



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103974938 B

(45)授权公告日 2016.11.09

(21)申请号 201280060869.4

(22)申请日 2012.10.12

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103974938 A

(43)申请公布日 2014.08.06

(30)优先权数据

61/547,292 2011.10.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.06.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/059969 2012.10.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/056060 EN 2013.04.18

(73)专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 M.J.奥瓦特 D.J.P.平托

L.M.史密斯二世 S.斯里瓦斯塔瓦

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

C07D 217/26(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

C07D 401/10(2006.01)

C07D 401/14(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

C07D 471/10(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

C07D 487/08(2006.01)

C07D 487/10(2006.01)

C07D 491/10(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

A61K 31/4725(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

(续)

(56)对比文件

WO 2005/014533 A2,2005.02.17, (续)

审查员 陆皞然

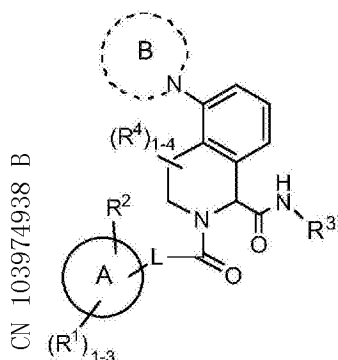
权利要求书36页 说明书124页 附图6页

(54)发明名称

作为因子XIIA抑制剂的经取代的四氢异喹啉化合物

(57)摘要

本发明提供式(I)化合物或其立体异构体、可药用盐,其中所有变量如本文中所定义。所述化合物为因子XIIa和/或血浆激肽释放酶的抑制剂,其可用作药物。



[接上页]

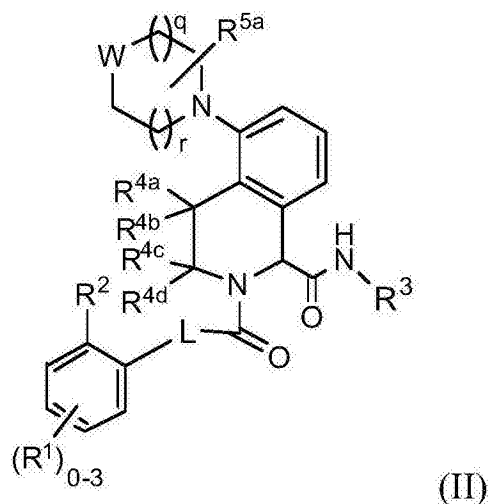
(51) Int. Cl.

A61K 31/4375(2006.01)

(56) 对比文件

WO 03/041641 A2, 2003.05.22,

1. 具有式(II)的化合物:



或其立体异构体、互变异构体、可药用盐,其中:

W选自:CR^{5b}R^{5c}、O、S(O)_p及NR⁶;

L为: -CH=CH-;

R¹在每次出现时选自: H和卤素;

R²独立选自: H、CN、OH、C₁₋₄烷氧基、-CHF₂、-CF₃、-CH₂NH₂、-OCHF₂、-CO(C₁₋₄烷基)和四唑基;

R³选自: 经1至3个R^{3a}取代的C₁₋₆烷基、经0至3个R^{3a}取代的-(CH₂)_n-(3-6元单环饱和烃环或苯基)或-(CH₂)_n-(哌啶基或吡唑基),其中所述哌啶基或吡唑基经0至3个R^{3a}取代,且其中R³定义中的所述n为0;

R^{3a}在每次出现时选自: H、卤素、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷氧基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CO₂-C₁₋₄亚烷基-O(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH-C₁₋₄亚烷基-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CONH-C₁₋₄亚烷基-NHCO(C₁₋₄烷基)、-CONH-C₁₋₄亚烷基-CONH₂、-NHCOC₂(C₁₋₄烷基)、-CONHR^f和-CO₂R^f;

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}及R^{4d}独立选自: H及C₁₋₄烷基;

R^{5a}选自: H及=O;

R^{5b}及R^{5c}独立选自: H、卤素、C₁₋₄烷基、OH、CN、NH₂、-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷氧基、-OCO-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、-O-C₁₋₄亚烷基-O(C₁₋₄烷基)、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、R⁸和-COR⁸;

任选地, R^{5b}及R^{5c}与它们所连接的碳原子一起形成含有碳原子及1至2个选自NR⁶和O的杂原子的5至6元杂环;其中所述杂环为未经取代的或经=O取代,且其中所述杂环是单环且饱和的;

R⁶选自: H、C₁₋₄烷基、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CO(C₁₋₄烷基)、-(CH₂)₂N(C₁₋₄烷基)₂、-CONR⁹(C₁₋₄烷基)、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-CO₂(C₁₋₄烷基)、R⁸和-CO₂R⁸;

R⁸在每次出现时选自: -(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环及含有碳原子及1至2个选自NH和O的杂原子的-(CH₂)_n-5至6元杂环;其中所述碳环及杂环任选地经=O取代,且其中所述杂环是单环且饱和的;

R⁹在每次出现时选自: H;

R^f 在每次出现时选自： $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -苯基和 $-(CH_2)_n$ -5元杂环；其中每个环部分经0至2个 R^g 取代，且其中所述杂环是单环且完全不饱和的且含有碳原子及2或3个选自N的杂原子；

R^g 在每次出现时独立选自： C_{1-4} 烷氧基和 $NHCO(C_{1-4}$ 烷基)；

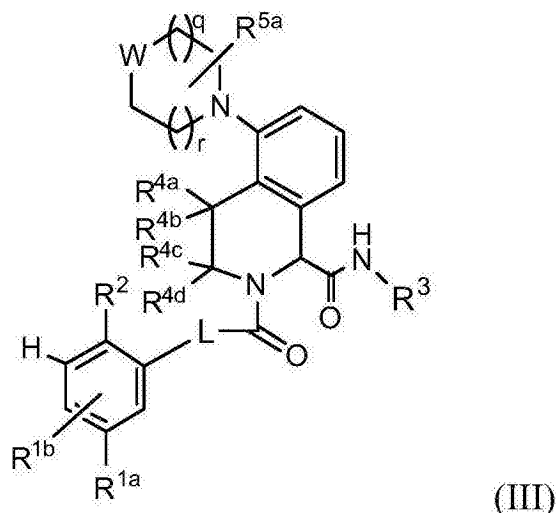
除 R^3 定义中的所述n外，n在每次出现时选自0、1、2、3及4；

p在每次出现时选自0及2；

q在每次出现时选自0、1及2；且

r在每次出现时选自0、1及2。

2. 权利要求1的化合物，其具有式(III)：



或其立体异构体、互变异构体、可药用盐，其中：

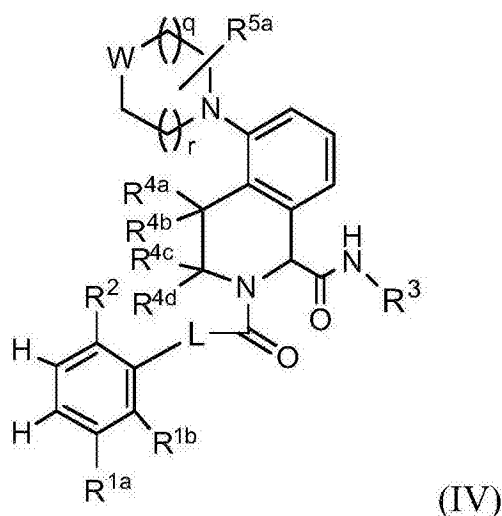
R^{1a} 选自：H和卤素；

R^{1b} 选自：H及卤素；

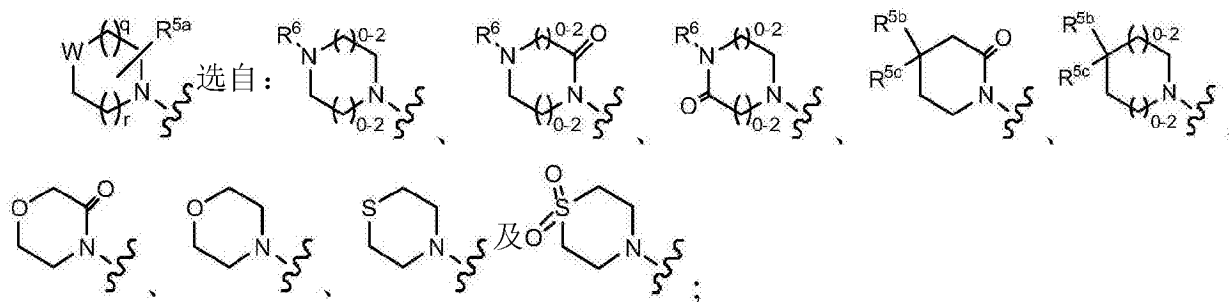
R^2 独立选自：H、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CO(C_{1-4}$ 烷基)及四唑；

R^3 选自：经1至2个 R^{3a} 取代的苯基、经1至2个 R^{3a} 取代的 C_{3-6} 环烷基、经1至2个 R^{3a} 取代的杂环；其中所述杂环选自：哌啶基及吡唑基。

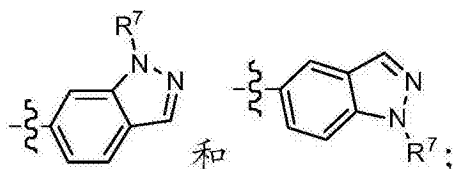
3. 权利要求2的化合物，其具有式(IV)：



或其立体异构体、互变异构体、可药用盐，其中：

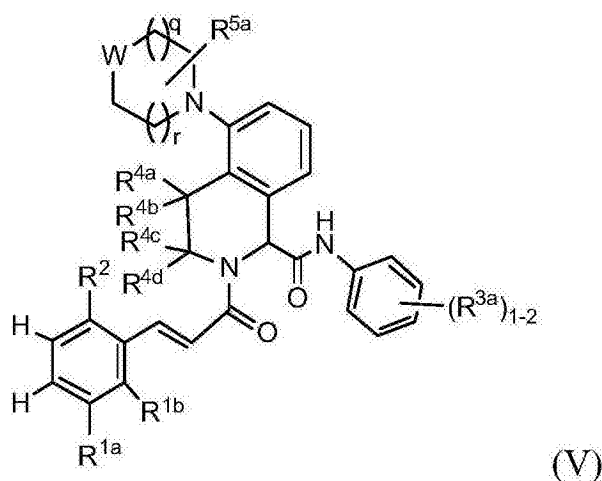


R^3 选自：经 1 至 2 个 R^{3a} 取代的苯基、经 1 至 2 个 R^{3a} 取代的 C_{3-6} 环烷基、

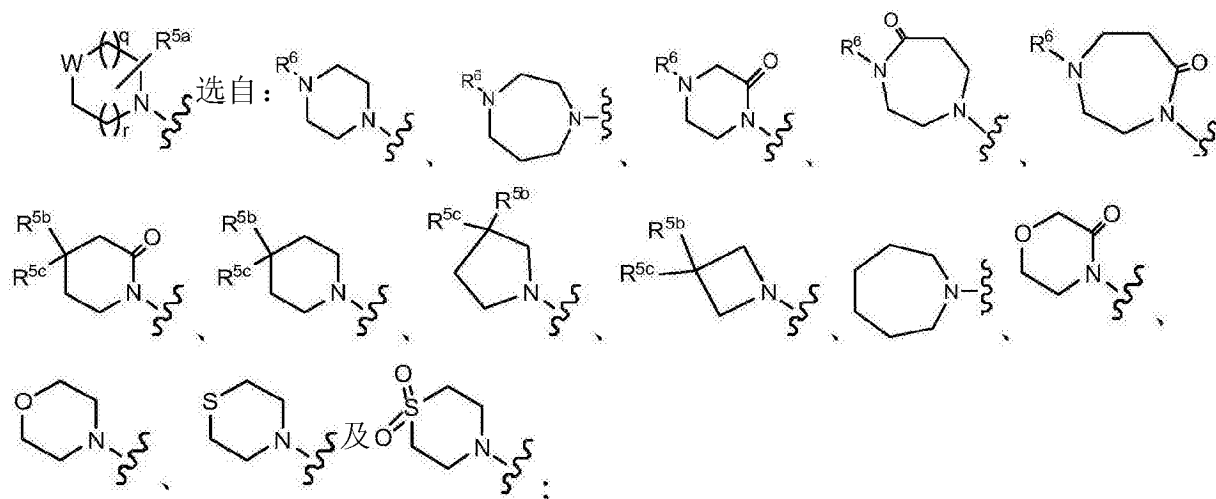


R^7 选自：H 及 C_{1-4} 烷基。

4. 权利要求 3 的化合物，其具有式 (V)：



或其立体异构体、互变异构体、可药用盐，其中：



R^{3a} 在每次出现时选自：H、卤素、 C_{1-4} 烷基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 NH_2 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CO_2(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CONHR^f$ 及 $-CO_2R^f$ ；

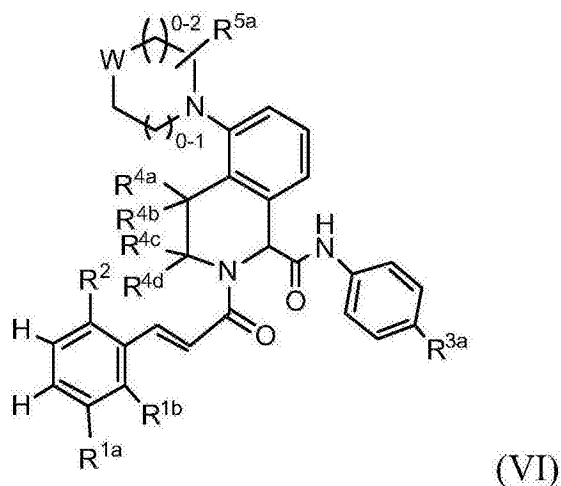
R^{5b} 及 R^{5c} 独立选自：H、 C_{1-4} 烷基、OH、CN、 NH_2 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OCO-C_{1-4}$ 烷基、-

$\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 R^8 和 $-\text{COR}^8$;

任选地, R^{5b} 及 R^{5c} 与它们都连接的碳原子一起形成含有碳原子及1至2个选自 NR^6 和O的杂原子的5至6元杂环;其中所述杂环为未经取代的或经 $=\text{O}$ 取代;且

R^6 选自: H 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{亚烷基}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{亚烷基}-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 R^8 及 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 。

5. 权利要求4的化合物, 其具有式(VI):

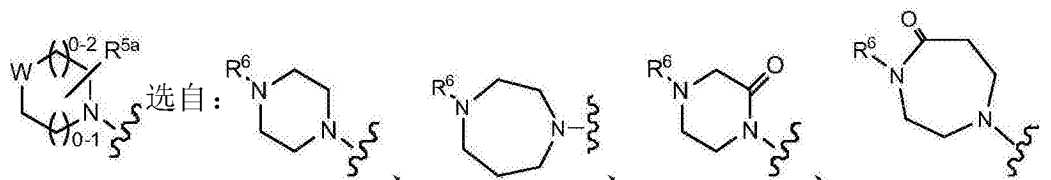


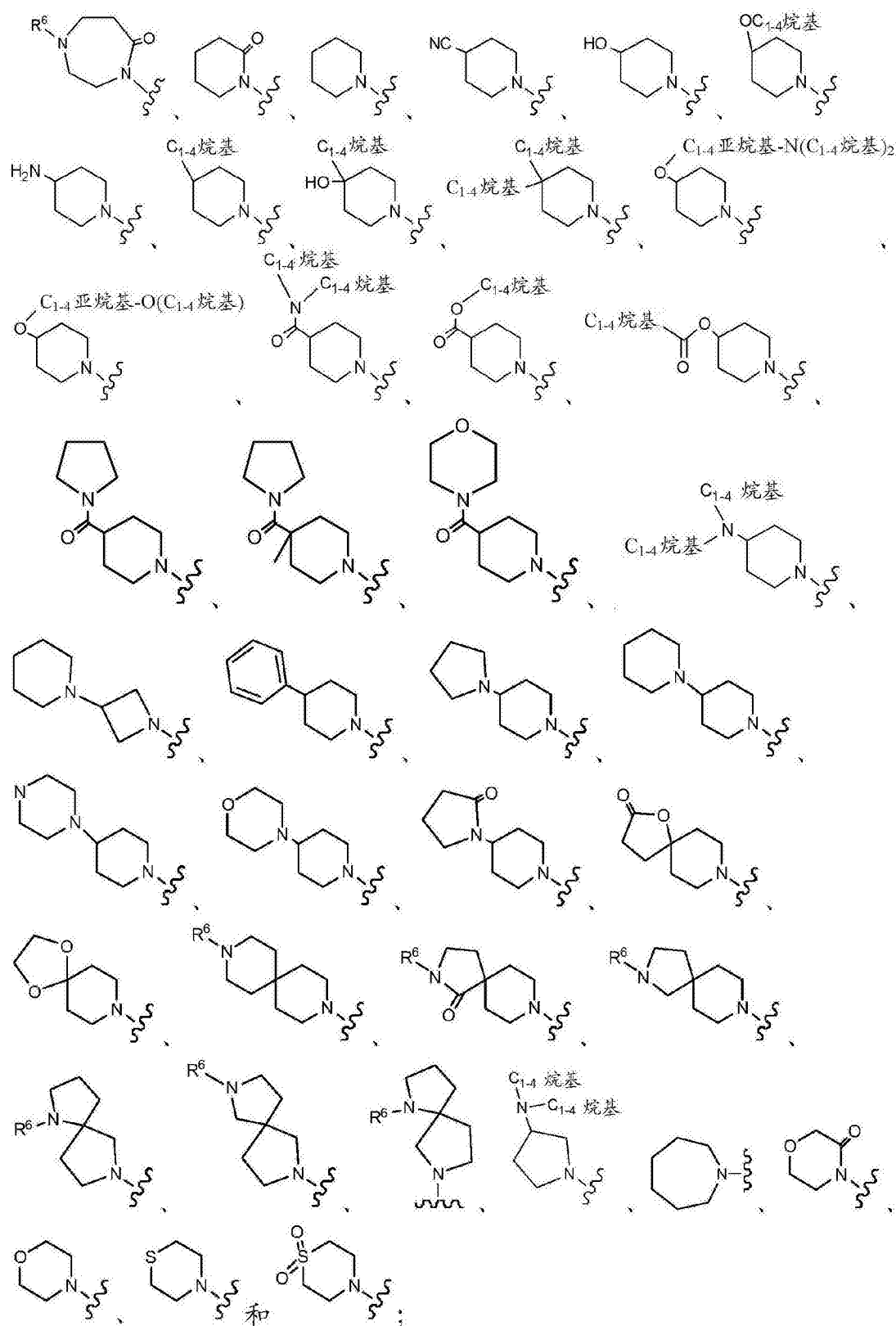
或其立体异构体、互变异构体、可药用盐, 其中:

R^{1b} 独立选自: H 及 F ;

R^{3a} 选自: H 、卤素、 CN 、 CO_2H 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{Ph}$ 及 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}$ 三唑。

6. 权利要求5的化合物, 其中:



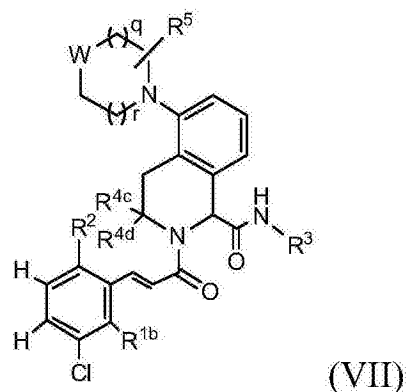


R^{3a} 独立选自: H、F、Cl、CN、 CO_2H 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、 $-CO_2(i-Pr)$ 、 $-CO_2(t-Bu)$ 、 $-CO_2(n-Bu)$ 、 $-CO_2(i-Bu)$ 、 $-CO_2(CH_2)_2OMe$ 、 $-NHC_2Me$ 、 $-CO_2CH_2$ (苯基)、 $-CO_2(C_3-6$ 环烷基)及 $-CO_2(CH_2)_2$ -三唑；
且

R^6 选自: H、 C_{1-4} 烷基、 $-CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CO(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基- $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基- $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CH_2Ph$ 及 $-CO_2-C_{1-4}$

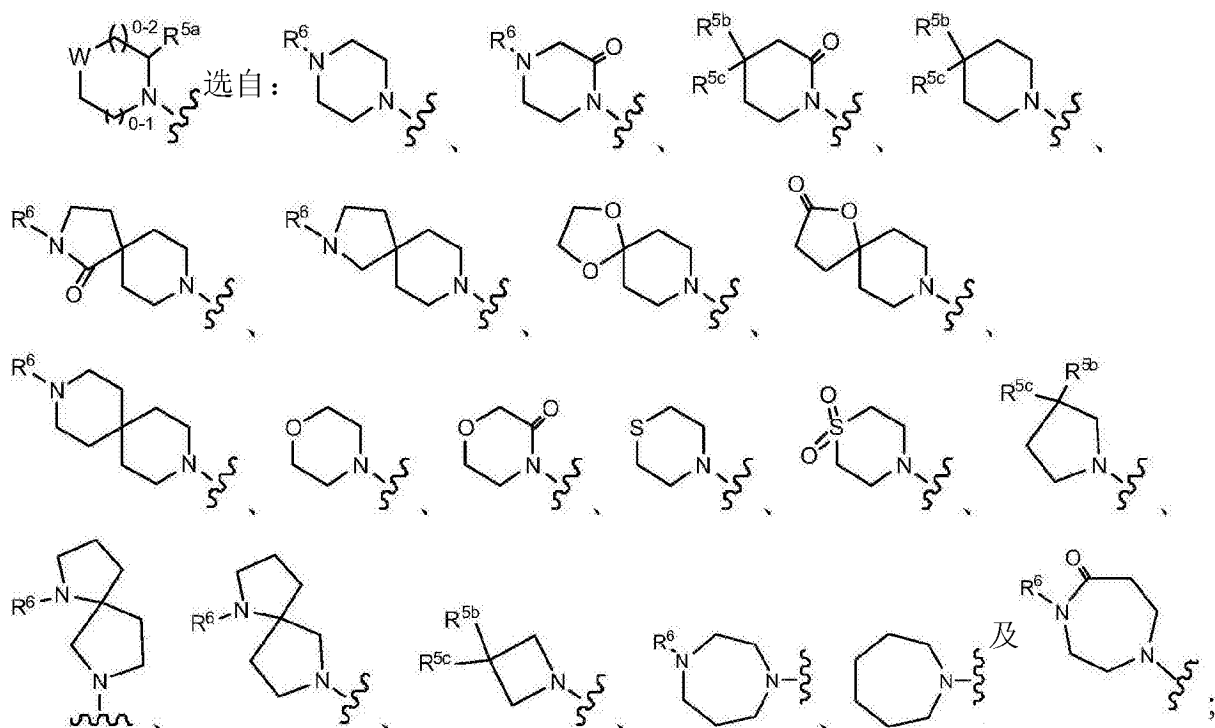
亚烷基-Ph。

7. 权利要求1的化合物,其具有式(VII):

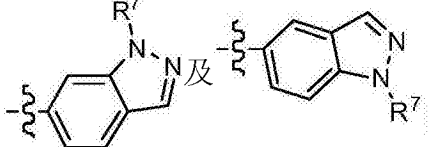
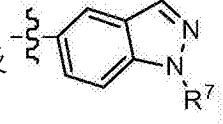


或其立体异构体、互变异构体、可药用盐,其中:

R^{1b} 选自:H及F;



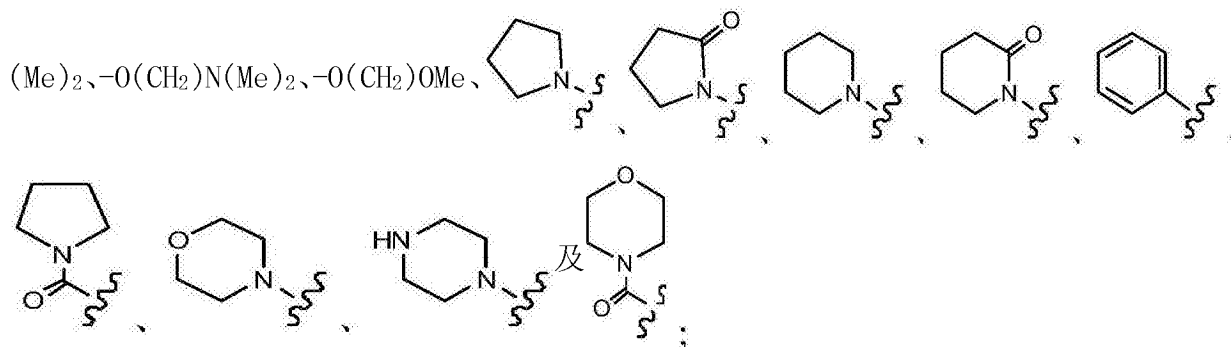
R^2 选自:H、CN、COMe、OH、OMe、OCHF₂、CHF₂、CF₃及四唑;

R^3 选自:经1至2个 R^{3a} 取代的苯基、环己基、及

R^{3a} 独立选自:H、F、Cl、CN、CO₂H、CO₂Me、-CO₂Et、-CO₂(i-Pr)、-CO₂(t-Bu)、-CO₂(n-Bu)、-CO₂(i-Bu)、-CO₂(CH₂)₂OMe、-NHCO₂Me、-CO₂(CH₂)₂-三唑及-CO₂(环戊基);

R^{4c} 及 R^{4d} 独立选自:H及Me;

R^{5b} 及 R^{5c} 独立选自:H、F、Me、Et、异丙基、CN、OH、-OMe、-CO₂Me、-CO₂Et、-CON(Me)₂、NH₂、-N



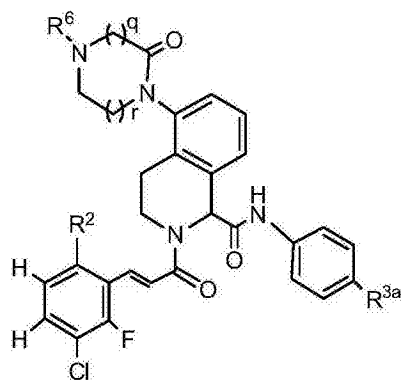
R^6 选自： H 、 Me 、 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CO}_2$ (叔丁基)、 $-\text{COMe}$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$ 及 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ；

R^7 选自： H 及 Me ；

q 在每次出现时选自0、1及2；且

r 在每次出现时选自0、1及2。

8. 权利要求7的化合物，其具有式(VIII)：



(VIII)

或其立体异构体、互变异构体、可药用盐，其中：

R^2 选自： H 、 CN 、 COMe 、 OH 、 OMe 、 OCHF_2 、 CHF_2 、 CF_3 及四唑；

R^{3a} 选自： H 、 F 、 Cl 、 CN 、 CO_2H 、 CO_2Me 、 $-\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{CO}_2$ (i-Pr)、 $-\text{CO}_2$ (t-Bu)、 $-\text{CO}_2$ (n-Bu)、 $-\text{CO}_2$ (i-Bu)及 $-\text{NHC}_2\text{H}_5$ ；

R^6 选自： H 、 Me 、 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CO}_2$ (叔丁基)、 $-\text{COMe}$ 及 $-\text{CONHMe}$ ；

q 为1或2；且

r 为1或2。

9. 药物组合物，其包含：可药用载体和治疗有效量的权利要求1至8中任一项的化合物。

10. 权利要求1至8中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗血栓栓塞性或炎症性病症的药物中的用途。

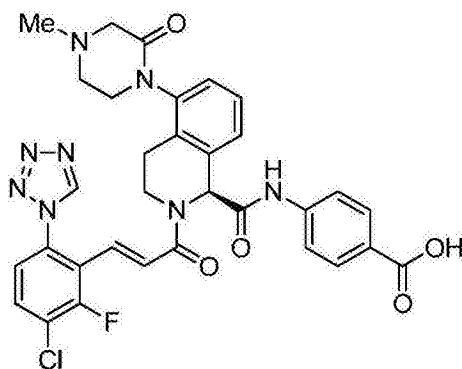
11. 权利要求10的用途，其中所述血栓栓塞性病症选自：动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管血栓栓塞性病症及心脏腔室中的血栓栓塞性病症。

12. 权利要求10的用途，其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、原发性心肌梗塞、复发性心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、肾栓塞、肺栓塞；以及由于其中血液暴露于促进血栓形成的人造表面的以下过程而引起的血栓形成：(a)人造瓣膜或其它植入物、(b)留置导管、(c)支架、(d)心肺分流术或(e)血液透析。

13. 权利要求10的用途,其中所述血栓栓塞性病症选自深部静脉血栓形成、冠状动脉血栓形成和脑动脉血栓形成。

14. 权利要求10的用途,其中所述血栓栓塞性病症为脑栓塞。

15. 具有以下结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐:



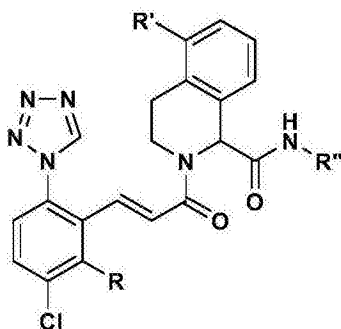
16. 药物组合物,其包含:可药用载体和治疗有效量的权利要求15的化合物。

17. 权利要求15的化合物或其可药用盐在制备用于治疗血栓栓塞性或炎症性病症的药物中的用途,其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、初发性心肌梗塞、复发性心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、肾栓塞、肺栓塞;以及由于其中血液暴露于促进血栓形成的人造表面的以下过程而引起的血栓形成:(a)人造瓣膜或其它植入物、(b)留置导管、(c)支架、(d)心肺分流术或(e)血液透析。

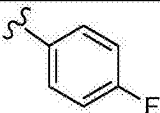
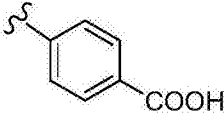
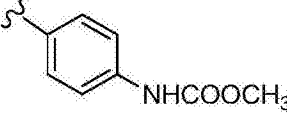
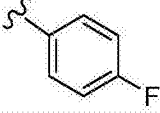
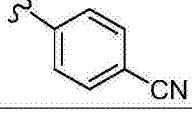
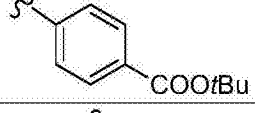
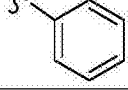
18. 权利要求15的化合物或其可药用盐在制备用于治疗血栓栓塞性或炎症性病症的药物中的用途,其中所述血栓栓塞性病症选自深部静脉血栓形成、冠状动脉血栓形成和脑动脉血栓形成。

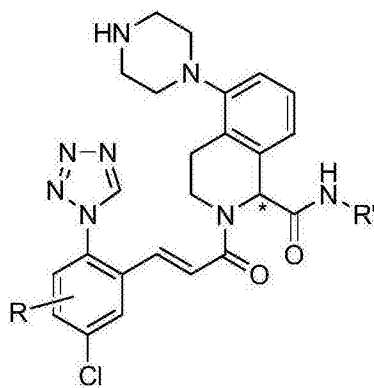
19. 权利要求15的化合物或其可药用盐在制备用于治疗血栓栓塞性或炎症性病症的药物中的用途,其中所述血栓栓塞性病症为脑栓塞。

20. 一种化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐,其中所述化合物选自:

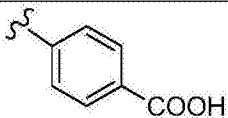
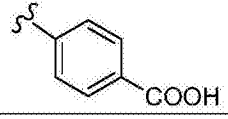
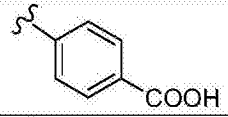
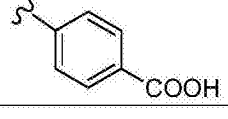


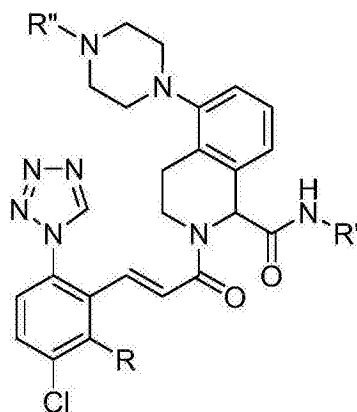
其中R、R'和R''为:

R	R'	R''
H	哌嗪	
F	哌嗪	
F	哌嗪	
F	哌嗪	
F	哌嗪	
F	哌嗪	
F	哌嗪	
F	哌嗪	6-哌啶-1-CBz
F	Boc-哌嗪	6-哌啶-1-tBoc
F	哌嗪	6-哌啶



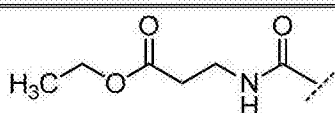
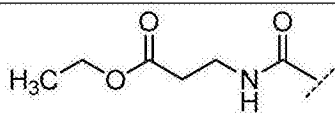
其中R和R'为：

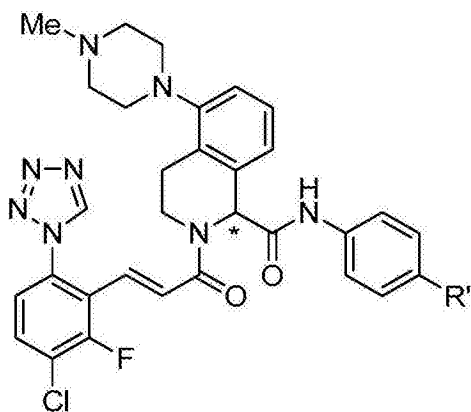
立体化学	R	R'
R 对映异构体	2-F	
S 对映异构体	2-F	
S 对映异构体	4-F	6-吡啶
R 对映异构体	4-F	6-吡啶
R 对映异构体	4-F	
S 对映异构体	4-F	



其中R、R'和R''为：

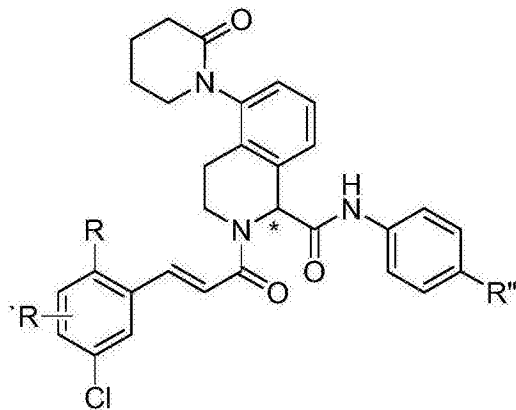
R	R'	R''
F	-4-PhCOOH	CH ₃
H	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃
F	-4-PhCN	CH ₃

R	R'	R''
H	-4-PhCOOH	
H	-4-PhCOOH	CH ₃ OOC-
H	-4-PhNHCOO CH ₃	
F	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃ OOC-
F	-4-PhF	CH ₃ OOC-
F	-4-PhCN	CH ₃ OOC-
F	6-吡啶	CH ₃



其中R'为

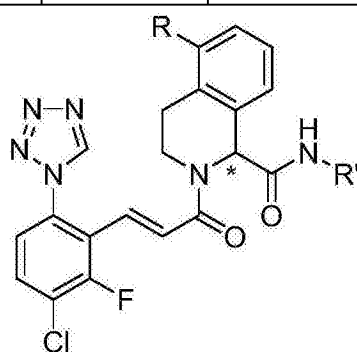
R'	立体化学
COOEt	R-对映异构体
COOEt	S-对映异构体
COOH	R-对映异构体
COOH	S-对映异构体



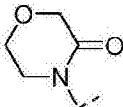
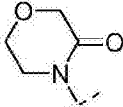
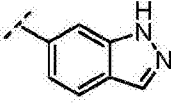
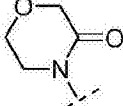
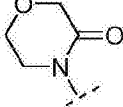
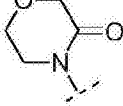
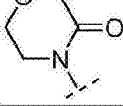
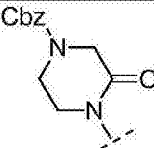
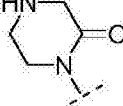
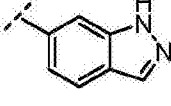
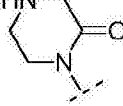
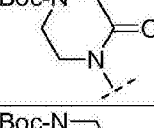
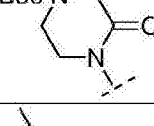
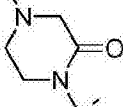
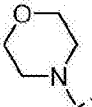
其中R、R'和R''为：

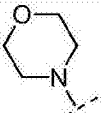
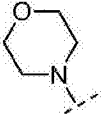
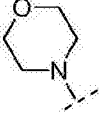
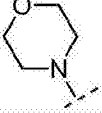
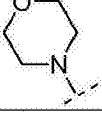
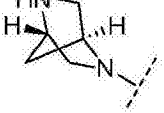
立体化学	R	R'	R''
------	---	----	-----

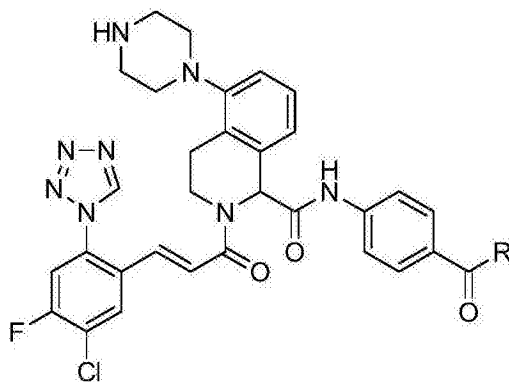
外消旋体	四唑	2-F	COOH
S-对映异构体	四唑	2-F	COOH
R-对映异构体	四唑	2-F	COOH
S-对映异构体	四唑	2-F	COOtBu
外消旋体	-COMe	2-F	COOH
R-对映异构体	-COMe	2-F	COOH
S-对映异构体	-COMe	2-F	COOH
R-对映异构体	四唑	4-F	COOH
S-对映异构体	四唑	4-F	COOH
外消旋体	四唑	2-F	COOEt
R-对映异构体	四唑	2-F	COOEt
S-对映异构体	四唑	2-F	COOEt



其中R和R'为：

立体化学	R	R'
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		
R-对映异构体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOtBu
外消旋体		-4-PhCOOEt
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOtBu
外消旋体		-4-PhCOOEt
外消旋体		-4-PhCOOtBu
外消旋体		-4-PhNHCOOCH ₃

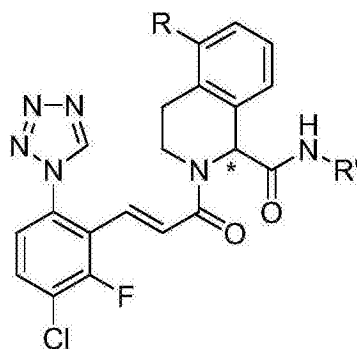
立体化学	R	R'
外消旋体		-4-PhCOOtBu
外消旋体		4-PhCOOH
R-对映异构体		4-PhCOOH
S-对映异构体		4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOEt
非对映异构体		4-PhCOOH



其中R选自：

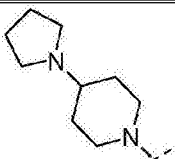
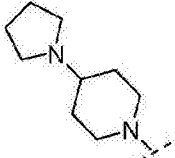
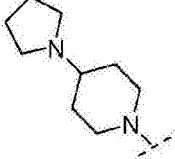
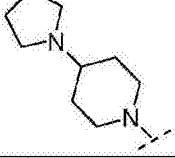
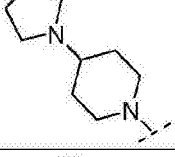
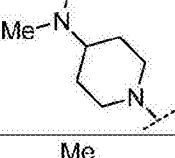
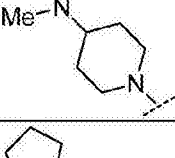
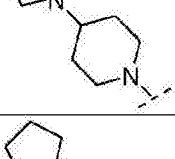
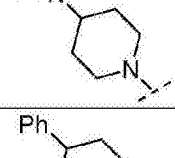
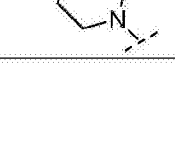
R
环丙胺
2-(1 <i>H</i> -咪唑-4-基)乙胺
苯胺
N-(4-氨基苯基)乙酰胺
乙基
N-(2-氨基乙基)乙酰胺

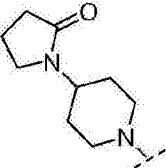
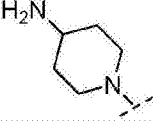
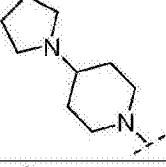
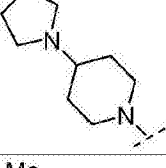
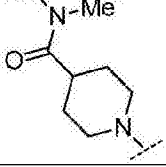
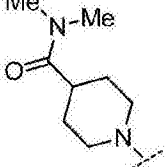
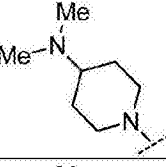
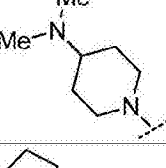
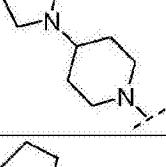
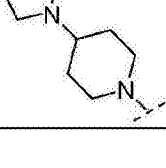
R
3-氨基丙酰胺
2-氨基乙酸甲酯
3-甲氧基苯胺
二甲胺
甲胺

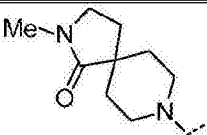
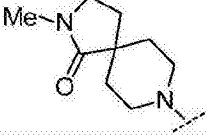
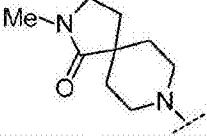
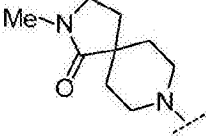
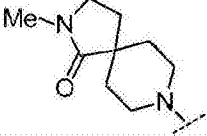
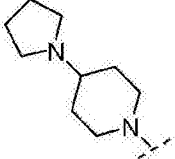
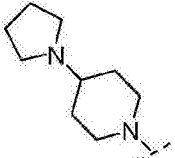
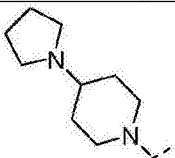
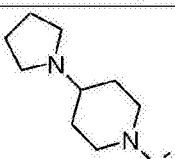
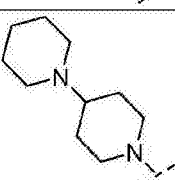


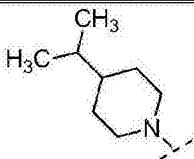
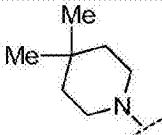
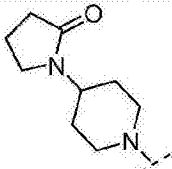
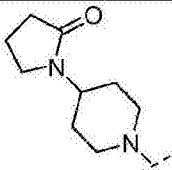
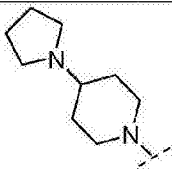
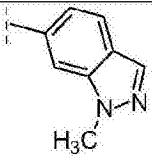
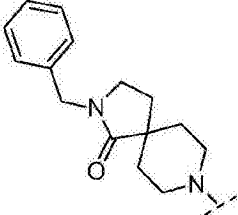
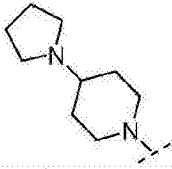
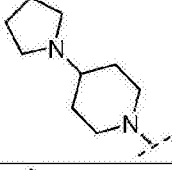
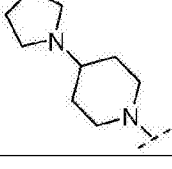
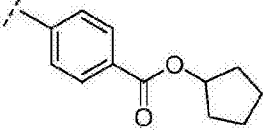
其中R和R'为：

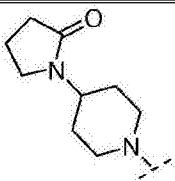
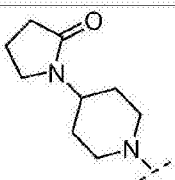
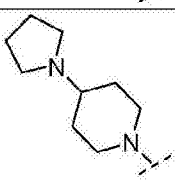
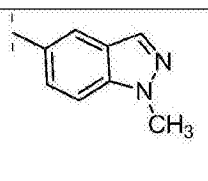
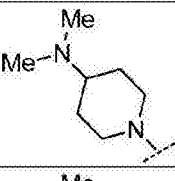
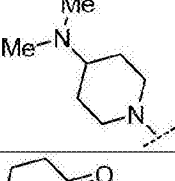
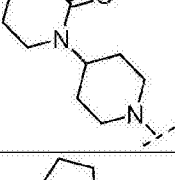
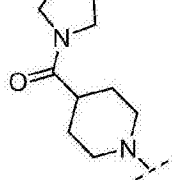
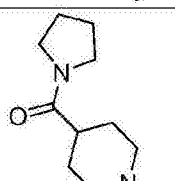
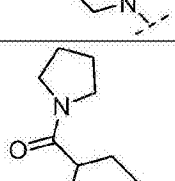
立体化学	R	R'
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-Ph-F
外消旋体		-4-PhCOOEt
外消旋体		-4-PhCOOtBu
外消旋体		4-PhCN

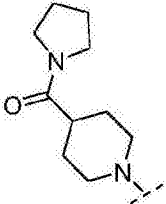
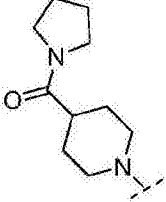
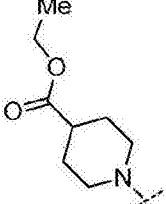
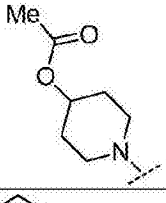
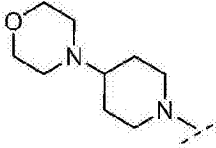
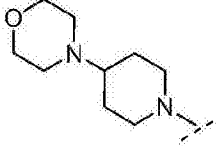
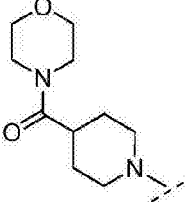
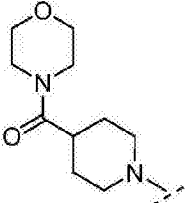
立体化学	R	R'
S-对映异构体		-4-Ph-F
S-对映异构体		-4-PhCOOH
R-对映异构体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhNHCOOCH ₃
R-对映异构体		-4-Ph-F
外消旋体		-4-PhCOOtBu
外消旋体		-4-PhCOOH
R-对映异构体		-4-Ph-COOEt
S-对映异构体		-4-Ph-COOEt
外消旋体		-4-PhCOOH

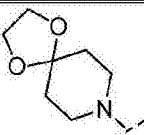
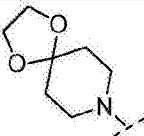
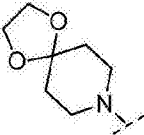
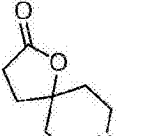
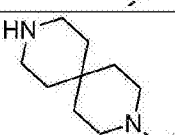
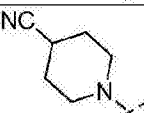
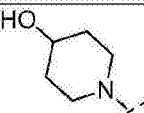
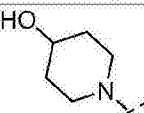
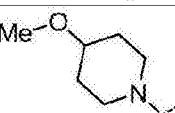
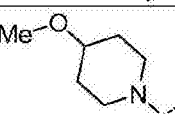
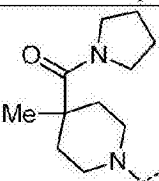
立体化学	R	R'
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
R-对映异构体		-4-PhNHCOOCH ₃
S-对映异构体		-4-PhNHCOOCH ₃
外消旋体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH
R-对映异构体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-Ph-Cl
外消旋体		-4-PhCOOnBu

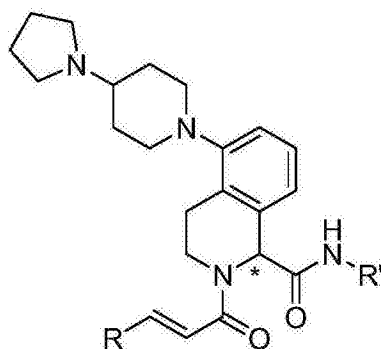
立体化学	R	R'
外消旋体		-4-PhCOOH
R-对映异构体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOEt
S-对映异构体		-4-PhCOOEt
R-对映异构体		-4-Ph-Cl
S-对映异构体		-4-Ph-Cl
R-对映异构体		-4-PhCOOnBu
S-对映异构体		-4-PhCOOnBu
外消旋体		-4-PhCOOH

立体化学	R	R'
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		4-PhCOOH
R-对映异构体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH
外消旋体		
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOiPr
外消旋体		-4-PhCOOiBu
外消旋体		

立体化学	R	R'
R-对映异构体		-4-Ph-COOEt
S-对映异构体		-4-Ph-COOEt
外消旋体		
R-对映异构体		-4-PhCOOEt
S-对映异构体		-4-PhCOOEt
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
R-对映异构体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH

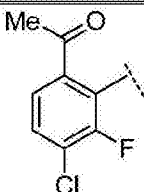
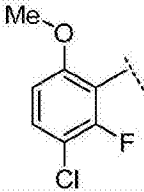
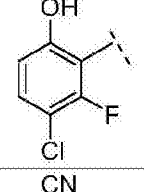
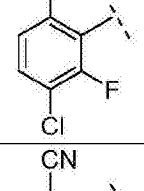
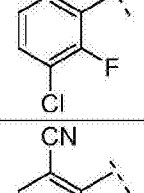
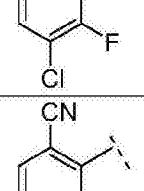
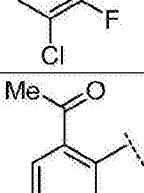
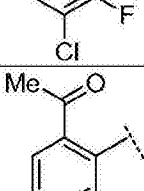
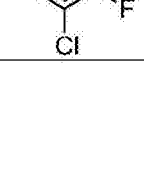
立体化学	R	R'
外消旋体		-4-PhCOOEt
S-对映异构体		-4-PhCOOEt
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH

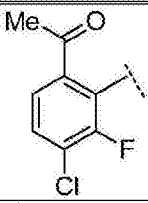
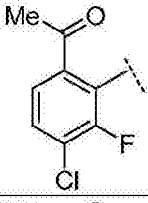
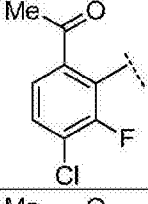
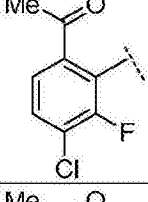
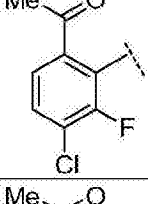
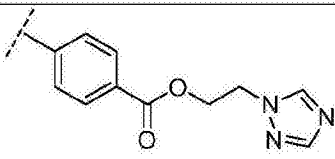
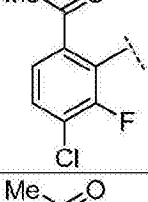
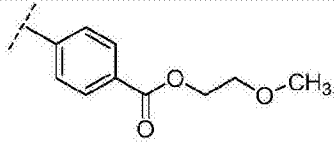
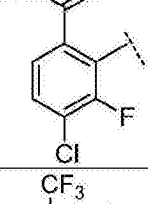
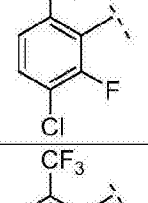
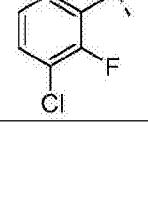
立体化学	R	R'
外消旋体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOMe
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH

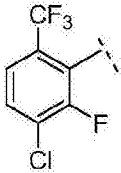
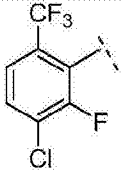
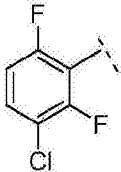
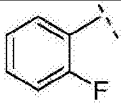
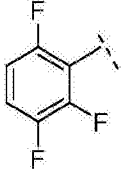


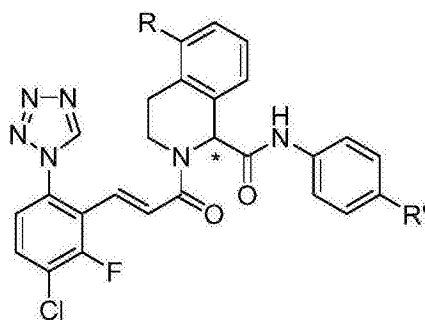
其中R和R'为：

立体化学	R	R'
外消旋体		-4-PhCOOtBu
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH

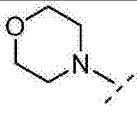
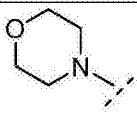
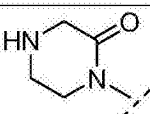
立体化学	R	R'
外消旋体		-4-PhCOOEt
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
R-对映异构体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOEt
S-对映异构体		-4-PhCOOEt
R-对映异构体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH

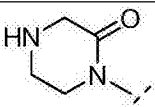
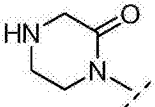
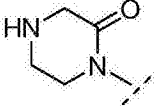
立体化学	R	R'
R-对映异构体		-4-PhCOOEt
S-对映异构体		-4-PhCOOEt
S-对映异构体		-4-PhCOOBzl
S-对映异构体		-4-PhCOOCH ₂ CON(CH ₃) ₂
S-对映异构体		
S-对映异构体		
外消旋体		-4-PhCOOCH ₃
外消旋体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOEt

