

(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
2019年1月31日 (31.01.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/020102 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/097365

(22) 国际申请日: 2018年7月27日 (27.07.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710631867.0 2017年7月28日 (28.07.2017) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 贾君磊 (JIA, Junlei); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 刘兵 (LIU, Bing); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 高晓晖 (GAO, Xiaohui); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼19层程伟, Beijing 100738 (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, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。



WO 2019/020102 A1

(54) Title: METHOD FOR PREPARING PYRIMIDONE HETEROARYL DERIVATIVE AND INTERMEDIATE OF PYRIMIDONE HETEROARYL DERIVATIVE

(54) 发明名称: 一种嘧啶酮并杂芳基类衍生物的制备方法及其中间体

(57) Abstract: The present invention relates to a method for preparing a pyrimidone heteroaryl derivative and an intermediate of the pyrimidone heteroaryl derivative. Specifically, in the present invention, the pyrimidone heteroaryl derivative is prepared by changing a starting raw material and an intermediate. The method shortens reaction steps, improves the reaction yield, is easy to operate and facilitates expansion of industrial production.

(57) 摘要: 本发明涉及一种嘧啶酮并杂芳基类衍生物的制备方法及其中间体。具体而言, 本发明通过改变起始原料和中间体来制备嘧啶酮并杂芳基类衍生物。该方法缩短了反应步骤、提高了反应产率、简单易操控、利于工业扩大生产。

一种嘧啶酮并杂芳基类衍生物的制备方法及其中间体

技术领域

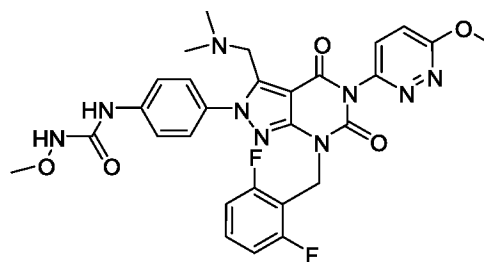
5 本发明涉及一种嘧啶酮并杂芳基类衍生物的制备方法及其中间体。

背景技术

10 子宫内膜异位症是一种常见的雌激素依赖的妇科疾病，常发生于女性生育年龄期间，其作用机制尚不清楚。子宫内膜异位症的诊断困难及病因不明等复杂的症状，严重阻滞了其有效治疗方法的发现。目前，子宫内膜异位症主要通过腹腔镜手术诊断，并通过外科手术进行治疗，或者服用避孕药，GnRH受体激动剂或孕激素减少体内雌激素水平来进行控制。

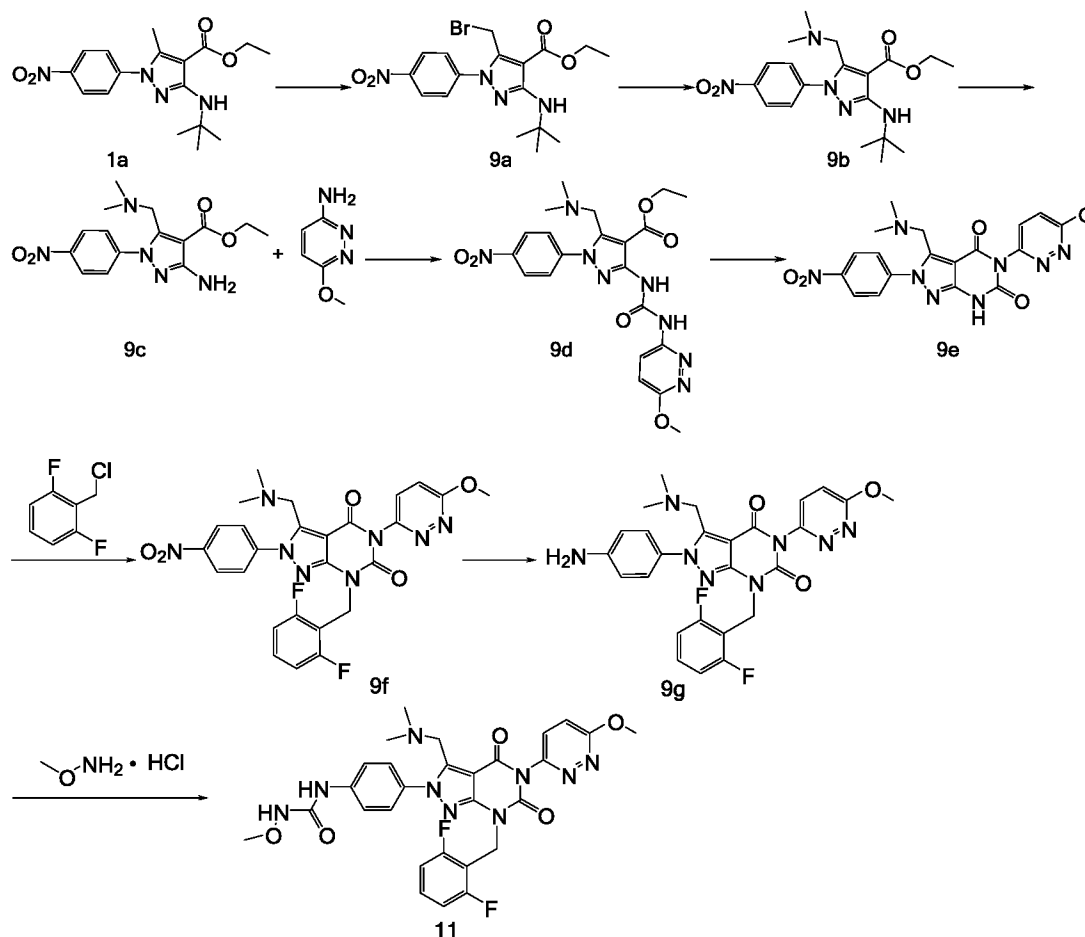
促性腺激素释放激素(Gonadoliberin; gonadotropin releasing hormone; GnRH)也称黄体生成素释放激素(LHRH)，是由下丘脑神经内分泌细胞合成的十肽激素
15 (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂)，是内分泌生殖系统中的中枢调节因素。其通过下丘脑垂体门脉循环系统将其输送到垂体，与垂体前叶的GnRH受体细胞结合，促性腺激素如黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)和卵泡刺激素(Follicle-Stimulating Hormone, FSH)的分泌和释放，调节卵巢和黄体的正常发育，在下丘脑-垂体-性腺轴发挥重要作用。GnRH受体通过与能够激活磷脂酰肌醇钙第二信使体系的G蛋白偶联发挥其调节作用，而LH则调节性类固醇的产生，FSH
20 调节男性精子发生及女性卵泡的发育。

WO2015062391A1(公开日2015.05.07)公开了一类小分子GnRH受体的拮抗剂，用于治疗子宫内膜异位症、子宫肌瘤和前列腺癌，化学名为1-(4-(7-(2,6-二氟苄基)-3-((二甲氨基)甲基)-5-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶
25 [3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-3-甲氧基脲的化合物，该类结构的化合物具有良好的活性，能够有效治疗内分泌生殖系统疾病，其结构如式(I-1)所示，



(I-1)

WO2015062391A1 的实施例 11 公开了式(I-1)所示化合物的制备方法，总计五步反应，具体反应如下所示：



- 5 该方法存在批量小、后处理方法使用薄层色谱法纯化、产率低等问题，其中制备化合物 9d 的反应产率为 69%，最后一步制备产物 11 的产率仅为 24.7%，不利于工业扩大生产；并且，在制备 9e 的后处理中加入盐酸，导致氯代杂质的产生、该杂质不易除去，有必要改进其制备方法。

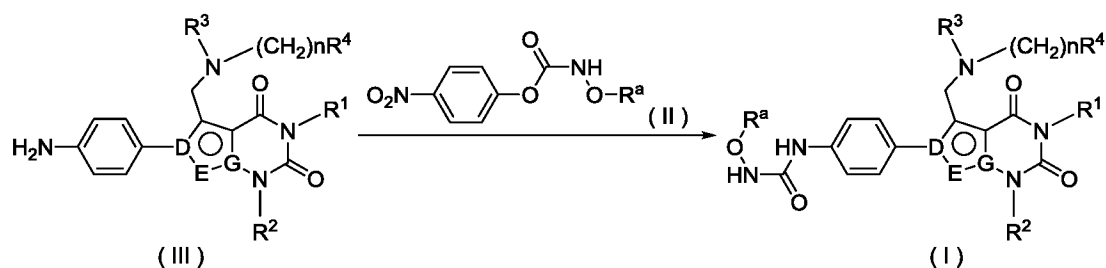
10 发明内容

本发明要解决的技术问题是提供一种与现有技术不同的制备式(I)所示化合物的方法，改变起始原料和中间体制备目标产物，通过缩短反应步骤、起始原料等反应物简单易购买、反应条件简单可控、反应后处理方法简单等途径优化制备方法，提高产率、利于工业扩大生产。

- 15 本发明的技术方案如下：

本发明提供一种制备式(I)所示化合物或其立体异构体的方法，其特征在于，所述方法包括式(III)所示化合物、其盐或其立体异构体与式(II)所示化合物或其盐

反应得到式(I)所示化合物的步骤,



其中,

当G为N时, D为C, E为-CH-;

5 当G为C时, D和E为N或D为C、E为S;

R^1 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-OR^5$, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-NHS(O)_mR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)OR^5$ 、
10 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NHC(O)NHR^5$ 或 $-NHC(O)NHOR^5$ 的取代基所取代;

R^2 选自烷基, 其中所述的烷基进一步被一个或多个选自芳基或杂芳基的取代基所取代, 其中所述的芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、氰基、硝基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^5$ 、 $-NHS(O)_mR^5$ 、
15 $-NHC(O)R^5$ 或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代, 其中所述的卤代烷基优选为三氟甲基;

R^3 选自烷基;

R^4 选自氢原子、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 或 $-NR^6S(O)_mR^5$, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-NR^7S(O)_mR^5$ 、
20 $-S(O)_mR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-NHC(O)R^5$ 的取代基所取代;

R^5 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

25 R^6 或 R^7 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

或者, R^6 或 R^7 与相连接的氮原子一起形成杂环基, 其中所述的杂环基内含有
30 一个或多个N、O或 $S(O)_m$ 杂原子, 并且所述杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧

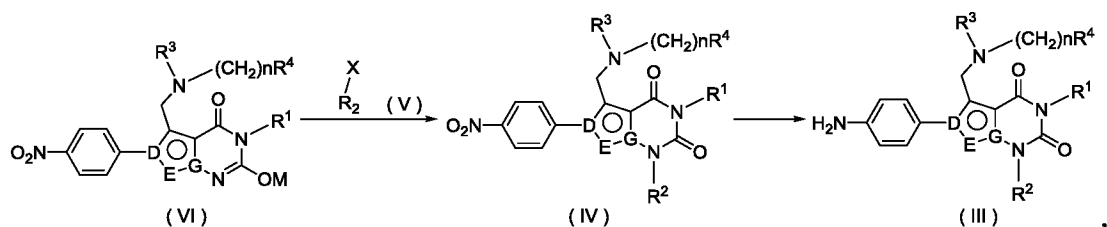
酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^a 选自烷基，其中所述的烷基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

m 为 0、1 或 2；

5 n 为 1、2、3 或 4。

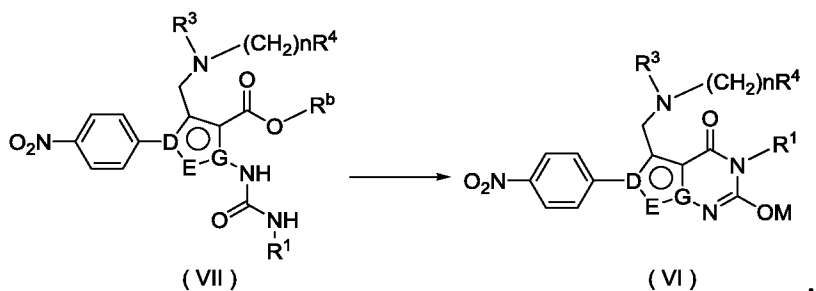
上述方案中，所述方法还包括



其中， n 、 D 、 E 、 G 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 的定义如式(I)中所述；

式(VI)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐， M 选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、锆离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子； X 为卤素，优选氟原子、氯原子或溴原子。

上述方案中，所述方法进一步包括式(VII)所示化合物与金属醇盐反应得到式(VI)所示化合物



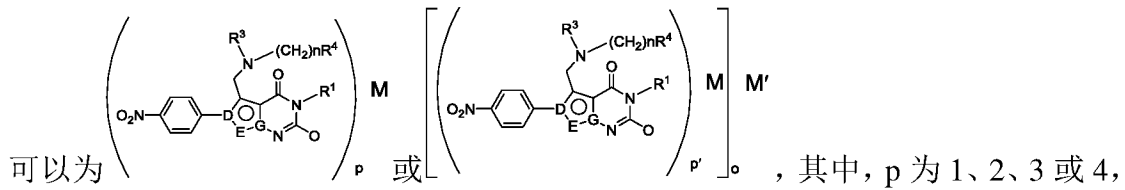
15

其中， n 、 D 、 E 、 G 、 R^1 、 R^3 、 R^4 的定义如式(I)中所述；

R^b 选自烷基；

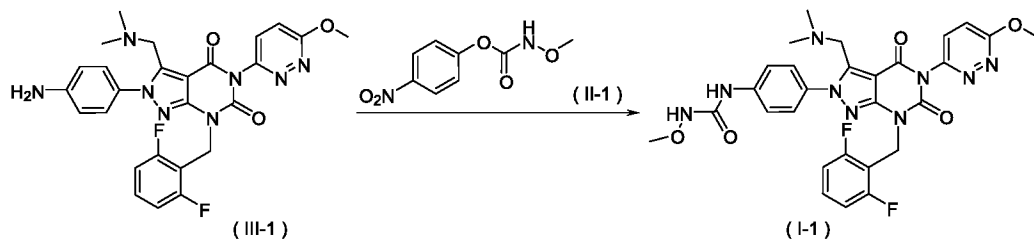
式(VI)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐， M 选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、锆离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

上述式(VI)所示化合物结构是一种简化写法，事实上式(VI)所示化合物结构还

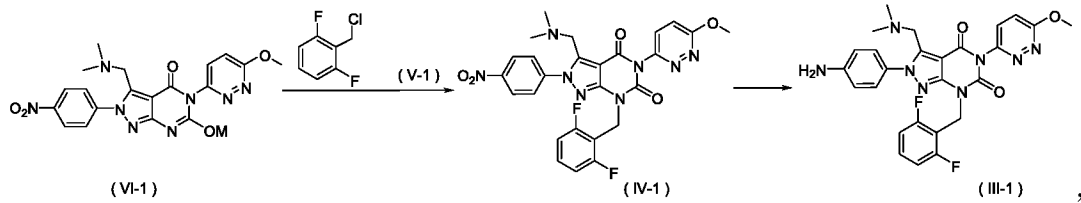


5 硼离子、钛离子或硅离子, 更优选钠离子。

本发明提供一种制备式(I-1)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法为

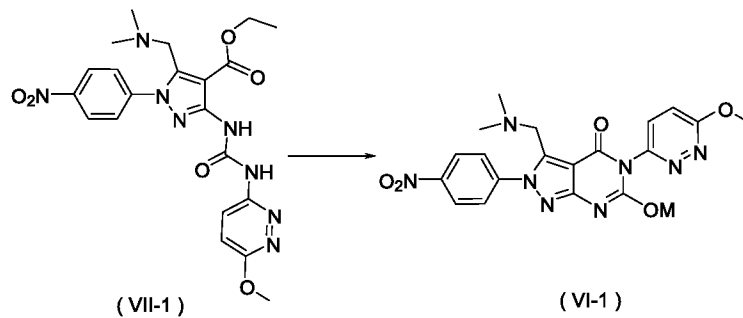


上述方案中, 所述方法还包括



10 式(VI-1)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐, M 选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子, 优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、铬离子、硼离子、钛离子或硅离子, 更优选钠离子。

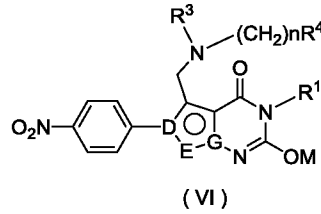
15 上述方案中, 所述方法还包括式(VII-1)所示化合物与金属醇盐反应得到式(VI-1)所示化合物



优选的, 所述方法的反应后处理步骤中不加入酸, 所述酸选自有机酸或无机

酸，所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸，所述无机酸优选盐酸。

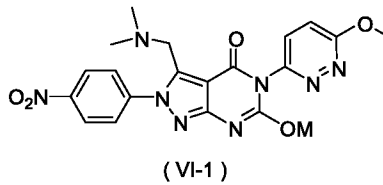
本发明还提供一种式(VI)所示化合物、其盐或其立体异构体，



其中，n、D、E、G、R¹、R³、R⁴的定义如式(I)中所述；

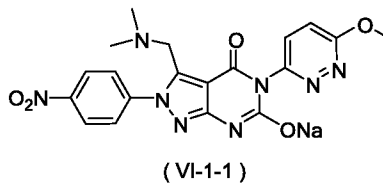
5 式(VI)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐，M选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、锆离子、锕离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

优选的，所述化合物选自

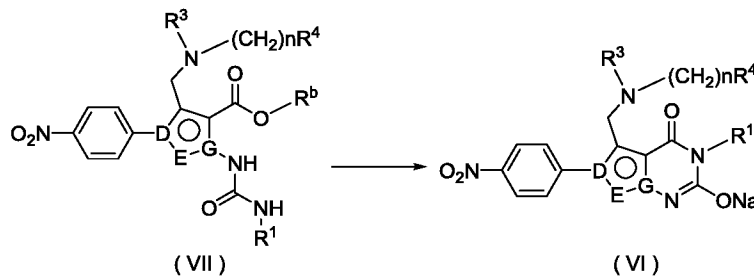


10

更优选的，所述化合物选自



本发明提供一种制备式(VI)所示化合物的方法，其特征在于，所述方法为式(VII)所示化合物与金属醇盐反应得到式(VI)所示化合物



15

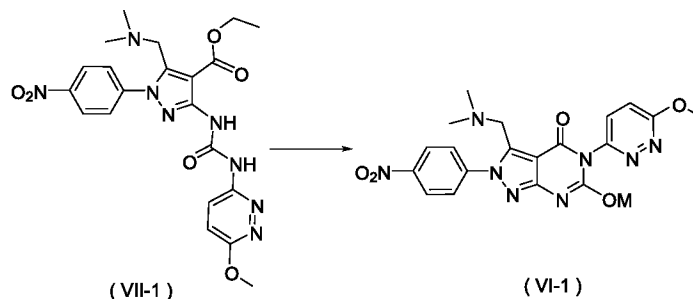
其中，n、D、E、G、R¹、R³、R⁴的定义如式(I)中所述；

R^b选自烷基；

式(VI)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐，M选自一价金属阳离子、二价

金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、锆离子、锿离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

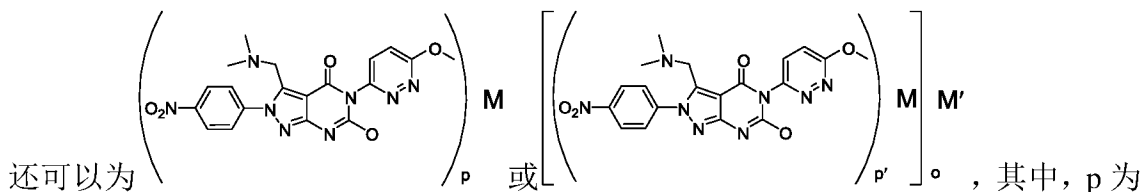
本发明还提供一种制备式(VI-1)所示化合物的方法，其特征在于，所述方法为
5 式(VII-1)所示化合物与金属醇盐反应得到式(VI-1)所示化合物



其中，式(VI-1)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐，M 选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、锆离子、锿离子、
10 硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

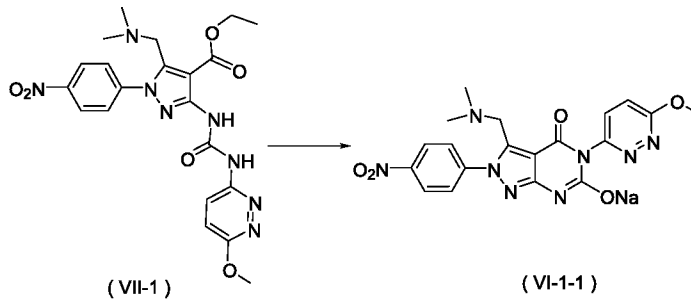
上述方案中，所述方法的反应后处理步骤中不加入酸，所述酸选自有机酸或无机酸，所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸，所述无机酸优选盐酸。

