



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104016944 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 18

(21) 申请号 201410267280. 2

WO 9703059 A1, 1997. 01. 30,

(22) 申请日 2014. 06. 16

US 6020357 A, 2000. 02. 01,

(73) 专利权人 山东大学

地址 250012 山东省济南市历下区文化西路  
44 号

王振 等. 川芎嗪阿魏酸类化合物药理作用的  
研究进展. 《齐鲁药事》. 2011, 第 30 卷 (第 11  
期), 665-667.

审查员 王伟

(72) 发明人 刘新泳 陈洪飞

(74) 专利代理机构 济南金迪知识产权代理有限  
公司 37219

代理人 王绪银

(51) Int. Cl.

C07D 277/56(2006. 01)

A61K 31/426(2006. 01)

A61P 7/02(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1107839 A, 1995. 09. 06,

CN 1390206 A, 2003. 01. 08,

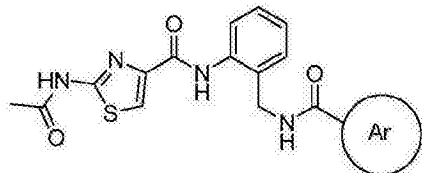
权利要求书2页 说明书12页

(54) 发明名称

N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生  
物及其制备方法与应用

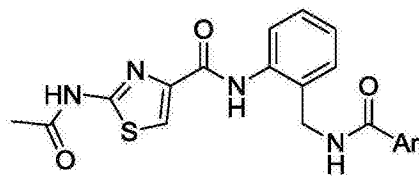
(57) 摘要

本发明涉及一种 N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物及其制备方法与应用。所述的 N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物是具有通式 I 所示结构的化合物。本发明还提供所述化合物的制备方法, 以及含有一个或多个此类化合物的组合物作为 FXa 抑制剂在制备抗凝血药物中的应用。



I

1. 一种N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物,其特征在于,结构通式I如下:



I

其中Ar选自:3-氟苯基,4-氟苯基,4-碘苯基,5-氯噻吩环。

2. 权利要求1所述的N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物的制备方法,包括如下步骤:

(1)2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯的合成步骤

取5.0g 3-溴丙酮酸乙酯,加1.56g硫脲,于120℃回流反应0.5h,薄层色谱监测至反应完全;将反应液溶于乙酸乙酯,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗有机层;有机层以无水硫酸钠干燥,抽滤,减压蒸除溶剂,得到2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯;

(2)2-乙酰氨基噻唑-4-甲酸乙酯的合成步骤

在圆底烧瓶中,将4.39g上步所得2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯溶于无水四氢呋喃,加5.2g三乙胺,搅拌5min后,滴加2.0g乙酰氯,室温下反应20min,反应结束后,加入乙酸乙酯,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗有机层,干燥,抽滤,滤液减压蒸除溶剂,粗品以石油醚重结晶,得到2-乙酰氨基噻唑-4-甲酸乙酯;

(3)2-乙酰氨基噻唑-4-甲酰氯的合成步骤

将1.9g2-乙酰氨基噻唑-4-甲酸乙酯溶于10mL四氢呋喃:H<sub>2</sub>O=1:1的混合溶剂,加0.4g一水合氢氧化锂的水溶液20mL,室温反应过夜;薄层色谱监测至反应结束后,以1mol/L稀盐酸调反应液pH值为3-4,乙酸乙酯萃取;有机层干燥,过滤,蒸除溶剂,得2-乙酰氨基噻唑-4-甲酸;取1.0g2-乙酰氨基噻唑-4-甲酸加过量氯化亚砷,回流反应3h,蒸除过量的氯化亚砷,得到2-乙酰氨基噻唑-4-甲酰氯;

(4)单Boc选择性保护的氨基苄胺的合成步骤

取6.0g 2-氨基苄胺溶于二氯甲烷,氮气保护、冰浴下搅拌,并逐滴滴加10.7g二碳酸二叔丁酯的二氯甲烷溶液,滴毕升至室温,搅拌反应过夜,薄层色谱检测至反应完全,反应结束后,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗反应液,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压蒸除溶剂,得单Boc选择性保护的氨基苄胺;

(5)(2-乙酰氨基噻唑-4-甲酰胺)-苄胺的合成步骤

取1.3g单Boc选择性保护的氨基苄胺;于圆底烧瓶中,溶于30mL二氯甲烷,加入2.2g碳酸钾,搅拌20min,将1.1g2-乙酰氨基噻唑-4-甲酰氯的二氯甲烷溶液逐滴加入圆底烧瓶中,滴毕,于室温下反应20min,薄层色谱检测至反应完全后,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗反应液;干燥,抽滤,减压蒸除溶剂,得Boc保护的(2-乙酰氨基噻唑-4-甲酰胺)-苄胺;将1.2gBoc保护的(2-乙酰氨基噻唑-4-甲酰胺)-苄胺溶于15mL二氯甲烷,加入7.5mL三氟乙酸,室温搅拌反应5h,薄层色谱检测至反应完全后,蒸除溶剂和过量三氟乙酸,得(2-乙酰氨基噻唑-4-甲酰胺)-苄胺粗品,石油醚重结晶得(2-乙酰氨基噻唑-4-甲酰胺)-苄胺;

(6)终产物I的合成

取1.0eq(2-乙酰氨基噻唑-4-甲酰胺)-苄胺,溶于无水THF,滴加3.0eq三乙胺,搅拌5min后,加入1.0eq3-氟苯甲酰氯、4-氟苯甲酰氯、4-碘苯甲酰氯或5-氯噻吩-2-甲酰氯,室温反应20min;反应结束后,加入乙酸乙酯,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗有机层;干燥,抽滤,滤液减压蒸除溶剂,以石油醚重结晶得终产物I。

