

(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
2022 年 5 月 19 日 (19.05.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/100614 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 231/56 (2006.01) A61K 31/416 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/129783

(22) 国际申请日: 2021 年 11 月 10 日 (10.11.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202011259175.6 2020 年 11 月 11 日 (11.11.2020) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 吴凌云(WU, Lingyun); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。魏霞蔚(WEI, XiaWei); 中国四川省成都市人民南路三段 17 号, 四川大学华西校区生物治疗国家重点实验室, Sichuan 610041 (CN)。肖哲明(XIAO, Zheming); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。黎健(LI, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 北京市柳沈律师事务所(LIU, SHEN & ASSOCIATES); 中国北京市海淀区彩和坊路 10 号 1 号楼 10 层, Beijing 100080 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, 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,

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

根据细则 4.17 的声明:

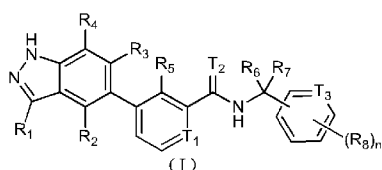
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: BENZOUREA RING DERIVATIVE, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 苯并脲环衍生物及其制备方法和应用



(57) Abstract: Disclosed are a benzourea ring derivative as represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a preparation method therefor and the use thereof.

(57) 摘要: 式 (I) 所示的苯并脲环衍生物或其药学上可接受的盐以及其制备方法和应用。



WO 2022/100614 A1

苯并脲环衍生物及其制备方法和应用

本申请主张如下优先权：

CN202011259175.6，2020 年 11 月 11 日。

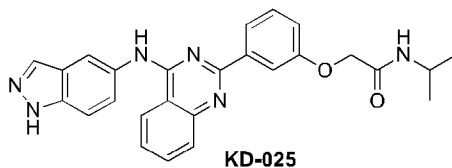
5 技术领域

本发明涉及药物领域，具体涉及一类苯并脲环衍生物及其制备方法和应用，具体涉及式 (I) 所示化合物及其药学上可接受的盐。

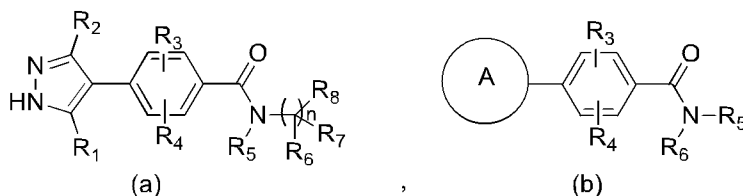
背景技术

RHO 相关蛋白激酶(Rho associated kinase, 简称 ROCK), 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是 RHO 的下
 10 游靶效应分子, 在人体内广泛表达。RHO 相关蛋白激酶 (ROCK) 参与肌球蛋白轻链 (MLC) 的调节, 适用于血管舒张的治疗, 新的研究支持 ROCK 激酶参与 TH17 细胞的免疫反应的调控和纤维母细胞的活化, 可以扩展适应症用于肺纤维化, 哮喘等肺部疾病, 进一步的适应症拓展包括自身免疫疾病。ROCK 激酶家族包括 ROCK1 和 ROCK2 两个亚型, ROCK2 激酶和炎症作用和纤维化作用相关, 选择性 ROCK2 抑制剂在离体血管舒张实验中高浓度也没有引起血管舒张, 可以减少心血管副作用。ROCK1 敲除小鼠虽然胚胎死亡率不高, 但是出生后大部分死于 MLC 磷酸化降低造成的细胞骨架变异, 而 ROCK2 敲除小鼠 90%
 15 在胚胎期死亡, 但是存活的小鼠和野生型没有区别, 选择性抑制 ROCK2 的活性可能具有更高的安全性。因此, 选择性 ROCK2 蛋白激酶抑制剂可以避免药物的心血管副作用。

KD025 (WO2006105081; WO2008054599; WO2010104851; WO2014055996) 是 Kadmon 公司开发的口服 ROCK2 激酶选择性的抑制剂。研究表明, KD025 是通过抑制 RHO 激酶这类调节纤维化的蛋白来治疗
 20 特发性肺纤维化 (IPF) 这种新机制的代表。特发性肺纤维化 (IPF) 的诱因可能是肌体损伤。肌体对损伤的应答涉及多种细胞(比如上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞和巨噬细胞等)的肌动蛋白细胞骨架的重组, 而肌动蛋白丝 (actin filament) 的组装和肌动球蛋白 (actomyosin) 的收缩则由 RHO 激酶家族蛋白质 (包括 ROCK1 和 ROCK2) 指导调控。之前的研究显示, RHO 激酶家族蛋白会在 IPF 患者以及这种疾病的动物模型肺部激活, 而 RHO 激酶抑制剂可以预防这些模型中的组织纤维化过程, 并且能诱导已经建立的纤维化
 25 出现消退。目前已完成中度至重度银屑病治疗的 II 期临床试验, 并处于特发性肺纤维化 (IPF) 治疗的 II 期临床研究阶段。



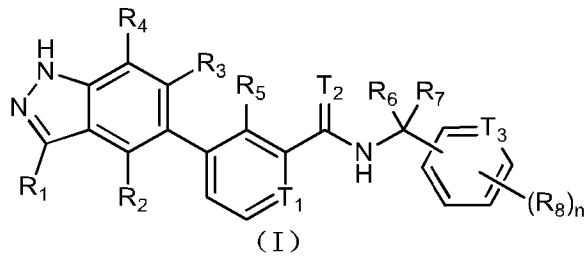
WO2014134388 和 WO2016028971 也公开了一类化合物, 其结构通式如式(a)和式(b)所示, 这类化合物也可用于心血管疾病、神经病理学疾病、肿瘤、自身免疫疾病、肺纤维化、炎症疾病等的治疗。



本发明化合物为 ROCK2 抑制剂, 其具有显著的激酶抑制活性。

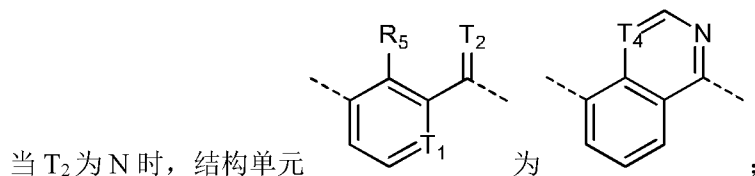
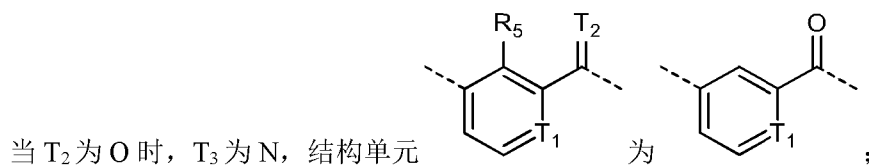
发明内容

一方面, 本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



5 其中,

T_1 为 N 或 CH; T_3 为 N 或 CR_3 ;



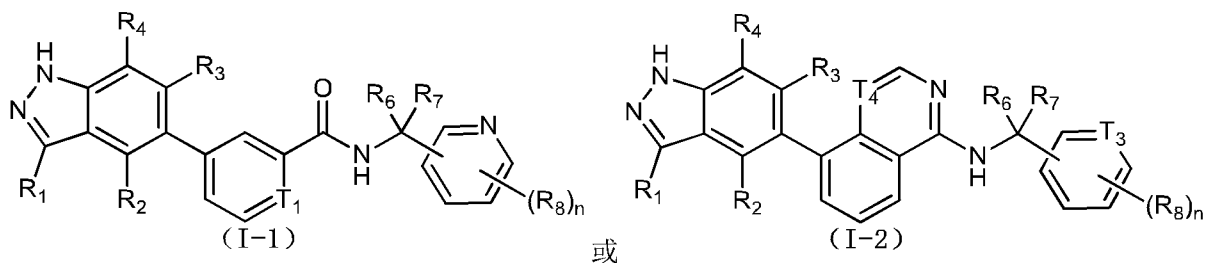
T_4 为 N 或 CH;

10 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为 H、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NH₂、-NO₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH、-OCH₃、-CN、-NH₂ 或 -NO₂ 的取代基所取代;

R_6 和 R_7 各自独立地为 H、F、Cl 或 C₁₋₃ 烷基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH、-OCH₃、-CN、-NH₂ 或 -NO₂ 的取代基所取代;

15 各 R_8 独立地为 H、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NH₂、-NO₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH、-OCH₃、-CN、-NH₂ 或 -NO₂ 的取代基所取代;
n 为 1、2、3 或 4。

在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (I-1) 或 (I-2) 所示结构:



20

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 T_1 、 T_3 、 T_4 和 n 如本发明所定义。

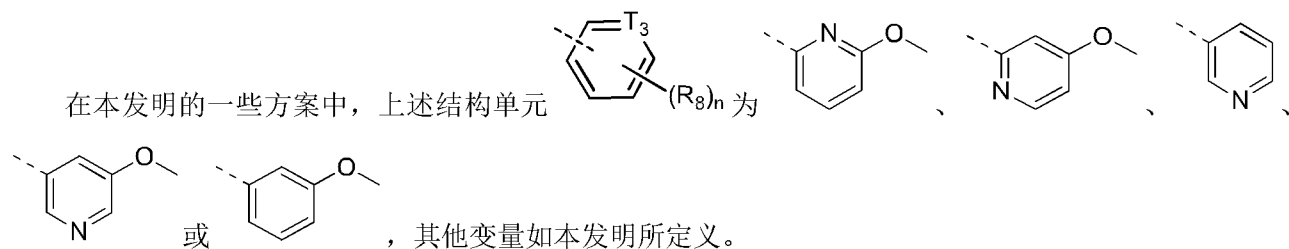
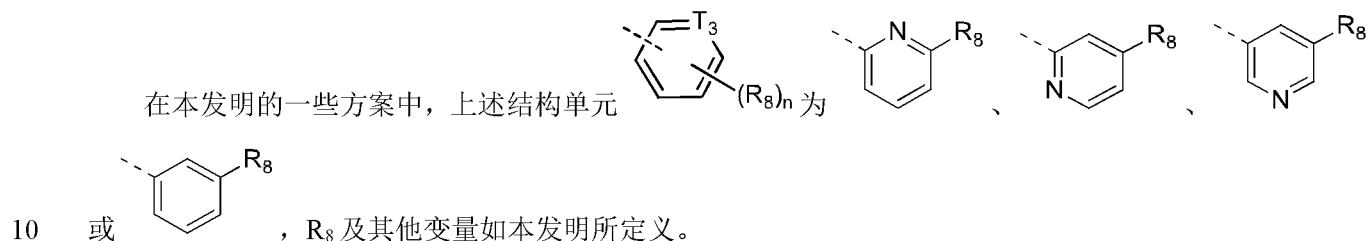
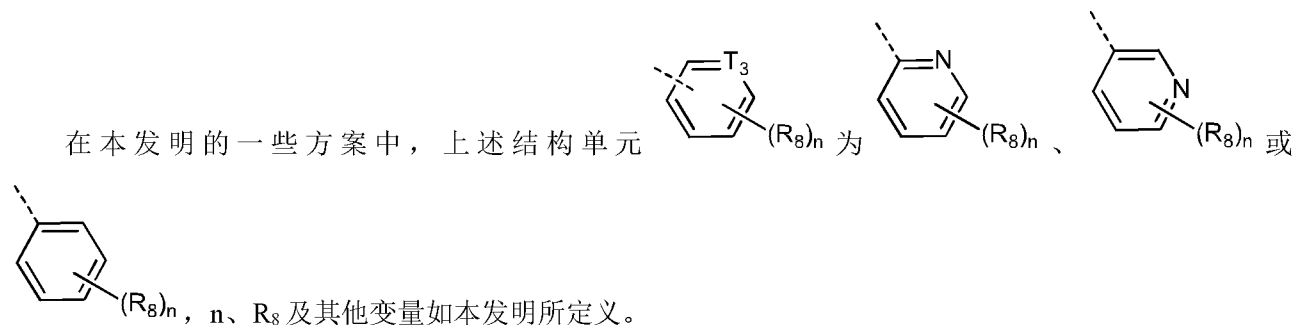
在本发明的一些方案中, 上述 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为 H、F、Cl、Br 和 -CH₃, 其他变量如本

