(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
2025 年 7 月 3 日 (03.07.2025)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2025/140288 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4725* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/142224

(22) 国际申请日: 2024 年 12 月 25 日 (25.12.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202311793880.8 2023年12月25日 (25.12.2023) CN
202410632343.3 2024年5月21日 (21.05.2024) CN
202411278236.1 2024年9月12日 (12.09.2024) CN

(71) 申请人: 上海森辉医药有限公司 **(SHANGHAI SENHUI MEDICINE CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层 201203 (CN)。 上海盛迪医药有限公司 **(SHANGHAI SHENGDI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江镇海科路1288号 201210 (CN)。 江苏恒瑞医药股份有限公司**(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号 222047 (CN)。

(72) 发明人: 黄建**(HUANG, Jian)**; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层 201203 (CN)。 祝令建**(ZHU, Lingjian)**; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层 201203 (CN)。 孟丽娟**(MENG, Lijuan)**; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层 201203 (CN)。 管忠俊**(GUAN, Zhongjun)**; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层 201203 (CN)。 吴渊**(WU, Yuan)**; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层 201203 (CN)。 纵海潮**(ZONG, Haichao)**; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层 201203 (CN)。 武琦梅**(WU, Qimei)**; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司**(GE CHENG & CO., LTD.)**; 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼10层 100738 (CN)。

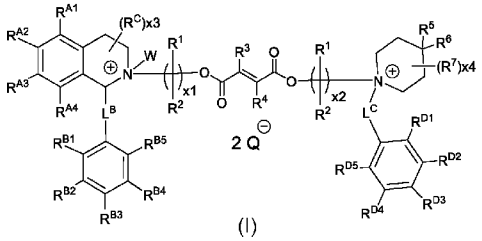
(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, 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))。

(54) **Title:** TETRAHYDROISOQUINOLINE AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种四氢异喹啉及其药物用途



(I)

(57) **Abstract:** The present disclosure relates to tetrahydroisoquinoline and a pharmaceutical use thereof. Specifically, the present disclosure relates to a compound represented by formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The definition of each substituent is as defined in the description.

(57) 摘要: 本公开涉及一种四氢异喹啉及其药物用途。具体而言，本公开涉及一种式I所示化合物或其药用盐，各取代基定义如说明书中定义。

WO 2025/140288 A1

一种四氢异喹啉及其药物用途

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种四氢异喹啉及其药物用途。

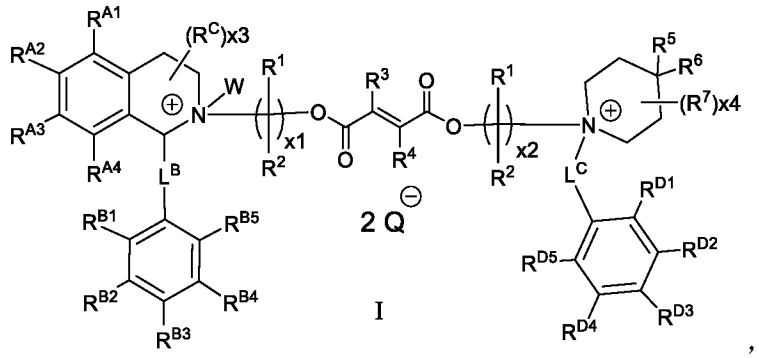
背景技术

神经肌肉阻滞剂(Neuromuscular-blocking drugs，NMBD)在麻醉学领域扮演着重要角色，可根据作用机理和效果分为非去极化性和去极化性两类。非去极化性药物（例如维库溴铵）通过竞争性地结合神经-肌肉接头的胆碱受体，阻断乙酰胆碱的作用，导致肌肉麻痹。而去极化性药物（如琥珀卡因）则干扰神经末梢细胞膜的电位，阻止肌肉正常收缩。

WO2014005122 公开了一系列非去极化的超短效、短效、中效的神经肌肉阻滞剂，其中由所述药剂诱导的神经肌肉阻滞(NMB)是可逆的，例如可通过施用半胱氨酸或相关化合物进行逆转。

发明内容

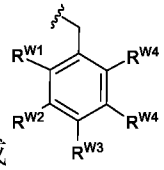
本公开（The disclosure）提供了式 I 所示的化合物或其可药用盐，



I

，

其中：

W 选自-C($R^aR^bR^c$)或；

$Q^{\ominus}$各自独立地选自药学上可接受的阴离子；

R^3、R^4 各自独立地选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

L^B、L^C 各自独立地选自-C($R^aR^bR^c$)或亚烷基，所述的亚烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

当 L^B 为-C($R^aR^bR^c$)时，则不存在具有 R^{B1}~R^{B5} 取代基的苯基；

当 L^C 为-C($R^aR^bR^c$)时，则不存在具有 R^{D1}~R^{D5} 取代基的苯基；

R^1、R^2、R^7、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^C、R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{W1}、R^{W2}、R^{W3}、R^{W4}、R^{W5}、R^a、R^b、R^c 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、-C(O)-C_{1-6} 烷基、-C(O)-C_{1-6} 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者，R^1 和 R^2 与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者，任意两个相邻的 R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、-CH_2-O-CH_2-，

或者，任意两个相邻的 R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、-CH_2-O-CH_2-，

或者，任意两个相邻的 R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、-CH_2-O-CH_2-，

或者，任意两个相邻的 R^{W1}、R^{W2}、R^{W3}、R^{W4}、R^{W5} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、-CH_2-O-CH_2-；

R^5、R^6 不能同时为氢，各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、-C(O)-C_{1-6} 烷基、-C(O)-C_{1-6} 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者，R^5 和 R^6 与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

x1 选自 1、2、3、4、5、6；

x2 选自 1、2、3、4、5、6；

x3 选自 0、1、2、3、4、5；

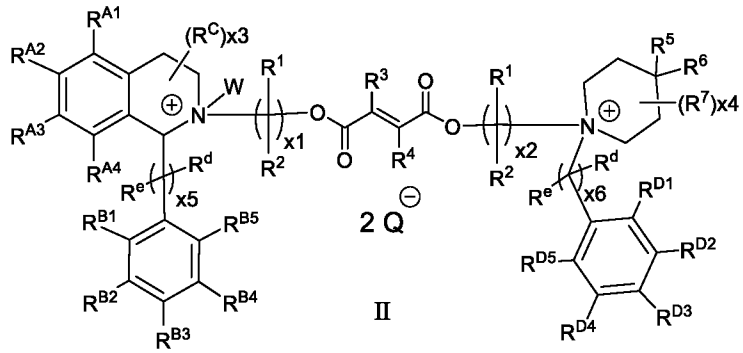
x4 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8。

在一些实施方案中，其中 L^C 为亚烷基，所述的亚烷基任选地被一个或多个卤

素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代，所述的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

在一些实施方案中，其中L^B为亚烷基，所述的亚烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代，所述的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

在一些实施方案中，其中式I所示的化合物选自式II所示的化合物或其可药用盐，



II

，

R^d、R^e各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷氧基、甲磺酰基、3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者，R^d和R^e与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

x5选自1、2、3、4、5、6；

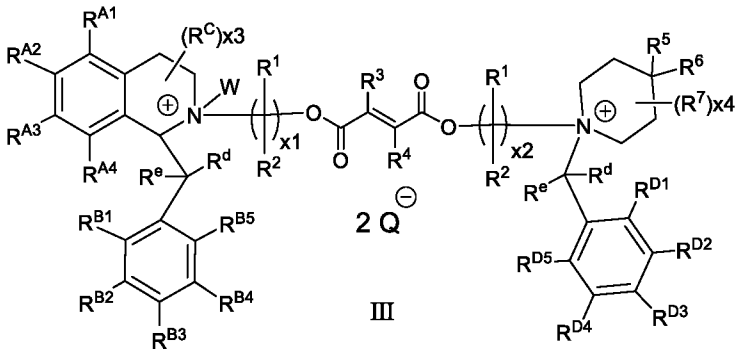
x6选自1、2、3、4、5、6；

W、$Q^{\ominus}$、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^C、R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、x1、x2、x3、x4如前述中所定义。

在一些实施方案中，其中x5为1。

在一些实施方案中，其中x6为1。

在一些实施方案中，其中式I所示的化合物选自式III所示的化合物或其可药用盐，



III

，

W、$Q^{\ominus}$、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^C、R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、x1、x2、x3、x4、R^d、R^e如前述中所定义。

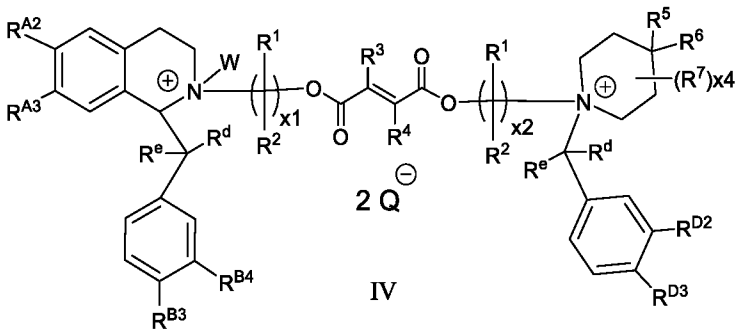
在一些实施方案中，其中 x3 为 0。

在一些实施方案中，其中 R^{A1}、R^{A4}均为氢。

在一些实施方案中，其中 R^{B1}、R^{B2}、R^{B5}均为氢。

在一些实施方案中，其中 R^{D1}、R^{D4}、R^{D5}均为氢。

在一些实施方案中，其中式 I 所示的化合物选自式IV所示的化合物或其可药用盐，



IV

，

W、$Q^{\ominus}$、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{A2}、R^{A3}、R^{B3}、R^{B4}、R^{D2}、R^{D3}、x1、x2、x4、R^d、R^e如前述中所定义。

在一些实施方案中，其中 R^{A2}、R^{A3}各自独立地选自氢、C_{1-6}烷氧基。在一些实施方案中，其中 R^{A2}、R^{A3}各自独立地选自氢、甲氧基、乙氧基、丙氧基。在一些实施方案中，其中 R^{A2}、R^{A3}各自独立地选自氢、甲氧基。

在一些实施方案中，其中 R^{B3}、R^{B4}各自独立地选自氢、C_{1-6}烷氧基。在一些实施方案中，其中 R^{B3}、R^{B4}各自独立地选自氢、甲氧基、乙氧基、丙氧基。在一些实施方案中，其中 R^{B3}、R^{B4}各自独立地选自氢、甲氧基。

在一些实施方案中，其中 R^{D2}、R^{D3}各自独立地选自氢、卤素、-C(O)-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、甲磺酰基。在一些实施方案中，其中 R^{D2}、R^{D3}各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、-C(O)-甲基、-C(O)-乙基、甲氧基、乙氧基、甲磺酰基。在一些实施方案中，其中 R^{D2}、R^{D3}各自独立地选自氢、氟、溴、-C(O)-乙基、甲氧基、甲磺酰基。

在一些实施方案中，其中 R^1、R^2 均为氢。

在一些实施方案中，其中 R^3、R^4 均为氢。

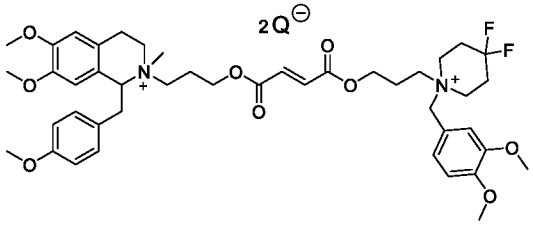
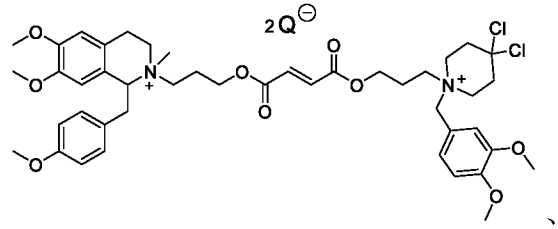
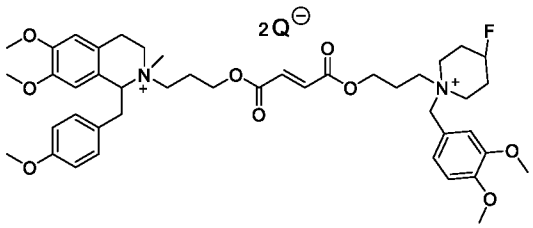
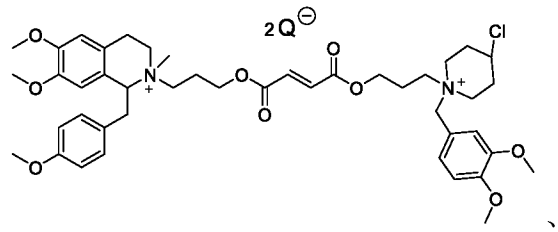
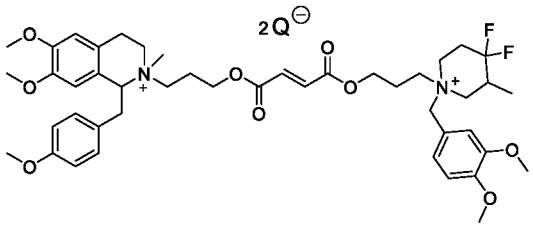
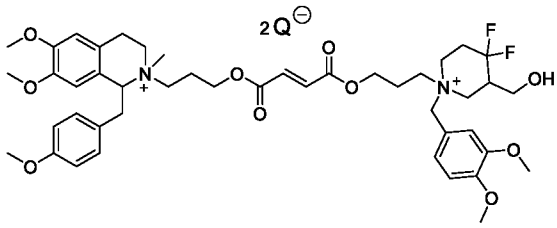
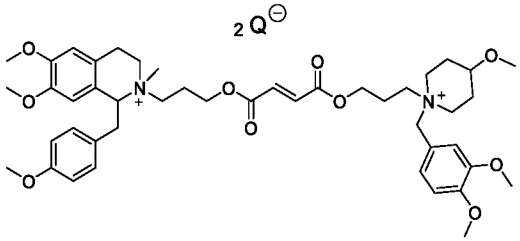
在一些实施方案中，其中 x1 为 3。

在一些实施方案中，其中 x2 为 3。

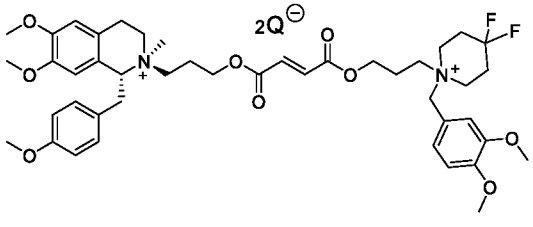
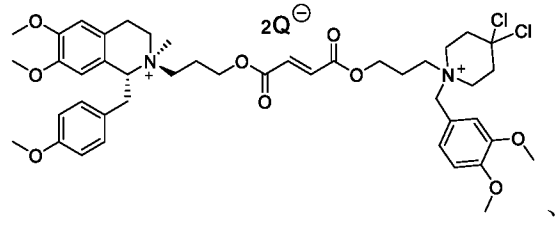
在一些实施方案中，其中 W 为甲基。

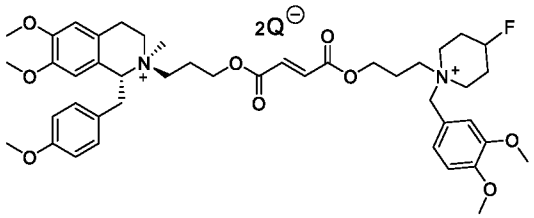
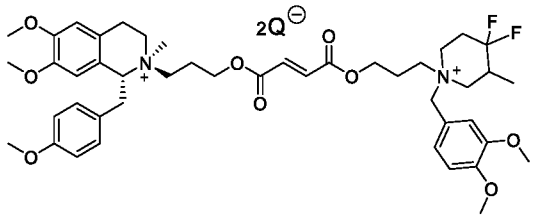
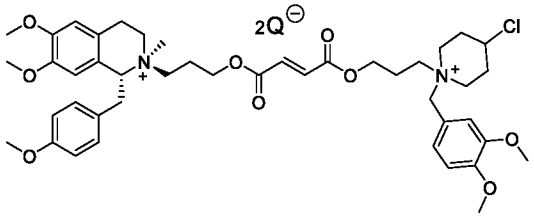
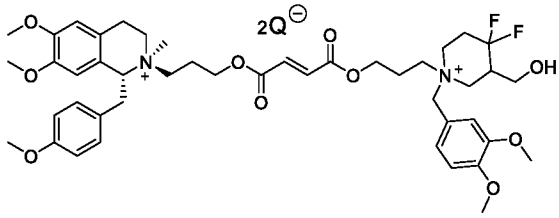
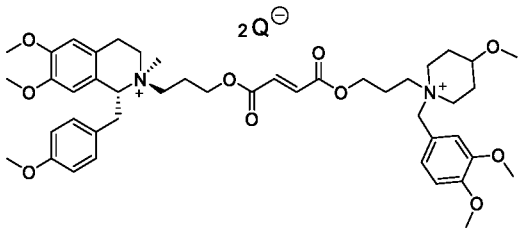
在一些实施方案中，其中 R^5、R^6 不能同时为氢，各自独立地选自氢、卤素、C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中，其中 R^5、R^6 不能同时为氢，各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基。在一些实施方案中，其中 R^5、R^6 不能同时为氢，各自独立地氢、氟、氯、溴、碘、甲氧基。

