

(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
2022年1月20日 (20.01.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/012058 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/079576

(22) 国际申请日: 2021年3月8日 (08.03.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

PCT/CN2020/102369

2020年7月16日 (16.07.2020) CN

(71) 申请人: 江苏凯迪恩医药科技有限公司 (JIANGSU KDN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO. LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区扬泰路创投工业坊52号二楼, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 朱健 (ZHU, Jian); 中国江苏省苏州市苏州工业园区扬泰路创投工业坊52号二楼, Jiangsu 215123 (CN)。 蒋青 (JIANG, Qing); 中国江苏省苏州市苏州工业园区扬泰路创投工业坊52号二楼, Jiangsu 215123 (CN)。

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

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, 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, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

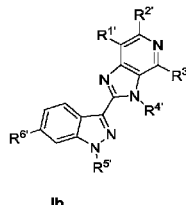
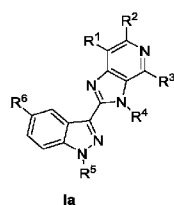
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: FUSED RING COMPOUND, AND INTERMEDIATE THEREOF, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 稠环化合物及其中间体、制备方法和应用



(57) Abstract: Provided are a compound represented by formula Ia or Ib, and a pharmaceutically acceptable salt, a hydrate, a solvate, a polymorph, a metabolite, a stereoisomer, a tautomer, or a prodrug thereof. The compound is used as a Wnt inhibitor and a mesenchymal stem cell inducer, and has a good induction effect on one or more of sox9, type-I collagen, type-II collagen, an osteogenic transcription gene, and alkaline phosphatase, and thus can be used to prepare a medication for treating and/improving relevant diseases and disorders.

(57) 摘要: 提供了一种如式Ia或Ib所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药。该化合物作为Wnt抑制剂以及间充质干细胞诱导剂, 对sox9、I型胶原、X型胶原、成骨转录基因和碱性磷酸酶中的一种或多种具有较好的诱导作用, 进而可以用来制备治疗和/或改善相关的疾病和病症的药物。



WO 2022/012058 A1

稠环化合物及其中间体、制备方法和应用

本申请要求申请日为 2020/7/16 的中国专利申请 PCT/CN2020/102369 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种稠环化合物及其中间体、制备方法和应用。

背景技术

在脊椎动物和无脊椎动物发育过程中，信号传导分子的 Wnt 家族的成员介导许多短程和长程模式化过程。已知 Wnt 信号传导途径在调节生长和分化的诱导相互作用中有作用，并且在胚胎后组织完整性的内稳态维持中也起作用。Wnt 稳定胞质白连锁蛋白，其刺激包括 *cmyc*、*c-jun*、*fra-1* 和细胞周期蛋白 D1 在内的基因的表达。

此外，Wnt 信号传导的失调可导致发育缺陷，且在多种人类癌症的发生中有关。已发现在包括皮肤、血液、肠道、前列腺、肌肉和神经系统的不断增长的成人组织列表中，Wnt 途径还与干细胞或祖细胞的维护有关。

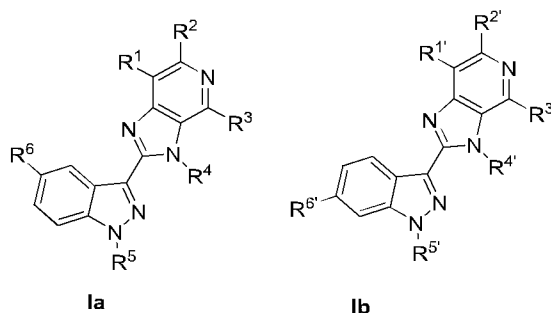
存在于骨髓和大多数成体组织中的间充质干细胞（MSC）能够自我更新并分化成为多种细胞谱系，包括软骨细胞、成骨细胞和脂肪细胞（Pittenger, M.F.等人，*Science*, 1999. 284 (5411): p. 143-7），其中间充质干细胞包括滑膜间充质干细胞、骨髓间充质干细胞等，研究发现，成体关节软骨含有能够多谱系分化的 MSC（细胞的大约 3%）。鉴于间充质干细胞以上特征，如何实现间充质干细胞的成骨、成软骨定向分化，为治疗相关疾病提供依据及思路，则成为了大家关注的焦点。

因此，探索 Wnt 抑制剂可用于干细胞研究或治疗以 Wnt 异常激活为特征的任何疾病、以及诱导充质干细胞用于治疗 and/或改善相关的疾病和病症的化合物意义重大。

发明内容

本发明提供了一种与现有技术不同的稠环化合物及其中间体、制备方法和应用。本发明的化合物作为 Wnt 抑制剂以及间充质干细胞诱导剂，用于治疗 and/或改善相关的疾病和病症。

本发明提供了一种如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药：

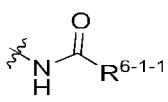
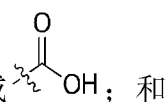


其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 独立地为 H、 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基、或一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基 (当 R^{1-1} 为多个时, 所述的 R^{1-1} 相同或不同);

每个 R^{1-1} 独立地为卤素或 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 独立地为 H 或 $C_1\sim C_4$ 的烷基, 但 R^4 和 R^5 不同时为 H;

R^6 和 $R^{6'}$ 独立地为 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基、一个或多个 R^{6-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基 (当 R^{6-1} 为多个时, 所述的 R^{6-1} 相同或不同)、5~10 元杂芳基、或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基 (当 R^{6-2} 为多个时, 所述的 R^{6-2} 相同或不同); 所述的 5~10 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1、2、3 或 4; 所述的一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基中所述的 5~10 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1、2、3 或 4;

每个 R^{6-1} 和 R^{6-2} 独立地为 、氨基或 ; 和

R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基。

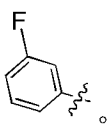
本发明中, 所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物中某些取代基的定义可如下所述, 未提及的取代基的定义均如上任一方案所述。

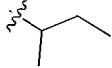
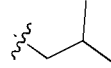
在某一优选实施方式中, 当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 独立地为 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基或一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基时, 所述的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基为 $C_6\sim C_{14}$ 的芳基 (例如苯基、萘基、蒽基或菲基), 进一步可以为苯基。

在某一优选实施方式中, 当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 独立地为一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基时, 所述的 R^{1-1} 的个数为一个。

在某一优选实施方式中, 当 R^{1-1} 为卤素时, 所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I, 还可以为 F。

在某一优选实施方式中, 当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 独立地为一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基时, 所述的一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基为氟苯基, 进一步可

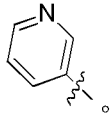
以为 。

在某一优选实施方式中,当 R^4 、 R^5 、 R^4 和 R^5 独立地为 $C_1\sim C_4$ 的烷基时,所述的 $C_1\sim C_4$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、、或叔丁基,可以为甲基或异丙基。

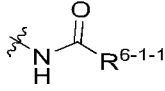
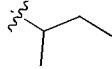
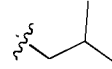
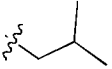
在某一优选实施方式中,当 R^6 和 R^6 独立地为5~10元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的5~10元杂芳基时,所述的5~10元的杂芳基中的杂原子可为N,杂原子数可为1个。

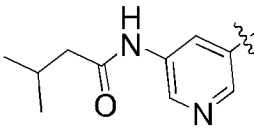
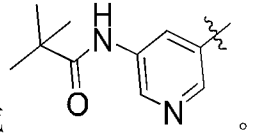
在某一优选实施方式中,当 R^6 和 R^6 独立地为5~10元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的5~10元杂芳基时,所述的5~10元杂芳基为5~6元杂芳基。

在某一优选实施方式中,当 R^6 和 R^6 独立地为5~10元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的5~10元杂芳基时,所述的5~10元杂芳基中杂原子可为N,杂原子数可为1个;所述

的5~10元杂芳基进一步可为吡啶基,例如 。

在某一优选实施方式中,当 R^6 和 R^6 独立地为一个或多个 R^{6-2} 取代的5~10元杂芳基时,所述的 R^{6-2} 的个数为1个。

在某一优选实施方式中,当 R^{6-2} 为 ,所述的 R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基时,所述的 $C_1\sim C_4$ 的烷基可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、、或叔丁基,还可以为 或叔丁基。

在某一优选实施方式中,当 R^6 和 R^6 独立地为一个或多个 R^{6-2} 取代的5~10元杂芳基时,所述的一个或多个 R^{6-2} 取代的5~10元杂芳基为  或 。

在某一优选实施方式中,所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药中:

R^1 和 $R^{1'}$ 独立地为 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基或一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基;

R^2 、 R^3 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 独立地为 H;

R^{1-1} 为卤素;

R^4 和 R^5 中一个为 $C_1\sim C_4$ 的烷基,另一个为 H;

$R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 为 H;

R^6 和 $R^{6'}$ 独立地为 5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基;

每个 R^{6-2} 独立地为 ; 和

R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基。

在某一优选实施方式中, R^1 和 R^{1-1} 独立地为一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基。

在某一优选实施方式中, R^6 和 R^{6-1} 独立地为一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基。

在某一优选实施方式中, 所述的如式 Ia 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药中:

R^1 为 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基或一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基;

R^2 和 R^3 为 H;

R^{1-1} 为卤素;

R^4 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

R^5 为 H 或 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

R^6 为 5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基;

每个 R^{6-2} 独立地为 ; 和

R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基。

在某一优选实施方式中, 所述的如式 Ia 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药中:

R^1 为 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基或一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基;

R^2 和 R^3 为 H;

R^{1-1} 为卤素;

R^4 为 H 或 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

R^5 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

R^6 为 5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基;

每个 R^{6-2} 独立地为 ; 和

R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基。

在某一优选实施方式中, 所述的如式 Ia 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药中:

R^1 为 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基或一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基;

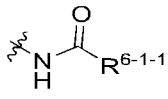
R^2 和 R^3 为 H;

R^{1-1} 为卤素;

R^4 为 H;

R^5 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

R^6 为 5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基;

每个 R^{6-2} 独立地为 ; 和

R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基。

在某一优选实施方式中, 所述的如式 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药中:

R^{1-1} 为一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基;

R^{2-1} 和 R^{3-1} 为 H;

R^{1-1} 为卤素;

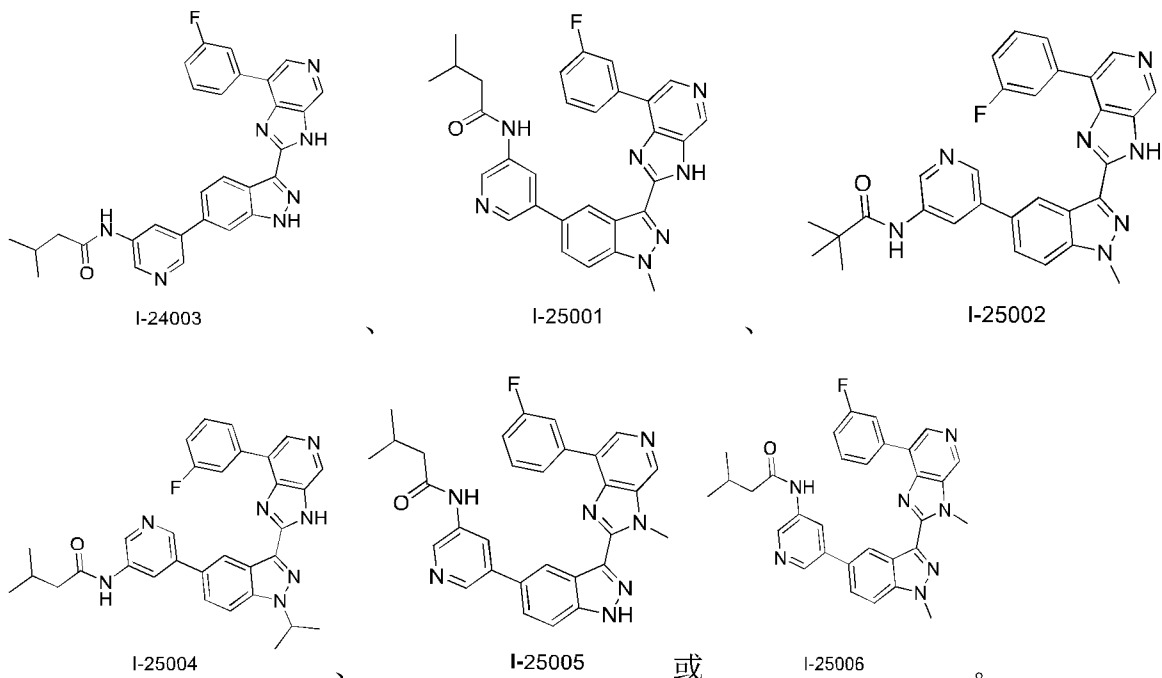
R^{4-1} 和 R^{5-1} 为 H;

R^6 为 5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基;

