(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
2020 年 1 月 16 日 (16.01.2020)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2020/011254 A1

(51) 国际专利分类号:
*C07D 471/04* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
*A61K 31/517* (2006.01) *A61P 11/08* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/095826

(22) 国际申请日: 2019 年 7 月 12 日 (12.07.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810772374.3 2018年7月13日 (13.07.2018) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (**CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 南京明德新药研发有限公司 (**MEDSHINE DISCOVERY INC.**) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京高新开发区高新路 9 号商务办公室218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 罗云富 (**LUO, Yunfu**); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 潘建峰 (**PAN, Jianfeng**); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 张国利 (**ZHANG, Guoli**); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 苏胜 (**SU, Sheng**); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 王勇 (**WANG, Yong**); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 陈曙辉 (**CHEN, Shuhui**); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (**SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE**); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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。

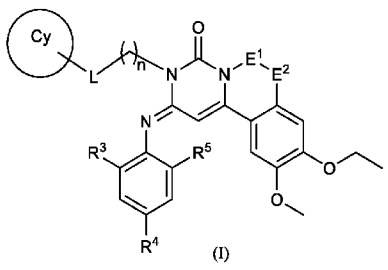
(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

根据细则4.17的声明:
— 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
— 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) **Title:** FUSED TRI-CYCLIC COMPOUND AS PDE3/PDE4 DUAL INHIBITOR

(54) 发明名称: 作为PDE3/PDE4双重抑制剂的三并环类化合物



(I)

(57) **Abstract:** Provided is a fused tri-cyclic compound as PDE3/PDE4 dual inhibitor, and a use thereof in the preparation of drugs for PDE3/PDE4 associated diseases, particularly in medicinal functions such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Provided are specifically a compound of formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 公开了一类作为PDE3/PDE4双重抑制剂的三并环类化合物，及其在制备PDE3/PDE4相关疾病方面的药物的应用，尤其是在如慢性阻塞性肺病 (COPD) 等方面的药用功能。具体公开了式 (Ⅰ) 所示化合物及其药学上可接受的盐。

WO 2020/011254 A1

# 作为 PDE3/PDE4 双重抑制剂的三并环类化合物

**本申请主张如下优先权：**

本申请要求于 2018 年 07 月 13 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201810772374.3 号中国发明专利申请的权益和优先权，在此将其全部内容以援引的方式整体并入本文中。

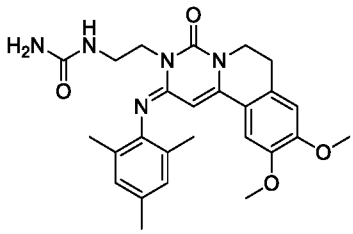
**技术领域**

本申请涉及作为 PDE3/PDE4 双重抑制剂的三并环类化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物，及其在治疗与 PDE3/PDE4 相关疾病中的应用，具体涉及慢性阻塞性肺病（COPD）。

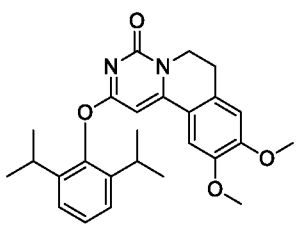
**背景技术**

磷酸二酯酶(PDE)属超家族酶系，包含 11 个家族，每个家族参与不同的信号传导，调节不同的生理过程。其中，PDE3 是人气道平滑肌(ASM)中主要的磷酸二酯酶，抑制 PDE3 会提高细胞内 cAMP 的浓度，使支气管平滑肌松弛。而 PDE4 在促炎介质和抗炎介质的表达中起主要调节作用，PDE4 抑制剂能够抑制炎症细胞释放有害介质。因此，原则上一个对 PDE3 和 PDE4 都有抑制作用的抑制剂将会兼具 β-肾上腺素受体激动剂的支气管扩张效果(bronchodilation)和吸入糖皮质激素的抗炎功效(anti-inflammatory action)。双重靶向功能性的互补具有比单独靶向更大功效的理论基础，通过单药达到目前只能通过联合用药才能达到的治疗效果，克服联合用药药物成分理化性质无法完全匹配的缺陷，简化给药方式，方便定量给药剂量。

Victoria Boswell *et al, J. Pharmaco. Experi. Therap.* 2006, 318, 840-848 和 WO200005830 报道了化合物 RPL554 和 RPL565，具有长效支气管扩张和抗炎作用的药效，以及溶解度差、血浆清除率高等理化性质，适宜吸入给药，但是数据同时也显示其 PDE4 的抑制活性无法令人满意，抗炎效果不够理想，因此需要开发同时具备良好的 PDE3/4 的抑制活性的化合物。



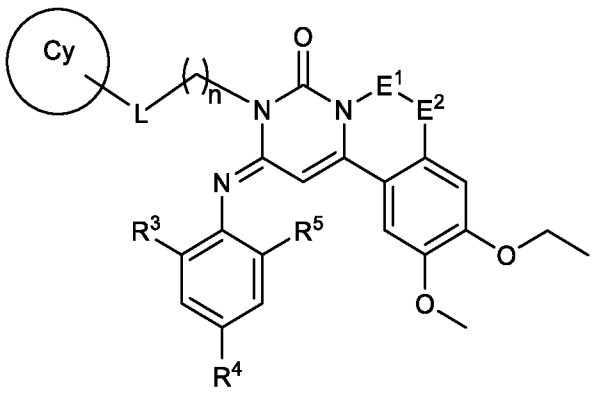
RPL554



RPL565

**发明内容**

一方面，本申请提供了式（Ⅰ）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

环 Cy 选自 5 元杂环基或 5 元杂芳基，其中所述 5 元杂环基或 5 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、=O、卤素、氰基、$C_{1-12}$ 烷基、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH($C_{1-6}$ 烷基)、-C(O)N ($C_{1-6}$ 烷基)$_2$、-COOH、-C(O)O($C_{1-6}$ 烷基)或 $C_{1-12}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-12}$ 烷基或 $C_{1-12}$ 烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

所述环 Cy 的环原子中至少含有一个氮原子；

L 选自-N($R^6$)-、-N($R^6$)C(O)-、-C(O)N($R^6$)-、-O-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-$CH_2$N($R^6$)C(O)-、- $CH_2$C(O)N($R^6$)-、-S(O)$_2$NH-、- NHS(O)$_2$-或单键；

n 为 1、2、3 或 4；

$E^1$ 选自-($CH_2$)$_m$-，其中 m 为 1、2 或 3；

$E^2$ 选自-O-、-NH-、-S-或单键；

$R^3$、$R^4$ 和 $R^5$ 分别独立地选自氢、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

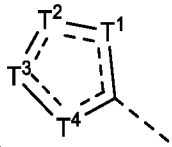
每一个 $R^6$ 分别独立地选自氢、羟基或 $C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代。

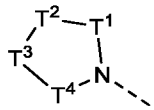
在一些实施方案中，环 Cy 选自 5 元杂环基或 5 元杂芳基，其中所述 5 元杂环基或 5 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、=O、卤素、氰基、$C_{1-6}$ 烷基、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH（$C_{1-3}$ 烷基）、-C(O)N（$C_{1-3}$ 烷基）$_2$、-COOH、-C(O)O（$C_{1-3}$ 烷基）、$C_{1-6}$ 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基；在一些实施方案中，环 Cy 选自 5 元杂环基或 5 元杂芳基，其中所述 5 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-6}$ 烷基、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH（$C_{1-3}$ 烷基）、-C(O)N（$C_{1-3}$ 烷基）$_2$、-COOH、-C(O)O（$C_{1-3}$ 烷基）、$C_{1-6}$ 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基，其中所述 5 元杂环基任选地被一个或多个选自=O 的基团取代；在一些实施方案中，环 Cy 选自噁唑烷-2-酮基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基或异噁唑基，其中所述咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、

噁二唑基、四唑基、噻二唑基或异噁唑基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-6}$烷基、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH（$C_{1-3}$烷基）、-C(O)N（$C_{1-3}$烷基）$_2$、-COOH、-C(O)O（$C_{1-3}$烷基）、$C_{1-6}$烷氧基或被一个或多个卤素取代的$C_{1-6}$烷基。

在一些实施方案中，环 Cy 选自 5 元杂芳基，其中所述 5 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、氟、氯、溴、碘、氰基、$C_{1-3}$烷基、-C(O)$NH_2$、-C(O)O（$C_{1-3}$烷基）、$C_{1-3}$烷氧基或被一个或多个卤素取代的$C_{1-3}$烷基；在一些实施方案中，环 Cy 选自咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基或异噁唑基，其中所述咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基或异噁唑基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、氟、氯、溴、碘、氰基、$C_{1-3}$烷基、-C(O)$NH_2$、-C(O)O（$C_{1-3}$烷基）、$C_{1-3}$烷氧基或被一个或多个卤素取代的$C_{1-3}$烷基。

在一些实施方案中，环 Cy 选自 5 元杂芳基，其中所述 5 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、氟、氯、氰基、甲基、-C(O)$NH_2$、-C(O)$OCH_3$、甲氧基或三氟甲基；在一些实施方案中，环 Cy 选自咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基或异噁唑基，所述咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基或异噁唑基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、氟、氯、氰基、甲基、-C(O)$NH_2$、-C(O)$OCH_3$、甲氧基或三氟甲基。

在一些实施方案中，环 Cy 选自结构单元 

或 

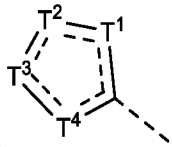
；其中，

表示单键或双键；

$T^1$、$T^2$、$T^3$和$T^4$分别独立地选自 C=O、C($R^1$)、C($R^1$)$_2$、O、N($R^2$)、N 或 S；

每一个$R^1$分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-12}$烷基、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH（$C_{1-6}$烷基）、-C(O)N（$C_{1-6}$烷基）$_2$、-COOH、-C(O)O（$C_{1-6}$烷基）或$C_{1-12}$烷氧基，其中所述$C_{1-12}$烷基或$C_{1-12}$烷氧基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

每一个$R^2$分别独立地选自氢、羟基或$C_{1-3}$烷基，其中所述$C_{1-3}$烷基任选被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代。

在一些实施方案中，环 Cy 选自结构单元 

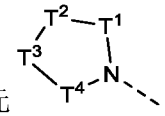
，其中，

表示单键或双键；

$T^1$、$T^2$、$T^3$和$T^4$分别独立地选自 C($R^1$)、C($R^1$)$_2$、O、N($R^2$)、N 或 S；

每一个$R^1$分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-12}$烷基、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH（$C_{1-6}$烷基）、-C(O)N（$C_{1-6}$烷基）$_2$、-COOH、-C(O)O（$C_{1-6}$烷基）或$C_{1-12}$烷氧基，其中所述$C_{1-12}$烷基或$C_{1-12}$烷氧基任

选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

每一个 $R^2$ 分别独立地选自氢、羟基或 $C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代。在一些实施方案中，环 Cy 选自结构单元 ；其中，

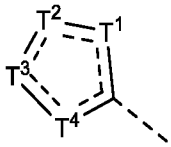
$T^1$、$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 分别独立地选自 C=O、$C(R^1)_2$、O、$N(R^2)$或 S；

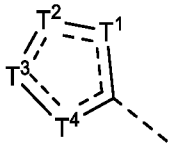
每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-12}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH（$C_{1-6}$ 烷基）、-C(O)N（$C_{1-6}$ 烷基）$_2$、-COOH、-C(O)O（$C_{1-6}$ 烷基）或 $C_{1-12}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-12}$ 烷基或 $C_{1-12}$ 烷氧基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

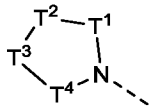
每一个 $R^2$ 分别独立地选自氢、羟基或 $C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代。在一些实施方案中，$T^1$ 选自 $C(R^1)$、$C(R^1)_2$ 或 N，$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 分别独立地选自 C=O、$C(R^1)$、$C(R^1)_2$、O、$N(R^2)$、N 或 S。

在一些实施方案中，$T^1$ 选自 $C(R^1)$或 N，$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 分别独立地选自 C=O、$C(R^1)$、O、$N(R^2)$、N 或 S。

在一些实施方案中，$T^1$ 选自 $C(R^1)$或 N，$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 分别独立地选自 $C(R^1)$、O、$N(R^2)$、N 或 S。

在一些实施方案中，在结构单元 中， $T^1$ 选自 $C(R^1)$或 N，$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 分别独立地选自 $C(R^1)$、O、$N(R^2)$ 或 N。

在一些实施方案中，在结构单元 中，$T^1$、$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 中至少有一个选自 $N(R^2)$或 N。

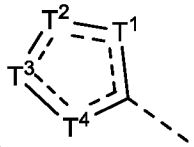
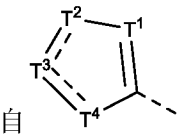
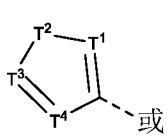
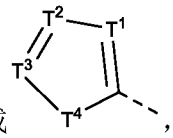
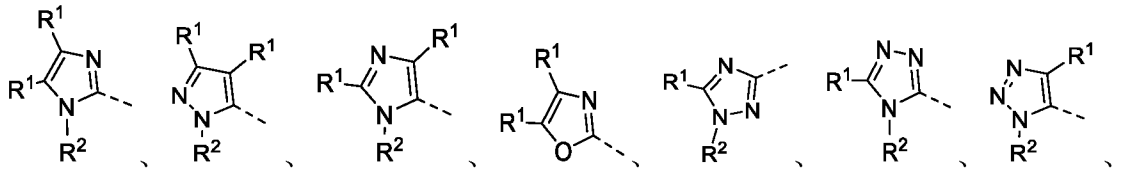
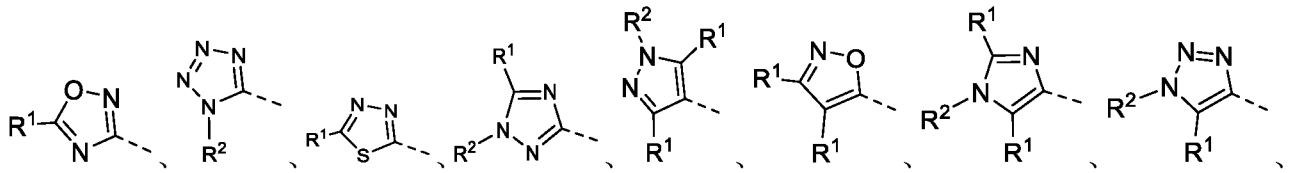
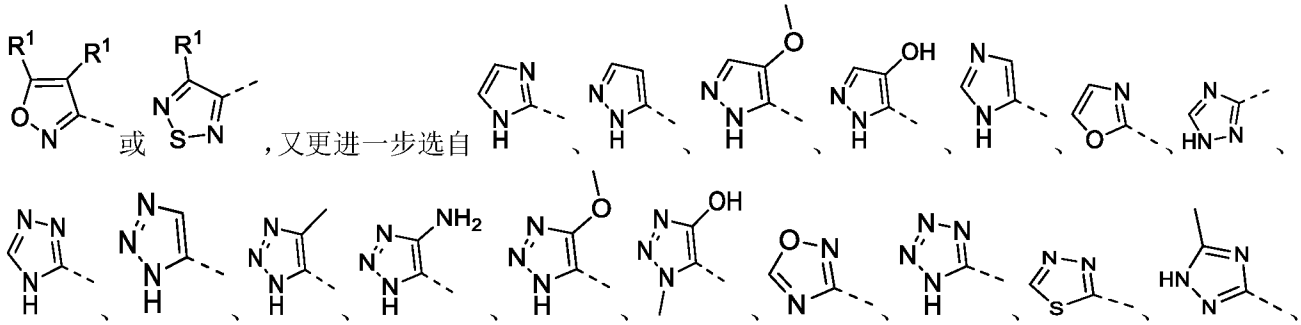
在一些实施方案中，在结构单元 中，$T^1$ 选自 $C(R^1)_2$，$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 分别独立地选自 C=O、$C(R^1)_2$或 O。

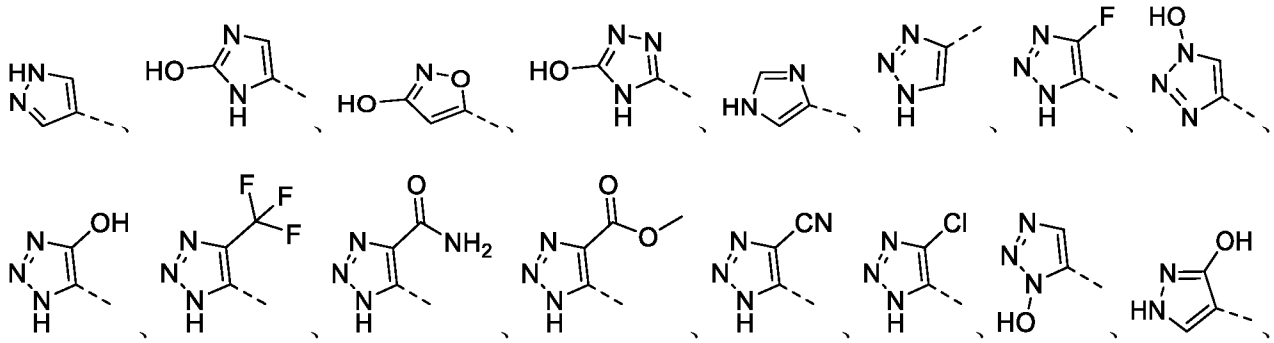
在一些实施方案中，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH（$C_{1-3}$ 烷基）、-C(O)N（$C_{1-3}$ 烷基）$_2$、-COOH、-C(O)O（$C_{1-3}$ 烷基）或 $C_{1-6}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；在一些实施方案中，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)O（$C_{1-3}$ 烷基）或 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；在一些实施方案中，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)O（$C_{1-3}$ 烷基）或 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；在一些实施方案中，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-3}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)OCH_3$ 或 $C_{1-}$

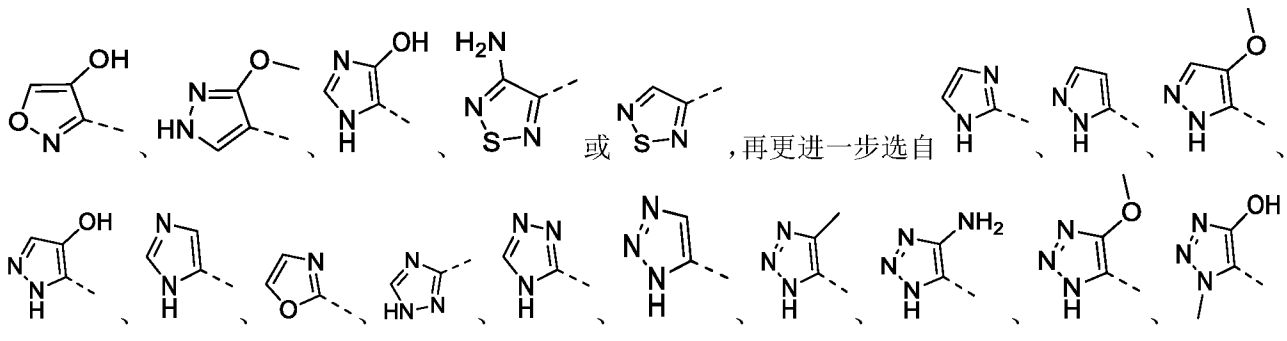
$_3$烷氧基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氨基或羟基取代；在一些实施方案中，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-3}$ 烷基、-C(O) $NH_2$、-C(O)$OCH_3$ 或 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被一个或多个选自卤素、氨基或羟基取代；在一些实施方案中，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-3}$ 烷基、-C(O) $NH_2$、-C(O)$OCH_3$ 或 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素、氨基或羟基取代；在一些实施方案中，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、氟、氯、氰基、甲基、-C(O)$NH_2$、-C(O)$OCH_3$、甲氧基或三氟甲基。

在一些实施方案中，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、$C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基任选地被被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；在一些实施方案中，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、$C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基；在一些实施方案中，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、甲基或甲氧基。

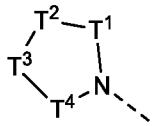
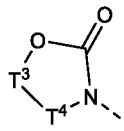
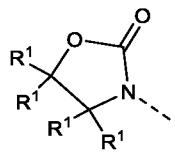
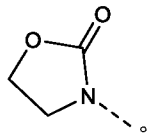
在一些实施方案中，每一个 $R^2$ 分别独立地选自氢、羟基或 $C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被一个或多个卤素、氨基或羟基取代；在一些实施方案中，每一个 $R^2$ 分别独立地选自氢、羟基或 $C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素、氨基或羟基取代；在一些实施方案中，每一个 $R^2$ 分别独立地选自氢、羟基或甲基；在一些实施方案中，每一个 $R^2$ 分别独立地选自氢或甲基。

在一些实施方案中，结构单元  选自 ，进一步选自  或 ，更进一步选自 、、 或 ，又更进一步选自 。



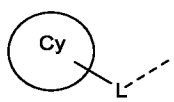
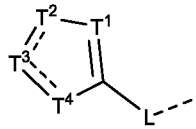
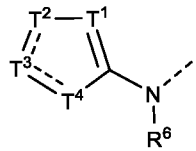


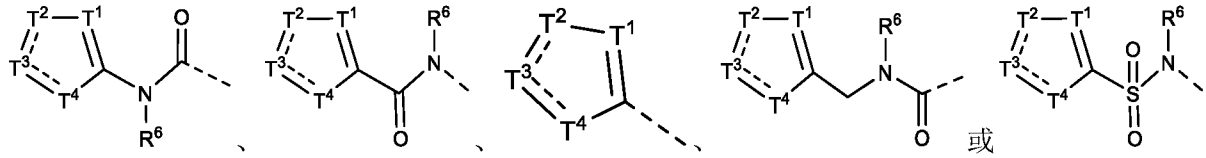
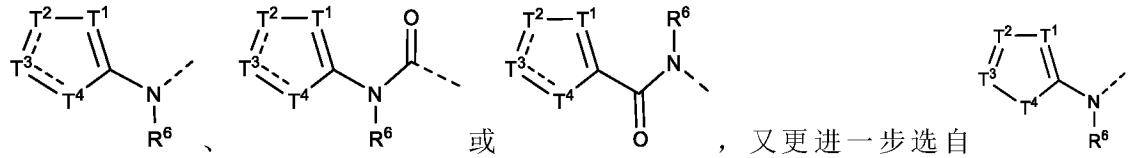
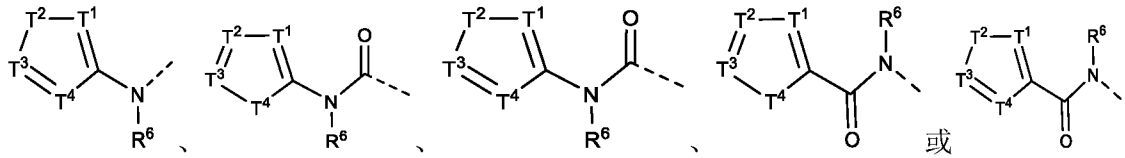
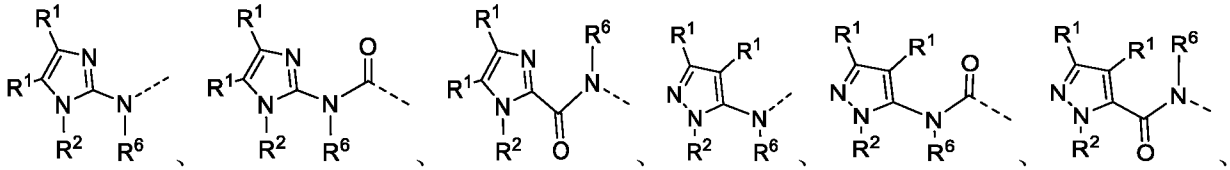
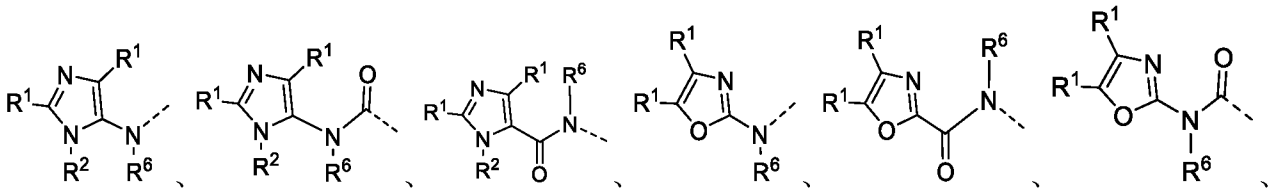
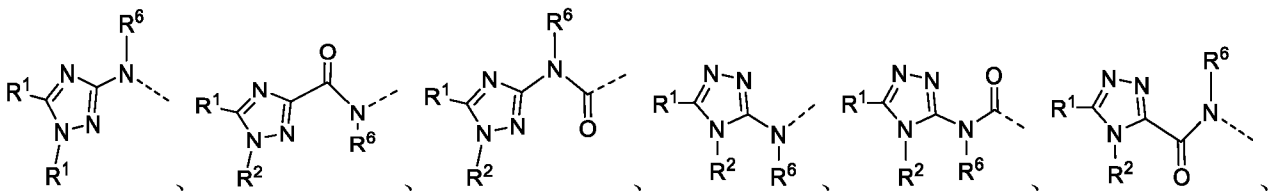
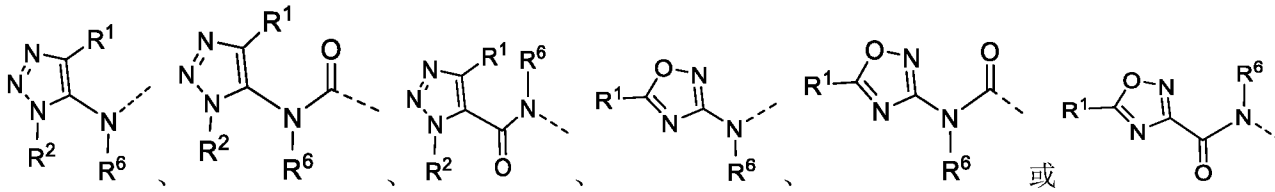
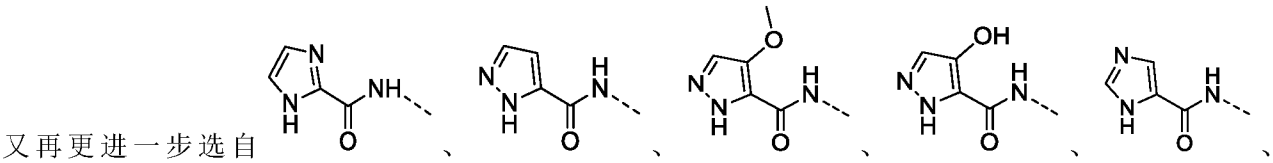
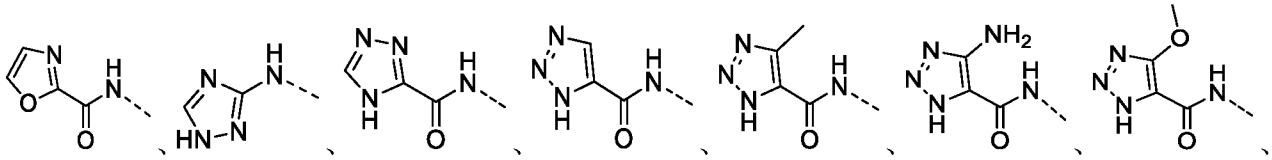
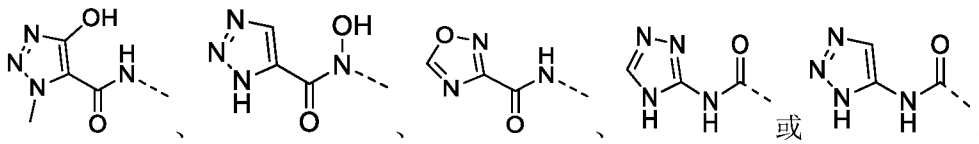
或。