在一些实施方案中，其中式 I 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，


、

、

、

、

、

或

，$Q^{\ominus}$ 如前述中所定义。

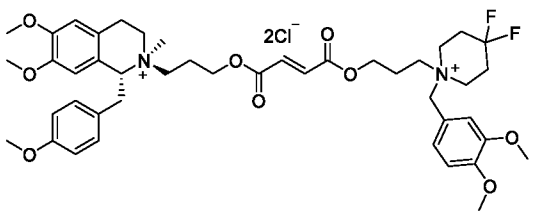
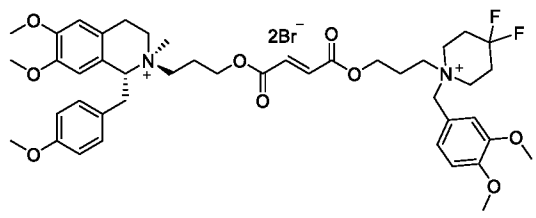
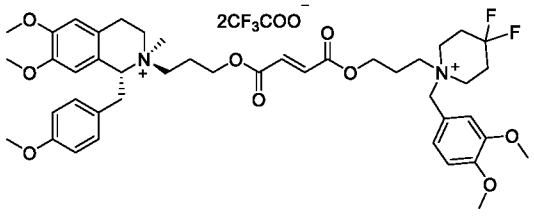
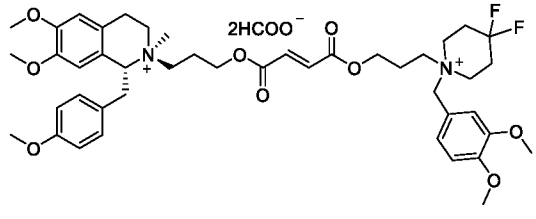
在一些实施方案中，其中式 I 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，

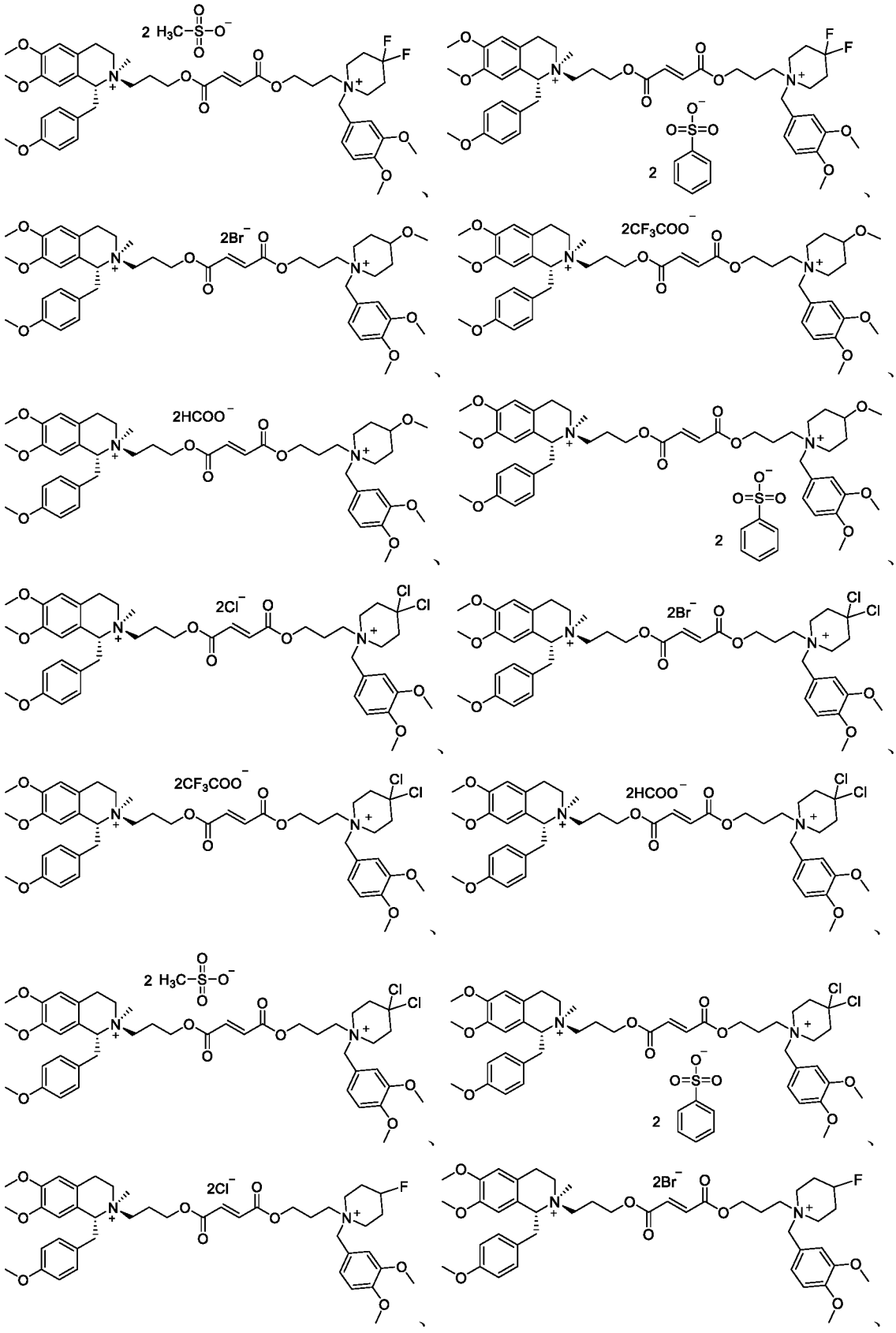

、

、

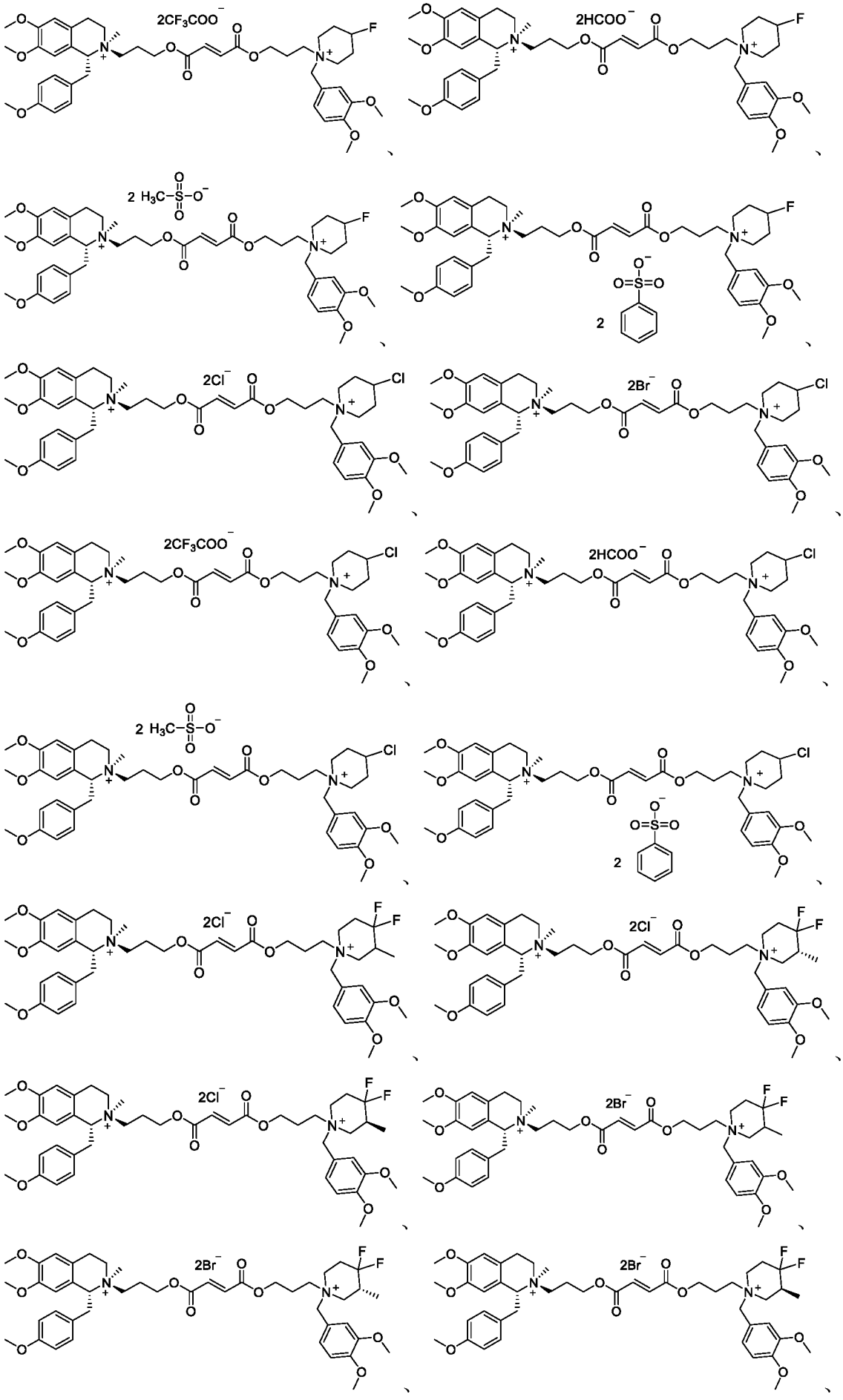

、

、

、

或

，$Q^{\ominus}$如前述中所定义。

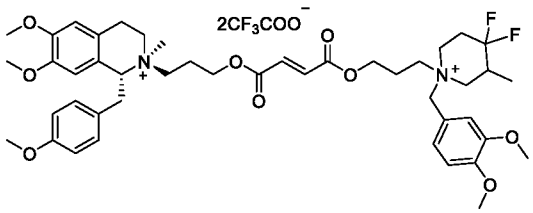
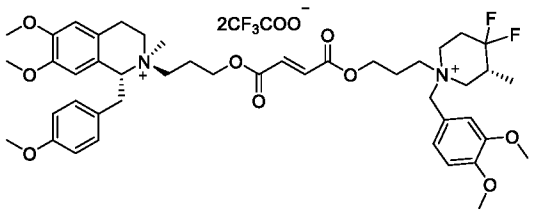
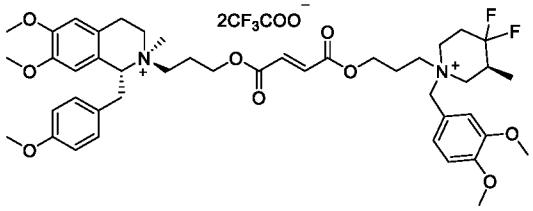
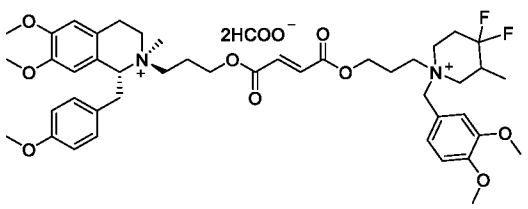
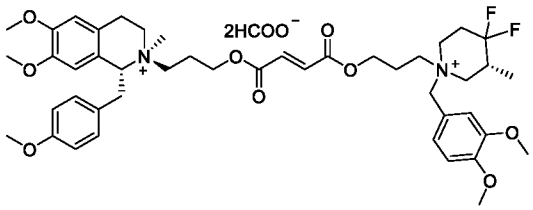
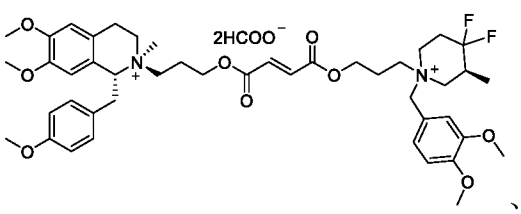
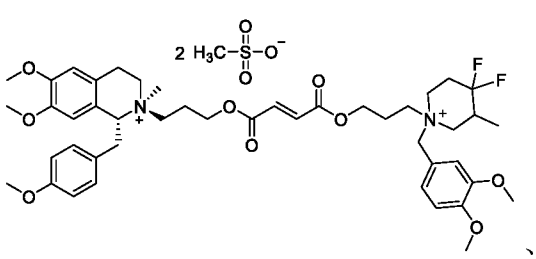
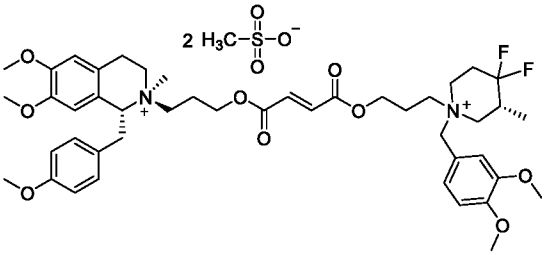
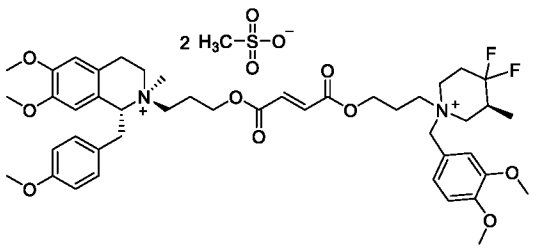
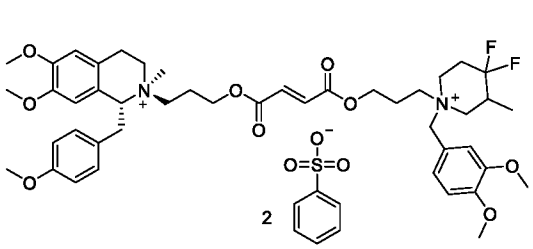
在一些实施方案中，其中$Q^{\ominus}$各自独立地选自卤素离子、醋酸根、甲酸根、苯甲酸根、苯磺酸根、樟脑磺酸根、柠檬酸根、乙二磺酸根、富马酸根、葡庚糖酸根、葡糖酸根、葡萄糖醛酸根、羟乙磺酸根、乳酸根、乳糖醛酸根、十二烷基硫酸根、苹果酸根、马来酸根、甲磺酸根、萘甲酸根、萘磺酸根、硝酸根、硬脂酸根、油酸根、草酸根、双羟萘酸根、磷酸根、磷酸氢根、磷酸二氢根、聚半乳糖醛酸根、琥珀酸根、硫酸根、磺基水杨酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、三氟乙酸根。在一些实施方案中，其中$Q^{\ominus}$各自独立地选自氯离子、溴离子、氟离子、碘离子、三氟乙酸根、甲酸根、甲磺酸根、苯磺酸根。在一些实施方案中，其中$Q^{\ominus}$各自独立地选自氯离子、溴离子、三氟乙酸根、甲酸根、甲磺酸根、苯磺酸根。

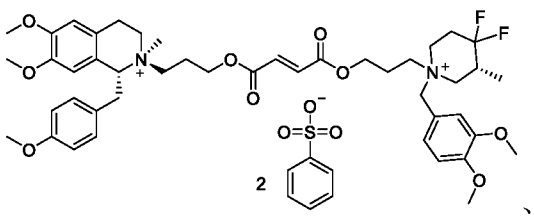
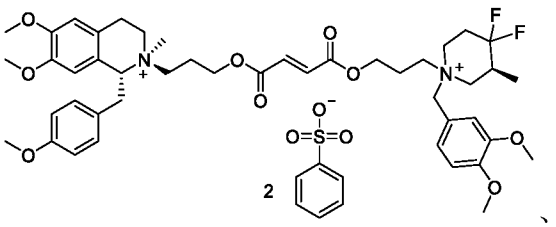
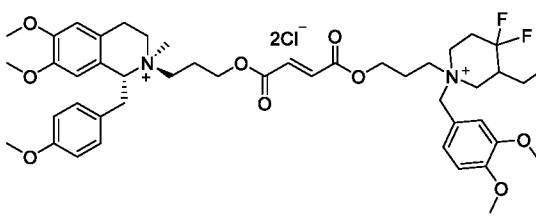
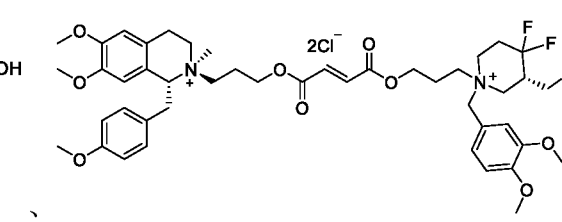
在一些实施方案中，其中式I所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，

