

(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
2020 年 12 月 3 日 (03.12.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/237747 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/135 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 23/00* (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/091695

(22) 国际申请日: 2019 年 6 月 18 日 (18.06.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910440958.5 2019 年 5 月 24 日 (24.05.2019) CN

(71) 申请人: 北京大学深圳研究生院 (PEKING UNIVERSITY SHENZHEN GRADUATE SCHOOL) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山

区西丽大学城北大园区丽水路 2199 号, Guangdong 518055 (CN)。

(72) 发明人: 周强 (ZHOU, Qiang); 美国加利福尼亚州旧金山 154 博得街, California 94122 (US)。叶涛 (YE, Tao); 中国香港特别行政区新界沙田马鞍山雅典居 8 座 29 层 C 室西沙路 600 号, Hong Kong 999077 (CN)。李书鹏 (LI, Shupeng); 加拿大安大略奥克维尔克雷格斯路 1276 号, Ontario L6H 0B6 (CA)。

(74) 代理人: 深圳市君之泉知识产权代理有限公司 (SHENZHEN J & Q INTELLECTUAL PROPERTY CO., LTD.); 中国广东省深圳市福田区深南大道 6015 号本元大厦 9A 周金霞, Guangdong 518040 (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,

(54) Title: APPLICATIONS OF LONG-ACTING COMPOUND IN PREPARING MEDICAMENT

(54) 发明名称: 一种长效化合物在制备药物中的应用

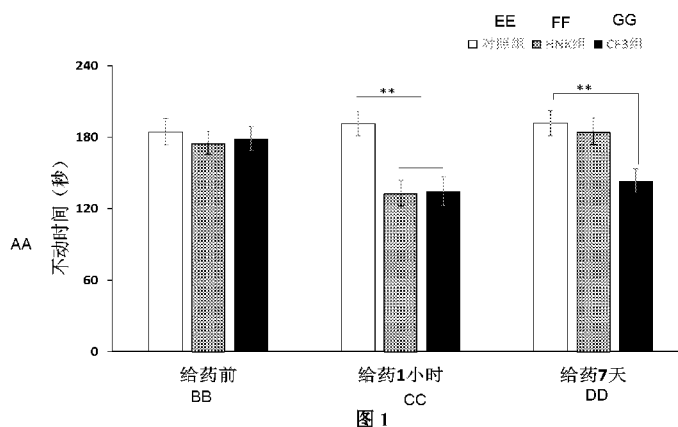


图 1

AA Time without movement (seconds)
BB Before administration
CC 1 hour since administration
DD 7 days since administration
EE Control group
FF HNK group
GG CF3 group

(57) Abstract: Uses of a compound having long-acting therapeutic effects in preparing a medicament. The compound is applicable in preparing a medicament for combating depression, anesthesia, pain relief, improving cognitive function, pulmonary protection, amyotrophic lateral sclerosis, and complex regional pain syndrome.

(57) 摘要: 一种具有长效治疗效果的化合物在制备药物中的用途, 该化合物可以用于制备抗抑郁、麻醉、镇痛、改善认知功能、肺保护、肌萎缩侧索硬化症、复杂性区域疼痛综合症的药物。

[见续页]

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

一种长效化合物在制备药物中的应用

技术领域

本申请涉及药物领域，具体涉及一种治疗抑郁症、神经性和慢性疼痛，包括复杂性区域疼痛综合症(CRPS)的化合物在制备药物中的应用。

背景技术

氯胺酮(ketamine)是临床常用的苯环己哌啶类静脉麻醉药物的代表，是近年来临床与基础研究发展较快的麻醉剂之一。在临床实践中，因为其具有诱导迅速、作用时间较短、苏醒较快、对呼吸和循环系统影响较轻等特点，常用于满足儿科、产科、围手术期及特殊疾病患者的麻醉需求。

氯胺酮最早于 1962 年合成，1965 年用于人体，1970 年被 FDA 正式批准用于临床。其典型的“分离麻醉”及短效确切的镇痛使得它曾红极一时，但是随后被发现精神方面的副作用及其他静脉麻醉药物的迅速发展使得氯胺酮的临床使用大大减少。近 10 年来，随着对氯胺酮用法用量的研究，及其抗炎，抗抑郁，神经保护、镇痛等的作用被发现，医学界对氯胺酮的兴趣重新高涨。

一直以来，氯胺酮具有的强力镇痛，遗忘，同时能保留自主呼吸和气道保护性反射，保持血流动力学稳定等作用使得氯胺酮在院前麻醉镇痛中的作用不容忽视。氯胺酮同时具有神经毒性和神经保护作用，巨大的手术刺激理论上可能平衡麻醉的伤害，而氯胺酮能够减轻手术伤害刺激引起的神经认知功能损害，氯胺酮到底引起神经保护还是神经损害与使用氯胺酮的剂量有直接相关性。

氯胺酮对术后认知功能具有影响。有研究者对 50 例接受氯胺酮麻醉的患儿进行测试后发现，氯胺酮全麻可以降低患儿术后 6 h 的认知功能，但对术后 24 h 的认知功能无影响。Hudetz 等发现在全麻诱导时给予 0.5 mg/kg 氯胺酮，能够降低心脏手术术后 1 周的术后认知功能障碍发生率，而这一作用可能与氯胺酮的抗炎作用有关。近年来，众多的临床实验都证实，术中单次小剂量的应用氯胺酮能够降低术后手术后认知功能障碍(POCD)发生率。

氯胺酮具有镇痛作用。亚麻醉剂量的氯胺酮常被用于抗痛觉过敏，及急慢性疼痛的治疗。研究证实麻醉诱导前氯胺酮盐水混合液漱口，能明显降低全麻气管插管引起的术后咽痛发生率及严重程度。术中阿片类药物使用使得术后阿片类药物镇痛用量增加，这种效应叫做阿片类药物耐受。而临床发现氯胺酮的使用能够防止阿片类药物耐受，还能够逆转吗啡耐受，增强吗啡的镇痛效果。亦有研究证实小剂量氯胺酮术中应用能够防止瑞芬太尼诱导的术后痛觉过敏。Cagla 等对膝关节镜手术的病人术后静注氯胺酮 0.15 mg/kg 发现，氯胺酮能显著提高术后镇痛满意度，且较氯胺酮复合咪达唑仑组镇静评分更低。

氯胺酮具有肺保护作用。近年来，氯胺酮被发现具有显著地肺保护作用。有临床实验证实，胸科手术中单肺通气前经静脉和雾化都能够降低血中炎症因子的水平，而雾化吸入对心血管系统和气道压更有好处，而肺通气侧雾化效果优于双肺雾化。氯胺酮在临床中也常用于当常规治疗无效的致死性的哮喘发作的抢救，公认的其使用能够改善预后。

氯胺酮具有抗抑郁的作用。2000 年 Berman 等首次报道单次静脉注射亚麻醉剂量的氯胺酮（0.5 mg/kg，超过 40 min 静脉注射）后 72 h 内超过 50% 的患者汉密顿抑郁量表评分减低 50% 以上（详见：Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients [J]. Biol Psychiatry, 2000, 47 (4): 351-354）。Paul R 等发现相对于消旋氯胺酮，S-氯胺酮具有相似的抗抑郁作用，但精神方面副作用更小（详见：Paul R, Schaaff N, Padberg F, et al. Comparison of racemic ketamine and s-ketamine in treatment-resistant major depression: report of two cases[J]. World j biol psychiatry, 2009, 10(3):241-244）。近几年，较多的动物和临床研究进一步证实氯胺酮的抗抑郁效应。氯胺酮也被用于抑郁病人电休克治疗的麻醉。

2012 年，美国政府健康及人类服务部、库珀卫生系统和斯坦福研究院共同申请了申请号为 CN 201280062294X，发明名称为(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮、(S)-脱氢去甲氯胺酮以及(R,S)-氯胺酮的其他立体异构脱氢和羟基化代谢物在治疗忧郁症和神经性疼痛中的应用的专利申请。CNS（中枢神经系统）副作用与 (R,S)-氯胺酮对于 NMDA 受体的活性有关，在该申请中以氯胺酮为基础，研究和合成了(2R,6R; 2S,6S)-羟基去甲氯胺酮(HNK)，该化合物对于 NMDA 受体没有活性，

从而避免了可能的副作用,同时该化合物据称具有治疗两极忧郁症、重度抑郁症、阿尔茨海默尔痴呆、肌萎缩侧索硬化症、复杂性区域疼痛综合症(CRPS)、慢性疼痛、或神经性疼痛的作用。

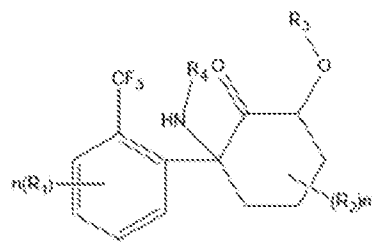
我们在动物实验研究中发现, (2R,6R; 2S,6S)-羟基去甲氯胺酮(HNK)在给药后, 药效持续时间并不长, 1 周内即失去疗效, 这严重限制了治疗抑郁症时所希望的长效效果。因此如何对(2R,6R; 2S,6S)-羟基去甲氯胺酮(HNK)进行结构修饰, 以获得更长药效的药物, 将具有巨大的治疗潜力。

发明内容

本申请涉及一种具有抗抑郁、麻醉、镇痛、改善认知功能、肺保护、预防或治疗肌萎缩侧索硬化症或预防或治疗复杂性区域疼痛综合症的化合物在制备药物中的应用。

本申请的化合物与现有已知的 HNK 类化合物相比具有更长的药效时间, 具体表现在 HNK 在一周内即代谢, 失去疗效, 而本申请的化合物药效时间可以持续 1 周以上。

本申请提供了如下式所示的化合物:



式 1

其中 m 为 0-3 的整数, n 为 0-4 的整数;

R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、单-和二-C₁-C₄ 烷基氨基、C₁-C₂ 卤代烷基、C₁-C₂ 卤代烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基或单环或多环杂芳基中的 1 种或多种;

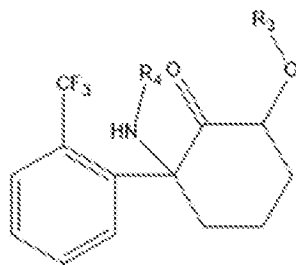
R₂ 独立地选自

R₃ 独立地选自 C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、C₁-C₈ 酰基;

R₄ 独立地选自 C₁-C₈ 酰基、芳基酰基或杂芳基酰基;

或上述化合物的盐、立体异构体、互变异构体。

本申请提供了如下式所示的化合物：



式 2

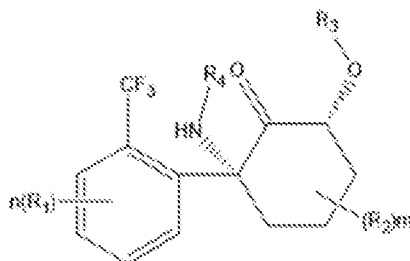
其中

R_3 独立地选自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 酰基、 C_6 - C_{10} 芳基或单环或多环杂芳基；

R_4 独立地选自 C_1 - C_8 酰基、芳基酰基或杂芳基酰基；

或上述化合物的盐、立体异构体、互变异构体。

本申请提供了如下所示的化合物：



式 3

其中 m 为 0-3 的整数， n 为 0-4 的整数；

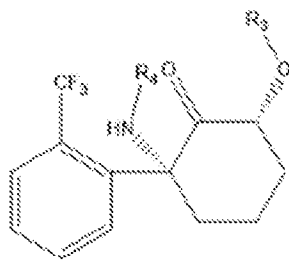
R_1 和 R_2 独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、单-和二- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基或单环或多环杂芳基中的 1 种或多种；

R_3 独立地选自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 酰基；

R_4 独立地选自 C_1 - C_8 酰基、芳基酰基或杂芳基酰基；

或上述化合物的盐、立体异构体、互变异构体。

本申请提供了如下式所示的化合物：



式 4

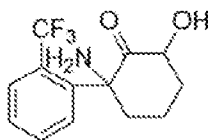
其中

R_3 独立地选自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 酰基、 C_6 - C_{10} 芳基或单环或多环杂芳基；

