

(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

2024 年 12 月 12 日 (12.12.2024)



WIPO | PCT



(10) 国际公布号

WO 2024/251133 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。李莉娥 (LI, Lie); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/097429

(22) 国际申请日: 2024 年 6 月 5 日 (05.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310662536.9 2023年6月5日 (05.06.2023) CN

202410658952.6 2024年5月24日 (24.05.2024) CN

(71) 申请人: 武汉人福创新药物研发中心有限公司 (WUHAN HUMANWELL INNOVATIVE DRUG RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTER LIMITED COMPANY) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。

(72) 发明人: 张学军 (ZHANG, Xuejun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。李金平 (LI, Jinping); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。贾一民 (JIA, Yimin); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。朱海勇 (ZHU, Haiyong); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。江文 (JIANG, Wen); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。李杨 (LI, Yang); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。杨俊 (YANG, Jun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道

(74) 代理人: 北京市道可特律师事务所 (BEIJING DOCVIT LAW FIRM); 中国北京市朝阳区东三环中路5号财富金融中心56层01-2室, Beijing 100022 (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, MU, 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。

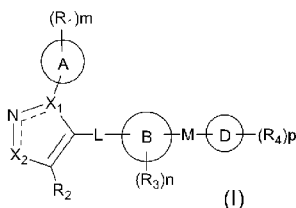
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, 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))。
- 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该修改后将重新公布(细则48.2(h))。

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND AS $\alpha 5$ -GABA_A RECEPTOR MODULATOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 作为 $\alpha 5$ -GABA_A受体调节剂的杂环化合物及其用途



(57) Abstract: Provided in the present invention is a heterocyclic compound represented by formula I, or a tautomer, a stereoisomer, a hydrate, a solvate, a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof. The compound has a function of modulating the $\alpha 5$ -GABA_A receptor,

(57) 摘要: 本发明提供了式I所示杂环化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药; 该化合物对 $\alpha 5$ -GABA_A受体具有调节功能,

WO 2024/251133 A1

作为 $\alpha 5$ -GABA_A受体调节剂的杂环化合物及其用途

本发明要求享有：

于2023年6月5日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202310662536.9，名称为“作为 $\alpha 5$ -GABA_A受体调节剂的杂环化合物及其用途”的在先申请的优先权；

于2024年5月24日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202410658952.6，名称为“作为 $\alpha 5$ -GABA_A受体调节剂的杂环化合物及其用途”的在先申请的优先权；

所述在先申请的全文通过引用的方式结合于本发明中。

技术领域

本发明属于医药领域，具体地，本发明涉及到 $\alpha 5$ -GABA_A受体调节剂的杂环化合物及用途。

背景技术

GABA_A受体与多种疾病相关，是其可能的治疗靶点，这也促进了对于 GABA_A受体不同亚基的生理和药理作用的研究。例如，应用基因修饰小鼠研究表明，分布最广泛的 $\alpha 5$ 亚基 γ -氨基丁酸 A 受体($\alpha 5$ -GABA_A受体)是苯二氮草(benzodiazepines, BDZ)类药物产生镇静和遗忘作用的主要靶点， $\alpha 2$ -GABA_A受体和 $\alpha 3$ -GABA_A受体则与药物发挥抗惊厥和抗焦虑作用相关。 $\alpha 5$ -GABA_A受体是哺乳动物中枢神经系统的一种抑制性受体，主要分布在大脑海马组织，通过调控氯离子外向电流对海马神经元产生抑制性效应，其在大脑皮层表达水平非常低，在其他大脑区域几乎不表达。海马组织是司职学习和记忆等认知功能的主要部位，说明 $\alpha 5$ -GABA_A受体可能与学习和记忆等认知功能相关。除 BDZ 类药物以外，还有多种药物如丙泊酚、依托咪酯、巴比妥类和神经固醇类药物都能通过激动 GABA_A受体的变构调节位点增强 GABA 的神经功能，从而产生相应的药理效应，在临床上起到麻醉、抗焦虑、镇静或抗癫痫的作用。但它们往往与 GABA_A受体多种亚基非特异性结合，导致许多不良反应如药物耐受、镇静、焦虑或惊厥的发生。因此，研究者们始终致力于研究和发现对某一 GABA_A受体亚基具有选择性和特异性作用的药物。

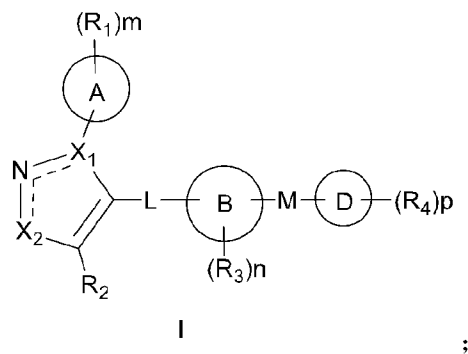
大量研究表明， $\alpha 5$ -GABA_A受体兴奋性的改变会对学习和记忆等认知功能产生影响，从而导致一些病症如术后认知功能障碍、疼痛、抑郁症、精神分裂症和唐氏综合征等的发生。而其变构调节剂则能治疗或改善这些病症。

考虑到 $\alpha 5$ -GABA_A受体的在大脑海马组织中特异性分布和功能研究，包括罗氏在内的许多制药公司从事于 $\alpha 5$ -GABA_A受体配体的研究，陆续有大量的化合物合成出来，特别是针对大脑海马组织的含 $\alpha 5$ -GABA_A受体的反向激动剂，其中 $\alpha 5$ IA和MRK-016在动物疾病模型和人体试验中显示出良好的治疗认知类疾病的效果，特别是治疗阿尔茨海默氏病。普遍认为 $\alpha 5$ -GABA_A受体的反向激动剂可以用来治疗认知类疾病，特别是治疗阿尔茨海默氏病。专利申请US20110224278A1披露含 $\alpha 5$ -GABA_A受体的反向激动剂可用于治疗多梗塞性痴呆和中风相关疾病。

发明内容

本发明的目的是提供一类新的化合物，该类化合物具有 $\alpha 5$ -GABA_A受体的调节活性，特别地，具有 $\alpha 5$ -GABA_A受体的抑制活性。为此，本发明还提供了这些化合物及其药学上可接受的盐在制备和制造用于治疗、预防、或改善与 $\alpha 5$ -GABA_A受体相关的疾病的药物组合物或药物中的用途，所述疾病如阿尔兹海默氏病、多梗塞性痴呆、疼痛和中风，或者在制备缓解疼痛药物中的用途。本发明还提供了用于制备式I化合物的方法，以及在此类方法中可用的中间体。

本发明的第一方面，提供了式I所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



其中，

X₁为N或C；

X₂为N、O、S或CR₅；

虚线表示单键或双键；

m选自0、1、2、3、4或5；

环A不存在或选自苯环、5-6元杂芳环；其中，

当环A不存在时，m为1，R₁与X₁相连；

R₁选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氨基、C₃₋₇环烷基或3-6元杂环烷基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氨基、C₃₋₇环烷基或3-6元杂环烷基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇环烷基；

R₂选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基或5-6元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基或5-6元杂芳基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇环烷基；

L选自-CH₂-O-、-CH(R₆)-O-或-C(=O)-NR_a-；

环B选自5-14元杂芳环；

n选自0、1、2、3、4、5、6、7或8；

环D不存在或选自4-6元杂环烷基、3-6元环烷基；

p为0、1、2、3、4、5、6或7；

R₃和R₄各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代、-C₀₋₆烷基-C(=O)R_a-C₀₋₆烷基、

-C₀₋₆烷基-C(=O)OR_a-C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基-C(=O)NR_aR_b-C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基-NR_aR_b-C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基-NR_aC(=O)R_b-C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基-NR_aSO₂R_b-C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基-SO₂R_a-C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基-SO₂NR_aR_b-C₀₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-6元杂环烷基、6-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-6元杂环烷基、6-10元杂芳基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基；

M不存在或选自O；

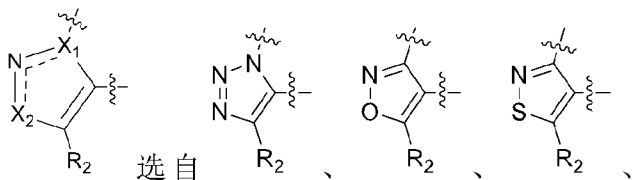
R₅选自氢、氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₃₋₇环烷基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₃₋₇环烷基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基；

R₆选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₃₋₇环烷基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₃₋₇环烷基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基；

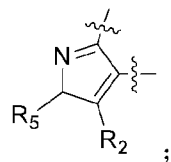
R_a和R_b各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、-C₀₋₆烷基-S(=O)₂-C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基-P(=O)₂-C₀₋₆烷基、C₁₋₆烷基或3-6元杂环烷基，其中所述C₁₋₆烷基任选地被1-3个选自下列基团的取代基取代：卤素、羟基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基或-N(C₁₋₆烷基)C₁₋₆烷基；且所述3-6元杂环烷基是含有0、1、2或3个N原子和0、1或2个选自O和S原子的单环。

在本发明一优选实施方案中，所述R₃和R₄各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代、-C₀₋₆烷基-C(=O)R_a、-C₀₋₆烷基-C(=O)OR_a、-C₀₋₆烷基-C(=O)NR_aR_b、-C₀₋₆烷基-NR_aR_b、-C₀₋₆烷基-NR_aC(=O)R_b、-C₀₋₆烷基-NR_aSO₂R_b、-C₀₋₆烷基-SO₂R_a、-C₀₋₆烷基-SO₂NR_aR_b、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-6元杂环烷基、6-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-6元杂环烷基、6-10元杂芳基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基。

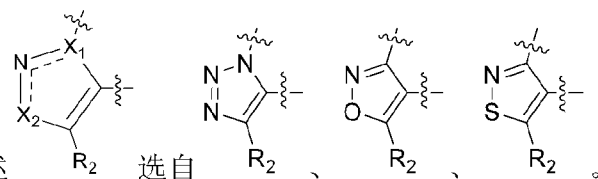
在本发明一优选实施方案中，所述



选自

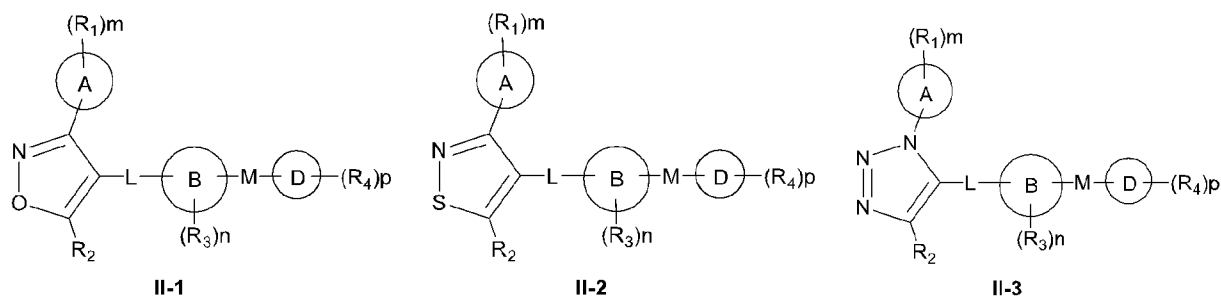


较佳地，所述



选自

在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：



其中，环A、环B、环D、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、L、M、p、m和n的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中，所述环A不存在或选自苯环或6元杂芳环；所述6元杂芳环含有1、2、3个杂原子；

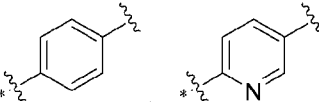
m为0、1、2、3、4或5；

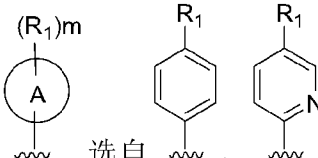
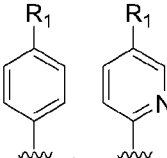
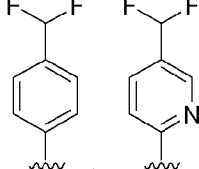
R_1 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基；

所述杂原子选自N、O、S；当杂原子为多个时，所述杂原子相同或不同。

在本发明一优选实施方案中，所述环A不存在或选自苯环、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪或三嗪。

