



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116368139 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 30

(21) 申请号 202180063953.0

(22) 申请日 2021.08.14

(30) 优先权数据

63/066012 2020.08.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/046054 2021.08.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/036297 EN 2022.02.17

(71) 申请人 赛特温治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 H·帕乔赫什 J·马尔卡希

D·蒙特莱昂内 X·周

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 初明明 彭昶

(51) Int.Cl.

C07D 487/14 (2006.01)

权利要求书21页 说明书134页 附图3页

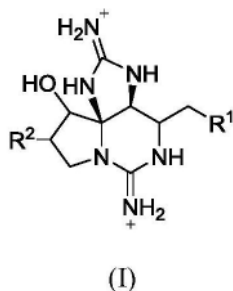
(54) 发明名称

用于治疗疼痛的NAV1.7的非水合酮类抑制剂

(57) 摘要

本发明提供了化合物,包含所述化合物的药物组合物,制备所述化合物的方法,以及使用所述化合物和组合物治疗与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法,其中所述化合物为11, 13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物。

1. 式(I)所示化合物:



其中,

R^1 是 $-NR^{3a}R^3$ 、 $-NR^4C(O)R^{4a}$ 、 $-CH_2NR^4C(O)R^{4a}$ 、杂芳基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH_3^+$ 、 $-CH_2CH_2NH_3^+$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5a}$ 、 $-CH_2NR^5S(O)_2R^{5a}$ 、 $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-CH_2NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-NR^8C(O)OR^{8a}$ 、或 $-CH_2NR^8C(O)OR^{8a}$;

R^2 是 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^{7a}$ 、或 $-NR^7C(O)OR^{7a}$;

R^3 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{3a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{4a} 是 H; C_{1-6} 烷基; 卤代 C_{1-6} 烷基; 氨基- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基; 二 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基; 环烷基, 所述环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 环烷基烷基, 所述环烷基烷基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 芳基, 所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 芳烷基, 其中所述芳基部分任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 杂芳基, 所述杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 杂芳烷基, 其中所述杂芳基部分任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 杂环基, 所述杂环基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 或杂环基烷基, 其中所述杂环基部分任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代;

所述 1、2、3 或 4 个 R^{4b} , 当存在时, 各自独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基; 或

2 个 R^{4b} 基团, 当位于同一碳原子上时, 一起形成氧代基团, 和另外 2 个 R^{4b} , 当存在时, 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基; 或

一对两个 R^{4b} 基团存在于一个碳原子上, 第二对两个 R^{4b} 基团存在于另一个碳原子上, 和每对 R^{4b} 各自一起形成氧代基团;

R^5 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{5a} 是杂环烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、或二 C_{1-6} 烷基氨基;

R^6 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{6a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{6b} 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或环烷基;

R^8 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{8a} 是 H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、或苯基;

R^7 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或联苯基,所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和

各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、-C(O) (杂环烷基)、苯基、或氰基;其中芳氧基和芳基- C_{1-6} 烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;或

其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。

2. 根据权利要求1所述的化合物,

其中

R^1 是 $-NR^{3a}R^3$ 、 $-NR^4C(O)R^{4a}$ 、 $-CH_2NR^4C(O)R^{4a}$ 、杂芳基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH_3^+$ 、 $-CH_2CH_2NH_3^+$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5a}$ 、 $-CH_2NR^5S(O)_2R^{5a}$ 、 $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-CH_2NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-NR^8C(O)OR^{8a}$ 、或 $-CH_2NR^8C(O)OR^{8a}$;

R^2 是 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^{7a}$ 、或 $-NR^7C(O)OR^{7a}$;

R^3 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{3a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^4 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{4a} 是H; C_{1-6} 烷基; 卤代 C_{1-6} 烷基; 氨基- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷基氨基; 二 C_{1-6} 烷基氨基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基; 环烷基; 环烷基烷基; 芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 芳烷基,其中所述芳基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 杂环烷基,所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 杂芳烷基,其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 或杂环基烷基,其中所述杂环基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;

各 R^{4b} ,当存在时,分别独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、或苯基;

R^5 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{5a} 是杂环烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、或二 C_{1-6} 烷基氨基;

R^6 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{6a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{6b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或环烷基;

R^8 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{8a} 是H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、或苯基;

R^7 是H或 C_{1-6} 烷基;

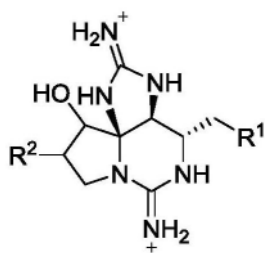
R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或联苯基,所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和

各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基

基、-C(0) (杂环烷基)、苯基、或氰基；其中芳氧基和芳基-C₁₋₆烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自C₁₋₆烷基、卤素、和卤代C₁₋₆烷基的基团取代；或

其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。

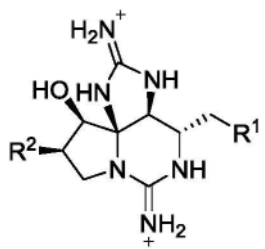
3. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中所述化合物具有式 (P-Ia) 所示结构：



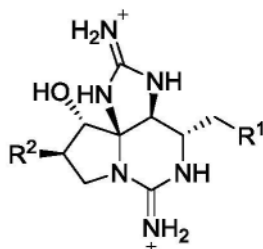
(P-Ia);

或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物，其中所述化合物具有式 (P-Ib-1) 或 (P-Ib-2) 所示结构：



(P-Ib-1);



(P-Ib-2);

或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物，其中R¹是-NR^{3a}R³或-NR⁴C(0)R^{4a}。

6. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物，其中R¹是-NR⁴C(0)R^{4a}。

7. 根据权利要求1-6任一项所述的化合物，其中R⁴是H。

8. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物，其中R^{4a}是芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；或杂芳烷基，所述杂芳烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代。

9. 根据权利要求1-8任一项所述的化合物，其中R^{4a}是杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代。

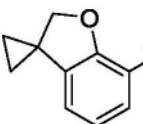
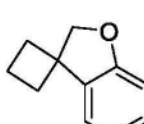
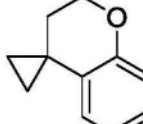
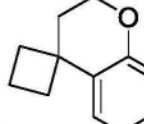
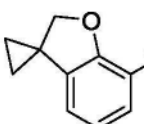
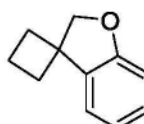
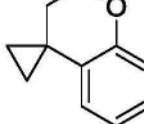
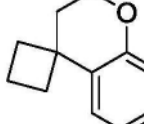
10. 根据权利要求1-9任一项所述的化合物，其中R^{4a}是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、或哒嗪基(praziny), 其中R^{4a}任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代。

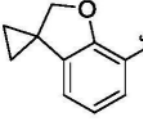
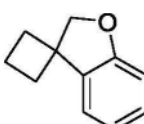
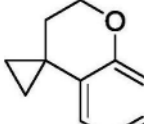
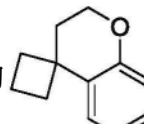
11. 根据权利要求1-10任一项所述的化合物，其中R^{4a}是未取代的杂芳基。

12. 根据权利要求1-8任一项所述的化合物，其中R^{4a}是芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代。

13. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物，其中R^{4a}是H。

14. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物,其中 R^{4a} 是 C_{1-6} 烷基。
15. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物,其中 R^{4a} 是卤代 C_{1-6} 烷基。
16. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物,其中 R^{4a} 是氨基- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基;或二 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基。
17. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物,其中 R^{4a} 是 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基。
18. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物,其中 R^{4a} 是环烷基,所述环烷基任选地被1或2个 R^{4b} 基团取代。
19. 根据权利要求18所述的化合物,其中存在一个 R^{4b} 并且为杂芳基。
20. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物,其中 R^{4a} 是未取代的环烷基烷基。
21. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物,其中 R^{4a} 是芳烷基,其中所述芳基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 取代。
22. 根据权利要求1-8任一项所述的化合物,其中 R^{4a} 是杂芳烷基,其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代。
23. 根据权利要求1-10、12、18和21-22任一项所述的化合物,其中各 R^{4b} ,当存在时,分别独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 烷氧基。
24. 根据权利要求1-10、12、18和21-22任一项所述的化合物,其中各 R^{4b} ,当存在时,分别独立地为 C_{1-6} 烷基或羟基。
25. 根据权利要求1-10、12、18和21-24任一项所述的化合物,其中存在一个 R^{4b} 。
26. 根据权利要求1-10、12、18和21-24任一项所述的化合物,其中存在两个 R^{4b} 。
27. 根据权利要求8-10和22任一项所述的化合物,其中所述1、2、3或4个 R^{4b} ,当存在时,各自独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基。
28. 根据权利要求8-10和22任一项所述的化合物,其中一对两个 R^{4b} 基团存在于一个碳原子上,第二对两个 R^{4b} 基团存在于另一个碳原子上,和每对 R^{4b} 各自一起形成氧代基团。
29. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物,其中 R^1 是 $-NR^{3a}R^3$ 。
30. 根据权利要求1-4和29任一项所述的化合物,其中 R^{3a} 和 R^3 两者均为 C_{1-6} 烷基;或 R^{3a} 和 R^3 两者均为H。
31. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物,其中 R^1 是 $-NR^5S(O)_2R^{5a}$ 。
32. 根据权利要求1-4和31任一项所述的化合物,其中 R^5 是H。
33. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物,其中 R^1 是 $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 。
34. 根据权利要求1-4和33任一项所述的化合物,其中 R^6 是H。
35. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物,其中 R^1 是 $-NR^8C(O)OR^{8a}$ 。
36. 根据权利要求1-4和35任一项所述的化合物,其中 R^8 是H。
37. 根据权利要求1-36任一项所述的化合物,其中 R^7 是H。
38. 根据权利要求1-37任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 是杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代。
39. 根据权利要求1-38任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 中的所述杂环基是苯并-1,4-二氧杂环己基(benzo-1,4-dioxanyl)、苯并二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并二氢吡

喃基、、、、或  所述苯并-1,4-二氧杂环己基、苯并二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、、、 和  各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、和苯基的基团取代。

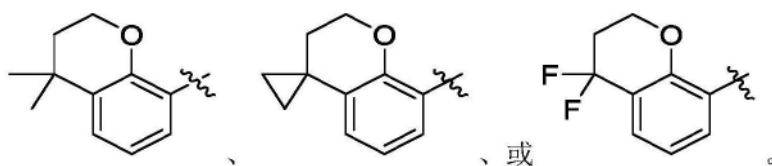
40. 根据权利要求1-38任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 是未取代的  未取代的  未取代的  或未取代的 。

41. 根据权利要求1-38任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 中的所述杂环基包含一个杂原子,所述杂原子是氧原子,和其中所述杂环基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、和苯基的基团取代。

42. 根据权利要求1-38任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 中的所述杂环基包含一个杂原子,所述杂原子是氧原子,和其中所述杂环基任选地被一个偕二 C_{1-3} 烷基取代或任选地被一个偕二卤素取代。

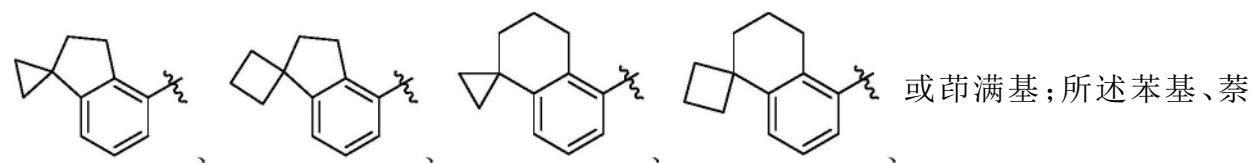
43. 根据权利要求1-38任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 中的所述杂环基是苯并-1,4-二氧杂环己基,所述苯并-1,4-二氧杂环己基任选地被一个偕二 C_{1-3} 烷基、环丙基、或一个偕二卤素取代。

44. 根据权利要求1-38任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 是

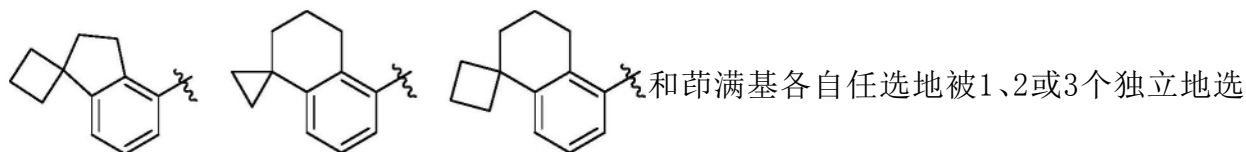
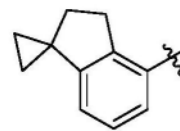


45. 根据权利要求1-37任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代。

46. 根据权利要求1-37和45任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 中的所述芳基是苯基、萘基、四氢萘基、芴基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、



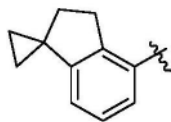
基、四氢萘基、茚基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、



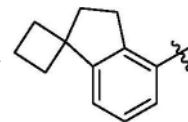
和茚满基各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、和氨基的基团取代。

47. 根据权利要求1-37和45任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 中的所述芳基是四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、或茚满基;所述四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基和茚满基各自任选地被一个偕二 C_{1-3} 烷基取代或各自任选地被一个偕二卤素取代。

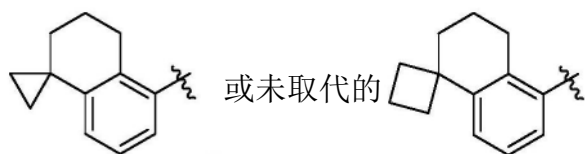
48. 根据权利要求1-37和45任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 是未取代的6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、未取代的



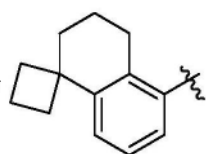
未取代的



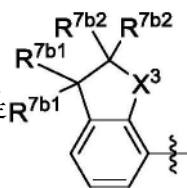
未取代的



或未取代的



49. 根据权利要求1-37任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 是



其中 X^3 是-O-、-O-

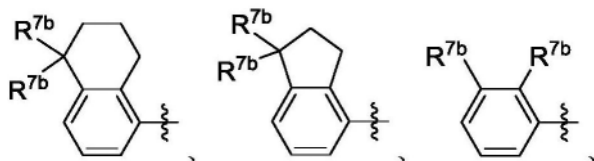
$C(R^{7b3})(R^{7b3})-$ 、 $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-$ 、 $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-$ 、 $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-$ 、或 $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-C(R^{7b5})(R^{7b5})-$, 和各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别独立地为H、卤素、或 C_{1-3} -烷基。

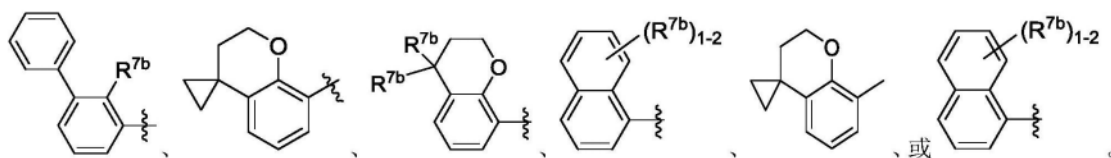
50. 根据权利要求49所述的化合物,其中,a) 一个 R^{7b1} 是甲基或乙基、和另一个 R^{7b1} 是H, 或b) 两个 R^{7b1} 均为H, 或c) 两个 R^{7b1} 均为甲基; 和各 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别为H。

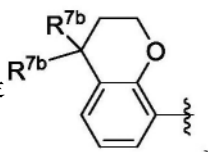
51. 根据权利要求49或50所述的化合物,其中 X^3 是 $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-$ 。

52. 根据权利要求49或50所述的化合物,其中 X^3 是 $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-$ 。

53. 根据权利要求1-37任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 是

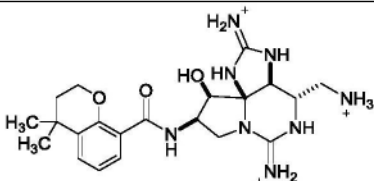
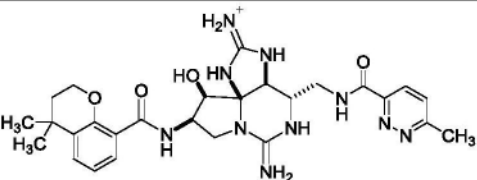
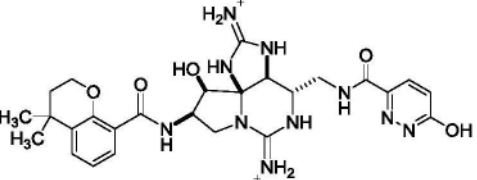
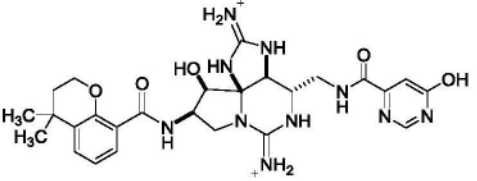


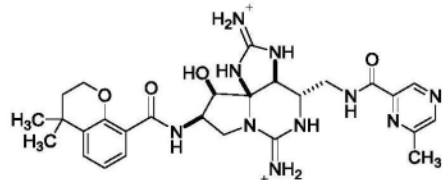
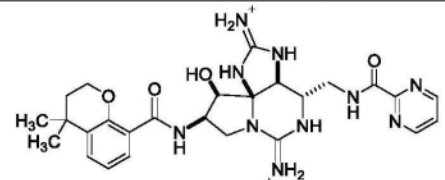
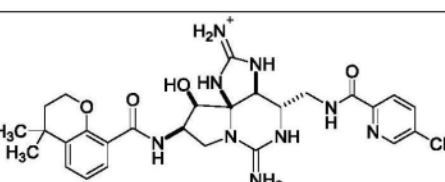
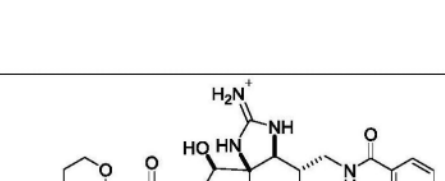
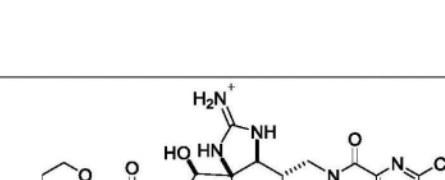
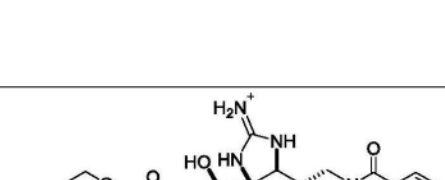


54. 根据权利要求53所述的化合物, 其中 R^{7a} 是  或四氢萘基。

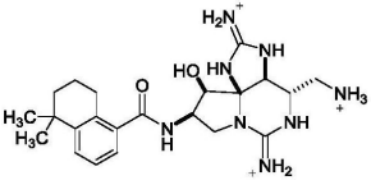
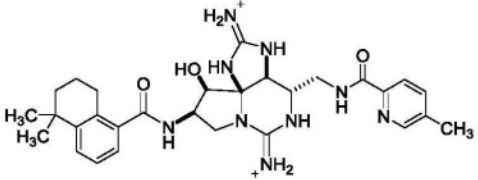
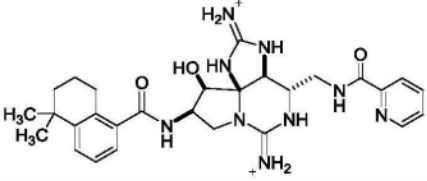
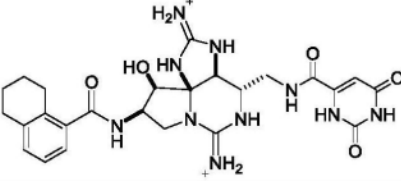
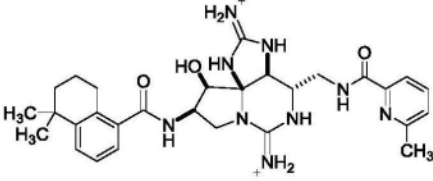
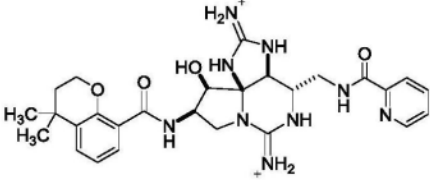
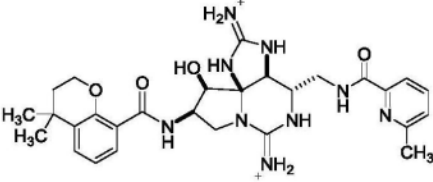
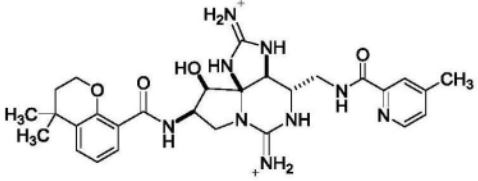
55. 根据权利要求53或54所述的化合物, 其中, a) 一个 R^{7b} 是甲基或乙基, 和另一个 R^{7b} 是H; b) 两个 R^{7b} 均为H; 或c) 两个 R^{7b} 均为甲基。

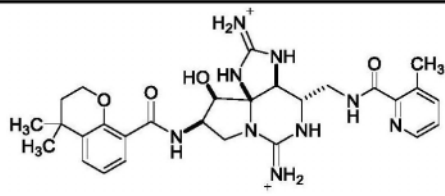
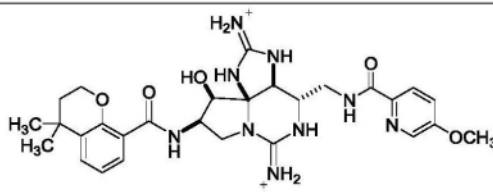
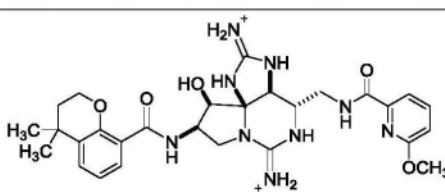
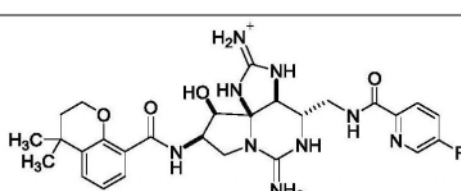
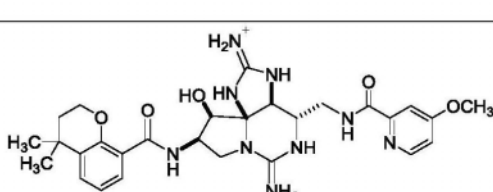
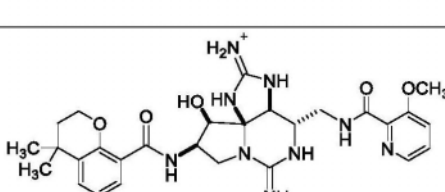
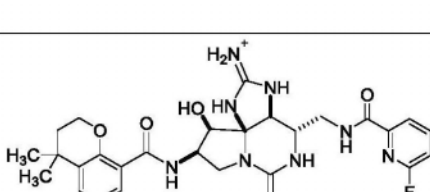
56. 根据权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合, 所述化合物选自由下列组成的组:

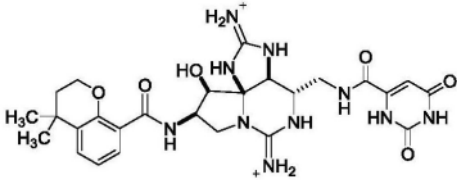
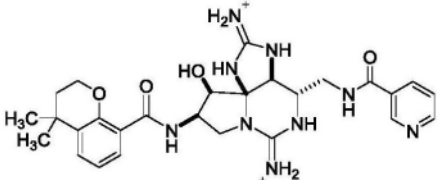
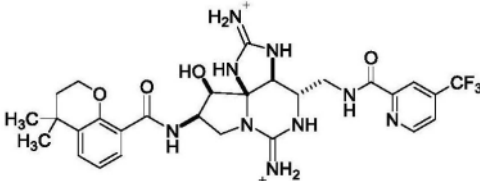
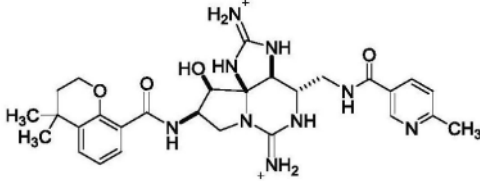
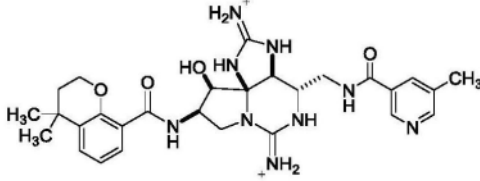
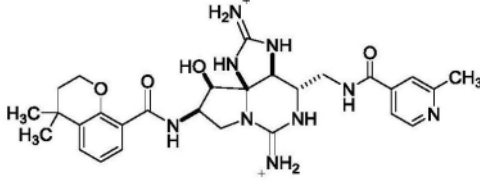
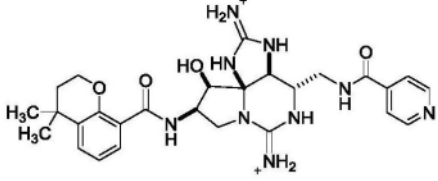
1	
2	
3	
4	

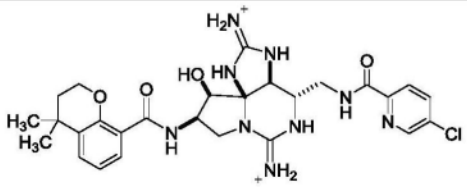
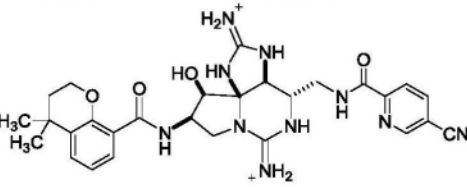
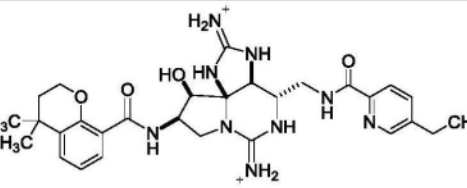
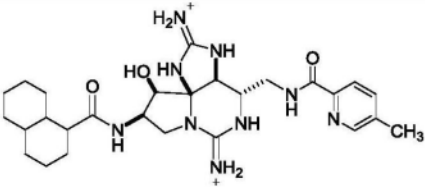
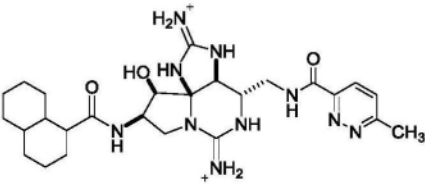
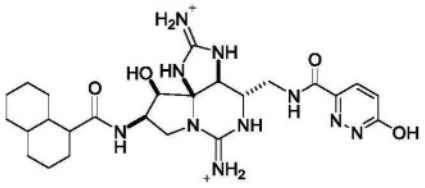
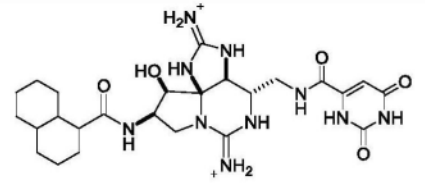
5	
6	
7	
8	
9	
10	

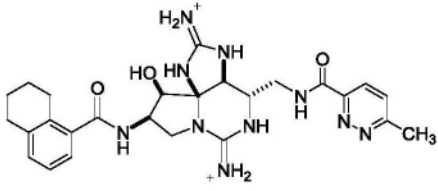
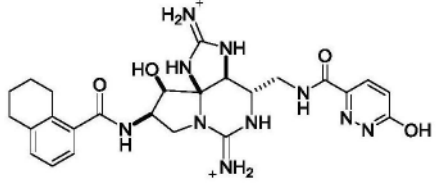
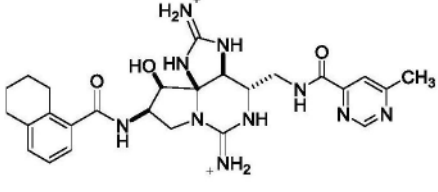
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

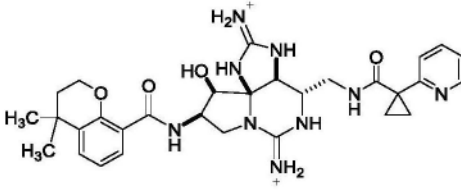
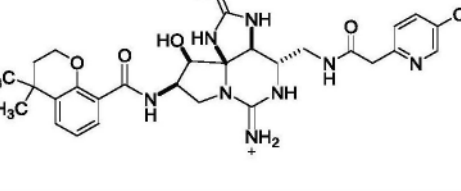
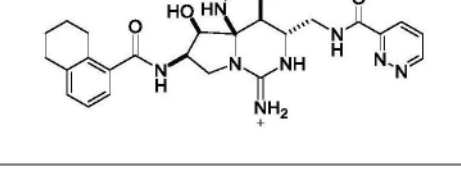
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

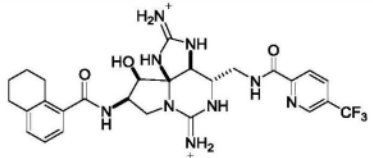
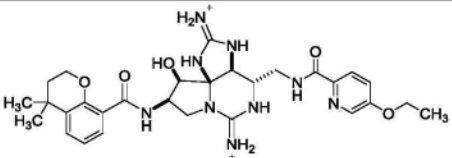
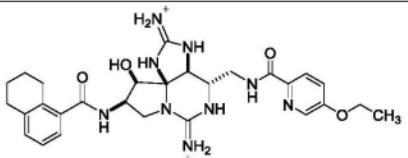
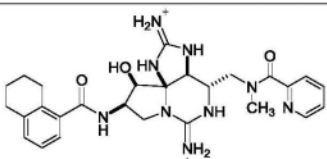
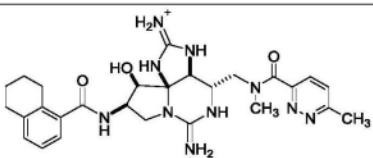
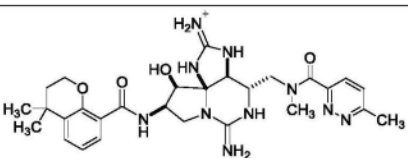
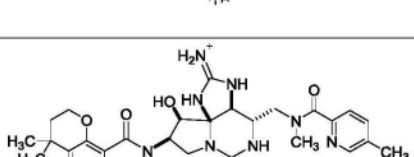
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

49	
50	
51	
52	

53	
54	
55	

56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

57. 药物组合物, 其包含权利要求1-56任一项所述的化合物、以及药学上可接受的载体。

58. 根据权利要求57所述的药物组合物, 其中所述组合物为口服或可注射组合物。

59. 根据权利要求58所述的药物组合物, 其中所述可注射组合物为皮下可注射组合物。

60. 治疗哺乳动物与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法, 所述方法包含施用治疗或预防有效量的权利要求1-56任一项所述的化合物或权利要求57-59任一项所述的药物组合物。

61. 根据权利要求60所述的方法, 其中所述哺乳动物是人。

62. 根据权利要求60或61所述的方法, 其中所述病症是疼痛, 或其中所述病症与疼痛相关。

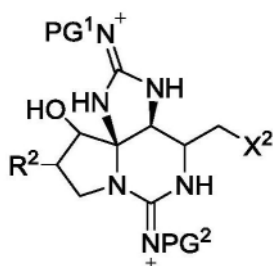
63. 根据权利要求60或61所述的方法, 其中所述病症是疼痛。

64. 根据权利要求60或61所述的方法, 其中所述病症与疼痛相关。

65. 根据权利要求60-62任一项所述的方法, 其中所述病症选自由以下组成的组: 红斑性肢痛症, 糖尿病性周围神经病变, 阵发性剧痛症, 复杂性区域疼痛综合征, 三叉神经痛, 多发性硬化症, 关节炎, 骨关节炎, 带状疱疹后遗神经痛, 癌症疼痛, 丛集性头痛, 偏头痛, 坐骨神经痛, 子宫内膜异位症, 纤维肌痛, 术后疼痛, 亚急性疼痛, 慢性疼痛, 与干眼综合征相关的疼痛和/或不适, 与(急性)角膜损伤或擦伤相关的疼痛, 急性眼痛, 慢性眼痛, 与角膜感染相关的疼痛, 与帕金森病相关的疼痛, 与ALS相关的疼痛, 与眼科手术相关的疼痛, 癫痫, 帕金森病, 情绪障碍, 精神病, 肌萎缩性侧索硬化症, 青光眼, 局部缺血, 痉挛症, 和强迫症。

66. 根据权利要求60或61所述的方法, 其中所述病症选自由急性疼痛、亚急性疼痛、手术后疼痛、和眼痛组成的组。

67. 式(X)所示化合物:



(X);

或其盐, 其中

PG¹是氮保护基团;

PG²是氮保护基团;

X²是卤素、CN、或N₃;

R²是-NR⁷C(O)R^{7a}、-NR⁷S(O)₂R^{7a}、或-NR⁷C(O)OR^{7a};

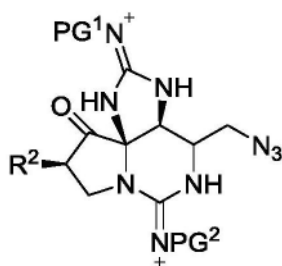
R⁷是H或C₁₋₆烷基;

R^{7a}是芳基, 所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代; 杂环基, 所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代; 或联苯基, 所述联苯基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代; 和

各R^{7b}, 当存在时, 分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、芳基-C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、芳氧基、硝基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、-C(O)(杂环烷基)、苯基、或氰基; 其中芳氧基和芳基-C₁₋₆烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自C₁₋₆烷基、卤素、和卤代C₁₋₆烷基的基团取代。

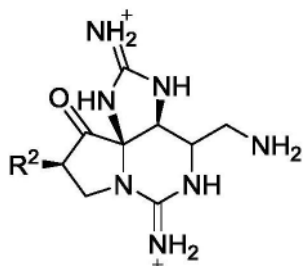
68. 制备式(I)所示化合物的方法, 其包含:

a) 在一步中, 使式(X-1)所示化合物脱保护并还原



(X-1);

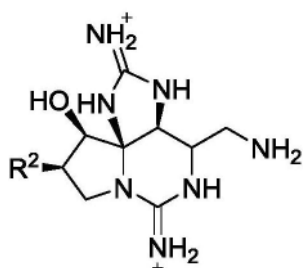
得到式 (X-2) 所示化合物:



(X-2),

或其盐;

b) 使式 (X-2) 所示酮类化合物还原, 得到式 (X-3) 所示化合物:



(X-3);

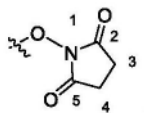
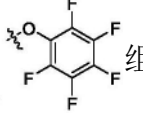
或其盐;

c) 使式 (X-3) 所示化合物与式 X⁴-LG 所示化合物偶联, 得到式 I 所示化合物; 其中,

PG¹ 是氮保护基团;

PG² 是氮保护基团;

X⁴ 是 -C(=O)R^{4a}、-S(O)₂R^{5a}、-C(O)NR^{6a}R^{6b}、或 -C(O)OR^{8a};

LG 是选自由卤素、、和  组成的组的离去基团, 其中  表示 LG 连接至 X⁴

的连接点; R² 是 -NR⁷C(O)R^{7a}、-NR⁷S(O)₂R^{7a}、或 -NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a} 是 H; C₁₋₆ 烷基; 卤代 C₁₋₆ 烷基; 氨基-C₁₋₆ 烷基; C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基; 二 C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基; C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基; 环烷基, 所述环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 环烷基烷基, 所述环烷基烷基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 芳基, 所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 芳烷基, 其中所述芳基部分任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 杂芳基, 所述杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b}

基团取代；杂芳烷基，其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代；或杂环基烷基，其中所述杂环基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代；

所述1、2、3或4个 R^{4b} ，当存在时，各自独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基；或

2个 R^{4b} 基团，当位于同一碳原子上时，一起形成氧代基团，和另外2个 R^{4b} ，当存在时，分别独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基；或

一对两个 R^{4b} 基团存在于一个碳原子上，第二对两个 R^{4b} 基团存在于另一个碳原子上，和每对 R^{4b} 各自一起形成氧代基团；

R^{5a} 是杂环烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、或二 C_{1-6} 烷基氨基；

R^{6a} 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{6b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或环烷基；

R^{8a} 是H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、或苯基；

R^7 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 是芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；或联苯基，所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；和

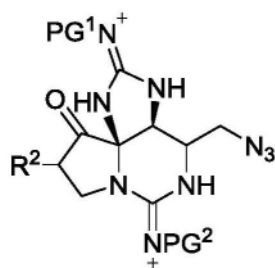
各 R^{7b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、-C(O) (杂环烷基)、苯基、或氰基；其中芳氧基和芳基- C_{1-6} 烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

以生成式I所示化合物；和

d) 任选地分离所述式I所示化合物。

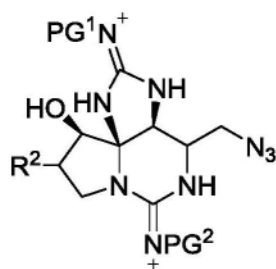
69. 制备式(I)所示化合物的方法，其包含：

a) 使式(X-1)所示化合物中的酮还原



(X-1);

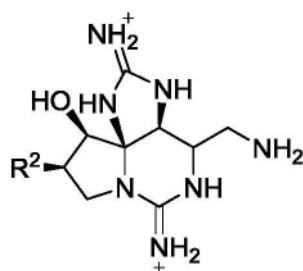
得到式(X-2B)所示化合物：



(X-2B),

或其盐;

b) 在一步中,使式(X-2B)所示化合物脱保护并还原,得到式(X-3)所示化合物



(X-3);

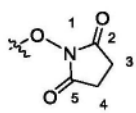
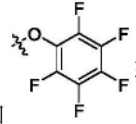
或其盐;

c) 使式(X-3)所示化合物与式X⁴-LG所示化合物偶联,得到式I所示化合物;其中,

PG¹是氮保护基团;

PG²是氮保护基团;

X⁴是-C(O)R⁴ᵃ、-S(O)₂R⁵ᵃ、-C(O)NR⁶ᵃR⁶ᵇ、或-C(O)OR⁸ᵃ;

LG是选自由卤素、、组成的组的离去基团,其中表示LG连接至X⁴

的连接点;

R²是-NR⁷C(O)R⁷ᵃ、-NR⁷S(O)₂R⁷ᵃ、或-NR⁷C(O)OR⁷ᵃ;

R⁴ᵃ是H;C₁₋₆烷基;卤代C₁₋₆烷基;氨基-C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基;二C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基;

C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基;环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个R⁴ᵇ基团取代;环烷基烷基,所述环烷基烷基任选地被1、2、3或4个R⁴ᵇ基团取代;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R⁴ᵇ基团取代;芳烷基,其中所述芳基部分任选地被1、2、3或4个R⁴ᵇ基团取代;杂环烷基,所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R⁴ᵇ基团取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R⁴ᵇ基团取代;杂芳烷基,其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个R⁴ᵇ基团取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R⁴ᵇ基团取代;或杂环基烷基,其中所述杂环基部分任选地被1、2、3或4个R⁴ᵇ基团取代;

所述1、2、3或4个R⁴ᵇ,当存在时,各自独立地为C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基;或

2个R⁴ᵇ基团,当位于同一碳原子上时,一起形成氧代基团,和另外2个R⁴ᵇ,当存在时,分别

独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基；或

一对两个 R^{4b} 基团存在于一个碳原子上，第二对两个 R^{4b} 基团存在于另一个碳原子上，和每对 R^{4b} 各自一起形成氧代基团；

R^{5a} 是杂环烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、或二 C_{1-6} 烷基氨基；

R^{6a} 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{6b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或环烷基；

R^{8a} 是H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、或苯基；

R^7 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 是芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；或联苯基，所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；和

各 R^{7b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、-C(O) (杂环烷基)、苯基、或氰基；其中芳氧基和芳基- C_{1-6} 烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

以生成式I所示化合物；和

d) 任选地分离所述式I所示化合物。

用于治疗疼痛的NAV1.7的非水合酮类抑制剂

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求并享有于2020年8月14日提交的美国临时专利申请号63/066,012的优先权及权益,出于所有目的,将其全部内容并入本发明。

发明领域

[0002] 本发明提供了化合物,制备所述化合物的方法,包含所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物和组合物治疗与电压门控钠离子通道功能相关的病症(例如,疼痛及与疼痛相关的病症)的方法。所述化合物为11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物(saxitoxin)。本发明还提供了治疗哺乳动物疼痛的方法,其包括向哺乳动物施用治疗或预防有效量的11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物或组合物。在一些或任一实施方案,所述哺乳动物是人。

发明背景

[0003] 电压门控钠离子通道是存在于神经元和易兴奋组织中的大型整合膜蛋白复合物,其中它们可促成诸如膜兴奋性和肌肉收缩的过程(Ogata et al., Jpn. J. Pharmacol. (2002) 88(4) 365-77)。其已被确定为治疗疼痛的主要靶标。编码Na_v通道的九种不同哺乳动物同种型的基因(Na_v同种型1.1-1.9)已进行测序。不同Na_v同种型的门控特性、细胞分布和表达水平的变化将影响神经细胞传导的生理学。越来越多的证据表明,单独的Na_v同种型Na_v 1.3、Na_v 1.7、Na_v 1.8和Na_v 1.9不成比例地参与疼痛信号传导和伤害感受,并且Na_v的同种型特异性抑制剂可缓解疼痛而不伴随相应的非特异性Na_v拮抗剂或阿片类药物的不良影响(Momin et al., Curr Opin Neurobiol. 18(4):383-8, 2008; Rush et al., J. Physiol. 579(Pt 1):1-14, 2007)。

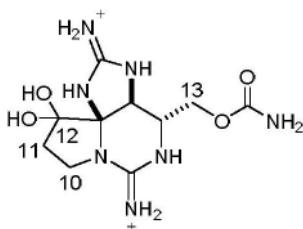
[0004] 导致Na_v 1.7中功能突变丧失的人遗传疾病与先天性对疼痛的不敏感性相关(Cox et al., Nature. (2006) 444(7121) 894-898)。因此,相较其他Na_v通道,设计选择性抑制Na_v 1.7的药物是可取的。考虑到哺乳动物Na_v同种型的高度结构同源性(75-96%),此种药物设计亦具有挑战性。

[0005] 目前需要用于治疗疼痛和与电压门控钠离子通道功能相关的病症的化合物,特别是与其他Na_v同种型相比,选择性抑制Na_v 1.7的化合物。

发明摘要

[0006] 本发明提供了化合物,制备所述化合物的方法,包含所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物和组合物治疗由电压门控钠离子通道调节的病症的方法,在一些或任一实施方案,为用于治疗疼痛的方法。所述化合物为11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物。本发明还提供了治疗哺乳动物疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病症的方法,所述方法包括向哺乳动物施用治疗或预防有效量的11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物或组合物。在一些或任一实施方案,所述哺乳动物是人。本发明还提供了具有改进稳定性的化合物。

[0007] 石房蛤毒素具有以下提供的化学结构及本发明使用的选定原子编号：



(石房蛤毒素)。

[0008] 在C12位置(即 $>C(OH)_2$)含有水合酮官能团的化合物于某些条件下可在C11位差向异构化,从而产生C11R和C11S非对映异构体的混合物。譬如,研究表明,石房蛤毒素乙酸是一种在C11位被乙酸取代的经修饰的石房蛤毒素,其在C11位差向异构化,在合成时(Wang et al., Angew Chem Int Ed Engl. 12(55):11600-11603, 2016)以及作为天然产物分离时(Arakawa et al., Toxicon 33(12):1577-1584, 1995)均以C11R和C11S非对映异构体的混合物形式存在。类似地,膝沟藻毒素(gonyautoxin)是一种在C11位被硫酸取代的石房蛤毒素,已表明其在合成(Mulcahy et al., J. Am. Chem. Soc. 130(38):12630-12631, 2008)及分离(Shimizu et al., J. Am. Chem. Soc. 98(17):5414-5416, 1976)时均会发生差向异构化。与此相反,本发明所述化合物是在C11位不发生差向异构化的C12单羟基类似物。

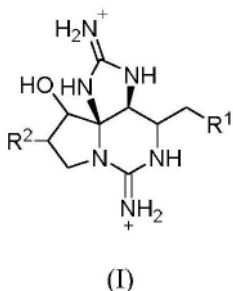
[0009] 譬如,实施例8描述了所选水合酮类化合物(“比较化合物”)的差向异构化。加至人、猴子和大鼠全血:缓冲液后的C11S和C11R非对映异构体的比例是针对所述比较石房蛤毒素化合物的两种溶液测定得出。第一种溶液富含C11S非对映异构体,第二种溶液富含C11R非对映异构体。如实施例8所述以及图1A-3B所示,在加至血液:缓冲液后,来自富含C11S溶液和富含C11R溶液的非对映异构体均发生差向异构化,平衡有利于C11S非对映异构体。有利于C11S非对映异构体的平衡在所有物种中均相对恒定。

[0010] 偏向于一种非对映异构体的平衡会使分离、测试及施用在平衡中不利的非对映异构体变得具有挑战性。在某些情况下,可能难以确定活性是否存在于C11S或C11R非对映异构体中。实施例8的比较化合物作为有利于C11S非对映异构体的平衡混合物存在,并且在测试时很难确定哪种非对映异构体可能更有效。相反,本发明所述化合物是在C11位不发生差向异构化的C12单羟基类似物,并且事实上,令人惊奇地发现本发明所述化合物的活性主要存在于C11R非对映异构体中。C11R非对映异构体活性无法提前预测,甚至可能难以通过测试确定。这是因为具有C11S和C11R非对映异构体的类似水合酮类化合物发生差向异构化,由于这些非对映异构体处于平衡状态,并且其中一种非对映异构体,所述C11S非对映异构体,可能优于另一种。此外,式(I)所示化合物的特殊优势是其可制备成C11位的特定异构体,即最有效的异构体。

[0011] 去除水合酮官能团可提高其在缓冲液和某些生物基质(例如,血浆、肝细胞等)中的稳定性。本发明所述化合物在许多条件下均是稳定的。如实施例3所述,对选定的式(I)所示化合物的盐形式进行强制降解研究,以测定其稳定性。在热、光解或酸应激条件下几乎未观察到降解,并且在碱性条件下,在环境条件下,24小时后仅观察到5%的降解。此外,在基于偶氮二异丁腈(AIBN)的氧化下,仅观察到5%的降解,而在基于4,4'-偶氮二(4-氰戊酸)(ACVA)的氧化下,则未观察到降解。所述化合物在大鼠和猴子血浆的实验台、冻融及长期稳

定性研究(34天)下亦是稳定的(实施例4)。此外,如实施例5所述,两个式(I)所示化合物于室温及4℃下在食蟹猴血浆中稳定长达两小时。因此,在某些实施方案,被C12单羟基基团取代的式(I)所示化合物代表稳定的石房蛤毒素类似物。

[0012] 另一方面,本发明提供了式(I)所示化合物:



其中,

R^1 是 $-NR^{3a}R^3$ 、 $-NR^4C(O)R^{4a}$ 、 $-CH_2NR^4C(O)R^{4a}$ 、杂芳基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH_3^+$ 、 $-CH_2CH_2NH_3^+$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5a}$ 、 $-CH_2NR^5S(O)_2R^{5a}$ 、 $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-CH_2NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-NR^8C(O)OR^{8a}$ 、或 $-CH_2NR^8C(O)OR^{8a}$;

R^2 是 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^{7a}$ 、或 $-NR^7C(O)OR^{7a}$;

R^3 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{3a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^4 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{4a} 是H; C_{1-6} 烷基; 卤代 C_{1-6} 烷基; 氨基- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基; 二 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基; 环烷基, 所述环烷基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 环烷基烷基, 所述环烷基烷基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 芳基, 所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 芳烷基, 其中所述芳基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 杂芳基, 所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 杂芳烷基, 其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 杂环基, 所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代; 或杂环基烷基, 其中所述杂环基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;

所述1、2、3或4个 R^{4b} , 当存在时, 各自独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基; 或

2个 R^{4b} 基团, 当位于同一碳原子上时, 一起形成氧代基团, 和另外2个 R^{4b} , 当存在时, 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基; 或一对两个 R^{4b} 基团存在于一个碳原子上, 第二对两个 R^{4b} 基团存在于另一个碳原子上, 和每对 R^{4b} 各自一起形成氧代基团;

R^5 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{5a} 是杂环烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、或二 C_{1-6} 烷基氨基;

R^6 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{6a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{6b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或环烷基;

R^8 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{8a} 是H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、或苯基；

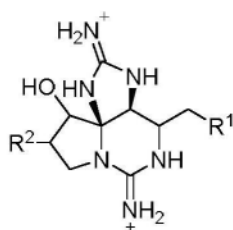
R^7 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 是芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；或联苯基，所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；和

各 R^{7b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、-C(O) (杂环烷基)、苯基、或氰基；其中芳氧基和芳基- C_{1-6} 烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；或

其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。

[0013] 另一方面，本发明提供了式(P-I)所示化合物：



(P-I)

其中，

R^1 是- $NR^{3a}R^3$ 、- $NR^4C(O)R^{4a}$ 、- $CH_2NR^4C(O)R^{4a}$ 、杂芳基、- CH_2NH_2 、- $CH_2CH_2NH_2$ 、- $CH_2NH_3^+$ 、- $CH_2CH_2NH_3^+$ 、- $NR^5S(O)_2R^{5a}$ 、- $CH_2NR^5S(O)_2R^{5a}$ 、- $NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、- $CH_2NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、- $NR^8C(O)OR^{8a}$ 、或- $CH_2NR^8C(O)OR^{8a}$ ；

R^2 是- $NR^7C(O)R^{7a}$ 、- $NR^7S(O)_2R^{7a}$ 、或- $NR^7C(O)OR^{7a}$ ；

R^3 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{3a} 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^4 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{4a} 是H； C_{1-6} 烷基；卤代 C_{1-6} 烷基；氨基- C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷基氨基； C_{1-6} 烷基氨基；二 C_{1-6} 烷基氨基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基；环烷基；环烷基烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代；芳烷基，其中所述芳基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代；杂环烷基，所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代；杂芳烷基，其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代；或杂环基烷基，其中所述杂环基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代；

各 R^{4b} ，当存在时，分别独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、或苯基；

R^5 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{5a} 是杂环烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、或二 C_{1-6} 烷基氨基；

R^6 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{6a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{6b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或环烷基;

R^8 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{8a} 是H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、或苯基;

R^7 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或联苯基,所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和

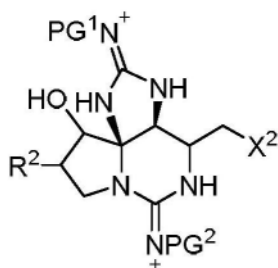
各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、-C(=O)(杂环烷基)、苯基、或氰基;其中芳氧基和芳基- C_{1-6} 烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;或

其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。

[0014] 另一方面,本发明提供了适合用于治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病症的药物组合物、单一单位剂型和试剂盒,其包含治疗或预防有效量的本发明所述化合物,譬如,式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)以及化合物1-46、49-52和53-70的一些或任一实施方案的化合物。

