

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016年10月6日 (06.10.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/155359 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 213/81 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 19/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) A61P 7/06 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/097246
- (22) 国际申请日: 2015年12月14日 (14.12.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510141553.3 2015年3月27日 (27.03.2015) CN
- (71) 申请人: 沈阳三生制药有限责任公司 (SHENYANG SUNSHINE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市沈阳经济技术开发区十号路1甲3号, Liaoning 110027 (CN)。
- (72) 发明人: 周云隆 (ZHOU, Yunlong); 中国江苏省南京市柳州东路天润城六区22幢504室, Jiangsu 210000 (CN)。蔡遂雄 (CAI, Suixiong); 美国加利福尼亚州圣地亚哥草莓田3623号, California 92130 (US)。王光凤 (WANG, Guangfeng); 中国上海市浦东新区硕

川路125弄3号802室, Shanghai 201200 (CN)。焦玲玲 (JIAO, Lingling); 中国江苏省泰州市高港区港城花苑21栋503, Jiangsu (CN)。闵平 (MIN, Ping); 中国上海市浦东新区泾东一村9号601室, Shanghai 200135 (CN)。景羽 (JING, Yu); 中国江苏省泰州市海陵区济川路111号56栋703室, Jiangsu 225300 (CN)。郭明 (GUO, Ming); 美国加利福尼亚州圣地亚哥阿斯特草地5810号, California 92130 (US)。

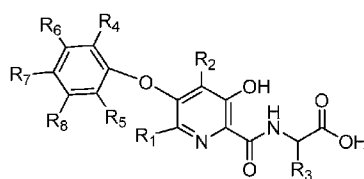
(74) 代理人: 上海专利商标事务所有限公司 (SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE, LLC); 中国上海市桂平路435号, Shanghai 200233 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,

[见续页]

(54) Title: COMPOUND OF 3-HYDROXYL PYRIDINE, PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 3-羟基吡啶化合物、其制备方法及其制药用途



I

(57) Abstract: The present invention relates to a compound of the following formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R₁ and R₂ are independently H; R₃ is selected from H, a C1-C7 straight-chain, and a branched or cyclic alkyl; and R₄, R₅, R₆, R₇, and R₈ are each independently selected from C1-C7 alkyl, halo C1-C7 alkyl and the like. The present invention also relates to a method for preparing the compound, pharmaceutical compositions comprising the compound or pharmaceutically acceptable salts thereof, and uses of the compound or pharmaceutically acceptable salt thereof in the preparation of a medicine for inhibiting HIF proline hydroxylase or a medicine for promoting the generation of endogenous EPO.

(57) 摘要: 本发明涉及具有下式(I)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁, R₂独立为氢; R₃选自氢、C1-C7直链、支链或环状烷基; R₄, R₅, R₆, R₇和R₈各自独立地选自C1-C7烷基、卤代C1-C7烷基等。本发明还涉及该化合物的制备方法, 含有所述化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物, 以及所述化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制HIF脯氨酸羟化酶的药物或制备促进生成内源性EPO的药物中的用途。



WO 2016/155359 A1

SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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)。

- (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,

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

3-羟基吡啶化合物、其制备方法及其制药用途

技术领域

5 本发明涉及医药领域，具体来说，本发明涉及 3-羟基化合物，所述化合物的制备方法，及其在制备抑制缺血性诱导因子（HIF）脯氨酸羟化酶的活性的药物中的应用。

背景技术

10 缺氧诱导因子（hypoxia inducible factor, 简称 HIF）是一段含有碱性 helix-loop-helix（bHLH）及 PAS（Per/Arnt/Sim）的转录激活因子，在生物细胞内通过介导一系列的基因调节以响应细胞缺氧状态。（Chowdhury, R., Hardy, A 和 Schofield, C. J., 人体氧气传感设备和其操控（The human oxygen sensing machinery and its manipulation）, Chem. Soc. Rev., 2008, 37, 1308–1319 页；Kaelin, W. G., Jr., 和 Ratcliffe, P. J., 由后生动物进行的氧气传感：HIF 羟化酶途径的中心角色（Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway）摩尔. Cell, 2008, 30, 393–402 页；Schofield, C. J., 和 Ratcliffe, P. J., 通过 HIF 羟化酶进行氧气传感（Oxygen sensing by HIF hydroxylases）Nat. Rev. 摩尔. Cell. Biol., 2004, 5, 343–354 页）。

20 1992 年，wang 等在研究促红细胞生成素（erythropoietin, 简称 EPO, 一种刺激红细胞生成的激素）时发现了刺激缺氧细胞生成 EPO 的转录激活因子，并将此因子命名为缺氧诱导因子，简称 HIF。HIF 对细胞在缺氧状态下的适应和存活至关重要，实验表明在 HIF 的作用下，即使将细胞的含氧量由正常的 20%降低到 1%，细胞仍然可以存活。

25 HIF 由两个亚单元—HIF-a 和 HIF-b 组成。HIF-a 含有氧气依赖降解区（oxygen-dependent degradation domain, 简称 ODDD）是对细胞氧气含量响应的关键单元。HIF-a 可以与 HIF-b 形成稳定的二聚体，此二聚体进入细胞核后将激活糖代谢相关酶、GLUT-1、促红细胞生成素以及血管内皮生长因子(VEGF)等重要酶或酶系的表达，从而对抗细胞的缺氧状态。HIF-b 是一类芳香碳氢核转录子（aryl hydrocarbon nuclear translator, 简称 ARNT）, 在与 HIF-a 结合后形成杂二聚体从而
30 激活下游的基因转录。

迄今为止，人类一共发现了三种 HIF-a 亚型：分别是 HIF-1a,HIF-2a,HIF-3a。HIF-1a 最早由 wang 于 1995 年发现，在人类和小鼠体内广泛表达。HIF-2a 在 1997 年被分离识别，其蛋白序列与 HIF-1a 的有 48%的相似性，因此也具有与 HIF-1a 相似的功能，但 HIF-2a 只在肺、内皮细胞及颈动脉中表达。HIF-3a 是最新发现的
5 HIF-a 亚型，但目前为止对它的研究还非常少。

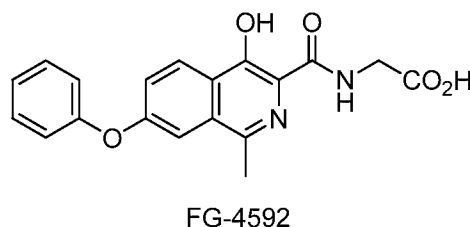
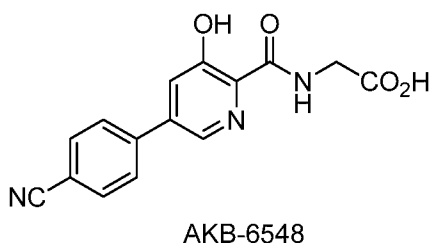
研究表明 HIF-a 在细胞内的表达不受氧含量的影响，但是 HIF-a 在含氧量正常的细胞内不能稳定存在，半衰期仅为 5 分钟，HIF-a 只有在缺氧条件下才可以稳定存在从而正常的发挥激活下游转录因子的作用。在含氧量正常的细胞内，HIF-a 的 ODDD 区内 402、564 两个位置的脯氨酸被脯氨酸羟化酶氧化生成 4-羟基
10 脯氨酸，导致 HIF-a 不能与 HIF-b 二聚，而是很快与 pVHL 蛋白结合并随后被降解，从而不能发挥抗缺氧的功能。在 HIF-a 降解过程起关键作用的脯氨酸羟化酶（Prolyl hydroxylase，也简称 PHD 或 EGLN）是一种 2-氧代戊二酸（2-oxoglutarate，简称 2-OG）依赖的加氧酶，PHD 以 2-OG 与二价铁离子为辅基，将一个氧原子传递到脯氨酸分子的 4 位形成羟基脯氨酸，同时将 2-OG 转变
15 为一分子二氧化碳及琥珀酸。2-OG 类似物或者二价镍、钴、锰离子都可以拮抗 PHD 对 HIF-a 中脯氨酸的氧化过程，抑制 HIF-a 的降解过程，使 HIF-a 能够顺利与 HIF-b 二聚，从而激发下游的转录因子，并最终发挥抗缺氧的功能。研究发现 PHD 共有三种亚型：PHD1,PHD2,PHD3。进一步的研究提示，对 PHD1 的抑制可以有助于治疗骨骼肌细胞退化，可以在缺血情况下保护成肌纤维细胞，治疗炎症
20 性肠炎及大肠炎，治疗心脏病及肾病患者的心衰及缺血。但是尚无研究表明其它两种 PHD 亚型在功能上有所区别。

HIF 的重要作用之一是激活生物体内促红细胞生成素(EPO)的表达。作为一种糖蛋白激素，EPO 能够刺激红细胞增殖、分化及成熟。EPO 一方面能够刺激骨髓造血功能，及时有效的增加红细胞的数目，从而提高血液的携氧能力，另一方面
25 EPO 能够增强机体对氧的结合、运输及供应的能力，改善缺氧状态。在正常生理状况下，EPO 主要由肾脏组织合成并释放，因此肾衰竭的病人因为体内不能正常的合成 EPO 而饱受缺血之苦。在 20 世纪八十年代后期，Amgen 公司首次成功的将 EPO 工业化，并逐渐将 EPO 用于慢性肾衰竭、艾滋病、癌症及化疗导致贫血的病人。但是随着 EPO 的生产及应用得到了巨大的发展，外源性给以 EPO 仍然