每个 R^{6-2} 独立地为 ; 和

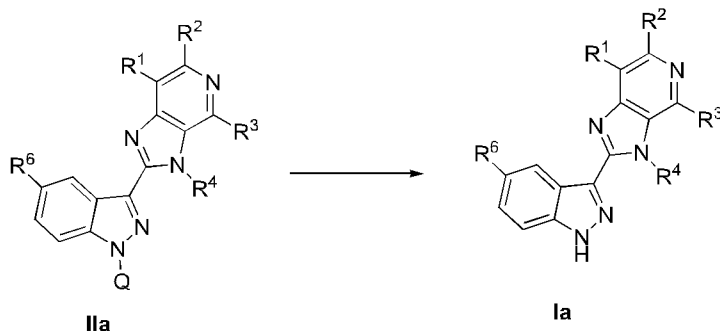
R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基。

在某一优选实施方式中, 所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物为如下任一化合物:



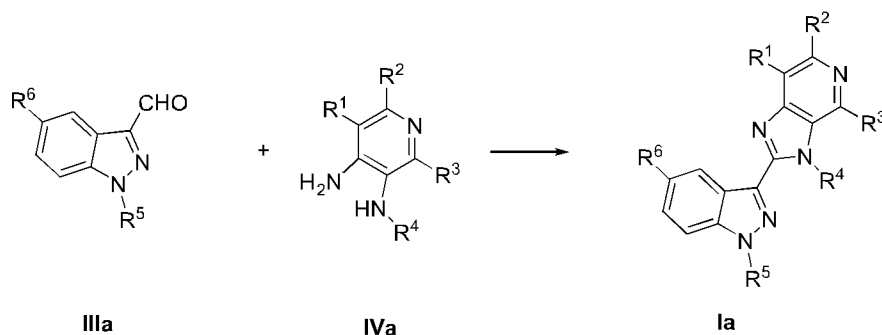
本发明还提供一种上述如式 Ia 或 Ib 所示的化合物的制备方法, 所述的如式 Ia 所示的化合物的制备方法为方法 1 或方法 2:

方法 1 包括以下步骤：溶剂中，在脱保护试剂存在下，将如式 IIa 所示的化合物进行如下式的脱保护反应，得到所述的如式 Ia 所示的化合物即可，



其中，Q 为氨基保护基；R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁶ 的定义均同前所述；

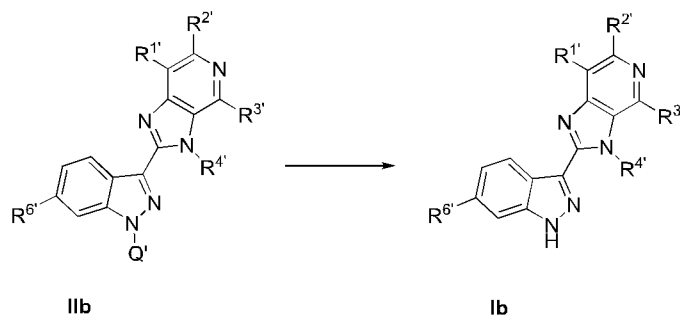
方法 2 包括以下步骤：溶剂中，在环合试剂存在下，将如式 IIIa 所示的化合物和如式 IVa 所示的化合物进行如下的环合反应，得到所述的如式 Ia 所示的化合物即可，



其中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 的定义均同前所述，且 R⁵ 不为氢；

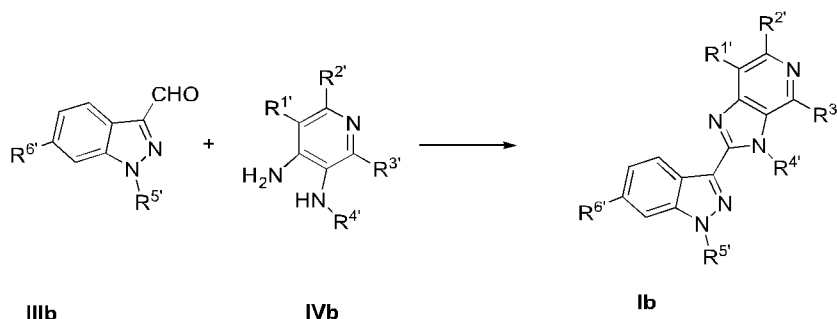
所述的如式 Ib 所示的化合物的制备方法为方法 3 或方法 4：

方法 3 包括以下步骤：溶剂中，在脱保护试剂存在下，将如式 IIb 所示的化合物进行如下式的脱保护反应，得到所述的如式 Ib 所示的化合物即可，



其中，Q' 为氨基保护基；R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}、R^{4'} 和 R^{6'} 的定义均同前所述；

方法 4 包括以下步骤：溶剂中，在环合试剂存在下，将如式 IIIb 所示的化合物和如式 IVb 所示的化合物进行如下的环合反应，得到所述的如式 Ib 所示的化合物即可；



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的定义均同前所述，且 R^5 不为氢。

方法 1 和 3 中所述的脱保护反应的条件和操作可以为本领域常规的条件和操作，本发明特别优选以下条件和操作。

其中，当 Q 或 Q' 为氨基保护基时，所述的氨基保护基可以为本领域常规的氨基保护基，优选四氢吡喃基（THP）。

其中，所述的溶剂可以为本领域常规的溶剂，也可为氯代烃类溶剂，进一步可为二氯甲烷。

其中，所述的脱保护试剂可以为本领域常规的脱保护试剂，也可为有机硅烷类化合物（例如三乙基硅烷）和有机酸（例如三氟乙酸）。所述的有机硅烷类化合物与所述的有机酸的摩尔比可以为 1:1~1:5，例如 1:2.5。

其中，所述的脱保护反应的温度可以为 10~40℃，例如室温。

所述的脱保护反应的进程可以采用本领域常规的方法进行监测（例如 TLC、HPLC、核磁），通常以如式 IIa 或 IIb 所示的化合物不再反应或者消失作为反应终点。所述的脱保护反应的时间可以为 10~18 小时，例如过夜。

所述的反应结束后，可采用以下后处理步骤：将反应结束的反应液浓缩，析出固体和柱层析。

所述的后处理步骤中，所述的浓缩的条件和操作均可采用本领域常规的条件和操作。

所述的后处理步骤中，所述的析出固体的条件和操作均可采用本领域常规的条件和操作。所述的析出固体所用的试剂可为无机碱，进一步优选氨水（例如氨水的浓度为 5 mol/L）。

所述的后处理步骤中，所述的柱层析的条件和操作均可采用本领域常规的条件和操作。所述的柱层析所用的洗脱剂可为醇类试剂和氯代烃试剂，进一步可以为二氯甲烷和甲醇（例如二氯甲烷和甲醇的体积比为 20:1-10:1）。

方法 2 和 4 中所述的环合反应的条件和操作可以为本领域常规的条件和操作，本发明特别优选以下条件和操作。

其中，所述的溶剂可以为本领域常规的溶剂，也可为酰胺类溶剂，进一步可为 DMF。

其中，所述的环合试剂可以为本领域常规的试剂，也可为碱金属焦亚硫酸盐（例如焦亚硫酸钠）。

其中，所述的环合试剂与所述的如式 IIIa 或 IIIb 所示的化合物的摩尔比可以为 4:

1~1:1, 例如 2:1。

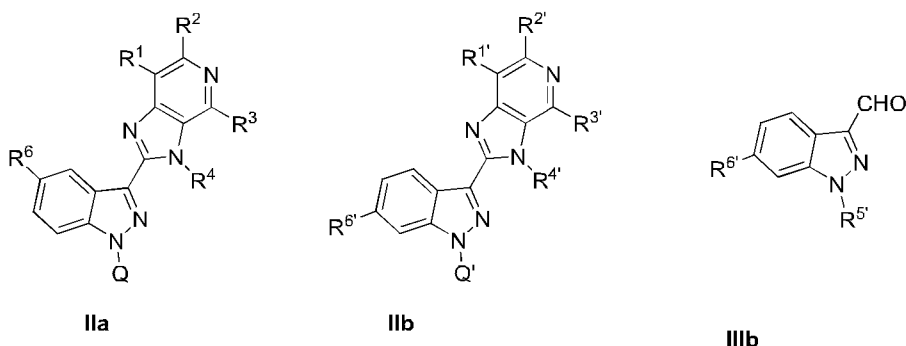
其中, 所述的环合反应的温度可以为 100~140℃, 例如 120℃。

所述的环合反应的进程可以采用本领域常规的方法进行监测(例如 TLC、HPLC、核磁), 通常以如式 IIIa 或 IIIb 所示的化合物不再反应或者消失作为反应终点。所述的脱保护反应的时间可以为 3~9 小时, 例如 6 小时。

所述的反应结束后, 可采用以下后处理步骤: 将反应结束的反应液冷却至室温, 析出固体。

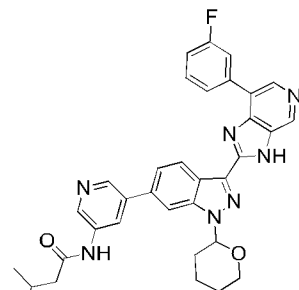
所述的后处理步骤中, 所述的析出固体的条件和操作均可采用本领域常规的条件和操作。所述的析出固体所用的试剂可为水。

本发明还提供一种如式 IIa、IIb 或 IIIb 所示的化合物:



其中, Q 或 Q' 为氨基保护基; R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}、R^{4'}、R^{5'}和 R^{6'}的定义均同前所述。

在某一优选实施方式中, 所述的如式 IIIb 所示的化合物为



本发明还提供了一种药物组合物, 其包括如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药, 和药用辅料。

本发明还提供了一种如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或上述的药物组合物在制备诱导剂中的应用。

上述的应用中, 上所述的诱导剂可以诱导蛋白多糖(Aggrecan)、II 型胶原(Collagen II)、sox9、I 型胶原(collagen I)、X 型胶原(collagen X)、成骨转录基因(RUNX2)或者

碱性磷酸酶（ALP）中的一种或多种基因表达量升高。

上述的应用中，所述的诱导剂可以诱导滑膜干细胞向成软骨和/或成骨细胞进行分化。所述的诱导剂还可以用于骨建造剂、或、治疗或预防牙周病、关节炎（例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、多关节型幼年特发性关节炎、骨关节炎）、关节损伤、软骨修复、成骨再生、骨质疏松症、骨质减少、脊柱融合、牙周病和骨肿瘤中的一种或多种。

所述的骨建造剂可以增强骨折复原以及在骨移植、关节移植或牙移植的位置刺激骨生长。

本发明还提供了一种如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或上述的药物组合物在制备 Wnt 途径中一种或多种蛋白的抑制剂中的应用。

本发明还提供了一种如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或上述的药物组合物在制备治疗和/或预防与 Wnt 途径中一种或多种蛋白相关的疾病的药物中的应用。

上述的应用中，所述的与 Wnt 途径中一种或多种蛋白相关的疾病可以为癌症、与血管生成异常相疾病、细胞增殖和细胞周期相关的疾病、或、Wnt 信号传导组分中的一种或多种的变异或失调造成的疾病。

其中，所述的癌症可以为结肠癌、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、骨癌和白血病中的一种或多种。

其中，所述的与血管生成异常相疾病可以为淋巴谱系的造血系统肿瘤、骨髓谱系的造血系统肿瘤、间充质来源的肿瘤、中枢和周围神经系统的肿瘤和黑色素瘤、精原细胞瘤、卡波因氏肉瘤、良性前列腺增生、家族性腺瘤息肉病、神经纤维瘤、动脉粥样硬化、关节炎、肾炎、血管成形术或血管手术后再狭窄、炎症性肠病、移植排斥、内毒素休克和真菌感染中的一种或多种。

其中，所述的 Wnt 信号传导组分中的一种或多种的变异或失调造成的疾病可以为结肠息肉病、骨质疏松、假性性神经胶质瘤综合征，家族性渗出性玻璃体视网膜病变、视网膜血管发生、早期冠心病、先天性四肢切断综合征、副中肾管返化和男性化、SERKAL 综合征、2 型糖尿病、富尔曼综合征、AARRS 短肢综合征、牙甲皮肤发育异常，肥胖症，裂手/足畸形，尾侧重复综合征、先天性缺牙、维尔姆斯瘤、骨骼发育异常、灶性皮肤发育不全、神经管缺陷、 α 地中海贫血综合症、脆性 X 综合症、ICF 综合症、安琪曼综合症、帕一魏二氏综合症、贝一威二氏综合症、诺里病和 Rett 综合症中的一种或多种。

本发明还提供了一种如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或上述的

药物组合物在制备药物中的应用。

上述应用中，所述的药物可以使滑膜干细胞向成软骨和/或成骨细胞进行分化。所述的药物还可以用于骨建造剂、或、治疗或预防牙周病、关节炎（例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、多关节型幼年特发性关节炎、骨关节炎）、关节损伤、软骨修复、成骨再生、骨质疏松症、骨质减少、脊柱融合、牙周病和骨肿瘤中的一种或多种。

所述的骨建造剂可以增强骨折复原以及在骨移植、关节移植或牙移植的位置刺激骨生长。

上述应用中，所述的药物可以用来治疗和/或预防与 Wnt 途径中一种或多种蛋白的相关的疾病。

其中，所述的疾病同前所述。

上述应用中，所述的药物中，所述的药物可以用来治疗和/或预防癌症、与血管生成异常相疾病、细胞增殖和细胞周期相关的疾病、或、Wnt 信号传导组分中的一种或多种的变异或失调造成的疾病。