[0015] 一方面,本发明提供了治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病症的方法,其包括向有需要的个体施用治疗或预防有效量的本发明所述的11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物,譬如,式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)以及化合物1-46、49-52和53-70的一些或任一实施方案的化合物,或向有需要的个体施用药物组合物,所述药物组合物包含治疗或预防有效量的本发明所述的11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物,譬如,式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)以及化合物1-46、49-52和53-70的一些或任一实施方案的化合物,以及药学上可接受的载体。

[0016] 另一方面,本发明提供了式(X)所示化合物:



(X);

或其盐,

其中

PG^1 是氮保护基团;

PG^2 是氮保护基团;

X^2 是卤素(优选Br、I)、CN、或 N_3 ;

R^2 是 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^{7a}$ 、或 $-NR^7C(O)OR^{7a}$;

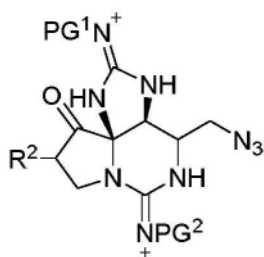
R^7 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或联苯基,所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和

各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 $-C(O)$ (杂环烷基)、苯基、或氰基;其中芳氧基和芳基- C_{1-6} 烷基基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代。

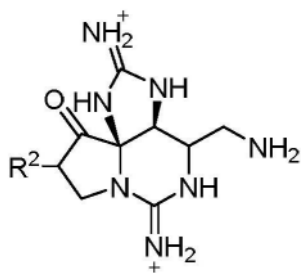
[0017] 另一方面,本发明提供了制备式(I)所示化合物的方法,其包含:

a) 使式(X-1)所示化合物脱保护并还原



(X-1);

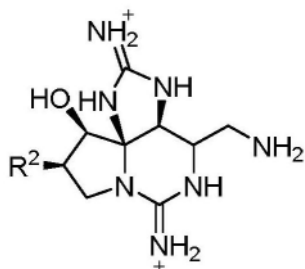
得到式(X-2)所示化合物:



(X-2),

或其盐;

b) 使式(X-2)所示酮类化合物还原,得到式(X-3)所示化合物:



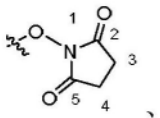
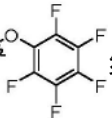
(X-3);

或其盐;

c) 使式(X-3)所示化合物与式 X^4-LG 所示化合物偶联,得到式(I)所示化合物;其中, PG^1 是氮保护基团;

PG²是氮保护基团；

X⁴是-C(O)R^{4a}、-S(O)₂R^{5a}、-C(O)NR^{6a}R^{6b}、或-C(O)OR^{8a}；

LG是选自由卤素、、组成的组的离去基团，其中表示LG连接至X⁴的连接点；

R²是-NR⁷C(O)R^{7a}、-NR⁷S(O)₂R^{7a}、或-NR⁷C(O)OR^{7a}；

R^{4a}是H；C₁₋₆烷基；卤代C₁₋₆烷基；氨基-C₁₋₆烷基；C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基；二C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基；

C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基；环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；环烷基烷基，所述环烷基烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；芳烷基，其中所述芳基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；杂环烷基，所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；杂芳烷基，其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；或杂环基烷基，其中所述杂环基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代；

所述1、2、3或4个R^{4b}，当存在时，各自独立地为C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基；或

2个R^{4b}基团，当位于同一碳原子上时，一起形成氧代基团，和另外2个R^{4b}，当存在时，分别独立地为C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基；或一对两个R^{4b}基团存在于一个碳原子上，第二对两个R^{4b}基团存在于另一个碳原子上，和每对R^{4b}各自一起

形成氧代基团；

R^{5a}是杂环烷基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、或二C₁₋₆烷基氨基；

R^{6a}是H或C₁₋₆烷基；

R^{6b}是H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、或环烷基；

R^{8a}是H、C₁₋₆烷基、环烷基、或苯基；

R⁷是H或C₁₋₆烷基；

R^{7a}是芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代；或联苯基，所述联苯基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代；和

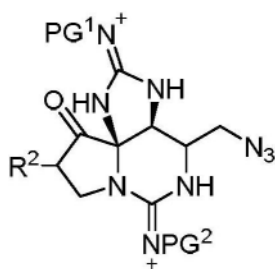
各R^{7b}，当存在时，分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、芳基-C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、芳氧基、硝基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、-C(O)(杂环烷基)、苯基、或氰基；其中芳氧基和芳基-C₁₋₆烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自C₁₋₆烷基、卤素、和卤代C₁₋₆烷基的基团取代；

以生成式I所示化合物；和

d) 任选地分离所述式I所示化合物。

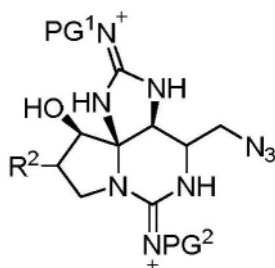
[0018] 另一方面，本发明提供了制备式(I)所示化合物的方法，其包含：

a) 使式(X-1)所示化合物中的酮还原



(X-1);

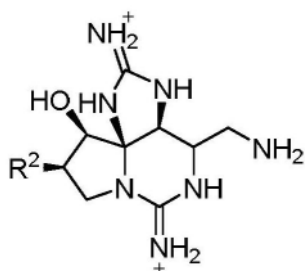
得到式 (X-2B) 所示化合物:



(X-2B),

或其盐;

b) 使式 (X-2B) 所示化合物脱保护并还原, 得到式 (X-3) 所示化合物



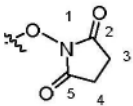
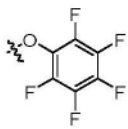
(X-3);

或其盐;

c) 使式 (X-3) 所示化合物与式 X^4 -LG 所示化合物偶联, 得到式 I 所示化合物; 其中, PG^1 是氮保护基团;

PG^2 是氮保护基团;

X^4 是 $-C(O)R^{4a}$ 、 $-S(O)_2R^{5a}$ 、 $-C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、或 $-C(O)OR^{8a}$;

LG 是选自由卤素、、或  组成的组的离去基团, 其中  表示 LG

连接至 X^4 的连接点;

R^2 是 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^{7a}$ 、或 $-NR^7C(O)OR^{7a}$;

R^{4a} 是 H; C_{1-6} 烷基; 卤代 C_{1-6} 烷基; 氨基- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基; 二 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基;

C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基; 环烷基, 所述环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 环烷基烷基, 所述环烷基烷基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 芳基, 所述芳基任选地被 1、2、3 或 4

个 R^{4b} 基团取代;芳烷基,其中所述芳基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;杂环烷基,所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;杂芳烷基,其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;或杂环基烷基,其中所述杂环基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;

所述1、2、3或4个 R^{4b} ,当存在时,各自独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基;或

2个 R^{4b} 基团,当位于同一碳原子上时,一起形成氧代基团,和另外2个 R^{4b} ,当存在时,分别独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基;或一对两个 R^{4b} 基团存在于一个碳原子上,第二对两个 R^{4b} 基团存在于另一个碳原子上,和每对 R^{4b} 各自一起

形成氧代基团;

R^{5a} 是杂环烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、或二 C_{1-6} 烷基氨基;

R^{6a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{6b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或环烷基;

R^{8a} 是H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、或苯基;

R^7 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或联苯基,所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和

各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、-C(O) (杂环烷基)、苯基、或氰基;其中芳氧基和芳基- C_{1-6} 烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

以生成式I所示化合物;和

d) 任选地分离所述式I所示化合物。

附图简要说明

[0019] 图1A是实施例8所述的猴血:缓冲液中富含11S标准品(high 11S standard)的11S和11R非对映异构体占总峰面积百分比的图表。对于高质量控制(HQC)、中等质量控制(MQC)和低质量控制(LQC),其示出了富含11S标准品中11S和11R的百分比。对于富含11S纯物料(S-纯(R)和S-纯(S)),其还示出了11S和11R非对映异构体的百分比。x轴是以分钟为单位的时间,y轴是以百分比为单位的面积。

[0020] 图1B是实施例8所述的猴血:缓冲液中富含11R标准品(high 11R standard)的11S和11R非对映异构体占总峰面积百分比的图表。对于高质量控制(HQC)、中等质量控制(MQC)和低质量控制(LQC),其示出了富含11R标准品中11S和11R的百分比。对于富含11R纯物料(R-纯(R)和R-纯(S)),其还示出了11S和11R非对映异构体的百分比。x轴是以分钟为单位的时间,y轴是以百分比为单位的面积。如实施例5中所讨论,富含11S物料(如图1A所示)和富含11R物料在添加至血液后均达到相对恒定的非对映异构体比例。

[0021] 图2A是实施例8所述的人血:缓冲液中富含11S标准品的11S和11R非对映异构体占

总峰面积百分比的图表。对于高质量控制(HQC)、中等质量控制(MQC)和低质量控制(LQC),其示出了富含11S标准品中11S和11R的百分比。对于富含11S纯物料(S-纯(R)和S-纯(S)),其还示出了11S和11R非对映异构体的百分比。x轴是以分钟为单位的时间,y轴是以百分比为单位的面积。

[0022] 图2B是实施例8所述的人血:缓冲液中富含11R标准品的11S和11R非对映异构体占总峰面积百分比的图表。对于高质量控制(HQC)、中等质量控制(MQC)和低质量控制(LQC),其示出了富含11R标准品中11S和11R的百分比。对于富含11R纯物料(R-纯(R)和R-纯(S)),其还示出了11S和11R非对映异构体的百分比。x轴是以分钟为单位的时间,y轴是以百分比为单位的面积。如实施例5中所讨论,富含11S物料(如图2A所示)和富含11R物料在添加至血液后均达到相对恒定的非对映异构体比例。

[0023] 图3A是实施例8所述的大鼠血液:缓冲液中富含11S标准品的11S和11R非对映异构体占总峰面积百分比的图表。对于高质量控制(HQC)、中等质量控制(MQC)和低质量控制(LQC),其示出了富含11S标准品中11S和11R的百分比。对于富含11S纯物料(S-纯(R)和S-纯(S)),其还示出了11S和11R非对映异构体的百分比。x轴是以分钟为单位的时间,y轴是以百分比为单位的面积。

[0024] 图3B是实施例8所述的大鼠血液:缓冲液中富含11R标准品的11S和11R非对映异构体占总峰面积百分比的图表。对于高质量控制(HQC)、中等质量控制(MQC)和低质量控制(LQC),其示出了富含11R标准品中11S和11R的百分比。对于富含11R纯物料(R-纯(R)和R-纯(S)),其还示出了11S和11R非对映异构体的百分比。x轴是以分钟为单位的时间,y轴是以百分比为单位的面积。如实施例5中所讨论,富含11S物料(如图3A所示)和富含11R物料在添加至血液后均达到相对恒定的非对映异构体比例。

发明详述

[0025] 本发明提供了化合物,制备所述化合物的方法,包含所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物和组合物治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病症的方法。所述化合物为11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物。本发明还提供了治疗哺乳动物疼痛的方法,其包括向哺乳动物施用治疗或预防有效量的11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物或组合物。在实施方案中,所述哺乳动物是人。

定义

[0026] 当提及本发明提供的化合物时,除非另有说明,以下术语具有以下含义。除非另有定义,否则本发明使用的所有技术术语和科学术语均具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。如果本发明术语有多个定义,除非另有说明,否则以本节中的定义为准。除非另有指明,否则当术语被定义为被取代时,取代基列表中的基团本身是未被取代的。譬如,除非另有说明,否则取代的烷基基团可以被例如环烷基基团取代,且所述环烷基基团不被进一步取代。

[0027] 本发明中提及“约/大约”值或参数包括(并描述)针对所述值或参数本身的变化。譬如,提及“约/大约X”的描述包括“X”的描述。除非另有说明,否则本发明使用的术语“约/大约”和“近似”在与组合物或剂型的成分的温度、剂量、量或重量百分比结合使用时,是指本领域普通技术人员认可的剂量、量或重量百分比,以提供等同于从指定剂量、量或重量百分比得到的药理作用的药理作用。具体而言,当在本文中使用时,术语“约/大约”和“近似”

是指剂量、量或重量百分比在所述指定剂量、量或重量百分比的15%以内,10%以内,5%以内,4%以内,3%以内,2%以内,1%以内,或0.5%以内。

[0028] 除非上下文另外明确指出,否则本发明使用的术语“一个/种”表示一个/种或多个/种。

[0029] 本发明使用的术语“烷基”,除非另有说明,是指饱和的直链或支链烃。在一些或任一实施方案,所述烷基基团是一级、二级或三级烃。在一些或任一实施方案,所述烷基基团包括1-10个碳原子,即 C_1 - C_{10} 烷基。在一些或任一实施方案,所述烷基基团是 C_{1-6} 烷基。在一些或任一实施方案,所述烷基基团是选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、和2,3-二甲基丁基组成的组。

[0030] 本发明使用的术语“烷氧基”和“烷基氧基”,除非另有说明,是指基团-OR',其中R'是烷基。在一些或任一实施方案,烷氧基和烷基氧基基团包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。在一些实施方案,烷氧基是 C_{1-6} 烷氧基。

[0031] 本发明使用的术语“烷硫基”,除非另有说明,是指基团-SR',其中R'是 C_{1-10} 烷基。在一些或任一实施方案,烷硫基是 C_{1-6} 烷硫基。在一些或任一实施方案,烷硫基是甲硫基。

[0032] 本发明使用的术语“烷基亚磺酰基”,除非另有说明,是指基团-S(O)R',其中R'是 C_{1-10} 烷基。在一些或任一实施方案,所述烷基亚磺酰基是 C_{1-6} 烷基亚磺酰基。

[0033] 本发明使用的术语“烷基磺酰基”,除非另有说明,是指基团-S(O)₂R',其中R'是 C_{1-10} 烷基。在一些或任一实施方案,所述烷基磺酰基是 C_{1-6} 烷基磺酰基。

[0034] 术语“氨基”是指-NH₂。

[0035] 本发明使用的术语“烷基氨基”,除非另有说明,是指基团-NHR',其中R'是 C_{1-10} 烷基,如本发明所定义。在一些或任一实施方案,所述烷基氨基是 C_{1-6} 烷基氨基。

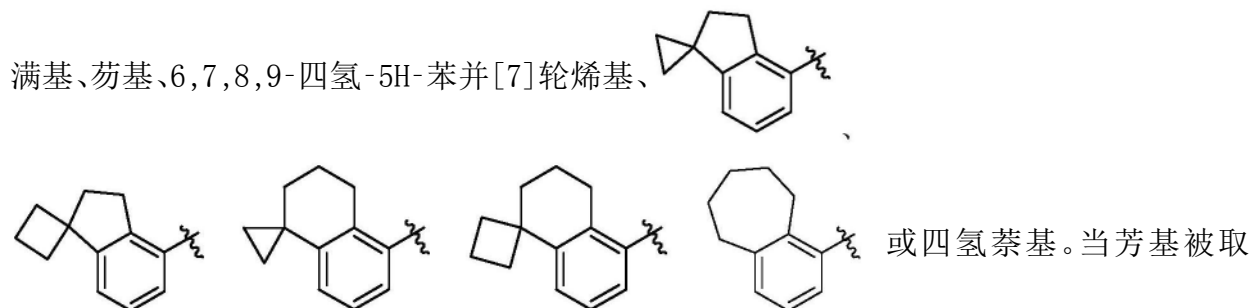
[0036] 本发明使用的术语“二烷基氨基”,除非另有说明,是指基团-NR'R',其中各R'分别独立地为 C_{1-10} 烷基,如本发明所定义。在一些或任一实施方案,所述二烷基氨基是二 C_{1-6} 烷基氨基。

[0037] 本发明使用的术语“氨基烷基”,除非另有说明,是指被一个或多个氨基基团取代的如本发明所定义的烷基基团。在一些或任一实施方案,所述氨基烷基是被一个-NH₂基团取代的烷基基团(例如-R'(NH₂),其中R'是 C_{1-10} 烷基,如本发明所定义)。在一些或任一实施方案,所述氨基烷基是被两个-NH₂基团取代的烷基基团。在一些实施方案,“氨基烷基”是氨基 C_{1-6} 烷基。

[0038] 本发明使用的术语“烷基氨基烷基”,除非另有说明,是指被一个或多个如本发明所定义的烷基氨基基团取代的如本发明所定义的烷基基团。在一些实施方案,“烷基氨基烷基”是 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案,烷基氨基烷基中的每个烷基均是独立选择的。

[0039] 本发明使用的术语“二烷基氨基烷基”,除非另有说明,是指被一个或多个如本发明所定义的二烷基氨基基团取代的如本发明所定义的烷基基团。在一些实施方案,“二烷基氨基烷基”是二 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案,二烷基氨基烷基中的每个烷基均是独立选择的。

[0040] 本发明使用的术语“芳基”，除非另有说明，是指包含至少一个芳环的一价 C_6 - C_{15} 碳环体系，其中所述芳环体系是单环、二环、或三环。所述芳基可通过其任何环，即任何芳香环或非芳香环，连接至主结构上。在一些或任一实施方案，所述芳基基团可以是桥接（在化学上可行的情况下）或非桥接、螺环（在化学上可行的情况下）或非螺环、和/或稠合或非稠合的多环基团。在一些或任一实施方案，芳基是苯基、萘基、二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基、茚



代时，其可在任何环上即在由芳基包含的任何芳香环或非芳香环上被取代。在一些或任一实施方案，芳基是苯基、萘基、四氢萘基、茱基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、或茚满基；所述苯基、萘基、四氢萘基、茱基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、和茚满基各自任选地被1、2、3或4个本说明书通篇所定义的基团取代，在一些或任一实施方案，包括被独立地选自氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、和苯基的基团取代。

[0041] 本发明使用的术语“芳基- C_{1-6} 烷基”，除非另有说明，是指被1或2个如本发明所使用的芳基基团取代的如本发明所使用的 C_{1-6} 烷基基团。

[0042] 本发明使用的术语“联苯基”，除非另有说明，是指被第二个苯基基团取代的苯基基团。当联苯基被“任选地取代”时，所述任选的取代基可在任一苯环上进行取代。

[0043] 本发明使用的术语“芳氧基”，除非另有说明，是指-OR基团，其中R是如本发明所定义的芳基。在一些实施方案，“芳氧基”是苯氧基。

[0044] 本发明使用的术语“芳基烷基”和“芳烷基”，除非另有说明，是指被1或2个如本发明所定义的芳基基团取代的烷基基团，其中所述烷基基团是与分子其余部分连接的点。在一些实施方案，芳烷基为苯甲基，苯乙-1-基，苯乙-2-基，二苯甲基，2,2-二苯乙基，3,3-二苯丙基、或3-苯丙基；其各自任选地在环上被1、2、3或4个本说明书通篇所定义的基团取代。在一些实施方案，芳烷基是被一个苯基基团取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案，芳基烷基是苄基。

[0045] 本发明使用的术语“ C_3 - C_8 环烷基”，是指一价、饱和的单环烃。在一些或任一实施方案，所述环烷基基团包括3至6个碳原子，即 C_3 - C_6 环烷基。在一些或任一实施方案，所述环烷基具有3、4、或5个(C_{3-5})；3或4个(C_{3-4})；3个(C_3)；4个(C_4)；或5个(C_5)碳原子。在一些或任一实施方案，所述环烷基基团是环丙基，环丁基，环戊基，或环己基。在一些或任一实施方案，所述环烷基基团是环丙基，环丁基，或环戊基。在一些或任一实施方案，所述环烷基基团是环丙基。在一些或任一实施方案，所述环烷基是环丁基。在一些或任一实施方案，所述环烷基基团是环戊基。

[0046] 术语“环烷基烷基”是指如本发明所定义的烷基，其被一个或多于一个如本发明所定义的环境基基团取代。在一些实施方案，“环烷基烷基”是 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基。在一些实施

方案,“环烷基烷基”是被一个环烷基取代的烷基。在一些实施方案,“环烷基烷基”是环丙基甲基。

[0047] 本发明使用的术语“亚环烷基”,除非另有说明,是指二价、饱和的单环烃。在一些或任一实施方案,所述亚环烷基基团包括3至6个碳原子,即 C_3-C_6 亚环烷基。在一些或任一实施方案,所述亚环烷基具有3、4、或5个(C_{3-5});3或4个(C_{3-4});3个(C_3);4个(C_4);或5个(C_5)碳原子。在一些或任一实施方案,所述亚环烷基基团是环丙二基,环丁二基,环戊二基,或环己二基。在一些或任一实施方案,所述亚环烷基基团是环丙二基,环丁二基,或环戊二基。在一些或任一实施方案,所述亚环烷基基团是环丙二基。在一些或任一实施方案,所述亚环烷基基团是环丁二基。在一些或任一实施方案,所述亚环烷基基团是环戊二基。

[0048] 本发明使用的术语“卤代烷基”,除非另有说明,是指被1、2、3、4或5个卤素基团取代的烷基基团。在一些或任一实施方案,所述卤代烷基是卤代 C_{1-6} 烷基。在一些或任一实施方案,所述卤代烷基是 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2CF_3$ 。

[0049] 本发明使用的术语“卤代烷硫基”,除非另有说明,是指-SR基团,其中R是卤代 C_{1-10} 烷基,如本发明所定义。在一些或任一实施方案,所述卤代烷硫基是卤代 C_{1-6} 烷硫基。

[0050] 本发明使用的术语“卤代烷氧基”,除非另有说明,是指-OR基团,其中R是卤代 C_{1-10} 烷基,如本发明所定义。在一些或任一实施方案,所述卤代烷氧基是卤代 C_{1-6} 烷氧基。

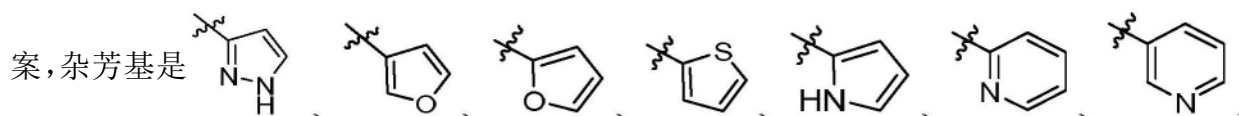
[0051] 本发明使用的术语“卤代烷基亚磺酰基”,除非另有说明,是指-S(O)R基团,其中R是卤代 C_{1-10} 烷基,如本发明所定义。在一些或任一实施方案,所述卤代烷基亚磺酰基是卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基。

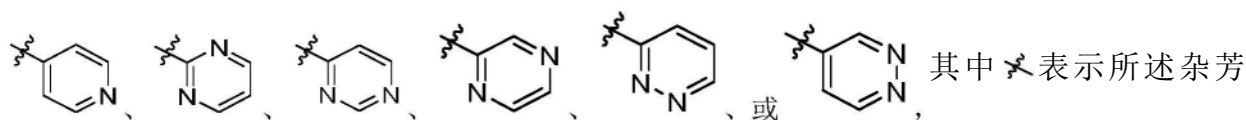
[0052] 本发明使用的术语“卤代烷基磺酰基”,除非另有说明,是指-S(O)₂R基团,其中R是卤代 C_{1-10} 烷基,如本发明所定义。在一些或任一实施方案,所述卤代烷基磺酰基是卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基。

[0053] 本发明使用的术语“卤素”和“卤基”,除非另有说明,是同义词并指氯、溴、氟或碘。

[0054] 本发明使用的术语“杂芳烷基”,除非另有说明,是指被1或2个如本发明所使用的杂芳基基团取代的如本发明所使用的烷基基团。

[0055] 本发明使用的术语“杂芳基”,除非另有说明,是指一价单环体系或多环芳环体系,其中所述环原子中的一个或多个(在一些或任一实施方案,1、2、3或4个)是独立地选自O、S(O)₀₋₂、NH和N的杂原子,所述其余环原子均为碳原子,和其中所述环可如本发明所述任选地被取代。所述杂芳基基团是通过环体系中的任何原子,其化合价规则允许情况下,连接至分子其余部分。在某些实施方案,杂芳基基团的每个环可含有1或2个O原子、1或2个S原子、和/或1至4个N原子、或其组合,条件是每个环中杂原子的总数为4或更少,以及每个环含有至少1个碳原子。在某些实施方案,所述杂芳基具有5-20、5-15、或5-10个环原子。当杂芳基被取代时,其可在任一环上进行取代。在一些实施方案,杂芳基包括但不限于呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噁唑基、异噁唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、氮杂吡啶基等。在一些实施方案,





基连接至分子其余部分的连接点。在一些实施方案,所述杂芳基在被一个或多个羟基取代时可被命名或绘制为所述酮或烯醇互变异构体。譬如,2,4(1H,3H)-二氧代-嘧啶基、2,4-二羟基-嘧啶基;2(1H)-氧代-4-羟基嘧啶基、4-羟基-2(3H)-氧代-嘧啶基、和2-羟基-4(3H)-氧代-嘧啶基,其在被两个羟基取代时均属于杂芳基范围内。

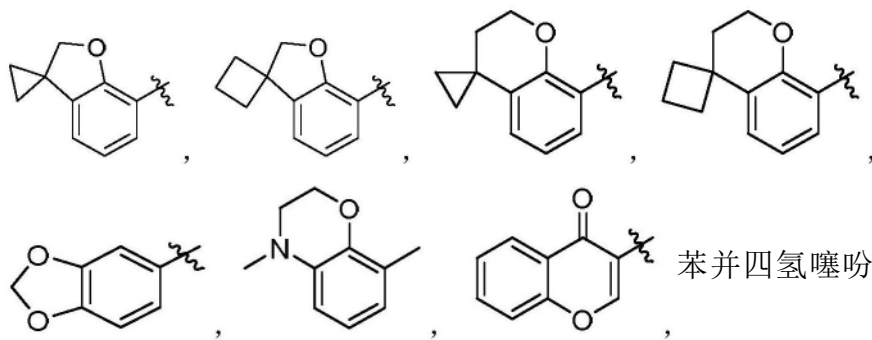
[0056] 在某些实施方案,单环杂芳基基团包括但不限于,呋喃基,咪唑基,异噻唑基,异噁唑基,噁二唑基,噁二唑基,噁唑基,吡嗪基,吡唑基,哒嗪基,吡啶基,嘧啶基,吡咯基,噻二唑基,噻唑基,噻吩基,四唑基,三嗪基和三唑基。在某些实施方案,双环杂芳基基团包括,但不限于,苯并呋喃基,苯并咪唑基,苯并异噻唑基,苯并吡喃基,苯并噻二唑基,苯并噻唑基,苯并噻吩基,苯并三唑基,苯并噁唑基,呋喃并吡啶基,咪唑并吡啶基,咪唑并噻唑基,吡啶并咪唑基,吡啶并噻吩基,异苯并呋喃基,异苯并噻吩基,异吡啶基,异噻啶基,异噻唑基,萘啶基,噁唑并吡啶基,酞嗪基,蝶啶基,嘌呤基,吡啶并吡啶基,吡咯并吡啶基,喹啉基,喹啉基,噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。在某些实施方案,三环杂芳基基团包括,但不限于,吡啶基,苯并吡啶基,咪唑基,二苯并呋喃基,啉啶基,菲咯啉基,菲啶基和吩嗪基。在一些或任一实施方案,杂芳基是吡啶基,呋喃基,吡啶基,嘧啶基,咪唑基或吡唑基;其各自任选地被1、2、3或4个本说明书通篇中所定义的基团取代,在一些实施方案,包括被独立地选自 C_{1-6} 烷基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、或苯基的基团取代。

[0057] 本发明使用的术语“杂环基”,除非另有说明,是指包含至少一个非芳香环的一价单环非芳环体系和/或多环体系;其中所述非芳香单环原子中的一个或多个(在一些或任一实施方案,1、2、3或4个)是独立地选自O、S(O)₀₋₂和N的杂原子,和所述其余环原子均为碳原子;和其中所述多环体系的任一环上原子中的一个或多个(在一些或任一实施方案,1、2、3或4个)是独立地选自O、S(O)₀₋₂和N的杂原子,和所述其余环原子均为碳原子。术语“杂环基”不包含完全芳环,即不包含咪唑、嘧啶、吡啶等。在一些或任一实施方案,所述杂环包含1或2个杂原子,所述杂原子独立地选自氮原子和氧原子。在一些或任一实施方案,所述杂环包含1或2个杂原子,所述杂原子均为氧原子。在一些或任一实施方案,所述杂环包含1或2个杂原子,所述杂原子均为氮原子(其中所述氮原子如本发明所述的任何方面或实施方案中所述被取代)。在一些或任一实施方案,所述杂环基是多环的并且在非芳香环中包含一个杂原子,或者在芳香环中包含一个杂原子,或者在芳香环中包含两个杂原子,或者包含两个杂原子其中一个在芳香环中,而另一个在非芳香环中。在一些或任一实施方案,所述杂环基基团具有3-20、3-15、3-10、3-8、4-7、或5-6个环原子。在一些或任一实施方案,所述杂环基是单环、双环、三环、或四环体系。在一些或任一实施方案,所述杂环基基团可以是桥接的或非桥接的、螺环的或非螺环的、和/或耦合的或非耦合的多环基团。一个或多个氮原子和硫原子可任选地被氧化,一个或多个氮原子可任选地被季铵化,一个或多个碳原子可任选地被



替换。一些环可以是部分或完全饱和的,或者是芳香族的,条件是杂环是非完全芳香性的。所述单环杂环基和多环杂环基可在任何产生稳定化合物的杂原子或碳原子处与所述主结构连接。所述多环杂环基可通过其任一环,包括任何芳香环或非芳香环,而不管所述环

是否含有杂原子,连接至所述主结构上。在一些或任一实施方案,杂环基为“杂环烷基”,其为1)如本发明所述的含有至少一个环杂原子的饱和或部分不饱和(但非芳香族)一价单环基团,或2)饱和或部分不饱和(但非芳香族)一价双环基团或三环基团,其中至少一个环含有至少一个如本发明所述的杂原子。当杂环基和杂环烷基被取代时,其可在任一环上,即在由杂环基和杂环烷基所包含的任何芳香环或非芳香环上被取代。在一些或任一实施方案,此类杂环基包括,但不限于,吡啶基,苯并二氧杂环己基,苯并二氧杂环戊烯基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基,3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基,1,3-二氢异苯并呋喃基,苯并呋喃酮基,苯并吡喃酮基,苯并吡喃基,二氢苯并呋喃基,



苯并四氢噻吩基,2,2-二氧代-1,3-二氢

苯并[c]噻吩基,苯并噻喃基,苯并噻嗪基, β -咔啉基,苯并二氢吡喃基,色酮基,噌啉基,香豆素基,十氢喹啉基,十氢异喹啉基,二氢苯并异噻嗪基,二氢苯并异噻嗪基,二氢呋喃基,二氢异吡啶基,二氢吡喃基,二氢吡啶基,二氢吡嗪基,二氢吡啶基,二氢嘧啶基,二氢吡咯基,二氧杂环戊烷基,1,4-二噻喃基,呋喃酮基,咪唑烷基,2,4-二氧代-咪唑烷基,咪唑啉基,吡啶基,2-氧代-吡啶基,异苯并四氢呋喃基,异苯并四氢噻吩基,异苯并二氢吡喃基,异香豆素基,异二氢吡啶基(异吡啶基),1-氧代-异二氢吡啶基,1,3-二氧代-异二氢吡啶基,异噻唑烷基,异噻唑烷基,3-氧代-异噻唑烷基,吗啉基,3,5-二氧代-吗啉基,八氢吡啶基,八氢异吡啶基,1-氧代-八氢异吡啶基,1,3-二氧代-六氢异吡啶基,噻唑烷酮基,噻唑烷基,环氧乙烷基,哌嗪基,2,6-二氧代-哌嗪基,哌啶基,2,6-二氧代-哌啶基,4-哌啶酮基,吡唑烷基,吡唑啉基,吡咯烷基,吡咯基,2-氧代吡咯烷基,2,5-二氧代吡咯烷基,奎宁环基,四氢呋喃基,四氢异喹啉基,四氢吡喃基,四氢噻吩基,噻吗啉基,硫代吗啉基,3,5-二氧代-硫代吗啉基,噻唑烷基,2,4-二氧代-噻唑烷基,四氢喹啉基,吩噻嗪基,吩噻嗪基,氧杂蒽基和1,3,5-三硫杂环己烷基。在一些或任一实施方案,杂环基是苯并-1,4-二氧杂环己基,苯并二氧杂环戊烯基,吡啶基,2-氧代-吡啶基,吡咯烷基,哌啶基,2,3-二氢苯并呋喃基,或十氢喹啉基;其各自任选地被1、2、3或4个本说明书通篇中所定义的基团取代,在一些或任一实施方案,包括被独立地选自卤素、烷基和苯基的基团取代。在一些实施方案,杂环烷基是吡咯烷基。在一些实施方案,杂环烷基是N-连接的杂环烷基。

[0058] 本发明使用的术语“杂环基烷基”,除非另有说明,是指被1或2个本发明所使用的杂环基基团取代的本发明所使用的烷基基团。

[0059] 本发明使用的术语“羟基烷氧基”,除非另有说明,是指其中如本发明所定义的烷氧基基团中的烷基基团被一个或多个羟基基团取代的基团。在一些或任一实施方案,所述羟基烷氧基基团选自羟基甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、和2-羟基丙氧基。在一些或任一实施方案,羟基烷氧基是羟基 C_{1-6} 烷氧基。

[0060] 本发明使用的术语“氧代”,除非另有说明,是指酮基团($C=O$)。作为非芳族碳的取

代基的氧代基团使得-CH₂-转化为-C=O。作为芳族碳的取代基的氧代基团使得-CH-转化为-C=O。当取代基是氧代时,则所述原子上的两个氢原子被取代。当氧代基团取代芳香族分子部分时,则相应的部分不饱和环替代所述芳香环。例如,被氧代基团取代的吡啶基是吡啶酮。本领域普通技术人员将理解,在一些实施方案,此类基团,例如,吡啶酮和2,4(1H,3H)-二氧化-嘧啶基,可以其互变异构形式存在,例如,分别为羟基吡啶和2,4-二羟基嘧啶基。

[0061] 本发明使用的术语“保护基团”,除非另有说明,是指加至氧、氮或磷原子上以防止其进一步反应或用于其它目的的基团。各种各样的氧保护基团和氮保护基团对于有机合成领域的技术人员而言均是已知的(参见,譬如,Greene,etal.,Protective Groups in Organic Synthesis,JohnWiley and Sons,FourthEdition,2006中描述的那些,在此通过引用并入本发明)。在一些或任一实施方案,“氮保护基团”(例如,PG¹和PG²)是9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、叔丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(CBz)、乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、-C(O)OCH₂CCl₃(Troc)、对甲氧基苄基、苄基、对甲氧基苄基、对甲氧基苄基羰基、三苯甲基、苄亚甲基、2,2,2-三氯乙氧基磺酰基(Tces)、对甲氧基苄磺酰基(Mbs)、或对甲苯磺酰基(tosyl)。在一些或任一实施方案,氧保护基团(例如,X¹)是甲氧基甲基(MOM)、乙氧基乙基、甲氧基乙氧基甲基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、乙酰基、新戊酰基、苯甲酰基、二甲氧基三苯甲基、三苯甲基、甲氧基三苯甲基、对甲氧基苄基、或甲硫基甲基。

[0062] 本发明使用的术语“药学上可接受的盐”,除非另有说明,是指本发明提供的化合物的任何盐,其可保留其生物学性质,并且对于药物用途而言是无毒的或其他所需的。此类盐可衍生自本领域公知的各种有机和无机反离子。此类盐包括但不限于:(1)与有机或无机酸如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸,氨基磺酸,乙酸,三氟乙酸,三氯乙酸,丙酸,己酸,环戊基丙酸,乙醇酸,戊二酸,丙酮酸,乳酸,丙二酸,琥珀酸,山梨酸,抗坏血酸,苹果酸,马来酸,富马酸,酒石酸,柠檬酸,苯甲酸,3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸,苦味酸,肉桂酸,扁桃酸,邻苯二甲酸,月桂酸,甲磺酸,乙磺酸,1,2-乙烷二磺酸,2-羟基乙磺酸,苯磺酸,4-氯苯磺酸,2-萘磺酸,4-甲苯磺酸,樟脑酸,樟脑磺酸,4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸,葡庚糖酸,3-苯基丙酸,三甲基乙酸,叔丁基乙酸,月桂基硫酸,葡萄糖酸,苯甲酸,谷氨酸,羟萘甲酸,水杨酸,硬脂酸,环己基氨基磺酸,奎尼酸,粘康酸等形成的酸加成盐;和(2)当母体化合物中存在酸性质子,则(a)被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子,或碱金属或碱土金属氢氧化物如氢氧化钠、钾、钙、镁、铝、锂、锌和钡,或氨,置换时形成的碱加成盐,或(b)与有机碱,例如脂族、脂环族或芳香族有机胺类如氨、甲胺、二甲胺、二乙胺、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、N-甲基葡萄糖胺哌嗪、三(羟甲基)-氨基甲烷、四甲基氢氧化铵等配位形成碱加成盐。

[0063] 在一些或任一实施方案,药学上可接受的盐还包括但不限于,钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐、四烷基铵盐等。当所述化合物含有碱性官能团时,无毒有机或无机酸的盐,如氢卤化物类例如盐酸盐和氢溴酸盐,硫酸盐,磷酸盐,氨基磺酸盐,硝酸盐,乙酸盐,三氟乙酸盐,三氯乙酸盐,丙酸盐,己酸盐,环戊基丙酸盐,乙醇酸盐,戊二酸盐,丙酮酸盐,乳酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐,山梨酸盐,抗坏血酸盐,苹果酸盐,马来酸盐,富马酸盐,酒石酸盐,柠檬酸

盐,苯甲酸盐,3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐,苦味酸盐,肉桂酸盐,扁桃酸盐,邻苯二甲酸盐,月桂酸盐,甲烷磺酸盐(甲磺酸盐),乙磺酸盐,1,2-乙烷二磺酸盐,2-羟基乙磺酸盐,苯磺酸盐(苯磺酸盐),4-氯苯磺酸盐,2-萘磺酸盐,4-甲苯磺酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸盐,葡庚糖酸盐,3-苯基丙酸盐,三甲基乙酸盐,叔丁基乙酸盐,月桂基硫酸盐,葡糖酸盐,苯甲酸盐,谷氨酸盐,羟基萘甲酸盐,水杨酸盐,硬脂酸盐,环己基氨基磺酸盐,奎尼酸盐,粘康酸盐等。

[0064] 就组合物而言,术语“基本上不含”或“基本上不存在”立体异构体是指组合物包含至少85重量%或90重量%,在一些或任一实施方案,包含95重量%、98重量%、99重量%或100重量%的所述组合物中化合物的指定立体异构体。在一些或任一实施方案,在本发明提供的方法和化合物中,所述化合物基本上不含立体异构体。

[0065] 同理,就组合物而言,术语“分离的”是指组合物包含至少85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%至100重量%的特定化合物,其余部分包含其他化学物质或立体异构体。

[0066] 本发明使用的术语“溶剂化物”,除非另有说明,是指本发明提供的化合物或其盐,进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的溶剂。当所述溶剂是水时,所述溶剂化物是水合物。

[0067] 本发明使用的术语“同位素组成”,除非另有说明,是指对于给定原子存在的每种同位素的量,“天然同位素组成”是指给定原子的天然存在的同位素组成或丰度。含有其天然同位素组成的原子在本发明中也可称为“非富集的”原子。除非另有指明,否则本发明所述化合物的原子意在表示所述原子的任何稳定同位素。譬如,除非另有说明,当位置被具体指定为“H”或“氢”时,所述位置被理解为具有其天然同位素组成的氢。

[0068] 本发明使用的术语“同位素富集”,除非另有说明,是指在分子中的给定原子处代替所述原子的天然同位素丰度的特定同位素的量的掺入百分比。在一些或任一实施方案,给定位置1%的氘富集是指给定样品中1%的所述分子在所述指定位置含有氘。由于氘的天然分布为约0.0156%,所以使用非富集起始物料合成的化合物中任何位置的氘富集为约0.0156%。本发明提供的化合物的同位素富集可使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法,包括质谱法和核磁共振光谱法进行测定。

[0069] 本发明使用的术语“同位素富集的”,除非另有说明,是指具有除所述原子的天然同位素组成以外的同位素组成的原子。“同位素富集的”还可指含有至少一个具有除所述原子的天然同位素组成之外的同位素组成的原子的化合物。

[0070] 本发明使用的术语“局部麻醉剂”是指提供局部麻木或疼痛缓解的药物。在一些或任一实施方案,局部麻醉剂包括氨基酰苯胺类化合物(在一些或任一实施方案,为利多卡因、丙胺卡因、布比卡因、罗哌卡因和甲哌卡因)和在环体系或胺氮上具有各种取代基的相关局部麻醉化合物类;氨基烷基苯甲酸酯类化合物(在一些或任一实施方案,为普鲁卡因、氯普鲁卡因、丙氧卡因、己卡因、丁卡因、环美卡因、苯肪酯、布他卡因和丙美卡因)和相关局部麻醉化合物类;可卡因;氨基碳酸酯类化合物(在一些或任一实施方案,为地哌冬);N-苯基脒类化合物(在一些或任一实施方案,为非那卡因);N-氨基烷基酰胺类化合物(在一些或任一实施方案,为二丁卡因);氨基酮类化合物(在一些或任一实施方案,为法立卡因和达克罗宁);和氨基醚类化合物(在一些或任一实施方案,为普莫卡因和奎尼卡因)。

(dimethisoquien))。

[0071] 本发明使用的“烷基”、“环烷基”、“芳基”、“烷氧基”、“杂环烷基”、和“杂环基”基团在存在氢原子的一个或多个位置处,任选地包含氘,和其中所述一个或多个原子的氘组成并非天然同位素组成。

[0072] 同样本发明使用的“烷基”、“环烷基”、“芳基”、“烷氧基”、“杂环烷基”、和“杂环基”基团任选地以除所述天然同位素组成之外的量包含C-13。

[0073] 除非另有说明,否则本发明使用的术语“IC₅₀”是指在测定此种应答的测试中达到最大应答的50%抑制的特定受试化合物的量、浓度或剂量。

[0074] 本发明使用的术语“受试者”和“患者”可互换使用。术语“受试者”是指动物,诸如包括非灵长类动物(例如,牛、猪、马、猫、狗、大鼠和小鼠)和灵长类动物(例如,猴如食蟹猴、黑猩猩和人)的哺乳动物,和在一些或任一实施方案中是人。在一些或任一实施方案,所述受试者是农场动物(例如,马、牛、猪等)或宠物(例如,狗或猫)。在一些或任一实施方案,所述受试者是人。

[0075] 本发明使用的术语“治疗剂”和“治疗药物/药剂”是指可用于治疗或预防疾病/病症或其一种或多种症状的任何药物/药剂。在一些或任一实施方案,术语“治疗剂”包括本发明提供的化合物。在一些或任一实施方案,治疗剂是已知可用于或已经用于或当前正用于治疗或预防疾病/病症或其一种或多种症状的药物/药剂。

[0076] “治疗有效量”是指当向受试者施用以治疗病症时足以对所述病症进行此种治疗的化合物或组合物的量。“治疗有效量”可根据,尤其是所述化合物,所述病症及其严重程度,以及待治疗的所述受试者的年龄、体重等而变化。

[0077] 在一些或任一实施方案,任何病症或疾病的“治疗”或“处理”是指改善(包括预防性地改善)存在于受试者中的病症或疾病。在另一实施方案,“治疗”或“处理”包括改善至少一个物理参数,其可能是受试者不可察觉的。在又一实施方案,“治疗”或“处理”包括在身体上(例如,稳定可辨别的症状)或生理上(例如,稳定身体参数)或两者兼具来调节所述病症或疾病。在又一实施方案,“治疗”或“处理”包括延迟病症或疾病的发作。在又一实施方案,“治疗”或“处理”包括减少或消除所述病症(例如,疼痛)或所述病症(例如,坐骨神经痛)的一种或多种症状(例如,疼痛),或延缓所述病症(例如,疼痛)或所述病症(例如,坐骨神经痛)的一种或多种症状(例如,疼痛)的进展,或减轻所述病症(例如,疼痛)或所述病症(例如,坐骨神经痛)的一种或多种症状(例如,疼痛)的严重程度。在又一实施方案,“治疗”或“处理”包括预防性地施用本发明所述化合物。

[0078] 本发明使用的术语“预防剂”和“预防药物/药剂”是指可用于预防疾病/病症或其一种或多种症状,和/或预防或阻止疾病/病症发作、发展、进展和/或严重程度的任何药物/药剂。在一些或任一实施方案,术语“预防剂”包括本发明提供的化合物。在一些或任一其他实施方案,术语“预防剂”并非指本发明提供的化合物。在一些或任一实施方案,将所述药物或药剂预防性施用,例如在手术前施用以预防或阻止疼痛(例如,手术后疼痛)的发作、持续时间、进展和/或严重程度。

[0079] 本发明使用的短语“预防有效量”是指足以产生预防或减少与疾病/病症相关的一种或多种症状的发展、复发或发作的治疗/疗法(例如,预防剂)的量,或者足以增强或改善另一种治疗/疗法(例如,另一种预防剂)的预防效果的量。

化合物

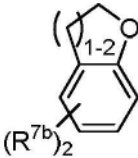
[0080] 本发明提供了可调节电压门控离子通道(例如,电压门控钠离子通道)活性的化合物。如本发明所述可形成11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物并用于治疗与电压门控钠离子通道功能相关的病症。在一些或任一实施方案,所述与电压门控钠离子通道功能相关的病症是疼痛或与疼痛相关的病症。在一些或任一实施方案,所述与电压门控钠离子通道功能相关的病症是与疼痛相关的病症。在一些或任一实施方案,所述与电压门控钠离子通道功能相关的病症是疼痛,瘙痒,咳嗽,癫痫,帕金森病,情绪障碍,精神病,肌萎缩性侧索硬化症,青光眼,局部缺血,痉挛症和强迫症。在一些或任一实施方案,所述与电压门控钠离子通道功能相关的病症是疼痛(在一些实施方案,为亚急性或慢性疼痛)。在一些实施方案,所述与电压门控钠离子通道功能相关的疼痛包括与干眼综合征相关的疼痛和/或不适,与(急性)角膜损伤或擦伤相关的疼痛,急性眼痛,慢性眼痛,与角膜感染相关的疼痛,与帕金森病相关的疼痛,与ALS相关的疼痛,以及与手术(在一些实施方案,为眼科手术)相关的疼痛。

[0081] 本发明所述的方面及实施方案包括所列举的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。

[0082] 若化学上可能,本发明包括所述化合物的所有立体异构体,包括非对映异构体和对映异构体。本发明还包括任何比例的可能立体异构体的混合物,包括但不限于外消旋混合物。除非在结构的特定原子处明确指出立体化学,否则所述结构旨在涵盖所描述化合物的所有可能的立体异构体。如果对于分子的一个或多个部分明确指出了立体化学,但对分子的另一部分或多个部分未明确指出,则所述结构旨在涵盖未明确指出立体化学的所述一个或多个部分的所有可能的立体异构体。

[0083] 显然,某些结构在特定原子处具有特定的立体化学。

[0084] 本发明提供的某些多环结构是用一个或多个浮动取代基所绘制。除非另外提供或从上下文中清楚得知,否则在化学上可行且化合价规则允许的情况下,取代基可存在于所

述多环的任何原子上。譬如,在结构  中, R^{7b} 取代基可位于双环的苯并部分上或双环的二氢呋喃基部分上。

[0085] 在一些或任一实施方案,本发明提供了式(P-I)所示化合物,其中,

R^1 是 $-NR^{3a}R^3$ 或 $-NR^4C(O)R^{4a}$;

R^2 是 $-NR^7C(O)R^{7a}$;

R^3 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{3a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{4a} 是杂芳基,所述杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R^{4b} 基团取代;

各 R^{4b} , 当存在时,分别独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或氰基;

R^7 是 H;

R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和

各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、或卤代 C_{1-6} 烷氧基;或

其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。

[0086] 在一些或任一实施方案,本发明提供了式(I)所示化合物,其中,

R^1 是 $-NR^{3a}R^3$ 或 $-NR^4C(O)R^{4a}$;

R^2 是 $-NR^7C(O)R^{7a}$;

R^3 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{3a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^4 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{4a} 是环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2或3个 R^{4b} 基团取代;杂芳烷基,其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;苯基,所述苯基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;或杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;

所述1、2、3或4个 R^{4b} ,当存在时,各自独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、或吡啶基;或

一对两个 R^{4b} 基团存在于一个碳原子上,第二对两个 R^{4b} 基团存在于另一个碳原子上,和每对 R^{4b} 各自一起形成氧代基团;

R^7 是H;

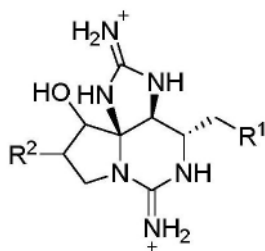
R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和

各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、羟基烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、或卤代 C_{1-6} 烷氧基、或杂芳基,或2个 R^{4b} 基团位于同一碳原子上时一起形成氧代基团;或

其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。

[0087] 在一些实施方案,各 R^{4b} ,当存在时,分别独立地为 C_{1-6} 烷基或羟基;和各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为 C_{1-6} 烷基。

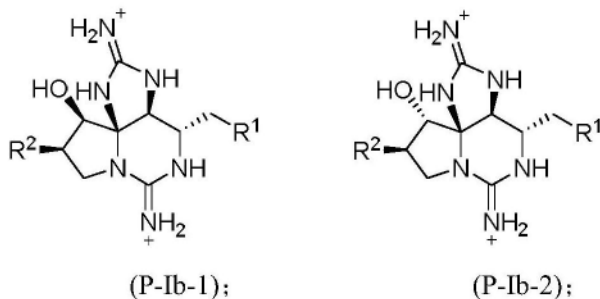
[0088] 在上述及本发明所述的一些或任一实施方案中,式(I)或式(P-1)所示化合物具有式(P-Ia)所示结构:



(P-Ia);

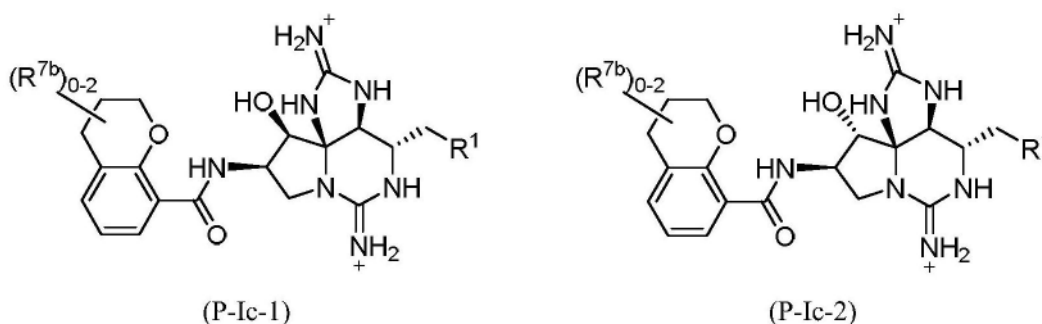
或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合,其中 R^1 和 R^2 均具有本发明摘要中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0089] 在一些或任一实施方案,式(I)或式(P-1)所示化合物具有式(P-Ib-1)或(P-Ib-2)所示结构:



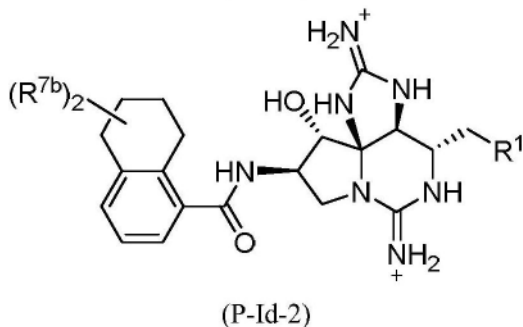
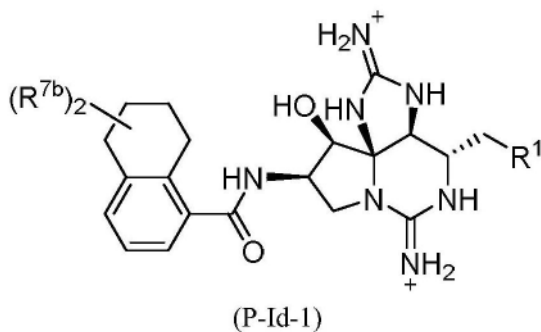
或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合,其中 R^1 和 R^2 均具有本发明摘要中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些实施方案,式(I)或式(P-1)所示化合物具有式(P-Ib-1)所示结构;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。在一些实施方案,式(I)或式(P-1)所示化合物具有式(P-Ib-2)所示结构;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。

[0090] 在一些或任一实施方案,式(I)或式(P-1)所示化合物具有式(P-Ic-1)或(P-Ic-2)所示结构:



其中 R^{7b} (当存在时)以及 R^1 均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(P-Ic-1)和(P-Ic-2)的一些或任一实施方案中,各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为 C_{1-3} 烷基或卤素,和 R^1 具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些实施方案,式(I)或式(P-1)所示化合物具有式(P-Ic-1)所示结构;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。在一些实施方案,式(I)或式(P-1)所示化合物具有式(P-Ic-2)所示结构;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。

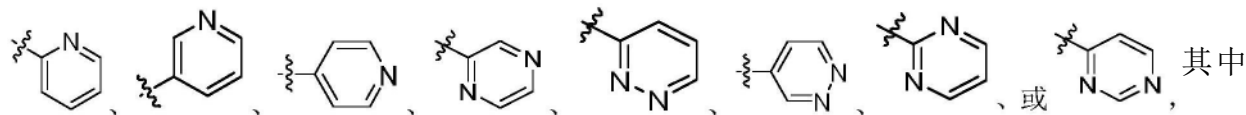
[0091] 在一些或任一实施方案,式(I)或式(P-1)所示化合物具有式(P-Id-1)或(P-Id-2)所示结构:



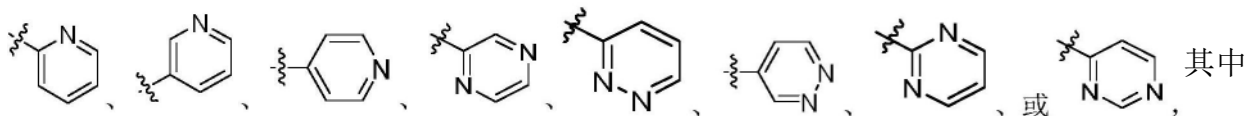
其中 R^{7b} (当存在时) 以及 R^1 均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, 各 R^{7b} , 当存在时, 分别独立地为 C_{1-3} 烷基或卤素, 和 R^1 具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, 各 R^{7b} , 当存在时, 分别独立地为H, 和 R^1 具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些实施方案, 式 (I) 或式 (P-1) 所示化合物具有式 (P-Id-1) 所示结构; 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。在一些实施方案, 式 (I) 或式 (P-1) 所示化合物具有式 (P-Id-2) 所示结构; 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合。

[0092] 在一些或任一实施方案, 式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 所示化合物是其中 R^1 是 $-NR^4C(O)R^{4a}$ 、杂芳基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH_3^+$ 、 $-CH_2CH_2NH_3^+$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5a}$ 、 $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、或 $-NR^8C(O)OR^{8a}$; 和所有其他基团均具有本发明摘要中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 所示化合物是其中 R^1 是 $-NR^{3a}R^3$ 或 $-NR^4C(O)R^{4a}$; 和所有其他基团均具有本发明摘要中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 所示化合物是其中 R^1 是 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)R^{4a}$; 和所有其他基团均具有本发明摘要中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 所示化合物是其中 R^1 是 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)R^{4a}$; 和 R^{4a} 是任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代的5或6个原子组成的杂芳基环; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-

Id-1) 和 (P-Id-2) 所示化合物是其中 R^1 是 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{4a}$; 和 R^{4a} 是任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代的 6 个原子组成的杂芳基环; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{4a}$; 和 R^{4a} 是



表示连接至分子其余部分的连接点, 和所述 R^{4a} 环任选地被 1、2 或 3 个 R^{4b} 基团取代; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{4a}$; 和 R^{4a} 是



表示连接至分子其余部分的连接点, 和所述 R^{4a} 环任选地被 1、2 或 3 个 R^{4b} 基团取代, 其中各 R^{4b} 基团, 当存在时, 分别独立地为烷基或羟基; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些实施方案中, R^1 是 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{4a}$; 和 R^{4a} 是吡啶基、甲基-吡啶基、羟基-吡啶基或其互变异构体、嘧啶基、甲基-嘧啶基、羟基-嘧啶基或其互变异构体、二羟基-嘧啶基或其互变异构体、2,4(1H,3H)-二氧代-嘧啶-6-基或其互变异构体、哒嗪基、甲基-哒嗪基、羟基-哒嗪基或其互变异构体、吡嗪基、羟基-吡嗪基或其互变异构体、或甲基-吡嗪基; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0093] 在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-\text{NR}^{3a}\text{R}^3$; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-\text{NR}^{3a}\text{R}^3$, 其中 R^{3a} 和 R^3 中的一个为 H, 另一个是 C_{1-6} 烷基, 或两者均为 H; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-\text{NH}_2$; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0094] 在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^4 是 H; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

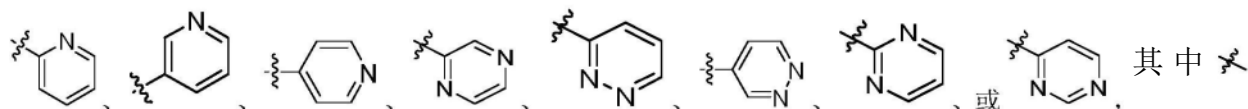
[0095] 在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^{4a}$, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-

I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NR^{4a}C(O)R^{4a}$, R^4 是H,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

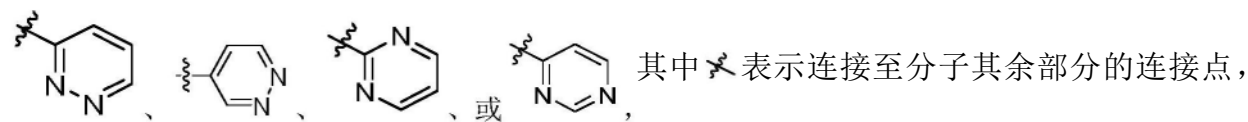
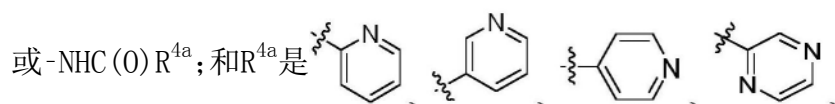
[0096] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NR^{4a}C(O)R^{4a}$,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NR^{4a}C(O)R^{4a}$, R^4 是H,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是H,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是 C_{1-6} 烷基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是卤代 C_{1-6} 烷基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是氨基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、或二 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是环烷基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是环烷基烷基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0097] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NR^{4a}C(O)R^{4a}$, R^{4a} 是任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代的杂芳基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NR^{4a}C(O)R^{4a}$, R^4 是H, R^{4a} 是任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代的杂芳基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是未取代的杂芳基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在一

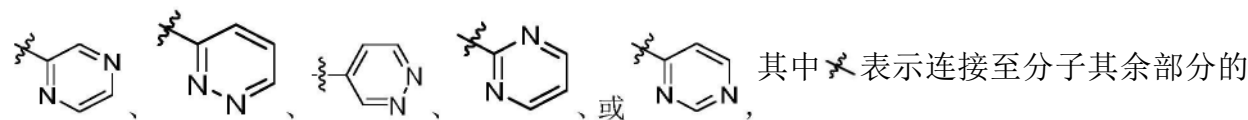
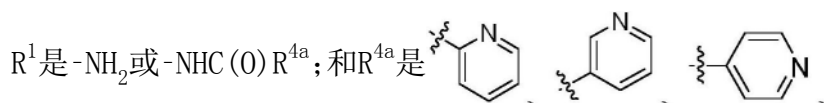
些或任一实施方案,式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)所示化合物是其中 R^1 是 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)R^{4a}$;和 R^{4a} 是任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代的5或6个原子组成的杂芳基环;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)所示化合物是其中 R^1 是 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)R^{4a}$;和 R^{4a} 是任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代的6个原子组成的杂芳基环;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)R^{4a}$;和 R^{4a} 是



表示连接至分子其余部分的连接点,和所述 R^{4a} 环任选地被1、2或3个 R^{4b} 基团取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NH_2$



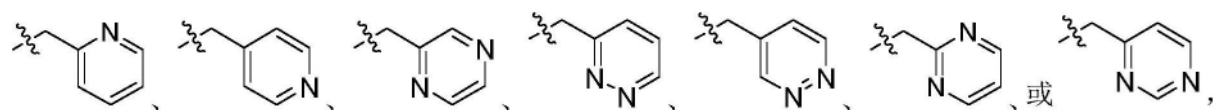
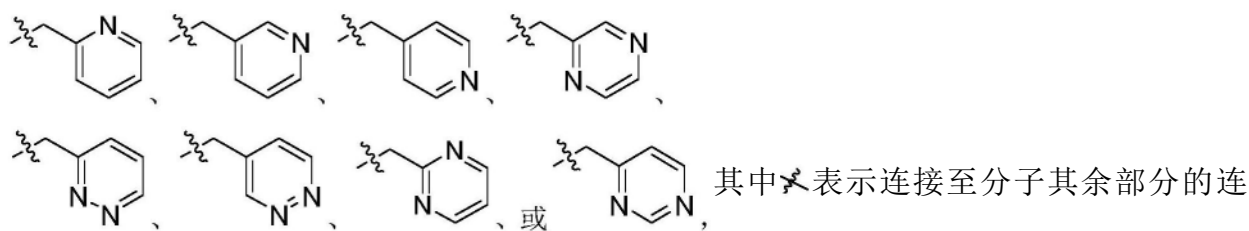
和所述 R^{4a} 环任选地被1、2或3个 R^{4b} 基团取代,其中各 R^{4b} 基团,当存在时,分别独立地为烷基或羟基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中,



连接点,和所述 R^{4a} 环任选地被1、2或3个 R^{4b} 基团取代,其中各 R^{4b} 基团,当存在时,分别独立地为羟基烷氧基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些实施方案中, R^1 是 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)R^{4a}$;和 R^{4a} 是吡啶基、甲基-吡啶基、羟基-吡啶基或其互变异构体、嘧啶基、甲基-嘧啶基、羟基-嘧啶基或其互变异构体、2,4(1H,3H)-二氧代-嘧啶-6-基或其互变异构体、哒嗪基、甲基-哒嗪基、羟基-哒嗪基或其互变异构体、吡嗪基、羟基-吡嗪基

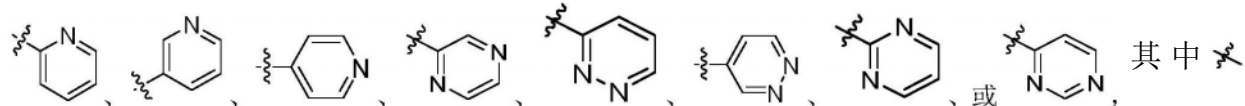
或其互变异构体、或甲基-吡嗪基；和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义，包括本段所述的任一实施方案中所述定义。

[0098] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中， R^1 是 $-NR^{4a}C(O)R^{4a}$ ， R^{4a} 是任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代的杂芳烷基，和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中， R^1 是 $-NR^{4a}C(O)R^{4a}$ ， R^4 是H， R^{4a} 是任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代的杂芳烷基，和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中， R^{4a} 是未取代的杂芳烷基，和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义，包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)所示化合物是其中 R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$ ；和 R^{4a} 是杂芳烷基，其中所述杂芳基部分是任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代的5或6个原子组成的杂芳基环；和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义，包括本段所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案，式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)所示化合物是其中 R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$ ；和 R^{4a} 是杂芳烷基，其中所述杂芳基部分是任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代的6个原子组成的杂芳基环；和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义，包括本段所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中， R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$ ；和 R^{4a} 是



方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些实施方案中, R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$;和 R^{4a} 是杂芳烷基,其中所述杂芳基部分是吡啶基、甲基-吡啶基、羟基-吡啶基或其互变异构体、嘧啶基、甲基-嘧啶基、羟基-嘧啶基或其互变异构体、2,4(1H,3H)-二氧化-嘧啶-6-基或其互变异构体、哒嗪基、甲基-哒嗪基、羟基-哒嗪基或其互变异构体、吡嗪基、羟基-吡嗪基或其互变异构体、或甲基-吡嗪基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义。

[0099] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NR^{4a}C(O)R^{4a}$, R^{4a} 是环烷基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NR^{4a}C(O)R^{4a}$, R^4 是H, R^{4a} 是环烷基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,式(I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)所示化合物是其中 R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$;和 R^{4a} 是任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代的环烷基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)所示化合物是其中 R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$;和 R^{4a} 是任选地被1个 R^{4b} 基团取代的环烷基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)所示化合物是其中 R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$;和 R^{4a} 是任选地被1个 R^{4b} 基团取代的环烷基; R^{4b} 是芳基或杂芳基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)所示化合物是其中 R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$;和 R^{4a} 是任选地被1个 R^{4b} 基团取代的环烷基; R^{4b} 是杂芳基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)所示化合物是其中 R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$;和 R^{4a} 是任选地被1个 R^{4b} 基团取代的环烷基; R^{4b} 是



表示连接至分子其余部分的连接点;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0100] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中,存在一个 R^{4b} ;和所有其他基团均具有本发明摘要中式

(I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义, 包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, 存在一个 R^{4b} 并且为 C_{1-6} 烷基或羟基; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义, 包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, 存在两个 R^{4b} 并且均是独立选择的; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义, 包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, 存在两个 R^{4b} 并且分别独立地选自 C_{1-6} 烷基和羟基; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义, 包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, 各 R^{4b} , 当存在时, 分别独立地为 C_{1-6} 烷基或羟基, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义, 包括本段所述的任一实施方案中所述定义。

[0101] 在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NR^{4c}(O)R^{4a}$, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NR^{4c}(O)R^{4a}$, R^4 是 H, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代的杂环基, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是任选地被 1、2 或 3 个卤素基团取代的杂环基, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是杂环基烷基, 其中所述杂环基部分任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是被 1、2 或 3 个卤素基团取代的杂环基, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代的芳基, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1) 和 (P-Id-2) 的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是芳烷基, 其中所述芳基部分任选地被 1、2、3 或 4 个

R^{4b} 取代,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^{4a} ,当为芳基或芳烷基时,则为苯基或苯烷基,其中 R^{4a} 任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^{4a} 是任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代的杂环烷基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中,存在一个 R^{4b} ;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中,存在一个 R^{4b} 并且为 C_{1-6} 烷基或羟基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中,存在两个 R^{4b} 并且均是独立选择的;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中,存在两个 R^{4b} 并且分别独立地选自 C_{1-6} 烷基和羟基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中,各 R^{4b} ,当存在时,分别独立地为 C_{1-6} 烷基或羟基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义,包括本段所述的任一实施方案中所述定义。

[0102] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中,存在一个 R^{4b} ;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中,存在一个 R^{4b} 并且为 C_{1-6} 烷基或羟基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0103] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中,存在两个 R^{4b} 并且均是独立选择的;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中,存在两个 R^{4b} 并且分别独立地选自 C_{1-6} 烷基和羟基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0104] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中,各 R^{4b} ,当存在时,分别独立地为 C_{1-6} 烷基或羟基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

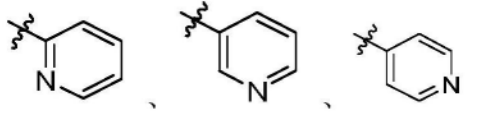
[0105] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NR^5S(O)_2R^{5a}$ 。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^5 是H,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0106] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^6 是H,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^6 和 R^{6a} 均为H,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0107] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-NR^8C(O)OR^{8a}$,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)的一些或任一实施方案中, R^8 是H,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0108] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)所示化合物的一些或任一实施方案中, R^7 是H,和 R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$,其中 R^{4a} 是选自由吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基组成的组的杂芳基,所述吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基各自任选地被1、2或3个选自由 C_{1-6} 烷基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和氰基组成的组的基团取代,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)所示化合物的一些或任一实施方案中,包括本段

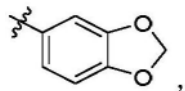
中任一实施方案, R^{4a} 是选自以下的杂芳基:

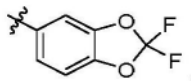


其中各 R^{4a} 分别任选地被1或2个选自 C_{1-6} 烷基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代,和其中表示 R^{4a} 连接至分子其余部分的连接点,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0109] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)所示化合物的一些或任一实施方案中, R^7 是H, 和 R^1 是 $-NH^4C(O)R^{4a}$, 其中 R^{4a} 是芳基, 所述芳基任选地被1、2或3个选自由 C_{1-6} 烷基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和氰基组成的组的基团取代, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0110] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)所示化合物的一些或任一实施方案中, R^7 是H, 和 R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$, 其中 R^{4a} 是杂环基, 所述杂环基任选地被1、2或3个选自由 C_{1-6} 烷基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧代、和氰基组成的组的基团取代, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案, R^{4a} 是任选地被1或2个选自 C_{1-6} 烷基和卤素的基团取代的



一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案, R^{4a} 是  在式(I)、

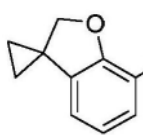
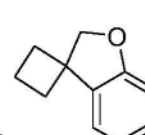
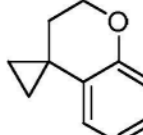
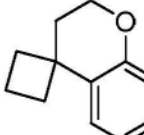
(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)所示化合物的一些或任一实施方案中, 包括本段中任一实施方案, R^7 是H, 和 R^{7a} 是任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代的杂环基基团, 其中各 R^{7b} , 当存在时, 分别独立地为卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 烷氧基。

[0111] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)所示化合物的一些或任一实施方案中, R^7 是H, 和 R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$, 其中 R^{4a} 是杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被1、2或3个选自由 C_{1-6} 烷基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧代、和氰基组成的组的基团取代, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

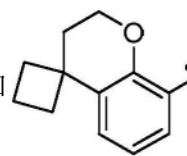
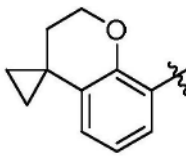
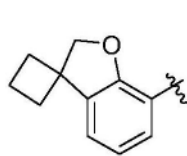
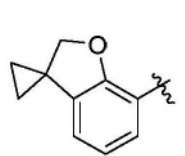
[0112] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)所示化合物的一些或任一实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自为H; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0113] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代的杂环基, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0114] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 中的所述杂环基是苯并-1,4-二氧杂环己基、苯并二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并

二氢吡喃基、、、、或 ; 所述苯并-1,

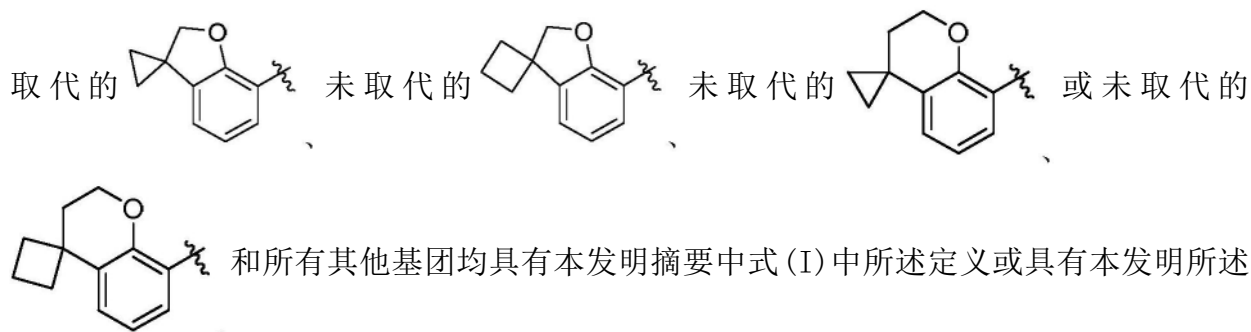
4-二氧杂环己基、苯并二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、



各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、和苯基的基团

取代,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0115] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是未



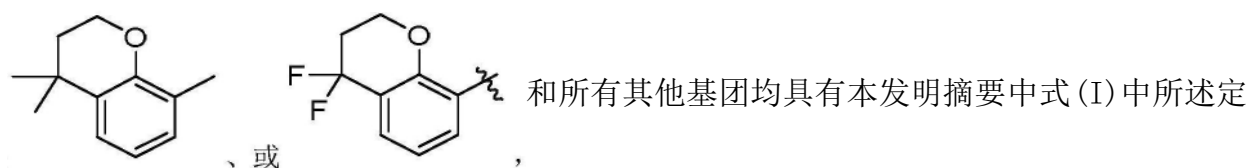
和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0116] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 中的所述杂环基包含一个杂原子,所述杂原子是氧原子,和其中所述杂环基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、和苯基的基团取代,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0117] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 中的所述杂环基包含一个杂原子,所述杂原子是氧原子,和其中所述杂环基任选地被一个偕二 C_{1-3} 烷基取代或任选地被一个偕二卤素取代,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0118] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 中的所述杂环基是苯并-1,4-二氧杂环己基,所述苯并-1,4-二氧杂环己基任选地被一个偕二 C_{1-3} 烷基、环丙基、或一个偕二卤素取代,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

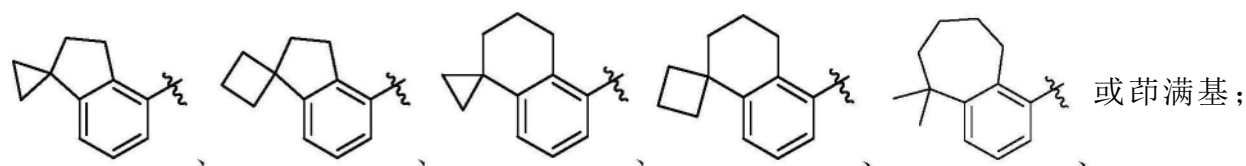
[0119] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是



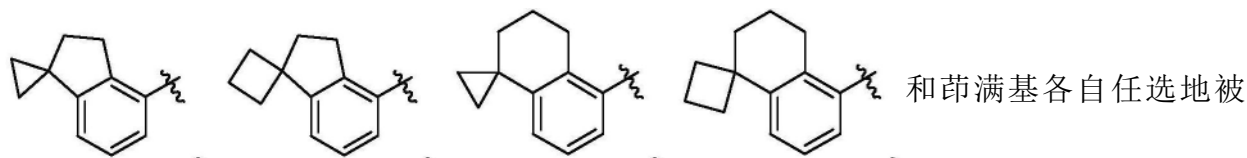
和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0120] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代的芳基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0121] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 中的所述芳基是苯基、萘基、四氢萘基、茚基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、



所述苯基、萘基、四氢萘基、茛基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、



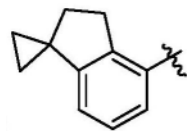
和茛满基各自任选地被

1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、和氨基的基团取代,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

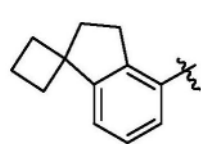
[0122] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 中的所述芳基是四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、或茛满基;所述四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、和茛满基各自任选地被一个偕二 C_{1-3} 烷基取代或各自任选地被一个偕二卤素取代,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0123] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是未

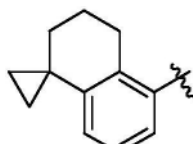
取代的6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、未取代的



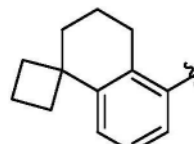
未取代的



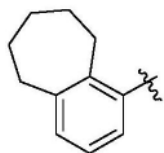
未取代的



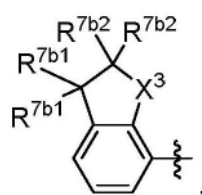
未取代的



或未取代的



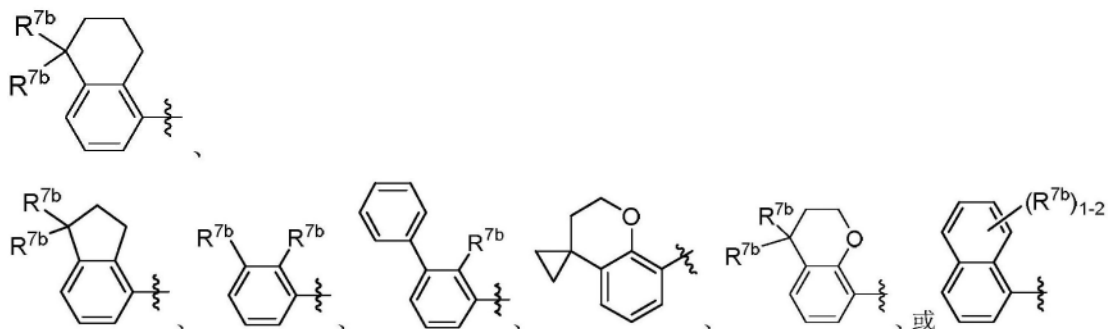
[0124] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是



其中 X^3 是-O-、-O-C(R^{7b3})(R^{7b3})-、-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-、-C(R^{7b3})(R^{7b3})-、-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-、或-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-C(R^{7b5})(R^{7b5})-,和各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别独立地为H、卤素、或 C_{1-3} -烷基,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中,a)一个 R^{7b1} 是甲基或乙基、和另一个 R^{7b1} 是H,或b)两个 R^{7b1} 均为H,或c)两个 R^{7b1} 均为甲基;和各 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别为H,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, X^3 是-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-,和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些

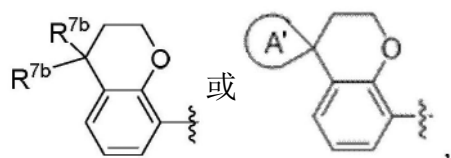
或任一实施方案中, X^3 是 $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-$, 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0125] 在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1) 和 (P-Ib-2) 的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是



和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0126] 在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1) 和 (P-Ib-2) 的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是



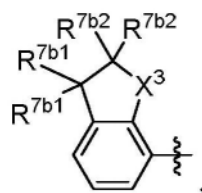
其中所述 A' 环是 C_{3-5} 环烷基环, 和所有其他基团均具有本

发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1) 和 (P-Ib-2) 的一些或任一实施方案中, 包括任一前述实施方案, a) 一个 R^{7b} 是甲基或乙基, 和另一个 R^{7b} 是 H; b) 两个 R^{7b} 均为 H; c) 两个 R^{7b} 均为甲基; d) 两个 R^{7b} 均为卤素; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0127] 在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1) 和 (P-Ib-2) 的一些或任一实施方案中, 包括任一前述实施方案, a) 一个 R^{7b} 是甲基或乙基, 和另一个 R^{7b} 是 H; b) 两个 R^{7b} 均为 H; c) 两个 R^{7b} 均为甲基; d) 两个 R^{7b} 均为卤素; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0128] 在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1) 和 (P-Ib-2) 的一些或任一实施方案中, R^7 是 H; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1) 和 (P-Ib-2) 的一些或任一实施方案中, R^7 是 C_{1-6} 烷基; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1) 和 (P-Ib-2) 的一些或任一实施方案中, R^7 是甲基; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1) 和 (P-Ib-2) 的一些或任一实施方案中, R^7 是 H 或甲基; 和所有其他基团均具有本发明摘要中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

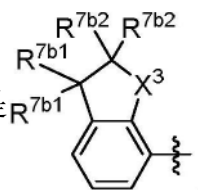
[0129] 在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1) 和 (P-Ib-2) 的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是



和 X^3 是 $-O-$ 、 $-O-C(R^{7b3})(R^{7b3})-$ 、 $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-$ 、 $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-$ 、 $-C(R^{7b3})$

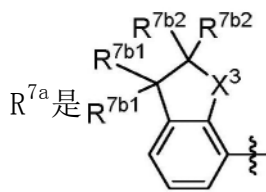
$(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-$ 、或 $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-C(R^{7b5})(R^{7b5})-$ ；和各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别独立地为H、卤素、或 C_{1-3} -烷基；或者两个 R^{7b1} 、两个 R^{7b2} 、两个 R^{7b3} 、两个 R^{7b4} 、或两个 R^{7b5} ，同与之连接的所述碳原子一起形成具有螺环基连接的 C_{3-5} 环烷基环，和其余 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别独立地为H、卤素、或 C_{1-3} -烷基；和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-

I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中， R^{7a} 是



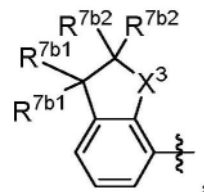
其中 X^3 是-

$O-$ ；各 R^{7b1} 和 R^{7b2} 分别独立地为H、卤素、或 C_{1-3} -烷基；或者两个 R^{7b1} 或两个 R^{7b2} ，同与上述两个 R^{7b1} 或所述两个 R^{7b2} 连接的碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基环(其具有螺环基连接)，和其余 R^{7b1} 和 R^{7b2} 均为H；和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(Ia)、(Ib-1)和(Ib-2)的一些或任一实施方案中，



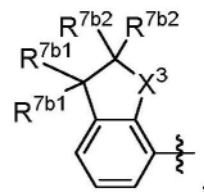
R^{7a} 是 R^{7b1} 和 X^3 是 $-O-C(R^{7b3})(R^{7b3})-$ ；各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 和 R^{7b3} 分别独立地为H、卤素、或

C_{1-3} -烷基；或者两个 R^{7b1} 、两个 R^{7b2} 、或两个 R^{7b3} ，同与之连接的所述碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基环(其具有螺环基连接)，和其余 R^{7b1} 、 R^{7b2} 和 R^{7b3} 分别独立地为H、卤素、或 C_{1-3} -烷基；和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中， R^{7a} 是



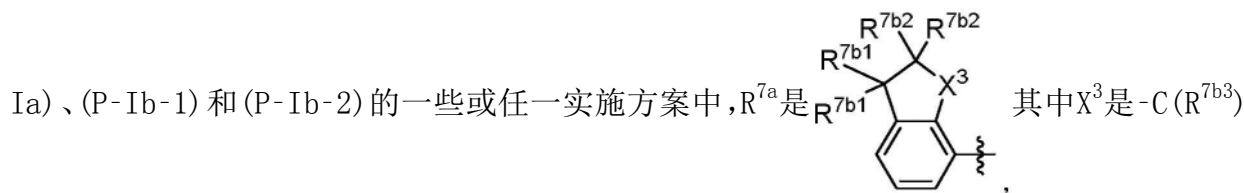
和 X^3 是 $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-$ ；各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 和 R^{7b3} 分别独立地为H、卤素、或 C_{1-3} -烷

基；或者两个 R^{7b1} 、两个 R^{7b2} 、或两个 R^{7b3} ，同与之连接的所述碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基环(其具有螺环基连接)，和其余 R^{7b1} 、 R^{7b2} 和 R^{7b3} 分别独立地为H、卤素、或 C_{1-3} -烷基；和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中， R^{7a} 是

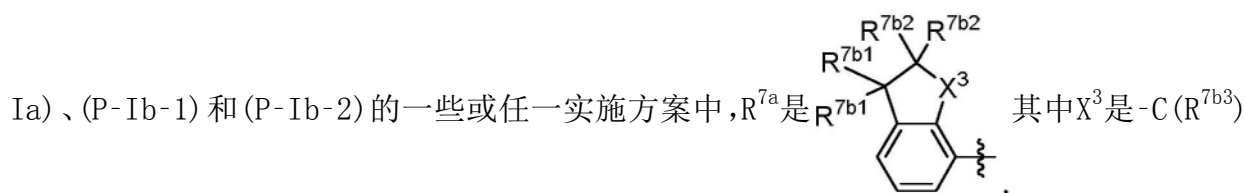


其中 X^3 是 $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-$ ；各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 和 R^{7b3} 分别独立地为H、卤素、或 C_{1-3} -烷

基;或者两个 R^{7b1} 、两个 R^{7b2} 、或两个 R^{7b3} ,同与之连接的所述碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基环(其具有螺环基连接),和其余 R^{7b1} 、 R^{7b2} 和 R^{7b3} 均为H;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-



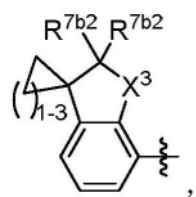
$(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-$,各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 和 R^{7b4} 分别独立地为H、卤素、或 C_{1-3} -烷基;或者两个 R^{7b1} 、两个 R^{7b2} 、两个 R^{7b3} 、或两个 R^{7b4} ,同与之连接的所述碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基环(其具有螺环基连接),和其余 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 和 R^{7b4} 均为H;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-



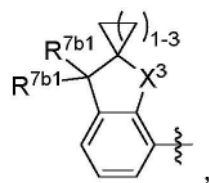
$(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-C(R^{7b5})(R^{7b5})-$;各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别独立地为H、卤素、或 C_{1-3} -烷基;或者两个 R^{7b1} 、两个 R^{7b2} 、两个 R^{7b3} 、两个 R^{7b4} 、或两个 R^{7b5} ,同与之连接的所述碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基环(其具有螺环基连接),和其余 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 均为H;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述 R^{7b1} 基团均相同,所述 R^{7b2} 基团均相同,所述 R^{7b3} 基团均相同,所述 R^{7b4} 基团均相同,和所述 R^{7b5} 基团均相同;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别为H;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述 R^{7b1} 基团均相同并选自卤素(在另一实施方案为氟)和 C_{1-3} -烷基(在另一实施方案为甲基);和各 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别为H;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述 R^{7b2} 基团均相同并选自卤素(在另一实施方案为氟)和 C_{1-3} -烷基(在另一实施方案为甲基);和各 R^{7b1} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别为H;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述 R^{7b3} 基团均相同并选自卤素(在另一实施方案为氟)和 C_{1-3} -烷基(在另一实施方案为甲基);和各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别为H;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述 R^{7b4} 基团均相同并选自卤素(在另一实施方案为氟)和 C_{1-3} -烷基(在另一实施方案为甲基);和各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 和 R^{7b5} 分别为H;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述 R^{7b5} 基团均相同并选自卤素(在另一实施方案为氟)和 C_{1-3} -烷基(在另一实施方案为甲基);和各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 和 R^{7b4} 分别为H;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或

任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述 C_{3-5} 环烷基环(其具有螺环基连接)是 C_3 环烷基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述 C_{3-5} 环烷基环(其具有螺环基连接)是 C_4 环烷基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述 C_{3-5} 环烷基环(其具有螺环基连接)是 C_5 环烷基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,两个 R^{7b1} 同与之连接的所述碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基环(其具有螺环基连接);和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,两个 R^{7b1} 同与之连接的所述碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基环(其具有螺环基连接);当 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 均存在时,各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别为H;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,a)一个 R^{7b1} 是 C_{1-3} 烷基(在一些实施方案为甲基或乙基)、和另一个 R^{7b1} 是H,b)两个 R^{7b1} 均为H,c)两个 R^{7b1} 均为 C_{1-3} 烷基(在一些实施方案为甲基),或d)两个 R^{7b1} 同与之连接的所述碳原子一起形成亚环丙基环;和当 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 均存在时,各 R^{7b2} 、 R^{7b3} 、 R^{7b4} 和 R^{7b5} 分别为H;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

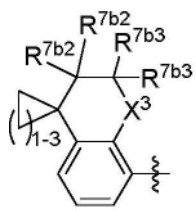
[0130] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是



和 X^3 是-O-、-C(R^{7b3})(R^{7b3})-、-O-C(R^{7b3})(R^{7b3})-、或-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-; R^{7a} 是



和 X^3 是-O-、-C(R^{7b3})(R^{7b3})-、-O-C(R^{7b3})(R^{7b3})-、或-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-;或 R^{7a} 是



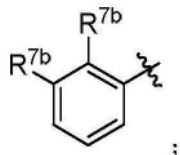
和 X^3 是-O-、-C(R^{7b4})(R^{7b4})-、-O-C(R^{7b3})(R^{7b3})-、或-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-;和所有

其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,当 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 和 R^{7b4} 均存在时,各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 和 R^{7b4} 分别为H。在一些或任一实施方案,所述螺环基环是环丙-二基或环丁-二基。在一些或任一实施方案,当 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 和 R^{7b4} 均存在时,各 R^{7b1} 、 R^{7b2} 、 R^{7b3} 和 R^{7b4} 分别为H;和所述螺环基环是环丙-二基或环丁-二基。

[0131] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是联苯基,所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-

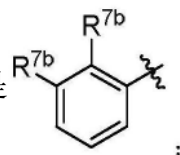
Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是联苯基,所述联苯基任选地被1或2个 R^{7b} 取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是联苯基,所述联苯基任选地被1或2个 C_{1-6} 烷基取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0132] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是



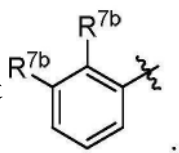
和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的

一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案中, R^{7a} 是



地为 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、芳氧基、或-C(0)(杂环烷基);和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或

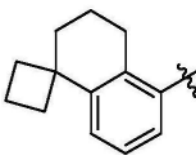
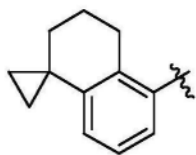
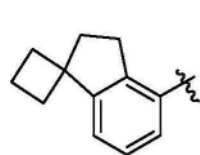
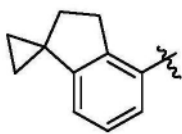
任一实施方案中, R^{7a} 是



各 R^{7b} 分别独立地为芳基- C_{1-6} 烷基、芳氧基、或-C(0)(杂环烷基);和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

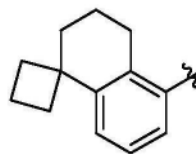
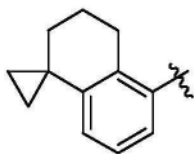
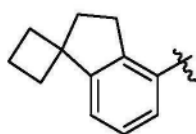
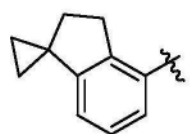
[0133] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中,所述 R^{7a} 芳基是苯基、萘基、四氢萘基、茱萸基、6,

7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、



或茱萸基;所述苯基、萘基、四氢萘基、茱萸基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、

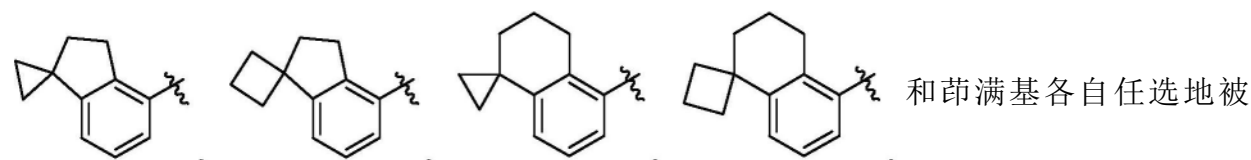
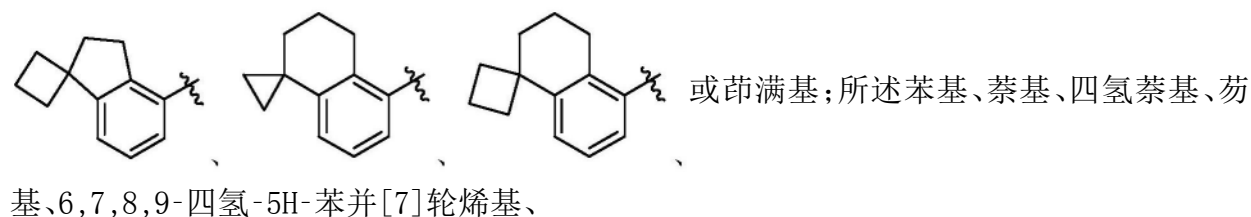
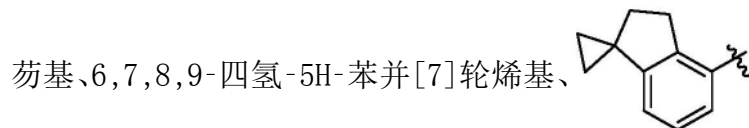
基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、



和茱萸基各自任选地被

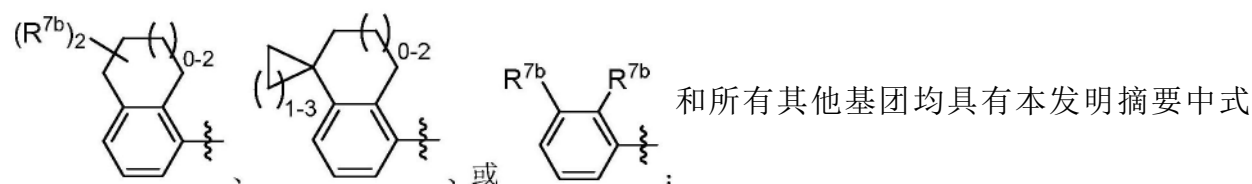
1、2、3或4个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代

C₁₋₆烷氧基、芳氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、-C(0) (杂环烷基)、和氨基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a}是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中,所述R^{7a}芳基是苯基、萘基、四氢萘基、

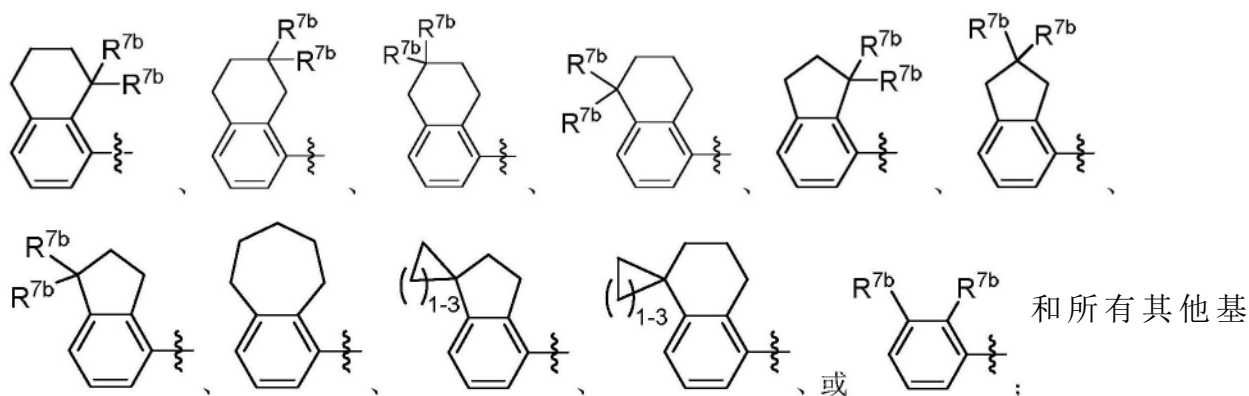


1、2、3或4个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、芳基-C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、苯氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、和氨基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中,所述R^{7a}芳基是四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、或茚满基,所述四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、和茚满基各自任选地被一个偕二烷基取代或各自任选地被一个偕二卤素取代。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中,R^{7a}中的所述芳基是四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、或茚满基,所述四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基、和茚满基各自任选地被一个偕二甲基取代或各自任选地被一个偕二氟取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中,所述R^{7a}芳基包含螺环基环;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

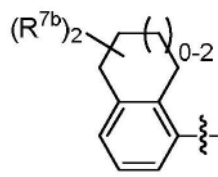
[0134] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中,R^{7a}是



(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中,R^{7a}是

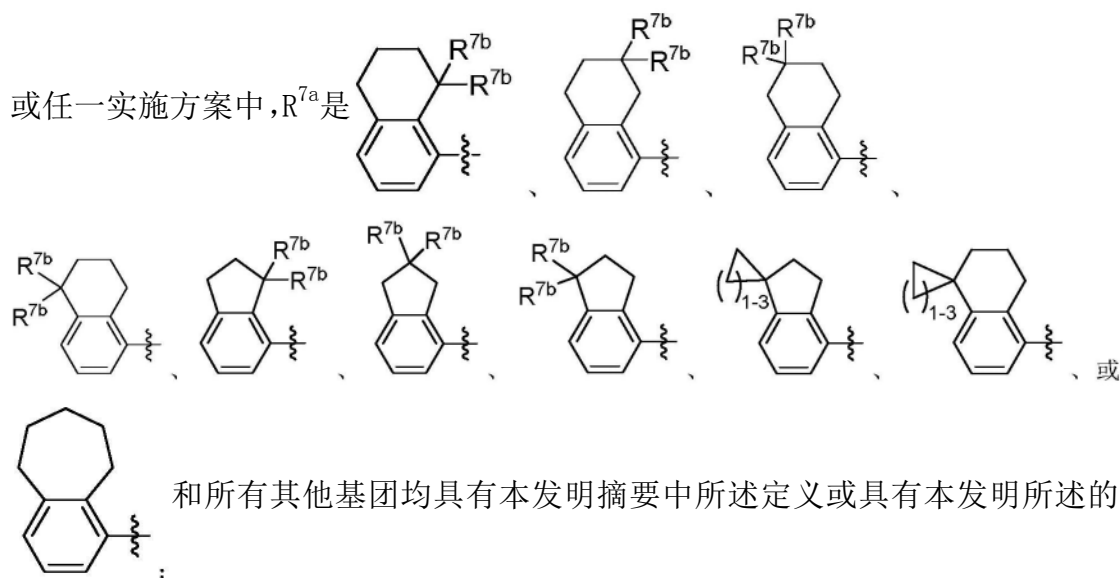


团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是



和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述

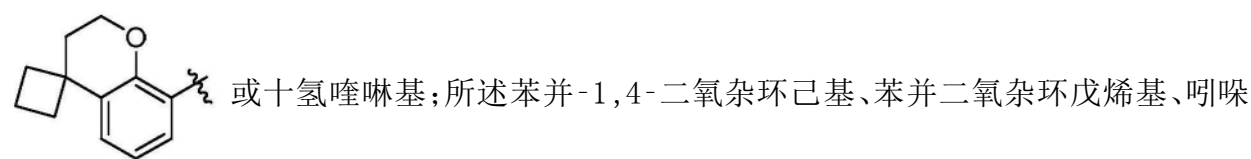
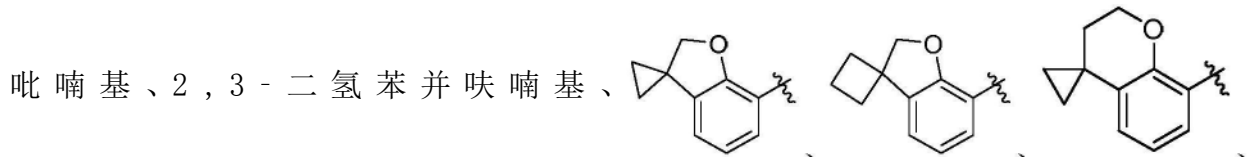
的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些



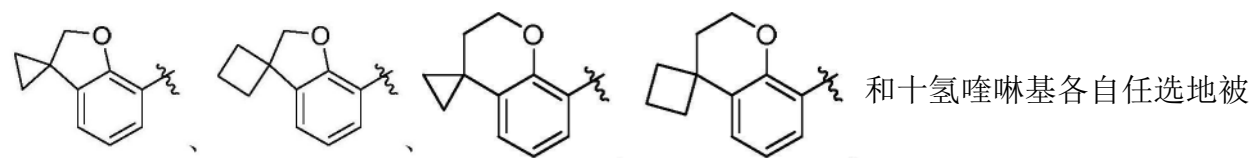
一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,两个 R^{7b} 均为H,两个 R^{7b} 均为 C_{1-6} 烷基,或两个 R^{7b} 均为卤素;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,两个 R^{7b} 均为H,两个 R^{7b} 均为 C_{1-3} 烷基,或两个 R^{7b} 均为卤素;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,两个 R^{7b} 均为H,两个 R^{7b} 均为甲基,或两个 R^{7b} 均为氟;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,两个 R^{7b} 均为H;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,两个 R^{7b} 均为甲基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,两个 R^{7b} 均为氟;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述

定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

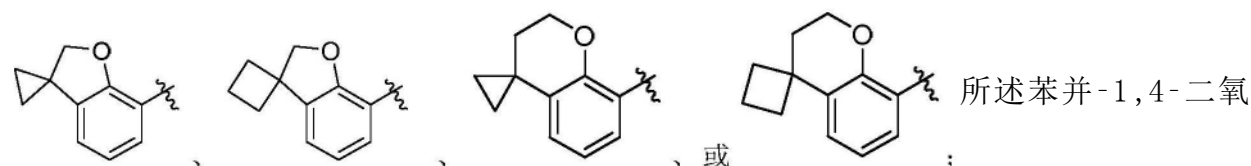
[0135] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 中的所述杂环基是苯并-1,4-二氧杂环己基、苯并二氧杂环戊烯基、吲哚啉基、2-氧代-吲哚啉基、吡咯烷基、哌啶基、苯并二氢



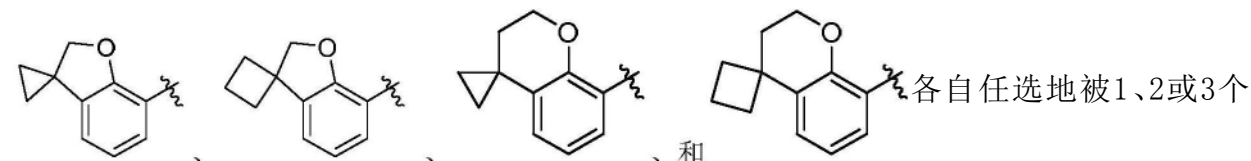
啉基、2-氧代-吲哚啉基、吡咯烷基、哌啶基、苯并二氢吡喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、



1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、和苯基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 中的所述杂环基是苯并-1,4-二氧杂环己基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氢吡喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、



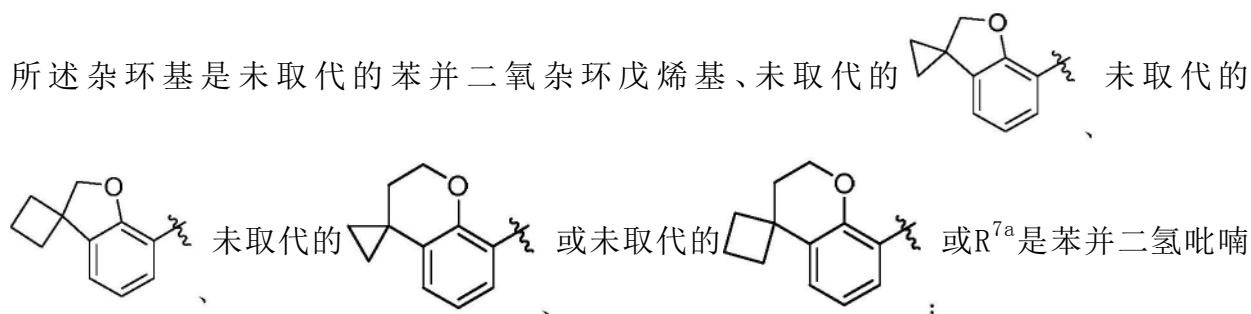
杂环己基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氢吡喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、



