



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118742547 A

(43) 申请公布日 2024. 10. 01

(21) 申请号 202380022877.8

(22) 申请日 2023.02.21

(66) 本国优先权数据

202210160847.0 2022.02.22 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/077408 2023.02.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/160541 ZH 2023.08.31

(71) 申请人 西藏海思科制药有限公司

地址 856099 西藏自治区山南市乃东区结巴乡幸福家园经济开发区

(72) 发明人 范江 窦赢 朱凤飞 汪成涛

甘满

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

专利代理师 张德斌 杨雯茜

(51) Int.Cl.

C07D 413/12 (2006.01)

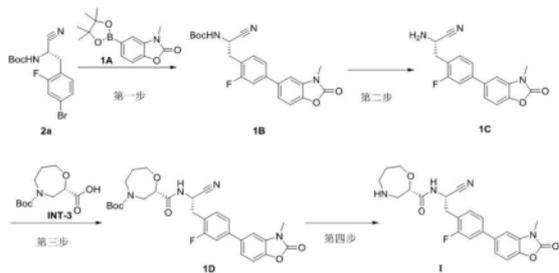
C07D 267/10 (2006.01)

(54) 发明名称

一种含氮杂环化合物的制备方法

(57) 摘要

公开了一种式(I)所示的含氮杂环化合物的制备方法,该方法由化合物1A和化合物2a发生偶联反应后,依次进行脱保护、酰胺化和脱保护反应,共四步制得目标化合物。该方法反应路线短、条件温和、操作简单、后处理方便、收率高、纯度高,适合工业化放大生产。



(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
2023年8月31日 (31.08.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/160541 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 413/12 (2006.01) C07D 267/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/077408

(22) 国际申请日: 2023年2月21日 (21.02.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210160847.0 2022年2月22日 (22.02.2022) CN

(71) 申请人: 四川海思科制药有限公司 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。

(72) 发明人: 范江(FAN, Jiang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 窦赢(DOU, Ying); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。

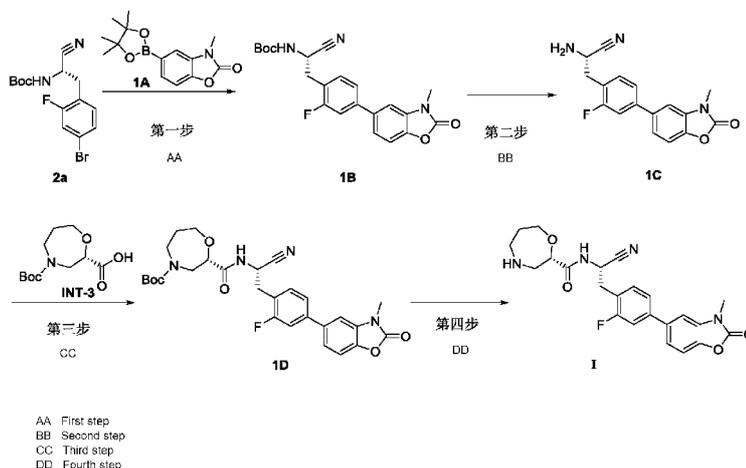
区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 朱凤飞(ZHU, Fengfei); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 汪成涛(WANG, Chengtao); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 甘满(GAN, Man); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。

(74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市西城区金融街35号国际企业大厦A座16层, Beijing 100033 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,

(54) Title: PREPARATION METHOD OF NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 发明名称: 一种含氮杂环化合物的制备方法



(57) Abstract: Disclosed is a preparation method of a nitrogen-containing heterocyclic compound represented by formula (I). The method comprises: carrying out a coupling reaction on a compound 1A and a compound 2a, and sequentially carrying out deprotection, amidation and deprotection reactions, which are four steps in total, to obtain a target compound. The method is short in reaction route, mild in condition, simple to operate, convenient in post-treatment, high in yield and high in purity, and is suitable for industrial amplification production.

(57) 摘要: 公开了一种式(I)所示的含氮杂环化合物的制备方法, 该方法由化合物1A和化合物2a发生偶联反应后, 依次进行脱保护、酰胺化和脱保护反应, 共四步制得目标化合物。该方法反应路线短、条件温和、操作简单、后处理方便、收率高、纯度高, 适合工业化放大生产。

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

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

一种含氮杂环化合物的制备方法

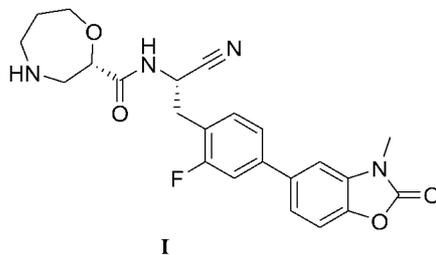
技术领域

本发明涉及一种含氮杂环化合物的制备方法。

5 背景技术

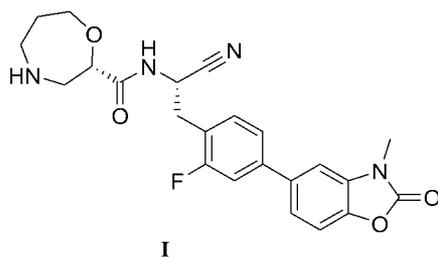
二肽基肽酶 1(Dipeptidyl peptidase 1, DPP1), 又名组织蛋白酶 C, 是溶酶体木瓜蛋白酶家族的一种半胱氨酰蛋白酶, 参与细胞内蛋白质降解。在中性粒细胞成熟过程中, DPP1 通过切割目标蛋白 N 末端二肽从而激活中性粒细胞丝氨酸蛋白酶(NSPs), 包括中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE), 蛋白酶 3(proteinase 3, Pr3) 10 和组织蛋白酶 G(cathepsin G, CatG)。DPP1 与多种炎症性疾病相关, 包括: Wegener 肉芽肿病, 类风湿性关节炎, 肺部炎症和病毒感染等疾病。研究显示抑制 DPP1 可对由中性粒细胞引起的高度炎症性肺部疾病具有很好的治疗效果, 如支气管扩张症, 慢性阻塞性肺病(COPD), 急性肺损伤等。因此, 通过靶向 DPP1, 抑制 NSPs 的过度活化, 可能对支气管扩张症具有潜在的治疗作用。

15 专利申请 PCT/CN2020/114500 制备了一种式(I)的 DPP1 小分子抑制剂, 该化合物显示了很高的 DPP1 抑制活性, 具有优异的生物利用度和药代动力学特征, 并且毒性小、安全性高, 拟用于治疗非囊性纤维化支气管扩张症、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、急性肺损伤和囊性纤维化支气管扩张症等肺部疾病。但是, 该专利记载的制备方法存在中间体纯化难度大, 需要多步过柱纯化, 很多反应条件不利于放大生产, 收率低, 20 成本高昂等缺点。因此, 有必要对其制备工艺进行改进, 以适应工业上的大规模生产。

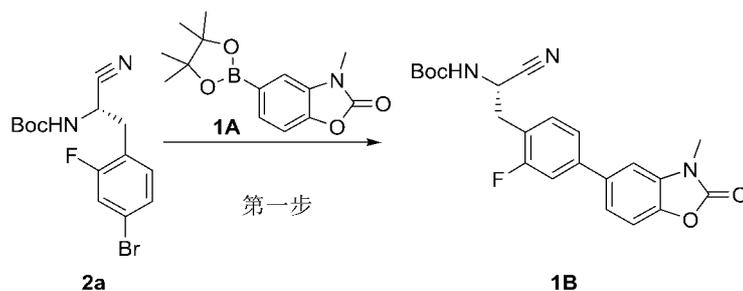


发明内容

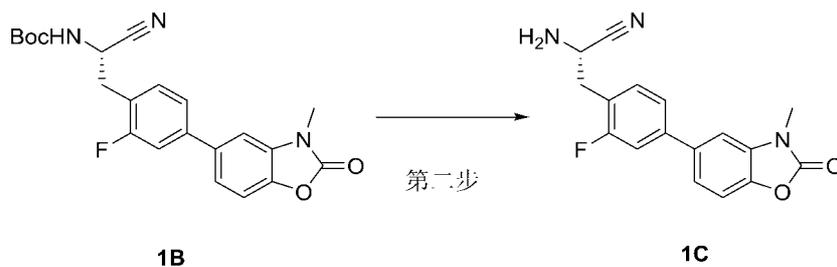
本发明提供了一种式(I)的化合物的制备方法,



其包括第一步：将化合物 2a 和化合物 1A 进行偶联反应制得中间体 1B；



以及第二步：将中间体 1B 进行脱保护制得中间体 1C 或其盐；



5

起始物化合物 2a 和 1A 可以参照现有的化学工具书、文献、专利等记载的方法加以合成，或者从商业中进行购买。例如专利 WO2015110826A1（50 页）中记载了化合物 1A 的制备方法，WO2016139355A1（52 页）中记载了化合物 2a 的制备方法。

