

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2020年6月25日 (25.06.2020)



(10) 国际公布号  
**WO 2020/125627 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)  
A61P 13/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/125983

(22) 国际申请日: 2019年12月17日 (17.12.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811553504.0 2018年12月18日 (18.12.2018) CN  
201910806179.2 2019年8月28日 (28.08.2019) CN

(71) 申请人: 湖北生物医药产业技术研究院有限公司 (HUBEI BIO-PHARMACEUTICAL INDUSTRIAL TECHNOLOGICAL INSTITUTE INC.) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖高新技术开发区高新大道666号集团综合办公大楼, Hubei 430075 (CN)。人福医药集团股份公司 (HUMANWELL HEALTHCARE (GROUP) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国湖北省武汉

市东湖开发区高新大道666号集团综合办公大楼, Hubei 430075 (CN)。

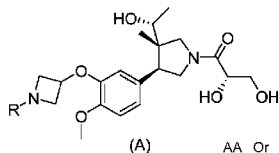
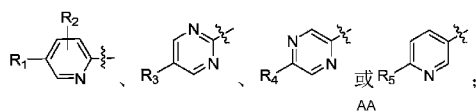
(72) 发明人: 张学军 (ZHANG, Xuejun); 中国湖北省武汉市东湖高新技术开发区高新大道666号集团综合办公大楼, Hubei 430075 (CN)。李莉娥 (LI, Lie); 中国湖北省武汉市东湖高新技术开发区高新大道666号集团综合办公大楼, Hubei 430075 (CN)。沈洁 (SHEN, Jie); 中国湖北省武汉市东湖高新技术开发区高新大道666号集团综合办公大楼, Hubei 430075 (CN)。付强强 (FU, Qiangqiang); 中国湖北省武汉市东湖高新技术开发区高新大道666号集团综合办公大楼, Hubei 430075 (CN)。王永刚 (WANG, Yonggang); 中国湖北省武汉市东湖高新技术开发区高新大道666号集团综合办公大楼, Hubei 430075 (CN)。

(74) 代理人: 北京清亦华知识产权代理事务所 (普通合伙) (TSINGYIHUA INTELLECTUAL PROPERTY LLC); 中国北京市海淀区清华园清华大学照澜院商业楼301室, Beijing 100084 (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,

(54) Title: PHENYLPYRROLIDINE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 苯基吡咯烷类化合物及其用途



(57) Abstract: The present invention provides a compound. The compound is a compound as represented by formula (A) or a tautomer, a stereoisomer, a hydrate, a solvate, a salt or a prodrug of the compound as represented by formula (A). R is R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> that are respectively independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl group, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkoxy group, halogen, and -CN; and R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, and R<sub>5</sub> are respectively independently selected from C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl group, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkoxy group, halogen, and -CN. The premise is that when R<sub>1</sub> is -CH<sub>3</sub>, Cl or -CN, R<sub>2</sub> is not H, and when R<sub>1</sub> is H, R<sub>2</sub> is not H, -CN or -CH<sub>3</sub>.

(57) 摘要: 本发明提供了一种化合物, 其为式(A)所示化合物或式(A)所示化合物的互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、盐或前药 R 为 R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>分别独立选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、卤素和-CN; 和R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>分别独立选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、卤素和-CN, 前提是, 当R<sub>1</sub>为-CH<sub>3</sub>、Cl或-CN时, R<sub>2</sub>不为H, 当R<sub>1</sub>为H时, R<sub>2</sub>不为H、-CN或-CH<sub>3</sub>。

CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

## 苯基吡咯烷类化合物及其用途

### 相关申请的交叉引用

5 本申请基于下列申请提出，并要求这些中国专利申请的优先权，这些中国专利申请的全部内容在此引入本申请作为参考：

申请号为：201910806179.2，申请日为2019年8月28日的中国专利申请；和

申请号为：201811553504.0，申请日为2018年12月18日的中国专利申请。

### 10 技术领域

本发明涉及化学及医药领域，具体的，本发明涉及新型的苯基吡咯烷类化合物及其用途。

### 背景技术

15 磷酸二酯酶(缩写为PDE)，也被称为3',5'-环核苷酸磷酸二酯酶，能够催化cAMP(环腺苷酸)发生水解反应以生成5'-AMP(5'-腺苷一磷酸)，或者催化cGMP(环鸟苷酸)发生水解反应以生成5'-GMP(5'-鸟苷一磷酸)。目前已经鉴别了11种磷酸二酯酶，其中，PDE4、PDE7和PDE8对于cAMP具有特异性。对于在免疫和炎性细胞如嗜中性粒细胞、巨噬细胞和T-淋巴细胞中所表达的cAMP，PDE4是最重要的调节剂。cAMP是调节炎性反应的关键第二  
20 信使，据报道PDE4也能够通过调节促炎细胞因子例如TNF $\alpha$ 、IL-2、IFN- $\gamma$ 、GM-CSF和LTB<sub>4</sub>来调节炎性细胞的炎性反应。通过抑制PDE4，能够有效治疗哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、类风湿性关节炎、特应性皮炎、炎性肠病如克罗恩氏病(Crohn's disease)、特应性皮炎(AD)等炎性疾病。

已知，PDE4分为PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D四个亚型，其中，抑制PDE4D  
25 会导致诸如呕吐等副反应，而选择性地抑制PDE4B能改善呕吐等副作用的发生。

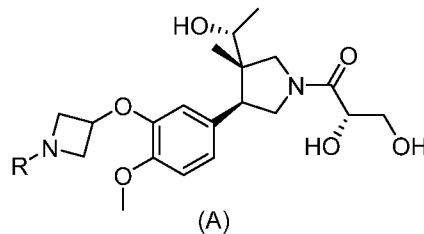
另外，环核苷酸(cAMP和cGMP)也是调节平滑肌的收缩性的重要第二信使。PDE能够水解环核苷酸，并且在调节细胞内环核苷酸的水平和作用持续时间中发挥重要作用。抑制PDE的化合物可以提升环核苷酸的细胞水平并松弛多种类型的平滑肌。研究表明PDE4是cAMP特异性的，并且在膀胱中大量表达。WO2016040083A1公开了氮杂环丁烷基氧基苯  
30 基吡咯烷类化合物，据称这些化合物作为PDE4抑制剂，并可用于治疗膀胱过度活动症(OAB)，包括相关症状例如尿频和尿急和其他病症的缓解。

目前炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病等领域的治疗取得了一定的进展，但仍有待进一步开发新型的药物，以作为目前药物的改进或者替换。

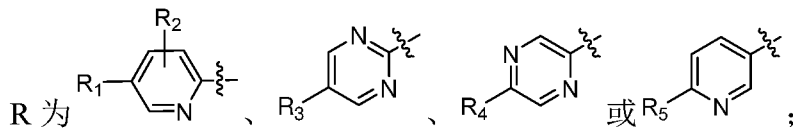
## 发明内容

5 本发明旨在提出一种能够有效抑制 PDE4 的化合物，其能过作为目前药物或者 PDE4 抑制的改进或者替换。

为此，在本发明的第一方面，本发明提出了一种化合物，其为式 (A) 所示化合物或式 (A) 所示化合物的互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、盐或前药：



10 其中，



$R_1$  和  $R_2$  分别独立选自 H、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基、卤素和-CN；

和

$R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  分别独立选自  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基、卤素和-CN，

15 前提是，

当  $R_1$  为-CH<sub>3</sub>、Cl 或-CN 时， $R_2$  不为 H，

当  $R_1$  为 H 时， $R_2$  不为 H、-CN 或-CH<sub>3</sub>。

根据本发明的实施例，上述化合物还可以具有下列附加技术的至少之一：

20 根据本发明的实施例， $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  分别独立地选自卤素、 $C_1$ - $C_5$  烷基、 $C_1$ - $C_5$  烷氧基、卤素和-CN。

根据本发明的实施例， $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  分别独立地选自卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基、卤素和-CN。

根据本发明的实施例， $R_2$  选自卤素、 $C_1$ - $C_5$  烷基、 $C_1$ - $C_5$  烷氧基、卤素和-CN。

根据本发明的实施例， $R_2$  选自卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基、卤素和-CN。

25 根据本发明的实施例，所述卤素为 F、Cl、Br 或 I。

根据本发明的实施例， $R_1$  选自-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、环丙基、F、Cl、Br 或-CN; R<sub>2</sub> 选自 H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、F、Cl、-CN; 或者 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立选自 -CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、环丙基、F、Cl、Br 或-CN。

根据本发明的实施例, R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立选自 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、F、Cl、Br、I、-CN, R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、F、Cl、Br、I、-CN, 条件是当 R<sub>1</sub> 为 -CH<sub>3</sub>、Cl、-CN 时, R<sub>2</sub> 不为 H, 且当 R<sub>1</sub> 为 H 时, R<sub>2</sub> 不为 H、-CN、-CH<sub>3</sub>。

根据本发明的实施例, R<sub>1</sub> 选自 -CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、F、Cl、-CN, R<sub>2</sub> 选自 H、-CH<sub>3</sub>、F、Cl、-CN, 条件是当 R<sub>1</sub> 为 -CH<sub>3</sub>、Cl、-CN 时, R<sub>2</sub> 不为 H 原子;

R<sub>3</sub> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基、F、Cl、Br、I, 优选甲基、乙基、氯原子;

R<sub>4</sub> 选自 -CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、F、Cl、-CN, 优选 Cl、-CN;

R<sub>5</sub> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基, 优选甲氧基。

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立选自 H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基、F、Cl、Br、I、-CN, R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立选自 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基、F、Cl、Br、I、-CN, 条件是当 R<sub>1</sub> 为 -CH<sub>3</sub>、Cl、-CN 时, R<sub>2</sub> 不为 H, 且当 R<sub>1</sub> 为 H 时, R<sub>2</sub> 不为 H、-CN、-CH<sub>3</sub>。

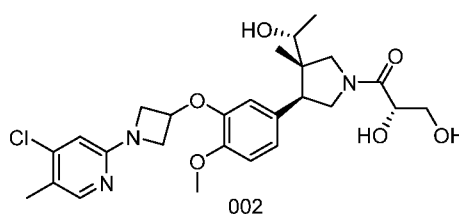
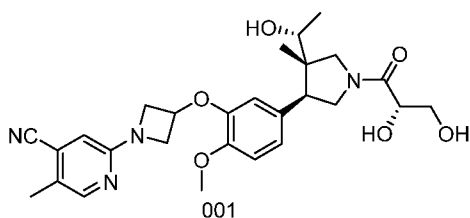
根据本发明的实施例, R<sub>1</sub> 选自 -CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、-CN; 所述 R<sub>2</sub> 选自 H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、F、Cl、-CN; 条件是当 R<sub>1</sub> 为 -CH<sub>3</sub>、Cl、-CN 时, R<sub>2</sub> 不为 H 原子。

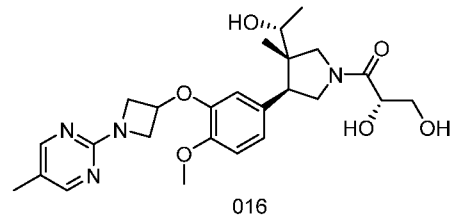
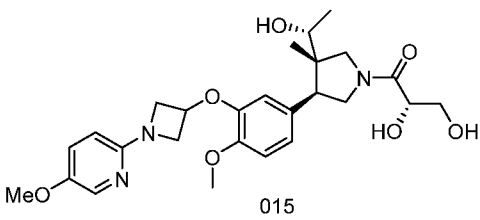
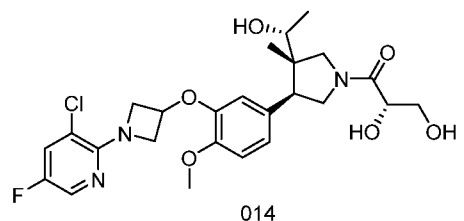
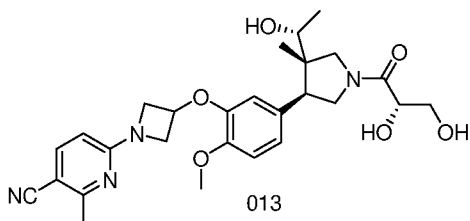
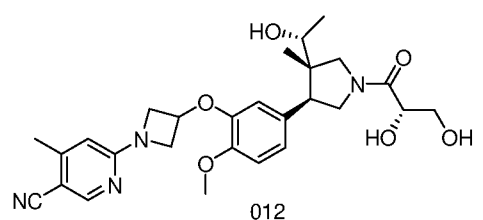
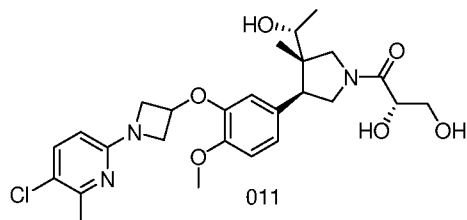
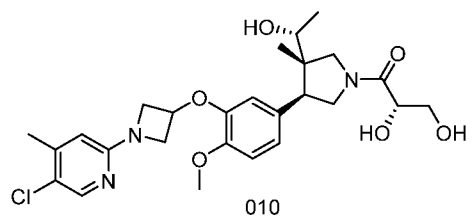
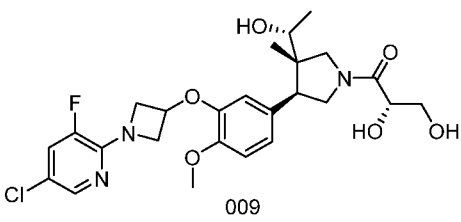
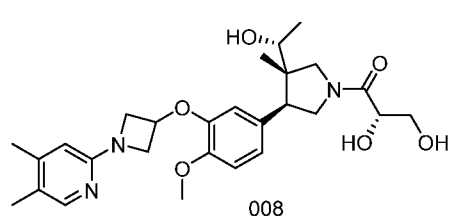
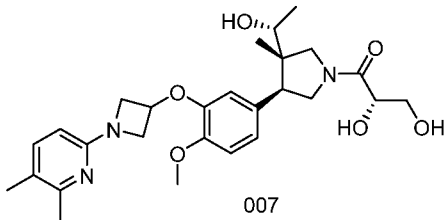
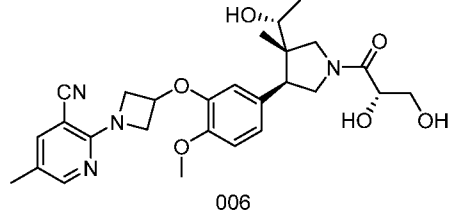
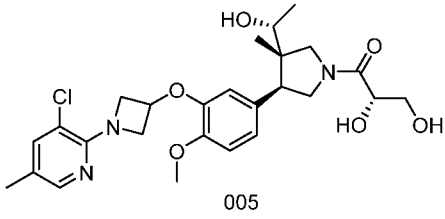
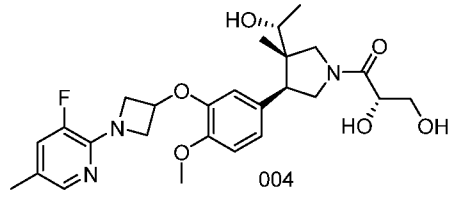
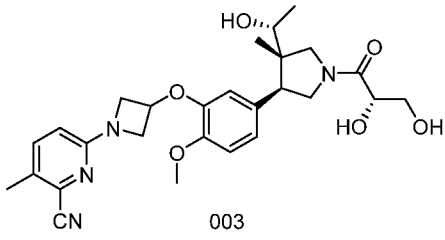
根据本发明的实施例, R<sub>3</sub> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 的烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 的环烷基、F、Cl、Br、I, 优选甲基、乙基、氯原子。

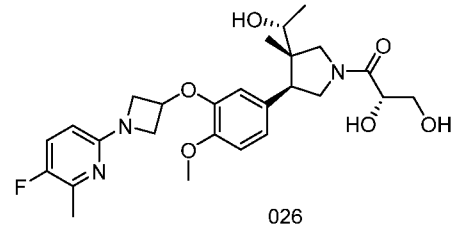
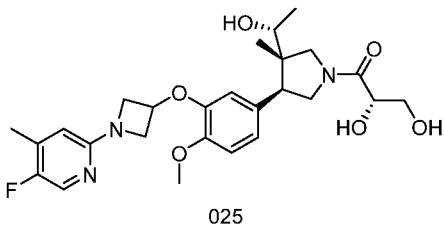
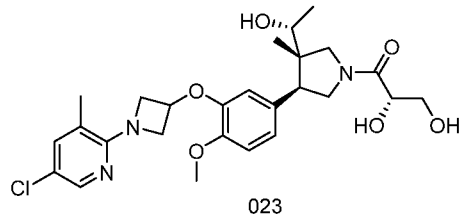
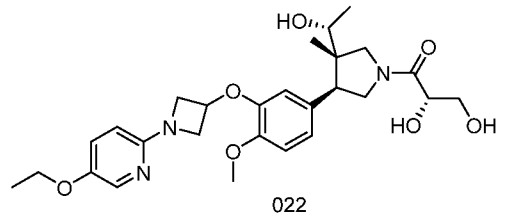
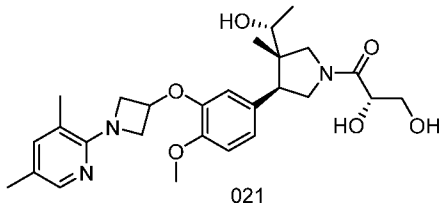
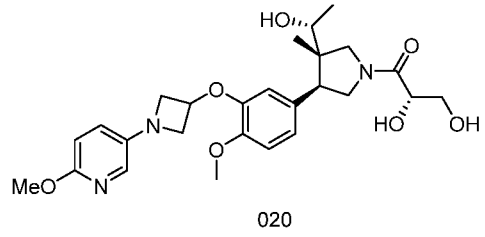
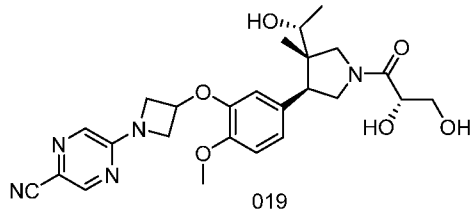
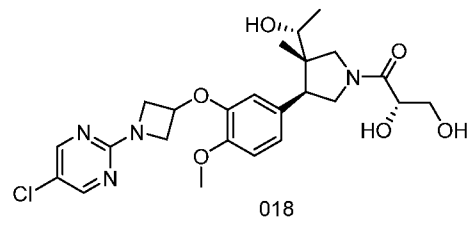
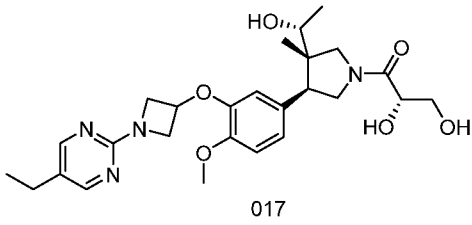
根据本发明的实施例, R<sub>4</sub> 选自 -CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、F、Cl、-CN, 优选 Cl、-CN。

根据本发明的实施例, R<sub>5</sub> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基, 优选甲氧基。

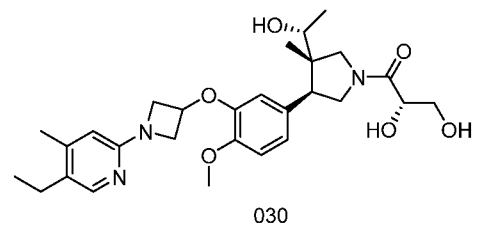
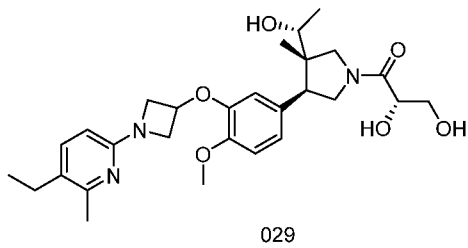
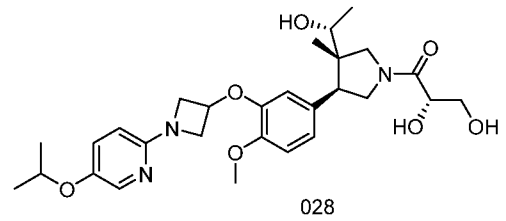
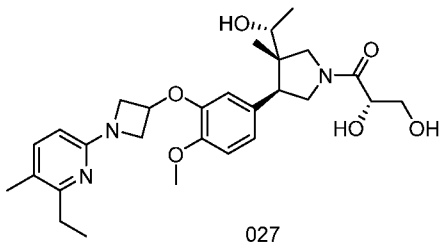
根据本发明的实施例, 所述化合物为下列所示化合物或下列所示化合物的互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学可接受的盐或前药:

