

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 4 月 2 日 (02.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/062912 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 405/14 (2006.01) A61P 39/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/090109

(22) 国际申请日: 2019 年 6 月 5 日 (05.06.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811113581.4 2018年9月25日 (25.09.2018) CN

(71) 申请人: 中国人民解放军总医院 (CHINESE PLA GENERAL HOSPITAL) [CN/CN]; 中国北京市海淀区复兴路 28 号, Beijing 100039 (CN)。石家庄智康弘仁新药开发有限公司 (SHIJIAZHUANG SAGACITY NEW DRUG DEVELOPMENT COMPANY, LTD.) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市高新区长江大道 315 号创新大厦 3 楼, Hebei 050035 (CN)。

(72) 发明人: 何昆仑 (HE, Kunlun); 中国北京市海淀区复兴路 28 号, Beijing 100039 (CN)。高晓健 (GAO, Xiaojian); 中国北京市海淀区复兴路 28 号, Beijing 100039 (CN)。刘春蕾 (LIU, Chunlei); 中国北京市海淀区复兴路 28 号, Beijing 100039 (CN)。张

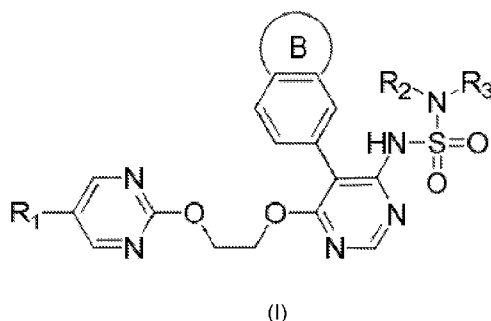
泽宇 (ZHANG, Zeyu); 中国北京市海淀区复兴路 28 号, Beijing 100039 (CN)。李鑫 (LI, Xin); 中国北京市海淀区复兴路 28 号, Beijing 100039 (CN)。李晨 (LI, Chen); 中国北京市海淀区复兴路 28 号, Beijing 100039 (CN)。罗云富 (LUO, Yunfu); 中国上海市浦东新区德林路 90 号, Shanghai 200131 (CN)。雷茂义 (LEI, Maoyi); 中国上海市浦东新区德林路 90 号, Shanghai 200131 (CN)。栗俊苗 (LI, Junmiao); 中国上海市浦东新区德林路 90 号, Shanghai 200131 (CN)。王一维 (WANG, Yiwei); 中国河北省石家庄市高新区长江大道 315 号创新大厦 3 楼, Hebei 100039 (CN)。

(74) 代理人: 北京领科知识产权代理事务所 (特殊普通合伙) (BEIJING LINKTEC IP LAW FIRM (SPECIAL GENERAL PARTNERSHIP)); 中国北京市海淀区清华东路 16 号宝源大厦 1705 室, Beijing 100083 (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,

(54) Title: MEDICAL APPLICATION OF PYRIMIDINE SULFONAMIDES DERIVATIVES

(54) 发明名称: 一种嘧啶磺酰胺类衍生物的医药用途



(57) Abstract: The invention provides a compound conforming to general formula (I) and the application of isomers or pharmacologically acceptable salts thereof in the preparation of a pharmaceutical composition for treating or preventing high altitude sickness. The altitude sickness is selected from acute and chronic altitude sicknesses occurred in an altitude environment with an altitude of 2,000m or above.

(57) 摘要: 本发明提供了一种符合通式 I 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗或预防高原病的药物组合物中的用途, 所述的高原病选自在海拔 2000m 以上的高原环境下产生的急性高原病和慢性高原病。

[见续页]

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

一种嘧啶磺酰胺类衍生物的医药用途

技术领域

本发明涉及生物医药技术领域，具体涉及一种嘧啶磺酰胺类衍生物在制备治疗或预防高原病的药物组合物中的用途。

背景技术

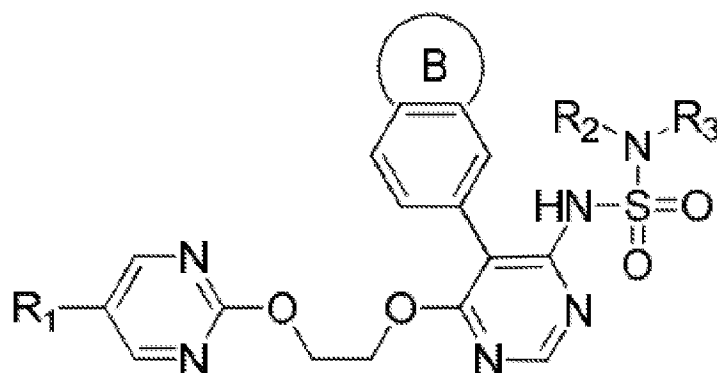
高原反应即高原病，是人到达一定海拔高度后，身体为适应因海拔高度而造成的气压差、含氧量少、空气干燥等的变化而产生的自然生理反应。高原反应的症状一般表现为头疼、心慌、疲倦、胸闷、气短、呕吐、食欲减退、抽搐、意识恍惚、认知能力骤降等。体征为心率加快、呼吸加深、血压轻度异常、颜面或四肢水肿、口唇紫绀等。目前预防和调治高原反应的多为红景天、高原宁、西洋参、丹参丸、百服宁等药品或相关保健品。例如专利 CN103829245A、CN103948896A、CN104274808A、CN104288262A、CN104288735A、CN104288476A、CN104721202A、CN104706771A、CN105168308A、CN105193839A 等，但是这些药品或食品存在见效慢、副作用多等缺陷。

本发明人惊奇的发现一类嘧啶磺酰胺类衍生物内皮素-1 受体 $ET_A R$ 、 $ET_B R$ 拮抗剂类化合物，其在治疗或预防高原病方面具有显著的疗效。

专利 WO2002/053557 公开了一种新颖的磺酰胺类化合物及其作为活性组分在制备治疗高血压、局部缺血、血管痉挛、心绞痛、癌、偏头痛、哮喘、高血脂或炎性疾病等药物组合物中的应用。专利 CN102510719A 公开了用于与细胞毒性化学治疗剂、放射疗法或两者组合在脑转移的预防或治疗中使用的内皮素受体拮抗剂。但均未公开本发明所述的符合通式 I 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗或预防高原病的药物组合物中的用途。

发明内容

本发明提供了一种符合通式 I 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗或预防高原病的药物组合物中的用途；尤其有效抑制 ET-1 引起的缩血管效应。



通式 I

其中，

R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH_2 ；

R_2 选自 H 或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选的被 1、2 或 3 个 X 取代；

R_3 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基和 $-C_{1-3}$ 烷基-3~7 元杂环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-3~7 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 X 取代；

或者， R_2 与 R_3 连接形成一个任选被 1、2 或 3 个 X 取代的 3-8 元环；

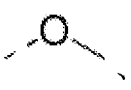
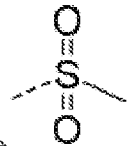
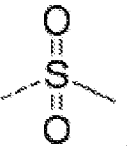
环 B 选自 3~7 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基，所述 3~7 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 X 取代；

X 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基，所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 X' 取代；

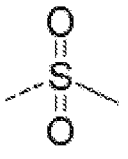
X' 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、Me、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 和 Et；

所述 C_{1-6} 杂烷基、3~7 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 N、-O-、-S-、-NH-、-S(=O)₂-或-S(=O)-的杂原子或杂原子团。

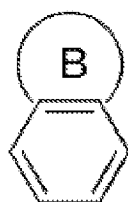
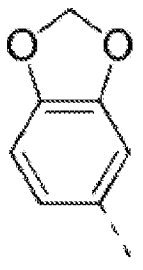
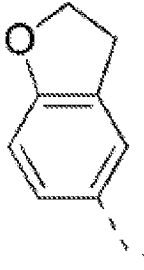
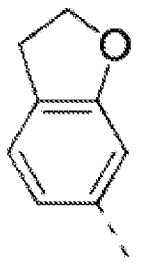
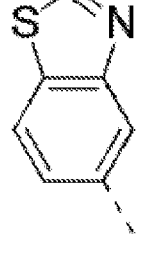
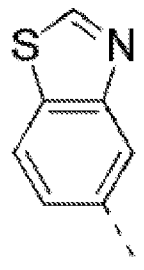
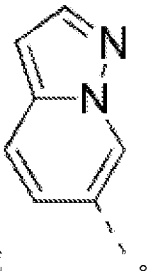
优选的，所述 X 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-S(=O)₂-或 C_{1-3} 烷基-O-，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-S(=O)₂-或 C_{1-3} 烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 X' 取代。

进一步优选的, 所述 X 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、Et、、 或 , 所述 Me、Et、、 或  任选被 1、2 或 3 个 X' 取代。

在本发明的一个具体实施方式中, 所述的 X 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、

Me、CH₂F、CHF₂、CF₃、Et、、、 或 。

优选的, 所述环 B 选自四氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3-二氧戊环基、吡咯烷基、噻唑基、吡唑基或咪唑基, 所述四氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3-二氧戊环基、吡咯烷基、噻唑基、吡唑基或咪唑基任选被 1、2 或 3 个 X 取代。

