



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118541351 A

(43) 申请公布日 2024.08.23

(21) 申请号 202380016148.1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2023.01.10

G07D 207/34 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

G07D 453/04 (2006.01)

202210041776.2 2022.01.14 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/071604 2023.01.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/134677 ZH 2023.07.20

(71) 申请人 广东东阳光药业股份有限公司

地址 523808 广东省东莞市松山湖园区工业北路1号

(72) 发明人 阳传文 王建成 张英勋 丁小洪

(54) 发明名称

制备吡咯化化合物的方法及其中间体

(57) 摘要

涉及制备吡咯化化合物的方法及其中间体。所述吡咯化合物和/或其中间体可用于制备用作盐皮质激素受体拮抗剂的吡咯酰胺化合物。具体而言,所提供的制备方法条件温和,操作简单,安全可控,总收率高,适合工业生产。

(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7月20日 (20.07.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/134677 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 207/34 (2006.01) *C07D 453/04* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/071604

(22) 国际申请日: 2023年1月10日 (10.01.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210041776.2 2022年1月14日 (14.01.2022) CN

(71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司
(SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN];
中国广东省东莞市松山湖北部工业园,
Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 阳传文(YANG, Chuanwen); 中国广东省
东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科
技园, Guangdong 523871 (CN)。 王建成(WANG,
Jiancheng); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路
368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。
张英勋(ZHANG, Yingxun); 中国广东省东莞市长
安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong
523871 (CN)。 丁小洪(DING, Xiaohong); 中国
广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳
光科技园, Guangdong 523871 (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,
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, 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))。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING PYRROLE COMPOUND AND INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 制备吡咯化合物的方法及其中间体

(57) Abstract: The present application relates to a method for preparing a pyrrole compound and an intermediate thereof. The pyrrole compound and/or the intermediate thereof can be used for preparing a pyrrole amide compound serving as a mineralocorticoid receptor antagonist. Specifically, the provided preparation method has a mild preparation condition, is simple in operation, is safe and controllable, has high total yield, and is suitable for industrial production.

(57) 摘要: 涉及制备吡咯化合物的方法及其中间体。所述吡咯化合物和/或其中间体可用于制备用作盐皮质激素受体拮抗剂的吡咯酰胺化合物。具体而言, 所提供的制备方法条件温和, 操作简单, 安全可控, 总收率高, 适合工业生产。



WO 2023/134677 A1

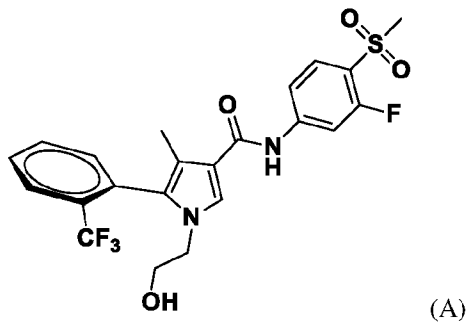
制备吡咯化合物的方法及其中间体

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体涉及制备吡咯化合物的方法，还涉及其中重要的中间体及其制备方法。本发明所述吡咯化合物和/或其中间体可用于制备用作盐皮质激素受体拮抗剂的吡咯酰胺化合物。

背景技术

国际专利申请 WO2021078135A1 公开了一类吡咯酰胺类化合物及其用途，该类化合物可以用作盐皮质激素受体拮抗剂，对醛甾酮过多症、高血压、慢性心力衰竭、心肌梗死的后遗症、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、慢性肾病、糖尿病肾病、肾衰竭、纤维化和/或中风等疾病具有潜在治疗功效。具体地，该国际申请公开了如式 (A) 所示的化合物，还公开了如下制备方法：以 4-甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯为原料经取代、水解、酰氯化、缩合、脱保护反应得到式 (A) 化合物的消旋化合物，再经手性柱拆分得到式 (A) 化合物。所述方法涉及手性拆分方法分离立体异构体，所述分离方法对仪器要求高、产率低、生产成本低且不适合工业生产；整体而言，该制备方法生产成本低、原子经济性差、环境污染大、反应条件较苛刻，不适合工业放大生产。



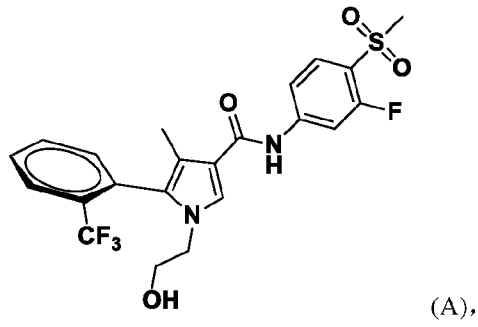
发明内容

本发明提供了可用于制备式 (A) 化合物的中间体及其制备方法；所述中间体包括本发明所述的各种通式和/或各结构式所示的吡咯化合物。

本发明涉及制备吡咯化合物的方法，同时还涉及所述方法中的重要中间体及其制备方法。本发明所述的制备方法条件温和，操作简单，安全可控，总收率高，适合工业化生产。

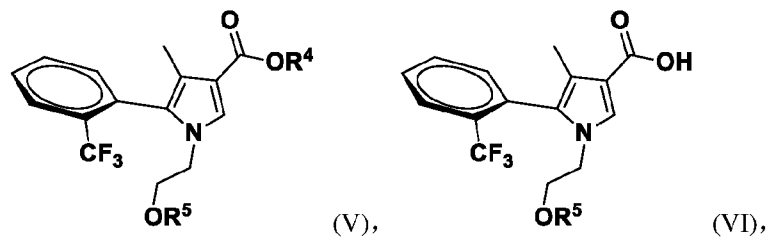
本发明所述方法制备得到的吡咯化合物可用于制备式 (A) 所示化合物。

一方面，本发明提供了一种制备式 (A) 化合物的方法，

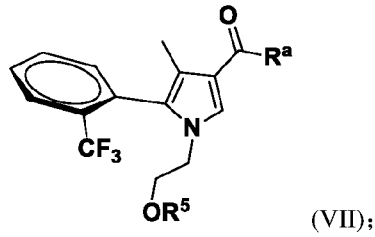


其中, 所述方法包括:

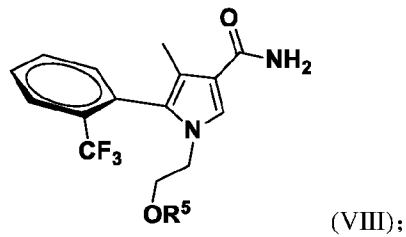
2a) 式 (V) 化合物经水解反应得到式 (VI) 化合物;



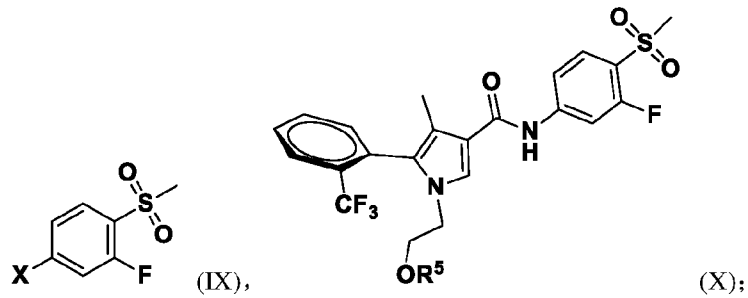
2b) 式 (VI) 化合物与二氯亚砷、草酰氯或 N,N' -羰基二咪唑 (CDI) 反应得到式 (VII) 化合物,



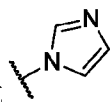
2c) 式 (VII) 化合物经氨解反应得到式 (VIII) 化合物,



2d) 式 (VIII) 化合物与式 (IX) 化合物反应得到式 (X) 化合物,



2e) 式 (X) 化合物经脱保护反应得到式 (A) 所示化合物;



其中, X 为 Br 或 I; R^a 为 Cl 或 ; R⁴ 和 R⁵ 具有本发明所描述的含义。

在一些实施方案中, 本发明所述步骤 2e) 的脱保护反应是在钨碳存在条件下于氢气氛围中进行的。

在一些实施方案中, 本发明所述步骤 2e) 的脱保护反应可以在酸性条件或酸性物质存在的条件下进行的。

在一些实施方案中, 本发明所述步骤 2e) 的脱保护反应是在路易斯酸存在的条件下进行的。在又一些实施方案中, 所述路易斯酸为氯化锌 (ZnCl₂)、四氯化钛或氯化铝等。

在另一些实施方案中, 所述酸性条件是指酸存在的条件, 所述酸为适用于所述脱保护反应的合适的酸, 包括但不限于盐酸、乙酸、三氟乙酸等; 优选地, 所述的酸为盐酸、乙酸、三氟乙酸或它们的溶液。

在又一些实施方案中, 在本发明步骤 2e) 中, 相对于式 (X) 所示化合物的质量, 所述酸的用量为 0.17 mL/g 至 0.34 mL/g。在又一些实施方案中, 本发明所述的酸为盐酸, 所述盐酸的用量为 0.17 mL/g 至 0.34 mL/g。在又一些实施方案中, 所述的盐酸是指氯化氢的水溶液。具体地, 所述盐酸的浓度为大于 1 mol/L; 优选地, 所述盐酸的浓度为 1 mol/L 至 12 mol/L; 优选地, 所述盐酸的浓度为 3 mol/L 至 12 mol/L。

在一些实施方案中, 本发明所述步骤 2e) 的脱保护反应的反应温度为 50°C-75°C; 优选地, 所述反应温度为 55°C-70°C。

在一些实施方案中, 本发明所述步骤 2e) 的脱保护反应可以在常压 (0.1 MPa) 条件下进行, 也可以在大于常压的条件下进行。在另一些实施方案中, 本发明所述步骤 2e) 的脱保护反应的压强是 0.1 MPa 至 3.8 MPa。在又一些实施方案中, 本发明所述步骤 2e) 的脱保护反应的压强是 0.8 MPa 至 3.8 MPa。

在一些实施方案中, 本发明所述步骤 2e) 的脱保护反应是在醇类溶剂中进行的, 所述醇类溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇或叔戊醇。优选地, 以式 (X) 所示化合物的质量为准, 所述醇类溶剂的用量可以是 10 mL/g。

在一些实施方案中, 本发明所述步骤 2e) 的脱保护反应后得到的粗品经重结晶纯化得到纯的式 (I) 所示化合物。在另一些实施方案中, 本发明所述重结晶是在乙醇和水的混合溶剂中进行的。在又一些实施方案中, 所述乙醇和水的体积比以是任意合适的比例, 包括但不限于 1:2-1:15。在另一些实施方案中, 本发明所述的重结晶可以在乙酸异丙酯和甲苯的混合溶剂中进行的。在又一些实施方案中, 所述乙酸异丙酯和甲苯的体积比可以是任意合适的比例, 包括但不限于 1:2-1:15; 具体地, 所述乙酸异丙酯和甲苯的体积比可以是 1:5。

