

(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
2014 年 10 月 23 日 (23.10.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/169845 A2

- (51) 国际专利分类号: 无分类
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/075683
- (22) 国际申请日: 2014 年 4 月 18 日 (18.04.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201310138026.8 2013 年 4 月 19 日 (19.04.2013) CN
201310372920.1 2013 年 8 月 23 日 (23.08.2013) CN
201310428690.6 2013 年 9 月 18 日 (18.09.2013) 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)。 卢泳华 (LU, Yonghua); 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)。 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)。 王松 (WANG, Song); 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)。 黄清平 (HUANG, Qingping); 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)。 高秋 (GAO, Qiu); 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)。 楚洪柱 (CHU, Hongzhu); 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)。 祝国智 (ZHU, Guozhi); 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)。 罗新峰 (LUO, Xinfeng); 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)。 倪丽军 (NI, Lijun); 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)。 邓炳初 (TANG, Peng Cho); 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)。

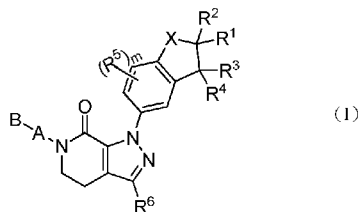
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, 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)。

[见续页]

(54) Title: 4,5-DIHYDRO-PYRAZOLO [3, 4-C] PYRID-2-ONES, PREPARATION METHOD AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 4, 5-二氢-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶-2-酮衍生物、其制备方法以及应用



(57) Abstract: The present invention relates to 4,5-dihydro-pyrazolo [3, 4-c] pyrid-2-ones, as shown in Formula (I), and to a preparation method and an application thereof; the definition of each substituent in the Formula (I) compound is the same as the definition found in the description.

(57) 摘要: 本发明涉及一种通式 (I) 所示 4, 5-二氢-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶-2-酮衍生物、其制备方法以及应用, 通式 (I) 化合物中的各取代基的定义与说明书中的定义相同。



本国际公布:

- 不包括国际检索报告, 在收到该报告后将重新公布(细则 48.2(g))。

4,5-二氢-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-酮衍生物、其制备方法以及应用

技术领域

本发明涉及一种通式 (I) 所示 4,5-二氢-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-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 Xa 抑制剂的用途。

背景技术

目前，心血管疾病是导致人类死亡的主要原因之一，它的一个主要方面是血栓形成，血栓形成是由一系列复杂反应引起凝血而致。血液凝固是生物体的一种保护机制，借此可很快并且可靠地“密封”血管壁的缺损，因此可以避免失血或将其降到最低限度。维持正常止血作用，即出血和凝血平衡，受一个复杂机制的调控。不受调控的活化凝血系统或缺乏活化过程的抑制作用都可能导致多种疾病和并发症，例如静脉血栓、深静脉血栓、肺栓塞、动脉粥样硬化、急性冠状综合征、脑血管疾病等。

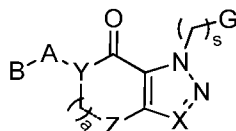
在血液凝固中，传统上分为内源性和外源性系统，内源性凝血途径是指从 XII 因子激活到形成 IVa-PF3Ca²⁺ 复合物后激活 X 因子的过程；外源性凝血途径是指从 VII 因子被激活到形成 VIIa-Ca²⁺-TF 复合后激活 X 因子的过程。从 X 因子被激活至纤维蛋白形成，是内源、外源凝血的共同凝血途径，这里由 X 因子活化形成的血 Xa 因子起关键作用。

Xa 因子是胰蛋白酶样的丝氨酸蛋白酶家族的一员，丝氨酸蛋白酶家族激活凝血酶原为凝血酶。Xa 因子在凝血通路中起重要作用，而且位于放大效应的初始位点，一分子凝血因子 Xa 催化 1000 分子凝血酶形成。因此，Xa 因子作为靶点比作用于其他凝血因子或下游凝血酶应该是抗凝血更有效的策略。

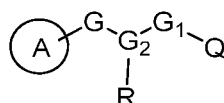
临床上常用的传统抗凝药物包括华法林、肝素、阿司匹林、氯比格雷等。其中涉及凝血因子 Xa 的药物为肝素，主要为注射剂型，包括普通肝素、低分子量肝素 (LMWH)、Fondaparinux 等，在临床上容易引起严重出血和肝素诱导的血小板减少副反应，需要临床检测。与传统的凝血药物相比，新型凝血因子 Xa 抑制剂具有以下优点：口服，低出血风险，高效性，无需个体调整和监控病人。目前已上市或在研的药物包括利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、贝曲沙班、奥米沙班、eribaxaban、LY517717、YM150、letaxaban 等。但是目前上市或在研的新型凝血因子 Xa 抑制剂也有一些缺点，比如利伐沙班和阿哌沙班的溶解度很差。

WO00039131 描述了可作为胰蛋白酶样的丝氨酸蛋白酶抑制剂，特别是凝血因子 Xa 抑制剂的含氮杂双环衍生物，其中 X、Y、Z 可以为氮和碳，G 选择芳环或含氮杂芳环，A 是一个环状基团，B 是一个碱性基团或者环状基团。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:



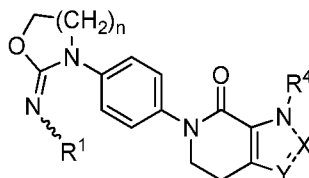
WO00200655 描述了杂芳基-苯基杂二环化合物及其衍生物, 以及作为凝血因子 Xa 抑制剂的用途, 其中 A 为 5-6 元芳基或杂芳基、G2 为苯基、萘基或 5-10 杂芳基、Q 为杂二环化合物, 与本发明的化合物结构差异较大, 其结构式如下:



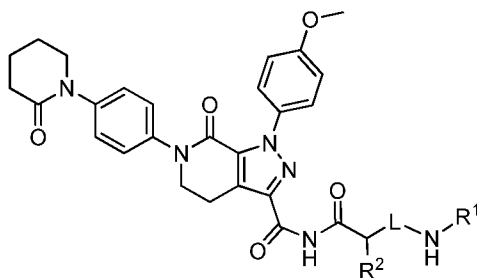
WO03026652A1、WO03047520, WO03048081, WO03048158, WO03099276, WO2006047528 描述了包括阿哌沙班在内的 P4-P-M-M4 内酰胺衍生物, 其中环 P 可以不存在或者为 5-7 元的氮环或杂环, 环 M 是一个 3-10 元的碳环或杂环, 不认为此专利中具体描述是本发明的一部分。

WO2004083174 描述了 P4-P-M-M4 四氢嘧啶和磺酰基脒基衍生物及其作为丝氨酸蛋白酶抑制剂, 特别是凝血因子 Xa 抑制剂的应用, 其中环 P 可以不存在或者为 5-7 元的氮环或杂环, 环 M 是一个 3-10 元的碳环或杂环, 不认为此专利中具体描述是本发明的一部分。

WO2007137801 描述了新的四氢吡咯、四氢吡唑并吡啶、四氢咪唑并吡啶以及四氢三唑并吡啶衍生物的凝血因子 Xa 抑制剂, 与本发明的化合物结构差异较大, 相关结构式如下:



WO2009007028 描述了 1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6[4-(氧代哌啶-1-基)苯基]-4,6,5,7-四氢-(1H)-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺衍生物, 及其作为凝血因子 Xa 抑制剂的用途, 其中 R1、R2 为烷基, L 为取代酰胺基或酯基, 与本发明的化合物结构差异较大, 相关结构式如下:

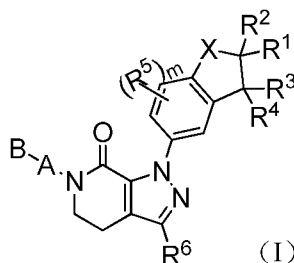


本发明是在四氢吡唑并吡啶类化合物的基础上, 设计具有通式 (I) 所示的化合物, 以提供一种结构新颖、药效更好、生物利用度高和溶解性更好的凝血因子 Xa 抑制剂类化合物, 可用于治疗静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、下肢深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、脑动脉

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。

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：



A 选自 C_{6-14} 芳基或 5 至 14 元杂芳基，所述芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 5 个 R^7 取代；

B 选自 3 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，且所述杂环任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代，所述取代基选自 R^{7a} 或者 $(=O)$ ；

X 选自 O 或者 $S(=O)_p$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基烷基、 $-(CH_2)_nNR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-OC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-OC(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^{8b})C(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-N(R^8)C(=O)OR^{8a}$ 、 $-N(R^8)C(=O)R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 、 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 、 C_{3-10} 碳环、3 至 10 元杂环、 $-O-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环或者 $-O-(CH_2)_n$ -(3 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，所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-NR^7R^{7a}$ 的取代基所取代；

作为选择， R^1 和 R^2 可以形成 $(=O)$ ；

作为选择， R^3 和 R^4 可以形成 $(=O)$ ；

作为选择， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可与它们相连的原子一起形成一个 3 至 6 元环，包含螺环或并环，所述 3 至 6 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，并且形成的 3 至 6 元环可以任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a} 取代；

R^5 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氨基、氰基、 $-(CR^7R^{7a})_n-C(=O)-NR^7R^{7a}$ 或者 $-(CR^7R^{7a})_nNR^7R^{7a}$;

R^6 选自 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、氰基、三氟甲基、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-C(R^7R^{7a})R^8$ 、 $-C(R^7R^{7a})OR^8$ 、 C_{3-10} 碳环或者 3 至 10 元杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述碳环或

5 杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个 R^8 取代;

R^7 和 R^{7a} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-C_{1-5}$ 烷基、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^8)C(=O)R^{8a}$ 、 $-(CR^8R^{8a})_nNR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 、 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环、 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-(CH_2)_n-(3$ 至 10 元杂环)、 $-O-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环或者 $-O-(CH_2)_n-(3$ 至 10 元杂环), 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述烷基、烷氧基、碳环或者杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环的取代基所取代;

作为选择, R^7 和 R^{7a} 可以形成 $(=O)$;

15 作为选择, R^7 和 R^{7a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基或 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代;

20 作为选择, 当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-3$ 至 10 元杂环、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基或 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代;

25 R^8 、 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环;

作为选择, R^8 和 R^{8a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基或 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代;

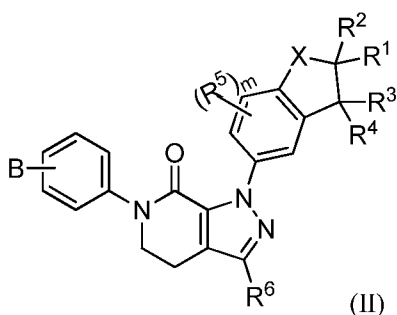
m 选自 0、1、2 或者 3; n 选自 0、1、2、3 或者 4; p 选自 0、1 或者 2。

条件是化合物不为：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺或 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯。

本发明优选方案，A 在每一种情况下，选自 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 5 个 R^7 取代；优选苯基或 5 至 6 杂芳基，所述苯基或杂芳基任选进一步被 0 至 5 个 R^7 取代。

本发明优选方案，A 在每一种情况下，选自取代的或未取代的苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或者咪唑基，当被取代时，选择被 1 至 5 个 R^7 取代；优选取代的或未取代的苯基或吡啶基，当被取代时，选择被 1 至 5 个 R^7 取代；进一步优选取代的或未取代的苯基，当被取代时，选择被 1 至 5 个 R^7 取代；更优选苯基或 1 个 F 取代的苯基。

本发明优选方案，一种通式 (I) 所示化合物，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：



B 选自 3 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，且所述杂环任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代，所述取代基选自 R^{7a} 或者(=O)；

X 选自 O 或者 $S(=O)_p$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基烷基、 $-(CH_2)_nNR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-OC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-OC(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^{8b})C(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-N(R^8)C(=O)OR^{8a}$ 、 $-N(R^8)C(=O)R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 、 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 、 C_{3-10} 碳环、3 至 10 元杂环、 $-O-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环或者 $-O-(CH_2)_n$ -(3 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，所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-NR^7R^{7a}$ 的取代基所取代；

作为选择， R^1 和 R^2 可以形成(=O)；

作为选择， R^3 和 R^4 可以形成(=O)；

作为选择, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可与它们相连的原子一起形成一个 3 至 6 元环, 包含螺环或并环, 所述 3 至 6 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 并且形成的 3 至 6 元环可以任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a} 取代;

R^5 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氨基、氰基、 $-(CR^7R^{7a})_n-C(=O)-NR^7R^{7a}$ 或者 $-(CR^7R^{7a})_nNR^7R^{7a}$;

R^6 选自 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、氰基、三氟甲基、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-C(R^7R^{7a})R^8$ 、 $-C(R^7R^{7a})OR^8$ 、 C_{3-10} 碳环或者 3 至 10 元杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个 R^8 取代;

R^7 和 R^{7a} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-C_{1-5}$ 烷基、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^8)C(=O)R^{8a}$ 、 $-(CR^8R^{8a})_nNR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 、 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环、 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-(CH_2)_n-(3$ 至 10 元杂环)、 $-O-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环或者 $-O-(CH_2)_n-(3$ 至 10 元杂环), 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述烷基、烷氧基、碳环或者杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环的取代基所取代;

作为选择, R^7 和 R^{7a} 可以形成 $(=O)$;

作为选择, R^7 和 R^{7a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基或 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代;

作为选择, 当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-3$ 至 10 元杂环、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基或 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代;

R^8 、 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环;

作为选择, R^8 和 R^{8a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、

-C(=O)-(3 至 10 元杂环)、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基或-C(=O)-C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；

m 选自 0、1、2 或者 3；n 选自 0、1、2、3 或者 4；p 选自 0、1 或者 2。

本发明优选方案，X 在每一种情况下，选自 O 或 S，优选 X 为 O。

- 5 本发明优选方案，R⁵ 在每一种情况下，各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、羟基、巯基、氨基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或-(CH₂)_n-C(=O)-NH₂，优选 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、羟基、巯基、氨基、氰基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，进一步优选 H、F、Cl、I、三氟甲基、羟基、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基。

- 10 本发明优选方案，R⁵ 在每一种情况下，选自 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、氨基甲酰基或者氨基亚甲基，优选 H、F、Cl、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或者异丙氧基，进一步优选 H 或 F。

- 15 本发明优选方案，R⁶ 在每一种情况下，选自 -C(=O)NR⁷R^{7a}、氰基、三氟甲基、-(CH₂)_nS(=O)_pR⁸、-C(R⁷R^{7a})R⁸、-C(R⁷R^{7a})OR⁸、C₃₋₅ 碳环或者 3 至 5 元杂环，其中所述碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个 R⁸ 取代，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

- 20 R⁶ 优选 -C(=O)NR⁷R^{7a}、氰基、三氟甲基、-(CH₂)_nS(=O)₂R⁸、-C(R⁷R^{7a})R⁸、-C(R⁷R^{7a})OR⁸、C₃₋₄ 碳环或者 3 至 4 元杂环，其中所述碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个 R⁸ 取代，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

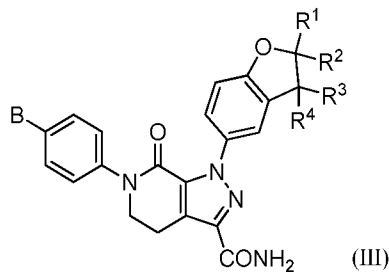
R⁶ 进一步优选 -C(=O)NR⁷R^{7a}、氰基或-(CH₂)_nS(=O)₂R⁸；

其中所述 R⁷ 和 R^{7a} 各自独立的选自 H、C₁₋₄ 烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₅ 碳环或-(CH₂)_n-C₃₋₅ 杂环，优选 H 或 C₁₋₄ 烷基；其中所述 R⁸ 选自 H、F、Cl、羟基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基。

- 25 本发明优选方案，R⁶ 在每一种情况下，选自氨基甲酰基、2-异丙醇基、1-环丙醇基、氰基、三氟甲基、1-氟乙基、乙氧基甲酰基、1-氟甲基、1,1-二氟甲基、1-羟基乙基或 1-羟基甲基，优选氨基甲酰基。

本发明优选方案，m 在每一种情况下，选自 0 或 1。

- 30 本发明优选方案，一种通式 (I) 所示化合物，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：



B 选自 3 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, 且所述杂环任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代, 所述取代基选自 R^{7a} 或者(=O);

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基烷基、 $-(CH_2)_nNR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-OC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-OC(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^{8b})C(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-N(R^8)C(=O)OR^{8a}$ 、 $-N(R^8)C(=O)R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 、 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 、 C_{3-10} 碳环、3 至 10 元杂环、 $-O-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环或者 $-O-(CH_2)_n$ -(3 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, 所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-NR^7R^{7a}$ 的取代基所取代;

作为选择, R^1 和 R^2 可以形成(=O);

作为选择, R^3 和 R^4 可以形成(=O);

作为选择, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可与它们相连的原子形成一个 3 至 6 元环, 包含螺环或并环, 所述 3 至 6 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 并且形成的 3 至 6 元环可以任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a} 取代;

R^7 和 R^{7a} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-C_{1-5}$ 烷基、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^8)C(=O)R^{8a}$ 、 $-(CR^8R^{8a})_nNR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 、 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环、 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环)、 $-O-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环或者 $-O-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环), 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述烷基、烷氧基、碳环或者杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环的取代基所取代;

作为选择, R^7 和 R^{7a} 可以形成(=O);

作为选择, R^7 和 R^{7a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、

-C(=O)-(3 至 10 元杂环)、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基或-C(=O)-C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；

5 作为选择，当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时，可与它们相连的原子一起形成 C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元的杂环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、-C(=O)-(3 至 10 元杂环)、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基或-C(=O)-C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；

R⁸、R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元杂环；

10 作为选择，R⁸ 和 R^{8a} 可与它们相连的原子一起形成 C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元的杂环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、-C(=O)-(3 至 10 元杂环)、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基或-C(=O)-C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；

15 n 选自 0、1、2、3 或者 4；p 选自 0、1 或者 2。

本发明优选方案，B 在每一种情况下，选自 3 至 8 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代，所述取代基选自 R^{7a} 或者(=O)；

20 B 优选 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，所述杂环任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代，所述取代基选自 R^{7a} 或者(=O)；

其中所述的取代基 R^{7a} 选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、三氟甲基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)-C₁₋₅ 烷基或-(CH₂)_nNR⁸R^{8a}，

R^{7a} 优选 H、F、三氟甲基、C₁₋₄ 烷基或-(CH₂)_nN(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)，

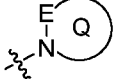
R^{7a} 更优选 H、F、三氟甲基、甲基、乙基、丙基或异丙基；

25 作为选择，当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时，可与它们相连的原子一起形成 C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元的杂环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、巯基、氰基或酰胺基的取代基所取代；

30 当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时，可与它们相连的原子一起优选形成 C₃₋₅ 碳环或 3 至 5 元的杂环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或氰基的取代基所取代；

当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时，可与它们相连的原子一起更优选形成 C₃₋₄ 碳环或 3 至

4 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基取代基所取代。

本发明优选方案, B 在每一种情况下, 选自 ,

其中 E 选自 C=O 或 S(=O)₂, 优选 C=O;

5 环 Q 选自 4 至 8 元环, 它的组成除了所示的 N-E 基团外, 还包括碳原子和 0 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 其中该环可以任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代, 取代基各自独立的选自 R^{7a} 或 (=O);

环 Q 优选 5 至 7 元环, 它的组成除了所示的 N-E 基团外, 还包括碳原子和 0 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 其中该环可以任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代, 取代基各自独立的选自 R^{7a} 或 (=O);

环 Q 更优选 5 至 6 元环, 它的组成除了所示的 N-E 基团外, 还包括碳原子和 0 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 其中该环可以任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代, 取代基各自独立的选自 R^{7a} 或 (=O);

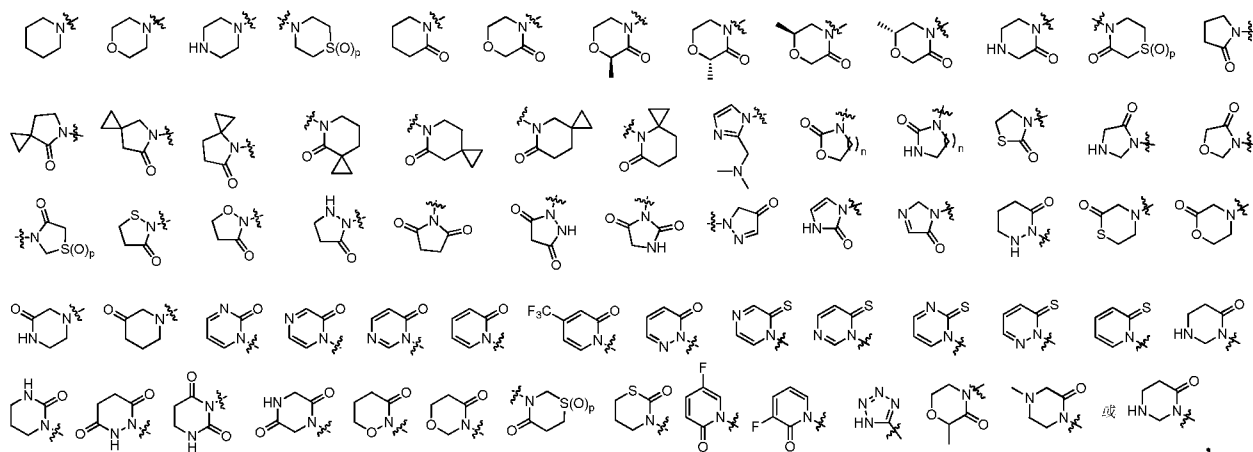
其中所述 R^{7a} 选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、三氟甲基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)-C₁₋₅ 烷基或 -(CH₂)_nNR⁸R^{8a}, 优选 H、F、三氟甲基、C₁₋₄ 烷基或 -(CH₂)_nN(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基), 进一步优选 H、F、三氟甲基、甲基、乙基丙基或异丙基;

作为选择, 当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起形成 C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、巯基、氰基或酰胺基的取代基所取代;

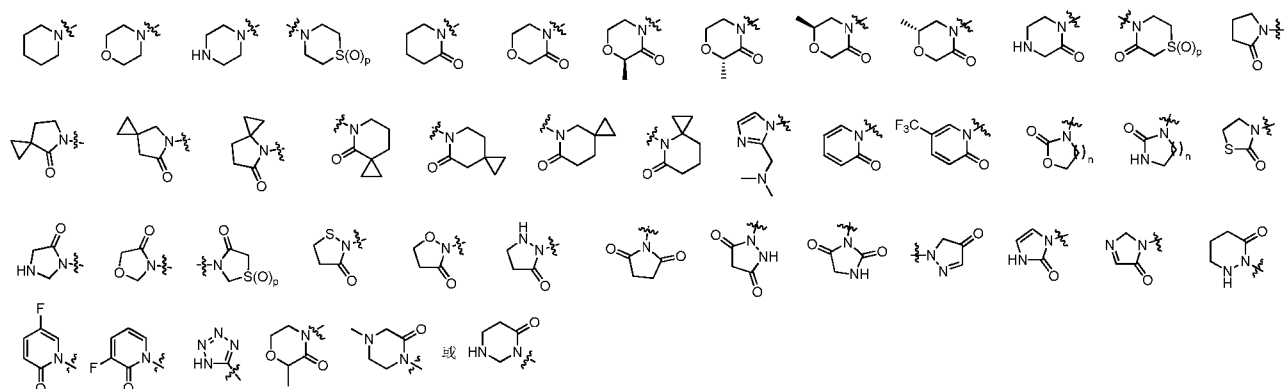
当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起优选形成 C₃₋₅ 碳环或 3 至 5 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或氰基的取代基所取代;

当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起进一步优选形成 C₃₋₄ 碳环或 3 至 4 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基取代基所取代。

本发明优选方案, B 在每一种情况下, 选自取代的或未取代的吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻唑基、

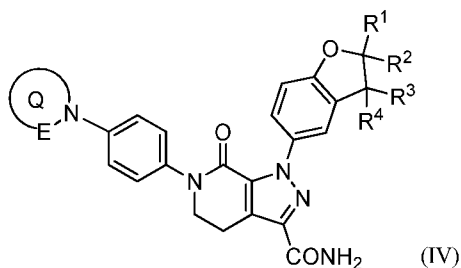


5 当被取代时, 任选进一步被 1 至 3 个取代基所取代, 所述取代基选自 R^{7a} 或者(=O); 优选取代的或未取代的吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻唑基、



, 当被取代时, 任选进一步被 1 至 3 个取代基所取代, 所述取代基选自 R^{7a} 或者(=O)。

10 本发明优选方案, 一种通式 (I) 所示化合物, 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:



其中 E 选自 C=O 或 S(=O)₂;

15 环 Q 选自 4 至 8 元环, 它的组成除了所示的 N-E 基团外, 还包括碳原子和 0 至 1 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 其中该环可以任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代, 取代基各自独立的选自 R^{7a} 或(=O);

作为选择, 当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起形成 C₃₋₁₀ 碳环

或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基的取代基所取代;

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基烷基、-(CH₂)_nNR⁸R^{8a}、-(CH₂)_nC(=O)NR⁸R^{8a}、-OC(=O)NR⁸R^{8a}、-OC(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-N(R^{8b})C(=O)NR⁸R^{8a}、-N(R⁸)C(=O)OR^{8a}、-N(R⁸)C(=O)R^{8a}、-(CH₂)_nS(=O)_pR⁸、-(CH₂)_n-烯基-R⁸、-(CH₂)_n-炔基-R⁸、C₃₋₁₀ 碳环、3 至 10 元杂环、-O-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环或者-O-(CH₂)_n-(3 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, 所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或-NR⁷R^{7a} 的取代基所取代;

作为选择, R¹ 和 R² 可以形成(=O);

作为选择, R³ 和 R⁴ 可以形成(=O);

作为选择, R¹、R²、R³、R⁴ 中任意两个基团可以形成一个 3 至 6 元环, 包含螺环或并环, 所述 3 至 6 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 并且形成的 3 至 6 元环可以任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a} 取代;

R^{7a} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)-C₁₋₅ 烷基、-C(=O)OR⁸、-N(R⁸)C(=O)R^{8a}、-(CR⁸R^{8a})_nNR⁸R^{8a}、-(CH₂)_nC(=O)NR⁸R^{8a}、-(CH₂)_nS(=O)_pR⁸、-(CH₂)_n-烯基-R⁸、-(CH₂)_n-炔基-R⁸、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环、-C(=O)-(3 至 10 元杂环)、-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环)、-O-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环或者-O-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环), 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述烷基、烷氧基、碳环或者杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、-C(=O)-(3 至 10 元杂环)、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基、C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元杂环的取代基所取代;

作为选择, 当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起形成 C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、-C(=O)-3 至 10 元杂环、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基或 -C(=O)-C₁₋₃ 烷基的取代基所取代;

R⁸、R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元杂环;

作为选择, R⁸ 和 R^{8a} 可与它们相连的原子一起形成 C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自

H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、
-C(=O)-(3 至 10 元杂环)、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基或-C(=O)-C₁₋₃ 烷基的取代
基所取代；

n 选自 0、1、2、3 或者 4；p 选自 0、1 或者 2。

5 本发明优选方案，一种通式 (IV) 所示化合物，其中 E 选自 C=O；

环 Q 选自 4 至 8 元环，它的组成除了所示的 N-E 基团外，还包括碳原子和 0 至 1 个选自
N、O 或 S 的杂原子，其中该环可以任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代，取代基各自独立
的选自 R^{7a} 或 (=O)；

10 环 Q 优选 5 至 7 元环，它的组成除了所示的 N-E 基团外，还包括碳原子和 0 至 1 个选自
N、O 或 S 的杂原子，其中该环可以任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代，取代基各自独立
的选自 R^{7a} 或 (=O)；

环 Q 进一步优选 5 至 6 元环，它的组成除了所示的 N-E 基团外，还包括碳原子和 0 至 1
个选自 N、O 或 S 的杂原子，其中该环可以任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代，取代基各
自独立的选自 R^{7a} 或 (=O)；

15 其中所述 R^{7a} 选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、三氟甲基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷
氧基、-C(=O)-C₁₋₅ 烷基或-(CH₂)_nNR⁸R^{8a}，优选 H、F、三氟甲基、C₁₋₄ 烷基或-(CH₂)_nN(C₁₋₄ 烷
基)(C₁₋₄ 烷基)，进一步优选 H、F、三氟甲基、C₁₋₄ 烷基或-CH₂-N(C₁₋₂ 烷基)(C₁₋₂ 烷基)；

20 作为选择，当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时，可与它们相连的原子一起形成 C₃₋₁₀ 碳环
或 3 至 10 元的杂环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环或者碳环任
选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰
胺基的取代基所取代；

当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时，可与它们相连的原子一起优选形成 C₃₋₅ 碳环或 3 至 5
元的杂环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环或者碳环任选进一步
被 0 至 4 个选自 H、F、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或氰基的取代基所取代；

25 当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时，可与它们相连的原子一起进一步优选形成 C₃₋₄ 碳环或
3 至 4 元的杂环，所述杂环含有 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环或者碳环任选
进一步被 0 至 4 个选自 H、F、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基取代基所取代。

30 本发明优选方案，R¹、R²、R³ 和 R⁴ 在每一种情况下，各自独立地选自 H、F、Cl、Br、
I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基烷基、C₃₋₈ 碳环、3 至 8 元
杂环、-O-(CH₂)_n-C₃₋₈ 碳环或者-O-(CH₂)_n-(3 至 8 元杂环)；

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄
烷氧基、C₃₋₅ 碳环、3 至 5 元杂环、-O-(CH₂)_n-C₃₋₅ 碳环或者-O-(CH₂)_n-(3 至 5 元杂环)；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地进一步优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 碳环或者 -O- C_{3-4} 碳环；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地更优选 H、F、Cl、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基；

其中所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、
5 Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，优选 H、F、Cl、
Br、I、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基；

作为选择，其中 R^1 和 R^2 可以形成(=O)；

作为选择，其中 R^3 和 R^4 可以形成(=O)；

作为选择，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可与它们相连的原子一起形成一个 3 至
10 6 元环，包含螺环或并环，所述 3 至 6 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，并且
形成的 3 至 6 元环可以任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a} 取代；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可与它们相连的原子一起优选形成一个 3 至 4 元环，所
述 3 至 4 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，并且形成的 3 至 4 元环可以任选进
一步被 0 至 4 个 R^{7a} 取代；

15 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可与它们相连的原子一起进一步优选形成一个 3 元环，
所述 3 元环含有 0 至 1 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，并且形成的 3 元环可以任选进一步被
0 至 3 个 R^{7a} 取代；

其中所述基团 R^{7a} 选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，
优选 H、F、羟基、氰基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。

20 本发明优选方案， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 在每一种情况下，各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、
羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、甲氧基、乙氧
基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、氨基甲酰基、N-乙基氨基甲基、烯丙基、甲基炔基、环丙
基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、N-甲基吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、哌啶
基、吗啉基、硫代吗啉基，四氢呋喃基、四氢吡咯基、环丁氧基、环戊氧基、氧杂环丁基、
25 氧杂环丁氧基、氮杂环丁基、氮杂环丁氧基、氧杂环戊氧基、氮杂环戊氧基、环丙基甲基氧
基、-OC(=O)NH(CH₃)、-OC(=O)OCH₃ 或 -NH(C=O)NH(CH₃)，优选 H、F、Cl、Br、I、羟
基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基、乙氧基或环丙氧基，进一步优选
H、F、Cl、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基；

作为选择， R^1 和 R^2 可以形成(=O)；

30 作为选择， R^3 和 R^4 可以形成(=O)；

作为选择， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可与它们相连的原子一起形成一个 3 至 6 元
环，包含螺环或并环，所述 3 至 6 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，并且形成

的 3 至 6 元环可以任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a} 取代;

优选地, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可与它们相连的原子一起形成取代或未取代的环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、N-烷基吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基或四氢吡咯基;

5 更优选地, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可与它们相连的原子一起进一步形成环丙基。

本发明优选方案, R^7 和 R^{7a} 在每一种情况下, 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-C_{1-5}$ 烷基、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^8)C(=O)R^{8a}$ 、 $-(CR^8R^{8a})_nNR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 、
10 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环、 $-C(=O)-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环})$ 、 $-(CH_2)_n-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环})$ 、 $-O-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环或者 $-O-(CH_2)_n-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环})$;

R^7 和 R^{7a} 各自独立地优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-C_{1-2}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-2}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_nC(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_nN(C_{1-2} \text{ 烷基})(C_{1-2} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基、 $-(CH_2)_n$ -炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳环、 $-C(=O)-(3 \text{ 至 } 6 \text{ 元杂环})$ 、
15 $-(CH_2)_n-(3 \text{ 至 } 6 \text{ 元杂环})$ 、 $-O-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳环或者 $-O-(CH_2)_n-(3 \text{ 至 } 6 \text{ 元杂环})$, 进一步优选 H、F、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-(CH_2)_nN(C_{1-2} \text{ 烷基})(C_{1-2} \text{ 烷基})$, 其中所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、碳环或者杂环任选进一步被 0 至 4 个取代基所取代, 取代基各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、
20 酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环})$ 、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环, 优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-5} 碳环或 3 至 5 元杂环, 进一步优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基;

25 作为选择, 其中 R^7 和 R^{7a} 可以形成 $(=O)$;

作为选择, 其中 R^7 和 R^{7a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环, 优选 C_{3-8} 碳环或 3 至 8 元的杂环, 更优选 C_{3-5} 碳环或 3 至 5 元的杂环; 其中所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 其中所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基或氨基取代基所
30 取代, 优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、甲基炔基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基;

作为选择, 当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环, 优选 C_{3-8} 碳环或 3 至 8 元的杂环, 进一步优选 C_{3-5} 碳环或 3 至 5 元的杂

环；其中所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；其中所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基或氨基取代基所取代，优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、甲基炔基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。

- 5 本发明优选方案，R⁷和 R^{7a}在每一种情况下，各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、羟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、环丙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、乙酰基、氨基甲酰基、N-乙基氨基甲基、烯丙基、甲基炔基、环丙基、环丙基亚甲基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、N-甲基吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、环丁氧基、环戊氧基、氧杂环丁基、氧杂环丁氧基、氮杂环丁基、氮杂环丁氧基、氧杂环戊氧基、氮杂环戊氧基、氮杂环戊基亚甲基、吗啉基羰基、环丙基甲基氧基或环戊烷乙基氧基；
- 10

- R⁷和 R^{7a}优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、羟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、环丙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、乙酰基、氨基甲酰基、N-乙基氨基甲基、烯丙基、甲基炔基、环丙基、环丙基亚甲基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、N-甲基吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、环丁氧基、环戊氧基、氧杂环丁基、氧杂环丁氧基、氮杂环丁基、氮杂环丁氧基、氧杂环戊氧基、氮杂环戊氧基、氮杂环戊基亚甲基、吗啉基羰基、环丙基甲基氧基或环戊烷乙基氧基；
- 15
- 20

- R⁷和 R^{7a}进一步优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、羟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、乙酰基、氨基甲酰基、烯丙基、甲基炔基、环丙基、环丙基亚甲基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、吡咯基、哌啶基、四氢呋喃基或四氢吡咯基；
- 25

- R⁷和 R^{7a}更进一步优选 H、F、Cl、羟基、巯基、氰基、氨基、羟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、乙酰基、氨基甲酰基、烯丙基、甲基炔基、环丙基、环丙基亚甲基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、吡咯基、哌啶基、四氢呋喃基或四氢吡咯基；
- 30

作为选择，R⁷和 R^{7a}可以形成(=O)；

- 作为选择，R⁷和 R^{7a}可与它们相连的原子一起形成 C₃₋₆碳环或 3 至 6 元的杂环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、氨基、巯基、氰基、酰胺基或甲基炔基的取代基所

取代；

优选地， R^7 和 R^{7a} 可与它们相连的原子一起形成取代或未取代的环丙烷、氧杂环丙烷、环丁烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、环戊烷、吡咯、哌啶、吗啉或咪唑烷基二酮；当被取代时，任选进一步被 1 至 3 个取代基所取代，取代基选自 H、F、Cl、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氨基或甲氧基羰基；

更优选地， R^7 和 R^{7a} 可与它们相连的原子一起形成环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢吡咯、哌啶或吗啉；

作为选择，当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时，可与它们相连的原子一起形成 C_{3-6} 碳环或 3 至 6 元的杂环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、氨基、巯基、氰基、酰胺基或甲基炔基的取代基所取代；

优选地，两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时，可与它们相连的原子一起形成取代或未取代的环丙烷、氧杂环丙烷、环丁烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、咪唑烷基二酮、四氢吡咯、哌啶或吗啉，当被取代时，任选进一步被 1 至 3 个取代基所取代，取代基选自 H、F、Cl、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氨基或甲氧基羰基；

更优选地，两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时，可与它们相连的原子一起形成环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢吡咯、哌啶或吗啉。

本发明优选方案， R^8 、 R^{8a} 和 R^{8b} 在每一种情况下，各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环，优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-5} 碳环或 3 至 5 元杂环，进一步优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，更优选 H、F 或 C_{1-3} 烷基；

作为选择 R^8 和 R^{8a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环，优选形成 C_{3-8} 碳环或 3 至 8 元的杂环，进一步优选形成 C_{3-4} 碳环或 3 至 4 元的杂环；其中所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；其中所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基或氨基取代基所取代，优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、甲基炔基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基；

本发明优选方案， R^8 、 R^{8a} 和 R^{8b} 在每一种情况下，各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、氧杂环丙基、氧杂环丁基或氮杂环丁基，优选 H、甲基、乙基和异丙基；

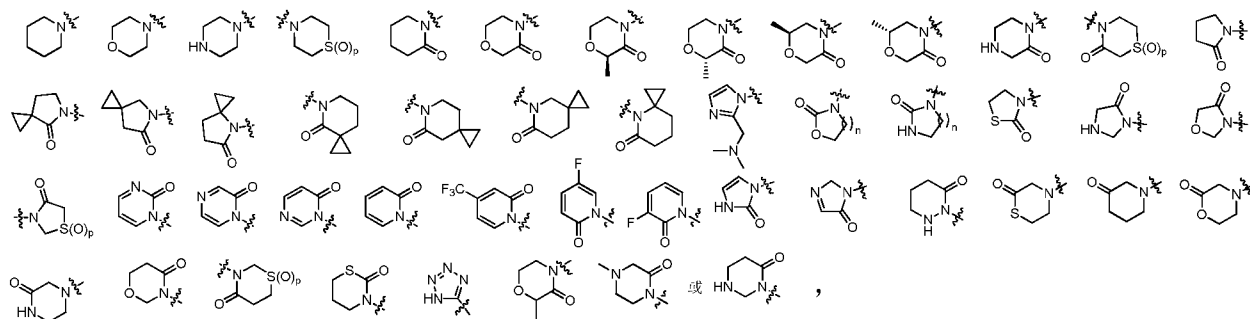
作为选择， R^8 和 R^{8a} 可与它们相连的原子一起形成环丙烷、环丁烷、氧杂环丙烷、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、四氢吡咯、哌啶或吗啉，所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选

自 H、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、羟甲基、羟乙基或乙酰基取代基所取代； R^8 和 R^{8a} 可与它们相连的原子一起优选形成环丙烷、四氢吡咯或哌啶。

本发明优选方案，一种通式 (I) 所示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 O 或 S；A 选自取代的或未取代的苯基，当被取代时，选择被 1 至 5 个 R^7 取代；

B 选自取代或未取代的如下结构之一：



当被取代时，任选进一步被 1 至 3 个取代基所取代，所述取代基选自 R^{7a} 或者 (=O)；

10 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、氨基甲酰基、N-乙基氨基甲基、烯丙基、甲基炔基、环丙基、环丁基、环戊基、 $-OC(=O)NH(CH_3)$ 、 $-OC(=O)OCH_3$ 或 $-NH(C=O)NH(CH_3)$ ；