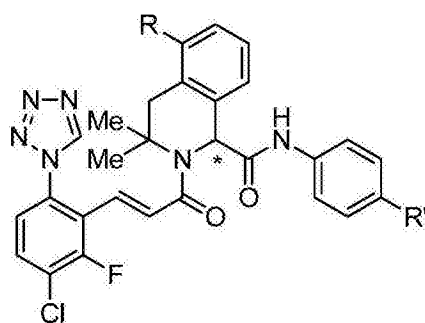
立体化学	R	R'
S-对映异构体		-4-PhCOOH
R-对映异构体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH



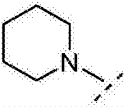
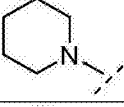
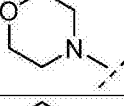
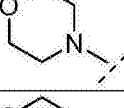
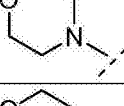
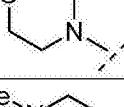
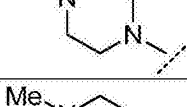
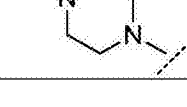
其中R和R'为：

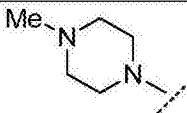
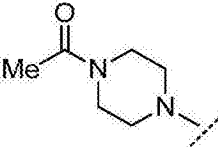
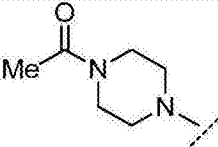
立体化学	R	R'
S-对映异构体		-COOEt
R-对映异构体		-COOEt
R-对映异构体		-COOH

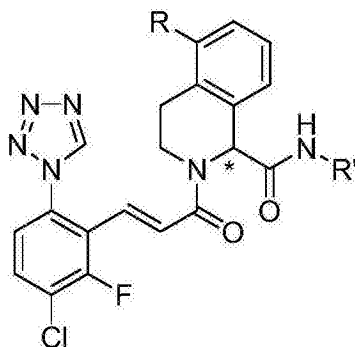
立体化学	R	R'
S-对映异构体		-COOH
R-对映异构体		-COOEt
S-对映异构体		-COOEt



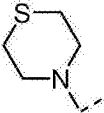
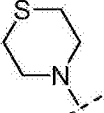
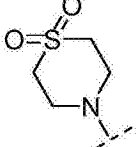
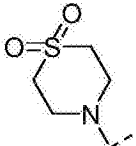
其中R和R'为:

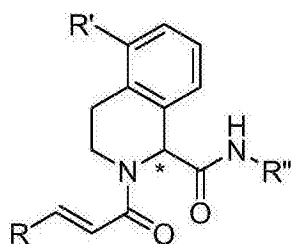
立体化学	R	R'
S-对映异构体		-COOH
R-对映异构体		-COOH
S-对映异构体		-COOEt
R-对映异构体		-COOEt
S-对映异构体		-COOH
R-对映异构体		-COOH
S-对映异构体		-COOH
R-对映异构体		-COOH

立体化学	R	R'
S-对映异构体		-COOEt
S-对映异构体		-COOH
R-对映异构体		-COOH

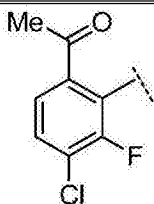
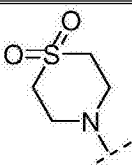
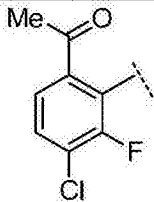
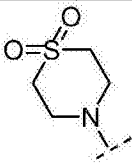
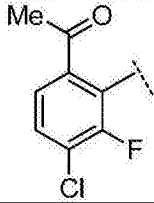
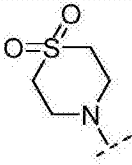
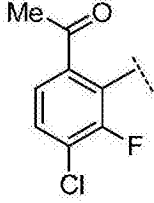
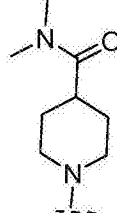
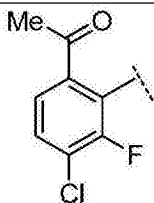
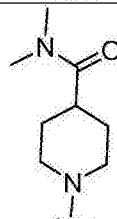
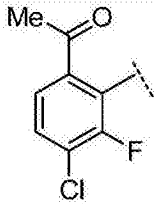
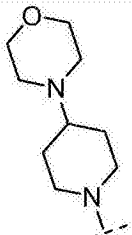
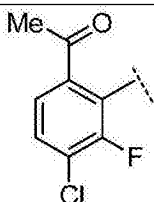
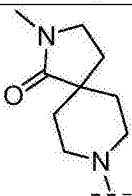


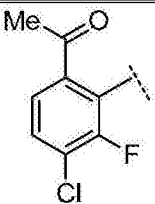
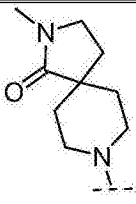
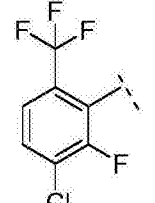
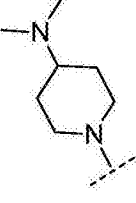
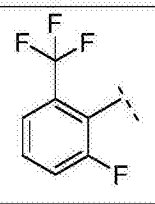
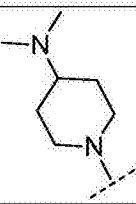
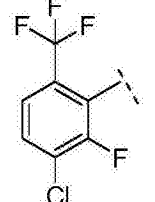
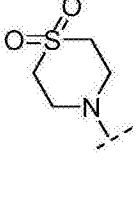
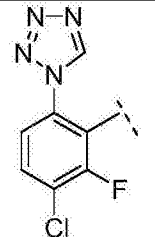
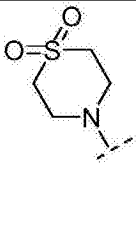
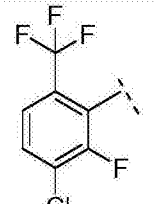
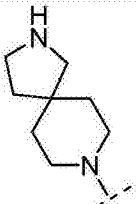
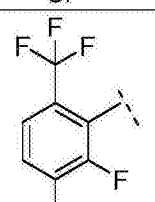
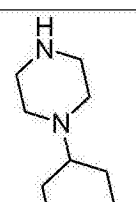
其中R和R'为:

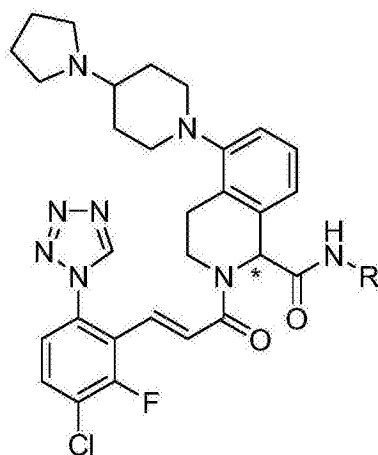
立体化学	R	R'
外消旋体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH
外消旋体		-4-PhCOOH
S-对映异构体		-4-PhCOOH



其中R、R'和R''为：

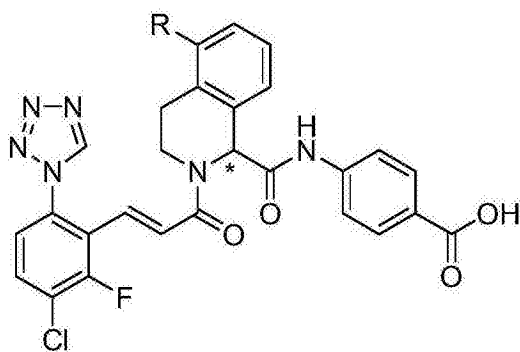
立体化学	R	R'	R''
外消旋体			-4-PhCOOH
R-对映异构体			-4-PhCOOH
S-对映异构体			-4-PhCOOH
外消旋体			-4-PhCOOH
S-对映异构体			-4-PhCOOH
外消旋体			-4-PhCOOH
R-对映异构体			-4-PhCOOH

立体化学	R	R'	R''
S-对映异构体			-4-PhCOOH
外消旋体			-4-PhCOOH
外消旋体			-4-PhCOOH
外消旋体			-4-PhCOOH
外消旋体			-4-PhCOOEt
外消旋体			-4-PhCOOH
外消旋体			-4-PhCOOH

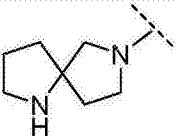
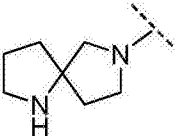
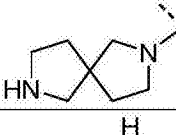
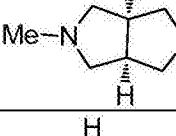
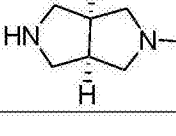
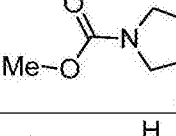
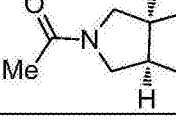
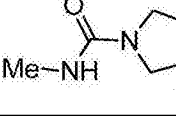
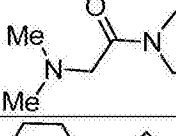
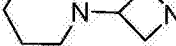


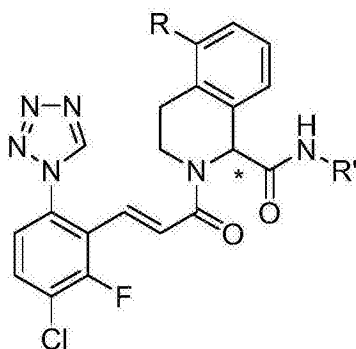
其中R选自：

立体化学	R
外消旋体	
外消旋体	
外消旋体	
外消旋体	
外消旋体	
外消旋体	
外消旋体	
外消旋体	
外消旋体	

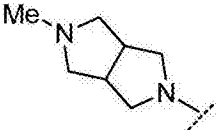
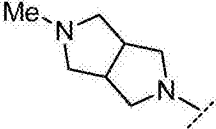
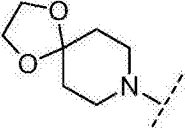
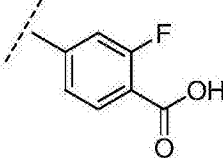


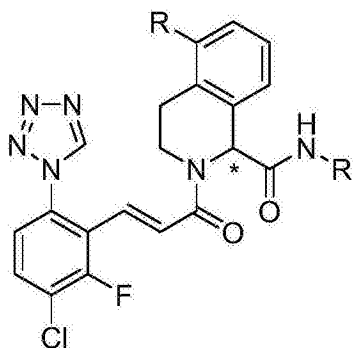
其中R选自：

立体化学	R
非对映异构体	
非对映异构体	
非对映异构体	
非对映异构体	
非对映异构体	
非对映异构体	
非对映异构体	
非对映异构体	
非对映异构体	
外消旋体	

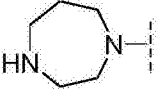
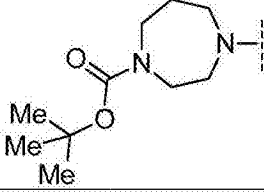
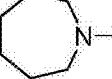


其中R和R'为:

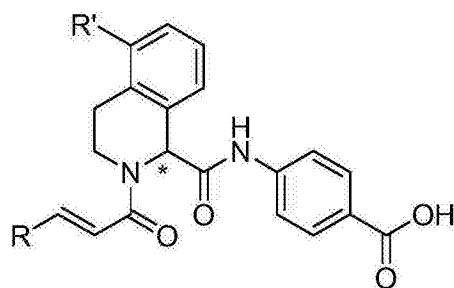
立体化学	R	R'
S-对映异构体		4-PhCOOEt
S-对映异构体		4-PhCOOH
外消旋体		



其中R和R'为:

立体化学	R	R'
外消旋体		4-PhCOOH
外消旋体		4-PhCOOtBu
外消旋体		4-PhCOOH

立体化学	R	R'
外消旋体		4-PhCOOH
S-对映异构体		4-PhCOOH
外消旋体		4-PhCOOH
外消旋体		4-PhCOOH
外消旋体		4-PhCOOH
外消旋体		4-PhCOOH
S-对映异构体		4-PhCOOH
S-对映异构体		4-PhCOOH



其中R和R'为：

立体化学	R	R'
S-对映异构体		
S-对映异构体		
外消旋体		
S-对映异构体		

(E)-4-(2-(3-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

(E)-4-(2-(3-(2-(氨基甲基)-5-氯苯基)丙烯酰基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

(E)-4-(2-(3-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(2-氧代哌啶-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

(E)-4-(2-(3-(5-氯-4-氟-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

(E)-N-(4-氨甲酰基苯基)-2-(3-(5-氯-4-氟-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰胺;

(E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-3,3-二甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

(E)-4-(2-(3-(6-乙酰基-3-氯-2-氟苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

(E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

(R,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

(R,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸乙酯;

(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸乙酯;

(R,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-3,3-二甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-3,3-二甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

4-((S)-2-((E)-3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

4-((S)-2-((E)-3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸叔丁基酯;

4-((R)-2-((E)-3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

4-((R)-2-((E)-3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

4-((S)-2-((E)-3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;

(E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(3-(乙氧基羰基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸;和

(E)-1-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-1-(4-氟苯基氨甲酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯。

作为因子XIIa抑制剂的经取代的四氢异喹啉化合物

技术领域

[0001] 本发明提供为因子XIIa或血浆激肽释放酶(plasma kallikrein)的抑制剂的新颖的经取代的四氢异喹啉(THQ)化合物及其类似物,含有它们的组合物及使用它们例如治疗或预防血栓栓塞性病症的方法。

背景技术

[0002] 血栓栓塞性疾病仍是发达国家人口死亡的主要原因,尽管可以得到抗凝血剂如华法林(Coumadin[®])、肝素、低分子量肝素(LMWH)以及合成的戊多糖和抗血小板药物如阿司匹林和氯吡格雷(Plavix[®])。口服抗凝血剂华法林可抑制因子VII、IX、X和凝血酶原的翻译后成熟,并且对静脉血栓形成和动脉血栓形成具有经证实的有效性。然而,其用途因其治疗指数狭窄、疗效出现缓慢、饮食药物相互作用众多以及需要监测和剂量调整而受到限制。因此,就预防和治疗很多种血栓栓塞性病症而言,发现和开发安全且有效的口服抗凝血剂变得日益重要。

[0003] 一种途径是通过靶向抑制因子XIIa(FXIIa)来抑制凝血酶产生。因子XIIa是血液凝固的调节中所涉及的血浆丝氨酸蛋白酶,所述血液凝固通过组织因子(TF)与因子VII(FVII)结合形成因子VIIa(FVIIa)而在体内引发。所得TF:FVIIa复合物活化因子IX(FIX)和因子X(FX),这导致因子Xa(FXa)的产生。所产生的FXa催化凝血酶原转化成少量的凝血酶,之后该途径被组织因子途径抑制剂(TFPI)关闭。然后凝固过程通过催化量的凝血酶所致的因子V、VIII和XI的反馈活化而进一步加强(Walsh, P.N. Thromb. Haemostasis. 1999, 82, 234-242)。由此引起的凝血酶爆发将纤维蛋白原转化成纤维蛋白,所述纤维蛋白聚合形成血凝块的结构框架并活化血小板,而血小板是凝固的关键细胞组成(Hoffman, M. Blood Reviews 2003, 17, S1-S5)。因此,因子XIIa在加强该扩增回路中起关键作用,从而是引人注目的抗血栓形成疗法的靶标。

[0004] 一种途径是通过靶向抑制因子XIIa(FXIIa)来抑制凝血酶产生。因子XIIa是血液凝固的调节中所涉及的血浆丝氨酸蛋白酶,所述血液凝固通过组织因子(TF)与因子VII(FVII)结合形成因子VIIa(FVIIa)而在体内引发。所得TF:FVIIa复合物活化因子IX(FIX)和因子X(FX),这导致因子Xa(FXa)的产生。所产生的FXa催化凝血酶原转化成少量的凝血酶,之后该途径被组织因子途径抑制剂(TFPI)关闭。然后凝固过程通过催化量的凝血酶所致的因子V、VIII和XI的反馈活化而进一步加强。(Gailani, D. 等人, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27:2507-2513(2007)。由此引起的凝血酶爆发将纤维蛋白原转化成纤维蛋白,所述纤维蛋白聚合形成血凝块的结构框架并活化血小板,而血小板是凝固的关键细胞组成(Hoffman, M. Blood Reviews 2003, 17, S1-S5)。因此,因子XIIa在加强该扩增回路中起关键作用,从而是引人注目的抗血栓形成疗法的靶标。

发明内容

[0005] 本发明提供用作丝氨酸蛋白酶、尤其是因子XIIa和/或血浆激肽释放酶的选择性抑

制剂的新颖的经取代的四氢异喹啉化合物及它们的类似物,包括它们的立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物。

[0006] 本发明还提供用于制备本发明化合物的方法及中间体。

[0007] 本发明还提供药物组合物,其包含可药用载体及至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂化物或前药。

[0008] 本发明化合物可用于治疗和/或预防血栓栓塞性病症。

[0009] 本发明化合物可用于疗法中。

[0010] 本发明化合物可用于制备用于治疗 and/或预防血栓栓塞性病症的药物。

[0011] 本发明化合物可单独使用、与本发明的其它化合物组合使用或与一或多种(优选地与一至两种其它药物)组合使用。

[0012] 随着公开的继续,本发明的这些特征及其它特征将以展开形式描述。

附图说明

[0013] 通过参考下述附图来说明本发明。

[0014] 图1显示了结晶的(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸的形式HCl:SA-1的观察的及计算的(室温)粉末X射线衍射图($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)。

[0015] 图2显示了结晶的(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸的形式H.5-1的观察的及计算的(室温)粉末X射线衍射图($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)。

[0016] 图3显示了结晶的(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸的形式P13的观察的粉末X射线衍射图($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)。

[0017] 图4为结晶的(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸的形式HCl:SA-1的差式扫描量热分析图。

[0018] 图5为结晶的(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸的形式P13的差式扫描量热分析图。

[0019] 图6为结晶的(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸的形式H.5-1的差式扫描量热分析图。

[0020] 图7为结晶的(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸的形式HCl:SA-1的热重分析图。

[0021] 图8为结晶的(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸的形式P13的热重分析图。

[0022] 图9为结晶的(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸的形式H.5-1的热重分析热分析图。

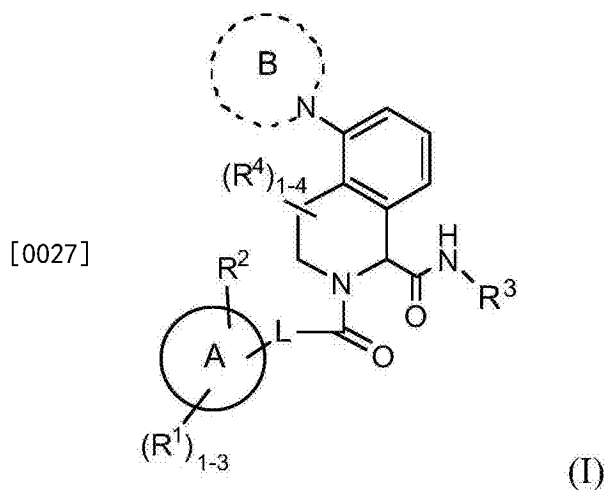
[0023] 图10为结晶的(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸的形式P13的C-13CPMAS光谱图。旋转边带被标记为“ssb”。

[0024] 图11为结晶的(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸的形式P13的F-19CPMAS光谱(使用质子去偶)图。标记旋转边带且通过改变旋转速度来证实。

具体实施方式

[0025] I. 本发明化合物

[0026] 在第一方面中,本发明提供式(I)化合物:



[0028] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物,其中:

[0029] 环A为C₃₋₆碳环;

[0030] 环B为含有碳原子及0-3个选自N、NR⁶、O及S(O)_p的其它杂原子的4-至7-元杂环;任选地,环B与含有碳原子及1-3个选自NR⁶、O及S(O)_p的杂原子的4至7元杂环形成稠合环或螺环;环B(包括稠合环或螺环)被1-3个R⁵取代;

[0031] L选自: -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, -C≡C-, -CHR¹⁰NH-, -NHCHR¹⁰-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂-及-CH₂NH-;

[0032] R¹在每次出现时选自: H、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、OH、SH、CHF₂、CF₃、OCF₃、CN、NH₂、COC₁₋₄烷基、CO₂(C₁₋₄烷基)、-CH₂CO₂H、-CH₂CO₂(C₁₋₄烷基)、-CH₂NH₂、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-NHCO(C₁₋₄烷基)、-NHCOC₂(C₁₋₄烷基)、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-SO₂NH₂及-C(=NH)NH₂;

[0033] R²选自: H、卤素、CN、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、CO(C₁₋₄烷基)、CONH₂、CO₂H、CH₂NH₂及包含碳原子及1-4个选自N、NR^c、O及S(O)_p的杂原子的5-至7-元杂环,其中所述杂环被0-2个R^{2a}取代;

[0034] R^{2a}在每次出现时选自: H、卤素、C₁₋₄烷基、-CH₂OH、C₁₋₄烷氧基、OH、CF₃、OCF₃、CN、NH₂、

CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、CO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CH₂OH、-CH₂OC₁₋₄烷基、-CH₂NH₂-、CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-SO₂(C₁₋₄烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₄烷基)及-SO₂N(C₁₋₄烷基)₂;

[0035] R^{3a}选自:被1-3个R^{3a}取代的C₁₋₆烷基、被0-3个R^{3a}取代的-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环或含有碳原子及1-4个选自N、NR⁷、O及S(O)_p的杂原子的-(CH₂)_n-5-10元杂环;其中所述杂环被0-3个R^{3a}取代;

[0036] R^{3a}在每次出现时选自:=O、卤素、C₁₋₄烷基、OH、C₁₋₄烷氧基、CN、NH₂、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、CONH₂、CONH(C₁₋₆烷基)、CON(C₁₋₄烷基)₂、-CONH-C₁₋₄亚烷基-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CONHCOC₂C₁₋₄烷基、-CONH-C₁₋₄亚烷基-NHCO(C₁₋₄烷基)、-CONH-C₁₋₄亚烷基-CONH₂、-NHCOC₁₋₄烷基、-NHCOC₂(C₁₋₄烷基)、-C₁₋₄亚烷基-NHCOC₂C₁₋₄烷基、R^f、CONHR^f及-CO₂R^f;

[0037] R⁴在每次出现时选自:H、卤素及C₁₋₄烷基;

[0038] R⁵在每次出现时选自:H、=O、卤素、C₁₋₄烷基、OH、CN、NH₂、-N(C₁₋₄烷基)₂、NO₂、C₁₋₄烷氧基、-OCO(C₁₋₄烷基)、-O-C₁₋₄亚烷基-O(C₁₋₄烷基)、-O-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-(CH₂)₂CONH₂、-CONR⁹(C₁₋₄烷基)、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-O(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、-CON(C₁₋₄烷基)-C₁₋₄亚烷基-O(C₁₋₄烷基)、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-CO₂(C₁₋₄烷基)、-NR⁹COC₁₋₄烷基、-NR⁹CO₂C₁₋₄烷基、-NR⁹CONH(C₁₋₄烷基)、-NR⁹CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-CO₂C₁₋₄烷基、-NR⁹-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、R⁸、-OR⁸、-O-C₁₋₄亚烷基-R⁸、-COR⁸、-CO₂R⁸、-CONR⁹R⁸、-NR⁹COR⁸、-NR⁹CO₂R⁸及-NR⁹CONR⁹R⁸;

[0039] R⁶选自:H、C₁₋₄烷基、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CO-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、-(CH₂)₂N(C₁₋₄烷基)₂、-CONR⁹(C₁₋₄烷基)、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-O(C₁₋₄烷基)、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、R⁸、-COR⁸、-CO₂R⁸及-CONR⁹R⁸;

[0040] R⁷在每次出现时选自:H、C₁₋₄烷基、COC₁₋₄烷基、CO₂(C₁₋₄烷基)、CO₂Bn、-CONH-C₁₋₄亚烷基-CO₂C₁₋₄烷基、苯基、苄基及-CO₂-C₁₋₄亚烷基-芳基;

[0041] R⁸在每次出现时选自:被0-3个R^e取代的-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环及含有碳原子及1-4个选自N、NR^d、O及S(O)_p的杂原子的-(CH₂)_n-5-10元杂环;其中所述碳环及杂环任选地经=O取代;

[0042] R⁹在每次出现时选自:H及C₁₋₄烷基;

[0043] R¹⁰在每次出现时选自:H、卤素、OH及C₁₋₄烷基;

[0044] R^c在每次出现时独立选自:H、C₁₋₄烷基、COC₁₋₄烷基、CO₂C₁₋₄烷基及CO₂Bn;

[0045] R^d在每次出现时独立选自:H、C₁₋₄烷基、CO(C₁₋₄烷基)、COCF₃、CO₂(C₁₋₄烷基)、-CONH-C₁₋₄亚烷基-CO₂C₁₋₄烷基、CO₂Bn、R^f及CONHR^f;

[0046] R^e在每次出现时独立选自:=O、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、OCF₃、NH₂、NO₂、N(C₁₋₄烷基)₂、CO(C₁₋₄烷基)、CO(C₁₋₄卤代烷基)、CO₂(C₁₋₄烷基)、CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CONHPh、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-CONH-C₁₋₄亚烷基-O(C₁₋₄烷基)、-CONH-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、-CONH-C₁₋₄亚烷基-CO₂(C₁₋₄烷基)、-NHCOC₂(C₁₋₄烷基)、R^f、COR^f、CO₂R^f及CONHR^f;

[0047] R^f在每次出现时独立选自:-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_n-苯基及含有碳原子及1-4个选自N、NR^c、O及S(O)_p的杂原子的-(CH₂)_n-5-至6-元杂环;其中每个环部分经0-2个R^g取代;

[0048] R^g在每次出现时独立选自:=O、卤素、C₁₋₄烷基、OH、C₁₋₄烷氧基及NHCOC(C₁₋₄烷基);

[0049] n在每次出现时选自0、1、2、3及4;且

[0050] p在每次出现时选自0、1及2。

[0051] 在第二方面中,本发明提供落入第一方面范围内的式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐,其中:

[0052] 环A为C₃₋₆碳环;

[0053] 环B为含有碳原子及0-3个选自N、NR⁶、O及S(O)_p的其它杂原子的4至7元杂环;任选地,环B与含有碳原子及1-3个选自NR⁶、O及S(O)_p的杂原子的4至7元杂环形成稠合环或螺环;环B(包括稠合环或螺环)经1-3个R⁵取代;

[0054] L选自:键、-CHR¹⁰CHR¹⁰、-CR¹⁰=CR¹⁰及-C≡C-;

[0055] R¹在每次出现时选自:H、卤素、C₁₋₂烷基、-O(C₁₋₄烷基)、CN、-CH₂NH₂及-C(=NH)NH₂;

[0056] R²独立选自:H、卤素、CN、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、CO(C₁₋₄烷基)、CONH₂、CO₂H及包括碳原子及1-4个选自N、NH、N(C₁₋₄烷基)、O及S(O)_p的杂原子的5-至7-元杂环,其中所述杂环经1-2个R^{2a}取代;

[0057] R^{2a}在每次出现时选自:H、卤素、C₁₋₄烷基、CO₂H、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CH₂OH、-CH₂OC₁₋₄烷基及-CH₂NH₂;

[0058] R³选自:经1-3个R^{3a}取代的C₁₋₆烷基、经1-3个R^{3a}取代的C₃₋₁₀碳环或含有碳原子及1-4个选自N、NR⁷、O及S(O)_p的杂原子的5-10元杂环;其中所述杂环经1-3个R^{3a}取代;

[0059] R^{3a}在每次出现时选自:H、卤素、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷氧基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CH₂CO₂H、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CO₂-C₁₋₄亚烷基-O(C₁₋₄烷基)、-CO₂-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、-CONH₂、-CONH(C₁₋₆烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-CONH-C₁₋₄亚烷基-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CONHCO₂C₁₋₄烷基、-CONH-C₁₋₄亚烷基-NHCO(C₁₋₄烷基)、-CONH-C₁₋₄亚烷基-CONH₂、-NHCOC₁₋₄烷基、-NHCOC₂(C₁₋₄烷基)、R⁸、-CONHR⁸及-CO₂R⁸;

[0060] R⁴在每次出现时选自:H、卤素及C₁₋₄烷基;

[0061] R⁵在每次出现时选自:H、=O、卤素、C₁₋₄烷基、OH、CN、NH₂、-N(C₁₋₄烷基)₂、NO₂、C₁₋₄烷氧基、-OCO(C₁₋₄烷基)、-O-C₁₋₄亚烷基-O(C₁₋₄烷基)、-O-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-(CH₂)₂CONH₂、-CONR⁹(C₁₋₄烷基)、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-O(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、-CON(C₁₋₄烷基)-C₁₋₄亚烷基-O(C₁₋₄烷基)、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-CO₂(C₁₋₄烷基)、-NR⁹COC₁₋₄烷基、-NR⁹CO₂C₁₋₄烷基、-NR⁹CONH(C₁₋₄烷基)、-NR⁹CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-CO₂C₁₋₄烷基、-NR⁹-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、R⁸、-OR⁸、-O-C₁₋₄亚烷基-R⁸、-COR⁸、-CO₂R⁸、-CONR⁹R⁸、-NR⁹COR⁸、-NR⁹CO₂R⁸及-NR⁹CONR⁹R⁸;

[0062] R⁶选自:H、C₁₋₄烷基、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CO-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、-(CH₂)₂N(C₁₋₄烷基)₂、-CONR⁹(C₁₋₄烷基)、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-O(C₁₋₄烷基)、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂、-CONR⁹-C₁₋₄亚烷基-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、R⁸、-COR⁸、-CO₂R⁸及-CONR⁹R⁸;

[0063] R⁷在每次出现时选自:H、C₁₋₄烷基、-CO₂(C₁₋₄烷基)及-CO₂-C₁₋₄亚烷基-芳基;

[0064] R⁸在每次出现时选自:-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环及含有碳原子及1-4个选自N、NH、N(C₁₋₄烷基)、O及S(O)_p的杂原子的-(CH₂)_n-5-10元杂环;其中所述碳环及杂环经=O取代;

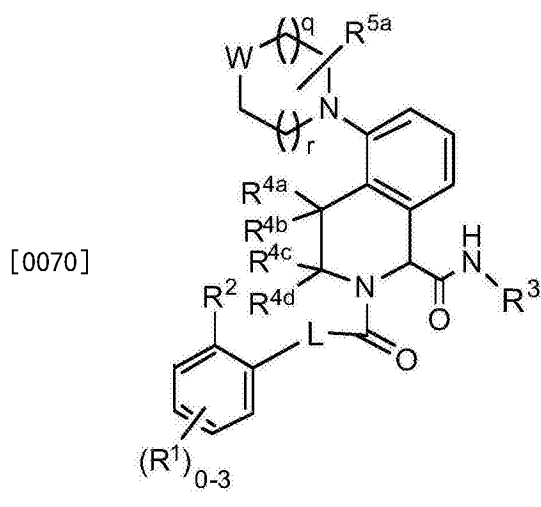
[0065] R⁹在每次出现时选自:H及C₁₋₄烷基;

[0066] R¹⁰在每次出现时选自:H及F;

[0067] n在每次出现时选自0、1、2、3及4;且

[0068] p在每次出现时选自0、1及2。

[0069] 在第三方面中,本发明包含落入第二方面范围内的式(II)化合物:



[0071] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物,其中:

[0072] W选自: $\text{CR}^{5b}\text{R}^{5c}$ 、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ 及 NR^6 ;

[0073] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 及 R^{4d} 独立选自:H、F及 C_{1-4} 烷基;

[0074] R^{5a} 选自:H及=O;

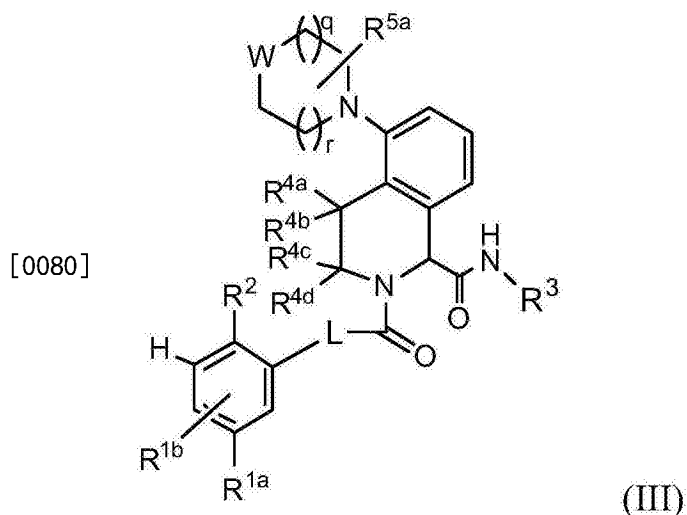
[0075] R^{5b} 及 R^{5c} 独立选自:H、卤素、 C_{1-4} 烷基、OH、CN、 NH_2 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{OCO}-\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{亚烷基}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{亚烷基}-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONR}^9(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 R^8 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 及 $-\text{CO}_2\text{R}^8$;

[0076] 任选地, R^{5b} 及 R^{5c} 与它们所连接的碳原子一起形成含有碳原子及1-4个选自N、 NR^6 、O及 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子的4-7元杂环;其中所述杂环为未经取代的或经=O取代。

[0077] q在每次出现时选自0、1及2;且

[0078] r在每次出现时选自0、1及2。

[0079] 在第四方面中,本发明包含落入第三方面范围内的式(III)化合物:



[0081] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物,其中:

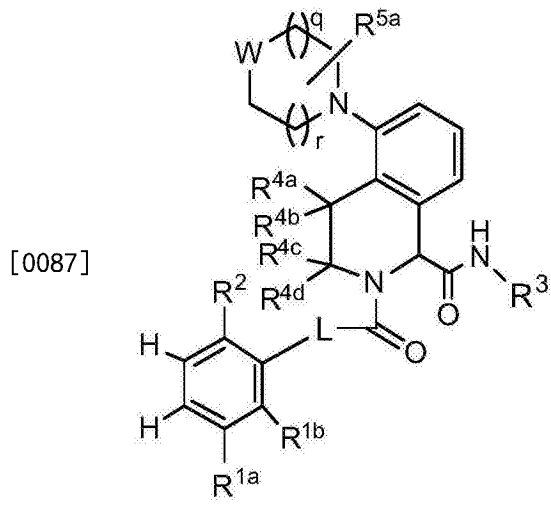
[0082] R^{1a} 选自:H、卤素、 C_{1-2} 烷基及甲氧基;

[0083] R^{1b} 选自:H及卤素;

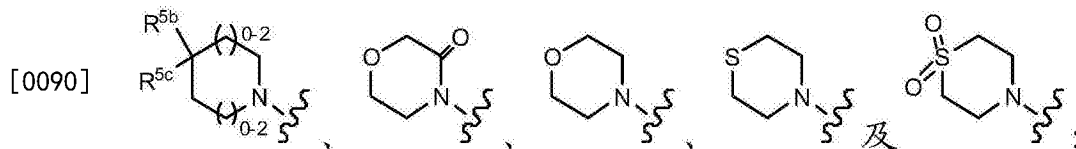
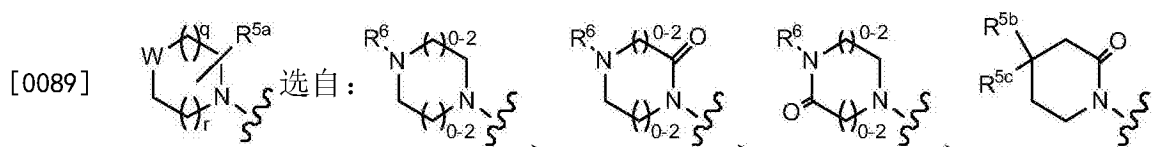
[0084] R^2 独立选自: H、F、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CO(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-COOH$ 、经 R^{2a} 取代的三唑及经 R^{2a} 取代的四唑;

[0085] R^3 选自: 经1-2个 R^{3a} 取代的苯基、经1-2个 R^{3a} 取代的 C_{3-6} 环烷基、经1-2个 R^{3a} 取代的杂环; 其中所述杂环选自: 哌啶基、吡啶基、咪唑基及呋唑基。

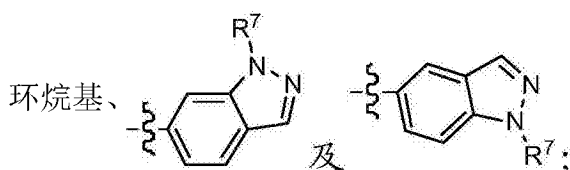
[0086] 在第五方面中, 本发明包含落入第四方面范围内的式(IV)化合物:



[0088] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物, 其中:

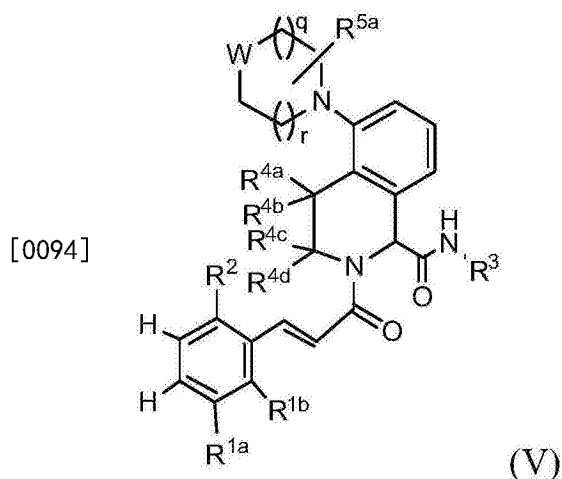


[0091] R^3 选自: 经1-2个 R^{3a} 取代的苯基、经1-2个 R^{3a} 取代的吡啶基、经1-2个 R^{3a} 取代的 C_{3-6}



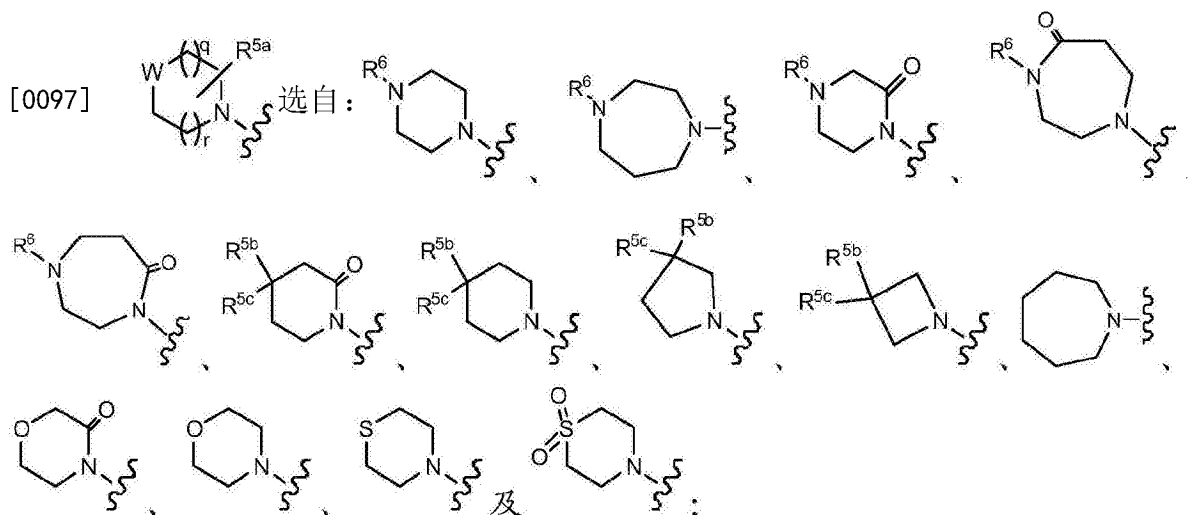
[0092] R^7 选自: H及 C_{1-4} 烷基。

[0093] 在第六方面中, 本发明包含落入第五方面范围内的式(V)化合物:



[0095] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物,其中:

[0096] R^3 选自:经1-2个 R^{3a} 取代的苯基及经1-2个 R^{3a} 取代的吡啶基;



[0098] R^{3a} 在每次出现时选自:H、卤素、 C_{1-4} 烷基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 NH_2 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CO_2(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CO_2(CH_2)_{1-2}CON(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CON(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHCOC(C_{1-4}烷基)$ 、 R^8 、 $-CONHR^8$ 及 $-CO_2R^8$;

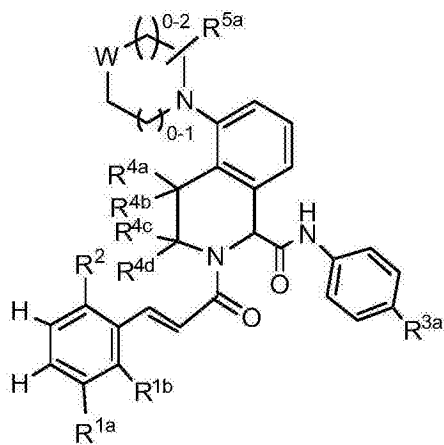
[0099] R^{5b} 及 R^{5c} 独立选自:H、 C_{1-4} 烷基、OH、CN、 NH_2 、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OCO-C_{1-4}烷基$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^9(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CON(C_{1-4}烷基)_2$ 、 R^8 、 $-OR^8$ 、 $-COR^8$ 及 $-CO_2R^8$;

[0100] 任选地, R^{5b} 及 R^{5c} 与它们都连接的碳原子一起形成含有碳原子及1-4个选自N、 NR^6 、O及S(O)_p的杂原子的5-6元杂环;其中所述杂环为未经取代的或经=O取代;且

[0101] R^6 选自:H、 C_{1-4} 烷基、 $-CO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CO(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CO-C_{1-4}亚烷基-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CONH-C_{1-4}亚烷基-O(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CONH-C_{1-4}亚烷基-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}亚烷基-CO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CONH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CON(C_{1-4}烷基)_2$ 、 R^8 、 $-COR^8$ 及 $-CO_2R^8$ 。

[0102] 在第七方面中,本发明包括落入第六方面范围内的式(VI)化合物:

[0103]



(VI)

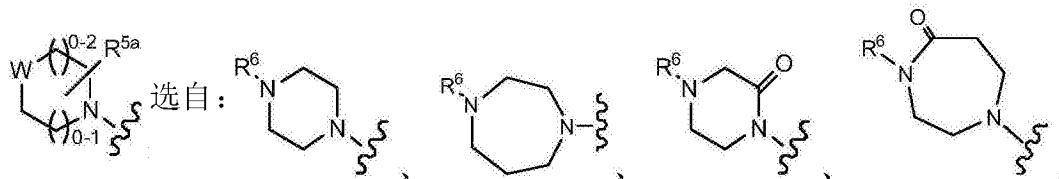
[0104] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐,其中:

[0105] R^{1b} 独立选自:H及F;

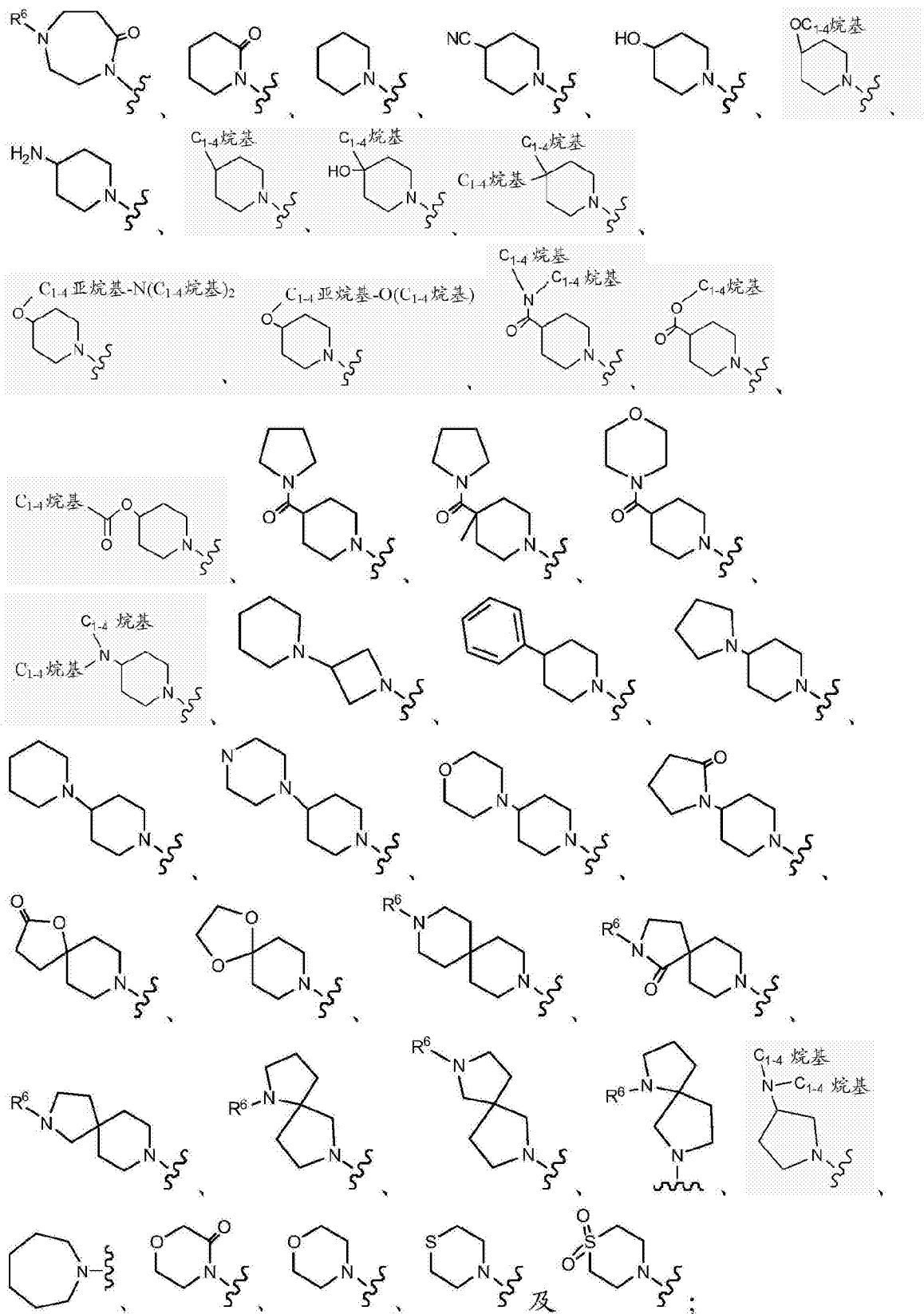
[0106] R^{3a} 选自:H、卤素、CN、 CO_2H 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-20}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{Ph}$ 及 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}$ 三唑。

[0107] 在第八方面中,本发明包括落入第七方面范围内的式(VI)化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物,其中:

[0108]



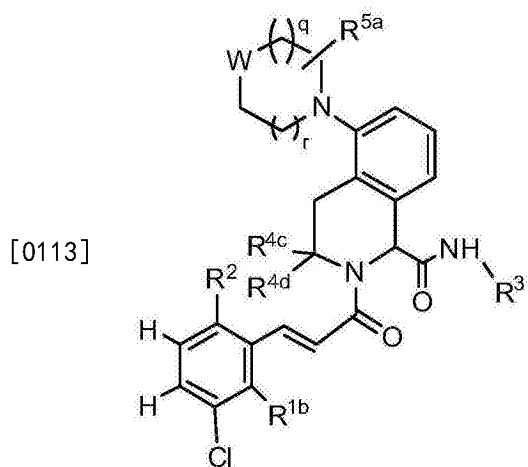
[0109]



[0110] R^{3a}独立选自:H、F、Cl、CN、CO₂H、-CO₂Me、-CO₂Et、-CO₂(i-Pr)、-CO₂(t-Bu)、-CO₂(n-Bu)、-CO₂(i-Bu)、-CO₂(CH₂)₂OMe、-CO₂CH₂CON(Me)₂、-NHCO₂Me、-CO₂CH₂(苯基)、-CO₂(C₃₋₆环烷基)及-CO₂(CH₂)₂-三唑;且

[0111] R^6 选自: H、 C_{1-4} 烷基、 $-CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CO(C_{1-4}$ 烷基)、 $-COCH_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基- $O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基- $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基- $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CH_2Ph$ 及 $-CO_2-C_{1-4}$ 亚烷基- Ph 。

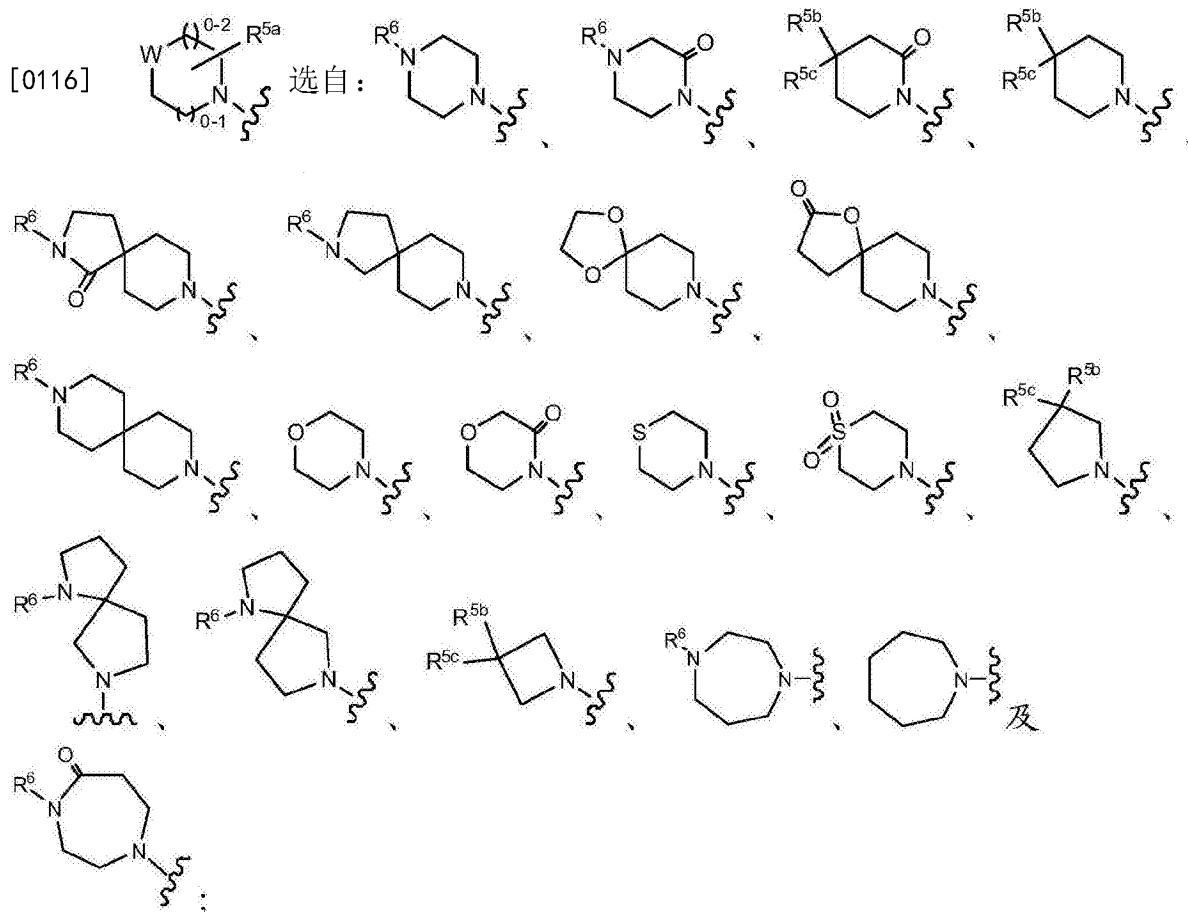
[0112] 在第九方面中, 本发明包括落入第二方面范围内的式(VII)化合物:



(VII)

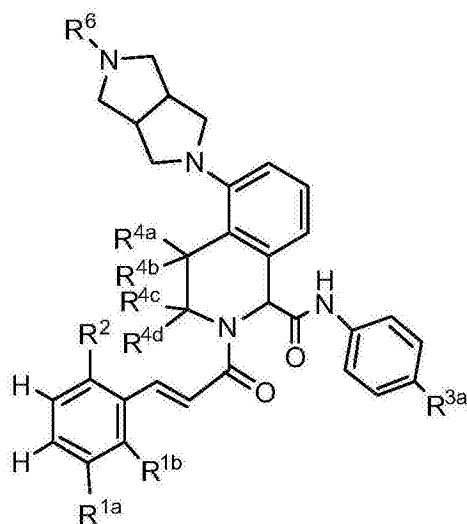
[0114] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物, 其中:

[0115] R^{1b} 选自: H及F;



[0117] R^2 选自: H、F、CN、COMe、OH、OMe、 $OCHF_2$ 、 CHF_2 、 CF_3 及四唑;

[0135]



(VIII)

[0136] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐,其中:

[0137] R^{1a} 选自:H、Cl、 C_{1-2} 烷基及甲氧基;

[0138] R^{1b} 选自:H及F;

[0139] R^6 选自:H、 C_{1-4} 烷基、 $-CO(C_{1-4}$ 烷基)、 CO_2H 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CO(CH_2)_{0-2}NH(C_{1-4}$ 烷基)及 $-CO(CH_2)_{0-2}N(C_{1-4}$ 烷基)₂;

[0140] R^{3a} 选自:H、F、Cl、CN、 CO_2H 、 $-CO_2Et$ 及 $-CO_2(t-Bu)$ 。

[0141] 在第十二方面中,本发明包括落入第一方面范围内的式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐,其中:

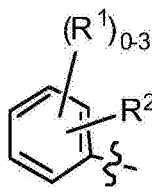
[0142] 环B为杂芳基或桥接杂环,其各自含有碳原子及0-2个选自N、NH、O及S(O)_p的其它杂原子,且其各自经1-3个 R^5 取代;

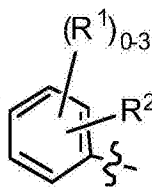
[0143] R^2 选自:H、F、CN、 $-CO(C_{1-4}$ 烷基)、OH、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-OCHF_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、三唑及四唑,其中所述三唑及四唑经0-2个 R^{2a} 取代;且

[0144] R^5 在每次出现时选自:H、=O、卤素、 C_{1-4} 烷基、OH、CN、 NH_2 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^9(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CON(C_{1-4}$ 烷基)₂、 R^8 及 $-COR^8$ 。

[0145] 在另一实施方案中,环A为苯基。

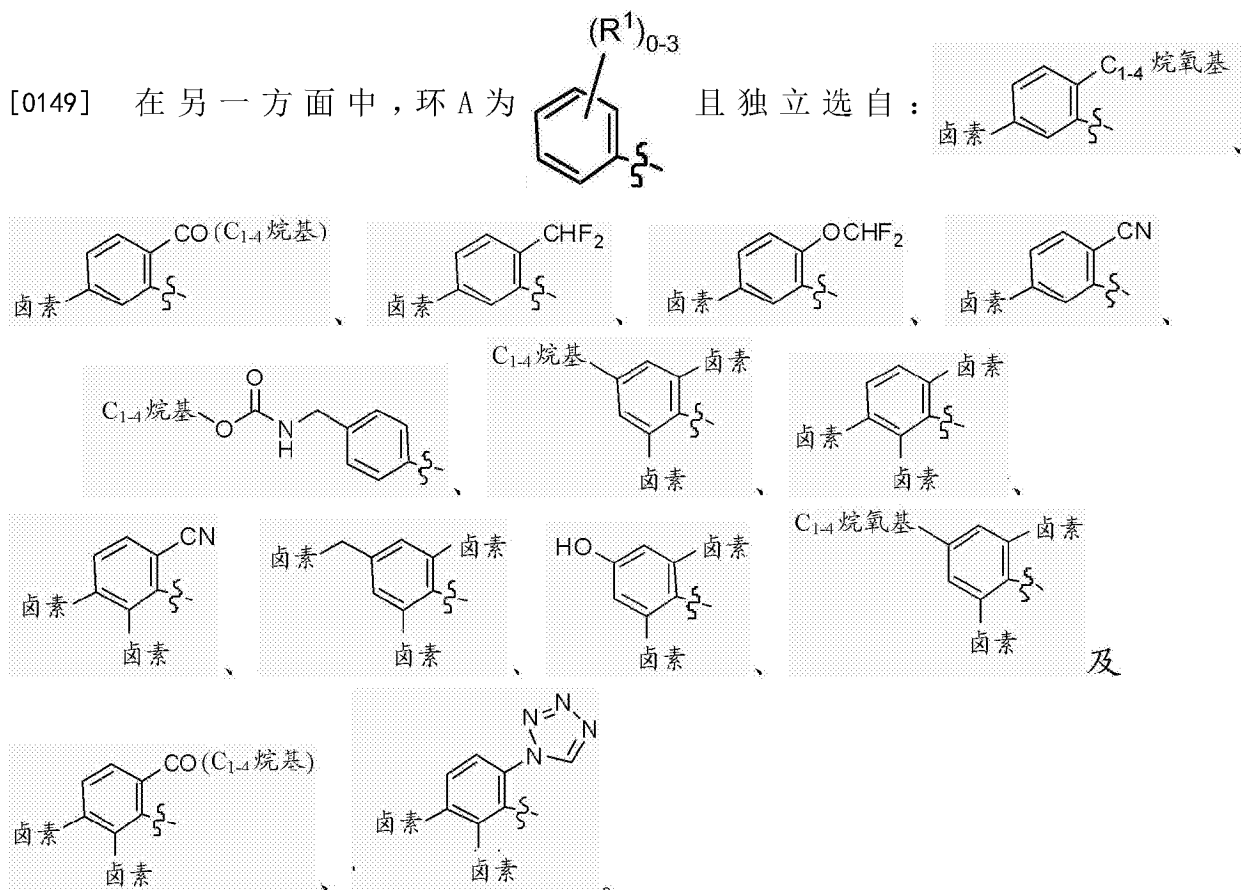
[0146] 在另一实施方案中,环A为环己基。



[0147] 在另一方面中,环A为  其中 R^1 在每次出现时独立选自:卤素、 C_{1-4} 烷基、

OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $CO(C_{1-4}$ 烷基)、CN、 CH_2F 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 及 $-CH_2NHCOC_2(C_{1-4}$ 烷基)、包含碳原子及1-4个选自N、NR^c、O及S(O)_p的杂原子的5-至7-元杂环,其中所述杂环经0-2个 R^{2a} 取代。

[0148] 烷氧基 C_{1-4} 烷基卤素 C_{1-4} 烷氧基(C_{1-4} 烷基)



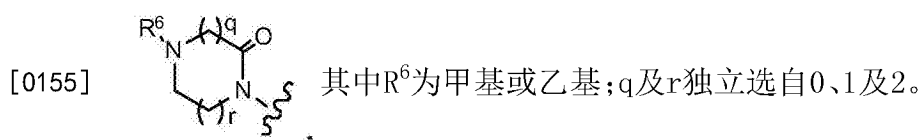
[0150] 在另一实施方案中, L独立选自: 键、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(Me)=CH-、-C≡C-及-CH₂NH-。

[0151] 在另一实施方案中, L独立选自: 键、-CH₂CH₂-、-CH=CH-及-C(Me)=CH。

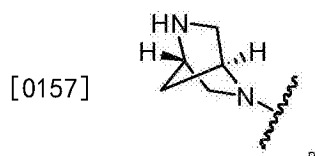
[0152] 在另一实施方案中, L独立选自: 键、-CH₂CH₂-及-CH=CH-。

[0153] 在另一实施方案中, L为-CH=CH-。

[0154] 在另一实施方案中, 环B为

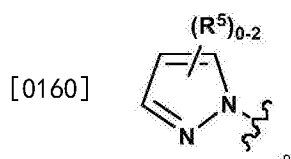


[0156] 在另一实施方案中, 环B为



[0158] 在另一实施方案中, 环B为经取代的吡唑。

[0159] 在另一实施方案中, 环B为

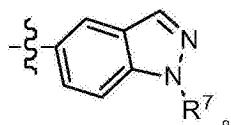
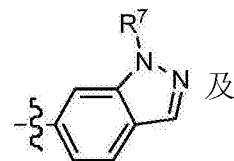


[0161] 在另一实施方案中, R^3 为经 R^{3a} 取代的 C_{1-4} 烷基。

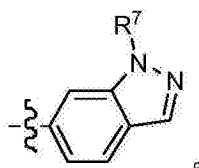
[0162] 在另一实施方案中, R^3 为经 R^{3a} 取代的苯基。

[0163] 在另一实施方案中, R^3 为经 R^{3a} 取代的环己基。

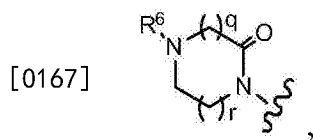
[0164] 在另一实施方案中, R^3 为经 R^{3a} 取代的杂环且选自:



[0165] 在另一实施方案中, R^3 为经 R^{3a} 取代的



[0166] 在另一实施方案中, 环B为



[0168] 其中 R^6 为甲基或乙基, q 及 r 为独立选自 1 及 2 的整数; R^2 选自: H、F、CN、COMe、OH、OMe、OCHF₂、CHF₂、CF₃ 及四唑; R^3 为经 R^{3a} 取代的苯基, 其中 R^{3a} 选自: H、F、Cl、CN、CO₂H、-CH₂CO₂H、CO₂Me、-CO₂Et、-CO₂(i-Pr)、-CO₂(t-Bu)、-CO₂(n-Bu)、-CO₂(i-Bu) 及 NHC(=O)Me;

[0169] 在另一方面中, 本发明提供选自示例实施例的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物。

[0170] 在另一方面中, 本发明提供选自属于示例实施例化合物范围内的任一亚组列表的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物。

[0171] 在另一实施方案中, 本发明化合物具有 $\leq 10 \mu M$ 的因子 XIa Ki 值。

[0172] 在另一实施方案中, 本发明化合物具有 $\leq 1 \mu M$ 的因子 XIa Ki 值。

[0173] 在另一实施方案中, 本发明化合物具有 $\leq 0.5 \mu M$ 的因子 XIa Ki 值。

[0174] 在另一实施方案中, 本发明化合物具有 $\leq 0.1 \mu M$ 的因子 XIa Ki 值。

[0175] II. 本发明的其它实施方案

[0176] 在另一实施方案中, 本发明提供包含至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物的组合物。

[0177] 在另一实施方案中, 本发明提供一种药物组合物, 其包含可药用载体及至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物。

[0178] 在另一实施方案中, 本发明提供一种药物组合物, 其包括: 可药用载体及治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物。

[0179] 在另一实施方案中, 本发明提供制备本发明化合物的方法。

[0180] 在另一实施方案中, 本发明提供用于制备本发明化合物的中间体。

[0181] 在另一实施方案中, 本发明提供进一步包含其它治疗剂的药物组合物。在一优选

实施方案中,本发明提供药物组合物,其中所述其它治疗剂为抗血小板剂或其组合。优选地,抗血小板剂为氯吡格雷和/或阿司匹林或其组合。

[0182] 在另一实施方案中,本发明提供治疗和/或预防血栓栓塞性病症的方法,其包括向需要该治疗和/或预防的患者给药治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物。

[0183] 在另一实施方案中,本发明提供用于疗法中的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物。

[0184] 在另一实施方案中,本发明提供用于疗法中以治疗和/或预防血栓栓塞性病症的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物。

[0185] 在另一实施方案中,本发明还提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物的用途,其用以制备用于治疗和/或预防血栓栓塞性病症的药物。

[0186] 在另一实施方案中,本发明提供治疗和/或预防血栓栓塞性病症的方法,其包括:向有此需要的患者给药治疗有效量的第一及第二治疗剂,其中所述第一治疗剂为本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物,且所述第二治疗剂为至少一种选自以下的药物:第二因子XIIa抑制剂、抗凝血剂、抗血小板剂、凝血酶抑制剂、血栓溶解剂及纤维蛋白溶解剂。优选地,第二治疗剂为至少一种选自以下的药物:华法林、未经分级分离的肝素、低分子量肝素、合成五糖、水蛭素、阿加曲班(argatroban)、阿司匹林、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、舒林酸(sulindac)、吲哚美辛(indomethacin)、甲灭酸盐(mefenamate)、屈噁昔康(droxicam)、双氯芬酸(diclofenac)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、吡罗昔康(piroxicam)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷、替罗非班(tirofiban)、依替巴肽(eptifibatide)、阿昔单抗(abciximab)、美拉加群(melagatran)、去硫酸水蛭素(desulfatohirudin)、组织纤维蛋白溶酶原活化剂、经修饰的组织纤维蛋白溶酶原活化剂、阿尼普酶(anistreplase)、尿激酶(urokinase)及链激酶(streptokinase)。优选地,第二治疗剂为至少一种抗血小板剂。优选地,所述抗血小板剂为氯吡格雷和/或阿司匹林或其组合。

[0187] 血栓栓塞性病症包含动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管血栓栓塞性病症、动脉脑血管血栓栓塞性病症及静脉脑血管血栓栓塞性病症。血栓栓塞性病症的实例包括但不限于不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、初发性心肌梗塞、复发性心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞及由医疗植入物、装置或程序(其中将血液暴露于人造表面从而促使血栓形成)引起的血栓形成。

[0188] 在另一实施方案中,本发明提供治疗和/或预防炎症性病症的方法,其包括:向需要该治疗和/或预防的患者给药治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂化物。炎症性病症的实例包括但不限于败血症、急性呼吸窘迫综合征及全身性炎症性反应综合征。

[0189] 在另一实施方案中,本发明提供同时、单独或顺序用于疗法中的本发明化合物与其它治疗剂的组合制剂。

[0190] 在另一实施方案中,本发明提供同时、单独或顺序用于治疗和/或预防血栓栓塞性

病症的本发明化合物与其它治疗剂的组合制剂。

[0191] 本发明可以以其它特定形式体现,但并不背离本发明的精神或基本特征。本发明涵盖本文所提及的本发明优选方面的所有组合。应理解,本发明的任一及所有实施方案可结合任一其它实施方案或多个实施方案来阐述另外的实施方案。亦应理解,实施方案的每一个别要素为自身独立的实施方案。另外,实施方案的任一要素意欲与来自任一实施方案的任一及所有其它要素组合以阐述另外的实施方案。

[0192] III. 化学

[0193] 在说明书及随附权利要求中,给定化学式或名称在存在异构体的情况下应涵盖所有立体及光学异构体及外消旋体。除非另外指明,否则所有手性(对映异构体及非对映异构体)及外消旋形式皆属在本发明范围内。所述化合物中亦可存在C=C双键、C=N双键、环系统及诸如此类的许多几何异构体,且所有所述稳定异构体皆涵盖在本发明内。本发明化合物的顺式及反式(或E-及Z-)几何异构体都得以描述且可被按异构体混合物形式或分开的异构体形式分离出来。本发明化合物可以按光学活性或外消旋形式被分离出来。可通过拆分外消旋形式或通过自光学活性起始物质合成来制备光学活性形式。用于制备本发明化合物的所有方法及其中制得的中间体皆视为本发明的一部分。在制备对映异构体或非对映异构体产物时,其可通过常规方法(例如通过色谱法或分级结晶)进行分离。依赖于方法条件,以游离(中性)或盐形式获得本发明的最终产物。所述最终产物的游离形式及盐皆在本发明范围内。视需要,则可将化合物的一种形式转化成另一形式。可将游离碱或酸转化成盐;可将盐转化成游离化合物或另一种盐;可将本发明异构体化合物的混合物分离成单独异构体。本发明化合物、其游离形式及盐可以以多种互变异构体形式存在,其中氢原子换位至分子的其它部分上且分子的原子之间的化学键由此发生重排。应理解,可存在的所有互变异构体形式皆包含在本发明内。

[0194] 术语“立体异构体”是指它们原子的组成相同但空间排列不同的异构体。对映异构体及非对映异构体为立体异构体的实例。术语“对映异构体”是指彼此为镜像且不可重叠的一对分子中的一个。术语“非对映异构体”是指不为镜像的立体异构体。术语“外消旋体”或“外消旋混合物”是指由等摩尔量的两种对映异构体物质构成的组合物,其中所述组合物并无光学活性。

[0195] 符号“R”及“S”代表手性碳原子周围的取代基的构型。异构体描述语“R”及“S”如本文所述来使用,用于指示相对于核心分子的原子构型,且意欲如文献中所定义来使用(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193-2222 (1996))。

[0196] 术语“手性”是指分子的使其不可能与其镜像重叠的结构特性。术语“纯手性”是指对映异构体纯度的状态。术语“光学活性”是指纯手性分子或手性分子之非外消旋混合物在偏振光平面上旋转的程度。

[0197] 本文所用之术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有指定碳原子数之具支链及直链饱和脂肪族烃基团。举例而言,“C₁-C₁₀烷基”或“C₁₋₁₀烷基”(或亚烷基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉及C₁₀烷基。另外,举例而言,“C₁-C₆烷基”或“C₁₋₆烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。烷基可为未经取代的或经取代(其中至少一个氢由另一化学基团代替)。烷基的实施例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基及异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、叔丁基)及戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)。在使用“C₀烷基”或“C₀亚烷基”时,

其意欲表示直接键。

[0198] “烯基”或“亚烯基”意欲包括具有指定碳原子数及一或多个、优选一至两个碳-碳双键(其可存在于沿链的任一稳定点处)的直链或支链构型的烃链。举例而言,“C₂-C₆烯基”或“C₂₋₆烯基”(或亚烯基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烯基。烯基的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基及4-甲基-3-戊烯基。

[0199] “炔基”或“亚炔基”意欲包括具有直链或支链构型且具有一或多个、优选地一至三个碳-碳叁键(可存在于沿链的任一稳定点处)的烃链。举例而言,“C₂-C₆炔基”或“C₂₋₆炔基”(或亚炔基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆炔基;例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

[0200] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。“C₁-C₆烷氧基”或“C₁₋₆烷氧基”(或烷基氧基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷氧基。示例性烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基及异丙氧基)及叔丁氧基。类似地,“烷基硫基”或“硫代烷基(thioalkoxy)”代表指定数目的碳原子经由硫桥进行连接的如上文所定义的烷基,例如甲基-S-及乙基-S-。

[0201] “卤代”或“卤素”包含氟、氯、溴及碘。“卤代烷基”意欲包括具有指定碳原子数且经1或多个卤素取代的支链及直链饱和脂肪族烃基团。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。卤代烷基的实例亦包含意欲包括具有指定碳原子数且经1或多个氟原子取代的支链及直链饱和脂肪族烃基团的“氟烷基”。

[0202] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”代表指定数目的碳原子并且经由氧桥进行连接的如上文所定义的卤代烷基。举例而言,“C₁-C₆卤代烷氧基”或“C₁₋₆卤代烷氧基”意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。类似地,“卤代烷硫基”或“卤代硫代烷基”代表指定数目的碳原子且经由硫桥进行连接的如上文所定义的卤代烷基;例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

[0203] 术语“环烷基”是指环状烷基,其包含单环、二环或多环系统。“C₃-C₇环烷基”或“C₃₋₇环烷基”意欲包括C₃、C₄、C₅、C₆及C₇环烷基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基及降莰烷基。支链环烷基(例如1-甲基环丙基及2-甲基环丙基)包括杂“环烷基”的定义中。

[0204] 本文所用的“碳环”或“碳环残基”意指任何稳定的3、4、5、6、7或8元单环或二环烃环或7、8、9、10、11、12或13元二环或三环烃环,它们中的任一种可为饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳族的。所述碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷(蔡烷)、[2.2.2]二环辛烷、茛基、苯基、蔡基、茛满基、金刚烷基、蒽基及四氢蔡基(四氢蔡(tetralin))。如上文所示,桥接环亦包括在碳环的定义内(例如,[2.2.2]二环辛烷)。除非另外指定,优选的碳环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基及茛满基。在使用术语“碳环”时,其意欲包括“芳基”。在一或多个碳原子连接两个非相邻碳原子时,则产生桥接环。优选的桥为一个或两个碳原子。应注意,桥总是将单环转化成三环。在环为桥接环时,就所述环所提及的取代基亦可存在于所述桥上。

[0205] 本文所用的术语“二环碳环”或“二环碳环基团”意指含有两个稠合环且由碳原子组成的稳定的9或10元碳环系统。在所述两个稠合环中,一个环为稠合至另一个环的苯并环;且第二个环为饱和、部分不饱和或不饱和的5-或6元碳环。所述二环碳环基团可在任一碳原子处连接于其侧基以得到稳定结构。若所得化合物是稳定的,则本文所述的二环碳环基团可在任一碳上被取代。二环碳环基团的实例为(但不限于)萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基及茚满基。

[0206] “芳基”是指单环或多环芳族烃，其包括（例如）苯基、萘基及菲基（phenanthranlyl）。芳基部分为公知的且阐述于（例如）Hawley’s Condensed Chemical Dictionary（第13版），Lewis, R. J. 编辑，J. Wiley & Sons 公司，New York（1997）中。“C₆或C₁₀芳基”或“C₆₋₁₀芳基”是指苯基及萘基。除非另外指明，“芳基”、“C₆或C₁₀芳基”或“C₆₋₁₀芳基”或“芳族残基”可为未经取代的或经1至5个以下基团、优选地1至3个基团取代：OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H及CO₂CH₃。

[0207] 本文所用的术语“苕基”是指一个氢原子由苯基代替的甲基,其中所述苯基可任选地经1至5个,优选1至3个以下基团取代:OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H及CO₂CH₃。

[0208] 本文所用的术语“杂环”或“杂环基团”意指稳定的3、4、5、6或7元单环或二环杂环或7、8、9、10、11、12、13或14元多环杂环,其为饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的,且其含有碳原子及1、2、3或4个独立选自N、O及S的杂原子;且包括其中任一上文所定义的杂环耦合至苯环的任意多环基团。氮及硫杂原子可任选地发生氧化(即, $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$,其中p为0、1或2)。氮原子可经取代或为未经取代的(即,若定义,则为N或NR,其中R为H或另一取代基)。杂环可在任何杂原子或碳原子处与其侧基连接,从而得到稳定结构。若所得化合物稳定,则本文所阐述的杂环可在碳或氮原子上经取代。杂环中的氮可任选地经季铵化。若杂环中的S及O原子总数超过1,则所述杂原子优选地彼此不相邻。优选地,杂环中的S及O原子的总数不大于1。在使用术语“杂环”时,其意欲包括杂芳基。

[0209] 杂环的实例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环辛四烯基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothiofuranyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H, 6H-1, 5, 2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2, 3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡啶并吡啶基、假吡啶基(indolenyl)、二氢吡啶基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1, 2, 3-噁二唑基、1, 2, 4-噁二唑基、1, 2, 5-噁二唑基、1, 3, 4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基萘嵌间二氮杂苯基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、酚黄素基、啡噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-

喹嗪基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及咕吨基。也包括含有(例如)上述杂环的稠合环及螺环化合物。

[0210] 5元至10元杂环的实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、羟吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红基、异喹啉基、八氢异喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、异噁唑并吡啶基、噻唑基、噻啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡唑并吡啶基。

[0211] 5元至6元杂环的实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。也包括含有(例如)上述杂环的稠合环及螺环化合物。

[0212] 本文所用的术语“二环杂环”或“二环杂环基团”意指稳定的9或10元杂环系统,其含有两个稠合环且由碳原子及1、2、3或4个独立选自N、O及S的杂原子组成。在所述两个稠合环中,一个环为5或6元单环芳族环,其包括5元杂芳基环、6元杂芳基环或苯并环,它们各自稠合至第二个环。所述第二个环为饱和的、部分不饱和的或不饱和的5-或6元单环,且包括5元杂环、6元杂环或碳环(前提是当第二环个为碳环时第一环不是苯并环)。

[0213] 二环杂环基团可在任何杂原子或碳原子处与其侧基连接,从而得到稳定结构。若所得化合物稳定,则本文所述的二环杂环基团可在碳或氮原子上被取代。若杂环中的S及O原子的总数超过1,则优选地所述杂原子彼此不相邻。优选地,所述杂环中的S及O的原子总数不大于1。

[0214] 二环杂环基团的实例为但不限于喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、噻啉基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、1H-吡唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹啉基及1,2,3,4-四氢-噻啉基。

[0215] 本文所用的术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指包含至少一个诸如硫、氧或氮的杂原子环成员的稳定单环状及多环芳族烃。杂芳基包括但不限于吡啶基、噻啉基、吡嗪基、吡啶基、三嗪基、呋喃基、噻啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、二氢吡啶基、苯并二氧戊环基及苯并二噁烷。杂芳基是经取代的或为未经取代的。氮原子是经取代的或为未经取代的(即,若定义,则为N或NR,其中R为H或另一取代基)。氮及硫杂原子可任选地发生氧化(即,N $\rightarrow$ O及S(O)_p,其中p为0、1或2)。

[0216] 桥接环亦包含在杂环的定义中。在一或多个原子(即,C、O、N或S)连接两个非相邻碳或氮原子时,则产生桥接环。桥接环的实例包括但不限于一个碳原子、两个碳原子、一个

氮原子、两个氮原子及碳-氮基团。应注意,桥总是将单环转化成三环。在环为桥接环时,就所述环所提及的取代基亦可存在于桥上。

[0217] 术语“抗衡离子”用于表示带负电物质,例如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根及硫酸根。

[0218] 在环结构内使用虚线环时,这表明所述环结构可为饱和的、部分饱和的或不饱和的。

[0219] 如本文中所提及,术语“经取代的”意指至少一个氢原子被非氢基团代替,前提是维持正常化合价且所述取代得到稳定化合物。在取代基为酮基(即=O)时,则原子上的两个氢被代替。酮基取代基不存在于芳族部分上。在提及环系统(例如,碳环或杂环)经羰基或双键取代时,其意指羰基或双键为环的一部分(即,在环内)。本文所用的环双键为形成于两个相邻环原子之间的双键(例如,C=C、C=N或N=N)。

[0220] 在本发明化合物上存在氮原子的情形下(例如,胺),可通过使用氧化剂(例如,mCPBA和/或过氧化氢)进行处理而将所述氮原子转化成N-氧化物以获得本发明的其它化合物。因此,所显示且要求保护的氮原子皆视为涵盖所显示的氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

[0221] 当任何变量在化合物的任何组成或式中出现不止一次时,其每次出现时的定义均独立于其在其它每种情况下出现时的定义。因此,举例而言,若基团显示为经0-3个R基团取代,则该基团可任选地经至多三个R基团取代,且在每次出现时R独立选自R的定义。另外,取代基和/或变量的组合仅在所述组合得到稳定化合物时才允许存在。

[0222] 在键结至取代基的键显示为与连结环中两个原子的键交叉时,则所述取代基可键结至所述环的任一原子上。在列出取代基但未指明该取代基中哪一个原子键结至具有给定式的化合物的其余部分上时,则所述取代基可经由该取代基中的任一原子来键结。取代基和/或变量的组合仅在所述组合得到稳定化合物时才允许存在。

[0223] 短语“可药用的”在本文中用于是指如下那些化合物、材料、组合物和/或剂型:在合理医疗判断的范围内,它们适用于接触人类及动物的组织而无过高毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症并与合理的效益/风险比例相称。

[0224] 如本文中所使用,“可药用盐”是指所披露化合物的衍生物,其中通过制备母体化合物的酸式或碱式盐来修饰所述母体化合物。可药用盐的实例包括但不限于碱性基团(例如胺)的无机酸盐或有机酸盐;和酸性基团(例如羧酸)的碱碱式盐或有机盐。可药用盐包括(例如)自无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。举例而言,所述常规无毒盐包含衍生自无机酸的那些盐,所述无机酸为(例如)盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸及硝酸;及自有机酸制备的盐,所述有机酸为(例如)乙酸、丙酸、琥珀酸、羟乙酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羟乙磺酸。

[0225] 本发明的可药用盐可通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,可通过使这些化合物的游离酸或游离碱形式与化学计量量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在二者的混合物中进行反应来制备所述盐;通常,非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。适宜盐的列表可参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing公司,Easton,PA(1990),将该文献所揭示的内容以引

用方式并入本文中。

[0226] 此外,式I化合物可具有前药形式。本发明范围及主旨内的前药为在活体内转化以提供生物活性剂(即,式I化合物)的任一化合物。前药的各种形式在本领域内为公知的。所述前药衍生物的实施例可参见如下:

[0227] a)Design of Prodrugs,Bundgaard,H.编辑,Elsevier(1985)及Methods in Enzymology,112:309-396,Widder,K.等人编辑,Academic Press(1985);

[0228] b)Bundgaard,H.,第5章,“Design and Application of Prodrugs”,A Textbook of Drug Design and Development,第113-191页,Krosgaard-Larsen,P.等人编辑,Harwood Academic Publishers(1991);

[0229] c)Bundgaard,H.,Adv Drug Deliv Rev.,8:1-38(1992);

[0230] d)Bundgaard,H.等人,J.Pharm.Sci.,77:285(1988);及

[0231] e)Takeya,N.等人,Chem.Pharm.Bull.,32:692(1984)。

[0232] 含有羧基的化合物可形成用作前药的生理学可水解的酯,所述酯通过在身体内水解来得到式I化合物本身。优选地给药所述前药,这是因为在多种情形下,水解主要在消化酶的影响下发生。胃肠外给药可用于酯自身具有活性的情形或在血液发生水解的那些情形。式I化合物的生理学可水解酯的实例包括C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基苄基、4-甲氧基苄基、茛满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C₁₋₆烷酰氧基-C₁₋₆烷基(例如,乙酰氧基甲基、新戊酰基氧基甲基或丙酰基氧基甲基)、C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基(例如,甲氧基羰基-氧基-甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘氨酸基氧基甲基、苄基甘氨酸基氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基)的酯及用于(例如)青霉素及头孢菌素领域中的其它公知的生理学可水解的酯。可通过本领域已知的常规技术来制备所述酯。

[0233] 前药的制备是本领域已知的且阐述于(例如)Medicinal Chemistry:Principles and Practice,King,F.D.编辑,The Royal Society of Chemistry,Cambridge,UK(1994); Testa,B.等人,Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism.Chemistry,Biochemistry and Enzymology,VCHA及Wiley-VCH,Zurich,Switzerland(2003);The Practice of Medicinal Chemistry,Wermuth,C.G.编辑,Academic Press,San Diego,CA(1999)中。

[0234] 本发明意欲包括在本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包含具有相同原子数但具有不同质量数的那些原子。概括举例而言但不加以限制,氢的同位素包括氕及氘。碳的同位素包括¹³C及¹⁴C。同位素标记的本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术来制备,或可通过与本文所述方法类似的那些方法使用经适当同位素标记的试剂代替原本采用的未经标记的试剂来制备。所述化合物具有各种潜在用途,例如,用作测定潜在医药化合物结合至靶蛋白或受体的能力的标准品及试剂,或用于使在活体内或活体外结合至生物受体的本发明化合物成像。

[0235] “稳定化合物”及“稳定结构”意在表示足够稳健以致于能经受自反应混合物以有用纯度分离出来并被配制成有效治疗剂的化合物。优选地,本发明化合物不含N-卤素、S(O)₂H或S(O)H基团。

[0236] 术语“溶剂化物”意指本发明化合物与一或多种溶剂分子(有机或无机)的物理缔合。该物理缔合包括形成氢键。在某些情形中,溶剂化物能够被分离出来,举例而言,当一或多个溶剂分子结合到结晶固体的晶格中时。溶剂化物中的溶剂分子可以规则排列和/或无

序排列存在。所述溶剂化物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂化物”涵盖溶液相及可分离溶剂化物。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物及异丙醇合物。溶剂化方法是本领域已知的。

[0237] 本文所用的缩写被定义如下：“1×”表示一次，“2×”表示两次，“3×”表示三次，“℃”表示摄氏度，“eq”表示当量，“g”表示克，“mg”表示毫克，“L”表示升，“mL”表示毫升，“μL”表示微升，“N”表示标准浓度，“M”表示摩尔，“mmol”表示毫摩尔，“min”表示分钟，“h”表示小时，“rt”表示室温，“RT”表示保留时间，“atm”表示大气压，“psi”表示磅/立方英寸，“conc.”表示浓的，“sat”或“sat’d”表示饱和的，“MW”表示分子量，“mp”表示熔点，“ee”表示对映异构体过量，“MS”或“Mass Spec”表示质谱，“ESI”表示电喷雾离子化质谱，“HR”表示高分辨率，“HRMS”表示高分辨率质谱，“LCMS”表示液相色谱质谱，“HPLC”表示高压液相色谱法，“RP HPLC”表示反相HPLC，“TLC”或“tlc”表示薄层色谱法，“NMR”表示核磁共振光谱，“nOe”表示核欧沃豪斯效应光谱(nuclear Overhauser effect spectroscopy)，“¹H”表示质子，“δ”表示德耳塔(delta)，“s”表示单峰，“d”表示双重峰，“t”表示三重峰，“q”表示四重峰，“m”表示多重峰，“br”表示宽峰，“Hz”表示赫兹，且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”及“Z”为本领域技术人员熟悉的立体化学符号。

[0238]	Me	甲基
[0239]	Et	乙基
[0240]	Pr	丙基
[0241]	i-Pr	异丙基
[0242]	Bu	丁基
[0243]	i-Bu	异丁基
[0244]	t-Bu	叔丁基
[0245]	Ph	苯基
[0246]	Bn	苄基
[0247]	Boc或BOC	叔丁基氧基羰基
[0248]	AcOH或HOAc	乙酸
[0249]	AlCl ₃	氯化铝
[0250]	AIBN	偶氮双异丁腈
[0251]	BBr ₃	三溴化硼
[0252]	BCl ₃	三氯化硼
[0253]	BEMP	2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲
[0254]		基全氢化-1,3,2-二氮杂磷杂环己烯
[0255]	BOP试剂	苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六
[0256]		氟磷酸盐
[0257]	Burgess试剂	1-甲氧基-N-三乙基氮鎓磺酰基-甲亚氨酯
[0258]	CBz	苄氧羰基
[0259]	DCM或CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[0260]	CH ₃ CN或ACN	乙腈
[0261]	CDCl ₃	氘代-氯仿

[0262]	CHCl ₃	氯仿
[0263]	mCPBA或m-CPBA	间-氯过苯甲酸
[0264]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0265]	Cu(OAc) ₂	乙酸铜(II)
[0266]	Cy ₂ NMe	N-环己基-N-甲基环己胺
[0267]	DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯
[0268]	DCE	1,2二氯乙烷
[0269]	DEA	二乙胺
[0270]	Dess-Martin	1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰
[0271]		-3-(1H)-酮
[0272]	DIC或DIPCDI	二异丙基碳二亚胺
[0273]	DIEA、DIPEA	二异丙基乙基胺(许尼希碱(Hunig's base))
[0274]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0275]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0276]	DMF	二甲基甲酰胺
[0277]	DMSO	二甲基亚砷
[0278]	cDNA	互补DNA
[0279]	Dppp	(R)-(+)-1,2-二(二苯基膦基)丙烷
[0280]	DuPhos	(+)-1,2-二((2S,5S)-2,5-二乙基磷烷)苯
[0281]	EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺
[0282]	EDCI	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺
[0283]		盐酸盐
[0284]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0285]	(S,S)-EtDuPhosRh(I)	(+)-三氟甲磺酸1,2-双((2S,5S)-2,5-二乙基磷烷)苯(1,5-环辛二烯)铑(I)
[0286]		
[0287]	Et ₃ N或TEA	三乙胺
[0288]	EtOAc	乙酸乙酯
[0289]	Et ₂ O	乙醚
[0290]	EtOH	乙醇
[0291]	GMF	玻璃微纤维过滤器
[0292]	Grubbs (II)	(1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基)
[0293]		二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)钌
[0294]	HCl	盐酸
[0295]	HATU	六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-
[0296]		基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓
[0297]	HEPES	4-(2-羟乙基)哌嗪-1-乙磺酸
[0298]	Hex	己烷
[0299]	HOBt或HOBT	1-羟基苯并三唑
[0300]	H ₂ SO ₄	硫酸

[0301]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0302]	KOAc	乙酸钾
[0303]	K ₃ PO ₄	磷酸钾
[0304]	LAH	氢化锂铝
[0305]	LG	离去基团
[0306]	LiOH	氢氧化锂
[0307]	MeOH	甲醇
[0308]	MgSO ₄	硫酸镁
[0309]	MsOH或MSA	甲磺酸
[0310]	NaCl	氯化钠
[0311]	NaH	氢化钠
[0312]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0313]	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
[0314]	NaOH	氢氧化钠
[0315]	Na ₂ SO ₃	亚硫酸钠
[0316]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0317]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0318]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0319]	NH ₃	氨
[0320]	NH ₄ Cl	氯化铵
[0321]	NH ₄ OH	氢氧化铵
[0322]	OTf	三氟甲磺酸盐(triflate或trifluoromethanesulfonate)
[0323]	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
[0324]	Pd(OAc) ₂	乙酸钯(II)
[0325]	Pd/C	钯/炭
[0326]	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)
[0327]	Ph ₃ PCl ₂	二氯化三苯基膦
[0328]	PG	保护基团
[0329]	POCl ₃	磷酰氯
[0330]	i-PrOH或IPA	异丙醇
[0331]	PS	聚苯乙烯
[0332]	SEM-Cl	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯
[0333]	SiO ₂	氧化硅
[0334]	SnCl ₂	氯化锡(II)
[0335]	TBAI	四-正丁基碘化铵
[0336]	TFA	三氟乙酸
[0337]	THF	四氢呋喃
[0338]	TMSCHN ₂	三甲基甲硅烷基重氮甲烷
[0339]	T3P	丙烷膦酸酐

[0340] TRIS 三(羟甲基)氨基甲烷

[0341] 本发明化合物可按有机合成领域技术人员已知的多种方法来制备。本发明化合物可使用下述方法连同合成有机化学领域所已知的合成方法或通过本领域技术人员所明了的这些方法的变化形式来合成。优选的方法包括但不限于下面所描述的那些方法。反应在适于所用试剂和原料并且适于所进行转化的溶剂或溶剂混合物中进行。有机合成领域技术人员应该理解的是,存在于分子上的官能性应该与所提出的转化相一致。这有时需要作出判断以改变合成步骤的顺序或选择一种优于另一种流程方案的特定流程方案,从而得到所期望的本发明化合物。

[0342] 还应该理解的是,在本领域中当筹划任何合成途径时另一项主要考虑在于对用于保护存在于本发明所述化合物中的反应性官能团的保护基进行明智的选择。对于本领域技术人员,描述多种替换措施的权威说明为Greene等人(Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,Wiley-Interscience(1999))。

[0343] IV. 生物学

[0344] 尽管血液凝固对于调节生物体的止血是必需的,但在多种病理情况下也涉及血液凝固。在血栓形成中,血凝块或血栓可局部形成且阻塞循环,这导致缺血及器官损伤。可选择地,在被称为栓塞的过程中,凝块可移动且随后被截留在末梢血管中,在此凝块再次引起缺血及器官损伤。由病理性血栓形成所引起的疾病统称为血栓栓塞性病症,且包括急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、心肌梗塞、心脏腔室中的血栓形成、缺血性中风、深部静脉血栓形成、外周闭塞性动脉病、短暂性缺血发作及肺栓塞。另外,在与血液接触的人造表面(包括导管、支架、人造心脏瓣膜和血液透析膜)上发生血栓形成。

[0345] 一些病症助长了发展出血栓形成的危险。例如血管壁的改变、血流的变化及血管腔隙组成(composition of the vascular compartment)的改变。将这些危险因素统称为魏尔啸三联征(Virchow's triad)。(Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 第5版, 第853页, Colman, R.W. 等人编辑, Lippincott Williams & Wilkins(2006))。

[0346] 通常,将抗血栓药给予因存在魏尔啸三联征中的一种或多种易患病危险因素而处于发展出血栓栓塞性疾病危险中的患者以预防闭塞性血栓的形成(一级预防(primary prevention))。例如,在整形手术情况(例如髋部与膝部置换术(replacement))下,抗血栓药通常在手术程序前给药。抗血栓药抗衡以下情况所施加的促血栓形成刺激:血管流动的改变(淤滞)、潜在的手术性血管壁损伤以及手术相关急性期响应所引起的血液组成变化。抗血栓药在一级预防中的用途的另一个实例为在处于发展出血栓形成性心血管疾病危险中的患者中给药阿司匹林(其为一种血小板活化抑制剂)。在此情况下熟知的危险因素包括年龄、男性、高血压、糖尿病、脂质改变及肥胖。

[0347] 抗血栓药的适应症也可以是最初血栓形成发作后的二级预防(secondary prevention)。例如,向具有因子V突变(也称为因子V Leiden(factor V Leiden))及其它危险因素(例如怀孕)的患者给药抗凝血药以预防静脉血栓形成的再次发生。另一个实例为在具有急性心肌梗塞病史或急性冠状动脉综合征病史的患者中对心血管事件进行二级预防。在临床情况下,阿司匹林和氯吡格雷(或其它噻吩并吡啶)的组合可用于预防第二次血栓形成事件。

[0348] 抗血栓药也在病症已经开始后给药以治疗所述病症(即通过抑制其发展)。例如,患有深部静脉血栓形成的患者用抗凝血药(即肝素、华法林(warfarin)或LMWH)进行治疗以预防静脉闭塞的进一步发展。随时间过去这些药物也导致所述病症的消退,这是因为促血栓形成因素和抗凝血药/促纤维蛋白溶解途径之间的平衡以有利于后者的方式发生变化。有关动脉血管床的实例包括用阿司匹林和氯吡格雷对患有急性心肌梗塞或急性冠状动脉综合征的患者进行治疗以预防血管闭塞的进一步发展以及最后导致血栓形成性闭塞的消退。

[0349] 因此,抗血栓药广泛用于对血栓栓塞性病症进行一级预防和二级预防(即预防或降低危险)以及对已经存在的血栓形成过程进行治疗。抑制血液凝固的药物或抗凝血药为“预防及治疗血栓栓塞性病症的关键物质”。(Hirsh,J.等人,Blood,105:453-463(2005))。

[0350] 当血液暴露于人工关节(例如,在血液透析、“泵上(on-pump)”心血管外科手术、脉管移植、细菌性脓毒症(bacterial sepsis)期间)、细胞表面、细胞受体、细胞碎片、DNA、RNA和细胞外基质时,启动凝固的供选方式是起作用的。这种过程也称为接触活化。因子XII的表面吸收导致因子XII分子的构象变化,由此便于活化为蛋白水解活性的因子XII分子(因子XIIa和因子XIIif)。因子XIIa(或XIIif)具有多种靶蛋白,包括血浆前激肽释放酶(plasma prekallikrein)和因子XI。活化的血浆激肽释放酶进一步活化因子XII,这导致接触活化的放大。可供选择地,丝氨酸蛋白酶脯氨酰羧肽酶可活化血浆激肽释放酶,所述血浆激肽释放酶在细胞和基质表面上形成的多蛋白复合体中与高分子量激肽原(kininogen)复合(Shariat-Madar等人Blood,108,192-199(2006))。接触活化是表面介导的过程,其是导致对血栓形成和炎症的调节的部分原因,并且至少部分由溶纤维蛋白途径、补体途径、激肽原/激肽途径和其它体液和细胞途径介导(对于综述,参见Coleman,R.Contact Activation Pathway,pages103-122in Hemostasis and Thrombosis,Lippincott Williams&Wilkins(2001);Schmaier A.H.Contact Activation,Thrombosis and Hemorrhage,pp.105-128(1998))。接触活化系统与血栓栓塞性疾病的生物学关联性由因子XII缺乏小鼠的显型支持。更具体地,因子XII缺乏小鼠在几种血栓形成模型及中风模型中被保护从而防止发生血栓形成性血管闭塞,并且XII缺乏小鼠的显型与XI缺乏小鼠相同(Renne et al.,J.Exp.Med.,202:271-281(2005);Kleinschmitz et al.,J.Exp.Med.,203:513-518(2006))。因子XI是因子XIIa的下游的这一事实,与XII和XI缺乏小鼠的相同显型结合在一起表明接触活化系统在因子XI体内活化中可能起主要作用。

[0351] 因子XI是胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶的酶原,并且以相对低的浓度存在于血浆中。在内部R369-I370键的蛋白水解活化产生了重链(369个氨基酸)和轻链(238个氨基酸)。后者含有典型的胰蛋白酶样催化三联体(H413、D464和S557)。因子XI由凝血酶的活化被相信发生在带负电荷的表面,最可能发生在活化的血小板表面。血小板含有对于活化的因子XI而言具有高亲和力(0.8nM)的特异位点(130-500/血小板)。活化后,因子XIa保持表面结合,并识别因子IX为其正常大分子底物。(Galiani,D.,Trends Cardiovasc.Med.,10:198-204(2000))

[0352] 除了上述的反馈活化机理之外,凝血酶还活化凝血酶活化的纤维蛋白溶解抑制剂(thrombin activated fibrinolysis inhibitor(TAFI)),即一种断裂纤维蛋白上的C-末端赖氨酸和精氨酸残基的血浆羧肽酶,其降低纤维蛋白增强组织纤溶酶原激活剂(tPA)依

赖的纤维蛋白溶酶原活化的能力。在存在FXIa的抗体的情况下,血凝块溶解可不依赖于血浆TAFI浓度而更迅速地发生。(Bouma,B.N.等人,Thromb.Res.,101:329-354(2001))。由此,因子XIa的抑制剂预期为抗凝血药和促纤维蛋白溶解药(profibrinolytic)。

[0353] 对于靶向于因子XI的抗血栓栓塞作用的进一步证据是从因子XI缺乏的小鼠得到的。已经证明的是,完全fXI缺乏保护小鼠发展不发生三氯化铁(FeCl_3)诱导的颈动脉血栓形成(Rosen等人,Thromb.Haemost.,87:774-777(2002);Wang等人,J.Thromb.Haemost.3:695-702(2005))。此外,因子XI缺乏挽救了完全蛋白C缺乏症(protein C deficiency)的围产期致死性显型(Chan等人,Amer.J.Pathology,158:469-479(2001))。此外,人因子XI的狒狒交叉反应性功能封闭抗体(baboon cross-reactive,function blocking antibody)保护狒狒不发展出动脉-静脉分流血栓形成(arterial-venous shunt thrombosis)(Gruber等人,Blood,102:953-955(2003))。就因子XIa的小分子抑制剂的抗血栓形成作用而言的证据还披露在出版的美国专利申请US2004/0180855A1中。这些研究结合在一起表明靶向因子XI将降低血栓形成和血栓栓塞性疾病的倾向。

[0354] 遗传证据表明因子XI对于正常内稳态不是必需的,这暗示与竞争性抗血栓形成机理相比因子XI机理的较好的安全性特征。与血友病A(因子VIII缺乏)或血友病B(因子IX缺乏)相反,引起因子XI缺乏(血友病C)的因子XI基因的突变仅导致轻度至中度出血素质(bleeding diathesis),其特征主要在于手术后或创伤后出血,但少见自发性出血(spontaneous hemorrhage)。手术后出血主要发生在具有高浓度内源性纤维蛋白溶解活性的组织(如口腔和泌尿生殖系统)中。大多数病例是由没有任何先前出血病史的aPTT(内源系统)的手术前延长而偶然鉴定的。

[0355] 抑制XIa的安全性增加作为抗凝固治疗方案进一步由以下事实所支持:因子XI敲除的小鼠,其不具有可检测的因子XI蛋白,进行正常的发育,并且具有正常的生存期(life span)。尚未注意到自发性出血的证据。aPTT(内源系统)以基因剂量依赖性方式延长。有趣的是,即使在对凝固系统进行严重刺激(尾部横断)之后,与野生型和杂合子配偶(litter mate)相比,出血时间也未显著延长。(Gailani,D.,Frontiers in Bioscience,6:201-207(2001);Gailani,D.等人,Blood Coagulation and Fibrinolysis,8:134-144(1997))。这些观测结果连在一起表明对因子XIa进行高水平抑制是充分耐受的。这与具有除因子XII之外的其它因子的基因靶向实验相反。

[0356] 因子XI的体内活化可由与C1抑制剂或 α_1 抗胰蛋白酶的复合物形成而确定。在对患有急性心肌梗塞(AMI)的50位患者的研究中,约25%的患者具有高于复合物ELISA的上限正常范围的值。该研究可视为以下事实的证据:即至少在患有AMI的患者亚群中,因子XI的活化促成了凝血酶形成(Minnema,M.C.等人,Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.,20:2489-2493(2000))。第二种研究确立冠状动脉粥样硬化的程度和复合有 α_1 抗胰蛋白酶的因子XIa之间正相关(Murakami,T.等人,Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.,15:1107-1113(1995))。在另一种研究中,在患者中超过90th百分位数因子XI的水平与增加2.2倍的静脉血栓形成的危险相关(Meijers,J.C.M.等人,N.Engl.J.Med.,342:696-701(2000))。

[0357] 血浆激肽释放酶是胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶的酶原,并且在血浆中以35至50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度存在。其基因结构与因子XI的基因结构类似。总的来说,血浆激肽释放酶的氨基酸序列具有58%的因子XI同源性。在内部由因子XIIa引起的I389-R390键的蛋白水解活化产

生了重链(371个氨基酸)和轻链(248个氨基酸)。血浆激肽释放酶的活化位点包含在轻链中。血浆激肽释放酶的轻链与蛋白酶抑制剂(包括 α_2 巨球蛋白和C1-抑制剂)反应。有趣的是,在分子量激肽原(HMWK)的存在下,肝素显著加速由抗凝血酶III引起的血浆激肽释放酶的抑制。在血液中,大多数血浆激肽释放酶以与HMWK复合的方式循环。血浆激肽释放酶断裂HMWK,从而释放缓激肽。缓激肽的释放导致血管渗透性和血管舒张的增加(对于综述,参见Coleman,R.,“Contact Activation Pathway”,*Hemostasis and Thrombosis*,第103-122页,Lippincott Williams&Wilkins(2001);Schmaier A.H.,“Contact Activation”,*Thrombosis and Hemorrhage*,第105-128页(1998))。

[0358] 此外,也优选的是,发现与已知丝氨酸蛋白酶抑制剂相比在体外凝血测定中具有改进活性的新化合物,所述体外凝血测定诸如活化部分促凝血酶原激酶时间(activated partial thromboplastin time,aPTT)或凝血酶原时间(PT)测定。(对aPTT和PT测定的描述参见Goodnight,S.H.等人,“Screening Tests of Hemostasis”,*Disorders of Thrombosis and Hemostasis:A Clinical Guide*,第2版,第41-51页,McGraw-Hill,New York(2001))。

[0359] 也期望和优选的是,发现与已知丝氨酸蛋白酶抑制剂相比具有有利及改进特征的化合物,这些特征为以下类别中的一类或多类:(a)药物动力学特性,包括口服生物利用度、半衰期及清除率;(b)药物特性;(c)剂量需求;(d)降低血液浓度峰谷特征的因素;(e)增加酶处活性药物浓度的因素;(f)降低临床药物-药物相互作用倾向性的因素;(g)降低不利副作用可能性的因素,包括相对于其它生物靶标的选择性;及(h)改进制造成本或可行性的因素,(i)对于用作非胃肠药物理想的因素例如溶解度分布和药代动力学,这些特征以实例的形式给出且不是限制性的。

[0360] 临床前研究证明了以保持止血的剂量存在时,小分子因子XIIa抑制剂在动脉血栓形成的兔和大鼠模型中的显著抗血栓形成作用(Wong P.C.等人,American Heart Association Scientific Sessions,摘要编号:6118,2006年11月12-15日;Schumacher,W.等人,*Journal of Thrombosis and Haemostasis*,第3卷(增刊1):第1228页(2005);Schumacher,W.A.等人,*European Journal of Pharmacology*,第167-174页(2007))。此外,观测到的是,aPTT由特异性XIIa抑制剂的体外延长是我们血栓形成模型中功效的良好预报因子。由此,体外aPTT试验可用作体内功效的替代。

[0361] 本申请所用的术语“患者”包括所有哺乳动物物种。

[0362] 本申请所用的“治疗”涵盖对哺乳动物特别是人类的病症进行治疗,并且包括(a)抑制所述病症,即阻止其发展;和/或(b)缓解所述病症,即导致所述病症的消退。

[0363] 本申请所用的“预防”或“防止”涵盖对哺乳动物特别是人类的亚临床病症进行预防性治疗,其目的在于降低临床病症发生的可能性。基于与一般群体相比已知可增加患有临床病症危险的因素来选择接受预防性治疗的患者。“预防”疗法可分成(a)一级预防与(b)二级预防。一级预防被定义为对尚未呈现临床病症的患者进行治疗,而二级预防被定义为防止相同或类似临床病症的第二次发生。

[0364] 本申请所用的“危险降低”涵盖降低发展临床病症的发生率的疗法。因此,一级预防疗法与二级预防疗法为危险降低的实例。

[0365] “治疗有效量”意在包括当单独给药或与联合给药时有效抑制因子XIIa和/或血浆

激肽释放酶和/或有效预防或治疗本申请所列病症的本发明化合物的量。当联合给药时,所述术语指产生预防效果或治疗效果的活性成分的组合量(combined amount),无论是依次联合给药还是同时联合给药。

[0366] 本申请所使用的术语“血栓形成”指血栓(复数:thrombi)的形成或存在;在血管中的凝固,其可导致由所述血管供给的组织发生缺血或梗塞。本申请所使用的术语“栓塞”指由凝块或异物引起的动脉突然堵塞,所述凝块或异物被血流带到其沉积位点。本申请所使用的术语“血栓栓塞”指由血栓物质引起的血管阻塞,所述血栓物质被血流从初始位置携带起来而堵塞另一条血管。术语“血栓栓塞性病症”为“血栓形成”与“栓塞”病症(参见上文定义)。

[0367] 本申请所使用的术语“血栓栓塞性病症”包括动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管或脑血管血栓栓塞性病症及心脏腔室或外周循环中的血栓栓塞性病症。本申请所使用的术语“血栓栓塞性病症”也包括选自但不限于以下的具体病症:不稳定型心绞痛或其它急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、初发性或复发性心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞,以及由于血液暴露于促进血栓形成的人造表面的医疗植入物、装置或过程而引起的血栓形成。所述医疗植入物或装置包括但不限于修复性瓣膜、人造瓣膜、留置导管、支架、血液充氧器、分流器(shunt)、血管通路端口、心室辅助装置及人造心脏或心室和血管移植物。所述过程包括但不限于心肺分流术、经皮冠脉介入术及血液透析。在另一个实施方案中,术语“血栓栓塞性病症”包括急性冠状动脉综合征、中风、深部静脉血栓形成及肺栓塞。

[0368] 在另一个实施方案中,本发明提供一种治疗血栓栓塞性病症的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、心肌梗塞、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞,以及由于血液暴露于促进血栓形成的人造表面的医疗植入物、装置或过程而引起的血栓形成。在另一个实施方案中,本发明提供一种治疗血栓栓塞性病症的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、中风、静脉血栓形成、心房纤维性颤动及由于医疗植入物与装置而引起的血栓形成。

