

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015 年 8 月 20 日 (20.08.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/120777 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 213/85 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4412 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2015/072236

(22) 国际申请日:

2015 年 2 月 4 日 (04.02.2015)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201410052381.8 2014 年 2 月 14 日 (14.02.2014) CN

(71) 申请人: 四川海思科制药有限公司 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。

(72) 发明人: 魏用刚 (WEI, Yonggang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 邱关鹏 (QIU, Guanpeng); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 郑苏欣 (ZHENG, Suxin); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 雷柏林 (LEI, Bolin); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 余彦 (YU, Yan); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利

路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 陈娅姝 (CHEN, Yashu); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。

(74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100033 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

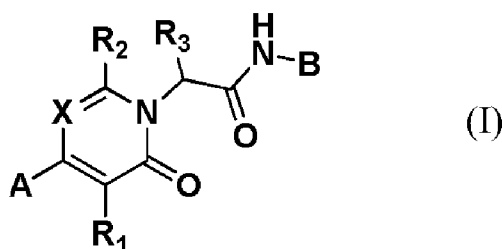
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: PYRIDONE OR PYRIMIDONE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种吡啶酮或嘧啶酮衍生物、及其制备方法和应用



(57) Abstract: Provided are a pyridone or pyrimidone derivative, a preparation method therefor and an application thereof.

(57) 摘要: 提供一种吡啶酮或嘧啶酮衍生物及其制备方法和应用。

WO 2015/120777 A1

一种吡啶酮或嘧啶酮衍生物、及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及一种通式 (I) 所示吡啶酮或嘧啶酮衍生物，或其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐或前药、其制备方法以及含有它们的药物组合物以及作为凝血因子 XIa 抑制剂的用途。

背景技术

血液凝固是各种血浆蛋白酶、其共因子和血小板协调激活的结果。这一级联反应被分成内源性（接触激活）途径、外源性（组织因子激活）途径和共同（凝血酶原和凝血酶的产生）途径(Gailani and Renne, 2007, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27, 2507-2513; Gailani and Renne, 2007, *J Thromb Haemost*, 5, 1106-1112; Mackman, Tilley et al., 2007, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27, 1687-1693)。在血液凝固过程中，最重要的生理学激活因子是组织因子。在生理条件下，组织因子表达在血管壁；在病例条件下，组织因子表达在循环单核细胞和微粒中。组织因子-因子 VIIa 复合物催化形成因子 Xa，因子 Xa 进而裂解凝血酶原产生凝血酶。在内源性凝血途径中，通过接触激活因子 XIIa，催化形成因子 XIa，进而导致因子 IX 和因子 X 的激活。因子 XIa 仅仅参与到内源性的通路中。在没有损伤的情况下，血管壁底部异常形成血栓是通过内源性途径完成的。另外，凝血酶和组织因子-因子 VIIa 复合物也能激活内源性的凝固蛋白酶，导致与凝血产生紧密关联的通路。凝血和血小板的激活完成了血栓形成和止血，并且受到局部纤维蛋白溶酶的调节 (Schumacher, Luetzgen et al., 2010, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30, 388-392)。

止血是维持血液呈液体状态和保护血管完整性的的有利过程。血栓形成则是造成血管阻塞的不利过程，是造成心血管发病和致死的主要因素。目前用于治疗血栓栓塞的药物有很多，常用于临床的分为抗凝血药（如肝素和华法林），纤维蛋白溶剂剂（如链激酶和尿激酶），血小板抑制剂（如阿司匹林）。但是，这些用于治疗心血管疾病的抗血栓药物都具有药物相关的副作用——出血。例如：抗血栓的肝素具有高度可变的剂量依赖的应答，其抗凝作用必须被密切监控，以避免严重的出血风险。而血小板抑制剂阿司匹林在高剂量下会有胃肠道出血的风险。这就需要选择一个分子靶点能够很好地区分止血和血栓形成。在使凝血酶减少到足以阻止血栓形成的水平的同时，又能保留足够水平的凝血酶维持机制的止血功能(Schumacher, Luetzgen et al., 2010, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,

30, 388-392)。

在体外，因子XIa 能增加血凝块的产生和其稳定性。在由较低水平的组织因子或凝血酶触发的凝固过程中，因子XIa 能增加凝血酶的产生。在有较高水平的组织因子激活的凝固过程中，其凝血酶原时间（TP）不受因子XIa 抑制的影响，而接触激活途径的活化的部分凝血酶时间 aPTT 则受到因子XIa 抑制的影响。因此，抑制因子XIa 能限制通过内源性的级联反应造成的凝血酶产生的扩增，同时对组织因子激活的凝固级联反应仅有限的影
5 响(von dem Borne, Cox et al., 2006, Blood Coagul Fibrinolysis, 17, 251-257)。

除了影响凝血酶的产生，因子XI还发挥着抗纤维蛋白溶解的作用。因子XI依赖的凝血酶产生的扩增也会导致凝血酶激活的纤维蛋白溶酶抑制物的激活，该抑制物会使血凝块对纤维蛋白溶酶产生抵抗。即是说，抑制因子XI可能会直接增强血凝块的溶解(Bouma,
10 Marx et al., 2001, Thromb Res, 101, 329-354)。

因子XI作为安全的治疗靶点的潜力在血友病 C 患者身上得到有力的证实。因子XI缺陷的血友病 C 患者与血友病 A（因子VIII缺陷）或血友病 B（因子IX缺陷）患者相比，仅具有较轻微的出血表型(Gomez and Bolton-Maggs, 2008, Haemophilia, 14, 1183-1189; Duga
15 and Salomon, 2009, Semin Thromb Hemost, 35, 416-425; Seligsohn, 2009, J Thromb Haemost, 7 Suppl 1, 84-87)。不同于血友病 A、B，血友病 C 在两种性别的人群身上都有发生。超过 180 种突变类型的血友病 C 患者出血频率较低且很少自发产生，通常是在手术后或外伤时，更容易在特别倾向于纤维蛋白溶解的组织（如口腔或泌尿生殖系统）出现轻中度的出血。虽然血友病 C 患者的 aPTT 会有所延长，但其出血和凝血水平并不太相关。严重因子XI缺陷会引起女性患者经期出血过多，但并不一定会影响女性患者的怀孕和分娩。
20 与因子XI缺陷相关的出血可以通过重组的凝血因子进行因子XI替代疗法得以纠正。严重的因子XI缺陷通常是遗传的凝血紊乱，该类患者较罕见，且表型可变。相比之下，凝血因子V缺陷的耐受较差(Asselta and Peyvandi, 2009, Semin Thromb Hemost, 35, 382-389)，凝血因子X缺陷表型则非常严重(Menegatti and Peyvandi, 2009, Semin Thromb Hemost, 35,
25 407-415)。

虽然现有有限的研究不能证明因子XI缺陷能够保护患者免受急性心肌缺血，却暗示可以降低缺陷病人发生缺血性中风和深静脉血栓的风险(Seligsohn, 2009, J Thromb
Haemost, 7 Suppl 1, 84-87; Salomon, Steinberg et al., 2011, Thromb Haemost, 105, 269-273)。研究显示因子XI可以用作生物标记，其增加的水平可以作为静脉栓塞和心肌缺血的风险
30 因子(Meijers, Tekelenburg et al., 2000, N Engl J Med, 342, 696-701; Merlo, Willemin et al., 2002, Atherosclerosis, 161, 261-267; Doggen, Rosendaal et al., 2006, Blood, 108, 4045-4051;

Cushman, O'Meara et al., 2009, Blood, 114, 2878-2883)。

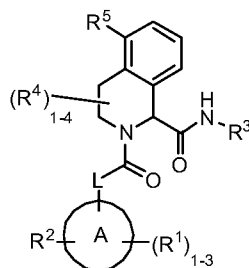
动物实验为因子XI能够作为抗血栓栓塞靶点提供了大量证据。首先就是靶向敲除因子XI的转基因小鼠。研究发现, 共同通路(因子X、因子V和凝血酶原)和外源性通路(组织因子和因子VII)的靶向敲除会导致小鼠在产前或围产期致死(Mackman, 2005, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 25, 2273-2281); 因子VIII和因子IX的基因敲除小鼠虽然能够存活, 但常会出现严重的出血, 症状类似于人类因子VIII和因子IX缺陷引起的血友病。而因子XI敲除的转基因小鼠健康且能够正常繁殖(Gailani, Lasky et al., 1997, Blood Coagul Fibrinolysis, 8, 134-144)。同时, 因子XI缺陷能够保护小鼠能够抵抗氯化铁诱导的颈动脉血栓的形成(Rosen, Gailani et al., 2002, Thromb Haemost, 87, 774-776; Renne, Pozgajova et al., 2005, J Exp Med, 202, 271-281; Wang, Cheng et al., 2005, J Thromb Haemost, 3, 695-702; Wang, Smith et al., 2006, J Thromb Haemost, 4, 1982-1988)和提睾肌激光损伤诱导的血栓形成(Furie and Furie, 2007, J Thromb Haemost, 5 Suppl 1, 12-17), 并且不影响出血时间和止血功能(Gailani, Lasky et al., 1997, Blood Coagul Fibrinolysis, 8, 134-144; Gailani, 2001, Front Biosci, 6, D201-207; Rosen, Gailani et al., 2002, Thromb Haemost, 87, 774-776)。另外, 因子XI缺陷还能在受到压迫损伤的情况下, 保护颈动脉血流。综上所述, 对因子XI缺陷小鼠的研究证明因子XI作为治疗靶点, 不仅能够防止阻塞性血栓, 而且是安全易耐受的。相似地, 在大鼠、兔和灵长类上, 运用抗体、反义核苷酸和化学小分子抑制因子XI的实验也证实了因子XI具有抗血栓栓塞的作用同时使对出血时间的影响最小化(Gruber and Hanson, 2003, Blood, 102, 953-955; Deng, Bannister et al., 2006, Bioorg Med Chem Lett, 16, 3049-3054; Lin, Deng et al., 2006, J Med Chem, 49, 7781-7791; Yamashita, Nishihira et al., 2006, J Thromb Haemost, 4, 1496-1501; Schumacher, Seiler et al., 2007, Eur J Pharmacol, 570, 167-174; Livnat, Tamarin et al., 2009, Thromb Haemost, 102, 487-492; Tucker, Marzec et al., 2009, Blood, 113, 936-944; Wong, Crain et al., 2011, J Thromb Thrombolysis, 32, 129-137; Crosby, Marzec et al., 2013, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 33, 1670-1678)。

大量的人和实验动物中的发现都表明靶向因子XI/因子XIa 可能减少某些血栓栓塞疾病的风险; 虽然有潜在的出血的副作用, 但是与现有的用于抗血栓的血液凝固通路中的靶点(如因子Xa、凝血酶等)相比, 其出血率要低的多。因此抑制因子XI可能是目前针对可出血患者进行抗血栓治疗的有效途径之一。

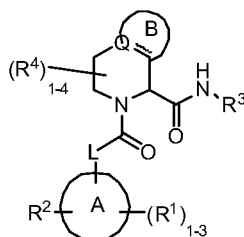
目前靶向因子XI的候选药物还较少, 包括因子XI抗体、因子XI反义核苷酸(ASOs)、蛋白或多肽类、化学小分子和一种从海绵提取分离得到的天然产物。因子XI ASOs 虽然具有易于通过补充浓缩的血浆来源的因子XIa 逆转 ASOs 治疗造成的因子XIa 缺乏的优势

(Zhang, Lowenberg et al., 2010, Blood, 116, 4684-4692), 但其起效相对缓慢, 且抗血栓的效果相对较弱。小分子的有机化合物具有许多优势, 例如较好的口服生物利用度和更好的患者依从性。

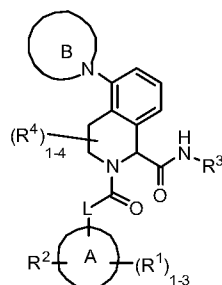
WO2013056034 描述了新的取代的四氢异喹啉及其衍生物, 一种凝血因子 FXIa 或血浆激肽释放酶抑制剂为, 可用于治疗和预防血栓栓塞疾病; 其中 A 为碳环, L 为链接基团如键、烷基、烯基或炔基, R₁ 至 R₅ 为卤素、烷基、烷氧基等。不认为此专利中具体描述是本发明的一部分, 其结构式如下:



WO2013055984 描述了新的取代的四氢异喹啉及其衍生物, 一种凝血因子 FXIa 或血浆激肽释放酶抑制剂为, 可用于治疗和预防血栓栓塞疾病; 其中 A 为碳环, B 为杂环, Q 为 C 或 N, L 为链接基团如键、烷基、烯基或炔基, R₁ 至 R₅ 为卤素、烷基、烷氧基等。不认为此专利中具体描述是本发明的一部分, 其结构式如下:

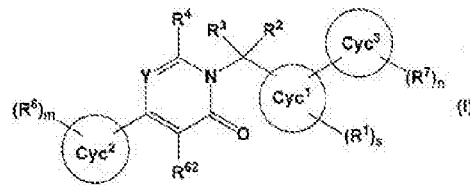


WO2013056060 描述了新的取代的杂环衍生物, 一种凝血因子 FXIa 或血浆激肽释放酶抑制剂为, 可用于治疗和预防血栓栓塞疾病; 其中 A 为碳环, B 为杂环, L 为链接基团如键、烷基、烯基或炔基, R₁ 至 R₅ 为卤素、烷基、烷氧基等。不认为此专利中具体描述是本发明的一部分, 其结构式如下:

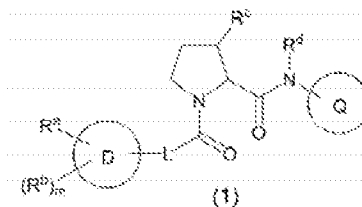


WO2013093484 描述了可用于凝血因子 FXIa 抑制剂的嘧啶酮和吡啶酮衍生物, 及其

治疗和预防血栓栓塞疾病的用途；其中 Cyc1、Cyc2、Cyc3 为碳环或杂环，取代基可以为卤素、烷基、烷氧基等。不认为此专利中具体描述是本发明的一部分，其结构式如下：



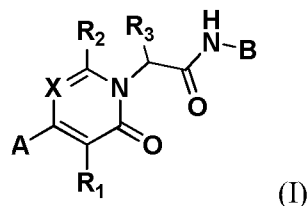
WO2013118805 描述了可用于凝血因子 FXIa 抑制剂的四氢吡咯衍生物，及其治疗和预防血栓栓塞和相关疾病的用途；其中 D、Q 为碳环或杂环，取代基可以为卤素、烷基、烷氧基、碳环、杂环等。不认为此专利中具体描述是本发明的一部分，其结构式如下：



本发明在于提供一种新的具有生物活性的凝血因子 FXIa 抑制剂类化合物，可用于治疗静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、下肢深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、脑动脉血栓形成、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、肺栓塞、脑栓塞、肾栓塞，肝静脉栓塞、门静脉栓塞、慢性弥漫性血管内凝血、四肢和中枢性微血管动脉栓塞、动脉粥样硬化、急性冠状综合征、不稳定心绞痛、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、动脉硬化症、局部缺血猝死、暂时性的缺血、外用阻塞性动脉疾病、中风、伴动脉栓塞的无菌性血栓性心内膜炎、脑血管疾病等血栓形成引起的多种疾病和并发症。

15 发明内容

本发明涉及一种通式 (I) 所示的化合物，或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药，其中：



X 选自 N 或者 CH；

A 选自 C₃₋₈ 碳环或 6 至 10 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 5 个 R^a 取代；

R^a 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、羟基、羧基、甲酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基或 5 至 6 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的烷基、烷氧基或杂环任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

5 B 选自 C_{3-8} 碳环或 5 至 10 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的碳环和杂环任选进一步被 0 至 5 个 R^b 取代；

R^b 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 碳环、 OR^{b1} 、 $-(CH_2)_n-NR^{b1}C(=O)R^{b2}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^{b1}$ ，所述的烷基或碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 $(=O)$ 、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^{b1} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 碳环或 5 至 6 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

15 R^{b2} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环或 5 至 6 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代； R^1 选自 H、F、Cl、Br、I 或 C_{1-6} 烷基；

R^2 选自 H、F、Cl、Br、I 或 C_{1-6} 烷基；

20 R^3 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-8}$ 元碳环或 $-(CH_2)_n-5$ 至 10 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