发明所定义。

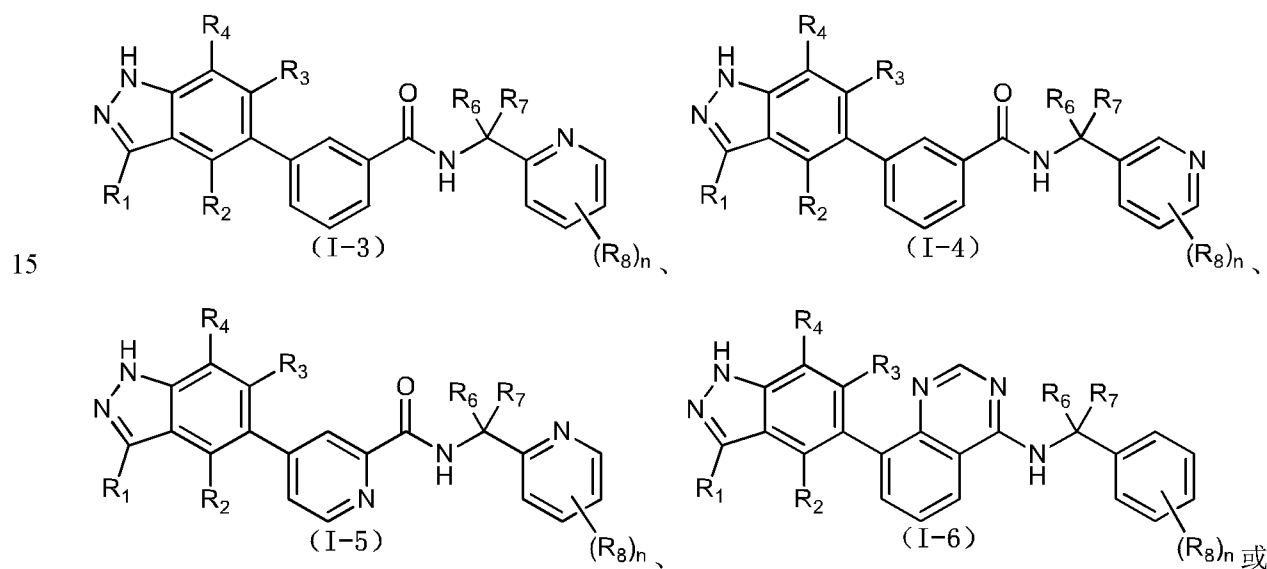
在本发明的一些方案中，上述 R_6 和 R_7 各自独立地为 H 和 $-CH_3$ ，其中所述 $-CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 的取代基所取代，其他变量如本发明所定义。

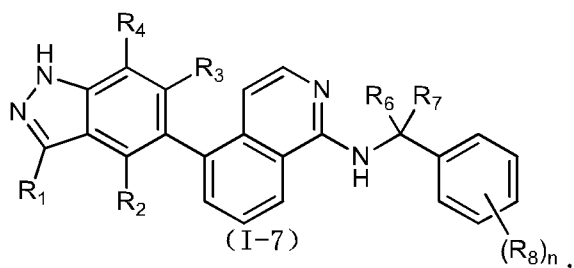
在本发明的一些方案中，上述 R_6 和 R_7 各自独立地为 H 和 $-CH_2NH_2$ ，其他变量如本发明所定义。

5 在本发明的一些方案中，上述 R_8 独立地为 H、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-OCH_3$ ，其他变量如本发明所定义。



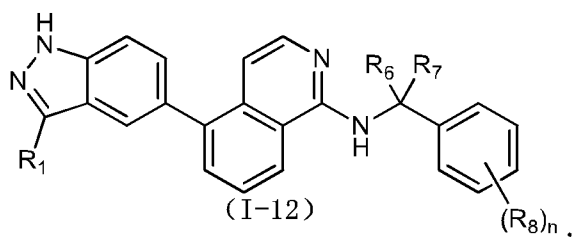
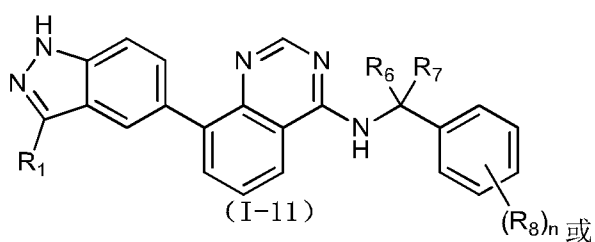
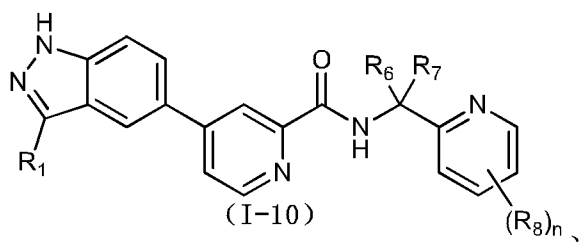
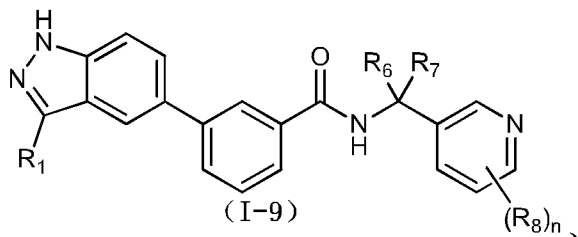
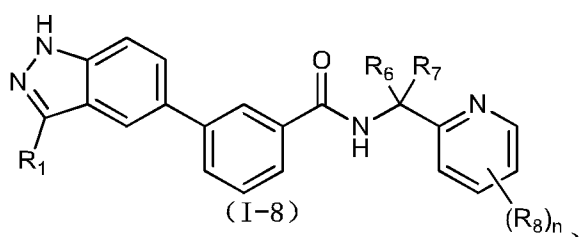
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物具有式 (I-3) ~ (I-7) 所示结构：





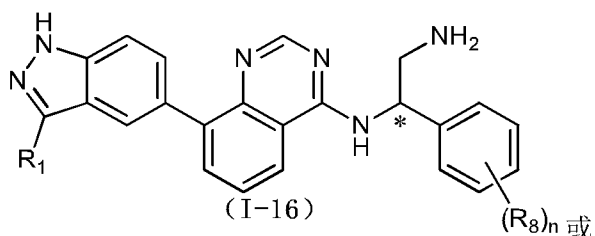
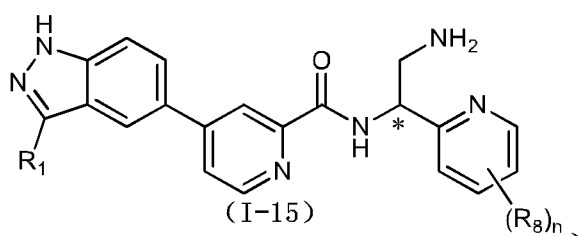
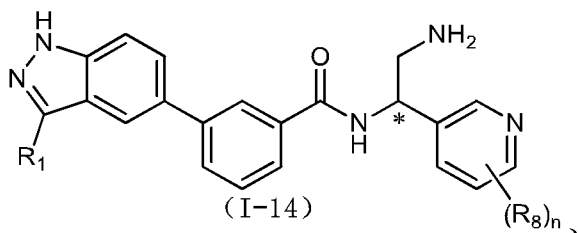
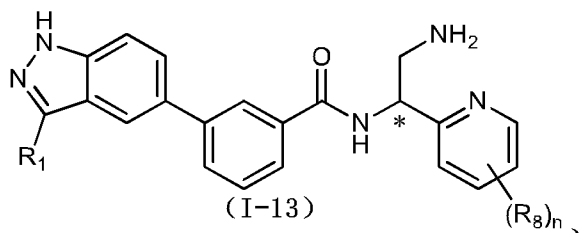
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 n 如本发明所定义。

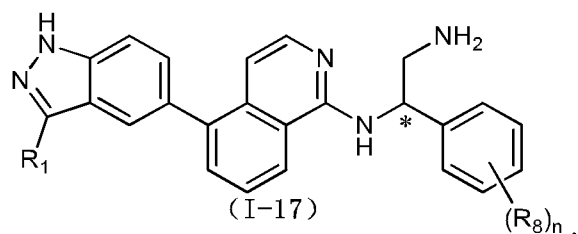
在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (I-8) ~ (I-12) 所示结构:



其中, R_1 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 n 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (I-13) ~ (I-17) 所示结构:

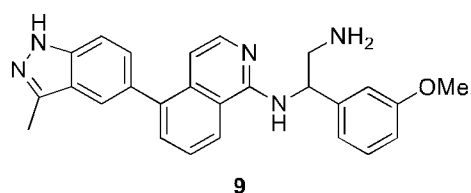
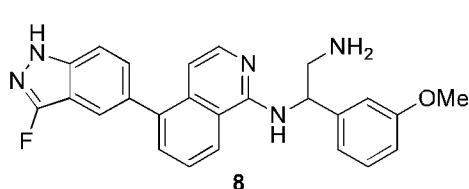
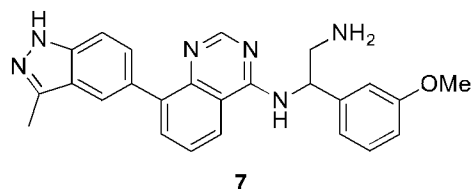
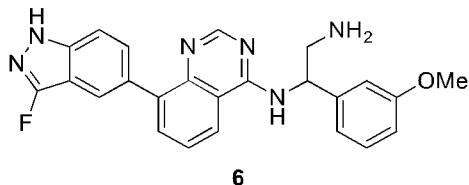
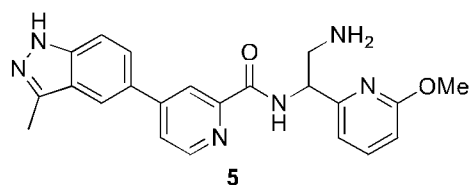
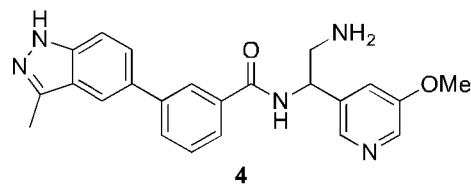
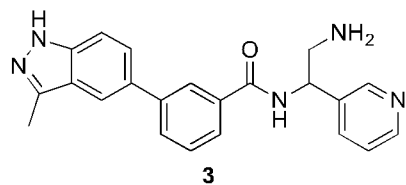
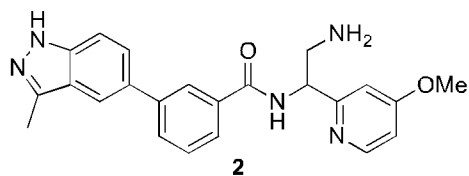
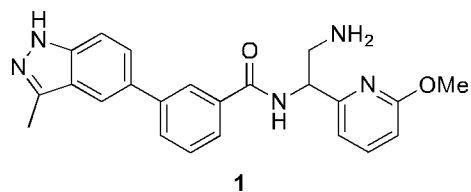




其中， R_1 、 R_8 和 n 如本发明所定义；带“*”的碳原子为手性碳原子，以(*R*)或(*S*)单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

5 在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中化合物选自：



或

10 技术效果

本发明化合物对 ROCK2 具有很高的激酶抑制活性。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中

15 意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠

的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

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

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(D)”或者“(+)”表示右旋，“(L)”或者“(-)”表示左旋，“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型，用波浪线（）表示楔形实线键（）或楔形虚线键（），或用波浪线（）表示直形实线键（）和直形虚线键（）。