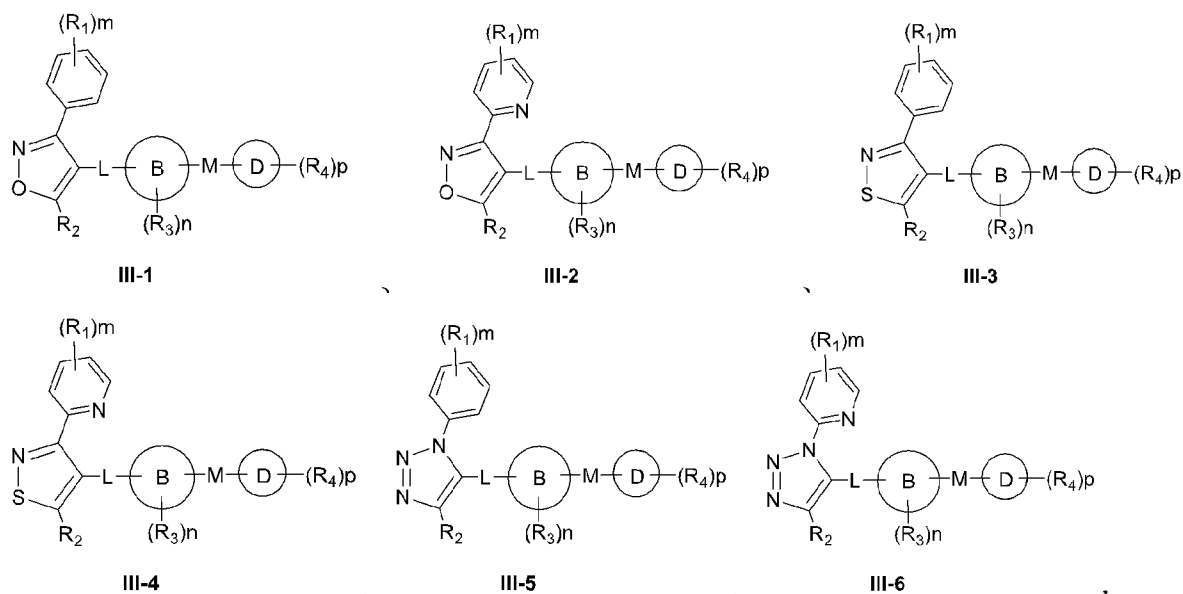
在本发明一优选实施方案中，所述环A不存在或选自苯环或吡啶。

在本发明一优选实施方案中，所述环A选自  ；*端与 X_1 连接。

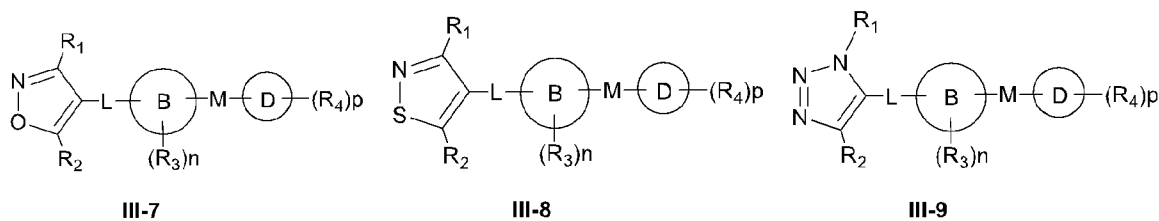
在本发明一优选实施方案中，  选自  ，例如  。

在本发明一优选实施方案中，环A不存在时，m为1， R_1 与 X_1 相连。

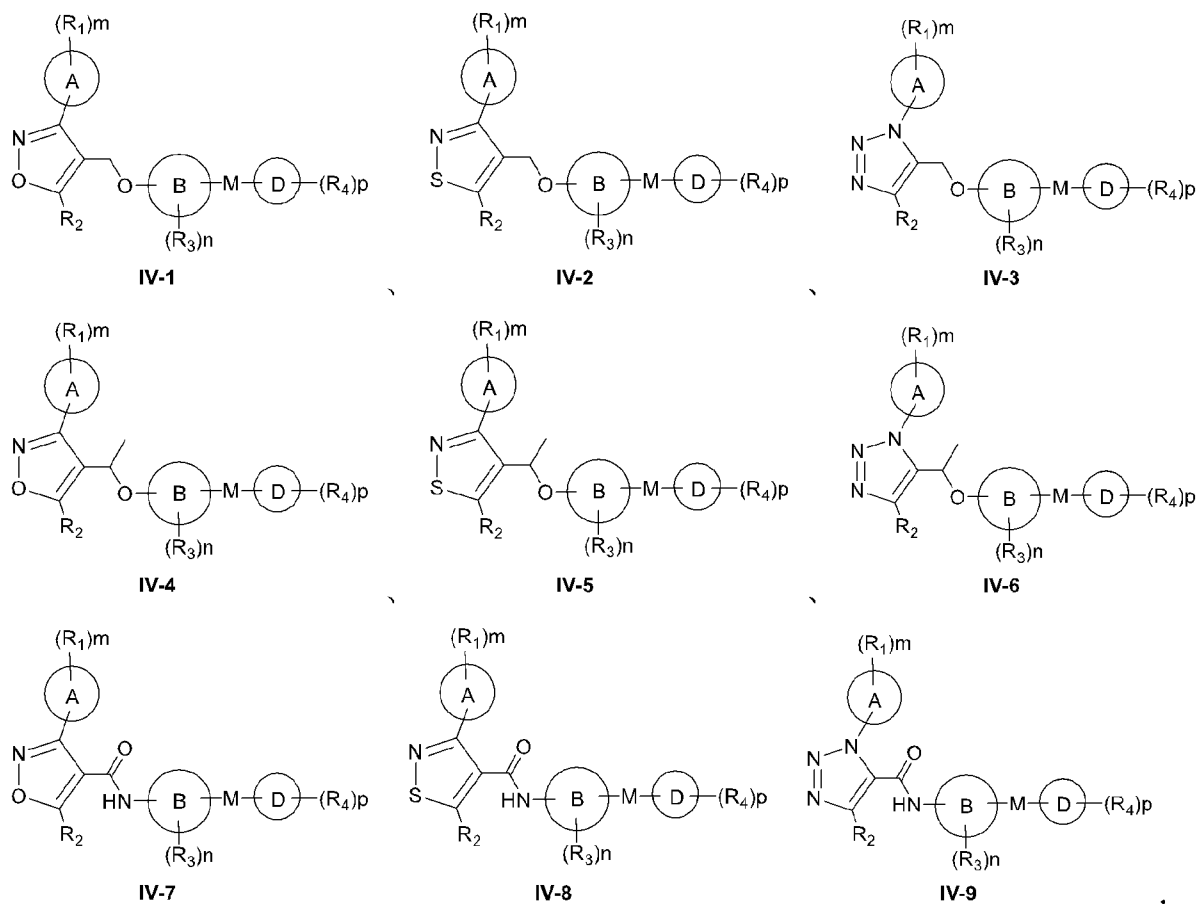
在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：



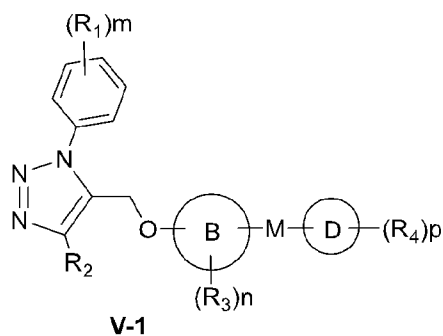
其中，环B、环D、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、L、M、m、n和p的定义如本发明第一方面所述。
在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：



其中，环B、环D、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、L、M、n和p的定义如本发明第一方面所述。
在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：



其中，环A、环B、环D、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、M、m、n和p的定义如本发明第一方面所述。
在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：



其中，环B、 R_1 、 R_2 、 R_3 、m和n的定义如本发明第一方面所述；

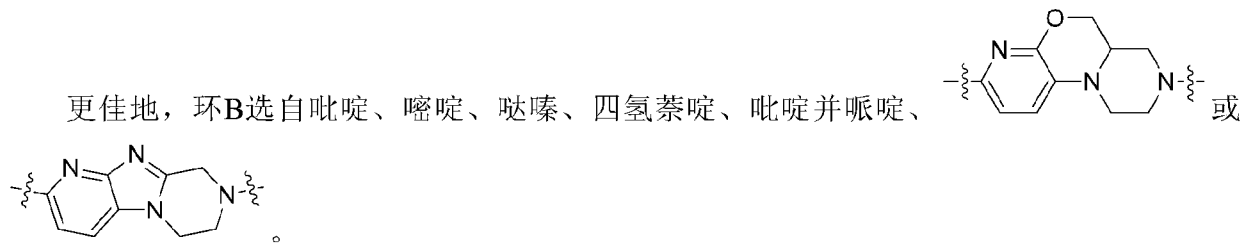
当M不存在时, 环D、R₄和p同时不存在;

当M选自O时, 环D、R₄和p的定义如本发明第一方面所述。在本发明一优选实施方案中, 所述环B选自含有1、2、3、4或5个杂原子的5-14元杂芳环;

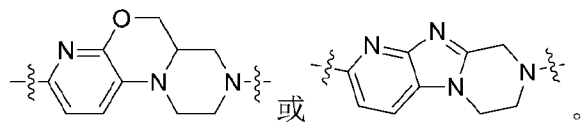
较佳地, 所述杂原子选自N、O、S; 当杂原子为多个时, 所述杂原子相同或不同;

较佳地, 环B选自吡啶基、咪唑基、噻吩基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶并咪唑基、吡啶并哌啶基、吡啶并吡咯烷基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并二噻烷、苯并二氧杂苯、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、异噻唑基、苯并噻唑基、四氢萘基、咪唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢喹啉基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、三嗪基、四嗪基、四唑基、咕吨基、吩噻基、吩噻基、吩噻基、氮杂卓基、氧杂卓基、硫杂卓基、六氢吡嗪并吡啶并噻吩、6,7,8,9-四氢吡啶并[2',3':4,5]咪唑并[1,2-a]吡嗪等;

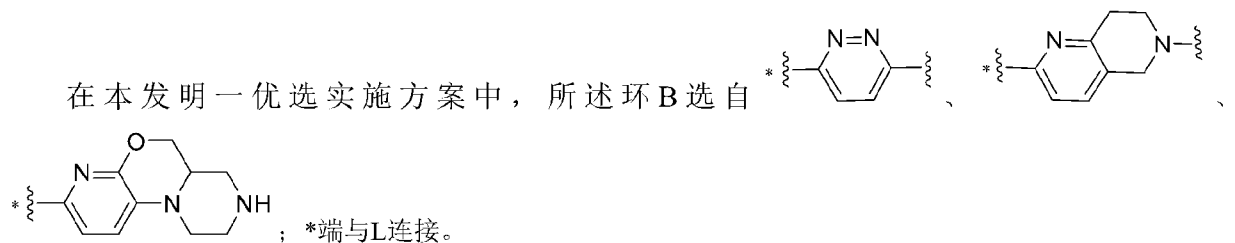
更佳地, 环B选自吡啶、嘧啶、哒嗪、四氢萘基、吡啶并哌啶、



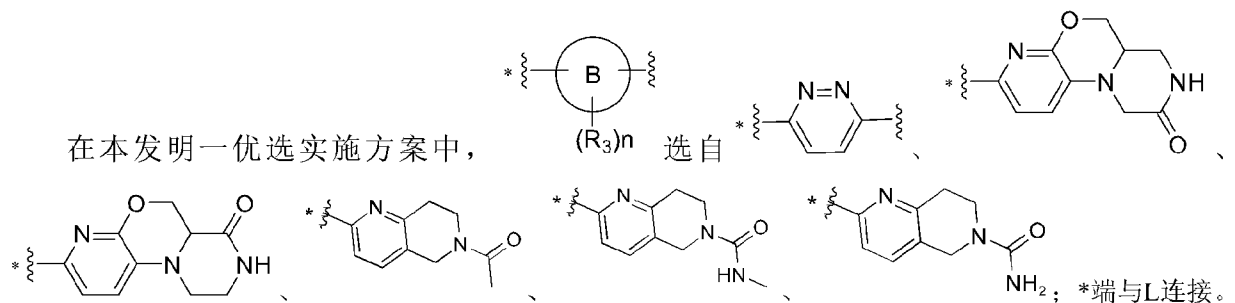
在本发明一优选实施方案中, 所述环B选自吡啶、嘧啶、哒嗪、四氢萘基、吡啶并哌啶、



在本发明一优选实施方案中, 所述环B选自



在本发明一优选实施方案中,



在本发明一优选实施方案中, 所述L选自-CH₂-O-、-CH(R₆)-O-或-C(=O)-NR_aR_b-;

所述R₆选自C₁₋₃烷基或C₃₋₅环烷基; 所述C₁₋₃烷基或C₃₋₅环烷基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基;

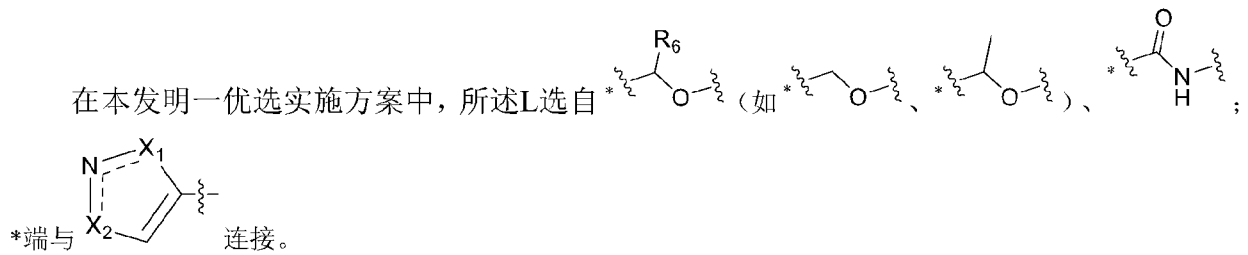
较佳地, L选自-CH₂-O-、-CH(CH₃)-O-或-C(=O)-NH₂-。

在本发明一优选实施方案中, 所述L选自-CH₂-O-、-CH(CH₃)-O-或-C(=O)-NH₂-。

在本发明一优选实施方案中, 所述L选自-CH₂-O-、-CH(R₆)-O-或-C(=O)-NR_a-;

所述R₆选自C₁₋₃烷基或C₃₋₅环烷基；所述C₁₋₃烷基或C₃₋₅环烷基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基。

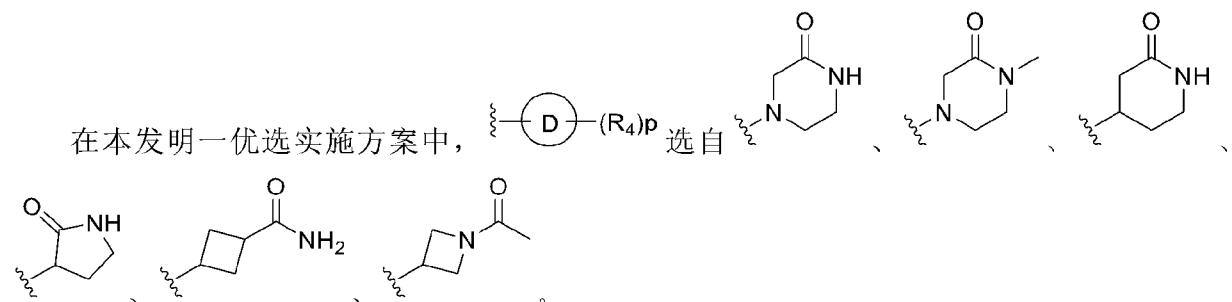
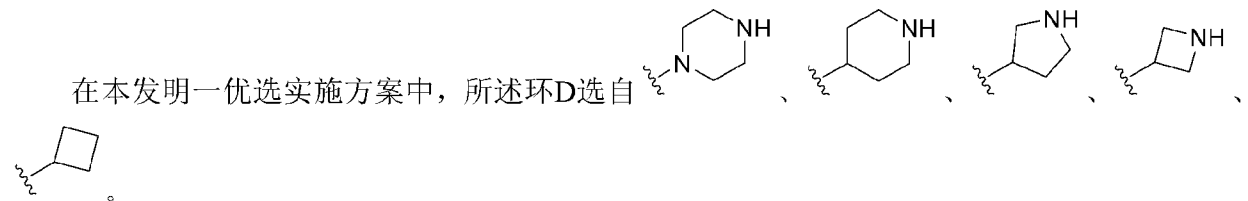
在本发明一优选实施方案中，所述L选自-CH₂-O-、-CH(CH₃)-O-或-C(=O)-NH-。



在本发明一优选实施方案中，所述环D不存在或选自含有1-3个杂原子的4-6元杂环烷基、3-6元环烷基；

较佳地，所述杂原子选自N、O、S；当杂原子为多个时，所述杂原子相同或不同。

在本发明一优选实施方案中，所述环D不存在或选自环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪。



在本发明一优选实施方案中，所述R₁选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆烷氧基；所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆烷氧基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基；

m选自0、1、2、3、4或5；

较佳地，R₁选自F、甲基、环丙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、一氟甲基。

在本发明一优选实施方案中，所述R₁选自卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代烷基。

在本发明一优选实施方案中，所述R₁选自F、甲基、环丙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、一氟甲基。

在本发明一优选实施方案中，所述R₂选自卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆烷氧基；所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆烷氧基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基；

较佳地，R₂选自甲基。

在本发明一优选实施方案中，所述R₃选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代、-C₀₋₆烷基

-C(=O)R_a-C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基-C(=O)OR_a-C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基-C(=O)NR_aR_b-C₀₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-6元杂环烷基；所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-6元杂环烷基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基；

n选自0、1、2、3、4、5、6、7或8:

较佳地, R_3 选自氢、卤素、氧代、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ - C_{0-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷、哌啶、哌嗪、哌啶酮、哌嗪酮。

在本发明一优选实施方案中,所述R₃选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代、-C₀₋₆烷基-C(=O)R_a、-C₀₋₆烷基-C(=O)OR_a、-C₀₋₆烷基-C(=O)NR_aR_b、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-6元杂环烷基;所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-6元杂环烷基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代:氘、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基。

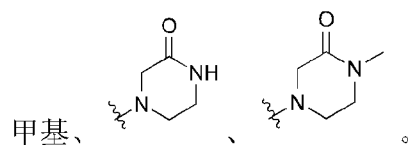
在本发明一优选实施方案中,所述R₃选自氢、卤素、氧代、-C(=O)R_a、-C(=O)NR_aR_b、C₁₋₃烷基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷、哌啶、哌啶酮、哌嗪酮。