条件是，当 R^3 选自 $-(CH_2)_n-C_{3-8}$ 元碳环时，B 选自取代或未取代的吡啶基，当被取代时，任选被 1 至 5 个 R^b 取代；

25 作为选择 R^2 、 R^3 可以与其相连的原子一起形成 5 至 7 元杂环，所述的杂环至少含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的杂环任选进一步被 0 至 3 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

n 选自 0、1、2、3 或者 4。

本发明优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物，其中：

30 A 选自 C_3 碳环、 C_4 碳环、 C_5 碳环、 C_6 碳环、 C_7 碳环、 C_8 碳环、6 元杂环、7 元杂

环、8元杂环、9元杂环或10元杂环，优选C₅碳环、C₆碳环、6元杂环或9元杂环，进一步优选C₆碳环或9元杂环，更优选苯基，所述的杂环含有1至4个选自N、O或S的杂原子，所述碳环或杂环任选进一步被0至5个R^a取代；

R^a各自独立的选自H、F、Cl、Br、I、氰基、羟基、羧基、甲酰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C(=O)C₁₋₆烷基或5至6元杂环，优选H、F、Cl、Br、I、氰基、羟基、羧基、甲酰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)C₁₋₄烷基或5至6元杂环，进一步优选H、F、Cl、Br、I、氰基、甲酰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)C₁₋₄烷基或5元杂环，更优选H、F、Cl、Br、I、氰基、甲酰基、乙酰基、甲基、甲氧基或四氮唑，所述的杂环含有1至4个选自N、O或S的杂原子；所述的烷基、烷氧基或杂环任选进一步被0至5个选自H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基的取代基所取代，优选被H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、甲基或甲氧基的取代基所取代，进一步优选被H、F、Cl或Br的取代基所取代；

本发明优选方案，一种通式(I)所示的化合物，其中：

B选自C₃碳环、C₄碳环、C₅碳环、C₆碳环、C₇碳环、C₈碳环、5元杂环、6元杂环、7元杂环、8元杂环、9元杂环或10元杂环，优选C₆碳环、6元杂环、9元杂环或10元杂环，进一步优选C₆碳环或9元杂环，所述的杂环含有1至4个选自N、O或S的杂原子，所述的碳环和杂环任选进一步被0至5个R^b取代；

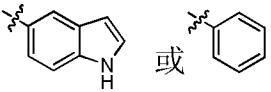
R^b各自独立的选自H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、C₁₋₄烷基、C₃碳环、C₄碳环、C₅碳环、C₆碳环、OR^{b1}、-(CH₂)_n-NR^{b1}C(=O)R^{b2}、-(CH₂)_n-C(=O)NR^{b1}R^{b2}、-(CH₂)_n-C(=O)R^b，优选H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-NHC(=O)R^{b2}、-C(=O)NR^{b1}R^{b2}或-C(=O)R^{b1}，进一步优选H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、甲基、乙基、-NHC(=O)R^{b2}、-C(=O)NR^{b1}R^{b2}或-C(=O)R^{b1}；所述的烷基或碳环任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、(=O)、羟基、氨基、羧基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

R^{b1}各自独立的选自H、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₃碳环、C₄碳环、C₅碳环、C₆碳环、5元杂环或6元杂环，优选H、羟基、氨基或C₁₋₄烷基，所述的杂环含有1至4个选自N、O或S的杂原子；所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，优选被H、F、Cl、Br、I或羟基的取代基所取代；

R^{b2}各自独立的选自H、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃碳环、C₄碳环、C₅

碳环、C₆碳环、5元杂环或6元杂环，优选H、羟基、氨基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，所述的杂环含有1至4个选自N、O或S的杂原子；所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，优选被H、F、Cl、Br、I或羟基的取代基所取代；

5 本发明优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物，其中：B 选自取代或未取代的苯基

或吲哚基；优选取代或未取代的 ，当被取代时，任选被1至5个R^b取代，

R^b各自独立的选自H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、C₁₋₄烷基、-NHC(=O)R^{b2}、
-C(=O)NR^{b1}R^{b2}或-C(=O)R^{b1}，优选H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、甲基、乙基、
10 -NHC(=O)R^{b2}、-C(=O)NR^{b1}R^{b2}或-C(=O)R^{b1}，进一步优选H、羧基、甲基、-C(=O)NH₂或
-NHC(=O)OCH₃；

R^{b1}各自独立的选自H、羟基、氨基或C₁₋₄烷基，优选H、羟基、氨基、甲基或乙基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I或羟基的取代基所取代；

15 R^{b2}各自独立的选自H、羟基、氨基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，优选H、羟基、氨基、甲基、乙基或甲氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I或羟基的取代基所取代。

本发明优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物，其中：

R²选自H、F、Cl、Br、I或C₁₋₄烷基，优选H、F、Cl或Br；

20 R³选自H、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-C₃碳环、-(CH₂)_n-C₄碳环、-(CH₂)_n-C₅碳环、-(CH₂)_n-C₆碳环、-(CH₂)_n-C₇碳环、-(CH₂)_n-C₈碳环、-(CH₂)_n-5元杂环、-(CH₂)_n-6元杂环、-(CH₂)_n-7元杂环、-(CH₂)_n-8元杂环、-(CH₂)_n-9元杂环或-(CH₂)_n-10元杂环，优选H、C₁₋₄烷基、
-(CH₂)_n-C₅碳环或-(CH₂)_n-C₆碳环，进一步优选H、甲基、乙基或苄基，所述碳环或杂环
25 任选进一步被0至5个选自H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

条件是，当R³选自-(CH₂)_n-C₃₋₈元碳环时，优选-(CH₂)_n-C₅₋₆元碳环时，进一步优选苄基时；B选自取代或未取代的吲哚基，当被取代时，任选被1至5个R^b取代；

作为选择，R²、R³可以与其相连的原子一起形成5至6元杂环，优选5元杂环，所述的杂环含有1至4个选自N、O或S的杂原子，所述的杂环任选进一步被0至3个选

自 H、F、Cl、Br、I、羟基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

本发明优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物，其中：

X 选自 N 或者 CH；

A 选自 C₅₋₆ 碳环，优选苯基，所述碳环任选进一步被 0 至 5 个 R^a 取代；

- 5 R^a 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、羟基、羧基、甲酰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)C₁₋₄ 烷基或 5 至 6 元杂环，优选 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲酰基、乙酰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 5 元杂环，进一步优选 H、F、Cl、Br、甲酰基、乙酰基、甲基、甲氧基或四唑，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的烷基、烷氧基或杂环任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代；

- 10 B 选自 C₆₋₈ 碳环或 6 至 10 元杂环，优选 C₆ 碳环或 9 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的碳环和杂环任选进一步被 0 至 5 个 R^b 取代；

R^b 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、C₁₋₄ 烷基、-(CH₂)_n-NR^{b1}C(=O)R^{b2}、-(CH₂)_n-C(=O)NR^{b1}R^{b2} 或 -(CH₂)_n-C(=O)R^{b1}；

- 15 R^{b1} 各自独立的选自 H、羟基、氨基或 C₁₋₄ 烷基，优选 H、羟基、氨基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基或乙氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基或氨基的取代基所取代；

R^{b2} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，优选 H、羟基、氨基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基或乙氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基或氨基的取代基所取代；

- 20 R¹ 选自 H、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₄ 烷基，优选 H、F、Cl 或 Br；

R² 选自 H、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₄ 烷基，优选 H、F、Cl 或 Br；

R³ 选自氢、C₁₋₄ 烷基或 -(CH₂)_n-C₅₋₆ 元碳环，所述碳环任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

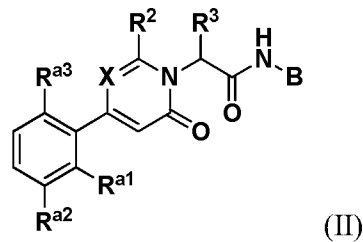
- 25 条件是，当 R³ 选自 -(CH₂)_n-C₅₋₆ 元碳环时，进一步优选苄基时；B 选自取代或未取代的吡啶基，当被取代时，任选被 1 至 5 个 R^b 取代；

作为选择 R²、R³ 可以与其相连的原子一起形成 5 至 6 元杂环，优选 5 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的杂环任选进一步被 0 至 3 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

n 选自 0、1、2、3 或者 4。

- 30 本发明优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物，其中该化合物选自通式 (II) 所示的

化合物, 或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药, 其中:



R^2 选自 H、F、Cl、Br、I 或 C_{1-4} 烷基, 优选 H、F、Cl 或 Br;

5 R^3 选自氢或 C_{1-4} 烷基, 优选 H、甲基、乙基或苄基, 所述碳环任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代;

条件是, 当 R^3 选自 $-(CH_2)_n-C_{5-6}$ 元碳环时, 进一步优选苄基时; B 选自取代或未取代的吡啶基, 当被取代时, 任选被 1 至 5 个 R^b 取代;

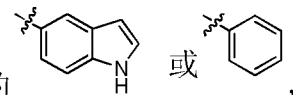
10 作为选择, R^2 、 R^3 可以与其相连的原子一起形成 5 至 6 元杂环, 优选 5 元杂环, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的杂环任选进一步被 0 至 3 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代;

R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲酰基、乙酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基或 5 元杂环, 优选 H、F、Cl、Br、氰基、甲酰基、乙酰基、甲基、甲氧基或四唑, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的

15 烷基、烷氧基或杂环任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代;

B 选自取代或未取代的苯基或吡啶基, 优选取代或未取代的

当被取代时, 任选被 1 至 5 个 R^b 取代,



R^b 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 $-NHC(=O)R^{b2}$ 、 $-C(=O)NR^{b1}R^{b2}$ 或 $-C(=O)R^{b1}$;

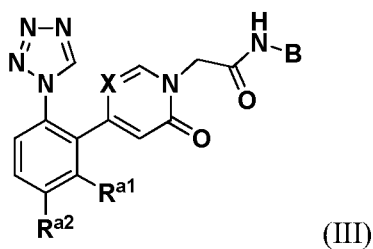
20 R^{b1} 各自独立的选自 H、羟基、氨基或 C_{1-4} 烷基, 优选 H、羟基、氨基、三氟甲基、甲基、乙基或异丙基, 所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I 或羟基的取代基所取代;

R^{b2} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 优选 H、羟基、氨基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基或乙氧基, 所述的烷基或烷氧基任选进一步被

25 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I 或羟基的取代基所取代;

本发明优选方案, 一种通式 (II) 所示的化合物, 其中该化合物选自通式 (III) 所示

的化合物, 或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药, 其中:



R^{a1} 或 R^{a2} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲酰基、乙酰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 优选 H、F、Cl 或 Br, 所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代;

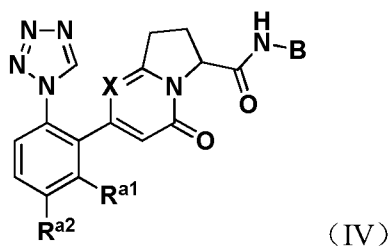
B 选自取代或未取代的如下结构之一: 或 , 当被取代时, 任选被 1 至 5 个 R^b 取代,

R^b 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 $-NHC(=O)R^{b2}$ 、 $-C(=O)NR^{b1}R^{b2}$ 或 $-C(=O)R^{b1}$, 优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、甲基、乙基、 $-NHC(=O)R^{b2}$ 、 $-C(=O)NR^{b1}R^{b2}$ 或 $-C(=O)R^{b1}$, 进一步优选 H、羧基、甲基、 $-C(=O)NH_2$ 或 $-NHC(=O)OCH_3$;

R^{b1} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、三氟甲基、甲基、乙基或异丙基;

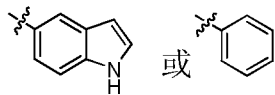
R^{b2} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基或乙氧基;

本发明优选方案, 一种通式 (II) 所示的化合物, 其中该化合物选自通式 (IV) 所示的化合物, 或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药, 其中:



R^{a1} 或 R^{a2} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲酰基、乙酰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 优选 H、F、Cl 或 Br, 所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代;

B 选自取代或未取代的如下结构之一:



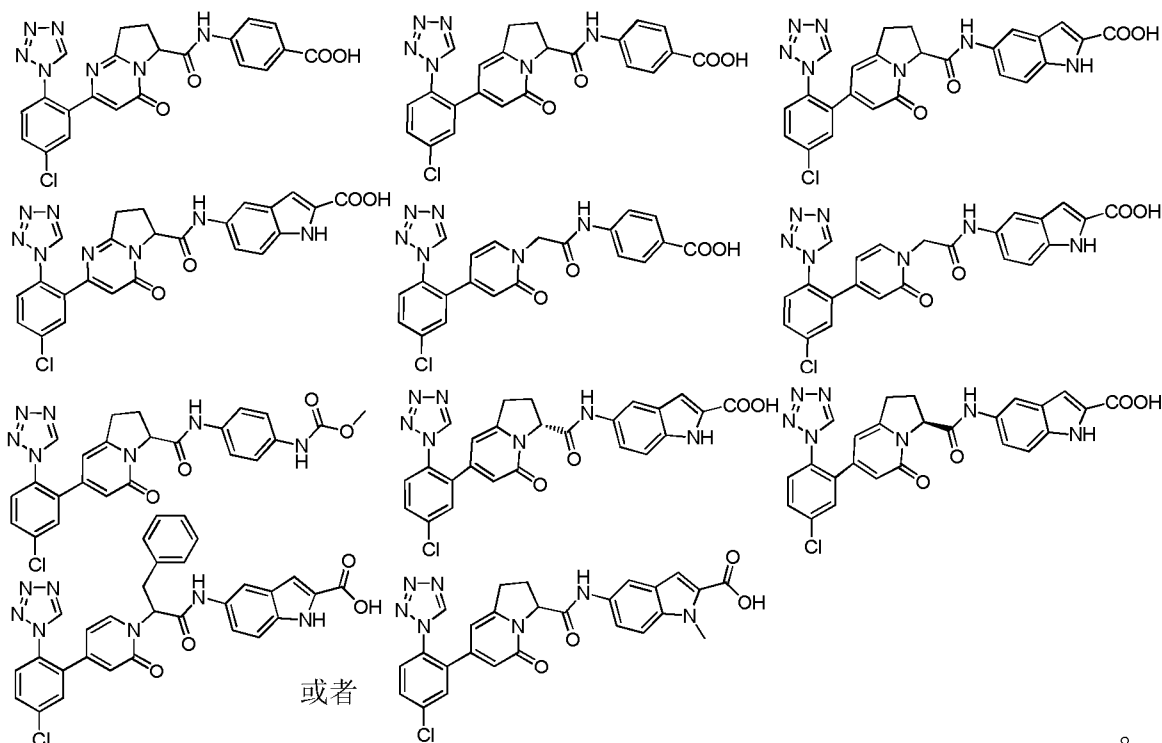
, 当被取代时, 任选被 1 至 5 个 R^b 取代,

R^b 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 $-NHC(=O)R^{b2}$ 、 $-C(=O)NR^{b1}R^{b2}$ 或 $-C(=O)R^{b1}$ ，优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、甲基、乙基、 $-NHC(=O)R^{b2}$ 、 $-C(=O)NR^{b1}R^{b2}$ 或 $-C(=O)R^{b1}$ ，进一步优选 H、羧基、甲基、 $-C(=O)NH_2$ 或 $-NHC(=O)OCH_3$ ；

R^{b1} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、三氟甲基、甲基、乙基或异丙基;

R^{b2} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基或乙氧基。

本发明优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物，其中化合物选自：



本发明涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效剂量本发明通式 (I)、(II)、(III)或(IV)所述的任意化合物或其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药，以及药学上可接受的载体或者赋形剂。

本发明涉及本发明通式 (I)、(II)、(III)或(IV) 任意所述的化合物或其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药，在制备治疗与凝血因子 XIa 有关的疾病中的药物的用途。

本发明优选方案，其中所述的与凝血因子 XIa 有关的疾病选自血栓栓塞疾病，其中血栓栓塞疾病包括静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、脑动脉血栓形成、

动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、肺栓塞、肾栓塞、脑栓塞，动脉粥样硬化、急性冠状综合征、不稳定心绞痛、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、动脉硬化症、局部缺血猝死、暂时性的缺血、外用阻塞性动脉疾病、中风或者脑血管疾病。

本发明还涉及一种治疗与凝血因子 XIa 有关的疾病的方法，其中所述方法包括给药
5 本发明所述的化合物或其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药，或本发明所述的药物组合物。

根据本发明所述的方法，其中所述的与凝血因子 XIa 有关的疾病选自血栓栓塞疾病，其中血栓栓塞疾病包括静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、脑动脉血栓形成、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、肺栓塞、肾栓塞、脑栓塞，动脉粥样硬化、急性
10 冠状综合征、不稳定心绞痛、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、动脉硬化症、局部缺血猝死、暂时性的缺血、外用阻塞性动脉疾病、中风或者脑血管疾病。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明涉及到被多个取代基取代时，各取代基可以相同或不相同。