第一步的偶联反应通常可以采用钯或者镍等催化剂在碱性条件下进行反应，所述钯或者镍试剂包括但不限于 NiCl₂、NiCl₂ diglyme（二甘醇二甲醚二氯化镍）、Ni(COD)₂、Pd(OAc)₂、PdCl₂、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(dppf)Cl₂、Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃、Pd(PhCN)₂Cl₂、PEPPSI-iPr、PdCl₂[P(Cy)₃]₂ 或 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂）中的一种或几种；制造碱性条件的碱性试剂包括但不限 K₃PO₄、K₂HPO₄、K₂CO₃、KHCO₃、Cs₂CO₃、Na₂CO₃、NaHCO₃、KF、乙酸钠、乙酸钾、吡啶、三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺、或它们的水溶液中的一种或几种；

在一些具体实施方式中，所述第一步包括将化合物 2a 和化合物 1A 溶于有机溶剂中，所述有机溶剂能够溶解反应物即可，包括但不限于乙腈、甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃、1,4-二氧六环中

的一种或几种，再加入选自 K_3PO_4 、 K_2HPO_4 、 K_2CO_3 、 $KHCO_3$ 、 CS_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、 KF 、乙酸钠、乙酸钾、吡啶、三乙胺或 N,N -二异丙基乙胺、或其水溶液的一种或几种，加毕，加入选自 $NiCl_2$ 、 $NiCl_2 \cdot diglyme$ 、 $Ni(COD)_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PhCN)_2Cl_2$ 、PEPPSI-iPr、
5 $PdCl_2[P(Cy)_3]_2$ 、和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 ($Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$) 中的一种或几种催化剂，氮气保护下，升温至 $80 \pm 5^\circ C$ 充分反应；然后，向反应液中加入纯化水或乙醇，或直接降温到 $5-55^\circ C$ ，过滤，干燥，得到中间体 1B；可选地，在过滤后将滤饼加入醇类溶剂，搅拌 10min~2h，再过滤、干燥，得到中间体 1B。未特殊说明时，醇类溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、
10 正丁醇等。在此反应条件下，该步骤反应速度快、转化率高、后处理简单、纯度高。

在一些具体实施方式中，第一步在加催化剂前先氮气置换，加完后再氮气置换一次，这样的目的在于充分除去反应体系中氧气、避免催化剂失活。

在一些具体实施方式中，第一步反应的投料比范围为 2a: 1A: 钯剂=1: 1.0~3.0: 0.001~0.2，优选为 2a: 1A: 钯剂=1: 0.95~1.20: 0.001~0.03，碳酸钾的加入量范围为
15 2a: K_2CO_3 =1.0: 1.5~8.0，优选为 2a: K_2CO_3 =1.0: 2.0~3.0。

在一些具体实施方式中，第二步：将中间体 1B 和酸加入有机溶剂中，控温 $20 \sim 55^\circ C$ 充分反应；然后过滤得到中间体 1C 或其盐，可选地再将滤饼加入有机溶剂中，升温至 $80 \pm 5^\circ C$ ，搅拌 1~5 小时，降温至 $20 \pm 5^\circ C$ ，搅拌，过滤，干燥，得到中间体 1C 或其盐；其中，所述酸选自硫酸、磷酸、甲酸、三氟乙酸、苯磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸
20 酸一水合物中的一种或几种，所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、醋酸异丙酯、乙酸乙酯、甲苯、丙酮、甲基异丁酮、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙腈中的一种或几种；

脱 Boc 保护反应通常将中间体和酸溶于有机溶剂中，控制在一定温度反应即可，所述酸包括但不限于硫酸、磷酸、甲酸、三氟乙酸、苯磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸一
25 水合物等，所述有机溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、醋酸异丙酯、乙酸乙酯、甲苯、丙酮、甲基异丁酮、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙腈等，所述温度大致为 $0^\circ C \sim 80^\circ C$ 。

在本发明一些具体实施方式中，第二步将中间体 1B 和对甲苯磺酸一水合物加入乙腈中，控温 $25 \pm 5^\circ C$ 充分反应；然后过滤，再将滤饼加入乙腈中，升温至 $80 \pm 5^\circ C$ ，

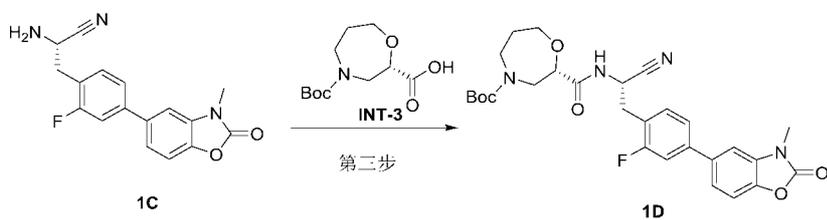
搅拌 1~5 小时，降温至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，搅拌，过滤，干燥，得到中间体 1C 或其盐。

本发明第二步反应优选采用对甲苯磺酸一水合物加为酸，在乙腈中反应，其优点在于反应速度快，反应结束产物直接析出，过滤即可得到产物，操作简单，其后处理再次在乙腈中高温搅拌的优点在于热打浆后除杂效果好，产品不易吸潮。

- 5 在一些具体实施方式中，第二步反应的投料摩尔比为 1B: 酸=1: 1.0~5.0；在一些实施例中优选为 1B: 酸=1: 1.5~3.0。

在一些具体实施方式中，本发明式(I)的制备方法还包括

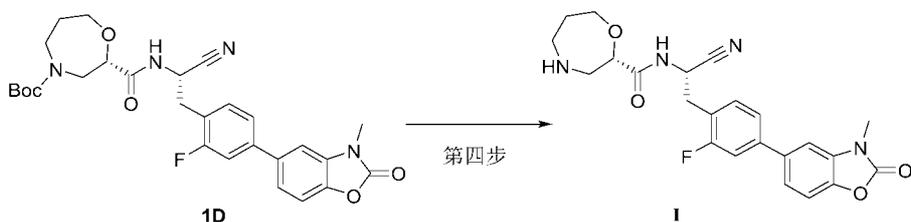
第三步：将中间体 1C 或其盐、与化合物 INT-3 或其盐进行酰胺化反应制得中间体 1D；



10

；或/和

第四步：中间体 1D 在酸性条件下脱保护得到化合物(I)或其盐；



第三步酰胺化反应通常在缩合剂和碱性条件下脱水反应即可。

- 15 在一些具体实施方式中，所述第三步将中间体 1C 或其盐、与化合物 INT-3 或其盐加入到有机溶剂中，再加入有机胺，加毕，氮气保护下，控温 $5\sim 20^{\circ}\text{C}$ 加入酸胺缩合剂，加毕，保温 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 充分反应；然后，将反应液用氯化钠溶液洗涤，分液，有机相中加入药用炭或活性炭，搅拌，过滤，有机相加入无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到中间体 1D；

- 20 所述有机溶剂选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、二氯甲烷、丙酮、甲基异丁酮、醋酸异丙酯、乙酸乙酯中的一种或几种；

所述有机胺选自三乙胺、2,6-二甲基吡啶、吡啶、DBU、N,N-二异丙基乙胺中的一种或几种；

所述酸胺缩合剂选自 HATU、COMU、EDCI、BOP、丙基磷酸酐中的一种或几种。

5 在一些具体实施方式中，所述第三步的物料比范围为 1C: INT-3=1: 0.9~3.0，优选为 1C: INT-3=1: 1.0~1.5，缩合剂用量范围通常为 1C: 缩合剂=1: 1.0~5.0，优选为 1C: 缩合剂=1: 1.2~2.0。

在一些具体实施方式中，所述第三步，将反应液用氯化钠溶液洗涤前先依次用碱性水溶液和酸性水溶液洗涤；所述碱性水溶液选自磷酸钾溶液、碳酸钾溶液、碳酸氢钾溶液、碳酸钠溶液、碳酸氢钠溶液中的一种或几种。该洗涤步骤的目的在于通过酸洗和碱性洗涤除去未反应完 1C 或 INT-3。

10 第四步脱保护反应通常用在有机溶剂中酸性条件下发生脱保护反应即可。

在一些具体实施方式中，所述第四步将中间体 1D 和酸性试剂加入有机溶剂中，加毕，保温 $25\pm 5^\circ\text{C}$ 充分反应，然后将反应液控制料温在 25°C 以下滴加碱，加毕，再降温至 $10\pm 5^\circ\text{C}$ 析晶，过滤，干燥，得到化合物(I)；可选地，在过滤后，滤饼用纯化水洗涤，再将滤饼加入乙醇中，于 $20\pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌，过滤，干燥，得到化合物(I) 或其盐。