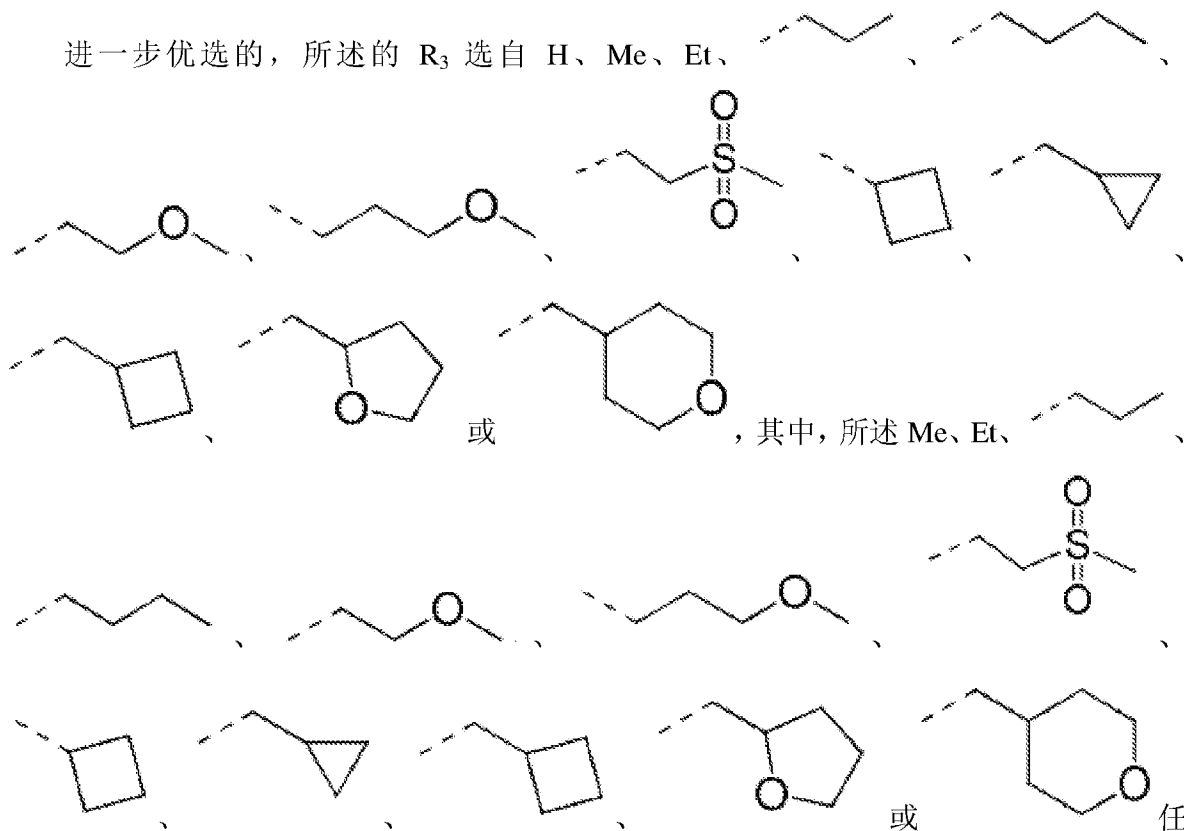
进一步优选的, 所述  选自 、、、 或 。
或 。

优选的, 所述的 R₂ 选自 H 或 Me。

优选的, 所述的 R₃ 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基-O-C₁₋₄ 烷基、环丁烷基、-C₁₋₃ 烷基-环丁烷基、-C₁₋₃ 烷基-环丙烷基、-C₁₋₃ 烷基-四氢呋喃基和-C₁₋₃ 烷基-四氢吡喃基, 所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基-O-C₁₋₄ 烷基、环丁烷基、-C₁₋₃ 烷基-环丁烷基、-C₁₋₃ 烷基-环丙烷基、-C₁₋₃

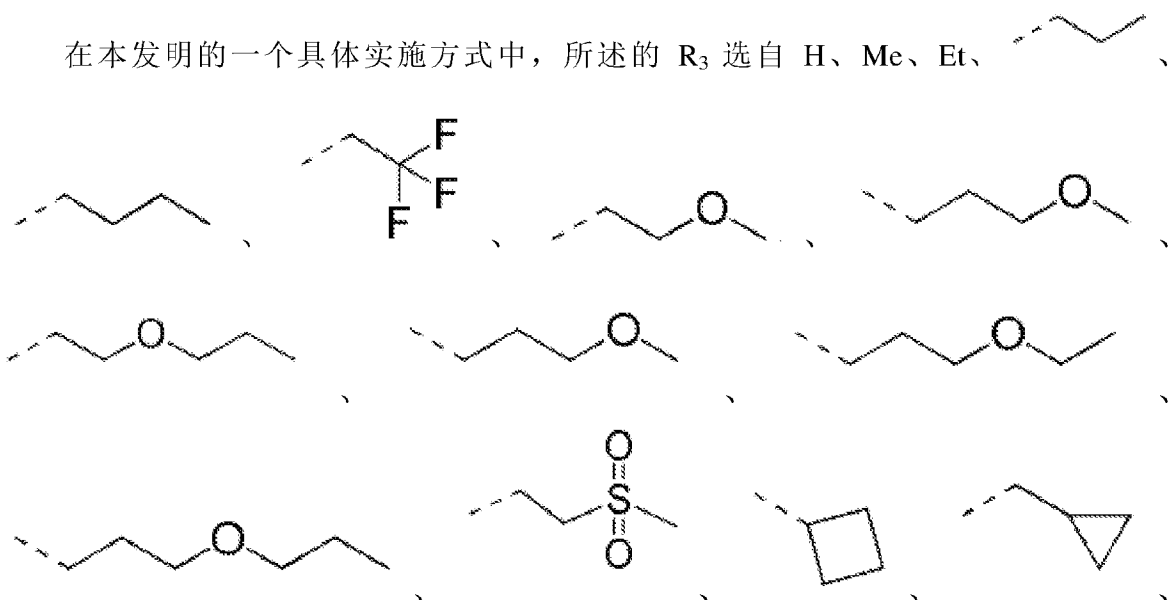
烷基-四氢呋喃基或-C₁₋₃烷基-四氢吡喃基任选被 1、2 或 3 个 X 取代。

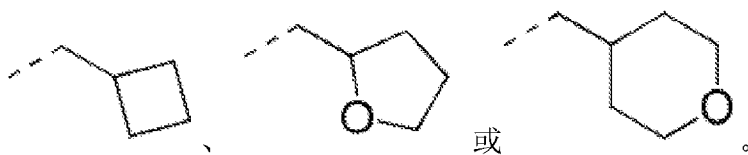
进一步优选的，所述的 R₃ 选自 H、Me、Et、



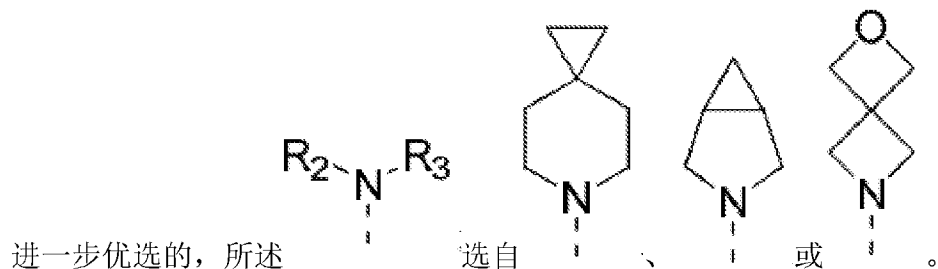
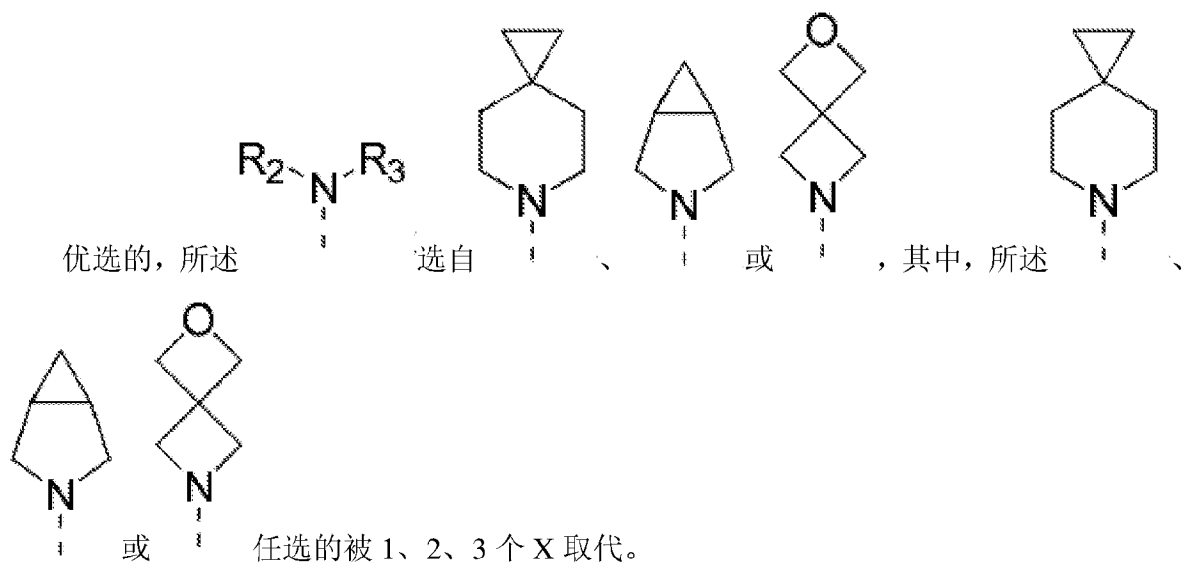
选的被 1、2、3 个 X 取代。

