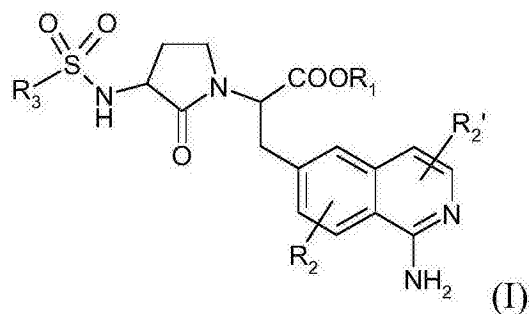
(54)发明名称

磺酰基氨基吡咯烷酮衍生物,及其制备及治
疗应用

(57)摘要

本发明涉及具有抗血栓活性,特别是抑制凝
血因子IXa和/或因子Xa的新磺酰基氨基吡咯烷
酮化合物,其制备方法,及其用作药物的用途。

1. 式(I)化合物,



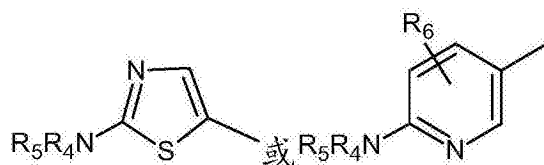
其中:

R_1 表示氢原子、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_3-C_7) 环烷基- (C_1-C_6) 烷基、 R_b-O-R_a -基团,其中 R_b 表示 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 环烷基以及 R_a 表示 (C_1-C_6) 烷基;或 $R_d-O-C(=O)-O-R_c$ -基团,其中 R_d 表示 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 环烷基以及 R_c 表示 (C_1-C_6) 烷基;或 $R_f-C(=O)-O-R_e$ -,其中 R_e 表示 (C_1-C_6) 烷基以及 R_f 表示 (C_1-C_6) 烷基,

R_2 表示卤素原子、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基,所述烷基是未经取代的或经一或多个彼此相同或不同的卤素原子取代;或 R_g-O-R_h-O- ,其中 R_g 表示 (C_1-C_6) 烷基以及 R_h 表示 (C_1-C_6) 烷基,

$R_{2'}$ 表示氢原子或 (C_1-C_6) 烷基,

R_3 表示:



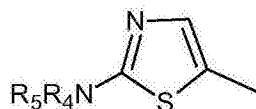
R_4 和 R_5 彼此独立地表示 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 环烷基,

或 R_4 和 R_5 与它们所连接的氮原子一起形成包含1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的3至7元杂环烷基,所述杂环烷基是未经取代的或经一或多个选自卤素原子、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 的彼此相同或不同的基团取代,

R_6 表示卤素原子、氢原子、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或 $-CN$;

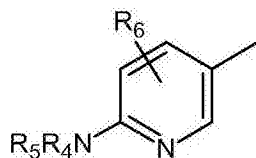
以及其对映异构体、非对映异构体及其混合物,及其可药用盐。

2. 如权利要求1的式(I)化合物,其中 R_3 表示:



以及其对映异构体、非对映异构体及其混合物,及其可药用盐。

3. 如权利要求1的式(I)化合物,其中 R_3 表示:



以及其对映异构体、非对映异构体及其混合物,及其可药用盐。

4. 如权利要求1至3中任一项的式(I)化合物,其中 R_2 表示 $-OCF_3$ 基团,以及其对映异构

体、非对映异构体及其混合物,及其可药用盐。

5. 如权利要求1至3中任一项的式(I)化合物,其中:

R₁表示氢原子、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₆)烷基、Rb-O-Ra-基团,其中Rb表示(C₁-C₆)烷基以及Ra表示(C₁-C₆)烷基;或Rd-O-C(O)-O-Rc-,其中Rd表示(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₇)环烷基以及Rc表示(C₁-C₆)烷基;或Rf-C(O)-O-Re-,其中Re表示(C₁-C₆)烷基以及Rf表示(C₁-C₆)烷基,以及其对映异构体、非对映异构体及其混合物,及其可药用盐。

6. 如权利要求1至3中任一项的式(I)化合物,其中:

R₄和R₅彼此独立地表示(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₇)环烷基,

或R₄和R₅与它们所连接的氮原子一起形成包含1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的3至7元N-杂环烷基,所述杂环烷基是未经取代的或经一或多个卤素原子取代,以及其对映异构体、非对映异构体及其混合物,及其可药用盐。

7. 如权利要求1至3中任一项的式(I)化合物,其中R₆表示卤素原子、氢原子或(C₁-C₆)烷基,以及其对映异构体、非对映异构体及其混合物,及其可药用盐。

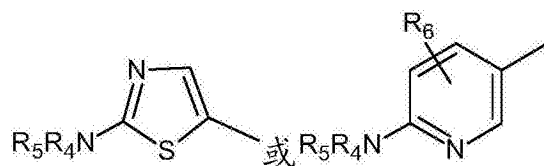
8. 如权利要求1至3中任一项的式(I)化合物,其中:

R₁表示氢原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、环戊基、环丙基甲基、环丁基甲基、2-甲氧基乙基、1-环己基氧基羰基氧基甲基、2,2-二甲基丙酰基氧基甲基,

R₂表示氯原子、氟原子、-OH、-CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-CF₃、-OCF₃、2-甲氧基乙氧基,

R₂'表示氢原子、甲基,

R₃表示:



R₄和R₅彼此独立地表示甲基或环丁基,

或R₄和R₅与它们所连接的氮原子一起形成杂环烷基,选自氮杂环丁-1-基或吡咯烷-1-基,所述杂环烷基是未经取代的或经1或2个氟原子取代,

R₆表示氢原子、氯原子、甲基,

以及其对映异构体、非对映异构体及其混合物,及其可药用盐。

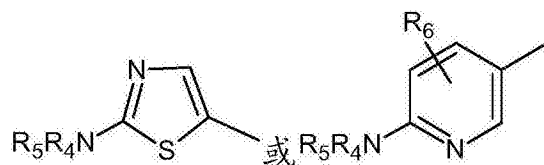
9. 如权利要求1至3中任一项的式(I)化合物,其中:

R₁表示氢原子或甲基,

R₂表示氯原子、-CF₃、-OCF₃,

R₂'表示氢原子,

R₃表示:



R₄和R₅彼此独立地表示甲基,

或R₄和R₅与它们所连接的氮原子一起形成杂环烷基,选自氮杂环丁-1-基或吡咯烷-1-基,所述杂环烷基是未经取代的或经1或2个氟原子取代,

R₆表示氢原子,

以及其对映异构体、非对映异构体及其混合物,及其可药用盐。

10.如权利要求1至3中任一项的式(I)化合物,其选自:

(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸异丁基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸环丙基甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸环丁基甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸异丙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸环戊基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸环丙基甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸环丙基甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸异丙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-((R)-3-氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-

磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-乙氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-乙氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-乙氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-羟基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(环丁基-甲基-氨基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-氮杂环丁-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-氮杂环丁-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-氮杂环丁-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-氮杂环丁-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-氮杂环丁-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-氮杂环丁-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸丁基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氰基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-氰基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸环丙基甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸丁基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸异丙基酯,

(R)-3-[1-氨基-7-(2-甲氧基-乙氧基)-异喹啉-6-基]-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯,

(R)-3-[1-氨基-7-(2-甲氧基-乙氧基)-异喹啉-6-基]-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-5-氟-3-甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

(R)-3-(1-氨基-5-氟-3-甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸2-甲氧基-乙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸2,2-二甲基-丙酰基氧基甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸1-环己基氧基羰基氧基-乙基酯,

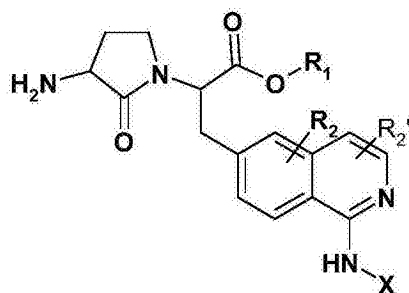
(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸环己基氧基羰基氧基甲基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸丙基酯,

(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸,

以及其对映异构体、非对映异构体及其混合物,及其可药用盐。

11. 一种制备如权利要求1至10中任一项的式(I)化合物的方法,其包含以下步骤:使式(D)化合物:



(D)

与式R₃-SO₂-Ha1化合物反应,

其中在式(D)化合物中,R₁为氢原子、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基或(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₆)烷基,R₂、R₂'和R₃如前述权利要求中任一项中所定义且X表示H或Pg₂,其中Pg₂为氨基保护基团且Ha1为卤素原子,任选地随后:

若X表示Pg₂,脱除保护基团Pg₂;和/或

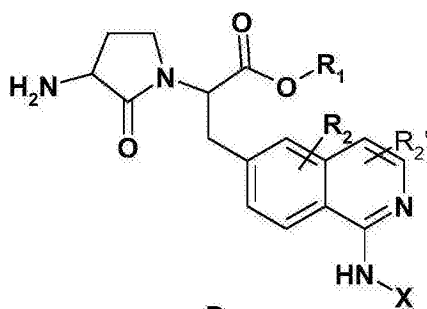
任选地使R₁水解以获得R₁为H的相应式(I)化合物,任选地在此水解后以相应R₁-Ha1进行酯化,其中Ha1为卤素原子,以获得具有替代R₁的相应式(I)化合物,其中在R₁-Ha1中,R₁为Rb-O-Ra-基团、Rd-O-C(O)-O-Rc-基团或Rf-C(O)-O-Re-,其中Ra、Rb、Rc、Rd、Re和Rf如在前述权利要求中任一项中所定义;或

任选地在醇盐存在下R₁以相应R₁-OH转酯化,其中在R₁-OH中,R₁为(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基或(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₆)烷基。

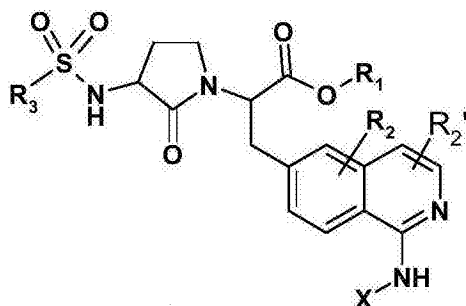
12. 如权利要求11的方法,其中Ha1为Cl。

13. 如权利要求11或12的方法,其进一步包含分离期望化合物的步骤。

14. 式(D)或(E)的化合物,



D



E

其中R₁为H或(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基或(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₆)烷基,R₂、R₂'和R₃如权利要求1至10中任一项中所定义,X为H或Pg₂,且Pg₂为氨基保护基团。

15. 一种药物,其包含如权利要求1至10中任一项的式(I)化合物或所述式(I)化合物与

可药用酸或碱的加成盐。

16. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至10中任一项的式(I)化合物或该化合物的可药用盐作为活性成分及至少一种可药用赋形剂。

17. 一种如权利要求1至10中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗 and/或预防动脉和/或静脉源性血栓的药物中的用途。

18. 如权利要求17的用途,其中所述治疗和/或预防的疾病是由尤其在以下病症期间出现的凝血系统的稳态改变所产生:心血管及脑血管系统的病症,与动脉粥样硬化及糖尿病相关的血栓栓塞病症、血管成形术后再狭窄、动脉内膜切除术或血管内人工弥补物的插入;或与血栓溶解后再栓塞、梗塞、局部缺血源性痴呆、周边动脉疾病、血液透析或心房纤维颤动相关或在血管人工弥补物用于主动脉冠状动脉旁路期间的血栓栓塞病症;静脉源性血栓栓塞疾病,肺栓塞;在外科手术期间或连同其他疾病一起出现的血栓并发症。

19. 如权利要求17的用途,其中所述治疗和/或预防的疾病是由尤其在以下病症期间出现的凝血系统的稳态改变所产生:不稳定型心绞痛、中风、在外科手术期间或连同癌症、细菌或病毒感染一起出现的血栓并发症。

磺酰基氨基吡咯烷酮衍生物,及其制备及治疗应用

技术领域

[0001] 本发明涉及具有抗血栓形成活性且具体而言抑制凝血因子IXa和/或因子Xa的新磺酰基氨基吡咯烷酮化合物,涉及其制备方法且涉及其作为药物的用途。

背景技术

[0002] 凝血为对于哺乳动物的存活至关重要的控制血流的过程。在血管损害后,发生凝固及随后的血块在伤口愈合后溶解的过程,且可分为四个阶段:

[0003] 1.在血管损伤或血管收缩后引发凝血级联的阶段生成少量凝血酶;

[0004] 2.下一阶段为血小板经凝血酶活化的扩增阶段。血小板粘附至血管壁损害的部位并形成经纤维蛋白原(纤维蛋白)交联的血小板聚集体。同时,在活化血小板的表面上可形成凝血因子复合物(X酶(tenase)及凝血酶原酶)。血小板借助此机制加速凝血;

[0005] 3.通过纤维蛋白网络来稳定血栓的形成,该纤维蛋白网络连续形成以通过大量凝血酶解离纤维蛋白原;

[0006] 4.在伤口愈合后,通过内源性纤维蛋白分解系统的关键酶纤维蛋白溶酶的作用溶解血栓。

[0007] 在更详细方案中,引发阶段可通过两个替代路径来驱动:内因性路径及外因性路径。所述路径通过不同机制引发,但在随后阶段中所述路径汇聚得到以凝血因子X的活化开始的凝固级联的共同最终路径。活化因子X负责自循环于血液中的无活性前体凝血酶原形成凝血酶。在异常而无伤口的血管壁的底部上形成血栓通常被描述为内因性路径的结果。而作为对组织损害或损伤的反应的纤维蛋白凝块形成为外因性路径的结果。该两个路径均包含相对较大数量的称为凝血因子的蛋白质。

[0008] 之所以称为“外因性”路径为因为血浆中凝血因子的活化需要外源性试剂(即,TF)。TF:FVIIa复合物为凝血蛋白酶级联的关键引发剂并活化FIX与FIXa及FX与FXa二者。

[0009] 另一选择为,当前激肽释放酶(高分子量激肽原)、因子XI及XII结合至带负电的表面时引发“内因性”路径:其为接触阶段。所述过程的结果为活化前激肽释放酶、因子XII且最终因子XI,进而在Ca²⁺离子存在下活化因子IX。

[0010] 不论何种引发路径,因子IXa及因子Xa的的生成均会形成少量凝血酶,其能够通过蛋白酶活化的受体且最终辅因子因子V及因子VIII的解离来活化血小板:其为扩增阶段的开始。血小板活化在凝血中发挥重要作用,因为其允许形成支持扩增阶段的两种复合物:X酶及凝血酶原酶复合物。X酶复合物(FVIIIa:FIXa)通过活化因子X与因子Xa在扩增凝固级联中发挥关键作用。凝血酶原酶复合物(FVa:FXa)使凝血酶原活化成凝血酶,凝血酶为凝固级联的中心蛋白酶。凝血酶使纤维蛋白原解离成聚合的不溶性纤维蛋白单体。凝血酶亦使转赖氨酸酰基酶FXIII活化成FXIIIa,FXIIIa进而使可溶纤维蛋白单体交联成纤维蛋白基质,从而使凝块稳定。最后,通过若干种天然抗凝血剂(TFPI、Antithrombin、HCII、Prot C、Prot S...)来调节凝血级联。

[0011] 凝血因子IX及因子X二者均可借助内因性路径及外因性路径活化。因此,其活化为

两个凝血路径之间相交的中心点。此外,因子IXa的活性与血小板的存在密切相关,因为在活化后,血小板促进X酶复合物形成,从而使因子IXa活性增加200000倍(van Dieijen等人, J.Biol.Chem.1981;256:3433-3442),故其在凝血酶生成的速率限制步骤(rate limiting step)中发挥中心作用。鉴于其中心作用及其与血小板的互依性,已知因子IXa在静脉及动脉血栓症二者中具有重要作用。

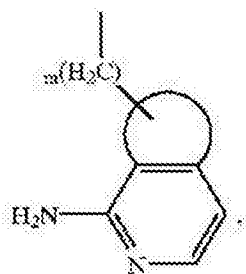
[0012] 证据展示为缺乏因子IXa导致B型血友病的事实。更确切而言,B型血友病的临床表型取决于血浆FIX含量。因此,在患有严重血友病(FIX活性<1%)的患者中会发生自发性出血。而轻度FIX缺乏可无需预防以防止在较小程序期间出血,但令人感兴趣的是,在流行病学研究中其与少数心血管事件相关(Šrámek A等人, Lancet.2003;362:351-354; Tuinenburg A等人, J Thromb Haemost.2009;7:247-254)。相比而言,血液中因子IXa的浓度增加会导致血栓形成的风险显著增加(Weltermann A等人, J Thromb Haemost.2003;1:28-32)。且最后,在动物模型中调节因子IXa活性可减少血栓形成(Feuerstein GZ等人, Thromb Haemost.1999;82:1443-1445)。

[0013] 总之,如Eikelboom在其最近综述(Arterioscler Thromb Vasc Biol.2010;30:382-7)中所阐述“用于临床上重大出血的窄窗与用于减少B型血友病携带者的心血管事件的较宽窗为FIXa作为抗凝剂疗法的有吸引力的靶提供进一步支持”。

[0014] 多个文件阐述具有抗血栓形成活性的化合物。

[0015] 举例而言,美国专利第6,432,955B1号涉及全部包含以下核心的抗血栓形成化合物:

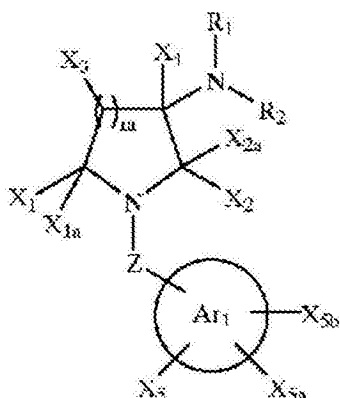
[0016]



[0017] 该核心可连接至多个侧链。

[0018] 另一实施例为美国专利US 6,602,864 B1,其阐述下式的因子Xa抑制剂:

[0019]

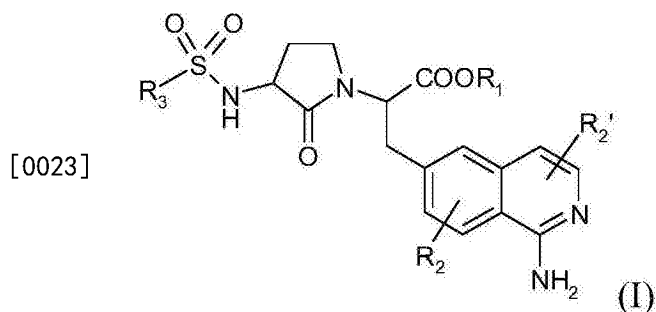


[0020] 其中Z为烯基。

[0021] 本发明式I化合物适用于预防性及治疗性给予患有伴发血栓形成、栓塞、高凝性或纤维疾病的疾病的人类。其可用于二级预防且适用于急性疗法及长期疗法二者。

发明内容

[0022] 因此,本发明涉及对应于式(I)的化合物:



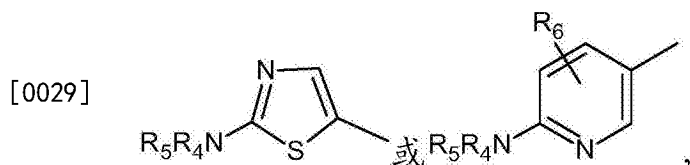
[0024] 其中:

[0025] R₁表示氢原子、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₆)烷基、R_b-O-R_a-基团,其中R_b表示(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₇)环烷基以及R_a表示(C₁-C₆)烷基;或R_d-O-C(=O)-O-R_c-基团,其中R_d表示(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₇)环烷基以及R_c表示(C₁-C₆)烷基;或R_f-C(=O)-O-R_e-基团,其中R_e表示(C₁-C₆)烷基以及R_f表示(C₁-C₆)烷基,

[0026] R₂表示卤素原子;-OH、-CN或(C₁-C₆)烷基、或-O-(C₁-C₆)烷基,所述烷基是未经取代的或经一或多个彼此相同或不同的卤素原子取代;或R_g-O-R_h-O-基团,其中R_g表示(C₁-C₆)烷基以及R_h表示(C₁-C₆)烷基,

[0027] R_{2'}表示氢原子或(C₁-C₆)烷基,

[0028] R₃表示:

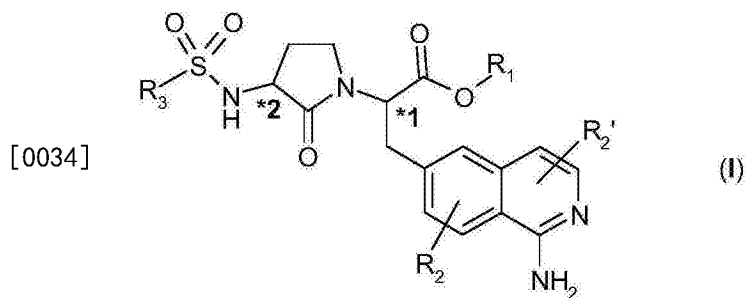


[0030] R₄和R₅彼此独立地表示(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₇)环烷基,

[0031] 或R₄和R₅与它们所连接的氮原子一起形成包含1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的3至7元杂环烷基,所述杂环烷基是未经取代的或经一或多个选自卤素原子、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、-CF₃、-OCF₃的彼此相同或不同的基团取代,

[0032] R₆表示卤素原子、氢原子、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或-CN。

[0033] 式(I)化合物包含至少两个不对称碳原子,在下文式中标识为星号(*1及*2)。因此,其可以对映异构体或非对映异构体形式存在。所述对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括外消旋混合物)皆在本发明范围内。



[0035] 在上式中标识为星号*1的不对称碳有利地展示(R)构型。在上式中标识为星号*2的不对称碳有利地展示(S)构型。

[0036] 式(I)化合物可以碱或与酸或碱的加成盐形式存在。所述加成盐为在本发明范围内。

[0037] 所述盐有利地使用可药用酸或碱来制备,但其他酸或碱的盐(例如用于纯化或分离式(I)化合物的盐)亦在本发明范围内。

[0038] 在本发明的上下文中:

[0039] -卤素原子应理解为意指氟、氯、溴或碘;

[0040] -(C₁-C₆)烷基应理解为意指包含1至6个碳原子(有利地1至4个碳原子)且为直链或具支链的饱和脂肪族基团。举例而言,可提及者为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基及诸如此类;

[0041] -(C₃-C₇)环烷基应理解为意指包含介于3与7之间个碳原子的环状烷基,所有碳原子均参与环状结构。举例而言,可提及者为环丙基、环丁基、环戊基或环己基、及诸如此类;

[0042] -杂环烷基应理解为意指额外包含1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的如上文所定义的环境基。举例而言,可提及者为氮杂环丁基、吡咯烷基、六氢吡啶基、吗啉基及六氢吡嗪基。此杂环烷基可在任一位置处经一或多个(例如经1至3个)选自卤素原子及烷基、烷氧基、-CF₃、-OCF₃的彼此相同或不同的基团取代;

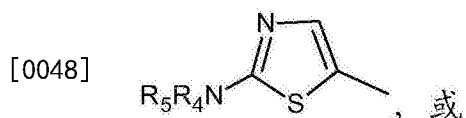
[0043] -环烷基-烷基应理解为意指如上文所定义且连接至如上文所定义的烷基的环状烷基。举例而言,可提及者为环丙基-甲基、环丙基-乙基及环丁基-甲基;

[0044] -烷氧基应理解为意指烷基如上文所定义的-O-烷基;

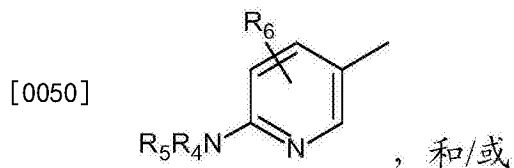
[0045] -烷氧基烷基应理解为意指式烷基-O-烷基的基团,其中所述烷基如上文所定义,其彼此相同或不同。

[0046] 根据本发明,下列尤为突出:

[0047] -式(IA)化合物,其中在式中R₃表示:



[0049] -式(IB)化合物,其中R₃表示:



[0051] -式(I)、(IA)或(IB)的化合物,其中R₂表示-OCF₃基团,其他取代基如针对式(I)化合物所定义。

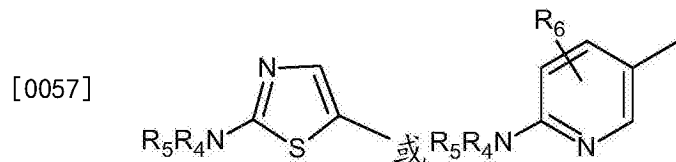
[0052] 在式(I)、(IA)、(IB)中,以下或其任一组合尤为突出:

[0053] -R₁表示氢原子、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₆)烷基、Rb-O-Ra-基团,其中Rb表示(C₁-C₆)烷基以及Ra表示(C₁-C₆)烷基;或Rd-O-C(O)-O-Rc-,其中Rd表示(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₇)环烷基以及Rc表示(C₁-C₆)烷基;或Rf-C(O)-O-Re-,其中Re表示(C₁-C₆)烷基以及Rf表示(C₁-C₆)烷基,和/或

[0054] $-R_2$ 表示卤素原子; $-OH$ 、 $-CN$ 或 (C_1-C_6) 烷基、或 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基,所述烷基是未经取代的或经一或多个彼此相同或不同的卤素原子取代;或 R_g-O-R_h-O -基团,其中 R_g 表示 (C_1-C_6) 烷基以及 R_h 表示 (C_1-C_6) 烷基,和/或

[0055] $-R_{2'}$ 表示氢原子或 (C_1-C_6) 烷基,和/或

[0056] $-R_3$ 表示:



[0058] 和/或

[0059] $-R_4$ 和 R_5 彼此独立地表示 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 环烷基,和/或

[0060] $-R_4$ 和 R_5 与它们所连接的氮原子一起形成包含1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的3至7元N-杂环烷基,所述杂环烷基是未经取代的或经一或多个卤素原子取代,和/或

[0061] $-R_6$ 表示卤素原子、氢原子、 (C_1-C_6) 烷基。

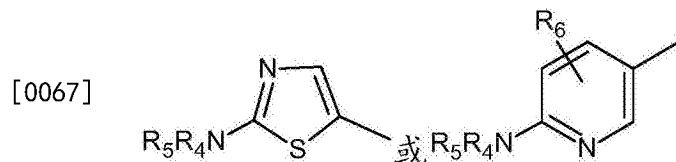
[0062] 根据本发明,优选为式(I)化合物,其中:

[0063] $-R_1$ 表示氢原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、环戊基、环丙基甲基、环丁基甲基、2-甲氧基乙基、环己基氧基羰基氧基甲基、1-环己基氧基羰基氧基甲基、2,2-二甲基丙酰基氧基甲基,

[0064] $-R_2$ 表示氯原子、氟原子、 $-OH$ 、 $-CN$ 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、2-甲氧基乙氧基,

[0065] $-R_{2'}$ 表示氢原子、甲基,

[0066] $-R_3$ 表示:



[0068] $-R_4$ 和 R_5 彼此独立地表示甲基或环丁基,

[0069] $-R_4$ 和 R_5 与它们所连接的氮原子一起形成选自氮杂环丁-1-基或吡咯烷-1-基的杂环烷基,所述杂环烷基是未经取代的或经1或2个氟原子取代,

[0070] $-R_6$ 表示氢原子、氯原子、甲基。

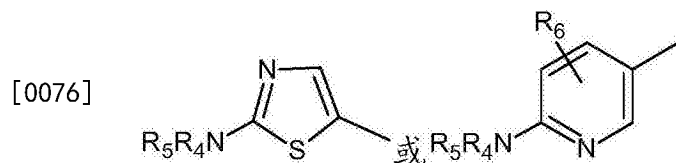
[0071] 根据本发明,更优选为式(I)化合物,其中:

[0072] $-R_1$ 表示氢原子或甲基,

[0073] $-R_2$ 表示氯原子、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$,

[0074] $-R_{2'}$ 表示氢原子,

[0075] $-R_3$ 表示:



[0077] -R₄和R₅彼此独立地表示甲基，

[0078] -或R₄和R₅与它们所连接的氮原子一起形成选自氮杂环丁-1-基或吡咯烷-1-基的杂环烷基，所述杂环烷基是未经取代的或经1或2个氟原子取代，

[0079] -R₆表示氢原子。

[0080] 在本发明化合物中，尤其可提及以下化合物：

[0081] 表I

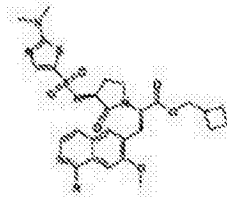
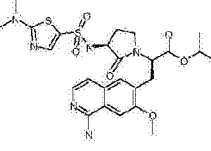
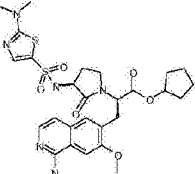
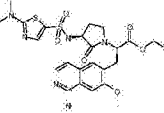
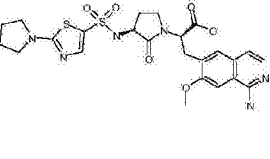
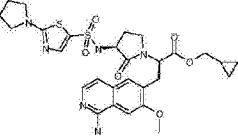
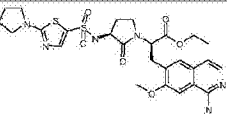
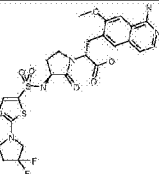
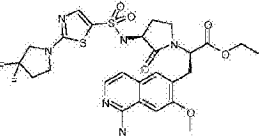
[0082]

自 AutoNom® (MDL, Elsevier)生 成的 IUPAC 名称	化学结构	IC 50 (μM) IXa	IC50 (μM) Xa
--	------	-------------------	-----------------

[0083]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier)生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC ₅₀ (μM) IXa	IC ₅₀ (μM) Xa
1	(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.1	4.68
2	(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯		>5	> 5
3	(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		> 5	ND
4	(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.17	ND
5	(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯		ND	ND
6	(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.16	0.20
7	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.11	2
8	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸异丁基酯		1.60	0.10
9	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸环丙基甲基酯		0.76	0.029

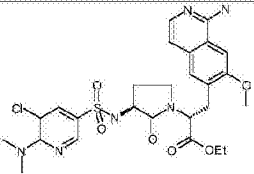
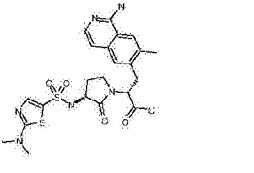
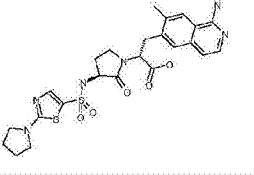
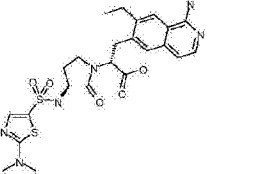
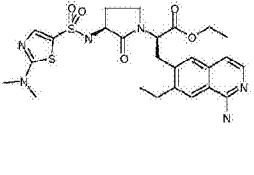
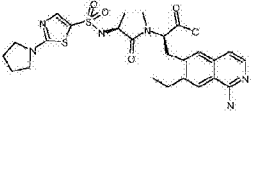
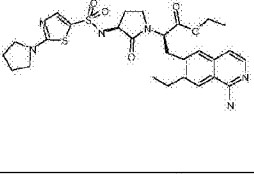
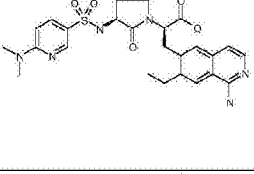
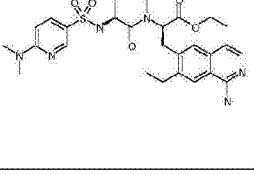
[0084]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier) 生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC ₅₀ (μM) IXa	IC ₅₀ (μM) Xa
10	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸环丁基甲基酯		1.30	0.086
11	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸异丙基酯		1.60	0.021
12	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸环戊基酯		1.50	0.043
13	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		1.60	0.021
14	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.11	0.004
15	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸环丙基甲基酯		0.78	0.12
16	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		1.30	0.074
17	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.070	0.017
18	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		2.50	0.12

[0085]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier) 生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC ₅₀ (μM) IXa	IC ₅₀ (μM) Xa
19	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸环丙基甲基酯		1.10	1
20	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸异丙基酯		1.50	0.63
21	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-((R)-3-氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.14	0.008
22	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.15	0.073
23	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		> 5	1.60
24	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.14	0.002
25	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		1.10	0.097
26	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.12	0.10

[0086]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier)生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC ₅₀ (μM) IXa	IC ₅₀ (μM) Xa
27	(R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		ND	ND
28	(R)-3-(1-氨基-7-甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.15	0.034
29	(R)-3-(1-氨基-7-甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.19	0.15
30	(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.15	0.012
31	(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		2.90	ND
32	(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.18	0.048
33	(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		> 5	ND
34	(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		ND	0.032
35	(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		ND	ND

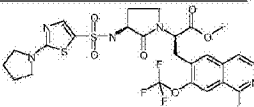
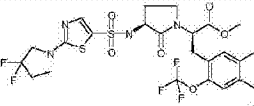
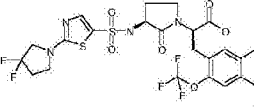
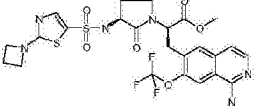
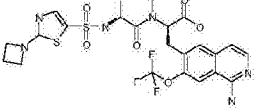
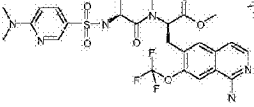
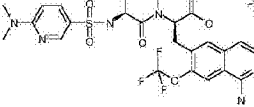
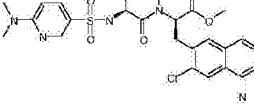
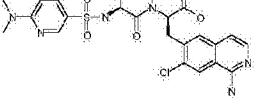
[0087]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier) 生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC ₅₀ (μM) IXa	IC ₅₀ (μM) Xa
36	(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.15	0.47
37	(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		ND	ND
38	(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		ND	ND
39	(R)-3-(1-氨基-7-乙基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		ND	ND
40	(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.10	0.022
41	(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.12	0.047
42	(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.12	1.20
43	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯		0.53	0.060
44	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.12	0.014

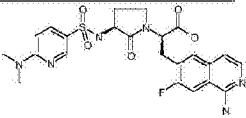
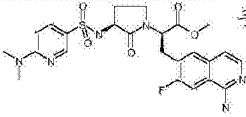
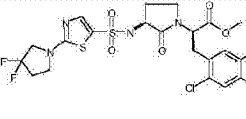
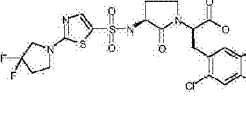
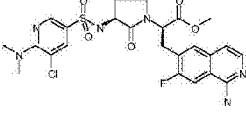
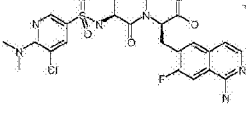
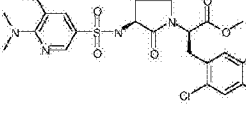
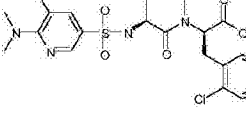
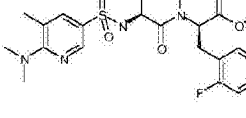
[0088]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier)生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC ₅₀ (μM) IXa	IC ₅₀ (μM) Xa
45	(R)-3-(1-氨基-7-乙氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.16	0.067
46	(R)-3-(1-氨基-7-乙氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.13	0.0084
47	(R)-3-(1-氨基-7-乙氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.16	0.19
48	(R)-3-(1-氨基-7-羟基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		ND	0.0064
49	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(环丁基-甲基-氨基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.13	0.27
50	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.16	0.005
51	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯		1.53	0.24
52	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯		2.08	0.41
53	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.084	0.027

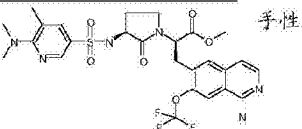
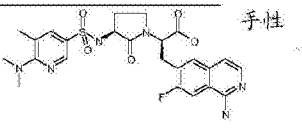
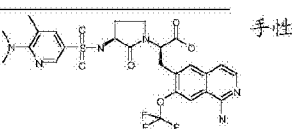
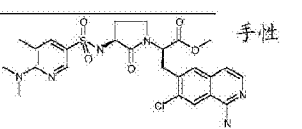
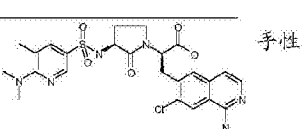
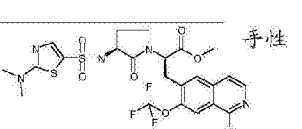
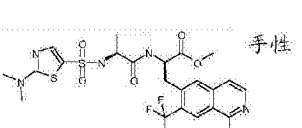
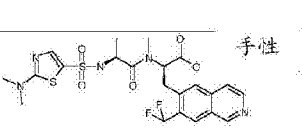
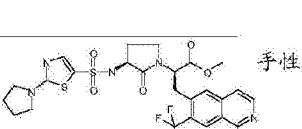
[0089]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier) 生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC ₅₀ (μM) IXa	IC ₅₀ (μM) Xa
54	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	1.09	1.12
55	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	0.55	6.12
56	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.076	0.56
57	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-氮 环丁-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	2.64	1.97
58	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-氮 环丁-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.14	0.035
59	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	2.05	1.09
60	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.13	0.034
61	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	5.60	0.47
62	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.092	0.016

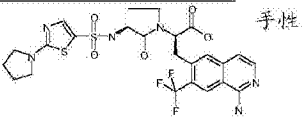
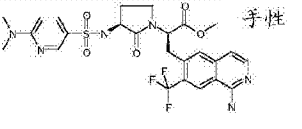
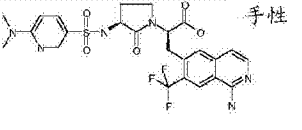
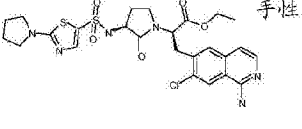
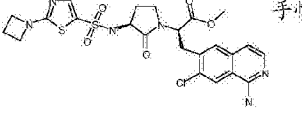
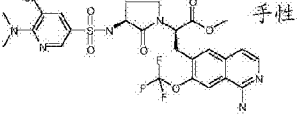
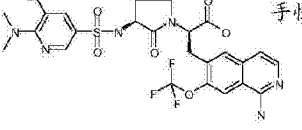
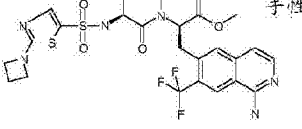
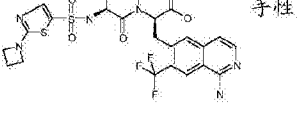
[0090]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier) 生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC ₅₀ (μM) IXa	IC ₅₀ (μM) Xa
63	(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.11	0.042
64	(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	0.62	0.40
65	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	3.68	5.50
66	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.11	0.19
67	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	0.67	3.85 (Imax 73%)
68	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.29	1.91 (Imax 81%)
69	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	> 2	3.85 (Imax 73%)
70	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.27	0.59
71	(R)-3-(1-氨基-7-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	> 2	ND

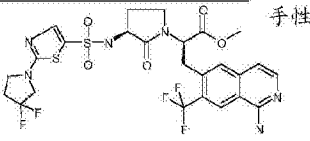
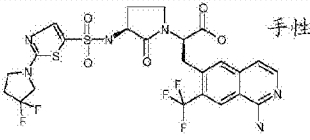
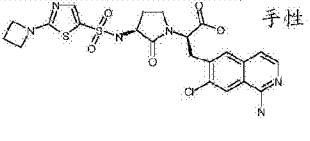
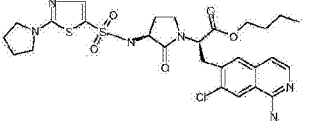
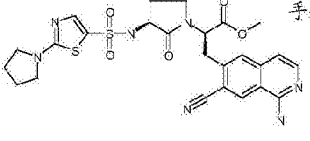
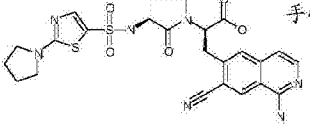
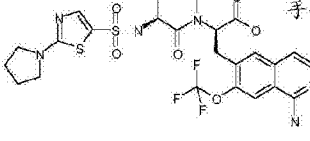
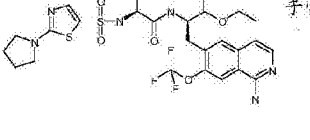
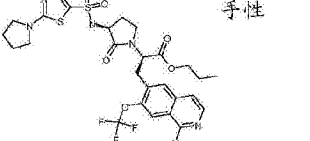
[0091]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier)生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC ₅₀ (μM) IXa	IC ₅₀ (μM) Xa
72	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	> 2	5.42 (Imax 71%)
73	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.35	2.77 (Imax 80%)
74	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.10	0.81
75	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	> 2	ND
76	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-5-甲基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.23	0.65
77	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	0.75	0.11
78	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	1.89	0.80
79	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.070	0.033
80	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	2.32, Imax 64%	3.23, Imax 63%

