

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480037698.9

[51] Int. Cl.

C07D 207/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007年1月10日

[11] 公开号 CN 1894210A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.11.26

[21] 申请号 200480037698.9

[30] 优先权

[32] 2003.12.16 [33] DE [31] 10358814.0

[86] 国际申请 PCT/EP2004/013509 2004.11.26

[87] 国际公布 WO2005/058817 德 2005.6.30

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.16

[71] 申请人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 W·梅德尔斯基 C·察克拉基迪斯

D·多尔施 B·切赞内

J·格莱茨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏 李连涛

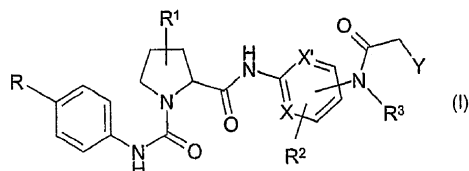
权利要求书 10 页 说明书 30 页

[54] 发明名称

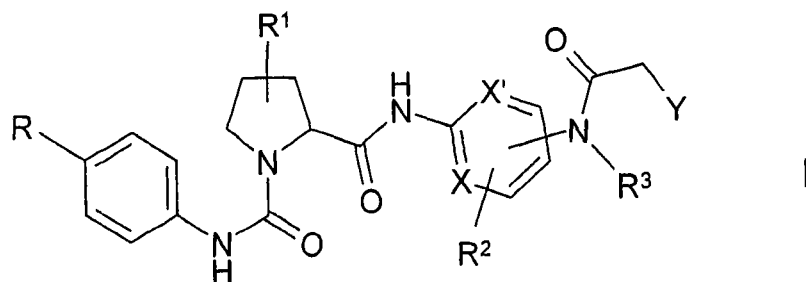
脯氨酸基芳基乙酰胺

[57] 摘要

新型的式(I)化合物,其中R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、X'和Y具有权利要求1中所述的定义。所述化合物为凝血因子Xa抑制剂,并且可以用于预防和/或治疗血栓栓塞性疾病和用于治疗肿瘤。



## 1. 式 I 化合物,



其中

R 表示 Hal、 $-C\equiv C-H$ 、 $-C\equiv C-A$  或者 OA,

$R^1$  表示 H、=O、Hal、A、OH、OA、A-COO-、Ph-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-、环烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-、A-CONH-、A-CONA-、Ph-CONA-、N<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COOA、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CON(A)<sub>2</sub>、O-烯丙基、O-炔丙基、O-苄基、=N-OH、=N-OA 或者 =CF<sub>2</sub>,

X, X' 各自彼此独立地表示 CH、CHal 或者 N,

Y 表示 R<sup>4</sup> 或者 Hal,

Ph 表示未被取代或者被 A、OA、OH 或者 Hal 单取代、二取代或者三取代的苯基,

R<sup>2</sup> 表示 H、Hal 或者 A,

R<sup>3</sup> 表示 H 或者 A,

R<sup>4</sup> 表示 OH、OA、A-COO-、NHA、NHAr、NAA'、Het 或者 -NH-CHR<sup>5</sup>-COOR<sup>3</sup>,

R<sup>5</sup> 表示 H、A、-CHR<sup>3</sup>-OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ph、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH(=NH)NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>1</sup> 或者 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR<sup>3</sup>,

Het 表示具有 1~4 个 N、O 和/或 S 原子的单环或者双环饱和、不饱和或者芳香杂环, 它可以未被取代或者被 A、OH、OA、CN、COOH、COOA 和/或羰基氧(=O)单取代、二取代或者三取代,

Het<sup>1</sup> 表示具有 1~4 个 N、O 和/或 S 原子的单环或者双环芳香杂环, 它可以未被取代或者被 A、OH、OA 和/或 CN 单取代、二取代或者三取代,

A, A' 彼此各自独立地表示具有 1~12 个碳原子的非支链烷基、支链烷

基或者环烷基，另外其中 1~7 个氢原子可以被氟和/或氯替换，  
Ar 表示未被取代或者被 Hal、A、OR<sup>3</sup>、N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>3</sup>、  
CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>3</sup>COA、NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、  
S(O)<sub>n</sub>A、-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>3</sup> 或者 -O-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-COOR<sup>3</sup> 单取代、二取  
代或者三取代的萘基、联苯基或者苯基，

Hal 表示 F、Cl、Br 或者 I，

n 表示 0、1、2 或者 3，

p 表示 1、2、3、4 或者 5，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的  
各种比例的混合物。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中：

R 表示 Hal 或者 -C≡C-H，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的  
各种比例的混合物。

3. 根据权利要求 1 或者 2 的化合物，其中：

R<sup>1</sup> 表示 H、=O、Hal、A、OH 或者 OA，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的  
各种比例的混合物。

4. 根据权利要求 1~3 中一项或多项的化合物，其中：

R<sup>1</sup> 表示 OH，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的  
各种比例的混合物。

5. 根据权利要求 1~4 中一项或多项的化合物，其中：

X 表示 CH 或者 N，

X' 表示 CH，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的  
各种比例的混合物。

6. 根据权利要求 1~5 中一项或多项的化合物，其中：

R<sup>2</sup> 表示 H 或者 Hal，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的  
各种比例的混合物。

7. 根据权利要求 1~6 中一项或多项的化合物，其中：

$R^3$  表示 H 或者具有 1、2、3、4、5 或者 6 个碳原子的烷基，  
以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的  
各种比例的混合物。

8. 根据权利要求 1~7 中一项或多项的化合物，其中：

Het 表示具有 1~2 个 N 和/或 O 原子的单环饱和、不饱和或者芳香杂  
环，它可以未被取代或者被 A、OH 和/或 OA 单取代、二取代或者三  
取代，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的  
各种比例的混合物。

9. 根据权利要求 1~8 中一项或多项的化合物，其中：

Het 表示咪喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、  
噻唑基、吲哚基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或者哌嗪基，它们各自  
未被取代或者被 A、OH 和/或 OA 单取代、二取代或者三取代，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的  
各种比例的混合物。

10. 根据权利要求 1~9 中一项或多项的化合物，其中：

Het<sup>1</sup> 表示具有 1~2 个 N、O 和/或 S 原子的未被取代的单环或者双环芳  
香杂环，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的  
各种比例的混合物。

11. 根据权利要求 1~10 中一项或多项的化合物，其中：

$R^5$  表示 H 或者 A，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的  
各种比例的混合物。

12. 根据权利要求 1~11 中一项或多项的化合物，其中：

Ar 表示未被取代或者被 Hal、A、OR<sup>3</sup>、N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>3</sup>  
或者 CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> 单取代、二取代或者三取代的萘基或者苯基，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的  
各种比例的混合物。

13. 根据权利要求 1~12 中一项或多项的化合物，其中：

Ar 表示苯基，

及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的

各种比例的混合物。

14. 根据权利要求 1~13 中一项或多项的化合物，其中：

R 表示 Hal 或者  $-C\equiv C-H$ ，

$R^1$  表示 OH，

X 表示 CH 或者 N，

$X'$  表示 CH，

Y 表示  $R^4$  或者 Hal，

$R^2$  表示 H 或者 Hal，

$R^3$  表示具有 1、2、3、4、5 或者 6 个碳原子的烷基，

$R^4$  表示 OH、OA、 $A-COO-$ 、 $NHA$ 、 $NHAr$ 、 $NAA'$ 、Het、 $-NH-CHR^5-COOR^3$  或者  $-NH-CHR^5-COOH$ ，

$R^5$  表示 H 或者 A，

Het 表示具有 1~2 个 N 和/或 O 原子的单环饱和、不饱和或者芳香杂环，它可以未被取代或者被 A、OH 和/或 OA 单取代、二取代或者三取代，

A、 $A'$  彼此各自独立地表示具有 1~12 个碳原子的非支链烷基、支链烷基或者环烷基，另外其中 1~7 个氢原子可以被氟和/或氯替换，

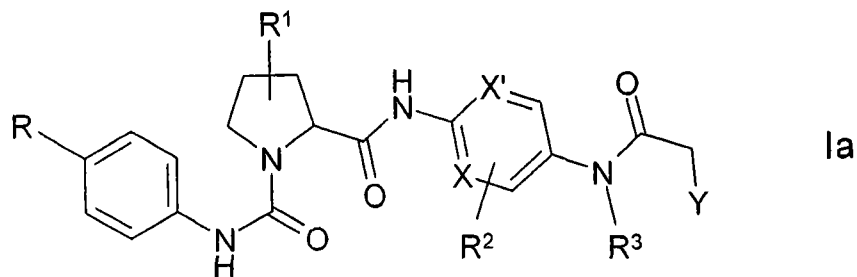
Hal 表示 F、Cl、Br 或者 I，

n 表示 0、1、2 或者 3，

p 表示 1、2、3、4 或者 5，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体，包括它们的各种比例的混合物。

15. 根据权利要求 1~14 中一项或者多项的式 Ia 化合物，



其中

R 表示 Hal、 $-C\equiv C-H$ ，

$R^1$  表示 OH,

X 表示 CH 或者 N,

X' 表示 CH,

Y 表示  $R^4$  或者 Hal,

$R^2$  表示 H 或者 Hal,

$R^3$  表示具有 1、2、3、4、5 或者 6 个碳原子的烷基,

$R^4$  表示 OH、OA、A-COO-、NHA、NAA'、Het、NH-CHR<sup>5</sup>-COOR<sup>3</sup> 或者 -NH-CHR<sup>5</sup>-COOH,

$R^5$  表示 H 或者 A,

Het 表示具有 1~2 个 N 和/或 O 原子的单环饱和、不饱和或者芳香杂环, 它可以未被取代或者被 A、OH 和/或 OA 单取代、二取代或者三取代,

A, A' 各自彼此独立地表示具有 1~12 个碳原子的非支链烷基、支链烷基或者环烷基, 另外其中 1~7 个氢原子可以被氟和/或氯替换,

Hal 表示 F、Cl、Br 或者 I,

n 表示 0、1、2 或者 3,

p 表示 1、2、3、4 或者 5,

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体, 包括它们的各种比例的混合物。

16. 根据权利要求 1 的化合物, 选自:

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-二甲基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(N-甲基,N-丁基氨基)乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(吗啉-4-基)乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(2,6-二甲基吗啉-4-基)乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(3-环己基甲基哌啶-1-基)乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-二乙基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(N-甲基,N-乙氨基)乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(2-甲基咪唑-1-基)乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-乙炔基苯基)-2-N-{4-[(2-二甲基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{2-氟-4-[(2-甲基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{5-[(2-二甲基氨基乙酰基)甲氨基]吡啶-2-基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-乙酰氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