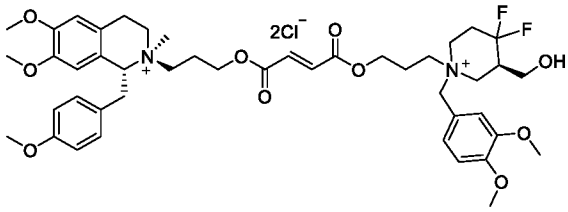
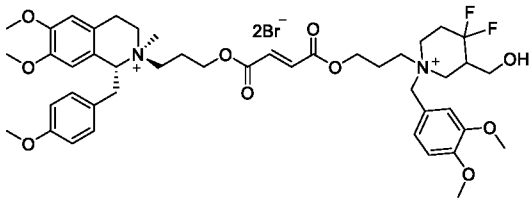
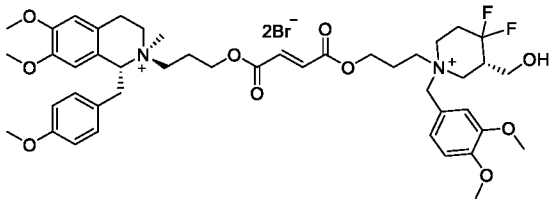
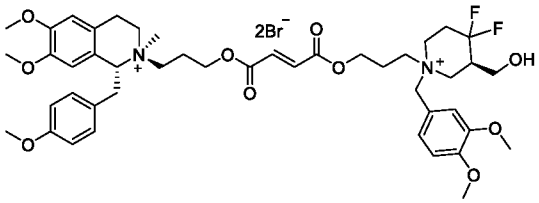
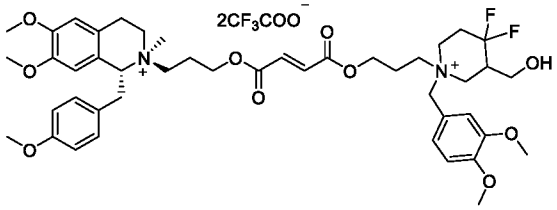
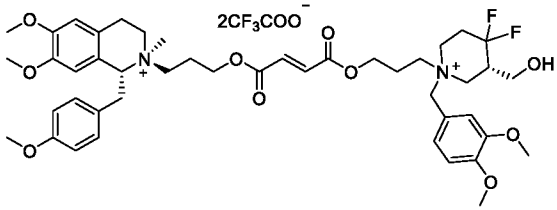
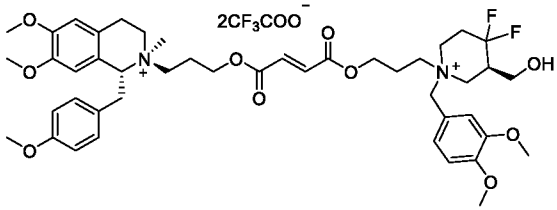
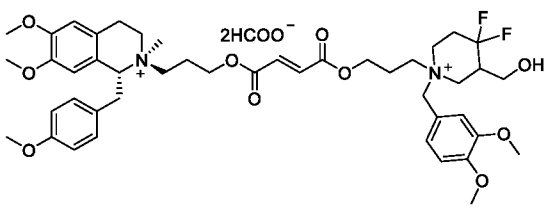
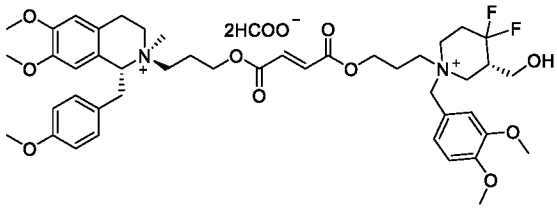
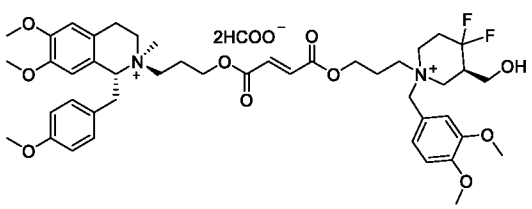
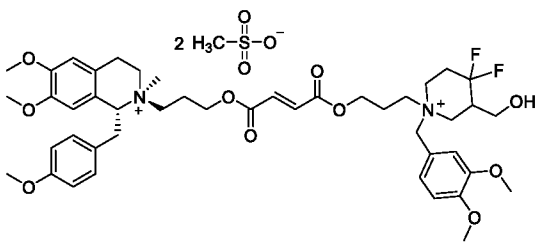
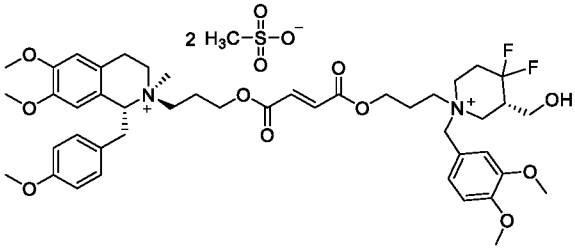
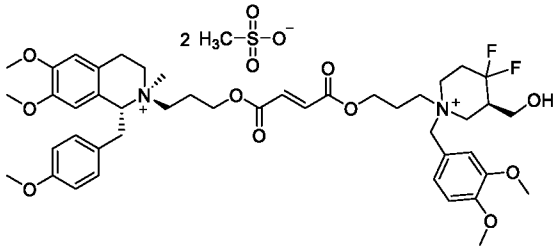
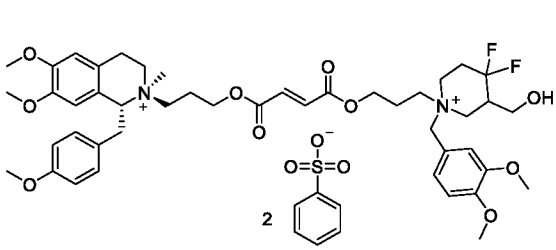
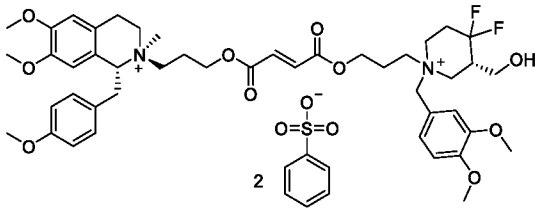
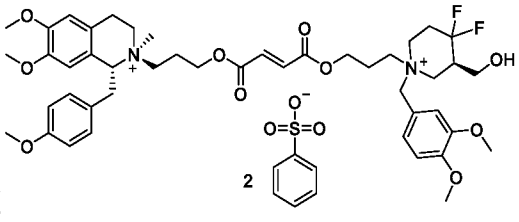

、

、

、

、





或

本公开还提供前述化合物或其可药用盐的同位素取代物。在一些实施方案中，所述同位素取代物为氘代物。

在一些实施方案中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01-99.99%的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1-99.9%的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5%的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99%的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98%的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98%的药学上可接受的赋形剂。

本公开还提供了前述化合物或其可药用盐或前述药物组合物在制备用于神经肌肉阻滞的药物中的用途。

在某些实施方式中，所述神经肌肉阻滞的药物诱发的神经肌肉传导阻滞可以被神经肌肉阻滞剂拮抗剂所逆转。所述的神经肌肉阻滞剂拮抗剂例如 L-半胱氨酸、D-半胱氨酸或其混合物；N-乙酰半胱氨酸；谷胱甘肽；同型半胱氨酸；蛋氨酸；S-腺苷甲硫氨酸；或青霉胺；或上述化合物的组合。

本公开进一步提供一种用于治疗目的的诱导哺乳动物神经肌肉阻滞的方法，其包括向哺乳动物施用有效量的本公开所述的化合物或其可药用盐或含有其的药物组合物，所述哺乳动物可以为人或非人哺乳动物，所述哺乳动物可以进行全身麻醉，所述治疗目的可包括外科手术。

在某些实施方式中，所述方法还可包括逆转哺乳动物神经肌肉传导阻滞的步骤，包括向哺乳动物施用神经肌肉阻滞剂拮抗剂。所述的神经肌肉阻滞剂拮抗剂例如 L-半胱氨酸、D-半胱氨酸或其混合物；N-乙酰半胱氨酸；谷胱甘肽；同型半胱氨酸；蛋氨酸；S-腺苷甲硫氨酸；或青霉胺；或上述化合物的组合。

本公开进一步提供一种试剂盒，其包含本公开所述的化合物或其可药用盐或含有其的药物组合物。在某些实施方式中，所述试剂盒还可包含神经肌肉阻滞剂拮抗剂。

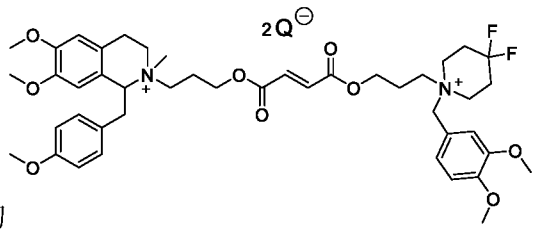
本公开中所述化合物可药用盐可选自无机盐或有机盐。所述的无机盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐或硫酸盐；所述的有机盐选自乙酸盐、三氟乙酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、枸杞酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐或乳

酸盐。

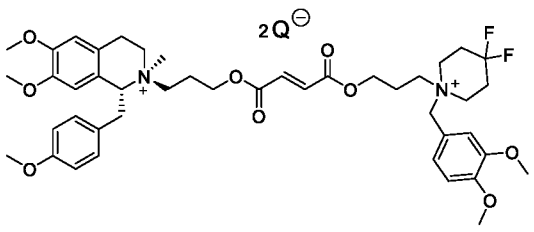
本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

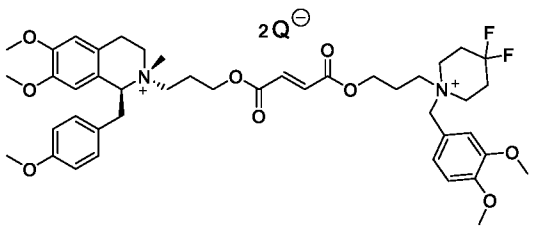
本公开所述化合物的化学结构中，键“ ／ ”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“ ／ ”可以为“ ····· ”或“ ▬ ”，或者同时包含“ ····· ”和“ ▬ ”两种构型。例如本公开化合物



，可以是以下构型的任意一种，或者同时包含以下两种构型，

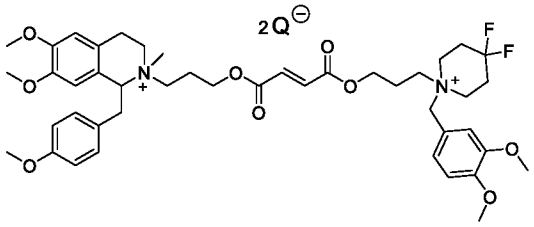


、

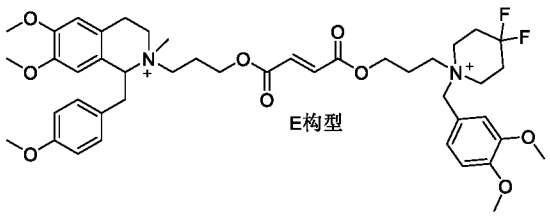


。

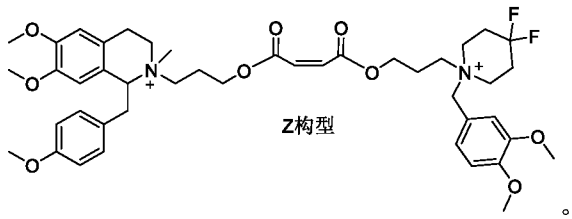
本公开所述化合物的化学结构中，键“ ═ ”并未指定构型，即可以为 Z 构型或 E 构型，或者同时包含两种构型。例如本公开化合物



，可以是以下构型的任意一种，或者同时包含以下两种构型，



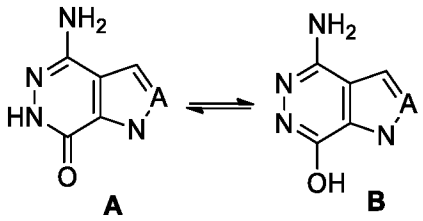
、



。

虽然为简便起见将全部上述结构式画成某些异构体形式，但是本公开可以包括所有的异构体，如互变异构体、几何异构体、非对映异构体、外消旋体和对映异构体。

术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间。



本公开中的所有化合物可以被画成 A 型或 B 型。所有的互变异构形式在本公开的范围内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{123}I、^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

除另有说明，当一个位置被特别地指定为氘（D）时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度（其为 0.015%）至少 1000 倍的丰度的氘（即，至少 10%的氘掺入）。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘、至少 2000 倍的丰度的氘、至少 3000 倍的丰度的氘、至少 4000 倍的丰度的氘、至少 5000 倍的丰度的氘、至少 6000 倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替

换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

“任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在，该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

相较于对照化合物，本公开化合物在体内药效方面、安全窗口方面均具有显著优势。

术语解释：

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、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。

本公开中所述“有效量”或“治疗有效量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化：如待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

术语“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 6 个碳原子的直链和支链基团。所述的烷基包含但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选一个或多个以下基团，包含但不限于卤素、羟基、氧代、氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基、6 至 10 芳基或 5 至 10 杂芳基，所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选被一个或多个卤素、羟基、氨基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基所取代。

术语“环烷基”或“碳环”，指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 10 个碳原子。单环环烷基实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

环烷基或碳环可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选一个或多个以下基团，包括但不限于卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

术语“杂环烷基”、“杂环基”或“杂环”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 6 至 10 个环原子。单环杂环烷基的实例包括但不限于哌嗪环、哌啶环、环氮乙烷环、环氧乙烷环、环硫乙烷环、噁丁环、吖丁啶环、噻丁环、四氢吡咯环、四氢呋喃环、四氢噻吩环、哌啶环、四氢吡喃环、四氢噻喃环等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的杂环烷基。

杂环烷基、杂环基或杂环可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，包括但不限于卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

术语“芳基”或“芳环”是指在各个环中至多 7 个原子的任何稳定的、单环或双环碳环，其中至少一个环为芳族的。此类芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、联苯基或联萘基。如无特殊说明，芳基或芳环可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，包括但不限于卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

术语“杂芳基”或“杂芳环”表示在各个环中至多 7 个原子的稳定的单环或双环，其中至少一个环为芳族且至少一个环含有选自 O、N 和 S 的 1 至 4 个杂原子。在本定义范围内的杂芳环包括但不限于吡啶环、噻嗪环、嘧啶环、哒嗪环、呋喃环、吡咯环、噻吩环、咪唑环、吡唑环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、苯并呋喃环、异苯并呋喃环、异吲哚环、吲哚环、苯并噻吩环、苯并咪唑环、吲唑环、苯并噁唑环、苯并异噁唑环、嘌呤环、苯并噻唑环、喹啉环、异喹啉环、喹唑啉环，喹唑啉酮环、硫代喹唑啉酮环。如无特殊说明，杂芳基或杂芳环可以是取代的或未取代的。

杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，包括但不限于卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的实例包括但不限于：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或

多个以下基团，包括但不限于：卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH。

术语“氨基”指-NH_2。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO_2。

术语“氧代基”或“氧代”指“=O”。

术语“硫代基”或“硫代”指“=S”。

术语“羰基”指C=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“卤代”是指被一个或多个选自氟、氯、溴、碘的原子取代。

术语“一价基团”是指一个化合物从“形式上”消除一个单价的原子或基团。

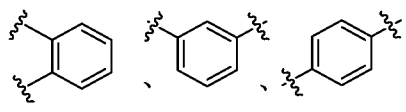
术语“亚基”则是指化合物从“形式上”消除两个单价或一个双价形成的原子或原子团。

术语“亚烷基”表示烷烃分子中去除 2 个氢原子后余下的部分，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链亚基团。含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基，示例包含但不限于：亚甲基（-CH_2-）、亚乙基（如-CH_2CH_2-或-$CH(CH_3)$-）。如无特殊说明，亚烷基可以是取代的或未取代的。

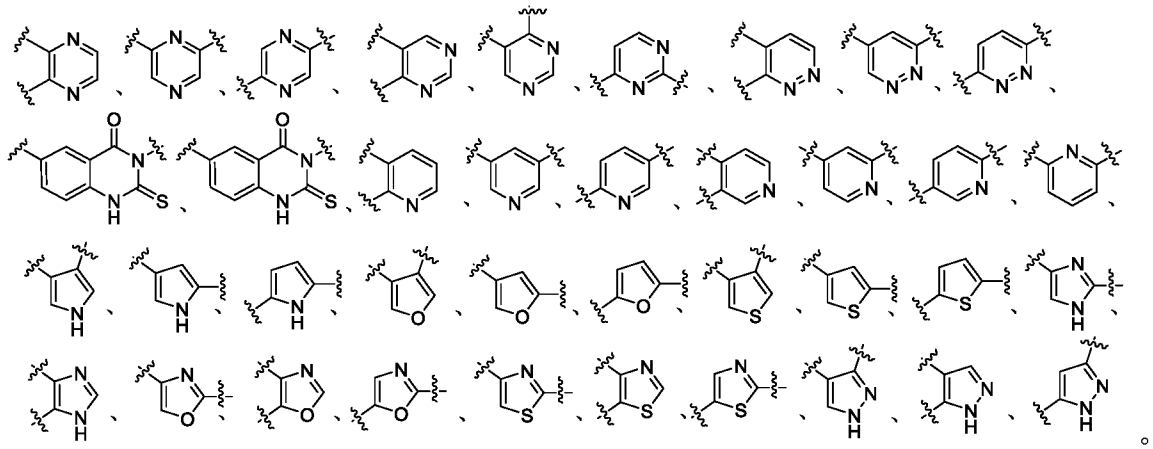
术语“杂亚烷基”指亚烷基中的一个或多个-CH_2-被选自 N、O 和 S 的杂原子所替代，其中所述的亚烷基如上所定义。如无特殊说明，杂亚烷基可以是取代的或未取代的。

