

新型氧代吡啶类化合物及其制备方法和用途

相关申请

本申请主张 2022 年 12 月 21 日申请的发明名称为“新型氧代吡啶类化合物及其制备方法和用途”、专利号为 CN202211647390.2 的发明专利的优先权，特此以引用的方式明确并入本文中。

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体涉及氧代吡啶类化合物或其盐、异构体、其制备方法及其在制备治疗和/或预防与 FXIa 受体相关的疾病的药物中的用途，尤其在制备治疗和/或预防脑血管动脉疾病和/或外周动脉疾病等药物中的用途。

背景技术

血栓栓塞病是人类和动物在存活期间，由血管内形成的异常血凝块造成的疾病。血栓形成的原因有三：即血管受损、血液改变和血流淤滞；是由许多不同疾病、不同原因引起的一组并发症。由于各种基础疾病的差异，以及血栓栓塞部位的不同，血栓病的临床上可能表现为心肌梗死、中风、深度静脉血栓(deepveinthrombosis, DVT)、肺栓塞、心房颤动和脑梗死等，尤其是以栓塞和梗塞为主要诱因的心梗、脑梗和肺梗，居各种死亡原因之首，全球每年夺走近 1200 万人生命，接近世界总死亡人数的四分之一。

凝血因子 XI(FXI)是维持内源性途径所必需的一种血浆丝氨酸蛋白酶原，激活后生成活化的凝血因子 XIa(FXIa)，在凝血级联反应放大过程中发挥关键作用。在凝血级联反应中，凝血酶可反馈激活 FXI，活化的 FXI 又促使凝血酶的大量产生，从而使凝血级联反应放大。因此，针对 FXI 靶点的药物可阻断内源性途径并抑制凝血级联反应的放大，从而具有抗血栓形成的作用。近年来，有关人类凝血因子 XI(FXI)缺陷或 FXI 水平升高与血栓性疾病发生相关的临床资料，以及动物 FXI 缺陷或敲除或被抑制的抗栓实验研究表明，相比直接的 FXa 抑制剂，抑制 FXI 可能会出血风险更小，是抗栓防治的新靶点。

已报道的 FXI 抑制剂主要包括单克隆抗体、反义寡核苷酸、化学小分子、多肽或蛋白及多肽模拟物等。目前，BMS 与强生联合开发的 milvexian 已完成临床 II 期试验，结果显示具有较小的出血风险。BMS 的静脉注射小分子 FXIa 抑制剂 BMS-962122 的临床 I 期试验已经完成，已暂停研发。日本小野公司研发的小分子口服 FXIa 抑制剂 ONO-7684 进入临床 I 期研究。单抗和反义寡核苷酸需要注射给药，且存在价格昂贵、起效慢和可能不易控制等不足。

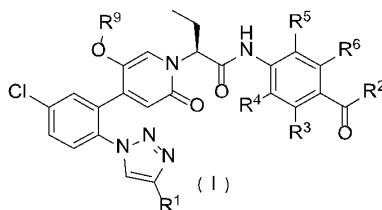
药物在生物体内的药效、药代动力学及毒性性质受到多方面因素影响，也表现出相应的复杂性。任何位置化学结构的微小的变化，均可能引起体内的药效、药代动力学及毒性性质的改变，比如氘代，与相应的非氘代药物相比，氘代药物药代动力学等性质的变化表现出极大的偶然性和不可预测性，某些位点的氘代具有延长半衰期作用，比如上市的甲苯磺酸多纳非尼，氘代丁苯那嗪等，某些位点非但不能延长半衰期，反而可能会使其缩短 (Scott L.Harbeson,Roger D.Tung.Deuterium in Drug Discovery and Development, P405-406); 另一方面，药物分子上某些位置的氢因为空间位阻等原因也不易被氘代，因此，药物的氘代的位点是不可预期的。

拜耳 FXI 抑制剂的 Asundexian 进入临床三期, 平均终末半衰期可达 17.8 小时, 半衰期长, 相比阿哌沙班, 虽然出血风险有一定优势, 但依然存在较大的出血风险, 因此研发出活性更强、吸收更好、代谢相对较快、出血风险更小、安全性更好的 FXIa 小分子抑制剂新药, 可弥补目前临床抗凝抗栓药物易出现出血并发症的不足, 满足临床未满足的需求。

发明内容

本发明化合物为一种新型的氧代吡啶类化合物, 多数实施例化合物表现出良好的抗凝血作用, 具有较强的 FXIa 抑制作用。

一方面, 本发明提供一种式 (I) 所示的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐:



其中,

R^1 选自卤素或三氟甲基;

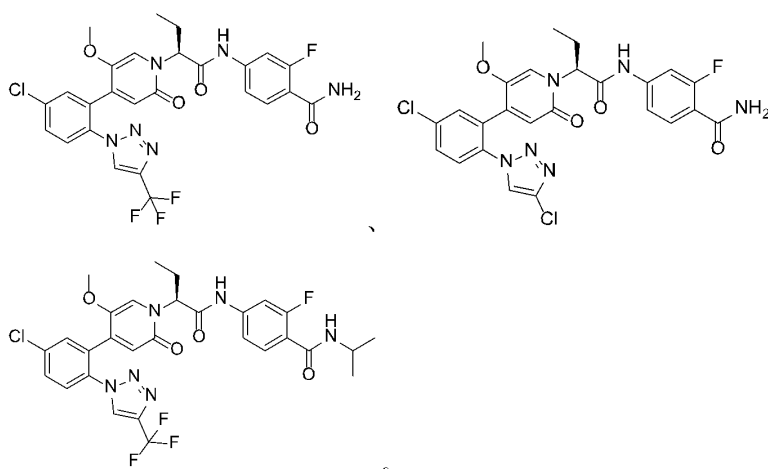
R^2 独立地选自 NH_2 、 NHR^7 、 OH 或 OR^8 , 其中: R^7 、 R^8 选自烷基或环烷基, R^7 、 R^8 的氢可以被 1 个以上氘所取代;

R^3 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基、卤代烷基或 $CONH_2$;

R^4 、 R^5 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;

R^9 独立地选自 CH_3 或 CD_3 ;

其中, 除下列化合物以外:



进一步地, 上述化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐中, 所述 R^1 选自氯或三氟甲基;

或/和 R^2 独立地选自 NH_2 、 NHR^7 、 OH 、 OR^8 , 其中: R^7 、 R^8 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基或叔丁基, R^7 、 R^8 的氢可以被 1 个以上氘所取代;

或/和 R^3 、 R^6 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基、三氟甲基或 $CONH_2$;

或/和 R^4 、 R^5 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基或三氟甲基;

或/和 R^9 独立地选自 CH_3 或 CD_3 。

进一步地, 上述化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐中, 所述 R^1 选自三氟甲基;

或/和 R^2 独立地选自 NH_2 、 NHR^7 、 OH 或 OR^8 , 其中: R^7 、 R^8 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基或叔丁基, R^7 、 R^8 的氢可以被 1 个以上氘所取代;

或/和 R^3 、 R^6 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基、三氟甲基或 $CONH_2$;

或/和 R^4 、 R^5 独立地选自氢、氟或氯;

或/和 R^9 独立地选自 CH_3 或 CD_3 。

进一步地, 上述化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐中, 所述 R^1 选自三氟甲基;

或/和 R^2 独立地选自 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $NHCD_3$ 、 OH 、 OCH_3 、 OCD_3 或 $OC(CH_3)_3$;