其中，所述的癌症、所述的与血管生成异常相疾病、所述的细胞增殖和细胞周期相关的疾病、或、所述的 Wnt 信号传导组分中的一种或多种的变异或失调造成的疾病均同前所述。

本发明还提供了一种诱导滑膜间充干细胞向成软骨细胞分化、诱导成骨细胞分化或抑制破骨细胞形成的方法，其包括给予受试者（优选给受试者治疗有效量的）需要治疗对象上述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或上述的药物组合物。

所述的受试者可以哺乳动物，进一步可以为人。

所述的成软骨细胞和/或成骨细胞来源于滑膜间充质干细胞的分化。MSC 是多能干细胞，其可以分化成几种不同类型的细胞，包括但不限于成骨细胞，软骨细胞和脂肪细胞。分化是由较不特化的细胞类型形成的特化细胞类型的过程，例如来自 MSC 的软骨细胞。

所述的软骨细胞由蛋白多糖(Aggrecan)、II 型胶原 (Collagen II)和 sox9 中的一种或者多种基因的表达产生或维持。

所述的促进成骨分化作用和抑制破骨细胞形成由 I 型胶原 (collagen I)、X 型胶原 (collagen X)、成骨转录基因 (RUNX2) 或碱性磷酸酶 (ALP) 中的一种或者多种基因的表达产生或维持。

本发明还提供了一种治疗或预防与 Wnt 途径中一种或多种蛋白相关疾病的方法，其包括给予受试者（优选给受试者治疗有效量的）需要治疗对象上述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或上述的药物组合物。

所述的疾病均同前所述。

术语“多个”是指2个、3个、4个或5个。

术语“药学上可接受的”是指盐、溶剂、辅料等一般无毒、安全，并且适合于患者使用。所述的“患者”优选哺乳动物，更优选为人类。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于：锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、锌盐、铋盐、铵盐、二乙醇胺盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。所述的药学上可接受的酸包括无机酸，所述无机酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、磷酸、亚磷酸、硫酸等。所述的药学上可接受的酸包括有机酸，所述有机酸包括但不限于：乙酸、丙酸、草酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、水杨酸、酒石酸、甲磺酸、异烟酸、酸式柠檬酸、油酸、单宁酸、泛酸、酒石酸氢、抗坏血酸、龙胆酸、富马酸、葡糖酸、糖酸、甲酸、乙磺酸、双羟萘酸（即4,4'-亚甲基-双(3-羟基-2-萘甲酸)）、氨基酸（例如谷氨酸、精氨酸）等。当本发明的化合物中含有相对酸性和相对碱性的官能团时，可以被转换成碱加成盐或酸加成盐。具体可参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)、或、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)。

术语“化合物”和“药学上可接受的盐”可以以晶型或无定型的形式存在。术语“晶型”是指其中的离子或分子是按照一种确定的方式在三维空间作严格周期性排列，并具有间隔一定距离周期重复出现规律；因上述周期性排列的不同，可存在多种晶型，也即多晶型现象。

术语“化合物”和“药学上可接受的盐”如存在立体异构体，则可以以单一的立体异构体或它们的混合物（例如外消旋体）的形式存在。

术语“立体异构体”是指顺反异构体或旋光异构体。这些立体异构体可以通过不对称合成方法或手性分离法（包括但不限于薄层色谱、旋转色谱、柱色谱、气相色谱、高压液相色谱等）分离、纯化及富集，还可以通过与其它手性化合物成键（化学结合等）或成盐（物理结合等）等方式进行手性拆分获得。

术语“单一的立体异构体”是指本发明化合物的一种立体异构体相对于该化合物的所有立体异构体的质量含量不低于95%。

术语“化合物”和“药学上可接受的盐”如存在互变异构体，则可以以单一的互变异

构体或它们的混合物的形式存在，较佳地以较稳定的互变异构体为主的形式存在。

术语“化合物”和“药学上可接受的盐”中的原子可以以其天然丰度或非天然丰度的形式存在。以氢原子为例，其天然丰度的形式是指其中约 99.985% 为氕、约 0.015% 为氘；其非天然丰度的形式是指其中约 95% 为氕。也即，术语“化合物”和“药学上可接受的盐”中的一个或多个原子可为以非天然丰度的形式存在的原子。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“烷基”是指具有指定的碳原子数的直链或支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其类似烷基。

术语“烷氧基”是指基团-O-R^X，其中，R^X为如上文所定义的烷基。

术语“环烷基”是指单价饱和的环状烷基，优选具有 3-7 个环碳原子、更优选 3-6 个碳原子的单价饱和的环状烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

术语“杂环烷基”是指具有杂原子的饱和的单环基团，优选含有 1 个、2 个或 3 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的 3-7 元饱和的单环。杂环烷基的示例为：吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢吡啶基、四氢吡咯基、氮杂环丁烷基、噻唑烷基、唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基等。优选的杂环基为吗啉-4-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、硫代吗啉-4-基和 1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基。

术语“芳基”是指具有 4n+2 芳香族环系统（例如，在循环阵列中具有 6，10，或 14 个共享的 p 电子）的基团。上述芳基单元的实例包括苯基、萘基、菲基、或者蒽基。

术语“杂芳基”是指含有杂原子的芳香基团，优选含有 1 个、2 个或 3 个独立地选自氮、氧和硫的芳族 5-6 元单环或 9-10 元双环，例如呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异唑基、噁唑基、二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、吡啶基、吡唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并唑基、苯并异唑基、喹啉基、异喹啉基等。

术语“药用辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分以外，包含在药物制剂中的所有物质。可参见中华人民共和国药典（2015 年版）四部、或、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)。

术语“治疗有效量”是指产生治疗效果的剂量。确切的剂量将取决于治疗的目的，并且本领域技术人员可以使用已知技术确定（参见，例如，Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Pharmaceutical, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins)。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳

实例。

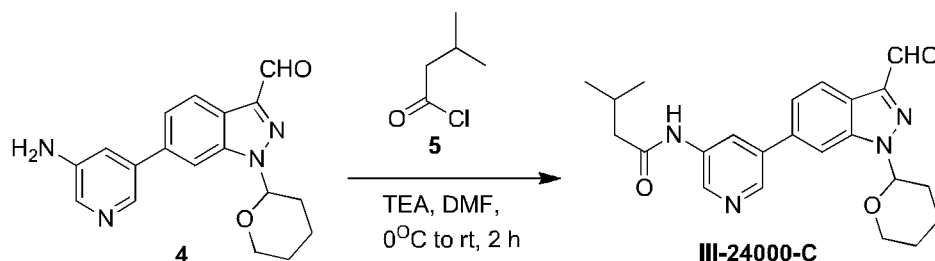
本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的化合物作为 Wnt 抑制剂以及间充质干细胞诱导剂，对 sox9、I 型胶原、X 型胶原、成骨转录基因和碱性磷酸酶中的一种或多种具有较好的诱导作用，进而可以用来治疗和/或改善相关的疾病和病症。

具体实施方式

中间体的合成

III-24000-C 的合成

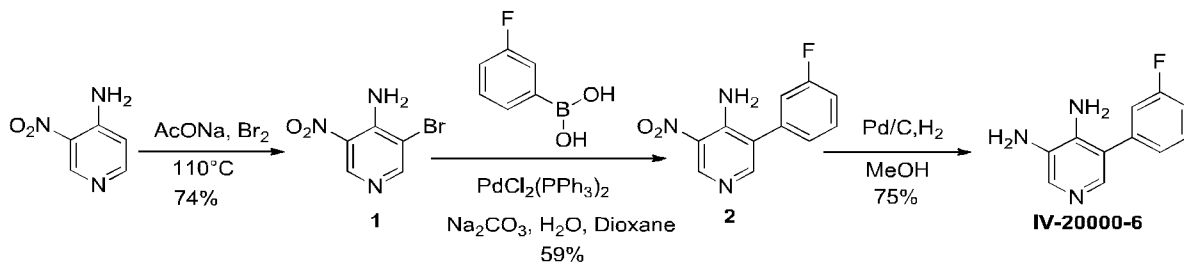


冰浴下，向含有化合物 **4** (1.8 g, 5.6 mmol) 和 TEA (1.7 g, 16.7 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液中滴加入化合物 **5** (0.8 g, 6.69 mmol)。反应液升至室温并在室温下搅拌 2 小时。反应液倒入 100 mL 水中。溶液用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，干燥，移除溶剂，用反相快速制备色谱仪纯化得到 1.09 g 白色固体，收率 48%。

MS (ESI) $m/z = 407 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.72 (dd, $J=8.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J=9.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.95–3.78 (m, 3H), 2.28 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.19–1.99 (m, 3H), 1.84–1.75 (m, 1H), 1.64 (br, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

中间体化合物IV-20000-6的制备



第一步: 3-溴-5-硝基吡啶-4-胺

室温下，向 3-硝基吡啶-4-胺 (100 g, 0.716 mol) 和乙酸钠 (177.2 g, 2.21 mol) 的乙酸溶液 (800 mL) 中滴加入溴 (44.4 mL, 0.864 mol)。反应液在 110°C 搅拌过夜。TLC 显示反应完毕，浓缩反应液，用碳酸钠水溶液调解 pH 到 9-10，搅拌 15 分钟，过滤，滤饼用正

己烷/乙酸乙酯 (200 mL x 2, 10/1)洗涤, 干燥后得到 3-溴-5-硝基吡啶-4-胺(116 g, 收率 74%), 黄色固体。

MS (ESI) $m/z = 219.7[M+1]$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) ppm 8.97 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.82 (s, 2H).

第二步: 3-(3-氟苯基)-5-硝基吡啶-4-胺

向三口反应瓶中依次加入 3-溴-5-硝基吡啶-4-胺 (50.0 g, 230.41 mmol), (3-氟苯基)硼酸 (38.71 g, 276.50 mmol), 碳酸钠 (61.1 g, 576.0 mmol), 双三苯基膦合二氯化钯 (8.06 g, 11.52 mmol), 1,4-二氧六环/水 (600 mL, 3/1), 氮气保护, 95°C下搅拌过夜。TLC 显示反应完毕, 过滤, 浓缩滤液, 粗品用硅胶柱纯化(洗脱剂: 10%-50% 乙酸乙酯/正己烷), 得到(3-氟苯基)-5-硝基吡啶(30.5 g, 收率 59%), 黄色固体。

MS (ESI) $m/z = 234.2 [M+1]$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) ppm 9.04 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H).

第三步: 5-(3-氟苯基)吡啶-3,4-二胺

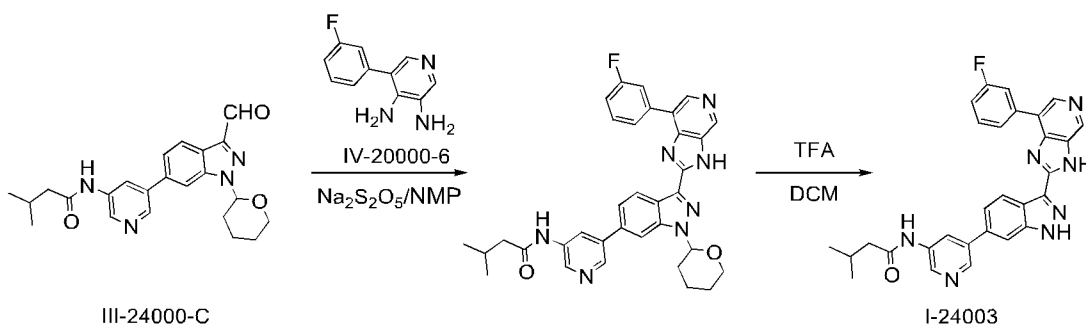
向 500 毫升三口瓶中依次加入 3-(3-氟苯基)-5-硝基吡啶-4-胺 (30.5 g, 130.90 mmol), Pd/C (5.0 g), 甲醇 (500 mL), 通入氢气, 室温搅拌过夜。TLC 显示反应完毕, 过滤, 浓缩滤液, 粗品用乙醚洗涤 (50 mL x 2), 得到黄色固体 5-(3-氟苯基)吡啶-3,4-二胺 (20.1 g, 收率 75%)。

MS (ESI) $m/z = 203.9[M+1]$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) ppm 7.68 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.72 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) ppm 164.1 161.6, 140.0, 139.9, 139.8, 138.3, 134.9, 131.4, 131.3, 131.2, 125.6, 120.3, 116.3, 116.1, 114.5, 114.3.