本发明中所述式 (A) 所示化合物的纯化可以通过多次重结晶来实现, 每次重结晶的条件可以相同或不同。必要时候, 本发明所述式 (A) 所示化合物可以通过本领域其他常用的纯化方法来进一步去除杂质, 例如, 通过使用除钨硅胶和/或活性炭来去除残留的钨。所述重结晶可以是先将粗产物溶于良性溶剂中, 搅拌溶解后, 加入不良溶剂或者将粗产物的溶液加入到不良溶剂中, 搅拌析出固体。所述溶解过程可以在常

温条件下进行，也可以是在加热升温的条件下进行的。优选地，在使用良性溶剂溶解粗产物后可以先使用除钡硅胶和/或活性炭等手段去除杂质，然后再将粗产物的溶液加入到不良溶剂中析出固体。优选地，上述重结晶中，良性溶剂可以是乙醇或乙酸异丙酯，不良溶剂可以是水或甲苯。在一些实施例中，良性溶剂是乙醇，不良溶剂是水；优选地，所述乙醇和水的总的体积比可以为约 1:1.5 至约 1:15，具体地，可以为约 1:1.8 至约 1:15。在另一些实施例中，良性溶剂是乙酸异丙酯，不良溶剂是甲苯；优选地，所述乙酸异丙酯和甲苯的总的体积比可以为约 1:2 至约 1:15，具体地，可以为约 1:4 至约 1:5。

在一些实施方案中，R⁵为合适的羟基保护基，包括但不限于，烷基、烯基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、硅基烷基、取代或未取代的苄基等；优选地，R⁵为 C₁₋₄ 烷基或苄基，所述 C₁₋₄ 烷基和苄基分别任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代；更优选地，R⁵为苄基、对甲基苄基或对甲氧基苄基。

在一些实施方案中，所述步骤 2d) 的反应是在碱 1 的存在下进行的。优选地，所述的碱 1 为碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠、叔丁醇钾或磷酸钾。

在另一些实施方案中，所述碱 1 的用量为式 (VIII) 所示化合物的摩尔量的多倍，包括但不限于 1.2 倍至 6.0 倍；在又一些实施方案中，所述碱 1 的用量为式 (VIII) 所示化合物的摩尔量的 1.5 倍-3.0 倍，优选地为 1.5 倍至 2.0 倍。

在一些实施方案中，所述步骤 2d) 的反应是在催化剂的存在下进行的，所述催化剂为金属催化剂。

在另一些实施方案中，所述催化剂为钯催化剂。优选地，所述钯催化剂为 Pd₂(dba)₃、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ 或 Pd(OAc)₂。

在另一些实施方案中，所述催化剂的用量为式 (VIII) 所示化合物的摩尔量的 0.5%~5%，优选地为 1%~3%，更优选地为 1.5%~3%。

在一些实施方案中，所述步骤 2d) 的反应是在配体存在的条件下进行的。在另一些实施方案中，所述配体为 DMEDA、Xantphos、X-phos 或 S-phos。

在另一些实施方案中，所述配体的用量为式 (VIII) 所示化合物的摩尔量的 0.5%~5%，优选地为 1%~3%，更优选地为 1.5%~3%。

在一些实施方案中，所述步骤 2d) 的反应是在催化剂和配体的存在下进行的。在另一些实施方案中，所述催化剂和配体的摩尔比为 1:1。

在另一些实施方案中，所述催化剂为 Pd(OAc)₂，所述配体为 Xantphos、S-phos 或 X-phos；或者，所述催化剂为 Pd₂(dba)₃，所述配体为 Xantphos、S-phos 或 X-phos；或者，所述催化剂为 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂，所述配体为 Xantphos、S-phos 或 X-phos。

在另一些实施方案中，所述催化剂为 CuI，所述配体为 DMEDA，所述碱 1 为碳酸钾。

在一些实施方案中，所述步骤 2d) 的反应是在溶剂 1 中进行的，所述溶剂 1 为甲苯、二氧六环(Dioxane)、

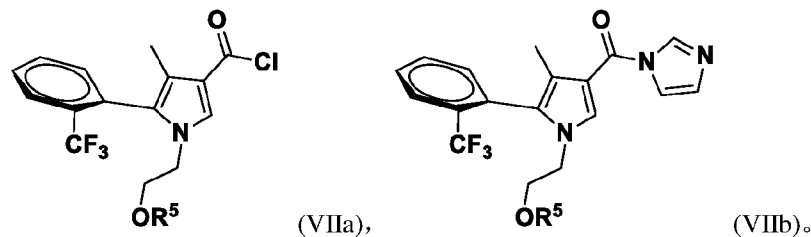
叔丁醇 (*t*-BuOH)、叔戊醇 (*t*-AmOH)、二甲醚 (DME)、环戊基甲醚 (CPME)、*N,N*-二甲基乙酰胺 (DMAC)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、水或它们的任意组合。

在一些实施方案中,所述步骤 2d) 的反应温度是 55°C-110°C,更优选地为 55°C-100°C,更优选地为 55°C-83°C。

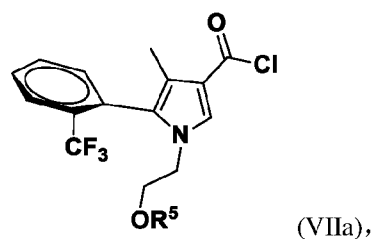
在一些实施方案中,按照本发明所述方法制备得到的式 (X) 化合物的粗产物可以通过纯化方法进行纯化。所述纯化方法包括但不限于重结晶、使用除钨硅胶和/或活性炭去除杂质等;必要时,可以进行多次重结晶。所述重结晶可以是先将粗产物溶于良性溶剂中,搅拌溶解后,加入不良溶剂或者将粗产物的溶液加入到不良溶剂中,搅拌析出固体。所述溶解过程可以在常温条件下进行,也可以是在加热升温的条件下进行的。优选地,在使用良性溶剂溶解粗产物后可以先使用除钨硅胶和/或活性炭等手段去除杂质,然后再将粗产物的溶液加入到不良溶剂中析出固体。在一些实施例中,良性溶剂是乙醇,不良溶剂是水;优选地,所述乙醇和水的总的体积比可以为约 1:1.5 至约 1:15,具体地,可以为约 1:1.8 至约 1:15。

在一些实施方案中,所述步骤 2b) 的反应是在 0°C 至室温条件下进行的。

在一些实施方案中,所述式 (VII) 化合物为式 (VIIa) 或 (VIIb) 所示化合物,



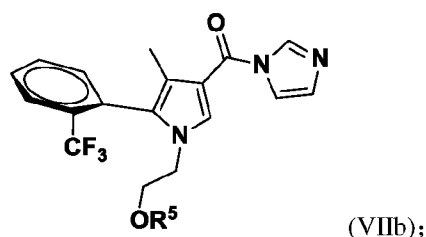
在一些实施方案中,所述步骤 2b) 中,式 (VI) 化合物与二氯亚砷或草酰氯反应得到式 (VIIa) 化合物,



其中,所述反应是在合适的溶剂中进行的。

在另一些实施方案中,所述合适的溶剂包括但不限于二氯甲烷 (DCM) 或四氢呋喃 (THF) 等。

在另一些实施方案中,所述步骤 2b) 中,式 (VI) 化合物与 *N,N'*-羰基二咪唑 (CDI) 反应得到式 (VIIb) 化合物,



其中，所述反应是在室温下于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 DMAC 等溶剂中进行的。

在一些实施方案中，所述步骤 2c) 的氨解反应是在氨基化试剂的存在下进行的。优选地，所述氨基化试剂为氨水或铵盐试剂；优选地，所述氨基化试剂为氨水、溴化铵或 NH_4SCN 。

在一些实施方案中，所述步骤 2c) 的氨解反应进一步在碱 2 的存在下进行，所述碱 2 为碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯。

在一些实施方案中，所述步骤 2c) 的氨基化试剂为溴化铵或 NH_4SCN ；且所述步骤 2c) 的氨解反应在碱 2 的存在下进行，所述碱 2 为碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯。

在一些实施方案中，所述步骤 2c) 的氨解反应温度为 0°C 至室温。

在一些实施方案中，所述步骤 2c) 的氨解反应得到的式 (VIII) 化合物的粗品可经打浆或重结晶进一步纯化。在另一些实施方案中，所述重结晶包括：将式 (VIII) 化合物的粗品加入溶剂 a 中，加热搅拌，体系溶清后加入溶剂 b，冷却，搅拌析出固体。在另一些实施方案中，所述重结晶中，将式 (VIII) 化合物的粗品加入溶剂 a 后，加热至 80°C 左右，搅拌至体系溶清。

在又一些实施方案中，所述溶剂 a 为乙酸异丙酯或乙酸叔丁酯，溶剂 b 为正己烷、正庚烷或环己烷。

在又一些实施方案中，所述溶剂 a 和溶剂 b 的体积比为 1:2 至 4:3。

在又一些实施方案中，所述溶剂 a 为乙酸异丙酯，所述溶剂 b 为环己烷，其中所述环己烷和乙酸异丙酯的体积比为 1:1 至 2:1。

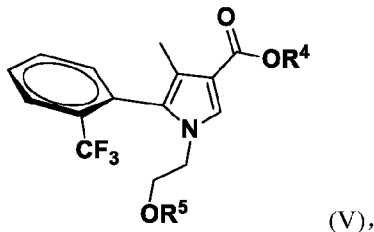
在又一些实施方案中，所述溶剂 a 为乙酸叔丁酯，所述溶剂 b 为环己烷，其中所述环己烷和乙酸叔丁酯的体积比为 3:4。

在又一些实施方案中，所述溶剂 a 和溶剂 b 的总体积是式 (VIII) 化合物的粗品质量的 6~7 倍。

在一些实施方案中，所述步骤 2a) 的反应是在碱 b 存在下进行的；所述碱 b 为氢氧化钠、氢氧化钾等；优选地，所述碱 b 为氢氧化钾。

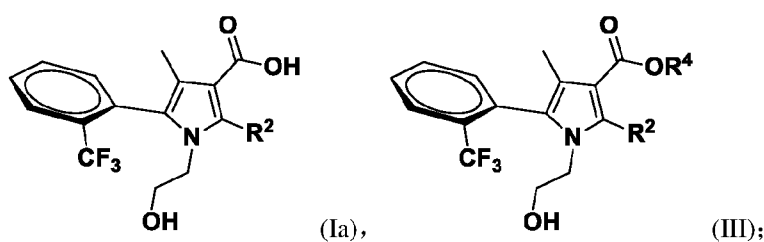
在一些实施方案中，所述步骤 2a) 的反应是在醇溶剂中进行的。所述醇溶剂优选为甲醇或乙醇。