在本发明的一个具体实施方式中，所述的 R₃ 选自 H、Me、Et、





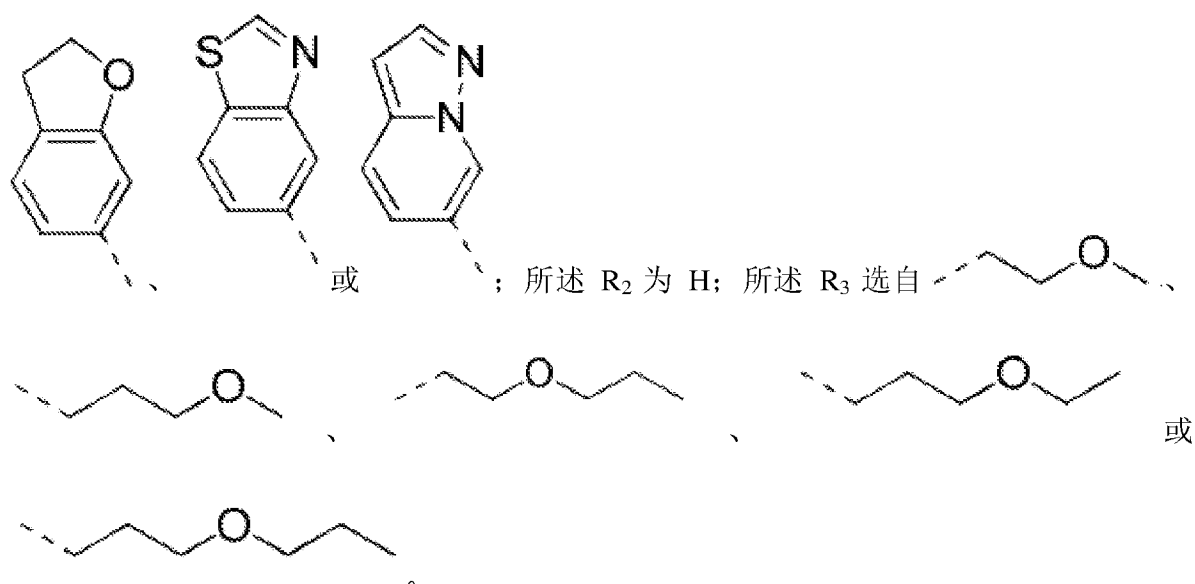
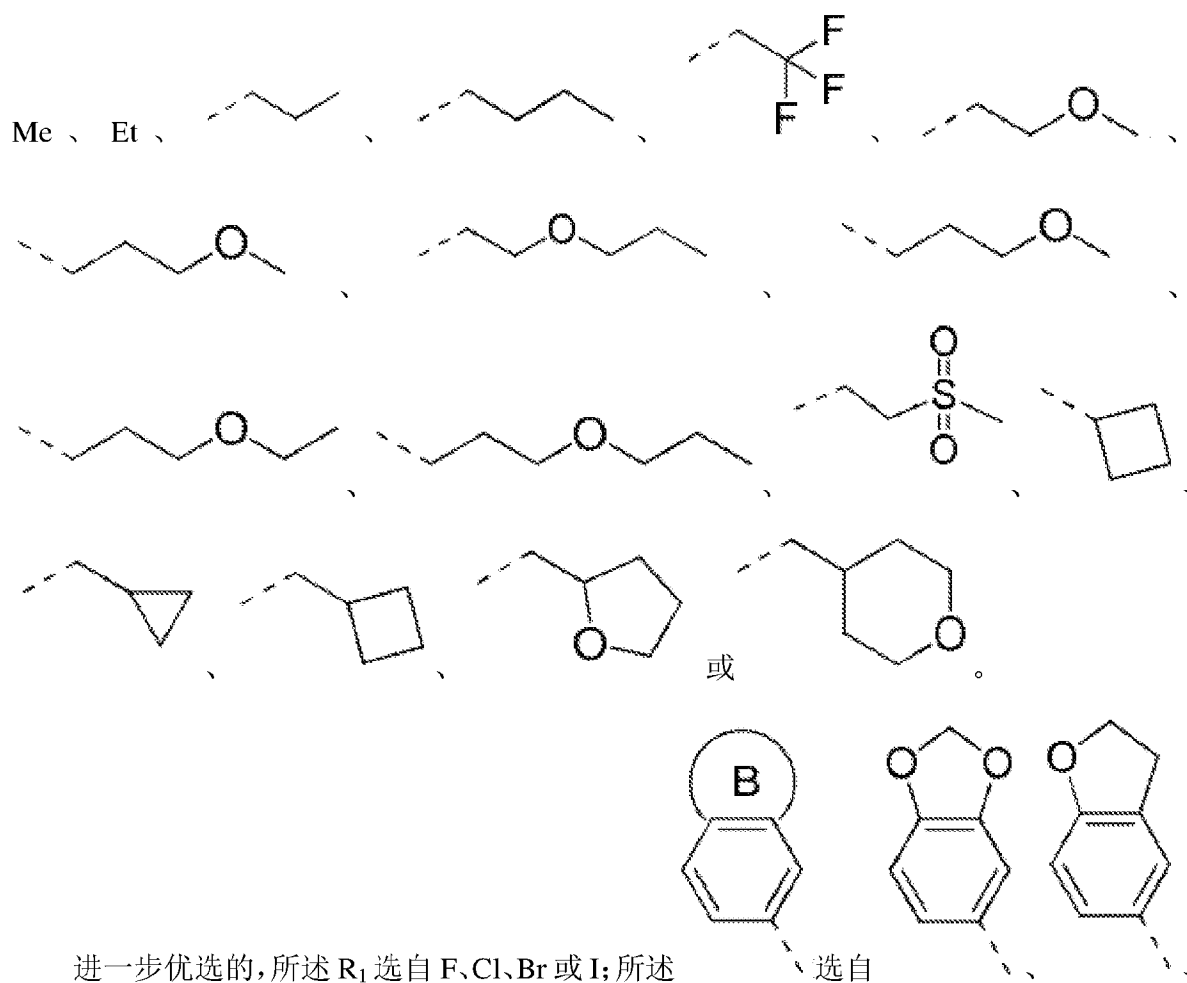
本发明所述的 R_2 与 R_3 连接形成一个 6-8 元杂环烷基, 所述得到 6-8 元杂环烷基任选的被 1、2、3 个 X 取代。



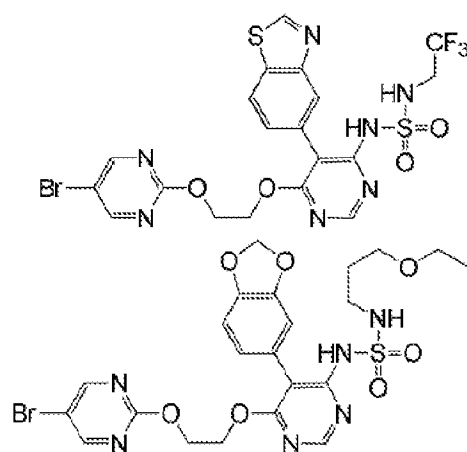
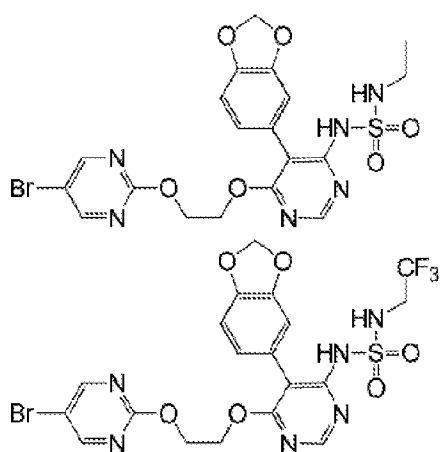
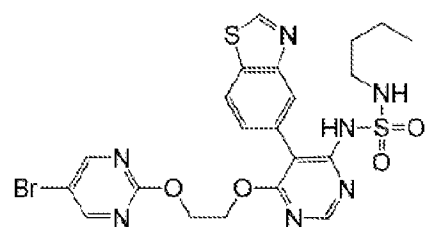
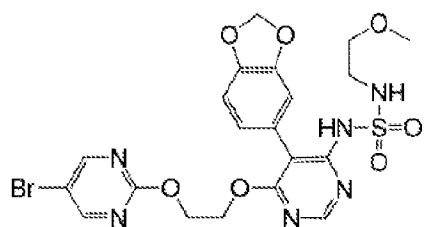
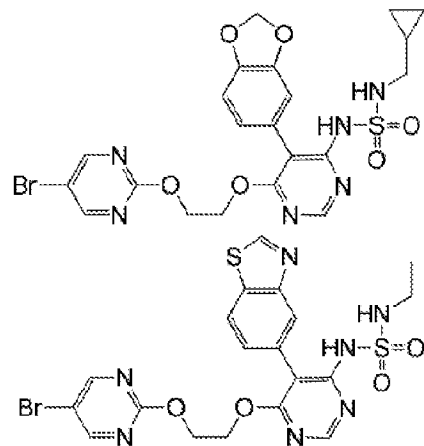
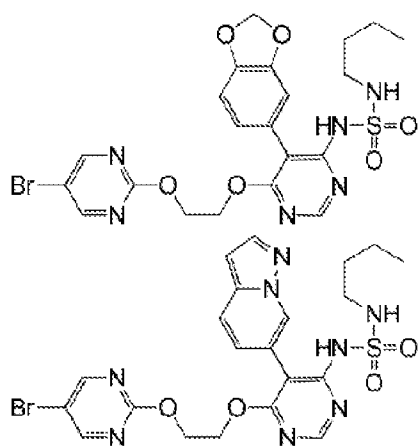
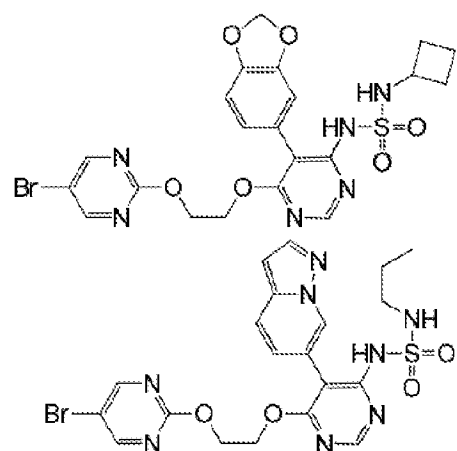
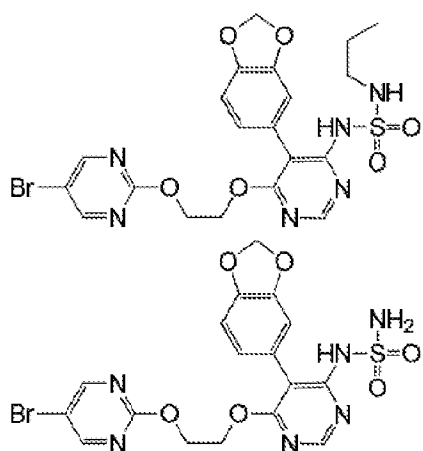
优选的, 所述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH_2 ; 所述 X 选自 H、F、Cl、Br、I、

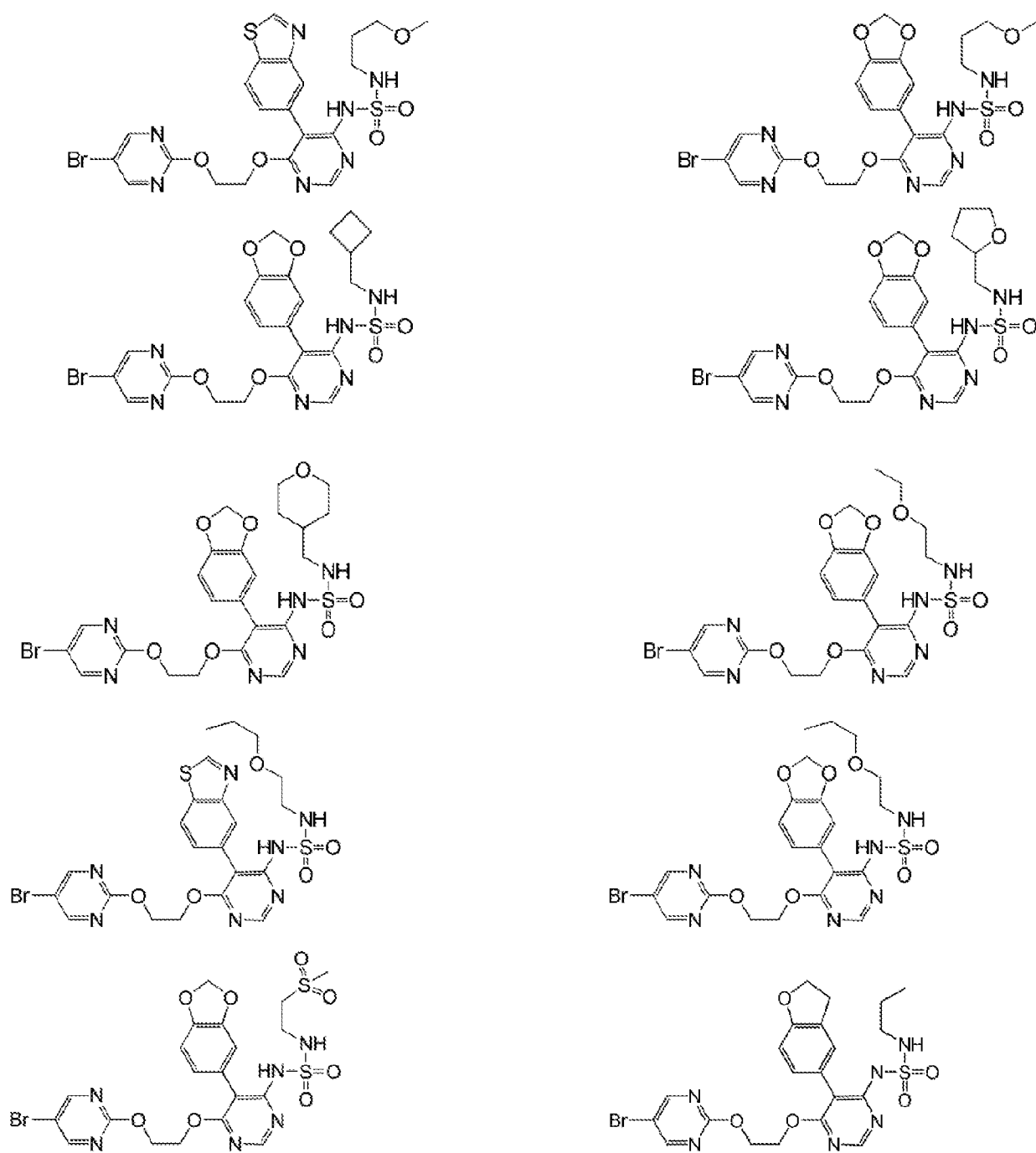
OH、 NH_2 、CN、Me、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、Et、、

