

(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  
2024年7月18日 (18.07.2024)



(10) 国际公布号  
**WO 2024/149366 A1**

- (51) 国际专利分类号:  
*C07D 471/04* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2024/071961
- (22) 国际申请日: 2024年1月12日 (12.01.2024)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
202310056662.X 2023年1月13日 (13.01.2023) CN
- (71) 申请人: 武汉朗来科技发展有限公司 (WUHAN CREATERNA SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。
- (72) 发明人: 胡钦铨 (HU, Qinquan); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 娄军 (LOU, Jun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 王亮 (WANG, Liang); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 张轶涵 (ZHANG, Yihan); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。
- (74) 代理人: 北京知元同创知识产权代理事务所 (普通合伙) (BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM); 中国北京市海淀区上地东路35号院1号楼4层3-509, Beijing 100085 (CN)。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING INTERMEDIATE OF ROCK INHIBITOR

(54) 发明名称: 一种ROCK抑制剂中间体的制备方法

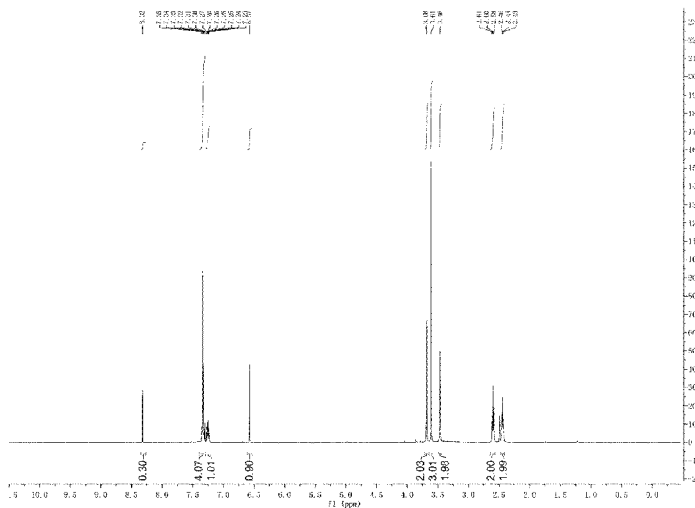
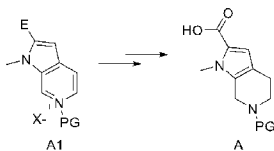


图 3

(57) Abstract: Provided in the present invention are a method for preparing an intermediate of a ROCK inhibitor as represented by formula (A) and a method using same for preparing the ROCK inhibitor. By means of a rational route sequence, the number of steps of the whole route is reduced, multi-step continuous feeding can be achieved, and post-treatment is simple. In addition, the yield of each step and the overall yield are higher, and the method has few byproducts, high product purity, a short reaction route, simple operation, controllable product quality and good safety, and is suitable for industrialized scale production.

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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:

— 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))。

---

(57) 摘要: 本发明提供了一种式(A)所示的ROCK抑制剂中间体的制备方法及其用于制备ROCK抑制剂的方法。通过合理的路线顺序降低了整体路线步数, 且可以实现多步连投, 后处理简单; 同时各步骤及总体收率均较高, 副产物少, 产物纯度高, 反应路线短, 操作简单, 产品质量可控, 安全性好, 适宜于工业化放大生产。

### 一种ROCK抑制剂中间体的制备方法

本发明要求享有于2023年1月13日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202310056662.X，名称为“一种ROCK抑制剂中间体的制备方法”的在先申请的优先权。该在先申请的全文通过引用的方式结合于本发明中。

#### 技术领域

本发明属于药物化合物的制备方法领域，具体涉及一种 ROCK 抑制剂中间体的制备方法。

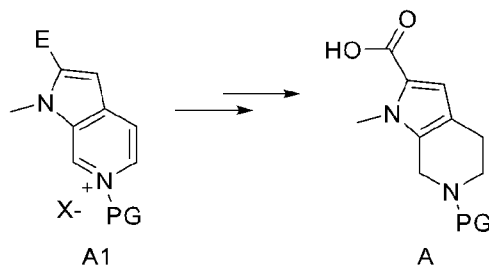
#### 背景技术

ROCK (Rho-associated protein kinase) 又称 Rho 激酶 (Rho-associated kinase), 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是目前功能研究最为详细的 Rho 下游靶效应分子。ROCK 分布于全身组织, 包括 ROCK1 (ROK $\beta$ , p160-ROCK) 和 ROCK2 (ROK $\alpha$ ) 亚型, 调节肌动蛋白丝组装和激动蛋白收缩, 调控多种细胞的损伤应答, 尤其是上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞, 介导 IPF 发病机制中的纤维化进程; ROCK 也在涉及自身免疫和炎症方面的许多信号途径中发挥作用。ROCK 信号可干扰多种纤维化起始条件, 减少成纤维细胞活化和胶原沉积, 改善器官功能。有临床前研究表明, ROCK1 和 ROCK2 均在肺纤维化中发挥作用。ROCK 激酶在 IPF 患者以及疾病相关动物模型肺部激活, 而 ROCK 激酶抑制剂可以预防模型中的组织纤维化过程, 并诱导已经建立的纤维化出现消退。对于抑制 ROCK1 和 ROCK2 的安全性方面, 有证据表明, ROCK 抑制剂虽然可舒张血管, 但不一定会诱发全身性低血压。因此, ROCK 激酶抑制剂具有治疗特发性肺间质纤维化的巨大潜力。

目前全球已上市的 ROCK 抑制剂主要为法舒地尔、瑞舒地尔以及奈他地尔, 适应症主要为脑血管痉挛、青光眼和眼压高, 暂无 IPF 适应症的 ROCK 抑制剂上市。专利申请 CN113929678A 公开了一种 ROCK 抑制剂, 对 ROCK2 有较好的选择性抑制效果。该专利申请还公开了该类化合物的制备方法, 但存在合成路线长, 制备和纯化操作冗杂, 中间体及终产物产率和纯度低, 放大效应明显, 质量控制难, 成本高, 不适用于工业生产等问题, 不能满足工业化规模生产的需要。

#### 发明内容

本发明提供了一种下式 A 所示化合物的制备方法, 包括以下步骤 (1) 或 (2):



其中, 所述式 A 所示化合物由式 A1 经步骤 (1) 或步骤 (2) 制备得到:

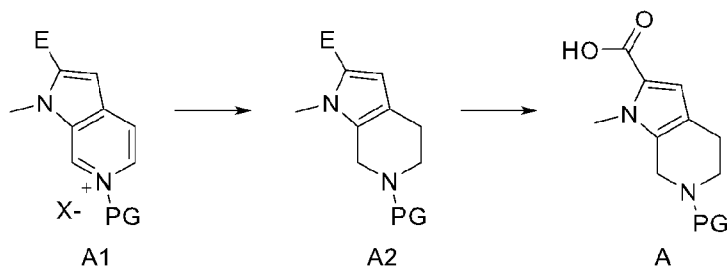
PG 为离去基团, 优选为无取代或任选被一个、两个或更多个如下基团取代的苄基: 卤素、CN、OH、氨基、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、C(=O)OH、C(=O)OR<sub>pg1</sub>、C(=O)R<sub>pg2</sub>、酰胺基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基或 C<sub>6-12</sub>芳基, 例如为苄基、对甲氧基苄基、对甲基苄基或 2,4-二甲氧基苄基; R<sub>pg1</sub> 和 R<sub>pg2</sub> 相同或不同, 彼此独立地选自 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或 C<sub>6-12</sub>芳基;

X 为卤素, 例如为 Cl、Br 或 I;

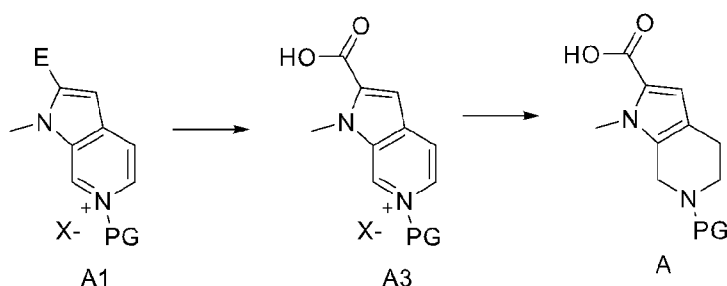
E 为 H、卤素、-CHO、-C(=O)OR<sub>e</sub> 或者 -C(=O)C(R<sub>e1</sub>)(R<sub>e2</sub>)(R<sub>e3</sub>); R<sub>e</sub> 为 H、C<sub>1-6</sub>烷基、碱性基团或碱根离

子, 例如为  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、甲基、乙基、正丙基或异丙基;  $\text{R}_{e1}$ 、 $\text{R}_{e2}$  和  $\text{R}_{e3}$  相同或不同, 彼此独立地为 Cl、Br 或 I;

步骤 (1): 化合物 A1 先进行还原反应得到化合物 A2, 化合物 A2 再进行羧基化反应得到式 A 所示化合物;

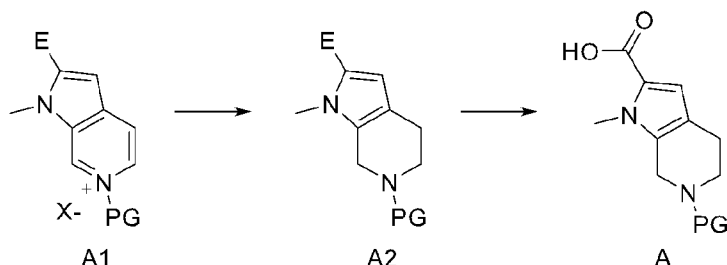


步骤 (2): 化合物 A1 先进行羧基化反应得到化合物 A3, 化合物 A3 再进行还原反应得到式 A 所示化合物;



且, 当步骤 (1) 或 (2) 中 E 为 H 时, 将 E 为 H 的化合物 A1 或 A2 先与  $\text{X}_1\text{-C(=O)C(R}_{e1}\text{)(R}_{e2}\text{)(R}_{e3}\text{)}$  进行取代反应得到 E 为  $-\text{C(=O)C(R}_{e1}\text{)(R}_{e2}\text{)(R}_{e3}\text{)}$  的化合物 A1 或 A2, 再按照步骤 (1) 和/或 (2) 的路线制备得到式 A 所示化合物;  $\text{X}_1$  为卤素, 例如为 Cl、Br 或 I。

根据本发明的实施方案, 式 A 所示化合物的制备方法, 包括以下步骤: 化合物 A1 先进行还原反应得到化合物 A2, 化合物 A2 再进行羧基化反应得到式 A 所示化合物;



其中, E、X、PG 如任一项所述定义;

且, 当 E 为 H 时, 将 E 为 H 的 A2 先与  $\text{X}_1\text{-C(=O)C(R}_{e1}\text{)(R}_{e2}\text{)(R}_{e3}\text{)}$  进行取代反应得到 E 为  $-\text{C(=O)C(R}_{e1}\text{)(R}_{e2}\text{)(R}_{e3}\text{)}$  的化合物 A2, E 为  $-\text{C(=O)C(R}_{e1}\text{)(R}_{e2}\text{)(R}_{e3}\text{)}$  的化合物 A2 再进行羧基化反应得到式 A 所示化合物;  $\text{R}_{e1}$ 、 $\text{R}_{e2}$  和  $\text{R}_{e3}$  相同或不同, 彼此独立地为 Cl、Br 或 I。

根据本发明的实施方案, 所述还原反应可以在还原剂作用下进行, 所述还原剂为硼氢化钠、氰基硼氢化钠、醋酸硼氢化钠、硼氢化钾、硼烷或氢化锂铝。

根据本发明的实施方案, 所述还原反应可以在溶剂存在下进行, 所述溶剂可以为有机溶剂、水或其混合溶剂, 例如为甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、四氢呋喃或水中的至少一种, 优选为甲醇、乙醇、水和甲醇的混合溶剂、水和乙醇的混合溶剂。