在本发明一优选实施方案中，所述R₃选自氢、氧代、-C(=O)-CH₃、-C(=O)NH₂-C₀₋₃烷基、甲基、哌嗪酮；n选自0或1。

在本发明一优选实施方案中,所述R₃选自氢、氧代、-C(=O)-CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH-C₁₋₃烷基、甲基、哌嗪酮;n选自0或1。

在本发明一优选实施方案中,所述R₃选自氢、氧代、-C(=O)-CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH-C₁₋₃烷基、甲基、哌嗪酮、甲基取代的哌嗪酮。

在本发明一优选实施方案中，所述R₃选自氢、氧代、-C(=O)-CH₃、-C(=O)NH₂、



在本发明一优选实施方案中，n选自0或1。

在本发明一优选实施方案中,所述R₄选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代、-C₀₋₆烷基、-C(=O)R_a-C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基-C(=O)OR_a-C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基-C(=O)NR_aR_b-C₀₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-6元杂环烷基;所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-6元杂环烷基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代:氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基;

p为0、1、2、3、4、5、6或7;

较佳地, R₄选自氢、氧代、-C(=O)-CH₃、-C(=O)NH₂-C₀₋₃烷基、甲基;

p选自0、1或2。

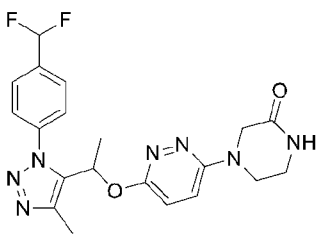
在本发明一优选实施方案中,所述R₄选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代、-C₀₋₆烷基、-C(=O)R_a、-C₀₋₆烷基-C(=O)OR_a、-C₀₋₆烷基-C(=O)NR_aR_b、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-6元杂环烷基;所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-6元杂环烷基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代: 氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基;

在本发明一优选实施方案中,所述R₄选自氢、氧代、-C(=O)-CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH-C₁₋₃烷基、甲基;p选自0、1或2。

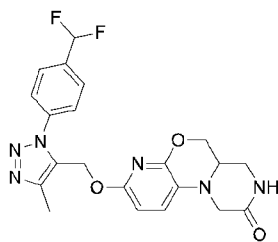
在本发明一优选实施方案中,所述R₄选自氢、氧代、-C(=O)-CH₃、-C(=O)NH₂、甲基。

在本发明一优选实施方案中,所述p选自0、1或2。

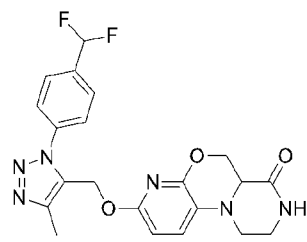
在本发明一优选实施方案中,所述化合物包括:



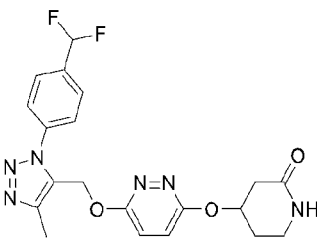
I-1



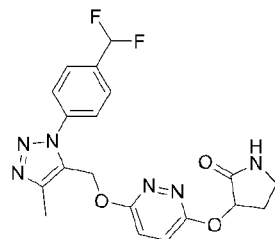
I-2



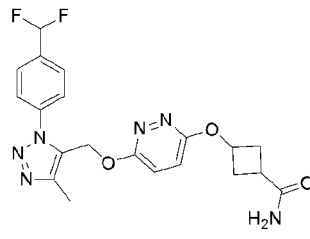
I-3



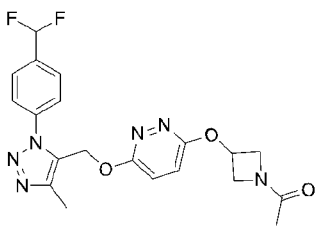
I-4



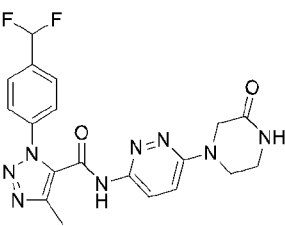
I-5



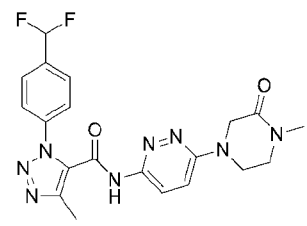
I-6



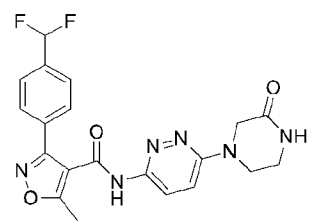
I-7



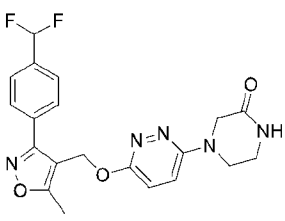
I-8



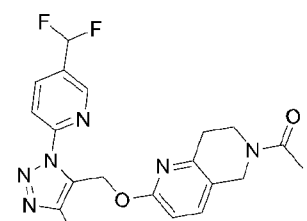
I-9



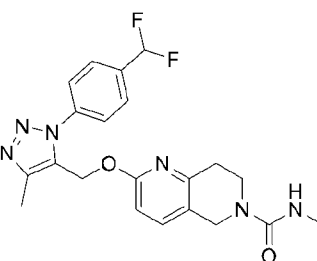
I-10



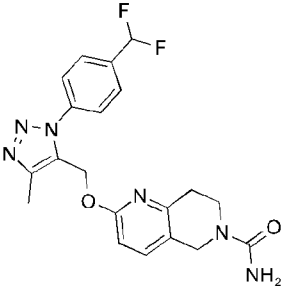
I-11



I-12



I-13



I-14

本发明第二方面,一种药物组合物,包括如第一方面所述的式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药;和药学上可接受的载体。

本发明第三方面，如第一方面所述的式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药的用途，或第二方面所述的药物组合物的用途，所述用途包括：

调节 $\alpha 5$ -GABA_A受体；

和/或，预防和/或治疗 $\alpha 5$ -GABA_A受体相关的疾病；

和/或，制备用于调节 $\alpha 5$ -GABA_A受体，和/或预防和/或治疗 $\alpha 5$ -GABA_A受体相关的疾病的药物、药物组合物或制剂。

提供了如第一方面所述的式I所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述药物组合物预期可用于疼痛、阿尔兹海默氏病、多梗塞性痴呆或中风。

应该提及的疼痛是神经病理性疼痛、炎性疼痛或癌症痛。

应该提及的疼痛选自头痛，面部痛，颈痛，肩痛，背痛，胸痛，腹痛，腰痛，下肢痛，肌肉与骨骼疼痛，血管疼痛，痛风，关节炎疼痛，内脏疼痛，感染性疾病导致的疼痛，多骨疼痛，镰刀细胞贫血，自身免疫性疾病，多发性硬化或炎症有关的疼痛，损伤或手术引起的慢性疼痛，伤害感受性疼痛，疼痛性糖尿病，三叉神经痛，腰部或子宫颈神经根病痛，舌咽神经痛，自主神经反射性疼痛，反射性交感神经营养不良，神经根撕脱，癌症，化学损伤，毒素，营养缺乏，病毒或细菌感染，退行性骨关节病有关的疼痛。

应该提及的感染性疾病选自艾滋病或带状疱疹后神经痛。

本发明第四方面，提供一种调节 $\alpha 5$ -GABA_A受体相关的疾病的方法，包括给予患者预防或治疗有效量的式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述的药物组合物。

在一些实施方案中，提供一种预防和/或治疗 $\alpha 5$ -GABA_A受体相关疾病的方法，包括给予患者预防或治疗有效量的式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述的药物组合物。

所述疾病选自疼痛、阿尔兹海默氏病、多梗塞性痴呆或中风。

应该提及的疼痛选自神经病理性疼痛、炎性疼痛或癌症痛。

应该提及的疼痛选自头痛、面部痛、颈痛、肩痛、背痛、胸痛、腹痛、腰痛、下肢痛、肌肉与骨骼疼痛、血管疼痛、痛风、关节炎疼痛、内脏疼痛、感染性疾病导致的疼、多骨疼痛、镰刀细胞贫血、自身免疫性疾病、多发性硬化或炎症有关的疼痛、损伤或手术引起的慢性疼痛、伤害感受性疼痛、疼痛性糖尿病、三叉神经痛、腰部或子宫颈神经根病痛、舌咽神经痛、自主神经反射性疼痛、反射性交感神经营养不良、神经根撕脱、癌症、化学损伤、毒素、营养缺乏、病毒或细菌感染、退行性骨关节病有关的疼痛。

应该提及的感染性疾病选自AIDS或带状疱疹后神经痛。

本发明第五方面，如第一方面所述的式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述的药物组合物用作药物。

本发明第六方面，如第一方面所述的式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述的药物组合物用于：

调节 $\alpha 5$ -GABA_A受体；

用于预防和/或治疗 $\alpha 5$ -GABA_A受体相关的疾病。

所述疾病选自疼痛、阿尔兹海默氏病、多梗塞性痴呆或中风。

应该提及的疼痛选自神经病理性疼痛、炎性疼痛或癌症痛。

应该提及的疼痛选自头痛、面部痛、颈痛、肩痛、背痛、胸痛、腹痛、腰痛、下肢痛、肌肉与骨骼疼痛、血管疼痛、痛风、关节炎疼痛、内脏疼痛、感染性疾病导致的疼、多骨疼痛、镰刀细胞贫血、自身免疫性疾病、多发性硬化或炎症有关的疼痛、损伤或手术引起的慢性疼痛、伤害感受性疼痛、疼痛性糖尿病、三叉神经痛、腰部或子宫颈神经根病痛、舌咽神经痛、自主神经反射性疼痛、反射性交感神经营养不良、神经根撕脱、癌症、化学损伤、毒素、营养缺乏、病毒或细菌感染、退行性骨关节病有关的疼痛。

应该提及的感染性疾病选自AIDS或带状疱疹后神经痛。

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

有益效果

本发明人经过广泛而深入地研究，意外地开发了一种化合物或其药学上可接受的盐及制备方法和用途。

本发明提供了式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，所述式 I 化合物对 $\alpha 5$ -GABA_A 受体具有显著的调节作用，可以治疗由 $\alpha 5$ -GABA_A 受体介导的疾病或病症，表现出优良的药代动力学性质，具备较高的安全性和成药性质。

本发明提供了制备 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药的方法及中间体，所述方法操作简单、收率高、纯度高，可用于医药工业化生产。

术语定义与说明

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

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义，以本章的定义为准。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg" ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4THED."Vols. A(2000)and B(2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明, 否则采用本领域技术范围内的常规方法, 如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义, 否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送, 以及对患者的治疗中使用标准技术。例如, 可利用厂商对试剂盒的使用说明, 或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述, 按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中, 可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时, 该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言, CH_2O 等同于 OCH_2 。如本文所用, $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}$ 表示基团的连接位点。如本文所用, "R₁"、"R¹"和"R¹"的含义相同, 可相互替换。对于 R₂ 等其它其他符号, 类似定义的含义相同。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的, 而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文, 均通过引用方式整体并入本文。

除前述以外, 当用于本申请的说明书及权利要求书中时, 除非另外特别指明, 否则以下术语具有如下所示的含义。

本申请说明书和权利要求书记载的数值范围, 当该数值范围被理解为“整数”时, 应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如, “0~14 的整数”应当理解为记载了 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 的每一个整数。

在本申请中, 当指明取代基的数目时, 术语“一个或多个”是指一个取代至取代的最多可能的数目, 即取代一个氢至所有的氢均被取代基取代。当指明取代基的数目时, 术语“1-4 个”是指 1、2、3 或 4 个取代, 即 1、2、3 或 4 个氢被取代基取代。

在本申请中, “饱和的、部分饱和的或不饱和的”包括被氢饱和的取代基、完全被氢不饱和的取代基和部分被氢饱和的取代基。

在本申请中, 在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

在本申请中, 在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“羟基”表示-OH。

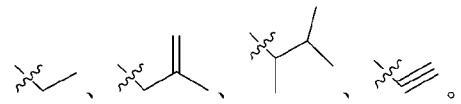
在本申请中, 在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“氰基”表示-CN。

在本申请中, 在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“氨基”表示-NH₂。

在本申请中, 在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、具有例如 1 至 6 个碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 新戊基和己基。烷基可以是未取代的或被一个或多个合适的取代基取代。烷基也可以是富含碳和/或氢的同位素(即氘或氚)的天然丰度烷基的同位素异构体。。

在本申请中, 在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“C_{α-β} 烷基”是指在支链或线性关系或这三者的任意组合中包含最小 α 个和最大 β 个碳原子的烷基, 其中 α 和 β 表示整数, 亦可

用“C_α-C_β 烷基”的形式表示。在该部分描述的烷基还可以含有一个或两个双键或三键。C₆ 烷基

的指定表示直连键。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于以下：。

在本申请中，单独或以组合的“苯并基团”是指二价基团 C₄H₄=，其中一个表示是 -CH=CH-CH=CH-，当邻位附接到另一环时形成苯状环，例如四氢萘、吲哚等。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“C_{α-β} 卤代烷基”是指如上所述的烷基，其中，任意数量（至少一个）的附接到烷基链的氢原子被氟、氯、溴或碘替代。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷氧基”是指基团 -O-R^Q，其中，R^Q 为如上文所定义的“烷基”。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氧代”是指亚甲基上的两个氢被氧取代，也即亚甲基被羰基替代，表示=O。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“硫代”是指亚甲基上的两个氢被硫取代，表示=S。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“环烷基”或“碳环基”是指一种环状烷基。术语“m-n 元环烷基”、“C_m-C_n 环烷基”或者“C_{m-n} 环烷基”应理解为表示具有 m 至 n 个原子的饱和、不饱和或部分饱和的碳环。例如，“3-15 元环烷基”或者“C₃-C₁₅ 环烷基”是指含有 3 至 15，3 至 9，3 至 7，3 至 6 或 3 至 5 个碳原子的环状烷基，它可能包含 1 至 4 个环。“5-8 元环烷基”则含有 5-8 个碳原子。包括单环、二环、三环、螺环或桥环。未取代的环烷基的实例包括但不限于环丙基，环丁基，环戊基，环己基和金刚烷基，或者是双环烃基如十氢化萘环。环烷基可以被一个或多个取代基取代。在一些实施方案中，环烷基可以是与芳基或杂芳基稠合的环烷基。术语“C₃-C₆ 环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环，其具有 3~6 个碳原子，包括稠合或桥接的多环系统。例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂环烷基”或“杂环基”是指其中一个或多个(在一些实施方案中为 1 至 3 个)碳原子被杂原子取代的环烷基，所述杂原子例如但不限于 N、O、S 和 P。“杂环烷基”或“杂环基”可以是饱和的或不饱和的，但不是芳族的。“杂环烷基”或“杂环基”也可以是含有 1、2 或 3 个环，包括桥环及螺环结构。术语“3-8 元杂环基”或“3-8 元杂环烷基”应理解为表示具有 3 至 8 个原子的单环、双环或三环，其中杂原子优选自 N、O 和 S，应该理解的是，当杂环基中 S 原子和 O 原子的总数超过 1 时，这些杂原子不彼此相邻，例如 3-6 元杂环烷基或 3-7 元杂环烷基。杂环烷基的实例包括但不限于：四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻喃基。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“C_{α-β} 环烯基”是指有 α 至 β 个原子，具有双键、但不具有芳香性的单环基团。环烯基的示例为：环丙烯、环丁烯、环己烯、环丁二烯、环戊二烯、环庚三烯、环辛四烯等。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂烯环”是指具有杂原子的单环基团（该单环基团具有双键、但不具有芳香性），优选含有 1 个、2 个或 3 个独立选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环。杂环烯基的示例为：二氢呋喃基、二氢噻吩基、二氢吡咯基、二氧杂环戊烯基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二氢噻唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噻二唑基、二氢三唑基、二氢四唑基、四氢吡啶基、3,4-二氢-2H-吡喃、吡喃基、噻喃基、二氢吡啶