术语“亚环烷基”是指具有 2 个通过从母体环烷基的同一个或两个不同碳原子上除去两个氢原子衍生出的一价基团中心。所述的亚环烷基示例包括但不限于亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基和亚环己基。其中，环烷基的定义如上所述。

术语“亚杂环基”是指具有两个一价基团中心的杂环基，所述一价基团中心是通过从母体杂环的同一个或两个不同碳原子上除去两个氢原子、通过从母体杂环的两个氮原子上除去两个氢原子、或通过从母体杂环的氮原子上除去氢原子和从碳原子上除去氢原子衍生出的。所述的亚杂环基示例包括但并不限于，哌啶-1,4-二基，哌嗪-1,4-二基，四氢呋喃-2,4-二基，四氢呋喃-3,4-二基，氮杂环丁烷-1,3-二基，吡咯烷-1,3-二基。其中，杂环基的定义如上所述。

术语“亚芳基”是指具有 2 个通过从母体芳基的同一个或两个不同碳原子上除去两个氢原子衍生出的一价基团中心。所述的亚芳基示例包括但不限于。其中，芳基的定义如上所述。

术语“亚杂芳基”是指杂芳基体系具有两个连接点与分子其余部分相连。所述的亚杂芳的示例包括但不限于，



。

其中，杂芳基的定义如上所述。

术语“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1～3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。

附图说明

图 1：大鼠静脉 20 mg/kg 给药前后血浆组胺含量（* P<0.05；**P<0.01）

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开中，但这些实施例并非限制本公开中的范围。

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

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(Methanol-d_4)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

HPLC 的测定使用 Agilent1100 高压液相色谱仪，GAS15B DAD 紫外检测器，Water Vbridge C18 150*4.6mm 5um 色谱柱。

MS 的测定用 Agilent6120 三重四级杆质谱仪，G1315D DAD 检测器，Waters Xbridge C18 4.6*50mm,5um 色谱柱，以正/负离子模式扫描，质量扫描范围为 80~1200。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用硅胶板采用规格是 0.2mm±0.03mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm-0.5

mm。

快速柱纯化系统使用 Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO)或者 Isolara one（Biotage）。

正向柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目或 300~400 目硅胶为载体， 或者使用常州三泰预填预填超纯正相硅胶柱（40-63μm，60g，24g，40g，120g 或其它规格）。

本公开中的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自上海泰坦科技，ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)，毕得医药等公司。

实施例中无特殊说明，反应能够均在氮气氛下进行。

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

氢气是由上海全浦科学仪器公司 QPH-1L 型氢气发生仪制得。

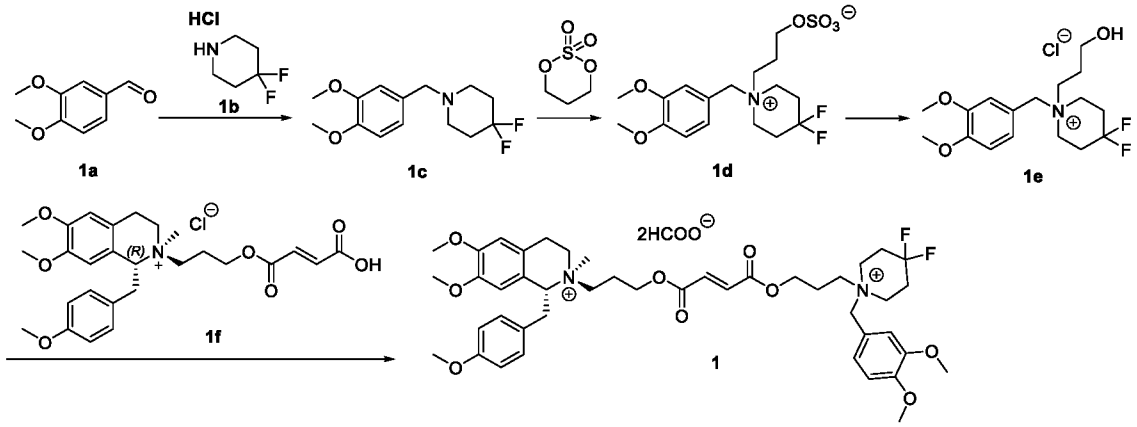
氮气氛或氢化氛通常抽真空，充入氮气或氢气，反复操作 3 次。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃～30℃。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1 化合物 1 的制备



步骤 1）

于 250 mL 的反应瓶中，称取化合物 1b (4.55 g, 28.89 mmol, 购自乐研)，加入二氯甲烷 (90 mL) 、三乙胺 (2.92 g, 28.89 mmol)、化合物 1a (3.2 g, 19.26 mmol, 购自乐研)、三乙酰氧基硼氢化钠 (12.24 g, 57.77 mmol) ，室温搅拌至反应完全。加入甲醇（9 mL）淬灭后加入饱和 $NaHCO_3$，二氯甲烷萃取（30mL×3），有机相合

并后无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩，经柱层析（PE/EtOAc=2:1）得到 4.8 g 化合物 1c (收率：92%) 。

MS (ESI): m/z 272.3 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (s, 1H), 6.84-6.74 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.53 (t, 4H), 2.04-1.94 (m, 4H)。

步骤 2）

于 100mL 的反应中，称取化合物 1c (2.4 g, 8.85 mmol) 、硫酸丙烯酯 (3.67 g, 26.54 mmol)，加入乙腈（20mL）， 油浴加热反应至反应完全。室温加入甲基叔丁基醚（90mL）打浆，过滤干燥得到 2.85g 化合物 1d (收率：78.7%) 。

MS (ESI): m/z 410.3 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.55-3.39 (m, 6H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H)。

步骤 3）

于 100mL 的反应中，称取化合物 1d (2.44 g, 5.96 mmol)，加入 MeOH (25 mL) 、浓硫酸 (93.58 mg, 953.49 μmol) ，加热反应至反应完全，冷却至室温，经过氯离子交换树脂洗脱，交换液浓缩，冻干，得到 2.4 g 化合物 1e（收率：122%）

MS (ESI): m/z 330.3 $[M-Cl^-]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20-7.18 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 3.64-3.61 (m, 4H), 3.54-3.50 (m, 2H), 2.55-2.44 (m, 4H), 2.20-2.14 (m, 2H)。

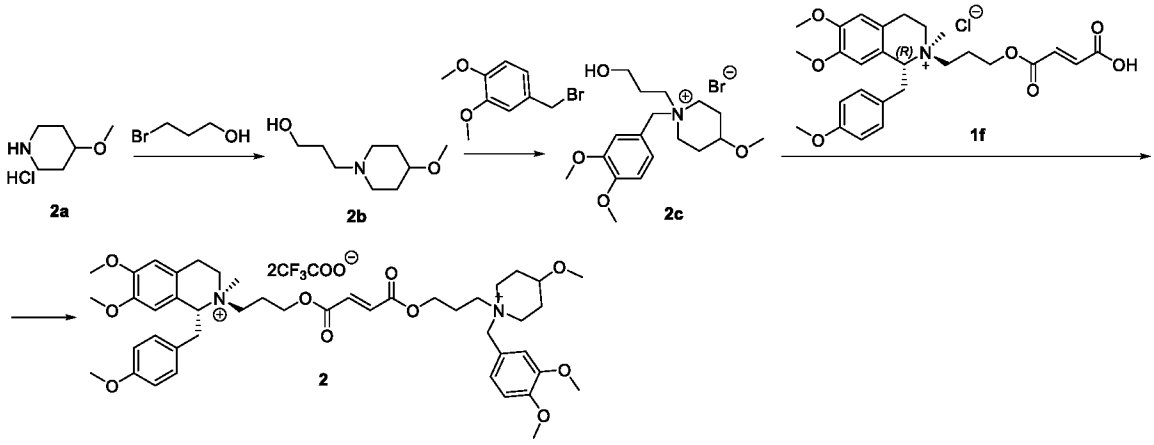
步骤 4）

于 100mL 的反应瓶中，称取化合物 1f (0.6 g, 1.24 mmol，采用专利 WO2014005122A2 公开方法制备而得)，加入 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL) 、化合物 1e (613.65 mg, 1.86 mmol) 、4-甲基吡啶 (226.91 mg, 1.86 mmol) 、HATU (706.22 mg, 1.86 mmol) ，室温反应至反应完全。反应液经过 HPLC（甲酸铵缓冲体系）制备纯化，冻干，得到 390mg 化合物 1 (收率：40%)。

MS (ESI): m/z 398.4 $[(M-2HCOO^-/2]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.88-6.79 (m, 5H), 6.76-6.71 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.01-4.91 (m ,2H), 4.69 (d, 1H), 4.43-4.30 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 4H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.67-3.59 (m, 4H), 3.57-3.45 (m, 3H), 3.38-3.30 (m, 6H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.80 (t, 1H), 2.71-2.54 (m, 2H), 2.46-2.30 (m, 4H), 2.25-2.16 (m, 1H)。

实施例 2 化合物 2 的制备



步骤 1）：

于 100 mL 的反应瓶中，称取化合物 2a（2.00 g，13.19 mmol, 购自乐研）、碳酸钾（5.47 g，39.57 mmol）、碘化钾（218 mg，1.31 mmol），加入丙酮（40 ml），滴加 3-溴丙醇（1.65 g，11.87 mmol），油浴加热至反应完全。抽滤，滤液浓缩，经柱层析（MeOH/DCM=1:10）得到 2.17g 化合物 2b（收率：94 %）。

MS (ESI): m/z 174.3 $[M+H]^+$。

步骤 2）：

于 100 mL 的反应瓶中，称取化合物 2b（1.00 g，5.77 mmol），溶于无水乙腈（40 mL）中，加入 3,4-二甲氧基苄基溴（1.33 g，5.77 mmol）。油浴加热至反应完全。滤液浓缩，经柱层析（MeOH/DCM=1：10）得到 1.29 g 化合物 2c（收率：55 %）。

MS (ESI): m/z 324.1 $[M-Br^-]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20-7.15 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.91-3.87 (m, 6H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 3H), 3.45-3.38 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 3H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H)。

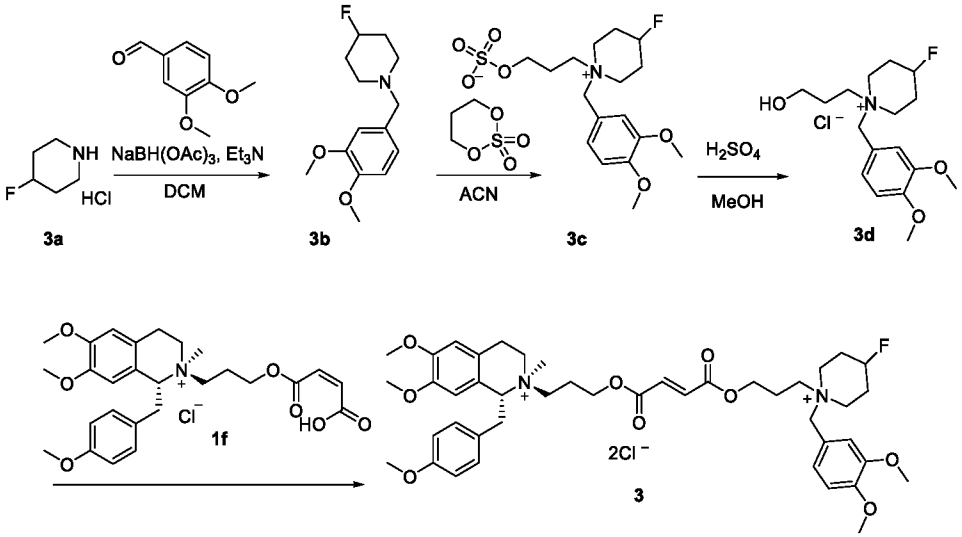
步骤 3）：

于 50 mL 的反应瓶中，称取化合物 1f（500 mg，961.50 μmol）、化合物 2c（584 mg，1.44 μmol）、HATU（549 mg，1.44 mmol）溶于无水 DMF（10 mL）中，加入 4-甲基吡啶（177 mg，1.45 mmol），室温搅拌反应至反应完全，反应液经过 HPLC 制备（三氟乙酸缓冲体系）得到 513 mg 化合物 2（收率：52 %）。

MS (ESI): m/z 395.4 $[(M-2CF_3COO^-)/2]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-6.95 (m, 5H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.72-6.60 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 2H), 4.30-4.23 (m, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 6H), 3.74-3.69 (m, 6H), 3.68-3.55 (m, 3H), 3.52-3.27 (m, 11H), 3.27-3.21 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 4H), 2.14-1.77 (m, 4H)。

实施例 3 化合物 3 的制备



步骤 1）化合物 3b 的制备

称取**化合物 3a**（2.18 g，15.62 mmol，购买于毕得），3,4-二甲氧基苯甲醛（2.00 g, 12.01 mmol）和三乙胺（1.22 g, 12.01 mmol）溶于二氯甲烷（40 mL），室温搅拌 1 小时。加入三乙酰氧基硼氢化钠（3.82 g, 18.02 mmol），加完后室温搅拌 18 小时。向反应液加入饱和碳酸钠溶液调节 pH 约为 8，分液，水相用二氯甲烷（40 mL）萃取一次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，正相纯化（0-30% EA in PE）得到**化合物 3b**（2.68 g，产率：88 %）。

MS (ESI): m/z = 254.2 $[M+H]^+$。

步骤 2）化合物 3c 的制备

称取**化合物 3b**（1.10 g, 4.34 mmol），溶于无水乙腈（10 mL）中，加入硫酸丙烯酯（1.80 g，13.03mmol）。加完后 65°C 搅拌 16 小时。反应液旋干，柱层析纯化（0-10% MeOH in DCM）得到**化合物 3c**（1.65 g，产率：97 %）。

MS (ESI): m/z = 392.3 $[M+H]^+$。

步骤 3）化合物 3d 的制备

称取**化合物 3c**（1.65 g, 4.22 mmol），溶于甲醇（16 mL）中，加入浓硫酸（42 mg, 428.26 μmol），加完后 60°C 搅拌 18 小时。反应液过氯离子交换树酯（甲醇为洗脱液）3 遍，旋干，加水冻干得到**化合物 3d**（1.28 g，产率：97 %）。

MS (ESI): m/z = 312.3 $[M-Cl^-]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.09 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1H), 5.02-4.79 (m, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 6H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.47-3.28 (m, 6H), 2.46-1.91 (m, 6H)。

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -180.24, -183.73。

步骤 4）化合物 3 的制备

称取**化合物 1f**（100 mg，192.30 μmol）溶于无水 DCM（2 mL）中，加入草酰

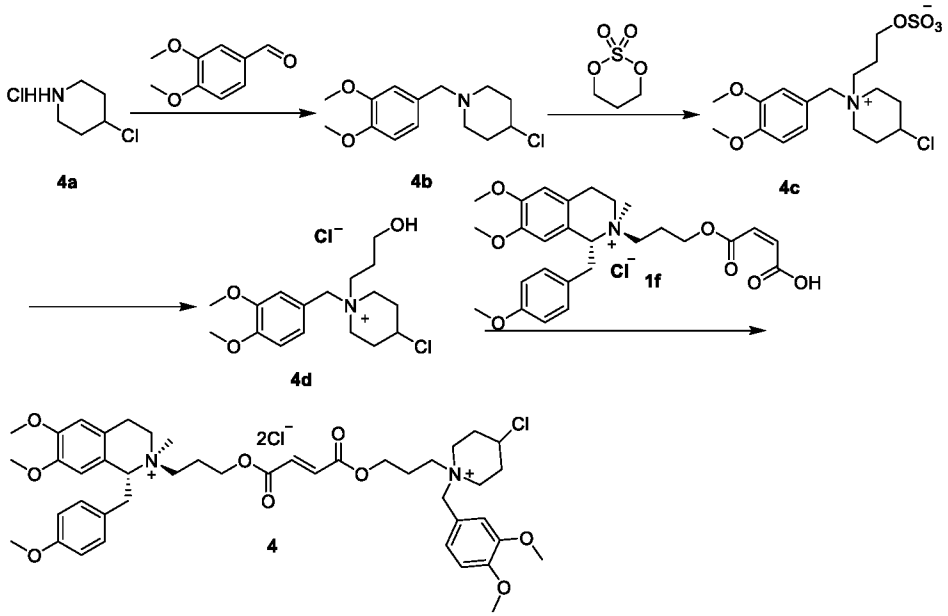
氯（122 mg，961.24 μmol），室温搅拌 3 小时。反应液减压浓缩，加二氯甲烷溶解（10 mL）后旋干，重复两遍，再加无水二氯甲烷（2 mL）溶解，缓慢滴加**化合物 3d**（54 mg，155.24 μmol）的无水二氯甲烷（2 mL）溶液，室温搅拌 18 小时。反相三氟乙酸体系制备得到**化合物 3**（50.4 mg，产率：26 %）。

MS (ESI): m/z = 389.4 $[(M-2Cl)/2]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17-6.95 (m, 5H), 6.93-6.77 (m, 3H), 6.75-6.59 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.04-4.82 (m, 1H), 4.66-4.52 (m, 3H), 4.32-4.23 (m, 2H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 6H), 3.75-3.69 (m, 6H), 3.50-3.28 (m, 13H), 3.21 (s, 3H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.44-1.96 (m, 8H)。