3. 权利要求1所述的N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物作为FXa抑制剂在制备抗凝血药物中的应用。

4. 一种抗凝血药物组合物,包含权利要求1所述的N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

## N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物及其制备方法与 应用

### 技术领域

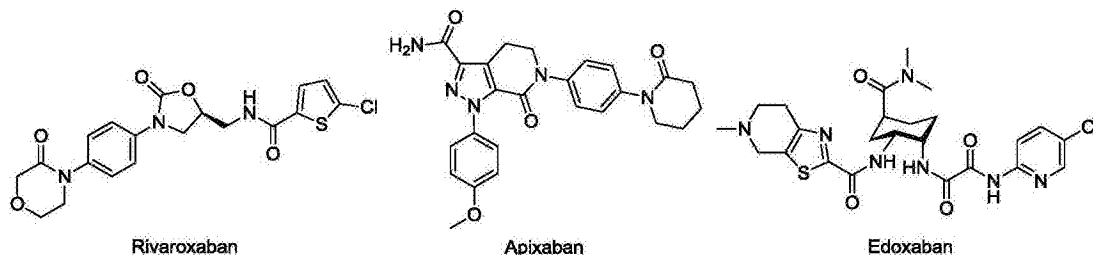
[0001] 本发明涉及一种衍生物及其制备方法和应用,具体涉及N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物及其制备方法和应用,属于有机化合物合成和医药应用技术领域。

### 背景技术

[0002] 心脑血管疾病是一类由于心脏或血管病变导致的循环系统功能紊乱的疾病的统称,是世界范围内尤其是亚洲地区的首要死亡原因,对人类的生命健康构成了严重威胁。根据世界卫生组织公布的报告,2011年全球约有730万人死于缺血性心脏病,620万人死于脑中风,在所有死亡因素中居于前两位,两者合并构成了大约21.8%的死亡人口(参见<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>)。在中国,每年死于心脑血管疾病约有300万人,为死亡人口总数的41%左右(参见Ohira T,Iso H.Cardiovascular disease epidemiology in Asia:an overview.Circ J.2013;77(7):1646-52.Epub 2013 Jun 21.)。因此对心脑血管疾病的预防和治疗是药物研发领域的迫切任务。

[0003] 由于心脑血管系统的复杂性,其致病因素颇为繁杂,其中血栓形成在心脑血管疾病的发病机制中起到关键作用。血栓形成是凝血过程和血小板聚集等复杂相互作用的结果。人体的凝血途径有内源性凝血途径和外源性凝血途径两种,其中凝血因子Xa(FXa, factor Xa)位于人体内、外两条凝血途径的交汇点,两条凝血途径均通过将无活性的X因子(Xa因子的前体)转化为激活态的Xa因子来实现凝血过程。对FXa的抑制能够同时切断两条凝血途径,因此FXa已经成为抗凝血药物研发的一个很有吸引力抗凝血药物靶点(参见Borensztajn K1,Spek CA.Blood coagulation factor Xa as an emerging drug target.Expert Opin Ther Targets.2011 Mar;15(3):341-9)。FXa中存在S1、S4两个结合口袋,S1口袋为较小的特异性疏水口袋,S4口袋为大的疏水口袋,两口袋之间存在一定的夹角。FXa抑制剂的分子结构也可分为三部分:P1区、P4区和两者之间的linker。P1区与FXa的S1口袋结合,P4区与FXa的S4口袋结合,linker则呈一定的角度,使得FXa抑制剂适合结合入FXa的结合口袋中(参见de Candia M,Lopopolo G,Altomare C.Novel factor Xa inhibitors:a patent review.Expert Opin Ther Pat.2009 Nov;19(11):1535-80)。目前已经有三种FXa抑制剂:利伐沙班(Rivaroxaban)、阿哌沙班(Apixaban)、依度沙班(Edoxaban)分别在美国、欧洲、日本上市,用于静脉血栓栓塞的预防。这些药物在血栓的预防上取得了巨大成功,然而也出现了一些副作用,如导致:血尿、血便、眼球出血等。

[0004]



[0005] 通过对已上市药物的FXa抑制剂的结构进行分析,并利用先导化合物构效关系的有效信息,对FXa抑制剂的P1区、P4区和两者之间的linker部分进行广泛的结构变换,对发现高效、低副作用且具有自主知识产权的新型FXa抑制剂类药物具有重要意义。

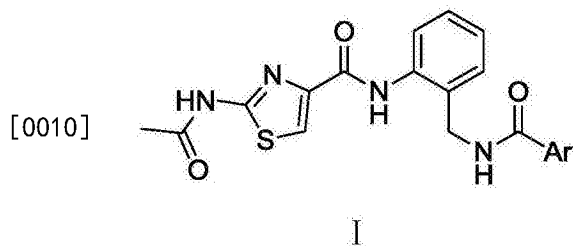
### 发明内容

[0006] 本发明针对现有技术的不足,提供了一种N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物,该衍生物具有良好的抗凝血活性和FXa抑制活性。本发明还提供该衍生物的制备方法和应用。

[0007] 本发明的技术方案如下:

[0008] 一、N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物

[0009] 一种N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物,结构通式I如下:

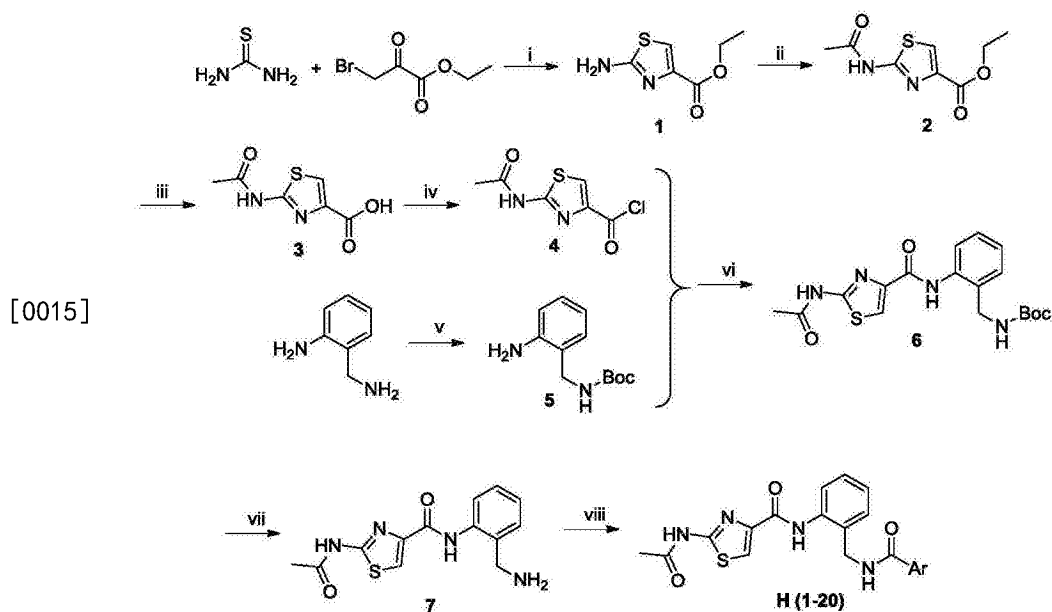


[0011] 其中Ar为:2-甲基苯基,2-氯苯基,2-氯-4-硝基苯基,2-呋喃环,2-硝基苯基,2-甲氧基苯基,3-溴苯基,3-甲基苯基,3-氯苯基,3-氟苯基,4-溴苯基,4-氯苯基,4-氟苯基,4-碘苯基,4-硝基苯基,4-甲氧基苯基,5-氯噻吩环,2-萘基,对甲基苯磺酰基。

[0012] 二、N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物的制备方法

[0013] 一种N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物的制备方法,以硫脲和3-溴丙酮酸乙酯为原料,经过环合、乙酰化、水解、成酰氯等数步反应,得到2-乙酰氨基噻唑-4-甲酰氯(中间体4),中间体4与单Boc保护胺甲基的氨基苄胺(中间体5)进行酰化反应,再经脱Boc,然后与各种芳香酰氯反应,得到目标化合物。

[0014] 合成路线如下:



[0016] 试剂:(i)氮气保护,(ii)乙酰氯,三乙胺,四氢呋喃,(iii)一水合氢氧化锂,四氢呋喃-水混合溶液,(iv)氯化亚砷,(v)二碳酸二叔丁酯,氮气保护,二氯甲烷,(vi)碳酸钾,二氯甲烷,(vii)三氟乙酸,二氯甲烷,(viii)芳香酰氯,三乙胺,四氢呋喃。

[0017] 其中Ar同上述结构通式I所述。

[0018] 本发明更为详细的,上述N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物的制备方法的制备方法,包括如下步骤:

[0019] (1)2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯(中间体1)的合成步骤

[0020] 取5.0g 3-溴丙酮酸乙酯,加1.56g硫脲,于120°C回流反应0.5h,薄层色谱监测至反应完全;将反应液溶于乙酸乙酯,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗有机层;有机层以无水硫酸钠干燥,抽滤,减压蒸除溶剂,得到2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯;

[0021] (2)2-乙酰氨基噻唑-4-甲酸乙酯(中间体2)的合成步骤

[0022] 在圆底烧瓶中,将4.39g上步所得2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯溶于无水四氢呋喃,加5.2g三乙胺,搅拌5min后,滴加2.0g乙酰氯,室温下反应20min,反应结束后,加入乙酸乙酯,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗有机层,干燥,抽滤,滤液减压蒸除溶剂,粗品以石油醚重结晶,得到中间体2;

[0023] (3)2-乙酰氨基噻唑-4-甲酰氯(中间体4)的合成步骤

[0024] 将1.9g中间体2溶于10mL四氢呋喃:H<sub>2</sub>O=1:1的混合溶剂,加0.4g一水合氢氧化锂的水溶液20mL,室温反应过夜;薄层色谱监测至反应结束后,以1mol/L稀盐酸调反应液pH值为3-4,乙酸乙酯萃取;有机层干燥,过滤,蒸除溶剂,得中间体3;取1.0g中间体3加过量氯化亚砷,回流反应3h,蒸除过量的氯化亚砷,得到中间体4;

[0025] (4)单Boc选择性保护的氨基苄胺(中间体5)的合成步骤

[0026] 取6.0g 2-氨基苄胺溶于二氯甲烷,氮气保护、冰浴下搅拌,并逐滴滴加10.7g二碳酸二叔丁酯的二氯甲烷溶液,滴毕升至室温,搅拌反应过夜,薄层色谱检测至反应完全,反应结束后,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗反应液,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压蒸除溶剂,得中间体5;