(2R,4R)-2-[(4-({1-[1-(4-氯苯基氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰基}氨基)苯基)甲基氨基甲酰基]甲基氨基]-4-甲基戊酸甲酯,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-乙基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-氯乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-环己基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-甲氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-异丙基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-叔丁基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-环戊基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-环丙基甲氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-羟基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-甲氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-乙氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-丙氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-丁氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-乙炔基苯基)-2-N-{4-[(2-甲氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

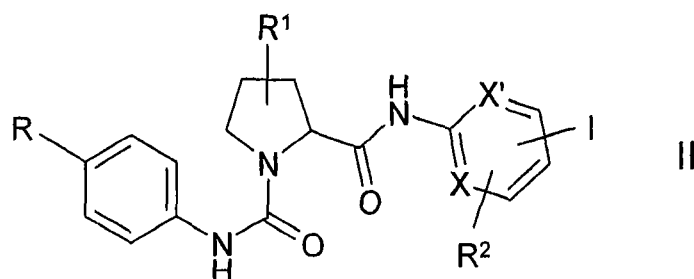
1-N-(4-氯苯基)-2-N-{2-氟-4-[(2-甲氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{5-[(2-甲氧基乙酰基)甲氨基]吡啶-2-基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

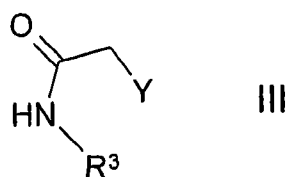
以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体,包括它们的各种比例的混合物。

17. 制备根据权利要求 1~16 的式 I 化合物以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体的方法,其特征在于:

a)使式 II 化合物



其中 R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X 和 X'如权利要求 1 中所定义,与式 III 化合物反应,

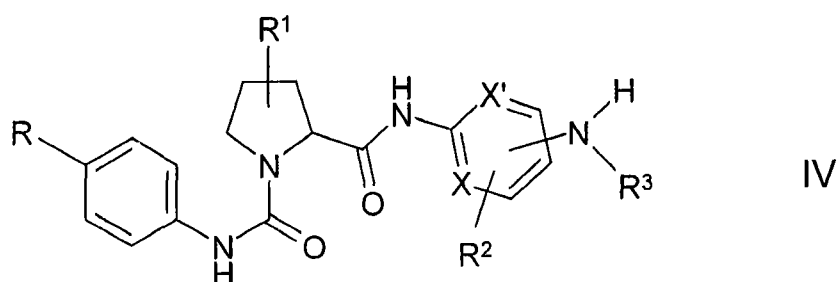


其中

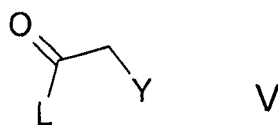
Y 和 R<sup>3</sup> 如权利要求 1 中所定义，

或者

b)使式 IV 化合物



其中 R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 X' 如权利要求 1 中所定义，  
与式 V 化合物反应，

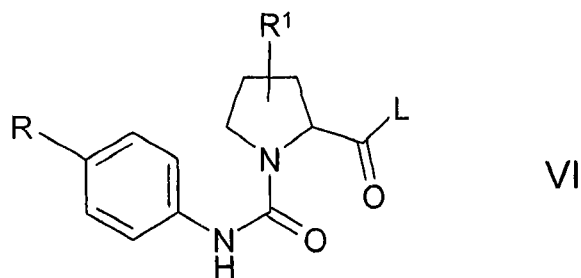


其中 Y 如权利要求 1 中所定义，以及

L 表示 Cl、Br、I 或者游离的或者反应性官能修饰的 OH 基团，

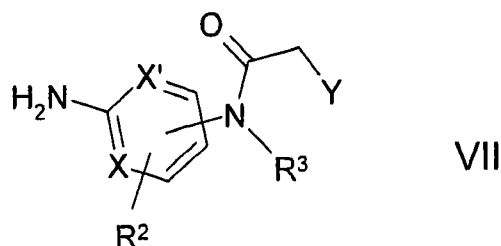
或者

c)使式 VI 化合物



其中 R 和 R<sup>1</sup> 如权利要求 1 中所定义，并且

L 表示 Cl、Br、I 或者游离的或者反应性官能修饰的 OH 基团，  
与式 VII 化合物反应，



其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、X、X' 和 Y 如权利要求 1 中所定义，  
和/或

将式 I 的碱或者酸转化为它的盐。

18. 作为凝血因子 Xa 抑制剂的根据权利要求 1~16 中一项或者多项的式 I 化合物。

19. 作为凝血因子 VIIa 抑制剂的根据权利要求 1~16 中一项或者多项的式 I 化合物。

20. 药物，含有至少一种根据权利要求 1~16 中一项或多项的式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，并任选含有赋形剂和/或辅助剂。

21. 药物，包含至少一种根据权利要求 1~16 中一项或多项的式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，并包含至少一种其它药物活性成分。

22. 根据权利要求 1~16 中一项或多项的化合物和/或其生理学可接受的盐和溶剂化物在制备治疗下列疾病的药物中的用途：血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、卒中、心绞痛、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、偏头痛、肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。

23. 由下述单独包装组成的成套包装(试剂盒)：

(a)有效量的根据权利要求 1~16 一项中或多项的式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，和

(b)有效量的其它药物活性成分。

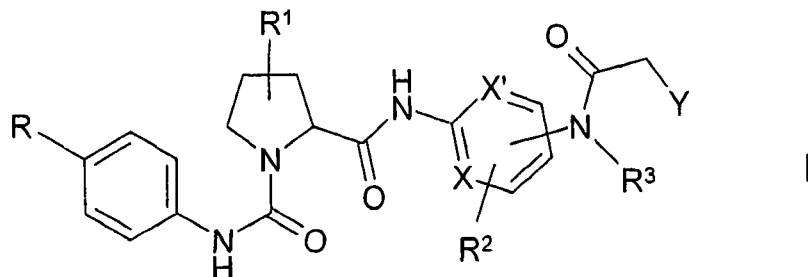
24. 根据权利要求 1~16 中一项或多项的式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，

---

与至少一种其它药物活性成分组合在制备治疗下列疾病的药物中的用途：血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、卒中、心绞痛、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、偏头痛、肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。

## 脯氨酸基芳基乙酰胺

本发明涉及式 I 化合物



其中

R 表示 Hal、 $-C\equiv C-H$ 、 $-C\equiv C-A$  或者 OA，

$R^1$  表示 H、 $=O$ 、Hal、A、OH、OA、 $A-COO-$ 、 $Ph-(CH_2)_n-COO-$ 、环烷基- $(CH_2)_n-COO-$ 、 $A-CONH-$ 、 $A-CONA-$ 、 $Ph-CONA-$ 、 $N_3$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、CN、COOH、COOA、 $CONH_2$ 、CONHA、 $CON(A)_2$ 、O-烯丙基、O-炔丙基、O-苄基、 $=N-OH$ 、 $=N-OA$  或者  $=CF_2$ ，

X, X' 彼此各自独立地表示 CH、CHal 或者 N，

Y 表示  $R^4$  或者 Hal，

Ph 表示未被取代或者被 A、OA、OH 或者 Hal 单取代、二取代或者三取代的苯基，

$R^2$  表示 H、Hal 或者 A，

$R^3$  表示 H 或者 A，

$R^4$  表示 OH、OA、 $A-COO-$ 、NHA、NHAr、 $NAA'$ 、Het 或者  $-NH-CHR^5-COOR^3$ ，

$R^5$  表示 H、A、 $-CHR^3-OH$ 、 $(CH_2)_n-Ph$ 、 $(CH_2)_n-COOH$ 、 $(CH_2)_n-CONH_2$ 、 $(CH_2)_p-NH_2$ 、 $(CH_2)_n-NH(=NH)NH_2$ 、 $(CH_2)_n-Het^1$  或者  $(CH_2)_n-SR^3$ ，

Het 表示具有 1~4 个 N、O 和/或 S 原子的单环或者双环饱和、不饱和或者芳香杂环，它可以未被取代或者被 A、OH、OA、CN、COOH、COOA 和/或羰基氧 ( $=O$ ) 单取代、二取代或者三取代，

$Het^1$  表示具有 1~4 个 N、O 和/或 S 原子的单环或者双环芳香杂环，它可以未被取代或者被 A、OH、OA 和/或 CN 单取代、二取代或者

三取代,

A, A'彼此各自独立地表示具有 1~12 个碳原子的非支链烷基、支链烷基或者环烷基, 另外其中 1~7 个氢原子可以被氟和/或氯替换,

Ar 表示未被取代或者被 Hal、A、OR<sup>3</sup>、N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>3</sup>、CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>3</sup>COA、NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>n</sub>A、-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>3</sup> 或者 -O-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-COOR<sup>3</sup> 单取代、二取代或者三取代的萘基、联苯基或者苯基,

Hal 表示 F、Cl、Br 或者 I,

N 表示 0、1、2 或者 3,

P 表示 1、2、3、4 或者 5,

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐和立体异构体, 包括它们的各种比例的混合物。

本发明的目标是寻找具有有价值性质的新颖化合物, 尤其是那些可以用于药物制备的化合物。

已经发现式 I 化合物及其盐具有非常有价值的药理学性能和良好的耐受性。具体地说, 它们表现出因子 Xa-抑制性能并且因此可以用于抵抗和预防血栓栓塞性疾病, 例如血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、卒中(apoplexy)、心绞痛、血管成形术后的再狭窄和间歇性跛行。

根据本发明的式 I 化合物还可以是血液凝固级联中凝血因子 VIIa 因子、IXa 因子和凝血酶的抑制剂。

具有抗血栓形成作用的芳香脘衍生物是熟知的, 例如, 由 EP 0 540 051 B1、WO 98/28269、WO 00/71508、WO 00/71511、WO 00/71493、WO 00/71507、WO 00/71509、WO 00/71512、WO 00/71515 或者 WO 00/71516 可知。用于治疗血栓栓塞性疾病的环状脘描述于例如 WO 97/08165 中。具有 Xa 因子抑制活性的芳香杂环是已知的, 例如, 由 WO 96/10022 可知。作为 Xa 因子抑制剂的取代的 N-[(氨基亚氨基甲基)苯基烷基]氮杂杂环基酰胺描述于 WO 96/40679 中。

其它的羧酰胺衍生物由 WO 02/48099 和 WO 02/57236 可知, 其它的吡咯烷衍生物描述于 WO 02/100830 中。其它杂环衍生物由 WO 03/045912 可知。作为内皮素转化酶抑制剂的吡咯烷衍生物由 WO 02/06222 可知。