[0092]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier) 生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC ₅₀ (μM) IXa	IC ₅₀ (μM) Xa
81	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.086	0.37
82	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯		2.42, I _{max} 59%	2.43, I _{max} 69%
83	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.069	0.24
84	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		3.59, I _{max} = 60%	0.94
85	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-氟环丁-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯		3.32, I _{max} = 63%	0.78
86	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯		3.1, I _{max} 50%	2.84, I _{max} 43%
87	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(5-氯-6-二甲基氨基-吡啶-3-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.11	1.65, I _{max} 85%
88	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-氟环丁-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯		4.30, I _{max} 46%	3.08, I _{max} 58%
89	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-氟环丁-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.19	0.56

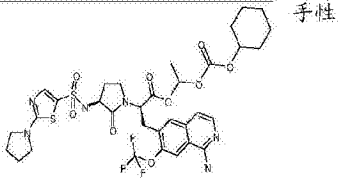
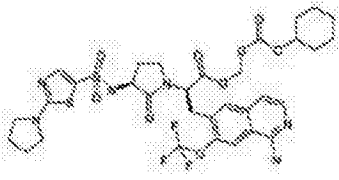
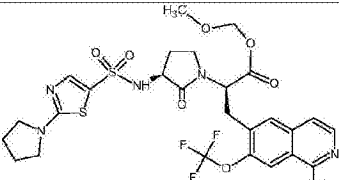
[0093]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier) 生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC ₅₀ (μM) IXa	IC ₅₀ (μM) Xa
90	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	2.05, I _{max} = 41%	ND
91	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-噻唑-5-磺酰基氨基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.12	2.18, I _{max} = 68%
92	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-氟环丁-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.12	0.019
93	(R)-3-(1-氨基-7-氯-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸丁基酯	 手性	2.112, I _{max} = 63%	1.0
94	(R)-3-(1-氨基-7-氟基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯	 手性	2.56, I _{max} = 58%	1.06
95	(R)-3-(1-氨基-7-氟基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.080	0.025
96	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸	 手性	0.083	0.042
97	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯	 手性	ND	ND
98	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸丙基酯	 手性	ND	ND

[0094]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier) 生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC 50 (μM) IXa	IC50 (μM) Xa
99	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸环丙基甲基酯		ND	ND
100	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸丁基酯		ND	ND
101	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸异丙基酯		ND	ND
102	(R)-3-[1-氨基-7-(2-甲氧基-乙氧基)-异喹啉-6-基]-2-[(S)-3-(2-二甲氨基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯		3.80	0.037
103	(R)-3-[1-氨基-7-(2-甲氧基-乙氧基)-异喹啉-6-基]-2-[(S)-3-(2-二甲氨基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸		0.17	0.0014
104	(R)-3-(1-氨基-5-氟-3-甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸		ND	ND
105	(R)-3-(1-氨基-5-氟-3-甲基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯		ND	ND
106	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸 2-甲氧基-乙基酯		ND	ND
107	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸 2,2-二甲基-丙醛基氧基甲基酯		ND	ND

[0095]

	自 AutoNom® (MDL, Elsevier)生成的 IUPAC 名称	化学结构	IC ₅₀ (μM) IXa	IC ₅₀ (μM) Xa
108	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异噻啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸 1-环己基氧基羰基氨基-乙基酯		ND	ND
109	(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异噻啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸环己基氧基羰基氨基甲基酯		ND	ND
110	(2R)-3-[1-氨基-7-(三氟甲氧基)异噻啉-6-基]-2-[(3S)-2-氧代-3-[[2-吡咯烷-1-基-1,3-噻唑-5-基]磺酰基]氨基]吡咯烷-1-基]丙酸甲氧基氨基甲基酯		ND	ND

[0096] 以及其对映异构体、非对映异构体及其混合物、及其可药用盐。

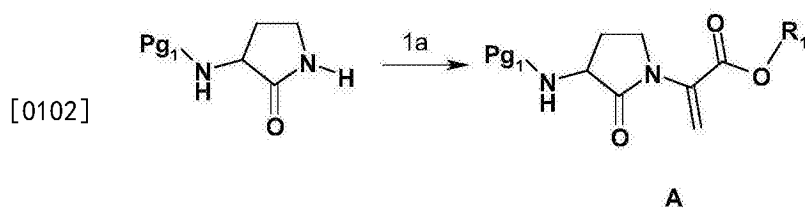
[0097] 根据又一目的,本发明关于制备本发明式(I)化合物的方法。

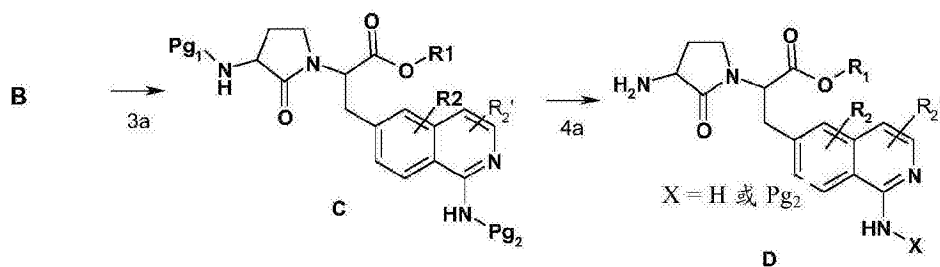
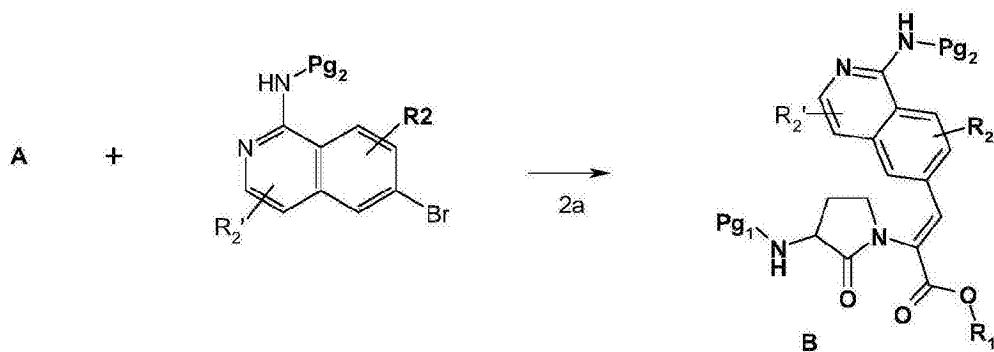
[0098] 在以下内容中,Pg、Pg₁及Pg₂为保护基团。所述保护基团应理解为意指使得一方面可在合成期间保护反应性官能基(例如羟基或胺)且另一方面在合成结束时可重新生成该完整反应性官能基的基团。保护基团及保护与去保护方法的实施例系于“Protective Groups in Organic Synthesis”,Greene等人,第4版(John Wiley&Sons公司,New York),2007中给出。

[0099] 根据本发明,通式(I)的化合物可按照方案1中所展示的方法来制备。

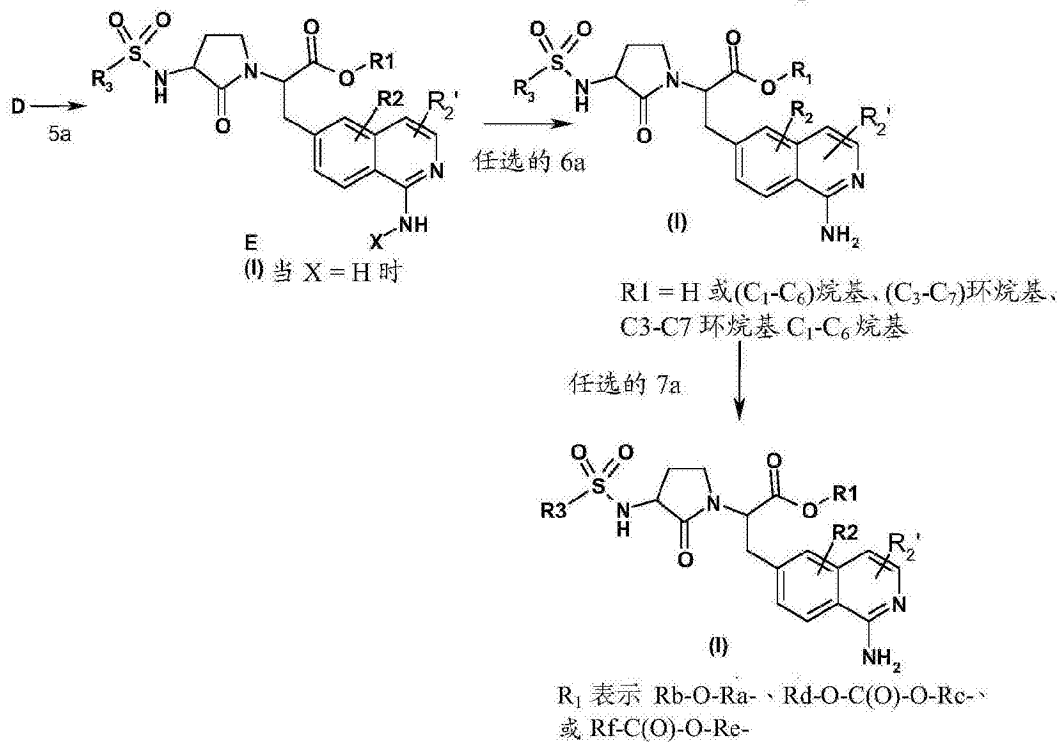
[0100] 在方案1中,将氨基吡咯烷酮用作起始材料。

[0101] 方案1:

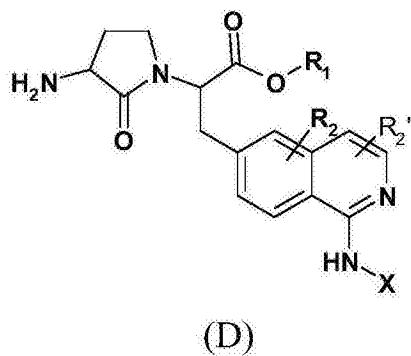




[0103]



[0104] 本发明制备式(I)化合物的方法可包含以下步骤:使式(D)化合物



[0105]

[0106] 与式R₃-SO₂-Ha₁的化合物反应,

[0107] 其中R₁为H、烷基、环烷基或环烷基烷基-, R₂、R₂'和R₃如式(I)中所定义且X表示H或Pg₂, 其中Pg₂系氨基保护基团(例如三苯基甲基(三苯甲基))且Ha₁系卤素原子, 优选系Cl;

[0108] 任选地随后:

[0109] -对Pg₂实施去保护, 其中X表示Pg₂; 和/或

[0110] -任选地使R₁水解以获得相应式(I)化合物, 其中R₁为H, 在此水解后任选地与相应R₁-Ha₁酯化, 其中Ha₁系卤素原子, 例如Cl, 以获得具有替代R₁的相应式(I)化合物; 或

[0111] -任选地在醇盐存在下使R₁与相应R₁-OH转酯化。

[0112] 以上酯化可能尤其适于获得式(I)化合物, 其中R₁为R_b-O-R_a-, R_d-O-C(O)-O-R_c-或R_f-C(O)-O-R_e-。

[0113] 本发明方法亦可包含分离期望化合物的另一步骤。

[0114] 下文阐述本发明方法的具体实施方案。

[0115] 步骤1a的具体实施方案

[0116] 可使伯胺官能基经基团Pg₁(例如氨基甲酸叔丁基酯或氨基甲酸苄基酯)保护的氨基吡咯烷酮(例如(S)-氨基吡咯烷酮)与丙炔酸烷基酯、丙炔酸环烷基酯或丙炔酸环烷基烷基酯缩合以得到结构A的2-吡咯烷基丙烯酸酯, 其中R₁表示烷基、环烷基或环烷基烷基(由丙炔酸烷基酯、丙炔酸环烷基酯或丙炔酸环烷基烷基酯贡献)。有利地在0°C与110°C之间、优选在20°C与40°C之间在催化量的膦(例如三苯基膦)存在下并在非质子溶剂(例如四氢呋喃(THF)、二烷、甲苯或二氯甲烷)中实施此反应。

[0117] 步骤2a的具体实施方案

[0118] 结构A的丙烯酸酯随后可在过渡金属复合物(例如, 乙酸钯与四烷基卤化铵水合物(例如四乙基氯化铵水合物)的组合)存在下在非质子溶剂(例如THF、二烷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或N,N-二甲基乙酰胺(DMA))中、在介于20°C与150°C之间的温度下与伯胺官能基经基团Pg₂(例如三苯基甲基(三苯甲基))保护的6-卤基-1-氨基异喹啉(例如6-溴-1-氨基异喹啉)(其经如上文所定义的R₂基团取代)反应, 得到3-结构B的(1-氨基异喹啉-6-基)-2-吡咯烷基丙烯酸酯型化合物。

[0119] 步骤3a的具体实施方案

[0120] 随后可使用氢气在1至5巴的压力下在介于20°C与100°C间的温度下在质子溶剂(例如甲醇、乙醇或异丙醇)中、任选地与非质子溶剂(例如THF、乙酸乙酯或DMF)组合将衍生物B还原, 得到结构C的衍生物。此氢化可由过渡金属(例如铑或钌)与手性膦(例如2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP)或1,2-双(2,5-二甲基磷杂环戊烷基(phospholano))苯(DUPHOS))的复合物(例如(R,R)-(DUPHOS)Rh(COD))催化。由此获得的结构C的3-(1-氨基异喹啉-6-基)-2-吡咯烷基丙酸酯型衍生物具有所用手性膦的对映异构体的2R或2S构型。

[0121] 步骤4a的具体实施方案

[0122] 随后通过本领域技术人员已知的技术将存于吡咯烷酮环上的该伯胺官能保护基团Pg₁去保护, 获得衍生物D。在此阶段期间, 异喹啉的伯胺保护基团Pg₂仍可存在(X=Pg₂)或亦可除去(X=H)。亦可任选地在酸性介质中形成化合物D的盐。

[0123] 举例而言, 在Pg₁表示氨基甲酸叔丁基酯的情形下, 使用酸于无水介质中(例如盐酸于二烷中, 或三氟乙酸于二氯甲烷中)来释放衍生物C的胺。亦将释放异喹啉基携带的胺,

得到化合物D,其中Pg₂变为氢原子(X=H)。此外,在Pg₁表示氨基甲酸苄基酯的情形下,可通过在乙醇或甲醇中在钨炭存在下催化氢解来选择性地释放衍生物C的胺,在该情形下,异喹啉的胺上的保护基Pg₂将仍存于衍生物D(X=Pg₂)中。

[0124] 步骤5a的具体实施方案

[0125] 随后可使衍生物D在非质子溶剂(例如二氯甲烷、THF或DMF)中与式R₃-SO₂Ha₁的磺酰基卤反应,其中R₃如上文关于式(I)所定义,且Ha₁表示卤素原子,优选Cl。该反应系在碱,特别是三级胺(例如三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺)存在下在介于-10℃与50℃间的温度实施,得到结构E的磺酰胺。

[0126] 可选步骤6a的具体实施方案

[0127] 任选地,随后对磺酰胺E实施去保护,得到本发明式(I)化合物。

[0128] 在此阶段期间,使用本领域技术人员熟知的有机化学技术来实施保护基Pg₂的除去及任选地O-R₁键(R₁不为H)的解离。

[0129] 举例而言,当R₁为甲基以及Pg₂系三苯甲基时,通过与存于二氯甲烷中的三氟乙酸或者与存于二烷中的盐酸水溶液反应来除去Pg₂基团,且然后可任选地通过在适当溶剂或溶剂混合物(例如THF、乙醇及水)中使用氢氧化钠使酯水解来除去R₁基团。

[0130] 可通过添加相应酸来获得式(I)化合物的盐。

[0131] 可选步骤7a的具体实施方案

[0132] 根据第一实施方案,可通过在金属醇盐(例如异丙醇钛(IV))存在下使如于步骤6a中获得的式(I)化合物与相应R₁-OH(醇、环烷基醇或环烷基烷基醇)转酯化来获得式(I)化合物(其中R₁表示烷基、环烷基或环烷基烷基)。此反应通常系在包含于20℃与反应混合物的回流温度之间的温度下实施。

[0133] 根据第二实施方案,式(I)化合物(其中R₁表示H原子)可自如于步骤6a中获得的式(I)化合物(其中R₁为C₁-C₆烷基、环烷基或环烷基烷基)通过使R₁水解来获得。

[0134] 更具体而言,可在酸性介质水溶液(例如1M盐酸)中在包含于20℃与反应混合物的回流温度之间的温度(例如80℃)下实施水解以提供相应羧酸(其中R₁为氢)。

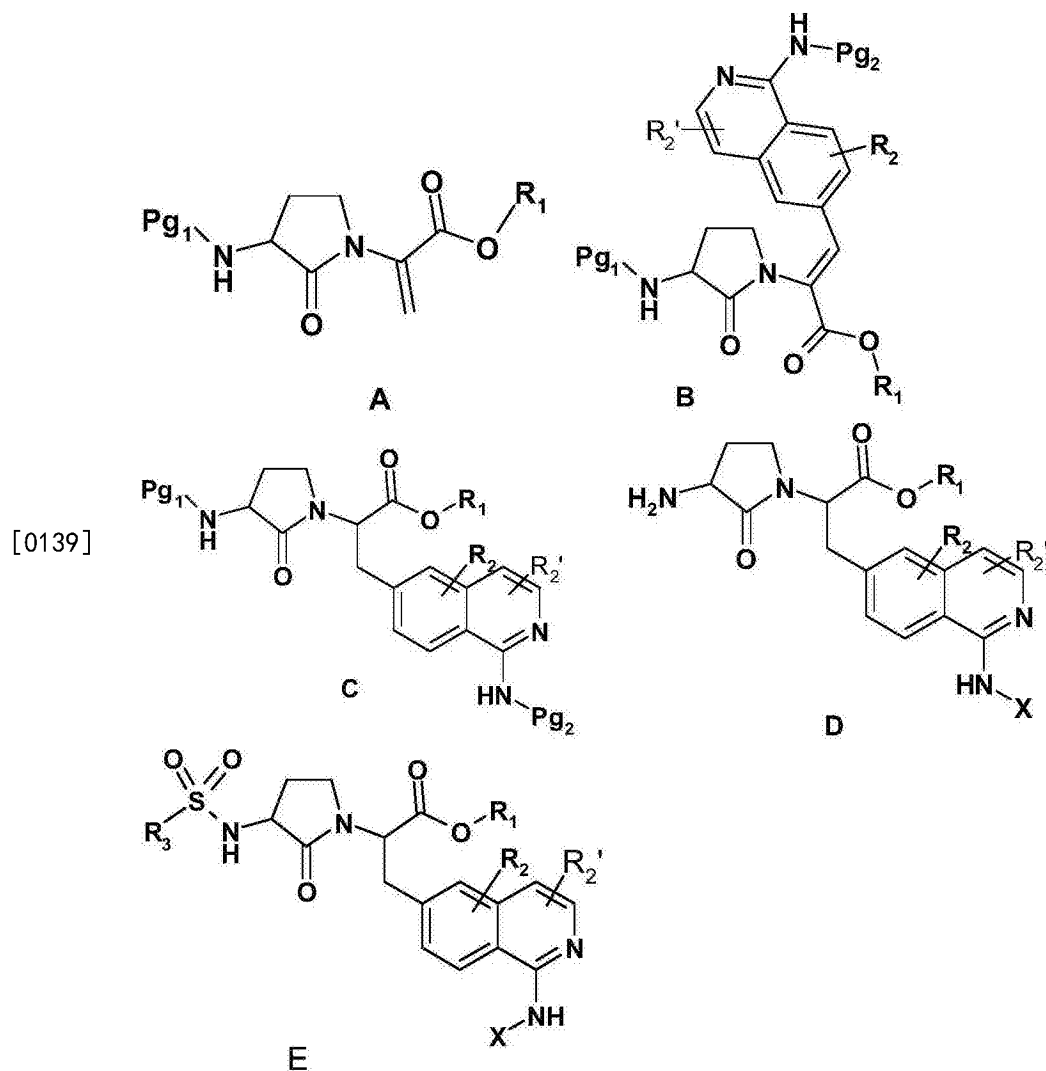
[0135] 根据第三实施方案,可自如于步骤6a中获得的式(I)化合物(其中R₁为C₁-C₆烷基、环烷基或环烷基烷基)通过使R₁水解以获得相应式(I)化合物(其中R₁为H),任选地在此水解后与相应R₁-Ha₁(其中Ha₁系卤素原子,例如Cl)酯化来获得式(I)化合物(其中R₁表示如上文所定义的R_b-O-R_a-、R_d-O-C(O)-O-R_c-或R_f-C(O)-O-R_e-基团)。