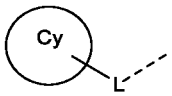
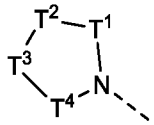
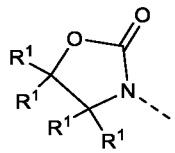
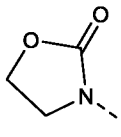
在一些实施方案中，结构单元选自，进一步选自；更进一步选自。

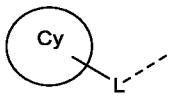
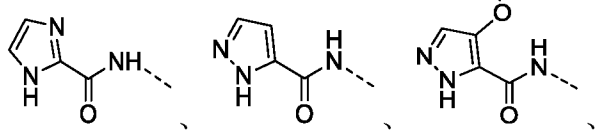
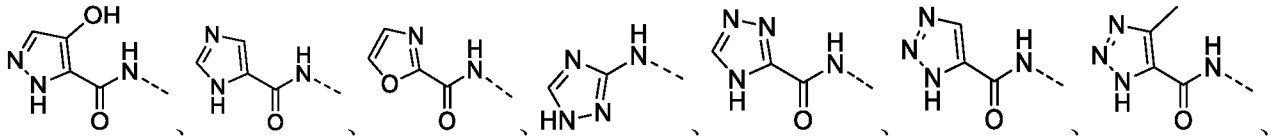
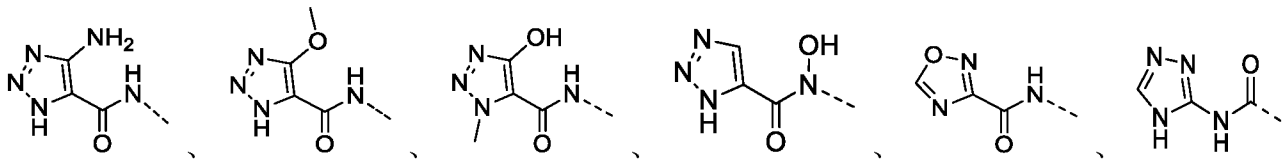
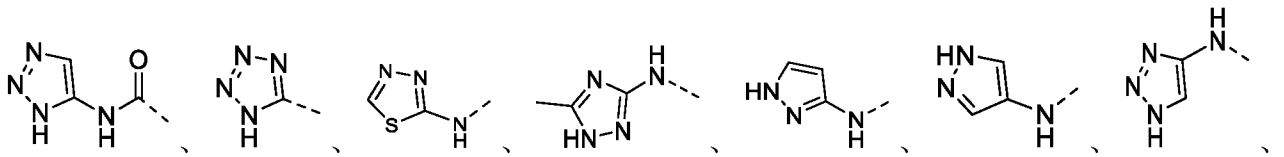
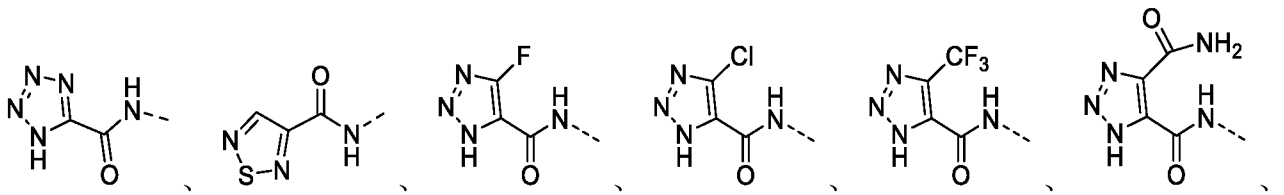
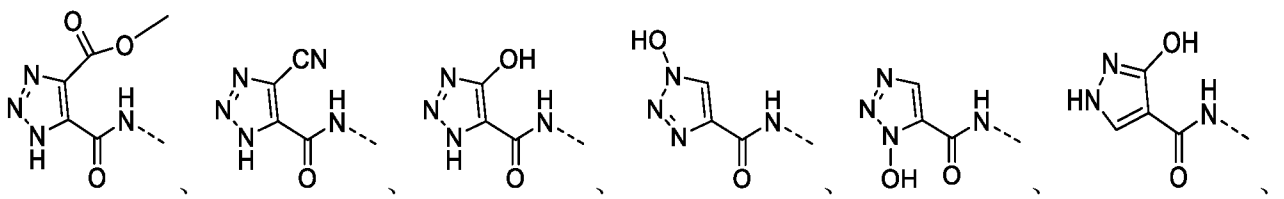
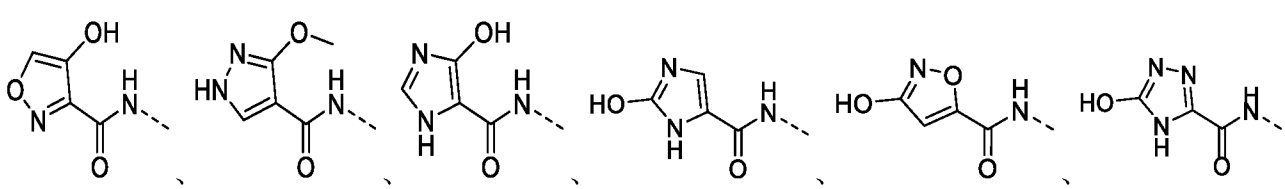
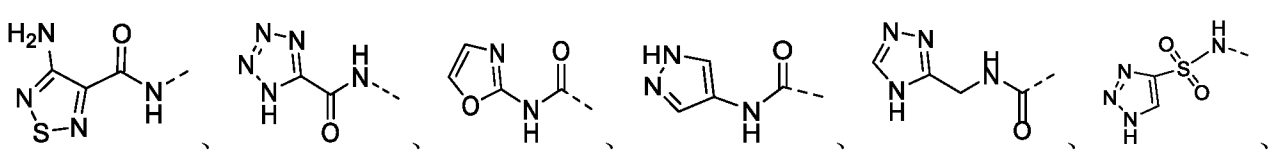
在一些实施方案中， L 选自-N($R^6$)-、-N($R^6$)C(O)-、-C(O)N($R^6$)-、-$CH_2$N($R^6$)C(O)-、-$CH_2$C(O)N($R^6$)-、-$S(O)_2$NH-、-NH$S(O)_2$-或单键；在一些实施方案中， L 选自-N($R^6$)-、-N($R^6$)C(O)-、-C(O)N($R^6$)-、-$CH_2$N($R^6$)C(O)-、-$S(O)_2$NH-或单键；在一些实施方案中，L 选自-N($R^6$)-、-N($R^6$)C(O)-、-C(O)N($R^6$)- 或-$S(O)_2$NH-；在一些实施方案中，L 选自-N($R^6$)-、-N($R^6$) C(O)-或-C(O)N($R^6$)-；在一些实施方案中，L 选自-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-C(O)N(OH)-、-$S(O)_2$NH-或单键；在一些实施方案中，L 选自-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-或-C(O)N(OH)-。

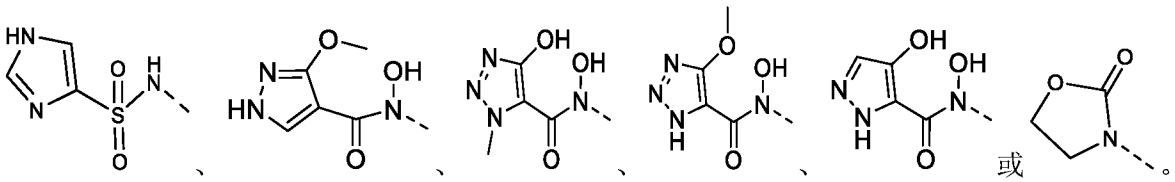
在一些实施方案中，n 选自 1、2 或 3；在一些实施方案中，n 选自 1 或 2；在一些实施方案中，n 选自 2。

在一些实施方案中，结构单元选自，进一步选自、


或
，更进一步选自

，又更进一步选自

或
，再更进一步选自




或
，
又再更进一步选自



或
。

在一些实施方案中，结构单元  选自 ，进一步选自 ；更进一步选自 。

在一些实施方案中，结构单元  选自 










在一些实施方案中， $R^3$、$R^4$ 和 $R^5$ 分别独立地选自卤素或 $C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选地被 1、2 或 3 个卤素、氨基或羟基取代；在一些实施方案中，$R^3$、$R^4$ 和 $R^5$ 分别独立地选自卤素或甲基，其中所述甲基任选地被 1、2 或 3 个卤素、氨基或羟基取代；在一些实施方案中，$R^3$、$R^4$ 和 $R^5$ 分别独立地选自甲基。

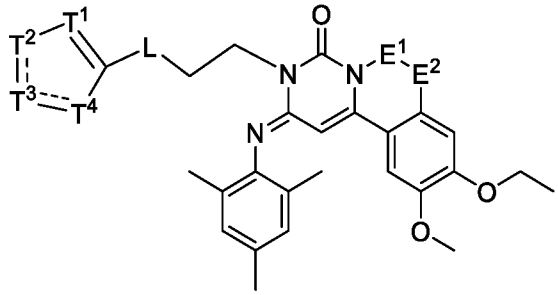
在一些实施方案中，每一个 $R^6$ 分别独立地选自氢、羟基或甲基，其中所述甲基任选地被 1、2 或 3 个卤素、氨基或羟基取代；在一些实施方案中， 每一个 $R^6$ 分别独立地选自氢、羟基或甲基；在一些实施方案中，每一个 $R^6$ 分别独立地选自氢或羟基。

在一些实施方案中， $E^1$ 选自-$(CH_2)_2$-或-$(CH_2)_3$-。

在一些实施方案中， $E^2$ 选自选自-O-或键。

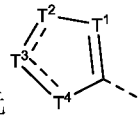
在一些实施方案中，结构单元-$E^1$-$E^2$-选自-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3$-或-$(CH_2)_2$-O-。

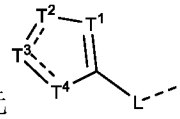
本申请的一些优选实施方案中，上述式（I）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，选自式（II）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐



(II)

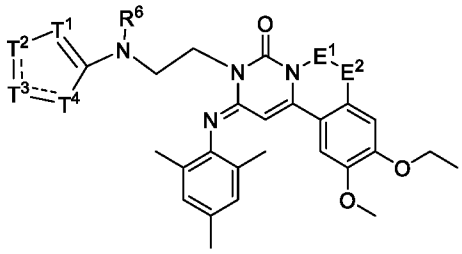
其中，

$T^1$、$T^2$、$T^3$、$T^4$、$E^1$、$E^2$ 和 L 的定义，以及结构单元  的定义如上文所定义。

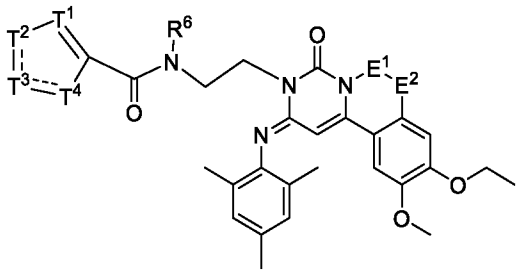
在一些实施方案中，式（II）化合物中的结构单元  的定义如上文所定义。

在一些实施方案中，式（II）化合物中的结构单元-$E^1$-$E^2$-的定义如上文所定义。

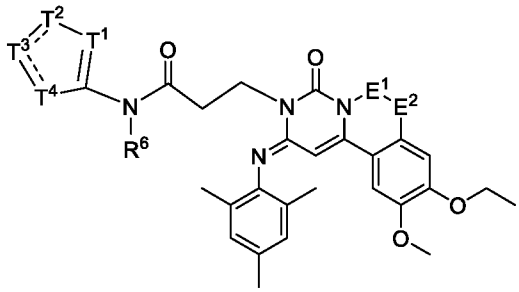
在本申请一些优选实施方案中，上述式（II）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，选自式（II-1）、式（II-2）或式（II-3）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐



(II-1)



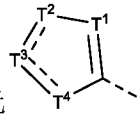
(II-2)

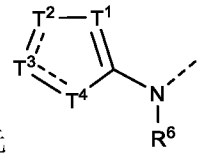
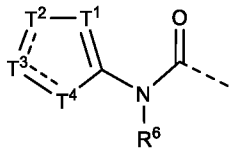
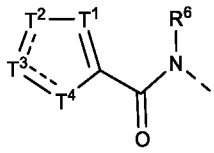


(II-3)

其中，

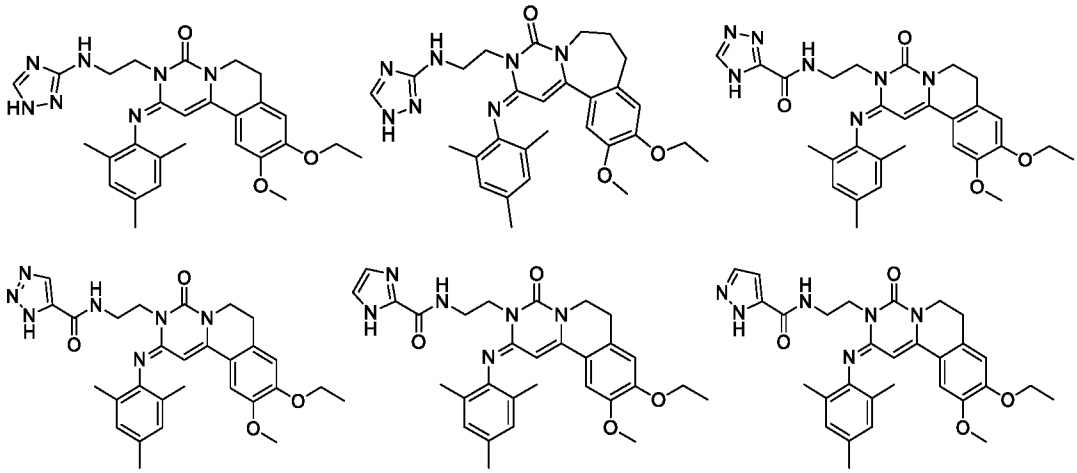
$R^6$选自氢或羟基；

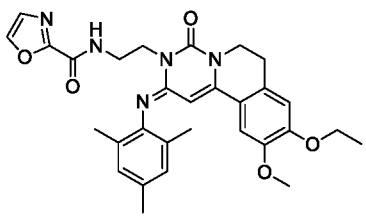
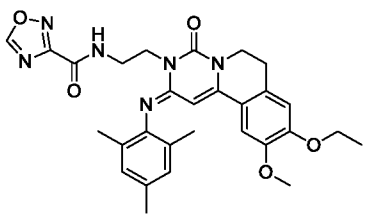
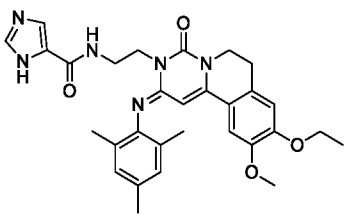
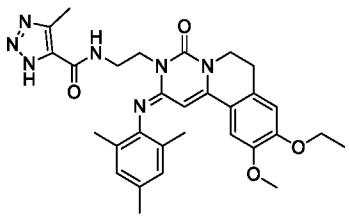
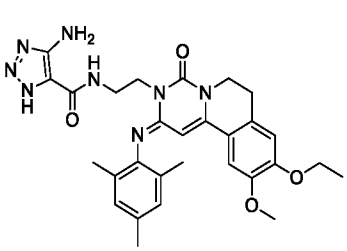
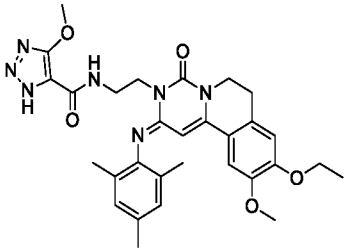
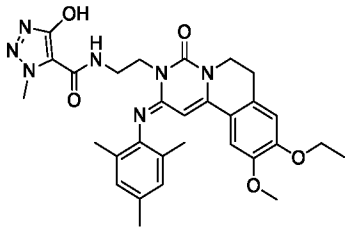
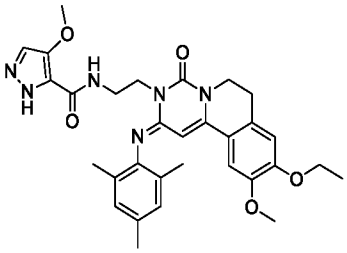
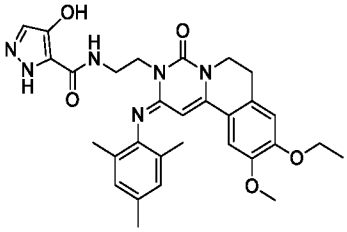
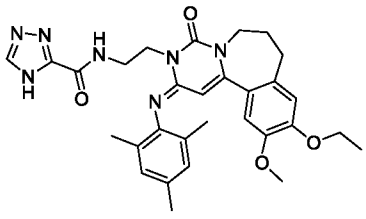
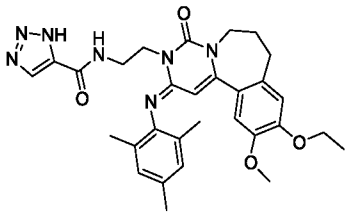
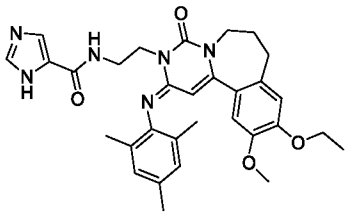
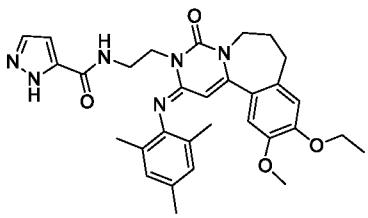
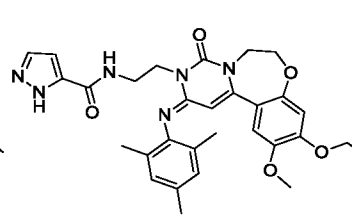
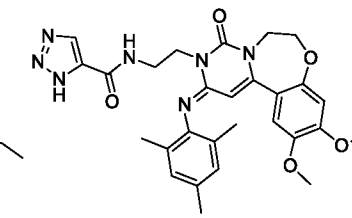
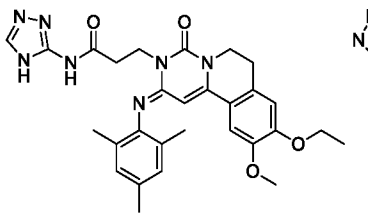
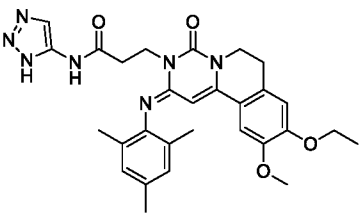
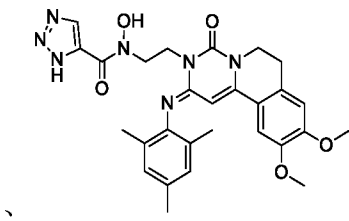
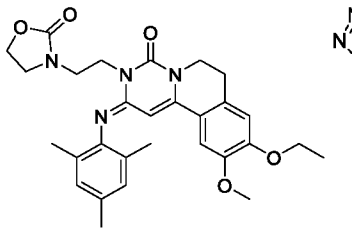
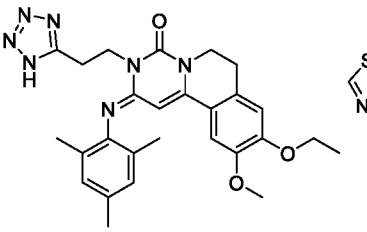
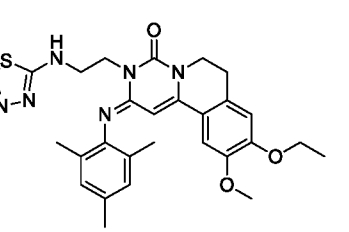
$T^1$、$T^2$、$T^3$、$T^4$、$E^1$和$E^2$的定义，以及结构单元  的定义如本申请式（II）中的定义。

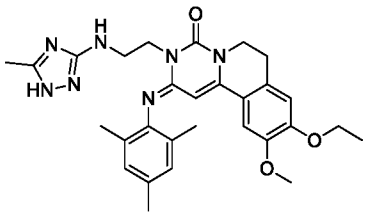
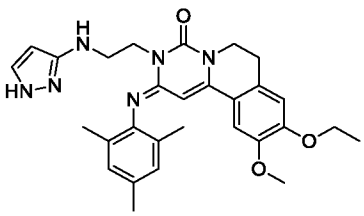
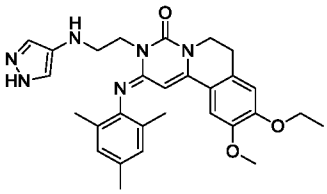
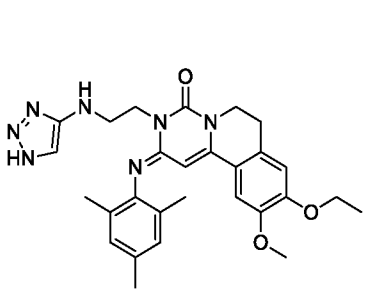
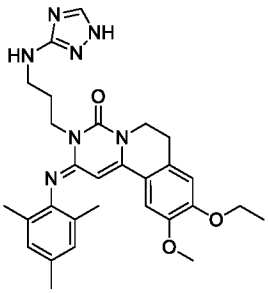
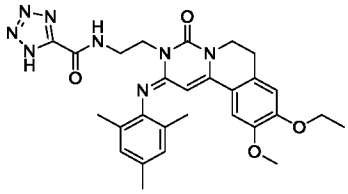
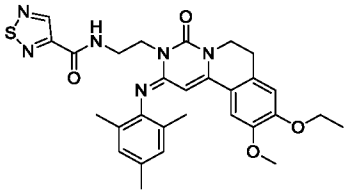
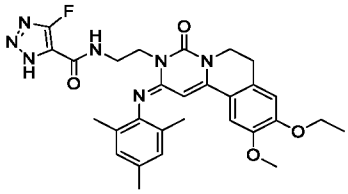
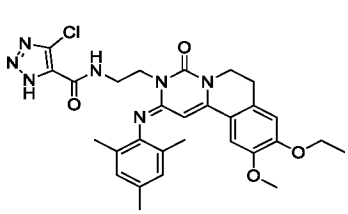
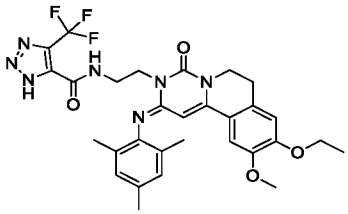
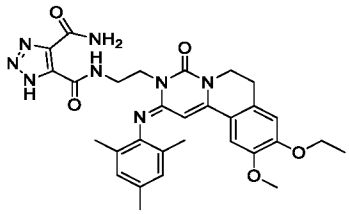
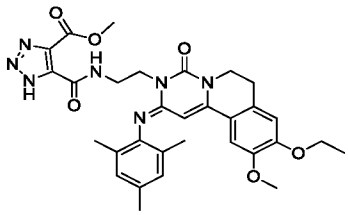
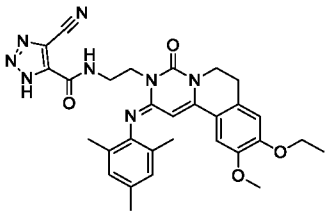
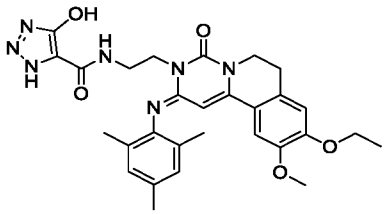
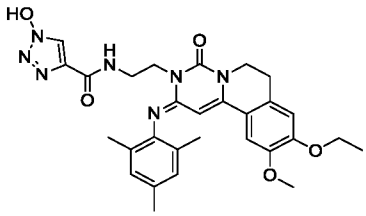
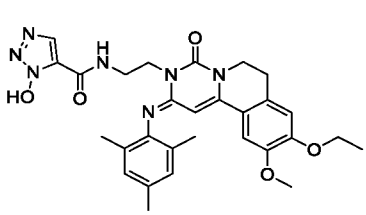
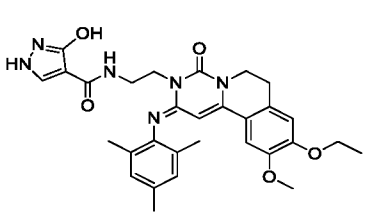
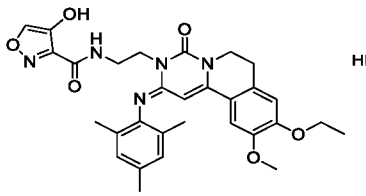
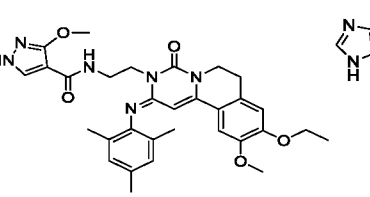
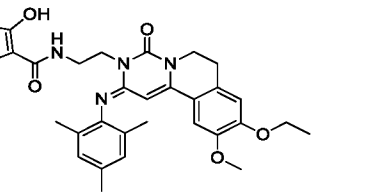
在一些实施方案中，式（II -1）、式（II -2）或式（II -3）化合物中的结构单元  、 和  的定义，如上文所定义。