作为缩胆囊素和胃泌素抑制剂的吡咯烷衍生物描述于 US

5,340,801 中。其它的吡咯烷衍生物由 WO 01/044192 可知。

根据本发明化合物的抗血栓形成作用和抗凝血作用归因于对已知为 Xa 因子的活化凝血蛋白酶的抑制作用，或对其它活化丝氨酸蛋白酶（如 VIIa 因子、IXa 因子或者凝血酶）的抑制作用。

Xa 因子是参与复杂血液凝固过程的蛋白酶之一。Xa 因子促进凝血酶原转化为凝血酶。凝血酶将纤维蛋白原分裂为纤维蛋白单体，这些单体在交联后造成对血栓形成的基本贡献。凝血酶的活化可以导致血栓栓塞性疾病的发生。然而，抑制凝血酶的作用可以抑制参与血栓形成的纤维蛋白的形成。

对凝血酶的抑制作用可以通过例如 G. F. Cousins 等人, *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 中提出的方法测量。

这样，对 Xa 因子的抑制作用可以防止凝血酶的形成。根据本发明的式 I 化合物及其盐类通过抑制因子 Xa 参与血液凝固过程并由此抑制血栓的形成。

根据本发明的化合物对 Xa 因子的抑制作用以及抗凝血和抗血栓形成活性的测量可以通过常规的体内或者体外方法进行测定。适宜的方法有例如，J. Hauptmann 等人，在 *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 中描述的方法。

对 Xa 因子的抑制作用可以通过例如 T. Hara 等人，在 *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 中的方法进行测量。

与组织因子结合后凝血因子 VIIa 启动凝固级联的外源性部分，并且凝血因子 VIIa 促进 X 因子活化从而给出 Xa 因子。因此，对 VIIa 因子的抑制作用可以防止 Xa 因子的形成并且由此防止随后的凝血酶形成。

根据本发明的化合物对 VIIa 因子的抑制作用以及抗凝血和抗血栓形成活性的测量可以通过常规的体内或者体外方法进行测定。VIIa 因子抑制作用的常规测量方法有例如，H. F. Ronning 等人在 *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 中描述的方法。

凝血因子 IXa 在内源性的凝固级联中产生并且同样参与 X 因子的活化从而给出 Xa 因子。因此，对 IXa 因子的抑制作用可以以不同方式防止 Xa 因子的形成。

根据本发明的化合物对 IXa 因子的抑制作用以及抗凝血和抗血栓

形成活性的测量可以通过常规的体内或者体外方法进行测定。适宜的方法有例如，J. Chang 等人，在 *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 中描述的方法。

根据本发明的化合物还可以用于治疗肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。T. Taniguchi 和 N.R. Lemoine 在 *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59 中已经指出了组织因子 TF/VIIa 因子与多种类型癌症的发展之间的相关性。

以下列出的出版物描述了 TF-VII 和 Xa 因子抑制剂对多种类型肿瘤的抗肿瘤作用：

K.M. Donnelly 等人，*Thromb. Haemost.* 1998; 79:1041-1047;

E.G. Fischer 等人，*J. Clin. Invest.* 104:1213-1221 (1999) ;

B.M. Mueller 等人，*J. Clin. Invest.* 101:1372-1378 (1998) ;

M.E. Bromberg 等人，*Thromb. Haemost.* 1999; 82:88-92.

式 I 化合物可以在人和兽药中用作药物活性组分，特别是用于治疗 and 预防血栓栓塞性疾病，比如血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、卒中、心绞痛、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、静脉血栓形成、肺栓塞、动脉血栓形成、心肌缺血、基于血栓形成的不稳定心绞痛和中风。

根据本发明的化合物还用于治疗或预防动脉粥样硬化疾病，比如冠状动脉疾病、脑动脉疾病或者外周动脉疾病。

在心肌梗塞中，所述化合物还与其它溶解血栓剂组合使用，进一步用于预防血栓溶解、经皮经腔血管成形术 (PTCA) 和冠状动脉旁路手术 (coronary bypass operations) 后的再闭塞。

根据本发明的化合物还在显微外科中用于防止再次形成血栓，另外还作为与人造器官有关的抗凝血剂或者在血液透析中作为抗凝血剂。

所述化合物进一步用于清洁患者体内的导管以及医疗辅助器，或者作为抗凝血剂用于体外保存血液、血浆以及其它血液制品。根据本发明的化合物此外还用于其中血液凝固对疾病过程产生重要作用或者血液凝固代表了继发性病理学根源的疾病，例如癌症 (包括癌症转移)、炎性疾病 (包括关节炎) 和糖尿病。

根据本发明的化合物此外还被用来治疗偏头痛 (F. Morales-Asin 等

人, *Headache*, 40, 2000, 45-47)。此外, 它们还可以用于治疗耳鸣。抗凝血剂在耳鸣治疗中的用途由 R. Mora 等人描述于 *International Tinnitus Journal* (2003), 9 (2), 109-111 中。

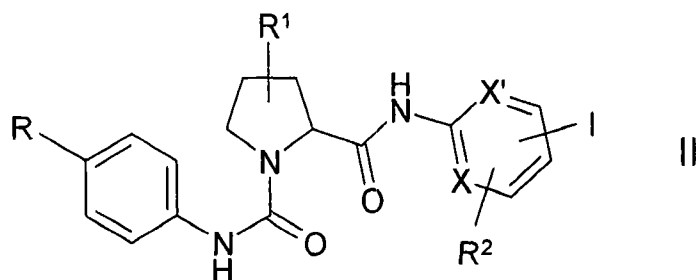
在所述疾病的治疗中, 根据本发明的化合物还与其它血栓溶解活性化合物组合使用, 所述的其它化合物有例如“组织纤溶酶原激活物”t-PA、修饰的 t-PA、链激酶或者尿激酶。根据本发明的化合物可在施用所述其它物质的同时、之前或之后施用。

为了防止血栓形成的复发, 特别优选与阿斯匹林同时施用。

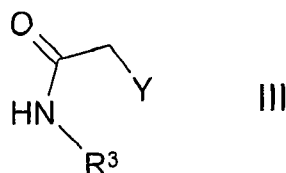
根据本发明的化合物还用于与抑制血小板聚集的血小板糖蛋白受体 (IIb/IIIa) 拮抗剂组合使用。

本发明涉及式 I 化合物及其盐类, 并且涉及根据权利要求 1~16 的式 I 化合物以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐类和立体异构体的制备方法, 其特征在于:

a) 使式 II 化合物



其中 R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X 和 X' 如权利要求 1 中所定义, 与式 III 化合物反应,

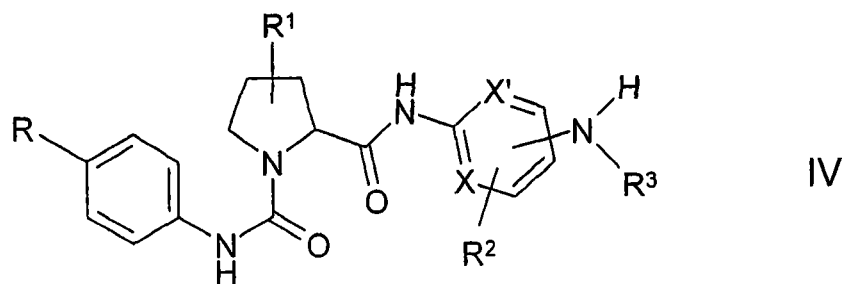


其中

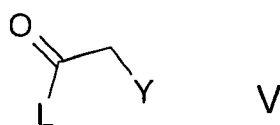
Y 和 R<sup>3</sup> 如权利要求 1 中所定义,

或者

b) 使式 IV 化合物



其中  $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$  和  $X'$  如权利要求 1 中所定义，  
与式 V 化合物反应，

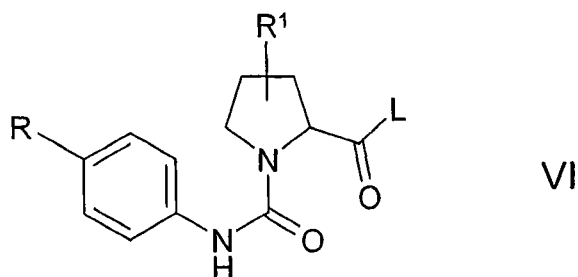


其中

$Y$  如权利要求 1 中所定义，以及

$L$  表示  $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$  或者游离的或者反应性官能修饰的  $OH$  基团，  
或者

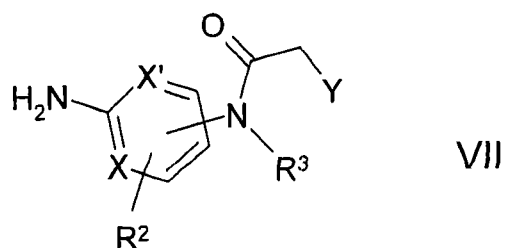
c) 使式 VI 化合物



其中

$R$  和  $R^1$  如权利要求 1 中所定义，并且

$L$  表示  $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$  或者游离的或者反应性官能修饰的  $OH$  基团，  
与式 VII 化合物反应，



其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、X、X'和 Y 如权利要求 1 中所定义，  
和/或

将式 I 的碱或者酸转化为它的一种盐。

本发明还涉及这些化合物的光活性形式（立体异构体）、对映异构体、外消旋物、非对映异构体和水合物以及溶剂化物。术语化合物的溶剂化物意指惰性溶剂分子加合到所述化合物上形成的加合物，这由于它们的相互吸引力而形成。溶剂化物有，例如单水合物、二水合物或者醇合物。

术语药学上可用的衍生物意指，例如，根据本发明化合物的盐类以及所谓的前药化合物。

术语前药衍生物意指，用例如烷基或者酰基基团、糖或者寡肽修饰的式 I 化合物，它们在有机体内迅速裂解，从而形成根据本发明的活性化合物。

这些前药衍生物还包括根据本发明的化合物的可生物降解的聚合物衍生物，如 *Int. J. Pharm.* **115**, 61-67 (1995) 中所述。

本发明还涉及根据本发明的式 I 化合物的混合物，例如两种非对映异构体的混合物，如比例为 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100 或者 1:1000 的两种非对映异构体混合物。这些是特别优选的立体异构化合物的混合物。

对于所有出现不止一次的基团，例如 A，它们的含义是彼此独立的。

在上下文中，除非特别说明，基团或者参数 R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、X'和 Y 具有式 I 情形中所定义的含义。

