

(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8月4日 (04.08.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/161423 A1

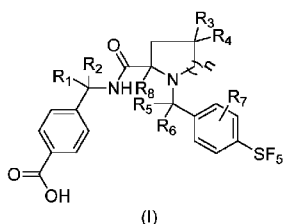
- (51) 国际专利分类号:
C07D 211/06 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2022/074190
- (22) 国际申请日: 2022年1月27日 (27.01.2022)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
202110120636.X 2021年1月28日 (28.01.2021) CN
- (71) 申请人: 深圳晶泰科技有限公司 (SHENZHEN JINGTAI TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号顺丰工业厂房3层, Guangdong 518017 (CN)。
- (72) 发明人: 程辉敏 (CHENG, Huimin); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号顺丰工业厂房3层, Guangdong 518017 (CN)。 温晓明 (WEN, Xiaoming); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号顺丰工业厂房3层, Guangdong 518017 (CN)。 张佩宇 (ZHANG, Peiyu); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号顺丰工业厂房3层, Guangdong 518017 (CN)。 刘志强 (LIU, Zhiqiang); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号顺丰工业厂房3层, Guangdong 518017 (CN)。 罗岚 (LUO, Lan); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号顺丰工业厂房3层, Guangdong 518017 (CN)。 赖力鹏 (LAI, Lipeng); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号顺丰工业厂房3层, Guangdong 518017 (CN)。 马健 (MA, Jian); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号顺丰工业厂房3层, Guangdong 518017 (CN)。 温书豪 (WEN, Shuhao); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号顺丰工业厂房3层, Guangdong 518017 (CN)。
- (74) 代理人: 中国贸促会专利商标事务所有限公司 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市复兴门内大街158号远洋大厦F10层, Beijing 100031 (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)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) Title: CYCLIC AMINE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 环胺衍生物及其制备方法和应用



(57) Abstract: Provided are a compound of formula I, and a preparation method therefor and the use thereof, and a pharmaceutical composition comprising the compound as an active ingredient or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Further provided is the use of the compound of formula I in treating and preventing EP₄ receptor-related diseases.

(57) 摘要: 提供了一种式I化合物及其制备方法和应用, 包括所述化合物作为活性成分的药物组合物或其药学上可接受的盐。还提供了式I化合物在治疗和预防EP₄受体相关疾病的用途。

WO 2022/161423 A1

环胺衍生物及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于医药化学领域，具体涉及一种环胺衍生物及其制备方法和应用。

5

背景技术

前列腺素E₂ (PGE₂)是前列腺素类家族的成员，具有多种生理效果，包括黏膜保护、胃中的胃酸分泌的诱导、发热的产生、痛觉过敏、炎症和免疫。PGE₂的四个受体EP₁、EP₂、EP₃和EP₄广泛分布于各种组织中。

10 EP₄受体的特征在于与其他前列腺素类受体相比时具有最长的细胞内C末端环。EP₄受体与G蛋白耦联，并介导环状单磷酸腺苷浓度升高。EP₄受体的表达受各种生理性和病理生理性过程控制，因为该受体参与排卵与受精、诱导骨形成、T细胞因子信号传导、预防炎症性肠病、促进朗格汉斯细胞迁移与成熟，并且在胶原诱导的关节炎模型中介导关节炎以及其他过程。

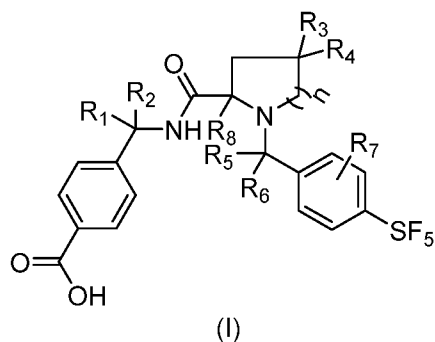
15 现有研究表明PGE₂抑制蛋白聚糖合成并且通过EP₄受体刺激骨关节炎软骨细胞中的基质降解。靶向EP₄可能可以代表未来的用于骨关节炎疾病修改的策略。此外还有研究表明前列腺素类EP₄受体的药学阻断可以代表骨关节炎和/或类风湿性关节炎的体征和症状缓解中的新的疗法策略。

20 综上所述，本领域仍然迫切需要能够在体外和体内有效且可靠地抑制EP₄的新型化合物。

发明内容

25 本发明的目的是提供一类新型的具有EP₄受体抑制活性和/或具有良好药效学/药代动力学性能的可作为EP₄受体拮抗剂的新颖化合物及其可药用盐，和以它们作为活性成分的药物组合物，以及其在治疗或减轻EP₄受体相关疾病如前列腺素EP₄受体介导的疾病中的用途。

在本发明的第一方面中，提供了一种式I化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、同位素化合物或前药；



其中，

R_1 和 R_2 各自独立选自下组：氢、 C_{1-3} 烷基，或者， R_1 和 R_2 以及与它们相连的碳原子共同形成 C_{3-5} 环烷基(如环丙基)；

5 R_3 和 R_4 各自独立选自下组：氢、卤素（如氟）、 C_{1-3} 烷基；或者， R_3 和 R_4 以及与它们相连的碳原子共同形成 C_{3-5} 环烷基（如环丙基）；

R_5 和 R_6 各自独立选自下组：氢、 C_{1-3} 烷基；或者， R_5 和 R_6 以及与它们相连的碳原子共同形成 C_{3-5} 环烷基（如环丙基）；

R_7 为无或选自下组的取代基：卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基（如三氟甲基）；

10 R_8 选自下组：氢、 C_{1-3} 烷基；

n 为0、1或2；

并且，所述烷基、环烷基还能任选地被一个或多个（如1、2或3个）选自下组的取代基取代：卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基。

在另一优选例中，

15 R_1 和 R_2 各自独立选自下组：氢、 C_{1-3} 烷基，或者， R_1 和 R_2 以及与它们相连的碳原子共同形成环丙基；

R_3 和 R_4 各自独立选自下组：氢、氟、 C_{1-3} 烷基，或 R_3 和 R_4 以及与它们相连的碳原子共同形成环丙基；

R_5 和 R_6 各自独立选自下组：氢或 C_{1-3} 烷基；

20 R_7 为无或选自下组的取代基：卤素、氰基、三氟甲基；

R_8 选自下组：氢、 C_{1-3} 烷基；

n 为0、1或2。

在另一优选例中，其中 R_1 是氢且 R_2 是甲基，或者， R_1 和 R_2 以及与它们相连的碳原子共同形成一个环丙基。

25 在另一优选例中，其中 R_3 和 R_4 独立地选自下组：氢、氟、甲基；或者 R_3 和 R_4 以及与它们相连的碳原子共同形成环丙基。

在另一优选例中，其中 R_5 和 R_6 各自独立为氢或甲基。

试者。

在本发明的第五方面中，提供了一种用于抑制细胞或受试者中的EP₄受体活性的方法，所述方法包括使所述细胞接触或向所述受试者施用第一方面所述的化合物或其药
5 学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、同位素化合物或前药或第二方面所述的药物组合物的步骤。