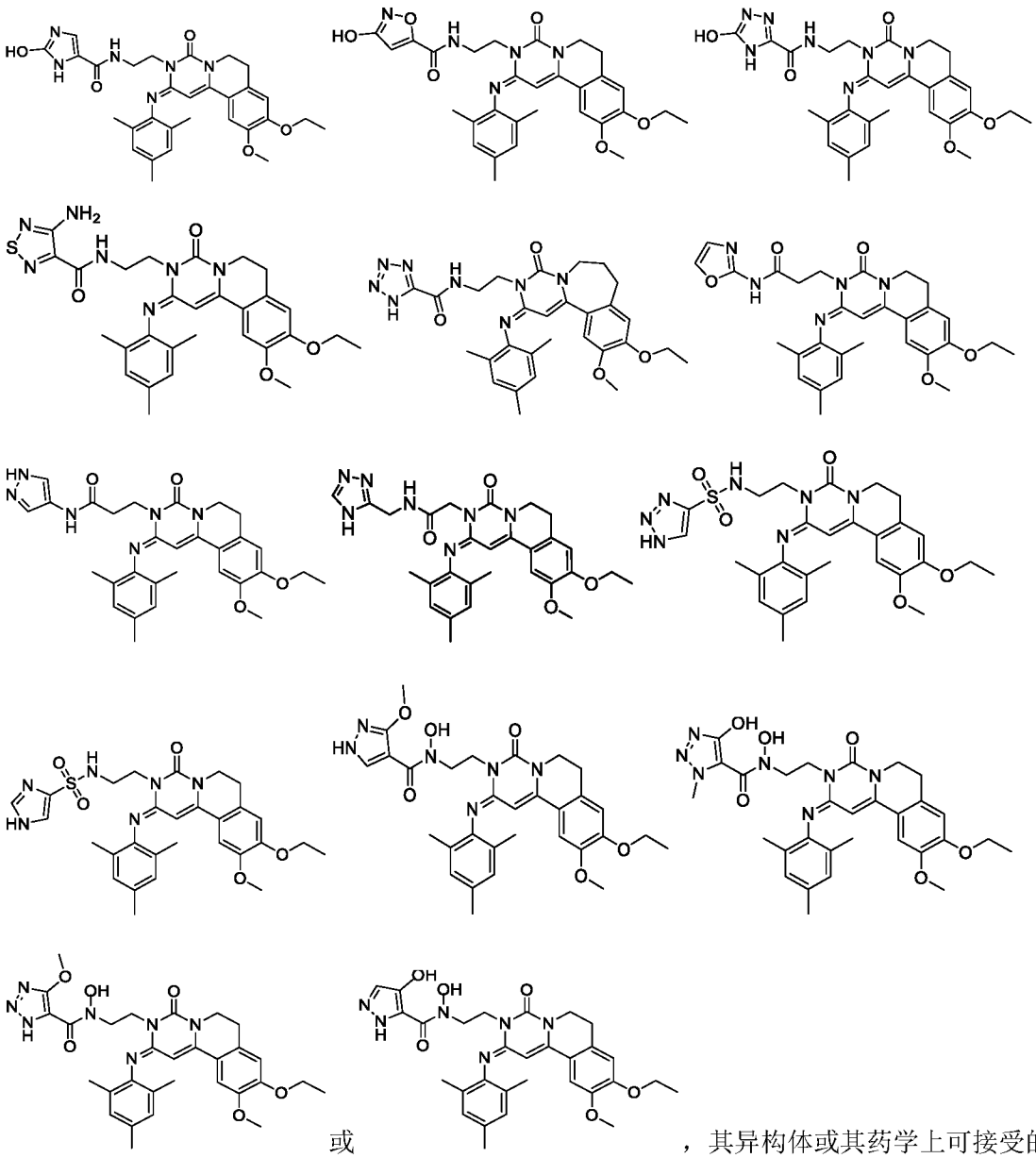
在一些实施方案中，式（II -1）、式（II -2）或式（II -3）化合物中的结构单元-$E^1$-$E^2$-的定义如上文所定义。

另一方面，本申请还提供了下式化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其化合物选自





或 ，其异构体或其药学上可接受的盐。

另一方面，本申请还提供了一种药物组合物，包括上述的式(I)、式（II）、（II-1）、式（II-2）、式（II-3）化合物或上述具体化合物，其异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本申请的药物组合物还包括药学上可接受的辅料、载体或稀释剂。

另一方面，本申请还提供了治疗哺乳动物的与 PDE3 和/或 PDE4 相关病症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人，给予治疗有效量的式(I) 、式（II）、（II-1）、式（II-2）、式（II-3）化合物或上述具体化合物，其异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物。

另一方面，本申请还提供了上述的式(I) 、式（II）、（II-1）、式（II-2）、式（II-3）化合物或上述具体化合物，其异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备用于预防或治疗与 PDE3 和/或 PDE4 相关病症的药物中的应用。

另一方面，本申请还提供了式(I) 、式（II）、（II-1）、式（II-2）、式（II-3）化合物或上述具体化合物，其异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在预防或治疗与 PDE3 和/或 PDE4 相关病症中的用途。

另一方面，本申请还提供了用于预防或治疗与 PDE3 和/或 PDE4 相关病症的式(I)、式（II）、（II -1）、式（II -2）、式（II -3）化合物或上述具体化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物。

本申请的一些实施方案中，所述与 PDE3 和/或 PDE4 相关病症选自哮喘或慢性阻塞性肺病（COPD）。

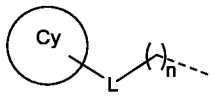
**技术效果**

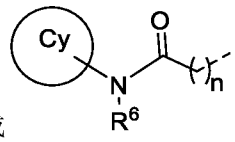
本申请化合物具有显著的双重 PDE3 和 PDE4 抑制作用，并且对人外周血单核细胞（hPBMC）中 TNF-α 有显著的抑制作用，在 LPS（ lipopolysaccharide，脂多糖）诱导的大鼠急性肺损伤模型中也显示出优异的抗炎作用；具有高的体内血浆清除率，低的口服血浆系统暴露量以及低的口服生物利用度，局部途径给药安全性好；对人肝微粒体细胞色素 P450 的 5 种同工酶(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4)抑制作用低，无药物-药物相互作用风险；降低 BALF 白细胞总数，具有显著抗炎效果，且起效剂量低；降低气道阻力指数 Penh。

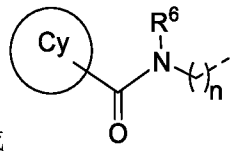
**定义和说明**

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

每个基团相互连接形成的化合物，各个原子的价态是正常的，并且形成的化合物是可以稳定存在的。

本申请中所列举的连接基团是有方向的，例如，

中连接基团 L 为-N($R^6$)C(O)-，此时-N($R^6$)C(O)-按与从左往右的读取顺序相同的方向连接两端构成

，当 L 为-C(O)N($R^6$)-，按照与从左往右的读取顺序连接两端构成

。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

本申请的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计

量的适当的碱或酸反应来制备。

本申请的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本申请设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对对映体、(*R*)- 和 (*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本申请的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本申请的范围之内。

本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本申请化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括，如对映异构体和非对映异构体。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(*R*)-和(*S*)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本申请某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

申请还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 $^{2}H$、$^{3}H$、$^{11}C$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{13}N$、$^{15}N$、$^{15}O$、$^{17}O$、$^{18}O$、$^{31}P$、$^{32}P$、$^{35}S$、$^{18}F$、$^{123}I$、$^{125}I$ 和 $^{36}Cl$ 等。

本申请的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（$^{3}H$），碘-125（$^{125}I$）或 C-14（$^{14}C$）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本申请的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本申请的范围之内。

此外，用较重同位素（诸如氘（即 $^{2}H$））取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点（例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求)，并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。

术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基的键交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。例如， 结构单元  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氰基”指-CN 基团。

术语“氨基”指-$NH_2$ 基团。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

术语“烷基”是指通式为 $C_nH_{2n+1}$ 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“$C_{1-6}$ 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分（即烷基）具有上述相同定义。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

除非另有规定，$C_{n-n+m}$ 或 $C_n$-$C_{n+m}$ 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况，例如 $C_{1-12}$ 包括 $C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_7$、$C_8$、$C_9$、$C_{10}$、$C_{11}$、和 $C_{12}$，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 $C_{1-12}$ 包括 $C_{1-3}$、$C_{1-6}$、$C_{1-9}$、$C_{3-6}$、$C_{3-9}$、$C_{3-12}$、$C_{6-9}$、$C_{6-12}$、和 $C_{9-12}$ 等；同理，n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个，例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

术语“杂环基”是指完全饱和的或部分不饱和的（但不是完全不饱和的杂芳族）并且可以以单环、桥环或螺环存在的非芳族环。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 7 元环。杂环基的非限制性实例包括但不限于环氧乙烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡唑烷基、4H-吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻吩基、二氢哒嗪、二氢嘧啶、二氢吡啶、二氢咪唑、二氢异噁唑、二氢三唑、二氢哒嗪等。优选为具有 5 个环原子的单环杂环基。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系，其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个 4 至 8 元环，尤其是 5 至 8 元环，或包含 6 至 14 个，尤其是 6 至 10 个环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基等。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

(i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时；

(ii) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及

性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/ 或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括（comprise）”或“包含（comprise）”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

本文所述的通式 I 化合物的所有施用方法中，每天给药的剂量为 0.01 到 200mg/kg 体重。

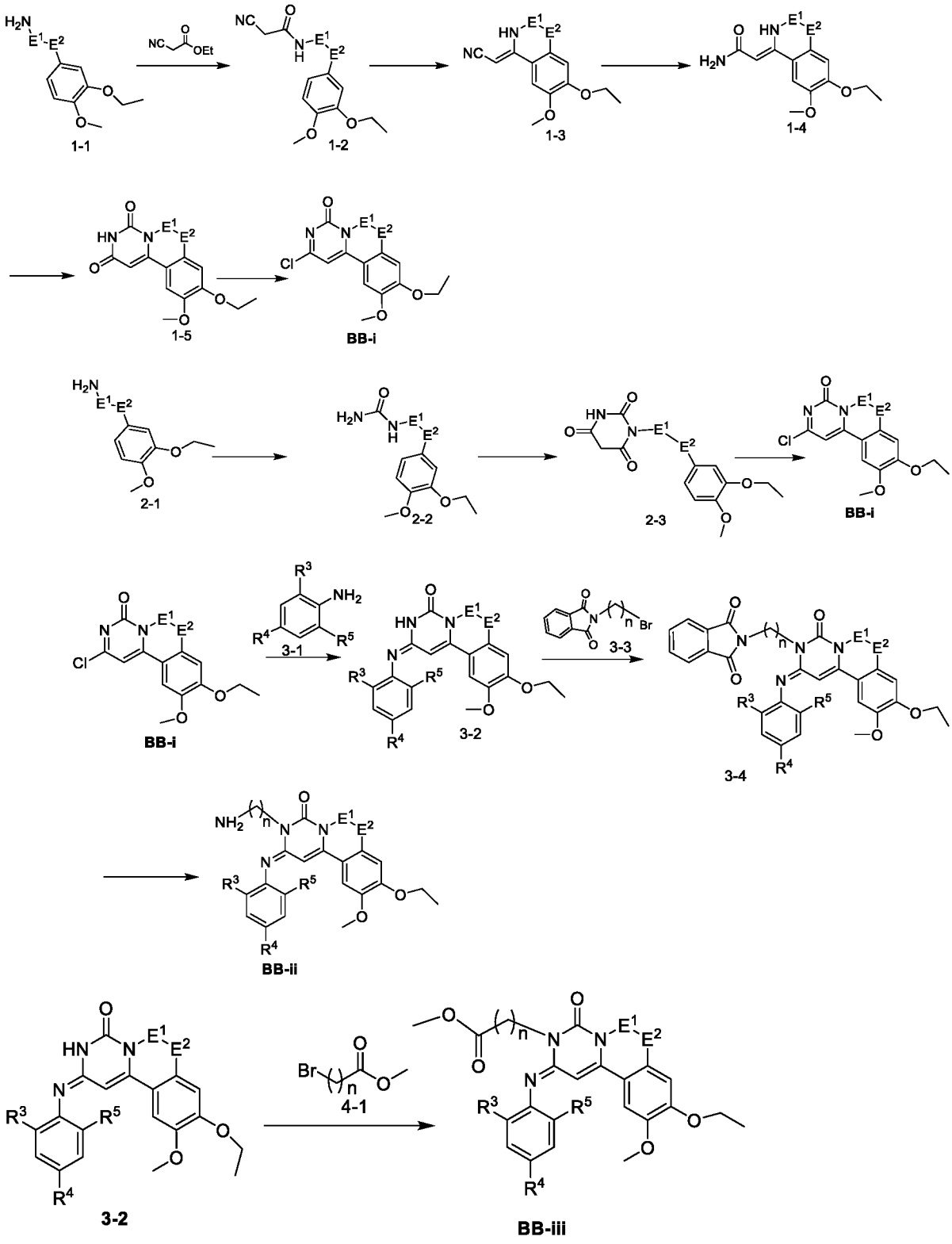
本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本申请中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: Joh n Wiley & Sons, Inc.本申请引用的所有参考文献整体上并入本申请。

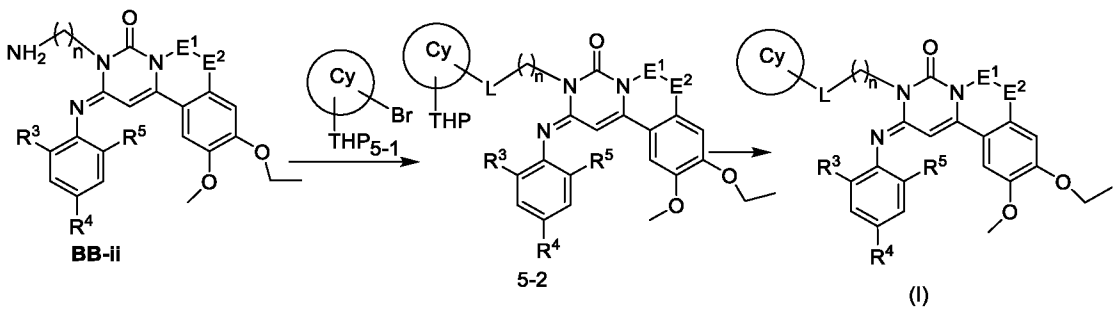
在一些实施方案中，本申请通式（I）的化合物可以由有机合成领域技术人员通过以下路线用本领域的标准方法来制备：

中间体的制备：

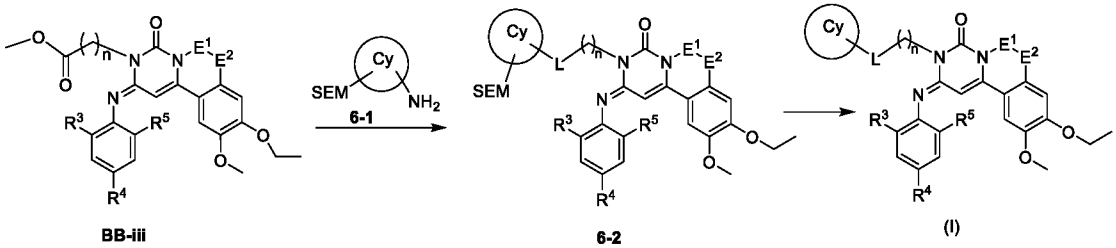



式(I)化合物的制备：

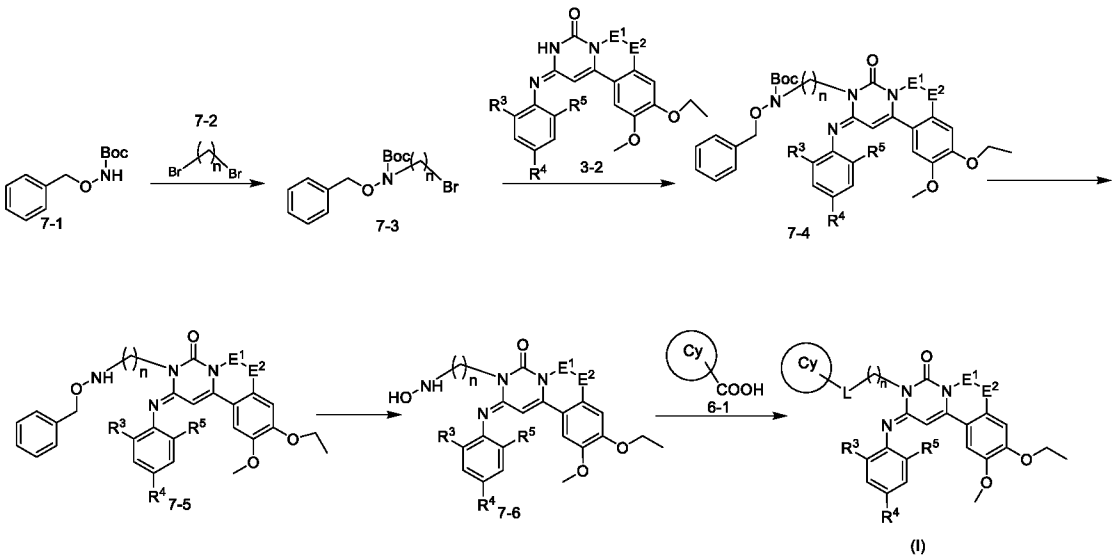
<路线 1>



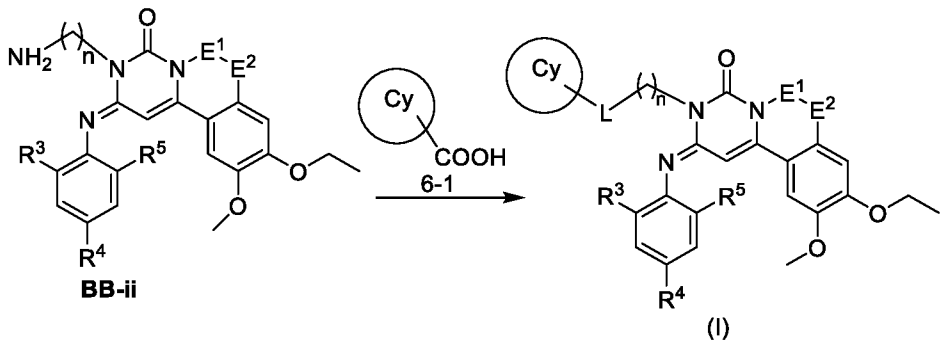

<路线 2>




<路线 3>




<路线 4>




。

本申请所使用的溶剂可经市售获得。本申请采用下述缩略词：HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1- 基）-N，N，N'，N'-四甲基脲六氟磷酸盐； DMF 代表 N，N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜； Boc 代表

叔丁氧羰基是一种胺保护基团； DIPEA 代表二异丙基乙基胺； Me 代表甲基；SEM 代表 $Me_3SiCH_2CH_2OCH_2$-；LHMDS 代表六甲基二硅基氨基锂；prep-TLC 代表制备薄层色谱；$T_3P$ 代表 1-正丙基磷酸酐；Tris-HCl 代表三（羟甲基）氨基甲烷-盐酸；AMP 代表腺苷酸；GMP 代表鸟苷酸；TNF-酸代表肿瘤坏死因子 α；EDTA 代表乙二胺四乙酸；THP 代表四氢吡喃基；OTs 代表对甲苯磺酰基；NMP 代表 N-甲基吡咯烷酮；THF 代表四氢呋喃；MeCN 代表乙腈；PyBop 代表六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷；Et 代表乙基。

**附图说明**

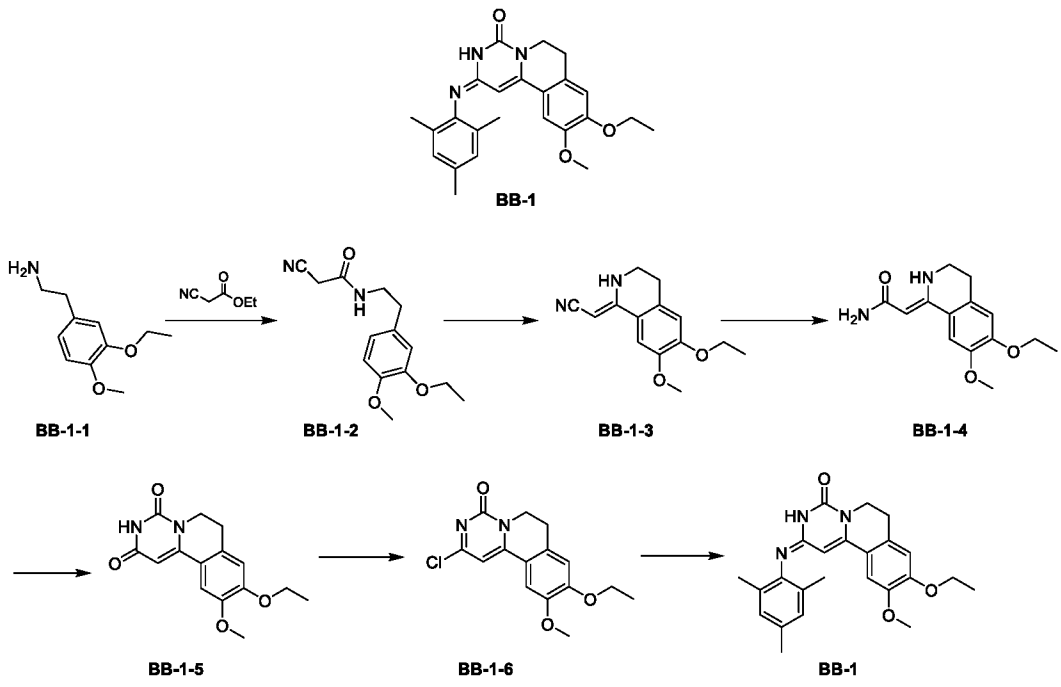
图 1：BALF（肺泡灌洗液）白细胞总数；

图 2：乙酰甲胆碱 Mch 诱导下肺功能检测（气道阻力指数 Penh）。

**具体实施方式**

下面通过实施例对本申请进行详细描述，但并不意味着对本申请任何不利限制。本文已经详细地描述了本申请，其中也公开了其具体实施例方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

**实施例 1：化合物 BB-1 的合成**




步骤 **1**：化合物 **BB-1-2** 的合成

氮气氛围下，化合物 **BB-1-1**（21.10 g）和氰基乙酸乙酯（11.00 g, 10.38 mL）的混合物在 100℃下搅拌 16 小时。反应完毕后，将混合物冷却至 70℃，慢慢滴加乙醇（30 mL），有大量固体析出。过滤，滤饼减压干燥得到产物 **BB-1-2**。

**$^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6)**δ = 8.26 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.71 (d, 8.0 Hz, 1H),4.00 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 263.1[M+H]$^+$.

步骤 **2**：化合物 **BB-1-3** 的合成

氮气氛围下，将三氯氧磷（379.50 g, 230.00 mL）升温至 85℃，分批加入化合物 **BB-1-2**（26.00 g）。反应混合物在 85℃下搅拌反应 2 小时。反应完毕后，减压蒸馏除去大部分三氯氧磷。向剩余物中加入二氯甲烷（200 mL），用水（100 mL x 2）洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤去除干燥剂，减压浓缩。所得粗品经乙酸乙酯（20 mL）打浆纯化得到化合物 **BB-1-3**。

**$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.16 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.12 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 245.1[M+H]$^+$.

步骤 **3**：化合物 **BB-1-4** 的合成

在 0℃下，向 98%浓硫酸（12.88 g, 128.69 mmol, 7.00 mL）中分批加入化合物 **BB-1-3**（1.00 g）。反应混合物在 27℃下搅拌 3 小时。反应完毕后，将混合物加入到冷水（15 mL）中，然后滴加氢氧化钠水溶液（4 mol/L, 32 mL）调节 pH 值至中性，再用乙酸乙酯（100 mL x 3）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤去除干燥剂，减压浓缩，得到化合物 **BB-1-4**。

**MS–ESI *m/z*:** 263.1[M+H]$^+$.

步骤 **4**：化合物 **BB-1-5** 的合成

在 0℃下，将钠（2.42 g）分批加入到乙醇（80 mL）中。混合物在 28℃搅拌 0.5 小时后，向溶液中分批加入化合物 **BB-1-4**（6.90 g），在 80℃下搅拌 0.5 小时。随后一次性加入碳酸二乙酯（9.32 g, 9.51 mL），该混合物继续在 80℃下搅拌 5 小时。反应完毕后，混合物冷却至室温，慢慢加入冰水（30 mL），然后用稀盐酸（2 mol/L, 53 mL）调节 pH 值至中性，有大量固体析出，过滤，所得滤饼经乙醇（10 mL）打浆纯化得到化合物 **BB-1-5**。

**$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)**δ = 11.22 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.90 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.89 (br s, 2H), 1.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 289.1[M+H]$^+$.

步骤 **5**：化合物 **BB-1-6** 的合成

室温下将化合物 **BB-1-5**（5.00 g）溶于三氯氧磷（30 mL）中。氮气氛围下，反应混合物于 100℃搅拌 16 小时。反应完毕后，减压蒸馏除去大部分溶剂。加入水（100 mL），用二氯甲烷（150 mL x 2）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩，得到化合物 **BB-1-6**。**MS–ESI *m/z*:** 306.9[M+H]$^+$.

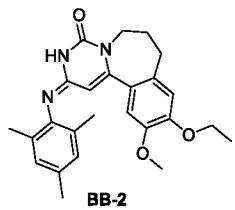
步骤 **6**：化合物 **BB-1** 的合成

室温下将化合物 **BB-1-6**（925.67 mg）溶于异丙醇（8 mL）中，加入 2,4,6-三甲基苯胺（2.10 g）。氮气氛围下，反应混合物于 90℃搅拌 15 小时。反应完毕后，混合物降至室温，减压浓缩，所得残留物经乙

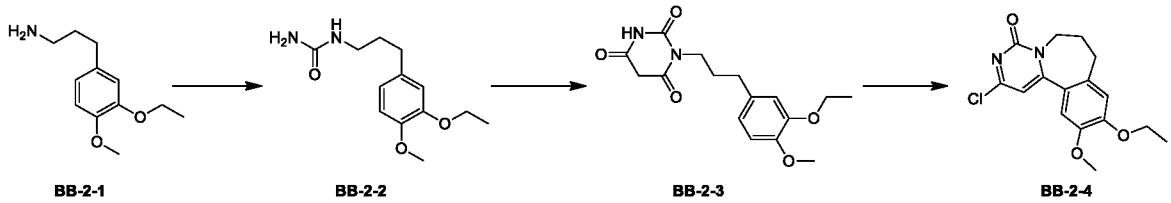
醇（6 mL）打浆纯化得到化合物 **BB-1**。

**$^1$H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$)**δ = 8.85 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.10 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 406.2[M+H]$^+$.