R_4 独立地选自 C_1 - C_8 酰基、芳基酰基或杂芳基酰基；

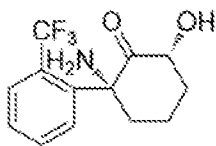
或上述化合物的盐、立体异构体、互变异构体。

如前所述的化合物，其特征在于为如下化合物：



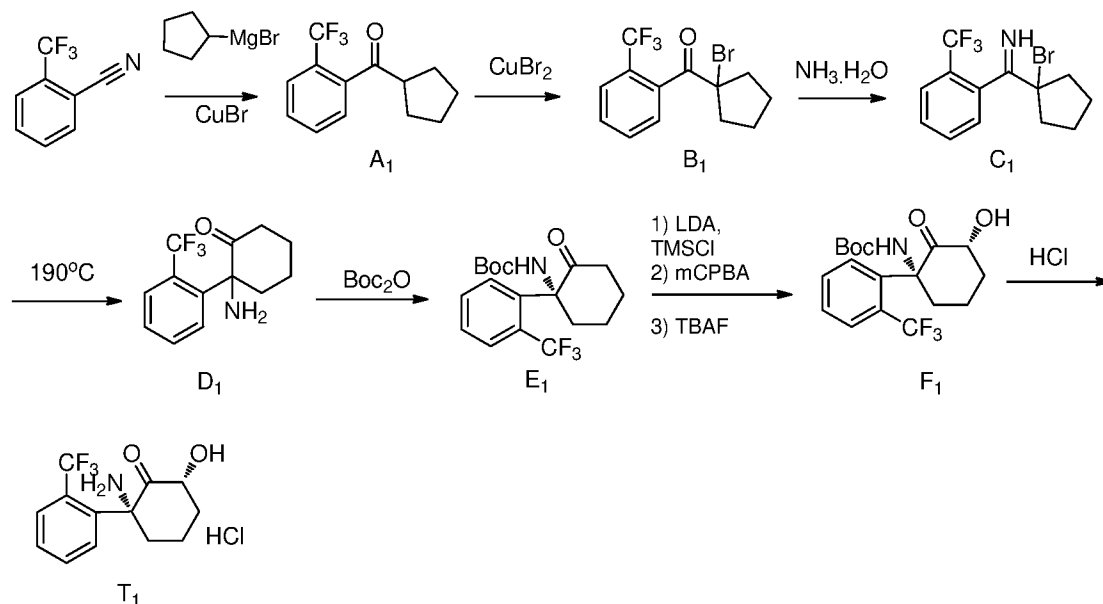
式 5。

如前所述的化合物，其特征在于为如下化合物：



式 6（本申请中简称 CF3 化合物）。

如前所述的化合物的制备方法，其特征在于制备路线如下：

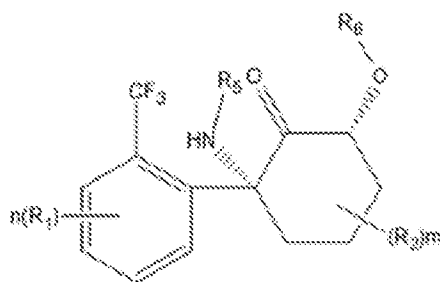


如前所述的任一化合物在制备麻醉、镇痛、改善认知功能、肺保护、抗抑郁、肌萎缩侧索硬化症、复杂性区域疼痛综合症药物中的应用。

其中所述疼痛包括：慢性疼痛或神经性疼痛；抑郁症包括：两极忧郁症、重度抑郁症、伴随神经退行性疾病的忧郁症；改善认知功能包括预防或治疗阿尔茨海默尔痴呆、帕金森等。

上述所有疾病，也涵盖了预防或治疗作用。

本申请还提供了如下式所示的中间体化合物：



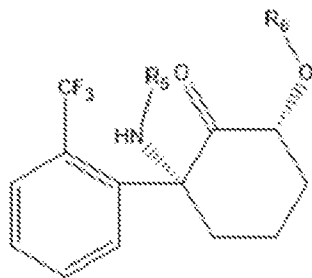
其中 m 为 0-3 的整数， n 为 0-4 的整数；

R_1 和 R_2 独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、单-和二- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基或单环或多环杂芳基中的 1 种或多种；

R_5 和 R_6 为保护基团；

或上述化合物的盐、立体异构体、互变异构体。

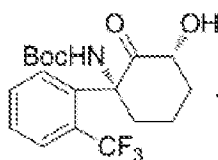
本申请还提供了如下式所示的中间体化合物：



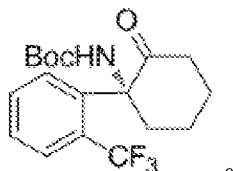
其中 R5 和 R6 为 H 或保护基团；

或上述化合物的盐、立体异构体、互变异构体。

本申请还提供了如下式所示的中间体化合物：



本申请还提供了如下式所示的中间体化合物：



上述所有化合物的立体异构体包括对映异构体、非对映异构体。

上述所有化合物在化合物以不同互变异构形式存在的情况下，本发明不限于任一种具体互变异构体，而是包括所有的互变异构体形式。

上述所有化合物包括具有在化合物中出现的原子的所有可能的同位素的化合物。同位素包括具有相同原子序数但是不同质量数的那些原子。通过一般实例，在没有限制的情况下，氢的同位素包括氕和氘，并且碳的同位素包括 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 。

本申请还提供了一种药物组合物，本文中公开的化合物可以以纯化学品给予，但优选作为药物组合物给予。因此，本公开提供了包括化合物或药用盐连同至少一种药用载体的药物组合物。药物组合物可以包含化合物或盐作为唯一的活性剂，但是优选包含至少一种其他活性剂。在某些实施方式中，药物组合物是在单位剂型中包含约 0.1mg 至约 1000mg、约 1mg 至约 500mg、或约 10mg 至约 200mg

的式 I 的化合物以及可选的约 0.1mg 至约 2000mg、约 10mg 至约 1000mg、约 100mg 至约 800mg、或约 200mg 至约 600mg 的其他活性剂的口服剂型。

本文中公开的化合物可以以包含常规药用载体的剂量单位制剂口服、局部、非肠道、通过吸入或喷雾、舌下、透皮、通过口腔给予、直肠、作为眼用溶液、或通过其它方式来给予。可以将药物组合物配制成任何药用形式，如：气雾剂、乳膏剂、凝胶剂、丸剂、胶囊剂、片剂、糖浆剂、透皮贴剂、或眼用溶液。诸如片剂和胶囊剂的一些剂型可以再分成包含诸如达到期望目的的有效量的适当量活性组分的适当剂量单位剂型。

载体包括赋形剂和稀释剂，并且必须具有足够高的纯度和十分低的毒性以使它们适于被给予待治疗的患者。载体可以是惰性的或其可以本身具有药用益处。

载体的种类包括但不限于：粘合剂、缓冲剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、调味剂、助流剂、滑润剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂、制片剂、以及润湿剂。一些载体可以列在多于一种的类别中，如：植物油可以在一些制剂中用作滑润剂并在其他制剂中用作稀释剂。示例性药用载体包括糖、淀粉、纤维素、西黄蓍胶粉(powdered tragacanth)、麦芽、明胶、滑石和植物油。可选的活性剂可以包括在药物组合物中，其基本上不影响本发明的化合物的生物功能。

本申请的化合物或盐可以是被给予的唯一活性剂或可以连同其他活性剂被给予。例如，本申请的化合物可以连同另一选自以下中的任一种的活性剂被给予：

抗抑郁剂：草酸依地普仑、费洛克汀、帕罗西汀、度洛西汀、舍曲林、西酞普兰、丁氨苯丙酮、文拉法辛、度洛西汀、纳屈酮、米氮平、文拉法辛、阿托莫西汀、丁氨苯丙酮、多虑平、阿米替林、氯米帕明、去甲替林、丁螺环酮、阿立哌唑、氯氮平、克塞平、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、酰胺咪嗪、加巴喷丁、拉莫三嗪、苯妥英、普瑞巴林、多奈哌齐、加兰他敏、美金刚、卡巴拉汀、高牛磺酸(tramiprosate)、或它们的药物活性盐或前药、或上述的组合；

精神分裂症药物：阿立哌唑、鲁拉西酮、阿塞那平、氯氮平、齐拉西酮、利培酮、喹硫平、三氟啦嗪、奥氮平、克塞平、氟哌噻吨(flupentixol)、佩吩嗪、氟哌丁苯、氯丙嗪、氟非那嗪、氟奋乃静、帕潘立酮；

阿尔茨海默病痴呆药物：多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、美金刚；

ALS 药物：利鲁唑；

疼痛药物：醋氨酚、阿斯匹林、NSAIDS，包括：双氯芬酸、二氟苯水杨酸、依托度酸、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、茚甲新、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲灭酸、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、奥沙普秦、苯基丁氮酮、吡罗昔康、舒林酸、Tolmetinopiods、Cox-2 抑制剂如塞来昔布，以及麻醉疼痛药物如：丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、二氢可待因酮、氢化吗啡酮、羟甲左吗喃、哌替啶、美沙酮、吗啡、纳布啡、氧可酮、氧吗啡酮、镇痛新、丙氧芬、中枢性镇痛反胺苯环醇。

其他活性剂的前述列表是示例性的而不是全面地包括。以上列表中未包含的其他的活性剂可以结合式 I 的化合物被给予。尽管在一些实施方式中，其他活性剂将以小于一般规定的剂量并且在一些情况下小于批准剂量的最小值给予，但是可以根据它的批准规定信息来给予其他活性剂。

本公开包括治疗抑郁症，尤其是治疗两极忧郁症和重度抑郁症的方法，特别是治疗难治性抑郁症（treatment-resistant depression）的方法，其中，化合物的有效量是有效缓解抑郁症状的最低剂量，其中，抑郁症状的缓解是达到在抑郁症状等级量表评分降低 50%或更多，或在 HRSD₁₇ 上小于或等于 7 的分数，或在 QID-SR₁₆ 上小于或等于 5、或在 MADRS 上小于或等于 10。

本公开提供了有效减少疼痛（或镇痛）症状的量；其中，疼痛症状的减少是达到在疼痛等级量表上疼痛症状减少 50%或更多。

术语约定：

“立体异构体”是具有相同化学组成但原子或基团在空间中的排布不同的化合物。

“非对映异构体”是具有两个或更多手性中心并且其分子不是彼此的镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同物理性能，例如：熔点、沸点、谱特性和反应活性。在拆分剂或色谱存在的情况下，使用诸如手性 HPLC 柱，可以在诸如电泳、结晶的高分辨分析步骤下分离非对映异构体的混合物。

“对映异构体”指代彼此无重叠镜像的一种化合物的两个立体异构体。对映异构体的 50:50 的混合称为外消旋混合物或外消旋体，其在化学反应或处理过程中可以出现在已经没有立体选择性或立体定向性的情况下。

“烷基”包括支链和直链饱和脂肪族烃基两者，并具有指定数量的碳原子数量，一般 1 至约 12 个碳原子。如在本文中使用的术语 C_1-C_6 烷基表示具有 1 至约 6 个碳原子的烷基。当本文中结合另一基团使用 C_0-C_n 烷基时，以(苯基) C_0-C_4 烷基为例，指定的基团，在这种情况下，苯基是通过单个共价键(C_0)直接键合或通过具有指定的碳原子数(在这种情况下，1 至约 4 个碳原子)的烷基链连接。烷基的实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、3-甲基丁基、叔丁基、正戊基、和仲戊基。

“烯基”指包括一个或多个不饱和的碳-碳键的直链和支链烃链，碳-碳键可以出现在沿着链的任一稳定点。本文中所述的烯基通常具有 2 至约 12 个碳原子。优选烯基是低级烯基，那些烯基具有 2 至约 8 个碳原子，如： C_2-C_8 、 C_2-C_6 、和 C_2-C_4 烯基。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、和丁烯基。

“烷氧基”是指具有通过氧桥连接的指定数量的碳原子的如上所定义的烷基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、3-己氧基、和 3-甲基戊氧基。