作为选择， R^1 和 R^2 可以形成 (=O)；

15 作为选择， R^3 和 R^4 可以形成 (=O)；

作为选择，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可以形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、N-烷基吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基或四氢吡咯基；

20 R^5 选自 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、氨基甲酰基或者氨基亚甲基；

R^6 选自 $-C(=O)NR^7R^{7a}$ 、氰基、三氟甲基、 $-(CH_2)_nS(=O)_2R^8$ 、 $-C(R^7R^{7a})R^8$ 、 $-C(R^7R^{7a})OR^8$ 、 C_{3-4} 碳环或者 3 至 4 元杂环，所述碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个 R^8 取代，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

25 R^7 和 R^{7a} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、羟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、乙酰基、氨基甲酰基、烯丙基、甲基炔基、环丙基、环丙基亚甲基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、吡咯基、哌啶基、四氢呋喃基或四氢吡咯基；

作为选择, R^7 和 R^{7a} 可以形成(=O);

作为选择, R^7 和 R^{7a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-5} 碳环或 3 至 5 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

作为选择, 当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-5} 碳环或 3 至 5 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

R^8 选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、氧杂环丙基、氧杂环丁基或氮杂环丁基;

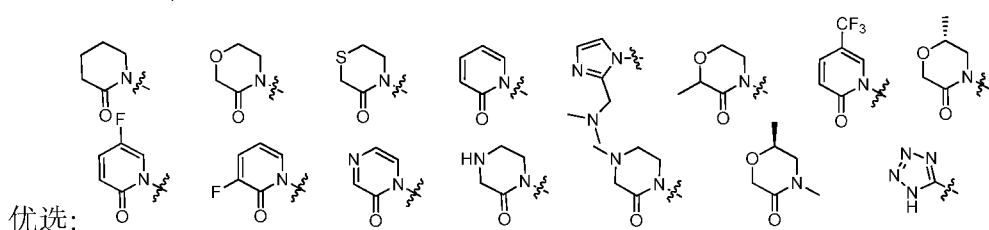
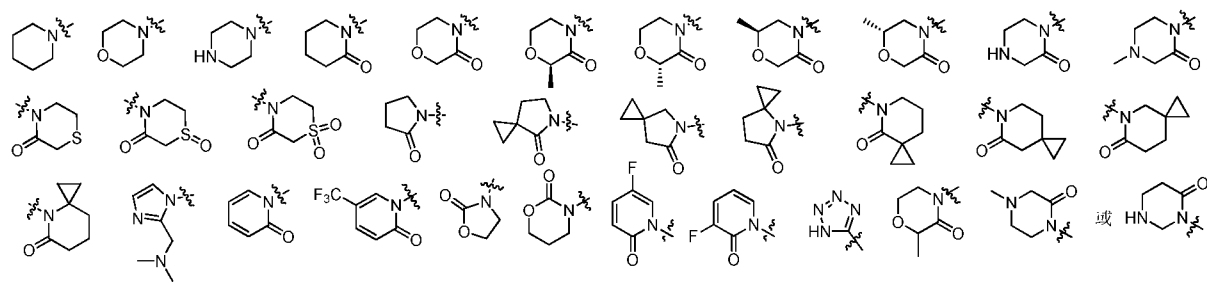
m 选自 0、1 或者 2; n 选自 0、1 或者 2; p 选自 0、1 或者 2。

本发明优选方案, 一种(I) 所示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 O;

A 选自苯基, 其中苯基任选进一步被 0 至 4 个 F 取代, 优选苯基或被 1 个 F 取代的苯基;

B 选自



R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基或乙氧基, 优选 H、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基;

作为选择, R^1 和 R^2 可以形成(=O);

作为选择, R^3 和 R^4 可以形成(=O);

作为选择, 其中基团 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个可以形成环丙基;

R^5 选自 H、F、Cl、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、烯丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基或叔丁氧基, 优选 H 或 F;

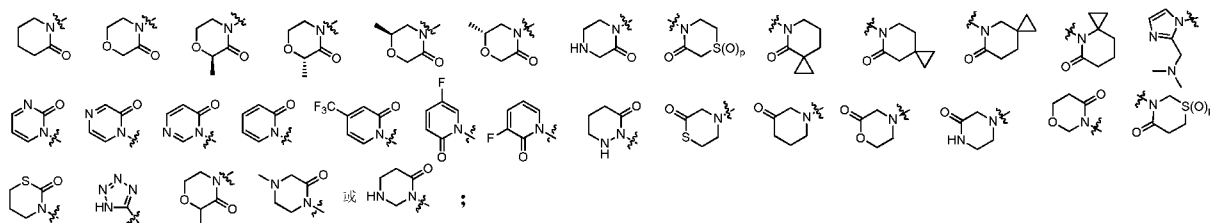
R^6 选自氨基甲酰基、2-异丙醇基、1-环丙醇基、氰基、三氟甲基 1-氟乙基、乙氧基甲酰

基、1-氟甲基、1,1-二氟甲基、1-羟基乙基或 1-羟基甲基，优选氨基甲酰基、氰基或三氟甲基进一步优选氨基甲酰基。

本发明优选方案，一种通式 (I) 所示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 为 O；A 为苯基，其中苯基任选进一步被 0 至 4 个 F 取代；

B 选自如下结构之一：



R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 各自独立的选自H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基或乙氧基；

10 作为选择， R^1 和 R^2 可以形成(=O)；

作为选择， R^3 和 R^4 可以形成(=O)；

作为选择，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可以形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、N-烷基吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基或四氢吡咯基；

15 R^5 各自独立的选自 H、F、Cl、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或者异丙氧基；

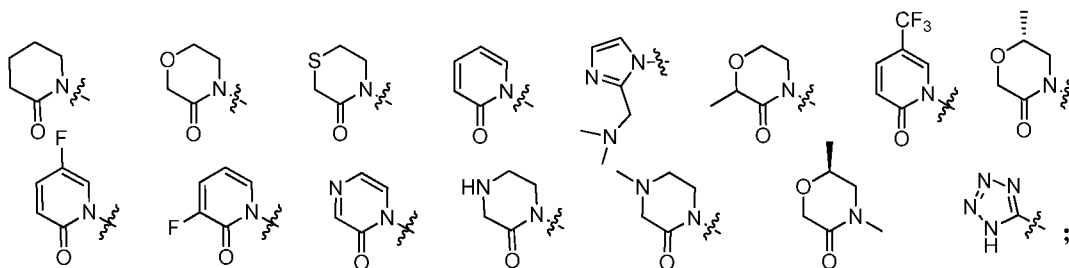
R^6 选自氨基甲酰基、2-异丙醇基、1-环丙醇基、氰基、三氟甲基、1-氟乙基、乙氧基甲酰基、1-氟甲基、1,1-二氟甲基、1-羟基乙基或 1-羟基甲基；

m 选自 0、1 或者 2；p 选自 0、1 或者 2。

20 本发明优选方案，一种通式 (I) 所示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 为 O；A 为苯基，其中苯基任选进一步被 0 至 4 个 F 取代；

B 选自如下结构之一：



25 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 各自独立的选自 H、甲基或乙基；

作为选择， R^1 和 R^2 可以形成(=O)；

作为选择, R^3 和 R^4 可以形成(=O);

作为选择, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可以形成环丙基;

R^5 各自独立的选自 H、F、Cl、三氟甲基、羟基、甲基或者乙基;

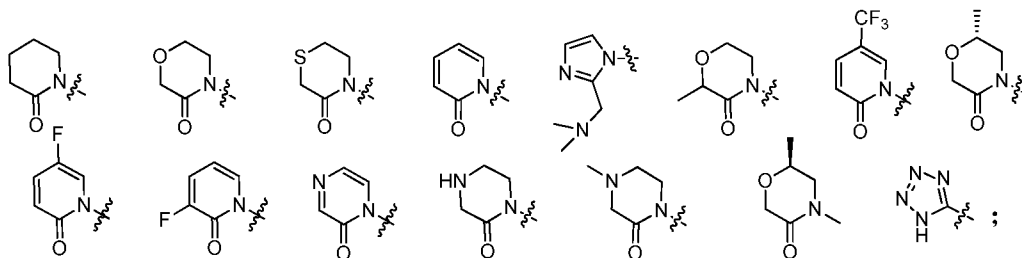
R^6 选自氨基甲酰基、2-异丙醇基、1-环丙醇基、氰基、三氟甲基、1-氟乙基、乙氧基甲酰

5 基、1-氟甲基、1,1-二氟甲基、1-羟基乙基或1-羟基甲基。

本发明优选方案, 一种通式 (I) 所示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 为 O; A 为苯基, 其中苯基任选进一步被 0 至 4 个 F 取代;

B 选自如下结构之一:



10 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立的选自 H 或甲基; R^5 各自独立的选自 H、F、Cl 或者甲基;

R^6 选自氨基甲酰基、2-异丙醇基、1-环丙醇基、氰基、三氟甲基、1-氟乙基、乙氧基甲酰基、1-氟甲基、1,1-二氟甲基、1-羟基乙基或 1-羟基甲基。

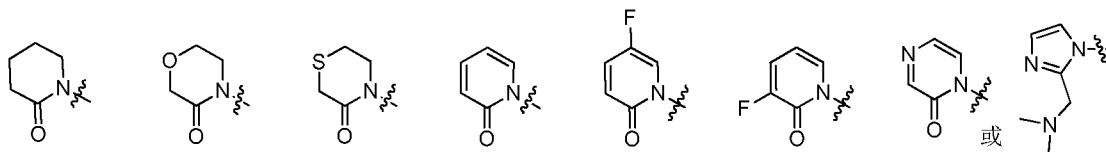
本发明优选方案, 一种通式 (I) 所示化合物或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药, 其中:

15 R^5 选自 H 或 F; R^6 为氨基甲酰基。

本发明优选方案, 一种通式 (I) 所示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 为 O; A 为苯基, 其中苯基可以进一步被 1 个 F 取代;

20 B 选自如下结构之一:

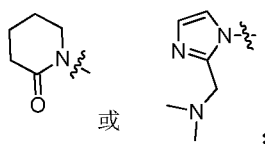


R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立的选自 H; R^5 各自独立的选自 H 或者 F; R^6 选自氨基甲酰基; m 为 1。

本发明优选方案, 一种通式 (I) 所示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 X 为 O; A 为苯基, 其中苯基可以进一步被 1 个 F 取代;

B 选自如下结构之一:



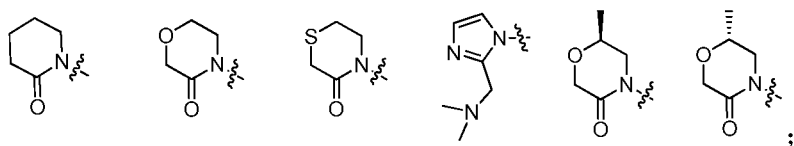
R^1 、 R^2 各自独立的选自 H 或者甲基； R^3 、 R^4 各自独立的选自 H； R^5 各自独立的选自 H 或者 F；

R^6 选自氨基甲酰基或者三氟甲基；m 为 1。

5 本发明优选方案，一种通式 (I) 所示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 为 O；A 为苯基，其中苯基可以进一步被 1 个 F 取代；

B 选自如下结构之一：



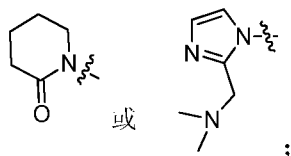
10 R^1 、 R^2 各自独立的选自 H 或者甲基； R^3 、 R^4 各自独立的选自 H； R^5 各自独立的选自 H 或者 F；

R^6 选自氨基甲酰基或者三氟甲基；m 为 1。

本发明优选方案，一种通式 (I) 所示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：

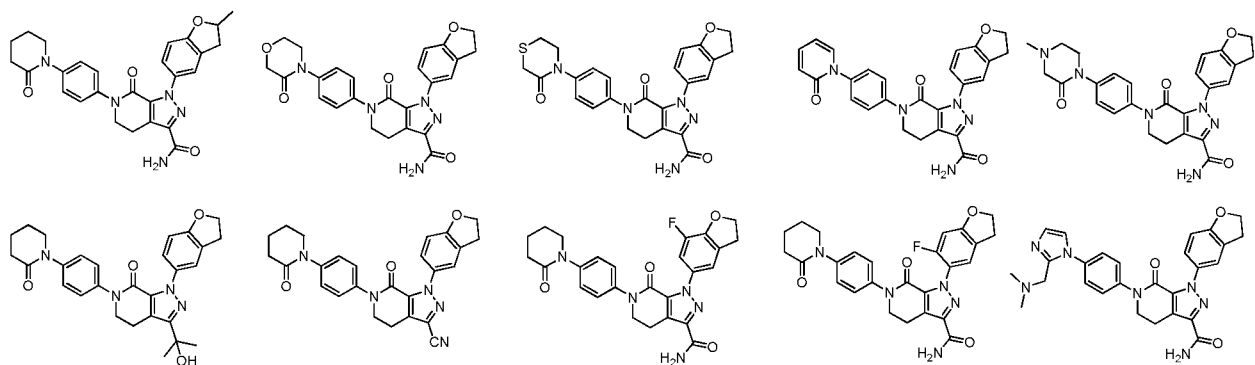
15 X 为 O；A 为苯基，其中苯基可以进一步被 1 个 F 取代；

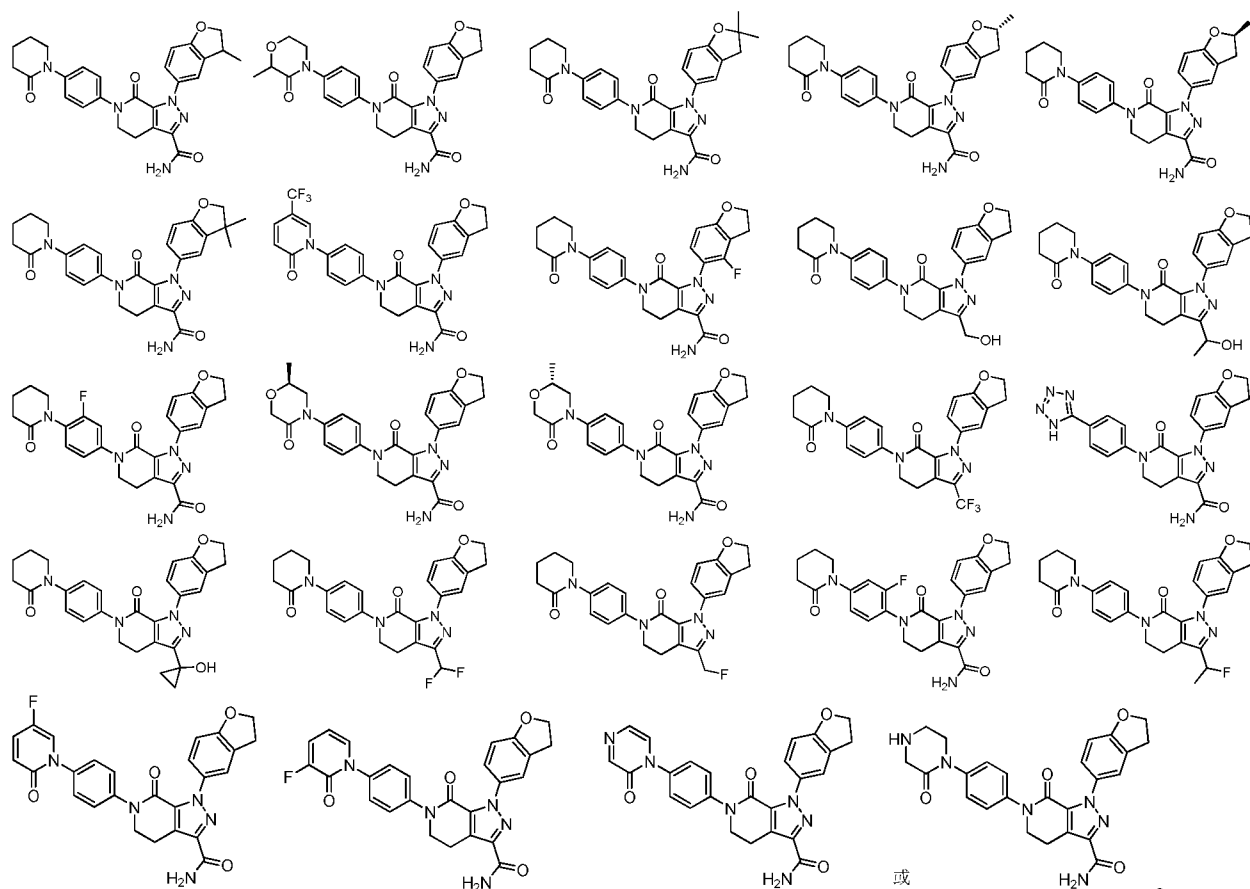
B 选自如下结构之一：



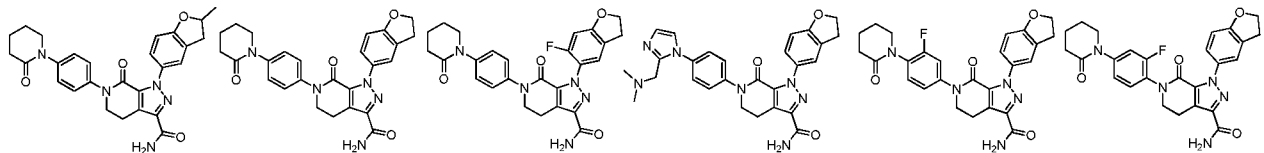
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 各自独立的选自 H； R^5 各自独立的选自 H 或者 F； R^6 为氨基甲酰基；m 为 1。

20 本发明优选方案，本发明涉及化合物选自，但不限于：





本发明优选方案，本发明涉及化合物选自，但不限于：

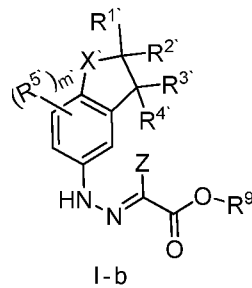


本发明涉及通式 (I) 所示化合物的合适的药学上可接受的盐包括，但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、扁桃酸盐、富马酸盐、丙二酸盐、苹果酸盐、2-羟基丙酸盐、草酸盐、羟乙酸盐、水杨酸盐、葡萄糖醛酸盐、半乳糖醛酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐、门冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、三氟甲磺酸盐或它们的组合。

本发明优选方案，一种通式 (I) 所示化合物的合适的药学上可接受的盐包括盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、草酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐或它们的组合。

本发明涉及通式 (I) 所述的化合物或其药学上可接受的共晶，其中共晶形成物包括脯氨酸、苯丙氨酸、焦谷氨酸。

本发明涉及一种通式 (I-b) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，所述化合物为合成通式 (I) 所述化合物的中间体，其中：



X 选自 O 或者 S(=O)_p, 优选 O; Z 选自 F、Cl、Br 或 I;

R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}和 R^{4'}各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基烷基、-(CH₂)_nNR⁸R^{8a}、-(CH₂)_nC(=O)NR⁸R^{8a}、-OC(=O)NR⁸R^{8a}、
 5 -OC(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-N(R^{8b})C(=O)NR⁸R^{8a}、-N(R⁸)C(=O)OR^{8a}、-N(R⁸)C(=O)R^{8a}、
 -(CH₂)_nS(=O)_pR⁸、-(CH₂)_n-烯基-R⁸、-(CH₂)_n-炔基-R⁸、C₃₋₁₀碳环、3 至 10 元杂环、-O-(CH₂)_n-C₃₋₁₀
 碳环或者-O-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环), 优选 H 或者甲基; 所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环各
 自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基、
 C₁₋₄烷氧基或-NR⁷R^{7a}的取代基所取代;

10 作为选择, R^{1'}和 R^{2'}可以形成(=O);

作为选择, R^{3'}和 R^{4'}可以形成(=O);

作为选择, R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}、R^{4'}中任意两个基团可以形成一个 3 至 6 元环, 包含螺环或并
 环, 所述 3 至 6 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 并且形成的 3 至 6 元环可以
 任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a}取代;

15 R⁵各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、巯基、
 氨基、氰基、-(CR⁷R^{7a})_n-C(=O)-NR⁷R^{7a}或者-(CR⁷R^{7a})_nNR⁷R^{7a}, 优选 H 或者 F;

R⁷和 R^{7a}各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧
 基、-C(=O)-C₁₋₅烷基、-C(=O)OR⁸、-N(R⁸)C(=O)R^{8a}、-(CR⁸R^{8a})_nNR⁸R^{8a}、-(CH₂)_nC(=O)NR⁸R^{8a}、
 -(CH₂)_nS(=O)_pR⁸、-(CH₂)_n-烯基-R⁸、-(CH₂)_n-炔基-R⁸、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环、-C(=O)-(3 至 10 元杂
 20 环)、-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环)、-O-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环或者-O-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环), 所述杂环
 含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述烷基、烷氧基、碳环或者杂环任选进一步被 0
 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔
 基、氨基、-C(=O)-(3 至 10 元杂环)、-C(=O)O-C₁₋₄烷基、羟基取代的 C₁₋₃烷基、-C(=O)-C₁₋₃
 烷基、C₃₋₁₀碳环或 3 至 10 元杂环的取代基所取代;

25 作为选择, R⁷和 R^{7a}可以形成(=O);

作为选择, R⁷和 R^{7a}可与它们相连的原子一起形成 C₃₋₁₀碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂
 环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自
 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、

-C(=O)-(3 至 10 元杂环)、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基或-C(=O)-C₁₋₃ 烷基的取代基所取代;

作为选择, 当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起形成 C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任
5 选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、-C(=O)-(3 至 10 元杂环)、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基或 -C(=O)-C₁₋₃ 烷基的取代基所取代;

R⁸、R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元杂环;

10 作为选择, R⁸ 和 R^{8a} 可与它们相连的原子一起形成 C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、-C(=O)-(3 至 10 元杂环)、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基或-C(=O)-C₁₋₃ 烷基的取代基所取代;

15 R⁹ 选自 C₁₋₁₂ 烷基, 所述烷基任选进一步被 0 至 4 个 R⁸ 取代。

m 选自 0、1、2 或者 3; n 选自 0、1、2、3 或者 4; p 选自 0、1 或者 2。

本发明优选方案, Z 在每一种情况下, 选自 Cl;

本发明优选方案, R⁹ 在每一种情况下, 选自甲基、乙基、异丙基、正丁基或异丁基。

20 本发明优选方案, R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、氨基甲酰基、N-乙基氨基甲基、烯丙基、甲基炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、N-甲基吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基, 四氢呋喃基、四氢吡咯基、环丁氧基、环戊氧基、氧杂环丁基、氧杂环丁氧基、氮杂环丁基、氮杂环丁氧基、氧杂环戊氧基、氮杂环戊氧基、环丙基甲基氧基、-OC(=O)NH(CH₃)、

25 -OC(=O)OCH₃ 或-NH(C=O)NH(CH₃);

作为选择, R¹ 和 R² 可以形成(=O);

作为选择, R³ 和 R⁴ 可以形成(=O);

作为选择, R¹、R²、R³、R⁴ 中任意两个基团可以形成一个 3 至 6 元环, 包含螺环或并环, 所述 3 至 6 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 并且形成的 3 至 6 元环可以
30 任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a} 取代。

本发明优选方案, R¹、R²、R³、R⁴ 独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基、乙氧基或环丙氧基, 优选 H 或者甲基;

作为选择, $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以形成(=O);

作为选择, $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 可以形成(=O);

作为选择, 其中 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 中任意两个可以形成取代和未取代的环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、N-烷基吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基或四氢吡咯基, 优选形成环丙基。

本发明优选方案, $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基或乙氧基, 优选 H 或者甲基, 进一步优选 H;

作为选择, $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以形成(=O);

作为选择, $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 可以形成(=O);

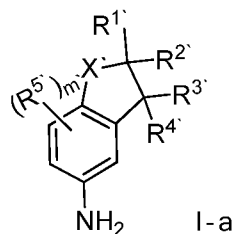
作为选择, 其中 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 中任意两个可以形成环丙基。

本发明优选方案, $R^{5'}$ 选自 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、氨基甲酰基或者氨基亚甲基, 优选 H 或者 F。

本发明优选方案, 其中 $R^{5'}$ 选自 H、F、Cl、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或者异丙氧基, 优选 H 或者 F。

本发明优选方案, 其中 Z 选自 Cl; R^9 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基或异丁基。

本发明涉及一种通式 (I-a) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述化合物为合成通式 (I) 所述化合物的中间体, 其中:



X 选自 O 或者 $S(=O)_p$, 优选 O;

$R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基烷基、 $-(CH_2)_nNR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-OC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-OC(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^{8b})C(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-N(R^8)C(=O)OR^{8a}$ 、 $-N(R^8)C(=O)R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 、 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 、 C_{3-10} 碳环、3 至 10 元杂环、 $-O-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环或者 $-O-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环), 优选 H 或者甲基, 进一步优选 H; 所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-NR^7R^{7a}$ 的取代基所取代;

作为选择, $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以形成(=O);

作为选择, $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 可以形成(=O);

作为选择, $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 中任意两个基团可以形成一个 3 至 6 元环, 包含螺环或并环, 所述 3 至 6 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 并且形成的 3 至 6 元环可以任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a} 取代; $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 中任意两个基团优选形成环丙基;

- 5 $R^{5'}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氨基、氰基、 $-(CR^7R^{7a})_n-C(=O)-NR^7R^{7a}$ 或者 $-(CR^7R^{7a})_nNR^7R^{7a}$, 优选 H 或者甲基, 进一步优选 H;

- R^7 和 R^{7a} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-C_{1-5}$ 烷基、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^8)C(=O)R^{8a}$ 、 $-(CR^8R^{8a})_nNR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^{8a}$ 、
10 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 、 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环、 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-(CH_2)_n-(3$ 至 10 元杂环)、 $-O-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环或者 $-O-(CH_2)_n-(3$ 至 10 元杂环), 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述烷基、烷氧基、碳环或者杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$
15 烷基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环的取代基所取代;

作为选择, R^7 和 R^{7a} 可以形成(=O);

- 作为选择, R^7 和 R^{7a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、
20 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基或 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代;

- 作为选择, 当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基或
25 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代;

R^8 、 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环;

- 作为选择, R^8 和 R^{8a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、
30 $-C(=O)-(3$ 至 10 元杂环)、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基或 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代;

基所取代；

m'选自 0、1、2 或者 3；n 选自 0、1、2、3 或者 4；p 选自 0、1 或者 2。

本发明优选方案，m'在每一种情况下，选自 0 或 1。

本发明优选方案，R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}和 R^{4'}在每一种情况下，各自独立地选自 H、F、Cl、
5 Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基烷基、C₃₋₈碳环、3 至 8
元杂环、-O-(CH₂)_n-C₃₋₈碳环或者-O-(CH₂)_n-(3 至 8 元杂环)，其中所述的杂环含有 1 至 4 个选
自 N、O 或 S 的杂原子，其中所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至
4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基的取代基所取
代，优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，进一步优选 H 或
10 者甲基，更优选 H；

R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}和 R^{4'}各自独立地优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基、
C₁₋₄烷氧基、C₃₋₅碳环、3 至 5 元杂环、-O-(CH₂)_n-C₃₋₅碳环或者-O-(CH₂)_n-(3 至 5 元杂环)，其
中所述的杂环含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，其中所述的烷基、烷氧基、碳环或杂
环各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄烷
15 基或 C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧
基或乙氧基，进一步优选 H 或者甲基，更优选 H；

R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}和 R^{4'}各自独立地进一步优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨
基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₄碳环或者-O-C₃₋₄碳环，其中所述的烷基、烷氧基或碳环各自
独立任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基或 C
20 ₁₋₄烷氧基的取代基所取代，优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基或乙
氧基，进一步优选 H 或者甲基，更优选 H；

R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}和 R^{4'}各自独立地更优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₂
烷基、C₁₋₂烷氧基、C₃₋₄碳环或者-O-C₃₋₄碳环，其中所述的烷基、烷氧基或碳环各自独立任选
进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基
25 的取代基所取代，优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，进
一步优选 H 或者甲基，更优选 H；

作为选择，其中 R^{1'}和 R^{2'}可以形成(=O)；

作为选择，其中 R^{3'}和 R^{4'}可以形成(=O)；

作为选择，其中 R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}、R^{4'}中任意两个基团可与它们相连的原子一起形成一个 3
30 至 6 元环，包含螺环或并环，所述 3 至 6 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，并
且形成的 3 至 6 元环可以任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a}取代；R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}、R^{4'}中任意两个基
团可与它们相连的原子一起优选形成一个 3 至 4 元环，所述 3 至 4 元环含有 0 至 3 个选自

N、O 或者 S 的杂原子，并且形成的 3 至 4 元环可以任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a} 取代； $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 中任意两个基团可与它们相连的原子一起进一步优选形成一个 3 元环，优选形成环丙基，所述 3 元环含有 0 至 1 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，并且形成的 3 元环可以任选进一步被 0 至 3 个 R^{7a} 取代；其中所述 R^{7a} 选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，优选 H、F、羟基、氰基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。

本发明优选方案， $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 在每一种情况下，各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、氨基甲酰基、N-乙基氨基甲基、烯丙基、甲基炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、N-甲基吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基，四氢呋喃基、四氢吡咯基、环丁氧基、环戊氧基、氧杂环丁基、氧杂环丁氧基、氮杂环丁基、氮杂环丁氧基、氧杂环戊氧基、氮杂环戊氧基、环丙基甲基氧基、 $-OC(=O)NH(CH_3)$ 、 $-OC(=O)OCH_3$ 或 $-NH(C=O)NH(CH_3)$ ，优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基、乙氧基或环丙氧基，进一步优选 H、F、Cl、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，进一步优选 H 或者甲基，更优选 H；

作为选择， $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以形成 $(=O)$ ；

作为选择， $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 可以形成 $(=O)$ ；

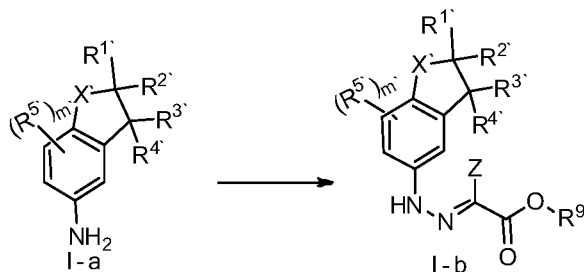
作为选择， $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 中任意两个基团可与它们相连的原子一起形成一个 3 至 6 元环，包含螺环或并环，所述 3 至 6 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，并且形成的 3 至 6 元环可以任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a} 取代， $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 中任意两个基团可与它们相连的原子一起优选可以形成取代和未取代的环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、N-烷基吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基或四氢吡咯基， $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 中任意两个基团可与它们相连的原子一起进一步优选可以形成环丙基。

本发明优选方案， $R^{5'}$ 在每一种情况下，各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、羟基、巯基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-(CH_2)_n-C(=O)-NR^7R^{7a}$ 或者 $-(CH_2)_nNR^7R^{7a}$ ，优选 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、羟基、巯基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，更优选 H、F、Cl、三氟甲基、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，进一步优选 H 或者 F；

本发明优选方案， $R^{5'}$ 在每一种情况下，各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、氨基甲酰基或者氨基亚甲基，优选 H、F、Cl、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基

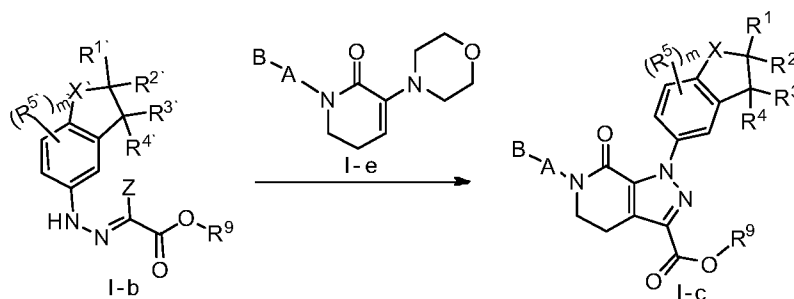
或者异丙氧基, 进一步优选 H 或者 F;

本发明涉及一种制备本发明通式 (I) 的化合物的方法, 该方法包括:

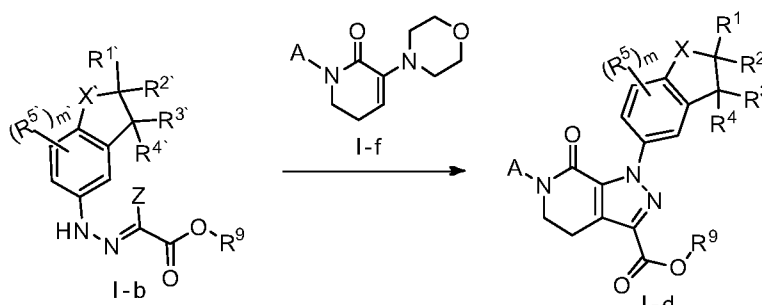


通式 (I-a) 化合物在氧化剂存在下与卤代乙酰乙酸酯反应得到通式 (I-b) 化合物, 其中:

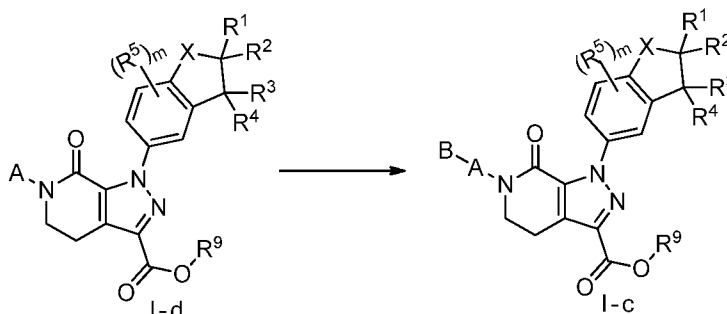
- 5 卤代乙酰乙酸酯包括但不限于 2-氯乙酰乙酸甲酯或 2-氯乙酰乙酸乙酯;



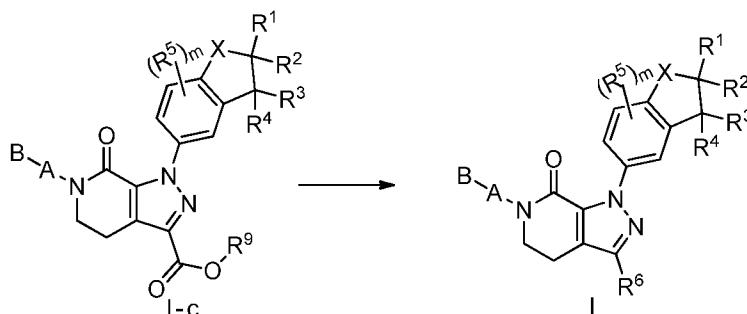
通式 (I-b) 化合物与通式 (I-e) 化合物在碱性条件下关环, 在酸性条件下脱吗啉得到通式 (I-c) 化合物;



- 10 或者, 通式 (I-b) 化合物与通式 (I-f) 在碱性条件下关环, 在酸性条件下脱吗啉制得通式 (I-d) 化合物;



通式 (I-d) 化合物在碱性条件下发生偶联反应得到通式(I-c) 化合物;



通式 (I-c) 化合物任选通过氨解、水解、酯交换、取代、氧化或者还原反应得到通式 (I) 化合物, 其中:

Z 选自 F、Cl、Br 或 I;

- 5 A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、m 的定义与通式 (I) 化合物所述定义一致, $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 R^9 、X'、m' 的定义与通式 (I-b) 化合物所述定义一致。

本发明涉及的一种药物组合物, 所述药物组合物含有治疗有效剂量的至少一种本发明通式 (I) 所述化合物, 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或前药, 以及药学上可接受的载体或者赋形剂。

- 10 进一步, 本发明涉及通式 (I) 所示化合物, 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或前药, 在制备治疗与丝氨酸蛋白酶有关的疾病中的药物中的用途。

本发明的优选方案, 其中与丝氨酸蛋白酶有关的疾病选自血栓栓塞疾病。

本发明的优选方案, 其中所述丝氨酸蛋白酶选自凝血因子 Xa。

- 15 本发明的优选方案, 其中血栓栓塞疾病选自动脉心血管血栓栓塞疾病、静脉心血管血栓栓塞疾病以及心脏相关血栓栓塞疾病。

- 20 本发明的优选方案, 其中血栓栓塞疾病选自静脉血栓形成, 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。

- 25 本发明还涉及治疗血栓栓塞疾病的方法。该方法包括给予患者治疗上有效剂量的包含本发明所述的化合物或其药学上可以接受的盐的药物试剂。本发明的所述的化合物可以联合其他的治疗剂联合给药。

本发明涉及含有本发明所述的化合物或其药学上可以接受的盐的药物试剂, 所述药物试剂可以是联合产品, 例如包括对一个需要这样治疗的宿主施用治疗上有效量的第一和第二种治疗剂。其中第一种治疗剂为本发明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，第二种治疗剂选自第二种凝血因子 Xa 因子抑制剂，一种抗凝剂、一种抗血小板剂、一种凝血酶抑制剂、一种溶血栓剂以及一种纤维蛋白溶剂剂中的至少一种试剂。

本发明的优选方案，其中所述第二种治疗剂是选自华法林、未分级肝素、低分子量肝
5 索、合成的五糖、水蛙素、阿加由班、阿司匹林、布洛芬、甲氧奈丙酸、苏灵大、吲哚美辛、甲灭酸、屈噁昔康、双氯芬酸、苯磺唑酮、吡罗昔康、噻氯匹定、氯吡格雷、替罗非班、埃替菲巴肽、阿昔单抗美加拉群、二硫酸水蛭素 (又名: disulfatohirudin)、组织纤溶酶原激活剂、修饰的组织型纤溶酶原激活剂、复合纤溶酶链激酶、尿激酶和链激酶中的至少一种试剂。

10 本发明的优选方案，其中所述第二种治疗剂是至少一种抗血小板剂。

本发明的优选方案，其中所述抗血小板剂是阿司匹林和氯吡格雷。

本发明的优选方案，其中所述抗血小板剂是氯吡格雷。

本发明所述药物试剂是用于制备治疗血栓栓塞疾病的药物试剂。

15 本发明还涉及本发明所述的化合物或其药学上可以接受的盐在制备用于与所述第二治疗剂联合给药治疗血栓栓塞疾病的药物中的用途。

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
20 (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 ^{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、
25 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、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、
30 羟基烷基、羧酸、羧酸酯、杂环烷硫基、 $\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^8$ 、烯基- R^8 或炔基- R^8 。

“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、羧酸、羧酸酯、杂环烷基巯基、 $S(=O)_pR^8$ 、烯基- R^8 或炔基- R^8 。

- 5 “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、环丙氧基甲基、环丙氧基乙基、环丙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、羧酸、羧酸酯、杂环烷基巯基、 $S(=O)_pR^8$ 、烯基- R^8 或炔基- R^8 。
- 10