A 表示烷基，为非支链（直链）或者支链烷基，并且具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或者 12 个碳原子。A 优选表示甲基，还有乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或者叔丁基，还有戊基，1-、2-或者 3-甲基丁基，1,1-、1,2-或者 2,2-二甲基丙基，1-乙基丙基，己基，1-、2-、3-或者 4-甲基戊基，1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或者 3,3-二甲基丁基，1-或者 2-乙基丁基，1-乙基-1-甲基丙基，1-乙基-2-甲基丙基，1,1,2-或者 1,2,2-三甲基丙基，还优选表示例如三氟甲基。A 还表示环烷基。

环烷基优选表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基或者环庚基。

因此, A 优选还表示环戊基甲基、环己基甲基, A 非常特别优选表示具有 1、2、3、4、5 或者 6 个碳原子的烷基, 优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或者 1,1,1-三氟乙基。

亚烷基优选表示亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基或者亚己基, 还有支链亚烷基。

R 优选表示 Hal 或者  $-C\equiv C-H$ 。

$R^1$  优选表示 H、=O (羰基氧)、Hal、A、OH 或者 OA, 特别优选为 OH。

$R^2$  优选表示 H 或者 Hal。

X 优选表示 CH 或者 N;

X' 优选表示 CH。

$R^3$  优选表示 H 或者具有 1、2、3、4、5 或者 6 个碳原子的烷基。

$R^5$  优选表示 H 或者 A。

未被取代的 Het 表示, 例如, 2-或者 3-咪喃基, 2-或者 3-噻吩基, 1-、2-或者 3-吡咯基, 1-、2-、4-或者 5-咪唑基, 1-、3-、4-或者 5-吡唑基, 2-、4-或者 5-噁唑基, 3-、4-或者 5-异噁唑基, 2-、4-或者 5-噻唑基, 3-、4-或者 5-异噻唑基, 2-、3-或者 4-吡啶基, 2-、4-、5-或者 6-嘧啶基, 此外优选为 1,2,3-三唑-1-、-4-或者-5-基, 1,2,4-三唑-1-、-3-或者-5-基, 1-或者 5-四唑基, 1,2,3-噁二唑-4-或者-5-基, 1,2,4-噁二唑-3-或者-5-基, 1,3,4-噻二唑-2-或者-5-基, 1,2,4-噻二唑-3-或者-5-基, 1,2,3-噻二唑-4-或者-5-基, 3-或者 4-哒嗪基, 吡嗪基, 1-、2-、3-、4-、5-、6-或者 7-吡啶基, 4-或者 5-异吡啶基, 1-、2-、4-或者 5-苯并咪唑基, 1-、3-、4-、5-、6-或者 7-苯并吡唑基, 2-、4-、5-、6-或者 7-苯并噁唑基, 3-、4-、5-、6-或者 7-苯并异噁唑基, 2-、4-、5-、6-或者 7-苯并噻唑基, 2-、4-、5-、6-或者 7-苯并异噻唑基, 4-、5-、6-或者 7-苯并-2,1,3-噁二唑基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或者 8-喹啉基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或者 8-异喹啉基, 3-、4-、5-、6-、7-或者 8-噌啉基, 2-、4-、5-、6-、7-或者 8-喹唑啉基, 5-或者 6-喹喔啉基, 2-、3-、5-、6-、7-或者 8-2H-苯并-1,4-噁嗪基, 此外更优选 1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基, 1,4-苯并二噁烷-6-基, 2,1,3-苯并噻二唑-4-或者-5-基或者 2,1,3-苯并噁二唑-5-基。

所述杂环基团也可以被部分或者全部氢化。

因此未被取代的 Het 还可以表示, 例如, 2,3-二氢-2-、-3-、-4-或者-5-咪喃基, 2,5-二氢-2-、-3-、-4-或者 5-咪喃基, 四氢-2-或者-3-咪喃基, 1,3-二氧戊环-4-基, 四氢-2-或者-3-噻吩基, 2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或者-5-吡咯基, 2,5-二氢-1-、-2-、-3-、4-或者-5-吡咯基, 1-、2-或者 3-吡咯烷基, 四氢-1-、-2-或者-4-咪唑基, 2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或者-5-吡唑基, 四氢-1-、-3-或者-4-吡唑基, 1,4-二氢-1-、-2-、-3-或者-4-吡啶基, 1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或者-6-吡啶基, 1-、2-、3-或者 4-哌啶基, 2-、3-或者 4-吗啉基, 四氢-2-、-3-或者-4-吡喃基, 1,4-二噁烷基, 1,3-二噁烷-2-、-4-或者-5-基, 六氢-1-、-3-或者-4-哒嗪基, 六氢-1-、-2-、-4-或者-5-嘧啶基, 1-、2-或者 3-哌嗪基, 1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或者-8-喹啉基, 1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或者-8-异喹啉基, 2-、3-、5-、6-、7-或者 8-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基, 另外优选 2,3-亚甲二氧基苯基、3,4-亚甲二氧基苯基、2,3-亚乙二氧基苯基、3,4-亚乙二氧基苯基、3,4-(二氟亚甲二氧基)苯基、2,3-二氢苯并咪喃-5-或者 6-基、2,3-(2-氧代亚甲二氧基)苯基或者为 3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯(dioxepin)-6-或者-7-基, 此外优选 2,3-二氢苯并咪喃基或者 2,3-二氢-2-氧代咪喃基。

Het 优选表示具有 1~2 个 N 和/或 O 原子的单环饱和、不饱和或者芳香杂环, 它可以未被取代或者被 A、OH 和/或 OA 单取代、二取代或者三取代。

Het 特别优选表示咪喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或者哌嗪基, 它们各自未被取代或者被 A、OH 和/或 OA 单取代、二取代或者三取代。

Het 非常特别优选表示咪唑基、吡啶基、哌啶基、吗啉基或者哌嗪基, 它们各自未被取代或者被 A、OH 和/或 OA 单取代、二取代或者三取代。

未被取代的 Het<sup>1</sup> 优选表示, 2-或者 3-咪喃基, 2-或者 3-噻吩基, 1-、2-或者 3-吡咯基, 1-、2-、4-或者 5-咪唑基, 1-、3-、4-或者 5-吡唑基, 2-、4-或者 5-噁唑基, 3-、4-或者 5-异噁唑基, 2-、4-或者 5-噻唑基, 3-、4-或者 5-异噻唑基, 2-、3-或者 4-吡啶基, 2-、4-、5-或者 6-嘧啶基, 此外优选为 1,2,3-三唑-1-、-4-或者-5-基, 1,2,4-三唑-1-、-3-或者-

5-基, 1-或者 5-四唑基, 1,2,3-噁二唑-4-或者-5-基, 1,2,4-噁二唑-3-或者-5-基, 1,3,4-噻二唑-2-或者-5-基, 1,2,4-噻二唑-3-或者-5-基, 1,2,3-噻二唑-4-或者-5-基, 3-或者 4-吡嗪基, 吡嗪基, 1-、2-、3-、4-、5-、6-或者 7-吡啶基, 4-或者 5-异吡啶基, 1-、2-、4-或者 5-苯并咪唑基, 1-、3-、4-、5-、6-或者 7-苯并吡唑基, 2-、4-、5-、6-或者 7-苯并噁唑基, 3-、4-、5-、6-或者 7-苯并异噁唑基, 2-、4-、5-、6-或者 7-苯并噻唑基, 2-、4-、5-、6-或者 7-苯并异噻唑基, 4-、5-、6-或者 7-苯并-2,1,3-噁二唑基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或者 8-喹啉基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或者 8-异喹啉基, 3-、4-、5-、6-、7-或者 8-噌啉基, 2-、4-、5-、6-、7-或者 8-喹唑啉基, 5-或者 6-喹喔啉基, 2-、3-、5-、6-、7-或者 8-2H-苯并-1,4-噁嗪基, 此外更优选 1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基, 1,4-苯并二噁烷-6-基, 2,1,3-苯并-噻二唑-4-或者-5-基或者 2,1,3-苯并噁二唑-5-基。

Het<sup>1</sup> 特别优选表示具有 1~2 个 N、O 和/或 S 原子的未被取代的单环或者双环芳香杂环; 非常特别优选表示噻吩基、呋喃基、咪唑基或者吡啶基。

Ar 表示, 例如苯基, 邻-、间-或者对-甲苯基, 邻-、间-或者对-乙基苯基, 邻-、间-或者对-丙基苯基, 邻-、间-或者对-异丙基苯基, 邻-、间-或者对-叔丁基苯基, 邻-、间-或者对-羟基苯基, 邻-、间-或者对-硝基苯基, 邻-、间-或者对-氨基苯基, 邻-、间-或者对-(N-甲基氨基)苯基, 邻-、间-或者对-(N-甲基氨基羰基)苯基, 邻-、间-或者对-乙酰氨基苯基, 邻-、间-或者对-甲氧基苯基, 邻-、间-或者对-乙氧基苯基, 邻-、间-或者对-乙氧基羰基苯基, 邻-、间-或者对-(N,N-二甲基氨基)苯基, 邻-、间-或者对-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基, 邻-、间-或者对-(N-乙基氨基)苯基, 邻-、间-或者对-(N,N-二乙基氨基)苯基, 邻-、间-或者对-氟苯基, 邻-、间-或者对-溴苯基, 邻-、间-或者对-氯苯基, 邻-、间-或者对-(甲基磺酰氨基)苯基, 邻-、间-或者对-(甲基磺酰基)苯基, 此外优选表示 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或者 3,5-二氟苯基, 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或者 3,5-二氯苯基, 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或者 3,5-二溴苯基, 2,4-或者 2,5-二硝基苯基, 2,5-或者 3,4-二甲氧基苯基, 3-硝基-4-氯苯基, 3-氨基-4-氯-、2-氨基-3-氯-、2-氨基-4-氯-、2-氨基-5-氯-或者 2-氨基-6-氯苯基, 2-硝基-4-N,N-二甲基氨基-或者 3-硝基-4-N,N-二甲基氨基苯基, 2,3-二氨基苯基, 2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或者

3,4,5-三氯苯基, 2,4,6-三甲氧基苯基, 2-羟基-3,5-二氯苯基, 对-碘苯基, 3,6-二氯-4-氨基苯基, 4-氟-3-氯苯基, 2-氟-4-溴苯基, 2,5-二氟-4-溴苯基, 3-溴-6-甲氧基苯基, 3-氯-6-甲氧基苯基, 3-氯-4-乙酰氨基苯基, 3-氟-4-甲氧基苯基, 3-氨基-6-甲基苯基, 3-氯-4-乙酰氨基苯基或者 2,5-二甲基-4-氯苯基; 还有未被取代的萘基或者联苯基。

Ar 特别优选表示未被取代或者被 Hal、A、OR<sup>3</sup>、N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>3</sup> 或者 CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> 单取代、二取代或者三取代的萘基或者苯基。Ar 非常特别优选表示苯基。