面临几个问题：1， EPO 的使用费用较高，尤其对于需要长期使用的病患是很大的负担。2， 作为一种大分子糖蛋白， EPO 同样具有生物利用度低， 在生物体内半衰期短， 易被胃肠道内的酶体水解等特点， 因此 EPO 必须频繁的注射给药， 限制了病人自己用药的可能， 给病人来了很大的不便。3， 工业化合成的 EPO 仍然不能避免免疫原性问题， 产品存在一定的用药风险。

由于外源性大分子 EPO 在使用中存在的这些问题， 开发小分子 HIF 脯氨酸羟化酶抑制剂， 抑制 HIF- α 的降解， 从而刺激人体生成内源性 EPO， 将很有希望替代外源性 EPO， 给病人更多的选择。

10 目前为止， 已经有 Akebia 公司的 AKB-6548 以及 Fibrogen 公司的 FG-4592 两种 HIF 脯氨酸羟化酶进入临床二期研究中。（参考 WO2012170377A1,US2010331374A1,US2010305097A1,P&GUS2007299086A1,US2004254215A1,US2007298104A1,US2009082357A1,US2010113444A1,WO2013134660,WO2010059552A1）。



发明内容

本发明的目的是提供一种结构新颖的 3-羟基吡啶化合物或其药学上可接受的盐。

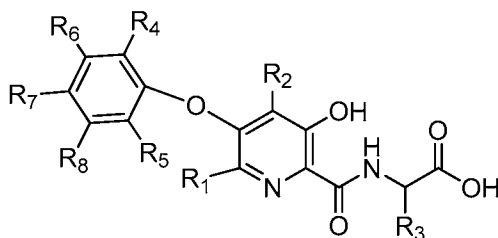
本发明的另一个目的是提供制备上述化合物的方法。

20 本发明的再一个目的是提供含有上述化合物的药物组合物。

本发明进一步的目的是提供上述化合物或其药学上可接受盐的制药用途。

本发明的目的是通过下列构思实现的：

一种具有下式(I)结构的化合物或其药学上可接受盐：



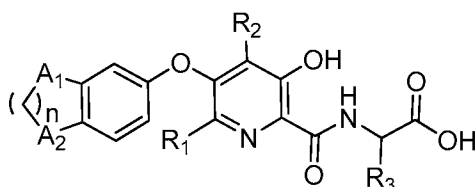
结构式 I

其中, R_1 , R_2 独立为氢。

R_3 选自氢、C1-C7 直链、支链或环状烷基;

- 5 R_4 , R_5 , R_6 , R_7 和 R_8 各自独立地选自 C1-C7 烷基、卤代 C1-C7 烷基、C1-C3 烷氧基、卤代 C1-C3 烷氧基、卤素、羟基、氢、氨基、硝基、氰基取代或未取代的芳环或芳杂环。或者

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 相互之间以氧桥相联, 形成具有下式结构 (II) 的分子式或其药学上可接受的盐:



10

结构式 (II)

结构式(II)中, n 选自 1、2、3 或 4 的整数;

A_1 和 A_2 独立地选自氧、碳或氮原子。

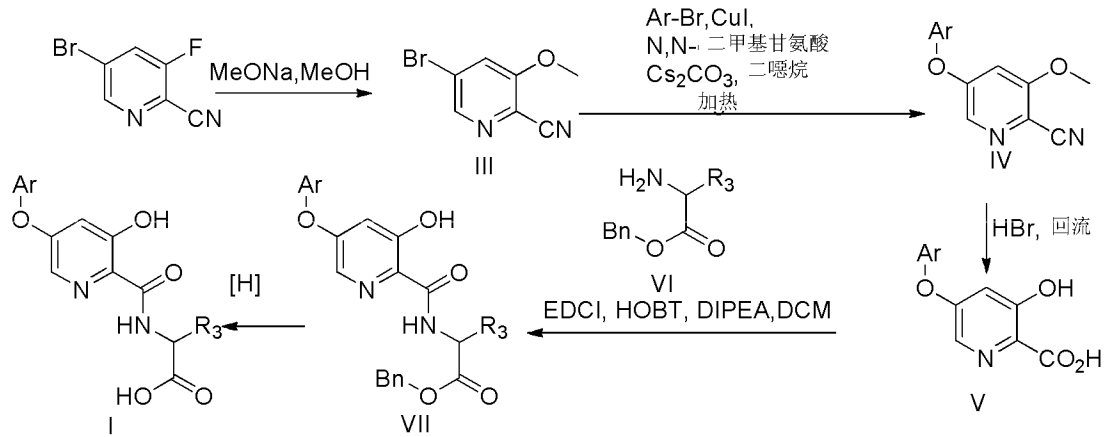
- 15 结构式(I)和(II)的化合物的药学上可接受的盐优选地通过与药学上可接受的碱反应生成盐。所述的药学上可接受的碱包括, 但不限于, 氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸钾、氢氧化镁、氧化镁、氢氧化钙及氧化钙等。

根据本发明的优选化合物包括选自下列化合物:

化合物	结构	化合物	结构
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	

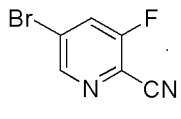
9		20	
10		21	
11		22	
23		30	
24		31	
25		32	
26		33	
27		34	
28		35	
29			

结构式 (I) 化合物的合成路线如下个反应流程所示:

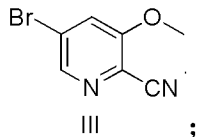


根据本发明的一个方面，本发明化合物的制备方法包括下列步骤：

步骤 1：在甲醇的存在下，使 5-溴-3-氟吡啶基-2-甲腈

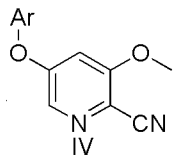


与甲醇钠反应，生成 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈（中间体 III）

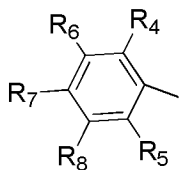


5

步骤 2：将步骤 1 得到的中间体(III)与 $ArOH$ 和配体在溶剂中混合加热，在催化剂的参与下进行 Ullman 反应生成醚类中间体(IV)，



其中 Ar 代表



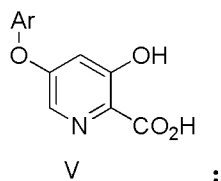
10

，其中 R_4 ， R_5 ， R_6 ， R_7 和 R_8 各自独立地选自 C1-C7 烷基、卤代

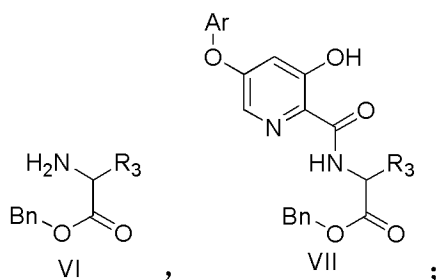
C1-C7 烷基、C1-C3 烷氧基、卤代 C1-C3 烷氧基、卤素、羟基、氢、氨基、硝基、

氰基取代或未取代的芳环或芳杂环；

步骤 3：将步骤 2 得到的中间体(IV)在回流下与 HBr 反应，水解生成 3-羟基吡啶-2-甲酸衍生物(V)



5 步骤 4：将步骤 3 得到的中间体 (V) 与 α -R₃ 取代氨基酸苄酯(VI)在缩合剂存在下进行酰胺化反应，得到 3-羟基吡啶-2-羧酸苄酯中间体(VII)：



步骤 5：将步骤 4 得到的中间体(VII)在氢解条件在溶剂中、催化剂存在和室温下进行氢解反应下脱去苄酯保护基，最终形成对应于 I 式的化合物。

10 在上述步骤 1 中，所用的原料 5-溴-3-氟吡啶-2-甲腈可以通过商品化途径获得，例如购自 sigma 或 J&K，所述反应在室温下进行。

上述步骤 2 中的催化剂优选为碘化亚铜^(d)，优选的金属配体是 N,N-二甲基甘氨酸、N-甲基脯氨酸、N,N-四甲基乙二胺等，优选的反应溶剂为 1,4-二氧六环、甲苯、四氢呋喃。优选地加热到 70°C 到 120°C 进行反应。

15 在一个实施方案中，所述步骤 3 包括将中间体(IV)在氢溴酸/冰醋酸中进行脱保护及同时水解反应制得 3-羟基吡啶-2-甲酸中间体(V)，优选的氢溴酸与冰醋酸的比例为 2:1~1:3，优选的反应温度为 90~140°C，优选的加热反应时间为 6~12 小时。

步骤 4 中，所述的 α -R₃ 氨基酸苄酯 (VI) 可以为其盐酸盐形式，所述的氨基酸 α -R₃ 苄酯盐酸盐可以选自甘氨酸苄酯盐酸盐、(α 或 β) 丙氨酸、(α 或 β) 缬氨酸、(α 或 β) 亮氨酸、(α 或 β) 异亮氨酸等，优选的溶剂为二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮等。优选的酰胺化催化剂为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、1-羟基苯并三氮唑(HOBT)、二环己基碳二亚胺(DCC)等，优选的碱为三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺。在一个实施方案中，通过混合中间体(V)与氨基酸苄酯盐酸盐(VI)及缩合剂在室温下搅拌反应 10 小时以上完成本步骤反应。

步骤 5 中，优选的催化剂为钯⁽⁰⁾/炭、氢氧化钯^(II)、氢氧化钯^(II)/炭、二氧化钯^(IV)等，氢解的溶剂优选为甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯等。