[0027] (5)中间体7的合成步骤

[0028] 取1.3g中间体5;于圆底烧瓶中,溶于30mL二氯甲烷,加入2.2g碳酸钾,搅拌20min,将1.1g中间体4的二氯甲烷溶液逐滴加入圆底烧瓶中,滴毕,于室温下反应20min,薄层色谱检测至反应完全后,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗反应液;干燥,抽滤,减压蒸除溶剂,得中间体6;将1.2g中间体6溶于15mL二氯甲烷,加入7.5mL三氟乙酸,室温搅拌反应5h,薄层色谱检测至反应完全后,蒸除溶剂和过量三氟乙酸,得中间体7粗品,石油醚重结晶得中间体7;

[0029] (6)终产物I的合成

[0030] 取1.0eq中间体7,溶于无水THF,滴加3.0eq三乙胺,搅拌5min后,加入1.0eq各种芳香酰氯,室温反应20min;反应结束后,加入乙酸乙酯,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗有机层;干燥,抽滤,滤液减压蒸除溶剂,以石油醚重结晶得终产物I。

[0031] 本发明所制得的目标化合物结构式如下:

[0032] 表1.目标化合物的结构式

[0033]

编号	结构	编号	结构
H1		H11	
H2		H12	
H3		H13	
H4		H14	

[0034]

H5		H15	
H6		H16	
H7		H17	
H8		H18	
H9		H19	
H10		H20	

[0035] 三、N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物的药物组合物

[0036] 一种抗凝血药物组合物,包含本发明所述的N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0037] 四、N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物的应用

[0038] 本发明的N-(2-(胺甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物可作为FXa抑制剂。具体地说,作为FXa抑制剂用于制备抗凝血药物。

### 具体实施方式

[0039] 下面结合实施例对本发明做进一步说明,所有化合物编号与表1相同。

[0040] 实施例1. 2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯(中间体1)的制备

[0041] 取3-溴丙酮酸乙酯(5.0g, 25.6mmol),加硫脲(1.56g, 20.5mmol, 0.8eq)于120°C回流反应0.5h,薄层色谱监测至反应完全。将反应液溶于乙酸乙酯,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗有机层;有机层以无水硫酸钠干燥,抽滤,减压蒸除溶剂,得到黄色的2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯(4.39g, 99.5%)。

[0042] 实施例2. 2-乙酰氨基噻唑-4-甲酸乙酯(中间体2)的制备

[0043] 在圆底烧瓶中,将上步所得2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯(4.39g, 25.5mmol)溶于无水四氢呋喃,加三乙胺(5.2g, 51.0mmol),搅拌5min后,以恒压滴液漏斗滴加乙酰氯(2.0g, 25.5mmol),室温下反应20min。反应结束后,加入乙酸乙酯,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗有机层。干燥,抽滤,滤液减压蒸除溶剂。粗品以石油醚重结晶,得到中间体2,1.9g,收率34.9%。

[0044] 实施例3. 2-乙酰氨基噻唑-4-甲酰氯(中间体4)的制备

[0045] 将中间体2(1.9g, 8.9mmol),溶于10mL四氢呋喃:H<sub>2</sub>O=1:1的混合溶液,加一水合氢氧化锂(0.4g, 8.9mmol)的水溶液20mL,室温反应过夜。薄层色谱监测至反应结束后,以稀盐酸调反应液pH值为3-4,乙酸乙酯萃取。有机层干燥,过滤,蒸除溶剂,得中间体3,1.0g,收率60.8%。取中间体3(1.0g, 5.4mmol),加过量氯化亚砷,回流反应3h,蒸除过量的氯化亚砷,得到中间体4。

[0046] 实施例4.单Boc选择性保护的氨基苄胺(中间体5)的制备

[0047] 取2-氨基苄胺(6.0g, 49.2mmol)溶于二氯甲烷,N<sub>2</sub>保护,冰浴下搅拌,并逐滴滴加(Boc)<sub>2</sub>O(10.7g, 49.2mmol)的二氯甲烷溶液。滴毕升至室温,搅拌反应过夜。薄层色谱检测至反应完全。反应结束后,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗反应液。无水硫酸钠干燥,抽滤,减压蒸除溶剂。得中间体5,10.5g,收率96.2%。

[0048] 实施例5.中间体7的制备

[0049] 取中间体5(1.3g, 5.9mmol)于圆底烧瓶中,溶于30mL二氯甲烷,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.2g, 16.0mmol),搅拌20min。将中间体4(1.1g, 5.4mmol)的二氯甲烷逐滴加入圆底烧瓶中,滴毕,于室温下反应20min。薄层色谱检测至反应完全后,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗反应液。干燥,抽滤,减压蒸除溶剂,得中间体6,1.2g,收率54.6%。将中间体6(1.2g, 3.0mmol)溶于15mL二氯甲烷,加入7.5mL三氟乙酸。室温搅拌反应5h。薄层色谱检测至反应完全后,蒸除溶剂和过量三氟乙酸,得中间体7粗品,石油醚重结晶得0.8g,收率93.6%。

[0050] 实施例6. 2-乙酰氨基-N-(2-((2-甲基苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H1)的制备