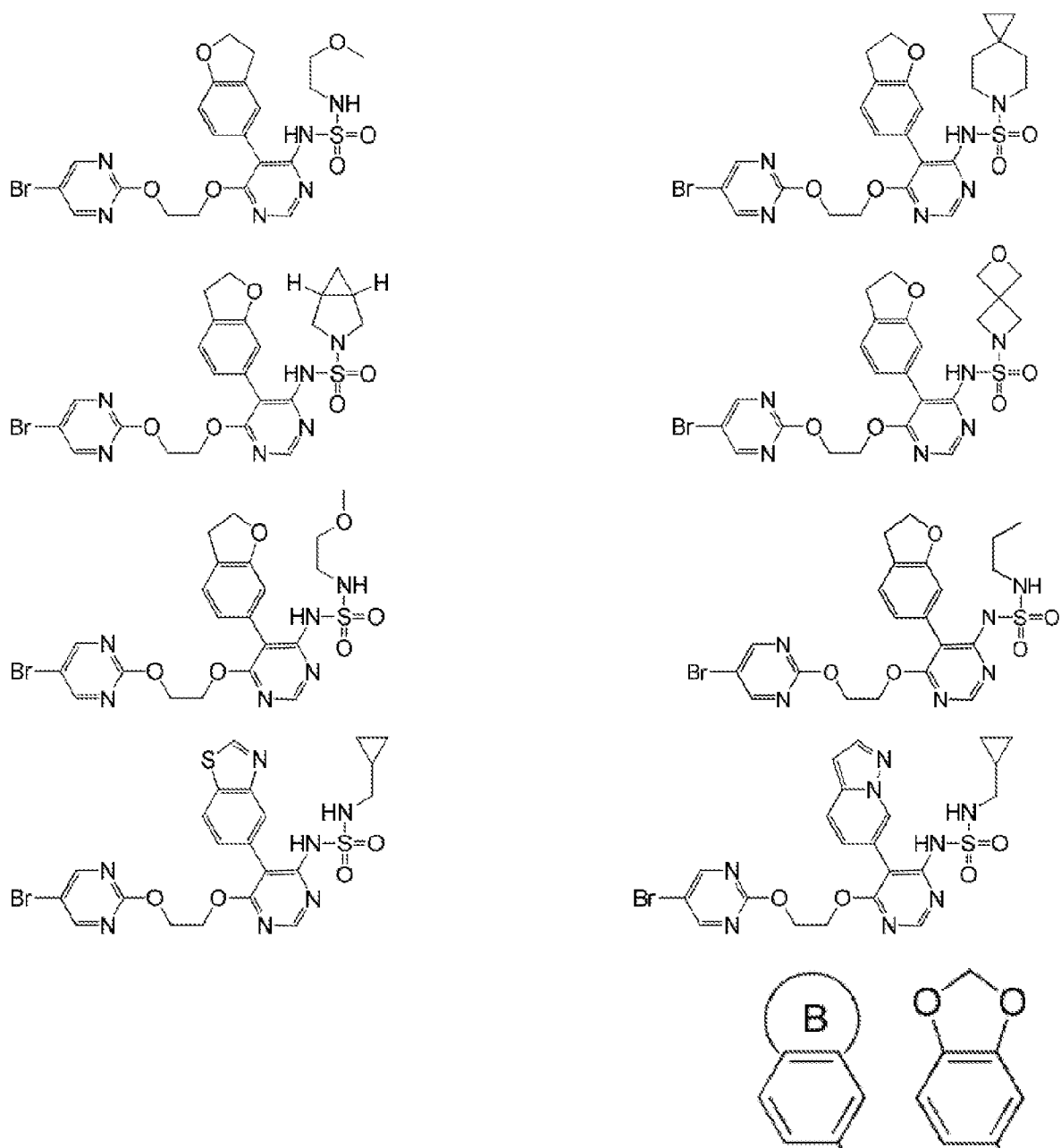
或 ; 所述环 B 选自四氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3-二氧戊环基、吡咯烷基、噻唑基、吡唑基或咪唑基, 所述四氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3-二氧戊环基、吡咯烷基、噻唑基、吡唑基或咪唑基任选被 1、2 或 3 个 X 取代; 所述 R_2 选自 H 或 Me; 所述 R_3 选自 H、



在本发明的一个具体实施方式中,所述的符合通式 I 所示化合物选自下列中的一种:



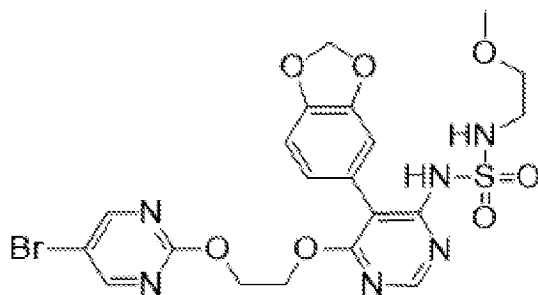




优选的,所述的符合通式 I 所示化合物中,所述 R_1 为 Br,所述

所述 R_2 为 H, 所述 R_3 为 。

在本发明的一个具体实施方式中,所述的通式 I 所示化合物为 SC0062,所述的 SC0062



的结构式为：

本发明所述的高原病选自在高原环境下产生的急性高原病和慢性高原病。

优选的，所述的高原环境为海拔 2000m 以上，具有低压、缺氧的条件。

进一步优选的，所述的高原环境为海拔 2700m 以上，具有低压、缺氧的条件下。

在本发明的一个具体实施方式中，所述的高原环境为海拔 5500m 以上，具有低压、缺氧的条件下。

本发明所述的急性高原病选自高原昏迷、高原脑水肿、高原肺水肿或脑、肺异常症状同时存在的混合型疾病；和/或所述的慢性高原病选自高原心脏病、高原红细胞增多症、高原高血压、高原低血压或心脏病、红细胞增多症同时存在的混合型疾病。

优选的，所述高原病的临床表现选自头疼、头昏、心慌、心率加快、疲倦、胸闷、气短、呼吸加深、恶心、呕吐、失眠、乏力、眼花、嗜睡、食欲减退、抽搐、意识恍惚、手足麻木、唇指发绀、颜面水肿、四肢水肿或认知能力骤降中的一种或两种以上的组合。

本发明还提供了一种符合通式 I 的化合物、异构体或其药学上可接受的盐在制备高原环境下保护心肺功能的药物组合物中的用途。

本发明所述的保护心肺功能为预防或治疗高原环境下心肺损伤和/或血管损伤。优选的，所述的心肺损伤和/或血管损伤为肺动脉高压和/或右室肥厚。

本发明所述的药物组合物中包含作为活性成分的具有通式 I 的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，和药物辅料。

优选的，所述的药物辅料选自溶剂、乳化剂、增塑剂、崩解剂、填充剂、粘合剂、甜味剂或润滑剂中的一种或两种以上的组合。

本发明所述的溶剂选自水、二氯甲烷、羟丙基-β-环糊精、聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯、

丙酮或乙酸乙酯中的一种或两种以上的组合。优选的，所述的溶剂选自水、羟丙基- β -环糊精或聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯中的一种或两种以上的组合。

本发明所述的乳化剂选自聚乙二醇油酸酯、聚乙烯醇、甘油硬脂酸酯或吐温-80 中的一种或两种以上的组合。优选的，所述的乳化剂选自聚乙烯醇或吐温-80 中的一种或其组合。

本发明所述的增塑剂选自聚乙二醇、蓖麻油、甘油或山梨醇中的一种或两种以上的组合。优选的，所述的增塑剂选自甘油或山梨醇中的一种或其组合。

本发明所述的崩解剂选自交联聚维酮、羟甲基纤维素钠、甲基纤维素钠淀粉或低取代羟丙纤维素中的一种或两种以上的组合。优选的，所述的崩解剂选自交联聚维酮或低取代羟丙纤维素中的一种或其组合。

本发明所述的填充剂选自微晶纤维素、赤藓醇、山梨醇、甘露醇、预胶化淀粉、碳酸钙、蔗糖或乳糖中的一种或两种以上的组合。优选的，所述填充剂选自微晶纤维素、碳酸钙或赤藓醇中的一种或两种以上的组合。

本发明所述的粘合剂选自聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、羟丙基纤维素、明胶、瓜尔胶、羟甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、硅酸镁铝、乙基纤维素、羟乙基纤维素、预胶凝淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯醇、聚维酮、麦芽糊精或海藻酸钠中的一种或两种以上的组合。优选的，所述粘合剂选自预胶凝淀粉、羟甲基纤维素钠、麦芽糊精或聚乙烯吡咯烷酮中的一种或两种以上的组合。

本发明所述的甜味剂选自阿司帕坦、木糖醇、薄荷脑、薄荷香精、安塞蜜、甜菊糖苷、或三氯蔗糖中的一种或两种以上的组合。优选的，所述的甜味剂选自甜菊糖苷、三氯蔗糖或薄荷脑中的一种或两种以上的组合。

本发明所述的润滑剂选自滑石粉、氢化硬脂酸钙、十二烷基硫酸镁、硬脂酰醇富马酸钠、水合硅胶钠、氢化蓖麻油、硬脂酸锌、硬脂酸镁或中的一种或两种以上的组合。优选的，所述润滑剂选自硬脂酰醇富马酸钠、滑石粉、或氢化硬脂酸钙中的一种或两种以上的组合。

