

# (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  
2018年2月8日 (08.02.2018)



(10) 国际公布号  
WO 2018/024225 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 461/00 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)  
A61K 31/4375 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/095762

(22) 国际申请日: 2017年8月3日 (03.08.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201610633622.7 2016年8月4日 (04.08.2016) CN

(71) 申请人: 哈药集团技术中心 (RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTER OF HARBIN PHARMACEUTICAL GROUP) [CN/CN]; 中国黑龙江省哈尔滨市利民开发区珠海路南哈伊高速公路东质检及中试车间, Heilongjiang 150025 (CN)。

(72) 发明人: 陆青青 (LU, Qingqing); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。施沈一 (SHI, Shenyi); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。袁淑杰 (YUAN, Shujie); 中国黑龙江省哈尔滨市利民开发区珠海路南哈伊高速公路东质检及中试车间, Heilongjiang 150025 (CN)。李郑武 (LI, Zhengwu); 中国黑龙江省哈尔滨市利民开发区珠海路南哈伊高速公路东质检及中试车间, Heilongjiang 150025 (CN)。户巧芬 (HU, Qiaofen); 中国黑龙江省哈尔滨市利民开发区珠海路南哈伊高速公路东质检及中试车间, Heilongjiang 150025 (CN)。曹翊婕 (CAO, Yijie); 中国黑龙江省哈尔滨市利民开发区珠海路南哈伊高速公路东质检及中试车间, Heilongjiang 150025 (CN)。高晶 (GAO, Jing); 中国黑龙江省哈尔滨市利民开发区珠海路南哈伊高速公路东质检及中试车间, Heilongjiang 150025 (CN)。丁辉 (DING, Hui); 中国黑龙江省哈尔滨市利民开发区珠海路南哈伊高速公路东质检及中试车间, Heilongjiang 150025 (CN)。李金花 (LI, Jinhua);

中国黑龙江省哈尔滨市利民开发区珠海路南哈伊高速公路东质检及中试车间, Heilongjiang 150025 (CN)。徐光海 (XU, Guanghai); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。王峥 (WANG, Zheng); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (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)。

根据细则4.17的声明:

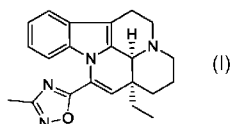
- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
- 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) Title: SALT AND CRYSTAL OF DIAZA-BENZOFUORANE COMPOUND

(54) 发明名称: 二氮杂-苯并荧蒽类化合物的盐型和晶型



(57) Abstract: Disclosed are a hydrochloride, citrate, phosphate or sulfate of compound 1, a crystal of the salt, a preparation method therefor, and applications of the salt and crystal in preparing a medicament for treating cerebral stroke or epilepsy.

(57) 摘要: 本发明公开了化合物1的盐酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐或硫酸盐, 及上述盐的晶型及其制备方法, 以及它们在制备治疗脑卒中或癫痫药物中的应用。



WO 2018/024225 A1

## 二氮杂-苯并茚类化合物的盐型和晶型

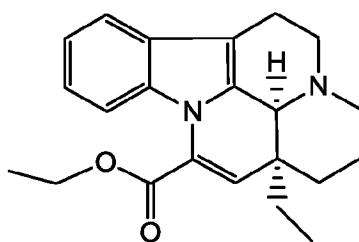
### 技术领域

本发明涉及化合物 1 的盐酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐或硫酸盐，及上述盐的晶型及其制备方法，以及它们在制备治疗脑卒中或癫痫药物中的应用。

### 背景技术

据世界卫生组织WHO调查显示，脑卒中已经成为继缺血性心脏疾病之后导致人类死亡的第二大原因，并且是因病致畸、致残的主要原因，严重影响患者个人和其家庭的生活质量和幸福指数。因此改善脑卒中患者的肢体致残状况以最大限度的恢复机体功能和劳动能力，方能改善患者的预后和生活质量，最终减轻个人和社会负担。

长春西汀，其结构如式(B- I)所示，是一种从夹竹桃科小蔓长春花中提取出的吲哚类生物碱，具有高脂溶性，易通过血脑屏障，从而在脑组织有较高的浓度分布而发挥疗效。由匈牙利 Gedeon Richter 公司开发，1978 年上市，在欧洲有超过 30 年的应用历史，主要用于“改善脑梗死后遗症、脑出血后遗症、脑动脉硬化症等诱发的各种症状”。上市以来，已成为治疗心脑血管疾病常规用药，近年来还进一步发现了其他生理活性，改善老年性记忆障碍和和健康人群的精神活动。另外，对思维混乱、注意力不集中、易怒、视觉和听觉异常、情绪波动等都有一定效果。还有，根据临床实验数据，对于 67% 以上的癫痫发作的频率显著降低或者完全不发病。对全身强直-阵挛性抽搐的癫痫有显著疗效。



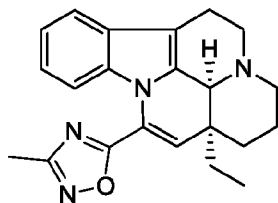
(B- I)

脑卒中在中国有着极高的发病率和致残率，已经成为中国医疗体系的严重负担。在中国长春西汀在脑卒中以及相关疾病治疗过程中有着广泛的应用，是改善脑卒中预后重要的治疗手段，但其确切疗效存疑，且片剂的生物利用度较低。

癫痫是慢性反复发作性短暂脑功能失调综合征。以脑神经元异常放电引起反复痫性发作为特征。癫痫是神经系统常见疾病之一，患病率仅次于脑卒中。我国癫痫病人人数众多，且以 20 岁以下的青少年和儿童为主体。其致残率和死亡率也较高，已成为值得社会重视的问题。长春西汀对于 67% 以上的癫痫患者都有不同程度的疗效，尤其针对全身强直-阵挛性抽搐的癫痫，疗效显著。