本发明还涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐在制备抑制 HIF 脯氨酸羟化酶的药物中的应用；本发明化合物在制备促进生成内源性 EPO 的药物中的应用；本发明化合物在制备稳定缺氧诱导因子 α 的药物中的应用；本发明化合物在制备用于治疗对象的慢性疾病变相关贫血的药物中的应用，其中所述慢性疾病变相关贫血选自类风湿性关节炎，风湿热和炎症性肠道疾病；本发明化合物在制备增加对象炎性细胞因子产生的药物中的应用，其中所述炎性细胞因子包括肿瘤坏死因子，白细胞介素和干扰素；本发明化合物在制备治疗在对象的贫血对外部给予红细胞生成素的治疗具有抗性的药物中的应用，其中所述化合物增强了造血前提细胞对所述红细胞生成素的应答；本发明化合物在制备在对象中增加铁摄取、铁运输和铁利用中所需因子产生的药物中的应用，其中所述因子选自类红细胞氨基乙酰丙酸合酶、运铁蛋白、运铁蛋白受体和血浆铜蓝蛋白。

本发明还涉及一种在对象中抑制 HIF 脯氨酸羟化酶的方法，包括对对象给予本发明化合物或其药学上可接受的盐；涉及一种在对象中促进生成内源性 EPO 的方法，包括对对象给予本发明化合物或其药学上可接受的盐；涉及一种在对象中稳定缺氧诱导因子 α 的方法，包括对对象给予本发明化合物或其药学上可接受的盐；涉及一种用于治疗对象的慢性疾病变相关贫血的方法，包括对对象给予本发明化合物或其药学上可接受的盐，其中所述慢性疾病变相关贫血选自类风湿性关节炎，风湿热和炎症性肠道疾病。

本发明还涉及一种增加对象炎性细胞因子产生的方法，包括对对象给予本发明化合物或其药学上可接受的盐，其中所述炎性细胞因子包括肿瘤坏死因子，白细胞介素和干扰素。

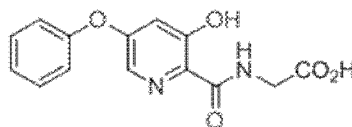
本发明再一方面涉及一种治疗在对象的贫血对外部给予红细胞生成素的治疗具有抗性的方法，包括对对象给予本发明化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物增强了造血前体细胞对所述红细胞生成素的应答。

本发明还涉及一种在对象中增加铁摄取、铁运输和铁利用中所需因子产生的方法，包括对对象给予本发明化合物或其药学上可接受的盐，其中所述因子选自红细胞氨基乙酰丙酸合酶、运铁蛋白、运铁蛋白受体和血浆铜蓝蛋白。

具体实施例

本发明给出的实施例仅用于解释目的，而不是限制本发明，在不背离本发明的精神和范围的情况下，可以对本发明作出适当的改变。

20 实施例 1



2-(3-羟基-5-苯氧-2-吡啶甲酰氨基)乙酸(1号化合物)

步骤 1: 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈的制备

室温下将甲醇钠(9.7克, 0.18摩尔)甲醇溶液(50ml)滴入 5-溴-3-氟吡啶-2-甲腈(30克, 0.15摩尔)的甲醇(150ml)悬浮液中。滴加完毕后, 室温反应 2 小时后反应液变澄清。将反应液中加入少量冰醋酸调节 pH 至 7~8 间, 加入冰水(300ml), 浓缩反应液至有固体析出后, 冷却静置 2 小时使固体析出更彻底。抽滤析出的固体, 以水洗涤滤饼, 收集滤饼室温放置风干得白色固体 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈(24 克, 收率 75%)。

步骤 2: 3-甲氧基-5-苯氧基吡啶-2-甲腈的制备

10 将 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈(1.33 克, 14.1 毫摩尔)、苯酚(1 克, 4.7 毫摩尔)、碘化亚铜(266 毫克, 1.4 毫摩尔)、N,N-二甲基甘氨酸(144 毫克, 1.4 毫摩尔)、碳酸铯(2.3 克, 7.05 毫摩尔)及 1, 4-二氧六环(10ml)混合后, 于氮气保护下在 120℃ 搅拌反应过夜。将反应液浓缩后加入乙酸乙酯(50ml)及水(30ml)并分层, 取乙酸乙酯层浓缩后柱层析, 洗脱得 3-甲氧基-5-苯氧基吡啶-2-甲腈固体(769 毫克, 收率 72%)。

15 步骤 3: 3-羟基-5-苯氧基吡啶-2-甲酸的制备

将 3-甲氧基-5-苯氧基吡啶-2-甲腈(600 毫克)溶于冰醋酸(15ml)中, 加入氢溴酸液(15ml), 在 120℃ 下反应 8 小时。冷却反应液至 25℃ 下静置 8 小时, 析出固体。抽滤固体, 以水洗涤滤饼, 收集滤饼后减压干燥得白色固体 3-羟基-5-苯氧基吡啶-2-甲酸(370 毫克, 收率 60%)。

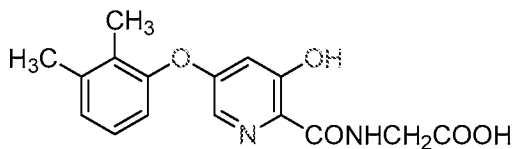
20 步骤 4: 2-(3-羟基-5-苯氧基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸苄酯的制备

将 3-羟基-5-苯氧基吡啶-2-甲酸(89 毫克, 0.38 毫摩尔)、甘氨酸苄酯盐酸盐(116 毫克, 0.58 毫摩尔)、EDCI(110 毫克, 0.58 毫摩尔)、HOBT(52 毫克, 0.385 毫摩尔)加入二氯甲烷(5ml)中形成悬浮液, 向此悬浮液中滴入二异丙基乙基胺(75 毫克, 0.578 毫摩尔)。滴完后室温反应 8 小时, 向反应液内加入二氯甲烷(50ml)进行稀释, 25 加水(30ml)洗涤二氯甲烷溶液, 收集有机相, 蒸去有机溶剂, 将残留物进行柱层析, 洗脱溶剂为乙酸乙酯/石油醚(1/4), 得 2-(3-羟基-5-苯氧基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸苄酯(106 毫克, 收率 73%)。

30 步骤 5: 2-(3-羟基-5-苯氧基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸的制备。将 2-(3-羟基-5-苯氧基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸苄酯(106 毫克)溶于甲醇(10ml)中, 在氮气环境下加入 10%氢氧化钨(II)/炭(10 毫克), 之后通入氢气在室温下搅拌反应 10 小时。抽滤除去催化剂, 将滤液浓缩得到 2-(3-羟基-5-苯氧基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸固体(46 毫克, 收率 57%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.55 (s, 1H), 9.21 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.17 (m, 3H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 6.2 Hz, 1H).

实施例 2



2-(5-(2,3-二甲基苯氧)-3-羟基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸 (5号化合物)

步骤 1: 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈的制备

室温下将甲醇钠 (9.7 克, 0.18 摩尔) 甲醇溶液(50ml)滴入 5-溴-3-氟吡啶-2-甲腈 (30 克, 0.15 摩尔) 的甲醇 (150ml) 悬浮液中。滴加完毕后, 室温反应 2 小时后反应液变澄清。将反应液中加入少量冰醋酸调节 pH 至 7~8 间, 加入冰水 (300ml), 浓缩反应液至有固体析出后, 冷却静置 2 小时使固体析出更彻底。抽滤析出的固体, 以水洗涤滤饼, 收集滤饼室温放置风干得白色固体 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈(24 克, 收率 75%)。

步骤 2: 5-(2,3-二甲基苯氧基)-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈的制备

将 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈 426 毫克(2.0 毫摩尔, 1.0 当量)、2,3-二甲基苯酚 733 毫克(6.0 毫摩尔, 3.0 当量)、碘化亚铜 114 毫克(0.6 毫摩尔, 0.3 当量)、N,N-二甲基甘氨酸 61.8 毫克(0.6 毫摩尔, 0.3 当量)、碳酸铯 1.3 克(4.0 毫摩尔, 2.0 当量)及 1, 4-二氧六环 6ml 混合后, 于氮气保护下在 120℃ 搅拌反应过夜。将反应液浓缩后加入乙酸乙酯(50ml)及水(30ml)并分层, 取乙酸乙酯层浓缩后柱层析, 洗脱得 5-(2,3-二甲基苯氧基)-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈 410 毫克, 淡黄色固体, 80.7%。

步骤 3: 5-(2,3-二甲基苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羧酸的制备

将 5-(2,3-二甲基苯氧基)-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈 410 毫克(1.61 毫摩尔)溶于冰醋酸 2ml 中, 加入氢溴酸液 6ml, 在 120℃ 下反应 8 小时。冷却反应液至 25℃ 下静置 8 小时, 析出固体。抽滤固体, 以水洗涤滤饼, 收集滤饼后减压干燥得 5-(2,3-二甲基苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羧酸 350 毫克红棕色固体, 83.9%。

步骤 4: {[5-(2,3-二甲基苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羧基]-氨基}-乙酸苄酯的制备