[0136] 更具体而言,可在酸性介质水溶液(例如1M盐酸)中在包含于20℃与反应混合物的回流温度之间的温度(例如80℃)下实施水解以提供相应羧酸(其中R₁为氢)。然后通过使所得羧酸与相应化合物R_b-O-R_a-Ha₁、R_d-O-C(O)-O-R_c-Ha₁或R_f-C(O)-O-R_e-Ha₁反应将该酸酯化,其中Ha₁表示卤素原子,例如Cl。可在R_b-O-R_a-OH与亚硫酸酯(例如亚硫酸酯氯)存在下原位形成化合物R_b-O-R_a-Ha₁。此酯化反应可在室温在有机碱(例如二乙基异丙基胺)或无机碱(例如碳酸钾或碳酸铯)存在下实施。另外,可在反应介质中添加碘化钾用于卤素交换及改良烷基化方法,从而生成式(I)的酯,其中R₁表示R_b-O-R_a-、R_d-O-C(O)-O-R_c-或R_f-C(O)-O-R_e-、R_a、R_b、R_c、R_d、R_e和R_f具有上文定义。

[0137] 在方案1中,起始材料及反应物当上文或下文(例如在实施例)中未阐述或陈述其制备方法时系自市面购得或阐述于文献中,或者可根据其中所述或本领域技术人员已知的

方法来制备。

[0138] 根据其另一方面,本发明的另一标的物为式A、B、C、D及E的化合物。所述化合物在式(I)化合物的合成中用作中间体。



[0140] 其中R₁为H或烷基、环烷基或环烷基烷基-, R₂、R₂'和R₃如上文所定义, Pg₁为氨基保护基团, X为H或Pg₂且Pg₂为氨基保护基团。

实施例

[0141] 下列实施例阐述本发明某些化合物的制备。所述实施例并非限制且仅用于阐释本发明。所例示化合物的编号是指下文表中所给出的那些, 其中说明本发明一些化合物的化学结构及物理性质。

[0142] 在所述实施例中, 使用下列缩写:

[0143] AcOEt: 乙酸乙酯

[0144] CH₂Cl₂: 二氯甲烷

[0145] NH₄OH: 氢氧化铵

[0146] NH₄OAc: 乙酸铵

[0147] DIEA: 二异丙基乙基胺

- [0148] DMF:N,N-二甲基甲酰胺。
- [0149] HPLC:高压液相层析
- [0150] MeOH:甲醇
- [0151] MgSO₄:硫酸镁
- [0152] M.p.:熔点
- [0153] Na₂SO₄:硫酸钠
- [0154] NaHSO₄:硫酸氢钠
- [0155] NaN₃:叠氮化钠
- [0156] r.t.:室温
- [0157] R_f:比移率
- [0158] TFA:三氟乙酸
- [0159] THF:四氢呋喃
- [0160] TOTU:O-[(乙氧基羰基)氰基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脒 四氟硼酸盐
- [0161] UPLC:超高效液相层析
- [0162] 在d₆-DMSO中于400MHz下记录核磁共振光谱(¹H NMR)。使用以下缩写来阐明光谱:
- [0163] s:单峰,
- [0164] d:双峰,
- [0165] t:三重峰,
- [0166] q:四重峰,
- [0167] qui:五重峰,
- [0168] up:未解析峰,
- [0169] bs:宽单峰,
- [0170] dd:双双峰。
- [0171] 一些本发明化合物亦为通过LC/UV/MS耦合(液相层析/UV检测/质谱)来分析。量测特征分子峰(MH⁺、MNa⁺等)及以分钟(min)计的保留时间(tr)。
- [0172] 通过HPLC-UV-MS或者UPLC-UV-MS(液相层析-UV检测及质量检测)耦合来分析化合物。
- [0173] 分析条件如下:
- [0174] 条件A(HPLC):
- [0175] 所用管柱:Symmetry C18(50(2.1mm;3.5μm)
- [0176] 洗脱液A:约pH3.1的0.05%存于水中的三氟乙酸(TFA)
- [0177] 洗脱液B:0.05%存于乙腈中的TFA。
- [0178] 梯度:
- [0179]

时间(min)	%A	%B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0

20	100	0
----	-----	---

[0180] 管柱温度:30℃;流速:0.4ml/分钟。

[0181] 检测: $\lambda=210\text{nm}$ 至220nm

[0182] 条件B(HPLC):

[0183] 使用XTerra MS C18管柱(50(2.1mm;3.5 μm))

[0184] 洗脱液A:约pH7的5mM NH₄OAc

[0185] 洗脱液B:乙腈

[0186] 梯度:

[0187]

时间(min)	%A	%B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

[0188] 管柱温度:30℃;流速:0.4ml/分钟。

[0189] 检测: $\lambda=220\text{nm}$

[0190] 条件C(UPLC):

[0191] 使用Acquity BEH C18管柱(50(2.1mm;1.7 μm))

[0192] 洗脱液A:约pH3.1的0.05%存于水中的TFA/乙腈(97/3)

[0193] 洗脱液B:0.035%存于乙腈中的TFA。

[0194] 梯度:

[0195]

时间(min)	%A	%B
0	100	0
2.3	5	95
2.9	5	95
3	100	0
3.5	100	0

[0196] 管柱温度:40℃;流速:1ml/分钟。

[0197] 检测: $\lambda=220\text{nm}$

[0198] 条件D(UPLC):

[0199] 使用Jsphere C18管柱(33(2mm;4 μm))

[0200] 洗脱液A:0.05%存于水中的TFA

[0201] 洗脱液B:0.05%存于乙腈中的TFA。

[0202] 梯度:

[0203]

时间(min)	%A	%B
0	95	5

2.5	5	95
2.9	5	95
3	95	5
3.2	95	5

[0204] 管柱温度:40℃;流速:1ml/分钟。

[0205] 检测: $\lambda=220\text{nm}, 254\text{nm}$

[0206] 条件E(UPLC):

[0207] 使用Jsphere C18管柱(33(2mm;4 μm))

[0208] 洗脱液A:0.1%存于水中的甲酸

[0209] 洗脱液B:0.08%存于乙腈中的甲酸。

[0210] 梯度:

[0211]

时间(min)	%A	%B
0	95	5
2.5	5	95
2.9	5	95
3	95	5
3.2	95	5

[0212] 管柱温度:40℃;流速:1ml/分钟。

[0213] 检测: $\lambda=220\text{nm}, 254\text{nm}$

[0214] 条件F(UPLC):

[0215] 使用Waters XBridge C18管柱(50(4.6mm;2.5 μm))

[0216] 洗脱液A:0.05%存于水中的TFA

[0217] 洗脱液B:0.05%存于乙腈中的TFA。

[0218] 梯度:

[0219]

时间(min)	%A	%B
0	95	5
3.5	5	95
4	95	5

[0220] 管柱温度:40℃;流速:1ml/分钟。

[0221] 检测: $\lambda=220\text{nm}, 254\text{nm}$

[0222] 条件G(UPLC):

[0223] 使用Jsphere C18管柱(33(2mm;4 μm))

[0224] 洗脱液A:0.05%存于水中的TFA

[0225] 洗脱液B:0.05%存于乙腈中的TFA。

[0226] 梯度:

[0227]

时间(min)	%A	%B
---------	----	----

0	98	2
1	98	2

[0228]

5	5	95
6.25	95	5

[0229] 管柱温度:40℃;流速:1ml/分钟。

[0230] 检测: $\lambda=220\text{nm}, 254\text{nm}$

[0231] 条件H

[0232] 使用Symmetry C183.5 μm (2.1 $\times$ 50mm)管柱(Waters)[0233] 洗脱液:A:H₂O+0.005%TFA[0234] B:CH₃CN+0.005%TFA

[0235] 流速:0.4ml/min。

[0236] 梯度:

[0237]

温度(min.)	%B
0	0
30	100
35	100

[0238] 管柱温度:25℃

[0239] 后运行:5min.

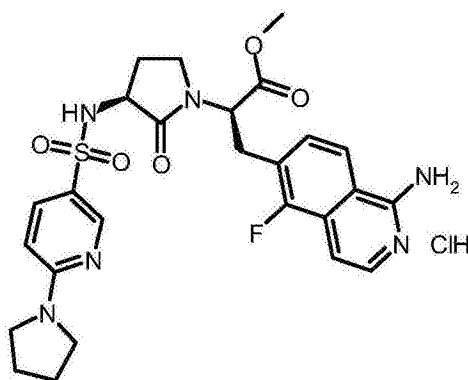
[0240] UV检测: $\lambda=220\text{nm}$ [0241] 注射体积:2 μl 溶液,0.5mg/ml

[0242] 质谱条件:

[0243] 以正电喷雾模式(ESI)记录质谱以观测源自分析化合物的质子化(MH⁺)或源自与诸如Na⁺、K⁺等其他阳离子所形成加合物的离子。

[0244] 实施例1:(R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯盐酸盐(化合物2)。

[0245]



[0246] 1,1:3-溴-2-氟苯甲醛

[0247] 将2,2,6,6-四甲基六氢吡啶(30g,212mmol)及150ml THF水溶液引入500ml三颈烧瓶中。在氩气下将介质冷却至0℃并逐滴添加正丁基锂于己烷中的1.6M溶液(131ml,210mmol)。在0℃下搅拌30min后,将介质冷却至-78℃并逐滴添加1-溴-2-氟苯(35g,

200mmol)于150ml THF中的溶液。在-78℃下搅拌1小时后,添加32ml DMF水溶液(412mmol)。在-78℃下将介质搅拌30min。将其倾注至饱和氯化铵水溶液(300ml)上并用3×200ml醚萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相并经MgSO₄干燥。过滤浆液并浓缩滤液。获得34g油状物。Rf=0.4(环己烷/乙酸乙酯;90:10)。

[0248] 1,2:3-(3-溴-2-氟苯基)丙烯酸

[0249] 将3-溴-2-氟苯甲醛(33g,163mmol)、二乙基膦酰基乙酸乙基酯(37g,167mmol)及150ml THF水溶液引入500ml三颈烧瓶中。在氩气下将介质冷却至0℃并逐滴添加1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)(25ml,163mmol)于100ml THF中的溶液。在20℃下搅拌1小时后,在真空下除去THF并将介质倾注至200ml 1M盐酸水溶液上。用3×100ml乙酸乙酯萃取产物。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和氯化钠水溶液洗涤有机相并经MgSO₄干燥。过滤浆液并浓缩滤液。将残余物(42g,100%粗制物)吸收于200ml THF中并冷却至0℃。添加200ml 1M氢氧化钠水溶液并在20℃下将介质搅拌18h。添加200ml 1M盐酸水溶液并浓缩介质以除去THF。获得悬浮液并过滤,并用水洗涤固体并经P₂O₅干燥。

[0250] 获得36g灰棕色固体。Rf=0.2(CH₂Cl₂/MeOH;95:5)。

[0251] 1,3:6-溴-5-氟-2H-异喹啉-1-酮

[0252] 将3-(3-溴-2-氟苯基)丙烯酸(30g,123mmol)悬浮于250ml甲苯中。添加10ml(135mmol)亚硫酸氯并使介质回流6h。将其浓缩至干燥并获得固体。

[0253] 将由此获得的酰氯溶解于120ml二烷中并在0℃下添加至叠氮化钠(12g,185mmol)于100ml二烷与水的50:50混合物中的溶液中。将介质搅拌1h并用3×200ml醚萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和氯化钠水溶液洗涤有机相并经MgSO₄干燥。过滤浆液,添加100ml二苯基醚并在小于40℃的温度下在保护罩后面浓缩介质。在250℃下经1小时将包含酰基叠氮的残余物添加至100ml二苯基醚中。在添加后将介质在250℃下维持3h。在冷却后,将介质倾注至1升环己烷/乙酸乙酯混合物(90:10)上。将混合物静置18h并过滤。用环己烷洗涤固体且然后经P₂O₅干燥。

[0254] 获得12g灰棕色固体。Rf=0.33(CH₂Cl₂/MeOH;95:5)。

[0255] 1,4:6-溴-1-氯-5-氟异喹啉

[0256] 将6-溴-5-氟-2H-异喹啉-1-酮(12g,49.5mmol)悬浮于50ml三氯氧化磷中。使介质达到110℃,保持2h。将其浓缩至干燥且然后倾注至200ml冰上。添加200ml二氯甲烷并用固体碳酸氢钠实施中和。用3×200ml二氯甲烷实施萃取并用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相并经MgSO₄干燥。过滤浆液并浓缩滤液。

[0257] 获得12g灰棕色固体。Rf=0.5(环己烷/乙酸乙酯;80:20)。

[0258] 1,5:6-溴-5-氟-1-苯氧基异喹啉

[0259] 将32g苯酚(345mmol)及4.5g(80.5mmol)氢氧化钾引入100ml圆底烧瓶中。使介质达到50℃直至获得均质溶液并添加6-溴-1-氯-5-氟异喹啉(12g,46mmol)。使介质达到160℃,保持2h。在冷却后,将其倾注至冰(150ml)与10N氢氧化钠(50mmol)的混合物上。用3×200ml二氯甲烷实施萃取并用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相并经MgSO₄干燥。过滤浆液并浓缩滤液。

[0260] 获得14g褐色固体。Rf=0.45(环己烷/乙酸乙酯80:20)。

[0261] 1,6:6-溴-5-氟异喹啉-1-基胺

[0262] 将66g乙酸铵(850mmol)及6-溴-5-氟-1-苯氧基异喹啉(13.8g, 43mmol)引入100ml圆底烧瓶中。使介质达到160℃, 保持6h。在冷却后, 将其倾注至冰(150ml)与10N氢氧化钠(50mmol)的混合物上。剧烈搅拌混合物并用10N氢氧化钠使pH=14。滤出沉淀并用冷水洗涤。经P₂O₅干燥黄色固体。

[0263] 获得9g黄色固体。Rf=0.25(CH₂Cl₂/MeOH; 95:5)。

[0264] 1.7:(6-溴-5-氟异喹啉-1-基)三苯甲基胺

[0265] 将6-溴-5-氟异喹啉-1-基胺(8.5g, 35mmol)及50ml DMF水溶液引入25ml圆底烧瓶中。添加5.9ml三乙胺(42mmol)且然后添加三苯氯甲烷(10g, 36mmol)。使介质达到50℃, 保持16h。将其浓缩至干燥并将残余物吸收于100ml水中。滤出沉淀, 用水洗涤并经P₂O₅干燥。通过300g二氧化硅利用纯二氯甲烷作为洗脱液来过滤固体。

[0266] 获得14.8g灰白色固体。Rf=0.85(环己烷/乙酸乙酯; 60:40)。

[0267] 1.8:(S)-2-(3-苄基氧基羰基氨基-2-氧代吡咯烷-1-基)丙烯酸甲基酯

[0268] 将4.68g(20mmol)(S)-(2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸苄基酯(J.W. Skiles等人, Bioorg. and Med. Chem., 1993, 3(4), 773)及524mg(2mmol)三苯基膦悬浮于40ml二氯甲烷中。经5min添加丙炔酸甲基酯(2g, 24mmol)于10ml二氯甲烷中的溶液。在20℃下将介质搅拌2h且然后部分地浓缩。通过在二氧化硅(200g)管柱上层析利用乙酸乙酯/环己烷混合物(40:60)进行洗脱来纯化产物。

[0269] 获得4.16g固体。Rf=0.4(MeOH/CH₂Cl₂; 5:95)。

[0270] 1.9:Z-(S)-2-(3-苄基氧基羰基氨基-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-(5-氟-1-(三苯甲基氨基)异喹啉-6-基)丙烯酸甲基酯

[0271] 在安装有回流冷凝器的50ml圆底烧瓶中将1.8g(3.72mmol)于1.7中获得的(6-溴-5-氟异喹啉-1-基)三苯甲基胺、0.46g(3.72mmol)四乙基氯化铵水合物及0.94g(11.2mmol)碳酸氢钠悬浮于7.5ml DMF水溶液中。通过鼓入氩气使溶液脱气并添加1.18g(3.72mmol)于1.8中获得的(S)-2-(3-苄基氧基羰基氨基-2-氧代吡咯烷-1-基)丙烯酸甲基酯, 随后添加25mg乙酸钨(0.11mmol)。使介质达到90℃, 保持16h。在冷却后, 将介质倾倒入冰(50ml)上并用乙酸乙酯(3×50ml)萃取。用盐水洗合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。

[0272] 在硅胶(120g, 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯; 60:40)上层析后, 获得2.4g黄色固体。Rf=0.27(环己烷/乙酸乙酯; 60:40)。

[0273] 1.10:(2R)-2-[(3S)-3-苄基氧基羰基氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-(5-氟-1-(三苯甲基氨基)异喹啉-6-基)丙酸甲基酯

[0274] 在250ml Parr瓶中将2.4g(3.3mmol)于1.9中获得的Z-(S)-2-(3-苄基氧基羰基氨基-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-(5-氟-1-(三苯甲基氨基)异喹啉-6-基)丙烯酸甲基酯悬浮于20ml甲醇中。通过鼓入氮气(30min)使介质脱气并添加155mg(0.23mmol)(R,R)-(DuPhos)Rh(COD)三氟甲磺酸酯(Strem Chemicals公司)。将介质放置于50psi H₂下并在20℃下搅拌48h。浓缩介质, 并通过在硅胶(40g, 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯; 60:40)上层析来纯化产物, 获得2g(71%)非晶形固体。

[0275] Rf=0.18(环己烷/乙酸乙酯; 60:40)。

[0276] 1.11:(2R)-2-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-(5-氟-1-(三苯甲基氨基)异喹啉-6-基)丙酸甲基酯

[0277] 将(2R)-2-[(3S)-3-苄基氧基羰基氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-(5-氟-1-(三苯甲基氨基)异喹啉-6-基)丙酸甲基酯(2g, 2.77mmol)溶解于50ml甲醇中。添加200mg 10% 钯炭并将介质在3个大气压的氢气下放置6h。将其过滤且然后浓缩。

[0278] 获得1.5g非晶形固体。 $R_f=0.2$ (CH₂Cl₂/MeOH; 95:5)。

[0279] 1.12: (2R)-2-[(3S)-2-氧代-3-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基磺酰基氨基)吡咯烷-1-基]-3-(5-氟-1-(三苯甲基氨基)异喹啉-6-基)丙酸甲基酯

[0280] 在25ml圆底烧瓶中将(2R)-2-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-(5-氟-1-(三苯甲基氨基)异喹啉-6-基)丙酸甲基酯(0.75g, 1.27mmol)溶解于5ml二氯甲烷中。将介质冷却至0℃并添加0.45ml三乙胺(3.19mmol)且然后添加6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-磺酰基氨基(0.37g, 1.53mmol)于3ml二氯甲烷中的溶液。在20℃下将介质搅拌18h。将其用50ml乙酸乙酯稀释, 然后用20ml水洗涤并经硫酸镁干燥。过滤浆液并浓缩滤液。在二氧化硅管柱上(40g, 梯度CH₂Cl₂/AcOEt; 90:10至80:20)纯化残余物。

[0281] 获得0.7g非晶形固体。 $R_f=0.3$ (CH₂Cl₂/AcOEt; 80:20)。

[0282] 1.13: (R)-3-(1-氨基-5-氟-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(6-吡咯烷-1-基)吡啶-3-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯盐酸盐

[0283] 将上文获得的(2R)-2-[(3S)-2-氧代-3-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基磺酰基氨基)吡咯烷-1-基]-3-(5-氟-1-(三苯甲基氨基)异喹啉-6-基)丙酸甲基酯(0.7g, 0.88mmol)溶解于5ml二氯甲烷中。将介质冷却至0℃并添加2ml盐酸于二烷中的4N溶液。在20℃下将介质搅拌18h。将其浓缩至干燥并用醚研磨残余物并滤出。在二氧化硅管柱上(40g, 梯度CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH; 100:0至90:10:0.5)将其纯化。将由此获得的产物(300mg, 76%)溶解于5ml二氯甲烷中并用0.5ml盐酸于二烷中的4N溶液盐化。浓缩介质并用醚研磨残余物并经P₂O₅干燥。

[0284] 获得318mg固体。 $R_f=0.33$ (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH; 90:10:0.5)

[0285] M.p. = 115℃。

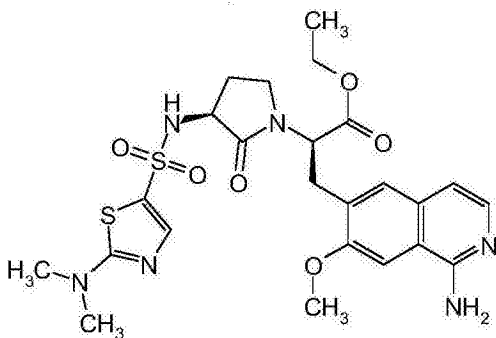
[0286] $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (c=0.15; MeOH)。