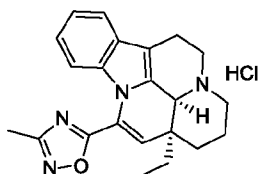
## 发明内容

本发明提供化合物 1 的盐酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐或硫酸盐：

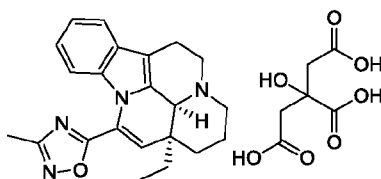


化合物 1

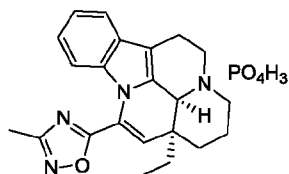
本发明的一些方案中，上述化合物的盐选自：



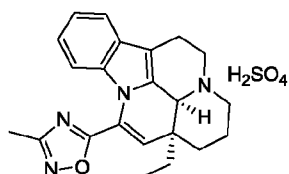
(I)



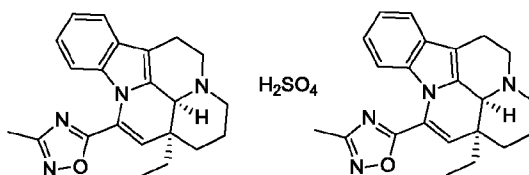
(II)



(III)



(IV)



(V)

本发明还提供了式(I)化合物的 A 晶型，其中，所述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处

具有特征衍射峰:  $9.14\pm 0.2^\circ$ ,  $10.43\pm 0.2^\circ$ ,  $11.38\pm 0.2^\circ$ ,  $12.54\pm 0.2^\circ$ ,  $13.86\pm 0.2^\circ$ ,  $19.04\pm 0.2^\circ$ ,  $19.36\pm 0.2^\circ$ ,  $21.00\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的A晶型, 其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-1所示。

表-1 式(I)化合物的A晶型X射线粉末衍射图谱解析数据

NO.	2-Theta	d(A)	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM
1	6.939	12.7281	194	303	10.1	2387	9.8	0.132
2	9.145	9.6619	159	3007	100	24372	100	0.136
3	10.429	8.4755	166	1735	57.7	21585	88.6	0.209
4	11.375	7.7723	163	1175	39.1	8803	36.1	0.126
5	12.541	7.0524	143	702	23.3	5792	23.8	0.138
6	13.86	6.3841	140	1851	61.6	15060	61.8	0.136
7	14.667	6.0344	156	434	14.4	2968	12.2	0.115
8	17.091	5.1838	117	347	11.5	5241	21.5	0.253
9	18.121	4.8914	119	356	11.8	2772	11.4	0.131
10	19.044	4.6564	114	448	14.9	5014	20.6	0.188
11	19.364	4.58	111	672	22.3	7584	31.1	0.189
12	21	4.2269	118	791	26.3	16129	66.2	0.342
13	22.89	3.882	112	228	7.6	4152	17	0.305
14	23.857	3.7267	110	231	7.7	2565	10.5	0.186
15	25.041	3.5532	106	424	14.1	5190	21.3	0.205
16	25.931	3.4331	105	241	8	1966	8.1	0.137
17	27.431	3.2488	102	112	3.7	1649	6.8	0.247
18	27.822	3.204	96	242	8	3602	14.8	0.249
19	28.611	3.1173	94	207	6.9	1940	8	0.157
20	29.849	2.9908	101	108	3.6	1707	7	0.265
21	31.86	2.8065	102	129	4.3	1503	6.2	0.195

本发明还提供了式(I)化合物的B晶型, 其中, 所述B晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2 $\theta$ 角处具有特征衍射峰:  $9.17\pm 0.2^\circ$ ,  $11.75\pm 0.2^\circ$ ,  $12.16\pm 0.2^\circ$ ,  $12.67\pm 0.2^\circ$ ,  $15.14\pm 0.2^\circ$ ,  $17.81\pm 0.2^\circ$ ,  $20.54\pm 0.2^\circ$ ,  $22.34\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中, 上述式(I)化合物的B晶型, 其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-2所示。

表-2 式(I)化合物的B晶型X射线粉末衍射图谱解析数据

NO.	2-Theta	d(A)	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM
1	9.169	9.6372	152	2286	100	14460	100	0.106
2	11.75	7.5254	129	373	16.3	2694	18.6	0.121
3	12.159	7.273	124	387	16.9	3007	20.8	0.13
4	12.671	6.9802	123	162	7.1	1021	7.1	0.106
5	15.135	5.8492	111	147	6.4	1564	10.8	0.178
6	17.604	5.0339	104	119	5.2	1433	9.9	0.202
7	17.808	4.9766	104	324	14.2	3418	23.6	0.177
8	18.786	4.7196	100	81	3.5	1440	10	0.298
9	20.542	4.32	92	206	9	2207	15.3	0.18

10	22.336	3.9769	94	172	7.5	1576	10.9	0.154
11	23.107	3.8459	95	115	5	854	5.9	0.124
12	24.546	3.6236	86	93	4.1	1096	7.6	0.198

本发明还提供了式(II)化合物的C晶型,其中,所述C晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2 $\theta$ 角处具有特征衍射峰: 14.04 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 16.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 16.70 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 17.73 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 18.18 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 20.29 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 23.40 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 25.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

本发明发的一些方案中,上述(II)化合物的C晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-3所示。

