



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95120111.5

[51]Int.Cl⁶

C07D417/12

[43]公开日 1996年10月16日

[22]申请日 95.12.27

[30]优先权

[32]94.12.28[33]FR[31]9415805

[71]申请人 萨诺费公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 A·巴多尔克 M·F·波尔迪斯
P·迪科恩泰特 J·M·赫尔伯特
J·P·马夫伦德

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所
代理人 张元忠

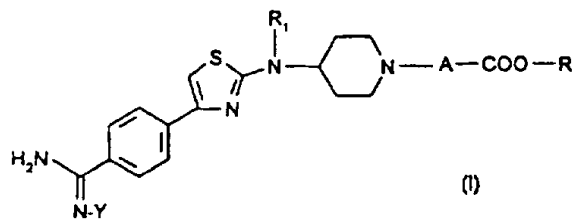
A61K 31/445 A61K 31/425
// (C07D417/12,277;42,211;58)

权利要求书 8 页 说明书 36 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代的4-苯基噻唑衍生物,其制法和含它们的药物组合物

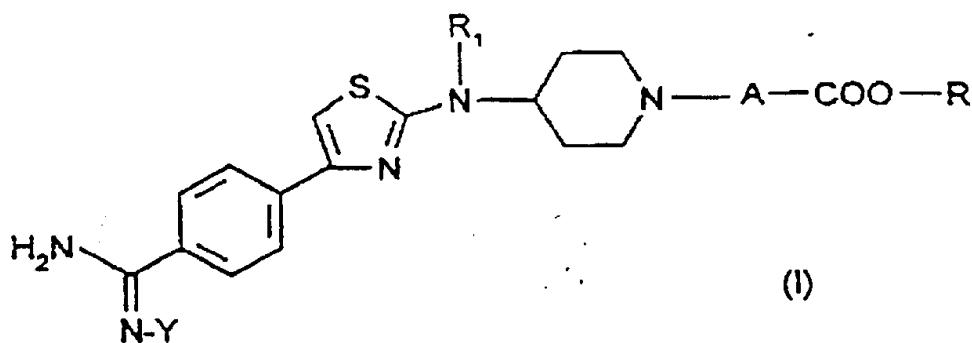
[57]摘要

本发明涉及式 (I) 化合物, 其中 R、A、R₁ 和 Y 如权利要求 1 所定义。



权 利 要 求 书

1. 下式化合物或其一种盐:



其中:

—R₁ 表示氢, C₁—C₅ 烷基, C₃—C₈ 环烷基, 烷基部分具有 1—5 个碳原子的芳烷基, 烷氧羰基烷基或 (烷氧羰基芳基) —烷基, 其中烷氧基和烷基部分具有 1—3 个碳原子; 羧基烷基或 (羧基芳基) 烷基, 其中烷基部分具有 1—3 个碳原子;

—A 表示: 或者 (i) 任意地被下列基团一取代或二取代或不取代的亚甲基: C₁—C₅ 烷基, 烷氧羰基 (其中烷氧基部分具有 1—5 个碳原子), 烷氧羰基烷基 (其中烷氧基和烷基部分具有 1—5 个碳原子), 羧基烷基 (其中烷基部分具有 1—5 个碳原子), 选自苯基或苄基 (该苯基或苄基是未取代的或者在芳环上被 C₁—C₅ 烷基、C₁—C₅ 烷氧基、羟基、卤素或三氟甲基取代) 的基团, 吡啶基, 或者 (ii) 亚乙基;

—R 表示氢, C₁—C₅ 烷基, 芳基或芳烷基 (其中烷基部分具有 1—5 个碳原子, 所述芳基和芳烷基是未取代的或者在芳环上被羟基、C₁—

C₃ 烷氧基、C₁—C₃ 链烷酰氧基、卤素、三氟甲基或 C₁—C₅ 烷基取代);

—Y 表示氢, —COOR₂ 基团, 其中 R₂ 表示 C₁—C₅ 烷基; 芳基或芳烷基, 其中烷基部分具有 1—5 个碳原子, 所述芳基和芳烷基可以任意地在芳环上被 C₁—C₅ 烷基取代或不取代; 或者 —COR₃ 基团, 其中 R₃ 表示 C₁—C₅ 烷基。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 Y 表示氢, —A—表示任意地不取代或一取代的亚甲基, 并且 R₁ 表示氢、甲基、羧基烷基或烷氧羰基烷基, 或其一种盐。

3. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 Y 表示 —COOR₂ 基团, 并且 —A—表示任意地不取代或一取代的亚甲基, 其中 R₂ 如对 (I) 所定义, 或其一种盐。

4. 按照权利要求 1—3 的化合物, 其中 —A—表示 —CH₂—, 或其一种盐。

5. 按照权利要求 1—4 的化合物, 其中 R₁ 表示氢、羧基烷基或烷氧羰基烷基, R 表示氢、甲基或乙基, 或其一种盐。

6. 按照权利要求 1—5 的化合物, 其中 R 表示甲基或乙基。

7. 下列化合物或其一种盐:

a) (4—{4—[4—(氨基亚氨基甲基)苯基]—1,3—噻唑—2—基氨基}哌啶—1—基)乙酸甲酯,

b) (4—{4—[4—(氨基亚氨基甲基)苯基]—1,3—噻唑—2—基氨基}哌啶—1—基)乙酸,

c) (4—{4—[4—(氨基(N—乙氧羰基亚氨基)甲基)苯基]—1,3—噻唑—2—基氨基}哌啶—1—基)乙酸甲酯,

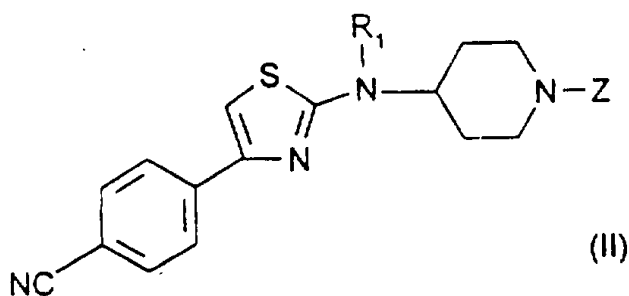
- d) (4- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基氨基} 哌啶-1-基) 乙酸乙酯,
- e) (4- {4- [4- (氨基 (N-乙氧羰基亚氨基) 甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基氨基} 哌啶-1-基) 乙酸乙酯,
- f) (4- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基-N-羧甲基氨基} 哌啶-1-基) 乙酸,
- g) 3- [N- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基} -N- (1-乙氧羰基甲基哌啶-4-基) 氨基] 丙酸乙酯,
- h) 3- [N- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基} -N- (1-羧甲基哌啶-4-基) 氨基] 丙酸,
- i) 3- [N- {4- [4- (氨基乙氧羰基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基} -N- (1-乙氧羰基甲基哌啶-4-基) 氨基] 丙酸乙酯。

8. 按照权利要求 1-7 的化合物, 为外消旋混合物或对映体形式, 或其一种盐。

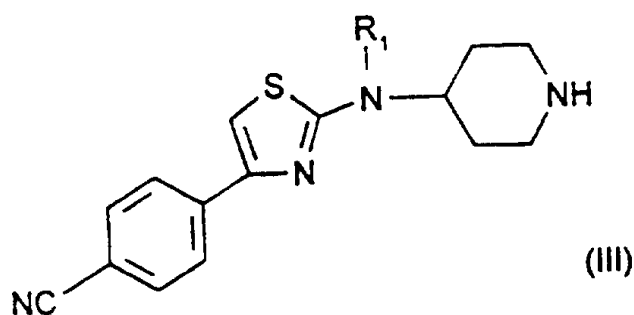
9. 按照权利要求 1-8 的化合物, 其中式 (I) 化合物是盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、乙酸盐、硫酸氢盐、磷酸二氢盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、马来酸盐、富马酸盐、磺酸盐、2-萘磺酸盐、甘醇酸盐、葡糖酸盐、柠檬酸盐、羟乙磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、戊二酸盐、甲苯磺酸盐形式, 或者是例如碱金属盐如钠盐形式的无机碱盐。

10. 式 (I) 化合物的制备方法, 其特征在于该方法包括下列步骤:

(a) 脱去式 (II) 化合物的环胺官能团的保护:



其中 R_1 如对 (I) 所定义, 并且 Z 表示氨基保护基如苄基, 由此得到下式的游离胺:



其中 R_1 如对 (I) 所定义;

当 Z 表示苄基时, 可以通过氯甲酸酯的作用脱保护;

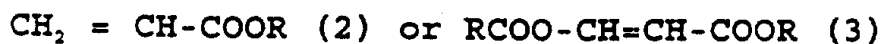
(b) 将所得的式 (III) 化合物 N-烷基化

(i) 或者, 在选自例如链烷醇或二甲基甲酰胺的溶剂中, 在碱性试剂如碱金属碳酸盐或三乙胺存在下, 通过与下式的卤代衍生物反应:

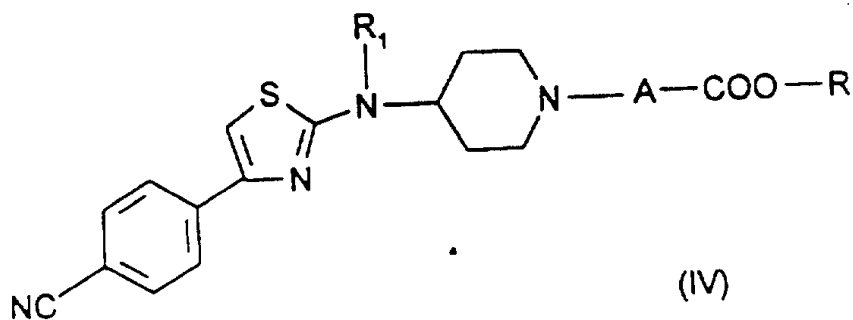


其中 X 表示离去基团例如甲苯磺酰基或卤素, 优选氯或溴, A 和 R 如对 (I) 所定义;

(ii) 或者, 在链烷醇中, 通过与下式的 α, β -不饱和酯进行 Michael 反应:

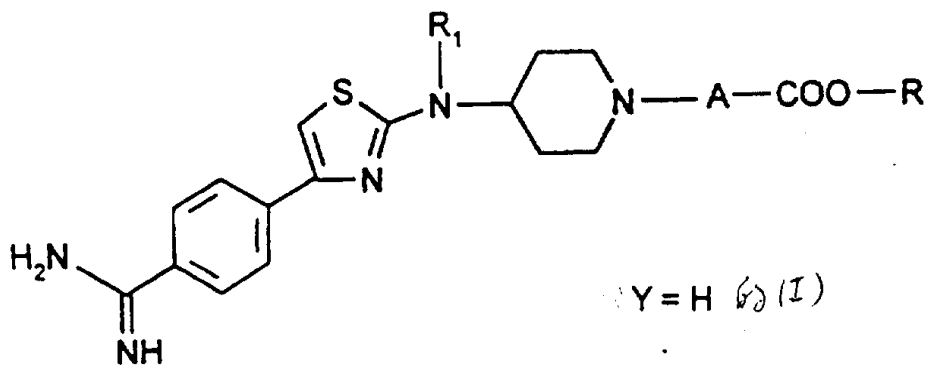


其中 R 如对 (I) 所定义，
得到下式化合物：



其中 A、R 和 R₁ 如对 (I) 所定义，

(c) 在酸性介质中，在链烷醇中将所得化合物与脒 (IV) 进行 Pinner 反应，得到中间体盐，将其与胺、例如氨进行反应，得到下式的脒：



其中 A、R 和 R₁ 如对 (I) 所定义，所得化合物表示其中 Y 是氢的式 (I) 化合物，

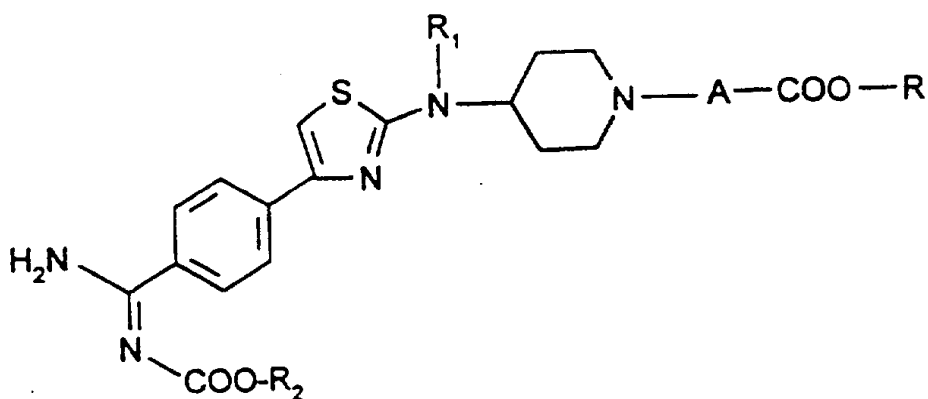
(d) 如果需要，将步骤 (c) 中所得的脒，

(i) 或者，在溶剂例如二甲基甲酰胺中、在碱性介质中，例如在三乙

胺或碱金属碳酸盐存在下，与下式的氯甲酸酯反应：



其中 R_2 如对 (I) 所定义，得到下式化合物

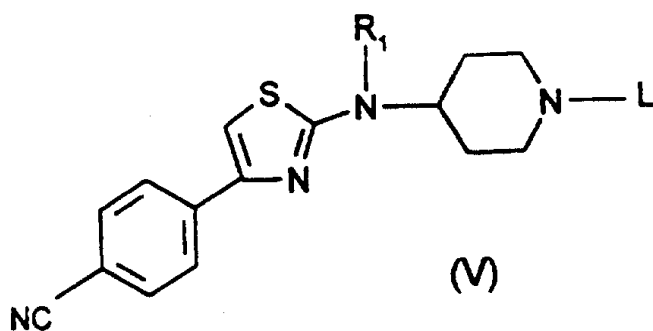


其中 Y 表示 $-\text{COO-R}_2$ 并且 R_1 、 R_2 、A 和 R 如对 (I) 所定义；

(ii) 或者，与酰化剂如 Cl-CO-R_3 反应，其中 R_3 如对 (I) 所定义，得到其中 Y 表示 $-\text{CO-R}_3$ ， R_1 、A 和 R 如对 (I) 所定义的式 (I) 化合物，

(e) 如果需要，在例如酸性介质中、在盐酸存在下，将步骤 (c) 所得的相应酯前体水解，得到其中 R 是氢的式 (I) 化合物或其一种盐。

11. 下式化合物或其一种盐：



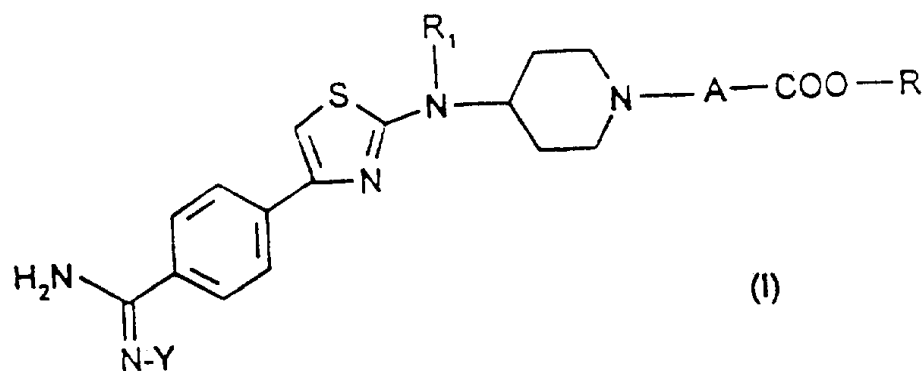
其中 L 表示氢、如权利要求 10 中对 (II) 所定义的保护基 Z 或 -A-COOR 基团, A、R 和 R₁ 如权利要求 1 中对 (I) 所定义。

12. 药物组合物, 其特征在于该组合物含有治疗有效剂量的、权利要求 1-9 中的一个所述的至少一种化合物和至少一种药物赋形剂。

13. 单位剂型的药物组合物, 该组合物含有治疗有效剂量的、权利要求 1-9 中的一个所述的至少一种化合物和至少一种药物赋形剂。

14. 药物组合物, 该组合物含有 0.01-500 mg 权利要求 1-9 中的一个所述的化合物和至少一种赋形剂。

15. 下式化合物或其一种盐:



其中:

-R₁ 表示氢, C₁-C₅ 烷基, C₃-C₈ 环烷基, 烷基部分具有 1-5 个碳原子的芳烷基, 烷氧羰基烷基, 其中烷基和烷氧基部分具有 1-3 个碳原子, 或羧基烷基, 其中烷基部分具有 1-3 个碳原子; -A 表示: 或者 (i) 任意地被下列基团一取代或二取代或不取代的亚甲基: C₁-C₅ 烷基, 烷氧羰基 (其中烷氧基部分具有 1-5 个碳原子), 烷氧羰

基烷基（其中烷氧基和烷基部分具有 1—5 个碳原子），羧基烷基（其中烷基部分具有 1—5 个碳原子），选自苯基或苄基（该苯基或苄基是未取代的或者在芳环上被 $C_1—C_5$ 烷基、 $C_1—C_5$ 烷氧基、羟基、卤素或三氟甲基取代）的基团，吡啶基，或者 (ii) 亚乙基；

—R 表示氢， $C_1—C_5$ 烷基，芳基或芳烷基，其中烷基部分具有 1—5 个碳原子，所述芳基和芳烷基是未取代的或者被羟基、 $C_1—C_3$ 烷氧基、卤素、三氟甲基或 $C_1—C_5$ 烷基取代；

—Y 表示氢， $—COOR_2$ 基团，其中 R_2 表示 $C_1—C_5$ 烷基；芳基或芳烷基，其中烷基部分具有 1—5 个碳原子，所述芳基和芳烷基可以任意地被 $C_1—C_5$ 烷基取代或不取代；或者 $—COR_3$ 基团，其中 R_3 表示 $C_1—C_5$ 烷基。

说明书

取代的 4-苯基噻唑衍生物，其制法 和含它们的药物组合物

本发明涉及新的 2-氨基-4-苯基噻唑衍生物及其盐，制备这些化合物的方法和含有这些化合物的药物组合物。

本发明化合物的原始结构及其出人意料的药理学性质不同于其它的 1,3-噻唑衍生物。实际上，本发明化合物对纤维蛋白原受体，即葡糖蛋白 II b/III a 复合物 (GP II b/III a) 具有亲和性；尤其是，本发明化合物是新的血小板凝集抑制剂，它是非肽结构的 GP II b/III a 受体拮抗剂，通过非肠道和口服途径发挥作用。

血小板活化和凝集与多种病理状态有关，这些疾病是例如心血管和脑血管系统疾病，例如与动脉粥样硬化和糖尿病有关的血栓栓塞疾病，例如不稳定的绞痛、脑疾病发作、血管成型术、动脉内膜切除术或安装斯坦特固定膜后的绞痛病，与血栓溶解后的再栓塞、梗塞、局部缺血引起的痴呆、外周动脉疾病、血液透析、耳纤维性颤动或者使用主动脉冠状搭桥的血管假体时、还有骨质疏松、癌症和转移瘤或肾小球性肾炎有关的疾病。