本发明涉及到含有多个杂原子时，各杂原子可以相同或不相同。

15 本发明所述基团和化合物中所涉及的元素碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的元素碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氢的同位素包括氕 (H)、氘 (D，又叫重氢)、氚 (T，又叫超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素
20 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

术语“烷基”是指饱和的脂肪族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 10 个碳原子的烷基，非限制性实施例包括，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正壬基，及其各种支链异构体等；更优选的是含有 1 至 4 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、
25 异丁基或叔丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、烷基酰基氨基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基巯基、羟基烷基、羧基、羧酸酯基、杂环烷硫基、 $\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ 、烯基- R^6 或炔基- R^6 。

30 “烷氧基”是指-O-烷基，其中烷基如本文上面所定义。烷氧基可以是取代的或未取代

的，其非限制性实施例包括，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基或己氧基，优选具有 1 至 12 元烷氧基。当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、烷基酰基氨基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基巯基、羟基烷基、羧基、羧酸酯基或杂环烷基巯基。

“烷氧基烷基”指与烷氧基相连的烷基。烷氧基烷基可以是取代的或未取代的，其非限制性实施例包括，甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、丙氧基甲基、丙氧基乙基、异丙氧基甲基、丁氧基丙基、叔丁氧基乙基、戊氧基乙基、己氧基乙基、环丙基氧基甲基、环丙基氧基乙基、环丙基氧基丙基或环己氧基甲基；当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、烷基酰基氨基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基巯基、羟基烷基、羧基、羧酸酯基或杂环烷基巯基。

“烯基”是指本发明定义的烷基中，包含至少一个碳-碳双键，所述烯基含有 2 至 20 个碳原子，优选 2 至 12 个碳原子，进一步优选 2 至 8 个碳原子。烯基的非限定实施例包括取代或未取代的乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基或 4-癸烯基等，当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、烷基酰基氨基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基巯基、羟基烷基、羧基、羧酸酯基或杂环烷基巯基。

“炔基”是指本发明定义的烷基中，包含至少一个碳-碳三键，所述炔基含有 2 至 20 个碳原子，优选 2 至 12 个碳原子，进一步优选 2 至 8 个碳原子。炔基的非限定实施例包括取代或未取代的乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、3-丁炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基或 4-癸炔基等，当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、烷基酰基氨基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基巯基、羟基烷基、羧基、羧酸酯基或杂环烷基巯基。

“碳环”是指饱和或者不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香可以是 3 至 8

元的单环，4至12元双环或者10至15元三环系统，碳环可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、环戊烯、环己二烯、环庚三烯、苯基、萘基、苯并环戊基、二环[3.2.1]辛烷基、二环[5.2.0]壬烷基、三环[5.3.1.1]十二烷基、金刚烷基或螺[3.3]庚烷基等。碳环可以被取代，当被取代时，取代基优选为1至5个，独立地选自F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、烷基酰基氨基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基巯基、羟基烷基、羧基、羧酸酯基或杂环烷基巯基。

“杂环”是指取代的或未取代的饱和或者不饱和的芳香环或非芳香环，芳香环和非芳香环可以是3至8元的单环，4至12元双环或者10至15元三环系统，且由至少一个选自N、O或S的杂原子组成，优选3至10元杂环，杂环的环中选择性取代的N、S可被氧化成各种氧化态。杂环可以连接在杂原子或者碳原子上。杂环可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括，环氧乙烷基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、哌叮基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃、四氢吡咯基、四氢咪唑、四氢噻唑、四氢吡喃、苯并咪唑、苯并吡啶、吡咯并吡啶、苯并二氢呋喃、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基、氧杂螺[3.3]庚烷基等；当被取代时，取代基优选为1至5个，取代基独立地选自F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、烷基酰基氨基、杂环烷基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基巯基、羟基烷基、羧基、羧酸酯或杂环烷基巯基。

“氨基”是指-NH₂，可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为1至3个，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、羟基、氨基、烷基氨基、烷基酰基氨基、杂环烷基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、羟基烷基、羧基或羧酸酯。

“芳基”是指取代的或未取代的6至14元全碳单环或稠和多环基团，具有共轭的 π 电子体系的多环基团，优选6至10元芳香环，其非限定性实例包括苯基或萘基；所述芳基可以稠和与杂芳基、杂环基或环烷基，且与母体结构连接的部分为芳基，其非限定性实例包括苯并呋喃基、苯并环戊烷基或苯并噻唑基等。当被取代时，取代基优选为1至5

个，取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、烷基酰基氨基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基巯基、羟基烷基、羧基、羧酸酯基或杂环烷基巯基。

“杂芳基”是指取代或未取代的 5 至 15 元芳香环，且含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 杂原子，优选 5 至 10 元芳香环，杂芳基的非限制性实施例包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并吡啶或吡咯并吡啶等。当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、烷基酰基氨基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基巯基、羟基烷基、羧基、羧酸酯基或杂环烷基巯基。

本发明的“=O”为本领域通常习惯用法，是指以双键相连的氧原子，譬如羰基中与碳原子相连的双键氧原子。

“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的无毒酸或碱的盐，包括无机酸和碱、有机酸和碱的盐。

“共晶”是指活性药物成分 (active pharmaceutical ingredient, API) 和共晶形成物 (cocrystal former, CCF) 在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或前体药物与其它化学组分的混合物，其它组分例如生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基、氨基或者巯基连接到任何基团上所形成的化合物，当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基或者游离的巯基。前药的例子包括但不限于，本发明化合物中的羟基或氨基功能基团与甲酸、乙酸或苯甲酸所形成的化合

物。

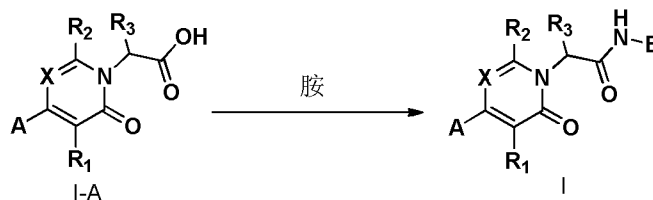
"任选"、"任选的"或"任选地"意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“芳基任选被烷基取代”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括芳基被烷基取代的情形和芳基不被烷基取代的情形。

5 “取代或未取代的”是指基团可以被取代或不被取代的情形，若在本发明中没有指出基团可以被取代，则表示该基团为未取代的情形。

“作为选择”是指“作为选择”之后的方案与“作为选择”之前的方案为并列关系，而不是在前方案中的进一步选择情形。

“取代”是指基团中一个或多个氢原子被其它基团取代的情形，如果所述的基团被氢
10 原子取代，形成的基团与被氢原子取代的基团相同。基团被取代的情形，例如氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆碳环、3至6元杂环任选进一步被0、1、2、3或4个选自H、F、Cl、Br、I、羟基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，形成的基团包括但不限于甲基、氯甲基、三氯甲基、羟基甲基、-CH₂OCH₃、-CH₂SH、-CH₂CH₂CN、
15 -CH₂NH₂、-NHOH、-NHCH₃、-OCH₂Cl、-OCH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂NH₂、-OCH₂CH₂SH、
-OCH₂CH₂OH、1-羟基环丙基、2-羟基环丙基、2-氨基环丙基、4-甲基呋喃基、2-羟基苯基、4-氨基苯基、苯基。

本发明化合物的合成方法



其中：A、B、X、R¹、R²和R³的定义与通式 (I) 的定义一致。

20 化合物 (I-A)，胺化合物可以通过常用合成方法制备或购买获得。

化合物 (I-A) 在酸性或碱性条件下与胺化合物反应可得到通式 (I) 化合物。

具体实施方式

以下结合附图及实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

25 化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10⁻⁶ (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用(Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance

300) 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜 (DMSO-d₆), 氘代氯仿 (CDCl₃), 氘代甲醇 (CD₃OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI)和 Agilent 6120B(APCI))。

HPLC 的测定使用安捷伦 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100×4.6 mm)。

- 5 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

- 10 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司。

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

实施例 1 中无特殊说明, 反应在氮气氛下进行。

- 15 实施例 1 中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例 1 中无特殊说明, 反应的温度为室温。

室温为最适宜的反应温度, 为 20℃~30℃。

Et, 乙基;

Me, 甲基;

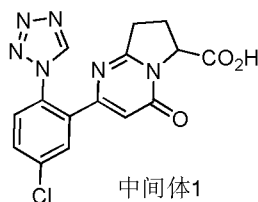
- 20 Bn, 苄基;

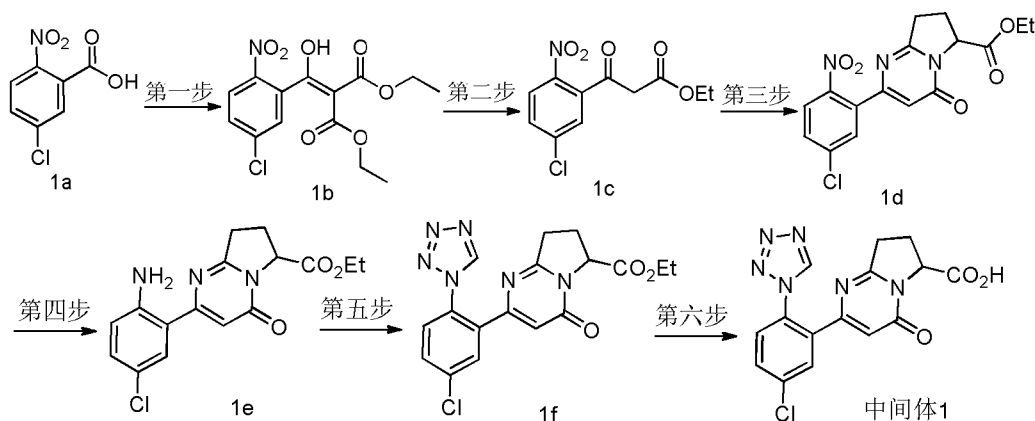
Bz, 苯甲酰基。

中间体 1

2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (中间体 1)

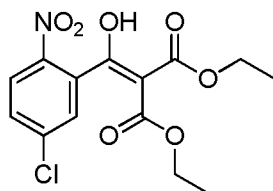
- 25 2-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxylic acid





第一步：2-((5-氯-2-硝基苯基)(羟基)亚甲基)丙二酸二乙酯 (1b)

diethyl 2-((5-chloro-2-nitrophenyl)(hydroxy)methylene)malonate



5

将 5-氯-2-硝基苯甲酸 (1a) (10.12 g, 50.2 mmol) 和二氯亚砷 (7.17 g, 60.3 mmol) 溶于无水甲苯 (40 mL) 中，加入尿素 (0.30 g, 5 mmol)，升温至 100℃ 反应 3 小时，冷却至室温，得到反应液 1；将丙二酸二乙酯 (8.05 g, 50.2 mmol)、镁 (1.30 g, 53.4 mmol)、乙醇 (7.6 g, 165 mmol)、四氯甲烷 (21 mL) 加入甲苯 (80 mL) 中，室温下反应 1 小时，升温至回流反应 1 小时，冷却至 5℃，得到反应液 2；将反应液 1 加入到反应液 2 中，室温下反应 1 小时。向反应液中加入盐酸溶液 (wt=10%, 20 mL)，分液，水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3)，合并有机相，有机相用水洗涤 (50 mL × 2)，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯=0：1~3：1) 得到标题化合物 2-((5-氯-2-硝基苯基)(羟基)亚甲基)丙二酸二乙酯 (1b)，无色液体 (5.0 g，产率 29%)。

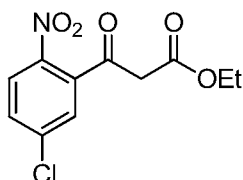
10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 14.21 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.22 (m, 4H), 1.27 (dt, 6H)。

15

第二步：3-(5-氯-2-硝基苯基)-3-氧代丙酸乙酯 (1c)

ethyl 3-(5-chloro-2-nitrophenyl)-3-oxopropanoate



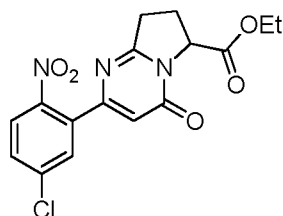
20

将 2-((5-氯-2-硝基苯基)(羟基)亚甲基)丙二酸二乙酯 (1b) (4.0 g, 11.6 mmol) 溶于水 (40 mL) 中，加入对甲苯磺酸 (0.11 g, 0.66 mmol)，升温至回流反应 6 小时。将反应液冷

却至室温，用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 2)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯=50：1~30：1) 得到标题化合物 3-(5-氯-2-硝基苯基)-3-氧代丙酸乙酯 (1c)，浅棕色固体 (2.5 g，产率 79%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.25 (t, 3H)。

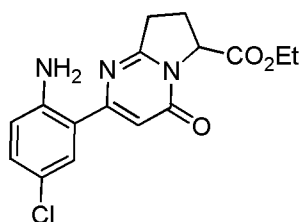
第三步：2-(5-氯-2-硝基苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸乙酯 (1d)
ethyl 2-(5-chloro-2-nitrophenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxylate



将 3-(5-氯-2-硝基苯基)-3-氧代丙酸乙酯 (1c) (0.45 g, 1.65 mmol) 溶于邻二甲苯中 (5 mL)，加入 5-氨基-2H-3,4-二氢吡唑-2-甲酸乙酯 (0.27 g, 1.73 mmol) 和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.924 g, 6.07 mmol)，升温至 130℃ 反应半小时。将反应液浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯=5：1~3：1) 得到标题化合物 2-(5-氯-2-硝基苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸乙酯 (1d)，浅黄色固体 (50 mg，产率 9%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.09 (dd, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.23 (m, 3H)。

第四步：2-(5-氯-2-氨基苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸乙酯 (1e)
ethyl 2-(5-chloro-2-aminophenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxylate



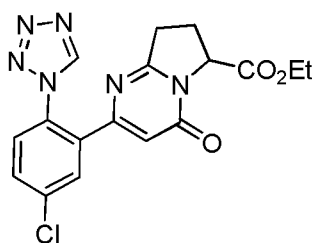
将 2-(5-氯-2-硝基苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸乙酯 (1d) (70 mg, 0.19 mmol) 溶于乙酸乙酯 (3 mL) 中，加入二水氯化锡 (148 mg, 0.65 mmol) 和盐酸 (6M, 43.7 mg, 1.2 mmol)，升温至回流反应 4 小时。将反应液浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯：甲醇=20：20：1) 得到标题化合物 2-(5-氯-2-氨基苯基)-4-

氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸乙酯 (1e), 黄色固体 (140 mg, 产率 110%, 产品中残留了部分溶剂)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.44 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.04 (dd, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.18 (m, 3H)。

第五步: 2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸乙酯 (1f)

ethyl 2-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxylate

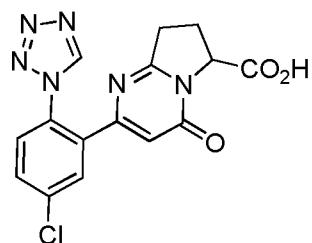


将 2-(5-氯-2-氨基苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸乙酯 (1e) (140 mg, 0.42 mmol) 溶于乙酸中 (3 mL), 加入原甲酸三甲酯 (223.3 mg, 2.1 mmol), 反应 30 分钟, 加入叠氮钠 (115.5 g, 2.1 mmol), 升温至 75℃ 反应 3 小时。将反应液浓缩, 加入水 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL), 分液, 水相用二氯甲烷 (10 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇=99: 1~98: 2) 得到标题化合物 2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸乙酯 (1f), 浅黄色固体 (140 mg, 产率 86%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.03 (dd, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.31 (t, 3H)。

第六步: 2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (中间体 1)