实施例 1 I-24003 的合成



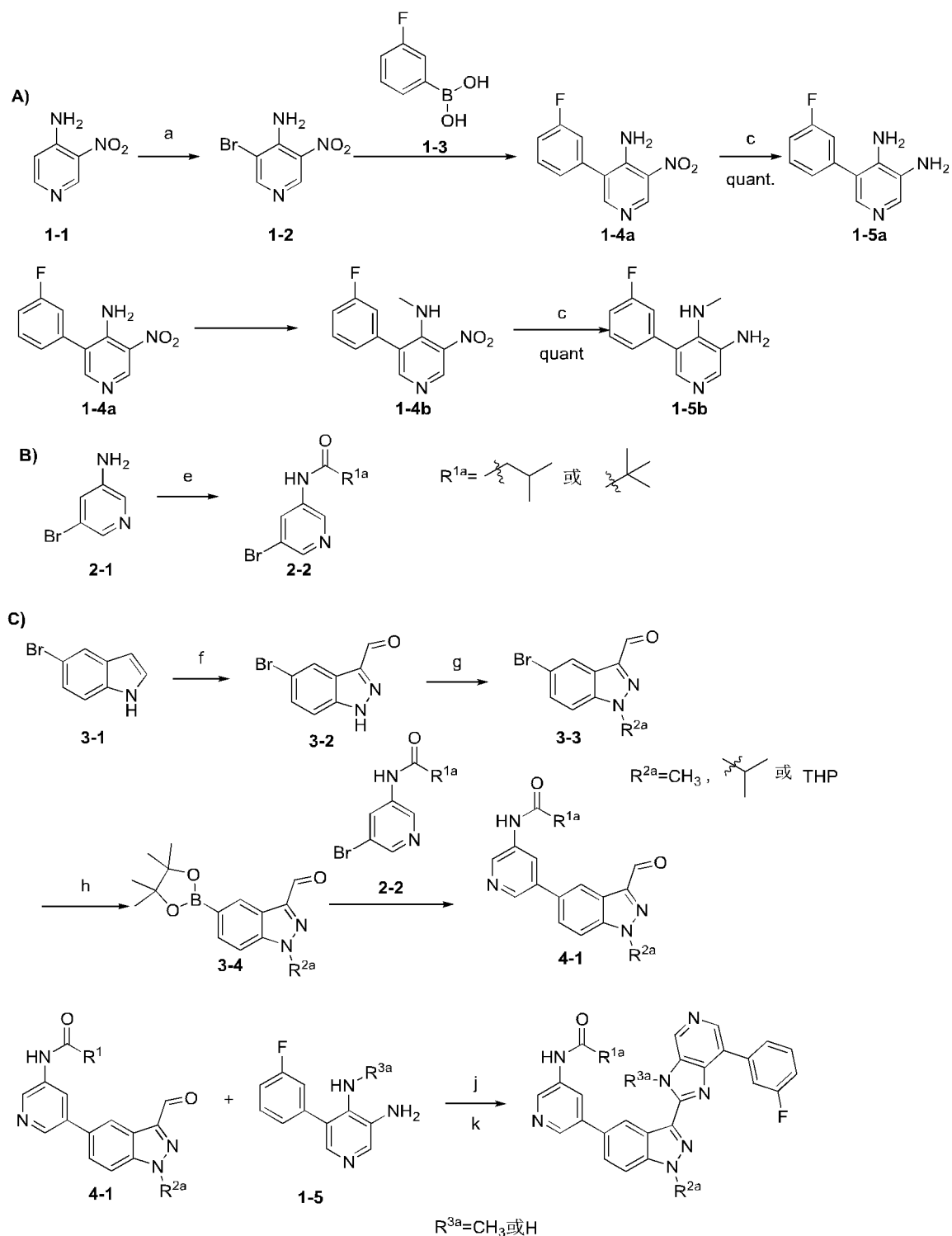
向 100 毫升单口瓶依次加入 III-24000-C (203 mg, 0.5 mmol, 1 eq), IV-20000-6 (102 mg, 0.5 mmol, 1 eq), 焦亚硫酸钠 (191 mg, 1 mmol, 2 eq), 5 毫升 N-甲基吡咯烷酮, 氮气保护下, 120°C磁力搅拌过夜。冷却至室温, 加入 20 毫升水, 搅拌 1 h, 析出灰色固体 310 毫克。

将上述固体转移至 100 毫升单口瓶中，依次加入二氯甲烷（10 毫升），三乙基硅烷（0.15 g, 1.25 mmol, 2.5 eq），三氟乙酸（1.71 g, 15 mmol, 30 eq），室温搅拌过夜。减压浓缩，加入 10 毫升氨水（5 mol/L），搅拌，析出固体，柱色谱纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=20:1-10:1），得到 100 毫克棕色固体（纯度 97.07%）。

MS (ESI) $m/z = 506.1 [M+H]^+$.

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 14.30 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.02-7.50 (m, 12H), 2.20 (d, 2H), 2.05 (m, 1H), 0.95 (dd, 6H)。

实施例 2 I-25001 的合成



中间体合成

中间体 1-2: 将原料 1-1 (5.0 g, 36 mmol) 加入到 100 ml 单口瓶中, 加入乙酸钾 (5.28 g, 1.5 eq), 乙酸 (50 ml), 逐滴加入液溴 (2.75 ml, 1.5 eq)。室温下反应 20 h。加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 用二氯甲烷 (100 ml × 2) 萃取, 合并有机层, 经无水硫酸钠干燥后旋干得到中间体 1-2 粗品。粗品经乙醇: 四氢呋喃 (10:1) 重结晶得中间体 1-2, 黄色固体, 收率 67%。

中间体 **1-4a**: 将中间体 1-2 (2.18 g, 10 mmol)、中间体 1-3 (1.68 g, 1.2 eq)、Pd(PPh₃)₄ (0.57 g, 0.05 eq)、碳酸氢钠 (2.12 g, 2 eq)、甲苯 (15 ml)、水 (6 ml)、乙醇 (3 ml) 加入到 50 ml 单口瓶中, 氮气置换 5 次, 加热至回流下反应 8 h。反应毕后抽滤、旋干、直接经硅胶柱层析纯化得到中间体 **1-4a**, 黄色固体, 收率大于 90%。

中间体 **1-5a**: 中间体 1-4a 溶解在甲醇中, 加入催化量钯碳, 氢气置换空气, 室温下反应 6 小时, 抽滤、旋干得到深红色油状物 **1-5a**, 收率 95%。

中间体 **1-4b**: 中间体 **1-4a** (0.47 g, 2 mmol) 加入到 50 ml 单口瓶中, 加入 DMF (18 ml)、NaH (0.12 g, 1.5 eq), 冰浴下加入碘甲烷 (0.57 g, 2 eq), 并在冰浴下反应 30 min。反应毕加入水, 用乙酸乙酯萃取后经硅胶柱层析得到单甲基化产物中间体 **1-4b**, 黄色固体, 收率 41%。

中间体 **1-5b**: 其制备方法同中间体 **1-5a**。得淡红色油状物, 收率 96%。

中间体 **2-2**: R^{1a} 为 *i*-Bu: 将原料 **2-1** (3.4 g, 20 mmol) 溶于二氯甲烷后冰浴降温至 0°C, 异戊酸酰氯(1.5 eq) 溶于二氯甲烷后滴入后加入三乙胺 (2 eq)。冰浴下搅拌 30 min。旋干, 加入乙酸乙酯溶解, 有机层经稀盐酸、饱和碳酸氢钠洗后旋干, 二氯甲烷打浆得白色固体 3.8 g, 收率 74%。

中间体 **2-2**: R^{1a} 为 *t*-Bu 的化合物的制备方法同上 R^{1a} 为 *i*-Bu 的制备方法, 白色固体, 收率 70%。

中间体 **3-2**: 将原料 **3-1** (20 g, 0.1 mol)、丙酮 (450 ml) 加入到 1 L 三口瓶中, 冰盐浴降温至 0°C 下, 滴加亚硝酸钠水溶液 (55.2 g, 8 eq 溶于 100 ml 水), 保持温度不超过 0°C。再滴加稀盐酸 (2N HCl, 240 ml)。随后升温至室温下反应 4 h。旋干, 加入乙酸乙酯萃取 (100 ml × 2), 合并有机层, 旋干得粗品。粗品经二氯甲烷打浆得中间体 **3-2**, 棕红色固体, 收率 90%。

中间体 **3-3**: R^{2a} = CH₃: 中间体 **3-2** (3.0 g, 13.3 mmol) 加入到 100 ml 单口瓶中, 加入碳酸钾 (3.6 g, 2 eq), DMF (30 ml), 氮气置换空气, 100°C 下反应 4 h。加入 2N 氢氧化钠溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯 (50 ml × 2) 萃取, 合并有机层, 旋干后经硅胶柱层析纯化得中间体 **3-3**, 褐色固体, 收率 70%。

中间体 **3-3**: R^{2a} 为 *i*-Pr 的化合物的制备方法同上 R^{2a} 为 CH₃ 的制备方法, 得到褐色固体, 收率 54%。R^{2a} 为 THP 的化合物的制备方法同上 R^{2a} 为 CH₃ 的制备方法。

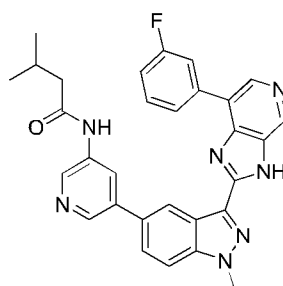
中间体 **3-3**: R² 为 THP: 中间体 **3-2** (R² 为 THP) 加入到 250 ml 三口瓶中, 加入四氢呋喃 (180 ml)、对甲基苯磺酸 (0.69 g, 0.1 eq), 室温下滴加 3,4-二氢吡喃 (6.72 g, 2 eq), 并在 40 °C 下反应 8 h。随后减压蒸除溶剂, 经硅胶柱层析纯化得中间体 **3-3** 粗品, 经 PE 打浆后得白色固体, 收率 32%。

中间体 **3-4** (硼酸酯化): 将中间体 **3-3** (R^{2a} 为 THP, 3.1 g, 10 mmol) 加入到 100 ml 单口瓶中, 加入联硼酸频那醇酯 (3.0 g, 1.2 eq)、乙酸钾 (2.94 g, 3 eq)、Pd(dppf)Cl₂ (0.36

g, 0.05 eq)、二氧六环 (26 ml)。升温至回流反应 6 h, 降温后抽滤、旋干、经硅胶柱层析纯化的中间体 **3-4**, 白色固体, 收率 90%。

中间体 **4-1**: 将中间体 **3-4** (R^{2a} 为 THP, 1.07 g, 3 mmol)、中间体 **2-2** (异戊酸, 0.93 g, 1.2 eq)、碳酸钠 (0.95 g, 3 eq)、Pd(dppf)Cl₂ (0.1 g, 0.05 eq)、二氧六环 (9 ml)、水 (1.5 ml) 加入到 50 ml 单口瓶中, 氮气置换空气, 升温至回流下反应 8 h。降温后抽滤、旋干、经硅胶柱层析纯化得到中间体 **4-1**, 黄色油状物, 收率 69%。 R^{2a} 为甲基或异丁基的中间体化合物的制备方法参考 R^{2a} 为 THP 的中间体化合物的制备方法。

I-25001:



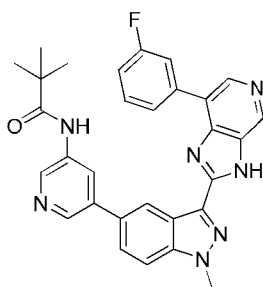
I-25001

将中间体 **4-1** ($R^{1a} = i\text{-Bu}$, $R^{2a} = \text{CH}_3$, 0.18 g, 0.5 mmol)、中间体 **1-5** ($R^{3a} = \text{H}$, 0.1 g, 1 eq) 加入到 50 ml 单口瓶中, 加入焦亚硫酸钠 (0.14 g, 1.5 eq)、DMF (5 ml), 120°C 下反应 6 h。降温后加水淬灭, 抽滤、水洗得 KDN25001 粗品, 再经甲醇打浆得 I-25001, 灰白色固体。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): ppm. $\delta = 10.27$ (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25–8.19 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.12 (s, 1H), 0.97 (s, 6H).

MS (ESI) $m/z = 520.22$ [M+H]⁺.

实施例 3 I-25002 的合成



I-25002

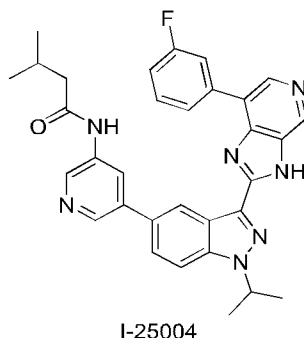
I-25002: 操作同 I-25001, 采用中间体 **4-1** ($R^{1a} = t\text{-Bu}$, $R^{2a} = \text{CH}_3$), 中间体 **1-5** ($R^{3a} = \text{H}$)。灰白色固体。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): $\delta = 9.66$ (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.88

(s, 1H), 8.70 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

MS (ESI) $m/z = 520.22$ $[M+H]^+$.

实施例 4 I-25004 的合成

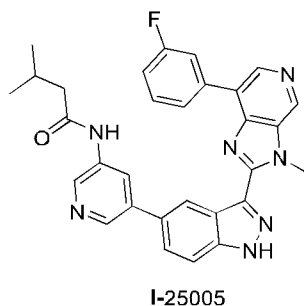


I-25004: 操作同 I-25001, 采用中间体 **4-1** ($R^{1a} = i\text{-Bu}$, $R^{2a} = i\text{-Pr}$), 中间体 **1-5** ($R^{3a} = H$)。灰白色固体。

1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): ppm. $\delta = 10.26$ (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.84–8.79 (m, 3H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31–8.20 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68–7.60 (m, 1H), 7.35–7.29 (m, 1H), 5.32–5.23 (m, 1H), 2.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.17–2.09 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

MS (ESI) $m/z = 548.26$ $[M+H]^+$.