所述式 I 化合物可具有一个或多个手性中心, 并且因此可以以多种立体异构体形式存在。所述式 I 包括所有这些形式。

据此, 本发明特别涉及其中至少一个所述基团具有如上所述一种优选含义的式 I 化合物。一些优选的化合物组可以由以下子式 Ia ~ Io 表示, 这些子式与式 I 一致并且其中没有更详细指定的基团具有式 I 情形中所定义的含义, 但是其中:

在 Ia 中 R 表示 Hal 或者 -C≡C-H;

在 Ib 中 R<sup>1</sup> 表示 H、=O、Hal、A、OH 或者 OA;

在 Ic 中 R<sup>1</sup> 表示 OH;

在 Id 中 X 表示 CH 或者 N,

X' 表示 CH;

在 Ie 中 R<sup>2</sup> 表示 H 或者 Hal;

在 If 中 R<sup>3</sup> 表示 H 或者具有 1、2、3、4、5 或者 6 个碳原子的烷基;

在 Ig 中 Het 表示具有 1~2 个 N 和/或 O 原子的单环饱和、不饱和或者芳香杂环, 它可以未被取代或者被 A、OH 和/或 OA 单取代、二取代或者三取代;

在 Ih 中 Het 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或者哌嗪基, 它们各自未被取代或者被 A、OH 和/或 OA 单取代、二取代或者三取代;

在 Ii 中 Het<sup>1</sup> 表示具有 1~2 个 N、O 和/或 S 原子的未被取代的单环或者双环芳香杂环;

在 Ij 中 R<sup>5</sup> 表示 H 或者 A;

在 Ik 中 Ar 表示未被取代或者被 Hal、A、OR<sup>3</sup>、N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、

$\text{COOR}^3$  或者  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$  单取代、二取代或者三取代的羧基  
或者苯基;

在 II 中 Ar 表示苯基;

在 Im 中 R 表示 Hal 或者  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ,

$\text{R}^1$  表示 OH,

X 表示 CH 或者 N,

$\text{X}'$  表示 CH,

Y 表示  $\text{R}^4$  或者 Hal,

$\text{R}^2$  表示 H 或者 Hal,

$\text{R}^3$  表示具有 1、2、3、4、5 或者 6 个碳原子的烷基,

$\text{R}^4$  表示 OH、OA、 $\text{A}-\text{COO}-$ 、NHA、NHar、 $\text{NAA}'$ 、Het、-

$\text{NH}-\text{CHR}^5-\text{COOR}^3$  或者  $-\text{NH}-\text{CHR}^5-\text{COOH}$ ,

$\text{R}^5$  表示 H 或者 A,

Het 表示具有 1~2 个 N 和/或 O 原子的单环饱和、不饱和或者芳香杂环, 它可以未被取代或者被 A、OH 和/或 OA 单取代、二取代或者三取代,

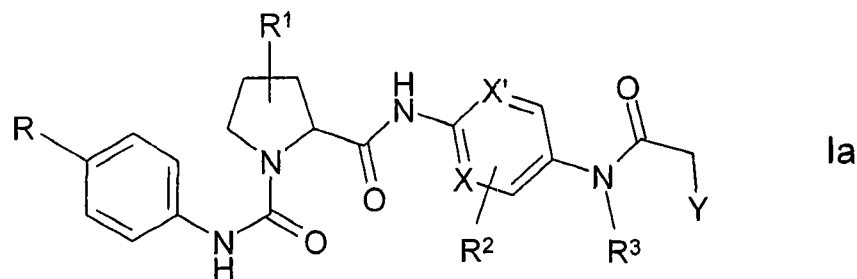
A, A' 彼此各自独立地表示具有 1~12 个碳原子的非支链烷基、支链烷基或者环烷基, 另外其中 1~7 个氢原子可以被氟和/或氯替换,

Hal 表示 F、Cl、Br 或者 I,

n 表示 0、1、2 或者 3,

p 表示 1、2、3、4 或者 5;

在 In 中根据权利要求 1~14 中一项或者多项的式 Ia 化合物,



其中

R 表示 Hal 或者  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ,

$R^1$  表示 OH,

X 表示 CH 或者 N,

$X'$  表示 CH,

Y 表示  $R^4$  或者 Hal,

$R^2$  表示 H 或者 Hal,

$R^3$  表示具有 1、2、3、4、5 或者 6 个碳原子的烷基,

$R^4$  表示 OH、OA、A-COO-、NHA、NAA'、Het、-NH-CHR<sup>5</sup>-COOR<sup>3</sup> 或者 -NH-CHR<sup>5</sup>-COOH,

$R^5$  表示 H 或者 A,

Het 表示具有 1~2 个 N 和/或 O 原子的单环饱和、不饱和或者芳香杂环, 它可以未被取代或者被 A、OH 和/或 OA 单取代、二取代或者三取代,

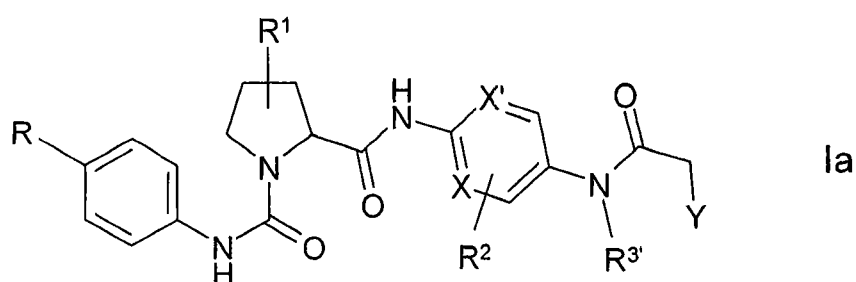
A, A' 彼此各自独立地表示具有 1~12 个碳原子的非支链烷基、支链烷基或者环烷基, 另外其中 1~7 个氢原子可以被氟和/或氯替换, 或者被 F、Cl、Br 或者 I 替换,

Hal 表示 F、Cl、Br 或者 I,

n 表示 0、1、2 或者 3,

p 表示 1、2、3、4 或者 5;

在 Io 中根据权利要求 1~14 中一项或多项的式 Ia 化合物



其中

R 表示 Hal 或者 -C≡C-H,

$X'$  表示 OH,

X 表示 CH 或者 N,

$X'$  表示 CH,

Y 表示  $R^4$  或者 Hal,

$R^2$  表示 H 或者 Hal,

$R^3$  表示具有 1、2、3、4、5 或者 6 个碳原子的烷基,

$R^{3'}$  表示甲基,

$R^4$  表示 OH、OA、A-COO<sup>-</sup>、NHA、NAA'、Het、-NH-CHR<sup>5</sup>-COOR<sup>3</sup> 或者 -NH-CHR<sup>5</sup>-COOH,

$R^5$  表示 H 或者 A,

Het 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或者哌嗪基, 它们各自未被取代或者被 A、OH 和/或 OA 单取代、二取代或者三取代,

A, A' 彼此各自独立地表示具有 1~12 个碳原子的非支链烷基、支链烷基或者环烷基, 另外其中 1~7 个氢原子可以被氟和/或氯替换, 或者被 F、Cl、Br 或者 I 替换,

Hal 表示 F、Cl、Br 或者 I,

n 表示 0、1、2 或者 3,

p 表示 1、2、3、4 或者 5;

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、及其立体异构体, 包括它们的各种比例的混合物。

此外, 式 I 化合物及其制备原料都通过自身已知的方法进行制备, 如文献 (例如在标准著作中, 例如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有机化学的方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) 中所述, 在已知并且适用于所述反应的反应条件下准确进行。在这里也可以使用本身已知方法的变种进行, 不过在此没有进行更详细地叙述。

如果期望, 所述原料还可以原位形成, 从而无需将它们从反应混合物中分离, 而是立即将它们进一步转化为式 I 化合物。

通常式 II、III、IV、V、VI 和 VII 原料化合物是已知的。

式 I 化合物可以优选通过使式 II 化合物与式 III 化合物进行反应得到。所述反应优选在 Ullmann 反应条件 (CuI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO, 130°) 下进行, 或者特别优选在 Buchwald 酰胺化条件 (J. Am. Chem. Soc. 2002, 121, 7421) 下进行。

该反应通常在惰性溶剂中, 在酸结合剂 (an acid-binding agent)

存在下进行，所述酸结合剂优选为碱金属或者碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或者碳酸氢盐，或者碱金属或者碱土金属、优选钾、钠、钙或者铯的其它弱酸盐。有机碱（例如三乙胺、二甲基苯胺、N,N'-二亚甲基二胺、吡啶或者喹啉）的加入也是适宜的。取决于所用的条件，反应时间为几分钟至14天，反应温度为约 $0^{\circ}$ ~ $150^{\circ}$ ，通常为 $20^{\circ}$ ~ $130^{\circ}$ ，特别优选为 $60^{\circ}$ ~ $90^{\circ}$ 。

适宜的惰性溶剂的实例是烃类，例如己烷、石油醚、苯、甲苯或者二甲苯；氯化烃类，例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或者二氯甲烷；醇类，例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或者叔丁醇；醚类，例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃（THF）或者二氧六环；二醇醚类，例如乙二醇单甲醚或者乙二醇单乙醚、乙二醇二甲醚（二甘醇二甲醚）；酮类，例如丙酮或者丁酮；酰胺类，例如乙酰胺、二甲基乙酰胺、或者二甲基甲酰胺（DMF）；腈类，例如乙腈；亚砷类，例如二甲亚砷（DMSO）；二硫化碳；羧酸类，例如甲酸或者乙酸；硝基化合物，例如硝基甲烷或者硝基苯；酯类，例如乙酸乙酯；或者所述溶剂的混合物。

此外，式 I 化合物可以优选通过使式 IV 化合物与式 V 化合物进行反应得到。在式 V 化合物中，L 优选表示 Cl、Br、I 或者反应性修饰的 OH 基团，例如活化的酯、咪唑啉酰胺(imidazolid)或者具有 1~6 个碳原子的烷基磺酰氧基（优选甲基磺酰氧基或者三氟甲基磺酰氧基）或者具有 6~10 个碳原子的芳基磺酰氧基（优选苯基磺酰氧基或者对-甲苯基磺酰氧基）。

在典型的酰基化反应中活化羧基的此类基团已被描述于文献中（例如，在标准著作，例如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[有机化学的方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; ）。