术语“杂环”表示 5-至 8-元饱和环、部分不饱和环、或包含选自 N、O 和 S 的 1 至约 4 个杂原子且剩余的环原子是碳的芳族环，或是 7 至 11 元饱和环、部分不饱和环、或芳族杂环系统和 10 至 15-元三环系统，该系统包含选自 N、O 和 S 的多环系统中的至少 1 个杂原子并且在多环系统中的各环中包含独立地选自 N、O 和 S 的至多约 4 个杂原子。除非另外指明，否则杂环可以连接至它在任何杂原子和碳原子处取代并且产生稳定结构的基团。当指明时，本文中所述的杂环可以在碳或氮原子上被取代，只要得到的化合物是稳定的。可以可选地季铵化杂环中的氮原子。优选杂环基中杂原子的总数不大于 4 而且优选杂环基中 S 和 O 原子的总数不大于 2，更优选不大于 1。杂环基的实例包括：吡啶基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基 (pyridizynyl)、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、呋喃基、苯硫基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、喹啉基、吡咯基、吡唑基、苯并[b]苯硫基 (benz[b]thiophenyl)、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、异吡咯基、二氢异吡咯基、5,6,7,8-四氢异喹啉、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、和吡咯烷基。

“芳基或杂芳基”表示包含选自 N、O 和 S 的 1 至 4 个、或优选 1 至 3 个杂原子并且剩余环原子为碳的稳定的 5-或 6-元单环或多环。当杂芳基中 S 和 O 原子

的总数超过 1 时，这些杂原子不彼此邻近。优选杂芳基中 S 和 O 原子的总数不大于 2。尤其优选杂芳基中 S 和 O 原子的总数不大于 1。可以可选地季铵化杂环中的氮原子。当指明时，这些杂芳基还可以用碳或非碳原子或基团取代。这种取代可以包括与可选地包含独立地选自 N、O 和 S 的 1 或 2 个杂原子的 5 至 7-元饱和的环基的稠合，从而形成例如[1,3]二噁唑并[4,5-c]吡啶基。杂芳基的实例包括但不限于：吡啶基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、呋喃基、苯硫基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、喹啉基、吡咯基、吡唑基、苯并[b]苯硫基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、异吡咯基、和 5,6,7,8-四氢异喹啉。

“抑郁症”包括情绪低、活动兴趣下降、心理活动减缓或烦躁、食欲改变、注意力不集中或优柔寡断、过度内疚或自卑，并且在忧郁症、两极忧郁症、以及由于其它疾病或病况引起的情绪失常、物质引发的情绪失常和其他原因不明的情绪失常的情况下可能出现自杀意念，并且也可与各种其他精神性疾病(包括但不限于精神性失常、认知障碍、摄食障碍、焦虑症和人格障碍)共同存在。疾病的发展进程(longitudinal course)、病史、症状类型和病因有助于将情感性疾病的各种形式彼此区分开来。

“化合物的盐”是所公开的化合物的衍生物，其中，母体化合物通过制备无毒的酸或其碱加成盐改性，并且还指这些化合物和这些盐的药用溶剂化物，包括水合物。药用盐的实例包括但不限于：碱性残基如胺类的无机或有机酸加成盐；酸性残基如羧酸的碱或有机加成盐；等等，以及包括一种或多种上述盐的组合。药用盐包括诸如从无毒无机或有机酸形成的母体化合物的无毒盐和季铵盐。例如，无毒酸性盐包括衍生自无机酸的那些，例如：盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等；其他可接受的无机盐包括金属盐如：钠盐、钾盐、铯盐等；碱土金属盐如：钙盐、镁盐等，以及包括一种或多种上述盐的组合。

化合物的有机盐包括由诸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰基苯酸、富马酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 n 为 0 至 4)等的有机酸制备的盐；有机胺盐，如：三

乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等；和氨基酸盐，如：精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等，以及包括一种或多种上述盐的组合。

附图说明

图 1 小鼠抑郁样行为测试结果；

图 2 差异蛋白分析；

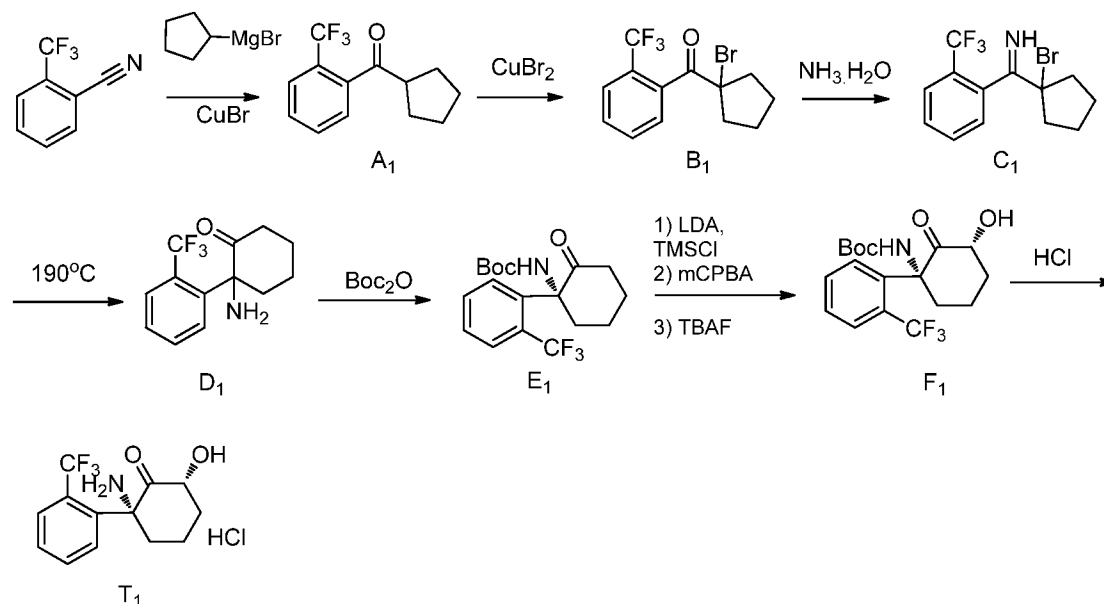
图 3 差异蛋白的生物过程和分子功能的富集分析；

图 4 差异表达蛋白的信号传导通路的富集分析；

图 5-图 10 化合物的 NMR 谱图。

具体实施方式

实施例 1：化合物制备方法



步骤一：由邻三氟甲基苯甲腈出发，按照经典的氯胺酮药物合成法 Calvin Stevens 法（如上路线图所示）得到化合物 D₁；

步骤二：将化合物 D₁ (2.57g, 10mmol) 加入 60ml THF 中，加入三乙胺 (2.7mL, 20mmol) 及 Boc₂O (3.32g, 15mmol)，回流 6h，冷却，旋干，过硅胶柱得到化合物 E₁ 3.25 克，产率 91%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.76 (s,

1H), 4.30 (s, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.35- 2.22 (m, 1H), 1.76 – 1.60 (m, 6H), 1.21 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 208.9, 151.7, 149.0, 148.6, 136.1, 133.8, 132.6, 130.5, 129.0, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 121.8, 121.7, 88.9, 80.8, 73.7, 40.0, 29.4, 28.3, 27.2, 23.2;

步骤三：将化合物 E₁ (2.14g, 6mmol) 加入到干燥的 50ml THF 中，在氩气保护下，冷却至-78°C，加入 4 毫升 HMPA，然后慢慢滴加入 2M 的 LDA 的 THF 溶液 (8ml, 16mmol)，搅拌 30-40min，然后缓慢升温至-30°C 搅拌 1h，然后再冷却至-78°C 并加入三甲基氯硅烷 TMSCl (1.73g, 16mmol)，缓慢升温至-50°C，搅拌 3h，倒入饱和氯化铵溶液并恢复至室温，浓缩溶剂 THF 并加 EA 萃取，有机相加无水 Na₂SO₄ 干燥，旋干溶剂并真空干燥，得到的油状物加入 100ml 无水的 DCM 溶解，冷却至-15°C，在氩气保护下，加入 mCPBA (1.75g, 7.7mmol)，搅拌 1h 后升温至室温，加入 50ml DCM 再搅拌 1h，然后倒入饱和硫代硫酸钠和碳酸氢钠溶液 (1:1)，用 DCM 萃取，旋干溶剂并真空干燥，得到的油状物再加入 100ml THF 溶解，然后冷却至-5°C，加入四丁基氟化铵 (3g, 11.4mmol)，搅拌 30min，加入饱和 NaHCO₃ 溶液，用 EA 萃取，旋干溶剂并真空干燥，过硅胶柱，得到化合物 F₁ 1.34g 产率 60%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.12 (dd, *J* = 11.7, 6.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 6H), 1.30 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : 208.2, 153.2, 131.8, 131.5, 128.7, 128.3, 79.4, 72.8, 66.3, 60.4, 40.2, 28.2, 27.9, 19.6;

步骤四：将化合物 F₁ (650mg, 1.74mmol) 溶于 10mL 干燥的 THF，室温下通入气体 HCl 至饱和并搅拌 4h，加入 20mL 干燥的乙醚，有晶体析出，过滤得到化合物 T₁ 顺式-6-羟基去甲基三氟甲胺酮 T₁ 的盐酸盐 490mg，产率 90%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J*₁ = 11.6 Hz, *J*₂ = 6.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J*₁ = 14.4 Hz, *J*₂ = 2.8 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.72 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) : 205, 133.7, 131.1, 130.9, 128.9, 128.8, 127.6, 73.1, 67.0, 60.7, 44.2, 38.6, 38.3, 29.4, 28.9, 18.6;

上述制备的化合物 T₁ 即为活性测试中的化合物 CF3。

实施例 2: 活性测试方法:

1. 强迫游泳实验

在强迫游泳试验 (FST) 前 1 小时将小鼠转移到实验室。测试在正常光照条件下进行, 并由数码摄像机监测。在试验期间, 将小鼠分别放入含有 20cm 水 (23±1℃) 的透明玻璃圆筒 (高 28.5cm, 直径 14cm) 中。第一天, 将小鼠训练 6 分钟, 然后从圆筒中取出。在第二天, 给小鼠施用溶剂 (生理盐水) 对照组, HNK, CF3, 然后在 1 小时和 7 天后测试其不动时间, 其中不动时间是指被动漂浮没有其他动作。在整个 6 分钟游泳测试的最后 4 分钟内, 通过 Nodus 系统的 EthoVision XT (Noldus, Netherland) 记录不动时间 (Castagné et al., 2011, Hajmirzaian et al., 2014, Porsolt et al., 1977)。每两到三次试验后, 圆筒中的水要进行更换。游泳试验后, 将小鼠从水中取出并在红外灯下晾干。

2. 蛋白质提取和消化

分离来自所有小鼠组的海马组织样品, 在液氮中冷冻并储存在 -80℃ 以备使用。样品在 8M 尿素 (urea) (含有 PBS (pH8.0), 1x 蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物) 中悬浮, 然后用 Sonics VCX-150 (Newtown, CT, USA) 超声处理。随后将匀浆物 14,000g 在 4℃ 下离心 30 分钟以除去细胞碎片。然后将上清液收集到新的 1.5ml 管中。通过 Nanodrop 2000 (Thermo Scientific, USA) 测定蛋白质浓度。根据蛋白质定量的结果, 将所有样品的浓度调节至 1µg/µl。汇集来自相同组的每个样品的 100µg 蛋白质, 并获得来自每组的总共 100µg 蛋白质的系统。将四个合并的样品用 10mM DTT 在 55℃ 下处理 60 分钟, 然后在室温下在黑暗中用 25mM IAA 处理 60 分钟。每个合并的样品用 4µg 测序级修饰的胰蛋白酶在 37℃ 消化 1 小时, 然后用 PBS (pH 8.0) 稀释以达到最终的 1.0M 尿素 (urea) 浓度。然后, 样品继续在 37℃ 下消化过夜。消化后, 用 100%FA 处理肽, 然后用肽脱盐旋转柱 (peptide desalting spin columns) (Waters, MC, USA) 脱盐。用真空浓缩器干燥肽, 最后溶解在 200mM TEAB 中, 用 TMT 工作溶液标记。