实施例 5 I-25005 的合成

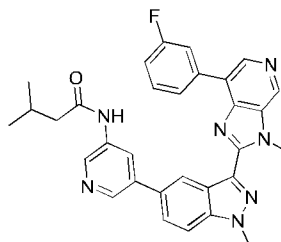


I-25005: 操作同 I-25001, 采用中间体 **4-1** ($R^{1a} = i\text{-Bu}$, $R^{2a} = \text{THP}$), 中间体 **1-5b** ($R^{3a} = CH_3$)。再经脱保护 (TFA: 10 eq, Et_3SiH : 2.5 eq, DCM) 得 I-25005, 白色固体。

1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): ppm. $\delta = 14.27$ (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.85–8.48 (m, 5H), 7.89–7.48 (m, 6H), 3.96 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.13 (s, 1H), 0.98 (d, $J = 5.2$ Hz, 6H)。

MS (ESI) $m/z = 520.22$ $[M+H]^+$.

实施例 6 I-25006 的合成



I-25006

I-25006: 将中间体 4-1 ($R^{1a}=i\text{-Bu}$, $R^{2a}=\text{CH}_3$, 0.18 g, 0.5mmol)、中间体 1-5b ($R^{3a}=\text{CH}_3$, 0.1 g, 1 eq) 加入到 50 ml 单口瓶中, 加入焦亚硫酸钠 (0.14 g, 1.5 eq)、DMF (5 ml), 120°C 下反应 6 h。降温后加水淬灭, 抽滤、水洗得到粗品, 再经甲醇打浆得 50 毫克灰白色固体。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): ppm. δ = 14.27 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.80–8.41 (m, 4H), 7.93–7.45 (m, 6H), 4.20 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 0.98 (d, J = 5.2 Hz, 6H).

MS (ES^+): 534.24.

效果实施例

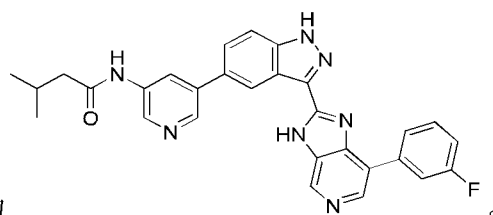
人源性滑膜干细胞体外成软骨和成骨诱导分化实验

将人源性滑膜间充质干细胞 (SMSC) 接种到六孔板的每个孔, $5\%\text{CO}_2$, 37°C 培养至每孔细胞密度达到 95%。以 $10\ \mu\text{M}$ 的终浓度向细胞中加入化合物 (在 DMSO 溶液中), 并在 $5\%\text{CO}_2$, 37°C 下培养细胞 21 天。Trizol 法提取 RNA, 逆转录成 cDNA。检测成软骨基因蛋白多糖 (Aggrecan)、II 型胶原 (Collagen II) 和 sox9, 和成骨基因 I 型胶原 (collagen I)、X 型胶原 (collagen X)、成骨转录基因 (RUNX2)、碱性磷酸酶 (ALP) 等的基因表达在细胞内的相对表达量。相对表达量使用 LightCycler 480 II 系统检测 (Roche)。使用载体 (DMSO) 作为对照来确定软骨成骨细胞分化的基础水平。本实验中待测的目的基因为 Aggrecan、Collagen II、sox9、Collagen I、Collagen X、RUNX2、和 ALP 等基因, 内参基因为 GAPDH。其中 Aggrecan、Collagen II、sox9 三个基因为成软骨基因, I 型胶原 (collagen I)、和 X 型胶原 (collagen X)、成骨转录基因 (RUNX2)、碱性磷酸酶 (ALP) 为成骨基因, sox2 是一种转录因子, 是诱导干细胞的标志。具体结果如表 1:

表 1

化合物编号	活性						
	mAGGRECAN	mCOL2A1	SOX9	COL1	COL10	RUNX2	ALP
SM04690	D	A	C	B	B	A	A

I-24003	B	A	B	D	B	B	A
I-25001	C	A	B	B	B	B	A
I-25002	A	A	D	C	B	D	C
I-25004	D	A	B	C	B	D	A
I-25005	A	A	C	B	B	B	A
I-25006	C	A	B	B	B	B	A



其中，表中化合物编号为 SM04690 的结构式为

备注：A~D 分别代表不同活性级别，具体见下表 2：

表 2

活性级别	A	B	C	D
mAGGRECAN	0-1.0	1.0-3.0	3.0-5.0	5.0-10.0
mCOL2A1	0-1.0	1.0-3.0	3.0-5.0	5.0-10.0
SOX9	0-1.0	1.0-3.0	3.0-5.0	5.0-10.0
COL1	0-1.0	1.0-3.0	3.0-5.0	5.0-10.0
COL10	0-1.0	1.0-3.0	3.0-5.0	5.0-10.0
RUNX2	0-1.0	1.0-3.0	3.0-5.0	5.0-10.0
ALP	0-1.0	1.0-3.0	3.0-5.0	5.0-10.0

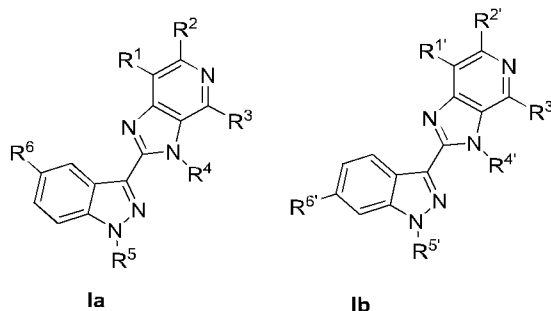
注：表 2 中数值是指相比于对照组（DMSO），本申请化合物的诱导下的基因相对表达量。

由上表 1 可知，在本申请化合物的诱导下，sox9 基因、collagen I、X 型胶原、成骨转录基因（RUNX2）和碱性磷酸酶中的一种或多种的基因表达量升高，由此证明在本申请的药物的诱导下，滑膜间充干细胞有向成软骨细胞和/或成骨细胞转化的趋势。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药：

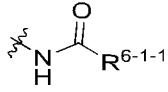
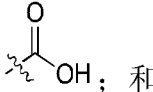


其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 独立地为 H、 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基、或一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基；

每个 R^{1-1} 独立地为卤素或 $C_1\sim C_4$ 的烷基；

R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 独立地为 H 或 $C_1\sim C_4$ 的烷基，但 R^4 和 R^5 不同时为 H；

R^6 和 $R^{6'}$ 独立地为 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基、一个或多个 R^{6-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基、5~10 元杂芳基、或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基；所述的 5~10 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1、2、3 或 4；所述的一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基中所述的 5~10 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1、2、3 或 4；

每个 R^{6-1} 和 R^{6-2} 独立地为 、氨基或 ；和

R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基或 $C_3\sim C_6$ 的环烷基。

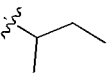
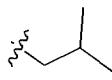
2. 如权利要求 1 所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药，其中，

当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 独立地为 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基或一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基时，所述的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基为 $C_6\sim C_{14}$ 的芳基，也可为苯基、萘基、蒽基或菲基，进一步可为苯基；

和/或，当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 独立地为 一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基时，所述的 R^{1-1} 的个数为一个；

和/或，当 R^{1-1} 为卤素时，所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I，也可为 F；

和/或，当 R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 独立地为 $C_1\sim C_4$ 的烷基时，所述的 $C_1\sim C_4$ 的烷基为甲基、

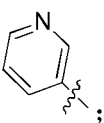
乙基、正丙基、异丙基、正丁基、、或叔丁基，也可为甲基或异丙基；

和/或，当 R^6 和 $R^{6'}$ 独立地为 5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基

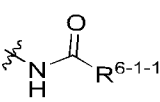
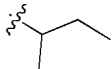
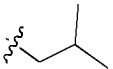
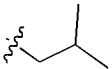
时, 所述的 5~10 元的杂芳基中的杂原子为 N, 杂原子数可为 1 个;

和/或, 当 R^6 和 $R^{6'}$ 独立地为 5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基时, 所述的 5~10 元杂芳基为 5~6 元杂芳基;

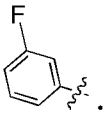
和/或, 当 R^6 和 $R^{6'}$ 独立地为 5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基时, 所述的 5~10 元杂芳基中杂原子为 N, 杂原子数可为 1 个; 所述的 5~10 元杂芳基进

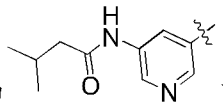
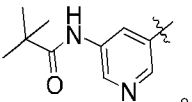
一步可为吡啶基, 也可为 ;

和/或, 当 R^6 和 $R^{6'}$ 独立地为一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基时, 所述的 R^{6-2} 的个数为 1 个;

和/或, 当 R^{6-2} 为 , 所述的 R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基时, 所述的 $C_1\sim C_4$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、、或叔丁基, 也可作为叔丁基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药, 其中,

当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 独立地为一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基时, 所述的一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基为氟苯基, 也可作为 ;

和/或, 当 R^6 和 $R^{6'}$ 独立地为一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基时, 所述的一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基为  或 。

4. 如权利要求 1 所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药, 其中,

R^1 和 $R^{1'}$ 独立地为 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基或一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基;

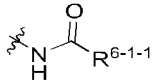
R^2 、 R^3 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 独立地为 H;

R^{1-1} 为卤素;

R^4 和 R^5 中一个为 $C_1\sim C_4$ 的烷基, 另一个为 H;

$R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 为 H;

R^6 和 $R^{6'}$ 独立地为 5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基;

每个 R^{6-2} 独立地为 ; 和 R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基。

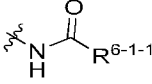
5. 如权利要求 1-4 任一项所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药, 其中,

R^1 和 $R^{1'}$ 独立地为一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基;

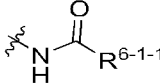
和/或, R^6 和 $R^{6'}$ 独立地为一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基。

6. 如权利要求 4 所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药, 其中,

所述的如式 Ia 所示的化合物中: R^1 为 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基或一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基; R^2 和 R^3 为 H; R^{1-1} 为卤素; R^4 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基; R^5 为 H 或 $C_1\sim C_4$ 的烷基; R^6 为

5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基; 每个 R^{6-2} 独立地为 ; 和 R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

或, 所述的如式 Ia 所示的化合物中: R^1 为 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基或一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基; R^2 和 R^3 为 H; R^{1-1} 为卤素; R^4 为 H 或 $C_1\sim C_4$ 的烷基; R^5 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基; R^6 为 5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基; 每个 R^{6-2} 独立地为

; 和 R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

或, R^1 为 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基或一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基;

R^2 和 R^3 为 H;

R^{1-1} 为卤素;

R^4 为 H;

R^5 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

R^6 为 5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的 5~10 元杂芳基;

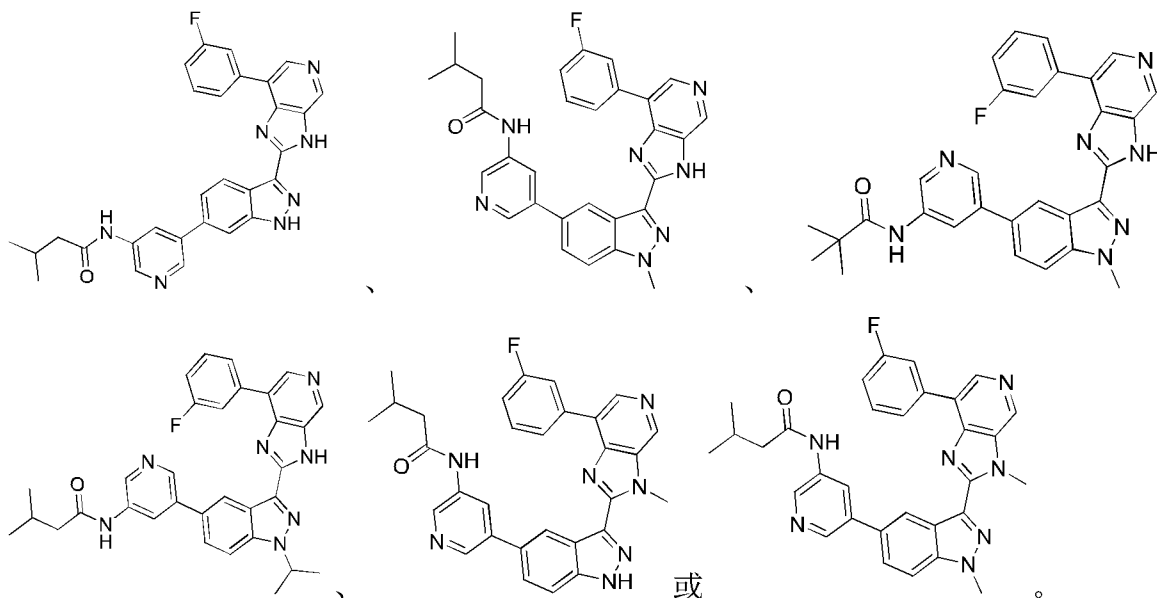
每个 R^{6-2} 独立地为 ; 和

R^{6-1-1} 为 $C_1\sim C_4$ 的烷基;