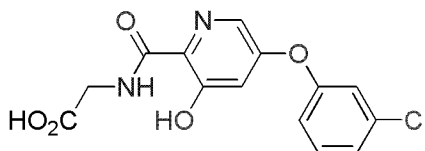
将 5-(2,3-二甲基苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羧酸 250 毫克, (0.96 毫摩尔, 1.0 当量)、甘氨酸苄酯盐酸盐 291.0 毫克, (1.45 毫摩尔, 1.5 当量)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 277.0 毫克(1.45 毫摩尔, 1.5 当量)、1-羟基苯并三氮唑 195.8 毫克

(1.45 毫摩尔,1.5 当量)加入二氯甲烷 10ml 中形成悬浮液, 向此悬浮液中滴入二异丙基乙基胺 187.0 毫克(1.45 毫摩尔,1.5 当量)。滴完后室温反应 8 小时, 向反应液内加入二氯甲烷(50ml)进行稀释, 加水(30ml)洗涤二氯甲烷溶液, 收集有机相, 蒸去有机溶剂, 将残留物进行柱层析, 洗脱溶剂为乙酸乙酯/石油醚(1/4), 得{[5-(2,3-二甲基苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羰基]-氨基}-乙酸苄酯 100 毫克油状物, 25.6%。

步骤 5: 2-(5-(2,3-二甲基苯氧基)-3-羟基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸的制备。将{[5-(2,3-二甲基苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羰基]-氨基}-乙酸苄酯 100 毫克(0.25 毫摩尔)溶于甲醇 10ml 中, 在氮气环境下加入 10%氢氧化钡(II)/炭 20 毫克, 之后通入氢气在室温下搅拌反应 10 小时。抽滤除去催化剂, 将滤液浓缩得到 2-(5-(2,3-二甲基苯氧基)-3-羟基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸 39 毫克, 49.4%, 白色固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (s, 1H), 9.17 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.07 (m, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

实施例 3



15

2-(5-(3-氯苯氧基)-3-羟基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸 (22 号化合物)

步骤 1: 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈的制备

室温下将甲醇钠 (9.7 克, 0.18 摩尔) 甲醇溶液(50ml)滴入 5-溴-3-氟吡啶-2-甲腈 (30 克, 0.15 摩尔) 的甲醇 (150ml) 悬浮液中。滴加完毕后, 室温反应 2 小时后反应液变澄清。将反应液中加入少量冰醋酸调节 pH 至 7~8 间, 加入冰水 (300ml), 浓缩反应液至有固体析出后, 冷却静置 2 小时使固体析出更彻底。抽滤析出的固体, 以水洗涤滤饼, 收集滤饼室温放置风干得白色固体 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈(24 克, 收率 75%)。

步骤 2: 5-(3-氯苯氧基)-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈的制备

将 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈 400 毫克、3-氯苯酚 500 毫克、碘化亚铜 120 毫克、N,N-二甲基甘氨酸 80 毫克、碳酸铯 1.5 克(4.0 毫摩尔,2.0 当量)及 1, 4-二氧六环 2ml 混合后, 于氮气保护下在 120℃ 搅拌反应过夜。将反应液浓缩后加入乙酸乙酯(50ml)及水(30ml)并分层, 取乙酸乙酯层浓缩后柱层析, 洗脱得 5-(3-氯苯

氧)-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈 390 毫克淡黄色固体。

步骤 3: 5-(3-氯苯氧)-3-羟基-吡啶-2-羧酸的制备

将 5-(3-氯苯氧)-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈 390 毫克(0.61 毫摩尔)溶于冰醋酸 1ml 中, 加入氢溴酸液 3ml, 在 120°C 下反应 8 小时。冷却反应液至 25°C 下静置 8 小时, 析出固体。抽滤固体, 以水洗涤滤饼, 收集滤饼后减压干燥得 5-(3-氯苯氧)-3-羟基-吡啶-2-羧酸 300 毫克红棕色固体。

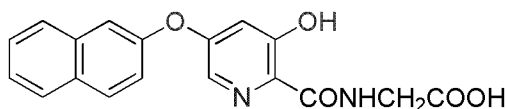
步骤 4: {[5-(3-氯苯氧)-3-羟基-吡啶-2-羧基]-氨基}-乙酸苄酯的制备

将 5-(3-氯苯氧)-3-羟基-吡啶-2-羧酸 300 毫克、甘氨酸苄酯盐酸盐 560 毫克、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 460 毫克、1-羟基苯并三氮唑 330 毫克加入二氯甲烷 8ml 中形成悬浮液, 向此悬浮液中滴入二异丙基乙基胺 340 毫克。滴完后室温反应 8 小时, 向反应液内加入二氯甲烷(50ml)进行稀释, 加水(30ml)洗涤二氯甲烷溶液, 收集有机相, 蒸去有机溶剂, 将残留物进行柱层析, 洗脱溶剂为乙酸乙酯/石油醚(1/4), 得 {[5-(3-氯苯氧)-3-羟基-吡啶-2-羧基]-氨基}-乙酸苄酯 150 毫克淡黄色油状物。

步骤 5: 2-(5-(3-氯苯氧)-3-羟基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸的制备。将 {[5-(3-氯苯氧)-3-羟基-吡啶-2-羧基]-氨基}-乙酸苄酯 150 毫克溶于甲醇 10ml 中, 在氮气环境下加入 10%氢氧化钡(II)/炭 15 毫克, 之后通入氢气在室温下搅拌反应 10 小时。抽滤除去催化剂, 将滤液浓缩得到 2-(5-(2,3-二氟苯氧)-3-羟基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸 70 毫克白色固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.57 (s, 1H), 9.24 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 1H), 7.12 – 6.94 (m, 2H), 3.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H).

实施例 4



25 **2-(3-羟基-5-(萘-2-氧基)吡啶-2-甲酰氨基)乙酸(8号化合物)**

步骤 1: 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈的制备

室温下将甲醇钠 (9.7 克, 0.18 摩尔) 甲醇溶液(50ml)滴入 5-溴-3-氟吡啶-2-甲腈 (30 克, 0.15 摩尔) 的甲醇 (150ml) 悬浮液中。滴加完毕后, 室温反应 2 小时后反应液变澄清。将反应液中加入少量冰醋酸调节 pH 至 7~8 间, 加入冰水

(300ml)，浓缩反应液至有固体析出后，冷却静置 2 小时使固体析出更彻底。抽滤析出的固体，以水洗涤滤饼，收集滤饼室温放置风干得白色固体 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈(24 克，收率 75%)。

步骤 2: 3-甲氧基-5-(萘-2-氧基)-吡啶-2-甲腈的制备

5 将 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈 320 毫克(1.5 毫摩尔,1.0 当量)、2-萘酚 649 毫克(4.5 毫摩尔,3.0 当量)、碘化亚铜 85.5 毫克(0.45 毫摩尔,0.3 当量)、N,N-二甲基甘氨酸 46.4 毫克(0.45 毫摩尔,0.3 当量)、碳酸铯 978 毫克(3.0 毫摩尔,2.0 当量)及 1, 4-二氧六环 6ml 混合后，于氮气保护下在 120℃ 搅拌反应过夜。将反应液浓缩后加入乙酸乙酯(50ml)及水(30ml)并分层，取乙酸乙酯层浓缩后柱层析，洗脱得 3-甲氧基
10 -5-(萘-2-氧基)-吡啶-2-甲腈 300 毫克，红色固体，72.5%。

步骤 3: 3-羟基-5-(萘-2-氧基)-吡啶-2-羧酸的制备

将 3-甲氧基-5-(萘-2-氧基)-吡啶-2-甲腈 300 毫克溶于冰醋酸 1.5ml 中，加入氢溴酸液 4.5ml，在 120℃ 下反应 8 小时。冷却反应液至 25℃ 下静置 8 小时，析出固体。抽滤固体，以水洗涤滤饼，收集滤饼后减压干燥得 3-羟基-5-(萘-2-氧基)-吡啶
15 -2-羧酸 200 毫克红棕色固体，81.8%。

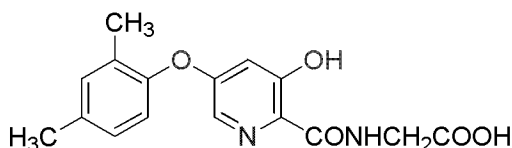
步骤 4: {[3-羟基-5-(萘-2-氧基)-吡啶-2-羧基]-氨基}-乙酸苄酯的制备

将 3-羟基-5-(萘-2-氧基)-吡啶-2-羧酸 250 毫克(0.89 毫摩尔,1.0 当量)、甘氨酸苄酯盐酸盐 268.2 毫克 (1.33 毫摩尔,1.5 当量)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 254.0 毫克(1.33 毫摩尔,1.5 当量)、1-羟基苯并三氮唑 179.6 毫克 (1.33 毫
20 摩尔,1.5 当量)加入二氯甲烷 10ml 中形成悬浮液，向此悬浮液中滴入二异丙基乙基胺 171.6 毫克 (1.33 毫摩尔,1.5 当量)。滴完后室温反应 8 小时，向反应液内加入二氯甲烷(50ml)进行稀释，加水(30ml)洗涤二氯甲烷溶液，收集有机相，蒸去有机溶剂，将残留物进行柱层析，洗脱溶剂为乙酸乙酯/石油醚(1/4)，得 {[3-羟基-5-(萘-2-氧基)-吡啶-2-羧基]-氨基}-乙酸苄酯 100 毫克淡黄色油状物，25.4%。