血小板对这些病理进程的作用是由于其能够形成血小板凝块或血块，特别是在动脉粥样化斑破裂后受损伤的动脉壁上。

已知血小板在保持止血和动脉栓塞发病机理方面起着重要的作

用。已经证明，在冠状血栓溶解中血小板的活化增加，这会对再灌注产生影响，并导致动脉再闭合。

对阿司匹林和氯吡格雷进行的临床研究证明，抑制血小板凝集是预防几类高危人群心血管疾病发生的有效方法。

血小板被大量兴奋剂激活，然后改变其形状，以及改变颗粒内含物的分泌并凝集。然后血小板凝集，形成血块。

几种内源性兴奋剂如腺苷-5'-二磷酸盐 (ADP)、5-羟色胺、花生四烯酸、血小板活化因子 (PAF)、肾上腺素、凝血酶或胶原是已知的。

在凝集和血小板功能的活性中同时涉及几种内源性兴奋剂，能够抗所有兴奋剂的抑制剂则代表比目前市售的专门抗特定兴奋剂的药物产品更有效的抗血小板剂。

目前市售的血小板凝集抑制剂仅有抗一类兴奋剂的活性。例如阿司匹林仅有抗花生四烯酸的活性，氯吡格雷仅有抗 ADP 的活性，ADP 是血栓烷 A₂ 合成酶的抑制剂或者是血栓烷 A₂ 受体或水蛭素兴奋剂，水蛭素有抗凝血酶作用。

近来发现了所有已知兴奋剂的共同作用方式。即将葡糖蛋白 II b/III a 的膜复合物活化，然后其与循环纤维蛋白原结合，由此在几个血小板之间架起象桥一样的结构，因此血小板凝集。近来的回顾展示了作为 GP II b/III a 兴奋剂产物的价值，例如 *Drugs of Future*, 1994, 19 (2), 135-159; 或者 19 (5), 461-476 或者 19 (8), 757-764。

非兴奋血小板的 GP II b/III a 不与可溶性蛋白结合。相反，已知活化血小板的 GP II b/III a 粘附在蛋白质例如纤维蛋白原、Von

Willebrand's 因子、fibronectin 或 vitronectin 上。纤维蛋白原和 Von Willebrand's 因子与 GP II b/III a 的结合造成血小板凝集。纤维蛋白原的结合部分是由识别序列 Arg-Gly-Asp (RGD) 介导的, 该序列是公知的与 GP II b/III a 结合的粘附蛋白 (Thromb. Res. 1993, 72, 231-245)。

GP II b/III a 早已是专利申请的主题; 例如 EP-608858、EP-542363、EP-539343、EP-478363、EP-623595、WO 93/14077、WO 94/22910, 并且在过去的几年中, 对 GP II b/III a 抑制剂的抗血栓形成性质已有描述 (参见上述 Drug of Future)。在所研究的化合物中, 在人体临床医学中, 单克隆抗体 c7E3 (Abciximab) 显示了有利的抗血栓形成性质, 这一点尤其是描述于 N. Engl. J. Med., 1994, 330, 956-61 中。这些结果是特别令人感兴趣的, 因为这表明这些产物是预防血栓形成及其并发症的良好的候选者。该产物需要通过静脉途径施用。但是, 迄今为止, 在用于对男性进行研究的 GP II b/III a 抑制剂中的一些显示出具有口服活性。

尤其是下列化合物, 例如 SC 54684、L 703-014、GR 144053、DMP 728 或者 BIBU-104 (Zablocki, J. A. 等, Exp. Opin. Invest. Drugs., 1994, 3, 5, 449-55)。

因此, 对于具有口服活性的 GP II b/III a 拮抗剂的发展构成了治疗血小板凝集所致疾病的新的途径。

现今的需要在于能够具有对 GP II b/III a 有特异性的血小板凝集抑制剂, 不管是否涉及兴奋, 该抑制剂能抑制血小板活化和凝集; 该抑制剂应该具有口服活性。

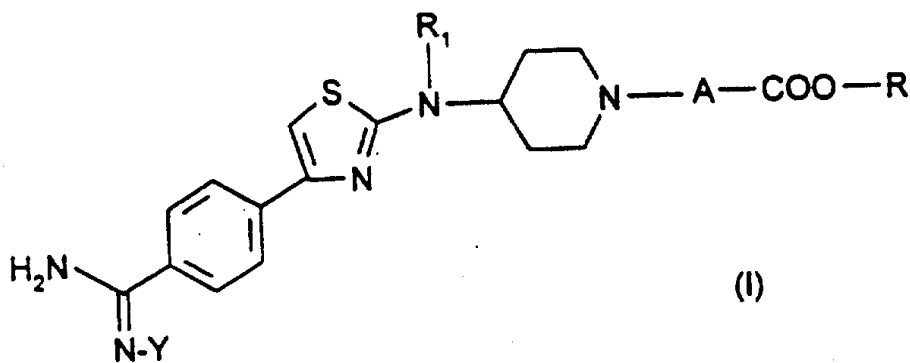
该抑制剂应该具有比目前市售的特定拮抗剂更有效的抗血小板

凝集的治疗性质。

因此,本发明涉及适于用作葡糖蛋白 GP II b/III a 复合物的拮抗剂的噻唑衍生物,含有这些化合物的药物组合物,单独使用这些化合物或者将其与其它抗血栓形成剂如抗凝血药和/或血栓溶解剂结合治疗血栓栓塞和任何其它与此有关的疾病的用途。

本发明还涉及含有至少一种本发明化合物的药物组合物的活性成分与抗凝血药(如苄丙酮香豆素、肝素、硼酸肽(boropeptide)、水蛭素或 argatroban)或血小板凝集抑制剂如阿司匹林、氯吡格雷或者血栓溶解剂(如血浆酶原组织活化剂、anistreplase、尿激酶或链激酶)或其混合物的混合物,用于抑制血小板凝集和血栓栓塞疾病的、含有这些混合物的组合物。

具有下式的本发明化合物或其一种盐:



其中:

— R_1 表示氢, C_1-C_5 烷基, C_3-C_8 环烷基, 烷基部分具有 1—5 个碳原子的芳烷基, 烷氧羰基烷基或(烷氧羰基芳基) — 烷基, 其中烷氧基和烷基部分具有 1—3 个碳原子; 羧基烷基或(羧基芳基) 烷基, 其中烷基部分具有 1—3 个碳原子;

—A 表示: 或者 (i) 任意地被下列基团一取代或二取代或不取代的

亚甲基： C_1-C_5 烷基，烷氧羰基（其中烷氧基部分具有 1—5 个碳原子），烷氧羰基烷基（其中烷氧基和烷基部分具有 1—5 个碳原子），羧基烷基（其中烷基部分具有 1—5 个碳原子），选自苯基或苄基（该苯基或苄基是未取代的或者在芳环上被 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基、羟基、卤素或三氟甲基取代）的基团，吡啶基，或者 (ii) 亚乙基；

—R 表示氢， C_1-C_5 烷基，芳基或芳烷基（其中烷基部分具有 1—5 个碳原子，所述芳基和芳烷基是未取代的或者在芳环上被羟基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 链烷酰氧基、卤素、三氟甲基或 C_1-C_5 烷基取代）；

—Y 表示氢，—COOR₂ 基团，其中 R₂ 表示 C_1-C_5 烷基；芳基或芳烷基，其中烷基部分具有 1—5 个碳原子，所述芳基和芳烷基可以任意地在芳环上被 C_1-C_5 烷基取代；或者—COR₃ 基团，其中 R₃ 表示 C_1-C_5 烷基。

按照本发明，芳基被理解为是特指芳环，例如 C_6-C_{10} 芳环，特别是苯基、1-萘基或 2-萘基。

同样，本发明的芳烷基、（烷氧羰基芳基）烷基和（羧基芳基）烷基的芳基部分优选表示芳环，例如 C_6-C_{10} 芳环，特别是苯基、1-萘基或 2-萘基。

本发明式 (I) 化合物的盐包括那些与能够使式 (I) 化合物适当地分离或结晶的无机酸或有机酸形成的盐，所述酸是例如苦味酸或草酸或旋光活性的酸，例如扁桃酸或樟脑磺酸，可药用的盐是例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、乙酸盐、硫酸氢盐、磷酸二氢盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、马来酸盐、富马酸盐、磺酸盐、2-萘磺酸

盐、甘醇酸盐、葡糖酸盐、柠檬酸盐、羟乙磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、戊二酸盐、甲苯磺酸盐或者碱金属盐如钠盐形式的无机碱盐。

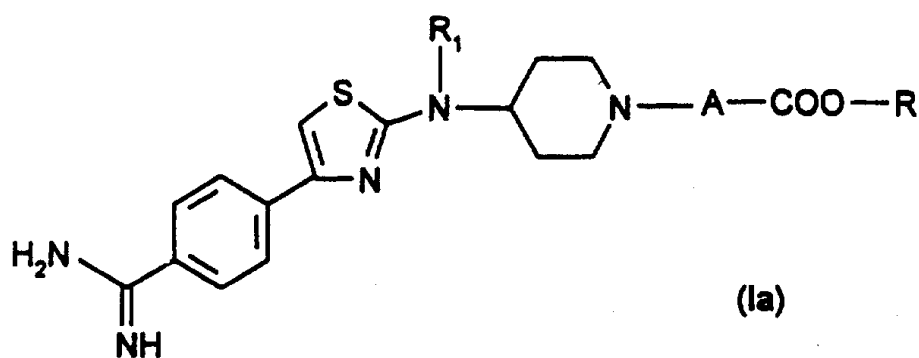
本发明还涉及任意地包括手性中心的式 (I) 化合物的旋光异构体及其盐。

因此，式 (I) 化合物的对映体和外消旋混合物是构成本发明的必要部分。

在本说明书中，烷基或烷氧基是直链或支链的。烷基是例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基，烷氧基是例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