根据本发明的实施方案，所述还原反应的温度可以为-20-50°C，例如为10-30°C。

根据本发明的实施方案，所述还原反应的时间可以为0.1-24h，例如为0.5-14h。

根据本发明的实施方案，当E为卤素时，所述羧基化反应为插羧反应；当E为-CHO时，所述羧基化反应为氧化反应；当E为-C(=O)OR<sub>c</sub>或者-C(=O)C(R<sub>c1</sub>)(R<sub>c2</sub>)(R<sub>c3</sub>)时，所述羧基化反应为水解反应。

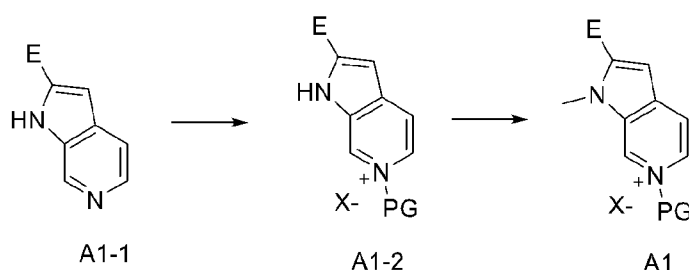
根据本发明的实施方案，所述水解反应可以在碱作用下进行，所述碱可以为无机碱，例如为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸铯或磷酸钾。

根据本发明的实施方案，所述水解反应可以在溶剂存在下进行，所述溶剂可以为有机溶剂、水或其混合溶剂，例如为水、四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷、甲苯或丙酮中的至少一种，优选为水、水和甲醇的混合溶剂、水和乙醇的混合溶剂。

根据本发明的实施方案，所述水解反应的温度可以为0-120°C，优选为10-80°C，例如为20-60°C。

根据本发明的实施方案，所述水解反应的时间可以为1-48h，例如为1-14h。

根据本发明的实施方案，所述化合物A1的制备方法包括以下步骤：



其中，E、PG和X彼此独立地具有上文所述的定义；

(a) 化合物A1-1与化合物PG-X反应得到化合物A1-2；

(b) 化合物A1-2与甲基化试剂反应得到化合物A1。

根据本发明的实施方案，步骤(a)反应结束后的反应液可无需后处理直接用于步骤(b)的反应。

根据本发明的实施方案，所述甲基化试剂可以为碘甲烷、硫酸二甲酯、磷酸三甲酯。

根据本发明的实施方案，步骤(a)和步骤(b)可以在溶剂存在下进行，所述溶剂为乙腈、四氢呋喃、1,4-二氧六环、2-甲基四氢呋喃中的至少一种。

根据本发明的实施方案，步骤(a)的反应温度可以为0-80°C，优选为20-50°C，更优选为25-40°C，例如为25°C、35°C或40°C。

根据本发明的实施方案，步骤(a)的反应时间为2-24h，优选为3-15h，例如为3h、5h、6h或14h。

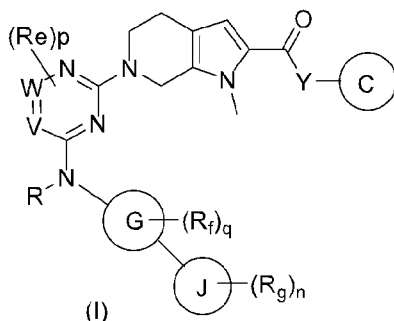
根据本发明的实施方案，步骤(a)中，化合物PG-X可以分批与化合物A1-1反应。

根据本发明的实施方案，步骤(a)中，化合物PG-X与化合物A1-1的摩尔比为(0.9-1.2):1，优选为0.9:1或1:1。

根据本发明的实施方案，步骤(b)的温度可以为0-60°C，优选为20-50°C，更优选为25-45°C，例如为25、35°C或45°C。

根据本发明的实施方案，步骤(b)的反应时间2-48h，优选为10-40h，例如为12h、14h或40h。

本发明还提供了所述式A化合物的制备方法在制备式(I)所示化合物中的应用，



其中：

R 为 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基；

W、V 相同或不同，各自独立地选自 CH 或者 N，且 W 和 V 不同时为 N；

Y 选自化学键、-NH-或-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)-；所述-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)-中的 C<sub>1-6</sub> 烷基无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sub>s</sub> 取代；

当 Y 为化学键时，环 C 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sub>a</sub> 取代的如下基团：3-6 元杂环基或 5-12 元杂芳基；所述 R<sub>a</sub> 选自 F、Cl、CN、OH 或任选被一个、两个或更多个卤素取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基；

当 Y 为-NH-或-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)-时，环 C 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sub>b</sub> 取代的如下基团：C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基、3-6 元杂环基或 5-12 元杂芳基；所述 R<sub>b</sub> 选自 F、Cl、CN、OH、F 或 Cl 取代的 5-12 元杂芳基；

所述环 G 不存在或为 C<sub>6-12</sub> 芳基；

所述环 J 为 5-12 元杂芳基，优选为吡唑基或咪唑基；

所述 R<sub>c</sub> 选自卤素、CN、OH，无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sub>s</sub> 取代的如下基团：C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>6-12</sub> 芳基、3-6 元杂环基或 5-12 元杂芳基；

所述 R<sub>s</sub> 选自卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>6-12</sub> 芳基或 5-12 元杂芳基；

所述 R<sub>g</sub> 和 R<sub>f</sub> 各自独立地选自卤素，优选为 F 或 Cl；

p 为 0、1、2、3 或 4；

q 为 0、1、2、3 或 4；

n 为 0、1 或 2。

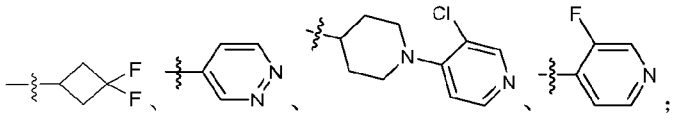
在一些实施方案中，当 Y 为化学键时，所述环 C 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sub>a</sub> 取代的如下基团：氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环戊烷基。

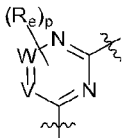
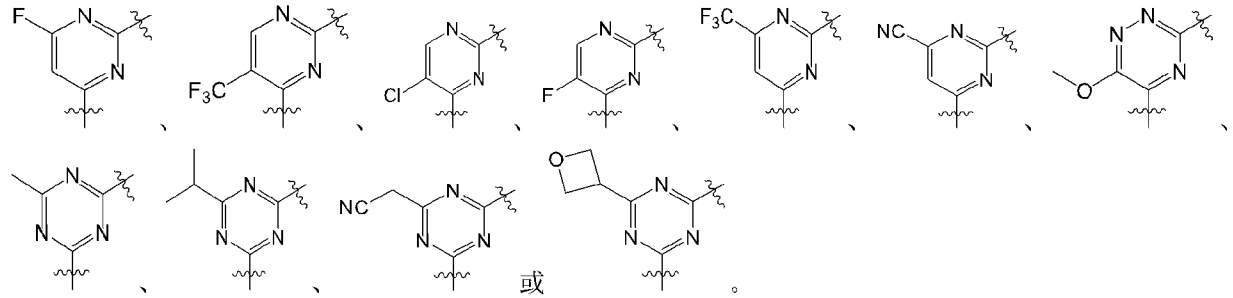
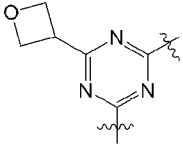
在一些实施方案中，当 Y 为化学键时，环 C 选自无取代，或被一个、两个或更多个 F 取代的氮杂环丁烷基；无取代，或被一个、两个或更多个 CN 取代的氮杂环丁烷基；无取代，或被一个、两个或更多个 CF<sub>2</sub> 取代的氮杂环丁烷基；无取代，或被一个、两个或更多个 CF<sub>3</sub> 取代的氮杂环丁烷基；无取代，或被 F 和/或

OH 取代的氮杂环戊烷基；优选为：

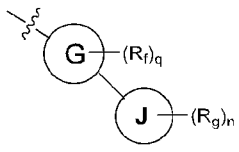
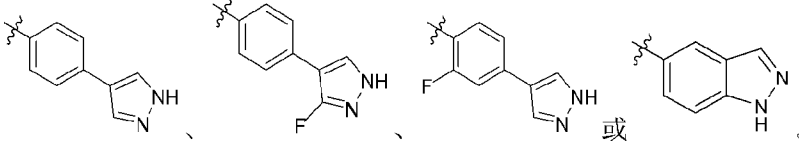
在一些实施方案中，当 Y 为-NH-或-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)-时，环 C 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sub>b</sub> 取代的如下基团：环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、哒嗪基、氮杂环丁烷基、氮杂环戊烷基、哌啶基、吡啶基。

在一些实施方案中，当 Y 为-NH-或-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)-时，环 C 选自无取代，或被一个、两个或更多个 F 取代的环丁烷基；异丙基；哒嗪基；无取代，或被一个、两个或更多个 CN 取代的氮杂环丁烷基；被 F 和/或 OH 取代的氮杂环戊烷基；无取代，或被一个、两个或更多个 F 取代的乙基；-N-氯代吡啶-哌啶基；无取代，

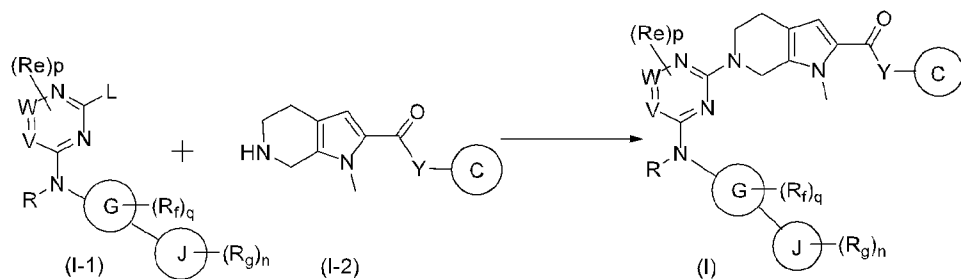
或被一个、两个或更多个 F 取代的吡啶基；优选为  ；

在一些实施方案中，  优选为如下基团：  
 或  。

在一些实施方案中，环 G 不存在或为苯基。

在一些实施方案中，  为如下基团：  
 。

本发明还提供一种式(I)的制备方法，包括：将式(I-1)所示化合物或其盐与式(I-2)所示化合物反应得到式(I)所示化合物；



其中：

L 为离去基团，例如为卤素；

其他基团如上文所述定义。

根据本发明的实施方案，式 (I-1) 所示化合物或其盐与式 (I-2) 所示化合物的反应在反应溶剂中进行；所述反应溶剂可以为有机溶剂、水或其混合溶剂；所述有机溶剂例如为甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二异丙基乙胺、二氯甲烷、正己烷、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、甲苯、氯仿、环己烷、1,4-二氧六环或丙酮中的一种或多种；进一步优选为甲醇、乙醇、

正丁醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二异丙基乙胺、二氯甲烷、1,4-二氧六环、水中的一种或多种。

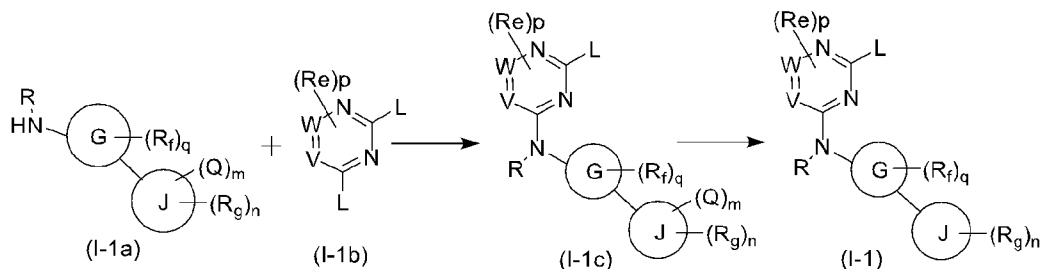
根据本发明的实施方案，所述反应溶剂与式 (I-1) 所示化合物或其盐的体积质量比为 4-5mL/g，例如为 4mL/g。