2-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxylic acid



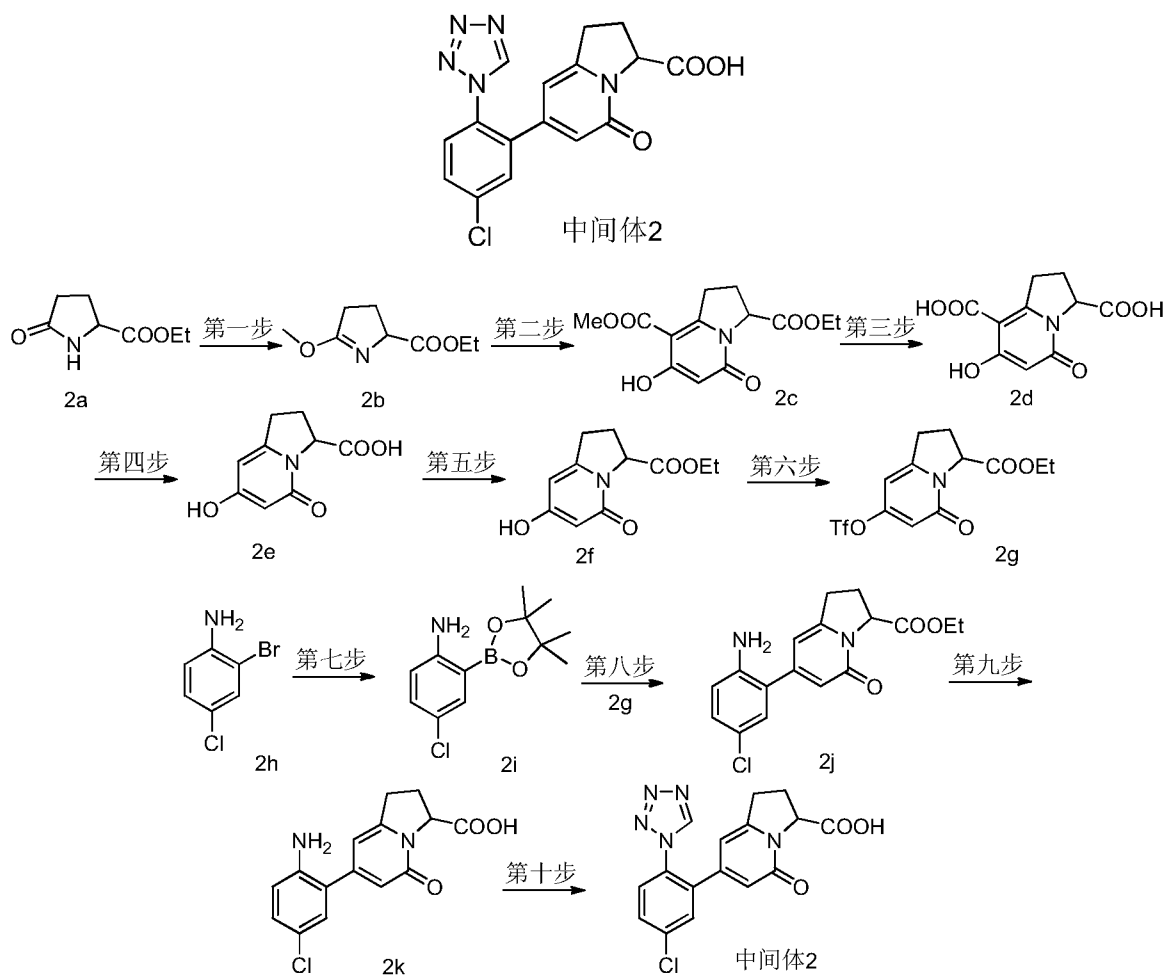
将 2-(5-氯-2-四唑苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸乙酯 (1f) (140 mg, 0.36 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入氢氧化锂 (30.2 mg, 0.72 mmol), 室温下反应 3 小时。向反应液中加入硫酸氢钾, 调节溶液 pH=5~6, 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 5 甲醇=9: 1) 得到标题化合物 2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (中间体 1), 浅黄色固体 (120 mg, 产率 93%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.48 (m, 2H)。

中间体 2

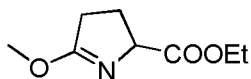
10 7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡咯啉-3-甲酸 (中间体 2)

7-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxylic acid



15 第一步: 5-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸乙酯 (2b)

ethyl 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate

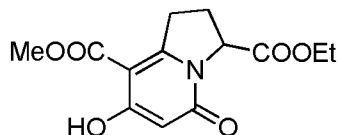


将 5-氧代-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸乙酯 (2a) (5.0 g, 31.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 在氮气氛围下, 加入三甲基氧鎢四氟硼酸盐 (6.7 g, 45.2 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液, 室温反应 2 小时。冷却反应液至 0℃, 加入保护碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷 (100 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 石油醚=1: 50~1: 10) 得到标题化合物 5-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸乙酯 (2b), 无色油状物 (3.0 g, 产率 55.6%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.56 – 4.47 (m, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.27 (t, 3H)。

LCMS m/z = 172.1 $[M+1]$ 。

第二步: 8-甲氧基酰基-7-羟基-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸乙酯 (2c)
3-ethyl 8-methyl 7-hydroxy-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3,8-dicarboxylate

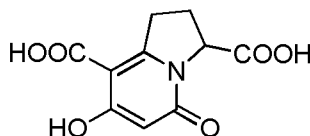


将 5-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸乙酯 (2b) (1.0 g, 5.8 mmol) 和丙酮二羧酸二甲酯 (1.02 g, 5.8 mmol) 混合, 加入三乙胺 (0.06 mL, 0.4 mmol), 升温至 120℃, 反应 3 小时。将反应液用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 石油醚=1: 10~1: 2) 得到标题化合物 8-甲氧基酰基-7-羟基-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸乙酯 (2c), 浅黄色油状物 (1.0 g, 产率 63%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.29 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.13 (dd, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 2.49 (dd, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 1.29 (t, 3H)。

LCMS m/z = 281.9 $[M+1]$ 。

第三步: 7-羟基-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3,8-二甲酸 (2d)
7-hydroxy-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3,8-dicarboxylic acid



将 8-甲氧基酰基-7-羟基-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸乙酯 (2c) (1.0 g, 3.55 mmol) 溶于乙醇 (5 mL) 中, 加入氢氧化钠 (0.6 g, 14.91 mmol) 的水 (7.5 mL) 溶液, 室温反应过夜。向反应液中加入盐酸 (4mol/L), 调节溶液 pH=2, 用二氯甲烷 (80 mL × 3) 萃

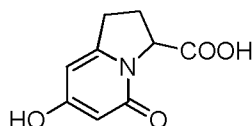
取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到标题化合物 7-羟基-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3,8-二甲酸 (2d)，类白色固体 (0.6 g，产率 71%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.54 (s, 1H), 4.93 (dd, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.15 (m, 1H)。

LCMS m/z = 239.9 [M+1]。

第四步：7-羟基-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸 (2e)

7-hydroxy-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxylic acid



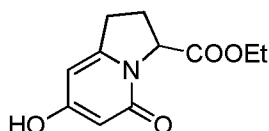
10 将 7-羟基-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3,8-二甲酸 (2d) (0.5 g, 2.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中，加入对甲苯磺酸 (20.6 mg, 0.12 mmol)，升温至 100℃反应 4 小时。将反应液浓缩，残留物用二氯甲烷和甲醇溶解，用无水硫酸钠干燥，浓缩得到标题化合物 7-羟基-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸 (2e)，类白色固体 (0.3 g，产率 73%)。

15 δ (400 MHz, DMSO) 6.20 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 1H)。

LCMS m/z = 195.9 [M+1]。

第五步：7-羟基-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸乙酯 (2f)

ethyl 7-hydroxy-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxylate



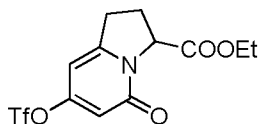
20 将 7-羟基-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸 (2e) (0.3 g, 1.5 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 中，加入浓硫酸 (0.2 mL)，升温至 100℃反应 4 小时。将反应液用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷：甲醇=100：1~10：1) 得到标题化合物 7-羟基-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸乙酯 (2f)，浅黄色油状物 (480 mg，产率>100%)。

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.10 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.33 (t, 3H)。

LCMS m/z = 224.0 [M+1]。

第六步：5-氧代-7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸乙酯 (2g)

ethyl 5-oxo-7-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxylate



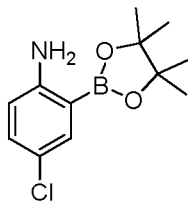
将 7-羟基-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸乙酯 (2f) (480 mg, 2.1 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (0.6 mL, 4.6 mmol) 和 N-苯基对(三氟甲磺酰基)氨基-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸乙酯 (2g), 黄色油状物 (0.4 g, 产率 54%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.31 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.10 (dd, 1H), 4.23 (q, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.30 (t, 3H)。

LCMS m/z = 355.8 [M+1]。

第七步: 4-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 (2i)

4-chloro-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline



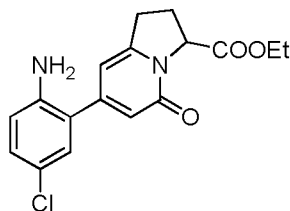
将 4-氯-2-溴苯胺 (206 mg, 0.01 mmol) 溶于二甲基亚砜 (20 mL), 在氮气氛围下, 加入双联频哪醇硼酸酯 (3.8 g, 15 mmol)、醋酸钾 (2.5 g, 25.7 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (218 mg, 0.3 mmol), 升温至 80℃ 反应 24 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (80 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 石油醚=1: 100~1: 30) 得到标题化合物 4-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 (2i), 白色固体 (2.0 g, 产率 79%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 1.34 (s, 12H)。

LCMS m/z = 254.0 [M+1]。

第八步: 7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸乙酯 (2j)

ethyl 7-(2-amino-5-chlorophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxylate



将 5-氧代-7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸乙酯 (2g) (355 mg, 0.1 mmol) 和 4-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 (2i) (253 mg, 0.1 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 在氮气氛围下, 加入氯化铯 (380 mg, 0.25 mmol) 和四(三

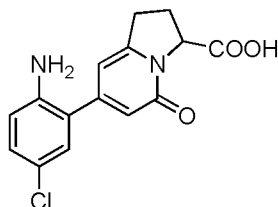
5 苯基磷)铯 (28.9 mg, 0.025 mmol), 升温至 105℃ 反应 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (100 mL), 依次用水 (50 mL × 2)、饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 石油醚=1: 20~1: 1) 得到标题化合物 7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸乙酯 (2j), 浅黄色固体 (120 mg, 产率 36%)。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.16 (dd, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 1.31 (t, 3H)。

LCMS m/z = 332.9 $[\text{M}+1]$ 。

第九步: 7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸 (2k)

15 7-(2-amino-5-chlorophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxylic acid



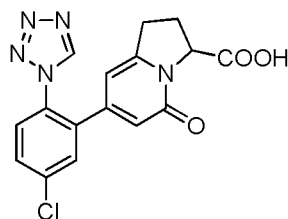
将 7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸乙酯 (2j) (600 mg, 1.8 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入氢氧化钠 (288 mg, 7.2 mmol), 室温反应 4 小时。向反应液中加入盐酸溶液 (4mol/L), 调节反应液 pH=3~4, 用二氯甲烷 (60 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 重结晶得标题化合物 7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸 (2k), 黄色固体 (400 mg, 产率 73%)。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.16 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.92 (dd, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.50 – 2.45 (m, 1H), 2.27 – 2.14 (m, 1H)。

25 LCMS m/z = 304.9 $[\text{M}+1]$ 。

第十步: 7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-3-甲酸 (中间体 2)

7-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxylic acid



5

将 7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-3-甲酸 (2k) (400 mg, 1.3 mmol) 溶于乙酸中 (10 mL), 加入原甲酸三甲酯 (414 mg, 3.9 mmol) 和叠氮钠 (214.5 g, 3.9 mmol), 室温反应半小时, 升温至 75°C 反应 2 小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (100 mL), 用二氯甲烷 (60 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (60 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-3-甲酸 (中间体 2), 黄色固体 (400 mg, 产率 86%)。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.79 – 7.76 (m, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.85 (dd, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H)。

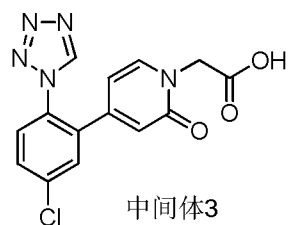
LCMS m/z = 357.8 [M+1]。

15

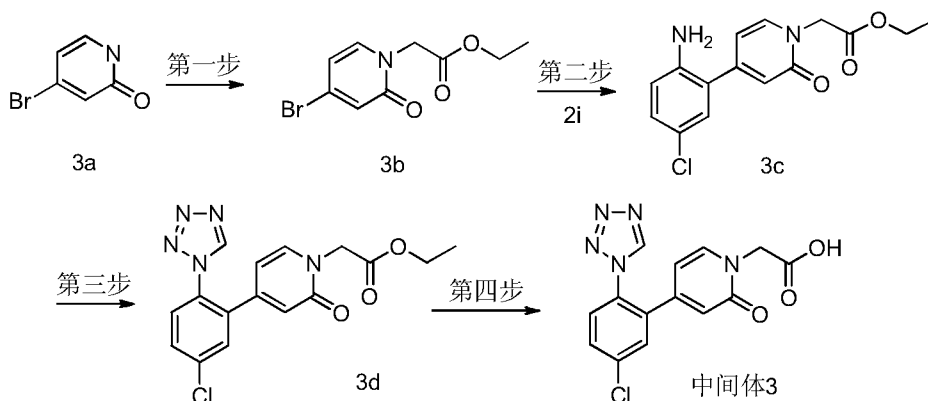
中间体 3

2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸 (中间体 3)

2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl))-2-oxo-Pyridin-1-yl)acetic acid

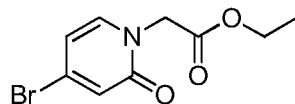


中间体3



第一步: 2-(4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (3b)

ethyl 2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl))-2-oxo-Pyridin-1-yl)acetate



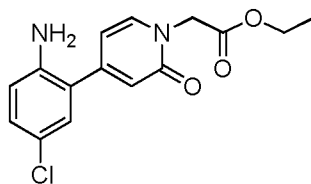
将 4-溴吡啶-2-酮 (1 g, 5.7 mmol)、溴代乙酸乙酯 (1.06 g, 6.3 mmol) 和碳酸钾 (0.95 g, 6.9 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 室温反应过夜。将反应液导入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 2-(4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (3b), 白色固体 (1.5 g, 产率 100%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.45 – 1.11 (m, 3H)。

LCMS m/z = 260.0 [M+1]。

第二步: 2-(4-(5-氯-2-氨基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (3c)

ethyl 2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl))-2-oxo-Pyridin-1-yl)acetate



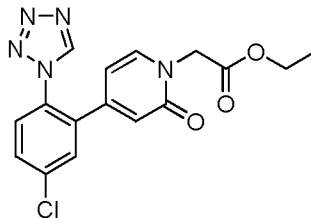
将 4-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 (2i) (0.1 g, 0.39 mmol)、2-(4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (0.15 g, 0.59 mmol) 和碳酸氢钠水溶液 (2 ml, 0.39 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 升温至 110°C 反应过夜。向反应液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得到标题化合物 2-(4-(5-氯-2-氨基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (3c), 白色固体 (13 mg, 产率 11%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.35 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 1.23 (t, 3H)。

LCMS m/z = 307.1 [M+1]。

第三步: 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (3d)

ethyl 2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl))-2-oxo-Pyridin-1-yl)acetate

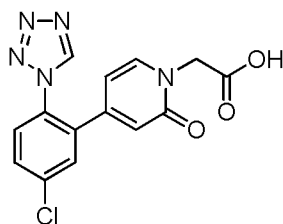


将 2-(4-(5-氯-2-氨基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (3c) (0.05 g, 0.16 mmol) 和原甲酸三甲酯 (51.9 mg, 0.49 mmol) 溶于乙酸 (10 mL) 中, 室温反应 10 分钟, 加入叠氮钠 (31.8 g, 0.49 mmol), 升温至 80℃ 反应过夜。向反应液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (3d), 白色固体 (46 mg, 产率 80%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 7.92 – 7.75 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.84 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 1.20 (t, 3H)。

LCMS m/z = 360.1 [M+1]。

第四步: 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸 (中间体 3)
2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl))-2-oxo-Pyridin-1-yl)acetic acid



将 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (3d) (0.37 g, 1.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入氢氧化锂 (0.17 g, 4.12 mmol), 室温反应 2 小时。将反应液加入到水 (10 mL) 中, 用盐酸 (4mol/L) 调节溶液 pH=2, 用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸 (中间体 3), 黄色固体 (0.2 g, 产率 58%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 7.88 – 7.72 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.81 (dd, 1H), 4.56 (s, 2H)。