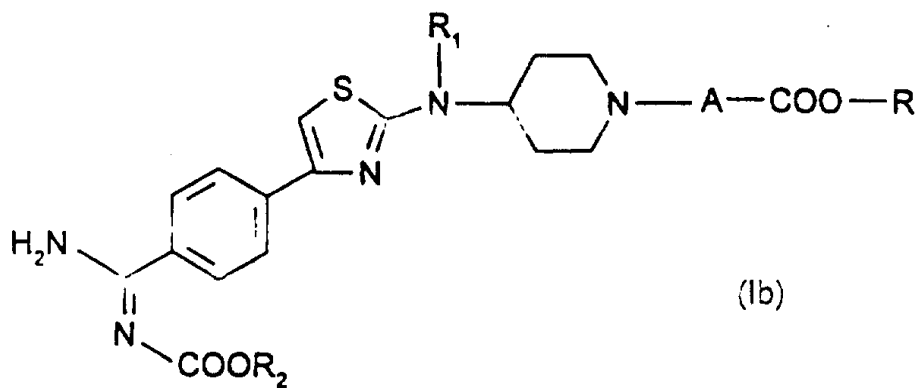
优选的是其中 R 表示甲基或乙基的式 (I) 化合物。

另一组优选的化合物由下式化合物或其一种盐组成：



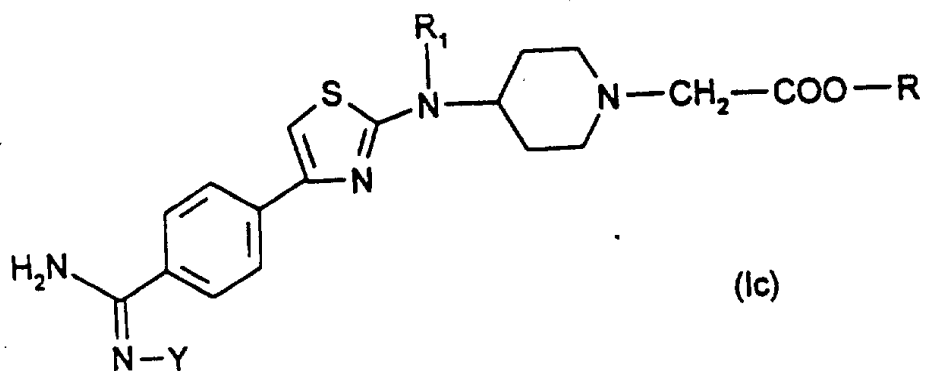
其中 -A- 表示任意地不取代或一取代的亚甲基，R₁ 表示氢、甲基、羧基烷基或烷氧羰基烷基，并且 -COO-R 如对 (I) 所定义。

另一组优选的化合物由下式化合物或其一种盐组成：



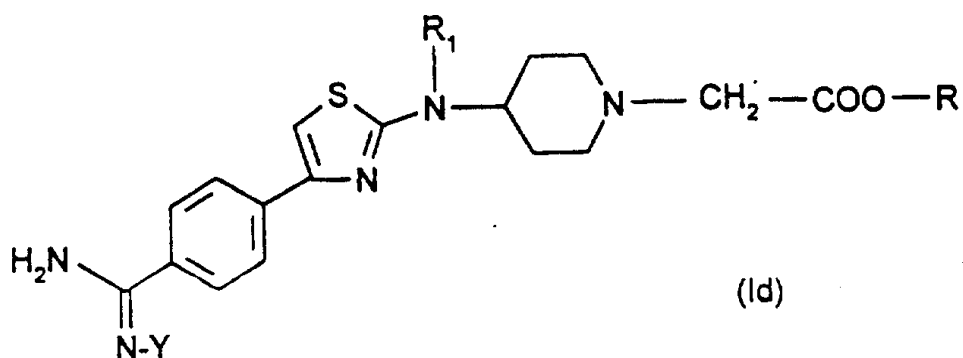
其中-A-表示任意地不取代或一取代的亚甲基，并且-COO-R、 R_1 和 R_2 如对 (I) 所定义。

特别优选的是下式化合物或其一种盐：



其中 R、Y 和 R_1 如对 (I) 所定义。

尤其特别优选的是下式化合物或其一种盐：



其中R₁表示氢、羧基烷基或烷氧羰基烷基，R表示氢、甲基或乙基，Y如对(I)所定义。

最优的化合物是下列化合物或其一种盐：

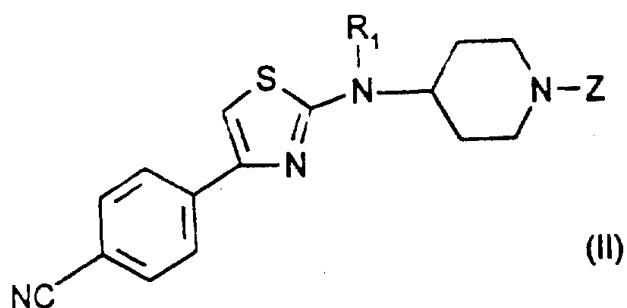
- a) (4- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基氨基} 哌啶-1-基) 乙酸甲酯,
- b) (4- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基氨基} 哌啶-1-基) 乙酸,
- c) (4- {4- [4- (氨基(N-乙氧羰基亚氨基) 甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基氨基} 哌啶-1-基) 乙酸甲酯,
- d) (4- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基氨基} 哌啶-1-基) 乙酸乙酯,
- e) (4- {4- [4- (氨基(N-乙氧羰基亚氨基) 甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基氨基} 哌啶-1-基) 乙酸乙酯,
- f) (4- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基-N-羧甲基氨基} 哌啶-1-基) 乙酸,
- g) 3- [N- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基} -N- (1-乙氧羰基甲基哌啶-4-基) 氨基] 丙酸乙酯,
- h) 3- [N- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基} -N- (1-羧甲基哌啶-4-基) 氨基] 丙酸,
- i) 3- [N- {4- [4- (氨基乙氧羰基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基} -N- (1-乙氧羰基甲基哌啶-4-基) 氨基] 丙酸乙酯。

本发明还涉及由式(II)的中间体化合物制备式(I)化合物

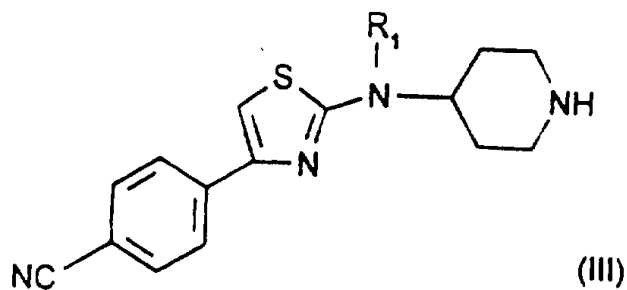
的方法。

该方法包括下列步骤：

(a) 脱去式 (II) 化合物的环胺官能团的保护：



其中 R₁ 如对 (I) 所定义，并且 Z 表示氨基保护基如苄基，由此得到式 (III) 的游离胺：



其中 R₁ 如对 (I) 所定义；

当 Z 表示苄基时，可以通过氯甲酸酯的作用脱保护；

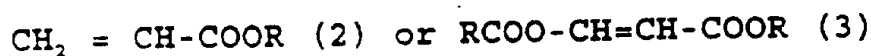
(b) 将所得的式 (III) 化合物 N-烷基化

(i) 或者，在选自例如链烷醇或二甲基甲酰胺的溶剂中，在碱性试剂如碱金属碳酸盐或三乙胺存在下，通过与下式的卤代衍生物反应：

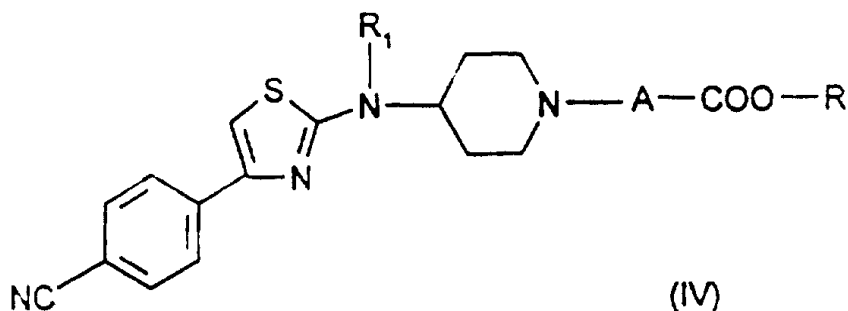


其中 X 表示离去基团例如甲苯磺酰基或卤素，优选氯或溴，A 和 R 如对 (I) 所定义；

(ii) 或者，在链烷醇中，通过与下式的 α, β -不饱和酯进行 Michael 反应：

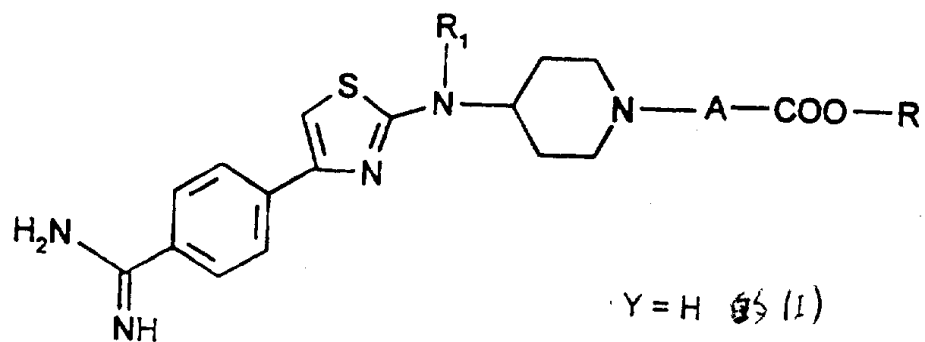


其中 R 如对 (I) 所定义，
得到下式化合物：



其中 A、R 和 R₁ 如对 (I) 所定义，

(c) 在酸性介质中，在链烷醇中将所得化合物与脒 (IV) 进行 Pinner 反应，得到中间体盐，将其与胺、例如氨进行反应，得到下式的脒：



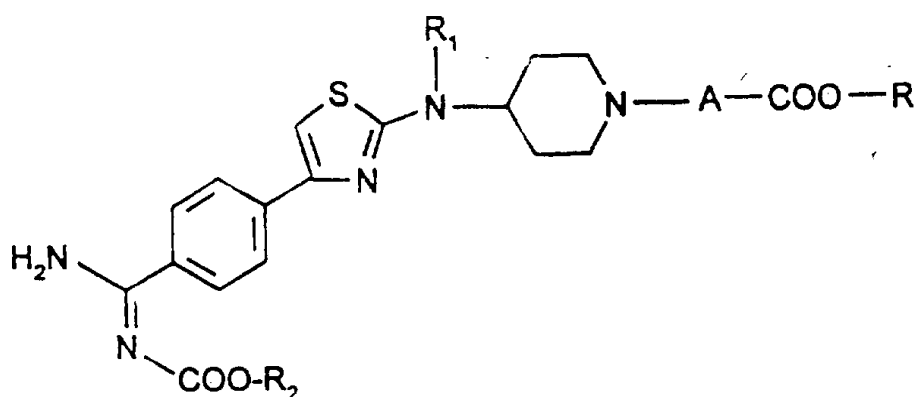
其中 A、R 和 R₁ 如对 (I) 所定义，所得化合物表示其中 Y 是氢的式 (I) 化合物，