3. Tandem mass tag (TMT) labeling (串联标记 (TMT))

将每小瓶 TMT 用 40 μ L 99.9% 乙腈 (ACN) 再溶解以获得 TMT 工作溶液。然后将肽用 TMT 工作溶液在室温下标记 1 小时。不同组用不同的 TMT 标记：对照组用 TMT-127 标记，HNK 组用 TMT-128 标记，CF3 组用 TMT-131 标记。标记后，将来自三个组的所有肽混合，脱盐，如前所述干燥。

4. 用高 pH 反相分离进行肽分级分离

根据高 pH 反相方案，按照已建立的组分对 TMT 标记的肽进行分离。简而言之，由于不同的肽保留行为，不同组的洗脱溶液用于 TMT 标记的样品。将 TMT 标记的肽在 300 μ L 的 0.1% 甲酸中分离，然后加载到反相分级分离的旋转柱中。用 pH8 的 ACN 梯度缓冲溶液以 8 个级分洗脱加载的肽。将分离组分在高速真空浓缩器上干燥并储存在 -80 $^{\circ}$ C，等待 LC-MS 分析。

5. NanoLC-MS / MS 和数据库搜索

标记的分离组分在 20 μ L 0.1% FA 中重构。然后，在配备有 C18 树脂 (300 $\text{\AA}$, 5 μ m; Varian, Lexington, MA) 和二氧化硅毛细管柱 (75 μ m ID, 150mm 长度, Upchurch, Oak Harbor, WA) 的 UltiMate 300 RSLCnano System (Thermo Scientific, USA) 上分离肽。将具有 0.1% FA 和 5% ACN 的梯度以 0.3 μ L/min 的固定流速运行 120 分钟，用于相对定量和目标分析。在四极杆-轨道阱质谱仪 (Q-Exactive, Thermo Scientific, USA) 上分析离子化的肽。Proteome Discover 2.1 软件 (Thermo Scientific, USA) 用 Mus musculus 数据库的峰分析和数据处理，在该数据库中分析每个 nanoLC-MS / MS 运行(run)的 MS / MS 谱。对于蛋白质鉴定，参数设定如下：完全胰蛋白酶特异性，允许不超过两次漏切、氨甲酰甲基化 (C) 和 MT plex (K 和肽 N-末端) 作为静态修饰、和氧化 (M) 作为动态修饰。对于使用 Orbitrap 质量分析仪获得的所有 MS 数据，前体离子质量公差设定为 20ppm，并且对于获得的所有 MS / MS 谱，碎片离子质量公差设定为 20mmu。定量精确度以蛋白质比率变异性体现。通过用 TMT-128 / TMT-127, TMT-131 / TMT-128, 和 TMT-131 / TMT-127 标记的蛋白质的比例计算倍数变化。上调和下调阈值分别设定为 1.2 (或 1.5) 和 0.83 (或 0.67)。

6. 生物信息学分析

通过各种方法和方法分析蛋白质组学结果。DAVID 版本 6.7 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 用于对差异表达蛋白质的功能类别和基因本体论 (gene ontology, GO) 注释富集分析进行分类。使用 Venny 2.1 版 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 对两只模型小鼠的海马蛋白质组进行逻辑分析。使用 STRING 版本 10.5 (<https://string-db.org/>) 进行蛋白质 - 蛋白质相互作用网络分析。STRING 生成的网络和 wiki 路径在 Cytoscape 3.6.1 版中可视化和编辑。

7. 统计分析

所有结果表示为平均值 $\pm$ SEM。N 的数字在图例中给出。使用 Prism (version 5.0, Graphpad software) 和 SPSS 19.0 完成数据的统计分析。所有实验均使用 Bonferroni's hoc 测试进行参数测试(t 检验, 全双尾)或单因素方差分析(ANOVA)。p < 0.05 的值被认为是统计学上显著的。

实施例 3: 实验结果

1. 小鼠抑郁样行为测试结果:

如图 1 所示:

通过强迫游泳测试来测量抑郁样行为。小鼠通过胃内给药接受 10mg HNK, CF3, 并且在 1 小时和 7 天后测量不动时间。不动时间的百分比表示为: 与预活性相比的平均值 $\pm$ SEM * p < 0.05, ** p < 0.0。每组 N = 8 盐水: 盐水小鼠; HNK: 2R,6R -羟基去甲氯胺处理的小鼠; CF3, CF3 处理的小鼠。

2. 差异蛋白分析:

如图 2 所示:

A, 以 $0.833 > \text{Abundance Ratio} > 1.2$ 为临界点, Ratio 值高于 1.2 定义为上调蛋白, Ratio 值低于 0.833 定义为下调蛋白。与对照组相比, CF3 处理组有 101 个差异表达蛋白, 其中有 39 个差异表达蛋白与 HNK 处理组有共表达。B, 与 HNK

处理组相比, CF3 处理组有 243 个差异表达蛋白, 其中有 60 个差异表达蛋白与 CF3 处理组有共表达。C, 39 个共表达的差异表达蛋白在各组间的表达丰度变化。D, 60 个共表达的差异表达蛋白在各组间的表达丰度变化。

3. 差异蛋白生物过程和分子功能的富集分析

如图 3 所示:

A, 与对照组相比, CF3 处理组的差异表达蛋白在生物过程上的富集分析。B, 与对照组相比, CF3 处理组的差异表达蛋白在分子功能上的富集分析。C, 与 HNK 处理组相比, CF3 处理组的差异表达蛋白在生物过程上的富集分析。D, CF3 处理组的差异表达蛋白在分子功能上的富集分析。

4. 差异表达蛋白的通路富集分析

如图 4 所示:

A, 与对照组相比, CF3 处理引起的差异表达蛋白的通路富集分析。B, 与 HNK 处理组相比, CF3 处理引起的差异表达蛋白的通路分析。

如上所述的结果可以看出:

1. 与 HNK 化合物相比, CF3 化合物的短期效果与 HNK 相当, 而 HNK 并不具备长效效果, 在 1 周内即失效, 不再具有治疗效果。而本申请的 CF3 化合物在 7 天后仍然具有抗抑郁的效果, 即其起到了长效的效果。

2. venny 分析结果提示, 与对照组相比, CF3 处理组有 101 个差异表达蛋白, 其中有 39 个差异表达蛋白与 HNK 处理组有共表达; 与 HNK 处理组相比, CF3 处理组共有 243 个差异表达蛋白, 其中有 60 个差异表达蛋白与 CF3 处理组有共表达。

3. GO 分析结果显示, 与对照组相比, CF3 处理产生的差异蛋白主要富集在 lens development in camera-type eye, camera-type eye development, visual perception 等生物过程上, 以及 structural constituent of eye lens, protein binding, poly(A) RNA binding 等分子功能上; 与 HNK 处理组相比, CF3 处理产生的差异蛋白主要富集在 transport, protein transport, lens development in camera-type eye

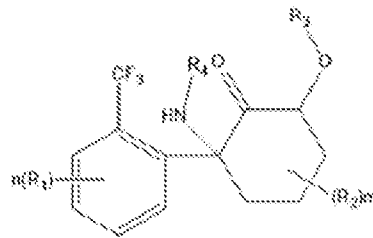
等生物过程上，以及 structural constituent of eye lens, protein domain specific binding, protein binding 等分子功能上。

4. 通路分析结果提示，与对照组相比，CF3 处理产生的差异表达蛋白主要富集在 spliceosome 和 mRNA splicing 上；对 HNK 处理组相比，CF3 处理产生的差异表达蛋白主要富集在 oxidative stress, wnt signaling pathway, 以及 long-term potentiation 上。

总之，CF3 与 HNK 相比，具有更好的长期抗抑郁效果，CF3 处理能引起小鼠海马组织多种蛋白的差异表达，其发挥作用的主要通路在于 spliceosome 和 mRNA splicing 上，而相比于 HNK 处理组，CF3 产生的差异表达蛋白主要集中在 oxidative stress, long-term potentiation, 以及线粒体相关作用上。这些结果综合说明 CF3 在机体中可能主要通过发挥剪接体的作用来影响 oxidative stress, long-term potentiation, 以及线粒体电子传递链来发挥抗抑郁的作用的。

权利要求书

1.一种长效化合物在制备抗抑郁、麻醉、镇痛、改善认知功能、肺保护、肌萎缩侧索硬化症或复杂性区域疼痛综合症药物中的应用，其特征在于：所述化合物结构式如下所示：



其中 m 为 0-3 的整数，n 为 0-4 的整数；

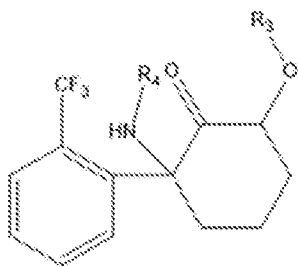
R_1 和 R_2 独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、单-和二- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基或单环或多环杂芳基中的 1 种或多种；

R_3 独立地选自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 酰基；

R_4 独立地选自 C_1 - C_8 酰基、芳基酰基或杂芳基酰基；

或上述化合物的盐、立体异构体、互变异构体。

2.一种长效化合物在制备抗抑郁、麻醉、镇痛、改善认知功能、肺保护、肌萎缩侧索硬化症或复杂性区域疼痛综合症药物中的应用，其特征在于：所述化合物结构式如下所示：



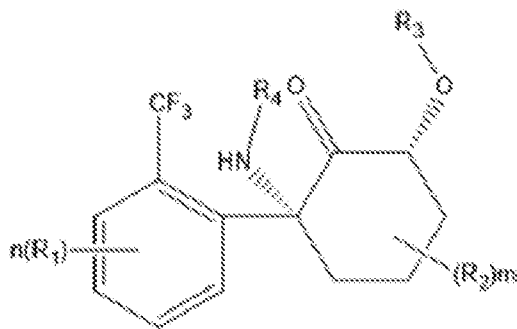
其中

R_3 独立地选自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 酰基、 C_6 - C_{10} 芳基或单环或多环杂芳基；

R_4 独立地选自 C_1 - C_8 酰基、芳基酰基或杂芳基酰基；

或上述化合物的盐、立体异构体、互变异构体。

3. 一种长效化合物在制备抗抑郁、麻醉、镇痛、改善认知功能、肺保护、肌萎缩侧索硬化症或复杂性区域疼痛综合症药物中的应用，其特征在于：所述化合物结构式如下所示：



其中 m 为 0-3 的整数， n 为 0-4 的整数；

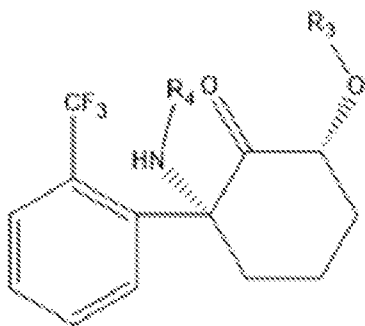
R_1 和 R_2 独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、单-和二- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基或单环或多环杂芳基中的 1 种或多种；

R_3 独立地选自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 酰基；

R_4 独立地选自 C_1 - C_8 酰基、芳基酰基或杂芳基酰基；

或上述化合物的盐、立体异构体、互变异构体。

4. 一种长效化合物在制备抗抑郁、麻醉、镇痛、改善认知功能、肺保护、肌萎缩侧索硬化症或复杂性区域疼痛综合症药物中的应用，其特征在于：所述化合物结构式如下所示：

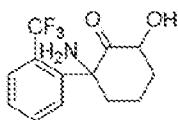


其中

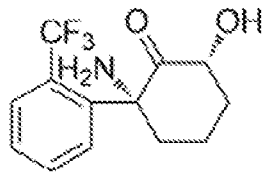
R_3 独立地选自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 酰基、 C_6 - C_{10} 芳基或单环或多环杂芳基；

R_4 独立地选自 C_1 - C_8 酰基、芳基酰基或杂芳基酰基；
或上述化合物的盐、立体异构体、互变异构体。

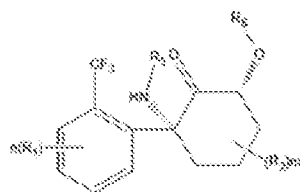
5. 如权利要求 1-4 任一项所述的应用，其特征在于：所述化合物结构式如下所示：