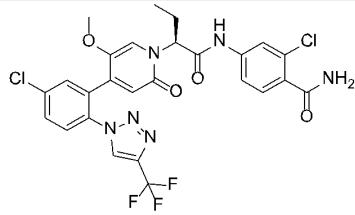
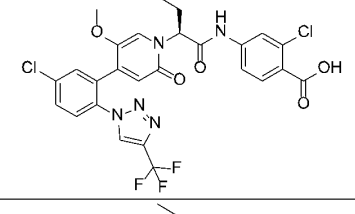
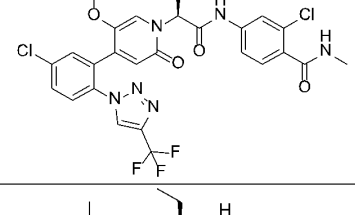
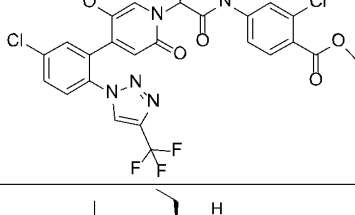
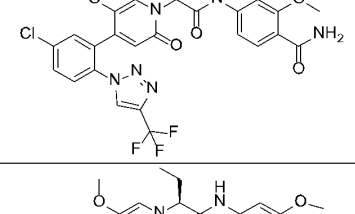
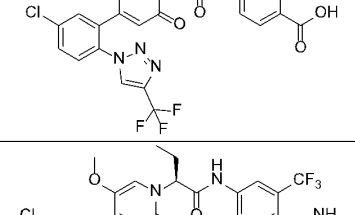
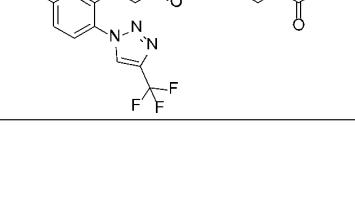
或/和 R^3 、 R^6 独立地选自氟、氯、甲氧基或三氟甲基;

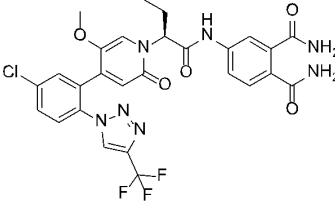
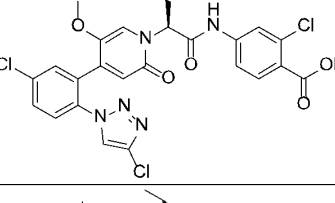
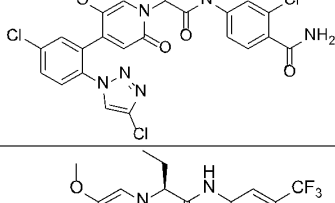
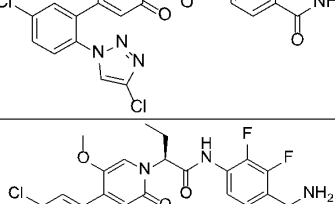
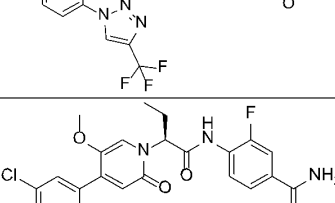
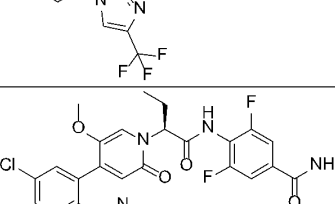
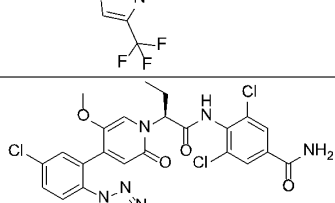
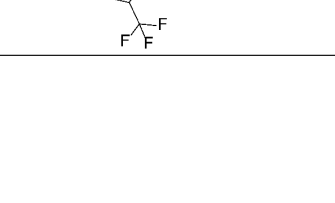
或/和 R^4 、 R^5 独立地选自氢、氟或氯;

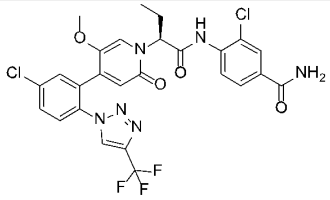
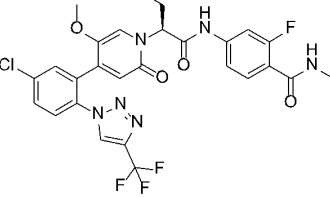
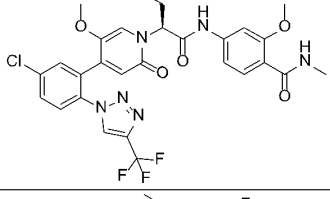
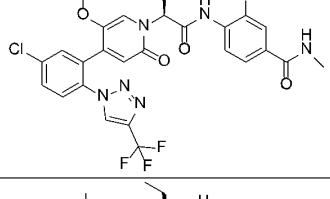
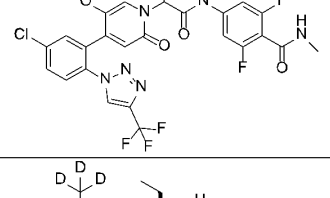
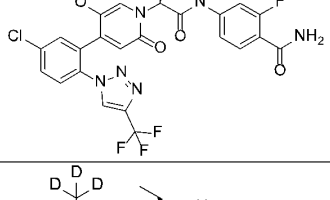
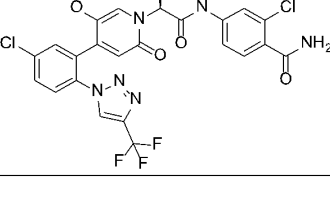
或/和 R^9 独立地选自 CH_3 或 CD_3 。

进一步地, 上述化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐包含以下结构:

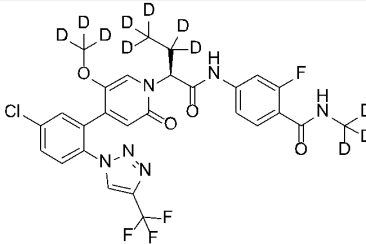
编号	结构	名称
----	----	----

化合物 1		(S)-2-氯-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)苯甲酰胺
化合物 2		(S)-2-氯-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)苯甲酸
化合物 3		(S)-2-氯-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-N-甲基苯甲酰胺
化合物 4		(S)-2-氯-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)苯甲酸甲基酯
化合物 5		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-甲氧基苯甲酰胺
化合物 6		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-甲氧基苯甲酸
化合物 7		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

化合物 8		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)邻苯二甲酰胺
化合物 9		(S)-2-氯-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)苯甲酸
化合物 10		(S)-2-氯-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)苯甲酰胺
化合物 11		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺
化合物 12		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2,3-二氟苯甲酰胺
化合物 13		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-3-氟苯甲酰胺
化合物 14		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-3,6-二氟苯甲酰胺
化合物 15		(S)-3,5-二氯-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)苯甲酰胺

化合物 16		(S) -3-氯-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-苯甲酰胺
化合物 17		(S) -4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺
化合物 18		(S) -4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺
化合物 19		(S) -4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺
化合物 20		(S) -4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2,6-二氟-N-甲基苯甲酰胺
化合物 21		(S) -4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d ₃)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-氟苯甲酰胺
化合物 22		(S) -2-氯-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d ₃)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)苯甲酰胺

化合物 23		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d ₃)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺)-3-氟苯甲酰胺
化合物 24		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d ₃)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺
化合物 25		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d ₃)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺
化合物 26		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-氟-N-(甲基-d ₃)苯甲酰胺
化合物 27		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d ₃)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-氟-N-(甲基-d ₃)苯甲酰胺
化合物 28		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-3,3,4,4,4-d ₅ -2-氟苯甲酰胺
化合物 29		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-3,4,6-d ₃ -5-(甲氧基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺)-2-氟苯甲酰胺

化合物 30		(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基- d_3)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基-3,3,4,4,4- d_5)-2-氟-N-(甲基- d_3)苯甲酰胺
--------	---	--

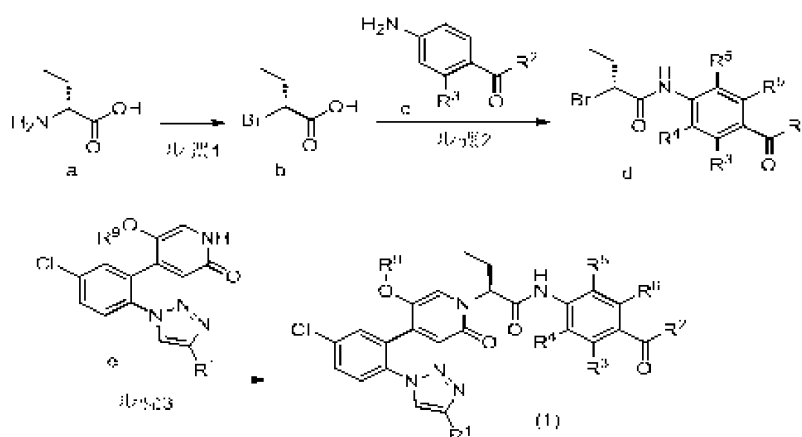
本发明中的化学命名和结构式冲突的，以编号所代表的化合物结构为准。

进一步地，上述化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐的结构中的氢可被一个或多个氘所取代。

进一步地，上述化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐的结构中的氢被一个或多个氘所取代的氘代物包括但不限于上述化合物 28、化合物 29、化合物 30。