优选的，通过口服、静脉内或腹膜内的途径向体内施加药物组合物。

在本发明的具体实施方式中，通过口服的途径向体内施加药物组合物。

优选的，所述的药物组合物的剂型为口服液、丸剂、颗粒剂、片剂或胶囊中的一种或两种以上的组合。

本发明还进一步提供了一种含有通式 I 的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐的药物组合物的制备方法，包括 1) 将含有通式 I 的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐均匀分散到药物辅料中；2) 混合压制成片剂、颗粒剂、将颗粒装入胶囊壳中制成胶囊、热熔后滴加至冷凝液中制成滴丸。

本发明进一步提供了符合通式 I 的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐在制备 5500m 高原环境下保护大鼠心肺功能的药物组合物中的用途。

本发明所述的“烷基”表示直链或支链的饱和的碳氢基团，其可以是单取代（如-CH₂F）或多取代的（如-CF₃），可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。优选的，所述烷基为 C₁₋₂₀ 烷基。所述的 C₁₋₂₀ 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、2-乙基丁基、正戊基、异戊基、1-甲基戊基、1,3-二甲基丁基、正己基、1-甲基己基、正庚基、异庚基、1,1,3,3-四甲基丁基、1-甲基庚基、3-甲基庚基、正辛基、2-乙基己基、1,1,3-三甲基己基、1,1,3,3-四甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、1-甲基十一烷基、十二烷基、1,1,3,3,5,5-六甲基己基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基及二十烷基。进一步优选的，所述烷基为 C₁₋₆ 烷基，包括但不限于甲基(Me)，乙基(Et)，丙基(包括 *n*-丙基和异丙基)，丁基(包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基)，戊基(包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基)、己基。

本发明所述的“杂烷基”表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的，稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。所述的杂原子选自 B、O、N 或 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。进一步优选的，所述的杂原子团选自 -C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)- 或 -S(=O)N(H)-。所述的杂烷基包括但不限于 -OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、

-OCH₂(CH₃)₂、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、
-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂、
-CH₂-SCH₂-CH₃、-CH₂-CH₂、-S(=O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、
-CH₂-CH=N-OCH₃或-CH=CHN(CH₃)-CH₃。

本发明所述的“环”为被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂化炔基、芳基或杂芳基。所述的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。所述的“杂环”为包含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环，可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的（例如：芳香族），所述的杂原子或杂原子团包括碳、氢外的原子或原子团，例如：氧（O）、氮（N）、硫（S）、硅（Si）、锗（Ge）、铝（Al）、硼（B）、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-，以及任选被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

本发明所述的“杂环烷基”包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二恶烷基、二噻烷基、异恶唑烷基、异噻唑烷基、1,2-恶唑基、1,2-噻唑基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或氧杂环庚烷基。

本发明所述的“环烷基”包括任何稳定的环状或多环烃基，任何碳原子都是饱和的，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。所述的环烷基包括但不限于环丙基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷或[4.4.0]二环癸烷。

本发明所述的“杂芳基”可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基包括但不限于苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、恶唑基、苯基-恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、

2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基或 6-喹啉基，以及 1、2、3 或 4 个位点被取代基取代。

本发明所述的“异构体”可以为顺式异构体或反式异构体，(-)-对映体或(+)-对映体，(R)-对映体或(S)-对映体，非对应异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，或其外消旋混合物。

本发明所述的“活性成分”指化学实体，可以治疗目标紊乱、疾病或病症。

本发明所述的“和/或”包括择一列出的项目以及任何数量的项目组合。

本发明所述的“包括”是开放式的描述，含有所描述的指定成分或步骤，以及不会实质上影响的其他指定成分或步骤。

本发明所述的“任选”指随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

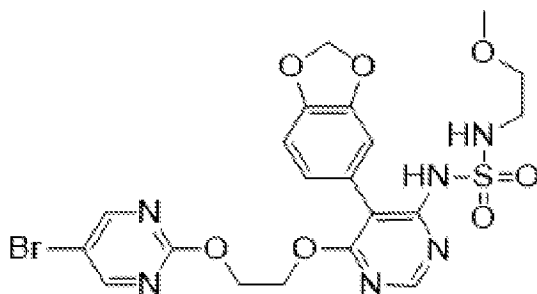
本发明所述的“治疗”表示在疾病已开始发展后减缓、中断、阻止、控制、停止、减轻、或逆转一种体征、症状、失调、病症、或疾病的进展或严重性，但不一定涉及所有疾病相关体征、症状、病症、或失调的完全消除。

本发明所述的“或其药学上可接受的盐”指由药学上可接受的无毒性的酸或碱制备而来的盐，其中的酸或碱包括无机酸或碱或有机酸或碱。所述的无机酸选自盐酸、氢溴酸、磷酸、氢碘酸或硫酸。所述的无机碱选自钙、镁、锂、钠、锌、铝或钾。所述的有机酸选自甲酸、羟基乙酸、丙酸、醋酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、顺丁烯二酸、谷氨酸、苯甲酸、硬脂酸、海藻酸、苯磺酸、葡萄糖醛酸、双羟萘酸或半乳糖醛酸。所述的有机碱选自二乙醇胺、胆碱、普鲁卡因、赖氨酸或 1,2-乙二胺。

具体实施方式

下面将结合本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅是本发明的部分实施例，而不是全部。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

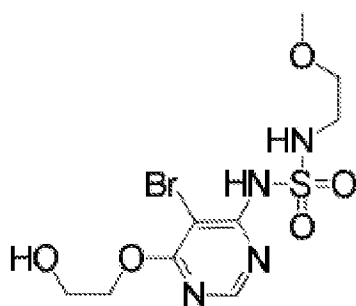
实施例 1



目标化合物

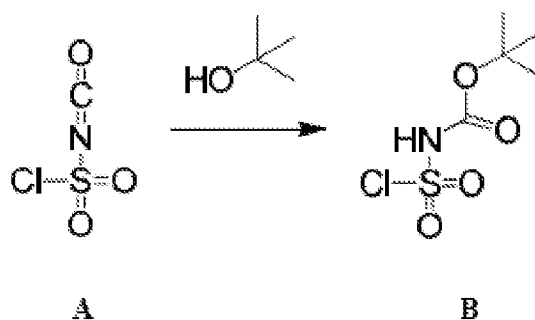
X 的制备步骤如下:

第一步: 合成化合物 F



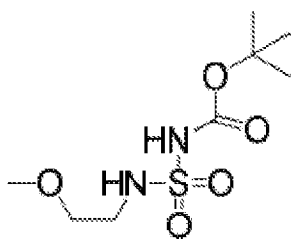
化合物 F

1) 室温下, 将化合物 A (30.00g, 211.97mmol, 18.40mL) 溶解于二氯甲烷 (200mL) 中, 随后冷却至 0°C, 缓慢加入叔丁醇 (15.71g, 211.97mmol, 20.40mL) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液 (滴加时间约 1 小时), 反应混合物升至室温并搅拌 1 小时。目标化合物 B (粗品) 保留在反应溶剂二氯甲烷中, 直接用于后续的反应。

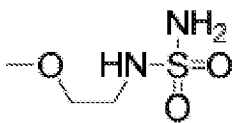


2) 室温下, 将化合物 2-甲氧基乙胺 (2.00g, 26.63mmol, 2.33mL) 和三乙胺 (5.39g, 53.26mmol, 7.38mL) 溶解于二氯甲烷 (100.00mL) 中, 随后反应混合物冷却至 0°C, 缓慢将化合物 B (26.63 mmol, 粗品) 的二氯甲烷溶液加入到上述反应液中 (滴加时间约 0.5

小时)，反应混合物升至室温并搅拌 15 小时。反应完毕后，减压除去溶剂，所得残余物加入水（100mL），用 1M 盐酸调节 pH 至 5，乙酸乙酯（100mL x3）萃取。合并有机相，用饱和食盐水（100 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂，得到目标化合物 **C**（白色固体，6.00g，收率：88.59%）。¹H NMR（400MHz，CDCl₃） δ ：7.37（s，1H）5.50（br s，1H）3.53（t，*J*=5.0 Hz，2H），3.40（s，3H），3.26（d，*J*=4.8Hz，2H）1.51（s，9H）。

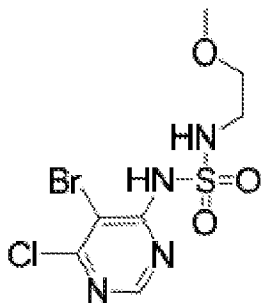
化合物 **C**

3) 室温下，将化合物 **C**（6.00g，23.59mmol）加入到水（100.00mL）中，反应混合物加热至 100°C 并搅拌 1 小时。反应完毕后，冷却至室温，用乙酸乙酯（100mL x 3）萃取。合并有机相，用饱和食盐水（100mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂，得到目标化合物 **D**（黄色固体，2.00 g，收率：54.99%）。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 5.52 (br s, 2H), 3.58–3.48 (m, 2H), 3.41–3.19 (m, 5H)。

化合物 **D**

4) 室温下，将化合物 **D**（1.12g，7.24mmol）和叔丁醇钾（2.22g，19.75mmol）加入到二甲亚砜（20.00mL）中，反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时，随后将 5-溴-4,6-二氯嘧啶（1.50g，6.58mmol）加入到上述反应液中，反应混合物在室温下继续搅拌 6 小时。反应完毕后，加入水（100mL），用 1M 稀盐酸调节 pH 至 6，乙酸乙酯（100 mL x 3）萃取。合并有机相，用饱和食盐水（100mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂，所得残余物经过柱层析分离（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=30/1，体积比），得到目标化合物 **E**

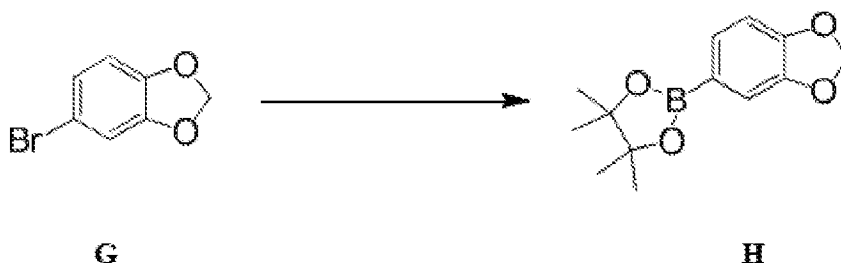
(黄色固体, 1.40g, 收率: 61.56%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.57 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 5.99 (br s, 1H), 3.36 (br d, $J=2.3$ Hz, 2H), 3.32–3.20 (m, 5H)。