上述式(VI-1)所示化合物结构是一种简化写法，事实上式(VI)所示化合物结构

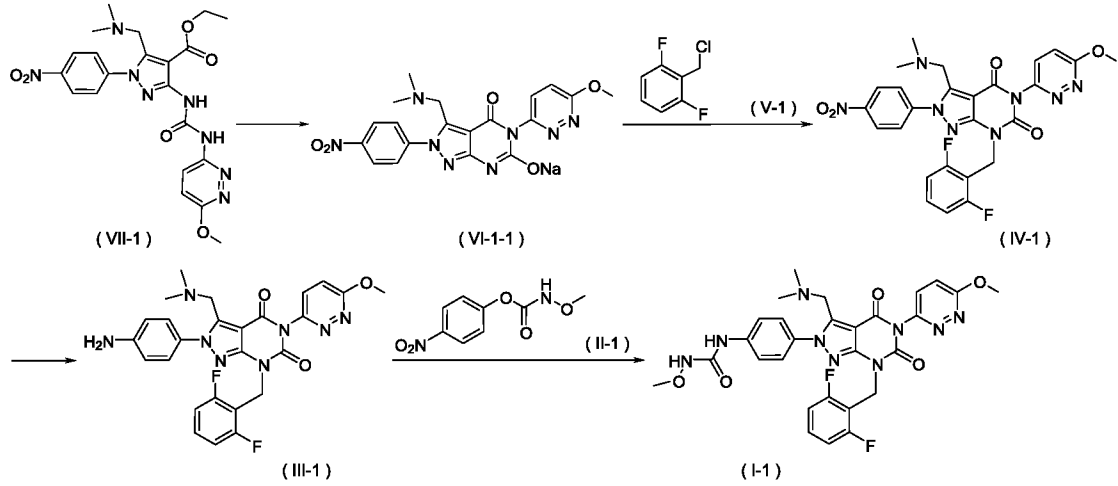


15 1、2、3 或 4，p' 为 4 或 9，o 为 2、3 或 4，M' 与 M 不相同，M、M' 分别选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、锆离子、锿离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

优选的，所述方法为

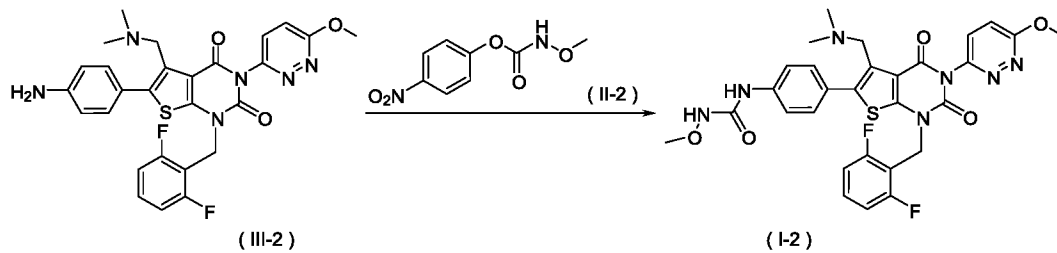


本发明还提供一种制备式(I-1)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法为

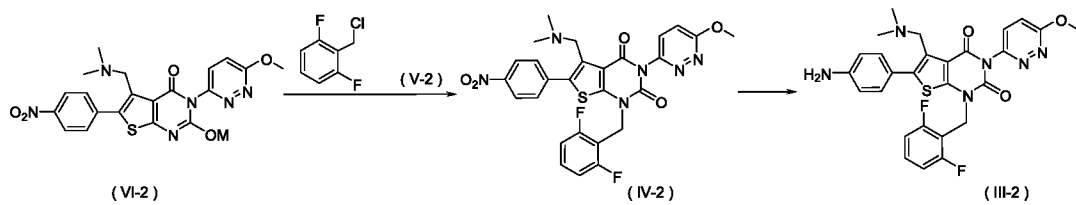


上述方案中, 由式(VII-1)所示化合物制备式(VI-1-1)方法的反应后处理步骤中
5 不加入酸, 所述酸选自有机酸或无机酸, 所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸, 所述无机酸优选盐酸。

本发明还提供一种制备式(I-2)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法为



上述方案中, 所述方法还包括

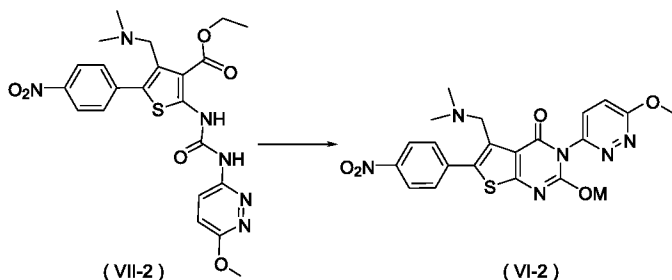


10

式(VI-2)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐, M 选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子, 优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、铬离子、硼

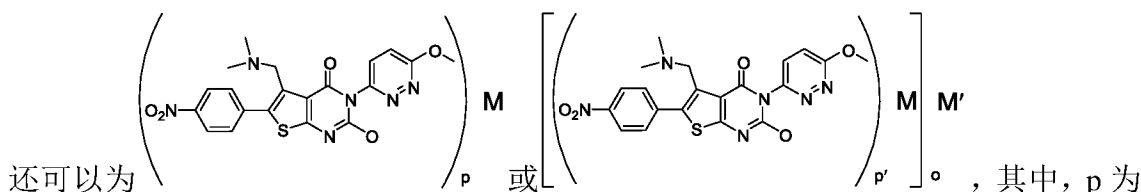
离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

上述方案中，所述方法还包括



5 优选的，所述方法的反应后处理步骤中不加入酸，所述酸选自有机酸或无机酸，所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸，所述无机酸优选盐酸。

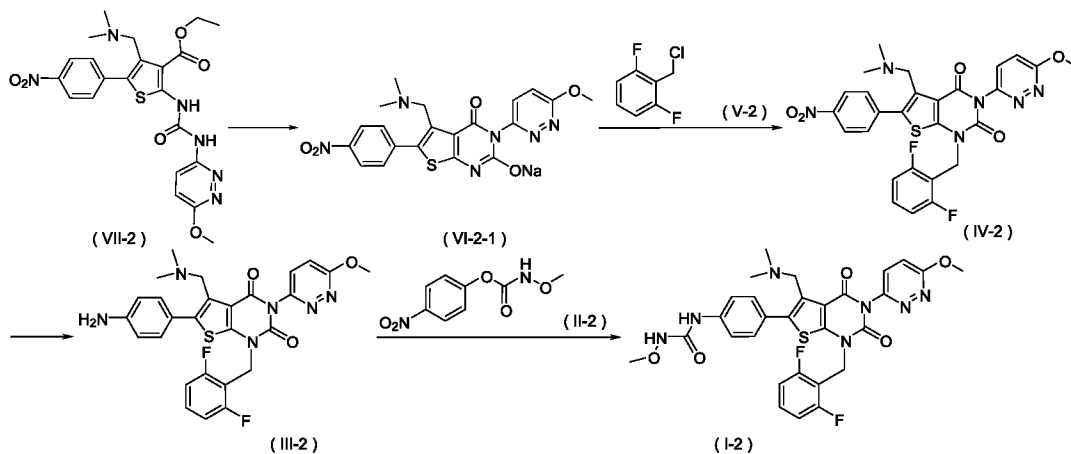
上述式(VI-2)所示化合物结构是一种简化写法，事实上式(VI)所示化合物结构



10 1、2、3 或 4，p' 为 4 或 9，o 为 2、3 或 4，M' 与 M 不相同，M、M' 分别选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、

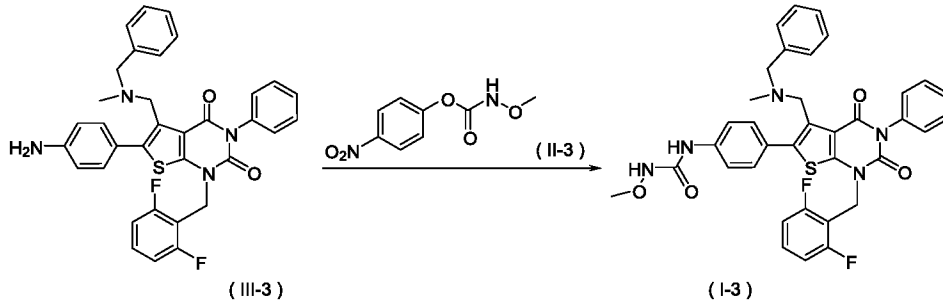
15 锆离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

本发明还提供一种制备式(I-2)所示化合物的方法，其特征在于，所述方法为，

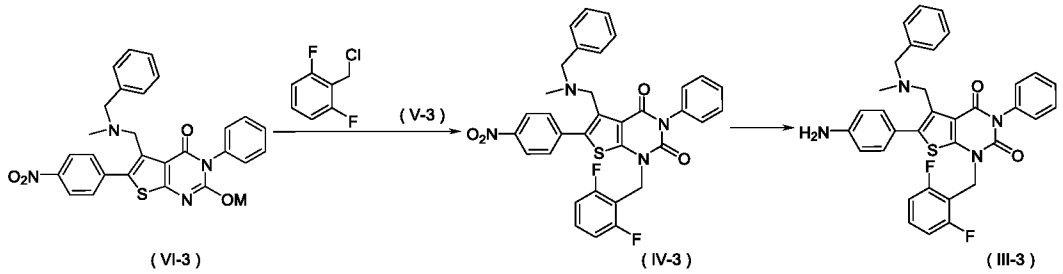


15 上述方案中，由式(VII-2)所示化合物制备式(VI-2-1)方法的反应后处理步骤中不加入酸，所述酸选自有机酸或无机酸，所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸，所述无机酸优选盐酸。