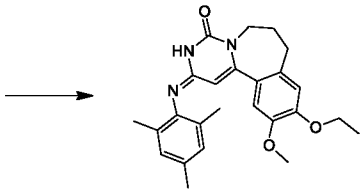
**实施例 2：化合物 BB-2 的合成**



**BB-2**



**BB-2-1** **BB-2-2** **BB-2-3** **BB-2-4**



**BB-2**

步骤 **1**：化合物 **BB-2-2** 的合成

室温下将化合物 **BB-2-1**（8 g）和尿素（9.18 g）溶于水（80 mL）中，滴加浓盐酸（12 mol/L, 9.56 mL），升温至 110℃搅拌 24 小时。反应完毕后，反应液冷却至室温，过滤，滤饼用水（50 mL x 2）洗涤，真空干燥，得到化合物 **BB-2-2**。

**$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$)**δ = 6.84 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.69 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.02 (br t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.43 (br s, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.95 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 253.2[M+H]$^+$.

步骤 **2**：化合物 **BB-2-3** 的合成

氮气氛围下，将钠（6.38 g）分批加到无水乙醇（150 mL）中，搅拌至钠完全溶解，得到新制乙醇钠溶液。向其中加入化合物 **BB-2-2**（7 g）和丙二酸二乙酯（11.11 g），加热回流 16 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩除去乙醇，残留物加水溶解，冰浴下滴加 2mol/L 盐酸调节 pH = 5，硅藻土过滤，滤液用乙酸乙酯（150 mL x 2）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（150 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩，所得残留物经快速硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 5/1~1/1；二氯甲烷/甲醇 = 50/1~20/1）纯化得到化合物 **BB-2-3**。

**$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ )**δ = 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:**321.2[M+H]$^+$.

步骤 **3**：化合物 **BB-2-4** 的合成

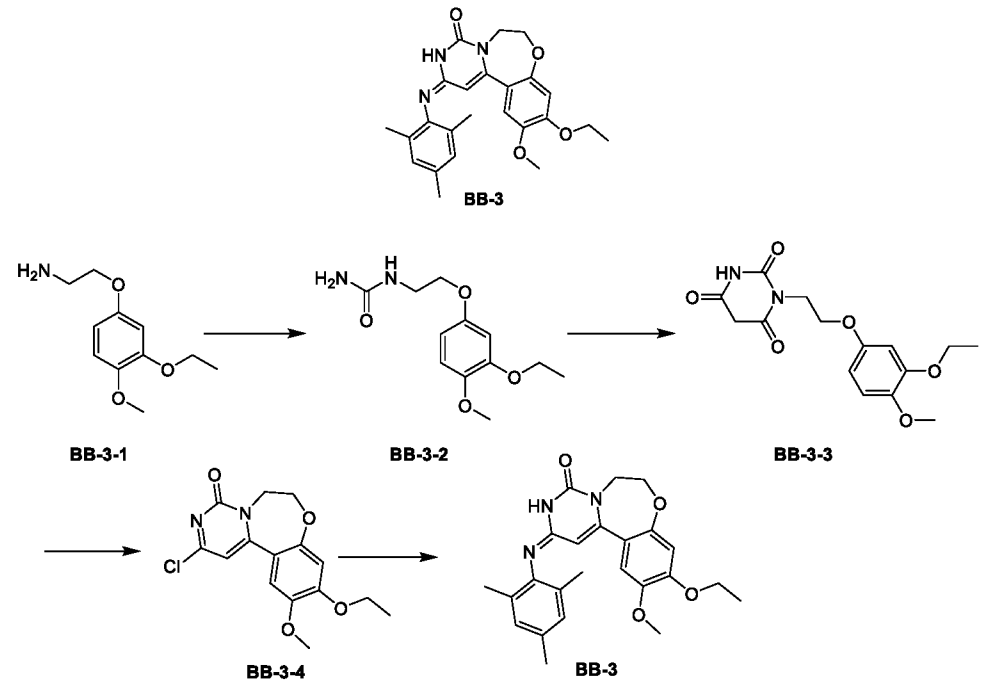
氮气氛围下，向三氯氧磷（26.40 g）中加入化合物 **BB-2-3**（2.4 g），升温至 80℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩除去三氯氧磷，得到 **BB-2-4**，直接用于下步反应。**MS–ESI *m/z*:** 321.1[M+H]$^+$.

步骤 **4**：化合物 **BB-2** 的合成

在 20℃下，向化合物 **BB-2-4**（2.4 g）的 THF（24 mL）溶液中滴加 2,4,6-三甲基苯胺（2.02 g）的 THF 溶液（10 mL）。滴完后在 20℃搅拌 3 小时，再加热至 50℃搅拌 2 小时。反应完毕后，反应液减压浓缩除去大部分溶剂，残留物用乙酸乙酯（50 mL）溶解后，依次用水（50 mL）和饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩，浓缩物经快速硅胶柱层析（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 100/1~20/1）纯化得到化合物 **BB-2**。

**$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ )**δ = 7.26 (s, 1H), 7.11 (br s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 4.03 - 4.01 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.84 - 2.82 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.49 -1.42 (m, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 420.3[M+H]$^+$.

**实施例 3：化合物 BB-3 的合成**




步骤 **1**：化合物 **BB-3-2** 的合成

室温下将化合物 **BB-3-1**（2 g）溶于 1,2-二氯乙烷（20 mL）中，滴加三甲基硅异氰酸酯（3.82 g），再升温至 90℃搅拌 18 小时。反应完毕后，反应液冷却至室温，减压浓缩，所得残留物经甲基叔丁基醚（10 mL）打浆得到化合物 **BB-3-2**。

**MS–ESI *m/z*:** 255.1[M+H]$^+$.

步骤 **2**：化合物 **BB-3-3** 的合成

氮气氛围下，将钠（1.13 g）分批加到无水乙醇（85 mL）中，搅拌至钠完全溶解，得到新制乙醇钠溶液。向其中加入化合物 **BB-3-2**（2.5 g）和丙二酸二乙酯（3.94 g），加热回流 12 小时。反应液冷却至室温，浓缩除去乙醇，残留物加水溶解，冰浴下滴加 2mol/L 盐酸调节 pH＝5，硅藻土过滤，滤液用乙酸乙酯（ 50 mL x 2 ）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩，得到化合物 **BB-3-3**。

**$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ )**δ = 6.83 (dd,*J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.2 Hz,1H), 6.44 (dd,*J*= 8.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 2H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 4.04- 4.00 (m, 2H), 3.76 (s, 3H),3.35 (s, 2H), 1.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 323.1[M+H]$^+$.

步骤 **3**：化合物 **BB-3-4** 的合成

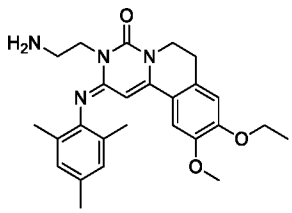
氮气氛围下，向三氯氧磷（12.37 g）中加入化合物 **BB-3-3**（1.3 g），升温至 80℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩除去三氯氧磷，得到 **BB-3-4**，直接用于下步反应。**MS–ESI *m/z*:** 323.1[M+H]$^+$.

步骤 **4**：化合物 **BB-3** 的合成

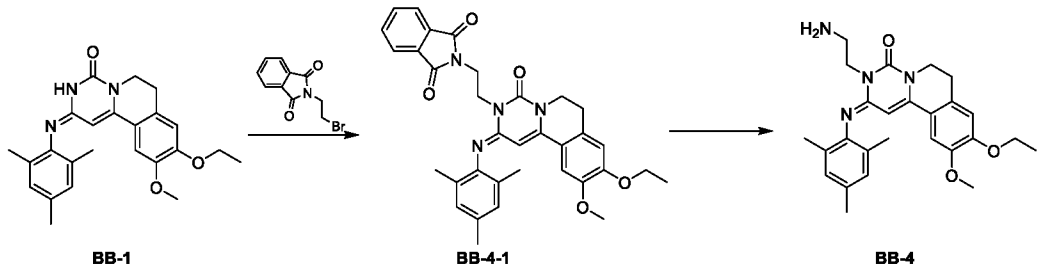
在 20℃下，向化合物 **BB-3-4**（1.2 g）的 THF（20 mL）溶液中滴加 2,4,6-三甲基苯胺（1.01 g）。滴完后在 25℃搅拌 12 小时，再加热至 40℃搅拌 3 小时。反应完毕后，反应液减压浓缩除去大部分溶剂，残留物用乙酸乙酯（50 mL）溶解后，依次用水（50 mL）和饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤去除干燥剂，减压浓缩，浓缩物经快速硅胶柱层析（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 ＝200/1~30/1）纯化得到化合物 **BB-3**。

**$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$)**δ = 8.89 (s, 1 H), 7.11 (s, 1H), 6.92 (br s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.28 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (br s, 6H), 1.38 -1.32 (m, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 422.2[M+H]$^+$.

**实施例 4： 化合物 BB-4 的合成**




**BB-4**




步骤 **1**：化合物 **BB-4-1** 的合成

室温下将化合物 **BB-1**（1.00 g）溶于 2-丁酮（35 mL）中，依次加入 2-(2-溴乙基)异吲哚啉-1,3-二酮（3.76 g）、碳酸钾（3.07 g）和碘化钠（2.22 g）。氮气氛围下，反应混合物于 85℃搅拌 72 小时。反应完毕后，混合物浓缩除去大部分有机溶剂，加水（30 mL），乙酸乙酯（25 mL x 3）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩，所得残留物经快速硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 15/1~3/1）纯化得到化合物 **BB-4-1**。

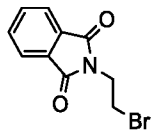
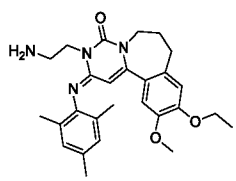
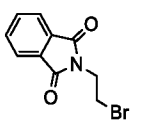
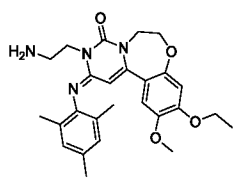
**MS–ESI *m/z*:** 579.3[M+H]$^+$.

步骤 **2**：化合物 **BB-4** 的合成

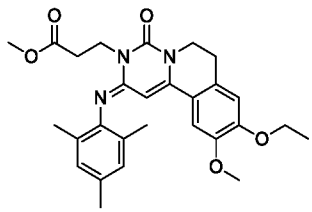
室温下将化合物 **BB-4-1**（500.00 mg）溶于三氯甲烷（3 mL）和乙醇（3 mL）中，加入水合肼（152.67 mg, 85% 纯度）。氮气氛围下，混合物于 28℃搅拌 16 小时。反应完毕后，混合物浓缩除去大部分有机溶剂，加水（15 mL），二氯甲烷（15 mL x 3）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩得到化合物 **BB-4**。

**$^1$H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$)**δ= 6.95 (s, 1H), 6.85 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.90 - 2.86 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.95 (br s, 6H), 1.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 449.2[M+H]$^+$.

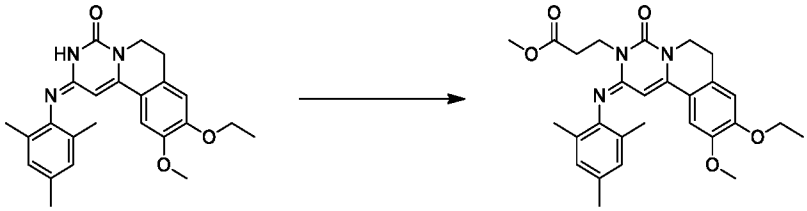
参照**实施例 4** 的合成方法，合成下表中各实施例。

| 实施例 | 片段 1 | 片段 2 | 化合物结构 | 化合物编号 |
|---|---|---|---|---|
| **5** |  | BB-2 |  | **BB-5** |
| **6** |  | BB-3 |  | **BB-6** |

**实施例 7： 化合物 BB-7 的合成**



BB-7



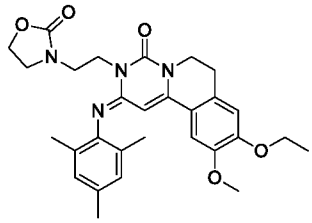
BB-1 BB-7

步骤 **1**：化合物 **BB-7** 的合成

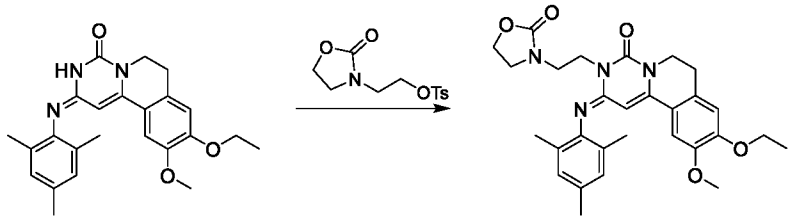
室温下将化合物 **BB-1**（1.0 g）溶于 2-丁酮（50 mL）中，依次加入 3-溴丙酸甲酯（2.47 g）、碘化钠（2.22 g）和磷酸钾（4.71 g），反应液加热到 95℃搅拌 40 小时。冷却到室温，加入水（50 mL）和乙酸乙酯（50 mL ），分液。有机相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经快速硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 10/1~2/1）纯化得到化合物 **BB-7**。

**$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$)**δ = 6.85 (br s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 492.1[M+H]$^+$.

**实施例 8： 化合物 WX001 的合成**



WX001



BB-1 WX001

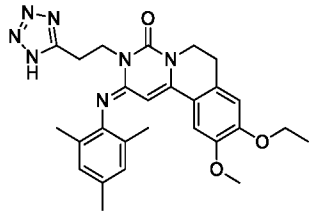
步骤 **1**：化合物 **WX001** 的合成

室温下将化合物 **BB-1**（100.00 mg）溶于 DMF（2 mL）中，依次加入 4-甲基苯磺酸-2-(2-恶唑烷酮-3-基)乙酯（422.19 mg）、碳酸钾（306.76 mg）和碘化钠（221.79 mg）。氮气氛围下，反应混合物于 80℃搅

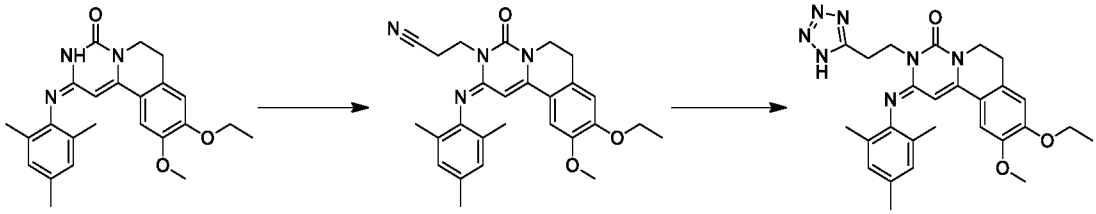
拌 72 小时。反应完毕后，过滤，滤液浓缩，加水（6 mL）稀释，乙酸乙酯（6 mL x 3）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩，所得残留物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX001**。

**$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$)**δ = 6.93 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.27 (br s, 2H), 4.15 - 4.01 (m, 6H), 3.91 (br s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (br s, 2H), 2.84 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (br s, 6H), 1.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 519.0[M+H]$^+$.

**实施例 9： 化合物 WX002 的合成**



WX002



BB-1 WX002-1 WX002

步骤 **1**：化合物 **WX002-1** 的合成

室温下将化合物 **BB-1**（4.5 g）溶于 2-丁酮（120 mL）中，依次加入 3-溴丙腈（8.92 g）、碳酸钾（13.8 g）和碘化钾（11.05 g）。氮气氛围下，反应混合物于 85℃搅拌 60 小时。反应完毕后，过滤，滤液浓缩，加水（100 mL），乙酸乙酯（150 mL x 3）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩，所得残留物经硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 至 1/1）纯化得到化合物 **WX002-1**。

**$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$)**δ = 6.79 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (br s, 6H), 1.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 459.5[M+H]$^+$.

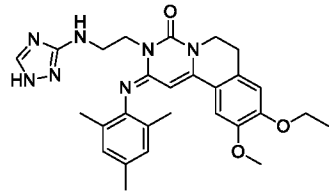
步骤 **2**：化合物 **WX002** 的合成

室温下将化合物 **WX002-1**（160.00 mg）溶于甲苯（4 mL）中，依次加入三甲基硅基叠氮（120.60 mg）和二丁基氧化锡（300.00 mg）。氮气氛围下，反应混合物于 110℃搅拌 12 小时。反应完毕后，混合物冷却至 25℃，浓缩，加水（5 mL），乙酸乙酯（5 mL x 3）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤去除干燥剂，减压浓缩，所得残留物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX002**。

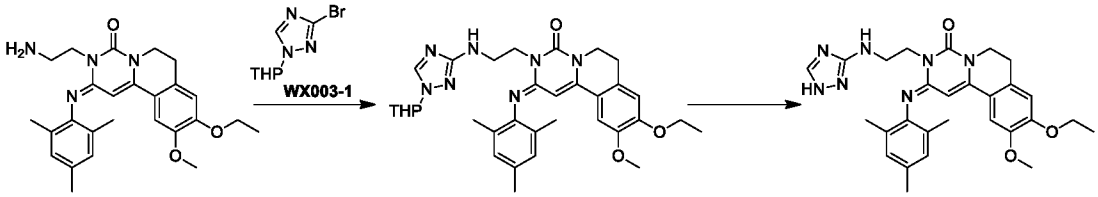
**$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.18 (br s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (br

s, 6H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 502.1[M+H]$^+$.

**实施例 10： 化合物 WX003 的合成**



**WX003**



**BB-4** **WX003-1** **WX003-2** **WX003**

步骤 **1**：化合物 **WX001-2** 的合成

室温下将化合物 **BB-4**（500.00 mg）和 **WX003-1**（413.91 mg）溶于叔丁醇（20 mL）中，向上述溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯（81.66 mg），2-二叔丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯（85.74 mg）和无水磷酸钾（378.58 mg）。氮气保护下，反应混合物于 110℃搅拌 12 小时。反应完毕后，恢复至室温，加入水（30 mL）和乙酸乙酯（50 mL）淬灭反应，分液得到有机相，有机相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤去除干燥剂，减压浓缩，所得残留物经快速硅胶柱层析（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇= 50/1~10/1）纯化得到化合物 **WX003-2**。

**MS–ESI *m/z*:** 600.3[M+H]$^+$.

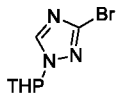
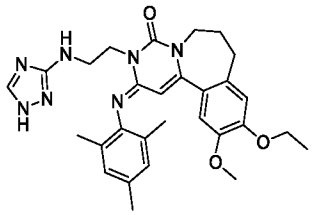
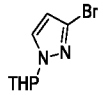
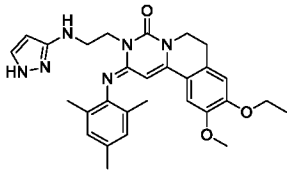
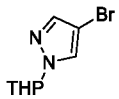
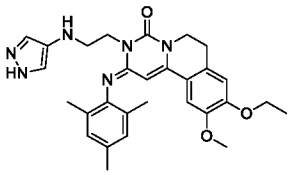
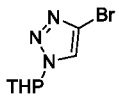
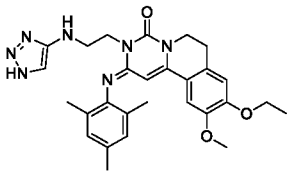
步骤 **2**：化合物 **WX003** 的合成

室温下将化合物 **WX003-2**（0.22 g）和盐酸乙酸乙酯溶液（3 mL，4 mol/L）溶于乙酸乙酯（20 mL）中。氮气氛围下，反应混合物于 25℃搅拌 1 小时。混合物减压浓缩，所得残留物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX003**。

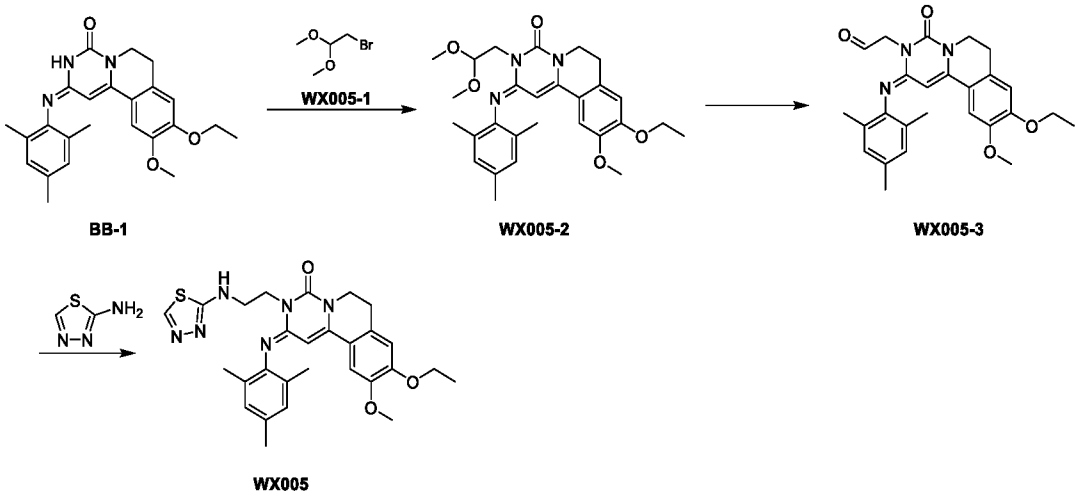
**$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ -$d_4$)**δ= 8.26 (br s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.21 - 4.16 (m, 4H), 3.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 516.2[M+H]$^+$.

参照**实施例 10** 的合成方法，合成下表中实施例。

| 实施例 | 片段 1 | 片段 2 | 化合物结构 | 化合物编号 |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **11** |  | BB-5 |  | **WX004** |
| **14** |  | BB-4 |  | **WX007** |
| **15** |  | BB-4 |  | **WX008** |
| **16** |  | BB-4 |  | **WX009** |

**实施例 12： 化合物 WX005 的合成**




步骤 **1**：化合物 **WX005-2** 的合成

室温下将化合物 **BB-1**（3.22 g）溶于 DMF（30 mL）中，依次加入 **WX005-1**（9.00 g）、碳酸钾（9.88 g）和碘化钠（7.14 g）。氮气氛围下，反应混合物于 83℃搅拌 72 小时。反应完毕后，混合物浓缩除去大部分有机溶剂，加水（70 mL），乙酸乙酯（70 mL x 3）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩，所得残留物经快速硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 4/1~3/2）纯化得到化合物 **WX005-2**。**MS–ESI *m/z*:** 494.3[M+H]$^+$.

步骤 **2**：化合物 **WX005-3** 的合成

室温下将化合物 **WX005-2**（0.42 g）和浓盐酸（1 mL, 12 mol/L）溶于 1,4-二氧六环（3 mL）中。氮气氛围下，反应混合物于 25℃搅拌 12 小时。向混合物中加入饱和碳酸钠水溶液（3 mL）调节 pH 值至 7-8，再加水（3 mL），乙酸乙酯（5 mL x 3）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩得到化合物 **WX005-3**，直接用于下一步反应。

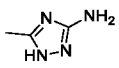
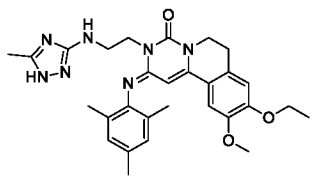
**MS–ESI *m/z*:** 448.0[M+H]$^+$.

步骤 **3**：化合物 **WX005** 的合成

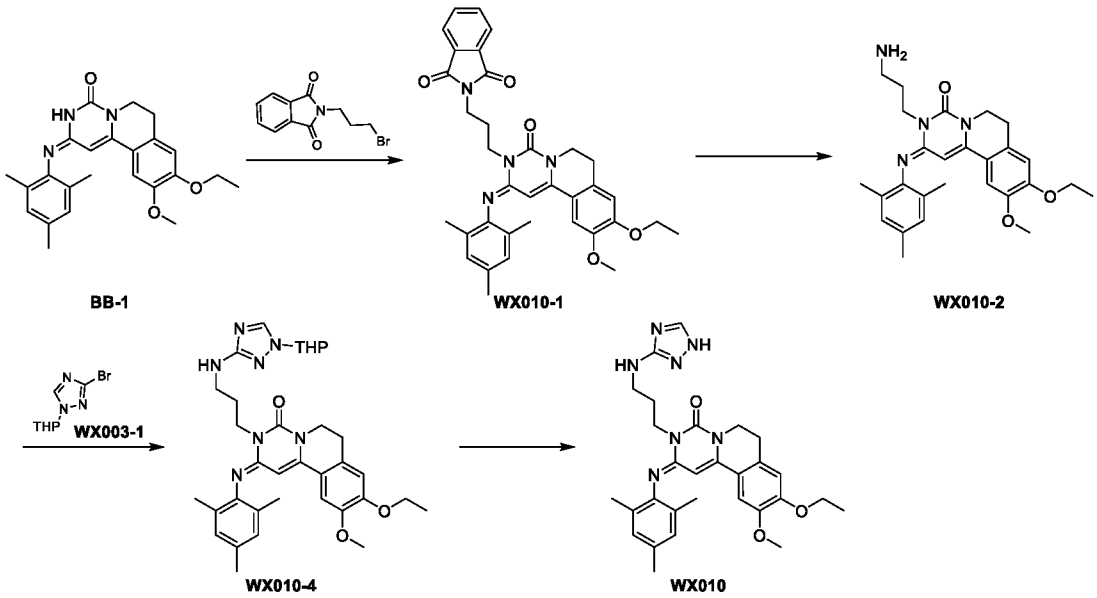
室温下将化合物 **WX005-3**（100.00 mg）和 2-氨基-1,3,4-噻二唑（45.19 mg）溶于乙醇（2 mL）中。氮气氛围下，混合物于 78℃搅拌 12 小时后，冷却至室温，加入 $NaBH_4$（67.62 mg）和甲醇（0.5 mL），再升温至 78℃继续搅拌 12 小时。反应液加水（1 mL）淬灭，减压浓缩，所得残留物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX005**。

**$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**δ= 8.26 (s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 2H), 4.08 - 3.94 (m, 4H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 533.0[M+H]$^+$.

参照**实施例 12** 的合成方法，合成下表中实施例。

| 实施例 | 片段 1 | 片段 2 | 化合物结构 | 化合物编号 |
|---|---|---|---|---|
| **13** |  | WX005-3 |  | **WX006** |

**实施例 17： 化合物 WX010 的合成**




步骤 **1**：化合物 **WX010-1** 的合成

室温下将化合物 **BB-1**（5.00 g）溶于 2-丁酮（100 mL）中，依次加入 2-(3-溴丙基)异吲哚啉-1,3-二酮（13.22 g）、碳酸钾（10.23 g）和碘化钠（7.39 g）。氮气氛围下，反应混合物于 80℃搅拌 30 小时。反应完毕后，混合物浓缩除去大部分有机溶剂，加水（50 mL），二氯甲烷（50 mL x 3）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩，所得残留物经快速硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 5/1~1/1）纯化得到化合物 **WX010-1**。**MS–ESI *m/z*:** 593.2[M+H]$^+$.