15 第四步反应采用上述条件的优点在于脱保护结束后，调碱，产物直接析出，过滤即得，后处理简单。

在一些具体实施方式中，第四步所述的酸性试剂选自盐酸、硫酸、磷酸、甲酸、三氟乙酸、苯磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸一水合物中的一种或几种，所述有机溶剂选自乙腈、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、醋酸异丙酯、乙酸乙酯、丙酮、甲基异丁酮、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚中的一种或几种，所述碱选自稀氨水、
20 LiOH、NaOH、KOH、 K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 KHCO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 中的一种或几种。

在一些具体实施方式中，第四步物料比范围为 1D: 酸=1.0: 1.0~6.0，优选为 1D: 酸=1.0: 2.0~4.0，滴加碱的用量为 1D: 碱=1.0: 2.0~10.0，优选为 1D: 碱=1.0: 3.0~6.0。

25 在一些具体实施方式中，第四步还包括精制步骤：将得到的化合物(I)进行重结晶，可用的重结晶试剂包括但不限于乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、醋酸异丙酯、乙酸乙酯、丙酮、甲基异丁酮、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、正庚烷、甲基叔丁基醚、二甲基亚砜、N-甲基吡咯烷酮及其混合溶剂。

在一些具体实施方式中，第四步精制步骤为：将得到的化合物(I)加入到无水乙醇

-水、乙腈-水、乙腈-甲醇、乙腈-异丙醇、乙腈-叔丁醇、乙腈-正丁醇、或乙腈-无水乙醇混合溶液中，加热至 $75\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，搅拌至溶清，可选地进行热过滤，滤液在搅拌下降温析晶，过滤，干燥，得到精制的化合物(I)。

5 在一些具体实施方式中，精制步骤粗品和溶剂的料液体积比范围为 1.0: 10.0~40.0，优选为 1.0: 12.0~20.0。

在一些具体实施方式中，第四步在搅拌下降温析晶分两步进行，先降温至 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，保温析晶 20min~1.5 小时，再降温至 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 保温析晶 1~3 小时。分步析晶的优点在于除杂效果好、收率高。

10 本发明所述的充分反应是指，取样进行 HPLC 监控，主要原料含量 $\leq 1.0\%$ 的一种反应状态。

本发明的盐是指酸性化合物与有机碱或无机碱形成的、或者碱性化合物与有机酸或无机酸形成的盐，例如三乙醇胺盐、二乙醇胺盐、单乙醇胺盐、碳酸盐、碳酸氢盐、氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。

15 盐的制备是本领域所熟知的，例如将化合物在溶剂中与酸或碱反应，通过析出、过滤等方式分离出相应的盐即可。同样地，采用盐替代游离酸或游离碱进行化学反应也是本领域所熟知的，本发明在阐述某一化合物进行一类反应制备另一物质时，包括采用其盐形式参与反应，产物也包括以盐形式获得。如果产物是盐，将其溶于溶剂中，加入相对应的酸或碱进行中和，游离出化合物后，采用常规的一些后处理即可获得游
20 离的化合物。

本发明的制备方法，整个工艺路线操作十分简便，每步中间体合成收率较高，大大提高总收率，进而缩减了生产成本。整个合成工艺中间产品都可结晶纯化，纯度高，收率高，适宜大规模工业化生产。

25 未特殊说明时，本发明的操作按照本领域常规操作完成，本领域的参考书和专著，详细介绍了可用于制备本文所述化合物的反应物的合成，或提供了描述该制备方法的文章以供参考。这些参考书和专著包括：“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic
30 Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic

Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992; Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry” 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and “Chemistry of Functional Groups” John Wiley & Sons, in 73 volumes。

具体实施方式

以下将通过实施例对本发明的内容进行详细描述。实施例中未注明具体条件的，按照常规条件的实验方法进行。所举实施例是为了更好地对本发明的内容进行说明，但并不能理解为本发明的内容仅限于所举实例。本领域常规技术人员根据上述发明内容对实施方案进行非本质的改进和调整，仍属于本发明的保护范围。

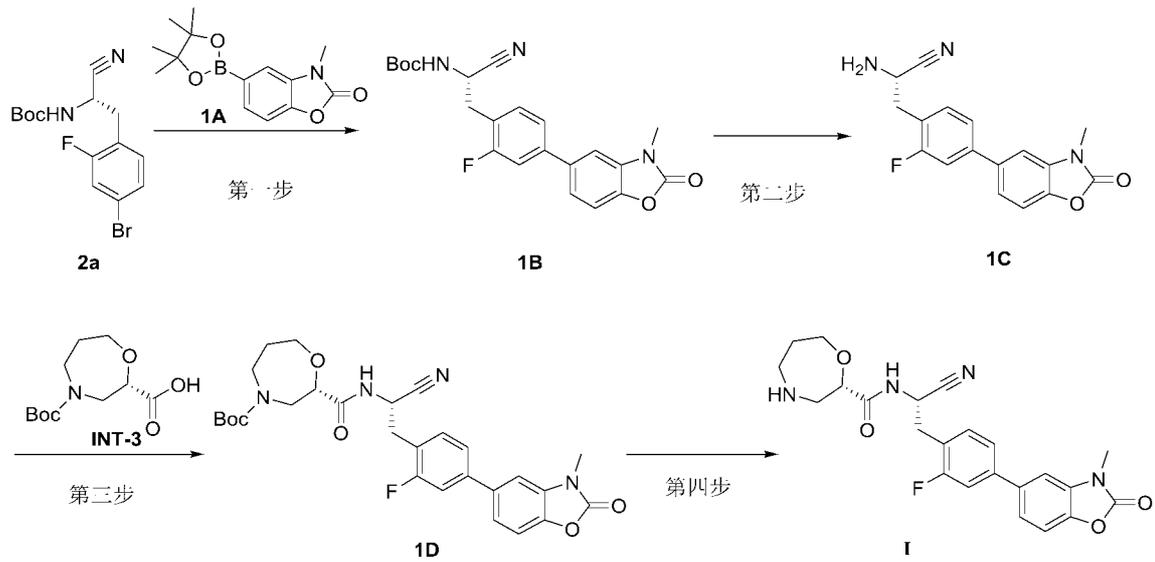
检测方法

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或(和)质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10-6(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用(Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300)核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO-d₆)，氘代氯仿 (CDCl₃)，氘代甲醇 (CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI))；

HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100 × 4.6 mm, 3.5 μ M)。

化合物的制备

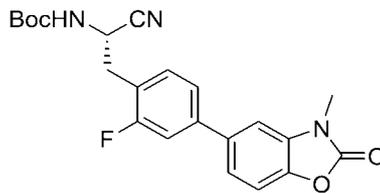


本发明通过将化合物 1A 和化合物 2a 发生偶联反应后，依次进行脱保护、酰胺化和脱保护反应，共四步制得目标化合物，路线短、条件温和、操作简单、后处理方便、收率高、纯度高，适合工业化放大生产。目标化合物 I 活性好，生物利用度高，毒副作用小，具有成药潜能。

实施例 1

叔丁基(S)-(1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]恶唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酸酯 (1B)

tert-butyl(S)-(1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamate (1B)



方法一：

向 50L 反应釜中，搅拌下加入 10.005 kg 1,4-二氧六环、1.600 kg 化合物 1A（参考专利 WO2015110826A1 的方法）和 2.000 kg 化合物 2a（参考专利 WO2016139355A1 的方法），再加入 6.605 kg 碳酸钾水溶液（1.600 kg 碳酸钾溶于 5.005kg 纯化水中）。加毕，氮气置换三次。加入 100.0g [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物，氮气置换一次。氮气保护下，将反应液升温至 $80\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应约 2 小时后，取样 HPLC

监控，中控目标值化合物 2a 含量 \leq 1.0%，停止反应。

向反应液中加入 5.000 kg 纯化水，降温至 $10\pm 5^\circ\text{C}$ ，加入 10.005 kg 纯化水， $10\pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌析晶约 1 小时，过滤，滤饼用 2.500 kg 纯化水/次 洗涤两次，收集滤饼。将 12.605 kg 无水乙醇及滤饼加入到 50L 反应釜中，于 $20\pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌约 0.5 小时，过滤，滤饼用

5 1.000 kg 无水乙醇/次洗涤两次，收集滤饼。

干燥：滤饼于 $55\pm 5^\circ\text{C}$ 、真空 \leq -0.07MPa 干燥约 16 小时，收料得 2.143 kg 中间体 1B，收率为 89.4%，HPLC: 95.91%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (s, 1H), 7.72 – 7.30 (m, 6H), 4.72 (s, 1H), 3.41 (d, 3H), 3.09-3.21(m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