本发明还提供一种制备式(I-3)所示化合物的方法，其特征在于，所述方法为

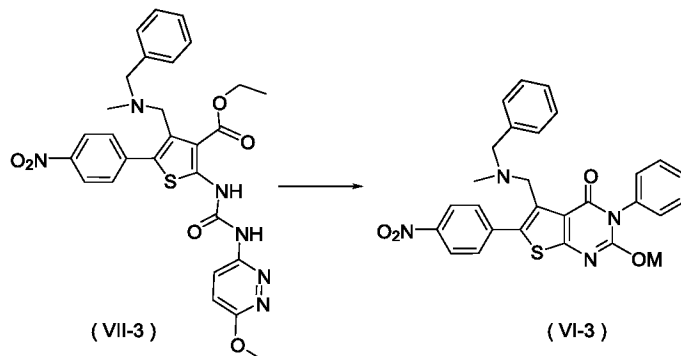


上述方案中，所述方法还包括



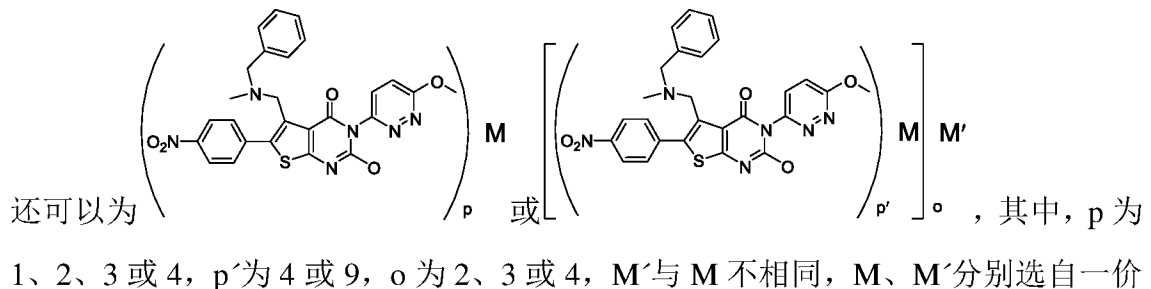
式(VI-3)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐，M选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、铬离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

上述方案中，所述方法还包括



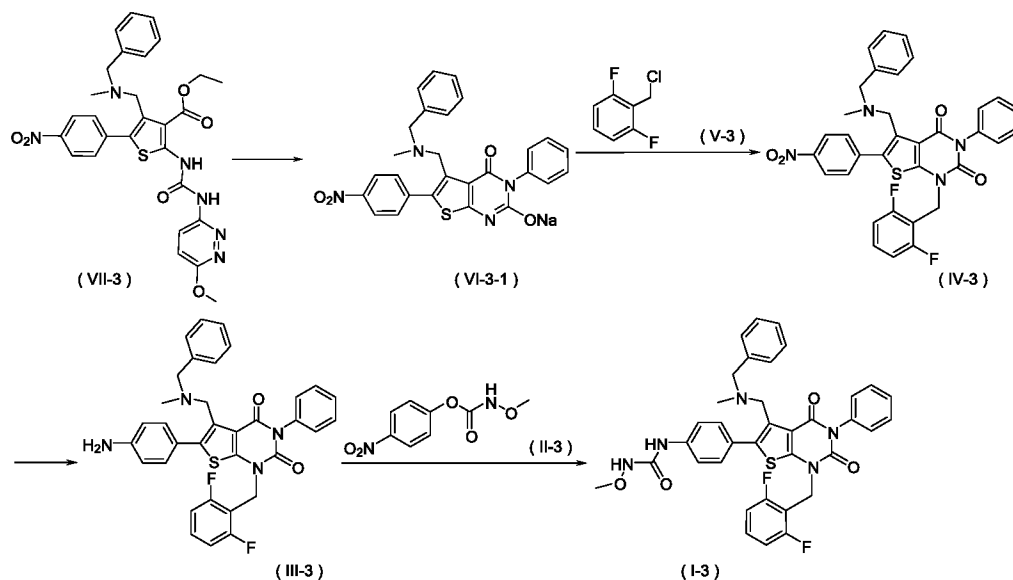
10 优选的，所述方法的反应后处理步骤中不加入酸，所述酸选自有机酸或无机酸，所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸，所述无机酸优选盐酸。

上述式(VI-3)所示化合物结构是一种简化写法，事实上式(VI)所示化合物结构



金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、锆离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

5 本发明还提供一种制备式(I-3)所示化合物的方法，其特征在于，所述方法为



上述方案中，由式(VII-3)所示化合物制备式(VI-3-1)方法的反应后处理步骤中不加入酸，所述酸选自有机酸或无机酸，所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸，所述无机酸优选盐酸。

10 一种制备式(I-1)、式(I-2)、式(I-3)所示化合物的药学上可接受的盐的方法，包括前述方案中的步骤，以及通过式(I-1)、式(I-2)、式(I-3)所示化合物与酸反应制备得到其药学上可接受的盐的步骤，所述酸选自有机酸或无机酸，优选有机酸；所述有机酸选自乙酸、马来酸、富马酸、甲磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸，优选乙酸；所述无机酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸。

15

发明详述

为了更容易理解本发明，以下具体定义了某些技术和科学术语。除显而易见在本文件中的它处另有明确定义，否则本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本发明所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

20

本发明所述“卤素或卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

本发明所述“烷基”是指直链或支链的含有 1-20 个碳原子的烷基，包括例如“C₁₋₆ 烷基”、“C₁₋₄ 烷基”等，具体实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异

丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。

5 本发明所述“烯基”是指含有至少一个双键且碳原子数为 2-20 的直链或支链的基团，包括例如“C₂₋₆烯基、C₂₋₄烯基”等。其实例包括但不限于：乙烯基、丙烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基等。

本发明所述“炔基”是指含有至少一个三键且碳原子数为 2-20 的直链或支链的基团，包括例如“C₂₋₆炔基、C₂₋₄炔基”等。其实例包括但不限于：乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、10 5-甲基-2-己炔基等。

本发明所述的“卤代烷基”指一个或多个“卤素原子”取代“烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“卤素原子”和“烷基”如前文所定义。

本发明所述的“羟基烷基或羟烷基”指一个或多个“羟基”取代“烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“烷基”如前文所定义。

本发明所述的“烷氧基、卤代烷氧基、烷基羰基、烷氧羰基、烷氧羰基、羰基烷氧基、烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰氨基或烷基磺酰基”是指以烷基-O-、卤代烷基-O-、烷基-C(O)-、烷基-O-C(O)-、C(O)-烷基-O-、烷基-C(O)-NH-、烷基-NH-C(O)-、烷基-NH-、(烷基)₂-N-、烷基-S(O)₂-NH- 20 或烷基-S(O)₂-方式连接的基团，其中“烷基、卤代烷基”如前文所定义。

本发明所述的“氧代基”指=O。

本发明所述“环烷基”是指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个碳原子，优选包括 3 至 12 个碳原子，更优选环烷基环包含 3 至 10 个碳原子，最优选环烷基环包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例 25 包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等，优选环丙基、环己烯基。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

本发明所述的“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元的芳基，更优选苯基 30 和萘基，最优选苯基。

本发明所述的“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括3至20个环原子，其中至少一个环原子为杂原子，例如氮原子、氧原子或硫原子，其余环原子为碳；任选地，环状结构中的环原子(例如碳原子、氮原子或硫原子)可以被氧化。优选包括3至12个环原子或5至12个环原子，其中1-4个是杂原子，更优选杂环基环包含3至8个环原子，更优选杂环基环包含5至6个环原子。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基、四氢呋喃基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

本发明所述的“杂芳基”指具有1至4个杂原子作为环原子，其余的环原子为碳的5至14元芳基，其中杂原子包括氧、硫或氮。优选为5至10元的杂芳基，更优选为5元至6元的杂芳基，具体实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、2-吡啶酮基、4-吡啶酮基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4,5-四嗪基、氮杂环庚三烯基、1,3-二氮杂环庚三烯基、氮杂环辛四烯基等；所述杂芳基还可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上。

本发明所述的“碳原子、氮原子或硫原子被氧化/氧化”是指形成C=O、N=O、S=O或SO₂的结构。

本发明所述的“醇类溶剂”是指一个或多个“羟基”取代“C₁₋₆烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“羟基”和“C₁₋₆烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、异戊醇或三氟乙醇。

本发明所述的“金属醇盐”指由金属元素置换醇中羟基的氢所形成的化合物，又称金属酸酯或金属烷氧基化合物，金属醇盐分为单金属醇盐、双金属醇盐等，金属元素可以是一价、二价、三价或四价金属，具体实例包括但不限于：甲醇锂、甲醇钠、乙醇钠、二甲醇钙、三丙醇铝、四乙醇硅、乙醇镁铝或正丁醇镁铝等。

本发明所述的“立体异构”分为构象异构和构型异构，而构型异构还分为顺反异构和旋光异构(或对映异构)。构象异构是指具有一定构型的有机物分子由于碳-碳单键的旋转或扭曲而使得分子各原子或原子团在空间产生不同的排列方式的一种立体异构现象，常见的有烷烃和环烷烃类化合物的结构，如环己烷结构中出现

的椅式构象和船式构象。“旋光异构体(或对映异构体)”，指当本发明化合物含有一个或多个不对称中心，因而可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体。本发明化合物有不对称中心，这类不对称中心各自会独立地产生两个光学异构体，本发明的范围包括所有可能的光学异构体和非对映异构体混合物和纯的或部分纯的化合物。本发明所述的化合物若含有烯烃双键，除非特别说明，本发明包括顺式异构体和反式异构体。本发明所述的化合物可以以互变异构体形式存在，其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点。例如，酮和它的烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。各互变异构体及其混合物都包括在本发明中。对映异构体、非对映异构体、外消旋体、内消旋体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物，均包括在本发明范围内。

发明的有益效果

与现有技术相比，本发明制备式(I)所示化合物的技术方案具有以下优点：

- (1)与现有技术比较，本发明的起始原料和中间体不相同，提供了一种完全不同思路的合成方法，并且起始原料和反应物均简单、易购买。
- (2)产率提高，现有技术公开的终产物产率为24.7%，本发明终产物产率为80%。
- (3)反应的后处理简单，不需要通过柱色谱分离提纯方法，反应结束后直接得到固体，过滤即可得到，避免加酸处理，该后处理方法易于工业扩大生产。