步骤 **2**：化合物 **WX010-2** 的合成

室温下将化合物 **WX010-1**（1.30 g）溶于三氯甲烷（10 mL）和乙醇（10 mL）中，加入水合肼（5.15 g, 85% 纯度）。氮气氛围下，混合物于 70℃搅拌 10 小时。反应完毕后，混合物浓缩除去大部分有机溶剂，加水（30 mL），乙酸乙酯（15 mL x 2）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩得到化合物 **WX010-2**。**MS–ESI *m/z*:** 463.2[M+H]$^+$.

步骤 **3**：化合物 **WX010-4** 的合成

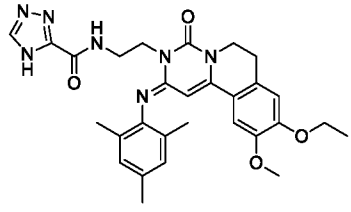
室温下将化合物 **WX010-2**（900.00 mg）和 **WX003-1**（903.06 mg）溶于叔丁醇（5 mL）中，向上述溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯（356.32 mg），2-二叔丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯（187.07 mg）和无水磷酸钾（825.98 mg）。氮气保护下，反应混合物于 100℃搅拌 12 小时。反应完毕后，恢复至室温，过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经快速硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 =20/1~1/1）纯化得到化合物 **WX010-4**。**MS–ESI *m/z*:** 614.1[M+H]$^+$.

步骤 **4**：化合物 **WX010** 的合成

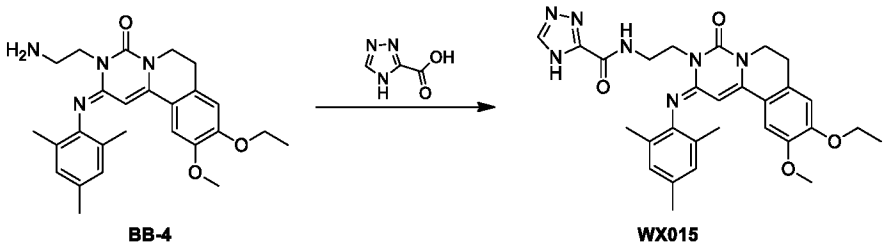
室温下将化合物 **WX010-4**（1.00 g）和盐酸-乙酸乙酯溶液（5 mL,，4 mol/L）溶于乙酸乙酯（5 mL）中。氮气氛围下，反应混合物于 25℃搅拌 10 分钟。混合物减压浓缩，所得残留物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX010**。

**$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 8.27 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.25-4.13 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32-2.16 (m, 8H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 530.1[M+H]$^+$.

**实施例 18： 化合物 WX015 的合成**



**WX015**

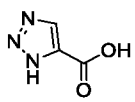
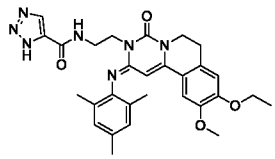
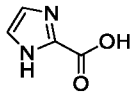
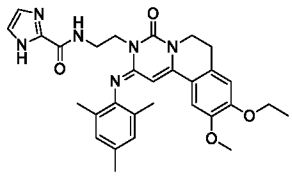
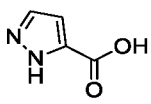
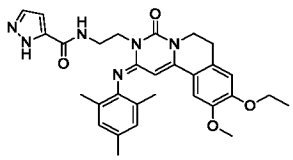
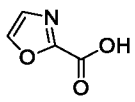
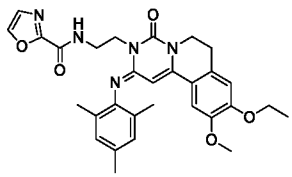
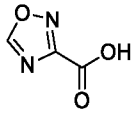
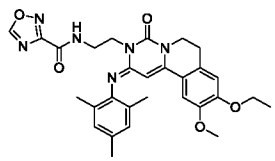


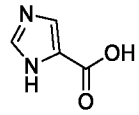
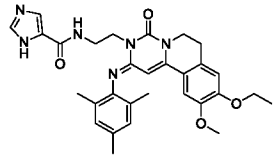
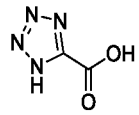
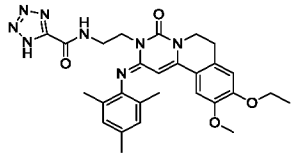
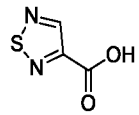
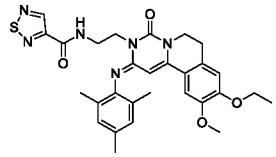
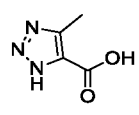
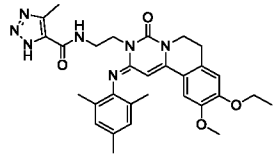
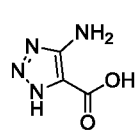
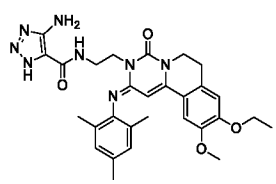
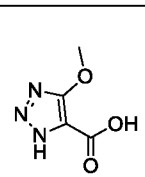
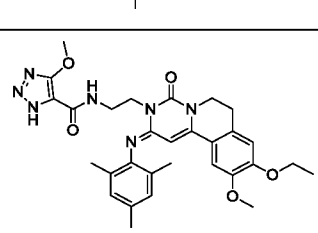
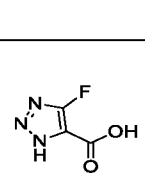
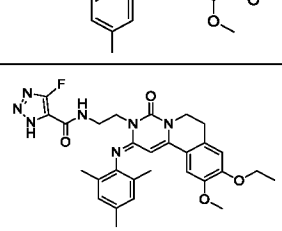
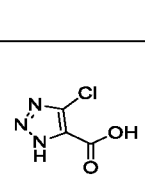
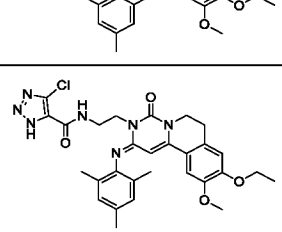
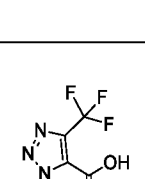
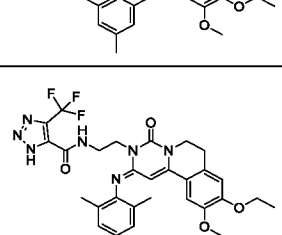
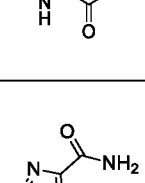
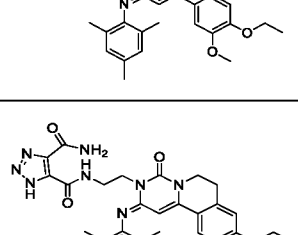

步骤 **1**：化合物 **WX015** 的合成

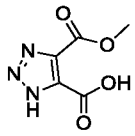
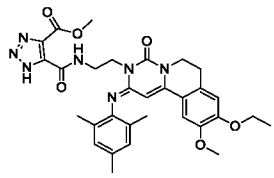
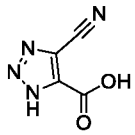
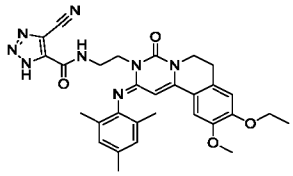
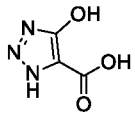
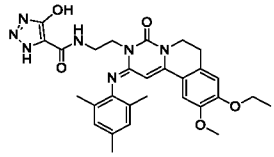
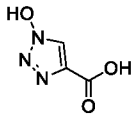
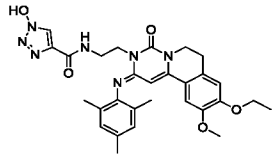
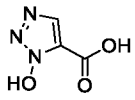
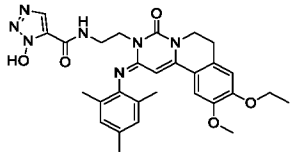
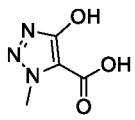
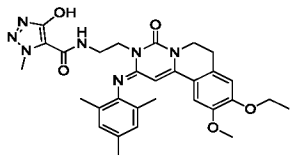
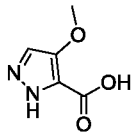
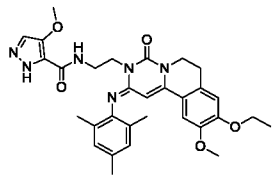
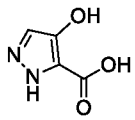
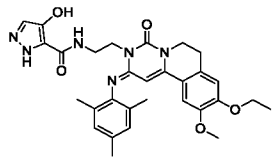
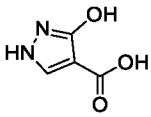
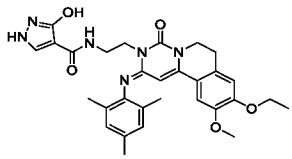
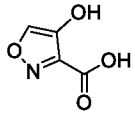
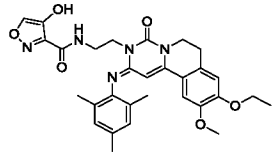
室温下将化合物 **BB-4**（50.0 mg）和 4*H*-1,2,4-三氮唑-3-羧酸（12.6 mg）溶于 DMF（2 mL）中，加入 HATU（50.86 mg）和 DIPEA（28.81 mg）。反应液在 25℃搅拌 24 小时。 反应完毕后，混合物减压浓缩，所得残留物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX015**。

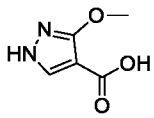
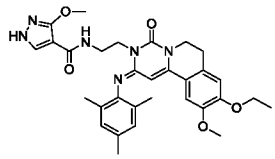
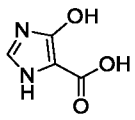
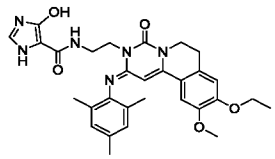
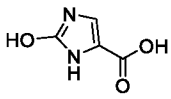
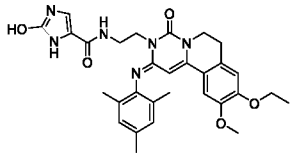
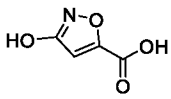
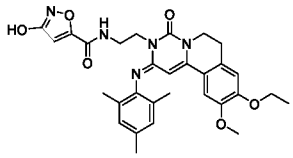
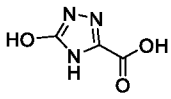
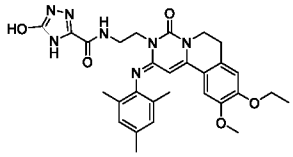
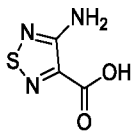
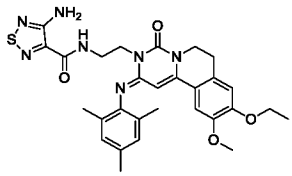
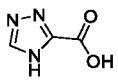
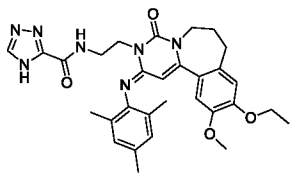
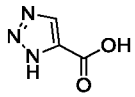
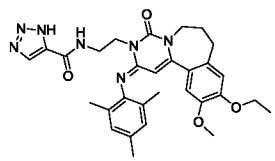
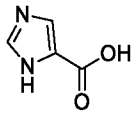
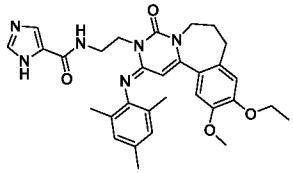
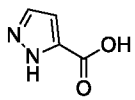
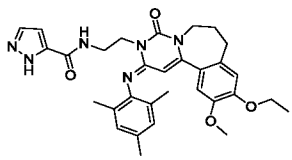
**$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ )**δ =8.39 (br s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.54 - 4.51 (m, 2H), 4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* =6.0 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* =5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 544.5[M+H]$^+$.

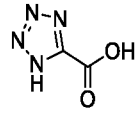
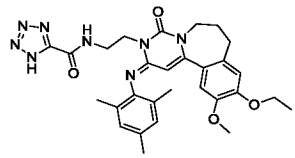
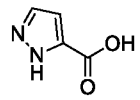
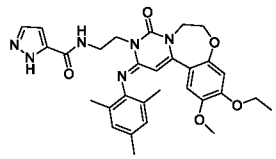
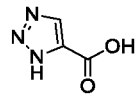
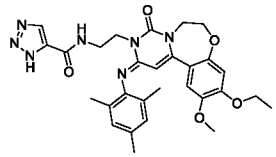
参照**实施例 18** 的合成方法，合成下表中各实施例。

| 实施例 | 片段 1 | 片段 2 | 化合物结构 | 化合物编号 |
|---|---|---|---|---|
| **19** |  | BB-4 |  | **WX016** |
| **20** |  | BB-4 |  | **WX017** |
| **21** |  | BB-4 |  | **WX018** |
| **22** |  | BB-4 |  | **WX019** |
| **23** |  | BB-4 |  | **WX020** |

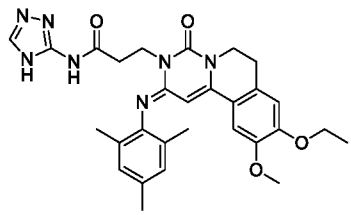
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **24** |  | BB-4 |  | **WX021** |
| **25** |  | BB-4 |  | **WX022** |
| **26** |  | BB-4 |  | **WX023** |
| **27** |  | BB-4 |  | **WX024** |
| **28** |  | BB-4 |  | **WX025** |
| **29** |  | BB-4 |  | **WX026** |
| **30** |  | BB-4 |  | **WX027** |
| **31** |  | BB-4 |  | **WX028** |
| **32** |  | BB-4 |  | **WX029** |
| **33** |  | BB-4 |  | **WX030** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **34** |  | BB-4 |  | **WX031** |
| **35** |  | BB-4 |  | **WX032** |
| **36** |  | BB-4 |  | **WX033** |
| **37** |  | BB-4 |  | **WX034** |
| **38** |  | BB-4 |  | **WX035** |
| **39** |  | BB-4 |  | **WX036** |
| **40** |  | BB-4 |  | **WX037** |
| **41** |  | BB-4 |  | **WX038** |
| **42** |  | BB-4 |  | **WX039** |
| **43** |  | BB-4 |  | **WX040** |

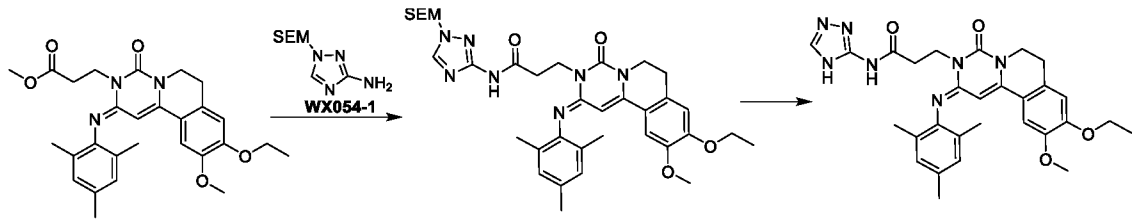
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **44** |  | BB-4 |  | **WX041** |
| **45** |  | BB-4 |  | **WX042** |
| **46** |  | BB-4 |  | **WX043** |
| **47** |  | BB-4 |  | **WX044** |
| **48** |  | BB-4 |  | **WX045** |
| **49** |  | BB-4 |  | **WX046** |
| **50** |  | BB-5 |  | **WX047** |
| **51** |  | BB-5 |  | **WX048** |
| **52** |  | BB-5 |  | **WX049** |
| **53** |  | BB-5 |  | **WX050** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **54** |  | BB-5 |  | **WX051** |
| **55** |  | BB-6 |  | **WX052** |
| **56** |  | BB-6 |  | **WX053** |

**实施例 57： 化合物 WX054 的合成**



**WX054**




**BB-7** **WX054-2** **WX054**

步骤 **1**：化合物 **WX054-2** 的合成

室温下将化合物 **WX054-1**（174.4 mg）溶于 THF（4 mL）中，冷却至 0℃，滴加 LHMDS（1 mol/L, 1.02 mL），保持 0℃搅拌 0.5 小时，再滴加化合物 **BB-7**（200 mg）的 THF（2 mL）溶液，滴加完毕后自然升温至 30℃，继续搅拌 2 小时。反应液加水（10 mL）淬灭，乙酸乙酯（10 mL x 3）萃取。合并有机相，依次用水（10 mL）和饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX054-2**。

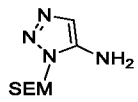
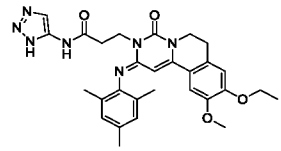
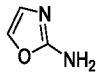
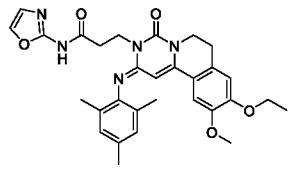
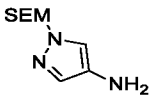
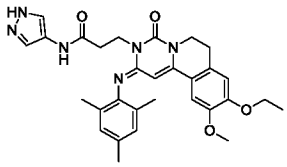
**MS–ESI *m/z*:** 674.6[M+H]$^+$.

步骤 **2**：化合物 **WX054** 的合成

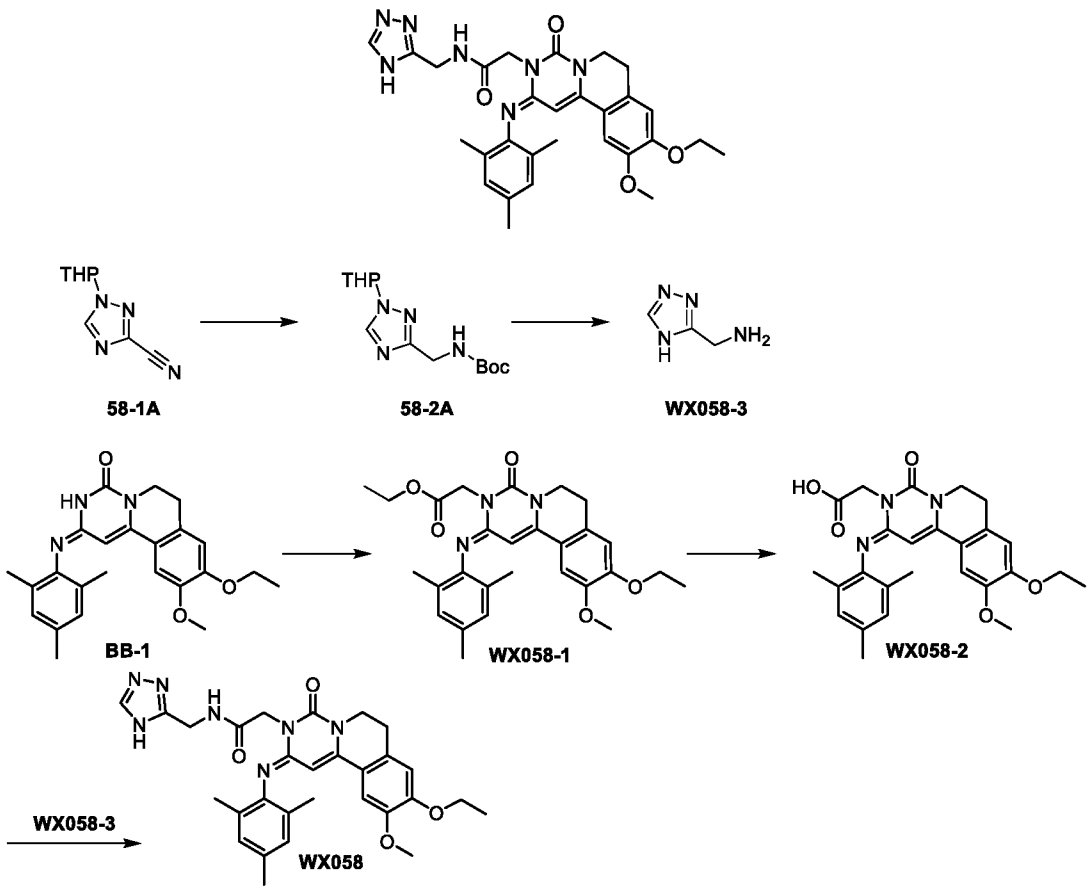
氮气氛围下将化合物 **WX054-2**（20 mg）溶于二氯甲烷（5 mL）中，加入三氟乙酸（1.54 g），25℃搅拌 3 小时。反应完毕后，混合物减压浓缩除去大部分溶剂，所得残留物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX054**。

**$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ =8.75 (br s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 544.3[M+H]$^+$.

参照**实施例 57** 的合成方法，合成下表中实施例。

| 实施例 | 片段 1 | 片段 2 | 化合物结构 | 化合物编号 |
|---|---|---|---|---|
| **58** |  | BB-7 |  | **WX055** |
| **59** |  | BB-7 |  | **WX056** |
| **60** |  | BB-7 |  | **WX057** |

**实施例 61： 化合物 WX058 的合成**




步骤 **1**：化合物 **WX058-1** 的合成

室温下将化合物 **BB-1**（5.00 g）溶于 2-丁酮（20 mL）中，依次加入 2-溴乙酸乙酯（4.12 g）、碘化钠

（0.37 g）和碳酸钾（3.41 g），反应液加热到 80℃搅拌 12 小时。冷却到室温，加入二氯甲烷（50 mL ）稀释，过滤。滤液减压浓缩，所得残留物经快速硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 =100/1~10/1）纯化得到化合物 **WX058-1**。

**$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**δ= 6.77 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.93 (br s, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

步骤 **2**：化合物 **WX058-2** 的合成

室温下将化合物 **WX058-1**（0.30 g）溶于乙醇（10 mL）、水（4 mL）和四氢呋喃（6 mL）中，加入一水合氢氧化锂（0.10 g），反应液在 25℃搅拌 8 小时。减压浓缩，加入 10 mL 水，水相用 4 mol/L 的 HCl 调节 pH 值至 3~4，析出固体，过滤，干燥得到化合物 **WX058-2**。**MS–ESI *m/z*:** 464.2[M+H]$^+$.

步骤 **3**：化合物 **WX058-3** 的合成

室温下将化合物 **58-1A**（2.50 g）溶于乙酸乙酯（20 mL）中，依次加入$(Boc)_2O$（9.19 g）、冰醋酸（8 mL）和 Pd/C（0.25 g, 10%纯度），反应液在 30℃下 25psi 氢气氛围搅拌 12 小时。过滤，滤液减压浓缩，所得残留物经快速硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 10/1~2/1）纯化得到化合物 **58-2A**。

**$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**δ= 8.20 (s, 1H), 5.42 - 5.39 (m, 1H), 5.24 (br s, 1H), 4.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.08 - 4.06 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 4H), 1.70 - 1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

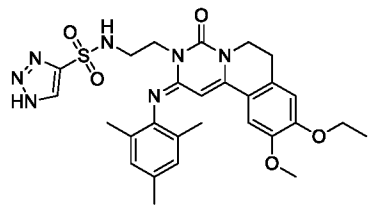
室温下将化合物 **58-2A**（0.60 g）和盐酸-乙酸乙酯溶液（1 mL，4 mol/L）溶于乙酸乙酯（2 mL）中。氮气氛围下，反应混合物于 30℃搅拌 30 分钟。析出固体，过滤，滤饼用 2 mL 乙酸乙酯洗涤，干燥得到化合物 **WX058-3**。**$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ= 9.06 (s, 1H), 4.39 (s, 2H).

步骤 **4**：化合物 **WX058** 的合成

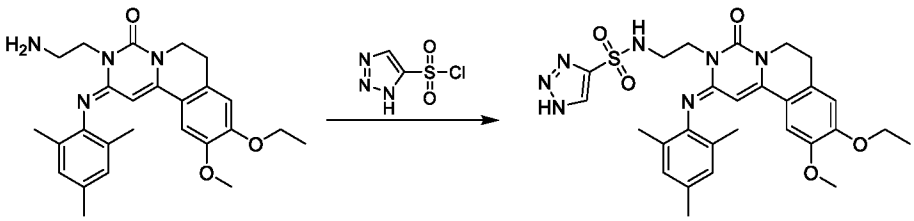
室温下将化合物 **WX058-2**（0.15 g）和 **WX058-3**（0.43 g）溶于 DMF（2 mL）中，依次加入三乙胺（0.1 mL）和 HATU（0.18 g），反应液在 30℃搅拌 10 小时，倒入水中（20 mL），乙酸乙酯（20 mL x 2）萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩，所得残留物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX058**。

**$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 8.64 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.28 - 4.11 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (br s, 6H), 1.53 - 1.39 (m, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 544.1[M+H]$^+$.

**实施例 62： 化合物 WX059 的合成**



WX059



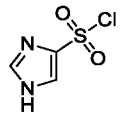
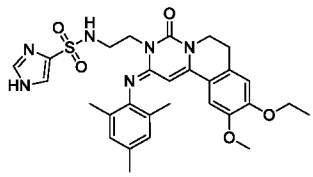
BB-4 WX059

步骤 **1**：化合物 **WX059** 的合成

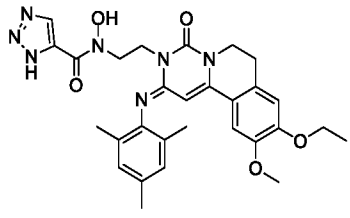
室温下将化合物 **BB-4**（30 mg）和 1*H*-1,2,3-三氮唑-5-磺酰氯（22.42 mg）溶于 DMF（1 mL）中，加入三乙胺（13.54 mg），20℃下搅拌。反应完毕后，将混合物倾倒入 30 mL 饱和食盐水中，用乙酸乙酯（15 mL x 3）萃取，合并有机相，分别用 50 mL 水和 50 mL 饱和食盐水洗涤 1 次，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，滤液减压浓缩，所得残留物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX059**。

**$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 8.29 (br s, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.51 (br s, 2H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 580.0[M+H]$^+$.