独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、和苯基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 中的所述杂环基包含一个杂原子,所述杂原子是氧原子;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中,所述 R^{7a} 杂环基是苯并-1,4-二氧杂环己基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氢吡喃基、或2,3-二氢苯并呋喃基,

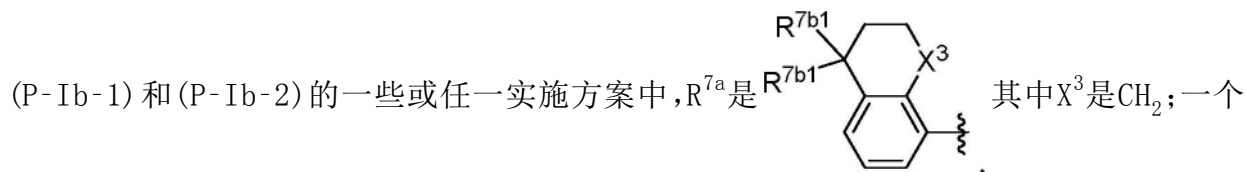
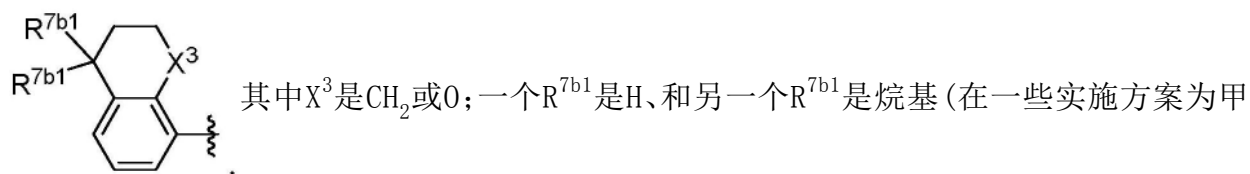
所述苯并-1,4-二氧杂环己基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氢吡喃基、和2,3-二氢苯并呋喃基各自任选地被一个偕二烷基取代或各自任选地被一个偕二卤素取代。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 中的所述芳基是苯并-1,4-二氧杂环己基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氢吡喃基、或2,3-二氢苯并呋喃基,所述苯并-1,4-二氧杂环己基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氢吡喃基、和2,3-二氢苯并呋喃基各自任选地被一个偕二甲基取代或各自任选地被一个偕二氟代取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0136] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 中的

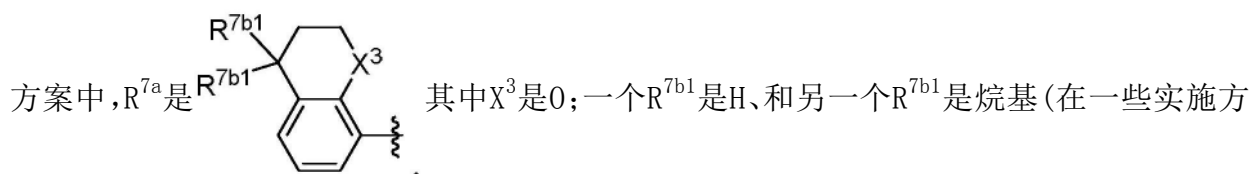


基、或2,3-二氢苯并呋喃基,其中所述苯并二氢吡喃基和2,3-二氢苯并呋喃基均任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、和苯基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0137] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是

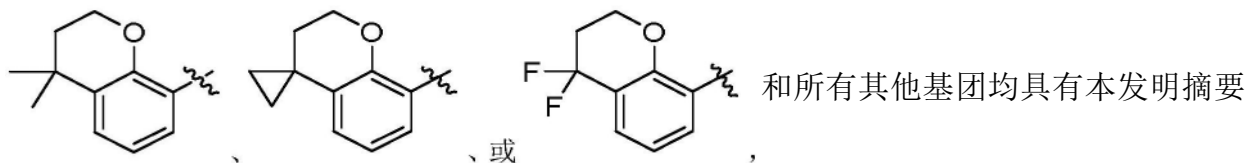


R^{7b1} 是H、和另一个 R^{7b1} 是烷基(在一些实施方案为甲基或乙基),两个 R^{7b1} 均为H,两个 R^{7b1} 均为 C_1-C_3 烷基(在一些实施方案为甲基),或两个 R^{7b1} 同与之连接的所述碳原子一起形成亚环丙基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施



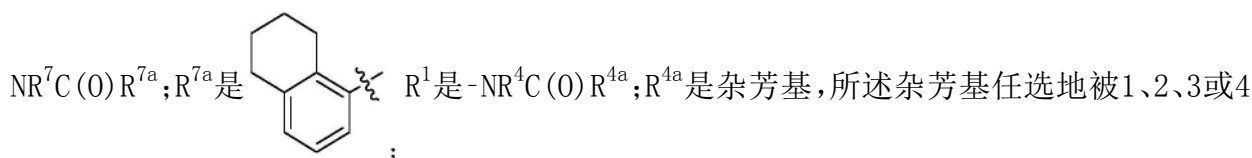
案为甲基或乙基),两个 R^{7b1} 均为H,两个 R^{7b1} 均为 C_1-C_3 烷基(在一些实施方案为甲基),两个 R^{7b1} 均为卤素(例如,F),或两个 R^{7b1} 同与之连接的所述碳原子一起形成亚环丙基;和所有其他基团均具有本发明摘要中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0138] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^{7a} 是

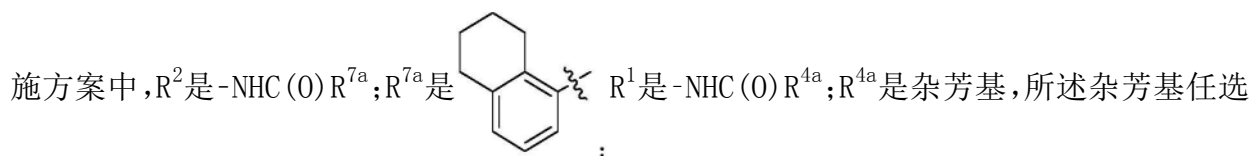


和所有其他基团均具有本发明摘要中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

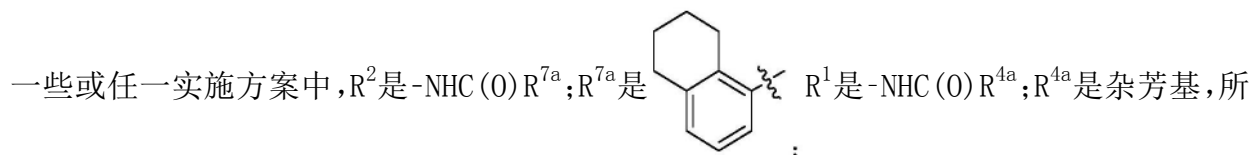
[0139] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^2 是-



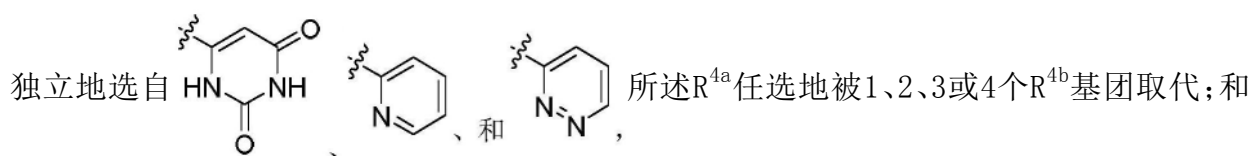
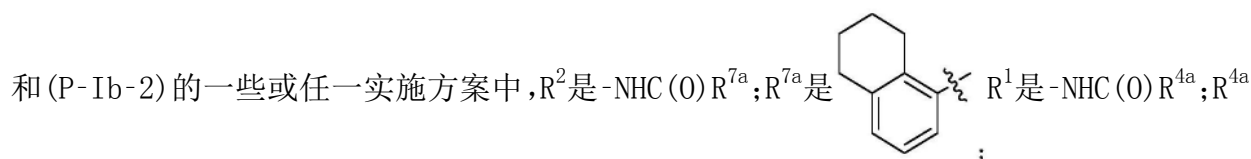
R^1 是 $-NR^4C(O)R^{4a}$; R^{4a} 是杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实



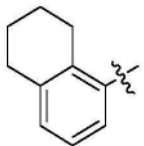
R^1 是 $-NHC(O)R^{4a}$; R^{4a} 是杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的

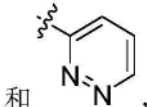
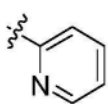
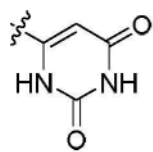


述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)



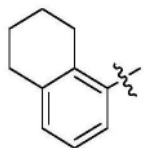
所述 R^{4a} 任选地被1、2、3或4个 R^{4b} 基团取代;和所有其他基团均具有本发明摘要中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中, R^2 是-

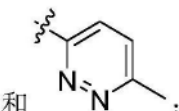
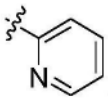
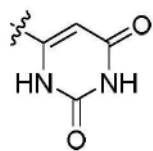
NHC(O)R^{7a} ; R^{7a} 是 ; R^1 是 $-\text{NHC(O)R}^{4a}$; R^{4a} 独立地选自



所述 R^{4a} 任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; R^{4b} , 当存在时,

是 C_{1-6} 烷基; 和所有其他基团均具有本发明摘要中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1) 和 (P-Ib-2) 的一些或任一实施

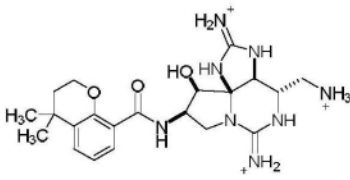
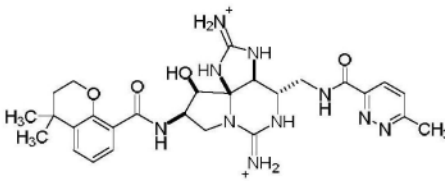
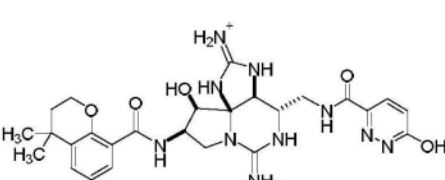
方案中, R^2 是 $-\text{NHC(O)R}^{7a}$; R^{7a} 是 ; R^1 是 $-\text{NHC(O)R}^{4a}$; R^{4a} 独立地选自

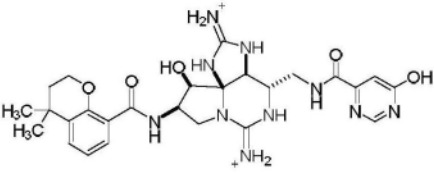
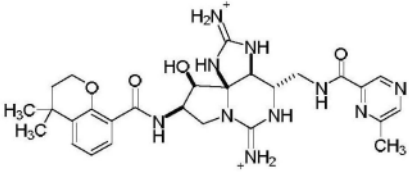
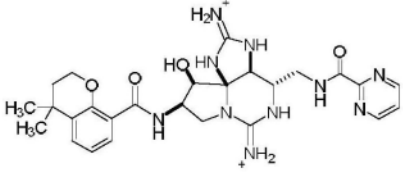
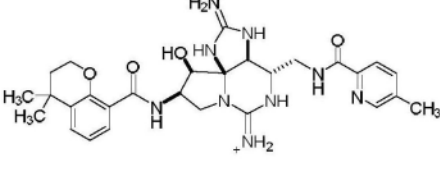
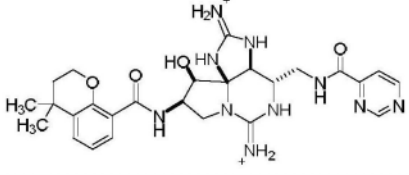
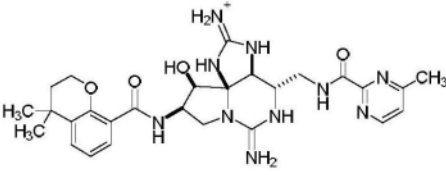
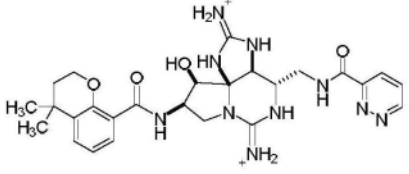


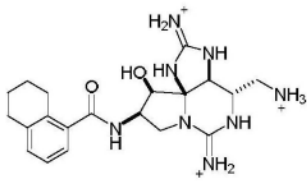
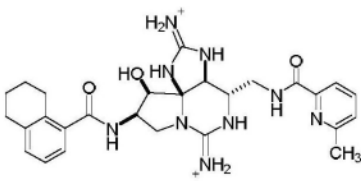
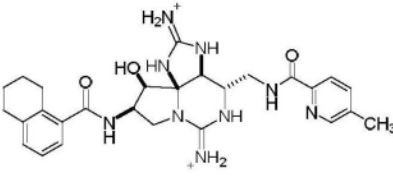
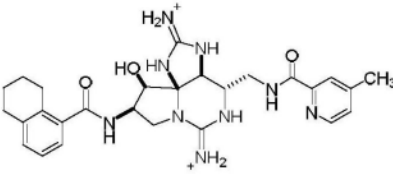
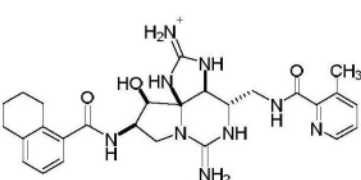
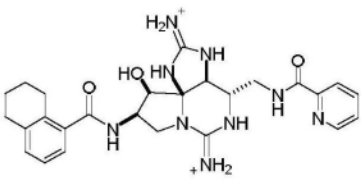
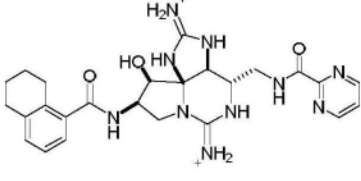
和所有其他基团均具有本发明摘要中所述定义或具有

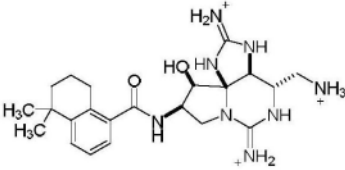
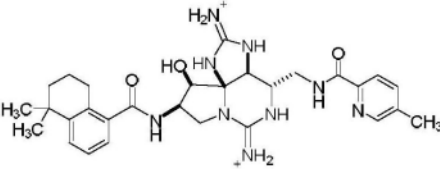
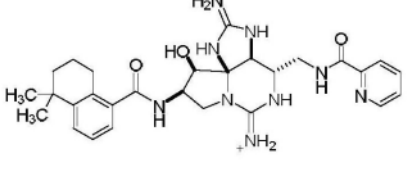
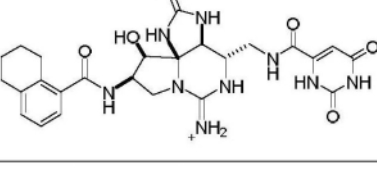
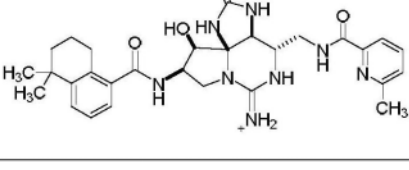
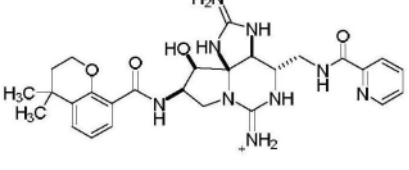
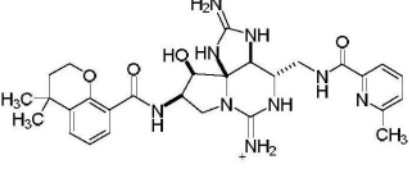
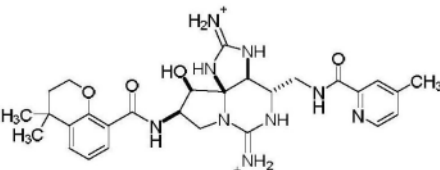
本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

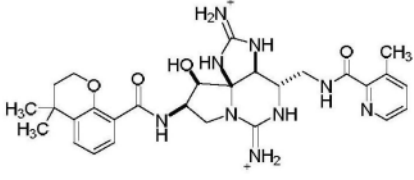
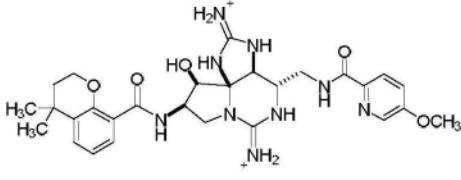
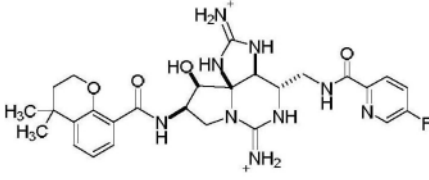
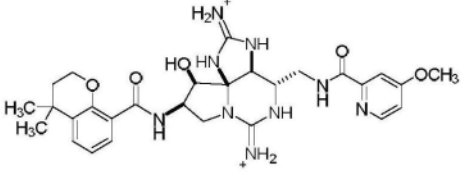
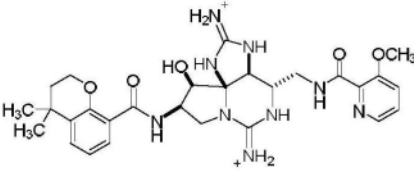
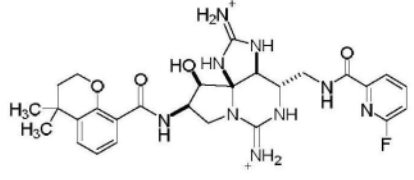
[0140] 在式 (I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1) 和 (P-Ib-2) 的一些或任一实施方案中, 所述化合物选自式 1-46 和 49-52 任一所示化合物, 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合:

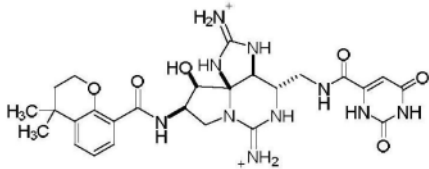
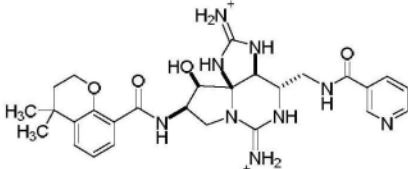
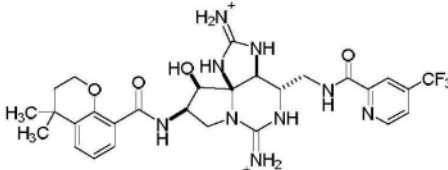
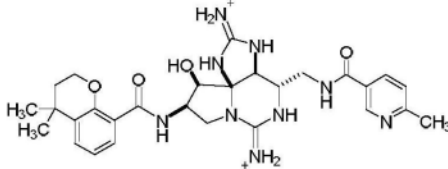
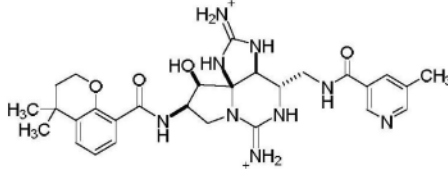
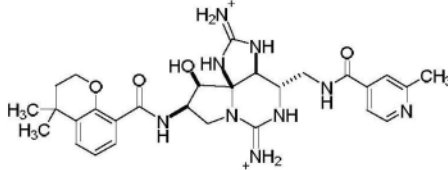
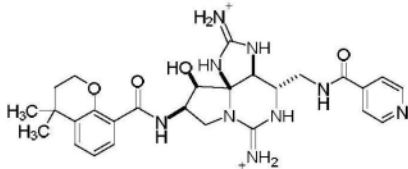
1	
2	
3	

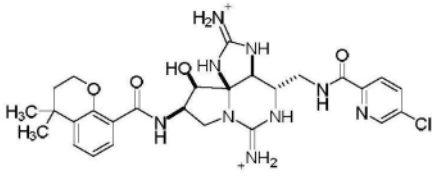
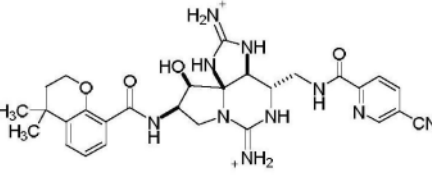
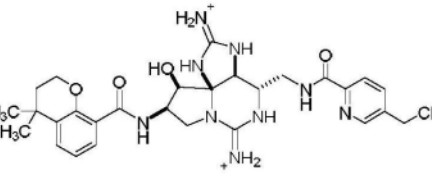
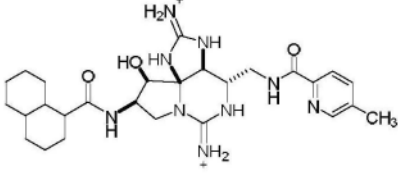
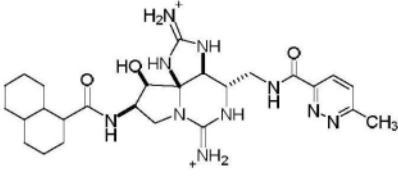
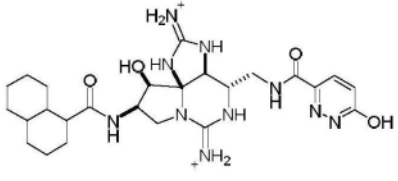
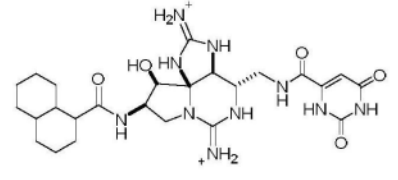
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

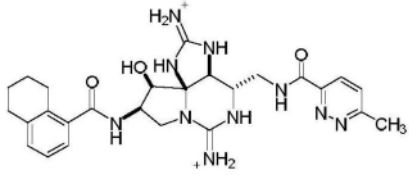
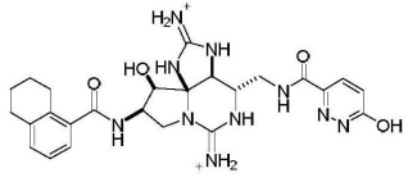
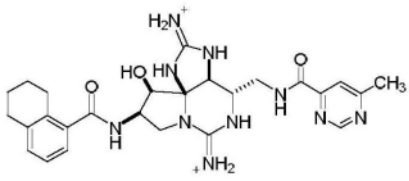
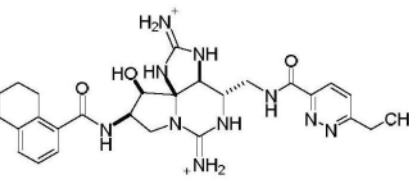
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

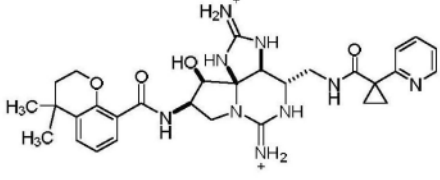
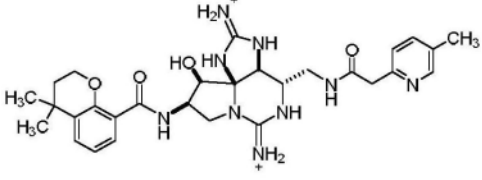
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

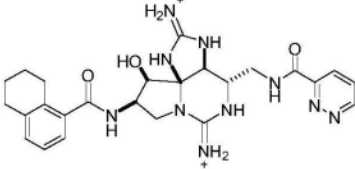
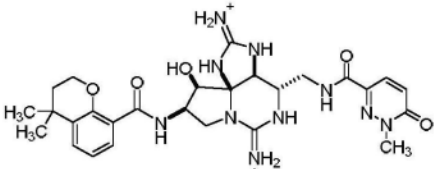
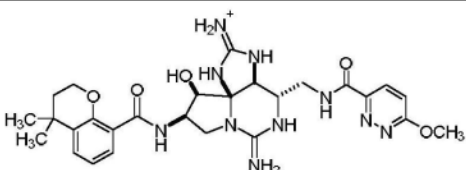
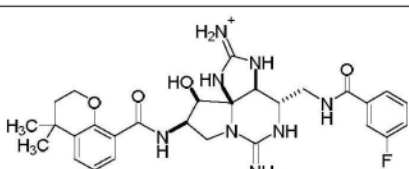
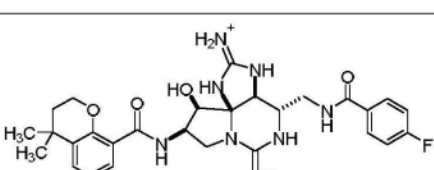
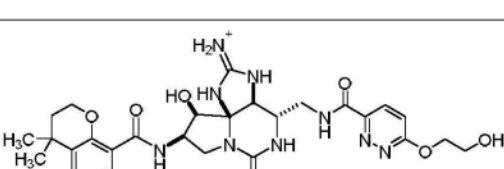
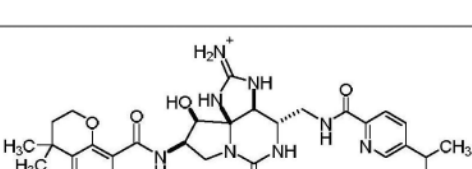
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

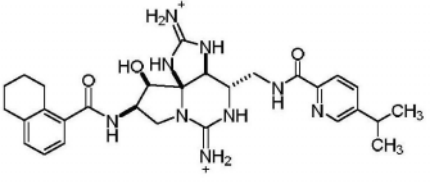
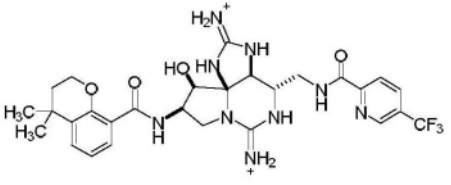
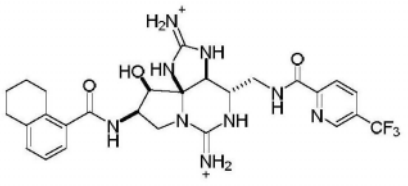
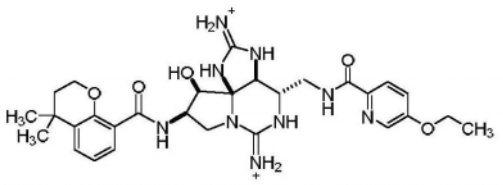
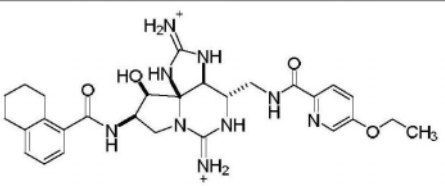
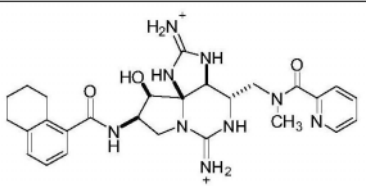
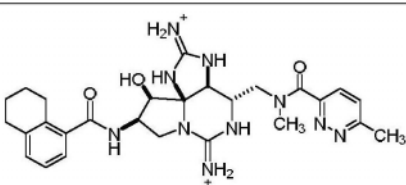
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

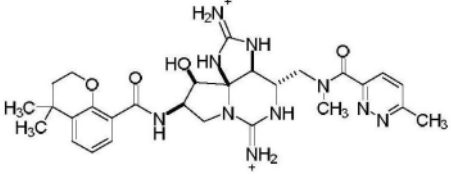
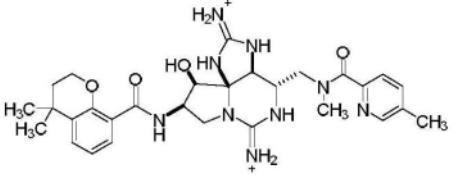
49	
50	
51	
52	

[0141] 在式(I)、(P-I)、(P-Ia)、(P-Ib-1)和(P-Ib-2)的一些或任一实施方案中,所述化合物选自式53-70任一所示化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、混合物、或其组合:

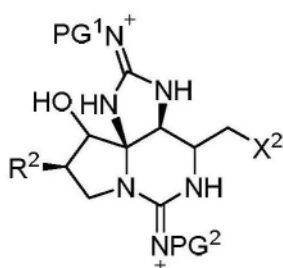
53	
54	

55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

69	
70	

[0142] 在任何实施方案的一些中,本发明提供了式(X-4)所示化合物:



(X-4);

或其盐,

其中

PG¹是氮保护基团;

PG²是氮保护基团;

X²是卤素(优选Br、I)、或N₃;

R²是-NR⁷C(O)R^{7a};

R⁷是H或C₁₋₆烷基;

R^{7a}是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代;或联苯基,所述联苯基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代;和

各R^{7b},当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、芳基-C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、芳氧基、硝基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、-C(O)(杂环烷基)、苯基、或氰基;其中芳氧基和芳基-C₁₋₆烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自C₁₋₆烷基、卤素、和卤代C₁₋₆烷基的基团取代。

[0143] 在一些或任一实施方案,本发明提供了:

(a) 如本发明所述的化合物,譬如,式(I)、(P-1)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)、以及1-46、49-52和53-70所示化合物,及其药学上可接受的盐和组合物;

(b) 如本发明所述的化合物,譬如,式(I)、(P-1)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)、以及1-46、49-52和53-70所示化合物,及其药学上

可接受的盐和组合物,用于治疗疼痛和/或由电压门控钠通道调节的病症;

(c) 如本发明其他方面更详细描述地制备本发明所述的化合物,譬如,式(I)、(P-1)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)、以及1-46、49-52和53-70所示化合物的方法;

(d) 药物制剂,其包含本发明所述的化合物,譬如,式(I)、(P-1)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)、以及1-46、49-52和53-70所示化合物、或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或稀释剂;

(e) 治疗受试者与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法,其包括施用治疗或预防有效量的本发明所述的化合物,譬如,式(I)、(P-1)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)、以及1-46、49-52和53-70所示化合物,或其药学上可接受的盐或组合物;

(f) 治疗受试者疼痛的方法,其包括施用治疗或预防有效量的本发明所述的化合物,譬如,式(I)、(P-1)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)、以及1-46、49-52和53-70所示化合物,或其药学上可接受的盐或组合物;

(g) 药物制剂,其包含本发明所述的化合物,譬如,式(I)、(P-1)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)、以及1-46、49-52和53-70所示化合物、或其药学上可接受的盐,以及用于治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病症的一种或多种其他有效药物,任选地包含药学上可接受的载体或稀释剂;

(h) 治疗受试者疼痛的方法,其包括施用治疗或预防有效量的本发明所述的化合物,譬如,式(I)、(P-1)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)、以及1-46、49-52和53-70所示化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,与用于治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病症的一种或多种药物组合/联合和/或交替施用;

(i) 治疗受试者与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法,其包括施用治疗或预防有效量的本发明所述的化合物,譬如,式(I)、(P-1)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)、以及1-46、49-52和53-70所示化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,与用于治疗疼痛的一种或多种药物组合/联合和/或交替施用;和

(j) 使用本发明所述的任何化合物,譬如,式(I)、(P-1)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)、以及1-46、49-52和53-70所示化合物、或包含本发明所述的任何化合物,譬如,式(I)、(P-1)、(P-Ia)、(P-Ib-1)、(P-Ib-2)、(P-Ic-1)、(P-Ic-2)、(P-Id-1)和(P-Id-2)、以及1-46、49-52和53-70所示化合物、或其药学上可接受的盐或组合物的组合物治疗与本发明所述的电压门控钠通道功能相关的病症(例如,疼痛)的用途,任选地与用于治疗疼痛的一种或多种药物组合/联合和/

或交替施用。

光学活性化合物

[0144] 应理解,本发明提供的化合物具有几个手性中心,并可以光学活性形式及外消旋体形式存在并被分离。应理解,具有本发明所述的有用性质的本发明提供的化合物的任何外消旋体、旋光体、非对映异构体、互变异构体或立体异构体形式、其混合物或其组合均包含在本发明范围内。本领域众所周知,应如何制备旋光体形式(在一些或任一实施方案,通

过重结晶技术拆分外消旋体,由光学活性起始物料合成,手性合成,或通过使用手性固定相进行色谱分离)。

[0145] 在一些或任一实施方案,得到光学活性物质的方法均是本领域已知的,并至少包括以下内容。

i) 晶体的物理分离——通过手工分离单个立体异构体的宏观晶体的技术。如果存在单独立体异构体的晶体,即所述物质是聚集体,并且所述晶体在视觉上是不同的,则可以使用所述技术。

ii) 同时结晶——通过使单个立体异构体从外消旋体溶液中分别结晶的技术,只要后者是固态的聚集体;

iii) 酶促拆分——借助立体异构体与酶的不同反应速率,部分或完全分离外消旋体的技术;

iv) 酶促不对称合成——通过合成的至少一个步骤使用酶促反应来得到所需立体异构体的立体异构体纯的或富集的合成前体的合成技术;

v) 化学不对称合成——通过在生成产物的不对称性(即手性)的条件下由非手性前体合成所需立体异构体的合成技术,其可使用手性催化剂或手性助剂来实现;

vi) 非对映体分离——使外消旋化合物与对映体纯的试剂(手性助剂)反应,将单个对映异构体转化为非对映异构体。然后凭借它们此时更明显的结构差异,从而通过层析法或结晶法将所得非对映异构体分离,并随后除去手性助剂以获得所需对映异构体的技术;

vii) 一级和二级不对称转化——通过来自外消旋体的非对映异构体平衡以产生非对映异构体相对于所需对映异构体在溶液中的优势,或者非对映异构体相对所需对映异构体优先结晶扰乱平衡,使得最终原则上所有物质由所需对映异构体转化为结晶非对映异构体。然后从所述非对映异构体中释放所需的对映异构体的技术;

viii) 动力学拆分——所述技术是指由于动力学条件下立体异构体与手性、非外消旋试剂或催化剂的不等反应速率而实现外消旋体的部分或完全拆分(或进一步拆分已部分拆分的化合物);

ix) 由非外消旋前体进行的立体定向合成——通过由非手性起始物料得到所需立体异构体,并且其中所述立体化学完整性在合成过程中没有或仅受到最小程度损害的合成技术;

x) 手性液相色谱法——借助于它们与固定相的不同相互作用,使外消旋体的立体异构体在液体流动相中进行分离的技术。所述固定相可由手性材料制成,或者所述流动相可包含另外的手性材料以引起不同的相互作用;

xi) 手性气相色谱法——使外消旋体挥发并通过其在气相流动相中与含有固定的非外消旋手性吸附剂相的色谱柱的不同相互作用进行分离立体异构体的技术;

xii) 手性溶剂萃取——通过使一种立体异构体优先溶解形成特定的手性溶剂而使立体异构体分离的技术;

xiii) 跨手性膜转运——使外消旋体与薄膜屏障接触的技术。所述屏障通常分离两种可混溶的流体,其中一种含有外消旋体,而驱动力如浓度或压差使得优先转运穿过所述膜屏障。分离是由于膜的非外消旋手性特性而发生的,其仅允许所述外消旋体的一种立

体异构体通过。

[0146] 在一些或任一实施方案,本发明提供了11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物的组合物,其包含11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物的基本纯的指定立体异构体。在一些或任一实施方案,在本发明的方法和化合物中,所述化合物基本上不含其他立体异构体。在一些或任一实施方案,组合物包含占11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物的至少85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%、或100重量%的化合物,其余部分包含其他化学物质或立体异构体。

同位素富集的化合物

[0147] 本发明还提供了同位素富集的化合物,包括但不限于同位素富集的11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物。

[0148] 先前已采用某些类别的药物证明了药物的同位素富集(在一些或任一实施方案为氘化)可改善药代动力学(“PK”)、药效学(“PD”)和毒性情况。参见例如Lijinsky et.al., Food Cosmet. Toxicol., 20:393(1982); Lijinsky et.al., J. Nat. Cancer Inst., 69:1127(1982); Mangold et.al., Mutation Res. 308:33(1994); Gordon et.al., Drug Metab. Dispos., 15:589(1987); Zello et.al., Metabolism, 43:487(1994); Gately et.al., J. Nucl. Med., 27:388(1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117:191(1999)。

[0149] 在一些或任一实施方案,药物的同位素富集可用于(1)减少或消除不需要的代谢物,(2)增加母体药物的半衰期,(3)减少达到所需效果的剂量次数,(4)减少达到所需效果的必要剂量的量,(5)增加活性代谢物的形成(如果有形成),和/或(6)减少特定组织中有害代谢物的产生和/或为联合治疗创造更有效的药物和/或更安全的药物,无论所述联合治疗是否有意或无意。

[0150] 替换其同位素之一的原子通常会导致化学反应的反应速率变化。此现象被称为动力学同位素效应(“KIE”)。譬如,如果在化学反应中的速率确定步骤(即,具有最高过渡态能量的步骤)期间C-H键断裂,那么用氘取代氢将导致反应速率降低,并且过程会放缓。此现象被称为氘动力学同位素效应(“DKIE”)。参见,例如Foster et.al., Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36(1985); Kushner et.al., Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88(1999)。

[0151] DKIE的大小可表示为其中C-H键断裂的给定反应与氘取代氢的相同反应的速率之间的比值。所述DKIE的范围可从约1(无同位素效应)至非常大的数值,例如50或更多,这意味着当氘取代氢时反应可以慢50倍或更多倍。高DKIE值可能部分归因于被称为隧道效应的现象,其是不确定性原理的结果。隧道效应归因于氢原子的较小质量,并且发生是因为涉及质子的过渡态有时可在缺乏所需活化能的情况下形成。由于氘的质量大于氢,因此统计学上发生此现象的可能性要低得多。

[0152] 氚(“T”)是氢的放射性同位素,用于研究、聚变反应堆、中子发生器和放射性药物中。氚是在原子核中有2个中子,原子量接近3的氢原子。它以非常低的浓度自然存在于环境中,最常见的是T₂O。氚慢慢衰减(半衰期=12.3年),并释放出不能穿透人体皮肤外层的低能量β粒子。内照射是与此同位素相关的主要危害,但它必须大量摄入才会造成重大的健康风险。与氘相比,在达到危险级别之前必须消耗较少量的氚。用氚(“T”)置换氢产生比氘更强的键,并在数值上产生更大的同位素效应。类似地,其他元素的同位素置换,包括但不限于,¹³C或¹⁴C置换碳,³³S、³⁴S、或³⁶S置换硫,¹⁵N置换氮,和¹⁷O或¹⁸O置换氧,均可产生类似的动

力学同位素效应。

[0153] 譬如,通过推测限制反应性物质如三氟乙酰氯的生成,使用DKIE来降低氟烷的肝毒性。但是,此方法可能不适用于所有药物类别。例如,氘掺入可导致代谢转换。代谢转换的概念断言异种原体在被I期酶隔离时可在化学反应(例如,氧化)之前瞬时结合并以各种构象重新结合。这一假设得到了许多I期酶中相对大量的结合口袋和许多代谢反应的混杂性的支持。代谢转换可导致已知代谢物的不同比例以及全新的代谢物。此种新的代谢特征可能会传递或多或少的毒性。

[0154] 在一些实施方案,本发明所述的化合物可用作放射性药物,例如,显像剂。在一个实施例,放射性药物是正电子发射断层扫描(PET)显像剂。在此类实施方案中,放射性核素(例如,正电子发射同位素)置换化合物中的原子使得合成可用作显像剂的放射性药物。在一些实施方案,可在本发明所述化合物中置换的放射性核素包括但不限于 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{76}Br 、和 ^{124}I 。在一些实施方案,所述化合物在一个或多个原子、一个原子、两个原子、或三个原子处是同位素富集的。在一些实施方案,所述化合物作为同位素组合物进行施用。

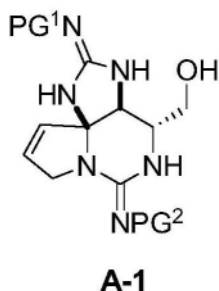
[0155] 动物体为了从其循环系统中除去诸如治疗剂的外来物质而表达各种酶。在一些或任一实施方案,所述这些酶包括细胞色素P450酶类(“CYPs”)、酯酶类、蛋白酶类、还原酶类、脱氢酶类和单胺氧化酶类,以与这些外来物质反应并将所述这些外来物质转化为更大极性的中间体或代谢物用于肾脏排泄。药物化合物的一些最常见代谢反应涉及将碳-氢(C-H)键氧化成碳-氧(C-O)或碳-碳(C-C) π 键。所得代谢物在生理条件下可能是稳定的或不稳定的,并且相对于母体化合物可具有显著不同的药代动力学、药效学以及急性和长期毒性特征。对于许多药物而言,此种氧化反应很快。因此这些药物通常需要多次或高剂量的日剂量给药。

[0156] 因此,与具有天然同位素组成的类似化合物相比,本发明提供的化合物的某些位置处的同位素富集将产生可检测的KIE,所述KIE将影响本发明所述化合物的药代动力学、药理学和/或毒理学特征。

化合物的制备

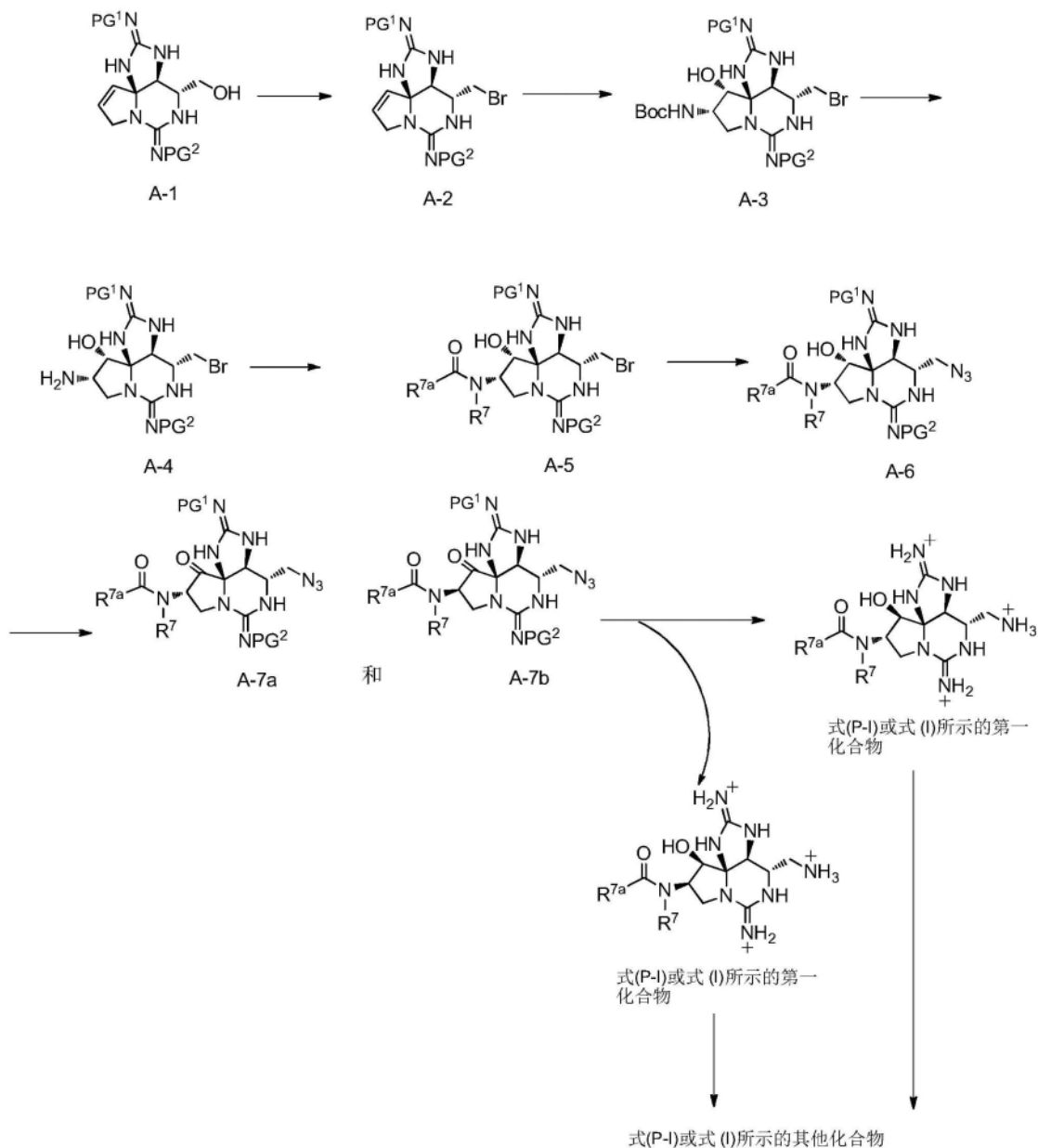
[0157] 本发明提供的化合物可通过本领域技术人员显而易见的任何方法制备、分离或得到。本发明提供的化合物可根据下面提供的示例性制备方案制备得到。在示例性制备方案中未提供的反应条件、步骤和反应物对于本领域技术人员而言均是显而易见的并且是已知的。

[0158] 在示例性制备方案中未提供的其他步骤及试剂对于本领域技术人员而言均是已知的。譬如,式A所示化合物(描述如下),其中 PG^1 是氮保护基团如Tces,和 PG^2 是氮保护基团如Troc,可使用本领域普通技术人员已知的方法来制备(例如,参见US2010/0284913)。本领域普通技术人员应理解,式A-1所示中间体:



可使用本领域普通技术人员已知的方法或如US2010/0284913(其通过引用其全文并入本发明,特别是其中公开的合成方法)中公开的方法但采用D-丝氨酸代替L-丝氨酸来制备得到。示例性制备方法将在本发明实施例中进行详细描述。如一般合成方案A和C以及实施例章节中所示,将化合物A-1转化为本发明所述化合物。

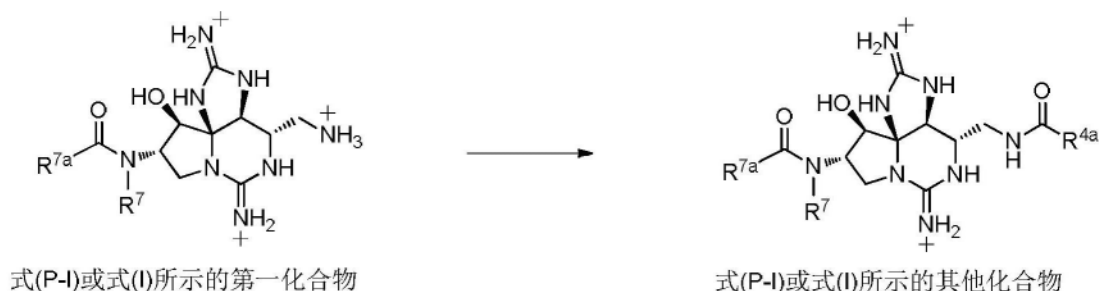
一般合成方案A



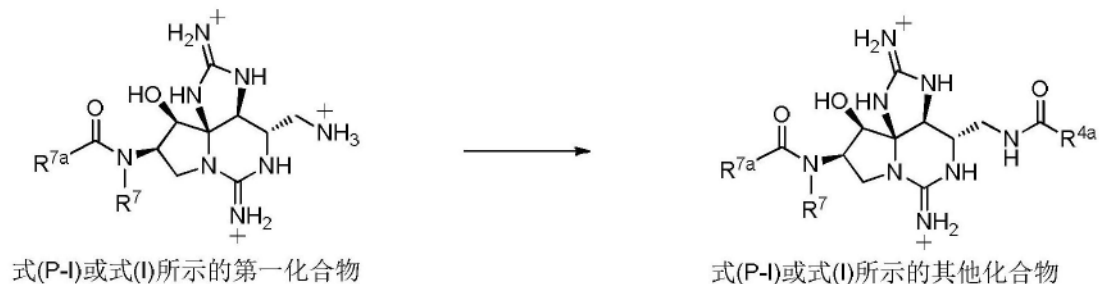
[0159] 式(P-I)或式(I)所示化合物可以例如通过从中间体A-1开始来制备得到。使用本领域技术人员已知的任何合适的溴化方法(例如,在溴化步骤中使用三苯基膦和四溴化碳),将中间体A-1中的羟基基团转化为溴化物以得到中间体A-2,其任选地使用柱色谱法纯化。中间体A-1中双键的氨基羟基化,例如,通过在OsO₄存在于溶剂(例如CH₃CN)中,采用氮源例如式NH(R)PG³所示化合物(其中PG³如本发明任何实施方案中所定义(例如PG³是Boc),和R是例如氯苯甲酰氧基基团)处理中间体A-2(其中PG¹是氮保护基团如Tces,和PG²是氮保护基团如Troc)来进行,其中反应任选地例如用NaHCO₃淬灭和其中产物任选地进行萃取和/或通过色谱法进行纯化。然后使用本领域普通技术人员已知的条件脱去PG³保护基团,譬

如,当PG³是Boc时,通过用酸例如TFA处理,得到式A-4所示化合物或其盐。产物无需进一步纯化即可用于下一步骤,或产物任选地进行萃取和/或通过色谱法进行纯化。然后将式A-4所示化合物用碱例如三乙胺或二异丙基乙胺等处理,在溶剂如CH₂Cl₂中,在偶联剂如HBTU存在下和在碱如二异丙基乙胺(DIEA)存在下,用式R^{7a}-C(O)OH所示化合物处理,或在碱如二异丙基乙胺(DIEA)存在下,用式R^{7a}-C(O)X所示化合物(其中X是离去基团,如卤素)处理,其中产物A-5任选地进行萃取和/或通过色谱法进行纯化。式A-6所示化合物通过在溶剂(例如,二氯甲烷)中用叠氮化钠处理式A-5所示化合物并任选地通过色谱法纯化所述叠氮化物产物A-6制备得到。式A-7a和A-7b所示酮类化合物可通过在溶剂如CH₂Cl₂中用氧化剂(例如戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin Periodinane)、AZADO等)与化学计量氧化剂(例如,二乙酸碘苯)处理式A-6所示化合物来制备,并且在用于下一步骤之前任选地纯化所得产物。A-6氧化为A-7a和A-7b后,C11位置可差向异构化(程度取决于反应时间、后处理等)。式A-7a和A-7b所示化合物中的叠氮化物在酸(例如,三氟乙酸)、钯催化剂(例如,PdCl₂)存在下,以及在H₂存在下被还原成胺,以提供式(P-I)或式(I)所示的第一化合物。一旦将酮从A-7a和A-7b还原成P-1,C11立体化学便会定型。C11R和C11S两者均可得到然后进行分离。保护基团PG¹和PG²亦均在此步骤中脱去。产物(例如,式(I)所示化合物(1))任选地分离为盐,其通过反相HPLC进行纯化。式P-I和I所示的其他化合物可使用本领域普通技术人员已知的方法,通过使上述合成方案中的所述式P-I和I所示的第一化合物与例如以下之一化合物进行反应制备得到:LG-S(O)₂R^{5a}、LG-C(O)NR^{6a}R^{6b}、和LG-C(O)OR^{8a}。

一般合成方案B



一般合成方案C



[0160] 合成方案B和C中式(P-1)或式(I)所示的第一化合物通过在碱(例如,碳酸氢钠、碳酸铯)存在下,使式(P-I)或(I)所示的第一化合物与例如合适的活化酸(例如,2,5-二氧代