在另一优选例中，所述细胞为哺乳动物细胞。

在另一优选例中，当所述方法用于抑制细胞中的EP₄受体活性时，所述方法是体外非治疗性的。

在另一优选例中，所述受试者为哺乳动物，优选为人。

10 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

15 本发明人经过广泛而深入的研究，意外地发现了一类具有较好的EP₄受体抑制活性的具有新颖结构的化合物。此外，发明人还发现这些具有新颖结构的化合物具有良好药效学/药代动力学性能。在此基础上，完成了本发明。

术语

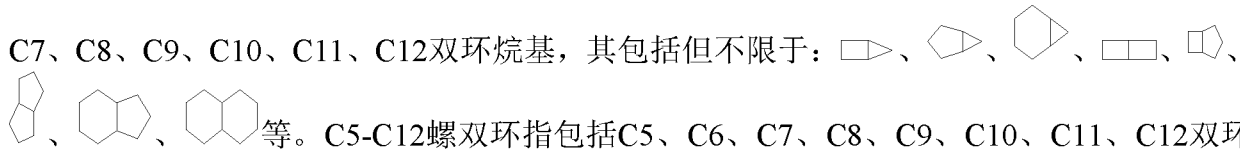
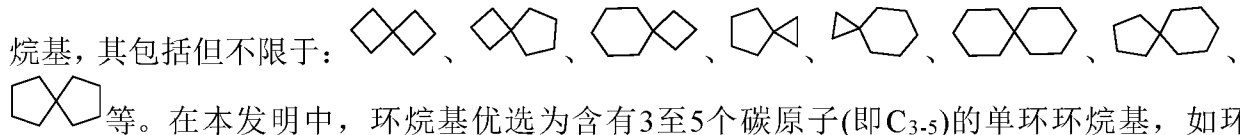
20 在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言，-CH₂O-等同于-OCH₂-。

如本文所用，术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分，是指具有指定的碳原子数的直链或支链烃基(即，C₁-C₆是指一个至六个碳原子)。优选地，烷基一般包含1-6个碳原
25 子(即C₁₋₆烷基)，更优选地，包含1-3个碳原子即C₁₋₃烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基及其类似烷基。烷基中的一个或多个(如1-4个)位置可任选地被取代，所述的取代可在基团中的任何位置上进行。

如本文所有，术语“卤代烷基”指包括具有指定碳原子数且取代有1个或多个卤素的支链
30 和直链饱和脂族烃基团。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还

包括具有指定碳原子数且取代有1个或多个氟原子的支链和直链饱和脂族烃基团的“氟烷基”。

术语“环烷基”是指包括饱和单环、双环或多环的环状烷基，例如C3-C8或C3-C12环烷基。C3-C8环烷基指包括C3、C4、C5、C6、C7、或C8环烷基。环烷基还可包括螺环、桥环、并环等结构的环烷基。本发明的代表性的环烷基包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降莰烷基。应理解，取代或未取代的环烷基，例如支化环烷基（如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基），均包括在“环烷基”的定义中。C5-C12稠合双环指包括C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12双环烷基，其包括但不限于：等。C5-C12螺双环指包括C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12双环烷基，其包括但不限于：等。在本发明中，环烷基优选为含有3至5个碳原子(即C₃₋₅)的单环环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基。

术语“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

术语“氰基”指-CN。

在本发明中，上述的烷基、卤代烷基等基团可以是取代的或未取代的。

在本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。典型的取代包括但不限于一个或多个以下基团：如氢、氘、卤素(例如，单卤素取代基或多卤素取代基，后者如三氟甲基或包含Cl₃的烷基)、腈基、硝基、氧代(如=O)、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、烯基、炔基、杂环、芳环、OR_a、SR_a、S(=O)R_c、S(=O)₂R_c、P(=O)₂R_c、S(=O)₂OR_c、P(=O)₂OR_c、NR_bR_c、NR_bS(=O)₂R_c、NR_bP(=O)₂R_c、S(=O)₂NR_bR_c、P(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_d、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_c、NR_dC(=O)NR_bR_c、NR_dS(=O)₂NR_bR_c、NR_dP(=O)₂NR_bR_c、NR_bC(=O)R_a、或NR_bP(=O)₂R_c，其中，R_a可以独立表示氢、氘、烷基、环烷基、烯基、炔基、杂环或芳环，R_b、R_c和R_d可以独立表示氢、氘、烷基、环烷基、杂环或芳环，或者R_b和R_c与N原子一起可以形成杂环；R_c可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、炔基、杂环或芳环。上述典型的取代基，如烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环可以任选取代。所述取代基例如(但并不限于)：卤素、羟基、氰基、羧基(-COOH)、

C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C8环烷基、3-12元杂环基、芳基、杂芳基、C1-C8醛基、C2-C10酰基、C2-C10酯基、胺基、C1-C6烷氧基、C1-C10磺酰基、及C1-C6脲基等。

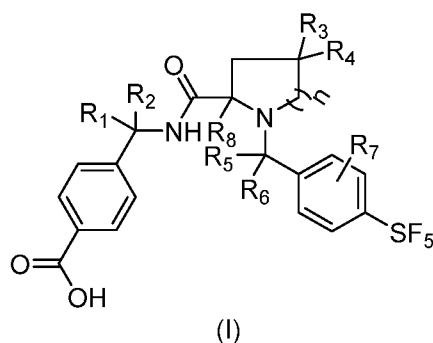
除非另外说明，假定任何不满价态的杂原子有足够的氢原子补充其价态。

当取代基为非末端取代基时，其为相应基团的亚基，例如烷基对应于亚烷基、环烷基对应于亚环烷基、杂环基对应于亚杂环基、烷氧基对应于亚烷氧基等。

活性成分

如本文所用，术语“本发明的化合物”或“本发明的活性成分”可互换使用，指式I化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、同位素化合物(如氘代化合物)或前药。该术语还包括外消旋体、光学异构体。

本发明化合物具有式I所示的结构



其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇和R₈如前定义。

优选地，R₁和R₂各自独立选自氢、C₁₋₃烷基，或R₁和R₂共同形成一个环丙基；

15 优选地，R₃和R₄各自独立选自氢、氟、C₁₋₃烷基，或R₃和R₄共同形成一个环丙基；

优选地，R₅和R₆各自独立选自氢或C₁₋₃烷基；

优选地，R₇选自氢、卤素、氰基、三氟甲基；

优选地，R₈选自氢、C₁₋₃烷基；

20 优选地，n为0、1或2；

优选地，其中R₁是氢且R₂是甲基或R₁和R₂共同形成一个环丙基；

优选地，其中R₃和R₄独立地选自氢、氟、甲基或被共同形成一个环丙基；

优选地，其中R₅和R₆各自独立选自氢或甲基；

优选地，其中R₇为氢；

25 优选地，其中R₈为氢。

优选地，其中n为2。

本发明的化合物可能形成的盐也是属于本发明的范围。除非另有说明，本发明中的化

合物被理解为包括其盐类。在此使用的术语“盐”，指用无机或有机酸和碱形成酸式或碱式的盐。此外，当本发明中的化合物含一个碱性片段时，它包括但不限于吡啶或咪唑，含一个酸性片段时，包括但不限于羧酸，可能形成的两性离子(“内盐”)包含在术语“盐”的范围内。药学上可接受的(即无毒，生理可接受的)盐是首选，虽然其他盐类也有用，例如可以用在制备过程中的分离或纯化步骤。本发明的化合物可能形成盐，例如，化合物I与一定量如等当量的酸或碱反应，在介质中盐析出来，或在水溶液中冷冻干燥得来。

