(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 3 月 27 日 (27.03.2014)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2014/044107 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 413/14 (2006.01)	*A61K 31/444* (2006.01)
C07D 211/76 (2006.01)	*A61K 31/454* (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)	*A61K 31/451* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	*A61K 31/4418* (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)	*A61P 7/02* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	*A61P 9/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/082020

(22) 国际申请日: 2013 年 8 月 22 日 (22.08.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210349492.6 2012 年 9 月 18 日 (18.09.2012) CN

(71) 申请人: **上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 **江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: **许建烟 (XU, Jianyan)**; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 **吕贺军 (LYU, Hejun)**; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 **屈博磊 (QU, Bolei)**; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 **董庆 (DONG, Qing)**; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: **北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.)**; 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (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, 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)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

WO 2014/044107 A1

(54) **Title**: PYRAZOL[3,4-C] PYRIDINE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD AND USE IN MEDICINE THEREOF

(54) **发明名称** : 吡唑并[3,4-c]吡啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

(57) **Abstract**: The present invention relates to a pyrazol[3,4-c] pyridine derivative, preparation method and use in medicine thereof. Specifically, the present invention relates to a novel pyrazol[3,4-c] pyridine derivative, preparation method thereof and a pharmaceutical composition comprising the derivative and use thereof as a therapeutic agent, especially their use as Xa factor inhibitors and in the preparation of drugs for treating diseases like thromboembolism.

(57) **摘要**: 本发明涉及吡唑并[3,4-c]吡啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言，本发明涉及一种新的吡唑并[3,4-c]吡啶类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂，特别是作为 Xa 因子抑制剂和在制备治疗血栓栓塞等疾病的药物中的用途。

吡唑并[3,4-*c*]吡啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一类新的吡唑并[3,4-*c*]吡啶类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为Xa因子抑制剂和在制备治疗和预防血栓栓塞等疾病的药物中的用途。

背景技术

心脑血管疾病是当今世界上第一大致死病因。其中心血管疾病包括深静脉血栓(DVT)、心肌梗塞(MI)、肺栓塞(PE)和房颤所致中风等，而血栓的形成是心肌梗死、卒中、深静脉血栓、肺栓塞、心肌梗死、卒中、房颤所致中风等心血管疾病的重要致病因素。根据美国心脏协会2009年公布的数据，2005年每10000个美国人有278.9人死于心血管疾病，2006年共2425,900例死亡中有829072例(34.2%)属于心血管致死病因，即每2.9例中有1例是死于心血管疾病。

关键器官的脉管系统被血凝块堵塞时，会引起血栓栓塞，影响氧气及养分的正常供给，当血凝块发展到堵塞动脉管，极有可能引发中风或心脏病。静脉血栓栓塞(VTE)的发病率和死亡率极高，每年欧盟的VTE发生人数超过100万，每年死亡人数高达50多万。在美国，每年的VTE发病人数超过60万，死亡人数近30万。

标准的VTE治疗包括维生素K拮抗剂如华法林(warfarin)联合普通肝素(unfractionate heparin, UFH)或小分子量肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)给药，然而这种治疗方法有着大量的限制，warfarin为口服给药，但起始作用慢、个体差异大、治疗窗口窄、受食物和药物的影响大，需经常监测国际标准凝血时间比(INR)，可能增加治疗成本；而作用快疗效显著的普通肝素只能通过肠胃外给药，抗凝效果难以预测，又伴随有生命危险的肝素诱导的血小板减少症，同时有高出血风险，需要对患者进行严密的监护。由于上述的限制，近来已研发选择性抑制单一特定凝血因子的抗凝血剂，可分为直接凝血酶抑制剂(DTIs)和凝血因子Xa抑制剂。

通常情况下，凝血蛋白以非活性状态存在于血液中。当血管损伤，将触发凝血级联反应，最终导致形成纤维蛋白凝块，稳定后形成血栓。凝血过程包括内源性(维持)和外源性两大途径。当血管内膜破裂时，血清中的因子XII(factor XII, fXII)在激肽酶的存在下被激活形成因子XIIa(factor XIIa, fXIIa)，fXIIa催化fXI形成的活化状态的fXIa剪切下游的fIX产生有活性的fIXa，fIXa与VIIIa结合，在Ca离子和磷脂的存在下，被凝血酶或fXa激活形成复合物称凝血酶原激活物，该复合物又反过来激活因子X(factor X, fX)，形成fXa。凝血酶原激活物催化因子II形成

具活性的 fIIa，将下游的因子 I 水解生成不溶于水的纤维蛋白，形成血凝块。参与这个凝血过程的因子全部都在血清中，因此称为内源性途径。外源性凝血由组织损伤释放因子 III 启动，当血管破裂时，组织因子 III 与血清中被活化的 fVIIa 形成复合物，在 Ca^{2+}存在的条件下激活 fX 成为 fXa。fXa 形成之后，外源性凝血与内源性凝血的过程便一致了。

综上，凝血级联反应是一系列蛋白酶通过外源(组织因子，因子 VIIa)和内源(因子 XIIa，XIa，IXa 和 VIIIa)通路逐步激活的过程。级联反应最终汇集到 Xa 因子而形成一个共同通路，而凝血酶 (凝血因子 IIa)在凝血反应中起核心作用，因此二者都是抗凝药物的主要作用靶点。Xa 因子抑制剂可选择性抑制 Xa 因子，延长凝血时间，减少凝血酶生成而达到抗血栓作用。

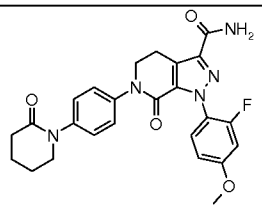
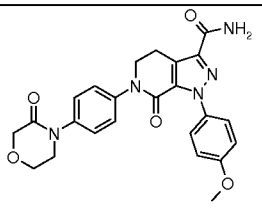
目前公开了一系列的 Factor Xa 抑制剂的专利申请，其中包括 WO2001047919、WO2008006479、WO2007137801 或 WO2006047528 等。

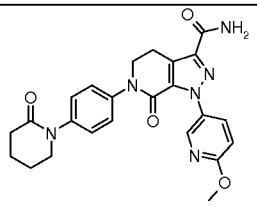
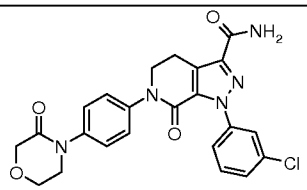
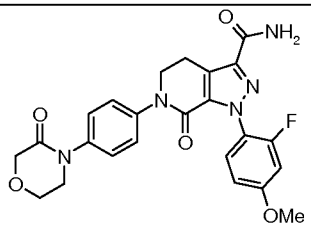
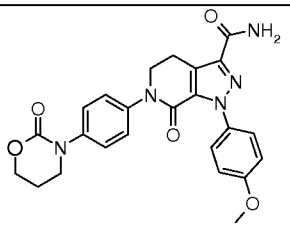
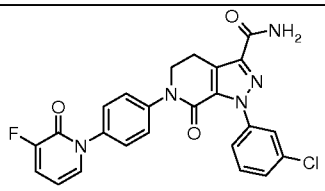
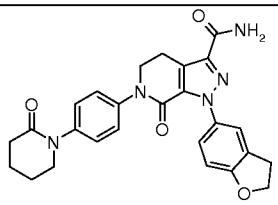
尽管目前已公开了一系列的抗血栓作用的 Factor Xa 抑制剂，但仍需要开发新的具有更好的药效的化合物，经过不断努力，本发明设计了一系列新的化合物，并发现这些化合物表现出优异的效果和作用。

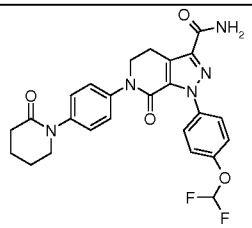
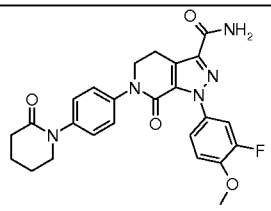
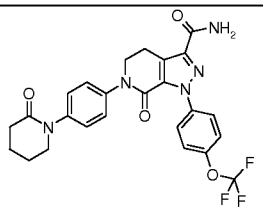
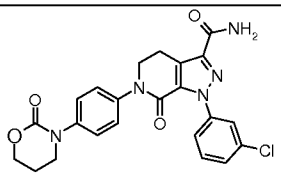
发明内容

本发明的目的在于提供如表 1 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式、及其可药用的盐：

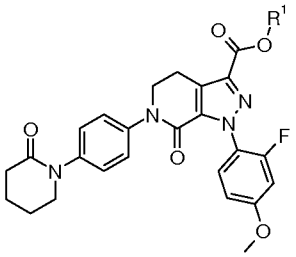
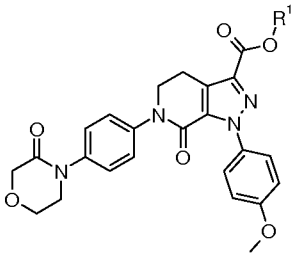
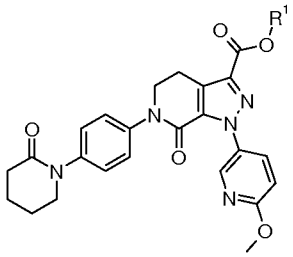
表 1

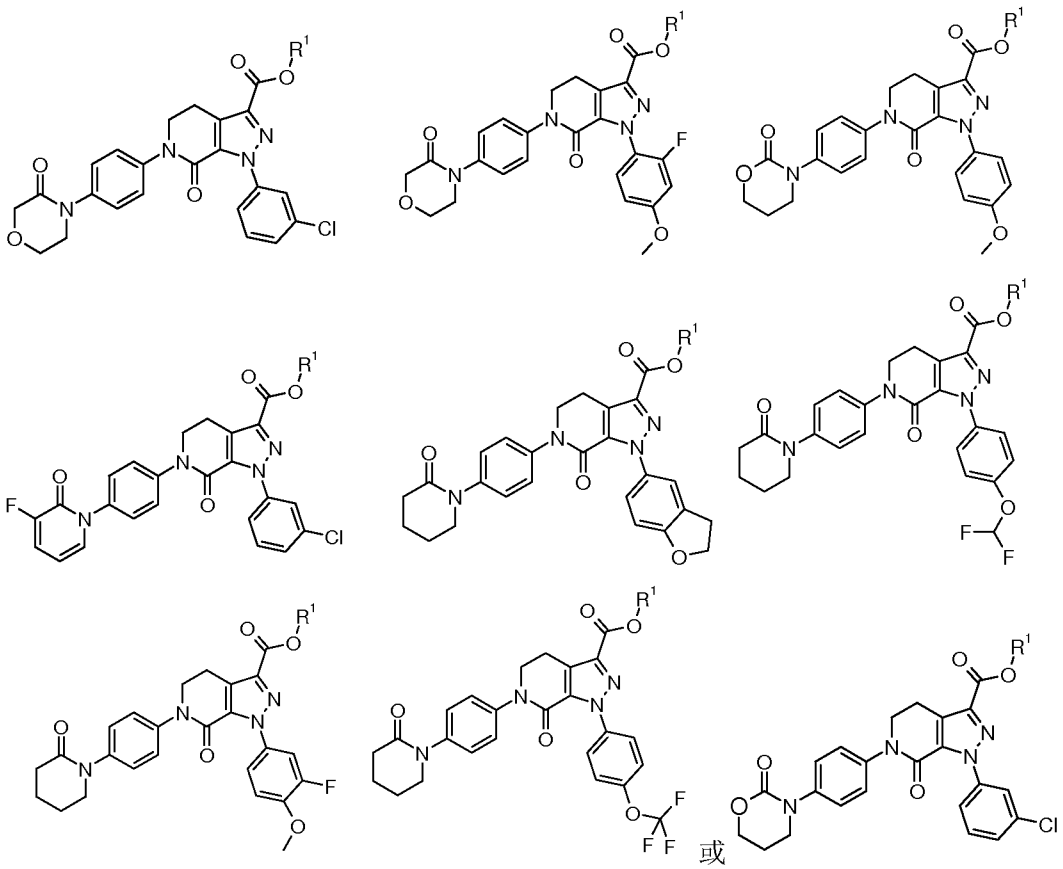
实施例编号	化合物结构与命名
1	
	1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺
2	
	1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