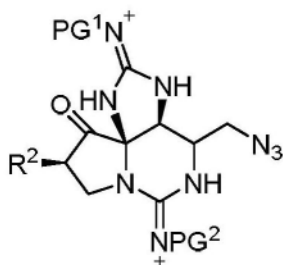
吡咯烷-1-基-活化酸,例如

), 偶联, 分别进一步加工成

式 (P-I) 或式 (I) 所示的其他化合物。或者, 在偶联剂 (例如, HBTU、CDI) 和碱 (例如, 二异丙基乙胺) 存在下, 使式 (P-I) 或 (I) 所示的第一化合物与酸 $R^1\text{-COOH}$ 偶联, 或在碱存在下使式 (P-I) 或 (I) 所示的第一化合物与酰卤 (例如, $R^1\text{-C}(=\text{O})\text{X}$, 其中 X 是 Br、Cl 或 I) 偶联, 得到式 (P-I) 或式 (I) 所示的其他化合物。

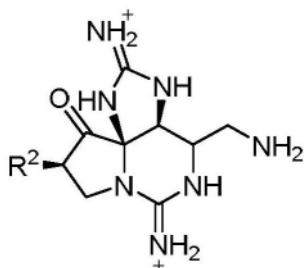
[0161] 在另一实施方案, 本发明提供了制备式 (P-I) 所示化合物的方法, 其包含:

a) 在一步中, 使式 (X-1) 所示化合物脱保护并还原



(X-1);

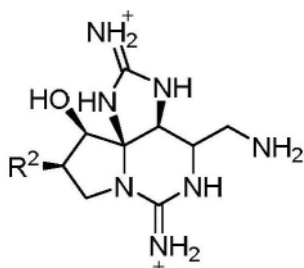
得到式 (X-2) 所示化合物:



(X-2),

或其盐;

b) 使式 (X-2) 所示酮类化合物还原, 得到式 (X-3) 所示化合物:



(X-3);

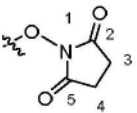
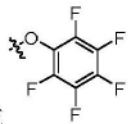
或其盐;

c) 使式 (X-3) 所示化合物与式 $X^4\text{-LG}$ 所示化合物偶联, 得到式 P-I 所示化合物; 其中,

PG^1 是氮保护基团;

PG^2 是氮保护基团;

X^4 是 $\text{-C}(=\text{O})\text{R}^{4a}$;

LG是选自卤素、、或 组成的组的离去基团,其中表示LG连接至X⁴的连接点;

R²是-NR⁷C(O)R^{7a};

R^{4a}是H;C₁₋₆烷基;卤代C₁₋₆烷基;氨基-C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基;二C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基;环烷基;环烷基烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;芳烷基,其中所述芳基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂环烷基,所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂芳烷基,其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;或杂环基烷基,其中所述杂环基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;

各R^{4b},当存在时,分别独立地为C₁₋₆烷基、羟基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、或氰基;

R⁷是H或C₁₋₆烷基;

R^{7a}是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代;或联苯基,所述联苯基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代;和

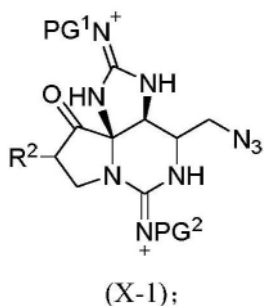
各R^{7b},当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、芳基-C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、芳氧基、硝基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、-C(O)(杂环烷基)、苯基、或氰基;其中芳氧基和芳基-C₁₋₆烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自C₁₋₆烷基、卤素、和卤代C₁₋₆烷基的基团取代;

以得到式P-I所示化合物;和

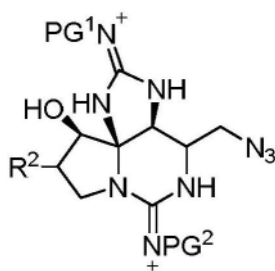
d) 任选地分离所述式P-I所示化合物。

[0162] 另一方面,本发明提供了制备式(I)所示化合物的方法,其包含:

a) 使式(X-1)所示化合物中的酮还原



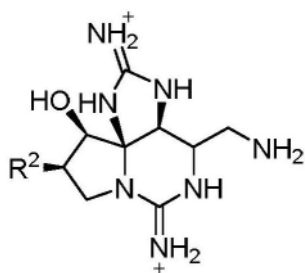
得到式(X-2B)所示化合物:



(X-2B),

或其盐;

b) 使式 (X-2B) 所示化合物脱保护并还原, 得到式 (X-3) 所示化合物



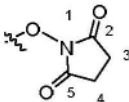
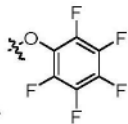
(X-3);

或其盐;

c) 使式 (X-3) 所示化合物与式 X^4 -LG 所示化合物偶联, 得到式 I 所示化合物; 其中, PG^1 是氮保护基团;

PG^2 是氮保护基团;

X^4 是 $-C(O)R^{4a}$ 、 $-S(O)_2R^{5a}$ 、 $-C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、或 $-C(O)OR^{8a}$;

LG 是选自由卤素、、或  组成的组的离去基团, 其中  表示 LG 连

接至 X^4 的连接点;

R^2 是 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^{7a}$ 、或 $-NR^7C(O)OR^{7a}$;

R^{4a} 是 H; C_{1-6} 烷基; 卤代 C_{1-6} 烷基; 氨基- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基; 二 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基;

C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基; 环烷基, 所述环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 环烷基烷基, 所述环烷基烷基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 芳基, 所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 芳烷基, 其中所述芳基部分任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 杂芳基, 所述杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 杂芳烷基, 其中所述杂芳基部分任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 杂环基, 所述杂环基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代; 或杂环基烷基, 其中所述杂环基部分任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{4b} 基团取代;

所述 1、2、3 或 4 个 R^{4b} , 当存在时, 各自独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基; 或

2 个 R^{4b} 基团, 当位于同一碳原子上时, 一起形成氧代基团, 和另外 2 个 R^{4b} , 当存在

时,分别独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基;或一对两个 R^{4b} 基团存在于一个碳原子上,第二对两个 R^{4b} 基团存在于另一个碳原子上,和每对 R^{4b} 各自一起

形成氧代基团;

R^{5a} 是杂环烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、或二 C_{1-6} 烷基氨基;

R^{6a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{6b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或环烷基;

R^{8a} 是H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、或苯基;

R^7 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或联苯基,所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和

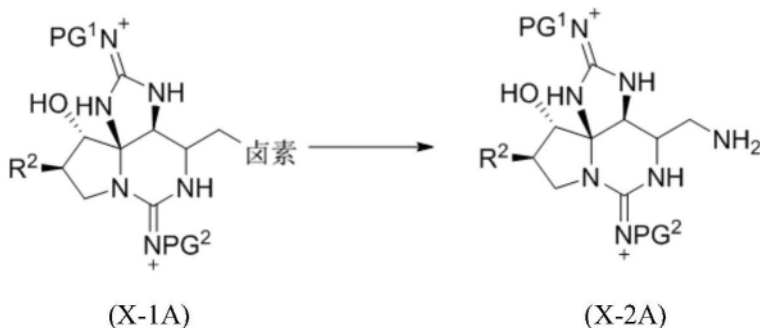
各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、-C(O) (杂环烷基)、苯基、或氰基;其中芳氧基和芳基- C_{1-6} 烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

以生成式I所示化合物;和

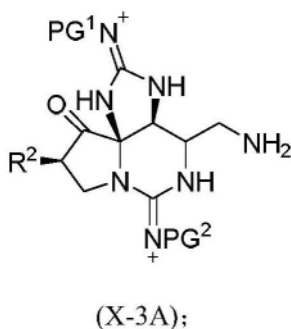
d) 任选地分离所述式I所示化合物。

[0163] 在本发明所述制备方法的一些及任一实施方案中,本发明提供了制备式(I)所示化合物的方法,其包含:

a) 使式(X-1A)所示化合物转化为式(X-2A)所示化合物,

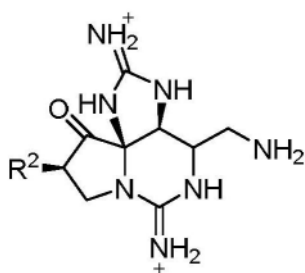


b) 使式(X-2A)的羟基基团氧化,得到式(X-3A)所示酮类化合物:



或其盐;

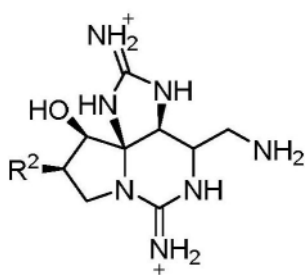
c) 使式(X-3A)所示化合物脱保护,得到式(X-2)所示化合物:



(X-2),

或其盐;

d) 使式(X-2)所示酮类化合物还原,得到式(X-3)所示化合物:



(X-3),

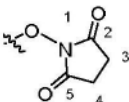
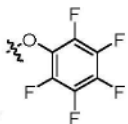
e) 使式(X-3)所示化合物与式X⁴-LG所示化合物偶联,得到式I所示化合物;其中,

卤素是Br或I;

PG¹是氮保护基团;

PG²是氮保护基团;

X⁴是-C(=O)R^{4a}、-S(O)₂R^{5a}、-C(O)NR^{6a}R^{6b}、或-C(O)OR^{8a};

LG是选自自由卤素、、或 组成的组的离去基团,其中表示LG连接至X⁴的连接点;

接至X⁴的连接点;

R²是-NR⁷C(O)R^{7a}、-NR⁷S(O)₂R^{7a}、或-NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a}是H;C₁₋₆烷基;卤代C₁₋₆烷基;氨基-C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基;二C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基;环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;环烷基烷基,所述环烷基烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;芳烷基,其中所述芳基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂环烷基,所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂芳烷基,其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;或杂环基烷基,其中所述杂环基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;

所述1、2、3或4个R^{4b},当存在时,各自独立地为C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基;或

2个R^{4b}基团,当位于同一碳原子上时,一起形成氧代基团,和另外2个R^{4b},当存在时,分别独立地为C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、苯

基、或杂芳基；或一对两个 R^{4b} 基团存在于一个碳原子上，第二对两个 R^{4b} 基团存在于另一个碳原子上，和每对 R^{4b} 各自一起

形成氧代基团；

R^{5a} 是杂环烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、或二 C_{1-6} 烷基氨基；

R^{6a} 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{6b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或环烷基；

R^{8a} 是H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、或苯基；

R^7 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 是芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；或联苯基，所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；和

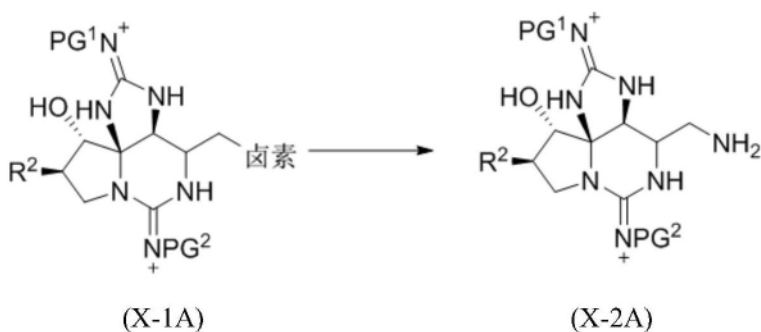
各 R^{7b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、-C(O) (杂环烷基)、苯基、或氰基；其中芳氧基和芳基- C_{1-6} 烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

以生成式I所示化合物；和

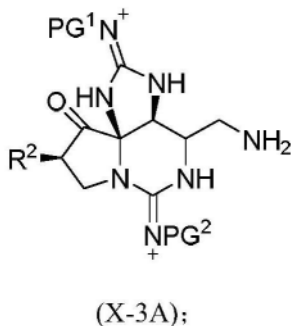
f) 任选地分离所述式I所示化合物。

[0164] 在本发明所述制备方法的一些替代实施方案中，本发明提供了制备式(I)所示化合物的方法，其包含：

a) 使式(X-1A)所示化合物转化为式(X-2A)所示化合物，

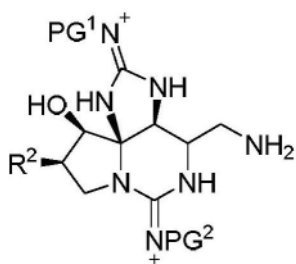


b) 使式(X-2A)的羟基基团氧化，得到式(X-3A)所示酮类化合物：



或其盐；

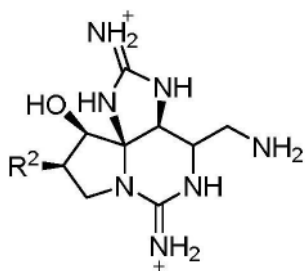
c) 使式(X-3A)所示酮类化合物还原，得到式(X-3B)所示化合物：



(X-3B),

或其盐;

d) 使式(X-3B)所示化合物脱保护,得到式(X-3)所示化合物:



(X-3),

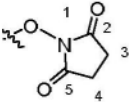
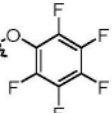
或其盐;和

e) 使式(X-3)所示化合物与式X⁴-LG所示化合物偶联,得到式I所示化合物;其中,卤素是Br或I;

PG¹是氮保护基团;

PG²是氮保护基团;

X⁴是-C(=O)R^{4a}、-S(O)₂R^{5a}、-C(O)NR^{6a}R^{6b}、或-C(O)OR^{8a};

LG是选自由卤素、、或组成的组的离去基团,其中表示LG连接至X⁴的连接点;

接至X⁴的连接点;

R²是-NR⁷C(O)R^{7a}、-NR⁷S(O)₂R^{7a}、或-NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a}是H;C₁₋₆烷基;卤代C₁₋₆烷基;氨基-C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基;二C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基;

C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基;环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;环烷基烷基,所述环烷基烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;芳烷基,其中所述芳基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂环烷基,所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂芳烷基,其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;或杂环基烷基,其中所述杂环基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;

所述1、2、3或4个R^{4b},当存在时,各自独立地为C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基;或

2个 R^{4b} 基团,当位于同一碳原子上时,一起形成氧代基团,和另外2个 R^{4b} ,当存在时,分别独立地为 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、苯基、或杂芳基;或

一对两个 R^{4b} 基团存在于一个碳原子上,第二对两个 R^{4b} 基团存在于另一个碳原子上,和每对 R^{4b} 各自一起形成氧代基团;

R^{5a} 是杂环烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、或二 C_{1-6} 烷基氨基;

R^{6a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{6b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或环烷基;

R^{8a} 是H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、或苯基;

R^7 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或联苯基,所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和

各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤

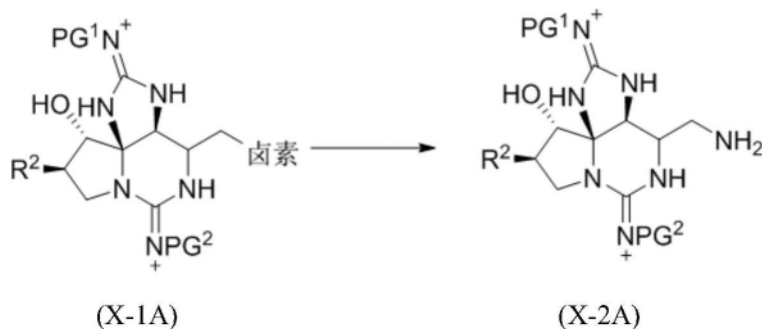
代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、-C(O)(杂环烷基)、苯基、或氰基;其中芳氧基和芳基- C_{1-6} 烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

以生成式I所示化合物;和

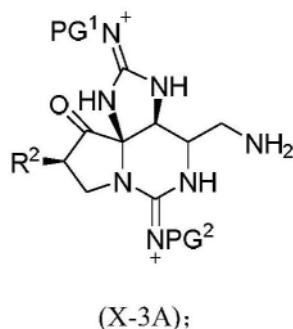
f) 任选地分离所述式I所示化合物。

[0165] 在本发明所述制备方法的一些及任一实施方案中,本发明提供了制备式(P-I)所示化合物的方法,其包含:

a) 使式(X-1A)所示化合物转化为式(X-2A)所示化合物,

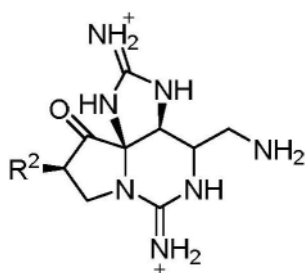


b) 使式(X-2A)的羟基基团氧化,得到式(X-3A)所示酮类化合物:



或其盐；

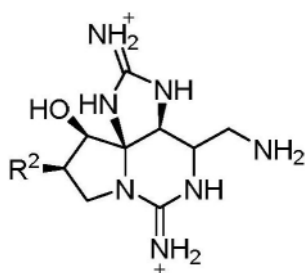
c) 使式(X-3A)所示化合物脱保护,得到式(X-2)所示化合物:



(X-2),

或其盐；

d) 使式(X-2)所示酮类化合物还原,得到式(X-3)所示化合物:



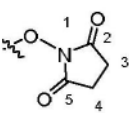
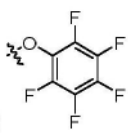
(X-3),

e) 使式(X-3)所示化合物与式X⁴-LG所示化合物偶联,得到式I所示化合物;其中,卤素是Br或I;

PG¹是氮保护基团;

PG²是氮保护基团;

X⁴是-C(=O)R^{4a}、-S(O)₂R^{5a}、-C(O)NR^{6a}R^{6b}、或-C(O)OR^{8a};

LG是选自自由卤素、、或组成的组的离去基团,其中表示LG连接至X⁴的连接点;

接至X⁴的连接点;

R²是-NR⁷C(O)R^{7a}、-NR⁷S(O)₂R^{7a}、或-NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a}是H;C₁₋₆烷基;卤代C₁₋₆烷基;氨基-C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基;二C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基;环烷基;环烷基烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;芳烷基,其中所述芳基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂环烷基,所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂芳烷基,其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;或杂环基烷基,其中所述杂环基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;

各R^{4b},当存在时,分别独立地为C₁₋₆烷基、羟基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、或苯基;

R^{5a}是杂环烷基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、或二C₁₋₆烷基氨基;

R^{6a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{6b} 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或环烷基;

R^{8a} 是 H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、或苯基;

R^7 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 是芳基, 所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{7b} 取代; 杂环基, 所述杂环基任选地被 1、2、3 或 4 个

R^{7b} 取代; 或联苯基, 所述联苯基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{7b} 取代; 和

各 R^{7b} , 当存在时, 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤

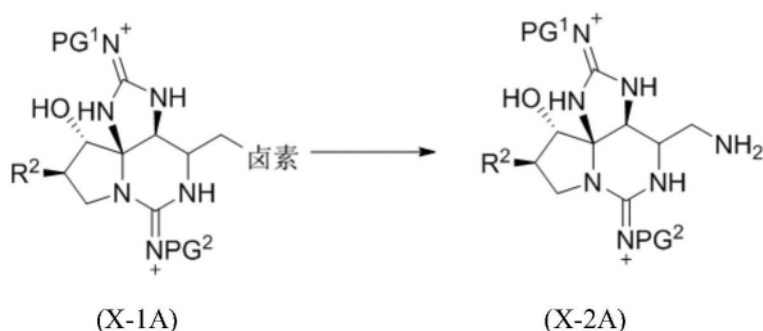
代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、-C(=O) (杂环烷基)、苯基、或氰基; 其中芳氧基和芳基- C_{1-6} 烷基中的所述芳基均任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

以生成式 P-I 所示化合物; 和

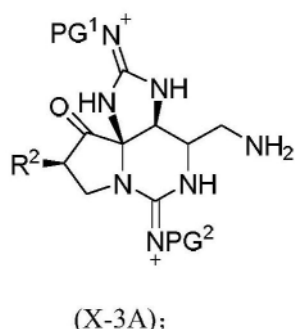
f) 任选地分离所述式 P-I 所示化合物。

[0166] 在本发明所述制备方法的一些替代实施方案中, 本发明提供了制备式 (P-I) 所示化合物的方法, 其包含:

a) 使式 (X-1A) 所示化合物转化为式 (X-2A) 所示化合物,

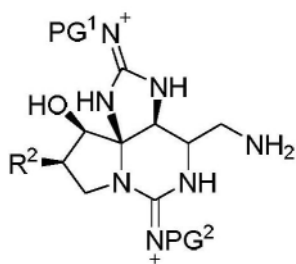


b) 使式 (X-2A) 的羟基基团氧化, 得到式 (X-3A) 所示酮类化合物:



或其盐;

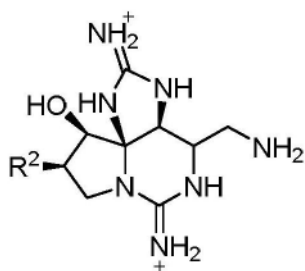
c) 使式 (X-3A) 所示酮类化合物还原, 得到式 (X-3B) 所示化合物:



(X-3B),

或其盐;

d) 使式(X-3B)所示化合物脱保护,得到式(X-3)所示化合物:



(X-3),

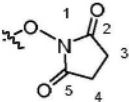
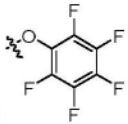
或其盐;和

e) 使式(X-3)所示化合物与式X⁴-LG所示化合物偶联,得到式I所示化合物;其中,卤素是Br或I;

PG¹是氮保护基团;

PG²是氮保护基团;

X⁴是-C(=O)R^{4a}、-S(O)₂R^{5a}、-C(O)NR^{6a}R^{6b}、或-C(O)OR^{8a};

LG是选自由卤素、、或组成的组的离去基团,其中表示LG连接至X⁴的连接点;

接至X⁴的连接点;

R²是-NR⁷C(O)R^{7a}、-NR⁷S(O)₂R^{7a}、或-NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a}是H;C₁₋₆烷基;卤代C₁₋₆烷基;氨基-C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基;二C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基;

C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基;环烷基;环烷基烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;芳烷基,其中所述芳基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂环烷基,所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂芳烷基,其中所述杂芳基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、

3或4个R^{4b}基团取代;或杂环基烷基,其中所述杂环基部分任选地被1、2、3或4个R^{4b}基团取代;各R^{4b},当存在时,分别独立地为C₁₋₆烷基、羟基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、或苯基;

R^{5a}是杂环烷基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、或二C₁₋₆烷基氨基;

R^{6a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{6b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或环烷基;

R^{8a} 是H、 C_{1-6} 烷基、环烷基、或苯基;

R^7 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或联苯基,所述联苯基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;和

各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤

代 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} 烷基硫基、卤代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、-C(=O) (杂环烷基)、苯基、或氰基;其中芳氧基和芳基- C_{1-6} 烷基中的所述芳基均任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

以生成式P-I所示化合物;和

f) 任选地分离所述式P-I所示化合物。

[0167] 本领域技术人员将理解,可改变本发明所述的任何制备方法的步骤顺序。譬如,酮还原可在保护基团 PG^1 和 PG^2 脱保护之前进行。与式 X^4 -LG所示化合物的偶联可在酮还原和/或保护基 PG^1 和 PG^2 脱保护之前进行。为了举例说明可改变步骤顺序的其中一个此类实例,仅作为示例,式(X-3A)的氨基基团与式 X^4 -LG所示化合物的偶联可在式(X-3A)所示酮类化合物还原之前进行。其他变化对于本领域的技术人员而言均是显而易见的,并且所有此类变化均被设想在本发明呈现的实施方案范围内。

[0168] 在本发明所述制备方法的一些及任一实施方案中,式(X-1A)所示化合物在氨存在下转化为式(X-2A)所示化合物。

[0169] 在本发明所述制备方法的一些及任一实施方案中,式(P-I)或式(I)所示化合物如一般合成方案A、一般合成方案B、和/或实施例章节中所述制备得到。在一些或任一实施方案,使用本领域已知的任何偶联方法和/或本发明所述的方法,将式(X-2)所示化合物偶联至式 X^4 -LG所示化合物。

药物组合物和给药方法

[0170] 本发明提供的化合物可使用本领域可获得的方法以及本发明公开的那些方法配制成药物组合物。本发明公开的任何化合物可提供在合适的药物组合物中并通过合适的给药途径进行施用/给药。本发明提供了药物组合物,其包含如本发明一些及任一实施方案所述的式(I)、(P-1)、(P-1a)、(P-1b)、(P-1c)或(P-1d)所示化合物,以及药学上可接受的载体。在一些实施方案,所述组合物是口服或可注射组合物。在一些此类实施方案中,可注射组合物是可皮下注射的组合物。

[0171] 本发明提供的方法包括单独施用含有至少一种本发明所述化合物(包括式(I)、(P-1)、(P-1a)、(P-1b)、(P-1c)或(P-1d)以及1-46、49-52和53-70所示化合物,若适合,可以盐形式)的药物组合物,或与一种或多种相容性和药学上可接受的载体(例如,稀释剂或佐剂)组合或与另一种用于治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病征的药物联合施用。

[0172] 在一些或任一实施方案,所述第二药物可与本发明提供的化合物进行配制或包

装。当然,当根据本领域技术人员的判断,此种共同配制不应干扰任何一种药物的活性或给药方法时,所述第二药物将仅与本发明提供的化合物一同配制。在一些或任一实施方案,本发明提供的化合物与所述第二药物分别进行配制。为了本领域技术从业者方便起见,它们可被包装在一起或分开进行包装。

[0173] 在临床实践中,本发明提供的活性剂/药物可通过任何常规途径施用/给药,特别是口服给药、肠胃外给药、直肠给药或通过吸入(例如,以气雾剂形式)给药。在一些或任一实施方案,本发明提供的化合物为口服给药。

[0174] 作为用于口服给药的固体组合物,可使用片剂、丸剂、硬明胶胶囊剂、粉剂或颗粒剂。在所述这些组合物中,所述活性成分与一种或多种惰性稀释剂或佐剂如蔗糖、乳糖或淀粉进行混合。

[0175] 所述这些组合物可包含稀释剂以外的物质,譬如,润滑剂如硬脂酸镁,或用于控制释放的包衣。

[0176] 作为用于口服给药的液体组合物,可使用含有惰性稀释剂如水或液体石蜡的药学上可接受的溶液剂、悬浮液、乳液、糖浆剂和酏剂。所述这些组合物还可包含稀释剂以外的物质,在一些或任一实施方案,包含润湿剂、甜味剂或调味剂制品。

[0177] 用于肠胃外给药的组合物可以是乳剂或无菌溶液。可使用丙二醇、聚乙二醇、植物油、特别是橄榄油或可注射的有机酯类作为溶剂或溶媒,在一些或任一实施方案,使用油酸乙酯作为溶剂或溶媒。所述这些组合物还可包含佐剂,特别是润湿剂,等渗剂,乳化剂,分散剂和稳定剂。可以几种方式进行灭菌,在一些或任一实施方案,使用细菌学过滤器,通过辐射或通过加热进行灭菌。它们也可以无菌固体组合物的形式进行制备,其可在使用时溶于无菌水或任何其他可注射的无菌介质中。

[0178] 用于直肠给药的组合物为栓剂或直肠胶囊,其除了活性成分之外还含有辅料如可可脂、半合成甘油酯类或聚乙二醇类。

[0179] 所述组合物还可以是气雾剂。为了以液体气雾剂的形式使用,所述组合物可以是稳定的无菌溶液或在使用时溶于无热源无菌水、盐水或任何其他药学上可接受的溶媒中的固体组合物。为了以旨在直接吸入的干气雾剂形式使用,将所述活性成分精细分开并与水溶性固体稀释剂或溶媒组合,在一些或任一实施方案,与葡聚糖、甘露醇或乳糖组合。

[0180] 在一些或任一实施方案,本发明提供的组合物是药物组合物或单一单位剂型。本发明提供的药物组合物和单一单位剂型包含预防或治疗有效量的一种或多种预防剂或治疗剂(例如,本发明提供的化合物或其他预防剂或治疗剂)以及典型的一种或多种药学上可接受的载体或辅料。在具体实施方案和本发明中,术语“药学上可接受的”是指由联邦或州政府的监管机构批准,或者在美国药典或其他公认的药典中列出的用于动物、特别是用于人类的药物。术语“载体”包括与治疗剂一同施用的稀释剂、佐剂(例如,弗氏佐剂(完全和不完全))、辅料或媒剂。此类药物载体可以是无菌液体,如水和油类,包括石油、动物油、植物油或合成来源的那些,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当静脉内施用药物组合物时,水可用作载体。盐水溶液和葡萄糖水溶液以及甘油溶液亦均可用作液体载体,特别是用于可注射溶液。合适的药物载体的实例记载在Remington:The Science and Practice of Pharmacy;医药出版社(Pharmaceutical Press);22版(2012年9月15日)中。

[0181] 典型的药物组合物和剂型包含一种或多种辅料。合适的辅料对药学领域的技术人

员而言均是熟知的,在一些或任一实施方案,合适的辅料包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。特定的辅料是否适合掺入药物组合物或剂型,取决于本领域众所周知的各种因素,包括但不限于将所述剂型施用于受试者的方式以及所述剂型中的特定活性成分。若需要,所述组合物或单一单位剂型还可含有少量润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。

[0182] 本发明提供的不含乳糖的组合物可包含本领域公知的,以及在一些或任一实施方案,在美国药典(USP 36-NF 31S2)中列出的辅料。通常,不含乳糖的组合物包含药学上相容以及药学上可接受的量的活性成分、粘合剂/填充剂和润滑剂。示例性不含乳糖的剂型包含活性成分、微晶纤维素、预糊化淀粉、和硬脂酸镁。

[0183] 本发明进一步涵盖包含活性成分的无水药物组合物和剂型,因为水可促进一些化合物降解。譬如,加入水(例如5%)在制药领域被广泛接受,作为模拟长期储存的手段,以便确定诸如保质期、或制剂随时间推移的稳定性等特征。参见例如Jens T.Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 37980。实际上,水和热会加速一些化合物分解。因此,水对制剂的影响可具有重要意义,因为在制作、处理、包装、储存、运输和制剂使用期间经常会遇到湿气和/或湿度。

[0184] 本发明提供的无水药物组合物和剂型可使用无水或低含水量成分以及低湿气或低湿度条件来制备。如果预期在制作、包装和/或储存过程中与湿气和/或湿度基本接触,则包含乳糖和至少一种包含伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型可以是无水的。

[0185] 应制备无水药物组合物并进行储存,以保持其无水特性。因此,可使用已知防止暴露于水的材料来包装无水组合物,使得它们可包含在合适的配方试剂盒中。在一些或任一实施方案,合适的包装包括但不限于,气密密封箔类、塑料类、单位剂量容器类(例如小瓶)、泡罩包装类、和条形包装类。

[0186] 本发明进一步提供了包含降低活性成分分解速率的一种或多种化合物的药物组合物和剂型。此类被称为“稳定剂”的化合物包括但不限于,抗氧化剂类,如抗坏血酸、pH缓冲剂类、或盐缓冲剂类。

[0187] 所述药物组合物和单一单位剂型均可采取溶液剂、混悬剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、缓释制剂等形式。口服制剂可包括标准载体,如药物等级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。此类组合物和剂型将包含预防或治疗有效量的预防剂或治疗剂,在一些或任一实施方案,其以纯化形式连同合适量的载体一起以提供适当施用于受试者的形式。所述制剂应适于给药方式。在一些或任一实施方案,所述药物组合物或单一单位剂型是无菌的、并以合适的形式施用于受试者,在一些或任一实施方案,施用于动物受试者如哺乳动物受试者,在一些或任一实施方案,施用于人类受试者。

[0188] 配制药物组合物以与其预期的给药途径相配。在一些或任一实施方案,给药途径包括但不限于,肠胃外给药,例如鞘内、硬膜外、局部或区域性周围神经阻滞、静脉内、皮内、皮下、肌肉内、皮下、口服、口腔、舌下、吸入、鼻内、透皮、局部/外用(包括施用于眼睛,在一些实施方案施用于角膜)、透粘膜、肿瘤内、滑膜内和直肠给药。在具体实施方案中,根据常规程序将组合物配制成适于静脉内、皮下、肌肉内、口服、鼻内或局部/外用(包括施用于眼睛,在一些实施方案施用于角膜)对人进行给药的药物组合物。在具体实施方案中,根据常

规程序将药物组合物配制成对人进行皮下给药。典型地,用于静脉内给药的组合物是在无菌等渗水性缓冲液中的溶液。必要时,所述组合物还可包含增溶剂和局部麻醉剂如利多卡因(lignocaine),以缓解注射部位的疼痛。

[0189] 在一些或任一实施方案,剂型包括但不限于:片剂;囊片;胶囊,如软弹性明胶胶囊;扁囊剂;锭剂;含片;分散剂;栓剂;软膏剂;巴布剂(巴布膏);糊剂;粉剂;敷料剂;乳膏剂;膏药;溶液剂;贴剂;气雾剂(例如,鼻腔喷雾剂或吸入器);凝胶剂;适于对受试者口服或粘膜给药的液体剂型,包括混悬剂(例如,水性或非水性液体悬浮液,水包油乳液,或油包水液体乳液)、溶液剂和酏剂;适于对受试者肠胃外给药的液体剂型;和无菌固体(例如,结晶或无定形固体),其可重构以提供适于对受试者肠胃外给药的液体剂型。

[0190] 本发明提供的剂型的组成、形状和类型通常将根据其用途而变化。在一些或任一实施方案,用于疼痛的初始治疗的剂型可包含一种或多种活性成分,其包含比用于维持治疗相同感染的剂型所包含的活性成分更大的量。同理,与用于治疗相同疾病或病症的口服剂型相比,肠胃外剂型可含有较少量的一种或多种其所包含的活性成分。本发明所包含的具体剂型的这些和其他形式会因彼此而异,这对本领域技术人员而言是显而易见的。参见,例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy;医药出版社(Pharmaceutical Press);22版(2012年9月15日)。

[0191] 通常,组合物的成分以单位剂型单独提供或混合在一起提供,在一些或任一实施方案,作为干冻干粉或无水浓缩物密封在指示活性剂的量剂的气密密封容器如安瓿瓶或小袋中。在通过输注施用所述组合物的情况下,可采用含有无菌药物级水或盐水的输液瓶来分配所述组合物。在通过注射施用所述组合物的情况下,可提供用于注射的无菌水或盐水的安瓿瓶,使得可在给药之前将所述成分混合。

[0192] 典型的剂型包含本发明提供的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,每天在约0.1mg至约1000mg的范围内,在早上以单次一天一次的剂量给药或整天摄取食物时分次进行给药。特定剂型可具有约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1.0、2.0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、100、200、250、500或1000mg的活性化合物。

口服剂型

[0193] 适于口服给药的药物组合物可作为离散剂型存在,例如但不限于,片剂(如咀嚼片)、囊片、胶囊、和液体(如调味糖浆)。此类剂型包含预定量的活性成分,并且可通过本领域技术人员熟知的制药方法来制备。一般参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy;医药出版社(Pharmaceutical Press);22版(2012年9月15日)。

[0194] 在一些或任一实施方案,所述口服剂型为固体并在无水条件下用无水成分制备得到,如本发明详细描述。然而,本发明提供的组合物的范围可延伸至无水的、固体口服剂型之外。因此,本发明还记载了其他形式。

[0195] 根据常规药物配混技术,通过将所述活性成分与至少一种辅料充分混合来制备典型的口服剂型。辅料可采取各种形式,取决于给药所需的制剂形式。在一些或任一实施方案,适用于口服液体或气雾剂剂型的辅料包括但不限于,水、乙二醇类、油类、醇类、调味剂类、防腐剂类、和着色剂类。在一些或任一实施方案,适用于固体口服剂型(例如,粉剂、片剂、胶囊和囊片)的辅料包括但不限于,淀粉类、糖类、微晶纤维素、稀释剂类、成粒剂类、润滑剂类、粘合剂类、和崩解剂类。

[0196] 由于其易于给药,片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,在此情况下使用固体辅料。若需要,片剂可通过标准的含水或无水技术进行包衣。此剂型可通过任何药学方法制备得到。通常,药物组合物和剂型通过将所述活性成分与液体载体、细碎的固体载体或两者均匀且紧密地混合,然后如果必要,可将所述产品成形为所需的形式进行制备。

[0197] 在一些或任一实施方案,片剂可通过压制或模制来制备。压制片剂可通过在合适的机器中压制自由流动形式如粉状或颗粒状的所述活性成分,任选地与辅料进行混合来制备。模制片剂可通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。

[0198] 在一些或任一实施方案,可用于口服剂型的辅料包括但不限于,粘合剂类、填充剂类、崩解剂类、和润滑剂类。适用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限于,玉米淀粉,马铃薯淀粉或其他淀粉,明胶,天然以及合成树胶如阿拉伯树胶,藻酸钠,海藻酸,其他藻酸盐类,粉状黄芪胶,瓜尔豆胶,纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠),聚乙烯吡咯烷酮,甲基纤维素,预糊化淀粉,羟丙基甲基纤维素(例如编号为2208、2906、2910),微晶纤维素,和其混合物。

[0199] 在一些或任一实施方案,适用于本发明公开的药物组合物和剂型的填充剂包括但不限于,滑石粉,碳酸钙(如颗粒或粉体),微晶纤维素,粉状纤维素,葡萄糖结合剂类,高岭土,甘露醇,硅酸,山梨醇,淀粉,预糊化淀粉,和其混合物。药物组合物中的所述粘合剂或填充剂通常以所述药物组合物或剂型的约50重量%至约99重量%存在。

[0200] 在一些或任一实施方案,合适形式的微晶纤维素包括但不限于,以AVICEL PH 101、AVICEL PH 103、AVICEL RC 581、AVICEL PH 105(可得自FMC公司,美国粘胶部,Avicel销售,Marcus Hook,PA)进行销售的物料,和其混合物。特定的粘合剂是以AVICEL RC 581进行销售的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。合适的无水或低水分辅料或添加剂包括AVICEL PH 103TM和善达(Starch 1500LM)。

[0201] 在所述组合物中使用崩解剂,以使当暴露于含水环境时片剂崩解。含有过多崩解剂的片剂可能在贮存过程中崩解,而含崩解剂过少的片剂可能不会以所需的速率或在所需条件下崩解。因此,应使用足量的崩解剂来形成固体口服剂型,崩解剂既不太多也不太少,不会不利地改变所述活性成分的释放。所使用的崩解剂的量可根据制剂的类型而变化,并且对于本领域普通技术人员而言容易辨别。典型的药物组合物包含约0.5重量%至约15重量%的崩解剂,具体地为约1重量%至约5重量%的崩解剂。

[0202] 可用于药物组合物和剂型中的崩解剂包括但不限于,琼脂,海藻酸,碳酸钙,微晶纤维素,交联羧甲基纤维素钠,交聚维酮,波拉克林钾,淀粉羟乙酸钠,马铃薯或木薯淀粉,预胶化淀粉,其他淀粉类,粘土类,其他藻胶类,其他纤维素类,树胶类,和其混合物。

[0203] 可用于药物组合物和剂型中的润滑剂包括但不限于,硬脂酸钙,硬脂酸镁,矿物油,轻质矿物油,甘油,山梨糖醇,甘露醇,聚乙二醇,其他二醇类,硬脂酸,月桂醇硫酸钠,滑石粉,氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油、和大豆油),硬脂酸锌,油酸乙酯,月桂酸乙酯,琼脂,和其混合物。在一些或任一实施方案,其他润滑剂包括syloid硅胶(AEROSIL 200,由马里兰州、巴尔的摩的WRGrace公司制造),合成二氧化硅的凝结气溶胶(由德克萨斯州、普莱诺的Degussa公司出售),CAB O SIL(由马萨诸塞州、波士顿的Cabot公司销售的热解二氧化硅产品),和其混合物。若使用润滑剂,则润滑剂的用量通常

小于它们所掺入的药物组合物或剂型的约1重量%。

延迟释放剂型

[0204] 活性成分如本发明提供的化合物可通过控释方式或通过本领域普通技术人员熟知的递送装置进行给药。在一些或任一实施方案,但不限于,美国专利号:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;5,639,480;5,733,566;5,739,108;5,891,474;5,922,356;5,972,891;5,980,945;5,993,855;6,045,830;6,087,324;6,113,943;6,197,350;6,248,363;6,264,970;6,267,981;6,376,461;6,419,961;6,589,548;6,613,358;和6,699,500中记载的那些;其各自通过引用其全文并入本发明。此类剂型可用于提供一种或多种活性成分的缓释或控释,其中在一些或任一实施方案,使用羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质类、凝胶类、渗透膜类、渗流系统类、多层包衣类、微粒类、脂质体类、微球体类、或其组合,以提供不同比例的所需释放曲线。本领域普通技术人员已知的合适控释制剂(包括本发明所述的那些)可容易地选用于本发明提供的活性成分。因此,本发明涵盖适于口服给药的单位剂型,例如但不限于,适于控制释放的片剂、胶囊剂、软胶囊和囊片剂。

[0205] 所有控释药物制品均具有改善药物治疗/疗法的共同目标,其优于其非对照对应物所达到的目标。合乎理想地,在药物治疗中使用最佳设计的控释制剂的特征在于用最少量的药物在最短时间内来治愈或控制疾病/病症。控释制剂的优点包括药物的延长活性、减少的给药频率和增加的受试者依从性。此外,可使用控释制剂来影响作用发作时间或其他特征,如药物血液水平,并因此可影响副作用(如不良反应)的发生。

[0206] 大多控释制剂被设计成最初释放可立即产生所需治疗效果的一定量的药物(活性成分),并逐渐且持续地释放其他量的药物,以在很长一段时间内维持此水平的治疗或预防效果。为了在体内维持此恒定的药物水平,所述药物必须从所述剂型中,以将取代从身体代谢和排泄掉的药物量的速率释放出来。可通过各种条件来刺激活性成分的控制释放,所述条件包括但不限于pH值、温度、酶、水、或其他生理条件或化合物。

[0207] 在一些或任一实施方案,所述药物可使用静脉内输注、植入式渗透泵、透皮贴剂、脂质体或其他给药方式进行给药。在一些或任一实施方案,可使用泵(参见Sefton,CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987);Buchwald et al.,Surgery 88:507(1980);Saudek et al.,N.Engl.J.Med.321:574(1989))。在另一实施方案,可使用聚合物材料。在又一实施方案,可将控释系统配置在由技术人员确定的受试者的适当位置处,即因此仅需全身剂量的一部分(参见,例如Goodson,Medical Applications of Controlled Release,vol.2, pp.115-138(1984))。其他控释系统在Langer的综述中进行了讨论(Science 249:1527-1533(1990))。可将所述活性成分分散在固体基质中,例如聚甲基丙烯酸甲酯,聚甲基丙烯酸丁酯,增塑或未增塑聚氯乙烯,增塑尼龙,增塑聚对苯二甲酸乙二醇酯,天然橡胶,聚异戊二烯,聚异丁烯,聚丁二烯,聚乙烯,乙烯-醋酸乙烯酯共聚物类,硅橡胶类,聚二甲基硅氧烷类,硅酮碳酸酯共聚物类,亲水性聚合物类如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶类,胶原,交联聚乙烯醇和交联部分水解的聚乙酸乙烯酯,其可被外部聚合物膜例如聚乙烯、聚丙烯包围,乙烯/丙烯共聚物类,乙烯/丙烯酸乙酯共聚物类,乙烯/乙烯基氧乙醇共聚物类,硅橡胶类,聚二甲基硅氧烷类,氯丁橡胶,氯化聚乙烯,聚氯乙烯,与乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯的氯乙烯共聚物类,离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯,丁基橡胶表氯醇橡胶类,乙

烯/乙烯醇共聚物, 乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物, 和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物, 其不溶于体液。然后, 所述活性成分在释放速率控制步骤中通过外部聚合物膜进行扩散。此种肠胃外组合物中活性成分的百分比高度取决于其特定性质以及受试者的需求。

肠胃外剂型

[0208] 在一些或任一实施方案, 本发明提供了肠胃外剂型。肠胃外剂型可通过各种途径施用于受试者, 包括但不限于皮下、静脉内 (包括推注)、肌肉内和动脉内给药。由于其施用通常绕过受试者对污染物的天然防御, 因此肠胃外剂型通常是无菌的或能够在施用于受试者之前进行灭菌。在一些或任一实施方案, 肠胃外剂型包括但不限于, 准备用于注射的溶液, 准备溶解或悬浮在药学上可接受的溶媒中用于注射的干制品, 准备用于注射的悬浮液, 以及乳液。

[0209] 可用于提供肠胃外剂型的合适溶媒是本领域技术人员所熟知的。在一些或任一实施方案, 合适的溶媒包括但不限于: 注射用水USP; 水溶媒, 例如但不限于, 氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液、以及乳酸林格氏注射液; 水可混溶的溶媒, 例如但不限于, 乙醇、聚乙二醇、和聚丙二醇; 和无水溶媒, 例如但不限于, 玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、和苯甲酸苄酯。

[0210] 增加本发明公开的一种或多种活性成分的溶解度的化合物也可掺入肠胃外剂型中。

透皮、局部和粘膜剂型

[0211] 本发明还提供了透皮、局部和粘膜剂型。透皮、局部和粘膜剂型包括但不限于, 眼用溶液剂、喷雾剂、气雾剂、乳膏剂、洗剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂、乳剂、混悬剂或本领域技术人员已知的其他形式。参见, 例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy; 医药出版社 (Pharmaceutical Press); 22版 (2012年9月15日); 和Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。适于治疗口腔内粘膜组织的剂型可配制成漱口水或口服凝胶。此外, 经皮剂型包括“储库型”或“基质型”贴剂, 其可施用于皮肤并在特定时间段内穿用以允许所需量的活性成分渗透。

[0212] 可用于提供本发明所涵盖的透皮、局部和粘膜剂型的合适的辅料 (例如, 载体和稀释剂) 以及其他材料对于制药领域的技术人员而言均是公知的, 并取决于给定药物组合物或剂型将应用于的特定组织。考虑到这一事实, 典型的辅料包括但不限于, 可形成洗剂、酞剂、乳膏剂、乳剂、凝胶剂或软膏剂的水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁烷-1,3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油、和其混合物, 它们均是无毒的且是药学上可接受的。若需要, 也可将保湿剂或湿润剂加至药物组合物和剂型中。此类附加成分的实例是本领域公知的。参见, 例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy; 医药出版社 (Pharmaceutical Press); 22版 (2012年9月15日)。

[0213] 根据待治疗的具体组织, 可在采用所提供的活性成分治疗之前、组合施用、或治疗之后使用另外的组分。在一些或任一实施方案, 渗透促进剂可用于帮助将所述活性成分递送至所述组织中。合适的渗透促进剂包括但不限于: 丙酮; 各种醇类如乙醇、油烷基醇类和四氢呋喃基醇类; 烷基亚砷类如二甲基亚砷; 二甲基乙酰胺; 二甲基甲酰胺; 聚乙二醇; 吡咯烷酮类如聚乙烯吡咯烷酮; 科利当 (Kollidon) 等级 (聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮); 尿素; 和各种水溶性或不溶性糖酯类如吐温80 (聚山梨醇酯80) 和司盘60 (脱水山梨糖醇单硬脂酸酯)。

[0214] 药物组合物或剂型的pH值、或施用药物组合物或剂型的组织的pH值亦可调节,以改善一种或多种活性成分的递送。同理,可调节溶剂载体的极性、其离子强度或张力以改善递送。化合物如硬脂酸盐也可加至药物组合物或剂型中,以有利地改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性,从而改善递送。就此而言,硬脂酸盐可用作制剂的脂质载体,作为乳化剂或表面活性剂,以及作为递送促进剂或渗透促进剂。所述活性成分的不同盐、水合物或溶剂化物可用于进一步调节所得组合物的性质。

剂量和单位剂型

[0215] 在人类治疗中,医生将根据预防性或治愈性治疗并根据年龄、体重、感染阶段和对待治疗受试者特异的其他因素来确定其认为最合适的剂量学。在一些或任一实施方案,成人每天的剂量为约1至约1000mg,或每天约5至约250mg或每天约10至50mg。在一些或任一实施方案,剂量为每名成人每天约5至约400mg或每天25至200mg。在一些或任一实施方案,亦可考虑每天约50至约500mg的剂量率。在一些或任一实施方案,皮下给药的剂量为每天约1至约50mg,或每天约1至约25mg,或每天约1至约10mg,或每天约1至约20mg,或每天约5至约25mg,或每天约5mg至约20mg,或每天约10至约20mg。在一些或任一实施方案,口服给药的剂量为每天约5mg至约250mg,或每天约5mg至约200mg,或每天约50mg至约100mg,或每天约75mg至约1125mg,或每天约10mg至约200mg。在一些实施方案,mg/天的量是针对成人。在进一步的方面,本发明提供了通过向有需要的受试者施用治疗或预防有效量的本发明提供的化合物或其药学上可接受的盐来治疗受试者与电压门控钠通道功能相关的病症和/或疼痛的方法。在治疗病症或其一种或多种症状中治疗或预防有效的化合物或组合物的量将随着疾病或病症的性质和严重程度以及活性成分的施用/给药途径而变化。给药频率和剂量还将根据对每位受试者特异的因素而变化,具体取决于所施用的特定疗法(例如,治疗剂或预防剂),疾病、病症或病况的严重程度,给药途径,以及受试者的年龄、身体、体重、反应、和既往病史。有效剂量可从体外或动物模型试验系统得到的剂量-反应曲线外推得到。

[0216] 在一些或任一实施方案,组合物的示例性剂量包括毫克或微克量的活性化合物/千克受试者或试样重量(例如,约10 μ g/kg至约50mg/kg,约100 μ g/kg至约25mg/kg,或约100 μ g/kg至约10mg/kg)。对于本发明提供的组合物,在一些或任一实施方案,基于所述活性化合物的重量,施用于受试者的剂量为0.01mg/kg至3mg/kg受试者体重,或0.10mg/kg至3mg/kg受试者体重。在一些或任一实施方案,施用于受试者的剂量在0.20mg/kg和2.00mg/kg受试者体重之间,或在0.30mg/kg和1.50mg/kg受试者体重之间。在一些实施方案,所述剂量皮下施用于受试者并且基于活性化合物的重量在约0.01mg/kg至1mg/kg(包括在内)受试者体重之间,或在约0.03mg/kg至0.5mg/kg(包括在内)受试者体重之间。在一些实施方案,所述剂量口服施用于受试者并且基于活性化合物的重量在约0.10mg/kg至5mg/kg(包括在内)受试者体重之间,或在约0.10mg/kg至2mg/kg(包括在内)受试者体重之间。

[0217] 在一些或任一实施方案,本发明提供的用于本发明所述病症的组合物的推荐日剂量范围在每天约0.1mg至约1000mg的范围内,以单次一天一次的剂量进行给药或在一天内分次服用。在一些或任一实施方案,所述日剂量以等分剂量每日两次进行给药。在一些或任一实施方案,所述日剂量以等分剂量每日三次进行给药。在一些或任一实施方案,所述日剂量以等分剂量每日四次进行给药。在一些或任一实施方案,日剂量范围应为每天约0.01mg至约400mg,每天约0.1mg至约250mg,每天约10mg和约200mg,在其他实施方案,每天约10mg

至约150mg,在进一步的实施方案,在每天约25mg和约100mg之间。在一些情况下,可能有必要使用本发明公开的范围之外的活性成分的剂量,这对于本领域普通技术人员而言是显而易见的。此外,应注意临床医师或治疗医师将知道如何以及何时中断、调整或终止与受试者反应相关的治疗。