另一方面，本发明提供上述化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐的制备方法，包括以下步骤：

当 R^2 为 NH_2 、 NHR^7 或 OR^8 时，合成路线如下：



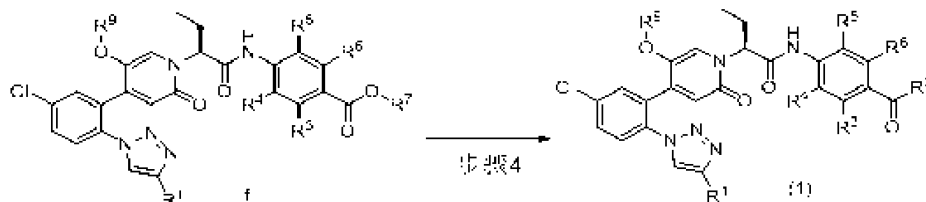
其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 的定义同权利要求 1~6 任意一项相应定义；

步骤 1：起始原料 **a** 发生溴代反应，生成中间体 **b**；

步骤 2：中间体 **b** 与起始原料 **c** 发生缩合反应，生成中间体 **c**；

步骤 3：中间体 **d** 与化合物 **e** 发生取代反应，生成式 (1) 化合物；

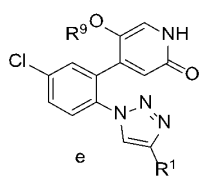
当 R^2 为 OH 时，合成路线如下：



其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 的定义同权利要求 1~6 任意一项相应定义；

步骤 4：化合物 f 在碱性条件下，发生水解反应，生成式 (1) 化合物。

进一步地，本发明还提供一种关键中间体，结构如下式 e 所示：



，其中， R^1 选自卤素或三氟甲基， R^9 选自 CH_3 或 CD_3 ；优选地，所述 R^1 选自卤素或三氟甲基， R^9 选自 CD_3 。

进一步地，上述中间体选自如下化合物：

- 5-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d3)吡啶-2(1H)-酮；
- 4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d3)吡啶-2(1H)-酮。

上述术语“卤素”包括氟、氯、溴或碘；优选氟、氯或溴。

第三方面，本发明提供一种含有上述任一所述的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐的药物组合物，所述药物组合物还包含药学上可接受的辅料。

第四方面，本发明还提供上述化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐在制备治疗和/或预防与 FXIa 受体相关的疾病的药物中的应用。

进一步地，上述与 FXIa 受体相关的疾病选自脑血管动脉疾病和/或外周动脉疾病。

进一步地，上述与 FXIa 受体相关的疾病选自短暂性缺血发作(TIA)、缺血性中风，包括心源性中风：例如由于心房颤动引起的中风、非心源性中风：例如腔隙性中风、由于大动脉或小动脉疾病引起的中风、或由于未定原因引起的中风、隐源性中风、栓塞性中风、未定来源的栓塞性中风、或导致中风或 TIA 的血栓形成和/或血栓栓塞起源的事件，和/或导致外周动脉疾病的外周动脉的病症，包括外周动脉闭塞、急性肢体缺血、截肢、干预（例如血管成形术、支架植入或手术和搭桥）后的再闭塞和再狭窄、和/或支架血栓形成。

本发明术语“烷基”代表 $C1\sim C16$ 的直链或支链饱和烷基。其它包含“烷基”取代基的烷基部分做相同解释。

有益效果：相对现有技术，本发明化合物具有更好的体外抗凝作用，同时与体外对 FXIa 的抑制作用表现得高度一致。另外，一些实施例化合物中，本发明化合物具有更优的大鼠注射药代动力学特征，比如化合物 21、化合物 25、化合物 26、化合物 27 具有更优的 AUC 和 C_{max}，药效更好；同时还具有快速消除的特征，安全性更高。

具体实施方式

以下将结合实施例和试验例对本发明作进一步的详细描述，本发明的实施例和试验例仅用于说明本发明的技术方案，并非对本发明的限制，凡依照本发明公开的内容所作的任何本领域的等同置换，均属于本发明的保护范围。

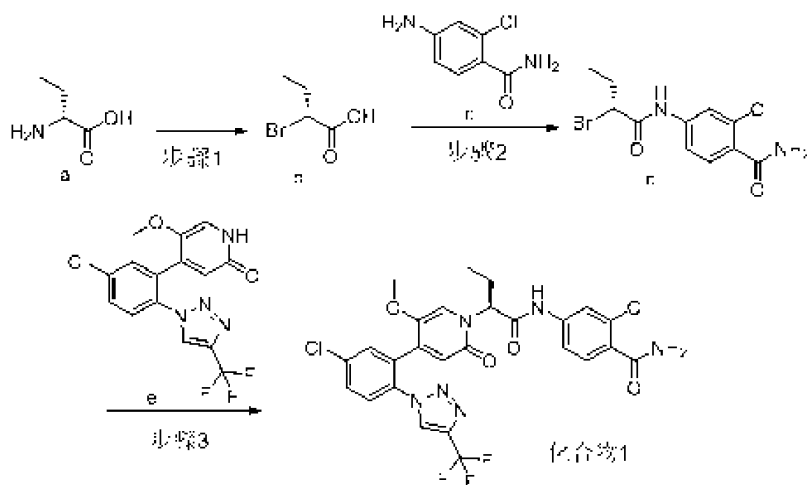
本发明的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐均可选择实施例的合成路线进行制备，并根据取代基或成盐的需要，对反应原料和反应溶剂的常规条件加以调整，这些都是本领域的技术人员在本发明公开内容的基础上可以实现的。此外，本发明的柱层析在没有特别说明的情况下指硅胶柱层析，洗脱溶剂在没有特别说明的情况下可以结合反应溶剂与本领域技术人员的公知常识或者常用手段确定单一或者混合洗脱溶剂。

化合物的结构是核磁共振 (¹H NMR) 或液质联用 (LC-MS) 来确定的。

液质联用仪 (LC-MS) 为安捷伦 G6120B (与液相 Agilent 1260 配用)；核磁共振仪 (¹H NMR) 为 Bruker AVANCE-400 或 Bruker AVANCE-800，核磁共振 (¹H NMR) 位移 (δ) 以百万分之一 (ppm) 的单位给出，测定溶剂为 DMSO，内标为四甲基硅烷 (TMS)，化学位移是以 10⁻⁶ (ppm) 作为单位给出。

本发明的术语“室温”是指温度处于 10~30℃ 之间。

实施例 1：化合物 1 的制备



步骤 1: (R)-2-溴-3-丙酸

取 5g (48.49mmol) 浓硫酸, 加入到 60ml 水中, 冷却至 5℃ 以下, 加入 23g (193.3mmol) 溴化钾, 5g (48.49mmol) D-2-氨基丁酸, 滴加用 30ml 水溶解的 5g (72.46mmol) 亚硝酸钠, 控制温度在 0~5℃ 以下, 约 30 分钟加完。加毕, 0~5℃ 搅拌反应过夜。次日, 反应液用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 有机相依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到 7.5g 油状物, 无需纯化直接用于下一步。