根据本发明的实施方案，式 (I-1) 所示化合物或其盐的制备方法包括以下步骤：

步骤 A：将式 (I-1a) 所示化合物与式 (I-1b) 所示化合物反应，得到式 (I-1c) 所示化合物；

步骤 B：将式 (I-1c) 所示化合物中的保护基 Q 脱除，得到式 (I-1) 所示化合物或其盐；

并且，当步骤 A 中 R 为 C<sub>1-6</sub> 烷基时，将 R 为 H 的式 (I-1a) 化合物先与 X<sub>1</sub>-R 进行取代反应得到 R 为 C<sub>1-6</sub> 烷基的式 (I-1a) 化合物，再按照步骤 A 的路线制备得到式 (I-1c) 所示化合物；



其中：m 为 0 或 1；当 m 为 1 时，Q 为环 J 上的保护基，优选为四氢吡喃基 (THP)；当 m 为 0 时，式 (I-1a) 所示化合物与式 (I-1b) 所示化合物可直接反应得到式 (I-1) 所示化合物；

L 相同或不同，各自独立的如上文所定义；

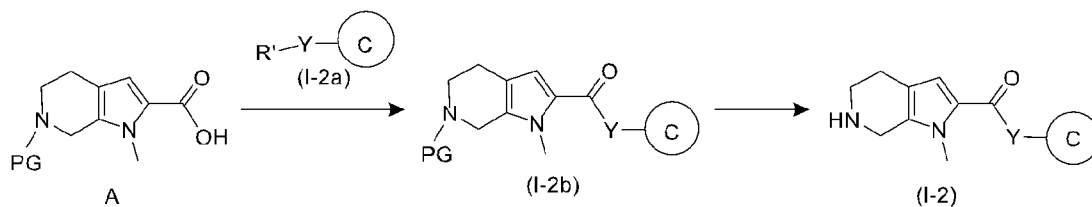
其余各基团如上文所定义。

根据本发明的实施方案，所述步骤 B 中，在酸存在的条件下，将式 (I-1c) 所示化合物中的保护基 Q 脱除，得到式 (I-1) 所示化合物或其盐；优选地，所述盐为盐酸盐，所述酸为氯化氢溶液，例如为氯化氢的乙酸乙酯溶液。

根据本发明的实施方案，式 (I-2) 所示化合物的制备方法包括以下步骤：

步骤 I：将式 A 所示化合物与式 (I-2a) 所示化合物或其盐酸盐反应，得到式 (I-2b) 所示化合物；

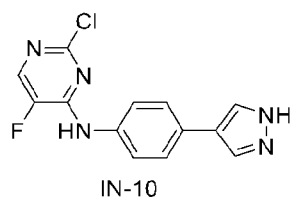
步骤 II：将式 (I-2b) 所示化合物脱去离去基团 PG，得到式 (I-2) 所示化合物；



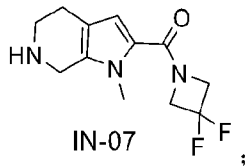
其中，R' 为 H、-OH 或 -NH<sub>2</sub>；

其余各基团如上文所定义。

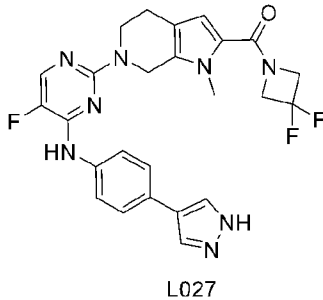
在一些实施方案中，式 (I-1) 所示化合物为具有以下结构的化合物 IN-10：



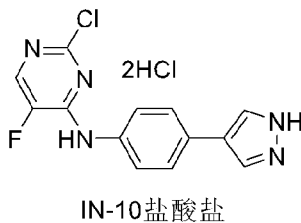
式 (I-2) 所示化合物为具有以下结构的化合物 IN-07：



式 (I) 所示化合物为具有以下结构的化合物 L027:



在一些实施方案中, 式 (I-1) 所示化合物的盐为具有以下结构的化合物 IN-10 盐酸盐:



#### 有益效果

本发明保护了一种 ROCK 抑制剂中间体的制备方法, 通过合理的路线顺序降低了整体路线步数, 且可以实现多步连投, 后处理简单; 同时各步骤及总体收率均较高, 副产物少, 反应条件温和且产物纯度高。本发明的中间体制备方法成本低廉, 无明显放大效应, 适合规模化生产, 具有良好的应用前景。

本发明还提供了 ROCK 抑制剂中间体制备方法在 ROCK 抑制剂中的应用, 并提供了一种新的 ROCK 抑制剂的制备方法, 反应路线短, 操作简单, 产品质量可控, 安全性好, 适宜于工业化放大生产。

#### 附图说明

图 1 制备例 1 中 IN-01 的  $^1\text{H}$  NMR。

图 2 制备例 2 中 IN-04 的  $^1\text{H}$  NMR。

图 3 制备例 4 中 IN-05 的  $^1\text{H}$  NMR。

图 4 对比例 1 中 IN-03' 的  $^1\text{H}$  NMR。

图 5 对比例 1 中 IN-03'' 的  $^1\text{H}$  NMR。

图 6 制备例 6 中 L027 的 HPLC 图。


#### 具体实施方式

下文将结合具体实施例对本发明的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解, 下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明, 而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

本申请说明书记载的“室温”应当理解为进行实验时的环境温度, 例如为  $10\text{-}35^\circ\text{C}$ , 优选为  $25^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 。

本申请说明书和权利要求书记载的数值范围, 当该数值范围被理解为“整数”时, 应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如, “ $0\text{-}10$  的整数”应当理解为记载了  $0, 1, 2, 3, 4, 5, 6,$

7、8、9 和 10 的每一个整数。当该数值范围被理解为“数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点、该范围内的每一个整数以及该范围内的每一个小数。例如，“0~10 的数”应当被理解为不仅记载了 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10 的每一个整数，还至少记载了其中每一个整数分别与 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 的和。

本申请说明书和权利要求书中若标识“”，则该处表示连接位点。

本申请说明书和权利要求书中“更多个”表示三个或三个以上。

术语“卤素”指 F、Cl、Br 和 I。换言之，F、Cl、Br 和 I 在本说明书中可描述为“卤素”。

术语“C<sub>1-6</sub> 烷基”应理解为优选表示具有 1、2、3、4、5、6 个碳原子的直链或支链的饱和一价烷基。所述烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或 1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。

术语“C<sub>1-6</sub> 烷氧基”表示“-O-C<sub>1-6</sub> 烷基”，其中 C<sub>1-6</sub> 烷基具有如上所述定义。

术语“C<sub>3-6</sub> 环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环，其具有 3、4、5、6 个碳原子。所述 C<sub>3-6</sub> 环烷基可以是单环烷基，如环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基。

术语“3-6 元杂环基”意指饱和的一价单环或双环体系，其包含 1-5 个，优选 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子。所述杂环基可以通过其环上任一个碳原子或氮原子（如果存在的话）与分子的其余部分连接。特别地，所述杂环基可以包括但不限于：4 元环，如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基；5 元环，如四氢呋喃基、二氧杂环戊烷基、吡咯烷基（四氢吡咯基或氮杂环戊烷基）、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基；或 6 元环，如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或三噻烷基。根据本发明，所述杂环基是无芳香性的。

术语“C<sub>6-12</sub> 芳基”应理解为优选表示具有 6、7、8、9、10、11、12 个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环，特别是具有 6 个碳原子的环（“C<sub>6</sub> 芳基”），例如苯基；或联苯基，或者是具有 9 个碳原子的环（“C<sub>9</sub> 芳基”），例如茚满基或茚基，或者是具有 10 个碳原子的环（“C<sub>10</sub> 芳基”），例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基。

术语“5-12 元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、双环或三环芳族环系：其具有 5、6、7、8、9、10、11、12 个环原子，特别是 5 或 6 或 9 或 10 个碳原子，且其包含 1-5 个，优选 1-3 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子，并且在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地，杂芳基选自噁吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻-4H-吡唑基等以及它们的苯并衍生物，例如苯并呋喃基、苯并噁吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基（如 1,3,5-三嗪基、1,2,5-三嗪基）等，以及它们的苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或吡啶基、吡嗪基、咪唑基、吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基等。

除非另有说明，杂环基、杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式，例如其位置异构体。因此，对于一些说明性的非限制性实例，吡啶基或亚吡啶基包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基；噁吩基或亚噁吩基包括噁吩-2-基、亚噁吩-2-基、噁吩-3-基和亚噁吩-3-基。

需要说明的是，如上基团定义中涉及数值范围的，例如 C<sub>1-6</sub>、3-12、C<sub>6-12</sub> 或 5-12 等中的数值范围表示该数值范围端点及两端点中的任意整数，而不限定于仅包括两端点。

除非另外指明，否则本文所用的术语“离去基团”应意指在取代或置换反应过程中脱离的带电或不带电的原子或基团。合适的例子包括但不限于 H、F、Br、Cl、I、甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、苄基、对甲氧基

苄基、对甲基苄基或 2,4-二甲氧基苄基等。

除非另外指明，否则本文所用的术语“碱性基团”应意指缺电子或带正电荷的有机基团，其能够与羧酸基团形成羧酸酯，合适的例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基或异丙基。

除非另外指明，否则本文所用的术语“碱根离子”应意指碱金属离子或碱土金属离子，合适的例子包括但不限于  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 。

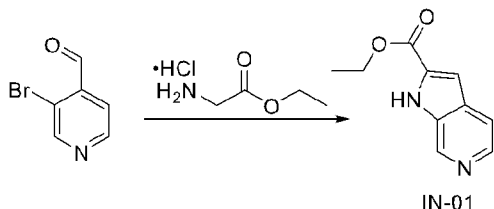
在任何用于制备本发明化合物的方法中，可能必需和/或期望保护任何有关分子上的敏感或反应性基团。这可通过常规的保护基来实现，如本领域教科书或工具书描述的保护基。可使用本领域已知的方法在方便的后阶段移除保护基团。本领域技术人员将认识到，取决于具体的保护基团，可将其他试剂用于该去保护步骤，包括但不限于  $\text{Pd/C}$ 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 、 $\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Et}_3\text{SiH}$ 、兰尼镍、适当选择的酸、适当选择的碱、氟化物等等。

可以根据已知的方法，例如通过萃取、过滤或硅胶柱层析来分离目标化合物。

除非另有说明，以下实施例中所使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

<制备实施例>

制备例 1：化合物 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯 (IN-01) 可商购获得或者通过以下方法制备：

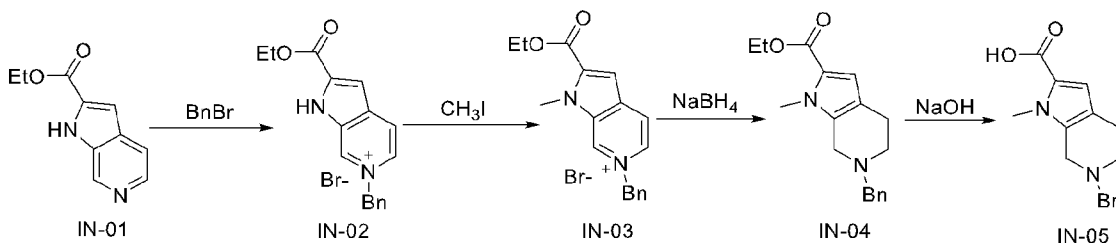


$\text{N}_2$  保护下，在反应瓶中加入 3-溴吡啶-4-醛(20g, 107.5mmol)、甘氨酸乙酯盐酸盐 (18g, 1.2eq)、碳酸钠 (28.49g, 2.5eq)、 $\text{Cu}_2\text{O}$ (1.54g, 0.1eq)和溶剂二甲基亚砜 (200mL, 10V)。80°C反应 20h。将反应体系降至室温，向反应体系加入氨水 (50mL, 2.5V) 和水 (300mL, 15V)，用乙酸乙酯萃取，分离后合并有机相。将有机相依次用清水洗涤，饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，旋转蒸发浓缩得粗品；所得粗品用乙酸乙酯打浆，得 22g 灰白色固体 (IN-01)，HPLC 纯度 93.6%，收率 81%。

LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+=190.8$ 。

IN-01 的  $^1\text{H}$  NMR 如图 1 所示。

制备例 2：化合物 6-苯甲基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸 (IN-05) 的制备 1