本发明中的化合物含有的碱性片段或部分，包括但不限于胺或吡啶或咪唑环，可能会和有机或无机酸形成盐。可以成盐的典型的酸包括醋酸盐(如用醋酸或三卤代醋酸，如三氟乙酸)、己二酸盐、藻朊酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二甘醇酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基乙磺酸盐(如，2-羟基乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(如，2-萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯丙酸盐(如3-苯丙酸盐)、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐，水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(如与硫酸形成的)、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐如对甲苯磺酸盐、十二烷酸盐等等。

本发明的某些化合物可能含有的酸性片段或部分，包括但不限于羧酸，可能会和各种有机或无机碱形成盐。典型的碱形成的盐包括铵盐、碱金属盐如钠、锂、钾盐，碱土金属盐如钙、镁盐和有机碱形成的盐(如有机胺)，如苄星、二环己基胺、海巴胺(与*N,N*-二(去氢枞基)乙二胺形成的盐)、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺、*N*-甲基-*D*-葡萄糖酰胺、叔丁基胺，以及和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等等形成的盐。碱性含氮基团可以与卤化物季铵盐，如小分子烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物及碘化物)，二烷基硫酸盐(如，硫酸二甲酯、二乙酯，二丁酯和二戊酯)，长链卤化物(如癸基、十二烷基、十四烷基和十四烷基的氯化物、溴化物及碘化物)，芳烷基卤化物(如苄基和苯基溴化物)等等。

本发明中化合物的前药及溶剂合物也在涵盖的范围之内。此处术语“前药”是指一种化合物，在治疗相关疾病时，经过代谢或化学过程的化学转化而产生本发明中的化合物、盐、或溶剂合物。本发明的化合物包括溶剂合物，如水合物。如本文所用，术语“溶剂合物”是指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。如本文所用，术语“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物，如一水合物。

本发明中的化合物、盐或溶剂合物，可能存在的互变异构形式(例如酰胺和亚胺醚)。所有这些互变异构体都是本发明的一部分。

所有化合物的立体异构体(例如, 那些由于对各种取代可能存在的不对称碳原子), 包括其对映体形式和非对映形式, 都属于本发明的设想范围。本发明中的化合物独立的立体异构体可能不与其他异构体同时存在(例如, 作为一个纯的或者实质上是纯的光学异构体具有特殊的活性), 或者也可能是混合物, 如消旋体, 或与所有其他立体异构体或其中的一部分形成的混合物。本发明的手性中心有S或R两种构型, 由理论与应用化学国际联合会(IUPAC)1974年建议定义。外消旋形式可通过物理方法解决, 例如分步结晶, 或通过衍生为非对映异构体分离结晶, 或通过手性柱色谱法分离。单个的光学异构体可通过合适的方法由外消旋体得到, 包括但不限于传统的方法, 例如与光学活性酸成盐后再结晶。

10 本发明中的化合物, 依次通过制备、分离纯化获得的该化合物其重量含量等于或大于90%, 例如, 等于或大于95%, 等于或大于99%(“非常纯”的化合物), 在正文描述列出。此处这种“非常纯”本发明的化合物也作为本发明的一部分。

15 本发明的化合物所有的构型异构体都在涵盖的范围之内, 无论是混合物、纯的或非常纯的形式。在本发明化合物的定义包含顺式(Z)和返式(E)两种烯烃异构体, 以及碳环和杂环的顺式和反式异构体。

在整个说明书中, 基团和取代基可以被选择以提供稳定的片段和化合物。

本发明的某些化合物可能存在于特定的几何或立体异构体形式。本发明涵盖所有的化合物, 包括其顺式和反式异构体、R和S对映异构体、非对映体、(D)型异构体、(L)型异构体、外消旋混合物和其它混合物。另外不对称碳原子可表示取代基, 如烷基。

20 所有异构体以及它们的混合物, 都包涵在本发明中。

按照本发明, 同分异构体的混合物含有异构体的比率可以是多样的。例如, 在只有两个异构体的混合物可以有以下组合: 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, 或100:0, 异构体的所有比率都在本发明范围之内。本专业内一般技术人员容易理解的类似的比率, 及为更复杂的异构体的混合物的比率也在本发明范围之内。

25 本发明还包括同位素标记的化合物(也称为同位素化合物), 等同于原始化合物在此公开。不过实际上对一个或更多的原子被与其原子量或质量序数不同的原子取代通常会出现。可以列为本发明的化合物同位素的例子包括氢, 碳, 氮, 氧, 磷, 硫, 氟和氯同位素, 分别如²H、³H、¹³C、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和
30 ³⁶Cl。本发明中的化合物, 或对映体, 非对映体, 异构体, 或药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中含有上述化合物的同位素或其他同位素原子都在本发明的范围之内。本

发明中某些同位素标记化合物，例如³H和¹⁴C的放射性同位素也在其中，在药物和底物的组织分布实验中是有用的。氘，即³H和碳-14，即¹⁴C，它们的制备和检测比较容易。是同位素中的首选。此外，较重同位素取代如氘，即²H，由于其很好的代谢稳定性在某些疗法中有优势，例如在体内增加半衰期或减少用量，因此，在某些情况下可以优先考虑。同位素标记的化合物可以用一般的方法，通过用易得的同位素标记试剂替换为非同位素的试剂，用批露在示例中的方案可以制备。

如果要设计一个本发明的化合物特定的对映体的合成，它可以不对称合成制备，或用手性辅剂衍生化，将所产生的非对映混合物分离，再除去手性辅剂而得到纯的对映体。另外，如果分子中含有一个碱性官能团，如氨基酸，或酸性官能团，如羧基，可以用合适的光学活性的酸或碱的与之形成非对映异构体盐，再通过分离结晶或色谱等常规手段分离，然后就得到了纯的对映体。

如本文所述，本发明中的化合物可与任何数量取代基或官能团取而扩大其包涵范围。通常，术语“取代”不论在术语“可选”前面或后面出现，在本发明配方中包括取代基的通式，是指用指定结构取代基，代替氢自由基。当特定结构中的多个在位置被多个特定的取代基取代时，取代基每一个位置可以是相同或不同。本文中所使用的术语“取代”包括所有允许有机化合物取代。从广义上讲，允许的取代基包括非环状的、环状的、支链的非支链的、碳环的和杂环的，芳环的和非芳环的有机化合物。在本发明中，如杂原子氮可以有氢取代基或任何允许的上文所述的有机化合物来补充其价态。此外，本发明是无意以任何方式限制允许取代有机化合物。本发明认为取代基和可变化基团的组合在以稳定化合物形式在疾病的治疗上是很好的。此处术语“稳定”是指具有稳定的化合物，在足够长的时间内检测足以维持化合物结构的完整性，最好是在足够长的时间内都在效，本文在此用于上述目的。

本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐的代谢产物，以及可以在体内转变为本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐的结构的前药，也包含在本申请的权利要求中。