(d) 如果需要，将步骤 (c) 中所得的脒，

(i) 或者，在溶剂例如二甲基甲酰胺中、在碱性介质中，例如在三乙胺或碱金属碳酸盐存在下，与下式的氯甲酸酯反应：



其中 R₂ 如对 (I) 所定义，得到下式化合物



其中 Y 表示 $-\text{COO}-\text{R}_2$ 并且 R₁、R₂、A 和 R 如对 (I) 所定义；

(ii) 或者，与酰化剂如 $\text{Cl}-\text{CO}-\text{R}_3$ 反应，其中 R₃ 如对 (I) 所定义，得到其中 Y 表示 $-\text{CO}-\text{R}_3$ ，R₁、A 和 R 如对 (I) 所定义的式 (I) 化合物。

(e) 如果需要，在例如酸性介质中、在盐酸存在下，将步骤 (c) 所得的相应酯前体水解，得到其中 R 是氢的式 (I) 化合物或

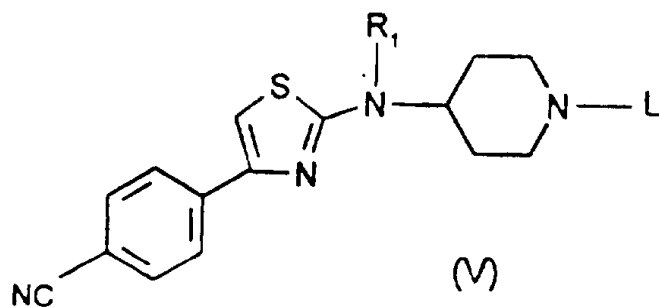
其一种盐。

其中 R_1 不是氢的式 (II) 中间体化合物可以简单地通过下列方法由其中 R_1 是氢的相应的式 (II) 化合物制备, 所述方法是在强碱例如碱金属氢化物 (例如氢化钠) 或例如叔丁醇钾存在下, 在无水溶剂如二甲基甲酰胺或四氢呋喃中, 通过式 R_1X 衍生物的作用进行制备, 其中 R_1 如对 (I) 所定义, 并且 X 是离去基团例如烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基或卤原子, 或者在相转移催化剂例如溴化四丁基铵和碱如碳酸钾存在下, 在惰性溶剂如甲苯中, 通过固-液相转移催化作用 (PTC) 进行制备。

如果 $R_1 = -CH_2-CH_2-COOR_4$ (R_4 表示氢或 C_1-C_2 烷基), 则可以在固-液 PTC 条件下, 在催化剂如溴化四丁基铵和碱如碳酸钾存在下, 在惰性溶剂如甲苯中, 通过其中 R_1 是氢原子的相应的式 (II) 化合物与式 $CH_2=CH-COOR_4$ 的 α, β -不饱和化合物进行 Michael 反应方便地得到其中 $R_1 = -CH_2-CH_2-COOR_4$ 的式 (II) 化合物。

其中 R_1 表示氢的中间体化合物 (II) 可以按照本领域专业人员公知的方法制备, 特别是按照 Hantzsch 方法 (Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. Katritzky, 1984, Vol 6), 由市售的或者可以按照已知方法制备的原料进行制备。

式 (II)、(III) 和 (IV) 化合物及其盐是新化合物, 它们构成了本发明的另一方面。它们可以由下式 (V) 表示:

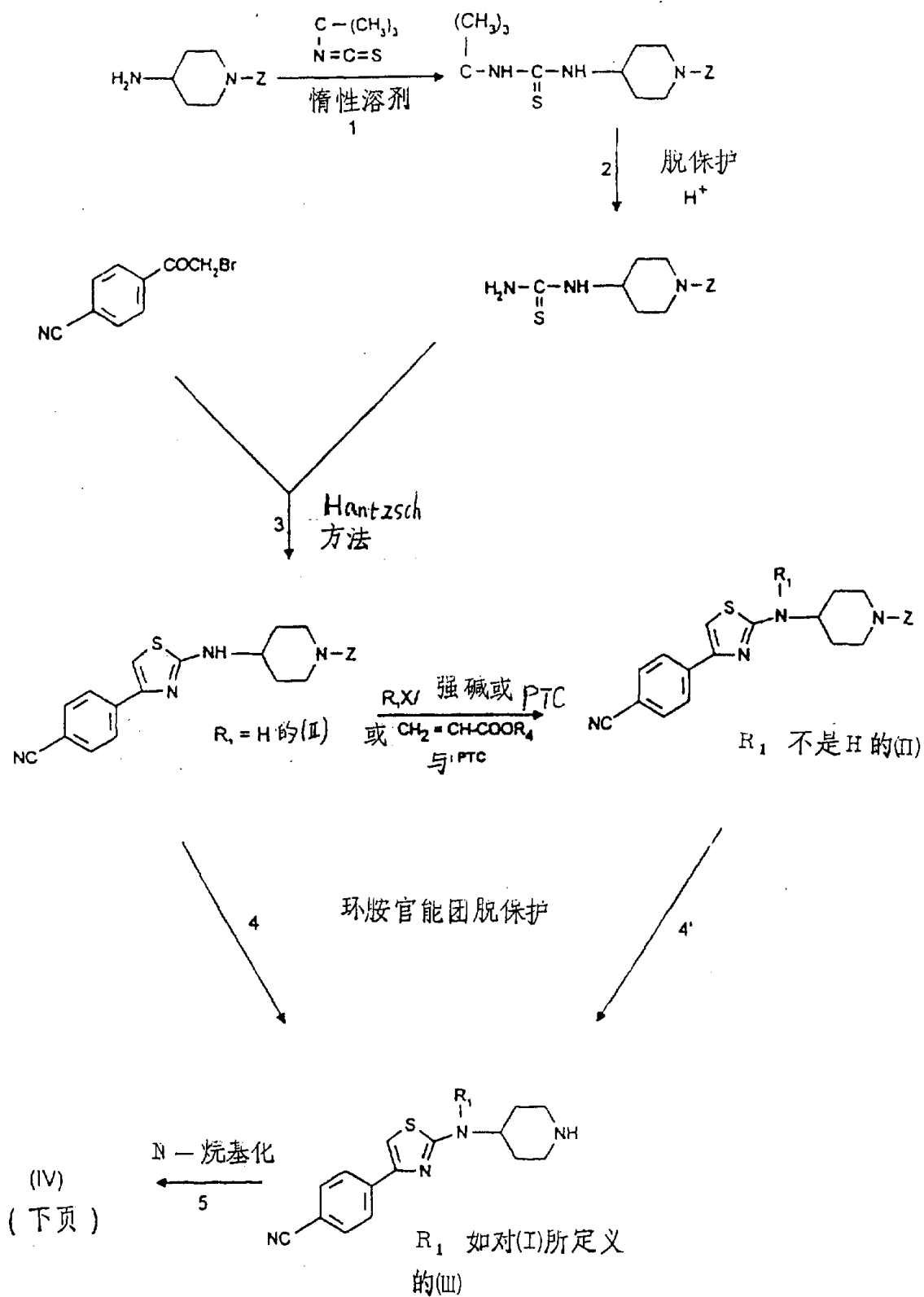


其中 R_1 如上所定义, L 表示氢、Z 基团或 $-A-COOR$ 基团, Z 、 A 和 R 如上所定义。

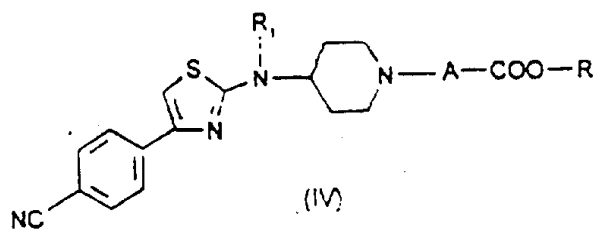
上述式 (I) 化合物还包括其中一个或多个氢、碳或卤原子、特别是氯和氟被其放射性同位素例如氙或 ^{14}C 置换的那些化合物。所述标记的化合物适于在生物化学分析中作为受体配体用于学术研究、代谢或药物动力学研究。

下列反应方案 1 表示了上述讨论的所有反应。

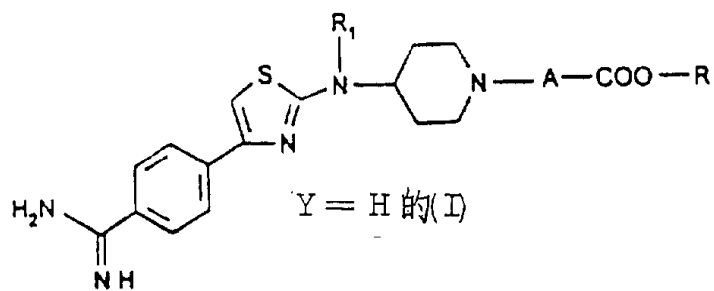
反应方案 1



反应方案 1 (续)