**小试：** (1) 在反应瓶中加入化合物 IN-01 (1.0g, 5.24mmol)、苄溴 (0.90g, 5.24mmol, 1eq) 和乙腈 (15mL, 15V)。40°C反应 14h, LCMS 显示化合物 IN-02 含量 91% (摩尔分数)。然后将反应体系降温至 35°C, 再加入碳酸钠 (0.89g, 8.38mmol, 1.6eq) 和碘甲烷 (0.97g, 6.8 mmol, 1.3eq), 反应 12h, LCMS 显示化合物 IN-03 为主峰。过滤除掉无机盐, 所得滤饼用乙腈 (5mL) 洗涤, 合并滤液后旋转蒸发浓缩至干, 得到 2.7g 黄色固体, 不经纯化, 直接投下一步。

(2) 将上步所得固体 (2.7g, 以理论含量 1.96 g、5.24mmol 计) 加入到乙醇 (20mL, 20V) 中, 冰浴条件下, 控制内温  $<20^\circ\text{C}$  分批加入硼氢化钠 (297 mg, 7.86 mmol, 1.5eq), 加完自然升温至室温, 反应 1.5h。

向反应体系中加入水/乙酸乙酯(80mL/40mL)萃取, 所得有机相用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤后旋转蒸发浓缩至干, 得 1.5g 灰白色固体。将所得灰白色固体用乙醇/水(10mL/5mL)室温打浆 14-16h, 过滤, 所得滤饼用隔膜泵干燥, 得 1.06g 化合物 IN-04, 为白色固体。从 IN-01 至 IN-04 的收率为 67.5%, 所得 IN-04 的 HPLC 纯度为 94.74%。

LC-MS  $[M+H]^+ = 299.05$ 。

IN-04 的  $^1H$  NMR 如图 2 所示。

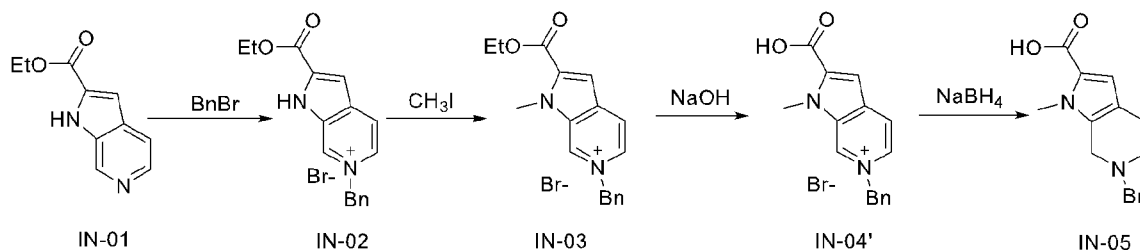
(3) 在反应瓶中加入 IN-04 (728mg, 2.44mmol)、甲醇/水(4mL/4mL, 10V) 和氢氧化钠(390mg, 9.76mmol, 4eq),  $60^\circ C$  反应 14h。向反应体系中加入 1.96 mol/L 的盐酸(4.98mL, 9.76 mmol, 4eq), 然后旋转蒸发去除甲醇, 过滤所得溶液, 得 578mg 白色固体(IN-05), HPLC 纯度为 96.8%, 收率为 88%。

LC-MS  $[M+H]^+ = 271.05$ 。

IN-05 的  $^1H$  NMR 如下图 3 所示。

放大: 参照制备例 2 步骤(1)和(2)的方法, 将 IN-01 的投料调整为 5.48g, 其他投料等比例调整, 得到的整体反应体系为非均相。最终共得到 5.29g IN-04, 为土灰色固体, 从 IN-01 至 IN-04 的收率为 61%, 所得 IN-04 的 HPLC 纯度为 92.9%。LC-MS  $[M+H]^+ = 299.05$ 。

### 制备例 3: 6-苯甲基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(IN-05)的制备 2



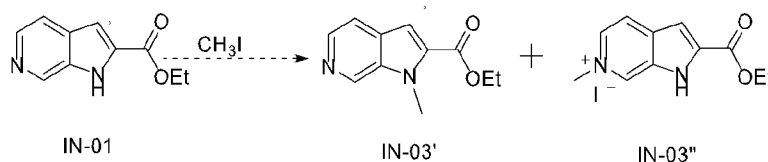
(1) 在反应釜中加入 IN-01 (6.96kg, 1.0eq)、苄溴(5.64kg, 0.9eq)和乙腈(70L, 10V),  $35\sim 40^\circ C$  反应 5 小时。将反应液浓缩至 3-4V, 加入正庚烷(5V)后浓缩体积至 3-4V, 再次加入正庚烷(5V)后浓缩体积至 3-4V, 加入乙酸乙酯(2V), 搅拌 2 小时后过滤, 滤饼用乙酸乙酯/正庚烷(体积比: 1/4)淋洗, 将所得滤饼烘干, 得 11.4kg 黄色固体(IN-02), 收率 90%, HPLC 纯度 94%。

(2) 在反应釜中加入 IN-02 (7.36kg, 1.0eq), 碘甲烷(7.22kg, 2.5eq),  $Na_2CO_3$  (6.48kg, 3.0eq), 乙腈(74L, 10V), 升温至  $45^\circ C$ , 反应 40 h。过滤反应液, 滤饼用 2L 乙腈洗涤, 收集滤液, 得到 86 L 的 IN-03 溶液, HPLC 纯度 95.1%。

(3) 在步骤(2)所得溶液中加入 NaOH(1.63kg, 2.0eq) 和  $H_2O$  (22L, 3V), 升温至  $50^\circ C$ , 反应 1h。浓缩反应液, 除掉乙腈, 再加入 30L 乙醇, 得到 IN-04' 的乙醇/水溶液。

(4) 将步骤(3)所得 IN-04' 的乙醇/水溶液冰浴, 分批加入硼氢化钠(2.31kg, 3eq, 保持内温小于  $15^\circ C$ ), 加完后自然升至室温, 反应约 0.5h。然后用 2mol/L 盐酸淬灭反应, 过滤反应液, 并用 2L 水洗涤滤饼。取水相, 用 2mol/L 盐酸调 pH=3~4, 搅拌 1h 后过滤, 所得滤饼用水(15L, 2V)洗涤后烘干, 得 3.7kg IN-05, 为类白色固体。产物 HPLC 纯度为 98.3%, 三步收率为 68%。LC-MS  $[M+H]^+ = 271.05$ 。

### 对比例 1



小试: 将 IN-01(1.2g, 6.3 mmol), 碳酸铯(2.5g, 1.2eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL, 10V),  $80^\circ C$  反

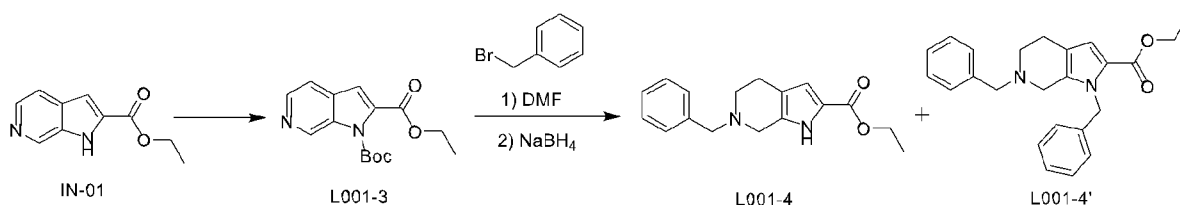
应 1h, 降至 0°C, 间隔 20min 分三批加入碘甲烷 (1.1g, 1.2eq), 反应完全后, 加水 (50V) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10V) 萃取 3 次, 合并有机相, 有机相用水 (10V) 洗三次, 收集有机相, 减压浓缩后得 0.92g 淡黄色固体, 主要为化合物 IN-03', HPLC 纯度 98.1%, 收率 70%; <sup>1</sup>H NMR 检测主要杂质为化合物 IN-03''。

IN-03' 的 <sup>1</sup>H NMR 如图 4 所示;

IN-03'' 的 <sup>1</sup>H NMR 如图 5 所示。

**放大:** 将化合物 IN-01(5.2g)和碳酸铯 (10.7g, 1.2eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL, 10V), 80°C 反应 1h, 降至 0°C, 间隔 20min 分三批加入碘甲烷 (4.7g, 1.2eq), 反应完全后, 加水 (250mL, 50V) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (50mL, 10V) 萃取 3 次, 合并的有机相用水 (50mL) 洗三次, 饱和氯化钠水溶液 (50mL) 洗涤一次, 所得有机相减压浓缩后得 3.15g 淡黄色固体, 主要为 IN-03', HPLC 纯度 97.2%, 收率 55%, LC-MS [M+H]<sup>+</sup> = 206.2。 <sup>1</sup>H NMR 检测产物中的主要杂质为 IN-03''。

对比例 2

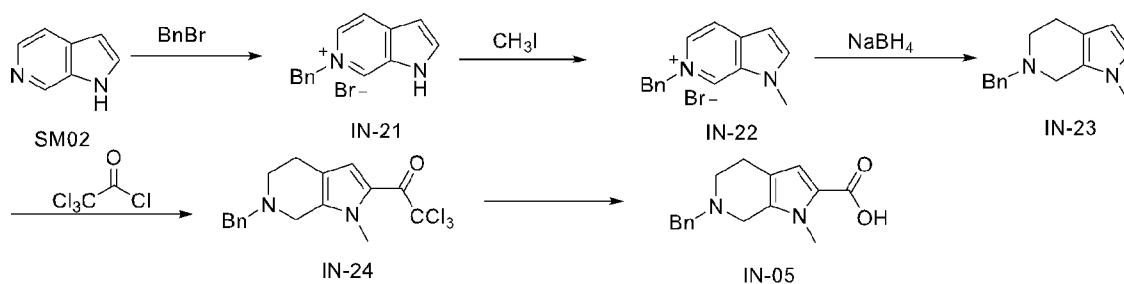


(1) L001-3 的制备

氮气保护下, 将 IN-01(6.0g, 31.5mmol)溶解于无水二氯甲烷(50mL)中, 向反应液中加入 Boc 酸酐 (7.6g,34.7mmol)和 4-二甲氨基吡啶(384mg,3.2mmol), 室温搅拌过夜。所得反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得到 7.5g 的 L001-3, 为黄色油状液体, 收率为 82.4%, LC-MS [M+H]<sup>+</sup> = 291.0。

(2) 氮气保护下, 将 L001-3(7.2g,24.7mmol)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中, 加入溴化苄 (4.2g,24.7mmol), 80°C 反应 4 小时。反应液减压浓缩, 所得固体溶于乙醇(50mL)中, 向所得溶液中加入硼氢化钠(934mg,24.7mmol), 室温反应 3 小时。反应液用水(100mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取(100mL×3), 饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得粗品 (LCMS 检测显示粗品中 L001-4' 的含量约为 30% (摩尔分数))。所得粗品经硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得到 3.5g 的 L001-4, 为黄色油状液体, 收率 49.8%。LC-MS [M+H]<sup>+</sup> = 285.1。

制备例 4: IN-05 的制备 3



(1) 三步连投: 向反应器中加入化合物 SM02 (50.0g, 0.42mol) 和乙腈 (500mL, 10V), 置换氮气, 缓慢滴加苄溴 (滴加时间约三小时, 水浴降温) (72.4 g, 0.42mol)。加毕, 25°C 反应 3 h。然后向反应液中加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (67.3g, 0.64mol)、碘甲烷 (105.6 g), 25°C 反应 14h。直接将反应液旋转蒸发浓缩, 然后加入甲醇(500mL, 10V)并再次旋转蒸发浓缩, 再加入甲醇(500mL, 10V), 搅拌 1h 后过滤, 用甲醇(100mL, 2V)淋洗滤饼, 合并滤液。将所得滤液冰水浴降温, 控制温度低于 20°C, 分批缓慢加入硼氢化钠(24g, 0.63mol), 室温反应 14h。向反应液中加入水(2500mL, 50V), 搅拌 1h, 过滤, 并用水(200mL, 4 V)淋洗滤饼, 所得固