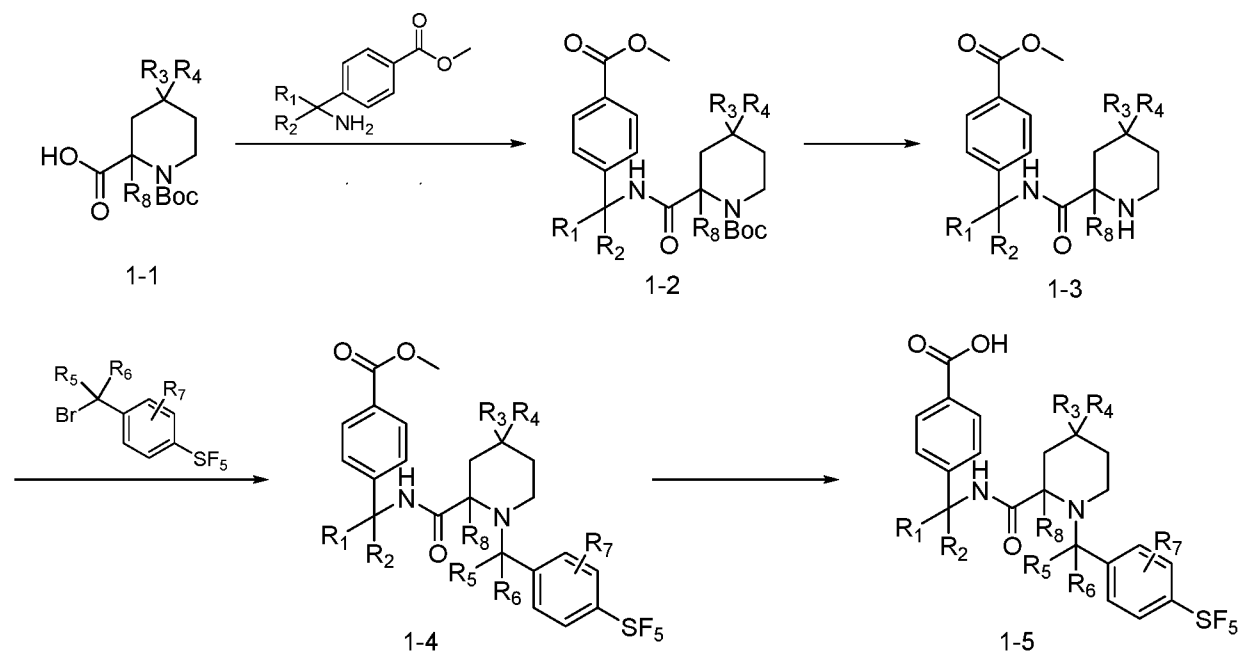
制备方法

下面更具体地描述本发明式(I)结构化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。

通常，在制备流程中，各反应通常惰性气体保护下，适当溶剂中，在室温到 90℃下

进行，反应时间通常为 2-24 小时。

方法一：



方法一中：R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈具有本发明所述的定义。所述方法
5 包括以下步骤：

(i) 惰性溶剂（如DMF）中，化合物1-1中的羧基与4-(1-氨基环丙基)-苯甲酸甲酯中的氨基缩合生成化合物1-2；优选地，在HATU和DIEA的存在下进行反应；

(ii) 在惰性溶剂如二氯甲烷中，酸性条件下（如HCl存在下），化合物1-2脱保护基生成化合物1-3；

10 (iii) 惰性溶剂(如DMF)中，化合物1-3与对五氟磺基苄溴衍生物生成化合物1-4；
优选地，在Cs₂CO₃的存在下反应。

(iv) 在有机溶剂如四氢呋喃和水的混合溶剂中，碱性条件下，化合物1-4酯键水解生成化合物1-5；优选地，在LiOH的存在下水解。

15 以上反应步骤中，反应溶剂、反应温度、反应时间、催化剂等可以根据具体的反
应物进行选择。

药物组合物和施用方法

20 由于本发明的化合物具有优异的EP₄受体抑制活性，是EP₄受体拮抗剂，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物、溶剂合物、立体异构体、同位素化合物或前药等以及本发明所述的药物组合物用于预防和/或治疗或减轻EP₄受体相关的疾病如前列腺素E₂/前列腺素EP₄受体介导的疾病，这些疾病包括：急性

和慢性疼痛、炎性疼痛、与炎症相关联的疾患、骨关节炎和类风湿性关节炎、癌症、偏头痛和子宫内膜异位。特别地，本发明的化合物具有止痛的和抗炎的活性。

在某些实施例中，本发明的化合物用作止痛剂。例如，它们在以下疾病的治疗中是有用的：慢性关节疼痛（例如类风湿性关节炎、骨关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性5 性关节炎和幼年型关节炎），肌肉骨骼疼痛；下背和颈部疼痛；扭伤和劳损；神经性疼痛；交感神经维持性疼痛(sympathetically maintained pain)；与癌症和纤维组织肌痛相关的疼痛；与偏头痛相关的疼痛；与流行性感冒或其他的病毒性传染例如普通感冒相关的疼痛；风湿热；功能性肠紊乱例如非溃疡消化不良、非心脏病胸痛和肠易激综合征相关的疼痛；与心肌缺血相关的疼痛；手术后疼痛；头痛；牙痛；和痛经。

10 本发明的化合物在神经性疼痛的治疗中是有用的。神经元的损伤之后可能发展为神经性疼痛综合征，甚至在最初的损伤已经愈合之后疼痛可以持续几个月或几年。神经元的损伤可以在末梢神经、背根、脊髓或脑中的某些区中发生。神经性疼痛综合征传统地根据引起它们的疾病或事件来分类。神经性疼痛综合征包括：糖尿病神经病；坐骨神经痛；非特异性下背疼痛；多发性硬化疼痛；纤维组织肌痛；与HIV相关的神经15 病；疱疹后神经痛；三叉神经痛；以及来源于物理创伤、截肢、癌症、毒素或慢性炎症病症的疼痛。这些病症是难以治疗的，并且虽然多种药物已知具有有限的效力，但是完全的疼痛控制几乎不被实现。神经性疼痛的症状是多样化的，并且经常被描述为自然的射痛和刀刺性疼痛或烧灼疼痛。此外，存在与正常地非疼痛的感觉相关的疼痛，例如“发麻”（感觉倒错和感觉迟钝）、增加的对触摸的敏感性（感觉过敏）、在20 无害的刺激之后的疼痛感觉（动态的、静态的或热的异常性疼痛）、增加的对伤害性刺激的敏感性（热的、冷的、机械的痛觉过敏）、在刺激的除去之后的继续的疼痛感觉（痛觉过敏）或选择性的感觉传导路的不存在或缺陷（痛觉减退）。

通式(I)所述化合物可以与已知的治疗或改进相似病状的其他药物联用。联合给药时，原来药物的给药方式和剂量可以保持不变，而同时或随后服用式I的化合物。当式25 I化合物与其它一种或几种药物同时服用时，可以优选使用同时含有一种或几种已知药物和式I化合物的药用组合物。药物联用也包括在重叠的时间段服用式I化合物与其它一种或几种已知药物。当式I化合物与其它一种或几种药物进行药物联用时，式I化合物或已知药物的剂量可能比它们单独用药的剂量低。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，30 它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药