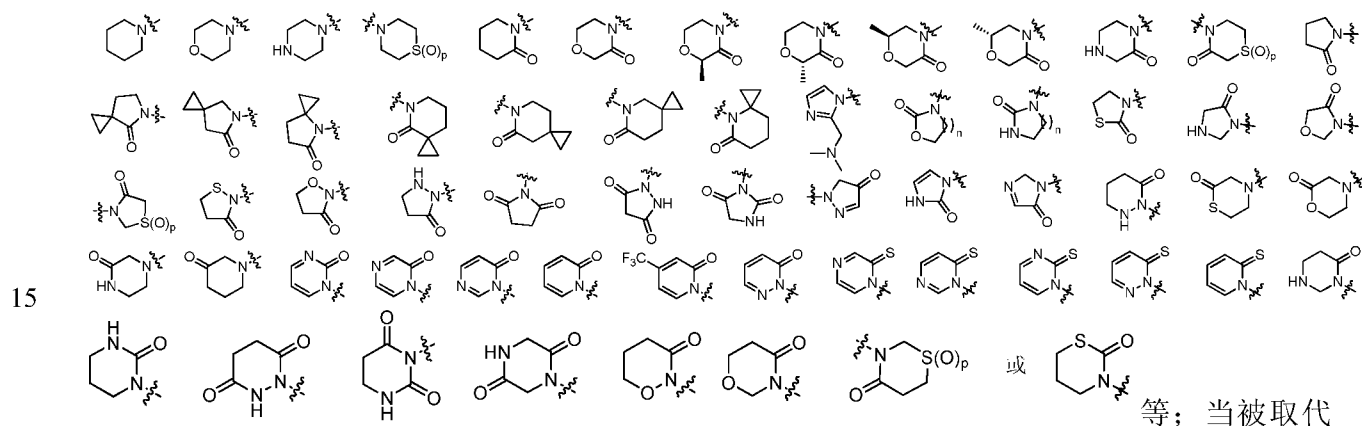
- “烯基”是本发明定义的烷基中, 包含至少一个碳-碳双键, 所述烯基含有 2 至 20 个碳原子, 优选 2 至 12 个碳原子, 进一步优选 2 至 8 个碳原子。烯基的非限定实施例包括取代或未取代的乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基或 4-癸烯基等, 当被取代时, 取代基优选为 1 至 5 个, 独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、烷基酰基氨基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基巯基、羟基烷基、羧酸、羧酸酯、杂环烷基巯基、 $S(=O)_pR^8$ 、烯基- R^8 或炔基- R^8 。
- 15

- “炔基”是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、羧酸、羧酸酯、杂环烷基巯基、 $S(=O)_pR^8$ 、烯基- R^8 或炔基- R^8 。
- 20
- 25

- “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
- 30

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、环烷基硫基、羟基烷基、羧酸、羧酸酯、杂环烷基硫基、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 或 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 。

- 5 “杂环”是指取代的或未取代的饱和或者不饱和的芳香环、非芳香环, 芳香环、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、氮杂环丙基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-二氧六环、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、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷、二氢呋喃、二氢吡喃、二噻戊环、四氢呋喃、四氢吡咯、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、



- 20 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、环烷基硫基、羟基烷基、羧酸、羧酸酯、杂环烷基硫基、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 或 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 。

“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、羧酸、羧酸酯、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 或 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 。

- 25 “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、苯并环戊烷基或苯并噻唑等。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、环烷基硫基、羟基烷基、羧酸、羧酸酯、杂环烷基硫基、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 或 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 。

“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、环烷基硫基、羟基烷基、羧酸、羧酸酯、杂环烷基硫基、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 或 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 。

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。衍生自无机碱的盐包括但不限于 Al、Ca、Li、Mg、K、Na 和 Zn 形成的金属盐；衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺或叔胺的盐，包括天然存在的取代或未取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂，例如氨、异丙基胺、三甲基胺、二乙胺、三乙胺、三丙基胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、咖啡碱、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、苯明青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、腺嘌呤、腺嘌呤、N-乙基腺嘌呤或聚胺树脂形成的有机盐；衍生自无机酸和有机酸的盐包括但不限于硫酸、磷酸、硝酸、氢溴酸、盐酸、甲酸、乙酸、丙酸、苯磺酸、苯甲酸、苯乙酸、水杨酸、褐藻酸、氨基甲酸、樟脑酸、柠檬酸、乙烯磺酸、蚁酸、富马酸、糠酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘液酸、双羟萘酸、泛酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、丙二酸、2-羟基丙酸、草酸、羟乙酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、枸橼酸、赖氨酸、精氨酸、门冬氨酸、肉桂酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸或三氟甲磺酸等形成的有机盐。

“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。所述“共晶形成物”包括但不限于各种药学上可接受的酸、碱、非离子化合物，其非限定性实例包括丙

氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、脯氨酸 (Pro)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、蛋氨酸 (Met)、甘氨酸 (Gly)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、半胱氨酸 (Cys)、酪氨酸 (Tyr)、天冬酰胺 (Asn)、谷氨酰胺 (Gln)、赖氨酸 (Lys)、精氨酸 (Arg)、组氨酸 (His)、天冬氨酸 (Asp)、谷氨酸 (Glu)、焦谷氨酸、
5 硫酸、磷酸、硝酸、氢溴酸、盐酸、甲酸、乙酸、丙酸、苯磺酸、苯甲酸、苯乙酸、水杨酸、褐藻酸、氨基酸、樟脑酸、柠檬酸、乙烯磺酸、蚁酸、富马酸、糠酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘液酸、双羟萘酸、泛酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、丙二酸、2-羟基丙酸、草酸、羟乙酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、枸橼酸、赖氨酸、精氨酸、门冬氨酸、肉桂酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸或三氟甲磺酸、氨、异丙基胺、三甲基胺、二乙胺、三乙胺、三丙基胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、咖啡碱、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、苯明青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氮丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶。

“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。
15

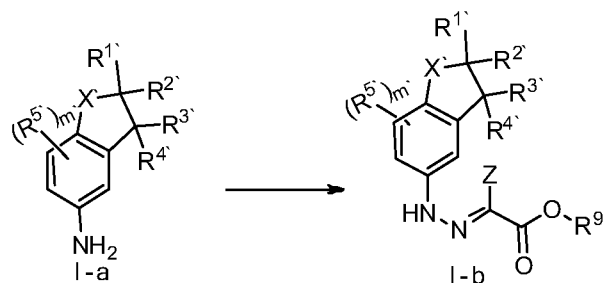
“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或前体药物与其它化学组分的混合物，其它组分例如生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

“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。
20

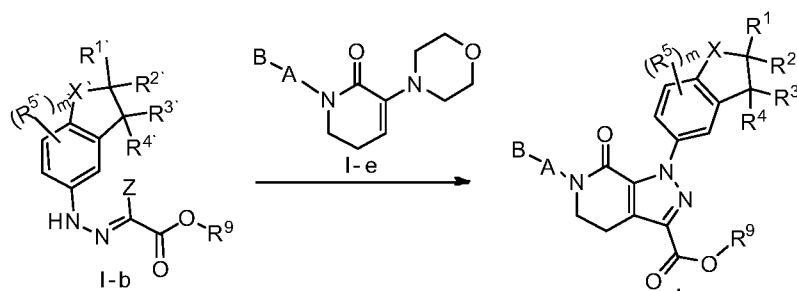
“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“芳基任选被烷基取代”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括芳基被烷基取代的情形和芳基不被烷基取代的情形。
25

本发明化合物的合成方法

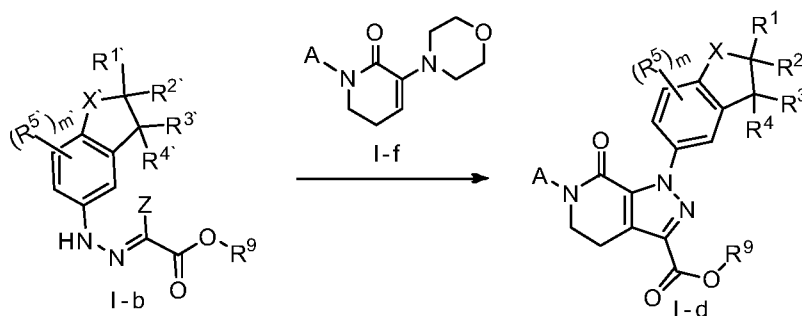
本发明涉及一种制备本发明通式 (I) 的化合物的方法，该方法包括：



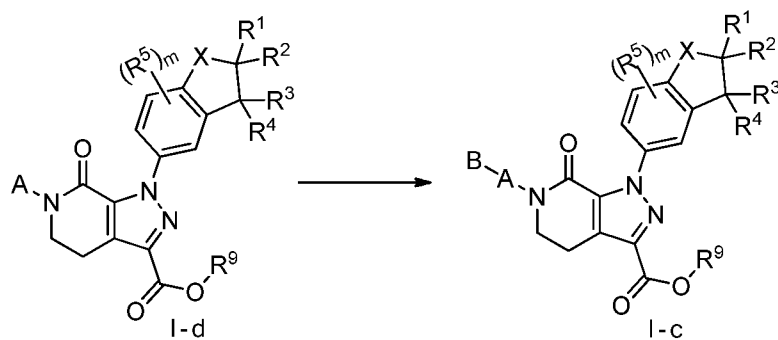
通式 (I-a) 化合物在氧化剂存在下与卤代乙酰乙酸酯反应得到通式 (I-b) 化合物, 其中:
卤代乙酰乙酸酯包括但不限于 2-氯乙酰乙酸甲酯或 2-氯乙酰乙酸乙酯;



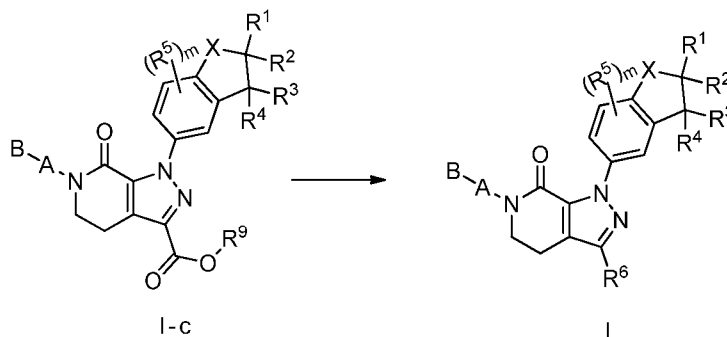
5 通式 (I-b) 化合物与通式 (I-e) 化合物在碱性条件下关环, 在酸性条件下脱吗啉得到通式 (I-c) 化合物;



或者, 通式 (I-b) 化合物与通式 (I-f) 在碱性条件下关环, 在酸性条件下脱吗啉制得通式 (I-d) 化合物;



10 通式 (I-d) 化合物在碱性条件下发生偶联反应得到通式(I-c) 化合物;



通式 (I-c) 化合物任选通过氨解、水解、酯交换、取代、氧化或者还原反应得到通式 (I) 化合物，其中：

Z 选自 F、Cl、Br 或 I；

- 5 A、B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、m 的定义与通式 (I) 化合物所述定义一致，R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}、R^{4'}、R^{5'}、R⁹、X'、m' 的定义与通式 (I-b) 化合物所述定义一致。

具体实施方式

10 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于此。

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砷 (DMSO-d₆)，氘代氯仿 (CDCl₃)，氘代甲醇 (CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

15 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)。

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。

20 柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

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。

25 氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

实施例若无特殊说明，反应在氮气氛下进行。

实施例若无特殊说明，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；

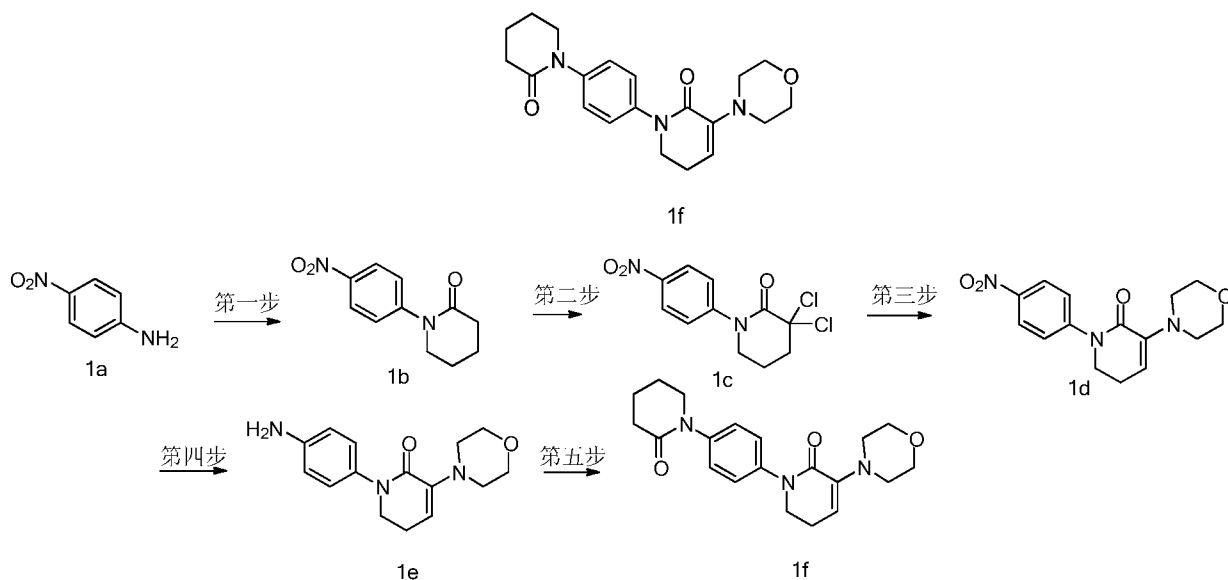
5 Bn，苄基；

Bz，苯甲酰基；

中间体 1：3-吗啉-1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 (1f) (参考文献 CN101967145)

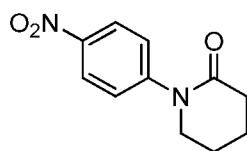
3-morpholino-1-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one (1f)

10



第一步：1-(4-硝基苯基)哌啶-2-酮 1b

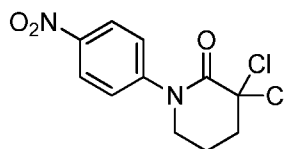
1-(4-nitrophenyl)piperidin-2-one



15 将 4-硝基苯胺 1a (11.0 g, 0.08 mol) 溶解于四氢呋喃 (200 mL) 中，冷却至 0℃，滴加 5-氯戊酰氯 (16 mL, 0.12 mol) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液，滴加完毕，升至室温反应 5 小时，冷却至 0℃，分批加入氢化钠 (含量：w/w = 60%，5.8 g, 0.24 mol)，升至室温反应 12 小时。将反应液冷却至 0℃，缓慢加入水 (60 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用乙酸乙酯/石油醚 (v/v)=1:19 重结晶，得到黄色固体状的 1-(4-硝基苯基)哌啶-2-酮 1b (10.0 g，产率 58%)。

第二步：3,3-二氯-1-(4-硝基苯基)哌啶-2-酮 1c

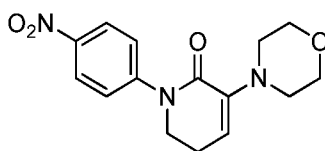
3,3-dichloro-1-(4-nitrophenyl)piperidin-2-one



将 1-(4-硝基苯基)哌啶-2-酮 **1b** (6.6 g, 0.03 mol) 溶于氯仿 (30 mL) 中, 10 分钟内加入五氯化磷 (18.7 g, 0.09 mol), 加热至回流反应 3 小时。将反应液冷却至室温, 倾倒入冰水 (50 mL) 中, 分液, 水相用氯仿 (30 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到深黄色固体状的化合物 3,3-二氯-1-(4-硝基苯基)哌啶-2-酮 **1c** (8.0 g, 粗品, 未纯化)。

第三步: 1-(4-硝基苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **1d**

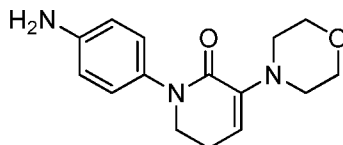
3-morpholino-1-(4-nitrophenyl)-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one



将 3,3-二氯-1-(4-硝基苯基)哌啶-2-酮 **1c** (8.6 g, 0.03 mol) 溶于吗啉溶液 (30 mL, 0.30 mol) 中, 升温至 130℃ 反应 1.5 小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (50 mL), 过滤, 滤饼用水淋洗得到深黄色固体, 用乙酸乙酯重结晶得到深黄色固体状的化合物 1-(4-硝基苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **1d**, (6.1 g, 产率 67%)。

第四步: 1-(4-氨基苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **1e**

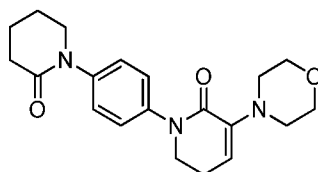
1-(4-aminophenyl)-3-morpholino-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one



将 1-(4-硝基苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **1d** (6.1 g, 0.02 mol) 溶于乙醇 (60 mL) 中, 加入九水合硫化钠 (9.6 g, 0.04 mol) 水 (20 mL) 溶液, 升温至 70℃ 反应 2 小时。将反应液冷却至室温, 浓缩, 残留物中加入乙酸乙酯 (50 mL), 过滤, 滤饼干燥后得到浅黄色固体状的化合物 1-(4-氨基苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **1e** (3.8 g, 产率 70%)。

第五步: 1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **1f**

3-morpholino-1-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one

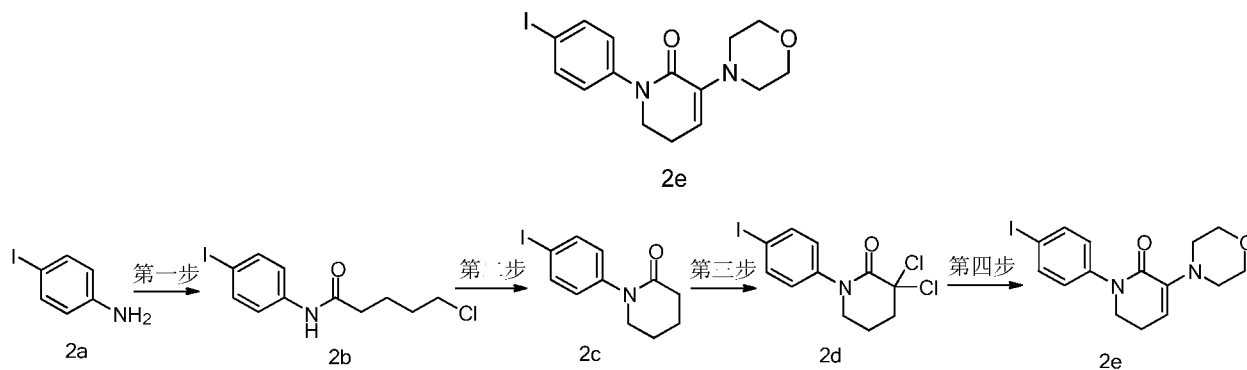


将 1-(4-氨基苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **1e** (3.8 g, 13.90 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 加入三乙胺 (4.2 g, 41.70 mmol), 冷却至 0℃, 滴加 5-氯戊酰氯 (3.1 g, 19.50

mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 滴加完毕, 升至 55℃ 反应 2 小时, 然后冷却至 0℃, 缓慢加入氢化钠 (含量 60%, 1.7 g, 41.70 mmol), 在 20 分钟内加完, 升至室温反应过夜。将反应液冷却至 0℃, 缓慢加入水 (10 mL), 减压浓缩, 加入水 (10 mL), 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯 (100 mL) 洗涤, 得到浅黄色固体, 滤液用二氯甲烷 (100 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物与滤饼合并得到浅黄色固体状的化合物 1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **1f** (3.6 g, 产率 73%)。

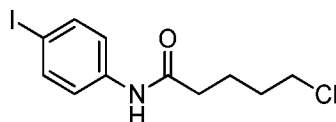
中间体 **2**: 1-(4-碘苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 (**2e**) (参考文献 CN101967145)

1-(4-iodophenyl)-3-morpholino-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one



第一步: 5-氯-N-(4-碘苯基)戊酰胺 **2b**

5-chloro-N-(4-iodophenyl)pentanamide

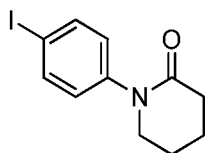


将三乙胺 (10.1 g, 0.10 mol) 溶于四氢呋喃 (200 mL) 中, 加入 4-碘苯胺 **2a** (11.00 g, 0.05 mol)。反应液冷却至 0℃, 滴加 5-氯-戊酰氯 (11.6 g, 0.10 mol) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液, 滴加完毕后升至室温反应 3 小时。反应液冷却至 0℃, 缓慢加入水 (10 mL), 升至室温, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (200 mL), 分液, 有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到黄色固体状的化合物 5-氯-N-(4-碘苯基)戊酰胺 **2b** (13.0 g, 产率 77%)。

MS m/z (ESI): 337.9 [M+1].

第二步: 1-(4-碘苯基)哌啶-2-酮 **2c**

1-(4-iodophenyl)piperidin-2-one



将 5-氯-N-(4-碘苯基)戊酰胺 **2b** (13.0 g, 0.04 mol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 冷却至 0

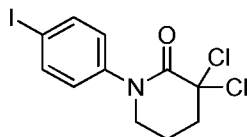
℃, 缓慢加入氢化钠 (含量: w/w = 60%, 3.2 g, 0.08 mol), 升至室温反应 3 小时。反应液冷却至 0℃, 缓慢加入水 (10 mL), 再加入饱和食盐水溶液 (20 mL), 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:4 重结晶, 得到浅黄色固体状的化合物 1-(4-碘苯基)哌啶-2-酮 **2c**, (11.0 g, 产率 95%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.93-1.99 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.70 (d, 2H)

MS m/z (ESI): 302.0 [M+1]

第三步: 3,3-二氯-1-(4-碘苯基)哌啶-2-酮 **2d**

3,3-dichloro-1-(4-iodophenyl)piperidin-2-one

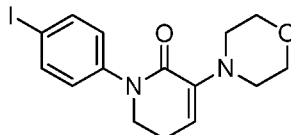


将 1-(4-碘苯基)哌啶-2-酮 **2c** (11.0 g, 36.50 mmol) 溶于氯仿 (100 mL) 溶液中, 加入五氯化磷 (22.8 g, 110.00 mmol), 加热至 65℃ 搅拌反应 4 小时。反应液冷却至室温, 倒入冰水中, 分液, 有机相用饱和食盐水溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到红色粘稠的化合物 3,3-二氯-1-(4-碘苯基)哌啶-2-酮 **2d** (13.0 g, 产率 96%)。

MS m/z (ESI): 369.8 [M+1]

第四步: 1-(4-碘苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **2e**

1-(4-iodophenyl)-3-morpholino-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one



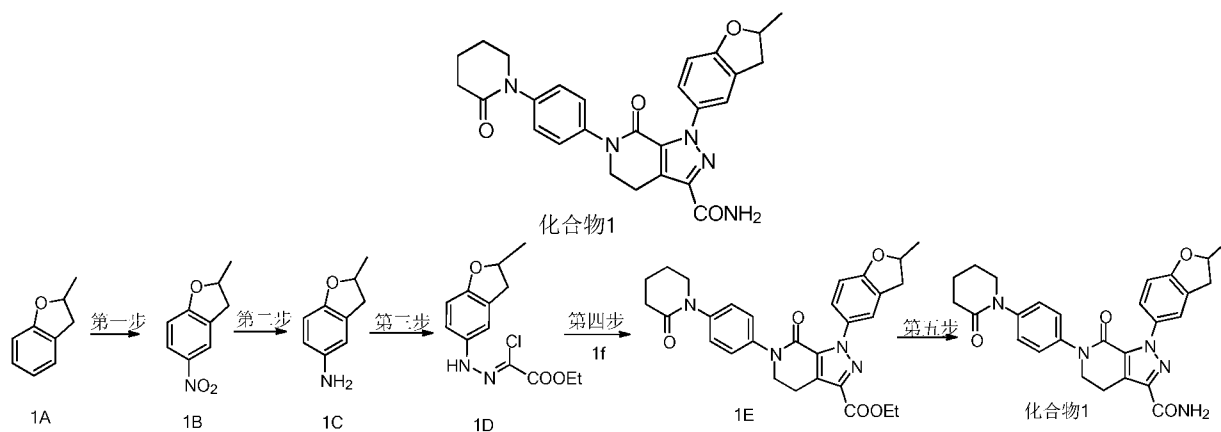
将吗啉 (21.2 g, 243.00 mmol) 加入 3,3-二氯-1-(4-碘苯基)哌啶-2-酮 **2d** (16.0 g, 43.36 mmol) 中, 加热至 130℃ 反应 4 小时。将反应液降温至 30℃, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL), 分液, 有机相用饱和食盐水溶液 (40 mL × 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱法分离 (乙酸乙酯/正己烷 (v/v) = 1:10~1:4) 得到黄色固体状的化合物 1-(4-碘苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **2e** (6.0 g, 产率 65%)。

MS m/z (ESI): 384.9 [M+1]

实施例 1

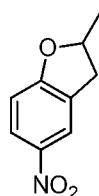
1-(2-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **1**)

1-(2-methyl-2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



一步：2-甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃 **1B**

2-methyl-5-nitro-2,3-dihydrobenzofuran



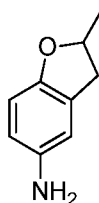
5

将 2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃 **1A** (1.0 g, 7.50 mmol) 溶于乙酸 (10 mL) 中, 室温下加入浓硝酸 (125 mg, 2.0 mmol), 升温至 70℃, 加入浓硝酸 (375 mg, 6.00 mmol), 维持 70℃ 搅拌反应 1 小时。向反应液中加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0~1:9) 得到褐色固体状的化合物 2-甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃 **1B** (170 mg, 产率 13%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 1.52 (d, 3H)。

第二步：2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 **1C**

2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-amine



将 2-甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃 **1B** (670 mg, 3.74 mmol) 溶于乙酸 (30 mL) 中, 加入九水合硫化钠 (2.7 g, 11.22 mmol) 的水 (10 mL) 溶液, 升温至 90℃ 反应 3 小时。浓缩反应液, 加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得黄色固体状的化合物 2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 **1C** (450 mg, 产率 81%)。

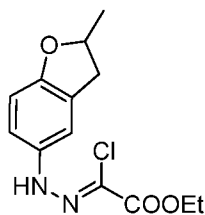
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.56-6.54 (m, 2H), 6.45-6.42 (m, 1H), 4.87-4.78 (m, 1H), 3.36 (s,

2H), 3.20 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 1.42 (d, 3H)。

MS m/z (ESI): 150.1 [M+1]

第三步: 2-氯-2-(2-(2-甲基 1,2,3-二氢苯并呋喃-5-基)肼基)乙酸乙酯 **1D**

ethyl 2-chloro-2-(2-(2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)hydrazono)acetate

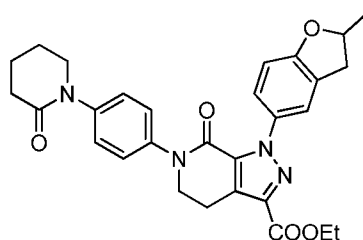


5

将浓盐酸 (1.7 mL, 20.10 mmol) 的水 (3.5 mL) 溶液加入到 2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 **1C** (1.0 g, 6.70 mmol) 中, 0℃下搅拌反应 15 分钟, 在 0℃下滴加亚硝酸钠 (555 mg, 8.00 mmol) 的水 (8 mL) 溶液, 维持 0℃搅拌反应 30 分钟, 用乙酸钠 (1.1 g, 13.40 mmol) 调节反应液 pH=5~6, 在 0℃下滴加 2-氯乙酰乙酸乙酯 (1.1 g, 6.70 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液, 10 分钟加完, 室温反应 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (20 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0~1:9) 得到黄色固体状的化合物 2-氯-2-(2-(2-甲基 1,2,3-二氢苯并呋喃-5-基)肼基)乙酸乙酯 **1D** (400 mg, 产率 20%)。

15 第四步: 1-(2-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **1E**

ethyl 1-(2-methyl-2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



20 将 3-吗啉-1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮(1f) (457 mg, 1.28 mmol), 2-氯-2-(2-(2-甲基 1,2,3-二氢苯并呋喃-5-基)肼基)乙酸乙酯 (400 mg, 1.41 mmol) 溶于乙酸乙酯 (30 mL) 中, 加入碘化钾 (22 mg, 0.13 mmol) 和三乙胺 (389 mg, 3.84 mmol), 升至 90℃回流反应 6 小时, 反应液冷却至 0℃, 加入盐酸(4N, 1.6 mL, 6.40 mmol), 室温搅拌反应 1 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1~1:0, 甲醇/乙酸乙酯 (v/v) =1:19) 得到黄色固体状的化合物 1-(2-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并

25

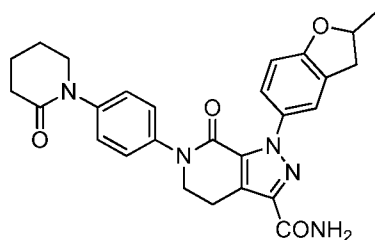
[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **1E** (230 mg, 产率 35%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.34 (m, 3H), 7.26-7.25 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.56-4.43 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.32 (dd, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.58 (d, 2H), 1.98 -1.87 (m, 4H), 1.46-1.41 (m, 6H)。

5 MS m/z (ESI): 515.2 [M+H]

第五步: 1-(2-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 化合物 **1**

1-(2-methyl-2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



10

将1-(2-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯**1E**(230 mg, 0.45 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 加入甲酰胺(121 mg, 2.68 mmol)、甲醇钠 (49 mg, 0.90 mmol), 升至80℃反应18小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (30 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/乙酸乙酯 (v/v) = 0:1~1:19) 得到白色固体状的化合物1-(2-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 化合物**1** (80 mg, 产率37%)。

15

化合物**1**:

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.31 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.03 - 4.92 (m, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 3H), 2.85 (dd, 1H), 2.56 (s, 2H), 1.93 (m 4H), 1.47 (d, 3H)。

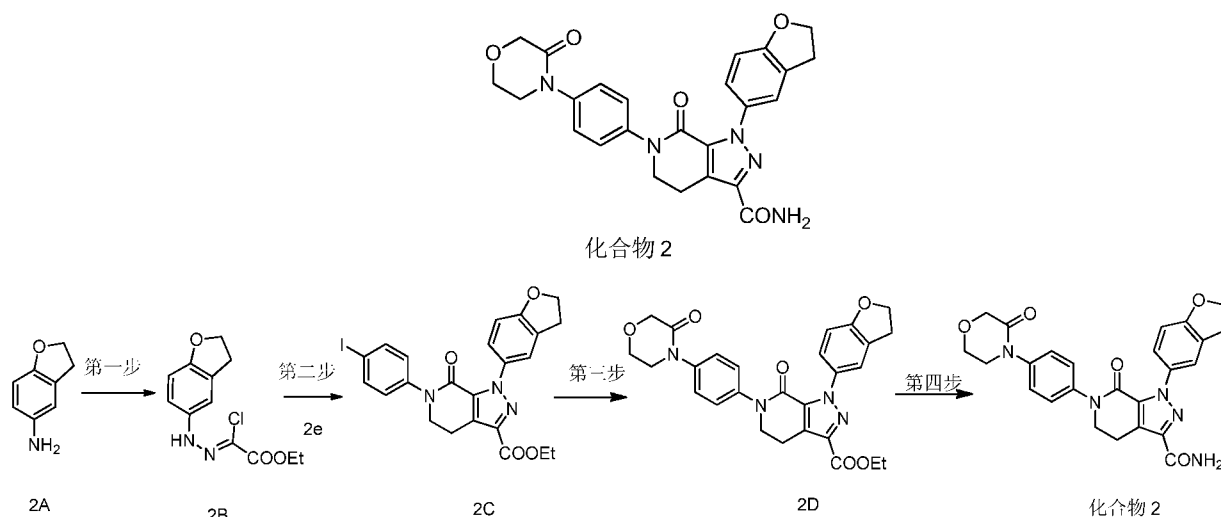
MS m/z (ESI): 486.1 [M+1]

实施例 2

25

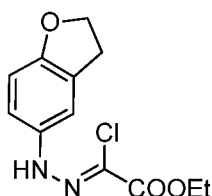
1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **2**)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(3-oxomorpholino)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步：2-氯-2-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)肼基)乙酸乙酯 **2B**

ethyl 2-chloro-2-(2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl) hydrazono)acetate



5

将 2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 **2A** (2.0 g, 14.80 mmol) 加入到盐酸 (14.6 mL, 3N) 中, 冷却至-5℃, 滴加亚硝酸钠 (1.2 g, 17.80 mmol) 水 (8 mL) 溶液, 滴加完毕后, 在 0℃ 反应 30 分钟, 缓慢加入乙酸钠 (2.1 g, 25.6 mmol), 调节反应液至 pH = 5~6, 在 0~5℃ 下, 滴加 2-氯乙酰乙酸乙酯 (2.4 g, 14.80 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液, 升至室温反应 2 小时, 向反应液中加入乙

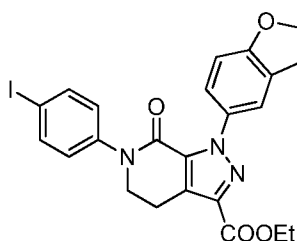
10 酸乙酯 (20 mL), 分液, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱法纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:99 ~ 1:9) 得到黄色固体状的化合物 2-氯-2-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)肼基)乙酸乙酯 **2B** (200 mg, 产率 5%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.65-4.54 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 3.22 (t, 2H), 1.40 (t, 3H)。

15

第二步：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-碘苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **2C**

ethyl 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-(4-iodophenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



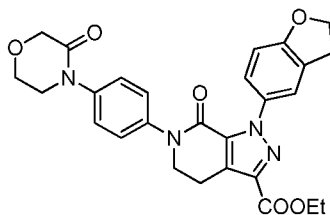
20

将 1-(4-碘苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **2e** (2.0 g, 5.20 mmol) 溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 加入 2-氯-2-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)脞基)乙酸乙酯 **2B** (1.8 g, 6.70 mmol)、三乙胺(1.6 g, 15.60 mmol) 和碘化钾 (86 mg, 0.52 mmol), 升温至回流反应过夜, 冷却至 0℃, 加入盐酸 (6.5 mL, 26.00 mmol), 室温搅拌反应 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 分液, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:99~3:7) 得到红棕色固体状的化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 **2C** (1.2 g, 产率 44%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.66 (m, 2H), 7.36(d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.46 (q, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 1.44-1.41 (m, 3H)。

第三步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **2D**

ethyl 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-(4-(3-oxomorpholino)phenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate

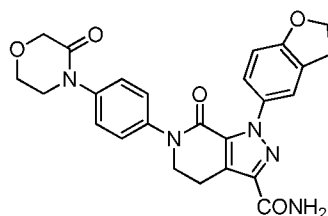


将 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 **2C** (400 mg, 0.76 mmol)、吗啉-3-酮 (84 mg, 0.83 mmol) 和磷酸钾 (321 mg, 1.51 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL), 在氮气氛围下, 加入碘化亚铜 (14 mg, 0.07 mmol) 和 N,N-二甲基环己胺 (11 mg, 0.07 mmol), 加热回流反应过夜。反应液冷却至室温, 加入水 (30 mL), 用二氯甲烷 (40 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1~1:0) 得到浅黄色固体状的化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **2D** (200 mg, 产率 53%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 (m, 5H), 7.26 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.24-3.19 (m, 4H), 1.33 (t, 3H)。

第三步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 化合物 **2**

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(3-oxomorpholino)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



将 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **2D** (200 mg, 0.40 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入甲酰胺 (179 mg, 3.98 mmol)、甲醇钠 (43 mg, 0.80 mmol), 升至 80℃ 反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入水 (30 mL), 用二氯甲烷 (30 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1:99~1:19) 得到浅黄色固体状的化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 **化合物 2** (76 mg, 产率 40%)。

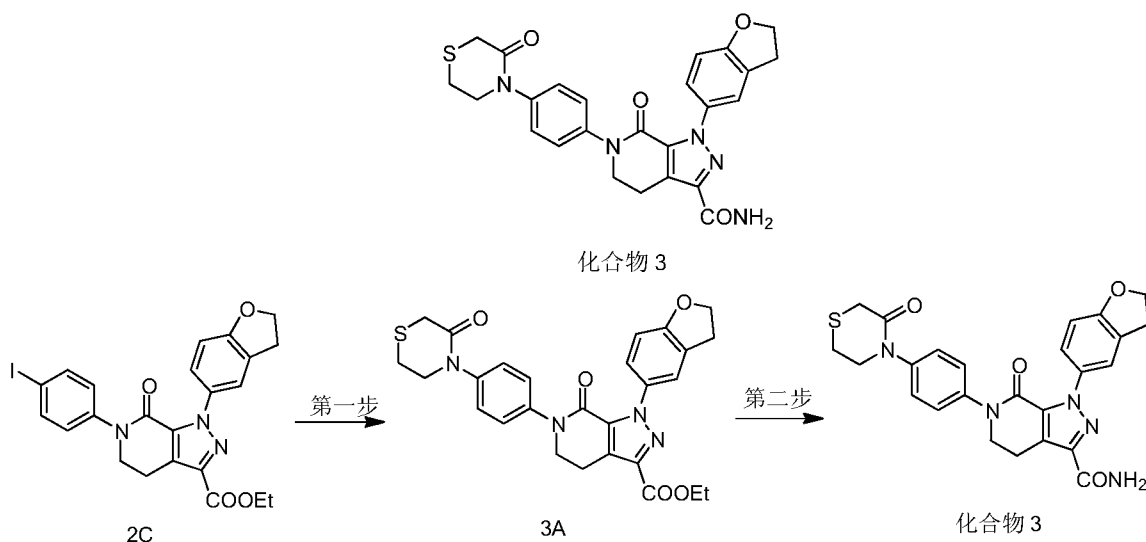
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.33 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.25 (t, 2H)。

MS m/z (ESI): 474.2 $[\text{M}+1]$

实施例 3

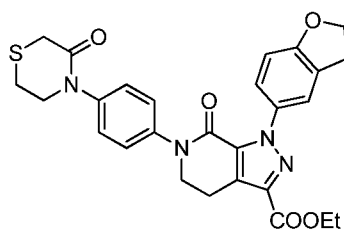
1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代硫代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (**化合物 3**)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(3-oxothiomorpholino)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代硫代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **3A**

ethyl 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(3-oxothiomorpholino)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate

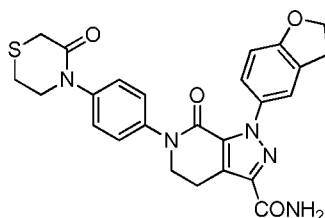


将 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-碘苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **2C** (400 mg, 0.76 mmol)、硫代吗啉-3-酮 (97 mg, 0.83 mmol) 和磷酸钾 (321 mg, 1.51 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 在氮气氛围下, 加入碘化亚铜 (14 mg, 0.076 mmol) 和 N,N-二甲基环己胺 (11 mg, 0.076 mmol), 加热回流反应过夜。将反应液冷却至 0℃, 加入水 (40 mL), 用二氯甲烷 (40 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1~1:0) 得到浅黄色固体状的化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代硫代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **3A** (130 mg, 产率 33%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.36 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.46 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 1.43 (t, 3H)。

第二步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代硫代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 化合物 **3**

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(3-oxothiomorpholino)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



将 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-(4-(3-氧代硫代吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **3B** (130 mg, 0.25 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入甲酰胺 (113 mg, 2.50 mmol)、甲醇钠 (27 mg, 0.50 mmol), 升至 80℃ 反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入水 (30 mL), 用二氯甲烷 (30 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1~1:0, 甲醇/二氯甲烷=1:99~1:19) 得到白色固体状的化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(3-氧代硫代吗啉)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺化合物 **3** (21 mg, 产率 17%)。