本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的（如在溶液中），则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体（proton tautomer）（也称质子转移互变异构体（prototropic tautomer））包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体（valence tautomer）包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例

是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

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

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

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

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

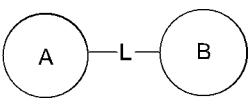
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

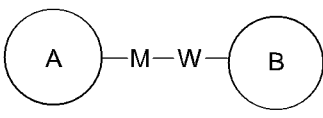
当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)₀-，表示该连接基团为单键。

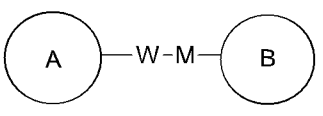
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。

当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

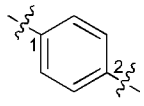
当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,  中连接基团 L 为 -M-W-, 此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成

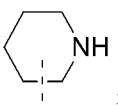
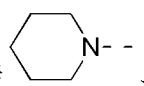
5  , 也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成

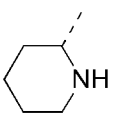
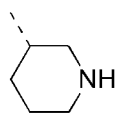
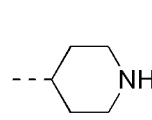
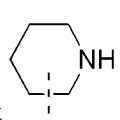
 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

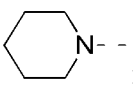
除非另有规定,当某一基团具有一个或多个可连接位点时,该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的,且可连接位点存在 H 原子时,则连接化学键时, 10 该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 (—)、直形虚线键 (---)、或波浪线 (~~~~) 表示。例如 -OCH₃ 中的直形

实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连;  中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的

两端与其他基团相连;  中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连。

 表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连,至少包括  、

15  、  、  这 4 种连接方式,即使 -N- 上画出了 H 原子,但是  仍包括

 这种连接方式的基团,只是在连接 1 个化学键时,该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定,术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等;其可以是一价 (如甲基)、二价 (如亚甲基) 或者多价 (如次甲基)。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基) 等。 20

除非另有规定,术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基) 等。

除非另有规定, C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况,例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、 25 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围,例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、

3、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和C₉₋₁₂等；同理，n元至n+m元表示环上原子数为n至n+m个，例如3-12元环包括3元环、4元环、5元环、6元环、7元环、8元环、9元环、10元环、11元环、和12元环，也包括n至n+m中的任何一个范围，例如3-12元环包括3-6元环、3-9元环、5-6元环、5-7元环、6-7元环、6-8元环、和6-10元环等。

5 术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲和取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和9-苄基甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)，2-(三甲基硅)乙氧基甲基(SEM)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基(Bn)，对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基，DPM)；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

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

20 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法(SXRD)，把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据，光源为CuK α 辐射，扫描方式： ϕ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

25 本发明采用下述缩略词：g代表克；mg代表毫克； μ L代表微升；mL代表毫升；mol代表摩尔；mmol代表毫摩尔； μ mol代表微摩尔；M代表摩尔/升；mM代表毫摩尔/升； μ M代表微摩尔/升；nM代表纳摩尔/升。Me代表甲基；Boc代表叔丁氧羰基；DMSO代表二甲亚砜；DMSO-*d*₆代表氘代二甲亚砜。

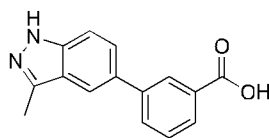
本发明化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

30 具体实施方式

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

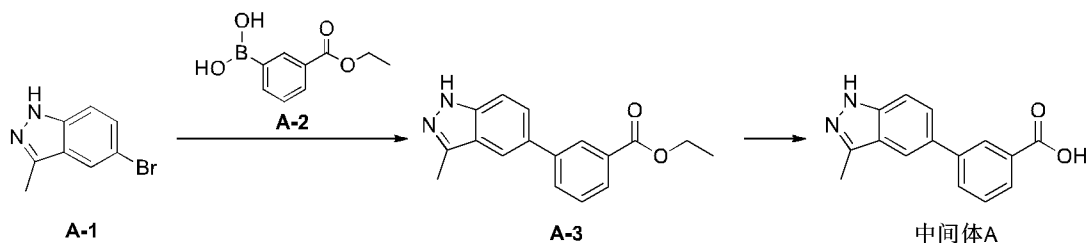
中间体 A

10



中间体A

合成路线:



第一步

- 5 将化合物A-1 (3.45 g, 16.4 mmol), 化合物A-2 (4.76 g, 24.5 mmol), 三(二苄基丙酮)二钯(1.50 g, 1.63 mmol), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(779 mg, 1.63 mmol), 碳酸钾(6.78 g, 49.0 mmol)溶于二氧六环(80 mL)和水(20 mL)中, 反应液于95摄氏度下搅拌12小时。反应完成后, 将反应液直接过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 15/1~1/1, V/V)分离纯化得到化合物A-3。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 281, 实测值281。

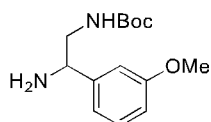
10

第二步

将化合物 A-3 (3 g, 9.55 mmol)溶于四氢呋喃(32 mL), 水(8 mL)和甲醇(8 mL)中, 加入一水合氢氧化锂(1.20 g, 28.7 mmol), 并在 28 摄氏度下搅拌 12 小时。反应完成后, 将反应液减压浓缩除去四氢呋喃和甲醇, 加入水(100 mL)进行稀释, 用甲基叔丁基醚(60 mL × 1)萃取。水相用稀盐酸水溶液(1 M)调节 pH 至 3, 抽滤, 滤饼经水洗, 干燥得化合物中间体 A。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 253, 实测值 253。

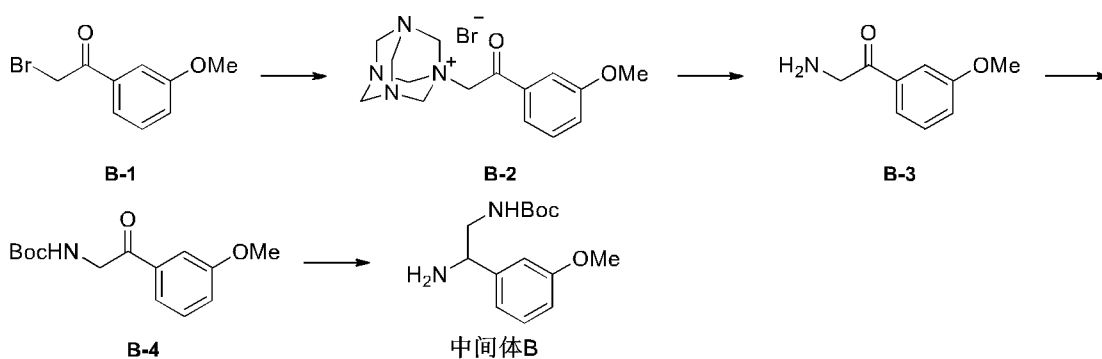
15

中间体 B



中间体B

合成路线:



第一步

将乌洛托品(30.6 g, 218 mmol)加入到化合物**B-1** (50.0 g, 218 mmol)的二氯甲烷(625 mL)溶液中, 反应液在30摄氏度下搅拌1小时。将反应液过滤, 收集滤饼得到粗品化合物**B-2**。

第二步

将化合物**B-2** (65.0 g, 176 mmol) 溶解在乙醇(429 mL)中, 然后加入35%的浓盐酸(52.0 mL), 反应液在30摄氏度下搅拌72小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到化合物**B-3**的盐酸盐。

第三步

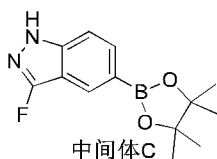
将化合物**B-3**的盐酸盐(30 g, 149 mmol)溶解在水(375 mL)中, 然后加入碳酸氢钠(31.2 g, 372 mmol), 甲醇(375 mL)和二碳酸二叔丁酯(48.7 g, 223 mmol, 51.3 mL)。反应液在30摄氏度下搅拌1小时。反应液用乙酸乙酯(600 mL x 2)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。减压浓缩所得粗品经硅胶柱层析色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 1/0~5/1, V/V)分离纯化得到化合物**B-4**。

第四步

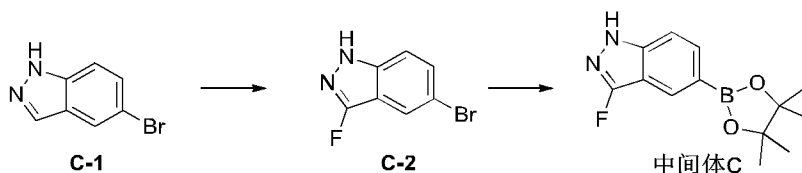
将醋酸铵(116 g, 1.51 mol)和氰基硼氢化钠(9.47 g, 151 mmol)加到化合物**B-4** (40.0 g, 151 mmol)的甲醇(400 mL)溶液中。反应液在50摄氏度下搅拌18个小时。将反应液减压浓缩, 往剩余物中加入二氯甲烷(600 mL)搅拌过滤, 滤液减压浓缩。减压浓缩所得粗品使用反相制备色谱柱(氨水体系)纯化得到中间体**B**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 267, 实测值267。

中间体 C



合成路线:



第一步

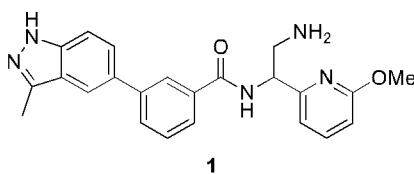
将化合物**C-1** (8.00 g, 40.6 mmol)溶于*N,N*-二甲基乙酰胺(80 mL)中, 在氮气氛围下向反应液中加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(28.8 g, 81.2 mmol), 反应液在60摄氏度下搅拌14小时。将反应液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 50/1~25/1, V/V)分离纯化得到化合物**C-2**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 215和217, 实测值215和217。

第二步

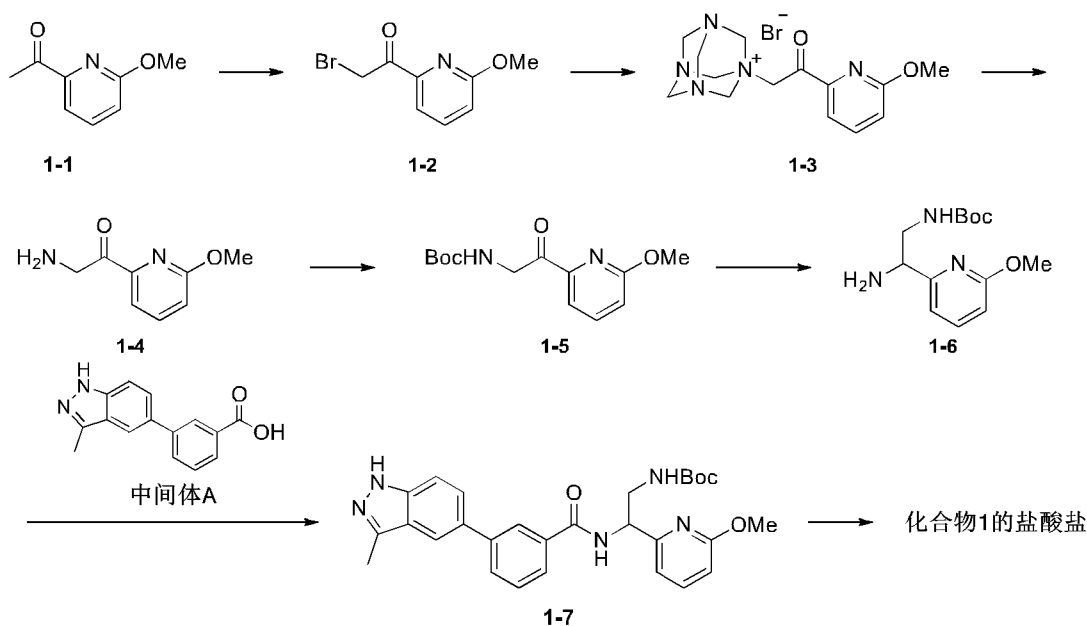
将化合物 **C-2** (2.30 g, 10.7 mmol)和联硼酸频哪醇酯(5.43 g, 21.4 mmol)溶于二氧六环(50 mL)中, 加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)的二氯甲烷复合物 (873 mg, 1.07 mmol)和醋酸钾(2.10 g, 21.4 mmol), 反应液于 95 摄氏度下搅拌 14 小时。反应液减压浓缩, 所得粗品经柱层析色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 30/1~10/1, V/V)分离纯化得到中间体 **C**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 263, 实测值 263。