[0369] 在另一个实施方案中,本发明提供一种对血栓栓塞性病症进行一级预防的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞,以及由于血液暴露于促进血栓形成的人造表面的医疗植入物、装置或过程而引起的血栓形成。在另一个实施方案中,本发明提供一种对血栓栓塞性病症进行一级预防的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、中风、静脉血栓形成及由于医疗植入物与装置而引起的血栓形成。

[0370] 在另一个实施方案中,本发明提供一种对血栓栓塞性病症进行二级预防的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、复发性心肌梗塞、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、

深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞,以及由于血液暴露于促进血栓形成的人造表面的医疗植入物、装置或过程而引起的血栓形成。在另一个实施方案中,本发明提供一种对血栓栓塞性病症进行二级预防的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、中风、心房纤维性颤动及静脉血栓形成。

[0371] 本申请所使用的术语“中风”指由颈总动脉、颈内动脉或脑内动脉中的闭塞性血栓形成引起的栓塞性中风或动脉粥样化血栓性中风。

[0372] 应该注意的是,血栓形成包括血管闭塞(例如在分流后)及再闭塞(例如在经皮经腔冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty)期间或之后)。血栓栓塞性病症可由包括但不限于以下的疾病所引起:动脉粥样硬化、手术或手术并发症、长期不活动、动脉纤维性颤动、先天性血栓形成倾向、癌症、糖尿病、药物或激素的作用及妊娠并发症。

[0373] 血栓栓塞性病症通常与患有动脉粥样硬化的患者相关。关于动脉粥样硬化的危险因素包括但不限于男性、年龄、高血压、脂质障碍(lipid disorder)及糖尿病。关于动脉粥样硬化的危险因素同时也是关于动脉粥样硬化并发症即血栓栓塞性病症的危险因素。

[0374] 类似地,动脉纤维性颤动(arterial fibrillation)通常与血栓栓塞性病症相关。关于动脉纤维性颤动与后续血栓栓塞性病症的危险因素包括心血管疾病、风湿性心脏病、非风湿性二尖瓣病、高血压性心血管疾病、慢性肺病和多种杂项心脏异常以及甲状腺毒症。

[0375] 糖尿病通常与动脉粥样硬化和血栓栓塞性病症相关。关于较常见2型糖尿病的危险因素包括但不限于家族病史、肥胖、身体不活动、人种/种族、先前受损的空腹葡萄糖或葡萄糖耐量试验、妊娠性糖尿病的病史或分娩“巨大儿”的病史、高血压、低HDL胆固醇及多囊性卵巢综合征。

[0376] 关于先天性血栓形成倾向的危险因素包括因子中功能突变的增加或抗凝血途径或纤维蛋白溶解途径中功能突变的缺失。

[0377] 已将血栓形成与多种肿瘤类型关联起来,这些肿瘤类型例如胰腺癌、乳腺癌、脑肿瘤、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃肠恶性肿瘤及霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。最近的研究指出,患有血栓形成的患者中癌症的频率反映了一般群体中特定癌症类型的频率(Levitan, N. 等人, *Medicine (Baltimore)*, 78(5):285-291(1999); Levine M. 等人, *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681(1996); Blom, J. W. 等人, *JAMA*, 293(6):715-722(2005))。因此,在男性中与血栓形成相关的最常见癌症为前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌及肺癌,而在女性中为乳腺癌、卵巢癌及肺癌。静脉血栓栓塞(VTE)在癌症患者中的发现率是显著的。VTE在不同肿瘤类型间的不同发现率极有可能与患者群体的选择相关。处于血栓形成危险中的癌症患者可能具有任何或所有下列危险因素:(i)癌症的阶段(即转移的存在),(ii)中央静脉导管(central vein catheter)的存在,(iii)手术与抗癌疗法(包括化学疗法),及(iv)激素与抗血管生成药。因此,向患有晚期肿瘤的患者给药肝素或低分子量肝素以预防血栓栓塞性病症是常见的临床实践。FDA已批准多种低分子量肝素制剂用于这些适应征。

[0378] 当考虑在医疗癌症患者中预防VTE时有三种主要临床情况:(i)患者长时间卧床不起;(ii)能行动的患者正接受化学疗法或放射疗法;及(iii)患者带有留置中央静脉导管。未分级肝素(UFH)与低分子量肝素(LMWH)在接受手术的癌症患者中是有效的抗血栓药。

(Mismetti, P. 等人, British Journal of Surgery, 88:913-930(2001))。

[0379] A. 体外测定

[0380] 可分别使用相关的纯化丝氨酸蛋白酶及适当的合成底物来确定本发明的化合物作为因子XIa、VIIa、IXa、Xa、XIIa、血浆激肽释放酶或凝血酶抑制剂的有效性。在不存在及存在本发明化合物的情况下测量相关丝氨酸蛋白酶水解发色或发出荧光(fluorogenic)的底物的速率。底物的水解导致pNA(对硝基苯胺)的释放,其以分光光度法通过测量405nm处吸光度的增加来监测;或底物的水解导致AMC(氨基甲基香豆素)的释放,其以分光光度法通过在380nm处激发然后测量460nm处发射的增加来监测。在抑制剂的存在下吸光度或荧光的变化率的降低指示对酶的抑制。上述方法是本领域技术人员所已知的。将此测定的结果表示为抑制常数 K_i 。

[0381] 在pH为7.4的含有145mM NaCl、5mM KCl及0.1%PEG8000(聚乙二醇;JT Baker或Fisher Scientific)的50mM HEPES缓冲液中测定因子XIa。使用最终浓度为75-200pM的纯化人因子XIa(Haematologic Technologies)及浓度为0.0002-0.001M的合成底物S-2366(pyroGlu-Pro-Arg-pNA; **CHROMOGENIX**[®]或AnaSpec)来进行测定。

[0382] 在pH为7.5的含有0.1%PEG8000的0.005M氯化钙、0.15M氯化钠和0.05M HEPES缓冲液中测定因子VIIa。使用最终测定浓度为1-5nM的纯化人因子VIIa(Haematologic Technologies)或重组人因子VIIa(Novo Nordisk)、浓度为10-40nM的重组可溶性组织因子及浓度为0.001-0.0075M的合成底物H-D-Ile-Pro-Arg-pNA(S-2288; **CHROMOGENIX**[®]或BMPM-2; AnaSpec)来进行测定。

[0383] 在pH为7.4的0.005M氯化钙、0.1M氯化钠、0.0001M Refludan(Berlex)、0.05M TRIS碱及0.5%PEG8000中测定因子IXa。在人因子IXa的市售制剂中加入Refludan以抑制少量的凝血酶。使用最终测定浓度为20-100nM的纯化人因子IXa(Haematologic Technologies)及浓度为0.0004-0.0005M的合成底物PCIXA2100-B(CenterChem)或Pefluor IXa3688(H-D-Leu-Ph' Gly-Arg-AMC; CenterChem)来进行测定。

[0384] 在pH为7.5的含有0.2M氯化钠及0.5%PEG8000的0.1M磷酸钠缓冲液中测定因子Xa。使用最终测定浓度为150-1000pM的纯化人因子Xa(Haematologic Technologies)及浓度为0.0002-0.00035M的合成底物S-2222(Bz-Ile-Glu(γ -OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; **CHROMOGENIX**[®])来进行测定。

[0385] 在pH为7.4的含有145mM NaCl、5mM KCl及0.1%PEG8000的50mM HEPES缓冲液中测定因子XIIa。使用最终浓度为4nM的纯化人因子XIIa(American Diagnostica)及浓度为0.00015M的合成底物 **SPECTROZYME**[®]#312(pyroGlu-Pro-Arg-pNA; American Diagnostica)来进行测定。

[0386] 在pH为7.5的含有0.1-0.2M氯化钠和0.5%PEG8000的0.1M磷酸钠缓冲液中测定血浆激肽释放酶。使用最终测定浓度为200pM的纯化人激肽释放酶(Enzyme Research Laboratories)和浓度为0.00008-0.0004M的合成底物S-2302(H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; **CHROMOGENIX**[®])来进行测定。用于计算 K_i 的 K_m 值为0.00005至0.00007M。

[0387] 在pH为7.5的含有0.2M氯化钠及0.5%PEG8000的0.1M磷酸钠缓冲液中测定凝血酶。使用最终测定浓度为200-250pM的纯化人 α 凝血酶(Haematologic Technologies或

Enzyme Research Laboratories)及浓度为0.0002-0.00026M的合成底物S-2366(pyroGlu-Pro-Arg-pNA; **CHROMOGENIX**[®])来进行测定。

[0388] 使用利-伯二氏(Lineweaver and Burk)的方法在25℃确定每种蛋白酶水解底物的米氏常数(Michaelis constant)即 K_m 。 K_i 值通过在抑制剂的存在下使蛋白酶与底物反应来确定。使反应进行20-180分钟(视蛋白酶而定),然后测量速度(吸光度或荧光变化与时间的比值)。使用以下关系式来计算 K_i 值:

[0389] $(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$ (其用于具有一个结合位点的竞争性抑制剂);或

[0390] $v_s/v_o = A + ((B-A)/1 + ((IC_{50}/(I))^n))$;及

[0391] $K_i = IC_{50}/(1 + S/K_m)$ (其用于竞争性抑制剂)

[0392] 其中:

[0393] v_o 为在不存在抑制剂情况下的对照的速度;

[0394] v_s 为在存在抑制剂情况下的速度;

[0395] I 为抑制剂的浓度;

[0396] A 为保留的最小活性(通常锁定为零);

[0397] B 为保留的最大活性(通常锁定为1.0);

[0398] n 为希尔系数(Hill coefficient),即对潜在抑制剂结合位点的数目及协同性的度量;

[0399] IC_{50} 为在测定条件下产生50%抑制作用的抑制剂浓度;

[0400] K_i 为酶:抑制剂复合物的解离常数;

[0401] S 为底物的浓度;且

[0402] K_m 为底物的米氏常数。

[0403] 化合物的选择性可通过对给定蛋白酶的 K_i 值与对所关注蛋白酶的 K_i 值的比值来评估(即相对于蛋白酶P对FXIa的选择性=对蛋白酶P的 K_i /对FXIa的 K_i)。认为选择性比值大于20的化合物具有选择性。选择性比值大于100的化合物是优选的,且选择性比值大于500的化合物是更优选的。

[0404] 本发明化合物作为凝血抑制剂的有效性可使用标准的或改良的凝血测定来确定。在抑制剂的存在下血浆凝固时间的增加为抗凝血作用的指标。相对凝固时间为抑制剂存在下的凝固时间除以抑制剂不存在下的凝固时间。此测定的结果可表达为 $IC_{1.5\times}$ 或 $IC_{2\times}$,其分别为凝固时间增加50%或100%所需要的抑制剂浓度。 $IC_{1.5\times}$ 或 $IC_{2\times}$ 如下确定:对相对凝固时间对抑制剂浓度图(使用涵盖 $IC_{1.5\times}$ 或 $IC_{2\times}$ 的抑制剂浓度)进行线性插值法(linear interpolation)。

[0405] 凝固时间使用柠檬酸化的正常人血浆以及得自多种实验室动物物种(例如大鼠或兔)的血浆来确定。以10mM DMSO储备溶液开始,将化合物稀释到血浆中。DMSO的最终浓度低于2%。血浆凝固测定在自动凝血分析仪(Sysmex, Dade-Behring, Illinois)中进行。类似地,可基于用本发明化合物给药的实验室动物物种或人类来确定凝固时间。

[0406] 活化部分促凝血酶原激酶时间(activated partial thromboplastin time, aPTT)使用 **ALEXIN**[®] (Trinity Biotech, Ireland)或 **ACTIN**[®] (Dade-Behring, Illinois)按照包装说明书中的指示来确定。将血浆(0.05毫升)温热至37℃并保持1分钟。

将 ALEXIN[®]或ACTIN[®](0.05毫升)加到血浆中,并再孵育2至5分钟。将氯化钙(25mM, 0.05毫升)加到反应混合物中以引发凝血。凝固时间为自加入氯化钙时刻起直到检出血凝块为止的时间,单位为秒。

[0407] 凝血酶原时间(PT)使用促凝血酶原激酶(Thromboplastin C Plus, Dade-Behring, Illinois)按照包装说明书中的指示来确定。将血浆(0.05毫升)温热至37℃并保持1分钟。将促凝血酶原激酶(0.1毫升)加到血浆中以引发凝血。凝固时间为自加入促凝血酶原激酶时刻起直到检出血凝块为止的时间,单位为秒。

[0408] 在上述因子XIa分析中测试下文所披露的实施例且发现其具有因子XIa抑制活性。观察到因子XIa抑制活性(Ki值)的范围为 $\leq 10\mu\text{M}$ (10000nM)。结果显示于表1及A中。表A中的活性范围如下:A为500–5000毫微摩尔(nM);B为100–500nM;C为5–10nM;D为<5nM。应注意,通过使用表中的实施例编号,可在本文中找到化合物的结构。

[0409] 表1

[0410]

实施例编号	因子XIa Ki(nM)
1	<5.00
4	10.26
7	49.73
13	<5.00
15	2440.00
16	2294.00
22	<5.00
28	1217.00
37	86.45
41	5641.00
43	20.60
52	<5.00
63	34.46
71	491.50
81	<5.00

[0411]

实施例编号	因子XIa Ki(nM)
90	314.00
94	<5.00
98	632.4
106	<5.00
119	<5.00
125	1006.00
128	132.70
131	<5.00

155	<5.00
169	516.80
175	<5.00
184	<5.00
189	1690.00
191	1051.00
193	107.30
196	843.70
198	5736.00
215	<5.00
216	955.00
228	<5.00
235	74.48
237	4617.00
240	47.10
250	<5.00
257	2570.00
266	<5.00

[0412] 表A

[0413]

实施例编号	因子XIa Ki(nM)
2	B

[0414]

实施例编号	因子XIa Ki(nM)
3	D
5	C
6	C
8	C
9	C
10	C
11	D
12	C
14	D
17	C
18	D
19	C
20	C
21	D
23	C

24	C
25	C
26	C
27	D
29	C
30	B
31	D
32	B
33	C
34	D
35	D
36	B
38	C
39	C

[0415]

实施例编号	因子XIa Ki(nM)
40	D
42	C
44	C
45	C
46	D
47	D
48	B
49	D
50	B
51	C
53	D
54	D
55	B
56	C
57	C
58	B
59	C
60	D
61	C
62	D
64	D
65	C
66	C

67	B
68	B
69	B
70	B
72	A
73	A

[0416]

实施例编号	因子XIa Ki(nM)
74	B
75	B
76	A
77	B
78	D
79	D
80	D
82	D
83	D
84	D
85	D
86	D
87	D
88	C
89	D
91	C
92	D
93	C
95	D
96	D
97	D
99	D
100	D
101	D
102	C
103	D
104	D
105	D
107	C

[0417]

实施例编号	因子XIa Ki(nM)
-------	--------------

108	D
109	C
110	C
111	A
112	D
113	B
114	D
115	D
116	D
117	D
118	C
120	D
121	D
122	D
123	D
124	D
126	D
127	D
129	D
130	D
132	B
133	D
134	D
135	D
136	D
137	D
138	D
139	D
140	D

[0418]

实施例编号	因子XIa Ki(nM)
141	D
142	D
143	D
144	D
145	D
146	D
147	D
148	D

149	D
150	D
151	D
152	D
153	C
154	D
156	C
157	C
158	D
159	D
160	C
161	D
162	D
163	C
164	D
165	C
166	C
167	C
168	D
170	D
171	C

[0419]

实施例编号	因子XIa Ki (nM)
172	D
173	C
174	D
176	D
177	C
178	D
179	B
180	D
181	C
182	C
183	B
185	C
186	A
187	B
188	D
190	C

192	C
194	D
195	D
197	C
199	D
200	B
201	D
202	B
203	C
204	D
205	C
206	D
207	C

[0420]

实施例编号	因子XIa Ki(nM)
208	D
209	D
210	D
211	D
212	D
213	D
214	D
217	D
218	D
219	D
220	D
221	C
222	D
223	D
224	C
225	D
226	C
227	D
229	B
230	B
231	B
232	C
233	C
234	C

236	C
238	C
239	D
241	D
242	B

[0421]

实施例编号	因子XIa Ki(nM)
243	D
244	D
245	D
246	D
247	D
248	D
249	D
251	D
252	D
253	C
254	D
255	D
256	D
258	D
259	D
260	D
261	D
262	D
263	D
264	D
265	D
267	D
268	D
269	D
270	D

[0422] B. 体内测定

[0423] 本发明的化合物作为抗血栓药的有效性可利用相关的体内血栓形成模型来确定，所述体内血栓形成模型包括体内电诱导颈动脉血栓形成模型(In Vivo Electrically-induced Carotid Artery Thrombosis Model)和体内兔动静脉分流血栓形成模型(In Vivo Rabbit Arterio-venous Shunt Thrombosis Model)。

[0424] a. 体内电诱导的颈动脉血栓形成(ECAT)模型：

[0425] Wong等人(J.Pharmacol.Exp.Ther., 295:212-218(2000))所描述的兔ECAT模型可

用于本研究。雄性新西兰白兔用氯胺酮(50mg/kg+50mg/kg/h IM)和甲苯噻嗪(10mg/kg+10mg/kg/h IM)麻醉。按需要补充这些麻醉剂。将电磁流量探针置于分离的颈动脉区段上以监测血流量。可在血栓形成开始之前或之后给药(静脉内、腹腔内、皮下或口服)试验药物或载体。在血栓形成开始前进行的药物处置用于对试验药物预防血栓形成与降低血栓形成危险的能力进行建模,而在开始后进行的给药用于对治疗已有血栓形成疾病的能力进行建模。使用外部不锈钢双极电极以4mA对颈动脉进行电刺激,历时3分钟,由此诱发血栓形成。连续测量颈动脉血流量,历时90分钟,以监测血栓所引起的阻塞。通过梯形规则来计算历时90分钟的总颈动脉血流量。然后,通过将历时90分钟的总颈动脉血流量换算成占总对照颈动脉血流量的百分数来确定历时90分钟的平均颈动脉流量,所述总对照颈动脉血流量为在对照血流已连续保持90分钟情况下的结果。通过非线性最小二乘法回归程序利用希尔S形 $E_{\max}$ 方程(DeltaGraph;SPSS Inc.,Chicago,IL)来估计化合物的 ED_{50} (将历时90分钟的平均颈动脉血流量提高至对照的50%的剂量)。

[0426] b. 体内兔动静脉(AV)分流血栓形成模型:

[0427] Wong等人(Wong,P.C.等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.292:351-357(2000))所描述的兔AV分流模型可用于本研究。将雄性新西兰白兔用氯胺酮(50mg/kg+50mg/kg/h IM)和甲苯噻嗪(10mg/kg+10mg/kg/h IM)麻醉。按需要补充这些麻醉剂。分离股动脉、颈静脉和股静脉并插入导管。将装有盐水的AV分流装置连接在股动脉和股静脉插管之间。AV分流装置由外段聚乙烯管(长度=8cm;内径=7.9mm)和内段导管(长度=2.5cm;内径=4.8mm)构成。AV分流器还包含8cm长的2-0丝线(Ethicon,Somerville,NJ)。血液从股动脉经AV分流器流到股静脉中。流动的血液与丝线接触,这诱发了明显血栓的形成。40分钟后,将分流器切断并称重被血栓包覆的丝线。在打开AV分流器前给药(静脉内、腹腔内、皮下或口服)试验药物或载体。确定每个治疗组血栓形成抑制百分数。通过非线性最小二乘法回归程序利用希尔S形 $E_{\max}$ 方程(DeltaGraph;SPSS Inc.,Chicago,IL)来估计 ID_{50} 值(对血栓形成产生50%抑制的剂量)。

[0428] 这些化合物的抗炎作用可在伊文思蓝染料外渗测定(Evans Blue dye extravasation assay)中使用C1酯酶抑制剂缺乏的小鼠来证明。在这些模型中,向小鼠给药本发明化合物,经尾部静脉注射伊文思蓝染料,然后通过从组织萃取物中进行分光光度测量的方式确定蓝色染料的外渗。

[0429] 本发明化合物降低或预防全身炎症反应综合征的能力(例如,如同在泵上心血管操作期间所观测的),可在大型动物(包括狗和狒狒)中在体外灌注系统中测试或通过泵上手术操作测试。评价本发明化合物的益处的指标包括例如降低的血小板损失、降低的血小板/白细胞复合物、血浆中降低的中性粒细胞弹性蛋白酶、降低的补体因子的活化,以及降低的接触活化蛋白(血浆激肽释放酶、因子XII、因子XI、高分子量激肽原、C1酯酶抑制剂)的活化和/或消耗。

[0430] 本发明化合物还可用作另外的丝氨酸蛋白酶特别是人凝血酶、人血浆激肽释放酶和人纤溶酶的抑制剂。由于它们的抑制作用,这些化合物指示用于预防或治疗生理反应,包括由上述种类的酶催化的血液凝固、血压调节及炎症和伤口愈合。特别地,所述化合物具有作为治疗由前述丝氨酸蛋白酶的凝血酶活性升高引起的疾病(如心肌梗塞)的用途,以及在出于诊断和其它商业目的血压至血浆的处理中用作抗凝试剂的用途。

[0431] V. 药物组合物、制剂及组合

[0432] 本发明的化合物可按口服剂型来给药,如片剂、胶囊剂(每种剂型包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、混悬剂、糖浆剂及乳剂。它们也可按静脉内(推注或输注)、腹膜内、皮下或肌内的形式来给药,所有给药形式都使用药学领域技术人员所熟知的剂型。它们可单独给药,但通常与药物载体一起给药,所述药物载体根据所选择的给药途径和标准的药学实践来选择。

[0433] 术语“药物组合物”意指包含本发明的化合物及至少一种其它药用载体的组合物。“药用载体”指本领域通常所接受的用于将生物活性剂递送给动物特别是哺乳动物的介质,包括辅料、赋形剂或媒介物,如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、香味剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,这取决于给药模式和剂型的性质。根据本领域技术人员所能考虑到的多种因素来配制药用载体。这些因素包括但不限于所配制的活性剂的类型和性质、含有所述药物的组合物所要给药的对象、所述组合物的预定给药途径及所靶向的治疗适应症。药用载体包括水性和非水性液体介质及各种固体和半固体剂型。除活性剂外,上述载体还可包括多种不同的成分和添加剂,出于本领域技术人员众所周知的各种原因(例如活性剂、粘合剂等)的稳定性)而将上述其它成分包括在制剂中。对适宜的药用载体及选择它们时所涉及的因素的描述参见各种容易得到的资料,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版(1990)。

[0434] 当然,本发明化合物的给药方案可基于已知的因素而变化,如特定药物的药物动力学特性及其给药模式和途径;受试者的物种、年龄、性别、健康、医疗状况及体重;症状的性质和程度;并行治疗的种类;治疗的频率;给药的途径;患者的肾功能和肝功能;及所期望的效果。医生或兽医可确定预防、逆转或阻止血栓栓塞性病症进展所需要的药物有效量并开具处方。

[0435] 根据一般指导,当将各活性成分用于所指定的作用时,各活性成分的每日口服剂量的范围可以是约0.001至约1000mg/kg体重,优选为约0.01至约100mg/kg体重/天,并且最优选为约0.1至约20mg/kg/天。对于静脉内给药,在恒定速率输注期间,最优选的剂量范围可以是约0.001至约10mg/kg/分钟。本发明的化合物可按单次的每日剂量来给药或总的每日剂量可按每日两次、三次或四次的分份剂量来给药。

[0436] 本发明化合物也可通过胃肠外给药(例如静脉内、动脉内、肌内或皮下)来给予。当静脉内或动脉内给药时,剂量可连续给予或间歇给予。此外,可开发用于肌内递送与皮下递送的制剂,其确保活性药物成份的逐渐释放。

[0437] 本发明的化合物可通过局部使用适宜的鼻内媒介物以鼻内形式来给药或通过透皮途径使用透皮贴剂(transdermal skin patches)来给药。当以透皮递送系统的形式来给药时,剂量给予在整个给药方案中当然是连续而非间歇的。

[0438] 所述化合物通常与适宜的药物稀释剂、赋形剂或载体(本申请统称为药物载体)混合而给药,所述药物载体根据预定的给药形式(例如口服片剂、胶囊剂、酏剂和糖浆剂)来适当地选择并与常规的药学实践相一致。

[0439] 例如,对于片剂或胶囊剂形式的口服给药,所述活性药物组分可与口服无毒性的药用惰性载体组合,所述载体诸如为乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨糖醇等;对于液体形式的口服给药,口服的药物组分可与任何口

服无毒性的药用惰性载体组合,所述载体诸如为乙醇、甘油、水等。而且,当期望或需要时,还可将适宜的粘合剂、润滑剂、崩解剂及着色剂引入到混合物中。适宜的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米增甜剂、天然胶和合成胶如阿拉伯胶、黄蓍树胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0440] 本发明的化合物也可按脂质体递送系统的形式来给药,如单层小泡、单层大泡及多层囊泡。脂质体可由各种磷脂如胆固醇、硬脂酰胺或磷酸卵磷脂来形成。

[0441] 本发明的化合物还可与作为靶向药物载体的可溶性聚合物组合。上述聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬氨酸酰胺-苯酚或取代有棕榈酰基的聚氧化乙烯-聚赖氨酸。而且,本发明的化合物可与用于实现药物控制释放的生物可降解的聚合物组合,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0442] 适于给药的剂型(药物组合物)在每个剂量单位中可包含约1毫克至约1000毫克的活性成分。在这些药物组合物中,所述活性成分按组合物的总重量计通常以约0.1-95%重量的量存在。

[0443] 明胶胶囊剂可包含活性成分和粉末状载体如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。可使用类似的稀释剂来制造压制片。片剂和胶囊剂均可被制成缓释产品,以在数小时内提供连续释放的药物。压制片可以是糖衣或覆膜的,以掩饰任何不舒适的味道并使片剂与空气隔离或压制片可以是肠溶衣的,以在胃肠道中选择性地崩解。

[0444] 口服给药的液体剂型可包含着色剂和调味剂,以提高患者的接受性。

[0445] 通常,水、适宜的油、盐水、右旋糖(葡萄糖)水溶液及相关糖溶液和二醇如丙二醇或聚乙二醇是胃肠外溶液的适宜载体。胃肠外给药的溶液剂优选包含活性成分的水溶性盐、适宜的稳定剂及需要时的缓冲物质。抗氧化剂如单独的亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸或它们的组合是适宜的稳定剂。也可使用柠檬酸及其盐和EDTA钠盐。另外,胃肠外溶液可包含防腐剂,如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯及氯丁醇。

[0446] 适宜的药物载体描述于本领域的标准参考文献即Mack出版公司的Remington's Pharmaceutical Sciences中。

[0447] 如果本发明的化合物与其它抗凝血药联用,那么每日剂量可例如为每千克患者体重约0.1至约100毫克的本发明化合物和约0.1至约100毫克的第二抗凝血药。对于片剂剂型,本发明的化合物通常可按约5至约100毫克/剂量单位的量存在,并且第二抗凝血药可按约1至约50毫克/剂量单位的量存在。

[0448] 如果本发明的化合物与抗血小板药联用,那么根据一般指导,每日剂量可通常为每千克患者体重约0.01至约25毫克的本发明的化合物和约50至约150毫克的抗血小板药,优选为约0.1至约1毫克的本发明的化合物和约1至约3毫克的抗血小板药。

[0449] 如果本发明的化合物与血栓溶解药联用,那么每日剂量可通常为每千克患者体重约0.1至约1毫克的本发明化合物,并且就血栓溶解药而言,当与本发明的化合物联用时,可使血栓溶解药单独给药时的通常剂量降低约50-80%。

[0450] 具体地,当以单一剂量单位的形式提供时,在所组合的活性成分之间可能存在化学相互作用。出于这种原因,当本发明的化合物和第二治疗剂在单一剂量单位中组合时,对它们进行配制,使得尽管活性成分在单一剂量单位中组合,但活性成分之间的物理接触是最小化的(即是降低的)。例如,一种活性成分可包覆有肠溶衣。通过用肠溶衣包覆活性成分之一,不仅可使所组合的活性成分之间的接触最小化,而且可控制这些组分之一在胃肠道中的释放,使得这些组分之一在胃中不释放而在肠中释放。活性成分之一也可包覆有这样的材料,所述材料影响在整个胃肠道中的持续释放并且还可使所组合的活性成分之间的物理接触最小化。此外,缓释组分可另外包覆有肠溶衣,使得所述组分的释放仅发生在肠中。另一种方法涉及组合产品的配制,其中一种组分包覆有缓释和/或肠释聚合物,而另一种组分也包覆有聚合物如低粘度的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或本领域已知的其它适宜材料,以将各活性组分进一步分开。聚合物包衣形成额外的屏障,以阻隔与其它组分的相互作用。

[0451] 在知晓本发明所公开的内容后,这些及其它减小本发明组合产品中各组分之间接触的方法(无论是以单个剂型给药还是以分开的方式但以同样的方式同时给药)对本领域技术人员都是容易显而易见的。

[0452] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其还包含额外的治疗剂(或多种额外的治疗剂),所述额外的治疗剂选自钾通道开放药、钾通道阻断药、钙通道阻断药、钠氢交换抑制药、抗心律不齐药、抗动脉粥样硬化药、抗凝血药、抗血栓药、促溶栓药(prothrombolytic agent)、纤维蛋白原拮抗药、利尿药、抗高血压药、ATP酶抑制药、盐皮质激素受体拮抗药、磷酸二酯酶抑制药、抗糖尿病药、抗炎药、抗氧化药、血管生成调节药、抗骨质疏松药、激素代替治疗药、激素受体调节药、口服避孕药、抗肥胖药、抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药、抗增殖药、抗肿瘤药、抗溃疡及胃食道返流病药、生长激素药和/或生长激素促分泌药、甲状腺模拟药、抗感染药、抗病毒药、抗细菌药、抗真菌药、胆固醇/脂质降低药和脂质分布治疗药及模拟缺血预适应(ischemic preconditioning)及/或心肌顿抑的药物或它们的组合。

[0453] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其还包含选自以下的额外治疗剂(或多种额外治疗剂):抗心律不齐药、抗高血压药、抗凝血药、抗血小板药、凝血酶抑制药、血栓溶解药、纤维蛋白溶解药、钙通道阻断药、钾通道阻断药、胆固醇/脂质降低药或它们的组合。

[0454] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其还包含选自以下的额外治疗剂(或多种额外治疗剂):华法林、未分级肝素、低分子量肝素、合成戊多糖、水蛭素、阿加曲班、阿司匹林、布洛芬、萘普生、舒林酸、吲哚美辛、甲灭酸盐(mefenamate)、双嘧达莫、屈噁昔康、双氯芬酸、磺吡酮、吡罗昔康、噻氯匹定、氯吡格雷、替罗非班、依替巴肽、阿昔单抗、美拉加群、希美加群(ximelagatran)、二硫酸水蛭素(disulfatohirudin)、组织纤溶酶原激活剂、改性组织纤溶酶原激活剂、阿尼普酶、尿激酶及链激酶或它们的组合。

[0455] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其中额外的治疗剂为选自以下的抗高血压药:ACE抑制药、AT-1受体拮抗药、 β -肾上腺素能受体拮抗药、ETA受体拮抗药、双重ETA/AT-1受体拮抗药、肾素抑制药(alliskerin)及血管肽酶抑制药;选自IKur抑制药的抗心律不齐药;选自以下的抗凝血药:凝血酶抑制药、抗凝血酶-III活化药、肝素辅因子II活化药、其它因子XIa抑制药、其它激肽释放酶抑制药、纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)拮

抗药、凝血酶可活化纤维蛋白溶解抑制物(TAFI)抑制药、因子VIIa抑制药、因子IXa抑制药及因子Xa抑制药;或选自以下的抗血小板药:GPIIb/IIIa阻断药、GP 1b/IX阻断药、蛋白酶活化受体1(PAR-1)拮抗药、蛋白酶活化受体4(PAR-4)拮抗药、前列腺素E2受体EP3拮抗药、胶原受体拮抗药、磷酸二酯酶-III抑制药、P2Y₁受体拮抗药、P2Y₁₂拮抗药、血栓素受体拮抗药、环加氧酶-1抑制药及阿司匹林或它们的组合。

[0456] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其中额外的治疗剂(或多种额外治疗剂)为抗血小板药或其组合。

[0457] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其中额外的治疗剂为抗血小板药氯吡格雷。

[0458] 本发明的化合物可单独给药或与一种或多种其它治疗剂联合给药。“联合给药”或“联合治疗”的意思是将本发明的化合物与一种或多种其它治疗剂共同给予所治疗的哺乳动物。当联合给药时,各组分可同时给药或在不同时间点以任意顺序先后给药。因而,各组分可分开给药但时间上足够接近,以提供所期望的疗效。

[0459] 可与本发明化合物联用的化合物包括但不限于抗凝血药、抗凝血酶药、抗血小板药、纤维蛋白溶解药、降血脂药、抗高血压药及抗缺血药。

[0460] 可与本发明化合物联用的其它抗凝血药(或凝血抑制剂)包括华法林、肝素(未分级肝素或任何市售低分子量肝素例如LOVANOX™)、合成戊多糖、直接发挥作用的凝血酶抑制剂(包括水蛭素及阿加曲班)及其它因子VIIa抑制剂、因子IXa抑制剂、因子Xa抑制剂(例如ARIXTRA™、阿匹西班(apixaban)、瑞瓦若西班(rivaroxaban)、LY-517717、DU-176b、DX-9065a及在W098/57951、W003/026652、W001/047919和W000/076970中所披露的那些抑制剂)、因子XIa抑制剂及本领域已知的活化的TAFI和PAI-1的抑制剂。

[0461] 本申请所用的术语“抗血小板药”(或血小板抑制剂)表示抑制血小板功能(例如通过抑制血小板的聚集、血小板的附着或血小板颗粒内容物的分泌)的药物。这些药物包括但不限于各种已知的非甾体抗炎药(NSAIDS),诸如乙酰氨基酚、阿司匹林、可待因、双氯芬酸、屈噁昔康、芬太尼、布洛芬、吲哚美辛、酮洛酸、甲灭酸盐、吗啡、萘普生、非那西丁、吡罗昔康、舒芬太尼、磺吡酮、舒林酸及它们的药用盐或前药。在NSAIDS中,阿司匹林(乙酰水杨酸或ASA)及吡罗昔康是优选的。其它合适的血小板抑制剂包括糖蛋白IIb/IIIa拮抗剂(例如替罗非班、依替巴肽、阿昔单抗及引替瑞林)、血栓素A₂受体拮抗剂(例如伊非曲班)、血栓素A合成酶抑制剂、磷酸二酯酶-III(PDE-III)抑制剂(例如双嘧达莫、西洛他唑)及PDE-V抑制剂(诸如西地那非)、蛋白酶活化受体1(PAR-1)拮抗剂(例如E-5555、SCH-530348、SCH-203099、SCH-529153及SCH-205831)及它们的药用盐或前药。

[0462] 在存在或不存在阿斯匹林的情况下,适于与本发明化合物联用的抗血小板药的其它实例为ADP(二磷酸腺苷)受体拮抗剂,优选为嘌呤能受体P₂Y₁及P₂Y₁₂的拮抗剂,而P₂Y₁₂是甚至更优选的。优选的P₂Y₁₂受体拮抗剂包括氯吡格雷、噻氯匹定、普拉格雷(prasugrel)、替卡格雷(ticagrelor)和坎格雷洛(cangrelor)及它们的药用盐或前药。噻氯匹定及氯吡格雷也是优选的化合物,这是因为已知它们在使用时对胃肠道较阿斯匹林温和。氯吡格雷是甚至更优选的药物。

[0463] 优选的实例为本发明化合物、阿司匹林及另一种抗血小板药的三联组合。所述抗血小板药优选为氯吡格雷或普拉格雷,更优选为氯吡格雷。

[0464] 本申请所用的术语“凝血酶抑制剂(或抗凝血酶药)”指丝氨酸蛋白酶凝血酶的抑制剂。通过抑制凝血酶来中断各种凝血酶所介导的过程,如凝血酶所介导的血小板活化(所述活化例如为血小板的聚集和/或血小板颗粒内容物(包括血清素)的分泌)和/或纤维蛋白形成。多种凝血酶抑制剂是本领域技术人员已知的,并且预期这些抑制剂与本发明的化合物联用。上述抑制剂包括但不限于硼精氨酸(boroarginine)衍生物、硼肽(boro peptide)、肝素、水蛭素、阿加曲班、达比加群、AZD-0837和W098/37075和W002/044145中所公开的那些物质及它们的药用盐和前药。硼精氨酸衍生物和硼肽包括硼酸的N-乙酰基衍生物和肽衍生物,如赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸、高精氨酸及其相应异硫脲类似物的C末端 α -氨基硼酸衍生物。本申请所用的术语“水蛭素”包括水蛭素的适宜衍生物或类似物,这里所指的是二价水蛭素如二硫酸水蛭素。

[0465] 本申请所用的术语“血栓溶解药(或纤维蛋白溶解药)(或溶栓药或纤溶药)”指溶解血凝块(血栓)的药物。上述药物包括组织纤溶酶原激活剂(天然或重组的TPA)及其改良形式、复合纤溶酶链激酶、尿激酶、链激酶、替奈普酶(TNK)、拉诺替普酶(nPA)、因子VIIa抑制剂、凝血酶抑制剂、因子IXa、Xa和XIa的抑制剂、PAI-1抑制剂(即组织纤溶酶原激活剂抑制剂的灭活剂)、活化TAFI的抑制剂、 α -2-抗纤维蛋白酶抑制剂及茴香酰化的纤溶酶原链激酶活化剂复合物,包括它们的药用盐或前药。本申请所用的术语“复合纤溶酶链激酶”指茴香酰化的纤溶酶原链激酶活化剂复合物,如例如在欧洲专利申请028,489中所描述,在此将其所公开的内容引入本申请作为参考。本申请所用的术语“尿激酶”指双链尿激酶和单链尿激酶,后者在本申请中也称为尿激酶原。

[0466] 适于与本发明化合物联用的降胆固醇/脂质药和脂质分布疗法包括HMG-CoA还原酶抑制剂(例如普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、罗苏伐他汀(rosuvastatin)及其它他汀类)、低密度脂蛋白(LDL)受体活性调节剂(例如HOE-402、PCSK9抑制剂)、胆汁酸多价螯合剂(例如考来烯胺(cholestyramine)和考来替泊(colestipol))、烟酸或其衍生物(例如**NIASPAN**[®])、GPR109B(烟酸受体)调节剂、非诺贝酸衍生物(如吉非贝齐(gemfibrozil)、氯贝丁酯(clofibrate)、非诺贝特(fenofibrate)和苯扎贝特(benzafibrate)),及其它过氧化物酶体增生物活化受体(PPAR) α 调节剂、PPAR δ 调节剂(例如GW-501516)、PPAR γ 调节剂(例如罗格列酮(rosiglitazone))、具有用于调节PPAR α 、PPAR γ 及PPAR δ 各种组合活性的多重功能的化合物、普罗布考(probucol)或其衍生物(例如AGI-1067)、胆固醇吸收抑制剂和/或Niemann-Pick C1样转运子抑制剂(例如依泽替米贝(ezetimibe))、胆固醇酯转移蛋白抑制剂(例如CP-529414)、角鲨烯合成酶抑制剂和/或角鲨烯环氧化酶抑制剂或它们的混合物、酰基辅酶A:胆固醇基酰基转移酶(ACAT)1抑制剂、ACAT2抑制剂、双重ACAT1/2抑制剂、回肠胆汁酸转运抑制剂(或顶端钠共依赖性胆汁酸转运抑制剂(apical sodium co-dependent bile acid transport inhibitor))、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、肝脏X受体(LXR) α 调节剂、LXR β 调节剂、LXR双重 α/β 调节剂、FXR调节剂、 ω 3脂肪酸(例如3-PUFA)、植物甾醇(stanol)和/或植物甾醇的脂肪酸酯(例如**BENECOL**[®]人造黄油中使用的二氢谷甾醇酯)、内皮脂肪酶(endothelial lipase)抑制剂及HDL功能模拟物(所述模拟物活化胆固醇的反向转运(Reverse cholesterol

transport)) (例如apoAI衍生物或apoAI肽模拟物)。

[0467] 本发明的化合物还可用作标准化合物或参考化合物,例如在涉及抑制凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶的试验或测定中用作质量标准品或对照品。上述化合物可按市售试剂盒的形式来提供,例如用于在涉及凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶的药物研究中使用。举例来说,本发明的化合物可用作测定中的参考,以将其已知的活性与活性未知的化合物进行比较。这可使实验人员确保测定良好地进行并为比较提供依据,特别是当试验化合物为参考化合物的衍生物时。当开发新的测定或方案时,可使用本发明的化合物来测试所述测定或方案的有效性。

[0468] 本发明的化合物也可用于涉及凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶的诊断性测定中。例如,凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶在未知样品中的存在可通过以下方法来确定:将相关发色底物(例如因子XIa的底物为S2366)加到含有试验样品及任选含有一种本发明化合物的一系列溶液中。若在含有试验样品的溶液中观察到pNA的产生,但在本发明化合物的存在下没有观察到pNA的产生,则可断定存在因子XIa。

[0469] 极其强效的和选择性的本发明化合物即对靶标蛋白酶的 K_i 值低于或等于 $0.001\mu\text{M}$ 而对其它蛋白酶的 K_i 值大于或等于 $0.1\mu\text{M}$ 的本发明化合物也可用于涉及对血清样品中的凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶进行定量的诊断性测定中。例如,血清样品中因子XIa的量可如下来确定:在相关发色底物即S2366的存在下,用本发明的强效的和选择性的因子XIa抑制剂对蛋白酶活性进行仔细的滴定。

[0470] 本发明还包括制品。本申请所用的“制品”意在包括但不限于试剂盒和包装(package)。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)放置在第一容器内的药物组合物,其中所述组合物包含第一治疗剂,所述第一治疗剂包含本发明的化合物或其药用盐形式;及(c)包装说明书,其说明所述药物组合物可用于治疗血栓栓塞性和/或炎性病症(如前面所定义)。在另一个实施方案中,所述包装说明书说明所述药物组合物可与第二治疗剂联用(如前面所定义)来治疗血栓栓塞性和/或炎性病症。所述制品还可包含:(d)第二容器,其中组分(a)和(b)放置在第二容器内,而组分(c)放置在第二容器内或第二容器外。放置在第一容器内和放置在第二容器内是指各容器容纳所述组分于其边界内。

[0471] 第一容器是用于容纳药物组合物的容器。所述容器可用于制造、贮存、运输和/或零售/批发。第一容器意在包括瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(如用于乳膏制剂的管)或用于制造、容纳、贮存或分配药品的任何其它容器。

[0472] 第二容器是用于容纳第一容器及任选容纳包装说明书的容器。第二容器的实例包括但不限于盒子(如厚纸板盒或塑料盒)、板条箱、硬纸盒、袋(如纸袋或塑料袋)、小药袋(pouch)及大药袋(sack)。包装说明书可通过带子、胶水、钉书钉或其它附着方法来物理地附着在第一容器的外侧或包装说明书可置于第二容器内而不使用任何物理手段来附着在第一容器上。或者,将包装说明书置于第二容器的外侧。当置于第二容器的外侧时,优选的是包装说明书通过带子、胶水、钉书钉或其它附着方法来物理地附着。或者,其可与第二容器的外侧相邻或接触而不物理地附着。

[0473] 包装说明书是记载与置于第一容器内的药物组合物有关的信息的标签、签条、标识等。所记载的信息通常由管理所述制品销售区域的管理机构(如美国食品与药品管理局)来确定。优选地,包装说明书明确地记载所述药物组合物已被批准的适应症。包装说明书可

由人们能够读取其中或其上所含信息的任何材料制成。优选地,包装说明书是其上已形成所需信息(如印刷或涂布的信息)的可印刷材料(如纸张、塑料、纸板、箔、背面涂胶的纸张或塑料等)。

[0474] 通过以下有关示例性实施方案的描述,本发明的其它特征将变得显而易见,给出这些示例性实施方案用于解释本发明而非意在限制本发明。使用本文所披露的方法来制备、分离及表征下列实施例。

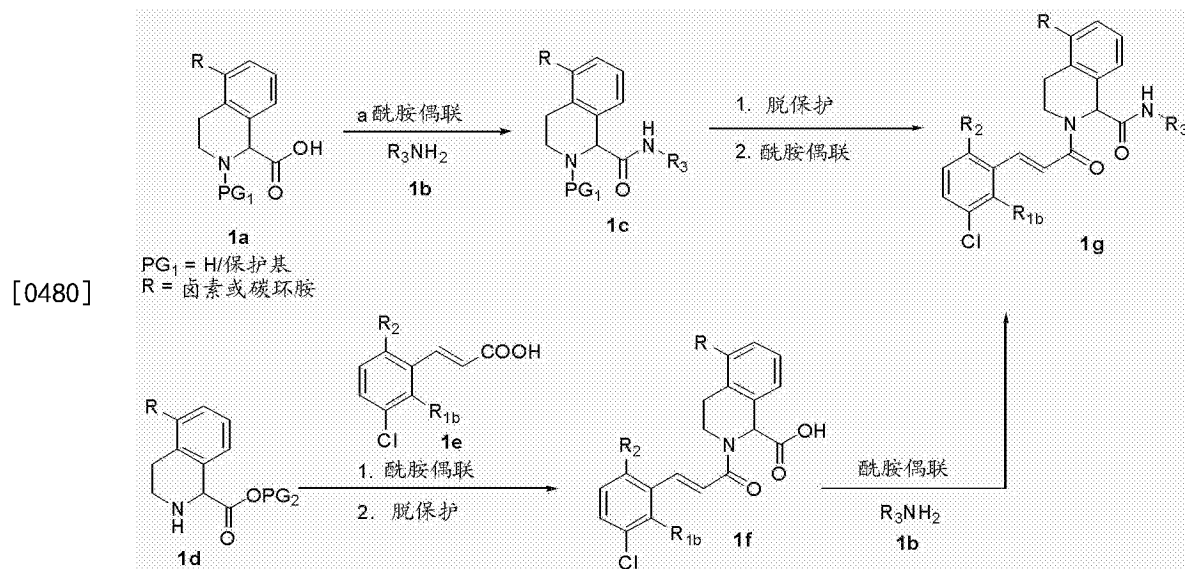
[0475] VI.一般合成,包括反应方案

[0476] 可通过有机化学领域熟练技术人员可用的多种方法来合成本发明化合物(Maffrand, J.P.等人, Heterocycles, 16(1):35-7(1981))。下文阐述用于制备本发明化合物的一般合成反应方案。所述反应方案为示例性的且并不意欲限制本领域技术人员可用于制备本文所披露化合物的可能技术。本领域技术人员将明了制备本发明化合物的不同方法。另外,可以可选择的顺序实施合成中的各种步骤以得到一或多种期望化合物。

[0477] 通过一般反应方案中所阐述的方法所制得的本发明化合物的实例在下文所阐述的中间体及实施例部分中给出。示例性化合物通常以外消旋混合物形式制备。可通过本领域技术人员已知的技术来制备纯手性实施例。举例而言,可通过使用手性相制备型HPLC分离外消旋产物来制备纯手性化合物。可选择地,可通过已知得到富含对映异构体产物的方法来制备示例性化合物。所述方法包括但不限于在外消旋中间体中加入手性辅助官能基以用于控制转变的非对映异构选择性,从而在裂解手性辅助官能基后提供富含对映异构体的产物。

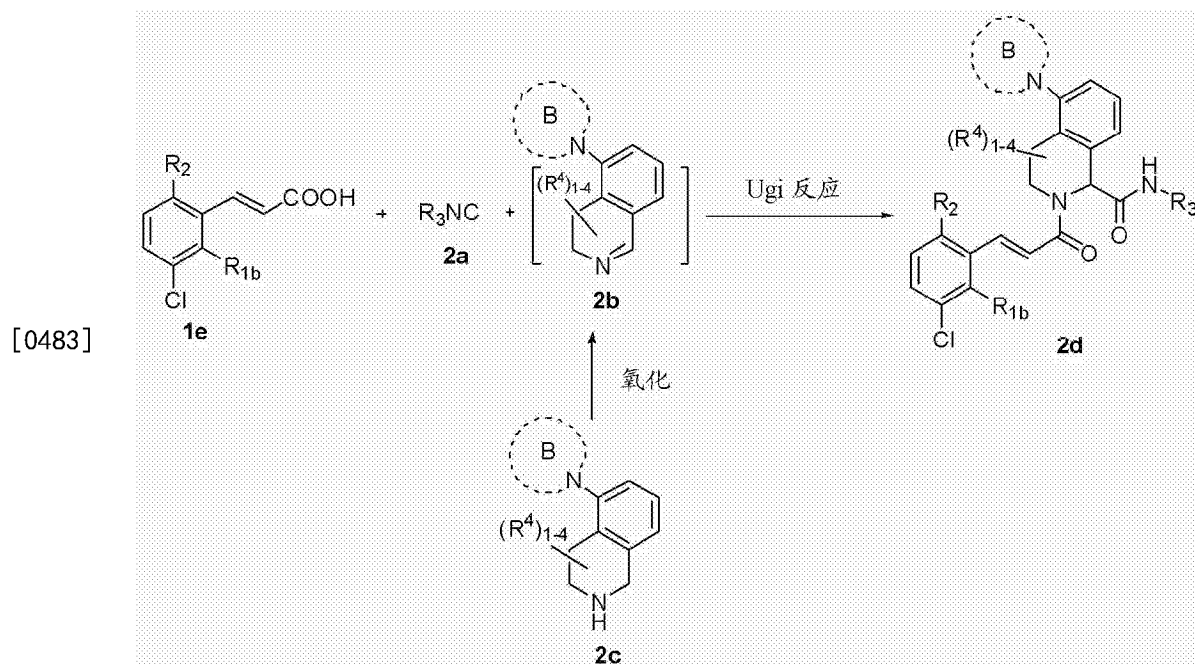
[0478] 反应方案1示例性说明合成式(I)化合物的某些方法。可通过使用文献中常用的方法使市售或易于获得的酸1a及易于获得的苯胺1b(例如T3P/碱、HOAt/EDC/碱和/或POCl₃, 吡啶)进行酰胺偶联来制备酰胺1c。使用有机合成领域的技术人员已知的适当条件对保护基团PG₁进行脱保护随后与酸1e偶联可得到式1g化合物。可选择地,胺1d与酸1e实施偶联随后脱保护可得到酸1f。酸1f与胺1b在标准肽偶联程序下的偶联可得到式1g化合物。可经由Suzuki、Buchwald、Ullman或Mitsunobu反应或本领域技术人员已知的简单反应使在本发明中制备式1g化合物中所用的中间体被适当官能化。

[0479] 反应方案1:



[0481] 反应方案2阐述获得本发明化合物的替代方法。酸1e、异氰化物2a及亚胺2b的反应可得到Ugi产物2d(Schuster, I. 等人, Letters in Organic Chemistry, 4(2):102-108 (2007))。使用已知方法(例如MnO₂)选择性氧化四氢异喹啉2c(Aoyama, T. 等人, Synlett, 1:35-36(1998))可得到亚胺2b, 该亚胺然后可用于上述三组份Ugi偶联方法中。Ugi偶联方法可广泛地用于本发明所含的其它亚氨基衍生中间体。对Ugi得到的产物的进一步操作可提供本发明化合物。