或, 所述的如式 Ib 所示的化合物中: $R^{1'}$ 为一个或多个 R^{1-1} 取代的 $C_6\sim C_{18}$ 的芳基; $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 为 H; R^{1-1} 为卤素; $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 为 H; $R^{6'}$ 为 5~10 元杂芳基或一个或多个 R^{6-2} 取代的

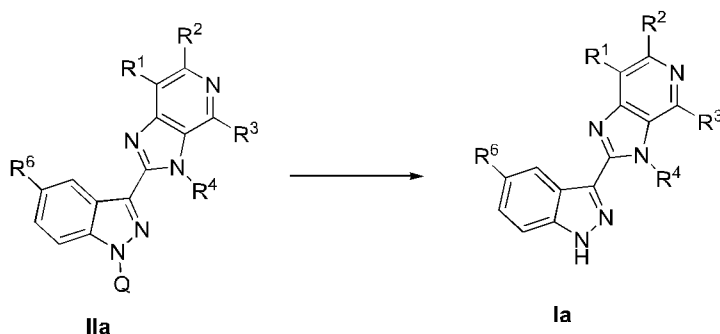
5~10 元杂芳基；每个 R^{6-2} 独立地为 $\text{N}^{\text{R}^6-1-1}\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{6-1-1}$ ；和 R^{6-1-1} 为 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷基。

7. 如权利要求 1-6 任一项所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药，其中，所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物为如下任一化合物：



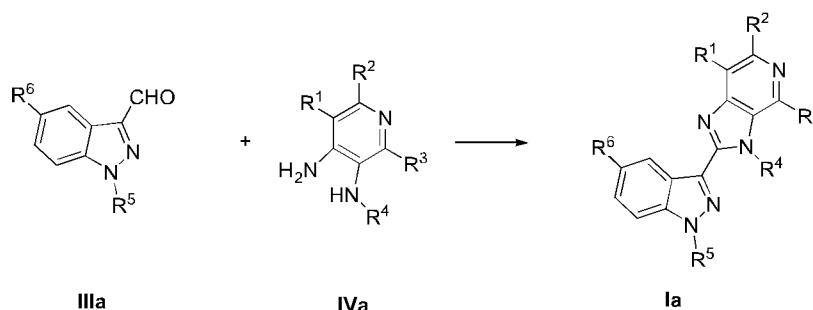
8. 一种如权利要求 1-7 任一项所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物的制备方法，其中，所述的如式 Ia 所示的化合物的制备方法为方法 1 或方法 2：

方法 1 包括以下步骤：溶剂中，在脱保护试剂存在下，将如式 IIa 所示的化合物进行如下式的脱保护反应，得到所述的如式 Ia 所示的化合物即可，



其中，Q 为氨基保护基； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的定义如权利要求 1-7 任一项所述；

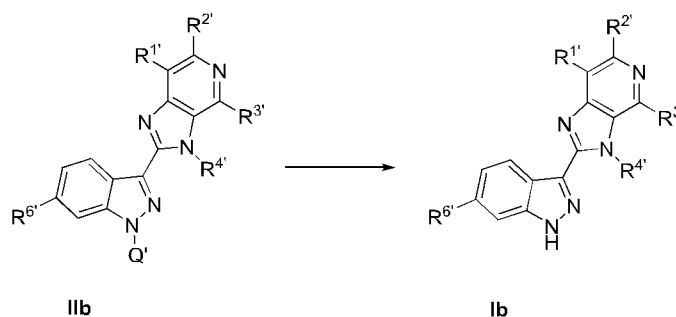
方法 2 包括以下步骤：溶剂中，在环合试剂存在下，将如式 IIIa 所示的化合物和如式 IVa 所示的化合物进行如下的环合反应，得到所述的如式 Ia 所示的化合物即可，



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的定义如权利要求 1-7 任一项所述，且 R^5 不为氢；

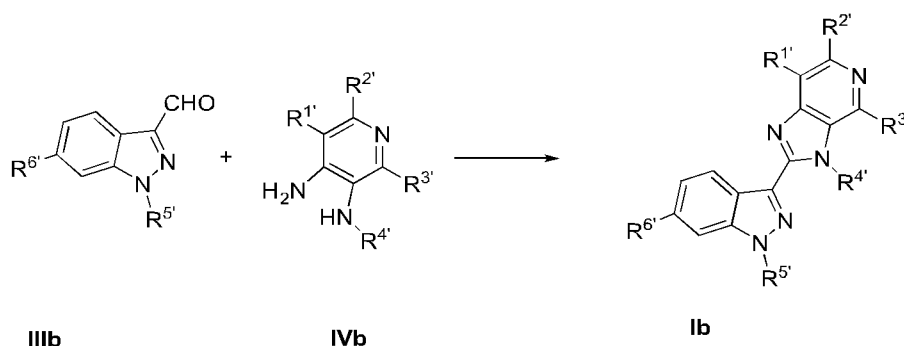
所述的如式 Ib 所示的化合物的制备方法为方法 3 或方法 4：

方法 3 包括以下步骤：溶剂中，在脱保护试剂存在下，将如式 IIb 所示的化合物进行如下式的脱保护反应，得到所述的如式 Ib 所示的化合物即可，



其中， Q' 为氨基保护基； $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 和 $R^{6'}$ 的定义如权利要求 1-7 任一项所述；

方法 4 包括以下步骤：溶剂中，在环合试剂存在下，将如式 IIIb 所示的化合物和如式 IVb 所示的化合物进行如下的环合反应，得到所述的如式 Ib 所示的化合物即可；



其中， $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 的定义如权利要求 1-7 任一项所述，且 $R^{5'}$ 不为氢。

9. 一种如权利要求 8 所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物的制备方法，其中，

当 Q 或 Q' 为氨基保护基时，所述的氨基保护基为四氢吡喃基；

和/或，方法 1 和 3 中，所述的溶剂为氯代烃类溶剂，也可为二氯甲烷；

和/或，所述的脱保护试剂为有机硅烷类化合物和有机酸；所述的有机硅烷类化合物可为三乙基硅烷；所述的有机酸可为三氟乙酸；所述的有机硅烷类化合物与所述的有机

酸的摩尔比可以为 1:1~1:5，也可为 1:2.5；

和/或，所述的脱保护反应的温度为 10~40℃，也可为室温；

和/或，所述的脱保护反应的时间为 10~18 小时，也可为过夜；

和/或，方法 2 和 4 中，所述的溶剂为酰胺类溶剂，也可为 DMF；

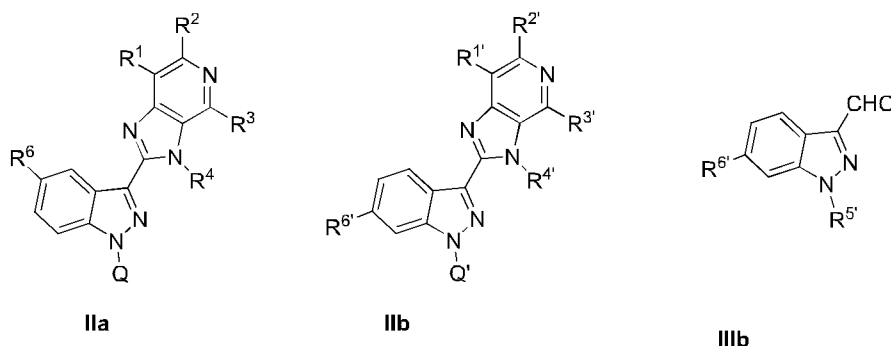
和/或，所述的环合试剂为碱金属焦亚硫酸盐，也可为焦亚硫酸钠；

和/或，所述的环合试剂与所述的如式 IIIa 或 IIIb 所示的化合物的摩尔比为 4:1~1:1，也可为 2:1；

和/或，所述的环合反应的温度为 100~140℃，也可为 120℃；

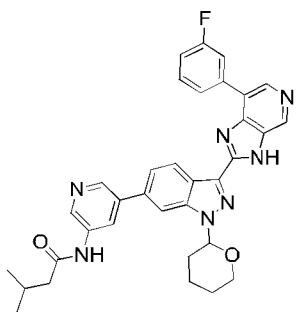
和/或，所述的脱保护反应的时间为 3~9 小时，也可为 6 小时。

10. 一种如式 IIa、IIb 或 IIIb 所示的化合物：



其中，Q 或 Q' 为氨基保护基；R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}、R^{4'}、R^{5'}和 R^{6'}的定义如权利要求 1-7 任一项所述。

11. 一种如下所示的化合物：



12. 一种药物组合物，其包括如权利要求 1-7 任一项所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药，和药用辅料。

13. 一种如权利要求 1-7 任一项所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如权利要求 12 所述的药物组合物在制备诱导剂中的应用。

14. 如权利要求 13 所述的应用，其中，

所述的诱导剂诱导蛋白多糖(Aggrecan)、II型胶原(Collagen II)、sox9、I型胶原(collagen I)、X型胶原(collagen X)、成骨转录基因(RUNX2)或者碱性磷酸酶(ALP)中的一种或多种基因表达量升高;

或,所述的诱导剂诱导滑膜干细胞向成软骨和/或成骨细胞进行分化;

或,所述的诱导剂用于骨建造剂、或、治疗或预防牙周病、关节炎、关节损伤、软骨修复、成骨再生、骨质疏松症、骨质减少、脊柱融合、牙周病和骨肿瘤中的一种或多种;其中,所述的骨建造剂可增强骨折复原以及在骨移植、关节移植或牙移植的位置刺激骨生长。

15. 一种如权利要求 1-7 任一项所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如权利要求 12 所述的药物组合物在制备 Wnt 途径中一种或多种蛋白的抑制剂中的应用。

16. 一种如权利要求 1-7 任一项所述的如式 Ia 或 Ib 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗和/或预防与 Wnt 途径中一种或多种蛋白相关的疾病的药物中的应用。

17. 如权利要求 16 所述的应用,其中,

所述的与 Wnt 途径中一种或多种蛋白相关的疾病为癌症、与血管生成异常相疾病、细胞增殖和细胞周期相关的疾病、或、Wnt 信号传导组分中的一种或多种的变异或失调造成的疾病。

18. 如权利要求 17 所述的的应用,其中,

所述的癌症为结肠癌、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、骨癌和白血病中的一种或多种;

和/或,所述的与血管生成异常相疾病为淋巴谱系的造血系统肿瘤、骨髓谱系的造血系统肿瘤、间充质来源的肿瘤、中枢和周围神经系统的肿瘤和黑色素瘤、精原细胞瘤、卡波因氏肉瘤、良性前列腺增生、家族性腺瘤息肉病、神经纤维瘤、动脉粥样硬化、关节炎、肾炎、血管成形术或血管手术后再狭窄、炎症性肠病、移植排斥、内毒素休克和真菌感染中的一种或多种;

和/或,所述的 Wnt 信号传导组分中的一种或多种的变异或失调造成的疾病为结肠息肉病、骨质疏松、假性性神经胶质瘤综合征,家族性渗出性玻璃体视网膜病变、视网膜血管发生、早期冠心病、先天性四肢切断综合征、副中肾管返化和男性化、SERKAL 综合征、2 型糖尿病、富尔曼综合征、AARRS 短肢综合征、牙甲皮肤发育异常,肥胖症,裂手/足畸形,尾侧重复综合征、先天性缺牙、维尔姆斯瘤、骨骼发育异常、灶性皮肤发育不全、神经管缺陷、 α 地中海贫血综合症、脆性 X 综合症、ICF 综合症、安琪曼综合症、

帕一魏二氏综合症、贝一威二氏综合症、诺里病和 Rett 综合症中的一种或多种。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/079576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/415(2006.01)i; A61P 19/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D;A61K;A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, 百度学术, 谷歌学术, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): 凯迪恩, 萨穆梅德, 诱导, 骨, MSC, SAMUMED, Wnt, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016040182 A1 (SAMUMED LLC.) 17 March 2016 (2016-03-17) description pages 218-219, table 1, claims 1, 72-86	1-18
X	CN 102595900 A (EPITHERIX LLC.) 18 July 2012 (2012-07-18) description pages 21-28, table 1, claims 1, 40-66	1-18
X	CN 104202984 A (SAMUMED, LLC) 10 December 2014 (2014-12-10) description pages 57-58, table 1, claims 1, 27-53	1-18
X	CN 102595899 A (EPITHERIX LLC.) 18 July 2012 (2012-07-18) description pages 55-56, table 2, claims 17, 57-78	1-18
X	CN 109476660 A (SAMUMED, LLC) 15 March 2019 (2019-03-15) description, pages 1-8	1-18
X	CN 102821607 A (SAMUMED, LLC) 12 December 2012 (2012-12-12) description pages 85-86, table 1, claims 17, 62-88	1-18
X	CN 108472290 A (SAMUMED, LLC) 31 August 2018 (2018-08-31) description pages 1, 25-26	1-7, 12-18
A	CN 105120862 A (SAMUMED, LLC) 02 December 2015 (2015-12-02) entire document	1-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 April 2021		Date of mailing of the international search report 25 April 2021
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		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/079576