12

实施例 1



合成路线:



5

第一步

将化合物 **1-1** (6.00 g, 39.7 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入 *N*-溴代琥珀酰亚胺 (7.06 g, 39.7 mmol) 和对甲基苯磺酸 (1.37 g, 7.94 mmol), 反应液在 50 摄氏度下搅拌反应 12 小时。将反应液用水 (150 mL) 稀释, 加入乙酸乙酯 (250 mL × 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。减压浓缩后的粗品经硅胶柱层析色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 100/1~20/1, V/V)分离纯化得到化合物 **1-2**。

10

第二步

将乌洛托品(2.68 g, 19.1 mmol)加入到化合物**1-2** (4.40 g, 19.1 mmol)的二氯甲烷(60 mL)溶液中, 反应液在20摄氏度下搅拌1小时。将反应液过滤, 收集滤饼得到粗品化合物**1-3**。

第三步

将化合物**1-3** (3.00 g, 8.17 mmol) 溶解在乙醇(30 mL)中, 然后加入35%的浓盐酸(2.41 mL), 反应液在80摄氏度下搅拌2小时。反应液过滤, 将滤液减压浓缩干燥得到化合物**1-4**的盐酸盐。

15

第四步

将化合物**1-4**的盐酸盐 (2.80 g, 13.8 mmol) 溶解在水 (25 mL) 和四氢呋喃 (25 mL) 中, 然后加入二碳酸二叔丁酯(2.41 g, 11.1 mmol, 2.54 mL)和碳酸氢钠(3.58 g, 41.5 mmol)。反应液在20摄氏度下搅拌1小时。反应液加水 (60 mL)稀释, 用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。减压浓缩后的粗品经硅胶柱层析色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 30/1~10/1, V/V)分离纯化得到化合物**1-5**。

20

第五步

将醋酸铵(409 mg, 5.30 mmol)和氰基硼氢化钠(33.3 mg, 530 mmol)加到化合物1-5 (300 mg, 530 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中。反应液在50摄氏度下搅拌1个小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经制备高效液相色谱(色谱柱: Waters Xbridge 150 x 25 mm x 5 μ m; 流动相: [10 mM的碳酸氢铵水溶液-乙腈]; B%: 20%-50%, 10分钟)分离纯化得到化合物1-6。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 268, 实测值268。

第六步

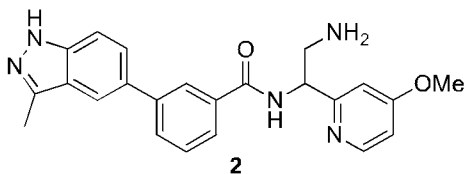
将化中间体A (151 mg, 599 μ mol)溶于N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 然后加入2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(296 mg, 778 μ mol), N,N-二异丙基乙胺(232 mg, 1.80 mmol, 313 μ L)和化合物1-6 (160 mg, 599 μ mol)。反应液在20摄氏度下搅拌12小时。将反应液用水 (80 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物用薄层层析法 (展开剂: 乙酸乙酯) 分离得到化合物1-7。

第七步

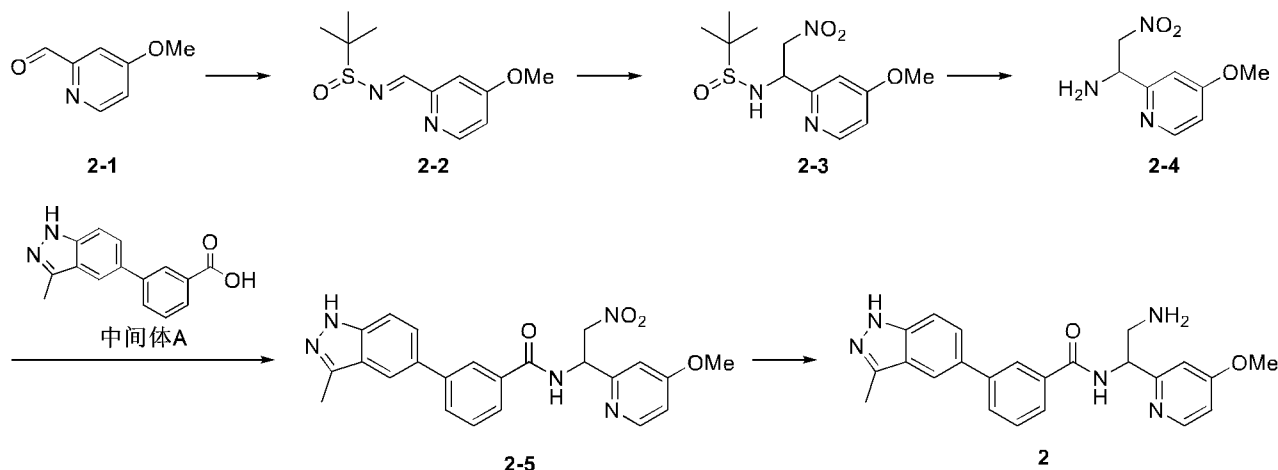
将化合物1-7 (220 mg, 420 μ mol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 反应液在20摄氏度下搅拌反应1个小时。将反应液减压浓缩, 剩余物经制备高效液相色谱(色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 μ m; 流动相: [0.05%的盐酸水溶液-乙腈]; B%: 20%-40%, 10分钟)分离纯化得到化合物1的盐酸盐。

MS-ESI计算值[M+H]⁺ 402, 实测值402。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.78 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.06 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.61 - 3.24 (m, 2H), 2.56 (s, 3H) ppm。

实施例 2



合成路线:



第一步

将化合物 **2-1** (1 g, 7.29 mmol)和叔丁基亚磺酰胺 (928 mg, 7.66 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入碳酸铯(4.75 g, 14.6 mmol), 反应液在 20 摄氏度下搅拌反应 15 个小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得粗品化合物 **2-2**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 241, 实测值 241。

第二步

- 5 将化合物硝基甲烷 (3.55 mL, 65.8 mmol)溶于二甲亚砜 (15 mL)中, 加入叔丁醇钠 (160 mg, 1.66 mmol), 反应液在 30 摄氏度下搅拌反应 1 个小时, 加入化合物 **2-2** (2 g, 8.32 mmol), 反应液在 30 摄氏度下继续搅拌反应 15 个小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液(100 mL), 用乙酸乙酯(30 mL x 4)萃取, 合并有机相。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品化合物 **2-3**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 302, 实测值 302。

第四步

- 10 将化合物 **2-3** (2 g, 6.64 mmol)溶于乙酸乙酯(3 mL)中, 加入 4 M 的氯化氢乙酸乙酯溶液 (13.3 mL), 反应液在 15 摄氏度下搅拌反应 16 个小时。将反应液减压浓缩, 浓缩所得粗品加入乙酸乙酯(50 mL), 搅拌 0.5 个小时, 过滤得到化合物 **2-4** 的盐酸盐。

第五步

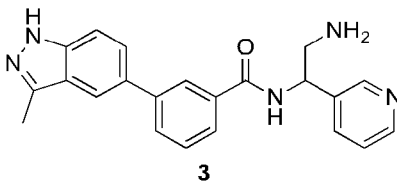
- 15 将化合物 **2-4** 的盐酸盐 (250 mg, 1.07 mmol), 中间体 **A** (270 mg, 1.07 mmol), 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(410 mg, 2.14 mmol)和 1-羟基苯并三唑(217 mg, 1.60 mmol) 溶于四氢呋喃(4 mL)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 向反应液中添加 *N,N*-二异丙基乙胺(553 mg, 4.28 mmol, 745 μ L)。反应液在 30 摄氏度下搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 所得粗品用薄层层析法 (展开剂: 二氯甲烷/甲醇, 10/1, V/V) 分离得到化合物 **2-5**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 432, 实测值 432。

第六步

- 20 将化合物 **2-5** (120 mg, 220 μ mol)溶于乙醇(2 mL)和水 (0.5 mL) 中, 加入铁粉(77.7 mg, 1.39 mmol)和氯化铵(149 mg, 2.78 mmol), 反应液在 95 摄氏度下搅拌反应 2 个小时。反应液加压浓缩, 剩余物加入二氯甲烷/甲醇(10/1, V/V)溶液(50 mL), 过滤, 滤液减压浓缩。减压浓缩得到的粗品, 经过制备高效液相色谱 (色谱柱: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μ m; 流动相: [0.05%的碳酸氢铵水溶液-乙腈]; B%: 21%-41%, 10 分钟)分离纯化得到化合物 **2**。

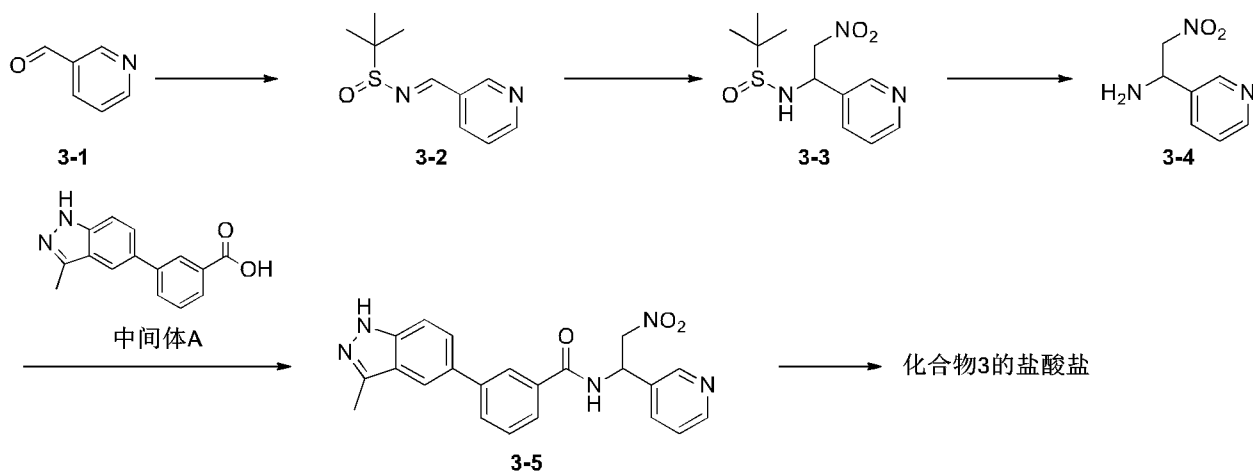
- 25 MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 402, 实测值 402。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.74 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 1H), 6.87 (dd, *J*=2.4, 5.6 Hz, 1H), 5.14-4.93 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.17-2.92 (m, 2H), 2.56 (s, 3H) ppm。

实施例 3



- 30 合成路线:

15



第一步

参考实施例 2 第一步得到化合物 3-2。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 211, 实测值 211。

第二步

5 参考实施例 2 第二步得到化合物 3-3。

第三步

参考实施例 2 第三步得到化合物 3-4 的盐酸盐。

第四步

参考实施例 2 第四步得到化合物 3-5。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 402, 实测值 402。

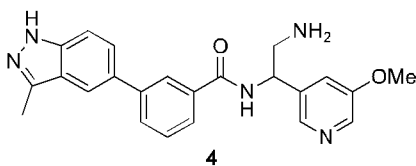
10

第五步

参考实施例 2 第五步得到粗品, 所得粗品经过制备高效液相色谱(色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 μ m; 流动相: [0.05%的盐酸水溶液-乙腈]; B%: 7%-27%, 11 分钟)分离纯化得到化合物 3 的盐酸盐。