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -180.11, -183.95。

实施例 4 化合物 4 的制备



步骤 1）化合物 4b 的制备

将**化合物 4a**（1.21 g，7.82 mmol 购至毕得，批号 DTW951）和三乙胺（792 mg，7.82 mmol）溶在二氯甲烷（150 mL）中，室温搅拌 10 分钟。加入 3,4-二甲氧基苯甲醛（1.0 g，6.02 mmol，购至 Adamas，批号 P2040957），加完后室温继续反应 2 小时。加入三乙酰基硼氢化钠（1.91 g, 9.03 mmol），加完后室温反应过夜，停止反应。加入饱和碳酸钠溶液（100 ml），调至 pH=8 左右，分离有机相，水相再用 DCM（100 ml）萃取 2 次，合并有机相，干燥，旋干，柱层析纯化（0-30% EA/PE）洗脱，得到**化合物 4b**（1.1 g，产率：67.76%）。

MS (ESI): m/z = 270.2 $[M+H]^+$。

步骤 2）化合物 4c 的制备

将**化合物 4b**（1.1 g, 4.08 mmol） 和硫酸丙烯酯（1.69 g, 12.23 mmol）溶于乙腈（30 mL）中，加热至 65°C 反应过夜。停止反应，将反应液冷却至室温，减压浓缩，柱层析纯化（0-25% MEOH/DCM），得到**化合物 4c**（1.4 g，产率：84.17%）

MS (ESI): m/z = 408.2 $[M+H]^+$。

步骤 3）化合物 4d 的制备

将**化合物 4c**（1.4 g, 3.43 mmol）溶于甲醇（20 mL）中，加入浓硫酸（34 mg, 343 μmol），加完后加热至 60°C 反应过夜。停止反应，将反应液冷却至室温，用氯离子交换树脂（洗脱液为甲醇）交换 3 次，收集所有的甲醇溶液，减压浓缩至干，得到**化合物 4d**（1.05 g，产率：93.03%）。

MS (ESI): m/z = 328.3 $[M-Cl^-]^+$。

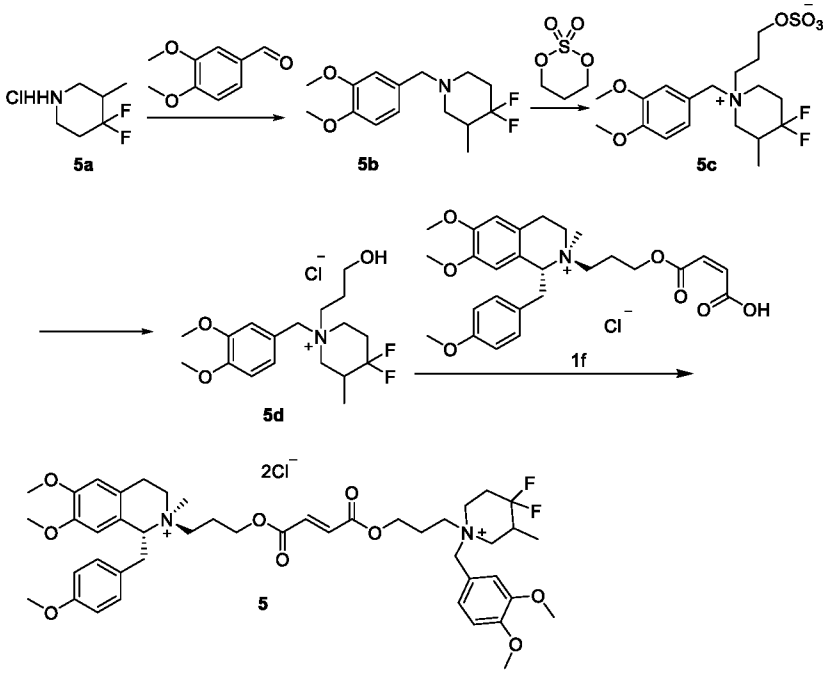
步骤 4）化合物 4 的制备

将**化合物 4d**（150 mg, 309 μmol）溶于 DMF（10 mL）中，加入 HATU（177 mg, 464 μmol）、**化合物 1f**（101 mg, 309 μmol）和 DIPEA （120 mg, 928.68 μmol），加完后室温搅拌过夜 。反应液经过 HPLC 制备（0.3% TFA/MeCN），得到**化合物 4**（38 mg，产率：15.44%）。

MS (ESI): m/z = 397.2 $[M-2Cl^-]^+/2$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28-7.16 (m, 1H), 7.11-6.98 (m, 5H), 6.87-6.82 (m, 3H), 6.67-6.66(m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.31-4.25 (m, 3H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.70 (s, 8H), 3.39-3.33 (m, 10H), 3.20 (s, 3H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 6H)。

实施例 5 化合物 5 的制备



步骤 1）化合物 5b 的制备

将**化合物 5a**（1.06 g, 7.82 mmol，购至毕得，批号 DQY244） 和三乙胺（792 mg, 7.82 mmol）溶在二氯甲烷（150 mL）中，室温搅拌 10 分钟。然后加入 3,4-二甲氧基苯甲醛（1.00 g, 6.02 mmol，购至 Adamas,批号 P2040957），加完后室温继续反应 2 小时。然后加入三乙酰基硼氢化钠（1.91 g, 9.03 mmol），加完后室温反应过夜。停止反应，加入饱和碳酸钠溶液（100 ml），调至 pH=8 左右，分离有机相，水相再用二氯甲烷（100 ml x 2）萃取，合并有机相，干燥，浓缩，柱层析纯化（0-30% EA/PE）洗脱，得到**化合物 5b**（1.2 g，产率：69.89%）。

MS (ESI): m/z = 286.2 $[M+1]^+$。

步骤 2）化合物 5c 的制备

将**化合物 5b**（1.2 g, 4.21 mmol）和硫酸丙烯酯（1.74 g, 12.62 mmol）溶于无水乙腈（8 mL）中，加热至 65°C 反应过夜，将反应液冷却至室温，拌样，浓缩，柱层析纯化（0-25% MEOH/DCM）洗脱，得到**化合物 5c**（1.23 g，产率：69.06%）。

MS (ESI): m/z = 424.3 $[M+H]^+$。

步骤 3）化合物 5d 的制备

将**化合物 5c**（1.23 g, 2.90 mmol）溶于甲醇（15 mL）中，加入浓硫酸（29 mg, 290 μmol），加完后加热至 60°C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温，用氯离子交换树脂（洗脱液为甲醇）交换 3 次，收集所有甲醇溶液，减压浓缩至干，得到**化合物 5d**（1.0 g，产率：99.96%）。

MS (ESI): m/z = 344.3 $[M-Cl^-]^+$。

步骤 4）化合物 5 的制备

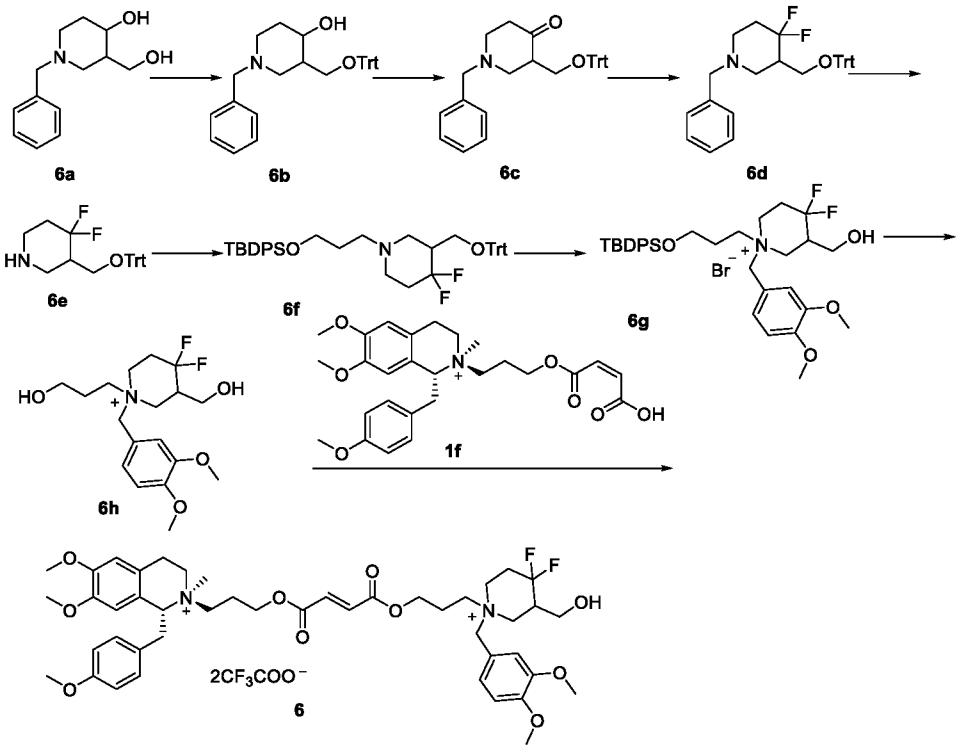
将**化合物 5d**（100 mg, 207 μmol）溶于二氯甲烷（8 mL）中，加入草酰氯（210 mg, 1.65 mmol），加完后室温搅拌 3 小时。减压浓缩，加入 5 ml 干燥二氯甲烷和**化合物 1f**（71 mg, 207 μmol），加完后室温搅拌过夜。反应液减压浓缩干，送 HPLC 制备（0.3% TFA/MeCN），得到**化合物 5**（32 mg，产率：19.12%）。

MS (ESI): m/z = 405.2 $[M-2Cl^-]^+/2$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-6.97 (m, 5H), 6.87-6.82 (m, 4H), 6.67 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.54 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.73-4.58 (m, 4H), 4.31-4.10 (m, 6H), 3.96-3.85 (m, 3H), 3.78-3.77 (m, 7H), 3.71-3.70 (m, 9H), 3.33-3.32 (m, 4H), 3.32-3.18 (m, 4H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 5H), 1.03-1.00 (m, 2H)。

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -104.60, -115.47。

实施例 6 化合物 6 的制备



步骤 1）化合物 6b 的制备

称取**化合物 6a**（5.09 g, 23.00 mmol, 采购自上海毕得医药科技有限公司）溶于吡啶（50 mL），室温搅拌下加入 DMAP（281 mg, 2.30 mmol），三苯基氯甲烷（7.69 g, 27.60 mmol），加完后室温搅拌 4 小时。反应液旋干，正相纯化（0-50% EA in PE）得到**化合物 6b** (6.59 g, 产率：61 %)。

MS (ESI): m/z = 464.4 $[M+1]^+$。

步骤 2）化合物 6c 的制备

将草酰氯（1.97 g, 15.53 mmol）溶于二氯甲烷（120 mL）中，-78°C 搅拌下氮气置换，滴加二甲亚砜（2.43 g, 31.06 mmol）搅拌 10 分钟，滴加**化合物 6b**（6 g, 12.94 mmol）的二氯甲烷（60 mL）溶液，搅拌 15 分钟，加入三乙胺（6.55 g, 64.71 mmol），-78°C 搅拌 2 小时。加水（40 mL）淬灭，室温搅拌，分离有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，柱层析纯化（0-25% EA in PE）得到**化合物 6c**（5.13 g, 产率：85 %）。

MS (ESI): m/z = 462.4 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.19 (m, 20H), 3.68-3.51 (m, 3H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.16 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.57-2.40 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H).

步骤 3）化合物 6d 的制备

将**化合物 6c**（5 g, 10.83 mmol）溶于二氯甲烷中（100 mL），加入二乙胺基三氟化硫（6.98 g, 43.33 mmol），室温搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液，调节 pH 约为 8，二氯甲烷萃取（50 mLx2），无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，柱层析纯化（0-20% EA in PE） 得到**化合物 6d**（4.72 g, 产率：90 %）。

MS (ESI): m/z = 484.4 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.18 (m, 20H), 3.62-3.44 (m, 3H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.43-2.15 (m, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H).

^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ -98.35, -98.99.

步骤 4）化合物 6e 的制备

将**化合物 6d**（4.61 g, 9.53 mmol）溶于甲醇（46 mL），加入 10% Pd/C（461 mg），氢气置换，室温搅拌。反应液过滤，旋干，柱层析纯化（0-100% ACN in water）得到**化合物 6e**（3.46 g, 产率：92 %）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.38 (m, 6H), 7.34-7.19 (m, 9H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.25-2.08 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 1H).

步骤 5）化合物 6f 的制备

将**化合物 6e**（3.24 g, 8.23 mmol）溶于乙腈（64 mL），加入碳酸钾（2.28 g, 16.47 mmol）和碘化钠（124 mg, 827.25 μmol），室温搅拌下加入(3-bromopropoxy)(tert-butyl)diphenylsilane（3.11 g，8.23 mmol，采用公知的方法“Angewandte Chemie - International Edition, 2015, vol. 54, # 51, p. 15497 – 15500”而得）65°C 搅拌 1 小时。反应液过滤，旋干，柱层析纯化（0-10% EA in PE）得到**化合物 6f**（2.69 g, 产率：47 %）。

MS (ESI): m/z = 690.5 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.64 (m, 4H), 7.46-7.32 (m, 12H), 7.32-7.17 (m, 9H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.08-3.97 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.05 (s, 9H).

步骤 6）化合物 6g 的制备

将**化合物 6f**（2.69 g, 3.90 mmol）和 3,4-二甲氧基苄溴（1.80 g, 7.80 mmol）溶于乙腈（54 mL），80°C 搅拌 1 小时。反应液旋干，柱层析纯化（0-15% MEOH in DCM）得到**化合物 6g**（2.41 g, 产率：91 %）。

MS (ESI): m/z = 598.3 $[M-Br^-]^+$。

步骤 7）化合物 6h 的制备

将**化合物 6g**（300 mg, 500.99 μmol）溶于甲醇（3 mL），加入 4.0 M HCl/Dioxane 溶液 10 ml，室温搅拌 2 小时。反应液减压浓缩，柱层析纯化（0-10% ACN in water）得到**化合物 6h**（152 mg, 产率：84 %）。

MS (ESI): m/z = 360.3 $[M-Br^-]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.24-7.14 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 4.73-4.54 (m, 2H), 4.13-3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.70 (m, 3H), 3.70-3.57 (m, 4H), 3.57-3.34 (m, 2H), 2.96-2.69 (m, 1H), 2.69-2.46 (m, 1H), 2.46-2.29 (m, 1H), 2.29-2.01 (m, 2H).

步骤 8）化合物 6 的制备

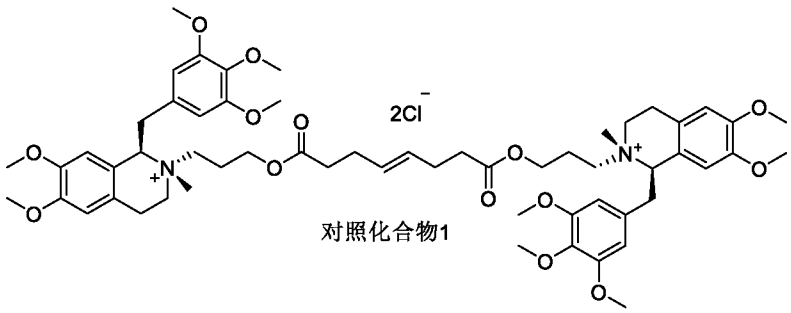
称取**化合物 1f**（150 mg，288.45μmol）和**化合物 6h**（127 mg，288.42 μmol）溶于无水 DMF（2 mL）中，冰浴搅拌下加入 HATU（165 mg，433.94 μmol）和 DMAP（53 mg，433.82μmol），加完后室温搅拌 2 小时。反应液反相三氟乙酸体系制备得到**化合物 6**（63 mg，产率：20 %）。

MS (ESI): m/z = 413.2 $[(M-2CF_3COO^-)/2]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30-6.56 (m, 11H), 5.55 (s, 1H), 5.03-4.57 (m, 3H), 4.57-4.37 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.26-4.05 (m, 3H), 4.05-3.83 (m, 4H), 3.83-3.76 (m, 9H), 3.62-3.42 (m, 9H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.17-2.99 (m, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.32-2.08 (m, 3H), 2.07-1.93 (m, 1H).