步骤 2: (R)-4-(2-溴代丁酰胺)-2-氯苯甲酰胺的制备

取 441mg (2.64mmol) (R)-2-溴-3-丙酸, 溶于 4ml 四氢呋喃中, 加入 300mg (1.76mmol) 4-氨基-2-氯苯甲酰胺, 冷却至 0℃ 以下, 加入 654mg (8.27mmol) 吡啶, 然后滴加用 2ml 四氢呋喃稀释的 2.24g (3.52mmol) 1-丙基磷酸酐 (50% 乙酸乙酯溶液), 加毕, 0~5℃ 搅拌 10 分钟, 室温搅拌反应 30 分钟。反应完成, 加入水终止反应, 加入 EA 萃取, 有机相依次用 5% 柠檬酸洗, 饱和碳酸氢钠洗, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到 540mg 粗品。向粗品中加入 5ml 乙酸乙酯室温搅拌 2 小时, 过滤, 乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤饼真空干燥得到 430mg 白色固体, 收率 76.4%, 纯度 96.55%。

ESI-MS: $m/z=319.0(M+H)^+$ 。

步骤 3: 标题化合物 1 的制备

取 200mg (0.539mmol) 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮, 5ml 异丙醇, 2ml 丙酮混合, 加入 187mg (1.624mmol) 四甲基胍, 搅拌 5 分钟, 加入 207mg (0.648mmol) (R)-4-(2-溴代丁酰胺)-2-氯苯甲酰胺, 室温搅拌反应过夜。反应完成, 加入饱和氯化铵终止反应, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到 400mg 粗品。过柱子提纯, 洗脱剂 (乙酸乙酯: 石油醚=1:2), 收集产物得到 245mg 白色固体。收率 74.6%, 纯度为 96.20%。

ESI-MS: $m/z=609.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.67 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 7.98 – 7.72 (m, 5H), 7.60 – 7.30 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.51 (dd 1H), 3.25 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

实施例 2: 化合物 2 的制备

步骤 1: (S)-2-氯-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)苯甲酸甲酯的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氯苯甲酸甲酯, 即可制得标题化合物, 纯度为 96.20%。

ESI-MS: $m/z=624.1(M+H)^+$ 。

步骤 2: 标题化合物 2 的制备

取 250mg (0.40mmol) (S)-2-氯-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)苯甲酸甲酯, 加入 5ml 甲醇, 加热至 50°C, 加入溶于 2.5ml 水的 51mg (1.215mmol) 氢氧化锂一水合物, 50°C 搅拌反应 1 小时。反应完成, 加入 5% 的柠檬酸水溶液终止反应, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到 245mg 粗品。加入 5ml 乙酸乙酯室温搅拌 2 小时, 过滤, 乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤饼真空干燥得到 200mg 白色固体, 收率 81.9%, 纯度 97.89%。

ESI-MS: $m/z=610.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.88 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.05 – 7.88 (m, 3H), 7.69 – 7.36 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.58 (dd 1H), 3.28 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 2H), 0.76 (t, 3H)。

实施例 3: 化合物 3 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氯-N-甲基苯甲酰胺, 即可制得标题化合物 3, 纯度为 96.80%。

ESI-MS: $m/z=623.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.58 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.91 – 7.66 (m, 4H), 7.58 – 7.25 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.53 (dd 1H), 3.26 (s, 3H), 2.88 (d, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

实施例 4: 化合物 4 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氯-苯甲酸甲酯, 即可制得标题化合物 4, 纯度为 97.90%。

ESI-MS: $m/z=624.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.53 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.91 – 7.75 (m, 3H), 7.56 – 7.25 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.56 (dd 1H), 4.10 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

实施例 5: 化合物 5 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-甲氧基-苯甲酰胺, 即可制得标题化合物 5, 纯度为 97.95%。

ESI-MS: $m/z=605.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.68 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 7.95 – 7.73 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.54 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

实施例 6：化合物 6 的制备

步骤 1：(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法，将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯，即可制得标题化合物，纯度为 97.20%。ESI-MS: $m/z=620.0(M+H)^+$ 。

步骤 2：标题化合物 6 的制备

取 250mg (0.403mmol) (S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯，加入 6ml 甲醇，加入溶于 3ml 水的 68mg (1.62mmol) 氢氧化锂一水合物，60℃搅拌反应 1 小时。反应完成，冷却至室温，加入 5%的柠檬酸水溶液终止反应，加入乙酸乙酯萃取，有机相依次用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，蒸干溶剂得到 250mg 粗品。过柱子提纯，洗脱剂(二氯甲烷：甲醇=50:1)，收集目标物得到 198mg 白色固体，收率 81.1%，纯度 97.66%。

ESI-MS: $m/z=606.1(M+H)^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :12.35 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 7.93 – 7.75 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.54 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

实施例 7：化合物 7 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法，将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-三氟甲基-苯甲酰胺，即可制得标题化合物 7，纯度为 95.21%。

ESI-MS: $m/z=643.1(M+H)^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :10.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.02 – 7.72 (m, 5H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.23 – 2.03 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

实施例 8：化合物 8 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法，将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-1,2-二甲甲酰胺，即可制得标题化合物 8，纯度为 98.69%。

ESI-MS: $m/z=618.2(M+H)^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :11.09 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.28 – 7.96 (m, 5H), 7.85 – 7.59 (m, 5H), 7.28 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.98 (dd 1H), 3.29 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 2H), 0.80 (t, 3H)。

实施例 9：化合物 9 的制备

制备方法同实施例 2 的制备方法，将 4-（5-氯-2-（4-（三氟甲基）-1H-1,2,3-三唑-1-基）苯基）-5-甲氧基吡啶-2（1H）-酮替换为 4-（5-氯-2-（4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基）苯基）-5-甲氧基吡啶-2（1H）-酮，即可制得标题化合物 9，纯度为 97.25%。

ESI-MS: $m/z=576.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.88 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 3H), 7.68 – 7.32 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.59 (dd 1H), 3.27 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 2H), 0.77 (t, 3H)。

实施例 10：化合物 10 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法，将步骤 3 的 4-（5-氯-2-（4-（三氟甲基）-1H-1,2,3-三唑-1-基）苯基）-5-甲氧基吡啶-2（1H）-酮替换为 4-（5-氯-2-（4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基）苯基）-5-甲氧基吡啶-2（1H）-酮，即可制得标题化合物 10，纯度为 98.14%。

ESI-MS: $m/z=575.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.70 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 7.97 – 7.71 (m, 5H), 7.59 – 7.28 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (dd 1H), 3.28 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

实施例 11：化合物 11 的制备

制备方法同实施例 7 的制备方法，将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-三氟甲基-苯甲酰胺，再将步骤 3 的 4-（5-氯-2-（4-（三氟甲基）-1H-1,2,3-三唑-1-基）苯基）-5-甲氧基吡啶-2（1H）-酮替换为 4-（5-氯-2-（4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基）苯基）-5-甲氧基吡啶-2（1H）-酮，即可制得标题化合物 11，纯度为 97.46%。

ESI-MS: $m/z=609.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.79 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.00 – 7.69 (m, 5H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.53 (dd, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.21 – 2.00 (m, 2H), 0.77 (t, 3H)。

实施例 12：化合物 12 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法，将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2,3-二氟-苯甲酰胺，即可制得标题化合物 12，纯度为 98.27%。

ESI-MS: $m/z=611.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.57 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.53 – 7.37 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.11 (dt, $J = 17.0, 8.6$ Hz, 2H), 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 13：化合物 13 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法，将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-3-氟-苯甲酰胺，即可制得标题化合物 13，纯度为 98.64%。

ESI-MS: $m/z=593.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.41 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 2H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.80 – 7.78 (m, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.25 – 1.95 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 14: 化合物 14 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法，将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-3,5-二氟-苯甲酰胺，即可制得标题化合物 14，纯度为 98.76%。

ESI-MS: $m/z=611.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.37 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.15 – 1.95 (m, 2H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 15: 化合物 15 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法，将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-3,5-二氯-苯甲酰胺，即可制得标题化合物 15，纯度为 98.12%。

ESI-MS: $m/z=643.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.37 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66-7.62(m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.18 – 1.98 (m, 2H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 16: 化合物 16 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法，将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-3-氯-苯甲酰胺，即可制得标题化合物 16，纯度为 98.48%。

ESI-MS: $m/z=609.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.08 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (m, 4H), 7.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.28 – 2.03 (m, 2H), 0.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 17: 化合物 17 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法，将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺，即可制得标题化合物 17，纯度为 97.95%。