表-3 式(II)化合物的C晶型X射线粉末衍射图谱解析数据

NO.	2-Theta	d(A)	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM
1	11.906	7.4269	199	621	17.7	8896	17.7	0.24
2	12.541	7.0526	235	857	24.4	7933	15.8	0.155
3	12.993	6.8078	229	580	16.5	4706	9.4	0.136
4	13.485	6.5606	226	762	21.7	7061	14.1	0.155
5	14.038	6.3036	201	1934	55.1	20010	39.9	0.173
6	16.285	5.4383	210	3511	100	50131	100	0.239
7	16.698	5.3048	230	1528	43.5	35932	71.7	0.394
8	17.45	5.078	254	770	21.9	9366	18.7	0.204
9	17.727	4.9993	252	1356	38.6	15329	30.6	0.189
10	18.181	4.8753	220	2657	75.7	30925	61.7	0.195
11	19.855	4.4679	219	595	16.9	6908	13.8	0.195
12	20.288	4.3735	188	2536	72.2	30866	61.6	0.204
13	20.701	4.2871	219	693	19.7	7201	14.4	0.174
14	22.399	3.9658	182	930	26.5	11059	22.1	0.199
15	23.405	3.7976	239	2075	59.1	34231	68.3	0.277
16	24.175	3.6784	276	834	23.8	9352	18.7	0.188
17	24.451	3.6375	252	759	21.6	9899	19.7	0.219
18	25.948	3.431	177	1167	33.2	24521	48.9	0.352
19	26.797	3.3241	183	477	13.6	5767	11.5	0.203
20	28.533	3.1257	171	530	15.1	6737	13.4	0.213
21	36.777	2.4418	207	622	17.7	6964	13.9	0.188

本发明还提供了式(III)化合物的D晶型,其中,所述D晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2 $\theta$ 角处具有特征衍射峰: 4.47 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 9.80 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 10.67 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 13.05 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 16.30 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 16.80 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 17.65 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 17.82 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述式(III)化合物的D晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-4所示。

表-4 式(III)化合物的D晶型X射线粉末衍射图谱解析数据

NO.	2-Theta	d(A)	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM
1	4.473	19.7377	375	4844	100	45331	100	0.157

2	9.8	9.0181	176	1638	33.8	11819	26.1	0.121
3	10.666	8.2874	169	3717	76.7	30915	68.2	0.139
4	12.476	7.0888	184	1251	25.8	9047	20	0.121
5	13.051	6.778	177	1602	33.1	10873	24	0.114
6	13.427	6.589	166	1310	27	10573	23.3	0.135
7	16.13	5.4903	160	1106	22.8	37399	82.5	0.567
8	16.305	5.4318	160	2131	44	25688	56.7	0.202
9	16.799	5.2733	188	1641	33.9	15451	34.1	0.158
10	17.648	5.0213	181	2686	55.5	37888	83.6	0.236
11	17.82	4.9733	183	1431	29.5	43578	96.1	0.51
12	18.868	4.6993	175	646	13.3	7760	17.1	0.201
13	19.536	4.5402	208	533	11	4140	9.1	0.13
14	20.034	4.4284	167	740	15.3	12737	28.1	0.289
15	21.118	4.2035	165	712	14.7	6251	13.8	0.147
16	21.414	4.146	158	1336	27.6	12539	27.7	0.157
17	23.308	3.8132	225	1207	24.9	9801	21.6	0.136
18	24.271	3.6641	219	606	12.5	7376	16.3	0.204
19	25.91	3.4358	169	404	8.3	6287	13.9	0.261
20	27.31	3.2629	189	400	8.3	5345	11.8	0.224

本发明还提供了式(IV)化合物的E晶型,其中,所述E晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2 $\theta$ 角处具有特征衍射峰: 4.71 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 12.30 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 16.26 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 16.78 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 19.80 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 23.70 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 25.65 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 26.22 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述式(IV)化合物的E晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-5所示。

表-5 式(IV)化合物的E晶型X射线粉末衍射图谱解析数据

NO.	2-Theta	d(A)	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM
1	4.707	18.7589	309	3145	71.7	31611	82.2	0.168
2	11.631	7.6017	214	423	9.6	4278	11.1	0.17
3	12.302	7.1886	179	4388	100	38447	100	0.147
4	13.857	6.3854	163	337	7.7	3636	9.5	0.181
5	16.265	5.445	195	1333	30.4	23473	61.1	0.295
6	16.776	5.2802	224	2172	49.5	18674	48.6	0.144
7	17.547	5.05	229	1011	23	7789	20.3	0.129
8	18.02	4.9185	237	817	18.6	6923	18	0.142
9	18.554	4.7782	232	1272	29	16970	44.1	0.224
10	19.185	4.6225	221	473	10.8	5261	13.7	0.186
11	19.798	4.4807	205	2435	55.5	21568	56.1	0.148
12	21.257	4.1763	190	594	13.5	6130	15.9	0.173
13	21.726	4.0871	199	500	11.4	4069	10.6	0.136
14	22.854	3.888	166	721	16.4	11013	28.6	0.256
15	23.287	3.8166	181	891	20.3	14107	36.7	0.265
16	23.701	3.7509	230	1289	29.4	18099	47.1	0.235

17	24.626	3.612	203	552	12.6	7936	20.6	0.241
18	25.652	3.4699	211	1044	23.8	26708	69.5	0.429
19	26.223	3.3957	199	1116	25.4	17573	45.7	0.264
20	28.254	3.1559	191	491	11.2	11951	31.1	0.408
21	35.473	2.5285	141	225	5.1	3009	7.8	0.224
22	36.42	2.4649	122	312	7.1	4645	12.1	0.25

本发明还提供了式(IV)化合物的F晶型,其中,所述F晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2 $\theta$ 角处具有特征衍射峰: 5.79 $\pm$ 0.2°, 9.75 $\pm$ 0.2°, 14.03 $\pm$ 0.2°, 15.67 $\pm$ 0.2°, 17.46 $\pm$ 0.2°, 18.86 $\pm$ 0.2°, 20.42 $\pm$ 0.2°, 20.99 $\pm$ 0.2°。

本发明的一些方案中,上述式(IV)化合物的F晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-6所示。