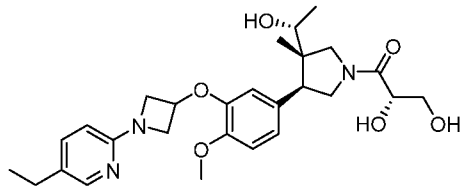




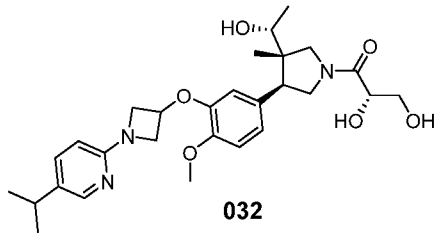


5

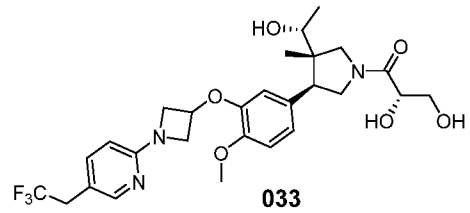




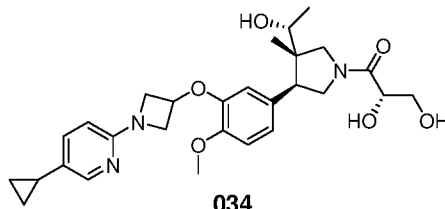
031



032



033



034

根据本发明的实施例，所述盐包括药学上可以接受的盐，选自下列的至少之一：硫酸、  
 5 磷酸、硝酸、氢溴酸、盐酸、甲酸、乙酸、丙酸、苯磺酸、苯甲酸、苯乙酸、水杨酸、褐  
 藻酸、氨基酸、樟脑酸、柠檬酸、乙烯磺酸、蚁酸、富马酸、糠酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛  
 酸、谷氨酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘液酸、双羟萘酸、  
 泛酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、丙二酸、2-羟基丙酸、草酸、羟  
 10 乙酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、枸橼酸、赖氨酸、精氨酸、门冬氨酸、肉桂酸、对甲苯  
 磺酸、甲磺酸、乙磺酸或三氟甲磺酸。本领域技术人员能够理解的是，除了药学可接受的  
 盐外，本发明还可以采用其他的盐类型，可以用于在化合物纯化中或在制备其它药学上可  
 以接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

在本发明的第二方面，本发明提出了一种药物组合物，其包括：前面所述的化合物作  
 为活性成分；以及可选的其他药物，所述其他药物用于治疗或者预防选自下列的至少之一：  
 15 PDE4 相关疾病、炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病、移植排斥反应、关节炎性疾病、  
 皮肤炎性疾病、炎症性肠病以及与平滑肌收缩性相关疾病、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻  
 塞性肺炎、变应性鼻炎、呼吸窘迫综合征、成人呼吸窘迫综合征、特发性皮炎、银屑病、  
 荨麻疹、类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎或脊椎炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病  
 和膀胱过度活动症、尿频和尿急。根据本发明的实施例，该药物组合物还包括药学上可接  
 20 受的载体、稀释剂或赋形剂。

在本发明的第三方面，本发明提出了前面所述的化合物或者药物组合物在制备药物中的  
 用途，所述药物用于治疗或者预防 PDE4 相关疾病。

在本发明的第四方面，本发明提出了前面所述的化合物或者药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或者预防选自下列的至少之一：炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病、移植排斥反应、关节炎性疾病、皮肤炎性疾病、炎症性肠病以及与平滑肌收缩性相关疾病、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺炎、变应性鼻炎、呼吸窘迫综合征、成人呼吸窘迫综合征、特发性皮炎、银屑病、荨麻疹、类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎或脊椎炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病和膀胱过度活动症、尿频和尿急。

在本发明的第五方面，本发明提出了一种药物联合，包括：权利要求 1~9 任一项所述的化合物作为活性成分；以及其他药物，所述其他药物用于治疗或者预防选自下列的至少之一：PDE4 相关疾病、炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病、移植排斥反应、关节炎性疾病、皮肤炎性疾病、炎症性肠病以及与平滑肌收缩性相关疾病、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺炎、变应性鼻炎、呼吸窘迫综合征、成人呼吸窘迫综合征、特发性皮炎、银屑病、荨麻疹、类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎或脊椎炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病和膀胱过度活动症、尿频和尿急。

根据本发明的实施例，利用本发明的化合物、药物组合物或者药物联合，可以为有需要的患者提供更优、更有效的临床治疗药物或方案。根据本发明的实施例，本发明提出了一系列结构新颖、特异性强、药效优良、生物利用度高或成药性好的 PDE4 抑制剂，能够有效地治疗 PDE4 相关的疾病或病症，包括但不限于炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病、移植排斥反应、关节炎性疾病、皮肤炎性疾病、炎症性肠病以及与平滑肌收缩性相关的疾病等。

进一步，本发明涉及通式 (A) 所示的化合物、其立体异构体、水合物、溶剂化物、药学可接受的盐、前药，在制备治疗与磷酸二酯酶-4(PDE4)有关疾病的药物中的用途。

本发明的优选方案，其中与磷酸二酯酶-4(PDE4)有关的疾病选自炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病、移植排斥反应、关节炎性疾病、皮肤炎性疾病、炎症性肠病以及与平滑肌收缩性相关的疾病。

本发明的优选方案，其中变应性疾病选自哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺炎、变应性鼻炎、成人呼吸窘迫综合征。

本发明的优选方案，其中皮肤炎性疾病选自特发性皮炎、银屑病、或荨麻疹。

本发明的优选方案，其中关节炎性疾病选自类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎或脊椎炎。

本发明的优选方案，其中炎症性肠病选自溃疡性结肠炎和克罗恩病。

本发明的优选方案，其中与平滑肌收缩性相关的疾病选自膀胱过度活动症及其相关症

状例如尿频和尿急。

本发明还涉及治疗与磷酸二酯酶-4(PDE4)有关的疾病方法，该方法包括给以患者治疗上有效剂量的包含本发明所述化合物或其药学上可接受的盐的药物制剂。

#### 术语定义和说明

5 除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当属于本申请说明书记载的范围内。

10 术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的无毒酸或碱的盐，包括无机酸和碱、有机酸和碱的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于 Al、Ca、Li、Mg、K、Na 和 Zn 形成的金属盐；衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺或叔胺的盐，包括天然存在的取代或未取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂，例如铵、异丙基胺、三甲基胺、二乙胺、三乙胺、三丙基胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二  
15 环己基胺、咖啡碱、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、苯明青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、腺嘌呤、腺嘌呤、N-乙基腺嘌呤或聚胺树脂形成的有机盐；衍生自无机酸和有机酸的盐包括但不限于硫酸、磷酸、硝酸、氢溴酸、盐酸、甲酸、乙酸、丙酸、苯磺酸、苯甲酸、苯乙酸、水杨酸、褐藻酸、氨基甲酸、樟脑酸、柠檬酸、  
20 乙烯磺酸、蚁酸、富马酸、糠酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘液酸、双羟萘酸、泛酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、丙二酸、2-羟基丙酸、草酸、羟乙酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、  
25 枸橼酸、赖氨酸、精氨酸、门冬氨酸、肉桂酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸或三氟甲磺酸等形成的有机盐。

术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体、非对应异构体和构象异构体。

25 术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在，尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物，其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如，在很多脂族醛和  
30 酮如乙醛中，酮型占优势；而在酚中，烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。

术语“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或前体药物与其它化学组分的混合物，其它组分例如生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

术语“溶剂化物”指本发明化合物或其盐包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂，当溶剂为水时，则为水合物。

术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物，当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

在本文中，如无特别说明，“烷基”是指直链或支链饱和一价烃基，其中，烃基的一个或者多个氢原子可以被卤素例如 F、Br 或者 Cl 取代，具体的示例是一个碳原子或者多个碳原子上的氢可以被卤素例如 F、Br 或者 Cl 取代，这些被取代的烃基仍可以被理解为属于“烷基”的范畴。例如，术语“C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基”可以理解为表示具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。所述烷基是例如甲基、三氟甲基、乙基、丙基、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。特别地，所述基团具有 1、2、3、4、5、6 个碳原子(“C<sub>1-6</sub> 烷基”或“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基”)，例如甲基、三氟甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基，更特别地，所述基团具有 1、2 或 3 个碳原子(“C<sub>1-3</sub> 烷基”或“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基”)，例如甲基、三氟甲基、乙基、正丙基或异丙基。

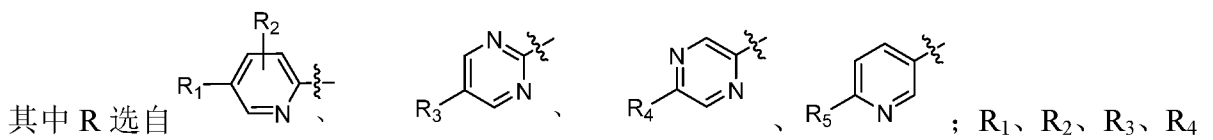
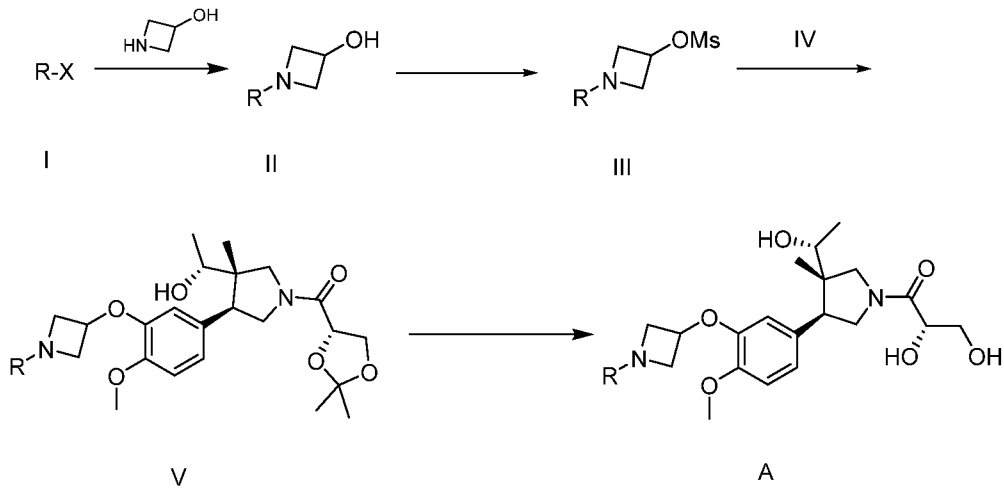
在本文中，如无特别说明，“环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环，其中，烃环的一个或者多个氢原子可以被卤素例如 F、Br 或者 Cl 取代，具体的示例是一个碳原子或者多个碳原子上的氢可以被卤素例如 F、Br 或者 Cl 取代，这些被取代的烃环仍可以被理解为属于“环烷基”的范畴。例如，术语“C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基”可以理解为表示饱和的一价单环或双环烃环，其具有 3~10 个碳原子。如环庚基、环辛基、环壬基或环癸基，或者是双环烃基如十氢化萘环。特别地，环烷基可以具有 3、4、5、6 个碳原子(“C<sub>3-6</sub> 环烷基”或“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基”)，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

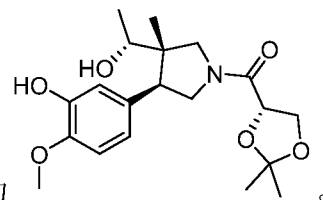
在本文中，如无特别说明，术语“烷氧基”应理解为表示饱和的直链或支链烷，经氧

原子键连接到其他基团上，其中，一个或者多个氢原子可以被卤素例如 F、Br 或者 Cl 取代，具体的示例是一个碳原子或者多个碳原子上的氢可以被卤素例如 F、Br 或者 Cl 取代，这些被取代的基团仍可以被理解为属于“环烷基”的范畴。具体的，术语“C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基”可以理解为表示饱和的具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的直链或支链烷基，经氧原子键连接到结构上，例如甲氧基 (-OCH<sub>3</sub>)、(-OCF<sub>3</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>。特别地，所述基团具有 1、2、3、4、5、6 个碳原子(“C<sub>1-6</sub> 烷氧基”或“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基”)，例如-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>。

术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性，即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。适用于上述制剂的典型的“药学上可接受的载体”的实例为：糖类，例如乳糖、蔗糖、甘露醇和山梨醇；淀粉类，例如玉米淀粉、木薯淀粉和土豆淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和甲基纤维素；磷酸钙类，例如磷酸二钙和磷酸三钙；硫酸钠；硫酸钙；聚乙烯吡咯烷酮；聚乙烯醇；硬脂酸；硬脂酸碱土金属盐，例如硬脂酸镁和硬脂酸钙；硬脂酸；植物油类，例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油和玉米油；非离子、阳离子和负离子表面活性剂；乙二醇聚合物；脂肪醇类；和谷物水解固形物以及其它无毒的可相容的填充剂、粘合剂、崩解剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧剂、润滑剂、着色剂等。在药物制剂中常用到的辅料。

本发明还涉及一种制备本发明通式 (A) 化合物的方法，该方法包括：





和  $R_5$  的定义如上文所述;  $X$  为卤素, 如  $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$  等; 式(IV)的结构为  
 其中, 式 (I) 化合物在催化剂条件下与氮杂环丁基-3-醇或其盐发生偶联反应得到式 (II)  
 化合物; 式 (II) 化合物与甲基磺酰氯反应得到式 (III) 化合物, 式 (III) 化合物进一步与  
 式 (IV) 化合物发生亲核取代反应得到式 (V) 化合物, 式 (V) 化合物在酸性条件下脱去  
 5 保护剂得到目标化合物 (A)。

式 (IV) 的合成路线和制备方法参考专利申请 WO2001047905A1、CN106795137A 以  
 及期刊文献 Nichols, P. J.; DeMattei, J. A. *Org. Lett.* 2006, 8, 1495-1498 所公开的合成方法。

根据本发明的实施例, 本发明:

1) 提供了结构新颖、药代动力学性质优良、药效或成药性好的 PDE4 抑制剂, 可以用  
 10 于有效治疗 PDE4 相关的疾病、病症;

2) 本发明的实施例, 相对于 PDE4D 型, 本发明的化合物对 PDE4B 型的选择性抑制活  
 性更为显著, 与阳性对照组化合物相比, 本发明化合物具有更好的 PDE4B 选择性, 能显著  
 改善因 PDE4D 型抑制导致的胃肠道副作用如呕吐等。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出, 部分将从下面的描述中变得明  
 15 显, 或通过本发明的实践了解到。

## 附图说明

本发明的上述和/或附加的方面和优点从结合下面附图对实施例的描述中将变得明显  
 和容易理解, 其中:

20 图 1 显示了测试例 5 中所得到的临床评分和临床评分 AUC 抑制率示意图。

## 具体实施方式

下面通过实施例详细说明发明的技术方案, 但本发明的保护范围包括但不限于此。

如无特别说明, 本发明的化合物均是通过核磁共振 (NMR) 和/或质谱 (MS) 来确定  
 25 其结构的。NMR 位移的单位为  $10^{-6}$  (ppm)。NMR 测定的溶剂为氘代二甲基亚砜、氘代氯  
 仿、氘代甲醇等, 内标为四甲基硅烷 (TMS)。

本发明的缩写定义如下:

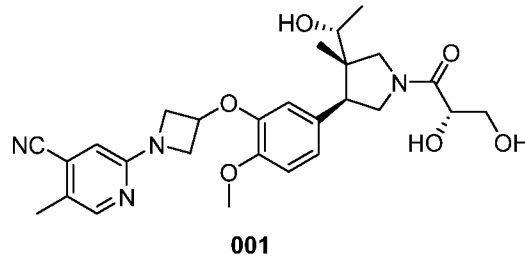
Ms: 甲磺酰基; LPS: 内毒素; PBMC: 外周血单核细胞;  $TNF\alpha$ : 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ;

PBS: 磷酸盐缓冲液; FBS: 胎牛血清; “IC<sub>50</sub>”指半数抑制浓度, 指达到最大抑制效果一半时的浓度。

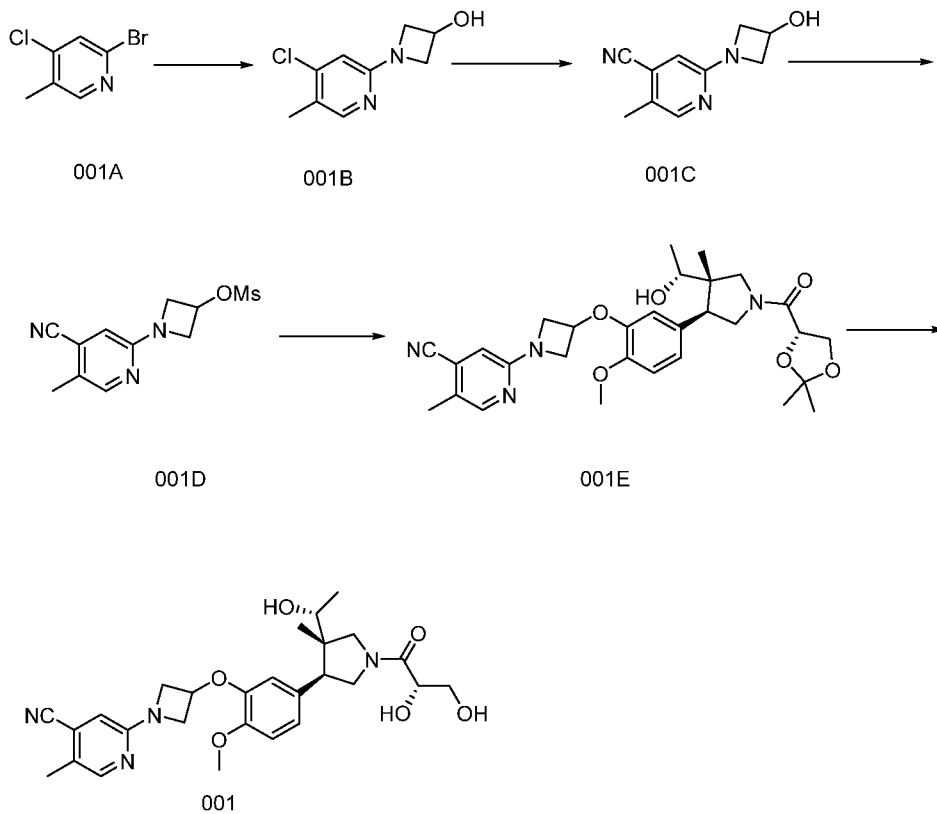
实施例 1: 目标化合物 001 的制备

5 2-(3-(5-((3S, 4S)-1-((S)-2, 3-二羟基丙酰基)-4-((R)-1-羟乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-2-甲氧基苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基异烟腈 (目标化合物 001)

2-(3-(5-((3S,4S)-1-((S)-2,3-dihydroxypropanoyl)-4-((R)-1-hydroxyethyl)-4-methylpyrrolidin-3-yl)-2-methoxyphenoxy)azetid-1-yl)-5-methylisonicotinonitrile

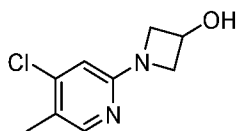


10 目标化合物 001 的合成路线如下所示:



第一步: 1-(4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇 (001B) 的合成  
1-(4-chloro-5-methylpyridin-2-yl)azetid-3-ol

13



001B

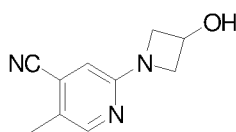
室温下，将 2-溴-4-氯-5-甲基吡啶 (**001A**) (5 g, 25 mmol) 加至 150 mL 的 DMSO 中，依次加入氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐 (4.1 g, 37.5 mmol)、碘化亚铜 (1 g, 5.1 mmol)、L-脯氨酸 (1.15 g, 10 mmol) 和碳酸钾 (10.4 g, 75 mmol)，将反应液加热至 90°C 并在氮气保护下

5 搅拌过夜。将反应液冷却至室温，加入蒸馏水 (600 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤 (200 mL×2)，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =2:1) 得固体状化合物 1-(4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇 (**001B**) (4.2 g, 产率 84%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 200 (M+1)

10 第二步: 2-(3-羟基氮杂环丁基-1-基)-5-甲基异烟碱腈 (**001C**) 的合成

2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-5-methylisonicotinonitrile



001C

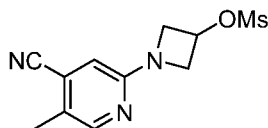
将 1-(4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇 (**001B**) (30 mg, 0.15 mmol) 溶于 DMA (4 mL) 中，加入氰化锌 (53 mg, 0.45 mmol)，四三苯基磷钨 (35 mg, 0.03 mmol)，氮气