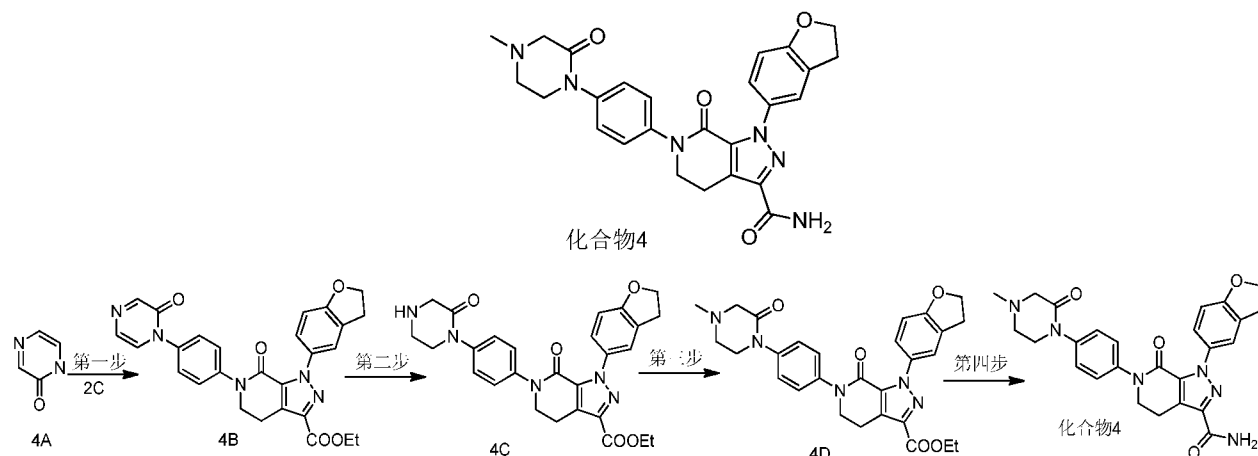
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.36 (m, 3H), 7.26-7.28(m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.01-3.02 (m, 2H)。

MS m/z (ESI): 490.1 $[\text{M}+1]$

5 实施例 4

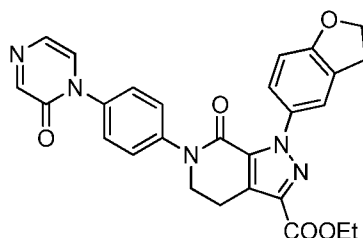
1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物4)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代吡嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (4B)

15 Ethyl 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-pyrazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



在氮气氛围下, 将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-碘苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (2C) (1.0 g, 1.9 mmol)、吡嗪-2-酮 (0.36 g, 3.7 mmol)、磷酸钾 (0.8 g, 3.7 mmol)、碘化酮 (100 mg) 和反-(1R,2R)-N,N'-二甲基-1,2-环戊二胺 (100 mg) 加入到微波管中, 加入1,2-二氧六环 (40 mL), 升温至150℃反应1.5小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 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 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 25:1) 得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代吡嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (4B), 黄

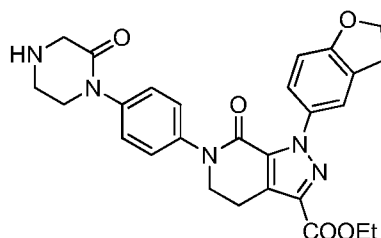
色固体 (0.4 g, 产率43%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.32 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.24-3.20 (m, 4H), 1.33 (t, 3H)。

5 MS m/z (ESI): 498.1 [M+1]

第二步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (4C)

Ethyl 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



10

1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代吡嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (4B) (1.4 g, 2.8 mmol), 溶于二氯甲烷/甲醇混合溶液 (v/v=1:6, 35 mL) 中, 加入钯碳 (0.2 g), 室温常压, 加氢气反应4个小时, 过滤钯碳, 浓缩溶剂, 得到标题所示化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯(4C), 黄色固体(1 g, 产率: 71%)。

15

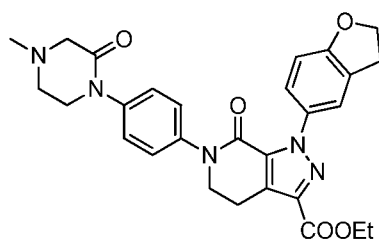
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.35 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.31 (q, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.01 (t, 2H), 1.33 (t, 3H)。

MS m/z (ESI): 502.1 [M+1]

20

第三步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 4D

Ethyl 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



25

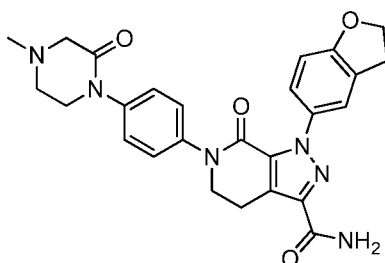
将1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (4C) (1.0g, 1.98 mmol), 甲醛水溶液 (37%) (0.32g, 3.98 mmol), 乙酸 (0.5 mL), 加入的二氧六环 (10 mL) 中, 最后加入氰基硼氢化钠 (0.25g, 3.9 mmol), 室温反应2

个小时。反应液中加入50 mL水，用二氯甲烷50 mL萃取三次，无水硫酸钠干燥，浓缩，用残留物用硅胶柱色谱分离提纯（二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 25:1）得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**4D**)，白色固体 (1.4 g, 产率29%)

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41-7.36 (m, 5H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.31 (q, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.22-3.19 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.33 (t, 3H)。

第四步：1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **4**)

- 10 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



- 将1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**4C**) (0.3g, 0.8 mmol) 溶于氨/甲醇溶液 (10 mL) 中，加入高压反应釜中，
15 升温至100℃反应过夜。将反应液冷却至室温，过滤，再将固体用甲醇 (50 mL) 加热回流洗涤，冷却，过滤，得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物**4**)，白色固体 (100 mg, 产率35%)。

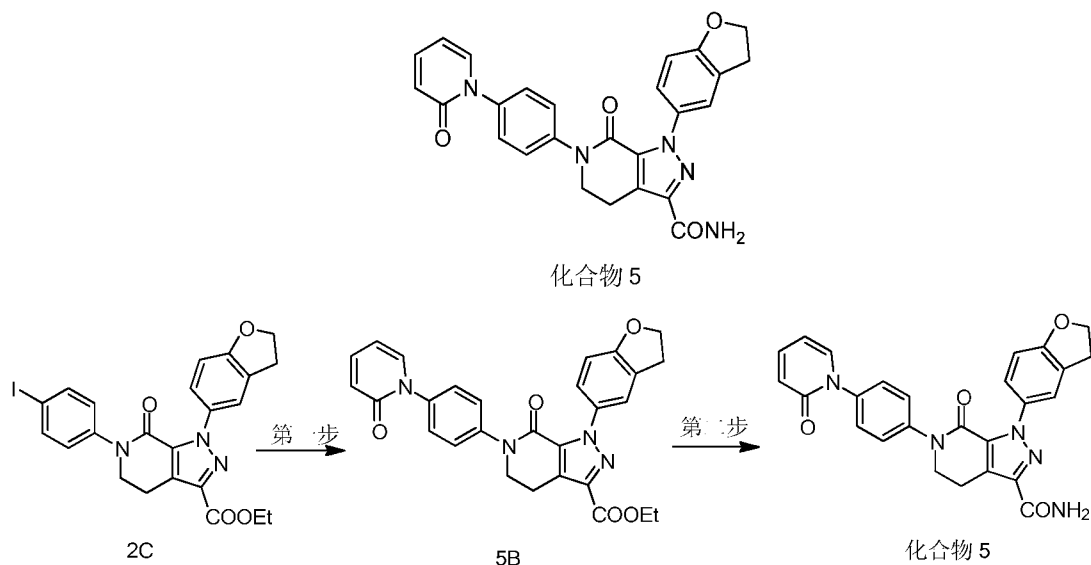
- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.28 (s, 3H)。
20

MS m/z (ESI): 487.1 [M+1].

实施例 5

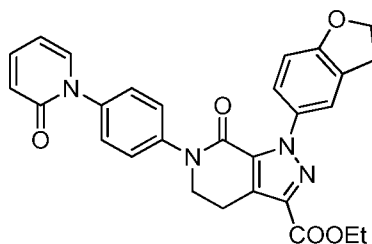
1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **5**)

- 25 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopyridin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **5B**

5 ethyl 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopyridin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate

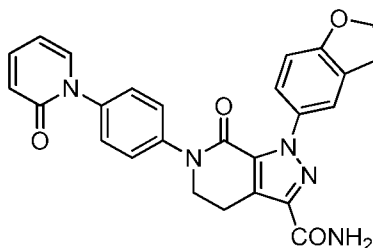


将 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-碘苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **2C** (500 mg, 0.94 mmol)、吡啶-2-醇 (108 mg, 1.14 mmol) 和磷酸钾 (400 mg, 1.88 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中，在氮气氛围下，加入碘化亚铜 (18 mg, 0.094 mmol) 和 N,N-二甲基环己胺 (14 mg, 0.094 mmol)，升至回流反应过夜。将反应液冷却至 0℃，加入二氯甲烷 (50 mL) 和水 (50 mL)，分液，有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1~1:0) 得到浅黄色固体状的化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **5B** (180 mg, 产率 39%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.37 (m, 6H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.27 (t, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 1.44 (t, 3H)。

第二步：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 化合物 **5**

20 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopyridin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



将 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-氧代吡啶-1-2H-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯(180 mg, 0.36 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入甲酰胺 (163 mg, 3.63 mmol)、甲醇钠 (39 mg, 0.73 mmol), 升温至 80℃ 反应 7 小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (60 mL), 用二氯甲烷 (40 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1~3:97) 得到浅黄色固体状的化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺化合物 **5** (100 mg, 产率 59%)。

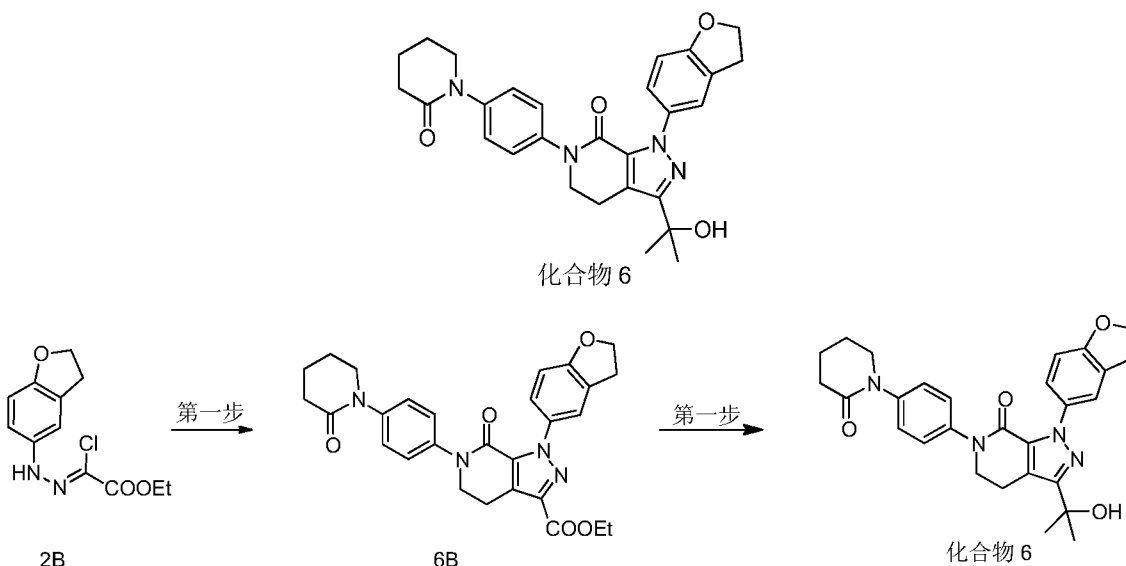
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.35 (m, 6H), 7.32-7.22 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.29 (t, 1H), 5.44(s, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.17(t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.25 (t, 2H)。

MS m/z (ESI): 468.1 $[\text{M}+1]$

实施例 6

1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-6-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物 **6**)

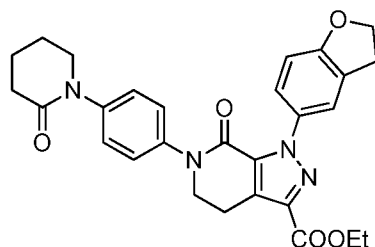
1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7(4H)-one



第一步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **6B**

ethyl 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-

tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate

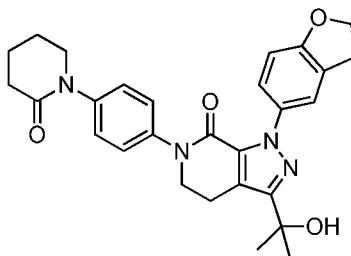


将 1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **1f** (220 mg, 0.62 mmol) 溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 加入 2-氯-2-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)脞基)乙酸乙酯 **2B** (200 mg, 0.68 mmol), 碘化钾 (10 mg, 0.06 mmol) 和三乙胺 (190 mg, 1.86 mmol), 升温至回流反应过夜。将反应液冷却至 0℃, 加入盐酸 (110 mg, 3.1 mmol), 升至室温搅拌 1 小时, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱法纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1 ~ 1:0) 得到浅黄色固体状的化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **6B** (230 mg, 产率 74%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.36 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 6.76 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.46 (q, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.43 (t, 3H)。

第二步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-6-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 化合物 **6**

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-7(4H)-one



将 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **6B** (200 mg, 0.40 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15 mL) 中, 用氮气保护, 气体置换三次, 降温至 -20℃, 缓慢滴加甲基溴化镁 (1.0 mL, 1.0 mmol, 1M), 加完后缓慢升至室温, 室温下搅拌反应 4 小时。将反应液冷却至 0℃, 加入水 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取反应液 (30 mL $\times$ 1), 有机层用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1~1:0) 得到浅黄色固体状的化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-6-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 化合物 **6** (90 mg, 产率 46%)。

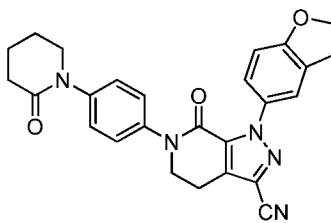
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32-7.35 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.50 (s, 6H)。

MS m/z (ESI): 487.2 [M+1]

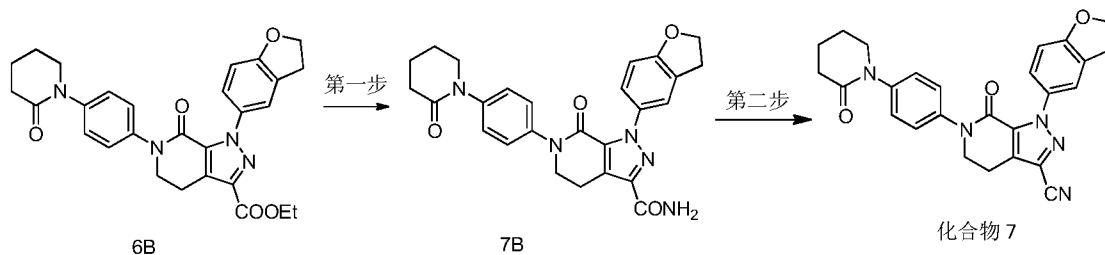
5 实施例 7

1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-腈(化合物 7)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carbonitrile

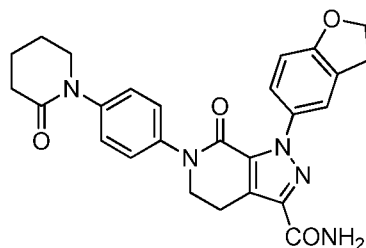


化合物 7



第一步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 **7B**

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



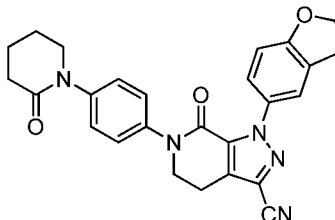
将 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **6B** (300 mg, 0.60 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.5 mL) 中, 加入甲酰胺 (79 mg, 1.80 mmol) 和甲醇钠 (32 mg, 0.60 mmol), 升至 70℃ 反应 5 小时。浓缩反应液, 残留物用二氯甲烷 (2 mL) 溶解, 用硅胶柱色谱法纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1~1:0) 得到浅黄色固体状的化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 **7B** (120 mg, 产率 43%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.33 (m, 3H), 7.26-7.25 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 1.94-1.93 (m, 4H)。

MS m/z (ESI): 472.1 $[M+1]$.

5 第二步：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-腈 化合物 7

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carbonitrile



10 将 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 **7B** (100 mg, 0.21 mmol)、吡啶 (2.10 g, 26.50 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中，在氮气保护下，气体置换三次，然后冷却到-20℃。缓慢滴加三氟乙酸酐 (220 mg, 1.05 mmol)，一小时内滴加完毕，-20℃下搅拌反应一小时。向反应液中慢慢滴加水 (10 mL)，升至室温，加入二氯甲烷 (20 mL)，分液，水相用二氯甲烷 (10 mL) 萃取，合并有机相，
15 用 5%HCl (30 mL) 洗涤，再用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1~1:49) 得到白色固体状化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-腈 化合物 7 (60 mg, 产率 63%)。

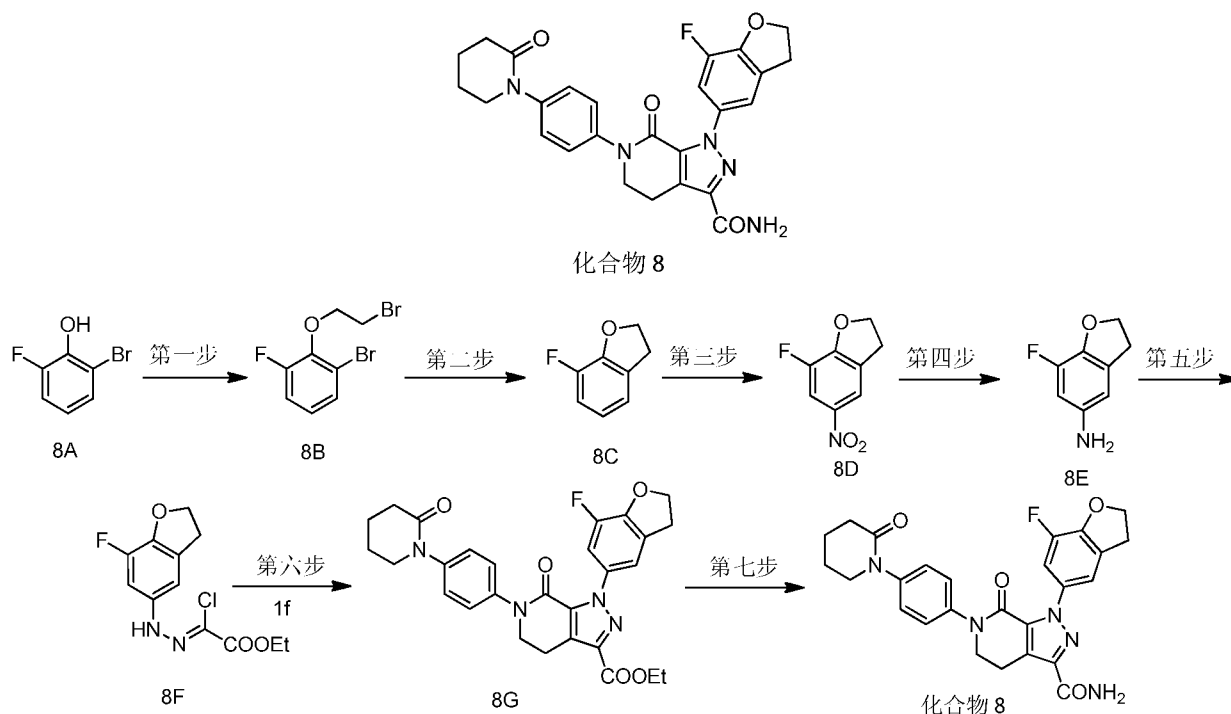
20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.35 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.95 (m, 4H)。

MS m/z (ESI): 454.2 $[M+1]$

实施例 8

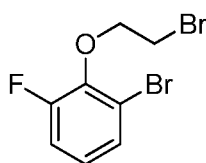
1-(7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺(化合物 8)

25 1-(7-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步：1-溴-2-(2-溴乙氧基)-3-氟苯 **8B**

1-bromo-2-(2-bromoethoxy)-3-fluorobenzene



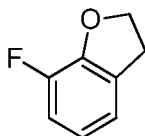
5

将 2-溴-6-氟苯酚 **8A** (0.5 g, 2.60 mmol)、1,2-二溴乙烷 (977 mg, 5.20 mmol)、碳酸钾 (717 mg, 5.20 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加热到 50℃ 搅拌反应 4 小时。将反应液降至室温, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 反应液用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 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 100%) 得到无色油状物 1-溴-2-(2-溴乙氧基)-3-氟苯 **8B** (340 mg, 产率 44%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.34 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.65 (m, 2H)。

第二步：7-氟-2,3-二氢苯并呋喃 **8C**

7-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran



15

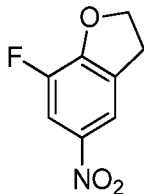
将 1-溴-2-(2-溴乙氧基)-3-氟苯 **8B** (340 mg, 1.10 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中，降温至-78℃，缓慢加入正丁基锂 (0.75 mL, 1.20 mmol, 1.6M)，加完后在该温度下反应 2 小时，之后逐渐升至室温，室温下搅拌反应 1 小时。用水 (5 mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯萃取反应液 (15 mL×2)，合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL×1) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓

缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯（石油醚 100%）得到无色油状物 7-氟-2,3-二氢苯并呋喃 8C (60 mg, 产率 40%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (dd, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.75-6.80 (m, 1H), 4.64 (t, 2H), 3.24 (t, 2H)。

5 第三步：5-硝基-7-氟-2,3-二氢苯并呋喃 8D

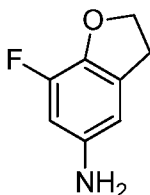
7-fluoro-5-nitro-2,3-dihydrobenzofuran



10 将 7-氟-2,3-二氢苯并呋喃 8C (2.5 g, 18.00 mmol) 溶于冰乙酸 (10 mL) 中，室温下加入浓硝酸 (0.4 g)，搅拌反应 30 分钟，加热升温至 70℃，再加入浓硝酸 (1.4 g)，在该温度下反应 1 小时。将反应液降温至 0℃，加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯萃取反应液 (50 mL × 2)，合并有机相，用饱和食盐水 (50 mL × 1) 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 (v/v) = 1:100~1:20) 得到淡黄色固体 5-硝基-7-氟-2,3-二氢苯并呋喃 8D (1.3 g, 产率 39%)。

第四步：5-氨基-7-氟-2,3-二氢苯并呋喃 8E

15 7-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-amine



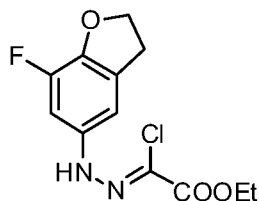
20 将 5-硝基-7-氟-2,3-二氢苯并呋喃 8D (100 mg, 0.50 mmol) 溶于无水乙醇 (5 mL) 中，加入九水硫化钠 (240 mg, 1.00 mmol)，加热升温至 70℃，搅拌反应 30 分钟。将反应液冷却至室温，加入水 (10 mL)，用乙酸乙酯萃取反应液 (20 mL × 1)，合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL × 1) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/二氯甲烷 (v/v) = 1:1) 得到黄色固体 5-氨基-7-氟-2,3-二氢苯并呋喃 8E (40 mg, 产率 53%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.36 (m, 1H), 6.27 (dd, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.14 (t, 2H)。

MS m/z (ESI): 154.1 $[M+H]$

25 第五步：2-氯-2-(2-(7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)肼基)乙酸乙酯 8F

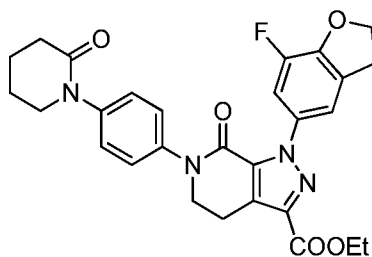
ethyl 2-chloro-2-(2-(7-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)hydrazono)acetate



将浓盐酸 (1.2 mL, 15.1 mmol) 的水 (2.5 mL) 溶液加入到 5-氨基-7-氟-2,3-二氢苯并呋喃 **8E** (800 mg, 5.20 mmol) 中, -5~0℃下搅拌反应 30 分钟, 在 0℃下滴加亚硝酸钠 (431 mg, 6.24 mmol) 的水 (2 mL) 溶液, 维持 0℃搅拌反应 30 分钟。在另一反应瓶中, 将乙酸钠 (984 mg, 12.00 mmol) 溶于水 (3 mL) 中, 再加入 2-氯乙酰乙酸乙酯 (85.6 mg, 5.20 mmol) 的乙酸乙酯 (5 mL) 溶液, 降温至-5℃, 滴加第一个反应瓶中的反应液, 维持温度在-5~0℃, 10 分钟加完, 0℃下搅拌反应 4 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (20 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 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 (v/v) = 50:1~10:1) 得到黄色固体状的化合物 2-氯-2-(2-(7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)腈基)乙酸乙酯 **8F** (700 mg, 产率 47%)。

第六步: 1-(7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **8G**

ethyl 1-(7-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



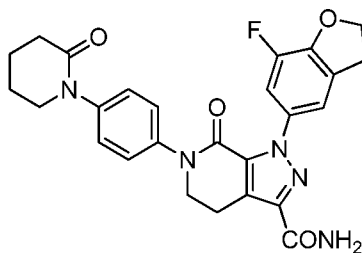
将 1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 **1f** (700 mg, 2.00 mmol) 溶于乙酸乙酯 (15 mL) 中, 加入 2-氯-2-(2-(5-氨基-7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)腈基)乙酸乙酯 **8F** (574 mg, 2.00 mmol), 碘化钾 (33 mg, 0.20 mmol) 和三乙胺 (607 mg, 6.00 mmol), 升温至回流反应过夜。将反应液冷却至 0℃, 加入 4N 盐酸 (2.5 mL, 10.00 mmol), 升至常温搅拌 1 小时, 加入水 (25 mL), 用乙酸乙酯萃取反应液 (25 mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL×1) 洗涤, 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 (v/v) = 1:1~1:0) 得到黄褐色固体 1-(7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **8G** (260 mg, 产率 26%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.45 (q, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.42 (t, 3H)。

MS m/z (ESI): 519.2 [M+1]

第七步:1-(7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 化合物 8

1-(7-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



将 1-(7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **8G** (260 mg, 0.50 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入甲酰胺 (225 mg, 5.00 mmol) 和甲醇钠 (108 mg, 2.00 mmol), 升温至 70℃ 反应 6 小时。浓缩反应液, 残留物用二氯甲烷 (2 mL) 溶解, 用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1~1:0) 得到黄色固体状的化合物 1-(7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 化合物 **8** (25 mg, 产率 10%)。

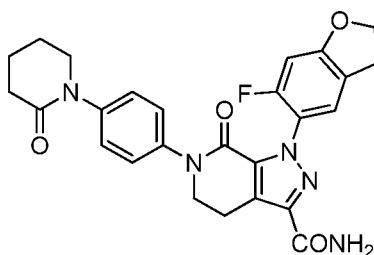
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.14-7.19 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.69 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.93 (m, 4H)。

MS m/z (ESI): 490.2 [M+1]

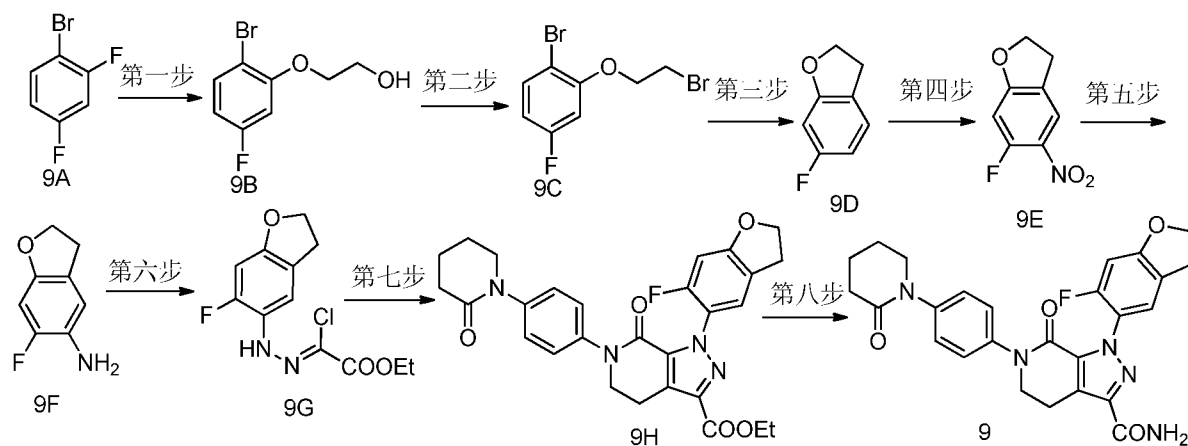
实施例 9

1-(6-氟-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 9)

1-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide

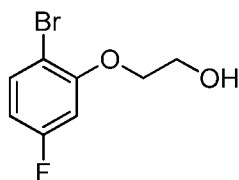


化合物 9



第一步：2-(2-溴-5-氟-苯氧基)乙醇 **9B**

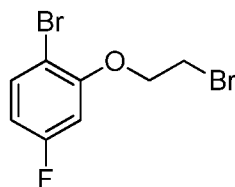
2-(2-bromo-5-fluorophenoxy)ethanol



- 5 用乙醇 (150 mL) 溶解 2,4-二氟溴苯 (15 g, 77.7 mmol), 加入 N-甲基吡咯烷酮 (15 mL), 分四次加入叔丁醇钾 (30.54 g 272 mmol), 然后在 100°C 反应 6h。反应结束, 加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (150 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩; 用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1~3:1) 得到化合物 2-(2-溴-5-氟-苯氧基)乙醇 **9B** (9.0 g, 产率 49%)。

- 10 第二步：1-溴-2-(2-溴乙氧基)-4-氟苯 **9C**

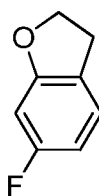
1-bromo-2-(2-bromoethoxy)-4-fluorobenzene



- 15 在冰浴下, 将 2-(2-溴-5-氟-苯氧基)乙醇 **9B** (8 g, 34 mmol) 搅拌下溶解于二氯甲烷 (100 mL) 中, 依次加入四溴化碳 (14.1 g, 42.5 mmol) 和 三苯基膦 (11.1 g, 42.5 mmol), 室温下反应 2h。反应结束, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚) 得到化合物 1-溴-2-(2-溴乙氧基)-4-氟苯 **9C** (8.0 g, 产率 79%)。

第三步：6-氟-2,3-二氢苯并呋喃 **9D**

6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran

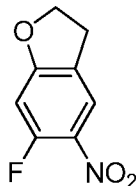


在氮气保护下，干冰丙酮浴中，将 1-溴-2-(2-溴乙氧基)-4-氟苯 **9C** (2.72 g, 9.1 mmol) 搅拌下溶解于四氢呋喃 (20 mL) 中，滴加正丁基锂 (1.6 M, 6.26 mL) 的正己烷溶液，-78℃反应 2h，反应结束滴加水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩；用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚) 得到化合物 6-氟-2,3-二氢苯并呋喃 **9D**

5 (0.8 g, 产率 63%)。

第四步：5-硝基-6-氟-2,3-二氢苯并呋喃 **9E**

6-fluoro-5-nitro-2,3-dihydrobenzofuran

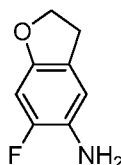


10 将 6-氟-2,3-二氢苯并呋喃 **9D** (1.2 g, 8.69 mmol) 溶于乙酸 (5 mL) 中，室温下加入浓硝酸 (150 mg, 2.4 mmol)，升温至 70℃，加入浓硝酸 (450 mg, 7.2 mmol)，维持 70℃搅拌反应 1 小时。向反应液中加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL)，分液，水相用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20:1~10:1) 得到浅黄色固体状的化合物 5-硝基-6-氟-2,3-二氢苯并呋喃 **9E** (700 mg, 产率 44%)。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.77 (t, 2H), 3.27 (t, 2H)。

第五步：6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 **9F**

6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-amine

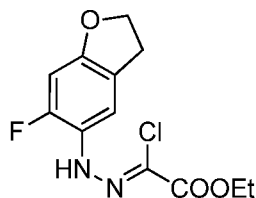


20 将 6-氟-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃 **9E** (550 mg, 3.0 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中，加入钯炭 (82.5 mg, 钯含量 w/w = 10%) 在氢气氛下，置换气体三次，在是室温下反应 4h。反应结束，过滤固体，浓缩反应液，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5:1~1:1) 得到浅黄色固体状的化合物 6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 **9F** (460 mg, 产率 100%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.30 (br, 2H), 3.10 (t, 2H)。

25 第六步：2-氯-2-(2-(6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)肼基)乙酸乙酯 **9G**

ethyl 2-chloro-2-(2-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)hydrazono)acetate

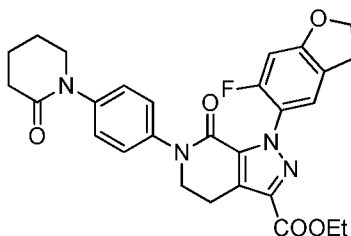


将浓盐酸 (0.72 mL, 8.7 mmol) 的水 (2 mL) 溶液加入到 6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 **9F** (460 mg, 3 mmol) 中, 0℃下搅拌反应 15 分钟, 在 0℃下滴加亚硝酸钠 (248 mg, 3.6 mmol) 的水 (3 mL) 溶液, 维持 0℃搅拌反应 1h, 用乙酸钠 (566 mg, 6.9 mmol) 调节反应液 pH=5~6, 在 0℃下滴加 2-氯乙酰乙酸乙酯 (494 mg, 3 mmol) 的乙酸乙酯 (3 mL) 溶液, 10 min 加完, 在 0℃下反应 30min, 升温到室温反应 1h。向反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (10 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 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) 得到黄色固体状的化合物 2-氯-2-(2-(6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)胺基)乙酸乙酯 **9G** (200 mg, 产率 23%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.39 (q, 2H), 3.20 (t, 2H), 1.40 (t, 3H)。

第七步: 1-(6-氟-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **9H**

Ethyl 1-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate

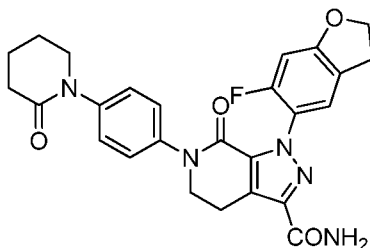


将 2-氯-2-(2-(6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)胺基)乙酸乙酯 **9G** (150 mg, 0.52 mmol)、3-吗啉-1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮(**1f**) (222 mg, 0.62 mmol), 溶于乙酸乙酯 (5 mL) 中, 加入碘化钾 (8.6 mg, 0.052 mmol) 和三乙胺 (158 mg, 1.56 mmol), 升至 90℃回流过夜, 反应液冷却至 0℃, 加入盐酸(4N, 0.65 mL, 2.6 mmol), 室温搅拌反应 1h。向反应液中加入水 (10 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯) 得到黄色固体状的化合物 1-(6-氟-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **9H** (180 mg, 产率 67%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.24 (m, 5H), 6.57 (d, 1H), 4.64 (t, 2H), 4.46 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.43 (t, 3H)。

第八步：1-(6-氟-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 9)

1-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



5

1-(6-氟-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 9H (180 mg, 0.347 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入甲酰胺 (124.9 mg, 2.8 mmol)、甲醇钠 (54 mg, 1.04 mmol), 升温至 80℃ 反应过夜。将反应液冷却至室温, 减压除去溶剂, 然后用二氯甲烷溶解加入硅胶 (1g) 拌样, 用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯) 得到浅黄色固体状的化合物 1-(6-氟-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 化合物 9 (95 mg, 产率 56%)。

10

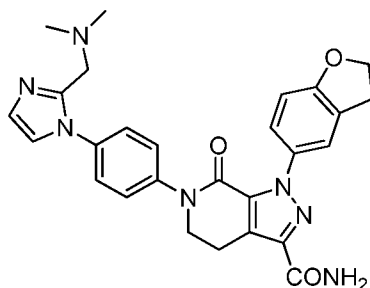
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.24 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.65 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.93 (m, 4H)。

15

实施例 10

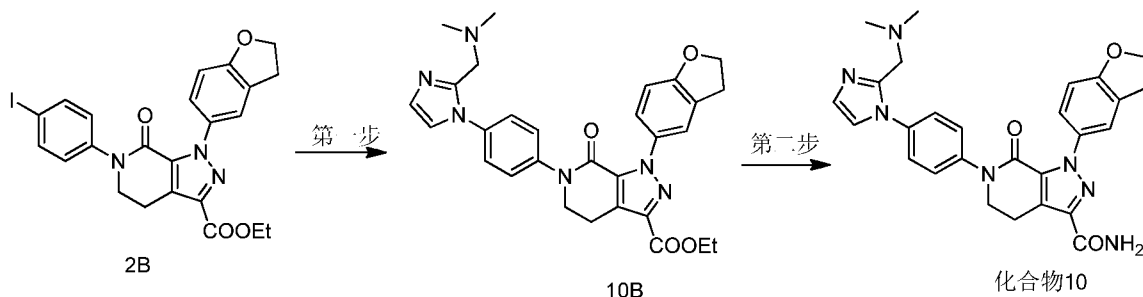
1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 10)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-(4-(2-((dimethylamino)methyl)-1H-imidazol-1-yl)phenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



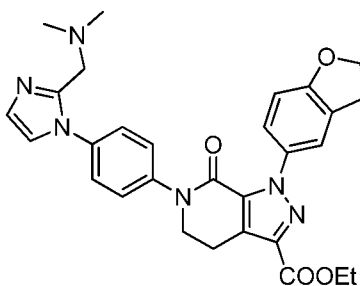
化合物 10

20



第一步：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **10B**

ethyl 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-(4-(2-((dimethylamino)methyl)-1H-imidazol-1-yl)phenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate

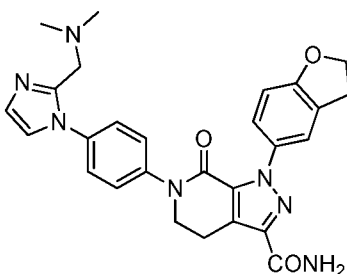


将 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-碘苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **2B** (1.2 g, 2.27 mmol)、1-(1H-咪唑-2-基)-N,N-二甲基甲胺 (284 mg, 2.27 mmol) 和碳酸钾 (627 mg, 4.54 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中，在氮气氛围下，加入碘化亚铜(86.4 mg, 0.45 mmol) 升至 120℃ 反应 2h。将反应液冷却至室温，加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL)，分液，有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1~4:96) 得到浅黄色固体状的化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **10B** (400 mg, 产率 34%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.53 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.80-6.77 (d, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.47 (q, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.37 (m, 6H), 1.44 (t, 3H)。

第二步：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **10**)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-(4-(2-((dimethylamino)methyl)-1H-imidazol-1-yl)phenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