另一方面，本发明提供了制备式 (V) 化合物的方法，

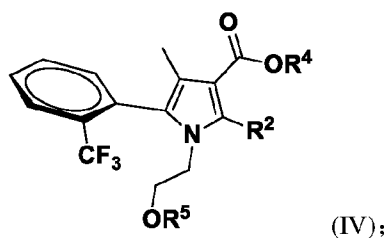


其中，所述方法包括：

1a) 式 (Ia) 化合物与合适的试剂 a 反应得到式 (III) 化合物，



1b) 式 (III) 化合物与合适的试剂 b 反应得到式 (IV) 化合物,



1c) 式 (IV) 化合物反应得到式 (V) 化合物;

其中, 所述 R^2 为 Cl、Br 或 I; 所述 R^4 为 C_{1-4} 烷基或苄基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和苄基分别任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基取代;

所述 R^5 为 C_{1-4} 烷基或苄基, 所述 C_{1-4} 烷基和苄基分别任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基取代。

在一些实施方案中, 所述 R^4 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基或苄基, 其中所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基和苄基分别任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基取代。

在一些实施方案中, 所述 R^5 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基或苄基, 其中所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基和苄基分别任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基取代。

在一些实施方案中, 所述步骤 1a) 中所述合适的试剂 a 为 C_{1-4} 烷基碘化物、硫酸酯或任选取代的苄基溴; 优选地, 所述合适的试剂 a 为碘甲烷、碘乙烷或硫酸二甲酯。在另一些实施方案中, 所述任选取代的苄基溴包括未取代的苄基溴、或者被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基取代的苄基溴。

在一些实施方案中, 所述步骤 1a) 是在碱的存在下进行的, 其中所述碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾、氢氧化锂或氢氧化钠; 或者

步骤 1a) 是在 H_2SO_4 、磷酸、盐酸或 $SOCl_2$ 的存在下进行。

在一些实施方案中, 所述步骤 1a) 的反应溶剂为丙酮、乙腈、DMF、DMAc、DMSO、甲醇、乙醇、THF、甲基叔丁基醚或它们的任意组合。

在一些实施方案中, 所述步骤 1b) 中所述的合适的试剂 b 为苄基溴或取代的苄基溴, 所述取代的苄基溴为任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基的

取代基取代的苄基溴。

在另一些实施方案中，所述步骤 1b) 中的苄基溴或取代的苄基溴的摩尔量是式 (III) 化合物的摩尔量的 1.0 倍或 1.0 倍以上；优选地，苄基溴或取代的苄基溴的摩尔量是式 (III) 化合物的摩尔量的 1.0 倍至 4.0 倍；优选地，苄基溴或取代的苄基溴的摩尔量是式 (III) 化合物的摩尔量的 1.0 倍至 2.5 倍；优选地，苄基溴或取代的苄基溴的摩尔量是式 (III) 化合物的摩尔量的 1.1 倍至 1.7 倍；更优选地，苄基溴或取代的苄基溴的摩尔量是式 (III) 化合物的摩尔量的 1.5 倍至 1.7 倍。

在一些实施方案中，所述步骤 1b) 的反应是碱 a 的存在下进行的，所述碱 a 为叔戊醇钠、叔丁醇钠、乙醇钠、甲醇钠、氢氧化钠、四丁基氢氧化胺、叔戊醇钾、叔丁醇钾或氢氧化钾。

在另一些实施方案中，所述碱 1b) 的摩尔量是式 (III) 化合物的摩尔量的 1.0 倍或以上，优选地为 1.0 倍至 4.0 倍，更优选地为 1.1 倍至 2.5 倍。

在另一些实施方案中，所述步骤 1b) 的反应是在叔戊醇钠的存在下进行的。任选地，所述叔戊醇钠的摩尔量是式 (III) 化合物的摩尔量的 1.0 倍或 1.0 倍以上；优选地，所述叔戊醇钠的摩尔量是式 (III) 化合物的摩尔量的 1.0 倍至 4.0 倍；优选地，所述叔戊醇钠的摩尔量是式 (III) 化合物的摩尔量的 1.0 倍至 2.5 倍；优选地，所述叔戊醇钠的摩尔量是式 (III) 化合物的摩尔量的 1.1 倍至 1.7 倍；更优选地，所述叔戊醇钠的摩尔量是式 (III) 化合物的摩尔量的 1.5 倍至 1.7 倍。

在一些实施方案中，所述步骤 1b) 的反应可进一步在碘化钠的存在下进行。优选地，所述步骤 1b) 的反应是在催化量的碘化钠的存在下进行的；所述催化量包括但不限于 0.1、0.15 或 0.2 当量。

在一些实施方案中，所述碱 1b) 可以是在常温或低温条件下加入的。

在另一些实施方案中，本发明所述叔戊醇钠是在常温或低温条件下加入的；优选地，所述叔戊醇钠是在 10°C-30°C 条件下加入的；更优选地，所述叔戊醇钠是在 10°C 条件下加入的。

在一些实施方案中，所述步骤 1b) 的反应温度为室温至 90°C，优选地为室温至 80°C，或者，优选地为室温至 60°C，或者，优选地为 30°C-90°C；进一步优选地，所述步骤 1b) 的反应温度为 30°C-90°C，更优选地为 30°C-60°C，或者，更优选地为 35°C-45°C。

在一些实施方案中，所述步骤 1b) 反应可以是在氮气氛围下进行的；也可以是没有氮气保护的情况下进行的。

在一些实施方案中，所述步骤 1b) 的反应溶剂是乙腈、四氢呋喃 (THF)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、二甲亚砜 (DMSO)、*N,N*-二甲基乙酰胺 (DMAC) 或 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)。

在一些实施方案中，所述步骤 1b) 中，以式 (III) 化合物的质量计，所述反应溶剂的用量为 5-50 mL/g，优选地为 10-20 mL/g。

本发明所述步骤 1c) 为脱卤反应。在一些实施方案中，所述步骤 1c) 是在过渡金属催化剂的存在下进行；任选地，所述过渡金属催化剂为钨碳、其它含钨的催化剂如醋酸钨等、镍、或含镍催化剂如氯化镍等。

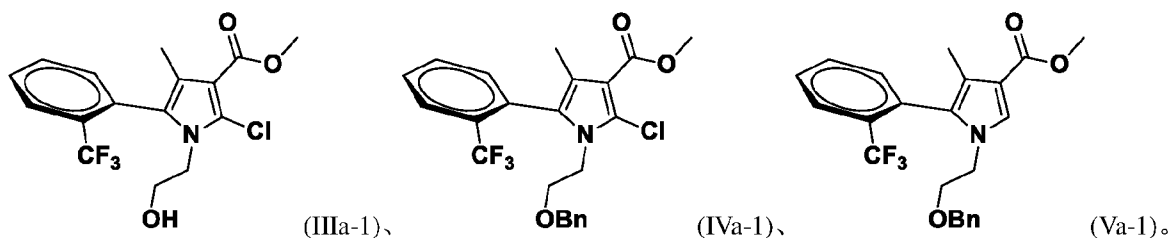
在一些实施方案中, 所述步骤 1c) 是在甲酸铵、甲酸钠、磷酸氢钠、酸、三乙胺或氢气的存在下进行。

在一些实施方案中, 所述步骤 1c) 的反应溶剂是甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、THF、DMF、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚、乙二醇单甲醚或它们的任意组合。

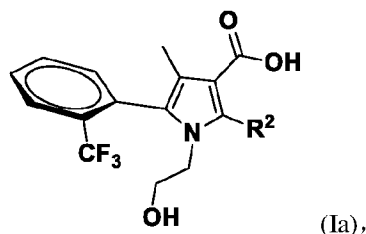
在一些实施方案中, 所述步骤 1c) 的反应温度是 20°C-80°C。任选地, 所述步骤 1c) 的反应温度是 30°C-70°C。优选地, 所述步骤 1c) 的反应温度是 45°C-65°C。

在一些实施方案中, 所述式 (V) 化合物的制备方法还包括制备式 (Ia) 化合物的方法, 所述制备式 (Ia) 化合物的方法如本发明所述。

任选地, 所述式 (V) 化合物可为如下所示的式 (Va-1) 化合物, 式 (III) 化合物可为如下所示的式 (IIIa-1) 化合物, 和/或式 (IV) 化合物可为如下所示的式 (IVa-1) 化合物;

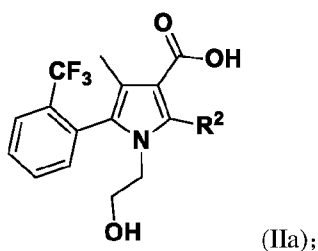


一方面, 本发明提供了式 (Ia) 所示化合物的制备方法,



其中, 所述方法包括:

- a) 式 (IIa) 所示化合物与光活性胺反应得到相应的式 (Ia) 化合物的光活性胺的盐, 和
- b) 步骤 a) 所得的盐反应得到式 (Ia) 所示化合物;



其中, R²为 Cl、Br 或 I。

在一些实施方案中, 本发明所述光活性胺为具有奎宁骨架的光学活性胺。

在一些实施方案中, 本发明所述具有奎宁骨架的光学活性胺为奎宁、氢化奎宁、奎尼丁、辛可宁或辛可尼丁。

在一些实施方案中, 本发明所述式 (Ia) 化合物的光活性胺的盐为式 (Ia) 所示化合物与光活性胺形成

的盐。在另一些实施方案中，本发明所述式 (Ia) 化合物的光活性胺的盐为式 (Ia) 化合物的奎宁盐、式 (Ia) 化合物的氢化奎宁盐、式 (Ia) 化合物的奎尼丁盐、式 (Ia) 化合物的辛可宁盐、或式 (Ia) 化合物的辛可宁丁盐。

在一些实施方案中，本发明所述步骤 b) 的反应为水解反应。

在一些实施方案中，本发明所述步骤 b) 的反应是在酸性条件下进行的。

在一些实施方案中，本发明所述酸性条件是盐酸、硫酸、盐酸或柠檬酸存在的条件。

在一些实施方案中，本发明所述步骤 a) 的反应溶剂为 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、*N,N*-二甲基乙酰胺 (DMAC)、乙腈、四氢呋喃 (THF)、乙醇、丙酮、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、水、二甲氧基乙烷或它们的任意组合。