15 保护下微波加热至 120°C 继续反应 2h。冷却至室温，减压浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =2:1) 得标题化合物 2-(3-羟基氮杂环丁基-1-基)-5-甲基异烟碱腈 (**001C**) (10 mg, 产率 34.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 190 (M+1)

第三步: 1-(4-氰基-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-甲基磺酸酯 (**001D**) 的合成

20 1-(4-cyano-5-methylpyridin-2-yl)azetidin-3-yl methanesulfonate



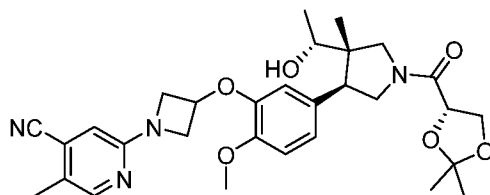
001D

将 2-(3-羟基氮杂环丁基-1-基)-5-甲基异烟碱腈 (**001C**) (110 mg, 0.58 mmol) 加入到二氯甲烷 (5 mL) 中，加入三乙胺 (176 mg, 1.7 mmol) 并冷却至 0°C，加入甲基磺酰氯 (100 mg, 0.87 mmol) 后室温搅拌 2h。加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释，有机相用去离子水 (20 mL×3)

洗涤，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化（石油醚：乙酸乙酯（V/V）=2:1）得白色固体化合物 1-(4-氰基-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-甲基磺酸酯 (**001D**)，(130 mg，产率 84%)。

第四步：2-(3-(5-((3S, 4S)-1-((S)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧杂环戊烷-4-羰基)-4-((R)-1-羟乙基)-4-甲基吡咯-3-基)-2-甲氧基苯氧基)氮杂环丁基-1-基)-5-甲基异烟腈 (**001E**) 的合成

2-(3-(5-((3S,4S)-1-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carbonyl)-4-((R)-1-hydroxyethyl)-4-methylpyrrolidin-3-yl)-2-methoxyphenoxy)azetid-1-yl)-5-methylisonicotinonitrile



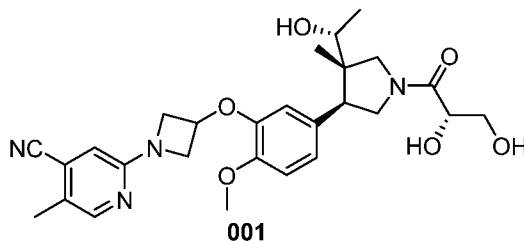
001E

将化合物((S)-2,2-二甲基-1, 3-二氧杂环戊烷-4-基)((3S,4S)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-(3-(R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮(化合物 IV)(150 mg, 0.39 mmol)加入至 DMF (2 mL)中，加入磷酸钾 (339 mg, 1.6 mmol)后，加热至 90℃并搅拌 0.5h，冷却至 40℃，加入 1-(4-氰基-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-甲基磺酸酯 (**001D**) (130 mg, 0.48 mmol)，加热至 90℃，搅拌过夜。冷却至室温，加入蒸馏水 (10 mL)稀释，用乙酸乙酯 (10 mL×3)萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL×2)洗，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱纯化（石油醚：乙酸乙酯（V/V）=2:1）得固体化合物 2-(3-(5-((3S,4S)-1-((S)-2, 2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-羰基)-4-((R)-1-羟乙基)-4-甲基吡咯-3-基)-2-甲氧基苯氧基)氮杂环丁基-1-基)-5-甲基异烟腈 (**001E**) (93 mg，产率 34%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 551 (M+1)。

第五步：2-(3-(5-((3S,4S)-1-((S)-2,3-二羟基丙酰基)-4-((R)-1-羟乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-2-甲氧基苯氧基)氮杂环丁基-1-基)-5-甲基异烟腈（目标化合物 **001**）的合成

2-(3-(5-((3S,4S)-1-((S)-2,3-dihydroxypropanoyl)-4-((R)-1-hydroxyethyl)-4-methylpyrrolidin-3-yl)-2-methoxyphenoxy)azetid-1-yl)-5-methylisonicotinonitrile



001

将 2-(3-(5-((3S, 4S)-1-((S)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧杂环戊烷-4-羰基)-4-((R)-1-羟乙基)-4-

甲基吡咯烷 3-基)-2-甲氧基苯氧基)氮杂环丁基-1-基)-5-甲基异烟腈 (**001E**) (82 mg, 0.15 mmol)溶于四氢呋喃 (4 mL), 加入 1N 盐酸 (2 mL), 室温搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=8-9, 用乙酸乙酯 (15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (纯乙酸乙酯)得到固体状的目标化合物 2-(3-(5-((3S, 4S)-1-((S)-2, 3-二羟基丙酰基)-4-((R)-1-羟乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-2-甲氧基苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基异烟腈 (目标化合物 **001**) (20 mg, 收率 26%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.19 (s, 1H), 6.96-6.86 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.13 (q, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.91 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65-3.34 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.64 (s, 3H)。

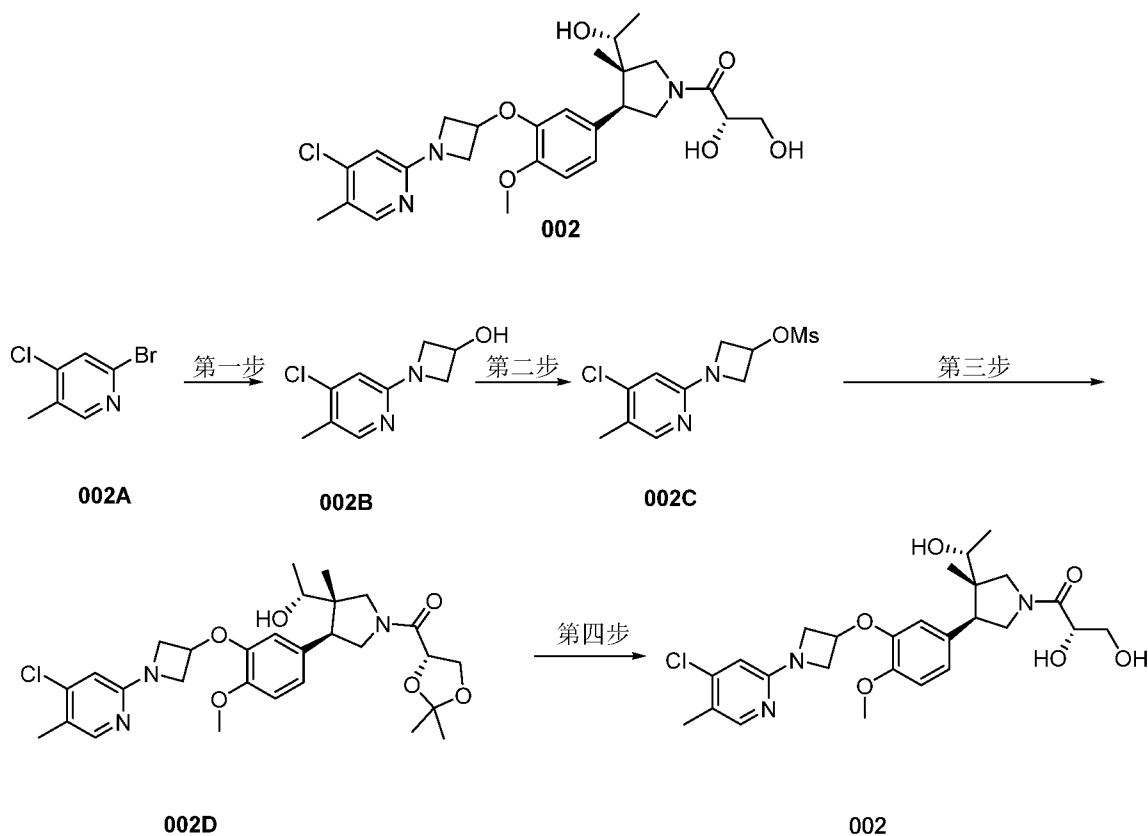
10 LC-MS, M/Z (ESI): 511 (M+1)。

实施例 2: 目标化合物 002 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮 (目标化合物 **002**)

15 (S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(4-chloro-5-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one

以 4-氯-2-溴-5-甲基吡啶(002A)为起始原料, 参照化合物 001 的制备方法中的第一步、第三步~第五步所述的方法制备得到目标化合物 **002**。具体的制备路线及方法如下所示:



第一步：(1-4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇 (**002B**) 的合成

1-(4-chloro-5-methylpyridin-2-yl)azetidin-3-ol

将 4-氯-2-溴-5-甲基吡啶 (**002A**) (5.0 g, 25 mmol) 加入至 DMSO (150 mL) 中, 依次加入氮杂环丁基-3-醇盐酸盐 (4.1 g, 37.5 mmol)、碘化亚铜 (975 mg, 5 mmol)、L-脯氨酸 (1.15 g, 10 mmol) 和碳酸钾 (10.4 g, 75 mmol), 将反应液加热至 90°C 并在氮气保护下搅拌过夜。反应液冷却至室温, 加入去离子水 (650 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (150 mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (200 mL×2) 洗涤后分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =2:1) 得到固体化合物 1-(4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇 (**002B**) (4 g, 产率 83%)。

10 LC-MS, M/Z (ESI): 199[M+1]。

第二步: 1-(4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-甲基磺酸酯 (**002C**) 的合成

1-(4-chloro-5-methylpyridin-2-yl)azetidin-3-yl methanesulfonate

将 1-(4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇 (**002B**) (4 g, 20 mmol) 溶入到二氯甲烷(50 mL)中, 加入三乙胺 (8.4 mL, 60 mmol) 后将反应液冷却至 0°C, 滴加甲基磺酰氯 (2.3 mL, 30 mmol) 后升至室温搅拌 2 h。加入二氯甲烷 (100 mL) 稀释, 用去离子水 (60 mL×3) 洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =2:1) 得淡黄色液体化合物 1-(4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-甲基磺酸酯 (**002C**) (3.5 g, 产率 63%)。

20 第三步: ((3S, 4S)-4-(3-((1-(4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧环戊-4-基)甲酮 (**002D**) 的合成

((3S,4S)-4-(3-((1-(4-chloro-5-methylpyridin-2-yl)azetidin-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanone

25 将化合物 ((S)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧杂环戊烷-4-基) ((3S, 4S) 4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基) 甲酮 (3.5 g, 9.3 mmol) 溶入 DMF (70 mL), 加入磷酸钾 (7.9 g, 37.2 mmol) 并将反应液加热至 90°C 反应 0.5 h。反应液冷却至 40°C, 加入 1-(4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-甲基磺酸酯 (**002C**) (3.07g, 1.1 mmol), 加热至 90°C 搅拌过夜。冷却至室温, 加入去离子水 (400 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL×2) 洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =2:1) 得固体化合物 ((3S, 4S)-4-(3-((1-(4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯

30

基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧环戊-4-基)甲酮 (**002D**) (2.1 g, 产率 41%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 560[M+1]。

第四步: (S)-1-((3S, 4S)-4-(3-((1-((3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-2-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2, 3-二羟基丙烷-1-酮 (目标化合物 **002**) 的制备  
 (S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(3-chloro-5-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one

将((3S, 4S)-4-(3-((1-(4-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧环戊-4-基)甲酮 (**002D**) (2.1 g, 3.75 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 加入 1N 盐酸 (10 mL) 并室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=8-9, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (纯乙酸乙酯), 得到固体状目标化合物 (S)-1-((3S, 4S)-4-(3-((1-((3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-2-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2, 3-二羟基丙烷-1-酮 (**002**) (1.6 g, 82%)。

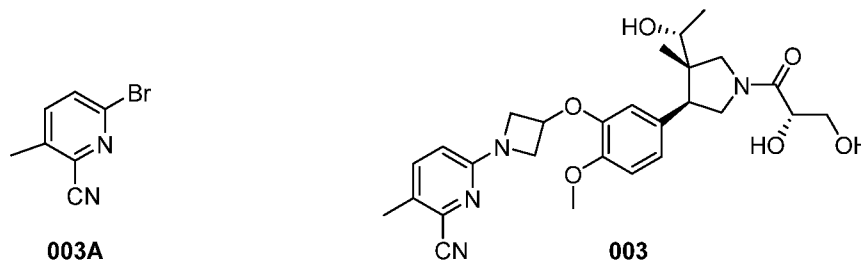
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 (s, 1 H), 6.95 (q, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 5.11 (q, 1 H), 4.91 (q, 2 H), 4.76 (q, 1 H), 4.36 (q, 2 H), 4.25 (q, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.73-3.34 (m, 6 H), 2.16 (s, 3 H), 1.00 (d, 3 H), 0.64 (s, 3 H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 520(M+1)。

实施例 3: 目标化合物 003 的制备

6-(3-(5-((3S, 4S)-1-((S)-2, 3-二羟基丙酰基)-4-((R)-1-羟乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-2-甲氧基苯氧基)氮杂环丁-1-基)-3-甲基烟碱腈

6-(3-(5-((3S,4S)-1-((S)-2,3-dihydroxypropanoyl)-4-((R)-1-hydroxyethyl)-4-methylpyrrolidin-3-yl)-2-methoxyphenoxy)azetid-1-yl)-3-methylpicolinonitrile



以 6-溴-3-甲基-2-氰基吡啶(**003A**)为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **003**。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.64 (q, 1H), 6.96 -6.87 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.69 (s,

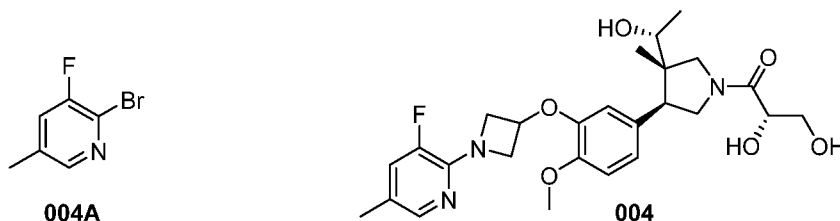
1H), 5.12 (q, 1H), 4.41(s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.95 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66-3.48 (m, 7H), 2.33 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.65 (s, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 511(M+1)。

实施例 4: 目标化合物 004 的制备

5 (S)-1-((3S, 4S)-4-(3-((1-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2, 3-二羟基丙基-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(3-fluoro-5-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



10 以 3-氟-2-溴-5-甲基吡啶 (004A) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 004。

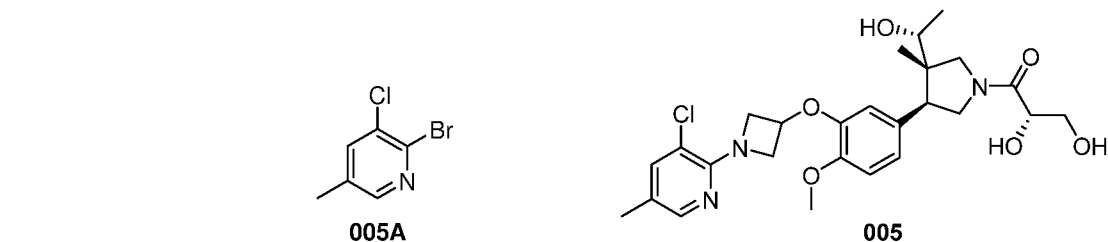
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.78 (s, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 5.32 (t, 1 H), 5.11 (m, 1 H), 4.86 (m, 2 H), 4.73 (m, 1 H), 4.43 (d, 2 H), 4.24 (d, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.75 (s, 1 H), 3.64-3.46 (m, 6 H), 2.18 (s, 3 H), 1.01 (d, 3 H), 0.63 (s, 3 H)。

15 LC-MS, M/Z (ESI): 504 [M+1]。

实施例 5: 目标化合物 005 的制备

(S)-1-((3S, 4S)-4-(3-((1-(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2, 3-二羟基丙基-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(3-chloro-5-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



20 以 3-氯-2-溴-5-甲基吡啶 (005A) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 005。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.94(s, 1H), 7.56(d,1H), 6.93(q, 1H), 6.88(d,1 H), 6.69(d, 1H), 5.07(q, 1H), 4.52(q, 4H), 4.22(d, 2H), 4.03(m, 2H), 3.92(s, 1H), 3.65(s, 3H), 3.57-3.47(m,

25

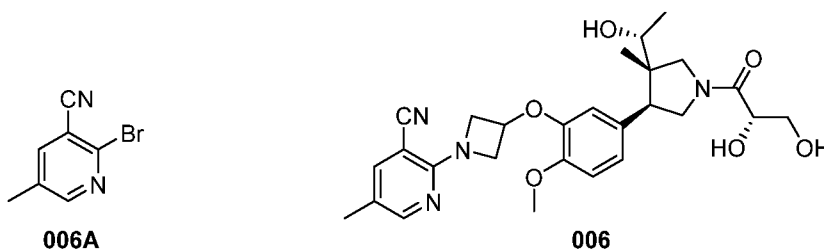
6H), 2.17(s, 3H), 1.01(d, 3H), 0.63(s, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 520[M+1]。

实施例 6: 目标化合物 006 的制备

2-(3-(5-((3S, 4S)-1-((S)-2, 3-二羟丙酰基)-4-((R)-1-羟乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-2-甲氧基苯氧基)氮杂环丁-1-基)-5-甲基烟碱腈

2-(3-(5-((3S,4S)-1-((S)-2,3-dihydroxypropanoyl)-4-((R)-1-hydroxyethyl)-4-methylpyrrolidin-3-yl)-2-methoxyphenoxy)azetid-1-yl)-5-methylnicotinonitrile



以 2-溴-5-甲基-3-氰基吡啶 (006A) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 006。

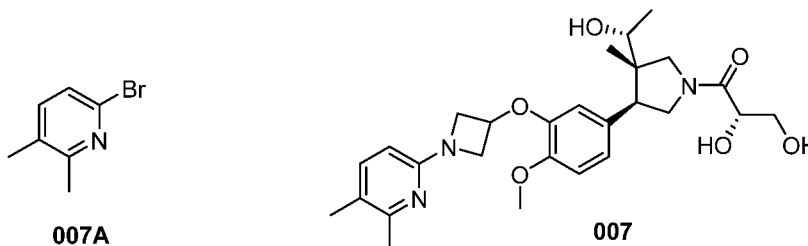
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (q, 1 H), 7.84(s, 1 H), 6.97-6.87 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 5.12(q, 1 H), 4.84(q, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 4.13(m, 2 H), 3.94(m, 1 H), 3.74(s, 3 H), 3.67-3.47 (m, 7 H), 2.19(s, 3 H), 1.01(d, 3 H), 0.64(s, 3 H) .