[0051] 取中间体7(1.0eq),溶于无水四氢呋喃,滴加三乙胺(3.0eq),搅拌5min后,加入2-甲基苯甲酰氯(1.0eq),室温反应20min。反应结束后,加入乙酸乙酯,依次以蒸馏水、饱和食盐水洗有机层。干燥,抽滤,滤液减压蒸除溶剂得终产物。终产物以石油醚重结晶得纯品,白色针状结晶,产率:91%,mp:187-192°C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>,δppm):12.35(s,1H,CONH),10.10(s,1H,CONH),9.28(t,1H,CONH,J=5.7Hz),8.00(s,1H,thiazole-H),7.74-7.70(m,3H,Ph-H),7.39-7.19(m,5H,Ph-H),4.46(d,2H,PhCH<sub>2</sub>,J=5.8Hz),2.34(s,3H,PhCH<sub>3</sub>),2.20(s,3H,COCH<sub>3</sub>)。ESI-MS:409.5(M+H)<sup>+</sup>,431.4(M+Na)<sup>+</sup>,C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 408.13

[0052] 实施例7. 2-乙酰氨基-N-(2-((2-氯苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H2)的制备

[0053] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为2-氯苯甲酰氯。黄色油状物,产率:89%。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>,δppm):12.35(s,1H,CONH),9.78(s,1H,CONH),9.06(t,1H,CONH,J=5.9Hz),7.97(s,1H,thiazole-H),7.69(d,1H,Ph-H,J=7.4Hz),7.51-7.23(m,7H,Ph-H),4.47(d,2H,PhCH<sub>2</sub>,J=5.9Hz),2.19(s,3H,COCH<sub>3</sub>)。ESI-MS:429.4(M+H)<sup>+</sup>,451.3(M+Na)<sup>+</sup>,C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S428.07

[0054] 实施例8. 2-乙酰氨基-N-(2-((2-氯-4-硝基苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H3)的制备

[0055] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为2-氯-4-硝基苯甲酰氯。白色针状结晶,产率:88%,mp:156-162°C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>,δppm):12.23(s,1H,CONH),9.67(s,1H,CONH),9.21(t,1H,CONH,J=5.7Hz),8.28(d,1H,Ph-H,J=2.2Hz),8.23(dd,1H,Ph-H,J<sub>1</sub>=2.2Hz,J<sub>2</sub>=8.4Hz),7.89(s,1H,thiazole-H),7.74(t,2H,Ph-H,J=8.4Hz),7.47-7.21(m,3H,Ph-H),4.54(d,2H,PhCH<sub>2</sub>,J=5.8Hz),2.20(s,3H,COCH<sub>3</sub>)。ESI-MS:474.2(M+H)<sup>+</sup>,496.3(M+Na)<sup>+</sup>,C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 473.06

[0056] 实施例9. 2-乙酰氨基-N-(2-((呋喃-2-甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H4)的制备

[0057] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为2-呋喃甲酰氯。白色针状结晶,产率:92%,mp:157-165°C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>,δppm):12.26(s,1H,CONH),9.97(s,1H,CONH),9.24(t,1H,CONH,J=5.8Hz),7.97-7.14(m,8H,Ph-H,furan-H,thiazole-H),4.47(d,2H,PhCH<sub>2</sub>,J=5.8Hz),2.19(s,3H,COCH<sub>3</sub>)。ESI-MS:385.4(M+H)<sup>+</sup>,407.5(M+Na)<sup>+</sup>,C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 384.09

[0058] 实施例10. 2-乙酰氨基-N-(2-((2-硝基苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H5)的制备

[0059] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为2-硝基苯甲酰胺。黄色油状物,产率:91%。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>,δppm):12.28(s,1H,CONH),9.99(s,1H,CONH),9.26(t,1H,CONH,J=5.7Hz),7.97-7.90(m,3H,Ph-H,thiazole-H),7.71(d,1H,Ph-H,J=7.8Hz),7.56(dd,2H,Ph-H,J<sub>1</sub>=2.2Hz,J<sub>2</sub>=8.8Hz),7.37-7.19(m,3H,Ph-H),4.48(d,2H,PhCH<sub>2</sub>,J=5.7Hz),2.50(s,3H,COCH<sub>3</sub>)。ESI-MS:440.5(M+H)<sup>+</sup>,462.3(M+Na)<sup>+</sup>,C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 439.10

[0060] 实施例11. 2-乙酰氨基-N-(2-((2-甲氧基苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H6)的制备

[0061] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为2-甲氧基苯甲酰胺。黄色油状物,产率:

86%。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.27(s, 1H, CONH), 10.08(s, 1H, CONH), 9.28(t, 1H, CONH, J=5.7Hz), 7.98(s, 1H, thiazole-H), 7.88(d, 2H, Ph-H, J=8.8Hz), 7.74(d, 1H, Ph-H, J=7.8Hz), 7.36-7.18(m, 3H, Ph-H), 7.01(d, 2H, Ph-H, J=8.8Hz), 4.45(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.8Hz), 3.81(s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 2.19(s, 3H, COCH<sub>3</sub>)。ESI-MS: 425.4(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 424.12

[0062] 实施例12. 2-乙酰氨基-N-(2-((3-溴苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H7)的制备

[0063] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为3-溴苯甲酰氯。白色针状结晶,产率:90%,mp:171-184°C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.27(s, 1H, CONH), 9.98(s, 1H, CONH), 9.24(t, 1H, CONH, J=5.5Hz), 7.97(s, 1H, thiazole-H), 7.84-7.68(m, 5H, Ph-H), 7.36-7.21(m, 3H, Ph-H), 4.48(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.6Hz), 2.19(s, 3H, COCH<sub>3</sub>)。ESI-MS: 473.2(M+H)<sup>+</sup>, 495.2(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 472.02