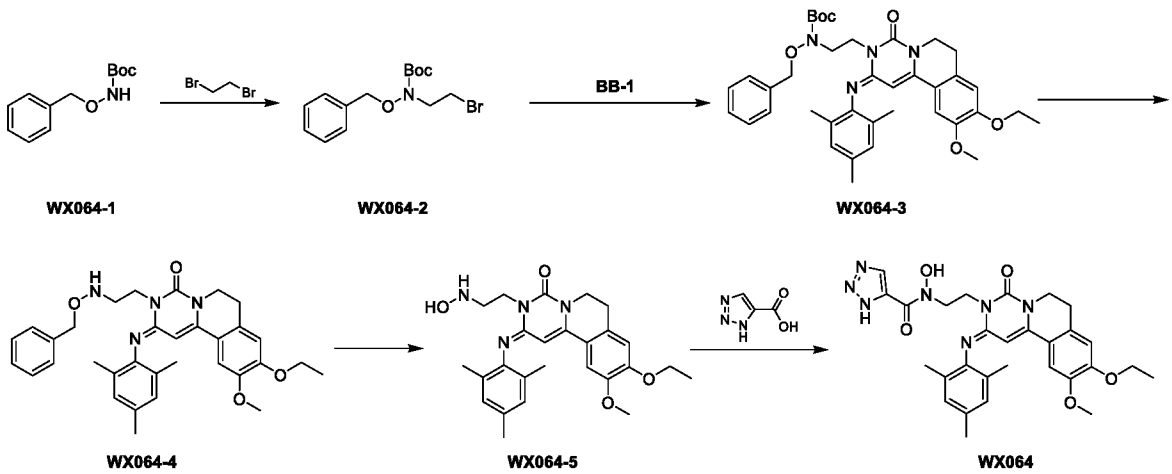
参照**实施例 62** 的合成方法，合成下表中实施例。

| 实施例 | 片段 1 | 片段 2 | 化合物结构 | 化合物编号 |
|---|---|---|---|---|
| **63** |  | BB-4 |  | **WX060** |

**实施例 64： 化合物 WX064 的合成**



WX064




步骤 **1**：化合物 **WX064-2** 的合成

室温下将化合物 **WX064-1**（20 g）溶于 DMF（300 mL）中，加入钠氢（4.30 g, 60% 纯度），搅拌 0.5 小时后快速加入 1,2-二溴乙烷（100.97 g,），然后升温至 60℃搅拌 11.5 小时。冷却至室温，反应液用饱和食盐水（600 mL）淬灭，乙酸乙酯（200 mL x 3）萃取。合并有机相，依次用水（600 mL）和饱和食盐水（600 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经快速硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 20/1~50/1）纯化得到化合物 **WX064-2**。

**MS–ESI *m/z*:** 231.8[M-100+2+H]$^+$.

步骤 **2**：化合物 **WX064-3** 的合成

氮气氛围下将化合物 **WX064-2**（3.66 g）和 **BB-1**（1.5 g）溶于 DMF（20 mL）中，加入无水磷酸钾（4.71 g）和碘化钠（3.33 g），然后升温至 100℃搅拌 48 小时。冷却至室温，反应液用饱和食盐水（100 mL）淬灭，乙酸乙酯（40 mL x 3）萃取。合并有机相，用水（200 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物在乙酸乙酯（25 mL）中搅拌 5 分钟，过滤除去不溶物，滤液浓缩后经制备级薄层层析（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇= 10/1）纯化得到化合物 **WX064-3**。

**MS–ESI *m/z*:** 655.6[M+H]$^+$.

步骤 **3**：化合物 **WX064-4** 的合成

室温下将化合物 **WX064-3**（700 mg）溶于氯化氢-乙酸乙酯溶液（4M, 7.67 mL）中，升温至 40℃搅拌 3 小时。反应液用饱和碳酸氢钠溶液（50 mL）淬灭，二氯甲烷（10 mL x 4）萃取。合并有机相，用饱和食盐水（40 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **WX064-4**，直接用于下一步反应。

**MS–ESI *m/z*:** 555.1[M+H]$^+$.

步骤 **4**：化合物 **WX064-5** 的合成

氮气氛围下将化合物 **WX064-4**（410 mg）溶于甲醇（10 mL）中，加入湿钯碳（200 mg, 10% purity），室温下在氢气球（15 psi）氛围下搅拌 8 小时。反应液过滤（硅藻土助滤）除去催化剂，滤液减压浓缩得粗产品。粗产品在石油醚（15 mL）和乙酸乙酯（0.5mL）的混合溶剂中搅拌 30 分钟，过滤得到化合物 **WX064-**

5。

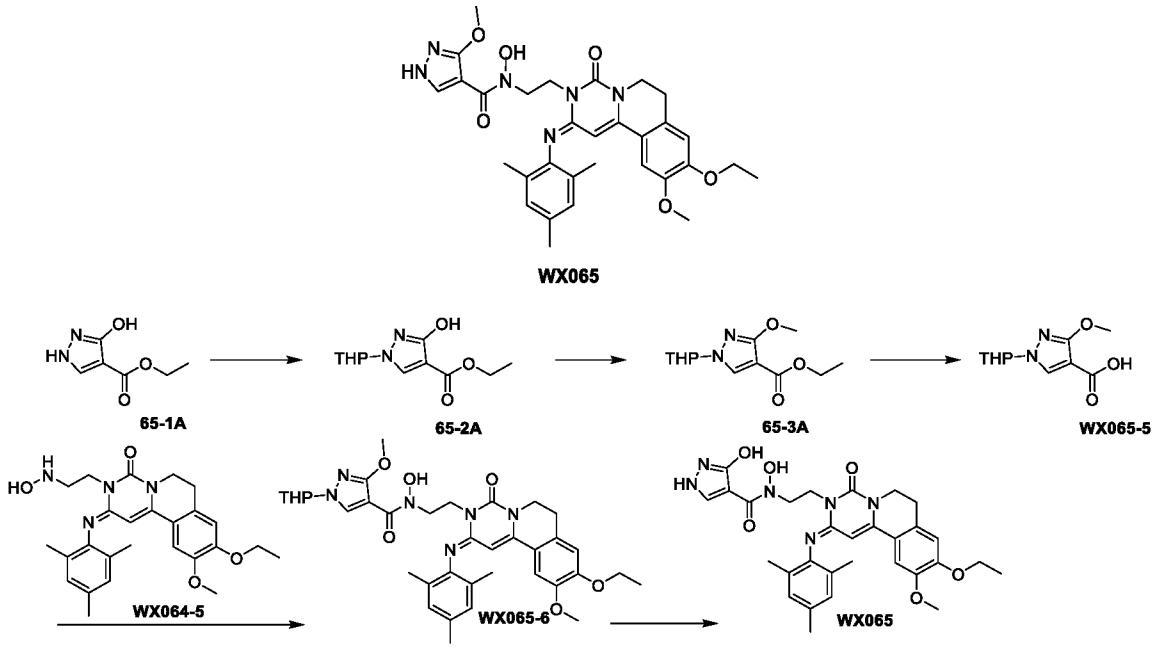
**MS–ESI *m/z*:** 465.3[M+H]$^+$.

步骤 **5**：化合物 **WX064** 的合成

室温下将化合物 **WX064-5**（100 mg）、1,2,3-三氮唑-5-羧酸（48.68 mg）和三乙胺（65.35 mg）溶于二氯甲烷（2 mL）中，加入 $T_3P$（273.97 mg），然后升温至 40℃搅拌 6 小时。反应液用二氯甲烷（13 mL）稀释后，用水（20 mL x 3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残留物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX064**。

**$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**δ = 8.25 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.80 (br s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (br s, 6H), 1.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 560.3[M+H]$^+$.

**实施例 65：化合物 WX065 的合成**




步骤 **1**：化合物 **WX065-5** 的合成

室温下向化合物 **65-1A**（2.00 g）和对甲苯磺酸（1.10 g）的四氢呋喃（50 mL）中滴加 DHP（2.15 g），滴加完毕后，混合物在 20℃搅拌 12 小时。反应液减压浓缩，浓缩物溶于乙酸乙酯（100 mL），用饱和碳酸氢钠（80 mL）和饱和食盐水（80 mL）分别洗涤 1 次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到化合物 **65-2A**。**MS–ESI *m/z*:** 241.2[M+H]$^+$.

0℃下向化合物 **65-2A**（0.80 g）和碳酸钾（2.30 g）的 DMF（10 mL）混合物中滴加碘甲烷 （0.95 g），滴加完毕后，混合物在 25℃搅拌 12 小时。反应液倒入水（20 mL）中，乙酸乙酯（10 mL x 2）萃取。合并有机相，用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到化合物 **65-3A**。**MS–ESI *m/z*:** 255.2[M+H]$^+$.

0℃下向化合物 **65-3A**（0.80 g）的四氢呋喃（4 mL）溶液中滴加氢氧化钠 （0.38 g）水（8 mL）溶液，滴加完毕后，混合物在 25℃搅拌 12 小时。反应液冰浴冷却下用 2 mol/L 盐酸调节 pH 值至 4，乙酸乙酯（20 mL x 2）萃取。合并有机相，用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到化合物 **WX065-5**。**MS–ESI *m/z*:** 227.0[M+H]$^+$.

步骤 **2**：化合物 **WX065-6** 的合成

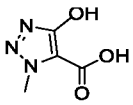
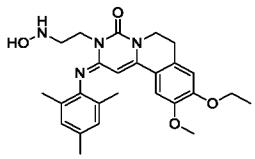
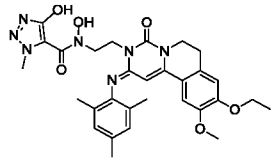
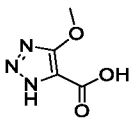
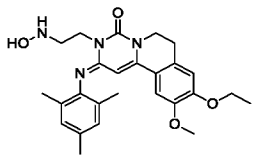
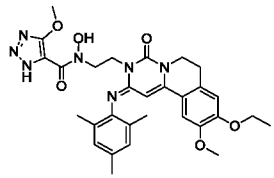
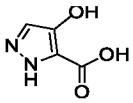
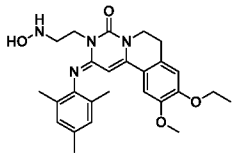
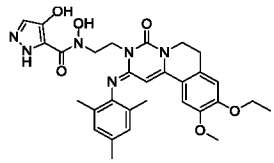
室温下将化合物 **WX064-5**（60.0 mg）、**WX065-5**（58.44 mg）和三乙胺(65.35 mg）溶于 DMF（1 mL）中，加入 PyBOP（201.64 mg），然后在 20℃搅拌 12 小时。混合物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX065-6**。**MS–ESI *m/z*:** 673.4[M+H]$^+$.

步骤 **5**：化合物 **WX065** 的合成

将化合物 **WX065-6**（40 mg）溶于氯化氢-乙酸乙酯溶液（4 M, 1 mL）中，20℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩，浓缩物经高效液相色谱纯化得到化合物 **WX065**。

**$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.95 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.69 - 4.66 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (br s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **MS–ESI *m/z*:** 589.1[M+H]$^+$.

参照**实施例 65** 的合成方法，合成下表中实施例。

| 实施例 | 片段 1 | 片段 2 | 化合物结构 | 化合物编号 |
|---|---|---|---|---|
| **66** |  |  **WX065-4** |  | **WX066** |
| **67** |  |  **WX065-4** |  | **WX067** |
| **68** |  |  **WX065-4** |  | **WX068** |

各实施例的 NMR 和 MS 数据

| 实施例 | 化合物 | $^1$H-NMR | MS *m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|---|
| **11** | **WX004** | **$^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6)**δ = 8.39 (br s, 1H), 7.08 (br s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (br | 530.0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | s, 2H), 2.78 (br s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (br s, 6H), 2.15 (br s, 2H), 1.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | |
| **13** | **WX006** | **$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$)**δ= 6.81 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 - 3.45 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). | 530.1 |
| **14** | **WX007** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 4H), 3.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 515.1 |
| **15** | **WX008** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 8.05 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.18 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.11 (br s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H). | 515.1 |
| **16** | **WX009** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.60 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.21-4.17 (m, 4H), 3.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.08 (t, *J* = 6.40 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 516.1 |
| **19** | **WX016** | **$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 8.29 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (s, 1 H), 5.69 (s, 1H), 4.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 4H), 3.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 544.1 |
| **20** | **WX017** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.67 (br s, 2H), 7.18 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.65 (t. *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 4H), 3.99 (t. *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.06 (t. *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 543.2 |
| **21** | **WX018** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.71 (d. *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (d. *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.55 (t. *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.20 - 4.13 (m, 4H), 3.90 (t. *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.03 (t. *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 543.2 |
| **22** | **WX019** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 8.11 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.58 (t. *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 4H), 3.91 (t. *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.04 (t. *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 544.0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **23** | **WX020** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 9.47 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.62 (t. *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.13 (m, 4H), 3.96 (t. *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.04 (t. *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 545.0 |
| **24** | **WX021** | **$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6)**δ = 8.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H),7.68 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.36 (t. *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.06 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (t. *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 5H), 2.87 (t. *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 543.1 |
| **25** | **WX022** | **$^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6)**δ = 8.79 (br s, 1H), 6.96 (s, 1H),6.88 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.07 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 545.4 |
| **26** | **WX023** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 9.06 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.19 - 4.09 (m, 4H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 561.2 |
| **27** | **WX024** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 6.89 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 558.3 |
| **28** | **WX025** | **$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$)**δ = 6.90 (br s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.21 (br s, 2H), 4.58 (br s, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 4H), 3.87 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.89 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.48 (br t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 559.2 |
| **29** | **WX026** | **$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$)**δ = 8.17 (br s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.72 (br s, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 4H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.99 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 574.0 |
| **30** | **WX027** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.15 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 4H), 3.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 562.2 |
| **31** | **WX028** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.17 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 4H), 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3 H), 2.28 (s, 6 H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 578.1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **32** | **WX029** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.02 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 4H), 3.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.97 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 612.3 |
| **33** | **WX030** | **$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.15 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 2H), 4.15 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 586.9 |
| **34** | **WX031** | **$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.16 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 4H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 602.1 |
| **35** | **WX032** | **$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.15 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.23 - 4.06 (m, 4H), 3.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 569.3 |
| **36** | **WX033** | **$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.16 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 4H), 3.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 560.2 |
| **37** | **WX034** | **$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$)**δ = 7.79 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.13 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.88 (br s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.89 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 560.3 |
| **38** | **WX035** | **$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 8.40 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.23 - 4.10 (m, 4H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 560.1 |
| **39** | **WX036** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 6.94 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 574.1 |
| **40** | **WX037** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.53 (br s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 4H), 3.94 - 3.89 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 573.3 |
| **41** | **WX038** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.22 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.16 -4.14 (m, 4H), 3.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 559.2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **42** | **WX039** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.88 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 4H), 3.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 559.3 |
| **43** | **WX040** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 8.34 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 560.1 |
| **44** | **WX041** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.86 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.99 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 5H), 3.68 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 573.3 |
| **45** | **WX042** | **$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6)**δ = 8.00 (br s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 4H), 3.68 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.97 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 559.2 |
| **46** | **WX043** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 6.99 (s, 1H), 6.90 (br s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.44 (br s, 2H), 4.08 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (br s, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.89 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 559.1 |
| **47** | **WX044** | **$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$)**δ = 8.29 (br s, 1H), 6.88 (br s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 560.0 |
| **48** | **WX045** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.15 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.07 (m, 4H), 3.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 560.0 |
| **49** | **WX046** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.15 (br s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 3.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 576.2 |
| **50** | **WX047** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 8.52 (s, 1H), 7.12 (br s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.61 (br s, 2H), 4.14 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (br s, 6H), 2.05 (br s, 2H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 558.0 |
| **51** | **WX048** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 8.35 (br s, 1H), 7.13 (br s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 4.14 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.05 - 3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.71 (br s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (br s, 6H), 2.10 | 558.4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | - 1.95 (m, 2H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | |
| **52** | **WX049** | **$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.70 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 6.86 (br s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (br s, 8H), 1.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 557.3 |
| **53** | **WX050** | **$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.74 (br s, 1H), 7.13 (br s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.90 - 4.80 (m, 2H), 4.70 - 4.50 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (br s, 6H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 557.3 |
| **54** | **WX051** | **$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.09 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.61 (br s, 2H), 4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (br s, 6H), 2.07 - 1.90 (m, 2 H), 1.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 559.3 |
| **55** | **WX052** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.69 (br s, 1H), 7.08 (br s, 2H), 6.75 (br s, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.26 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.11 - 4.07 (m, 4H), 3.74 - 3.70 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (br s, 6H), 1.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 559.3 |
| **56** | **WX053** | **$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)**δ = 8.18 (br s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.24 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 4H), 3.75 - 3.70 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 560.3 |
| **58** | **WX055** | **$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6)**δ = 8.34 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.41 (br s, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (br s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.89 (br s, 2H), 2.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.96 (br s, 6H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). | 544.3 |
| **59** | **WX056** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**δ = 7.29 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.20 - 4.06 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 544.3 |
| **60** | **WX057** | **$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6)**δ =12.52 (br s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). | 543.3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **63** | **WX060** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 8.26 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.47 (br s, 2H), 4.23 - 4.09 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (br s, 2H), 3.05 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 579.0 |
| **66** | **WX066** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 6.98 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.62 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.36 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.14 - 4.07 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 590.3 |
| **67** | **WX067** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.12 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.68 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.46 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 590.1 |
| **68** | **WX068** | **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)**δ = 7.17 (br s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.62 (br s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). | 575.2 |

**实验例 1：体外检测化合物对 PDE 3A 酶的抑制活性**

**实验目的：**根据荧光偏振测定 AMP/GMP 表达，即示踪 AMP/GMP 抗体结合来表示酶的活性。

**试剂：**

**实验缓冲溶液：**10 mM Tris–HCl (pH 7.5)，5 mM $MgCl_2$，0.01% Brij 35，1 mM 二硫苏糖醇（DTT），和 1% DMSO。

**酶：**重组人源 PDE3A（基因登录号 NM_000921；氨基酸 669 端）用 N 端 GST 标签在 Sf9 昆虫细胞中的杆状病毒来表达，其分子量=84 kDa。

**酶作用物：**1 μM cAMP

**检测：**Transcreener®AMP2/ GMP2 抗体和 AMP2/ GMP2 AlexaFluor633 示踪。

**操作步骤：**

1. 将重组人源 PDE3A 酶和酶作用物（1 μM cAMP）分别溶解到新鲜制备的实验缓冲液中；
2. 将上述 PDE3A 酶缓冲溶液转移到反应孔中；
3. 通过声学技术（回声 550；毫微升范围）将 100% DMSO 溶解的化合物加到 PDE3A 酶缓冲溶液反应孔中，并在室温下孵育 10 分钟；
4. 将酶作用物缓冲溶液加到上述反应孔中以启动反应；
5. 在室温下孵育 1 小时；

6. 添加检测混合物（Transcreener®AMP2/ GMP2 抗体和 AMP2/ GMP2 AlexaFluor633 示踪）以终止反应，并在缓慢混合下孵育 90 分钟。荧光偏振测定范围是 Ex/Em = 620/688。

**数据分析：**荧光偏振信号根据 AMP/GMP 标准曲线和通过 Excel 软件计算相对 DMSO 对照的酶活性百分比，换算成 nM。曲线拟合使用 GraphPad Prism（绘制医学图标）。实验结果见表 1。

**实验例 2：体外检测化合物对 PDE 4B 酶的抑制活性**

**实验目的：**根据荧光偏振测定 AMP/GMP 表达，即示踪 AMP/GMP 抗体结合来表示酶的活性。

**试剂：**

**实验缓冲溶液：**10 mM Tris–HCl (pH 7.5)，5 mM $MgCl_2$，0.01% Brij 35，1 mM DTT，和 1% DMSO。

**酶：**重组人源 PDE4B（基因登录号 NM_002600；氨基酸 305 端）用 N 端 GST 标签在 Sf9 昆虫细胞中的杆状病毒来表达，其分子量=78 kDa。

**酶作用物：**1 μM cAMP

**检测：**Transcreener®AMP2/ GMP2 抗体和 AMP2/ GMP2 AlexaFluor633 示踪。

**操作步骤：**

1. 将重组人源 PDE4B 酶和酶作用物（1 μM cAMP）分别溶解到新鲜制备的实验缓冲液中；
2. 将上述 PDE4B 酶缓冲溶液转移到反应孔中；
3. 通过声学技术（回声 550；毫微升范围）将 100% DMSO 溶解的化合物加到 PDE4B 酶缓冲溶液反应孔中，并在室温下孵育 10 分钟
4. 将酶作用物缓冲溶液加到上述反应孔中以启动反应
5. 在室温下孵育 1 小时
6. 添加检测混合物（Transcreener®AMP2/ GMP2 抗体和 AMP2/ GMP2 AlexaFluor633 示踪）以终止反应，并在缓慢混合下孵育 90 分钟。荧光偏振测定范围是 Ex/Em = 620/688。

**数据分析：**荧光偏振信号根据 AMP/GMP 标准曲线和通过 Excel 软件计算相对 DMSO 对照的%酶活性，换算成 nM。曲线拟合使用 GraphPad Prism（绘制医学图标）。

实验结果见表 1：

表1 化合物体外筛选测试结果

| **化合物** | **PDE3A** $IC_{50}$(nM) | **PDE4B** $IC_{50}$(nM) | **化合物** | **PDE3A** $IC_{50}$(nM) | **PDE4B** $IC_{50}$(nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| WX001 | 0.041 | 6.5 | WX026 | 0.01 | 2.5 |
| WX002 | <0.02 | 5 | WX036 | 0.03 | 0.41 |
| WX003 | 0.66 | 2.2 | WX037 | 0.51 | 1.7 |
| WX004 | 0.63 | 0.12 | WX047 | 0.10 | 0.16 |
| WX005 | 0.18 | 5.7 | WX048 | 0.03 | 0.27 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| WX010 | 0.65 | 9.8 | WX049 | 0.30 | 0.05 |
| WX015 | 0.26 | 0.56 | WX050 | 1.1 | 0.24 |
| WX016 | 0.01 | 0.24 | WX052 | 0.50 | 0.18 |
| WX017 | 0.28 | 0.43 | WX053 | 0.57 | 1.9 |
| WX018 | 0.28 | 0.05 | WX054 | 0.03 | 2.7 |
| WX019 | 0.53 | 0.48 | WX055 | 0.04 | 2.1 |
| WX020 | 0.65 | 0.47 | WX056 | 0.14 | 9.1 |
| WX021 | 0.25 | 1.1 | WX057 | 0.31 | 5.4 |
| WX024 | 0.04 | 0.04 | WX064 | 0.01 | 1.4 |
| WX025 | 0.09 | 0.44 | | | |

**实验例3：体外检测化合物对人外周血单核细胞TNF-α的抑制活性**

**实验目的：**根据人外周血单核细胞（hPBMC）中TNF-α的水平来表达测试化合物细胞水平的抗炎活性。

**操作步骤：**

1.采集正常人全血，EDTA 抗凝管抗凝；

2.Ficoll 密度梯度离心分离 PBMC，计数，调整细胞浓度为 $2x10^6$/ml；

3.U 底 96 孔板，每孔加入细胞 $2x10^5$，LPS 1ng/ml, 化合物分别在 100μM，10μM，1μM，100nM，10nM，1nM，100pM，10pM 浓度下的 DMSO 溶液，每孔 200μL 体系；

4.培养 24 小时，收取上清；

5.ELISA 检测上清中 TNF-α 的水平，Graphpad Prism 软件拟合抑制曲线并计算 $IC_{50}$。

实验结果见表2：

表2 化合物体外测试结果

| **化合物** | **hPBMC** $IC_{50}$(nM) | **化合物** | **hPBMC** $IC_{50}$(nM) |
|---|---|---|---|
| WX003 | 3.1 | WX018 | 0.09 |
| WX004 | 0.33 | WX047 | 0.25 |
| WX015 | 0.36 | WX054 | 1.8 |
| WX016 | 2.8 | | |

**实验例4 比格犬药代动力学试验**

本研究受试动物选用雄性比格犬，应用LC-MS/MS法定量测定比格犬经静脉注射或口服给予化合物WX036不同时间点的血浆中的药物浓度，以评价化合物WX036在比格犬体内的药代动力学特征。

将化合物WX036的澄清溶液经头静脉或隐静脉注射到两只10-12公斤的比格犬体内，将试验化合物的澄清溶液灌胃给予两只10-12公斤的比格犬（过夜禁食）。动物均于给药后0.0333, 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6,

8和24小时从外周静脉采血约500 μL转移至含有0.85-1.15 mg的$K_2$EDTA*2$H_2O$抗凝剂商品化离心管中，4℃，3000 g 离心10min取血浆。采用LC-MS/MS法测定血药浓度，使用WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

表3 化合物WX036在比格犬中的药代动力学参数

| 比格犬药代参数 | 静脉注射（0.5 mg/kg） | | | 口服（3 mg/kg） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 血浆清除率(mL/min/kg) | 半衰期(h) | 药时曲线下面积(0-inf, nM.h) | 达峰浓度（nM） | 达峰时间（h） | 药时曲线下面积（0-inf, nM.h） | 生物利用度（%） |
| WX036 | 70.3 | 0.3 | 210 | 59.4 | 0.6 | 123 | 7.5 |

**实验例5 人肝微粒体细胞色素P450同工酶(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4)活性的抑制作用**

将CYP的5种同工酶的一共5个特异性探针底物非那西丁（Phenacetin，CYP1A2）、双氯芬酸（Diclofenac，CYP2C9）、(*S*)-美芬妥英（(*S*)-Mephenytoin，CYP2C19）、右美沙芬（Dextromethorphan，CYP2D6）和咪达唑仑（Midazolam，CYP3A4）分别与人肝微粒体以及测试化合物共同孵育，加入还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）启动反应，在反应结束后对样品处理并采用液相色谱串联质谱联用（LC-MS/MS）法定量检测特异性底物产生的5种代谢产物对乙酰氨基酚（Acetaminophen）、4'-羟基双氯芬酸（4'-Hydroxydiclofenac）、4'-羟基美芬妥英（4'-Hydroxymephenytoin）、右啡烷（Dextrorphan）、1'-羟基咪达唑仑（1'-Hydroxymidazolam）的浓度，以计算相应的半抑制浓度（$IC_{50}$）。

表4 化合物WX026、WX036对于五种CYP酶的抑制作用参数

| 化合物编号 | $IC_{50}$ (μM) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | CYP1A2 | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A4 |
| WX026 | 50 | 20 | 50 | 50 | 16 |
| WX036 | 50 | 31 | 50 | 50 | 50 |

**实验例6 烟熏诱导的大鼠急性肺损伤模型中的药效研究**

实验动物

雄性 Sprague-Dawley 大鼠（上海斯莱克实验动物有限公司提供），SPF 级，体重约 200g。

实验流程

1. 动物到达设施后适应性饲养一周，按体重随机分为 3 组；

2. 实验第 1~3 天，雾化各组对应的化合物 30 分钟，然后模型组及各化合物处理组的动物烟熏暴露

1 小时，间隔 4 小时后，再次烟熏暴露 1 小时。香烟烟雾每天暴露 2 次，连续 3 天暴露。对照组动物暴露于室内空气；

3. 实验第 4 天，雾化各组对应的化合物 30 分钟，在模型组及各化合物处理组的动物雾化吸入暴露 150 μg/mL 的 LPS 15 分钟，3 小时后（距开始雾化的时间）烟熏暴露 1 小时，再检测动物肺功能（Penh），$CO_2$ 安乐死动物后收集肺泡灌洗液用于细胞计数。