化合物 E

5) 室温下, 将叔丁醇钾 (1.36g, 12.15mmol) 加入到乙二醇 (22.20g, 357.66mmol, 20.00mL) 中, 反应混合物加热至 40°C 并搅拌 0.5 小时, 随后将化合物 E (1.40g, 4.05mmol) 的乙二醇二甲醚 (10.00mL) 溶液加入到上述溶液中, 反应混合物加热至 110°C 并继续搅拌 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (50mL), 用 1M 稀盐酸调节 pH 至 3, 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, 体积比), 得到目标化合物 F (黄色固体, 1.20g, 收率: 76.63%)。MS-ESI m/z : 370.8 [M+H]⁺, 372.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.39 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 6.03–5.94 (m, 1H), 4.65–4.54 (m, 2H), 3.99 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.33–3.19 (m, 5H), 2.39 (t, $J=5.3$ Hz, 1H)。

第二步: 合成化合物 H



室温下, 将化合物 G (3.00g, 14.92mmol)、联硼酸嘧啶醇酯 (7.58g, 29.84mmol) 和醋酸钾 (4.39g, 44.76mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (30.00mL) 中, 随后加入[1,1'-双(二

苯基膦)二茂铁]二氯化钼 (3.28g, 4.48mmol)，在氮气保护下反应混合物加热至 80°C 并搅拌 16 小时。反应完毕后，冷却至室温，过滤，滤液减压除去溶剂，所得残余物加入水 (30mL)，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压除去溶剂，所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/0–100/1，体积比)，得到目标化合物 **H**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.38 (dd, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 1.35 (s, 12H)。

第三步：合成化合物 **I**

室温下，将化合物 **F** (300.00mg)、化合物 **H** (419.04mg) 和磷酸钾 (537.83mg, 2.53mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (20.00mL) 中，随后加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钼 (185.39mg, 253.37μmol)，在氮气保护下反应混合物加热至 80°C 并搅拌 16 小时。反应完毕后，冷却至室温，加入水 (100mL)，用乙酸乙酯 (20 mL × 1) 萃取，有机相丢弃。水相用 3M 稀盐酸调节 pH 至 5–6，乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂，所得残留物经过制备层析板分离 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/2，体积比)，得到化合物 **I**。

第四步：合成化合物 **X**

室温下，将钠氢 (145.30 mg, 3.63 mmol, 纯度：60%) 加入到无水四氢呋喃 (20 mL) 中，随后分别加入化合物 **I** (180.00 mg, 454.06 μmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 溶液和 5-溴-2-氯嘧啶 (175.66 mg, 908.13μmol) 的无水四氢呋喃 (1mL) 溶液，在氮气保护下反应混合物加热至 70°C 并搅拌 2 小时。反应完毕后，冷却至室温，加入饱和氯化铵溶液 (30 mL)，用 1M 稀盐酸调节 pH 至 4–5，乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂，所得残留物经制备 HPLC 分离得到目标化合物 **X**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.49 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.79 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.68–6.43 (m, 2H), 6.02–5.91 (m, 3H), 4.71–4.61 (m, 2H), 4.60–4.52 (m, 2H), 3.42 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.13–3.01 (m, 2H)。LCMS 数据：MS-ESI *m/z*: 569.0 [M+H]⁺, 571.0 [M+H+2]⁺。

实施例 2

一、材料与方法

1、实验动物及饲养：

健康 SD 大鼠 40 只，雄性，体重 180-220g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，SPF 级，许可证号：SCXK(京)2016-0006。低压氧舱饲养，定时给予全价营养饲料喂食，温度 22-25℃，湿度 30%-50%。

2、试剂与样品组别

SC0062 为本发明实施例 1 制备的化合物 X；

solutol 购于北京泰泽嘉业科技发展有限公司；

HP- β -CD 购于 solaxbio，25mg 装，CAS：128446-35-5；

溶剂配置：5%DMSO+95%(10%HP- β -CD 的生理盐水) pH=9。

组别：

空白对照组：常压常氧饲养

模型组：低压低氧舱灌胃溶剂

试验组 A：低压低氧舱灌胃 sc0062 (15mg/kg) + 溶剂

试验组 B：低压低氧舱灌胃 sc0062 (30mg/kg) + 溶剂

3、仪器

多因素复合环境模拟医学科学实验舱（型号 DYC-3285，北京军事医学科学院仪器中心）；

小动物呼吸机（kent scientific，美国）；

多功能生理仪（Millar，美国）；

全自动动物血液细胞分析仪（迈瑞公司）；

小动物超声（Visual Sonics Inc，加拿大）。

4、实验设计与过程：

将 40 只大鼠随机分为 4 组，每组 10 只，其中 3 组置于低压低氧舱中，调节氧舱压力

至 380mmHg，模拟海拔 5500 米的高原环境，每天打开低压低氧舱 1 小时，以便给动物添加食物和水及给予相应的药物处理，同时保持大鼠所处的环境 12:12 小时昼夜交替。3 组大鼠在缺氧 14 天后分别灌胃给予溶剂（模型组）、sc0062（15mg/kg）+溶剂（试验组 A）、sc0062（30mg/kg）+溶剂（试验组 B），并持续 14 天。第四组（空白对照组）大鼠放在同一房间中常压常氧环境下饲养。

5、指标检测方法

3%的戊巴比妥钠，0.2mL/100g 腹腔注射麻醉大鼠，行超声检测，记录超声数据如下：PAT/PET（肺动脉血流加速时间/右室射血前期）；右室射血分数 EF；右室缩短分数 FS；三尖瓣收缩期位移 TAPSE。将麻醉好的大鼠仰卧位固定于手术台上，气管切管，连接呼吸机，开胸，暴露心脏。导管插入右心室，记录右心室收缩压。再缓慢向前推进，可经右心室流出道到达肺动脉，观察监视器的压力波形，并记录平均肺动脉压 mPAP。取血并处死大鼠。取出心脏及肺组织，去除心房组织及大动脉根部，分离左右心室，在 PBS 冲洗净血迹，滤纸吸干水分，分别称取右心室（RV）、左心室及房室膈（LV+IS）的重量。按公式计算如下：右心室肥厚指数=RV/(LV+IS)。

6、统计学方法

所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较为单因素方差分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义，采用 SPSS 22.0 软件包进行统计学处理。

二、实验结果

1、对大鼠心脏超声的影响

低压低氧舱内模型组（溶剂组）右室功能明显降低，与空白对照组相比有明显差异。EF 值，FS 值，TAPSE 值显著降低（ $p < 0.01$ ），PAT/PET 值降低，均具有统计学差异（ $p < 0.05$ ）。与模型组相比，试验组 A 及试验组 B 的 EF 值、FS 值显著改善，TAPSE 值、PAT/PET 值明显回升，具体数据见表 1。

表 1 对各组大鼠心脏超声后，参数 EF、FS、TAPSE 及 PAT/PET 的变化

组别	右室 EF	右室 FS	PAT/PET	TAPSE
空白对照组	80.61±6.65	48.3±6.96	0.39±0.08	3.05±0.71
模型组	50.51±13.51	25.13±8.28	0.35±0.05	1.66±0.31
A: sc0062 (15mg/kg)	67.25±13.01	37.02±10.63	0.39±0.07	2.05±0.29
B: sc0062 (30mg/kg)	71.32±9.35	39.76±7.24	0.40±0.07	1.93±0.44

2、对大鼠血流动力学的影响

低压低氧舱内模型组（溶剂组）肺动脉平均压明显升高，与空白对照组相比有显著差异（ $p<0.01$ ）。SC0062 治疗组（试验组 A 及 B）与模型组相比，肺动脉平均压显著升高（ $p<0.01$ ），具体数据见表 2。

表 2 本发明实施例 1 制备的化合物对模型大鼠肺动脉高压的影响

组别	mPVP
空白对照组	14.35±3.41
模型组	36.63±3.03
试验组 A: sc0062 (15mg/kg)	31.39±3.90
试验组 B: sc0062 (30mg/kg)	26.91±4.35

3、对大鼠右室肥厚的影响

低压低氧舱内模型组（溶剂组）右室肥厚指数明显升高，与空白对照组相比有显著差异（ $p<0.01$ ），SC0062 组（试验组 A 及 B）与模型组相比，右室肥厚指数降低，有统计学差异（ $p<0.05$ ），具体数据见表 3。

表 3 各组大鼠右室肥厚指数变化情况

组别	RV	全心	RV/(LV+IS)
空白对照组	0.27±0.02	1.22±0.08	0.28±0.04

模型组	0.57±0.81	1.38±0.20	0.71±0.15
试验组 A: sc0062 (15mg/kg)	0.56±0.09	1.47±0.24	0.38±0.02
试验组 B: sc0062 (30mg/kg)	0.48±0.11	1.30±0.21	0.36±0.02

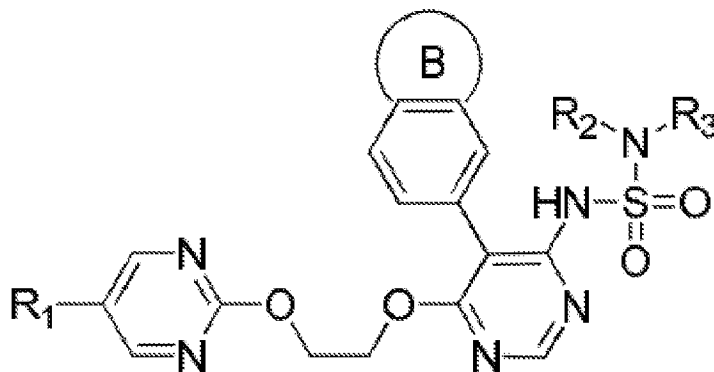
综上所述,本发明所述的化合物对高原低压低氧环境下产生的高原病具有治疗和/或预防的作用,尤其对于高原低压、低氧环境下的心肺具有极强的保护作用,可以开发成高原病的防治药物。

以上详细描述了本发明的优选实施方式,但是,本发明并不限于上述实施方式中的具体细节,在本发明的技术构思范围内,可以对本发明的技术方案进行多种简单变型,这些简单变型均属于本发明的保护范围。

另外需要说明的是,在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征,在不矛盾的情况下,可以通过任何合适的方式进行组合,为了避免不必要的重复,本发明对各种可能的组合方式不再另行说明。

权 利 要 求 书

1、符合通式 I 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗或预防高原病的药物组合物中的用途；



通式 I,

其中,

R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH_2 ;

R_2 选自 H 或 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选的被 1、2 或 3 个 X 取代;

R_3 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基和 $-C_{1-3}$ 烷基-3~7 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-3~7 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 X 取代;

或者, R_2 与 R_3 连接形成一个任选被 1、2 或 3 个 X 取代的 3-8 元环;

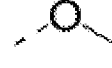
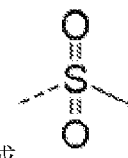
环 B 选自 3~7 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基, 所述 3~7 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 X 取代;