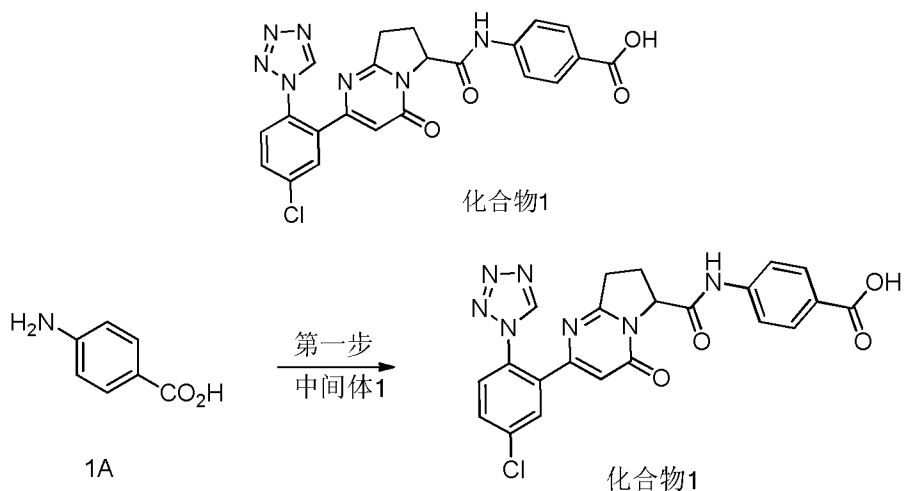
LCMS m/z = 332.0 [M+1]。

实施例 1

N-(4-羧基苯基)-2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (化合物 1)

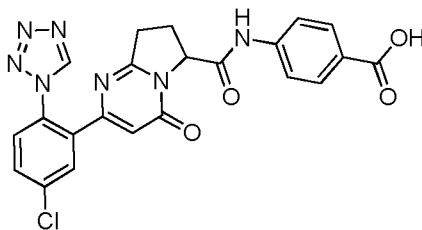
N-(4-carboxyphenyl)-2-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropy

pyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6- carboxamide



第一步: N-(4-羧基苯基)-2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并
5 [1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (化合物 1)

N-(4-carboxyphenyl)-2-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo
[1,2-a]pyrimidine-6- carboxamide



将 2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (中
10 间体 1) (130 mg, 0.36 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL) 中, 在氮气保护下, 冷却至 0℃, 滴
加草酰氯 (137 mg, 1.08 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 滴) 溶液, 室温反应 2 小时, 减
压除去四氢呋喃, 得到反应液 1; 将对氨基苯甲酸 (60 mg, 0.43 mmol) 溶于四氢呋喃 (5
mL) 中, 加入三乙胺 (109.3 mg, 1.08 mmol) 和上述制备的反应液 1, 室温反应 3 小时。
向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有
15 机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇=49: 1~9:
1) 得到标题化合物 N-(4-羧基苯基)-2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡
咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (化合物 1), 浅灰色固体 (30 mg, 产率 17%)。

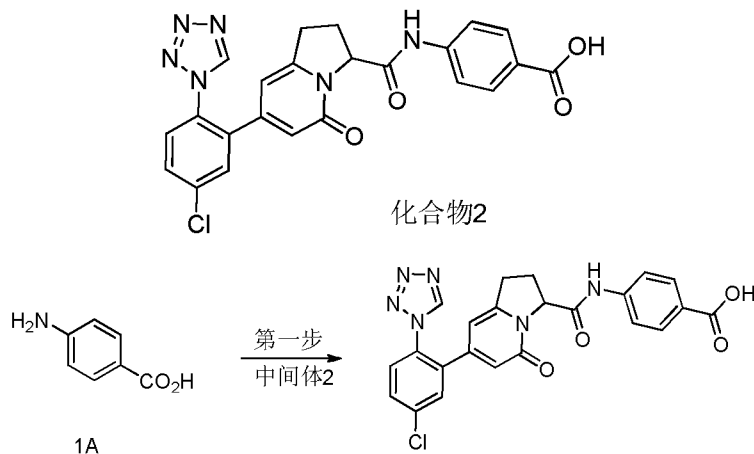
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.50 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.98 (d, 1H),
7.86 (m, 4H), 7.72 (d, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.17 (dd, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.54 (m,
20 1H), 2.15 (m, 1H)。

LCMS m/z =477.8 [M+1]。

实施例 2

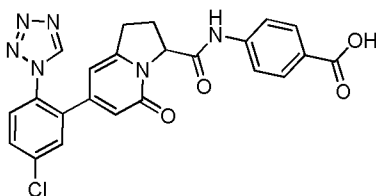
N-(4-羧基苯基)-7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-3-甲酰胺
(化合物 2)

5 N-(4-carboxyphenyl)-7-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroin
dolizine-3-carboxamide



第一步: N-(4-羧基苯基)-7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-3-甲酰胺 (化合物 2)

10 N-(4-carboxyphenyl)-7-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroin
dolizine-3-carboxamide



将 7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-3-甲酸 (中间体 2) (100 mg, 0.28 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 在氮气保护下, 冷却至 0℃, 滴加草酰氯 (0.07 mL, 0.84 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 滴) 溶液, 室温反应 2 小时, 减压出去四氢呋喃, 得到反应液 1; 将对氨基苯甲酸 (46 mg, 0.33 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入三乙胺 (85 mg, 0.84 mmol) 和上述制备的反应液 1, 室温反应 1 小时。向反应液中加入水 (80 mL), 用乙酸乙酯 (80 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇=100: 1~100: 3) 得到标题化合物 N-(4-羧基苯基)-7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-3-甲酰胺 (化合物 2), 浅黄色固体 (35 mg, 产率 26%)。

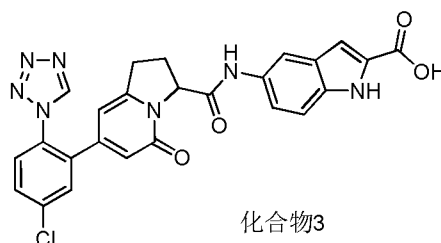
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.72 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.80 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.11 (dd, 1H), 3.16 – 2.90 (m, 3H), 2.18 (m, 1H)。

LCMS m/z = 476.8 [M+1]。

5 实施例 3

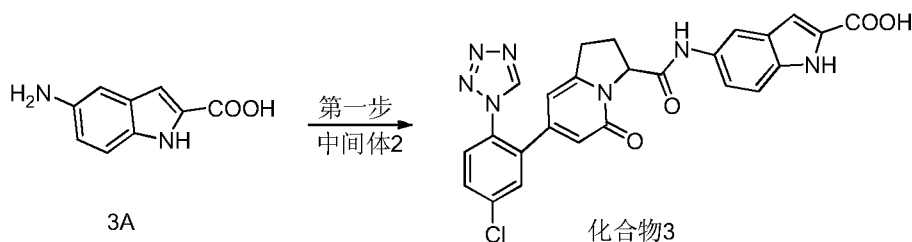
N-(2-羧基吲哚-5-基)-7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酰胺 (化合物 3)

N-(2-carboxyindol-5-yl)-7-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxamide



化合物3

10



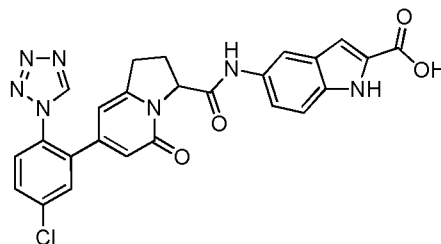
3A

化合物3

第一步: N-(2-羧基吲哚-5-基)-7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酰胺 (化合物 3)

N-(2-carboxyindol-5-yl)-7-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxamide

15



将 7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸 (中间体 2) (100 mg, 0.28 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 在氮气保护下, 冷却至 0℃, 滴加草酰氯 (0.07 mL, 0.84 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 滴) 溶液, 室温反应 2 小时, 得到反应液 1; 将 5-氨基吲哚-2-甲酸 (59.2 mg, 0.34 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (85 mg, 0.84 mmol) 调节溶液 pH=9~10, 加入上述制备的反应液 1, 室温反应 2 小时。向反应液

20

中加入 4mol/L 稀盐酸，调节溶液 pH=4，用乙酸乙酯 (80 mL × 2) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷：甲醇=100：1~20：1) 得到标题化合物 N-(2-羧基吲哚-5-基)-7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酰胺 (化合物 3)，土黄色固体 (10 mg，产率 7%)。

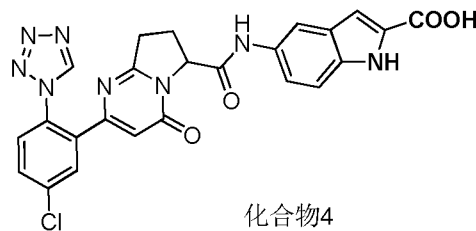
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.11 (dd, 1H), 3.03 (m, 3H), 2.18 (m, 1H)。

LCMS m/z =515.8 [M+1]。

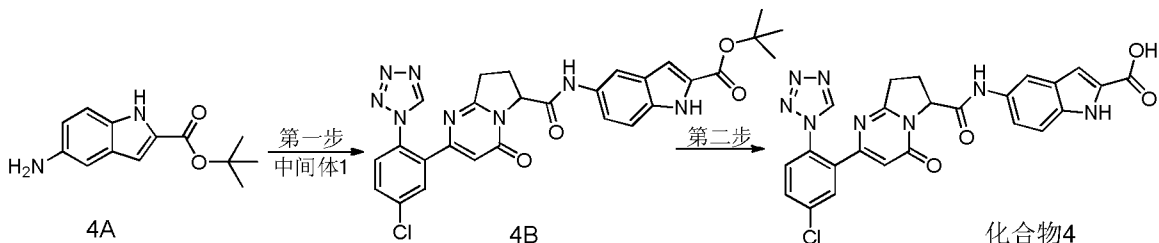
实施例 4

N-(2-羧基吲哚-5-基)-2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (化合物 4)

N-(2-carboxyindol-5-yl)-2-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxamide



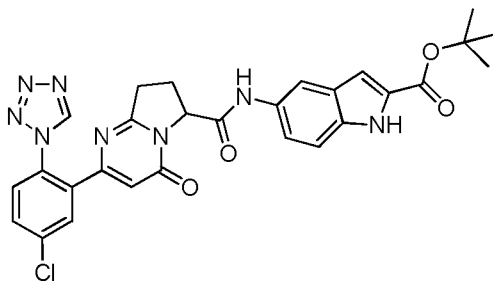
化合物4



第一步：

N-(2-叔丁氧基羰基吲哚-5-基)-2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (4B)

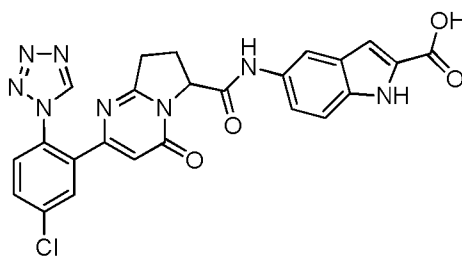
N-(2-tert-butoxycarbonylindol-5-yl)-2-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxamide



将 2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (中间体 1) (100mg, 0.28mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中, 冷却至 0℃, 在氮气保护下, 滴加入草酰氯 (107mg, 0.84mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2 滴), 升温到室温反应 2 小时, 减压除去溶剂, 残留物中加入四氢呋喃 (5mL), 冷却到 0℃, 滴加 5-氨基吲哚-2-甲酸叔丁酯 (79.2 mg, 0.34 mmol) 的四氢呋喃 (3mL) 溶液, 室温反应 3 小时。向反应液中加入水 (10mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇=49: 1~9: 1) 得到标题化合物 N-(2-叔丁氧基羰基吲哚-5-基)-2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (4B), 浅黄色固体 (80 mg, 产率 50%)。

第二步: N-(2-羧基吲哚-5-基)-2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (化合物 4)

N-(2-carboxyindol-5-yl)-2-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6- carboxamide



将 N-(2-叔丁氧基羰基吲哚-5-基)-2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (4B) (80mg, 0.14mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL), 加入三氟乙酸 (638mg, 5.6mmol), 升温至 80℃反应 4 小时。向反应液中加入水 (10mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇=49: 1~9: 1) 得到标题化合物 N-(2-羧基吲哚-5-基)-2-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-4-氧代-4,6,7,8-四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸 (化合物 4), 浅黄色固体 (46 mg, 产率 64%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.19 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.98 (d, 1H),

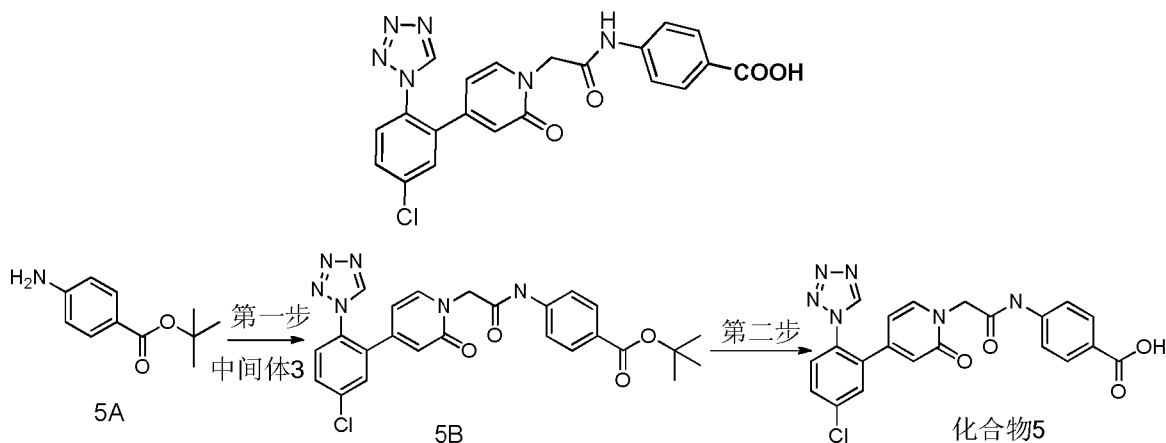
7.81-7.90 (m, 3H), 7.29 (dd, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.16 (d, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H)。

LCMS $m/z = 517.1$ $[M+1]$ 。

实施例 5

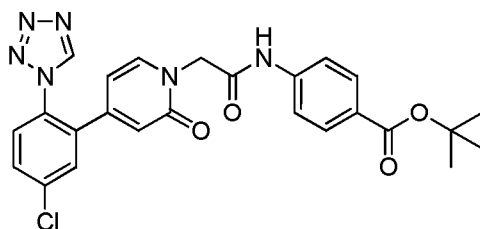
5 N-(4-羧基苯基)-2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酰胺 (化合物 5)

N-(4-carboxyphenyl)-2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl))-2-oxo-Pyridin-1-yl)acetamide



第一步：N-(4-叔丁氧基羰基苯基)-2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酰胺 (5B)

N-(4-tert-butoxycarbonylphenyl)-2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl))-2-oxo-Pyridin-1-yl)acetamide



将 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸 (中间体 3) (0.15 g, 0.45 mmol) 和对氨基苯甲酸叔丁酯 (0.34 g, 1.8 mmol) 溶于吡啶 (20 mL) 中，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基-碳亚二胺 (0.69 g, 3.6 mmol)，室温反应 4 小时。将反应液加入到水 (50mL) 中，用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩得到标题化合物 N-(4-叔丁氧基羰基苯基)-2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酰胺 (5B)，白色固体 (175 mg，产率 77%)。

20

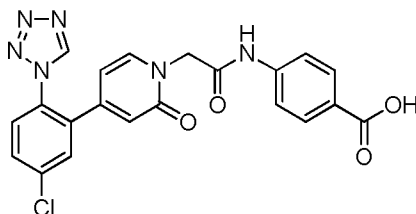
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.82 (m, 3H),

7.68 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.84 (dd, 1H), 4.74 (s, 2H), 1.53 (s, 9H)。

LCMS m/z = 507.3 [M+1]。

第二步: N-(4-羧基苯基)-2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酰胺 (化合物 5)

5 N-(4-carboxyphenyl)-2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl))-2-oxo-Pyridin-1-yl)acetamide



将 N-(4-叔丁氧基羰基苯基)-2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酰胺 (5B) (170 mg, 0.33 mmol) 溶于二氯甲烷中 (5 mL), 加入三氟乙酸 (0.5 mL, 6.6 mmol), 室温反应 2 小时。将反应液减压出去三氟乙酸, 残留物用二氯甲烷溶解, 加入水 (20 mL), 用饱和碳酸氢钠调节溶液 pH=6~7, 用饱和食盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 N-(4-羧基苯基)-2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酰胺 (化合物 5), 类白色固体 (80 mg, 产率 54%)。