活化的酯可有利地在原位形成，例如通过加入 HOBt 或者 N-羧基琥珀酰亚胺。

该反应通常在惰性溶剂中，在酸结合剂存在下进行，所述酸结合剂优选为碱金属或者碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或者碳酸氢盐，或者碱金属或者碱土金属、优选钾、钠、钙或者铯的其它弱酸盐。有机碱，例如三乙胺、二甲基苯胺、吡啶或者喹啉，或者过量的式 IV 胺组分的加入也是有利的。取决于所用的条件，反应时间为几分钟~14天，

反应温度为约  $0^{\circ}$  ~  $150^{\circ}$ ，通常为  $20^{\circ}$  ~  $130^{\circ}$ 。适宜的惰性溶剂为上述的那些惰性溶剂。

此外，式 I 化合物可以优选通过使式 VI 化合物与式 VII 化合物进行反应得到。在式 VI 化合物中，L 优选表示 Cl、Br、I 或者反应性修饰的 OH 基团，例如活化的酯、咪唑啉酰胺或者具有 1~6 个碳原子的烷基磺酰氧基（优选甲基磺酰氧基或者三氟甲基磺酰氧基）或者具有 6~10 个碳原子的芳基磺酰氧基（优选苯基磺酰氧基或者对甲苯基磺酰氧基）。

在典型的酰基化反应中活化羧基的此类基团已被描述于文献（例如，在标准著作，例如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[有机化学的方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; ）中。

活化酯可有利地在原位形成，例如通过加入 HOBt 或者 N-羟基琥珀酰亚胺。

该反应通常在惰性溶剂中，在酸结合剂存在下进行，所述酸结合剂优选为碱金属或者碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或者碳酸氢盐，或者碱金属或者碱土金属、优选钾、钠、钙或者铯的其它弱酸盐。有机碱，例如三乙胺、二甲基苯胺、吡啶或者喹啉，或者过量的式 VII 胺组分的加入也是有利的。取决于所用的条件，反应时间为几分钟~14 天，反应温度为约  $0^{\circ}$  ~  $150^{\circ}$ ，通常为  $20^{\circ}$  ~  $130^{\circ}$ 。适宜的惰性溶剂为上述的那些惰性溶剂。

#### 药用盐类以及其它形式

根据本发明的所述化合物可以以它们的最终非盐形式应用。另一方面，本发明还包括这些化合物以它们药学上可接受的盐类的形式应用，所述药学上可接受的盐类可以由各种有机和无机酸和碱通过本领域已知的方法衍生得到。式 I 化合物药学上可接受的盐形式大部份是通过常规方法进行制备的。如果式 I 化合物包含羧基基团，它的一种适合的盐可以通过以下方式形成：使该化合物与适合的碱进行反应，从而给出相应的碱加成盐。这样的碱为，例如碱金属氢氧化物，包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂；碱土金属氢氧化物，例如氢氧化钡和氢氧化钙；碱金属醇盐，例如乙醇钾和丙醇钠；和多种有机碱类，例如吡啶、二乙醇胺和 N-甲基谷氨酰胺。式 I 化合物的铝盐也同样包括在内。在某些式 I 化合物的情形中，其酸加成盐可以通过用药学上可接受

的有机和无机酸处理这些化合物而形成，所述有机和无机酸为，例如卤化氢（例如氯化氢、溴化氢或者碘化氢）、其它无机酸及其相应的盐类（例如硫酸盐、硝酸盐或者磷酸盐等等）和烷基或者单芳基磺酸盐类（例如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐）以及其它有机酸及其相应的盐（例如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐和抗坏血酸盐等等）。按此，式 I 化合物药学上可接受的酸加成盐包括以下这些盐类：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐（arginate）、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐（besylate）、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯代苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、二氢磷酸盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、半乳糖二酸盐（来自半乳糖二酸）、半乳糖醛酸盐、葡糖庚酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐（lactobionate）、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、一氢磷酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乙二酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐（pectinate）、过硫酸盐、苯基乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐，但这并不表示对其的限制。

另外，根据本发明化合物的碱盐类包括铝、铵、钙、铜、铁（III）、铁（II）、锂、镁、锰（III）、锰（II）、钾、钠和锌盐，但这并不意图表示对其进行限制。在上述盐类中，优选为铵盐；碱金属盐类中的钠和钾盐；和碱土金属盐类中的钙和镁盐。衍生于药学上可接受的有机无毒碱类的式 I 化合物的盐类包括下列碱的盐：伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺，还包括天然存在的取代胺类、环胺类和碱性离子交换树脂类，例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺（苄星）、二环己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲基氨基-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基-哌啶、葡糖胺（glucamine）、氨基葡糖（glucosamine）、组氨酸、哈胺（hydrabamine）、异丙基胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺（meglumine）、N-甲基-D-葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤类、

可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三(羟甲基)甲胺(氨基丁三醇),但这并不表示对其的限制。

含有碱性含氮基团的本发明化合物可以使用以下试剂进行季铵化:例如(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基卤化物,例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基氯化物、溴化物和碘化物;二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基硫酸盐,例如二甲基、二乙基和二戊基硫酸盐;(C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)烷基卤化物,例如癸基、十二烷基、月桂基、十四烷基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物;和芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基卤化物,例如苜基氯和苜乙基溴。根据本发明的水溶性和油溶性化合物都可以使用这样的盐类进行制备。

上述药用盐优选包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、葡糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羟乙基磺酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、特戊酸盐、磷酸钠盐、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、苜苯磺酸盐和氨基丁三醇(tromethamine),但这并不意指对其的限定。

式I的碱性化合物的酸加成盐类可通过以下方式制备:使游离碱形式的化合物与充分量的所述酸接触,使得所述盐以常规方式形成。该游离碱可以通过以下方式再形成:使所述盐形式与碱接触,并且以常规方式分离游离碱。在某些物理性能(例如在极性溶剂中的溶解度)方面,所述游离碱形式在某些方面与其相应的盐形式不同;然而,对于本发明目的,所述盐类在其它方面则对应于其相应的游离碱形式。

如上所述,式I化合物药学上可接受的碱加成盐类用金属或者胺类例如碱金属和碱土金属或者有机胺类形成。优选的金属为钠、钾、镁和钙。优选的有机胺类为N,N'-二苜基乙二胺、氯代普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-苜基-D-葡糖胺和普鲁卡因。

根据本发明酸性化合物的碱加成盐类可通过以下方式制备:使游离酸形式的化合物与充分量的所述碱接触,使得所述盐以常规方式形成。该游离酸可以通过以下方式再形成:使所述盐形式与酸接触,并且以常规方式分离游离酸。在某些物理性能(例如在极性溶剂中的溶解度)方面,所述游离酸形式在某些方面与其相应的盐形式不同;然而,对于本发明目的,所述盐类在其它方面则对应于其相应的游离酸形式。

如果根据本发明的化合物含有多于一个能够形成此类型药学上可接受的盐类的基团，那么本发明还包括这些多盐。一般的多盐形式包括，例如酒石酸氢盐 (bitartrate)、双乙酸盐、双富马酸盐 (difumarate)、双葡甲胺 (dimeglumine)、二磷酸盐、二钠盐和三盐酸盐，但这并不表示对其的限制。

根据如上所述可以看出，在本申请上下文中，措词“药学上可接受的盐”意指包括以式 I 化合物的盐类之一的形式的活性成分，特别是如果与该活性成分的游离形式或者先前所用的该活性成分的其他盐形式相比，这种盐形式能提供具有改进的药物动力学性质的活性成分。该活性成分的药学上可接受的盐形式还首次提供了此活性成分以前不具有的期望的药物动力学性质，并且在体内的治疗效果方面，它甚至可以对此活性成分的药效学具有积极影响。

由于它们的分子结构，根据本发明的式 I 化合物可能是手性的，并且相应地可以存在多种对映异构体形式。因此它们可以以外消旋形式或者旋光形式存在。

由于根据本发明化合物的外消旋物或者立体异构体的药学活性可能不同，因此希望使用对映异构体。在这种情况下，终产物或者甚至中间体都可以通过本领域技术人员熟知的化学或者物理方法分离为对映异构化合物或者甚至将其用于合成中。

在外消旋胺类的情形中，非对映异构体由所述混合物通过与旋光拆解试剂反应形成。适宜的拆解试剂的实例为旋光性酸类，如 R 和 S 形式的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、适宜的 N-保护的氨基酸（例如 N-苯甲酰基脯氨酸或者 N-苯磺酰基脯氨酸），或者各种旋光性的樟脑磺酸类。通过旋光拆解试剂（例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、纤维素三乙酸酯或碳水化合物的其它衍生物，或者固定在硅胶上的手性衍生甲基丙烯酸酯聚合物）层析拆分对映异构体也是有利地。适合于该目的的洗脱剂的实例为含水或者含醇的溶剂混合物，例如己烷/异丙醇/乙腈，例如比例为 82:15:3。

本发明另外涉及式 I 化合物和/或其药学上可接受的盐用于制备药物（药物组合物），特别是通过非化学方法制备药物的用途。在此它们可以与至少一种固体、液体和/或半流体赋形剂或辅助剂一起转化为

适宜的剂型，并且如果期望，它们可以与一种或多种其它活性成分组合。

本发明另外涉及药物，包括至少一种式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括它们所有比例的混合物，以及任选包括赋形剂和/或辅助剂。

所述药物制剂可以以剂量单位的形式给药，其中每个剂量单位都包括预定量的活性成分。这样的剂量单位可以包含，例如，0.5 mg ~ 1 g，优选 1 mg ~ 700 mg，特别优选 5 mg ~ 100 mg 的根据本发明的化合物，这取决于治疗的疾病、给药方法以及患者的年龄、体重和状况；或者药物制剂可以以剂量单位的形式给药，其中每个剂量单位包括预定量的活性成分。优选的剂量单位制剂是包括如上所述日剂量或者部分剂量，或者其相应部分的活性成分的剂量单位制剂。另外，这种类型的药物制剂可以使用药物领域普遍公知的方法进行制备。

可以使药物制剂以适宜于通过任何期望的适合方法给药，例如通过口服（包括颊或者舌下）、直肠、鼻、局部（包括颊、舌下或者经皮）、阴道或者肠道外（包含皮下、肌内、静脉或者皮内）给药方法。这样的制剂可以使用药物领域所有已知的方法进行制备，例如，将该活性成分与赋形剂或者辅助剂组合。

适宜于口服给药的药用制剂可以以分离的单位给药，有例如胶囊或者片剂；粉剂或者颗粒剂；水或者非水流体中的溶液或者混悬剂；食用泡沫或者泡沫食品；或者水包油液体乳剂或者油包水液体乳剂。