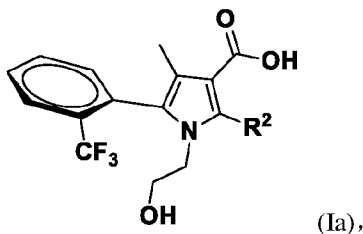
在一些实施方案中，本发明所述步骤 a) 的反应温度是室温至 100°C；优选地，所述步骤 a) 的反应温度是 50°C-80°C；优选地，所述步骤 a) 的反应温度是 55°C-65°C。

在一些实施方案中，本发明所述式 (Ia) 化合物的制备方法还包括：将步骤 a) 中移除所述式 (Ia) 化合物的光活性胺的盐后得到的混合液旋干，加入合适的溶剂，并加热异构化以得到外消旋的式 (IIa) 化合物，再与光活性胺反应得到式 (Ia) 化合物的光活性胺的盐。通常，此处所述光活性胺与步骤 a) 使用的光活性胺相同。任选地，所述合适的溶剂包括但不限于，DMF 等。

在另一些实施方案中，任选地，所述异构化是指通过如加热等方式将溶液中的阻转异构体外消旋化以得到外消旋体化合物（即，式 (IIa) 化合物）。任选地，所述外消旋体化合物可经本发明所述步骤 a) 的方法制备得到式 (Ia) 化合物的光活性胺的盐。任选地，所述式 (Ia) 化合物的光活性胺的盐可经本发明所述步骤 b) 的方法制备得到式 (Ia) 化合物。

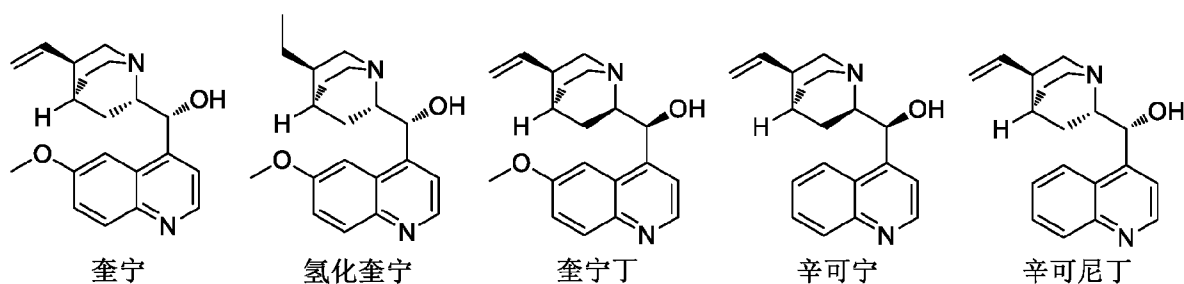
本发明所示式 (Ia) 化合物的制备方法操作简单，收率高，所得产物的 ee/de 值高；且该方法所得的 R 构型副产物可以经本发明所述的外消旋化以实现循环利用，进一步提高式 (Ia) 化合物的收率（可达 60% 以上）。

另一方面，本发明提供了式 (Ia) 所示化合物与光活性胺形成的盐，



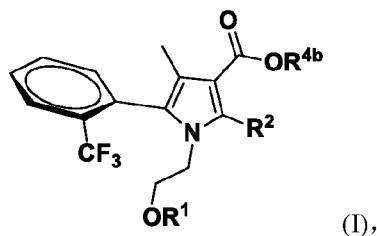
其中，R²为 Cl、Br 或 I。

在一些实施方案中，本发明所述光活性胺为奎宁、氢化奎宁、奎尼丁、辛可宁或辛可尼丁。任选地，所述光活性胺分别具有如下所示结构。



优选地, 本发明所述式 (Ia) 所示化合物与光活性胺形成的盐为式 (Ia) 化合物的奎宁盐、式 (Ia) 化合物的氢化奎宁盐、式 (Ia) 化合物的奎尼丁盐、式 (Ia) 化合物的的辛可宁盐、或式 (Ia) 化合物的的辛可宁丁盐。

一方面, 本发明提供了式 (I) 所示化合物,



其中, R^{4b} 为 H、 C_{1-4} 烷基或任选取代的苄基;

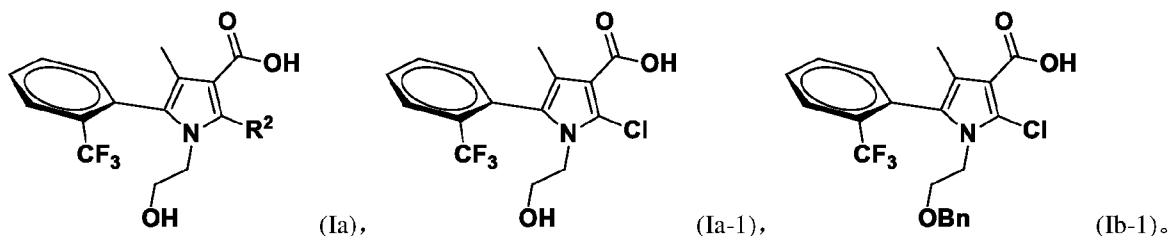
R^1 为 H、 C_{1-4} 烷基或苄基, 所述 C_{1-4} 烷基和苄基分别任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基取代;

R^2 为 Cl、Br 或 I。

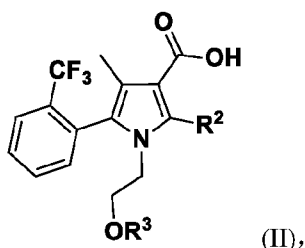
优选地, 本发明所述 R^1 为 H 或苄基。

在一些实施方案中, 所述“任选取代的苄基”是指未取代的苄基、或被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基取代的苄基。

在一些实施方案中, 本发明所述式 (I) 化合物为式 (Ia)、式 (Ia-1) 或式 (Ib-1) 所示化合物,



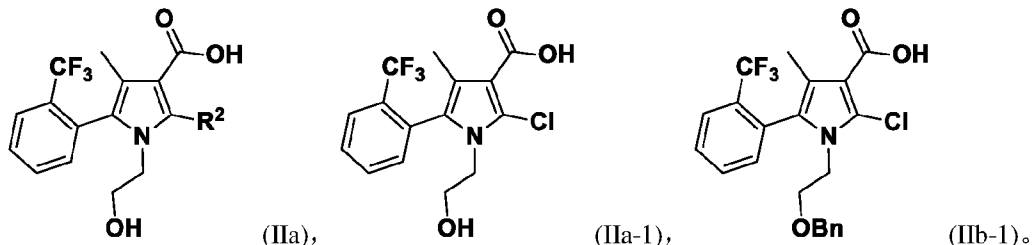
另一方面, 本发明提供了式 (II) 所述化合物,



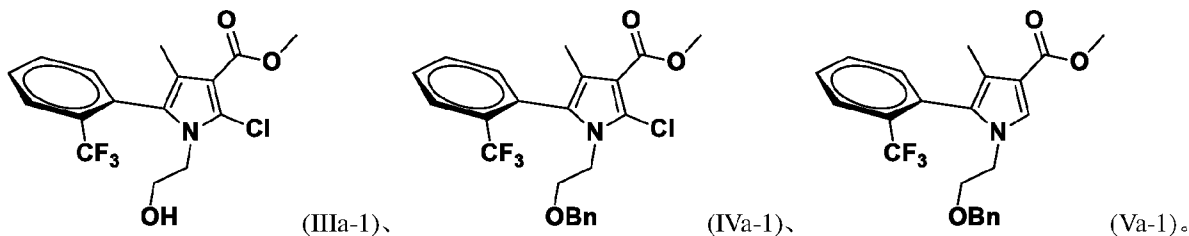
其中, R^2 为 Cl、Br 或 I; R^3 为 H、 C_{1-4} 烷基或苄基, 所述 C_{1-4} 烷基和苄基分别任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基取代。

优选地, 本发明所述 R^3 为 H 或苄基。

在一些实施方案中, 本发明所述式 (II) 化合物为式 (II)、式 (IIa-1) 或式 (IIb-2) 所示化合物,



再一方面, 本发明提供了如式 (IIIa-1)、式 (IVa-1) 或式 (Va-1) 所示的化合物,



另一方面, 本发明提供了式 (Ia-1)、(Ib-1)、(IIa-1)、(IIIa-1)、(IVa-1) 和/或 (Va-1) 的制备方法。任选地, 所述式 (Ia-1)、(Ib-1)、(IIa-1)、(IIIa-1)、(IVa-1) 和/或 (Va-1) 的制备方法如本发明所述。

本发明所述式 (I)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib-1)、(II)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb-1)、(IIb-2)、(III)、(IIIa1)、(IV)、(IVa-1)、(V) 和/或 (Va-1) 所示化合物用于制备本发明所述的式 (A) 所示化合物。优选地, 使用前述化合物制备式 (A) 所示化合物的方法如本发明所述。

定义和一般术语

本发明中“室温”指的是温度由大约 10°C 到大约 40°C 。在一些实施方案中, “室温”指的是温度由大约 20°C 到大约 30°C ; 在外一些实施方案中, “室温”指的是 20°C , 22.5°C , 25°C , 27.5°C 等等。

在本发明的上下文中, 所有在此公开了的数字均为近似值。每一个数字的数值有可能会出现在 1%、2%、5%、7%、8% 或 10% 等差异。每当公开一个具有 N 值的数字时, 任何具有 $N\pm 1\%$, $N\pm 2\%$, $N\pm 3\%$, $N\pm 5\%$, $N\pm 7\%$, $N\pm 8\%$ 或 $N\pm 10\%$ 值以内的数字会被明确地公开, 其中“+/-”是指加或减。每当公开一个数值范围中的一个下限, DL, 和一个上限, DU, 时, 任何处于该公开了的范围之内的数值会被明确地公开。

本发明所述的所有反应步骤反应到一定程度如原料消耗大约大于 70%, 大于 80%, 大于 90%, 大于 95%, 或经检测反应原料已经消耗完毕后进行后处理, 如冷却, 收集, 提取, 过滤, 分离, 净化处理或其组合。可以通过常规的方法如薄层层析法 (TLC)、高效液相色谱法 (HPLC)、气相色谱法 (GC) 等方法检测反应程度。可以采用常规的方法对反应溶液进行后处理, 例如, 通过减压蒸发或常规蒸馏反应溶剂后

收集粗产物，直接投入下一步反应；或直接过滤得到粗产物，直接投入下一步反应；或静置后，倾出上层清液得到粗产物，直接投入下一步反应；或选择适当的有机溶剂或其组合进行萃取，蒸馏，结晶，柱层析，润洗，打浆等纯化步骤。

