

(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



(10) 国际公布号
WO 2020/135771 A1

(43) 国际公布日
2020 年 7 月 2 日 (02.07.2020)

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 11/14* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/129382

(22) 国际申请日: 2019 年 12 月 27 日 (27.12.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811642319.9 2018 年 12 月 29 日 (29.12.2018) CN
201910440214.3 2019 年 5 月 24 日 (24.05.2019) CN
201911016158.7 2019 年 10 月 24 日 (24.10.2019) CN

(71) 申请人: 武汉朗来科技发展有限公司 (WUHAN LL SCIENCE AND TECHNOLOGY

DEVELOPMENT CO., LTD.) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。 武汉启瑞药业有限公司 (WUHAN QR PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区庙山小区, Hubei 430223 (CN)。

(72) 发明人: 姜军 (LOU, Jun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。 陈永凯 (CHEN, Yongkai); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。 刘军华 (LIU, Junhua); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。 张轶涵 (ZHANG, Yihan); 中

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

(54) 发明名称: 杂环类化合物、中间体、其制备方法及应用

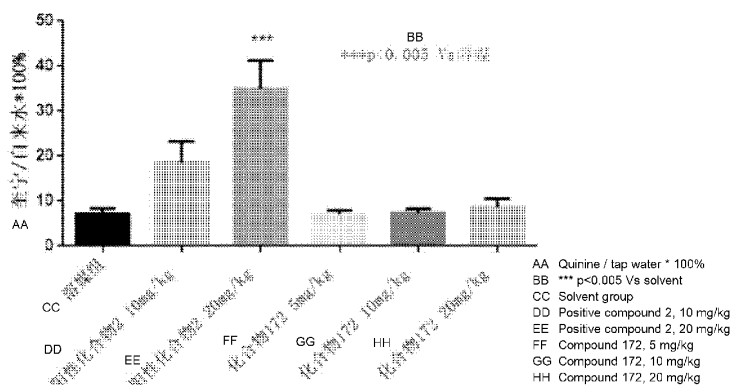
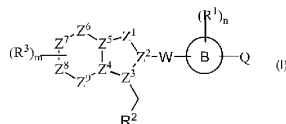


图 8

(57) Abstract: Disclosed by the present invention is a heterocyclic compound, an intermediate, a preparation method therefor and an application thereof. Provided by the present invention are a heterocyclic compound as shown in formula I, and a stereoisomer, a geometric isomer, a tautomer, a nitrogen oxide, a hydrate, a solvate, a metabolite, an ester, a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof. The heterocyclic compound has a high P2X3 antagonistic activity, and has good selectivity, low toxicity, good metabolic stability and little taste influence.

[见续页]

国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号
武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075
(CN)。郭晓丹(GUO, Xiaodan); 中国湖北省武汉市
东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物
产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。柳力
(LIU, Li); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高
新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2,
Hubei 430075 (CN)。钱丽娜(QIAN, Lina); 中国
湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号
武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075
(CN)。王朝东(WANG, Chaodong); 中国湖北省
武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家
生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。

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

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则4.17的声明:

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

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要: 本发明公开了一种杂环类化合物、中间体、其制备方法及应用。本发明提供了一种如式I所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药。该杂环类化合物具有高的P2X3拮抗活性, 且具有较好的选择性, 毒性较低、代谢稳定性较好、味觉影响较小。