3	
	1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺
4	
	1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺
5	
	1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺
6	
	1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺
7	
	1-(3-氯苯基)-6-(4-(3-氟-2-羰基吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺
8	
	1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢 -1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

9	
	1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺
10	
	1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺
11	
	7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺
12	
	1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4- (2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

本发明还涉及如下所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



这些化合物可作为合成表 1 中对应化合物的中间体，其中：R^1 为烷基；优选 C_{1-6} 烷基，更优选 C_{1-4} 烷基，最优选为乙基。

进一步，本发明的另一方面涉及一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的表 1 所示化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐和其可药用的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明的另一方面涉及表 1 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备预防和/或治疗血栓栓塞性疾病的用途。其中所述的疾病选自心急梗塞、心绞痛、血管成型术或主动脉冠状动脉分流术后的再阻塞和再狭窄、中风、短暂的局部缺血发作、周围动脉闭塞性疾病、肺栓塞或深部静脉血栓形成。

本发明的另一方面涉及表 1 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备预防和/或治疗通过抑制因子 Xa 正性影响的疾病的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及表 1 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备治疗弥散性血管内凝血的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及表 1 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备抑制因子 Xa 的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及一种调控抑制因子 Xa 活性，优选抑制抑制因子 Xa 活性的方法，该方法包括给予所需患者治疗有效量的表 1 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及一种治疗或预防制备预防和/或治疗血栓栓塞性疾病的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的表 1 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。其中所述的疾病选自心急梗塞、心绞痛、血管成型术或主动脉冠状动脉分流术后的再阻塞和再狭窄、中风、短暂的局部缺血发作、周围动脉闭塞性疾病、肺栓塞或深部静脉血栓形成。

本发明的另一方面涉及一种在制备预防和/或治疗通过抑制因子 Xa 正性影响的疾病的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的表 1 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及一种制备治疗弥散性血管内凝血疾病的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的表 1 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

发明的详细说明

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，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，更优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基

丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代。

“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，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1～3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

附图说明

图 1 表示本发明实施例 1 化合物与 APIXABAN 的 APTT 参数对比。

图 2 表示本发明实施例 1 化合物与 APIXABAN 的 PT 参数对比。

具体实施方式

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(^{1}H NMR)和/或质谱(MS)来确定的。^{1}HNMR 位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。^{1}H NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代甲醇(CD_3OD)、氘代氯仿($CDCl_3$)，六氘代二甲基亚砜(DMSO-d_6)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号：Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 色谱柱)。

IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

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～0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm～0.5 mm。

硅胶柱一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

碱性氧化铝柱一般使用国药层析用 FCP200~300 目碱性氧化铝为载体。

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，或可以于 ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶远化学科技(Accela ChemBio Inc) 和达瑞化学品等公司处购买。

实施例中无特殊说明，反应均在氮气或氩气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

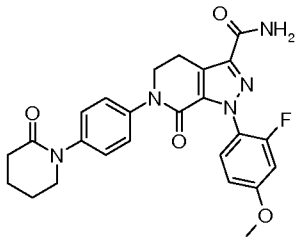
实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃～30℃。

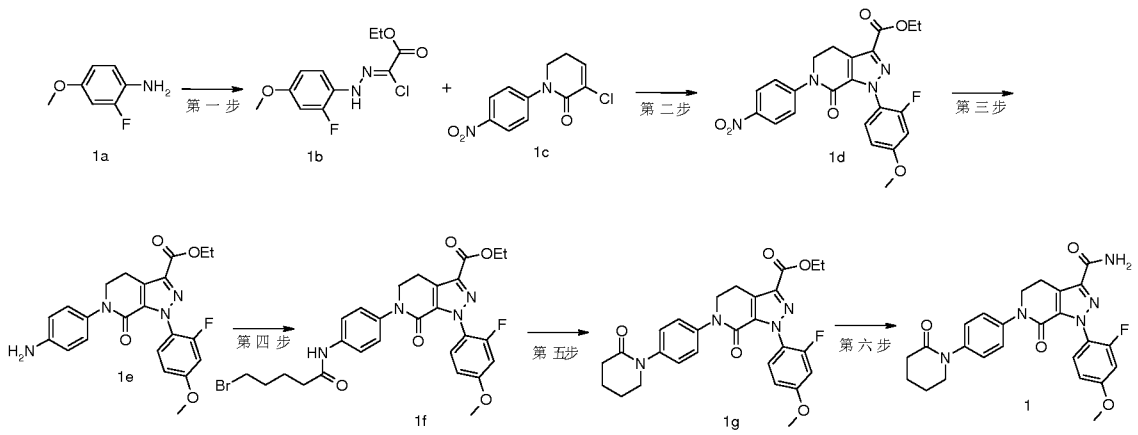
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂的体系有：二氯甲烷和甲醇体系，正己烷和乙酸乙酯体系，石油醚和乙酸乙酯体系，丙酮，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：正己烷和乙酸乙酯体系，C：二氯甲烷和丙酮体系，D: 甲醇，E: 石油醚和乙酸乙酯，F: 乙酸乙酯和甲醇，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺等碱性或醋酸等酸性试剂进行调节。

实施例 1

1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺





第一步

2-氯-2-(2-(2-氟-4-甲氧基苯基)亚肼基)乙酸乙酯

将 2-氟-4-甲氧基苯胺 1a (10.20 g，72.30 mmol)加入 30 mL 水中，0℃下，缓慢滴加 18 mL 浓盐酸和 12.7 mL 40%的亚硝酸钠水溶液，0℃搅拌反应 1.5 小时，0℃保存为备用液 1。将 2-氯乙酰乙酸乙酯(12.90 g，78.80 mmol)和醋酸钠(11.80 g，144.60 mmol)加入 50 mL 丙酮和水(V/V=2：3)的混合溶液中，0℃滴加备用液 1，滴毕，0℃搅拌反应 1 小时，0℃静置 12 小时。向反应液中加入 200 mL 二氯甲烷和 20 mL 甲醇，冰水浴下，搅拌反应 3 小时，升至室温，搅拌反应 20 小时，分液，水相用 200 mL 二氯甲烷萃取，合并有机相，依次用水(150 mL)和饱和氯化钠溶液(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到标题产物 2-氯-2-(2-(2-氟-4-甲氧基苯基)亚肼基)乙酸乙酯 1b (20.10 g，黄色固体)，产率：100%。

第二步

1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-6-(4-硝基苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 3-氯-1-(4-硝基苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1*H*)-酮 1c (9 g，36 mmol，采用公知的方法“*Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 2011,54(8), 418-425*”制备而得)和 2-氯-2-(2-(2-氟-4-甲氧基苯基)亚肼基)乙酸乙酯 1b (9.75 g，36 mmol)溶解于 150 mL 甲苯中，加入三乙胺(11 g，107 mmol)，90℃搅拌反应 12 小时。向反应液中加入 200 mL 二氯甲烷和 200 mL 水，分液，水相用二氯甲烷(200 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(200 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到标题产物 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-6-(4-硝基苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 1d (8.40 g，淡黄色固体)，产率：51%。

第三步

6-(4-氨基苯基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-6-(4-硝基苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 1d (6 g，13.20 mmol)溶解于 120 mL 甲醇中，加入 10%钯碳(1.20 g，20%)，氢气置换三次，搅拌反应 1 小时。过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 6-(4-

氨基苯基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 1e (5.30 g，黄色固体)，产率：94.6%。

第四步

6-(4-(5-溴戊酰胺)苯基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 6-(4-氨基苯基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 1e (5.30 g，12.50 mmol)和三乙胺(3.80 g，37.50 mmol)溶解于 100 mL 二氯甲烷中，0℃滴加 10 mL 5-溴戊酰氯(3.20 g，16.20 mmol)的二氯甲烷溶液，滴毕，升至室温，搅拌反应 3 小时。向反应液中加入 50 mL 水，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩用过滤，得到标题产物 6-(4-(5-溴戊酰胺)苯基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 1f (7.35 g，油状物)，产率：100%。

第五步

1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 6-(4-(5-溴戊酰胺)苯基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 1f (7.35 g，12.50 mmol)溶解于 100 mL 四氢呋喃中，0℃下加入叔丁醇钾(1.70 g，15 mmol)，升至室温，搅拌反应 1 小时。向反应液中加入 50 mL 饱和氯化铵溶液，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 1g (3.90 g，黄色固体)，产率：61.9%。

第六步

1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

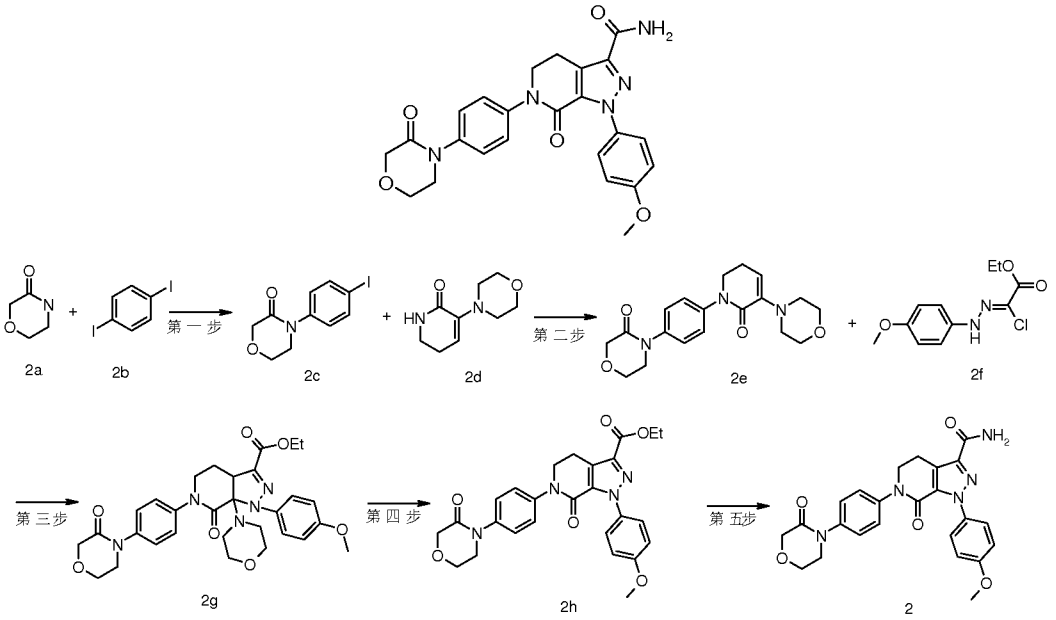
将 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 1g (2.50 g，5 mmol)溶解于 60 mL 甲酰胺和 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(V/V=1:5)中，50℃下加入 5 mL 原甲酸三甲酯和三氟乙酸(0.10 g，1 mmol)，50℃搅拌反应 30 分钟，加入 5 mL 甲醇钠(2.70 g，25 mmol)的甲醇溶液，50℃搅拌反应 1.5 小时。向反应液中加入 150 mL 水，用二氯甲烷(200 mL×2)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(100 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺 1 (1.70 g，黄色固体)，产率 70.8%。

MS m/z (ESI): 478.4 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.71-6.78 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.55-2.60 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 4H).