6. 如权利要求 1-4 任一项所述的应用，其特征在于：所述化合物结构式如下所示：



7. 一种长效化合物在制备抗抑郁、麻醉、镇痛、改善认知功能、肺保护、肌萎缩侧索硬化症或复杂性区域疼痛综合症药物中的应用，其特征在于：所述化合物结构式如下所示：



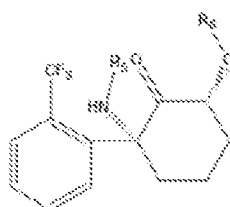
其中 m 为 0-3 的整数， n 为 0-4 的整数；

R_1 和 R_2 独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、单-和二- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基或单环或多环杂芳基中的 1 种或多种；

R_5 和 R_6 为保护基团；

或上述化合物的盐、立体异构体、互变异构体。

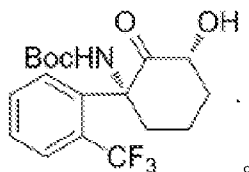
8. 根据权利要求 7 所述的应用，其特征在于：所述化合物结构式如下所示：



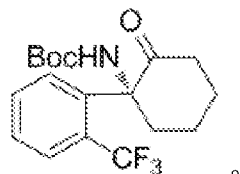
其中 R_5 和 R_6 为 H 或保护基团；

或上述化合物的盐、立体异构体、互变异构体。

9. 根据权利要求 8 所述的应用，其特征在于：所述化合物结构式如下所示：



10. 根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于：所述化合物结构式如下所示：



11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的应用，其特征在于所述疼痛包括：慢性疼痛或神经性疼痛。

12. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的应用，其特征在于所述抑郁症包括：两极忧郁症、重度抑郁症和/或伴随神经退行性疾病的忧郁症。

13. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的应用，其特征在于所述改善认知功能包括：改善认知功能包括预防或治疗阿尔茨海默尔痴呆和/或帕金森。

14. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的应用，其特征在于所述药物配制成丸剂、胶囊剂、片剂或糖浆剂。

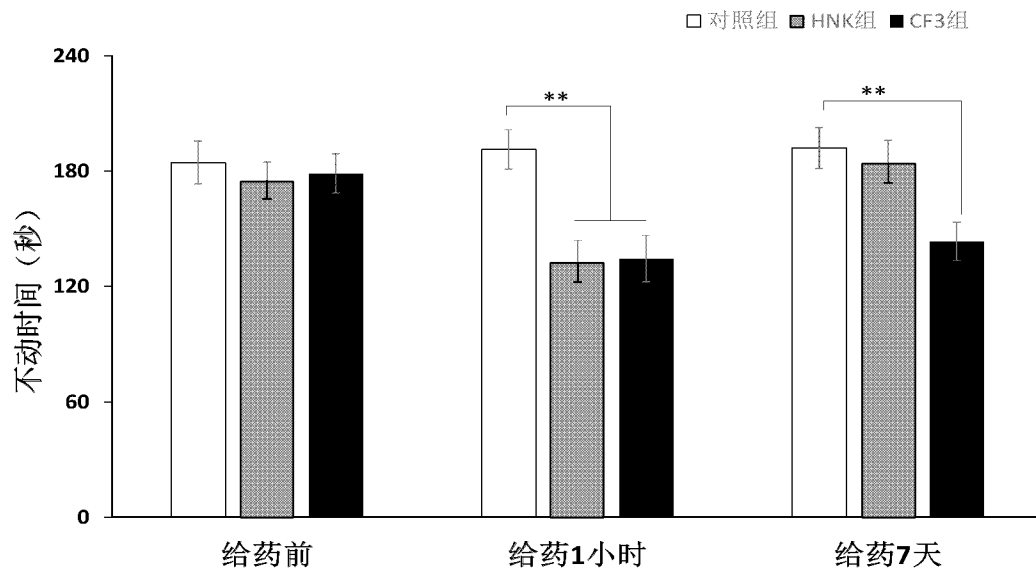


图 1

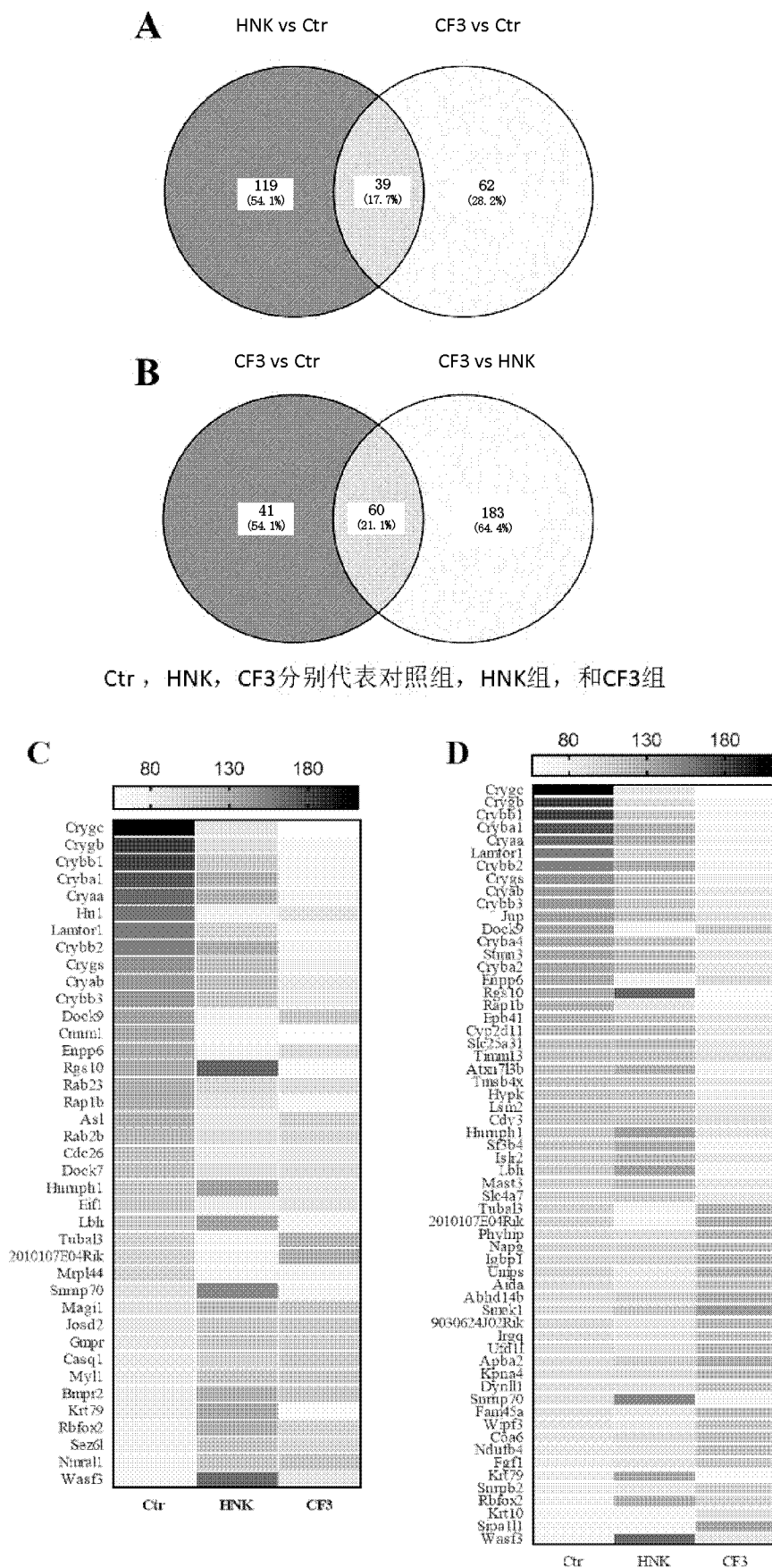
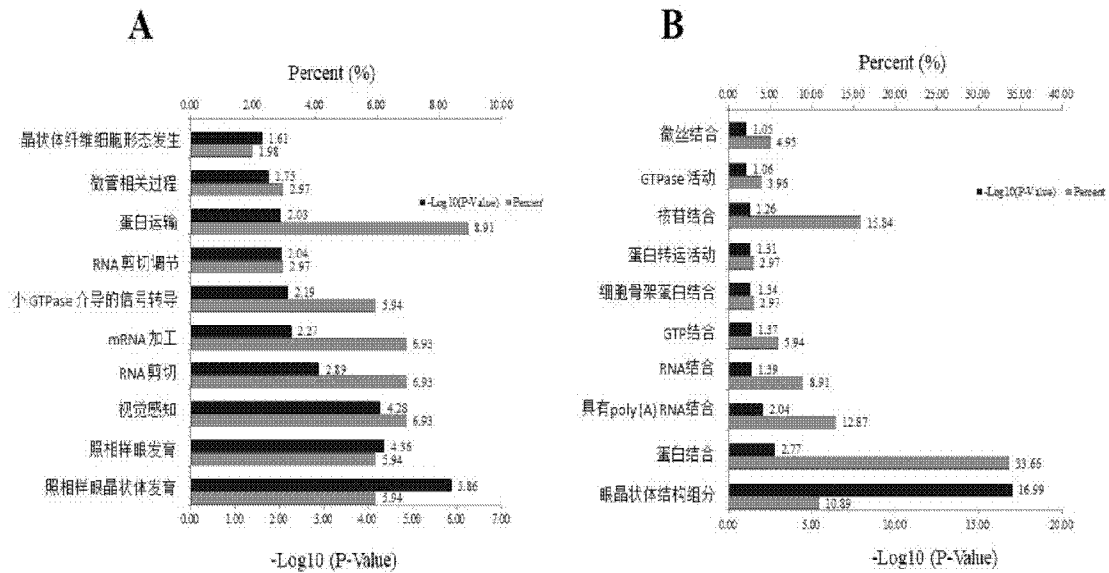