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -69.19, -71.08, -103.63, -112.13。

实施例 7 对照化合物 1 的制备



对照化合物1

参考 US4761418A 公开方法制备而得。

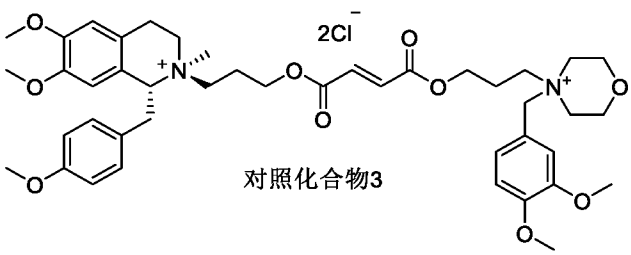
实施例 8 对照化合物 2 的制备



对照化合物2

参考专利 WO2021115413 公开方法制备而得。

实施例 9 对照化合物 3 的制备



对照化合物3

参考文献（*Anesthesiology November 2018, Vol. 129, 970–988.*）公开方法制备而得。

生物学评价

测试例 1 药效学试验

1、受试化合物

样品：化合物 1、化合物 2、对照化合物 1、对照化合物 2，均采用生理盐水配置。

2、实验动物

SD 大鼠（来源：北京华阜康生物科技股份有限公司），雄性，实验前体重为 200-350g，每天 12h 光照，SPF 级饲养。

3、实验步骤

1）将大鼠进行称重，将氨基甲酸乙酯配制成 25 %的乌拉坦，按照 1 mL/100 g 进行腹腔注射麻醉，待动物失去意识、反射消失后将大鼠俯卧位固定于泡沫板上，对右后肢区域脱毛处理。分离气管和颈外静脉，分别气管插管和静脉插管，准备人工呼吸机。

2）在髋关节后，大腿中部股骨外缘切开皮肤，使用玻璃分针，钝性分离肌肉，暴露坐骨神经。从踝关节处剪开小腿皮肤，剪断踝关节前部韧带，分离腓肠肌，在踝部的腓肠肌肌腱处扎线，于结扎线远端切断肌腱。

3）使用生物机能实验系统收集并记录信号。将腓肠肌结扎线与张力换能器连接，刺激器与坐骨神经相连接。项目设定为刺激强度对骨骼肌收缩的影响，参数设定为方波，细电压，串刺激，延时 0.05 ms，波宽 0.2 ms，波间隔 10 ms，频率 8 Hz，强度 0.350 V，强度增量 0，串长 4，主周期 12 s，记录肌张力曲线。

4）信号稳定后，经颈静脉注射 0.5 mg/kg 不同的受试化合物，记录给药后肌张力的抑制。测量期间以生理盐水始终保持肌肉神经处于湿润状态，每五分钟润湿一次。

实验指标：

肌张力抑制%=（基线肌张力-给药后肌张力）/基线肌张力*100%。

4、结果

本公开化合物 0.5 mg/kg 对大鼠肌张力抑制率情况如下表 1。

表 1

化合物	肌张力抑制%
对照化合物 1	96.65%
对照化合物 2	56.60%
化合物 1	96.27%
化合物 2	48.60%

相比对照化合物，本公开所述的化合物 1 体现出优异的神经肌肉阻滞效力。

测试例二 安全性检测

1、受试化合物

样品：化合物 1、化合物 2、对照化合物 1、对照化合物 2、对照化合物 3，均采用生理盐水配置。

2、实验动物

SD 大鼠（来源：北京华阜康生物科技股份有限公司），雄性，实验前体重为 200-350g，每天 12h 光照，SPF 级饲养。

3、实验步骤

1）将大鼠进行称重，将氨基甲酸乙酯配制成 25 %的乌拉坦，按照 1 mL/100 g 进行腹腔注射麻醉，待动物失去意识、反射消失后将大鼠俯卧位固定于泡沫板上，对右后肢区域脱毛处理。一侧颈静脉插管用于注射药物，另一侧颈静脉插管用于取血。

2）稳定 15 min 后，取静脉血 0.5 mL 至于含肝素钠生理盐水的 EP 管中（1：9），混匀，冷却，4℃离心（1000 rpm、10 min），取上层血浆 0.2 mL，干冰冻存。稳定 15 min，按 20 mg/kg 剂量静脉注射肌松药物，给药 1 min 后立即取静脉血 0.5 mL，混匀，冷却，4℃离心（1000 rpm、10 min），取上层血浆 0.2 mL，干冰冻存。

3）上述血浆经处理后，经 LC-MS/MS 检测给药前后大鼠血浆内组胺含量。

4、结果

本公开化合物以 20 mg/kg 静脉给药后，对大鼠组胺释放的情况如附图 1 所示。临床肌松药使用常见的不良反应为组胺释放。肌松药注射后的组胺释放，可诱发支气管痉挛、心率增快、血压下降，危害患者健康。本测试下，对照化合物均有显著组胺释放，而本公开所述的化合物 1 未见组胺显著升高。本公开所述的化合物 1 安全性显著优于对照化合物 1、对照化合物 2、对照化合物 3。

测试例三 药效学试验

1、受试化合物

样品：化合物 1、化合物 3~6、对照化合物 3，均采用生理盐水配置。

2、实验动物

SD 大鼠（来源：北京华阜康生物科技股份有限公司），雄性，实验前体重为 200-350g，每天 12h 光照，SPF 级饲养。

3、实验步骤

1）将大鼠进行称重，将氨基甲酸乙酯配制成 25 %的乌拉坦，按照 1 mL/100 g 进行腹腔注射麻醉，待动物失去意识、反射消失后将大鼠俯卧位固定于泡沫板上，对右后肢区域脱毛处理。分离气管和颈外静脉，分别气管插管和静脉插管，准备人工呼吸机。

2）在髋关节后，大腿中部股骨外缘切开皮肤，使用玻璃分针，钝性分离肌肉，暴露坐骨神经。从踝关节处剪开小腿皮肤，剪断踝关节前部韧带，分离腓肠肌，在踝部的腓肠肌肌腱处扎线，于结扎线远端切断肌腱。

3）使用生物机能实验系统收集并记录信号。将腓肠肌结扎线与张力换能器连接，刺激器与坐骨神经相连接。项目设定为刺激强度对骨骼肌收缩的影响，参数设定为方波，细电压，串刺激，延时 0.05 ms，波宽 0.2 ms，波间隔 10 ms，频率 8 Hz，强度 0.350 V，强度增量 0，串长 4，主周期 12 s，记录肌张力曲线。

4）信号稳定后，经颈静脉注射 0.5 mg/kg 不同的受试化合物，记录给药后肌张力的抑制。测量期间以生理盐水始终保持肌肉神经处于湿润状态，每五分钟润湿一次。

实验指标：

肌张力抑制%=（基线肌张力-给药后肌张力）/基线肌张力*100%。

4、结果

本公开化合物 0.5 mg/kg 对大鼠肌张力抑制率情况如下表 1。

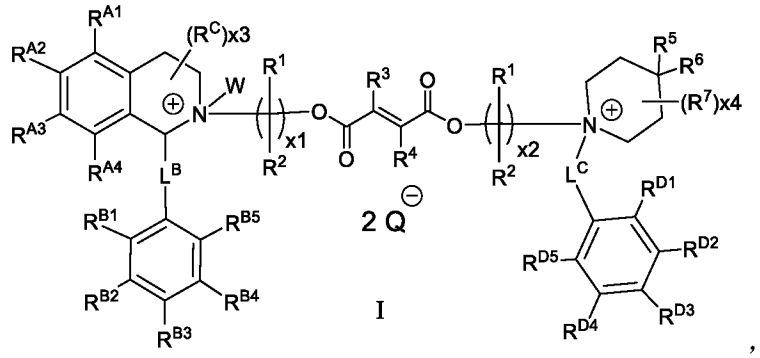
表 1

化合物	肌张力抑制%
对照化合物 3	60.21%
化合物 1	94.00%
化合物 3	93.64%
化合物 4	85.94%
化合物 5	70.74%
化合物 6	89.94%

相比对照化合物，本公开所述的化合物体现出优异的神经肌肉阻滞效力，优于对照化合物 3。

权利要求书

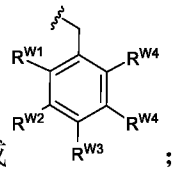
1、一种式 I 所示的化合物或其可药用盐，



I

，

其中：

W 选自-C($R^aR^bR^c$)或；

$Q^{\ominus}$ 各自独立地选自药学上可接受的阴离子；

R^3、R^4 各自独立地选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

L^B、L^C 各自独立地选自-C($R^aR^bR^c$)或亚烷基，所述的亚烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

当 L^B 为-C($R^aR^bR^c$)时，则不存在具有 R^{B1}~R^{B5} 取代基的苯基；

当 L^C 为-C($R^aR^bR^c$)时，则不存在具有 R^{D1}~R^{D5} 取代基的苯基；

R^1、R^2、R^7、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^C、R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{W1}、R^{W2}、R^{W3}、R^{W4}、R^{W5}、R^a、R^b、R^c 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、-C(O)-C_{1-6} 烷基、-C(O)-C_{1-6} 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者，R^1 和 R^2 与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者，任意两个相邻的 R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧

基、-CH_2-O-CH_2-，

或者，任意两个相邻的 R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、-CH_2-O-CH_2-，

或者，任意两个相邻的 R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、-CH_2-O-CH_2-，

或者，任意两个相邻的 R^{W1}、R^{W2}、R^{W3}、R^{W4}、R^{W5} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、-CH_2-O-CH_2-；

R^5、R^6 不能同时为氢，各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、-C(O)-C_{1-6} 烷基、-C(O)-C_{1-6} 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者，R^5 和 R^6 与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

x1 选自 1、2、3、4、5、6；

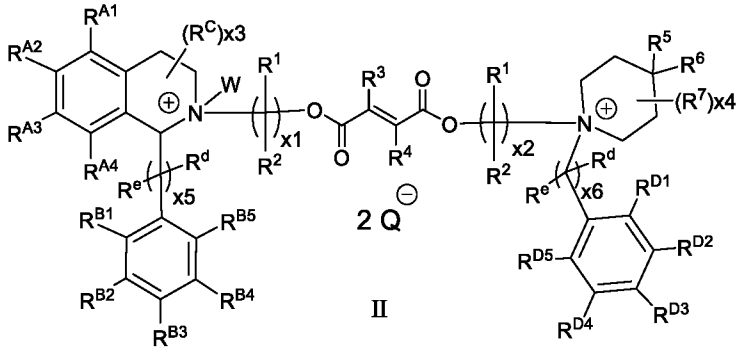
x2 选自 1、2、3、4、5、6；

x3 选自 0、1、2、3、4、5；

x4 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8。

2、根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐，其中 L^B、L^C 各自独立地为亚烷基，所述的亚烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

3、根据权利要求 1 或 2 中所述的化合物或其可药用盐，其中式 I 所示的化合物选自式 II 所示的化合物或其可药用盐，



II ，

R^d、R^e各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷氧基、甲磺酰基、3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者，R^d和R^e与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

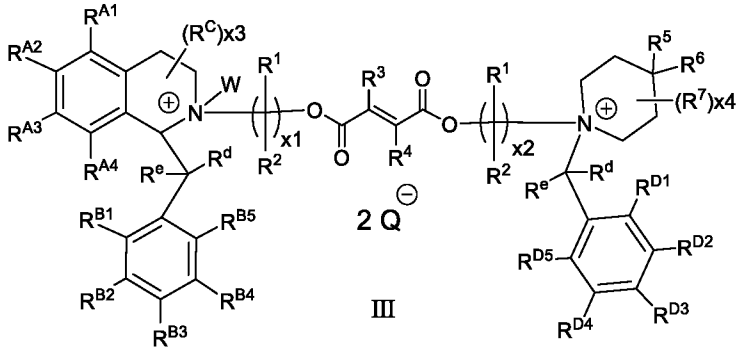
x5选自1、2、3、4、5、6；

x6选自1、2、3、4、5、6；

W、$Q^{\ominus}$、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^C、R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、x1、x2、x3、x4如权利要求1中所定义。

4、根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中x5、x6各自独立地为1。

5、根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中式I所示的化合物选自式III所示的化合物或其可药用盐，



III

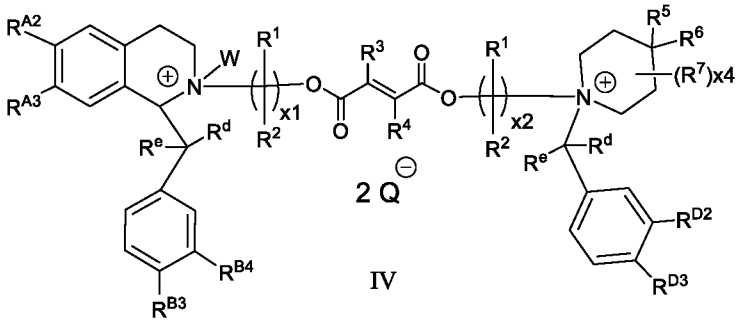
，

W、$Q^{\ominus}$、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^C、R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、x1、x2、x3、x4如权利要求1中所定义，R^d、R^e如权利要求3中所定义。

6、根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中x3为0。

7、根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中R^{A1}、R^{A4}、R^{B1}、R^{B2}、R^{D1}、R^{D4}、R^{D5}各自独立地为氢。

8、根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中式 I 所示的化合物选自式Ⅳ所示的化合物或其可药用盐，



Ⅳ

，

W、$Q^{\ominus}$、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{A2}、R^{A3}、R^{B3}、R^{B4}、R^{D2}、R^{D3}、x1、x2、x4 如权利要求 1 中所定义，R^d、R^e 如权利要求 3 中所定义。

9、根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 R^{A2}、R^{A3}、R^{B3}、R^{B4} 各自独立地选自氢、C_{1-6} 烷氧基，优选氢、甲氧基、乙氧基、丙氧基，最优选氢、甲氧基。

10、根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 R^{D2}、R^{D3} 各自独立地选自氢、卤素、-C(O)-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、甲磺酰基，优选氢、氟、氯、溴、碘、-C(O)-甲基、-C(O)-乙基、甲氧基、乙氧基、甲磺酰基，最优选氢、氟、溴、-C(O)-乙基、甲氧基、甲磺酰基。

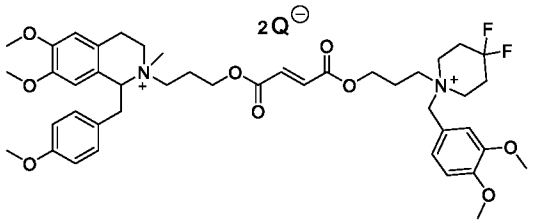
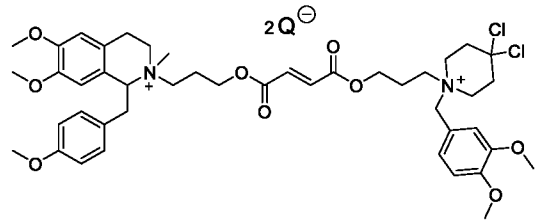
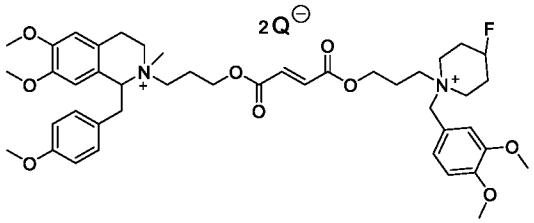
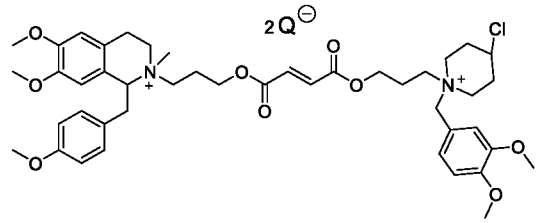
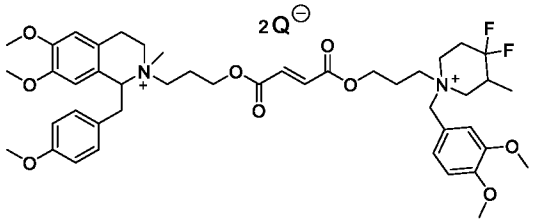
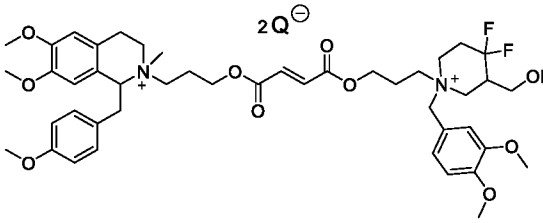
11、根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 R^1、R^2、R^3、R^4 均为氢。

12、根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 x1、x2 各自独立地为 3。

13、根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 W 为甲基。

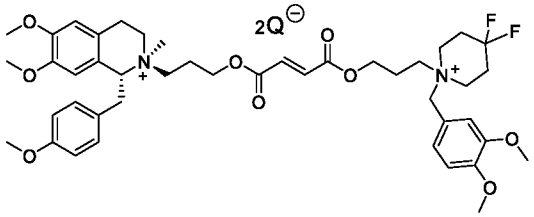
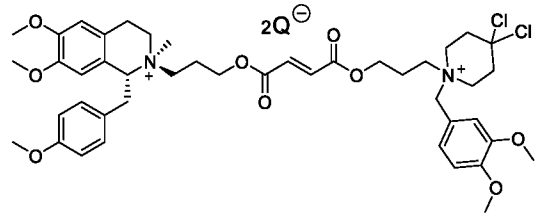
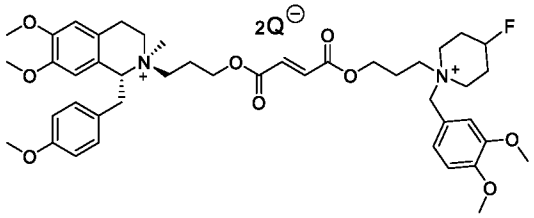
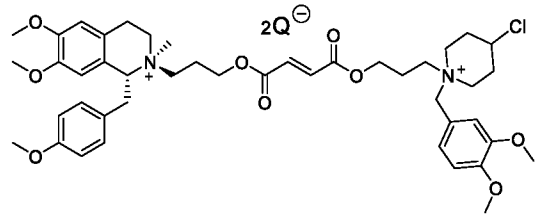
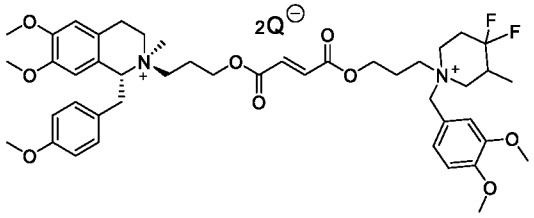
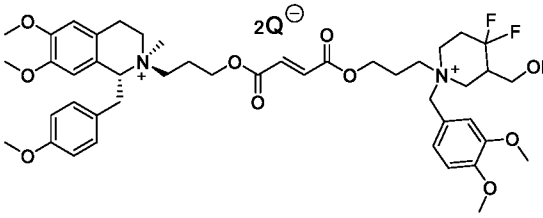
14、根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 R^5、R^6 不能同时为氢，各自独立地选自氢、卤素、C_{1-6} 烷氧基，优选氢、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基，最优选氢、氟、氯、溴、碘、甲氧基。