实施例 2

1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺



第一步

4-(4-碘苯)吗啉-3-酮

将吗啉-3-酮2a (0.46 g，4.99 mmol，采用公知的方法文献“*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom), 2012，48(1)，145-147*”制备而得)和1,4-二碘苯2b (3 g，9.09 mmol)溶解于5 mL二氧六环中，依次加入碘化亚酮(0.04 g，0.23 mmol)、碳酸铯(4.44 g，13.60 mmol)和*N*,*N*′-二甲基乙二胺(0.08 g，0.91 mmol)，90℃搅拌反应12小时。过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物，得到标题产物4-(4-碘苯)吗啉-3-酮2c (0.80 g，淡黄色固体)，产率：30%。

第二步

4-(4-(3-吗啉-2-羰基-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)苯基)吗啉-3-酮

将 3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1*H*)-酮 2d (419 mg，2.31 mmol，采用 “专利申请WO2004083177” 公开的方法制备而得)和 4-(4-碘苯)吗啉-3-酮 2c (700 mg，2.31 mmol)溶解于 10 mL 二氧六环中，依次加入碘化亚酮(21.90 mg，0.12 mmol)、碳酸铯(2.20 g，6.90 mmol)和 *N*,*N*′-二甲基乙二胺(40 mg，0.46 mmol)，回流反应 40 小时。过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 4-(4-(3-吗啉-2-羰基-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)苯基)吗啉-3-酮 2e (370 mg，黄色固体)，产率：36.5%。

第三步

1-(4-甲氧基苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将4-(4-(3-吗啉-2-羰基-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)苯基)吗啉-3-酮2e (357 mg，1 mmol)和(*Z*)-2-氯-2-(2-(4-甲氧基苯基)亚肼基)乙酸乙酯2f (256 mg，1 mmol，采用公知的方法"*Synthesis, 2011(2d), (11), 1799-1803*"制备而得)溶解于20 mL乙酸乙酯中，加入三乙胺(505 mg，5 mmol)，回流反应4小时，60℃搅拌反应12小时。向反应液加入20 mL水，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物，得到标题产物1-(4-甲氧基苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯2g (370 mg，黄色固体)，产率：64.1%。

第四步

1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 1-(4-甲氧基苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 2g (200 mg，0.35 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中，加入 0.9 mL 4 *M* 盐酸，0℃搅拌反应 4 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8~9，用二氯甲烷(30 mL×2)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 2h (200 mg，黄色固体)，产率：100%。

第五步

1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

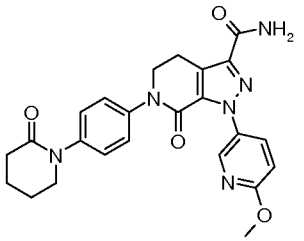
将 1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 2h (200 mg，0.35 mmol)溶解于 10 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，依次加入 2 mL 甲酰胺，2 mL 原甲酸三甲酯和 6 μL 三氟乙酸，50℃搅拌反应 30 分钟。加入 6 mL 甲醇钠(189 mg，3.50 mmol)的甲醇溶液，50℃搅拌反应 5 小时。将反应液倒入 10 mL 水中，用二氯甲烷(20 mL×2)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺 2 (40 mg，黄色固体)，产率：25%。

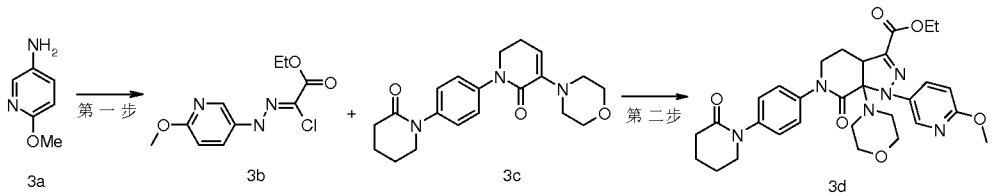
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, 2H), 7.33-7.39 (m, 4H), 6.94 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.39

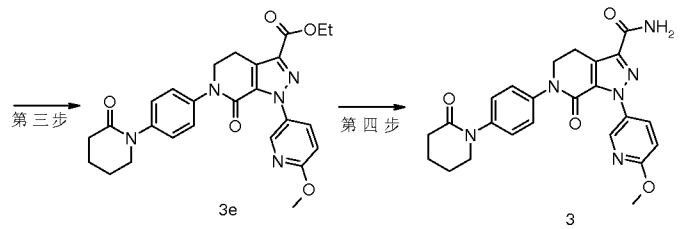
(t, 2H).

实施例 3

1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺







第一步

(*Z*)-2-氯-2-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)亚肼基)乙酸乙酯

3-吗啉-1-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1*H*)-酮

将 6-甲氧基吡啶-3-胺 3a (2 g，16 mmol)加入 8 mL 水中，0℃下，缓慢滴加 3.9 mL 浓盐酸和 10 mL 亚硝酸钠(1.33 g，19 mmol)的水溶液，0℃搅拌反应 2 小时，保存为备用液 1。将醋酸钠(3.03 g，37 mmol)溶解于 20 mL 水中，加入 16 mL 丙酮和 2-氯乙酰乙酸乙酯(2.65 g，16 mmol)，0℃滴加备用液 1，滴毕，0℃搅拌反应 3 小时，加入 100 mL 二氯甲烷静置 12 小时。分液，水相用二氯甲烷(200 mL×3)萃取，合并有机相，依次用水(150 mL)和饱和氯化钠溶液(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*Z*)-2-氯-2-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)亚肼基)乙酸乙酯 3b (3.40 g，黄色固体)，产率：72.3%。

第二步

1-(6-甲氧基吗啉-3-基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将(*Z*)-2-氯-2-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)亚肼基)乙酸乙酯3b (86.90 mg，0.34 mmol)和3-吗啉-1-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1*H*)-酮3c (120 mg，0.34 mmol，采用“专利申请WO2003049681”公开的方法制备而得)溶解于10 mL乙酸乙

酯中，加入三乙胺(102.20 mg，1.01 mmol)，回流反应22小时。反应液依次用水(10 mL)和饱和氯化钠溶液(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物，得到标题产物1-(6-甲氧基吗啉-3-基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯3d (100 mg，无色油状物)，产率：51%。

MS m/z (ESI): 577.3 [M+1]

第三步

1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 1-(6-甲氧基吗啉-3-基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 3d (100 mg，0.17 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中，0℃下滴加 210 μL 4*M* 盐酸，搅拌反应 2 天。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 7~8，加入水(10 mL)，用二氯甲烷(15 mL×3)萃取，合并有机相，依次用水(10 mL)和饱和氯化钠溶液(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到标题产物 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 3e (100 mg，无色油状物)，产率：100%。

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

第四步

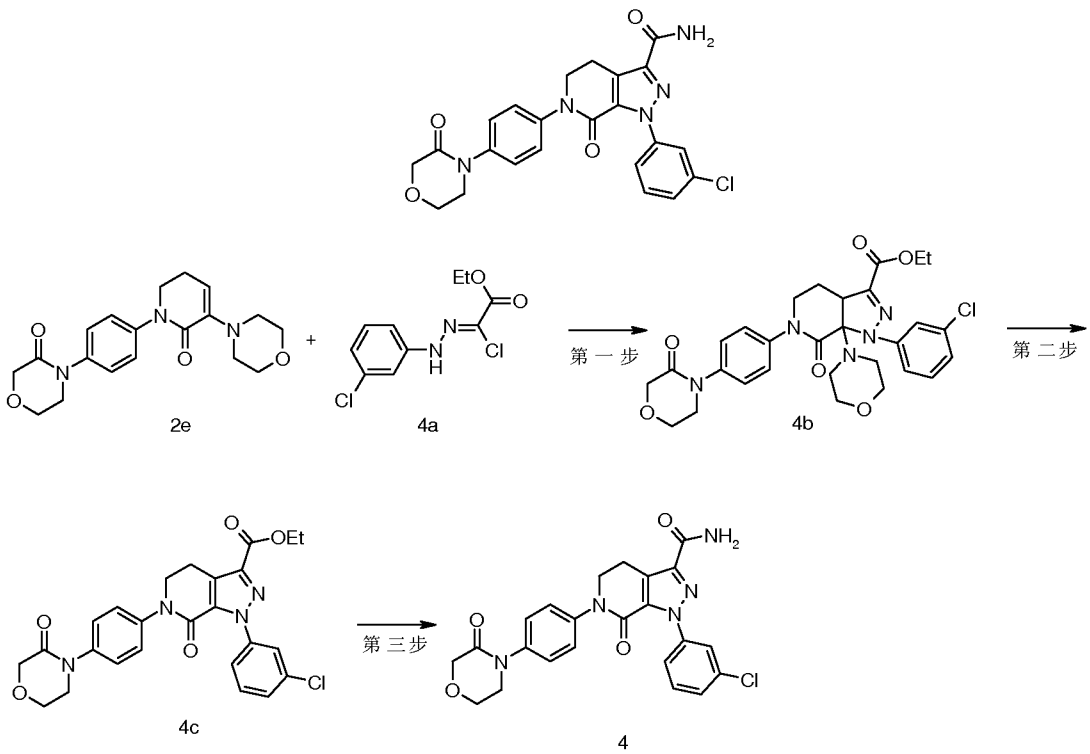
1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

将 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 3e (100 mg，0.20 mmol)溶解于 3 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，依次加入 1 mL 甲酰胺，1 mL 原甲酸三甲酯和 3 μL 三氟乙酸，50℃搅拌反应 30 分钟。加入 1.5 mL 甲醇钠(32 mg，0.59 mmol)的甲醇溶液，50℃搅拌反应 5 小时。将反应液倒入 10 mL 水中，用二氯甲烷(15 mL×3)萃取，合并有机相，依次用水(15 mL)和饱和氯化钠溶液(15 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺 3 (30 mg，白色固体)，产率：31.8%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.78-1.90 (m, 4H).

实施例 4

1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺



第一步

1-(3-氯苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 4-(4-(3-吗啉-2-羰基-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)苯基)吗啉-3-酮 2e (300 mg，0.84 mmol)和(*Z*)-2-氯-2-(2-(3-氯苯基)亚肼基)乙酸乙酯 4a (172 mg，0.84 mmol，采用公知的方法"*Synthesis, 2011, (11), 1799-1803*"制备而得)溶解于 20 mL 乙酸乙酯中，加入三乙胺(424 mg，4.20 mmol)，75℃搅拌反应 12 小时。向反应液加入 30 mL 水，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 1-(3-氯苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 4b (489 mg，淡黄色固体)，产率：100%。

第二步

1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 1-(3-氯苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 4b (489 mg，0.84 mmol)溶解于 20 mL 四氢呋喃中，加入 2.2 mL 4 *M* 盐酸，0℃搅拌反应 2 小时，0℃静置 48 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8，加入水(30 mL)和二氯甲烷(30 mL)，分液，水相用二氯甲烷(30 mL×2)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并