效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、
5 抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

“药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指有助于活性剂的配制和/或施用和/或被个体吸收的物质，并且可以包含在本公开的组合物中而不引起对该个体的显著不利的毒理作用。药学上可接受的载体和赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏液、常规蔗糖、常规葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、
10 润滑剂、包衣、甜味剂、风味剂、盐溶液(例如林格溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物，诸如乳糖、直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷和颜料等。这样的制剂可以被灭菌，并且如果需要，与不会有害地与本文提供的化合物反应或干扰本文提供的化合物的活性的辅助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳香物质等混合。本领域普通技术人员将认识
15 到其他药物载体和赋形剂适用于公开的化合物。

在某些实施例中，本发明的药物组合物可以以固体或液体形式。

固体形式的药物组合物可以含有适当的赋形剂例如填料、润滑剂、结合剂、润湿剂、崩解剂、着色剂和调味剂和其混合物。例如，片剂可以含有预糊化淀粉、微晶纤维素、乙醇酸钠淀粉、滑石、乳糖、硬脂酸镁、蔗糖、硬脂酸、甘露醇。

20 液体形式的药物组合物可以为溶液、悬浮液、乳液、糖浆、酏剂。典型地，以液体形式的组合物可以含有悬浮剂、乳化剂、载体、防腐剂和着色剂、调味剂。

本发明的药物组合物可以通过胃肠外的、口服的、颊的、舌下的、鼻的、直肠的、局部的、或经皮的施用被施用。用于口服施用的药物组合物通常是优选的。

25 适合于口服施用的本发明的药物组合物典型地将是固体形式的离散单元，例如以片剂、胶囊、扁囊剂、粉末、颗粒、锭剂、贴片、栓剂、丸剂的形式，或以液体形式，例如液体制剂、可注射的或可输注的溶液或悬浮液。

向个体提供治疗有效量的化合物的精确量将取决于给药方式、疾病和/或病症的类型和严重程度以及个体的特征，例如一般健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。本领域普通技术人员将能够根据这些和其他因素确定合适的剂量。当与其他
30 治疗剂组合施用时，任何其他治疗剂的“治疗有效量”将取决于所用药物的类型。合适的剂量对于批准的治疗剂是已知的，并且可以由本领域普通技术人员根据个体的状况、

治疗的病症类型和通过以下使用的本发明化合物的量进行调整，例如，在文献中报道和在Physician's Desk Reference (第57版，2003)中推荐的剂量。

本发明的药物组合物中，活性成分的含量通常为0.000001-1wt%，优选为0.00001-1wt%，最优选为0.0001-0.1wt%。

5 本发明的药物组合物或治疗剂的给药对象的实例包括哺乳动物(例如，人、小鼠、大鼠、仓鼠、兔、猫、狗、牛、绵羊、猴等)。

本发明还提供了一种药物组合物的制备方法，包括步骤：将药学上可接受的载体与本发明所述通式(I)化合物或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物、立体异构体进行混合，从而形成药物组合物。

10 本发明还提供了一种治疗方法，它包括步骤：给需要治疗的对象施用本发明中所述通式(I)化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物、立体异构体，或施用本发明所述的药物组合物，用于选择性地抑制EP₄受体。

本发明具有以下主要优点：

- 15 (1)本发明化合物对EP₄受体具有优良的抑制活性。
(2)本发明化合物具有较低的毒副作用。
(3)本发明化合物具有较好的药效学、药代动力学性能。

20 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件如Sambrook等人，分子克隆：实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

25 除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。

30 NMR是使用Bruker AVANCE-400和Bruker AVANCE-500核磁仪检测的，测定溶剂包含氘代二甲亚砜(DMSO-d₆)、氘代丙酮(CD₃COCD₃)、氘代氯仿(CDCl₃)及氘代甲醇(CD₃OD)等，内标采用四甲基硅烷(TMS)，化学位移以百万分之一(ppm)的单位计量。

液质联用色谱(LC-MS) 是使用Agilent 1260质谱仪检测的。HPLC的测定使用Agilent

1100高压色谱仪(Microsorb 5 micron C18 100 x 3.0mm色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用青岛GF254硅胶板，TLC采用的是0.15-0.20 mm，制备薄层色谱采用的是0.4mm-0.5mm。柱层析一般使用青岛硅胶200-300目硅胶作为载体。

5 本发明实施例中的起始原料都是已知并有市售的，或者可以采用或按照本领域已报道的文献资料合成的。

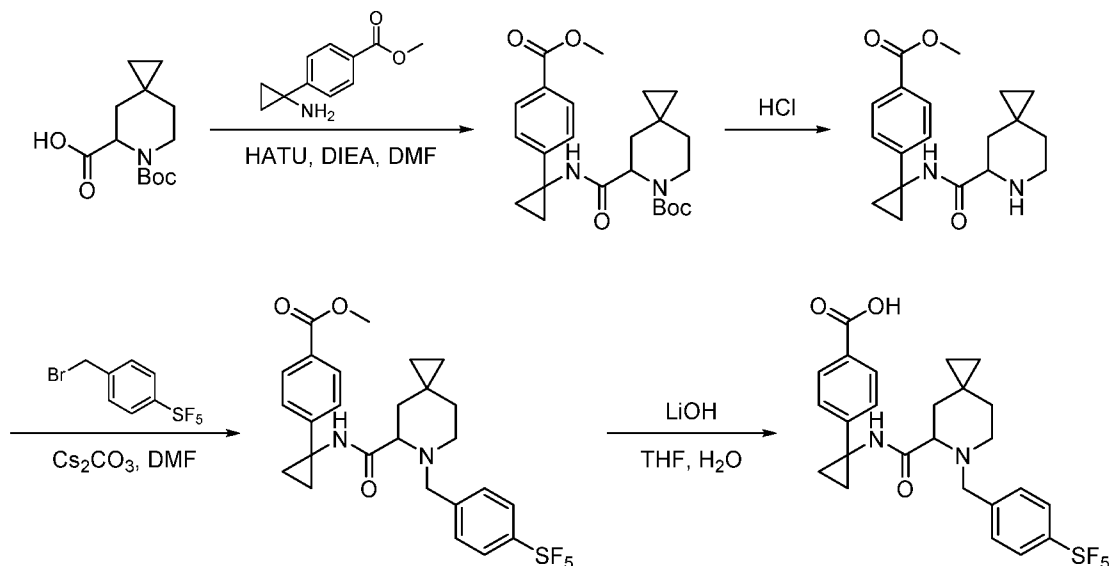
除特殊说明外，本发明所有反应均在干燥的惰性气体(如氮气或氩气)保护下通过连续磁力搅拌进行，反应温度均为摄氏度。