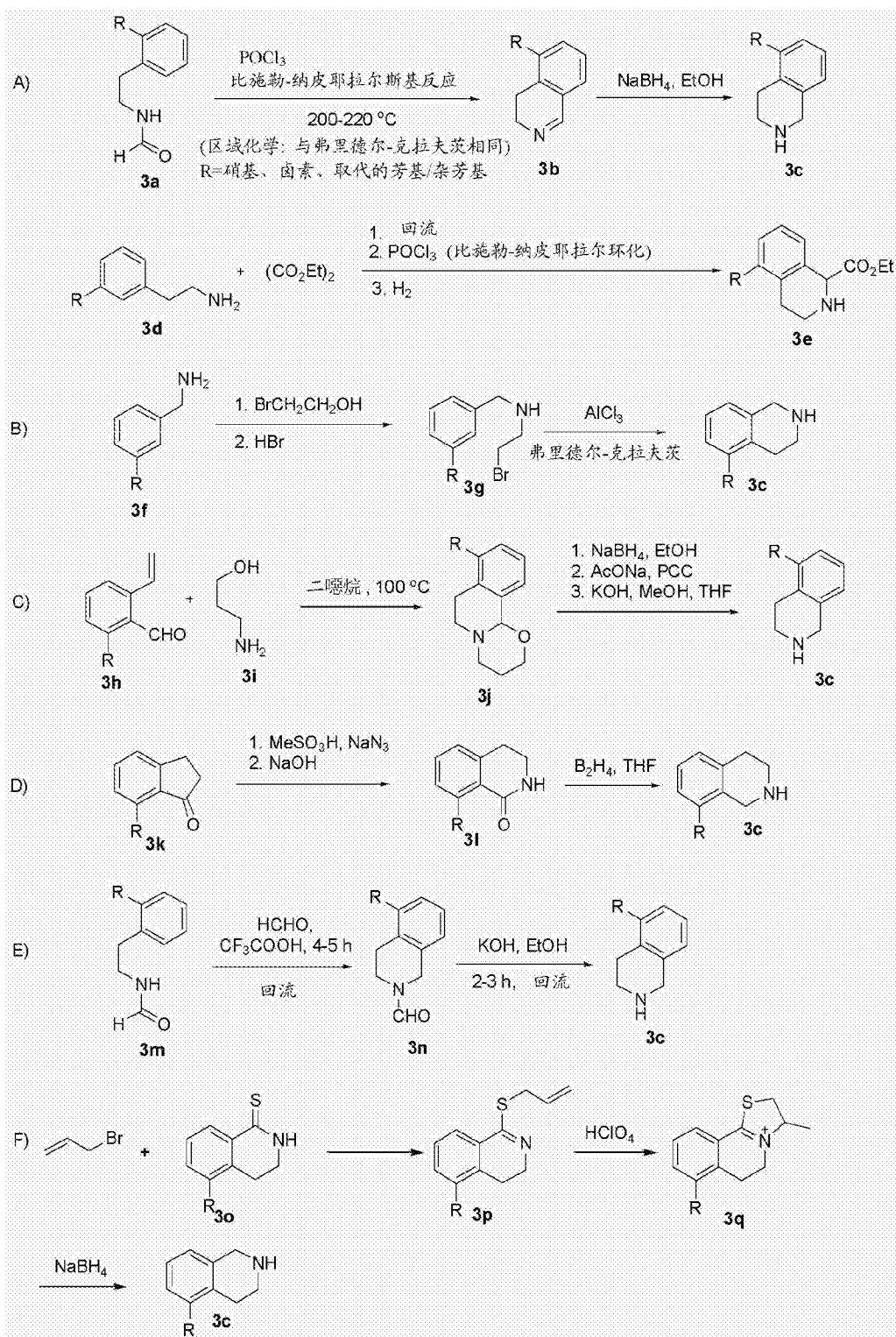
[0482] 反应方案2:



[0484] 反应方案3阐述制备四氢异喹啉中间体3c及3e的方法。方法A使用比施勒-纳皮耶拉尔斯基环化(Bischler-Napieralski cyclization)以获得诸如中间体3c化合物(A1-Hiari, Y.M. 等人, Journal of Heterocyclic Chemistry, 42(4):647-659(2005))或3e(Zalan, Z. 等人, Tetrahedron, 62(12):2883-2891(2006))。方法B使用弗里德尔-克拉夫茨烷基化反应(Friedel-Crafts alkylation reaction)以获得诸如中间体3c化合物(Topsom, R.D. 等人, Journal of the Chemical Society[Section]D:Chemical Communications, 15:799(1971))。可选择地, 如方法C中所阐述, 中间体3h及3-氨基丙醇(3i)的环化可提供3j。使用NaBH₄进行还原随后实施PCC氧化可得到β-氨基醛, 该β-氨基醛可在碱性条件下转化成3c(Umetsu, K.; Asao, N., Tetrahedron Letters, 49(17):2722-2725 (2008))。在方法D中, 内酰胺3l可通过贝克曼重排(Beckmann rearrangement)自酮3k合成。还原3l可提供诸如3c中间体(Vernier, J. 等人, W02008024398(2008))。在方法E中, 在碱性条件下将二氢异喹啉甲醛(3m)转化成3c(Martin, S. 等人, W02006134143(2006))。在方法F中, 通过使用溴丙烯处理硫酮3o随后用高氯酸及硼氢化钠处理来将二氢异喹啉硫酮转化成3c(Mohinder, B等人, Indian Journal of Chemistry, Section B:Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 18B(4):312-15(1979))。

[0485] 反应方案3:

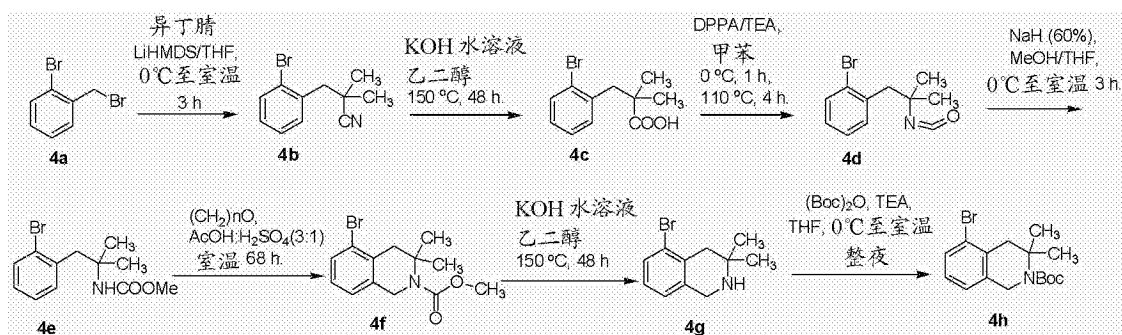
[0486]



[0487] 经取代THQ类似物的制备显示了于反应方案4中。可在锂化条件下将溴化物4a转化成腈4b。碱性条件下的水解应得到酸4c，该酸可经由库尔修斯重排(Curtius rearrangement)转化成氨基甲酸酯4e。然后可通过使用低聚甲醛在乙酸及硫酸的混合物中进行处理来形成THQ中间体4f(Bigge, C.F. 等人, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 3(1):39-42(1993))。使氨基甲酸酯4f脱保护随后使用Boc₂O加以保护, 得到中间体4h, 可使用适当硼酸盐或硼酸或本领域技术人员已知的Stille(斯蒂尔)偶联方法使该中间体发生Suzuki交叉偶联反应。

[0488] 反应方案4:

[0489]



[0490] 经由正相或反相色谱法来纯化中间体及最终产物。除非另外指明,否则使用预先充填的SiO₂柱(使用己烷及EtOAc或DCM及MeOH的梯度洗脱)进行正相色谱法。使用C18柱进行反相制备型HPLC,该柱使用以下梯度进行洗脱:溶剂A(90%水,10%MeOH,0.1%TFA)及溶剂B(10%水,90%MeOH,0.1%TFA,UV220nm)的梯度或溶剂A(90%水,10%ACN,0.1%TFA)及溶剂B(10%水,90%ACN,0.1%TFA,UV220nm)的梯度或溶剂A(98%水,2%ACN,0.05%TFA)及溶剂B(98%ACN,2%水,0.05%TFA,UV220nm)的梯度。

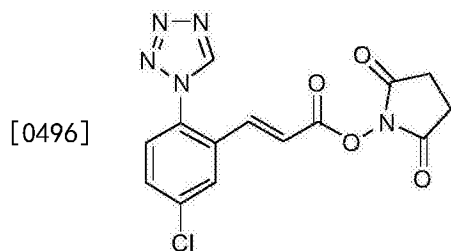
[0491] 除非另有所述,否则通过反相分析型HPLC来分析最终产物。

[0492] 方法A:大部分分析型HPLC试验为:SunFire(4.6×150mm)(15min梯度-95:5H₂O/ACN-至95:5ACN/H₂O-0.05%TFA)。

[0493] 方法B:少数分析型HPLC试验为:Zorbax(4.6×75mm)(8min梯度-10:90MeOH/H₂O至90:10MeOH/H₂O,0.2%H₃PO₄)

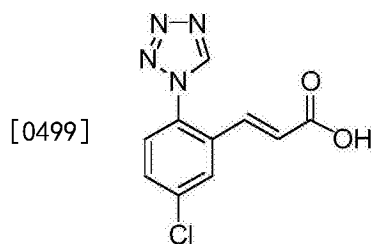
[0494] 大部分质谱试验是使用Phenomenex Luna C18(2×30mm)(2min梯度-90%H₂O/10%MeOH/0.1%TFA至90%MeOH/10%H₂O/0.1%TFA)来运行。

[0495] 中间体1:3-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酸(E)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯



[0497] 合成如就09/17/09公开的PCT国际申请案W02009/114677中作为中间体1所述的合成。

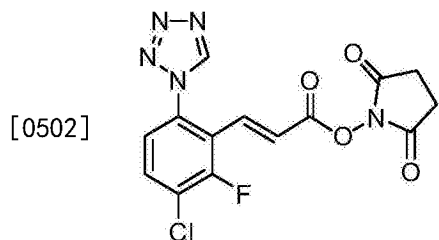
[0498] 中间体2:(E)-3-(5-氯-2-(四唑-1-基)-苯基)-丙烯酸



[0500] 合成如就09/17/09所公开的PCT国际申请案W02009/114677中合成中间体1B所述

的合成。

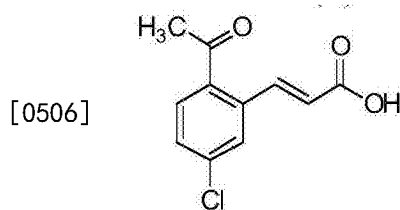
[0501] 中间体3:(E)-3-(3-氯-2-氟-6-(四唑-1-基)-苯基)-丙烯酸2,5-二氧代-吡咯烷-1-基酯



[0503] 中间体3A:(E)-3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酸:中间体3A的合成如就09/17/09公开的PCT国际申请案W02009/114677中作为中间体7所述的合成。

[0504] 中间体3:向THF(18.70mL)及DMF(1.870mL)中的中间体3A(1.0g,3.72mmol)的轻微浑浊混合物中添加1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(0.471g,4.09mmol)和DIC(0.638mL,4.09mmol)。在室温下搅拌反应混合物且随时间形成白色析出物。通过抽滤收集固体并用MeOH及H₂O洗涤。然后风干粗产物且最后在真空下干燥以得到白色固体形式的中间体3(0.98g,72%)。¹HNMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.92(s,1H),8.06(t,J=8.12Hz,1H),7.72(d,J=8.80Hz,1H),7.36(d,J=16.23Hz,1H),6.81(d,J=16.51Hz,1H),2.84(s,4H)ppm。MS(ESI)m/z:366.2(M+H)⁺。

[0505] 中间体4:(E)-3-(2-乙酰基-5-氯苯基)丙烯酸

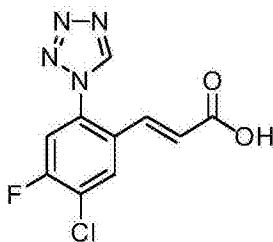


[0507] 中间体4A:(E)-3-(2-乙酰基-5-氯苯基)丙烯酸叔丁基酯:向于DMF(10mL)中的1-(2-溴-4-氯苯基)乙酮(1.0g,4.28mmol)、三丁基胺(2.041mL,8.57mmol)及丙烯酸叔丁基酯(1.255mL,8.57mmol)的经脱气的溶液中添加钯/炭(0.456g,0.428mmol)和乙酸钯(II)(0.096g,0.428mmol)。将反应混合物温热至100℃。16小时之后,将反应混合物冷却至室温并过滤。使用DMF冲洗固体且使用EtOAc稀释滤液并依次用H₂O(2×)及盐水洗涤。然后通过Na₂SO₄干燥粗产物,过滤并浓缩。通过正相色谱法进行纯化以提供棕色油状物形式的中间体4A(0.760g,63%)。MS(ESI)m/z:225.0(M-C₄H₈+H)⁺。

[0508] 中间体4:在室温下搅拌于50%TFA/DCM(2mL)中的中间体4A(0.048g,0.171mmol)的溶液。1h之后,浓缩反应混合物以得到黄色固体形式的中间体4(0.038g,100%)。所述物质未经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(ESI)m/z:225.1(M+H)⁺。

[0509] 中间体5:(E)-3-(5-氯-4-氟-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酸

[0510]



[0511] 中间体5A:4-氯-5-氟-2-碘苯胺:向于250mL H₂O中的4-氯-3-氟苯胺(25g, 0.17mmol)中添加NaHCO₃(21.6g, 0.25mmol)。冷却至0℃之后,添加碘(43.5g, 0.17mmol)。在室温下保持18h之后,添加额外10.8g碘且将反应混合物搅拌过夜。使用DCM(4×250mL)萃取反应混合物,使用硫代硫酸钠溶液(2×250mL)及盐水(2×250mL)洗涤合并的有机物并干燥(Na₂SO₄)。通过硅胶色谱法进行纯化以得到47g中间体5A。MS(ESI)m/z:145.2(M+H)⁺。

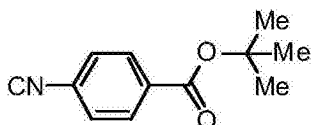
[0512] 中间体5B:1-(4-氯-5-氟-2-碘苯基)-1H-四唑:向于AcOH(470mL)中的中间体5A(47g, 17.3mmol)中添加NaN₃(33.76g, 51.9mmol)及原甲酸三甲基酯(56.8mL, 51.9mmol)。30小时之后,将反应混合物倾倒入冰H₂O中,过滤出固体并使用石油醚洗涤以提供49g中间体5B。MS(ESI)m/z:324.8(M+H)⁺。

[0513] 中间体5C:(E)-3-(5-氯-4-氟-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酸甲酯:使用N₂将于ACN(1000mL)中的中间体5B(100g, 324.4mmol)的溶液脱气。添加TEA(64mL)及丙烯酸甲酯(60mL)且将反应混合物进一步脱气。添加Pd(OAc)₂(8g, 11.8mmol)且将反应混合物加热至85℃保持18h。浓缩反应混合物且使用H₂O稀释残余物。使用EtOAc萃取水层且使用盐水洗涤合并的有机物。通过硅胶色谱法进行纯化以得到25g中间体5C。MS(ESI)m/z:283.0(M+H)⁺。

[0514] 中间体5:(E)-3-(5-氯-4-氟-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酸:向于MeOH(50mL)及THF(25mL)中的中间体5C(5g, 17.7mmol)中添加10%NaOH溶液(25mL)。2h之后,浓缩反应混合物且使用H₂O稀释残余物。使用1.5N HCl将pH调节至2-3且过滤所得固体并使用石油醚洗涤以提供2g中间体5。MS(ESI)m/z:269.0(M+H)⁺。

[0515] 中间体6:4-异氰基苯甲酸叔丁基酯

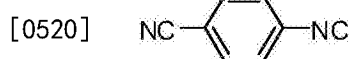
[0516]



[0517] 中间体6A:4-甲酰氨基苯甲酸叔丁基酯:在DCM(120mL)中合并4-氨基苯甲酸叔丁基酯(15.3g, 79mmol)、DMAP(1.935g, 15.84mmol)、N-甲基吗啉(15.67mL, 143mmol)且在冷却至0℃之后缓慢添加甲酸(9.11mL, 238mmol)。搅拌18h之后,浓缩反应混合物,然后使用1N HCl(100mL)及EtOAc(200mL)分配。使用EtOAc(100mL)萃取水层。使用盐水(50mL)洗涤合并的有机层并干燥(MgSO₄)。收集到黄色糖浆形式的期望产物(16g)。

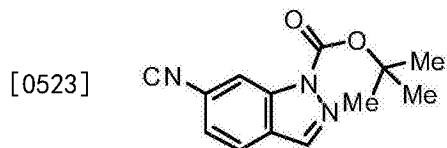
[0518] 中间体6:向于THF(300mL)中的中间体6A中添加TEA(33mL, 238mmol)且在冷却至0℃之后缓慢添加POCl₃(7.3mL, 79mmol),且在室温下搅拌反应混合物。24h之后,使反应混合物在EtOAc(200mL)与NaHCO₃水溶液(100mL)之间分配。使用EtOAc(100mL)萃取水层。使用盐水(50mL)洗涤合并的有机层并干燥(MgSO₄)。通过正相色谱法进行纯化以提供10.4g(64.6%)绿色固体形式的中间体6。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.02(d, J=8.59Hz, 2H), 7.41(d, J=8.34Hz, 2H), 1.60(s, 9H)ppm。

[0519] 中间体7:4-异氰基苯甲腈



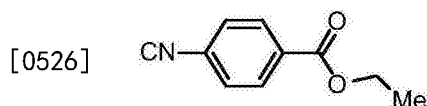
[0521] 以与中间体6类似的方式自4-异氰基苯胺来制备中间体7。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.68-7.84(m,2H)7.51(d,J=8.34Hz,2H)ppm。

[0522] 中间体8:6-异氰基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁基酯



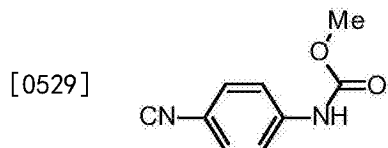
[0524] 以与中间体6类似的方式自6-氨基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁基酯来制备中间体8。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.28(1H,s),8.20(1H,s),7.76(1H,d,J=8.34Hz),7.28-7.40(1H,m),1.74(9H,s)ppm。MS(ESI)m/z:144(M+H-Boc)⁺。

[0525] 中间体9:4-异氰基苯甲酸乙酯



[0527] 以与中间体6类似的方式来制备中间体9。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.40(t,J=7.20Hz,3H)4.40(q,J=7.24Hz,2H)7.44(d,J=8.59Hz,2H)8.00-8.17(m,2H)ppm。MS(ESI)m/z:176(M+H)⁺。

[0528] 中间体10:4-异氰基苯基氨基甲酸甲酯



[0530] 中间体10A:4-氨基苯基氨基甲酸1-Boc-甲基酯:在于装有DCM(75mL)及NaHCO₃饱和水溶液(25mL)的分液漏斗中的4-氨基苯基氨基甲酸叔丁基酯(2.1g,10.08mmol)中添加氯甲酸甲酯(0.937mL,12.10mmol)。震荡10min之后,形成稠厚粉色凝胶。过滤出固体并干燥。使用DCM(50mL)萃取水层并干燥(MgSO₄)。合并所收集的所有固体以提供2.6g中间体10A。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.32(4H,s),3.73(3H,s),1.53(9H,s)ppm。

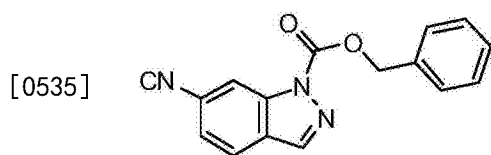
[0531] 中间体10B:4-氨基苯基氨基甲酸甲酯:使用于DCM中的30%TFA(40mL)对中间体10A(2.6g,9.77mmol)进行脱保护。2h之后,浓缩反应混合物且使残余物在EtOAc(75mL)及饱和NaHCO₃(50mL)之间分配。使用盐水(20mL)洗涤有机层并干燥(MgSO₄)。将粗制中间体10B用于下一步骤中。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.86(1H,s),7.56(2H,d,J=8.84Hz),7.28(2H,d,J=8.84Hz),6.90(2H,s),3.68(3H,s)ppm。

[0532] 中间体10C:4-甲酰氨基苯基氨基甲酸甲酯:将粗制中间体10B在甲酸乙酯中回流加热数天。去除溶剂且通过硅胶色谱法纯化残余物以提供2.9g棕色油状物形式的中间体10C。MS(ESI)m/z:195.0(M+H)⁺。

[0533] 以与中间体6类似的方式制备中间体10以提供0.31g(17.8%)褐色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.45(2H,d,J=8.8Hz),7.33-7.41(2H,m),6.73(1H,br.s.),3.82(3H,s)

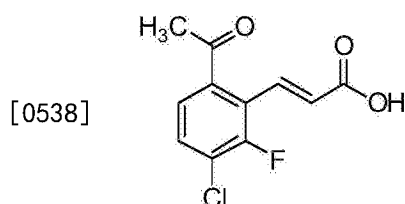
ppm。

[0534] 中间体11:6-异氰基-1H-吡唑-1-甲酸苄基酯:



[0536] 以与中间体6及中间体8类似的方式自6-氨基-1H-吡唑-1-甲酸苄基酯开始制备中间体11: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.31(1H, s), 8.21(1H, s), 7.76(1H, d, $J=8.34\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=6.82\text{Hz}$), 7.30-7.47(4H, m), 5.56(2H, s) ppm. MS(ESI) m/z : 234($\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2$) $^+$.

[0537] 中间体12:(E)-3-(6-乙酰基-3-氯-2-氟苯基)丙烯酸:



[0539] 中间体12A:2-溴-4-氯-3-氟苯甲酸:向于THF中的DIEA(4.9mL, 48mmol)的冷(-78 $^{\circ}\text{C}$)溶液中逐滴添加n-BuLi(132mL, 2.3当量, 2.5M)。将混合物在-30 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌30min。再次将反应混合物冷却至-78 $^{\circ}\text{C}$, 且历时1h添加于THF中的4-氯-3-氟苯甲酸(25g, 143mmol)的溶液。将反应混合物在-78 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜。第二天, 添加于THF中的1, 2-二溴-1, 1, 2, 2-四氯乙烷(87g, 267mmol)的溶液且将反应混合物在-78 $^{\circ}\text{C}$ 再搅拌2h, 然后在室温下搅拌4h。使用 H_2O 将反应混合物淬灭, 分离有机层并使用 Et_2O 洗涤水层。使用1.5N HCl酸化水层并在EtOAc($2\times 200\text{mL}$)中萃取, 通过无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以提供中间体12A(30g, 83.3%)。MS(ESI) m/z : 252.6($\text{M}-\text{H}$) $^+$ 。

[0540] 中间体12B:2-((2-溴-4-氯-3-氟苯基)(羟基)亚甲基)丙二酸二乙基酯:向于DCM(200mL)中的中间体12A(14.6g, 57mmol)的混悬液中添加亚硫酸氯(6.6mL, 88mmol)。将混合物在回流下搅拌3h。去除溶剂且在真空中干燥残余物以得到浅棕色固体形式的酰氯。向于THF中的氢化钠(3.66g(60%), 91.5mmol)的冷(0 $^{\circ}\text{C}$)混悬液中添加于THF(5mL)中的丙二酸二乙基酯(0.612g, 3.82mmol)的溶液。10min之后, 缓慢添加于THF(160mL)中的酰氯(16.4g, 60mmol)的溶液。在添加之后, 将反应混合物温热至室温。30min之后, 去除溶剂且用冷(0 $^{\circ}\text{C}$) 1.2M HCl(150mL)处理残余物。使用EtOAc($3\times 250\text{mL}$)萃取混合物。使用盐水洗涤合并的有机层, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以得到固体中间体12B(20g, 87%)。MS(ESI) m/z : 395($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0541] 中间体12C:1-(2-溴-4-氯-3-氟苯基)乙酮:

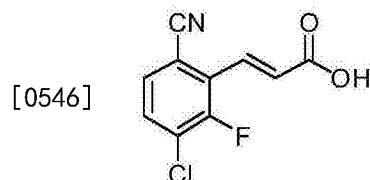
[0542] 将于AcOH(200mL)、 H_2O (150mL)及 H_2SO_4 (2.0mL)中的中间体12B(18.6g, 47mmol)的溶液在110 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌4h。去除大部分溶剂且使用EtOAc(400mL)稀释残余物, 使用 H_2O ($5\times 20\text{mL}$)、饱和 NaHCO_3 、1N NaOH及盐水洗涤。去除溶剂以得到低熔点固体形式的中间体12C(10g, 产率为84%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42(q, $J=6.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.24(q, $J=6.4, 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.5(s, 3H) ppm。

[0543] 中间体12D:(E)-3-(6-乙酰基-3-氯-2-氟苯基)丙烯酸叔丁基酯:向于DMF(500mL)中的中间体12C(50g, 198mmol)、丙烯酸叔丁基酯(50.9g, 397mmol)及TEA(55mL, 397mmol)的

混合物中添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.9g, 39.7mmol)。将所得混合物在90℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 过滤, 且浓缩滤液。通过柱色谱法进行纯化以得到浅黄色固体形式的中间体12D (30g, 51%)。MS(ESI)m/z: 242.7(M+H)⁺。

[0544] 中间体12: 在室温下搅拌存于DCM(330mL)及TFA(330mL)中的中间体12D(25g, 84mmol)的溶液。1.5h之后, 浓缩溶剂以得到白色固体形式的中间体12(19.5g, 97%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.69(bs, 1H), 7.80-7.76(m, 2H), 7.62(d, J=12.1Hz, 1H), 6.30(dd, J=2.4, 2.0Hz, 1H), 2.6(s, 3H)ppm。MS(ESI)m/z: 241(M-H)⁺。

[0545] 中间体13: (E)-3-(3-氯-6-氰基-2-氟苯基)丙烯酸:



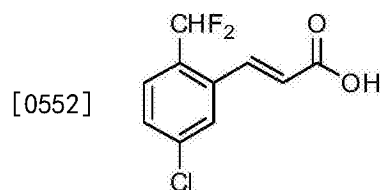
[0547] 中间体13: 2-溴-4-氯-3-氟苯甲酰胺: 向于DCM(200mL)中的2-溴-4-氯-3-氟苯甲酸(20g, 0.078mol)的溶液中添加亚硫酸氯(14.7g, 0.125mol)随后添加DMF(29.5g, 0.5mol)且将反应混合物回流加热4h。然后将反应混合物冷却至0℃且将NH₃气体鼓泡至其中直至pH为碱性为止。30min之后, 使用H₂O将反应混合物淬灭并使用DCM萃取。使用H₂O、盐水洗涤合并的有机物, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物。最后将粗产物悬浮于石油醚中并过滤以提供16.5g中间体13A。MS(ESI)m/z: 250.0(M+H)⁺。

[0548] 中间体13B: 2-溴-4-氯-3-氟苯甲腈: 向中间体13A(10g, 39mmol)中添加POCl₃(100mL)及NaOH(5g, 87mmol)且将反应混合物加热至110℃保持2h。浓缩反应混合物且使用冰水将残余物淬灭。使用EtOAc萃取且使用10%NaHCO₃、盐水洗涤合并的有机物, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以提供8.5g13B。MS(ESI)m/z: 232.9(M+H)⁺。

[0549] 中间体13C: (E)-3-(3-氯-6-氰基-2-氟苯基)丙烯酸甲酯: 在DMF(50mL)中合并中间体13B(7g, 29.9mmol)、四丁基溴化铵(9.6g, 29.9mmol)、NaHCO₃(6.2g, 74.8mmol)、丙烯酸甲酯(5.2g, 59.8mmol)及Pd(OAc)₂。在室温下搅拌18h之后, 将反应混合物加热至90℃保持4h。然后将反应混合物冷却至室温并经由Celite[®]过滤。通过正相色谱法进行纯化以提供3.5g中间体13C。MS(ESI)m/z: 257(M+H₂O)⁺。

[0550] 中间体13: 向于THF(15mL)及MeOH(5mL)中的中间体13C(0.5g, 2.0mmol)中添加1N LiOH(5mL, 5mmol)。2h之后, 去除挥发性溶剂且使用EtOAc萃取水层。酸化水层并使用EtOAc萃取且使用H₂O、盐水洗涤合并的有机物, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以提供0.3g中间体13。MS(ESI)m/z: 226.2(M+2+H)⁺。

[0551] 中间体14: (E)-3-(5-氯-2-(二氟甲基)苯基)丙烯酸



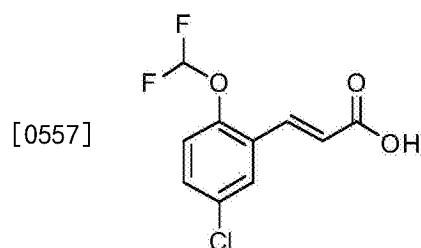
[0553] 中间体14A: 2-溴-4-氯-1-(二氟甲基)苯: 在0℃, 向存于DCM(15mL)中的2-溴-4-氯苯甲醛(1g, 4.56mmol)的溶液中添加DAST(0.903mL, 6.83mmol)。将反应混合物温热至室温

并搅拌过夜。使用EtOAc稀释反应混合物,使用饱和NaHCO₃及盐水洗涤。通过MgSO₄干燥有机相,过滤并浓缩以得到澄清油状物形式的中间体14A(0.88g,80%)。MS(ESI)m/z:261.2(M+Na)⁺。

[0554] 中间体14B:(E)-3-(5-氯-2-(二氟甲基)苯基)丙烯酸叔丁基酯:向存于DMF(10mL)中的中间体14A(0.88g,3.64mmol)的溶液中添加丙烯酸叔丁基酯(1.401g,10.93mmol)、TEA(1.270mL,9.11mmol)及Pd(OAc)₂(0.082g,0.364mmol)。将反应混合物温热至90℃。5h之后,将反应混合物冷却至室温且然后过滤以去除固体。使用EtOAc稀释滤液,使用1M HCl、饱和NaHCO₃及盐水洗涤。通过MgSO₄干燥有机相,过滤并浓缩。通过正相色谱法进行纯化以得到褐色油状物形式的中间体14B(232mg,22%)。MS(ESI)m/z:233.1(M-tBu)⁺。

[0555] 中间体14:向于DCM(2.0mL)中的中间体14B(232mg,0.804mmol)的溶液中添加TFA(2.0mL,26.0mmol)。在氩气中及在室温下搅拌反应混合物。1h之后,去除溶剂且干燥残余物以得到褐色固体形式的中间体14(191mg,100%)。¹H NMR(400MHz,MeOD)δ7.99(dt,J=15.8,1.5Hz,1H),7.83(s,1H),7.60(d,J=8.3Hz,1H),7.55-7.48(m,1H),7.01(t,J=54.6Hz,1H),6.51(d,J=15.8Hz,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,MeOD)δ-111.67(s,2F)ppm。MS(ESI)m/z:233.1(M+H)⁺。

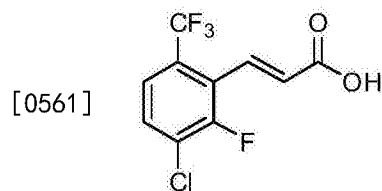
[0556] 中间体15:(E)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基)丙烯酸:



[0558] 中间体15A:(E)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基)丙烯酸叔丁基酯:在0℃,向存于THF(10mL)中的叔丁醇钾(0.407g,3.63mmol)的溶液中添加2-(二甲氧基磷酰基)乙酸叔丁基酯(0.528mL,2.66mmol)及5-氯-2-(二氟甲氧基)苯甲醛(0.50g,2.420mmol)。4h之后,添加NH₄Cl溶液且使用EtOAc稀释反应混合物,使用饱和NH₄Cl溶液、饱和NaHCO₃及盐水洗涤。通过Na₂SO₄干燥有机相,过滤并浓缩。通过正相色谱法纯化粗产物以得到白色固体形式的中间体15A(550mg,74%)。MS(ESI)m/z:327.0(M+Na)⁺。¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃)δ-81.11(1F,s)ppm。

[0559] 中间体15:向于DCM(4mL)中的(E)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基)丙烯酸叔丁基酯(458mg,1.503mmol)的溶液中添加TFA(2.0mL,26.0mmol)。1h之后,去除溶剂以得到白色固体形式的中间体15。MS(ESI)m/z:249.0(M+H)⁺。

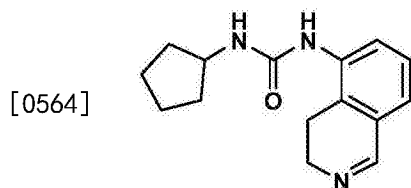
[0560] 中间体16:(E)-3-(3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)丙烯酸



[0562] 以与中间体15类似的方式通过使用3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醛替代5-氯-2-(二氟甲氧基)苯甲醛,随后进行TFA脱保护来制备中间体16。MS(ESI)m/z:292(M+Na)⁺。¹H

NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.87(1H, dd, J=16.17, 2.02Hz), 7.49–7.62(2H, m), 6.67(1H, dd, J=16.30, 1.39Hz) ppm。

[0563] 中间体17: 1-环戊基-3-(3,4-二氢异喹啉-5-基)脲:

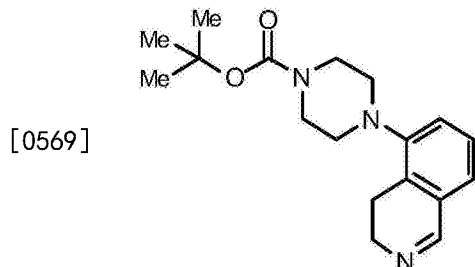


[0565] 中间体17A: 1-环戊基-3-(异喹啉-5-基)脲: 向存于DCM(5mL)中的异喹啉-5-胺(0.23g, 1.595mmol)中添加DIEA(0.557mL, 3.19mmol)及异氰酸基环戊烷(0.180mL, 1.595mmol)。24h之后, 使用H₂O(15mL)淬灭反应并使用EtOAc(3×30mL)萃取。使用盐水(10mL)洗涤合并的有机层并干燥(MgSO₄)。收集不纯黄色固体且用于下一步骤中。MS(ESI) m/z: 256(M+H)⁺。

[0566] 中间体17B: 1-环戊基-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)脲: 在55psi, 于EtOH(25mL)中和在PtO₂(30mg)存在下, 将17A氢化。24h之后, 经由Celite[®]过滤反应混合物并浓缩滤液以得到0.389g白色油状固体形式的中间体17B。MS(ESI) m/z: 260.1(M+H)⁺。

[0567] 中间体17: 使用DCM(20mL)中的MnO₂(2.496g, 28.7mmol)氧化中间体17B。24h之后, 经由硅藻土[®]过滤反应混合物并浓缩至0.34g(83%)棕色固体。MS(ESI) m/z: 258.1(M+H)⁺。

[0568] 中间体18: 4-(3,4-二氢异喹啉-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

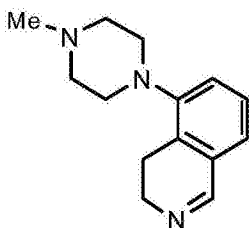


[0570] 中间体18A: 4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯: 向存于二噁烷(6mL)中且在冰浴中冷却的5-(哌嗪-1-基)异喹啉、HCl(0.58g, 2.322mmol)及NaOH(5.11mL, 5.11mmol)中添加存于二噁烷(6mL)中的Boc₂O(0.539mL, 2.322mmol)。汽提有机物且使用H₂O(30mL)及EtOAc(100mL)分配反应混合物。使用盐水(15mL)洗涤有机层并干燥(MgSO₄)。收集黄色油状物形式的经Boc保护的化合物(0.86g), 然后在55psi使用PtO₂于EtOH中进行氢化。然后经由Celite[®]过滤粗产物并收集0.73g(99%)灰白色固体形式的期望产物。MS(ESI) m/z: 318.1(M+H)⁺。

[0571] 中间体18: 还原中间体18A且然后以与针对中间体17所阐述的方式类似的方式进行氧化。MS(ESI) m/z: 316.1(M+H)⁺。

[0572] 中间体19: 5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3,4-二氢异喹啉:

[0573]

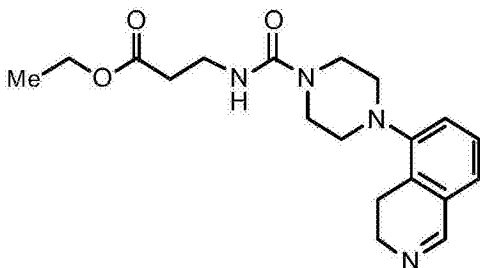


[0574] 中间体19A:5-(4-甲基哌嗪-1-基)异喹啉:向于MeOH(10mL)中的5-(哌嗪-1-基)异喹啉、HCl(0.28g,1.121mmol)中添加甲醇钠(1.026mL,4.48mmol)及低聚甲醛(0.040g,1.332mmol)。30min之后,向上述混合物中添加硼氢化钠(0.424g,11.21mmol)。使用1N NaOH(15mL)淬灭反应并使用EtOAc(3×30mL)萃取。使用盐水(15mL)洗涤合并的有机层并干燥(MgSO₄)以提供0.267g黄色油状物形式的中间体19A。MS(ESI)m/z:228.1(M+H)⁺。

[0575] 中间体19:还原中间体19A且然后以与针对中间体17所阐述的方式类似的方式进行氧化。MS(ESI)m/z:230.0(M+H)⁺。

[0576] 中间体20:3-(4-(3,4-二氢异喹啉-5-基)哌嗪-1-甲酰氨基)丙酸乙酯:

[0577]

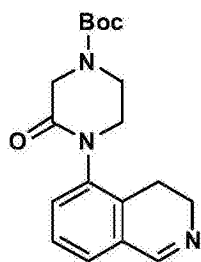


[0578] 中间体20A:3-(4-(异喹啉-5-基)哌嗪-1-甲酰氨基)丙酸乙酯:向于DCM(5mL)中的5-(哌嗪-1-基)异喹啉、HCl(0.216g,0.865mmol)中添加DIEA(0.302mL,1.730mmol)及3-异氰酸基丙酸乙酯(0.124g,0.865mmol)。使用H₂O(10mL)淬灭反应并使用DCM(3×20mL)萃取。使用盐水(10mL)洗涤合并的有机层并干燥(MgSO₄)以提供白色固体形式的中间体20A(0.39g)。MS(ESI)m/z:357.0(M+H)⁺。

[0579] 中间体20:还原中间体20A且然后以与针对中间体18所阐述的方式类似的方式进行氧化。MS(ESI)m/z:359.0(M+H)⁺。

[0580] 中间体21:4-(3,4-二氢异喹啉-5-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:

[0581]

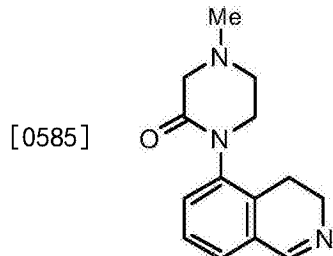


[0582] 中间体21A:4-(异喹啉-5-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:向5-溴异喹啉(0.3g,1.442mmol)及3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.289g,1.442mmol)中添加DMSO(4mL)、1,10-菲咯啉(0.026g,0.144mmol)及K₂CO₃(0.498g,3.60mmol)。将混合物脱气10min,然后添加CuI(0.055g,0.288mmol)。在130℃,于油浴中的密封管中加热反应混合物。24h之后,反应不完全。在冷却并使用氩气脱气之后,添加额外CuI且重复加热。24h之后,使用稀NH₄OH(15mL)淬灭反应并使用EtOAc(3×30mL)萃取。使用盐水(15mL)洗涤合并的有机层并干燥

(MgSO₄)。先后通过正相色谱法和HPLC纯化粗产物。在使用饱和NaHCO₃(15mL)及EtOAc(50mL)分配之后,使用盐水洗涤有机层并干燥(MgSO₄)以提供0.157g(54%)白色固体形式的中间体21A。MS(ESI)*m/z*:328(M+H)⁺。

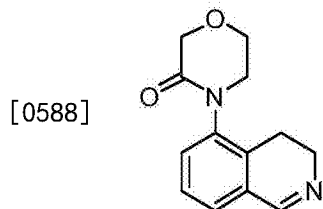
[0583] 如针对中间体18所阐述,自中间体21A来制备中间体21。MS(ESI)*m/z*:330.1(M+H)⁺。

[0584] 中间体22:1-(3,4-二氢异喹啉-5-基)-4-甲基哌嗪-2-酮:



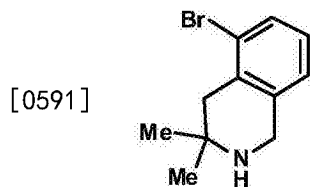
[0586] 以与中间体21类似的方式使用4-甲基哌嗪-2-酮替代3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁基来制备中间体22。MS(ESI)*m/z*:244.1(M+H)⁺。

[0587] 中间体23:4-(3,4-二氢异喹啉-5-基)吗啉-3-酮:



[0589] 以与中间体22相同的方式使用吗啉-3-酮替代3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁基酯来制备中间体23。MS(ESI)*m/z*:231.1(M+H)⁺。

[0590] 中间体24:5-溴-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉:



[0592] 中间体24A:3-(2-溴苯基)-2,2-二甲基丙腈:在0℃,向于无水THF(30mL)中的异丁腈(3.58g,52mmol)的溶液中添加LiHMDS(1.0M in THF)(80mL,80mmol),搅拌20min,且向此溶液中添加存于无水THF(70mL)中的1-溴-2-(溴甲基)苯(10g,40mmol)。在室温下保持3h之后,使用饱和NH₄Cl溶液将反应混合物淬灭,使用EtOAc(2×)萃取,使用H₂O、盐水洗涤合并的有机物,通过Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到9.5g(99%)酒红色液体形式的中间体24A。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.57-7.60(2H,m),7.30-7.34(1H,m),7.12-7.17(1H,m),3.08(2H,s),1.4(6H,s)ppm。

[0593] 中间体24B:3-(2-溴苯基)-2,2-二甲基丙酸:向存于乙二醇(100mL)中的24A(19g,79.83mmol)的溶液中添加氢氧化钾颗粒(20g,359.24mmol)且将反应混合物在150℃加热48h。冷却反应混合物,使用H₂O稀释且使用EtOAc(2×)洗涤水层。使用1.5N HCl酸化水层,使用EtOAc(2×)萃取且使用H₂O、盐水洗涤合并的有机物,通过Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。然后通过硅胶柱色谱法纯化粗产物以得到18.0g,(87.8%)白色固体形式的中间体24B。MS

(ESI) m/z : 257(M+H)⁺。

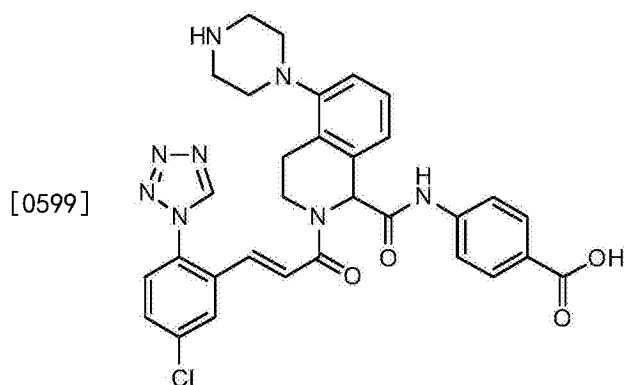
[0594] 中间体24C: 1-溴-2-(2-异氰酸基-2-甲基丙基)苯: 在0℃, 向存于甲苯(80mL)中的中间体24B(9.0g, 35.0mmol)的溶液中添加TEA(4.7mL, 33.2mmol), 且缓慢添加二苯基磷酰基叠氮化物(9.17g, 33.2mmol)。在0℃保持45之后, 将反应混合物回流加热4h。将反应混合物冷却至室温, 使用H₂O淬灭, 并使用EtOAc(2×)萃取。使用饱和NaHCO₃溶液、H₂O、盐水洗涤合并的有机物, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到8.0g无色液体形式的中间体24C。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.37-7.59(2H, m), 7.30(1H, m), 7.14(1H, m), 3.03(2H, s), 1.41(6H, s) ppm。

[0595] 中间体24D: 1-(2-溴苯基)-2-甲基丙烷-2-基氨基甲酸甲酯: 在0℃, 向于无水THF(80mL)中的中间体24C(8.0g, 31.5mmol)的搅拌溶液中添加MeOH(5.0mL, 157.5mmol)并缓慢添加NaH(60%, 存于油中)(3.8g, 94.5mmol)。在室温下保持3h之后, 使用冰冷水淬灭反应并使用EtOAc萃取两次。使用H₂O、盐水洗涤合并的有机物, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到白色固体形式的中间体24D(8.5g, 94.5%)。MS(ESI) m/z : 286.0(M+H)⁺。

[0596] 中间体24E: 5-溴-3,3-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸甲酯: 在0℃, 向存于AcOH/H₂SO₄(3:1; 15+5mL)中的24D(5.0g, 17.5mmol)的溶液中缓慢添加低聚甲醛(0.524g, 17.5mmol)。在室温下保持48h之后, 使用H₂O将反应混合物淬灭, 使用EtOAc(2×)萃取。使用饱和NaHCO₃溶液、H₂O、盐水洗涤合并的有机物, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到4.6g棕色液体形式的中间体24E。MS(ESI) m/z : 300.0(M+H)⁺。

[0597] 中间体24: 5-溴-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉: 向存于乙二醇(50mL)中的中间体24E(4.6g)的溶液中添加50%KOH水溶液(23mL)且将反应混合物在150℃加热3天。冷却反应混合物, 使用H₂O稀释, 使用EtOAc萃取两次。使用1.5N HCl溶液萃取合并的有机物, 使用10%NaOH溶液碱化水层, 使用EtOAc萃取两次且使用H₂O、盐水洗涤合并的有机物, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到棕色液体形式的中间体24(1.5g, 39.4%)。MS(ESI) m/z : 242.2(M+H)⁺。

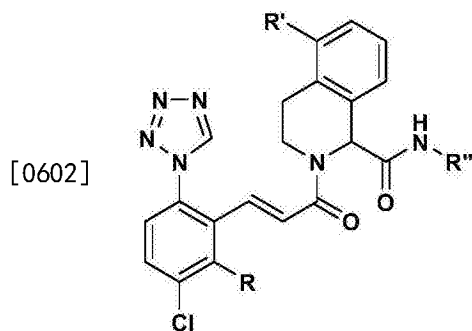
[0598] 实施例1: (E)-4-(2-(3-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸, TFA



[0600] 将中间体18(0.1g, 0.317mmol)、中间体6(0.064g, 0.317mmol)及中间体2(0.079g, 0.317mmol)的混合物在EtOH(3mL)中回流加热24h。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩, 随后使用TFA/DCM处理以得到黄色固体形式的期望产物(0.018g, 7.5%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.64(1H, br. s.), 10.68(1H, s), 9.79(1H, s), 8.60(2H, br. s.), 8.32(1H, d, J=2.02Hz), 7.75-7.89(2H, m), 7.63-7.71(2H, m), 7.60(1H, d, J=8.84Hz), 7.43(1H, d, J=

15.41Hz), 7.32(1H, d, J=7.58Hz), 7.20(1H, t, J=7.83Hz), 6.97(1H, d, J=8.08Hz), 6.91(1H, d, J=15.41Hz), 5.72(1H, s), 4.23(1H, d, J=5.56Hz), 3.60-3.70(1H, m), 3.21(4H, br. s.), 2.85-3.11(6H, m) ppm. MS(ESI) m/z: 613.1 (M+H)⁺. 分析型HPLC: RT=5.54min。

[0601] 通过Ugi反应如实施例1中所阐述使用以下物质来制备表2中的下列实施例: 中间体1、中间体2或中间体3A; 相应亚胺中间体, 其是以与中间体18类似的方式自市售哌嗪及5-溴异喹啉制得的; 及适当苯甲酸异氰基酯中间体。

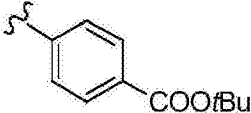
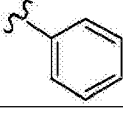


[0603] 表2

[0604]

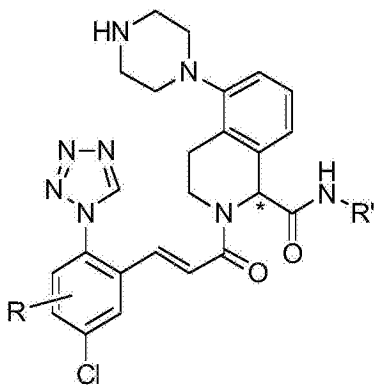
实施例编号	R	R'	R''	M+H	RT
2	H	哌嗪		587.0	5.54
3	F	哌嗪		631.0	5.62
4	F	哌嗪		660.1	5.40
5	F	哌嗪		605.1	6.06
6	F	哌嗪		612.1	5.88

[0605]

7	F	哌嗪		687.2	7.08
8	F	哌嗪		587.3	5.93
9	F	哌嗪	6-吡啶-1-CBz	761.2	6.63
10	F	Boc-哌嗪	6-吡啶-1-tBoc	827.1	12.14
11	F	哌嗪	6-吡啶	627.2	5.51

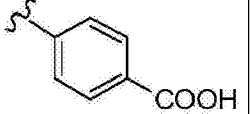
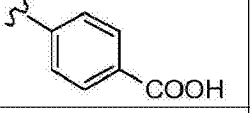
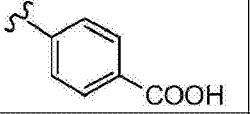
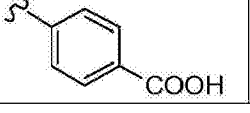
[0606] 下列表3中的实施例是通过HPLC手性分离表2中的相应实施例或其中间体,随后脱保护来获得的。

[0607]



[0608] 表3

[0609]

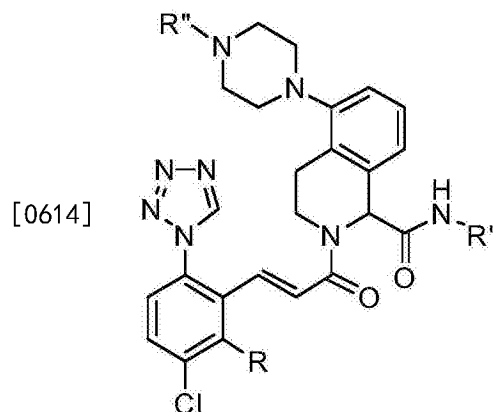
实施例编号	立体化学	R	R'	M+H	RT
12	R 对映异构体 ^a	2-F		631.1	5.16
13	S 对映异构体 ^a	2-F		631.1	5.16
14	S 对映异构体 ^b	4-F	6-吡啶	627.1	5.75
15	R 对映异构体 ^b	4-F	6-吡啶	627.1	5.70
16	R 对映异构体 ^c	4-F		631.0	5.30
17	S 对映异构体 ^c	4-F		630.9	5.27

[0610] a: 手性HPLC方法: a: Chiralcel OJ-H, 250×21mm ID, 5μm, 使用25/25/50MeOH-IPA-庚烷-0.1%DEA, 然后使用50/50EtOH-IPA-0.1%DEA, 18mL/min。

[0611] b: Chiracel OD5cm×50cm柱及20%庚烷/80%(1:1EtOH/MeOH), 50mL/min。

[0612] c: Chiralpak AS-H, 2×15cm, 使用30%IPA-0.1%DEA/CO₂(100巴), 60mL/min。

[0613] 通过如实施例1中所显示的Ugi反应使用相应亚胺中间体(例如中间体18、19或20)或亚胺(以与中间体20类似的方式通过使用氯甲酸甲酯替代3-异氰酸基丙酸乙酯)来制备表4中的下列实施例。视需要, 使用酸、中间体1、2或3A及异腈、中间体6、7、8、9、10、11或市售1-氟-4-异氰基苯。使用TFA/DCM使叔丁基酯或氨基甲酸酯最终脱保护以得到如先前所阐述的最终期望产物。



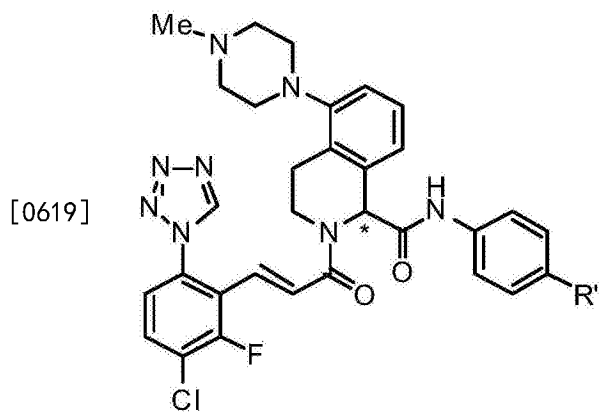
[0615] 表4

[0616]

实施例编号	R	R'	R''	M+H	RT
18	F	-4-PhCOOH	CH ₃	645.1	5.24
19	H	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃	656.1	5.8
20	F	-4-PhCN	CH ₃	626.2	5.10*
21	H	-4-PhCOOH		756.1	7.87
22	H	-4-PhCOOH	CH ₃ OOC-	671.1	8.49
23	H	-4-PhNHCOO CH ₃		785.1	8.20
24	F	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃ OOC-	660.1	5.43
25	F	-4-PhF	CH ₃ OOC-	663.4	9.50
26	F	-4-PhCN	CH ₃ OOC-	670.1	9.93
27	F	6-吡啶	CH ₃	641.2	6.21

[0617] *方法B

[0618] 以与实施例18(表4)类似的方式来制备表5中的实施例并通过手性HPLC分离。



[0620] 表5

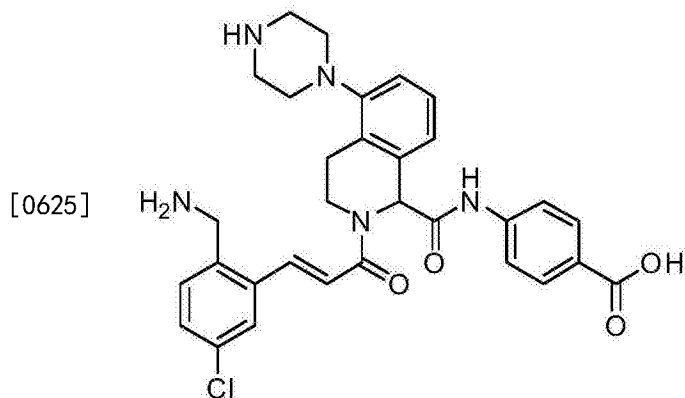
[0621]

实施例编号	R'	立体化学	M+H	RT
28	COOEt	R-对映异构体 ^a	673.3	6.47
29	COOEt	S-对映异构体 ^a	673.3	6.46
30	COOH	R-对映异构体 ^a	645.3	5.20
31	COOH	S-对映异构体 ^a	645.3	5.20

[0622] a: Chiralpak IA SFC(250×21mm), 使用40%EtOH-0.1%DEA/60%CO₂, 60mL/min, 150巴, 35℃。

[0623] 实施例32:

[0624] (E)-4-(2-(3-(2-(氨基甲基)-5-氯苯基)丙烯酰基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸,三TFA盐:

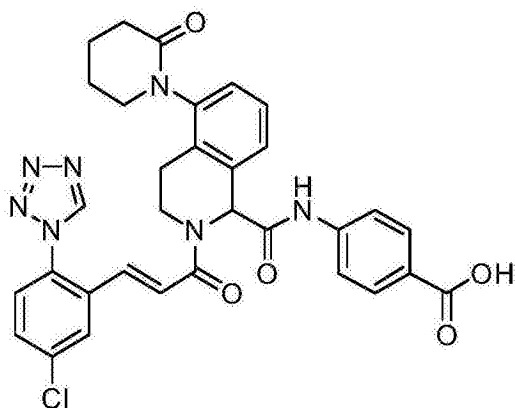


[0626] 以与实施例1类似的方式使用中间体(E)-3-(2-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)-5-氯苯基)丙烯酸在Ugi反应中来制备实施例32。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.98(3H, d, J=8.84Hz), 7.87(1H, d, J=15.41Hz), 7.69(2H, d, J=8.84Hz), 7.48-7.58(2H, m), 7.29-7.45(3H, m), 7.16(1H, d, J=7.83Hz), 5.86(1H, s), 4.38-4.47(1H, m), 4.30(2H, s), 3.66-3.77(1H, m), 3.38-3.52(4H, m), 3.23-3.29(4H, m), 3.15(2H, d, J=177Hz) ppm。MS(ESI) m/z: 574.1(M+H)⁺。分析型HPLC: RT=3.55min。

[0627] 实施例33:

[0628] (E)-4-(2-(3-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(2-氧代哌啶-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸:

[0629]



[0630] 33A: 1-(异喹啉-5-基)哌啶-2-酮: 向于THF(5mL)中的异喹啉-5-胺(0.24g, 1.665mmol)中添加5-溴戊酰氯(0.223mL, 1.665mmol), 随后添加THF(3mL)。使用冰浴冷却反应混合物且向上述溶液中添加于THF中的1M KOtBu(3.66mL, 3.66mmol)。24h之后, 使用H₂O(10mL)淬灭反应并使用EtOAc(3×20mL)萃取。使用盐水(10mL)洗涤合并的有机层并干燥(MgSO₄)以提供0.4g深色固体33A。MS(ESI)m/z: 227(M+H)⁺。

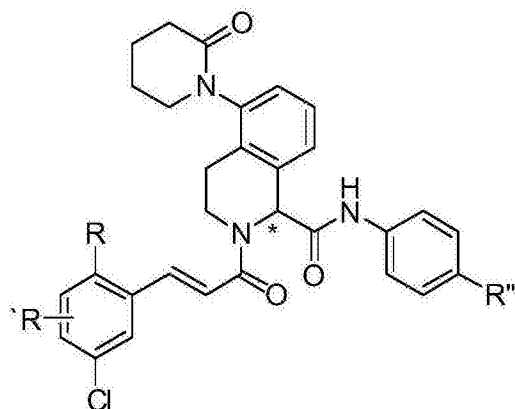
[0631] 33B: 1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)哌啶-2-酮: 在55psi, 于EtOH(20mL)中中和在PtO₂(30mg)存在下对33A实施氢化。24h之后, 经由 Celite[®]过滤反应混合物并浓缩以提供0.4g深色油状物形式的期望产物。MS(ESI)m/z: 231.3(M+H)⁺。

[0632] 33C: 1-(3,4-二氢异喹啉-5-基)哌啶-2-酮: 使用MnO₂氧化33B(0.38g, 1.650mmol)以提供0.36g深色油状物33C。MS(ESI)m/z: 229.0(M+H)⁺。

[0633] 如先前针对实施例1所述, 通过Ugi反应组合33C及中间体2及6, 然后实施TFA脱保护来制备实施例33。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 9.54(1H, s), 8.17(1H, t, J=2.78Hz), 7.90-8.03(2H, m), 7.61-7.73(3H, m), 7.56-7.60(1H, m), 7.52(1H, d, J=7.83Hz), 7.29-7.44(2H, m), 7.14-7.27(2H, m), 5.87-5.94(1H, m), 4.19-4.32(1H, m), 3.82-3.98(1H, m), 3.63-3.73(1H, m), 3.45-3.54(1H, m), 2.98-3.11(1H, m), 2.76-2.89(1H, m), 2.50-2.62(2H, m), 2.02(4H, br. s) ppm。MS(ESI)m/z: 626.0(M+H)⁺。分析型HPLC: RT=7.46min。

[0634] 通过如实施例1中所阐述的Ugi反应视需要使用中间体33C及中间体1、2、3、5及12来制备表6中的下列实施例。视需要, 使用TFA/DCM进行脱保护。通过手性HPLC分离单一对映异构体。

[0635]



[0636] 表6

[0637]

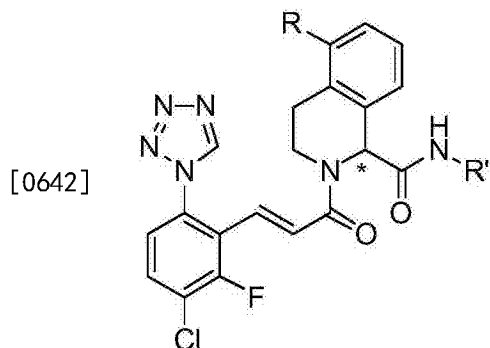
实施例编号	立体化学	R	R'	R''	M+H	RT
34	外消旋体	四唑	2-F	COOH	644.1	7.50
35	S-对映异构体 ^a	四唑	2-F	COOH	644.1	7.62
36	R-对映异构体 ^a	四唑	2-F	COOH	644.1	7.69
37	S-对映异构体 ^a	四唑	2-F	COOtBu	700.1	10.65
38	外消旋体	-COMe	2-F	COOH	618.0	8.10
39	R-对映异构体 ^a	-COMe	2-F	COOH	618.0	5.68
40	S-对映异构体 ^a	-COMe	2-F	COOH	618.0	5.68
41	R-对映异构体 ^b	四唑	4-F	COOH	643.9	7.75
42	S-对映异构体 ^b	四唑	4-F	COOH	643.9	7.76
43	外消旋体	四唑	2-F	COOEt	672.3	9.35
44	R-对映异构体 ^c	四唑	2-F	COOEt	672.3	9.02
45	S-对映异构体 ^c	四唑	2-F	COOEt	672.3	9.06

[0638] a: 手性HPLC, 使用Chiralcel OD5×50cm, 使用20%庚烷及80%(1:1MeOH/EtOH), 50mL/min。

[0639] b: Chiralpak IA SFC, 150×30mm, 使用55%EtOH-0.1%DEA/45%CO₂, 70mL/min, 100巴, 35℃。

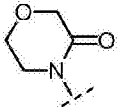
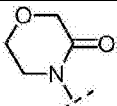
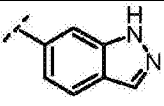
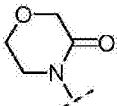
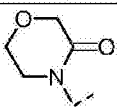
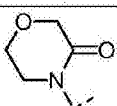
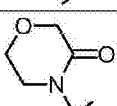
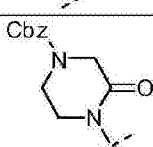
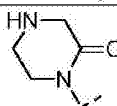
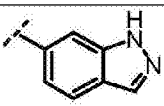
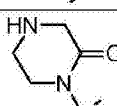
[0640] c: Chiralpak AD-H, 250×21mm30mm, 使用45%(4:1IPA-EtOH-0.1%DEA+3%H₂O)/55%CO₂, 60mL/min, 100巴, 35℃。

[0641] 通过如实施例1中所阐述的Ugi反应视需要使用亚胺中间体19、21、22或23及中间体6、7、8、9、10或11来制备表7中的下列实施例。视需要, 使用TFA/DCM进行脱保护。在受保护后中间体系通过手性HPLC分离单一对映异构体且然后按指示进行脱保护。

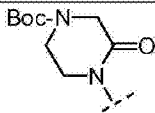
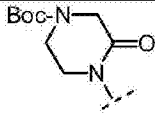
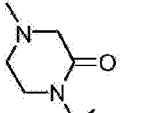
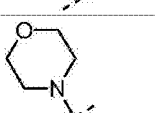
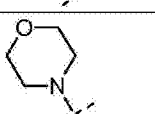
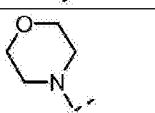
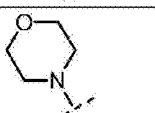
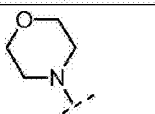
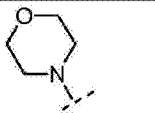
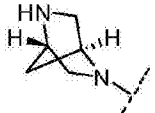


[0643] 表7

[0644]

实施例编号	立体化学	R	R'	M+H	RT
46	外消旋体		-4-PhCOOH	646.0	7.04
47	外消旋体			642.6	7.15
48	R-对映异构体 ^a		-4-PhCOOH	646.0	7.15
49	S-对映异构体 ^a		-4-PhCOOH	646.0	7.15
50	S-对映异构体 ^a		-4-PhCOOtBu	701.9	9.90
51	外消旋体		-4-PhCOOEt	674.0	8.61
52	外消旋体		-4-PhCOOH	779.1	8.76
53	外消旋体			655.2	5.28
54	外消旋体		-4-PhCOOH	645.0	5.20

[0645]

55	外消旋体		-4-PhCOOtBu	801.5	11.25
56	外消旋体		-4-PhCOOEt	773.5	10.3
57	外消旋体		-4-PhCOOtBu	715.3	6.82
58	外消旋体		-4-PhNHCOOCH ₃	661.0	9.33
59	外消旋体		-4-PhCOOtBu	688.3	10.8
60	外消旋体		4-PhCOOH	632.2	8.40
61	R-对映异构体 ^b		4-PhCOOH	632.3	8.44
62	S-对映异构体 ^b		4-PhCOOH	632.3	8.44
63	外消旋体		-4-PhCOOEt	660.3	10.6
64	非对映异构体		4-PhCOOH	643.2	5.49

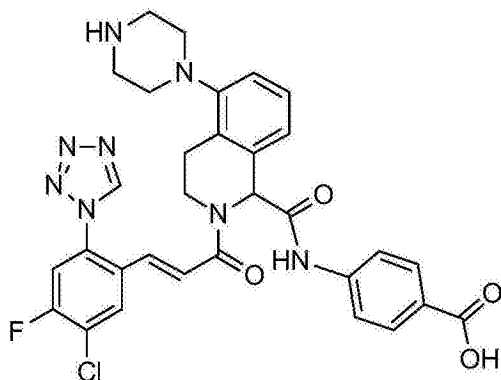
[0646] a: Chiracel OD5×50cm, 使用20%庚烷/80%1:1EtOH/MeOH, 50mL/min。

[0647] b: Chiralpak250×21mm, 使用AD-H, 使用45%(1:1EtOH-IPA-0.1%DEA)/55%CO₂, 60mL/min, 100巴, 35℃。

[0648] 实施例65:

[0649] (E)-4-(2-(3-(5-氯-4-氟-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸, 双TFA盐

[0650]

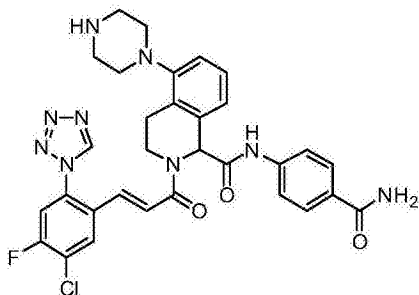


[0651] 以与实施例1类似的方式使用中间体5替代中间体2来制备实施例65。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 10.22–10.48 (1H, m), 9.37–9.51 (1H, m), 8.11–8.28 (1H, m), 7.75–7.96 (2H, m), 7.45–7.66 (2H, m), 7.15–7.34 (2H, m), 6.97–7.18 (3H, m), 5.63–5.75 (1H, m), 4.09–4.32 (2H, m), 3.48–3.61 (2H, m), 3.24–3.43 (4H, m), 2.97–3.19 (4H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 631 (M+H)⁺. 分析型HPLC: RT=5.55min。

[0652] 实施例66:

[0653] (E)-N-(4-氨甲酰基苯基)-2-(3-(5-氯-4-氟-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰胺, 双TFA盐:

[0654]

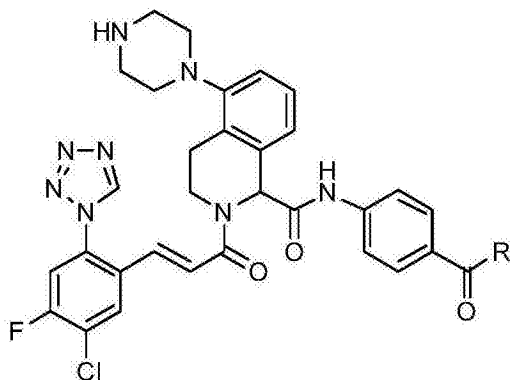


[0655] 66A: (E)-4-(1-(4-氨甲酰基苯基氨甲酰基)-2-(3-(5-氯-4-氟-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯: 向于DMF (2mL) 中的经Boc保护的化合物65(哌嗪, 经Boc保护) (0.2g, 0.274mmol) 添加氯化铵 (0.022g, 0.410mmol)、PyBOP (0.142g, 0.274mmol) 及DIEA (0.072mL, 0.410mmol)。24h之后, 用H₂O (15mL) 及EtOAc (40mL) 分配反应混合物。使用H₂O (2×10mL)、10% LiCl (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤有机层并干燥 (MgSO₄)。MS (ESI) m/z : 730.0 (M+H)⁺。

[0656] 实施例66: 使用30% TFA/DCM (10mL) 对66A进行脱保护。2h之后, 浓缩反应混合物且通过反相HPLC纯化并冻干以提供4.6mg (1.8%) 褐色固体形式的实施例66。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.46 (1H, s), 8.14–8.26 (1H, m), 7.72 (2H, d, J=8.84Hz), 7.49–7.63 (4H, m), 7.17–7.30 (2H, m), 7.00–7.14 (2H, m), 5.69 (1H, s), 4.14–4.28 (1H, m), 3.50–3.67 (1H, m), 3.27–3.42 (4H, m), 2.99–3.17 (6H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 630.0 (M+H)⁺。分析型HPLC: RT=5.26min。

[0657] 以与实施例66类似的方式使用适当胺代替氯化铵来制备表8中的实施例。

[0658]



[0659] 表8

[0660]

实施例编号	R	M+H	RT
67	环丙胺	670.07	1.87*
68	2-(1H-咪唑-4-基)乙胺	724.13	1.66*
69	苯胺	706.11	2.25*
70	N-(4-氨基苯基)乙酰胺	763.26	1.88*
71	乙基	658.11	1.85*
72	N-(2-氨基乙基)乙酰胺	715.23	1.67*
73	3-氨基丙酰胺	701.14	1.64*
74	2-氨基乙酸甲酯	702.12	1.83*
75	3-甲氧基苯胺	736.20	2.30*
76	二甲胺	658.1	5.52
77	甲胺	643.9	5.38

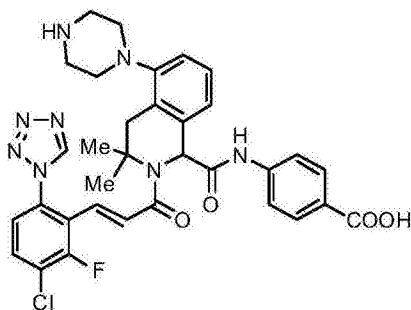
[0661] *所用柱:Supelco Ascentis Express4.6×50mm2.7μm C18。流动相:A=5:95乙腈:H₂O;B=95:5乙腈:H₂O;改良剂=0.05%TFA

[0662] 波长:220nm。剩余样品使用方法A。

[0663] 实施例78:

[0664] (E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-3,3-二甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸,双TFA盐:

[0665]



[0666] 78A:5-溴-3,3-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸苄基酯:在0℃,向于无水THF(9mL)中的中间体24(900mg,3.75mmol)中添加10%NaOH水溶液(5.4mL),随后逐滴添加氯甲酸苄基酯(0.6mL,4.12mmol)。48h之后,使用冰冷H₂O淬灭反应,使用EtOAc(2×)萃取,使用H₂O、盐水洗涤合并的有机物,通过Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法进行纯化以提供白

色液体形式的78A(0.6g, 42.8%)。MS(ESI) m/z : 347.0(M+H)⁺。

[0667] 78B: 5-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-3,3-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸苄基酯: 向于甲苯(5mL)中的78A(600mg, 1.60mmol)中添加NaOtBu(215mg, 2.24mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(358mg, 1.92mmol)、Pd₂(dba)₃(3.6mg, 0.004mmol)及BINAP(7.4mg, 0.012mmol)。在100℃于密封管中加热反应混合物。18h之后, 将反应混合物冷却至室温, 使用H₂O淬灭, 使用EtOAc萃取两次, 使用H₂O、盐水洗涤合并的有机物, 通过无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法进行纯化以提供绿色液体形式的78B(500mg, 67%)。MS(ESI) m/z : 480.4(M+H)⁺。

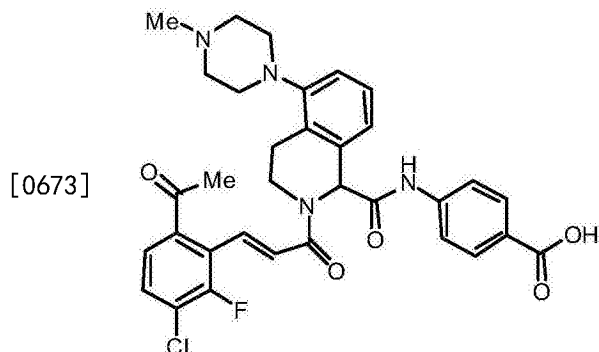
[0668] 78C: 4-(3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯: 向存于EtOH(4mL)中的78B(340mg)中添加10%Pd/C(68mg, 20体积)且在14psi H₂下对反应混合物实施氢化。3h之后, 经由Celite®过滤反应混合物并使用MeOH洗涤两次。蒸发合并的有机物以提供白色固体形式的78C(170mg, 69.6%)。MS(ESI) m/z : 346.2(M+H)⁺。

[0669] 78D: 4-(3,3-二甲基-3,4-二氢异喹啉-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯: 向于EtOH(2mL)中的78C(170mg, 0.49mmol)的溶液中添加碘(281mg, 2.21mmol)及NaOAc(60mg, 0.73mmol)且将反应混合物加热至80℃。3h之后, 蒸发溶剂且使用10%硫代硫酸钠溶液将残余物淬灭且使用EtOAc萃取两次并使用H₂O洗涤合并的有机物。使用2mL 0.5N HCl溶液萃取有机层且使用氨水溶液碱化合并的水层并使用EtOAc萃取两次。使用H₂O、盐水洗涤合并的有机物并通过Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到78D(90mg, 53.2%)。MS(ESI) m/z : 344.2(M+H)⁺。

[0670] 以与实施例1类似的方式, 在Ugi反应中使用78D、中间体3及中间体6, 随后进行TFA脱保护及HPLC纯化来制备实施例78。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.77(1H, s), 10.48(1H, s), 9.86(1H, s), 8.63(2H, bs), 7.88-7.97(3H, m), 7.66(3H, d, J=8.8Hz), 7.53(1H, d, J=7.6Hz), 7.29(1H, t, J=8.0Hz), 7.07-7.11(3.0H, m), 5.74(1H, bs), 3.20-3.23(2H, m), 3.06-3.10(2H, m), 2.94(3H, bs), 1.81(3H, s), 1.11(3H, s)ppm。LCMS m/z : 659.4(M+H)⁺。分析型HPLC: RT=7.62min。

[0671] 实施例79:

[0672] (E)-4-(2-(3-(6-乙酰基-3-氯-2-氟苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸, 双TFA盐

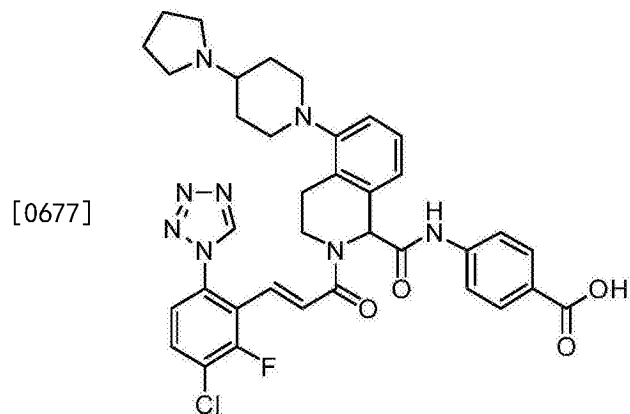


[0674] 以与实施例1类似的方式使用中间体19、中间体6及中间体12且随后进行TFA脱保护来制备实施例79。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.83(1H, s), 9.51-9.65(1H, m), 7.88(2H, d, J=8.80Hz), 7.73-7.79(1H, m), 7.70(2H, d, J=8.80Hz), 7.56(1H, d, J=15.68Hz), 7.44

(1H,d,J=7.70Hz),7.28(1H,t,J=7.84Hz),7.03-7.12(2H,m),5.85(1H,s),4.21(1H,ddd,J=12.04,5.16,4.81Hz),3.59-3.67(1H,m),3.47-3.56(2H,m),3.18-3.31(5H,m),3.09-3.17(1H,m),2.99-3.05(2H,m),2.85-2.93(4H,m),2.59(3H,s)ppm。MS(ESI)m/z:619(M+H)⁺。
分析型HPLC:RT=5.0min。

[0675] 实施例80:

[0676] (E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸,双TFA盐



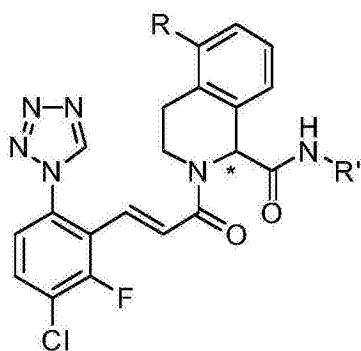
[0678] 80A:5-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)异喹啉:向5-溴异喹啉(1g,4.81mmol)、4-(吡咯烷-1-基)哌啶(1.112g,7.21mmol)及叔丁醇钠(0.647g,6.73mmol)中添加甲苯(10mL)且使用氩气将混合物脱气。添加BINAP(0.090g,0.144mmol)及Pd₂(dba)₃(0.044g,0.048mmol)且将反应混合物在微波中加热至130℃保持20min。通过正相色谱法进行纯化以提供0.84g(62.7%)褐色固体80A。MS(ESI)m/z:282.1(M+H)⁺。

[0679] 80B:5-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-3,4-二氢异喹啉:在PtO₂存在下对80A进行氢化且然后使用MnO₂氧化以提供0.85g(62.8%)黄色油状物形式的80B。MS(ESI)m/z:284.2(M+H)⁺。

[0680] 通过如实施例1中的Ugi反应使用80B及中间体3A及6且随后进行TFA脱保护来制备实施例80。¹H NMR(400MHz,MeOD)δ9.56(1H,s),7.95(2H,d,J=8.59Hz),7.72-7.85(1H,m),7.64(2H,dd,J=8.72,1.39Hz),7.49(1H,dd,J=8.72,1.39Hz),7.23-7.42(2H,m),7.14-7.23(1H,m),7.07(1H,d,J=7.58Hz),6.91-7.05(1H,m),5.76(1H,s),4.12(1H,ddd,J=11.75,4.67,4.55Hz),3.72(2H,br.s.),3.41-3.57(1H,m),3.07-3.32(7H,m),2.90(1H,t,J=11.24Hz),2.57-2.71(1H,m),2.14-2.38(4H,m),1.83-2.11(4H,m)ppm。MS(ESI)m/z:699.4(M+H)⁺。分析型HPLC:RT=5.51min。

[0681] 以与实施例80类似的方式自适当的经取代的哌啶及异腈(中间体6、7、8、9、10或11或市售中间体)开始来制备表9中的下列实施例。使用手性HPLC对后期中间体实施手性分离,随后按指示进行脱保护并纯化。

[0682]

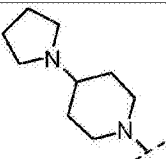
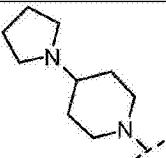
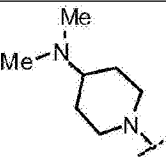
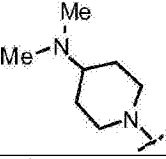
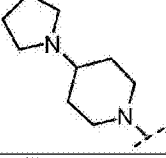
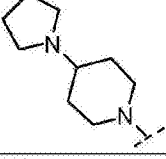
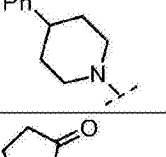
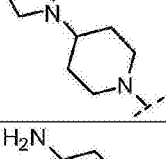
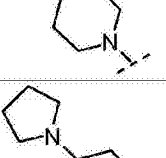
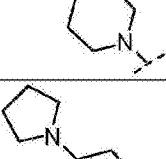
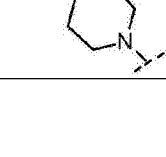


[0683] 表9

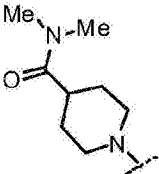
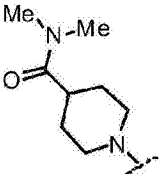
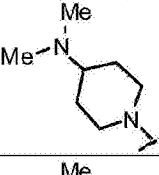
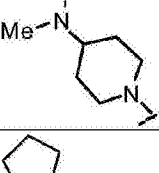
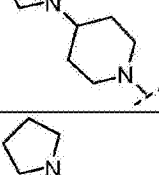
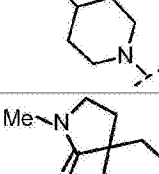
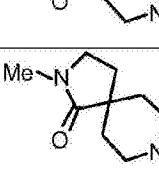
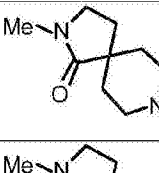
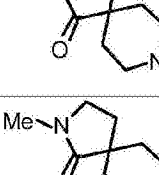
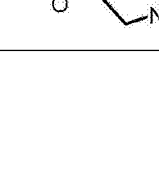
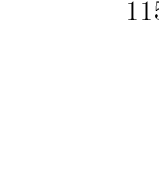
[0684]

实施例编号	立体化学	R	R'	M+H	RT
81	外消旋体		-4-PhCOOH	630.3	7.46
82	外消旋体		-4-Ph-F	673.4	6.83
83	外消旋体		-4-PhCOOEt	727.4	6.70
84	外消旋体		-4-PhCOOtBu	755.4	8.73
85	外消旋体		4-PhCN	680.4	6.47
86	S-对映异构体 ^a		-4-Ph-F	673.5	6.69
87	S-对映异构体 ^a		-4-PhCOOH	699.4	5.90
88	R-对映异构体 ^a		-4-PhCOOH	699.4	5.91

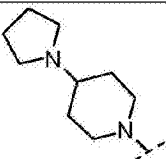
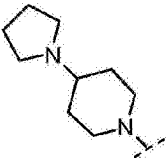
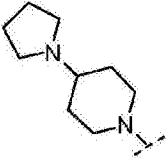
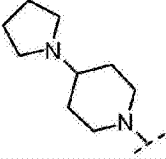
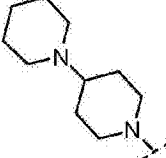
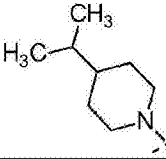
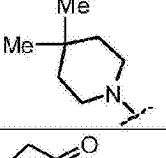
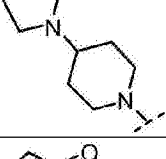
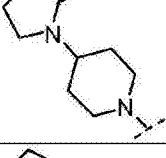
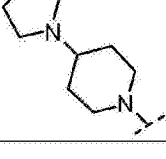
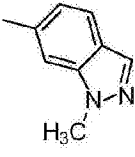
[0685]

89	外消旋体		-4-PhNHCOOCH ₃	728.5	6.10
90	R-对映异构体 ^a		-4-Ph-F	673.5	6.85
91	外消旋体		-4-PhCOOtBu	729.5	7.28
92	外消旋体		-4-PhCOOH	673.5	5.65
93	R-对映异构体 ^b		-4-Ph-COOEt	727.6	6.88
94	S-对映异构体 ^b		-4-Ph-COOEt	727.6	6.85
95	外消旋体		-4-PhCOOH	706.3	9.61
96	外消旋体		-4-PhCOOH	713.3	7.45
97	外消旋体		-4-PhCOOH	645.4	5.19
98	R-对映异构体 ^c		-4-PhNHCOOCH ₃	728.6	5.84
99	S-对映异构体 ^c		-4-PhNHCOOCH ₃	728.6	5.89

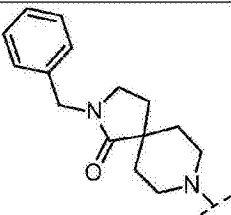
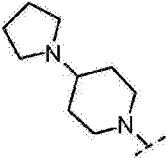
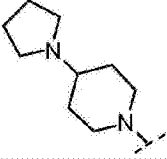
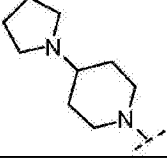
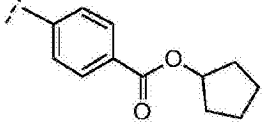
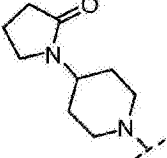
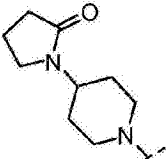
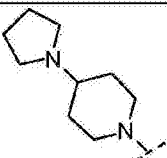
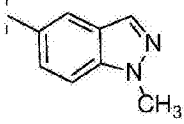
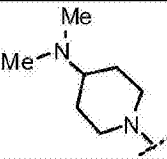
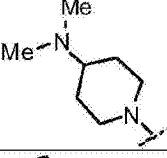
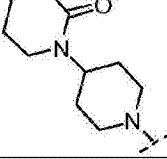
[0686]

100	外消旋体		-4-PhCOOH	701.2	7.20
101	S-对映异构体 ^b		-4-PhCOOH	701.2	7.26
102	R-对映异构体 ^a		-4-PhCOOH	673.5	5.39
103	S-对映异构体 ^a		-4-PhCOOH	673.5	5.37
104	外消旋体		-4-Ph-Cl	689.5	6.94
105	外消旋体		-4-PhCOOnBu	755.6	7.65
106	外消旋体		-4-PhCOOH	713.5	7.02
107	R-对映异构体 ^e		-4-PhCOOH	713.5	6.98
108	S-对映异构体 ^e		-4-PhCOOH	713.5	6.97
109	外消旋体		-4-PhCOOEt	741.6	8.45
110	S-对映异构体		-4-PhCOOEt	741.3	9.20

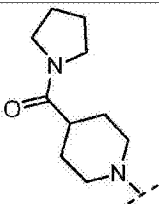
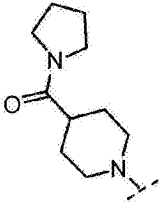
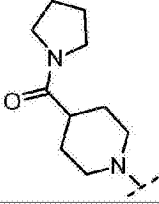
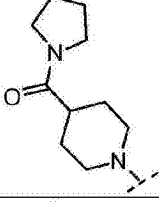
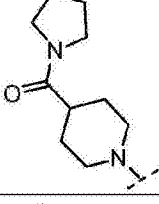
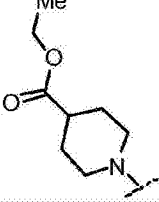
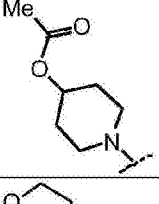
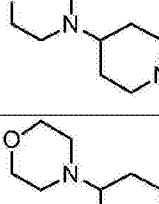
[0687]

111	R-对映异构体 ^a		-4-Ph-Cl	689.5	7.36
112	S-对映异构体 ^a		-4-Ph-Cl	689.5	6.95
113	R-对映异构体 ^a		-4-PhCOOnBu	755.6	8.03
114	S-对映异构体 ^a		-4-PhCOOnBu	755.7	8.05
115	外消旋体		-4-PhCOOH	713.5	6.70
116	外消旋体		-4-PhCOOH	672.5	9.62
117	外消旋体		4-PhCOOH	658.5	9.21
118	R-对映异构体 ^c		-4-PhCOOH	713.5	7.27
119	S-对映异构体 ^c		-4-PhCOOH	713.5	7.82
120	外消旋体			709.3	5.76

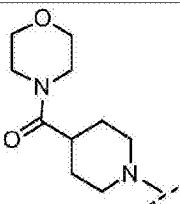
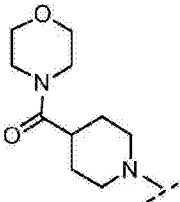
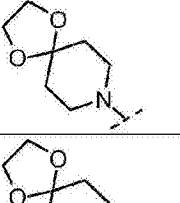
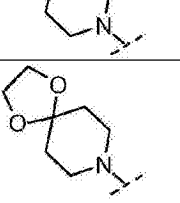
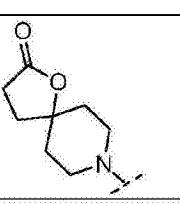
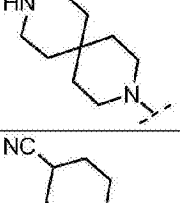
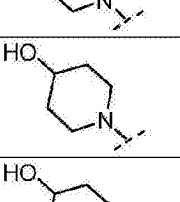
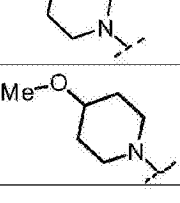
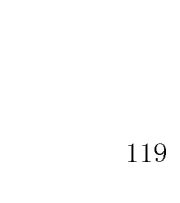
[0688]

121	外消旋体		-4-PhCOOH	789.6	8.55
122	外消旋体		-4-PhCOOiPr	741.6	7.26
123	外消旋体		-4-PhCOOiBu	755.6	7.69
124	外消旋体			767.6	7.61
125	R-对映异构体 ^d		-4-Ph-COOEt	741.5	9.13
126	S-对映异构体 ^d		-4-Ph-COOEt	741.5	9.09
127	外消旋体			709.6	7.01
128	R-对映异构体 ^e		-4-PhCOOEt	701.5	7.45
129	S-对映异构体 ^e		-4-PhCOOEt	701.5	7.45
130	外消旋体		-4-PhCOOH	727.5	8.86

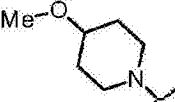
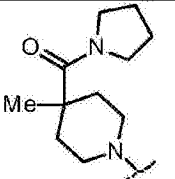
[0689]

131	外消旋体		-4-PhCOOH	727.5	8.37
132	R-对映异构体 ^f		-4-PhCOOH	727.6	7.08
133	S-对映异构体 ^f		-4-PhCOOH	727.6	10.69 ?
134	外消旋体		-4-PhCOOEt	755.5	8.56
135	S-对映异构体 ^f		-4-PhCOOEt	755.3	9.3
136	外消旋体		-4-PhCOOH	702.0	13.02
137	外消旋体		-4-PhCOOH	688.3	10.47
138	外消旋体		-4-PhCOOH	715.3	6.19
139	S-对映异构体 ^k		-4-PhCOOH	715.4	6.20

[0690]

140	外消旋体		-4-PhCOOH	743.3	6.75
141	S-对映异构体 ^f		-4-PhCOOH	743.3	7.24
142	外消旋体		-4-PhCOOH	688.4	10.36
143	S-对映异构体 ^g		-4-PhCOOH	688.2	9.33
144	S-对映异构体		-4-PhCOOMe	702.3	2.18* *
145	外消旋体		-4-PhCOOH	700.2	8.75
146	外消旋体		-4-PhCOOH	699.4	5.61
147	外消旋体		-4-PhCOOH	655.3	9.54
148	外消旋体		-4-PhCOOH	646.3	6.94
149	S-对映异构体 ^j		-4-PhCOOH	646.2	7.38
150	外消旋体		-4-PhCOOH	660.3	9.37

[0691]

151	S-对映异构体		-4-PhCOOH	660.3	8.45
152	外消旋体		-4-PhCOOH	741.4	7.89

[0692] a: Chiralpak AD-H, 250 × 21mm ID, 5μm, 使用55/45CO₂/(1:1)EtOH-IPA-0.1% DEA, 60mL/min, 150巴BP, 40℃。

[0693] b: Chiralpak AD-H, 250 × 21mm ID, 5μm, 使用50/50CO₂/(1:1)EtOH-IPA-0.1% DEA, 90mL/min, 150巴BP, 40℃。

[0694] c: Chiralpak AD-H, 250 × 21mm ID, 5μm, 使用40/60CO₂/(1:1)EtOH-IPA-0.1% DEA, 60mL/min, 125巴BP, 40℃。

[0695] d: Chiralpak AD-H, 150 × 20mm ID, 5μm, 使用50/50CO₂/IPA-0.1% DEA, 55mL/min, 150巴BP, 35℃。

[0696] e: Chiralpak AS-H, 150 × 20mm ID, 5μm, 使用60/40CO₂/MeOH-0.1% DEA, 60mL/min, 100巴BP, 35℃。

[0697] f: Chiralpak AD-H, 250 × 30mm ID, 5μm, 使用50/50CO₂/(1:1)EtOH-0.1% DEA, 100mL/min, 150巴BP, 40℃。

[0698] g: Chiralpak AD-H, 150 × 21mm ID, 5μm, 使用55/45CO₂/(1:1)EtOH-IPA-0.1% DEA, 45mL/min, 150巴BP, 40℃。

[0699] h: Chiralpak AD-H, 150 × 21mm ID, 5μm, 使用50/50CO₂/(1:1)EtOH-IPA-0.1% DEA, 50mL/min, 150巴BP, 50℃。

[0700] i: Chiralpak OD-H, 250 × 30mm ID, 5μm, 使用65/35CO₂/EtOH-0.1% DIPA, 90mL/min, 150巴BP, 45℃。

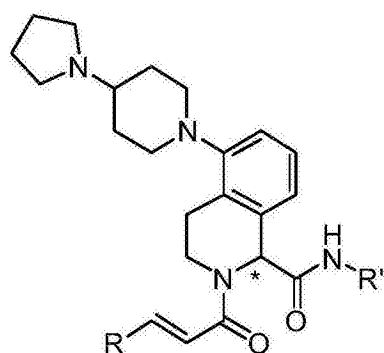
[0701] j: Chiralpak AD-H, 25 × 2cm ID, 5μm, 使用60/40CO₂/IPA-20mMNH₄OH, 50mL/min, 100巴BP。

[0702] k: Chiralcel OJ-H, 25 × 2cm ID, 5μm, 使用70/30CO₂/IPA-0.1% DEA, 70mL/min, 100巴BP。

[0703] **LCMS保留时间。

[0704] 以与实施例80类似的方式使用中间体3A替代所列示适当羧酸来制备表10中的下列实施例, 且对后期中间体通过手性HPLC实施分离随后按指示进行脱保护及纯化。

[0705]



[0706] 表10

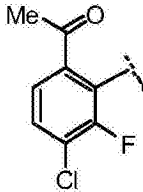
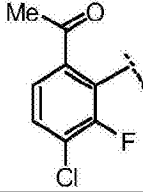
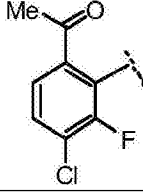
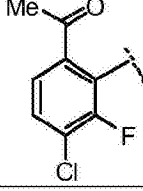
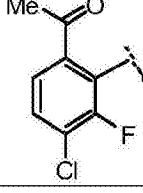
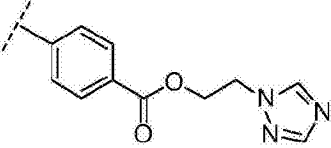
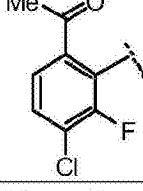
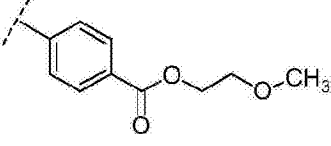
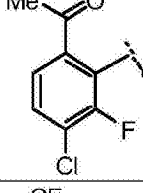
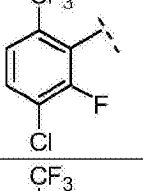
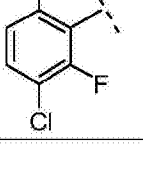
[0707]

实施例	立体化学	R	R'	M+H	RT
153	外消旋体		-4-PhCOOtBu	729.4	7.76
154	外消旋体		-4-PhCOOH	673.5	6.07
155	外消旋体		-4-PhCOOH	656.5	6.18
156	外消旋体		-4-PhCOOH	613.4	6.31
157	外消旋体		-4-PhCOOH	647.5	7.45
158	外消旋体		-4-PhCOOH	663.5	6.39
159	外消旋体		-4-PhCOOH	679.6	6.47

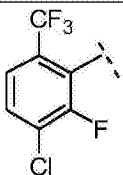
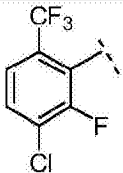
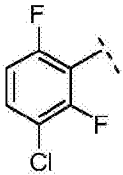
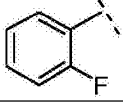
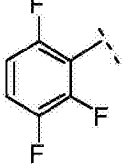
[0708]

160	外消旋体		-4-PhCOOEt	701.6	7.07
161	外消旋体		-4-PhCOOH	661.2	6.99
162	外消旋体		-4-PhCOOH	647.2	7.16
163	R-对映异构体 ^a		-4-PhCOOH	656.4	5.99
164	S-对映异构体 ^a		-4-PhCOOH	656.4	5.97
165	外消旋体		-4-PhCOOEt	684.5	9.90
166	S-对映异构体 ^c		-4-PhCOOEt	684.3	7.39
167	R-对映异构体 ^a		-4-PhCOOH	673.4	5.83
168	S-对映异构体 ^a		-4-PhCOOH	673.4	5.82

[0709]

169	R-对映异构体 ^a		-4-PhCOOEt	701.4	7.05
170	S-对映异构体 ^a		-4-PhCOOEt	701.4	7.06
171	S-对映异构体		-4-PhCOOBzl	763.2	6.72*
172	S-对映异构体		-4-PhCOOCH ₂ CON(CH ₃) ₂	758.2	6.74
173	S-对映异构体			768.2	6.53
174	S-对映异构体			731.2	7.59
175	外消旋体		-4-PhCOOCH ₃	687.1	7.53
176	外消旋体		-4-PhCOOH	699.5	8.26
177	S-对映异构体 ^b		-4-PhCOOEt	727.5	9.14

[0710]

178	S-对映异构体 ^b		-4-PhCOOH	699.5	6.81
179	R-对映异构体 ^b		-4-PhCOOH	699.5	6.84
180	外消旋体		-4-PhCOOH	649.5	7.86
181	外消旋体		-4-PhCOOH	597.5	6.08
182	外消旋体		-4-PhCOOH	633.5	6.87

[0711] a: Chiralpak AD-H, 250 × 21cm ID, 5μm, 使用50/50CO₂/EtOH-IPA-0.1%DEA, 60mL/min, 125巴BP, 40℃。

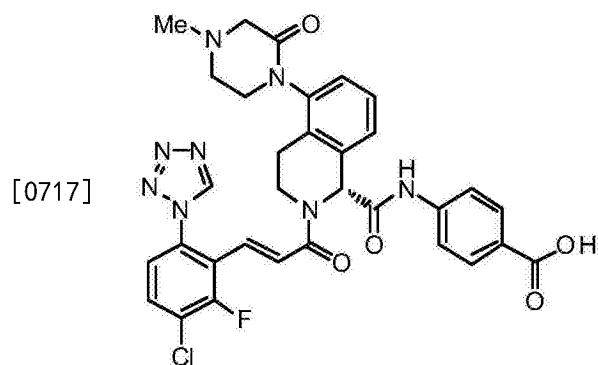
[0712] b: Chiralpak AD-H, 250 × 21cm ID, 5μm, 使用60/40CO₂/EtOH-IPA-0.1%DEA, 45mL/min, 150巴BP, 50℃。

[0713] c: Chiralcel OD-H, 250 × 30mm ID, 5μm, 使用55/45CO₂/EtOH-IPA-0.1%DEA, 85mL/min, 100巴BP, 40℃。

[0714] ●*方法B

[0715] 实施例183:

[0716] (R,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸, TFA盐



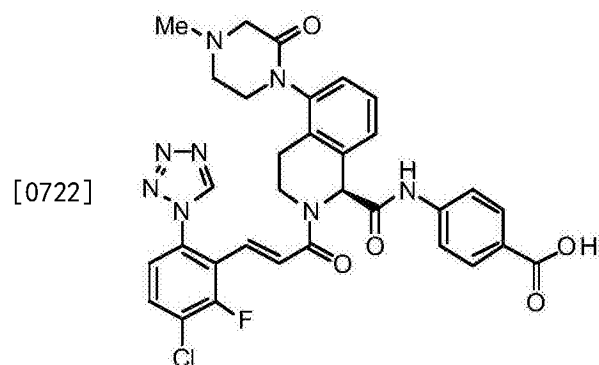
[0718] 实施例57(表7): (E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸叔丁基酯: 在小

瓶中,于EtOH(5mL)中合并中间体3A(0.320g,1.192mmol)及中间体22(0.29g,1.192mmol)且在10min.之后,添加于EtOH(3mL)中的中间体6(0.315g,1.550mmol)且将反应混合物在55℃加热24h.浓缩反应混合物且通过硅胶柱色谱法随后通过反相HPLC纯化残余物并冻干以提供0.339g(32.6%)白色固体形式的实施例57(表7)。¹H NMR(400MHz, MeOD)δ:9.44(1H,s), 7.74-7.84(2H,m), 7.62-7.73(1H,m), 7.43-7.58(3H,m), 7.37(1H,dd, J=8.72, 1.64Hz), 7.31(1H,td, J=7.83, 2.78Hz), 7.19(1H,t, J=6.82Hz), 6.98-7.11(1H,m), 6.79-6.94(1H,m), 5.80(1H,s), 3.94-4.20(3H,m), 3.84-3.95(1H,m), 3.62-3.80(3H,m), 3.53-3.64(1H,m), 2.99(3H,s), 2.92-2.96(1H,m), 2.61-2.77(1H,m), 1.47(9H,d, J=2.02Hz)ppm。MS(ESI) m/z:715.3。分析型HPLC:RT=6.82min。

[0719] 自实施例57(表7)制备实施例183并在手性HPLC分离(使用ChiralpakAD-H, 250×30mm, 5μm, 使用60/40CO₂/1:1EtOH-IPA-0.1%DEA, 90mL/min, 150巴BP, 35℃)之后作为第一洗脱峰分离出来,随后TFA/DCM进行脱保护并进行HPLC纯化以提供96.8mg(25.8%)白色固体。¹H NMR(400MHz, MeOD)δ:9.44(1H,s), 7.78-7.95(2H,m), 7.69(1H,td, J=8.08, 2.53Hz), 7.44-7.60(3H,m), 7.27-7.41(2H,m), 7.15-7.25(1H,m), 6.98-7.11(1H,m), 6.77-6.98(1H,m), 5.78-5.88(1H,m), 3.83-4.19(4H,m), 3.64-3.80(3H,m), 3.54-3.64(1H,m), 3.03(3H,s), 2.93-3.00(1H,m), 2.63-2.78(1H,m)ppm MS(ESI)m/z:659.3(M+H)⁺。分析型HPLC:RT=4.90min。

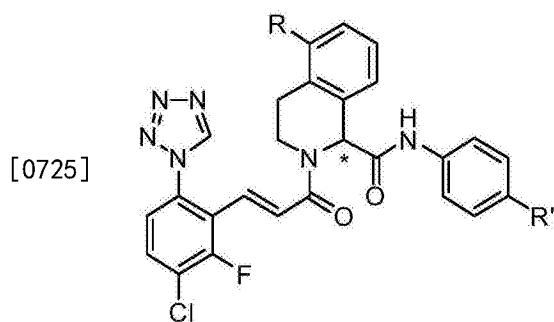
[0720] 实施例184:

[0721] (S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸, TFA盐



[0723] 自实施例57(表7)作为第二洗脱对映异构体分离出实施例184,且如实施例183中所阐述进行脱保护及纯化以提供104mg(27.7%)白色固体。¹HNMR(400MHz, MeOD)δ:9.45(1H,s), 7.79-7.92(2H,m), 7.64-7.74(1H,m), 7.44-7.62(3H,m), 7.27-7.43(2H,m), 7.15-7.24(1H,m), 6.97-7.12(1H,m), 6.72-6.90(1H,m), 5.77-5.88(1H,m), 3.82-4.17(4H,m), 3.53-3.82(4H,m), 2.99-3.03(1H,m), 2.98(3H,s), 2.60-2.77(1H,m)ppm。MS(ESI)m/z:659.3(M+H)⁺。分析型HPLC:RT=4.94min。

[0724] 在手性HPLC分离所列适当的外消旋体实施例之后分离出表11中所列示的下列化合物。



[0726] 表11

[0727]

实施例 编号	外消旋体实 施例编号	立体化学	R	R'	M+H	RT
185	63	S-对映异构 体 ^a		-COOEt	660.4	10.13
186	63	R-对映异构 体 ^a		-COOEt	660.4	10.14
187	54	R-对映异构 体 ^b		-COOH	645.3	4.85
188	54	S-对映异构 体 ^b		-COOH	645.3	4.87
189	56	R-对映异构 体 ^c		-COOEt	672.3	5.80
190	56	S-对映异构 体 ^c		-COOEt	672.3	5.77

[0728] a: Chiralpak IA, 250×30mm, 5μm, 使用60/40CO₂/1:1EtOH-IPA-0.1%DEA, 90mL/min, 150巴BP, 35℃。

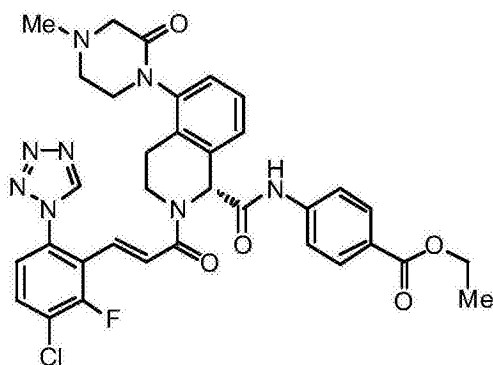
[0729] b: Chiralpak IA, 250×21mm, 5μm, 使用55/45至60/40CO₂/1:1EtOH-ACN, 40mL/min, 150巴BP, 35℃。

[0730] c: Chiralpak AD-H, 250×21mm, 5μm, 使用55/45至60/40CO₂/1:1EtOH-ACN, 40mL/min, 150巴BP, 35℃。

[0731] 实施例191:

[0732] (R,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸乙酯, TFA盐

[0733]

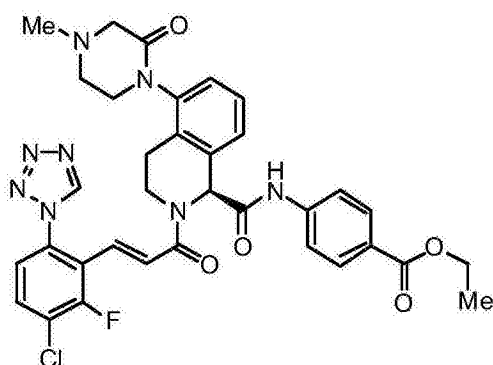


[0734] 如实施例189(表11)中所述,使用中间体22、中间体9及中间体3A来制备实施例191以提供84.4mg(43%)该实施例,其为手性HPLC分离后的第一个峰,所述手性分离使用Chiralpak IA,250×30mm,5 μ m,使用60/40CO₂/1:1EtOH-IPA-0.1%DEA,100mL/min,150巴BP,40℃。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ :9.50(1H,s),7.85–7.96(2H,m),7.72–7.77(1H,m),7.61(2H,dd,J=8.79,6.05Hz),7.48–7.56(1H,m),7.44(1H,d,J=8.79Hz),7.35(1H,td,J=7.83,3.02Hz),7.16–7.27(1H,m),7.05–7.14(1H,m),6.94–7.05(1H,m),5.84(1H,d,J=7.70Hz),4.22–4.33(2H,m),4.09(1H,s),3.51–3.82(2H,m),3.43(2H,br.s.),2.94–3.07(4H,m),2.70–2.81(1H,m),2.55(3H,br.s.),1.25(3H,t,J=7.42Hz)ppm。MS(ESI)m/z:687.3(M+H)⁺。分析型HPLC:RT=5.91min。

[0735] 实施例192:

[0736] (S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸乙酯,TFA盐

[0737]

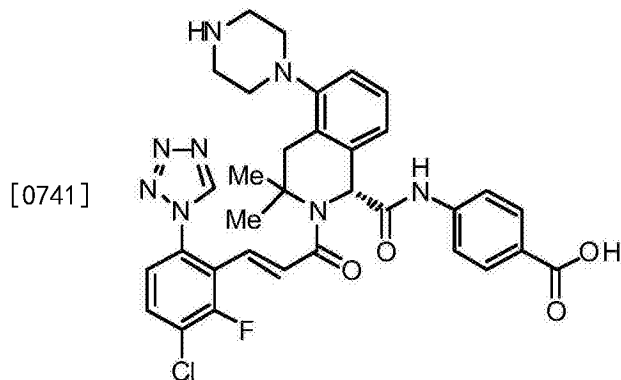


[0738] 如实施例190(表11)中所述,使用中间体22、中间体9及中间体3A来制备实施例192以提供84.4mg(43%)该实施例,其为手性HPLC分离后的第二个峰,所述手性HPLC使用Chiralpak IA,250×30mm,5 μ m,使用60/40CO₂/1:1EtOH-IPA-0.1%DEA,100mL/min,150巴BP,40℃。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ :9.54(1H,s),7.90–7.99(2H,m),7.74–7.82(1H,m),7.61–7.70(2H,m),7.56(1H,dd,J=19.24,7.70Hz),7.47(1H,d,J=8.79Hz),7.38(1H,td,J=7.70,3.85Hz),7.24(1H,t,J=6.87Hz),6.98–7.16(2H,m),5.88(1H,d,J=8.24Hz),4.26–4.38(2H,m),4.06–4.16(1H,m),3.60–3.81(3H,m),3.47–3.58(1H,m),3.02–3.16(2H,m),2.83–2.95(2H,m),2.75–2.85(1H,m),2.45(3H,s),1.36(3H,t,J=7.15Hz)ppm。MS(ESI)m/z:687.3(M+H)⁺。分析型HPLC:RT=5.90min。