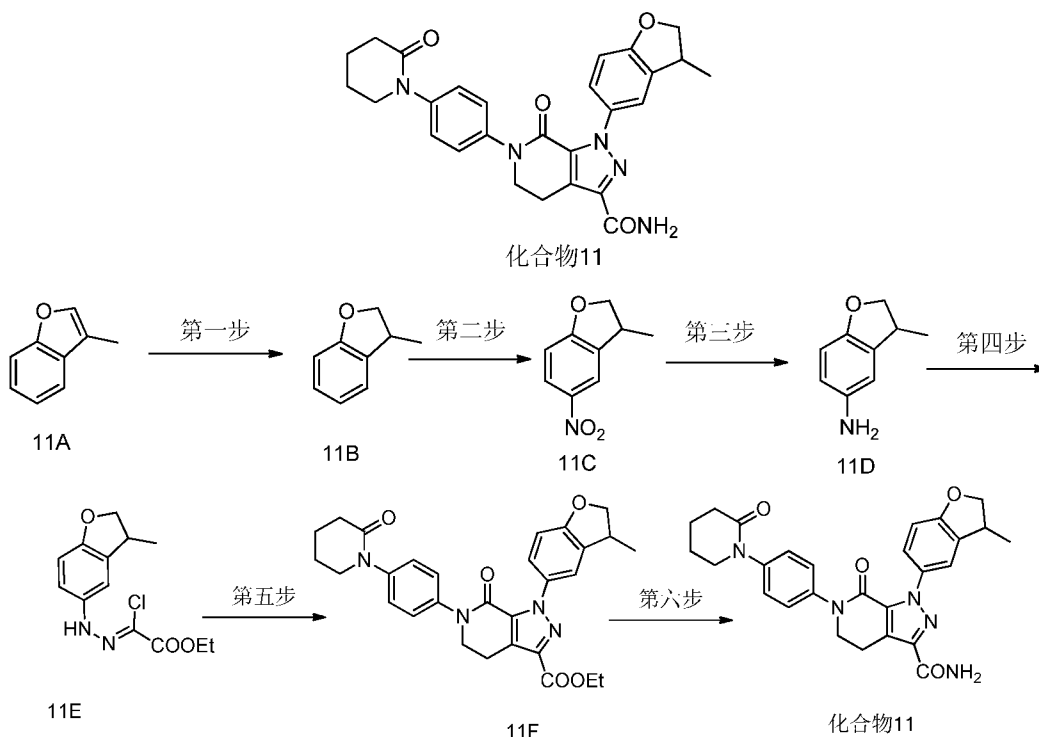
将 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-((二甲基胺基)甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (400 mg, 0.76 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入甲酰胺 (340 mg, 7.6 mmol)、甲醇钠 (80 mg, 1.52 mmol), 升温至 80℃ 反应过夜。将反应液冷却至室温, 减压除去溶剂, 然后用二氯甲烷溶解加入硅胶 (1g) 拌样, 用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1~6:94) 得到浅黄色固体状的化合物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-(2-((二甲基胺基)甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 化合物 10 (180 mg, 产率 48 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.53 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.35 (m, 6H)。

实施例 11

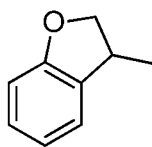
1-(3-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 11)

1-(3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步：3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃 **11B**

3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran

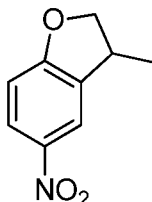


将 3-甲基苯并呋喃 **11A** (500 mg, 3.78 mmol) 溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中，加入钯炭 (50
5 mg, 钯含量 w/w = 10%) 在氢气氛下，置换气体三次，在是室温下反应 48h。反应结束，过
滤固体，浓缩反应液，得到无色液体化合物 3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃 **11B** (450 mg, 产率
89%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.10 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 4.70-
4.66 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 1.33 (d, 3H)。

10 第二步：3-甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃 **11C**

3-methyl-5-nitro-2,3-dihydrobenzofuran

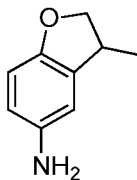


将 3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃 **11B** (450 mg, 3.35 mmol) 溶于乙酸 (5 mL) 中，室温下加入
浓硝酸 (56.5 mg, 0.9 mmol)，升温至 70℃，加入浓硝酸 (169.5 mg, 2.69 mmol)，维持 70℃ 搅
15 拌反应 1h。向反应液中加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL)，分液，有机相用饱和食盐水
(50 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/
乙酸乙酯 (v/v) = 1:0~98:2) 得到浅黄色油状的化合物 3-甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃 **11C**
(300 mg, 产率 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13-8.10 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.83-6.81(m, 1H), 4.88-4.84 (m,
20 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 1.40 (d, 3H)。

第三步：3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 **11D**

3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-amine

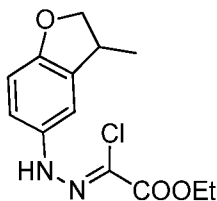


将3-甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃 **11C** (2.5 g, 14 mmol) 溶于乙醇 (50 mL) 中，加入
25 九水合硫化钠 (8.4 g, 35 mmol) 的水 (50 mL) 溶液，升温至90℃反应3小时。浓缩反应液，
加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (80 mL)，分液，水相用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 2) 萃取，合并有

机相, 有机相用饱和食盐水 (40 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得黄色固体状的化合物3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 **11D** (1.1 g, 产率52%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.83-6.60 (m, 2H), 6.55-6.52 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 1.29 (d, 3H)。

- 5 第四步: 2-氯-2-(2-(3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)胍基)乙酸乙酯 **11E**
ethyl 2-chloro-2-(2-(3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)hydrazono)acetate

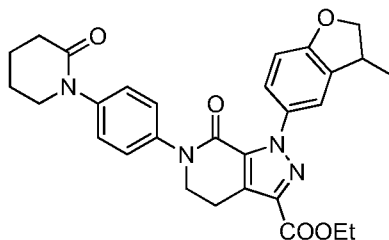


- 将浓盐酸 (0.96 mL, 11.66 mmol) 的水 (2 mL) 溶液加入到 3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 **11D** (0.6 g, 4.02 mmol) 中, 0°C 下搅拌反应 15 分钟, 在 0°C 下滴加亚硝酸钠 (333 mg, 4.82 mmol) 的水 (2 mL) 溶液, 维持 0°C 搅拌反应 1.5h, 用乙酸钠 (758 mg, 9.25 mmol) 调节反应液 pH=5~6, 在 0°C 下滴加 2-氯乙酰乙酸乙酯 (661 mg, 4.02 mmol) 的乙酸乙酯 (4 mL) 溶液, 10min 加完, 室温反应 1h。向反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (20 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0~9:1) 得到黄色油状的化合物 2-氯-2-(2-(3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)胍基)乙酸乙酯 **11E** (660 mg, 产率 58%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.38 (q, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 1.40 (t, 3H), 1.35 (d, 3H)。

- 第五步: 1-(3-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **11F**

Ethyl 1-(3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



- 将 3-吗啉-1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 (**1f**) (600 mg, 1.69 mmol), 2-氯-2-(2-(3-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)胍基)乙酸乙酯 **11E** (573 mg, 2.03 mmol) 溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 加入碘化钾 (28 mg, 0.169 mmol) 和三乙胺 (513 mg, 5.07 mmol), 升至 90°C 回流反应过夜, 反应液冷却至 0°C , 加入盐酸 (4N, 2.1 mL, 8.45 mmol), 室温搅拌反应 1h。向

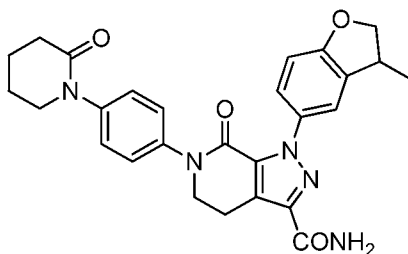
反应液中加入水 (30 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:99~1:0) 得到黄色固体状的化合物 1-(3-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **11F**

5 (380 mg, 产率 44%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.33 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 5H), 6.76 (d, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.76 (q, 2H), 4.14-4.07 (m, 3H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.94-1.93 (m, 4H), 1.43 (t, 3H), 1.32 (d, 3H)。

第六步: 1-(3-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **11**)

1-(3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



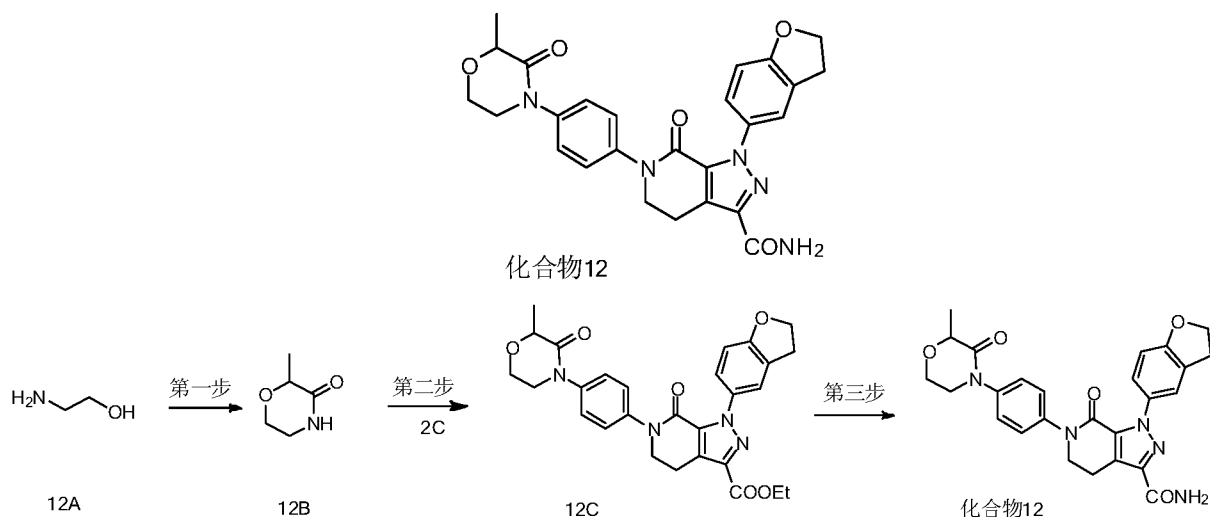
将 1-(3-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 **11F** (380 mg, 0.74 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入甲酰胺 (332 mg, 7.4 mmol)、甲醇钠 (80 mg, 1.48 mmol), 升至 80°C 反应过夜。向反应液中加入水 (50 mL), 水相用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1~2:98) 得到浅黄色固体状的化合物 1-(3-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 化合物 **11** (150 mg, 产率 42%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.25 (m, 6H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 3H), 3.61 (m, 3H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.34 (d, 3H)。

25 实施例 12

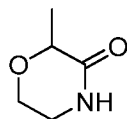
1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-甲基-3-氧代-吗啉-4-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **12**)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-(2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)phenyl]-7-oxo-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步：2-甲基吗啉-3-酮 (12B)

5 2-methylmorpholin-3-one



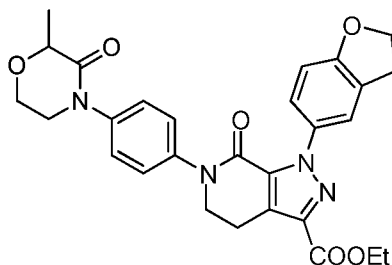
将2-氨基乙醇 (10.0 g, 73.5 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (100 mL) 中, 加入钠 (1.7 g, 73.5 mmol), 升温至110℃反应7小时, 缓慢加入2-氯丙酸乙酯 (10.0 g, 73.5 mmol), 继续回流反应3小时。将反应液过滤除去沉淀, 浓缩, 残留物中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 用二氯甲烷 (100 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 70:1) 得到标题化合物2-甲基吗啉-3-酮 (12B), 白色固体 (4.3 g, 产率51%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 1.46 (dd, 3H)。

15 MS m/z (ESI): 116.2 [M+1]

第二步：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-甲基-3-氧代-吗啉-4-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (12C)

ethyl 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-(2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)phenyl]-7-oxo-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-碘苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲

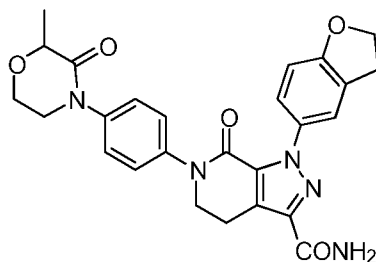
酸乙酯 (**2C**) (2.0 g, 产率3.6 mmol) 溶于1,2-二氧六环 (30 mL) 中, 加入2-甲基吗啉-3-酮 (**12B**) (815 mg, 7.2 mmol)、磷酸钾 (1.5 g, 7.2 mmol)、碘化酮 (100 mg) 和反-(1R,2R)-N, N'-二甲基-1,2-环戊二胺 (100 mg), 升温至80℃反应10小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 5 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯) 得到标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-甲基-3-氧代-吗啉-4-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**12C**), 白色固体 (1.2 g, 产率65%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.22 (m, 5H), 7.19 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.52 (t, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.30 (q, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.36 (t, 3H)。

MS m/z (ESI): 517.3 [M+1]

第三步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-甲基-3-氧代-吗啉-4-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物**12**)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-(2-methyl-3-oxo-morpholin-4-yl)phenyl]-7-oxo-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-甲基-3-氧代-吗啉-4-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**12C**) (100 mg, 0.19 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入甲酰胺 (1.0 mg, 23 mmol)、甲醇钠 (502 mg, 9.3 mmol), 升温至80℃反应3小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (10 mL), 浓缩, 向残留物中加入水 (20 mL), 用二氯甲烷 (30 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 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) 得到标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-甲基-3-氧代-吗啉-4-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物**12**), 白色固体 (400 mg, 产率36 %)。

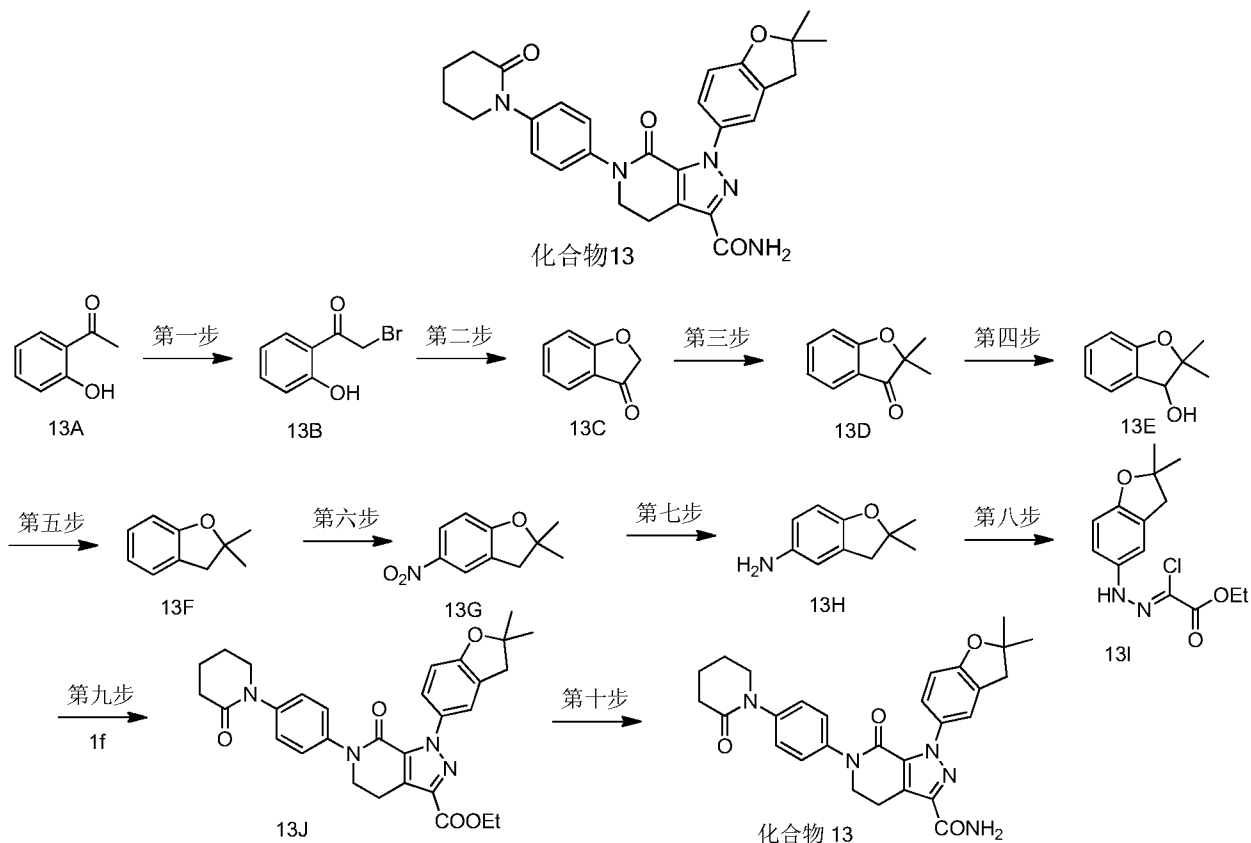
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.37 (q, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 3H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.38 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 1.54 (d, 3H)。MS m/z (ESI): 488.3 [M+1]

实施例 13

1-(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并

[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺(化合物13)

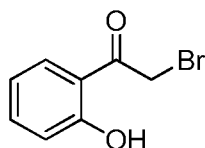
1-(2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



5

第一步：2-溴-1-(2-羟基苯基)乙酮(1B)

2-bromo-1-(2-hydroxyphenyl)ethanone

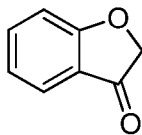


- 10 将2-乙酰基苯酚 (10.0 g, 13.4 mmol) 和溴化铜 (27.9 g, 124.9 mmol) 溶于氯仿 (60 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (40 mL), 升温至90℃反应8小时。将反应液冷却至室温, 用硅藻土抽滤, 向滤液中加入二氯甲烷 (100 mL) 和水 (100 mL), 分液, 水相用二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚) 得到标题化合物2-溴-1-(2-羟基苯基)乙酮(1B), 褐色固体, 未计算产率, 直接用于下一步。
- 15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.73 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 4.45 (s, 2H)。

第二步：苯并呋喃-3 酮(13C)

benzofuran-3-one

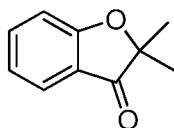


将2-溴-1(2-羟基苯基)乙酮(**1B**) (1.0 g, 4.7 mmol) 加入到甲醇 (40 mL) 中, 加入乙酸钠 (1.2 g, 14.1 mmol), 室温搅拌反应3小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL)和饱和食盐水 (50 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 1:0~98:2) 得到标题化合物苯并呋喃-3-酮 (**13C**), 浅黄色固体 (240 mg, 产率38%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 4.63 (s, 2H)。

第三步: 2,2—二甲基苯并呋喃-3-酮(**13D**)

2,2-dimethylbenzofuran-3-one

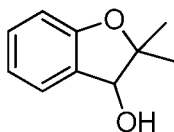


将苯并呋喃-3-酮(**13C**) (134 mg, 1.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 溶液中, 无水无氧处理, 冷却至 -30°C , 加入氢化钠 (100 mg, 60%, 2.5 mmol), 搅拌反应20分钟, 滴加碘化钾 (710 mg, 5.0 mmol), 维持 0°C 反应1小时, 室温反应2小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠 (20 mL) 溶液, 加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 1:0~98:2) 得到标题化合物2,2—二甲基苯并呋喃-3-酮 (**13D**), 黄色油状物 (70 mg, 产率43%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.08 (dd, 2H), 1.47 (s, 6H)。

第四步: 2,2-甲基-3H-苯并呋喃-3-醇(**13E**)

2,2-dimethyl-3H-benzofuran-3-ol



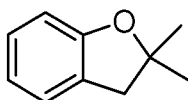
将2,2-二甲基苯并呋喃-3-酮(**13D**) (1.0 g, 6.2 mmol) 溶于甲醇 (40 mL) 中, 冷却至 0°C , 加入硼氢化钠 (1.2 g, 30.8 mmol), 室温搅拌反应2小时。向反应液中加入水 (30 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 1:0~9:1) 得到标题化合物2,2-甲基-3H-苯并呋喃-3-醇(**1E**), 白色固

体 (400 mg, 产率40%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

第五步: 2,2-二甲基-3H-苯并呋喃(**13F**)

5 2,2-dimethyl-3H-benzofuran

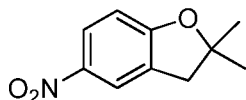


将2,2-甲基-3H-苯并呋喃-3-醇(**1E**) (82 mg, 0.5 mmol) 和三乙基硅烷 (70 mg, 0.6 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (15 mL) 中, 氮气保护下, 冷却反应液至 -78°C , 滴加 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (85 mg, 0.6 mmol), 室温搅拌反应3小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠 (10 mL) 溶液, 搅拌10分
10 钟, 加入二氯甲烷 (10 mL), 分液, 水相用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2) 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 (v/v) = 2:8) 得到标题化合物2,2-二甲基-3H-苯并呋喃(**1F**), 无水液体 (10 mg, 产率14%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (dd, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.01 (s, 2H), 1.48 (s,
15 6H)。

第六步: 2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃 (**13G**)

2,2-dimethyl-5-nitro-3H-benzofuran

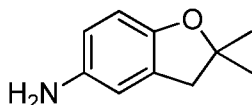


将2,2-二甲基-3H-苯并呋喃(**1F**) (2.0 g, 13.4 mmol) 溶于乙酸 (40 mL) 中, 室温下加入
20 浓硝酸 (0.4 mL, 4 mmol), 升温至 70°C , 加入浓硝酸 (1.4 mL, 12 mmol), 升温至 70°C 反应1小时。将反应液冷去至室温, 加入饱和食盐水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用原制备板制备 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v) = 1: 9) 得到标题化合物2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃 (**13G**), 浅黄色固体, 直接投入下一步反应, 不
25 计算产率。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (dd, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.08 (s, 2H), 1.53 (s, 6H)。

第七步: 2,2-二甲基-5-氨基-3H-苯并呋喃 (**13H**)

2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-amine



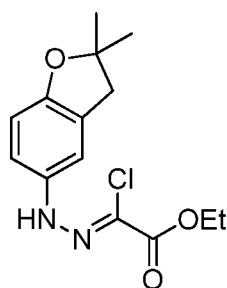
将2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃 (**13G**) (2.6 g, 13.4 mmol) 溶于无水乙醇 (40 mL) 中, 加入九水硫化钠 (9.7 g, 40.2 mmol) 的水 (20 mL) 溶液, 升温至90℃反应2小时。将反应液浓缩, 残留物中加入饱和食盐水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v) = 1: 9 ~ 3:7) 得到标题化合物2,2-二甲基-5-氨基-3H-苯并呋喃(**13H**), 棕黄色固体 (730 mg, 产率34%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.53 (m, 3H), 2.93 (s, 2H), 1.44 (s, 6H)。

MS m/z (ESI): 164.1 [M+1]

第八步: 2-氯-2-[(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)肼基]乙酸乙酯(**13I**)

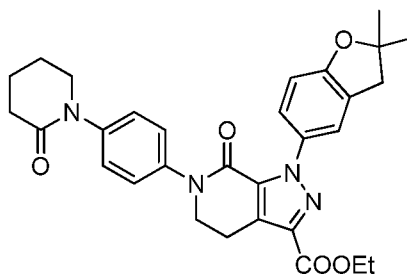
Ethyl 2-chloro-2-[(2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-yl)hydrazono]acetate



在第一个反应瓶中将2,2-二甲基-5-氨基-3H-苯并呋喃(**13H**) (630 mg, 4.0 mmol) 加入浓盐酸 (1 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中, 冷却反应液至-5℃-0℃, 滴加亚硝酸钠 (331 mg, 4.80 mmol) 的水 (4 mL) 溶液, 维持0℃搅拌反应1小时。在另一反应瓶中, 将乙酸钠 (755 mg, 9.20 mmol) 溶于水 (5 mL) 中, 再加入2-氯乙酰乙酸乙酯 (658 mg, 4.00 mmol) 的乙酸乙酯 (10 mL) 溶液, 降温至0℃, 滴加第一个反应瓶中的反应液, 0℃下搅拌反应1小时, 室温搅拌反应1小时。将反应液分液, 水相用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 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 (v/v) = 1:0 ~ 9:1) 得标题化合物2-氯-2-[(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)肼基]乙酸乙酯 (**13I**), 黑色油状物 (500 mg, 产率42%)。

第九步: 1-(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**13J**)

ethyl 1-(2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



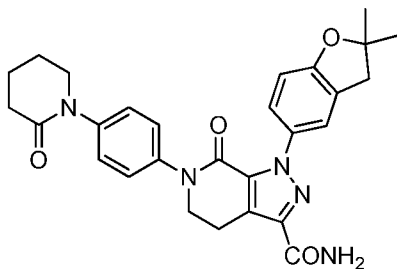
将2-氯-2[(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)胺基]乙酸乙酯(13I) (500, 1.70 mmol)、3-吗啉-1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 (1f) (400 mg, 1.10 mmol), 溶于乙酸乙酯 (50 mL) 中, 加入碘化钾 (18 mg, 0.11 mmol) 和三乙胺 (334 mg, 3.30 mmol), 升至90℃反应24小时, 将反应液冷却至0℃, 加入盐酸(4N, 1.4 mL, 5.50 mmol), 室温搅拌反应1h。向反应液中加入水 (20 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v) = 2:8 ~1:0) 得标题化合物1-(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯(13J), 灰色固体 (100mg, 产率17%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 4.45 (q, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 1.42 (t, 3H)。

MS m/z (ESI): 529.4 [M+1]

第十步: 1-(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺(化合物 13)

1-(2,2-dimethyl-3H-benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



1-(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯(13J) (100 mg, 0.19 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入甲酰胺 (51 mg, 1.14 mmol)、甲醇钠 (31 mg, 0.57 mmol), 升温至80℃反应16小时。将反应液冷却至室温, 减压除去溶剂, 向残留物中加入二氯甲烷 (20 mL) 和水 (20 mL), 分液, 水相用二氯甲烷 (10 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 0:5:5 ~5:0:95) 得到标题化合物1-(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺(化合物13) (60 mg, 产率63 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 4H), 1.47 (s, 6H)。

MS m/z (ESI): 500.5 [M+1]

实施例 14 和 实施例 15

将1-(2-甲基-2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物1) 进行手性拆分, 采用HPLC法, 用制备设备和手性柱对手性异构体进行分离得到两个异构体 化合物1-1 (化合物1异构体1, 实施例14) (ee>99%, RT: 12.563 min) 和化合物1-2 (化合物1异构体2, 实施例15) (ee>99%, RT: 14.795 min) (手性拆分条件: 色谱柱: ChiralCN OD (4.6 mm×250 mm, 5μm), 测试仪器: SSI Series III, 检测波长: 210nm, 进样量: 20μl, 流动相: 乙醇, 柱温箱/℃: 常温, 流速: 0.7 mL.min⁻¹)。

化合物1-1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.26 (d, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.45 - 3.25 (m, 3H), 2.85 (dd, 1H), 2.56 (s, 2H), 1.94 (s, 4H), 1.47 (d, 3H)。

LCMS m/z = 486.2 [M+H]

化合物1-2

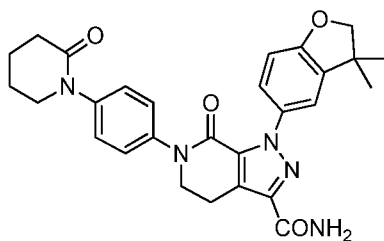
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (t, 3H), 7.25 (d, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.05 - 4.89 (m, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 3H), 2.85 (dd, 1H), 2.56 (d, 2H), 1.99 - 1.82 (m, 4H), 1.47 (d, 3H)。

LCMS m/z = 486.2 [M+H]

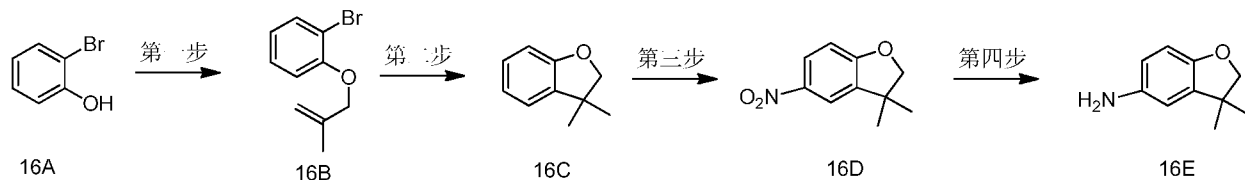
实施例 16

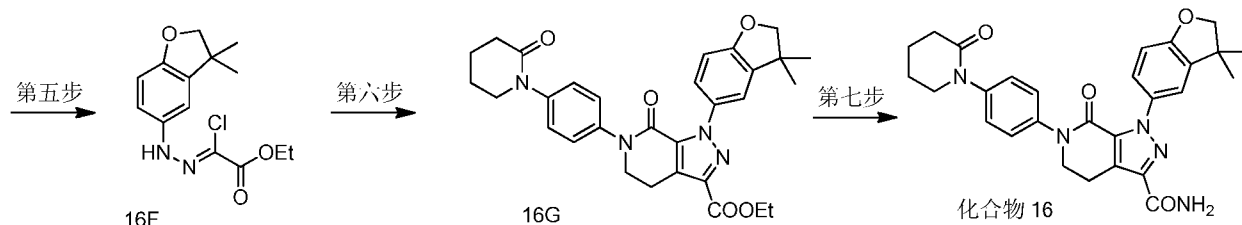
1-(3,3-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物16)

1-(3,3-dimethyl-3H-benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



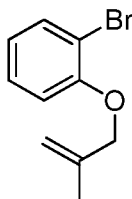
化合物16





第一步：1-溴-2-(2-甲基烯丙氧基)苯 (**16B**)

1-bromo-2-(2-methylallyloxy)benzene

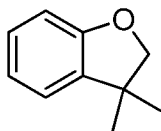


5 将2-溴丙烯 (20.2 g, 0.15 mol) 和2-溴苯酚 (17.3 g, 0.1 mol), 溶于丙酮 (200 mL) 中, 加入碳酸钾 (34 g, 0.25 mol), 回流反应过夜。将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 合并滤液, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚) 得到标题化合物1-溴-2-(2-甲基烯丙氧基)苯 (**16B**), 无色油状物 (20 g, 产率88%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.89-6.81 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 1.86 (s, 3H)。

第二步：3,3-二甲基-3H-苯并呋喃 (**16C**)

3,3-dimethyl-3H-benzofuran

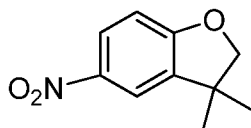


15 将1-溴-2-(2-甲基烯丙氧基)苯 (**16B**) (25 g, 0.11 mol) 溶于甲苯 (300 mL)中, 加入三叔丁基锡烷 (48 g, 0.165 mol) 和偶氮二异丁腈 (2.5g), 在氮气氛围下, 升温至110℃反应过夜。将反应液冷却至常温, 加入10%氟化甲溶液 (300 mL), 剧烈搅拌3小时, 分液, 有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚) 得到标题化合物3,3-二甲基-3H-苯并呋喃 (**16C**), 浅黄色油状物 (1.4 g, 产率9%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.06 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.18 (m, 2H), 1.34 (s, 6H)。

第三步：3,3-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃 (**16D**)

3,3-dimethyl-5-nitro-3H-benzofuran



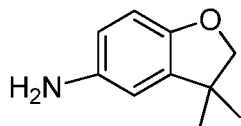
将3,3-二甲基-3H-苯并呋喃 (**16C**) (1.4 g, 9.44 mmol) 溶于乙酸 (20 mL) 中, 加入硝酸

(68%, 0.24 g, 2.6 mmol), 升温至70℃, 滴加硝酸 (68%, 0.72 g, 0.78 mmol), 搅拌反应2小时。将反应液冷却至常温, 加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 分液, 有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v) = 0:1~ 1:9) 得到标题化合物3,3-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃 (**16D**), 浅黄色固体 (0.7 g, 产率39%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.40 (s, 6H)。

第四步: 3,3-二甲基-5-氨基-3H-苯并呋喃 (**16E**)

3,3-dimethyl-3H-benzofuran-5-amine

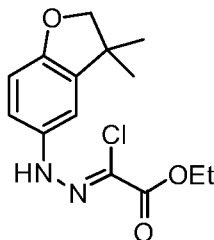


将3,3-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃 (**16D**) (0.7 g, 3.6 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 加入钯碳 (20 mg), 在氢气氛围下反应过夜。将反应液碘硅藻土过滤, 滤液浓缩得到标题化合物3,3-二甲基-5-氨基-3H-苯并呋喃 (**16E**), 浅褐色固体 (0.56 g, 产率95%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.62-6.59 (m, 1H), 6.51-6.48 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.60 (br, 2H), 1.30 (s, 6H)。

第五步: 2-氯-2-[(3,3-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)肼基]乙酸乙酯 (**16F**)

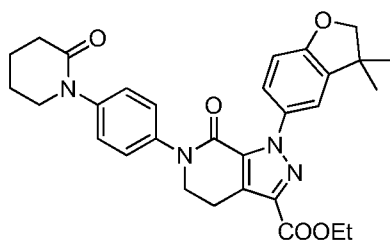
ethyl 2-chloro-2-[(3,3-dimethyl-3H-benzofuran-5-yl)hydrazono]acetate



将3,3-二甲基-5-氨基-3H-苯并呋喃 (**16E**) (0.56 g, 3.43 mmol) 加入到浓盐酸 (0.82 mL) 的水 (1.4 mL) 溶液中, 冷却至0~-5℃, 滴加亚硝酸钠 (284 mg, 4.12 mmol) 水 (0.7 mL) 溶液, 滴加完毕后, 在0℃反应60分钟, 将该重氮盐溶液滴加到已冷却至0℃的2-氯乙酰乙酸乙酯 (565 mg, 3.43 mmol) 的乙酸乙酯 (2.7 mL) 溶液和乙酸钠 (647 mg, 7.89 mmol) 的水溶液 (1.4 mL) 混合溶液中, 滴加完毕后, 维持0℃反应30分钟, 升至室温反应3小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和饱和食盐水 (30 mL), 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱法纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0:1 ~ 1:9) 得到标题化合物2-氯-2-[(3,3-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)肼基]乙酸乙酯 (**16F**), 浅黄色油状物 (300 mg, 产率30%)。

第六步: 1-(3,3-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**16G**)

ethyl 1-(3,3-dimethyl-3H-benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate

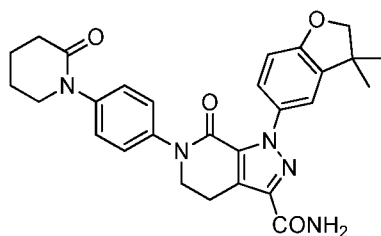


将2-氯-2-[(3,3-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)胺基]乙酸乙酯 (**16F**) (300, 1.0 mmol)、3-吗啉-
 5 1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮(**1f**) (500 mg, 1.41 mmol)、碘化钾 (23.4
 mg, 0.14 mmol) 和三乙胺 (428 mg, 4.23 mmol), 溶于乙酸乙酯 (50 mL) 中, 升至80℃反
 应过夜, 将反应液冷却至0℃, 加入盐酸 (4N, 1.8 mL, 7.05 mmol), 室温搅拌反应1h。向反
 应液中加入饱和食盐水 (30 mL), 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用
 硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v) = 1:1 ~1:0) 得标题化合物1-(3,3-二甲基-3H-
 10 苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯
 (**16G**), 浅黄色固体 (210mg, 产率28%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.33 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 4.49-4.41 (m,
 2H), 4.26 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.57-2.55 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 4H),
 1.46-1.42 (m, 3H), 1.35 (s, 6H)。

15 第七步: 1-(3,3-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-
 1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **16**)

1-(3,3-dimethyl-3H-benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



20 1-(3,3-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并
 [3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**16G**) (210 mg, 0.4 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入
 甲酰胺 (180 mg, 4 mmol)、甲醇钠 (43.2 mg, 0.8 mmol), 升温至80℃反应过夜。将反应液
 冷却至室温, 加入水 (50 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 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
 25 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1~1:19) 得到标题化合物1-(3,3-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-
 氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物**16**), 白色固体

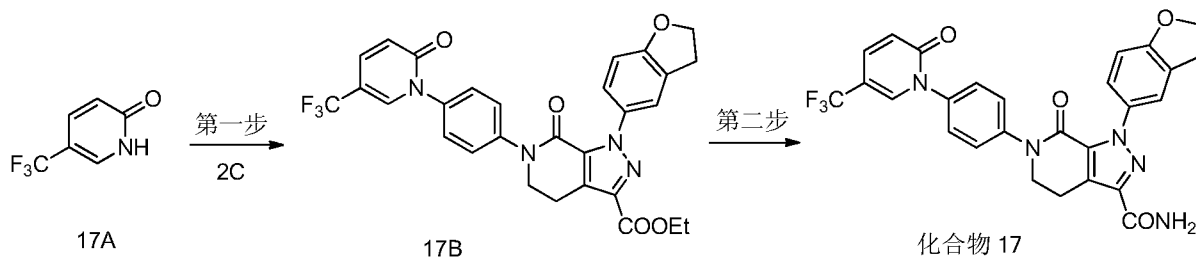
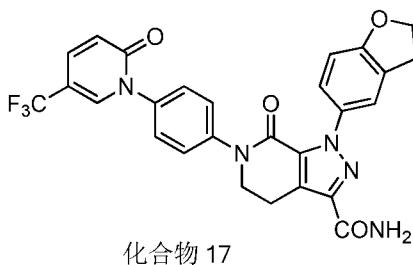
(70 mg, 产率36 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.37 (s, 6H)。

5 实施例 17

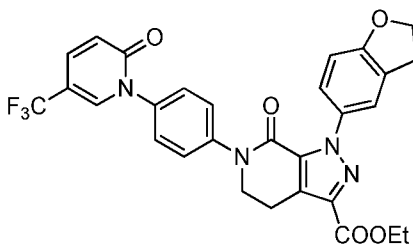
1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(5-三氟甲基-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物17)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(5-trifluoromethyl-2-oxo-pyridin-2-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(5-三氟甲基-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (17B)

Ethyl 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(5-trifluoromethyl-2-oxo-pyridin-2-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate

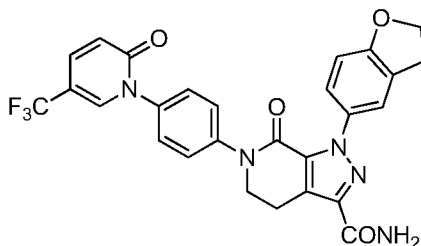


将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-碘苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (2C) (2.0 g, 3.78 mmol) 溶于1,2-二氧六环 (50 mL) 中, 加入5-三氟甲基吡啶-2-酮 (1.2 g, 7.56 mmol)、磷酸钾 (1.6 g, 7.56 mmol)、碘化酮 (100 mg) 和反-(1R,2R)-N,N'-二甲基-1,2-环戊二胺 (100 mg), 在氮气氛围下, 升温至80℃反应10小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯) 得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(5-三

氟甲基-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**17B**), 白色固体 (1.0 g, 产率48%)。

第二步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(5-三氟甲基-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 17)

- 5 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(5-trifluoromethyl-2-oxo-pyridin-2-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



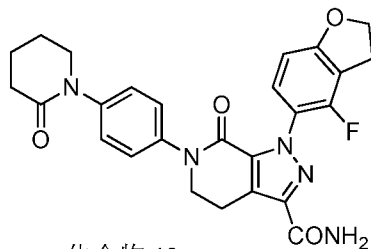
- 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(5-三氟甲基-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**17B**) (950 mg, 1.68 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入甲酰胺 (757 mg, 16.8 mmol)、甲醇钠 (364 mg, 6.72 mmol), 升温至80℃反应3小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (50 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (50 mL × 2)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1~1:19) 得到标题化合物1-(3,3-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物16), 白色固体 (200 mg, 产率22%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.26 (t, 2H)。