具体实施方式

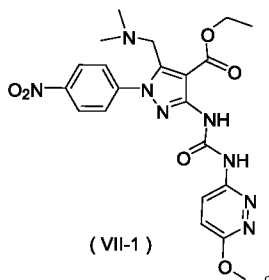
以下结合实施例用于进一步描述本发明，但这些实施例并非限制本发明的范围。

本发明实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

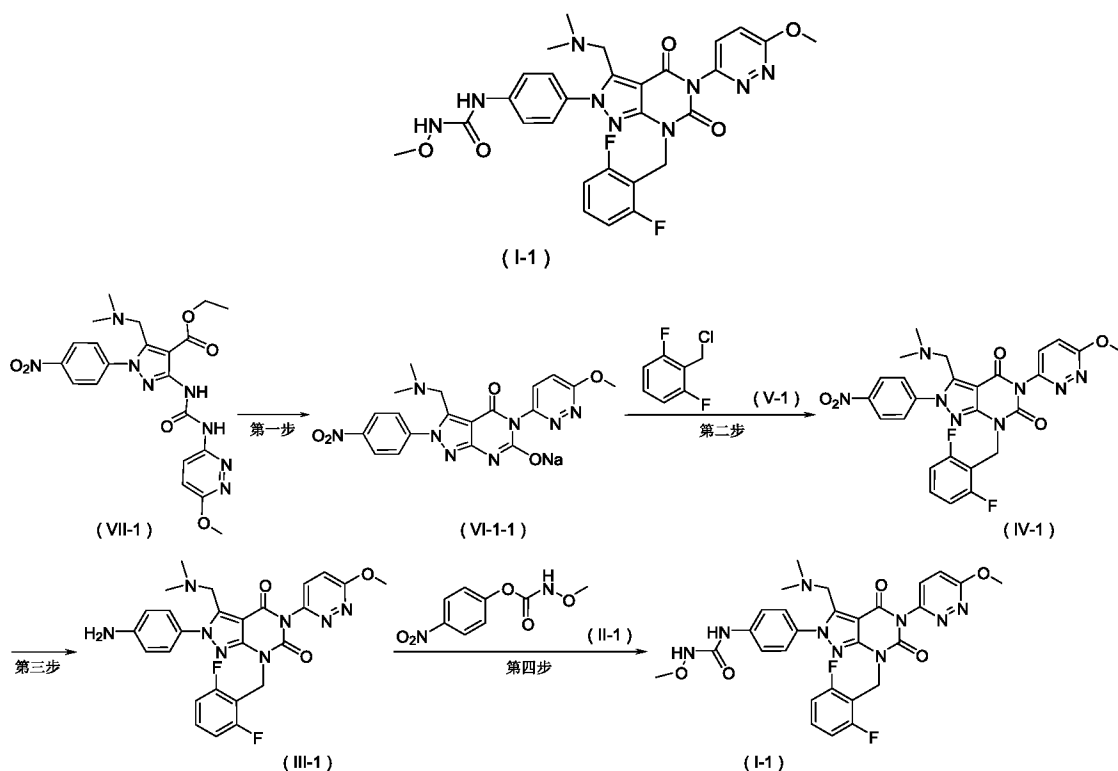
实施例

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-500 核磁仪，测定溶剂为氘代试剂，内标为四甲基硅烷(TMS)。

5-((二甲氨基)甲基)-3-(3-(6-甲氧基吡嗪-3-基)脲基)-1-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯(式(VII-1)化合物)的制备可参照专利申请 WO2015062391A1(公开日 2015.05.07)实施例 9 中的方法,



5 **实施例 1**、1-(4-(7-(2,6-二氟苄基)-3-((二甲氨基)甲基)-5-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢-2*H*-吡唑[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)-3-甲氧基脲的制备



第一步、式(VI-1-1)化合物的制备

10 将原料 VII-1 (90 g)悬浮于甲醇(900mL)中, 加入 30%甲醇钠甲醇溶液(101g), 油浴 30℃下搅拌反应约 15 小时, 反应结束后, 加入异丙醇(1.8L), 搅拌均匀, 冷却至室温后冷冻析晶 4h; 过滤, 收集滤饼, 用丙酮(320mL)打浆 1.5 小时, 冰浴冷却, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(65.9 g), 产率 81.0%, 纯度为 99.27%。

第二步、式(IV-1)化合物的制备

15 将原料 VI-1-1 (1100g)、N,N-二甲基甲酰胺(7.0kg)加入反应瓶中, 搅拌均匀, 加入 2,6-二氟氯苄(427.2g)和 N,N-二异丙基乙胺(926.4g), 升温至 80-110℃搅拌反

应 1~3h, 反应结束后, 将反应液冷却, 取纯化水(30.0kg)加入反应瓶中, 冷却至 0~10℃, 搅拌下将上述反应液倒入预冷的纯化水中, 搅拌 0.5h, 甩滤, 滤饼用纯化水(25.0kg×2)洗涤, 收集滤饼;

将丙酮/纯化水混合溶剂(5.2kg 丙酮/2.2kg 纯化水)和上述滤饼加入反应瓶中, 5 搅拌下加热回流 0.5h, 冷却至 0-10℃后继续搅拌 2h, 过滤, 用丙酮/纯化水混合溶剂(1.2kg 丙酮/0.5kg 纯化水)洗涤, 干燥后得固体(1203.1g), 产率 95%, 纯度为 93.64%。

第三步、式(III-1)化合物的制备

将原料 **IV-1**(1201.1g)、无水乙醇(4.0kg)加入反应瓶中, 搅拌下冷却至 0-15℃, 加入盐酸(5.8kg), 搅拌均匀, 加入二水合氯化亚锡(2400.6g), 于 15-40℃搅拌反应 10 1-3.5h, 反应结束后, 控制 25℃以下, 用 25%(w/w)氢氧化钠溶液(4.1kg 氢氧化钠溶于 12.3kg 纯化水中), 调节 pH=11-12, 甩滤, 用纯化水(10.0kg)洗涤, 滤饼干燥后柱层析纯化, 减压浓缩后, 残余物加入正己烷(7.0kg), 室温搅拌 0.5h, 过滤, 干燥后得固体(972.6g), 产率 90%, 纯度为 98.01%。

第四步、式(I-1)化合物的制备

15 将原料 **III-1**(970.6g)、四氢呋喃(11.5kg)、4-甲氧基氨基甲酸硝基苯酯(423.8g, 采用专利申请 WO2011090935A1 公开的方法制备而得)、N,N-二异丙基乙胺(704.1g) 加入反应瓶中, 于 15-40℃搅拌反应 16-18h, 反应结束后, 冷却至 0~10℃搅拌 2h, 过滤, 滤饼加入四氢呋喃(6.0kg)中, 室温搅拌 1.5h, 过滤, 滤饼用四氢呋喃(1.0kg) 洗涤, 干燥后得固体(807.9g), 产率 80%;

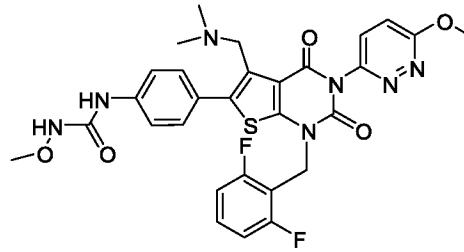
20 将上述所得粗品(805.9g)、丙酮/纯化水的混合溶剂(7897.8g 丙酮/2014.8g 纯化水)加入反应瓶中, 升温至回流搅拌溶清, 趁热过滤, 滤液自然冷却至室温, 继续搅拌 20-24h, 冷却至 0-15℃搅拌 2h, 过滤, 用纯化水(2.5kg×2)洗涤, 干燥后得固体(606.1g), 产率 90%, 纯度为 99.9%。

MS m/z (ESI): 608.3 [M+1]

25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.79-7.82 (d, 2H), 7.73-7.75 (d, 1H), 7.68-7.70 (d, 2H), 7.42-7.45 (d, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.17 (s, 6H).

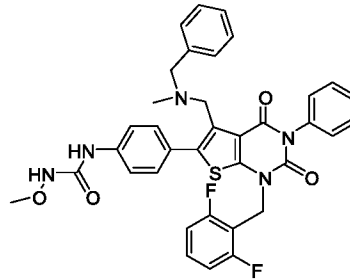
实施例 2、参考上述实施例 1 中的方法制备化合物 1-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-3-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苄基)-3-甲氧基脲(式(I-2)所示)

30



(I-2)

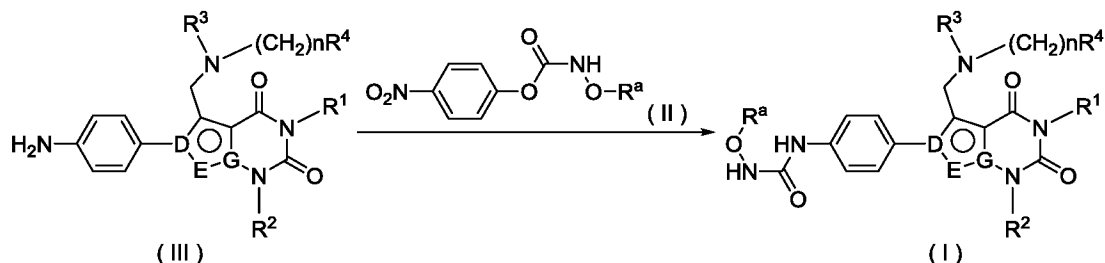
实施例 3、参考上述实施例 1 中的方法制备化合物 1-(4-(5-((苄基(甲基)氨基)甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-2,4-二氧代-3-苯基-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脲(式(I-3)所示)



(I-3)

权利要求书:

1. 一种制备式(I)所示化合物或其立体异构体的方法, 其特征在于, 所述方法包括式(III)所示化合物、其盐或其立体异构体与式(II)所示化合物或其盐反应得到式(I)所示化合物的步骤,



其中,

当G为N时, D为C, E为-CH-;

当G为C时, D和E为N或D为C、E为S;

- 10 R^1 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-OR^5$, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-NHS(O)_mR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NHC(O)NHR^5$ 或 $-NHC(O)NHOR^5$ 的取代基
- 15 所取代;

R^2 选自烷基, 其中所述的烷基进一步被一个或多个选自芳基或杂芳基的取代基所取代, 其中所述的芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、氰基、硝基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^5$ 、 $-NHS(O)_mR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代, 其中所述的卤代烷基优选为三氟甲基;

- 20 R^3 选自烷基;

R^4 选自氢原子、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 或 $-NR^6S(O)_mR^5$, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-NR^7S(O)_mR^5$ 、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-NHC(O)R^5$ 的取代基所取代;