10 LCMS $m/z = 356.1[\text{M}-56+\text{H}]^+$ 。

方法二：

向 1L 反应瓶中，搅拌下加入 100g 乙腈、20.15 g 化合物 1A 和 16.02 g 化合物 2a，再加入 16.57 g 碳酸钾水溶液（16.53 g 碳酸钾溶于 40 g 纯化水中）。加毕，氮气置换三次。加入 0.83g [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物。氮气保护

15 下，将反应液升温至 $80\pm 5^\circ\text{C}$ 反应约 2 小时后，停止反应。

将反应液降温至 $50\pm 5^\circ\text{C}$ ，加入 80g 无水乙醇，析晶约 1 小时，过滤，滤饼用 20g 无水乙醇洗涤，收集滤饼。

干燥：滤饼于 $55\pm 5^\circ\text{C}$ 、真空 \leq -0.07MPa 干燥约 16 小时，收料得 24.41g 中间体 1B，收率为 83.0%。

20 方法三：

向 20L 反应釜中，搅拌下加入 5.5 kg 1,4-二氧六环、0.551 kg 化合物 1A 和 0.434 kg 化合物 2a，再加入 1.744 kg 碳酸钾水溶液(0.444 kg 碳酸钾溶于 1.30 kg 纯化水中)。加毕，氮气置换三次。加入 208g [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物。氮气保护下，将反应液升温至 $80\pm 5^\circ\text{C}$ 反应约 3 小时后，停止反应。

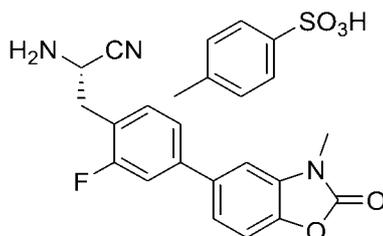
25 向反应液降温至 $20\pm 5^\circ\text{C}$ ，搅拌析晶约 1 小时，过滤，滤饼用 1.0 kg 纯化水/次洗涤两次，收集滤饼。将 3.2 kg 无水乙醇及滤饼加入到 20 L 反应釜中，升温 $70\pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌约 1.5 小时，降至室温，过滤，滤饼用 1.20 kg 无水乙醇洗涤，收集滤饼。

干燥：滤饼于 $55\pm 5^\circ\text{C}$ 、真空 \leq -0.07MPa 干燥约 18 小时，收料得 0.435 kg 中间体 1B，收率为 74.0%。

实施例 2

(S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]恶唑-5-基)苯基)丙腈 4-甲基苯磺酸盐 (1C 的甲磺酸盐)

(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)propanenitrile 4-methylbenzenesulfonic acid (1C 4-methylbenzenesulfonic acid)



方法一:

向 50L 玻璃反应釜中, 搅拌下加入 16.785 kg 乙腈、2.1381 kg 中间体 1B 和 2.950 kg 对甲苯磺酸一水合物。加毕, 控温 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应约 2 小时后取样 HPLC 监控, 中控
10 目标值中间体 1B 含量 $\leq 1.0\%$, 停止反应。

过滤, 滤饼用 1.670 kg 乙腈洗涤, 收集滤饼。将 2.1381 kg 乙腈及滤饼加入到反应釜中, 升温至 $80\pm 5^{\circ}\text{C}$, 搅拌 3 小时。再降温至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$, 搅拌 1 小时。过滤, 滤饼用 1.670 kg 乙腈洗涤, 收集滤饼。

干燥: 滤饼于 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、真空 $\leq 0.07\text{MPa}$ 干燥约 16 小时。收料得 2.141kg 中间体
15 1C 的甲磺酸盐, 收率为 85.5%, HPLC: 99.43%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 3H), 7.70 – 7.37 (m, 8H), 7.13 (d, 2H), 4.90 (dd, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.29 (s, 3H)。

LCMS $m/z = 312.2$ $[\text{M}-172+\text{H}]^+$ 。

方法二:

20 向 1L 反应瓶中, 搅拌下加入 400 g 乙腈、50.30 g 中间体 1B 和 69.30 g 对甲苯磺酸一水合物。加毕, 控温 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应约 1 小时后取样 HPLC 监控, 中控中间体 1B 含量 $\leq 1.0\%$, 停止反应。过滤, 滤饼用 10g 乙腈洗涤, 收集滤饼。

干燥: 滤饼于 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、真空 $\leq 0.07\text{MPa}$ 干燥约 24 小时。收料得 55.70g 中间体 1C 的甲磺酸盐, 收率为 95.0%。

25 方法三:

向 0.5L 反应瓶中, 搅拌下加入 160 g 乙腈、20.3 g 中间体 1B 和 17.8 g 浓盐酸。

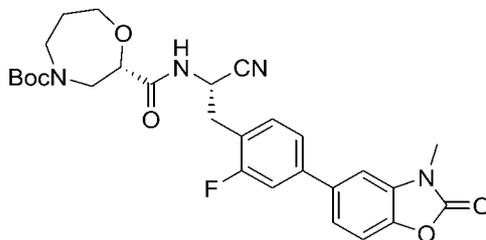
加毕，控温 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应约 2 小时后取样 HPLC 监控，中控中间体 1B 含量 $\leq 1.0\%$ ，停止反应。过滤，滤饼用 10g 乙腈洗涤，收集滤饼。

干燥：滤饼于 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、真空 $\leq -0.07\text{MPa}$ 干燥约 18 小时。收料得 14.4g 中间体 1C 的盐酸盐，收率为 85.0%，易吸潮。

5 实施例 3

叔丁基(S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]恶唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸酯 (1D)

tert-butyl(S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (1D)



10

方法一：

向 50L 反应釜中，搅拌下加入 19.060 kg 乙酸乙酯、2.1413 kg 中间体 1C 和 1.1300 kg INT-3（购买于南京药石科技股份有限公司），再加入 1.725 kg N,N-二异丙基乙胺。加毕，氮气保护下，将反应液降温到 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，控温 $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ 滴加 4.240 kg 丙基磷酸酐，加毕，保温 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应约 2 小时后，取样 HPLC 监控，中控目标值中间体 1C 含量 $\leq 1.0\%$ ，停止反应。

15

将反应液依次用碳酸氢钠溶液(1.070 kg 碳酸氢钠溶于 20.350 kg 水)、柠檬酸溶液(2.150 kg 柠檬酸一水合物溶于 19.275 kg 水)、氯化钠洗涤(4.300 kg 氯化钠溶于 17.135 kg 水)。有机相中加入 0.210 kg 药用炭，搅拌约 0.5 小时。垫 0.540 kg 硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯 1.905 kg 洗涤。向有机相加入 1.070 kg 无水硫酸钠，干燥约 0.5 小时。过滤，用乙酸乙酯 1.905 kg 洗涤滤饼，合并滤液。

20

滤液在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 减压浓缩至无明显馏分流出，得到 2.385 kg 中间体 1D (超重、按照收率 100% 计算此量)。直接用于下一步反应，HPLC: 99.09%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 7.01 (m, 7H), 5.18 (s, 1H), 4.25 – 3.94 (m, 3H), 3.54 (dd, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.39 – 3.04 (m, 4H), 1.99 (d, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 9H)。

25

LCMS $m/z = 483.2$ $[\text{M}-56+1]^+$ 。

方法二：

向 2L 反应瓶中，搅拌下加入 1.3 kg 二氯甲烷、120.03 g 中间体 1C 和 108.76 g INT-3，再加入 149.55 g N,N-二异丙基乙胺。加毕，将反应液降温到 $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，分批加入 190.47 g HATU，加毕，保温 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应约 16 小时后停止反应。

- 5 将反应液依次用碳酸氢钠溶液、柠檬酸溶液、氯化钠洗涤。向有机相加入 1.0kg 无水硫酸钠，干燥约 0.5 小时。过滤，用二氯甲烷 1.905 kg 洗涤滤饼，合并滤液。

滤液在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 减压浓缩至无明显馏分流出，得到 221.30 g 中间体 1D (超重、按照收率 100% 计算此量)。直接用于下一步反应。

方法三：

- 10 向 1L 反应瓶中，搅拌下加入 800g 乙酸乙酯、100.0g 中间体 1C 和 53.26g INT-3，再加入 80.11g N,N-二异丙基乙胺。加毕，氮气保护下，将反应液降温到 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，控温 $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ 滴加 197.66g 丙基磷酸酐，加毕，保温 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应约 2 小时后，取样 HPLC 监控，中控目标值中间体 1C 含量 $\leq 1.0\%$ ，停止反应。