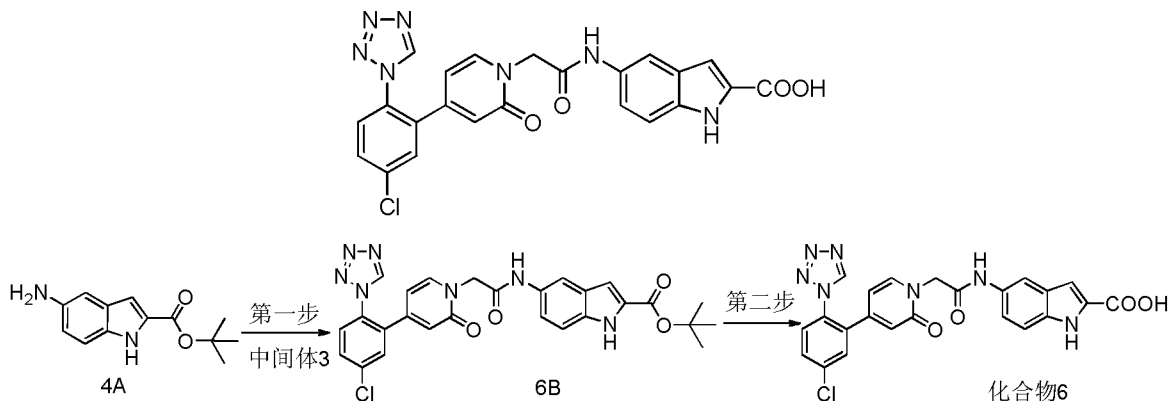
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.85 – 7.79 (m, 3H), 7.69 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.84 (dd, 1H), 4.75 (s, 2H)。

LCMS m/z = 451.1 [M+1]。

实施例 6

N-(2-羧基吲哚-5-基)-2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酰胺 (化合物 6)

20 N-(2-carboxyindol-5-yl)-2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl))-2-oxo-Pyridin-1-yl)acetamide



第一步:

N-(2-叔丁氧基羰基吲哚-5-基)-2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酰胺 (6B)

5 N-(2-tert-butoxycarbonylindol-5-yl)-2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl))-2-oxo-Pyridin-1-yl)acetamide

将 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸 (中间体 3) (0.2 g, 0.6 mmol), 5-氨基吲哚-2-甲酸叔丁酯 (174 mg, 0.72 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基-碳亚二胺 (460 mg, 2.4 mmol) 加入吡啶 (10 mL) 中, 室温反应 2 个小时。将反应液加入到水 (50mL) 中, 用盐酸 (6mol/L) 调节溶液 pH=2, 用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥并浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 =50: 1) 得到标题化合物 N-(2-叔丁氧基羰基吲哚-5-基)-2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酰胺 (6B), 红色固体 (170 mg, 产率 85%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.61 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.91 – 7.75 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.83 (dd, 1H), 4.71 (s, 2H), 1.56 (s, 9H)。

第二步:

N-(2-羧基吲哚-5-基)-2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酰胺 (化合物 6)

20 N-(2-carboxyindol-5-yl)-2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl))-2-oxo-Pyridin-1-yl)acetamide

将化合物 N-(2-叔丁氧基羰基吲哚-5-基)-2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酰胺 (6B) (0.17 g, 0.25 mmol) 溶于二氯甲烷 (2mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温反应 5 小时。将反应液浓缩, 残留物用二氯甲烷/甲醇 (v/v=1: 1) 洗涤, 干燥得标题化合物, 粉红色的固体 (70 mg, 产率 58%)。

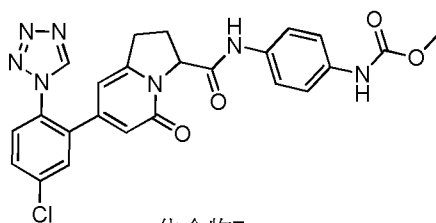
25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.83 (dd, 1H), 4.71 (s, 2H)。

LCMS m/z =490.2 [M+1]。

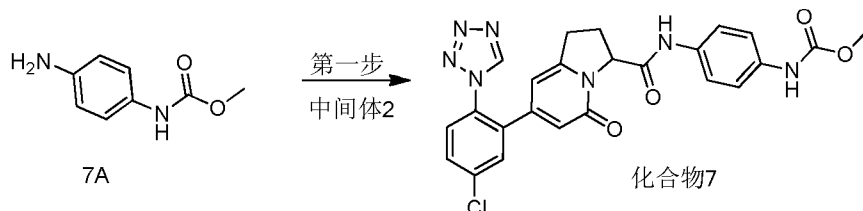
实施例 7

30 N-(4-甲氧基羰基氨基苯基)-7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚-3-甲酰胺 (化合物 7)

N-(4-methoxycarboxylaminophenyl)-7-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxamide



化合物7

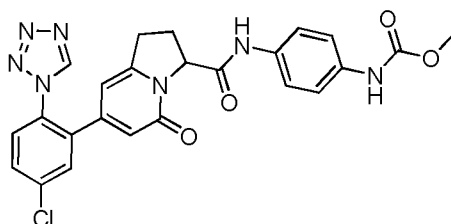


7A

化合物7

- 5 第一步：N-(4-甲氧基羰基氨基苯基)-7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酰胺 (化合物 7)

N-(4-methoxycarboxylaminophenyl)-7-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxamide



- 10 将 7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酸 (中间体 2) (100 mg, 0.28 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 在氮气保护下, 冷却至 0℃, 滴加草酰氯 (0.07 mL, 0.84 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2 滴), 室温反应 1.5 小时, 减压出去四氢呋喃, 得到反应液 1; 将对甲氧基羰基氨基苯胺 (56.5 mg, 0.34 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入三乙胺 (85 mg, 0.84 mmol) 和上述制备的反应液 1, 室温反应 2 小时。向反应
- 15 液中加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 = 100: 1~100: 3) 得到标题化合物 N-(4-甲氧基羰基氨基苯基)-7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚啉-3-甲酰胺 (化合物 7), 类白色固体 (90 mg, 产率 64%)。

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.49 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H)。

LCMS m/z = 506.3 [M+1]。

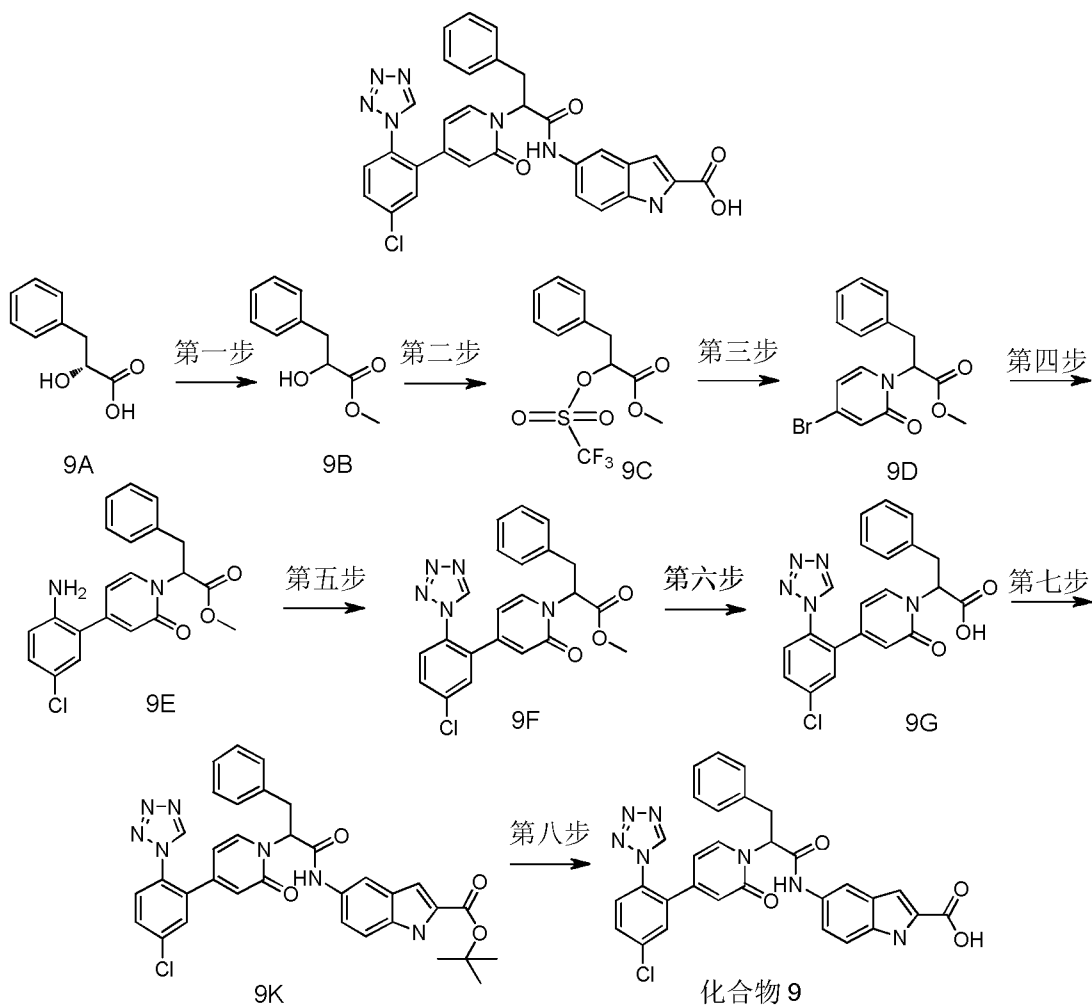
实施例 8

取 N-(2-羧基吲哚-5-基)-7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚-3-甲酰胺 (化合物 3) (45 mg) 用 HPLC 法, 使用吉尔森 GX-281 (编码: CH-Y-C0630) 分离, 手性分离条件为 (色谱柱: CHIRALPAK IC, 20×250 mm, 5 μm; 流动相: A: 正己烷 (0.1%TFA), B: 四氢呋喃; 方法: 等度洗脱: A: B=40: 60 (v/v), 20 min; 流速: 9ml/min; 检测波长: UV251nm; 进样针数: 2 针(约 20mg/针)), 得到两个光学异构体化合物 8-1 (峰 1, 5 mg, 纯度 95.74%), 化合物 8-2 (峰 2, 16 mg, 纯度 99.59%)。

实施例 9

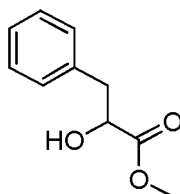
5-[[2-[4-[5-氯-2-(四唑-1-基)苯基]-2-氧代-1-吡啶基]-3-苯基丙酰基]氨基]-1H-吲哚-2-甲酸 (化合物 9)

5-[[2-[4-[5-chloro-2-(tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1-pyridyl]-3-phenyl-propanoyl]amino]-1H-indole-2-carboxylic



第一步: 2-羟基-3-苯基丙酸甲酯 (9B)

Methyl 2-hydroxy-3-phenylpropanoate

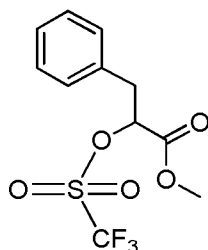


将 2-羟基-3-苯基丙酸 (9A) (5 g, 30.1 mmol), 溶于的甲醇 (100 mL) 中, 加入的浓硫酸 (1 mL), 30℃反应过夜。将反应液浓缩再用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 用饱和碳酸氢钠 (50 mL) 洗一次, 饱和氯化钠 50 mL 洗一次, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得 2-羟基-3-苯基丙酸甲酯 (9B), 白色固体 (6 g, 100%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 5.53 (d, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H)。

第二步: 2-((三氟甲磺酰基)氧基)-3-苯基丙酸甲酯 (9C)

methyl 2-((trifluoromethylsulfonyl)oxy)-3-phenylpropanoate

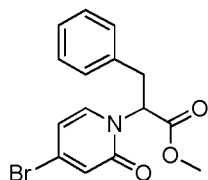


将 2-羟基-3-苯基丙酸甲酯 (9B) (1g, 5.5 mmol), 溶于的氯仿 (20 mL) 中, 在氮气保护下零下 78℃加入三乙胺 (0.67 g, 6.6 mmol), 和三氟甲磺酸酐 (1.7 g, 6.1 mmol), 再让其自然升到室温反应 2 个小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠 (10 mL), 分液, 有机相再用饱和的氯化钠 (10 mL) 洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=100: 1~10: 1) 得 2-((三氟甲磺酰基)氧基)-3-苯基丙酸甲酯 (9C), 无色液体 (1.0 g, 产率 62.5%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 – 7.21 (m, 5H), 5.53 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H)。

第三步: 2-(4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酸甲酯 (9D)

methyl 2-(4-bromo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanoate



将 4-溴吡啶-2(1H)-酮 (77.8 mg, 0.45 mmol) 溶于 (10 mL) 的四氢呋喃中, 室温下加

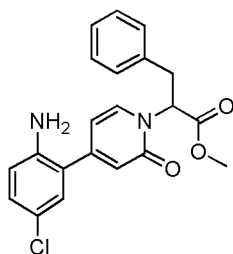
入氢化钠 (2m g, 0.55 mmol), 反应 10 分钟, 加入 2-((三氟甲磺酰基)氧基)-3-苯基丙酸甲酯 (9C) (0.15 g, 0.5 mmol), 30℃反应过夜。将反应液加入水 (10 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用水洗涤 (50 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=10: 1~2: 1) 得 2-(4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酸甲酯 (9D), 白色固体 (50mg, 产率 33.0%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.34 (d, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 5.37 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.39 (ddd, 2H)。

LCMS m/z = 336.1[M-1]。

第四步: 2-(4-(2-氨基-5-氯苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酸甲酯 (9E)

10 methyl 2-(4-(2-amino-5-chlorophenyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanoate

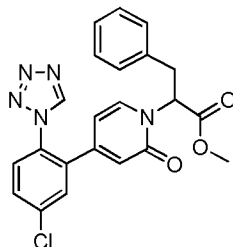


将 2-(4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酸甲酯(9D) (5.7g, 17.0 mmol) 溶于的二氧六环 (100 mL) 中, 加入 4-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯胺 (8.6g, 34.0 mmol) 和[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) (0.31g, 0.42 mmol) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 在氮气保护下, 110℃反应过夜。将反应液加入到 100 mL 水中, 用乙酸乙酯 (100mL × 3)萃取, 合并有机相, 有机相用水洗涤 (50 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯(v/v)=10: 1~5: 1) 得 2-(4-(2-氨基-5-氯苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酸甲酯 (9E), 黄色固体(1.4g, 产率 21.5%)。

20 LCMS m/z = 383.2[M-1]。

第五步: 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酸甲酯 (9F)

methyl 2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanoate

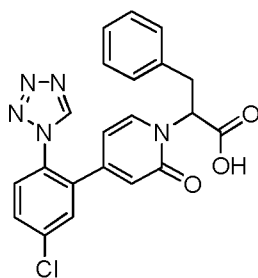


将 2-(4-(2-氨基-5-氯苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酸甲酯 (9E) (0.7 g, 2.0 mmol) 溶于 20 mL 的无水乙酸中, 再加入原甲酸三甲酯(1.3 g, 12.5 mmol)室温搅拌 5 分钟, 加入叠氮化钠 (0.8 g, 12.5 mmol), 80℃反应过夜。将反应加入到水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3)萃取, 合并有机相, 有机相用水洗涤 (10 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酸甲酯 (9F), 黄色固体 (0.7g, 产率 77.7%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.59 (s, 1H), 8.00 – 7.55 (m, 3H), 7.26 (t, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 5.66 (dd, 1H), 5.20 (dd, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.35 (d, 1H), 3.33 – 3.27 (m, 1H)。

LCMS m/z =458.3[M+23]。

第六步: 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酸(9G)
2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanoic acid

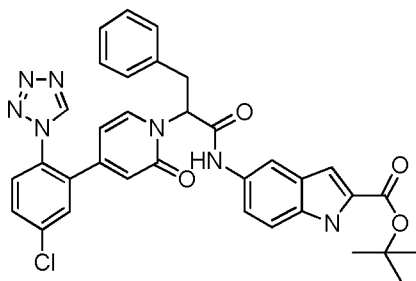


将 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酸甲酯(9F) (0.7g, 1.6 mmol) 溶于 10 mL 的四氢呋喃中, 加入氢氧化锂 (0.2g, 4.8 mmol) 的水溶液 2 mL, 室温反应 5 小时。将反应加入到水 (20 mL) 中, 用 6mol/L 盐酸调 pH 为 2 左右, 在用乙酸乙酯 (50mL × 3)萃取, 合并有机相, 有机相用水洗涤 (50 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩得 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酸 (9G), 红色固体 (0.6g, 产率 89.6%)。

LCMS m/z =522.2[M+1]。

第七步: 5-(2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酰胺基)-1H-吲哚-2-甲酸叔丁酯 (9K)