- 25 R^5 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

- 30 R^6 或 R^7 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个

个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

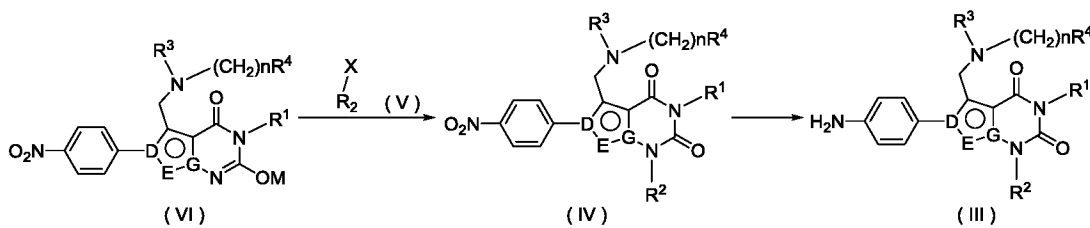
或者， R^6 或 R^7 与相连接的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_m$ 杂原子，并且所述杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^a 选自烷基，其中所述的烷基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

m 为 0、1 或 2；

n 为 1、2、3 或 4。

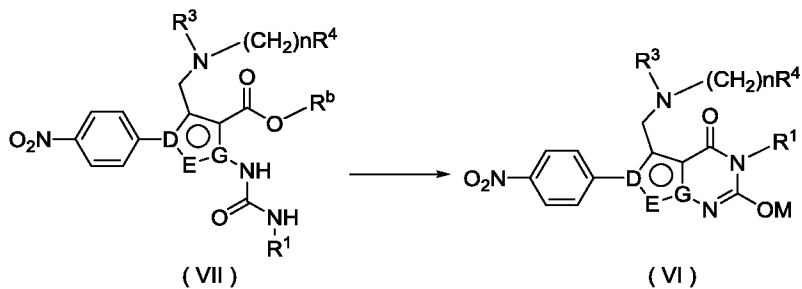
2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括



其中， n 、 D 、 E 、 G 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 的定义如权利要求 1 中所述；

式(VI)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐， M 选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、锆离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子； X 为卤素，优选氟原子、氯原子或溴原子。

3. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括

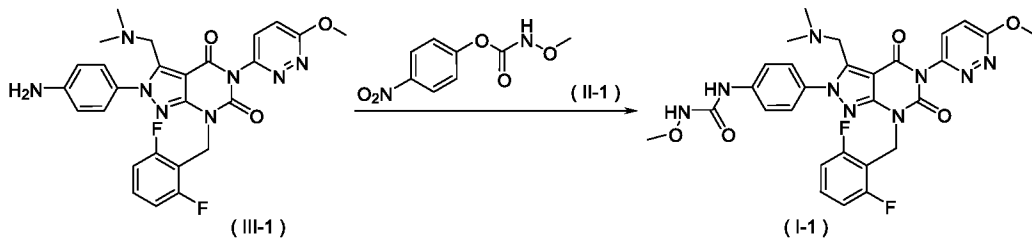


其中， n 、 D 、 E 、 G 、 R^1 、 R^3 、 R^4 的定义如权利要求 1 中所述；

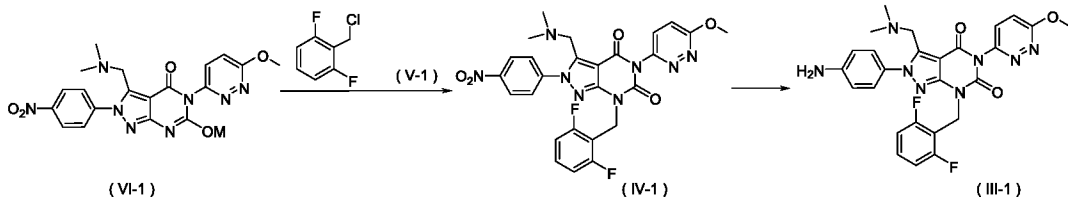
M 的定义如权利要求 2 中所述；

R^b 选自烷基。

4. 一种制备式(I-1)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法为



5. 如权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, 所述方法还包括

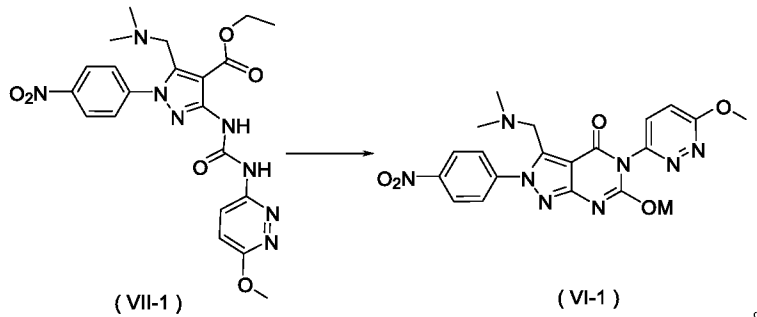


5

式(VI-1)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐, M 选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子, 优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、锆离子、铈离子、硼离子、钛离子或硅离子, 更优选钠离子。

10

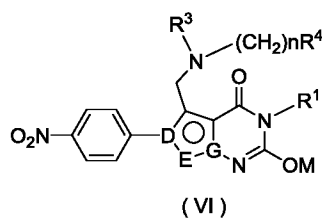
6. 如权利要求 5 所述的方法, 其特征在于, 所述方法还包括



7. 如权利要求 6 所述的方法, 其特征在于, 所述方法的反应后处理步骤中不加入酸, 所述酸选自有机酸或无机酸, 所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸, 所述无机酸优选盐酸。

15

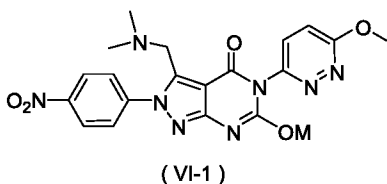
8. 一种式(VI)所示化合物、其盐或其立体异构体,



其中, n、D、E、G、R¹、R³、R⁴的定义如权利要求1中所述;

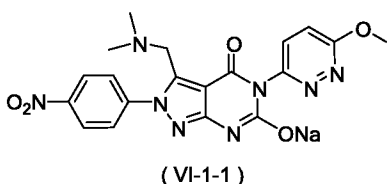
式(VI)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐, M选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子, 优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、锆离子、硼离子、钛离子或硅离子, 更优选钠离子。

9. 如权利要求8所述的化合物, 所述化合物选自

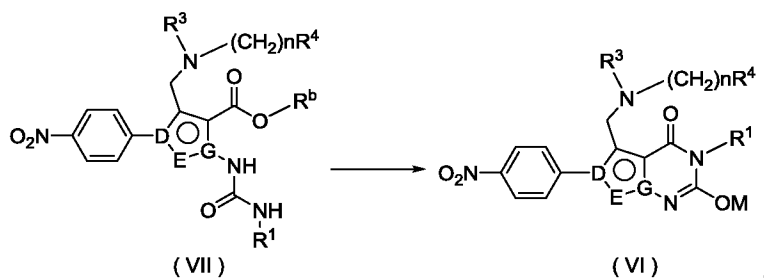


10

10. 如权利要求9所述的化合物, 所述化合物选自



11. 一种制备式(VI)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法为



15

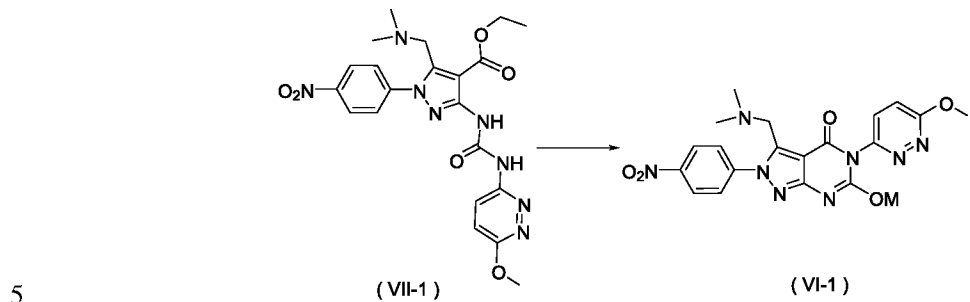
其中, n、D、E、G、R¹、R³、R⁴的定义如权利要求1中所述;

R^b选自烷基;

式(VI)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐, M选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子, 优选钠离子、钾离子、锂离子、

钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、铅离子、锆离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

12. 一种制备式(VI-1)所示化合物的方法，其特征在于，所述方法为



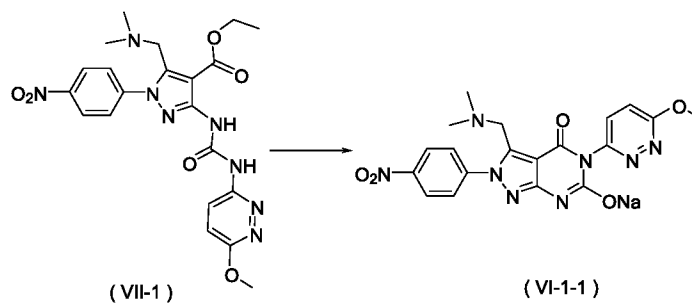
其中，式(VI-1)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐，M选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、铅离子、锆离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

10

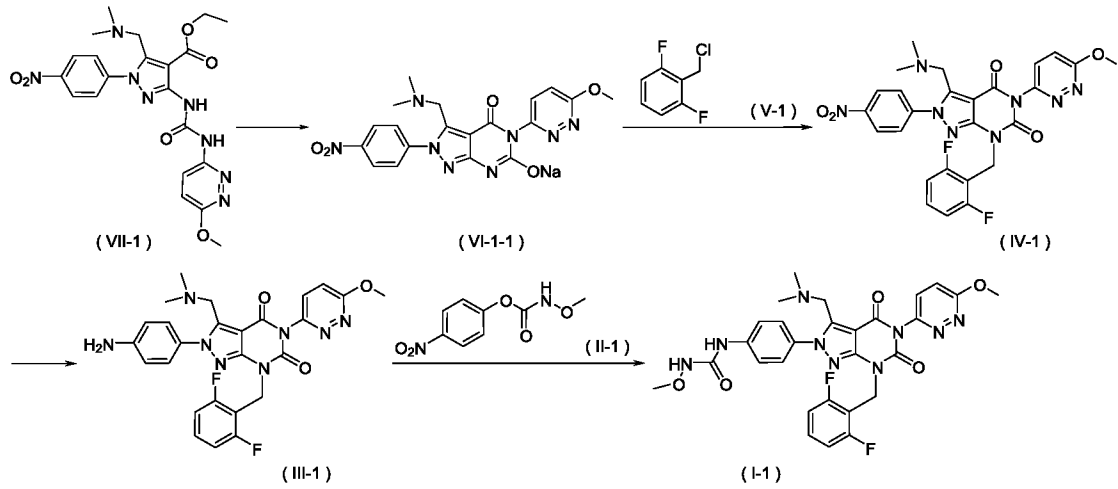
13. 如权利要求 12 所述的方法，其特征在于，所述方法的反应后处理步骤中不加入酸，所述酸选自有机酸或无机酸，所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸，所述无机酸优选盐酸。