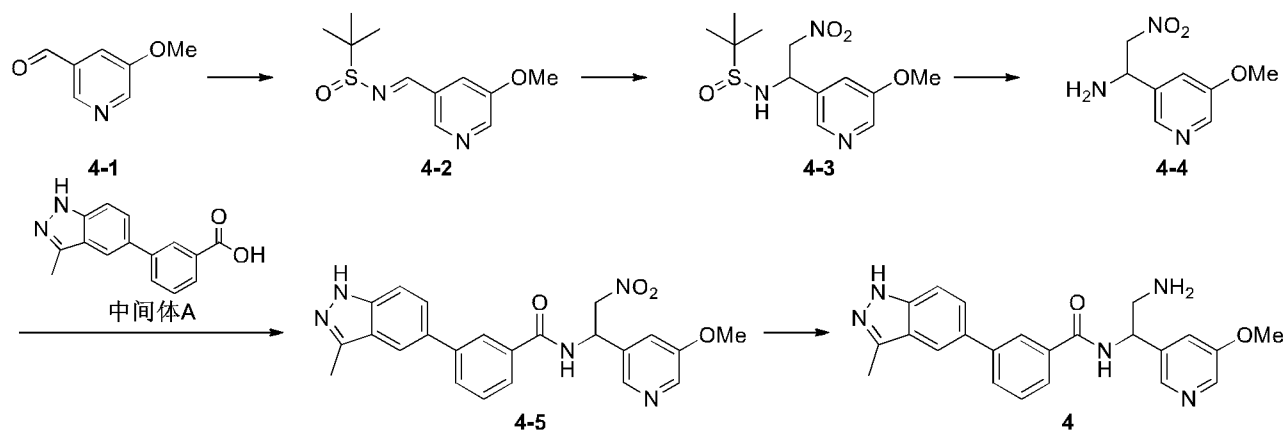
15 MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 372, 实测值 372。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.98-8.76 (m, 2H), 8.60 (s, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18-8.05 (m, 1H), 7.93 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.66-7.47 (m, 2H), 5.76-5.59 (m, 1H), 3.74-3.39 (m, 2H), 2.58 (s, 3H) ppm。

实施例 4



合成路线:

16



第一步

参考实施例 2 第一步得到化合物 4-2。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 241, 实测值 241。

第二步

5 参考实施例 2 第二步得到化合物 4-3。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 302, 实测值 302。

第三步

参考实施例 2 第三步得到化合物 4-4 的盐酸盐。

第四步

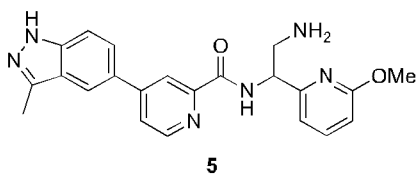
参考实施例 2 第四步得到化合物 4-5。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 432, 实测值 432。

第五步

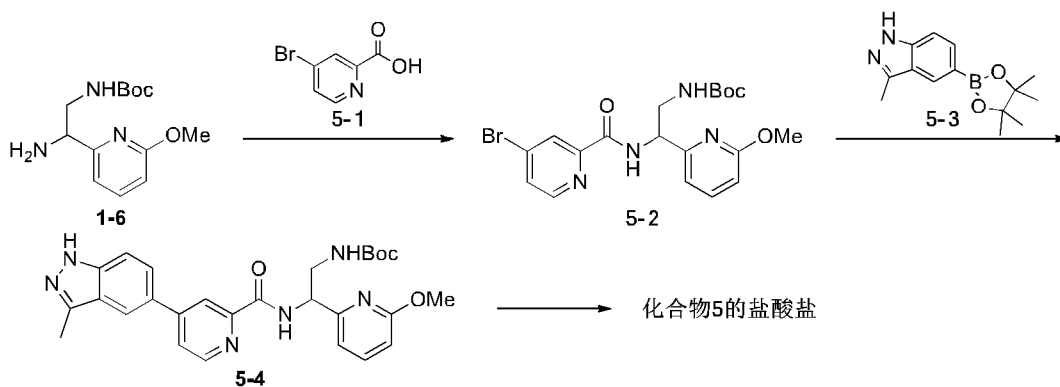
参考实施例 2 第五步得到化合物 4。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 402, 实测值 402。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.71 (s, 1H), 8.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.28-8.15 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.72 (dd, $J=1.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 5.08-4.91 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.09-2.81 (m, 2H), 2.55 (s, 3H) ppm。

实施例 5



合成路线:



第一步

参考实施例 1 第六步得到化合物 **5-2**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 451, 453, 实测值 451, 453。

第二步

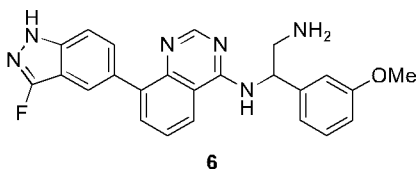
将化合物 **5-2** (60.0 mg, 133 μmol) 和, 化合物 **5-3** (41.2 mg, 160 μmol) 碳酸钾(36.8 mg, 266 μmol)加入二氧六环(4.5 mL)和水(0.5 mL)中, 然后再加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (9.73 mg, 13.3 μmol), 反应液于 90 摄氏度下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析色谱(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 200/1~10/1, V/V)分离纯化得到化合物 **5-4**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 503, 实测值 503。

第三步

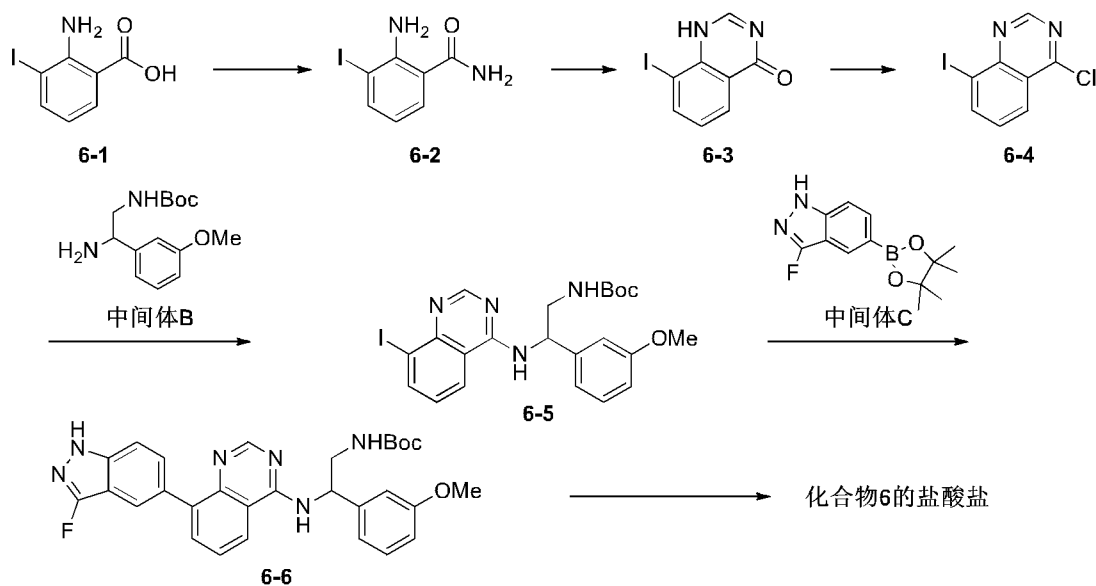
参考实施例 1 第七步得到化合物 **5** 的盐酸盐。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 403, 实测值 403。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.75 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.56-8.42 (m, 1H), 8.38-8.27 (m, 1H), 8.21-8.03 (m, 3H), 7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.74 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.54-5.40 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.58-3.42 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 3H) ppm。

实施例 6



15 合成路线:



第一步

将化合物 **6-1** (1 g, 3.80 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(8 mL)中, 加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(1.12 g, 5.85 mmol), 1-羟基苯并三唑(579 mg, 4.29 mmol)和氨水(1.82 g, 13.0 mmol, 25% 纯度)。反应液在 20 摄氏度下搅拌 15 小时。往反应液中加入水(60 mL), 反应液在 0 摄氏度下搅拌 1 个小时, 过滤, 收集滤饼得到粗品化合物 **6-2**。

第二步

将化合物 **6-2** (470 mg, 1.79 mmol) 加入三甲氧基甲烷(4.84 g, 45.6 mmol, 5 mL)和 *N*-甲基吡咯烷酮(1 mL)中, 再加入对甲基苯磺酸(34.1 mg, 179 μ mol)。反应液在 110 摄氏度下搅拌反应 12 个小时。往反应液中加入水(60 mL), 反应液继续在 0 摄氏度下搅拌 1 个小时。反应液过滤, 收集滤饼得到粗品化合物 **6-3**。

第三步

将化合物 **6-3** (370 mg, 1.36 mmol) 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(0.1 mL)中, 再加入氯化亚砷(4 mL), 反应液在 90 摄氏度下搅拌反应 14 个小时。将反应液冷却至室温后减压浓缩。往减压浓缩所得剩余物中加入甲苯(20 mL), 用饱和碳酸氢钠(20 mL)洗涤一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品化合物 **6-4**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 291, 实测值 291。

第四步

将化合物 **6-4** (220 mg, 757 μ mol) 和中间体 **B** (205 mg, 757 μ mol) 溶于异丙醇(5 mL)中, 加入碳酸钠(161 mg, 1.51 mmol)。反应液在 60 摄氏度下搅拌反应 15 个小时。将反应液减压浓缩, 浓缩所得粗品经柱层析色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 10/1~4/1, V/V)分离纯化得到化合物 **6-5**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 521, 实测值 521。

第五步

将化合物 **6-5** (200 mg, 384 μ mol), 中间体 **C** (101 mg, 384 μ mol), 磷酸钾(163 mg, 769 μ mol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)的二氯甲烷复合物(62.8 mg, 76.9 μ mol)加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)和水(0.3 mL)中。反应液在 85 摄氏度下搅拌反应 16 个小时。将反应液减压浓缩, 浓缩所得粗品经柱层析色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 10/1~1/1, V/V)分离纯化得到化合物 **6-6**。

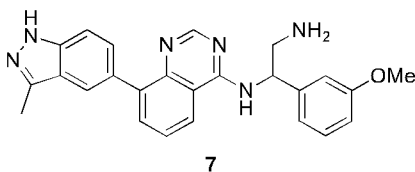
MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 529, 实测值 529。

第六步

将化合物 **6-6** (75 mg, 142 μ mol) 加入到 4 M 的氯化氢乙酸乙酯溶液(5 mL)中, 反应液在 20 摄氏度下搅拌反应 40 分钟。将反应液减压浓缩, 浓缩所得粗品经制备高效液相色谱(色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 mm 10 μ m; 流动相: [0.05%的盐酸水溶液-乙腈]; B%: 8%-28%, 10 分钟)分离纯化得到化合物 **6** 的盐酸盐。

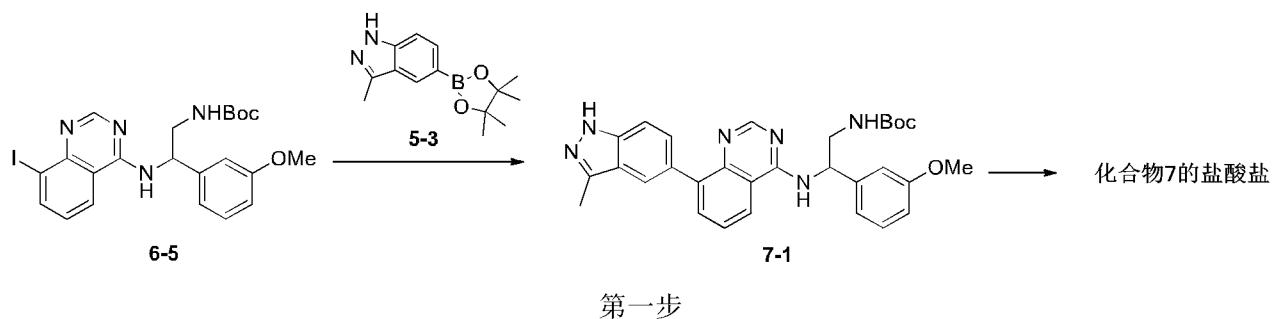
MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 429, 实测值 429。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.04-12.67 (m, 1H), 9.42-9.06 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59-8.44 (m, 3H), 8.01 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.19-7.09 (m, 1H), 6.96-6.85 (m, 1H), 5.98 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.09-3.82 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 3H), 3.45-3.21 (m, 1H) ppm。