LC-MS, M/Z (ESI): 511[M+1]。

实施例 7: 目标化合物 007 的制备

(S)-1-((3S, 4S)-4-(3-((1-(5, 6-二甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2, 3-二羟基丙基-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5,6-dimethylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2, 3-dihydroxypropan-1-one



以 2-溴-5,6-二甲基吡啶 (007A) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 007。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.29 (s, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.36 (d, 2H), 4.25 (d, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.70-3.50 (m,

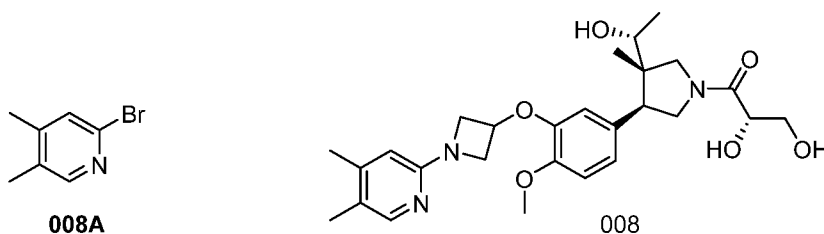
6H), 3.70 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.63 (s, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 500 [M+1]。

实施例 8: 目标化合物 008 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(4, 5-二甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(4,5-dimethylpyridin-2-yl)azetidin-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



以 2-溴-4,5-二甲基吡啶 (008A) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 008。

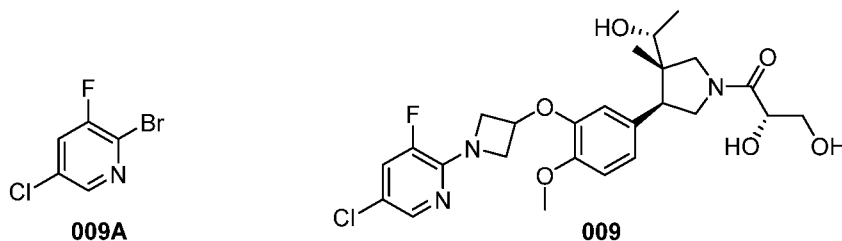
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.81 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.38 (d, 2H), 4.24 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.74-3.49 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.64 (s, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 500 [M+1]。

实施例 9: 目标化合物 009 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-chloro-3-fluoropyridin-2-yl)azetidin-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



以 3-氟-2-溴-5-氯吡啶 (009A) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 009。

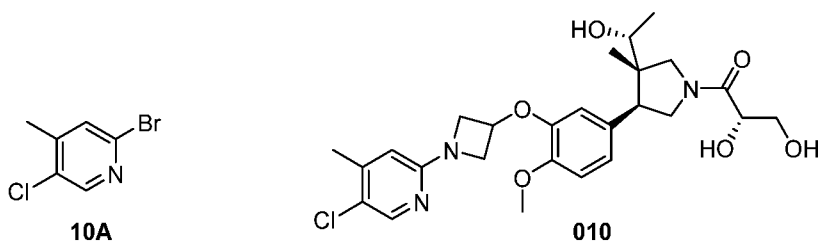
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.00 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.14-4.79 (m, 4H), 4.52 (d, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.95-3.60 (m, 6H), 3.76 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.64 (s, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 524[M+1]

实施例 10: 目标化合物 010 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮

5 (S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-chloro-4-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



以 5-氯-2-溴-4-甲基吡啶 (010A) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 010。

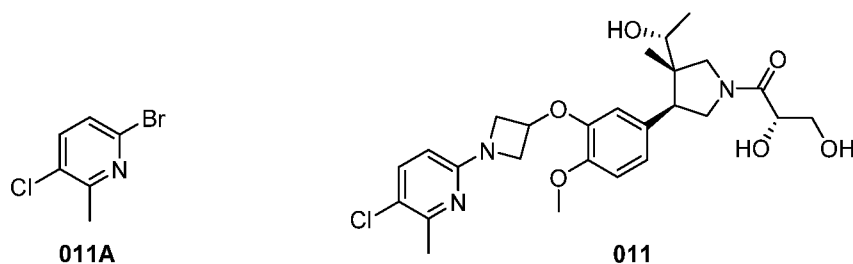
10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.02 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.06 (q, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.66-3.48 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.64 (s, 3H)

LC-MS, M/Z (ESI): 520[M+1]。

实施例 11: 目标化合物 011 的制备

15 (S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-chloro-6-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



20 以 5-氯-2-溴-6-甲基吡啶 (011A) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 011。

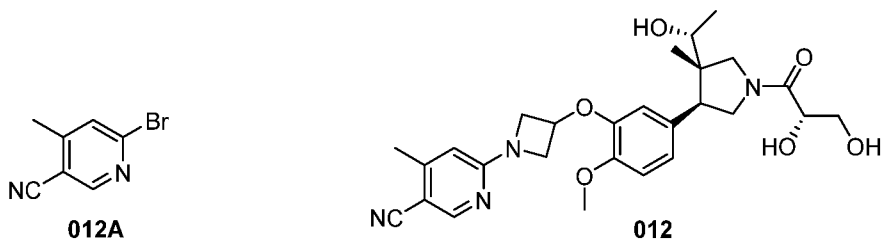
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.54 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.74 (dt, 1H), 4.37 (q, 2H), 4.24 (q, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73-3.37 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.64 (s, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 520[M+1]。

实施例 12: 目标化合物 012 的制备

6-(3-(5-((3S,4S)-1-((S)-2,3-二羟丙酰基)-4-((R)-1-羟乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-2-甲氧基苯氧基)氮杂环丁-1-基)-4-甲基烟碱腈

5 6-(3-(5-((3S,4S)-1-((S)-2,3-dihydroxypropanoyl)-4-((R)-1-hydroxyethyl)-4-methylpyrrolidin-3-yl)-2-methoxyphenoxy)azetidin-1-yl)-4-methylnicotinonitrile



以 2-溴-4-甲基-5-氰基吡啶 (012A) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 012。

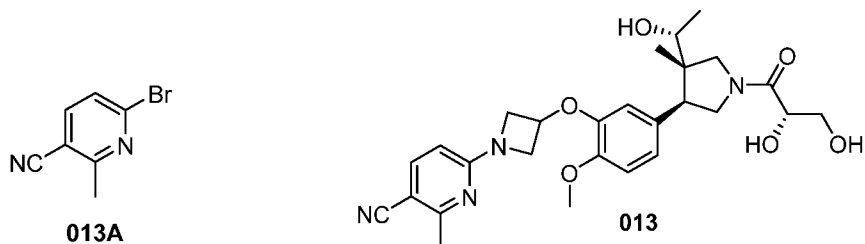
10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.39 (d, 1H), 6.96(dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.15 (q, 1H), 4.88(q, 2H), 4.74(m, 1H), 4.48(t, 1H), 4.24(m, 2H), 4.13(m, 2H), 3.93(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.75-3.55(m, 6H), 2.33(s, 3H), 1.01(d, 3H), 0.64(s, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 511[M+1]。

实施例 13: 目标化合物 013 的制备

15 6-(3-(5-((3S,4S)-1-((S)-2,3-二羟丙酰基)-4-((R)-1-羟乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-2-甲氧基苯氧基)氮杂环丁-1-基)-2-甲基烟碱腈

6-(3-(5-((3S,4S)-1-((S)-2,3-dihydroxypropanoyl)-4-((R)-1-hydroxyethyl)-4-methylpyrrolidin-3-yl)-2-methoxyphenoxy)azetidin-1-yl)-2-methylnicotinonitrile



20 以 2-溴-6-甲基-5-氰基吡啶 (7A) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 013。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.79 (dd, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.16(q, 1H), 4.90 (q, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.43 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.64 (s, 3H)。

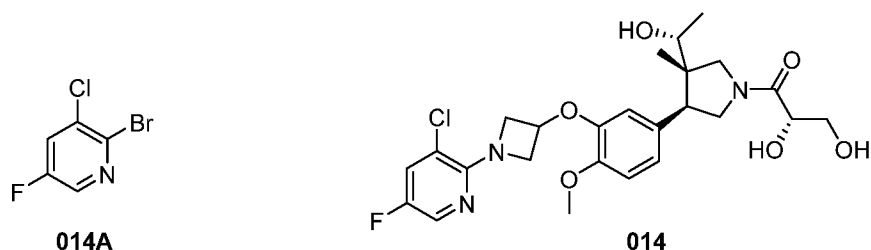
25 LC-MS, M/Z (ESI): 511[M+1]。

实施例 14: 目标化合物 014 的制备

(S)-1-((3S, 4S)-4-(3-((1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2, 3-二羟基丙基-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(3-chloro-5-fluoropyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)

5 -3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2, 3-dihydroxypropan-1-one



以 3-氯-2-溴-5-氟吡啶 (014A)为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 014。

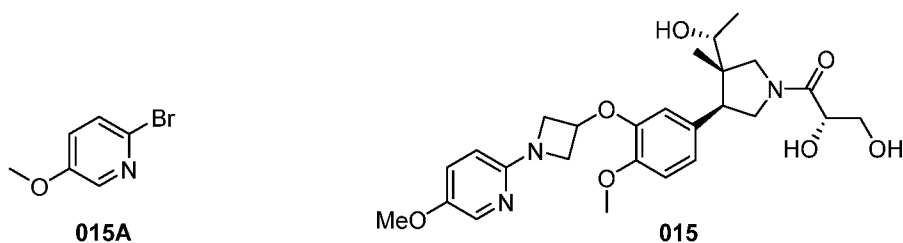
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.68 (m, 1H),  
10 5.08 (m, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.55 (d, 2H), 4.23 (d, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.90-3.67 (m,  
6H), 3.75 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.62 (s, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 524 [M+1]。

实施例 15: 目标化合物 015 的制备

(S)-2, 3-二羟基-1-((3S, 4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-甲氧基吡啶-2-基)氮杂  
15 环丁基-3-基)氧)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙烷-1-酮

(S)-2,3-dihydroxy-1-((3S,4S)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-4-(4-methoxy-3-((1-(5-methoxypyridi  
n-2-yl)azetid-3-yl)oxy)phenyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-1-one



以 2-溴-5-甲氧基吡啶 (015A)为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化  
20 合物 015。

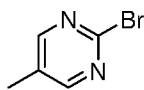
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.45 (d,  
1H), 5.09 (m, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.31 (m, 3H), 4.25 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.83 (m,  
2H), 3.75 (s, 3H), 3.72-3.45 (m, 6H), 1.02 (d, 3H), 0.64 (s, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 502 [M+1]。

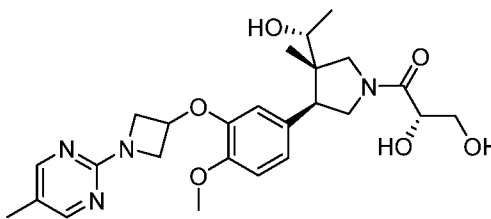
实施例 16: 目标化合物 016 的制备

(S)-2,3-二羟基-1-((3S,4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-甲基嘧啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙烷-1-酮

(S)-2,3-dihydroxy-1-((3S,4S)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-4-(4-methoxy-3-((1-(5-methylpyrimidin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)phenyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-1-one



016A



016

以 2-溴-5-甲基嘧啶 (**016A**) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **016**。

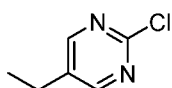
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.32 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 6.74 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.24 (d, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.84 (q, 1H), 3.74-3.30 (m, 6H), 3.74 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.14 (d, 3H), 0.76 (t, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 487 [M+1]。

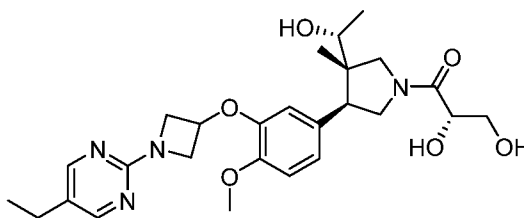
实施例 17: 目标化合物 017 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙烷-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-ethylpyrimidin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



017A



017

以 2-氯-5-乙基嘧啶 (**017A**) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **017**。

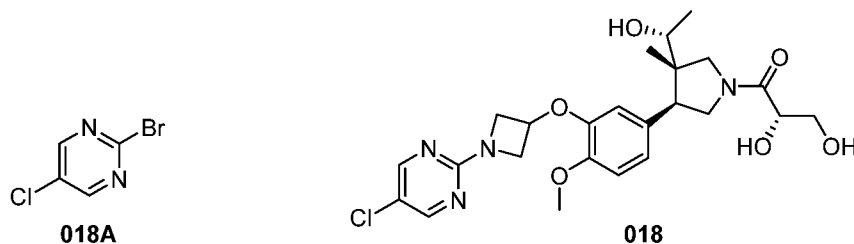
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.37 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 6.74 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.87 (q, 1H), 3.74-3.30 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 2.57 (q, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.13 (d, 3H), 0.76 (t, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 501 [M+1]。

实施例 18: 目标化合物 018 的制备

S)-1-((3S, 4S)-4-(3-((1-(5-氯嘧啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2, 3-二羟基丙烷-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-chloropyrimidin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2, 3-dihydroxypropan-1-one



以 2-溴-5-氯嘧啶 (**018A**) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **018**。

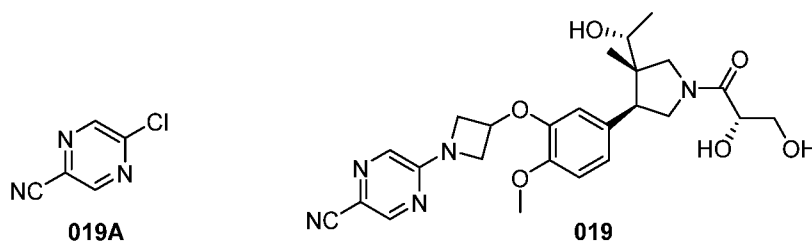
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.44 (d, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.23 (d, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65-3.35 (m, 6H), 1.01 (d, 3H), 0.64 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 507 [M+1]。

实施例 19: 目标化合物 019 的制备

5-(3-(5-((3S, 4S)-1-((S)-2, 3-二羟基丙酰基)-4-((R)-1-羟乙基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-2-甲氧基苯氧基)氮杂环丁基-1-基)吡嗪-2-甲腈

5-(3-(5-((3S,4S)-1-((S)-2,3-dihydroxypropanoyl)-4-((R)-1-hydroxyethyl)-4-methylpyrrolidin-3-yl)-2-methoxyphenoxy)azetid-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile



以 2-氰基-5-氯吡嗪(**019A**)为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **019**。

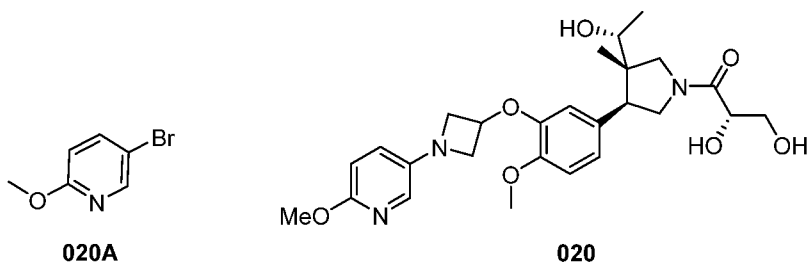
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.55 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.89 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.36 (m, 6H), 1.02 (d, 3H), 0.65 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 498 [M+1]。

实施例 20: 目标化合物 020 的制备

(S)-2,3-二羟基-1-((3S,4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(6-甲氧基吡啶-3-基)氮杂环丁烷-3-基)氧)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙烷-1-酮

(S)-2,3-dihydroxy-1-((3S,4S)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-4-(4-methoxy-3-((1-(6-methoxypyridin-3-yl)azetid-3-yl)oxy)phenyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-1-one



5

以 3-溴-6-甲氧基吡啶 (**020A**) 起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **020**。

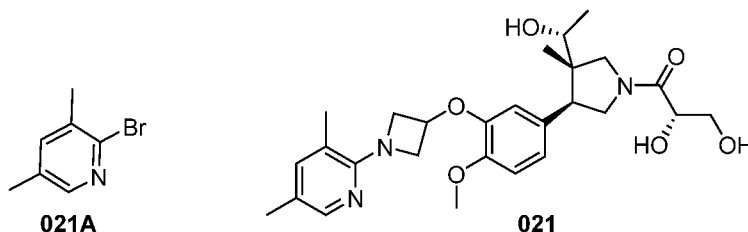
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.45 (d, 1H), 7.04 (d, 3H), 6.49 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.75-3.35 (m, 16H), 1.03 (d, 3H), 0.64 (d, 3H).

10 LC-MS, M/Z (ESI): 502(M+1)。

实施例 21: 目标化合物 021 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(3,5-二甲基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙烷-1-酮

15 (S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(3,5-dimethylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



以 2-溴-3,5-二甲基吡啶(**021A**)为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **021**。

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.64-3.46 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.64 (s, 3H).

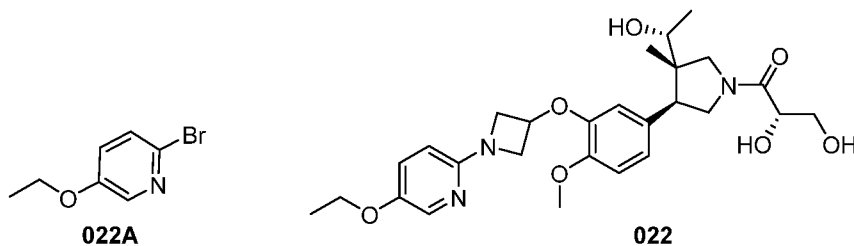
LC-MS, M/Z (ESI): 500(M+1).

实施例 22: 目标化合物 022 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-乙氧基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-

羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙烷-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-ethoxypyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



5 以 2-溴-5-乙氧基吡啶(**022A**)为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **022**。

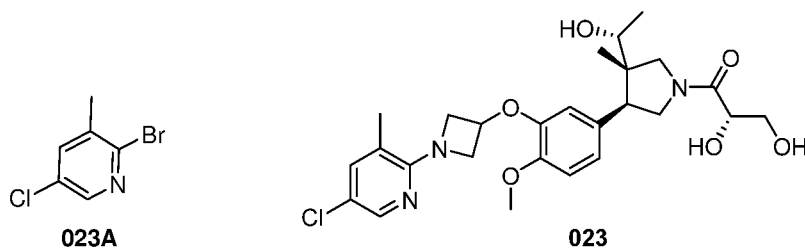
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.83 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.09 (dd, 1H), 4.87 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.26 (m, 3H), 3.96 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65-3.51 (m, 6H), 3.17 (m, 1H), 1.29 (t, 3H), 1.03 (d, 3H), 0.64 (d, 10 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 516(M+1)。

实施例 23: 目标化合物 023 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙烷-1-酮

15 (S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-chloro-3-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



以 2-溴-5-氯-3-甲基吡啶(**023A**)为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **023**。

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57-3.48 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.64 (s, 3H).

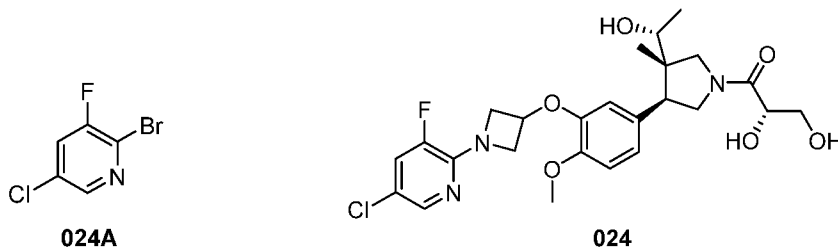
LC-MS, M/Z (ESI): 521(M+1)。

实施例 24: 目标化合物 024 的制备

25 (S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-

羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-chloro-3-fluoropyridin-2-yl)azetidin-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



5 以 5-氯-2-溴-3-氟吡啶(**024A**)为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **024**。

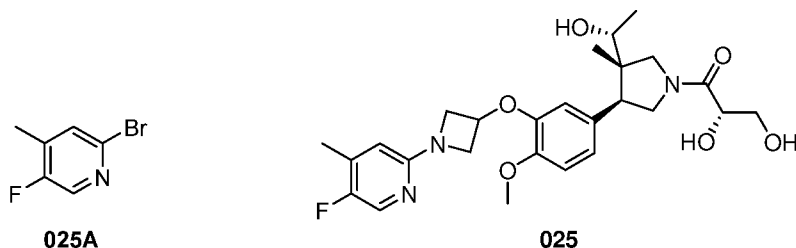
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.00 (s, 1H), 7.78 (dt, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.13-5.12 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.75-3.44 (m, 10H), 1.01 (d, 3H), 0.63(d, 3H).

10 LC-MS,M/Z (ESI): 524.2(M+1).

实施例 25: 目标化合物 025 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮

15 (S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-fluoro-4-methylpyridin-2-yl)azetidin-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



以 5-氟-2-溴-4-甲基吡啶(**025A**)为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **025**。

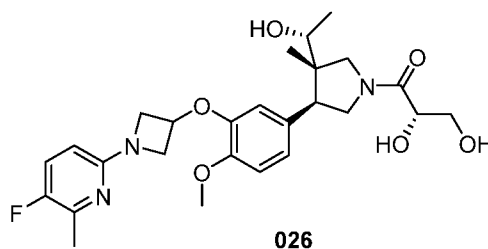
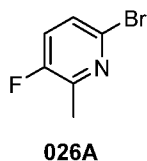
20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.53-6.50 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 4H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.75-3.47 (m, 6H), 3.35-3.34 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.64(d, 3H).

LC-MS,M/Z (ESI): 504.2(M+1).

实施例 26: 目标化合物 026 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



5

以 5-氟-2-溴-6-甲基吡啶(**026A**)为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **026**。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.45 (t, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.75-3.40 (m, 6H), 3.36 (dd, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.29 (d, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.64(d, 3H).

10

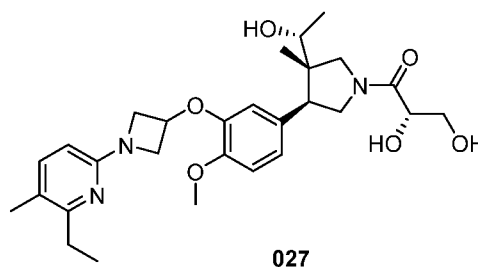
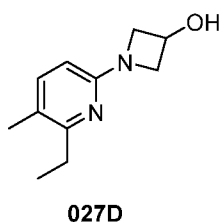
LC-MS, M/Z (ESI): 504.2(M+1).