因此，例如在以片剂或者胶囊形式口服给药的情形中，活性成分组分可以与口服、无毒和药学上可接受的惰性赋形剂例如乙醇、甘油和水等等组合。粉剂可通过将化合物粉碎至适宜细小尺寸并且将其与以类似方式粉碎的药用赋形剂混合而制备，赋形剂有例如可食用碳水化合物，如例如淀粉或者甘露醇。调味剂、防腐剂、分散剂和染料同样可以存在。

胶囊通过制备如上所述粉末混合物并且随即将其装填入成形明胶壳内制造。助流剂和润滑剂，例如高度分散的硅酸、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或者固态聚乙二醇，可以在装填操作之前加入到粉末混合物中。为了改善胶囊被使用后药物的利用度，同样可以将崩解剂或者增溶剂，例如琼脂、碳酸钙或者碳酸钠加入其中。

此外，如果期望或者需要，适宜的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料可以同样掺入所述混合物中。适宜的粘合剂包括淀粉、明胶、天然的糖（例如葡萄糖或者 $\beta$ -乳糖）、由玉米制造的甜味剂、天然和合成橡胶（例如阿拉伯胶、西黄蓍胶或者藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇和蜡等等）。用于这些剂型的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠和氯化钠等等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土和黄原胶等等。所述片剂可通过例如以下方法进行配制：制备粉末混合物，粒化或者干压该混合物，加入润滑剂和崩解剂并且压制整个混合物，从而得到片剂。粉末混合物可将以适宜方式粉碎的化合物与如上所述稀释剂或者基质混合而制备，并任选与粘合剂（例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或者聚乙烯吡咯烷酮）、溶解阻滞剂（例如石蜡）、吸收促进剂（例如季盐）和/或吸收剂（例如皂土、高岭土或者磷酸二钙）混合。所述粉末混合物可以通过以下方式进行粒化：用粘合剂将其润湿并将其挤压通过筛网，粘合剂例如糖浆、淀粉糊、阿卡迪亚胶水（*acacia mucilage*）或者纤维素或聚合物的溶液。作为一种替代粒化方法，可以使粉末混合物通过造粒机，使得不均匀形状的结块被破碎形成颗粒。为了防止颗粒粘住片剂铸塑模，所述颗粒可以通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或者矿物油而得到润滑。然后对该润滑混合物进行压制，从而给出片剂。根据本发明的化合物还可以与能自由流动的惰性赋形剂组合，然后直接对其进行压制给出片剂，而不实施粒化或者干压步骤。可以存在由虫胶封闭层、糖或者聚合物材料层以及蜡光泽层组成的透明或者不透明的防护层。为了能够区分各种剂量单位，可以将染料加入到这些包衣中。

口服液体，例如溶液、糖浆剂和酏剂可以以剂量单位的形式进行制备，使得给定量中包含预定量的化合物。糖浆剂可以通过将适宜的调味剂溶解在化合物水溶液中制备，同时酏剂可使用无毒的醇类载体进行制备。混悬剂可以通过将化合物分散在无毒载体中配制。增溶剂和乳化剂（例如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚）、防腐剂和调味添加剂（例如薄荷油或者天然甜味剂或者糖精或者其它人工甜味剂等等）同样可以加入其中。

如果期望，口服剂量单位制剂可以密封入微胶囊中。该制剂还可以通过这样一种方法来制备，使得药物释放被延长或者延迟，例如通

过将颗粒物质包衣或者嵌入聚合物、蜡等等之中。

所述式 I 化合物及其盐类、溶剂化物和生理学官能衍生物还可以以脂质体递送系统的形式例如小的单层囊、大的单层囊和多层囊给药。脂质体可以由多种磷脂形成，例如胆固醇、十八胺或者卵磷脂。

式 I 化合物及其盐类、溶剂化物和生理学官能衍生物还可以使用单克隆抗体作为化合物分子被联结其上的个体载体进行递送。该化合物还可以与作为目标药物载体的可溶性聚合物联结在一起。这样的聚合物可以包括被棕榈酰基团取代的聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羧基甲基甲基丙烯酸酰胺基苯酚、聚羧基乙基天冬酰胺基苯酚或者聚环氧乙烷聚赖氨酸。此外，该化合物可以被联结至一类适于实现药物控制释放的可生物降解的聚合物上，例如聚乳酸、聚- $\epsilon$ -己内酯、聚羧基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二羧基吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联或者两亲性的水凝胶嵌段共聚物。

为了与受者表皮延伸和紧密接触，适宜于经皮给药的药用制剂可以作为独立的药膏给药。由此，例如，所述活性成分可以通过电离子透入疗法由药膏释放，如 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318(1986) 中所概述的。

适宜于局部给药的药用化合物可以配制成软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或者油剂。

为了治疗眼睛或者其它外部组织（例如口和皮肤），优选所述制剂以局部软膏剂或者乳膏剂施用。在制剂为软膏剂的情形中，所述活性组分可以与石蜡乳膏基质或者与水互溶的乳膏基质一起使用。或者，可以将活性组分用水包油乳膏基质或者油包水基质配制，从而给出乳膏剂。

适宜于局部施用到眼睛的药用制剂包括滴眼剂，其中活性组分溶解或者悬浮在适宜的载体中，特别是水性溶剂中。

适宜于在口中局部应用的药用制剂包括锭剂、软锭剂（*pastilles*）和漱口药。

适宜于直肠给药的药用制剂可以以栓剂或者灌肠剂的形式给药。

其中载体物质是固体的适宜于鼻内给药的药用制剂包括粗粉剂，所述粗粉剂的粒径例如为 20~500 微米，该制剂以用鼻吸气的方式给药，即通过鼻部通道从保持接近鼻子的包含粉末的容器迅速吸入给

药。使用液体作为载体物质的以鼻喷入法或者滴鼻剂给药的适宜制剂包括活性成分水溶液或者油溶液。

适宜于通过吸入给药的药用制剂包括细碎微粒粉尘或者雾，它可以通过带有气溶胶、雾化器或者吹药器的各种类型的加压分配器生成。

适宜于阴道给药的药用制剂可以以阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或者喷雾制剂给药。

适宜于肠道外给药的药用制剂包括水性和非水性的无菌注射液剂，其中包含抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和溶质，通过它们使得该制剂与进行治疗的受者血液等渗；以及水性和非水性的无菌混悬剂，其中可以包含悬浮介质和增稠剂。该制剂可以控制在单个剂量或者多剂量容器中，例如密封的安瓿和管形瓶，并且以冻干的（冷冻干燥）状态贮存，使得在即时使用之前仅仅需要加入无菌载体液体（例如，注射用水）。

按照处方制备的注射液剂和混悬剂可以由无菌粉剂、颗粒剂和片剂制备。

很明显，除了上述特别陈述的组分之外，根据制剂的具体类型，该制剂还可以包括其它本领域常用的试剂；因此，例如适用于口服的制剂可以包括调味剂。

式 I 化合物的治疗有效量取决于许多因素，包括例如动物的年龄和体重、需要治疗的准确状况以及它的严重程度、制剂的性质和给药方法，并且最终由治疗医生或者兽医确定。然而，根据本发明的化合物的有效量一般地为 0.1 ~ 100 mg/kg 受者（哺乳动物）体重/天，并且特别是 1 ~ 10 mg/kg 体重/天。由此，体重 70 kg 的成年哺乳动物每天的实际用量通常为 70 ~ 700 mg，其中此量可以以单一剂量每天给药或者更通常分为一系列份剂量（例如分为两次、三次、四次、五次或者六次）每天给药，使得总的日剂量相同。其盐或者溶剂化物或者生理学官能衍生物的有效量可以由根据本发明化合物本身的有效量的分数得到确定。

式 I 化合物及其生理学可接受的盐类可以用于抵抗或者预防血栓栓塞性疾病，例如血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、卒中、心绞痛、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、偏头痛、肿瘤、肿瘤疾病

和/或肿瘤转移。

本发明还涉及药物，其中包含至少一种式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，和至少一种其它药物活性成分。

本发明还涉及由下述物质的单独包装组成的成套包装（试剂盒）：

- (a) 有效量的式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括它们所有比例的混合物，和
- (b) 有效量的其它药物活性成分。

所述成套包装包括合适的容器，例如盒子、独立的瓶子、袋子或者安瓿。该试剂盒可以，例如包括分离的安瓿，每个安瓿含有有效量的式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体（包括它们所有比例的混合物），以及有效量的溶解或者冷冻干燥形式的其它药物活性成分。

本发明还涉及式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体（包括它们所有比例的混合物）与至少一种其它药物活性成分组合，在制备用于治疗下述疾病的药物中的用途：血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、卒中、心绞痛、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、偏头痛、肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。

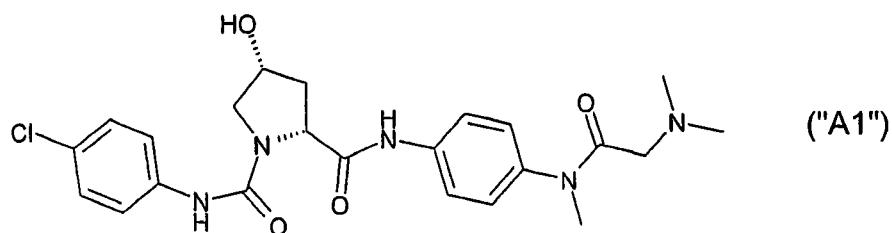
在上下文中，温度都以℃表示。在以下实施例中，“常规后处理”是指：需要时加入水，需要时将 pH 值调节到 2~10，取决于终产物的组成，用乙酸乙酯或者二氯甲烷提取所述混合物，将各相分离，有机相用硫酸钠干燥并进行蒸发，所得产物在硅胶上经色谱法和/或通过结晶得到纯化。R<sub>f</sub> 表示在硅胶上的值；洗脱剂：乙酸乙酯/甲醇 9:1。

质谱 (MS)：EI (电子轰击电离) M<sup>+</sup>

ESI (电喷雾电离) (M+H)<sup>+</sup> (除非另外说明)

### 实施例 1

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-二甲基氨基乙酰基)甲氨基]-苯基)-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺 (“A1”)



把 100 mg(0.351 mmol)(2R,4R)-1-(4-氯苯基氨基甲酰基)-4-羟基-脯氨酸(1)和 72.75 mg(0.351 mmol)N-(4-氨基苯基)-2-二甲基氨基-N-甲基乙酰胺(描述于 US 2436115, 1945)溶于 1 ml DMF 中, 将 62.29 mg(0.351 mmol)N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐加入其中, 并且在室温下将所得混合物搅拌 24 小时。常规后处理后给出 35 mg(21%) “A1”;  $(M+H)^+$  475; m.p. 95°。

类似地得到以下化合物:

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(N-甲基,N-丁基氨基)乙酰基)-甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺, m.p. 98°;