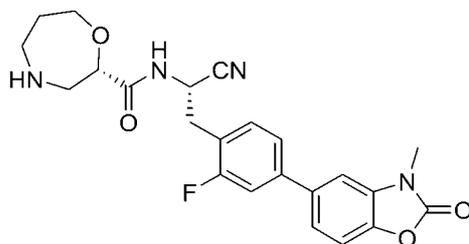
- 15 将反应液依次用碳酸氢钠溶液、柠檬酸溶液、氯化钠洗涤。向有机相加入 200g 无水硫酸钠，干燥约 0.5 小时。过滤，用乙酸乙酯 50g 洗涤滤饼，合并滤液。

滤液在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 减压浓缩至无明显馏分流出，得到 115.08g 中间体 1D (超重、按照收率 100% 计算此量)。直接用于下一步反应。

实施例 4

- 20 (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]恶唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺(化合物 I)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (化合物 I)



方法一：

- 25 向装有中间体 1D (实施例 3 方法一) 浓缩物的 50L 双层玻璃反应釜中，搅拌下加入 9.305 kg 乙腈、2.530 kg 对甲苯磺酸一水合物。加毕，保温 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应约 2 小时

后取样 HPLC 监控，中控目标值中间体 1D 含量 \leq 1.0%，停止反应。

将反应液降温到 $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，滴加稀氨水(1.075 kg 氨水与 36.000 kg 纯化水混合)，滴加过程中控制料温 25°C 以下。加毕，再降温至 $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ 析晶 2 小时。过滤，滤饼用 11.930 kg 纯化水洗涤。将滤饼和 14.890 kg 乙醇加入至 50L 双层玻璃反应釜中，于
5 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌 0.5 小时，过滤，滤饼用 1.860 kg 乙醇洗涤，收集滤饼。滤饼于 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、真空度 \leq -0.07MPa 干燥约 13 小时，收料得 1.6627 kg 化合物 I 粗品，收率为 85.6%。

精制：100 L 反应釜中，搅拌下加入 9.100 kg 乙腈、9.220 kg 无水乙醇和 1.6627 kg 化合物 I 粗品，加热至内温 $75\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，搅拌至溶清，趁热过滤。滤液转入 100L 反应釜中(滤液若有产品析出，应加热溶清)，搅拌下降温至 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，保温至析出明显固体，
10 再保温搅拌约 0.5 小时。再降温至 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 保温析晶 2 小时。过滤，滤饼用 1.300 kg 乙醇洗涤，收集滤饼。

干燥：滤饼于 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、真空度 \leq -0.07MPa 干燥约 25 小时，得 1.4060 kg 化合物 I，收率 84.6%。总收率 55.0%(以化合物 2a 计)，HPLC：99.93%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.46
15 (t, 2H), 7.39 (d, 1H), 5.06 (q, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.87 (ddd, 1H), 3.73 (ddd, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.78 (ddd, 1H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.84 – 1.63 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 439.2$ $[\text{M}+1]^+$ 。

方法二：

20 100L 双层玻璃反应釜中，搅拌下加入 19.26 kg 乙腈、3.712 kg 对甲苯磺酸一水合物和 3.500kg 中间体 1D。加毕，保温 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应约 2 小时后取样 HPLC 监控，中控目标值中间体 1D 含量 \leq 1.0%，停止反应。

将反应液浓缩至约 20L 反应体积，降温到 $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，加入稀氨水(4.0 kg 氨水与 56.00kg 纯化水混合)。加毕，再降温至 $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ 析晶 0.5 小时。过滤，滤饼用 5kg 纯化
25 水洗涤，收集滤饼。滤饼于 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、真空度 \leq -0.07MPa 干燥约 72 小时，收料得 2.552 kg 化合物 I 粗品。

精制：100 L 反应釜中，搅拌下加入 19.63 kg 异丙醇和 1.6627 kg 化合物 I 粗品，加热至内温 $75\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，搅拌约 2 小时，再降温至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 保温析晶约 16 小时。过滤，滤饼用 1.300 kg 异丙醇洗涤，收集滤饼。

30 干燥：滤饼于 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、真空度 \leq -0.07MPa 干燥约 24 小时，得 2.344.2 kg 化合物

I, 收率 82.3%。

生物测试

1、体外 DPP1 酶活检测实验

终浓度 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的重组人 DPP1 酶(R&D Systems , Cat.No 1071-CY)与终浓度 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 重组人组织蛋白酶 L(R&D System, Cat.No 952-CY)混合后于室温孵育 1 小时, 使 DPP1 酶活化。活化后的 DPP1 酶稀释 100 倍, 于 384 孔板中加入 5 μL 不同浓度的化合物和 5 μL 稀释后的 DPP1 酶, 室温孵育 30 分钟。加入 10 μL 浓度为 20 μM 的底物 Gly-Arg-AMC(bachem, Cat.No I-1215)后, 继续室温孵育 60 分钟, 酶标仪检测荧光强度, 其中激发光为 380 nm, 发射光为 460 nm。运用 Origin2019 软件 DosResp 函数计算 IC50 值。

表 1 DPP1 抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ /nM
化合物 I	1.6

结论: 本发明化合物对于 DPP1 受体显示出很高的抑制活性。

2、大鼠药代动力学测试

1.1 试验动物: 雄性 SD 大鼠, 220 g 左右, 6~8 周龄, 6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

1.2 试验设计: 试验当天, 6 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h, 给药后 4h 给食。

表 2 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	INS1007	1	0.2	5	血浆	静脉
G2	3	化合物 I	1	0.2	5	血浆	
G3	3	INS1007	3	0.3	10	血浆	灌胃
G4	3	化合物 I	3	0.3	10	血浆	

静脉给药溶媒: 5%DMA+5%Solutol+90%Saline; 灌胃给药溶媒: 0.5%MC; 对照化合物 INS1007 即专利 WO2015110826A1 中的化合物 2, 按照专利方法制备。

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.1 ml, 置于 EDTAK2 离心管中,

5000rpm, 4 °C 离心 10min, 收集血浆。静脉组采血时间点: 0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h; 灌胃组采血时间点: 0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前, 所有样品存于-80°C。

表 3 测试化合物在大鼠血浆中的药代动力学参数

受试化合物	给药方式	CL(mL/min/kg)	Vdss(L/kg)	AUC0-t (hr*ng/mL)	F (%)
INS1007	静脉	2.08	0.738	8396	-
化合物 1	(1 mg/kg)	1.66	0.753	9503	-
INS1007	灌胃	-	-	22201	88.1
化合物 1	(3 mg/kg)	-	-	31159	>100

5 结论: 本发明化合物具有良好的生物利用度和药代动力学特征。

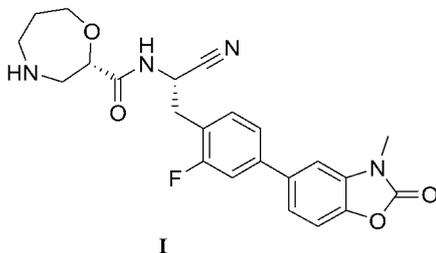
3. 大鼠 14 天口服重复给药毒性试验测试

10 将 SD 大鼠按体重随机分组, 分别为溶媒对照组 (0.5%MC)、INS1007 (30、100、300mg/kg) 组、化合物 I (30、100、300mg/kg) 组, 给药组每组 16 只, 溶媒对照组 10 只, 雌雄各半。每天经口灌胃给予相应浓度药物或溶媒, 连续给药 14 天, 恢复期 7 天。给药期间对各组进行一般症状观察, 体重和摄食量的检测, 给药期结束和恢复期结束, 分别对各组进行血液学、血清生化和大体解剖检测。

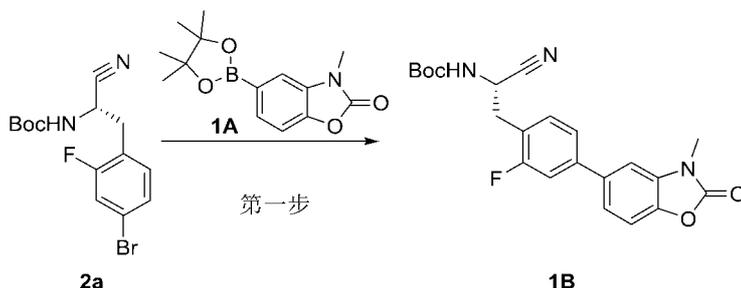
结论: 同等剂量下, 本发明化合物的毒性小于 INS1007, 安全性更高。

权利要求书

1. 一种式(I)所示的化合物的制备方法，



包括第一步：将化合物 2a 和化合物 1A 进行偶联反应制得中间体 1B；

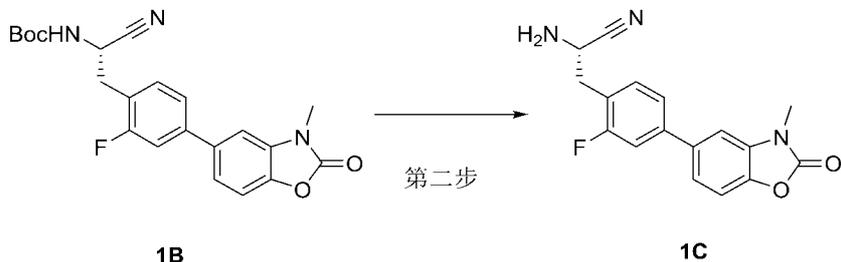


5

以及第二步：包括将中间体 1B 和酸加入有机溶剂中，控温 20~55℃充分反应，然后过滤得到中间体 1C 或其盐，可选地再将滤饼加入有机溶剂中，升温至 80±5℃，搅拌 1~5 小时，降温至 20±5℃，搅拌，过滤，干燥，得到中间体 1C 或其盐，