本发明中的术语“大约”或“约”是用于修饰一个上下相差 10% 的数值。在一些实施方案中，“大约”或“约”用于修饰一个上下相差 5% 的数值。在一些实施方案中，“大约”或“约”用于修饰一个上下相差 3% 或 2% 或 1% 的数值。可以理解的是，“大约”或“约”修饰的数值误差范围是取决于其所修饰的数值的实际或合理的误差范围。

术语“任选地”、“任选”或“任选的”是指随后描述的事件或情形可以但不一定出现，即，该描述包括其中所述事件或情形出现的情况以及不出现的情况。

本发明所述各步反应过程中，反应原料或其他试剂可以通过滴加的方式加入到反应体系中。所述各滴加过程以及所述各步反应均在一定温度条件下进行，任何适合使用于各滴加过程或各反应过程的温度均包含在本发明中。另外，本领域的许多类似改动，等同替换，或等同于本发明所描述的温度及温度范围，均视为本发明的包含范围。本发明给出了各滴加过程较佳的温度或温度范围，以及各反应较佳的反应温度或反应温度范围。

本发明所述的“溶剂 1”、“溶剂 2”、“溶剂 a”、“溶剂 b”、“碱 a”、“碱 b”等表述，在“溶剂”或“碱”后面使用阿拉伯数字 1、2、3……或者字母 a、b、c……，仅仅是为了更好的区分各个步骤中使用的溶剂或碱，所使用的阿拉伯数字或字母并无特殊含义。例如，溶剂 1，包括所有适用于由式 (III) 化合物与式 (IV) 所示化合物反应制备式 (II) 化合物的反应的溶剂，包括但不限于甲苯、二氧六环、二甲基亚砜、叔丁醇、叔戊醇、二甲醚 (DME)、环戊基甲醚 (CPME)、*N,N*-二甲基乙酰胺、水或它们的任意组合。

本发明所述各反应步骤所使用的溶剂没有特别限制，任何在一定程度上能溶解起始原料并且不抑制反应的溶剂均包含在本发明中。另外，本领域的许多类似改动，等同替换，或等同于本发明所描述的溶剂，溶剂组合，及溶剂组合的不同比例，均视为本发明的包含范围。本发明给出了各反应步骤所使用的较佳的溶剂。

本发明所述各反应步骤的产物，在合适的条件下，可以通过重结晶的方式进行纯化。所使用的重结晶溶剂没有特别限制，任何在一定程度上能溶解粗产物并且在一定条件下能析出结晶的溶剂均包含在本发明中。另外，本领域的许多类似改动，等同替换，或等同于本发明所描述的溶剂，溶剂组合，及溶剂组合的不同比例，均视为本发明的包含范围。其中，所述的溶剂可以是醇类，醚类，烷烃类，卤代烃类，酯类，酮类，芳烃类，乙腈，乙酸，水，DMF 或它们的组合。例如水，乙酸，甲醇，乙醇，正丙醇，异丙醇，正丁醇，异丁醇，叔丁醇，石油醚，正戊烷，正己烷，正庚烷，环己烷，DMF，*N,N*-二甲基乙酰胺，四氢呋喃，乙醚，异丙醚，二氧六环，甲基叔丁基醚，二甲氧乙烷，二乙二醇二甲醚，三甘醇二甲醚，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，氯仿，四氯化碳，乙酸乙酯，乙酸异丙酯，丙酮，丁酮，苯，甲苯，二甲苯或它们的

组合。

本发明所述的溶剂中水分的含量，没有特别的限制，即，溶剂中水分的含量不影响本发明所述反应的发生。任何在一定程度上能在本发明中使用的含有一定量的水分的溶剂，均视为本发明所述的溶剂。如溶剂中水分的含量大约小于 0.05%，小于 0.1%，小于 0.2%，小于 0.5%，小于 5%，小于 10%，小于 25%，小于 30%，或为 0%。在一些实施方案中，所述溶剂的水分含量在一定范围内，更有利于反应的进行；例如，在以乙醇作为反应溶剂的步骤，使用无水乙醇，更有利反应的进行。在一些实施方案中，所述溶剂的水分含量超出一定范围，可能会影响反应的进行（例如，影响反应的收率），但并不影响反应的发生。

一般合成方法

在本说明书中，如果在化学名称和化学结构间存在任何差异，结构是占优的。

下面所描述的实施例，除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度（°C）。除非其他方面表明，各种物料、试剂购买于商品供应商，使用时都没有经过进一步纯化；部分物料可根据本领域公知的方法制备得到。

核磁共振光谱数据通过 Bruker Avance 400 核磁共振谱仪或 Bruker Avance III HD 600 核磁共振谱仪来测定，以 CDCl_3 , d_6 -DMSO, CD_3OD , D_2O 或 d_6 -丙酮为溶剂（以 ppm 为单位），用 TMS (0 ppm) 或氯仿 (7.25 ppm) 作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s (singlet, 单峰), d (doublet, 双峰), t (triplet, 三重峰), m (multiplet, 多重峰), br (broadened, 宽峰), dd (doublet of doublets, 双双二重峰), dt (doublet of triplets, 双三重峰), td (triplet of doublets, 三双重峰), ddd (doublet of doublet of doublets, 双双二重峰), ddt (doublet of doublet of triplets, 双双三重峰), dddd (doublet of doublet of doublet of doublets, 双双二重峰)。偶合常数，用赫兹 (Hz) 表示。

低分辨率质谱 (MS) 数据通过配备 G1312A 二元泵和 a G1316A TCC (柱温保持在 30 °C) 的 Agilent 6320 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的，G1329A 自动采样器和 G1315B DAD 检测器应用于分析，ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

低分辨率质谱 (MS) 数据通过配备 G1311A 四元泵和 G1316A TCC (柱温保持在 30 °C) 的 Agilent 6120 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的，G1329A 自动采样器和 G1315D DAD 检测器应用于分析，ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

以上两种光谱仪都配备了 Agilent Zorbax SB-C18 柱，规格为 2.1×30 mm, 5 μm 。注射体积是通过样品浓度来确定；流速为 0.6 mL/min；HPLC 的峰值是通过在 210 nm 和 254 nm 处的 UV-Vis 波长来记录读取的。流动相为 0.1% 的甲酸乙腈溶液（相 A）和 0.1 % 的甲酸超纯水溶液（相 B）。梯度洗脱条件如表 1 所示：

表 1：低分辨率质谱流动相的梯度洗脱条件

时间(min)	A (CH_3CN , 0.1% HCOOH)	B (H_2O , 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0

6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

化合物纯化是通过 Agilent 1260 高效液相色谱 (HPLC) 来评价的。其中, 高效液相色谱仪配备 G1311B 四元泵、G1329B 自动采样器、G1316A TCC (柱温保持在 35 °C) 和 G1315D DAD 检测器。色谱柱为 Agilent Zorbax Extend C18 (规格为 4.6×150 mm, 5 μm); 流速为 1.0 mL/min; 检测波长 250 nm; 流动相及其梯度洗脱条件如表 2-5 所示:

表 2: HPLC 流动相及其梯度洗脱条件 1

时间(min)	A (乙腈)	B (H ₂ O)
0 - 10	30-90	70-10
10-25	90	10
25-26	10	90
26-31	90	10

表 3: HPLC 流动相及其梯度洗脱条件 2

时间(min)	A (乙腈)	B (H ₂ O)
0 - 10	10-30	90-70
10-15	30-90	70-10
15-20	90	10
20-21	10	90
21-26	10	90

表 4: HPLC 流动相及其梯度洗脱条件 3

时间(min)	A (乙腈)	B (H ₂ O)
0 - 15	10-90	90-10
15-25	90	10
25-26	10	90
26-31	10	90

表 5: HPLC 流动相及其梯度洗脱条件 4

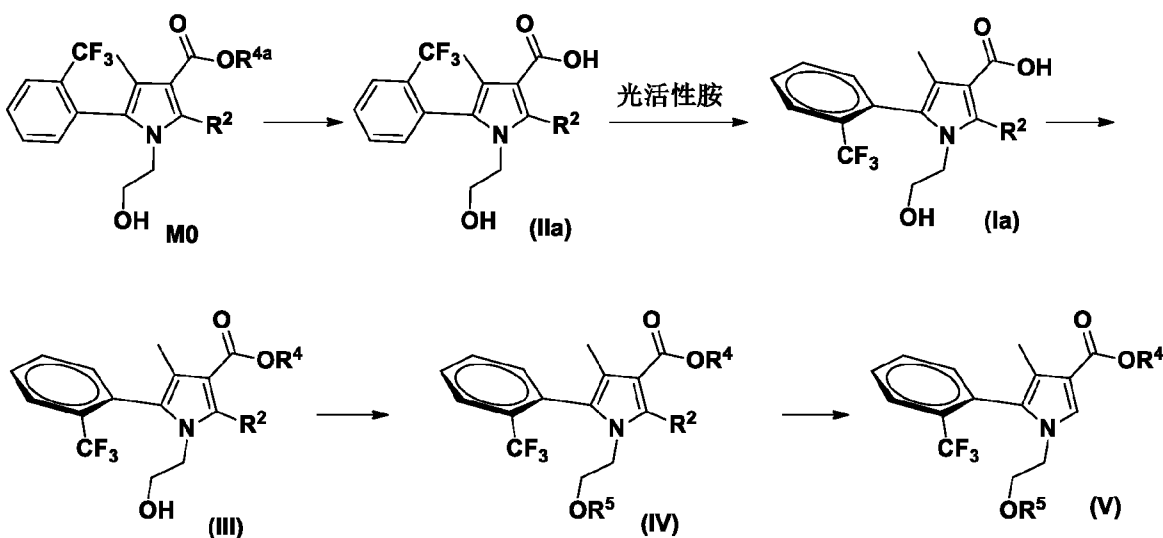
时间(min)	A (乙腈)	B (0.05%氨水(pH8.0))
0 - 8	10-25	90-75
8-15	25-75	75-25
15-20	75	25
20-21	10	90
21-26	10	90

具体实施方式

本发明实施例公开了制备如式 (A) 所示吡咯酰胺化合物及其中间体的方法。本领域技术人员可以借鉴本发明内容, 适当改进工艺参数来实现。特别需要指出的是, 所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的, 它们都被视为包括在本发明中。本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述, 相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法进行改动或适当变更与组合, 来实现和应用本发明技术。