15、式 I 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，


、

、

、

、


或
，

$Q^{\ominus}$如权利要求 1 中所定义。

16、式 I 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，

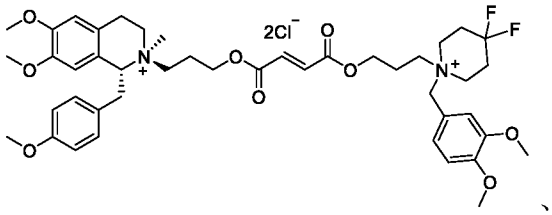
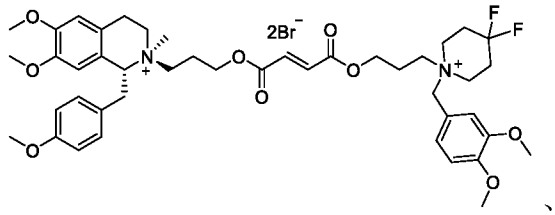
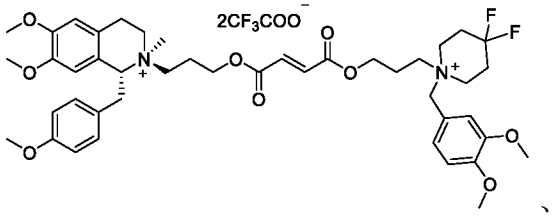
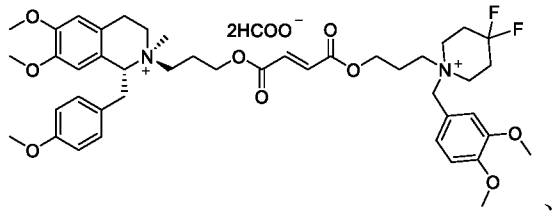
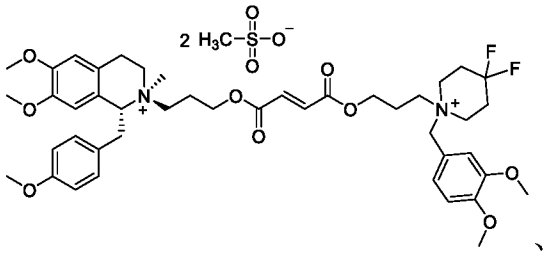
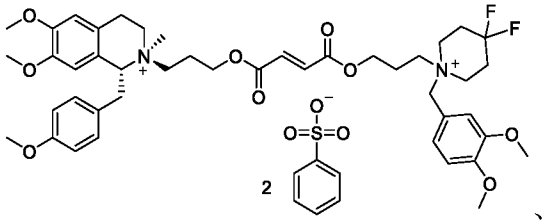
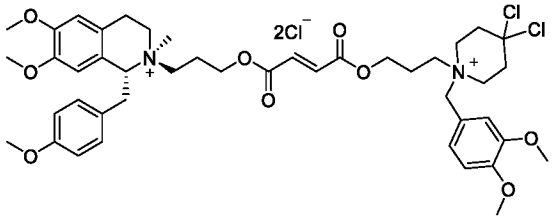
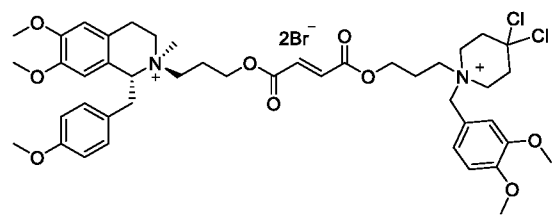
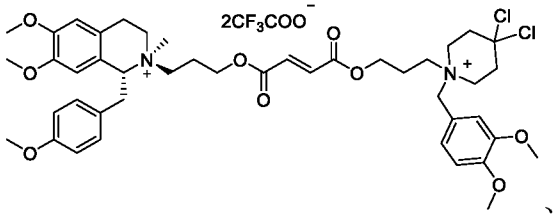
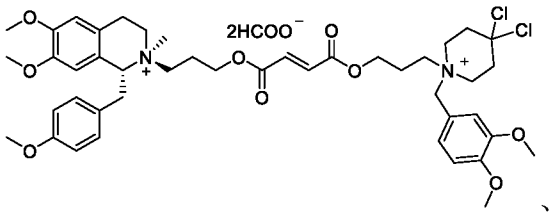
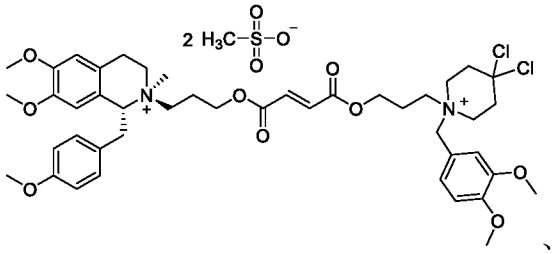
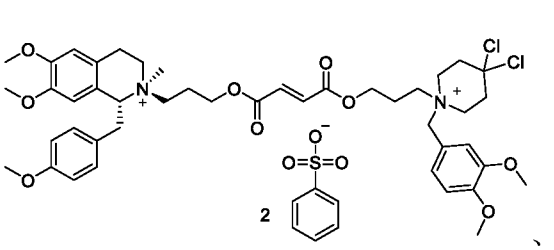

、

、

、

、


或
，

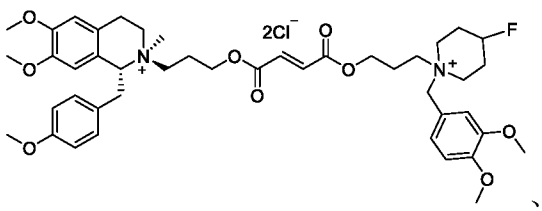
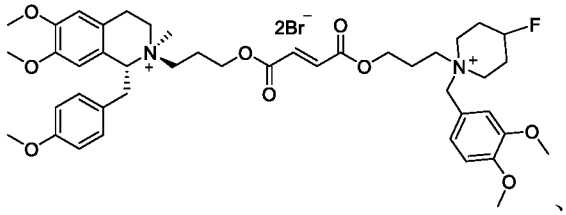
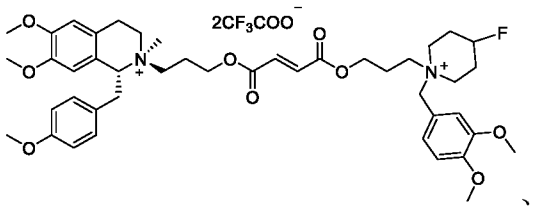
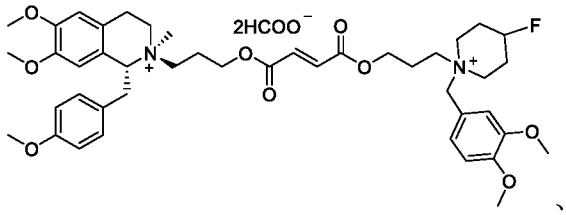
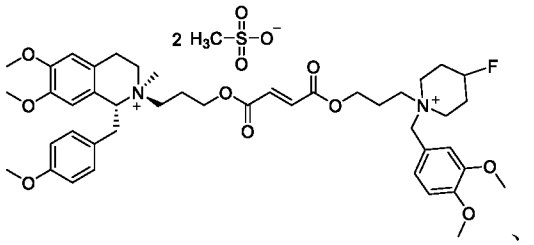
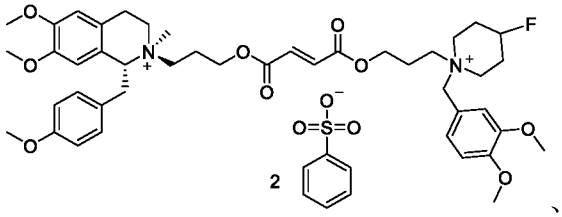
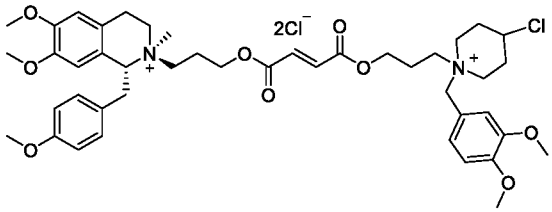
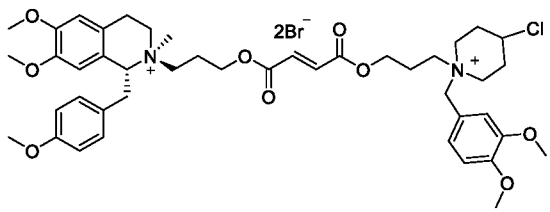
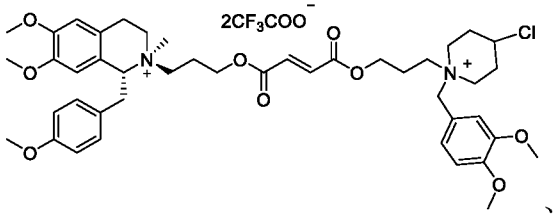
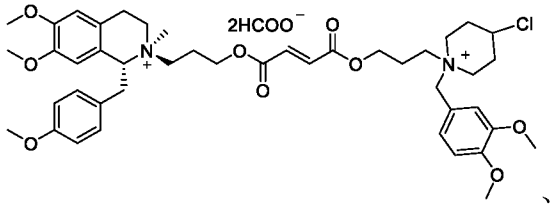
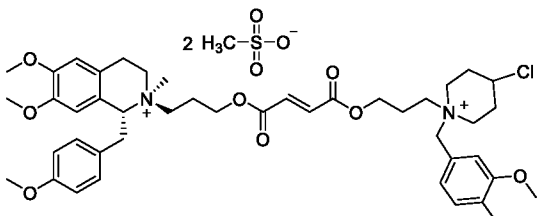
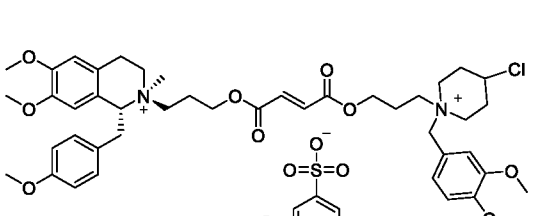
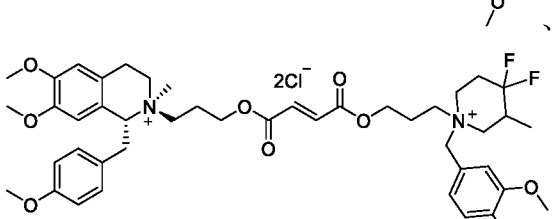
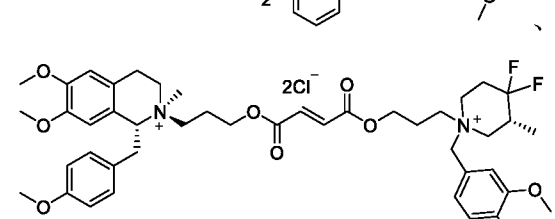
$Q^{\ominus}$如权利要求 1 中所定义。

17、根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中$Q^{\ominus}$各自独立地选自卤素离子、醋酸根、甲酸根、苯甲酸根、苯磺酸根、樟脑磺酸根、柠檬酸根、乙二磺酸根、富马酸根、葡庚糖酸根、葡糖酸根、葡萄糖醛酸根、羟乙磺

酸根、乳酸根、乳糖醛酸根、十二烷基硫酸根、苹果酸根、马来酸根、甲磺酸根、萘甲酸根、萘磺酸根、硝酸根、硬脂酸根、油酸根、草酸根、双羟萘酸根、磷酸根、磷酸氢根、磷酸二氢根、聚半乳糖醛酸根、琥珀酸根、硫酸根、磺基水杨酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、三氟乙酸根，优选氯离子、溴离子、氟离子、碘离子、三氟乙酸根、甲酸根、甲磺酸根、苯磺酸根，最优选氯离子、溴离子、三氟乙酸根、甲酸根、甲磺酸根、苯磺酸根。

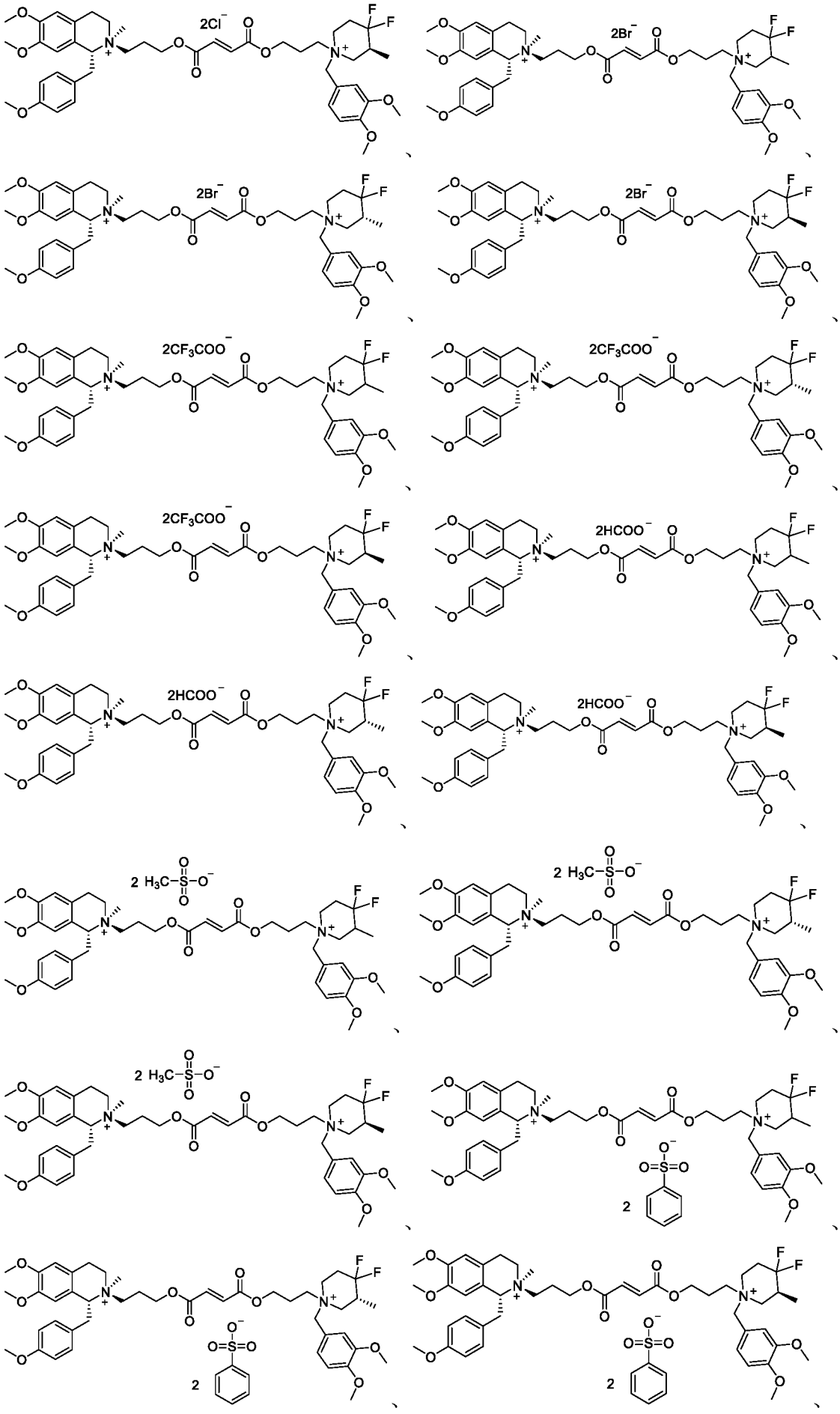
18、式I所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，

