

(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
2016年1月28日 (28.01.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/011940 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4412 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/084751
- (22) 国际申请日: 2015年7月22日 (22.07.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410359939.7 2014年7月25日 (25.07.2014) CN
- (71) 申请人: 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)。 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)。
- (72) 发明人: 杨方龙 (YANG, Fanglong); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 瞿健 (QU, Jian); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 王春飞 (WANG, Chunfei); 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)。 孙飘扬 (SUN, Piaoyang); 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)。 应永铖 (YING,

Yongcheng); 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

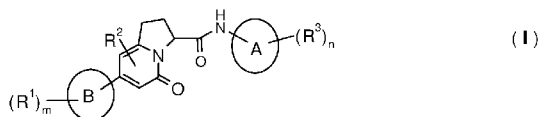
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: INDOLE-AMIDE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF IN MEDICINE

(54) 发明名称: 氮茛-酰胺类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present invention relates to an indole-amide derivative, a preparation method therefor and an application thereof in medicine. Specifically, the present invention relates to an indole-amide derivative represented by general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the derivative, a use thereof as a therapeutic agent, especially as an XIa factor inhibitor, and a use thereof in the preparation of drugs for treating and/or preventing diseases such as thromboembolism, wherein the definition of the substituents in general formula (I) is the same as that in the specification.

(57) 摘要: 本发明涉及氮茛-酰胺类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本发明涉及一种通式 (I) 所示的氮茛-酰胺类衍生物、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 XIa 因子抑制剂的用途和在制备治疗和/或预防血栓栓塞等疾病的药物中的用途, 其中通式 (I) 中的各取代基的定义与说明书中的定义相同。

WO 2016/011940 A1

氮茛-酰胺类衍生物、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氮茛-酰胺类衍生物、其制备方法及其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 XIa 因子抑制剂的用途和在制备治疗和/或预防血栓栓塞等疾病的药物中的用途。

背景技术

全球每年脑血管、脑梗塞、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化等心脑血管疾病夺走近 1200 万人的生命，接近世界总死亡人数的 1/4，成为人类健康的头号大敌。中国每年死于心血管疾病的人数达到 260 万人以上，存活的患者 75% 致残，其中 40% 以上重残。由心脑血管疾病和糖尿病及其并发症引起的血栓问题，成为当今要解决的刻不容缓的问题。

据独立市场分析机构 Datamonitor 2011 年数据预计，随着仿制药的生产，心血管及代谢疾病在七大主要市场的份额将在 2011 年达到顶峰，之后逐渐降低，其销售额将从 2010 年的 1090 亿美元将至 2019 年的 1010 亿美元。其中血栓市场保持基本稳定，由 2010 年的 195 亿美元微降至 2019 年的 189 亿美元(Datamonitor: HC00034-001、HC00139-001)。广州标点 2011 年的调研报告也显示，2011 年中国抗血栓药物市场规模可达 81.35 亿元，同比增长 20.52%，具有巨大的市场潜力(抗血栓药物市场研究报告：广州标点(2011))。

人体凝血系统包含两个过程：内源性途径 (intrinsic pathway) 及外源性途径 (extrinsic pathway) 及一个共同途径(Annu. Rev. Med. 2011. 62: 41-57)。外源性途径也称为组织因子途径，作为外源途径，在损伤和各种外来刺激下，组织因子和被激活的因子 VIIa (FVIIa) 组成的复合物激活因子 X (FX)，形成因子 Xa (FXa)，激活的 FXa 可以将凝血酶原(prothrombin, PT) 转化为凝血酶(thrombin)，凝血酶作为凝血过程的中心催化酶，催化纤维蛋白酶原形成纤维蛋白，起到凝血作用。该过程参与的酶数量少，见效快。内源性途径属于机体固有途径，参与凝血的因子全部来自血液，通过级联反应激活因子 XII (FXII)、因子 XI (FXI)、因子 IX (FIX)，进而激活 FXa 将下游的凝血酶原 (PT) 转化为凝血酶，凝血酶又可以反过来激活 FXI。该过程参与的酶数量多，见效较慢(Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:388-392)。

在整个凝血过程中，FXI 和 FXIa 扮演着极其重要的角色，其作为外源性和内源性凝血途径的共同调节因子，其拮抗剂被广泛开发用于各种血栓的治疗。现有多种 FXa 拮抗剂上市，以其显著有效性占据广大心脑血管市场，然而其副作用也越来越显著，其中“出血风险 (bleeding risk)”是首当其冲最为严峻的问题(N Engl J Med 1991; 325:153-8、Blood.2003;101:4783-4788)。

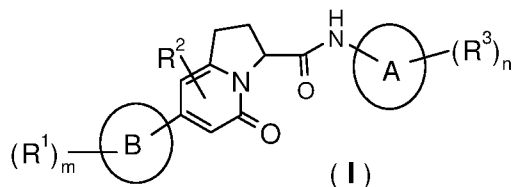
为解决这个问题，近期靶点 FXIa 成为各大公司及研究机构的研究热门。有研究发现严重的 FXI 不足会引起血友病 C，该病症多发生在犹太人身上(1:450)。血友病 C 的症状比血友病 A 和 B 更为温和，少许发生自发性出血，即使在受伤或手术中机体的止血功能也不受影响，血友病 C 患者可以正常怀孕分娩(*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:388-392)。因此 FXIa 安全性显著优于 FXa。研究发现，在血栓模型中，抑制 FXIa 因子可以有效抑制血栓的形成，但在更为严重的血栓情况下，FXIa 的作用微乎其微(*Blood.* 2010;116(19):3981-3989)。临床统计显示，提高 FXIa 的量会增加 VTE 的患病率(*Blood* 2009;114:2878-2883)，而 FXIa 严重不足者其患有 DVT 的风险性减少(*Thromb Haemost* 2011; 105: 269–273)。

FXIa 作为新兴靶点，尚未公布其进入临床阶段的药物，但 Bristol-Myers Squibb 的 BMS-654457 及 BMS-262084 有可能已展开临床研究，其临床结果尚未公开。临床前研究结果显示，在直流电刺激诱导的实验兔动脉血栓模型中，BMS-654457 显示了显著的剂量依赖性的潜在有效性，同时无出血副作用存在(22nd Int Symp Med Chem (Sept 2-6, Berlin) 2012, Abst L63)。而 BMS-262084 的药代数据显示了该化合物作为 FXIa 抑制剂显著改善实验模型血栓症状，同时其副作用极其微小(*J Thromb Thrombolysis* (2011) 32:129–137)。

专利申请 WO9630396、WO9941276、WO2013093484、WO2004002405、WO2013056060 和 US20050171148 公开了具有因子 XIa 抑制活性的化合物。本发明设计了新的化合物小分子 FXIa 拮抗剂，具有更高的活性，并表现出优异的效果和作用。可用于有效治疗心脑血管疾病及血栓症状。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐：



其中：

环 A 选自环烷基、稠合环烷基、杂环基、稠合杂环基、芳基、稠合芳基、杂芳基、或稠合杂芳基；

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R^1 各自相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-C(O)R^4$ ，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基或环烷基的取代基所取代；

R^2 选自氢原子、卤素或烷基；

R^3 各自相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 或 $-NHC(O)NHOR^4$ ；

R^4 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基或卤代烷基，所述的烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、 $-OC(O)OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 的取代基所取代；

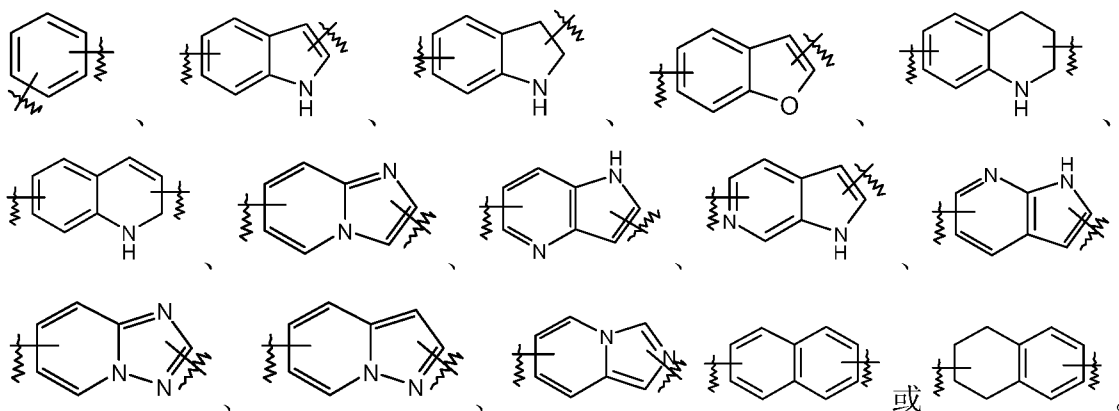
R^5 或 R^6 各自独立地选自氢原子、烷基或环烷基，其中所述的烷基或环烷基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

m 为 0、1、2 或 3；且

n 为 0、1 或 2。

在本发明一个优选的实施方案中，一种通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其中环 A 选自稠合芳基，优选 5~6 元杂环或 5~6 元杂芳环与苯环稠合的稠合芳基。

在本发明另一个优选的实施方案中，一种通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其中环 A 选自：



在本发明另一个优选的实施方案中，一种通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 R^1 各自相同或不同，各自独立地选自卤素、杂芳基或 $-C(O)R^4$ ，其中 R^4 的定义如通式 (I) 所述。

在本发明另一个优选的实施方案中，一种通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其中：

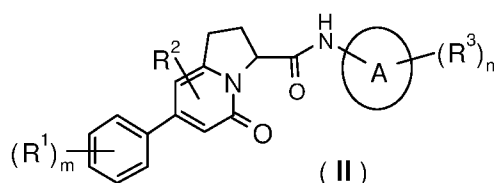
R^2 为氢原子；

R^3 选自氢原子、芳基、 $-C(O)OR^4$ 或 $-NHC(O)OR^4$ ；

R^4 选自氢原子或烷基，所述的烷基任选进一步被一个或多个 $-OC(O)OR^5$ 取代；

R^5 选自氢原子、烷基或环烷基。

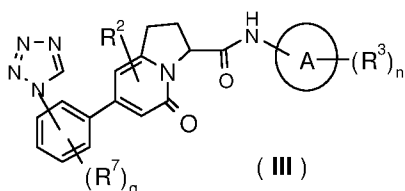
在本发明另一个优选的实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐：



其中：

环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、m 和 n 如通式(I)中所定义。

在本发明另一个优选的实施方案中，一种通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其为通式(III)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐：



其中：

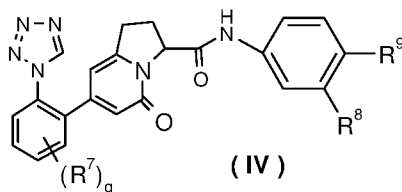
R^7 各自相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、环烷基或杂环基；

q 为 0、1 或 2；

环 A、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(I)中所定义。

在本发明另一个优选的实施方案中，一种通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其为通式(IV)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐：

5



其中：

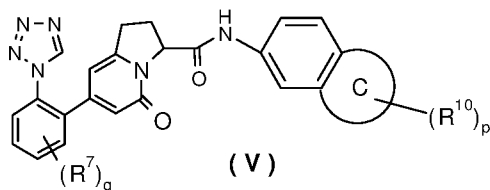
R^7 相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、环烷基或杂环基；

R^8 或 R^9 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基、 $-OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 或 $-NHC(O)NHOR^4$ ；

R^4 如通式(I)中所定义；且

q 为 0、1 或 2。

在本发明另一个优选的实施方案中，一种通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其为通式(V)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐：



其中：

R^7 各自相同或不同，各自独立的选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、环烷基或杂环基；

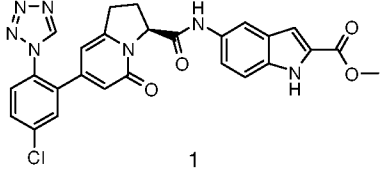
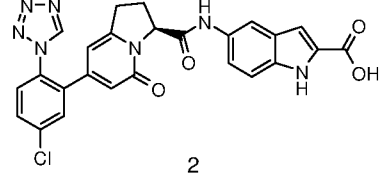
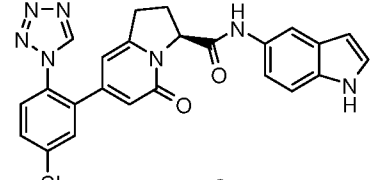
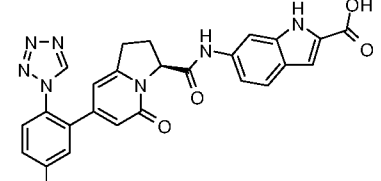
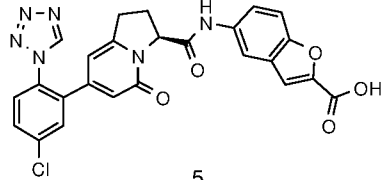
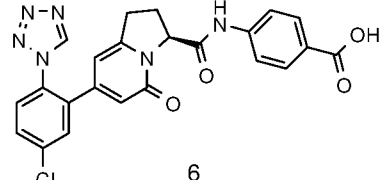
环 C 选自杂芳基、芳基、杂环烷基或环烷基，优选 5 元或 6 元的杂芳基、芳基、杂环烷基或环烷基，更优选 5 元或 6 元的杂环烷基； R^{10} 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基、 $-OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 或 $-NHC(O)NHOR^4$ ；优选卤素、氧代基、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 或 $-NHC(O)OR^4$ ；更优选 $-C(O)OR^4$ ；

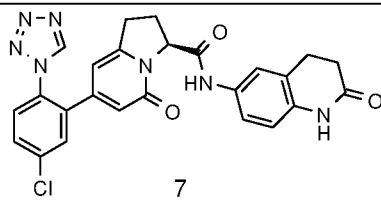
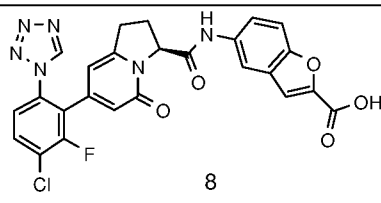
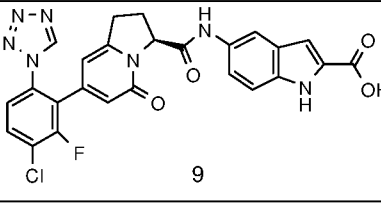
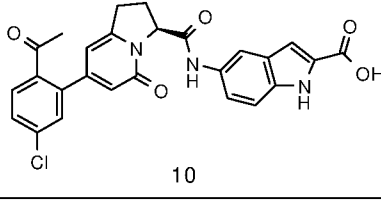
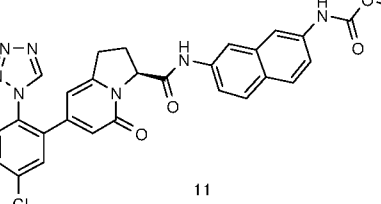
R^4 如通式(I)中所定义；且