体放入烘箱 45°C 干燥, 得到 93g 化合物 IN-23, 为白色固体, HPLC 纯度 95.8%, 折算收率 92.3%。

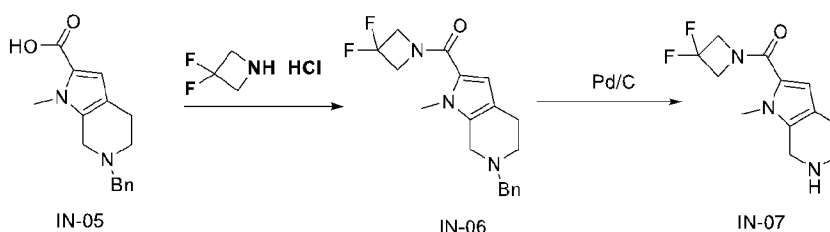
LC-MS  $[M+H]^+=226.32$ 。

(2) 将化合物 IN-23(50g)和四氢呋喃 (500mL, 10V)加入反应瓶中, 冰水浴降温, 并控制反应温度小于 30°C 加入三氯乙酰氯(60g), 室温反应 14h, 直接用于下一步反应。

(3) 将 NaOH (38g, 0.95mol)和 H<sub>2</sub>O (200mL, 4V)配成溶液, 冷却后滴加至上一步的反应液中, 室温反应 14h。将反应液旋转蒸发浓缩至馏出液变少, 加入 H<sub>2</sub>O (200mL, 4V), 用乙酸乙酯 (250mL, 5 V)萃取两次, 水相滴加盐酸调节 pH=6~7, 析出固体; 过滤, 所得固体经 45°C 真空干燥得到 48.4g 化合物 IN-05, 为白色固体, HPLC 纯度 98.2%, 两步收率为 81%。

LC-MS  $[M+H]^+=270.33$ 。

制备例 5: 化合物(3,3-二氟吡啶-1-基)(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮 (IN-07) 的制备



(1) 化合物 IN-06 的制备

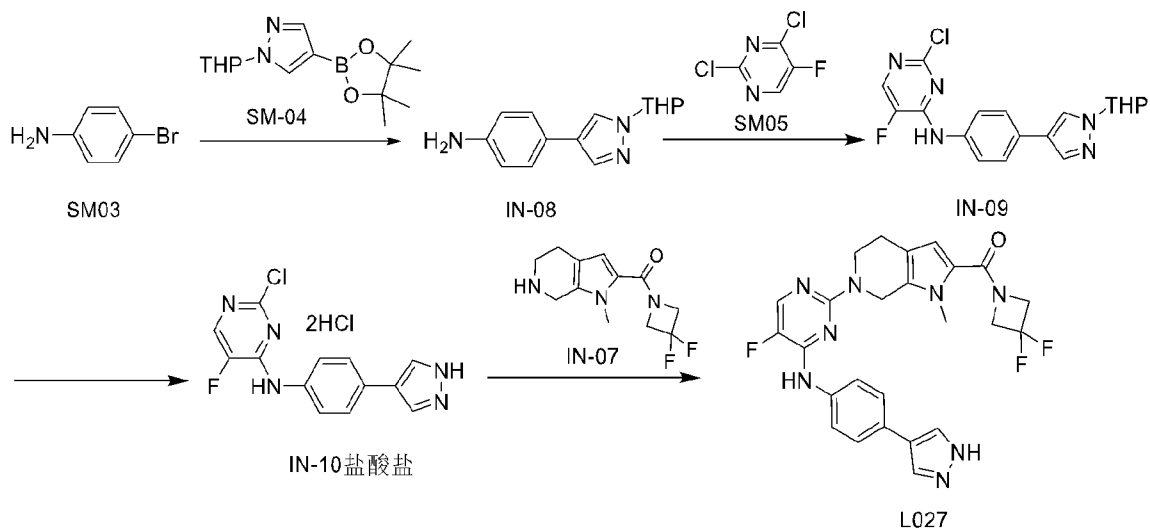
在反应瓶中加入 IN-05 (193g, 1.0eq)、N,N-二甲基甲酰胺(1.35L, 7V)和 N,N'-羰基二咪唑 (173g, 1.5eq), 室温反应 1.5h 后加入二氟吡啶盐酸盐(110.7g, 1.2eq), 继续反应 14h。向反应液中滴加水 (2L, 10V), 过滤得 200g 的 IN-06, 为类白色固体, HPLC 纯度 99.2%, 收率 82%。

LC-MS  $[M+H]^+=344.1$ 。

(2) 化合物(3,3-二氟吡啶-1-基)(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮 (IN-07) 的制备  
在反应釜中加入四氢呋喃 (4L)、IN-06 (400g) 和 Pd/C (40g, 10% w/w), 氢气压力 20~25atm 的条件下 50°C 反应 4h。冷却反应液后过滤, 滤液减压浓缩后得到 282g 的 IN-07, 为类白色固体, HPLC 纯度 99.2%, 收率 94%。

LC-MS  $[M+H]^+=256.0$ 。

制备例 6: 化合物(6-(4-((4-(1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(3,3-二氟吡啶-1-基)甲酮 (L027) 的制备



#### (1) 化合物 IN-08 的制备

将化合物 SM03(3.9 kg, 1.05eq)和 SM-04(6kg)混合, 加入 IPA (异丙醇)/H<sub>2</sub>O(24L/24L)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.1kg, 2.9eq)和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (80.5g, 0.005eq), N<sub>2</sub> 置换, 75~85°C下搅拌 5h。将反应液降至室温, 滴加水 (2.6V), 过滤, 所得滤饼用 IPA /H<sub>2</sub>O (1V/1V)洗涤。将滤饼 40~45°C真空干燥, 得 4.7kg 灰色固体 (IN-08), HPLC 纯度 99.4%, 收率 89%。LC-MS [M+H]<sup>+</sup>=233.00。

#### (2) 化合物 IN-09 的制备

将化合物 IN-08 (4.1kg, 1eq)、N,N-二异丙基乙胺(9.1g, 70.3mmol)和 IPA(41L, 10V)混合, 再加入 SM05(2.95kg, 1.05eq), 升温至 56~63°C反应 13h。将反应液降至 5±5°C, 过滤, 滤饼用 IPA (1V) 洗涤, 然后在 45°C真空干燥, 得到灰白色固体 (IN-09) 5.73kg, HPLC 纯度 99.8%, 收率 91%。LC-MS [M+H]<sup>+</sup>=375.8。

#### (3) 化合物 IN-10 盐酸盐的制备

将 IN-09(5.6kg, 1.0eq)和乙酸乙酯(11.2L, 2V)混合, 在搅拌过程中加入 4M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(56L, 10V), 47~53°C 反应 36h。将反应液降至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (1V) 淋洗, 所得滤饼 45°C真空干燥得到白色固体 (IN-10 盐酸盐, 离子色谱分析产物中含有约 2 当量 HCl) 5.4kg, HPLC 纯度 98.2%, 收率 97.3%。LC-MS [M+H]<sup>+</sup>=366.3。

#### (4) 化合物(6-(4-((4-(1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(3,3-二氟吡啶-1-基)甲酮 (L027) 的制备

将 IN-07 (3.55kg, 1.05eq)、N,N-二异丙基乙胺 (5.97kg, 3.5eq)、IN-10(4.78 kg, 1eq)和正丁醇(19.1L, 4V)混合, 120°C反应 48h。将反应体系降至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯(1V)淋洗, 所得滤饼 45°C真空干燥得到类白色固体产物 (L027) 5.73kg, HPLC 纯度 98.6% (如图 6 所示), 收率 85.1%。

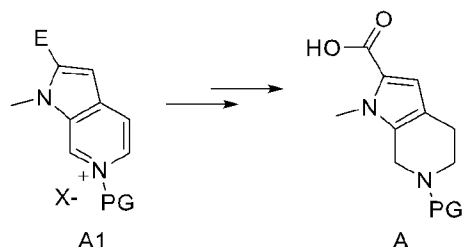
LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 508.7。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.90 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.56 (s, 4H), 3.92 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H)。

以上对本发明技术方案的实施方式进行了示例性的说明。应当理解, 本发明的保护范围不拘囿于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内, 本领域技术人员所做的任何修改、等同替换、改进等, 均应包含在本申请权利要求书的保护范围之内。

## 权 利 要 求

1. 一种下式 A 所示化合物的制备方法，其包括以下步骤（1）或（2）：

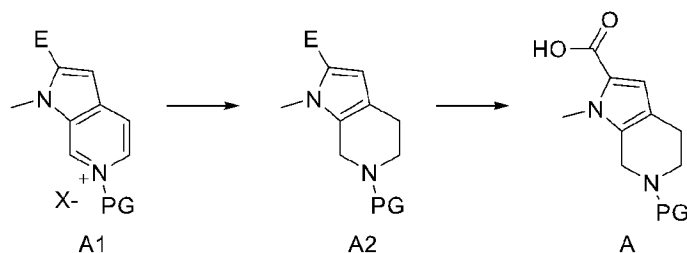


其中，PG 为离去基团，优选为无取代或任选被一个、两个或更多个如下基团取代的苄基：卤素、CN、OH、氨基、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)OH、-C(=O)OR<sub>pg1</sub>、-C(=O)R<sub>pg2</sub>、酰胺基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基或 C<sub>6-12</sub>芳基，例如为苄基、对甲氧基苄基、对甲基苄基或 2,4-二甲氧基苄基；R<sub>pg1</sub> 和 R<sub>pg2</sub> 相同或不同，彼此独立地选自 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或 C<sub>6-12</sub>芳基；

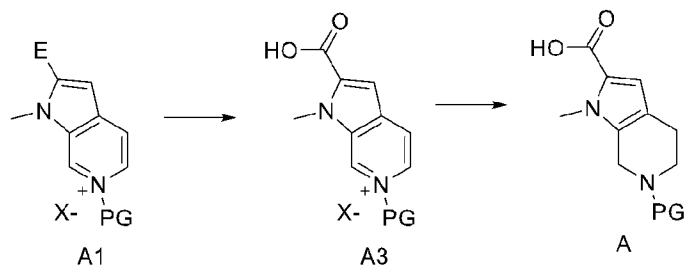
X 为卤素，优选为 Cl、Br 或 I；

E 选自 H、卤素、-CHO、-C(=O)OR<sub>e</sub> 或 -C(=O)C(R<sub>e1</sub>)(R<sub>e2</sub>)(R<sub>e3</sub>)；R<sub>e</sub> 为 H、C<sub>1-6</sub>烷基、碱性基团或碱根离子，优先为 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、甲基、乙基、正丙基或异丙基；R<sub>e1</sub>、R<sub>e2</sub> 和 R<sub>e3</sub> 相同或不同，彼此独立地选自 Cl、Br 或 I；

（1）化合物 A1 先进行还原反应得到化合物 A2，化合物 A2 再进行羧基化反应得到式 A 所示化合物；



（2）化合物 A1 先进行羧基化反应得到化合物 A3，化合物 A3 再进行还原反应得到式 A 所示化合物；



且，当步骤（1）或（2）中 E 为 H 时，将 E 为 H 的化合物 A1 或 A2 先与 X<sub>1</sub>-C(=O)C(R<sub>e1</sub>)(R<sub>e2</sub>)(R<sub>e3</sub>) 进行取代反应得到 E 为 -C(=O)C(R<sub>e1</sub>)(R<sub>e2</sub>)(R<sub>e3</sub>) 的化合物 A1 或 A2，再按照步骤（1）和/或（2）的路线制备得到式 A 所示化合物；X<sub>1</sub> 为卤素，优选为 Cl、Br 或 I。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述还原反应在还原剂作用下进行，所述还原剂选自硼氢化钠、氰基硼氢化钠、醋酸硼氢化钠、硼氢化钾、硼烷或氢化锂铝；

优选地，所述还原反应在溶剂存在下进行，所述溶剂为有机溶剂、水或其混合溶剂；优选地，所述溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、四氢呋喃或水中的至少一种；

优选地，所述还原反应的温度为 -20-50℃，优选为 10-30℃；

优选地，所述还原反应的时间为 0.1-24h，优选为 0.5-14h。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于, 当 E 为卤素时, 所述羧基化反应为插羧反应; 当 E 为-CHO 时, 所述羧基化反应为氧化反应; 当 E 为-C(=O)OR<sub>e</sub> 或者-C(=O)C(R<sub>e1</sub>)(R<sub>e2</sub>)(R<sub>e3</sub>) 时, 所述羧基化反应为水解反应;