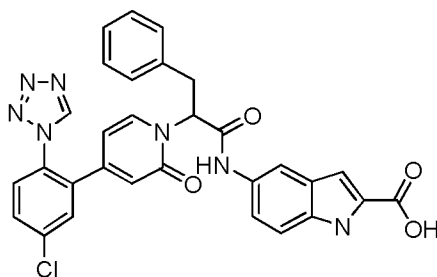
tert-butyl 5-(2-(4-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-phenyl propanamido)-1H-indole-2-carboxylate



将 2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酸 (9G) (0.7g, 1.67 mmol), 5-氨基-1H-吲哚-2-甲酸叔丁酯 (0.38g, 1.67 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.27g, 6.6 mmol) 加入到 10 mL 的吡啶中, 室温反应 4 小时。将反应液加入到 1mol/L 的盐酸中到 pH 为 2, 加入 (50 mL) 水, 在用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用水洗涤 (50 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇(v/v)=100: 1~50: 1) 得 5-(2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-苯基丙酰胺基)-1H-吲哚-2-甲酸叔丁酯(9K) 黄色固体 (0.7g, 产率 66.7%)。

10 第八步: 5-[[2-[4-[5-氯-2-(四唑-1-基)苯基]-2-氧代-1-吡啶基]-3-苯基丙酰基]氨基]-1H-吲哚-2-甲酸 (化合物 9)

5-[[2-[4-[5-chloro-2-(tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1-pyridyl]-3-phenyl-propanoyl]amino]-1H-indole-2-carboxylic



15 将 5-(2-(4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-N-苯基丙酰胺基)-1H-吲哚-2-甲酸叔丁酯 (9K) (0.5g, 0.78 mmol) 溶于的二氯甲烷中 (10 mL) 和的三氟乙酸 (5 mL) 中, 室温反应 8 小时。浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇(v/v)=100: 1~20: 1) 得 5-[[2-[4-[5-氯-2-(四唑-1-基)苯基]-2-氧代-1-吡啶基]-3-苯基丙酰基]氨基]-1H-吲哚-2-甲酸 (化合物 9), 黄色固体 (20mg, 产率 4.4%)。

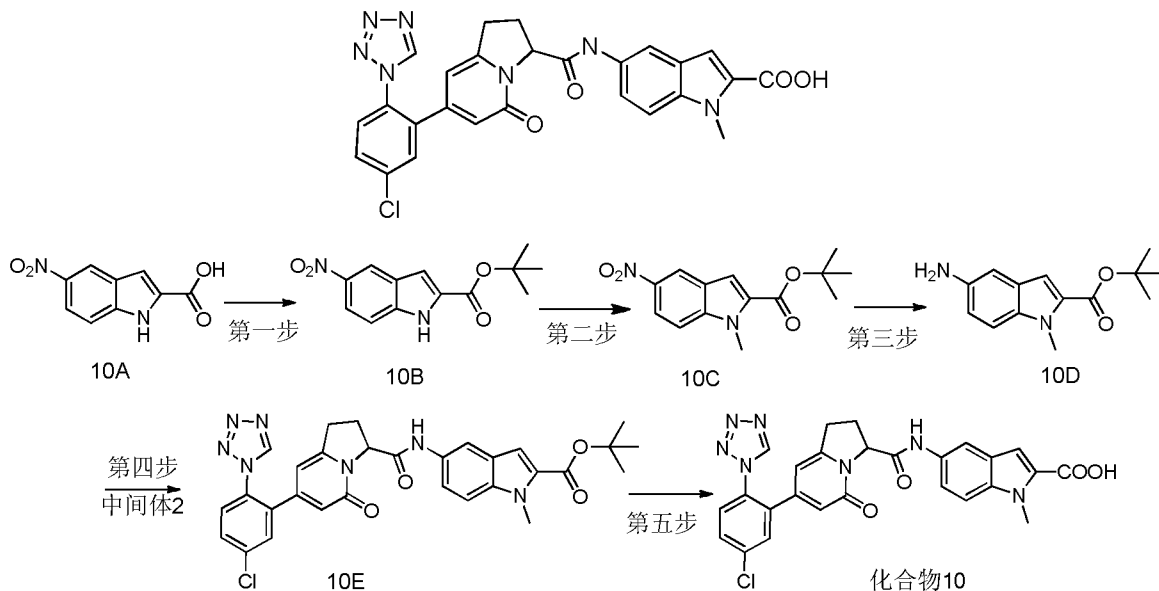
20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79-7.76 (m, 3H), 7.39-7.26 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.95-5.94 (m, 1H), 5.81 (d, 2H), 3.37 – 3.23 (m, 2H)。

LCMS m/z =578.2[M-1]。

实施例 10

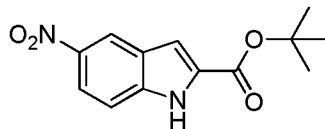
5-(7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰氨基)-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸(化合物 10)

5-(7-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxamido)-1-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid



第一步: 5-硝基-1H-吲哚-2-甲酸叔丁酯 (10B)

tert-butyl 5-nitro-1H-indole-2-carboxylate



10

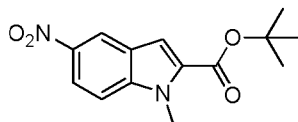
将原料 5-硝基-1H-吲哚-2-甲酸 (5.0g, 24.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (100mL) 中, 加入草酰氯 (5.5mL, 60.5 mmol), 滴加 2 滴 N,N-二甲基甲酰胺, 室温反应 2 小时, 减压除去溶剂和过量的草酰氯, 在加入四氢呋喃 (100mL) 溶解, 加入叔丁醇钾 (8.1g, 72.6 mmol), 室温反应过夜。直接减压浓缩, 过硅胶柱。得黄色固体 5-硝基-1H-吲哚-2-甲酸叔丁酯 (10B)

15 (4.0g, 产率 62.5%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 1.59 (s, 9H)。

第二步: 1-甲基-5-硝基-1H-吲哚-2-甲酸叔丁酯 (10C)

tert-butyl 1-methyl-5-nitro-1H-indole-2-carboxylate



20

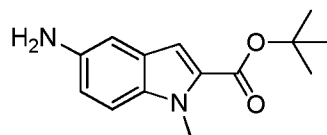
将 5-硝基-1H-吡啶-2-甲酸叔丁酯 (10B) (0.5 g, 1.9 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL), 加入碳酸钾 (0.525 g, 3.8 mmol), 碘甲烷 (0.295 g, 2.1 mmol), 室温反应 2 小时。加入乙酸乙酯 (60 mL), 用水 (60 mL × 2) 和饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得黄色固体 1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-2-甲酸叔丁酯 (10C) (0.5g, 产率 95.2%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.59 (s, 9H)。

LCMS m/z = 277.1 [M+1]。

第三步: 5-氨基-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸叔丁酯 (10D)

tert-butyl 5-amino-1-methyl-1H-indole-2-carboxylate



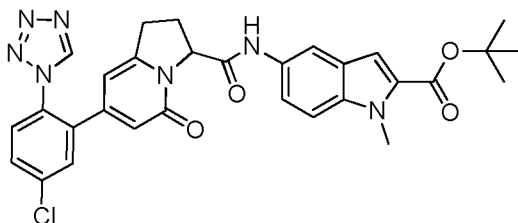
将 1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-2-甲酸叔丁酯 (10C) (1.5 g, 5.4 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 加入钯碳 (0.45 g), 通入氢气, 室温反应 2 小时。过滤钯碳, 减压浓缩得黄色固体 5-氨基-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸叔丁酯 (10D) (0.9g, 产率 69.2%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)。

LCMS m/z = 247.1 [M+1]。

第四步: 5-(7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茚-3-甲酰氨基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸叔丁酯 (10E)

tert-butyl 5-(7-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxamido)-1-methyl-1H-indole-2-carboxylate



将 7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-3-甲酸 (中间体 2) (1.3 g, 3.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 氮气保护下滴加草酰氯 (1 mL, 10.8 mmol), 2 滴 N,N-二甲基甲酰胺, 室温反应 1 小时, 减压除去溶剂, 备用。将 5-氨基-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸叔丁酯 (10D) (0.9 g, 3.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入三乙胺 (1.5

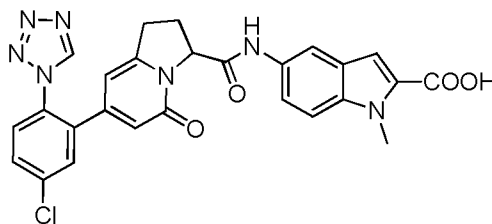
mL, 10.8 mmol), 滴加上述备用溶液 (20 mL), 室温反应 2 小时。反应液加入乙酸乙酯 (100 mL), 依次用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 过硅胶柱, 得淡黄褐色固体 5-(7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰氨基)-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸叔丁酯 (10E) (1.3g, 产率 61.9%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.44 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.44 – 3.22 (m, 1H), 2.87 (ddd, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 1H), 1.60 (s, 9H)。

LCMS m/z = 586.2 [M+1]。

第五步: 5-(7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰氨基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸 (化合物 10)

5-(7-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-3-carboxamido)-1-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid



将 5-(7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰氨基)-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸叔丁酯 (10E) (1.3 g, 2.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2.5 g, 22 mmol), 室温反应 4 小时。减压除去二氯甲烷和三氟乙酸, 加入二氯甲烷 (100 mL) 溶解残留物, 饱和碳酸氢钠水溶液调 pH=7 左右, 依次用水 (60 mL) 和饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 过硅胶柱得黄色固体 5-(7-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰氨基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸 (化合物 10) (0.56g, 产率 51%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.81 (dd, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.09 (dt, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 1H)。

LCMS m/z = 530.1 [M+1]。

测试例:

测试例 1、本发明化合物对凝血因子 XIa 体外酶活性抑制作用

以下方法可用来测定本发明化合物体外对人源凝血因子 XIa 活性的抑制作用, 用抑制常数 K_i 表示。

液配制：反应缓冲液：0.03M HEPES acid, 0.145M NaCl, 0.005M KCl , 0.1% PEG-8000, pH=7.5,

HEPES 8.499g, NaCl 8.47g, KCL 0.3725, PEG 8000 1g 加 ddH₂O 800ml, 用 HCl 调 pH=7.4, 定容至 1L。

- 5 S2366 底物储备液 (2mM)：一支底物 (25mg) 溶于 23ml 无菌去离子水.分装 4℃ 保存, 避免光照。

S2366 底物工作液：临用前用反应缓冲液稀释 4 倍使用。

FXIa 工作液：临用前 10ml 反应缓冲液中加入 1μl FXIa 储备液并充分混匀。

- 方法：在 96 孔板中加入 15μL 受试样品工作液(对照组加入 15μL DMSO)和 75μL FXIa 工作液, 室温孵育 15min, 加入 S2366 底物工作液 60μL, 启动反应, 受试化合物连续测定 405nm 处吸光值, 每 3 分钟测定一次, 作 ΔA-时间曲线, 计算斜率为反应速度。按以下公式计算, 用 spss16.0 计算底物浓度为 200μM 时各受试样品的 IC₅₀ 值。根据以下公式计算抑制率 (I%) 和受试样品 Ki, 结果如表 1 所示：

$$I\% = (V_0 - V_i) / V_0 \times 100。$$

- 15 式中：V₀—对照孔的反应速度；V_i—待测样品的反应速度；

$$IC_{50} = K_i (1 + [S] / K_m)$$

式中：K_m=0.2mM；[S]=底物浓度=200μM

表 1：体外凝血因子 XIa 酶活性测定实验结果

化合物编号	K _i (μM)
1	0.249
2	0.068
3	0.009
4	0.017
5	0.146
6	0.014
7	0.344
8-1	0.002
8-2	1.030
9	0.004

结论：本发明化合物体外对人源凝血因子 XIa 活性有明显抑制作用。

- 20 测试例 2、体外对人血浆凝血功能作用测定

20 名 25-35 周岁一周内没有服用过药物的健康志愿者于肘静脉穿刺采血 20ml 于枸橼酸钠抗凝管中，抗凝剂与血液的比例为 (1: 9, v/v)，取抗凝血 200g，离心 15min 取上清于 2000g 离心 15min，收集上清混合均匀后 4-5ml 分装，-80℃ 保存，APTT 和 PT 检测时取血浆于 37℃ 水浴迅速溶解，每 294μl 血浆中加入 6μl 待测化合物工作液，空白对照加入 6μl DMSO。将化合物和血浆混合均匀后由凝血仪检测，用 origin 8.5 血浆 APTT 延长一倍所需化合物的浓度 EC_{2x} ，结果如表 2 所示。

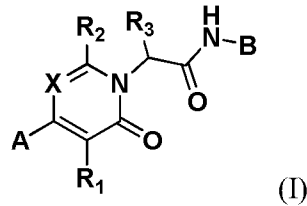
表 2：本发明化合物对人血浆的抗凝血作用（以 PT EC_{2x} 和 aPTT EC_{2x} 表示）

实施例编号	aPTT $EC_{2x}(\mu M)$
3	6.1
4	9.5
6	9.0
8-1	2.3
9	6.4

结论：本发明化合物体外对人血浆有明显的抗凝血作用。

权利要求书

1、一种通式 (I) 所示的化合物, 或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药, 其中:



5 X 选自 N 或者 CH;

A 选自 C₃₋₈ 碳环或 6 至 10 元杂环, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 5 个 R^a 取代;

R^a 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、羟基、羧基、甲酰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C(=O)C₁₋₆ 烷基或 5 至 6 元杂环, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的烷基、烷氧基或杂环任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代;

B 选自 C₃₋₈ 碳环或 5 至 10 元杂环, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的碳环和杂环任选进一步被 0 至 5 个 R^b 的取代基所取代;

R^b 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 碳环、OR^{b1}、
15 -(CH₂)_n-NR^{b1}C(=O)R^{b2}、-(CH₂)_n-C(=O)NR^{b1}R^{b2}、-(CH₂)_n-C(=O)R^{b1}, 所述的烷基或碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、(=O)、羟基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代;

R^{b1} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 碳环或 5 至 6 元杂环, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代;

R^{b2} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 碳环或 5 至 6 元杂环, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代;

R¹ 选自 H、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基;

R² 选自 H、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆ 烷基;

R^3 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-8}$ 元碳环或 $-(CH_2)_n-5$ 至 10 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

条件是，当 R^3 选自 $-(CH_2)_n-C_{3-8}$ 元碳环时，B 选自取代或未取代的吡啶基，当被取代时，任选被 1 至 5 个 R^b 取代；

作为选择 R^2 、 R^3 可以与其相连的原子一起形成 5 至 7 元杂环，所述的杂环至少含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的杂环任选进一步被 0 至 3 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

n 选自 0、1、2、3 或者 4。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药，其中：

X 选自 N 或者 CH；

A 选自 C_{5-6} 碳环，所述碳环任选进一步被 0 至 5 个 R^a 取代；

R^a 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、羟基、羧基、甲酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基或 5 至 6 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的烷基、烷氧基或杂环任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代；

B 选自 C_{6-8} 碳环或 6 至 10 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的碳环和杂环任选进一步被 0 至 5 个 R^b 取代；

R^b 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_n-NR^{b1}C(=O)R^{b2}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^{b1}R^{b2}$ 或 $-(CH_2)_n-C(=O)R^{b1}$ ；

R^{b1} 各自独立的选自 H、羟基、氨基或 C_{1-4} 烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基或氨基的取代基所取代；

R^{b2} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基或氨基的取代基所取代；

R^1 选自 H、F、Cl、Br、I 或 C_{1-4} 烷基；

R^2 选自 H、F、Cl、Br、I 或 C_{1-4} 烷基；

R^3 选自 H、 C_{1-4} 烷基或 $-(CH_2)_n-C_{5-6}$ 元碳环，所述碳环任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

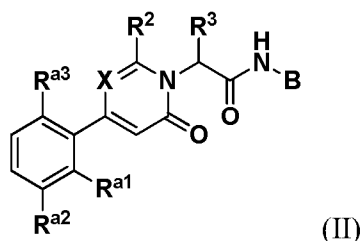
条件是，当 R^3 选自 $-(CH_2)_n-C_{5-6}$ 元碳环时，B 选自取代或未取代的吡啶基，当被取代

时, 任选被 1 至 5 个 R^b 取代;

作为选择 R^2 、 R^3 可以与其相连的原子一起形成 5 至 6 元杂环, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的杂环任选进一步被 0 至 3 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代;

5 n 选自 0、1、2、3 或者 4。

3、根据权利要求 2 所述的化合物, 或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药, 其中该化合物选自通式 (II) 所示的化合物, 或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药, 其中:



R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲酰基、乙酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基或 5 元杂环, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的烷基、烷氧基或杂环任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代;