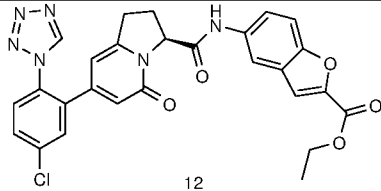
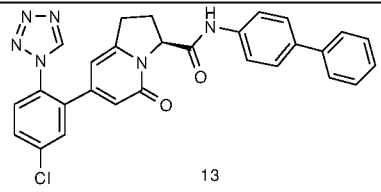
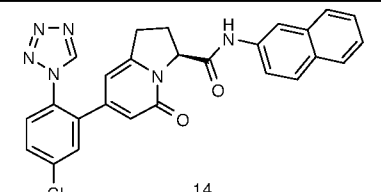
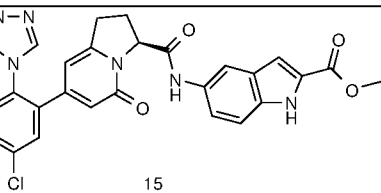
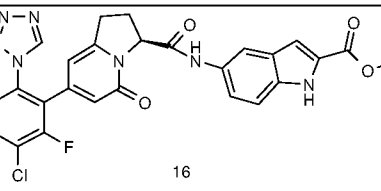
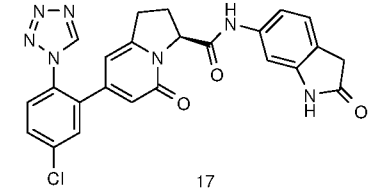
p 和 q 各自独立的选自 0、1 或 2。

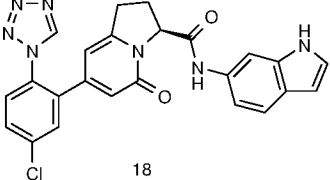
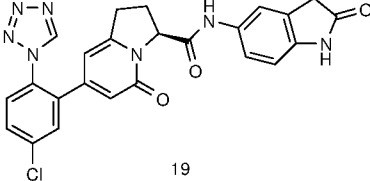
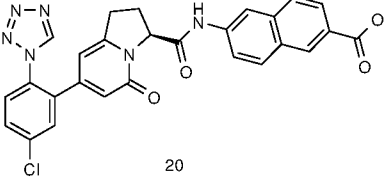
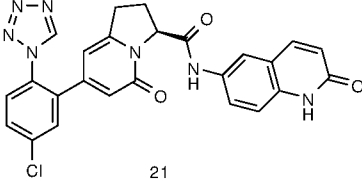
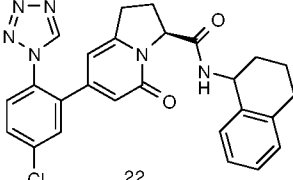
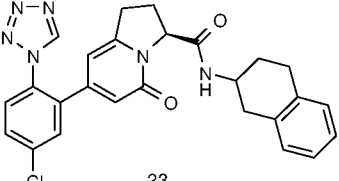
本发明通式(I)所示的典型化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，包括但不限于：

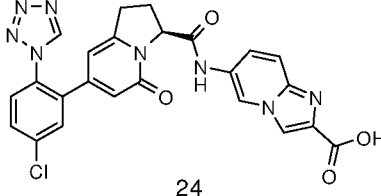
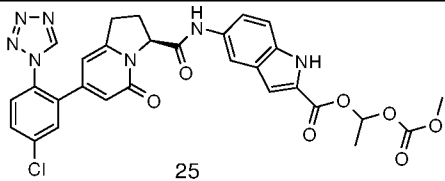
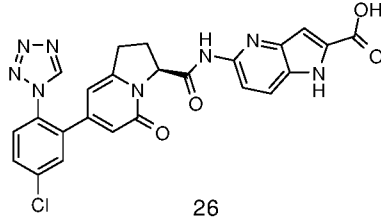
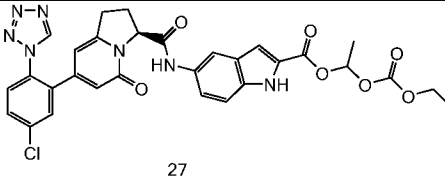
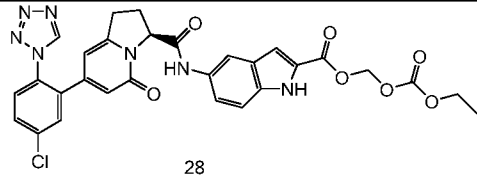
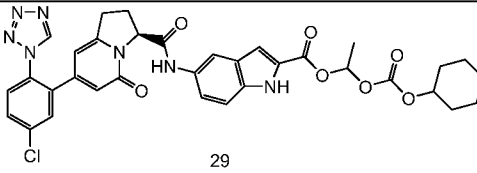
表 1

实施例编号	化合物结构与命名
1	 <p style="text-align: center;">1</p> <p style="text-align: center;">(S)-5-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯</p>
2	 <p style="text-align: center;">2</p> <p style="text-align: center;">(S)-5-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸</p>
3	 <p style="text-align: center;">3</p> <p style="text-align: center;">(S)-7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-N-(1H-吲哚-5-基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺</p>
4	 <p style="text-align: center;">4</p> <p style="text-align: center;">(S)-6-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸</p>
5	 <p style="text-align: center;">5</p> <p style="text-align: center;">(S)-5-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸</p>
6	 <p style="text-align: center;">6</p>

	(S)-4-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯甲酸
7	 <p style="text-align: center;">7</p>
	(S)-7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺
8	 <p style="text-align: center;">8</p>
	(S)-5-(7-(3-氯-2-氟-6-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸
9	 <p style="text-align: center;">9</p>
	(S)-5-(7-(3-氯-2-氟-6-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吡啶-2-羧酸
10	 <p style="text-align: center;">10</p>
	(S)-5-(7-(2-乙酰基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吡啶-2-羧酸
11	 <p style="text-align: center;">11</p>
	(S)-7-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)萘基-2-基)氨基羧酸甲酯

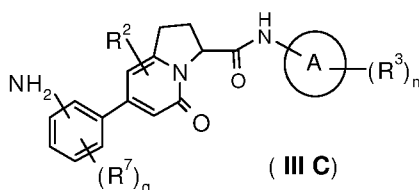
12	 <p>(S)-5-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯</p>
13	 <p>(S)-N-([1,1'-联苯]-4-基)-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺</p>
14	 <p>(S)-7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-N-(萘-2-基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺</p>
15	 <p>(S)-5-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯</p>
16	 <p>(S)-5-(7-(3-氯-2-氟-6-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯</p>
17	 <p>(S)-7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-N-(2-氧化吲哚)-6-基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺</p>

18	 <p style="text-align: center;">18</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-N-(1H-吲哚-6-基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺</p>
19	 <p style="text-align: center;">19</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-N-(2-氧化吲哚)-5-基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺</p>
20	 <p style="text-align: center;">20</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-6-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-2-萘甲酸</p>
21	 <p style="text-align: center;">21</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-N-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺</p>
22	 <p style="text-align: center;">22</p>
	<p style="text-align: center;">(3S)-7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-N-(1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺</p>
23	 <p style="text-align: center;">23</p>
	<p style="text-align: center;">(3S)-7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-N-(1,2,3,4-四氢化萘-2-基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺</p>

<p>24</p>	 <p style="text-align: center;">24</p> <p style="text-align: center;">(S)-6-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸</p>
<p>25</p>	 <p style="text-align: center;">25</p> <p style="text-align: center;">5-((S)-7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺基)-1H-咪唑-2-羧酸 1-((甲氧基羰基)氧基)乙基酯</p>
<p>26</p>	 <p style="text-align: center;">26</p> <p style="text-align: center;">(S)-5-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺基)-1H-吡咯[3,2-b]吡啶-2-羧酸</p>
<p>27</p>	 <p style="text-align: center;">27</p> <p style="text-align: center;">5-((S)-7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺)-1H-咪唑-2-羧酸 1-((乙氧基羰基)氧基)乙基酯</p>
<p>28</p>	 <p style="text-align: center;">28</p> <p style="text-align: center;">5-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺)-1H-咪唑-2-羧酸(S)-((乙氧基羰基)氧基)甲基酯</p>
<p>29</p>	 <p style="text-align: center;">29</p> <p style="text-align: center;">5-((S)-7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中</p>

	氮茛-3-甲酰胺)-1H-吡啶-2-羧酸 1-(((环己氧基)羰基)氧基)乙基酯
--	--

本发明的另一方面提供一种通式(III C)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，其可用于制备通式(III)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐的中间体：



其中：

环 A 选自环烷基、稠合环烷基、杂环基、稠合杂环基、芳基、稠合芳基、杂芳基、或稠合杂芳基；

R^2 选自氢原子、卤素或烷基；

R^3 各自相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 或 $-NHC(O)NHOR^4$ 的取代基所取代；

R^4 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基或卤代烷基，所述的烷基进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、 $-OC(O)OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 的取代基所取代；

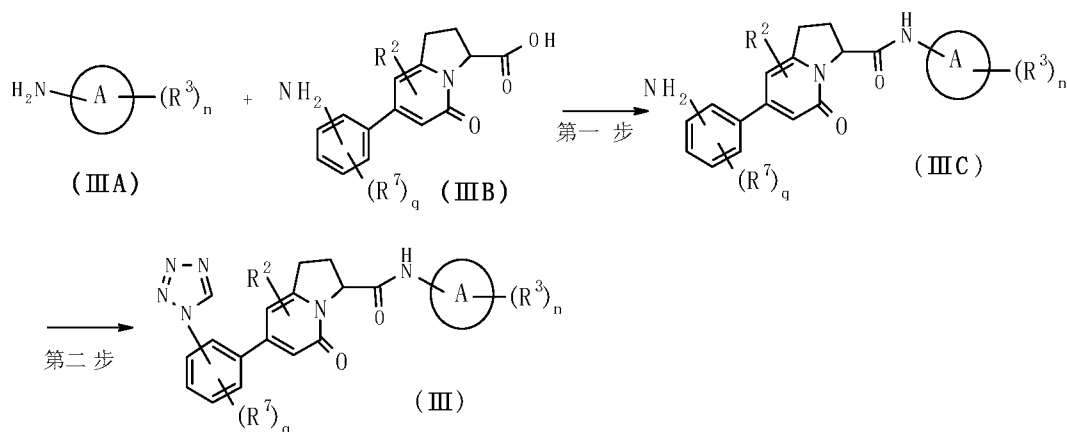
R^5 或 R^6 各自独立地选自氢原子、烷基或环烷基，其中所述的烷基或环烷基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^7 各自相同或不同，各自独立的选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、环烷基或杂环基；

q 为 0、1 或 2，且

n 为 0、1 或 2。

本发明的另一方面提供一种制备通式(III)所示化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐的方法，该方法包括：



第一步反应为通式 (III A) 化合物和通式 (III B) 化合物进行缩合反应得到通式 (III C) 化合物, 第二步为得到的通式(III C)化合物进行成环反应, 得到通式(III) 化合物;

其中: 环 A、n、q、R²、R³ 和 R⁷ 的定义如通式(III)中所定义。

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通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用盐以及药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

本发明的另一方面涉及通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用盐, 或包含其的药物组合物在制备预防和/或治疗心脑血管疾病中的用途, 所述疾病优选为血栓栓塞性疾病, 更优选为心梗、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通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用盐, 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 XIa 正性影响的疾病的药物中的用途; 在制备治疗弥散性血管内凝血的药物中的用途; 以及在制备抑制因子 XIa 的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及一种调控因子 XIa 活性, 优选抑制因子 XIa 活性的方法, 该方法包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用盐, 或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及一种治疗和/或预防心脑血管疾病的方法, 该方法包括

给予所需患者治疗有效量的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物。其中所述的疾病优选为血栓栓塞性疾病，更优选心急梗塞、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预防和/或治疗通过抑制因子 XIa 正性影响的疾病的方法，该方法包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及一种治疗弥散性血管内凝血疾病的方法，该方法包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物。

本发明另一方面涉及通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于预防和/或治疗心脑血管疾病，优选血栓栓塞性疾病，更优选心急梗塞、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。

本发明另一方面涉及通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于预防和/或治疗通过抑制因子 XIa 正性影响的疾病；用于治疗弥散性血管内凝血；以及用于抑制因子 XIa 活性。

发明的详细说明

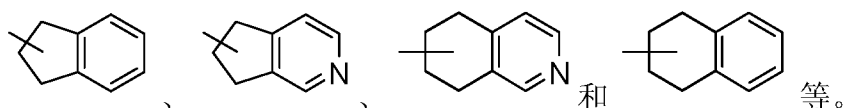
除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“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，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、巯基、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、氧代基。

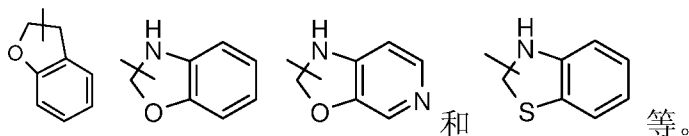
“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括3至20个碳原子，优选包括3至12个碳原子，更优选环烷基环包含3至10个碳原子，最优选环烷基环包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等，优选环丙基、环己烯基。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环上，形成“稠合环烷基”，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实施例包括四氢萘基、苯并环庚烷基、

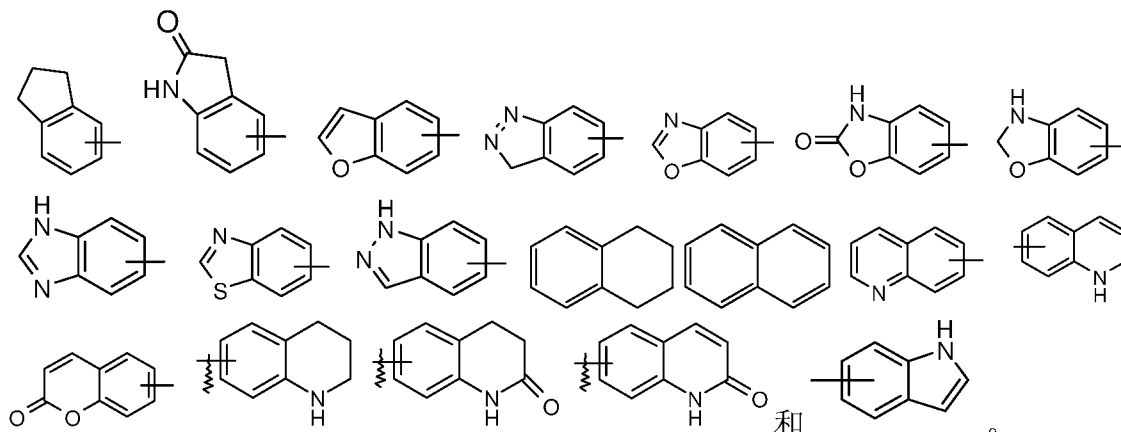


“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括3至20个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ （其中 m 是0至2的整数）的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包括3至12个环原子，其中1~4个是杂原子；更优选杂环基环包含3至10个环原子，其中1~3个是杂原子；更优选杂环基环包含5至6个环原子，其中1~2个是杂原子。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基、四氢呋喃基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基、杂环基或环烷基环上，形成“稠合杂环基”，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，非限制性实施例包含：

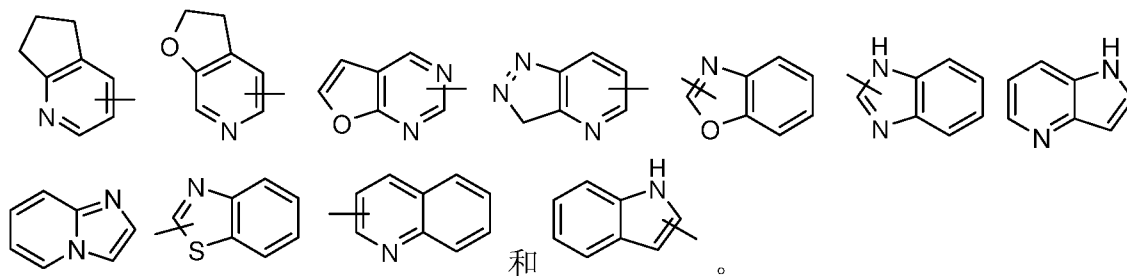


“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,更优选苯基和萘基,最优选苯基。所述芳基环可以稠合于芳基、杂芳基、杂环基或环烷基环上,形成“稠合芳基”,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,非限制性实施例包含:



芳基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基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、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基、羧酸酯基、氧代基、 $-OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 或 $-NHC(O)NHOR^4$;其中 R^4 的定义如通式(I)化合物中所述。

“杂芳基”指具有1至4个杂原子作为环原子,其余的环原子为碳的5至14元芳基,其中杂原子包括氧、硫和氮。优选为5至10元。杂芳基优选为是5元或6元,优选例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、咪唑基、吡嗪基、咪唑基、四唑基、哒嗪基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂芳基、杂环基或环烷基环上,形成“稠合杂芳基”,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,非限制性实施例包含:



杂芳基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基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、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷

氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基、羧酸酯基、氧代基、 $-OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 或 $-NHC(O)NHOR^4$ ；其中 R^4 的定义如通式(I)化合物中所述。

“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基的定义如上所述。

“羟基”指-OH基团。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基的定义如上所述。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“苄基”指-CH₂-苯基。

“氧代基”指=O。

“羧酸基”指-C(O)OH。

“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)，其中烷基和环烷基的定义如上所述。

“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所取代。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。

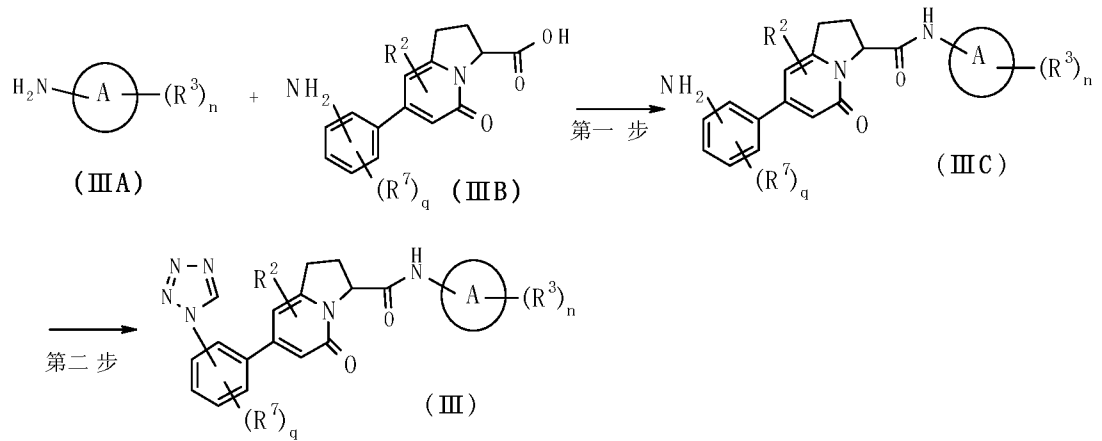
“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

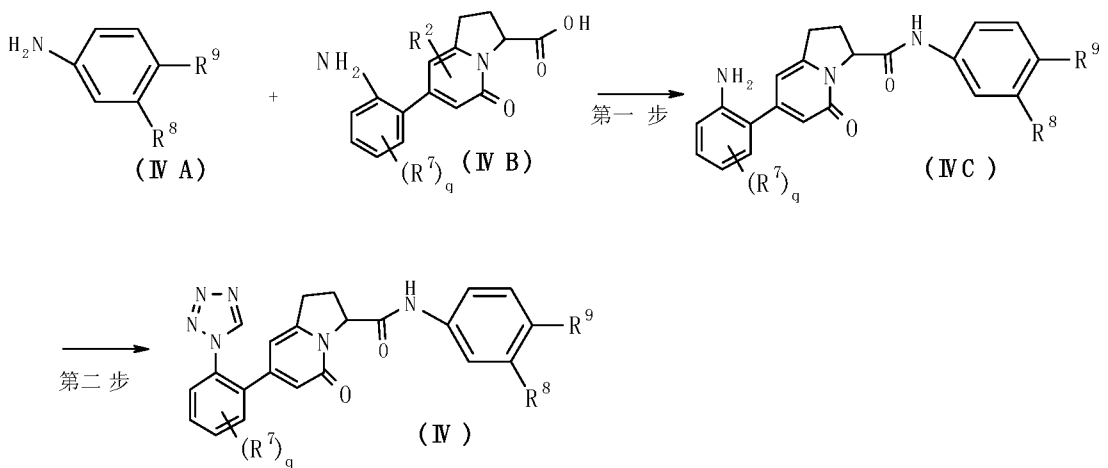
方案一

17



第一步反应为通式 (III A) 化合物和通式 (III B) 化合物在碱性条件下在缩合剂存在下进行缩合反应得到通式 (III C) 化合物, 第二步反应为通式 (III C) 化合物与叠氮化钠, 原甲酸三甲酯在冰醋酸条件下, 进行成环反应, 得到通式 (III) 化合物; 其中: 环 A、n、q、R²、R³ 或 R⁷ 的定义如通式 (III) 中所定义。

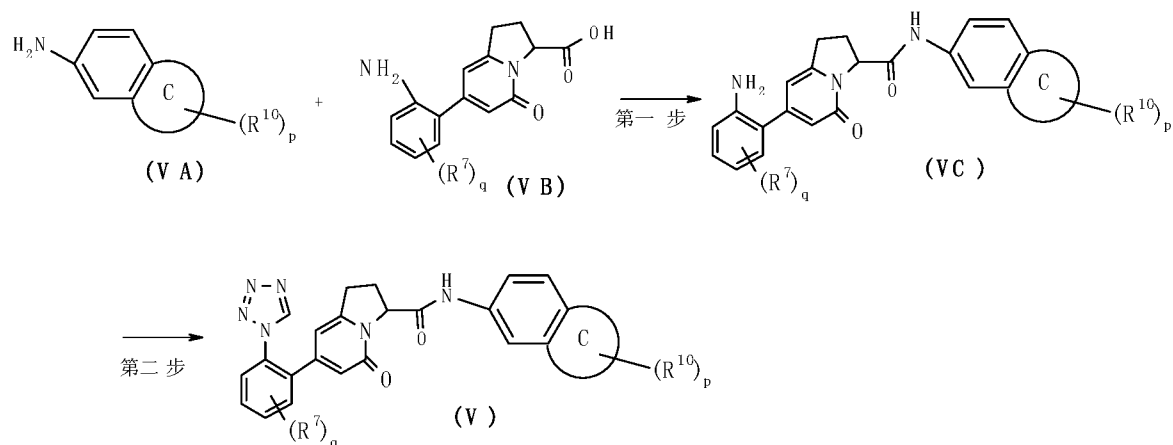
方案二



第一步反应为通式 (IV A) 化合物和通式 (IV B) 化合物在碱性条件下在缩合剂存在下进行缩合反应得到通式 (IV C) 化合物, 第二步反应为通式 (IV C) 化合物与叠氮化钠, 原甲酸三甲酯在冰醋酸条件下, 进行成环反应, 得到通式 (IV) 化合物;

其中: R²、q、R⁷~R¹⁰ 的定义如通式 (IV) 中所定义。

方案三



第一步反应为通式 (VA) 化合物和通式 (VB) 化合物在碱性条件下在缩合剂存在下进行缩合反应得到通式 (VC) 化合物, 第二步反应为通式 (VC) 化合物与叠氮化钠, 原甲酸三甲酯在冰醋酸条件下, 步进行成环反应, 得到通式 (V) 化合物;

其中: 环 C、p、q、R⁷、R¹⁰ 的定义如通式 (V) 中所定义。

上述合成技术方案中, 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于 1-羟基苯并三唑、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基甲酰胺、吡啶、六甲基二硅基胺基钠, 正丁基锂、叔丁醇钾或四丁基溴化铵, 优选为 N,N-二甲基甲酰胺; 所述的无机碱类包括但不限于氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯。

缩合剂包括但不限于二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳二酰亚胺、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸酯、1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷, 优选为二环己基碳二亚胺。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明, 但这些实施例并非限制本发明的范围。

本发明实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照原料或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。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 化学位移(δ)以 10⁻⁶ (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-*d*₆), 氘代氯仿(CDCl₃), 氘代甲醇(CD₃OD), 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)。

激酶平均抑制率及 IC₅₀ 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。

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

实施例中无特殊说明, 反应均能够在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

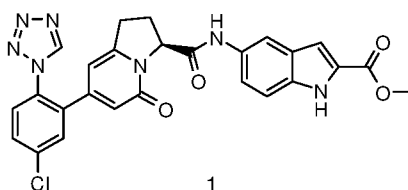
实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20°C~30°C。

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: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 石油醚和乙酸乙酯体系, D: 丙酮, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

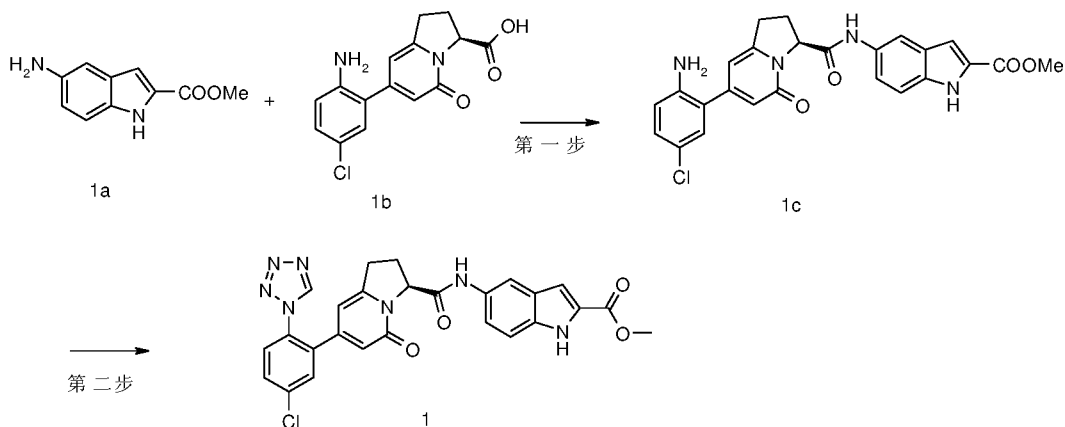
纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 二氯甲烷和丙酮体系, D: 乙酸乙酯和二氯甲烷体系, E: 乙酸乙酯和二氯甲烷和正己烷, F: 乙酸乙酯和二氯甲烷和丙酮, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

(S)-5-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯



20



第一步

(S)-5-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯

将 5-氨基-1H-吲哚-2-羧酸甲酯 **1a** (124 mg, 0.64 mmol, 采用公知的方法“*Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129(35), 10858-10869”制备而得), (S)-7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 **1b** (200 mg, 0.64 mmol, 采用专利申请“WO2013093484”公开的方法制备而得), 1-羟基苯并三唑 (104 mg, 0.77 mmol), 二环己基碳二亚胺 (160 mg, 0.77 mmol) 溶解于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 室温搅拌 16 小时。过滤, 滤饼用 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺洗涤。合并母液, 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 (S)-5-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯 **1c** (240 mg, 棕色油状物), 产率: 78.0%。

MS m/z (ESI): 477.1 [M+1]

第二步

(S)-5-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯

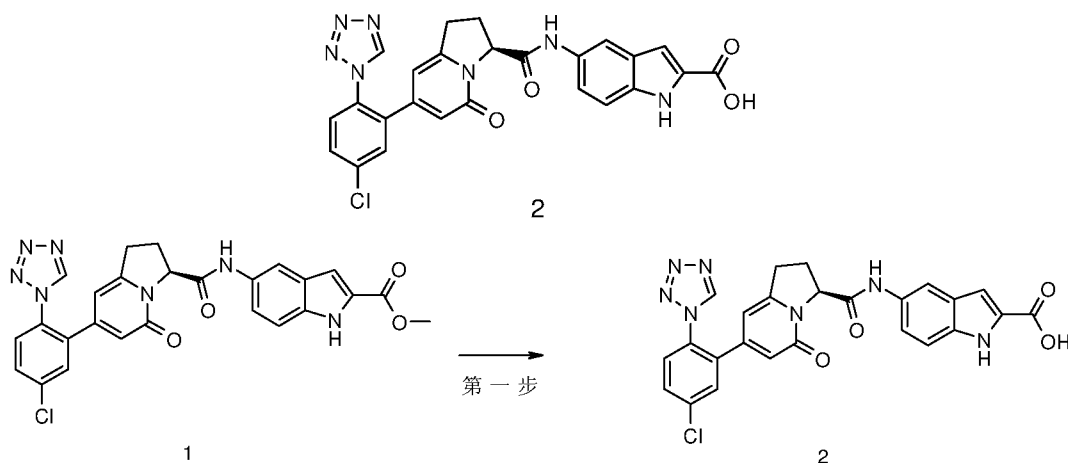
将 (S)-5-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯 **1c** (120 mg, 0.25 mmol), 叠氮化钠 (56 mg, 0.87 mmol) 分散在原甲酸三甲酯 (0.98 mL, 8.82 mmol) 中, 再滴加 2 mL 冰醋酸, 70°C 下搅拌反应 16 小时。减压浓缩, 加入 60 mL 乙酸乙酯搅拌溶解, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤至水相呈弱碱性, 分出有机相, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用制备分离法纯化 (HPLC) 所得残余物, 得到标题产物 (S)-5-(7-(5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯 **1** (50 mg, 白色固体), 产率: 38.0%。

MS m/z (ESI): 530.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.24 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.39-7.38 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.13-3.03 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H)

实施例 2

(*S*)-5-(7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-
 吲哚-2-羧酸



第一步

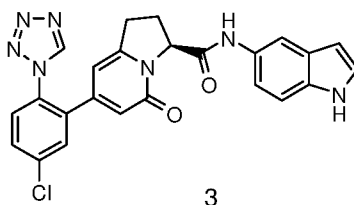
将(*S*)-5-(7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸甲酯 1 (23 mg, 0.043 mmol)加入 2 mL 甲醇和四氢呋喃(V/V=1:1)混合溶剂中, 加入 0.2 mL 2 N 的氢氧化锂溶液, 室温搅拌 2 小时。减压浓缩, 加 10 mL 水, 滴加 2 M 的盐酸调节 pH 为 2~3, 用二氯甲烷和甲醇(V/V=5:1, 30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用制备分离法纯化(HPLC)所得残余物, 得到标题产物(*S*)-5-(7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸 2 (10 mg, 白色固体), 产率: 45%。

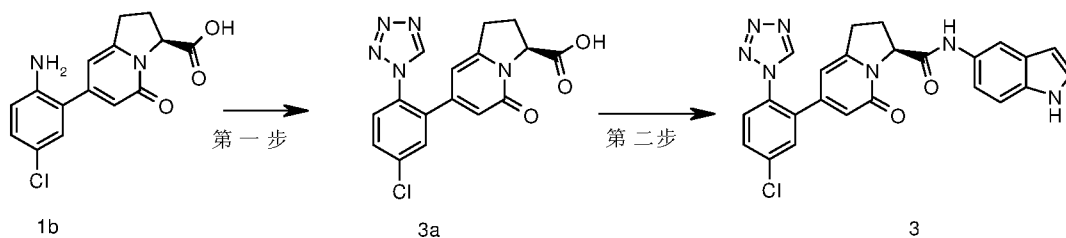
MS *m/z* (ESI): 516.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.7 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 3H), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.98-5.93 (m, 2H), 5.14-5.08 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H)

实施例 3

(*S*)-7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-*N*-(1*H*-吲哚-5-基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺





第一步

(*S*)-7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸
 将(*S*)-7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 **1b** (60 mg, 0.2 mmol), 叠氮化钠(13 mg, 0.2 mmol)分散在 0.3 mL 原甲酸三甲酯中, 再滴加 2 mL 冰醋酸, 65°C下搅拌反应 16 小时。减压浓缩, 硅胶柱色谱法以洗脱剂体系纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 **3a** (73 mg, 灰色固体), 产率: 98.0%。

MS *m/z* (ESI): 358.1 [M+1]

第二步

(*S*)-7-(5-氯-2-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-*N*-(1*H*-吲哚-5-基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺

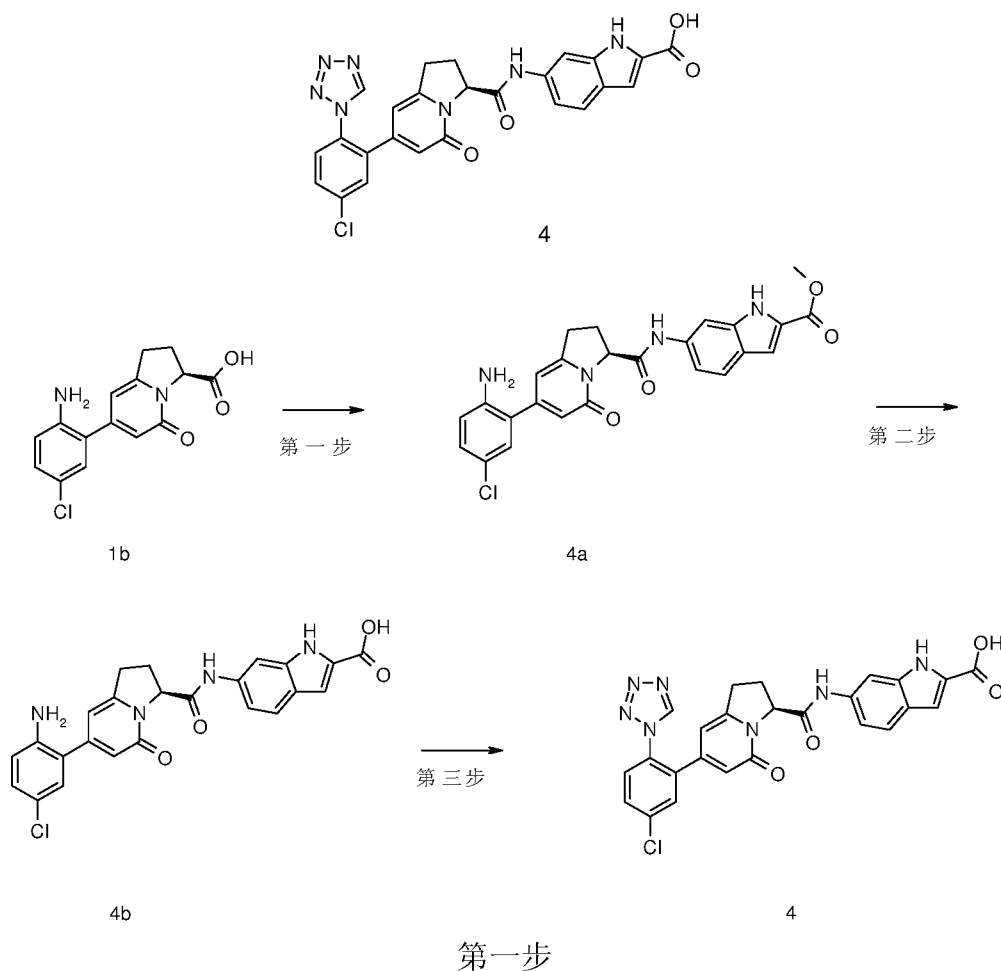
将(*S*)-7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 **3a** (73 mg, 0.2 mmol), 5-氨基吲哚(39 mg, 0.3 mmol, 采用公知的方法“*Electrochimica Acta*, 2013, 107, 292-300”制备而得), 1-羟基苯并三唑(40 mg, 0.3 mmol), 二环己基碳二亚胺(60 mg, 0.3 mmol)溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 室温搅拌 72 小时。过滤, 滤饼用 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺洗涤。合并母液, 减压浓缩, 用制备分离法纯化 (HPLC) 所得残余物, 得到标题产物(*S*)-7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-*N*-(1*H*-吲哚-5-基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺 **3** (20 mg, 灰色固体), 产率: 24.1%。

MS *m/z* (ESI): 472.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.03 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.87-7.80 (*m*, 3H), 7.33-7.30 (*m*, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.11 (d, 1H), 3.17-3.05 (*m*, 1H), 3.01-2.95 (*m*, 1H), 2.48-2.42 (*m*, 1H), 2.20-2.15 (*m*, 1H)

实施例 4

(*S*)-6-(7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸



(S)-6-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯

将 6-氨基-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(200 mg, 1 mmol, 采用专利申请“WO 2012101013”公开的方法制备而得), (S)-7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 1b (304 mg, 1 mmol), 1-羟基苯并三唑(150 mg, 1.1 mmol), 二环己基碳二亚胺(220 mg, 1.1 mmol)溶解于 3 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 室温搅拌 4 小时。过滤, 滤饼用 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺洗涤。合并母液, 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(S)-6-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯 4a (203 mg, 棕色固体), 产率: 42.8%。

第二步

(S)-6-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸

将(S)-6-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯 4a(203 mg, 0.43 mmol)溶解于 10 mL 甲醇中, 加 3 mL 2 N 的氢氧化钠溶液, 室温反应 4 小时。减压浓缩, 加 10 mL 水, 滴加 2 M 的盐酸至 pH 为 2~3, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品(S)-6-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1H-吲哚-2-

羧酸 **4b** (200 mg, 灰色固体)。

MS m/z (ESI): 463.0 [M+1]

第三步

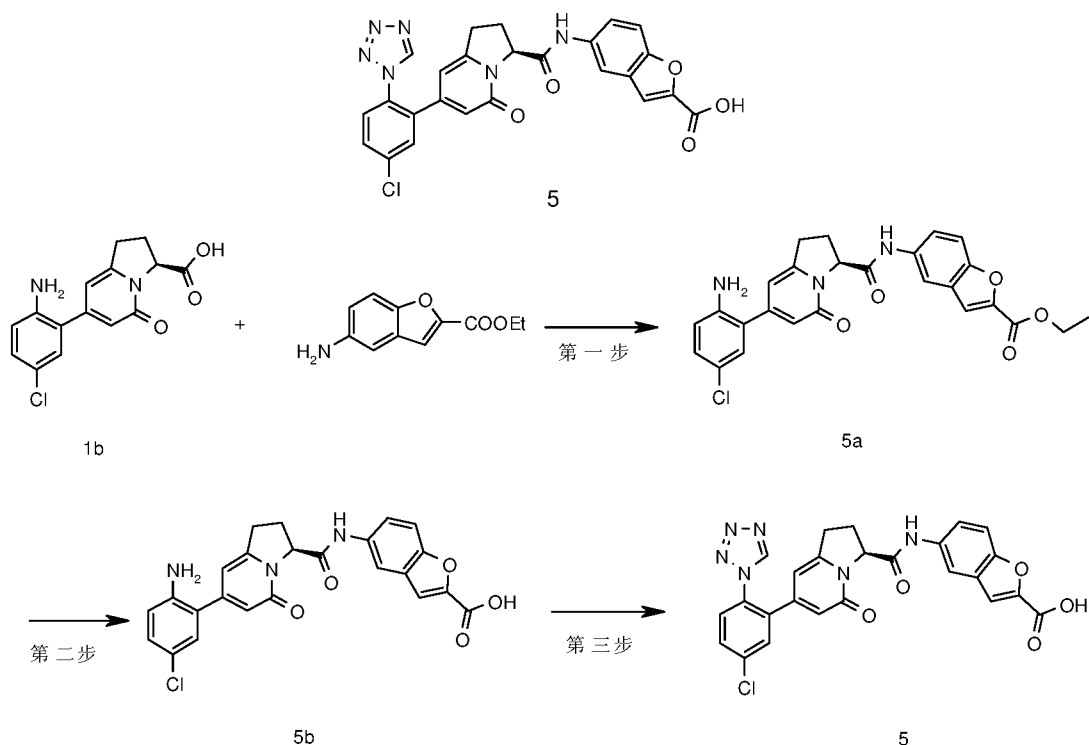
(*S*)-6-(7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸

将粗品(*S*)-6-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸 **4b** (200 mg, 0.43 mmol), 叠氮化钠(30 mg, 0.43 mmol)分散在 2 mL 原甲酸三甲酯中, 再滴加 5 mL 冰醋酸, 70°C 下搅拌反应 5 小时。减压浓缩, 加 10 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液(20 mL×1)、饱和氯化钠溶液 (20 mL×2)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(*S*)-6-(7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸 **4** (15 mg, 淡黄色固体), 产率: 6.8%。

MS m/z (ESI): 516.0 [M+1]

实施例 5

(*S*)-5-(7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸



第一步

(*S*)-5-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸
乙酯

将(*S*)-7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 **1b** (305mg, 1

mmol), 5-氨基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(205 mg, 1 mmol, 采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51(11), 3133-3144”制备而得), 1-羟基苯并三唑(163 mg, 1.2 mmol), 二环己基碳二亚胺(247 mg, 1.2 mmol)溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 室温搅拌 16 小时。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(*S*)-5-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯 **5a**(600 mg, 黄色固体), 产率: 100%。

MS *m/z* (ESI): 492.2 [M+1]

第二步

(*S*)-5-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸
将(*S*)-5-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯 **5a**(600 mg, 1.22 mmol)溶解于 12 mL 甲醇和四氢呋喃(V/V=1:1)的混合溶剂中, 加 6.1 mL 2 *N*的氢氧化钠溶液, 室温反应 16 小时。减压浓缩, 加 10 mL 水, 滴加 6 M 的盐酸至 pH 为 2~3, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。得粗品(*S*)-5-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸 **5b** (150 mg, 黄色固体), 产率: 26.5%。

MS *m/z* (ESI): 464.2 [M+1]

第三步

(*S*)-5-(7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸

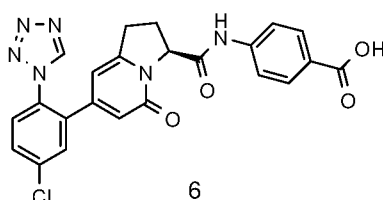
将粗品(*S*)-5-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸 **5b** (150 mg, 0.32 mmol), 叠氮化钠(105 mg, 1.62 mmol)分散在 3 mL 原甲酸三甲酯中, 再滴加 3 mL 冰醋酸, 70°C 下搅拌反应 16 小时。减压浓缩, 制备分离纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-5-(7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸 **5** (20 mg, 黄色固体), 产率: 12.1%。

MS *m/z* (ESI): 517.1 [M+1]

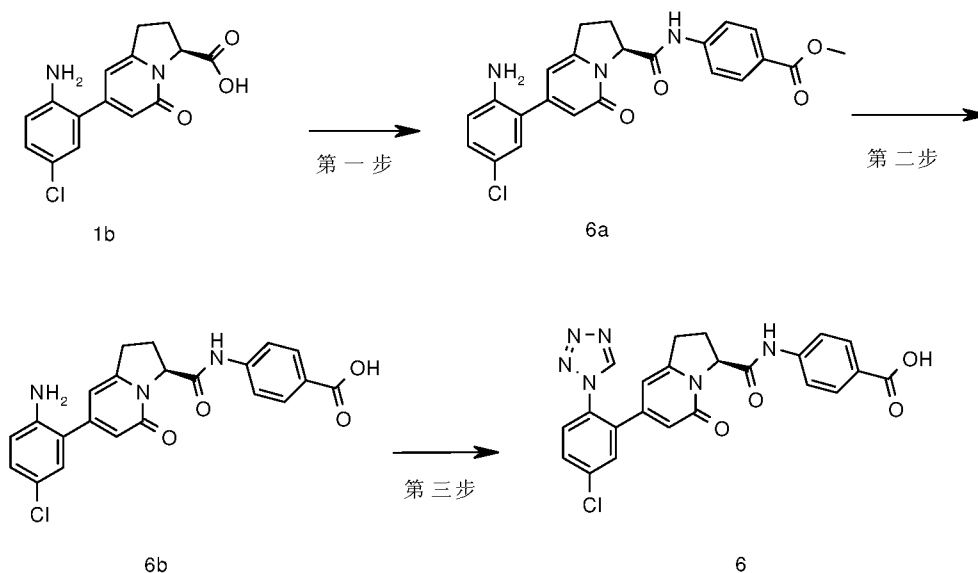
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.50 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 7.83-7.79 (s, 3H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.02-5.94 (d, 2H), 5.14-5.08 (m, 1H), 3.14-2.94 (m, 2H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H)

实施例 6

(*S*)-4-(7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯甲酸



26



第一步

(*S*)-4-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯甲酸甲酯

将(*S*)-7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 **1b** (150 mg, 0.5 mmol), 对氨基苯甲酸甲酯(76 mg, 0.5 mmol), *i*-羟基苯并三唑(81 mg, 0.6 mmol), 二环己基碳二亚胺(124 mg, 0.6 mmol)溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 室温搅拌 16 小时。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(*S*)-4-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯甲酸甲酯 **6a**(120 mg, 黄色固体), 产率: 55%。

MS *m/z* (ESI): 438.2 [M+1]

第二步

(*S*)-4-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯甲酸

将(*S*)-4-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯甲酸甲酯 **6a**(600 mg, 1.22 mmol)溶解于 8 mL 甲醇中, 加 1.9 mL 2 *N*的氢氧化钠溶液, 室温反应 16 小时。减压浓缩, 加 10 mL 水, 滴加 6 M 的盐酸至 pH 为 2~3, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。得粗品(*S*)-4-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯甲酸 **6b** (60 mg, 黄色固体), 产率: 51.7%。

MS *m/z* (ESI):424.0 [M+1]

第三步

(*S*)-4-(7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯甲酸

将粗品(*S*)-4-(7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯甲酸 **6b** (60 mg, 0.14 mmol), 叠氮化钠(46 mg, 0.71 mmol)分散在 2 mL 原甲酸三甲酯中, 再滴加 2 mL 冰醋酸, 70°C下搅拌反应 16 小时。减压浓缩, 制备分离纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-4-(7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四

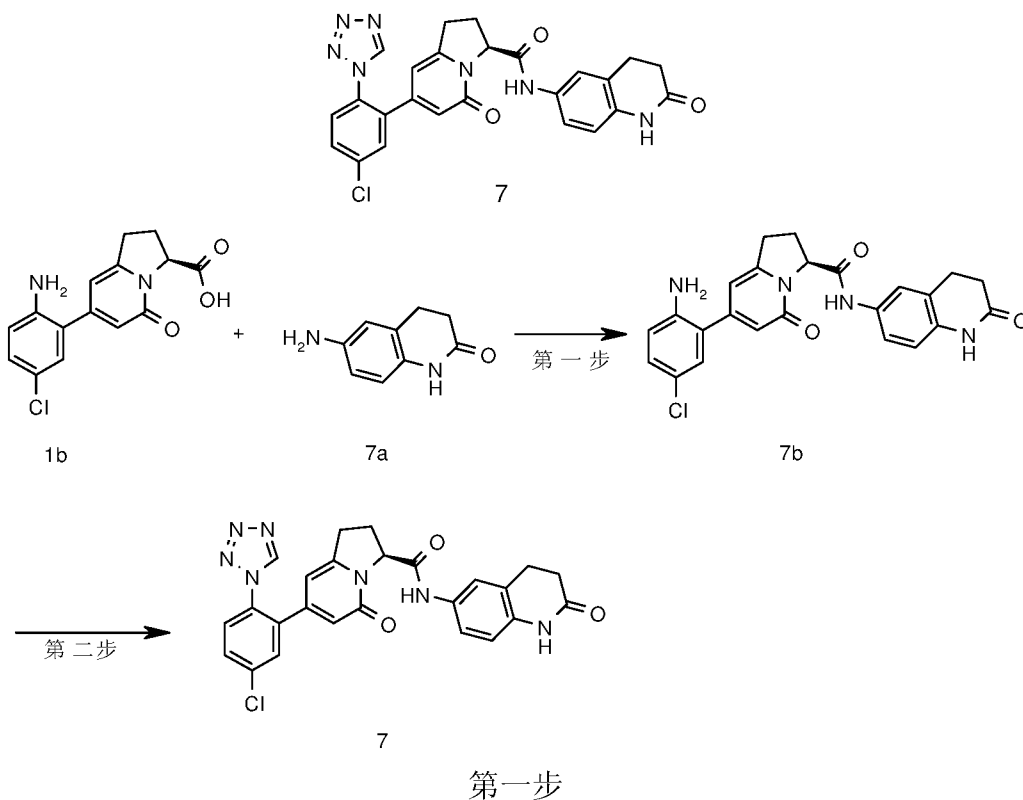
氢中氮茛-3-酰胺基)苯甲酸 **6** (30 mg, 淡黄色固体), 产率: 45.0%。