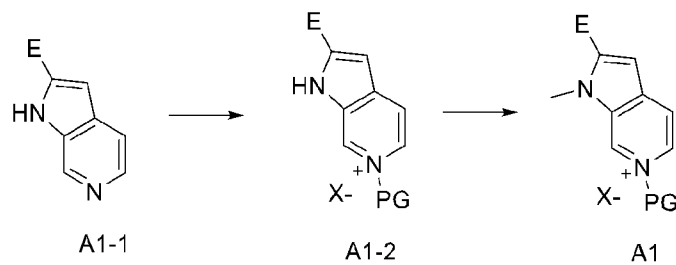
优选地, 所述水解反应在碱作用下进行, 所述碱为无机碱, 优选为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸铯或磷酸钾;

优选地, 所述水解反应在溶剂存在下进行, 所述溶剂为有机溶剂、水或其混合溶剂; 优选地, 所述溶剂选自水、四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、甲苯或丙酮中的至少一种;

优选地, 所述水解反应的温度为 0-120°C, 优选为 10-80°C, 更优选为 20-60°C;

优选地, 所述水解反应的时间为 1-48h, 优选为 1-14h。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的制备方法, 其特征在于, 所述化合物 A1 的制备方法包括以下步骤:



其中, E、PG 和 X 彼此独立地具有权利要求 1-3 任一项所述的定义;

(a) 化合物 A1-1 与化合物 PG-X 反应得到化合物 A1-2;

(b) 化合物 A1-2 与甲基化试剂反应得到化合物 A1;

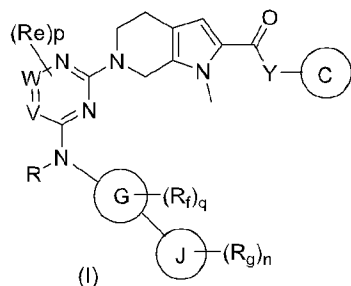
优选地, 所述甲基化试剂选自碘甲烷、硫酸二甲酯或磷酸三甲酯;

优选地, 步骤 (a) 和步骤 (b) 在溶剂存在下进行, 所述溶剂选自乙腈、四氢呋喃、1,4-二氧六环或 2-甲基四氢呋喃中的至少一种;

优选地, 步骤 (a) 的反应温度为 0-80°C, 优选为 20-50°C, 更优选为 25-40°C;

优选地, 步骤 (b) 的温度为 0-60°C, 优选为 20-50°C, 更优选为 25-45°C。

5. 权利要求 1-4 任一项所述的制备方法在制备式(I)所示化合物中的应用,



其中:

R 为 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基;

W、V 相同或不同, 各自独立地选自 CH 或者 N, 且 W 和 V 不同时为 N;

Y 选自化学键、-NH-或-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)-; 所述-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)-中的 C<sub>1-6</sub> 烷基无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sub>s</sub> 取代;

当 Y 为化学键时, 环 C 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sub>a</sub> 取代的如下基团: 3-6 元杂环基或

5-12 元杂芳基；所述  $R_a$  选自 F、Cl、CN、OH 或任选被一个、两个或更多个卤素取代的  $C_{1-6}$  烷基；

当 Y 为 -NH- 或 -N( $C_{1-6}$  烷基)- 时，环 C 选自无取代或任选被一个、两个或更多个  $R_b$  取代的如下基团： $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-6}$  烷基、3-6 元杂环基或 5-12 元杂芳基；所述  $R_b$  选自 F、Cl、CN、OH 或 F 或 Cl 取代的 5-12 元杂芳基；

所述环 G 不存在或为  $C_{6-12}$  芳基；

所述环 J 为 5-12 元杂芳基，优选为吡啶基或咪唑基；

所述  $R_c$  选自卤素、CN、OH，无取代或任选被一个、两个或更多个  $R_s$  取代的如下基团： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-12}$  芳基、3-6 元杂环基或 5-12 元杂芳基；

所述  $R_s$  选自卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 元杂芳基；

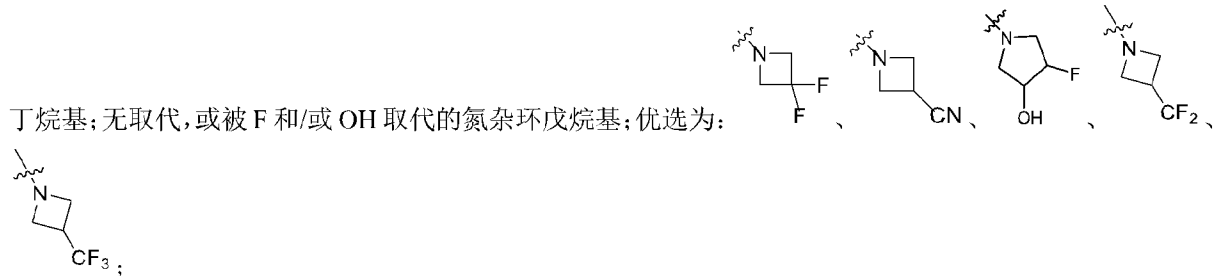
所述  $R_g$  和  $R_f$  各自独立地为卤素，优选为 F 或 Cl；

p 为 0、1、2、3 或 4；

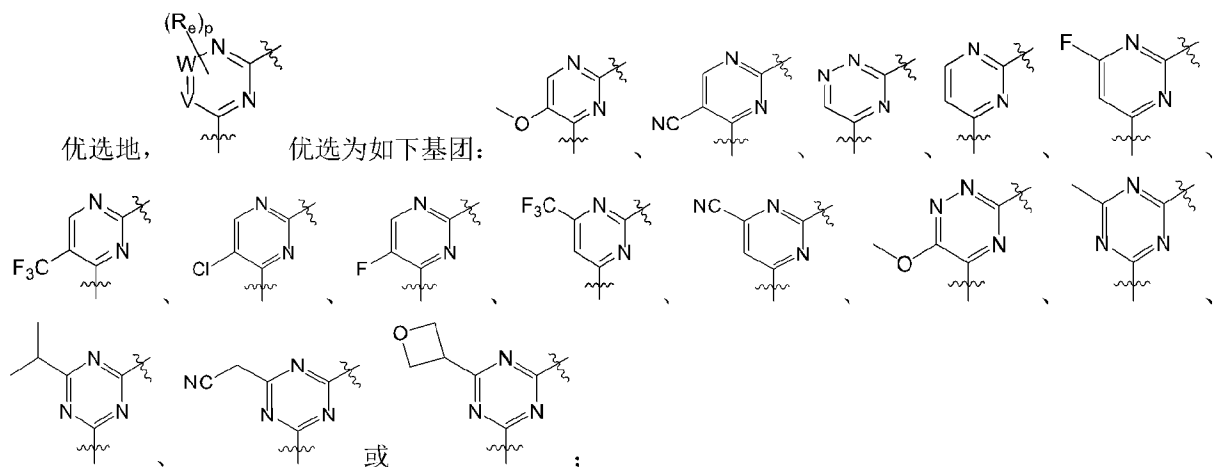
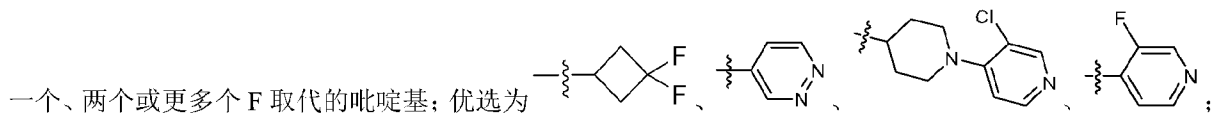
q 为 0、1、2、3 或 4；

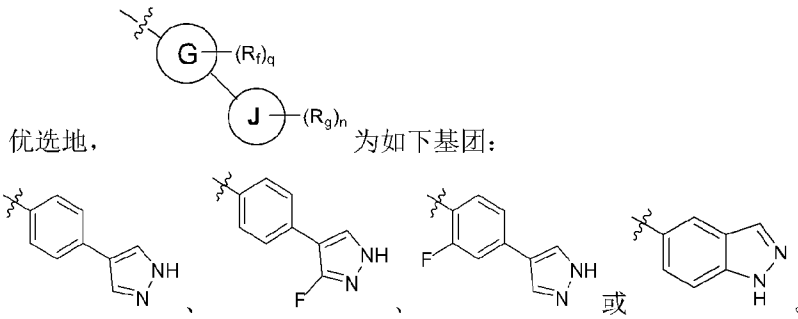
n 为 0、1 或 2。

6. 根据权利要求 5 所述的应用，其特征在于，当 Y 为化学键时，环 C 选自无取代，或被一个、两个或更多个 F 取代的氮杂环丁烷基；无取代，或被一个、两个或更多个 CN 取代的氮杂环丁烷基；无取代，或被一个、两个或更多个 -CF<sub>2</sub> 取代的氮杂环丁烷基；无取代，或被一个、两个或更多个 -CF<sub>3</sub> 取代的氮杂环

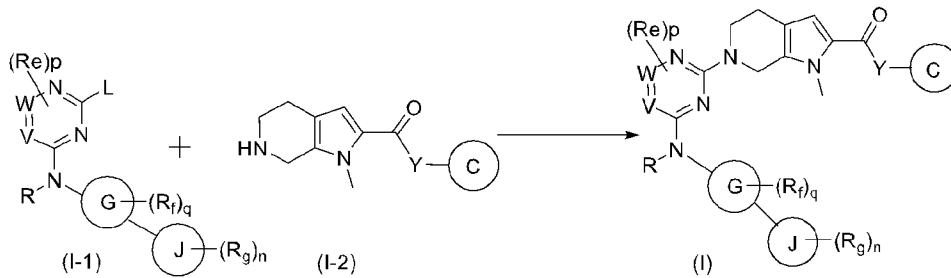


优选地，当 Y 为 -NH- 或 -N( $C_{1-6}$  烷基)- 时，环 C 选自无取代，或被一个、两个或更多个 F 取代的环丁烷基；异丙基；哒嗪基；无取代，或被一个、两个或更多个 CN 取代的氮杂环丁烷基；被 F 和/或 OH 取代的氮杂环戊烷基；无取代，或被一个、两个或更多个 F 取代的乙基；-N-氯代吡啶基-哌啶基；无取代，或被





7. 一种式 (I) 所示化合物的制备方法，包括：将式 (I-1) 所示化合物或其盐与式 (I-2) 所示化合物反应得到式 (I) 所示化合物；



其中，L 为离去基团，优选为卤素；其他基团如权利要求 5 或 6 所述定义；

优选地，所述反应在反应溶剂中进行；所述反应溶剂为有机溶剂、水或其混合溶剂；所述有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、异丁醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二异丙基乙胺、二氯甲烷、正己烷、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、甲苯、氯仿、环己烷、1,4-二氧六环或丙酮中的一种或多种；进一步优选为甲醇、乙醇、正丁醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二异丙基乙胺、二氯甲烷、1,4-二氧六环或水中的一种或多种；

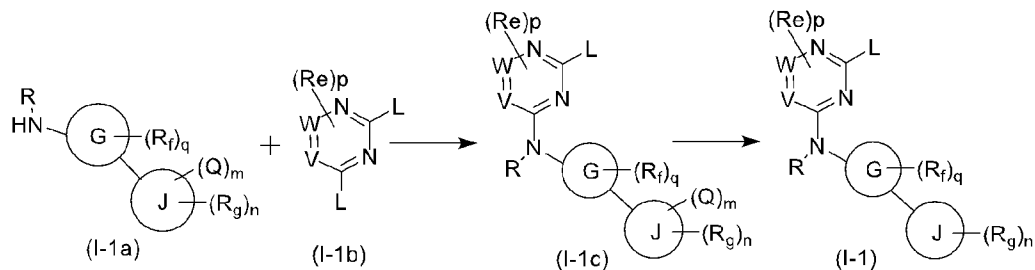
优选地，所述反应溶剂与式 (I-1) 所示化合物或其盐的体积质量比为 4-5mL/g，优选为 4mL/g。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，式 (I-1) 所示化合物或其盐的制备方法包括以下步骤：