[0739] 实施例193:

[0740] (R,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-3,3-二甲基-5-

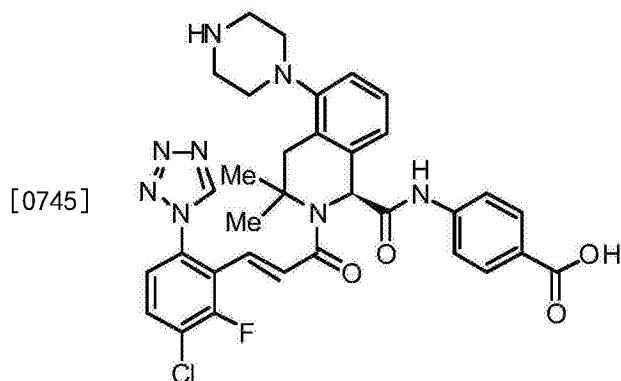
(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸,双TFA盐。



[0742] 通过手性HPLC分离(使用Chiralpak IA(250×4.6)mm,使用己烷:EtOH(50:50)及0.2%DEA洗脱,1mL/min)自实施例78的叔丁基酯中间体来制备实施例193。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.77(1H,s),10.48(1H,s),9.86(1H,s),8.67(2H,q),7.95(2H,t,J=8.4Hz),7.88(1H,bs),7.64(3H,d,J=9.2Hz),7.53(1H,d,J=7.6Hz),7.29(1H,t,J=8.0Hz),7.07-7.11(3.0H,m),5.74(1H,bs),3.23(2H,q),3.08(2H,t,J=12.4Hz),2.91-2.95(3H,m),1.81(3H,s),1.11(3H,s)ppm。MS(ESI)m/z:659.2(M+H)⁺。分析型HPLC:RT=11.26min。

[0743] 实施例194:

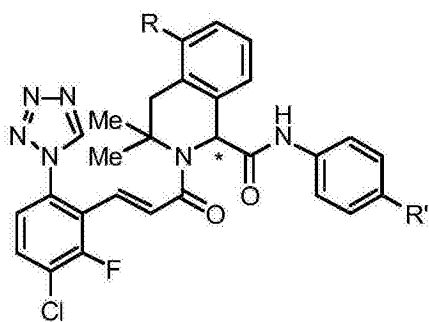
[0744] (S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-3,3-二甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸,双TFA盐



[0746] 通过手性HPLC分离(使用Chiralpak IA(250×4.6)mm,使用己烷:EtOH(50:50)及0.2%DEA洗脱,1mL/min)自实施例78的叔丁基酯中间体来制备实施例194。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.77(1H,s),10.51(1H,s),9.86(1H,s),8.68(2H,bs),7.95(2H,t,J=8.4Hz),7.88(1H,bs),7.65(3H,d,J=8.8Hz),7.52(1H,d,J=7.6Hz),7.29(1H,t,J=8.0Hz),7.09(3H,t,J=9.2Hz),6.82(1H,bs),5.79(1H,bs),3.15-3.35(2H,m),3.10-2.80(5H,m),1.80(3H,s),1.10(3H,s)。MS(ESI)m/z:659.2(M+H)⁺。分析型HPLC:RT=11.28min。

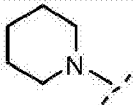
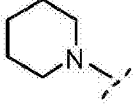
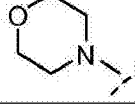
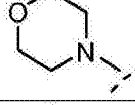
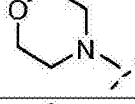
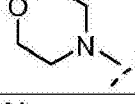
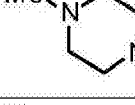
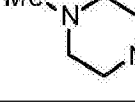
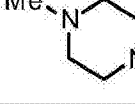
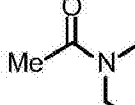
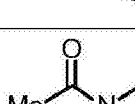
[0747] 在手性HPLC分离所列适当的外消旋体实施例之后,分离出表12中所列示的下列化合物。

[0748]



[0749] 表12

[0750]

实施例编号	立体化学	R	R'	M+H	RT
195	S-对映异构体 ^a		-COOH	658.2	2.093
196	R-对映异构体 ^a		-COOH	658.2	2.094
197	S-对映异构体 ^b		-COOEt	688.2	2.141
198	R-对映异构体 ^b		-COOEt	688.2	2.142
199	S-对映异构体 ^c		-COOH	660.2	1.974
200	R-对映异构体 ^c		-COOH	660.2	1.973
201	S-对映异构体 ^d		-COOH	673.2	1.515
202	R-对映异构体 ^d		-COOH	673.2	1.509
203	S-对映异构体 ^d		-COOEt	701.2	1.746
204	S-对映异构体 ^d		-COOH	701.2	1.859
205	R-对映异构体 ^d		-COOH	701.2	1.858

[0751] 1.a: Chiralpak AD-H, 250 × 30mm, 5μm, 使用40/60CO₂/1:1EtOH-IPA-0.1%DEA, 90.0mL/min, 150巴BP, 35℃。

[0752] 2.b: Chiralpak IA, 250 × 30mm, 5μm, 使用60/40CO₂/1:1EtOH-IPA-0.1%DEA, 90.0mL/min, 150巴BP, 35℃。

[0753] 3.c: Chiralpak IA, 250 × 21mm, 5μm, 使用55/45至60/40CO₂/1:1EtOH-ACN,

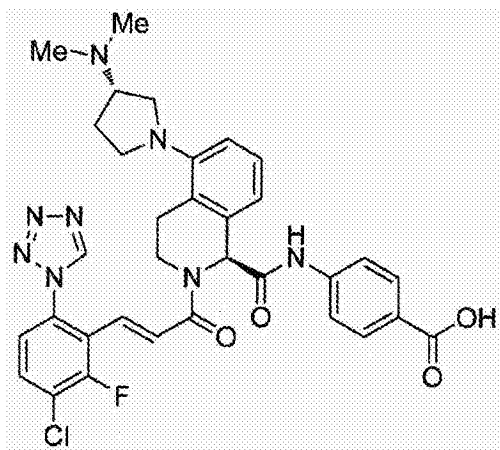
40.0mL/min, 150巴BP, 35℃。

[0754] 4.d: Chiralpak AD-H, 250×21mm, 5μm, 使用55/45至60/40CO₂/1:1EtOH-ACN, 40.0mL/min, 150巴BP, 35℃。

[0755] 实施例206:

[0756] 4-((S)-2-((E)-3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸, 双TFA盐

[0757]



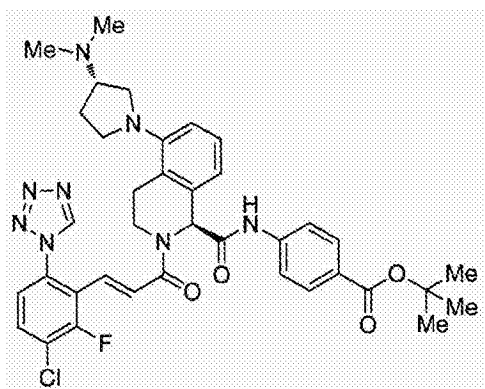
[0758] 206A: (S)-1-(3,4-二氢异喹啉-5-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺: 向5-溴异喹啉(0.60g, 2.88mmol)、(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.428g, 3.75mmol)、Pd₂(dba)₃(0.053g, 0.058mmol)、BINAP(0.072g, 0.115mmol)及叔丁醇钠(0.39g, 4.04mmol)中添加经脱气的甲苯(10mL)且将混合物加热至85℃过夜。将反应混合物溶于EtOAc中, 使用盐水洗涤, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。还原此中间体且然后如实施例1中所阐述进行氧化以提供206A(577mg, 82%)物质。

[0759] 实施例206: 如实施例1中所述, 在Ugi反应中合并206A(0.25g, 1.03mmol)、中间体3A(0.28g, 1.03mmol)及中间体6(0.23g, 1.13mmol), 然后通过TFA进行脱保护。通过反相HPLC进行纯化以提供实施例206, 其为两种非对映异构体中的第一种。在冻干之后, 获得浅黄色固体化合物。¹HNMR(500MHz, DMSO-d₆)δ10.78(1H, s), 9.88(1H, s), 7.97(1H, t, J=8.12Hz), 7.87(2H, d, J=8.80Hz), 7.68(3H, d, J=8.80Hz), 7.30(1H, d, J=7.70Hz), 7.22(1H, t, J=7.84Hz), 7.03-7.09(1H, m), 6.93-7.02(2H, m), 5.75(1H, s), 3.94-4.10(1H, m), 3.20-3.55(9H, m), 2.79-3.06(5H, m), 2.27-2.40(1H, m), 2.06-2.21(1H, m)ppm。MS(ESI)m/z: 659.3(M+H)⁺。分析型HPLC: RT=4.53min。

[0760] 实施例207:

[0761] 4-((S)-2-((E)-3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸叔丁基酯, 双TFA盐:

[0762]

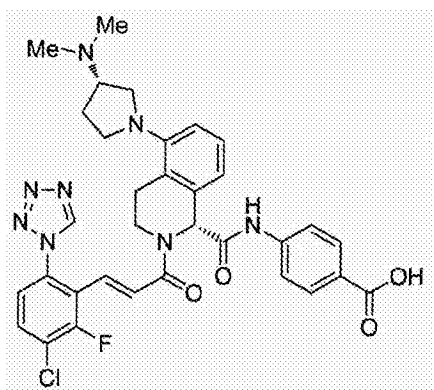


[0763] 实施例207:如实施例1中所述,在Ugi反应中合并206A(0.25g,1.03mmol)、中间体3A(0.28g,1.03mmol)及中间体6(0.23g,1.13mmol)。通过反相HPLC进行纯化以提供实施例207。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.77(1H,s),9.86(1H,s),7.96(1H,t,J=8.25Hz),7.82(2H,d,J=8.80Hz),7.67(3H,d,J=9.08Hz),7.29(1H,d,J=7.43Hz),7.17-7.25(1H,m),6.87-7.08(3H,m),5.75(1H,s),3.92-4.07(2H,m),3.23-3.54(4H,m),2.80-3.05(9H,m),2.26-2.37(1H,m),2.09-2.19(1H,m),1.50-1.55(9H,m)ppm。MS(ESI)m/z:715.5(M+H)⁺。分析型HPLC:RT=8.68min

[0764] 实施例208:

[0765] 4-((R)-2-((E)-3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸,双TFA盐

[0766]

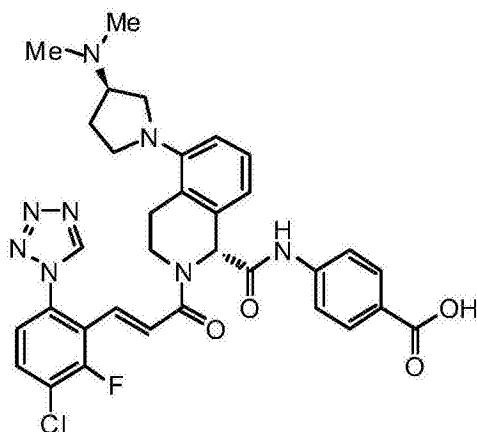


[0767] 在实施例206的合成及纯化期间,获得实施例208,其为第二个洗脱的非对映异构体。在冻干之后,获得浅黄色固体形式的化合物。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 12.73(1H,br.s.),10.75(1H,s),9.88(1H,s),7.97(1H,t,J=8.12Hz),7.81-7.93(2H,m),7.63-7.72(2H,m),7.31(1H,d,J=7.70Hz),7.21(1H,t,J=7.84Hz),7.03-7.12(1H,m),6.91-7.00(2H,m),5.72(1H,s),4.03-4.19(1H,m),3.86-3.98(1H,m),3.37-3.49(3H,m),3.07-3.30(5H,m),2.81-2.92(7H,m)ppm。MS(ESI)m/z:659.3(M+H)⁺。分析型HPLC:RT=4.64min。

[0768] 实施例209:

[0769] 4-((R)-2-((E)-3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸,双TFA盐

[0770]

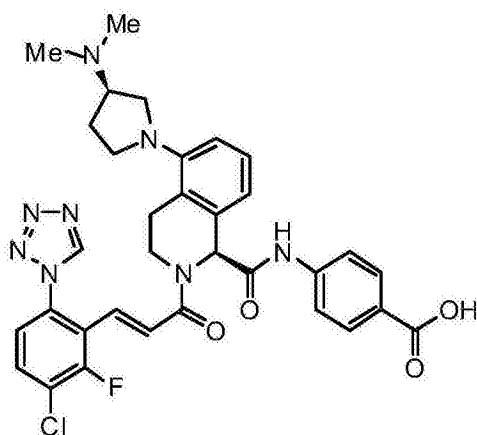


[0771] 以与实施例206类似的方式,用(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺替代(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺在Buchwald反应中来制备实施例209。该化合物为在通过反相制备型HPLC进行纯化期间第一个洗脱出的非对映异构体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 12.74(1H,br.s.),10.78(1H,s),9.88(1H,s),7.97(1H,t,J=8.12Hz),7.87(1H,d,J=8.80Hz),7.67(1H,d,J=8.80Hz),7.30(1H,d,J=7.43Hz),7.21(1H,t,J=7.84Hz),7.03-7.09(1H,m),6.94-7.01(2H,m),5.75(1H,s),3.90-4.18(2H,m),3.40-3.56(3H,m),3.19-3.33(5H,m),2.80-2.98(7H,m)ppm。MS(ESI)m/z:659.3(M+H)⁺。分析型HPLC:RT=4.57min。

[0772] 实施例210:

[0773] 4-((S)-2-((E)-3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸,双TFA盐

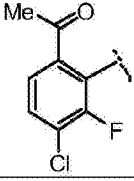
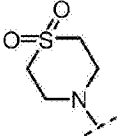
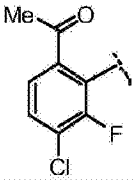
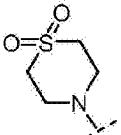
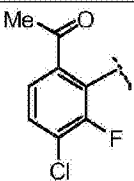
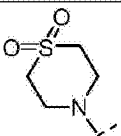
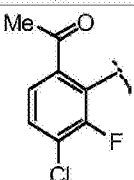
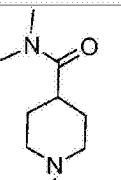
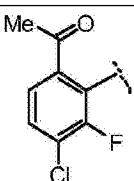
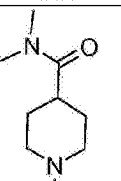
[0774]



[0775] 以与实施例206类似的方式使用(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺替代(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺在Buchwald反应中来制备实施例210。该化合物为在通过反相制备型HPLC进行纯化期间第二个洗脱出的非对映异构体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.74(1H,s),9.87(1H,s),7.96(1H,t,J=8.12Hz),7.83-7.88(2H,m),7.63-7.70(3H,m),7.27-7.34(1H,m),7.17-7.23(1H,m),7.02-7.10(1H,m),6.90-7.01(2H,m),5.71(1H,s),4.07-4.20(1H,m),3.84-3.98(1H,m),3.35-3.44(3H,m),3.09-3.29(5H,m),2.79-2.92(7H,m)ppm。MS(ESI)m/z:659.3(M+H)⁺。分析型HPLC:RT=4.64min。

[0776] 通过如实施例1中所阐述的Ugi反应,使用适当亚胺中间体及羧酸(中间体3A、12或16)来制备表13中的下列实施例。视需要,使用TFA/DCM进行脱保护。在受保护后期中间体处通过手性HPLC分离单一对映异构体且然后按指示进行脱保护。

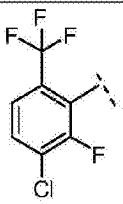
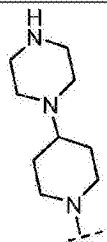
[0785]

实施例编号	立体化学	R	R'	R''	M+H	RT
215	外消旋体			-4-PhCOOH	655.4	8.19
216	R-对映异构体 ^a			-4-PhCOOH	654.3	9.43
217	S-对映异构体 ^a			-4-PhCOOH	654.3	8.19
218	外消旋体			-4-PhCOOH	675.3	7.97
219	S-对映异构体 ^b			-4-PhCOOH	675.3	8.31

[0786]

220	外消旋体			-4-PhCOOH	689.3	7.15
221	R-对映异构体 ^c			-4-PhCOOH	687.5	8.50
222	S-对映异构体 ^c			-4-PhCOOH	687.3	10.88
223	外消旋体			-4-PhCOOH	673.5	6.67
224	外消旋体			-4-PhCOOH	639.5	6.33
225	外消旋体			-4-PhCOOH	680.4	10.55
226	外消旋体			-4-PhCOOEt	708.4	10.51
227	外消旋体			-4-PhCOOH	685.4	6.92

[0787]

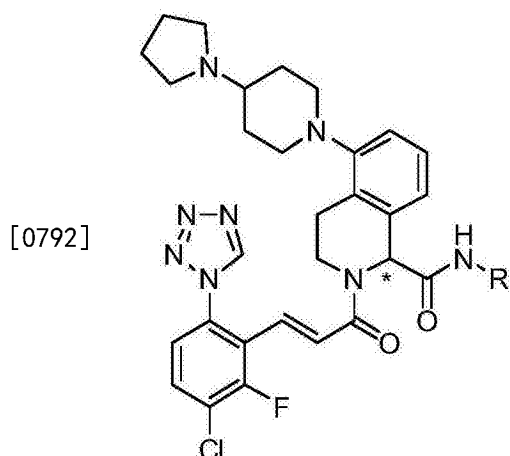
228	外消旋体			-4-PhCOOH	714.3	9.77
-----	------	---	---	-----------	-------	------

[0788] a: Chiralpak IA-H, 150 × 21cm ID, 45% (1:1EtOH-IPA-0.1%DEA)/55%CO₂, 70mL/min, 100巴, 35℃。

[0789] b: Chiralcel OD-H, 2 × 20cm ID, 30%MeOH-0.1%DEA)/70%CO₂, 70mL/min, 100巴, 35℃。

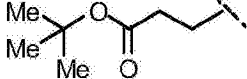
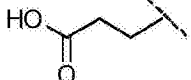
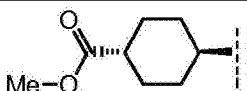
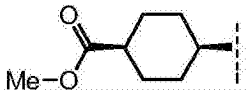
[0790] c: Chiralpak AD-H, 250 × 21cm ID, 45% (1:1EtOH-IPA-0.1%DEA)/55%CO₂, 60mL/min, 150巴, 35℃。

[0791] 通过如实施例1中所阐述的Ugi反应使用适当的腈中间体来制备表15中的下列实施例。视需要, 使用TFA/DCM进行脱保护。在受保护后期中中间体处通过手性HPLC分离单一对映异构体且然后按指示进行脱保护。

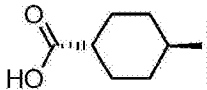
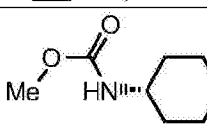
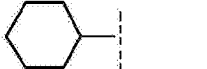
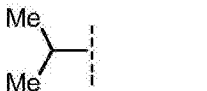


[0793] 表15

[0794]

实施例编号	立体化学	R	M+H	RT
229	外消旋体		651.5	5.71
230	外消旋体		707.6	6.69
231	外消旋体		651.5	5.54
232	外消旋体		719.6	6.38
233	外消旋体		719.4	6.13

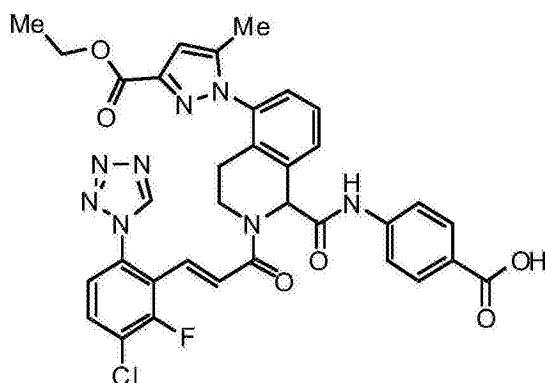
[0795]

234	外消旋体		705.4	5.34
235	外消旋体		676.4	4.41
236	外消旋体		677.6	5.32
237	外消旋体		662.5	4.27
238	外消旋体		734.6	6.70
239	外消旋体		661.5	6.45
240	外消旋体		621.4	4.64

[0796] 实施例241:

[0797] (E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(3-(乙氧基羰基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸:

[0798]



[0799] 241A: 在0℃, 用于H₂O(3mL)中的亚硝酸钠(0.759g, 11.00mmol)的溶液逐滴处理于H₂O(10mL)中且含有浓HCl(3.0mL, 36.5mmol)的异喹啉-5-胺(1.442g, 10mmol)的溶液。在0℃再搅拌一小时之后, 将内容物转移至加料漏斗中并在0℃逐滴添加至于浓HCl(25mL)中的二水合氯化锡(II)(5.64g, 25.00mmol)的剧烈搅拌溶液中。在搅拌1h之后, 通过添加10N NaOH将pH调节至7-8并在冰浴中冷却。使用CHCl₃/MeOH(9:1)萃取混合物。通过MgSO₄干燥合并的有机萃取物, 过滤并浓缩以得到浅棕色固体。将2,4-二氧代戊酸乙酯(1.582g, 10.00mmol)添加至于EtOH中的脍溶液中并在80℃加热。在冷却至室温之后, 浓缩反应混合物。将残余物溶于EtOAc(75mL)中并使用饱和NaHCO₃溶液、H₂O、盐水洗涤, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。通过柱色谱法纯化粗制物。分离出棕色固体形式的期望产物。MS(ESI)m/z: 282.0(M+H)⁺。

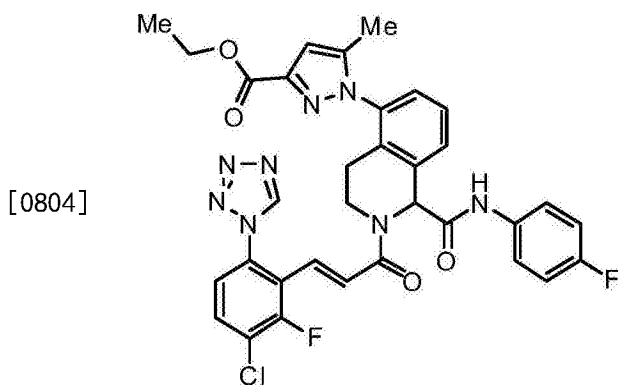
[0800] 241B: 将亚当斯催化剂(Adam's Catalyst)(0.061g, 0.267mmol)添加至于EtOH(50mL)中的241A(1.5g, 5.33mmol)的溶液中并在氢气气氛(55psi)中搅拌过夜。经由

Celite[®]塞过滤反应混合物,使用EtOH冲洗滤饼,并浓缩合并的滤液。将残余物溶于DCM (50mL)中,使用MnO₂(8.34g,96mmol)处理并搅拌过夜。经由**Celite**[®]塞过滤反应混合物并使用DCM/MeOH(9:1)冲洗滤饼。浓缩合并的滤液以得到期望产物。MS(ESI)m/z:284.1(M+H)⁺

[0801] 241C:将241B(0.150g,0.529mmol)溶于EtOH(10mL)中,使用中间体3A(0.142g,0.529mmol)及中间体6(0.108g,0.529mmol)处理并在60℃加热过夜。浓缩反应混合物,溶于EtOAc中,使用1.5M K₃PO₄溶液、盐水洗涤,通过Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。通过使用50% TFA/DCM处理2h来将叔丁基酯转化成相应羧酸。浓缩反应混合物并通过反相HPLC纯化。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.89(s,1H),9.85(s,1H),8.00-7.80(m,4H),7.75-7.62(m,3H),7.55-7.46(m,1H),7.41(s,1H),7.14-7.05(m,1H),7.01-6.91(m,1H),6.78(s,1H),5.96(s,1H),4.29(q,J=7.1Hz,2H),4.11-3.99(m,1H),3.77-3.59(m,1H),2.81-2.67(m,1H),2.44-2.30(m,1H),2.11(s,3H),1.29(t,J=6.9Hz,3H)ppm。MS(ESI)m/z:699.1(M+H)⁺分析型HPLC:RT=9.10min

[0802] 实施例242:

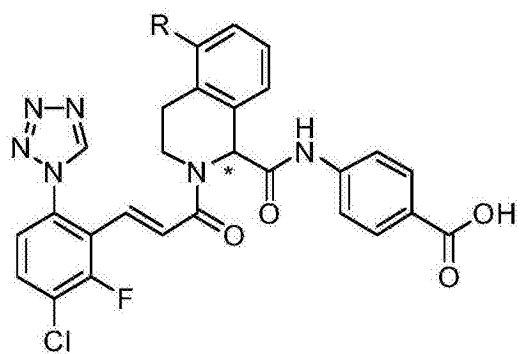
[0803] (E)-1-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-1-(4-氟苯基氨甲酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙基酯:



[0805] 将241B(0.150g,0.529mmol)溶于EtOH(10mL)中,使用中间体3A(0.142g,0.529mmol)及1-氟-4-异氰基苯(0.064g,0.529mmol)处理并在60℃加热过夜。浓缩反应混合物,溶于EtOAc中,使用1.5M K₃PO₄溶液、盐水洗涤,通过Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。浓缩反应混合物并通过反相HPLC纯化。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.63(1H,s),9.85(1H,s),7.94(1H,t,J=8.08Hz),7.81(1H,d,J=7.83Hz),7.56-7.70(3H,m),7.49(1H,t,J=7.83Hz),7.35-7.42(1H,m),7.04-7.22(3H,m),6.91-7.02(1H,m),6.78(1H,s),5.93(1H,s),4.28(2H,q,J=7.07Hz),4.00-4.11(1H,m),3.62-3.75(1H,m),2.64-2.78(1H,m),2.29-2.41(1H,m),2.11(2H,s),1.29(3H,t,J=7.07Hz)ppm。MS(ESI)m/z:673.1(M+H)⁺分析型HPLC:RT=10.54min。

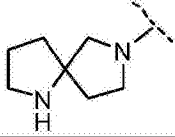
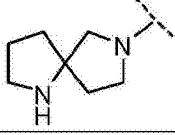
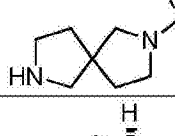
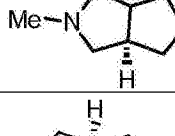
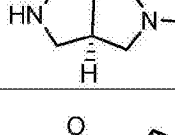
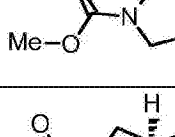
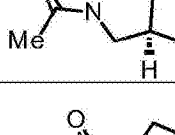
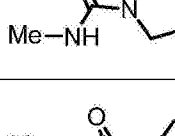
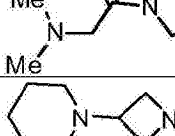
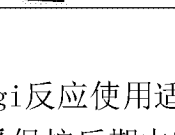
[0806] 通过如实施例1中所阐述的Ugi反应使用适当中间体来制备表16中的下列实施例。视需要,使用TFA/DCM进行脱保护。在受保护后中间体系通过手性HPLC分离单一对映异构体且然后按指示进行脱保护。

[0807]



[0808] 表16

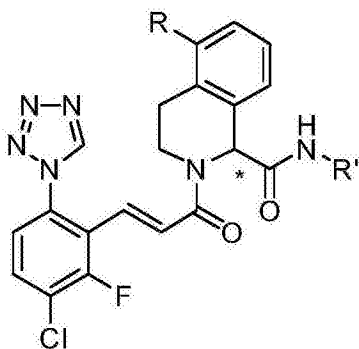
[0809]

实施例编号	立体化学	R	M+H	RT
243	非对映异构体		671.5	9.04
244	非对映异构体		671.5	9.12
245	非对映异构体		671.2	5.3*
246	非对映异构体		671.5	5.97
247	非对映异构体		657.1	6.62
248	非对映异构体		715.4	9.72
249	非对映异构体		699.4	8.25
250	非对映异构体		714.4	7.90
251	非对映异构体		742.4	5.87
252	外消旋体		685.2	4.98*

[0810] *方法B

[0811] 通过如实施例1中所阐述的Ugi反应使用适当中间体来制备表17中的下列实施例。视需要,使用TFA/DCM进行脱保护。在受保护后中间体系通过手性HPLC分离单一对映异构体且然后按指示进行脱保护。

[0812]



[0813] 表17

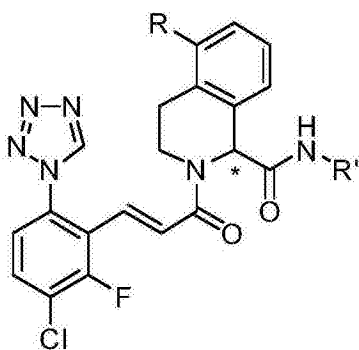
[0814]

实施例编号	立体化学	R	R'	M+H	RT
253	S-对映异构体 ^a		4-PhCOOEt	699.3	7.79
254	S-对映异构体 ^a		4-PhCOOH	671.3	6.64
255	外消旋体			706.3	9.37

[0815] a: Kromasil cellulocoat, 250 × 4.6 mm ID, 40% (MeOH-0.1% DEA)/60% CO₂, 45 mL/min, 100 巴, 40 °C。

[0816] 通过如实施例1中所阐述的Ugi反应使用适当中间体来制备表18中的下列实施例。视需要, 使用TFA/DCM进行脱保护。在受保护后中间体系通过手性HPLC分离单一对映异构体且然后按指示进行脱保护。

[0817]

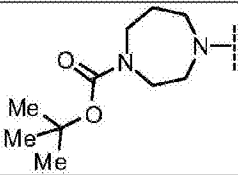
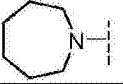
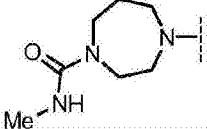
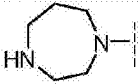
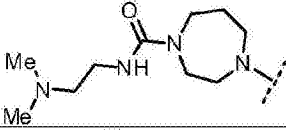
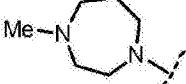
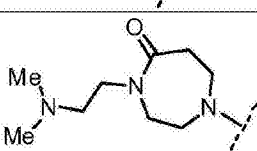
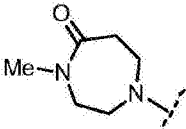
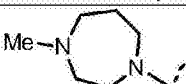
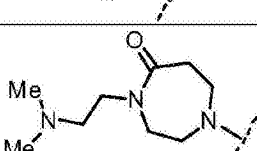


[0818] 表18

[0819]

实施例编号	立体化学	R	R'	M+H	RT
256	外消旋体		4-PhCOOH	645.2	5.42

[0820]

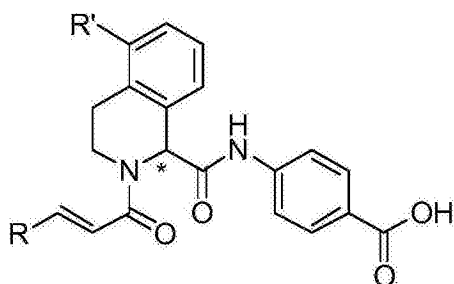
257	外消旋体		4-PhCOOtBu	801.4	13.15
258	外消旋体		4-PhCOOH	644.3	7.82
259	外消旋体		4-PhCOOH	702.3	8.14
260	S-对映异构体 ^a		4-PhCOOH	645.2	5.02*
261	外消旋体		4-PhCOOH	759.3	5.46*
262	外消旋体		4-PhCOOH	659.2	4.90*
263	外消旋体		4-PhCOOH	730.3	5.06*
264	外消旋体		4-PhCOOH	673.3	8.36
265	S-对映异构体		4-PhCOOH	659.2	6.75
266	S-对映异构体		4-PhCOOH	730.4	6.33

[0821] a: Chiralpak AD-H, 150 × 21mm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO₂, 45mL/min, 150巴, 40℃。

[0822] ●*方法B

[0823] 通过如实施例206中所阐述的Ugi反应使用适当中间体来制备表19中的下列实施例。视需要,使用TFA/DCM进行脱保护。在受保护后中间体系通过手性HPLC分离单一对映异构体且然后按指示进行脱保护。

[0824]



[0825] 表19

[0826]

实施例编号	立体化学	R	R'	M+H	RT
267	S-对映异构体 ^a			691.3	5.86
268	S-对映异构体 ^b			660.2	6.68
269	外消旋体			678.2	8.44
270	S-对映异构体 ^a			648.2	9.91

[0827] a: Chiralpak AD-H, 250 × 21mm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO₂, 65mL/min, 150巴, 45℃。

[0828] b: Chiralpak AD-H, 250 × 21mm ID, 40% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/60% CO₂, 65mL/min, 150巴, 45℃。

[0829] VII. 多晶型物

[0830] 本发明化合物可按多晶型物形式存在。本文所用的“多晶型物”是指具有相同化学组成但形成晶体的分子和/或离子具有不同空间排列的结晶形式。本发明提供结晶形式，其为可药用形式。本文所用的术语“可药用的”是指如下那些化合物、物质、组合物和/或剂型：在合理医疗判断之范围内，所述化合物、物质、组合物和/或剂型适用于接触人类及动物的组织而无过高毒性、刺激性、过敏反应或其它问题并发症，与合理的益处/风险比例相称。

[0831] 在一实施例中，本发明化合物呈基本上纯的形式。本文所用的术语“基本上纯的”

意指以化合物的重量计,所述化合物的纯度大于约90%,包括大于90重量%、91重量%、92重量%、93重量%、94重量%、95重量%、96重量%、97重量%、98重量%及99重量%,且也包括纯度等于约100重量%的化合物。剩余物质包括化合物的其它形式和/或源自其制备的反应杂质和/或处理杂质。举例而言,如通过当前已知且本领域通常接受的方式所测量,如果化合物的结晶形式具有大于90重量%的纯度,则其可被视为是基本上纯的,其中剩余的小于10重量%的物质包含化合物的其它形式和/或反应杂质和/或处理杂质。

[0832] 可以以基本上纯的相同质性来提供结晶形式的样品,这表明存在显著量的单一结晶形式及任选地少量的一或多种其它结晶形式。可通过诸如粉末X射线衍射(PXRD)或固态核磁共振光谱(SSNMR)等技术来测量样品中的多于一种结晶形式的存在。举例而言,如果在比较实验测量的PXRD图与模拟的PXRD图时发现额外峰存在,则表明样品中存在多于一种的结晶形式。可从单晶X射线数据计算模拟PXRD。参见Smith,D.K.,“A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns”,Lawrence Radiation实验室,Livermore,California,UCRL-7196,1963年4月。优选地,结晶形式具有基本上纯的相同质性,其显示为在实验测量的PXRD图中具有小于10%、优选地小于5%及更更优选小于2%的总峰面积(源自模拟PXRD图案中不存在的额外峰)。最优选地,在结晶形式中具有基本上纯的相同质性且在实验测量的PXRD图案中具有小于1%的总峰面积(源自模拟PXRD图案中不存在的额外峰)。

[0833] 结晶形式可以通过多种方法来制备,包括例如从合适的溶剂中结晶或重结晶、升华、从熔体中长出、从另一相进行固态转变、从超临界流体中结晶以及喷雾(jet spraying)。使晶体形式从溶剂混合物中结晶或重结晶的技术包括例如蒸发溶剂、降低溶剂混合物的温度、对分子和/或盐的过饱和溶剂混合物进行晶体接种、冷冻干燥溶剂混合物以及将抗溶剂(反萃溶剂)加到溶剂混合物中。高通量结晶技术可以用来制备晶体形式(包括多晶型物)。

[0834] 药物晶体(包括多晶型物)、制备方法以及药物晶体的表征在Solid-State Chemistry of Drugs,S.R.Byrn,R.R.Pfeiffer及J.G.Stowell,第2版,SSCI,West Lafayette,Indiana,1999中讨论。

[0835] 对于采用溶剂的结晶技术而言,一或多种溶剂的选择通常取决于一或多种因素,例如化合物的溶解度、结晶技术及溶剂的蒸气压。可采用溶剂的组合,举例而言,可将化合物溶于第一溶剂中以得到溶液,随后添加抗溶剂以降低化合物在溶液中的溶解度且形成晶体。抗溶剂为化合物在其中具有低溶解度的溶剂。用于制备晶体的适宜溶剂包含极性及非极性溶剂。

[0836] 在制备晶体的一种方法中,将本发明化合物悬浮于适宜溶剂中和/或在适宜溶剂中搅拌以提供浆液,可加热所述浆液以促进溶解。本文所用的术语“浆液”意指化合物及溶剂在给定温度的饱和溶液。就此而言,适宜溶剂包含(例如)极性非质子性溶剂及极性质子性溶剂及非极性溶剂及两种或更多种所述溶剂的混合物。

[0837] 适宜的极性非质子性溶剂包括(例如)二氯甲烷(CH_2Cl_2 或DCM)、四氢呋喃(THF)、丙酮、甲基乙基酮(MEK)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAC)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮(DMI)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、甲酰胺、N-甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、乙腈(ACN或MeCN)、二甲基亚砷(DMSO)、丙腈、甲酸乙酯、乙酸

甲酯(MeOAc)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙酸异丙基酯(IpOAc)、乙酸丁酯(BuOAc)、乙酸叔丁基酯、六氯丙酮、二噁烷、二噁烷、N,N-二甲基丙酰胺、硝基甲烷、硝基苯及六甲基磷酰胺。

[0838] 适宜的极性质子性溶剂包括(例如)醇及二醇,例如H₂O、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、异丙醇(IPA)、1-丁醇(1-BuOH)、2-丁醇(2-BuOH)、异丁醇、叔丁基醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-、2-或3-戊醇、新戊醇、叔戊醇、二乙二醇单甲基醚、二乙二醇单乙基醚、环己醇、苄基醇、苯酚、甘油及甲基叔丁基醚(MTBE)。

[0839] 优选溶剂包括(例如)丙酮、H₂O、CH₂Cl₂、甲醇、乙醇、MEK、IPA及EtOAc。

[0840] 除上文举例说明的那些溶剂外,本领域技术人员基于本申请披露的内容将明了适于制备浆液的其它溶剂。

[0841] 可向任一结晶混合物中添加籽晶以促进结晶。如本领域技术人员所明了,引晶被用作控制特定结晶形式的生长的方式或被用作控制结晶产物的粒径分布的方式。因此,所需籽晶量的计算取决于可用籽晶的大小及平均产物颗粒的期望大小,这些内容描述在(例如)“Programmed cooling of batch crystallizers”,J.W.Mullin及J.Nyvlt,Chemical Engineering Science,1971,26,369-377中。一般而言,需要较小尺寸的籽晶以有效控制批料中晶体的生长。可通过筛分、研磨或微粉化较大晶体或通过使溶液微结晶来生成较小尺寸的籽晶。应注意,晶体的研磨或微粉化不会引起期望晶体形式的结晶度的变化或不会引起形式转化(即变为无定形或另一中多晶型物)。

[0842] 可真空过滤冷却的混合物,且可使用适宜溶剂(例如冷重结晶溶剂)洗涤经分离的固体,并在氮气吹扫下干燥以得到期望的结晶形式。可通过适宜的光谱或分析技术(例如SSNMR、DSC、PXRD或诸如此类)来分析经分离的固体以确保形成产物的优选结晶形式。以最初用于结晶操纵中的化合物的重量计,通常以大于约70重量%的分离产率但优选地大于90重量%分离产率的量产生所得结晶形式。视需要,可共研磨产物或使其通过网筛以粉碎产物。

[0843] 可直接自用于制备本发明化合物的最终加工步骤的反应介质来制备结晶形式。这可(例如)通过在最终加工步骤中采用可使化合物结晶的溶剂或溶剂混合物来实现。可选择地,可通过蒸馏或溶剂添加技术获得结晶形式。用于此目的的适宜溶剂包括本文所阐述的那些溶剂中的任一种溶剂,包括质子性极性溶剂(例如醇)及非质子性极性溶剂(例如酮)。

[0844] 根据一般原则,可过滤反应混合物以去除任一种不期望的杂质、无机盐等,随后使用反应溶剂或结晶溶剂洗涤。可浓缩所得溶液以去除过量溶剂或气态组分。若采用蒸馏,则所收集的馏出物的最终量可随加工因素而有所变化,所述加工因素包括(例如)器皿大小、搅拌能力等,根据一般原则,在进行溶剂替换之前,可将反应溶液蒸馏至约为原始体积的1/10(分数)。可根据标准操作技术自反应混合物中取样并分析以测定反应程度及产物的重量百分比(wt%)。视需要,则可添加或去除其它反应溶剂以优化反应浓度。优选地,将最终浓度调节至约50wt%,此时通常会产生浆液。

[0845] 优选地,可将溶剂直接添加至反应器皿中而并不蒸馏反应混合物。用于此目的的优选溶剂为如上文就溶剂交换所述的可最终进入晶格中的那些溶剂。尽管最终浓度可随期望的纯度、回收率等而有所变化,但溶液中的最终浓度优选为约4%至约7%。可在添加溶剂后搅拌反应混合物且同时升温。举例而言,可将反应混合物搅拌约1小时同时温热至约70

℃。优选地趁热过滤反应混合物且用反应溶剂、所添加溶剂或其组合洗涤。可将籽晶添加至任一结晶溶液中以引发结晶。

[0846] 可使用本领域技术人员已知的各种分析技术将本文所阐述的各种形式彼此区分开。所述技术包括但不限于固态核磁共振(SSNMR)光谱、X射线粉末衍射(PXRD)、差式扫描量热(DSC)和/或热重分析(TGA)。

[0847] 本领域技术人员应了解,所获得的X射线衍射图可具有测量误差,这取决于所采用的测量条件。具体而言,通常已知的是,X射线衍射图中的强度可随所采用的测量条件而有所波动。应进一步理解的是,相对强度亦可随实验条件而有所变化,且因此不应考虑强度的确切等级。另外,常规X射线衍射图的衍射角测量误差通常为约5%或更小,且关于上述衍射角应考虑该测量误差程度。因此,应理解的是,本发明的晶体形式并不限于X射线衍射图与本文所披露附图中所描绘的X射线衍射图完全相同的晶体形式。X射线衍射图与附图中所披露的那些X射线衍射图基本上相同的任一晶体形式皆在本发明范围内。本领域技术人员有能力确定X射线衍射图的基本一致性。

[0848] 可将本发明化合物的结晶形式配制到药物组合物中和/或用在治疗和/或预防方法中。所述方法包括但不限于给药单独结晶化合物或与一或多种其它药物活性剂(包括可用于治疗本文所提及病症的药物)组合给药。

[0849] 本发明化合物的结晶形式及其药物组合物可用于抑制因子XIa。因此,本发明提供治疗和/或预防哺乳动物的血栓栓塞性病症(即,因子XIa相关病症)的方法。一般而言,血栓栓塞性病症为由血凝块引起的循环性疾病(即,牵涉纤维蛋白形成、血小板活化和/或血小板聚集的疾病)。本文所用的术语“血栓栓塞性病症”包括动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管血栓栓塞性病症及心脏腔室中的血栓栓塞性病症。本文所用的术语“血栓栓塞性病症”也包括选自但不限于以下的具体病症:不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、初发性或复发性心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞;以及其中由于血液暴露于促进血栓形成的人造表面的以下过程而引起的血栓形成:(a)人造瓣膜或其它植入物、(b)留置导管、(c)支架、(d)心肺分流术、(e)血液透析,或(f)其它过程。应注意,血栓形成包含闭塞(例如,在分流手术之后)及再闭塞(例如,在经皮经腔冠状动脉成形术期间或之后)。血栓栓塞性病症可源自包括但不限于以下的病症:动脉粥样硬化、手术或手术并发症、长期不活动、动脉纤维性颤动、先天性血栓形成倾向、癌症、糖尿病、药物或激素的作用及妊娠并发症。据信,本发明化合物的抗凝血剂作用是源于对因子XIa或凝血酶的抑制。

[0850] 所述方法优选地包括向患者给药药物有效量的本发明的新晶体、优选地与一或多种可药用载体和/或赋形剂组合。可(例如)通过物质的溶解度及化学性质、所选给药途径及标准医药实践来确定活性成份与载体和/或赋形剂的相对比例。

[0851] 本发明的结晶形式可以按诸如片剂、胶囊剂(每种剂型包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、混悬剂、糖浆剂及乳剂的形式给药于患者。它们也可按静脉内(推注或输注)、腹膜内、皮下或肌内的形式来给药,所有给药形式都使用药学领域技术人员所熟知的剂型。它们可单独给药,但通常与药物载体一起给药,所述药物载体根据所选择的给药途径和标准的药学实践来选择。

[0852] 当然,本发明晶体形式的给药方案可基于已知的因素而变化,如特定药物的药物动力学特性及其给药模式和途径;受试者的物种、年龄、性别、健康、医疗状况及体重;症状的性质和程度;并行治疗的种类;治疗的频率;给药的途径;患者的肾功能和肝功能;及所期望的效果。医生或兽医可确定预防、逆转或阻止血栓栓塞性病症进展所需要的药物有效量并开具处方。然而,可在大致相同时间给药若干单位剂型。最适于预防或治疗的化合物的结晶形式的剂量可随以下因素而有所变化:给药形式、所选化合物的具体结晶形式及所治疗的具体患者的生理学特性。广言之,开始可使用较小剂量且视需要以小的增量增加直至达到该情形下所期望的作用为止。

[0853] 根据一般原则,在成人中,适宜的剂量范围可为约0.001mg/Kg体重至约1000mg/Kg体重且包括其内的范围和具体剂量的所有组合及亚组合。吸入剂量优选可为约0.01mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天;优选为约0.1mg/kg体重/天至70mg/kg体重/天,更优选地,口服给药剂量为0.5mg/kg体重/天至20mg/Kg体重/天;及静脉内给药的剂量为约0.01mg/kg体重/天至约50mg/kg体重/天,优选为0.01mg/kg体重/天至10mg/Kg体重/天。在每一具体情形中,可根据所治疗的受试者特有的因素来确定剂量,例如可影响医药产品的作用的年龄、体重、一般健康状况及其它特性。可以以单一日剂量给药化合物的结晶形式,或可以以每日两次、三次、或四次的分份剂量给药总日剂量。

[0854] 对于以固体形式例如片剂或胶囊剂的口服给药,化合物的结晶形式可与口服无毒性的药用惰性载体组合,所述载体诸如为乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨糖醇等

[0855] 优选地,除活性成份外,固体剂型可含有诸多在本文中被称为“赋形剂”的其它成份。所述赋形剂包括稀释剂、粘合剂、润滑剂、助流剂和崩解剂。亦可包括着色剂。本文所用的“稀释剂”是使制剂体积增大的试剂,从而压制成具有实用大小的片剂。稀释剂的实施例为乳糖及纤维素。本文所用的“粘合剂”为用于使粉末状物质具有粘结性质以确保片剂在压制之后保持完整,以及使粉末具有自由流动性质的试剂。常见粘合剂的实例为乳糖、淀粉及各种糖。本文所用的“润滑剂”具有数种功能,包括防止片剂粘着在压制设备上及改善颗粒在压制或囊封之前的流动。在大部分情形下,润滑剂为疏水性物质。然而,不期望过量使用润滑剂,因为这样会使所得制剂具有减小的崩解和/或延迟药物物质的溶解。本文所用的“助流剂”是指可改良颗粒物质的流动特性的物质。助流剂的实施例包括滑石和胶体二氧化硅。本文所用“崩解剂”是添加至制剂中以促进固体剂型在给药后的分解或崩解的物质或物质混合物。可用作崩解剂的物质包括淀粉、粘土、纤维素、藻胶、胶质和交联聚合物。被称为“超崩解剂”的崩解剂组通常以较低含量用在固体剂型中,相对于剂量单位的总重量通常为1重量%至10重量%。交联羧甲基纤维素、交聚维酮(crospovidone)及淀粉乙醇酸钠分别代表交联纤维素、交联聚合物及交联淀粉的实例。淀粉乙醇酸钠在小于30秒内膨胀7至12倍以有效崩解含有其的粒子。

[0856] 本发明优选使用的崩解剂选自改性淀粉、交联羧甲基纤维素钠、羧基甲基纤维素钙及交聚维酮。本发明更优选的崩解剂为改性淀粉,例如淀粉乙醇酸钠。

[0857] 优选的载体包括含有本文所阐述的固体药物剂型的胶囊或压制片剂。优选的胶囊或压制片剂形式通常包含治疗有效量的化合物的结晶形式及一或多种崩解剂,所述崩解剂的量相对于胶囊内容物的总重量或片剂的总重量大于约10重量%。

[0858] 优选的胶囊制剂可含有约5mg/胶囊至约1000mg/胶囊量的化合物的结晶形式。优选的压制片剂的制剂可含有约5mg/片剂至约800mg/片剂量的化合物的结晶形式。更更优选的制剂含有约50mg至约200mg/胶囊或压制片剂。优选地, 胶囊或压制片剂药物剂型包含治疗有效量的结晶形式; 表面活性剂; 崩解剂; 粘合剂; 润滑剂; 及任选地其它可药用的赋形剂, 例如稀释剂、助流剂等; 其中崩解剂选自改性淀粉、交联羧甲基纤维素钠、羧基甲基纤维素钙及交聚维酮。

[0859] 对于液体形式的口服给药, 所述化合物的结晶形式可与任一口服、无毒、可药用的惰性载体(例如乙醇、甘油、水等)组合。液体组合物可含有使组合物更为适口的甜味剂。甜味剂可选自糖(例如蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、乳糖等)或代糖(例如环己烷氨基甲酸酯(盐)、糖精、阿司帕坦等)。若选择代糖作为甜味剂, 则用在本发明组合物中的量大大小于采用糖的情形。考虑到此情形, 甜味剂的量可介于约0.1重量%至约50重量%之间且包含其内的范围及具体量的所有组合及亚组合。优选量的范围为约0.5重量%至约30重量%。

[0860] 更优选的甜味剂为糖且具体而言为蔗糖。已发现所用粉末状蔗糖的粒径对于最终组合物的物理外观及其最终味道接受性具有显著影响。当使用时, 蔗糖组份的优选粒径范围为200目至小于325目美国标准筛(US Standard Screen)且包含其内的范围及具体粒径的所有组合及亚组合。

[0861] 可通过以下方式来制备无菌可注射溶液: 将化合物的所需量的结晶形式(视需要)与本文所列举的各种其它成份一起加入到适当的溶剂中, 随后进行无菌过滤。通常, 可通过将经灭菌的活性成份加入到装有分散介质及任意其它所需成份的无菌媒介物中来制备分散液。对于制备无菌可注射溶液的无菌粉末, 优选的制备方法可包含真空干燥及冷冻干燥技术, 这可自其先前经无菌过滤的溶液得到活性成份+任意其它期望成份的粉末。

[0862] 如本领域技术人员所明了, 在知晓本申请所披露的内容后, 结晶化合物在溶解后会失去其结晶结构, 且由此可被视为化合物的溶液。然而, 本发明的所有形式皆可被用于制备液体制剂, 其中化合物(例如)溶解或悬浮在所述液体制剂中。此外, 可将化合物的结晶形式加入固体制剂中。

[0863] 液体组合物亦可含有通常用于配制药物组合物的其它组份。所述组份的一种实例为卵磷脂。其以0.05重量%至1重量%的量(及其内的范围及具体量的所有组合及亚组合)用于本发明组合物中作为乳化剂。更优选地, 可以约0.1重量%至约0.5重量%的量使用乳化剂。可使用的组份的其它实例为抗微生物防腐剂, 例如苯甲酸或对羟基苯甲酸酯; 悬浮剂, 例如胶体二氧化硅; 抗氧化剂; 局部口服麻醉剂; 矫味剂; 及着色剂。

[0864] 对所述任选组份及它们在本发明组合物中的使用量的选择为本领域技术人员所熟知的, 且通过下文所提供的工作实施例会更为明了。

[0865] 化合物的结晶形式也可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。所述聚合物可包括聚乙烯基吡咯烷酮共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基-天门冬酰胺苯酚或经棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。另外, 结晶化合物可与一类可用于实现药物受控释放的生物可降解聚合物偶联, 例如, 聚乳酸、聚羟乙酸、聚乳酸与聚羟乙酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

[0866] 化合物的结晶形式的明胶胶囊可含有结晶化合物及本文所阐述的液体或固体组

合物。明胶胶囊亦可含有粉末状载体,例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。可使用类似稀释剂来制备压制片剂。片剂和胶囊均可被制成持续释放产品以提供药物在数小时时段内的连续释放。片剂可为糖包衣的或膜包衣的以掩盖任何令人不快的味道并保护片剂远离空气,或者为肠溶包衣的以在胃肠道中选择性崩解。