MS m/z (ESI): 475.1 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.50 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.83-7.79 (s, 3H), 7.62-7.60 (m, 2H), 6.02-5.94 (m, 2H), 5.14-5.08 (m, 1H), 3.14-2.94 (m, 2H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H)

实施例 7

(*S*)-7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-*N*-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺



第一步

(*S*)-7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-*N*-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺

将(*S*)-7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 **1b** (122 mg, 0.4 mmol), 6-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮 **7a** (65 mg, 0.4 mmol), 1-羟基苯并三唑 (65 mg, 0.48 mmol), 二环己基碳二亚胺 (99 mg, 0.48 mmol) 溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 室温搅拌 16 小时。加 20 mL 水, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 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(*S*)-7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-*N*-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺 **7b** (100 mg, 淡黄色固体), 产率: 55.0%。
MS m/z (ESI): 449.3 [M+1]

第二步

(*S*)-7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-*N*-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-

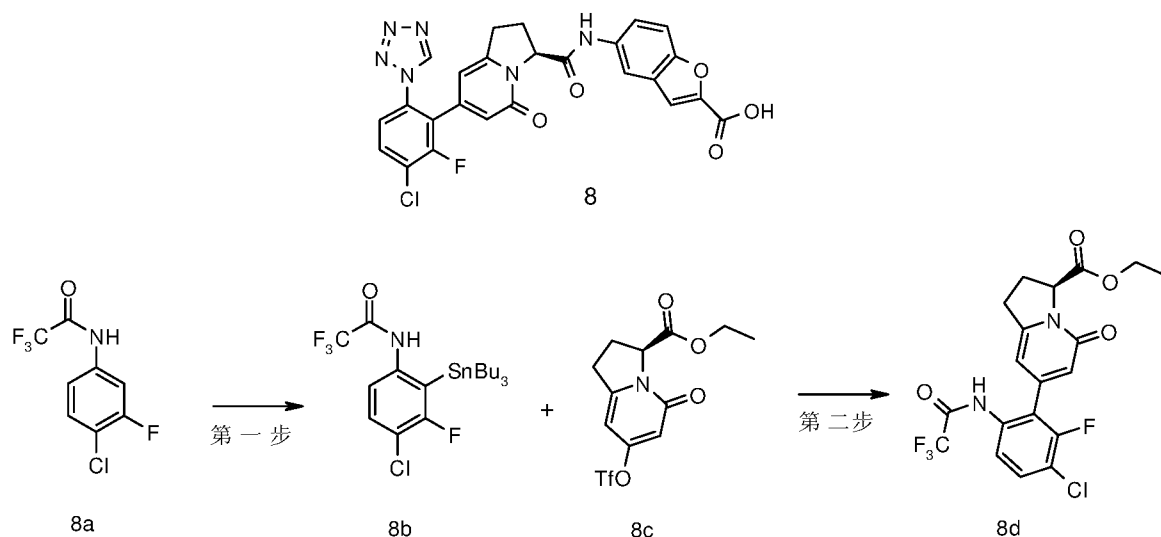
基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺

将(S)-7-(2-氨基-5-氯苯基)-5-氧代-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺 **7b** (100 mg, 0.22 mmol), 叠氮化钠(44 mg, 0.66 mmol)分散在 1 mL 原甲酸三甲酯中, 再滴加 2 mL 冰醋酸, 60°C下搅拌反应 16 小时。减压蒸馏, 加入 60 mL 乙酸乙酯搅拌溶解, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤至水相呈弱碱性, 分离收集有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用制备分离纯化所得残余物, 得到标题产物(S)-7-(5-氯-2-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-甲酰胺 **7** (90 mg, 淡黄色固体), 产率: 81.8%。
MS m/z (ESI): 502.1 [M+1]

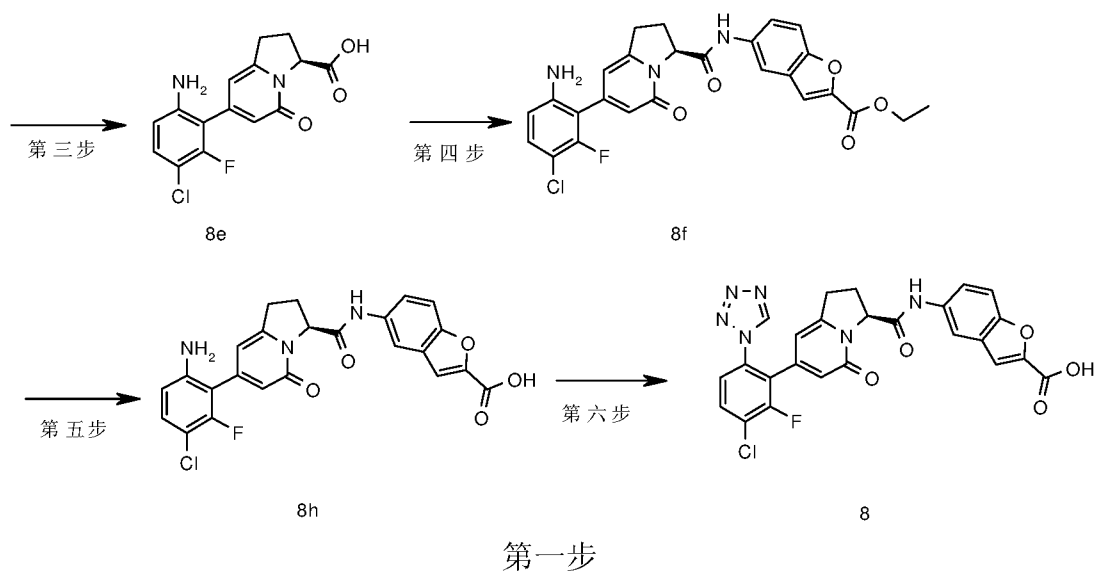
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ10.30 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.93-5.79 (m, 2H), 5.07-5.04 (m, 1H), 3.11-2.94 (m, 2H), 2.85-2.81 (t, 2H), 2.44-2.41 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H)

实施例 8

(S)-5-(7-(3-氯-2-氟-6-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸



29



N-(4-氯-3-氟-2-(三丁基锡)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

将四甲基乙二胺(12.5 mL, 82.8 mmol)溶于 100 mL 四氢呋喃中, 氩气保护冷却至 -78°C 。将正丁基锂(33.4 mL, 82.8 mmol, 2.5 M 的四氢呋喃溶液)滴加入上述反应液中。滴加完毕 -78°C 下继续搅拌 1 小时。将 *N*-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺 **8a**(10 g, 41.4 mmol, 采用专利申请“WO2009114677”公开的方法制备而得)的 50 mL 四氢呋喃溶液滴加入上述反应液中。滴加完毕 -78°C 下继续搅拌 2 小时。最后将三丁基氯化锡(13.4 mL, 49.6 mmol)的 50 mL 四氢呋喃溶液滴加入上述反应液中, 滴毕缓慢升至室温继续反应 2 小时。冰浴下加入 100 mL 水淬灭反应, 乙酸乙酯(200 mL \times 3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 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, 得目标产物 *N*-(4-氯-3-氟-2-(三丁基锡)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺 **8b** (11.1 g, 褐色油状物), 产率: 50.5%。

第二步

(*S*)-7-(3-氯-2-氟-6-(2,2,2-三氟乙酰基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸乙酯

将 *N*-(4-氯-3-氟-2-(三丁基锡)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺 **8b** (1.5 g, 2.8 mmol), (*S*)-5-氧代-7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸乙酯 **8c**(1 g, 2.8 mmol, 采用专利申请“WO2013093484”公开的方法制备而得), 溶解于 10 mL 二氧六环中, 氩气置换, 加[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钨(41 mg, 0.06 mmol), 氩气置换保护, 100°C 搅拌反应 16 小时。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, 得目标产物(*S*)-7-(3-氯-2-氟-6-(2,2,2-三氟乙酰基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸乙酯 **8d** (1.2 g, 黄色固体), 产率: 96.0%。

MS m/z (ESI): 447.0 [M+1]

第三步

(*S*)-7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸

将(*S*)-7-(3-氯-2-氟-6-(2,2,2-三氟乙酰基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧

酸乙酯 **8d** (1.2 g, 2.7 mmol) 溶解于 10 mL 乙醇中, 加入 7.3 mL 1 N 氢氧化钠溶液, 加热回流 4 小时。减压浓缩, 滴加 2 M 的盐酸至 pH 为 2~3, 用乙酸乙酯(50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品(*S*)-7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 **8e** (700 mg, 黄色固体), 产率: 80.4%。

MS m/z (ESI): 323.0 [M+1]

第四步

(*S*)-5-(7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯

将(*S*)-7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 **8e** (162 mg, 0.5 mmol), 5-氨基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(103 mg, 0.5 mmol, 采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51(11), 3133-3144”制备而得), 1-羟基苯并三唑(135 mg, 1 mmol), 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(192 mg, 1 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(322 mg, 2.5 mmol) 溶解于 6 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 室温搅拌 16 小时。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(*S*)-5-(7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯 **8f**(40 mg, 白色固体), 产率: 16%。

MS m/z (ESI): 510.1 [M+1]

第五步

(*S*)-5-(7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸

将(*S*)-5-(7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯 **8f** (40 mg, 0.078 mmol) 溶解于 6 mL 甲醇中, 加入 3 mL 2 N 的氢氧化钠溶液, 室温搅拌 16 小时。减压浓缩, 滴加 2 M 的盐酸至 pH 为 2~3, 用乙酸乙酯(50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品(*S*)-5-(7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸 **8h** (51 mg, 黄色固体), 产率: 100%。

MS m/z (ESI): 482.0 [M+1]

第六步

(*S*)-5-(7-(3-氯-2-氟-6-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸

将粗品(*S*)-5-(7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸 **8h** (51 mg, 0.11 mmol), 叠氮化钠(36 mg, 0.55 mmol) 分散在 2 mL 原甲酸三甲酯中, 再滴加 3 mL 冰醋酸, 70°C 下搅拌反应 16 小时。减压浓缩, 制备分离纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-5-(7-(3-氯-2-氟-6-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)苯并呋喃-2-羧酸 **8** (24 mg, 黄色固体), 产

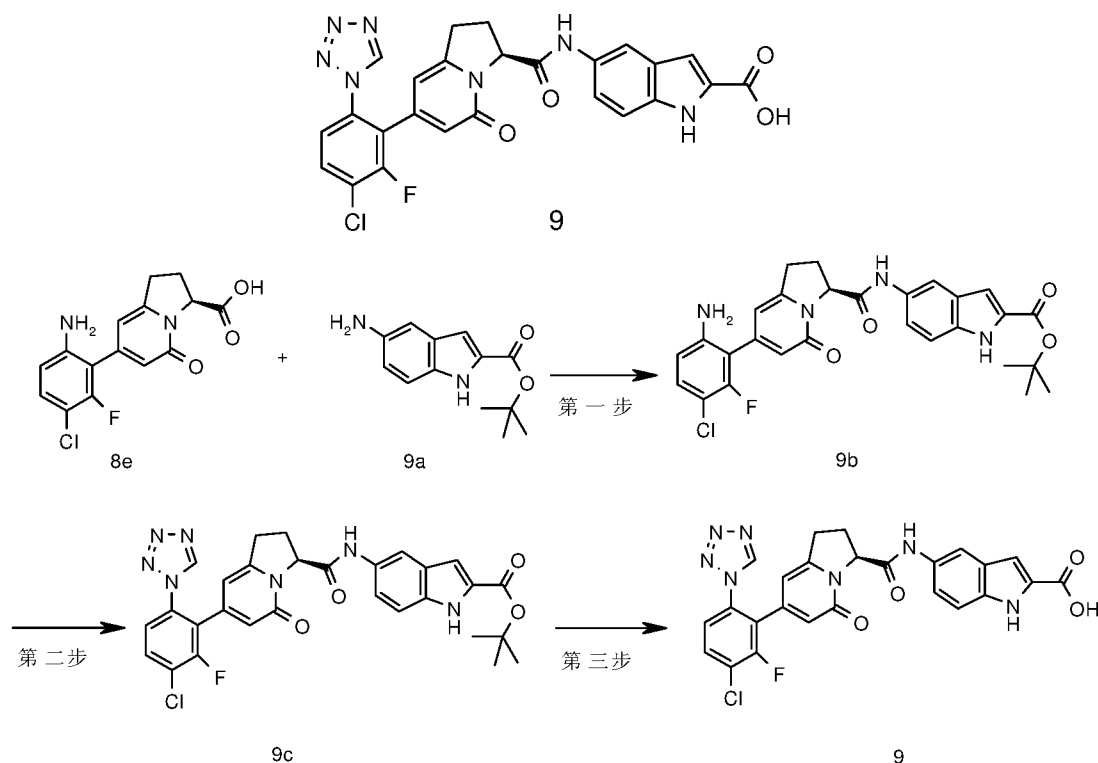
率: 41.4%。

MS m/z (ESI): 534.5 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.50 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.17-5.07 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H)

实施例 9

(*S*)-5-(7-(3-氯-2-氟-6-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸



第一步

(*S*)-5-(7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸叔丁酯

将(*S*)-7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 **8e** (250 mg, 0.77 mmol), 5-氨基-1*H*-吡啶-2-羧酸叔丁酯 **9a** (180 mg, 0.77 mmol, 采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55(2), 766-782”制备而得), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(354 mg, 0.95 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(0.3 g, 2.3 mmol)溶解于 6 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 50°C 搅拌反应 4 小时。反应液加 10 mL 水, 有固体析出, 过滤。滤饼用 100 mL 乙酸乙酯溶解, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 用薄层色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-5-(7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸叔丁酯 **9b** (50 mg, 淡黄色固体), 产率: 12.1%。

MS m/z (ESI): 537.2 [M+1]

第二步

(*S*)-5-(7-(3-氯-2-氟-6-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸叔丁酯

将(*S*)-5-(7-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸叔丁酯 **9b** (50 mg, 0.1 mmol), 原甲酸三甲酯(160 mg, 1.5 mmol)加入 6 mL 冰醋酸中, 室温反应 30 分钟, 再加入叠氮化钠(20 mg, 0.3 mmol), 60°C 下搅拌反应 16 小时。得到(*S*)-5-(7-(3-氯-2-氟-6-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸叔丁酯 **9c** 的溶液。

MS m/z (ESI): 560.1 [M+1]