图 2

CF3组 vs 对照组



CF3组 vs HNK组

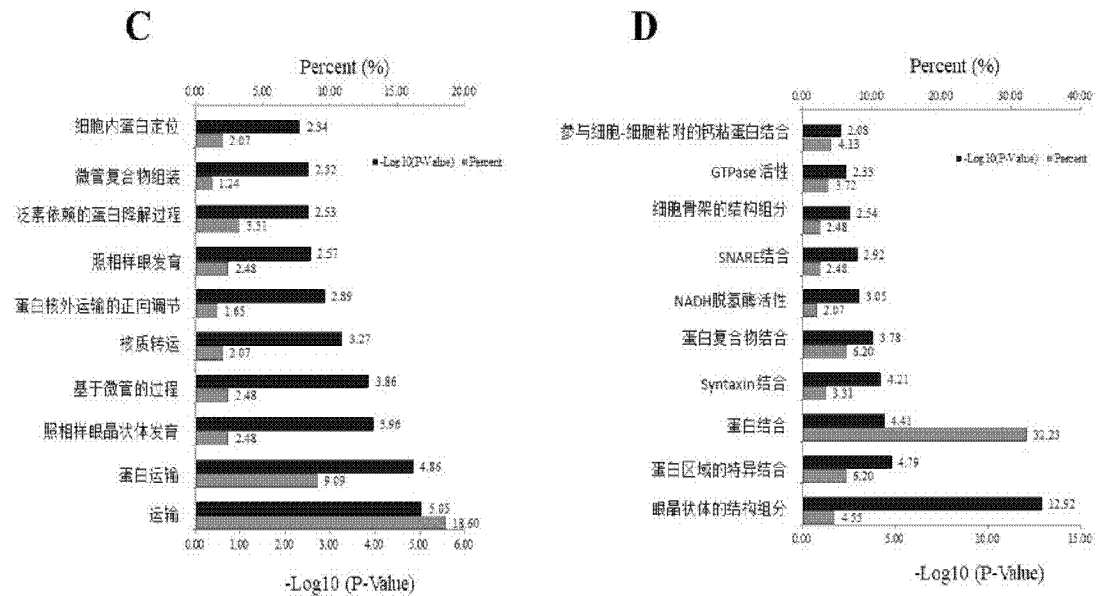


图 3

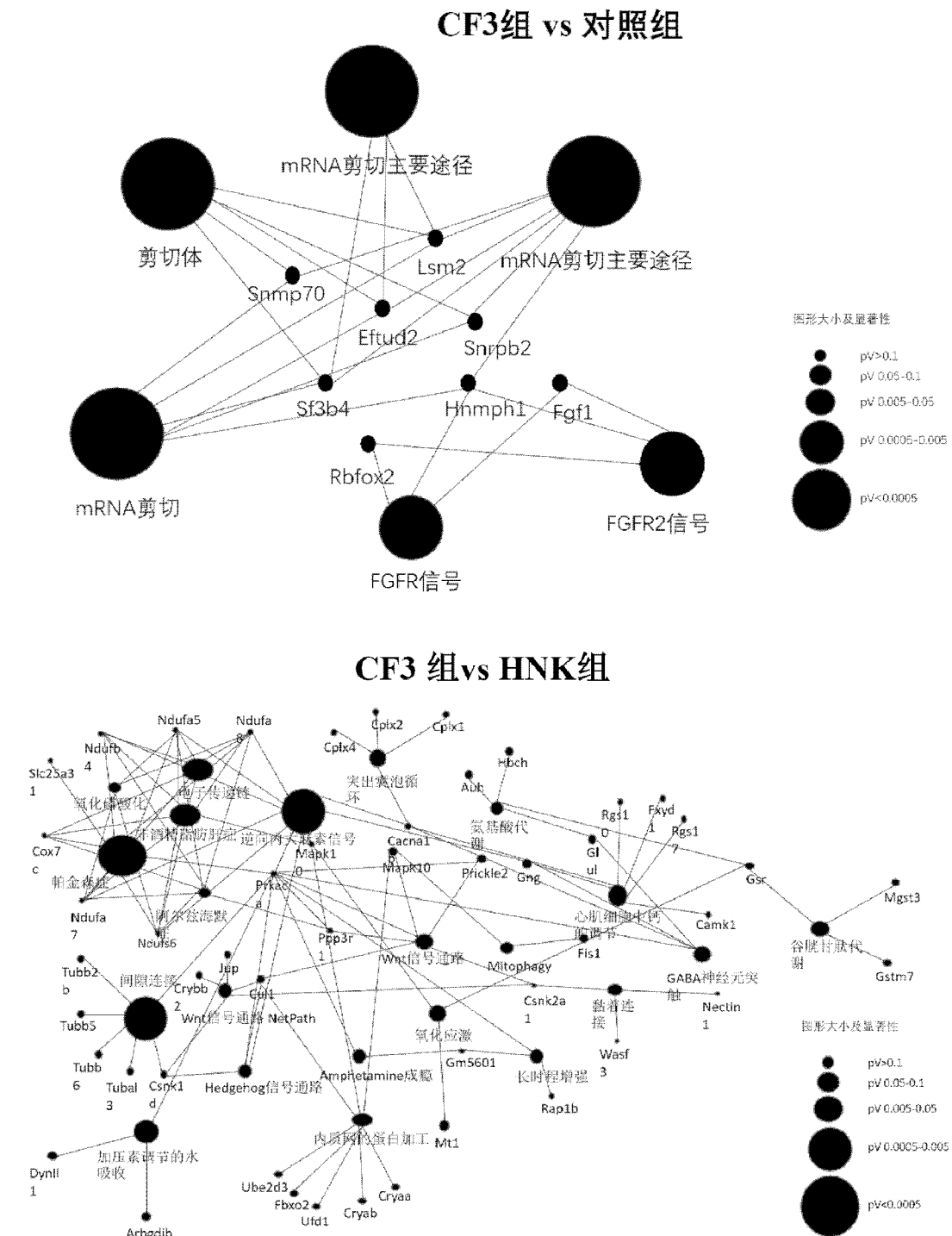


图 4

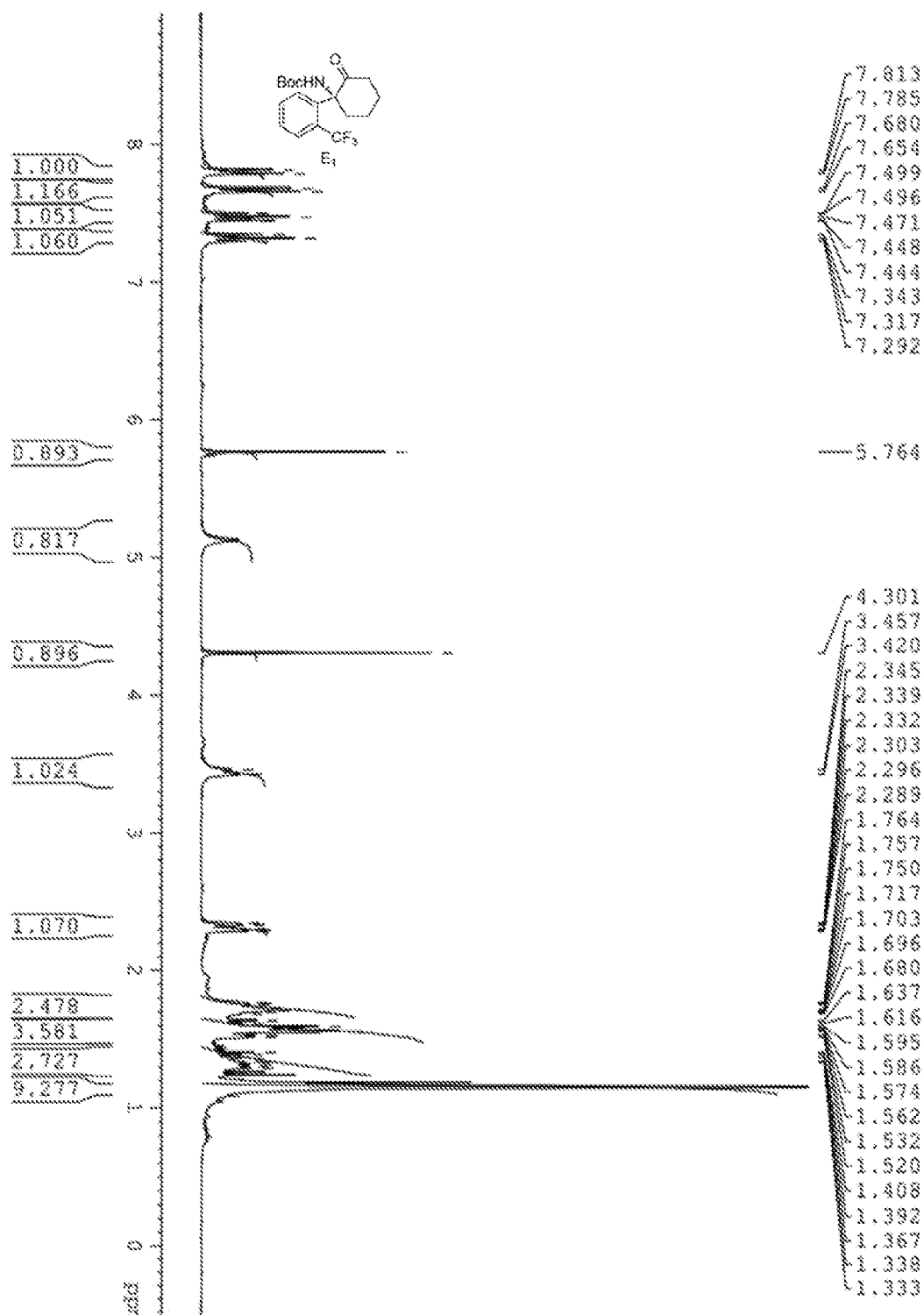


图 5

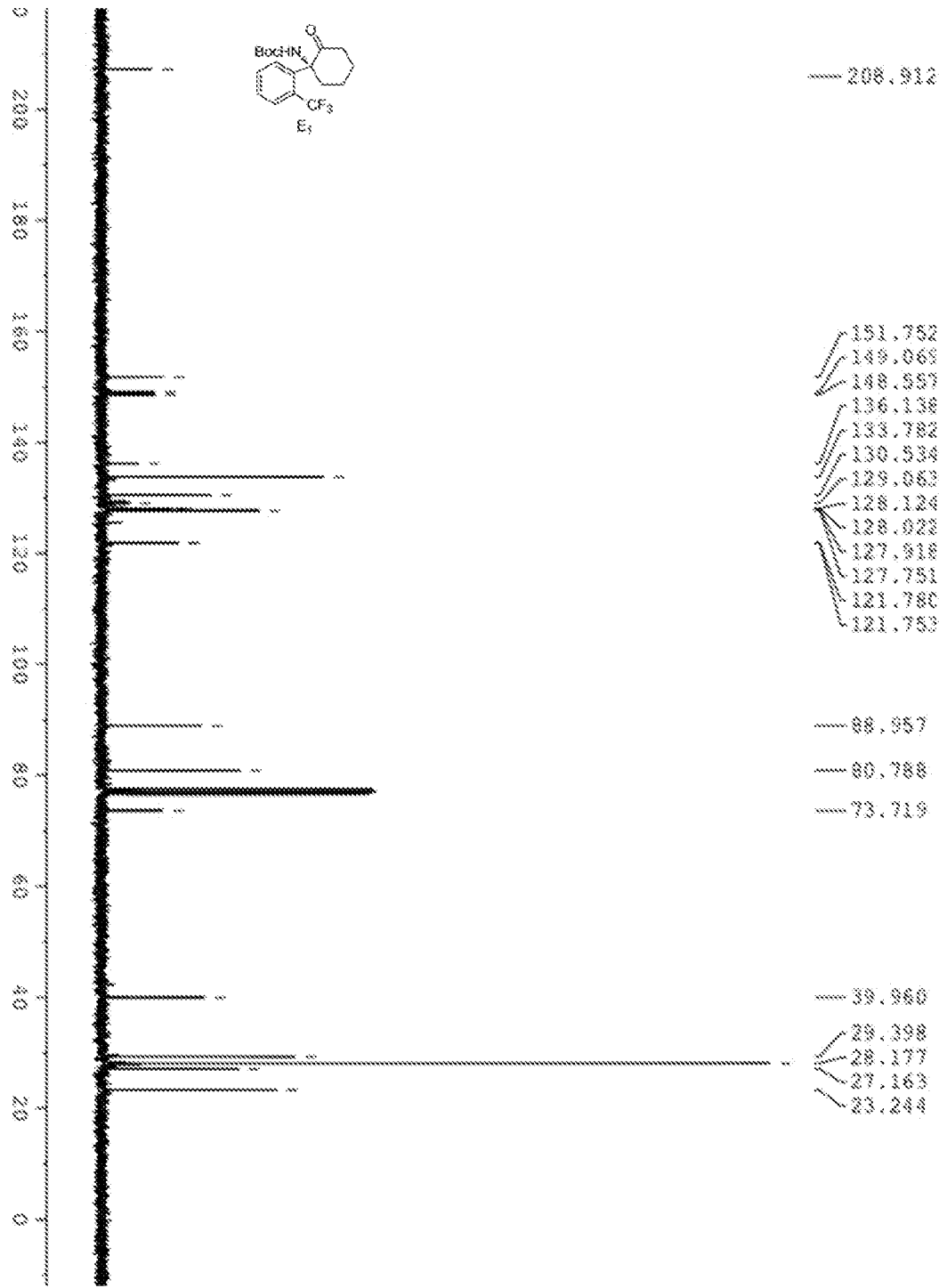


图 6

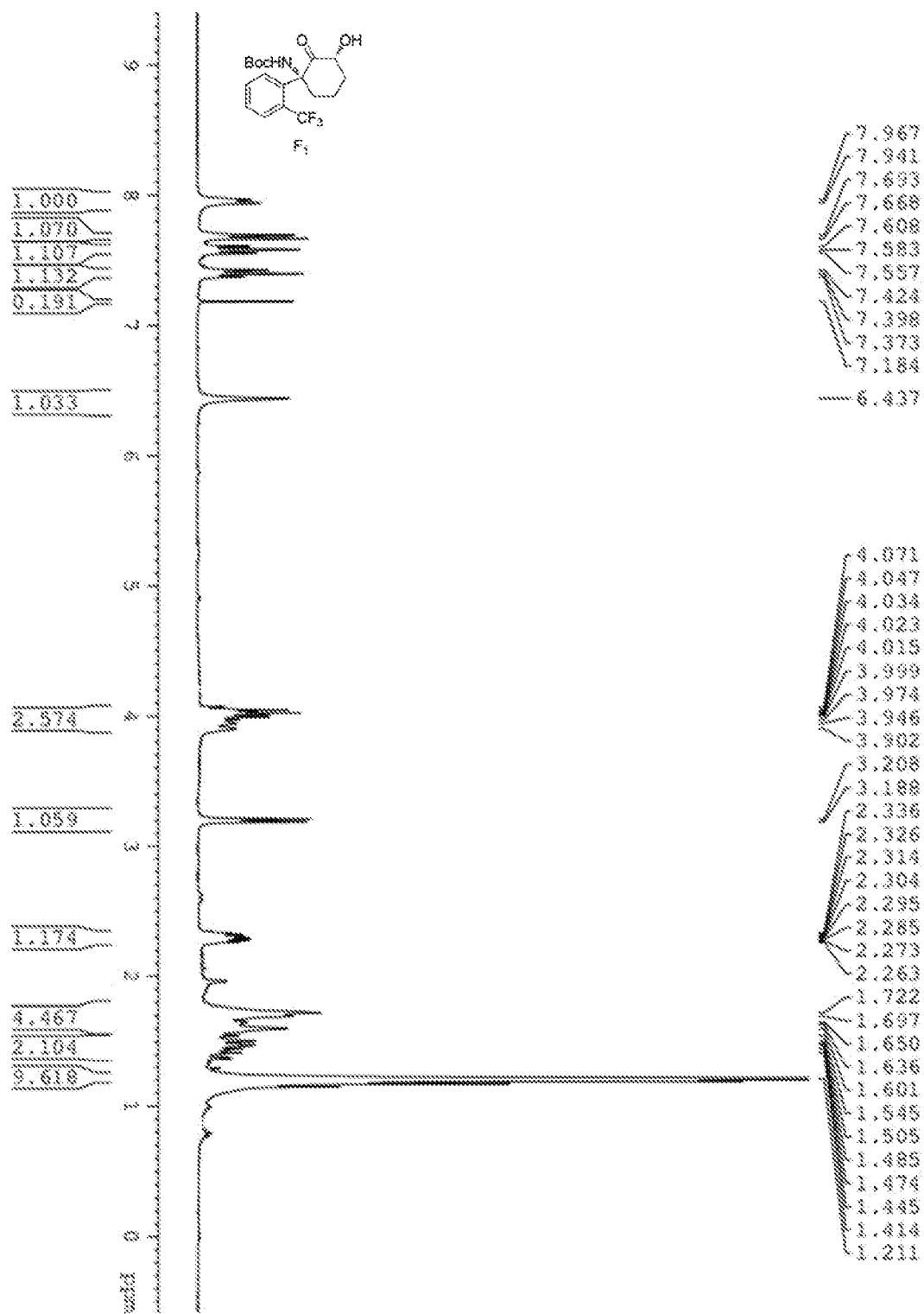


图 7

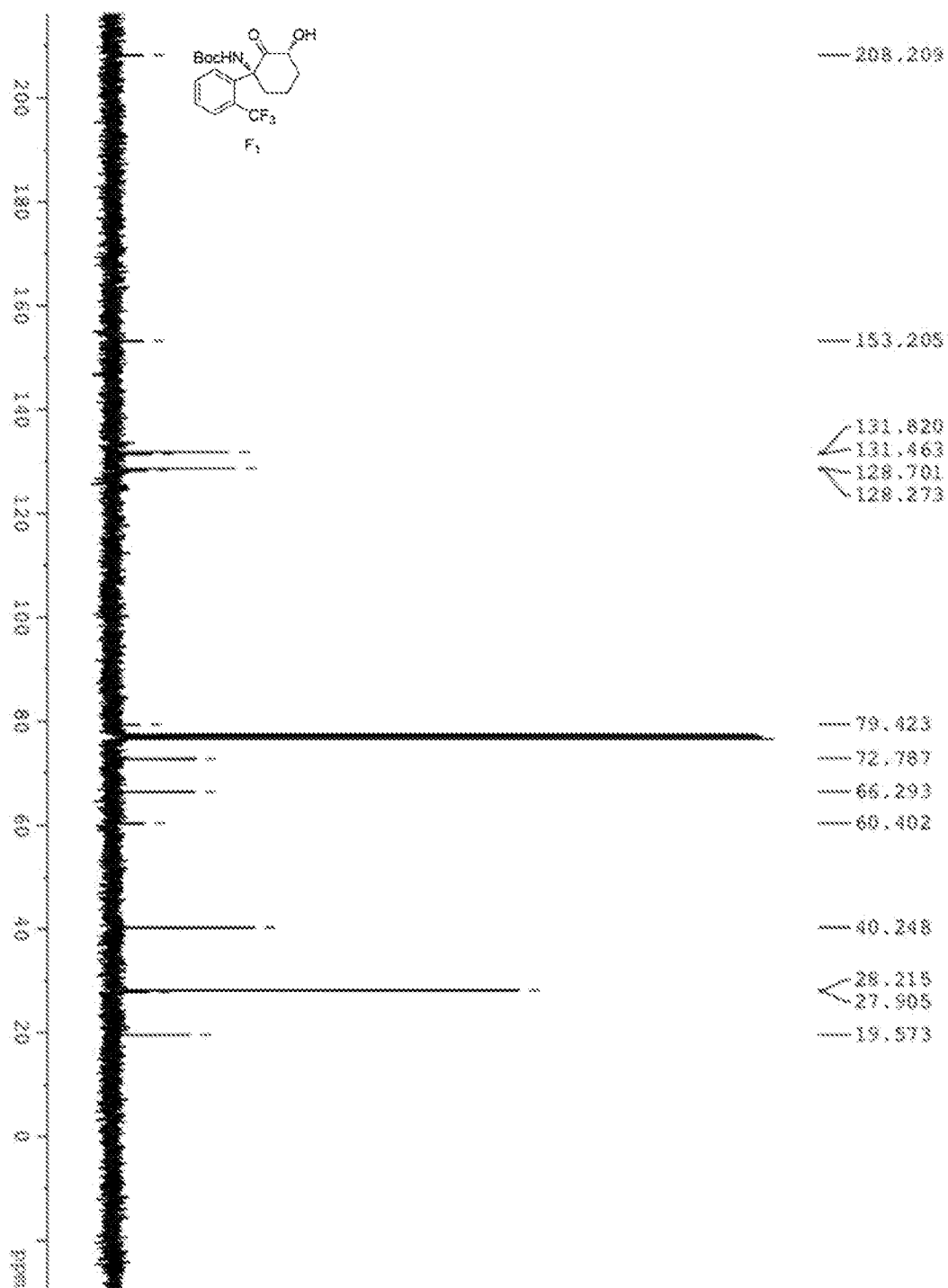


图 8

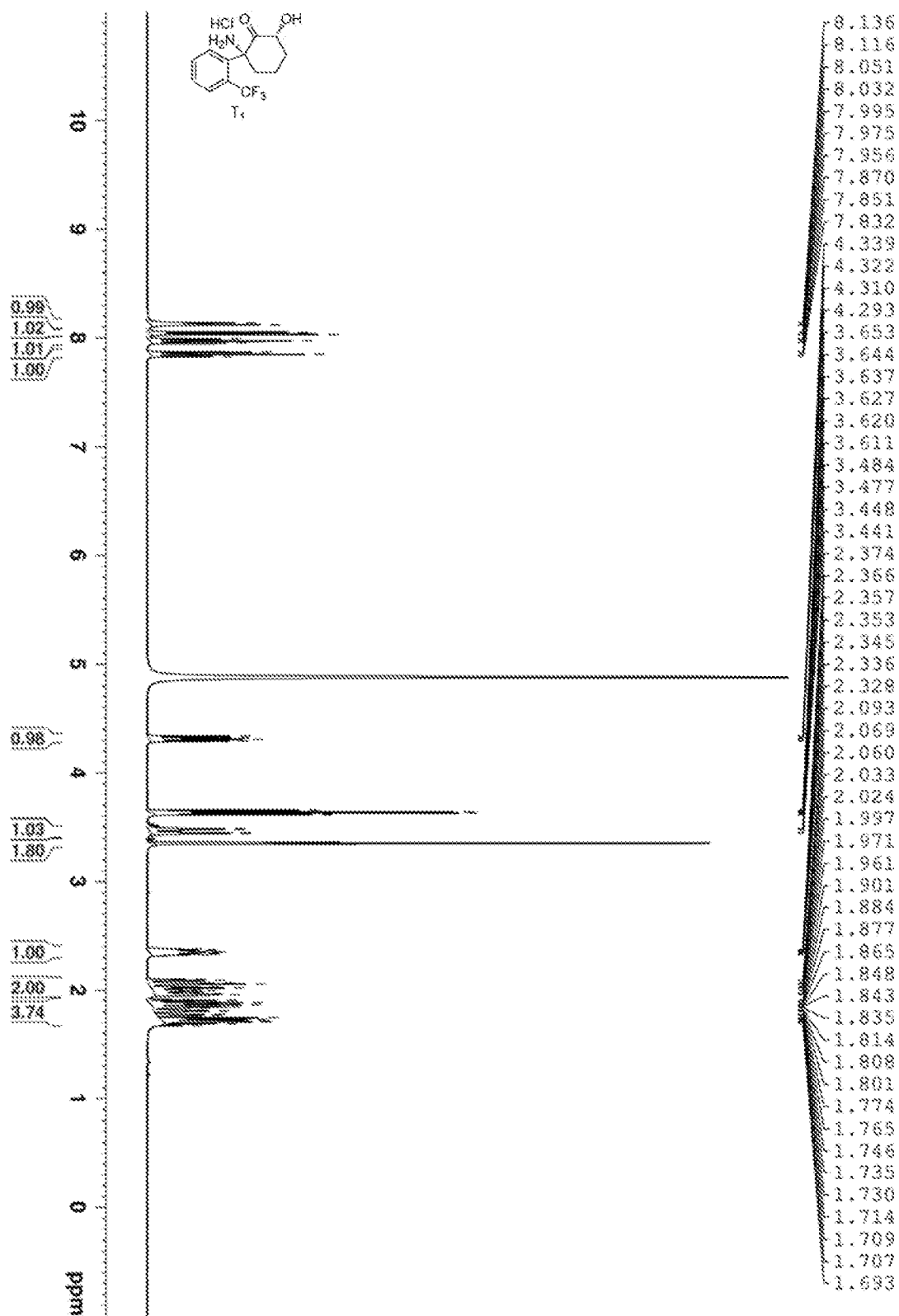


图 9

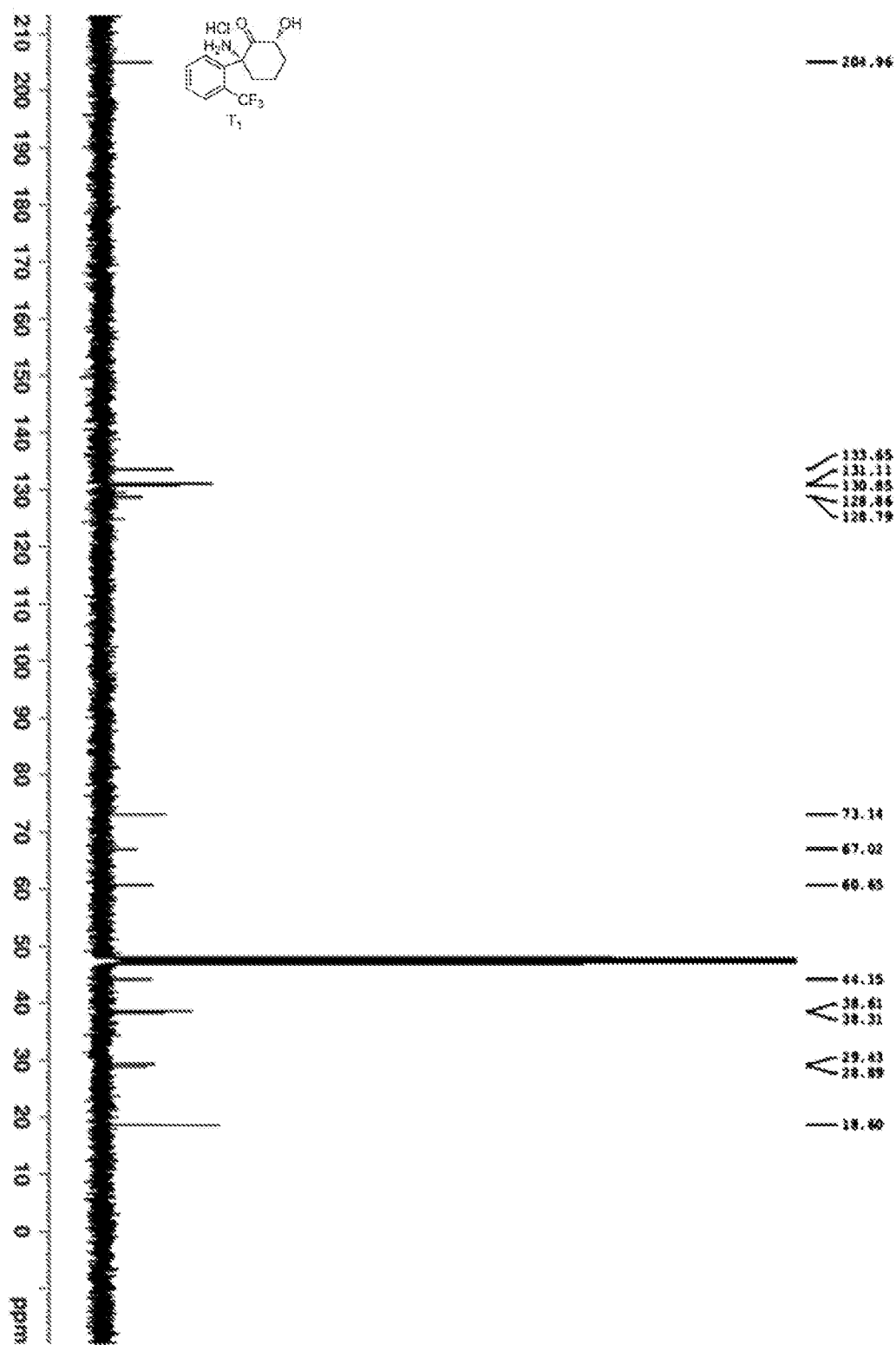


图 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/091695

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/135(2006.01)i; A61K 31/122(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 23/00(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)

A61K, A61P

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

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

CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI, 百度学术: 北京大学深圳研究生院, 周强, 叶涛, 李书鹏, 氯胺酮, 羟基去甲氯胺酮, 三氟甲基, 抑郁, 麻醉, 镇痛, 认知, 肺保护, 肌萎缩侧索硬化症, 复杂性区域疼痛综合症, 阿尔茨海默, 帕金森, ketamine, hydroxy, norketamine, trifluoromethyl, depression, anesthesia, analgesic, cognition, amyotrophic lateral sclerosis, lung, pain, CRPS, 2377652-02-1, 2377652-39-4, chemical structure based search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2019192602 A1 (SHANGHAI JIANHE PHARMACEUTICAL & TECH. CO., LTD.) 10 October 2019 (2019-10-10) claims 1, 8, 11	5
A	CN 104395283 A (COOPER HEALTH SYSTEM; STANFORD INST; US HEALTH) 04 March 2015 (2015-03-04) claims 1, 8, 34, description, paragraphs 0090-0099, 0142	1-14
A	WO 2018104729 A1 (SMALL PHARMA LTD.) 14 June 2018 (2018-06-14) entire document	1-14
A	WO 2017087388 A1 (MITCHELL WOODS PHARMACEUTICALS, INC.) 26 May 2017 (2017-05-26) entire document	1-14
A	CA 2506615 A1 (YAUPON THERAPEUTICS INC.) 03 June 2004 (2004-06-03) entire document	1-14
A	WO 2018079693 A1 (UNIV. CHIBA NAT. UNIV. CORP.) 03 May 2018 (2018-05-03) entire document	1-14



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
 “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

13 February 2020

Date of mailing of the international search report

25 February 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)
 No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
 100088
 China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/091695

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019192602	A1	10 October 2019	CN	110343050	A	18 October 2019
CN	104395283	A	04 March 2015	WO	2013056229	A1	18 April 2013
				AU	2012323845	A1	24 April 2014
				US	2017049780	A1	23 February 2017
				CA	2851619	A1	18 April 2013
				CN	109793725	A	24 May 2019
				JP	6296985	B2	20 March 2018
				AU	2012323845	B9	29 June 2017
				EP	2766339	A1	20 August 2014