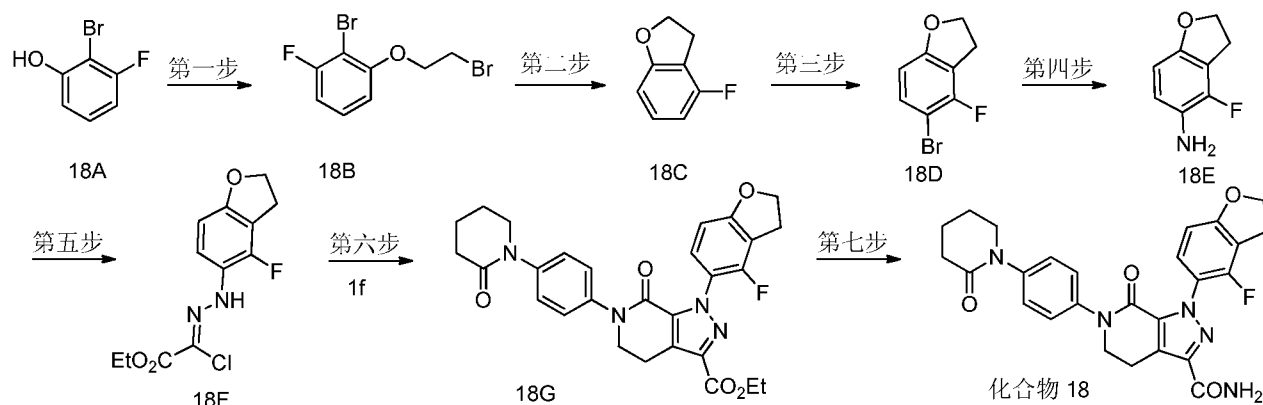
实施例 18

- 20 1-(4-氟-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物18)

1-(4-fluorobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide

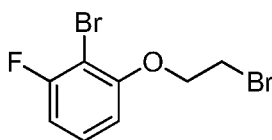


化合物 18



第一步：2-溴-1-(2-溴乙氧基)-3-氟苯 (**18B**)

2-bromo-1-(2-bromoethoxy)-3-fluorobenzene



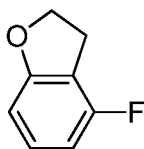
5

将3-氟-2-溴苯酚 (10.0 g, 0.05 mol) 加入乙腈 (100 mL) 溶液中, 加入碳酸钾 (15.2 g, 0.11 mol) 和1,2-二溴乙烷 (19.7 g, 0.11 mol), 升至50℃反应32小时。将反应液抽滤, 滤饼用乙酸乙酯(20 mL × 3) 洗涤, 合并滤液, 加入水 (50 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 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) 得到标题化合物2-溴-1-(2-溴乙氧基)-3-氟苯 (**18B**), 无水液体 (9.0 g, 产率60%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.68 (t, 2H)。

第二步：4-氟苯并呋喃 (**18C**)

4-fluorobenzofuran



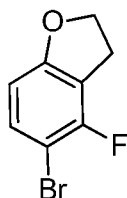
15

将2-溴-1-(2-溴乙氧基)-3-氟苯 (**18B**) (4 g, 13.4 mmol) 溶于四氢呋喃溶液 (20 mL) 中, 冷却至-78℃, 在氮气氛围下, 滴加丁基锂 (9.2 mL, 14.7 mmol), 维持-78℃反应2小时。在-78℃下, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭反应, 分液, 水相用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 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) 得到标题化合物4-氟苯并呋喃 (**18C**), 无水液体 (1.4 g, 产率76%)。

20

第三步：4-氟-5-溴苯并呋喃 (**18D**)

4-fluoro-5-bromobenzofuran



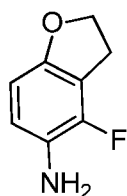
将4-氟苯并呋喃 (18C) (3.4 g, 24.6 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 溶液中, 冷却至0℃, 加入N-溴代丁二酰亚胺 (4.8 g, 27.1 mmol), 保持0℃反应30分钟, 再升至室温反应2小时。将反应液浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚) 得到标题化合物4-氟-5-溴苯并呋喃 (18D),

5 浅黄色固体 (5.2 g, 产率97%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.24 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.64 (t, 2H), 3.28 (t, 2H)。

第四步: 4-氟-5-氨基苯并呋喃 (18E)

4-fluoro-5-aminobenzofuran

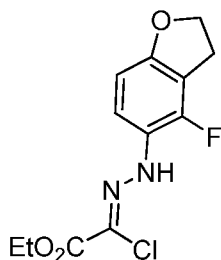


10 将4-氟-5-溴苯并呋喃 (18D) (5.2 g, 24 mmol) 溶于氨水 (4.08 g, 240 mmol) 中, 加入铜 (1.82 g, 28.9 mmol), 在封管中, 升至100℃反应过夜。将反应液过滤, 得固体4-氟-5-氨基苯并呋喃 (18E), 将滤液浓缩, 无水硫酸钠干燥, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 10:1~5:1) 得标题化合物4-氟-5-氨基苯并呋喃 (18E), 浅黄色固体 (共计1.6 g, 产率44%)。

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.62 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.86 (br, 2H), 3.22 (t, 2H)。

第五步: 2-氯-2-(2-(4-氟苯并呋喃-5-基)肼基)乙酸乙酯 (18F)

ethyl 2-chloro-2-(2-(4-fluorobenzofuran-5-yl) hydrazono)acetate

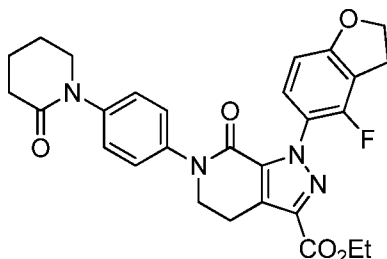


20 在第一个反应瓶中, 加入4-氟-5-氨基苯并呋喃 (18E) (500 mg, 3.26 mmol)、水 (10 mL) 和浓盐酸 (0.79 mL, 9.45 mmol), 冷却反应液至-5℃-0℃, 滴加亚硝酸钠 (269.9 mg, 3.91 mmol) 的水 (5 mL) 溶液, 维持0℃搅拌反应半小时; 在另一反应瓶中, 加入2-氯乙酰乙酸乙酯 (536.6 mg, 3.26 mmol)、乙酸钠 (615 mg, 7.50 mmol)、水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (5 mL), 降温至0℃, 滴加第一个反应瓶中的反应液, 0℃下搅拌反应2小时。向反应液中加入乙酸乙酯

(10 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (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 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1 ~ 5:1) 得标题化合物2-氯-2-(2-(4-氟苯并呋喃-5-基)脞基)乙酸乙酯 (**18F**), 浅黄色油状物 (600 mg, 产率64%)。

5 第六步: 1-(4-氟-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**18G**)

Ethyl 1-(4-fluorobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate

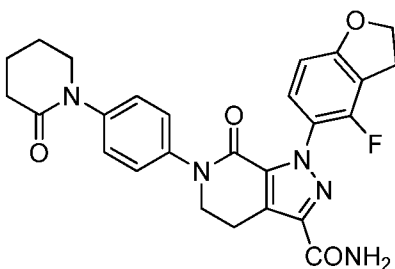


10 将2-氯-2-(2-(4-氟苯并呋喃-5-基)脞基)乙酸乙酯 (**18F**) (600, 2.1 mmol) 溶于乙酸乙酯 (30 mL) 中, 加入3-吗啉-1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 (**1f**) (892.6 mg, 2.52 mmol)、碘化钾 (34.9 mg, 0.21 mmol) 和三乙胺 (637.5 mg, 6.3 mmol), 在氮气氛围下, 升温至回流, 反应20小时, 将反应液冷却至0℃, 加入盐酸 (4N, 20 mL), 室温搅拌反应2h。将反应液分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯) 得标题化合物1-(4-氟-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**18G**), 浅黄色固体 (180 mg, 产率15%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.33 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 3H), 6.61 (d, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.46 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.43 (m, 3H)。

20 第七步: 1-(4-氟-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **18**)

1-(4-fluorobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



25 将1-(4-氟-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**18G**) (180 mg, 0.347 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入甲酰胺 (125 mg, 2.78 mmol)、甲醇钠 (56.3 mg, 1.04 mmol), 在氮气氛围下, 升温至80℃反

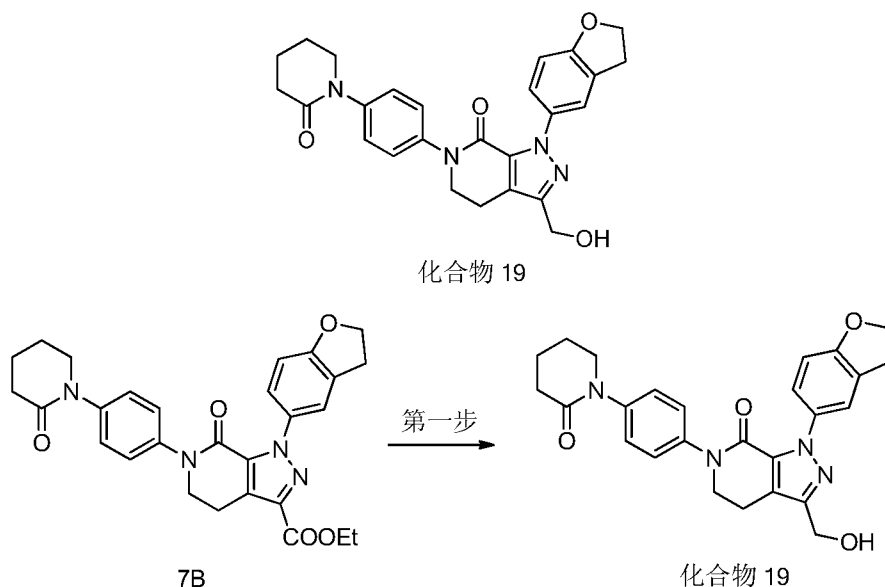
应6小时。将反应液浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯（乙酸乙酯）得到标题化合物1-(4-氟-苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物18)，白色固体 (80 mg, 产率47 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.33 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.81 (br, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.44 (br, 1H), 4.67 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 1.94 (m, 4H)。

实施例 19

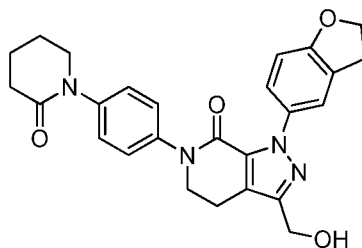
1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(羟甲基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物19)

10 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-(hydroxymethyl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



第一步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(羟甲基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物 19)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-(hydroxymethyl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (7B) (2 g, 4 mmol) 悬浮于无水甲醇 (20 mL) 中，分批加入硼氢化钠 (2.57 g, 68 mmol)，完成后加热至40℃反应3h，冰浴冷却，滴加饱和氯化铵 (100 mL)，依次用

乙酸乙酯 (50 mL)、二氯甲烷 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机层, 有机相用饱和氯化钠 (20 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯) 得标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(羟甲基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物19), 浅黄色固体 (1.2g, 产率66%)。

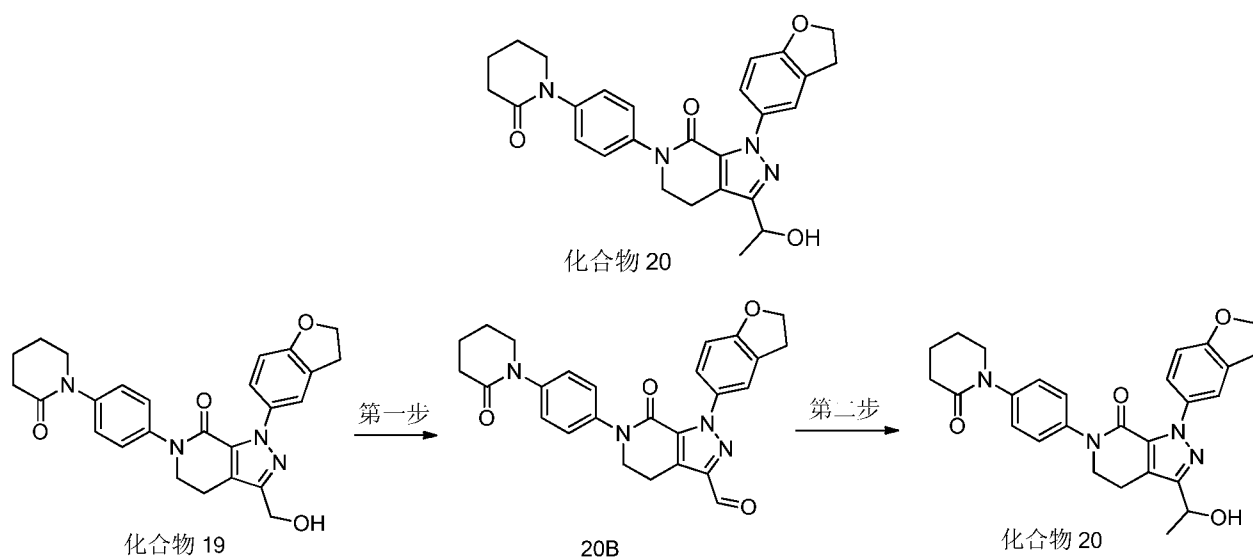
- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.35 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.59-3.60 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 4H)。

LC-MS:[M+1] 459.3

实施例 20

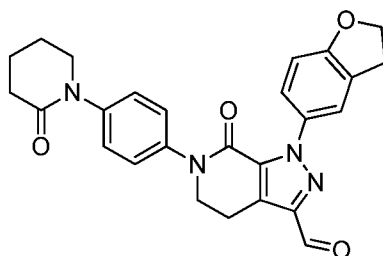
- 10 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-羟乙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物20)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-(1-hydroxyethyl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



第一步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-醛 (20B)

- 20 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carbaldehyde



将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(羟甲基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]

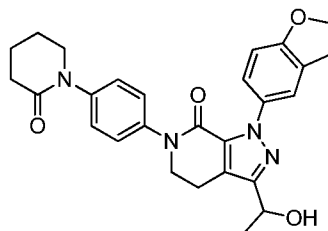
吡啶-7-酮 (1 g, 2.18 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (20 mL) 中, 在氮气保护下, 冰浴冷却至 0℃, 加入戴斯-马丁氧化剂 (1.02 g, 2.40 mmol), 0℃反应2h, 加入饱和碳酸氢钠 (10 mL), 分液, 水层用二氯甲烷 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机层, 硅藻土过滤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯) 得标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-醛 (20B), 白色固体 (600 mg, 产率60%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (s, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.81 (d, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 4H)。

LC-MS: [M+1] 457.1

第二步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-羟乙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物 20)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-(1-hydroxyethyl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-醛 (4 g, 8.76 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (150 mL) 中, 氮气保护下用干冰丙酮冷却至-40℃, 慢慢滴加甲基溴化镁 (1N的四氢呋喃溶液10.5 mL, 10.5 mmol), 滴完后自然升温至室温反应2h, 加入饱和氯化铵溶液 (10 mL), 分液, 水层用二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯) 得标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-羟乙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物20), 浅黄色固体 (2.8g, 产率68%)。

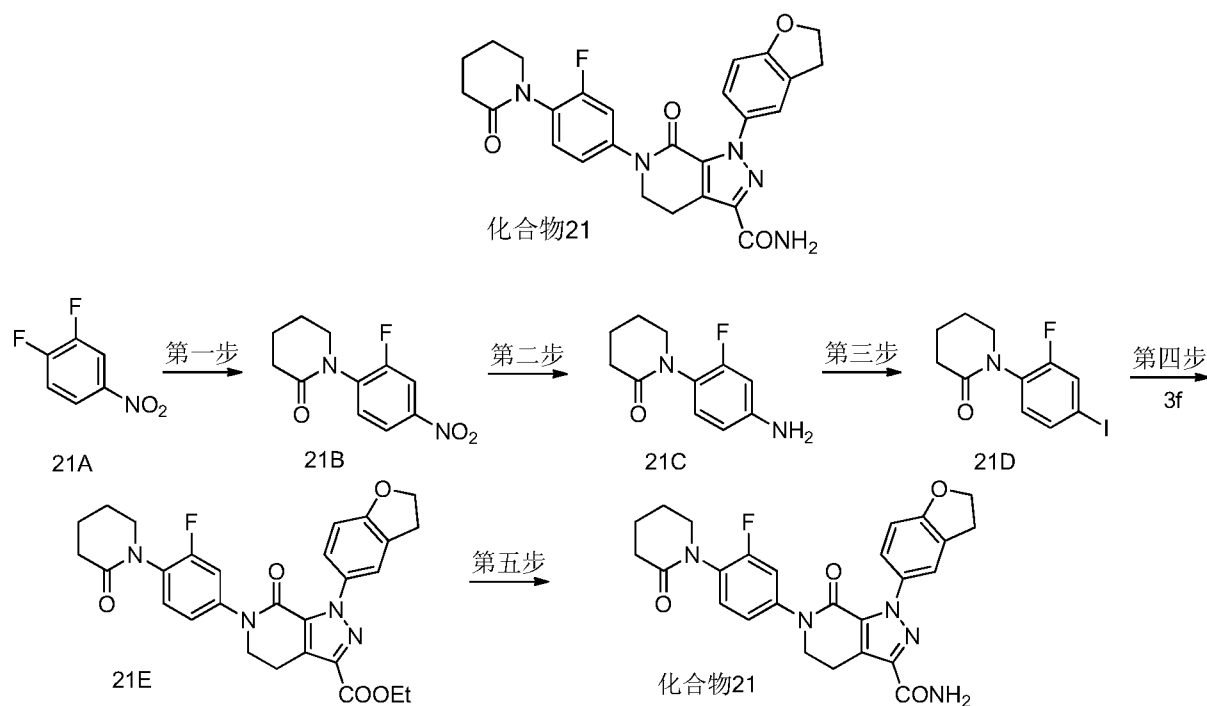
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.33 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 3H), 6.76 (d, 1H), 5.09 (q, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.94-1.93 (m, 5H), 1.63 (d, 3H)。

LC-MS:[M+1] 473.1

实施例 21

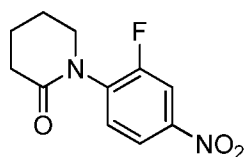
1-(苯并呋喃-5-基)-6-[3-氟-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[3-fluoro-4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



5 第一步：1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-2-酮 (21B)

1-(2-fluoro-4-nitrophenyl)piperidin-2-one

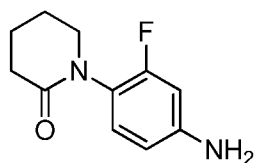


将哌啶-酮 (4.4 g, 0.11 mol) 溶于N-甲基吡咯烷酮 (300 mL) 中，冷却至0℃，分批加入氰化钠 (9.9 g, 0.1 mol)，搅拌反应半小时，滴加3,4-二氟硝基苯 (15.9 g, 0.1 mol)，升至常
10 温反应过夜。向反应液中缓慢加入水 (300 mL) 和乙酸乙酯 (500 mL)，分液，有机层用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯：石油醚 (v/v) = 1:9~1:3) 的到标题化合物1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-2-酮 (21B)，浅黄色固体 (4.5 g，产率19%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.03 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 3.65 (t, 2H), 2.62-2.59 (m,
15 2H), 2.05-1.96 (m, 4H)。

第二步：1-(2-氟-4-氨基苯基)哌啶-2-酮 (21C)

1-(2-fluoro-4-aminophenyl)piperidin-2-one



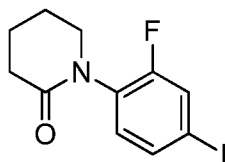
将1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-2-酮 (21B) (3.5 g, 14.7mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 中，加入

九水硫化钠 (12.6 g, 36.7mmol), 升温至80℃, 反应1小时。将反应液冷却至常温, 加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 分液, 有机层用饱和食盐水 (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 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v) = 1:99~2:3) 的到标题化合物1-(2-氟-4-氨基苯基)哌啶-2-酮 (**21C**), 浅黄色固体 (1.1 g, 产率37%)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (t, 1H), 6.44 (d, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.93-1.92 (m, 4H)。

第三步: 1-(2-氟-4-碘苯基)哌啶-2-酮 (**21D**)

1-(2-fluoro-4-iodophenyl)piperidin-2-one

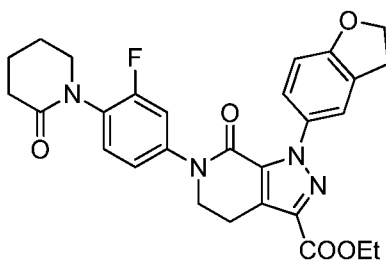


- 10 将1-(2-氟-4-氨基苯基)哌啶-2-酮 (**21C**) (1.1 g, 5.28 mmol) 溶于盐酸 (1.32 mL, 15.84 mmol) 的水 (3 mL) 溶液中, 冷却至0~5℃, 滴加亚硝酸钠 (546 mg, 7.92 mmol) 的水 (3 mL) 溶液, 保持0℃搅拌反应半小时, 加入碘化钾 (4.38 g, 26.40 mmol) 的水 (15 mL) 溶液, 升至常温反应1小时。向反应液中加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 分液, 有机层依次用10% 氢氧化钠溶 (50 mL)、饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱 15 色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v) = 1:99~1:9) 的到标题化合物1-(2-氟-4-碘苯基)哌啶-2-酮 (**21D**), 暗色固体 (1.1 g, 产率66%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.50 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.96-1.95 (m, 4H)。

- 第四步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[3-氟-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**21E**)

Ethyl 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[3-fluoro-4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



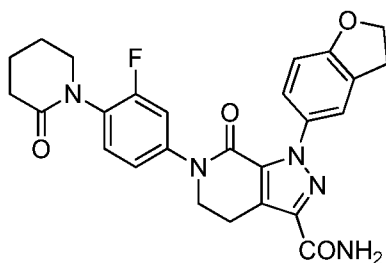
- 在微波反应其中, 将1-(2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡 25 啶-3-甲酸乙酯 (**3f**) (960 mg, 3 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (20 mL), 加入1-(2-氟-4-碘苯基)哌啶-2-酮 (**21D**) (935 mg, 3 mmol) 和磷酸钾 (1.3 g, 6 mmol), 氮气鼓泡, 加入 碘化亚铜 (57 mg, 0.3 mmol) 和N,N-二甲基环己胺 (43.5 mg, 0.3 mmol), 加热至150℃, 微波反应6小时。将反应

液冷却至常温，过滤，减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯（乙酸乙酯/石油醚（v/v）=1:1~1:0）得到浅黄色固体状的化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[3-氟-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**21E**) (300 mg, 产率19%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 7.20-7.13 (m, 4H), 6.78 (d, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.46 (q, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 1.45-1.41 (m, 3H)。

第五步：1-(苯并呋喃-5-基)-6-[3-氟-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **21**)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[3-fluoro-4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



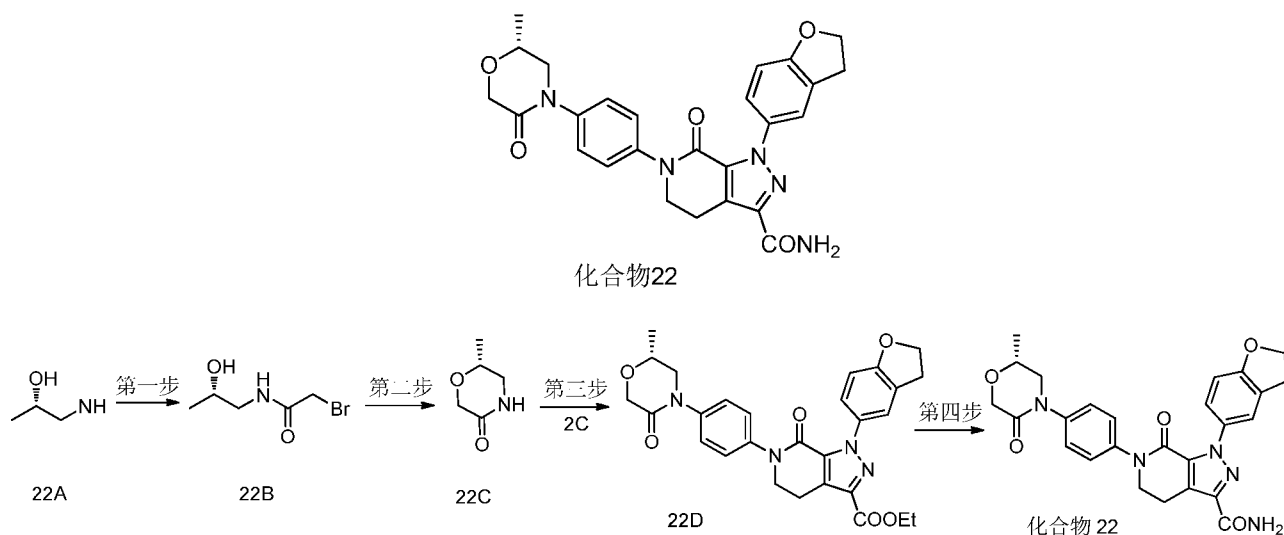
将1-(苯并呋喃-5-基)-6-[3-氟-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**21E**) (300 mg, 0.578 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，加入甲酰胺 (260 mg, 5.78 mmol)、甲醇钠 (62 mg, 1.156 mmol)，升温至90℃反应过夜。将反应液冷却至0℃，加入水 (50 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物用二氯甲烷/乙酸乙酯重结晶得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[3-氟-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物**21**) (70 mg, 产率25 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 4H), 6.82-6.80 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.95 (m, 4H)。

实施例 22

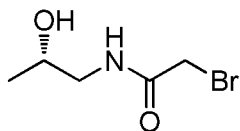
1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-((2R)-2-甲基-5-氧代吗啉-4-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物**22**)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-((2R)-2-methyl-5-oxo-morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步: N-(2S-2-羟基丙基)-2-溴乙酰胺 (**22B**)

5 N-(2S-2-hydroxypropyl)-2-bromoacetamide

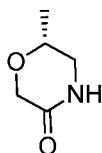


将2S-2-羟基丙胺 (6.8 g, 90.5 mmol) 溶于乙酸乙酯 (100 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (11.4 g, 136 mmol) 和水 (10 mL), 冷却至0℃, 滴加溴乙酰胺 (20.2 g, 99.6 mmol), 室温反应3小时。将反应液用乙酸乙酯 (100 mL × 4) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 3:2) 得到标题化合物N-(2S-2-羟基丙基)-2-溴乙酰胺 (**22B**), 黄色固体 (5.0 g, 产率28%)。

10

第二步: (2R)-2-甲基-吗啉-5-酮 (**22C**)

(2R)-2-methyl-morpholin-5-one

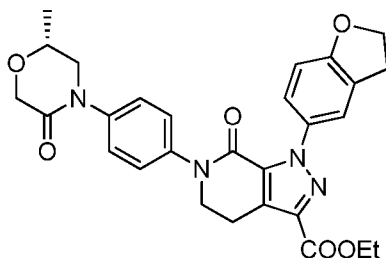


15 将N-(2S-2-羟基丙基)-2-溴乙酰胺 (**22B**) (5.2 g, 26.53 mmol) 溶于叔丁醇 (200 mL) 中, 加入叔丁醇钾 (7.4 g, 66.31 mmol), 室温下反应2小时。向反应液中加入水 (10 mL), 浓缩除去大部分溶剂, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 1:2) 得到标题化合物 (2R)-2-甲基-吗啉-5-酮 (**22C**), 白色固体 (700 mg, 产率23%)。

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (s, 1H), 4.21 (dd, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 1.27 (t, 3H)。

第三步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-((2R)-2-甲基-5-氧代吗啉-4-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**22D**)

Ethyl 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-((2R)-2-methyl-5-oxo-morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3- carboxylate



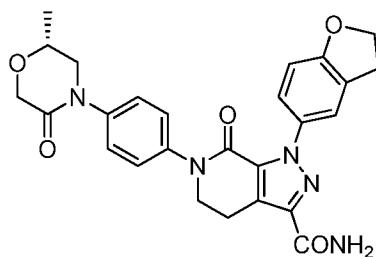
将1-(2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**3f**) (10.0 g, 30.6 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (500 mL), 加入 (2R)-2-甲基-吗啉-5-酮 (**22C**) (720 mg, 6.25 mmol)、碘化亚铜 (100 mg) 和磷酸钾 (2.65 mg, 12.6 mmol) 和N,N-二甲基环己胺 (100 mg), 在氮气氛围下, 室温至110℃, 反应10小时。将反应液冷却至常温, 加入水 (50 mL), 用二氯甲烷 (50 mL × 2) 洗涤, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯) 得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基) -6-[4-((2R)-2-甲基-5-氧代吗啉-4-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**22D**), 白色粉末 (0.6 g, 产率18%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.27 (m, 5H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.27 (dd, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.25 (d, 3H)。

MS m/z (ESI): 517.2 [M+1]

第四步: 1-(苯并呋喃-5-基) -6-[4-((2R)-2-甲基-5-氧代吗啉-4-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **22**)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-((2R)-2-methyl-5-oxo-morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3- carboxamide



将1-(苯并呋喃-5-基) -6-[4-((2R)-2-甲基-5-氧代吗啉-4-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**22D**) (600 mg, 1.16 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入甲酰胺 (522 mg, 11.6 mmol)、甲醇钠 (251 mg, 4.65 mmol), 升温至80℃反应3小时。向反应液中加入水 (15 mL), 用二氯甲烷 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 80:1) 得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基) -6-[4-((2R)-2-甲基-5-氧代吗啉-4-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[3,

4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物22), 白色固体 (200 mg, 产率35 %).

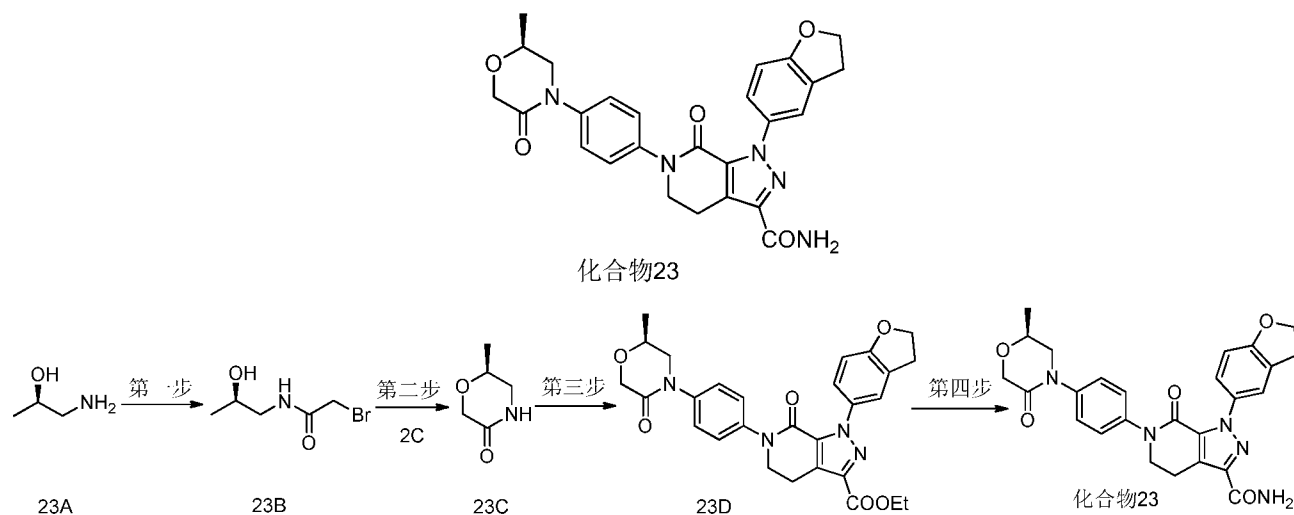
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.32 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.36 (dd, 2H), 4.11 (t, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.38 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 1.32 (d, 3H).

5 MS m/z (ESI): 488.1 [M+1]

实施例 23

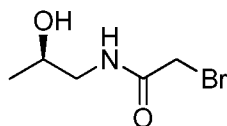
1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-[(2S)-2-甲基-5-氧代-吗啉-4-基]苯基]-7-氧代-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物23)

10 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-[(2R)-2-methyl-5-oxo-morpholin-4-yl]phenyl]-7-oxo-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步: 2-溴-N-[(2R)-2-羟基丙基]乙酰胺(23B)

15 2-bromo-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]acetamide



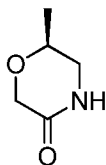
20 将2R-2-羟基丙胺 (10 g, 0.133 mol) 溶于乙酸乙酯 (500 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (16.7 g, 0.2 mol) 的水(300 mL) 溶液, 冷却至0℃滴加溴乙酰溴 (29.6 g, 0.146 mol),滴完后0℃反应3h。将反应液分液, 水层用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) =1:1-3:7) 得到标题化合物2-溴-N-[(2R)-2-羟基丙基]乙酰胺 (23B), 白色固体 (22B) (2.0 g, 产率8%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (br, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.48 (br, 1H), 1.15 (d, 3H)。

LC-MS:[M+1] 198.1.

25 第二步: (6S)-6-甲基吗啉-3-酮 (23C)

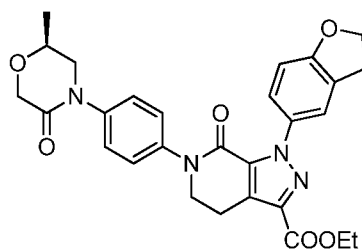
(6S)-6-methylmorpholin-3-one



将2-溴-N-[(2R)-2-羟基丙基]乙酰胺 (2 g, 10.2 mmol) 溶于叔丁醇 (150 mL) 中, 加入叔丁醇钾 (2.86 g, 25.5 mmol), 室温反应2h, 加入水 (50 mL)、二氯甲烷 (100 mL) 和4N盐酸调节pH=6, 分液, 水层用二氯甲烷 (50 mL) 萃取, 合并有机层, 有机层用饱和氯化钠 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩的标题化合物 (6S)-6-甲基吗啉-3-酮 (**23C**), (740 mg, 产率63%), 直接用于下一步。

第三步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-[(2S)-2-甲基-5-氧代-吗啉-4-基]苯基]-7-氧代-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**23D**)

ethyl 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-[(2R)-2-methyl-5-oxo-morpholin-4-yl]phenyl]-7-oxo-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-碘苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (1.66 g, 3.13 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (15 mL) 中, 加入(6S)-6-甲基吗啉-3-酮 (**23C**) (740 mg, 6.43 mmol)、磷酸钾 (1.33 g, 6.26 mmol), N,N-二甲基环己胺 (44.5 mg, 0.313 mmol), 氮气氛围下加入碘化亚铜 (60 mg, 0.313 mmol), 加热至110℃反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入水 (30 mL), 用二氯甲烷 (40 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1~1:0) 得到标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-[(2S)-2-甲基-5-氧代-吗啉-4-基]苯基]-7-氧代-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**23D**), 浅黄色固体 (890 mg, 产率55%)。

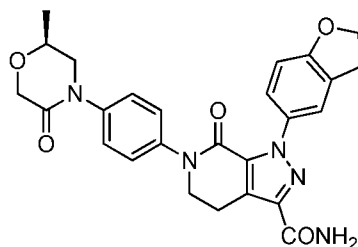
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.23 (m, 5H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.33-4.21 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.19-1.15 (m, 2H)。

LC-MS:[M+1] 517.3.