[0218] 正如本领域普通技术人员将容易知晓的,不同的治疗有效量可适用于不同的疾病和病症。同理,足以预防、控制、治疗或改善此类疾病/病症但不足以引起或足以减轻与本发明提供的组合物相关的不良反应的量亦包括在本发明所述的剂量和剂量频率计划表中。此外,当施用于受试者多剂量的本发明提供的组合物时,并非所有剂量均需相同。在一些或任一实施方案,施用于受试者的剂量可增加以改善所述组合物的预防或治疗效果,或者其剂量可降低以减少特定受试者经历的一种或多种副作用。

[0219] 在一些或任一实施方案,基于所述活性化合物的重量,为了预防、治疗、控制或改善受试者的疾病/病症或其一种或多种症状而施用的本发明提供的组合物的剂量为0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、或15mg/kg受试者体重或更多。在另一实施方案,为了预防、治疗、控制或改善受试者的疾病/病症或其一种或多种症状而施用的本发明提供的所述组合物或组合物的剂量为0.1mg至200mg,0.1mg至100mg,0.1mg至50mg,0.1mg至25mg,0.1mg至20mg,0.1mg至15mg,0.1mg至10mg,0.1mg至7.5mg,0.1mg至5mg,0.1mg至2.5mg,0.25mg至20mg,0.25mg至15mg,0.25mg至12mg,0.25mg至10mg,0.25mg至7.5mg,0.25mg至5mg,0.5mg至2.5mg,1mg至20mg,1mg至15mg,1mg至12mg,1mg至10mg,1mg至7.5mg,1mg至5mg,或1mg至2.5mg的单位剂量。

[0220] 在一些或任一实施方案,可用一个或多个负荷剂量的本发明提供的化合物或组合物进行起始治疗或预防,随后施用一个或多个维持剂量。在此实施方案中,所述负荷剂量可以是,例如,一天至五周,每天约6mg至约40mg,或者每天约10mg至约20mg。所述负荷剂量可紧随一个或多个维持剂量。在一些或任一实施方案,各维持剂量独立地为每天约1mg至约20mg,在每天约2.5mg和约15mg之间,或在每天约2.5mg和约8mg之间。维持剂量可每天给药并可以单剂量或分剂量进行给药。

[0221] 在一些或任一实施方案,可施用一定剂量的本发明提供的化合物或组合物以实现受试者的血液或血清中活性成分的稳态浓度。所述稳态浓度可通过根据技术人员可用的技术进行测量来确定,或可基于所述受试者的身体特征如身高、体重和年龄来确定。在一些或任一实施方案,施用足量的本发明提供的化合物或组合物以实现受试者的血液或血清中稳态浓度为约100至约1000ng/mL,约150至约800ng/mL,或约300至约600ng/mL。在一些或任一实施方案,可施用负荷剂量以实现血液或血清中稳态浓度为约300至约2000ng/mL,或约400至约800ng/mL,达1至5天。在一些或任一实施方案,可施用维持剂量以实现受试者的血液或血清中稳态浓度为约100至约1000ng/mL,约150至约800ng/mL,或约300至约600ng/mL。在一些或任一实施方案,可重复施用相同的组合物,和所述施用可间隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月、或6个月进行。在其他实施方案,可重复施用相同的预防剂或治疗剂,和所述施用可间隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月、或6个月进行。

[0222] 在一些或任一实施方案,本发明提供了单位剂量,其包含适于给药形式的化合物或其药学上可接受的盐。此类形式在本发明中将详细描述。在一些或任一实施方案,所述单

位剂量包含1至1000mg、1至100mg或10至50mg活性成分。在特定实施方案,所述单位剂量包含约1、5、10、25、50、100、125、250、500或1000mg活性成分。此类单位剂量可根据本领域技术人员熟知的技术来制备。

[0223] 在一些或任一实施方案,本发明提供了用于联合治疗的第二药物的剂量。在一些或任一实施方案,低于已经或当前正用于治疗疼痛的剂量的剂量可用于本发明提供的联合治疗中。可从本领域技术人员知识中得到第二药物的推荐剂量。对于批准用于临床使用的那些第二药物,其推荐的剂量记载在,例如,Hardman et al.,eds.,1996,Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9th Ed,Mc-Graw-Hill,New York;Physician's Desk Reference(PDR)57th Ed.,2003,Medical Economics Co.,Inc.,Montvale,NJ中;其各自通过引用其全文并入本发明。

[0224] 在不同实施方案中,相隔少于5分钟,相隔少于30分钟,相隔1小时,相隔约1小时,相隔约1小时至约2小时,相隔约2小时至约3小时,相隔约3小时至约4小时,相隔约4小时至约5小时,相隔约5小时至约6小时,相隔约6小时至约7小时,相隔约7小时至约8小时,相隔约8小时至约9小时,相隔约9小时至约10小时,相隔约10小时至约11小时,相隔约11小时至约12小时,相隔约12小时至18小时,相隔18小时至24小时,相隔24小时至36小时,相隔36小时至48小时,相隔48小时至52小时,相隔52小时至60小时,相隔60小时至72小时,相隔72小时至84小时,相隔84小时至96小时或相隔96小时至120小时施用所述治疗/疗法(例如,本发明提供的化合物和所述第二药物)。在不同实施方案中,施用所述治疗/疗法相隔不超过24小时或相隔不超过48小时。在一些或任一实施方案,两次或多次治疗/疗法在同一患者就诊期间进行施用。在其他实施方案,同时施用本发明提供的化合物和所述第二药物。

[0225] 在其他实施方案,本发明提供的化合物和所述第二药物以相隔约2至4天,相隔约4至6天,相隔约1周,相隔约1至2周,或相隔多于2周进行施用。

[0226] 在一些或任一实施方案,可重复施用相同的药物,和所述施用可间隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月、或6个月进行。在其他实施方案,可重复施用相同的药物,和所述施用可间隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月、或6个月进行。

[0227] 在一些或任一实施方案,将本发明提供的化合物和第二药物以一定顺序并在一段时间间隔内施用于患者,在一些或任一实施方案,施用于哺乳动物例如人,使得本发明提供的化合物可与其他药物一同起作用,以提供比其他施用药物的益处更大的益处。在一些或任一实施方案,所述第二活性剂可同时或以不同时间点的任何顺序依次给药;然而,如果并非同时给药,则应及时足够接近地给药以提供所需的治疗或预防效果。在一些或任一实施方案,本发明提供的化合物和所述第二活性剂在重叠的时间发挥其作用。每种第二活性剂均可以任何合适的形式和通过任何合适的途径分开进行给药。在其他实施方案,本发明提供的化合物在施用所述第二活性剂之前、同时、或之后进行给药。

[0228] 在一些或任一实施方案,将本发明提供的化合物和所述第二药物周期性施用于患者。周期治疗包括在一段时间内施用第一药物(例如第一预防剂或治疗剂),接着在一段时间内施用第二药物和/或第三药物(例如,第二和/或第三预防剂或治疗剂),并重复此种序贯给药。周期治疗可减少对一种或多种治疗的耐药性发展,避免或减少其中一种治疗的副作用,和/或改善治疗的功效。

[0229] 在一些或任一实施方案,本发明提供的化合物和所述第二活性剂以小于约3周,约每两周一次,约每10天一次或约每周一次的周期进行给药。一个周期可包括通过在每个循环约90分钟,每个循环约1个小时,每个循环约45分钟,通过输注施用本发明提供的化合物和所述第二药物。每个周期可包括至少1周的休息,至少2周的休息,至少3周的休息。给药的周期次数为约1至约12个周期,更典型地约2至约10个周期,和更典型地约2至约8个周期。

[0230] 在其他实施方案,治疗疗程同时对患者进行施用,即单次剂量的所述第二药物在一段时间间隔内单独施用,使得本发明提供的化合物可与所述第二活性剂一同起作用。在一些或任一实施方案,可将每周施用一次的一种组分与可每两周施用一次或每三周施用一次的其他组分进行联合给药。换言之,即使所述药物治疗不同时进行或在同一天内进行,给药方案也会同时进行。

[0231] 所述第二药物可与本发明提供的化合物累加或协同起作用。在一些或任一实施方案,本发明提供的化合物可与同一药物组合物中的一种或多种第二药物同时施用。在另一实施方案,本发明提供的化合物与不同的药物组合物中的一种或多种第二药物同时施用。在又一实施方案,本发明提供的化合物在施用第二药物之前或之后进行施用。还考虑通过相同或不同给药途径,例如,口服和肠胃外给药,施用本发明提供的化合物和第二药物。在一些或任一实施方案,当本发明提供的化合物与可能产生不利副作用(包括但不限于毒性)的第二药物同时施用时,所述第二活性药物可有利地以低于不良副作用引发阈值的剂量进行施用。

试剂盒

[0232] 本发明还提供了用于治疗疼痛和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症或与疼痛相关疾病的方法中的试剂盒。所述试剂盒可包括本发明提供的化合物或组合物、第二药物或组合物、以及向医护人员提供关于用于治疗疼痛或疼痛相关疾病/病症的信息的说明书。说明书可以打印形式或以电子介质(如软盘、CD或DVD)的形式提供,亦可以获得此类说明的网站地址的形式提供。本发明提供的化合物或组合物、或第二药物或组合物的单位剂量可包括此剂量,使得当施用于受试者时,所述化合物或组合物的治疗或预防有效血浆水平可在受试者中维持至少1天。在一些或任一实施方案,化合物或组合物可作为无菌水性药物组合物或干粉(例如,冻干)组合物被包含在内。

[0233] 在一些或任一实施方案,可提供合适的包装。本发明使用的“包装”包括固体基质或通常用于体系中的固体基质或材料,并能够将本发明提供的化合物和/或适合施用于受试者的第二药物保持在固定范围内。此类材料包括玻璃和塑料(例如,聚乙烯、聚丙烯和聚碳酸酯)瓶、小瓶、纸、塑料、和塑料箔叠层包络等。若采用电子束灭菌技术,所述包装应具有足够低的密度以允许对内容物进行灭菌。

使用方法

[0234] 本发明提供了用于治疗受试者与电压门控钠离子通道功能相关的病症和/或疼痛的方法,所述方法包括使所述受试者接触治疗或预防有效量的本发明公开的11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物,例如式(I)、(P-1)、(P-1a)、(P-1b)、(P-1c)或(P-1d)以及1-46、49-52和53-70所示的11,13-修饰的非水合酮类石房蛤毒素化合物,包括其单一对映异构体、对映异构体对的混合物、单独的非对映异构体、非对映异构体的混合物、单独的立体异构体、立体异构体的混合物、或互变异构体形式;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前

药、磷酸酯/盐、或活性代谢物。

[0235] 本发明提供了用于治疗哺乳动物与电压门控钠通道功能相关的病症的方法,其包含施用治疗或预防有效量的本发明所述的式(I)、(P-1)、(P-1a)、(P-1b)、(P-1c)或(P-1d)所示化合物或本发明所述的药物组合物。

[0236] 在一些实施方案,所述哺乳动物是人。在一组实施方案中,所述病症是疼痛或所述病症与疼痛相关。在一些实施方案,所述病症是疼痛。在一些实施方案,所述病症与疼痛相关。在一些实施方案,所述疼痛是痛觉性疼痛。在一些实施方案,所述疼痛是神经性疼痛。在一些实施方案,所述疼痛是炎性疼痛。在一些实施方案,所述疼痛对其他形式的止痛药是难治的。

[0237] 在一组实施方案中,所述病症选自由以下组成的组:红斑性肢痛症,糖尿病性周围神经病变,阵发性剧痛症,复杂性区域疼痛综合征,三叉神经痛,多发性硬化症,骨关节炎,带状疱疹后遗神经痛,癌症疼痛,丛集性头痛,偏头痛,坐骨神经痛,子宫内膜异位症,纤维肌痛,和术后疼痛。在一组实施方案中,所述病症选自由以下组成的组:癫痫,帕金森病,情绪障碍,精神病,肌萎缩性侧索硬化症,青光眼,局部缺血,痉挛症,和强迫症。

[0238] 在一些或任一实施方案,本发明提供了用于治疗受试者疼痛和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法。在一些或任一实施方案,所述方法包括向有需要的受试者施用可有效治疗疼痛和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症的量的化合物联合有效治疗或预防疼痛和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症的第二药物给药的步骤。所述化合物可以是本发明所述的任一化合物,和所述第二药物可以是本领域或本发明中所述的任一第二药物。在一些或任一实施方案,所述化合物为药物组合物或剂型的形式,如本发明其他方面所述。

[0239] 在一些或任一实施方案,本发明提供了用于治疗受试者与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法。在一些或任一实施方案,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗或预防有效量的可有效治疗与电压门控钠离子通道功能相关的病症的化合物联合有效治疗与电压门控钠离子通道功能相关的病症的第二药物给药的步骤。所述化合物可以是本发明所述的任一化合物,和所述第二药物可以是本领域或本发明中所述的任一第二药物。在一些或任一实施方案,所述化合物为药物组合物或剂型的形式,如本发明其他方面所述。

[0240] 在一些或任一实施方案,待减轻、改善、治疗或预防的疼痛与选自下列的病症相关或是选自下列的病症:急性疼痛,肛裂,背部疼痛,慢性疼痛,牙科疼痛,关节痛,颈部疼痛,神经性疼痛,产科疼痛,疱疹后神经痛,带状疱疹,紧张性头痛,三叉神经眼睑痉挛,与心律不齐相关的疼痛,局限性肌张力障碍,多汗症,肌肉痉挛,膀胱松弛,内脏痛,交感神经维持性疼痛,肌炎疼痛,肌肉骨骼疼痛,下背部疼痛,扭伤和拉伤引起的疼痛,与功能性肠病相关的疼痛,非心源性胸痛,与肠易激综合症相关的疼痛,与心肌缺血相关的疼痛,牙痛,痛经疼痛,红斑性肢痛症,糖尿病性周围神经病变,阵发性剧痛症,复杂性区域疼痛综合征,三叉神经痛,多发性硬化症,骨关节炎,带状疱疹后遗神经痛,癌症疼痛,丛集性头痛,偏头痛,坐骨神经痛,子宫内膜异位症,纤维肌痛,干眼综合征,(急性)角膜损伤或擦伤,角膜感染,与帕金森病相关的疼痛,与ALS相关的疼痛,和与手术(在一些实施方案为术后;在一些实施方案为眼科手术)相关的疼痛。在一些或任一实施方案,待减轻、改善、治疗或预防的疼痛是指急性护理环境中的疼痛,包括术后疼痛。在一些或任一实施方案,待减轻、改善、治疗或预防的

疼痛是急性护理环境中的疼痛,包括术后疼痛,和所述化合物是静脉内给药。在一些或任一实施方案,待减轻、改善、治疗或预防的疼痛是眼痛。在一些或任一实施方案,待减轻、改善、治疗或预防的疼痛是眼痛,和所述化合物是局部给药。在一些或任一实施方案,待减轻、改善、治疗或预防的疼痛是亚急性或慢性疼痛。在一些或任一实施方案,待减轻、改善、治疗或预防的疼痛是亚急性或慢性疼痛,和所述化合物是皮下给药。在一些或任一实施方案,待减轻、改善、治疗或预防的疼痛是亚急性或慢性疼痛,和所述化合物是口服给药。

[0241] 在一些或任一实施方案,与电压门控钠离子通道功能相关的所述病症选自瘙痒,咳嗽,癫痫,帕金森病,情绪障碍,精神病,肌萎缩性侧索硬化症(ALS),心律失常,青光眼,局部缺血,痉挛症,和强迫症。在一些或任一实施方案,与电压门控钠离子通道功能相关的所述病症选自疼痛,瘙痒,咳嗽,青光眼,和局部缺血。在一些或任一实施方案,与电压门控钠离子通道功能相关的所述病症选自疼痛,瘙痒,和咳嗽。在一些或任一实施方案,与电压门控钠离子通道功能相关的所述病症是疼痛。

[0242] 在一些或任一实施方案,本发明所述的化合物用于延迟疼痛的发作,或减轻疼痛的严重程度或持续时间。在一些或任一实施方案,本发明所述的化合物用于减轻与电压门控钠离子通道功能相关的疼痛的严重程度或持续时间。在一些实施方案,本发明所述的化合物用于延迟或预防疼痛发作。

[0243] 在一些或任一实施方案,本发明所述的化合物用于预防疼痛或用于预防与电压门控钠离子通道功能相关的病症。

[0244] 在一些或任一实施方案,本发明所述的化合物用于治疗疼痛或用于治疗与电压门控钠离子通道功能相关的病症。

试验方法

[0245] 根据本领域技术人员已知的任何试验方法,可测定化合物在治疗疼痛和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症中的功效。示例性测定方法提供在本发明其他方面。

第二治疗剂

[0246] 在一些或任一实施方案,本发明提供的化合物和组合物可用于治疗疼痛和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法,所述方法包括进一步施用有效治疗疼痛和/或与疼痛相关的疾病/病症和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症的第二药物。所述第二药物可以是本领域技术人员已知的任何药物,其可有效治疗疼痛和/或与疼痛相关疾病/病症和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症,包括目前已被美国食品和药品监督管理局或美国以外的其他类似机构批准的那些药物。在一些或任一实施方案,所述第二药物是局部麻醉剂(在一些或任一实施方案为类固醇)、阿片类药物、血管收缩剂、糖皮质激素、肾上腺素能药物(在一些或任一实施方案为 α 激动剂或混合的中枢-外周 α -2-激动剂)、类香草醇类药物、抗炎剂(例如,NSAID、或与眼部疾病相关的抗炎剂,包括环孢霉素和立他司特(lifitegrast))或化学渗透增强剂。在一些或任一实施方案,所述第二药物是 $\text{Na}_v 1.8$ 的抑制剂。在一些或任一实施方案,化学渗透增强剂包括阴离子表面活性剂类、阳离子表面活性剂类、非离子表面活性剂类。在一些或任一实施方案,所述第二药物是布比卡因、左布比卡因、丁卡因、罗哌卡因、肾上腺素、去氧肾上腺素、可乐定、月桂基硫酸钠、辛基硫酸钠、十二烷基三甲基溴化铵、正辛基三甲基溴化铵、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单月桂酸酯、和/或聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单油酸酯。

[0247] 在一些或任一实施方案,本发明提供的化合物可与一种第二药物组合/联合给药。在进一步的实施方案,本发明提供的化合物可与两种第二药物组合/联合给药。在更进一步的实施方案,本发明提供的化合物可与两种或更多种第二药物组合/联合给药。

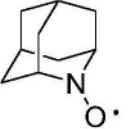
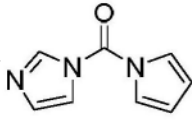
[0248] 本发明使用的术语“联合/组合”包括使用多于一种疗法/治疗(例如,一种或多种预防剂和/或治疗剂)。术语“联合/组合”的使用不限制将治疗/疗法(例如,预防剂和/或治疗剂)施用于患有疾病的受试者的顺序。可在(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周之前)之前向患有疾病的受试者施用第一疗法/治疗(例如,诸如本发明所述化合物的预防剂或治疗剂),伴随或随后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周之后)施用第二疗法/治疗(例如,预防剂或治疗剂)。

[0249] 本发明使用的术语“协同”包括本发明提供的化合物与已经或当前正在用于预防、控制或治疗疾病/病症的另一疗法/治疗(例如,预防剂或治疗剂)的组合/联合,其比所述疗法/治疗的加性效应更有效。治疗组合/联合(例如,预防剂或治疗剂的组合/联合)的协同作用允许使用较低剂量的一种或多种疗法/治疗和/或较不频繁地向患有疾病的受试者施用所述疗法/治疗。利用较低剂量治疗/疗法(例如,预防剂或治疗剂)和/或较不频繁施用所述疗法/治疗的能力降低了与向所述受试者施用所述疗法/治疗相关的毒性,而不降低所述疗法/治疗在预防或治疗疾病中的功效。此外,协同作用可使得药物在预防或治疗病症中的功效改善。最后,治疗/疗法的联合/组合(例如,预防剂或治疗剂的组合)的协同作用可避免或减少与单独使用任一治疗/疗法相关的副作用或不良反应。

[0250] 本发明提供的活性化合物可与另一治疗剂,特别是有效治疗疼痛和/或疼痛相关疾病/病症和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症的药物组合/联合或交替施用。在联合治疗中,两种或更多种药物的有效剂量可一起施用,而在交替或序贯步骤治疗中,每种药物的有效剂量可连续或序贯施用。所施用的剂量将取决于药物的吸收、失活和排泄速率以及本领域技术人员已知的其他因素。值得注意的是,剂量值亦会随着疼痛的严重程度或疼痛相关疾病的缓解而变化。应进一步理解,对于任何特定受试者,应根据个体需要以及实施或监督所述组合物给药的人员的专业判断,随时间调整具体的剂量方案和时间表。

实施例

[0251] 如本发明所用,在本发明这些方法、合成方案和实施例中使用的符号和惯例,不管是否具体定义了特定缩写,均与当代科学文献例如美国化学学会杂志(the Journal of the American Chemical Society)或生物化学杂志(the Journal of Biological Chemistry)中使用的那些一致。具体而言,但不作为限制,以下缩写可用于实施例和整个说明书中:g(克);mg(毫克);mL(毫升); μ L(微升);mM(毫摩尔); μ M(微摩尔);Hz(赫兹);MHz(兆赫兹);mmol(毫摩尔);hr或hrs(小时);min(分钟);MS(质谱);ESI(电喷雾电离);Ph(苯基);TLC(薄层色谱法);HPLC(高压液相色谱);THF(四氢呋喃); CDCl_3 (氘代氯仿);AcOH(醋酸);DCM(二氯甲烷);DMSO(二甲基亚砜); DMSO-d_6 (氘代二甲基亚砜);EtOAc(乙酸乙酯);MeOH(甲醇);Tces(2,2,2-三氯乙氧基磺酰基);-Si(t-Bu)(Ph) $_2$ 和-Si^tBuPh $_2$ (叔丁基二苯基甲硅烷基);

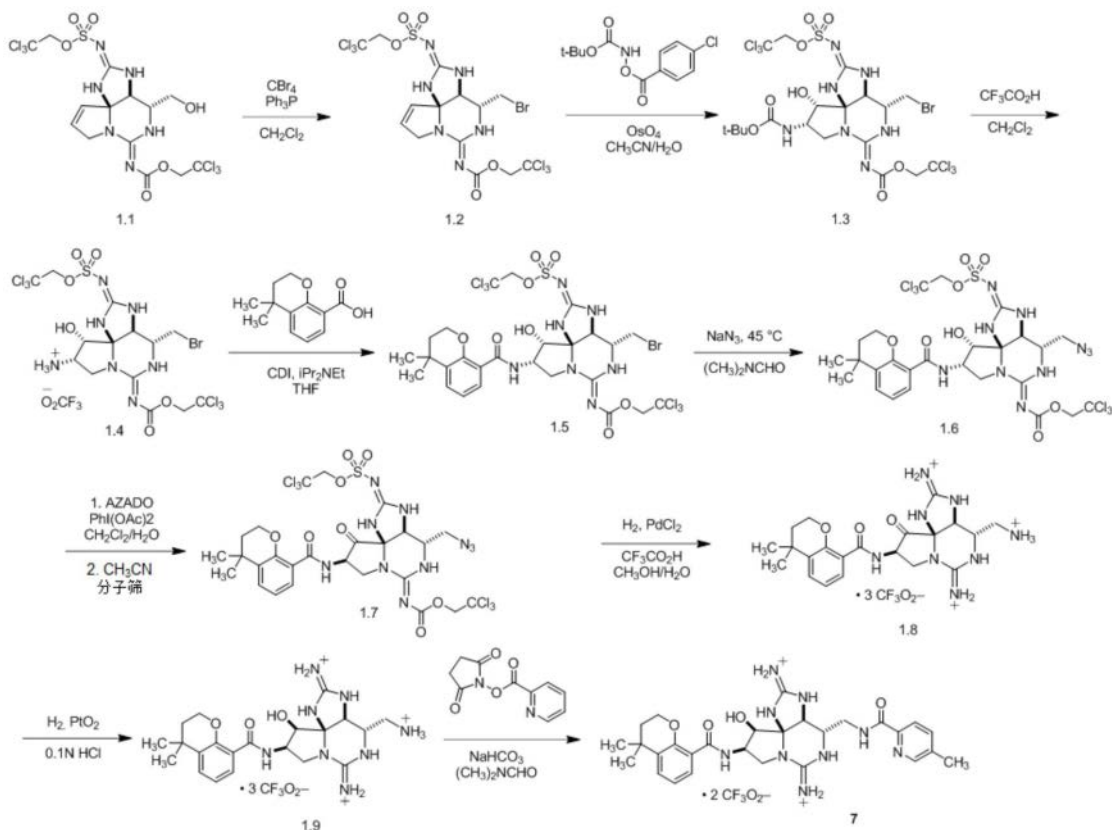
和BOC(叔丁氧基羰基)。AZADO是指 。CDI是指 。

[0252] 对于所有以下实施例,可使用本领域技术人员已知的标准后处理和纯化方法。除非另有说明,所有温度均以℃(摄氏度)表示。除非另有说明,否则所有反应均在室温下进行。本发明所示的合成方法学旨在通过使用具体实例来举例说明可应用的化学,但不表示本发明的范围。

合成实施例1

Na_v1.7的非水合酮类抑制剂的制备

合成方案1



[0253] 化合物7如合成方案1所示制备得到。

[0254] 在室温下,向醇1.1(3.36g, 5.55mmol, 1.0当量)的170mL二氯甲烷溶液中加入三苯基膦(2.91g, 11.1mmol, 2.0当量)。将所得溶液冷却至0℃,并分批加入四溴化碳(3.68g, 11.1mmol, 2.0当量)。再过15分钟后,移除冰浴,将反应加热至32℃。在此温度下保持16小时后,反应用170mL的二氯甲烷稀释。有机层用2x 150mL水和100mL盐水洗,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩。粗物料经柱色谱法(梯度洗脱:35:65→70:30EtOAc/正己烷)纯化,得到溴化物1.2为白色固体(2.83g, 4.24mmol, 77%)。

[0255] 向4-氯苯甲酰氧基氨基甲酸叔丁酯(3.5g, 12.9mmol, 3.0当量)的50mL乙腈溶液中加入OsO₄(1.77mL 4%水溶液, 0.28mmol, 0.065当量)。30分钟后,加入1.2(2.88g, 4.29mmol, 1.0当量)的30mL乙腈溶液,然后立即加入8mL H₂O。所得混合物于30℃下搅拌2天,然后加入50mL饱和Na₂S₂O₃水溶液淬灭。混合物再搅拌30分钟,然后用H₂O(100mL)稀释,

并用3x 200mL EtOAc萃取。合并的有机层用100mL盐水洗,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩。残余物经硅胶柱色谱法(梯度洗脱:35:65→60:40EtOAc/正己烷)纯化,得到氨基甲酸酯1.3为白色固体(2.76g,3.45mmol,80%)。

[0256] 向1.3(2.76g,3.45mmol)的140mL二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸(15mL)。将所得溶液在室温下搅拌4小时,真空浓缩,得到三氟乙酸盐1.4,其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0257] 在室温下,向4,4-二甲基苯并二氢吡喃-8-羧酸(1.07g,5.18mmol,1.5当量)的20mL THF溶液中加入羰二咪唑(0.84g,5.18mmol,1.5当量)。反应在室温下搅拌16小时后,加入1.4(2.42g,3.45mmol,1.0当量)的15mL THF溶液。反应混合物搅拌过夜。在此之后,加入iPr₂NEt(2.41mL,13.8mmol,4.0当量)。所得混合物在室温下搅拌16小时,然后通过加入30mL 1N HCl淬灭。水层用3x 100mL EtOAc萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,真空浓缩。残余物经快速柱色谱法(梯度洗脱:45:55→75:25EtOAc/正己烷)纯化,得到所需酰胺1.5(2.22g,2.5mmol,72%)为白色固体。

[0258] 在室温下,向溴化物1.5(1.81g,2.04mmol,1.0当量)的20mL二甲基甲酰胺溶液中加入叠氮钠(0.66g,10.2mmol,5.0当量),所得溶液于45℃下加热2天。将反应冷却至室温,用200mL EtOAc稀释。所得溶液用3x 100mL H₂O和2x 100mL盐水洗。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,残余物经柱色谱法(梯度洗脱:50:50→75:25EtOAc/正己烷)纯化,得到所需叠氮化物1.6(1.35g,1.58mmol,78%)为淡黄色固体。

[0259] 向化合物1.6(1.32g,1.55mmol,1.0当量)的58mL二氯甲烷搅拌溶液中依次加入水(3mL)和二乙酸碘苯(750mg,2.32mmol,1.5当量)。所得溶液搅拌10分钟。在7分钟内向此反应混合物中滴加2-氮杂金刚烷N-氧自由基(AZADO)(71mg,0.46mmol,0.3当量)的二氯甲烷(15mL)溶液。双相混合物再剧烈搅拌40分钟。反应用10mL异丙醇淬灭,搅拌45分钟。混合物经MgSO₄干燥,过滤,用少量二氯甲烷清洗MgSO₄。向滤液中逐渐加入正己烷(680mL),所得内容物于室温下轻轻搅拌45分钟。滤出所得沉淀,得到1.2g灰白色固体。将所得物质溶解于乙腈(70mL)。所得溶液使用4 Å分子筛干燥并于室温下搅拌过夜。过滤溶液层,真空浓缩,残余物经反相色谱法(Biotage SNAP Ultra C1860 g,25µM色谱柱,使用50:50→90:10MeCN/H₂O(含10mM CF₃CO₂H水溶液)梯度洗脱15分钟,214nmUV检测)纯化。将含有所需产物的级分冻干,得到酮1.7,为白色固体(790mg)。

[0260] 将三氟乙酸(7mL)和PdCl₂(140mg)添加至中间体1.7(720mg,0.84mmol)的50mL 4:1MeOH/H₂O溶液中。向反应混合物中通入H₂鼓泡20分钟,此后停止鼓泡,反应在H₂气氛下搅拌8小时。反应混合物通过0.2µmPTFE注射器过滤器过滤。烧瓶和过滤器用10mL MeOH洗,滤液在不加热的情况下减压浓缩,得到1.8。将残余物溶于20mL 0.1N HCl,通过0.2µm PTFE注射器过滤器过滤,其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

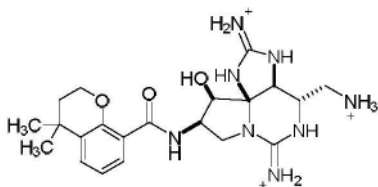
[0261] 向烧瓶中加入100mg PtO₂(100mg),然后加入20mL 0.1N HCl。系统用隔膜密封,并用H₂冲洗。5分钟后,观察到混合物变黑,通过注射器加入1.8的20mL 0.1N HCl预过滤溶液。再用4mL 0.1N HCl冲洗注射器并加至反应混合物中。所得混合物在H₂气氛下搅拌2天。将反应混合物通过0.2µmPTFE注射器过滤器过滤,用H₂O清洗过滤器。滤液减压浓缩,将残余物溶于20mL 10mM三氟乙酸水溶液,并通过反相HPLC(Bonna-Agela Durashell C18,10µM,21x250mm色谱柱,用12:88→20:80%MeCN/H₂O(含10mM三氟乙酸)梯度流洗脱30分钟,214nmUV

检测)纯化。在20mL/min的流速下,中间体1.9的三氟乙酸盐的保留时间为15-19min,并被分离为白色固体(280mg,0.36mmol,42%)。

[0262] 向1.9(30mg,0.038mmol,1.0当量)的0.1M碳酸氢钠(1.1mL)溶液中加入2,5-二氧代吡咯烷-1-基-5-甲基吡啶-2-羧酸(13.4mg,0.057mmol,1.5当量)的0.6mL二甲基甲酰胺溶液。搅拌30分钟后,反应通过加入10mM三氟乙酸水溶液(3mL)淬灭,并通过反相HPLC(Bonna-Agela Durashell C18,10 μ M,21x250 mm色谱柱,用17:83 $\rightarrow$ 25:75MeCN/H₂O(含10mM三氟乙酸)梯度流洗脱30分钟,214nm UV检测)纯化。在20mL/min的流速下,化合物7的双三氟乙酸盐的保留时间为21-27min,并被分离为白色固体(20mg,0.025mmol,66%)。

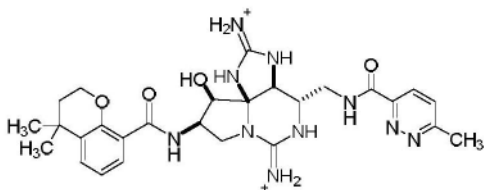
[0263] ¹H NMR(400MHz,D₂O): δ 8.14-8.06(m,2H),7.91(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.81(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.24(d,J=7.8Hz,1H),4.94(s,1H),4.91(d,J=8.1Hz,1H),4.73(ddd,J=10.5,6.6,3.5Hz,1H),4.56-4.53(m,2H),4.30(dd,J=11.5,7.7Hz,1H),4.02(t,J=7.3Hz,1H),3.90(dd,J=11.4,4.5Hz,1H),3.82-3.80(m,2H),2.58(s,3H),2.08(dd,J=6.7,4.3Hz,2H),1.51(s,3H),1.50(s,3H);MS(ES⁺,m/z)计算值C₂₈H₃₆N₉O₄⁺:562.29;实测值:562.30(MH)⁺。

[0264] 使用类似于上述合成方案1的方法制得以下化合物:



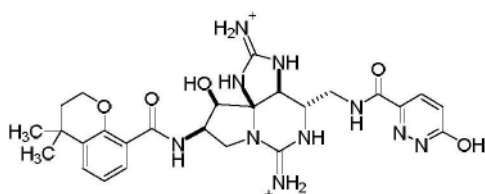
化合物 1

[0265] ¹H-NMR(400MHz;D₂O): δ 7.74(ddd,J=19.3,7.8,1.7Hz,2H),7.14(t,J=7.8Hz,1H),4.92(d,J=1.0Hz,1H),4.68(m,2H),4.45-4.42(m,2H),4.32-4.27(m,1H),4.09(dd,J=11.9,3.1Hz,1H),3.80(dd,J=11.3,3.5Hz,1H),3.44(dd,J=13.4,3.7Hz,1H),3.31(dd,J=13.5,11.3Hz,1H),1.99-1.96(m,2H),1.40(s,3H),1.39(s,3H);MS(ES⁺,m/z)计算值C₂₁H₃₁N₈O₃⁺:443.25;实测值:443.20(MH)⁺。



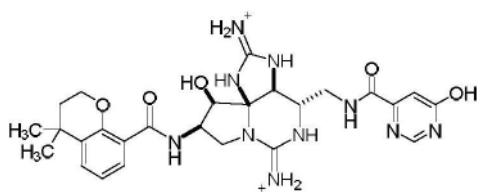
化合物 2

[0266] ¹H NMR(400MHz,D₂O): δ 8.34(d,J=8.7Hz,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.92(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.82(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.25(t,J=7.8Hz,1H),4.97(s,1H),4.93(d,J=8.0Hz,1H),4.57-4.54(m,2H),4.34(dd,J=11.4,7.7Hz,1H),4.06(t,J=7.44Hz,1H),3.93(dd,J=11.4,4.4Hz,1H),3.87(d,J=7.3Hz,2H),2.92(s,3H),2.09(dd,J=6.8,4.5Hz,2H),2.23-2.16(m,2H),1.52(s,3H),1.51(s,3H);MS(ES⁺,m/z)计算值C₂₇H₃₅N₁₀O₄⁺:563.28;实测值:563.20(MH)⁺。



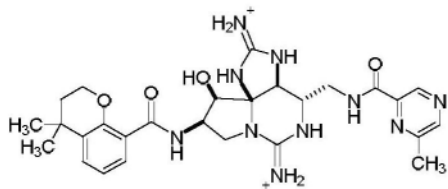
化合物 3

[0267] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.17 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H) , 7.90 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.81 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.32 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H) , 7.24 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 4.92-4.86 (m, 2H) , 4.78-4.72 (m, 1H) , 4.54 (td, $J=5.3, 1.9\text{Hz}$, 2H) , 4.34 (dd, $J=11.5, 7.7\text{Hz}$, 1H) , 3.97 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H) , 3.91 (dd, $J=11.4, 4.5\text{Hz}$, 1H) , 3.76 (dd, $J=7.4, 2.6\text{Hz}$, 2H) , 2.07 (dd, $J=6.7, 4.5\text{Hz}$, 2H) , 1.50 (s, 3H) , 1.49 (s, 3H) ; MS (ES+, m/z) 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_5^+$: 565.26; 实测值: 565.20 (MH^+) 。



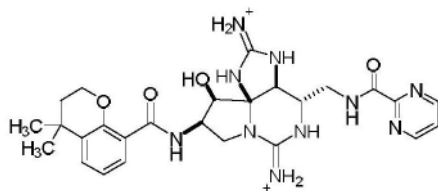
化合物 4

[0268] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.50 (s, 1H) , 7.91 (dd, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 7.81 (dd, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 7.26-7.21 (m, 2H) , 4.92 (s, 1H) , 4.89 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 4.79-4.72 (m, 1H) , 4.55-4.52 (m, 2H) , 4.33 (dd, $J=11.4, 7.7\text{Hz}$, 1H) , 3.99 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H) , 3.91 (dd, $J=11.3, 4.4\text{Hz}$, 1H) , 3.79-3.77 (m, 2H) , 2.07 (dd, $J=6.6, 4.3\text{Hz}$, 2H) , 1.50 (s, 3H) , 1.49 (s, 3H) ; MS (ES+, m/z) 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_5^+$: 565.26; 实测值: 565.20 (MH^+) 。



化合物 5

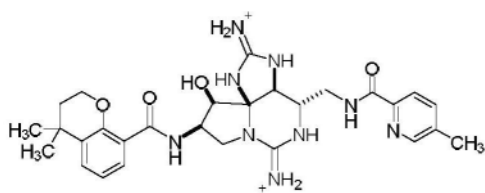
[0269] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 9.10 (s, 1H) , 8.85 (s, 1H) , 7.89 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.80 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 7.23 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 4.94 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H) , 4.91 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 4.77-4.70 (m, 1H) , 4.53 (ddd, $J=6.2, 4.5, 2.0\text{Hz}$, 2H) , 4.32 (dd, $J=11.5, 7.7\text{Hz}$, 1H) , 4.03-4.00 (m, 1H) , 3.91 (dd, $J=11.4, 4.5\text{Hz}$, 1H) , 3.82 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) , 2.78 (s, 3H) , 2.13-2.01 (m, 2H) , 1.50 (s, 3H) , 1.49 (s, 3H) ; MS (ES+, m/z) 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_{10}\text{O}_4^+$: 563.28; 实测值: 563.20 (MH^+) 。



化合物 6

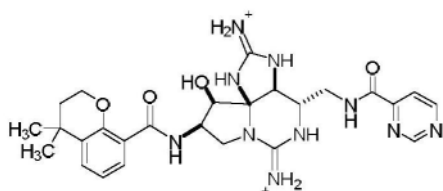
[0270] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 9.10 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H) , 7.91 (dd, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 7.86 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H) , 7.81 (dd, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 7.24 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 4.94 (s, 1H) , 4.93 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) , 4.77-4.73 (m, 1H) , 4.56-4.52 (m, 1H) , 4.36 (dd, $J=11.5, 7.7\text{Hz}$, 1H) , 4.05-4.01 (m, 1H) , 3.91 (dd, $J=11.4, 4.4\text{Hz}$, 1H) , 3.88-3.77 (m, 2H) , 2.07 (dd, $J=6.5,$

4.2Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₆H₃₃N₁₀O₄⁺: 549.27; 实测值: 549.30 (MH⁺)。



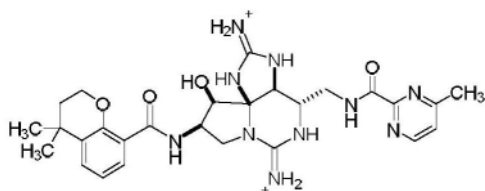
化合物 7

[0271] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ8.14-8.06 (m, 2H), 7.91 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.81 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.91 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.73 (ddd, J=10.5, 6.6, 3.5Hz, 1H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.30 (dd, J=11.5, 7.7Hz, 1H), 4.02 (t, J=7.3Hz, 1H), 3.90 (dd, J=11.4, 4.5Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.08 (dd, J=6.7, 4.3Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₈H₃₆N₉O₄⁺: 562.29; 实测值: 562.30 (MH⁺)。



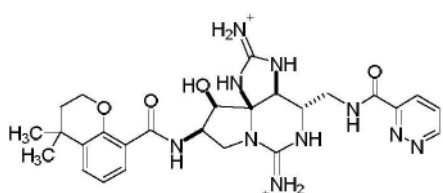
化合物 8

[0272] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ9.49 (d, J=1.3Hz, 1H), 9.26 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.29 (dd, J=5.2, 1.4Hz, 1H), 7.97 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.87 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.8Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.62-4.59 (m, 2H), 4.41 (dd, J=11.4, 7.8Hz, 1H), 4.09 (t, J=7.3Hz, 1H), 3.98 (dd, J=11.5, 4.4Hz, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 2.14 (dd, J=6.8, 4.6Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₆H₃₃N₁₀O₄⁺: 549.27; 实测值: 549.30 (MH⁺)。



化合物 9

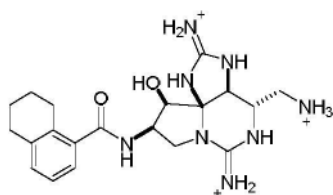
[0273] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ8.94 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.95 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.85 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 2H), 7.77 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.8Hz, 1H), 5.02-4.94 (m, 2H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.64-4.49 (m, 2H), 4.39 (dd, J=11.5, 7.8Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.95 (dd, J=11.6, 4.4Hz, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.10 (dd, J=6.6, 4.3Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₇H₃₅N₁₀O₄⁺: 563.28; 实测值: 563.20 (MH⁺)。



化合物 10

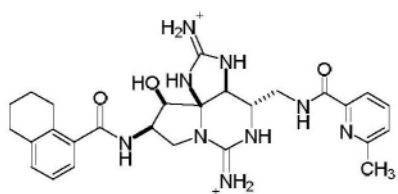
[0274] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ9.49 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 8.44 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H),

8.13 (dd, $J=8.6, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.91 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.33 (dd, $J=11.6, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_4^+$: 549.27; 实测值: 549.30 (MH⁺)。



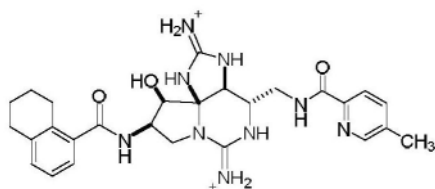
化合物 11

[0275] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 7.44-7.23 (m, 3H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.39-4.26 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 1H), 3.02-2.79 (m, 4H), 1.99-1.77 (m, 4H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2^+$: 413.24; 实测值: 413.20 (MH⁺)。



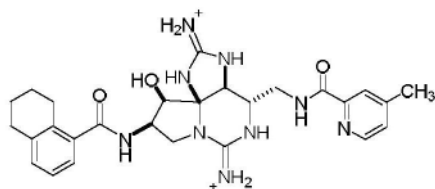
化合物 12

[0276] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 8.14 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.06 (t, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.33 (m, 3H), 4.96 (s, 1H), 4.92-4.84 (m, 2H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.04 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.87-3.83 (m, 3H), 3.04-2.89 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 1.94 (dt, $J=6.4, 3.2\text{Hz}$, 4H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 532.28; 实测值: 532.30 (MH⁺)。



化合物 13

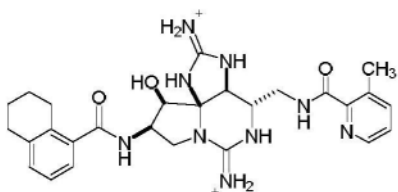
[0277] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 8.69 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 4.96 (s, 1H), 4.92-4.88 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.05 (t, $J=7.0$, 1H), 3.88-3.84 (m, 3H), 3.05-2.87 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.96 (dt, $J=6.3, 3.1\text{Hz}$, 4H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 532.28; 实测值: 532.30 (MH⁺)。



化合物 14

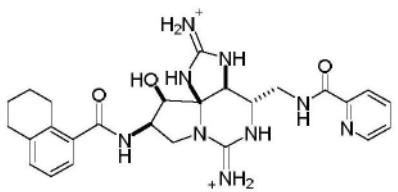
[0279] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 8.73 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (dd, $J=5.3, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 5.02-4.85 (m, 3H), 4.33 (dd, $J=11.2, 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.04 (t, $J=7.1$, 1H), 3.89-3.81 (m, 3H), 3.05-3.29 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 1.93 (t, $J=3.0\text{Hz}$, 4H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 532.28; 实测值: 532.30 (MH⁺)。

[0280]



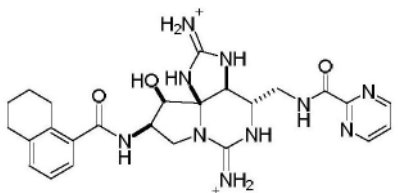
化合物 15

[0281] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.60 (dd, $J=4.8, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.05 (dt, $J=7.9, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J=7.9, 4.7\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 4.97-4.85 (m, 3H), 4.37 (dd, $J=11.3, 8.4$, 1H), 4.02 (dd, $J=9.1, 6.0\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.73 (m, 3H), 2.99-2.91 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.96-1.90 (m, 4H); MS (ES $^+$, m/z) 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 532.28; 实测值: 532.30 (MH^+)。



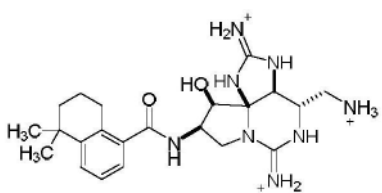
化合物 16

[0282] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.82 (dt, $J=4.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.22 (dd, $J=4.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 4.94-4.85 (m, 3H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.03 (t, $J=7.3$, 1H), 3.88-3.81 (m, 3H), 2.98-2.90 (m, 4H), 1.94-1.91 (m, 4H); MS (ES $^+$, m/z) 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 518.26; 实测值: 518.20 (MH^+)。



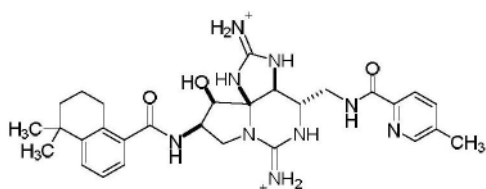
化合物 17

[0283] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 9.13 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 5.01-4.87 (m, 3H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 4H), 1.99-1.90 (m, 4H); MS (ES $^+$, m/z) 计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_3^+$: 519.26; 实测值: 519.30 (MH^+)。



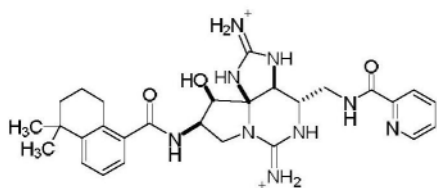
化合物 18

[0284] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.83 (dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.95 (td, $J=8.6, 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.42 (dd, $J=11.4, 8.7\text{Hz}$, 1H), 4.21 (dd, $J=11.3, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.89 (dd, $J=11.5, 6.1\text{Hz}$, 1H), 3.57 (dd, $J=13.5, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.45 (dd, $J=13.4, 11.3\text{Hz}$, 1H), 3.02 (dd, $J=7.9, 4.8\text{Hz}$, 2H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.53 (s, 6H); MS (ES $^+$, m/z) 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_2^+$: 441.27; 实测值: 441.30 (MH^+)。



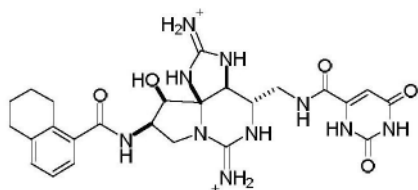
化合物 19

[0285] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.74 (s, 1H) , 8.18-8.12 (m, 2H) , 7.82 (dd, $J=7.7, 1.1\text{Hz}$, 1H) , 7.53-7.45 (m, 2H) , 4.99 (s, 1H) , 4.95-4.90 (m, 2H) , 4.36-4.31 (m, 1H) , 4.11-4.07 (m, 1H) , 3.93-3.87 (m, 3H) , 3.02-2.99 (m, 2H) , 2.66 (s, 3H) , 2.05-1.98 (m, 2H) , 1.92 (dt, $J=5.7, 2.7\text{Hz}$, 2H) , 1.53 (s, 6H) ; MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_3^+$:560.31;实测值:560.30 (MH^+) 。



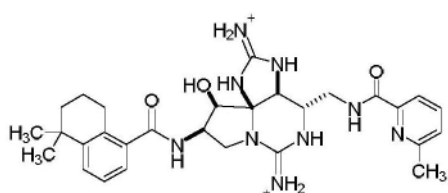
化合物 20

[0286] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.93-8.90 (m, 1H) , 8.34-8.26 (m, 2H) , 7.94-7.90 (m, 1H) , 7.85-7.81 (m, 1H) , 7.56-7.46 (m, 2H) , 5.02-4.94 (m, 3H) , 4.42-4.35 (m, 1H) , 4.14-4.08 (m, 1H) , 3.96-3.88 (m, 3H) , 3.06-3.00 (m, 2H) , 2.08-1.99 (m, 2H) , 1.96-1.91 (m, 2H) , 1.54 (s, 6H) ; MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_3^+$:546.29;实测值:546.30 (MH^+) 。



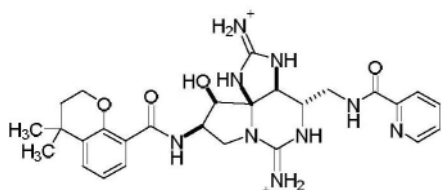
化合物 21

[0287] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.44-7.34 (m, 3H) , 6.37 (s, 1H) , 4.97-4.84 (m, 3H) , 4.38 (dd, $J=11.4, 8.5\text{Hz}$, 1H) , 3.97-3.93 (m, 1H) , 3.85 (dd, $J=11.4, 5.7\text{Hz}$, 1H) , 3.79-3.65 (m, 2H) , 2.98-2.89 (m, 4H) , 1.96-1.88 (m, 4H) ; MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_5^+$:551.25;实测值:551.20 (MH^+) 。



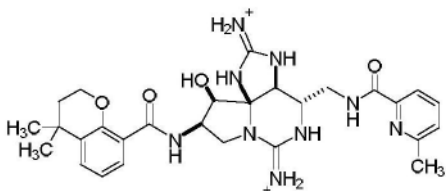
化合物 22

[0288] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.20-8.10 (m, 2H) , 7.83-7.77 (m, 2H) , 7.54-7.45 (m, 2H) , 5.00 (s, 1H) , 4.96-4.90 (m, 2H) , 4.37-4.32 (m, 1H) , 4.10 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H) , 3.91 (dd, $J=12.3, 6.0\text{Hz}$, 3H) , 3.02-2.99 (m, 2H) , 2.84 (s, 3H) , 2.04-1.99 (m, 2H) , 1.93-1.91 (m, 2H) , 1.53 (s, 6H) ; MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_3^+$:560.31;实测值:560.30 (MH^+) 。



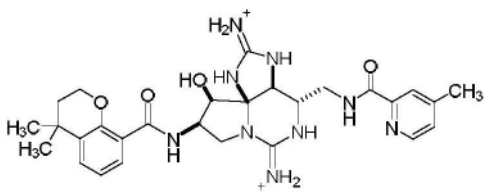
化合物 23

[0289] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.85 (dd, $J=4.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 7.94 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.27 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.59-4.55 (m, 2H), 4.34 (dd, $J=11.4, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.94 (dd, $J=11.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.85 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.11 (dd, $J=6.7, 4.4\text{Hz}$, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 548.27; 实测值: 548.30 (MH^+)。