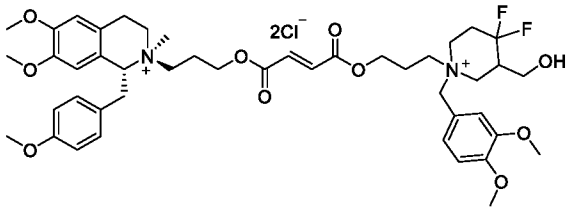
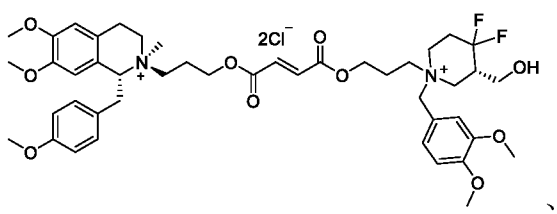
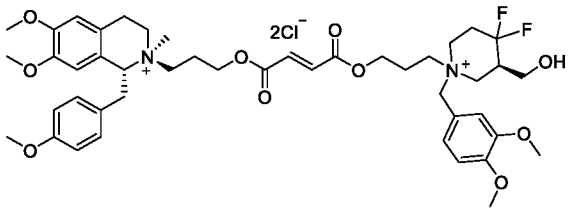
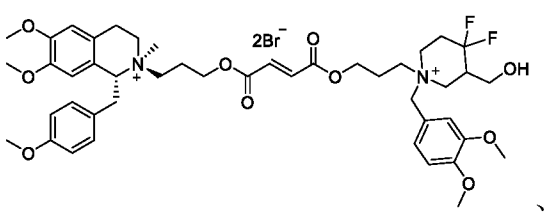
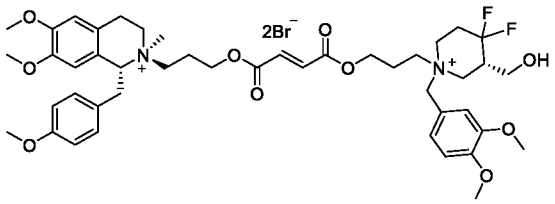
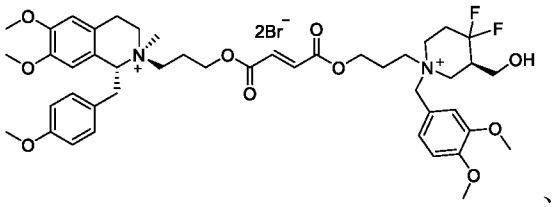
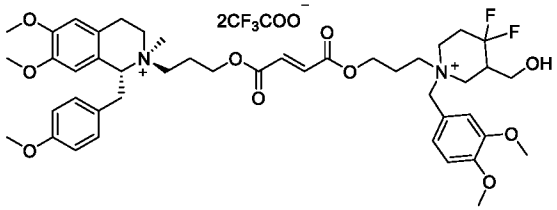
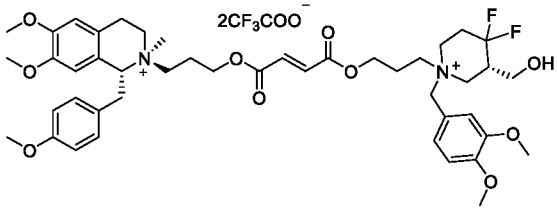
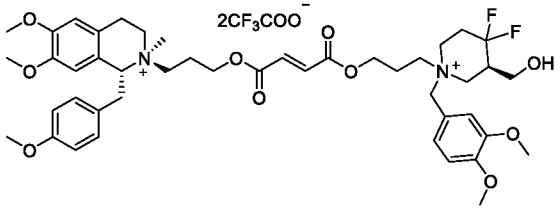
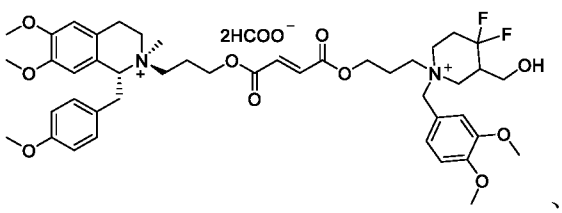
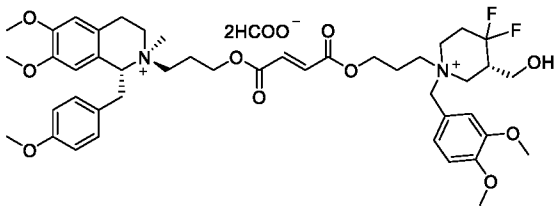
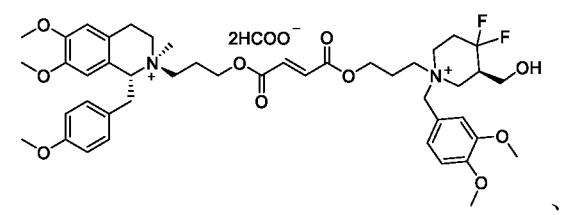
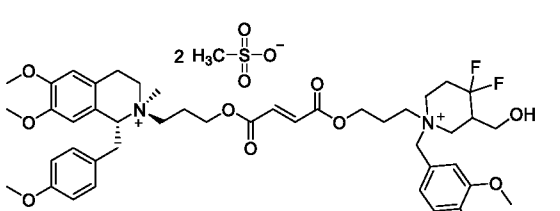
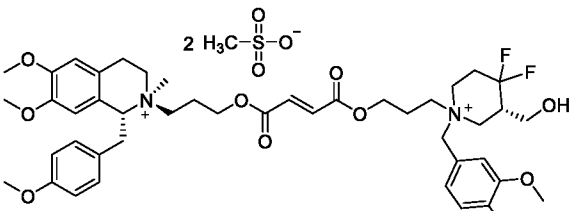
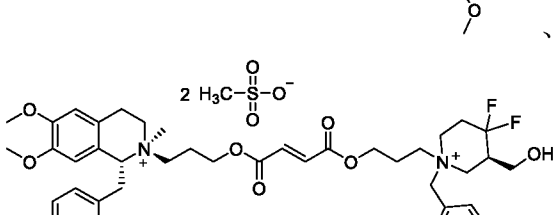
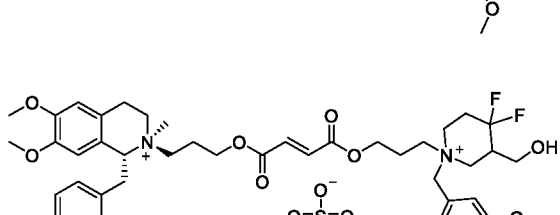

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

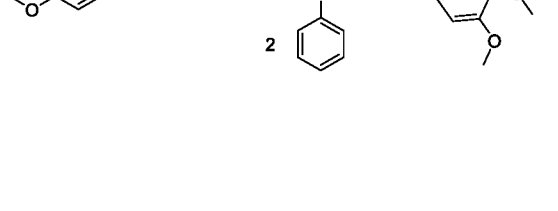















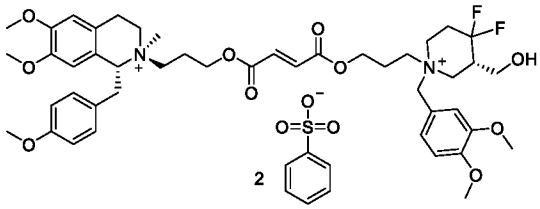
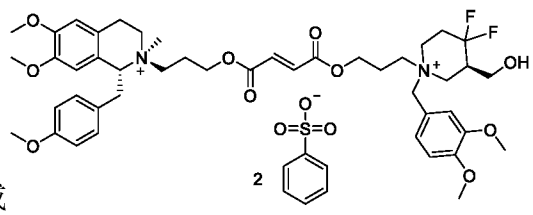


5


2Cl⁻
2Br⁻
2Br⁻
2Br⁻
2CF3COO⁻
2CF3COO⁻
2CF3COO⁻
2HCOO⁻
2HCOO⁻
2HCOO⁻
2 H3C–S(=O)2–O⁻
2 H3C–S(=O)2–O⁻
2 H3C–S(=O)2–O⁻
2
2
2




或

。

19、根据权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物或其可药用盐的同位素取代物，优选的，所述同位素取代物为氘代物。

20、一种药物组合物，包括至少一种治疗有效量的如权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物或其可药用盐，或如权利要求 19 所述的同位素取代物以及药学上可接受的赋形剂。

21、权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物或其可药用盐，或如权利要求 19 所述的同位素取代物，或权利要求 20 所述的药物组合物在制备用于神经肌肉阻滞的药物中的用途。

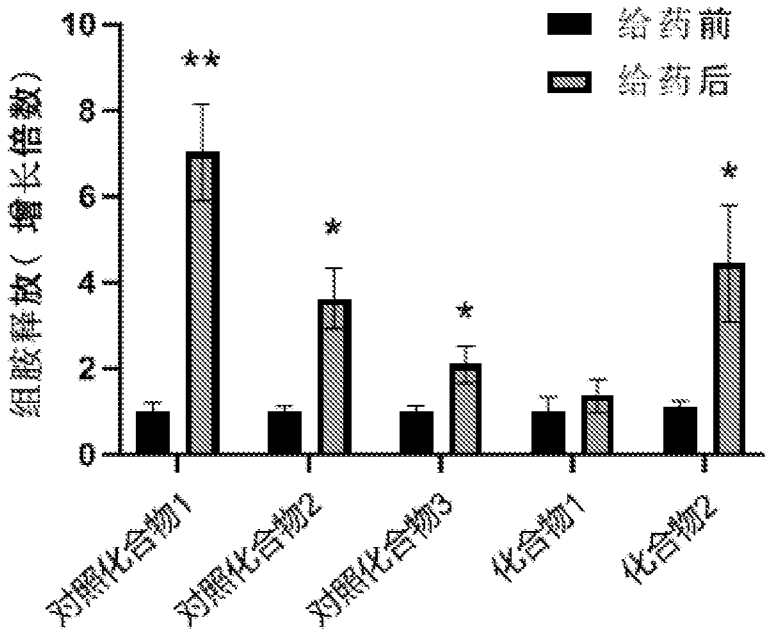


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/142224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12(2006.01)i; A61K31/5377(2006.01)i; A61K31/4725(2006.01)i; A61P21/00(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: C07D401/-,A61K31/-

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, CNTXT, ENTXT, DWPI, STN(Reg, Caplus, Marpat): neuromuscular blocking, biquaternary ammonium salt?, 神经肌肉阻滞, 四氢异喹啉, 四氢萘啶, 双季铵盐, 针对权利要求1的结构式进行了检索, structural formula search for claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014210369 A2 (CORNELL UNIVERSITY) 31 December 2014 (2014-12-31) claims 1-5	1-21
X	US 2015191453 A1 (SAVARESE JOHN J et al.) 09 July 2015 (2015-07-09) claims 1-35, and table 1	1-21
PX	WO 2024149360 A1 (XIZANG HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 18 July 2024 (2024-07-18) claims 1-11, embodiments 1-52, and table S	1-21
A	US 4761418 A (BURROUGHS WELLCOME COMPANY et al.) 02 August 1988 (1988-08-02) entire document	1-21

☐ 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	Date of mailing of the international search report
07 March 2025	**28 March 2025**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/142224

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2014210369	A2	31 December 2014	WO	2014210369	A3	28 May 2015
US	2015191453	A1	09 July 2015	EP	2867219	A2	06 May 2015
				EP	2867219	A4	25 November 2015
				EP	2867219	B1	15 February 2017
				ES	2625329	T3	19 July 2017
				JP	2018048183	A	29 March 2018
				JP	6709205	B2	10 June 2020
				US	9156826	B2	13 October 2015
				WO	2014005122	A2	03 January 2014
				WO	2014005122	A3	13 March 2014
				JP	2015522033	A	03 August 2015
				JP	6236077	B2	22 November 2017
				JP	2020063305	A	23 April 2020
				JP	7028474	B2	02 March 2022
WO	2024149360	A1	18 July 2024	TW	202434234	A	01 September 2024
US	4761418	A	02 August 1988	JPS	6187666	A	06 May 1986
				JPH	0662568	B2	17 August 1994
				DD	235638	A5	14 May 1986
				DE	3581699	D1	14 March 1991
				HK	47593	A	21 May 1993
				MC	1690	A1	18 July 1986
				CA	1273341	A	28 August 1990
				SU	1468414	A3	23 March 1989
				DK	324985	D0	17 July 1985
				DK	324985	A	19 January 1986
				DK	168093	B1	07 February 1994
				GEP	19960468	B	29 August 1996
				CY	1687	A	10 October 1993
				DE	19675039	I2	09 January 2003
				ES	545319	A0	01 September 1986
				EP	0181055	A1	14 May 1986
				EP	0181055	B1	06 February 1991
				NL	940023	I1	02 January 1995
				NL	940023	I2	02 June 1998
				PL	254571	A1	15 July 1986
				PL	146066	B1	31 December 1988
				SG	3493	G	12 March 1993
				NZ	212766	A	30 March 1988
				ATE	60759	T1	15 February 1991
				ZA	855407	B	30 April 1986
				IE	851791	L	18 January 1986
				IE	58138	B1	14 July 1993
				LT	2078	B	15 June 1993
				FI	852807	A0	17 July 1985
				FI	852807	L	19 January 1986
				FI	85019	B	15 November 1991
				FI	85019	C	25 February 1992
				IL	75833	A0	29 November 1985
				IL	75833	A	30 November 1988
				MX	9203667	A	31 July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/142224

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		ZA	8505407	B	30 April 1986
		BG	60411	B2	28 February 1995
		LU	88801	I2	05 November 1996
		AU	4510885	A	23 January 1986
		AU	574481	B2	07 July 1988
		LV	5483	A3	10 March 1994
		HUT	40626	A	28 January 1987
		HU	193996	B	28 December 1987
		GB	8418303	D0	22 August 1984

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2024/142224

A. 主题的分类

C07D401/12(2006.01)i；A61K31/5377(2006.01)i；A61K31/4725(2006.01)i；A61P21/00(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: C07D401/-,A61K31/-

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，CNTXT，ENTXT，DWPI，STN（Reg,Caplus,Marpat）: neuromuscular blocking,biquaternary ammonium salt?, 神经肌肉阻滞，四氢异喹啉，四氢萘啶，双季铵盐，针对权利要求1的结构式进行了检索

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
X	WO 2014210369 A2 (UNIV CORNELL) 2014年12月31日 (2014 - 12 - 31) 权利要求1-5	1-21
X	US 2015191453 A1 (SAVARESE JOHN J等) 2015年7月9日 (2015 - 07 - 09) 权利要求1-35，表1	1-21
PX	WO 2024149360 A1 (西藏海思科制药有限公司) 2024年7月18日 (2024 - 07 - 18) 权利要求1-11，实施例1-52，表S	1-21
A	US 4761418 A (BURROUGHS WELLCOME CO等) 1988年8月2日 (1988 - 08 - 02) 全文	1-21

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2025年3月7日	2025年3月28日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	刘芳 电话号码 (+86) 010-62086357

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/142224

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	2014210369	A2	2014年12月31日	WO	2014210369	A3	2015年5月28日
US	2015191453	A1	2015年7月9日	EP	2867219	A2	2015年5月6日
				EP	2867219	A4	2015年11月25日
				EP	2867219	B1	2017年2月15日
				ES	2625329	T3	2017年7月19日
				JP	2018048183	A	2018年3月29日
				JP	6709205	B2	2020年6月10日
				US	9156826	B2	2015年10月13日
				WO	2014005122	A2	2014年1月3日
				WO	2014005122	A3	2014年3月13日
				JP	2015522033	A	2015年8月3日
				JP	6236077	B2	2017年11月22日
				JP	2020063305	A	2020年4月23日
				JP	7028474	B2	2022年3月2日
WO	2024149360	A1	2024年7月18日	TW	202434234	A	2024年9月1日
US	4761418	A	1988年8月2日	JPS	6187666	A	1986年5月6日
				JPH	0662568	B2	1994年8月17日
				DD	235638	A5	1986年5月14日
				DE	3581699	D1	1991年3月14日
				HK	47593	A	1993年5月21日
				MC	1690	A1	1986年7月18日
				CA	1273341	A	1990年8月28日
				SU	1468414	A3	1989年3月23日
				DK	324985	D0	1985年7月17日
				DK	324985	A	1986年1月19日
				DK	168093	B1	1994年2月7日
				GEP	19960468	B	1996年8月29日
				CY	1687	A	1993年10月10日
				DE	19675039	I2	2003年1月9日
				ES	545319	A0	1986年9月1日
				EP	0181055	A1	1986年5月14日
				EP	0181055	B1	1991年2月6日
				NL	940023	I1	1995年1月2日
				NL	940023	I2	1998年6月2日
				PL	254571	A1	1986年7月15日
				PL	146066	B1	1988年12月31日
				SG	3493	G	1993年3月12日
				NZ	212766	A	1988年3月30日
				ATE	60759	T1	1991年2月15日
				ZA	855407	B	1986年4月30日
				IE	851791	L	1986年1月18日
				IE	58138	B1	1993年7月14日
				LT	2078	B	1993年6月15日
				FI	852807	A0	1985年7月17日
				FI	852807	L	1986年1月19日
				FI	85019	B	1991年11月15日
				FI	85019	C	1992年2月25日
				IL	75833	A0	1985年11月29日
				IL	75833	A	1988年11月30日
				MX	9203667	A	1992年7月31日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/142224

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)
		ZA	8505407	B	1986年4月30日
		BG	60411	B2	1995年2月28日
		LU	88801	I2	1996年11月5日
		AU	4510885	A	1986年1月23日
		AU	574481	B2	1988年7月7日
		LV	5483	A3	1994年3月10日
		HUT	40626	A	1987年1月28日
		HU	193996	B	1987年12月28日
		GB	8418303	D0	1984年8月22日