第三步

(*S*)-5-(7-(3-氯-2-氟-6-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸

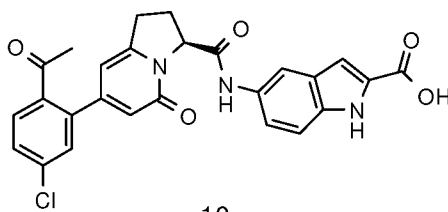
在(*S*)-5-(7-(3-氯-2-氟-6-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸叔丁酯 **9c** 的溶液中加入 1 mL 三氟乙酸, 室温搅拌反应 2 小时。减压浓缩, 制备分离纯化所得的残余物, 得到标题产物(*S*)-5-(7-(3-氯-2-氟-6-(1*H*-四氮唑-1-基)苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸 **9** (20 mg, 淡黄色固体), 产率: 37.7%。

MS m/z (ESI): 534.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.37 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.28 (dd, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.33-2.48 (m, 1H)

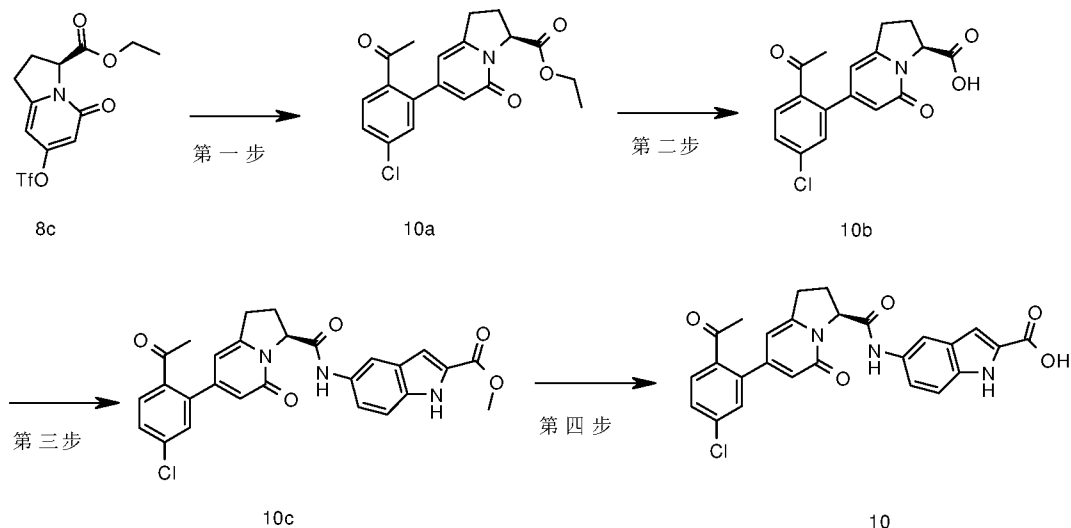
实施例 10

(*S*)-5-(7-(2-乙酰基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸



10

33



第一步

(S)-7-(2-乙酰基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸乙酯

将*(S)*-5-氧代-7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸乙酯 **8c**(430 mg, 1.21 mmol), 2-乙酰基-5-氯苯硼酸频哪醇酯(407 mg, 1.45 mmol, 采用公知的方法“*Chemistry Letters*, 2011, 40(9), 1007-1008”制备而得), 1.81 mL 2 N 的碳酸钠水溶液, 四三苯基磷钨(70 mg, 0.06 mmol)溶解于 45 mL 甲苯和乙醇(V/V = 2:1)的混合溶剂中, 氩气置换保护, 70°C 搅拌反应 16 小时。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*(S)*-7-(2-乙酰基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸乙酯 **10a** (500 mg, 淡黄色固体), 产率: 100%。
MS m/z (ESI): 360.0 [M+1]

第二步

(S)-7-(2-乙酰基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸

将*(S)*-7-(2-乙酰基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸乙酯 **10a**(500 mg, 1.4 mmol)溶解于 20 mL 甲醇中, 加入 2.1 mL 2 N 的氢氧化钠溶液, 室温搅拌反应 48 小时。减压浓缩, 加 20 mL 水, 二氯甲烷(20 mL×2)萃取, 滴加 1 N 盐酸至水相 pH 为 2~3, 用二氯甲烷和甲醇(V/V=20:1, 40mL×2)萃取。将调节 pH 后的萃取溶剂合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品*(S)*-7-(2-乙酰基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 **10b** (390 mg, 黄色固体), 产率: 84.2%。
MS m/z (ESI): 332.1 [M+1]

第三步

(S)-5-(7-(2-乙酰基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯

将 5-氨基-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯 **1a**(76 mg, 0.4 mmol), *(S)*-7-(2-乙酰基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-羧酸 **10b** (132 mg, 0.4 mmol), 1-羟基苯并三唑(65 mg, 0.48 mmol), 二环己基碳二亚胺(99 mg, 0.48 mmol)溶解于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 室温搅拌 16 小时。加 30 mL 水, 乙酸乙酯(40 mL×2) 萃取, 合并有机

相, 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(*S*)-5-(7-(2-乙酰基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯 **10c** (200 mg, 棕色油状物), 产率: 94.3%。

MS *m/z* (ESI): 504.2 [M+1]

第四步

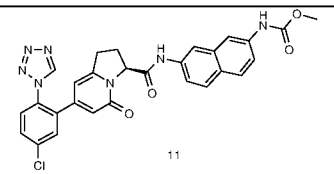
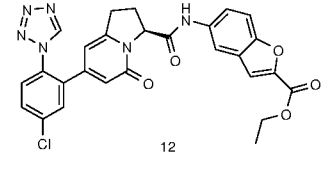
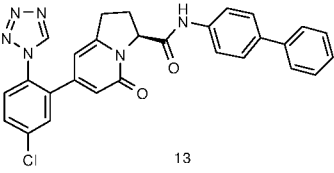
(*S*)-5-(7-(2-乙酰基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯(**10c**) (200 mg, 0.39 mmol) 溶解于 15 mL 甲醇和四氢呋喃(V/V=2:1) 混合溶剂中, 滴加入 1 mL 2 *N* 的氢氧化钠溶液, 室温搅拌反应 5 小时。减压浓缩, 加水 20 mL, 滴加 2 M 的盐酸至 pH 为 2~3, 用乙酸乙酯(50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得目标产物(*S*)-5-(7-(2-乙酰基-5-氯苯基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢中氮茛-3-酰胺基)-1*H*-吡啶-2-羧酸 **10** (100 mg, 白色固体), 产率: 52.6%。

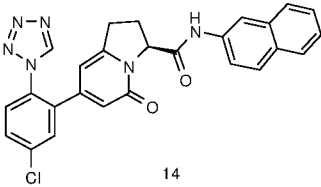
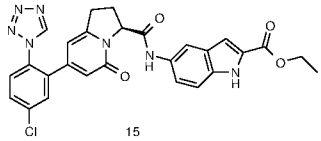
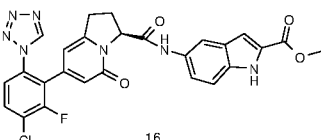
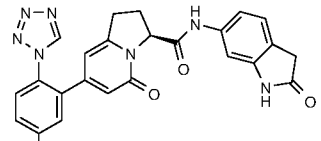
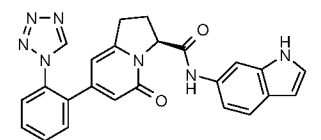
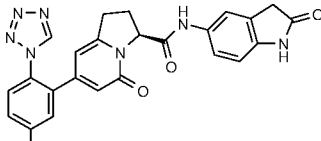
MS *m/z* (ESI): 490.2 [M+1]

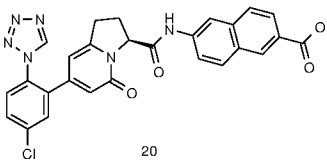
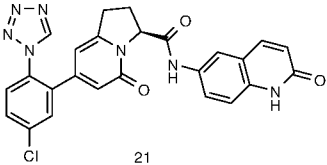
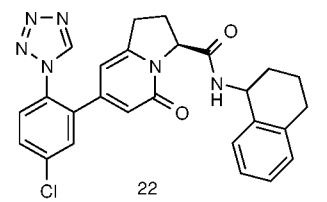
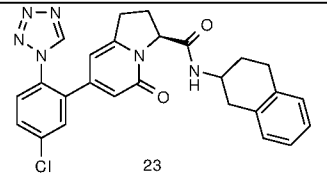
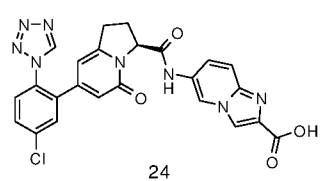
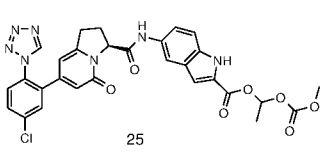
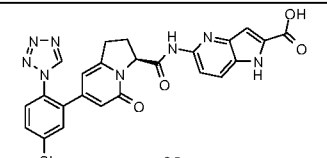
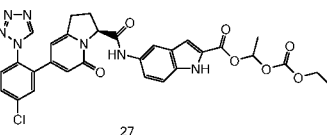
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.70 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H)

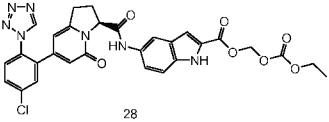
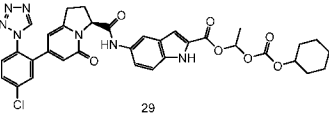
利用不同的原料按照本发明实施例 1-10 的合成方法合成实施例 11-26。实施例 11-26 的图谱参数如下表 2 所示:

表 2

实施例结构及编号	MS <i>m/z</i> (ESI):	¹ H NMR (400 MHz)
 11	556.1 (M+1)	-
 12	545.1 (M+1)	δ 10.616 (s, 1H), 9.705 (s, 1H), 8.186-8.191 (d, 1H), 7.792-7.818 (m, 2H), 7.756 (s, 1H), 7.681-7.704 (d, 1H), 7.559-7.587 (m, 2H), 5.947-5.985 (d, 2H), 5.092-5.123 (dd, 1H), 4.327-4.381 (dd, 2H), 2.993-3.100 (m, 2H), 2.416-2.439 (m, 1H), 2.158-2.212 (m, 1H), 1.315-1.351 (t, 3H). (DMSO- <i>d</i> ₆)
 13	509.2 (M+1)	δ 11.956 (s, 1H), 10.660 (s, 1H), 9.710 (s, 1H), 8.301 (s, 2H), 7.772-7.793 (d, 2H), 7.524-7.552 (m, 5H), 7.390-7.490 (m, 2H), 5.920-5.960 (d, 2H), 5.069-5.094 (m, 1H), 2.96-3.116 (m, 2H),

		2.450-2.551 (m, 1H), 2.156-2.236 (m, 1H). (DMSO- <i>d</i> ₆)
	483.1 (M+1)	δ11.950 (br, 1H), 10.658 (s, 1H), 9.713 (s, 1H), 8.305 (s, 1H), 7.799-7.891 (m, 5H), 7.572-7.593 (d, 1H), 7.410-7.490 (m, 2H), 5.953-6.003 (d, 2H), 5.144-5.163 (m, 1H), 2.967-3.117 (m, 2H), 2.451-2.553 (m, 1H), 2.159-2.239 (m, 1H). (DMSO- <i>d</i> ₆)
	544.4 (M+1)	δ11.83(s, 1H), 10.34(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.78-7.81(m, 3H), 7.34-7.40(m, 2H), 7.09(s, 1H), 5.93-5.98(d, 2H), 5.09-5.12(d, 1H), 4.30-4.35(m, 2H), 3.05-3.32(m, 2H), 2.46-2.46(m, 2H), 1.23-1.35(t, 3H). (CD3OD)
	548.0 (M+1)	δ 11.89 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.14-5.11 (m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H). (DMSO- <i>d</i> ₆)
	488.2 (M+1)	δ12.365 (br, 1H), 11.950 (br, 1H), 9.701(s, 1H), 8.381-8.385 (m, 1H), 7.792-7.818 (m, 2H), 7.756 (s, 1H), 7.681-7.704 (d, 1H), 7.559-7.587 (m, 1H), 5.947-5.985 (d, 2H), 5.092-5.123 (m, 1H), 3.969 (m, 2H), 2.993-3.100 (m, 2H), 2.416-2.439 (m, 1H), 2.158-2.212 (m, 1H). (DMSO- <i>d</i> ₆)
	472.2 (M+1)	δ11.63(s, 1H), 10.53(s, 1H), 9.69(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.78-7.80(m, 3H), 7.57-7.59(m, 1H), 7.27-7.30(d, 1H), 6.76-6.78(d, 1H), 5.93(s, 1H), 5.03-5.06(d, 1H), 2.97-3.01(m, 2H), 2.46-2.46(m, 2H), 2.18-2.20(m, 2H). (DMSO- <i>d</i> ₆)
	488.1 (M+1)	δ12.366 (br, 1H), 11.951 (br, 1H), 9.700(s, 1H), 7.891-7.896 (m, 1H), 7.791-7.816 (m, 2H), 7.771 (s, 1H), 7.680-7.703 (d, 1H), 7.557-7.585 (m, 1H), 5.947-5.985 (d, 2H), 5.092-5.123 (m, 1H), 3.867 (m, 2H), 2.993-3.100 (m, 2H), 2.415-2.438 (m, 1H), 2.157-2.211 (m, 1H). (DMSO- <i>d</i> ₆)

 <p>20</p>	527.0 (M+1)	δ 11.985 (br, 1H), 11.368 (s, 1H), 10.868 (s, 1H), 9.711 (s, 1H), 8.761 (s, 1H), 7.899-7.991 (m, 5H), 7.672-7.693 (d, 1H), 7.410-7.490 (m, 1H), 5.953-6.003 (d, 2H), 5.144-5.163 (m, 1H), 2.967-3.117 (m, 2H), 2.451-2.553 (m, 1H), 2.159-2.239 (m, 1H). (DMSO- d_6)
 <p>21</p>	500.2 (M+1)	δ 11.72(s, 1H), 10.53(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.84-7.87(d, 1H), 7.78-7.81(m, 3H), 7.56-7.59(m, 1H), 7.24-7.27(d, 1H), 6.47-6.49(d, 1H), 5.98(s, 1H), 5.93(s, 1H), 5.07-5.11(d, 1H), 2.94-3.11(m, 2H), 2.12-2.18(m, 2H). (DMSO- d_6)
 <p>22</p>	487.3 (M+1)	δ 9.69(d, 1H), 8.67(dd, 1H), 7.81(m, 2H), 7.08-7.17(m, 5H), 5.98(d, 1H), 5.90(s, 1H), 4.94(m, 2H), 4.37(m, 1H), 3.93(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.73(m, 3H), 1.37(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.72(m, 1H). (DMSO- d_6)
 <p>23</p>	487.3 (M+1)	δ 9.69(s, 1H), 8.40(m, 1H), 7.78(m, 3H), 7.08(s, 4H), 5.91(d, 2H), 4.93(d, 1H), 3.92(m, 1H), 2.70-3.10(m, 5H), 2.65(m, 1H), 2.35(m, 1H), 1.89-2.08(m, 2H), 1.70(m, 1H). (DMSO- d_6)
 <p>24</p>	517.4 (M+1)	δ 10.90(s, 1H), 9.71(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.82-7.78(m, 3H), 7.72(d, 1H), 7.51(d, 1H), 6.00(s, 1H), 5.97(s, 1H), 5.14-5.11(m, 1H), 3.10-3.02(m, 2H), 2.54-2.49(m, 1H), 2.22-2.17(m, 1H). (DMSO- d_6)
 <p>25</p>	616.4 (M-1)	δ 11.98(s, 1H), 10.39(s, 1H), 9.71(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.81-7.80(m, 3H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.19(s, 1H), 6.92-6.88(m, 1H), 5.96(d, 2H), 5.11(d, 1H), 3.74(s, 3H), 3.12-2.94(m, 2H), 2.52-2.44(m, 1H), 2.20-2.15(m, 1H), 1.60(d, 3H). (DMSO- d_6)
 <p>26</p>	517.5 (M+1)	δ 12.08(s, 1H), 11.02(s, 1H), 9.69(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.81(s, 2H), 7.79(s, 1H), 7.04(s, 1H), 5.96(d, 2H), 5.24(d, 1H), 3.02(dd, 2H), 2.54(s, 2H). (DMSO- d_6)
 <p>27</p>	630.3 (M-1)	δ 11.96(s, 1H), 10.37(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.78-7.83(m, 3H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.18-7.19(d, 1H), 6.88-6.92(m, 1H), 5.98(s, 1H), 5.94(s, 1H), 5.09-5.12(m, 1H),