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2016040182	A1	17 March 2016	US	2018215753	A1	02 August 2018
				US	9828372	B2	28 November 2017
				US	2017260179	A1	14 September 2017
				US	10081631	B2	25 September 2018
				US	9475807	B2	25 October 2016
				US	2016075701	A1	17 March 2016
CN	102595900	A	18 July 2012	US	8252812	B2	28 August 2012
				PL	2464232	T3	29 April 2016
				US	9090613	B2	28 July 2015
				PT	2464232	E	01 February 2016
				US	9763927	B2	19 September 2017
				BR	112012002854	B1	18 February 2020
				JP	2015180681	A	15 October 2015
				US	9381192	B2	05 July 2016
				EP	2464232	A1	20 June 2012
				CN	102595900	B	15 July 2015
				HU	E028259	T2	28 December 2016
				US	2013296341	A1	07 November 2013
				CA	2770116	C	13 March 2018
				DK	2464232	T3	04 January 2016
				SI	2464232	T1	31 March 2016
				US	2015045379	A1	12 February 2015
				CN	105037355	B	06 June 2017
				SM	T201600003	B	25 February 2016
				HR	P20151425	T1	29 January 2016
				EP	2464232	A4	06 February 2013
				US	2017065574	A1	09 March 2017
				CN	105037355	A	11 November 2015
				DK	2987487	T3	07 December 2020
				US	2014005206	A1	02 January 2014
				HK	1224176	A1	18 August 2017
				EP	2987487	A1	24 February 2016
				US	8703794	B2	22 April 2014
				US	8822478	B2	02 September 2014
				JP	2017025113	A	02 February 2017
				BR	112012002854	A2	22 September 2015
				JP	6042944	B2	14 December 2016
				JP	2013501793	A	17 January 2013
				WO	2011019651	A1	17 February 2011
				US	2018153873	A1	07 June 2018
				US	2011034497	A1	10 February 2011
				US	8604052	B2	10 December 2013
EP	2464232	B1	07 October 2015				
US	2013040976	A1	14 February 2013				
JP	5763072	B2	12 August 2015				
CA	2770116	A1	17 February 2011				
US	10016406	B2	10 July 2018				
ES	2556350	T3	15 January 2016				
EP	2987487	B1	07 October 2020				
US	2016128991	A1	12 May 2016				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/079576

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	104202984	A	10 December 2014	SI EP2464232 T1	31 March 2016
				JP 2015512443 A	27 April 2015
				PT 2760285 T	16 August 2017
				PH 12017501588 A1	02 July 2018
				US 2014005170 A1	02 January 2014
				RU 2682245 C1	18 March 2019
				CN 106892916 A	27 June 2017
				US 8673936 B2	18 March 2014
				EP 2760285 B1	21 June 2017
				MX 355435 B	18 April 2018
				ES 2635386 T3	03 October 2017
				DK 2760285 T3	18 September 2017
				CA 2853703 A1	10 October 2013
				US 2015152105 A1	04 June 2015
				HU E033829 T2	29 January 2018
				US 2013267495 A1	10 October 2013
				SI 2760285 T1	30 November 2017
				US 2016297812 A1	13 October 2016
				SG 11201406310 R A	27 November 2014
				AU 2016203274 B2	14 September 2017
				PE 20142216 A1	12 January 2015
				PH 12017500997 A1	19 February 2018
				CO 7230336 A2	31 March 2015
				CL 2014002511 A1	09 January 2015
				KR 102048107 B1	22 November 2019
				JP 6401345 B2	10 October 2018
				PH 12014502183 A1	10 December 2014
				US 2020190082 A1	18 June 2020
				EP 3284744 A1	21 February 2018
				EP 2760285 A1	06 August 2014
				IL 254935 D0	31 December 2017
				MA 37450 A1	29 July 2016
				HR P20171322 T1	20 October 2017
				JP 2017214393 A	07 December 2017
				CA 2853703 C	22 January 2019
				AU 2013243899 A1	24 April 2014
				RU 2014144309 A	27 May 2016
				ZA 201406273 B	18 December 2019
				US 2019071440 A1	07 March 2019
				NZ 629323 A	23 December 2016
				NZ 740938 A	29 November 2019
				JP 2018188479 A	29 November 2018
				KR 20140143796 A	17 December 2014
				MX 2014011996 A	10 November 2014
				NZ 727358 A	26 October 2018
				RS 56292 B1	29 December 2017
				LT 2760285 T	10 October 2017
				EP 2760285 A4	22 April 2015
				CY 1119485 T1	07 March 2018
				AU 2013243899 B2	25 February 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/079576

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				CN 104202984 B	05 April 2017
CN	102595899	A	18 July 2012	EP 2464231 A1	20 June 2012
				JP 2013501792 A	17 January 2013
				BR 112012002942 A2	13 October 2015
				US 2011034441 A1	10 February 2011
				EP 2464231 A4	06 February 2013
				CA 2770320 A1	17 February 2011
				WO 2011019648 A1	17 February 2011
CN	109476660	A	15 March 2019	SG 10201912248 R A	27 February 2020
				US 10072004 B2	11 September 2018
				MX 2018014871 A	05 November 2019
				SG 11201810683V A	28 December 2018
				CA 3026076 A1	07 December 2017
				RU 2018146432 A	09 July 2020
				US 2017349584 A1	07 December 2017
				CL 2018003423 A1	31 May 2019
				US 2019194187 A1	27 June 2019
				JP 2019522640 A	15 August 2019
				AU 2017274350 A1	17 January 2019
				BR 112018074725 A2	12 March 2019
				KR 20190024911 A	08 March 2019
				US 2021002273 A1	07 January 2021
				WO 2017210407 A1	07 December 2017
				RU 2018146432 A3	25 August 2020
				US 10633380 B2	28 April 2020
				EP 3464285 A1	10 April 2019
				IL 263362 D0	31 December 2018
CN	102821607	A	12 December 2012	NO 3001903 T3	24 March 2018
				HR P20171893 T1	23 March 2018
				US 2017202846 A1	20 July 2017
				JP 6148706 B2	14 June 2017
				US 2016101092 A1	14 April 2016
				EP 2515655 A1	31 October 2012
				CN 102821607 B	17 December 2014
				EP 3305073 B1	15 May 2019
				CA 2785037 C	16 January 2018
				US 10105370 B2	23 October 2018
				SI 3001903 T1	28 February 2018
				ES 2550820 T3	12 November 2015
				US 9446035 B2	20 September 2016
				DK 3001903 T3	18 December 2017
				EP 3001903 B1	25 October 2017
				CA 2986631 C	02 June 2020
				US 8450340 B2	28 May 2013
				US 9067939 B2	30 June 2015
				EP 2515655 A4	29 May 2013
				JP 5822844 B2	24 November 2015
				US 8901150 B2	02 December 2014
				CN 104546846 A	29 April 2015
				CA 2785037 A1	14 July 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/079576

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		PL 3001903 T3	30 March 2018
		CN 104546846 B	12 April 2017
		JP 2017137359 A	10 August 2017
		HK 1253364 B	07 February 2020
		US 2013296307 A1	07 November 2013
		JP 2016047823 A	07 April 2016
		HK 1253364 A1	14 June 2019
		US 2018256588 A1	13 September 2018
		EP 2515655 B1	05 August 2015
		WO 2011084486 A1	14 July 2011
		EP 3305073 A1	11 April 2018
		HK 1223247 A1	28 July 2017
		JP 2013515062 A	02 May 2013
		US 9855272 B2	02 January 2018
		US 8815897 B2	26 August 2014
		US 2015045360 A1	12 February 2015
		CA 2986631 A1	14 July 2011
		EP 3001903 A1	06 April 2016
		US 2013225576 A1	29 August 2013
		CY 1119844 T1	27 June 2018
		BR 112012018413 A2	09 August 2016
		US 8846714 B2	30 September 2014
		LT 3001903 T	10 January 2018
		RS 56669 B1	30 March 2018
		PT 3001903 T	18 December 2017
		HU E035612 T2	28 May 2018
		US 2014323479 A1	30 October 2014
<hr/>			
CN	108472290	A 31 August 2018	
		AU 2016348639 A1	24 May 2018
		CA 3004506 A1	11 May 2017
		US 2018318292 A1	08 November 2018
		IL 259110 D0	28 June 2018
		JP 2018537437 A	20 December 2018
		PH 12018500981 A1	28 January 2019
		CA 3004297 A1	11 May 2017
		EP 3370721 A1	12 September 2018
		EP 3371187 A1	12 September 2018
		BR 112018009252 A2	06 November 2018
		WO 2017079765 A1	11 May 2017
		KR 20180080262 A	11 July 2018
		JP 2018538258 A	27 December 2018
		US 10544139 B2	28 January 2020
		CN 108473491 A	31 August 2018
		US 10882860 B2	05 January 2021
		EP 3370721 A4	22 May 2019
		EP 3371187 A4	04 September 2019
		US 10899757 B2	26 January 2021
		US 2019112304 A1	18 April 2019
		WO 2017079759 A1	11 May 2017
		CL 2018001230 A1	12 October 2018
		RU 2018120728 A3	12 February 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/079576

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				KR	20180080288	A	11 July 2018
				MX	2018005696	A	09 November 2018
				RU	2018120728	A	09 December 2019
				MX	2018005694	A	09 November 2018
				US	2020325133	A1	15 October 2020
CN	105120862	A	02 December 2015	WO	2014110086	A2	17 July 2014
				JP	2016504387	A	12 February 2016
				US	10654832	B2	19 May 2020
				EP	2943198	A4	03 August 2016
				US	2018162840	A1	14 June 2018
				CA	2897400	A1	17 July 2014
				US	2019352279	A1	21 November 2019
				MX	370487	B	16 December 2019
				EP	2943198	A2	18 November 2015
				US	10183929	B2	22 January 2019
				JP	6355648	B2	11 July 2018
				US	2014194441	A1	10 July 2014
				EP	2943198	B1	17 July 2019
				MX	2015008860	A	04 April 2016
				WO	2014110086	A3	09 October 2014
				US	9908867	B2	06 March 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/079576

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/415(2006.01)i; A61P 19/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																																									
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D;A61K;A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, 百度学术, 谷歌学术, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): 凯迪恩, 萨穆梅德, 诱导, 骨, MSC, SAMUMED, Wnt, 结构式检索</p>																																									
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件,必要时,指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2016040182 A1 (SAMUMED LLC.) 2016年 3月 17日 (2016 - 03 - 17) 说明书第218-219页,表1,权利要求1、72-86</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102595900 A (埃皮瑟瑞克斯有限公司) 2012年 7月 18日 (2012 - 07 - 18) 说明书第21-28页,表1,权利要求1、40-66</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 104202984 A (萨穆梅德有限公司) 2014年 12月 10日 (2014 - 12 - 10) 说明书第57-58页,表1,权利要求1、27-53</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102595899 A (埃皮瑟瑞克斯有限公司) 2012年 7月 18日 (2012 - 07 - 18) 说明书第55-56页,表2,权利要求17、57-78</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 109476660 A (萨穆梅德有限公司) 2019年 3月 15日 (2019 - 03 - 15) 说明书第1-8页</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102821607 A (萨穆梅德有限公司) 2012年 12月 12日 (2012 - 12 - 12) 说明书第85-86页,表1,权利要求17、62-88</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 108472290 A (萨穆梅德有限公司) 2018年 8月 31日 (2018 - 08 - 31) 说明书第1、25-26页</td> <td>1-7、12-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105120862 A (萨穆梅德有限公司) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02) 全文</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <table border="0"> <tr> <td>* 引用文件的具体类型:</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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)</td> <td>“&” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td></td> </tr> </table>			类型*	引用文件,必要时,指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2016040182 A1 (SAMUMED LLC.) 2016年 3月 17日 (2016 - 03 - 17) 说明书第218-219页,表1,权利要求1、72-86	1-18	X	CN 102595900 A (埃皮瑟瑞克斯有限公司) 2012年 7月 18日 (2012 - 07 - 18) 说明书第21-28页,表1,权利要求1、40-66	1-18	X	CN 104202984 A (萨穆梅德有限公司) 2014年 12月 10日 (2014 - 12 - 10) 说明书第57-58页,表1,权利要求1、27-53	1-18	X	CN 102595899 A (埃皮瑟瑞克斯有限公司) 2012年 7月 18日 (2012 - 07 - 18) 说明书第55-56页,表2,权利要求17、57-78	1-18	X	CN 109476660 A (萨穆梅德有限公司) 2019年 3月 15日 (2019 - 03 - 15) 说明书第1-8页	1-18	X	CN 102821607 A (萨穆梅德有限公司) 2012年 12月 12日 (2012 - 12 - 12) 说明书第85-86页,表1,权利要求17、62-88	1-18	X	CN 108472290 A (萨穆梅德有限公司) 2018年 8月 31日 (2018 - 08 - 31) 说明书第1、25-26页	1-7、12-18	A	CN 105120862 A (萨穆梅德有限公司) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02) 全文	1-18	* 引用文件的具体类型:	“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	“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“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	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“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	“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)	“&” 同族专利的文件	“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	
类型*	引用文件,必要时,指明相关段落	相关的权利要求																																							
X	WO 2016040182 A1 (SAMUMED LLC.) 2016年 3月 17日 (2016 - 03 - 17) 说明书第218-219页,表1,权利要求1、72-86	1-18																																							
X	CN 102595900 A (埃皮瑟瑞克斯有限公司) 2012年 7月 18日 (2012 - 07 - 18) 说明书第21-28页,表1,权利要求1、40-66	1-18																																							
X	CN 104202984 A (萨穆梅德有限公司) 2014年 12月 10日 (2014 - 12 - 10) 说明书第57-58页,表1,权利要求1、27-53	1-18																																							
X	CN 102595899 A (埃皮瑟瑞克斯有限公司) 2012年 7月 18日 (2012 - 07 - 18) 说明书第55-56页,表2,权利要求17、57-78	1-18																																							
X	CN 109476660 A (萨穆梅德有限公司) 2019年 3月 15日 (2019 - 03 - 15) 说明书第1-8页	1-18																																							
X	CN 102821607 A (萨穆梅德有限公司) 2012年 12月 12日 (2012 - 12 - 12) 说明书第85-86页,表1,权利要求17、62-88	1-18																																							
X	CN 108472290 A (萨穆梅德有限公司) 2018年 8月 31日 (2018 - 08 - 31) 说明书第1、25-26页	1-7、12-18																																							
A	CN 105120862 A (萨穆梅德有限公司) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02) 全文	1-18																																							
* 引用文件的具体类型:	“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																																								
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“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																																								
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“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																																								
“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)	“&” 同族专利的文件																																								
“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																																									
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																																								
2021年 4月 8日	2021年 4月 25日																																								
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																																								
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	康蕾																																								
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-(10)-53962326																																								