25 **步骤 5: 2-(3-羟基-5-(萘-2-氧基)吡啶-2-甲酰氨基)乙酸的制备。**将 {[3-羟基-5-(萘-2-氧基)-吡啶-2-羧基]-氨基}-乙酸苄酯 100 毫克 (0.23 毫摩尔)溶于甲醇 10ml 中，在氮气环境下加入 10%氢氧化钨(II)/炭 20 毫克，之后通入氢气在室温下搅拌反应 10 小时。抽滤除去催化剂，将滤液浓缩得到 2-(3-羟基-5-(萘-2-氧基)吡啶-2-甲酰氨基)乙酸 43 毫克，56.2%，白色固体。

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.57 (s, 1H), 9.25 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.08(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.98(d, J=8.0 Hz, 1H),7.92(d, J=8.0 Hz, 1H),7.70-7.68 (m, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

实施例 5



2-(5-(2,4-二甲基苯氧)-3-羟基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸(19号化合物)

步骤 1: 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈的制备

5 室温下将甲醇钠(9.7克, 0.18摩尔)甲醇溶液(50ml)滴入 5-溴-3-氟吡啶-2-甲腈(30克, 0.15摩尔)的甲醇(150ml)悬浮液中。滴加完毕后, 室温反应 2 小时后反应液变澄清。将反应液中加入少量冰醋酸调节 pH 至 7~8 间, 加入冰水(300ml), 浓缩反应液至有固体析出后, 冷却静置 2 小时使固体析出更彻底。抽滤析出的固体, 以水洗涤滤饼, 收集滤饼室温放置风干得白色固体 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈(24克, 收率 75%)。

步骤 2: 5-(2,4-二甲基苯氧基)-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈的制备

15 将 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈 426 毫克(2.0 毫摩尔, 1.0 当量)、2,4-二甲基苯酚 733 毫克(6.0 毫摩尔, 3.0 当量)、碘化亚铜 114 毫克(0.6 毫摩尔, 0.3 当量)、N,N-二甲基甘氨酸 61.8 毫克(0.6 毫摩尔, 0.3 当量)、碳酸铯 1.3 克(4.0 毫摩尔, 2.0 当量)及 1, 4-二氧六环 6ml 混合后, 于氮气保护下在 120℃ 搅拌反应过夜。将反应液浓缩后加入乙酸乙酯(50ml)及水(30ml)并分层, 取乙酸乙酯层浓缩后柱层析, 洗脱得 5-(2,4-二甲基苯氧基)-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈 250 毫克, 淡黄色固体, 49.2%。

步骤 3: 5-(2,4-二甲基苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羧酸的制备

20 将 5-(2,4-二甲基苯氧基)-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈 250 毫克(0.98 毫摩尔)溶于冰醋酸 1.5ml 中, 加入氢溴酸液 4.5ml, 在 120℃ 下反应 8 小时。冷却反应液至 25℃ 下静置 8 小时, 析出固体。抽滤固体, 以水洗涤滤饼, 收集滤饼后减压干燥得 5-(2,4-二甲基苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羧酸 185 毫克红棕色固体, 73.1%。

步骤 4: {[5-(2,4-二甲基苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羧基]-氨基}-乙酸苄酯的制备

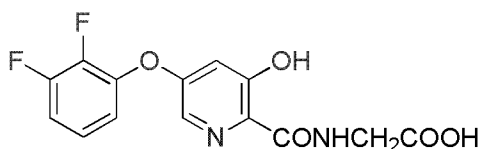
25 将 5-(2,4-二甲基苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羧酸 185 毫克, (0.71 毫摩尔, 1.0 当量)、甘氨酸苄酯盐酸盐 215.4 毫克 (1.07 毫摩尔, 1.5 当量)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 204.4 毫克 (1.07 毫摩尔, 1.5 当量)、1-羟基苯并三氮唑 144.4 毫克(1.07 毫摩尔, 1.5 当量)加入二氯甲烷 10ml 中形成悬浮液, 向此悬浮液中滴入二异丙基乙基胺 138 毫克 (1.07 毫摩尔, 1.5 当量)。滴完后室温反应 8 小时, 向反应液内加入二氯甲烷(50ml)进行稀释, 加水(30ml)洗涤二氯甲烷溶液, 收集有

机相，蒸去有机溶剂，将残留物进行柱层析，洗脱溶剂为乙酸乙酯/石油醚(1/4)，得{[5-(2,4-二甲基苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羰基]-氨基}-乙酸苄酯 50 毫克淡黄色油状物，17.3%。

步骤 5: 2-(5-(2,4-二甲基苯氧基)-3-羟基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸的制备。将{[5-(2,4-二甲基苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羰基]-氨基}-乙酸苄酯 50 毫克 (0.12 毫摩尔)溶于甲醇 10ml 中，在氮气环境下加入 10%氢氧化钡(II)/炭 10 毫克，之后通入氢气在室温下搅拌反应 10 小时。抽滤除去催化剂，将滤液浓缩得到 2-(5-(2,4-二甲基苯氧基)-3-羟基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸白色固体 20 毫克，51.4%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 9.17 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.18(m, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 6.94 (m, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

实施例 6



2-(5-(2,3-二氟苯氧基)-3-羟基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸(9号化合物)

15 步骤 1: 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈的制备

室温下将甲醇钠 (9.7 克, 0.18 摩尔) 甲醇溶液(50ml)滴入 5-溴-3-氟吡啶-2-甲腈 (30 克, 0.15 摩尔) 的甲醇 (150ml) 悬浮液中。滴加完毕后，室温反应 2 小时后反应液变澄清。将反应液中加入少量冰醋酸调节 pH 至 7~8 间，加入冰水 (300ml)，浓缩反应液至有固体析出后，冷却静置 2 小时使固体析出更彻底。抽滤析出的固体，以水洗涤滤饼，收集滤饼室温放置风干得白色固体 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈(24 克，收率 75%)。

20 步骤 2: 5-(2,3-二氟-苯氧基)-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈的制备

将 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈 426 毫克(2.0 毫摩尔,1.0 当量)、2,3-二氟苯酚 786 毫克(6.0 毫摩尔,3.0 当量)、碘化亚铜 114 毫克(0.6 毫摩尔,0.3 当量)、N,N-二甲基甘氨酸 61.8 毫克(0.6 毫摩尔,0.3 当量)、碳酸铯 1.3 克(4.0 毫摩尔,2.0 当量)及 1,4-二氧六环 6ml 混合后，于氮气保护下在 120℃ 搅拌反应过夜。将反应液浓缩后加入乙酸乙酯(50ml)及水(30ml)并分层，取乙酸乙酯层浓缩后柱层析，洗脱得 5-(2,3-二氟-苯氧基)-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈 160 毫克，淡黄色固体，30.5%。

25 步骤 3: 5-(2,3-二氟-苯氧基)-3-羟基-吡啶-2-羧酸的制备

将 5-(2,3-二氟-苯氧)-3-甲氧基-吡啶-2-甲腈 160 毫克(0.61 毫摩尔)溶于冰醋酸 1ml 中, 加入氢溴酸液 3ml, 在 120°C 下反应 8 小时。冷却反应液至 25°C 下静置 8 小时, 析出固体。抽滤固体, 以水洗涤滤饼, 收集滤饼后减压干燥得 5-(2,3-二氟-苯氧)-3-羟基-吡啶-2-羧酸 150 毫克红棕色固体, 92.0%。

5 **步骤 4: {[5-(2,3-二氟-苯氧)-3-羟基-吡啶-2-羰基]-氨基}-乙酸苄酯的制备**

将 5-(2,3-二氟-苯氧)-3-羟基-吡啶-2-羧酸 150 毫克, (0.56 毫摩尔,1.0 当量)、甘氨酸苄酯盐酸盐 169.4 毫克 (0.84 毫摩尔,1.5 当量)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 160.4 毫克 (0.84 毫摩尔,1.5 当量)、1-羟基苯并三氮唑 113.4 毫克 (0.84 毫摩尔,1.5 当量)加入二氯甲烷 8ml 中形成悬浮液, 向此悬浮液中滴入二异丙基乙基胺 108.4 毫克 (0.84 毫摩尔,1.5 当量)。滴完后室温反应 8 小时, 向反应液内加入二氯甲烷(50ml)进行稀释, 加水(30ml)洗涤二氯甲烷溶液, 收集有机相, 蒸去有机溶剂, 将残留物进行柱层析, 洗脱溶剂为乙酸乙酯/石油醚(1/4), 得{[5-(2,3-二氟-苯氧)-3-羟基-吡啶-2-羰基]-氨基}-乙酸苄酯 70 毫克淡黄色油状物, 20.1%。

15 **步骤 5: 2-(5-(2,3-二氟苯氧)-3-羟基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸的制备。** 将{[5-(2,3-二氟-苯氧)-3-羟基-吡啶-2-羰基]-氨基}-乙酸苄酯 70 毫克 (0.17 毫摩尔)溶于甲醇 10ml 中, 在氮气环境下加入 10%氢氧化钨(II)/炭 15 毫克, 之后通入氢气在室温下搅拌反应 10 小时。抽滤除去催化剂, 将滤液浓缩得到 2-(5-(2,3-二氟苯氧)-3-羟基吡啶-2-甲酰氨基)乙酸 30 毫克白色固体, 54.5%, 。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.82 (s, 1H), 12.59 (s, 1H), 9.25 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 7.34-7.25(m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.03(d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