[0287] MH⁺ = 557。

[0288] ¹H NMR(d₆-DMSO, 200MHz, δ ppm): 9.2(b, 2H); 8.35(m, 2H); 7.8(m, 4H); 7.2(d, 8.4Hz, 1H); 6.55(d, 8.4Hz, 1H); 5.0(dd, 10Hz及4.2Hz, 1H); 3.8(m, 1H); 3.7(s, 3H); 3.7-3.4(m, 7H); 3.1(m, 1H); 2.2(m, 1H); 2.1(m, 4H); 1.4(m, 1H)。

[0289] 实施例2: (R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯盐酸盐(化合物13)

[0290]



[0291] 2.1:3-(3-溴-4-甲氧基苯基)丙烯酸

[0292] 将3-溴-4-甲氧基苯甲醛(50g, 232mmol)、丙二酸(36.3g, 348mmol)及250ml吡啶水溶液引入500ml圆底烧瓶中。添加六氢吡啶(11.4ml, 116mmol)并使介质回流3h。在真空下除去吡啶并将介质倾注至500ml 1M盐酸水溶液上。滤出固体, 用水洗涤并经P₂O₅干燥。

[0293] 获得60g白色固体。

[0294] 2.2:6-溴-7-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮

[0295] 将3-(3-溴-4-甲氧基苯基)丙烯酸(59g, 229mmol)悬浮于100ml甲苯中。添加27.3ml(344mmol)亚硫酸氯并使介质回流6h。将其浓缩至干燥并获得固体。

[0296] 将由此获得的酰氯溶解于200ml二烷中并在0℃下添加至叠氮化钠(28g, 435mmol)于400ml二烷与水的50:50混合物中的溶液中。将介质搅拌2h, 用500ml水稀释并用3×400ml醚萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和氯化钠水溶液洗涤有机相并经MgSO₄干燥。过滤浆液并在小于40℃的温度下在保护罩后面将滤液浓缩至100ml体积。在250℃下经1小时将包含酰基叠氮的残余物添加至三(正丁基)胺(52ml, 217mmol)于750ml二苯基醚中的溶液中。在添加后将介质在250℃下维持1h。在冷却后, 将其倾注至1升环己烷/乙酸乙酯混合物(90:10)上。将混合物静置18h并过滤。用环己烷洗涤固体且然后经P₂O₅干燥。

[0297] 获得44g灰棕色固体。R_f=0.35(CH₂Cl₂/MeOH; 95:5)。

[0298] 2.3:6-溴-1-氯-7-甲氧基异喹啉

[0299] 将6-溴-7-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮(44g, 173mmol)悬浮于50ml甲苯中并添加三氯化磷(70ml, 692mmol, 4当量)。使介质达到110℃, 保持6h。将其浓缩至干燥且然后倾注至400ml冰上。添加400ml二氯甲烷并用固体碳酸氢钠实施中和。用3×400ml二氯甲烷实施萃取并用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相并经MgSO₄干燥。过滤浆液并浓缩滤液。在乙酸乙酯/甲苯混合物(1:1)中用骨炭使产物脱色。

[0300] 获得31g灰棕色固体。R_f=0.46(环己烷/乙酸乙酯; 80:20)。

[0301] 2.4:1-氨基-6-溴-7-甲氧基异喹啉

[0302] 将12g 6-溴-1-氯-7-甲氧基异喹啉(44mmol)、40g(660mmol, 15当量)乙酸铵及62g苯酚(660mmol, 15当量)引入250ml圆底烧瓶中。使介质达到150℃, 保持16小时。在冷却后, 将其倾注至10N氢氧化钠(200ml)上并用二氯甲烷(3×400ml)萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相并经Na₂SO₄干燥。过滤浆液并浓缩滤液。通过在硅胶上(300g, 甲醇/二氯甲烷; 3:97至5:95)层析来纯化产物。

[0303] 获得9g固体。R_f=0.13(甲醇/二氯甲烷; 5:95)。

[0304] 2.5:(6-溴-7-甲氧基异喹啉-1-基)三苯甲基胺

[0305] 将1-氨基-6-溴-7-甲氧基异喹啉(9g, 35.5mmol)及35ml DMF水溶液引入100ml圆底烧瓶中。添加6ml三乙胺(43mmol)且然后添加三苯氯甲烷(10.9g, 39mmol)。使介质达到50℃, 保持16h。在冷却后, 将其倾注至水与乙酸乙酯(200ml)的混合物上并用3×150ml乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相并经MgSO₄干燥。过滤浆液并浓缩滤液。通过在硅胶上(300g, 乙酸乙酯/环己烷; 10:90)层析来纯化产物。

[0306] 获得15g固体。R_f=0.7(环己烷/乙酸乙酯; 90:10)。

[0307] 2.6:(S)-2-(3-苄基氧基羰基氨基-2-氧代吡咯烷-1-基)丙烯酸乙基酯

[0308] 将18g(77mmol)(S)-(2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸苄基酯(J.W.Skiles等人,

Bioorg. and Med. Chem., 1993, 3(4), 773) 及 4g (15mmol) 三苯基膦悬浮于 50ml 二氯甲烷中。经 15min 添加丙炔酸乙基酯 (8.3g, 84mmol) 于 50ml 二氯甲烷中的溶液。在 20℃ 下将介质搅拌 4h 且然后部分地浓缩。通过利用乙酸乙酯/二氯甲烷混合物的梯度 (10:90 至 20:80) 在二氧化硅 (400g) 管柱上层析来纯化产物。

[0309] 获得 18g 油状物。Rf = 0.4 (MeOH/CH₂Cl₂; 5:95)。

[0310] 2.7: Z-(S)-2-(3-苄基氧基羰基氨基-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-[7-甲氧基-1-((三苯基甲基)氨基)异喹啉-6-基]丙烯酸乙基酯

[0311] 根据与 1.9 中所述相同的程序使 12.6g (38mmol) 于 2.6 中获得的 (S)-2-(3-苄基氧基羰基氨基-2-氧代吡咯烷-1-基) 丙烯酸乙基酯与 19g (38mmol) 于 2.5 中获得的 (6-溴-7-甲氧基异喹啉-1-基) 三苯甲基胺反应。在硅胶上 (400g, 洗脱液: 甲苯/AcOEt; 90:10) 层析后,

[0312] 获得 18g 黄色固体。Rf = 0.39 (AcOEt/二氯甲烷; 20:80)。

[0313] 2.8: (2R)-2-((3S)-3-苄基氧基羰基氨基-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-[7-甲氧基-1-((三苯基甲基)氨基)异喹啉-6-基]丙酸乙基酯

[0314] 在 500ml Parr 瓶中将于 2.7 中获得的化合物 (18g, 24mmol) 悬浮于 80ml 乙酸乙酯及 80ml 乙醇中。通过鼓入氮气 (30min) 使介质脱气并添加 800mg (1.2mmol) (R,R)-(DuPhos)Rh (COD) 三氟甲磺酸酯 (Strem Chemicals 公司)。将介质放置于 50psi H₂ 下并在 20℃ 下搅拌 48h。过滤介质且然后浓缩, 并通过在硅胶上 (400g, 梯度: 甲苯/AcOEt; 90:10 至 80:20) 层析来纯化产物。

[0315] 获得 14g 预期产物。Rf = 0.39 (AcOEt/二氯甲烷; 20:80)。

[0316] 2.9: (2R)-2-((3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-[7-甲氧基-1-((三苯基甲基)氨基)异喹啉-6-基]丙酸乙基酯

[0317] 将上文于 2.8 中获得的产物 (2g, 2.6mmol) 溶解于 15ml 乙醇中。在 N₂ 下添加 200mg 10% Pd/C。在 Parr 装置中将介质放置于 3atm. 氢气下并在 20℃ 下搅拌 3h。通过硅藻土将其过滤并浓缩至干燥。

[0318] 获得 1.49g 泡沫状物。Rf = 0.2 (CH₂Cl₂/MeOH; 95:5)

[0319] 2.10: (2R)-2-[(3S)-3-(2-(二甲基氨基)噻唑-5-基磺酰基氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-(7-甲氧基-1-(三苯基甲基氨基)异喹啉-6-基)丙酸乙基酯

[0320] 在 25ml 圆底烧瓶中将 (2R)-2-((3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-[7-甲氧基-1-((三苯基甲基)氨基)-异喹啉-6-基]丙酸乙基酯 (0.7g, 1.14mmol) 溶解于 5ml 二氯甲烷中。将介质冷却至 0℃ 并添加 0.3ml 二异丙基乙基胺 (1.7mmol) 且然后添加 2-(二甲基氨基)噻唑-5-磺酰基氯 (0.26g, 1.14mmol) 于 3ml 二氯甲烷中的溶液。在 20℃ 下将介质搅拌 18h。将其用 50ml 乙酸乙酯稀释, 然后用 20ml 水洗涤并经硫酸镁干燥。过滤浆液并浓缩滤液。在二氧化硅管柱上 (40g, 梯度 CH₂Cl₂/AcOEt; 90:10 至 80:20) 纯化残余物。

[0321] 获得 0.5g 固体。Rf = 0.59 (CH₂Cl₂/MeOH; 90:10)

[0322] 2.11: (R)-3-(1-氨基-7-甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-3-(2-二甲基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-丙酸乙基酯盐酸盐

[0323] 将上文获得的 (2R)-2-[(3S)-3-(2-(二甲基氨基)噻唑-5-基磺酰基氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-(7-甲氧基-1-(三苯基甲基氨基)异喹啉-6-基)丙酸乙基酯 (0.35g, 0.44mmol) 溶解于 5ml 二氯甲烷中。将介质冷却至 0℃ 并添加 0.5ml 盐酸于二烷中的 4N 溶液。

在20℃下将介质搅拌18h。将其浓缩至干燥并用醚研磨残余物并滤出。在二氧化硅管柱上(40g,梯度CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH;100:0至90:10:0.5)将其纯化。将由此获得的产物溶解于5ml二氯甲烷中并用0.5ml盐酸于二烷中的4N溶液盐化。浓缩介质并用醚研磨残余物并经P₂O₅干燥。获得230mg固体。

[0324] R_f=0.23(CH₂Cl₂/MeOH;95:5)

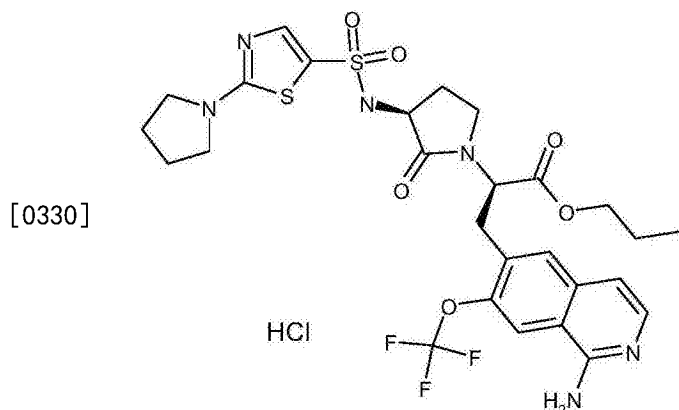
[0325] M.p.=175℃。

[0326] [α]_D²⁰=+43°(c=0.1;MeOH)。

[0327] MH⁺=563。

[0328] ¹H NMR(d₆-DMSO,200MHz,δppm):8.9(b,2H);8.1(m,2H);7.8(s,1H);7.55(m,2H);7.1(d,8.3Hz,1H);5.1(dd,10Hz及4.2Hz,1H);4.1(q,7.9Hz,2H);3.9(s,3H);3.8(m,1H);3.7-3.4(m,3H);3.1(m,1H);3.0(s,6H);2.1(m,1H);1.4(m,1H);1.1(t,7.9Hz,3H)。

[0329] 实施例3:(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸丙基酯盐酸盐(化合物98)



[0331] 3.1:3-溴-4-三氟甲氧基-苯甲醛

[0332] 在室温及搅拌下向溶解于100mlCH₂Cl₂、100ml TFA及50ml浓H₂SO₄的混合物中的68g(0.36mol)4-三氟甲氧基苯甲醛中在7h内以小份添加130g(0.72mol)N-溴代琥珀酰亚胺。在室温将反应混合物搅拌2天。

[0333] 将反应混合物倾倒入1.2l冰/水混合物上。将所得悬浮液用500mlCH₂Cl₂萃取3次并用500ml饱和NaHCO₃水溶液中和合并的有机相。然后用Na₂SO₄干燥有机相。在滤除干燥剂后,在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂。在添加500ml正戊烷/醚的1:1混合物后,通过过滤除去所沉淀琥珀酰亚胺。减压除去有机溶剂并通过在硅胶上(250g,0.04mm至0.063mm,Merck)层析使用乙酸乙酯/正庚烷=1/4作为移动相来纯化所得残余物。

[0334] 获得14g固体。

[0335] ¹H-NMR(d₆-DMSO,600MHz,δppm):7.77(d,J=8.1Hz,1H),8.05(dd,J=8.1Hz,1.7Hz,1H),8.34(d,J=1.7Hz,1H),10.01(br s,1H)

[0336] 3.2:(E)-3-(3-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酸

[0337] 在室温及搅拌下向14g(52mmol)上文制备的醛于50ml无水吡啶中的溶液中相继添加7.0g(67.6mmol)丙二酸及2.6ml六氢吡啶。在100℃下将反应混合物搅拌2h。

[0338] 减压除去溶剂后,添加100ml水并通过添加2N HCl水溶液来酸化溶液。通过过滤分离反应产物并在50℃及减压下在干燥箱中干燥。

[0339] 获得14.6g固体。

[0340] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 500MHz, δ_{ppm}): 6.66(d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59(d, 1H, 16.1Hz), 7.85(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 2.2Hz), 8.22(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 12.5(br s, 1H)

[0341] 3,3:6-溴-7-三氟甲氧基-2H-异喹啉-1-酮

[0342] 在0℃及机械搅拌下向溶解于125ml无水丙酮中的14g(47mmol)(E)-3-(3-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酸中相继添加存于8ml丙酮中的7.8ml(1.2当量) $\text{N}(\text{Et})_3$ 及存于6ml丙酮中的5.9ml(1.3当量)甲酸氯乙基酯。

[0343] 在0℃下将介质搅拌1h后,在此温度下添加溶解于20ml水中的4.6g(1.5当量) NaN_3 。再搅拌1小时后,将悬浮液倾倒至200ml冰-冷水上并用150ml二乙基醚萃取3次。在用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相后,添加80ml甲苯并在旋转蒸发仪上在减压下小心地除去二乙基醚。

[0344] 然后在氩气气氛下将所得溶液逐滴添加至11.2ml(47mmol)三-正丁基胺于100ml二苯基醚中的溶液中,加热至250℃,同时连续地蒸馏出甲苯。在完成反应混合物添加后,在此温度下再搅拌1小时。

[0345] 在反应完成后,通过在减压下蒸馏除去溶剂并将剩余残余物倾倒至200ml二乙基醚中。将此溶液用100ml水萃取2次。经 Na_2SO_4 干燥有机相并在过滤浆液后,通过在硅胶上(40-63 μ)层析使用乙酸乙酯/庚烷=2/1作为移动相来纯化,得到3.5g 6-溴-7-三氟甲氧基-2H-异喹啉-1-酮。

[0346] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 500MHz, δ_{ppm}): 6.60(d, 1H, $J=7.40\text{Hz}$), 7.31(br d, 1H, $J=7.40\text{Hz}$), 8.10(s, 1H), 8.26(s, 1H), 11.62(br s, 1H)

[0347] 3,4:6-溴-1-氯-7-三氟甲氧基-2H-异喹啉

[0348] 在室温及搅拌下向存于50ml无水甲苯中的3.5g(11.4mmol)6-溴-7-三氟甲氧基-2H-异喹啉-1-酮中添加3.2ml(34.2mmol, 3当量) POCl_3 。

[0349] 在回流下将混合物加热1h。在减压下蒸发反应混合物并将剩余残余物倾倒至冰-冷水(300ml)上。

[0350] 在用饱和 NaHCO_3 水溶液中和后,将水相用100ml CH_2Cl_2 萃取3次。干燥合并的有机相(Na_2SO_4)。在滤除干燥剂后,在减压下蒸发有机相。获得4g预期化合物。

[0351] MH^+ : 327, 329

[0352] 3,5:6-溴-7-三氟甲氧基-异喹啉-1-基-胺

[0353] 将4g(12mmol)6-溴-1-氯-7-三氟甲氧基-2H-异喹啉与14g乙酰胺(14当量)及5g(3当量) K_2CO_3 互混。在180℃及搅拌下将此混合物加热1h。将反应混合物搅拌于乙酸乙酯(100ml)及水(100ml)中。分离出有机相,用 Na_2SO_4 干燥并在滤除干燥剂后减压除去溶剂。在硅胶(40-63 μ , Merck)上层析利用乙酸乙酯作为移动相来实施纯化。获得890mg固体。

[0354] MH^+ : 238, 240

[0355] 3,6:(6-溴-7-三氟甲氧基-异喹啉-1-基)-三苯甲基胺

[0356] 在搅拌下向溶解于15ml无水DMF中的890mg(2.9mmol)6-溴-7-三氟甲氧基-异喹啉-1-基-胺中相继添加1.21g(1.5当量)三苯甲基氯及803 μ l(2当量)三乙胺。

[0357] 将反应混合物加热至50℃,保持15h。在旋转蒸发仪上除去溶剂后(油帮浦真空),

用50mlCH₂Cl₂溶解剩余残余物并将有机相用20ml水萃取2次。在用Na₂SO₄干燥、滤除干燥剂并减压除去溶剂后,通过在硅胶上(40-63μ)层析及正庚烷/乙酸乙酯=10/1作为移动相来纯化原料。获得1.42g预期化合物。

[0358] MH⁺:549,551

[0359] 3.7:(E)-2-((S)-3-叔丁氧基羰基氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)-3-[7-三氟甲氧基-1-(三苯甲基-氨基)-异喹啉-6-基]-丙烯酸甲基酯

[0360] 将1.42g(2.6mmol)6-溴-7-三氟甲氧基-异喹啉-1-基)-三苯甲基胺溶解于30ml无水DMF中。在搅拌下,在室温添加431mg(2.6mmol)四乙基氯化铵、655mg(3当量)NaHCO₃、30mg(0.05当量)乙酸Pd-(II)及812mg(1.1当量)偶合剂2-((S)-3-叔丁氧基羰基氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙烯酸甲基酯。在搅拌下将溶液加热至95℃,保持2h。

[0361] 减压除去溶剂后,用CH₂Cl₂溶解剩余残余物。将有机相用水萃取2次,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压除去溶剂。通过在硅胶上(40-63μ)层析以正庚烷/乙酸乙酯=1/1作为移动相来纯化粗制产物。获得1.35g标题化合物(油状物)。

[0362] MH⁺:753.2

[0363] 3.8:(R)-2-((S)-3-叔丁氧基羰基氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)-3-[7-三氟甲氧基-1-(三苯甲基-氨基)-异喹啉-6-基]-丙酸甲基酯

[0364] 将1.35g(1.8mmol)(E)-2-((S)-3-叔丁氧基羰基氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)-3-[7-三氟甲氧基-1-(三苯甲基-氨基)-异喹啉-6-基]-丙烯酸甲基酯溶解于50ml无水甲醇中。

[0365] 在氩气气氛下,添加120mg R,R-甲基-Duphos{(-)-1,2-双(2R,5R)-2,5-二甲基磷杂环戊烷基)苯(环辛二烯)铑(I)}触媒。在室温将反应混合物在高压釜中在5巴H₂下保持15h。

[0366] 减压除去溶剂并通过在硅胶(40-63μ)上层析使用正庚烷/乙酸乙酯=1/1作为移动相来纯化反应产物。

[0367] 分离出呈固体形式的1.09g产物。

[0368] MH⁺:755.1

[0369] 3.9:(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-((S)-3-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙酸甲基酯双盐酸盐

[0370] 在0℃下向溶解于6ml无水CH₂Cl₂中的1.09g(1.45mmol)(R)-2-((S)-3-叔丁氧基羰基氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)-3-[7-三氟甲氧基-1-(三苯甲基-氨基)-异喹啉-6-基]-丙酸甲基酯中添加1.7ml(6当量)醚性HCl溶液。在此温度下将反应混合物搅拌3h。在升高至室温后,通过过滤分离出固体产物:获得588mg。