[0064] 实施例13. 2-乙酰氨基-N-(2-((3-甲基苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H8)的制备

[0065] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为3-甲基苯甲酰氯。白色粉末状固体,产率:87%,mp:185-189°C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.34(s, 1H, CONH), 10.09(s, 1H, CONH), 9.27(t, 1H, CONH, J=5.7Hz), 8.00(s, 1H, thiazole-H), 7.73-7.69(m, 3H, Ph-H), 7.39-7.17(m, 5H, Ph-H), 4.46(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.7Hz), 2.34(s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 2.19(s, 3H, COCH<sub>3</sub>)。ESI-MS: 409.5(M+H)<sup>+</sup>, 431.4(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 408.13

[0066] 实施例14. 2-乙酰氨基-N-(2-((3-氯吡啶酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H9)的制备

[0067] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为3-氯吡啶-2-甲酰氯。白色针状结晶,产率:91%,mp:166-170°C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.28(s, 1H, CONH), 9.71(s, 1H, CONH), 9.26(t, 1H, CONH, J=5.8Hz), 8.34(d, 1H, pyridine-H, J=2.2Hz), 8.25(dd, 1H, pyridine-H, J<sub>1</sub>=2.2Hz, J<sub>2</sub>=8.4Hz), 7.96(s, 1H, thiazole-H), 7.76(d, 1H, pyridine-H, J=8.4Hz), 7.65(d, 1H, Ph-H, J=7.4Hz), 7.46-7.26(m, 3H, Ph-H), 4.51(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.9Hz), 2.19(s, 3H, COCH<sub>3</sub>)。ESI-MS: 430.4(M+H)<sup>+</sup>, 443.5(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S 429.07

[0068] 实施例15. 2-乙酰氨基-N-(2-((3-氟苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H10)的制备

[0069] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为3-氟苯甲酰氯。白色针状结晶,产率:89%,mp:205-210°C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.27(s, 1H, CONH), 9.98(s, 1H, CONH), 9.25(t, 1H, CONH, J=5.7Hz), 7.97(s, 1H, thiazole-H), 7.92(d, 2H, Ph-H, J=8.6Hz), 7.71(d, 1H, Ph-H, J=7.8Hz), 7.56(d, 2H, Ph-H, J=8.5Hz), 7.37-7.19(m, 3H, Ph-H), 4.48(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.8Hz), 2.19(s, 3H, COCH<sub>3</sub>)。ESI-MS: 413.5(M+H)<sup>+</sup>, 435.4(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 412.10

[0070] 实施例16. 2-乙酰氨基-N-(2-((3-溴苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H11)的制备

[0071] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为3-溴苯甲酰氯。白色粉末状固体,产率:91%,mp:234-237°C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.27(s, 1H, CONH), 9.97(s, 1H, CONH), 9.24(t, 1H, CONH, J=5.3Hz), 7.97(s, 1H, thiazole-H), 7.89-7.82(m, 2H, Ph-H), 7.71-7.68

(m, 3H, Ph-H), 7.36-7.19(m, 3H, Ph-H), 4.47(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.8Hz), 2.19(s, 3H, COCH<sub>3</sub>). ESI-MS: 473.2(M+H)<sup>+</sup>, 496.2(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 472.02

[0072] 实施例17. 2-乙酰氨基-N-(2-((4-氯苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H12)的制备

[0073] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为4-氯苯甲酰氯。白色粉末状固体,产率: 92%, mp: 179-182°C. <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.28(s, 1H, CONH), 10.00(s, 1H, CONH), 9.27(t, 1H, CONH, J=5.7Hz), 7.97(s, 1H, thiazole-H), 7.95-7.90(m, 2H, Ph-H), 7.72(d, 1H, Ph-H, J=7.8Hz), 7.56(d, 2H, Ph-H, J=8.5Hz), 7.37-7.19(m, 3H, Ph-H), 4.48(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.8Hz), 2.20(s, 3H, COCH<sub>3</sub>). ESI-MS: 429.4(M+H)<sup>+</sup>, 451.4(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 428.07

[0074] 实施例18. 2-乙酰氨基-N-(2-((4-氟苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H13)的制备

[0075] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为4-氟苯甲酰氯。白色针状结晶,产率: 92%, mp: 186-188°C. <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.28(s, 1H, CONH), 9.99(s, 1H, CONH), 9.26(t, 1H, CONH, J=5.6Hz), 7.97(s, 1H, thiazole-H), 7.92(d, 2H, Ph-H, J=8.6Hz), 7.72(d, 1H, Ph-H, J=7.8Hz), 7.56(d, 2H, Ph-H, J=8.5Hz), 7.37-7.19(m, 3H, Ph-H), 4.48(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.8Hz), 2.20(s, 3H, COCH<sub>3</sub>). ESI-MS: 413.5(M+H)<sup>+</sup>, 435.4(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 412.10

[0076] 实施例19. 2-乙酰氨基-N-(2-((4-碘苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H14)的制备

[0077] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为4-碘苯甲酰氯。白色粉末状固体,产率: 87%, mp: 241-244°C. <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.27(s, 1H, CONH), 9.98(s, 1H, CONH), 9.22(t, 1H, CONH, J=5.7Hz), 7.97(s, 1H, thiazole-H), 7.87(d, 2H, Ph-H, J=8.3Hz), 7.71-7.65(m, 3H, Ph-H), 7.35-7.18(m, 3H, Ph-H), 4.46(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.7Hz), 2.19(s, 3H, COCH<sub>3</sub>). ESI-MS: 521.3(M+H)<sup>+</sup>, 543.2(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 520.01