15 B 选自取代或未取代的苯基或吡啶基, 当被取代时, 任选被 1 至 5 个 R^b 取代;

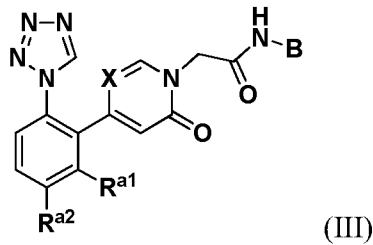
R^b 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 $-NHC(=O)R^{b2}$ 、 $-C(=O)NR^{b1}R^{b2}$ 或 $-C(=O)R^{b1}$;

R^{b1} 各自独立的选自 H、羟基、氨基或 C_{1-4} 烷基, 所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I 或羟基的取代基所取代;

20 R^{b2} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I 或羟基的取代基所取代。

4、根据权利要求 3 所述的化合物, 或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药, 其中该化合物选自通式 (III) 所示的化合物, 或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药, 其中:

25



R^{a1} 或 R^{a2} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲酰基、乙酰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代；

5 B 选自取代或未取代的如下结构之一：，当被取代时，任选被 1 至 5 个 R^b 取代，

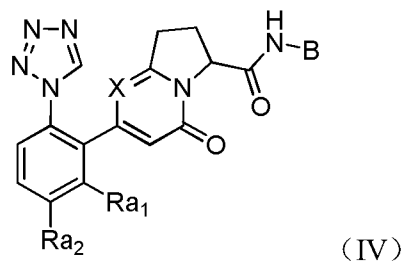
R^b 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、甲基、乙基、 $-NHC(=O)R^{b2}$ 、 $-C(=O)NR^{b1}R^{b2}$ 或 $-C(=O)R^{b1}$ ；

R^{b1} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、三氟甲基、甲基、乙基或者异丙基；

10 R^{b2} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基或甲氧基或乙氧基。

5、根据权利要求 3 所述的化合物，或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药，其中该化合物选自通式 (IV) 所示的化合物，或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上

15 可以接受的盐、共晶或前药，其中：



R^{a1} 或 R^{a2} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲酰基、乙酰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 5 个选自 H、F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代；

20 B 选自取代或未取代的如下结构之一：，当被取代时，任选被 1 至 5 个 R^b 取代；

R^b 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、甲基、乙基、 $-NHC(=O)R^{b2}$ 、 $-C(=O)NR^{b1}R^{b2}$ 或 $-C(=O)R^{b1}$;

R^{b1} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、三氟甲基、甲基、乙基或异丙基;

R^{b2} 各自独立的选自 H、羟基、氨基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基或乙

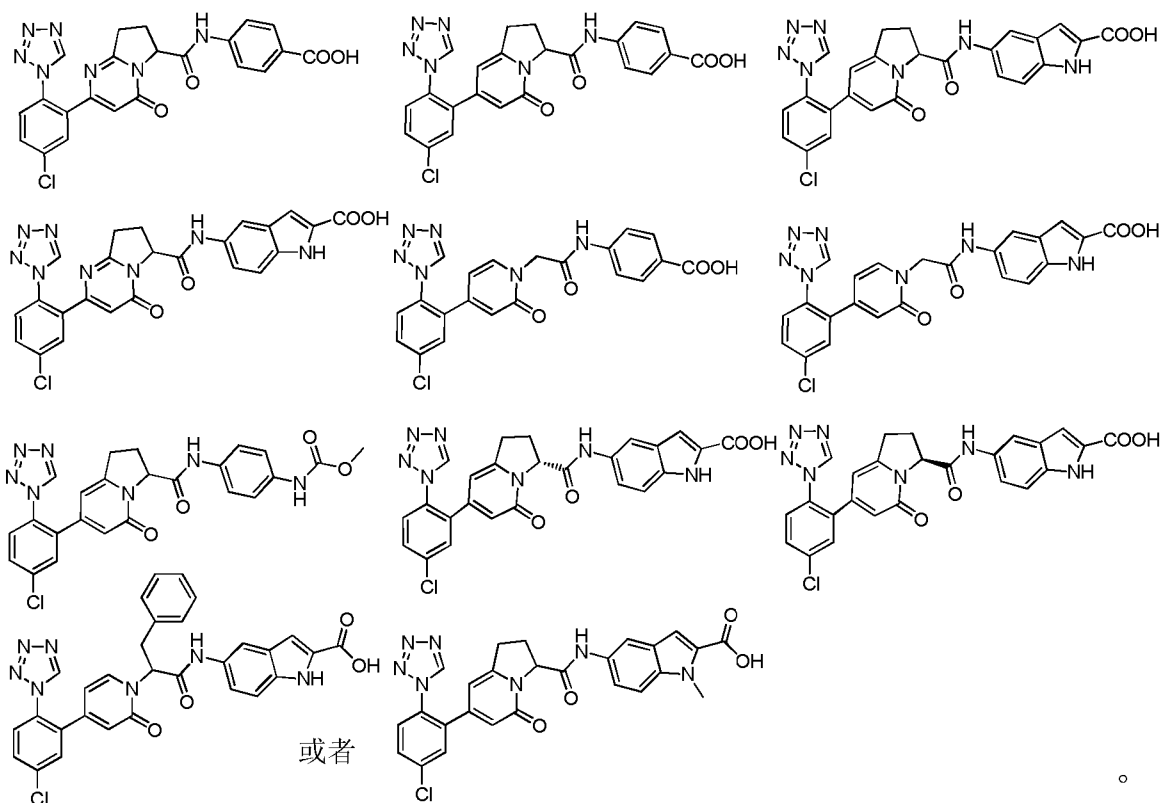
5 氧基。

6、根据权利要求 4 或 5 任意一项所述的化合物，或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药，其中：

R^{a1} 或 R^{a2} 各自独立的选自 H、F、Cl 或 Br;

R^b 各自独立的选自 H、羧基、甲基、 $-C(=O)NH_2$ 或 $-NHC(=O)OCH_3$ 。

10 7、根据权利要求 1 所述的化合物，或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药，其中化合物选自：



8、一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效剂量的权利要求 1~7 中任意一项所述的化合物或其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药，以及药学上可接受的载体或者赋形剂。

9、权利要求 1~7 中任意一项所述的化合物或其立体异构体、氮氧化合物、水合物、

溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药在制备治疗与凝血因子 XIa 有关的疾病中的药物的用途。

10、根据权利要求 9 中所述的用途，其中所述的与凝血因子 XIa 有关的疾病选自血栓栓塞疾病，其中血栓栓塞疾病包括静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、
5 脑动脉血栓形成、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、肺栓塞、肾栓塞、脑栓塞，动脉粥样硬化、急性冠状综合征、不稳定心绞痛、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、动脉硬化症、局部缺血猝死、暂时性的缺血、外用阻塞性动脉疾病、中风或者脑血管疾病。

11、一种治疗与凝血因子 XIa 有关的疾病的方法，其中所述方法包括给药权利要求
1~7 中任意一项所述的化合物或其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢
10 产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药，或权利要求 8 所述的药物组合物。

12、根据权利要求 11 中所述的方法，其中所述的与凝血因子 XIa 有关的疾病选自血栓栓塞疾病，其中血栓栓塞疾病包括静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、
脑动脉血栓形成、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、肺栓塞、肾栓塞、脑栓塞，动脉粥样硬化、急性冠状综合征、不稳定心绞痛、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、动脉硬化症、
15 局部缺血猝死、暂时性的缺血、外用阻塞性动脉疾病、中风或者脑血管疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/072236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14 (2006.01) i; C07D 213/85 (2006.01) i; C07D 401/12 (2006.01) i; C07D 405/06 (2006.01) i; C07D 409/06 (2006.01) i; C07D 413/12 (2006.01) i; C07D 471/04 (2006.01) i; C07D 417/12 (2006.01) i; A61K 31/4427 (2006.01) i; A61K 31/4412 (2006.01) i; A61K 31/4418 (2006.01) i; A61P 7/00 (2006.01) i; A61P 9/00 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 401/-; C07D 213/-; C07D 405/-; C07D 409/-; C07D 413/-; C07D 471/-; C07D 417/-; A61K 31/-; A61P 7/-; A61P 9/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, WPI, EPODOC, CASLINK, REG, CAPLUS, MARPAT: SICHUAN HAIKIKE PHARMACEUTICAL CO., LTD., Xia, pyridone, pyrimidine, amide, blood coagulation factor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008079787 A2 (TAKEDA SAN DIEGO, INC. ET AL.) 03 July 2008 (03.07.2008) description, pages 168-204, claim 5	1-12
A	CN 1575290 A (EISAI CO., LTD.) 02 February 2005 (02.02.2005) description, page 16, paragraphs 1-3	1-12
A	WO 2013093484 A1 (ONO PHARMCEUTICAL CO., LTD. ET AL.) 27 June 2013 (27.06.2013) description, page 4, line 12 to page 10, line 20	1-12
A	CN 1222909 A (MERCK & CO INC.) 14 July 1999 (14.07.1999) description, page 2, lines 5-32	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 13 April 2015	Date of mailing of the international search report 29 April 2015
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer YAN, Hua Telephone No. (86-10) 82246671

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/072236

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 11 and 12 relates to a method of treatment of the human body by therapy and therefore does not warrant an international search according to the criteria set out in Rule 39. 1(iv), and the search is based on that the subject matter of claims 11 and 12 relates to Pharmaceutical usage.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/072236

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2008079787 A2	03 July 2008	JP 5419706 B2	19 February 2014
		WO 2008079787 A8	16 July 2009
		EP 2091947 A2	26 August 2009
		US 8530499 B2	10 September 2013
		US 8163779 B2	24 April 2012
		US 2009105255 A1	23 April 2009
		WO 2008079787 A3	19 February 2009
		JP 2010514677 A	06 May 2010
		US 2012252814 A1	04 October 2012
		CN 1575290 A	02 February 2005
CN 1575290 A	02 February 2005	CN 100519549 C	29 July 2009
		HU 0401950 A3	28 June 2010
		IL 161493 D0	27 September 2004
		AT 507217 T	15 May 2011
		RU 2004115495 A	10 April 2005
		WO 03035639 A1	01 May 2003
		KR 20040053191 A	23 June 2004
		EP 1439175 A4	29 December 2004
		NZ 532373 A	23 February 2007
		TW 330183 B	11 September 2010
		MX 04003795 A	30 July 2004
		EP 1439175 A1	21 July 2004
		US 2005004149 A1	06 January 2005
		PL 370274 A1	16 May 2005
		PT 1439175 E	08 July 2011
		ES 2364328 T3	31 August 2011
		CA 2463284 C	19 October 2004
		CA 2463284 A1	01 May 2003
		BR 0213455 A	19 October 2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/072236

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2013093484 A1	27 June 2013	AU 2002335536 B2	13 November 2008
		DE 60239884 D1	09 June 2011
		JP 4462930 B2	12 May 2010
		IL 161493 A	29 April 2010
		US 7396836 B2	08 July 2008
		KR 100884025 B1	17 February 2009
		PL 215572 B1	31 December 2013
		NO 327581 B1	24 August 2009
		EP 1439175 B1	27 April 2011
		NO 20041580 A	22 July 2004
		EP 2246344 A1	03 November 2010
		DK 1439175 T3	18 July 2011
		US 2009030023 A1	29 January 2009
		RU 2288227 C2	27 November 2006
		HU 0401950 A2	28 February 2005
		ZA 200402898 A	29 March 2006
		AU 2012356374 A1	10 July 2014
		MX 2014007269 A	22 July 2014
		EP 2794597 A1	29 October 2014
		CA 2859604 A1	27 June 2013
		AU 2012356374 A8	07 August 2014
		JP 2015200868 A	08 January 2014
		PH 12014501365 A1	22 September 2014
		TW 201339157 A	01 October 2013
		IL 233154 D0	03 August 2014
		KR 20140103286 A	26 August 2014
		CN 104136431 A	05 November 2014
CN 1222909 A	14 July 1999	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/072236

A. 主题的分类

C07D 401/14(2006.01)i; C07D 213/85(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 405/06(2006.01)i;
C07D 409/06(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i;
A61K 31/4427(2006.01)i; A61K 31/4412(2006.01)i; A61K 31/4418(2006.01)i; A61P 7/00(2006.01)i; A61P
9/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D401/- C07D213/- C07D405/- C07D409/- C07D413/- C07D471/- C07D417/- A61K31/- A61P7/- A61P9/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CAPNT, WPI, EPDOC, CASLINK, REG, CAPLUS, MARPAT: 四川海思科制药有限公司, 吡啶酮, 嘧啶酮, 酰胺, 凝血因子, Xla, pyridone, pyrimidone, amide, blood coagulation factor

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2008079787 A2 (TAKEDA SAN DIEGO, INC. ET AL.) 2008年 7月 3日 (2008 - 07 - 03) 参见说明书第168-204页, 权利要求5	1-12
A	CN 1575290 A (卫材株式会社) 2005年 2月 2日 (2005 - 02 - 02) 参见说明书第16页第1-3段	1-12
A	WO 2013093484 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. ET AL.) 2013年 6月 27日 (2013 - 06 - 27) 参见说明书第4页第12-第10页第20行	1-12
A	CN 1222909 A (麦克公司) 1999年 7月 14日 (1999 - 07 - 14) 参见说明书第2页第5-32行	1-12

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	

国际检索实际完成的日期

2015年 4月 13日

国际检索报告邮寄日期

2015年 4月 29日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

受权官员

严华

电话号码 (86-10)82246671

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 11-12
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求11-12的技术方案属于PCT细则39.1规定的人体疾病治疗方法。本次检索是以将权利要求11-12的治疗方法修改为制药用途为基础作出的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求， 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/072236

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2008079787	A2	2008年 7月 3日	JP	5419706	B2	2014年 2月 19日
				WO	2008079787	A8	2009年 7月 16日
				EP	2091947	A2	2009年 8月 26日
				US	8530499	B2	2013年 9月 10日
				US	8163779	B2	2012年 4月 24日
				US	2009105255	A1	2009年 4月 23日
				WO	2008079787	A3	2009年 2月 19日
				JP	2010514677	A	2010年 5月 6日
				US	2012252814	A1	2012年 10月 4日
CN	1575290	A	2005年 2月 2日	CN	100519549	C	2009年 7月 29日
				HU	0401950	A3	2010年 6月 28日
				IL	161493	D0	2004年 9月 27日
				AT	507217	T	2011年 5月 15日
				RU	2004115495	A	2005年 4月 10日
				WO	03035639	A1	2003年 5月 1日
				KR	20040053191	A	2004年 6月 23日
				EP	1439175	A4	2004年 12月 29日
				NZ	532373	A	2007年 2月 23日
				TW	I330183	B	2010年 9月 11日
				MX	PA04003795	A	2004年 7月 30日
				EP	1439175	A1	2004年 7月 21日
				US	2005004149	A1	2005年 1月 6日
				PL	370274	A1	2005年 5月 16日
				PT	1439175	E	2011年 7月 8日
				ES	2364328	T3	2011年 8月 31日
				CA	2463284	C	2010年 10月 19日
				CA	2463284	A1	2003年 5月 1日
				BR	0213455	A	2004年 10月 19日
				AU	2002335536	B2	2008年 11月 13日
				DE	60239884	D1	2011年 6月 9日
				JP	4462930	B2	2010年 5月 12日
				IL	161493	A	2010年 4月 29日
				US	7396836	B2	2008年 7月 8日
				KR	100884025	B1	2009年 2月 17日
				PL	215572	B1	2013年 12月 31日
				NO	327581	B1	2009年 8月 24日
				EP	1439175	B1	2011年 4月 27日
				NO	20041580	A	2004年 7月 22日
				EP	2246344	A1	2010年 11月 3日
				DK	1439175	T3	2011年 7月 18日
				US	2009030023	A1	2009年 1月 29日
				RU	2288227	C2	2006年 11月 27日
				HU	0401950	A2	2005年 1月 28日
				ZA	200402898	A	2006年 3月 29日
WO	2013093484	A1	2013年 6月 27日	AU	2012356374	A1	2014年 7月 10日
				MX	2014007269	A	2014年 7月 22日
				EP	2794597	A1	2014年 10月 29日
				CA	2859604	A1	2013年 6月 27日
				AU	2012356374	A8	2014年 8月 7日
				JP	2015500868	A	2015年 1月 8日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/072236

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		PH 12014501365 A1	2014年 9月 22日
		TW 201339157 A	2013年 10月 1日
		IL 233154 D0	2014年 8月 3日
		KR 20140103286 A	2014年 8月 26日
		CN 104136431 A	2014年 11月 5日
CN 1222909 A	1999年 7月 14日	无	