ESI-MS: $m/z=607.1(M+H)^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.83 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 18: 化合物 18 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺, 即可制得标题化合物 18, 纯度为 96.25%。

ESI-MS: $m/z=619.2(\text{M}+\text{H})^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.72 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 19: 化合物 19 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-3-氟-N-甲基苯甲酰胺, 即可制得标题化合物 19, 纯度为 98.20%。

ESI-MS: $m/z=607.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.40 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.79 (dd, $J = 2.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 11.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.12 (dt, $J = 15.2, 7.5$ Hz, 2H), 0.78 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 20: 化合物 20 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺, 即可制得标题化合物 20, 纯度为 98.20%。

ESI-MS: $m/z=625.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.85 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.55 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.80 – 7.76 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.08 (tt, $J = 16.0, 8.4$ Hz, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 21: 化合物 21 的制备

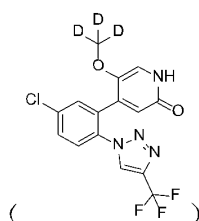
制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟苯甲酰胺, 步骤 3 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2

(1H)-酮替换成 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d₃)吡啶-2(1H)-酮, 即可制得标题化合物 21, 纯度为 97.65%。

ESI-MS: $m/z=596.2(M+H)^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.79 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.79 (dd, $J = 2.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

其中步骤 3 的中间体: 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d₃)吡啶-2(1H)-酮的结构确证数据如下:



ESI-MS: $m/z=374.1(M+H)^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.21 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.41 (s, 1H)。

实施例 22: 化合物 22 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 3 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮替换成 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d₃)吡啶-2(1H)-酮, 即可制得标题化合物 22, 纯度为 97.65%。

ESI-MS: $m/z=612.1(M+H)^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.79 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.97 – 7.79 (m, 2H), 7.79 (dd, $J = 2.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 23: 化合物 23 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-3-氟苯甲酰胺, 步骤 3 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮替换成 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d₃)吡啶-2(1H)-酮, 即可制得标题化合物 23, 纯度为 97.65%。

ESI-MS: $m/z=596.2(M+H)^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.41 (s, 1H), 9.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 2H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.80 – 7.78 (m, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 2.25 – 1.95 (m, 2H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 24: 化合物 24 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-3-氟-N-甲基苯甲酰胺, 步骤 3 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮替换成 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基- d_3)吡啶-2(1H)-酮, 即可制得标题化合物 24, 纯度为 97.65%。

ESI-MS: m/z = 610.2($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.40 (s, 1H), 9.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 11.8, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.12 (dt, J = 15.2, 7.5 Hz, 2H), 0.78 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 25: 化合物 25 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺, 步骤 3 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮替换成 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基- d_3)吡啶-2(1H)-酮, 即可制得标题化合物 25, 纯度为 98.85%。

ESI-MS: m/z = 610.2($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.80 (s, 1H), 9.20 – 9.08 (m, 1H), 8.10 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 2.76 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.20 – 2.02 (m, J = 7.6 Hz, 2H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 26: 化合物 26 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-(甲基- d_3)苯甲酰胺, 即可制得标题化合物 26, 纯度为 99.12%。

ESI-MS: m/z = 610.2($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.79 (s, 1H), 9.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.19 – 1.99 (m, J = 7.1 Hz, 2H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 27: 化合物 27 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-(甲基-d3) 苯甲酰胺, 步骤 3 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮替换成 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基)-5-(甲氧基-d3) 吡啶-2(1H)-酮, 即可制得标题化合物 27, 纯度为 98.07%。

ESI-MS: $m/z=613.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.79 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 3H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 2.09 (h, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 28: 化合物 28 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 1 的 D-2-氨基丁酸替换为 (R)-2-氨基丁酸-3,3,4,4,4-d₅ 酸, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-苯甲酰胺, 即可制得标题化合物 28, 纯度为 97.36%。

ESI-MS: $m/z=598.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.72 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 7.98 – 7.74 (m, 5H), 7.62 – 7.36 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.50 (dd 1H), 3.26 (s, 3H)。

实施例 29: 化合物 29 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-苯甲酰胺, 步骤 3 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮替换成 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基-3,4,6-d₃)-5-(甲氧基) 吡啶-2(1H)-酮, 即可制得标题化合物 29, 纯度为 97.66%。

ESI-MS: $m/z=596.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.80 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.21 – 2.03 (m, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

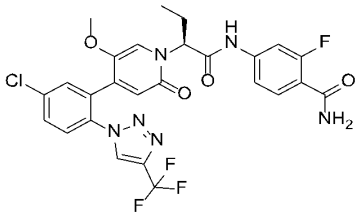
实施例 30: 化合物 30 的制备

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 1 的 D-2-氨基丁酸替换为 (R)-2-氨基丁酸-3,3,4,4,4-d₅ 酸, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氯苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-(甲基-d₃) 苯甲酰胺, 步骤 3 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮替换成 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基)-5-(甲氧基-d₃) 吡啶-2(1H)-酮, 即可制得标题化合物 30, 纯度为 98.62%。

ESI-MS: $m/z=618.2(M+H)^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.78(s, 1H), 9.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.92 – 7.78 (m, 3H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (s, 1H)。

对比例 1：(S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-氟苯甲酰胺的制备



根据专利 CN108026072B 中描述方法合成，纯度：98.5%。

ESI-MS: *m/z* = 593.1(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.78 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 3H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.18 – 2.00 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

试验例 1：人血浆体外抗凝血作用的测定

1. 试验样品

实施例化合物 1~30 及对比例 1。

2. 试验方法

使用枸橼酸钠（1：9）抗凝管，采集健康人血液后，立即将其与抗凝剂充分混匀，并以 4000r/min 常温离心 15 分钟，离心结束后用移液器吸取血浆样本，冷冻（-80℃）备用。

称取适量化合物，用 100%DMSO 配制成 10-100mM 母液（具体母液浓度根据化合物性质决定）；再配制成以健康人血浆为溶液的不同浓度的工作液（具体分别为：1、3、10μM），充分混匀；37℃，孵育 3min 后上机（型号是 CS-2000I）进行 APTT 的测定。

3. 数据处理

用 GraphPad Prism 软件进行分析，计算每个浓度下 APTT 延长率。

4. 试验结果

结果如下表所示，所测试化合物 1、2、5、6、13、17、21、25、26、27 的 1μM 下 APTT 延长率均优于对比例 1 化合物，且 APTT 延长率大于 50%，本次测试结果预估以上发明化合物的 EC150 小于 1μM。

表 1 人血浆体外抗凝血作用检测结果

样品	APTT 延长率（%）
----	-------------

	1μM	3 μM	10 μM
化合物 1	55.9	65.8	136.5
化合物 2	63.5	88.9	124.8
化合物 3	48.2	66.5	92.0
化合物 4	31.5	54.3	102.6
化合物 5	56.0	84.6	125.8
化合物 6	66.3	78.0	135.1
化合物 7	37.9	52.4	73.4
化合物 8	34.7	64.5	93.8
化合物 9	44.3	69.5	103.8
化合物 10	38.6	56.0	98.9
化合物 11	18.7	26.9	42.0
化合物 12	23.2	33.5	81.1
化合物 13	50.2	80.2	175.9
化合物 14	0.9	9.1	18.5
化合物 15	24.2	30.0	51.1
化合物 16	7.0	11.7	26.8
化合物 17	57.7	82.6	145.3
化合物 18	33.2	46.1	90.6
化合物 19	24.2	44.0	77.1
化合物 20	19.2	49.2	98.6
化合物 21	52.3	76.8	147.6
化合物 22	35.6	62.0	105.9
化合物 23	48.8	81.2	168.0
化合物 24	35.1	73.2	132.5
化合物 25	56.8	76.7	158.5
化合物 26	53.2	78.3	159.5
化合物 27	55.8	79.7	142.5
化合物 28	35.8	63.3	102.9
化合物 29	38.9	73.1	105.5
化合物 30	48.1	79.0	138.4
对比例 1	40.1	69.8	130.1