				US	9867830	B2	16 January 2018
				US	9650352	B2	16 May 2017
				AU	2012323845	B2	08 June 2017
				US	2018098993	A1	12 April 2018
				JP	2015501302	A	15 January 2015
				US	2014296241	A1	02 October 2014
WO	2018104729	A1	20 December 2018	WO	2018104729	A1	14 June 2018
WO	2017087388	A1	26 May 2017	None			
CA	2506615	A1	03 June 2004	NZ	540282	A	30 June 2008
				JP	2006510618	A	30 March 2006
				EP	1567145	B1	03 June 2009
				EP	2027854	A1	25 February 2009
				WO	2004045601	A1	03 June 2004
				AU	2003291037	A1	15 June 2004
				DE	60327883	D1	16 July 2009
				US	2004248964	A1	09 December 2004
				AT	432697	T	15 June 2009
				EP	1567145	A1	31 August 2005
				HK	1079461	A1	14 August 2009
WO	2018079693	A1	03 May 2018	CN	110167541	A	23 August 2019
				CA	3041275	A1	03 May 2018
				BR	112019008431	A2	09 July 2019
				AU	2017351437	A1	06 June 2019
				JP	WO2018079693	A1	31 October 2019
				US	2019240184	A1	08 August 2019
				IL	266133	D0	30 June 2019
				WO	2018079693	A9	26 July 2018
				EP	3533444	A1	04 September 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/091695

A. 主题的分类 A61K 31/135(2006.01)i; A61K 31/122(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 23/00(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) A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CN-KI, 百度学术: 北京大学深圳研究生院, 周强, 叶涛, 李书鹏, 氯胺酮, 羟基去甲氯胺酮, 三氟甲基, 抑郁, 麻醉, 镇痛, 认知, 肺保护, 肌萎缩侧索硬化症, 复杂性区域疼痛综合症, 阿尔茨海默, 帕金森, ketamine, hydroxy, nor-ketamine, trifluoromethyl, depression, anesthesia, analgesic, cognition, amyotrophic lateral sclerosis, lung, pain, CRPS, 2377652-02-1, 2377652-39-4, 基于化学结构的检索																				
C. 相关文件 <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>E</td> <td>W0 2019192602 A1 (SHANGHAI JIANHE PHARMACEUTICAL & TECH. CO. LTD.) 2019年 10 月 10日 (2019 - 10 - 10) 权利要求1、8、11</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104395283 A (美国政府健康及人类服务部 库珀卫生系统 斯坦福研究院) 2015年 3 月 4日 (2015 - 03 - 04) 权利要求1、8、34, 说明书第0090-0099、0142段</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>W0 2018104729 A1 (SMALL PHARMA LTD) 2018年 6月 14日 (2018 - 06 - 14) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>W0 2017087388 A1 (MITCHELL WOODS PHARMACEUTICALS INC.) 2017年 5月 26日 (2017 - 05 - 26) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CA 2506615 A1 (YAUPON THERAPEUTICS INC.) 2004年 6月 3日 (2004 - 06 - 03) 全文</td> <td>1-14</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	E	W0 2019192602 A1 (SHANGHAI JIANHE PHARMACEUTICAL & TECH. CO. LTD.) 2019年 10 月 10日 (2019 - 10 - 10) 权利要求1、8、11	5	A	CN 104395283 A (美国政府健康及人类服务部 库珀卫生系统 斯坦福研究院) 2015年 3 月 4日 (2015 - 03 - 04) 权利要求1、8、34, 说明书第0090-0099、0142段	1-14	A	W0 2018104729 A1 (SMALL PHARMA LTD) 2018年 6月 14日 (2018 - 06 - 14) 全文	1-14	A	W0 2017087388 A1 (MITCHELL WOODS PHARMACEUTICALS INC.) 2017年 5月 26日 (2017 - 05 - 26) 全文	1-14	A	CA 2506615 A1 (YAUPON THERAPEUTICS INC.) 2004年 6月 3日 (2004 - 06 - 03) 全文	1-14