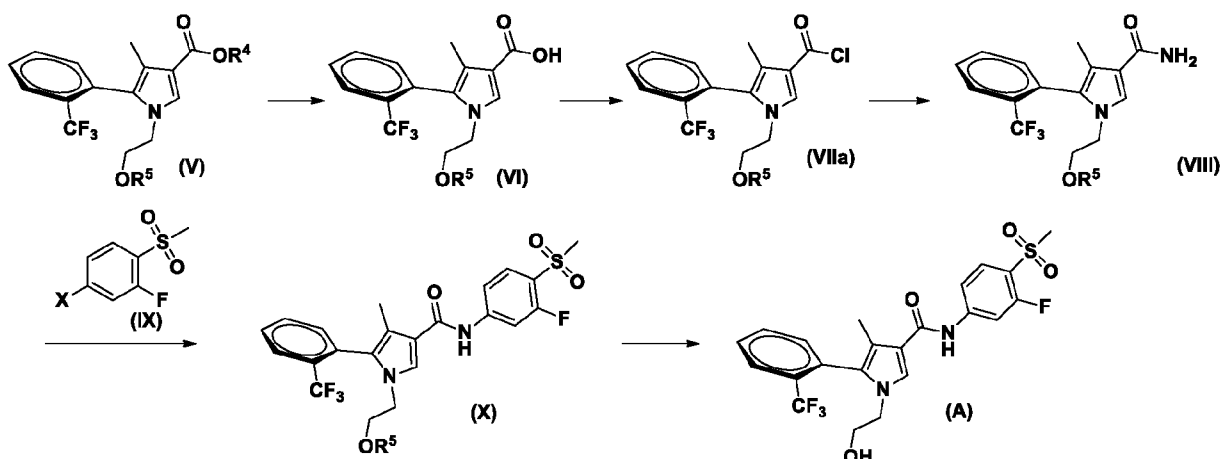
为了使本领域的技术人员更好地理解本发明, 下面结合实施例对本发明进行详细说明。

合成方案 1



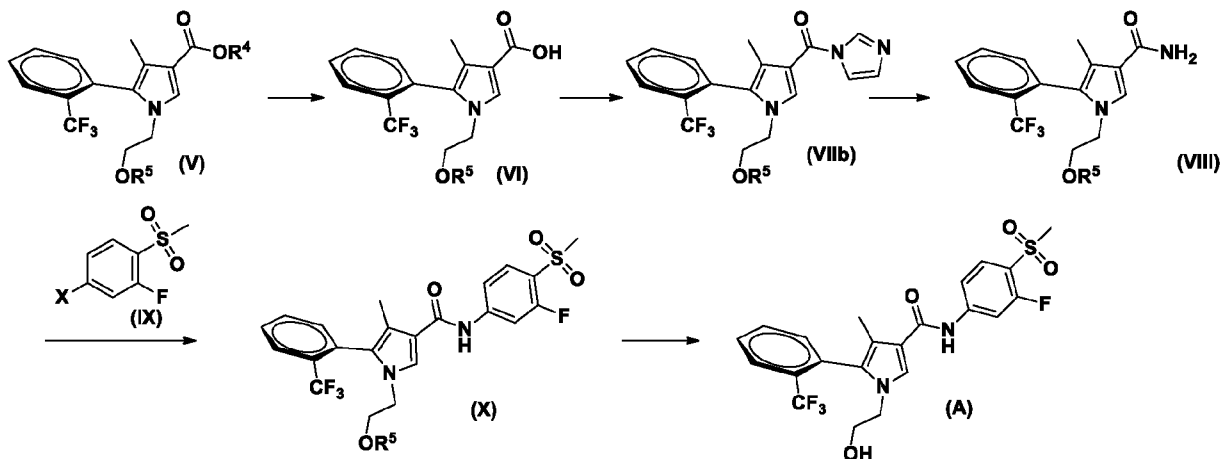
本发明所述式 (V) 所示化合物可通过合成方案 1 所述方法制备得到, 其中, R^{4a} 为 C_{1-6} 烷基, 优选地为甲基或乙基; R^2 、 R^4 和 R^5 具有本发明所述的含义。化合物 **M0** 经水解反应得到式 (IIa) 化合物。式 (IIa) 化合物与光活性胺 (如本发明所述的) 形成盐, 再在合适条件下 (如酸性条件, 例如在盐酸的作用下) 反应得到式 (Ia) 化合物。式 (Ia) 化合物与合适的试剂 (例如 C_{1-4} 烷基碘化物 (如碘甲烷或碘乙烷等) 或硫酸酯 (如硫酸二甲酯等) 等或任选取代的苄基溴) 反应得到式 (III) 化合物。式 (III) 化合物与合适的试剂 (例如苄基溴、或如本发明所定义的取代的苄基溴) 反应得到式 (IV) 化合物; 再经脱卤反应 (例如在过渡金属催化剂 (如本发明所述的金属钯催化剂) 的作用下反应) 得到式 (V) 化合物。

合成方案 2



式 (A) 化合物可通过合成方案 2 所述的方法制备, 其中, X、R⁴ 和 R⁵ 具有本发明所述定义。式 (V) 化合物经水解反应得到式 (VI) 化合物。式 (VI) 化合物与合适的试剂 (如草酰氯、二氯亚砷等) 反应得到式 (VIIa) 所示酰氯化合物。式 (VIIa) 化合物与氨基化试剂 (如氨水、溴化铵或 NH₄SCN 等) 反应得到式 (VIII) 化合物。式 (VIII) 化合物与式 (IX) 化合物经取代反应得到式 (X) 化合物。最后, 式 (X) 化合物在酸性条件 (如盐酸存在的条件下) 或酸性物质 (如氯化锌等路易斯酸) 存在的条件下、在金属催化剂 (例如金属钯催化剂如钯碳等) 的作用下脱除保护基得到式 (A) 化合物。

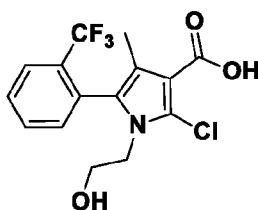
合成方案 3



式 (A) 化合物可通过合成方案 2 所述的方法制备, 其中, X、R⁴ 和 R⁵ 具有本发明所述定义。式 (V) 化合物经水解反应得到式 (VI) 化合物。式 (VI) 化合物与 *N,N'*-羰基二咪唑 (CDI) 反应得到式 (VIIb) 所示化合物。式 (VIIb) 化合物与氨基化试剂 (如氨水、溴化铵或 NH₄SCN 等) 反应得到式 (VIII) 化合物。式 (VIII) 化合物与式 (IX) 化合物经取代反应得到式 (X) 化合物。最后, 式 (X) 化合物在酸性条件 (如盐酸存在的条件下) 或酸性物质 (如氯化锌等路易斯酸) 存在的条件下、在金属催化剂 (例如金属钯催化剂如钯碳等) 的作用下脱除保护基得到式 (A) 化合物。

实施例

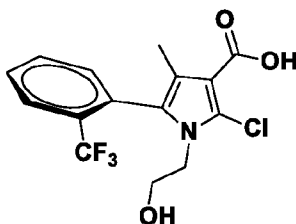
实施例 1 2-氯-1-(2-羟乙基)-4-甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸 (中间体 1) 的制备



中间体 1

将参照本领域公知的方法制备得到的 2-氯-1-(2-羟乙基)-4-甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (29.1g, 77.44 mmol) 加到甲醇 (90 mL) 和水 (30 mL) 的混合溶剂中, 然后加入氢氧化钾 (15.34 g, 232.32 mmol), 加热至回流反应 3 小时。减压蒸除溶剂, 往残余物中加入水 (90 mL), 用甲基叔丁基醚 (90 mL) 洗涤, 水相用 2 mol/L 盐酸溶液调 pH=4, 再用乙酸乙酯 (150 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到淡黄色固体 26.3 g, 收率 97.67%。

实施例 2 (S)-2-氯-1-(2-羟乙基)-4-甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸 (中间体 2) 的制备



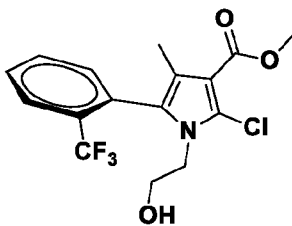
中间体 2

称量奎宁 (7.28 g, 22.43 mmol) 于反应瓶中, 向其中加入 *N,N*-二甲基乙酰胺 (6.5 mL)、乙酸乙酯 (65 mL) 和水 (3.9 mL), 加热至 60°C。将 2-氯-1-(2-羟乙基)-4-甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸 (中间体 1) (13.00 g, 37.39 mmol) 加到 *N,N*-二甲基乙酰胺 (6.5 mL) 和乙酸乙酯 (48 mL) 中, 加热溶清后滴加至前述奎宁溶液中。关闭加热, 冷却至室温, 抽滤, 用乙酸乙酯 (13 mL × 2) 淋洗, 滤饼真空干燥。将滤饼加到乙酸乙酯 (80 mL) 和水 (60 mL) 的混合溶剂中, 搅拌下加入 2 mol/L 盐酸溶液 (18.7 mL), 10 分钟后分离水相, 有机相依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到淡黄色固体 6.35 g, *ee* 值 96.04%, 纯度 99.65%, 收率 48.84%。

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 314.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 21.3, 7.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.05 (dt, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 3.84 – 3.60 (m, 3H), 2.01 (s, 3H).