试验例 2：凝血因子 FXIa 抑制剂活性测定

1. 试验样品

实施例化合物及对比例 1。

2. 试验步骤

- 1) 配制实验缓冲液(50mM HEPES, 5mM KCl, 145mM NaCl, 1mg/ml PEG8000, pH7.4), 平衡至室温;
- 2) 制备 10X 化合物工作液;
- 3) 配制 0.8nM 人 FXIa 工作液(2X), 混匀待用;
- 4) 加入 20μL 步骤 3)中的 FXIa 工作液至 384 孔板(Coring, 3702)所有实验孔中, 200g, RT, 离心 10s;
- 5) 加入 4μL 步骤 2)中的化合物工作液至 384 孔板中相应实验孔中, 200g, RT, 离心 10s, 然后将工作板置于 25℃孵育 20min;
- 6) 配制 750μM S-2366 工作液(2.5X) , 混匀待用;
- 7) 加入 16μL 步骤 6)中的 S-2366 工作液至 384 孔板中所有实验孔中, 200g, RT, 离心 10s, 然后将工作板置于 37℃孵育 45min;
- 8) 孵育完成后, 利用 EnVision 读取 OD405nm 的吸收值, 并收集数据。

3. 数据分析

- 1) $Z' \text{ factor} = 1-3*(SD_{Max}+SD_{Min})/(Mean_{Max}-Mean_{Min})$;
- 2) $CV_{Max} = (SD_{Max}/Mean_{Max})*100\%$;
- 3) $CV_{Min} = (SD_{Min}/Mean_{Min})*100\%$;
- 4) $S/B = Singal/Background$;
- 5) 空白对照: 0.1% DMSO; 阳性对照: 对比例 1;
- 6) IC_{50} 的计算公式: $Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$
X: 化合物浓度 log 值; Y: 抑制率 (%)。
浓度设置: 5 个浓度, 即为: 200nM、40nM、8nM、1.6nM、0.32nM, 检测 IC_{50} 值。

4. 试验结果

试验结果如下表所示: 测试的本发明化合物对 FXIa 均具有较明显的体外抑制作用, 且本发明的化合物 2、6、17、21、25、26、27 对 FXIa 的抑制作用强于对比例 1 化合物, 尤其是化合物 2、化合物 6 更明显, 其它测试发明化合物具有与对比例相当的 FXIa 的抑制作用。

表 2 凝血因子 FXIa 抑制剂活性测定

样品	IC ₅₀ (nM)	样品	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	7.53	化合物 2	0.91

化合物 5	5.60	化合物 6	0.96
化合物 9	6.32	化合物 13	25.5
化合物 17	1.65	化合物 18	9.06
化合物 21	2.09	化合物 22	4.23
化合物 25	1.87	化合物 26	1.15
化合物 27	2.98	对比例 1	7.80

试验例 3：大鼠药代动力学研究

1. 试验样品

对比例 1 及实施例化合物 2、6、21、25、26、27、28。

2. 试验操作

实验使用 48 只 SD 大鼠，全雄，分为 8 组，每组 6 只，分别为对比例 1 组、化合物 2 组、化合物 6 组、化合物 21 组、化合物 25 组、化合物 26 组、化合物 27 组、化合物 28 组，大鼠给药前禁食 12 h，饮水自由，每组给予灌胃给药剂量 30mg/kg。

给药前采集空白血，给药后按预定时间点采血：5min、15min、30min、45min、1h、2h、3h、5h、7h、24h，采血约 0.5mL，置 EDTA-K₂ 管中，离心分离血浆，并置于-80℃保存。利用液相-质谱联用分析系统（LC-MS/MS）检测药物血药浓度，根据药物的血浆浓度数据，采用 DAS 2.0 软件进行计算药物代谢动力学参数，提供 AUC_{0-t}、C_{max}、T_{max}、和 t_{1/2} 等参数。

3. 试验结果

大鼠口服给药的药代动力学研究的实验结果如下表所示，实施例化合物 2、6、21、25、26、27 与对比例 1 相比，具有更优的吸收，AUC_(0-t)显著提高。特别是化合物 21、化合物 25、化合物 26、化合物 27，在相同给药剂量下，AUC 和 C_{max} 相对对比例 1 有明显的提升，说明达到相同的药效，本实施例化合物给药剂量更低。

同时，相较于对比例 1 和化合物 28，化合物 21、化合物 25、化合物 26、化合物 27 的半衰期较短，具有快速消除的药代动力学特征，说明它们的潜在出血的安全风险也更低，也证明并非所有氘代位置均具有延长半衰期的作用。尤其本发明意料之外地发现通式结构（1）中含有 R⁹ 和/或 R² 位置的氘代化合物才具有更优势的药代结果。

表 3 药代结果

化合物	AUC _(0-t) (ug/L·h)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ug/L)
对比例 1	73998	6.14	2.83	6300
化合物 2	85885	7.75	3.94	6737
化合物 6	89785	7.08	4.10	6437

化合物 21	273612	2.96	5.00	26867
化合物 25	159025	1.9	2.30	26467
化合物 26	128935	3.33	2.70	21034
化合物 27	290874	4.01	4.43	27189
化合物 28	70918	5.88	5.13	6222

试验例 4：大鼠体内连续给药对一般状态和摄食量的影响

1. 试验药物

对比例 1 和实施例化合物 2、化合物 21、化合物 25、化合物 26、化合物 27。

2. 试验方案

健康成年 SD 大鼠 70 只，随机分成 7 组，每组雌雄各半，分为空白组、对比例 1 组、化合物 2 组、化合物 21 组、化合物 25 组、化合物 26 组、化合物 27 组，每组 10 只，分别口服灌胃给予药物，给药方案见下表，连续给药 14 天，每天 1 次，空白组给予相同体积的溶媒，给药后观察并记录药物对大鼠一般状态和摄食量的影响。

表 4 连续给药方案

试验分组	受试物	动物数量	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (ml/kg)	给药途径
空白组	溶媒	10	/	10	PO
对比例 1 组	对比例 1	10	500	10	PO
化合物 2 组	化合物 2	10	500	10	PO
化合物 21 组	化合物 21	10	500	10	PO
化合物 25 组	化合物 25	10	500	10	PO
化合物 26 组	化合物 26	10	500	10	PO
化合物 27 组	化合物 27	10	500	10	PO

3. 试验结果

各组连续灌胃给药 14 天后大鼠的一般状态研究中，对比例 1 组的大鼠出现 1/3 以上动物的竖毛、活动减退；其余各组均未见明显异常。

各组连续灌胃给药 14 天后大鼠的摄食量观察结果见下表。

表 5 大鼠摄食量观察结果（末次给药后 24h 内）

组别	空白组	对比例 1 组	化合物 2 组	化合物 21 组
摄食量 (g, mean±SD)	27.68±1.45	24.98±0.92**	27.22±1.33	27.08±1.23
组别	化合物 25	化合物 26	化合物 27	
摄食量 (g, mean±SD)	27.00±1.42	26.49±1.21	27.08±1.19	

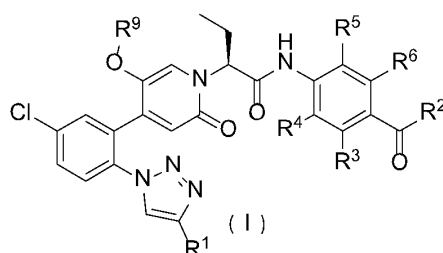
说明: **P<0.01vs 空白组

从上表看出,与空白组相比,对比例 1 组大鼠在末次给药后 24 小时内摄食量显著降低 ($P<0.001$); 化合物 2 组、化合物 21 组、化合物 25 组、化合物 26 组、化合物 27 组大鼠在末次给药后 24 小时内摄食量与空白组摄食量基本一致,无统计学差异。证明本发明化合物安全性更高,组织毒性风险低。

上述实施例仅为本发明的优选实施方式之一,不应当用于限制本发明的保护范围,但凡在本发明的主体设计思想和精神上作出的毫无实质意义的改动或润色,其所解决的技术问题仍然与本发明一致的,均应当包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐：