步骤 A：将式 (I-1a) 所示化合物与式 (I-1b) 所示化合物反应，得到式 (I-1c) 所示化合物；

步骤 B：将式 (I-1c) 所示化合物中的保护基 Q 脱除，得到式 (I-1) 所示化合物或其盐；

并且，当步骤 A 中 R 为 C<sub>1-6</sub> 烷基时，将 R 为 H 的式 (I-1a) 化合物先与 X<sub>1</sub>-R 进行取代反应得到 R 为 C<sub>1-6</sub> 烷基的式 (I-1a) 化合物，再按照步骤 A 的路线制备得到式 (I-1c) 所示化合物；



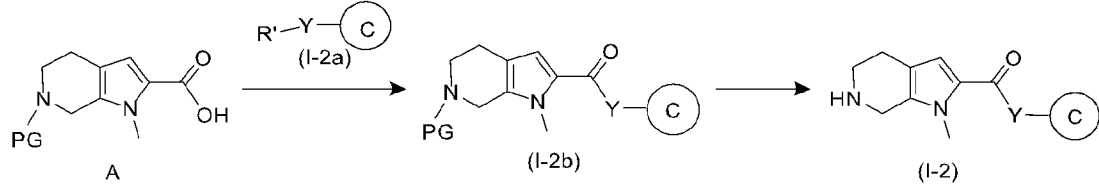
其中：m 为 0 或 1；当 m 为 1 时，Q 为环 J 上的保护基，优选为四氢吡喃基；当 m 为 0 时，式 (I-1a) 所示化合物与式 (I-1b) 所示化合物直接反应得到式 (I-1) 所示化合物；

L 相同或不同，各自独立的为权利要求 7 所述定义，其余各基团如权利要求 5 或 6 所述定义。

9. 根据权利要求 7 或 8 所述的制备方法, 其特征在于, 式 (I-2) 所示化合物的制备方法包括以下步骤:

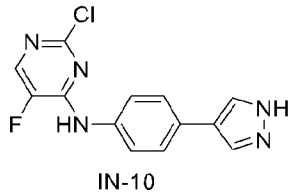
步骤 I: 将式 A 所示化合物与式 (I-2a) 所示化合物或其盐酸盐反应, 得到式 (I-2b) 所示化合物;

步骤 II: 将式 (I-2b) 所示化合物脱去离去基团 PG, 得到式 (I-2) 所示化合物;

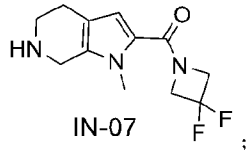


其中, R' 为 H、-OH 或 -NH<sub>2</sub>; PG 如权利要求 1 所述定义, 其余各基团如权利要求 5 或 6 所述定义。

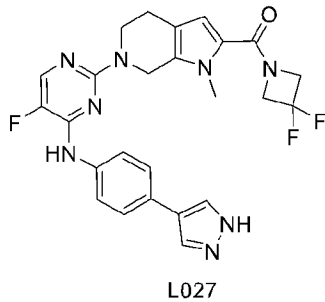
10. 根据权利要求 7-9 任一项所述的制备方法, 其特征在于, 式 (I-1) 所示化合物为具有以下结构的化合物 IN-10:



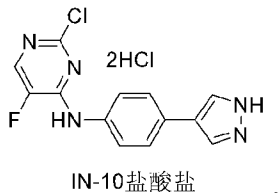
优选地, 式 (I-2) 所示化合物为具有以下结构的化合物 IN-07:



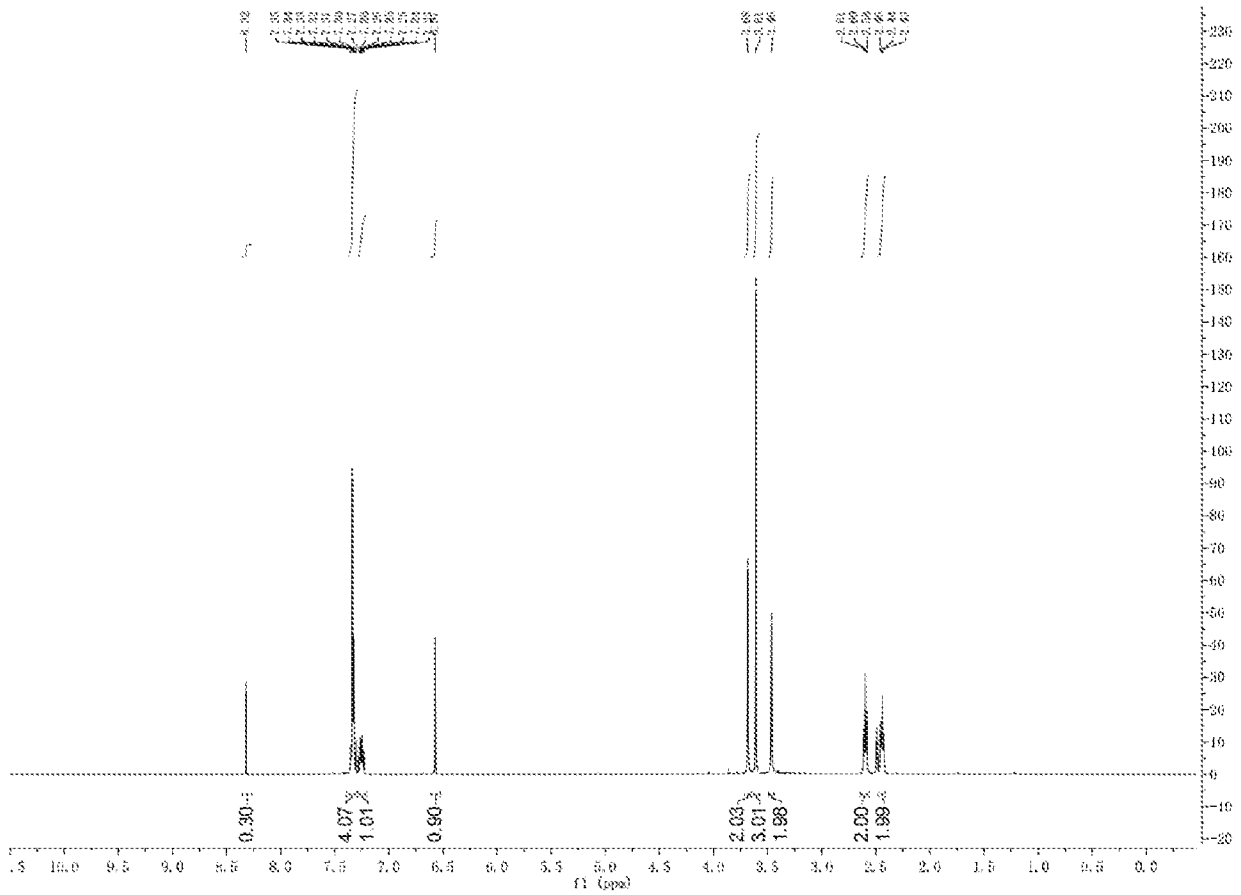
优选地, 式 (I) 所示化合物为具有以下结构的化合物 L027:



优选地, 式 (I-1) 所示化合物的盐为具有以下结构的化合物 IN-10 盐酸盐:







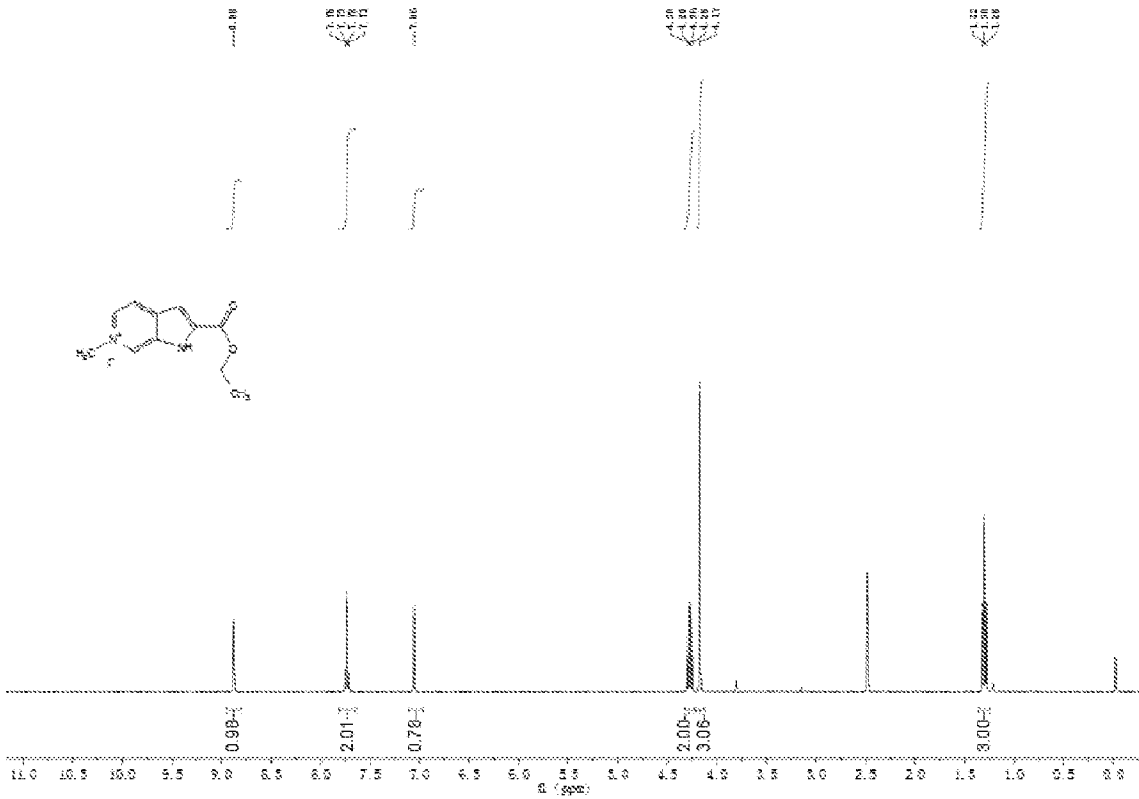
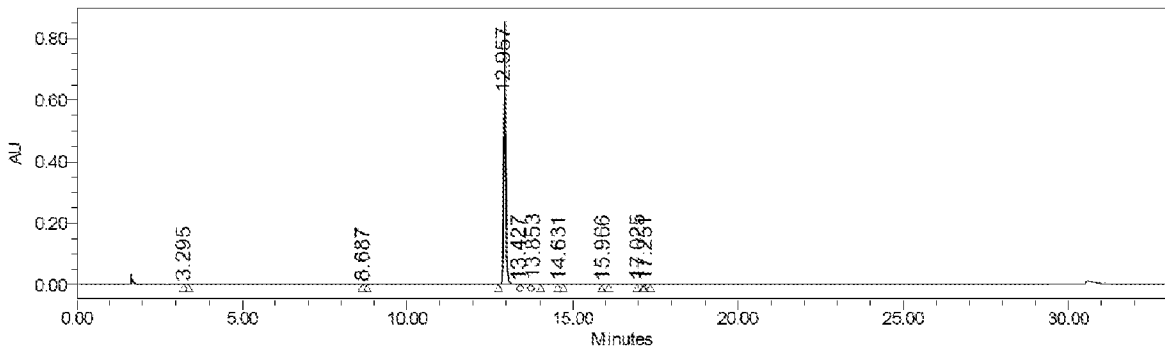


图 5



	RT	Height	Area	% Area
1	3.295	1275.21	3784.21250	0.104
2	8.687	674.43	2660.10999	0.073
3	12.957	854632.47	3592353.35309	98.611
4	13.427	502.79	4269.90199	0.117
5	13.853	3247.57	17131.85580	0.470
6	14.631	1037.80	3857.67954	0.106
7	15.966	1039.32	4304.21340	0.118
8	17.025	2768.25	10963.17002	0.301
9	17.251	869.61	3637.40732	0.100
Sum			3642961.90345	