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/079576

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	2016040182	A1	2016年 3月 17日	US	2018215753	A1	2018年 8月 2日
				US	9828372	B2	2017年 11月 28日
				US	2017260179	A1	2017年 9月 14日
				US	10081631	B2	2018年 9月 25日
				US	9475807	B2	2016年 10月 25日
				US	2016075701	A1	2016年 3月 17日
CN	102595900	A	2012年 7月 18日	US	8252812	B2	2012年 8月 28日
				PL	2464232	T3	2016年 4月 29日
				US	9090613	B2	2015年 7月 28日
				PT	2464232	E	2016年 2月 1日
				US	9763927	B2	2017年 9月 19日
				BR	112012002854	B1	2020年 2月 18日
				JP	2015180681	A	2015年 10月 15日
				US	9381192	B2	2016年 7月 5日
				EP	2464232	A1	2012年 6月 20日
				CN	102595900	B	2015年 7月 15日
				HU	E028259	T2	2016年 12月 28日
				US	2013296341	A1	2013年 11月 7日
				CA	2770116	C	2018年 3月 13日
				DK	2464232	T3	2016年 1月 4日
				SI	2464232	T1	2016年 3月 31日
				US	2015045379	A1	2015年 2月 12日
				CN	105037355	B	2017年 6月 6日
				SM	T201600003	B	2016年 2月 25日
				HR	P20151425	T1	2016年 1月 29日
				EP	2464232	A4	2013年 2月 6日
				US	2017065574	A1	2017年 3月 9日
				CN	105037355	A	2015年 11月 11日
				DK	2987487	T3	2020年 12月 7日
				US	2014005206	A1	2014年 1月 2日
				HK	1224176	A1	2017年 8月 18日
				EP	2987487	A1	2016年 2月 24日
				US	8703794	B2	2014年 4月 22日
				US	8822478	B2	2014年 9月 2日
				JP	2017025113	A	2017年 2月 2日
				BR	112012002854	A2	2015年 9月 22日
				JP	6042944	B2	2016年 12月 14日
				JP	2013501793	A	2013年 1月 17日
				WO	2011019651	A1	2011年 2月 17日
US	2018153873	A1	2018年 6月 7日				
US	2011034497	A1	2011年 2月 10日				
US	8604052	B2	2013年 12月 10日				
EP	2464232	B1	2015年 10月 7日				
US	2013040976	A1	2013年 2月 14日				
JP	5763072	B2	2015年 8月 12日				
CA	2770116	A1	2011年 2月 17日				
US	10016406	B2	2018年 7月 10日				
ES	2556350	T3	2016年 1月 15日				
EP	2987487	B1	2020年 10月 7日				
US	2016128991	A1	2016年 5月 12日				

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/079576

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)
-----				SI	EP2464232	T1	2016年 3月 31日
CN	104202984	A	2014年 12月 10日	JP	2015512443	A	2015年 4月 27日
				PT	2760285	T	2017年 8月 16日
				PH	12017501588	A1	2018年 7月 2日
				US	2014005170	A1	2014年 1月 2日
				RU	2682245	C1	2019年 3月 18日
				CN	106892916	A	2017年 6月 27日
				US	8673936	B2	2014年 3月 18日
				EP	2760285	B1	2017年 6月 21日
				MX	355435	B	2018年 4月 18日
				ES	2635386	T3	2017年 10月 3日
				DK	2760285	T3	2017年 9月 18日
				CA	2853703	A1	2013年 10月 10日
				US	2015152105	A1	2015年 6月 4日
				HU	E033829	T2	2018年 1月 29日
				US	2013267495	A1	2013年 10月 10日
				SI	2760285	T1	2017年 11月 30日
				US	2016297812	A1	2016年 10月 13日
				SG	11201406310R	A	2014年 11月 27日
				AU	2016203274	B2	2017年 9月 14日
				PE	20142216	A1	2015年 1月 12日
				PH	12017500997	A1	2018年 2月 19日
				CO	7230336	A2	2015年 3月 31日
				CL	2014002511	A1	2015年 1月 9日
				KR	102048107	B1	2019年 11月 22日
				JP	6401345	B2	2018年 10月 10日
				PH	12014502183	A1	2014年 12月 10日
				US	2020190082	A1	2020年 6月 18日
				EP	3284744	A1	2018年 2月 21日
				EP	2760285	A1	2014年 8月 6日
				IL	254935	D0	2017年 12月 31日
				MA	37450	A1	2016年 7月 29日
				HR	P20171322	T1	2017年 10月 20日
				JP	2017214393	A	2017年 12月 7日
				CA	2853703	C	2019年 1月 22日
				AU	2013243899	A1	2014年 4月 24日
				RU	2014144309	A	2016年 5月 27日
				ZA	201406273	B	2019年 12月 18日
				US	2019071440	A1	2019年 3月 7日
				NZ	629323	A	2016年 12月 23日
				NZ	740938	A	2019年 11月 29日
				JP	2018188479	A	2018年 11月 29日
				KR	20140143796	A	2014年 12月 17日
				MX	2014011996	A	2014年 11月 10日
				NZ	727358	A	2018年 10月 26日
				RS	56292	B1	2017年 12月 29日
				LT	2760285	T	2017年 10月 10日
				EP	2760285	A4	2015年 4月 22日
				CY	1119485	T1	2018年 3月 7日
				AU	2013243899	B2	2016年 2月 25日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/079576

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
-----				CN	104202984	B	2017年 4月 5日
CN	102595899	A	2012年 7月 18日	EP	2464231	A1	2012年 6月 20日
				JP	2013501792	A	2013年 1月 17日
				BR	112012002942	A2	2015年 10月 13日
				US	2011034441	A1	2011年 2月 10日
				EP	2464231	A4	2013年 2月 6日
				CA	2770320	A1	2011年 2月 17日
				WO	2011019648	A1	2011年 2月 17日
-----				SG	10201912248R	A	2020年 2月 27日
CN	109476660	A	2019年 3月 15日	US	10072004	B2	2018年 9月 11日
				MX	2018014871	A	2019年 11月 5日
				SG	11201810683V	A	2018年 12月 28日
				CA	3026076	A1	2017年 12月 7日
				RU	2018146432	A	2020年 7月 9日
				US	2017349584	A1	2017年 12月 7日
				CL	2018003423	A1	2019年 5月 31日
				US	2019194187	A1	2019年 6月 27日
				JP	2019522640	A	2019年 8月 15日
				AU	2017274350	A1	2019年 1月 17日
				BR	112018074725	A2	2019年 3月 12日
				KR	20190024911	A	2019年 3月 8日
				US	2021002273	A1	2021年 1月 7日
				WO	2017210407	A1	2017年 12月 7日
				RU	2018146432	A3	2020年 8月 25日
				US	10633380	B2	2020年 4月 28日
				EP	3464285	A1	2019年 4月 10日
				IL	263362	D0	2018年 12月 31日
-----				NO	3001903	T3	2018年 3月 24日
CN	102821607	A	2012年 12月 12日	HR	P20171893	T1	2018年 3月 23日
				US	2017202846	A1	2017年 7月 20日
				JP	6148706	B2	2017年 6月 14日
				US	2016101092	A1	2016年 4月 14日
				EP	2515655	A1	2012年 10月 31日
				CN	102821607	B	2014年 12月 17日
				EP	3305073	B1	2019年 5月 15日
				CA	2785037	C	2018年 1月 16日
				US	10105370	B2	2018年 10月 23日
				SI	3001903	T1	2018年 2月 28日
				ES	2550820	T3	2015年 11月 12日
				US	9446035	B2	2016年 9月 20日
				DK	3001903	T3	2017年 12月 18日
				EP	3001903	B1	2017年 10月 25日
				CA	2986631	C	2020年 6月 2日
				US	8450340	B2	2013年 5月 28日
				US	9067939	B2	2015年 6月 30日
				EP	2515655	A4	2013年 5月 29日
				JP	5822844	B2	2015年 11月 24日
				US	8901150	B2	2014年 12月 2日
				CN	104546846	A	2015年 4月 29日
				CA	2785037	A1	2011年 7月 14日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/079576

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)
		PL 3001903 T3	2018年 3月 30日
		CN 104546846 B	2017年 4月 12日
		JP 2017137359 A	2017年 8月 10日
		HK 1253364 B	2020年 2月 7日
		US 2013296307 A1	2013年 11月 7日
		JP 2016047823 A	2016年 4月 7日
		HK 1253364 A1	2019年 6月 14日
		US 2018256588 A1	2018年 9月 13日
		EP 2515655 B1	2015年 8月 5日
		WO 2011084486 A1	2011年 7月 14日
		EP 3305073 A1	2018年 4月 11日
		HK 1223247 A1	2017年 7月 28日
		JP 2013515062 A	2013年 5月 2日
		US 9855272 B2	2018年 1月 2日
		US 8815897 B2	2014年 8月 26日
		US 2015045360 A1	2015年 2月 12日
		CA 2986631 A1	2011年 7月 14日
		EP 3001903 A1	2016年 4月 6日
		US 2013225576 A1	2013年 8月 29日
		CY 1119844 T1	2018年 6月 27日
		BR 112012018413 A2	2016年 8月 9日
		US 8846714 B2	2014年 9月 30日
		LT 3001903 T	2018年 1月 10日
		RS 56669 B1	2018年 3月 30日
		PT 3001903 T	2017年 12月 18日
		HU E035612 T2	2018年 5月 28日
		US 2014323479 A1	2014年 10月 30日
CN 108472290 A	2018年 8月 31日	AU 2016348639 A1	2018年 5月 24日
		CA 3004506 A1	2017年 5月 11日
		US 2018318292 A1	2018年 11月 8日
		IL 259110 D0	2018年 6月 28日
		JP 2018537437 A	2018年 12月 20日
		PH 12018500981 A1	2019年 1月 28日
		CA 3004297 A1	2017年 5月 11日
		EP 3370721 A1	2018年 9月 12日
		EP 3371187 A1	2018年 9月 12日
		BR 112018009252 A2	2018年 11月 6日
		WO 2017079765 A1	2017年 5月 11日
		KR 20180080262 A	2018年 7月 11日
		JP 2018538258 A	2018年 12月 27日
		US 10544139 B2	2020年 1月 28日
		CN 108473491 A	2018年 8月 31日
		US 10882860 B2	2021年 1月 5日
		EP 3370721 A4	2019年 5月 22日
		EP 3371187 A4	2019年 9月 4日
		US 10899757 B2	2021年 1月 26日
		US 2019112304 A1	2019年 4月 18日
		WO 2017079759 A1	2017年 5月 11日
		CL 2018001230 A1	2018年 10月 12日
		RU 2018120728 A3	2020年 2月 12日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/079576

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)
				KR	20180080288	A	2018年 7月 11日
				MX	2018005696	A	2018年 11月 9日
				RU	2018120728	A	2019年 12月 9日
				MX	2018005694	A	2018年 11月 9日
				US	2020325133	A1	2020年 10月 15日
CN	105120862	A	2015年 12月 2日	WO	2014110086	A2	2014年 7月 17日
				JP	2016504387	A	2016年 2月 12日
				US	10654832	B2	2020年 5月 19日
				EP	2943198	A4	2016年 8月 3日
				US	2018162840	A1	2018年 6月 14日
				CA	2897400	A1	2014年 7月 17日
				US	2019352279	A1	2019年 11月 21日
				MX	370487	B	2019年 12月 16日
				EP	2943198	A2	2015年 11月 18日
				US	10183929	B2	2019年 1月 22日
				JP	6355648	B2	2018年 7月 11日
				US	2014194441	A1	2014年 7月 10日
				EP	2943198	B1	2019年 7月 17日
				MX	2015008860	A	2016年 4月 4日
				WO	2014110086	A3	2014年 10月 9日
				US	9908867	B2	2018年 3月 6日