实施例 7



合成路线:

19



参考实施例 6 第五步得到化合物 7-1。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 525, 实测值 525。

5

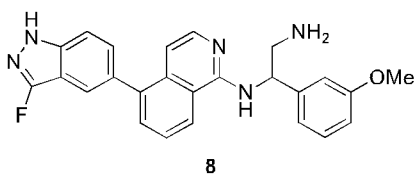
第二步

参考实施例 6 第六步得到化合物 7 的盐酸盐。

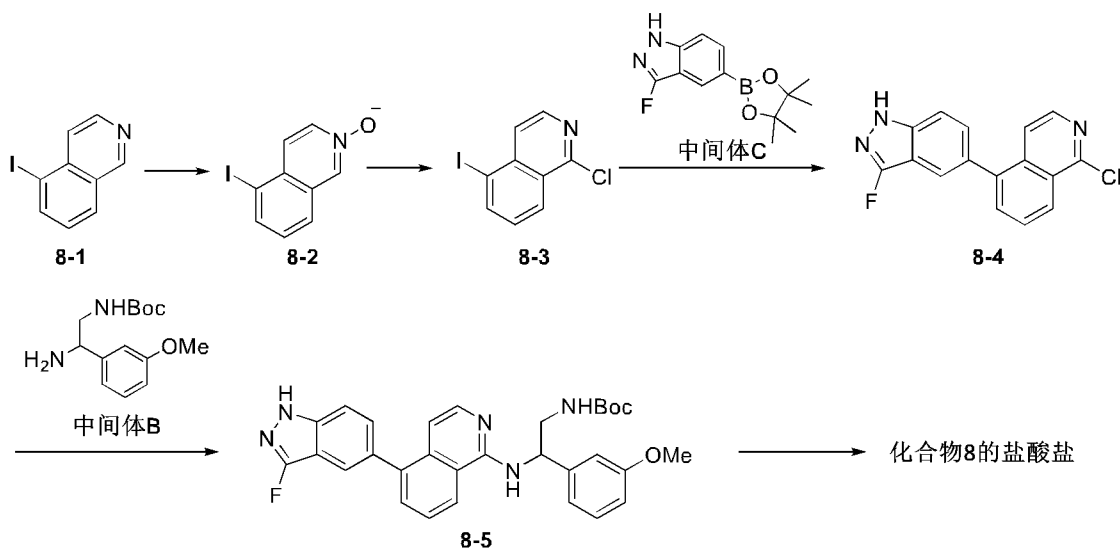
MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 425, 实测值 425。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 9.29 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (s, 3H), 8.02 (dd, *J*=1.0, 7.6 Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.18 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J*=2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.10 - 5.93 (m, 1H), 4.10-3.87 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.35 (dd, *J*=4.0, 7.2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H) ppm。

10

实施例 8



合成路线:



15

将化合物 8-1 (4.4 g, 17.3 mmol)溶于二氯甲烷(40 mL)中, 反应液冷却至 0 摄氏度, 分批加入间氯过氧苯甲酸(5.25 g, 25.9 mmol, 85%纯度)。反应液在 20 摄氏度下搅拌反应 15 个小时。将反应液用二氯甲烷(100 mL)稀释, 依次用 10%碳酸氢钠水溶液(100 mL)、10%的硫代硫酸钠水溶液(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)

洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。浓缩所得粗品经硅胶柱层析色谱(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 100/1~10/1, V/V)分离纯化得到化合物 **8-2**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 272, 实测值 272。

第二步

- 5 将化合物 **8-2** (1 g, 3.69 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入三乙胺(747 mg, 7.38 mmol, 1.03 mL), 将反应液冷却至零下 70 摄氏度, 缓慢滴加草酰氯(937 mg, 7.38 mmol, 646 μ L)。反应液在零下 70 摄氏度搅拌反应 0.5 个小时, 升温至 20 摄氏度, 继续搅拌反应 2 个小时。往反应液中加入甲醇(5 mL)稀释, 所得有机相依次用饱和碳酸氢钠(50 mL)和水(50 mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。浓缩所得粗品经柱层析色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 100/1~50/1, V/V)分离纯化得到化合物 **8-3**。

- 10 MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 290, 实测值 290。

第三步

参考实施例 6 第五步得到化合物 **8-4**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 298, 实测值 298。

第四步

- 15 参考实施例 6 第四步得到化合物 **8-5**。

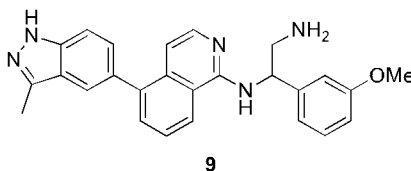
MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 528, 实测值 528。

第五步

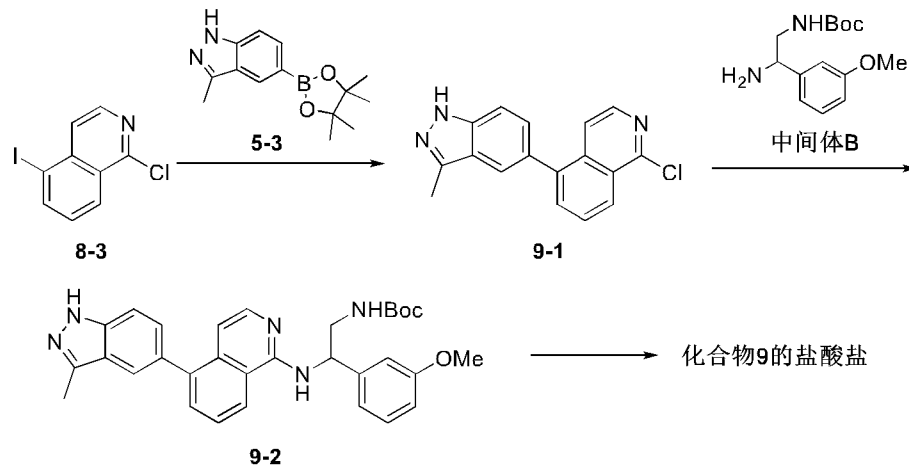
参考实施例 6 第六步得到化合物 **8** 的盐酸盐。

- MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 428, 实测值 428。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.31 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 3H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (dd, *J*=3.6, 7.6 Hz, 2H), 7.45-7.26 (m, 4H), 7.08 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47-3.35 (m, 1H) ppm。

实施例 9



- 25 合成路线:



第一步

参考实施例 6 第五步得到化合物 9-1。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 294, 实测值 294。

5

第二步

参考实施例 6 第四步得到化合物 9-2。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 524, 实测值 524。

第三步

参考实施例 6 第六步得到化合物 9 的盐酸盐。

10 MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 424, 实测值 424。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.81 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 9.29-9.02 (m, 1H), 8.76-8.29 (m, 3H), 8.01-7.84 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.39-7.20 (m, 3H), 7.02 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 5.84-5.70 (m, 1H), 3.99-3.71 (m, 4H), 3.50-3.35 (m, 1H) ppm。

活性测试

15 1. 体外评价ROCK蛋白激酶抑制活性

实验目的：检测化合物的 ROCK 蛋白激酶抑制 IC₅₀ 值。

实验材料：

测定缓冲溶液: 20 mM 4-羟乙基哌嗪乙磺酸(pH 7.5), 10 mM 氯化镁, 1 mM 乙二醇二乙醚二胺四乙酸, 0.02% 聚氧乙烯月桂醚, 0.02 mg/mL 牛血清白蛋白, 0.1 mM 钒酸钠, 2 mM 二硫苏糖醇, 1% DMSO。

20 实验操作:

将新鲜制备的缓冲溶液中加入ROCK2蛋白激酶底物Long S6 Kinase substrate peptide, 浓度20 μM, 然后加入1 nM ROCK2蛋白激酶, 均匀搅拌。使用Echo550加入含有待测化合物的系列DMSO稀释液 (始于10 μM, 按3倍系列稀释), 室温下预温育20分钟, 加入³³P-ATP (放射强度10 μCi/μL)引发反应, 室温反应两小时。然后使用P81离子交换纸(Whatman # 3698-915)过滤, 用0.75%磷酸洗涤。使用Filter-Binding方法检测放射强度。

25

化合物的蛋白激酶抑制活性表达为相对空白底物(单纯DMSO)残存的蛋白激酶活性。利用Prism软件包(GraphPad Software, San Diego California, USA)计算IC₅₀值和曲线。

实验结果:

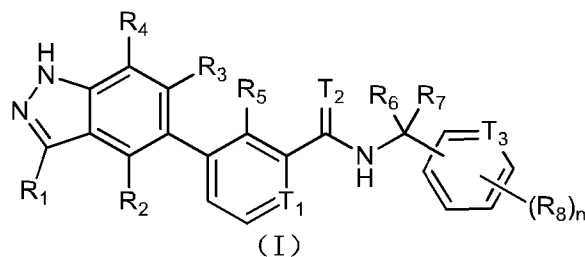
表 1 ROCK 抑制活性测试结果

化合物	对 ROCK2 的 IC ₅₀ (nM)
1(盐酸盐)	8
3(盐酸盐)	45
4	54
5(盐酸盐)	27
6(盐酸盐)	56
7(盐酸盐)	50
8(盐酸盐)	63
9(盐酸盐)	72

本发明化合物具有显著甚至意料不到的 ROCK2 抑制活性。

权 利 要 求

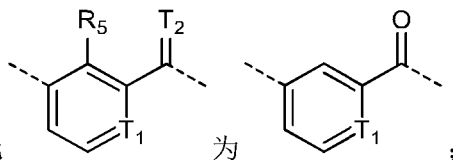
1. 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

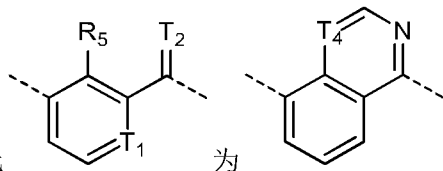
5 T_1 为 N 或 CH; T_3 为 N 或 CR_3 ;

当 T_2 为 O 时, T_3 为 N, 结构单元



为

当 T_2 为 N 时, 结构单元



为

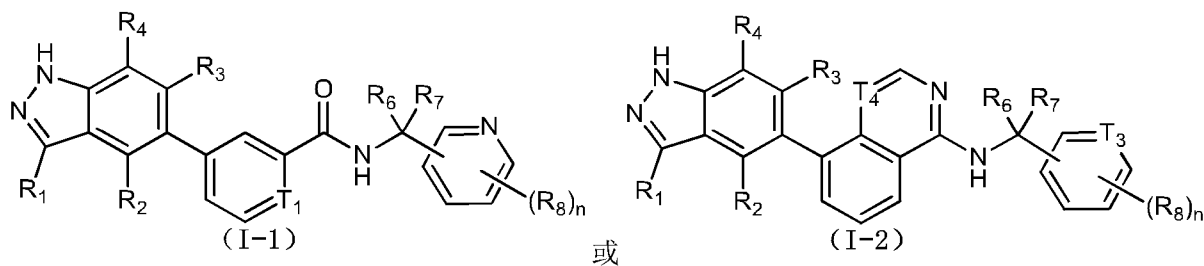
T_4 为 N 或 CH;