6 ↓ Pinner 反应

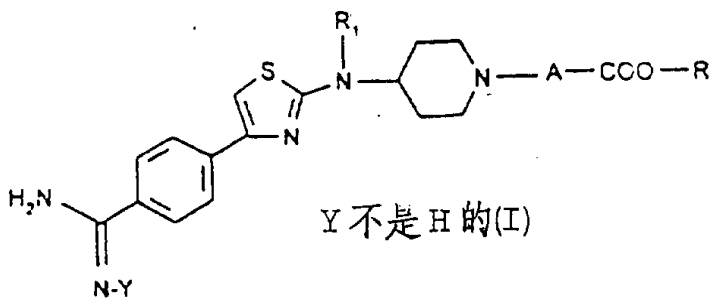
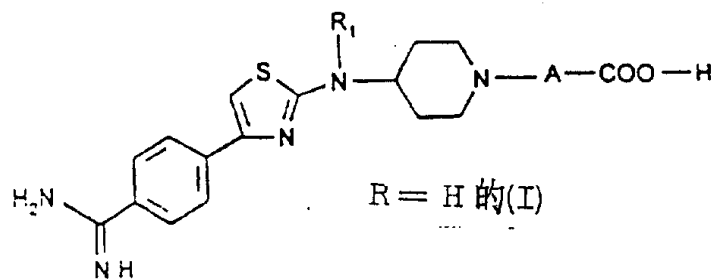


氨基甲酸酯
形成或酰化

7

H⁺ 水解

7



由于本发明化合物具有与纤维蛋白原和血小板结合有关的结抗活性，它们非常适合于人和兽用治疗，特别是治疗和预防血栓形成疾病。许多血栓形成疾病的实例在文献中是已知的，并且尤其包括闭合性血管疾病，例如心肌梗塞、心绞痛、短时局部缺血意外、血栓形成引起的脑疾病发作、动脉粥样硬化、外周动脉疾病、肾病、视网膜病、手术后血栓形成、肺囊胚套入 (embolies)、静脉血栓形成和血管成型术中的闭合性血管疾病。

本发明化合物在预防与器官、特别是移植的心和肾有关的外周及术后并发症方面是有价值的和适用的。

本发明化合物还适用于治疗或预防其它疾病，其中涉及了 GP II b/III a 复合物或其它受体 (氧基哌啶啉)。因此，例如，本发明化合物可用于增强结痂，用于治疗骨质疏松或类风湿性关节炎。

本发明化合物还可以用于治疗某些癌症，并且适用于预防和终止癌转移的发展。

另一方面，本发明涉及本发明化合物的可药用盐，其用于治疗或预防血栓形成疾病的用途，以及含有它们的药物产品制剂。

本发明化合物是生物化学和药理学实验的主体。

本发明化合物 (I) 的药理学活性通过血小板凝集实验评价。这些实验在得自人、狒狒、狗、豚鼠、兔、大鼠和小鼠，并能够测定这些化合物体外活性的样品上进行。采用同样的方法，在狒狒上还测定了通过静脉或口服途径施用的这些产物的体内活性。

按照下列两种方法之一引起血小板凝集：

采用下列文献所述的比浊法使血小板凝集的方法：

G.V. Born, Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal, *Nature*, 1962, 194, 927-929 modified according to SAVI et al., *Nouv. Rev. Fr. Hematol*, 1993, 35, 115-119.

通过对 400 μ l 富血小板血浆 (PRP) 进行比浊法测定, 测量血小板的凝集 (人、狗、豚鼠、兔、大鼠、小鼠和狒狒), 所述血浆是通过将在 3.8% 柠檬酸三钠溶液 (9 体积/1 体积) 中收集的全血离心得到的。在 37 $^{\circ}$ C 和搅拌 (900 转/分钟) 下, 将 400 μ l PRP 沉积于集合度计的孔中。加入 4 μ l 凝集剂引起凝集。

采用 Diodati 等所述的方法使全血凝集的方法 (*Circulation*, 1992, 86, 1186-1193)。

通过测量收集于 100 μ g/ml 水蛭素中的全血 (9 体积/1 体积) 的阻抗, 测量血小板凝集 (狗)。在 37 $^{\circ}$ C 和搅拌下, 将 0.5 ml 如此收集的全血和 0.5 ml 0.9% 氯化钠溶液沉积于集合度计的孔中, 然后将电极浸入孔中。用 10 μ l 凝集剂溶液激活后测量凝集作用。

研究用的凝集剂是 ADP (2.5 或 6.25 μ M)、花生四烯酸 (500 μ M)、胶原蛋白 (12.5 μ g/ml)、凝血酶 (0.1 IU/ml) 或 PAF (0.5 μ M)。对于体外实验, 在凝集开始前 30 秒向孔中加入含本发明化合物的 10 μ l 10% DMSO 溶液。在相同体积溶剂存在下进行对照实验。

尽管使用了凝集剂, 浓度为 1 nM 至 10 μ M 的本发明化合物显示了与血小板凝集有关的活性。

口服或静脉施用后, 可以观察到通过静脉或口服途径施用的、剂量为 0.01-100 mg/kg 的某些化合物具有药理活性。

式 (I) 化合物的毒性不太大；其毒性与其作为治疗上述疾病的药物产品的用途是匹配的。

式 (I) 化合物可以配制成给哺乳动物 (包括人) 施用的、用于治疗上述疾病的药物组合物。

上述式 (I) 化合物及其可药用盐可以使用的日剂量为每公斤接受治疗的哺乳动物体重 0.01—100 mg, 优选的日剂量为 0.01—5 mg/kg。

对于人来说, 每天的剂量范围优选为 0.1—500 mg, 更优选 2—500 mg/天, 这取决于接受治疗者的年龄或所治疗、预防或治愈的疾病类型。

在本发明的药物组合物中, 通常配制成含 0.01—500 mg 活性成分的剂量单位, 优选 0.2—500 mg, 更优选每一剂量单位含有 0.2—200 mg 所述活性成分。

因此本发明的目的还包括含有一种上述化合物作为活性成分的药物组合物。将这些化合物制备成能够经口服或非肠道途径施用的形式。

在本发明用于经口、舌下、皮下、肌内、静脉内、透皮、局部或直肠施用的药物组合物中, 活性成分可以与常规的药物载体混合, 以单位给药剂型给动物或人施用。适于给药的合适的单位剂型包括口服剂型如片剂、明胶胶囊、粉末、颗粒剂和口服溶液或悬浮液, 舌下和颊给药剂型, 皮下、肌内、静脉内、鼻内或眼内给药剂型, 以及直肠给药剂型。

当固体组合物制备成片剂时, 将主要的活性成分与药物赋形剂如明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石和阿拉伯胶等混合。片剂可

以用蔗糖或其它合适的材料包衣，或者对其进行处理，使其具有延长的或延迟的活性以及连续释放预定量的活性成分。

通过将活性成分与稀释剂混合，并将所得混合物倒入软或硬明胶胶囊中，制备明胶胶囊制剂。

糖浆剂或酞剂制剂可以含有活性成分和甜味剂（优选无热量的甜味剂）、对苯甲酸甲酯和对苯甲酸丙酯作为防腐剂，以及增味剂和合适的着色剂。

水分散的粉末或颗粒剂可以含有与分散剂或润湿剂、或悬浮剂如聚乙烯吡咯烷酮、以及甜味剂或矫味剂混合的活性成分。

对于直肠给药，可以使用栓剂，它是用在直肠温度下熔融的粘合剂例如可可脂或聚乙二醇制备的。

对于非肠道、鼻内或眼内施用，可以使用水悬浮液、等渗盐水溶液或无菌可注射溶液，其中含有药理上相容的分散剂和/或润湿剂，例如丙二醇或丁二醇。

活性成分还可以任意地与一种或多种载体或添加剂一起配制成微囊剂型。

活性成分还可以配制成与环糊精例如 α -、 β -或 γ -环糊精、2-羟基丙基- β -环糊精或甲基- β -环糊精的复合物形式。

下列制备和实施例用于说明本发明，而非限制本发明。

制备式（II）、（III）和（IV）中间体。

制备 I

N—（1-苄基哌啶-4-基）—N'-叔丁基硫脲（化合物 1）

将 24.39 g 4-氨基-1-苄基哌啶溶于 300 ml 二氯甲烷中，然后在室温滴加 16.7 ml 异硫氰酸叔丁酯。在室温搅拌反应混合物 5

小时，然后加入水并将反应混合物放置。分离有机相，用硫酸钠干燥并蒸发。所得残余物从石油醚中结晶，得到白色晶体，熔点为137°C；产率88%。

制备 II

N—(1—苄基哌啶—4—基) 硫脲氢溴酸盐 (化合物 2)

向 170 ml 在乙酸中的 33% 氢溴酸中加入 17 g N—(1—苄基哌啶—4—基)—N'—叔丁基硫脲；在室温搅拌反应混合物 4 小时，然后倒入乙醚中。过滤所得结晶，将其用乙醚充分洗涤，得到白色晶体，熔点 120°C；定量。

制备 III

4—{2—[N—(1—苄基哌啶—4—基) 氨基] 1, 3—噻唑—4—基} 苄腈二氢溴酸盐 (化合物 3, 其中 $R_1=H$ 的 (II))

向在 200 ml 甲醇中的 18.38 g N—(1—苄基哌啶—4—基) 硫脲氢溴酸盐中加入 12.46 g 4—氟基苯甲酰甲基溴，然后将反应混合物加热回流 4 小时。将反应混合物冷却至室温，然后连续加入 200 ml 乙醚，过滤沉淀，用乙醚洗涤，得到白色晶体，熔点 280°C；产率 86%。

制备 IV

4—{2—[N—(1—苄基哌啶—4—基)—N—甲氨基]—1, 3—噻唑—4—基} 苄腈 (化合物 4. 1, 其中 $R_1=CH_3$ 的 (II))

在室温，向悬浮在 13 ml N, N—二甲基甲酰胺中的 146 mg 氢化钠 (60% 分散体，在油中) 中加入溶于 5 ml N, N—二甲基甲酰胺中的 1.3 g 4—{2—[N—(1—苄基哌啶—4—基) 氨基] 1, 3—噻唑—4—基} 苄腈，并在此温度下将反应混合物搅拌 15 分钟。然后加入 0.23 ml 碘甲烷，在室温搅拌反应混合物 4 小时，将其倒入

水中，用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤，用硫酸钠干燥并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化，用二氯甲烷洗脱。得到黄色结晶，熔点为 136°C；产率：67%。