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(吗啉-4-基)乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺 (“A1-1”), m.p. 86°;

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙酰基)-甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺 (“A1-2”), m.p. 78°;

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺, m.p. 137°;

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(3-环己基甲基哌啶-1-基)-乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺, m.p. 104°;

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(2-二乙基氨基乙酰基)甲氨基)-苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺, m.p.86°;

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(N-甲基,N-乙基氨基)乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺, m.p. 113°;

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-(2-甲基咪唑-1-基)乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺, m.p.171°; :

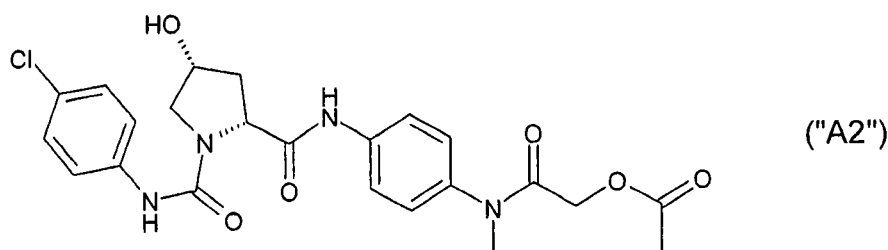
1-N-(4-乙炔基苯基)-2-N-{4-[(2-二甲基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{2-氟-4-[(2-二甲基氨基乙酰基)-甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺,

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{5-[(2-二甲基氨基乙酰基)甲氨基]吡啶-2-基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺。

### 实施例 2

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-乙酰氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺 (“A2”)

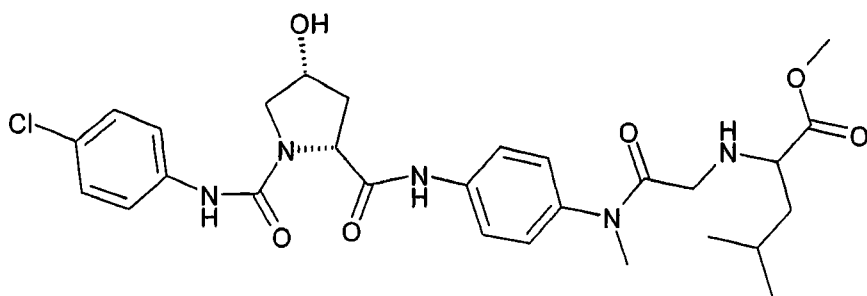


2.1 将 1.146 g(4.025 mmol)1 悬浮于 10 ml THF 中, 将 0.995 g(4.025 mmol)EEDQ(=2-乙氧基-1,2-二氢喹啉-1-羧酸乙酯)加入其中, 并且在室温下将所得混合物搅拌 30 分钟。加入 0.8 g(4.027 mmol)4-甲基氨基苯胺(描述于 J. Org. Chem. 26, 1961,1394 中)后, 在室温下将所得反应混合物另外搅拌 18 小时。进行常规后处理后得到 300 mg 1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-(N-甲氨基)苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺(2), (M+H)<sup>+</sup> 390。

2.2 将 240 mg(0.617 mmol)(2)溶于 2 ml DCM 中, 并且依次将 82.92  $\mu$ l(0.771 mmol)乙酰氧基乙酰氯、62.23  $\mu$ l(0.771 mmol)吡啶和 0.977 mg(0.008 mmol)DMAP(=4-(二甲基氨基)-吡啶)加入其中。随后, 在室温下将所得混合物搅拌 18 小时, 并且进行常规后处理, 给出 125 mg(41%) “A2”, MS=490(M+H)<sup>+</sup>。

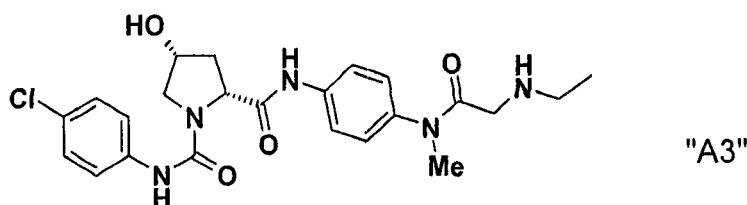
类似地得到以下化合物:

(2R,4R)-2-[[[4-({1-[1-(4-氯苯基氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰基}氨基)苯基]甲基氨基甲酰基]-甲基]氨基]-4-甲基戊酸甲酯, m.p. 86°

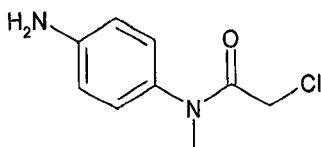


### 实施例 3

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-乙基氨基乙酰基)甲氨基]-苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺(“A3”)



#### 3.1 N-(4-氨基苯基)-2-氯-N-甲基乙酰胺(4)的制备



将 1.0 g(4.374 mmol)2-氯-N-甲基-N-(4-硝基苯基)乙酰胺 3(描述于 Biochem. J. 55, 1953, 839)溶于 25 ml THF 中, 并且在室温下使用 0.5 g Pt/C(5%)-55.9%水润湿对其进行氢化。常规后处理后给出 4。

3.2 将 1.146 g(4.025 mmol)1 悬浮于 10 ml THF 中, 将 0.995 g(4.025 mmol)EEDQ(=2-乙氧基-1,2-二氢喹啉-1-羧酸乙酯)加入其中, 并且在室温下将所得混合物搅拌 30 分钟。将 0.8 g(4.027 mmol)4 加入之后, 在室温下将反应混合物另外搅拌 18 小时。常规后处理后给出 750 mg(40%)1-N-(4-氯-苯基)-2-N-{4-[(2-氯乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺(“A3a”); (M+H)<sup>+</sup>466。

3.3 将 250 mg(0.537 mmol)“A3a”和 406  $\mu$ l(0.806 mmol)乙胺(2M THF 溶液)溶于 2 ml 乙腈中, 将 85.4 mg(0.806 mmol)无水碳酸钠加入其中, 并且在 60 $^{\circ}$ C 下将所得混合物搅拌 5 小时。常规后处理后给出 81

mg(32%) “A3” ;  $(M+H)^+$  475; m.p. 121°.

类似地得到以下化合物:

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-环己基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺, m.p. 141°;

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-甲氧基乙酰基)甲氨基]-苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺, m.p. 145°;

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-异丙基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺, m.p. 123.5°;

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-叔丁基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺, m.p. 137°;

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-环戊基氨基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺, m.p. 130°;

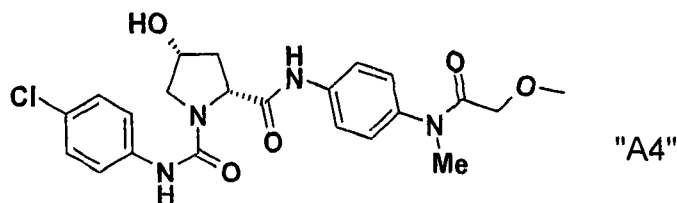
1-N-(4-氯苯基)-2-N{4-[(2-环丙基甲基氨基乙酰基)-甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺, m.p.126°;

1-N-(4-氯苯基)-2-N{4-[(2-氯乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺(“A3a”)中的氯被取代得到化合物:

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-羟基乙酰基)甲氨基]-苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺。

#### 实施例 4

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-甲氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺(“A4”)



在氩气下, 将 0.05 mmol CuI(5 mol%)、1.5 mmol 2-甲氧基乙酰胺和 2.03 mmol  $K_3PO_4$  放入烧瓶中。加入 1.0 ml 甲苯后, 将 0.1 mmol(10 mol%)N,N'-二亚甲基二胺和 1.0 mmol 1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-碘苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺(5),  $(M+H)^+$  487[类似于实施例 3.2 制备]加入其中, 并且在 80℃ 下将所得混合物搅拌 12 小时。冷却并且

进行常规后处理，从而得到“A4”； $(M+H)^+$  462；m.p. 84°。

类似地得到以下化合物：

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-乙氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺，m.p. 89°；

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-丙氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺，

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{4-[(2-丁氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺，

1-N-(4-乙炔基苯基)-2-N-{4-[(2-甲氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺，

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{2-氟-4-[(2-甲氧基乙酰基)甲氨基]苯基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺，

1-N-(4-氯苯基)-2-N-{5-[(2-甲氧基乙酰基)甲氨基]吡啶-2-基}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺。

### 药理学数据

对受体亲合力

表 1

化合物编号	FXa-IC <sub>50</sub> [nM]	TF/FVIIa-IC <sub>50</sub> [M]
“A1”		37.0
“A1-1”	54.0	100.0
“A1-2”	37.0	46.0
“A2”		
“A3”	17.0	25.0

以下实施例涉及药物组合物：

#### 实施例 A：注射管形瓶剂

用 2N 盐酸将 100 g 式 I 活性成分和 5 g 磷酸氢二钠在 3 l 双蒸水中的溶液调节至 pH 值为 6.5，无菌过滤，转移到注射管形瓶中，在无菌条件下冷冻干燥并在无菌条件下密封。每个注射管形瓶含有 5 mg 活性成分。

**实施例 B: 栓剂**

将 20 g 式 I 活性成分与 100 g 大豆卵磷脂和 1400 g 可可脂的混合物熔融，倾倒入模具中并且使其冷却。每个栓剂含有 20 mg 活性成分。

**实施例 C: 溶液剂**

由 1 g 式 I 活性成分、9.38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  和 0.1 g 苯扎氯铵在 940 ml 双蒸水中制备成溶液。将 pH 值调节为 6.8，并且使溶液达到 1 l，通过辐照灭菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

**实施例 D: 软膏剂**

在无菌条件下将 500 mg 式 I 活性成分与 99.5 g 凡士林混合。

**实施例 E: 片剂**

用常规方式对 1 kg 式 I 活性成分、4 kg 乳糖、1.2 kg 马铃薯淀粉、0.2 kg 滑石和 0.1 kg 硬脂酸镁的混合物进行压制得到片剂，使得每片片剂含有 10 mg 活性成分。

**实施例 F: 包衣片剂**

类似于实施例 E 压制片剂，随后通过常规方法用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、西黄蓍胶和染料包衣料进行包衣。

**实施例 G: 胶囊剂**

用常规方法将 2 kg 式 I 活性成分装入硬明胶胶囊中，使得每粒胶囊中含有 20 mg 活性成分。

**实施例 H: 安瓿剂**

对 1 kg 式 I 活性成分在 60 l 双蒸水中的溶液进行无菌过滤，将其转移至安瓿中，在无菌条件下冷冻干燥并在无菌条件下密封。每个安瓿剂含有 10 mg 活性成分。