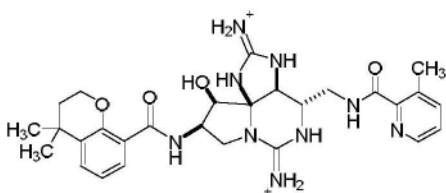
化合物 24

[0290] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.16 (t, $J=7.80\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.92 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.54 (td, $J=5.3, 2.1\text{Hz}$, 2H), 4.30 (dd, $J=11.5, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.03 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.91 (dd, $J=11.4, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.08 (dd, $J=6.6, 4.3\text{Hz}$, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 562.29; 实测值: 562.30 (MH^+)。



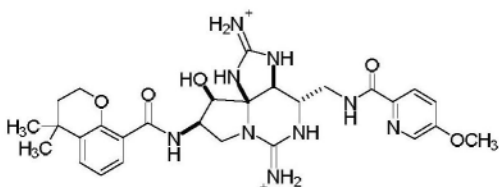
化合物 25

[0291] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.70 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.25 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.92 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 2H), 4.34 (dd, $J=11.4, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.03 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.83 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.09 (dd, $J=6.5, 4.1\text{Hz}$, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 562.29; 实测值: 562.30 (MH^+)。



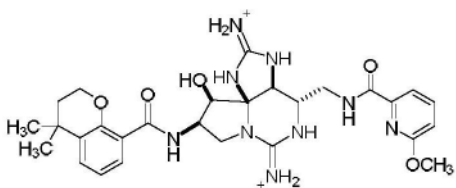
化合物 26

[0292] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.59 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J=7.9, 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.90 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.37 (dd, $J=11.5, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J=8.7, 6.7\text{Hz}$, 1H), 3.92 (dd, $J=11.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.80 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.07 (dd, $J=6.4, 3.9\text{Hz}$, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 562.29; 实测值: 562.30 (MH^+)。



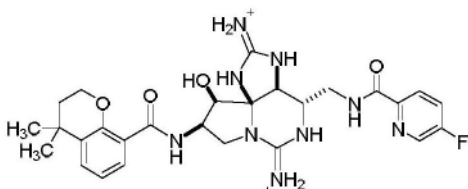
化合物 27

[0293] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.49 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H) , 8.20 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 7.91 (dd, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 7.82 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.72 (dd, $J=8.8, 2.9\text{Hz}$, 1H) , 7.25 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 4.95 (s, 1H) , 4.90 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 4.77-4.66 (m, 1H) , 4.56-4.53 (m, 2H) , 4.28 (dd, $J=11.4, 7.6\text{Hz}$, 1H) , 4.11 (s, 3H) , 4.02 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) , 3.90 (dd, $J=11.6, 4.5\text{Hz}$, 1H) , 3.82 (s, 1H) , 3.80 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H) , 2.08 (dd, $J=6.8, 4.6\text{Hz}$, 2H) , 1.51 (s, 3H) , 1.50 (s, 3H) ; MS (ES $^+$, m/z) 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_5^+$: 578.28 ; 实测值 : 578.30 (MH^+) 。



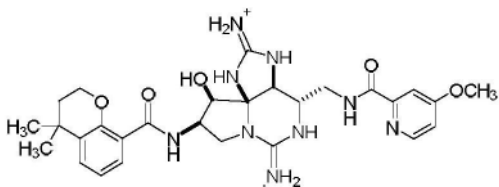
化合物 28

[0294] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.23 (dd, $J=8.3, 7.4\text{Hz}$, 1H) , 8.09 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 8.01 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) , 7.94 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.41-7.37 (m, 2H) , 5.05 (s, 1H) , 5.04 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 4.85-4.82 (m, 1H) , 4.71-4.67 (m, 2H) , 4.41 (dd, $J=11.4, 7.7\text{Hz}$, 1H) , 4.31 (s, 3H) , 4.15 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) , 4.04 (dd, $J=11.6, 4.6\text{Hz}$, 1H) , 3.95 (s, 1H) , 3.94 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) , 2.23 (dd, $J=6.8, 4.1\text{Hz}$, 2H) , 1.67 (s, 3H) , 1.66 (s, 3H) ; MS (ES $^+$, m/z) 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_5^+$: 578.28 ; 实测值 : 578.30 (MH^+) 。



化合物 29

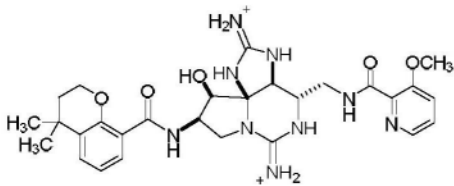
[0295] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.85 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H) , 8.43 (dd, $J=8.8, 4.4\text{Hz}$, 1H) , 8.12-8.07 (m, 2H) , 7.94 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 7.38 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 5.04 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H) , 5.03 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 4.88-4.83 (m, 1H) , 4.70-4.67 (m, 2H) , 4.43 (dd, $J=11.5, 7.7\text{Hz}$, 1H) , 4.14 (dd, $J=7.9, 6.2\text{Hz}$, 1H) , 4.04 (dd, $J=11.5, 4.4\text{Hz}$, 1H) , 3.98-3.88 (m, 2H) , 2.22 (dd, $J=7.0, 4.3\text{Hz}$, 2H) , 1.66 (s, 3H) , 1.65 (s, 3H) ; MS (ES $^+$, m/z) 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_9\text{O}_4^+$: 566.26 ; 实测值 : 566.20 (MH^+) 。



化合物 30

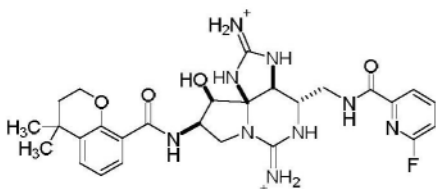
[0296] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.79 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H) , 8.05 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.94 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H) , 7.90 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.58 (dd, $J=6.1, 2.6\text{Hz}$, 1H) , 7.34 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 5.01 (s, 1H) , 4.98 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 4.86-4.82 (m, 1H) , 4.65 (dt, $J=6.8, .5\text{Hz}$,

2H), 4.42 (dd, $J=11.4, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.10 (dd, $J=8.3, 6.6\text{Hz}$, 1H), 4.00 (dd, $J=11.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 2.18 (dd, $J=6.7, 4.1\text{Hz}$, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.61 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_5^+$: 578.28; 实测值: 578.30 (MH^+)。



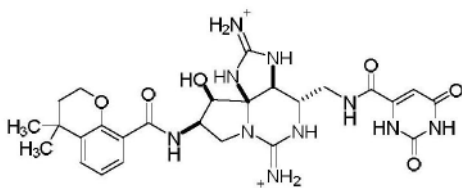
化合物 31

[0297] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 8.56 (dd, $J=4.7, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.10 (td, $J=8.8, 1.5\text{Hz}$, 2H), 8.01 (dd, $J=8.7, 4.7\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.38 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.03 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.68 (dt, $J=6.8, 3.6\text{Hz}$, 2H), 4.48 (dd, $J=11.4, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.13 (dd, $J=8.5, 6.5\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J=11.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.87 (m, 2H), 2.22 (dd, $J=7.0, 4.3\text{Hz}$, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_5^+$: 578.28; 实测值: 578.30 (MH^+)。



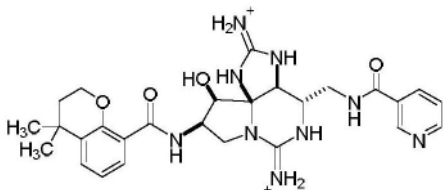
化合物 32

[0298] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 8.78 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.93 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.38 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.03 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.68 (dt, $J=6.6, 3.5\text{Hz}$, 2H), 4.47 (dd, $J=11.4, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.04 (dd, $J=11.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.93 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 2.22 (dd, $J=7.0, 4.2\text{Hz}$, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_9\text{O}_4^+$: 566.26; 实测值: 566.30 (MH^+)。



化合物 33

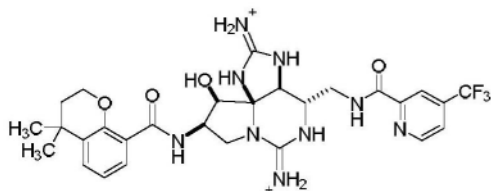
[0299] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 7.92 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), δ 7.81 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.86 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.55 (td, $J=5.3, 2.2\text{Hz}$, 2H), 4.39 (dd, $J=11.4, 7.7\text{Hz}$, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 2.08 (dd, $J=6.7, 4.3\text{Hz}$, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_6^+$: 581.26; 实测值: 581.30 (MH^+)。



化合物 34

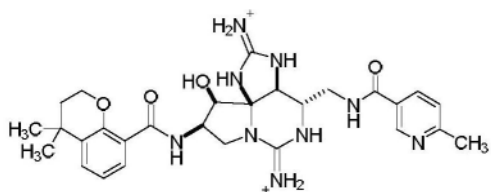
[0300] ^1H -NMR (400MHz; D_2O): δ 9.18 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.97 (dd, $J=5.3, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.65

(dt, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=8.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=7.9, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.91 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.39 (dd, $J=11.4, 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J=9.0, 6.7\text{Hz}$, 1H), 3.93 (dd, $J=11.4, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 2.09 (dd, $J=7.1, 4.5\text{Hz}$, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 548.27; 实测值: 548.3 (MH⁺)。



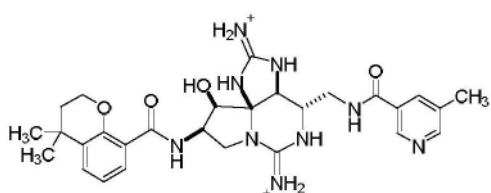
化合物 35

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; D_2O): δ 9.23 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (ddd, $J=5.0, 0.9, 0.5\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J=7.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.05 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.06 (dd, $J=11.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 2.24 (dd, $J=7.1, 4.4\text{Hz}$, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_4^+$: 616.25; 实测值: 616.3 (MH⁺)。



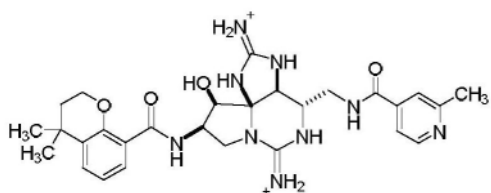
化合物 36

[0302] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; D_2O): δ 9.12 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.78 (dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=7.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.89 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.57-4.53 (m, 2H), 4.39 (dd, $J=11.6, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J=8.9, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.93 (dd, $J=11.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.74 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.08 (dd, $J=6.9, 4.5\text{Hz}$, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 562.28; 实测值: 562.3 (MH⁺)。



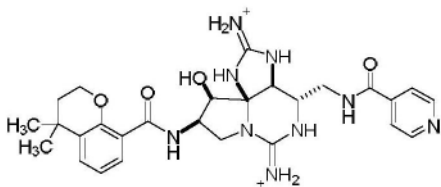
化合物 37

[0303] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; D_2O): δ 9.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.90 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.37 (dd, $J=11.5, 7.8\text{Hz}$, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.91 (dd, $J=11.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.07 (dd, $J=6.7, 4.1\text{Hz}$, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 562.28; 实测值: 562.3 (MH⁺)。



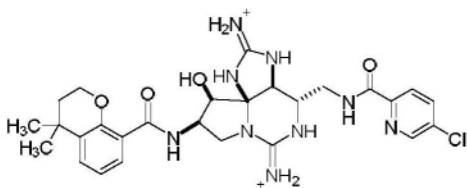
化合物 38

[0304] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; D_2O) : δ 9.02 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H) , 8.34 (s, 1H) , 8.30-8.28 (m, 1H) , 8.11 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.95 (dd, $J=7.7, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 7.40 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) , 5.05 (s, 1H) , 5.01 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 4.93-4.89 (m, 1H) , 4.72-4.68 (m, 2H) , 4.52 (dd, $J=11.3, 7.6\text{Hz}$, 1H) , 4.16-4.12 (m, 1H) , 4.06 (dd, $J=11.5, 4.5\text{Hz}$, 1H) , 3.93 (dd, $J=7.7, 4.2\text{Hz}$, 2H) , 3.09 (s, 3H) , 2.24 (dd, $J=6.9, 3.9\text{Hz}$, 2H) , 1.68 (s, 3H) , 1.67 (s, 3H) ; MS (ES+, m/z) 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 562.28; 实测值: 562.3 (MH^+)。



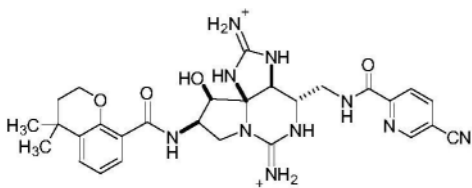
化合物 39

[0305] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; D_2O) : δ 9.14-9.12 (m, 2H) , 8.35-8.33 (m, 2H) , 8.09 (dd, $J=7.9, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.94 (dd, $J=7.7, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.38 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 5.04 (s, 1H) , 5.00 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 4.91-4.87 (m, 1H) , 4.70-4.67 (m, 2H) , 4.50 (dd, $J=11.5, 7.6\text{Hz}$, 1H) , 4.15-4.11 (m, 1H) , 4.05 (dd, $J=11.3, 4.8\text{Hz}$, 1H) , 3.92 (dd, $J=7.7, 4.1\text{Hz}$, 2H) , 2.22 (dd, $J=6.9, 4.1\text{Hz}$, 2H) , 1.66 (s, 3H) , 1.65 (s, 3H) ; MS (ES+, m/z) 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 548.27; 实测值: 548.3 (MH^+)。



化合物 40

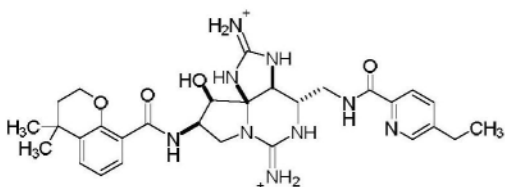
[0306] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; D_2O) : δ 8.81 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H) , 8.23-8.21 (m, 1H) , 8.18 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 7.90 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H) , 7.81 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.24 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 4.94 (s, 1H) , 4.91 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 4.76-4.71 (m, 1H) , 4.55-4.52 (m, 2H) , 4.29 (dd, $J=11.5, 7.8\text{Hz}$, 1H) , 4.01 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) , 3.90 (dd, $J=11.4, 4.6\text{Hz}$, 1H) , 3.81 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) , 3.14-3.13 (m, 1H) , 2.98 (t, $J=1.1\text{Hz}$, 1H) , 2.07 (dd, $J=6.6, 4.4\text{Hz}$, 2H) , 1.50 (s, 3H) , 1.49 (s, 3H) ; MS (ES+, m/z) 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_9\text{O}_4^+$: 582.23; 实测值: 582.3 (MH^+)。



ST-2604

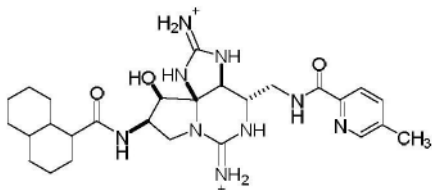
化合物 41

[0307] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; D_2O) : δ 9.31 (dd, $J=2.0, 0.9\text{Hz}$, 1H) , 8.73 (dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 8.51 (dd, $J=8.2, 0.9\text{Hz}$, 1H) , 8.10 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.94 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.39 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 5.05 (s, 1H) , 5.03 (d, $J=8.0$, 1H) , 4.71-4.67 (m, 2H) , 4.44 (dd, $J=11.3, 7.7\text{Hz}$, 1H) , 4.17-4.13 (m, 1H) , 4.04 (dd, $J=11.6, 4.5\text{Hz}$, 1H) , 3.97-3.94 (m, 2H) , 2.23 (dd, $J=6.8, 4.2\text{Hz}$, 2H) , 1.67 (s, 3H) , 1.66 (s, 3H) ; MS (ES+, m/z) 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 572.27; 实测值: 573.4 (MH^+)。



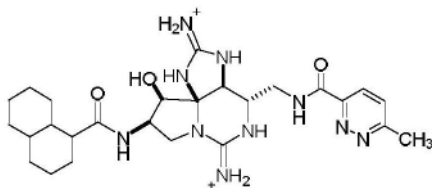
化合物 42

[0308] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; D_2O) : δ 8.69 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.16-8.06 (m, 2H), 7.91 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.91 (d, $J=7.9$, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.54 (ddd, $J=6.3, 4.6, 2.0\text{Hz}$, 2H), 4.29 (dd, $J=11.4, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.90 (dd, $J=11.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.81 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 2.92 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.07 (dd, $J=6.7, 4.4\text{Hz}$, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H); MS (ES+, m/z) 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 576.30; 实测值: 576.30 (MH^+)。



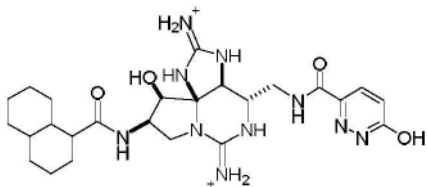
化合物 43

[0309] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; D_2O) : δ 8.07 (s, 1H), 8.11-8.02 (m, 3H), 4.90 (s, 1H), 4.76 (d, $J=8.3$, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.15 (dd, $J=11.3, 8.5\text{Hz}$, 1H), 4.00 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 3.79 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.71 (dd, $J=11.3, 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.05-1.23 (m, 15H); MS (ES+, m/z) 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 538.33; 实测值: 538.5 (MH^+)。



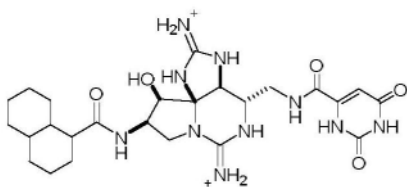
化合物 44

[0310] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; D_2O) : δ 8.31 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.76 (d, $J=8.4$, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.20 (dd, $J=11.2, 8.6\text{Hz}$, 1H), 4.03 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.73 (dd, $J=11.3, 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.05-1.20 (m, 15H); MS (ES+, m/z) 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_{10}\text{O}_3^+$: 539.32; 实测值: 539.50 (MH^+)。



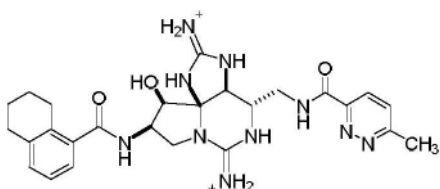
化合物 45

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; D_2O) : δ 8.16 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.85 (d, $J=0.86\text{Hz}$, 1H), 4.77-4.63 (m, 2H), 4.19 (dd, $J=11.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.81-3.64 (m, 3H), 3.73 (dd, $J=11.3, 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.01-1.20 (m, 15H); MS (ES+, m/z) 计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_{10}\text{O}_4^+$: 541.30; 实测值: 541.5 (MH^+)。



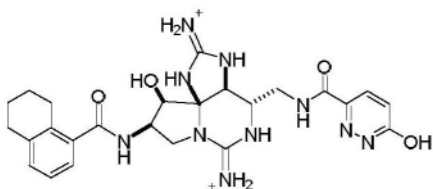
化合物 46

[0312] ^1H -NMR (400MHz; D_2O) : δ 6.34 (s, 1H) , 4.83 (s, 1H) , 4.75-4.64 (m, 2H) , 4.30-4.18 (m, 1H) , 3.92 (dd, $J=8.9, 6.9\text{Hz}$, 1H) , 3.77-3.56 (m, 3H) , 2.68-2.60 (m, 1H) , 2.14-2.10 (m, 1H) , 1.99-1.21 (m, 15H) ; MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_{10}\text{O}_5^+$: 557.29; 实测值: 557.30 (MH^+) 。



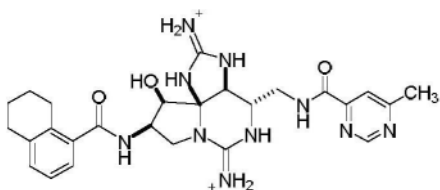
化合物 49

[0313] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.32 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H) , 8.01 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H) , 7.46-7.31 (m, 3H) , 4.94-4.85 (m, 3H) , 4.38-4.24 (m, 1H) , 4.09-3.97 (m, 1H) , 3.91-3.74 (m, 3H) , 2.97-2.89 (m, 4H) , 2.90 (s, 3H) , 1.91 (dt, $J=6.4, 3.2\text{Hz}$, 4H) ; MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_3^+$: 533.27; 实测值: 533.30 (MH^+) 。



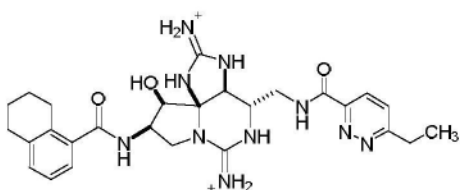
化合物 50

[0314] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.15 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H) , 7.43-7.33 (m, 3H) , 7.30 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H) , 4.92-4.83 (m, 3H) , 4.31 (dd, $J=11.3, 8.3\text{Hz}$, 1H) , 3.95 (dd, $J=8.8, 6.2\text{Hz}$, 1H) , 3.85-3.68 (m, 3H) , 2.95-2.86 (m, 4H) , 1.89 (dt, $J=6.3, 3.2\text{Hz}$, 4H) ; MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}^+$: 535.25; 实测值: 535.30 (MH^+) 。



化合物 51

[0315] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.01 (s, 2H) , 7.46-7.35 (m, 3H) , 4.94-4.84 (m, 3H) , 4.33 (dd, $J=11.4, 8.3\text{Hz}$, 1H) , 4.03 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H) , 3.88-3.82 (m, 3H) , 2.99-2.91 (m, 4H) , 2.81 (s, 3H) , 1.94 (dt, $J=5.8, 2.8\text{Hz}$, 4H) ; MS (ES⁺, m/z) 计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_3^+$: 533.27; 实测值: 533.30 (MH^+) 。



化合物 52

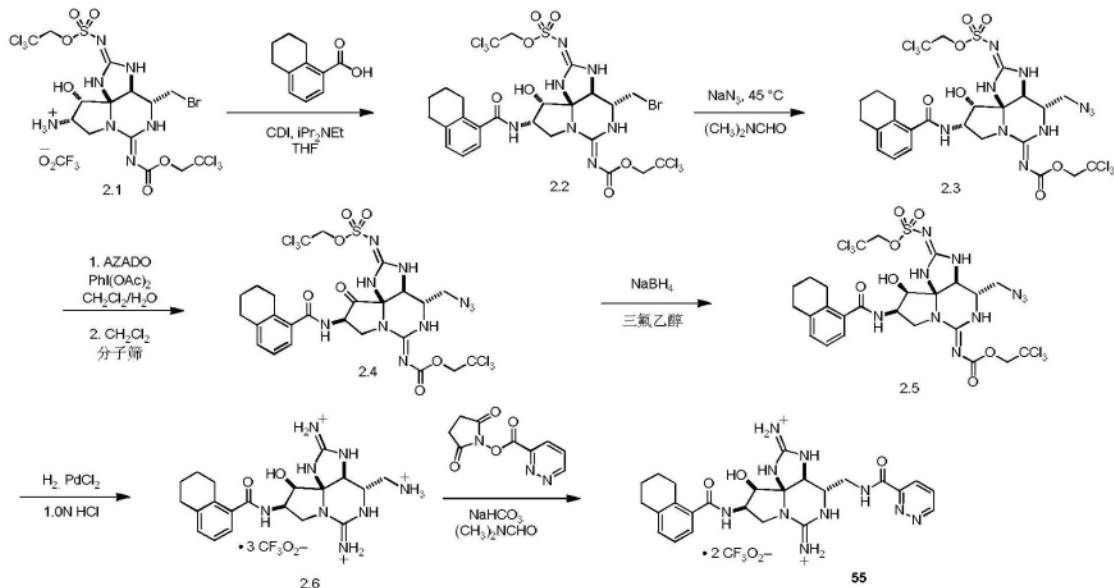
[0316] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.67 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H) , 8.07 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H) , 8.05 (s,

1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 4.93-4.84 (m, 3H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.01 (t, J=7.3Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 3H), 2.96-2.86 (m, 6H), 1.90 (dt, J=5.9, 2.8Hz, 4H), 1.38 (t, J=15.3Hz, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₈H₃₆N₉O₃⁺: 546.29; 实测值: 546.40 (MH⁺)。

合成实施例2

Na_v1.7的非水合酮类抑制剂的制备

合成方案2



[0317] 化合物55如合成方案2所示制备得到。

[0318] 在室温下,向5,6,7,8-四氢-1-萘甲酸(0.91g, 5.18mmol, 1.5当量)的20mL THF溶液中加入羰二咪唑(0.84g, 5.18mmol, 1.5当量)。反应于室温下搅拌16小时后,加入2.1(2.42g, 3.45mmol, 1.0当量)的15mL THF溶液。反应混合物搅拌过夜。在此之后,加入iPr₂NEt(2.41mL, 13.8mmol, 4.0当量)。所得混合物在室温下搅拌16小时,加入30mL 1N HCl淬灭。水层用3x 100mL EtOAc萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,真空浓缩。残余物经快速柱色谱法(梯度洗脱:45:55→75:25EtOAc/正己烷)纯化,得到所需酰胺2.2(2.24g, 2.6mmol, 73%)为白色固体。

[0319] 在室温下,向溴化物2.2(1.76g, 2.04mmol, 1.0当量)的20mL二甲基甲酰胺溶液中加入叠氮化钠(0.66g, 10.2mmol, 5.0当量),所得溶液在45℃下加热2天。反应物冷却至室温,用200mL EtOAc稀释。所得溶液用3x 100mL H₂O和2x 100mL 盐水洗。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,残余物经柱色谱法(梯度洗脱:50:50→75:25EtOAc/正己烷)纯化,得到所需叠氮化物2.3(1.34g, 1.62mmol, 79%)为淡黄色固体。

[0320] 向化合物2.3(1.0g, 1.21mmol, 1.0当量)的44mL CH₂Cl₂搅拌溶液中依次加入水(2.3mL)和二乙酸碘苯(584.6mg, 1.81mmol, 1.5当量)。所得溶液搅拌5分钟。在5分钟内向此反应混合物中滴加2-氮杂金刚烷N-氧自由基(AZADO)(55.3mg, 0.36mmol, 0.3当量)的CH₂Cl₂(10mL)溶液。双相混合物再剧烈搅拌15分钟。反应用8mL异丙醇淬灭,并搅拌30分钟。向混合物中加入MgSO₄以吸收水分。过滤有机层,用少量CH₂Cl₂清洗MgSO₄。逐渐加入正己烷(550mL),所得混合物于室温下轻轻搅拌45分钟,过滤,得到1.0g灰白色固体。所得物质无需纯化即可用于下一步骤。

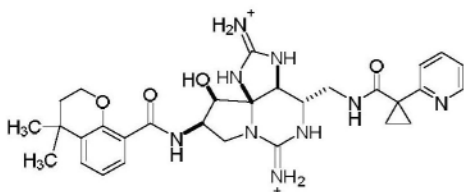
[0321] 将粗物质(1.0g, 1.19mmol)溶于无水 CH_2Cl_2 (30mL), 加入4Å分子筛。所得悬浮液于室温下搅拌过夜。过滤除去分子筛, 用另外的 CH_2Cl_2 清洗滤饼。将合并的滤液减压蒸发至干, 得到2.4。向此残余物中加入三氟乙醇(20mL), 将所得溶液冷却至0℃。加入 NaBH_4 (135mg, 3.57mmol, 3.0当量), 混合物在相同温度下搅拌20分钟。减压蒸发三氟乙醇, 将残余物溶于 CH_2Cl_2 并用水分配(2:1)。水相用 CH_2Cl_2 (1x) 萃取, 合并的有机物用盐水(1x)洗, 干燥, 减压蒸发, 得到粗制2.5。此物质通过柱色谱法使用正己烷/乙酸乙酯(2:3)纯化, 得到2.5 (470mg, 0.57mmol, 47%收率) (回收不需要的醇并重新处理, 得到另外15-20%的2.5)。

[0322] 向化合物2.5 (470mg, 0.57mmol) 的MeOH (40mL) 搅拌溶液中加入10mL水。加入三氟乙酸(5mL) 和 PdCl_2 (70mg), 向反应混合物中通入 H_2 鼓泡10分钟, 之后停止鼓泡, 反应在 H_2 气氛下搅拌6小时。反应混合物依次通过0.2μm PTFE注射器过滤器过滤。烧瓶和过滤器用15mL MeOH洗, 滤液减压浓缩。将残余物溶于30mL 1:2 MeCN/1.0M HCl水溶液, 于室温下搅拌2.5天。反应混合物减压浓缩, 所得残余物溶于15mL 10mM三氟乙酸水溶液, 并通过反相HPLC (Bonna-Agela Durashell C18, 10μM, 21x 250mm色谱柱, 用10-16% MeCN/ H_2O (含10mM TFA) 梯度流动洗脱30分钟, 214nm UV检测) 纯化。在20mL/min的流速下, 2.6的保留时间为16-22.5min, 相应的三-TFA盐2.6分离为白色固体(240mg, 0.31mmol, 54%)。

[0323] 将2.6 (60mg, 0.08mmol, 1.0当量) 的0.1M碳酸氢钠(2.4mL) 溶液冷却至0℃。滴加2, 5-二氧代吡咯烷-1-基-哒嗪3-羧酸(20.3mg, 0.091mmol, 1.2当量) 的0.9mL二甲基甲酰胺溶液。移除冰浴, 混合物于室温下搅拌30分钟。取出过程中的LCMS分析样品, 显示反应完成。反应通过加入10mM TFA (3mL) 淬灭, 然后通过反相HPLC (Bonna-Agela Durashell C18, 10μM, 25x 250mm色谱柱, 用16-22% MeCN/ H_2O (含10mM TFA) 梯度流动洗脱30分钟, 214nm UV检测) 纯化。在20mL/min的流速下, 化合物55 • 2TFA的保留时间为12.5-18.5min, 相应的TFA盐分离为白色固体(50mg, 0.067mmol, 83%)。

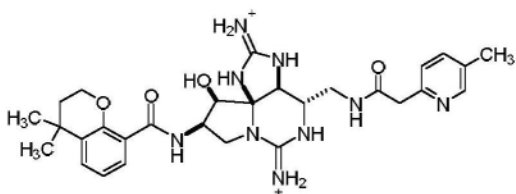
[0324] 化合物55 ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 9.38 (dd, $J=5.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.33 (dd, $J=8.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J=8.6, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.19 (m, 3H), 4.84-4.72 (m, 3H), 4.21 (dd, $J=11.4, 8.1\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 3H), 2.86-2.77 (m, 4H), 1.79 (t, $J=3.0\text{Hz}$, 4H); MS (ES^+ , m/z) 计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_3^+$: 519.26; 实测值: 519.30 (MH^+)。

[0325] 使用类似于上述合成方案2的方法制得以下化合物:



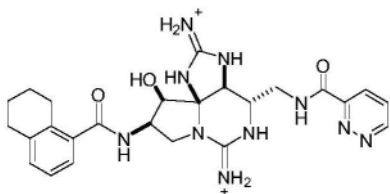
化合物 53

[0326] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 8.79-8.72 (m, 1H), 8.58 (td, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.77 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.44-4.36 (m, 2H), 4.16 (dd, $J=11.4, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.74 (dd, $J=11.4, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.46-3.32 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.17 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H); MS (ES^+ , m/z) 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 574.32; 实测值: 574.32 (MH^+)。



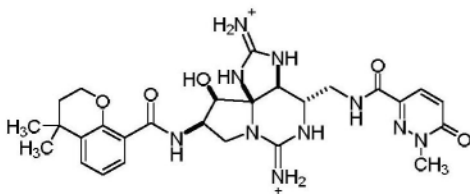
化合物 54

[0327] MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₉H₃₈N₉O₃⁺:576.30;实测值:576.32 (MH⁺)。



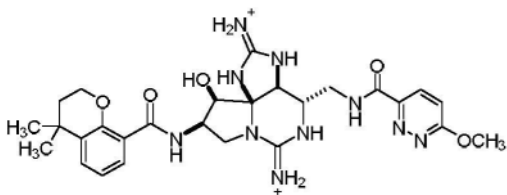
化合物 55

[0328] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ9.38 (dd, J=5.1, 1.6Hz, 1H), 8.33 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.6, 5.1Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 3H), 4.84-4.72 (m, 3H), 4.21 (dd, J=11.4, 8.1Hz, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 3H), 2.86-2.77 (m, 4H), 1.79 (t, J=3.0Hz, 4H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₅H₃₁N₁₀O₃⁺:519.26;实测值:519.30 (MH⁺)。



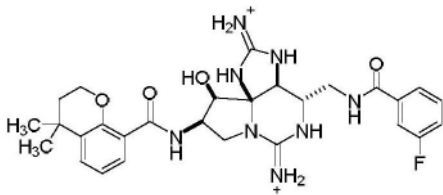
化合物 56

[0329] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ8.15 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.92 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.81 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.93-4.86 (m, 2H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 2H), 4.34 (dd, J=11.4, 7.7Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₇H₃₅N₁₀O₅⁺:579.28实测值:579.30 (MH⁺)。



化合物 57

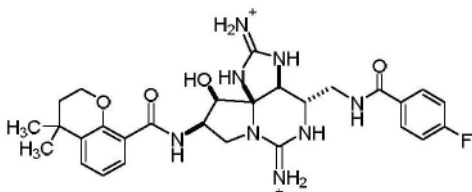
[0330] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ8.17 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.78 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.43 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 4.86-4.73 (m, 3H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 4H), 3.90 (t, J=7.3Hz, 1H), 3.78 (dd, J=11.5, 4.4Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₇H₃₅N₁₀O₅⁺:579.28实测值:579.30 (MH⁺)。



化合物 58

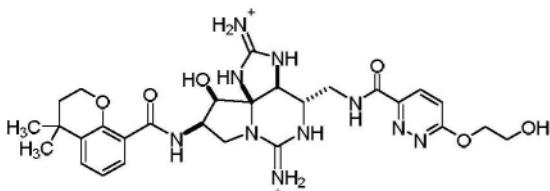
[0331] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.94 (s, 1H), 7.82 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.70-7.64 (m,

2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.12 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 2H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.62 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₈H₃₄FN₈O₄⁺:565.27 实测值:565.30 (MH⁺)。



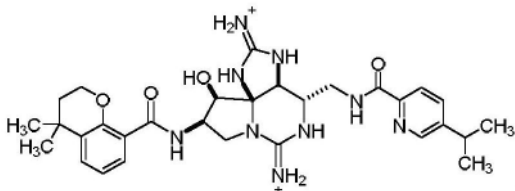
化合物 59

[0332] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.93-7.86 (m, 2H), 7.82 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.12 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.78-4.73 (m, 2H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.27-4.17 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.78 (dd, J=11.4, 4.5Hz, 1H), 3.61 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₈H₃₄FN₈O₄⁺:565.27 实测值:565.30 (MH⁺)。



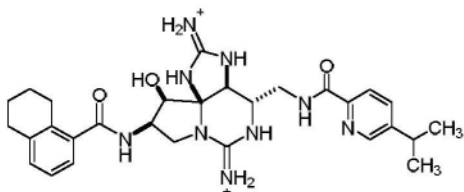
化合物 60

[0333] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ8.02 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.80 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.79-4.69 (m, 3H), 4.46-4.38 (m, 4H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.02 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₈H₃₇N₁₀O₆⁺:609.29 实测值:609.30 (MH⁺)。



化合物 61

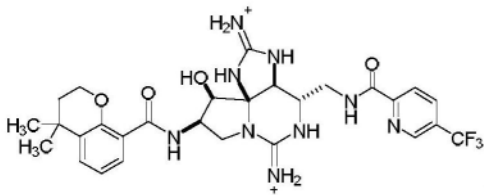
[0334] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ8.62 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.80 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.85-4.73 (m, 3H), 4.46-4.38 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.77 (dd, J=11.4, 4.5Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.38 (d, J=3.2Hz, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₃₀H₄₀N₉O₄⁺:590.32 实测值:590.40 (MH⁺)。



化合物 62

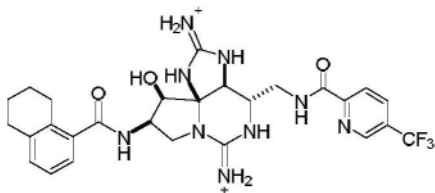
[0335] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ8.67-8.61 (m, 1H), 8.16-8.07 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 3H),

4.83-4.71 (m, 3H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.89 (t, J=7.3Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 4H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₉H₃₈N₉O₃⁺:560.31实测值:560.40 (MH⁺)。



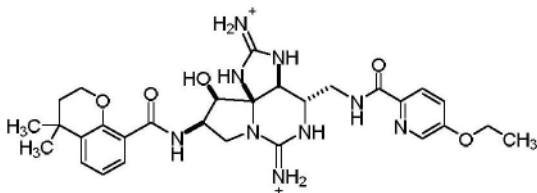
化合物 63

[0336] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ9.03 (s, 1H), 8.40 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.85-4.71 (m, 3H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.18 (dd, J=11.4, 7.7Hz, 1H), 3.90 (t, J=7.4Hz, 1H), 3.78 (dd, J=11.5, 4.5Hz, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₈H₃₃F₃N₉O₄⁺:616.26实测值:616.30 (MH⁺)。



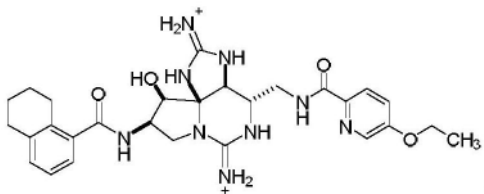
化合物 64

[0337] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ9.03 (s, 1H), 8.40 (dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 3H), 4.83-4.73 (m, 3H), 4.16 (dd, J=11.3, 8.0Hz, 1H), 3.90 (t, J=7.0Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 3H), 2.85-2.74 (m, 4H), 1.86-1.71 (m, 4H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₇H₃₁F₃N₉O₃⁺:586.25实测值:586.30 (MH⁺)。



化合物 65

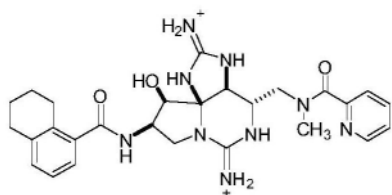
[0338] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ8.35 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.79 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.82-4.74 (m, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.48-4.36 (m, 2H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.14 (dd, J=11.4, 7.7Hz, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.76 (dd, J=11.4, 4.5Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.44 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₉H₃₈N₉O₅⁺:592.30实测值:592.30 (MH⁺)。



化合物 66

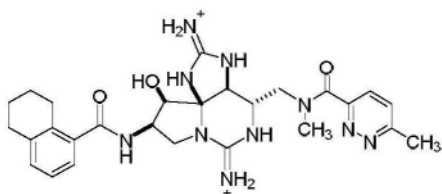
[0339] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ8.34 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 3H), 4.80-4.72 (m, 3H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.14-4.06

(m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 3H), 2.85-2.74 (m, 4H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.44 (t, J=7.0Hz, 3H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₈H₃₆N₉O₄⁺:562.29实测值:562.30 (MH⁺)。



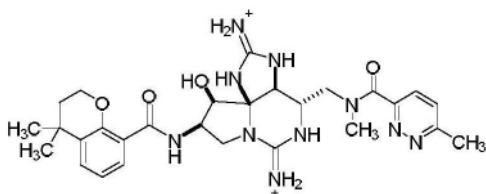
化合物 67

[0340] MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₇H₃₄N₉O₃⁺:532.28实测值:532.30 (MH⁺)。



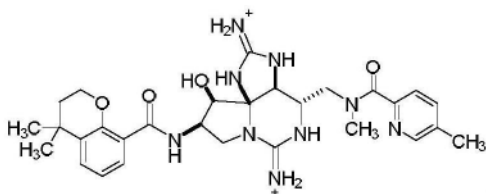
化合物 68

[0341] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.98-7.87 (m, 2H), 7.35-7.18 (m, 3H), 4.89-4.77 (m, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.78 (s, 4H); MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₇H₃₅N₁₀O₃⁺:547.29实测值:547.30 (MH⁺)。



化合物 69

[0342] MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₈H₃₇N₁₀O₄⁺:577.30实测值:577.30 (MH⁺)。



化合物 70

[0343] MS (ES⁺, m/z) 计算值C₂₉H₃₈N₉O₄⁺:576.30实测值:576.30 (MH⁺)。

实施例2

Na_v抑制试验

[0344] 针对采用编码合适的人Na_v钠离子通道α亚基(包括Na_v 1.7和Na_v 1.4)的全长cDNA转染的人胚肾293细胞(HEK)或中国仓鼠卵巢细胞(CHO),进行电生理学实验。

[0345] 如Moran先前所述,使用具有HEKA EPC9放大器(HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH, 德国)的全细胞配置中的膜片钳技术或使用IonFlux 16自动化膜片钳系统(Fluxion Biosciences, 南旧金山, 美国)来测定钠离子电流。参见, Moran O, Picollo A, Conti F (2003) Tonic and phasic guanidinium toxin-block of skeletal muscle Na channels expressed in mammalian cells, Biophys J 84(5):2999-3006。对于手动膜片钳实验,将硼硅酸盐玻璃微量移液管(Sutter Instruments, 诺瓦托, 加州)拉至尖端直径,从而在工作溶液中产生1.0-2.0 MΩ的电阻。细胞内溶液的组成为(以mM计): CsF 110, EDTA 20, HEPES 10,

NaCl 10,并用CsOH将pH值调节至7.2。细胞外溶液的组成为(以mM计):NaCl 135,KCl 4.5,CaCl₂2,MgCl₂1,HEPES 10,并用NaOH将pH值调节至7.4。峰值电流一般在0.5-20nA之间。

[0346] 每种毒素衍生物的冻干原料在-20℃下储存,并在记录之前,溶解在细胞外溶液中。(+) -石房蛤毒素和(+) -膝沟藻毒素-III均可根据先前公布的合成路径合成得到(Fleming JJ,McReynolds MD,Du Bois J.(+) -saxitoxin:a first and second generation stereoselective synthesis.JAm Chem Soc.2007;129(32):9964-9975;Mulcahy JV,Du Bois J.A stereoselective synthesis of(+) -gonyautoxin 3.J Am Chem Soc.2008;130:12630-12631)。在连续灌注下记录电流测定值,通过注射器添加进行手动控制。

[0347] EPC9膜片钳放大器的输出采用截止频率为10kHz并以20-50kHz采样的内置低通四极贝塞尔滤波器(Besselfilter)进行滤波。对于手动和自动记录,所述膜保持在-120和-90mV之间的保持电位。使用Pulse软件(HEKAElektronikDr.Schulze GmbH,德国)或IonFlux软件(FluxionBiosciences,南旧金山,美国)来控制脉冲刺激和数据采集。所有测定试验均在室温(约20-22℃)下进行。建立全细胞和电压钳配置后,进行记录至少5分钟,以便稳定通道的电压依赖特性。通过从保持电位至-40和+10mV之间的值的10ms阶跃去极化来引发电流。所述这些数据经过基线归一化处理,对毒素浓度作图并在Microsoft Excel软件中进行分析。将数据拟合至四参数逻辑斯蒂方程(logistic equation),希尔斜率(Hill slope)设置为1,以确定IC₅₀值并表示为平均值。

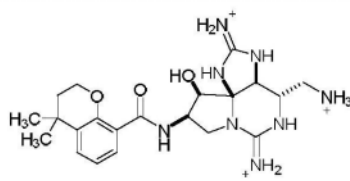
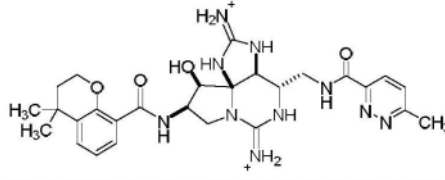
表1-Na_v同种型的效能和选择性

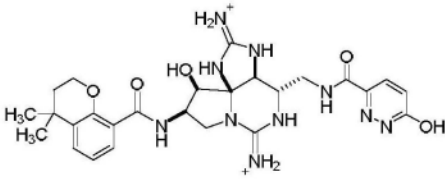
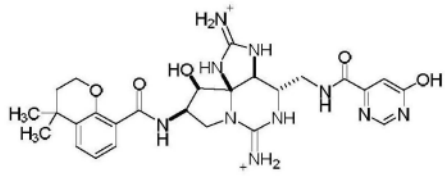
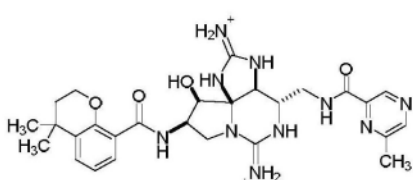
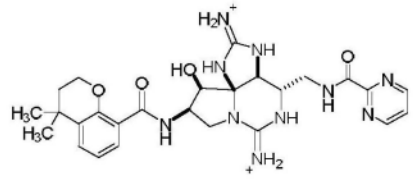
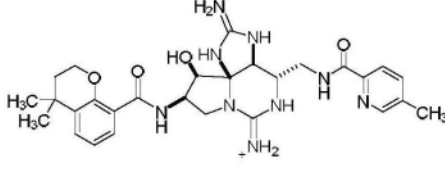
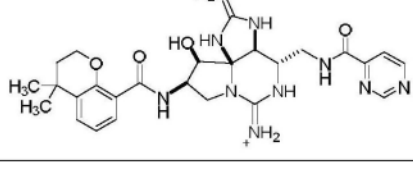
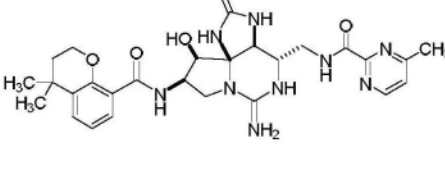
[0348] 对于表1和表2,所有数据均在HEK细胞中测定。第1栏提供了在具有HEKA EPC 9放大器的全细胞配置中使用膜片钳技术测定的Na_v 1.7的IC₅₀数据。第2栏提供了在具有HEKA EPC 9放大器的全细胞配置中使用膜片钳技术测定的Na_v 1.4的IC₅₀数据。第3栏提供了第1栏相对于第2栏的选择性数据。ND表示不可检测。NT表示未测试。

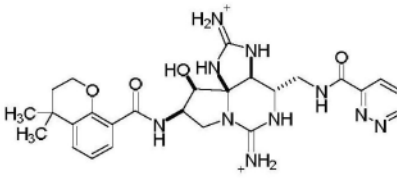
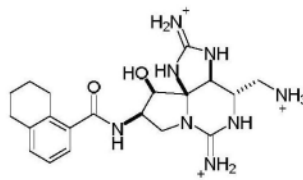
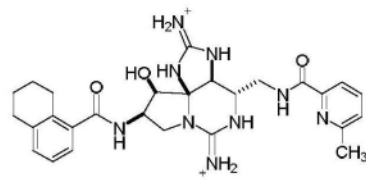
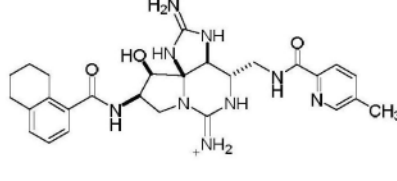
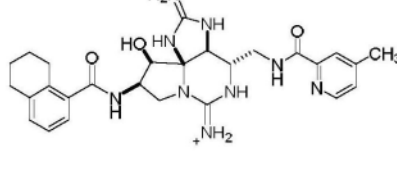
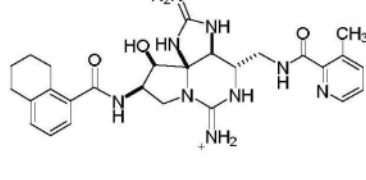
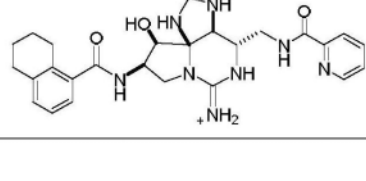
[0349] 对于表3,对所选化合物进行Na_v 1.5活性测试。所有数据亦均在HEK细胞中测定。第1栏重复了表1和表2中示出的针对Na_v 1.7的IC₅₀数据。第2栏提供了在具有HEKA EPC 9放大器的全细胞配置中使用膜片钳技术测定的Na_v 1.5的IC₅₀数据。第3栏提供了第1栏相对于第2栏的选择性数据。

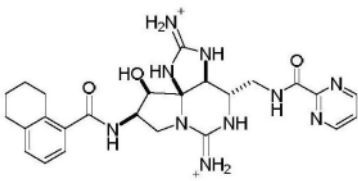
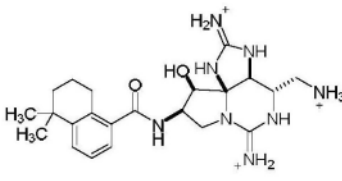
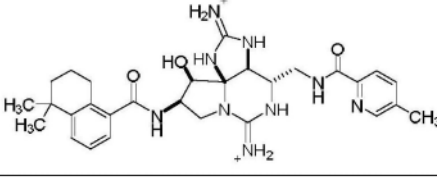
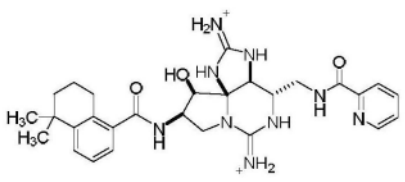
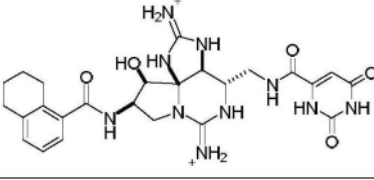
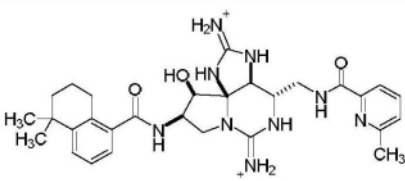
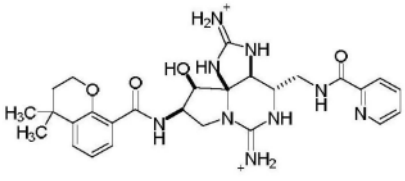
[0350] 对于表4,对所选化合物进行Na_v 1.6活性测试。所有数据亦均在HEK细胞中测定。第1栏重复了表1和表2中示出的针对Na_v 1.7的IC₅₀数据。第2栏提供了在具有HEKA EPC 9放大器的全细胞配置中使用膜片钳技术测定的Na_v 1.6的IC₅₀数据。第3栏提供了第1栏相对于第2栏的选择性数据。