3- {N- (1-苄基哌啶-4-基) -N- [4- (4-氟基苯基) -1, 3-噻唑-2-基] 氨基} 丙酸乙酯草酸盐 (化合物 4. 2, 其中 $R_1 = -CH_2-CH_2-COOC_2H_5$ 的 (II))

向在 900 ml 甲苯中的 44. 8 g 4- {2- [N- (1-苄基哌啶-4-基) -N-甲氨基] 1, 3-噻唑-4-基} 苄腈中加入 25. 92 ml 丙烯酸乙酯、32. 98 g 碳酸钾和 7. 7 g 溴化叔丁基铵，然后将反应混合物加热回流 24 小时。将反应混合物冷却，加入水，放置后分离该混合物。有机相用硫酸钠干燥，然后蒸发至干。将所得的油溶于异丙醚中，在二氧化硅床上过滤，夹带异丙醇。蒸发滤液得到树脂，通过加入在丙酮中的 1 当量草酸使其成盐，得到白色结晶，熔点为 225°C；产率 84%。

制备 V

4- {2- [N- (哌啶-4-基) 氨基] -1, 3-噻唑-4-基} 苄腈二盐酸盐 (化合物 5. 1, 其中 $R_1 = H$ 的 (III))

按照 Tetrahedron Letters, 1983, 24, 31, 3233-3236 所述，通过氯甲酸酯的作用得到该化合物，更优选按照 J. Org. Chem., 1984, 49, 2081-2081 所述，通过氯甲酸 1-氯乙酯的作用得到该化合物。

向在 250 ml 1, 2-二氯乙烷中的 18 g 4- {2- [N- (1-苄基哌啶-4-基) 氨基] -1, 3-噻唑-4-基} 苄腈中加入 6. 2 g 1, 8-双-二甲基氨基萘，然后将反应混合物冷却至 0°C，加入 10. 4 ml 氯甲酸 1-氯乙酯，在此温度下搅拌反应混合物 30 分钟，然后加

热回流 3 小时。将反应混合物蒸发至干，残余物溶于 250 ml 甲醇中，然后将该混合物加热回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温，然后连续加入 250 ml 乙醚，将该混合物过滤，用乙醚洗涤并干燥，得到米色结晶，熔点为 266°C；产率 87%。

4- {2- [N- (哌啶-4-基) -N-甲氨基] -1, 3-噻唑-4-基} 苄腈二盐酸盐 (化合物 5. 2, 其中 $R_1=CH_3$ 的 (III))

按照对化合物 5. 1 所述的同样的方法，通过 4- {2- [N- (1-苄基哌啶-4-基) -N-甲氨基] -1, 3-噻唑-4-基} 苄腈的脱苄基化作用，得到该化合物。得到米色结晶，熔点为 175°C；产率 67%。

3- {N- [4- (4-氟苯基) -1, 3-噻唑-2-基] -N- (哌啶-4-基) 氨基} 丙酸乙酯二盐酸盐 (化合物 5. 3, 其中 $R_1=-CH_2-CH_2-COOC_2H_5$ 的 (III))

按照对化合物 5. 1 所述的同样的方法，通过 3- {N- (1-苄基哌啶-4-基) -N- [4- (4-氟苯基) -1, 3-噻唑-2-基] 氨基} 丙酸乙酯的脱苄基化作用，得到该化合物。得到白色结晶，熔点为 140°C；产率 70%。

实施例 VI

{4- [4- (4-氟苯基) -1, 3-噻唑-2-基-氨基] 哌啶-1-基} 乙酸甲酯 (化合物 6. 1, 其中 $R_1=H$ 、 $A=CH_2$ 且 $R=CH_3$ 的 (IV))

向在 150 ml N, N-二甲基甲酰胺中的 14. 8 g 4- {2- [(哌啶-4-基) 氨基] -1, 3-噻唑-4-基} 苄腈二盐酸盐中加入 17. 75 g 碳酸钾和 4. 3 ml 溴乙酸甲酯，将反应混合物在 50°C 加热 2 小

时。将其倒入水中，用硫酸钠干燥，并真空浓缩。残余物从异丙醚中结晶，得到米色结晶，熔点为 172°C；产率 86%。

3- {N- [4- (4-氟苯基) -1, 3-噻唑-2-基] -N- (1-乙氧羰基甲基哌啶-4-基) 氨基} 丙酸乙酯 (化合物 6. 2, 其中 R₁ = -CH₂-CH₂-COOC₂H₅、A=CH₂ 且 R=C₂H₅ 的 (IV))

按照对化合物 6. 1 所述的同样的方法，通过 3- {N- [4- (4-氟苯基) -1, 3-噻唑-2-基] -N- (哌啶-4-基) -氨基} 丙酸乙酯二盐酸盐与溴乙酸乙酯的 N-烷基化作用，得到该化合物。得到无色树脂；产率 85%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.16 (m, 6H); 1.73 - 1.96 (m, 4H); 2.29 (m, 2H); 2.66 (m, 2H); 2.89 (m, 2H); 3.23 (s, 2H); 3.50 (m, 1H); 3.62 (m, 2H); 4.04 (m, 4H); 7.49 (s, 1H); 7.82 (d, J = 8.44 Hz, 2H); 7.98 (d, J = 8.44 Hz, 2H).

制备 VII

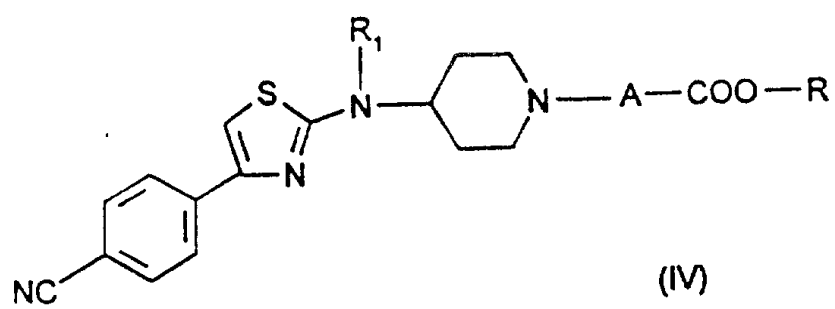
3- {4- [4- (4-氟苯基) -1, 3-噻唑-2-基-氨基] 哌啶-1-基} 丙酸甲酯 (化合物 7. 1)

按照 Organic Reaction, 1967, Vol. 10, 173 所述的方法，通过在链烷醇中的 α, β-不饱和酯进行 Michael 反应，得到该化合物。

向在 30 ml 甲醇中的 2 g 4- {2- [(哌啶-4-基) 氨基] -1, 3-噻唑-4-基} 苜腈中加入 1. 64 ml 三乙胺，然后加入 0. 55 ml 丙烯酸甲酯，将反应混合物加热回流 1 小时。然后将反应混合物蒸发至干。残余物经硅胶色谱纯化，用二氯甲烷-甲醇的混合物 (95/5) 洗脱。浓缩醇产物馏分，得到结晶，熔点为 154°C；产率：72%。

在进行上述制备 VI 和 VII 的方法的同时，制备下表 1 中所述的化合物 6. 3 至 7. 2:

表 I



化合物	R ₁	-A-COO-R	m.p.; °C, 盐
6.3	H	$\begin{array}{c} \text{—CH—COOCH}_3 \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	203
6.4	H		200, 2HCl
6.5	-CH ₃	-CH ₂ -COOCH ₃	107
6.6	H	-CH ₂ -COOt-Bu	50
6.7	H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	153
6.8	H	$\begin{array}{c} \text{—CH—CH}_3 \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	113

5

表 I (续)

化合物	R ₁	-A-COO-R	m.p.; °C, 盐
6.9	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	134
6.10	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---} \langle \text{Benzene Ring} \rangle \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	78
6.11	$-\text{CH}_2-\langle \text{Benzene Ring} \rangle$	$-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$	138
6.12	$-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$	树脂
6.13	$-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$	93
6.14	$-(\text{CH}_2)_3-\text{COOC}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	110; 2HCl
6.15	$-\text{CH}_2-\langle \text{Benzene Ring} \rangle-\text{COOCH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$	110; 2HCl
6.16	$-(\text{CH}_2)_2-\text{COOCH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$	树脂
7.2	H	$\begin{array}{c} \text{---CHCH}_2\text{---COOCH}_3 \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	134

实施例 1

(4- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基氨基} 哌啶-1-基} 乙酸甲酯盐酸盐

(I): $Y=H$; $-A-COOR=-CH_2COOCH_3$; $R_1=H$

按照 Organic Functional Group Preparation (Sandler S. 和 Karo W., 1989, 12, III, 第二版) 所述方法, 通过 Pinner 反应得到该化合物和下面实施例 2 的化合物。

在接近于 $0^{\circ}C$ 的温度下, 向用氯化氢饱和的 150 ml 甲醇中加入 10.33 g {4- [4- (4-氟苯基) -1, 3-噻唑-2-基-氨基] 哌啶-1-基} 乙酸甲酯 (化合物 6.1), 将反应混合物在 $4^{\circ}C$ 放置过夜。不需加热, 将该混合物蒸发至干, 然后将残余物溶于 150 ml 甲醇中, 通入氨气至 pH 呈碱性。然后将反应混合物加热回流 2 小时, 将其蒸发至干, 所得残余物在硅胶柱上经色谱纯化, 用二氯甲烷-甲醇混合物 (8/2 - v/v) 洗脱。浓缩醇产物的馏分, 得到黄色结晶, 熔点 $150^{\circ}C$; 产率: 69%。

实施例 2

3- [N- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基} -N- (1-乙氧羰基甲基哌啶-4-基) 氨基] 丙酸乙酯盐酸盐