[0371] MH⁺:413.1

[0372] 3.10:(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯

[0373] 在0℃及搅拌下向485mg(1mmol)(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-((S)-3-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙酸甲基酯双盐酸盐于6ml CH₂Cl₂中的悬浮液中相继添加873μl(5mmol)二异丙基乙基胺及溶解于5ml CH₂Cl₂中的379mg(1.5mmol)2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氯。

[0374] 在室温将反应混合物搅拌12h。对于处理,用100mlCH₂Cl₂稀释反应混合物并将有机相用水萃取3次。

[0375] 在用Na₂SO₄干燥有机相、滤除干燥剂并减压除去溶剂后,通过在硅胶上(40-63μ)层析及CH₂Cl₂/甲醇=20/1作为移动相来纯化原料。

[0376] 使所得油状物自20ml戊烷/二乙基醚(1:1)结晶:获得330mg。

[0377] MH⁺:603.3

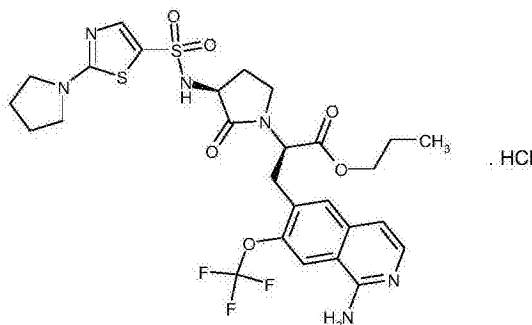
[0378] 3.11:(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异噻啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸丙基酯

[0379] 向存于2ml1-丙醇中的57mg(91μmol)(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异噻啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲基酯中添加64.4mg(227μmol,2.5当量)异丙醇钛(IV)。

[0380] 在回流下将反应混合物加热2h。然后在减压下蒸发反应混合物并通过在硅胶上(40-63μ)层析使用乙酸乙酯/甲醇=20/1作为移动相来纯化所得残余物:获得55.8mg。

[0381] 3.12:(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异噻啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸丙基酯盐酸盐

[0382]



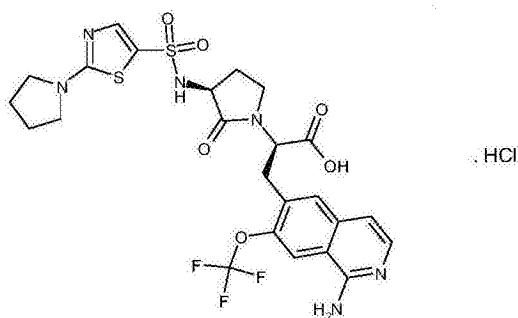
[0383] 在将84μl1N HCl水溶液(1当量)添加至悬浮于3ml乙腈/水的1:1混合物中的55mg(84μmol)3.11的化合物中后,将此悬浮液冻干,得到49mg呈无色泡沫状物形式的盐酸盐。

[0384] MH⁺:657.2

[0385] ¹H-NMR(d₆-DMSO,500MHz,δppm):0.83(t,J=7.4Hz,3H),1.56(m,2H),1.58(m,1H),1.99(m,4H),2.21(m,1H),3.20(m,1H),3.28(m,1H),3.39(m,4H),3.46(m,1H),3.49(m,1H),4.04(m,2H),4.98(m,1H),7.20(d,J=7.3Hz,1H),7.56(s,1H),7.74(d,J=7.3Hz,1H),8.00(s,1H),8.02(s,1H),8.62(s,1H),9.28(brs,2H),13.51(brs,1H)

[0386] 实施例4:(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异噻啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸盐盐酸盐(化合物96)

[0387]



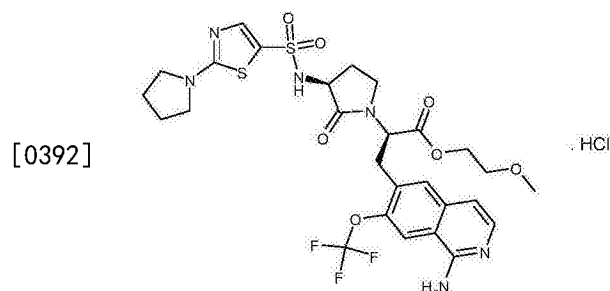
[0388] 在80℃下将600mg(0.82毫摩尔)(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异噻啉-6-基)-2-

[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸丙基酯盐酸盐(实施例3的化合物)于20ml 1N盐酸中的溶液加热4h。将反应混合物蒸发至干燥。将粗制物质吸收于丙酮中,并过滤所形成沉淀,用丙酮洗涤并真空干燥。收集到510mg含有1.7摩尔HCl及2摩尔H₂O的白色粉末(产率90%)

[0389] M.p. = 256°C

[0390] ¹H-NMR(d₆-DMSO, 400MHz, δppm): 1.52(m, 1H), 2.00(m, 4H), 2.21(m, 1H), 3.20-3.30(brm, 2H), 3.40(m, 4H), 3.45(m, 2H), 3.8(m, 1H), 4.90(m, 1H), 7.20(d, J=7.5Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.78(d, J=7.5Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 8.02(d, J=7.9Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 9.30(brs, 2H), 13.55(brs, 1H)

[0391] 实施例5: (2R)-3-[1-氨基-7-(三氟甲氧基)异喹啉-6-基]-2-[(3S)-2-氧代-3-([2-(吡咯烷-1-基)-1,3-噻唑-5-基]磺酰基)氨基)吡咯烷-1-基]丙酸2-甲氧基乙基酯盐酸盐(化合物106)



[0393] 在室温向溶解于3ml 2-甲氧基乙醇中的100mg(0.15m摩尔)[(2R)-3-[1-氨基-7-(三氟甲氧基)异喹啉-6-基]-2-[(3S)-2-氧代-3-([2-(吡咯烷-1-基)-1,3-噻唑-5-基]磺酰基)氨基)吡咯烷-1-基]丙酸](实施例4的化合物)中添加32μl(0.45毫摩尔)亚硫酸氯。

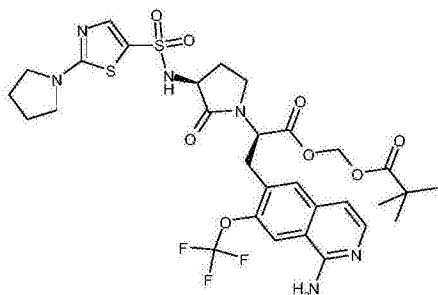
[0394] 在环境温度下将反应混合物搅拌3h,在60°C下加热1h并蒸发至干燥。将粗制物质吸收于饱和碳酸氢钠溶液中并用乙酸乙酯萃取。使有机相沉降,用水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发至干燥。将所获得白色泡沫状物吸收于乙酸乙酯中并用2当量存于醚中的1N盐酸处理所得溶液。再次添加醚并过滤所形成沉淀,用醚洗涤并真空干燥。收集到75mg(产率69%)含有2摩尔HCl及1摩尔水的白色粉末。

[0395] M.p. = 154°C

[0396] ¹H-NMR(d₆-DMSO, 400MHz, δppm): 1.60(m, 1H), 2.00(m, 4H), 2.21(m, 1H), 3.15-3.30(brm, 2H), 3.20(s, 3H), 3.40(m, 4H), 3.42-3.55(m, 4H), 3.80(m, 1H), 4.2(m, 2H), 5.00(m, 1H), 7.20(d, J=7.5Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.72(d, J=7.5Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 8.05(d, J=7.9Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 9.30(brs, 2H), 13.55(brs, 1H)

[0397] 实施例6: (R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异喹啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸2,2-二甲基-丙酰基氧基甲基酯(化合物107)

[0398]



[0399] 在180℃及减压下将0.2g埃分子筛活化1h。在冷却后,添加103mg(0.15mmol)(2R)-3-[1-氨基-7-(三氟甲氧基)异噻啉-6-基]-2-[(3S)-2-氧代-3-([2-(吡咯烷-1-基)-1,3-噻唑-5-基]磺酰基)氨基)吡咯烷-1-基]丙酸盐(实施例4的化合物)的0.5ml乙腈溶液及58mg(0.45mmol)二异丙基乙基胺。

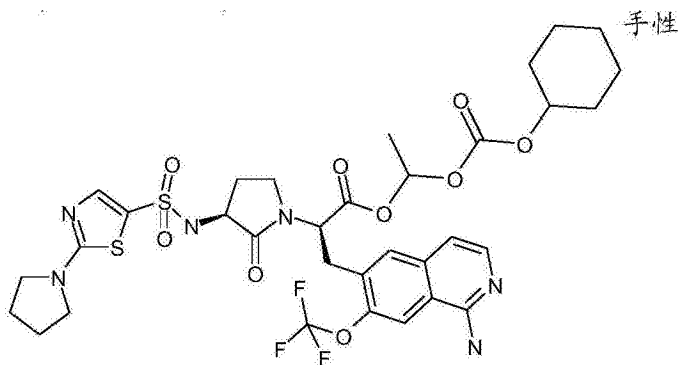
[0400] 溶液在室温搅拌1h并冷却至0℃。添加37mg(0.17mmol)2,2-二甲基丙酸氯甲基酯并在45℃下将反应混合物搅拌7h。

[0401] 在用25ml乙酸乙酯稀释后,将有机相用水并用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发至干燥。通过在硅胶上管柱层析使用丙酮作为洗脱液来纯化粗制固体。将在蒸发收集流份后获得的所得粉末吸收于最小量的丙酮(1ml)中并通过添加二异丙基醚(10ml)进行沉淀。过滤沉淀,真空干燥。获得40mg白色粉末。

[0402] $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 400MHz, δ ppm): 1.11(9H, s); 1.55(1H, m); 1.99(4H, m); 2.17(1H, m); 3.06-3.49(8H, m); 3.79(1H, m); 5.02(1H, m); 5.73(1H, d); 5.77(1H, d); 6.88(1H, d); 6.96(2H, br); 7.56(1H, s); 7.71(1H, s); 7.83(1H, d); 8.08(1H, d); 8.20(1H, br)

[0403] 实施例7:(R)-3-(1-氨基-7-三氟甲氧基-异噻啉-6-基)-2-[(S)-2-氧代-3-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-5-磺酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙酸1-环己基氧基羰基氧基-乙基酯(化合物108)

[0404]



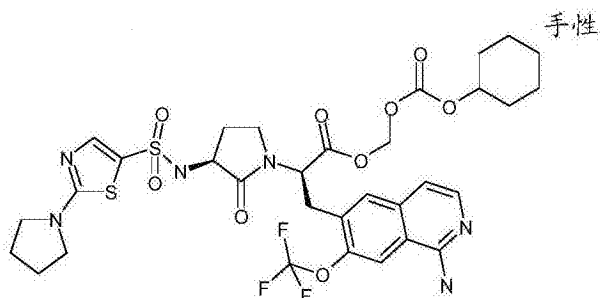
[0405] 向(2R)-3-[1-氨基-7-(三氟甲氧基)异噻啉-6-基]-2-[(3S)-2-氧代-3-([2-(吡咯烷-1-基)-1,3-噻唑-5-基]磺酰基)氨基)吡咯烷-1-基]丙酸盐(实施例4的化合物)(0.13g, 0.19mmol)于二甲基甲酰胺水溶液(1ml)中的溶液中添加二异丙基乙基胺(0.11ml, 0.61mmol)及碳酸1-氯-乙基酯环己基酯(0.04ml, 0.21mmol)。在室温及氮气下将反应混合物搅拌18天,然后在减压下将其浓缩。使用硅胶管柱层析(丙酮/二氯甲烷)来纯化粗制产物,得到呈白色固体形式的标题化合物(0.021g, 14%)。

[0406] M.p.: 147℃。

[0407] $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 400MHz, δ ppm): 1.1-1.7(13H, m), 1.75-1.89(2H, m), 1.92-2.05

(4H,m), 2.1-2.25(1H,m), 3.05-3.25(2H,m), 3.4(4H,s), 3.42-3.55(1H,m), 3.7-3.9(1H,m), 4.55(1H,m), 4.9-5.1(1H,m), 6.63(1H,m), 6.87(1H,d, J=5.6Hz), 6.94(2H,s), 7.56(1H,d, J=8Hz), 7.7(1H,s), 7.83(1H,d, J=6Hz), 8.1(1H,s), 8.2(1H,s)。

[0408] 实施例8: (2R)-3-[1-氨基-7-(三氟甲氧基)异喹啉-6-基]-2-[(3S)-2-氧代-3-([2-(吡咯烷-1-基)-1,3-噻唑-5-基]磺酰基)氨基)吡咯烷-1-基]丙酸{[(环己基氧基)羧基]氧基}甲基酯(化合物109)

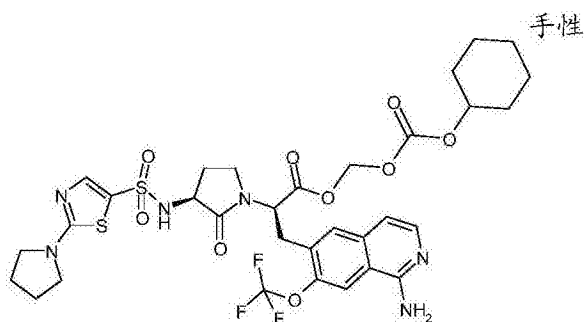


[0409] 8.1 碳酸氯甲基酯环己基酯

[0410] 在-78℃及氮气下,向环己醇(1g,10mmol)于二氯甲烷(20ml)中的溶液中添加吡啶(0.82ml,10mmol)及氯甲酸氯甲基酯(1.3g,10mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌7小时并在室温过夜,且然后倾倒至二氯甲烷上并用饱和氯化铵水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥有机层,过滤并在减压下浓缩,得到(1.6g,83%)呈无色油状物形式的标题化合物,其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0411] ¹H-NMR(d₆-DMSO,300MHz,δppm):5.75(2H,s);4.75(1H,m);1.95(2H,m);1.80(2H,m);1.63-1.28(6H,m)。

[0412] 8.2. (2R)-3-[1-氨基-7-(三氟甲氧基)异喹啉-6-基]-2-[(3S)-2-氧代-3-([2-(吡咯烷-1-基)-1,3-噻唑-5-基]磺酰基)氨基)吡咯烷-1-基]丙酸{[(环己基氧基)羧基]氧基}甲基酯



[0413] 向(2R)-3-[1-氨基-7-(三氟甲氧基)异喹啉-6-基]-2-[(3S)-2-氧代-3-([2-(吡咯烷-1-基)-1,3-噻唑-5-基]磺酰基)氨基)吡咯烷-1-基]丙酸盐(实施例4的化合物)(0.5g,0.73mmol)于DMF水溶液(3ml)中的溶液中添加碳酸钾(0.3g,2.2mmol)及碳酸氯甲基酯环己基酯(0.21g,1.1mmol),随后添加碘化钾(12mg,0.07mmol)。在室温及氮气下将反应混合物搅拌12小时,且然后倾倒至冷水上,滤出所得沉淀,用水洗涤并在P₂O₅下干燥。

[0414] 使用硅胶管柱层析(丙酮/二氯甲烷)来纯化粗制产物,得到呈白色固体形式的标题化合物(0.277g,49%)。

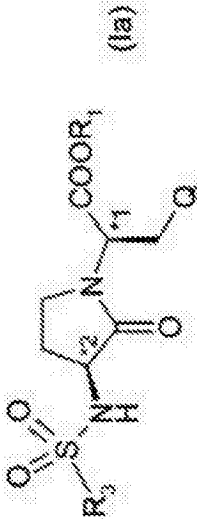
[0415] MH⁺:771

[0416] $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}, 400\text{MHz}, \delta\text{ppm}): 8.19(1\text{H}, \text{s}); 8.08(1\text{H}, \text{d}, 6.7\text{Hz}); 7.83(1\text{H}, \text{d}, 5.6\text{Hz}); 7.71(1\text{H}, \text{s}); 7.56(1\text{H}, \text{s}); 6.94(2\text{H}, \text{s}); 6.87(1\text{H}, \text{d}, 5.8\text{Hz}); 5.72(2\text{H}, \text{m}); 5.03(1\text{H}, \text{m}); 4.57(1\text{H}, \text{m}); 3.88(1\text{H}, \text{m}); 3.49\text{--}3.28(6\text{H}, \text{m}); 3.22(1\text{H}, \text{m}); 3.07(1\text{H}, \text{m}); 2.16(1\text{H}, \text{m}); 1.99(4\text{H}, \text{m}); 1.82(2\text{H}, \text{m}); 1.64(2\text{H}, \text{m}); 1.59\text{--}1.17(7\text{H}, \text{m})。$

[0417] 对应于式(I)的本发明化合物的一些实施例的化学结构及物理性质阐释于下表中,其中标识为*1的碳的立体化学为(R)且标识为*2的碳系(S)。

[0418] 在此表中,“Me”、“Et”、“n-Pr”、“i-Pr”、“n-Bu”、“i-Bu”、“c-C₃H₅”、“c-C₄H₇”及“c-C₅H₉”分别表示甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、环丙基、环丁基及环戊基,且在“盐”栏,HCl表示呈盐酸盐形式的化合物且CF₃CO₂H表示呈三氟乙酸盐形式的化合物。

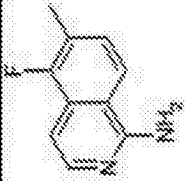
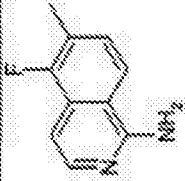
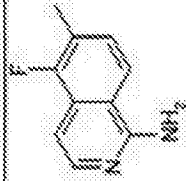
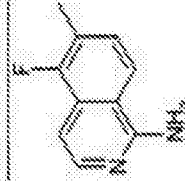
[0419]



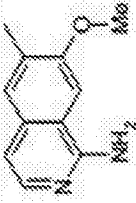
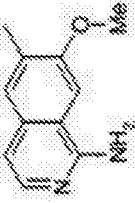
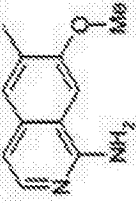
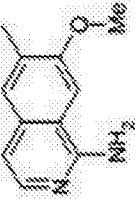
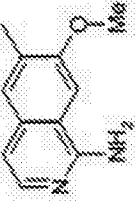
编号	R ₃	Set	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
1		HCl	COOH		224	B : 4.1 S43	-81 (0.35, MeOH)
2		HCl	COOMe		115	B : 6.46 557	-20 (0.125, MeOH)

表

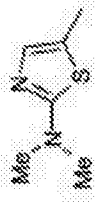
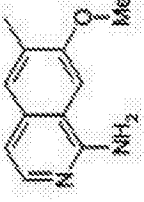
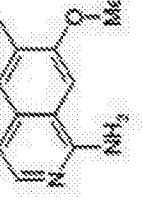
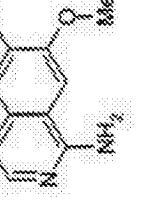
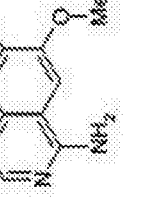
[0420]

编号	R ₃	Sel	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
3		HCl	COOEt		134	A: 5.6 571	+4 (0.1, MeOH)
4		HCl	COOH		>250	B: 3.7 517	-42 (0.165, MeOH)
5		HCl	COOMe		217	B: 6.04 531	-7.6 (0.145, MeOH)
6		HCl	COOH		260	A: 4.9 523	+12 (0.28, MeOH)

[0421]

编号	R ₃	Sal	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
7		HCl	COOH		253	A; 5.1 535	+ 35 (0.1, MeOH)
8		HCl	COO-t-Bu		212	A; 7.0 591	+ 25 (0.1, MeOH)
9		HCl	COOCH ₂ -c-C ₆ H ₅		214	B; 7.1 589	+ 59 (0.1, MeOH)
10		HCl	COOCH ₂ -c-C ₆ H ₇		106	A; 5.4 603	+ 38 (0.1, MeOH)
11		HCl	COO-i-Pr		205	B; 7.2 577	+ 34 (0.1, MeOH)

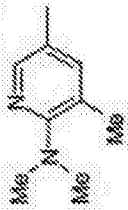
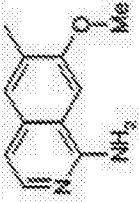
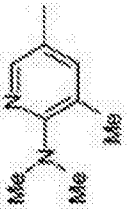
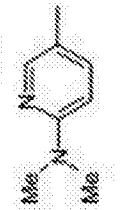
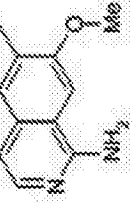
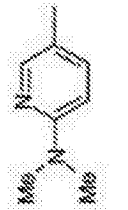
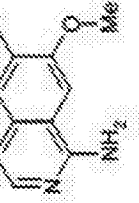
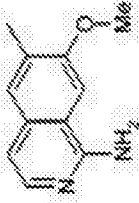
[0422]