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
E	W0 2019192602 A1 (SHANGHAI JIANHE PHARMACEUTICAL & TECH. CO. LTD.) 2019年 10 月 10日 (2019 - 10 - 10) 权利要求1、8、11	5																		
A	CN 104395283 A (美国政府健康及人类服务部 库珀卫生系统 斯坦福研究院) 2015年 3 月 4日 (2015 - 03 - 04) 权利要求1、8、34, 说明书第0090-0099、0142段	1-14																		
A	W0 2018104729 A1 (SMALL PHARMA LTD) 2018年 6月 14日 (2018 - 06 - 14) 全文	1-14																		
A	W0 2017087388 A1 (MITCHELL WOODS PHARMACEUTICALS INC.) 2017年 5月 26日 (2017 - 05 - 26) 全文	1-14																		
A	CA 2506615 A1 (YAUPON THERAPEUTICS INC.) 2004年 6月 3日 (2004 - 06 - 03) 全文	1-14																		
☒ 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 “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 2020年 2月 13日		国际检索报告邮寄日期 2020年 2月 25日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 刘军政 电话号码 (86-10)53961911																		

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2018079693 A1 (UNIV. CHIBA NAT. UNIV. CORP.) 2018年 5月 3日 (2018 - 05 - 03) 全文	1-14

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/091695

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	2019192602	A1	2019年 10月 10日	CN	110343050	A	2019年 10月 18日
CN	104395283	A	2015年 3月 4日	WO	2013056229	A1	2013年 4月 18日
				AU	2012323845	A1	2014年 4月 24日
				US	2017049780	A1	2017年 2月 23日
				CA	2851619	A1	2013年 4月 18日
				CN	109793725	A	2019年 5月 24日
				JP	6296985	B2	2018年 3月 20日
				AU	2012323845	B9	2017年 6月 29日
				EP	2766339	A1	2014年 8月 20日
				US	9867830	B2	2018年 1月 16日
				US	9650352	B2	2017年 5月 16日
				AU	2012323845	B2	2017年 6月 8日
				US	2018098993	A1	2018年 4月 12日
				JP	2015501302	A	2015年 1月 15日
				US	2014296241	A1	2014年 10月 2日
WO	2018104729	A1	2018年 12月 20日	WO	2018104729	A1	2018年 6月 14日
WO	2017087388	A1	2017年 5月 26日	无			
CA	2506615	A1	2004年 6月 3日	NZ	540282	A	2008年 6月 30日
				JP	2006510618	A	2006年 3月 30日
				EP	1567145	B1	2009年 6月 3日
				EP	2027854	A1	2009年 2月 25日
				WO	2004045601	A1	2004年 6月 3日
				AU	2003291037	A1	2004年 6月 15日
				DE	60327883	D1	2009年 7月 16日
				US	2004248964	A1	2004年 12月 9日
				AT	432697	T	2009年 6月 15日
				EP	1567145	A1	2005年 8月 31日
				HK	1079461	A1	2009年 8月 14日
WO	2018079693	A1	2018年 5月 3日	CN	110167541	A	2019年 8月 23日
				CA	3041275	A1	2018年 5月 3日
				BR	112019008431	A2	2019年 7月 9日
				AU	2017351437	A1	2019年 6月 6日
				JP	WO2018079693	A1	2019年 10月 31日
				US	2019240184	A1	2019年 8月 8日
				IL	266133	D0	2019年 6月 30日
				WO	2018079693	A9	2018年 7月 26日
				EP	3533444	A1	2019年 9月 4日