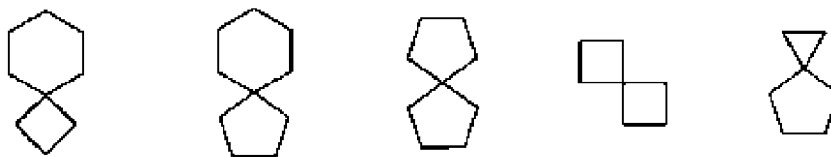
基、二氢吡嗪基、二氢嘧啶基、噁嗪基、二氢四唑基等。术语“杂烯环”可以和术语“杂环烯基”交换使用。

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“芳基”或者“芳环”是指含有 6-14 个、优选 6-10 碳原子并具有至少一个芳环或其中至少一个环为芳环的多稠合环的单价芳族碳环环系。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、联苯基或茚满基等。

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“5-14 元杂芳环”或“5-14 元杂芳基”表示具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子的稳定单环、双环或三环,其中至少一个环是芳族的并且至少一个环含有 1-5 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子。应该理解的是,当杂芳基中 S 原子和 O 原子的总数超过 1 时,这些杂原子不彼此相邻。5-14 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。在该定义的范围内的 5-14 元杂芳基包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡咯基、异吡咯基、1H,3H-1-氧代异吡咯基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶并咪唑基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡咯烷基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并二噁烷、苯并二氧杂苯、噻吩基、异噻吩基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、咪唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,4,5-四嗪基、四唑基、咕吨基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、氮杂卓基、氧杂卓基和硫杂卓基等。术语“5-10 元杂芳环”或“5-10 元杂芳基”应当理解为具有 5 至 10 个原子的单环、双环或三环,其中至少一个环是芳族并且至少含有 1-5 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子。5-10 元杂芳环的实例包括但不限于呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异噻基、噁唑基、二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基,吡啶并咪唑基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡咯烷基等。

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“单环”意指可以为饱和的、不饱和的或部分饱和的只有一个环的基团,可以为碳环(所有环原子为碳原子)或杂环(除了碳原子之外,环原子包括例如 1、2 或 3 个杂原子,例如 N、O 或 S)。

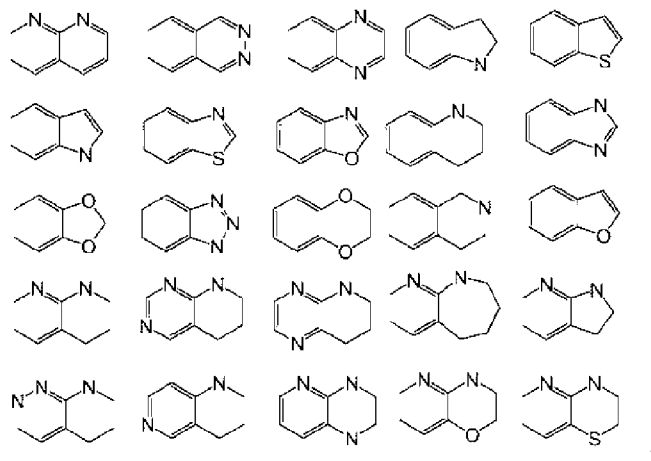
在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“双环”意指具有两个连接环的基团。双环可以为碳环(所有环原子为碳原子)或杂环(除了碳原子之外,环原子包括例如 1、2 或 3 个杂原子,例如 N、O 或 S)。这两个环都可以是脂肪族的(例如萘烷和降冰片烷),或可以是芳香族(例如萘),或脂肪族和芳香族的组合(例如四氢化萘)。双环包括(a)螺环化合物,其中两个环只共享一个单原子(螺原子,其通常为季碳)。螺环化合物的实例包括但不限于:



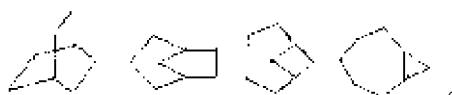
也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基,非限制性实例包括:



(b)稠合的双环化合物,其中两个环共享两个相邻原子。换句话说,环共享一个共价键,即桥头原子直接连接(例如 α -崖柏烯和萘烷)。稠合的双环的实例包括但不限于:



和(c)桥联的双环化合物,其中两个环共享三个或更多个原子,并通过包含至少一个原子的桥将两个桥头原子隔开。例如,降冰片烷,也称为双环[2.2.1]庚烷,可以被认为是一对环戊烷环,每个环共享它们的五个碳原子中的三个。桥联的双环的实例包括但不限于:



在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时, NR^aR^a 基团可以以 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 的形式存在,或者也可以包括其中两个 R^a 基团一起形成环,该环任选地包含 N、O 或 S 原子,并且也可以

包括以下基团,例如:

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,基团 $\text{N}(\text{C}_{\alpha-\beta}\text{烷基})\text{C}_{\alpha-\beta}\text{烷基}$ (其中 α 和 β 如上文定义) 包括其中两个 $\text{C}_{\alpha-\beta}$ 烷基基团一起形成环 (任选地包含 N、O 或 S 原子) 的取代基,并且包括以下基团,例如:

在本申请中,术语“惰性溶剂”包括但不限于:甲苯、苯、水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二氧六环,或其组合物。

本文提供的化合物,包括可用于制备本文提供的化合物的中间体,其含有反应性官能团(例如但不限于羧基,羟基和氨基部分),还包括其保护的衍生物。“受保护的衍生物”是其中一个或多个反应性位点被一个或多个保护基团(也称为保护基团)封闭的那些化合物。合适的羧基部分保护基包括苄基,叔丁基等,以及同位素等。合适的氨基和酰氨基保护基包括乙酰基,三氟乙酰基,叔丁氧基羰基,苄氧基羰基等。合适的羟基保护基包括苄基等。其他合适的保护基团是本领域普通技术人员所熟知的。

在本申请中,术语“任选地被...取代”或“任选的被...取代”是指指定的基团是未取代的或者是被一个或多个独立选自可能的取代基所取代的。例如,“芳基任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代:卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基”表示芳基未被取代或被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代:卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基,且该描述同时包括被取代的芳基

与未被取代的芳基。

在本申请中，术语“盐”或“药学上可接受的盐”，包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

在本申请中，术语“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。除了药学可接受的盐外，本发明还考虑其他盐。它们可以在化合物纯化中或在制备其它药学上可接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

在本申请中，术语“胺盐”是指用酸中和烷基伯胺、仲胺或叔胺得到的产物。所述酸包括本申请中所述的无机酸或有机酸。

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

依据原料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对映异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀 D 和 L 或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(-)或 L 表示化合物是左旋的。前缀为(+)或 D 的化合物是右旋的。

当将本发明式中与手性碳的键描写直成线时，应当理解为，手性碳的(R)和(S)两种构型和由此产生的其对映体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J.Chem.Ed.1985, 62:114-120。用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

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

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

在本申请中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

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

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

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘(^2H)，氚(^3H)，碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

在本申请中，术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性，即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

- (i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；
- (ii) 抑制疾病或病症，即遏制其发展；
- (iii) 缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者
- (iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

各步骤的反应，反应温度可因溶剂、起始原料、试剂等适宜选择，反应时间也可因反应温度、溶剂、起始原料、试剂等适宜选择。各步骤反应结束后，目标化合物可按常用方法自反应体系中进行分离、提纯等步骤，如过滤、萃取、重结晶、洗涤、硅胶柱层析等方法。在不影响下一步反应的情况下，目标化合物也可不经过分离、纯化直接进入下一步反应。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本公开的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本公开，而不应被解释为对本公开保护范围的限制。凡基于本公开上述内容所实现的技术均涵盖在本公开旨在保护的范围内。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

本申请具有如下定义：

符号或单位：

IC₅₀：半数抑制浓度，指达到最大抑制效果一半时的浓度

M：mol/L，例如正丁基锂(14.56 mL，29.1 mmol，2.5 M的正己烷溶液)表示摩尔浓度为2.5 mol/L的正丁基锂的正己烷溶液

N：当量浓度，例如2N盐酸表示2mol/L盐酸溶液

RT：保留时间

试剂：

PE：石油醚

EA：乙酸乙酯，也叫EtOAc

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

DIPEA: N,N-二异丙基乙胺

RuPhos-Pd-G3: 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)或(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)甲磺酸盐

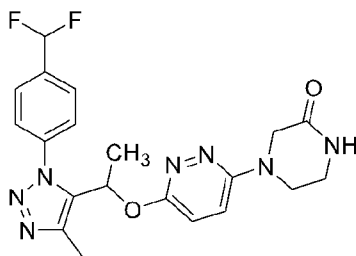
试验方法:

LCMS: 液质联用色谱

TLC: 薄层色谱法

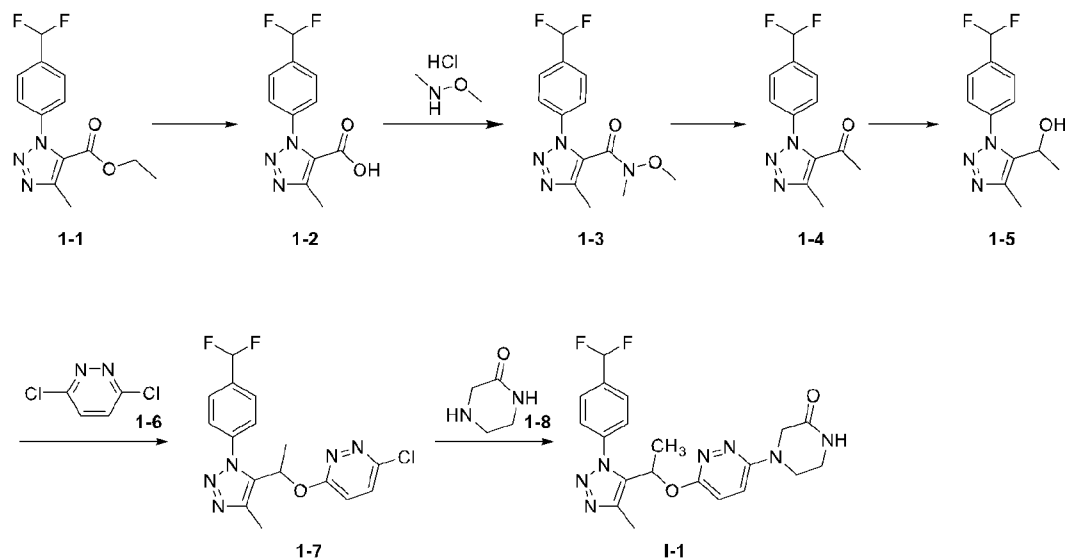
实施例1: 目标化合物I-1的制备

4-(6-(1-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)哒嗪-3-基)哌嗪-2-酮

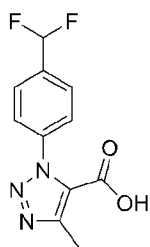


I-1

目标化合物I-1的合成路线如下所示:



第一步: 1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸的合成

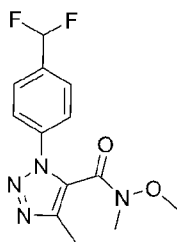


1-2

将1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯 (3.0 g, 10.67 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 mL) 和甲醇 (5 mL), 然后称取一水合氢氧化锂 (1.34 g, 32.0 mmol) 溶于水 (10

mL) 中, 并加入到上述溶液中。加完后, 反应液在室温下反应16小时。TLC (PE:EA(V/V)=3:1) 显示反应完全。反应液用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用水(15 mL×2)洗涤, 水相合并, 并用2N盐酸调节pH到3, 然后用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩旋干, 得到1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸 (2.80 g, 粗品), 直接用于下一步。

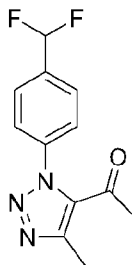
第二步: 1-(4-(二氟甲基)苯基)-N-甲氧基-N,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺的合成



1-3

冰浴条件下, 将1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸 (2.80 g, 11.06 mmol) 溶于无水乙腈 (30 mL) 中, 然后称取N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (1.29 g, 13.27 mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (7.15 g, 55.29 mmol), 再在该条件下缓慢滴入1-丙基磷酸酐 (11.95 g, 50% in EtOAc, 16.59 mmol)。加完后, 反应液在室温下反应16 小时。TLC (PE:EA=1:1) 显示反应完全。向反应液中加入水 (20 mL), 反应液用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 分别用水(20 mL) 和饱和食盐水(20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩旋干, 粗品通过正相硅胶柱层析分离 (PE/EtOAc(V/V) = 1:0-1:1) 得到1-(4-(二氟甲基)苯基)-N-甲氧基-N,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺 (2.70 g, 收率: 82.41%)。

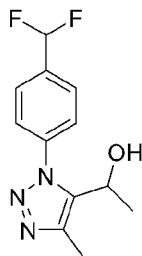
第三步: 1-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙-1-酮的合成



1-4

冰浴条件, 氮气保护下, 将1-(4-(二氟甲基)苯基)-N-甲氧基-N,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺 (1.40 g, 4.73 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 随后加入甲基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1.13 g, 1 M, 9.45 mmol), 加完后升至室温并在室温下反应4小时。TLC (PE:EA(V/V)=3:1) 显示反应完全。向反应液中加入饱和氯化铵的水溶液 (15 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗1次, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩旋干, 粗品通过正相硅胶柱层析分离 (PE/EtOAc(V/V)=1:0-1:1) 得到1-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙-1-酮 (1.10 g, 收率: 92.66%)。

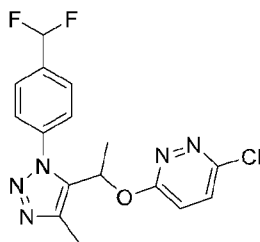
第四步: 1-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙-1-醇的合成



1-5

冰浴条件下，称取1-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙-1-酮 (1.10 g, 4.38 mmol) 溶于甲醇 (10 mL)，然后分批次加入硼氢化钠 (331.28 mg, 8.76 mmol)。加完后，反应液在室温条件下反应2小时。TLC (PE:EA(V/V)=3:1) 显示反应完全。向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，并用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩旋干，粗品通过正相硅胶柱层析分离 (PE/EtOAc (V/V) = 1:0-1:1) 得到1-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙-1-醇 (1.0 g, 收率：90.19%)。

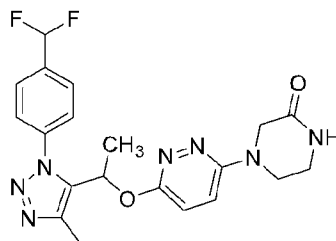
第五步：3-氯-6-(1-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)哒嗪的合成



1-7

冰浴条件，氮气保护下，称取1-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙-1-醇 (1.00 g, 4.38 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL)，然后分批次加入氢化钠 (236.90 mg, 60%, 5.92 mmol)。加完后，反应液在冰浴条件下反应30分钟，再加入3,6-二氯哒嗪 (882.36 mg, 5.92 mmol)，室温条件下反应10小时。TLC (PE:EA(V/V)=1:1) 显示反应完全。向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，并用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩旋干，粗品通过正相硅胶柱层析分离 (PE/EtOAc(V/V) = 1:0-1:1) 得到3-氯-6-(1-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)哒嗪 (1.33 g, 收率：92.09%)。