表-6 式(IV)化合物的F晶型X射线粉末衍射图谱解析数据

NO.	2-Theta	d(A)	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM
1	5.786	15.2623	306	516	47.9	5073	28.7	0.165
2	7.426	11.8947	203	379	35.2	3988	22.6	0.176
3	8.703	10.1521	176	397	36.9	3247	18.4	0.137
4	9.75	9.0638	164	1016	94.3	9956	56.4	0.164
5	10.933	8.0861	170	338	31.4	2723	15.4	0.135
6	11.425	7.7387	177	354	32.9	3564	20.2	0.169
7	12.331	7.1718	163	481	44.7	4126	23.4	0.144
8	14.029	6.3074	151	735	68.2	7028	39.8	0.16
9	14.346	6.169	151	321	29.8	3591	20.3	0.188
10	15.666	5.652	156	760	70.6	9522	53.9	0.21
11	16.117	5.4947	162	322	29.9	4586	26	0.239
12	17.005	5.2098	182	192	17.8	2181	12.3	0.19
13	17.461	5.0748	203	706	65.6	6622	37.5	0.157
14	18.545	4.7804	207	363	33.7	6555	37.1	0.303
15	18.862	4.7007	204	1077	100	17667	100	0.275
16	19.705	4.5016	208	310	28.8	2593	14.7	0.14
17	20.419	4.3457	213	927	86.1	9467	53.6	0.171
18	20.991	4.2286	183	708	65.7	8791	49.8	0.208
19	22.767	3.9026	178	468	43.5	5533	31.3	0.198
20	23.337	3.8087	174	182	16.9	2200	12.5	0.203
21	24.048	3.6975	164	275	25.5	5361	30.3	0.327
22	25.411	3.5023	146	235	21.8	2471	14	0.176
23	27.184	3.2777	147	355	33	5433	30.8	0.257

本发明还提供了式(V)化合物的G晶型,其中,所述G晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2 $\theta$ 角处具有特征衍射峰: 4.59 $\pm$ 0.2°, 12.24 $\pm$ 0.2°, 15.93 $\pm$ 0.2°, 16.66 $\pm$ 0.2°, 18.46 $\pm$ 0.2°, 19.72 $\pm$ 0.2°, 22.10 $\pm$ 0.2°, 23.56 $\pm$ 0.2°。

本发明的一些方案中,上述式(V)化合物的G晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-7所示。

表-7 式(V)化合物的G晶型X射线粉末衍射图谱解析数据

NO.	2-Theta	d(A)	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM
1	4.59	19.2363	385	1667	38.4	15045	38.5	0.151
2	9.304	9.4971	191	598	13.8	5628	14.4	0.158
3	11.435	7.7317	235	684	15.7	4328	11.1	0.106
4	12.241	7.2246	202	4343	100	39033	100	0.151
5	15.929	5.5592	241	1991	45.8	21713	55.6	0.183
6	16.662	5.3164	306	838	19.3	5317	13.6	0.106
7	17.463	5.0742	251	484	11.1	3508	9	0.121
8	17.883	4.956	291	785	18.1	6452	16.5	0.138
9	18.455	4.8035	233	2706	62.3	32968	84.5	0.204
10	19.065	4.6513	240	267	6.1	2947	7.6	0.185
11	19.716	4.4991	260	804	18.5	7452	19.1	0.155
12	20.25	4.3817	248	324	7.5	4879	12.5	0.252
13	21.667	4.0982	251	304	7	1984	5.1	0.109
14	22.103	4.0183	237	923	21.3	6305	16.2	0.115
15	22.758	3.9042	254	570	13.1	6434	16.5	0.189
16	23.564	3.7724	230	1019	23.5	16018	41	0.263
17	24.587	3.6177	222	680	15.7	6927	17.7	0.171
18	25.378	3.5067	272	495	11.4	7444	19.1	0.252
19	25.868	3.4413	223	1128	26	17421	44.6	0.259
20	26.107	3.4105	234	408	9.4	10890	27.9	0.447
21	27.673	3.2209	211	116	2.7	2389	6.1	0.345
22	28.057	3.1776	213	433	10	6604	16.9	0.256
23	29.068	3.0694	189	288	6.6	4102	10.5	0.239
24	29.499	3.0255	176	140	3.2	3873	9.9	0.464

本发明还提供了式(V)化合物的H晶型,其中,所述H晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2 $\theta$ 角处具有特征衍射峰: 5.85 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 8.80 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 9.87 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 12.47 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 14.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 17.62 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 18.70 $\pm$ 0.2 $^\circ$ , 20.58 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述式(V)化合物的H晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-8所示。

表-8 式(V)化合物的H晶型X射线粉末衍射图谱解析数据

NO.	2-Theta	d(A)	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM
1	5.848	15.1009	258	680	70.3	7041	64.8	0.174
2	7.543	11.711	178	308	31.9	3618	33.3	0.197
3	8.803	10.0372	169	718	74.3	5934	54.6	0.139
4	9.869	8.9545	164	877	90.7	10726	98.8	0.205
5	10.968	8.0599	164	295	30.5	2465	22.7	0.14
6	11.688	7.5649	162	203	21	2735	25.2	0.226
7	12.471	7.0921	160	379	39.2	5453	50.2	0.241

8	13.144	6.73	156	286	29.6	2751	25.3	0.161
9	14.065	6.2915	146	337	34.9	2894	26.7	0.144
10	15.212	5.8196	161	284	29.4	2527	23.3	0.149
11	17.324	5.1146	144	132	13.7	3403	31.3	0.432
12	17.618	5.0298	150	967	100	10859	100	0.188
13	18.703	4.7404	161	396	41	8250	76	0.349
14	19.06	4.6524	159	336	34.7	5882	54.2	0.293
15	20.577	4.3128	169	381	39.4	7041	64.8	0.31
16	24.326	3.6559	129	142	14.7	1825	16.8	0.215