15

14. 如权利要求 13 所述的方法，其特征在于，所述方法为

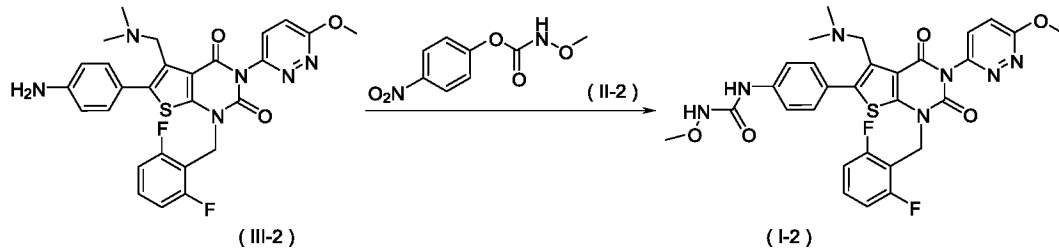


15. 一种制备式(I-1)所示化合物的方法，其特征在于，所述方法为

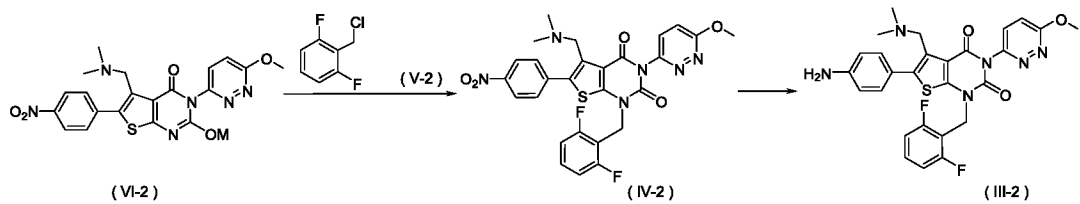


16. 如权利要求 15 所述的方法，其特征在于，由式(VII-1)所示化合物制备式 (VI-1)方法的反应后处理步骤中不加入酸，所述酸选自有机酸或无机酸，所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸，所述无机酸优选盐酸。

17. 一种制备式(I-2)所示化合物的方法，其特征在于，所述方法为

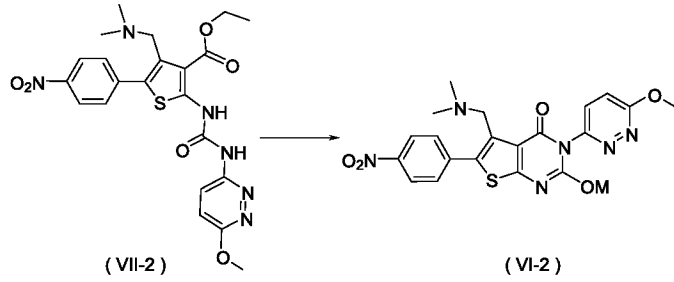


18. 如权利要求 17 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括



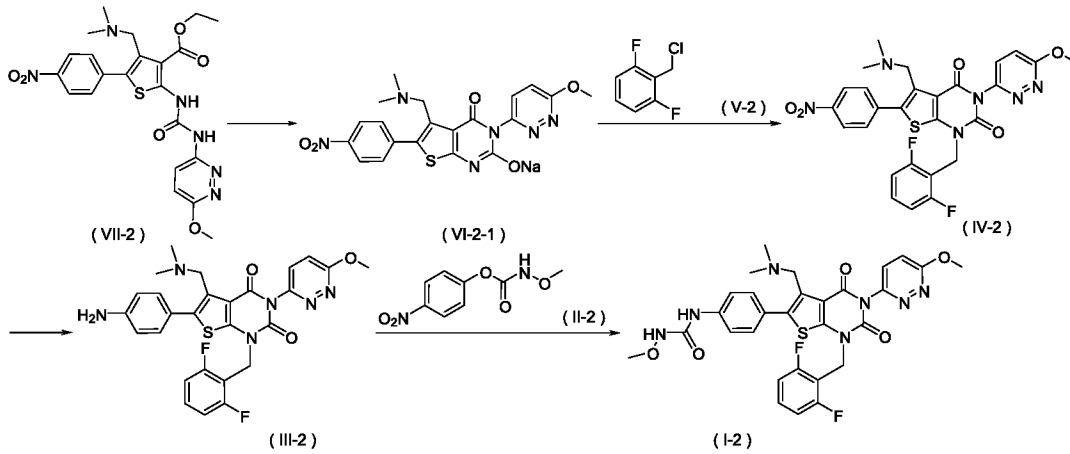
式(VI-2)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐，M 选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、铬离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

19. 如权利要求 18 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括



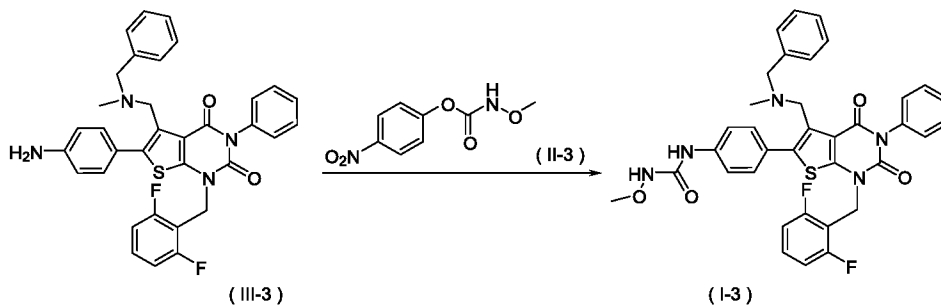
20. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于，所述方法的反应后处理步骤中不加酸，所述酸选自有机酸或无机酸，所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸，所述无机酸优选盐酸。

21. 一种制备式(I-2)所示化合物的方法，其特征在于，所述方法为，

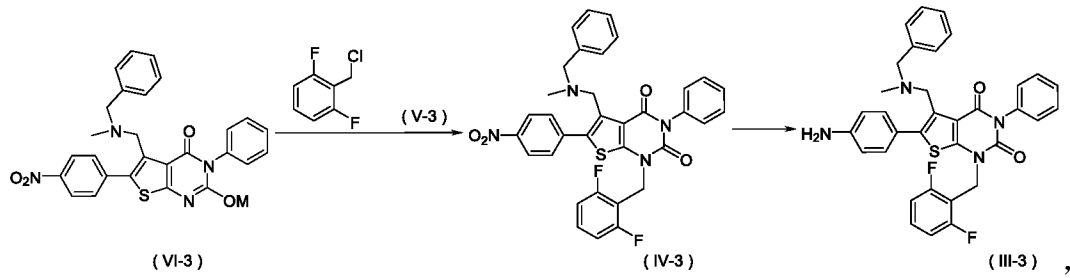


22. 如权利要求 21 所述的方法，其特征在于，由式(VII-2)所示化合物制备式(VI-2-1)方法的反应后处理步骤中不加酸，所述酸选自有机酸或无机酸，所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸，所述无机酸优选盐酸。

23. 一种制备式(I-3)所示化合物的方法，其特征在于，所述方法为

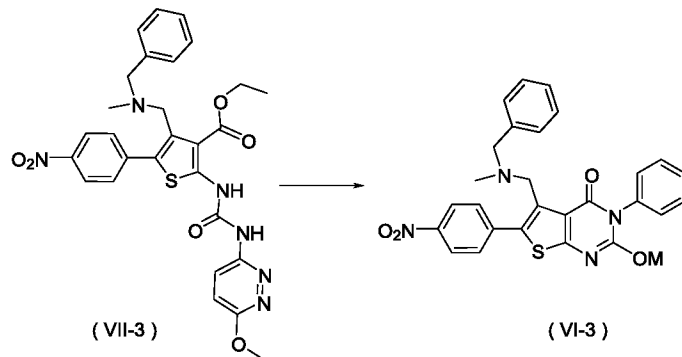


24. 如权利要求 23 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括



式(VI-3)所示化合物为单金属醇盐或双金属醇盐，M 选自一价金属阳离子、二价金属阳离子、三价金属阳离子或四价金属阳离子，优选钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、钡离子、铝离子、铜离子、锌离子、镉离子、锆离子、铈离子、硼离子、钛离子或硅离子，更优选钠离子。

25. 如权利要求 24 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括

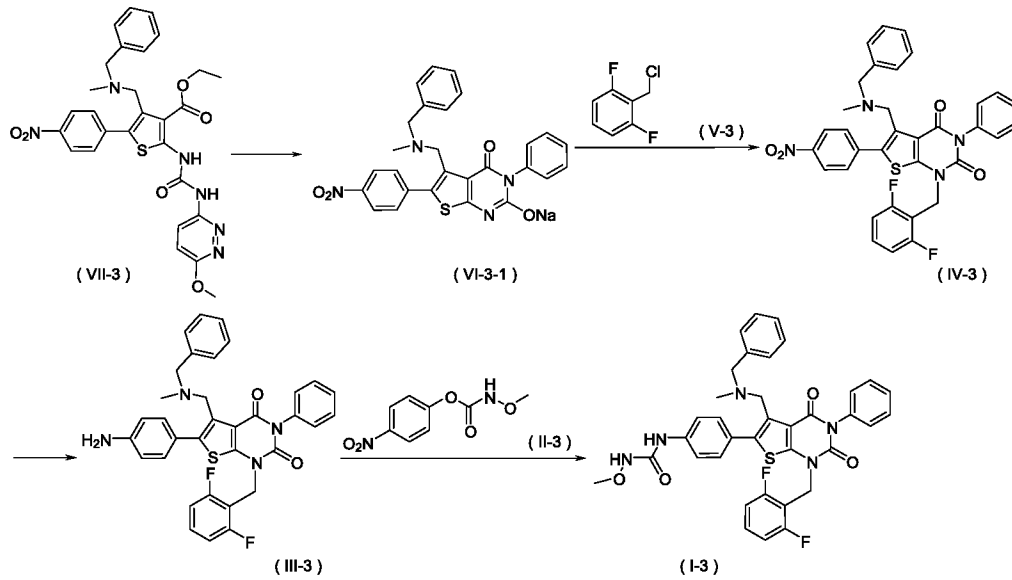


10

26. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，所述方法的反应后处理步骤中不加入酸，所述酸选自有机酸或无机酸，所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸，所述无机酸优选盐酸。

15

27. 一种制备式(I-3)所示化合物的方法，其特征在于，所述方法为



28. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于，由式(VII-3)所示化合物制备式 (VI-3-1)方法的反应后处理步骤中不加入酸，所述酸选自有机酸或无机酸，所述有机酸优选三氟乙酸或乙酸，所述无机酸优选盐酸。

29. 一种制备式(I-1)、式(I-2)、式(I-3)所示化合物的药学上可接受的盐的方法，包括权利要求 1 至 7、15 至 16、17 至 22、23 至 28 中任一项所述的步骤，以及通过式(I-1)、式(I-2)、式(I-3)所示化合物与酸反应制备得到其药学上可接受的盐的步骤，所述酸选自有机酸或无机酸，优选有机酸；所述有机酸选自乙酸、马来酸、富马酸、甲磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸，优选乙酸；所述无机酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/097365