[0078] 实施例20. 2-乙酰氨基-N-(2-((4-硝基苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H15)的制备

[0079] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为4-硝基苯甲酰氯。白色针状结晶,产率: 94%, mp: 146-150°C. <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.27(s, 1H, CONH), 9.99(s, 1H, CONH), 9.26(t, 1H, CONH, J=5.4Hz), 7.97(s, 1H, thiazole-H), 7.93-7.90(m, 2H, Ph-H), 7.71(d, 1H, Ph-H, J=7.8Hz), 7.56(d, 2H, Ph-H, J=8.4Hz), 7.37-7.19(m, 3H, Ph-H), 4.48(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.6Hz), 2.19(s, 3H, COCH<sub>3</sub>). ESI-MS: 440.5(M+H)<sup>+</sup>, 462.3(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 439.10

[0080] 实施例21. 2-乙酰氨基-N-(2-((4-甲氧基苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H16)的制备

[0081] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为4-甲氧基苯甲酰氯。白色针状结晶,产率: 90%, mp: 193.2-199°C. <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.27(s, 1H, CONH), 10.08(s, 1H, CONH), 9.03(t, 1H, CONH, J=5.8Hz), 7.98(s, 1H, thiazole-H), 7.88(d, 2H, Ph-H, J=8.8Hz), 7.74(d, 1H, Ph-H, J=7.5Hz), 7.36-7.17(m, 3H, Ph-H), 7.01(d, 2H, Ph-H, J=

8.8Hz), 4.45(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.8Hz), 3.81(s, 3H, PhOCH<sub>3</sub>), 2.19(s, 3H, COCH<sub>3</sub>). ESI-MS: 425.4(M+H)<sup>+</sup>, 447.4(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 424.12

[0082] 实施例22. 2-乙酰氨基-N-(2-((5-氯噻吩-2-甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H17)的制备

[0083] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为5-氯噻吩-2-甲酰氯。黄色油状物,产率: Yellow oil, yield: 88%. <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.32(s, 1H, CONH), 9.85(s, 1H, CONH), 9.43(t, 1H, CONH, J=5.8Hz), 7.97(s, 1H, thiazole-H), 7.80(d, 1H, thiophene-H, J=4.1Hz), 7.69(d, 1H, Ph-H, J=7.3Hz), 7.36-7.19(m, 4H, Ph-H, thiophene-H), 4.47(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.8Hz), 2.19(s, 3H, COCH<sub>3</sub>). ESI-MS: 435.3(M+H)<sup>+</sup>, 457.3(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> 434.03

[0084] 实施例23. 2-乙酰氨基-N-(2-((2,4-二氯苯甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H18)的制备

[0085] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为2,4-二氯苯甲酰氯。白色针状结晶,产率: 93%, mp: 188-192°C. <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.28(s, 1H, CONH), 9.74(s, 1H, CONH), 9.08(t, 1H, CONH, J=5.8Hz), 7.96(s, 1H, thiazole-H), 7.69-7.65(m, 2H, Ph-H), 7.50-7.23(m, 5H, Ph-H), 4.47(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.9Hz), 2.19(s, 3H, COCH<sub>3</sub>). ESI-MS: 463.3(M+H)<sup>+</sup>, 485.3(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 462.03

[0086] 实施例24. 2-乙酰氨基-N-(2-((2-萘甲酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H19)的制备

[0087] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为2-萘甲酰氯。白色粉末状固体,产率: 94%, mp: 233-235°C. <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.28(s, 1H, CONH), 9.95(s, 1H, CONH), 9.17(t, 1H, CONH, J=5.7Hz), 8.16-7.34(m, 12H, Ph-H, Naphthalene-H), 4.57(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=5.8Hz), 2.18(s, 3H, COCH<sub>3</sub>). ESI-MS: 445.5(M+H)<sup>+</sup>, 467.4(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 444.13

[0088] 实施例25. 2-乙酰氨基-N-(2-((4-甲基苯磺酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(H20)的制备

[0089] 如实施例6,不同的是所用的芳香酰氯为4-甲基苯磺酰氯。白色针状结晶,产率: 88%, mp: 168-172°C. <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 12.21(s, 1H, CONH), 9.48(s, 1H, CONH), 7.94(s, 1H, CONH), 7.88(s, 1H, thiazole-H), 7.65(d, 2H, Ph-H, J=8.2Hz), 7.45-7.18(m, 5H, Ph-H), 3.94(d, 2H, PhCH<sub>2</sub>, J=4.5Hz), 2.32(s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 2.20(s, 3H, COCH<sub>3</sub>). ESI-MS: 445.5(M+H)<sup>+</sup>, 467.4(M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 444.09

[0090] 实施例26. 2-乙酰氨基-N-(2-((芳香酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物的活性筛选试验:

[0091] 2-乙酰氨基-N-(2-((芳香酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物的抗凝血活性试验,实验步骤如下:

[0092] (1)贫血小板血浆(platelet-poor-plasma, PPP)的制备

[0093] 家兔心脏取血,将配制好的枸橼酸钠抗凝剂以V<sub>血</sub>/V<sub>枸橼酸钠</sub>=9:1加入全血中,充分混匀后自然沉降30min。之后将血液在离心机中以3000r/min的转速离心10min,得到PPP。