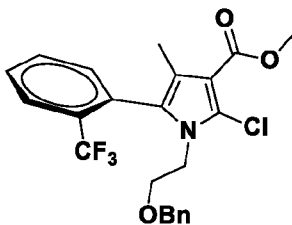
实施例 3 (S)-2-氯-1-(2-羟乙基)-4-甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯 (中间体 3) 的制备



中间体 3

将(S)-2-氯-1-(2-羟乙基)-4-甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酸(中间体 2) (6.20 g, 17.83 mmol) 和碳酸钾 (5.42 g, 39.23 mmol) 加入至丙酮 (50 mL) 中, 冰浴下加入碘甲烷 (5.57 g, 39.23 mmol), 加毕, 室温下搅拌 14 小时。反应液经硅藻土抽滤, 用乙酸乙酯 (30 mL) 淋洗, 滤液减压浓缩, 得到淡黄色油状物 6.40 g, 收率 99.23%。

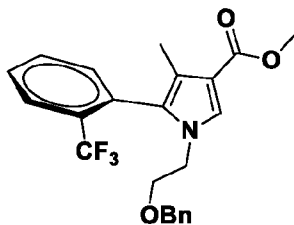
实施例 4 (S)-1-(2-(苄氧基)乙基)-2-氯-4-甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酸甲酯(中间体 4) 的制备



中间体 4

向(S)-2-氯-1-(2-羟乙基)-4-甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酸甲酯(中间体 3) (6.30 g, 17.42 mmol) 中加入 *N,N*-二甲基乙酰胺 (120 mL), 冰浴下依次加入溴化苄 (5.06 g, 29.59 mmol) 和叔戊醇钠 (3.26 g, 29.60 mmol), 加毕, 升温至 40°C 反应 11 小时。将反应液倒入冰水 (120 mL) 中, 用甲基叔丁基醚 (60 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (80 mL × 2) 和饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到淡黄色油状物 7.85 g, 收率 99.73%。MS (ESI, positive) *m/z*: 452.2 (M+1)。

实施例 5 (S)-1-(2-(苄氧基)乙基)-4-甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酸甲酯(中间体 5) 的制备



中间体 5

将(S)-1-(2-(苄氧基)乙基)-2-氯-4-甲基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酸甲酯(中间体 4) (7.50 g, 16.60 mmol) 加入至甲醇 (35 mL) 中, 然后加入甲酸铵 (3.14 g, 49.80 mmol) 和 10% 钯炭 (0.75 g), 氮气保护下加入至 55±5°C 反应 5 小时。反应液经硅藻土抽滤, 用甲醇 (10 mL) 淋洗, 滤液减压浓缩。向残留物中加入甲基叔丁基醚 (40 mL), 依次用水 (30 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤,

滤液减压浓缩，得到无色油状物 6.72 g，纯度：96.01%，收率 96.98%。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 418.3 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 4.45 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 4H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 2.01 (s, 3H)。

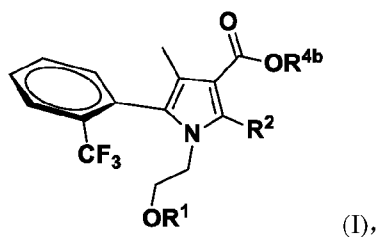
以中间体 5 为原料，按照前述合成方案 2 和合成方案 3 的方法或本发明其他部分所述的方法或现有技术公开的类似方法可制备得到式 (A) 化合物。

在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。

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

权利要求书

1. 式 (I) 所示化合物,

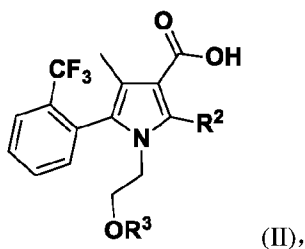


其中, R^{4b} 为 H、 C_{1-4} 烷基或任选取代的苄基;

R^1 为 H、 C_{1-4} 烷基或苄基, 所述 C_{1-4} 烷基和苄基分别任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基取代;

R^2 为 Cl、Br 或 I。

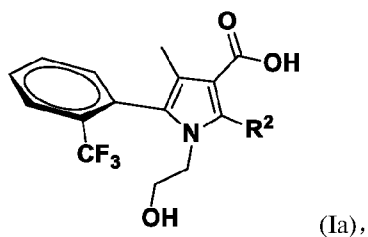
2. 式 (II) 所示化合物,



其中, R^2 为 Cl、Br 或 I;

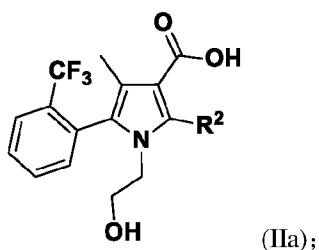
R^3 为 H 或苄基, 所述苄基任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基取代。

3. 式 (Ia) 所示化合物的制备方法,



其中, 所述方法包括:

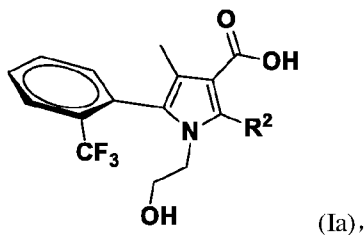
- a) 式 (IIa) 所示化合物与光活性胺反应得到相应的式 (Ia) 化合物的光活性胺的盐, 和
- b) 步骤 a) 所得的盐反应得到式 (Ia) 所示化合物;



其中, R^2 为 Cl、Br 或 I。

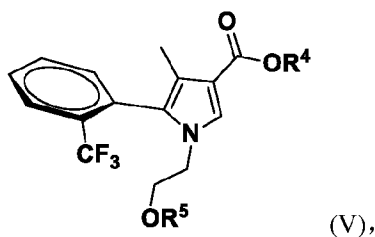
4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其中, 所述光活性胺为具有奎宁骨架的光学活性胺。
5. 根据权利要求 4 所述的方法, 其中, 所述具有奎宁骨架的光学活性胺为奎宁、氢化奎宁、奎尼丁、辛可宁或辛可尼丁。
6. 根据权利要求 3-5 任意一项所述的方法, 其中, 所述步骤 b) 的反应是在酸性条件下进行的。
7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中所述酸性条件是盐酸、硫酸、盐酸或柠檬酸存在的条件。
8. 根据权利要求 3-7 任意一项所述的方法, 其中, 所述步骤 a) 的反应溶剂为 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、乙腈、四氢呋喃、乙醇、丙酮、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、水、二甲氧基乙烷或它们的任意组合。
9. 根据权利要求 3-8 任意一项所述的方法, 其中, 所述步骤 a) 的反应温度是室温至 100°C; 优选地, 所述步骤 a) 的反应温度是 50°C-80°C; 优选地, 所述步骤 a) 的反应温度是 55°C-65°C。
10. 根据权利要求 3-9 任意一项所述的方法, 其中, 所述方法还包括: 将步骤 a) 中移除所述式 (Ia) 化合物的光活性胺的盐后得到的混合液旋干, 加入合适的溶剂, 并加热异构化以得到外消旋的式 (IIa) 化合物, 再与所述光活性胺反应得到式 (Ia) 化合物的光活性胺的盐。

11. 式 (Ia) 所示化合物与光活性胺形成的盐,



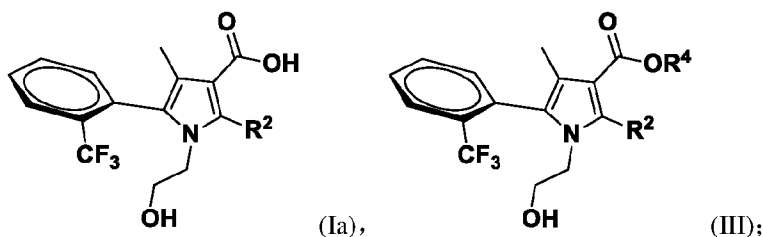
其中, R^2 为 Cl、Br 或 I。

12. 根据权利要求 11 所述的盐, 其中, 所述光活性胺为奎宁、氢化奎宁、奎尼丁、辛可宁或辛可尼丁。
13. 制备式 (V) 化合物的方法,

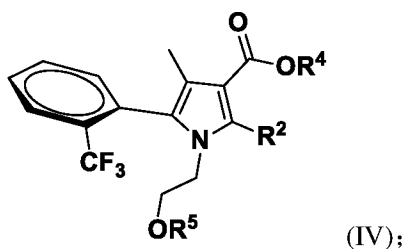


其中, 所述方法包括:

1a) 式 (Ia) 化合物与合适的试剂 a 反应得到式 (III) 化合物,



1b) 式 (III) 化合物与合适的试剂 b 反应得到式 (IV) 化合物,



1c) 式 (IV) 化合物反应得到式 (V) 化合物;

其中, 所述 R² 为 Cl、Br 或 I;

所述 R⁴ 为 C₁₋₄ 烷基或苄基, 所述 C₁₋₄ 烷基和苄基分别任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代;

所述 R⁵ 为 C₁₋₄ 烷基或苄基, 所述 C₁₋₄ 烷基和苄基分别任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代。

14. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中, R⁴ 为甲基、乙基、异丙基、正丙基、叔丁基或苄基, 其中所述苄基任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代。

15. 根据权利要求 13 或 14 所述的方法, 其中, 步骤 1a) 中所述合适的试剂 a 为 C₁₋₄ 烷基碘化物、硫酸酯或任选取代的苄基溴; 优选地, 所述合适的试剂 a 为碘甲烷、碘乙烷或硫酸二甲酯。

16. 根据权利要求 13-15 所述的方法, 其中, 步骤 1a) 是在碱的存在下进行的, 所述碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾、氢氧化锂或氢氧化钠; 或者

步骤 1a) 是在 H₂SO₄、磷酸、盐酸或 SOCl₂ 的存在下进行。

17. 根据权利要求 13-16 任意一项所述的方法, 其中, 所述步骤 1a) 的反应溶剂为丙酮、乙腈、DMF、DMAc、DMSO、甲醇、乙醇、THF、甲基叔丁基醚或它们的任意组合。

18. 根据权利要求 13-17 任意一项所述的方法, 其中, 步骤 1b) 中所述的合适的试剂 b 为任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代的苄基溴;

任选地, 所述步骤 1b) 是在叔戊醇钠的存在下进行的;

任选地, 所述步骤 1b) 的反应溶剂是 DMAc;

任选地, 所述步骤 1b) 的反应温度是室温至 60°C; 优选地, 所述反应温度是 35°C-45°C。

19. 根据权利要求 13-18 任意一项所述的方法, 其中, 所述步骤 1c) 是在过渡金属催化剂的存在下进行; 任选地, 所述过渡金属催化剂为钨碳催化剂、醋酸钨催化剂或镍催化剂。

20. 根据权利要求 13-19 任意一项所述的方法, 其中, 所述步骤 1c) 是在甲酸铵、甲酸钠、磷酸氢钠、酸、三乙胺或氢气的存在下进行。

21. 根据权利要求 13-20 任意一项所述的方法，其中，所述步骤 1c) 的反应溶剂是甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、THF、DMF、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚、乙二醇单甲醚或它们的任意组合。

22. 根据权利要求 13-21 任意一项所述方法，其中，所述式 (V) 化合物的制备方法还包括如权利要求 3-10 任意一项所述的制备式 (Ia) 化合物的方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/071604

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D207/34(2006.01)i;C07D453/04(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) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched C07D Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNTXT, EPTXT, ISI web of knowledge, STN : 东阳光药业, 吡咯, 光活性胺, 奎宁, 氢化奎宁, 奎宁丁, 辛可宁, 辛可尼丁, Sunshine Lake, pyrrole, optically active amine, quinine, hydroquinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016096803 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 07 April 2016 (2016-04-07) description, paragraphs 48-82, and embodiments 1-15, and claims 1-20	1-22
X	CN 106916092 A (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 04 July 2017 (2017-07-04) embodiments 1-12, and claims 1-7	1-22
X	WO 2021078135 A1 (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 April 2021 (2021-04-29) embodiments 1-8, and claims 1-12	1-22
X	CN 105164105 A (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 16 December 2015 (2015-12-16) embodiments 1-12, and claims 1-15	1-22
X	CN 105473552 A (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 06 April 2016 (2016-04-06) embodiments 1-8, and claims 1-19	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 16 March 2023		Date of mailing of the international search report 27 March 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 Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/071604