其中，所述酸选自硫酸、磷酸、甲酸、三氟乙酸、苯磺酸、甲磺酸和对甲苯磺酸一水合物中的一种或几种；所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、醋酸异丙酯、乙酸乙酯、甲苯、丙酮、甲基异丁酮、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙腈中的一种或几种；

10



1B

1C

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述第一步包括将化合物 2a 和化合物 1A 溶于有机溶剂中，再加入碱，加毕，氮气保护下，加入催化剂，升温至 80±5℃充分反应；然后，降温到 5~55℃，搅拌析晶，过滤，干燥，得到中间体 1B；可选地，在过滤后将滤饼加入醇类溶剂，搅拌 10min~2h，再过滤、干燥，得到中间

15

体 1B;

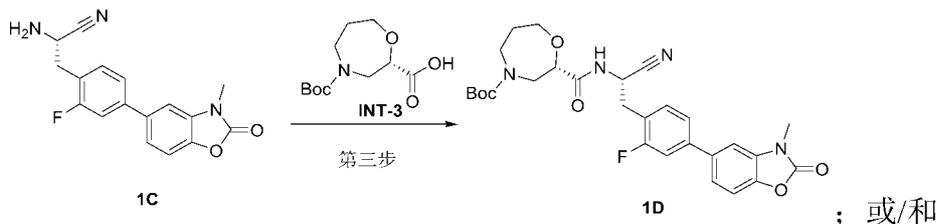
其中, 所述有机溶剂选自乙腈、甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃和 1,4-二氧六环中的一种或几种;

所述碱选自 K_3PO_4 、 K_2HPO_4 、 K_2CO_3 、 $KHCO_3$ 、 CS_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、
5 KF 、乙酸钠、乙酸钾、吡啶、三乙胺或 N,N -二异丙基乙胺、或它们的水溶液中的一种或几种;

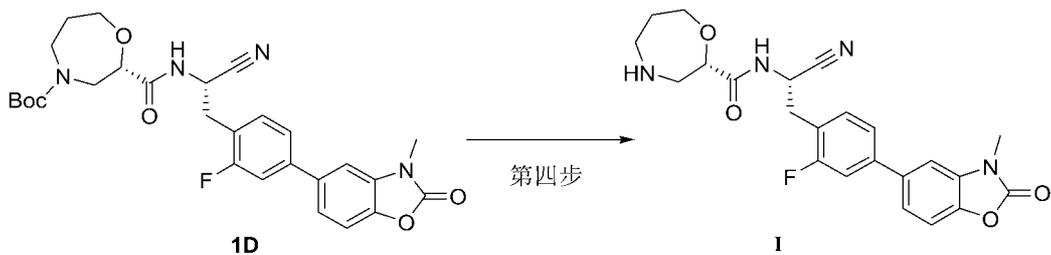
所述催化剂选自 $NiCl_2$ 、 $NiCl_2$ diglyme、 $Ni(COD)_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、
 $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PhCN)_2Cl_2$ 、PEPPSI-iPr、 $PdCl_2[P(Cy)_3]_2$ 、和[1,1'-
双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物中的一种或几种。

10 3. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于, 还包括

第三步: 将中间体 1C 或其盐、与化合物 INT-3 或其盐进行酰胺化反应制得中间
体 1D;



第四步: 中间体 1D 在酸性条件下脱保护得到化合物(I)或其盐;



15

4. 根据权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于, 所述第三步包括将中间体 1C
或其盐、与化合物 INT-3 或其盐加入到有机溶剂中, 再加入有机胺, 加毕, 氮气保护
下, 控温 $5\sim 20^\circ C$ 滴加酸胺缩合剂, 加毕, 保温 $25\pm 5^\circ C$ 充分反应; 然后, 将反应液用
氯化钠溶液洗涤, 分液, 有机相中加入活性炭或药用炭, 搅拌, 过滤, 有机相加入无
20 水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到中间体 1D 或其盐;

所述有机溶剂选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、 N,N -二甲基甲酰胺、
 N,N -二甲基乙酰胺、 N -甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、二氯甲烷、丙酮、甲基异丁酮、
醋酸异丙酯和乙酸乙酯中的一种或几种;

所述有机胺选自三乙胺、2,6-二甲基吡啶、吡啶、DBU 和 N,N-二异丙基乙胺中的一种或几种；

所述酸胺缩合剂选自 HATU、COMU、EDCI、BOP 和丙基磷酸酐中的一种或几种。

5 5. 根据权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于，所述第三步，将反应液用氯化钠溶液洗涤前先依次用碱性水溶液和酸性水溶液洗涤；

所述碱性水溶液选自磷酸钾溶液、碳酸钾溶液、碳酸氢钾溶液、碳酸钠溶液和碳酸氢钠溶液中的一种或几种；

10 所述酸性水溶液选自盐酸溶液、硫酸溶液、磷酸溶液和柠檬酸溶液中的一种或几种。

6. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，所述第四步包括将中间体 1D 和酸性试剂加入有机溶剂中，加毕，保温 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 充分反应，然后将反应液控制料温在 25°C 以下滴加碱，加毕，再降温至 $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ 析晶，过滤，干燥，得到化合物(I)；可选地，在过滤后，滤饼用纯化水洗涤，再将滤饼加入醇类试剂中，于 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌，
15 过滤，干燥，得到化合物(I)或其盐。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法，其特征在于，第四步所述的酸性试剂选自盐酸、硫酸、磷酸、甲酸、三氟乙酸、苯磺酸、甲磺酸和对甲苯磺酸一水合物中的一种或几种，所述有机溶剂选自乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、醋酸异丙酯、乙酸乙酯、丙酮、甲基异丁酮、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和甲基叔丁基醚中的一种或几种，所述碱选自稀氨水、LiOH、NaOH、KOH、 K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 KHCO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、或它们的水溶液中的一种或几种。
20

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的制备方法，其特征在于，还包括精制步骤：将得到的化合物(I)加入到无水乙醇-水、乙腈-水、乙腈-无水乙醇、乙腈-甲醇、乙腈-异丙醇、乙腈-叔丁醇、或乙腈-正丁醇溶液中，加热至 $75\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，搅拌至溶清，可选地进行
25 热过滤，滤液在搅拌下降温析晶，过滤，干燥，得到精制的化合物(I)。

9. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其特征在于，所述在搅拌下降温析晶分两步进行，先降温至 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，保温析晶 20min~1.5 小时，再降温至 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 保温析晶 1~3 小时。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/077408

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D413/12(2006.01)i; C07D267/10(2006.01)j

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

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)

WPI, CNTXT, CNKI, STN(REGISTRY, CAPLUS, CASREACT): HAISCO, DPP1, dipeptidyl peptidase, oxazepine, benzoxazol +, carboxamide, nitrile derivative, 海思科, 二肽基肽酶, 氧氮杂卓, 苯并恶唑, 甲酰胺, 脲衍生物, STN中反应式检索, reaction formula search in STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022042591 A1 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 03 March 2022 (2022-03-03) description, embodiment 1	1-9
PX	CN 114106005 A (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01 March 2022 (2022-03-01) description, paragraphs [0346]-[0361], embodiments 5-6, 8-11, 14-15 and 17	1-9
A	CN 105980367 A (ASTRAZENECA (SWEDEN) AB) 28 September 2016 (2016-09-28) description, paragraphs [0469]-[0476], and example 2	1-9
A	CN 102574830 A (ASTRAZENECA (SWEDEN) AB et al.) 11 July 2012 (2012-07-11) claims 1-10, and description, paragraphs [0028] and [0215]-[0238], embodiment 17	1-9
A	CN 101945851 A (ASTRAZENECA (SWEDEN) AB) 12 January 2011 (2011-01-12) claims 1-11, and description, paragraphs [0220]-[0294]	1-9