生物实施例 1: 体外检测方法的开发和筛选: HIF-PHD2 抑制剂系列化合物体外促肝癌细胞 Hep3B 促红细胞生成素表达

25 实验用肝癌细胞 Hep3B (中国典型培养物保藏中心, CCTCC) 培养所需完全培养基为 MEM (Cat# GNM 41500, GIBCO, 杭州吉诺生物医药技术有限公司供货) 补加 10%血清 FBS (Cat#10099-141, GIBCO) 及 1% 双抗 P/S (Cat#GNM15140, 杭州吉诺生物医药技术有限公司供货)。细胞于 37°C, 5% CO₂ 培养箱中培养。实验试剂包括 DMSO (Dimethylsulfoxide, for 摩尔 ecular biology, \geq 99.9%, Catalog# D8418) 购自 Sigma。实验用 ELISA 试剂盒购自 Quantikine IVD ELISA, Human Erythropoietin (R&D, DEP00)。试验用对照物 AKB-6548 通过自制或商业购买获得。受试物避光密封于 -20°C 储存。

避光操作下将受试物以无菌水或 DMSO 作为溶媒，充分溶解受试物及阳性对照物，配制成浓度为 10^{-1} 摩尔/L 或 10^{-2} 摩尔/L 的储存液。将受试物储存液均置于 -20°C 存放。以含 0.5% FBS 的 MEM 培养基作为稀释液，稀释受试物储存液，配制成浓度为 $100\mu\text{M}$ 摩尔/L 及 $10\mu\text{M}$ 摩尔/L 的受试物稀释液。在 96 孔培养板中，加入 $200\mu\text{l}$ /孔 (1.5 或 2.0×10^4 细胞数/孔) 肝癌细胞 Hep3B 完全培养基悬液，于 37°C 下 5% CO_2 培养箱中培养过夜。除去 96 孔培养板中旧液，以含 0.5% FBS 的 MEM 培养基清洗细胞一次。避光下加入 $200\mu\text{l}$ /孔受试物，剂量为 $100\mu\text{M}$ 摩尔/L 及 $10\mu\text{M}$ 摩尔/L，每个剂量做 2 复孔，作为受试孔及备份。以稀释液替代药液，作为细胞对照孔 (不含受试物及溶媒)。以含相应浓度溶媒 (DMSO) 的稀释液替代药液，作为溶媒对照孔 (不含受试物)。在 37°C ，5% CO_2 培养箱中培养 24 小时。吸取上清，作为样本 -20°C 冻存备用。加入终止液， $100\mu\text{l}$ /孔。酶标仪 A450nm-A600nm 检测 OD 值。根据标准曲线获得受试物促 EPO 表达含量 (mIU/mL)，再计算出受试物物 EPO 表达含量与阳性对照品 AKB6548EPO 表达含量的比值，检测结果如下表所示：

15

化合物	EPO 水平/ AKB6548 EPO 水平 (10 μ M)	化合物	EPO 水平/ AKB6548 EPO 水平 (10 μ M)
1	0.5	33	0.2
12	0.8	27	0.0
2	0.3	34	0.5
13	0.5	28	0.1
14	1.7	35	0.2
16	1.1	29	0.2
6	0.6	30	1.0
4	1.5	20	1.4
3	0.8	31	0.1
5	1.3	25	0.2
18	1.3	26	0.6
8	1.5	32	0.8
17	1.2		
9	1.5		
7	0.2		
10	0.6		
21	1.5		
19	1.3		

生物实施例 2：检测化合物对 PHD2 的抑制作用 (IC₅₀)

通过荧光偏振 (fluorescence polarization, FP) 方法检测缺氧诱导因子 HIF-1 α 与 VBC 复合物 (von Hippel - Lindau protein-Elongin B - Elongin C, VBC) 的相互作用, 测定 HIF 脯氨酸羟化酶 PHD2 (prolyl hydroxylases 2, PHD2) 抑制剂化合物的酶抑制活性。

在含有抗坏血酸 200 μ M、 α - 酮戊二酸 20 μ M、FeCl₂ 100 μ M 的 NETN (20mM Tris.HCl, 100mM NaCl, 1mM EDTA, 0.5% NP-40, 1mM PMSF) 缓冲液中避光加入终浓度 1 μ M 的 FAM-HIF(556-575)。接着加入所需浓度受试化合物或阳性化合物 (缓冲液代替化合物作为阴性对照及阳性对照)。最后加入终浓度为 0.5 μ g/ μ l 的 PHD2 (阴性对照以缓冲液代替 PHD2)。混匀, 室温避光放置反应 30 分钟后, 95 $^{\circ}$ C 水浴 1

分钟，终止反应。待温度降至室温，样品备用。在 96 孔黑色检测板相应孔中加入 EBC 缓冲液（50mM Tris.HCl、120mM NaCl、0.5% NP-40）。在相应检测孔加入终浓度 300nM 的 GST-VBC 复合物（以仅含有 EBC 缓冲液孔作为空白孔）。随后避光加入相应 PHD2 脯氨酸羟化反应样本作为终浓度 100nM 底物。混匀后使用全波长多功能酶标仪（TECAN infinite M1000），在激发波 407nm，发射波 518nm 条件下检测横向及纵向荧光强度读值。

计算荧光偏振值（mP）：

$$mP = 1000 \times (\text{横向读值} - G \text{ 因子} \times \text{纵向读值}) / (\text{横向读值} + G \text{ 因子} \times \text{纵向读值})$$

其中，横向读值=测试孔横向荧光强度读值-空白孔横向荧光强度读值，

纵向读值=测试孔纵向荧光强度读值-空白孔纵向荧光强度读值，

根据以下公式计算受试化合物 PHD2 抑制率（%）：

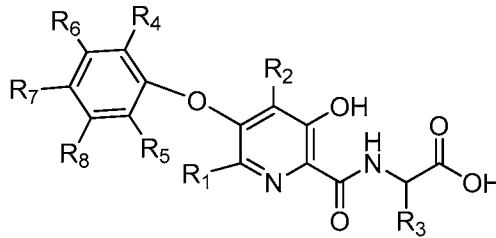
抑制率（%）= $1 - (\text{mP 测试孔} - \text{mP 阴性对照孔}) / (\text{mP 阳性对照孔} - \text{mP 阴性对照孔})$ 。

使用 Graphpad Prism 4.0 软件 (Golden software, Golden, Colorado, USA) 的非线性回归数据分析方法计算 IC_{50} 。

化合物编号	IC_{50} (μ M)
1	84
5	237
8	91
9	15
19	63
22	236

权 利 要 求

1. 一种具有下式(I)结构的化合物或其药学上可接受盐:



5

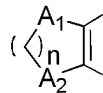
结构式 I

其中, R_1 , R_2 独立为氢。

R_3 选自氢、C1-C7 直链、支链或环状烷基;

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 和 R_8 各自独立地选自 C1-C7 烷基、卤代 C1-C7 烷基、C1-C3 烷氧基、卤代 C1-C3 烷氧基、卤素、羟基、氢、氨基、硝基、氰基取代或未取代的芳环或芳杂环;

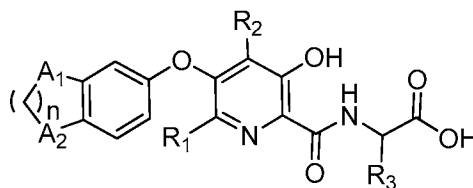
或者 R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 相互之间以氧桥相联, 形成下式基团:



其中, n 选自 1、2、3 或 4 的整数;

A_1 和 A_2 独立地选自氧、碳或氮原子。

15 2. 一种具有下式结构 (II) 的分子式或其药学上可接受的盐:



结构式 (II)

其中, n 选自 1、2、3 或 4 的整数;

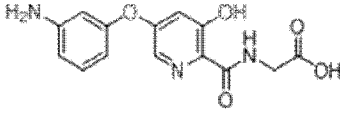
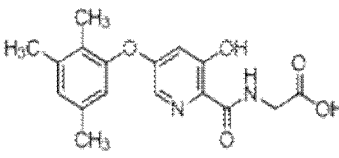
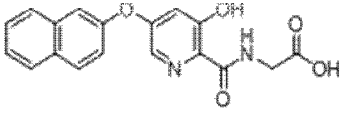
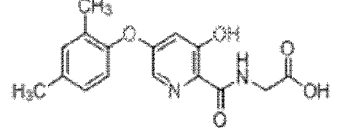
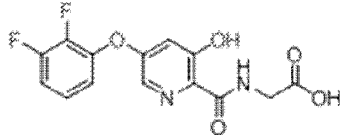
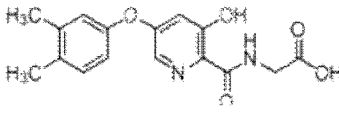
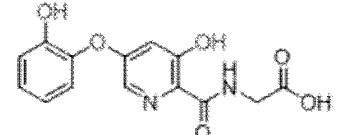
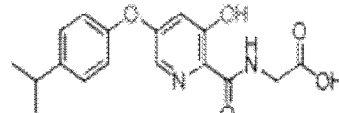
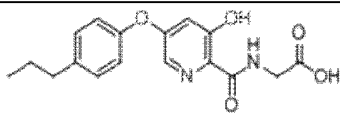
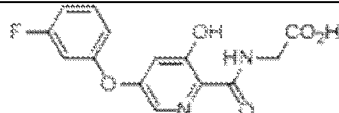
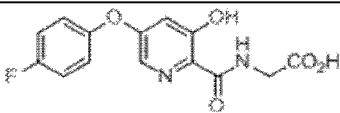
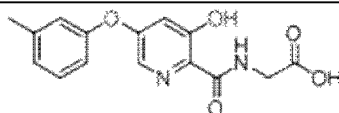
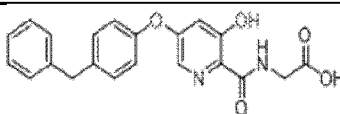
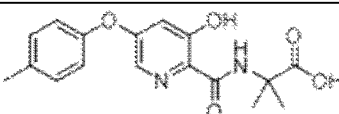
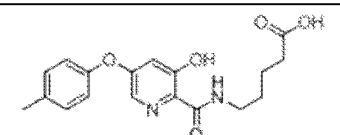
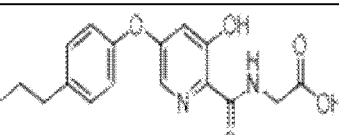
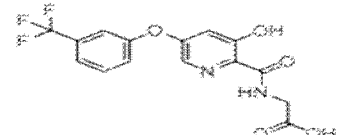
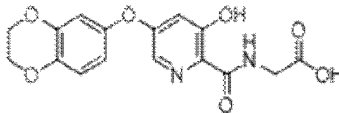
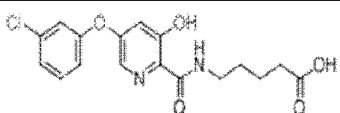
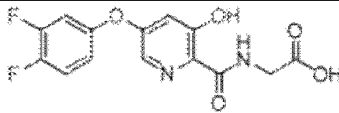
A₁ 和 A₂ 独立地选自氧、碳或氮原子。