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2016096803	A1	07 April 2016	None			
CN	106916092	A	04 July 2017	ES	2661125	T3	27 March 2018
				EP	2985277	A1	17 February 2016
				EP	2985277	A4	23 November 2016
				EP	2985277	B1	17 January 2018
				US	2017057915	A1	02 March 2017
				US	9676713	B2	13 June 2017
				CA	2908879	A1	16 October 2014
				CA	2908879	C	15 May 2018
				TW	201518253	A	16 May 2015
				TWI	624447	B	21 May 2018
				IL	260782	B	28 February 2019
				HUE	041725	T2	28 May 2019
				CA	2958625	A1	16 October 2014
				CA	2958625	C	28 May 2019
				US	2017233341	A1	17 August 2017
				US	9776961	B2	03 October 2017
				BR	112015025729	A2	18 July 2017
				ES	2700962	T3	20 February 2019
				US	2016096803	A1	07 April 2016
				US	9499483	B2	22 November 2016
				EP	3190102	A1	12 July 2017
				EP	3190102	B1	12 September 2018
				HK	1221214	A1	26 May 2017
				KR	20210018557	A	17 February 2021
				JPWO	2014168103	A1	16 February 2017
				JP	6240164	B2	29 November 2017
				IL	241892	B	27 February 2020
				KR	20150139854	A	14 December 2015
				KR	102234597	B1	31 March 2021
				JP	2017141274	A	17 August 2017
				JP	6511083	B2	15 May 2019
				HUE	038950	T2	28 December 2018
				WO	2014168103	A1	16 October 2014
WO	2021078135	A1	29 April 2021	AU	2020371836	A1	11 November 2021
				JP	2022553474	A	23 December 2022
				TW	202128618	A	01 August 2021
				EP	3950674	A1	09 February 2022
				EP	3950674	A4	28 December 2022
				CA	3136989	A1	29 April 2021
				US	2022211665	A1	07 July 2022
				KR	20220088375	A	27 June 2022
CN	105164105	A	16 December 2015	ES	2661125	T3	27 March 2018
				EP	2985277	A1	17 February 2016
				EP	2985277	A4	23 November 2016
				EP	2985277	B1	17 January 2018
				US	2017057915	A1	02 March 2017
				US	9676713	B2	13 June 2017
				CA	2908879	A1	16 October 2014
				CA	2908879	C	15 May 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/071604

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		TW 201518253 A	16 May 2015
		TWI 624447 B	21 May 2018
		IL 260782 B	28 February 2019
		HUE 041725 T2	28 May 2019
		CA 2958625 A1	16 October 2014
		CA 2958625 C	28 May 2019
		US 2017233341 A1	17 August 2017
		US 9776961 B2	03 October 2017
		BR 112015025729 A2	18 July 2017
		ES 2700962 T3	20 February 2019
		US 2016096803 A1	07 April 2016
		US 9499483 B2	22 November 2016
		EP 3190102 A1	12 July 2017
		EP 3190102 B1	12 September 2018
		HK 1221214 A1	26 May 2017
		KR 20210018557 A	17 February 2021
		JPWO 2014168103 A1	16 February 2017
		JP 6240164 B2	29 November 2017
		IL 241892 B	27 February 2020
		KR 20150139854 A	14 December 2015
		KR 102234597 B1	31 March 2021
		JP 2017141274 A	17 August 2017
		JP 6511083 B2	15 May 2019
		HUE 038950 T2	28 December 2018
		WO 2014168103 A1	16 October 2014
CN	105473552 A	06 April 2016	
		ES 2660988 T3	27 March 2018
		JPWO 2015030010 A1	02 March 2017
		JP 6422871 B2	14 November 2018
		EP 3040330 A1	06 July 2016
		EP 3040330 A4	19 April 2017
		EP 3040330 B1	10 January 2018
		US 2016237034 A1	18 August 2016
		US 9765025 B2	19 September 2017
		US 2018230095 A1	16 August 2018
		US 10308604 B2	04 June 2019
		WO 2015030010 A1	05 March 2015
		CA 2922350 A1	05 March 2015
		CA 2922350 C	17 April 2018
		US 2017369438 A1	28 December 2017
		US 10005725 B2	26 June 2018
		TW 201542522 A	16 November 2015
		TWI 635076 B	11 September 2018
		KR 20160045724 A	27 April 2016
		KR 102226982 B1	11 March 2021
		HUE 037007 T2	28 August 2018

A. 主题的分类 C07D207/34 (2006.01) i; C07D453/04 (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) 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 C07D 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)) CNABS, CNTXT, EPTXT, ISI web of knowledge, STN : 东阳光药业, 吡咯, 光活性胺, 奎宁, 氢化奎宁, 奎宁丁, 辛可宁, 辛可尼丁, Sunshine Lake, pyrrole, optically active amine, quinine, hydroquinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine.		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US 2016096803 A1 (DAIICHI SANKYO CO. LTD.) 2016年4月7日 (2016 - 04 - 07) 说明书第48-82段, 实施例1-15, 权利要求1-20	1-22
X	CN 106916092 A (第一三共株式会社) 2017年7月4日 (2017 - 07 - 04) 实施例1-12, 权利要求1-7	1-22
X	WO 2021078135 A1 (广东东阳光药业有限公司) 2021年4月29日 (2021 - 04 - 29) 实施例1-8, 权利要求1-12	1-22
X	CN 105164105 A (第一三共株式会社) 2015年12月16日 (2015 - 12 - 16) 实施例1-12, 权利要求1-15	1-22
X	CN 105473552 A (第一三共株式会社) 2016年4月6日 (2016 - 04 - 06) 实施例1-8, 权利要求1-19	1-22
<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。		
* 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		
国际检索实际完成的日期 2023年3月16日		国际检索报告邮寄日期 2023年3月27日
ISA/CN的名称和邮寄地址 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 传真号 (86-10)62019451		授权官员 吴宏霞 电话号码 (+86) 010-53962143

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/071604

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	2016096803	A1	2016年4月7日	无			
CN	106916092	A	2017年7月4日	ES	2661125	T3	2018年3月27日
				EP	2985277	A1	2016年2月17日
				EP	2985277	A4	2016年11月23日
				EP	2985277	B1	2018年1月17日
				US	2017057915	A1	2017年3月2日
				US	9676713	B2	2017年6月13日
				CA	2908879	A1	2014年10月16日
				CA	2908879	C	2018年5月15日
				TW	201518253	A	2015年5月16日
				TWI	624447	B	2018年5月21日
				IL	260782	B	2019年2月28日
				HUE	041725	T2	2019年5月28日
				CA	2958625	A1	2014年10月16日
				CA	2958625	C	2019年5月28日
				US	2017233341	A1	2017年8月17日
				US	9776961	B2	2017年10月3日
				BR	112015025729	A2	2017年7月18日
				ES	2700962	T3	2019年2月20日
				US	2016096803	A1	2016年4月7日
				US	9499483	B2	2016年11月22日
				EP	3190102	A1	2017年7月12日
				EP	3190102	B1	2018年9月12日
				HK	1221214	A1	2017年5月26日
				KR	20210018557	A	2021年2月17日
				JPWO	2014168103	A1	2017年2月16日
				JP	6240164	B2	2017年11月29日
				IL	241892	B	2020年2月27日
				KR	20150139854	A	2015年12月14日
				KR	102234597	B1	2021年3月31日
				JP	2017141274	A	2017年8月17日
				JP	6511083	B2	2019年5月15日
				HUE	038950	T2	2018年12月28日
				WO	2014168103	A1	2014年10月16日
WO	2021078135	A1	2021年4月29日	AU	2020371836	A1	2021年11月11日
				JP	2022553474	A	2022年12月23日
				TW	202128618	A	2021年8月1日
				EP	3950674	A1	2022年2月9日
				EP	3950674	A4	2022年12月28日
				CA	3136989	A1	2021年4月29日
				US	2022211665	A1	2022年7月7日
				KR	20220088375	A	2022年6月27日
CN	105164105	A	2015年12月16日	ES	2661125	T3	2018年3月27日
				EP	2985277	A1	2016年2月17日
				EP	2985277	A4	2016年11月23日
				EP	2985277	B1	2018年1月17日
				US	2017057915	A1	2017年3月2日
				US	9676713	B2	2017年6月13日
				CA	2908879	A1	2014年10月16日
				CA	2908879	C	2018年5月15日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/071604

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)
		TW 201518253 A	2015年5月16日
		TWI 624447 B	2018年5月21日
		IL 260782 B	2019年2月28日
		HUE 041725 T2	2019年5月28日
		CA 2958625 A1	2014年10月16日
		CA 2958625 C	2019年5月28日
		US 2017233341 A1	2017年8月17日
		US 9776961 B2	2017年10月3日
		BR 112015025729 A2	2017年7月18日
		ES 2700962 T3	2019年2月20日
		US 2016096803 A1	2016年4月7日
		US 9499483 B2	2016年11月22日
		EP 3190102 A1	2017年7月12日
		EP 3190102 B1	2018年9月12日
		HK 1221214 A1	2017年5月26日
		KR 20210018557 A	2021年2月17日
		JPWO 2014168103 A1	2017年2月16日
		JP 6240164 B2	2017年11月29日
		IL 241892 B	2020年2月27日
		KR 20150139854 A	2015年12月14日
		KR 102234597 B1	2021年3月31日
		JP 2017141274 A	2017年8月17日
		JP 6511083 B2	2019年5月15日
		HUE 038950 T2	2018年12月28日
		WO 2014168103 A1	2014年10月16日
CN	105473552 A	2016年4月6日	
		ES 2660988 T3	2018年3月27日
		JPWO 2015030010 A1	2017年3月2日
		JP 6422871 B2	2018年11月14日
		EP 3040330 A1	2016年7月6日
		EP 3040330 A4	2017年4月19日
		EP 3040330 B1	2018年1月10日
		US 2016237034 A1	2016年8月18日
		US 9765025 B2	2017年9月19日
		US 2018230095 A1	2018年8月16日
		US 10308604 B2	2019年6月4日
		WO 2015030010 A1	2015年3月5日
		CA 2922350 A1	2015年3月5日
		CA 2922350 C	2018年4月17日
		US 2017369438 A1	2017年12月28日
		US 10005725 B2	2018年6月26日
		TW 201542522 A	2015年11月16日
		TWI 635076 B	2018年9月11日
		KR 20160045724 A	2016年4月27日
		KR 102226982 B1	2021年3月11日
		HUE 037007 T2	2018年8月28日