[0867] 一般而言,水、适宜的油、盐水、水性右旋糖(葡萄糖)及相关糖溶液及二醇(例如丙二醇或聚乙二醇)是胃肠外溶液的适宜载体。通过将结晶化合物溶于载体中且视需要添加缓冲物质来制备用于胃肠外溶液的溶液。诸如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸(单独或组合)等的抗氧化剂为适宜的稳定剂。亦可采用柠檬酸及其盐及EDTA钠。胃肠外溶液亦可含有防腐剂,例如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯及氯丁醇。

[0868] 适宜的医药载体阐述于Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing公司中,将其披露的全部内容并入本申请作为参考)。用于给药本发明化合物的有用的药物剂型可阐释如下:

[0869] 胶囊

[0870] 可通过填充标准两片式硬明胶胶囊(各自具有100mg粉末状活性成份(即,因子XIa抑制剂)、150mg乳糖、50mg纤维素及6mg硬脂酸镁)来制备大量胶囊单元。

[0871] 软明胶胶囊

[0872] 可制备活性成份于可消化油(例如大豆油、棉籽油或橄榄油)中的混合物,且借助正电压排出泵注射至明胶中以形成含有100mg活性成份的软明胶胶囊。然后应洗涤胶囊并干燥。

[0873] 片剂

[0874] 可通过常规操作来制备大量片剂,从而使剂量单元为100mg活性成份、0.2mg胶体二氧化硅、5mg硬脂酸镁、275mg微晶纤维素、11mg淀粉及98.8mg乳糖。可施加适当的包衣以增加适口性或延迟吸收。

[0875] 混悬液

[0876] 可制备用于口服给药的水性混悬液,从而使每5mL该水性混悬液含有25mg微细活性成份、200mg羧甲基纤维素钠、5mg苯甲酸钠、1.0g山梨醇溶液(U.S.P.)及0.025mg香草醛。

[0877] 注射液

[0878] 可通过在10体积%丙二醇及水中搅拌1.5重量%的活性成份来制备适于通过注射给药的胃肠外组合物。通过常用技术将溶液灭菌。

[0879] 鼻腔喷雾剂

[0880] 制备水溶液,从而每1mL该溶液含有10mg活性成份、1.8mg对羟基苯甲酸甲酯、0.2mg对羟基苯甲酸丙酯及10mg甲基纤维素。将溶液分配于1mL小瓶中。

[0881] 肺吸入剂

[0882] 制备活性成份于聚山梨酯80中的均质混合物,从而使活性成份的最终浓度为10mg/容器且容器中的聚山梨酯80的最终浓度为1重量%。将混合物分配至每一罐中,将阀压接(crimp)至罐上,且在加压下添加所需量的二氯四氟乙烷。

[0883] 化合物的优选结晶形式可用作本发明的组份(a)且可独立地呈任意剂型(例如如上面所述那些),且也可以以各种组合给药(如上文所述)。在下列描述中,组份(b)应被理解为代表一或多种如本文所述适用于组合疗法中的药物。

[0884] 因此,化合物的结晶形式可单独使用或与其它诊断剂、抗凝血剂、抗血小板剂、纤维蛋白溶解剂、抗血栓形成剂和/或促纤维蛋白溶解剂组合使用。举例而言,使用标准肝素、低分子量肝素、直接凝血酶抑制剂(即水蛭素)、阿司匹林、纤维蛋白素原受体拮抗剂、链激酶、尿激酶和/或组织纤维蛋白溶酶原活化剂辅助给药因子XIa抑制剂可得到改善的抗血栓形成或血栓溶解效力或效能。可给药本文所阐述的晶体以治疗各种动物(例如灵长类动物(包括人类)、绵羊、马、牛、猪、狗、大鼠及小鼠)的血栓形成性并发症。抑制因子XIa不仅可用在患有血栓形成病症的个体的抗凝血剂疗法中,而且也可用在需要抑制血液凝固时,例如防止所储存全血的凝血和防止测试或储存的其它生物样品中的凝血。因此,可将任意因子XIa抑制剂(包括本文所阐述化合物的结晶形式)添加至含有或怀疑含有因子XIa且其中可期望抑制血液凝固的任意介质中或与其接触。

[0885] 化合物的结晶形式可与任意抗高血压药或胆固醇调节剂或脂质调节剂联用,在治疗再狭窄症、动脉粥样硬化或高血压的治疗中共存。可在高血压的治疗中与本发明化合物的新形式组合的一些药物的实例包括(例如)下列种类的化合物:β阻断剂、ACE抑制剂、钙通道拮抗剂及α受体拮抗剂。可在胆固醇含量升高或脂质含量失调的治疗中与本发明化合物组合的一些药物的实例包括已知作为HMGCoA还原酶抑制剂的化合物或贝特(fibrate)类化合物。

[0886] 因此,可将本发明的组份(a)及(b)一起配制在单一剂量单元中(即,一起组合成一个胶囊、片剂、粉末或液体剂等)作为组合产品。当组份(a)及(b)并未一起配制为单一剂量单元时,可同时给药组份(a)与组份(b)或以任意顺序给药;举例而言,可首先给药本发明的组份(a),随后给药组份(b),或可以按相反顺序给药。若组份(b)含有不止一种药物,则这些药物可一起给药或以任意顺序给药。当不同时给药时,优选地,组份(a)及(b)的给药间隔小于约一小时。优选地,组份(a)及(b)的给药途径为口服途径。尽管优选地(视需要)可通过相同途径(即,例如,皆为口服途径)或剂型给药组份(a)及组份(b),但其可各自通过不同途径(即,举例而言,组合产品的一种组份可口服给药,且另一组份可经静脉内给药)或剂型给药。

[0887] 可用于治疗各种病症且包括治疗有效量的药物组合物的药物试剂盒亦属于本发明范围内,其包含装在一或多个无菌容器中的化合物的新形式)。所述试剂盒可进一步包含本领域技术人员在知晓本申请披露的内容后即易于明了的常规药物试剂盒组分。可使用本领域技术人员熟知的常规灭菌方法来对容器实施灭菌。

[0888] 实施例271:

[0889] 单晶形式H.5-1及HCl:SA-1的制备

[0890] 271A:形式H.5-1及HCl:SA-1的单晶X射线测量

[0891] 在具有MicroStarH发生器的Bruker AXS APEX II衍射仪上使用Cu Kα辐射($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)收集单晶X射线数据。使用APEX2软件组(Bruker AXS公司, Madison, Wisconsin, USA)对所测量X射线强度数据实施指针化及加工。通过直接方法来解析结构并基于所观察的反射使用SHELXTL结晶学数据包(Bruker AXS公司, Madison, Wisconsin, 美国)进行精修。经由全矩阵最小平方来精修推定的原子参数(坐标及温度因子)。在精修中最小化的函数为 $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ 。R被定义为 $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$, 而 $R_w = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|^2]^{1/2}$, 其中w为基于所观察强度中的误差的适当加权函数。在所有精修阶段检验差傅

里叶图(Difference Fourier map)。使用各向异性热位移参数精修所有非氢原子。自具有标准键长度及角度的理想化几何结构来计算氢原子并使用骑式模型(riding model)进行精修。

[0892] 271B:单晶形式H.5-1的制备

[0893] 通过将3mg(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸添加至0.7mL乙酸乙酯及甲醇溶液(1:1)中来制备晶体形式H.5-1(半水合物)。在室温下经一天缓慢蒸发溶液之后,获得黄色棱柱形状晶体。

[0894] 晶体结构数据:

[0895] 晶胞尺寸:

[0896] $a=13.6547(3) \text{ \AA}$

[0897] $b=18.7590(3) \text{ \AA}$

[0898] $c=24.7370(5) \text{ \AA}$

[0899] $\alpha=90^\circ$

[0900] $\beta=90^\circ$

[0901] $\gamma=90^\circ$

[0902] 体积= $6336.3(2) \text{ \AA}^3$

[0903] 晶体系统:斜方结构

[0904] 空间群: $I2(1)2(1)2(1)$

[0905] 分子/不对称单元:1

[0906] 密度(计算值)= 1.401 Mg/m^3

[0907] 在约23℃的温度测量结晶形式。

[0908] 表20.化合物(I)H.5-1的原子坐标($\times 10^4$)及等效各向同性位移参数($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

[0909]

	x	y	z	U(eq) [*]
Cl(1)	1142(1)	8638(1)	1383(1)	89(1)
F(1)	1133(2)	7271(1)	862(1)	67(1)
O(1)	1102(2)	5533(1)	-724(1)	52(1)
O(2)	-779(1)	4373(1)	15(1)	48(1)
O(3)	-4534(2)	4606(1)	-1807(1)	62(1)
O(4)	-3952(2)	3964(2)	-2477(1)	109(1)
O(5)	3532(2)	3748(1)	1408(1)	63(1)
N(1)	1127(2)	8164(1)	-968(1)	56(1)
N(2)	1654(2)	7703(2)	-1270(1)	73(1)
N(3)	1416(3)	7825(2)	-1768(2)	91(1)
N(4)	759(3)	8363(2)	-1810(1)	97(1)
N(5)	1100(2)	5019(1)	102(1)	35(1)
N(6)	-311(2)	4095(1)	-837(1)	46(1)
N(7)	2057(2)	3304(1)	1616(1)	43(1)
N(8)	2218(2)	3810(1)	2664(1)	57(1)
C(1)	1203(2)	8493(2)	699(1)	57(1)
C(2)	1257(2)	9049(2)	342(2)	59(1)
C(3)	1267(2)	8920(2)	-203(2)	54(1)
C(4)	1218(2)	8232(2)	-398(1)	46(1)
C(5)	1210(2)	7639(1)	-54(1)	41(1)
C(6)	1193(2)	7804(2)	496(1)	49(1)
C(7)	593(3)	8565(2)	-1310(2)	81(1)
C(8)	1150(2)	6900(1)	-250(1)	42(1)
C(9)	1279(2)	6305(1)	22(1)	45(1)
C(10)	1151(2)	5598(1)	-230(1)	38(1)
C(11)	947(2)	4321(1)	-154(1)	33(1)
C(12)	1229(2)	3707(1)	214(1)	36(1)
C(13)	1543(2)	3812(1)	746(1)	35(1)
C(14)	1604(2)	4554(1)	977(1)	38(1)

[0910]

C(15)	912(2)	5043(1)	686(1)	39(1)
C(16)	1171(2)	3021(1)	5(1)	50(1)
C(17)	1412(2)	2438(2)	321(1)	59(1)
C(18)	1711(2)	2537(2)	845(1)	55(1)
C(19)	1785(2)	3214(1)	1053(1)	41(1)
C(20)	-134(2)	4263(1)	-318(1)	35(1)
C(21)	-1221(2)	4098(2)	-1108(1)	42(1)
C(22)	-1223(3)	3919(2)	-1650(1)	76(1)
C(23)	-2072(3)	3948(2)	-1947(1)	78(1)
C(24)	-2943(2)	4163(2)	-1711(1)	47(1)
C(25)	-2940(2)	4313(1)	-1170(1)	40(1)
C(26)	-2096(2)	4271(1)	-864(1)	42(1)
C(27)	-3846(3)	4228(2)	-2041(1)	57(1)
C(28)	2912(2)	3605(2)	1747(1)	45(1)
C(29)	3099(2)	3770(2)	2335(1)	56(1)
C(30)	1304(2)	3112(2)	2016(1)	59(1)
C(31)	1666(3)	3151(2)	2584(1)	67(1)
C(32)	2477(4)	3923(2)	3236(1)	90(1)
O(1S)	1006(2)	5000	2500	50(1)

[0911] *U(eq)被定义为正交化 U^{ij} 张量的轨道的三分之一。

[0912] 271C:单晶形式HCl:SA-1的制备

[0913] 通过将2mg化合物(I)加添至0.7mL甲醇、2-丁酮及乙酸丁酯溶液(2:1:1)中来制备晶体形式HCl:SA-1(溶剂化单HCl盐)。在室温下经一天缓慢蒸发溶液之后,获得黄色棱柱形状晶体。

[0914] 晶体结构数据:

[0915] 晶胞尺寸:

[0916] $a=8.3746(2) \text{ \AA}$ [0917] $b=20.2236(5) \text{ \AA}$ [0918] $c=21.3099(6) \text{ \AA}$ [0919] $\alpha=90^\circ$ [0920] $\beta=90^\circ$ [0921] $\gamma=90^\circ$

[0922] 体积=3609.14(16) Å³

[0923] 晶体系统:斜方结构

[0924] 空间群:P2(1)2(1)2(1)

[0925] 分子/不对称单元:1

[0926] 密度(计算值)=1.368Mg/m³

[0927] 其中在约23℃的温度测量结晶形式。

[0928] 表21. 化合物(I)HCl:SA-1的原子坐标($\times 10^4$)及等效各向同性位移参数($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)*	
	Cl(2)	4183(3)	7590(1)	7388(1)	73(1)
	C(1)	5350(8)	5357(3)	-5(3)	58(2)
	C(2)	5189(9)	5113(3)	606(3)	62(2)
	C(3)	6122(9)	4563(3)	743(3)	62(2)
	C(4)	7131(8)	4259(3)	322(4)	63(2)
	C(5)	7186(9)	4508(4)	-278(4)	71(2)
	C(6)	6312(9)	5055(4)	-435(3)	72(2)
	C(7)	3624(12)	6026(4)	-680(4)	87(2)
	C(8)	4120(11)	5408(4)	1083(3)	76(2)
[0929]	C(9)	3311(10)	5137(4)	1500(4)	78(2)
	C(10)	2308(8)	5511(3)	1938(3)	57(2)
	C(11)	481(11)	4538(3)	1991(4)	79(2)
	C(12)	-331(9)	4186(3)	2541(4)	71(2)
	C(13)	-1725(8)	4599(3)	2754(3)	56(2)
	C(14)	-1568(8)	5294(3)	2755(3)	51(2)
	C(15)	41(8)	5604(3)	2612(3)	50(2)
	C(16)	-3161(9)	4326(3)	2946(3)	59(2)
	C(17)	-4444(9)	4719(4)	3106(3)	69(2)
	C(18)	-4286(9)	5400(4)	3088(4)	70(2)
	C(19)	-2842(8)	5689(3)	2911(3)	60(2)
	C(20)	938(8)	5679(3)	3244(3)	54(2)

	C(21)	971(8)	6440(3)	4151(3)	53(2)
	C(22)	2064(8)	6122(3)	4526(3)	61(2)
	C(23)	2282(8)	6336(4)	5147(3)	62(2)
	C(24)	1416(8)	6856(3)	5378(3)	54(2)
	C(25)	315(9)	7169(3)	4999(3)	64(2)
	C(26)	103(9)	6969(3)	4387(3)	62(2)
	C(27)	1629(9)	7122(4)	6032(3)	67(2)
	C(28)	-4232(14)	3275(4)	2493(4)	101(3)
	C(29)	-3869(13)	2532(4)	2464(4)	96(3)
	C(30)	-2699(9)	2550(3)	3483(3)	66(2)
	C(31)	-2625(9)	3285(3)	3458(3)	60(2)
	C(32)	-5588(10)	2286(4)	3384(5)	102(3)
	Cl(1)	8255(3)	3595(1)	563(1)	95(1)
	F(1)	6062(6)	4310(2)	1340(2)	93(1)
	N(1)	4510(8)	5920(3)	-180(3)	71(2)
[0930]	N(2)	4579(11)	6492(3)	148(3)	96(2)
	N(3)	3701(14)	6911(4)	-149(5)	123(3)
	N(4)	3089(12)	6638(4)	-679(4)	116(3)
	N(5)	1037(7)	5207(2)	2179(2)	58(1)
	N(6)	645(7)	6263(2)	3524(2)	58(1)
	N(7)	-3312(7)	3606(2)	2977(3)	60(1)
	N(8)	-3972(7)	2250(3)	3097(3)	68(2)
	O(1)	2620(6)	6081(2)	2096(2)	70(1)
	O(2)	1744(6)	5235(2)	3465(2)	63(1)
	O(3)	971(7)	7602(3)	6233(2)	91(2)
	O(4)	2705(7)	6777(2)	6357(2)	81(2)
	O(5)	-1867(7)	3575(2)	3864(3)	80(2)
	O(1S)	8222(7)	5981(2)	1227(2)	70(1)
	O(2S)	489(6)	5435(3)	69(3)	103(2)
	O(3SB)	9450(30)	6486(13)	631(17)	126(8)
	O(3SA)	9170(30)	6463(11)	1022(13)	136(7)
[0931]	O(3SC)	9560(30)	6237(13)	140(14)	137(8)

[0932] *U(eq)被定义为正交化 U^i 张量的轨道的三分之一。

[0933] 实施例272

[0934] 272A:形式HCl:SA-1的制备

[0935] 在反应器中,将415g干燥粗制化合物(I)溶于200度乙醇及纯净水(70:30)的9.0kg溶液中。将批料加热至66℃并精细过滤至另一反应器中。使用708g乙醇/水溶液冲洗第一反应器并经由过滤器转移至含有溶液混合物的反应器中。将批料温度降至50℃且一次性添加2.24g化合物(I)。30分钟之后,历经4h将批料冷却至0℃并在该温度下老化60分钟。然后历经2h将批料温度增加至50℃并再保持30分钟。然后历经4h再次将批料温度减小至0℃且向批料中添加2.9L200度乙醇。在0℃过滤浆液且使用0.9L200度乙醇将湿滤饼洗涤两次。将湿滤饼在40℃于真空中干燥最少12h且直至乙醇含量为<6.6重量%。对所获得晶体实施PXRD(GADDS-NB)、混合PXRD(来自等结构类似物)、DSC及TGA分析且结果显示了于图1、4及7中。

[0936] 使用Bruker C2GADDS获得PXRD数据。照射为Cu K α (40KV,40mA)。样品-检测器距离为15cm。将粉末样品置于直径为1mm或更小的密封玻璃毛细管中;在数据收集期间旋转毛细管。大约针对 $2^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ 收集数据且样品暴露时间为至少1000秒。对所得二维衍射弧进行积分以产生在近似范围 2° 至 $35^\circ 2\theta$ 中的传统一维PXRD图案,其中步幅为 $0.05^\circ 2\theta$ 。

[0937] 如文献(Yin.S.;Scaringe,R.P.;DiMarco,J.;Galella,M.及Gougoutas,J.Z., American Pharmaceutical Review,2003,6,2,80)中所述生成“混合”模拟粉末X射线图案。通过使用CellRefine.xls程序进行晶胞精修来获得室温晶胞参数。程序输入包括自实验室室温粉末图案获得的约10个反射的 2θ 位置;基于针对等结构类似物收集的单晶数据来指定相应米勒指数(Miller indices)hkl。以两步骤方法生成所关注分子的晶体结构:(1)使用所关注分子代替实验类似物晶体结构中的类似物分子。此步骤固定了所关注分子在类似物化合物的晶胞中的取向及位置;(2)将所关注分子插入如上文所述的自所关注分子的实验PXRD获得的室温晶胞中。在此步骤中,以以下方式插入分子:保留分子的大小及形状及分子相对于晶胞源的位置,但容许分子间距离扩大/与晶胞接触。基于如上所述所生成的晶体结构来计算(通过软件程序Alex或Lattice View)新(混合)PXRD。

[0938] DSC(敞口盘)

[0939] 在TA INSTRUMENTS® Q2000型、Q1000型或2920型中进行DSC实验。称取样品(约2-10mg),装在铝盘中并精确记录(至百分之一毫克),转移至DSC中。使用氮气以50mL/min吹扫仪器。在室温与300℃之间以10℃/min加热速率收集数据。绘制曲线且吸热峰指向下。

[0940] TGA(敞口盘)

[0941] 在TA INSTRUMENTS® Q5000型、Q500型或2950型中进行TGA实验。将样品(约4-30mg)置于预先配衡的铂盘中。通过仪器精确测量样品的重量且记录至千分之一毫克。使用氮气以100mL/min吹扫炉。在室温与300℃之间以10℃/min加热速率收集数据。

[0942] 实施例273

[0943] 273A:形式H.5-1的制备

[0944] 在室温,将60g干燥的粗制化合物(I)溶于240mL200度乙醇(4mL/g)中。一次性添加13.25mL三乙胺(1.1当量)且将反应混合物老化最少3h。将溶液冷却至0℃并在该温度下保持最少30min。过滤浆液且使用30mL200度乙醇(0.5mL/g)洗涤固体。将湿滤饼溶于600mL纯

净水(10mL/g)中并在室温搅拌最少30min。过滤浆液且先后用120mL纯净水(2mL/g)和180mL纯净水(3mL/g)洗涤固体。将湿滤饼在45℃及真空下干燥最少12h。对获得晶体进行进一步分析且结果显示了于图2、6及9中。

[0945] 实施例274

[0946] 274A:形式P13的制备

[0947] 将于33mL甲醇(4.9mL/g)及102mL二氯甲烷(15mL/g)中的6.8g实施例271的浆液加热至40℃且变为均质溶液。在下一小时中在添加恒定体积二氯甲烷(136mL)下实施常压蒸馏且将批料温度维持于40℃。将批料冷却至15℃,且在减压(150mmHg)下引发在恒定体积下从二氯甲烷/甲醇溶液至乙酸乙酯的溶剂交换。将批料温度升至37℃,使用400mL乙酸乙酯完成与反应器中剩余136mL乙酸乙酯的溶剂交换。将批料冷却至20℃并老化12h。过滤浆液且将所得湿滤饼在50℃及减压下干燥6h。对干燥物质实施PXRD、固态核磁共振(SSNMR)且结果显示了于图3、5、8、10及11中。

[0948] 在Bruker AV III仪器(以400.1MHz的质子频率操作)上实施碳交叉极化魔角旋转(CPMAS)固态NMR实验。以13KHz在4mm ZrO₂旋转器中旋转固体样品。接触时间为3毫秒且在质子通道上自50%升至100%。(A.E.Bennett等人,J.Chem.Phys.,1995,103,6951),(G.Metz,X.Wu及S.O.Smith,J.Magn.Reson.A.,1994,110,219-227)。将弛豫延迟维持于20秒。使用具有4微秒脉冲的TPPM序列(62.5KHz标称带宽)来施加质子去偶。光谱扫描宽度为300ppm且定中心于100ppm处。获取4096个数据点且零填充至8192个数据点,然后使用20Hz谱线增宽实施切趾。通常,将2096个自由感应衰减迭加。光谱间接参考使用3-甲基戊二酸的TMS(D.Barich,E.Gorman,M.Zell及E.Munson,Solid State Nuc.Mag.Res.,2006,30,125-129)。每一实验使用大约70mg样品。

[0949] 在Bruker AV III仪器(以400.1MHz的质子频率操作)上实施氟魔角旋转(MAS)固态NMR实验及交叉极化魔角旋转(CPMAS)固态NMR实验。以11KHz、12KHz及13KHz在4mm ZrO₂旋转器中旋转固体样品。报告在13KHz所收集的固体。将弛豫延迟维持于30秒(对于MAS而言)及5秒(对于CPMAS而言)。使用具有4微秒脉冲的TPPM序列(62.5KHz标称带宽)来向CPMAS实验施加质子去偶。光谱扫描宽度为500ppm且定中心于-100ppm处。获取4096个数据点且零填充至8192个数据点,然后使用20Hz谱线增宽实施切趾。通常,将256个自由感应衰减迭加。光谱间接参考使用PTFE的CCl₃F(在-122ppm下)。

[0950] 制备(S,E)-4-(2-(3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酰基)-5-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酰氨基)苯甲酸及其溶剂化物的各种结晶形式且将其特性峰位置制表于表22中。所述实施例的晶胞数据及其它性质制表于表23-25中。自单晶X射线结晶学分析获得晶胞参数。晶胞的详细说明可参见Stout&Jensen,“X-Ray Structure Determination:A Practical Guide”,(MacMillian,1968)的第3章。

[0951] 表22.基于高质量图案的在室温的特征衍射峰位置($2\theta \pm 0.1$),所述高质量图案是用具有旋转毛细管的衍射仪(CuK α)收集的,其中 2θ 是经NIST其它适宜标准校准的。

[0952]

HCl:SA-1	游离碱H.5-1	游离碱P13
6.0	5.9	8.4
8.3	7.2	8.9

8.7	12.0	12.7
-----	------	------

[0953]

12.3	15.7	17.9
16.2	17.2	
16.7	18.9	
17.5	20.3	
19.9	24.2	
20.4	26.1	

[0954] 表23.形式HCl:SA-1的单晶(输入)及混合(精修)的晶胞参数

[0955]	晶胞参数	输入	精修
	a (Å)	8.3746	8.2562
	b(Å)	20.2236	20.2918
	c(Å)	21.3099	21.2423
	α°	90	90
	B°	90	90
	Γ°	90	90
	体积(Å ³)	3609.14	3558.77

[0956] 表24P13的碳化学位移(参照外部TMS)

编号 (ppm)	
1	23.8
2	24.8
3	41.1
4	43.0
5	45.1
6	45.9
[0957] 7	48.5
8	49.0
9	51.0
10	52.4
11	56.8
12	57.6
13	58.6
14	61.7

	15	118.1
	16	121.7
	17	122.0
	18	122.5
	19	123.0
	20	124.2
	21	126.1
	22	127.1
	23	127.9
	24	129.0
	25	129.9
	26	130.5
	27	130.6
	28	131.8
	29	132.6
[0958]	30	133.3
	31	135.0
	32	139.9
	33	140.4
	34	143.6
	35	146.1
	36	147.3
	37	156.6
	38	157.9
	39	159.2
	40	160.4
	41	165.7
	42	166.3
	43	168.7
	44	169.7
	45	171.4
[0959]	表25P13的F-19化学位移(参照外部CCl ₃ F)	
[0960]	编号 (ppm)	

[0961] 1 -109.8

[0962] 2 -106.3

[0963] 根据上文教导的内容,本发明可具有各种修改及变化。因此,在随附权利要求的范围内应理解,可以以除本文所具体阐述的方式外的其它方式来实施本发明。

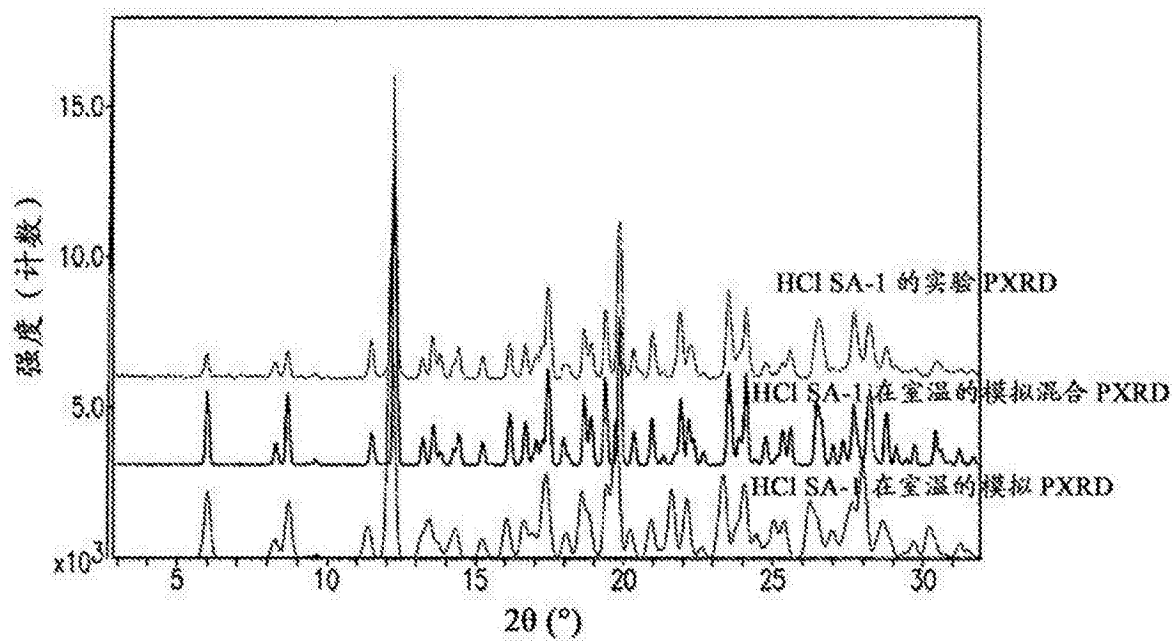


图1

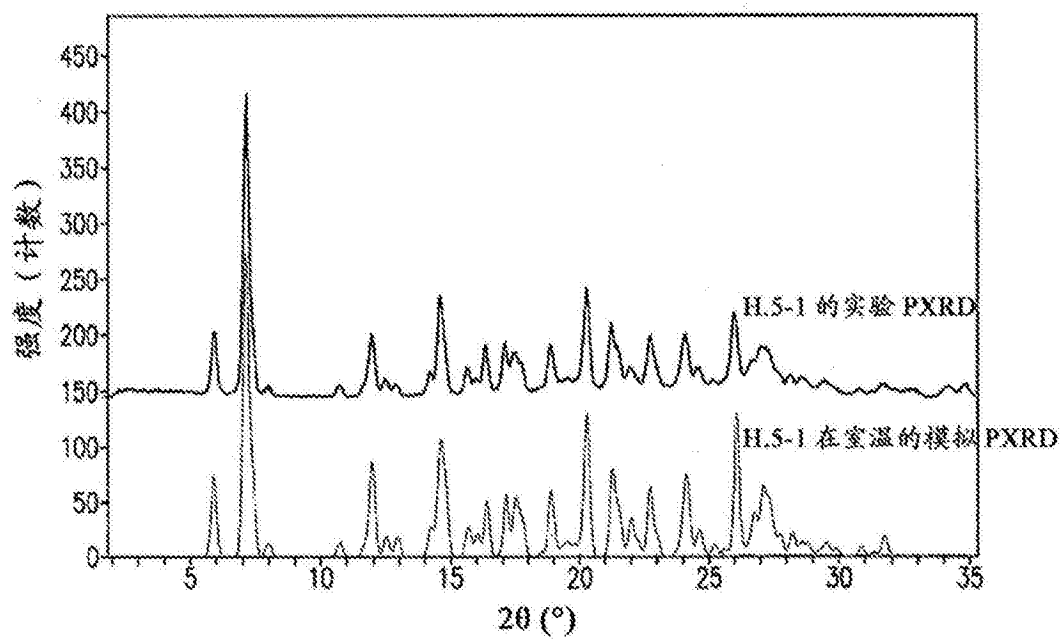


图2

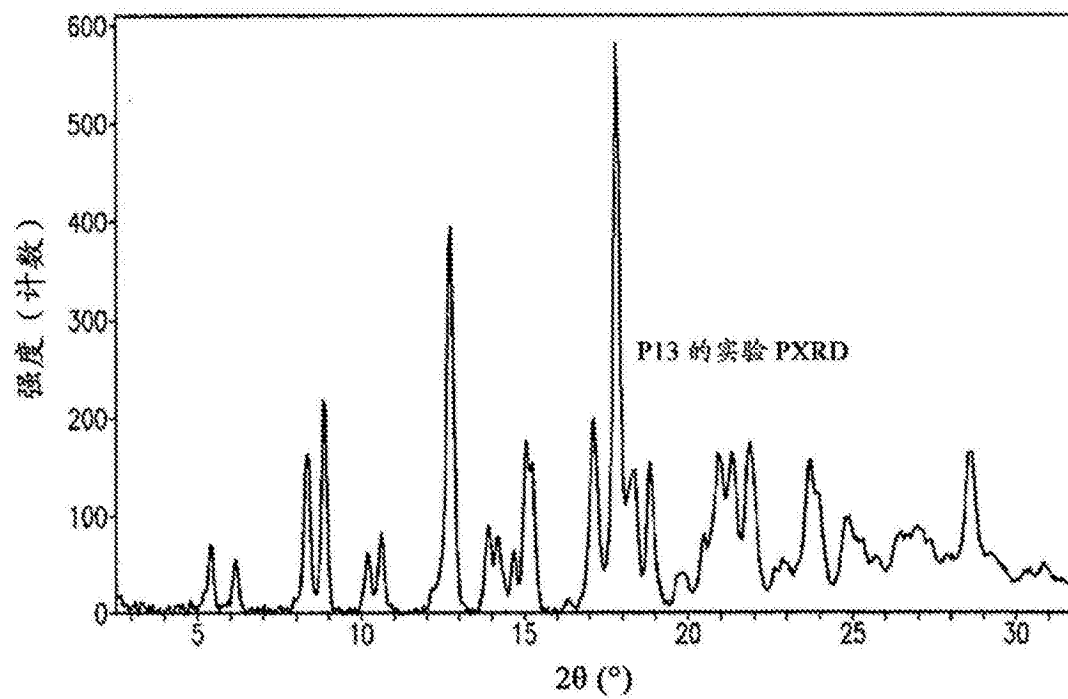


图3

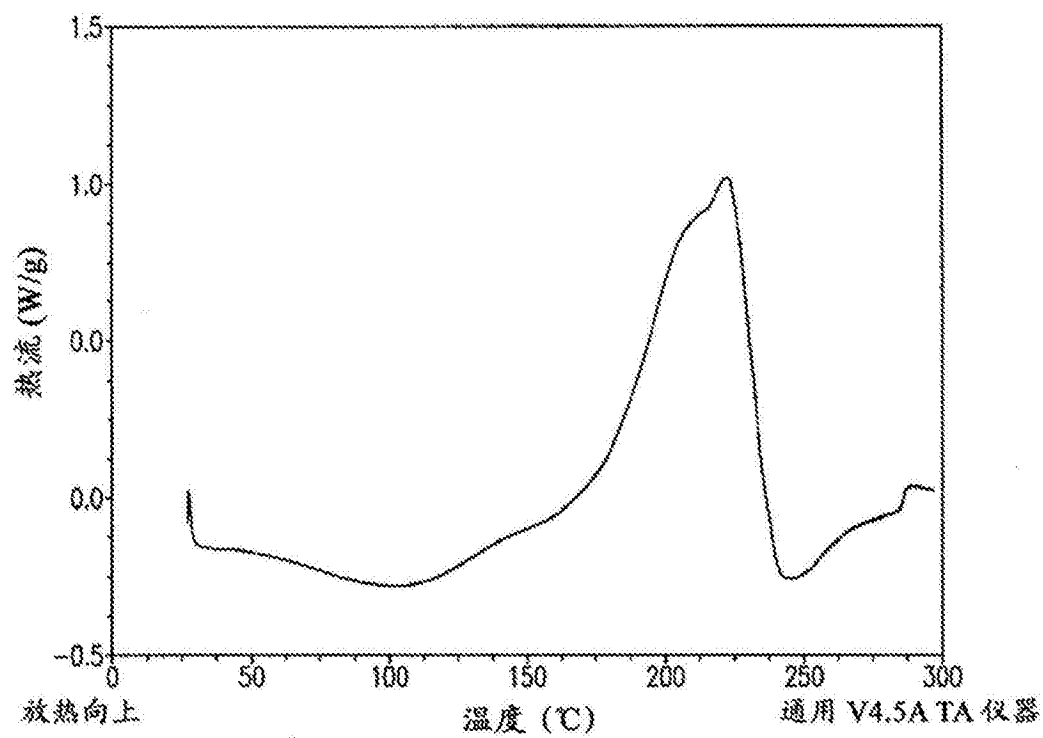


图4

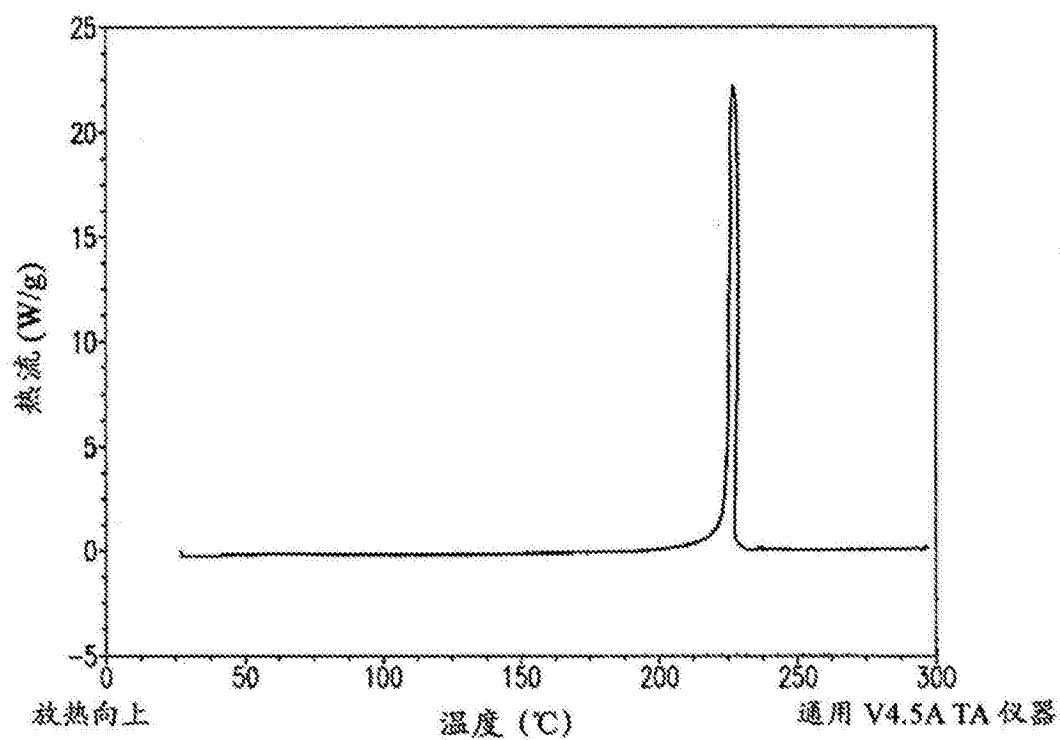


图5

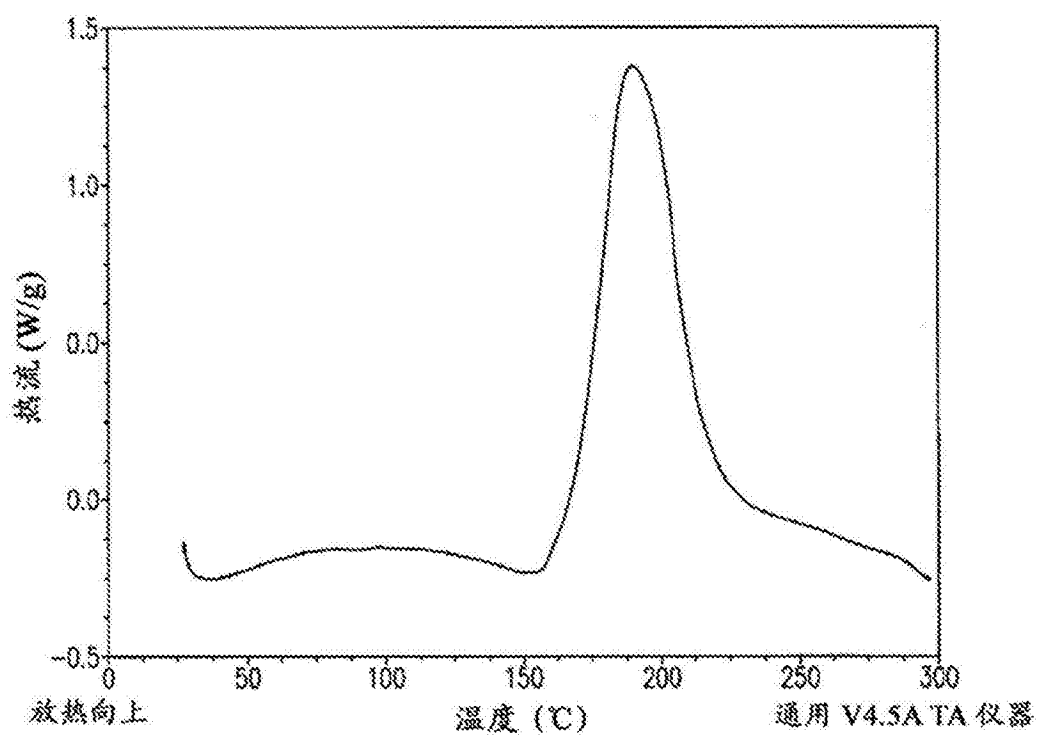


图6

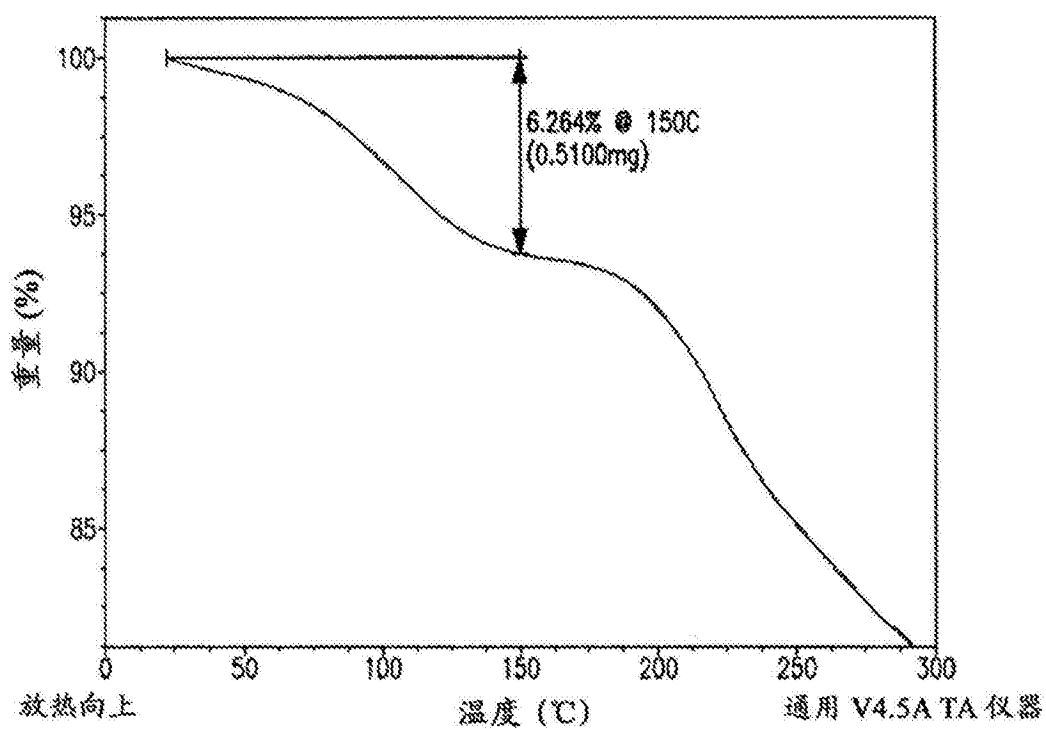


图7

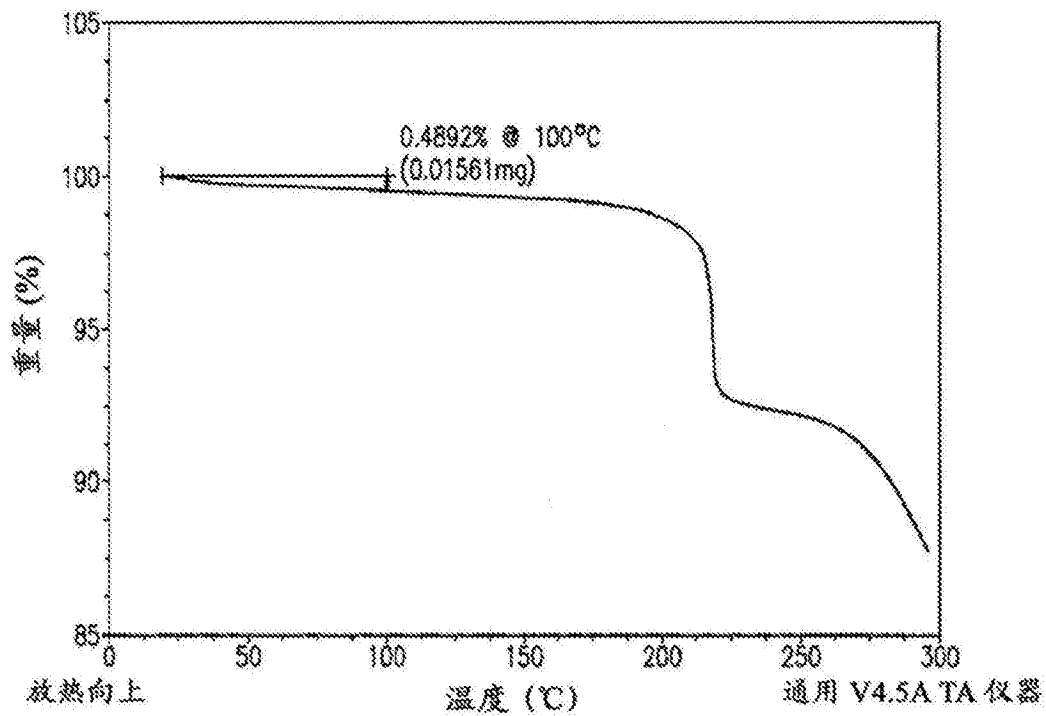


图8

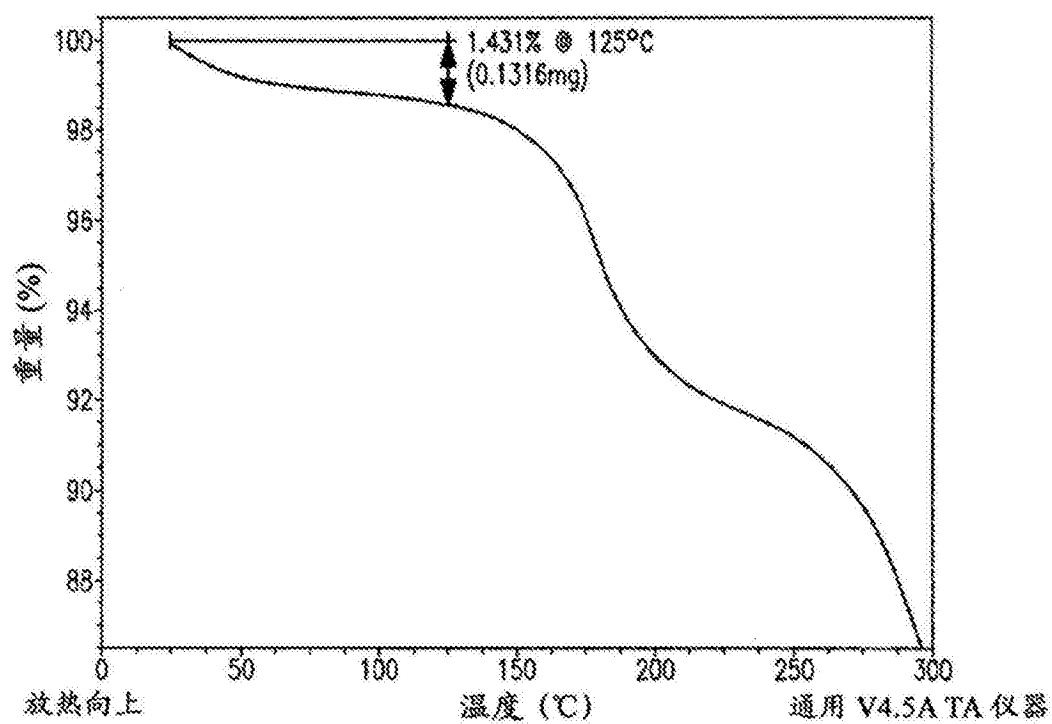


图9

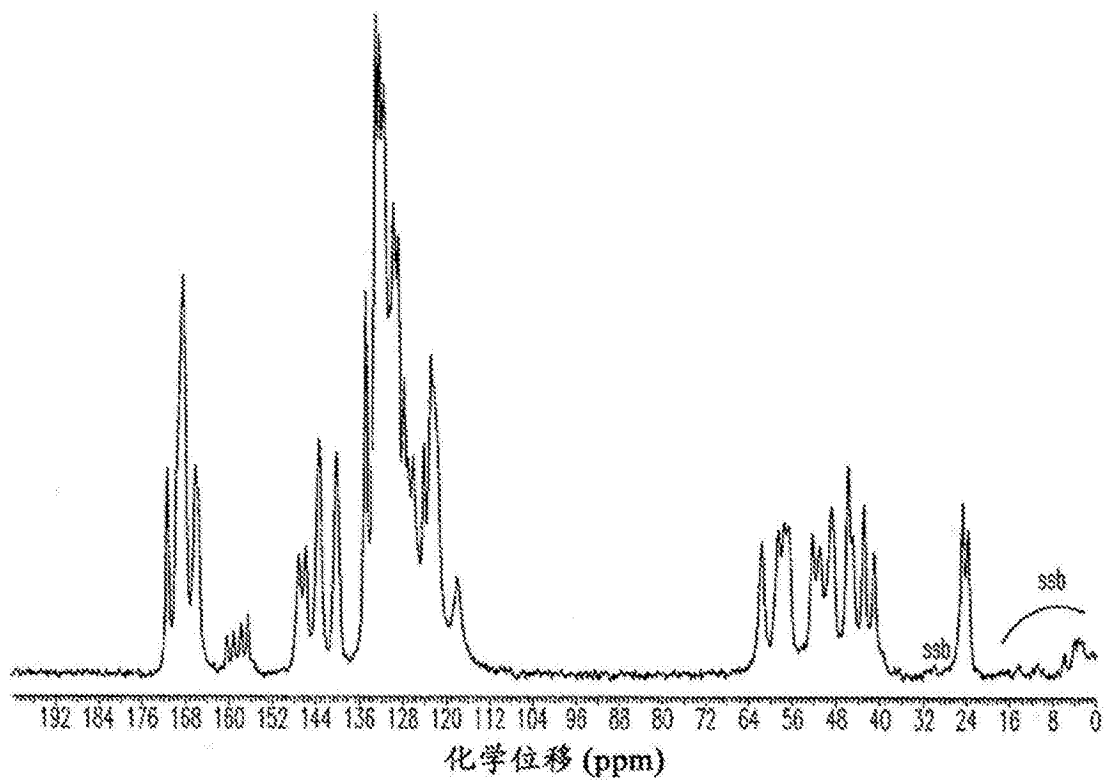


图10

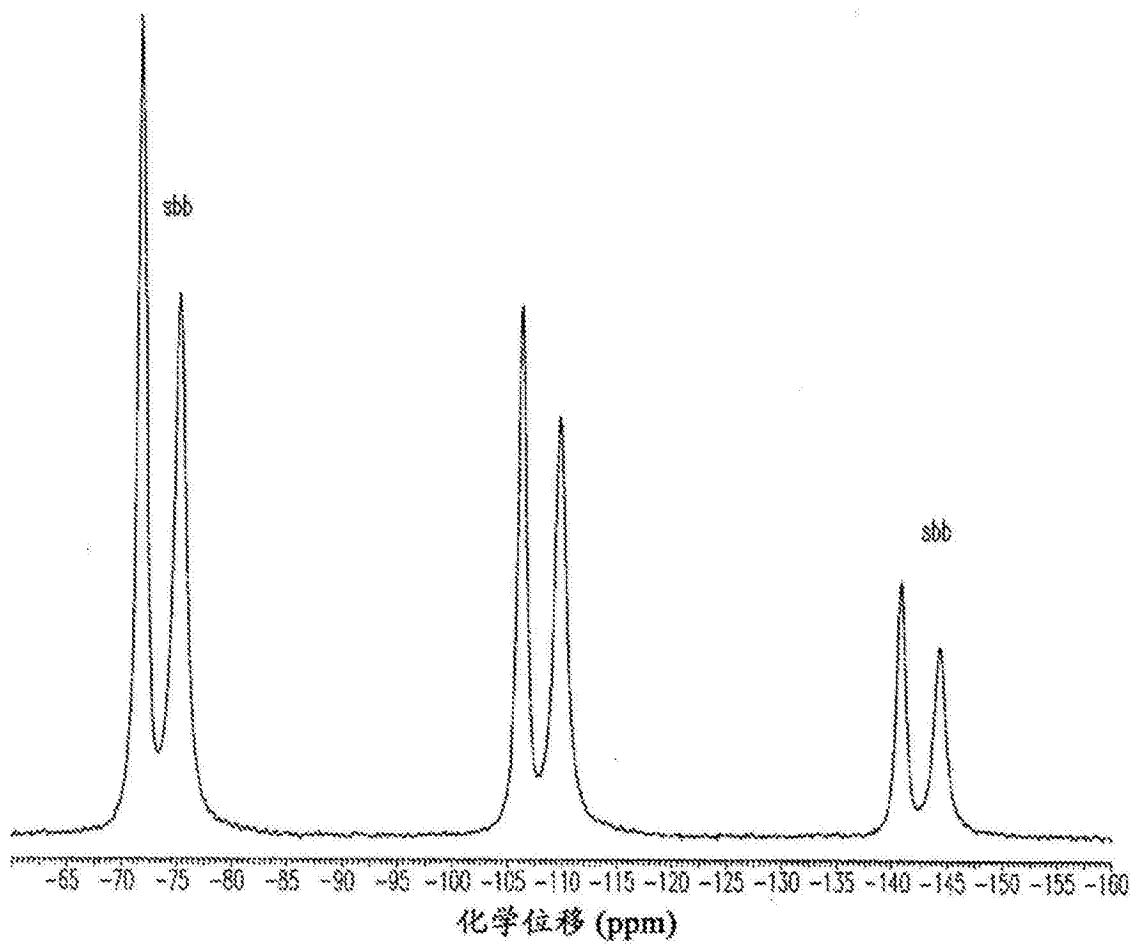


图11