其中，

R^1 选自卤素或三氟甲基；

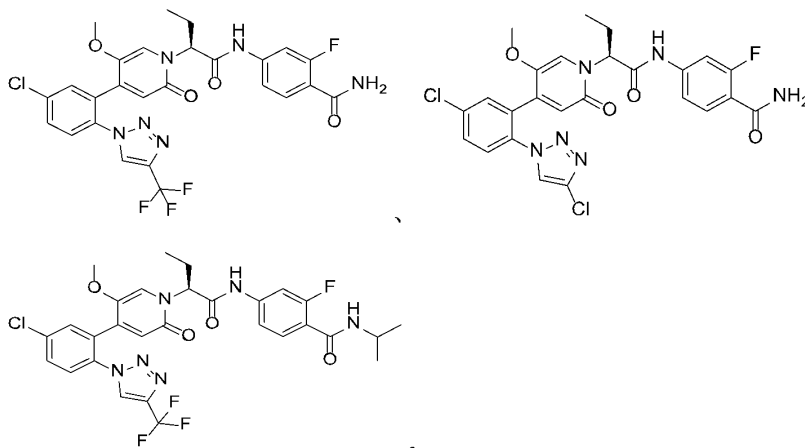
R^2 独立地选自 NH_2 、 NHR^7 、 OH 或 OR^8 ，其中： R^7 、 R^8 选自烷基或环烷基， R^7 、 R^8 的氢可以被 1 个以上氘所取代；

R^3 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基、卤代烷基或 $CONH_2$ ；

R^4 、 R^5 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基；

R^9 独立地选自 CH_3 或 CD_3 ；

其中，除下列化合物以外：



2. 如权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐，其特征在于，

R^1 选自氯或三氟甲基；

或/和 R^2 独立地选自 NH_2 、 NHR^7 、 OH 、 OR^8 ，其中： R^7 、 R^8 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基或叔丁基， R^7 、 R^8 的氢可以被 1 个以上氘所取代；

或/和 R^3 、 R^6 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基、三氟甲基或 $CONH_2$ ；

或/和 R^4 、 R^5 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基或三氟甲基；

或/和 R^9 独立地选自 CH_3 或 CD_3 。

3. 如权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐，其特征在于，

R¹选自三氟甲基;

或/和 R² 独立地选自 NH₂、NHR⁷、OH 或 OR⁸，其中：R⁷、R⁸ 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基或叔丁基，R⁷、R⁸ 的氢可以被 1 个以上氘所取代；

或/和 R³、R⁶ 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基、三氟甲基或 CONH₂;

或/和 R^4 、 R^5 独立地选自氢、氟或氯；

或/和 R⁹ 独立地选自 CH₃ 或 CD₃。

4. 如权利要求 1~3 任意一项所述的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐,其特征在于,

R¹选自三氟甲基;

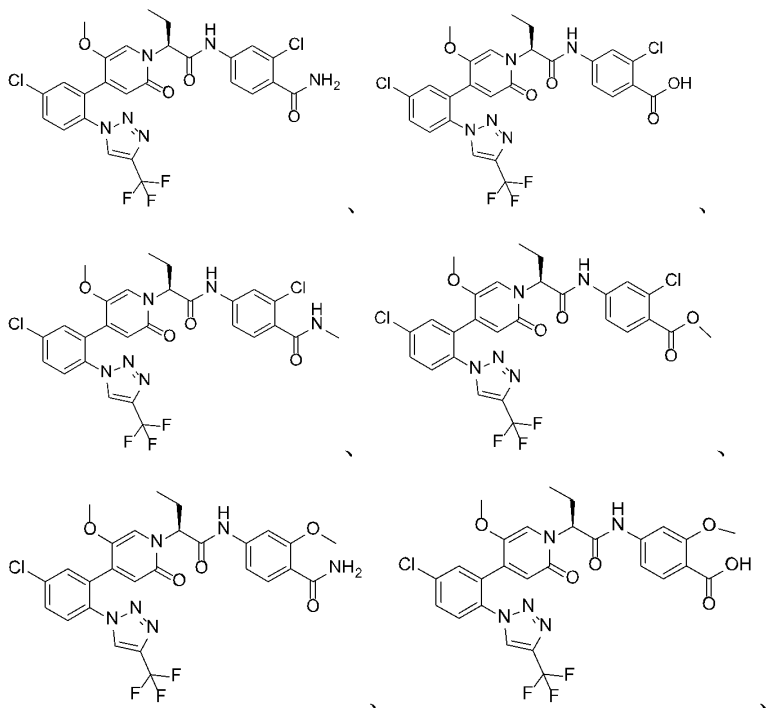
或/和 R^2 独立地选自 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $NHCD_3$ 、 OH 、 OCH_3 、 OCD_3 或 $OC(CH_3)_3$;

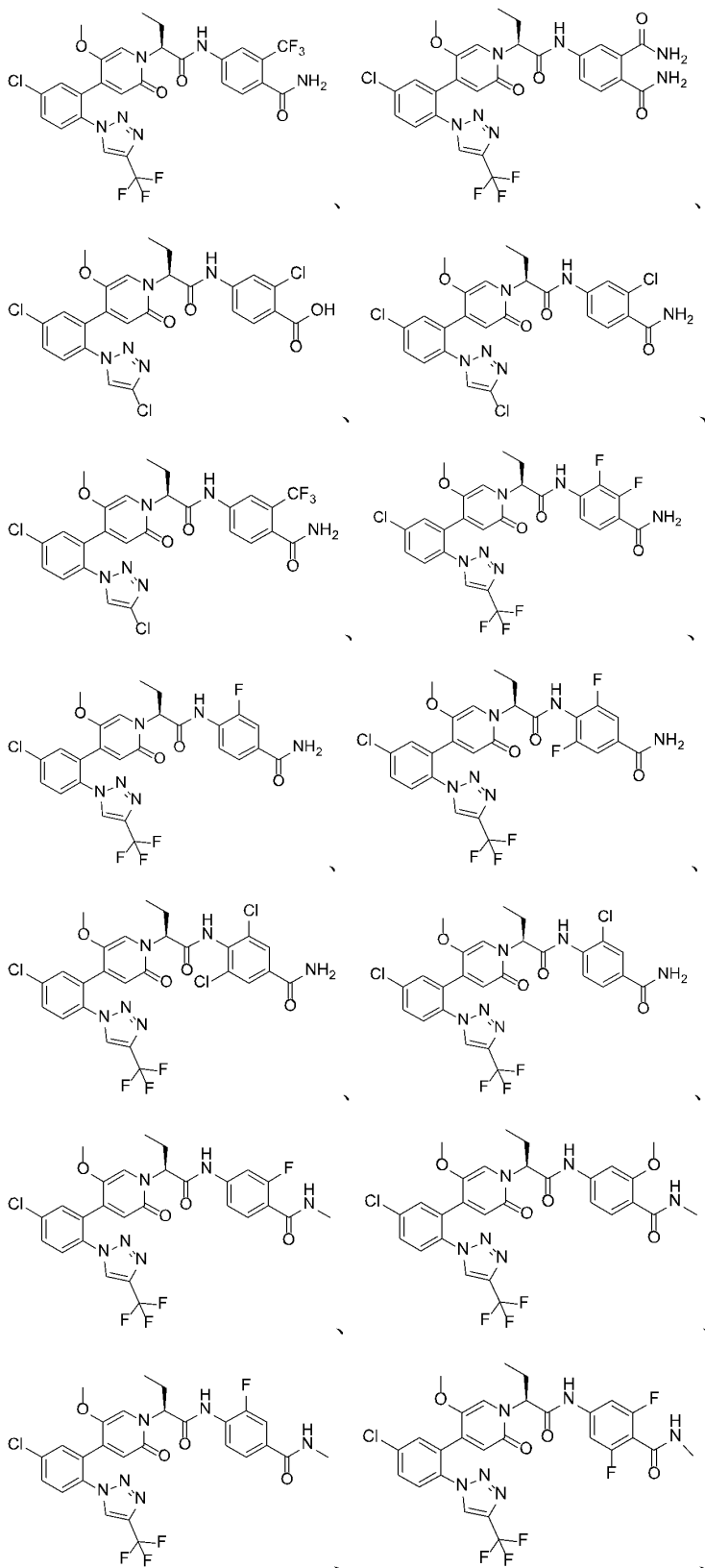
或/和 R³、R⁶ 独立地选自氟、氯、甲氧基或三氟甲基;