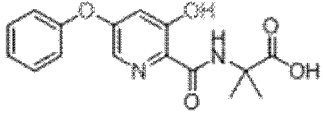
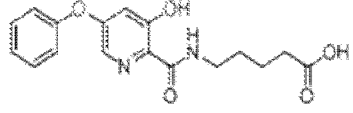
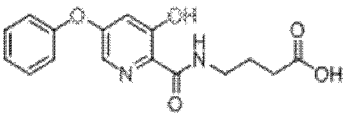
3.如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述的药学上可接受的盐通过与药学上可接受的碱反应生成盐。

4.如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述的化合物选自

5 下列化合物：

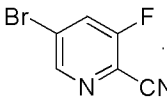
化合物	结构	化合物	结构
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	

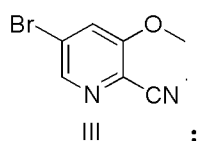
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	
23		30	
24		31	
25		32	
26		33	
27		34	

28		35	
29			

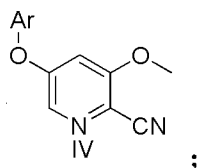
5.如权利要求 1 所述的化合物的制备方法, 包括下列步骤:

步骤 1: 在甲醇的存在下, 使 5-溴-3-氟吡啶基-2-甲腈

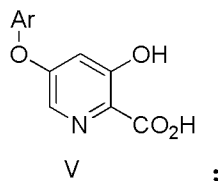

 与甲醇钠反应, 生成 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲腈 (中间体 III)



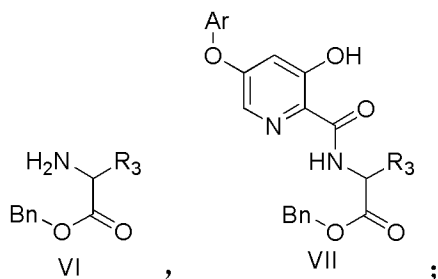
5 步骤 2: 将步骤 1 得到的中间体(III)与 $Ar-OH$ 和配体在溶剂中混合加热, 在催化剂的参与下进行 Ullman 反应生成醚类中间体(IV)



步骤 3: 将步骤 2 得到的中间体(IV)在回流下在氢溴酸/冰醋酸中水解生成 3-羟基吡啶-2-甲酸衍生物(V)

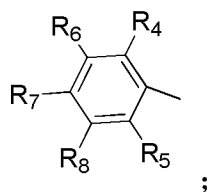


10 步骤 4: 将步骤 3 得到的中间体 (V) 与 α - R_3 取代氨基酸苄酯(VI)在缩合剂存在下进行酰胺化反应, 得到 3-羟基吡啶-2-羧酸苄酯中间体(VII):



步骤 5: 将步骤 4 得到的中间体(VII)在氢解条件在溶剂中、催化剂存在和室温下进行氢解反应下脱去苄酯保护基, 最终形成对应于式 I 或式 II 的化合物;

其中 Ar 代表



R_1 、 R_3 、 R_4 - R_8 的定义与权利要求 1 中的相同。

6.如权利要求 5 所述的方法, 其中所述步骤 2 中的催化剂为碘化亚铜^(I), 金属配体是 N,N-二甲基甘氨酸、N-甲基脯氨酸、N,N-四甲基乙二胺, 反应溶剂为 1,4-二氧六环、甲苯、四氢呋喃, 该步骤包括加热到 70°C 到 120°C 进行反应; 所述步骤 3 中氢溴酸与冰醋酸的比例为 2:1~1:3, 反应温度为 90~140°C, 加热反应时间为 6~12 小时; 所述步骤 4 中, 所述的 α - R_3 氨基酸苄酯 (VI)为选自甘氨酸苄酯盐酸盐、(α 或 β)丙氨酸、(α 或 β)缬氨酸、(α 或 β)亮氨酸、(α 或 β)异亮氨酸的其盐酸盐形式, 所述溶剂为二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、1, 4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮; 所述的酰胺化催化剂选自 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、1-羟基苯并三氮唑、二环己基碳二亚胺; 所述步骤 5 中, 催化剂选自钨⁽⁰⁾/炭、氢氧化钨^(II)、氢氧化钨^(III)/炭、二氧化钨^(IV), 氢解的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯。

7.一种药物组合物，它包含权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

8. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备抑制 HIF 脯氨酸羟化酶的药物中的应用。

5 9. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备促进生成内源性 EPO 的药物中的应用。

10. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备稳定缺氧诱导因子 α 的药物中的应用。

11. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗对象的慢性疾病变相关贫血的药物中的应用。

12. 如权利要求 11 所述的应用，其中所述慢性疾病变相关贫血选自类风湿性关节炎，风湿热和炎症性肠道疾病。

13. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备增加对象炎性细胞因子产生的药物中的应用。

15 14. 如权利要求 13 所述的应用，其中所述炎性细胞因子包括肿瘤坏死因子，白细胞介素和干扰素。

15. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗在对象的贫血对外部给予红细胞生成素的治疗具有抗性的药物中的应用，其中所述化合物增强了造血前提细胞对所述红细胞生成素的应答。

20 16. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备在对象中增加铁摄取、铁运输和铁利用中所需因子产生的药物中的应用，其中所述因子选

自类红细胞氨基乙酰丙酸合酶、运铁蛋白、运铁蛋白受体和血浆铜蓝蛋白。

17. 一种在对象中抑制 HIF 脯氨酸羟化酶的方法，包括对对象给予如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐。

18. 一种在对象中促进生成内源性 EPO 的方法，包括对对象给予如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐。

19. 一种在对象中稳定缺氧诱导因子 α 的方法，包括对对象给予如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐。

20. 一种用于治疗对象的慢性疾病变相关贫血的方法，包括对对象给予如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐。

21. 如权利要求 20 所述的方法，其中所述慢性疾病变相关贫血选自类风湿性关节炎，风湿热和炎症性肠道疾病。

22. 一种增加对象炎性细胞因子产生的方法，包括对对象给予如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐。

23. 如权利要求 22 所述的方法，其中所述炎性细胞因子包括肿瘤坏死因子，白细胞介素和干扰素。

24. 一种治疗在对象的贫血对外部给予红细胞生成素的治疗具有抗性的方法，包括对对象给予如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物增强了造血前提细胞对所述红细胞生成素的应答。

25. 一种在对象中增加铁摄取、铁运输和铁利用中所需因子产生的方法，包括对对象给予如权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述因子选自类红细胞氨基乙酰丙酸合酶、运铁蛋白、运铁蛋白受体和血浆铜蓝蛋白。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/097246

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/81 (2006.01) i; A61K 31/44 (2006.01) i; A61P 43/00 (2006.01) i; A61P 7/00 (2006.01) i; A61P 19/08 (2006.01) i; A61P 7/06 (2006.01) i

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D213; A61K31; A61P43; A61P7; A61P19

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)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS(STN), HIF, EPO, pyridinyl, structure searching according to the compound of formula I in claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101420980 A (FIBROGEN INC.) 29 April 2009 (29.04.2009) see the whole document, especially compounds No. 31, 55 and 57-64 in Table D in page 68 of the description	1-16
A	CN 102718708 A (FIBROGEN CO., LTD.) 10 October 2012 (10.10.2012) see the whole document	1-16
A	WO 2006076706 A1 (MILLENNIUM PHARM INC.) 20 July 2006 (20.07.2006) see the whole document	1-16
A	CN 102993208 A (BEIJING HARBIN MEDISAN TECHNOLOGY CO., LTD. et al.) 27 March 2013 (27.03.2013) see the whole document	1-16

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

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
05 March 2016

Date of mailing of the international search report
18 March 2016

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer
CHANG, Xiaoyu
Telephone No. (86-10) 62084403

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/097246

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.: 17-25

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1]. Claims 17-25 relate to the methods of diseases diagnosis and treatment, which do not comply with the requirement of PCT rule 39.