X 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 X' 取代;

X' 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、Me、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 和 Et;

所述 C_{1-6} 杂烷基、3~7 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 N、-O-、-S-、-NH-、-S(=O)₂-或-S(=O)-的杂原子或杂原子团。

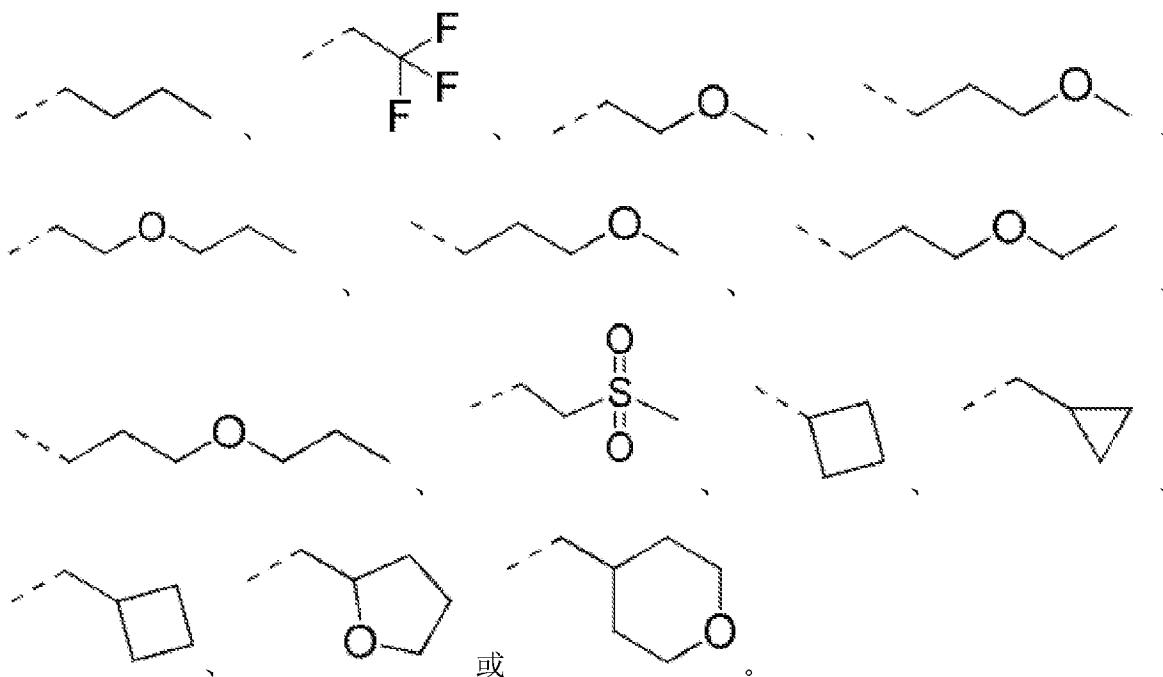
2、根据权利要求 1 所述的用途, 其特征在于, 所述的 X 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、

NH₂、CN、Me、CH₂F、CHF₂、CF₃、Et、、、或 。

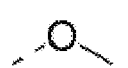
3、根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述环 B 选自四氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3-二氧戊环基、吡咯烷基、噻唑基、吡唑基或咪唑基，所述四氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3-二氧戊环基、吡咯烷基、噻唑基、吡唑基或咪唑基任选被 1、2 或 3 个 X 取代。

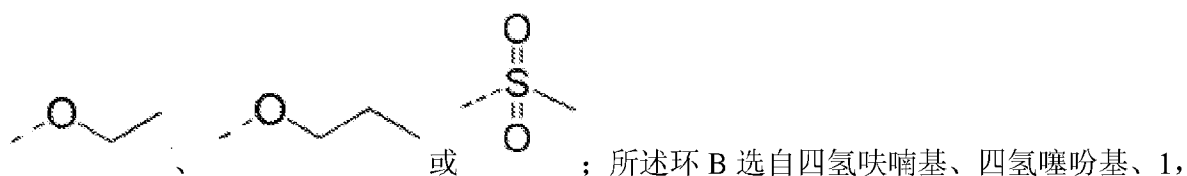
4、根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述的 R₂ 选自 H 或 Me。

5、根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述的 R₃ 选自 H、Me、Et、、

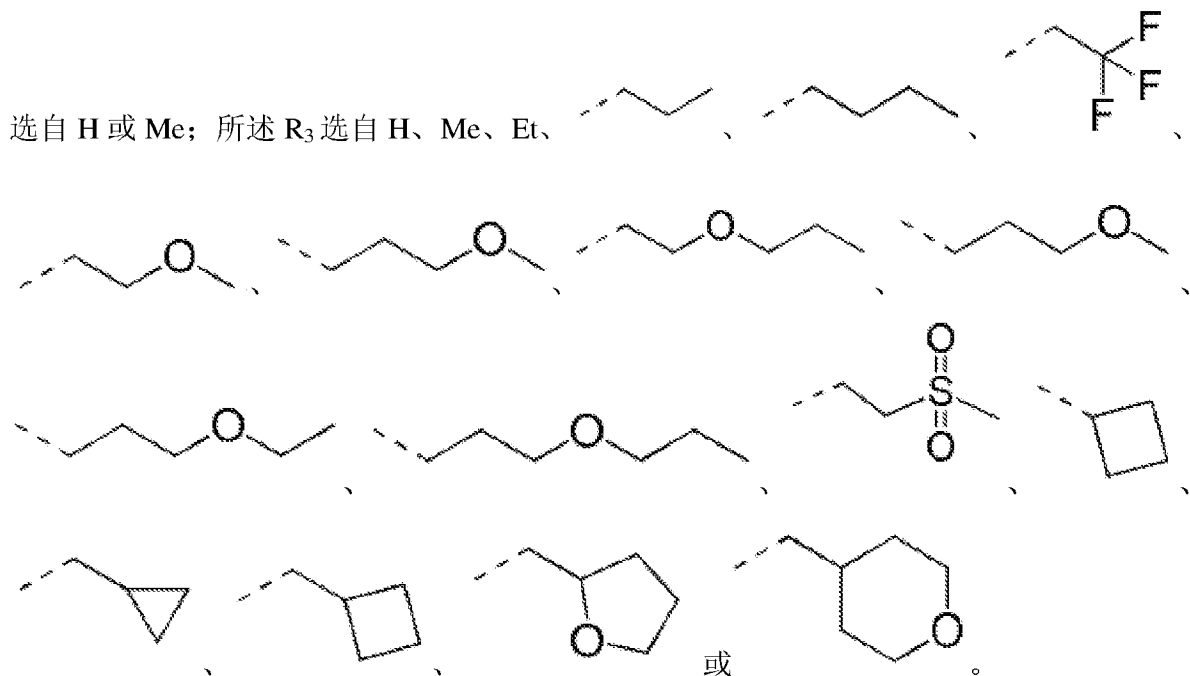


6、根据权利要求 1-3 任一所述的用途，其特征在于，所述 R₂ 与 R₃ 连接形成一个 6-8 元杂环烷基，所述得到 6-8 元杂环烷基任选的被 1、2、3 个 X 取代。

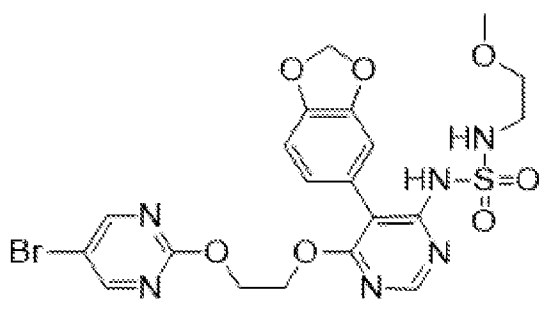
7、根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述 R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH₂；所述 X 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CH₂F、CHF₂、CF₃、Et、、



3-二氧戊环基、吡咯烷基、噻唑基、吡唑基或咪唑基，所述四氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3-二氧戊环基、吡咯烷基、噻唑基、吡唑基或咪唑基任选被 1、2 或 3 个 X 取代；所述 R₂



8、根据权利要求 1-7 任一所述的用途，其特征在于，所述的通式 I 所示化合物为 SC0062，所述的 SC0062 的结构式为：



9、根据权利要求 1-8 任一所述的用途，其特征在于，所述的高原病选自在高原环境下产生的急性高原病和慢性高原病。

10、根据权利要求 9 所述的用途，其特征在于，所述的急性高原病选自高原昏迷、高原脑水肿、高原肺水肿或脑、肺异常症状同时存在的混合型疾病；和/或所述的慢性高原病选自高原心脏病、高原红细胞增多症、高原高血压、高原低血压或心脏病、红细胞增多症

同时存在的混合型疾病。

11、根据权利要求 1-8 任一所述的用途，其特征在于，所述的药物组合物中包含作为活性成分的具有通式 I 的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，和药物辅料。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/090109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; C07D 491/107(2006.01)i; A61P 39/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 9/12(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 405; C07D 471; C07D 417; A61K 31; C07D 491; A61P 39; A61P 11; A61P 9

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

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

CNABS; SIPOABS; DWPI; CNTXT; EPTXT; USTXT; WOTXT; CNKI; ISI Web of Science; STN: 解放军总医院, 智康弘仁, 磺酰胺, 嘧啶, 乙氧, 内皮素, 抑制, 拮抗, 血压, 高压, 缩血管, 高原, 海拔, 低压, 缺氧, pyrimidin?, pyrimidyl, sulfamid?, sulfonamid?, sulfamic, ETA, endothelin, antagonist, hypertension, altitud?, mountain?, anoxia, Hypobaric, hypoxia, 通式I结构检索, structural search for formula I

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 109232546 A (CHINESE PLA GENERAL HOSPITAL ET AL.) 18 January 2019 (2019-01-18) claims 1-11	1-11
A	CN 1524079 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.) 25 August 2004 (2004-08-25) claims 1-4, 7, and 9-19, and description, page 14, line 24 to page 15, line 3	1-11
A	CN 1711248 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.) 21 December 2005 (2005-12-21) entire document	1-11
A	NEUMANNA, T. et al. "Retinal Vessel Regulation at High Altitudes I" <i>Clinical Hemorheology and Microcirculation</i> , Vol. 63, No. 3, 12 September 2016 (2016-09-12), ISSN: 1386-0291, pp. 281-292	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2019

Date of mailing of the international search report

21 August 2019

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

International application No.