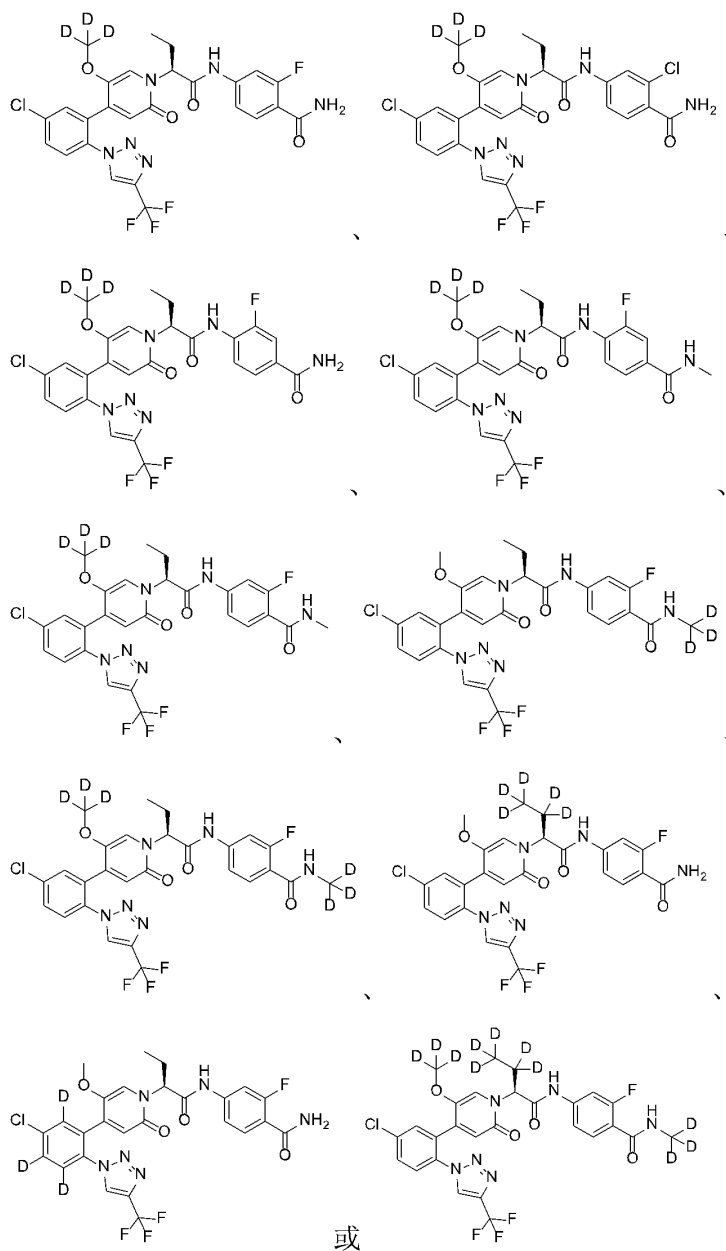
或/和 R^4 、 R^5 独立地选自氢、氟或氯；

或/和 R⁹ 独立地选自 CH₃ 或 CD₃。

5. 如权利要求 1~4 任意一项所述的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐,其特征在于,所述化合物选自以下结构:



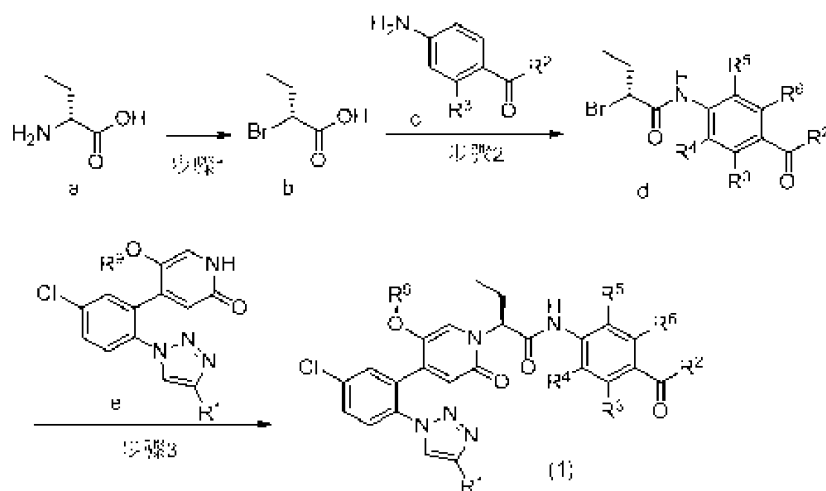




6. 如权利要求 1~5 任意一项所述的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐,其特征在于,所述化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐中的氢可被一个或多个氘所取代。

7. 如权利要求 1~6 任意一项所述的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐,其特征在于,所述化合物的制备方法包括以下步骤:

当 R^2 为 NH_2 、 NHR^7 或 OR^8 时, 合成路线如下:



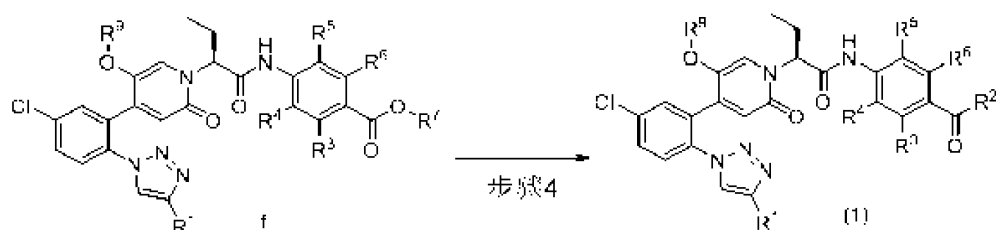
其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 的定义同权利要求 1~6 任意一项相应定义；

步骤 1：起始原料 **a** 发生溴代反应，生成中间体 **b**；

步骤 2：中间体 **b** 与起始原料 **c** 发生缩合反应，生成中间体 **d**；

步骤 3：中间体 **d** 与化合物 **e** 发生取代反应，生成式 (1) 化合物；

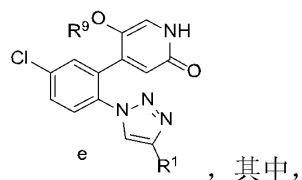
当 R^2 为 OH 时，合成路线如下：



其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 的定义同权利要求 1~6 任意一项相应定义；

步骤 4：化合物 **f** 在碱性条件下，发生水解反应，生成式 (1) 化合物。

8. 一种关键中间体，其特征在于，结构如下式 **e** 所示：



R^1 选自卤素或三氟甲基， R^9 选自 CH_3 或 CD_3 ；优选地，所述 R^1 选自卤素或三氟甲基， R^9 选自 CD_3 。

9. 如权利要求 8 所述的中间体，其特征在于，所述中间体选自如下化合物：

4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d3)吡啶-2(1H)-酮；

4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-(甲氧基-d3)吡啶-2(1H)-酮。

10. 一种含有权利要求 1~6 任意一项所述的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物还包含药学上可接受的辅料。
11. 权利要求 1~6 任意一项所述的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐在制备治疗和/或预防与 FXIa 受体相关的疾病的药物中的应用。
12. 如权利要求 9 所述的应用，其特征在于，所述与 FXIa 受体相关的疾病选自脑血管动脉疾病和/或外周动脉疾病；进一步优选地，所述与 FXIa 受体相关的疾病选自短暂性缺血发作(TIA)、缺血性中风，包括心源性中风：例如由于心房颤动引起的中风、非心源性中风：例如腔隙性中风、由于大动脉或小动脉疾病引起的中风、或由于未定原因引起的中风、隐源性中风、栓塞性中风、未定来源的栓塞性中风、或导致中风或 TIA 的血栓形成和/或血栓栓塞起源的事件，和/或导致外周动脉疾病的外周动脉的病症，包括外周动脉闭塞、急性肢体缺血、截肢、干预（例如血管成形术、支架植入或手术和搭桥）后的再闭塞和再狭窄、和/或支架血栓形成。