		4.13-4.18(m, 2H),2.98-3.10(m, 2H),2.44-2.47(m, 1H),. 2.15-2.20(m, 1H),1.58-1.60(d, 3H),1.19-1.23(t, 3H). (DMSO- <i>d</i> ₆)
	618.3 (M+1)	δ 12.03(s, 1H), 10.38(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.78-7.81(m, 3H), 7.39-7.40(m, 2H), 7.21-7.22(d, 1H),5.93-5.98(m, 3H), 5.08-5.11(m, 1H), 4.17-4.22(m, 2H),2.98-3.10(m, 2H),2.43-2.46(m, 1H),. 2.17-2.21(m, 1H), 1.21-1.24(m, 4H). (DMSO- <i>d</i> ₆)
	684.4 (M-1)	δ 11.98(s, 1H), 10.39(s, 1H), 9.71(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.79-7.81(m, 3H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.18(s, 1H),6.87-6.91(m, 1H), 5.98(s, 1H), 5.94(s, 1H), 5.08-5.11(m, 1H), 4.54-4.58(m, 1H),2.94-3.10(m, 2H),2.43-2.47(m, 1H),. 2.14-2.20(m, 1H),1.81(s, 2H),1.58-1.62(m, 5H),.1.18-1.42(m, 5H),.0.83-0.87(m, 1H). (DMSO- <i>d</i> ₆)

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 荧光法检测因子 XIa 抑制剂的生物活性

1、实验材料

酶：因子 XIa 蛋白酶(Abcam, 货号 ab62411),

底物：因子 XIa 特异性底物(DaiPharma, 货号 S821090),

缓冲液：100mM tris-HCl, 200mM NaCl, 0.02% tween20, pH7.4。

2、实验步骤

将溶于 100% DMSO 的 20mM 受试化合物用 100% DMSO 稀释至 200、20、2、0.2、0.02、0.002uM；在 384 孔板中每孔加入 1ul 化合物，空白和对照孔用 DMSO 替代，离心，将化合物离至底部。每孔加入 10ul (2.5ug/ml) 的 FXIa 酶溶液，空白孔加入 10ul 缓冲液替代，离心，将酶溶液离至底部。

最后每孔加入 2mM 底物 10ul，离心，将底物液离至底部。

在 37°C 孵育 10 分钟；然后在 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 (因子 XIa)/(nM)
实施例 2	6.4
实施例 3	284.5
实施例 4	17.2
实施例 5	20.1
实施例 7	60.6
实施例 8	25.3
实施例 9	12.5
实施例 11	57.2
实施例 15	96.6
实施例 18	214.0
实施例 20	290.4
实施例 21	34.3
实施例 24	70.7
实施例 25	132.9
实施例 27	132.7

结论：本发明化合物对因子 XIa 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

1、实验材料

血浆：人血收集于不含抗凝剂的采血管中，加入 3.8%柠檬酸钠（体积比 1：9），室温 2500rpm 离心 10min，收集血浆，分装保存于-80℃；

试剂：APTT 试剂（活化部分凝血活酶时间测定试剂盒，SIEMENS，货号 B4218-1）、PT 试剂（凝血酶原时间测定试剂盒，SIEMENS，货号 OUHP29）、氯化钙溶液；

仪器：凝血仪（SYSMEX，CA-500）。

2、实验检测

取分装血浆室温融化后混合均匀。将溶于 100% DMSO 的 10000uM 受试化合物用 100% DMSO 稀释至 3000、300、200、150、75、30、10、3、0.3uM，空白为 100%DMSO。将试剂、血浆、化合物放入凝血仪中对应位置，进行化合物的 APTT 及 PT 的检测。

3、数据处理

通过 Prism 进行曲线拟合，计算 CT₂，即 2 倍空白对照的 APTT、PT 所对应的化合物的浓度，结果如下：

化合物编号	抑制血小板凝集 CT ₂ (μM)
实施例 2	1.83
实施例 5	36.58
实施例 8	21.71
实施例 9	3.84
实施例 24	10.74

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、本发明实施例化合物的药代动力学测试

1、摘要

以SD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和2化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本发明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、2、28和29化合物

2.2 试验动物

健康成年SD大鼠16只，雌雄各半，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

实施例编号	1	2	28	29
配方	80 % PEG400 +20 % 0.5 % 的 CMC-Na	0.5% CMC-Na	1%吐温80+99% 0.5% 的CMC-Na	80 % PEG400 +20 % 0.5 % 的 CMC-Na
给药剂量 (mg/kg)	3	5	5	30
给药体积 (ml/kg)	10	10	10	10
药液浓度 (mg/ml)	0.3	0.5	0.5	3.0

注：PEG: 聚乙二醇CMC-Na: 羧甲基纤维素钠

2.4 给药

SD 大鼠 16 只，雌雄各半，平均分成 4 组；禁食一夜后分别灌胃给药，灌胃给药。

3、操作

灌胃给药组于给药前及给药后0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0h采血

0.2 ml, 置于肝素化试管中, 3500 rpm离心10 min分离血浆, 于-20°C保存。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。

4、药代动力学参数结果

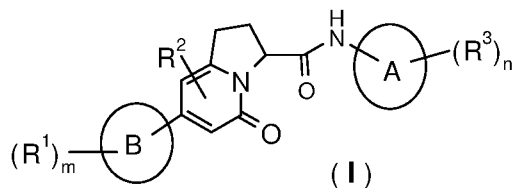
本发明实施例1、2、28和29化合物的药代动力学参数如下:

实施例编号	药代实验					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	C _{max} (ng/mL)	AUC(ng/mL*h)	t _{1/2} (h)	MRT(h)	CL/F(ml/min/kg)	V _z /F(mg/kg)
1	1012 ±352	3348±912	2.93±0.60	3.04±0.57	15.8±4.3	3957±1167
1 的代谢物 2	1819 ±878	12583±7091	3.31±0.2	5.34±1.25	5.55±4.19	1596±1210
2	45.6±18	212±92	3.22±0.91	4.71±0.91	456±194	117775±32810
28 代谢物 2	566±143	1996±818	2.40±0.58	3.29±1.09	49.1±24.6	9875±5018
29 代谢物 2	1622±751	14639±6888	2.99±0.41	6.70±1.24	40.6±18.7	10672±5407

结论: 本发明化合物 1、28 和 29 作为实施例化合物 2 的前药的药代吸收良好, 具有明显的药代吸收效果。

权利要求书:

1、一种通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐:



其中:

环 A 选自环烷基、稠合环烷基、杂环基、稠合杂环基、芳基、稠合芳基、杂芳基、或稠合杂芳基;

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R^1 各自相同或不同, 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-C(O)R^4$, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基或环烷基的取代基所取代;

R^2 选自氢原子、卤素或烷基;

R^3 各自相同或不同, 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 或 $-NHC(O)NHOR^4$;

R^4 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基或卤代烷基, 所述的烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、 $OC(O)OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 的取代基所取代;

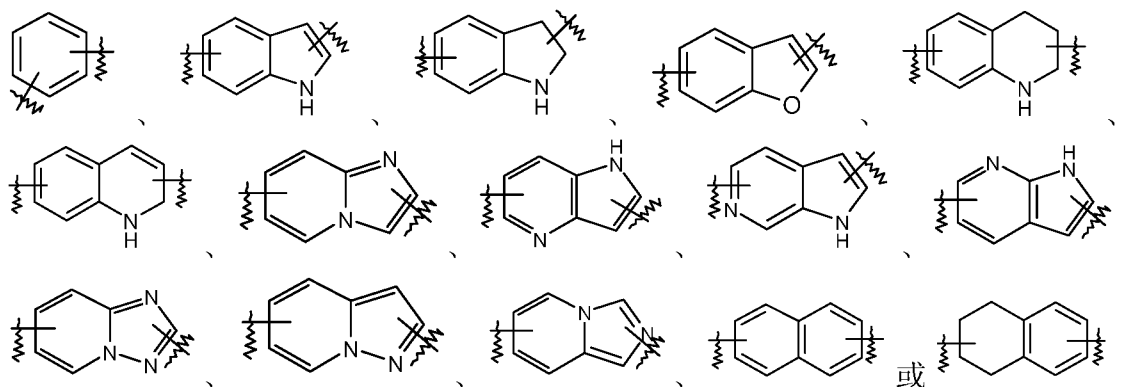
R^5 或 R^6 各自独立地选自氢原子、烷基或环烷基, 其中所述的烷基或环烷基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代;

m 为 0、1、2 或 3; 且

n 为 0、1 或 2。

2、根据权利要求 1 所述的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐, 其中环 A 选自稠合芳基, 优选 5~6 元杂环或 5~6 元杂芳环与苯环稠合的稠合芳基。

3、根据权利要求 1 所述的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐, 其中环 A 选自:



4、根据权利要求 1~3 任一项所述的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,其中 R^1 各自相同或不同,各自独立地选自卤素、杂芳基或 $-C(O)R^4$,其中 R^4 的定义如权利要求 1 所述。

5、根据权利要求 1~4 任一项所述的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,其中:

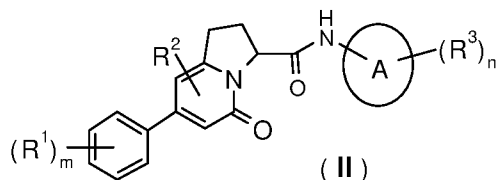
R^2 为氢原子;

R^3 各自相同或不同,各自独立的选自氢原子、芳基、 $-C(O)OR^4$ 或 $-NHC(O)OR^4$;

R^4 选自氢原子或烷基,所述的烷基任选进一步被一个或多个 $-OC(O)OR^5$ 取代;

R^5 选自氢原子、烷基或环烷基。

6、根据权利要求 1 所述的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,其为通式(II)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、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐:

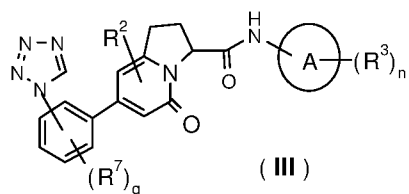


其中:

环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、m 和 n 如权利要求 1 所定义。

7、根据权利要求 6 所述的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,其为通式(III)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、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐:

43



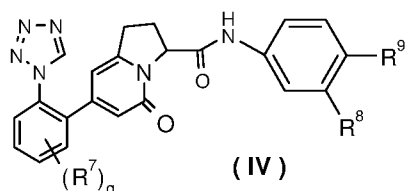
其中：

R^7 各自相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、环烷基或杂环基；

q 为 0、1 或 2；且

环 A、 R^2 、 R^3 和 n 如权利要求 1 所定义。

8、根据权利要求 7 所述的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其为通式 (IV) 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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐：



其中：

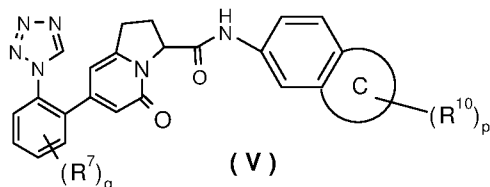
R^7 相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、环烷基或杂环基；

R^8 或 R^9 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基、 $-OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 或 $-NHC(O)NHOR^4$ ；

R^4 如权利要求 1 中所定义；且

q 为 0、1 或 2。

9、根据权利要求 7 所述的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其为通式 (V) 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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐：



其中：

R^7 各自相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、环

烷基或杂环基；

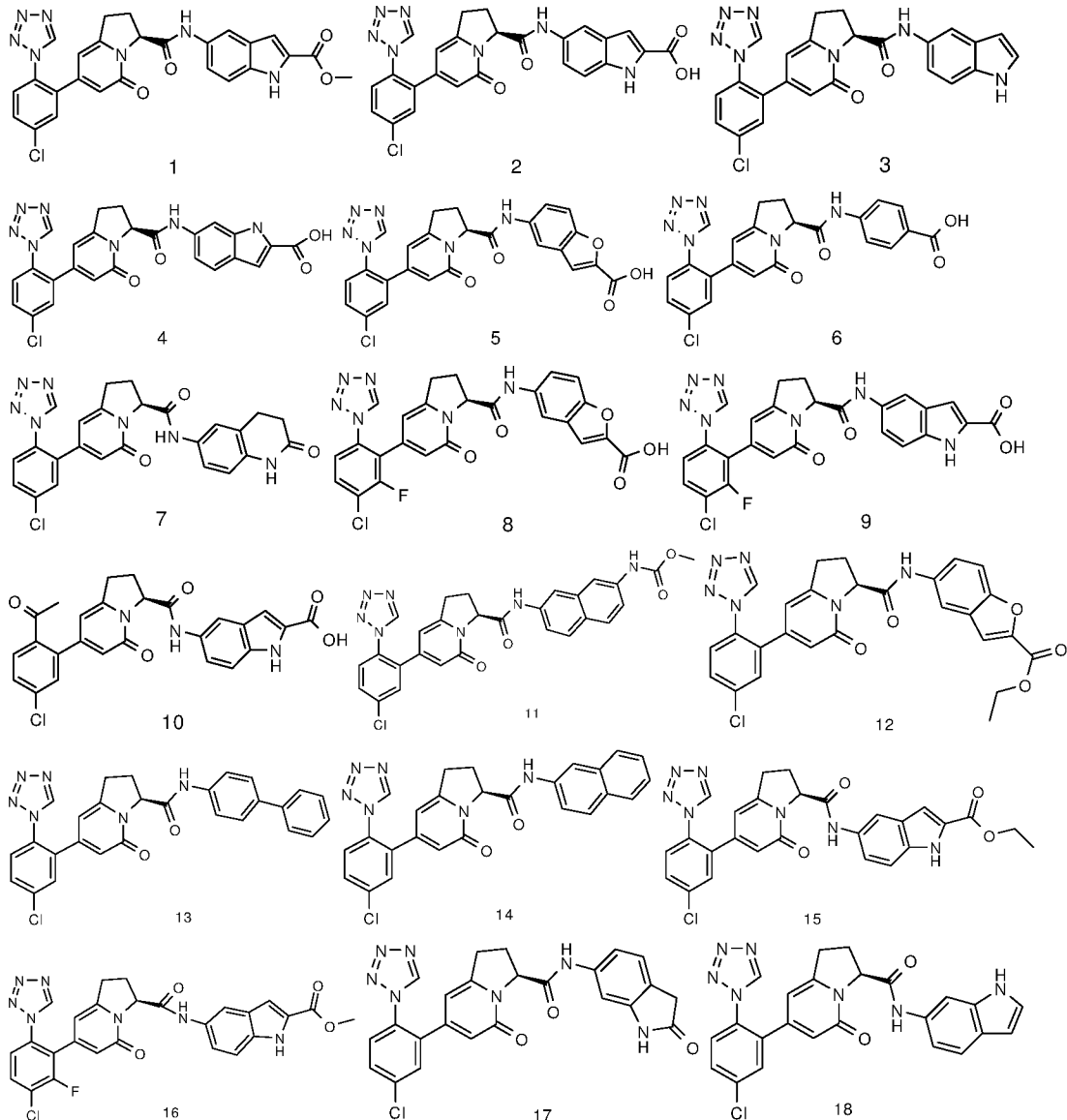
环 C 选自杂芳基、芳基、杂环基或环烷基，优选 5 元或 6 元的杂芳基、芳基、杂环烷基或环烷基，更优选 5 元或 6 元的杂环烷基；