编号	R ₃	Set	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
12		HCl	COO ₂ -C ₆ H ₅		120	A: 5.9 603	+ 8 (0.1, MeOH)
13		HCl	COOEt		175	B: 6.2 563	+ 43 (0.1, MeOH)
14		HCl	COOH		278	A: 5.4 561	+ 18 (0.1, MeOH)
15		HCl	COOCH ₂ -c-C ₃ H ₅		186	A: 6.7 615	+ 51 (0.1, MeOH)
16		HCl	COOEt		170	A: 6.3 589	+ 19 (0.1, MeOH)

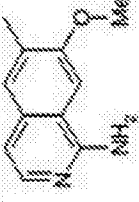
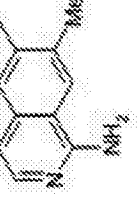
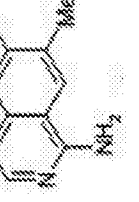
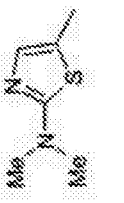
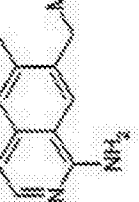
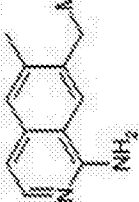
[0423]

编号	R ₃	Sal	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
17		HCl	COOH		218	A; 5.7 597	+ 27 (0.1, MeOH)
18		HCl	COOEt		215	B; 7.4 625	+ 40 (0.1, MeOH)
19		HCl	COOCH ₂ -cC ₃ H ₅		190	B; 8.0 651	+ 40 (0.2, MeOH)
20		HCl	COO-iPr		185 (分解)	B; 8.0 639	+ 36 (0.1, MeOH)
21		HCl	COOH		250	A; 5.3 579	+ 24 (0.1, MeOH)

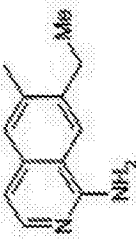
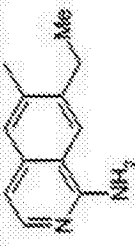
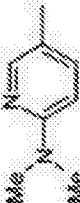
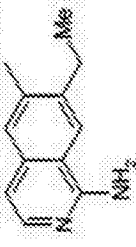
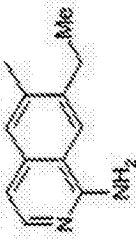
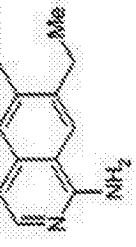
[0424]

编号	R ₃	Set	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
22		HCl	COOH		195 (分解)	A: 8.5 543	-8 (0.1, MeOH)
23		HCl	COOEt		123 (分解)	C: 0.98 571	-13 (0.1, MeOH)
24		HCl	COOH		245 (分解)	B: 4.3 529	-20 (0.1, MeOH)
25		HCl	COOEt		118 (分解)	A: 6.3 557	-4 (0.1, MeOH)
26		HCl	COOH		245 (分解)	A: 5 563	-20 (0.1, MeOH)

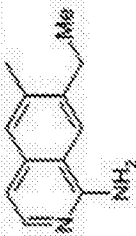
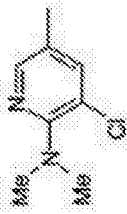
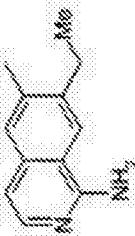
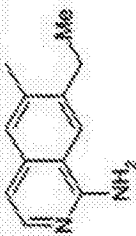
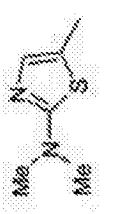
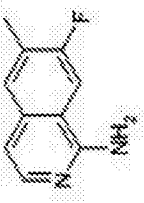
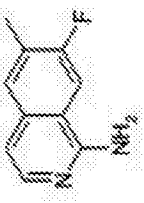
[0425]

编号	R ₃	Sal	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
27		HCl	COOEt		225(分解)	B: ~ 591	-11 (0.1, MeOH)
28		HCl	COOH		195	B: 3.7 519	+38 (0.1, MeOH)
29		HCl	COOH		179	A: 5.2 545	+28 (0.1, MeOH)
30		HCl	COOH		178	A: 4.9 533	+29 (0.1, MeOH)
31		HCl	COOEt		187	A: 6.2 561	+30 (0.1, MeOH)

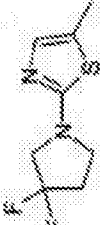
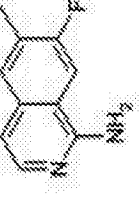
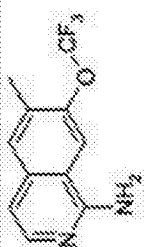
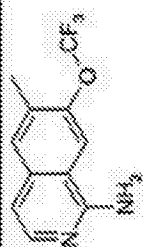
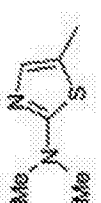
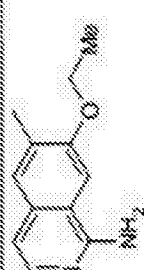
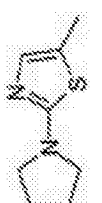
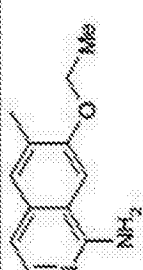
[0426]

编号	R ₃	Set	COOR ₄	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
32		HCl	COOH		254 (分解)	A: 4.9 559	+ 17 (0.1, MeOH)
33		HCl	COOEt		183	A: 6.5 587	+ 17 (0.1, MeOH)
34		HCl	COOH		195	A: 4.6 527	+ 36 (0.1, MeOH)
35		HCl	COOEt		187	A: 5.6 555	+ 8 (0.1, MeOH)
36		HCl	COOH		185 (分解)	A: 4.7 553	+ 42 (0.1, MeOH)

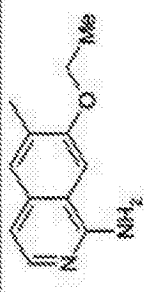
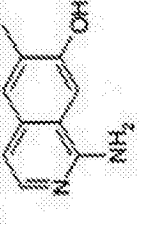
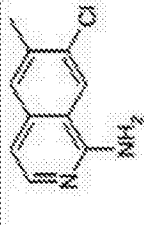
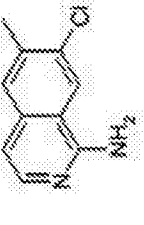
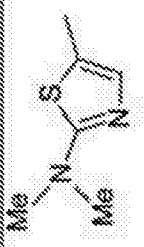
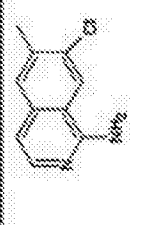
[0427]

编号	R ₃	Sel	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
37		HCl	COOEt		217	A; 5.6 581	+ 43 (0.1, MeOH)
38		HCl	COOH		223	A; 5.3 561	- (0.1, MeOH)
39		HCl	COOEt		155	B; ~ 589	- (0.1, MeOH)
40		HCl	COOH		270	A; 4.8 523	+ 38 (0.1, MeOH)
41		HCl	COOH		268	A; 5.1 549	+ 14 (0.1, MeOH)

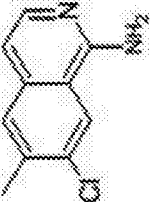
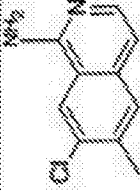
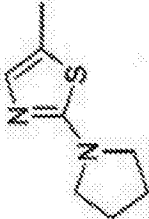
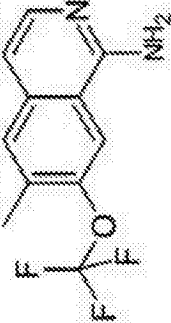
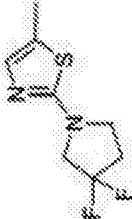
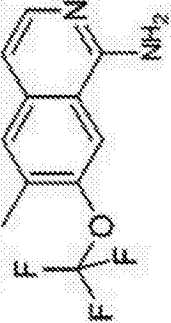
[0428]

编号	R ₃	Sal	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
42		HCl	COOH		190	B; 4.2 585	+ 15 (0.1, MeOH)
43		HCl	COOMe		140	A; 4.7 603	+ 42 (0.1, MeOH)
44		HCl	COOH		262	B; 4.8 589	+ 17 (0.1, MeOH)
45		HCl	COOH		240	A; 4.0 549	+ 19 (0.1, MeOH)
46		HCl	COOH		261	B; 4.4 575	+ 40 (0.1, MeOH)

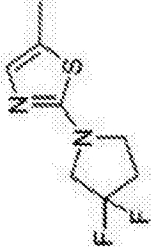
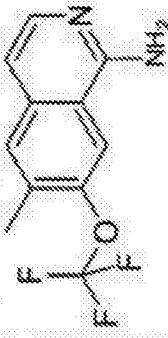
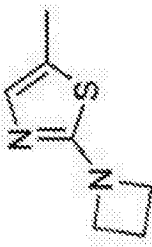
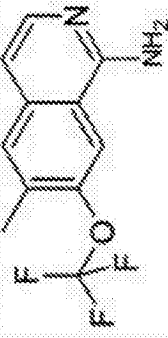
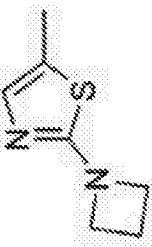
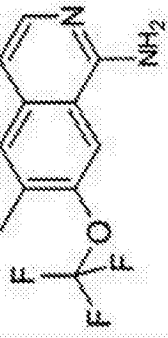
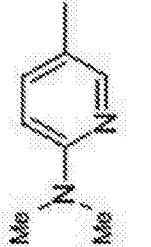
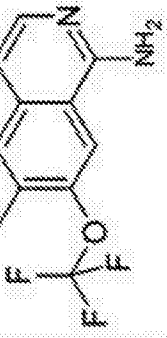
[0429]

编号	R ₃	Sel	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
47		HCl	COOH		267	A: 4.6 611	+ 45 (0.1, MeOH)
48		HCl	COOH		212	B: 4.9 515	- 57 (0.28, MeOH)
49		HCl	COOH		非晶形	D: 1.17 579	,
50		HCl	COOH		250 (分解)	E: 1.19 599	,
51		HCl	COOMe		非晶形	D: 1.15 553	,

[0430]

编号	R ₃	Set	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	logP ²⁰ (°) (c, 溶剂)
52		HCl	COOMe		非晶形	D; 1.19 579	-
53		HCl	COOH		非晶形	D; 1.01 565	-
54		HCl	COOMe		非晶形	D; 1.25 629	-
55		HCl	COOMe		非晶形	E; 1.33 665	-

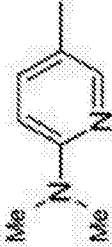
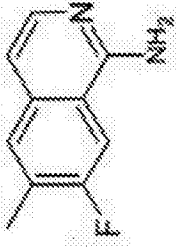
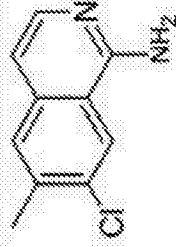
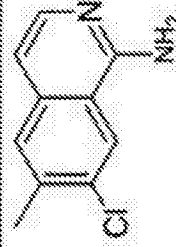
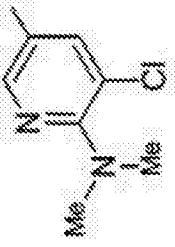
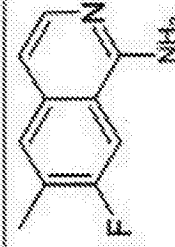
[0431]

编号	R ₃	Sel	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
56		HCl	COOH		非晶形	E; 1.25 651	-
57		HCl	COOMe		非晶形	E; 1.23 615	-
58		HCl	COOH		非晶形	E; 1.09 601	-
59		HCl	COOMe		非晶形	E; 1.09 597	-

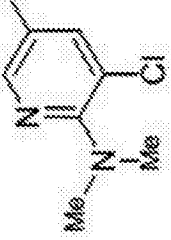
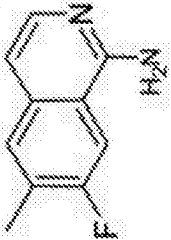
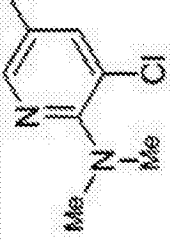
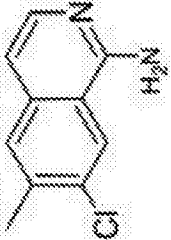
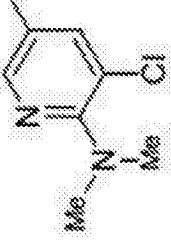
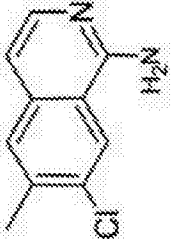
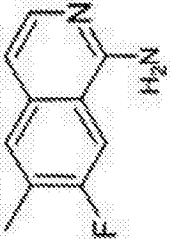
[0432]

编号	R ₃	Sol	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁵ (°) (c, 溶剂)
60		HCl	COOH		非晶形	E: 1.0 583	-
61		HCl	COOMe		非晶形	E: 1.01 547	-
62		HCl	COOH		非晶形	E: 0.86 533	-
63		HCl	COOH		ND	E: 0.79 517	-

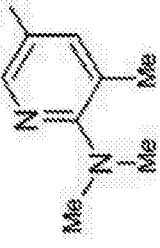
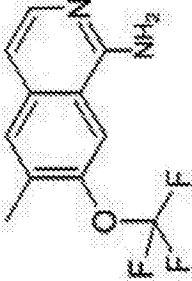
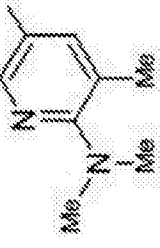
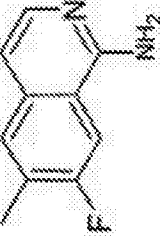
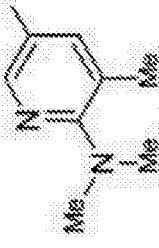
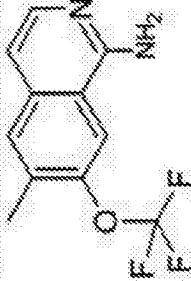
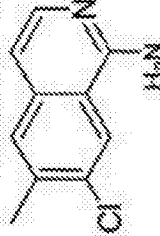
[0433]

编号	R ₃	Set	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
64		HCl	COOMe		ND	D: 0.97 531	-
65		HCl	COOMe		ND	E: 1.23 615	-
66		HCl	COOH		250 (分解)	D: 1.17 601	-
67		HCl	COOMe		ND	D: 1.39 565	-

[0434]

编号	R ₃	Sol	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
68		HCl	COOH		ND	D; 1.18 551	,
69		HCl	COOMe		非晶形	E; 1.29 581	,
70		HCl	COOH		250 (分解)	E; 1.16 567	,
71		HCl	COOMe		ND	E; 1.05 545	,

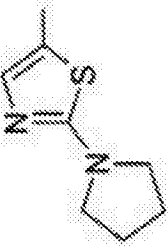
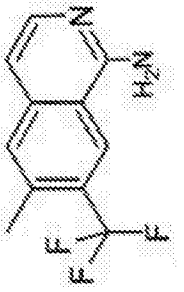
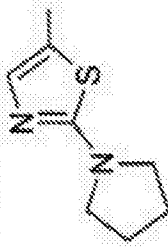
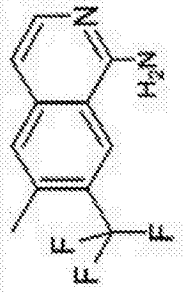
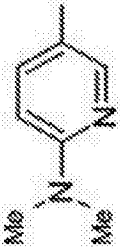
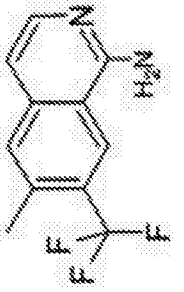
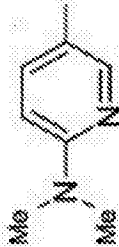
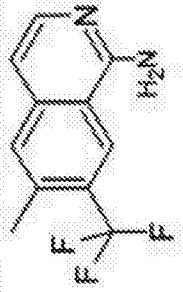
[0435]

编号	R ₃	Sol	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
72		HCl	COOMe		非晶形	E; 1.12 611	*
73		HCl	COOH		ND	E; 0.82 531	*
74		HCl	COOH		230 (分解)	E; 0.99 597	*
75		HCl	COOMe		ND	E; 1.12 561	*

[0436]

编号	R ₃	Sol	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
76		HCl	COOH		ND	D: 2.1 547	-
77		HCl	COOMe		200 (分解)	D: 1.18 603	-
78		HCl	COOMe		ND	E: 1.16 567	-
79		HCl	COOH		ND	E: 1.01 573	-

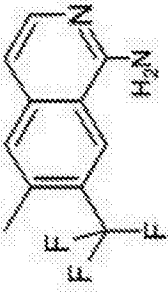
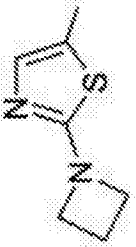
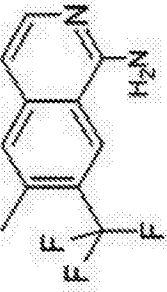
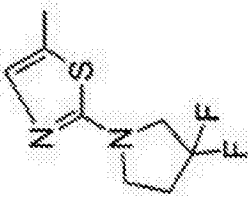
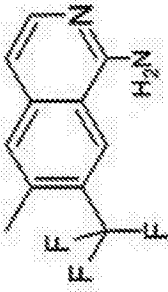
[0437]

编号	R ₃	Sal	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
80		HCl	COOMe		ND	F: 2.44 613	,
81		HCl	COOH		ND	G: 2.35 599	,
82		HCl	COOMe		ND	F: 2.19 581	,
83		HCl	COOH		ND	F: 1.96 567	,

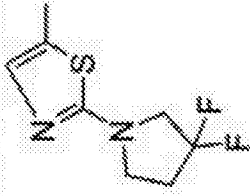
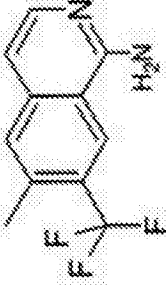
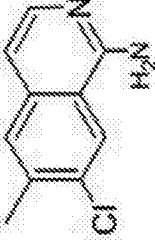
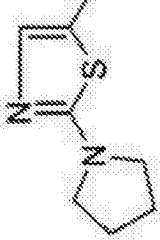
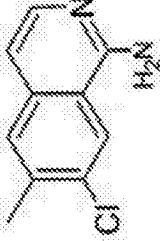
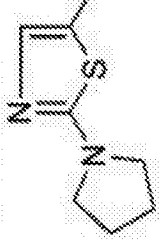
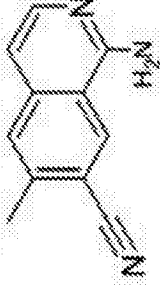
[0438]

编号	R ₃	Sel	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
84		HCl	COOEt		ND	F; 2.45 593	-
85		HCl	COOMe		ND	F; 2.26 555	-
86		HCl	COOMe		ND	G; 2.84 631	-
87		HCl	COOH		ND	G; 2.67 617	-

[0439]

编号	R ₃	Set	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
88		HCl	COOMe		ND	G; 2.6 599	-
89		HCl	COOH		ND	F; 2.09 585	-
90		HCl	COOMe		ND	F; 2.6 649	-

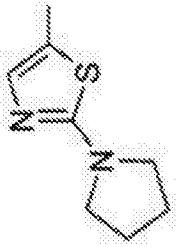
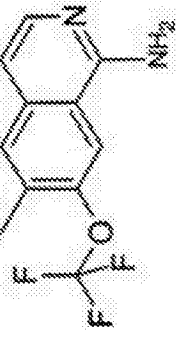
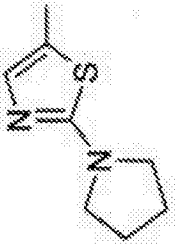
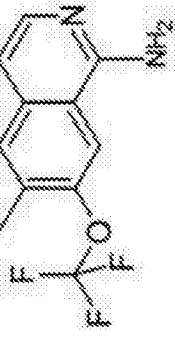
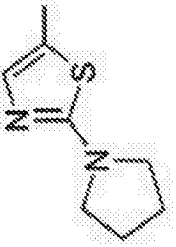
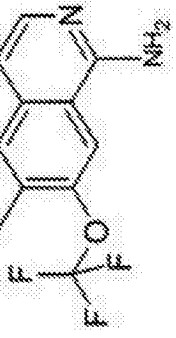
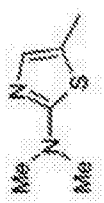
[0440]

编号	R ₃	Sal	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
91		HCl	COOH		ND	G: 2.5 634	-
92		HCl	COOH		ND	G: 2.2 551	-
93		HCl	COO ⁿ -Bu		ND	F: 3.17 621	-
94		HCl	COOMe		ND	F: 2.34 570	-

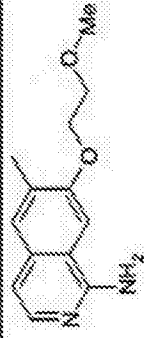
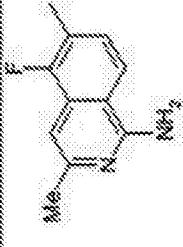
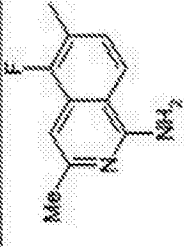
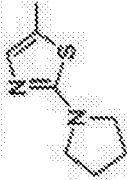
[0441]

编 号	R ₃	Sel	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保 留 时 间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
95		HCl	COOH		ND	F; 2.15 556	.
96		HCl	COOH		256	D; 1.11 615	.
97		HCl	COOEt		ND	F; 2.65 643	.
98		HCl	COO ⁿ -Pr		ND	F; 2.93 657	.