第四步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-[(2S)-2-甲基-5-氧代-吗啉-4-基]苯基]-7-氧代-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **23**)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-[(2R)-2-methyl-5-oxo-morpholin-4-yl]phenyl]-7-oxo-4,5-

dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-[(2S)-2-甲基-5-氧代-吗啉-4-基]苯基]-7-氧代-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**23D**) (880 mg, 1.7 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入甲酰胺 (766 mg, 17 mmol)、甲醇钠 (367 mg, 6.80 mmol), 升至80℃反应过夜。减压除去N,N-二甲基甲酰胺, 残留物用二氯甲烷 (50 mL) 溶解, 用水 (100 mL) 洗涤, 分液, 有机层用饱和氯化钠 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯=1:1-0:1 甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1:19) 得到标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-[4-[(2S)-2-甲基-5-氧代-吗啉-4-基]苯基]-7-氧代-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (**化合物23**), 浅黄色固体 (480 mg, 产率55%)。

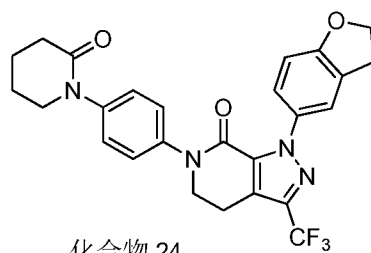
^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.71 (br, 1H), 7.42-7.36 (m, 6H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.22-4.20 (m, 2H), 4.08-3.94 (m, 3H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 4H), 1.25 (d, 3H)。

LC-MS:[M+1] 488.2

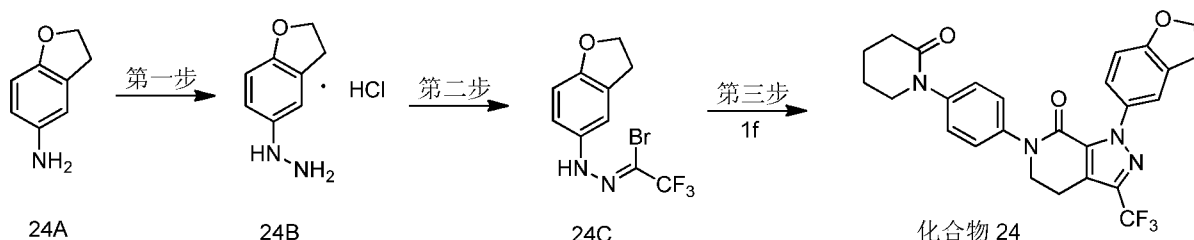
15 实施例 24

1-(苯并呋喃-5-基)-3-三氟甲基-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 (**化合物24**)

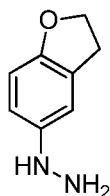
1-(benzofuran-5-yl)-3-trifluoromethyl-7-oxo-6-[4-(1,2,3,4-tetrazole-5-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine



化合物 24

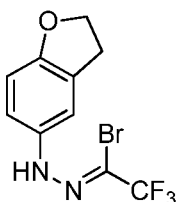


第一步: 苯并呋喃-5-肼盐酸盐 (**24B**)



将5-氨基苯并呋喃 (5.5 g, 40.7 mmol) 加入浓盐酸 (10 mL) 和水 (20 mL) 的混合物中, 冷却至-5~0℃, 滴加亚硝酸钠 (3.4 g, 48.8 mmol) 的水 (10 mL) 溶液, 维持0℃搅拌反应1小时, 在0℃下, 滴加二水氯化锡 (27.6 g, 122.1 mmol) 的浓盐酸 (15 mL) 溶液, 10分钟滴完, 维持0℃反应2小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (100 mL), 加入10%氢氧化钠溶液调节pH=8~9, 抽滤, 将滤液分液, 水相用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 放置过夜, 有固体析出, 过滤, 干燥滤饼得到标题化合物苯并呋喃-5-肼盐酸盐 (**24B**), 灰色固体 (1.3 g, 产率17%)。

第二步: 2-溴-2-(2-(苯并呋喃-5-基)腈基)-1,1,1-三氟乙烷 (**24C**)

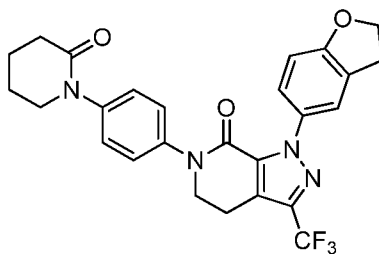


将苯并呋喃-5-肼盐酸盐 (**24B**) (1.3 g, 7.0 mmol) 和1-甲氧基-2,2,2-三氟乙醇 (1.1 g, 9.0 mmol) 溶于乙醇 (40 mL) 中, 升温至85℃反应4小时, 将反应液冷却, 浓缩出去乙醇, 残留物中加入N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 冷却至0℃, 加入N-溴代丁二酰亚胺 (1.2 g, 7.0 mmol), 室温反应2小时。向反应液中加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相依次用水 (80 mL × 2)、饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 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) = 1:0 ~ 19:1) 得到标题化合物2-溴-2-(2-(苯并呋喃-5-基)腈基)-1,1,1-三氟乙烷 (**24C**), 棕红色固体 (700 mg, 33%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.57 (t, 2H), 3.21 (t, 2H)。

第三步: 1-(苯并呋喃-5-基)-3-三氟甲基-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 (化合物 **24**)

1-(benzofuran-5-yl)-3-trifluoromethyl-7-oxo-6-[4-(1,2,3,4-tetrazole-5-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine



将3-吗啉-1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮(1f) (391 mg, 1.1 mmol),
2-溴-2-(2-(苯并呋喃-5-基)脞基)-1,1,1-三氟乙烷 (24C) (309 mg, 1.0 mmol) 溶于乙酸乙酯 (50
mL) 中, 加入碘化钾 (17 mg, 0.1 mmol) 和三乙胺 (304 mg, 3.0 mmol), 升至85℃回流反
5 应16小时, 反应液冷却至0℃, 加入盐酸(4N, 1.25 mL, 5.0 mmol), 室温搅拌反应1小时。向
反应液中加入水 (30 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用饱
和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提
纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1~1:0) 得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-3-三氟甲基-6-[4-(2-
10 氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 (化合物24) (370 mg, 产率74
%)。

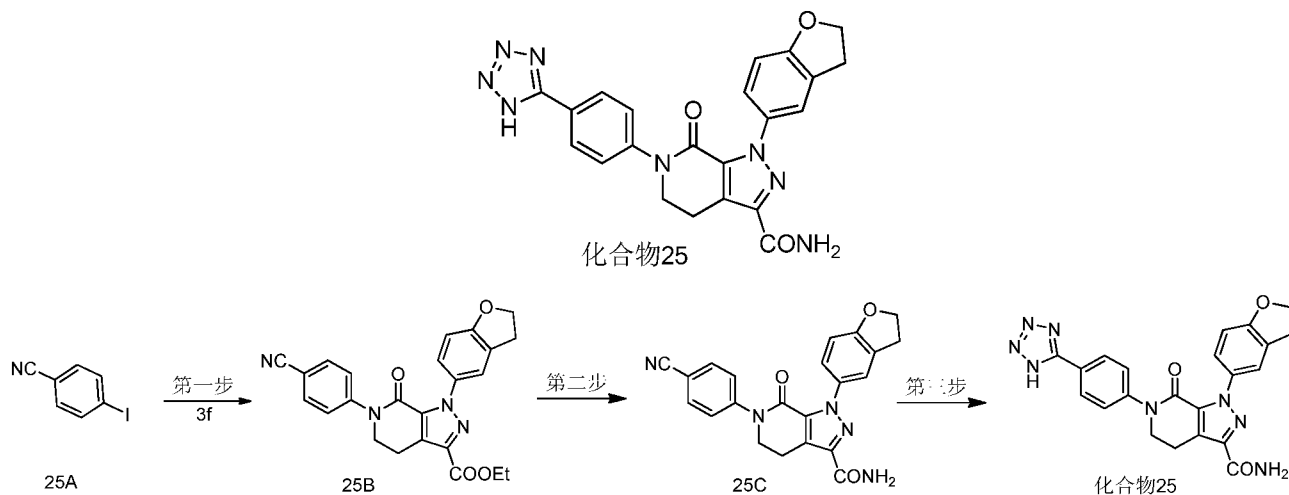
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.24 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.96 - 1.92 (m, 4H)。

LC-MS: [M+1] 497.1

实施例 25

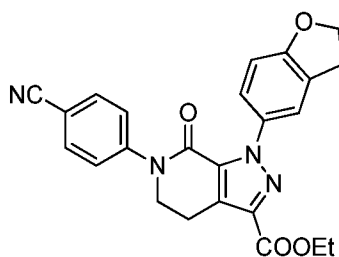
1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(1,2,3,4-戊四唑-5-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-
3-甲酰胺 (化合物25)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(1,2,3,4-tetrazole-5-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-
c]pyridine-3-carboxamide



第一步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-氰基苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸
乙酯 (25B)

Ethyl 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-Cyanophenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate

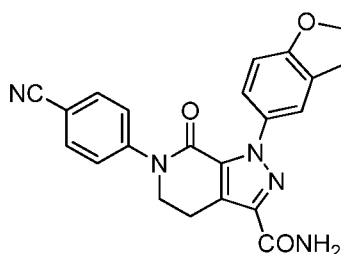


将1-(2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (3f)
 5 (10.0 g, 30.6 mmol) 和4-氰基-1碘苯 (14.0 g, 61.1 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (100 mL), 加入碘化亚铜 (583 mg, 3.0 mmol) 和磷酸钾 (13.0 g, 61.1 mmol), 在氮气氛围下, 加入N,N-二甲基环己胺 (427 mg, 3.0 mmol), 加热至110℃, 反应16小时。将反应液冷却至常温, 加入二氯甲烷 (100 mL), 过滤, 滤饼用二氯甲烷 (50 mL × 2) 洗涤, 合并有机相, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 乙酸乙酯 (v/v) =1:0~9:1) 得到浅黄色固体状的化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-氰基苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯
 10 (25B) (9.0 g, 产率69%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.46 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 1.43 (t, 3H)。

15 第二步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-氰基苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (25C)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-Cyanophenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



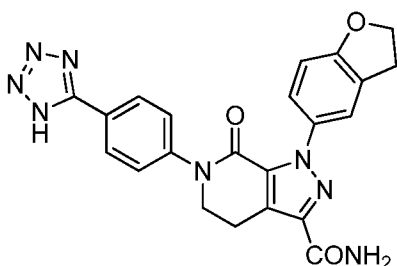
20 在封管中加入1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-氰基苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (25B) (1.4 g, 3.3 mmol), 加入甲醇 (8 mL) 和氨水 (25%, 0.56 g, 33.0 mmol), 升温至90℃反应24小时。将反应液冷却至 室温, 加入二氯甲烷 (50 mL) 和水 (50 mL), 分液, 水相用二氯甲烷 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机层用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v) =1:19~2:4) 得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-氰基苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (25C), 白色固体 (760 mg, 产率58%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.25 (t, 2H)。

LCMS m/z =400.1 $[\text{M}+1]$

第三步：1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(1,2,3,4-戊四唑-5-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 25)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(1,2,3,4-tetrazole-5-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



在封管中，加入1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-氰基苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (25C) (300 mg, 0.75 mmol)、叠氮钠 (73 mg, 1.13 mmol)、三乙胺盐酸盐 (156 mg, 1.13 mmol) 和三乙胺 (759 mg, 7.5 mmol)，升温至130℃密闭反应12小时。将反应液冷却至室温，加入二氯甲烷 (30 mL) 和水 (30 mL)，分液，水相用二氯甲烷 (10 mL) 洗涤，水相中加入NaOH溶液调节溶液pH=13~14，用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 洗涤，将水层减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇：二氯甲烷 (v/v) = 1:19 ~2:23) 得到标题化合物25，黄色固体 (70 mg，产率21%)。

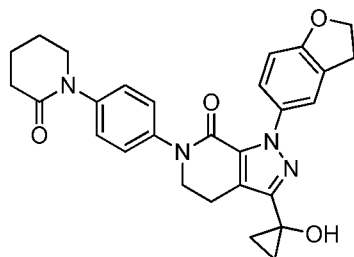
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.21 (m, 4H)。

LCMS m/z =443.1 $[\text{M}+1]$

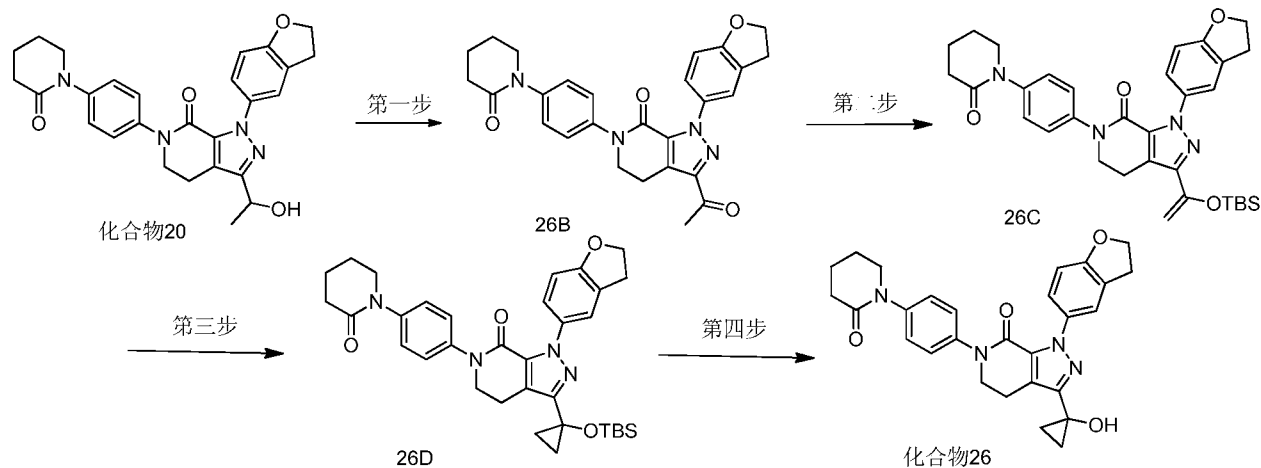
实施例 26

1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-羟基环丙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物26)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-(1-hydroxycyclopropyl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one

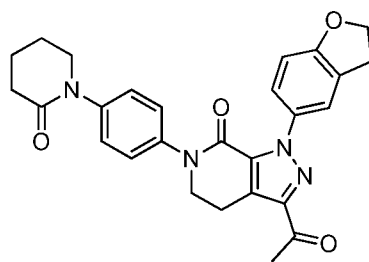


化合物26



第一步：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-乙酰基-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (**26B**)

5 3-acetyl-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



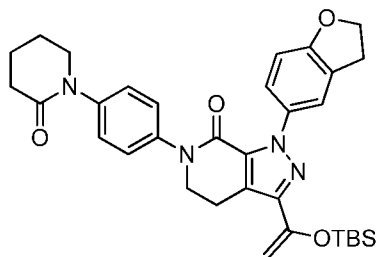
将原料1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-羟乙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (**化合物20**) (500 mg, 1.06 mmol) 溶于干燥二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气保护下冷却至0℃, 加入戴斯-马丁氧化剂 (539 mg, 1.27 mmol), 0℃搅拌10分钟后升至室温反应过夜。加入饱和碳酸氢钠 (10 mL), 分液, 水层用二氯甲烷 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机层, 有机相用饱和氯化钠 (10 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 1:1-0:1) 得到标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-乙酰基-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (**26B**), 白色固体
15 (400 mg, 产率80%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.24 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.29 (dt, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.57-2.54 (m, 2H), 1.94-1.93 (m, 4H)。

LC-MS:[M+1] 471.1

第二步：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-叔丁基二甲基硅氧基乙烯基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (**26C**)
20

3-[1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxyvinyl]-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



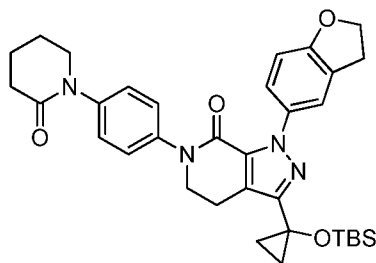
将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-乙酰基-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (**26B**) (370 mg, 0.79 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气保护下加入2,6-二甲基吡啶 (126 mg, 1.18 mmol), 冷却至0℃, 滴加叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯 (270 mg, 1.02 mmol), 滴完后自然升温至室温反应过夜, 冰浴冷却, 滴加饱和碳酸氢钠 (5 mL), 二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机层, 有机相用饱和氯化钠 (10 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 3:1-0:1) 得到标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-叔丁基二甲基硅氧基乙烯基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (**26C**), 白色固体 (370 mg, 产率80%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.02 (m, 8H), 6.71 (dd, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 2H), 4.45-3.99 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.28-3.06 (m, 4H), 2.50-2.48 (m, 2H), 1.87-1.86 (m, 4H), 1.04-0.79 (m, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.01 -0.03 (m, 3H)。

LC-MS:[M+1] 585.3

第三步 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-叔丁基二甲基硅氧基环丙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (**26D**)

3-[1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxycyclopropyl]-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



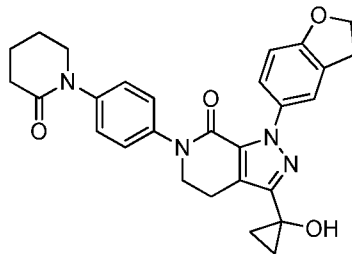
将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-叔丁基二甲基硅氧基乙烯基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (**26C**) (100 mg, 0.17 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (2 mL) 中, 氮气保护下冷却至0℃, 加入二乙基锌 (2N的甲苯溶液0.17 mL, 0.34 mmol), 搅拌10分钟再加入二碘甲烷 (91 mg, 0.34 mmol)加完后, 0℃搅拌5分钟再升至室温反应20分钟, 加入饱和氯化铵 (5 mL), 分液, 水层用二氯甲烷 (5 mL × 2) 萃取, 合并有机层, 有机相用饱和氯化钠 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 7:3-0:1) 得到标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-叔丁基二甲基硅氧基环丙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (**26D**), 白色固体 (50 mg,

产率49%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.10-1.06 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

5 第四步：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-羟基环丙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物 26)

1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-(1-hydroxycyclopropyl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



10 将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-叔丁基二甲基硅氧基环丙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (26D) (45 mg, 0.075 mmol) 溶于二氯甲烷与四氢呋喃的混合溶剂(v/v = 1/1, 2 mL) 中, 加入四丁基氟化铵 (196 mg, 0.75 mmol), 室温反应2h, 加入水 (5 mL), 二氯甲烷 (5 mL), 分液, 有机层用饱和氯化钠 (2 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) =1:1-0:1) 得到标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-羟基环丙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物26), 白色固体。

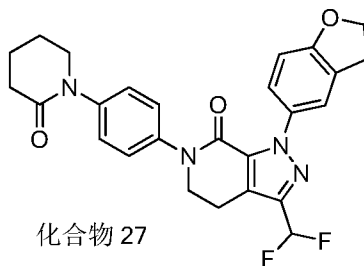
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.30 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.59-3.58 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.57-2.48 (m, 3H), 1.97-1.88 (m, 4H), 1.20 (m, 4H)。

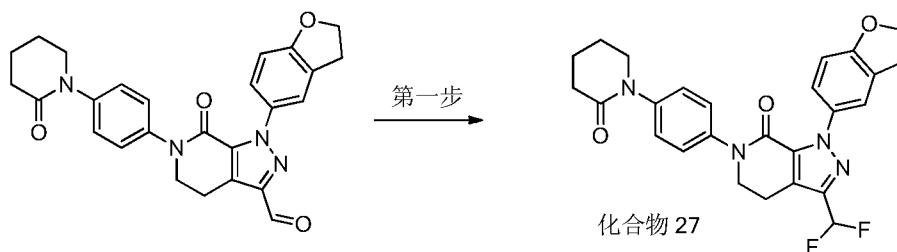
20 LC-MS:[M+1] 485.1

实施例 27

1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(二氟甲基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物27)

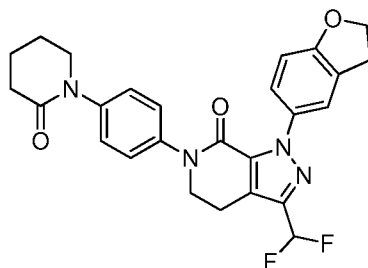
25 3-(difluoromethyl)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one





第一步：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(二氟甲基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物 27)

3-(difluoromethyl)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-醛 (500 mg, 1.09 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (5 mL) 中，氮气保护下，干冰-丙酮冷却至-78℃，慢慢滴加二乙胺基三氟化硫 (DAST) (396 mg, 2.19 mmol)，加完后自然升温至室温反应过夜，加入饱和碳酸氢钠 (10 mL)，分液，水层用二氯甲烷 (15 mL × 2) 萃取，合并有机层，用饱和氯化钠 (10 mL × 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 1:1-0:1) 得到标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(二氟甲基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物27)，白色固体 (120 mg，产率23%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.33 (m, 3H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.93-6.66 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 1.94 (m, 4H)。

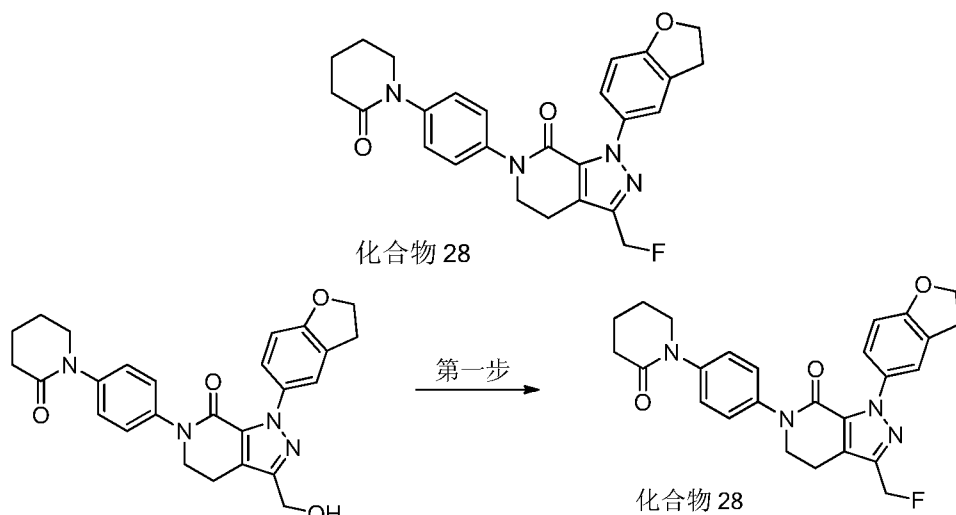
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -112.16.

LC-MS:[M+1] 479.1

实施例 28

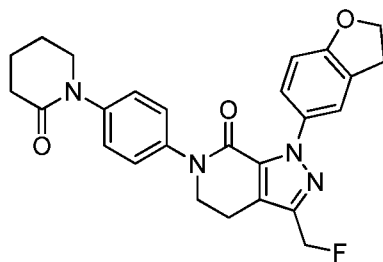
1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(一氟甲基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物28)

3-(fluoromethyl)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



第一步：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(一氟甲基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物 28)

- 5 3-(fluoromethyl)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



- 10 将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(羟甲基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(600 mg, 1.3 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气保护下, 干冰-丙酮冷却至-78℃, 慢慢滴加二乙胺基三氟化硫 (DAST) (356 mg, 1.96 mmol), 加完后-78℃反应1h, 升至室温, 加入饱和碳酸氢钠 (10 mL), 分液, 水层用二氯甲烷 (10 mL × 2) 萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) =1:1-0:1) 得到标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(一氟甲基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物28), 白色固体 (250 mg, 产率42%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.31 (m, 3H), 7.26-7.25 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.57-2.55 (m, 2H), 1.94 -1.93 (m, 4H)。

^9F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -211.24

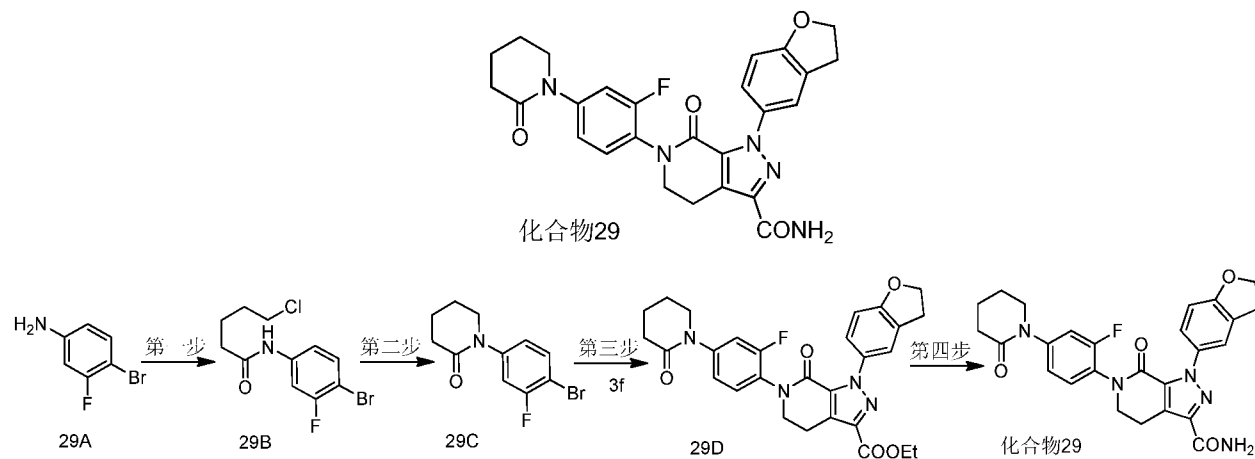
20 LC-MS:[M+1] 461.1

实施例 29

1-(苯并呋喃-5-基)-6-[2-氟-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡

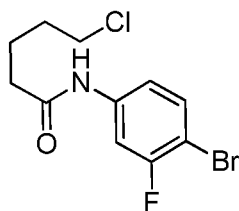
啉-3-甲酰胺 (化合物22)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[2-fluoro-4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步: N-(3-氟-4-溴苯基)-5-氯戊酰胺 (29B)

N-(3-fluoro-4-bromophenyl)-5-chloropentanamide

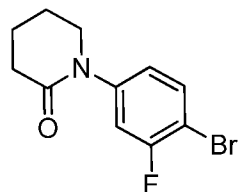


10 将3-氟-4-溴苯胺 (5.7 g, 0.03 mol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 加入三乙胺 (8.3 mL, 0.06 mol), 冷却至0℃, 滴加5-氯戊酰氯 (6 mL, 0.045 mol), 升至室温反应3小时。向反应液中加入水 (200 mL), 分液, 有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得标题化合物N-(3-氟-4-溴苯基)-5-氯戊酰胺 (29B), 浅黄色固体 (9.2 g, 产率100%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (dd, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 2H)。

第二步: 1-(3-氟-4-溴苯基)哌啶-2-酮 (29C)

1-(3-fluoro-4-bromophenyl)piperidin-2-one



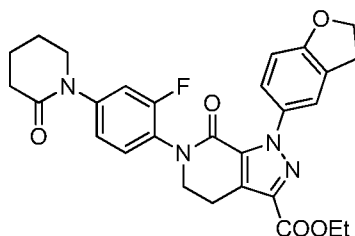
20 将N-(3-氟-4-溴苯基)-5-氯戊酰胺 (29B) (9.2 g, 0.03 mol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 冷却至0℃, 分批加入氢化钠 (2.4 g, 0.06 mol), 升至常温反应4小时。将反应液冷却至0℃, 滴加水 (10 mL), 加入饱和食盐水 (100 mL), 分液, 有机层用乙酸乙酯萃取 (100 mL), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用30%乙酸

乙酯/石油醚重结晶得到标题化合物1-(3-氟-4-溴苯基)哌啶-2-酮 (**29C**), 浅黄色固体 (7.3 g, 产率90%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.98 (ddd, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.99-1.94 (m, 4H)。

5 第三步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[2-氟-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**22D**)

Ethyl 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[2-fluoro-4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



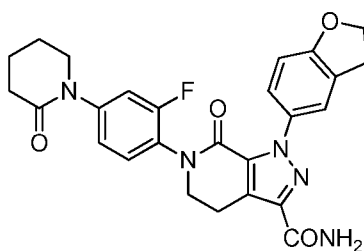
10 将1-(2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**3f**) (1.96 g, 6 mmol) 和1-(3-氟-4-溴苯基)哌啶-2-酮 (**29C**) (1.63 g, 6 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (50 mL) 中, 加入磷酸钾 (2.54 g, 12 mmol), 在氮气氛围下, 加入碘化亚铜 (114 mg, 0.6 mmol) 和N,N-二甲基环己胺 (87 mg, 0.6 mmol), 加热至110℃反应2天。将反应液冷却至常温, 垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) =0:1~2:98)

15 得到浅黄色固体状的化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[2-氟-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**22D**) (140 mg, 产率5%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.32 (m, 3H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.46 (q, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.43 (m, 3H)。

20 第四步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[2-氟-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **22**)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[2-fluoro-4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



25 将1-(苯并呋喃-5-基)-6-[2-氟-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**22D**) (140mg, 0.27 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入甲酰胺

胺 (121 mg, 2.7 mmol)、甲醇钠 (29 mg, 0.54 mmol), 升温至90℃反应过夜。将反应液冷却至常温, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 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 (v/v) = 1:0~98:2) 得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[2-氟-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-

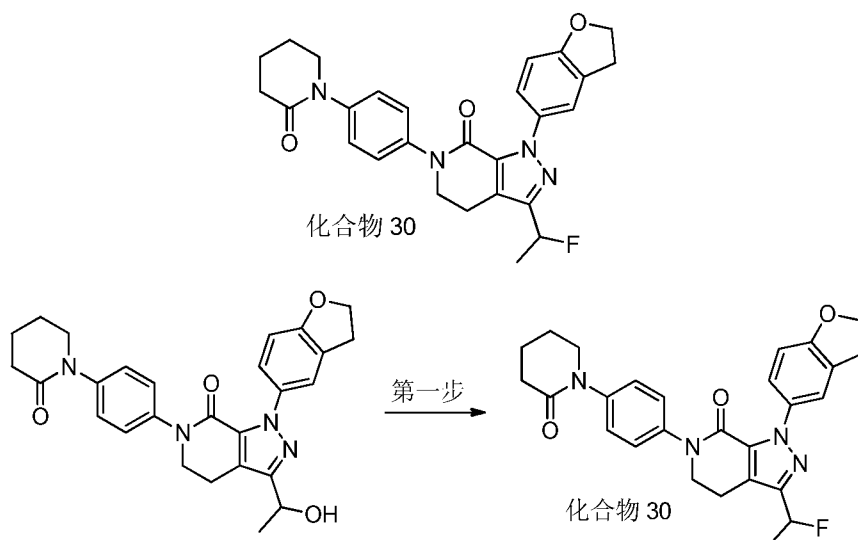
5 二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物22) (50 mg, 产率38%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 3H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.95-1.93 (m, 4H)。

实施例 30

10 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-氟乙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物30)

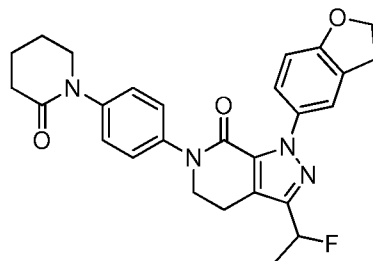
3-(1-fluoroethyl)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



15

第一步: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-氟乙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物 30)

3-(1-fluoroethyl)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-[4-(2-oxo-1-piperidyl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one



20

将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-羟乙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(600 mg, 1.27 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气保护下, 干冰-丙酮

冷却至-78℃，慢慢滴加二乙胺基三氟化硫 (DAST) (276 mg, 1.52 mmol)，加完后-78℃反应1h，升至室温，加入饱和碳酸氢钠 (5 mL)，分液，水层用二氯甲烷 (20 mL × 2) 萃取，合并有机层，用饱和氯化钠 (10 mL × 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 1:1-0:1) 得到标题化合物1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(1-氟乙基)-6-[4-(2-氧代-1-哌啶)苯基]-4,5-二氢吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (化合物30)，白色固体 (250 mg, 产率42%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.33 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.76 (d, 1H), 5.82 (dq, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.79 (dd, 3H)。

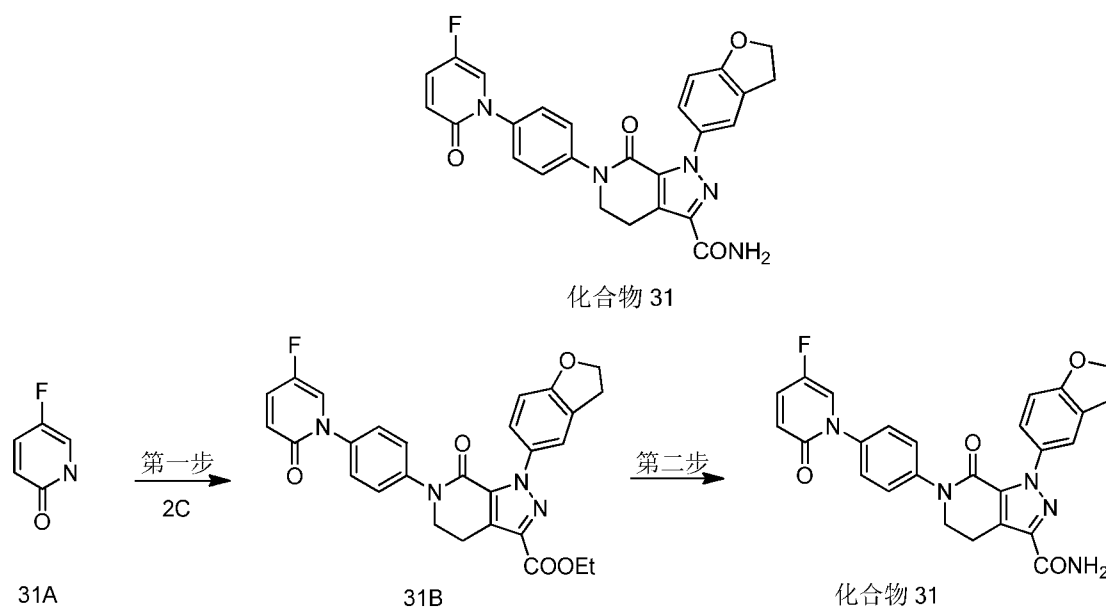
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -169.94

LC-MS:[M+1] 475.1

实施例 31

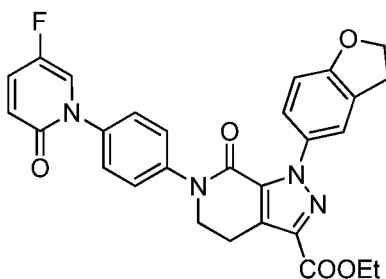
1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(5-氟-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物31)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(5-fluoro-2-oxo-pyridin-2-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步：1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(5-氟-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (31B)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(5-fluoro-2-oxo-pyridin-2-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



将1-(2,3-二氢吡啶呋喃-5-基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**3f**) (1.0 g, 1.9 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10 mL), 加入5-氟吡啶-2-酮 (236 mg, 2.1 mmol) 和磷酸钾 (806 g, 3.8 mmol)、碘化亚铜 (36 mg, 0.19 mmol) 和N,N-二甲基环己胺 (22 mg, 0.19 mmol), 加热至150℃, 反应5小时。将反应液冷却至常温, 倒入水 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1~1:0) 得到浅黄色固体状的化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(5-氟-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**31B**) (700 mg, 产率71%)。

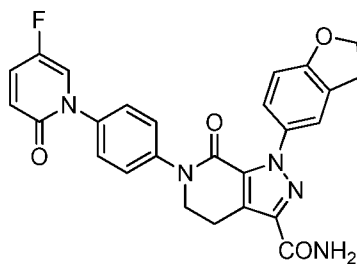
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.46 (q, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 1.43 (t, 3H)。

MS m/z (ESI): 515.1 [M+1]

第二步:

1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(5-氟-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物**31**)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(5-fluoro-2-oxo-pyridin-2-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



将1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(5-氟-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**31B**) (700 mg, 1.66 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入甲酰胺 (612 mg, 13.6 mmol)、甲醇钠 (294 mg, 5.44 mmol), 升温至80℃反应4小时。将反应液浓缩, 残留物中加入二氯甲烷 (30 mL), 依次用水 (30 mL × 2)、饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 50:1 ~ 20:1) 得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(5-氟-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-

氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物31) (110 mg, 产率17 %).

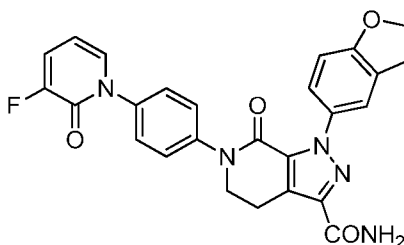
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (dd, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 6H), 7.30 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 4H).

MS m/z (ESI): 486.1 [M+1]

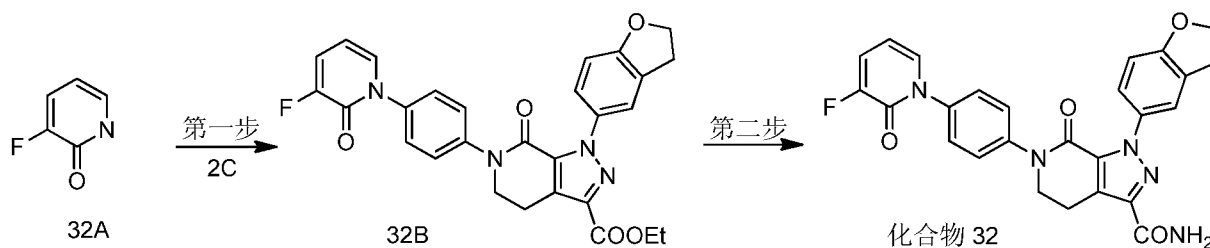
5 实施例 32

1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(3-氟-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物32)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(3-fluoro-2-oxo-pyridin-2-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



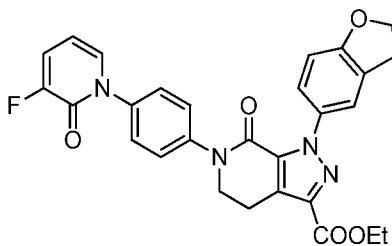
化合物 32



第一步:

1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(3-氟-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (32B)

15 Ethyl 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(3-fluoro-2-oxo-pyridin-2-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-碘苯基)-7-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (1.0g, 1.9 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 氮气保护下加入3-氟吡啶-2-醇 (236 mg 2.1 mmol), 磷酸钾 (806 mg 3.8 mmol), 碘化亚铜 (36 mg 0.19 mmol), 反-(1R,2R)-N,N'-二甲基1,2-环己烷二胺 (27 mg 0.19 mmol), 微波150度反应4小时。反应结束后, 加入20 mL EA, 水洗2次 (20 mL $\times$ 2), 饱和食盐水洗涤1次 (20 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留

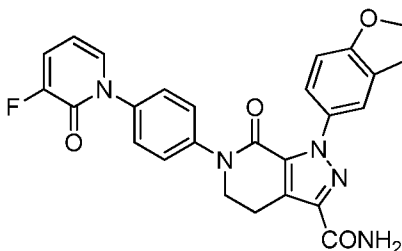
物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v) =1:5-1:2) 的标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(3-氟-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**32B**), 灰白的固体 (0.7g, 产率71.4%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.18 (dd, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.47 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 3H)。

MS m/z (ESI): 515.1 [M+1]

第二步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(3-氟-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物**32**)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(3-fluoro-2-oxo-pyridin-2-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



将1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(3-氟-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**32B**) (0.7g 1.36 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入甲醇钠 (294 mg 5.44 mmol), 甲酰胺 (612 mg 13.6 mmol), 80度反应过夜。将反应液减压除去N,N-二甲基甲酰胺, 加入二氯甲烷 (30 mL) 溶解残留物, 依次用水 (30 mL × 2)、饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 石油醚 (v/v) =1:5-1:) 得标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(3-氟-2-氧代-吡啶-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物**32**), 类白色固体 (0.2g 30.3%)。

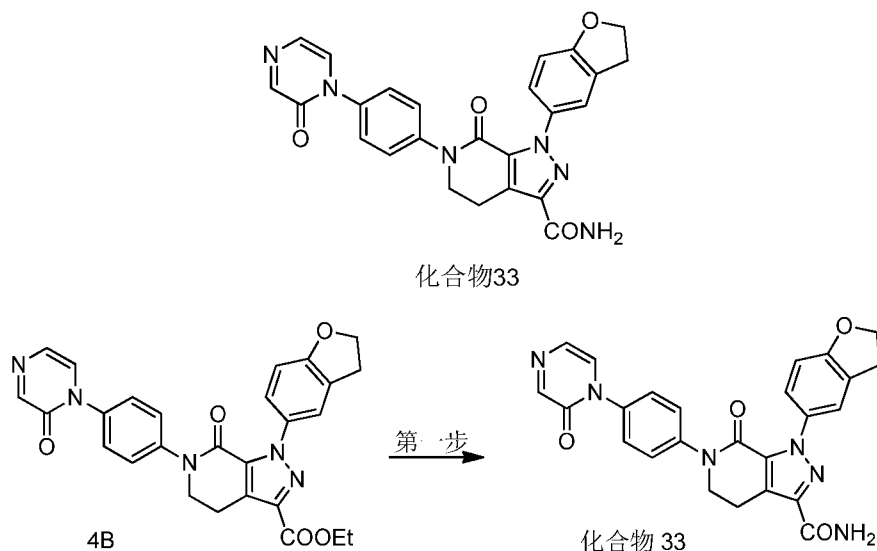
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.18 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.25 (t, 2H)。

MS m/z (ESI): 486.0 [M+1]

实施例 33

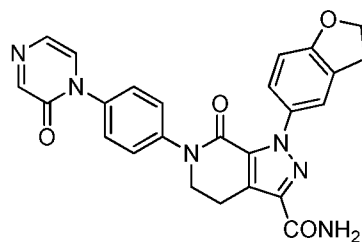
1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代吡嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物**33**)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-pyrazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代吡嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 33)

- 5 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-pyrazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



- 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代吡嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (4B) (0.4 g, 0.8 mmol) 溶于氨/甲醇溶液 (10 mL) 中升温至100℃反应过夜。将反应液冷却至室温, 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 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1:50) 得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代吡嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物33), 白色固体 (200 mg, 产率54%)。

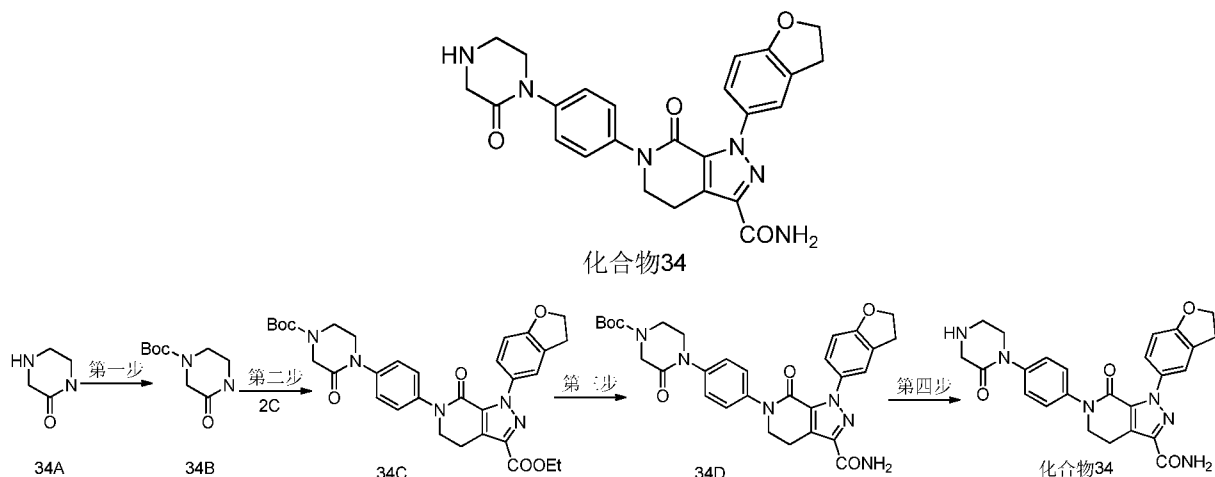
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.55-7.50 (m, 4H), 7.43-7.44 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.22-3.19 (m, 4H)。

MS m/z (ESI): 469.0 [M+1]

实施例 34

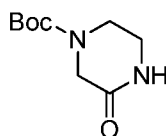
- 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物34)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



第一步：4-叔丁氧羰基哌嗪-2-酮 (**34B**)