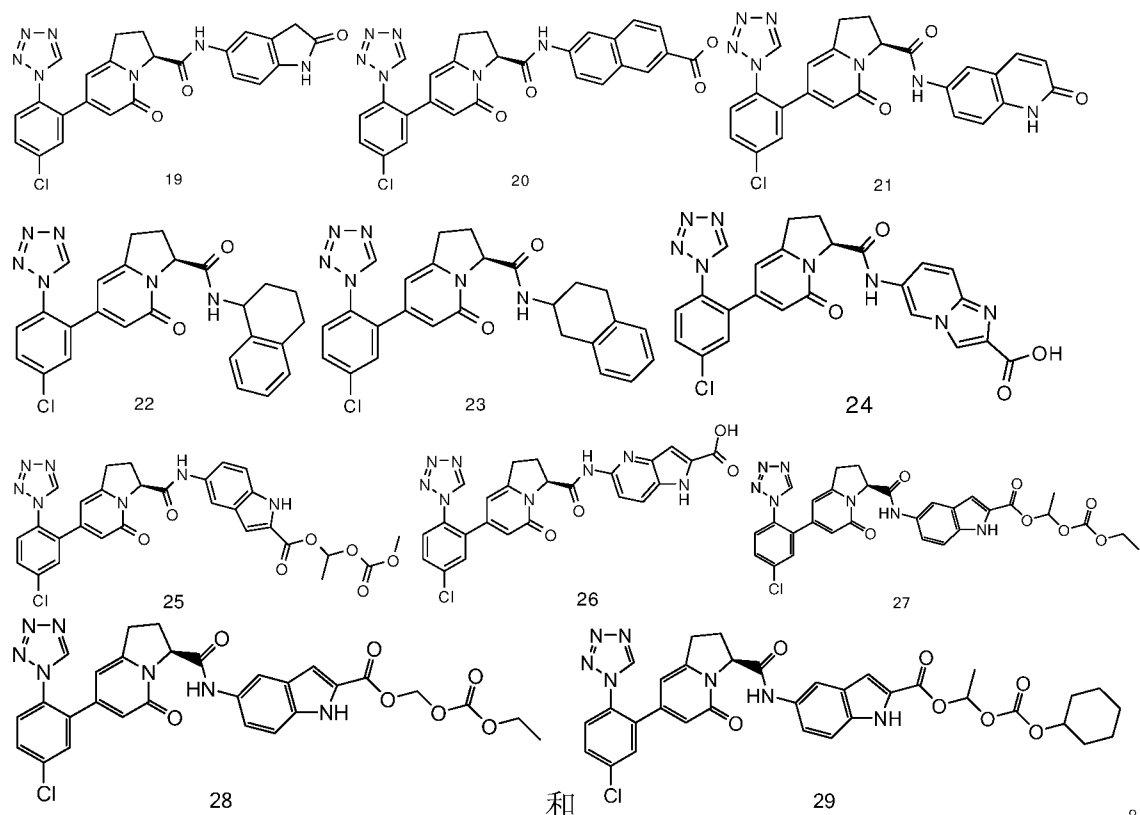
R^{10} 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基、 $-OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 或 $-NHC(O)NHOR^4$ ；优选卤素、氧代基、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 或 $-NHC(O)OR^4$ ；更优选 $-C(O)OR^4$ ；

R^4 如权利要求 1 中所定义；且

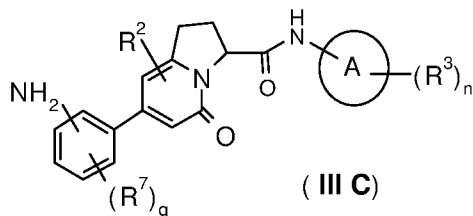
p 和 q 各自独立的选自 0、1 或 2。

10、根据权利要求 1~9 任一项所述的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其中所述化合物选自：





11、一种通式(III C)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐：



其中：

环 A 选自环烷基、稠合环烷基、杂环基、稠合杂环基、芳基、稠合芳基、杂芳基、或稠合杂芳基；

R^2 选自氢原子、卤素或烷基；

R^3 各自相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、氧代基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)OR^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 或 $-NHC(O)NHOR^4$ ；

R^4 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基或卤代烷基，所述的烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、 $OC(O)OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 的取代基所取代；

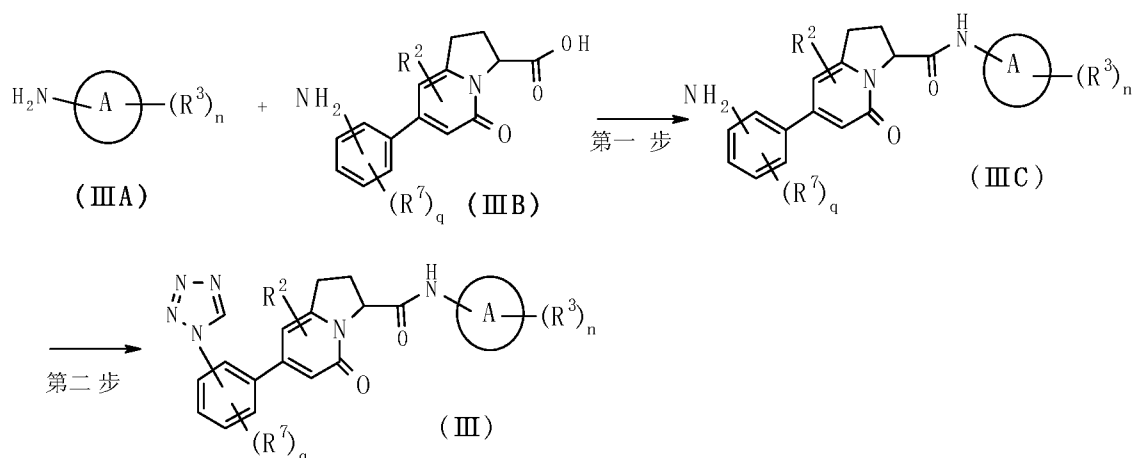
R^5 或 R^6 各自独立地选自氢原子、烷基或环烷基，其中所述的烷基或环烷基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^7 各自相同或不同，其各自独立的选自氢原子、卤素、氰基、硝基、烷基、环烷基或杂环基；

q 为 0、1 或 2；且

n 为 0、1 或 2。

12、一种制备根据权利要求 7 所述的通式(I)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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐的方法，该方法包括：



第一步反应为通式 (III A) 化合物和通式 (III B) 化合物进行缩合反应得到通式 (III C) 化合物，第二步反应为得到的通式(III C)化合物进行成环反应，得到通式(III)化合物；

其中：环 A、n、q、 R^2 、 R^3 和 R^7 的定义如权利要求 7 中所定义。

13、一种药物组合物，其含有治疗有效量的根据权利要求 1-10 任一项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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐以及药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

14、根据权利要求 1~10 任一项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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，或根据权利要求 13 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗心脑血管疾病中的用途，所述心脑血管疾病优选为血栓栓塞性疾病，更优选为心急梗塞、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。

15、根据权利要求 1~10 任一项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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，或根据权利要求 13 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗通过抑制因子 XIa 正性影响

的疾病药物中的用途。

16、根据权利要求 1~10 任一项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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，或根据权利要求 13 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。

17、根据权利要求 1~10 任一项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、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，或根据权利要求 13 所述的药物组合物在制备抑制因子 XIa 的药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/084751

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14 (2006.01) i; C07D 405/06 (2006.01) i; C07D 409/06 (2006.01) i; A61K 31/4427 (2006.01) i; A61K 31/4412 (2006.01) i;
A61P 7/00 (2006.01) i; A61P 9/00 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 401; C07D 405; C07D 409; A61K 31; A61P 7; A61P 9

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

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

CNKI, CNABS, CPRSABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY (STN): JIANGSU HENGRUI MEDICINE, indolizine, XIa, +pyrindine+, +pyridone+, +pyrimidone+, +amide+, blood coagulation factor, structure search on the compound of general formula (I) in claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2015120777 A1 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 20 August 2015 (20.08.2015), see embodiments 1-4, 7-8 and 10, test examples 1 and 2, and claims 8-12	1-10, 13-17
A	WO 2013093484 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO.), 27 June 2013 (27.06.2013), see the whole document, particularly see description, page 1, embodiments 854(2), 854(3) and 855(2)	1-17
A	WO 2008079787 A2 (TAKEDA SAN DIEGO INC.), 03 July 2008 (03.07.2008), see the whole document	1-17
A	CN 1222909 A (MERCK & CO., INC.), 14 July 1999 (14.07.1999), see the whole document	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
15 October 2015 (15.10.2015)

Date of mailing of the international search report
29 October 2015 (29.10.2015)

Name and mailing address of the ISA/CN:
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
MA, Jin
Telephone No.: (86-10) **62084479**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/084751

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2015120777 A1	20 August 2015	None	
WO 2013093484 A1	27 June 2013	MX 2014007269 A	22 July 2014
		AU 2012356374 A1	10 July 2014
		US 2015152112 A1	04 June 2015
		EP 2794597 A1	29 October 2014
		AU 2012356374 A8	07 August 2014
		CA 2859604 A1	27 June 2013
		JP 2015500868 A	08 January 2015
		HK 1198386 A1	17 April 2015
		PH 12014501365 A1	22 September 2014
		CN 104136431 A	05 November 2014
		IL 233154 D0	03 August 2014
		TW 201339157 A	01 October 2013
		KR 20140103286 A	26 August 2014
WO 2008079787 A2	19 February 2009	JP 5419706 B2	19 February 2014
		WO 2008079787 A8	16 July 2009
		US 8530499 B2	10 September 2013
		EP 2091947 A2	26 August 2009
		US 8163779 B2	24 April 2012
		US 2009105255 A1	23 April 2009
		WO 2008079787 A2	03 July 2008
		JP 2010514677 A	06 May 2010
		US 2012252814 A1	04 October 2012
WO 2008079787 A2	03 July 2008	JP 5419706 B2	19 February 2014
		WO 2008079787 A8	16 July 2009
		US 8530499 B2	10 September 2013
		EP 2091947 A2	26 August 2009
		US 8163779 B2	24 April 2012
		US 2009105255 A1	23 April 2009
		JP 2010514677 A	06 May 2010
		US 2012252814 A1	04 October 2012
		WO 2008079787 A3	19 February 2009
CN 1222909 A	14 July 1999	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/084751

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; C07D 405/06(2006.01)i; C07D 409/06(2006.01)i; A61K 31/4427(2006.01)i; A61K 31/4412(2006.01)i; A61P 7/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 401; C07D 405; C07D 409; A61K 31; A61P 7; A61P 9</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNKI, CNABS, CPRSABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY (STN) 江苏恒瑞制药, 氮茛, 吡啶酮, 嘧啶酮, 酰胺, 凝血因子, XIa, +pyrindine+, +pyridone+, +pyrimidone+, +amide+, blood coagulation factor, 根据权利要求1的通式(I)化合物的结构检索</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>E</td> <td>WO 2015120777 A1 (四川海思科制药有限公司) 2015年 8月 20日 (2015 - 08 - 20) 参见实施例1-4、7-8、10, 测试例1和2, 权利要求8-12</td> <td>1-10, 13-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013093484 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO) 2013年 6月 27日 (2013 - 06 - 27) 参见全文, 特别是参见说明书第1页, 实施例854(2)、854(3)、855(2)</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2008079787 A2 (TAKEDA SAN DIEGO INC) 2008年 7月 3日 (2008 - 07 - 03) 参见全文</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1222909 A (麦克公司) 1999年 7月 14日 (1999 - 07 - 14) 参见全文</td> <td>1-17</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	E	WO 2015120777 A1 (四川海思科制药有限公司) 2015年 8月 20日 (2015 - 08 - 20) 参见实施例1-4、7-8、10, 测试例1和2, 权利要求8-12	1-10, 13-17	A	WO 2013093484 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO) 2013年 6月 27日 (2013 - 06 - 27) 参见全文, 特别是参见说明书第1页, 实施例854(2)、854(3)、855(2)	1-17	A	WO 2008079787 A2 (TAKEDA SAN DIEGO INC) 2008年 7月 3日 (2008 - 07 - 03) 参见全文	1-17	A	CN 1222909 A (麦克公司) 1999年 7月 14日 (1999 - 07 - 14) 参见全文	1-17
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
E	WO 2015120777 A1 (四川海思科制药有限公司) 2015年 8月 20日 (2015 - 08 - 20) 参见实施例1-4、7-8、10, 测试例1和2, 权利要求8-12	1-10, 13-17															
A	WO 2013093484 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO) 2013年 6月 27日 (2013 - 06 - 27) 参见全文, 特别是参见说明书第1页, 实施例854(2)、854(3)、855(2)	1-17															
A	WO 2008079787 A2 (TAKEDA SAN DIEGO INC) 2008年 7月 3日 (2008 - 07 - 03) 参见全文	1-17															
A	CN 1222909 A (麦克公司) 1999年 7月 14日 (1999 - 07 - 14) 参见全文	1-17															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2015年 10月 15日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 10月 29日</p>																
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>马进</p> <p>电话号码 (86-10)62084479</p>																

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/084751

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2015120777	A1	2015年 8月 20日	无			
WO	2013093484	A1	2013年 6月 27日	MX	2014007269	A	2014年 7月 22日
				AU	2012356374	A1	2014年 7月 10日
				US	2015152112	A1	2015年 6月 4日
				EP	2794597	A1	2014年 10月 29日
				AU	2012356374	A8	2014年 8月 7日
				CA	2859604	A1	2013年 6月 27日
				JP	2015500868	A	2015年 1月 8日
				HK	1198386	A1	2015年 4月 17日
				PH	12014501365	A1	2014年 9月 22日
				CN	104136431	A	2014年 11月 5日
				IL	233154	D0	2014年 8月 3日
				TW	201339157	A	2013年 10月 1日
				KR	20140103286	A	2014年 8月 26日
WO	2008079787	A2	2009年 2月 19日	JP	5419706	B2	2014年 2月 19日
				WO	2008079787	A8	2009年 7月 16日
				US	8530499	B2	2013年 9月 10日
				EP	2091947	A2	2009年 8月 26日
				US	8163779	B2	2012年 4月 24日
				US	2009105255	A1	2009年 4月 23日
				WO	2008079787	A2	2008年 7月 3日
				JP	2010514677	A	2010年 5月 6日
				US	2012252814	A1	2012年 10月 4日
WO	2008079787	A2	2008年 7月 3日	JP	5419706	B2	2014年 2月 19日
				WO	2008079787	A8	2009年 7月 16日
				US	8530499	B2	2013年 9月 10日
				EP	2091947	A2	2009年 8月 26日
				US	8163779	B2	2012年 4月 24日
				US	2009105255	A1	2009年 4月 23日
				JP	2010514677	A	2010年 5月 6日
				US	2012252814	A1	2012年 10月 4日
				WO	2008079787	A3	2009年 2月 19日
CN	1222909	A	1999年 7月 14日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)