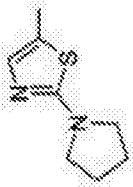
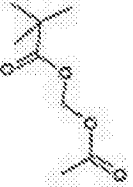
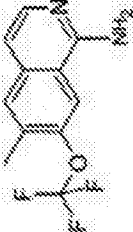
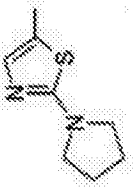
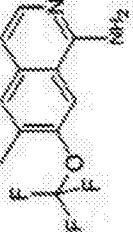
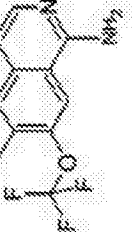
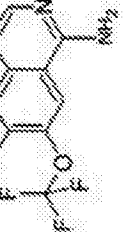
[0442]

编号	R ₃	Set	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
99		HCl			ND	F: 2.97 669	-
100		HCl	COOn-Bu		ND	F: 2.67 671	-
101		HCl	COO _i -Pr		ND	F: 1.97 657	-
102		HCl	COOEI		108	A: 5.4 657	+6 (0, 13, MeOH)

[0443]

编号	R ₃	Sel	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
103		HCl	COOH		180	A: 4.7 579	+3 (0.1, MeOH)
104		HCl	COOH		217	B: 4.4 557	-50 (0.3, MeOH)
105		HCl	COOMe		205	B: 6.5 571	-68 (0.35, MeOH)
106			COO(CH ₂) ₂ OMe		154	B: 5.78 673	-

[0444]

编号	R ₃	Set	COOR ₁	Q	熔点 (°C)	LC/MS 法; 保留时间 (min.) 观察到 MH ⁺	[α] _D ²⁰ (°) (c, 溶剂)
107						B: 6.7 729	
108					147	B: 7.2 785	
109						B: 7.03 571	
110						H: 13.48 659	

[0445] 本发明的化合物已成为药理学分析的目标,所述药理学分析能够测定其抗凝血及抗血栓活性。

[0446] 关于因子IXa的IC₅₀的测定(活体外)

[0447] 本发明化合物为在浓度范围(4.9nM至最终5μM)内测试并以每孔25μl的比例沉积。在50μl Spectrozyme229受质(American Diagnostica)(最终浓度625μM)沉积后,通过添加25μl FIXa(由Enzyme Research Laboratories(ERL)供应的人类因子IXa)(最终浓度2.5U/ml)来触发反应。在37℃下于405nm进行读数15min。相对于抑制剂不存在下的酵素活性计算对酵素活性的抑制百分比(以受质裂解的最大速率表示)。抑制随浓度变化的曲线能够测定各化合物的IC₅₀(换言之,获得酵素活性50%抑制所需的浓度)或在所测试最大浓度(5μM)下的抑制百分比。

[0448] 关于因子Xa的IC₅₀的测定(活体外)

[0449] 本发明化合物为以浓度范围(10pM至最终10μM)在分析缓冲液(50mM TRIS,100mM NaCl,0.1%BSA,pH7.5)中以0.1%最大最终DMSO浓度测试,并以每孔25μl的比例沉积于25μL酶(人类凝血因子Xa:Enzyme Research Laboratories HFXa,最终浓度0.003UI/ml)上。将反应物混合,离心,并在37℃下在96孔微量滴定板中培育10分钟。以50μL受质(S-2765, Biogenic ref821413,最终浓度62.5μM)开始酶反应。在37℃下在微量滴定板读数器(Tecan M200)中在405nm监测反应的时间进程20分钟。相对于抑制剂不存在下的酵素活性计算对酵素活性的抑制百分比(以受质裂解的最大速率表示)。抑制随浓度变化的曲线能够测定各化合物的IC₅₀(换言之,获得酵素活性50%抑制所需的浓度)或在所测试最大浓度(10μM)下的抑制百分比。

[0450] 本发明式(I)化合物抑制因子IXa和/或因子Xa,其中IC₅₀值介于1nM与10μM之间,优选小于1μM。IC₅₀的实施例示于表I中。

[0451] 对凝血酶生成动力学的抑制的测定

[0452] 实施贫血小板血浆(PPP)及富血小板血浆(PRP)凝血酶生成测试(TGT),所述血浆包含凝血级联的所有因子。自大鼠腹部主动脉抽取血液,加入柠檬酸钠(3.8%,pH7.4)。在离心血液(150×g,10min)后获得PRP并通过额外离心沉淀(1100×g,15min)来获得PPP。用PPP稀释PRP以调节血小板的数量(300,000个血小板/mm³)。根据H.C.Hemker等人阐述为“Calibrated Automated Measurement of Thrombin Generation(CAT)”的方法(Pathophysiol Haemost Thromb33(2003),第4页至第15页)实施PPP及PRP凝血酶生成测试。根据此方法,凝血酶生成为在配备有分配器Fluoroscan **Ascent**® 荧光剂(Thermolab systems OY,Helsinki,Finland)中量测。在390nm(激发滤光片)及460nm(发射滤光片)波长处检测荧光强度。简言之,将80μL PPP分配至圆底96孔微量滴定板的孔中。将20μL含有组织因子及磷脂的混合物添加至血浆样品中。起始试剂含有荧光受质及CaCl₂且自动分配(每孔20μL)。专用软件程序 **Thrombinoscope**® (Thrombinoscope bv,Maastricht,The Netherlands)能够针对校准物(Biodis)计算凝血酶活性且显示凝血酶活性对时间。

[0453] 重组人类组织因子(TF) **Innovin**® 为自Dade Behring(B4212-50)获得且分别以1/200或1/1000的最终稀释度用于大鼠PPP或大鼠PRP的TGT评价。

[0454] 以1μM最终浓度使用的磷脂囊泡(在PPP凝血酶生成测试中)为自制且由22mol%磷酸酰丝胺酸(PS)及78mol%磷脂酰胆碱(PC)组成。Hepes缓冲盐水含有20mM Hepes(Sigma Aldrich,Poole,UK)、150mM NaCl及5mg/mL牛血清白蛋白(BSA)(Sigma Aldrich,Poole,

UK), pH7.35。将此缓冲液储存于-20℃下直至使用。在开始每一实验前制备荧光受质与CaCl₂的新鲜混合物。荧光受质Z-Gly-Gly-Arg-AMC为自Bachem(Bubendorf, Switzerland)获得。使用含有20mM HEPES及60mg/mL BSA(pH7.35)的缓冲液来制备2.5mM荧光受质与0.1M CaCl₂的混合物。具有600nm人类凝血酶的活性的校准物系自Biodis获得。使用在所有中心中均可用的聚丙烯圆底Greiner微量滴定板。使用内源性凝血酶潜力(ETP)结果来计算化合物的抑制作用,由于文献中所报告的此参数的临床相关性。

[0455] 在此测试中,本发明式(I)化合物通常以介于1nM与10μM之间的浓度抑制或减慢凝血酶生成。抑制凝血酶生成的实施例展示于下表中:

[0456]

化合物	大鼠 PRP (抑制%)			大鼠 PPP (抑制%)		
	10 μM	1 μM	0.1 μM	10 μM	1 μM	0.1 μM
1	23.2	14.2	4.8	6.3	6.4	1.8
2	23.7	12.2	4.0	5.3	5.6	1.3
6	40.4	18.4	2.1	26.6	7.9	-0.1
7	98.2	92.6	58.7	94.2	84.3	58.8
14	92.9	78.2	16.9	85.4	69.3	25.3
15	95.6	74.6	-5.9	86.0	60.0	18.7
16	95.8	77.0	16.6	82.2	59.8	16.2
17	89.3	64.0	18.4	67.2	36.8	6.0
18	90.5	63.5	9.2	72.5	29.9	2.3
19	93.0	49.4	6.6	62.6	23.5	1.3
21	83.8	67.2	30.0	77.0	55.1	19.5
22	65.1	24.9	6.1	49.0	15.8	3.8
24	97.1	81.3	34.1	90.0	70.7	27.0
26	52.7	10.8	1.0	37.6	13.1	0

[0457]

化合物	大鼠 PRP (抑制%)			大鼠 PPP (抑制%)		
	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M
28	81.6	58	8.4	70.4	46.2	7.2
29	71.2	36.1	17.2	44.5	16.3	5.0
30	92.0	66.8	12.0	79.7	55.1	20.5
32	69.3	28.5	3.5	42.6	24	0
34	79.0	29.2	8.6	65.5	34.2	8.9
36	40.9	16.4	12.2	14.0	6.1	3.7
38	8.2	15.5	11.0	8.7	2.3	0.0
40	71.2	32.6	8.6	52.0	33.6	45.0
41	62.6	23.5	9.7	33.8	14.5	-10.0
42	39.3	20.8	8.3	20.1	11.1	10.1
43	77.6	21.9	5.8	67.2	34.6	6.8
44	67.6	21.6	1.8	77.0	57.6	12.1
45	84.4	55.7	17.7	77.0	57.6	12.1
46	63.5	23.4	0.9	77.0	57.6	12.1
47	69.5	37.5	9.1	35.9	12.2	-0.6
48	29.6	13.9	4.9	17.7	1.3	2.6
49	54.2	21.9	8.8	22.3	9.7	0
50	87.5	61.4	16.7	72.1	47.9	11.6
51	96	58	14	77	46	3.5
52	60.1	15.2	0	35.3	6.6	0
53	73.5	26.2	3.1	54.7	19.6	0.1
54	27.7	2.1	0.0	17.6	0.0	0.0
55	29.3	14.6	5.8	6.3	3.7	3.2
56	27.7	13.8	5.2	13.5	4.9	3.7
57	36.6	16.0	1.7	29.3	9.6	0.0
58	41.1	17.2	2.5	47.0	13.6	0.8
59	42.1	20.2	4.1	41.6	14.0	3.1
60	49.2	16.9	6.1	46.6	13.4	3.7
61	76.6	30.3	9.1	58.8	25.1	3.0
62	81.4	35.9	15.7	65.7	31.3	6.7
63	46.4	23.5	9.6	38.3	15.1	3.8
64	47.3	19.4	7.2	38.0	14.2	1.5
65	38.2	24.6	4.2	19.3	8.7	0.1
66	49.9	26.0	12.3	24.4	15.6	0.8
67	25.0	8.1	1.1	10.8	6.6	1.9
68	19.3	11.1	2.7	7.4	5.5	1.3
69	18.9	5.6	0.1	5.2	3.1	0.0
70	21.5	9.8	3.1	6.0	4.1	0.3
71	29.5	4.7	4.2	14.5	4.6	1.2
72	18.5	5.3	0.0	7.3	0.8	0.0
73	15.3	8.6	1.8	8.5	12.2	1.8
74	11.5	3.1	0.7	3.0	0.3	0.0
75	23.0	10.2	1.9	9.3	3.1	0.2
76	21.9	7.8	0.9	6.0	4.2	0.9
77	69.8	17.0	3.6	57.9	21.2	5.0
78	31.7	11.9	0.0	21.2	9.2	0.8
79	47.1	14.0	4.4	32.4	13.0	3.0
80	17.2	4.4	0.9	2.2	2.7	0.5
81	28.9	11.9	1.9	3.8	3.6	0.8
82	31.4	15.1	3.5	7.0	0.2	0.0
83	33.9	22.1	7.6	16.3	4.3	1.1
84	60.3	20.2	0.3	29.0	4.3	0.0
85	64.8	24.7	5.5	56.2	17.4	0.0
86	21.1	6.1	0.0	9.6	5.1	3.4
87	16.1	7.6	5.7	4.4	2.9	2.9

[0458]

化合物	大鼠 PRP (抑制%)			大鼠 PPP (抑制%)		
	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M
88	17.8	8.5	5.2	4.1	2.9	1.9
89	22.1	8.1	4.9	5.5	1.3	0.7
90	21.3	10.1	1.9	1.6	4.2	1.5
91	25.4	8.0	3.6	4.0	5.4	0.0
92	83.8	37.3	11.1	75.3	38.8	6.0
93	75.3	24.3	3.6	46.6	12.6	0.0
94	46.0	17.1	6.5	25.4	6.9	1.4
95	59.9	17.5	6.3	35.0	7.7	0.0
96	35.9	4.8	0.0	44.8	6.1	0.0
103	89.4	57.6	7.5	86.3	65.6	22.8

[0459]

化合物	人类 PRP (抑制%)			人类 PPP (抑制%)		
	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M
1	2.4	0.0	0.0	8.2	7.7	3.0
17	81.9	38.6	4.4	80.5	55.1	15.4
18	49.1	2.9	0.0	69.4	31.0	4.7
19	29.3	0.0	0.0	47.2	5.5	0.8
47	69.6	22.2	15.8	58.1	25.4	8.1
51	35.0	3.0	0.0	51.0	18.0	7.0
52	3.5	0.0	0.0	25.2	8.8	4.5
53	35.6	7.5	0.0	54.9	25.9	7.5
54	0.0	0.0	0.0	33.5	11.3	4.0
63	41.7	16.3	3.1	48.2	20.4	2.7
65	0.0	5.7	0.0	16.2	7.0	4.2
66	25.9	11.8	15.9	29.7	14.3	8.6
78	1.1	7.4	9.2	10.0	0.1	0.1
79	49.9	9.1	3.3	54.5	24.5	3.8
82	14.6	0.0	10.6	1.1	2.3	0.0
83	16.9	6.3	0.0	26.4	6.1	0.0
84	8.7	0.0	0.0	0.4	3.3	0.7
85	1.0	0.0	0.0	19.8	15.7	13.7
88	0.0	5.4	0.0	0.0	0.0	0.0
92	39.3	13.6	2.4	54.6	23.5	4.6
93	40.7	0.0	2.8	46.0	13.4	0.8

化合物	人类 PRP (抑制%)			人类 PPP (抑制%)		
	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M
[0460] 94	4.3	2.2	0.0	9.4	0.0	0.0
95	41.2	9.0	0.0	59.7	29.2	9.0
96	53.7	20.1	0.0	39.9	15.7	1.7

[0461] 在对分离酶的活体外活性与在大鼠及人类血浆二者中的活性之间可观察到一些差异。举例而言,本发明化合物51、52、54、61、65、78、85、88在人类PRP中对分离酶及TGT二者均展示弱活性,但在大鼠PRP中具有强活性。所述结果与本发明化合物51、52、54、61、65、78、85、88系前药的事实有关,即当其未转化成活性药物时其自身对经分离酶或血浆无活性。在人类血浆中,所有所述前药均展示高血浆稳定性,而在大鼠血浆中其快速地转化成相应活性药物,此系其在大鼠血浆TGT模型中具有活性的原因。

[0462] 因此,本发明化合物为因子IXa的抑制剂。因此,其可用于制备药物;具体而言凝血因子IXa及因子Xa的抑制剂药物。由于对因子IXa的高抑制作用及对因子Xa的弱抑制,预计本专利中所述化合物展示高抗血栓形成性质与适当出血副作用。对于彼等化合物中的一些,在大鼠静脉血栓模型(适用于大鼠的wessler模型)中实施其抑制血栓生成的能力的活体内评价。

[0463] 适用于大鼠的血栓症的Wessler模型

[0464] 在经麻醉大鼠中实施Wessler样模型(即静脉血栓模型)。使腹部大静脉暴露并将间隔约0.7cm的两根宽松结扎丝线放置于血管周围。将1ng/kg剂量的重组人类凝血激素注射至阴茎静脉中并在10sec后通过在20min期间勒紧该两根结扎线迅速地阻塞血管的自由段来诱发血栓形成。然后收获该段,纵向解剖出静脉并吸干血栓并称量。在注射凝血激素前5、60或120分钟通过经口或静脉内途径给予所述化合物及相应载体。。在凝血激素注射后20min量测血栓重量。

[0465] 在此测试中,本发明式(I)化合物以3mg/kg静脉内注射后或以30mg/kg经口给予后抑制或减慢血栓生成(血栓重量)。抑制血栓生成的实施例展示于下表中:

[0466]

化合物	大鼠 Wessler 以 3 mg/kg 静脉内 (血栓重量的抑制%)		化合物	大鼠 Wessler 以 30 mg/kg 经口 (血栓重量的抑制%)
	5 min	2h		1h
53	43%	13%	65	7%
66	41%	51%	97	37%
79	61%	30%	98	58%
81	20%	ND	99	51%
83	57%	20%	100	36%
95	43%	0%	24	43%
47	41%	5%	23	45%
22	0%	ND	25	43%
96	62%	49%	31	57%

[0467] 因此,根据本发明的另一方面,本发明的标的物系包含式(I)化合物或式(I)化合物与可药用酸或碱的加成盐或式(I)化合物的水合物或溶剂合物的药物。

[0468] 本发明化合物在意欲用于治疗及预防动脉和/或静脉源性血栓症的药物的制备中尤其有利。

[0469] 所述可用于治疗及预防由尤其在以下病症期间出现的凝血系统的稳态改变产生的各种疾病:心血管及脑血管系统的病症,例如与动脉粥样硬化及糖尿病相关的血栓栓塞性病症,例如不稳定型心绞痛、中风、血管成形术后再狭窄、动脉内膜切除术或血管内人工弥补物的插入;或与血栓溶解后再次栓塞、梗塞、局部缺血源性痴呆、周边动脉疾病、血液透析或心房纤维颤动相关或在用于主动脉冠状动脉旁路的血管人工弥补物使用期间的血栓栓塞性病症。此外,所述化合物可用于治疗或预防静脉源性血栓栓塞性疾病,例如肺栓塞。其亦可用于预防或治疗在外科手术操作期间或连同诸如癌症及细菌性或病毒性感染等其他疾病一起出现的血栓形成并发症。在插入人工弥补物的情形下,可使用本发明化合物来覆盖所述人工弥补物并因此使其血液兼容。具体而言,可使其粘附至血管内人工弥补物(支架)。

[0470] 根据本发明另一方面,本发明涉及包含本发明化合物作为活性成份的药物组合物。所述药物组合物包含有效剂量的至少一种本发明化合物或该化合物的可药用盐、水合物或溶剂合物及至少一种可药用赋形剂。

[0471] 所述赋形剂根据医药形式及期望给予方法选自本领域技术人员已知的常用赋形剂。

[0472] 在经口、舌下、皮下、肌内、静脉内、外敷、局部、气管内、鼻内、经皮或经直肠给予的本发明药物组合物中,上文式(I)的活性成份或其可能的盐、溶剂合物或水合物可作为与习用医药赋形剂的混合物以单位给予形式给予动物及人类,用于预防或治疗上述病症或疾病。

[0473] 合适单元给予形式包含口服形式(例如锭剂、软质或硬质明胶胶囊、粉剂、颗粒及口服溶液或悬浮液)、舌下、口含、气管内、眼内或鼻内给予形式、经吸入给予的形式、外敷、经皮、皮下、肌内或静脉内给予形式、直肠给予形式及植入体。对于外敷施用而言,本发明化合物可以乳霜、凝胶、软膏或洗剂形式使用。

[0474] 举例而言,呈锭剂形式的本发明化合物的单位给予形式可包含以下组份:

本发明化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交联羧甲纤维素钠	6.0 mg
[0475] 玉米淀粉	15.0 mg
羟丙基甲基纤维素	2.25 mg
硬脂酸镁	3.0 mg

[0476] 根据本发明的另一方面,本发明亦涉及治疗上述病状的方法,其包含给予患者有效剂量的本发明化合物、或其可药用盐或其水合物或其溶剂合物中的之一。