本发明还提供了上述晶型的制备方法,包括将自由碱与酸接触、洗涤和干燥。

本发明还提供了一种药物组合物,包括治疗有效量的上述化合物或上述晶型作为有效成分和药学上可接受的载体。

本发明还提供了上述化合物在制备治疗脑卒中或癫痫药物中的应用。

本发明还提供了上述晶型在制备治疗脑卒中或癫痫药物中的应用。

本发明还提供了上述药物组合物在制备治疗脑卒中或癫痫药物中的应用。

### 技术效果

本发明所提供的式(I)化合物的A晶型、B晶型,式(II)化合物的C晶型,式(III)化合物的D晶型,式(IV)化合物的E晶型、F晶型,式(V)化合物的G晶型、H晶型,性质稳定,溶解度好,引湿性好,具有良好的成药前景。

本发明的各个晶型的制备方法简单,无需苛刻条件及剧毒溶剂,晶型纯度高,收率好,利于工业化放大。

### 定义和说明

除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词: aq 代表水; HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脒六氟磷酸盐; EDC 代表 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐; m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸; eq 代表当量、等量; CDI 代表羰基二咪唑; DCM 代表二氯甲烷; PE 代表石油醚; DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯; DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺; DMSO 代表二甲亚砜; EtOAc 代表乙酸乙酯; EtOH 代表乙醇; MeOH 代表甲醇; CBz 代表苄氧羰基,是一种胺

保护基团; BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团; HOAc 代表乙酸; NaCNBH<sub>3</sub> 代表氰基硼氢化钠; r.t.代表室温; O/N 代表过夜; THF 代表四氢呋喃; Boc<sub>2</sub>O 代表二-叔丁基二碳酸酯; TFA 代表三氟乙酸; DIPEA 代表二异丙基乙基胺; SOCl<sub>2</sub> 代表氯化亚砷; CS<sub>2</sub> 代表二硫化碳; TsOH 代表对甲苯磺酸; NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺; NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮; *n*-Bu<sub>4</sub>NF 代表氟化四丁基铵; *i*PrOH 代表 2-丙醇; mp 代表熔点; LDA 代表二异丙基胺基锂; CDCl<sub>3</sub> 代表氘代三氯甲烷; EA 代表乙酸乙酯; MeOD 代表氘代甲醇; IPA 代表异丙醇; PDE 代表磷酸二酯酶; AMP 代表腺苷酸; GMP 代表鸟苷酸; 。

本发明所使用的溶剂可经市售获得,市售化合物采用供应商目录名称。

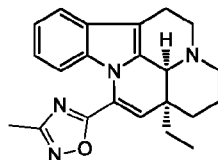
X-射线粉末衍射方法如下:

仪器:Bruker D8 ADVANCE X 射线衍射仪;靶: Cu: K- Alpha; 波长 $\lambda=1.54179\text{\AA}$ ; 管压 Voltage: 40 kV; 管流 Current: 40 mA; 扫描范围: 4 ~40°; 样品旋转速度: 15 rpm; 扫描速度: 10°/分钟。

### 具体实施方式

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

#### 参考例 1 化合物 1 的制备

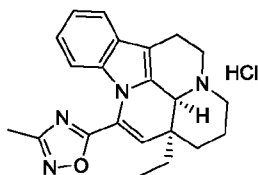


化合物 1

向(4<sup>1</sup>S,13a<sup>S</sup>)-13a-乙基-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-六氢-1H-吡啶[3,2,1-de]吡啶[3,2,1-ij][1,5]萘啶-12-羧酸(14 克, 43.4 毫摩尔)、1-羟基苯并三唑(300 毫克, 2.17 毫摩尔)和三乙胺(31 毫升, 217 毫摩尔)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(200 毫升)的溶液里分别加入 O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸(14.6 克, 45.6 毫摩尔)和 N-羟基乙脒盐酸盐(5.28 克, 47.8 毫摩尔),反应混合物在室温下搅拌过夜,加入盐水并过滤,滤液加水稀释,用二氯甲烷萃取,萃取液用无水硫酸钠干燥后蒸去低沸点溶剂,残留的粗品的 N, N-二甲基甲酰胺溶液直接用微波加热到 160°C 反应 50 分钟。粗品通过碱性制备高效液相色谱分离得到标题化合物(白色固体, 4.0 克, 收率 25%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  ppm 7.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.29-3.28 (m, 2H), 2.65~2.63 (m, 2H), 2.55~2.51 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.97~1.92 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 1H), 1.11-1.10 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

#### 实施例 1 式(I)化合物及其晶型的制备



(I)

**式(I)化合物的制备:**

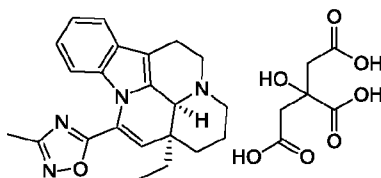
将化合物 1 (15.00 g, 41.61 mmol, 1.00 Eq.)加入一个 500mL 三颈瓶中, 加入 150mL 的乙酸乙酯和 15mL 的二氯甲烷, 反应体系用氮气置换 3 次。向反应液中滴加 1N HCl/EA(60mL)。反应温度在 25°C 下搅拌 30 分钟, 出现大量白色固体, 过滤。滤饼用 50mL 乙酸乙酯洗涤一次。滤饼烘干得到白色产品 (15.00 g, 37.79 mmol, 90.82%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.52 (dd, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.78 (dd, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.83-3.66 (m, 2H), , 3.32-3.01 (m,4H),2.55 (s, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.28 - 1.27 (m, 1H), , 1.12 (t, *J*=8.0 Hz, 3H)