实施例 27: 目标化合物 027 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(6-乙基-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(6-ethyl-5-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one

15



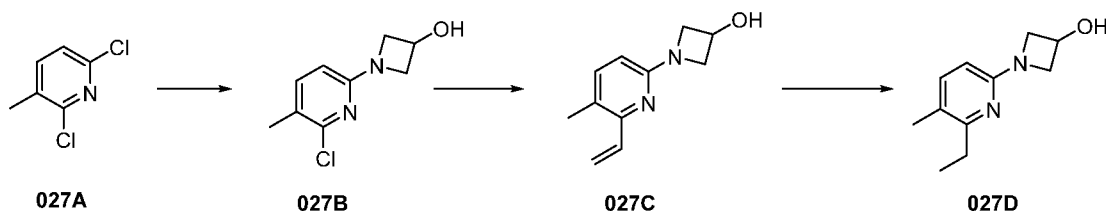
以 1-(6-乙基-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇(**027D**)为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 **027**。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d, 1H), 6.87-6.84(m, 2H), 6.71-6.70 (m, 1H), 6.33(s, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 5.08-5.03(m, 1H), 4.63-4.53(m, 2H), 4.43-4.38(m, 2H), 4.23-4.11 (m, 2H), 3.89-3.76(m, 9H), 3.54-3.50(m, 1H), 3.43-3.30 (m, 1H), 2.24 (d, 3H), 2.10-2.01 (m, 3H), 1.25-1.14 (m, 6H), 0.76(d, 3H).

20

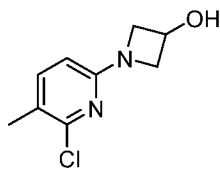
LC-MS, M/Z (ESI): 514.3(M+1).

其中, 1-(6-乙基-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇(**027D**)的制备方法如下:



第一步: 1-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇 (**027B**) 的合成

5 1-(6-chloro-5-methylpyridin-2-yl)azetidin-3-ol

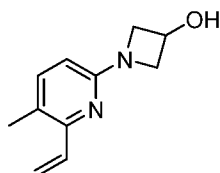


**027B**

10 将 2, 6-二氯-5-甲基吡啶 (027A) (2.0 g, 12.3 mol) 溶入到 DMSO (20 mL) 中, 加入氮杂环丁基-3-醇盐酸盐 (1.34 g, 12.3 mmol), 碘化亚铜 (934 mg, 4.92 mmol), L-脯氨酸 (282 mg, 2.46 mmol), 碳酸钾 (5.09 g, 36.9 mmol), 加热至 90°C, 在氮气保护下搅拌过夜。冷却至室温, 加入水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (40 mL×2) 洗, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =2:1) 得 1-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇 (27B), 白色固体 (0.4 g, 产率 13.8%)。

第二步: 1-(5-甲基-6-乙烯基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇 (**027C**) 的合成

15 (5-methyl-6-vinylpyridin-2-yl)azetidin-3-ol



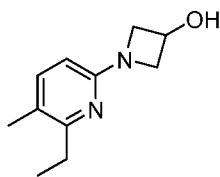
**027C**

20 将 1-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇 (027B) (310 mg, 1.32 mol) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 中, 加入水 (1.0 ml), 加入 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)二氯甲烷复合物(54 mg, 0.066 mmol), 加入乙烯基三氟硼酸钾 (530 mg, 3.96 mmol), 加入碳酸钾 (546 mg, 3.96 mmol), 氮气保护下微波加热至 120°C 搅拌反应 2 小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (50 ml), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =2:1), 得到化

合物 1-(5-甲基-6-乙烯基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇 (027C), 白色固体 (280 mg, 产率 100%)。

第三步: 1-(6-乙基-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇 (027D) 的合成

1-(6-ethyl-5-methylpyridin-2-yl)azetid-3-ol



027D

5

将原料 1-(5-甲基-6-乙烯基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇 (027C) (0.5 g, 2.63 mmol) 加入到乙酸乙酯 (100 ml) 中, 加入 10% 钨碳 (0.1 g), 通入氢气, 室温下搅拌 1 小时。过滤, 滤液浓缩得化合物 1-(6-乙基-5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇 (027D), 白色固体 (0.4g, 产率 79.1%)。

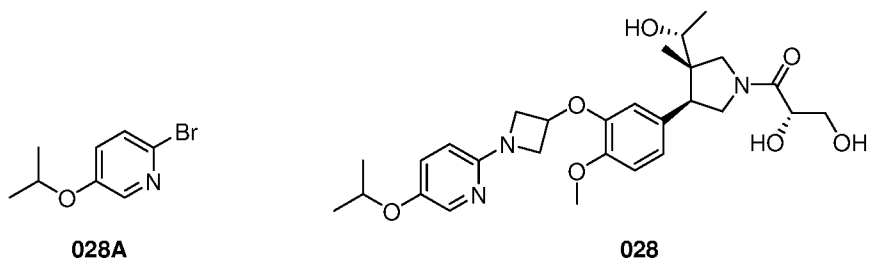
10 LC-MS, M/Z (ESI): 193.1 (M+1)。

实施例 28: 目标化合物 028 的制备

(S)-2, 3-二羟基-1-((3S, 4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(3-((1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙烷-1-酮

(S)-2,3-dihydroxy-1-((3S,4S)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-4-(3-((1-(5-isopropoxy-pyridin-2-yl)az-

15 etidin-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-1-one



028A

028

以 2-溴-5-异丙氧基吡啶(028A)为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 028。

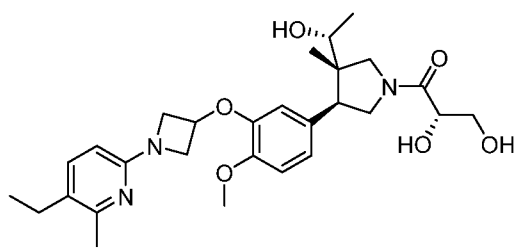
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.86-7.85 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.70-6.97(dd, 1H),  
20 6.93-6.88 (m, 2H), 6.72-6.71 (m, 1H), 6.47 (s, 3H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.62-4.59 (m, 2H),  
4.30-4.24 (m, 1H), 4.21-4.14(m, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74-3.45(m, 6H),  
3.39-3.34 (m, 1H), 1.04(d, 3H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H), 0.66 (d, 3H).

LC-MS, M/Z(ESI):530.2 (M+1)。

实施例 29: 目标化合物 029 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-乙基-6-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮

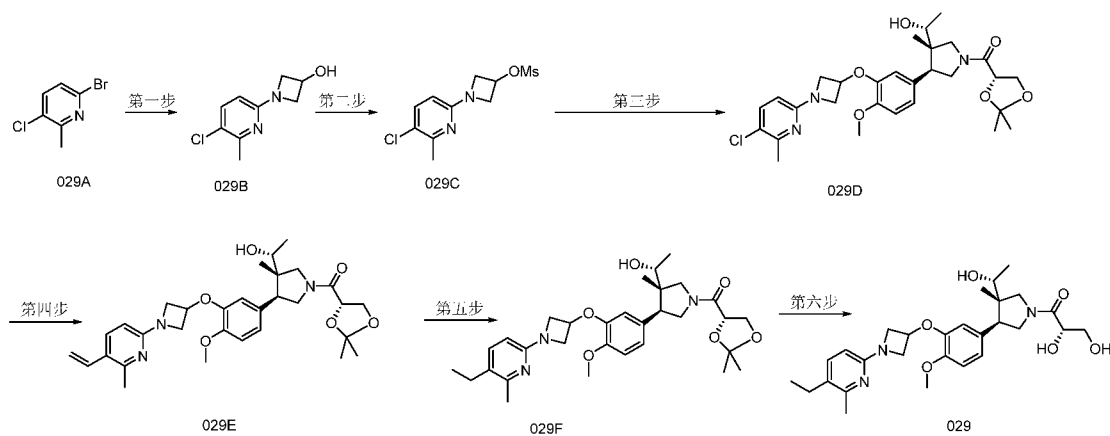
(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-ethyl-6-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



029

5

化合物 029 具体合成路线和方法如下：



第一

步~第三步：

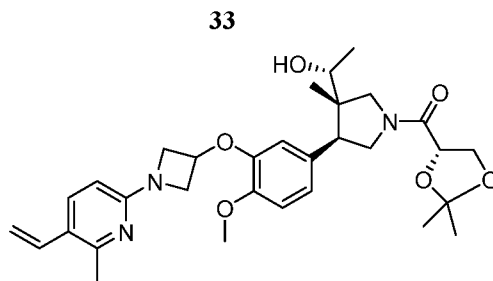
10 ((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊-4-基)甲酮 (**029D**) 的合成

((3S,4S)-4-(3-((1-(5-chloro-6-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanone

以 5-氯-2-溴-6-甲基吡啶 (**029A**) 为起始原料，第一步至第三步的合成方法参照前文化合物 002 的制备实施例，得到中间体 **029D**。

15 第四步：((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊-4-基)((3S,4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(6-甲基-5-乙烯基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮的合成

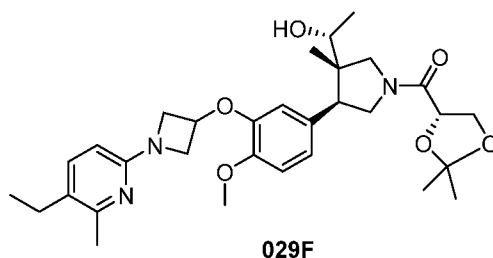
((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)((3S,4S)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-4-(4-methoxy-3-((1-(6-methyl-5-vinylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)phenyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)methanone



029E

将((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊-4-基)甲酮 (029D) (70 mg, 0.13 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 加入水 (0.3 ml), 加入氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (5.2 mg, 0.0067 mmol), 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(5.5 mg, 0.0067 mmol), 加入乙烯基三氟硼酸钾 (54 mg, 0.403 mmol), 加热至 140°C 搅拌过夜。加入水 (10 ml), 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 2:1), 得化合物 ((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊-4-基)((3S,4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基 3-((1-(6-甲基-5-乙烯基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (029E), 白色固体 (6.2 mg, 产率 9.0%)。

第五步: ((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊-4-基)((3S,4S)-4-(3-((1-(5-乙基-6-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (029F) 的合成 ((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)((3S,4S)-4-(3-((1-(5-ethyl-6-methylpyridin-2-yl)azetid n-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)methanone



将((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊-4-基)((3S,4S)-4-(3-((1-(6-甲基-5-乙烯基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (029E) (150 mg, 0.27 mmol) 溶入到 10 ml 甲醇中, 加入 10% 钯碳 (15 mg), 室温下通入氢气, 搅拌过夜。过滤反应液, 浓缩, 得化合物((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊-4-基)((3S,4S)-4-(3-((1-(5-乙基-6-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (029F), 白色固体(100 mg, 产率 66.6%)。

第六步: (S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-乙基-6-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧

苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮 (化合物 029) 的合成

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-ethyl-6-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one

将((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊-4-基) ((3S,4S)-4-(3-((1-(5-乙基-6-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (029F) (100 mg, 0.18 mmol) 溶于 10 ml 甲醇中, 加入 1N 盐酸 (2 mL), 室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 调节 pH 至 8~9, 用乙酸乙酯 (25 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (纯乙酸乙酯), 得目标化合物 (S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-乙基-6-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮 (029), (45mg, 产率 48.5%)。

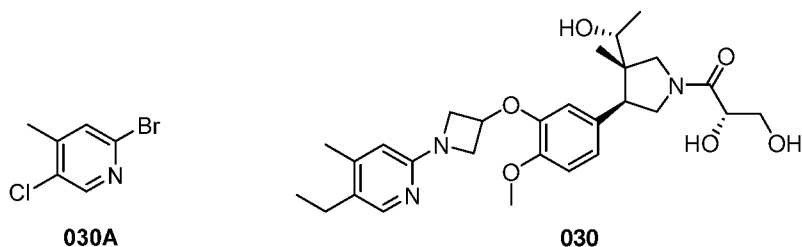
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (t, 1H), 6.85-6.79(m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.43-4.39(m, 2H), 4.10-4.09 (m, 2H), 3.89-3.76(m, 8H), 3.56-3.55(m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.60-2.48(m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.26(t, 3H), 1.17 (d, 3H), 0.76(d, 3H).

15 LC-MS,M/Z (ESI): 514.2(M+1).

实施例 30: 目标化合物 030 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-乙基-4-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-ethyl-4-methylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one



以 5-氯-2-溴-4-甲基吡啶(030A)为起始原料, 参照化合物 029 的制备方法制备得到目标化合物 030。

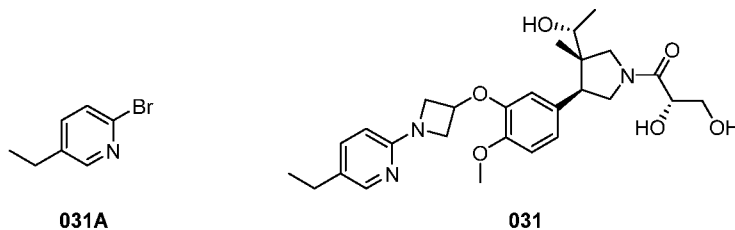
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28(m, 1H), 6.85-6.79(m, 2H), 6.65(s, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.08-5.05(m, 1H), 4.58-4.53(m, 1H), 4.43-4.39(m, 2H), 4.16-4.08(m, 2H), 3.89-3.76(m, 9H), 3.58-3.53(m, 1H), 3.43-3.32(m, 1H), 2.60-2.48(m, 5H), 2.40(d, 3H), 1.26-1.13(m, 6H), 0.76(d, 3H).

LC-MS,M/Z (ESI): 514.3(M+1).

实施例 31: 目标化合物 031 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-乙基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙烷-1-酮

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-ethylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one

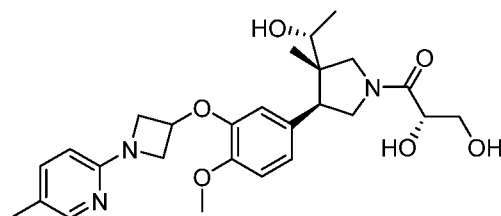


以 2-溴-5-乙基吡啶 (031A) 为起始原料, 参照化合物 002 的制备方法制备得到目标化合物 031。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.42 (dt, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.92-4.87 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.33 (m, 3H), 4.24 (m, 1H), 3.27-3.90 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70-3.45 (m, 6H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.64 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 500.3 (M+1)。

15 实施例 32: 阳性对照组化合物及其制备



阳性对照组化合物

参考专利 WO2014159012A1 制备方法制备得到阳性对照组化合物。

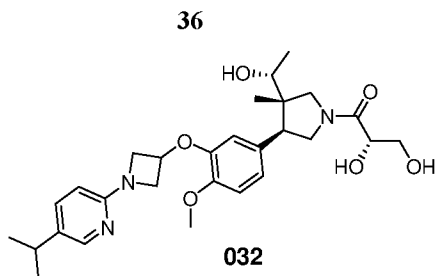
LC-MS, M/Z (ESI): 486 [M+1]。

20 下文测试例的阳性对照组化合物均指实施例 32 所述化合物。

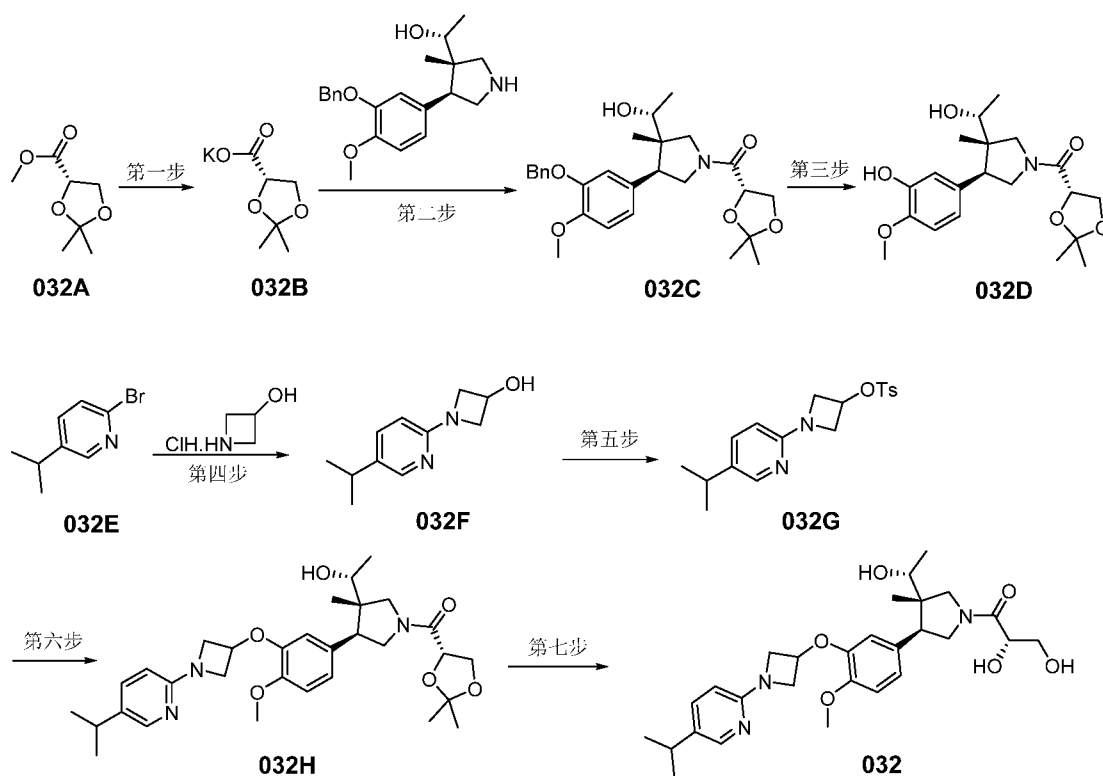
实施例 33: 目标化合物 032 的制备

(S)-2,3-二羟基-1-((3S,4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(3-((1-(5-异丙基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙-1-酮 (化合物 032)

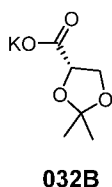
(S)-2,3-dihydroxy-1-((3S,4S)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-4-(3-((1-(5-isopropylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-1-one (化合物 032)



化合物 032 具体合成路线和方法如下：



- 5 第一步：(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸钾 (**032B**) 的合成  
potassium (S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carboxylate (**032B**)

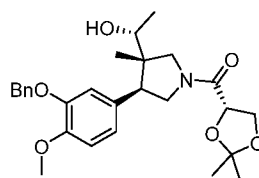


10 室温下，将(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸甲酯(032A) (10 g, 62.4 mmol)加至 200 mL 甲醇中，将反应液加热至 50℃搅拌反应 2h，用 TLC (PE:EA=10:1)高锰酸钾显色监测反应完全，反应液浓缩干得浅黄色固体化合物 **032B** 粗品(11.6 g, 产率 101%)，可直接投入下一步反应。

第二步：((3S,4S)-4-(3-(苄氧基)-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲酮 (**032C**) 的合成

((3S,4S)-4-(3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-

yl)((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanone



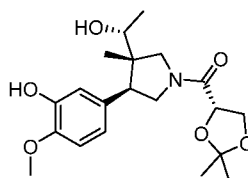
032C

室温下，将(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸钾(**032B**) (11.5 g, 62.4 mmol)加至 150 mL 的 DMF 溶液中，再加入(R)-1-((3S, 4S)-4-(3-(苄氧基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基)乙烷-1-醇(7.1 g, 20.8 mmol)，将反应液冷却至 0℃，滴加 50% 1-丙基磷酸酐 DMF 溶液 (19.8 g, 31.2 mmol)，滴加完后缓慢升至室温，并在氮气保护下搅拌过夜，加入饱和氯化钠溶液(100 mL)稀释，用乙酸乙酯 (100 mL×3)萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL×2)，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得无色油状化合物((3S,4S)-4-(3-(苄氧基)-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲酮(**032C**) (6.1 g, 产率 62.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 470.58 (M+1)

第三步：((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)((3S,4S)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (**032D**) 的合成

15 (S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)((3S,4S)-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)methanone



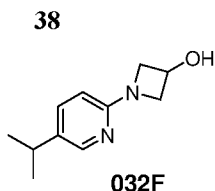
032D

室温下，将((3S,4S)-4-(3-(苄氧基)-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲酮(**032C**) (6.1 g, 8.12 mmol)加至 100 mL 的甲醇溶液中，在氢气氛围中室温搅拌过夜，硅藻土过滤，滤饼用甲醇(50 mL×3)洗涤，滤液浓缩干得无色油状化合物((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)((3S,4S)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (**032D**) (3.8 g, 产率 77%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 380.45 (M+1)

第四步：1-(5-异丙基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇 (**032F**) 的合成

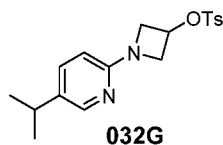
25 1-(5-isopropylpyridin-2-yl)azetidin-3-ol