[0094] (2)药品溶液的配制

[0095] 称取10μmol化合物,加入1mL二甲基亚砷使其溶解并混匀,得到10<sup>4</sup>μmol/L的母液。

[0096] 加药组:取400 $\mu$ L贫血小板血浆(PPP),加入100 $\mu$ L不同浓度的化合物溶液(以PPP稀释化合物母液得到),使得到的血浆中化合物的终浓度为50 $\mu$ M,25 $\mu$ M,12.5 $\mu$ M,6.25 $\mu$ M,3.125 $\mu$ M五个梯度。

[0097] 空白对照组:取500 $\mu$ L贫血小板血浆(PPP),不加化合物溶液。

[0098] (3)凝血酶原时间的测定

[0099] 加药组和空白对照组于37 $^{\circ}$ C下温育1min,之后于凝血酶原时间测定仪中测定化合物对凝血酶原时间的影响。

[0100] (4)统计学处理

[0101] 通过测定凝血酶原时间,对浓度-响应曲线的回归分析可以估算出能使凝血时间延长一倍(CT2)的化合物的浓度(PTCT2)。由此指标衡量化合物的抗凝血活性。

[0102] 以利伐沙班为对照药,化合物的活性列于表2中。由表2可以看出,化合物H10,H13,H14,H17显示出了较显著的抗凝血活性,PTCT2分别达到了1.3,3.1,2.7,1.0 $\mu$ M,可以作为FXa抑制剂的先导化合物加以利用。

[0103] 表2. 化合物H(1-20)的抗凝血活性

编号	Ar	PTCT2( $\mu$ M)
H1	2-甲基苯基	73.4
H2	2-氯苯基	18.5
H3	2-氯-4-硝基苯基	35.2
H4	2-呋喃	33.9
H5	2-硝基苯基	212.0
H6	2-甲氧基苯基	2510.4
H7	3-溴苯基	13.2
[0104] H8	3-甲基苯基	139.7
H9	3-氯-2-吡啶	1625.7
H10	3-氟苯基	1.3
H11	4-溴苯基	18.7
H12	4-氯苯基	13.0
H13	4-氟苯基	3.1
H14	4-碘苯基	2.7
H15	4-硝基苯基	558.6

	H16	4-甲氧基苯基	923.9
	H17	5-氯-2-噁吩	1.0
[0105]	H18	2,4-二氯苯基	33.4
	H19	2-萘基	511.0
	H20	对甲苯磺酰基	665.2
	利伐沙班		1.3

[0106] 2-乙酰氨基-N-(2-((芳香酰胺)甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺衍生物的FXa抑制活性试验,实验步骤如下:

[0107] (1)配制BSA buffer(牛血清白蛋白缓冲液)

[0108] 取0.01mol(1.21g)三(羟甲基)氨基甲烷盐酸盐,0.02mol(1.16g)氯化钠,0.20g牛血清白蛋白,加100mL三蒸水,摇匀,得到0.1M三(羟甲基)氨基甲烷盐酸盐-0.2M氯化钠-0.2%牛血清白蛋白缓冲液(pH=7.4),待用。

[0109] (2)药品溶液的配制

[0110] 取10 $\mu$ mol化合物,加入100 $\mu$ L 二甲基亚砜,震荡,使溶解并混匀,得到105 $\mu$ mol/L的化合物母液。按递倍稀释法定量稀释至规定浓度,最终浓度分别为1000 $\mu$ M,200 $\mu$ M,40 $\mu$ M,8 $\mu$ M,1.6 $\mu$ M,待用。

[0111] (3)FXa抑制活性的测定

[0112] 于96孔板中,每孔加入10 $\mu$ L上述已配好的不同浓度的药液(空白组中加5%二甲基亚砜10 $\mu$ L),和10 $\mu$ L的0.0625U/mL的human FXa,以40 $\mu$ L的BSA缓冲液(pH 7.4)混合均匀。37 $^{\circ}$ C下孵育15min。之后加入0.75M发色底物S-2222(40 $\mu$ L),震荡10s后,于室温下孵育3h。酶标仪下测定各孔在405nm的吸光度。

[0113] (4)统计学处理

[0114] FXa抑制活性=1-[(OD/min)sample/(OD/min)control]。IC<sub>50</sub>值由FXa抑制活性和化合物的浓度曲线得出。

[0115] 以利伐沙班为阳性对照药,其活性列于表3中。由表3可以看出,化合物H10,H17显示了较显著的FXa抑制活性,IC<sub>50</sub>分别达到了9.4,1.9 $\mu$ M,接近对照药物利伐沙班。

[0116] 表3. 化合物H(1-20)的FXa抑制活性数据

	编号	Ar	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
[0117]	H1	2-甲基苯基	183.9
	H2	2-氯苯基	34.4

	H3	2-氯-4-硝基苯基	170.9
	H4	2-呋喃	173.0
	H5	2-硝基苯基	184.0
	H6	2-甲氧基苯基	-
	H7	3-溴苯基	37.5
	H8	3-甲基苯基	182.7
	H9	3-氯-2-吡啶	-
	H10	3-氟苯基	9.4
	H11	4-溴苯基	43.7
[0118]	H12	4-氯苯基	46.3
	H13	4-氟苯基	15.5
	H14	4-碘苯基	26.6
	H15	4-硝基苯基	197.8
	H16	4-甲氧基苯基	511.9
	H17	5-氯-2-噻吩	1.9
	H18	2,4-二氯苯基	145.2
	H19	2-萘基	214.7
	H20	对甲苯磺酰基	221.9
		利伐沙班	3.3

[0119] <sup>a</sup>IC<sub>50</sub>: 半数FXa被抑制所需的化合物浓度。