第六步：4-(6-(1-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)哒嗪-3-基)哌嗪-2-酮的合成



I-1

氮气保护下，将3-氯-6-(1-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)哒嗪

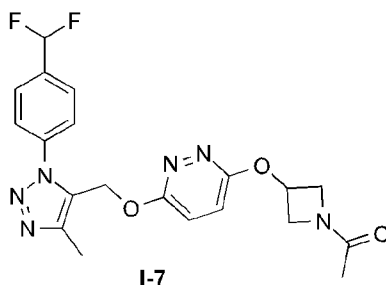
(1.33 g, 3.64 mmol)和2-哌嗪酮(364.06 mg, 3.64 mmol)溶解于二氧六环 (15 mL)中, 依次加入2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯(169.68 mg, 0.364 mmol)、碳酸铯 (1.18 g, 3.64 mmol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II) (304.12 mg, 0.364 mmol), 加完后, 反应液升温至100℃, 并在该条件下搅拌16小时。LCMS监测反应完毕。反应液经二氯甲烷(50 mL)稀释、过滤, 滤液减压浓缩。残余物利用反相高效液相色谱制备(柱子column: SunFile™ Prep C18 OBD™ 5μm 30mm×150mm); 溶剂: A = 乙腈, B = 水; 梯度: 1% - 25%, 8分钟)纯化得到4-(6-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙氧基)哒嗪-3-基)哌嗪-2-酮(600.0 mg, 收率: 38.42%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.82 (dd, 4H, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=20.0$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 7.18-7.04 (m, 2H), 6.15-6.10 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.60 (d, 3H, $J=8.0$ Hz)。

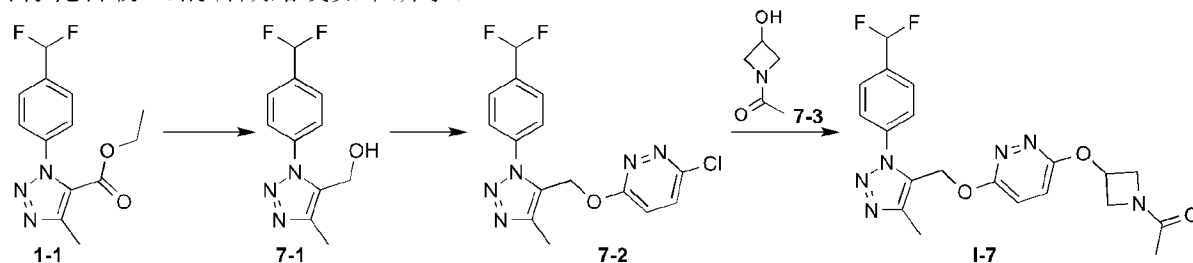
LC-MS, M/Z (ESI): 430.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例2: 目标化合物I-7的制备

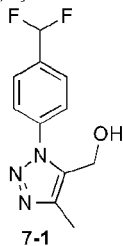
1-(3-((6-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)哒嗪-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙烷-1-酮



目标化合物I-7的合成路线如下所示:



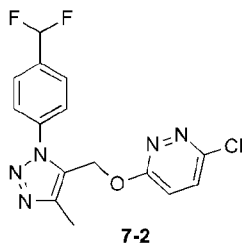
第一步: (1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇的合成



在 0℃ 下, 向 1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(2.60 g, 9.24 mmol)的四氢呋喃 (30 mL) 溶液滴加 2.5 M 四氢铝锂溶液 (5.2 mL), 并将反应液在 0℃ 下搅拌 0.5 小时。反应结束后, 在氮气氛围下, 滴加水(0.5 mL), 15%氢氧化钠溶液(0.5 mL)和水(1.5 mL)。淬灭后的混合液用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到 (1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇 (2.06 g, 8.61 mmol)。

LC-MS, M/Z (ESI): 240.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

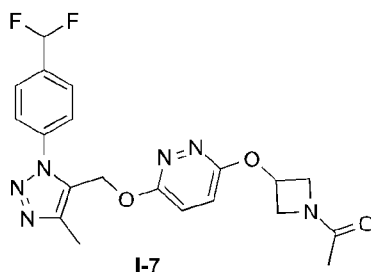
第二步: 3-氯-6-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)哒嗪的合成



在 0 ℃ 和氮气保护下, 向(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇 (250 mg, 1.05 mmol)和 3,6-二氯吡嗪(156 mg, 1.05 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液中缓慢加入钠氢 (84.0 mg, 2.10 mmol, 60%), 并将反应液在 25 ℃ 下搅拌 2 小时。反应结束后, 将反应液用饱和氯化铵 (20 mL) 水溶液淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 有机相经过无水硫酸钠干燥后过滤浓缩得到 3-氯-6-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)吡嗪(350 mg, 粗品)。

LC-MS, M/Z (ESI): 351.9 [M+H]⁺

第三步: 1-(3-((6-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)吡嗪-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙烷-1-酮的合成



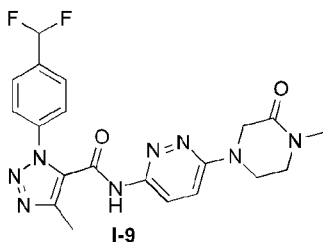
在 0 ℃ 和氮气保护下, 向 1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)乙烷-1-酮(115 mg, 995 μmol)的四氢呋喃 (4 mL) 和 N-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 溶液中加入钠氢 (119 mg, 2.98 mmol, 60%), 然后将 3-氯-6-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)吡嗪(350 mg, 995 μmol)加入到反应混合液中。反应液在氮气氛围下 80 ℃ 下搅拌 1 小时。反应结束后, 将反应液用水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 有机相使用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩得到粗品。粗品经高效液相色谱制备纯化(色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10μm;流动相:溶剂 A=水+0.1%甲酸, B=乙腈;梯度: 25%-55%, 10 min)得到 1-(3-((6-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)吡嗪-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙烷-1-酮 (80.0 mg, 182 μmol)。

LC-MS, M/Z (ESI): 431.1 [M+H]⁺

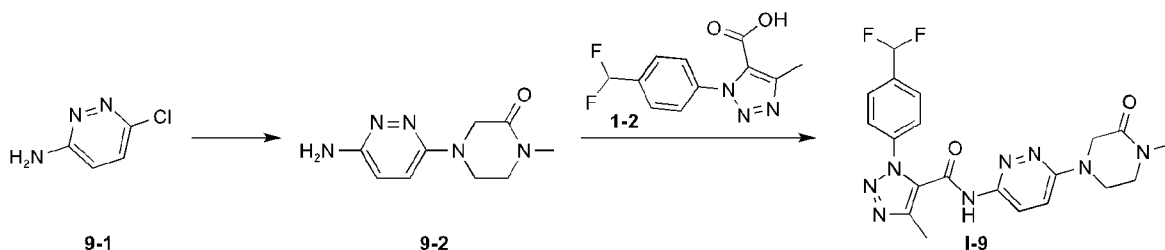
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.66 (m, 4H), 7.06 (d, J = 9.2, 1H), 7.00 (d, J = 9.2, 1H), 6.73 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.44 - 5.49 (m, 3H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

实施例3: 目标化合物I-9的制备

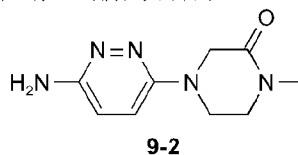
1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-N-(6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)吡嗪-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺



目标化合物I-9的合成路线如下所示:



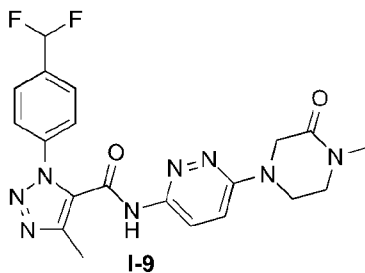
第一步：4-(6-氨基吡嗪-3-基)-1-甲基哌嗪-2-酮的合成



在 25°C 下，将 6-氯吡嗪-3-胺(200 mg, 1.54 mmol)和 1-甲基哌嗪-2-酮(212 mg, 1.85 mmol)混合在一起，然后在 150°C 下搅拌 2 小时。反应结束后，将反应液冷却至室温，然后加入甲基叔丁基醚(5 mL)搅拌 0.5 小时，过滤得到 4-(6-氨基吡嗪-3-基)-1-甲基哌嗪-2-酮 (200 mg, 粗品)。

LC-MS, M/Z (ESI):208.0 [M+H]⁺

第二步：1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-N-(6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)吡嗪-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺的合成



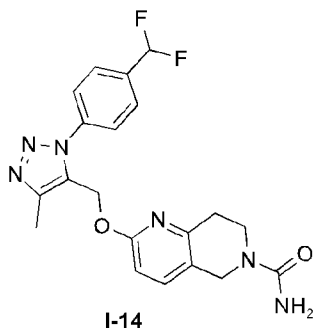
在室温下，向 1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(170 mg, 672 μmol)的二氯甲烷(3.00 mL)溶液中加入一滴 N,N-二甲基甲酰胺和草酰氯(128 mg, 1.01 mmol)，将反应液在 25°C 下搅拌 0.5 小时。反应结束后，直接浓缩得到粗品，粗品用二氯甲烷(2 mL)分散，然后将分散液在零度下缓慢滴加到 4-(6-氨基吡嗪-3-基)-1-甲基哌嗪-2-酮(146 mg, 705 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(260 mg, 2.01 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中，反应液继续在 25°C 下搅拌 0.5 小时。反应结束后，直接浓缩得到粗品。粗品经高效液相色谱制备纯化(色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10μm; 流动相: 溶剂 A=水+0.1%甲酸, B=乙腈; 梯度: 25%-45%, 10 min)得到 1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-N-(6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)吡嗪-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺(81.7 mg, 177 μmol)。

LC-MS, M/Z (ESI):443.2 [M+H]⁺

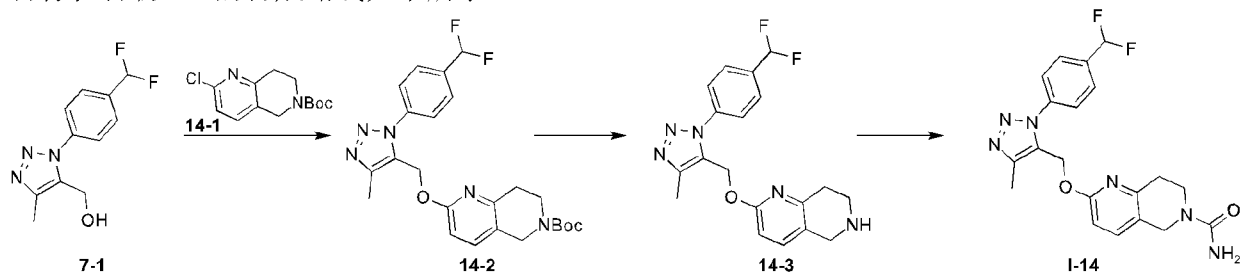
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.3 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 4H), 6.94(d, J = 9.6 Hz, H), 6.72 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.57 (s, 3).

实施例4：目标化合物I-14的制备

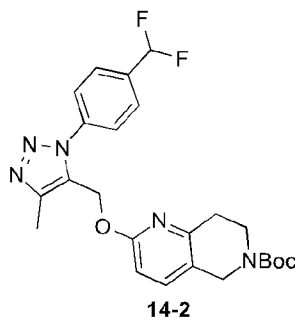
2-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酰胺



目标化合物**I-14**的合成路线如下所示:



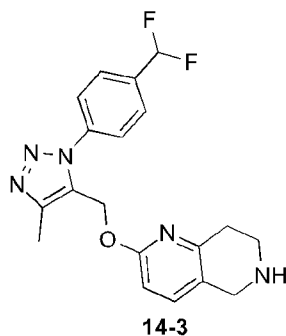
第一步: 2-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯的合成



在 25 ℃ 下, 将(1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇(300 mg, 1.25 mmol)和 2-氯-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(371 mg, 1.37 mmol)溶于四氢呋喃(6 mL)中, 再分批加入叔丁醇钾(281 mg, 2.51 mmol), 将反应体系在 60 ℃ 下搅拌 12 小时。反应结束后, 将反应液降至室温, 并加入水(10 mL)稀释。混合液用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到 2-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯 (520 mg, 粗品)。

LC-MS, M/Z (ESI): 472.2 [M+H]⁺

第二步: 2-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶的合成

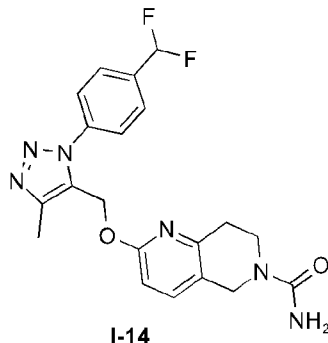


在 25 ℃ 下, 将 2-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(500 mg, 1.06 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 再加入三氟乙酸(5 mL), 将反应液在 25 ℃ 下搅拌 0.5 小时。反应结束后, 将反应液浓缩得到粗品, 粗品经反相高效液相色谱法进行分离纯化(色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm*10μm; 流动相: 溶剂 A=水

+0.1%甲酸, B=乙腈;梯度: 12%-42%, 9 min)后得到 2-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶 (250 mg, 63.5%收率)。

LC-MS, M/Z (ESI): 372.2 [M+H]⁺

第三步: 2-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酰胺的合成



在 25 ℃ 下, 将 2-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶(200 mg, 538 μmol)溶于二氯甲烷(4 mL)中, 再加入三乙胺(218 mg, 2.15 mmol)和三甲基硅异氰酸酯(186 mg, 1.63 mmol), 反应液在 25 ℃ 下搅拌 1 小时。反应结束后, 将反应液倒入水(10 mL)中稀释, 再加入二氯甲烷(5 mL)萃取三次, 合并有机相用饱和氯化钠溶液(10 mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤得到粗品, 粗品经反相高效液相色谱法进行分离纯化(色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10μm;流动相:溶剂 A=水+0.1%甲酸, B=乙腈;梯度: 30%-60%, 9 min)后得到 2-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酰胺 (151 mg, 67.0%收率)。

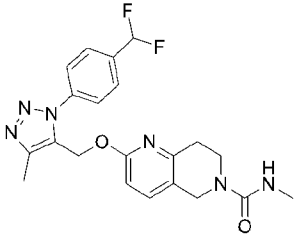
LC-MS, M/Z (ESI): 415.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 56.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.68 (br s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.69 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H)。

实施例5: 下列化合物的制备参考以上化合物的制备方法得到。

编号	结构式	命名	LC-MS, M/Z (ESI)
I-2		8-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-3,4,4a,5-四氢吡啶[1,2-d]吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪-2(1H)-酮	443.2
I-3		8-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-2,3,4a,5-四氢吡啶[1,2-d]吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪-4(1H)-酮	443.2

I-4		4-(((6-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)氧基)哌啶-2-酮	431.2
I-5		3-(((6-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)氧基)吡咯烷-2-酮	417.1
I-6		3-(((6-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)氧基)环丁烷-1-甲酰胺	431.2
I-8		1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-N-(6-(3-氧代哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺	429.2
I-10		3-(4-(二氟甲基)苯基)-5-甲基-N-(6-(3-氧代哌啶-1-基)吡啶-3-基)异噁唑-4-甲酰胺	429.1
I-11		4-(6-((3-(4-(二氟甲基)苯基)-5-甲基异噁唑-4-基)甲氧基)吡啶-3-基)哌啶-2-酮	416.2
I-12		1-(2-(((1-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙-1-酮	415.2

I-13		2-((1-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-甲基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酰胺	429.2
------	---	---	-------