下列简写词的使用贯穿本发明

THF: 四氢呋喃; MeOH: 甲醇; HCl: 盐酸; Pd(PPh₃)₄: 四三苯基膦钯; K₂CO₃: 碳酸钾; AcOK: 醋酸钾; NaOH: 氢氧化钠; H₂O: 水; TEA: 三乙胺; DIEA: N,N-二异丙基乙胺; DMF: N,N-二甲基甲酰胺; DMA: N,N-二甲基乙酰胺; Py: 吡啶; DCE: 1,2-二氯乙烷; DMSO: 二甲基亚砜; TFA: 三氟乙酸; NaBH(AcO)₃: 三乙酰基硼氢化钠; Sn₂(Bu-n)₆: 六己基二锡; AlCl₃: 三氯化铝; CuI: 碘化亚铜; DPPA: 叠氮磷酸二苯酯; BuOH: 叔丁醇; Cs₂CO₃: 碳酸铯; K₃PO₄: 磷酸钾; BnBr: 苄溴; Pd₂(dba)₃: 三(二亚苄基丙酮)二钯; X-Phos: 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯; EA: 乙酸乙酯; NaHCO₃: 碳酸氢钠; DIPEA: N, N-二异丙基乙胺; HBr: 溴化氢。

实施例

实施例1 化合物1的合成



20

步骤1. 合成 5-(((1-(4-(甲氧基羰基)苯基)环丙基)氨基甲酰基)叔丁基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸酯

室温下，将6-(叔丁氧羰基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-5-羧酸(0.5 g, 1.96 mmol)，4-(1-氨基环丙

基)-苯甲酸甲酯(0.37 g, 1.96 mmol)、HATU(0.74 g, 1.96 mmol)和DIEA(0.76 g, 5.88 mmol)溶于DMF(10mL)中, 室温下搅拌5小时。反应完全加水淬灭、然后用EA(20 mL*2)萃取, 有机相干燥, 旋干, 然后用PE:EA=5:1柱层析得5-(((1-(4-(甲氧基羰基)苯基)环丙基)氨基甲酰基)叔丁基6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸酯0.7 g, MS m/z(ESI): 429.2[M+H]⁺。

5 步骤2. 合成 4-(1-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酰胺基)环丙基)苯甲酸甲酯

室温下, 将5-(((1-(4-(甲氧基羰基)苯基)环丙基)氨基甲酰基)叔丁基6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸酯(0.7 g, 1.63 mmol)溶于DCM(10mL)中, 然后降至0°C, 再加入盐酸二氧六环(3mL, 4mol/L)搅拌3小时。反应完全抽滤得到产物, 不需要纯化直接投下一步。

10 步骤3. 合成 4-(1-(6-(4-(五氟硫基)苄基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酰胺基)环丙基)苯甲酸甲酯

将4-(1-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酰胺基)环丙基)苯甲酸甲酯(0.3 g, 0.91 mmol), 4-(五氟硫基)苄溴(0.27 g, 0.91 mmol), Cs₂CO₃(0.59 g, 1.82 mmol)加入到单口瓶中, 再加入DMF(10 mL), 混合物在80°C下反应5小时, 反应完全后, 冷却到室温, 加入水(10 mL), 用EA(30 mL*2)萃取, 有机相干燥, 旋干, 然后PE:EA=2:1柱层析得到4-(1-(6-(4-(五氟硫基)苄基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酰胺基)环丙基)苯甲酸甲酯0.42 g, MS m/z(ESI): 545.1[M+H]⁺。

15 步骤4. 合成 4-(1-(6-(4-(五氟硫基)苄基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酰胺基)环丙基)苯甲酸

室温下, 4-(1-(6-(4-(五氟硫基)苄基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酰胺基)环丙基)苯甲酸甲酯(0.42 g, 0.72 mmol)溶于1:2的MeOH/THF的(20mL), 然后加入H₂O(5mL), 氢氧化锂(56 mg, 2.3 mmol), 室温搅拌反应10小时, 反应完全后移除有机溶剂, 柠檬酸水溶液调节PH=4-5, 用DCM(30 mL*2)萃取, 有机相干燥, 旋干, 然后DCM:MeOH=10:1柱层析得到4-(1-(6-(4-(五氟硫基)苄基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酰胺基)环丙基)苯甲酸 0.4 g。MS m/z(ESI): 531.5[M+H]⁺。通过手性柱分离可以得到两种不同构型的产物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 10.01 (d, *J* = 121.3 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 70.0 Hz, 6H), 7.21 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 27.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.09 (d, *J* = 25.3 Hz, 2H), 1.62 – 1.08 (m, 6H), 0.84 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 0.68 – 0.18 (m, 4H)。

实施例2

将与实施例1类似的方法制备表1中化合物1以外的其他化合物。

30

表1 化合物列表

化合物编号	1	2	3

化合物编号	4	5	

生物活性测试例 1:

(a) 放射性配体EP4受体结合测定:

实验方法: 在非结合96孔板内加入结合缓冲液 (50 mmol/L HEPES, pH 7.4, 5 mmol/L MgCl₂, 1 mmol/L CaCl₂, 0.2% BSA)和不同浓度的待测化合物和对照化合物, 将从过表达人EP4 cDNA 的Chem-1 细胞制备的膜与1.8 nmol/L [³H]_PGE和5 μmol/L 未标记的PGE₂相混合, 并在室温温育1-2 h。在过滤之前, 用0.33%聚乙烯亚胺包被GF/C 96孔滤板30 min, 然后用50 mmol/L HEPES (pH 7.4)、0.5% BSA洗涤。将结合反应物转移至滤板, 并用洗涤缓冲液 (每次洗涤, 1 mL/孔) 洗涤3次。干燥所述板, 并计数放射性。通过上述的放射性配体EP4受体结合测定确定的K_i值。

经测试, 本发明的化合物具有优异的EP4受体的结合活性, 具有优异的EP₄受体抑制能力。

(b) 本发明化合物的PK的确定

在雄性Han Wistar大鼠中研究化合物的药物动力学。使用静脉内注射以及口服的方式给药 (对于每个剂量途径n = 3), 在给药后的多个时间点进行取样。使用特异性的并

且灵敏的LC-MS/MS 生物分析方法定量地分析血浆抽出物。

经测试，本发明的化合物具有较好的药效学、药代动力学性能。

(c) 人肝微粒体中的代谢稳定性

- 5 以磷酸缓冲液 (pH = 7.4, 100 mM) 为孵育体系介质，分别加入人肝微粒体和目标化合物，使其终浓度分别为0.5 mg/mL和1 μ M,预孵育5 min后，加入终浓度为1 mM的NADPH启动反应，于37 $^{\circ}$ C分别孵育0、5、15、30和45 min后加入含内标的冰乙腈终止反应。样品6000 rpm离心15 min，取上清80 μ L加入140 μ L超纯水稀释后，待LC-MS/MS进样分析。