室温下，将 2-溴-5-异丙基吡啶(032E) (2 g, 10 mmol) 加至 10 mL 的 DMSO 中，依次加入氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐 (1.5 g, 14.99 mmol)、碘化亚铜 (1.9 g, 10.0 mmol)、L-脯氨酸 (0.23 g, 2.0 mmol)和碳酸铯 (6.51 g, 20 mmol)，将反应液加热至 95℃并在氮气保护下搅拌  
5 过夜。将反应液冷却至室温，加水 (20 mL)稀释，用乙酸乙酯 (100 mL×3)萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水(100 mL×2)洗涤，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =2:1)得白色固体状化合物 1-(5-异丙基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇 (032F) (1.0 g, 产率 52%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 193.26 (M+1)

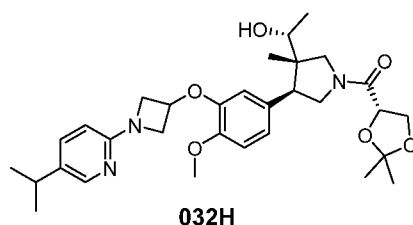
10 第五步: 1-(5-异丙基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基 4-甲基苯磺酸酯 (032G) 的合成  
1-(5-isopropylpyridin-2-yl)azetidin-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (032G)



将 1-(5-异丙基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇 (032F) (1.0 g, 5.2 mmol)加入到二氯甲烷 (5 mL) 中，加入三乙胺 (1.05 g, 10.4 mmol)、4-N,N-二甲氨基吡啶(0.13 g, 1.04 mmol)并冷却  
15 至 0℃,加入对甲基苯磺酰氯 (1.09 g, 5.7 mmol)后室温搅拌反应过夜。加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释，硅胶 (20 mL)，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =2:1) 得白色固体化合物 1-(5-异丙基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基 4-甲基苯磺酸酯 (032G) (1.6 g, 产率 89%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 347.44 (M+1)

20 第六步: ((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)((3S,4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(3-((1-(5-异丙基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基氧基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (032H) 的合成  
((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)((3S,4S)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-4-(3-((1-(5-isopropylpyridin-2-yl)azetidin-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)methanone (032H)



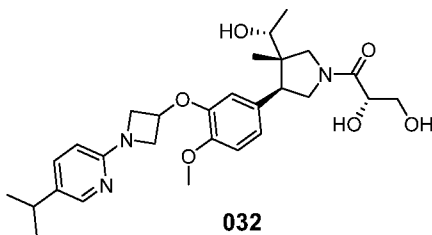
将化合物((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)((3S,4S)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (**032D**) (0.4 g, 1.05 mmol)加入至 DMF (4 mL)中, 加入碳酸铯(0.52 g, 1.58 mmol)后, 加热至 50℃并搅拌 0.5 h, 再加入 1-(5-异丙基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基 4-甲基苯磺酸酯 (**032G**) (0.37 g, 1.05 mmol), 加热至 90℃, 搅拌反应 4 h。

5 冷却至室温, 加入蒸馏水 (10 mL)稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL×2)洗, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =2:1) 得油状化合物((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)((3S,4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(3-((1-(5-异丙基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基氧基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (**032H**) (0.3 g, 产率 51.4%)。

10 LC-MS, M/Z (ESI): 554.70 (M+1)。

第七步: (S)-2,3-二羟基-1-((3S, 4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(3-((1-(5-异丙基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙-1-酮 (目标化合物 **032**) 的合成

(S)-2,3-dihydroxy-1-((3S,4S)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-4-(3-((1-(5-isopropylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-1-one (目标化合物 **032**)



15 将((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)((3S,4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(3-((1-(5-异丙基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基)氧基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮(**032H**)(0.3 g, 0.54 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入 4N 氯化氢/1,4-二氧六环溶液 (1 mL), 室温搅拌 3 h, 反应完后, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=8-9, 用二氯甲烷 (15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (纯乙酸乙酯)得到固体状的目标化合物 (S)-2,3-二羟基-1-((3S, 4S)-3-((R)-1-羟乙基) -4-(3-((1-(5-异丙基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙-1-酮 (目标化合物 **032**) (0.2 g, 收率 71.9%)。

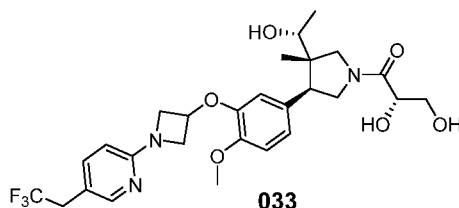
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.94 (s, 1H), 7.47-7.44 (dd, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.67 (q, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.91-4.70 (m, 3H), 4.34-4.31 (m, 3H), 3.83-3.73 (m, 3H), 3.64-3.46 (m, 9H), 3.16 (d, 1H), 2.79-2.76 (m, 1H), 1.14 (d, 6H), 0.99 (d, 3H), 0.62 (s, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 514.63 (M+1)。

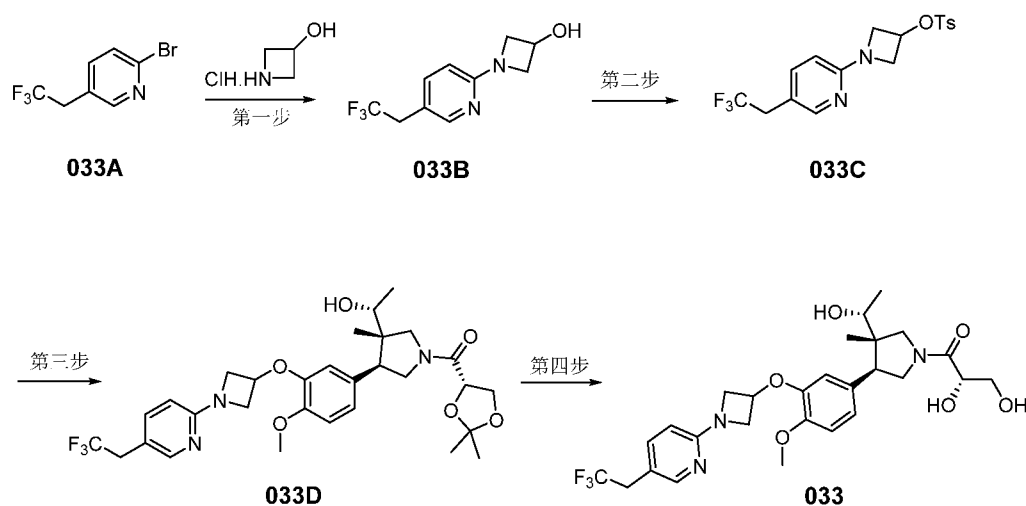
实施例 34: 目标化合物 033 的制备

(S)-2,3-二羟基-1-((3S,4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙-1-酮 (目标化合物 **033**)

(S)-2,3-dihydroxy-1-((3S,4S)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-4-(4-methoxy-3-((1-(5-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)phenyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-1-one (目标化合物 **033**)



化合物 **033** 具体合成路线和方法如下:



第一步: 1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇 (**033B**) 的合成

10

1-(5-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridin-2-yl)azetid-3-ol (**033B**)



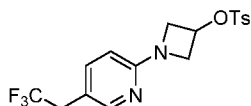
15

室温下, 将 2-溴-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶(**033A**) (1 g, 4.17 mmol) 加至 10 mL 的 DMSO 中, 依次加入氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐 (0.91 g, 8.33 mmol)、碘化亚铜 (0.79 g, 4.17 mmol)、L-脯氨酸 (0.1 g, 0.83 mmol)和碳酸铯 (3.39 g, 10.42 mmol), 将反应液加热至 95℃并在氮气保护下搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 加水 (20 mL)稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(50 mL×2)洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =2:1)得白色固体状化合物 1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇 (**033B**) (0.52 g, 产率 53.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 232.21 (M+1)

第二步：1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基 4-甲基苯磺酸酯 (**033C**) 的合成

1-(5-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridin-2-yl)azetid-3-yl 4-methylbenzenesulfonate (**033C**)



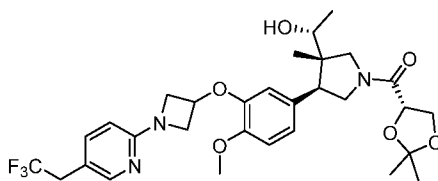
**033C**

5 将 1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇 (**033B**) (0.26 g, 1.12 mmol) 加入到二氯甲烷 (5 mL) 中，加入三乙胺 (0.23 g, 2.24 mmol)、4-N,N-二甲氨基吡啶 (27 mg, 0.22 mmol) 并冷却至 0°C，加入对甲基苯磺酰氯 (0.24 g, 1.23 mmol) 后室温搅拌反应过夜。加入二氯甲烷 (10 mL) 稀释，硅胶 (5 mL)，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 2:1) 得白色固体化合物 1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基 4-甲基苯磺酸酯 (**033C**) (0.35 g, 产率 81%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 387.39 (M+1)

15 第三步：((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)((3S, 4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (**033D**) 的合成

((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)((3S,4S)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-4-(4-methoxy-3-((1-(5-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)phenyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)methanone (**033D**)



**033D**

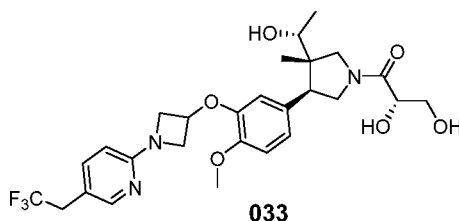
20 将化合物((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)((3S,4S)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (**032D**, 参考本发明实施例 33 第三步合成) (0.35 g, 0.92 mmol) 加入至 DMF (4 mL) 中，加入碳酸铯 (0.45 g, 1.38 mmol) 后，加热至 50°C 并搅拌 0.5 h，再加入 1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基 4-甲基苯磺酸酯 (**033C**) (0.35 g, 0.92 mmol)，加热至 90°C，搅拌反应 4 h。冷却至室温，加入蒸馏水 (10 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗，分液，有机相用无

水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱纯化（石油醚:乙酸乙酯（V/V）=2:1）得油状化合物((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)((3S, 4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (**033D**) (0.25 g, 产率 45.7%)。

5 LC-MS, M/Z (ESI): 594.64 (M+1)。

第四步：(S)-2,3-二羟基-1-((3S, 4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-(2, 2, 2-三氟乙基)吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙-1-酮（目标化合物 **033**）的合成

10 (S)-2,3-dihydroxy-1-((3S,4S)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-4-(4-methoxy-3-((1-(5-(2,2,2-trifluoro ethyl)pyridin-2-yl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-1-one（目标化合物 **033**）



15 将((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)((3S, 4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (**033D**) (0.25 g, 0.42 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)，加入 4N 氯化氢/1,4-二氧六环溶液(1 mL)，室温搅拌 3 h，反应完后，用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=8-9，用二氯甲烷(15 mL×3)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化(纯乙酸乙酯)得到固体状的目标化合物(S)-2,3-二羟基-1-((3S, 4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-(2, 2, 2-三氟乙基)吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙-1-酮（目标化合物 **033**） (0.18 g, 收率 77.2%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.03 (s, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.10-4.70 (m, 5H), 4.36-4.22 (m, 4H), 3.90-3.44 (m, 15H), 3.16 (d, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 0.99 (d, 3H), 0.62 (s, 3H)。

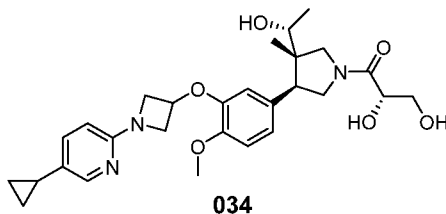
LC-MS, M/Z (ESI): 554.58 (M+1)。

25

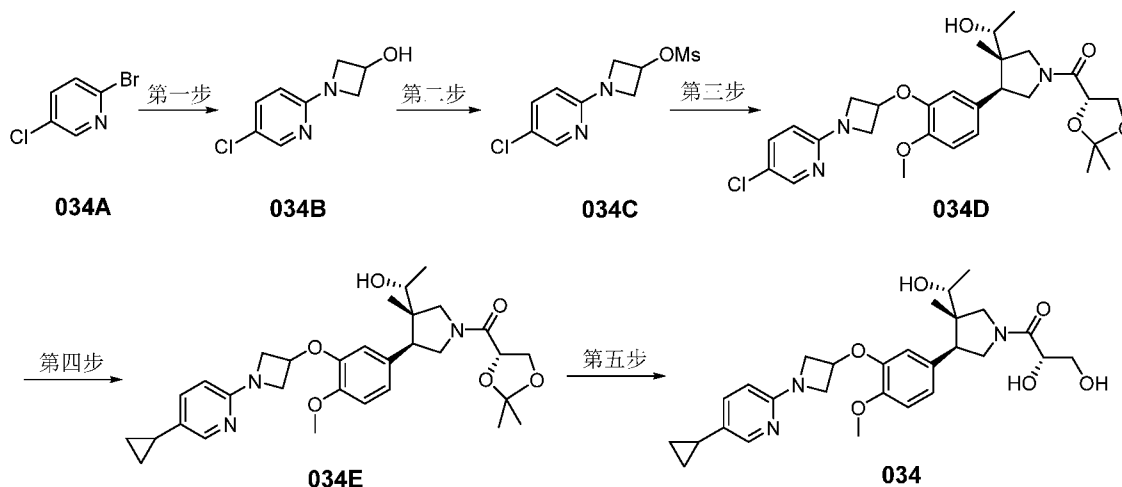
实施例 35：目标化合物 034 的制备

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-环丙基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮（目标化合物 **034**）

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-cyclopropylpyridin-2-yl)azetid-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-(  
(R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one (目标化合物 **034**)



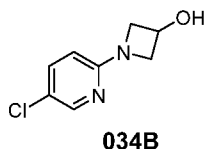
化合物 **034** 具体合成路线和方法如下:



5

第一步: 1-(5-氯吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇 (**034B**) 的合成

1-(5-chloropyridin-2-yl)azetid-3-ol (**034B**)



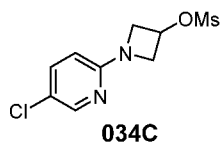
10 室温下将 5-氯-2-溴吡啶 (**034A**) (25.0g, 130.2mmol) 加入到 DMSO (300mL) 中, 加入  
氮杂环丁基-3-醇盐酸盐(17.0g, 156.3mmol), 碘化亚铜(2.5g, 13.0mmol), L-脯氨酸(16.5g,  
143.2mmol), 磷酸钾(55.2g, 260.4mmol), 氮气保护下加热至 115°C, 搅拌 16h。冷却至室温,  
加入水(1500mL)稀释, 用乙酸乙酯(500mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸  
钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得淡黄色液体  
1-(5-氯吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇(**034B**)(17.0g, 产率 70.9%)。

15 LC-MS, M/Z (ESI): 184.8(M+1)。

第二步: 1-(5-氯吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-甲基磺酸酯 (**034C**) 的合成

1-(5-chloropyridin-2-yl)azetid-3-yl methanesulfonate (**034C**)

44

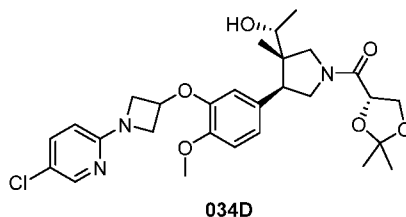


室温下将 1-(5-氯吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-醇(**034B**)(17.0g, 92.4mmol), 加入到二氯甲烷(200mL)中, 加入三乙胺(18.7g, 184.8mmol), 冷却至 0°C, 加入甲基磺酰氯(12.6g, 110.9mmol), 室温搅拌 3 h。加入二氯甲烷(200 mL)稀释, 用水(60 mL×3)洗, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得淡黄色固体 1-(5-氯吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-甲基磺酸酯(**034C**)(22g, 产率 90.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 263.7(M+1)。

第三步: ((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氯吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊烷-4-基)甲酮 (**034D**) 的合成

10 ((3S,4S)-4-(3-((1-(5-chloropyridin-2-yl)azetidin-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanone (**034D**)



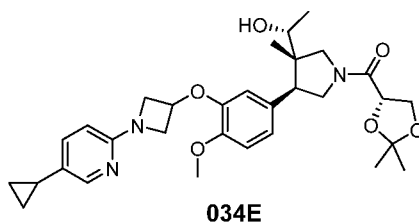
室温下将化合物物((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)((3S,4S)-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)甲酮 (032D) (6.0g, 15.8mmol)加入到 DMF(50 mL)中, 加入磷酸钾(10.1 g, 47.4mmol), 加热至 90°C, 搅拌 0.5 h, 冷却至 40°C, 加入 1-(5-氯吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-甲基磺酸酯(**034C**)(5.0g, 18.9mmol), 加热至 90°C, 搅拌 16 h。冷却至室温, 加入水(200 mL)稀释, 用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得白色固体((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氯吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊烷-4-基)甲酮(**034D**)(4.3g, 产率 49.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 546.3(M+1)。

第四步: ((3S,4S)-4-(3-((1-(5-环丙基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊烷-4-基)甲酮 (**034E**) 的合成

25 ((3S,4S)-4-(3-((1-(5-cyclopropylpyridin-2-yl)azetidin-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanone (**034E**)

45



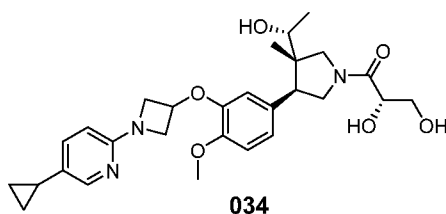
034E

室温下将原料((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氯吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊烷-4-基)甲酮(034D)(546 mg, 1.0 mmol)加入到甲苯(20 mL)中,加入水(1 mL),氮气保护下加入二三叔丁基膦钨(51 mg, 0.1 mmol),磷酸钾(424 mg, 2.0 mmol),加热至 110°C,搅拌 16 h。冷却至室温,加入水(20 mL)稀释,用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取,分液,合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残留物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得白色固体粗品((3S,4S)-4-(3-((1-(5-环丙基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊烷-4-基)甲酮(034E)(220 mg, 产率 39.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 552.4(M+1)

第五步: (S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-环丁基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮(034)的合成

(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-cyclopropylpyridin-2-yl)azetidin-3-yl)oxy)-4-methoxyphenyl)-3-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)-2,3-dihydroxypropan-1-one(034)



034

室温下将((3S,4S)-4-(3-((1-(5-环丙基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧环戊烷-4-基)甲酮(034E)(150 mg, 0.27 mmol)溶于四氢呋喃(4 mL),加入 1N 盐酸(2 mL),室温搅拌 16 h。将反应液浓缩,制备得白色固体(S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁基-3-基)氧)-4-甲氧苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-基)-2,3-二羟基丙基-1-酮(034)(17 mg, 产率 12.2%)。

<sup>1</sup>H NMR (400m Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.94 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 6.68(d, 1H), 6.39(d, 1 H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.33-4.31(m, 2H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.65-3.42(m, 8H), 3.36-3.34 (m, 2H), 1.83-1.77(m, 1H), 1.01(d,

3H), 0.86-0.84 (m, 2H), 0.64(s, 3H), 0.57-0.55 (m, 2H).