测试例 1：化合物对 α5-GABAA 受体的反向激动活性

本试验采用瞬时表达 GABAA(α5β3γ2)受体的 HEK-293 细胞系。测试化合物的最终浓度均在当天配制，再溶于细胞外液。细胞外液为：140 mM NaCl，5 mM CsCl，2 mM CaCl₂•2H₂O，1 mM MgCl₂•6H₂O，5 mM HEPES，10 mM D-Glucose，NaOH 调节 pH=7.4。细胞内液为：130 mM CsCl，0.1 mM CaCl₂•2H₂O，2 mM MgCl₂•6H₂O，1.1 mM EGTA，5 mM Na₂-ATP，10 mM HEPES，CsOH 调节 pH=7.2。测试化合物溶于二甲基亚砜（DMSO），测试当天再溶于细胞外液，配制成 100 nM 终浓度。

首先用微电极拉制仪将毛细玻璃管拉制成记录电极，再将充灌细胞内液的电极装入微电极夹持器，在倒置显微镜下操控微电极操纵器使电极浸入细胞外液并记录电极电阻（R_{pip}）。然后将电极缓慢接触到细胞表面，给予负压抽吸形成 GΩ 高阻封接。此时执行快电容补偿，继续给予负压吸破细胞膜，形成全细胞记录模式。最后进行慢电容补偿并记录串联电阻（R_s）等实验参数。不给予漏电补偿。当形成全细胞封接后，细胞膜电压钳制于 -70 mV 在 Gap-free 模式下进行记录 GABA 受体电流。

检测受试物的反向激动作用时，依次给予细胞表面快速喷射 EC₅₀ 浓度 GABA，EC₅₀ 浓度 GABA 与受试物检测浓度的混合液以及饱和浓度 GABA 后电流的峰值。每次切换工作液后用细胞外液洗脱，待电流稳定再切换下一个工作液。试验数据由膜片钳放大器(HEKA, EPC 10)进行采集并储存于数据采集软件（HEKA, Patch Master）中。每个浓度至少使用 2 个细胞独立重复检测 2 次。所有电生理试验在室温下进行。试验时，测量给药前 GABA 激发的电流峰值（I_{GABA}），受试物检测浓度作用后的电流峰值（I_{Cmpd}），受试物检测浓度与 GABA 的混合液作用后的电流峰值（I_{GABA+Cmpd}）和饱和浓度 GABA 激发的电流峰值（I_{GABA saturated}）。分析时计算受试物的拮抗作用，即（1-（I_{Cmpd}/I_{GABA}）*100%），反向激动作用，即（1-（I_{GABA+Cmpd}）/（I_{GABA}）*100%）。

表 1. 化合物(100 nM)的 α5-GABAA 受体的反向激动活性数据

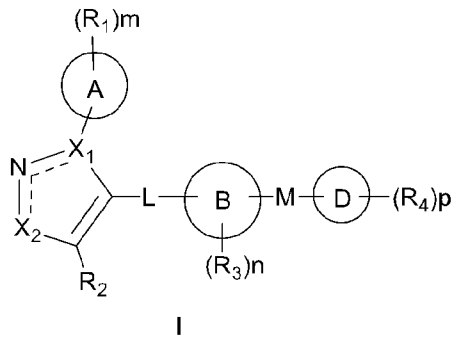
化合物	反向激动率
I-1	45%

实验结果表明，本发明化合物具有较强的α5-GABAA受体的反向激动活性。

以上对本公开技术方案的实施方式进行了示例性的说明。应当理解，本公开的保护范围不拘囿于上述实施方式。凡在本公开的精神和原则之内，本领域技术人员所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请权利要求书的保护范围之内。

权 利 要 求

1、一种如式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



其中，

X₁ 为 N 或 C；

X₂ 为 N、O、S 或 CR₅；

虚线表示单键或双键；

m 选自 0、1、2、3、4 或 5；

环 A 不存在或选自苯环、5-6 元杂芳环；其中，当环 A 不存在时，m 为 1，R₁ 与 X₁ 相连；

R₁ 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、C₃₋₇ 环烷基或 3-6 元杂环烷基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、C₃₋₇ 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基；

R₂ 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基；

L 选自 -CH₂-O-、-CH(R₆)-O-或 -C(=O)-NR_a-；

环 B 选自 5-14 元杂芳环；

n 选自 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；

环 D 不存在或选自 4-6 元杂环烷基、3-6 元环烷基；

p 为 0、1、2、3、4、5、6 或 7；

R₃ 和 R₄ 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代、-C₀₋₆ 烷基-C(=O)R_a-C₀₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基-C(=O)OR_a-C₀₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基-C(=O)NR_aR_b-C₀₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基-NR_aR_b-C₀₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基-NR_aC(=O)R_b-C₀₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基-NR_aSO₂R_b-C₀₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基-SO₂R_a-C₀₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基-SO₂NR_aR_b-C₀₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-6 元杂环烷基、6-10 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-6 元杂环烷基、6-10 元杂芳基任选地被 1-4 个选自下列基团的

取代基取代：氘、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基；

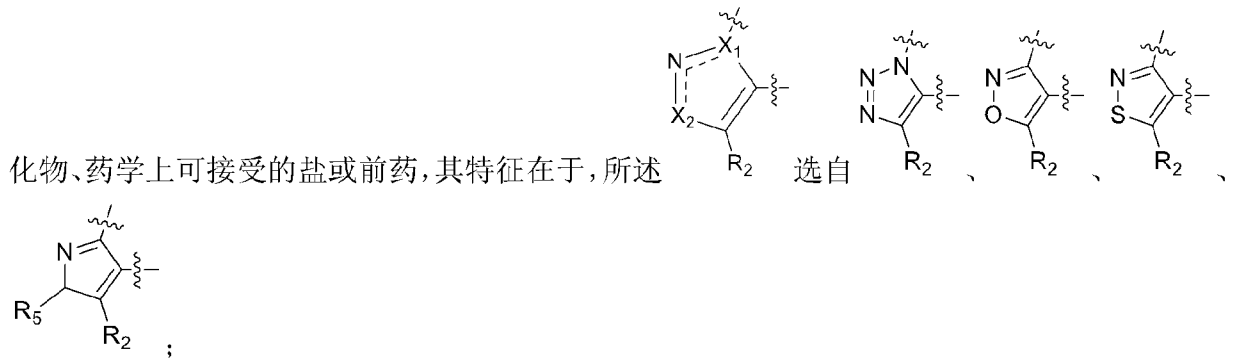
M 不存在或选自 O；

R₅ 选自氢、氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或 C₃₋₇环烷基；所述 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或 C₃₋₇环烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基；

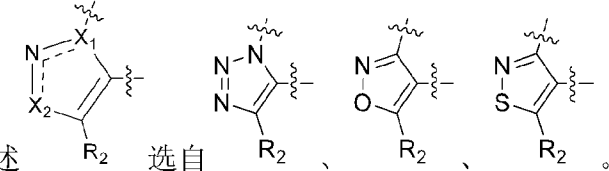
R₆ 选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或 C₃₋₇环烷基；所述 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或 C₃₋₇环烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基；

R_a 和 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、-C₀₋₆烷基-S(=O)₂-C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基-P(=O)₂-C₀₋₆烷基、C₁₋₆烷基或 3-6 元杂环烷基，其中所述 C₁₋₆烷基任选地被 1-3 个选自下列基团的取代基取代：卤素、羟基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基或-N(C₁₋₆烷基)C₁₋₆烷基；且所述 3-6 元杂环烷基是含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 原子的单环。

2、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂



较佳地，所述



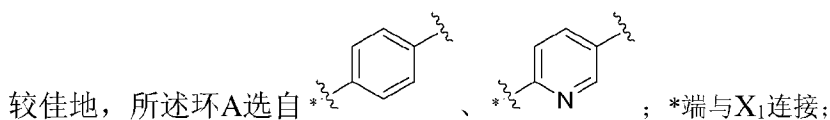
3、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述环 A 不存在或选自苯环或 6 元杂芳环；所述 6 元杂芳环含有 1、2、3 个杂原子；

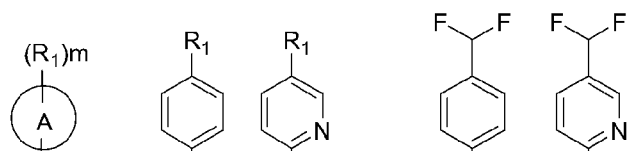
m 为 0、1、2、3、4 或 5；

R₁ 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇卤代环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基；

较佳地，所述杂原子选自 N、O、S；当杂原子为多个时，所述杂原子相同或不同；

较佳地，环 A 不存在或选自苯环、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪或三嗪；



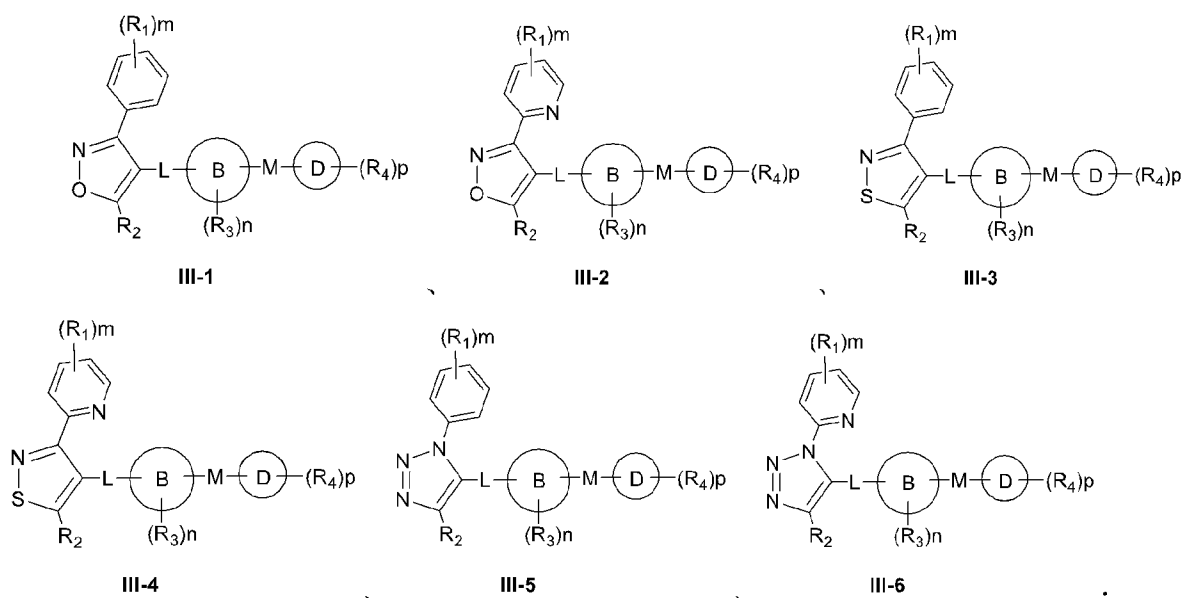


 较佳地,  选自 、 , 例如 、 ;

 当环 A 不存在时, m 为 1, R₁ 与 X₁ 相连;

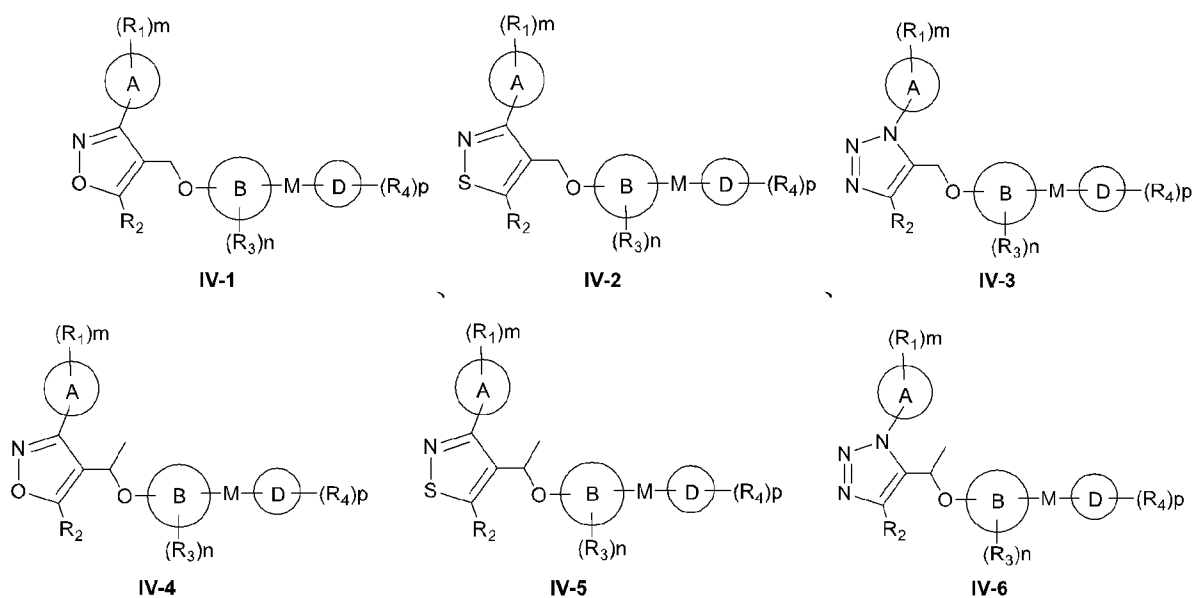
 更佳地, 环 A 不存在或选自苯环或吡啶。

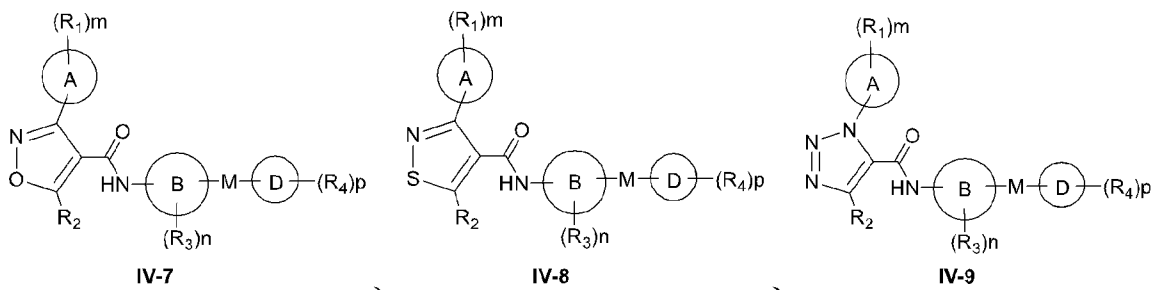
4、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述化合物选自如下结构:



其中, 环 B、环 D、R₁、R₂、R₃、R₄、L、M、m、n 和 p 具有权利要求 1 所述的定义。

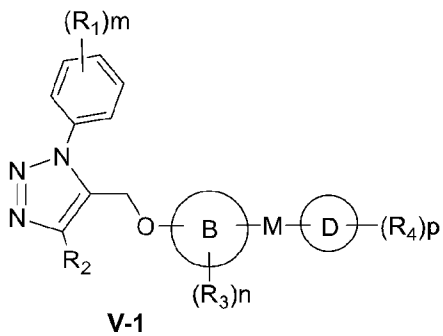
5、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述化合物选自如下结构:





其中, 环 A、环 B、环 D、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、M、m、n 和 p 具有权利要求 1 所述的定义。

6、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述化合物选自如下结构:



其中, 环 B、 R_1 、 R_2 、 R_3 、m 和 n 具有权利要求 1 所述的定义;