10

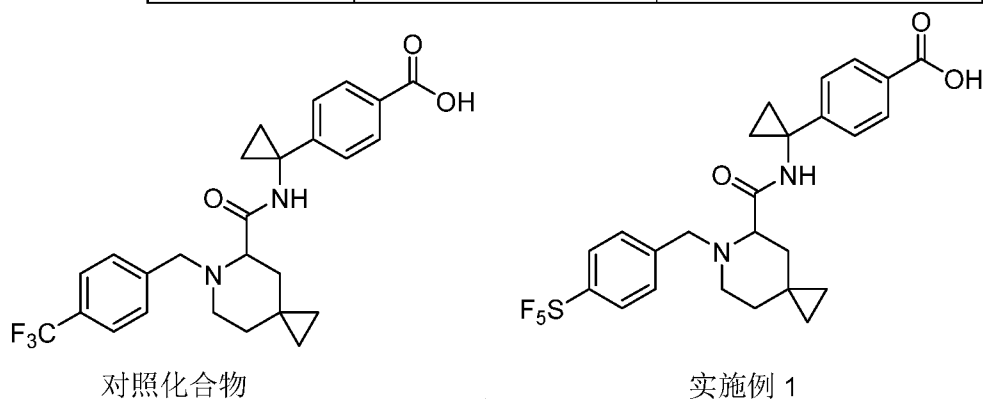
(d) 溶解度

精密称取约 1 mg的各化合物粉末，放入玻璃小瓶中(n=3)，并加入PBS (pH 7.4) 溶液使其浓度为1 mg/mL。将样品25 $^{\circ}$ C 1,100 rpm振摇24 h后，转移到过滤板中，以负压装置过滤，并接收滤液。滤液以含有内标的超纯水和乙腈 (1:1) 的混合物稀释后，

15 采用LC-MS/MS检测，通过随行的标准曲线计算浓度。结果如表2

表2

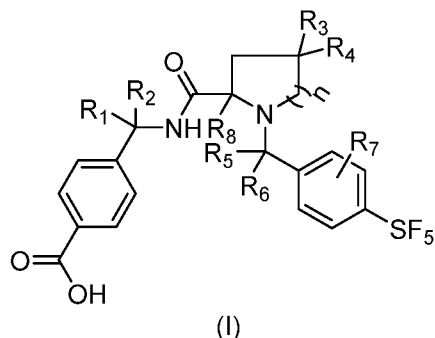
化合物编号	溶解度 (μ g/mL)	溶解度 (μ M)
对照化合物	826.00	1748.11
实施例 1	1080.00	2035.62



- 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独
- 20 引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 一种式I化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、同位素化合物或前药；



其中，

R_1 和 R_2 各自独立选自下组：氢、 C_{1-3} 烷基；或者， R_1 和 R_2 以及与它们相连的碳原子共同形成 C_{3-5} 环烷基；

R_3 和 R_4 各自独立选自下组：氢、卤素、 C_{1-3} 烷基；或者， R_3 和 R_4 以及与它们相连的碳原子共同形成 C_{3-5} 环烷基；

R_5 和 R_6 各自独立选自下组：氢、 C_{1-3} 烷基；或者， R_5 和 R_6 以及与它们相连的碳原子共同形成 C_{3-5} 环烷基；

R_7 为无或选自下组的取代基：卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

R_8 选自下组：氢、 C_{1-3} 烷基；

n 为0、1或2；

并且，所述烷基、环烷基还能任选地被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、同位素化合物或前药，其特征在于，

R_1 是氢且 R_2 是甲基；或者， R_1 和 R_2 以及与它们相连的碳原子共同形成环丙基；和/或

R_5 和 R_6 各自独立为氢或甲基。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、同位素化合物或前药，其特征在于， R_3 和 R_4 各自独立地选自下组：氢、氟、甲基；或者， R_3 和 R_4 以及与它们相连的碳原子共同形成环丙基。

4. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、同位素化合物或前药，其特征在于， R_7 为无。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/074190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 211/06(2006.01)i; A61K 31/453(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61P 29/00(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); 深圳晶泰, 环胺, EP4, PGE2, cyclic amine, prostagland?, pain, 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	CN 103702980 A (ROTTAPHARM S.P.A.) 02 April 2014 (2014-04-02) description pages 112-114, embodiments, claims 1, 27-29	1-10
X	WO 2013004291 A1 (ROTTAPHARM S.P.A. et al.) 10 January 2013 (2013-01-10) description page 59, embodiments, claims 1, 10-12	1-10
A	CN 102026961 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 20 April 2011 (2011-04-20) entire document	1-10
A	WO 2008116845 A1 (GLAXO GROUP LIMITED et al.) 02 October 2008 (2008-10-02) entire document	1-10
A	CN 101511787 A (GLAXO GROUP LTD.) 19 August 2009 (2009-08-19) entire document	1-10
<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 18 March 2022		Date of mailing of the international search report 27 April 2022
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/CN2022/074190

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103702980	A	02 April 2014	AU	2011372747	A1	06 February 2014
				AU	2011372747	B2	22 December 2016
				KR	20140048215	A	23 April 2014
				KR	101760164	B1	20 July 2017
				IN	719CHN2014	A	03 April 2015
				US	2015087626	A1	26 March 2015
				US	9181279	B2	10 November 2015
				WO	2013004290	A1	10 January 2013
				RU	2014103587	A	20 August 2015
				RU	2565596	C2	20 October 2015
				PL	2729445	T3	29 April 2016
				DK	2729445	T3	18 January 2016
				JP	2014522821	A	08 September 2014
				JP	5813223	B2	17 November 2015
				EP	2729445	A1	14 May 2014
				EP	2729445	B1	21 October 2015
				ES	2559513	T3	12 February 2016
				TW	201302700	A	16 January 2013
				TW	1546285	B	21 August 2016
				CA	2839116	A1	10 January 2013
				CA	2839116	C	16 July 2019
				AR	087052	A1	12 February 2014
				HU	E028439	T2	28 December 2016
BR	112014000087	A2	14 February 2017				
BR	112014000087	B1	17 August 2021				
<hr/>							
WO	2013004291	A1	10 January 2013	EP	2729141	A1	14 May 2014
				EP	2729141	B1	09 December 2015
				ES	2564353	T3	22 March 2016
				US	2014243373	A1	28 August 2014
				US	9120824	B2	01 September 2015
<hr/>							
CN	102026961	A	20 April 2011	BR	0812778	A2	02 December 2014
				BR	0912778	A2	13 October 2015
				BR	0712778	B1	25 September 2018
				BR	0512778	B1	02 April 2019
				RU	2010150911	A	20 June 2012
				RU	2479576	C2	20 April 2013
				RU	2479576	C9	10 March 2014
				KR	20110006654	A	20 January 2011
				KR	101612971	B1	15 April 2016
				MX	2010012357	A	07 December 2010
				CA	2724077	A1	19 November 2009
				CA	2724077	C	26 April 2016
				US	2011144153	A1	16 June 2011
				US	8598355	B2	03 December 2013
				IL	208955	D0	31 January 2011
				PT	2565191	E	04 December 2014
				AU	2001247262	A1	22 November 2001
				ZA	201007686	B	29 February 2012
				PL	2565191	T3	31 March 2015
				DK	2565191	T3	10 November 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/074190