[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 4c (200 mg，黄色固体)，产率：100%。

第三步

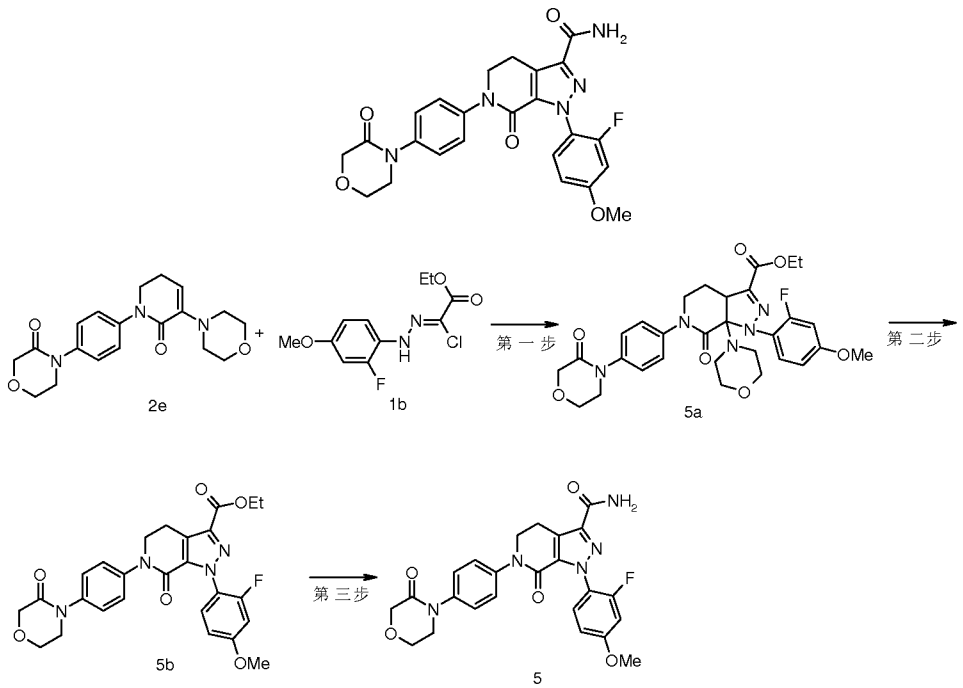
1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

将 1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 4c (150 mg，0.30 mmol)溶解于 10 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，依次加入 2.8 mL 甲酰胺，1 mL 原甲酸三甲酯和 4.6 μL 三氟乙酸，50℃搅拌反应 30 分钟。加入 1.2 mL 甲醇钠(160 mg，2.96 mmol)的甲醇溶液，50℃搅拌反应 5 小时。将反应液倒入 20 mL 水中，用二氯甲烷(20 mL×2)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺 4 (50 mg，淡黄色固体)，产率：35%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61(dd, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 7.34-7.41 (m, 6H), 6.84 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.40 (t, 2H).

实施例 5

1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺



第一步

1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 4-(4-(3-吗啉-2-羰基-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)苯基)吗啉-3-酮 2e (300 mg，0.84

mmol)和 2-氯-2-(2-(2-氟-4-甲氧基苯基)亚肼基)乙酸乙酯 1b (231 mg，0.84 mmol)溶解于 20 mL 乙酸乙酯中，加入三乙胺(424 mg，4.20 mmol)，75℃搅拌反应 12 小时。向反应液加入 50 mL 水，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 5a (484 mg，淡黄色固体)，产率：97%

第二步

1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 5a (500 mg，0.86 mmol)溶解于 20 mL 四氢呋喃中，0℃下加入 2.2 mL 4 *M* 盐酸，0℃搅拌反应 2 小时，0℃静置 48 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8，加入水(30 mL)和二氯甲烷(30 mL)，分液，水相用二氯甲烷(30 mL×2)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 5b(150 mg，棕黄色固体)，产率：34.4%。

第三步

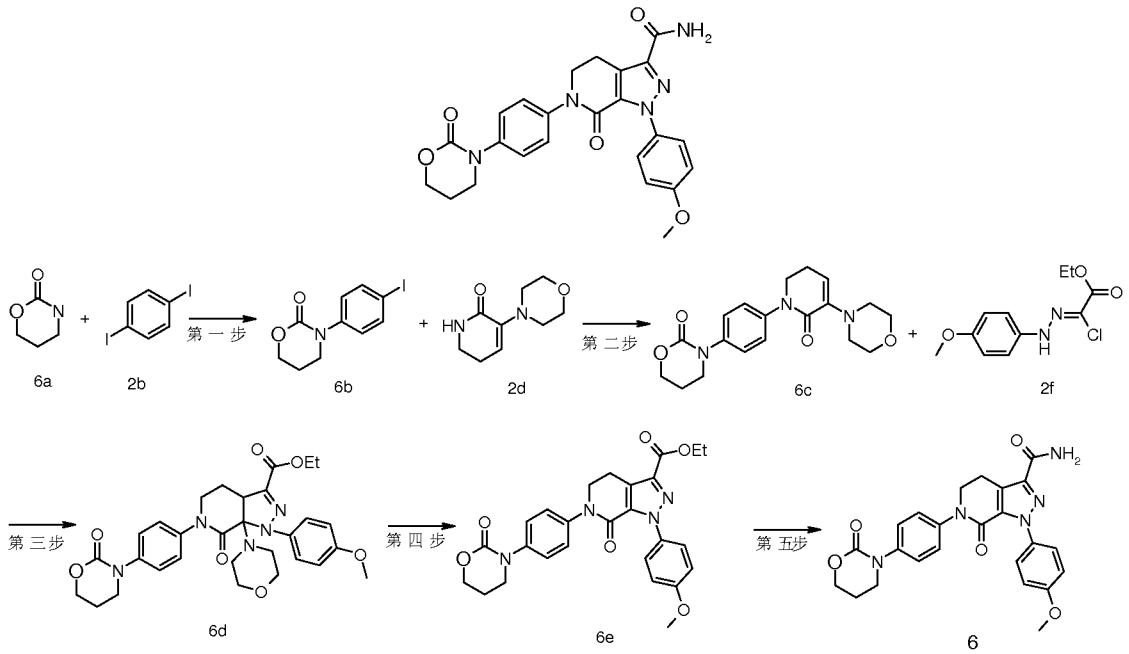
1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

将 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 5b (140 mg，0.28 mmol)溶解于 10 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，依次加入 2.8 mL 甲酰胺，1 mL 原甲酸三甲酯和 4.2 μL 三氟乙酸，50℃搅拌反应 30 分钟。加入 1.2 mL 甲醇钠(160 mg，2.76 mmol)的甲醇溶液，50℃搅拌反应 5 小时。将反应液倒入 20 mL 水中，用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4-(3-羰基吗啉)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺 5 (80 mg，棕黄色固体)，产率：60%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.41(m, 5H), 6.78 (s, 1H), 6.71-6.76 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.02 (dd, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (dd, 2H), 3.39 (t, 2H).

实施例 6

1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺



第一步

3-(4-碘苯)-1,3-噁嗪-2-酮

将 1,3-噁嗪-2-酮 6a (300 mg，2.97 mmol)和 1,4-二碘苯 2b (1.47 g，4.45 mmol)溶解于 5 mL 二氧六环中，依次加入碳酸钾(1.23 g，8.91 mmol)、碘化亚酮(113 mg，0.59 mmol)和 *N*,*N*'-二甲基乙二胺(0.12 g，1.19 mmol)，102℃回流反应 16 小时。过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 3-(4-碘苯)-1,3-噁嗪-2-酮 6b (527 mg，白色固体)，产率：58.6%。

第二步

3-(4-(3-吗啉-2-羰基-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-1,3-噁嗪-2-酮

将 3-(4-碘苯)-1,3-噁嗪-2-酮 6b (340 mg，1.12 mmol)和 3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1*H*)-酮 2d (204 mg，1.12 mmol)溶解于 6 mL 甲苯中，依次加入磷酸钾三水合物(600 mg，2.24 mmol)、碘化亚酮(21.40 mg，0.11 mmol)和反式-*N*,*N*'-二甲基-1,2-环己二胺(32 mg，0.22 mmol)，110℃搅拌反应 5 小时。过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 3-(4-(3-吗啉-2-羰基-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-1,3-噁嗪-2-酮 6c (350 mg，墨绿色固体)，产率：67.3%。

第三步

1-(4-甲氧基苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 3-(4-(3-吗啉-2-羰基-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-1,3-噁嗪-2-酮 6c (300 mg，0.84 mmol)和(*Z*)-2-氯-2-(2-(4-甲氧基苯基)亚肼基)乙酸乙酯 2f (216 mg，0.84 mmol)溶解于 8 mL 乙酸乙酯中，加入三乙胺(254 mg，2.52 mmol)，70℃搅拌反应 60 小时。向反应液加入 20 mL 水，用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，合并有机相，依次用水(30 mL×2)和饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压

浓缩，得到标题产物 1-(4-甲氧基苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 6d (400 mg，黄色油状物)，产率：82.5%。

MS m/z (ESI): 578.4 [M+1]

第四步

1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4- ((2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 1-(4-甲氧基苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 6d (400 mg，0.69 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中，0℃下加入 1.7 mL 4 *M* 盐酸，0℃搅拌反应 2 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 7~8，用二氯甲烷(10 mL×3)萃取，合并有机相，依次用水(20 mL)和饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-((2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 6e (240 mg，黄色油状物)，产率：70.6%。

MS m/z (ESI): 491.4 [M+1]

第五步

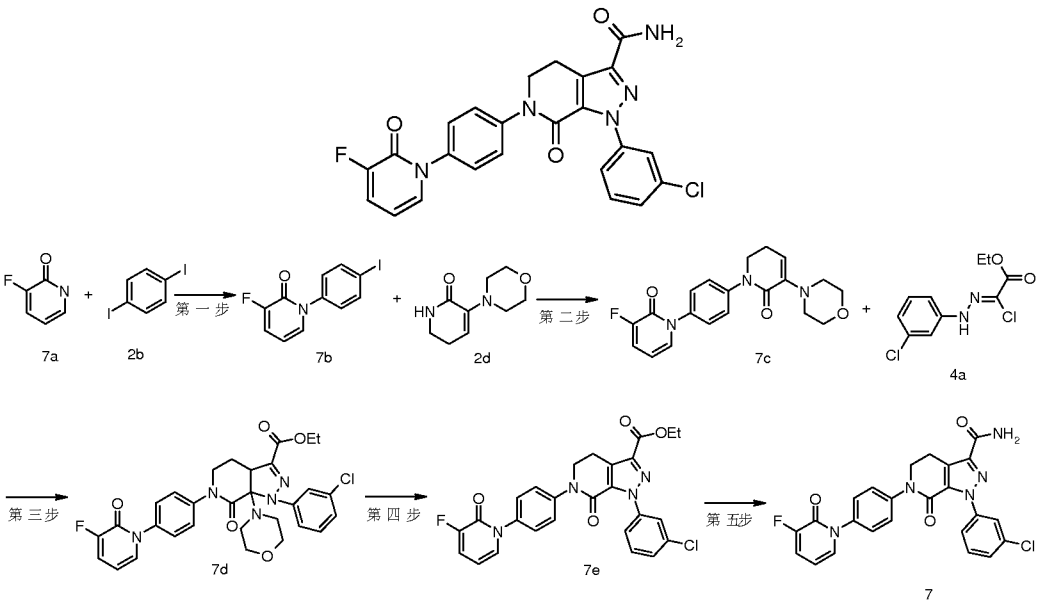
1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4- ((2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

将 1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4- ((2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 6e (227 mg，0.46 mmol)溶解于 4 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，依次加入 4.5 mL 甲酰胺，1 mL 原甲酸三甲酯和 6.8 μL 三氟乙酸，50℃搅拌反应 30 分钟。加入 1 mL 甲醇钠(250 mg，2.30 mmol)的甲醇溶液，50℃搅拌反应 5 小时。将反应液倒入 30 mL 水中，用二氯甲烷(15 mL×3)萃取，合并有机相，依次用水(50 mL×2)和饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用 HPLC 制备柱纯化所得残余物，得到标题产物 1-(4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-((2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺 6 (90 mg，浅黄色固体)，产率：42%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (dd, 2H), 7.34 (s, 4H), 6.94 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.42 (dd, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (dd, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.20 (t, 2H).