 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

“D” document cited by the applicant in the international application

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

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

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

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

“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

30 May 2023

Date of mailing of the international search report

06 June 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/077408

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022042591	A1	03 March 2022	TW	202214616	A	16 April 2022
				CA	3190610	A1	03 March 2022
				US	2023121807	A1	20 April 2023
				AU	2021330865	A1	27 April 2023
				EP	4129989	A1	08 February 2023
<hr/>							
CN	114106005	A	01 March 2022	None			
<hr/>							
CN	105980367	A	28 September 2016	LT	3097086	T	26 February 2018
				AU	2018202956	A1	17 May 2018
				AU	2018202956	B2	09 May 2019
				CA	2935625	A1	30 July 2015
				CA	2935625	C	18 October 2022
				PT	3323814	T	05 August 2020
				IL	252836	A0	31 August 2017
				US	2020247765	A1	06 August 2020
				US	11117874	B2	14 September 2021
				JP	2017503832	A	02 February 2017
				JP	6469711	B2	13 February 2019
				HRP	20201147	T1	11 December 2020
				PT	3097086	T	21 February 2018
				LT	3323814	T	26 October 2020
				ZA	201605856	B	26 February 2020
				PE	20161218	A1	27 November 2016
				US	2020017455	A1	16 January 2020
				US	10669245	B2	02 June 2020
				RS	56919	B1	31 May 2018
				NO	2699580	T3	24 February 2018
				AU	2015208932	A1	28 July 2016
				AU	2015208932	B2	16 February 2017
				AU	2015208932	B8	09 March 2017
				AU	2015208932	A8	25 May 2017
				SI	3097086	T1	30 April 2018
				CR	20160327	A	20 October 2016
				US	2023028726	A1	26 January 2023
				AU	2017200338	A1	02 February 2017
				AU	2017200338	B2	01 March 2018
				SI	3323814	T1	30 October 2020
				DOP	2016000175	A	15 August 2016
				HUE	052421	T2	28 April 2021
				US	2023033573	A1	02 February 2023
				IL	246614	B	28 February 2018
				HRP	20180116	T1	23 March 2018
				HK	1225730	B	15 September 2017
				ES	2658516	T3	12 March 2018
				US	2023069044	A1	02 March 2023
				ES	2808060	T3	25 February 2021
				MY	194850	A	19 December 2022
				AP	201609322	A0	31 July 2016
				PH	12016501439	B1	06 February 2017
				US	2017057938	A1	02 March 2017
				US	9815805	B2	14 November 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/077408

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2018251436 A1	06 September 2018
		US 10287258 B2	14 May 2019
		CY 1120049 T1	12 December 2018
		WO 2015110826 A1	30 July 2015
		TW 201612167 A	01 April 2016
		TWI 690517 B	11 April 2020
		NZ 734768 A	30 September 2022
		ZA 201800431 B	25 September 2019
		EP 3323814 A1	23 May 2018
		EP 3323814 B1	13 May 2020
		US 2023116721 A1	13 April 2023
		UY 35963 A	31 July 2015
		PL 3097086 T3	30 April 2018
		AU 2019202675 A1	16 May 2019
		AU 2019202675 B2	28 May 2020
		KR 20160111470 A	26 September 2016
		KR 102417684 B1	05 July 2022
		DK 3097086 T3	05 February 2018
		HK 1255870 A1	30 August 2019
		US 2023062646 A1	02 March 2023
		EA 201691375 A1	30 January 2017
		EA 032794 B1	31 July 2019
		RS 60639 B1	30 September 2020
		DK 3323814 T3	03 August 2020
		PL 3323814 T3	19 October 2020
		JP 2021046423 A	25 March 2021
		JP 7157791 B2	20 October 2022
		US 2023025351 A1	26 January 2023
		EP 3097086 A1	30 November 2016
		EP 3097086 B1	13 December 2017
		AR 099177 A1	06 July 2016
		US 2023115170 A1	13 April 2023
		US 2023085620 A1	23 March 2023
		CL 2016001889 A1	09 December 2016
		BR 112016016224 A2	08 August 2017
		BR 112016016224 B1	23 February 2023
		EP 3744714 A1	02 December 2020
		US 2021238152 A1	05 August 2021
		MX 2016009349 A	13 October 2016
		MX 368840 B	18 October 2019
		US 2015210655 A1	30 July 2015
		US 9522894 B2	20 December 2016
		HUE 038274 T2	29 October 2018
		JP 2022096662 A	29 June 2022
		NZ 722063 A	29 September 2017
		SG 11201606052 TA	30 August 2016
		SG 10201701056 QA	30 March 2017
		IL 265611 A	30 May 2019
		JP 2019070029 A	09 May 2019
		JP 6804570 B2	23 December 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/077408

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102574830	A	11 July 2012	CL	2011002787	A1	22 June 2012
				ZA	201108962	B	29 August 2012
				CO	6450612	A2	31 May 2012
				MX	2011011661	A	18 November 2011
				US	2010286118	A1	11 November 2010
				US	8193239	B2	05 June 2012
				UY	32611	A	31 December 2010
				IL	215615	A0	29 December 2011
				KR	20120034639	A	12 April 2012
				CA	2759581	A1	11 November 2010
				EA	201190235	A1	30 May 2012
				SG	175090	A1	28 November 2011
				AU	2010244218	A1	03 November 2011
				AU	2010244218	B2	19 July 2012
				CR	20110579	A	09 January 2012
				JP	2012526093	A	25 October 2012
				AR	076551	A1	22 June 2011
				EP	2427445	A1	14 March 2012
				WO	2010128324	A1	11 November 2010
				US	2012329775	A1	27 December 2012
				ECSP	11011439	A	30 December 2011
TW	201041889	A	01 December 2010				
CU	20110204	A7	15 March 2012				
				BRPI	1015540	A2	24 September 2019
CN	101945851	A	12 January 2011	DOP	2010000178	A	15 September 2010
				CR	11492	A	15 July 2010
				EP	2231597	A1	29 September 2010
				US	2009306042	A1	10 December 2009
				US	7902181	B2	08 March 2011
				WO	2009074829	A1	18 June 2009
				MX	2010006110	A	25 June 2010
				US	2011201581	A1	18 August 2011
				EA	201000958	A1	30 December 2010
				PE	20091100	A1	29 August 2009
				AU	2008334444	A1	18 June 2009
				AU	2008334444	B2	15 December 2011
				ZA	201004091	B	30 November 2011
				KR	20100098683	A	08 September 2010
				TW	200932725	A	01 August 2009
				JP	2011506421	A	03 March 2011
				UY	31524	A1	03 August 2009
				IL	205873	A0	30 November 2010
				CL	2008003694	A1	15 January 2010
				ECSP	10010245	A	30 July 2010
				CA	2706679	A1	18 June 2009
BRPI	0820665	A2	29 May 2018				
AR	069692	A1	10 February 2010				
CO	6280399	A2	20 May 2011				

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/077408

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D413/12(2006.01)i; C07D267/10(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D</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>WPI, CNTXT, CNKI, STN(REGISTRY, CAPLUS, CASREACT); HAISCO, DPP1, dipeptidyl peptidase, oxazepine, benzoxazol+, carboxamide, nitrile derivative, 海思科, 二肽基肽酶, 氧氮杂卓, 苯并恶唑, 甲酰胺, 腈衍生物, STN中反应式检索</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022042591 A1 (四川海思科制药有限公司) 2022年3月3日 (2022 - 03 - 03) 说明书实施例1</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 114106005 A (四川海思科制药有限公司) 2022年3月1日 (2022 - 03 - 01) 说明书第[0346]-[0361]段, 实施例5-6、8-11、14-15、17</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105980367 A (阿斯利康(瑞典)有限公司) 2016年9月28日 (2016 - 09 - 28) 说明书第[0469]-[0476]段, 实例2</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102574830 A (阿斯利康(瑞典)有限公司, 等) 2012年7月11日 (2012 - 07 - 11) 权利要求1-10, 说明书第[0028]、[0215]-[0238]段, 实施例17</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101945851 A (阿斯利康(瑞典)有限公司) 2011年1月12日 (2011 - 01 - 12) 权利要求1-11, 说明书第[0220]-[0294]段</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table> <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: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “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</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2022042591 A1 (四川海思科制药有限公司) 2022年3月3日 (2022 - 03 - 03) 说明书实施例1	1-9	PX	CN 114106005 A (四川海思科制药有限公司) 2022年3月1日 (2022 - 03 - 01) 说明书第[0346]-[0361]段, 实施例5-6、8-11、14-15、17	1-9	A	CN 105980367 A (阿斯利康(瑞典)有限公司) 2016年9月28日 (2016 - 09 - 28) 说明书第[0469]-[0476]段, 实例2	1-9	A	CN 102574830 A (阿斯利康(瑞典)有限公司, 等) 2012年7月11日 (2012 - 07 - 11) 权利要求1-10, 说明书第[0028]、[0215]-[0238]段, 实施例17	1-9	A	CN 101945851 A (阿斯利康(瑞典)有限公司) 2011年1月12日 (2011 - 01 - 12) 权利要求1-11, 说明书第[0220]-[0294]段	1-9
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	WO 2022042591 A1 (四川海思科制药有限公司) 2022年3月3日 (2022 - 03 - 03) 说明书实施例1	1-9																		
PX	CN 114106005 A (四川海思科制药有限公司) 2022年3月1日 (2022 - 03 - 01) 说明书第[0346]-[0361]段, 实施例5-6、8-11、14-15、17	1-9																		
A	CN 105980367 A (阿斯利康(瑞典)有限公司) 2016年9月28日 (2016 - 09 - 28) 说明书第[0469]-[0476]段, 实例2	1-9																		
A	CN 102574830 A (阿斯利康(瑞典)有限公司, 等) 2012年7月11日 (2012 - 07 - 11) 权利要求1-10, 说明书第[0028]、[0215]-[0238]段, 实施例17	1-9																		
A	CN 101945851 A (阿斯利康(瑞典)有限公司) 2011年1月12日 (2011 - 01 - 12) 权利要求1-11, 说明书第[0220]-[0294]段	1-9																		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																			
2023年5月30日	2023年6月6日																			
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																			
中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	韩涛																			
	电话号码 (+86) 010-53962236																			