图 6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/071961

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 471/04(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07D 471/-		
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)		
CNABS; CNTXT; VEN; WOTXT; USTXT; EPTXT; GBTXT; CATXT; CNKI; 万方, WANFANG; STN; 吡咯, 吡啶, 嘧啶, 羧酸, 甲酸, 还原, 羧基化, 吡唑, 氨基, 嘧啶, ROCK抑制剂, 胡钦铨, 娄军, 王亮, 张轶涵, 武汉朗来科技, +pyrrolo+, +pyridine +, +carboxylic acid+, +pyrazol+, +amino+, +pyrimidin+, carbonylation, reduction, Rho-kinase, ROCK, Rho-associated protein kinase, 式A结构, 权利要求1反应式, 权利要求7反应式, CAS号1135124-29-6, 2758199-41-4, 2758198-99-9, 3003010-55-4		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 113929678 A (WUHAN LANGLAI TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) 14 January 2022 (2022-01-14) description, paragraphs [0175]-[0192], [0260]-[0285], and [0327]-[0338], and embodiments 1, 6, 7, 16, 19, 26, 27, 30, 31, 34-38, 40, 41, 48, 51-53, 57, and 60 et al.	7-10
A	CN 113929678 A (WUHAN LANGLAI TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) 14 January 2022 (2022-01-14) description, paragraphs [0175]-[0192], [0260]-[0285], and [0327]-[0338], and embodiments 1, 6, 7, 16, 19, 26, 27, 30, 31, 34-38, 40, 41, 48, 51-53, 57, and 60 et al.	1-6
A	WO 2021093795 A1 (WUHAN LANGLAI TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) 20 May 2021 (2021-05-20) entire document	1-10
A	WO 2009037001 A2 (4SC AG) 26 March 2009 (2009-03-26) entire document	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	"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	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"D" document cited by the applicant in the international application		
"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		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
2024年04月02日	07 April 2024	
Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer	
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		
	Telephone No.	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. <b>PCT/CN2024/071961</b>
---

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 111825675 A (WUHAN LANGLAI TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD. et al.) 27 October 2020 (2020-10-27) entire document	1-10
A	CN 115340529 A (WUHAN LANGLAI TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) 15 November 2022 (2022-11-15) entire document	1-10
A	CN 102216300 A (ZHEJIANG BETA PHARMA INC.) 12 October 2011 (2011-10-12) entire document	1-10
A	CN 108203433 A (CHENGDU PIONEER PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT CO., LTD.) 26 June 2018 (2018-06-26) entire document	1-10
A	CN 102884049 A (AMAKEM NV) 16 January 2013 (2013-01-16) entire document	1-10
A	WO 2022111222 A1 (ARROMAX PHARMATECH CO., LTD.) 02 June 2022 (2022-06-02) entire document	1-10
A	WO 2018108156 A1 (CHENGDU PIONEER PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT CO., LTD.) 21 June 2018 (2018-06-21) entire document	1-10

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

International application No.  
**PCT/CN2024/071961**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	113929678	A	14 January 2022	US	2023257376	A1	17 August 2023
				EP	4155308	A1	29 March 2023
				WO	2022012409	A1	20 January 2022
				JP	2023534259	A	08 August 2023
				MX	2023000630	A	15 March 2023
				TW	202214628	A	16 April 2022
				KR	20230038697	A	21 March 2023
				AU	2021309876	A1	23 February 2023
				CA	3184616	A1	20 January 2022
				-----	-----	-----	-----
WO	2021093795	A1	20 May 2021	KR	20220102622	A	20 July 2022
				MX	2022005858	A	14 June 2022
				CA	3158241	A1	20 May 2021
				US	2023050653	A1	16 February 2023
				EP	4059928	A1	21 September 2022
				EP	4059928	A4	15 November 2023
				AU	2020381792	A1	30 June 2022
				JP	2023501799	A	19 January 2023
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO	2009037001	A2	26 March 2009	NZ	584279	A	25 November 2011
				AU	2008300827	A1	26 March 2009
				AU	2008300827	A8	03 June 2010
				AU	2008300827	B2	04 April 2013
				US	2011021494	A1	27 January 2011
				US	8440830	B2	14 May 2013
				WO	2009037001	A3	07 May 2009
				WO	2009037001	A4	02 July 2009
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
CN	111825675	A	27 October 2020	None			-----
CN	115340529	A	15 November 2022	TW	202311250	A	16 March 2023
				EP	4339194	A1	20 March 2024
				WO	2022237892	A1	17 November 2022
				CA	3218462	A1	17 November 2022
				AU	2022271550	A1	30 November 2023
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
CN	102216300	A	12 October 2011	WO	2011038579	A1	07 April 2011
CN	108203433	A	26 June 2018	WO	2018108156	A1	21 June 2018
CN	102884049	A	16 January 2013	GB	201018996	D0	22 December 2010
				JP	2013527136	A	27 June 2013
				JP	5710650	B2	30 April 2015
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO	2022111222	A1	02 June 2022	None			-----
WO	2018108156	A1	21 June 2018	None			-----

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2024/071961

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																									
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: C07D 471/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS;CNTXT;VEN;WOTXT;USTXT;EPTXT;GBTXT;CATXT;CNKI;万方;STN: 吡咯, 吡啶, 哌啶, 羧酸, 甲酸, 还原, 羧基化, 吡啶, 氨基, 嘧啶, ROCK抑制剂, 胡钦铨, 姜军, 王亮, 张铁涵, 武汉朗来科技, +pyrrolo+, +pyridine+, +carboxylic acid+, +pyrazol+, +amino+, +pyrimidin+, carbonylation, reduction, Rho-kinase, ROCK, Rho-associated protein kinase, 式A 结构, 权利要求1反应式, 权利要求7反应式, CAS号1135124-29-6, 2758199-41-4, 2758198-99-9, 3003010-55-4</p>																									
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 113929678 A (武汉朗来科技发展有限公司) 2022年1月14日 (2022 - 01 - 14) 说明书第[0175]-[0192],[0260]-[0285],[0327]-[0338]段, 实施例1,6,7,16,19,26,27,30,31,34-38,40,41,48,51-53,57,60等</td> <td>7-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113929678 A (武汉朗来科技发展有限公司) 2022年1月14日 (2022 - 01 - 14) 说明书第[0175]-[0192],[0260]-[0285],[0327]-[0338]段, 实施例1,6,7,16,19,26,27,30,31,34-38,40,41,48,51-53,57,60等</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021093795 A1 (武汉朗来科技发展有限公司) 2021年5月20日 (2021 - 05 - 20) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2009037001 A2 (4SC AG) 2009年3月26日 (2009 - 03 - 26) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 111825675 A (武汉朗来科技发展有限公司 等) 2020年10月27日 (2020 - 10 - 27) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 115340529 A (武汉朗来科技发展有限公司) 2022年11月15日 (2022 - 11 - 15) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <table border="1"> <tr> <td> <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或以其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> </td> <td> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p> </td> </tr> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 113929678 A (武汉朗来科技发展有限公司) 2022年1月14日 (2022 - 01 - 14) 说明书第[0175]-[0192],[0260]-[0285],[0327]-[0338]段, 实施例1,6,7,16,19,26,27,30,31,34-38,40,41,48,51-53,57,60等	7-10	A	CN 113929678 A (武汉朗来科技发展有限公司) 2022年1月14日 (2022 - 01 - 14) 说明书第[0175]-[0192],[0260]-[0285],[0327]-[0338]段, 实施例1,6,7,16,19,26,27,30,31,34-38,40,41,48,51-53,57,60等	1-6	A	WO 2021093795 A1 (武汉朗来科技发展有限公司) 2021年5月20日 (2021 - 05 - 20) 全文	1-10	A	WO 2009037001 A2 (4SC AG) 2009年3月26日 (2009 - 03 - 26) 全文	1-10	A	CN 111825675 A (武汉朗来科技发展有限公司 等) 2020年10月27日 (2020 - 10 - 27) 全文	1-10	A	CN 115340529 A (武汉朗来科技发展有限公司) 2022年11月15日 (2022 - 11 - 15) 全文	1-10	<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或以其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>	<p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																							
X	CN 113929678 A (武汉朗来科技发展有限公司) 2022年1月14日 (2022 - 01 - 14) 说明书第[0175]-[0192],[0260]-[0285],[0327]-[0338]段, 实施例1,6,7,16,19,26,27,30,31,34-38,40,41,48,51-53,57,60等	7-10																							
A	CN 113929678 A (武汉朗来科技发展有限公司) 2022年1月14日 (2022 - 01 - 14) 说明书第[0175]-[0192],[0260]-[0285],[0327]-[0338]段, 实施例1,6,7,16,19,26,27,30,31,34-38,40,41,48,51-53,57,60等	1-6																							
A	WO 2021093795 A1 (武汉朗来科技发展有限公司) 2021年5月20日 (2021 - 05 - 20) 全文	1-10																							
A	WO 2009037001 A2 (4SC AG) 2009年3月26日 (2009 - 03 - 26) 全文	1-10																							
A	CN 111825675 A (武汉朗来科技发展有限公司 等) 2020年10月27日 (2020 - 10 - 27) 全文	1-10																							
A	CN 115340529 A (武汉朗来科技发展有限公司) 2022年11月15日 (2022 - 11 - 15) 全文	1-10																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或以其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>	<p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																								
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2024年04月02日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2024年4月7日</p>																								
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>	<p>受权官员</p> <p>陈昊</p> <p>电话号码 (+86) 028-62968537</p>																								

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
A	CN 102216300 A (浙江贝达药业有限公司) 2011年10月12日 (2011 - 10 - 12) 全文	1-10
A	CN 108203433 A (成都先导药物开发有限公司) 2018年6月26日 (2018 - 06 - 26) 全文	1-10
A	CN 102884049 A (阿玛克姆股份有限公司) 2013年1月16日 (2013 - 01 - 16) 全文	1-10
A	WO 2022111222 A1 (安润医药科技(苏州)有限公司) 2022年6月2日 (2022 - 06 - 02) 全文	1-10
A	WO 2018108156 A1 (成都先导药物开发有限公司) 2018年6月21日 (2018 - 06 - 21) 全文	1-10

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/071961

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	113929678	A	2022年1月14日	US	2023257376	A1	2023年8月17日
				EP	4155308	A1	2023年3月29日
				WO	2022012409	A1	2022年1月20日
				JP	2023534259	A	2023年8月8日
				MX	2023000630	A	2023年3月15日
				TW	202214628	A	2022年4月16日
				KR	20230038697	A	2023年3月21日
				AU	2021309876	A1	2023年2月23日
				CA	3184616	A1	2022年1月20日
				WO	2021093795	A1	2021年5月20日
MX	2022005858	A	2022年6月14日				
CA	3158241	A1	2021年5月20日				
US	2023050653	A1	2023年2月16日				
EP	4059928	A1	2022年9月21日				
EP	4059928	A4	2023年11月15日				
AU	2020381792	A1	2022年6月30日				
JP	2023501799	A	2023年1月19日				
WO	2009037001	A2	2009年3月26日	NZ	584279	A	2011年11月25日
				AU	2008300827	A1	2009年3月26日
				AU	2008300827	A8	2010年6月3日
				AU	2008300827	B2	2013年4月4日
				US	2011021494	A1	2011年1月27日
				US	8440830	B2	2013年5月14日
				WO	2009037001	A3	2009年5月7日
				WO	2009037001	A4	2009年7月2日
				CA	2700058	A1	2009年3月26日
CN	111825675	A	2020年10月27日	无			
CN	115340529	A	2022年11月15日	TW	202311250	A	2023年3月16日
				EP	4339194	A1	2024年3月20日
				WO	2022237892	A1	2022年11月17日
				CA	3218462	A1	2022年11月17日
				AU	2022271550	A1	2023年11月30日
CN	102216300	A	2011年10月12日	WO	2011038579	A1	2011年4月7日
CN	108203433	A	2018年6月26日	WO	2018108156	A1	2018年6月21日
CN	102884049	A	2013年1月16日	GB	201018996	D0	2010年12月22日
				JP	2013527136	A	2013年6月27日
				JP	5710650	B2	2015年4月30日
WO	2022111222	A1	2022年6月2日	无			
WO	2018108156	A1	2018年6月21日	无			