实施例 7

1-(3-氯苯基)-6-(4-(3-氟-2-羰基吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺



第一步

3-氟-1-(4-碘苯)吡啶-2(1*H*)-酮

将3-氟吡啶-2(1*H*)-酮7a (710 mg，6.28 mmol, 采用公知的方法文献“*Heterocycles, 28(1), 249-58; 1989*”制备而得)和1,4-二碘苯2b (2.50 g，7.50 mmol)溶解于30 mL二甲基亚砜中，依次加入碳酸钾(4.29 g，31.40 mmol)、碘化亚酮(0.24 g，1.26 mmol)，120℃搅拌反应12小时。向反应液中加入30 mL水和30 mL二氯甲烷，分液，水相用二氯甲烷(30 mL×5)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(80 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物，得到标题产物3-氟-1-(4-碘苯)吡啶-2(1*H*)-酮7b (700 mg，淡黄色固体)，产率：35%。

第二步

3-氟-1-(4-(3-吗啉-2-羰基-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)苯基)吡啶-2(1*H*)-酮

将 3-氟-1-(4-碘苯)吡啶-2(1*H*)-酮 7b (200 mg，0.64 mmol)和 3-吗啉-5,6-二氢吡啶-2(1*H*)-酮 2d (116 mg，0.64 mmol)溶解于 8 mL 二氧六环中，依次加入 *N*,*N*′-二甲基乙二胺(13 mg，0.13 mmol)、碳酸铯(620 mg，1.91 mmol)和碘化亚酮(6 mg，0.03 mmol)，105℃搅拌反应 24 小时。将反应液降至室温，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 3-氟-1-(4-(3-吗啉-2-羰基-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)苯基)吡啶-2(1*H*)-酮 7c (80 mg，淡黄色油状物)，产率：34.1%。

第三步

1-(3-氯苯)-6-(4-(3-氟-2-羰基吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 3-氟-1-(4-(3-吗啉-2-羰基-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)苯基)吡啶-2(1*H*)-酮 7c (80 mg，0.22 mmol)和(*Z*)-2-氯-2-(2-(3-氯苯基)亚肼基)乙酸乙酯 4a (115 mg，0.44 mmol)

溶解于 15 mL 乙酸乙酯中，加入三乙胺(222 mg，2.20 mmol)，70℃搅拌反应 3 天。向反应液加入 10 mL 水，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产 1-(3-氯苯)-6-(4-(3-氟-2-羰基吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 7d (135 mg，黄色固体)，产率：100%。

第四步

1-(3-氯苯)-6-(4-(3-氟-2-羰基吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 1-(3-氯苯)-6-(4-(3-氟-2-羰基吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 7d (135 mg，0.23 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃中，0℃加入 0.3 mL 4 *M* 盐酸，0℃搅拌反应 4 小时，0℃静置 12 小时，升至室温搅拌反应 2 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 1-(3-氯苯)-6-(4-(3-氟-2-羰基吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 7e (89 mg，黄色固体)，产率：77%。

第五步

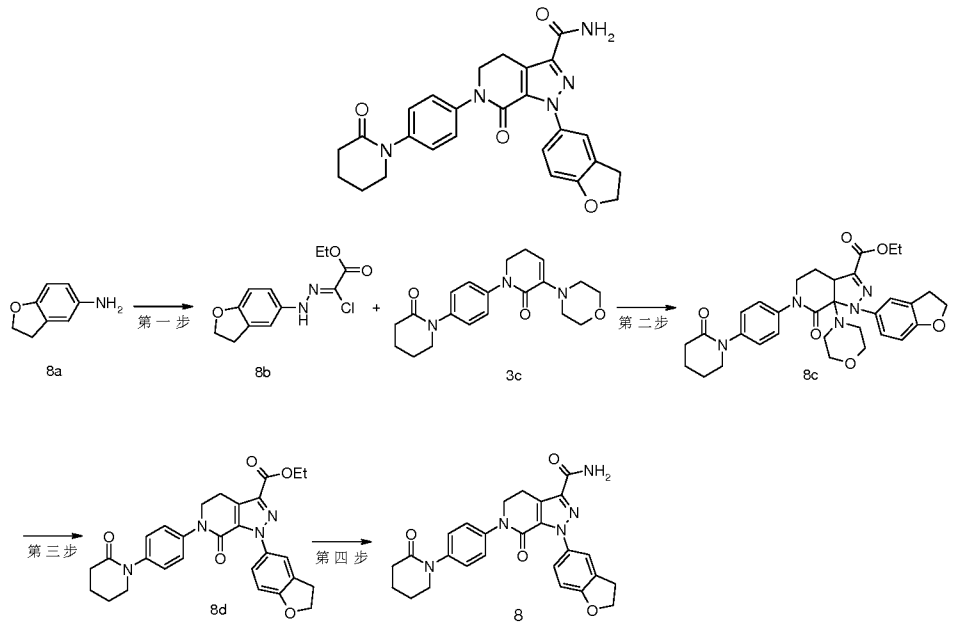
1-(3-氯苯)-6-(4-(3-氟-2-羰基吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

将 1-(3-氯苯)-6-(4-(3-氟-2-羰基吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 7e (89 mg，0.18 mmol)溶解于 8 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，依次加入 1 mL 甲酰胺，1 mL 原甲酸三甲酯和 3 μL 三氟乙酸，50℃搅拌反应 30 分钟。加入 5 mL 甲醇钠(48 mg，0.88 mmol)的甲醇溶液，50℃搅拌反应 2 小时。将反应液倒入 10 mL 水中，用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用 HPLC 制备柱纯化所得残余物，得到标题产物 1-(3-氯苯)-6-(4-(3-氟-2-羰基吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-7-羰基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺 7 (12 mg，白色固体)，产率：14.4%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (s, 1H), 7.36-7.52 (m, 7H), 7.14-7.20 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.16-6.21 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.43 (t, 2H).

实施例 8

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



第一步

(Z)-2-氯-2-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)亚肼基)乙酸乙酯

将 2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 8a (2.20 g，16.30 mmol，采用专利申请“WO2003049702”公开的方法制备而得)加入 7 mL 水中，0℃下，缓慢滴加 4 mL 浓盐酸和 2.8 mL 40%的亚硝酸钠水溶液，0℃搅拌反应 1 小时，保存为备用液 1。将 2-氯乙酰乙酸乙酯(2.90 g，17.80 mmol)和醋酸钠(2.70 g，32.60 mmol)加入 13 mL 丙酮和水(V/V=6：7)的混合溶液中，0℃滴加备用液 1，滴毕，0℃搅拌反应 1 小时，0℃静置 30 分钟。分液，向有机相中加入 4 mL 甲醇，0℃搅拌反应 5 小时，过滤，滤饼烘干，得到标题产物(Z)-2-氯-2-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)亚肼基)乙酸乙酯 8b (1.20 g，黄色固体)，产率：28%。

第二步

1-(2,3-二氢苯并呋喃 -5-基)- 7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将(Z)-2-氯-2-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)亚肼基)乙酸乙酯 8b (402 mg，1.50 mmol)和 3-吗啉-1-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1*H*)-酮 3c (355 mg，1 mmol)溶解于 20 mL 乙酸乙酯中，加入三乙胺(505 mg，5 mmol)，68℃搅拌反应 3 天。将反应液降至室温，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到标题产物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 8c (630 mg，黑色固体)，产率：100%。

第三步

1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢 -1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 1-(2,3-二氢苯并呋喃 -5-基)- 7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 8c (630 mg，1 mmol)溶解于 20 mL 四氢呋喃中，0℃下滴加 1.25 mL 4*M* 盐酸，0℃搅拌反应 2 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8，用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，用硅胶柱色谱纯化以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 8d (330 mg，无色油状物)，产率：66%。

第四步

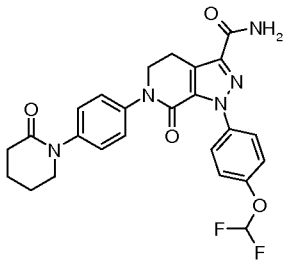
1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢 -1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

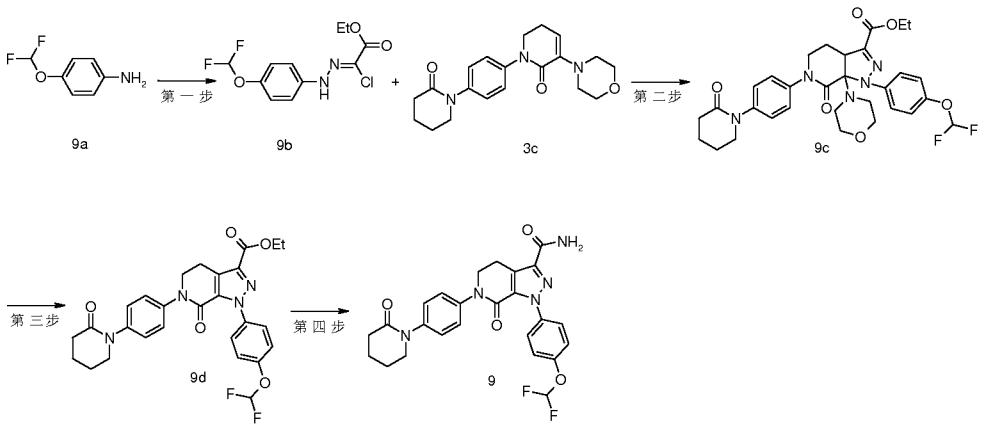
将 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 8d (330 mg，0.66 mmol)溶解于 20 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，依次加入 2 mL 甲酰胺，2 mL 原甲酸三甲酯和 9 μL 三氟乙酸，50℃搅拌反应 30 分钟。加入 10 mL 甲醇钠(178 mg，3.30 mmol)的甲醇溶液，50℃搅拌反应 2 小时。将反应液倒入 20 mL 水中，用二氯甲烷(30 mL×3)萃取，合并有机相，依次用水(20 mL×2)和饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用 HPLC 制备柱纯化所得残余物，得到标题产物 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺 8 (120 mg，黄棕色固体)，产率：38.6%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (s, 3H), 7.25-7.28 (m, 2H), 6.82-6.90 (m, 3H), 5.44 (s, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 4H).