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				SI 2565191 T1	31 December 2014
				ES 2518919 T3	05 November 2014
				BR PI0912778 A2	13 October 2015
				BR PI0912778 B1	30 April 2019
				EP 2565191 A1	06 March 2013
				EP 2565191 B1	08 October 2014
				AU 2009247262 A1	19 November 2009
				AU 2009247262 B2	31 January 2013
				CN 102026961 B	09 April 2014
				HR P20141248 T1	13 March 2015
				WO 2009139373 A1	19 November 2009
				EP 2277858 A1	26 January 2011
				EP 2277858 A4	13 June 2012
				JP WO2009139373 A1	22 September 2011
				JP 5375824 B2	25 December 2013
				TW 201000460 A	01 January 2010
				CY 1115944 T1	25 January 2017
WO	2008116845	A1	02 October 2008	JP 2010522711 A	08 July 2010
				US 2010168171 A1	01 July 2010
				EP 2139858 A1	06 January 2010
CN	101511787	A	19 August 2009	CN 101511787 B	30 November 2011
				AP 2009004734 A0	28 February 2009
				AP 200904734 A0	28 February 2009
				IN 10601DELNP2008 A	27 March 2009
				ZA 200810726 A	30 December 2009
				ZA 200810726 B	30 December 2009
				AP 200904734 D0	28 February 2009
				GB 0613473 D0	16 August 2006

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/074190

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 211/06(2006.01)i; A61K 31/453(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61P 29/00(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); 深圳晶泰, 环胺, EP4, PGE2, cyclic amine, prostagland?, pain, 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>CN 103702980 A (罗达制药股份公司) 2014年4月2日 (2014 - 04 - 02) 说明书第112-114页, 实施例, 权利要求1、27-29</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2013004291 A1 (ROTTAPHARM S. P. A. 等) 2013年1月10日 (2013 - 01 - 10) 说明书第59页, 实施例, 权利要求1、10-12</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102026961 A (安斯泰来制药株式会社) 2011年4月20日 (2011 - 04 - 20) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2008116845 A1 (GLAXO GROUP LTD. 等) 2008年10月2日 (2008 - 10 - 02) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101511787 A (葛兰素集团有限公司) 2009年8月19日 (2009 - 08 - 19) 全文</td> <td>1-10</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	X	CN 103702980 A (罗达制药股份公司) 2014年4月2日 (2014 - 04 - 02) 说明书第112-114页, 实施例, 权利要求1、27-29	1-10	X	WO 2013004291 A1 (ROTTAPHARM S. P. A. 等) 2013年1月10日 (2013 - 01 - 10) 说明书第59页, 实施例, 权利要求1、10-12	1-10	A	CN 102026961 A (安斯泰来制药株式会社) 2011年4月20日 (2011 - 04 - 20) 全文	1-10	A	WO 2008116845 A1 (GLAXO GROUP LTD. 等) 2008年10月2日 (2008 - 10 - 02) 全文	1-10	A	CN 101511787 A (葛兰素集团有限公司) 2009年8月19日 (2009 - 08 - 19) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 103702980 A (罗达制药股份公司) 2014年4月2日 (2014 - 04 - 02) 说明书第112-114页, 实施例, 权利要求1、27-29	1-10																		
X	WO 2013004291 A1 (ROTTAPHARM S. P. A. 等) 2013年1月10日 (2013 - 01 - 10) 说明书第59页, 实施例, 权利要求1、10-12	1-10																		
A	CN 102026961 A (安斯泰来制药株式会社) 2011年4月20日 (2011 - 04 - 20) 全文	1-10																		
A	WO 2008116845 A1 (GLAXO GROUP LTD. 等) 2008年10月2日 (2008 - 10 - 02) 全文	1-10																		
A	CN 101511787 A (葛兰素集团有限公司) 2009年8月19日 (2009 - 08 - 19) 全文	1-10																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年3月18日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年4月27日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>康蕾</p> <p>电话号码 86-(10)-53962326</p>																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/074190

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	103702980	A	2014年4月2日	AU	2011372747	A1	2014年2月6日
				AU	2011372747	B2	2016年12月22日
				KR	20140048215	A	2014年4月23日
				KR	101760164	B1	2017年7月20日
				IN	719CHN2014	A	2015年4月3日
				US	2015087626	A1	2015年3月26日
				US	9181279	B2	2015年11月10日
				WO	2013004290	A1	2013年1月10日
				RU	2014103587	A	2015年8月20日
				RU	2565596	C2	2015年10月20日
				PL	2729445	T3	2016年4月29日
				DK	2729445	T3	2016年1月18日
				JP	2014522821	A	2014年9月8日
				JP	5813223	B2	2015年11月17日
				EP	2729445	A1	2014年5月14日
				EP	2729445	B1	2015年10月21日
				ES	2559513	T3	2016年2月12日
				TW	201302700	A	2013年1月16日
				TW	1546285	B	2016年8月21日
				CA	2839116	A1	2013年1月10日
				CA	2839116	C	2019年7月16日
				AR	087052	A1	2014年2月12日
				HU	E028439	T2	2016年12月28日
BR	112014000087	A2	2017年2月14日				
BR	112014000087	B1	2021年8月17日				
WO	2013004291	A1	2013年1月10日	EP	2729141	A1	2014年5月14日
				EP	2729141	B1	2015年12月9日
				ES	2564353	T3	2016年3月22日
				US	2014243373	A1	2014年8月28日
				US	9120824	B2	2015年9月1日
CN	102026961	A	2011年4月20日	BR	0812778	A2	2014年12月2日
				BR	0912778	A2	2015年10月13日
				BR	0712778	B1	2018年9月25日
				BR	0512778	B1	2019年4月2日
				RU	2010150911	A	2012年6月20日
				RU	2479576	C2	2013年4月20日
				RU	2479576	C9	2014年3月10日
				KR	20110006654	A	2011年1月20日
				KR	101612971	B1	2016年4月15日
				MX	2010012357	A	2010年12月7日
				CA	2724077	A1	2009年11月19日
				CA	2724077	C	2016年4月26日
				US	2011144153	A1	2011年6月16日
				US	8598355	B2	2013年12月3日
				IL	208955	D0	2011年1月31日
				PT	2565191	E	2014年12月4日
				AU	2001247262	A1	2001年11月22日
				ZA	201007686	B	2012年2月29日
				PL	2565191	T3	2015年3月31日
				DK	2565191	T3	2014年11月10日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/074190

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	2565191	T1	2014年12月31日
				ES	2518919	T3	2014年11月5日
				BR	PI0912778	A2	2015年10月13日
				BR	PI0912778	B1	2019年4月30日
				EP	2565191	A1	2013年3月6日
				EP	2565191	B1	2014年10月8日
				AU	2009247262	A1	2009年11月19日
				AU	2009247262	B2	2013年1月31日
				CN	102026961	B	2014年4月9日
				HR	P20141248	T1	2015年3月13日
				WO	2009139373	A1	2009年11月19日
				EP	2277858	A1	2011年1月26日
				EP	2277858	A4	2012年6月13日
				JP	W02009139373	A1	2011年9月22日
				JP	5375824	B2	2013年12月25日
				TW	201000460	A	2010年1月1日
				CY	1115944	T1	2017年1月25日
WO	2008116845	A1	2008年10月2日	JP	2010522711	A	2010年7月8日
				US	2010168171	A1	2010年7月1日
				EP	2139858	A1	2010年1月6日
CN	101511787	A	2009年8月19日	CN	101511787	B	2011年11月30日
				AP	2009004734	A0	2009年2月28日
				AP	200904734	A0	2009年2月28日
				IN	10601DELNP2008	A	2009年3月27日
				ZA	200810726	A	2009年12月30日
				ZA	200810726	B	2009年12月30日
				AP	200904734	D0	2009年2月28日
				GB	0613473	D0	2006年8月16日