PCT/CN2019/090109

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BETGE, S. et al. "Influence of Macitentan on the Vascular Tone and Recruitment of Capillaries under Hypobaric Hypoxia in High Altitude" <i>European Heart Journal</i> , Vol. 38, No. Suppl_1, 29 August 2017 (2017-08-29), ISSN: 1522-9645, p. 279	1-11
A	MODESTI, P. A. et al. "Role of Endothelin-1 in Exposure to High Altitude Acute Mountain Sickness and Endothelin-1 (ACME-1) Study" <i>Circulation</i> , Vol. 114, No. 13, 26 September 2006 (2006-09-26), ISSN: 1524-4539, pp. 1410-1416	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/090109

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109232546	A	18 January 2019	None			
CN	1524079	A	25 August 2004	KR	20030066713	A	09 August 2003
				EP	1693372	A1	23 August 2006
				AR	035610	A1	16 June 2004
				US	7285549	B2	23 October 2007
				DK	1345920	T3	14 August 2006
				MX	PA03004780	A	21 May 2004
				US	2004077670	A1	22 April 2004
				NO	20032699	L	13 June 2003
				IL	155805	A	11 February 2009
				NO	20032699	A	13 June 2003
				JP	4245130	B2	25 March 2009
				EP	1345920	B1	12 April 2006
				AU	2002227984	B8	04 January 2007
				NL	300672	I2	11 October 2016
				MY	129150	A	30 March 2007
				ES	2260318	T3	01 November 2006
				CN	100432070	C	12 November 2008
				IL	155805	D0	23 December 2003
				HU	0301654	A3	28 August 2007
				AU	2002227984	A1	16 July 2002
				US	7094781	B2	22 August 2006
				US	2006178365	A1	10 August 2006
				DE	60118782	T2	25 January 2007
				HU	0301654	A2	28 March 2007
				CA	2431675	C	08 November 2011
				PT	1345920	T	31 August 2006
				JP	2004517855	A	17 June 2004
				NZ	525614	A	24 March 2005
				LU	92381	I2	28 April 2014
				BR	0116237	A	30 September 2003
				AT	323079	T	15 April 2006
				BR	PI0116237	B1	09 August 2016
				NO	2014014	I2	31 August 2015
				HU	229403	B1	30 December 2013
				AU	2002227984	B2	07 December 2006
				CA	2431675	A1	11 July 2002
				NO	20032699	D0	13 June 2003
				DE	60118782	D1	24 May 2006
				NO	324952	B1	14 January 2008
				WO	02053557	A1	11 July 2002
				PT	1345920	E	31 August 2006
				EP	1345920	A1	24 September 2003
				MX	238530	B	07 July 2006
				PH	1200102560	B1	19 October 2007
				MX	2003004780	A1	01 June 2004
				KR	819668	B1	04 April 2008
				ZA	200303695	A	27 October 2004
CN	1711248	A	21 December 2005	NO	20052520	A	27 June 2005
				MX	PA05005793	A	16 August 2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/090109

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2007167472 A1	19 July 2007
		AU 2003285321 A1	23 June 2004
		AT 423103 T	15 March 2009
		KR 101063042 B1	07 September 2011
		EP 1569914 B1	18 February 2009
		ES 2320649 T3	27 May 2009
		NO 20052520 D0	25 May 2005
		AU 2003285321 B2	08 April 2010
		RU 2329255 C2	20 July 2008
		JP 4769460 B2	07 September 2011
		CN 100379730 C	09 April 2008
		IL 168836 A	30 December 2010
		CA 2507334 C	07 May 2013
		JP 2006509775 A	23 March 2006
		KR 20050086625 A	30 August 2005
		RU 2005120769 A	27 February 2006
		DE 60326263 D1	02 April 2009
		CA 2507334 A1	17 June 2004
		WO 2004050640 A1	17 June 2004
		ZA 200505109 A	25 April 2007
		EP 1569914 A1	07 September 2005
		NO 20052520 L	27 June 2005
		US 7452896 B2	18 November 2008
		KR 819668 B1	04 April 2008
		MX 2003004780 A1	01 June 2004
		MX 238530 B	07 July 2006
		PH 1200102560 B1	19 October 2007
		IN 200501454 P4	25 April 2008
		IN 231312 B	27 March 2009
		MX 262265 B	18 November 2008
		TW I303245 B	21 November 2008
		MX 2005005793 A1	01 August 2005
		BR 200316724 A	18 October 2005
		NZ 540937 A	27 June 2008

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/090109

A. 主题的分类

C07D 405/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i;
C07D 491/107(2006.01)i; A61P 39/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P
9/12(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D 405; C07D 471; C07D 417; A61K 31; C07D 491; A61P 39; A61P 11; A61P 9

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS;SIPOABS;DWPI;CNTXT;EPTXT;USTXT;WOTXT;CNKI;ISI_Web of Science;STN: 解放军总医院, 智康弘仁, 磺酰胺, 嘧啶, 乙氧, 内皮素, 抑制, 拮抗, 血压, 高压, 缩血管, 高原, 海拔, 低压, 缺氧, pyrimidin?, pyrimidyl, sulfamid?, sulfonamid?, sulfamic, ETA, endothelin, antagonist, hypertension, altitud?, mountain?, anoxia, Hypobaric, hypoxia, 通式I结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 109232546 A (中国人民解放军总医院 等) 2019年 1月 18日 (2019 - 01 - 18) 权利要求1-11	1-11
A	CN 1524079 A (埃科特莱茵药品有限公司) 2004年 8月 25日 (2004 - 08 - 25) 权利要求1-4、7和9-19, 说明书第14页第24行至第15页第3行	1-11
A	CN 1711248 A (埃科特莱茵药品有限公司) 2005年 12月 21日 (2005 - 12 - 21) 全文	1-11
A	NEUMANNA, T. 等. "Retinal Vessel Regulation at High Altitudes1" Clinical Hemorheology and Microcirculation, 第63卷, 第3期, 2016年 9月 12日 (2016 - 09 - 12), ISSN: 1386-0291, 第281-292页	1-11

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 7月 24日

国际检索报告邮寄日期

2019年 8月 21日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

潘晓娇

电话号码 (86-512)88996510

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	BETGE, S. 等. "Influence of Macitentan on the Vascular Tone and Recruitment of Capillaries under Hypobaric Hypoxia in High Altitude" European Heart Journal, 第38卷, 第Suppl_1期, 2017年 8月 29日 (2017 - 08 - 29), ISSN: 1522-9645, 第279页	1-11
A	MODESTI, P.A. 等. "Role of Endothelin-1 in Exposure to High Altitude Acute Mountain Sickness and Endothelin-1 (ACME-1) Study" Circulation, 第114卷, 第13期, 2006年 9月 26日 (2006 - 09 - 26), ISSN: 1524-4539, 第1410-1416页	1-11

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/090109

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	109232546	A	2019年 1月 18日	无			
CN	1524079	A	2004年 8月 25日	KR	20030066713	A	2003年 8月 9日
				EP	1693372	A1	2006年 8月 23日
				AR	035610	A1	2004年 6月 16日
				US	7285549	B2	2007年 10月 23日
				DK	1345920	T3	2006年 8月 14日
				MX	PA03004780	A	2004年 5月 21日
				US	2004077670	A1	2004年 4月 22日
				NO	20032699	L	2003年 6月 13日
				IL	155805	A	2009年 2月 11日
				NO	20032699	A	2003年 6月 13日
				JP	4245130	B2	2009年 3月 25日
				EP	1345920	B1	2006年 4月 12日
				AU	2002227984	B8	2007年 1月 4日
				NL	300672	I2	2016年 10月 11日
				MY	129150	A	2007年 3月 30日
				ES	2260318	T3	2006年 11月 1日
				CN	100432070	C	2008年 11月 12日
				IL	155805	D0	2003年 12月 23日
				HU	0301654	A3	2007年 8月 28日
				AU	2002227984	A1	2002年 7月 16日
				US	7094781	B2	2006年 8月 22日
				US	2006178365	A1	2006年 8月 10日
				DE	60118782	T2	2007年 1月 25日
				HU	0301654	A2	2007年 3月 28日
				CA	2431675	C	2011年 11月 8日
				PT	1345920	T	2006年 8月 31日
				JP	2004517855	A	2004年 6月 17日
				NZ	525614	A	2005年 3月 24日
				LU	92381	I2	2014年 4月 28日
				BR	0116237	A	2003年 9月 30日
				AT	323079	T	2006年 4月 15日
				BR	PI0116237	B1	2016年 8月 9日
				NO	2014014	I2	2015年 8月 31日
				HU	229403	B1	2013年 12月 30日
				AU	2002227984	B2	2006年 12月 7日
				CA	2431675	A1	2002年 7月 11日
				NO	20032699	D0	2003年 6月 13日
				DE	60118782	D1	2006年 5月 24日
				NO	324952	B1	2008年 1月 14日
				WO	02053557	A1	2002年 7月 11日
				PT	1345920	E	2006年 8月 31日
				EP	1345920	A1	2003年 9月 24日
				MX	238530	B	2006年 7月 7日
				PH	1200102560	B1	2007年 10月 19日
				MX	2003004780	A1	2004年 6月 1日
				KR	819668	B1	2008年 4月 4日
				ZA	200303695	A	2004年 10月 27日
CN	1711248	A	2005年 12月 21日	NO	20052520	A	2005年 6月 27日
				MX	PA05005793	A	2005年 8月 16日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/090109

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)
		US 2007167472 A1	2007年 7月 19日
		AU 2003285321 A1	2004年 6月 23日
		AT 423103 T	2009年 3月 15日
		KR 101063042 B1	2011年 9月 7日
		EP 1569914 B1	2009年 2月 18日
		ES 2320649 T3	2009年 5月 27日
		NO 20052520 D0	2005年 5月 25日
		AU 2003285321 B2	2010年 4月 8日
		RU 2329255 C2	2008年 7月 20日
		JP 4769460 B2	2011年 9月 7日
		CN 100379730 C	2008年 4月 9日
		IL 168836 A	2010年 12月 30日
		CA 2507334 C	2013年 5月 7日
		JP 2006509775 A	2006年 3月 23日
		KR 20050086625 A	2005年 8月 30日
		RU 2005120769 A	2006年 2月 27日
		DE 60326263 D1	2009年 4月 2日
		CA 2507334 A1	2004年 6月 17日
		WO 2004050640 A1	2004年 6月 17日
		ZA 200505109 A	2007年 4月 25日
		EP 1569914 A1	2005年 9月 7日
		NO 20052520 L	2005年 6月 27日
		US 7452896 B2	2008年 11月 18日
		KR 819668 B1	2008年 4月 4日
		MX 2003004780 A1	2004年 6月 1日
		MX 238530 B	2006年 7月 7日
		PH 1200102560 B1	2007年 10月 19日
		IN 200501454 P4	2008年 4月 25日
		IN 231312 B	2009年 3月 27日
		MX 262265 B	2008年 11月 18日
		TW I303245 B	2008年 11月 21日
		MX 2005005793 A1	2005年 8月 1日
		BR 200316724 A	2005年 10月 18日
		NZ 540937 A	2008年 6月 27日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)