LC-MS, M/Z (ESI): 512.7(M+1)

### 生物学活性及相关性质测试例

#### 5 测试例 1: PDE4B 和 PDE4D 酶活试验

针对前面所合成的化合物, 采用 PDE-Glo Phosphodiesterase Assay Kit (promega, V1361) 分别测试化合物针对 PDE4B 和 PDE4D 的抑制活性。按照试剂盒所提供的说明书, 简言之, 首先将待检测化合物在 DMSO 溶剂中配制成 10 mM 的浓储液, 随后以试剂盒提供的 Reaction buffer 稀释成 10x 工作液。以 Reaction buffer 在冰上操作将 PDE4B 酶 (Enzo Life Sciences, BML-SE522-0020) 稀释至浓度为 1ng/微升, 以得到 PDE4B 酶工作液, PDE4D 酶 (Enzo Life Sciences, BML-SE523-0020) 稀释至浓度为 4ng/微升, 以得到 PDE4D 酶工作液。在 384 孔板 (Corning, CLS3707) 的孔中加入 1.5 微升 PDE4B 工作液 (或者 PDE4D 工作液) 和 1 微升化合物工作液, 室温震荡孵育 5 分钟, 随后加入 2.5 微升/孔 cAMP (在 Reaction buffer 中, 浓度为 2 $\mu$ M), 继续室温震荡孵育 20 分钟, 加入 2.5 $\mu$ l/孔 1 $\times$ Termination Buffer, 随后加入 2.5 $\mu$ l/孔 1 $\times$ Detection Buffer, 继续室温震荡 20 分钟。最后加入 10 $\mu$ l/孔 1 $\times$ Kinase-Glo, 室温震荡孵育 10 分钟, 以 PheraStar 仪器检测生物发光。实验结果输入 GraphPad Prism 软件, 经拟合计算得到各化合物的 IC<sub>50</sub>。

实验结果表明, 与阳性对照组化合物相比, 本发明的化合物, 例如化合物 001~031 对 PDE4 均具有更好或相当的抑制活性; 另外, 在抑制 PDE4B/PDE4D 的活性对比试验中发现, 与最接近的现有技术相比 (阳性对照组化合物), 本发明化合物, 例如化合物 001~004、006~012、014~015、025、027、028、031~034 表现出更好的选择性 PDE4B 抑制作用, 能有效改善呕吐等副作用的发生。另外, 根据本发明的实施例, 申请人对化合物 005、化合物 013、化合物 016、化合物 017、化合物 018、化合物 024、化合物 029 和化合物 030 进行了测试, 结果表明这些化合物均能够有效地抑制 PDE4B, 并且相对于 PDE4D 而言, 对于 PDE4B 的选择性抑制活性, 要明显优于对照组化合物。

为方便理解, 部分结果的数据总结在下表中:

表 1 : 测试化合物对 PDE4B 和 PDE4D 的抑制活性结果

测试化合物	PDE4B IC <sub>50</sub> (nM)	PDE4D IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (PDE4D)/IC <sub>50</sub> (PDE4B)
阳性对照组	2.10	0.41	0.20
001	0.91	0.67	0.74
002	0.43	0.16	0.37
003	0.41	0.39	0.95

004	0.93	1.12	1.20
006	1.37	1.34	0.98
007	1.17	3.94	3.37
008	1.46	3.58	2.45
009	0.78	4.67	5.99
010	1.90	0.95	0.50
011	2.31	1.07	0.46
012	2.09	0.56	0.27
014	6.65	6.02	0.91
015	0.68	0.87	1.28
019	1.87		
020	1.97		
021	4.15	14.9	3.59
022	0.75	1.18	1.57
023	1.30		
025	0.88	2.16	2.45
026	2.76		
027	14.32	24.81	1.73
028	2.22	3.08	1.39
031	1.87	2.56	1.37
032	0.33	3.25	9.85
033	0.22	2.81	12.8
034	0.25	2.96	11.8

#### 测试例 2: LPS 诱导人 PBMC 分泌 TNF $\alpha$ 模型试验

5 PBMC 提取过程: 吸取 1 单位人外周浓缩血 (浓缩自 200cc 外周血), 加入 0.9%生理盐水至总体积为 120ml, 混匀。取 50ml 离心管, 加入 15ml Lymphoprep™, 之后小心而缓慢地加入 30ml 稀释后的浓缩血, 使稀释血液重叠于分层液上, 避免将稀释血液混入分离液或冲破分离液液面, 其中, Lymphoprep™与稀释血液的比例为 1:2。将离心管配平放置入水平离心机 (Eppendorf, 5810R), 20°C, 800g 离心 20min。小心取出离心管。直接将巴氏吸管深入白膜层, 吸取 PBMC。采用 3 倍体积 0.9%生理盐水或 PBS (不含钙或镁离子), 将所得到的 PBMC 轻轻吹打混匀。混匀后, 在 20°C 下 250g 离心 10min, 去上清液去除细  
10 胞悬液中留存的血小板, 将所得到的细胞沉淀以 20ml PBS 悬浮, 并采用台盼蓝染色进行计数。

采用 PBMC 进行化合物筛选: 将前面所得到的 PBMC 悬浮液进行离心, 以去除 PBS, 然后用完全培养基 (RPMI1640+10%FBS+1%P/S) 重悬并计数。按照  $5 \times 10^4$ /孔, 100 微升/孔接入细胞。将待筛选的化合物配制成终浓度的 4 $\times$ , 按照 50 微升/孔加入到细胞中, 在加入细胞之前, 将化合物提前预孵育 30min。同时设定对照孔, 不加化合物。LPS 的刺激终  
15 浓度为 10ng/ml, 配制成 4 $\times$ , 按照 50 微升/孔加入到细胞中。同时设定对照孔, 不加 LPS

孔。细胞继续孵育，在 24h 收集上清 10%进行检测。Invitrogen 公司的 Human TNF- $\alpha$  试剂盒 (REF: 88-7346-88) 对所得到的上清进行检测。

实验结果表明，与阳性对照组相比，本发明化合物取得了更好或者相当的人 PBMC 分泌 TNF $\alpha$  抑制活性，特别是化合物 001~003、006~008、010~012、028、031~034 显著优于 5 阳性对照组，能更好地抑制人 PBMC 中炎症因子 TNF $\alpha$  的分泌，具有更为突出的抗炎效果。

为方便理解，部分结果的数据总结在下表中：

表 2：测试化合物对 LPS 诱导人 PBMC 分泌 TNF $\alpha$  的抑制活性结果

测试化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
阳性对照组	3.32
001	0.36
002	0.56
003	1.48
004	5.13
005	6.18
006	2.52
007	2.24
008	1.81
009	7.57
010	1.05
011	1.55
012	2.52
014	15.1
015	3.34
020	9.38
021	14.1
022	1.01
023	5.4
024	6.56
025	3.26
026	14.9
028	2.94
031	0.70
032	0.26
033	0.53
034	0.32

### 测试例 3：LPS 刺激的小鼠体内释放 TNF- $\alpha$ 的测定

10 取 18 只 Balb/c 小鼠，周龄：6-8 周，随机分配为空白组、模型组和给药组，每组 6 只小鼠，口服灌胃给予溶媒（空白组、模型组）或 50mg/kg 的化合物（给药组，其中阳性对照组给药剂量为 100mg/kg）。灌胃给药 30 分钟后，腹腔注射 PBS（空白组）或 1mg/kg 的 LPS（模型组和给药组）。腹腔注射后 90 分钟或 120 分钟后，取小鼠心脏采血，2-8℃ 静置

4h 后 5000 rpm 离心 10 分钟收集血清，血清-80℃保存待测。

用小鼠 TNF- $\alpha$  检测试剂盒（Mouse TNF $\alpha$  ELISA 试剂盒：Biolegend，Cat: 430904）检测血清中 TNF- $\alpha$  水平。根据血清 TNF- $\alpha$  水平计算化合物对 TNF- $\alpha$  的释放抑制活性。

化合物抑制活性%={1-(给药组 TNF $\alpha$  浓度-空白组 TNF $\alpha$  浓度) / (模型组 TNF $\alpha$  浓度-空白组 TNF $\alpha$  浓度)} $\times$ 100%。

实验结果表明，与阳性对照组相比，本发明化合物能够更好的抑制小鼠体内 LPS 刺激的 TNF- $\alpha$  的释放，抑制活性显著优于阳性对照组，具有更为突出的抗炎效果。

为方便理解，部分结果的数据总结在下表中：

表 3 : LPS 刺激的小鼠体内释放 TNF- $\alpha$  的测定

	抑制率(%)	
	90 min	120 min
阳性对照组	44.4	49.0
001	53.6	39.5
002		66.2
004	39.6	58.6
007	52.1	66.4
008		63
009		47.6
010	47.6	65.4
011	47.4	63.3
022	60.7	
031	64.8	78.3
032	75.8	84.0
033	70.3	75.9
034	76.4	85.6

10

#### 测试例 4: 药代动力学试验

大鼠药代动力学试验，采用雄性 SD 大鼠 3 只，180-240g，禁食过夜，口服灌胃给药 10 mg/kg。在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、8、24 小时采血。血液样品 8000 转/分钟 4℃离心 6 分钟，收集血浆，于-20℃保存。取各时间点血浆，加入 3-5 倍量含内标

的乙腈溶液混合，涡旋混合 1 分钟，13000 转/分钟 4℃ 离心 10 分钟，取上清液加入 3 倍量水混合，取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型分析。

小鼠药代动力学试验，使用雄性 CD-1 小鼠 9 只，20-25 g，禁食过夜，口服灌胃给药 10 mg/kg，每个采血时间点 3 只小鼠，共 9 只小鼠交替采血。犬药代动力学试验，使用雄性比格犬 3 只，8-10 kg，禁食过夜，口服灌胃给药 5 mg/kg。食蟹猴药代动力学试验，使用雄性食蟹猴 3 只，4-6.5 kg，禁食过夜，口服灌胃给药 20 mg/kg。其余操作同大鼠药代动力学试验。

10

表 4：小鼠、大鼠、犬的药代动力学试验结果

测试化合物	药代动力学参数（口服灌胃给药）								
	小鼠			大鼠			犬		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)
阳性对照组	142.3	0.25	237.4	68.2	0.5	189.6	159	0.92	423
001	339.2	0.25	311.2	22.5	0.33	23.5			
002	354.6	0.25	386	41.6	0.33	102.9	197.6	1	534
004	378	0.5	896	823.3	0.42	2482	484	0.83	1738
007	125	0.5	332	735	0.5	1532	689	0.25	1687
008	298	0.5	625	133	0.25	442.7	534	0.5	1755
010	314	0.25	645	40.4	0.33	95.3	413	0.83	1639
011	316	0.5	1054	126	0.42	294	356	0.83	1423
022	186	0.25	215	221	0.33	410			

表 5：食蟹猴的药代动力学试验结果

测试化合物	食蟹猴药代动力学参数（口服灌胃给药）		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)
阳性对照组	565	1.50	3640
007	13843	1.75	44400

表 4 和表 5 的实验结果表明，与阳性对照组相比，本发明化合物的暴露量更优，表现出更为优良的药代动力学性质。同时，申请人也对生物利用度进行了考察，明显优于对照组化合物。

15

测试例 5：小鼠 CIA 关节炎模型试验

## 1. 实验方法

### (1) II型胶原/完全弗氏佐剂的配制

乙酸的配制：稀释 2N 的乙酸至 100 mM，用 0.22 微米滤膜过滤后，4℃ 保存。

牛 II 型胶原溶液配制：将牛 II 型胶原 (CII) 溶解于 100 mM 的乙酸溶液中，并置于 4℃ 过夜保存。胶原蛋白的终浓度为 8 mg/mL。

乳剂的制备：将过夜保存的 CII 溶液与等体积的完全弗氏佐剂混合，使用高速匀浆机，在冰上以 30,000 转每分钟匀浆大约 60 分钟，直至溶液形成稳定的乳剂。

### (2) 关节炎的诱导：

DBA/1 小鼠经异氟烷麻醉后，在尾部皮下（距尾根部 2-3 厘米）注射 50 微升的制备好的胶原乳剂（包含 200 微克 CII）进行免疫。第一次免疫当天记为第 0 天，随后的天数依序标注。第 21 天，尾部同法注射相同体积胶原乳剂。正常组的小鼠无需免疫。

### (3) 给药和剂量设计

第 21 天，将关节炎诱导的小鼠按照体重进行随机分组，使各组间平均体重一致，随机分为 6 个治疗组进行给药，每组 10 只小鼠。

G1 为正常小鼠，不做任何处理；G2 组给予空白溶媒；G3-G7 给予化合物，剂量为 30 mg/kg，每天给药 2 次，共持续 21 天。灌胃给药体积为 10 mL/kg。

### (4) 关节炎发病指标测定

增强免疫后，每天观察小鼠发病情况。当小鼠开始发病之后（出现关节炎的临床症状），根据病变的不同程度（红肿，关节变形）按照 0-4 分的标准进行临床评分，每个肢体的最高评分为 4 分，每只动物最高评分为 16 分。至少每周评分三次。

计算各组别 21 天到 42 天的临床评分曲线下面积(AUC)，并计算给药组的临床评分 AUC 抑制率百分比：

$$\text{抑制率}\% = 1 - (\text{给药组 AUC} / \text{空白溶媒组 AUC}) * 100\%$$

### (5) 统计学处理

实验数据应用平均数±标准误表示 (Mean ± SEM)，临床评分用单因素方差分析 (One-way ANOVA)，p < 0.05 认为有显著性差异。

## 2. 实验结果

参考图 1，各组别试验终点临床评分和临床评分 AUC 抑制率结果见下表 6。

表 6:

组别	编号	临床评分 (终点)	临床评分 AUC 抑制率
G1	正常小鼠	0	
G2	空白溶媒	8.5	
G3	阳性对照组	4.4	42.3%
G4	004	3.3	67.5%
G5	011	4.8	49.3%
G6	007	3.1	77.2%
G7	031	2.1	85.0%

在实验终点 (第 42 天) 时, 各给药组临床评分显著低于空白溶媒组。第 21 天到 42 天的临床评分 AUC 抑制率结果显示, 与阳性对照组相比, 本发明化合物表现出更为优良的抑制关节炎的药效。

5

在本说明书的描述中, 参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中, 对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且, 描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外, 在不相互矛盾的情况下, 本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

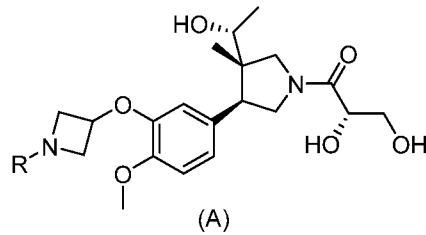
10

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例, 可以理解的是, 上述实施例是示例性的, 不能理解为对本发明的限制, 本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

15

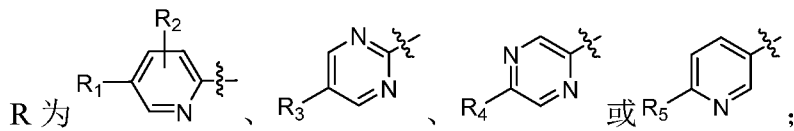
## 权利要求书

1、一种化合物，其为式（A）所示化合物或式（A）所示化合物的互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、盐或前药：



5

其中，



$R_1$  和  $R_2$  分别独立选自 H、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基、卤素和-CN；  
和

10  $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  分别独立选自  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基、卤素和-CN，  
前提是，

当  $R_1$  为- $CH_3$ 、Cl 或-CN 时， $R_2$  不为 H，

当  $R_1$  为 H 时， $R_2$  不为 H、-CN 或- $CH_3$ 。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于， $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  分别独立地选自卤  
15 素、 $C_1$ - $C_5$  烷基、 $C_1$ - $C_5$  烷氧基、卤素和-CN。

3、根据权利要求 3 所述的化合物，其特征在于， $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  分别独立地选自卤  
素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基、卤素和-CN。

4、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于， $R_2$  选自卤素、 $C_1$ - $C_5$  烷基、 $C_1$ - $C_5$  烷氧  
基、卤素和-CN。

20 5、根据权利要求 4 所述的化合物，其特征在于， $R_2$  选自卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧  
基、卤素和-CN。

6、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述卤素为 F、Cl、Br 或 I。

7、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，

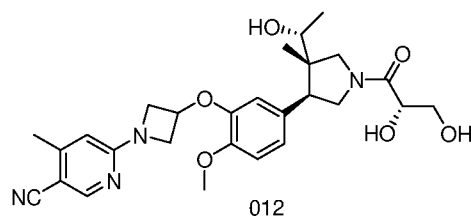
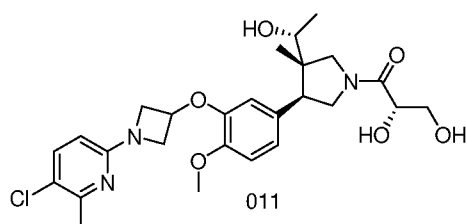
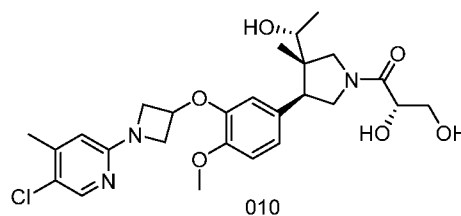
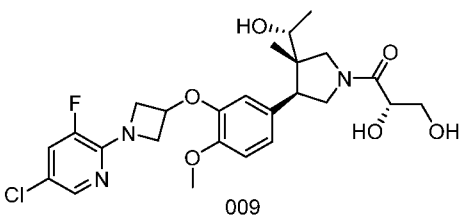
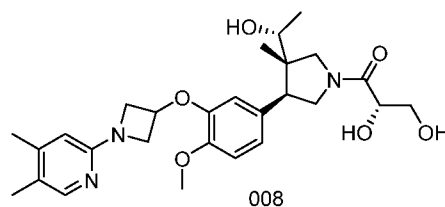
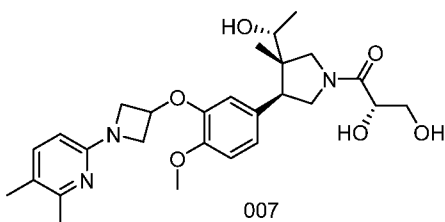
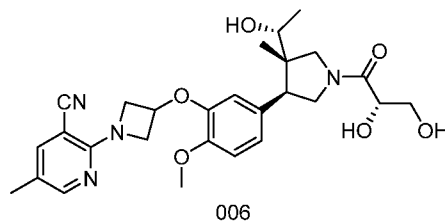
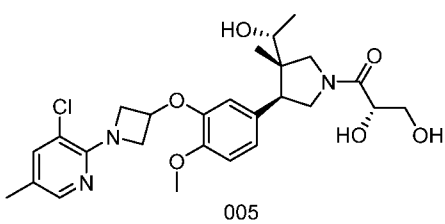
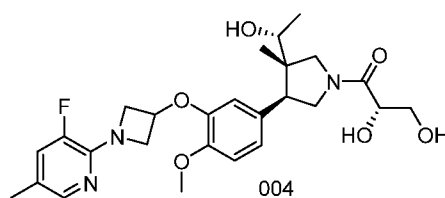
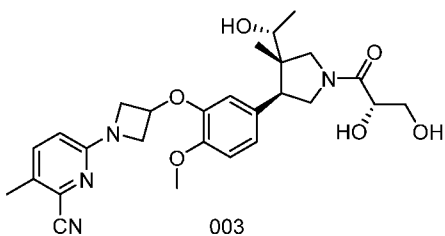
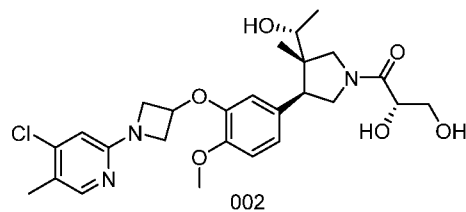
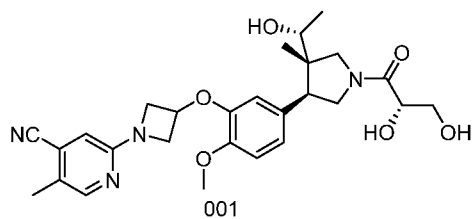
$R_1$  选自- $CH_3$ 、- $CF_3$ 、- $CH_2CH_3$ 、- $CH_2CF_3$ 、- $OCH_3$ 、- $OCH_2CH_3$ 、- $OCH(CH_3)_2$ 、环丙基、

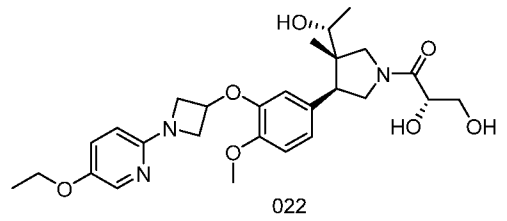
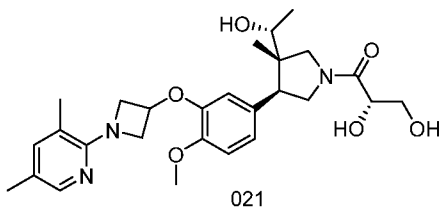
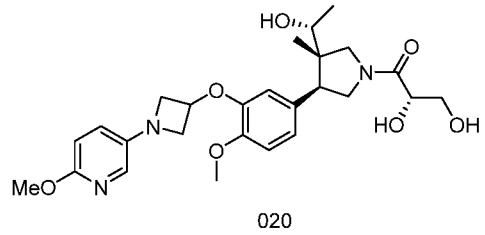
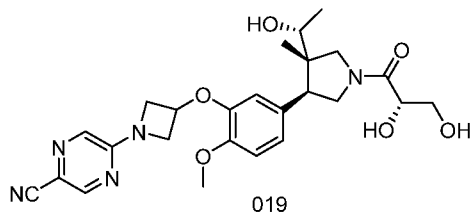
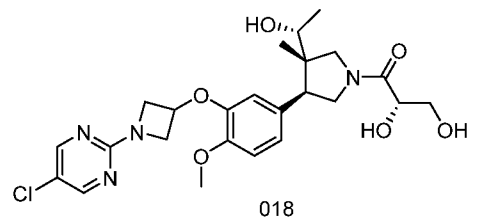
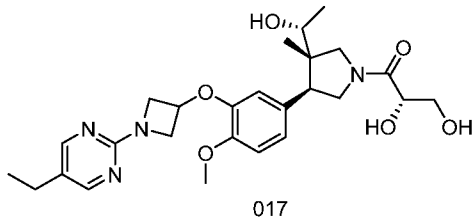
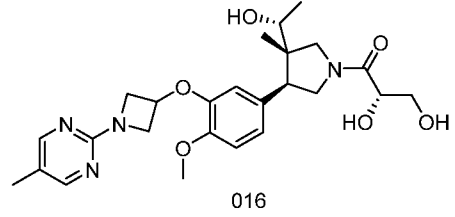
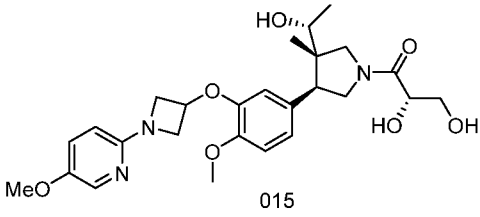
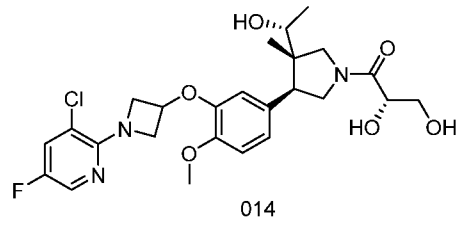
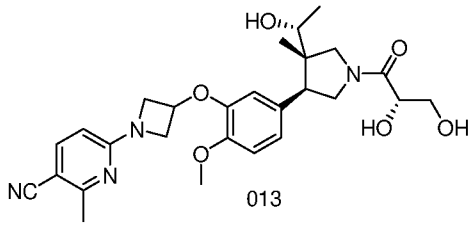
25 F、Cl、Br 或-CN；