实施例 9

1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺





第一步

(*Z*)-2-氯-2-(2-(4-(二氟甲氧基)苯基)亚肼基)乙酸乙酯

将 2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 9a (4 g，25.10 mmol，购买于“上海瀚鸿化工科技有限公司”)加入 16 mL 水中，0℃下，缓慢滴加 6.1 mL 浓盐酸和 20 mL 亚硝酸钠(2.10 g，30.10 mmol)的水溶液，0℃搅拌反应 1.5 小时，保存为备用液 1。将 2-氯乙酰乙酸乙酯(4.10 g，25.10 mmol)和醋酸钠(4.74 g，57.80 mmol)加入 72 mL 丙酮和水(V/V=4：5)的混合溶液中，0℃滴加备用液 1，滴毕，0℃搅拌反应 3 小时。向反应液中加入 150 mL 二氯甲烷，分液，水相用二氯甲烷(150 mL×2)萃取，合并有机相，依次用水(150 mL)和饱和氯化钠溶液(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物(*Z*)-2-氯-2-(2-(4-(二氟甲氧基)苯基)亚肼基)乙酸乙酯 9b (5.70 g，黄色固体)，产率：78%。

MS m/z (ESI): 291.1 [M-1]

第二步

1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将(*Z*)-2-氯-2-(2-(4-(二氟甲氧基)苯基)亚肼基)乙酸乙酯 9b (256 mg，0.87 mmol)和 3-吗啉-1-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1*H*)-酮 3c (310 mg，0.87 mmol)溶解于 5 mL 乙酸乙酯中，加入三乙胺(264 mg，2.61 mmol)，80℃搅拌反应 18 小时。将反应液降至室温，加入 15 mL 水，分液，水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到标题产物 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 9c (370 mg，棕色油状物)，产率：69%。

MS m/z (ESI): 612.3 [M＋1]

第三步

1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯

基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 9c (370 mg，0.60 mmol)溶解于 15 mL 四氢呋喃中，0℃下滴加 0.5 mL 4*M* 盐酸，0℃搅拌反应 8 小时，0℃静置三天。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8，用二氯甲烷(15 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(15 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到标题产物 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 9d (360 mg，棕黄色固体)，产率：100%。

第四步

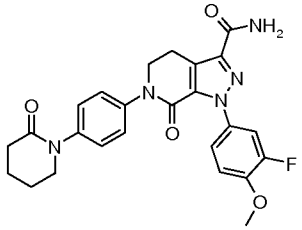
1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

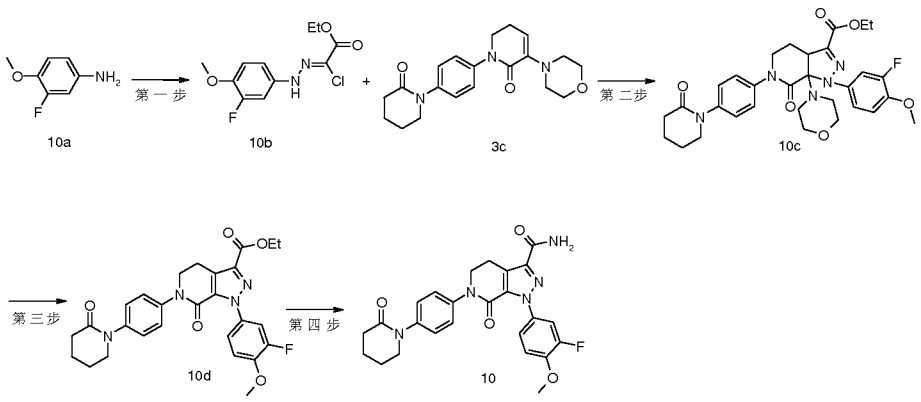
将 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 9d (317 mg，0.60 mmol)溶解于 9 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，依次加入 2 mL 甲酰胺，1 mL 原甲酸三甲酯和 3 μL 三氟乙酸，50℃搅拌反应 30 分钟。加入 10 mL 甲醇钠(163 mg，3.02 mmol)的甲醇溶液，50℃搅拌反应 1.5 小时。将反应液倒入 20 mL 水中，用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，合并有机相，依次用水(20 mL)和饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用 HPLC 制备柱纯化所得残余物，得到标题产物 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺 9 (120 mg，淡黄色固体)，产率：40.1%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 4H), 4.06 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.81-1.89 (m, 4H).

实施例 10

1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺





第一步

(*Z*)-2-氯-2-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)亚肼基)乙酸乙酯

将 3-氟-4-甲氧基苯胺 10a (1.40 g，10 mmol)加入 10 mL 水中，0℃下，缓慢滴加 2.5 mL 浓盐酸和 1.8 mL 40%的亚硝酸钠水溶液，0℃搅拌反应 1.5 小时，保存为备用液 1。将 2-氯乙酰乙酸乙酯(1.89 g，10.90 mmol)和醋酸钠(1.60 g，20 mmol)加入 10 mL 丙酮和水(V/V=2：3)的混合溶液中，0℃滴加备用液 1，滴毕，0℃搅拌反应 1.5 小时，0℃静置 12 小时。向反应液中加入 50 mL 二氯甲烷，分液，水相用二氯甲烷(50 mL×2)萃取，合并有机相，依次用水(50 mL)和饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物(*Z*)-2-氯-2-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)亚肼基)乙酸乙酯 10b (2.20 g，黑色固体)，产率：80.3%。

第二步

1-(3-氟-4-甲氧基苯基) -7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将(*Z*)-2-氯-2-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)亚肼基)乙酸乙酯 10b (178 mg，0.50 mmol)和 3-吗啉-1-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1*H*)-酮 3c (274 mg，1 mmol)溶解于 20 mL 乙酸乙酯中，加入三乙胺(1.01 g，10 mmol)，80℃搅拌反应 3 小时，70℃搅拌反应 12 小时。将反应液降至室温，加入 20 mL 水，分液，水相用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到标题产物 1-(3-氟-4-甲氧基苯基) -7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 10c (281mg，黑色固体)，产率：94.6%。

第三步

1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 1-(3-氟-4-甲氧基苯基) -7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 10c (281 mg，0.47 mmol)溶解于 20 mL 四氢呋喃中，0℃下滴加 1.2 mL 4*M* 盐酸，0℃搅拌反应 3 小时，0℃静置三天。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8，用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取，

合并有机相，用饱和氯化钠溶液(40 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到标题产物 1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 10d (240 mg，无色油状物)，产率：100%。

第四步

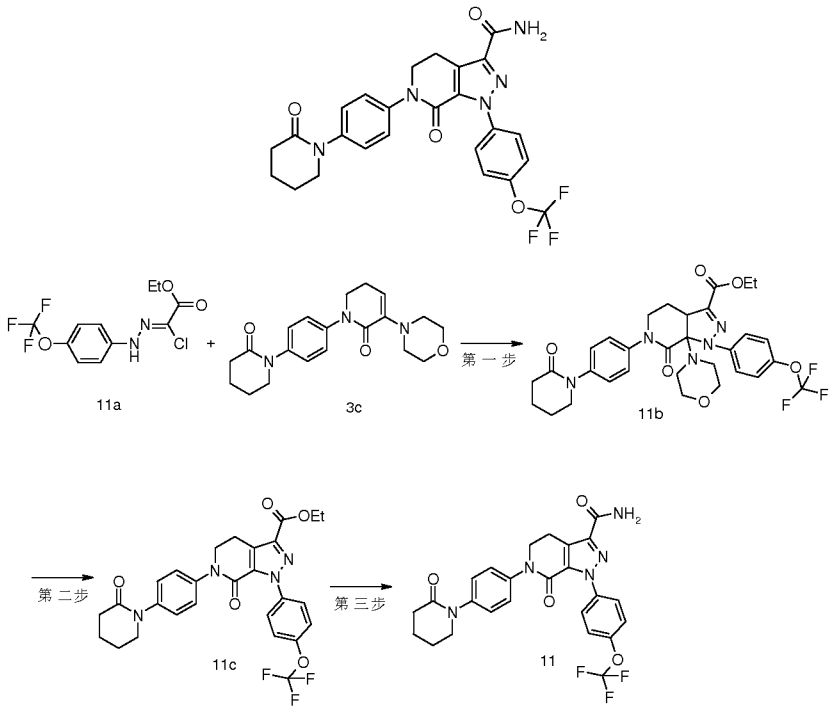
1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

将 1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 10d (230 mg，0.45 mmol)溶解于 6 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，依次加入 2 mL 甲酰胺，1 mL 原甲酸三甲酯和 3 μL 三氟乙酸，50℃搅拌反应 30 分钟。加入 10 mL 甲醇钠(122 mg，2.27 mmol)的甲醇溶液，50℃搅拌反应 1.5 小时。将反应液倒入 20 mL 水中，用二氯甲烷(15 mL×4)萃取，合并有机相，依次用水(20 mL)和饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用 HPLC 制备柱纯化所得残余物，得到标题产物 1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺 10 (80 mg，黄色固体)，产率：37%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.79-1.90 (m, 4H).

实施例 11

7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺



第一步

7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将(*Z*)-2-氯-2-(2-(4-(三氟甲氧基)苯基)亚肼基)乙酸乙酯 11a (279 mg，0.90 mmol，采用公知的方法“*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,2010,20(15), 4683-4688*”制备而得)和 3-吗啉-1-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1*H*)-酮 3c (160 mg，0.45 mmol)溶解于 5 mL 乙酸乙酯中，加入三乙胺(136 mg，1.35 mmol)，80℃搅拌反应 65 小时。将反应液降至室温，用水(5 mL)和饱和氯化钠溶液(5 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到标题产物 7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 11b (210 mg，褐色油状物)，产率：74.2%。

第二步

7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 11b (210 mg，0.33 mmol)溶解于 15 mL 四氢呋喃中，0℃下滴加 0.3 mL 4*M* 盐酸，0℃搅拌反应 3 天。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8，用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(15 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到标题产物 7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 11c (240 mg，无色油状物)，产率：100%。

第三步

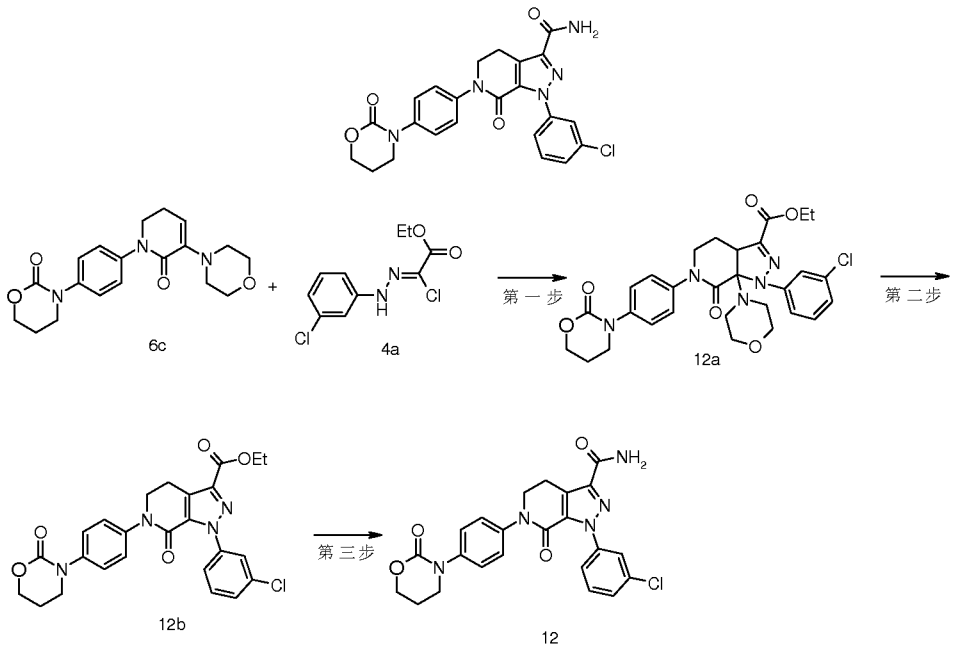
7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

将 7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 11c (181 mg，0.33 mmol)溶解于 3 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，依次加入 2 mL 甲酰胺，1 mL 原甲酸三甲酯和 3 μL 三氟乙酸，50℃搅拌反应 30 分钟。加入 10 mL 甲醇钠(90 mg，1.67 mmol)的甲醇溶液，50℃搅拌反应 1.5 小时。将反应液倒入 20 mL 水中，用二氯甲烷(15 mL×3)萃取，合并有机相，依次用水(20 mL)和饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用 HPLC 制备柱纯化所得残余物，得到标题产物 7-羰基-6-(4-(2-羰基哌啶-1-基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺 11 (200 mg，黄色固体)，产率：100%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.75-7.78 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.36 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.78-1.90 (m, 4H).