4-tert-butoxycarbonyl-2-oxo-piperazine



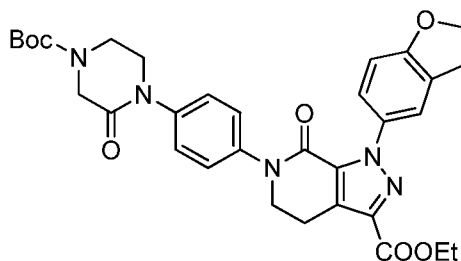
5

将哌嗪-2-酮 (1.0 g, 1 mmol)、二碳酸二叔丁酯 (2.3 g, 1.1 mmol)、三乙胺 (1.21 g, 1.2 mmol) 加入到二氯甲烷溶液 (60 mL) 中, 室温反应过夜。将反应液用水 (30 mL × 2) 洗涤, 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) = 1:2) 得到标题化合物4-叔丁氧羰基哌嗪-2-酮 (**34B**), 白色固体 (1.0 g, 产率50%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.81 (s, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 1.41 (s, 9H)。

第二步：1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**34C**)

Ethyl 1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(4-tert-butoxycarbonyl-2-oxo-piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate



15

在氮气氛围下, 将1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(4-碘苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**2C**) (1.0 g, 1.9 mmol)、4-叔丁氧羰基哌嗪-2-酮 (**34B**) (0.75 g, 3.78 mmol)、磷酸钾 (0.8 g, 3.78 mmol)、碘化酮 (100 mg, 0.19 mmol) 和反-(1R,2R)-N,N'-二甲基-1,2-环戊二胺 (100 mg, 0.19 mmol) 加入到微波管中, 加入1,2-二氧六环 (40 mL), 升温至150℃反应1.5小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (50mL), 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 (二氯甲

20

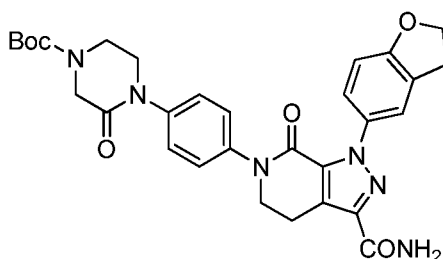
烷:甲醇 (v/v) = 100:1) 得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**34C**), 白色固体 (0.6 g, 产率 53%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 3H), 6.76 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.43 (t, 3H)。

MS m/z (ESI): 602.2 [M+1]

第三步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (**34D**)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(4-tert-butoxycarbonyl-2-oxo-piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



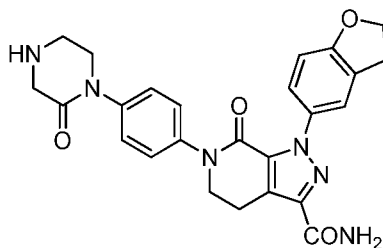
将1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯 (**34C**) (700 mg) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL)中, 加入甲醇钠 (251 mg, 4.65 mmol), 甲酰胺 (522 mg, 11.6 mmol), 80度反应4个小时, 冷却到室温, 加入20 mL 水, 用乙酸乙酯50 mL萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 100:1) 得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (**34D**), 黄色固体 (0.4 g, 产率 60%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.07-4.03 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.22-3.18 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。

MS m/z (ESI): 573.2 [M+1]

第四步: 1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 **34**)

1-(benzofuran-5-yl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide



将1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺(**34D**) (0.4 g, 8.7 mmol) 溶于三氟乙酸 (9.9g) 和20mL二氯甲烷中, 室温反应5个小时。将二氯甲烷和三氟乙酸浓缩干, 加入50毫升水和碳酸钾固体, 调PH
5 为9左右, 用乙酸乙酯50 mL萃取三次, 无水硫酸钠干燥浓缩, 粗品用50 mL乙醇重结晶得到标题化合物1-(苯并呋喃-5-基)-6-[4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基]-7-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (**化合物34**), 白色固体 (0.10g, 产率: 30%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.76 (s, 1H)。
10 1H)。

MS m/z (ESI): 473.1 [M+1]

测试例:

测试例 1、化合物溶解度测定

(1) 标准曲线溶液的配制

称取干燥恒重后的供试品适量于容量瓶中, 选取适当溶剂将样品完全溶解定容, 配成一系列浓度梯度的标准曲线溶液, 用 0.45 mm 的滤膜过滤后, 进 HPLC, 记录峰面积, 以峰面积为纵坐标, 进样体积所含药物的质量为横坐标进行线性回归, 即得该化合物的标准曲线方程。
15

(2) 供试品溶液的配制与测定

称取适量供试品 (一般 1~2 mg), 加入适量待测溶剂 (一般 1~2 mL), 用涡旋振荡器每隔 5 分钟强力振摇 30 秒, 观察 30 分钟内的溶解情况, 若不溶解则为样品的饱和溶液; 若溶解, 则继续加入样品, 直至不再溶解。然后将此饱和溶液置于水浴箱中, 在要求的温度下不断振摇, 并于 4、24 小时抽取上层液体, 经 0.45 mm 的滤头过滤后, 取续滤液进 HPLC 测定; 若 4 小时和 24 小时测定结果一致, 则说明溶液已达平衡, 所测结果即为溶解度结果, 若
25 不一致, 说明未达平衡, 则继续取点测定, 直至平衡; 测定过程中若供试品溶液的浓度太大, 已超出标准曲线范围, 则需精确稀释后再测定。

(3) 实验结果的计算

将测定的供试品溶液的峰面积代入标准曲线方程, 计算出所测饱和平衡溶液的浓度 (mg/mL), 即为溶解度, 结果如表 1 所示。

称取干燥恒重后的供试品适量，配成一系列浓度梯度的标准曲线溶液，过滤后进 HPLC，以峰面积为纵坐标，进样体积所含药物的质量为横坐标进行线性回归，即得该化合物的标准曲线方程。

配制供试品饱和溶液置于待测温度恒温水浴箱中，不断振摇，并于 4、24 小时抽取上层液体，过滤后进 HPLC 测定；若 4 小时和 24 小时测定结果不一致，则继续取点测定，直至一致。

将测定的供试品溶液的峰面积代入标准曲线方程，计算出所测饱和平衡溶液的浓度（mg/mL），即为溶解度。

表1、溶解度测定实验结果

实施例编号	溶解度 (μg/ mL)
	37℃/生理盐水
阿哌沙班	73.44
1	97.75
6	152.26
9	177.99
10	149.37
19	559.29
20	≥570
34	499.04
35	134.32

结论：本发明化合物在 37℃/生理盐水中的溶解度明显优于对照化合物阿哌沙班。

测试例 2、本发明化合物对凝血因子 Xa 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 Xa 活性的抑制作用，用抑制常数 K_i 表示。

在含有 0.05 M Tris, 0.15 M NaCl, 0.1% PEG-8000 的反应缓冲液（pH=7.5）中制备人源凝血因子 Xa（Enzo life science）工作液和显色底物（sekisui，货号：222）工作液。测试化合物加二甲亚砜（DMSO）配制成 10 mM 的储备液，再用含 1%DMSO 的反应缓冲液稀释成 0.1-1000 nM 的工作液。在 96 孔板中加入 30 μL 测试化合物工作液（对照组加入 30 μL 反应缓冲液）和 150 μL 凝血因子 Xa 工作液，凝血因子 Xa 终浓度为 1 nM，室温孵育 30 分钟。然后加入显色底物工作液 120 μL，终浓度为 0.2 mM，启动反应。用酶标仪（Perkin Elmer, Envision）在 405 nm 处连续测定 30 分钟，每分钟测定一次。

按以下公式计算测试化合物 K_i ，结果如表 2 所示：

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

试中:

IC_{50} —通过 SPSS16.0 软件线性回归计算导致底物水解速率降低 50% 的测试化合物浓度。

[S]—底物浓度

5 K_m —米氏常数, 0.35 mM

表2、体外人源凝血因子Xa抑制作用实验结果

实施例编号	K_i (nM)
阿哌沙班	0.31
1	1.10
2	0.23
3	0.24
5	0.15
6	7.02
7	0.98
8	0.45
9	0.14
10	0.41
12	0.83
15 (化合物1-2)	0.70
19	3.12
20	2.91
21	0.20
22	0.46
23	1.31
24	0.37
26	2.01
27	1.12
28	1.02
29	0.49
30	0.71
31	0.14
32	0.13
33	0.12
34	3.29

结论：本发明化合物具有一定的 FXa 抑制作用，特别是实施例 2~3、5、9、21~22、31~33 的化合物在缓冲液中对人源 FXa 抑制作用明显优于对照化合物阿哌沙班。

测试例 3、体外对大鼠血浆凝血功能作用测定

(a)大鼠（购自成都达硕生物科技有限公司，许可证号：SOXK（川）2008-24）股动脉采血，用 3.8%枸橼酸钠抗凝，抗凝剂与血的比例为 1：9，2500 转/分钟 4℃离心（Beckman, Allegrax-30R）10 分钟，上层即为富含血小板血浆，取上层 15000 转/分钟 4℃离心 10 分钟，上层即为贫血小板血浆。凝血酶原时间（PT），活化部分凝血活酶时间（aPTT）试剂配制和测试参照试剂盒（均购于北京赛科希德科技发展有限公司，批号分别为 D1B058-1, D2B061-1）说明书。将不同浓度的本发明化合物及阿哌沙班与贫血小板血浆混合（体积比例为 1：9），化合物终浓度为 0-20μM，全自动凝血仪（北京赛科希德科技发展有限公司，SF-8000）测试 PT、aPTT。Origin 拟合二项式计算凝血时间延长一倍所需化合物浓度 EC_{2x}，结果如表 3 所示。

表3、本发明化合物对大鼠血浆的抗凝血作用（以PT EC_{2x}和aPTT EC_{2x}表示）

实施例编号	PT EC _{2x} (μM)	aPTT EC _{2x} (μM)
阿哌沙班	3.4	10.1
2	2.5	5.0
3	2.4	5.0
5	1.7	4.0

结论：本发明化合物体外对大鼠血浆有明显的抗凝血作用，优于对照化合物阿哌沙班。

(b) 20 名 25-35 周岁健康志愿者，手肘静脉穿刺采血 20 mL 于 3.8%枸橼酸钠抗凝管中，抗凝剂与血的比例为 1：9，2500 转/分钟 4℃离心（Beckman, Allegrax-30R）10 分钟，取上层富含血小板血浆 15000 转/分钟 4℃离心 10 分钟，收集上层贫血小板血浆用于凝血酶原时间（PT）和活化部分凝血活酶时间（aPTT）检测。试剂配制和测试参照试剂盒（均购于 Instrumentation laboratory 公司，批号分别为 N0821168 和 N0820966）说明书。将不同浓度的本发明化合物及阿哌沙班与贫血小板血浆混合（体积比例为 1：9），化合物终浓度为 0-20μM，全自动凝血仪（Instrumentation laboratory, ACL ELITE）测试 PT、aPTT。Origin 拟合二项式计算凝血时间延长一倍所需化合物浓度 EC_{2x}，结果如表 4 所示。

表4、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	PT EC _{2x} (μM)	aPTT EC _{2x} (μM)
阿哌沙班	1.4	5.3
1	3.5	13.5
2	1.1	3.3

3	1.3	6.0
5	0.67	2.8
8	1.4	4.6
9	2.3	5.7
10	1.0	3.3
12	2.2	7.7
15 (化合物1-2)	6.8	8.1
21	0.9	3.5
22	3.9	14.4
28	3.3	11.8
29	3.0	11.1
31	1.4	5.2
32	1.0	3.3
33	0.9	2.6

结论：本发明化合物体外对人血浆有明显的抗凝血作用，特别是实施例 2、8、10、21、31~33 的化合物明显优于对照化合物阿哌沙班。

测试例 4、药代动力学评价

雄性 SD 大鼠（购自上海斯莱克实验动物有限责任公司，许可证号：SCXK（SH）2007000546318）180-220g，禁食给水过夜，3 只大鼠口服灌胃 5 mg/kg，3 只大鼠静脉注射 0.5 mg/kg。口服给药组，在给药前和在给药后 15、30 和 45 分钟以及 1、2、4、8、12 和 24 小时采血；静脉给药组，在给药前和在给药后 5、15 和 30 分钟以及 1、2、4、8、12 和 24 小时采血。血液样品 3500 转/分钟 4℃离心 10 分钟，收集血浆，于-40℃保存。取各时间点大鼠血浆 20 μL，加入含内标的乙腈溶液 200 μL 混合后，涡旋混合 5 分钟，3700 转/分钟离心 15 分钟，取上清液 80 μL 与 80 μL 水混合，取混和液 10 μL 进行 LC-MS/MS（安捷伦科技有限公司，API4000）分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 6.3 软件非房室模型分析，结果如表 5、6 所示。

表5 本发明化合物口服生物利用度实验结果

实施例编号	给药方式	生物利用度F (%)
阿哌沙班	口服	10.6
1	口服	26.2

9	口服	29.3
10	口服	19.9
24	口服	26.2
29	口服	28.0

结论：本发明化合物的生物利用度明显优于对照化合物阿哌沙班。

表 6 本发明化合物 T_{max} 实验结果

实施例编号	给药方式	达峰时间T _{max} (h)
阿哌沙班	口服	2.00
1	口服	0.42
2	口服	1.33
3	口服	1.00
8	口服	0.67
9	口服	0.42
10	口服	1.17
21	口服	0.25
22	口服	1.00
24	口服	0.25

结论：本发明化合物的起效时间明显快于对照化合物阿哌沙班。

测试例 5：兔动静脉旁路血栓模型测定抗血栓作用

- 5 雄性 2 月龄（1.9-2.4kg）新西兰白兔（上海市松江区车墩实验动物良种场），根据体重随机分为溶媒对照组，阿哌沙班组，本发明化合物组。溶媒和各化合物均采用注射泵静脉推注的给药方式，给药体积为 3ml/kg。

- 10 新西兰白兔用戊巴比妥钠(60 mg/kg, i.v) 麻醉后，将留置导管插入到右侧颈动脉和左侧颈静脉。动脉与静脉导管用内含丝线的 8 cm 长的硅化聚乙烯管短路连接。给药 20min 后，打开动静脉分流管，持续分流 40min。完成后将含血栓的聚乙烯管与导管分开，取出聚乙烯管中覆盖丝线的血栓，测定血栓重量，以血栓形成抑制率的形式表示，结果如表 7 所示。

表7 本发明化合物对兔动静脉血栓的抗血栓形成作用

化合物	血栓形成抑制率 (%)			
	剂量 (mg/kg, iv infusion)			
	0.1	0.3	1.0	3.0
阿哌沙班	—	—	63.3	—

化合物9	10.7	40.1	76.0	86.3
------	------	------	------	------

注：“--”表示未测。

结果表明：化合物 9 显著抑制兔动静脉血栓模型的血栓生成，并呈剂量依赖关系。化合物 9 的抗血栓形成作用明显优于同剂量阿哌沙班。

测试例 6：大鼠尾出血模型测定出血时间

5 雄性 10 周龄（300-350g）Sprague-Dawley 大鼠（成都达硕生物科技有限公司），根据体重随机分为溶媒对照组，阿哌沙班组，HSK-1108 组和 HSK-3144 组。溶媒和各化合物均采用口服给药方式，给药体积为 10ml/kg。

10 各组 Sprague-Dawley 大鼠用水合氯醛(300 mg/kg, i.p)麻醉后，于受试化合物口服后药峰时间（溶媒组于给药后 30min），用手术刀片迅速切断距离大鼠尾部顶端 4mm 处，并立即浸入 37℃林格氏液中，观察大鼠尾部出血情况 30min。尾部出血停止后 30s 内不再出血为出血停止，记录出血开始至出血停止的时间。最大观察时间为 30min（更长的出血时间赋值为 30min）。实验结果以出血时间延长倍数表示并以阿哌沙班作为对比药物，结果如表 8 所示。

表 8 本发明化合物对大鼠尾出血时间的影响

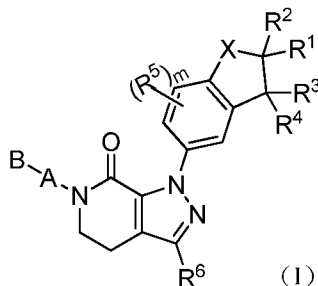
化合物	出血时间延长倍数			
	剂量（mg/kg, po）			
	2	5	10	20
阿哌沙班	3.45	3.62	5.73	--
化合物 9	--	0.86	1.69	3.22

注：“--”表示未测。

15 结果表明：化合物9在剂量20mg/kg下使出血时间延长3-4倍，与阿哌沙班2mg/kg剂量相当。因此，与阿哌沙班相比，化合物9更能降低出血风险，更安全。

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：



(I)

5 A 选自 C₆₋₁₄ 芳基或 5 至 14 元杂芳基，所述芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 5 个 R⁷ 取代；

B 选自 3 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，所述杂环任选进一步被 0 至 3 个取代基所取代，所述取代基选自 R^{7a} 或者 (=O)；

X 选自 O 或者 S(=O)_p；

10 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基烷基、-(CH₂)_nNR⁸R^{8a}、-(CH₂)_nC(=O)NR⁸R^{8a}、-OC(=O)NR⁸R^{8a}、-OC(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-N(R^{8b})C(=O)NR⁸R^{8a}、-N(R⁸)C(=O)OR^{8a}、-N(R⁸)C(=O)R^{8a}、-(CH₂)_nS(=O)_pR⁸、-(CH₂)_n-烯基-R⁸、-(CH₂)_n-炔基-R⁸、C₃₋₁₀ 碳环、3 至 10 元杂环、-O-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环或者 -O-(CH₂)_n-(3 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，所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 -NR⁷R^{7a} 的取代基所取代；

作为选择，R¹ 和 R² 可以形成 (=O)；

作为选择，R³ 和 R⁴ 可以形成 (=O)；

20 作为选择，R¹、R²、R³、R⁴ 中任意两个基团可与它们相连的原子一起形成一个 3 至 6 元环，包含螺环或并环，所述 3 至 6 元环含有 0 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，并且形成的 3 至 6 元环可以任选进一步被 0 至 4 个 R^{7a} 取代；

R⁵ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、巯基、氨基、氰基、-(CR⁷R^{7a})_n-C(=O)-NR⁷R^{7a} 或者 -(CR⁷R^{7a})_nNR⁷R^{7a}；

25 R⁶ 选自 -C(=O)NR⁷R^{7a}、氰基、三氟甲基、-(CH₂)_nS(=O)_pR⁸、-C(R⁷R^{7a})R⁸、-C(R⁷R^{7a})OR⁸、C₃₋₁₀ 碳环或者 3 至 10 元杂环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个 R⁸ 取代；

R^7 和 R^{7a} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-C_{1-5}$ 烷基、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^8)C(=O)R^{8a}$ 、 $-(CR^8R^{8a})_nNR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)_pR^8$ 、 $-(CH_2)_n$ -烯基- R^8 、 $-(CH_2)_n$ -炔基- R^8 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环、 $-C(=O)-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环})$ 、 $-(CH_2)_n-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环})$ 、 $-O-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环或者 $-O-(CH_2)_n-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环})$ ，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述烷基、烷氧基、碳环或者杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环})$ 、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环的取代基所取代；

作为选择， R^7 和 R^{7a} 可以形成 $(=O)$ ；

10 作为选择， R^7 和 R^{7a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环})$ 、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基或 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代；

15 作为选择，当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时，可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环}$ 、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基或 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代；

20 R^8 、 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环；

作为选择， R^8 和 R^{8a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元的杂环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、巯基、氰基、酰胺基、甲基炔基、氨基、 $-C(=O)-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环})$ 、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基或 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代；

m 选自 0、1、2 或者 3；

n 选自 0、1、2、3 或者 4；

p 选自 0、1 或者 2；

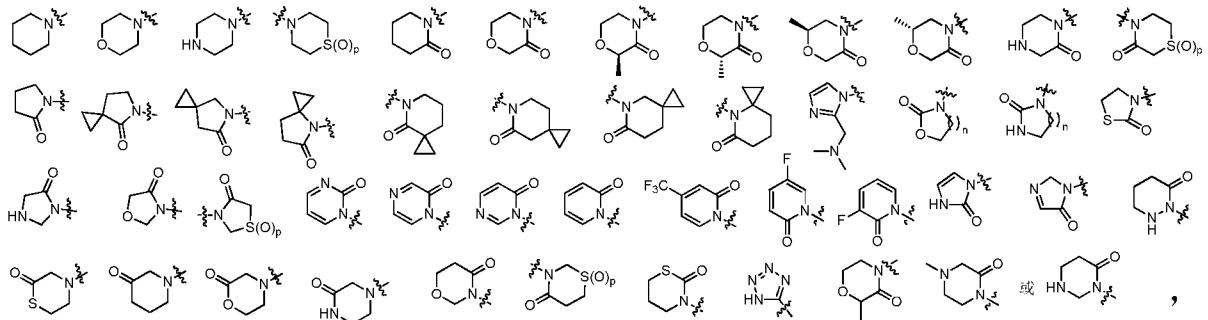
30 条件是该化合物不为：1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺或 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯。

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 O 或 S；

A 选自取代的或未取代的苯基，当被取代时，选择被 1 至 5 个 R^7 取代；

5 B 选自取代或未取代的如下结构之一：



当被取代时，任选进一步被 1 至 3 个取代基所取代，所述取代基选自 R^{7a} 或者 (=O)；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、氨基甲酰基、N-乙基氨基甲基、烯丙基、甲基炔基、环丙基、环丁基、环戊基、-OC(=O)NH(CH₃)、-OC(=O)OCH₃ 或 -NH(C=O)NH(CH₃)；

作为选择， R^1 和 R^2 可以形成 (=O)；

作为选择， R^3 和 R^4 可以形成 (=O)；

作为选择，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可以形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、N-烷基吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基或四氢吡咯基；

R^5 选自 H、F、Cl、Br、I、三氟甲基、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、氨基甲酰基或者氨基亚甲基；

R^6 选自 -C(=O)NR⁷R^{7a}、氰基、三氟甲基、-(CH₂)_nS(=O)₂R⁸、-C(R⁷R^{7a})R⁸、-C(R⁷R^{7a})OR⁸、C₃₋₄ 碳环或者 3 至 4 元杂环，所述碳环或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个 R^8 取代，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

R^7 和 R^{7a} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、羟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、乙酰基、氨基甲酰基、烯丙基、甲基炔基、环丙基、环丙基亚甲基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、吡咯基、哌啶基、四氢呋喃基或四氢吡咯基；

作为选择， R^7 和 R^{7a} 可以形成 (=O)；

作为选择, R^7 和 R^{7a} 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-5} 碳环或 3 至 5 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

作为选择, 当两个 R^{7a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起形成 C_{3-5} 碳环或 3 至 5 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

- 5 R^8 选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、氧杂环丙基、氧杂环丁基或氮杂环丁基;

m 选自 0、1 或者 2;

n 选自 0、1 或者 2;

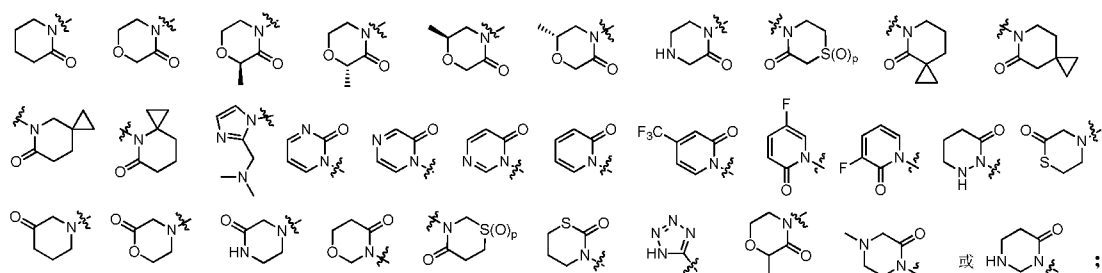
p 选自 0、1 或者 2。

- 10 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:

X 为 O;

A 为苯基, 其中苯基任选进一步被 0 至 4 个 F 取代;

B 选自如下结构之一:



15

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基或乙氧基;

作为选择, R^1 和 R^2 可以形成(=O);

作为选择, R^3 和 R^4 可以形成(=O);

- 20 作为选择, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可以形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、N-烷基吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基或四氢吡咯基;

R^5 各自独立的选自 H、F、Cl、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或者异丙氧基;

- 25 R^6 选自氨基甲酰基、2-异丙醇基、1-环丙醇基、氰基、三氟甲基、1-氟乙基、乙氧基甲酰基、1-氟甲基、1,1-二氟甲基、1-羟基乙基或 1-羟基甲基;

m 选自 0、1 或者 2;

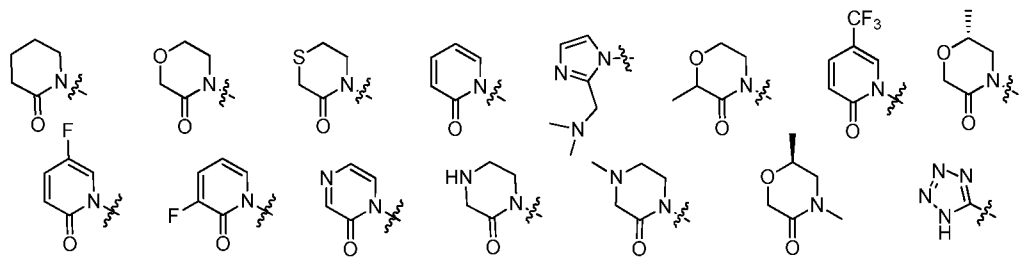
p 选自 0、1 或者 2。

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：

X 为 O；

A 为苯基，其中苯基任选进一步被 0 至 4 个 F 取代；

5 B 选自如下结构之一：



R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立的选自 H、甲基或乙基；

作为选择， R^1 和 R^2 可以形成(=O)；

作为选择， R^3 和 R^4 可以形成(=O)；

10 作为选择，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中任意两个基团可以形成环丙基；

R^5 各自独立的选自 H、F、Cl、三氟甲基、羟基、甲基或者乙基；

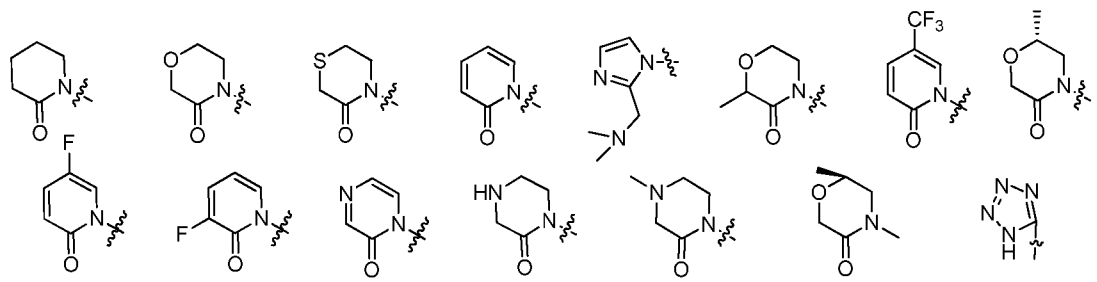
R^6 选自氨基甲酰基、2-异丙醇基、1-环丙醇基、氰基、三氟甲基、1-氟乙基、乙氧基甲酰基、1-氟甲基、1,1-二氟甲基、1-羟基乙基或1-羟基甲基。

15 5、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 为 O；

A 为苯基，其中苯基任选进一步被 0 至 4 个 F 取代；

B 选自如下结构之一：



20 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立的选自 H 或甲基；

R^5 各自独立的选自 H、F、Cl 或者甲基；

R^6 选自氨基甲酰基、2-异丙醇基、1-环丙醇基、氰基、三氟甲基、1-氟乙基、乙氧基甲酰基、1-氟甲基、1,1-二氟甲基、1-羟基乙基或1-羟基甲基。

6、根据权利要求 5 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：

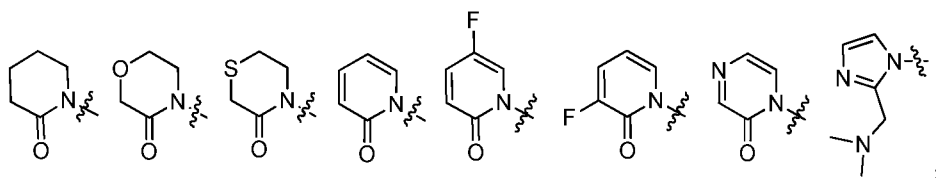
R^5 选自 H 或 F； R^6 为氨基甲酰基。

7、根据权利要求 5 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 为 O；

A 为苯基，其中苯基可以进一步被 1 个 F 取代；

B 选自如下结构之一：



10 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立的选自 H；

R^5 各自独立的选自 H 或者 F；

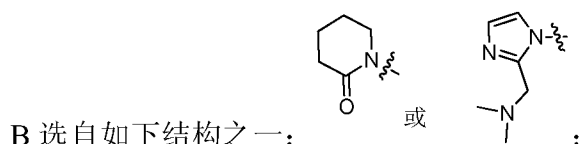
R^6 为氨基甲酰基；

m 为 1。

8、根据权利要求 5 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 为 O；

A 为苯基，其中苯基可以进一步被 1 个 F 取代；



R^1 、 R^2 各自独立的选自 H 或者甲基；

20 R^3 、 R^4 各自独立的选自 H；

R^5 各自独立的选自 H 或者 F；

R^6 选自氨基甲酰基或者三氟甲基；

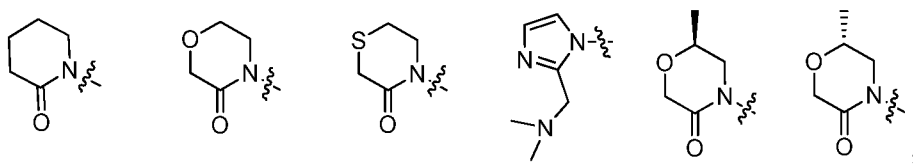
m 为 1。

9、根据权利要求 5 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 为 O；

A 为苯基，其中苯基可以进一步被 1 个 F 取代；

B 选自如下结构之一:



R^1 、 R^2 各自独立的选自 H 或者甲基;

R^3 、 R^4 各自独立的选自 H;

5 R^5 各自独立的选自 H 或者 F;

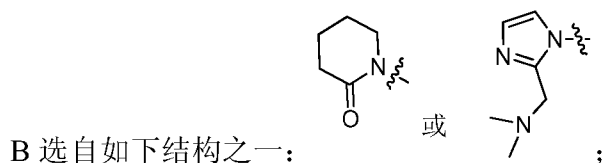
R^6 选自氨基甲酰基或者三氟甲基;

m 为 1。

10、根据权利要求 5 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:

10 X 为 O;

A 为苯基, 其中苯基可以进一步被 1 个 F 取代;



B 选自如下结构之一:

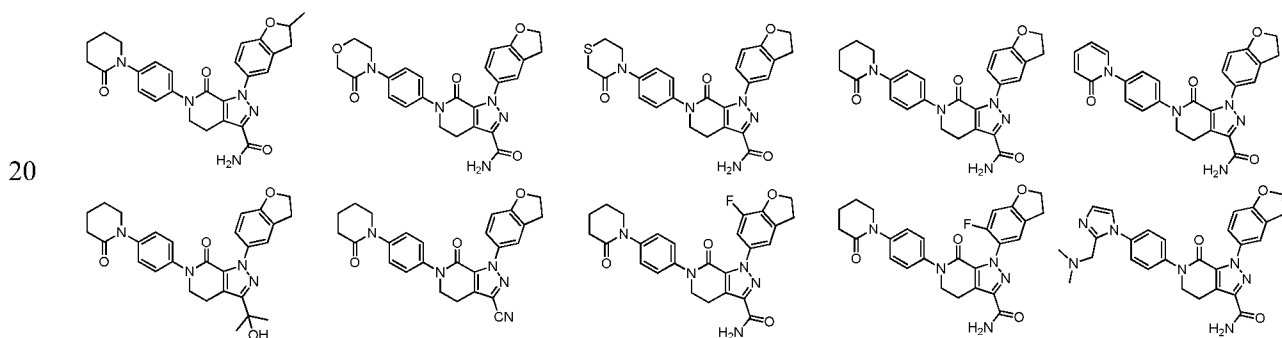
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 各自独立的选自 H;

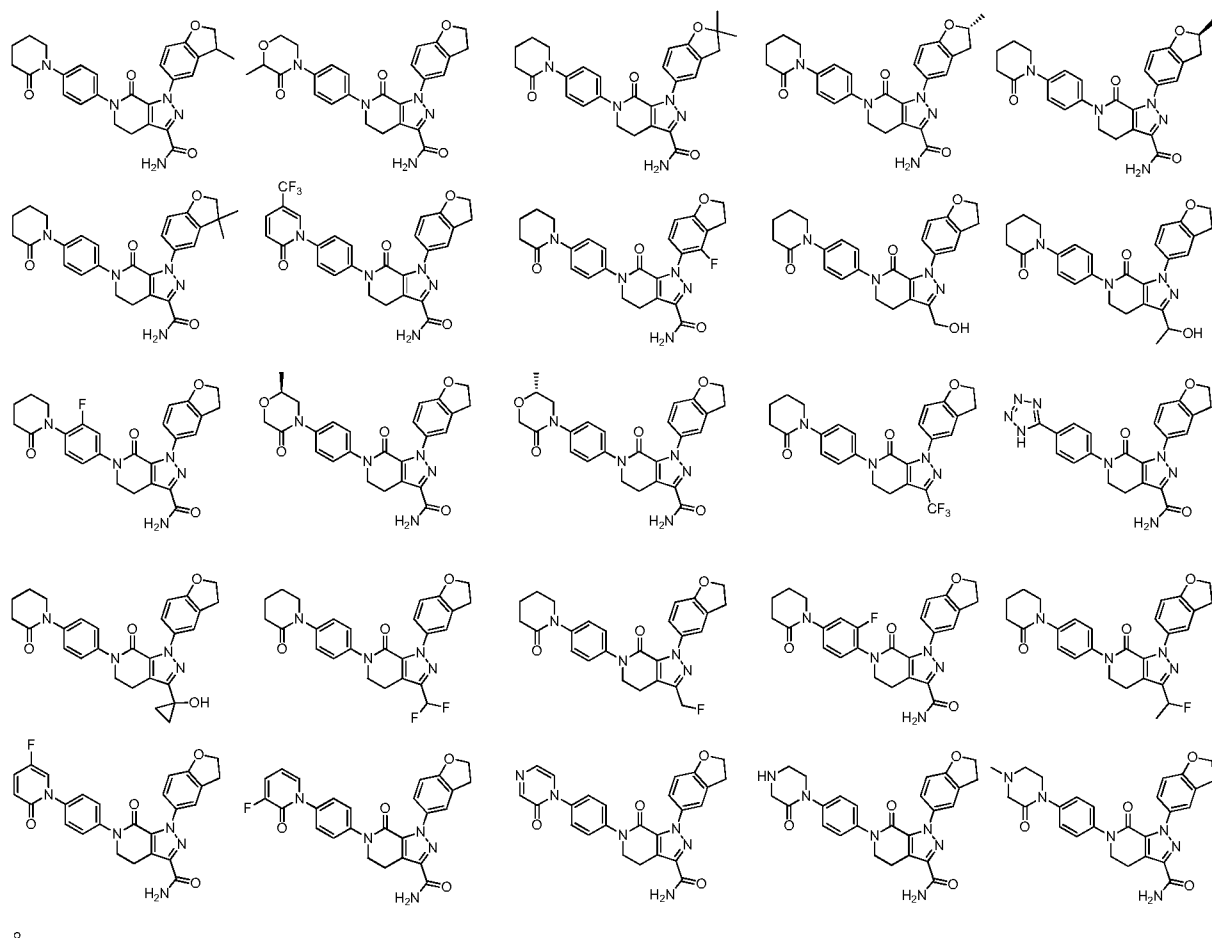
R^5 各自独立的选自 H 或者 F;

15 R^6 为氨基甲酰基;

m 为 1。

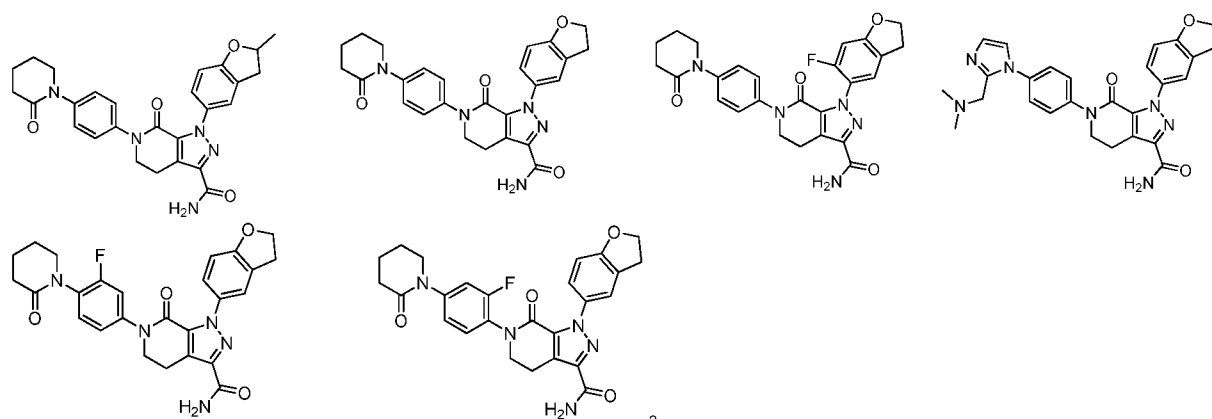
11、根据权利要求 1 或者 5 所述的化合物, 或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药, 其中化合物选自如下结构之一:





o

12、根据权利要求 11 所述的化合物，或者其立体异构体、氮氧化合物、水合物、溶
5 剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、共晶或前药，其中化合物选自如下结构之一：



o

13、根据权利要求 1~12 中任一项所述的化合物，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，其中所述的盐选自盐
10 酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、扁桃酸盐、
富马酸盐、丙二酸盐、苹果酸盐、2-羟基丙酸盐、草酸盐、羟乙酸盐、水杨酸盐、葡萄糖
醛酸盐、半乳糖醛酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐、门冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、肉桂

酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、三氟甲磺酸盐或它们的组合。

14、根据权利要求 1~12 中任一项所述的化合物，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，其中共晶形成物包括脯氨酸、苯丙氨酸、焦谷氨酸。

5 15、一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效剂量的根据权利要求 1~12 中任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。

16、权利要求 1~12 中任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，在制备治疗血栓栓塞疾病的药
10 物中的用途。

17、根据权利要求 16 所述的用途，其中所述的血栓栓塞疾病选自静脉血栓形成、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
15 风或者脑血管疾病。

18、含有权利要求 1~14 中任一项所述的化合物或其药学上可以接受的盐的药物试剂，其中所述药物试剂包括：治疗上有效剂量的第一种治疗剂和第二种治疗剂，其中所述
20 第一治疗剂是权利要求 1~14 中的任一个权利要求中的所述化合物或其药学上可以接受的盐形式，所述第二治疗剂是选自第二种 Xa 因子抑制剂、抗凝剂、抗血小板剂、凝血酶抑制剂、溶血栓剂以及纤维蛋白溶解剂中的至少一种试剂。

19、根据权利要求 18 所述的药物试剂，其中所述第二种治疗剂是选自华法林、阿司匹林、氯吡格雷、未分级肝素、低分子量肝素、合成的五糖、水蛙素、阿加由班、阿可匹林、布洛芬、甲氧奈丙酸、苏灵大、吲哚美辛、甲灭酸、屈噁昔康、双氯芬酸、苯磺唑酮、吡罗昔康、噻氯匹定、氯吡格雷、替罗非班、埃替菲巴肽、阿昔单抗美加拉群、二硫
25 酸水蛭素、组织纤溶酶原激活剂、修饰的组织型纤溶酶原激活剂、复合纤溶酶链激酶、尿激酶和链激酶中的至少一种试剂。