**A 晶型的制备:**

大约 50mg 的式(I)化合物加入到甲醇 (1.5 mL) 中。悬浊液在 40°C 下搅拌三天。剩余的固体物离心分离 (10 min at 14,000 rpm), 并在 40°C 真空干燥箱中干燥过夜, 得 A 晶型。

**B 晶型的制备:**

参照 A 晶型的制备方法制备 B 晶型, 不同之处在于将甲醇替换为丙酮, 制得 B 晶型。

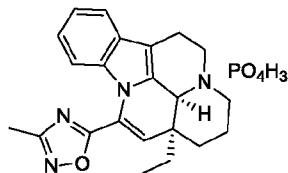
**实施例 2 式(II)化合物及其 C 晶型的制备**

(II)

将化合物 1 (2.00 g, 5.55 mmol, 1.00 eq)和柠檬酸 (1.17 g, 6.11 mmol, 1.10 eq)加入一个 100 mL 的三颈瓶中, 同时加入 30mL 的乙醇, 反应体系用氮气置换 3 次。将反应温度升至 85-95°C。当内温达到 45-60°C 时, 反应液变澄清。内温达到 60°C 以上开始出现浑浊。反应温度在 85-95°C 下搅拌 30 分钟, 出现大量白色固体。将反应停止加热, 当内温降至 20-30°C, 过滤。滤饼用 200mL 乙醇洗涤一次。滤饼烘干得到白色产品 (2.50 g, 4.56 mmol, 82.21%), 为 C 晶型。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.50 - 7.70 (m, 1 H), 7.06 - 7.30 (m, 2 H), 6.64 - 6.84 (m, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 3.69 - 3.76 (m, 2 H), 2.94 - 3.13 (m, 2 H), 2.87 (dd, *J* = 15.56, 1.00 Hz, 2 H), 2.77 (d, *J* = 15.31 Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.89 - 2.15 (m, 3 H), 1.11 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)

**实施例 3 式(III)化合物及其 D 晶型的制备**



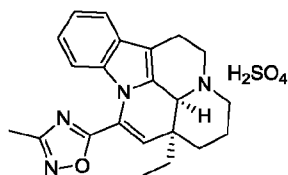
(III)

**式(III)化合物的制备:**

将化合物 1(1.00 g, 2.77 mmol, 1.00 eq.)加入一个 100mL 三颈瓶中,同时加入 15 mL 的乙醇,反应体系用氮气置换 3 次。向反应液中滴加磷酸(319.36 mg, 2.77 mmol, 1.00 eq.)。将反应温度升至 60°C,反应温度在 60°C 下搅拌 30 分钟,出现大量白色固体。将反应停止加热,当内温降至 20-30°C,过滤。滤饼用 20mL 乙醇洗涤一次。滤饼烘干得到白色产品(1.20 g, 2.61 mmol, 94.30%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) = 7.57 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 6.72 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.75 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), , 3.23 (d, *J*=15.1 Hz, 2H), 3.14 - 2.96 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.14 - 1.96 (m, 3H), 1.83 - 1.64 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), , 1.10 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)

**D 晶型的制备:**

大约 30mg 的式(III)化合物加入到乙醇(0.5 mL)中,在 40°C 下上搅拌三天。剩余的化合物离心分离(10 min at 14,000 rpm),并在 40°C 真空干燥箱中干燥过夜,得到干燥固体,为 D 晶型。

**实施例 4 式(IV)化合物及其晶型的制备**

(IV)

**式(IV)化合物的制备:**

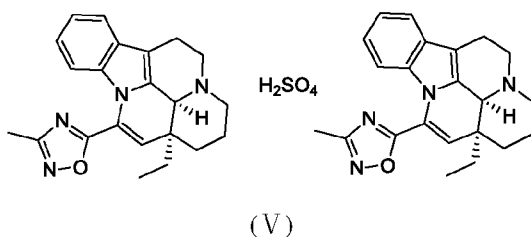
将化合物 1(1.00 g, 2.77 mmol, 1.00 eq.)加入一个 100mL 三颈瓶中,加入 15 mL 的乙酸乙酯和 3mL 的二氯甲烷,反应体系用氮气置换 3 次。向反应液中滴加用 1mL 水稀释过的硫酸(272.10 mg, 2.77 mmol, 1.00 eq.)。反应温度在 25°C 下搅拌 30 分钟,出现大量白色固体,过滤。滤饼用 10mL 乙酸乙酯洗涤一次。滤饼烘干得到白色产品(1.10 g, 2.40 mmol, 86.61%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) = 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 2H), 3.34 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.04 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 3H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 1H), 1.10 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)

**E 晶型的制备:**

大约 30mg 的式(IV)化合物分别加入到溶剂 IPA:H<sub>2</sub>O=1:9 (0.5 mL)中,在 40°C 搅拌三天。残留的化合物离心分离(10 min at 14,000 rpm),并在 40°C 真空干燥箱中干燥过夜。得到干燥固体,为 E 晶型。

**F 晶型的制备:**

参照 E 晶型的制备方法制备 F 晶型, 不同之处在于将溶剂 IPA:H<sub>2</sub>O=1:9 替换为乙醇, 制得 E 晶型。

**实施例 5 式(V)化合物及其晶型的制备****式(V)化合物的制备:**

将化合物 1 (1.00 g, 2.77 mmol, 1.00 eq.)加入一个 100mL 三颈瓶中, 加入 15 mL 的乙酸乙酯和 3mL 的二氯甲烷, 反应体系用氮气置换 3 次。向反应液中滴加用 1mL 水稀释过的硫酸(135.84 mg, 1.39 mmol, 0.50 eq.)。反应温度在 25°C 下搅拌 30 分钟, 出现大量白色固体, 过滤。滤饼用 10mL 乙酸乙酯洗涤一次。滤饼烘干得到白色产品(500.00 mg, 1.09 mmol, 39.37%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) = 7.59 (dd, *J*=2.4, 4.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.08 (m, 2H), 6.73 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.29 - 6.13 (m, 1H), 5.06 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.73 (m, 2H), 3.47 - 3.31 (m, 1H), 3.28 - 3.02 (m, 3H), 2.53 - 2.41 (m, 3H), 2.11 - 1.88 (m, 3H), 1.77 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 1.25 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 1.15 - 1.02 (m, 3H)