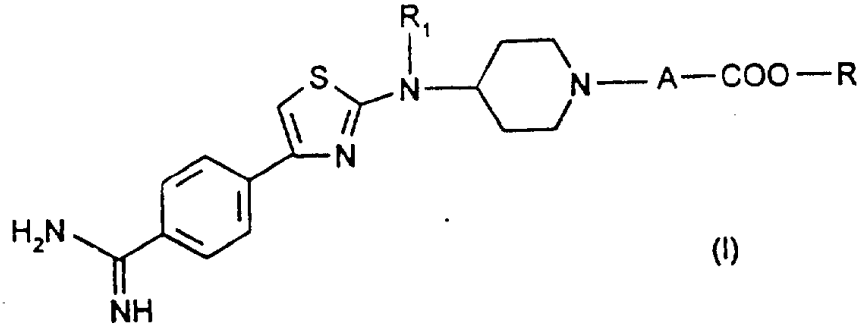
(I): $Y=H$; $-A-COOR=-CH_2-COOC_2H_5$; $R_1=-CH_2-CH_2-COOC_2H_5$

在 $0^{\circ}C$, 用氯化氢使 1.25 g 3- {N- [4- (4-氟苯基) -1, 3-噻唑-2-基] -N- (1-乙氧羰基甲基哌啶-4-基) 氨基} 丙酸乙酯 (化合物 6.2) 在 25 ml 乙醇中的溶液饱和; 将反应

混合物在 4°C 放置过夜，然后不需加热，将其蒸发至干，将残余物溶于 40 ml 乙醇中，通入氨气至 pH 呈碱性。将反应混合物加热回流 2 小时，蒸发至干，所得残余物在硅胶柱上经色谱纯化，用二氯甲烷—甲醇混合物 (8/2 — v/v) 洗脱。浓缩醇产物的馏分，得到黄色结晶，熔点 156°C；产率：76%。

通过进行上述实施例 1 和 2 的方法，制备下表 II 中所述的实施例 3—17 的化合物。

表 II



10	化合物	R ₁	-A-COO-R	m.p.; °C, 盐
	3	H	$\begin{array}{c} \text{—CH—COOCH}_3 \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	80, HCl
	4	H	$\begin{array}{c} \text{—CH—COOCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{—COOCH}_3 \end{array}$	128, HCl
	5	H	$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—COOCH}_3$	110, HCl
	6	H		180, HCl
15	7	—CH_3	$\text{—CH}_2\text{—COOCH}_3$	239, HCl

表 II (续)

实施例	R ₂	-A-COO-R	m.p., °C, 盐
8	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---C---CH}_3 \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	167, HCl
9	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_3 \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	150, HCl
10	H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	140, HCl
11	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---COOCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	169, HCl
12	$\text{---CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_5$	-CH ₂ -COOCH ₃	190, HCl
13	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -COOCH ₃	229, HCl
14	-CH ₂ -COOCH ₃	-CH ₂ -COOCH ₃	247, HCl
15	-(CH ₂) ₃ -COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	120, HCl
16	$\text{---CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---COOCH}_3$	-CH ₂ -COOCH ₃	175, HCl
17	-(CH ₂) ₂ -COOCH ₃	-CH ₂ -COOCH ₃	233, HCl

实施例 18

(4- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基氨基} 哌啶-1-基} 乙酸三盐酸盐

(I): Y=H; -A-COO-R=-CH₂COOH; R₁=H

向 20 ml 6N 盐酸中加入 1 g (4- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基氨基} 哌啶-1-基} 乙酸甲酯盐酸盐 (实施例 1), 将反应混合物加热回流 5 小时。将该混合物蒸发至干, 残余物从丙酮中结晶, 得到白色结晶, 熔点为 216°C; 产率: 96%。

实施例 19

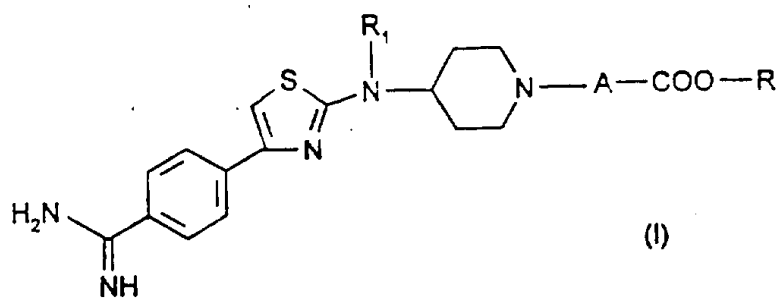
3- [N- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基} -N- (1-羧基甲基哌啶-4-基) 氨基] 丙酸三盐酸盐

(I): Y=H; -A-COO-R=-CH₂-COOH; R₁=-CH₂-CH₂-COOH

向 25 ml 6N 盐酸中加入 700 mg 3- [N- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基} -N- (1-乙氧羧基甲基哌啶-4-基) 氨基] 丙酸乙酯盐酸盐 (实施例 2), 将反应混合物加热回流 5 小时。将该混合物蒸发至干, 残余物从丙酮中结晶, 得到白色结晶, 熔点为 215°C; 产率: 80%。

通过进行上述实施例 18 和 19 的方法, 制备下表 III 中所述的实施例 20-30 的化合物。

表 III



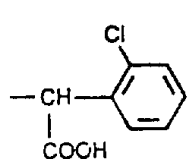
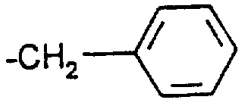
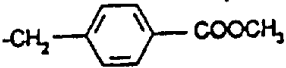
实施例	R ₁	-A-COO-R	m.p. / °C, 盐
20	H	$\begin{array}{c} \text{—CH—COOH} \\ \\ \text{CH}_2\text{—COOH} \end{array}$	105, 3HCl
21	H		244, 3HCl
22	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	226, 3HCl
23	H	-CH ₂ -CH ₂ -COOH	230, 3HCl
24	H	$\begin{array}{c} \text{—CH—CH}_3 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	226, 3HCl
25	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—C—CH}_3 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	256, 3HCl
26	H	$\begin{array}{c} \text{—CH—COOH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	250, 3HCl

表 III

实施例	R ₁	-A-COO-R	m.p.; °C, 盐
27		-CH ₂ -COOH	245, 3HCl
28	-CH ₂ -COOH	-CH ₂ -COOH	220, 3HCl
29		-CH ₂ -COOH	295, 3HCl
30	-(CH ₂) ₃ -COOH	-CH ₂ -COOH	100, 3HCl

实施例 31

(4- {4- [4- (氨基乙氧羰基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基氨基} 哌啶-1-基} 乙酸甲酯

(I): Y = -COOCH₂CH₃; -A-COO-R = -CH₂COOCH₃; R₁ = H

在保持混合物的温度为 0°C 的温度下, 在 0.71 ml 三乙胺存在下, 向在 20 ml N, N-二甲基甲酰胺中的 1 g (4- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基氨基} 哌啶-1-基} 乙酸甲酯 (实施例 1) 中滴加 0.25 ml 氯甲酸乙酯, 将该反应混合物

在此温度放置 15 分钟，然后在室温搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有机相用水洗涤，用硫酸钠干燥并蒸发至干。残余物从异丙醚中结晶，得到白色结晶，熔点为 194°C；产率：76%。

实施例 32

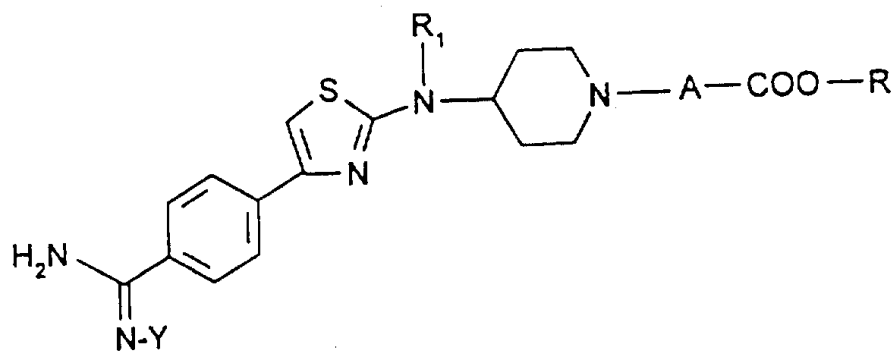
3- [N- {4- [4- (氨基 (N-乙氧羰基亚氨基) 甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基} -N- (1-乙氧羰基甲基哌啶-4-基) 氨基] 丙酸乙酯

(I): $Y = -COOC_2H_5$; $-A-COO-R = -CH_2-COOC_2H_5$; $R_1 = -CH_2-CH_2-COOC_2H_5$

在保持混合物的温度为 0°C 的温度下，在 0.84 ml 三乙胺存在下，向在 20 ml N, N-二甲基甲酰胺中的 1.5 g 3- [N- {4- [4- (氨基亚氨基甲基) 苯基] -1, 3-噻唑-2-基} -N- (1-乙氧羰基甲基哌啶-4-基) 氨基] 丙酸乙酯盐酸盐 (实施例 2) 中滴加 0.29 ml 氯甲酸乙酯。将该反应混合物在此温度放置 15 分钟，然后在室温搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有机相用水洗涤，用硫酸钠干燥并蒸发至干。残余物从异丙醚中结晶，得到白色结晶，熔点为 130°C；产率：78%。

通过进行上述实施例 31 和 32 的方法，通过表 II 中所述的衍生物与合适的式 $Cl-COO-R_2$ 的氯甲酸酯反应，制备下表 III 中所述的实施例 33-41 的化合物。

表 IV



实施例	Y	R_1	-A-COO-R	m.p.; °C
33	-COOCH ₃	H	-CH ₂ -COOCH ₃	203
34	-COOC ₂ H ₅	H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	189

表 N (续)

实施例	Y	R ₁	-A-COO-R	m.p.; °C
35	-COOCH ₃	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---COOCH}_3 \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	204
36	-COOC ₂ H ₅	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	108
37	-COOC ₂ H ₅	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---C---COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	124
38	-COOC ₂ H ₅	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---COOCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	182
39	-COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -COOCH ₃	-CH ₂ -COOCH ₃	133
40	-COOCH ₃	-(CH ₂) ₂ -COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	115
41	-COOCH ₃	-(CH ₂) ₂ -COOCH ₃	-CH ₂ -COOCH ₃	134