当 M 不存在时, 环 D、 R_4 和 p 同时不存在;

当 M 选自 O 时, 环 D、 R_4 和 p 具有权利要求 1 所述的定义。

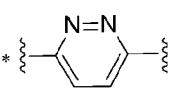
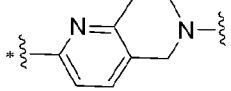
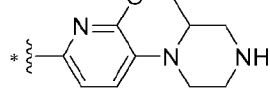
7、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述环 B 选自含有 1、2、3、4 或 5 个杂原子的 5-14 元杂芳环;

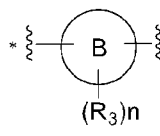
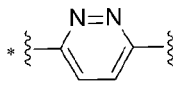
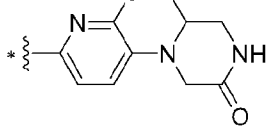
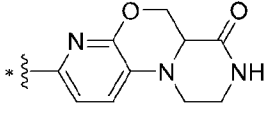
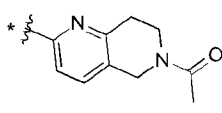
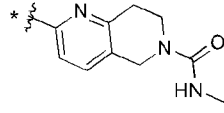
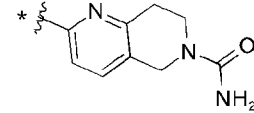
较佳地, 所述杂原子选自 N、O、S; 当杂原子为多个时, 所述杂原子相同或不同;

较佳地, 环 B 选自吡啶基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、噻唑啉基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、1H,3H-1-氧代异吡啶基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并二噻吩基、苯并二氧杂苯、噻吩基、异噻吩基、噻吩基、异噻吩基、苯并噻吩基、四氢萘基、咪唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢噻吩基、噻吩基、异噻吩基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、三嗪基、四嗪基、四唑基、咕吨基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、氮杂卓基、氧杂卓基、硫杂卓基、六氢吡嗪并吡啶并噻吩、6,7,8,9-四氢吡啶并[2',3':4,5]咪唑并[1,2-a]吡嗪等;

更佳地, 环 B 选自吡啶、咪唑、哒嗪、四氢萘基、吡啶并哌啶、



较佳地, 所述环B选自 、、; *端与L连接;

较佳地,  选自 、、、、、; *端与L连接。

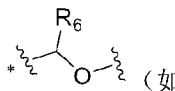
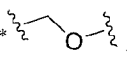
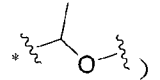
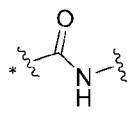
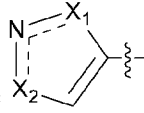
8、如权利要求1所述的式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述L选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{O}-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_a-$;

所述 R_6 选自 C_{1-3} 烷基或 C_{3-5} 环烷基; 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-5} 环烷基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基;

较佳地, 所述L选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{O}-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_a-$;

所述 R_6 选自 C_{1-3} 烷基或 C_{3-5} 环烷基; 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-5} 环烷基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基;

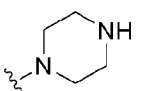
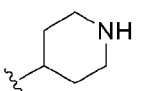
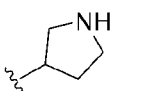
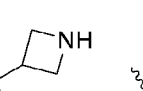
较佳地, 所述L选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$;

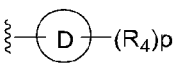
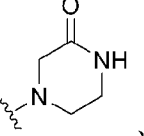
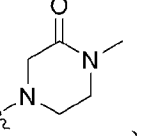
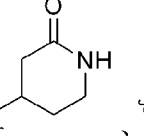
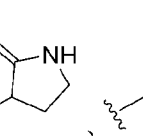
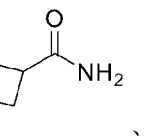
较佳地, 所述L选自  (如 、)、; *端与  连接。

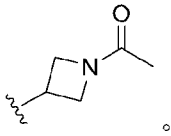
9、如权利要求1所述的式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述环D不存在或选自含有1-3个杂原子的4-6元杂环烷基、3-6元环烷基;

较佳地, 所述杂原子选自N、O、S; 当杂原子为多个时, 所述杂原子相同或不同;

较佳地, 所述环D不存在或选自环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪;

较佳地, 所述环D选自 、、、、;

较佳地,  选自 、、、、、



10、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 R_1 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基；

m 选自 0、1、2、3、4 或 5；

较佳地，所述 R_1 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基；

较佳地， R_1 选自 F、甲基、环丙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、一氟甲基。

11、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 R_2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基；

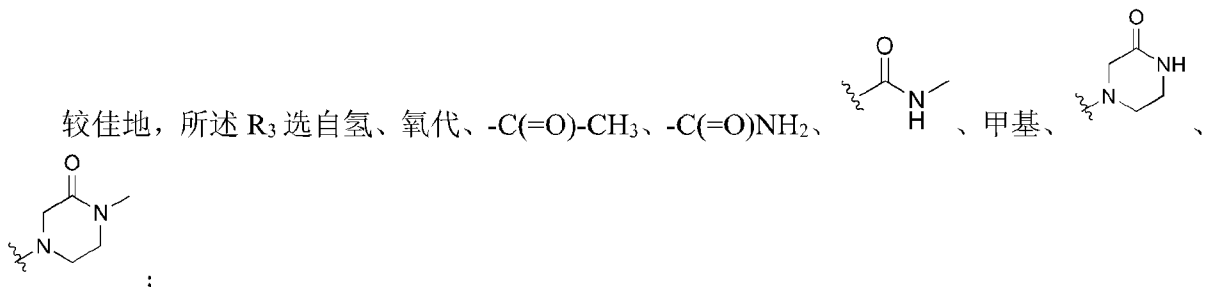
较佳地， R_2 选自甲基。

12、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 R_3 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)R_a$ - C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)OR_a$ - C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)NR_aR_b$ - C_{0-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、3-6 元杂环烷基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、3-6 元杂环烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基；

n 选自 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；

较佳地， R_3 选自氢、卤素、氧代、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷、哌啶、哌嗪、哌啶酮、哌嗪酮；

更佳地， R_3 选自氢、氧代、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-3}$ 烷基、甲基、哌嗪酮、甲基取代的哌嗪酮；



n 选自 0 或 1。

13、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 R_4 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)R_a$ - C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)OR_a$ - C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)NR_aR_b$ -

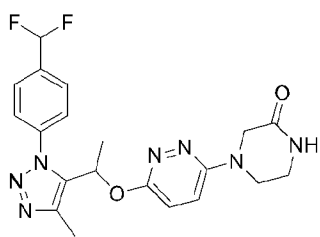
C₀₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-6 元杂环烷基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-6 元杂环烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基；

p 为 0、1、2、3、4、5、6 或 7；

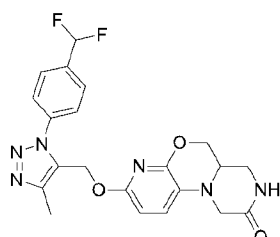
较佳地，R₄ 选自氢、氧代、-C(=O)-CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH-C₁₋₃ 烷基、甲基；

p 选自 0、1 或 2。

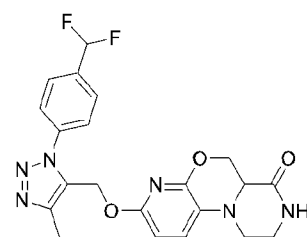
14、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物包括：



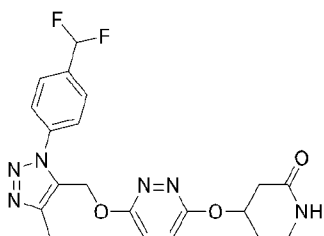
I-1



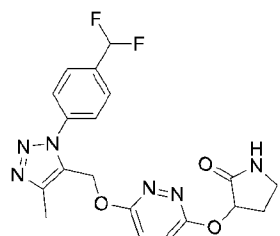
I-2



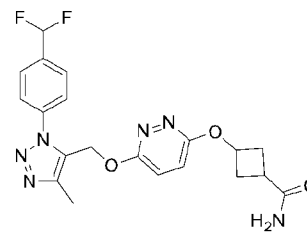
I-3



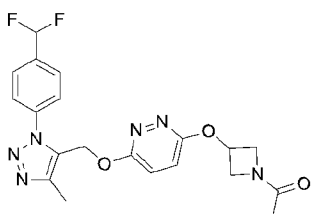
I-4



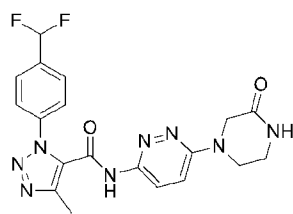
I-5



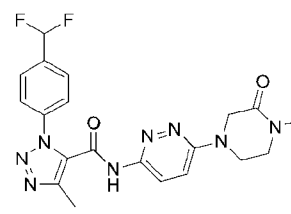
I-6



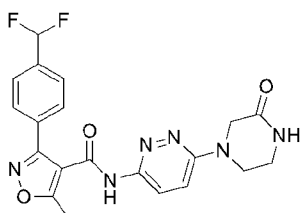
I-7



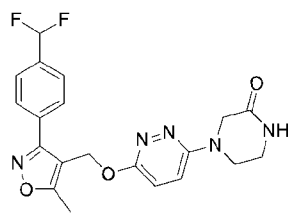
I-8



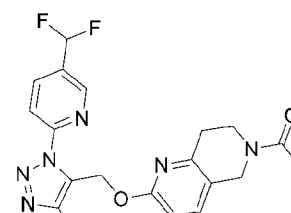
I-9



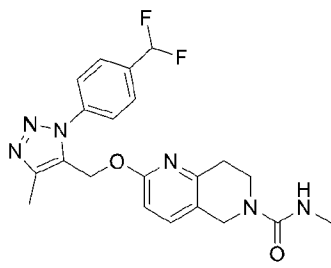
I-10



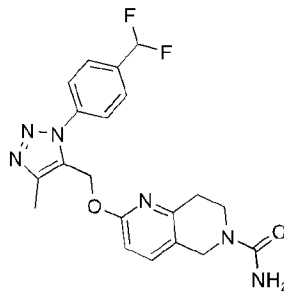
I-11



I-12



I-13



I-14

15、一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：如权利要求 1-14 中所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药；和药学上可接受的载体。

16、如权利要求 1-14 中所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药的用途，或权利要求 15 所述的药物组合物的用途，所述用途包括：

调节 $\alpha 5$ -GABA_A 受体；

和/或，预防和/或治疗 $\alpha 5$ -GABA_A 受体相关的疾病；

和/或，制备用于调节 $\alpha 5$ -GABA_A 受体，和/或预防和/或治疗 $\alpha 5$ -GABA_A 受体相关的疾病的药物、药物组合物或制剂；

较佳地，所述 $\alpha 5$ -GABA_A 受体相关的疾病包括：疼痛、阿尔兹海默氏病、多梗塞性痴呆或中风；

较佳地，所述疼痛是神经病理性疼痛、炎性疼痛或癌症痛；

较佳地，所述疼痛选自头痛，面部痛，颈痛，肩痛，背痛，胸痛，腹痛，腰痛，下肢痛，肌肉与骨骼疼痛，血管疼痛，痛风，关节炎疼痛，内脏疼痛，感染性疾病导致的疼痛，多骨疼痛，镰刀细胞贫血，自身免疫性疾病，多发性硬化或炎症有关的疼痛，损伤或手术引起的慢性疼痛，伤害感受性疼痛，疼痛性糖尿病，三叉神经痛，腰部或子宫颈神经根病痛，舌咽神经痛，自主神经反射性疼痛，反射性交感神经营养不良，神经根撕脱，癌症，化学损伤，毒素，营养缺乏，病毒或细菌感染，退行性骨关节病有关的疼痛；

较佳地，所述感染性疾病选自艾滋病或带状疱疹后神经痛。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/097429

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/14(2006.01)i; C07D413/14(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; A61K31/501(2006.01)i; A61P25/00(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)

IPC:C07D 403/-,C07D 413/-,C07D 401/-,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)

CNKI, CNABS, CNTXT, ENTXT, DWPI, REGISTRY, CAPLUS, GABA, 三唑, triazole, 根据式I进行的限制性结构式检索, restricted structural formula search according to formula I.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2023185704 A1 (SHANGHAI SIMR BIOTECHNOLOGY CO., LTD.; SHANGHAI SIMRD BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 05 October 2023 (2023-10-05) entire document	1-16
PX	CN 116854685 A (SHANGHAI SIMR BIOTECHNOLOGY CO., LTD.; SHANGHAI SIMRD BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 10 October 2023 (2023-10-10) entire document	1-16
X	CN 115703765 A (SHANGHAI SIMR BIOTECHNOLOGY CO., LTD.; SHANGHAI SIMRD BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 17 February 2023 (2023-02-17) claims 14 and 16-18	1-16
X	CN 101889010 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 17 November 2010 (2010-11-17) claims 9, 13-14 and 18	1-5, 7-16
X	CN 101868458 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 October 2010 (2010-10-20) claims 5 and 10-15	1-5, 7-16
X	CN 109923113 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 21 June 2019 (2019-06-21) claims 7 and 11-15	1-5, 7-16



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

18 September 2024

Date of mailing of the international search report

29 September 2024

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

International application No.