实施例 12

1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4- (2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺



第一步

1-(3-氯苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 3-(4-(3-吗啉-2-羰基-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-1,3-噁嗪-2-酮 6c (346 mg，0.97 mmol)和(*Z*)-2-氯-2-(2-(3-氯苯基)亚肼基)乙酸乙酯 4a (505 mg，1.94 mmol)溶解于 20 mL 乙酸乙酯中，加入三乙胺(0.7 mL，4.85 mmol)，70℃搅拌反应 3 天。向反应液加入 40 mL 水，用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 1-(3-氯苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 12a (770 mg，黄色油状物)，产率：100%。

MS m/z (ESI): 582.2 [M+1]

第二步

1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4- (2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯

将 1-(3-氯苯基)-7*a*-吗啉-7-羰基-6-(4-(2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 12a (563 mg，0.97 mmol)溶解于 6 mL 四氢呋喃中，加入 2.4 mL 4 *M* 盐酸，0℃搅拌反应 2.5 小时，升至室温搅拌反应 3 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 7，用二氯甲烷(10 mL×2)萃取，合并有机相，依次用水(15 mL)和饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4- (2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 12b (366 mg，黄色固体)，产率：76.4%。

MS m/z (ESI): 512.2 [M+18]

第三步

1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4- (2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺

将 1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4- (2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酸乙酯 12b (227 mg，0.46 mmol)溶解于 3 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，依次加入 4.5 mL 甲酰胺，1 mL 原甲酸三甲酯和 6.8 μL 三氟乙酸，50℃搅拌反应 30 分钟。加入 0.5 mL 甲醇钠(248 mg，2.29 mmol)的甲醇溶液，50℃搅拌反应 1 小时。加入 30 mL 水，用二氯甲烷(15 mL×3)萃取，合并有机相，依次用水(50 mL)和饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用 HPLC 制备柱纯化所得残余物，得到标题产物 1-(3-氯苯基)-7-羰基-6-(4- (2-羰基-1,3-噁嗪-3-基)苯基)- 4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-甲酰胺 12 (100 mg，白色固体)，产率：46.8%。

MS m/z (ESI): 483.3 [M+18]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 6H), 6.91 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.18-2.26 (m, 2H).

测试例：

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明，但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

本发明测试例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

测试例 1　荧光法检测 Factor Xa 抑制剂的生物活性

1. 实验材料

酶：Factor Xa 蛋白酶(Thermo 32521)，

底物：Factor Xa 特异性底物(Chromogenix，S-2222TM)，

缓冲液：50mM Tris PH8.3, 200mM NaCl，5mM$CaCl_2$。

2. 实验步骤

将溶于 100% DMSO 的 20mM 受试化合物用缓冲液稀释至 100nM、33.3nM，11.1 nM，3.7 nM，1.23 nM，0.41 nM，0.14nM, 0.05nM。同时将 2mM 底物用缓冲液稀释至 1.1mM，将 25 μM 酶储存液用缓冲液稀释至 25nM。

试验中，将 84 μl 配好的底物溶液加入 96 培养板中。同时每孔加入 10 μl 梯度化合物（空白对照孔中加入 10 μl 2.5% DMSO）；6 μl 25nM 的酶溶液。震荡后室温孵育 1 小时后在 405nm 处测其吸光值。吸光值用 Prism 进行曲线拟合并获得 IC50。

化合物编号	IC_{50}(Factor Xa)/(nM)
实施例 1	0.48
实施例 2	0.97
实施例 3	1.35
实施例 4	1.53
实施例 5	0.30
实施例 6	1.22
实施例 7	0.52
实施例 8	0.76
实施例 9	1.65
实施例 10	0.54

结论： 本发明化合物对 Factor Xa 具有明显的抑制活性。

测试例 2 人血液体外抗凝血作用的测定

取血：静脉取血,采用一次性的塑料注射器,内含 3.8 %枸橼酸钠（1:9 容积，一份枸橼酸和九份血液抗凝）。将静脉血液用 2000 g 转速离心 10 分钟后（4℃），取出上层的贫血小板血浆，用于后续检测。

血液中 Factor Xa 活性的检测:在 37℃条件下，20 ul 贫血小板人血浆中，加入 0.4 ul 化合物/DMSO，加入 20 ul 发光底物（1.75 mM），20 ul RVV（0.7 mU/ml，与 100 mM $CaCl_2$ 1:1 混合）。用酶标仪进行连续检测(OD405 nm)10 min，以评价药物对血液凝集的抑制作用。

化合物编号	IC50(抑制人血小板凝集)(nM)
实施例 1	45
实施例 6	584
实施例 8	269
实施例 10	126

结论： 本发明化合物对人血液凝集具有明显的抑制活性。

药代动力学评价

测试例 3、本发明化合物的药代动力学测试

1、摘要

以大鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了大鼠灌胃给予实施例1、9和10化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本发明的化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

实施例1化合物、实施例9化合物和实施例10化合物。

2.2 试验动物

健康成年SD大鼠12只，雌雄各半，平均分成3组，每组4只，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司，动物生产许可证号：SCXK(沪)2008-0016。

2.3 药物配制

称取适量样品，加入25 μl 吐温80，后加入Labrasol至终体积，超声制成0.6 mg/ml溶液。

2.4 给药

SD大鼠12只，雌雄各半，平均分成3组，禁食一夜后分别灌胃给药，剂量为3.0 mg/kg，给药体积5ml/kg。

3、操作

于给药前及给药后 0.5，1，2，4，6，8，11，24 小时采血 0.1 ml，置于 EDTA 抗凝试管中，3500 rpm 离心 5 min，分离血浆，于-20°C 保存。给药后 2 小时进食。

用 LC/MS/MS 法测定不同化合物灌胃给药后大鼠血浆中的待测化合物含量。分析方法的线性范围分别为 5.00-2000 ng/ml 和 1.00-500 ng/ml，定量下限分别为 5.00 ng/ml 和 1.00 ng/ml；血浆样品经沉淀蛋白预处理后进行分析。

4、药代动力学参数结果

本发明化合物的药代动力学参数如下：

编号	药代实验(3 mg/kg)					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	Cmax (ng /mL)	AUC (ng /mL*h)	T1/2 (h)	MRT (h)	CL/F (ml/min/kg)	Vz/F (ml/kg)
1	224±25	1525±529	4.48±0.71	6.27±1.00	34.4±9.0	13647±5081
9	232±43	2110±625	3.83±0.91	8.05±1.12	23.6±6.1	7899±3395
10	159±56	1196±274	3.23±0.38	6.35±0.66	43.1±9.7	12004±2880

结论：本发明化合物的药代吸收良好，具有明显的药代吸收效果。

人体药代动力学及凝血参数检测（PK/PD）试验

测试例 4、本发明实施例 1 化合物与 APIXABAN 的人体药代动力学及凝血参数检测（PK/PD）试验

剂量： 5mg /人/天

人数： 4 人，男性健康志愿者，既往无心脏病病史

方式： 口服，单次给药

取血时间点：给药前（0h）和给药后 0.5,1.5, 3, 6, 10, 24, 48h

取血量：药代：3.0 ml, 用真空肝素抗凝试管在规定的时间点采集全血后，3000rpm 4 度离心 10min，吸取血浆-20 度保存，待测血药浓度。

药效：2.7 ml，采用柠檬酸抗凝管采血 3ml，3000rpm 4 度离心 10min，吸取

血浆进行凝血参数检测。

药代详细方案：

4 名健康志愿者，过夜禁食 8 小时以上，免早餐，空腹口服给与受试片剂（实施例 1 化合物与本领域常规辅料混合干法直压制片，具体处方如下表所示，APIXABAN 使用市售片剂），受试者在给药 4h 后给与中餐，给药 10h 后给与晚餐。给药前（0h）和给药后 0.5,1.5, 3, 6, 10, 24, 48h 取静脉血 3 ml，用真空肝素抗凝管在规定的时间点采集全血后，4 度离心（3000rpm）10 分钟获得血浆，取得的血浆分装两管，放-20℃保存，寄往上海恒瑞进行检测。

物料名称	1 片重量（mg）
实施例 1 化合物	5.0
Starch1500	7.0
MCC302	10.5
乳糖 T80	43.3
CCNa	3.5
M.S	0.7
片重	70

药效参数检测方案：4 名健康志愿者，过夜禁食 8 小时以上，免早餐，空腹口服给与受试片剂，受试者在给药 4h 后给与中餐，给药 10h 后给与晚餐。给药前（0h）和给药后 0.5,1.5, 3, 6, 10, 24, 48h 取静脉血 2.7ml，用真空肝素抗凝管在规定的时间点采集全血后，4 度离心（3000rpm）10 分钟获得血浆，进行凝血参数检测 (本发明测试了活化部分凝血酶原时间和凝血酶原时间，即 aPTT 和 PT).

注：两周期交叉给药,两药物给药间隔时间为 96h；

试验所得 PK/PD 数据如下：

PK 参数:

参数	实施例 1	APIXABAN
t_{max}(h)	1.5	2.25
C_{max}(ng/ml)	87.175	250.75
AUC_{0-t} (ng/ml*h)	850.2225	2655.562
$AUC_{0-\infty}$ (ng/ml*h)	914.9553	2681.848
$t_{1/2}$(h)	7.830894	7.147677
$MRT_{0-\infty}$ (h)	10.68394	9.67734

PD 参数(APTT)：

单位(h)	0	0.5	1.5	3	6	10	24	48	MAX %
apixaban	33.075	38.525	40.1975	39.25	39.725	38.275	36.05	34.675	21.5
实施例 1	28.925	42.425	44.325	47	44.8	43.65	39.825	35.9	62.5

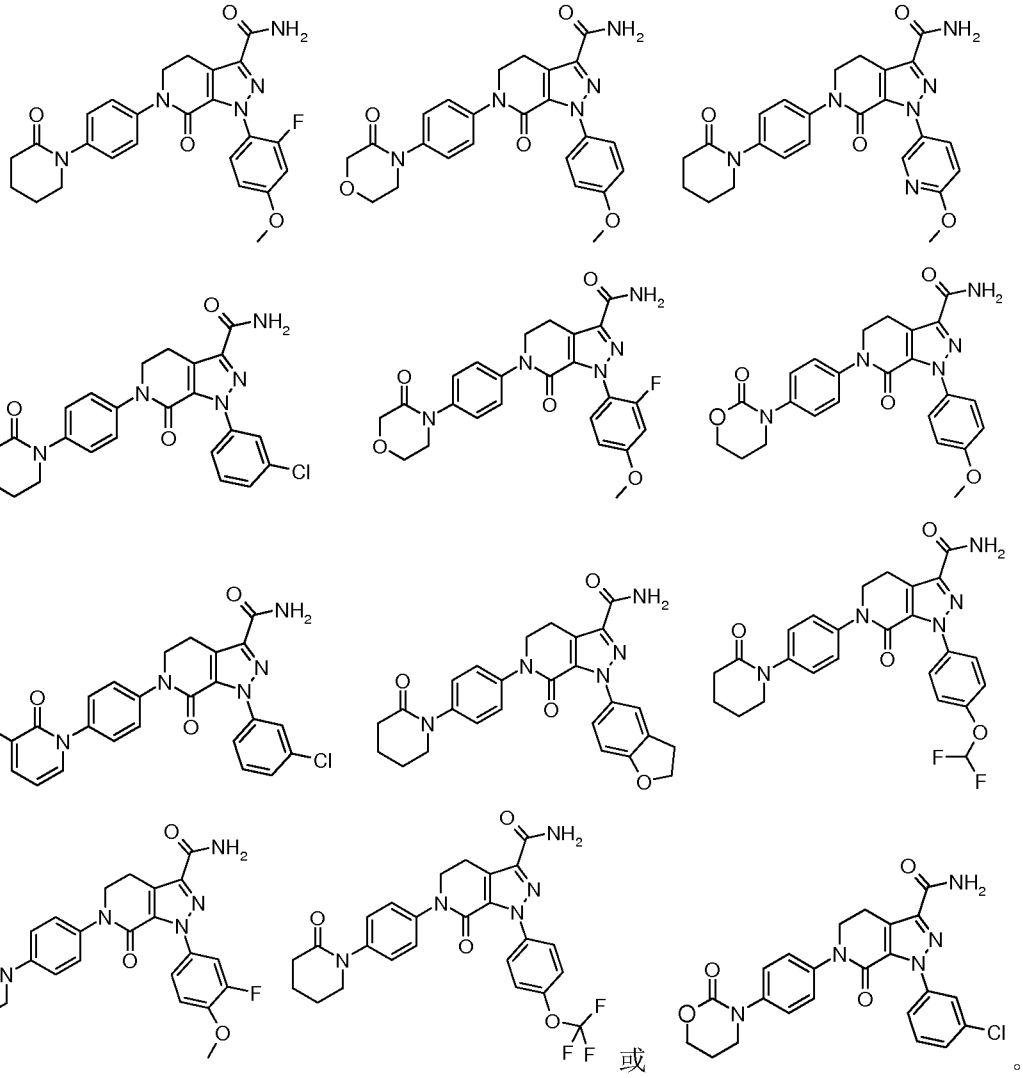
PD 参数(PT)：

单位(h)	0	0.5	1.5	3	6	10	24	48	MAX %
apixaban	11.825	12.45	12.725	13.225	12.975	12.7	12.075	11.975	11.8
实施例 1	11.325	13.35	13.15	13.35	13.2	13.25	12.55	12.2	17.9