4. 给药处理

给药方式：全身暴露雾化装置以最大雾化率（约 12mL）雾化待测化合物，30 分钟。

给药频率：每天早上烟熏之前雾化给药或溶剂 30 分钟，第 4 天在 LPS 雾化吸入前给药。

5 药效终点测量

（1）BALF（肺泡灌洗液）白细胞总数；

（2）乙酰甲胆碱 Mch 诱导下肺功能检测（气道阻力指数 Penh）；

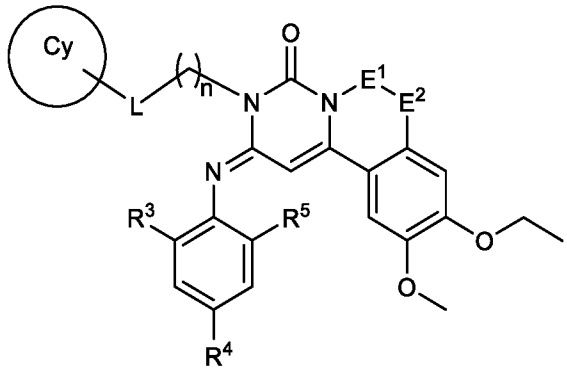
表5 实验分组

| 组别 | 动物数量 | 雾化溶液化合物浓度 | 给药时间 |
|---|---|---|---|
| 模型组 | 10 | - | 每天第一次烟熏前 30min |
| WX036 低剂量组 | 10 | 0.05 mg/ml | 每天第一次烟熏前 30min |
| WX036 高剂量组 | 10 | 0.15 mg/ml | 每天第一次烟熏前 30min |

实验结果见图 1 及图 2。

## 权利要求

1. 式（Ⅰ）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

环 Cy 选自 5 元杂环基或 5 元杂芳基，其中所述 5 元杂环基或 5 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、=O、卤素、氰基、$C_{1-12}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-6}$ 烷基)、$-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、-COOH、$-C(O)O(C_{1-6}$ 烷基)或 $C_{1-12}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-12}$ 烷基或 $C_{1-12}$ 烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

所述环 Cy 的环原子中至少含有一个氮原子；

L 选自$-N(R^6)-$、$-N(R^6)C(O)-$、$-C(O)N(R^6)-$、-O-、-S-、-OC(O)-、$-C(O)O-$、$-CH_2N(R^6)C(O)-$、$-CH_2C(O)N(R^6)-$、$-S(O)_2NH-$、$-NHS(O)_2-$或单键；

n 为 1、2、3 或 4；

$E^1$ 选自$-(CH_2)_m-$，其中 m 为 1、2 或 3；

$E^2$ 选自-O-、-NH-、-S-或单键；

$R^3$、$R^4$ 和 $R^5$ 分别独立地选自氢、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

每一个 $R^6$ 分别独立地选自氢、羟基或 $C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代。

2. 如权利要求 1 所述的式（Ⅰ）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中环 Cy 选自 5 元杂环基或 5 元杂芳基，其中所述 5 元杂环基或 5 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、=O、卤素、氰基、$C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-3}$ 烷基)、$-C(O)N(C_{1-3}$ 烷基$)_2$、-COOH、$-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、$C_{1-6}$ 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基；

任选地，其中环 Cy 选自 5 元杂环基或 5 元杂芳基，其中所述 5 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH$（$C_{1-3}$ 烷基）、$-C(O)N$（$C_{1-3}$ 烷基）$_2$、

-COOH、-C(O)O（$C_{1-3}$ 烷基）、$C_{1-6}$ 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基，其中所述 5 元杂环基任选地被一个或多个选自=O 的基团取代；

任选地，其中环 Cy 选自噁唑烷-2-酮基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基或异噁唑基，其中所述咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基或异噁唑基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-6}$ 烷基、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH($C_{1-3}$ 烷基)、-C(O)N($C_{1-3}$ 烷基)$_2$、-COOH、-C(O)O($C_{1-3}$ 烷基)、$C_{1-6}$ 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基；

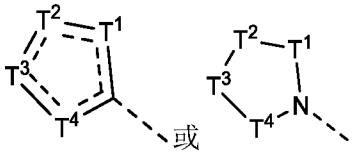
任选地，其中环 Cy 选自 5 元杂芳基，其中所述 5 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、氟、氯、溴、碘、氰基、$C_{1-3}$ 烷基、-C(O)$NH_2$、-C(O)O($C_{1-3}$ 烷基)、$C_{1-3}$ 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 $C_{1-3}$ 烷基；

任选地，其中环 Cy 选自咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基或异噁唑基，其中所述咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基或异噁唑基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、氟、氯、溴、碘、氰基、$C_{1-3}$ 烷基、-C(O)$NH_2$、-C(O)O（$C_{1-3}$ 烷基）、$C_{1-3}$ 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 $C_{1-3}$ 烷基；

任选地，其中环 Cy 选自 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、氟、氯、氰基、甲基、-C(O)$NH_2$、-C(O)$OCH_3$、甲氧基或三氟甲基；

任选地，其中环 Cy 选自咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基或异噁唑基，所述咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基或异噁唑基任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、氟、氯、氰基、甲基、-C(O)$NH_2$、-C(O)$OCH_3$、甲氧基或三氟甲基。

3. 如权利要求 1 所述的式（I）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中环 Cy 选自结构单元



；其中，

表示单键或双键；

$T^1$、$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 分别独立地选自 C=O、C($R^1$)、C($R^1$)$_2$、O、N($R^2$)、N 或 S；

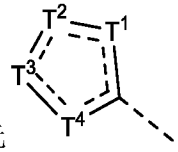
每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-12}$ 烷基、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH($C_{1-6}$ 烷基)、-C(O)N($C_{1-6}$ 烷基)$_2$、-COOH、-C(O)O($C_{1-6}$ 烷基)或 $C_{1-12}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-12}$ 烷基或 $C_{1-12}$ 烷氧基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

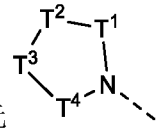
每一个 $R^2$ 分别独立地选自氢、羟基或 $C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

任选地，$T^1$ 选自 C($R^1$)、C($R^1$)$_2$ 或 N，$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 分别独立地选自 C=O、C($R^1$)、C($R^1$)$_2$、O、N($R^2$)、N 或 S；

任选地，$T^1$ 选自 $C(R^1)$或 N，$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 分别独立地选自 C=O、$C(R^1)$、O、$N(R^2)$、N 或 S；

任选地，$T^1$ 选自 $C(R^1)$或 N，$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 分别独立地选自 $C(R^1)$、O、$N(R^2)$、N 或 S；

任选地，在结构单元  中， $T^1$ 选自 $C(R^1)$或 N，$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 分别独立地选自 $C(R^1)$、O、$N(R^2)$ 或 N；

任选地，在结构单元  中，$T^1$ 选自 $C(R^1)_2$，$T^2$、$T^3$ 和 $T^4$ 分别独立地选自 C=O、$C(R^1)_2$ 或 O；

任选地，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH（$C_{1-3}$ 烷基）、$-C(O)N(C_{1-3}烷基)_2$、-COOH、-C(O)O（$C_{1-3}$ 烷基）或 $C_{1-6}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

任选地，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)O（$C_{1-3}$ 烷基）或 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

任选地，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)O（$C_{1-3}$ 烷基）或 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

任选地，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-3}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)OCH_3$ 或 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氨基或羟基取代；

任选地，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-3}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)OCH_3$ 或 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被一个或多个选自卤素、氨基或羟基取代；

任选地，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、$C_{1-3}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)OCH_3$ 或 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素、氨基或羟基取代；

任选地，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、氟、氯、氰基、甲基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)OCH_3$、甲氧基或三氟甲基；

任选地，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、$C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基任选地被被一个或多个选自卤素、氨基或羟基的基团取代；

任选地，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、$C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基；

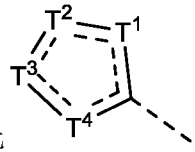
任选地，每一个 $R^1$ 分别独立地选自氢、氨基、羟基、甲基或甲氧基；

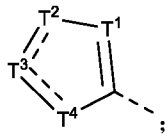
任选地，每一个 $R^2$ 分别独立地选自氢、羟基或 $C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被一个或多个卤素、氨基或羟基取代；

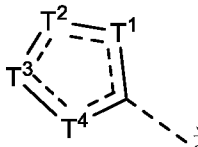
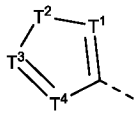
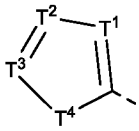
任选地，每一个 $R^2$ 分别独立地选自氢、羟基或 $C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素、氨基或羟基取代；

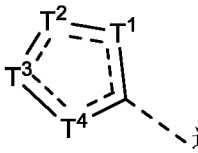
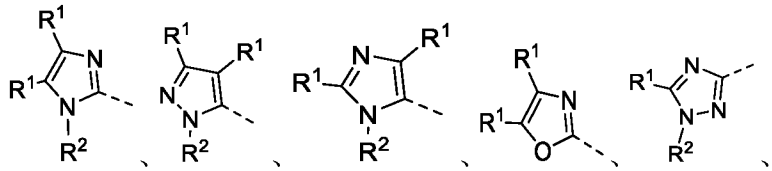
任选地，每一个 $R^2$ 分别独立地选自氢、羟基或甲基；

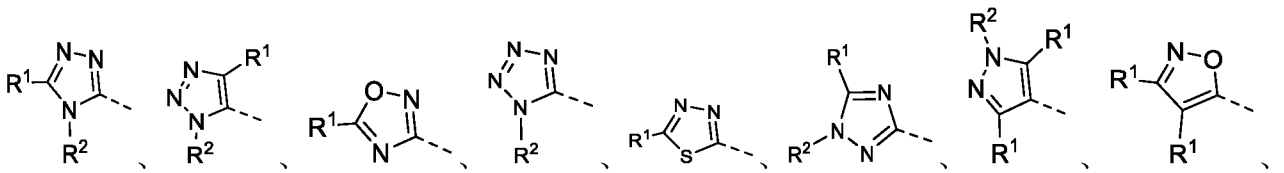
任选地，每一个 $R^2$ 分别独立地选自氢或甲基。

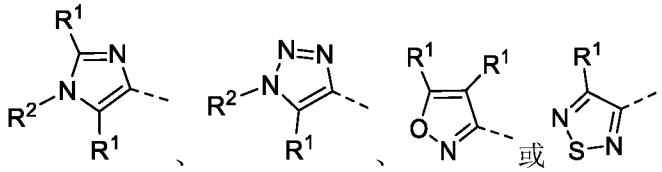
4. 如权利要求 3 所述的式（I）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中结构单元 

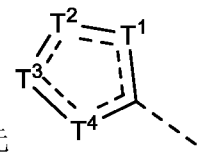
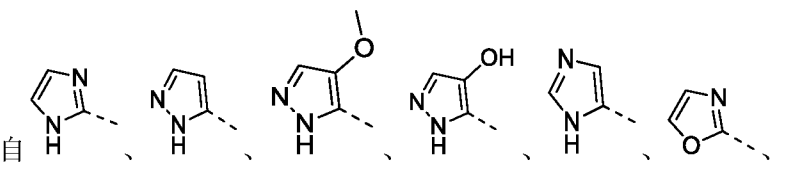
选自 ；

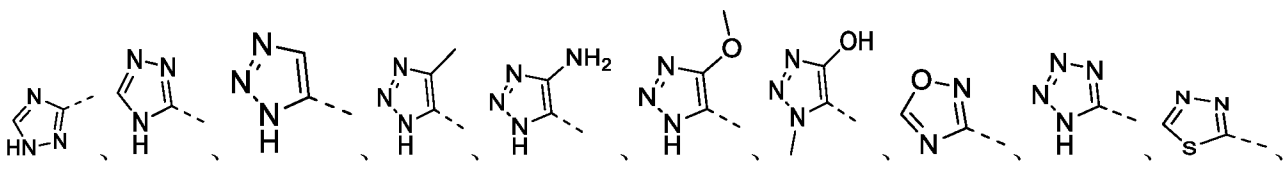
任选地，结构单元  选自  或 ；

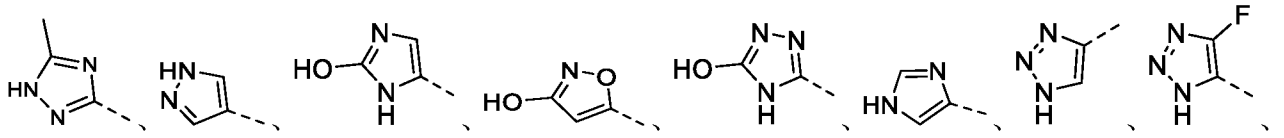
任选地，结构单元  选自 

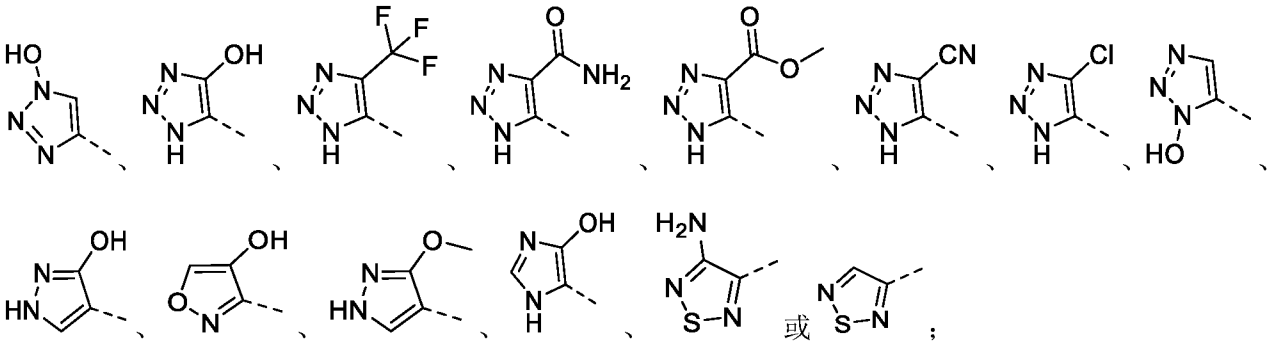


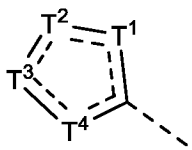
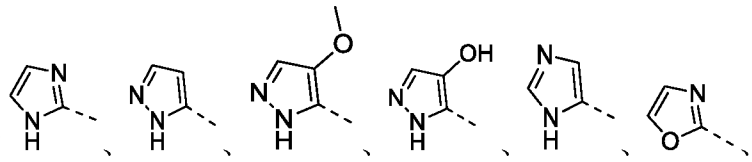
 或 ；

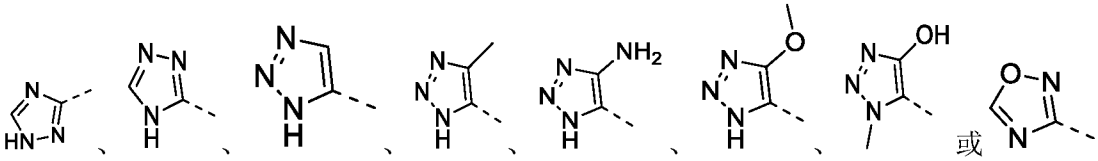
任选地，结构单元  选自 







任选地，结构单元  选自 



5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的式（Ⅰ）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中 L 选自-N($R^6$)-、-N($R^6$)C(O)-、-C(O)N($R^6$)-、-$CH_2$N($R^6$)C(O)-、- $CH_2$C(O)N($R^6$)-、-S(O)$_2$NH-、-NHS(O)$_2$-或单键；

任选地， L 选自-N($R^6$)-、-N($R^6$)C(O)-、-C(O)N($R^6$)-、-$CH_2$N($R^6$)C(O)-、-S(O)$_2$NH-或单键；

任选地，L 选自-N($R^6$)-、-N($R^6$)C(O)-、-C(O)N($R^6$)- 或-S(O)$_2$NH-；

任选地，L 选自-N($R^6$)-、-N($R^6$) C(O)-或-C(O)N($R^6$)-；

任选地，L 选自-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-或-C(O)N(OH)-、-S(O)$_2$NH-或单键；

任选地，L 选自-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-或-C(O)N(OH)-。

6. 如权利要求 1-4 中任一项所述的式（Ⅰ）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中 n 选自 1、2 或 3；

任选地，n 选自 1 或 2；

任选地，n 选自 2。

7. 如权利要求 1-4 中任一项所述的式（Ⅰ）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中 $R^3$、$R^4$ 和 $R^5$ 分别独立地选自卤素或 $C_{1-3}$ 烷基，其中所述 $C_{1-3}$ 烷基任选地被 1、2 或 3 个卤素、氨基或羟基取代；

任选地，$R^3$、$R^4$ 和 $R^5$ 分别独立地选自卤素或甲基，其中所述甲基任选地被 1、2 或 3 个卤素、氨基或羟基取代；

任选地，$R^3$、$R^4$ 和 $R^5$ 分别独立地选自甲基。

8. 如权利要求 1-4 中任一项所述的式（Ⅰ）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中每一个 $R^6$ 分别独立地选自氢、羟基或甲基，其中所述甲基任选地被 1、2 或 3 个卤素、氨基或羟基取代；

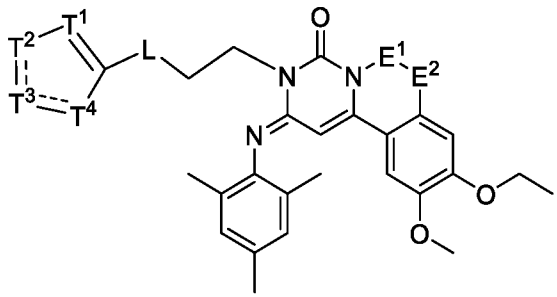
任选地， 每一个 $R^6$ 分别独立地选自氢、羟基或甲基；

任选地，每一个 $R^6$ 分别独立地选自氢或羟基。

9. 如权利要求 1-4 任一项所述的式（Ⅰ）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中 $E^1$ 选自-$(CH_2)_2$-或-$(CH_2)_3$-。

10. 如权利要求 1-4 任一项所述的式（Ⅰ）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中 $E^2$ 选自-O-或键。

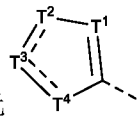
11. 如权利要求 1 所述的式（Ⅰ）化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，所述式（Ⅰ）化合物选自式（II）化合物



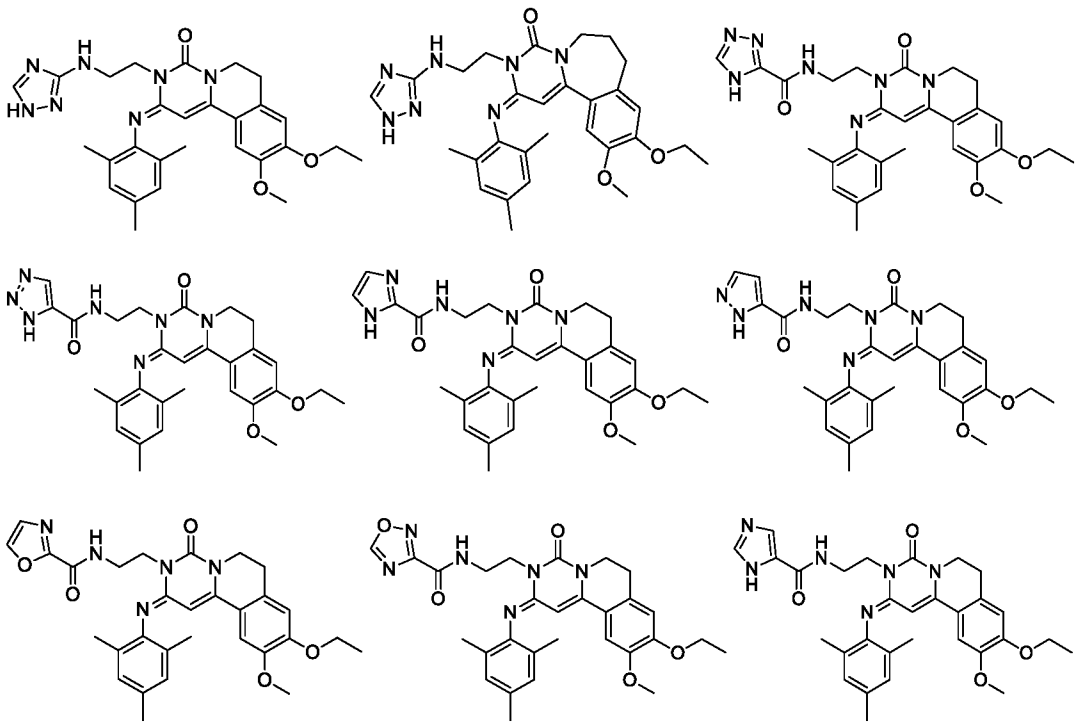
(II)

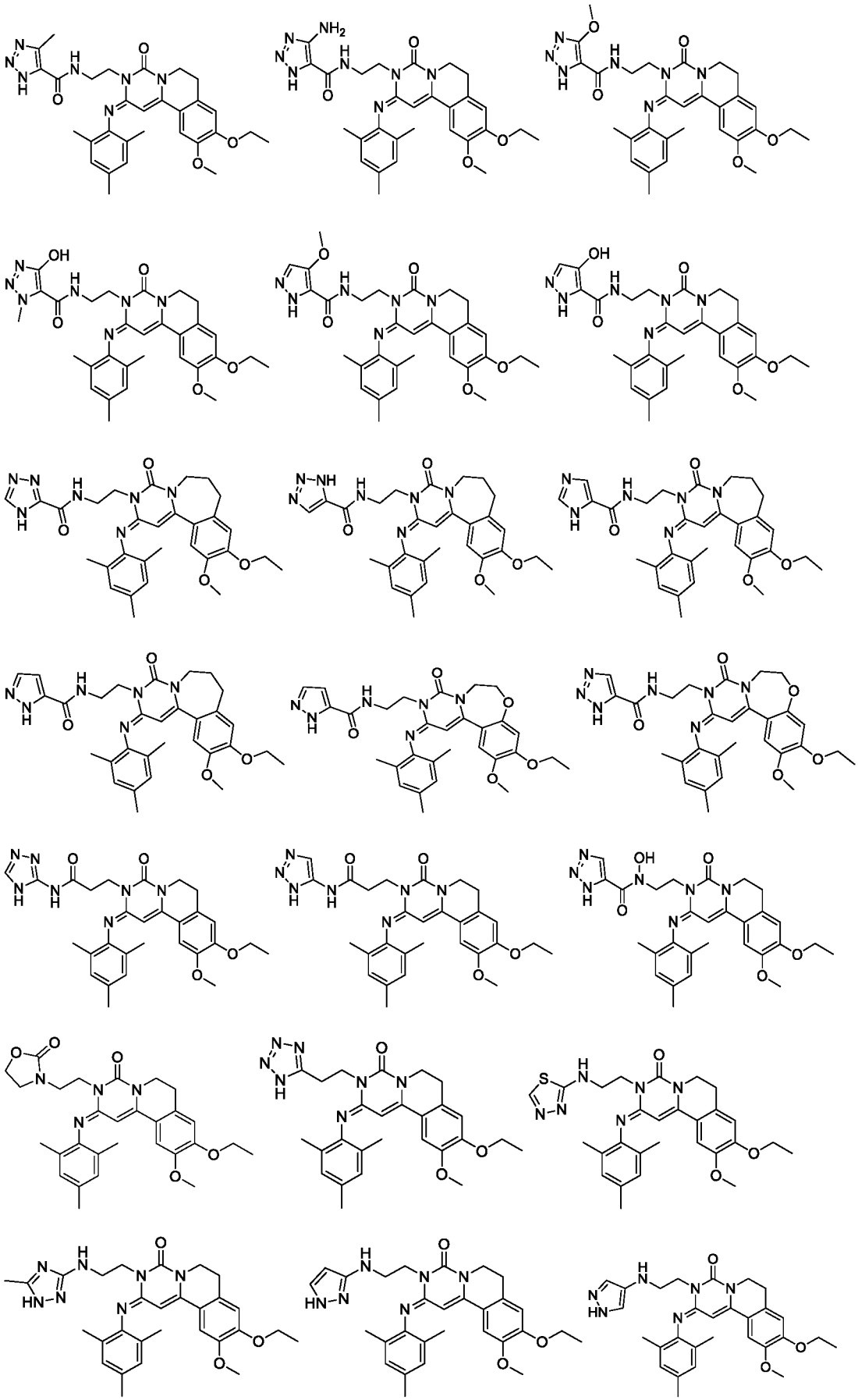
，

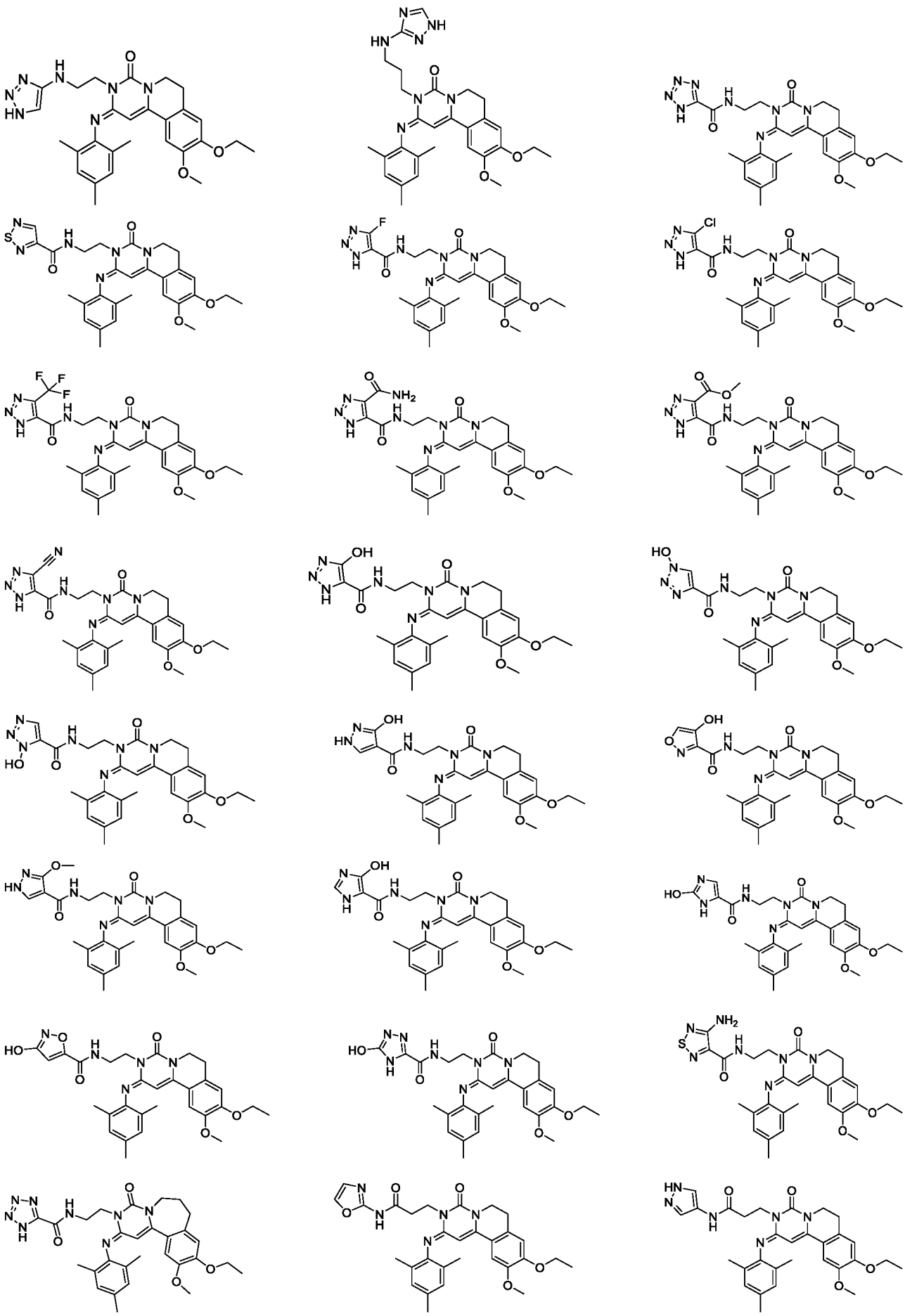
其中 $E^1$、$E^2$ 和 L 的定义如权利要求 1、5、9-10 中任一项所述；