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/077408

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	2022042591	A1	2022年3月3日	TW	202214616	A	2022年4月16日
				CA	3190610	A1	2022年3月3日
				US	2023121807	A1	2023年4月20日
				AU	2021330865	A1	2023年4月27日
				EP	4129989	A1	2023年2月8日
-----				-----			
CN	114106005	A	2022年3月1日	无			
-----				-----			
CN	105980367	A	2016年9月28日	LT	3097086	T	2018年2月26日
				AU	2018202956	A1	2018年5月17日
				AU	2018202956	B2	2019年5月9日
				CA	2935625	A1	2015年7月30日
				CA	2935625	C	2022年10月18日
				PT	3323814	T	2020年8月5日
				IL	252836	A0	2017年8月31日
				US	2020247765	A1	2020年8月6日
				US	11117874	B2	2021年9月14日
				JP	2017503832	A	2017年2月2日
				JP	6469711	B2	2019年2月13日
				HRP	20201147	T1	2020年12月11日
				PT	3097086	T	2018年2月21日
				LT	3323814	T	2020年10月26日
				ZA	201605856	B	2020年2月26日
				PE	20161218	A1	2016年11月27日
				US	2020017455	A1	2020年1月16日
				US	10669245	B2	2020年6月2日
				RS	56919	B1	2018年5月31日
				NO	2699580	T3	2018年2月24日
				AU	2015208932	A1	2016年7月28日
				AU	2015208932	B2	2017年2月16日
				AU	2015208932	B8	2017年3月9日
				AU	2015208932	A8	2017年5月25日
				SI	3097086	T1	2018年4月30日
				CR	20160327	A	2016年10月20日
				US	2023028726	A1	2023年1月26日
				AU	2017200338	A1	2017年2月2日
				AU	2017200338	B2	2018年3月1日
				SI	3323814	T1	2020年10月30日
				DOP	2016000175	A	2016年8月15日
				HUE	052421	T2	2021年4月28日
				US	2023033573	A1	2023年2月2日
				IL	246614	B	2018年2月28日
				HRP	20180116	T1	2018年3月23日
				HK	1225730	B	2017年9月15日
				ES	2658516	T3	2018年3月12日
				US	2023069044	A1	2023年3月2日
				ES	2808060	T3	2021年2月25日
				MY	194850	A	2022年12月19日
				AP	201609322	A0	2016年7月31日
				PH	12016501439	B1	2017年2月6日
				US	2017057938	A1	2017年3月2日
				US	9815805	B2	2017年11月14日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/077408

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)
		US 2018251436 A1	2018年9月6日
		US 10287258 B2	2019年5月14日
		CY 1120049 T1	2018年12月12日
		WO 2015110826 A1	2015年7月30日
		TW 201612167 A	2016年4月1日
		TWI 690517 B	2020年4月11日
		NZ 734768 A	2022年9月30日
		ZA 201800431 B	2019年9月25日
		EP 3323814 A1	2018年5月23日
		EP 3323814 B1	2020年5月13日
		US 2023116721 A1	2023年4月13日
		UY 35963 A	2015年7月31日
		PL 3097086 T3	2018年4月30日
		AU 2019202675 A1	2019年5月16日
		AU 2019202675 B2	2020年5月28日
		KR 20160111470 A	2016年9月26日
		KR 102417684 B1	2022年7月5日
		DK 3097086 T3	2018年2月5日
		HK 1255870 A1	2019年8月30日
		US 2023062646 A1	2023年3月2日
		EA 201691375 A1	2017年1月30日
		EA 032794 B1	2019年7月31日
		RS 60639 B1	2020年9月30日
		DK 3323814 T3	2020年8月3日
		PL 3323814 T3	2020年10月19日
		JP 2021046423 A	2021年3月25日
		JP 7157791 B2	2022年10月20日
		US 2023025351 A1	2023年1月26日
		EP 3097086 A1	2016年11月30日
		EP 3097086 B1	2017年12月13日
		AR 099177 A1	2016年7月6日
		US 2023115170 A1	2023年4月13日
		US 2023085620 A1	2023年3月23日
		CL 2016001889 A1	2016年12月9日
		BR 112016016224 A2	2017年8月8日
		BR 112016016224 B1	2023年2月23日
		EP 3744714 A1	2020年12月2日
		US 2021238152 A1	2021年8月5日
		MX 2016009349 A	2016年10月13日
		MX 368840 B	2019年10月18日
		US 2015210655 A1	2015年7月30日
		US 9522894 B2	2016年12月20日
		HUE 038274 T2	2018年10月29日
		JP 2022096662 A	2022年6月29日
		NZ 722063 A	2017年9月29日
		SG 11201606052 TA	2016年8月30日
		SG 10201701056 QA	2017年3月30日
		IL 265611 A	2019年5月30日
		JP 2019070029 A	2019年5月9日
		JP 6804570 B2	2020年12月23日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/077408

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	102574830	A	2012年7月11日	CL	2011002787	A1	2012年6月22日				
				ZA	201108962	B	2012年8月29日				
				CO	6450612	A2	2012年5月31日				
				MX	2011011661	A	2011年11月18日				
				US	2010286118	A1	2010年11月11日				
				US	8193239	B2	2012年6月5日				
				UY	32611	A	2010年12月31日				
				IL	215615	A0	2011年12月29日				
				KR	20120034639	A	2012年4月12日				
				CA	2759581	A1	2010年11月11日				
				EA	201190235	A1	2012年5月30日				
				SG	175090	A1	2011年11月28日				
				AU	2010244218	A1	2011年11月3日				
				AU	2010244218	B2	2012年7月19日				
				CR	20110579	A	2012年1月9日				
				JP	2012526093	A	2012年10月25日				
				AR	076551	A1	2011年6月22日				
				EP	2427445	A1	2012年3月14日				
				WO	2010128324	A1	2010年11月11日				
				US	2012329775	A1	2012年12月27日				
				ECSP	11011439	A	2011年12月30日				
				TW	201041889	A	2010年12月1日				
				CU	20110204	A7	2012年3月15日				
				BR- PI	1015540	A2	2019年9月24日				
				CN	101945851	A	2011年1月12日	DOP	2010000178	A	2010年9月15日
								CR	11492	A	2010年7月15日
								EP	2231597	A1	2010年9月29日
US	2009306042	A1	2009年12月10日								
US	7902181	B2	2011年3月8日								
WO	2009074829	A1	2009年6月18日								
MX	2010006110	A	2010年6月25日								
US	2011201581	A1	2011年8月18日								
EA	201000958	A1	2010年12月30日								
PE	20091100	A1	2009年8月29日								
AU	2008334444	A1	2009年6月18日								
AU	2008334444	B2	2011年12月15日								
ZA	201004091	B	2011年11月30日								
KR	20100098683	A	2010年9月8日								
TW	200932725	A	2009年8月1日								
JP	2011506421	A	2011年3月3日								
UY	31524	A1	2009年8月3日								
IL	205873	A0	2010年11月30日								
CL	2008003694	A1	2010年1月15日								
ECSP	10010245	A	2010年7月30日								
CA	2706679	A1	2009年6月18日								
BR- PI	0820665	A2	2018年5月29日								
AR	069692	A1	2010年2月10日								
CO	6280399	A2	2011年5月20日								