$R_2$  选自 H、- $CH_3$ 、- $CH_2CH_3$ 、F、Cl、-CN；或者

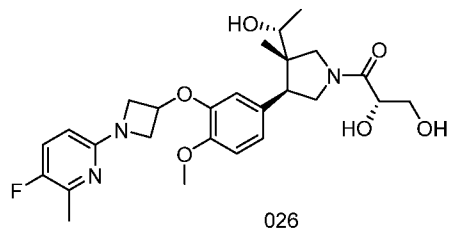
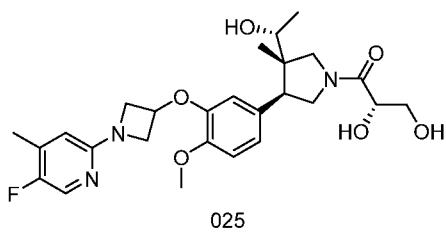
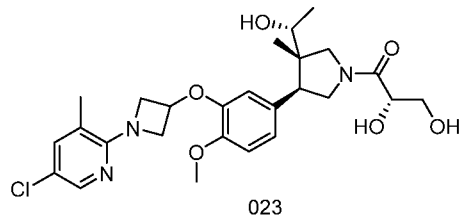
R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立选自 -CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、环丙基、F、Cl、Br 或-CN。

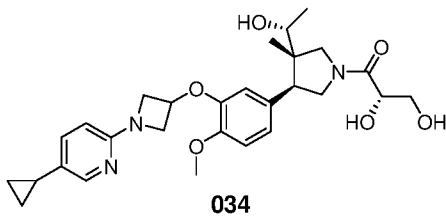
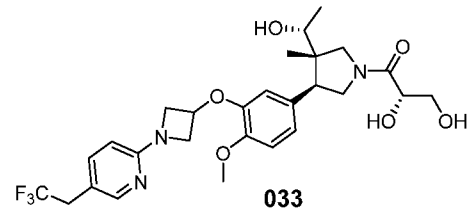
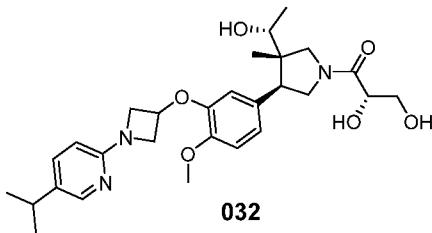
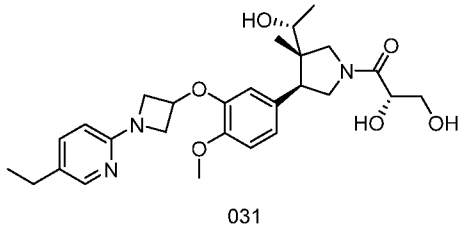
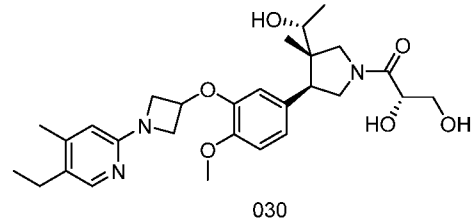
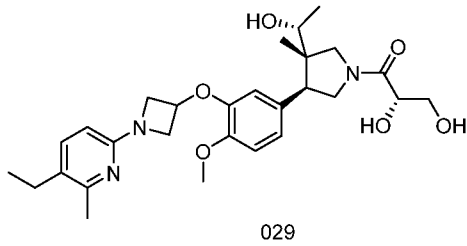
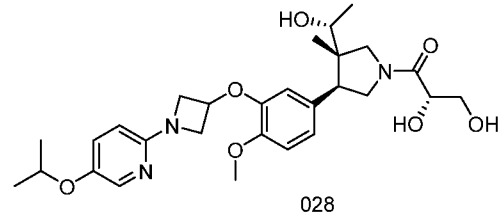
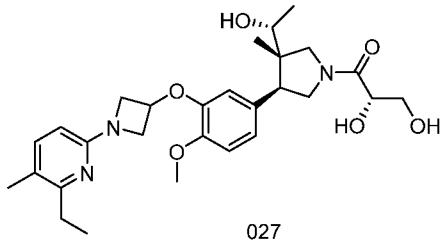
8、根据权利要求 1 所述的化合物，其为下列所示化合物或下列所示化合物的互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学可接受的盐或前药：





5





5

10

15

9、根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述盐为药学上可接受的盐，包括选自下列的至少之一：硫酸、磷酸、硝酸、氢溴酸、盐酸、甲酸、乙酸、丙酸、苯磺酸、苯甲酸、苯乙酸、水杨酸、褐藻酸、氨基酸、樟脑酸、柠檬酸、乙烯磺酸、蚁酸、富马酸、糠酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘液酸、双羟萘酸、泛酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、丙二酸、2-羟基丙酸、草酸、羟乙酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、枸橼酸、赖氨酸、精氨酸、门冬氨酸、肉桂酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸或三氟甲磺酸。

10、一种药物组合物，其特征在于，包括：

权利要求1~9任一项所述的化合物作为活性成分；以及

可选的其他药物，所述其他药物用于治疗或者预防选自下列的至少之一：

PDE4相关疾病、炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病、移植排斥反应、关节炎性

疾病、皮肤炎性疾病、炎症性肠病以及与平滑肌收缩性相关疾病、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺炎、变应性鼻炎、呼吸窘迫综合征、成人呼吸窘迫综合征、特发性皮炎、银屑病、荨麻疹、类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎或脊椎炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病和膀胱过度活动症、尿频和尿急。

5 11、权利要求 1~9 任一项所述的化合物或者权利要求 10 的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或者预防 PDE4 相关疾病。

12、权利要求 1~9 任一项所述的化合物或者权利要求 10 的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或者预防选自下列的至少之一：炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病、移植排斥反应、关节炎性疾病、皮肤炎性疾病、炎症性肠病以及与平滑肌收缩  
10 性相关疾病、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺炎、变应性鼻炎、呼吸窘迫综合征、成人呼吸窘迫综合征、特发性皮炎、银屑病、荨麻疹、类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎或脊椎炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病和膀胱过度活动症、尿频和尿急。

13、一种药物联合，包括：

15 权利要求 1~9 任一项所述的化合物作为活性成分；以及  
其他药物，所述其他药物用于治疗或者预防选自下列的至少之一：

PDE4 相关疾病、炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病、移植排斥反应、关节炎性疾病、皮肤炎性疾病、炎症性肠病以及与平滑肌收缩性相关疾病、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺炎、变应性鼻炎、呼吸窘迫综合征、成人呼吸窘迫综合征、特发性皮炎、银屑病、荨麻疹、类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎或脊椎炎、溃疡性结肠炎、克  
20 罗恩病和膀胱过度活动症、尿频和尿急。

14、一种治疗或预防 PDE4 相关疾病的方法，其特征在于，给患者给予权利要求 1~9 任一项所述的化合物或者权利要求 10 的药物组合物或者权利要求 13 所述的药物联合。

15、根据权利要求 14 所述的方法，其特征在于，所述 PDE4 相关疾病包括选自炎性疾病、变应性疾病、自身免疫性疾病、移植排斥反应、关节炎性疾病、皮肤炎性疾病、炎症  
25 性肠病以及与平滑肌收缩性相关疾病、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺炎、变应性鼻炎、呼吸窘迫综合征、成人呼吸窘迫综合征、特发性皮炎、银屑病、荨麻疹、类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎或脊椎炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病和膀胱过度活动症、尿频和尿急的至少之一。

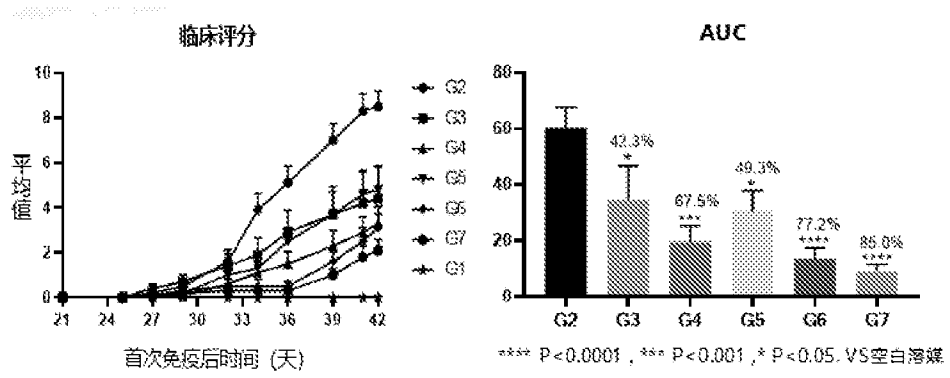


图 1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2019/125983**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 13/10(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 13/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 19/00(2006.01)i; A61P 37/00(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) C07D; A61K 31/-; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNKI, VEN, CAplus, Registry: 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 磷酸二酯酶, PDE4, 抑制, azetidin, pyrrolidin, PHOSPHODIESTERASE, inhibit, structure search		
<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 106795137 A (ELI LILLY AND COMPANY) 31 May 2017 (2017-05-31) see claims 1, 2, and 7-13, description, paragraphs 5, 6, 27, and 36-42, and mebodiments 1-13	1-13
A	CN 1434813 A (ICOS CORPORATION) 06 August 2003 (2003-08-06) see entire document	1-13
<input 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: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>09 March 2020</b>		Date of mailing of the international search report <b>20 March 2020</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b>		Authorized officer
Facsimile No. <b>(86-10)62019451</b>		Telephone No.

**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.: **14-15**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  - [1] The subject matter of claims 14 and 15 relates to a method for the treatment of the human or an animal body, which falls within the cases set out in PCT Rule 39.1(iv) for which an international search is not required.
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).

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

International application No.

**PCT/CN2019/125983**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106795137	A	31 May 2017	JP	2017527587	A	21 September 2017
				EA	030034	B1	29 June 2018
				EA	201790156	A1	30 June 2017
				KR	20170040803	A	13 April 2017
				TW	201625591	A	16 July 2016
				DK	3191466	T3	20 January 2020
				JP	6285610	B2	28 February 2018
				WO	2016040083	A1	17 March 2016
				PE	28 March 2017	A1	19 April 2017
				PE	03282017	A1	19 April 2017
				EP	3191466	A1	19 July 2017
				KR	101857931	B1	14 May 2018
				US	2017240532	A1	24 August 2017
				ZA	201700555	B	19 December 2018
				AU	2015315533	A1	23 February 2017
				BR	112017002852	A2	26 December 2017
				AP	201709778	A0	31 March 2017
				CA	2955634	A1	17 March 2016
				US	2020002318	A1	02 January 2020
				MX	2017003138	A	23 May 2017
				TN	2017000047	A1	04 July 2018
				CL	2017000484	A1	10 November 2017
				PH	12017500459	A1	31 July 2017
				AU	2015315533	B2	15 March 2018
				NZ	729087	A	27 July 2018
				SG	11201701225 Y	A	30 March 2017
				AP	201709778	D0	31 March 2017
EP	3191466	B1	04 December 2019				
AR	101696	A1	04 January 2017				
CR	20170050	A	25 April 2017				
<hr/>							
CN	1434813	A	06 August 2003	JP	2003519135	A	17 June 2003
				EA	200200590	A1	26 December 2002
				HR	P20020541	B1	30 June 2008
				SK	9172002	A3	06 November 2002
				EP	1242400	B1	03 May 2006
				US	6998416	B2	14 February 2006
				UA	73964	C2	17 October 2005
				EE	200200351	A	15 October 2003
				BR	0016693	A	11 March 2003
				US	6458787	B1	01 October 2002
				AT	325108	T	15 June 2006
				US	6258833	B1	10 July 2001
				PL	355988	A1	31 May 2004
				RS	50841	B	31 August 2010
				BR	PI0016693	B1	01 September 2015
				TR	200400702	T4	21 June 2004
				IL	150313	D0	01 December 2002
				US	2004152754	A1	05 August 2004
				AU	778543	B2	09 December 2004
				BG	65892	B1	30 April 2010

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

International application No.

**PCT/CN2019/125983**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CA 2395193 A1	05 July 2001
		HU 0301113 A3	28 July 2011
		ZA 200205551 A	11 July 2003
		HU 0301113 A2	28 August 2003
		ZA 200205551 B	11 July 2003
		BG 106860 A	31 March 2003
		EA 005686 B1	28 April 2005
		NO 20023008 D0	21 June 2002
		MX PA02006212 A	26 February 2004
		EP 1242400 A1	25 September 2002
		DE 60027769 D1	08 June 2006
		JP 4294903 B2	15 July 2009
		YU 48002 A	28 November 2005
		US 2004023945 A1	05 February 2004
		HR P20020541 A2	31 August 2004
		AU 2426201 A	09 July 2001
		US 6423710 B1	23 July 2002
		CZ 20022188 A3	12 March 2003
		EE 05087 B1	15 October 2008
		CA 2395193 C	17 June 2008
		NO 20023008 L	20 August 2002
		IS 6436 A	19 June 2002
		US 7176229 B2	13 February 2007
		SK 287964 B6	03 July 2012
		US 6716871 B2	06 April 2004
		WO 0147905 A1	05 July 2001
		GE P20043384 B	10 May 2004
		PL 202227 B1	30 June 2009
		NO 20023008 A	20 August 2002

---

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 13/10(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 13/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 19/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>											
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K 31/-; A61P</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, CNKI, VEN, CPlus, Registry: 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 磷酸二酯酶, PDE4, 抑制, azetidin, pyrrolidin, PHOSPHODIESTERASE, inhibit, structure search</p>											
<p><b>C. 相关文件</b></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 106795137 A (伊莱利利公司) 2017年 5月 31日 (2017 - 05 - 31) 参见权利要求1-2、7-13, 说明书第5-6、27、36-42段, 实施例1-13</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1434813 A (艾科斯有限公司) 2003年 8月 6日 (2003 - 08 - 06) 参见全文</td> <td>1-13</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	X	CN 106795137 A (伊莱利利公司) 2017年 5月 31日 (2017 - 05 - 31) 参见权利要求1-2、7-13, 说明书第5-6、27、36-42段, 实施例1-13	1-13	A	CN 1434813 A (艾科斯有限公司) 2003年 8月 6日 (2003 - 08 - 06) 参见全文	1-13
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
X	CN 106795137 A (伊莱利利公司) 2017年 5月 31日 (2017 - 05 - 31) 参见权利要求1-2、7-13, 说明书第5-6、27、36-42段, 实施例1-13	1-13									
A	CN 1434813 A (艾科斯有限公司) 2003年 8月 6日 (2003 - 08 - 06) 参见全文	1-13									
<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>“&amp;” 同族专利的文件</p>											
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 3月 9日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 3月 20日</p>									
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(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>沙磊</p> <p>电话号码 62084377</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： 14-15  
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14-15的主题涉及人体或动物体的治疗方法，属于PCT实施细则第39.1(iv)规定的无须检索的情况。
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/CN2019/125983

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	106795137	A	2017年 5月 31日	JP	2017527587	A	2017年 9月 21日
				EA	030034	B1	2018年 6月 29日
				EA	201790156	A1	2017年 6月 30日
				KR	20170040803	A	2017年 4月 13日
				TW	201625591	A	2016年 7月 16日
				DK	3191466	T3	2020年 1月 20日
				JP	6285610	B2	2018年 2月 28日
				WO	2016040083	A1	2016年 3月 17日
				PE	20170328	A1	2017年 4月 19日
				PE	03282017	A1	2017年 4月 19日
				EP	3191466	A1	2017年 7月 19日
				KR	101857931	B1	2018年 5月 14日
				US	2017240532	A1	2017年 8月 24日
				ZA	201700555	B	2018年 12月 19日
				AU	2015315533	A1	2017年 2月 23日
				BR	112017002852	A2	2017年 12月 26日
				AP	201709778	A0	2017年 3月 31日
				CA	2955634	A1	2016年 3月 17日
				US	2020002318	A1	2020年 1月 2日
				MX	2017003138	A	2017年 5月 23日
				TN	2017000047	A1	2018年 7月 4日
				CL	2017000484	A1	2017年 11月 10日
				PH	12017500459	A1	2017年 7月 31日
				AU	2015315533	B2	2018年 3月 15日
				NZ	729087	A	2018年 7月 27日
				SG	11201701225Y	A	2017年 3月 30日
				AP	201709778	D0	2017年 3月 31日
				EP	3191466	B1	2019年 12月 4日
				AR	101696	A1	2017年 1月 4日
				CR	20170050	A	2017年 4月 25日
CN	1434813	A	2003年 8月 6日	JP	2003519135	A	2003年 6月 17日
				EA	200200590	A1	2002年 12月 26日
				HR	P20020541	B1	2008年 6月 30日
				SK	9172002	A3	2002年 11月 6日
				EP	1242400	B1	2006年 5月 3日
				US	6998416	B2	2006年 2月 14日
				UA	73964	C2	2005年 10月 17日
				EE	200200351	A	2003年 10月 15日
				BR	0016693	A	2003年 3月 11日
				US	6458787	B1	2002年 10月 1日
				AT	325108	T	2006年 6月 15日
				US	6258833	B1	2001年 7月 10日
				PL	355988	A1	2004年 5月 31日
				RS	50841	B	2010年 8月 31日
				BR	PI0016693	B1	2015年 9月 1日
				TR	200400702	T4	2004年 6月 21日
				IL	150313	D0	2002年 12月 1日
				US	2004152754	A1	2004年 8月 5日
				AU	778543	B2	2004年 12月 9日
				BG	65892	B1	2010年 4月 30日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/125983

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)
		CA 2395193 A1	2001年 7月 5日
		HU 0301113 A3	2011年 7月 28日
		ZA 200205551 A	2003年 7月 11日
		HU 0301113 A2	2003年 8月 28日
		ZA 200205551 B	2003年 7月 11日
		BG 106860 A	2003年 3月 31日
		EA 005686 B1	2005年 4月 28日
		NO 20023008 D0	2002年 6月 21日
		MX PA02006212 A	2004年 2月 26日
		EP 1242400 A1	2002年 9月 25日
		DE 60027769 D1	2006年 6月 8日
		JP 4294903 B2	2009年 7月 15日
		YU 48002 A	2005年 11月 28日
		US 2004023945 A1	2004年 2月 5日
		HR P20020541 A2	2004年 8月 31日
		AU 2426201 A	2001年 7月 9日
		US 6423710 B1	2002年 7月 23日
		CZ 20022188 A3	2003年 3月 12日
		EE 05087 B1	2008年 10月 15日
		CA 2395193 C	2008年 6月 17日
		NO 20023008 L	2002年 8月 20日
		IS 6436 A	2002年 6月 19日
		US 7176229 B2	2007年 2月 13日
		SK 287964 B6	2012年 7月 3日
		US 6716871 B2	2004年 4月 6日
		WO 0147905 A1	2001年 7月 5日
		GE P20043384 B	2004年 5月 10日
		PL 202227 B1	2009年 6月 30日
		NO 20023008 A	2002年 8月 20日