**G 晶型的制备:**

大约 30mg 的式(V)化合物加入到溶剂 (0.5 mL) 中, 在 40°C 下搅拌三天。残留的固体化合物离心分离 (10 min at 14,000 rpm), 并在 40°C 真空干过夜。得到干燥的固体, 为 G 晶型。

**H 晶型的制备:**

参照 G 晶型的制备方法制备 H 晶型, 不同之处在于将溶剂 IPA:H<sub>2</sub>O=1:9 替换为 EtOAc, 制得 H 晶型。

**实验例 1: 磷酸二酯酶(PDE)体外检测**

实验原理:

该测定基于荧光偏振检测 AMP/GMP 产生来测定 PDE1A 酶活性, 反应原理是由 AlexaFluor 633 标记的 AMP/GMP 取代 AMP/GMP 与之抗体的结合。

实验试剂:

反应缓冲液: 10 mM 的 Tris-HCl, pH 值 7.5, 5 mM 的氯化镁, 0.01% 的 Brij 35, 1 mM 的 DTT 和 1% DMSO

酶底物: 1 μM cAMP 或 cGMP (Ca<sup>2+</sup> - 钙调蛋白作为 PDE1A 的辅因子)

检测试剂:

Transcreener® AMP2/GMP2 抗体

AMP2/GMP2 AlexaFluor 633 标记物

## 实验步骤和方法:

- 1、用新鲜配制的反应缓冲液稀释待测人源酶(从 SignalChem 购买)和底物
- 2、将酶溶液(浓度为 3pM)加入反应板孔中
- 3、使用 Echo550 将若干 100%DMSO 的化合物溶液,按照所需浓度加入含有酶溶液的微孔板中,室温孵育 10 分钟
- 4、加底物溶液至含有酶和化合物溶液的微孔板中,从而起始反应中
- 5、室温孵育 1 小时,同时震荡微孔板
- 6、加入检测混合物(示踪和抗体中的终止缓冲液)从而使酶反应停止,并孵育 90 分钟,同时震荡微孔板。
- 7、用设备 EnVision (PerkinElmer), Cy5 FP Ex FP 620, Em S-pol 688/P-pol 688, FP mirror D658fp/D688 检测,用 Ex/Em 620/688 检测荧光偏振。

## 数据分析:

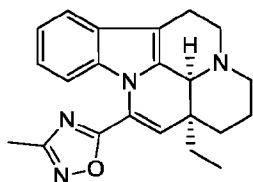
在 Excel 表中用 DMSO 作对照在 AMP / GMP 标准曲线上找出 FP 信号相对应的酶活性,并转换成 nM 产物浓度。使用 GraphPad Prism 进行分析并计算 IC<sub>50</sub> 值。

实验结果见表 1:

表1 PDE1检测IC<sub>50</sub>测试结果

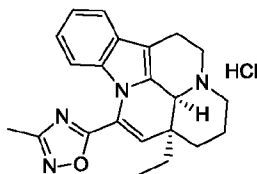
供试样品	PDE1
化合物 1	1 uM < B ≤ 20 uM

1. 化合物 1 的盐酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐或硫酸盐。

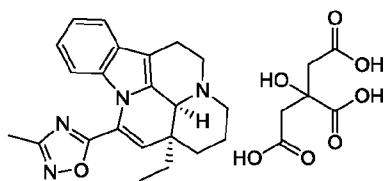


化合物 1

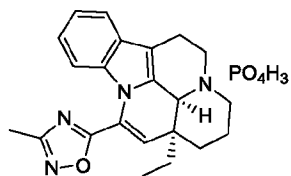
2. 根据权利要求 1 所述的化合物的盐，其选自：



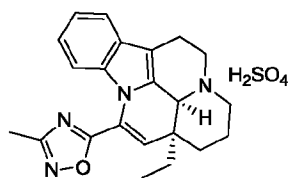
(I)



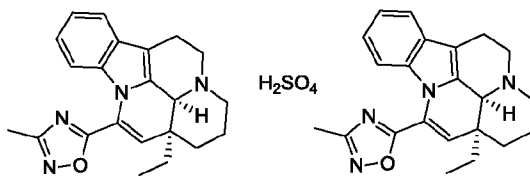
(II)



(III)



(IV)



(V)

3. 式(I)化合物的 A 晶型，其中，所述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：

9.14±0.2°, 10.43±0.2°, 11.38±0.2°, 12.54±0.2°, 13.86±0.2°, 19.04±0.2°, 19.36±0.2°, 21.00±0.2°。

4.根据权利要求3所述式(I)化合物的A晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-1所示。

5.式(I)化合物的B晶型,其中,所述B晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰:

9.17±0.2°, 11.75±0.2°, 12.16±0.2°, 12.67±0.2°, 15.14±0.2°, 17.81±0.2°, 20.54±0.2°, 22.34±0.2°。

6.根据权利要求5所述式(I)化合物的B晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-2所示。

7.式(II)化合物的C晶型,其中,所述C晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰:

14.04±0.2°, 16.28±0.2°, 16.70±0.2°, 17.73±0.2°, 18.18±0.2°, 20.29±0.2°, 23.40±0.2°, 25.95±0.2°。

8.根据权利要求7所述式(II)化合物的C晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-3所示。

9.式(III)化合物的D晶型,其中,所述D晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰:

4.47±0.2°, 9.80±0.2°, 10.67±0.2°, 13.05±0.2°, 16.30±0.2°, 16.78±0.2°, 17.65±0.2°, 17.82±0.2°。