PCT/CN2024/097429

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2023053015 A1 (RICHTER GEDEON NYRT) 06 April 2023 (2023-04-06) claims 12-15 and 26	1-5, 7-16
A	CN 112424197 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 26 February 2021 (2021-02-26) entire document	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/097429

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **16**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 16 relates to a treatment method implemented on a human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)).
Nevertheless, a search is still carried out on the basis of the technical subject matter of the use of the compound/composition in the preparation of drugs.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/097429

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2023185704	A1	05 October 2023	None			
CN	116854685	A	10 October 2023	None			
CN	115703765	A	17 February 2023	IL	310708	A	01 April 2024
				EP	4385988	A1	19 June 2024
				KR	20240109975	A	12 July 2024
				MX	2024001829	A	26 April 2024
				WO	2023016521	A1	16 February 2023
				AU	2022327398	A1	21 March 2024
				CO	2024002909	A2	30 May 2024
				JP	2024529142	A	01 August 2024
				CA	3228655	A1	16 February 2023
CN	101889010	A	17 November 2010	PT	2227467	E	02 March 2015
				KR	20100075669	A	02 July 2010
				KR	101237576	B1	04 March 2013
				HRP	20150348	T1	08 May 2015
				NZ	585308	A	30 March 2012
				HK	1149756	A1	14 October 2011
				WO	2009071476	A1	11 June 2009
				KR	20120102117	A	17 September 2012
				AU	2008333326	A1	11 June 2009
				AU	2008333326	B2	30 May 2013
				TW	200924763	A	16 June 2009
				TWI	363624	B	11 May 2012
				EP	2767536	A1	20 August 2014
				EP	2767536	B1	02 September 2015
				US	2013274467	A1	17 October 2013
				US	8846719	B2	30 September 2014
				ES	2550994	T3	13 November 2015
				US	2009143371	A1	04 June 2009
				BRPI	0820112	A2	05 May 2015
				BRPI	0820112	B1	15 January 2019
				BRPI	0820112	B8	25 May 2021
				MX	2010005717	A	02 June 2010
				RS	54355	B1	28 April 2016
				HUE	025545	T2	29 March 2016
				US	2012184538	A1	19 July 2012
				US	8518974	B2	27 August 2013
				ES	2531023	T3	09 March 2015
				RS	53877	B1	31 August 2015
				IL	205759	A0	30 November 2010
				IL	205759	A	31 July 2014
				EP	2227467	A1	15 September 2010
				EP	2227467	B1	31 December 2014
				PE	20091073	A1	23 July 2009
				ZA	201003631	B	30 October 2013
				US	2013281690	A1	24 October 2013
				US	8877783	B2	04 November 2014
				CA	2707648	A1	11 June 2009
				CA	2707648	C	12 August 2014
				CO	6351788	A2	20 December 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/097429

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		RU 2010123923 A	10 January 2012
		RU 2484091 C2	10 June 2013
		DK 2227467 T3	19 January 2015
		HRP 20151250 T1	18 December 2015
		PL 2227467 T3	29 May 2015
		PT 2767536 E	17 November 2015
		CY 1116119 T1	08 February 2017
		MY 156747 A	31 March 2016
		US 2013274469 A1	17 October 2013
		US 9073908 B2	07 July 2015
		JP 2011505401 A	24 February 2011
		JP 5301557 B2	25 September 2013
		US 2013274468 A1	17 October 2013
		US 8877782 B2	04 November 2014
		SI 2767536 T1	31 December 2015
		CY 1116902 T1	05 April 2017
		ECSP 10010230 A	30 July 2010
		CL 2008003591 A1	04 January 2010
		PE 20130242 A1	04 March 2013
		SI 2227467 T1	31 March 2015
		MA 31865 B1	01 November 2010
		DK 2767536 T3	19 October 2015
		PL 2767536 T3	29 January 2016
		AR 069523 A1	27 January 2010
		UA 100132 C2	26 November 2012
		CR 11454 A	28 June 2010
CN	101868458 A	20 October 2010	
		AR 069525 A1	27 January 2010
		WO 2009071477 A1	11 June 2009
		IL 205753 A0	30 November 2010
		CA 2707821 A1	11 June 2009
		CA 2707821 C	07 June 2016
		KR 20100074320 A	01 July 2010
		KR 101175855 B1	24 August 2012
		US 2009143385 A1	04 June 2009
		US 7943619 B2	17 May 2011
		JP 2011505402 A	24 February 2011
		JP 5301558 B2	25 September 2013
		TW 200924775 A	16 June 2009
		AU 2008333327 A1	11 June 2009
		AU 2008333327 B2	06 December 2012
		MX 2010006182 A	01 July 2010
		PE 20091446 A1	24 September 2009
		CL 2008003593 A1	04 January 2010
		BRPI 0820113 A2	05 May 2015
		EP 2231651 A1	29 September 2010
		EP 2231651 B1	21 November 2018
CN	109923113 A	21 June 2019	
		MA 48594 A	28 April 2021
		MA 48594 B1	31 May 2022
		UA 125524 C2	13 April 2022
		CA 3040024 A1	14 June 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/097429

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				WO	2018104419	A1	14 June 2018
				RU	2019118253	A	11 January 2021
				RU	2019118253	A3	07 April 2021
				EP	3551627	A1	16 October 2019
				EP	3551627	B1	16 February 2022
				CL	2019001458	A1	18 October 2019
				SI	3551627	T1	31 May 2022
				CO	2019002692	A2	12 April 2019
				PE	20191156	A1	09 September 2019
				US	2024279218	A1	22 August 2024
				TW	201827424	A	01 August 2018
				TWI	642666	B	01 December 2018
				AU	2017373734	A1	11 April 2019
				AU	2017373734	B2	17 February 2022
				HUE	058355	T2	28 July 2022
				JP	2020510621	A	09 April 2020
				JP	7084405	B2	14 June 2022
				HRP	20220468	T1	27 May 2022
				PH	12019500664	A1	16 December 2019
				ES	2910110	T3	11 May 2022
				MX	2019006696	A	21 August 2019
				PT	3551627	T	06 April 2022
				CR	20190268	A	11 July 2019
				RS	63106	B1	29 April 2022
				LT	3551627	T	25 April 2022
				US	2022411415	A1	29 December 2022
				KR	20190088485	A	26 July 2019
				KR	102564643	B1	08 August 2023
				BR	112019006571	A2	02 July 2019
				PL	3551627	T3	16 May 2022
				AR	110498	A1	03 April 2019
				DK	3551627	T3	19 April 2022
				US	2019300516	A1	03 October 2019
				US	11091471	B2	17 August 2021
ZA	201902225	B	18 December 2019				
IL	267054	A	29 August 2019				
IL	267054	B	29 July 2021				
-----				-----			
WO	2023053015	A1	06 April 2023	MX	2024003812	A	25 April 2024
				AU	2022357572	A1	02 May 2024
				IL	311640	A	01 May 2024
				EP	4408842	A1	07 August 2024
				CO	2024005424	A2	10 May 2024
				HUP	2100338	A1	28 April 2023
				AR	127182	A1	27 December 2023
				TW	202330518	A	01 August 2023
				CA	3231776	A1	06 April 2023
				KR	20240089056	A	20 June 2024
				PE	20240816	A1	18 April 2024
				ECSP	24032316	A	31 May 2024

CN	112424197	A	26 February 2021	JP	2021531291	A	18 November 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/097429

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		JP 7311583 B2	19 July 2023
		BR 102019014802 A2	04 February 2020
		US 2021147393 A1	20 May 2021
		EP 3823967 A1	26 May 2021
		EP 3823967 B1	31 August 2022
		WO 2020016443 A1	23 January 2020
		TW 202019915 A	01 June 2020
		US 2020024261 A1	23 January 2020
		US 10941137 B2	09 March 2021
		AR 117615 A1	18 August 2021

A. 主题的分类

C07D 403/14(2006.01)i; C07D413/14(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; A61K31/501(2006.01)i; A61P25/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:C07D 403/-,C07D 413/-,C07D 401/-,A61K,A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI,CNABS,CNTEXT,ENTEXT,DWPI,REGISTRY,CAPLUS,GABA,三唑, triazole,根据式I进行的限制性结构式检索。

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
PX	WO 2023185704 A1 (SHANGHAI SIMR BIOTECHNOLOGY CO LTD;SHANGHAI SIMRD BIOTECHNOLOGY CO LTD;) 2023年10月5日 (2023 - 10 - 05) 全文	1-16
PX	CN 116854685 A (上海赛默罗生物科技有限公司 上海赛默罗德生物科技有限公司) 2023年10月10日 (2023 - 10 - 10) 全文	1-16
X	CN 115703765 A (上海赛默罗生物科技有限公司 上海赛默罗德生物科技有限公司) 2023年2月17日 (2023 - 02 - 17) 权利要求14,16-18	1-16
X	CN 101889010 A (弗·哈夫曼-拉罗切有限公司) 2010年11月17日 (2010 - 11 - 17) 权利要求9,13-14, 18	1-5,7-16
X	CN 101868458 A (弗·哈夫曼-拉罗切有限公司) 2010年10月20日 (2010 - 10 - 20) 权利要求5,10-15	1-5,7-16
X	CN 109923113 A (豪夫迈·罗氏有限公司) 2019年6月21日 (2019 - 06 - 21) 权利要求7,11-15	1-5,7-16

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“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

2024年9月18日

国际检索报告邮寄日期

2024年9月29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

授权官员

解佳桦

电话号码 (+86) 010-62089649

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

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	WO 2023053015 A1 (RICHTER GEDEON NYRT) 2023年4月6日 (2023 - 04 - 06) 权利要求12-15,26	1-5,7-16
A	CN 112424197 A (勃林格殷格翰国际公司) 2021年2月26日 (2021 - 02 - 26) 全文	1-16

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.

☒

权利要求： 16
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求16涉及对人体或动物体实施的治疗方法进行处置的方法（PCT细则39.1(iv)）。尽管如此，仍基于所述化合物/组合物在制备药物中的用途的技术主题进行了检索。
2.

☐

权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3.

☐

权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/097429

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	2023185704	A1	2023年10月5日	无			
CN	116854685	A	2023年10月10日	无			
CN	115703765	A	2023年2月17日	IL	310708	A	2024年4月1日
				EP	4385988	A1	2024年6月19日
				KR	20240109975	A	2024年7月12日
				MX	2024001829	A	2024年4月26日
				WO	2023016521	A1	2023年2月16日
				AU	2022327398	A1	2024年3月21日
				CO	2024002909	A2	2024年5月30日
				JP	2024529142	A	2024年8月1日
				CA	3228655	A1	2023年2月16日
CN	101889010	A	2010年11月17日	PT	2227467	E	2015年3月2日
				KR	20100075669	A	2010年7月2日
				KR	101237576	B1	2013年3月4日
				HRP	20150348	T1	2015年5月8日
				NZ	585308	A	2012年3月30日
				HK	1149756	A1	2011年10月14日
				WO	2009071476	A1	2009年6月11日
				KR	20120102117	A	2012年9月17日
				AU	2008333326	A1	2009年6月11日
				AU	2008333326	B2	2013年5月30日
				TW	200924763	A	2009年6月16日
				TWI	363624	B	2012年5月11日
				EP	2767536	A1	2014年8月20日
				EP	2767536	B1	2015年9月2日
				US	2013274467	A1	2013年10月17日
				US	8846719	B2	2014年9月30日
				ES	2550994	T3	2015年11月13日
				US	2009143371	A1	2009年6月4日
				BR-PI	0820112	A2	2015年5月5日
				BR-PI	0820112	B1	2019年1月15日
				BR-PI	0820112	B8	2021年5月25日
				MX	2010005717	A	2010年6月2日
				RS	54355	B1	2016年4月28日
				HUE	025545	T2	2016年3月29日
				US	2012184538	A1	2012年7月19日
				US	8518974	B2	2013年8月27日
				ES	2531023	T3	2015年3月9日
				RS	53877	B1	2015年8月31日
				IL	205759	A0	2010年11月30日
				IL	205759	A	2014年7月31日
				EP	2227467	A1	2010年9月15日
				EP	2227467	B1	2014年12月31日
				PE	20091073	A1	2009年7月23日
				ZA	201003631	B	2013年10月30日
				US	2013281690	A1	2013年10月24日
				US	8877783	B2	2014年11月4日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/097429

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)					
				CA	2707648	A1	2009年6月11日				
				CA	2707648	C	2014年8月12日				
				CO	6351788	A2	2011年12月20日				
				RU	2010123923	A	2012年1月10日				
				RU	2484091	C2	2013年6月10日				
				DK	2227467	T3	2015年1月19日				
				HRP	20151250	T1	2015年12月18日				
				PL	2227467	T3	2015年5月29日				
				PT	2767536	E	2015年11月17日				
				CY	1116119	T1	2017年2月8日				
				MY	156747	A	2016年3月31日				
				US	2013274469	A1	2013年10月17日				
				US	9073908	B2	2015年7月7日				
				JP	2011505401	A	2011年2月24日				
				JP	5301557	B2	2013年9月25日				
				US	2013274468	A1	2013年10月17日				
				US	8877782	B2	2014年11月4日				
				SI	2767536	T1	2015年12月31日				
				CY	1116902	T1	2017年4月5日				
				ECSP	10010230	A	2010年7月30日				
				CL	2008003591	A1	2010年1月4日				
				PE	20130242	A1	2013年3月4日				
				SI	2227467	T1	2015年3月31日				
				MA	31865	B1	2010年11月1日				
				DK	2767536	T3	2015年10月19日				
				PL	2767536	T3	2016年1月29日				
				AR	069523	A1	2010年1月27日				
				UA	100132	C2	2012年11月26日				
				CR	11454	A	2010年6月28日				
				CN	101868458	A	2010年10月20日	AR	069525	A1	2010年1月27日
								WO	2009071477	A1	2009年6月11日
								IL	205753	A0	2010年11月30日
								CA	2707821	A1	2009年6月11日
				CA	2707821	C	2016年6月7日				
				KR	20100074320	A	2010年7月1日				
				KR	101175855	B1	2012年8月24日				
				US	2009143385	A1	2009年6月4日				
				US	7943619	B2	2011年5月17日				
				JP	2011505402	A	2011年2月24日				
				JP	5301558	B2	2013年9月25日				
				TW	200924775	A	2009年6月16日				
				AU	2008333327	A1	2009年6月11日				
				AU	2008333327	B2	2012年12月6日				
				MX	2010006182	A	2010年7月1日				
				PE	20091446	A1	2009年9月24日				
				CL	2008003593	A1	2010年1月4日				
				BR-PI	0820113	A2	2015年5月5日				
				EP	2231651	A1	2010年9月29日				
				EP	2231651	B1	2018年11月21日				

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/097429

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	109923113	A	2019年6月21日	MA	48594	A	2021年4月28日
				MA	48594	B1	2022年5月31日
				UA	125524	C2	2022年4月13日
				CA	3040024	A1	2018年6月14日
				WO	2018104419	A1	2018年6月14日
				RU	2019118253	A	2021年1月11日
				RU	2019118253	A3	2021年4月7日
				EP	3551627	A1	2019年10月16日
				EP	3551627	B1	2022年2月16日
				CL	2019001458	A1	2019年10月18日
				SI	3551627	T1	2022年5月31日
				CO	2019002692	A2	2019年4月12日
				PE	20191156	A1	2019年9月9日
				US	2024279218	A1	2024年8月22日
				TW	201827424	A	2018年8月1日
				TWI	642666	B	2018年12月1日
				AU	2017373734	A1	2019年4月11日
				AU	2017373734	B2	2022年2月17日
				HUE	058355	T2	2022年7月28日
				JP	2020510621	A	2020年4月9日
				JP	7084405	B2	2022年6月14日
				HRP	20220468	T1	2022年5月27日
				PH	12019500664	A1	2019年12月16日
				ES	2910110	T3	2022年5月11日
				MX	2019006696	A	2019年8月21日
				PT	3551627	T	2022年4月6日
				CR	20190268	A	2019年7月11日
				RS	63106	B1	2022年4月29日
				LT	3551627	T	2022年4月25日
				US	2022411415	A1	2022年12月29日
				KR	20190088485	A	2019年7月26日
				KR	102564643	B1	2023年8月8日
				BR	112019006571	A2	2019年7月2日
				PL	3551627	T3	2022年5月16日
				AR	110498	A1	2019年4月3日
				DK	3551627	T3	2022年4月19日
				US	2019300516	A1	2019年10月3日
				US	11091471	B2	2021年8月17日
				ZA	201902225	B	2019年12月18日
				IL	267054	A	2019年8月29日
				IL	267054	B	2021年7月29日
WO	2023053015	A1	2023年4月6日	MX	2024003812	A	2024年4月25日
				AU	2022357572	A1	2024年5月2日
				IL	311640	A	2024年5月1日
				EP	4408842	A1	2024年8月7日
				CO	2024005424	A2	2024年5月10日
				HUP	2100338	A1	2023年4月28日
				AR	127182	A1	2023年12月27日
				TW	202330518	A	2023年8月1日
				CA	3231776	A1	2023年4月6日

检索报告引用的专利文件				同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	112424197	A	2021年2月26日	KR	20240089056	A	2024年6月20日
				PE	20240816	A1	2024年4月18日
				ECSP	24032316	A	2024年5月31日
				JP	2021531291	A	2021年11月18日
				JP	7311583	B2	2023年7月19日
				BR	102019014802	A2	2020年2月4日
				US	2021147393	A1	2021年5月20日
				EP	3823967	A1	2021年5月26日
				EP	3823967	B1	2022年8月31日
				WO	2020016443	A1	2020年1月23日
				TW	202019915	A	2020年6月1日
				US	2020024261	A1	2020年1月23日
				US	10941137	B2	2021年3月9日
				AR	117615	A1	2021年8月18日