10 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为 H、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NH₂、-NO₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH、-OCH₃、-CN、-NH₂ 或 -NO₂ 的取代基所取代;

R_6 和 R_7 各自独立地为 H、F、Cl 或 C₁₋₃ 烷基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH、-OCH₃、-CN、-NH₂ 或 -NO₂ 的取代基所取代;

15 各 R_8 独立地为 H、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NH₂、-NO₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、-OH、-OCH₃、-CN、-NH₂ 或 -NO₂ 的取代基所取代;
n 为 1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (I-1) 或 (I-2) 所示结构:



其中,

20 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 T_1 、 T_3 、 T_4 和 n 如权利要求 1 所定义。

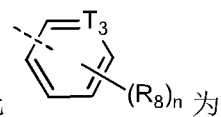
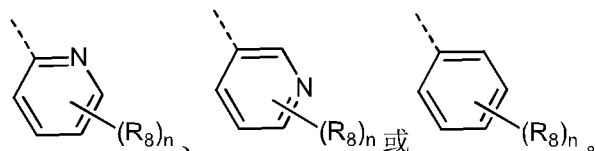
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为 H、F、Cl、Br 和 -CH₃。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_6 和 R_7 各自独立地为 H 和 $-CH_3$, 其中所述 $-CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 的取代基所取代。

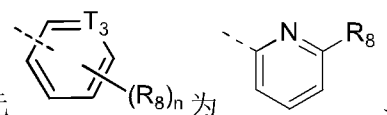
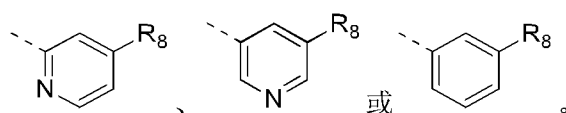
5. 根据权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_6 和 R_7 各自独立地为 H 和 $-CH_2NH_2$ 。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中各 R_8 独立地为 H、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-OCH_3$ 。

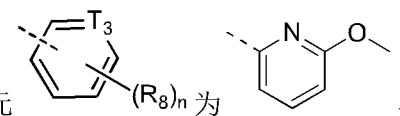
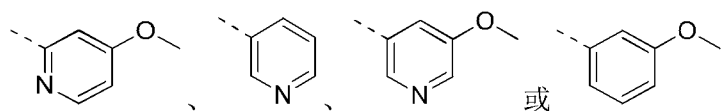
7. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构单元



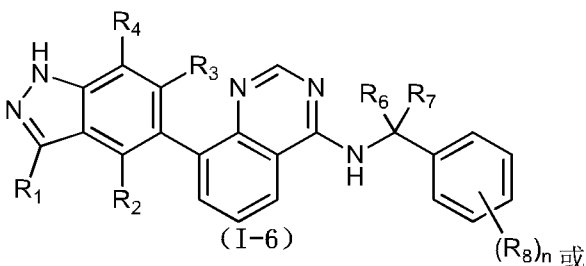
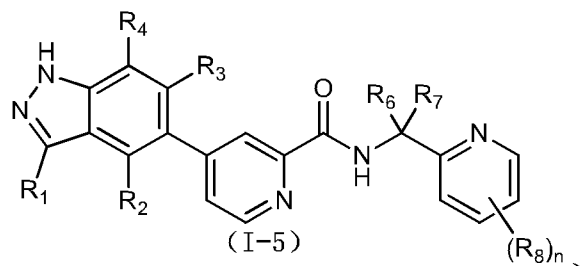
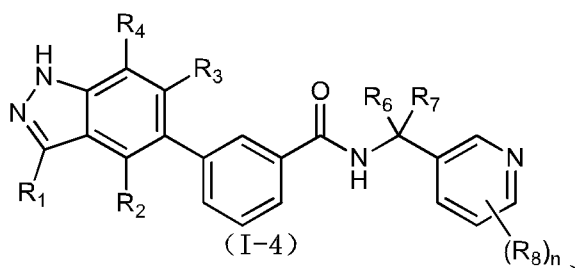
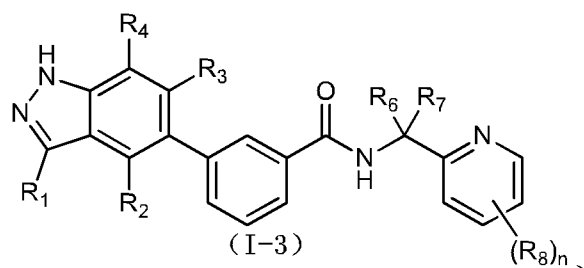
8. 根据权利要求 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构单元

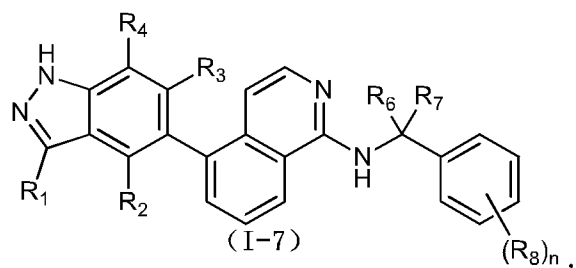


9. 根据权利要求 8 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构单元



10. 根据权利要求 1~7 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (I-3) ~ (I-7) 所示结构:





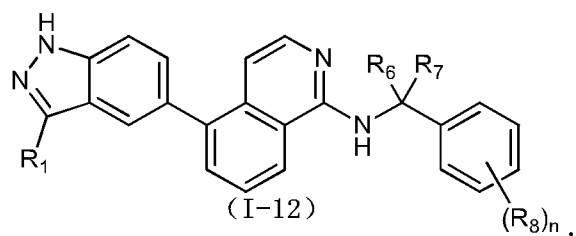
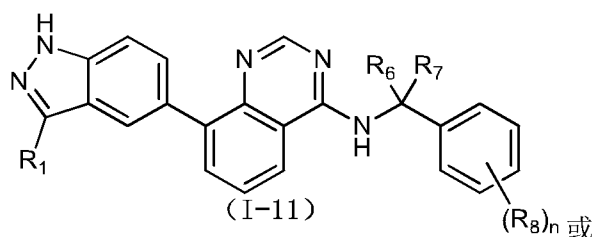
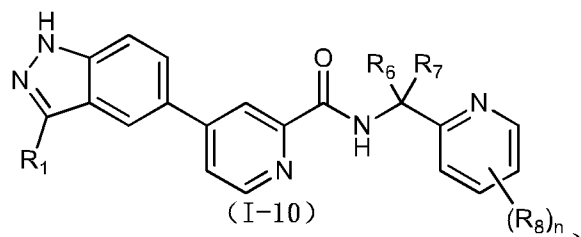
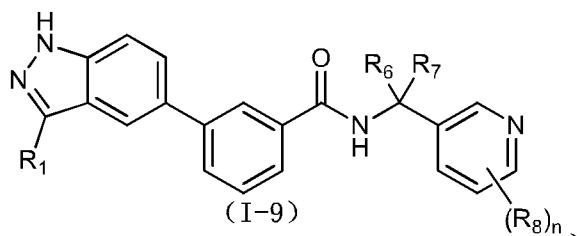
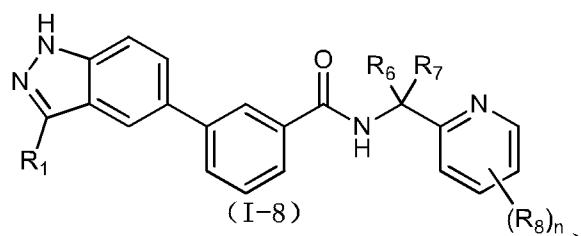
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如权利要求 1、2 或 3 所定义;

R_6 和 R_7 如权利要求 1、2、4 或 5 所定义;

R_8 如权利要求 1、2 或 6 所定义;

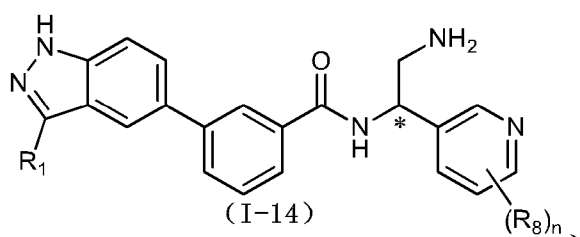
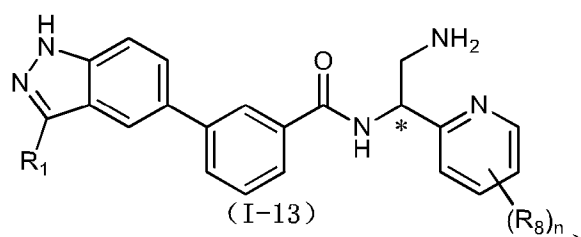
5 n 如权利要求 1 所定义。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (I-8) ~ (I-12) 所示结构:

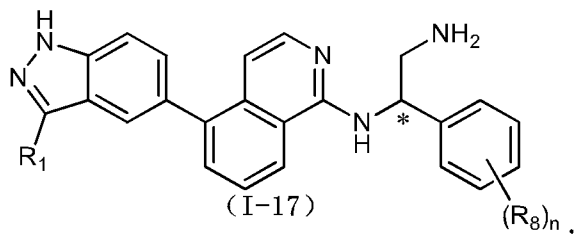
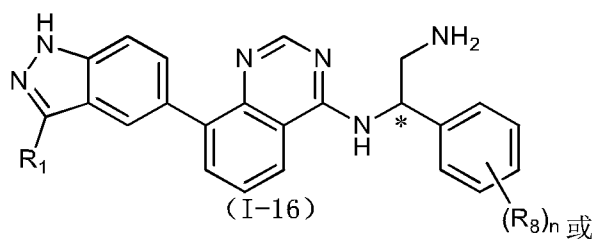
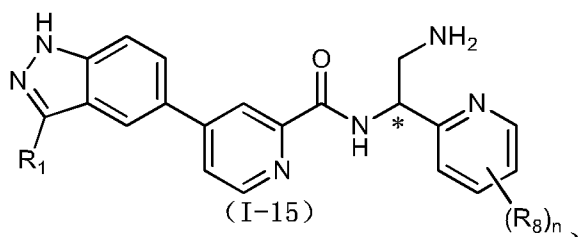


10 其中, R_1 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 n 如权利要求 10 所定义。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (I-13) ~ (I-17) 所示结构:

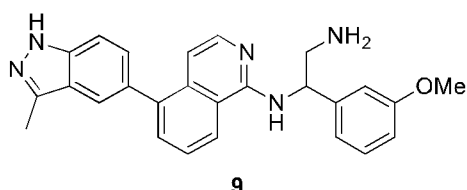
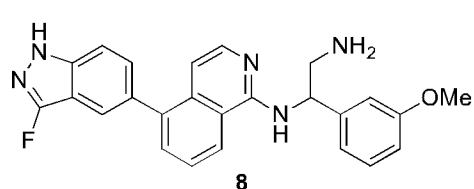
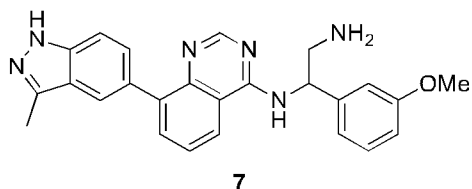
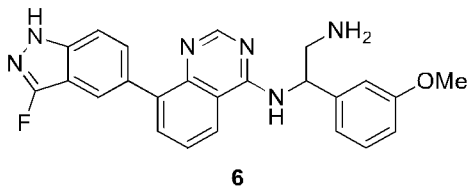
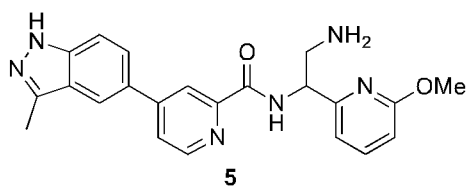
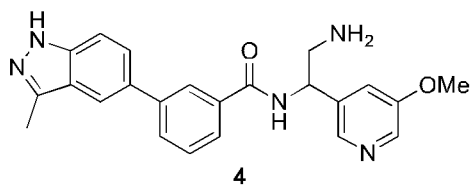
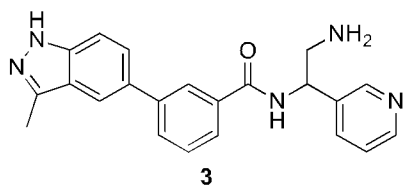
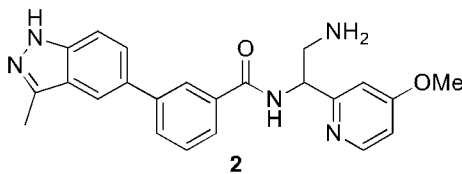
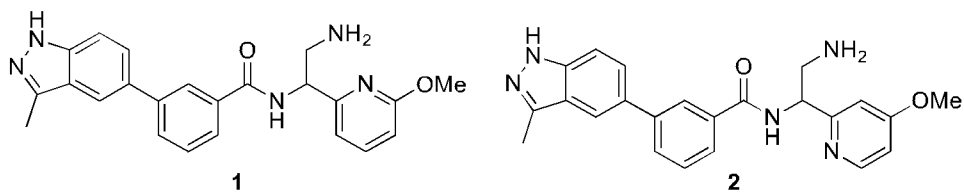