10.根据权利要求9所述式(III)化合物的D晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-4所示。

11.式(IV)化合物的E晶型,其中,所述E晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰:

4.71±0.2°, 12.30±0.2°, 16.26±0.2°, 16.80±0.2°, 19.80±0.2°, 23.70±0.2°, 25.65±0.2°, 26.22±0.2°。

12.根据权利要求11所述式(IV)化合物的E晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-5所示。

13.式(IV)化合物的F晶型,其中,所述F晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰:

5.79±0.2°, 9.75±0.2°, 14.03±0.2°, 15.67±0.2°, 17.46±0.2°, 18.86±0.2°, 20.42±0.2°, 20.99±0.2°。

14.根据权利要求13所述式(IV)化合物的F晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-6所示。

15.式(V)化合物的G晶型,其中,所述G晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰:

4.59±0.2°, 12.24±0.2°, 15.93±0.2°, 16.66±0.2°, 18.46±0.2°, 19.72±0.2°, 22.10±0.2°, 23.56±0.2°。

16.根据权利要求15所述式(V)化合物的G晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-7所示。

17.式(V)化合物的H晶型,其中,所述H晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2θ角处具有特征衍射峰:

5.85±0.2°, 8.80±0.2°, 9.87±0.2°, 12.47±0.2°, 14.06±0.2°, 17.62±0.2°, 18.70±0.2°, 20.58±0.2°。

18.根据权利要求17所述式(V)化合物的H晶型,其X射线粉末衍射图谱解析数据如表-8所示。

19.根据权利要求3~18任意一项所述晶型的制备方法,包括将自由碱与酸接触、洗涤和干燥。

20.根据权利要求1所述的化合物或权利要求3~7任意一项所述晶型在制备治疗脑卒中或癫痫的药物中的应用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2017/095762**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 461/00 (2006.01) i; C07D 519/00 (2006.01) i; A61K 31/4375 (2006.01) i; A61P 9/10 (2006.01) i; A61P 25/08 (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)

C07D461/-; C07D519/-; A61K31/-; A61P9/-; A61P25/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN: HARBIN PHARMACEUTICAL GROUP TECHNOLOGY CENTER, diaza, benzofluoranthrene, cerebral apoplexy, epilepsy, 1983036-04-9 structure search

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2016/124129 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.), 11 August 2016 (11.08.2016), description, page 7, paragraph 2, page 11, antepenultimate paragraph and pages 42-43, embodiment 29	1-20
A	WO 2013/076646 A1 (RICHTER GEDEON NYRT.), 30 May 2013 (30.05.2013), the whole document	1-20
A	EP 0268245 A2 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.), 25 May 1988 (25.05.1988), the whole document	1-20

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  
12 October 2017 (12.10.2017)

Date of mailing of the international search report  
**26 October 2017 (26.10.2017)**

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  
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

**LIU, Hongyan**

Telephone No.: (86-10) **82246696**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2017/095762**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2016/124129 A1	11 August 2016	AU 2016214802 A1	14 September 2017
		TW 201639836 A	16 November 2016
WO 2013/076646 A1	30 May 2013	HU 1100641 A2	28 June 2013
		HU 230482 B1	28 July 2016
EP 0268245 A2	25 May 1988	JP S63126878 A	30 May 1988
		EP 0268245 A3	31 May 1989

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/095762

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 461/00(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 25/08(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>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D461/-; C07D519/-; A61K31/-; A61P9/-; A61P25/-</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>CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN; 哈药集团技术中心, 二氮杂, 苯并荧蒹, 癫痫, 脑卒中, diaza, benzofluoranthrene, cerebral apoplexy, epilepsy, 1983036-04-9, structure search</p>														
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2016/124129 A1 (南京明德新药研发股份有限公司) 2016年 8月 11日 (2016 - 08 - 11) 说明书第7页第2段、第11页倒数第3段、第42-43页实施例29</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013/076646 A1 (RICHTER GEDEON NYRT.) 2013年 5月 30日 (2013 - 05 - 30) 全文</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 0268245 A2 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) 1988年 5月 25日 (1988 - 05 - 25) 全文</td> <td>1-20</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2016/124129 A1 (南京明德新药研发股份有限公司) 2016年 8月 11日 (2016 - 08 - 11) 说明书第7页第2段、第11页倒数第3段、第42-43页实施例29	1-20	A	WO 2013/076646 A1 (RICHTER GEDEON NYRT.) 2013年 5月 30日 (2013 - 05 - 30) 全文	1-20	A	EP 0268245 A2 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) 1988年 5月 25日 (1988 - 05 - 25) 全文	1-20
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
PX	WO 2016/124129 A1 (南京明德新药研发股份有限公司) 2016年 8月 11日 (2016 - 08 - 11) 说明书第7页第2段、第11页倒数第3段、第42-43页实施例29	1-20												
A	WO 2013/076646 A1 (RICHTER GEDEON NYRT.) 2013年 5月 30日 (2013 - 05 - 30) 全文	1-20												
A	EP 0268245 A2 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) 1988年 5月 25日 (1988 - 05 - 25) 全文	1-20												
<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>“&amp;” 同族专利的文件</p>														
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期													
2017年 10月 12日	2017年 10月 26日													
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员													
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	刘红彦													
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)82246696													

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/095762

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	2016/124129	A1	2016年 8月 11日	AU	2016214802	A1	2017年 9月 14日
				TW	201639836	A	2016年 11月 16日
WO	2013/076646	A1	2013年 5月 30日	HU	1100641	A2	2013年 6月 28日
				HU	230482	B1	2016年 7月 28日
EP	0268245	A2	1988年 5月 25日	JP	S63126878	A	1988年 5月 30日
				EP	0268245	A3	1989年 5月 31日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)