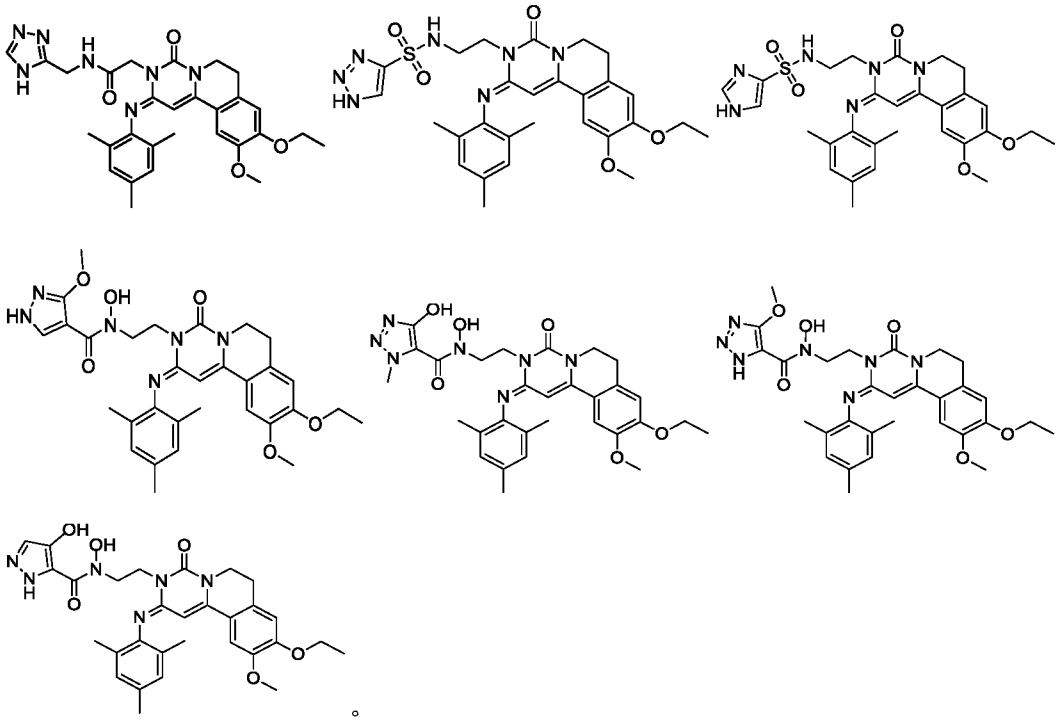
$T^1$、$T^2$、$T^3$、$T^4$ 以及结构单元  的定义如权利要求 3-4 中任一项所述。

12. 以下化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，









或



。

13. 一种药物组合物，包括如权利要求 1-12 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，还包括药学上可接受的辅料、载体或稀释剂。

14. 如权利要求 1-12 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或如权利要求 13 所述的药物组合物在制备用于治疗与 PDE3 和/或 PDE4 相关病症的药物中的应用，任选地，其中所述与 PDE3 和/或 PDE4 相关病症选自慢性阻塞性肺病或哮喘。

15. 一种治疗哺乳动物的与 PDE3 和/或 PDE4 相关病症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，给予治疗有效量的权利要求 1-12 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或如权利要求 13 所述的其药物组合物，任选地，其中所述与 PDE3 和/或 PDE4 相关病症选自慢性阻塞性肺病或哮喘。

说明书附图

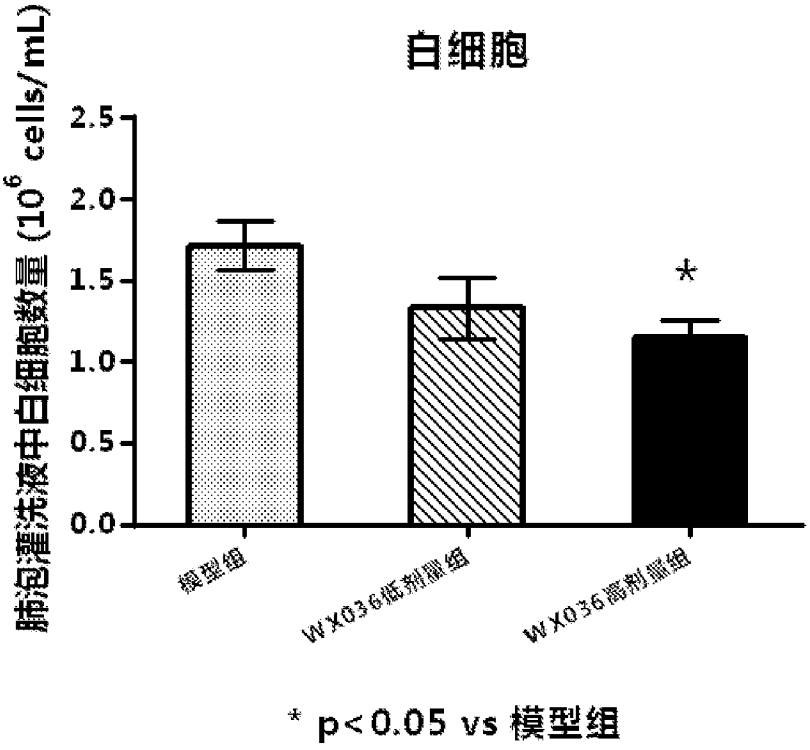

白细胞
肺泡灌洗液中白细胞数量 ($10^6$ cells/mL)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
*
模型组
WX036低剂量组
WX036高剂量组
* p<0.05 vs 模型组

图 1

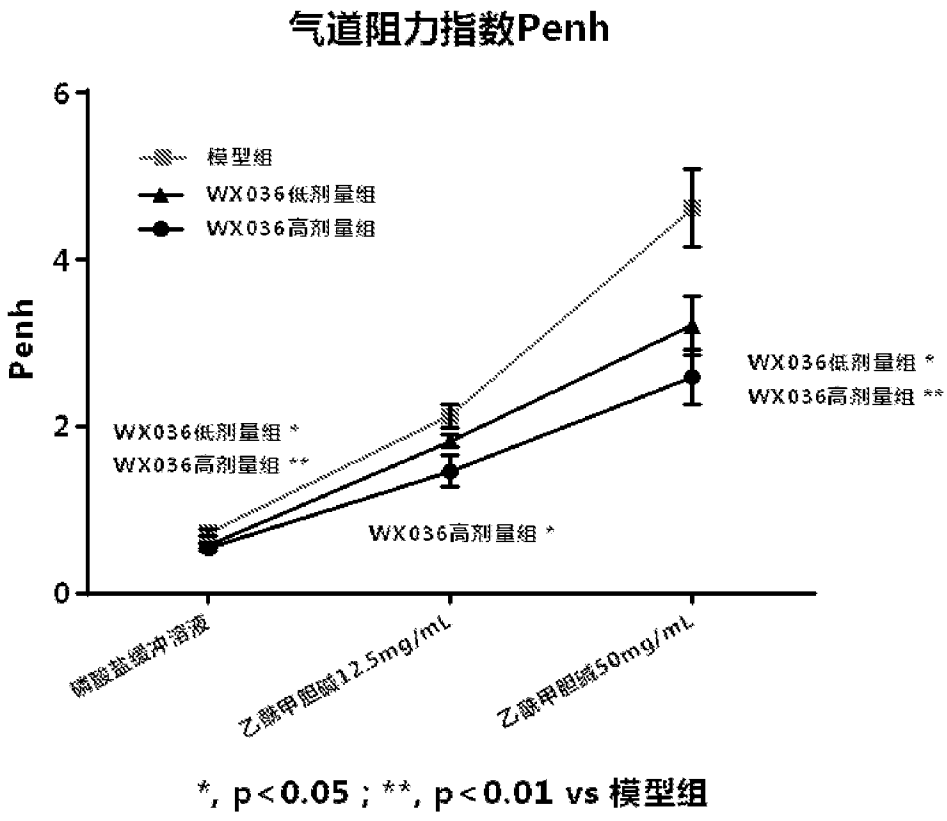

气道阻力指数Penh
Penh
6
4
2
0
模型组
WX036低剂量组
WX036高剂量组
WX036低剂量组 *
WX036高剂量组 **
WX036高剂量组 *
WX036低剂量组 *
WX036高剂量组 **
磷酸盐缓冲溶液
乙酰甲胆碱12.5mg/mL
乙酰甲胆碱50mg/mL
*, p<0.05 ; **, p<0.01 vs 模型组

图 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
**PCT/CN2019/095826**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 11/08(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; A61K; A61P

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

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

CNPAT, WPI, EPODOC, STN (REG, CAPLUS, CASLINK), 嘧啶, 支气管扩张, pyrimidine, brochodilator?, PDE3, PDE4

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | US 4482556 A (HOECHST AG) 13 November 1984 (1984-11-13)<br>description, columns 19 and 20, and claims 1-13 | 1-15 |
| A | CN 1348453 A (VILNALIS LIMITED) 08 May 2002 (2002-05-08)<br>embodiment 1, and claims 1-50 | 1-15 |
| A | EP 0124893 A2 (HOFFMANN LA ROCHE) 14 November 1984 (1984-11-14)<br>claims 1-11 | 1-15 |

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| **19 September 2019** | **15 October 2019** |

| Name and mailing address of the ISA/CN | Authorized officer |
|---|---|
| **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)**<br>**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**<br>**China** | |
| Facsimile No. **(86-10)62019451** | Telephone No. |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CN2019/095826**

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☑ Claims Nos.: **15**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

[1] Claim 15 relates to a treatment method of disease. The search is performed on the basis of the compound based on the general formula (I) and the pharmaceutical purposes thereof.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2019/095826**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|
| US 4482556 A | 13 November 1984 | FI 64370 C | 10 November 1983 |
| | | DK 267089 A | 01 June 1989 |
| | | DK 158789 C | 26 November 1990 |
| | | EG 12982 A | 31 March 1982 |
| | | PT 67265 A | 01 December 1977 |
| | | FI 64370 B | 29 July 1983 |
| | | AT 372383 B | 26 September 1983 |
| | | AT A784477 A | 15 February 1983 |
| | | PT 67265 B | 05 January 1981 |
| | | NL 185078 C | 16 January 1990 |
| | | BE 862785 A | 10 July 1978 |
| | | NO 774131 A | 07 November 1978 |
| | | JP S6312871 B2 | 23 March 1988 |
| | | FI 773286 A | 06 November 1978 |
| | | ES 475027 A1 | 16 May 1979 |
| | | NL 185078 B | 16 August 1989 |
| | | NO 821266 L | 07 November 1978 |
| | | NO 774131 L | 07 November 1978 |
| | | SE 7712513 L | 06 November 1978 |
| | | IL 53336 A | 29 February 1984 |
| | | SE 439307 B | 10 June 1985 |
| | | SE 8206619 D0 | 19 November 1982 |
| | | FR 2389623 B1 | 31 October 1980 |
| | | NO 821266 A | 07 November 1978 |
| | | IT 1192252 B | 31 March 1988 |
| | | DK 489477 A | 06 November 1978 |
| | | JP S6041677 A | 05 March 1985 |
| | | SE 436357 B | 03 December 1984 |
| | | US 4598148 A | 01 July 1986 |
| | | ES 464776 A1 | 01 January 1979 |
| | | ZA 7706706 B | 30 August 1978 |
| | | BE 862785 A1 | 10 July 1978 |
| | | ZA 7706706 A | 30 August 1978 |
| | | JP S53137997 A | 01 December 1978 |
| | | NO 148032 C | 27 July 1983 |
| | | GR 72114 B | 15 September 1983 |
| | | SE 8206619 L | 19 November 1982 |
| | | JP S6225150 B2 | 01 June 1987 |
| | | NO 148032 B | 18 April 1983 |
| | | IL 53336 D0 | 31 January 1978 |
| | | CH 642949 A5 | 15 May 1984 |
| | | DK 267089 D0 | 01 June 1989 |
| | | ES 472606 A1 | 16 February 1979 |
| | | IT 7822619 D0 | 21 April 1978 |
| | | CH 640854 A5 | 31 January 1984 |
| | | NL 7800149 A | 07 November 1978 |
| | | FR 2389623 A1 | 01 December 1978 |
| | | DK 158789 B | 16 July 1990 |
| CN 1348453 A | 08 May 2002 | WO 0058308 A1 | 05 October 2000 |
| | | BR 0009446 A | 15 January 2002 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2019/095826**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | PT | 1165558 | E | 27 February 2004 |
| | | JP | 2002540207 | A | 26 November 2002 |
| | | AU | 4127400 | A | 16 October 2000 |
| | | EP | 1165558 | B1 | 24 September 2003 |
| | | US | 2012302533 | A1 | 29 November 2012 |
| | | CA | 2368413 | A1 | 05 October 2000 |
| | | US | 6794391 | B2 | 21 September 2004 |
| | | US | 2008206163 | A1 | 28 August 2008 |
| | | CA | 2368413 | C | 29 July 2008 |
| | | AU | 773504 | B2 | 27 May 2004 |
| | | NO | 20014728 | D0 | 28 September 2001 |
| | | PT | 1165558 | T | 27 February 2004 |
| | | DE | 60005493 | D1 | 30 October 2003 |
| | | BR | PI0009446 | B1 | 01 November 2016 |
| | | US | 7378424 | B2 | 27 May 2008 |
| | | EP | 1165558 | A1 | 02 January 2002 |
| | | NO | 20014728 | L | 23 November 2001 |
| | | NZ | 514158 | A | 29 March 2000 |
| | | CN | 100415743 | C | 03 September 2008 |
| | | NO | 20014728 | A | 23 November 2001 |
| | | US | 8242127 | B2 | 14 August 2012 |
| | | JP | 4685243 | B2 | 18 May 2011 |
| | | MX | PA01009846 | A | 24 June 2003 |
| | | US | 2004176353 | A1 | 09 September 2004 |
| | | ES | 2208310 | T3 | 16 June 2004 |
| | | US | 7105663 | B2 | 12 September 2006 |
| | | AT | 250602 | T | 15 October 2003 |
| | | DE | 60005493 | T2 | 01 July 2004 |
| | | US | 2004171828 | A1 | 02 September 2004 |
| | | US | 2003036542 | A1 | 20 February 2003 |
| | | DK | 1165558 | T3 | 09 February 2004 |
| EP 0124893 A2 | 14 November 1984 | CS | 325584 | A2 | 15 August 1985 |
| | | CS | 8403255 | A2 | 15 August 1985 |
| | | NZ | 207981 | A | 29 May 1987 |
| | | NO | 841780 | L | 06 November 1984 |
| | | CS | 243486 | B2 | 12 June 1986 |
| | | ES | 532172 | A0 | 01 June 1985 |
| | | PH | 19219 | A | 12 February 1986 |
| | | CA | 1237429 | A | 31 May 1988 |
| | | FI | 841619 | A0 | 25 April 1984 |
| | | IL | 71711 | A | 31 August 1987 |
| | | NO | 841780 | A | 06 November 1984 |
| | | MC | 1600 | A | 09 May 1985 |
| | | AU | 2751084 | A | 08 November 1984 |
| | | HU | T34025 | A | 28 January 1985 |
| | | DK | 198784 | D0 | 17 April 1984 |
| | | DK | 198784 | A | 06 November 1984 |
| | | FI | 841619 | A | 06 November 1984 |
| | | ES | 8505369 | A1 | 01 June 1985 |
| | | MC | 1600 | A1 | 09 May 1985 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2019/095826**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | PT | 78549 | A | 01 June 1984 |
| | | PT | 78549 | B | 15 September 1986 |
| | | EP | 0124893 | A3 | 11 November 1987 |
| | | ES | 532172 | D0 | 01 June 1985 |
| | | IL | 71711 | D0 | 30 September 1984 |
| | | US | 4581172 | A | 08 April 1986 |
| | | ZW | 6284 | A1 | 30 October 1985 |

# 国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/095826

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 11/08(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNPAT, WPI, EPODOC, STN(REG, CAPLUS, CASLINK), 嘧啶, 支气管扩张, pyrimidine, brochodilator?,PDE3, PDE4

C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件，必要时，指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|---|---|---|
| X | US 4482556 A (HOECHST AG) 1984年 11月 13日 (1984-11-13)<br>说明书19-20栏，权利要求1-13 | 1-15 |
| A | CN 1348453 A (韦尔纳利斯有限公司) 2002年 5月 8日 (2002-05-08)<br>实施例1，权利要求1-50 | 1-15 |
| A | EP 0124893 A2 (HOFFMANN LA ROCHE) 1984年 11月 14日 (1984-11-14)<br>权利要求1-11 | 1-15 |

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

| 国际检索实际完成的日期 | 国际检索报告邮寄日期 |
|---|---|
| 2019年 9月 19日 | 2019年 10月 15日 |
| ISA/CN的名称和邮寄地址<br>中国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451 | 受权官员<br>张茹<br>电话号码 (86-10)53962147 |

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

# 国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/095826

## 第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☐ 权利要求：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

2. ☑ 权利要求： 15
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
[1] 权利要求15涉及疾病的治疗方法，本检索是基于通式(Ⅰ)化合物及其相应的制药用途做出的。

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

# 国际检索报告
## 关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/095826

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日<br>(年/月/日) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| US | 4482556 | A | 1984年 11月 13日 | FI | 64370 | C | 1983年 11月 10日 |
| | | | | DK | 267089 | A | 1989年 6月 1日 |
| | | | | DK | 158789 | C | 1990年 11月 26日 |
| | | | | EG | 12982 | A | 1982年 3月 31日 |
| | | | | PT | 67265 | A | 1977年 12月 1日 |
| | | | | FI | 64370 | B | 1983年 7月 29日 |
| | | | | AT | 372383 | B | 1983年 9月 26日 |
| | | | | AT | A784477 | A | 1983年 2月 15日 |
| | | | | PT | 67265 | B | 1981年 1月 5日 |
| | | | | NL | 185078 | C | 1990年 1月 16日 |
| | | | | BE | 862785 | A | 1978年 7月 10日 |
| | | | | NO | 774131 | A | 1978年 11月 7日 |
| | | | | JP | S6312871 | B2 | 1988年 3月 23日 |
| | | | | FI | 773286 | A | 1978年 11月 6日 |
| | | | | ES | 475027 | A1 | 1979年 5月 16日 |
| | | | | NL | 185078 | B | 1989年 8月 16日 |
| | | | | NO | 821266 | L | 1978年 11月 7日 |
| | | | | NO | 774131 | L | 1978年 11月 7日 |
| | | | | SE | 7712513 | L | 1978年 11月 6日 |
| | | | | IL | 53336 | A | 1984年 2月 29日 |
| | | | | SE | 439307 | B | 1985年 6月 10日 |
| | | | | SE | 8206619 | D0 | 1982年 11月 19日 |
| | | | | FR | 2389623 | B1 | 1980年 10月 31日 |
| | | | | NO | 821266 | A | 1978年 11月 7日 |
| | | | | IT | 1192252 | B | 1988年 3月 31日 |
| | | | | DK | 489477 | A | 1978年 11月 6日 |
| | | | | JP | S6041677 | A | 1985年 3月 5日 |
| | | | | SE | 436357 | B | 1984年 12月 3日 |
| | | | | US | 4598148 | A | 1986年 7月 1日 |
| | | | | ES | 464776 | A1 | 1979年 1月 1日 |
| | | | | ZA | 7706706 | B | 1978年 8月 30日 |
| | | | | BE | 862785 | A1 | 1978年 7月 10日 |
| | | | | ZA | 7706706 | A | 1978年 8月 30日 |
| | | | | JP | S53137997 | A | 1978年 12月 1日 |
| | | | | NO | 148032 | C | 1983年 7月 27日 |
| | | | | GR | 72114 | B | 1983年 9月 15日 |
| | | | | SE | 8206619 | L | 1982年 11月 19日 |
| | | | | JP | S6225150 | B2 | 1987年 6月 1日 |
| | | | | NO | 148032 | B | 1983年 4月 18日 |
| | | | | IL | 53336 | D0 | 1978年 1月 31日 |
| | | | | CH | 642949 | A5 | 1984年 5月 15日 |
| | | | | DK | 267089 | D0 | 1989年 6月 1日 |
| | | | | ES | 472606 | A1 | 1979年 2月 16日 |
| | | | | IT | 7822619 | D0 | 1978年 4月 21日 |
| | | | | CH | 640854 | A5 | 1984年 1月 31日 |
| | | | | NL | 7800149 | A | 1978年 11月 7日 |
| | | | | FR | 2389623 | A1 | 1978年 12月 1日 |
| | | | | DK | 158789 | B | 1990年 7月 16日 |
| CN | 1348453 | A | 2002年 5月 8日 | WO | 0058308 | A1 | 2000年 10月 5日 |
| | | | | BR | 0009446 | A | 2002年 1月 15日 |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/095826

| 检索报告引用的专利文件 | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | | 公布日<br>(年/月/日) |
|---|---|---|---|---|
| | | PT 1165558 | E | 2004年 2月 27日 |
| | | JP 2002540207 | A | 2002年 11月 26日 |
| | | AU 4127400 | A | 2000年 10月 16日 |
| | | EP 1165558 | B1 | 2003年 9月 24日 |
| | | US 2012302533 | A1 | 2012年 11月 29日 |
| | | CA 2368413 | A1 | 2000年 10月 5日 |
| | | US 6794391 | B2 | 2004年 9月 21日 |
| | | US 2008206163 | A1 | 2008年 8月 28日 |
| | | CA 2368413 | C | 2008年 7月 29日 |
| | | AU 773504 | B2 | 2004年 5月 27日 |
| | | NO 20014728 | D0 | 2001年 9月 28日 |
| | | PT 1165558 | T | 2004年 2月 27日 |
| | | DE 60005493 | D1 | 2003年 10月 30日 |
| | | BR PI0009446 | B1 | 2016年 11月 1日 |
| | | US 7378424 | B2 | 2008年 5月 27日 |
| | | EP 1165558 | A1 | 2002年 1月 2日 |
| | | NO 20014728 | L | 2001年 11月 23日 |
| | | NZ 514158 | A | 2000年 3月 29日 |
| | | CN 100415743 | C | 2008年 9月 3日 |
| | | NO 20014728 | A | 2001年 11月 23日 |
| | | US 8242127 | B2 | 2012年 8月 14日 |
| | | JP 4685243 | B2 | 2011年 5月 18日 |
| | | MX PA01009846 | A | 2003年 6月 24日 |
| | | US 2004176353 | A1 | 2004年 9月 9日 |
| | | ES 2208310 | T3 | 2004年 6月 16日 |
| | | US 7105663 | B2 | 2006年 9月 12日 |
| | | AT 250602 | T | 2003年 10月 15日 |
| | | DE 60005493 | T2 | 2004年 7月 1日 |
| | | US 2004171828 | A1 | 2004年 9月 2日 |
| | | US 2003036542 | A1 | 2003年 2月 20日 |
| | | DK 1165558 | T3 | 2004年 2月 9日 |
| EP 0124893 A2 | 1984年 11月 14日 | CS 325584 | A2 | 1985年 8月 15日 |
| | | CS 8403255 | A2 | 1985年 8月 15日 |
| | | NZ 207981 | A | 1987年 5月 29日 |
| | | NO 841780 | L | 1984年 11月 6日 |
| | | CS 243486 | B2 | 1986年 6月 12日 |
| | | ES 532172 | A0 | 1985年 6月 1日 |
| | | PH 19219 | A | 1986年 2月 12日 |
| | | CA 1237429 | A | 1988年 5月 31日 |
| | | FI 841619 | A0 | 1984年 4月 25日 |
| | | IL 71711 | A | 1987年 8月 31日 |
| | | NO 841780 | A | 1984年 11月 6日 |
| | | MC 1600 | A | 1985年 5月 9日 |
| | | AU 2751084 | A | 1984年 11月 8日 |
| | | HU T34025 | A | 1985年 1月 28日 |
| | | DK 198784 | D0 | 1984年 4月 17日 |
| | | DK 198784 | A | 1984年 11月 6日 |
| | | FI 841619 | A | 1984年 11月 6日 |
| | | ES 8505369 | A1 | 1985年 6月 1日 |
| | | MC 1600 | A1 | 1985年 5月 9日 |

# 国际检索报告
## 关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/095826

| 检索报告引用的专利文件 | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日<br>(年/月/日) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | PT | 78549 | A | 1984年 6月 1日 |
| | | PT | 78549 | B | 1986年 9月 15日 |
| | | EP | 0124893 | A3 | 1987年 11月 11日 |
| | | ES | 532172 | D0 | 1985年 6月 1日 |
| | | IL | 71711 | D0 | 1984年 9月 30日 |
| | | US | 4581172 | A | 1986年 4月 8日 |
| | | ZW | 6284 | A1 | 1985年 10月 30日 |