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 15/00(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) DWPI; VEN; CNABS; CNKI; STN CAPLUS: 嘧啶酮, 促性腺素释放激素, 黄体生成素释放激素, 子宫内膜异位, pyrimidinone, pyrrolotriazinone, GnRH, LHRH, endometriosis, hormone receptor, antagonist		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015062391 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM CO., LTD. ET AL.) 07 May 2015 (2015-05-07) see entire document, in particular embodiments	1-29
A	WO 2013129879 A1 (SK CHEMICALS CO., LTD.) 06 September 2013 (2013-09-06) entire document	1-29
A	WO 2013071169 A1 (NIMBUS APOLLO INC.) 16 May 2013 (2013-05-16) entire document	1-29
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 October 2018		Date of mailing of the international search report 01 November 2018
Name and mailing address of the ISA/CN State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/097365

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2015062391	A1	07 May 2015	US	2018244679	A1	30 August 2018
				US	2016264578	A1	15 September 2016
				CN	104884457	B	07 December 2016
				RU	2016119135	A	04 December 2017
				MX	2016005142	A	28 October 2016
				CN	104884457	A	02 September 2015
				CA	2927641	A1	07 May 2015
				EP	3064498	A1	07 September 2016
				AU	2014344504	A1	12 May 2016
				JP	2016534989	A	10 November 2016
				EP	3064498	A4	22 March 2017
				US	10005781	B2	26 June 2018
				AU	2014344504	B2	19 July 2018
				TW	201536787	A	01 October 2015
				RU	2016119135	A3	18 May 2018
WO	2013129879	A1	06 September 2013	MX	2014010345	A	14 November 2014
				EP	2820021	A4	21 October 2015
				KR	20130102002	A	16 September 2013
				JP	2015510868	A	13 April 2015
				JP	6209171	B2	04 October 2017
				EP	2820021	A1	07 January 2015
				CN	105732649	A	06 July 2016
				US	2015166558	A1	18 June 2015
				KR	101495260	B1	26 February 2015
				AU	2013226661	B2	31 August 2017
				ES	2613856	T3	26 May 2017
				US	9481684	B2	01 November 2016
				CN	104136441	B	28 September 2016
				EP	2820021	B1	30 November 2016
				CA	2865547	A1	06 September 2013
CN	104136441	A	05 November 2014				
AU	2013226661	A1	16 October 2014				
WO	2013071169	A1	16 May 2013	PL	2776038	T3	29 June 2018
				HK	1201207	A1	28 August 2015
				TW	201720831	A	16 June 2017
				US	2013123231	A1	16 May 2013
				RS	57157	B1	31 July 2018
				TW	1582095	B	11 May 2017
				BR	112014011351	A2	06 June 2017
				CN	106905346	A	30 June 2017
				EA	030264	B1	31 July 2018
				AU	2012335088	A1	29 May 2014
				EP	2776038	A1	17 September 2014
				CA	2855372	A1	16 May 2013
				MX	2014005693	A	26 November 2014
				US	8969557	B2	03 March 2015
				PT	2776038	T	18 April 2018
AU	2017265088	A1	14 December 2017				
SI	2776038	T1	29 June 2018				
KR	20140106554	A	03 September 2014				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/097365

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CL 2014001241 A1	28 November 2014
		CN 104105485 A	15 October 2014
		TW I612050 B	21 January 2018
		US 9944655 B2	17 April 2018
		ES 2665580 T3	26 April 2018
		EP 2776038 A4	01 April 2015
		CN 104105485 B	12 April 2017
		NZ 624819 A	28 October 2016
		TW 201350489 A	16 December 2013
		US 2016297834 A1	13 October 2016
		EA 201692104 A1	31 August 2017
		EP 3329919 A1	06 June 2018
		EA 201490826 A1	30 January 2015
		JP 2014533281 A	11 December 2014
		JP 6114297 B2	12 April 2017
		NZ 723933 A	23 March 2018
		UA 114901 C2	28 August 2017
		US 2015203510 A1	23 July 2015
		US 9453026 B2	27 September 2016
		EP 2776038 B1	10 January 2018
		DK 2776038 T3	23 April 2018
		HR P20180534 T1	04 May 2018
		AU 2012335088 B2	24 August 2017
		JP 2018052989 A	05 April 2018
		JP 2017114910 A	29 June 2017
		JP 6276442 B2	07 February 2018
		MX 344490 B	16 December 2016
		LT 2776038 T	25 April 2018

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 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; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>DWPI; VEN; CNABS; CNKI; STN CAPLUS: 嘧啶酮, 促性腺素释放激素, 黄体生成素释放激素, 子宫内膜异位, pyrimidinone, pyrrolotriazinone, GnRH, LHRH, endometriosis, hormone receptor , antagonist</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2015062391 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM CO LTD等) 2015年 5月 7日 (2015 - 05 - 07) 参见全文, 尤其实施例</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013129879 A1 (SK CHEMICALS CO LTD) 2013年 9月 6日 (2013 - 09 - 06) 全文</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013071169 A1 (NIMBUS APOLLO INC) 2013年 5月 16日 (2013 - 05 - 16) 全文</td> <td>1-29</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	WO 2015062391 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM CO LTD等) 2015年 5月 7日 (2015 - 05 - 07) 参见全文, 尤其实施例	1-29	A	WO 2013129879 A1 (SK CHEMICALS CO LTD) 2013年 9月 6日 (2013 - 09 - 06) 全文	1-29	A	WO 2013071169 A1 (NIMBUS APOLLO INC) 2013年 5月 16日 (2013 - 05 - 16) 全文	1-29
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	WO 2015062391 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM CO LTD等) 2015年 5月 7日 (2015 - 05 - 07) 参见全文, 尤其实施例	1-29												
A	WO 2013129879 A1 (SK CHEMICALS CO LTD) 2013年 9月 6日 (2013 - 09 - 06) 全文	1-29												
A	WO 2013071169 A1 (NIMBUS APOLLO INC) 2013年 5月 16日 (2013 - 05 - 16) 全文	1-29												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 10月 24日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 11月 1日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>刘彦明</p> <p>电话号码 010-62086315</p>												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/097365

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	2015062391	A1	2015年 5月 7日	US	2018244679	A1	2018年 8月 30日				
				US	2016264578	A1	2016年 9月 15日				
				CN	104884457	B	2016年 12月 7日				
				RU	2016119135	A	2017年 12月 4日				
				MX	2016005142	A	2016年 10月 28日				
				CN	104884457	A	2015年 9月 2日				
				CA	2927641	A1	2015年 5月 7日				
				EP	3064498	A1	2016年 9月 7日				
				AU	2014344504	A1	2016年 5月 12日				
				JP	2016534989	A	2016年 11月 10日				
				EP	3064498	A4	2017年 3月 22日				
				US	10005781	B2	2018年 6月 26日				
				AU	2014344504	B2	2018年 7月 19日				
				TW	201536787	A	2015年 10月 1日				
				RU	2016119135	A3	2018年 5月 18日				
				WO	2013129879	A1	2013年 9月 6日	MX	2014010345	A	2014年 11月 14日
								EP	2820021	A4	2015年 10月 21日
KR	20130102002	A	2013年 9月 16日								
JP	2015510868	A	2015年 4月 13日								
JP	6209171	B2	2017年 10月 4日								
EP	2820021	A1	2015年 1月 7日								
CN	105732649	A	2016年 7月 6日								
US	2015166558	A1	2015年 6月 18日								
KR	101495260	B1	2015年 2月 26日								
AU	2013226661	B2	2017年 8月 31日								
ES	2613856	T3	2017年 5月 26日								
US	9481684	B2	2016年 11月 1日								
CN	104136441	B	2016年 9月 28日								
EP	2820021	B1	2016年 11月 30日								
CA	2865547	A1	2013年 9月 6日								
CN	104136441	A	2014年 11月 5日								
AU	2013226661	A1	2014年 10月 16日								
WO	2013071169	A1	2013年 5月 16日	PL	2776038	T3	2018年 6月 29日				
				HK	1201207	A1	2015年 8月 28日				
				TW	201720831	A	2017年 6月 16日				
				US	2013123231	A1	2013年 5月 16日				
				RS	57157	B1	2018年 7月 31日				
				TW	1582095	B	2017年 5月 11日				
				BR	112014011351	A2	2017年 6月 6日				
				CN	106905346	A	2017年 6月 30日				
				EA	030264	B1	2018年 7月 31日				
				AU	2012335088	A1	2014年 5月 29日				
				EP	2776038	A1	2014年 9月 17日				
				CA	2855372	A1	2013年 5月 16日				
				MX	2014005693	A	2014年 11月 26日				
				US	8969557	B2	2015年 3月 3日				
				PT	2776038	T	2018年 4月 18日				
				AU	2017265088	A1	2017年 12月 14日				
				SI	2776038	T1	2018年 6月 29日				
KR	20140106554	A	2014年 9月 3日								

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/097365

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)
		CL 2014001241 A1	2014年 11月 28日
		CN 104105485 A	2014年 10月 15日
		TW 1612050 B	2018年 1月 21日
		US 9944655 B2	2018年 4月 17日
		ES 2665580 T3	2018年 4月 26日
		EP 2776038 A4	2015年 4月 1日
		CN 104105485 B	2017年 4月 12日
		NZ 624819 A	2016年 10月 28日
		TW 201350489 A	2013年 12月 16日
		US 2016297834 A1	2016年 10月 13日
		EA 201692104 A1	2017年 8月 31日
		EP 3329919 A1	2018年 6月 6日
		EA 201490826 A1	2015年 1月 30日
		JP 2014533281 A	2014年 12月 11日
		JP 6114297 B2	2017年 4月 12日
		NZ 723933 A	2018年 3月 23日
		UA 114901 C2	2017年 8月 28日
		US 2015203510 A1	2015年 7月 23日
		US 9453026 B2	2016年 9月 27日
		EP 2776038 B1	2018年 1月 10日
		DK 2776038 T3	2018年 4月 23日
		HR P20180534 T1	2018年 5月 4日
		AU 2012335088 B2	2017年 8月 24日
		JP 2018052989 A	2018年 4月 5日
		JP 2017114910 A	2017年 6月 29日
		JP 6276442 B2	2018年 2月 7日
		MX 344490 B	2016年 12月 16日
		LT 2776038 T	2018年 4月 25日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)