综合 PK、PD 数据可知，本发明实施例 1 化合物在血药浓度小于 apixaban，以及体内暴露量小于 apixaban 的情况下，所得到的药效仍然大大优于 apixaban，可见，本发明化合物在取得相同药效的同时，所需要的血药浓度以及暴露量都大大降低，因此可大大减小毒性和不良反应。

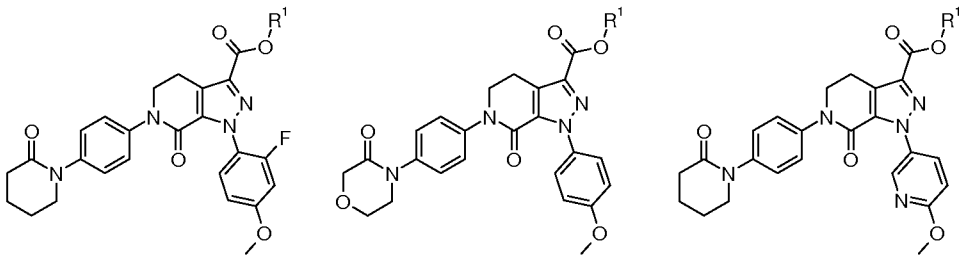
权利要求书：

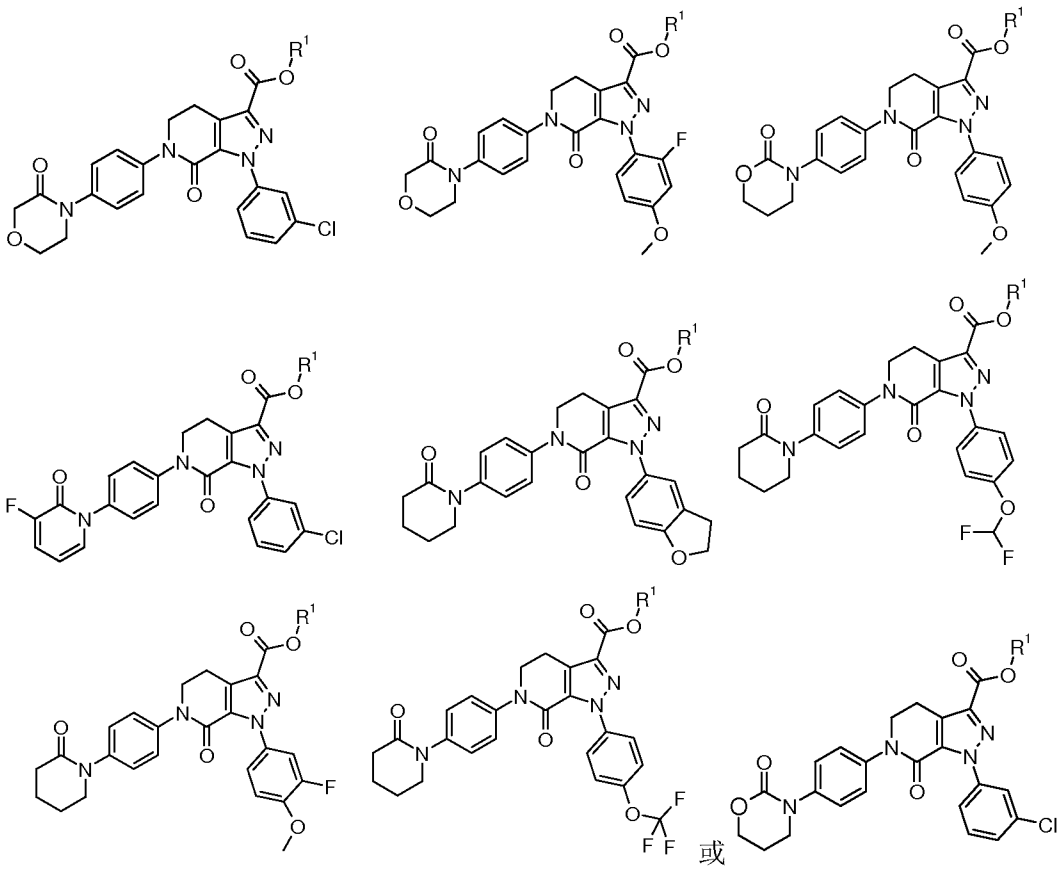
1、如下所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式、及其可药用的盐：



或。

2、如下所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：





或

其中： R^1 为烷基。

3、根据权利要求 2 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^1 为乙基。

4、一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

5、根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 4 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗血栓栓塞性疾病的用途。

6、根据权利要求 5 所述的用途，其中所述的疾病选自心急梗塞、心绞痛、血管成型术或主动脉冠状动脉分流术后的再阻塞和再狭窄、中风、短暂的局部缺血发作、周围动脉闭塞性疾病、肺栓塞或深部静脉血栓形成。

7、根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 4 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗通过抑制因子 Xa 正性影响的疾病的药物

中的用途。

8、根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 4 所述的药物组合物在制备治疗弥散性血管内凝血的药物中的用途。

9、根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 4 所述的药物组合物在制备抑制因子 Xa 的药物中的用途。

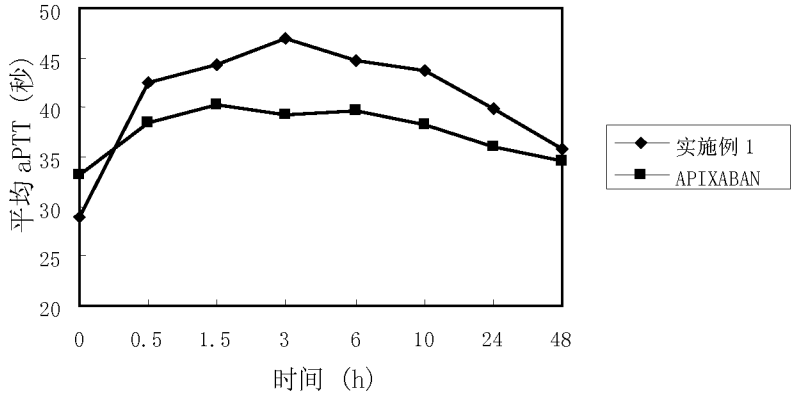

50
45
40
35
30
25
20
平均 aPTT（秒）
0
0.5
1.5
3
6
10
24
48
时间（h）
实施例 1
APIXABAN

图 1

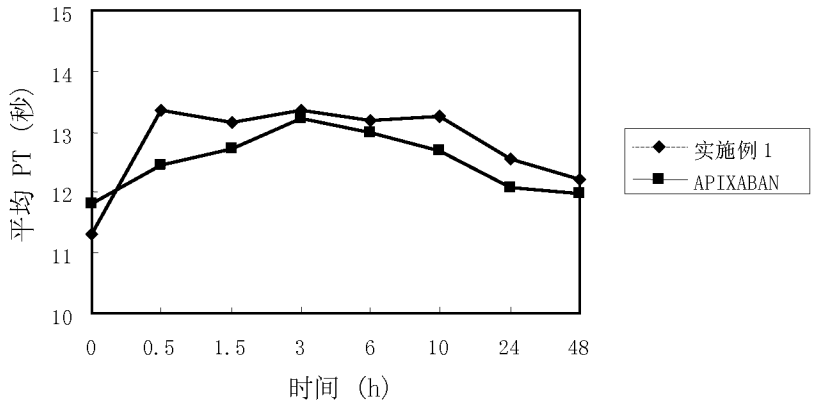

15
14
13
12
11
10
平均 PT（秒）
0
0.5
1.5
3
6
10
24
48
时间（h）
实施例 1
APIXABAN

图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/082020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT(CN), CNKI(CN), Chinese Pharmaceutical Abstract (CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS (US), EMBASE, STN: Xa, methoxyphenyl, carbonylpiperidyl, pyrazolo, pyridin, formamide, formylamine, methanamide, carbonylmorpholinyl, carboxamide, thrombus, miocardial infarction, angina, restenosis, apoplexy, peripheral arterial, ischemia, pulmonary embolism, disseminated intravascular coagulation, deep vein thrombosis, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102617567 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 01 August 2012 (01.08.2012), claims 3, 6-10, description, pages 4, 195-203.	1-9

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 November 2013 (20.11.2013)	05 December 2013 (05.12.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer XIU, Wen Telephone No. (86-10) 62411205

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/082020

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102617567 A	01.08.2012	US 2008090807 A1	17.04.2008
		CN 101357914 A	04.02.2009
		EP 2105436 A1	30.09.2009
		TW 200918052 A	01.05.2009
		US 7531535 B2	12.05.2009
		CA 2726702 A1	03.04.2003
		RU 2008134413 A	27.02.2010
		PH 12004500320 B1	04.12.2009
		CA 2461202 C	12.07.2011
		TWI 320039 B	01.02.2010
		TWI 331526 B	11.10.2010
		EP 2105436 B1	08.02.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/082020

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 211/76 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/082020

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC：C07D，A61K，A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

WPI,EPODOC,CNPAT(CN), CNKI(CN), 中国药学文摘库(CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS (US),EMBASE, STN：甲氧基苯基，簇基哌啶，吡唑并吡啶，甲酰胺，簇基吗啉，簇基噁嗪，血栓，栓塞，心肌梗塞，心绞痛，再阻塞，再狭窄，中风，局部缺血，动脉闭塞性疾病，肺栓塞，深部静脉血栓，Xa，弥散性血管内凝血，结构式检索，methoxyphenyl, carbonylpiperidyl, pyrazolo, pyridin, formamide, formylamine, methanamide, carbonylmorpholinyl, carboxamide, thrombus, peripheral arterial, ischemia, pulmonary embolism, disseminated intravascular coagulation, deep vein thrombosis

C. 相关文件

类　型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102617567 A(百时美施贵宝公司) 01.8 月 2012(01.08.2012) 权利要求 3，6-10，说明书第 4 页，第 195-203 页	1-9

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
20.11 月 2013(20.11.2013)	**05.12 月 2013 (05.12.2013)**
ISA/CN 的名称和邮寄地址： 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号：　(86-10)62019451	受权官员 修文 电话号码：(86-10) **62411205**

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/082020

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 102617567 A	01.08.2012	US2008090807A1	17.04.2008
		CN101357914A	04.02.2009
		EP2105436A1	30.09.2009
		TW200918052A	01.05.2009
		US7531535B2	12.05.2009
		CA2726702A1	03.04.2003
		RU2008134413A	27.02.2010
		PH12004500320B1	04.12.2009
		CA2461202C	12.07.2011
		TWI320039B	01.02.2010
		TWI331526B	11.10.2010
		EP2105436B1	08.02.2012

主题的分类：

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 211/76 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)