26



其中, R_1 、 R_8 和 n 如权利要求 11 所定义; 带“*”的碳原子为手性碳原子, 以(*R*)或(*S*)单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

5 13. 下式化合物或其药学上可接受的盐, 其中化合物选自:



或

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/129783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 231/56(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; A61K 31/416(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																							
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, CNTXT, CNKI, WPI, EPODOC, WOTXT, EPTXT, USTXT, ISI, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN): 南京明德新药, 吴凌云, 肖哲明, 魏霞蔚, 黎健, 陈曙辉, 苯并脲, 苯并吡唑, 吡唑, structural formula search, benzourea, benzopyrazole, indazole, RHO, ROCK																							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2021073592 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 22 April 2021 (2021-04-22) description page 2 paragraphs 2-6, page 7 paragraphs 5-6</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019201297 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 24 October 2019 (2019-10-24) description page 2 paragraph 1 - page 23 paragraph 4, embodiments 1-72</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2005074643 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION et al.) 18 August 2005 (2005-08-18) description page 3 paragraph 2 - page 4 last paragraph, embodiment 10</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107108581 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.) 29 August 2017 (2017-08-29) description, paragraphs [0013]-[0051]</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105358547 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.) 24 February 2016 (2016-02-24) description paragraphs 12-56</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2012202793 A1 (SWEETNAM PAUL et al.) 09 August 2012 (2012-08-09) description paragraphs 10-420</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	PX	WO 2021073592 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 22 April 2021 (2021-04-22) description page 2 paragraphs 2-6, page 7 paragraphs 5-6	1-13	X	WO 2019201297 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 24 October 2019 (2019-10-24) description page 2 paragraph 1 - page 23 paragraph 4, embodiments 1-72	1-13	X	WO 2005074643 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION et al.) 18 August 2005 (2005-08-18) description page 3 paragraph 2 - page 4 last paragraph, embodiment 10	1-13	A	CN 107108581 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.) 29 August 2017 (2017-08-29) description, paragraphs [0013]-[0051]	1-13	A	CN 105358547 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.) 24 February 2016 (2016-02-24) description paragraphs 12-56	1-13	A	US 2012202793 A1 (SWEETNAM PAUL et al.) 09 August 2012 (2012-08-09) description paragraphs 10-420	1-13
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
PX	WO 2021073592 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 22 April 2021 (2021-04-22) description page 2 paragraphs 2-6, page 7 paragraphs 5-6	1-13																					
X	WO 2019201297 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 24 October 2019 (2019-10-24) description page 2 paragraph 1 - page 23 paragraph 4, embodiments 1-72	1-13																					
X	WO 2005074643 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION et al.) 18 August 2005 (2005-08-18) description page 3 paragraph 2 - page 4 last paragraph, embodiment 10	1-13																					
A	CN 107108581 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.) 29 August 2017 (2017-08-29) description, paragraphs [0013]-[0051]	1-13																					
A	CN 105358547 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.) 24 February 2016 (2016-02-24) description paragraphs 12-56	1-13																					
A	US 2012202793 A1 (SWEETNAM PAUL et al.) 09 August 2012 (2012-08-09) description paragraphs 10-420	1-13																					
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																							
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family																							
Date of the actual completion of the international search 14 January 2022		Date of mailing of the international search report 26 January 2022																					
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.																					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/129783

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021073592	A1	22 April 2021	None			
WO	2019201297	A1	24 October 2019	US	2021371393	A1	02 December 2021
				JP	2021522201	A	30 August 2021
				EP	3782987	A1	24 February 2021
				EP	3782987	A4	19 May 2021
				CN	112020496	A	01 December 2020
WO	2005074643	A2	18 August 2005	EP	1713775	A2	25 October 2006
				EP	1713775	A4	12 August 2009
				US	2008275062	A1	06 November 2008
				JP	2007519754	A	19 July 2007
				WO	2005074643	A3	09 March 2006
CN	107108581	A	29 August 2017	ES	2838573	T3	02 July 2021
				JP	2017524026	A	24 August 2017
				JP	6633618	B2	22 January 2020
				US	2017226105	A1	10 August 2017
				US	10112939	B2	30 October 2018
				WO	2016028971	A1	25 February 2016
				EP	3183248	A1	28 June 2017
				EP	3183248	B1	11 November 2020
CN	105358547	A	24 February 2016	AR	094929	A1	09 September 2015
				ES	2624664	T3	17 July 2017
				US	2014243338	A1	28 August 2014
				US	9126944	B2	08 September 2015
				EP	2961745	A1	06 January 2016
				EP	2961745	B1	29 March 2017
				US	2016016910	A1	21 January 2016
				US	9458110	B2	04 October 2016
				TW	201444798	A	01 December 2014
				JP	2016510032	A	04 April 2016
				JP	6423371	B2	14 November 2018
				WO	2014134388	A1	04 September 2014
US	2012202793	A1	09 August 2012	EP	2406236	A1	18 January 2012
				EP	2406236	A4	24 July 2013
				WO	2010104851	A1	16 September 2010
				CA	2755095	A1	16 September 2010
				AU	2010222848	A1	20 October 2011
				MX	2011009568	A	06 December 2011
				JP	2012519732	A	30 August 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/129783

A. 主题的分类 C07D 231/56(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; A61K 31/416(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																							
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNPAT, CNTXT, CNKI, WPI, EPODOC, WOTXT, EPTXT, USTXT, ISI, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN): 南京明德新药, 吴凌云, 肖哲明, 魏霞蔚, 黎健, 陈曙辉, 苯并脲, 苯并吡唑, 吡唑, 结构式检索, benzourea, benzopyrazole, indazole, RH0, ROCK																							
C. 相关文件 <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>PX</td> <td>W0 2021073592 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2021年4月22日 (2021 - 04 - 22) 说明书第2页第2-6段、第7页第5-6段</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>W0 2019201297 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2019年10月24日 (2019 - 10 - 24) 说明书第2页第1段-第23页第4段、实施例1-72</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>W0 2005074643 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION等) 2005年8月18日 (2005 - 08 - 18) 说明书第3页第2段-第4页最后1段、实施例10</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107108581 A (百时美施贵宝公司) 2017年8月29日 (2017 - 08 - 29) 说明书第13-51段</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105358547 A (百时美施贵宝公司) 2016年2月24日 (2016 - 02 - 24) 说明书第12-56段</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2012202793 A1 (SWEETNAM PAUL等) 2012年8月9日 (2012 - 08 - 09) 说明书第10-420段</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	PX	W0 2021073592 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2021年4月22日 (2021 - 04 - 22) 说明书第2页第2-6段、第7页第5-6段	1-13	X	W0 2019201297 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2019年10月24日 (2019 - 10 - 24) 说明书第2页第1段-第23页第4段、实施例1-72	1-13	X	W0 2005074643 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION等) 2005年8月18日 (2005 - 08 - 18) 说明书第3页第2段-第4页最后1段、实施例10	1-13	A	CN 107108581 A (百时美施贵宝公司) 2017年8月29日 (2017 - 08 - 29) 说明书第13-51段	1-13	A	CN 105358547 A (百时美施贵宝公司) 2016年2月24日 (2016 - 02 - 24) 说明书第12-56段	1-13	A	US 2012202793 A1 (SWEETNAM PAUL等) 2012年8月9日 (2012 - 08 - 09) 说明书第10-420段	1-13
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
PX	W0 2021073592 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2021年4月22日 (2021 - 04 - 22) 说明书第2页第2-6段、第7页第5-6段	1-13																					
X	W0 2019201297 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2019年10月24日 (2019 - 10 - 24) 说明书第2页第1段-第23页第4段、实施例1-72	1-13																					
X	W0 2005074643 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION等) 2005年8月18日 (2005 - 08 - 18) 说明书第3页第2段-第4页最后1段、实施例10	1-13																					
A	CN 107108581 A (百时美施贵宝公司) 2017年8月29日 (2017 - 08 - 29) 说明书第13-51段	1-13																					
A	CN 105358547 A (百时美施贵宝公司) 2016年2月24日 (2016 - 02 - 24) 说明书第12-56段	1-13																					
A	US 2012202793 A1 (SWEETNAM PAUL等) 2012年8月9日 (2012 - 08 - 09) 说明书第10-420段	1-13																					
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																							
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																							
国际检索实际完成的日期 2022年1月14日		国际检索报告邮寄日期 2022年1月26日																					
ISA/CN的名称和邮寄地址 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 传真号 (86-10)62019451		授权官员 彭英桂 电话号码 (86-10)53962150																					

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/129783

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)
WO	2021073592	A1	2021年4月22日	无			
WO	2019201297	A1	2019年10月24日	US	2021371393	A1	2021年12月2日
				JP	2021522201	A	2021年8月30日
				EP	3782987	A1	2021年2月24日
				EP	3782987	A4	2021年5月19日
				CN	112020496	A	2020年12月1日
WO	2005074643	A2	2005年8月18日	EP	1713775	A2	2006年10月25日
				EP	1713775	A4	2009年8月12日
				US	2008275062	A1	2008年11月6日
				JP	2007519754	A	2007年7月19日
				WO	2005074643	A3	2006年3月9日
CN	107108581	A	2017年8月29日	ES	2838573	T3	2021年7月2日
				JP	2017524026	A	2017年8月24日
				JP	6633618	B2	2020年1月22日
				US	2017226105	A1	2017年8月10日
				US	10112939	B2	2018年10月30日
				WO	2016028971	A1	2016年2月25日
				EP	3183248	A1	2017年6月28日
				EP	3183248	B1	2020年11月11日
CN	105358547	A	2016年2月24日	AR	094929	A1	2015年9月9日
				ES	2624664	T3	2017年7月17日
				US	2014243338	A1	2014年8月28日
				US	9126944	B2	2015年9月8日
				EP	2961745	A1	2016年1月6日
				EP	2961745	B1	2017年3月29日
				US	2016016910	A1	2016年1月21日
				US	9458110	B2	2016年10月4日
				TW	201444798	A	2014年12月1日
				JP	2016510032	A	2016年4月4日
				JP	6423371	B2	2018年11月14日
				WO	2014134388	A1	2014年9月4日
US	2012202793	A1	2012年8月9日	EP	2406236	A1	2012年1月18日
				EP	2406236	A4	2013年7月24日
				WO	2010104851	A1	2010年9月16日
				CA	2755095	A1	2010年9月16日
				AU	2010222848	A1	2011年10月20日
				MX	2011009568	A	2011年12月6日
				JP	2012519732	A	2012年8月30日