2. Claims Nos.:

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:

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).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/097246

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101420980 A	29 April 2009	AU 2007218051 A1	30 August 2007
		US 2011263644 A1	27 October 2011
		EP 1991269 A1	19 November 2008
		WO 2007097929 A1	30 August 2007
		US 2007259960 A1	08 November 2007
		KR 20080097446 A	05 November 2008
		JP 2009528279 A	06 August 2009
		CA 2642587 A1	30 August 2007
		IL 193460 D0	04 May 2009
CN 102718708 A	10 October 2012	WO 2004108681 A1	16 December 2004
		US 2008293763 A1	27 November 2008
		AU 2004245552 A1	16 December 2004
		EP 2357175 A1	17 August 2011
		US 8278325 B2	02 October 2012
		CA 2528232 C	25 May 2010
		US 2012029011 A1	02 February 2012
		BRPI 0411055 A	25 July 2006
		AT 496033 T	15 February 2011
		CN 1816527 A	09 August 2006
		US 8765956 B2	01 July 2014
		US 2007185159 A1	09 August 2007
		CY 1111616 T1	07 October 2015
		HK 1090367 A1	29 July 2011
		JP 2006527200 A	30 November 2006
		CN 103145616 A	12 June 2013
		US 2007155784 A1	05 July 2007
JP 5684007 B2	11 March 2015		
DE 602004031114 D1	03 March 2011		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/097246

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		PT 1644336 E	21 April 2011
		SI 1644336 T1	30 June 2011
		CN 103145616 B	30 September 2015
		US 7629357 B2	08 December 2009
		US 7323475 B2	29 January 2008
		US 7863292 B2	04 January 2011
		JP 2011148810 A	04 August 2011
		CN 102977016 A	20 March 2013
		HRP 20110272 T1	30 June 2011
		US 2013178417 A1	11 July 2013
		EP 1644336 A1	12 April 2006
		KR 20060025162 A	20 March 2006
		CN 102977016 B	14 January 2015
		US 8916585 B2	23 December 2014
		ES 2362032 T3	27 June 2011
		US 2013310565 A1	21 November 2013
		US 2014343094 A1	20 November 2014
		JP 2010111697 A	20 May 2010
		AU 2004245552 B2	21 January 2010
		KR 100932169 B1	16 December 2009
		NZ 543448 A	28 February 2009
		US 8017625 B2	13 September 2011
		IL 171758 A	28 February 2013
		US 2004254215 A1	16 December 2004
		US 2006217416 A1	28 September 2006
		CN 102977015 A	20 March 2013
		CA 2528232 A1	16 December 2004
		NO 334949 B1	04 August 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/097246

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2006076706 A1	20 July 2006	NO 20060024 A	30 January 2006
		EP 1644336 B1	19 January 2011
		JP 2008527007 A	24 July 2008
		US 7652041 B2	26 January 2010
		AU 2006204724 A1	20 July 2006
		US 2006160803 A1	20 July 2006
		CA 2594860 A1	20 July 2006
CN 102993208 A	27 March 2013	EP 1856053 A1	21 November 2007
		EP 2784077 A1	01 October 2014
		WO 2013075621 A1	30 May 2013
		US 2014343089 A1	20 November 2014
		EP 2784077 A4	06 May 2015
		US 8927566 B2	06 January 2015

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 213/81(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61P 7/00(2006.01)i; A61P 19/08(2006.01)i; A61P 7/06(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>C07D213; A61K31; A61P43; A61P7; A61P19</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>DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN), 三生制药, 周云隆, 蔡遂雄, 王光凤, 焦玲玲, 闵平, 景羽, 郭明, 吡啶, 酰胺, 脯氨酸羟化酶, 缺氧诱导因子, 促红细胞生成素, HIF, EPO, pyridinyl, 根据权利要求1的式I化合物的结构进行检索</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 101420980 A (菲布罗根公司) 2009年 4月 29日 (2009 - 04 - 29) 全文, 尤其是说明书第68页表D化合物No. 31、55、57-64</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102718708 A (菲布罗根有限公司) 2012年 10月 10日 (2012 - 10 - 10) 全文</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2006076706 A1 (MILLENNIUM PHARM INC) 2006年 7月 20日 (2006 - 07 - 20) 全文</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102993208 A (北京哈三联科技股份有限公司等) 2013年 3月 27日 (2013 - 03 - 27) 全文</td> <td>1-16</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 101420980 A (菲布罗根公司) 2009年 4月 29日 (2009 - 04 - 29) 全文, 尤其是说明书第68页表D化合物No. 31、55、57-64	1-16	A	CN 102718708 A (菲布罗根有限公司) 2012年 10月 10日 (2012 - 10 - 10) 全文	1-16	A	WO 2006076706 A1 (MILLENNIUM PHARM INC) 2006年 7月 20日 (2006 - 07 - 20) 全文	1-16	A	CN 102993208 A (北京哈三联科技股份有限公司等) 2013年 3月 27日 (2013 - 03 - 27) 全文	1-16
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
A	CN 101420980 A (菲布罗根公司) 2009年 4月 29日 (2009 - 04 - 29) 全文, 尤其是说明书第68页表D化合物No. 31、55、57-64	1-16															
A	CN 102718708 A (菲布罗根有限公司) 2012年 10月 10日 (2012 - 10 - 10) 全文	1-16															
A	WO 2006076706 A1 (MILLENNIUM PHARM INC) 2006年 7月 20日 (2006 - 07 - 20) 全文	1-16															
A	CN 102993208 A (北京哈三联科技股份有限公司等) 2013年 3月 27日 (2013 - 03 - 27) 全文	1-16															
<p><input 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>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2016年 3月 5日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2016年 3月 18日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>常晓屿</p> <p>电话号码 (86-10)62084403</p>															

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： 17-25
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求17-25涉及疾病的诊断和治疗的方法，不满足PCT细则第39条的规定。
2. 权利要求：
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：
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/CN2015/097246

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	101420980	A	2009年 4月 29日	AU	2007218051	A1	2007年 8月 30日
				US	2011263644	A1	2011年 10月 27日
				EP	1991269	A1	2008年 11月 19日
				WO	2007097929	A1	2007年 8月 30日
				US	2007259960	A1	2007年 11月 8日
				KR	20080097446	A	2008年 11月 5日
				JP	2009528279	A	2009年 8月 6日
				CA	2642587	A1	2007年 8月 30日
				IL	193460	D0	2009年 5月 4日
				CN	102718708	A	2012年 10月 10日
US	2008293763	A1	2008年 11月 27日				
AU	2004245552	A1	2004年 12月 16日				
EP	2357175	A1	2011年 8月 17日				
US	8278325	B2	2012年 10月 2日				
CA	2528232	C	2010年 5月 25日				
US	2012029011	A1	2012年 2月 2日				
BR	PI0411055	A	2006年 7月 25日				
AT	496033	T	2011年 2月 15日				
CN	1816527	A	2006年 8月 9日				
US	8765956	B2	2014年 7月 1日				
US	2007185159	A1	2007年 8月 9日				
CY	1111616	T1	2015年 10月 7日				
HK	1090367	A1	2011年 7月 29日				
JP	2006527200	A	2006年 11月 30日				
CN	103145616	A	2013年 6月 12日				
US	2007155784	A1	2007年 7月 5日				
JP	5684007	B2	2015年 3月 11日				
DE	602004031114	D1	2011年 3月 3日				
PT	1644336	E	2011年 4月 21日				
SI	1644336	T1	2011年 6月 30日				
CN	103145616	B	2015年 9月 30日				
US	7629357	B2	2009年 12月 8日				
US	7323475	B2	2008年 1月 29日				
US	7863292	B2	2011年 1月 4日				
JP	2011148810	A	2011年 8月 4日				
CN	102977016	A	2013年 3月 20日				
HR	P20110272	T1	2011年 6月 30日				
US	2013178417	A1	2013年 7月 11日				
EP	1644336	A1	2006年 4月 12日				
KR	20060025162	A	2006年 3月 20日				
CN	102977016	B	2015年 1月 14日				
US	8916585	B2	2014年 12月 23日				
ES	2362032	T3	2011年 6月 27日				
US	2013310565	A1	2013年 11月 21日				
US	2014343094	A1	2014年 11月 20日				
JP	2010111697	A	2010年 5月 20日				
AU	2004245552	B2	2010年 1月 21日				
KR	100932169	B1	2009年 12月 16日				
NZ	543448	A	2009年 2月 28日				
US	8017625	B2	2011年 9月 13日				

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/097246

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)
				IL	171758	A	2013年 2月 28日
				US	2004254215	A1	2004年 12月 16日
				US	2006217416	A1	2006年 9月 28日
				CN	102977015	A	2013年 3月 20日
				CA	2528232	A1	2004年 12月 16日
				NO	334949	B1	2014年 8月 4日
				NO	20060024	A	2006年 1月 30日
				EP	1644336	B1	2011年 1月 19日
WO	2006076706	A1	2006年 7月 20日	JP	2008527007	A	2008年 7月 24日
				US	7652041	B2	2010年 1月 26日
				AU	2006204724	A1	2006年 7月 20日
				US	2006160803	A1	2006年 7月 20日
				CA	2594860	A1	2006年 7月 20日
				EP	1856053	A1	2007年 11月 21日
CN	102993208	A	2013年 3月 27日	EP	2784077	A1	2014年 10月 1日
				WO	2013075621	A1	2013年 5月 30日
				US	2014343089	A1	2014年 11月 20日
				EP	2784077	A4	2015年 5月 6日
				US	8927566	B2	2015年 1月 6日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)