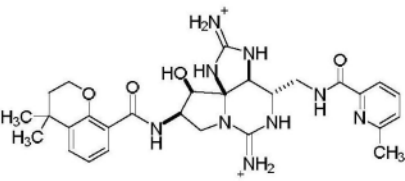
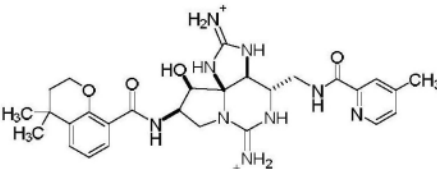
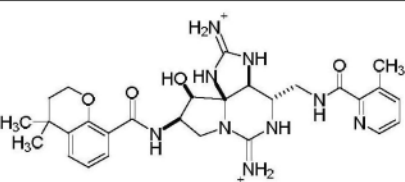
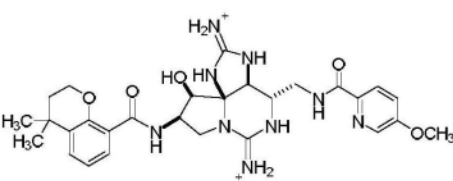
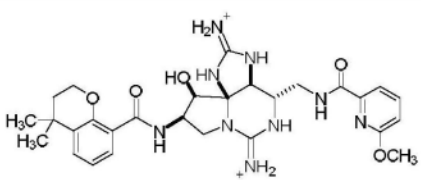
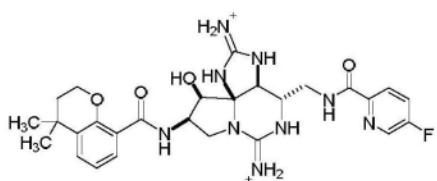
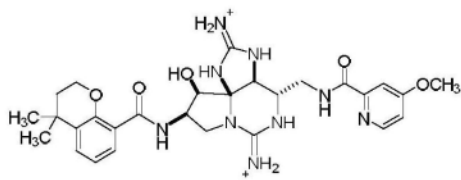
表1.化合物

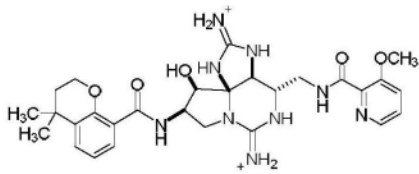
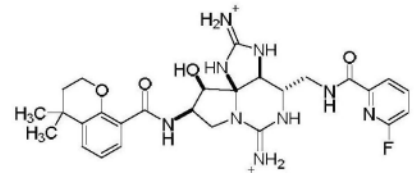
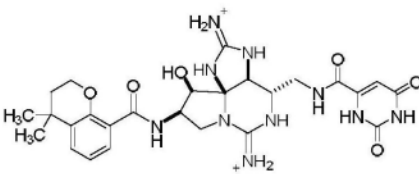
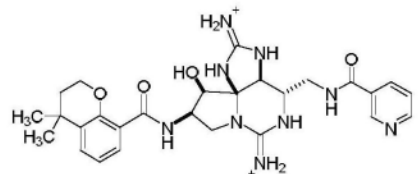
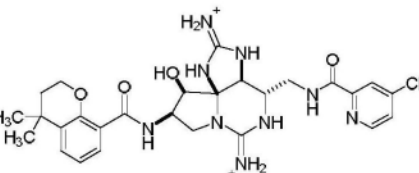
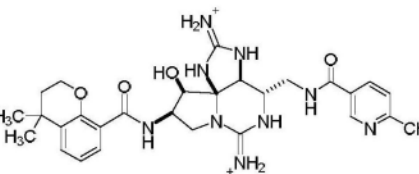
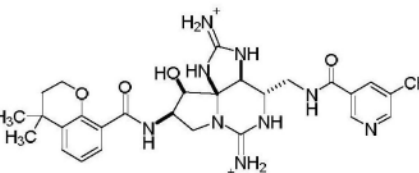
	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.4	3
1		1.5 μM	35 μM	23
2		21 nM	260 μM	12000

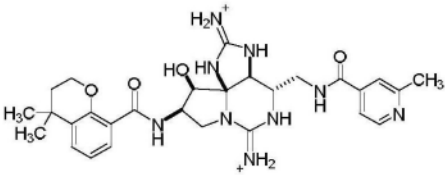
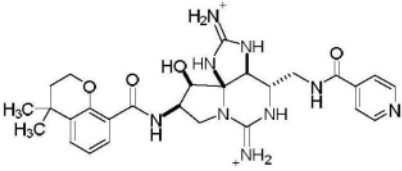
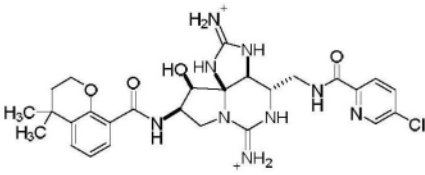
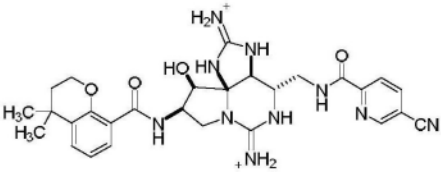
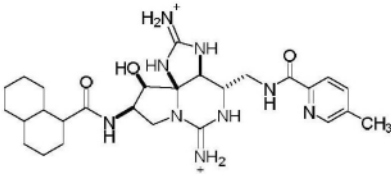
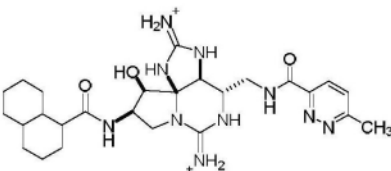
	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.4	3
3		100 nM	NT	--
4		78 nM	NT	--
5		40 nM	NT	--
6		18 nM	50 μM	2700
7		13 nM	190 μM	14500
8		23 nM	72 μM	3000
9		29 nM	NT	--

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.4	3
10		44 nM	NT	--
11		388 nM	33.7 μM	85
12		6.5 nM	8.8 μM	1350
13		7 nM	29.4 μM	4200
14		34 nM	61.8 μM	1800
15		2.5 μM	NT	--
16		5 nM	13.6 μM	2700

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.4	3
17		5 nM	1.6 μM	320
18		500 nM	NT	--
19		21 nM	NT	--
20		10 nM	NT	--
21		17 nM	250 μM	14700
22		15 nM	5.1 μM	340
23		25 nM	275 μM	11000

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.4	3
24		19 nM	150 μM	7890
25		36.5 nM	550 μM	15000
26		7.1 μM	NT	--
27		19 nM	520 μM	27000
28		70 nM	NT	--
29		34 nM	143 μM	4200
30		77 nM	NT	--

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.4	3
31		520 nM	NT	--
32		60 nM	NT	--
33		27 nM	240 μM	8800
34		51 nM	NT	--
35		500 nM	NT	--
36		63 nM	NT	--
37		176 nM	NT	--

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.4	3
38		114 nM	NT	--
39		72 nM	NT	--
40		25 nM	NT	--
41		35 nM	NT	--
42		24 nM	NT	--
43		13 nM	8 μM	600
44		40 nM	65 μM	1600

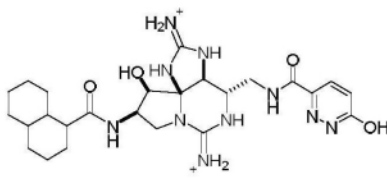
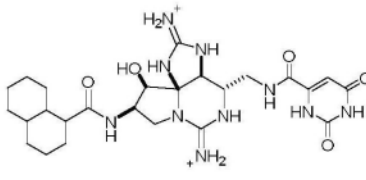
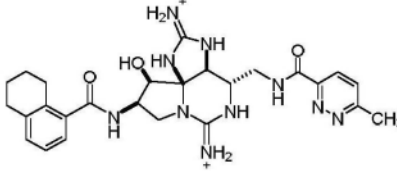
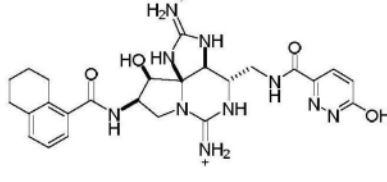
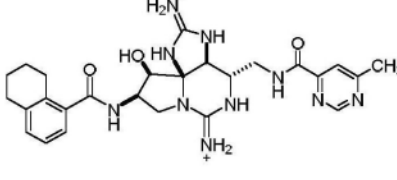
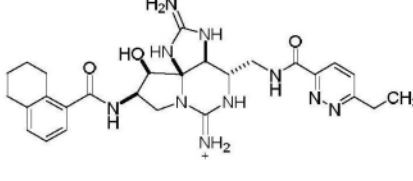
	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.4	3
45		11 nM	53 μM	4800
46		30 nM	300 μM	10000
49		7 nM	36 μM	
50		24 nM	64 μM	
51		96 nM	NT	--
52		7 nM	29 μM	

表2. 化合物

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.4	3
--	-----	--------------------------	--------------------------	---

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.4	3
53		230 nM	NT	==
54		4.7 μM	NT	==
55		9.5 nM	9.4 μM	
56		146 nM	NT	==
57		30 nM	NT	==
58		130 nM	NT	==
59		140 nM	NT	==
60		127 nM	80 μM	

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.4	3
61		60 nM	22.3 μM	
62		14 nM	22.3 μM	
63		40 nM	73.8 μM	
64		25 nM	210 μM	
65		21 nM	270 μM	
66		37.5 nM	147 μM	
67		43 μM	NT	==
68		3 μM	NT	==

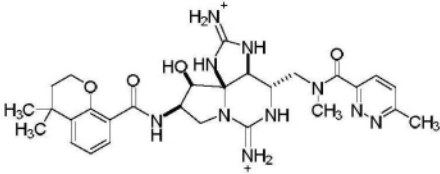
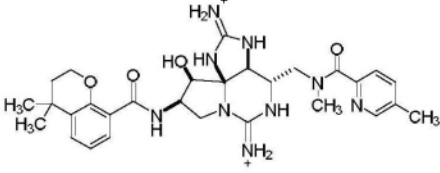
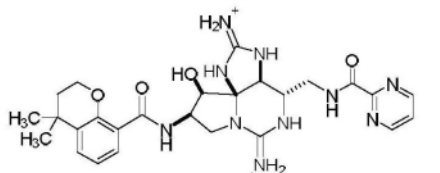
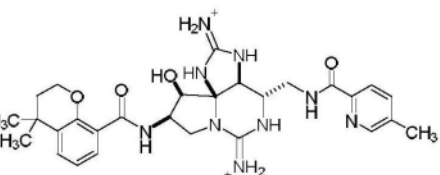
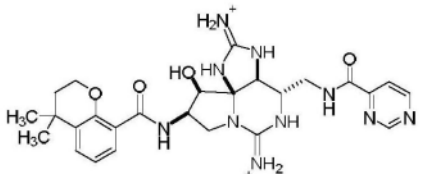
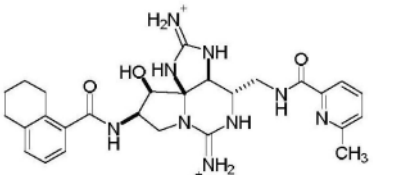
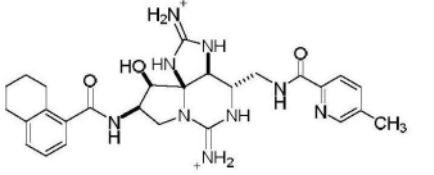
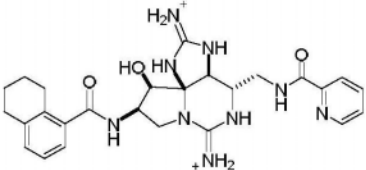
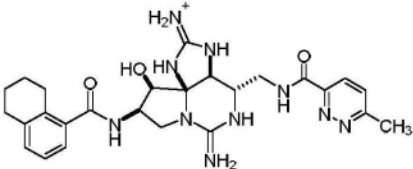
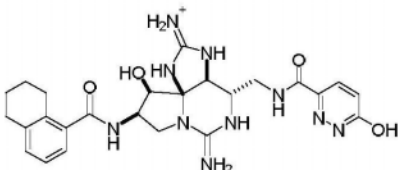
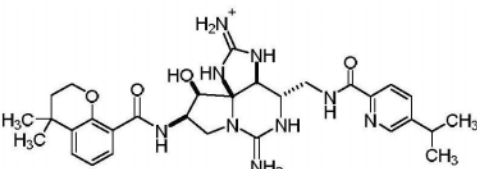
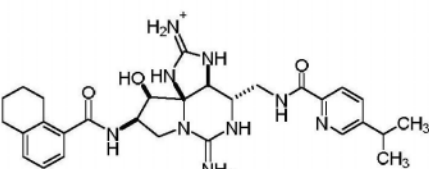
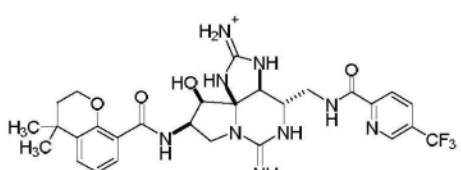
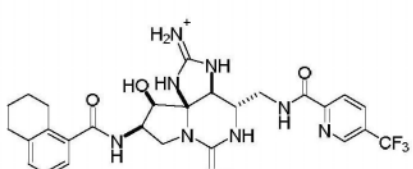
	化合物	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
69		12 μ M	NT	==
70		20 μ M	NT	==

表3. 化合物

	化合物	1 Nav 1.7	2 Nav 1.5	3
6		18 nM	65 μ M	3600
7		13 nM	114 μ M	8700
8		23 nM	240 μ M	10400
12		6.5 nM	7.3 μ M	1100
13		7 nM	44.6 μ M	6350

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.5	3
16		5 nM	24.3 μM	4800
49		7 nM	15 μM	
50		24 nM	39 μM	
61		60 nM	27.1 μM	
62		14 nM	15.7 μM	
63		40 nM	24.7 μM	
64		25 nM	25 μM	

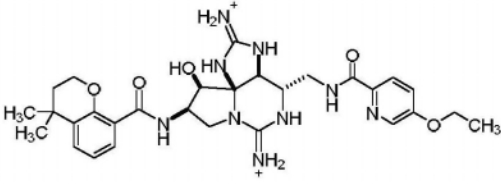
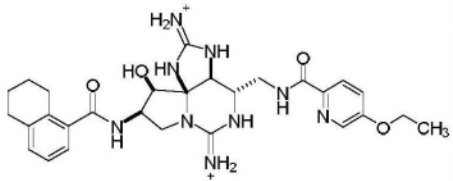
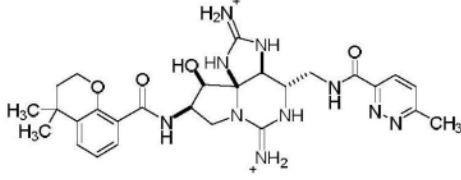
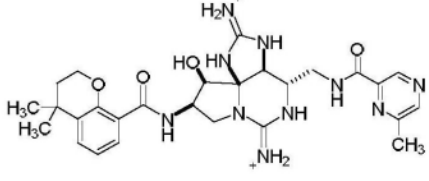
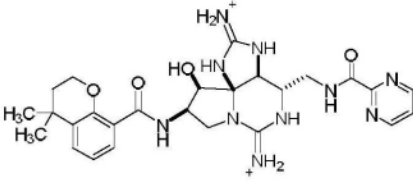
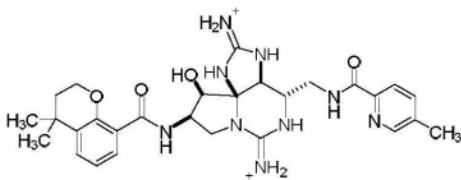
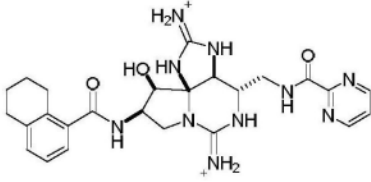
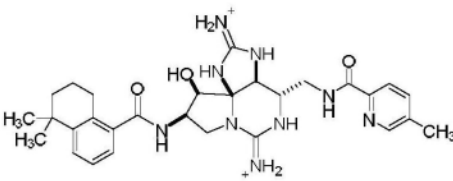
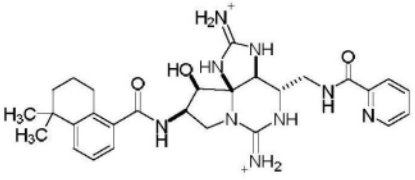
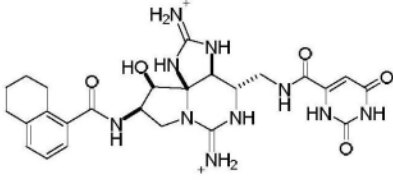
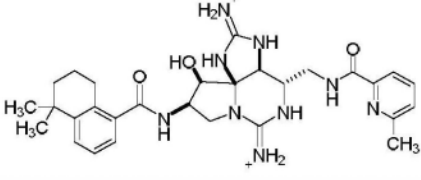
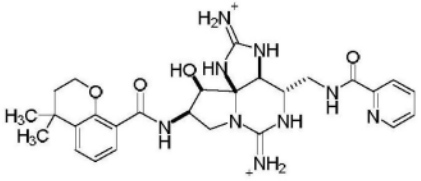
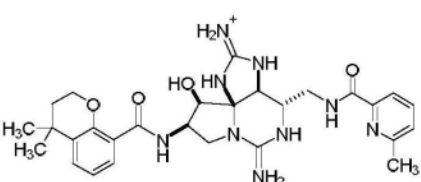
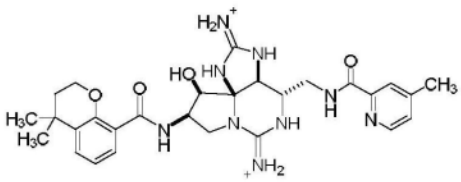
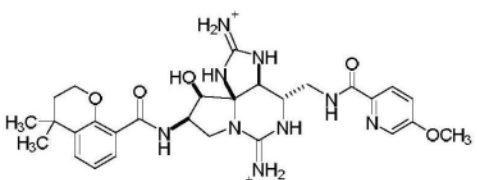
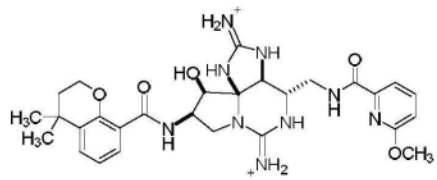
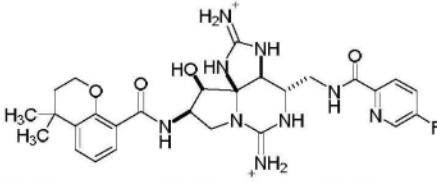
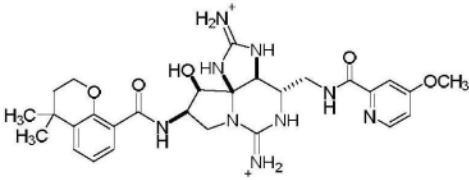
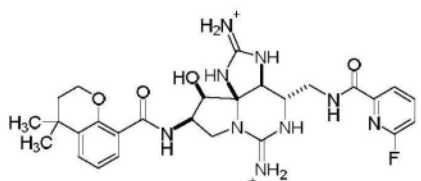
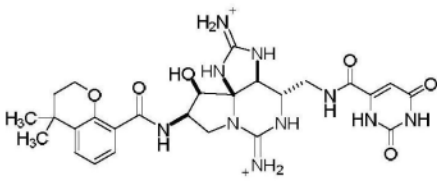
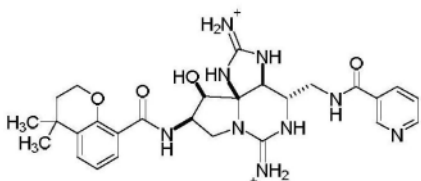
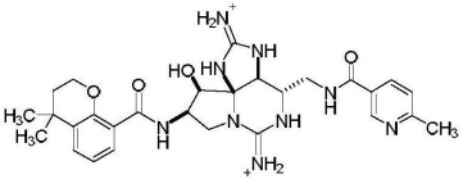
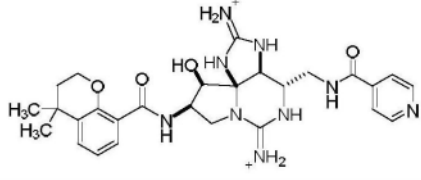
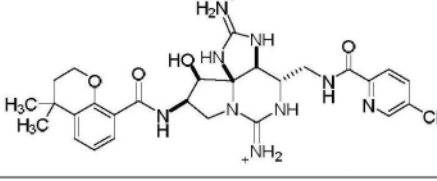
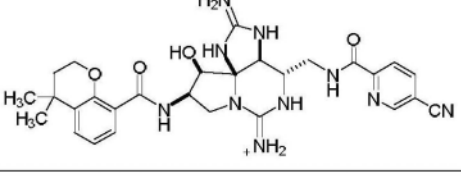
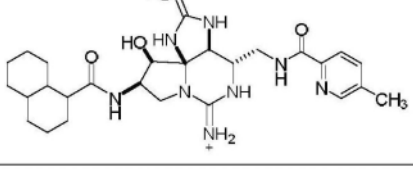
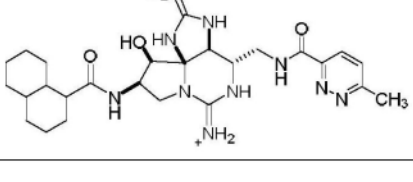
	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.5	3
65		21 nM	34 μM	
66		37.5 nM	116.7 μM	

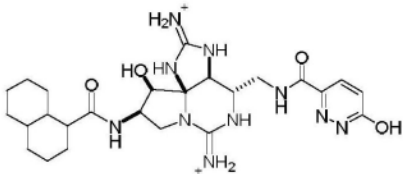
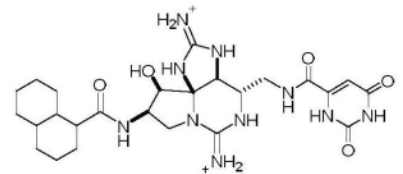
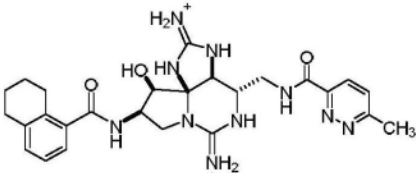
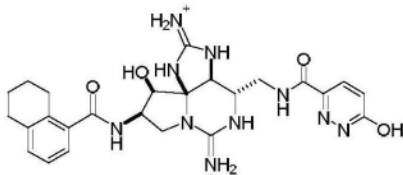
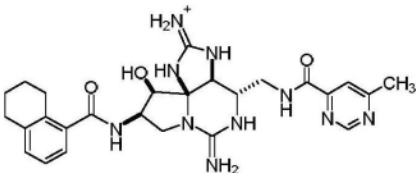
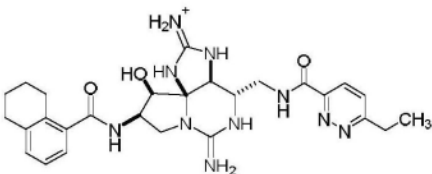
表4. 化合物

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.6	3
2		21 nM	96 μM	4500.0
5		40 nM	170 μM	4000.0
6		18 nM	>25 μM	1380.0
7		13 nM	100 μM	7500.0

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.6	3
17		5 nM	121 nM	24.0
19		21 nM	7.3 μM	360.0
20		10 nM	7.5 μM	750.0
21		17 nM	26 μM	1500.0
22		15 nM	8.8 μM	580.0
23		25 nM	77 μM	3000
24		19 nM	77 μM	4000

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.6	3
25		36.5 nM	160 μM	4300
27		19 nM	100 μM	5200
28		70 nM	87 μM	1200
29		34 nM	87 μM	2500
30		77 nM	135 μM	1700
32		60 nM	31 μM	500
33		27 nM	115 μM	4200

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.6	3
34		51 nM	150 μM	2900
36		63 nM	108 μM	1700
39		72 nM	108 μM	1500
40		25 nM	108 μM	4300
41		35 nM	44 μM	1200
43		13 nM	19.2 μM	1470
44		40 nM	107 μM	2650

	化合物	1 Na _v 1.7	2 Na _v 1.6	3
45		11 nM	27 μM	2450
46		30 nM	93 μM	3100
49		7 nM	3.9 μM	560
50		24 nM	7.5 μM	310
51		96 nM	11 μM	110
52		7 nM	12 μM	1710

实施例3

降解试验

[0351] 化合物A • 2AcOH, 一种式 (I) 所示化合物, 经受某些降解条件 (酸水解、碱水解、氧化、热、和光解) 以证明其稳定性。

[0352] 针对降解研究, 开发了以下UHPLC条件:

色谱柱: AcquityUPLC CSH C18, 2.1x 150mm, 1.7μm. P/N 186005298

柱温:30℃

样品温度:5℃

检测波长:242nm

流动相A:0.1%三氟乙酸/水溶液

流动相B:0.1%三氟乙酸/乙腈溶液

流速:0.4mL/min

进样量:2.0μL

数据收集时间:31分钟

再平衡时间:7分钟

针头清洗:50/50乙腈/水

梯度:

时间 (min)	%A	%B
0.0	95	5
20.0	75	25
30.0	5	95
31.0	5	95
31.1	95	5
38.0	95	5

[0353] 探索了各种氧化条件。据观察,3%和0.9%的 H_2O_2 均使得形成主要的降解物,所述降解物得到很好的解析与识别。化合物A未被确证为光谱纯,并且观察到一个小的共洗脱峰(~0.04%)。化合物A·2AcOH接下来在40℃下经受基于偶氮腈的自由基引发剂偶氮二异丁腈(AIBN)和4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)(ACVA)。于40℃下储存的化合物A·2AcOH的对照溶液包括在内,以确保消除由于溶液温度引起的任何偏差。大约7天后,对溶液进行分析,发现40℃AIBN条件促进了定向5%的降解,而ACVA几乎未产生降解。于40℃下,储存在方法稀释剂中的化合物A·2AcOH的对照溶液未发生降解。表5汇总了所有氧化结果。在峰纯度栏中,N是指共洗脱物质。使用以下公式计算降解重量百分比:100-对照回收率%(与未受应激的化合物A·2AcOH相比)。

表5. 化合物A·2AcOH的氧化条件及定向降解

条件	面积%	重量% 降解	峰纯度?	USP 分辨率
未受应激	97.8%	N/A	Y	1.7
3% H_2O_2 , 24 小时	91.2%	7.2%	N	N/A
0.9% H_2O_2 , 24 小时	96.2%	1.8%	N	N/A
40℃对照标准品 7 天	97.9%	0.0%	Y	1.7
5 mM AIBN 40℃ 7 天	94.6%	4.7%	Y	1.5
5 mM ACVA 40℃ 7 天	96.8%	<1%	Y	1.5

[0354] 如表5所示,在5mM AIBN条件下,于40℃下持续7天,所有峰纯度和USP分辨率均符

合标准。此外,未受应激的化合物A·2AcOH溶液与在40℃下暴露于5mM AIBN并持续7天的溶液进行叠加表明,化合物A中存在的杂质似乎强度增加,这证明所形成的降解物是化合物A·2AcOH物质的代表,而非二次降解物。因此,5mM AIBN(40℃,7天)条件表示化合物A在稳定性研究中的潜在氧化途径。化合物A·2AcOH亦经历了酸水解和碱水解、光解以及热应激。如表6所示,化合物A在热、光解或酸应激条件下几乎没有降解,在环境条件下24小时后碱水解降解为约5%。在所有情况下,USP分辨率均达到 ≥ 1.5 ,化合物A的峰被确证为光谱纯。峰纯度通过光电二极管阵列(PDA)测定,所述PDA是一种UV/Vis检测器,可同时测定所有波长的吸光度。

表6. 化合物A·2AcOH的强制降解实验汇总

条件	重量% 降解	面积%	PDA 的峰纯度?	USP
未受应激	N/A	97.8	Y	1.7
酸水解: (0.1N HCl 的 90/10 水/ACN 溶液, RT, 24 hrs)	N/A	97.9	Y	1.7
碱水解: (0.1N NaOH 的 90/10 水/ACN, RT, 24 hrs)	5.1	94.1	Y	1.6
氧化: (5 mM AIBN 的 90/10 水/ACN 溶 液, 40℃, 7 天)	4.7	94.6	Y	1.7
热: (105℃, 7 天)	1.5	97.1	Y	1.5
光解: 350 nm 处 UV: 200 W·hrs/m ² ; 可见光 @575 nm: 120 万勒克斯·hrs	1.5	97.8	Y	1.7

实施例4

在大鼠和猴K₂EDTA血浆中的稳定性

[0355] 在大鼠或猴子K₂EDTA血浆中研究了化合物A以及由酰胺水解形成的化合物A的潜在代谢物(M2)的稳定性。使用HPLC-MS/MS测定这两种化合物的稳定性。化合物A和M2(1mg/mL)的储备溶液是于DMSO中由纯药物制备得到。1mg/mL储备溶液用于制作标准曲线和QC工作溶液。化合物A的动态范围确定为2.00-2000ng/mL。M2的动态范围确定为4.00-4000ng/mL。对于这两种分析物,化合物A的氘化类似物(化合物A-d6)用作内标(IS)。

[0356] 样品/曲线QC制作的流程如下:

1. 通过将25μL工作溶液加至475μL基质中,涡旋,来制作曲线和QC。
2. 将每个标准品、QC或样品各50μL等分至96孔板中。
3. 将25μL 500mg/mL的内标加至铵缓冲液或醋酸铵缓冲液中,空白不含IS,离心,然后短暂涡旋。
4. 加入250μL乙腈,涡旋,短暂离心,以使蛋白质沉淀。
5. 将大约200μL的各上清液转移至干净的96孔板中。
6. 向每个孔中加入100μL H₂O,涡旋,短暂离心。
7. 注入至HPLC/MS/MS/仪器。稳定性研究的HPLC条件提供如下:
HPLC条件(Shimadzu LC-20AD泵):

流动相 A: H ₂ O, 含 0.1%甲酸		进样量: 1-40 μ L	
流动相 B: ACN, 含 0.1%甲酸		柱式加热器温度: 50°C	
冲洗溶剂: DMF (v/v)		自动进样器温度: 10°C	
流速: 0.7 mL/min		HPLC 色谱柱: Supelco Ascentis RP-Amide, 100x4.6mm, 3 μ m OR Supelco Discovery HS-C18, 2.1x50mm, 3 μ m	
泵 B 起始浓度: 5%			
梯度:			
时间	模块	事件	参数
0.50	泵	泵 B 浓度	15
2.00	泵	泵 B 浓度	50
2.10	泵	泵 B 浓度	95
2.15	泵	总流量	0.7
2.16	泵	总流量	1.0
2.80	泵	泵 B 浓度	95
3.00	泵	泵 B 浓度	35
3.50	泵	泵 B 浓度	35
3.75	泵	泵 B 浓度	95
4.25	泵	泵 B 浓度	95
4.50	泵	泵 B 浓度	35
5.00	泵	泵 B 浓度	35
5.25	泵	泵 B 浓度	5
6.01	泵	总流量	1.0
6.02	泵	总流量	0.7
6.50	系统控制器	停止	

[0357] 稳定性研究的MS条件提供如下:

MS条件 (API-4000):

CAD 气体	10
CUR 气体	10
GAS 1	50
GAS 2	60
ESI 电压, V	3000
ESI 温度, °C	700
界面加热器 (IHE)	ON
DP (去簇电势)	80
EP (进入电势)	10
CE (碰撞能量)	50
CXP (碰撞池出口)	12
分析物转变, m/z (化合物 A)	563.5 $\rightarrow$ 189.1
分析物转变, m/z (M2)	444.3 $\rightarrow$ 190.2
IS (内标)转变, m/z	588.4 $\rightarrow$ 511.4
驻留时间, ms	100

[0358] 对于化合物A, 在环境条件下观察到实验台稳定性长达6小时。观察到至少n=4个F/T循环的冻融 (F/T) 稳定性。长期稳定性实验证实大鼠和猴子在-70°C下的储存稳定性约

为34天。所有结果示于下表7中。LQC是指低质量控制；MQC是指中等质量控制；和HQC是指高质量控制。

表7. 化合物A在大鼠和猴K₂EDTA血浆中的稳定性

大鼠 6 小时实验台稳定性			
	标示浓度 (ng/mL)	6 小时实验台浓度 (ng/mL)	6 小时实验台准确度%
LQC	6.00	5.16	86.0
MQC	100	87.6	87.6
HQC	1600	1453	90.8
猴子 6 小时实验台稳定性			
	标示浓度 (ng/mL)	6 小时实验台浓度 (ng/mL)	6 小时实验台准确度%
LQC	6.00	6.82	114
MQC	100	113	113
HQC	1600	1820	114
大鼠冻融稳定性 (n=4 个循环)			
	标示浓度 (ng/mL)	n=4 个冻融循环后的浓度 (ng/mL)	n=4 个冻融循环后的准确度%
LQC	6.00	5.90	98.3
MQC	100	112	112
HQC	1600	1607	100
猴子冻融稳定性 (n=4 个循环)			
	标示浓度 (ng/mL)	n=4 个冻融循环后的浓度 (ng/mL)	n=4 个冻融循环后的准确度%
LQC	6.00	6.43	107
MQC	100	102	102
HQC	1600	1597	99.7
-70℃下大鼠 34 天 LTS			
	标示浓度 (ng/mL)	34 天浓度 (ng/mL)	34 天准确度%
LQC	6.00	5.70	95.5
MQC	100	106	105
HQC	1600	1670	103
-70℃下猴子 34 天 LTS			
	标示浓度 (ng/mL)	34 天浓度 (ng/mL)	34 天准确度%
LQC	6.00	6.33	105
MQC	100	107	107
HQC	1600	1534	95.8

[0359] 对于化合物M2,在大鼠血浆中在环境条件下观察到实验台稳定性长达2小时,并且在猴子血浆中在环境条件下观察到长达6小时。观察到至少n=4个F/T循环的冻融(F/T)稳定性。长期稳定性实验证实大鼠和猴子在-70℃下的储存稳定性均为约34天。所有结果示于下表8中。

表8. 化合物M2在大鼠和猴K₂EDTA血浆中的稳定性

大鼠 2 小时实验台稳定性			
	标示浓度 (ng/mL)	2 小时实验台浓度 (ng/mL)	2 小时实验台准确度%
LQC	12.0	12.7	106
MQC	200	221	111
HQC	3200	3550	111
猴子 6 小时实验台稳定性			
	标示浓度 (ng/mL)	6 小时实验台浓度 (ng/mL)	6 小时实验台准确度%
LQC	12.0	13.2	110
MQC	200	190	95.0
HQC	3200	2710	84.6
大鼠冻融稳定性 (n=4 个循环)			
	标示浓度 (ng/mL)	n=4 个冻融循环后的浓度 (ng/mL)	n=4 个冻融循环后的准确度%
LQC	12.0	11.3	94.3
MQC	200	204	102
HQC	3200	3270	102
猴子冻融稳定性 (n=4 个循环)			
	标示浓度 (ng/mL)	n=4 个冻融循环后的浓度 (ng/mL)	n=4 个冻融循环后的准确度%
LQC	12.0	11.9	98.9
MQC	200	210	105
HQC	3200	3087	96.4
-70℃下大鼠 34 天 LTS			
	标示浓度 (ng/mL)	34 天浓度 (ng/mL)	34 天准确度%
LQC	12	10.76	89.5
MQC	200	200.25	100.1
HQC	3200	2905	90.8
-70℃下猴子 34 天 LTS			
	标示浓度 (ng/mL)	34 天浓度 (ng/mL)	34 天准确度%
LQC	12	11.5	97.3
MQC	200	195.9	97.9
HQC	3200	2756.3	86.1

实施例5

雄性食蟹猴血浆中的稳定性

[0360] 于室温和4℃下测定化合物A和化合物B在雄性食蟹猴血浆中的稳定性。为了制备溶液,将10μL溶液(含2μM化合物A或化合物B的ACN/水(v:v 70:30)溶液)加至190μL空白新鲜基质中并涡旋混合,然后将各30μL等分试样分别转移至聚乙烯小瓶中作为稳定性样品。然后将样品储存在室温或4℃下。2小时后,使用3000μL IS溶液(内标溶液,100ng/mL地塞米松、100ng/mL甲苯磺丁脲、100ng/mL格列本脲和100ng/mL维拉帕米的乙腈溶液)对稳定性样品进行蛋白质沉淀,涡旋混合1分钟,然后在4℃下以13000rpm离心15分钟。在1小时、30分钟和10分钟时间点重复此过程。通过立即使稳定性样品进行蛋白质沉淀来确定0小时时的稳定性。在每个时间点,对化合物的稳定性进行3次测试。对于化合物A和化合物B,每个时间点的平均面积比和平均剩余分析物百分比分别示出在表9和表10中。化合物A和化合物B于室温下和4℃下在猴子血浆中的稳定性均长达2小时。

表9. 化合物A于室温和4℃下在雄性食蟹猴血浆中2小时的稳定性

时间点	室温		4℃	
	平均面积比	剩余分析物(%)	平均面积比	剩余分析物(%)
0	1.89E-02	100	2.01E-02	100
10 分钟	2.24E-02	119	2.05E-02	102
30 分钟	1.77E-02	93.5	1.79E-02	89.1
1 小时	1.74E-02	92.1	2.01E-02	99.8
2 小时	1.71E-02	90.7	1.71E-02	84.9

表10. 化合物B于室温和4℃下在雄性食蟹猴血浆中2小时的稳定性

时间点	室温		4℃	
	平均面积比	剩余分析物(%)	平均面积比	剩余分析物(%)
0	1.91E-02	100	1.92E-02	100
10 分钟	1.71E-02	89.7	1.82E-02	94.8
30 分钟	1.61E-02	84.5	1.62E-02	84.3
1 小时	1.63E-02	85.2	1.65E-02	85.9
2 小时	1.86E-02	97.6	1.53E-02	80.0

实施例6

肝细胞稳定性测定试验

[0361] 可使用人、大鼠、小鼠或其他动物肝细胞来评估化合物的代谢稳定性,以预测内在清除率。人LiverPool™ 20供体及动物冷冻保存的肝细胞得自BioreclamationIVT。从液氮罐中取出冷冻保存的肝细胞,并于37℃水浴中解冻。一旦细胞脱离小瓶壁,它们便会被倒入48mL的温热HT(次黄嘌呤-胸苷)培养基中。将细胞以420rpm(50g)的速度离心4分钟。去除上清液后,将沉淀物重新悬浮在温热DMEM培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)中。细胞密度由血细胞计数器计数得到。

[0362] 本测定试验于96孔微量滴定板中进行。将化合物与肝细胞在37℃下孵育0、60、120和180分钟。反应混合物(50μL)于DMEM培养基中含有最终浓度为1μM的受试化合物、50万个细胞/mL肝细胞。在每个时间点(例如,0、1、2和3小时),将含有内标的150μL淬灭溶液(100%乙腈,含0.1%甲酸)转移至每个孔中。咪达唑仑(Midazolam)被纳入阳性对照,以验证测定性能。将板密封并于4℃下以4000rpm离心15分钟。将上清液转移至新鲜板中以进行LC/MS/MS分析。

[0363] 所有样品均使用AB Sciex API 4000仪器与Shimadzu LC-20AD LC泵系统联用,在LC/MS/MS上进行分析。使用Waters Atlantis T3 dC18反相HPLC色谱柱(20mmx 2.1mm)以0.5mL/min的流速分离分析样品。流动相由0.1%甲酸/水(溶剂A)和0.1%甲酸/100%乙腈(溶剂B)组成。洗脱条件详述如下。

时间(min)	流速(μL/min)	%A	%B
0	500	98	5
0.30	500	98	5
1.30	500	2	98
1.70	500	2	98
1.71	500	98	5

2.50	500	98	5
------	-----	----	---

[0364] 代谢程度计算为与第0分钟对照反应孵育相比受试化合物的消失。计算化合物浓度的初始速率,并用于确定 $t_{1/2}$ 值,随后确定内在清除率, $CL_{int} = (0.693) (1/t_{1/2}(\text{min})) (\text{mL 孵育}/\text{百万个细胞})$ 。

[0365] 此种确定内在清除率的方法假定测试浓度远低于化合物对其代谢酶的米氏常数 (Michaelis-Menten constant)。

实施例7

人血浆中的代谢稳定性

[0366] 人血浆 ($K_2\text{EDTA}$) 得自Bioreclamation IVT,本测定试验在96孔微量滴定板中进行。反应混合物 (50 μL) 包含最终浓度为1 μM 的受试化合物。代谢程度计算为与第0分钟对照反应孵育相比受试化合物的消失。丙胺太林 (Propantheline) 被纳入阳性对照,以验证测定性能。

[0367] 在四个时间点的每个时间点,将含有内标 (正ESI模式的布西丁 (bucetin)) 的250 μL 淬灭溶液 (50%乙腈和50%甲醇) 转移至每个孔中。将板密封,涡旋,并于4 $^{\circ}\text{C}$ 下以4000rpm离心15分钟。将上清液转移至新鲜板中以进行LC/MS/MS分析。

[0368] 所有样品均使用AB Sciex API 4000仪器与Shimadzu LC-20AD LC泵系统联用,在LC/MS/MS上进行分析。使用Waters Atlantis T3 dC18反相HPLC色谱柱 (20mmx 2.1mm) 以0.5mL/min的流速分离分析样品。流动相由0.1%甲酸/水 (溶剂A) 和0.1%甲酸/100%乙腈 (溶剂B) 组成。洗脱条件详述如下。

时间 (min)	流速 ($\mu\text{L}/\text{min}$)	%A	%B
0	500	98	2
0.30	500	98	2
1.40	500	2	98
2.00	500	2	98
2.01	500	98	2
2.50	500	98	2

[0369] 使用化合物剩余百分比相对于时间的半对数图表的线性回归来计算受试化合物清除的初始速率。然后使用线性回归的消除速率常数 (等于-斜率) 来确定 $t_{1/2}$ 值。

实施例8

大鼠、猴子及人血液:缓冲液中比较化合物的水合酮11S和11R非对映异构体比例

[0370] 对添加至人、猴子和大鼠1:1 $K_2\text{EDTA}$ 全血:缓冲液 (9.2mM醋酸铵, pH 6.8) 后选定水合酮 (“比较化合物”) 的非对映异构体 (S-C11和R-C11) 比例进行测定。由两个分开的比较化合物批次制备于DMSO中浓度为1mg/mL的比较化合物储备溶液。每个批次由不同比例的11S和11R组成。与11R相比,第一批次的11S含量较高 (“富含11S物料”)。与11S相比,第二批次的11R含量较高 (“富含11R物料”)。

[0371] 比较化合物的储备溶液 (1mg/mL) 用于制作标准曲线和QC工作溶液。对源自富含11S物料的工作溶液和源自富含11R物料的工作溶液重复以下实验程序。全血于37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育大约30分钟,然后在LQC (低质量控制)、MQC (中等质量控制) 和HQC (高质量控制) 级别下加入工作溶液。然后通过乙腈沉淀法提取这些物质。

[0372] 样品/曲线QC制作的流程如下：

1. 通过将25μL工作溶液加至475μL基质中，涡旋，来制作曲线和QC。
2. 将每个标准品、QC或样品各50μL等分至96孔板中。
3. 将25μL 4000mg/mL的内标加至铵缓冲液或醋酸铵缓冲液中，空白不含IS (内标)，离心，然后短暂涡旋。
4. 加入250μL乙腈，涡旋，短暂离心，以使蛋白质沉淀。
5. 将大约100μL的各上清液转移至干净的96孔板中。
6. 向每个孔中加入100μL H₂O，涡旋，短暂离心。
7. 注入至HPLC/MS/MS/仪器。

[0373] 本研究的HPLC条件提供如下：

HPLC条件 (Shimadzu LC-20AD泵)：

流动相 A: H ₂ O, 含 0.1%甲酸		进样量: 1-20 μL	
流动相 B: ACN, 含 0.1%甲酸		柱式加热器温度: 50°C	
冲洗溶剂: 1:1 MeOH:H ₂ O (v/v)		自动进样器温度: 10°C	
流速: 0.7 mL/min		HPLC 色谱柱: Supelco Discovery HS-C18, 2.1x50mm, 3μm	
梯度:			
0.50	泵	泵 B 浓度	25
1.98	泵	总流量	0.7
1.99	泵	总流量	1.4
2.00	泵	泵 B 浓度	35
2.25	泵	泵 B 浓度	95
3.00	泵	泵 B 浓度	95
3.25	泵	泵 B 浓度	40
4.00	泵	泵 B 浓度	40
4.25	泵	泵 B 浓度	95
4.90	泵	总流量	1.4
4.95	泵	总流量	0.7
5.00	泵	泵 B 浓度	95
5.50	泵	泵 B 浓度	15
6.00	系统控制器	停止	

[0374] 稳定性研究的MS条件提供如下：

MS条件 (API-4000)：

CAD 气体	12
CUR 气体	10
GAS 1	50
GAS 2	60
ESI 电压, V	5000
ESI 温度, °C	700
界面加热器 (IHE)	ON
DP (去簇电势)	80
EP (进入电势)	10
CE (碰撞能量) (水合酮内标(IS))	60, 40
CXP (碰撞池出口)	20
分析物转变, m/z	582.2 - 189.2
IS 转变, m/z	588.4 - 511.6
驻留时间, ms	100

[0375] 添加至全血后,比较化合物的非对映异构体发生差向异构化,并在猴子、大鼠和人全血缓冲液达到相对恒定的比例。对于富含11R标准品和富含11S标准品,比较化合物的C11-R和C11-S平衡均有利于C11-S。这一结果在人、大鼠和猴子物种中均是一致的。其示出在图1A、1B、2A、2B、3A和3B中。在图1A中,针对高、中、低质量控制,示出了猴血中富含11S标准品的11S和11R异构体占总峰面积的百分比。还示出了纯的富含11S物料中11S和11R非对映异构体的百分比。图1B是针对高、中、低质量控制的猴血中所述富含11R标准品的异构体占总峰面积的百分比。还示出了纯的富含11R物料中11S和11R非对映异构体的百分比。如图1A和图1B所示,富含11S标准品和富含11R标准品中的非对映异构体比例在加至血液后达到相对恒定的比例,并且此种平衡有利于C11-S非对映异构体。此种相同的效果示出在图2A、图2B、图3A和图3B中。图2A是与纯的富含11S物料相比,人血中所述富含11S标准品的11S和11R非对映异构体的异构体百分比。图2B是与纯的富含11R物料相比,人血中所述富含11R标准品的11S和11R非对映异构体的异构体百分比。图3A和图3B均示出了大鼠血液中的此种效果。图3A示出了所述富含11S标准品与所述富含11S纯物料相比的异构体百分比,图3B示出了所述富含11R标准品与所述富含11R纯物料相比的异构体百分比。

[0376] 本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本发明,就如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入。尽管已根据各种实施例/实施方案描述了所要求保护的主体,但本领域技术人员将认识到,可在不脱离本发明精神的情况下进行各种修改/修饰、替换、删减和改变/变化。因此,所要求保护的主体范围旨在仅由所附权利要求的范围限定,包括其等同物。

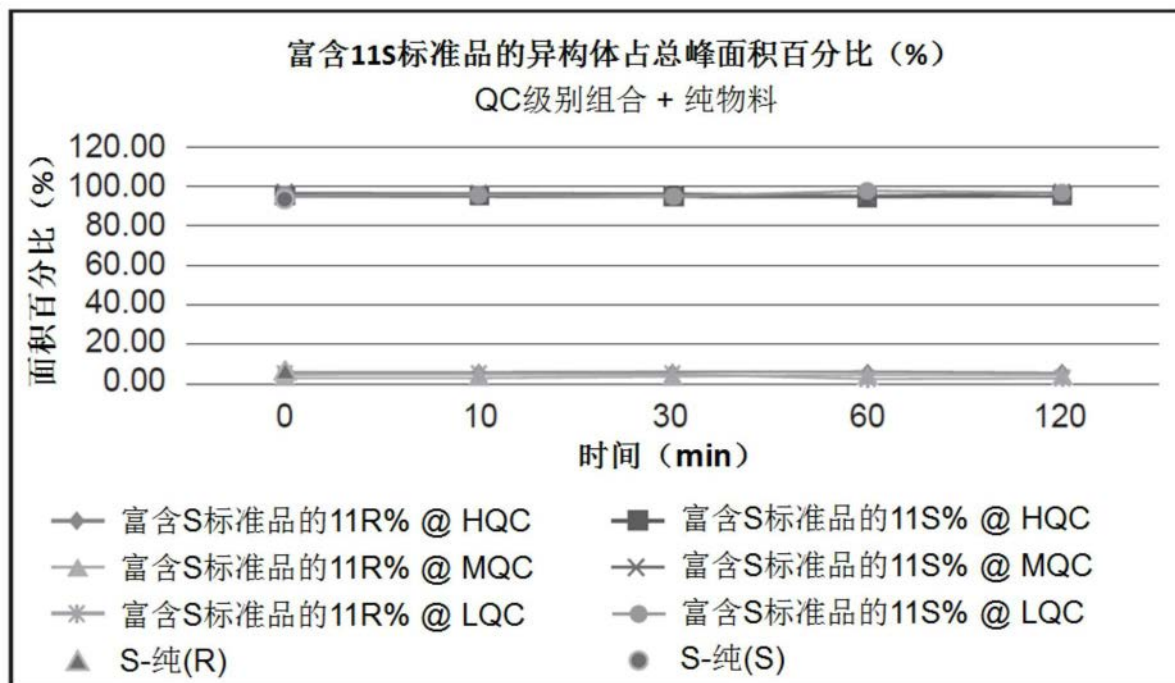


图1A

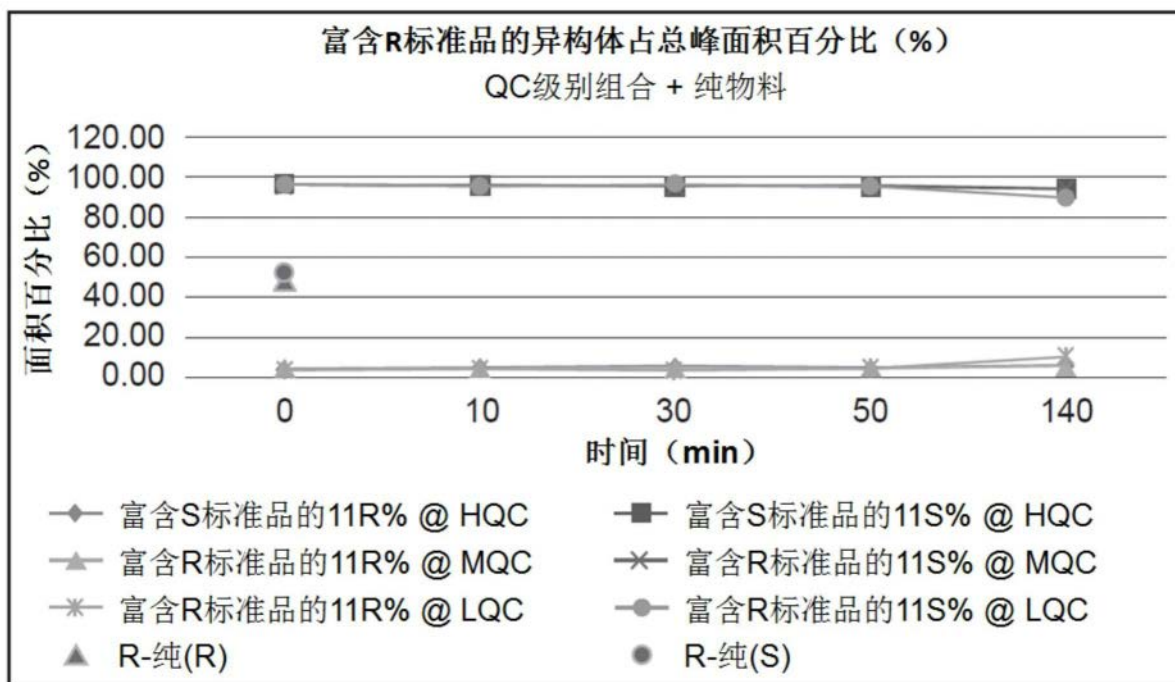


图1B

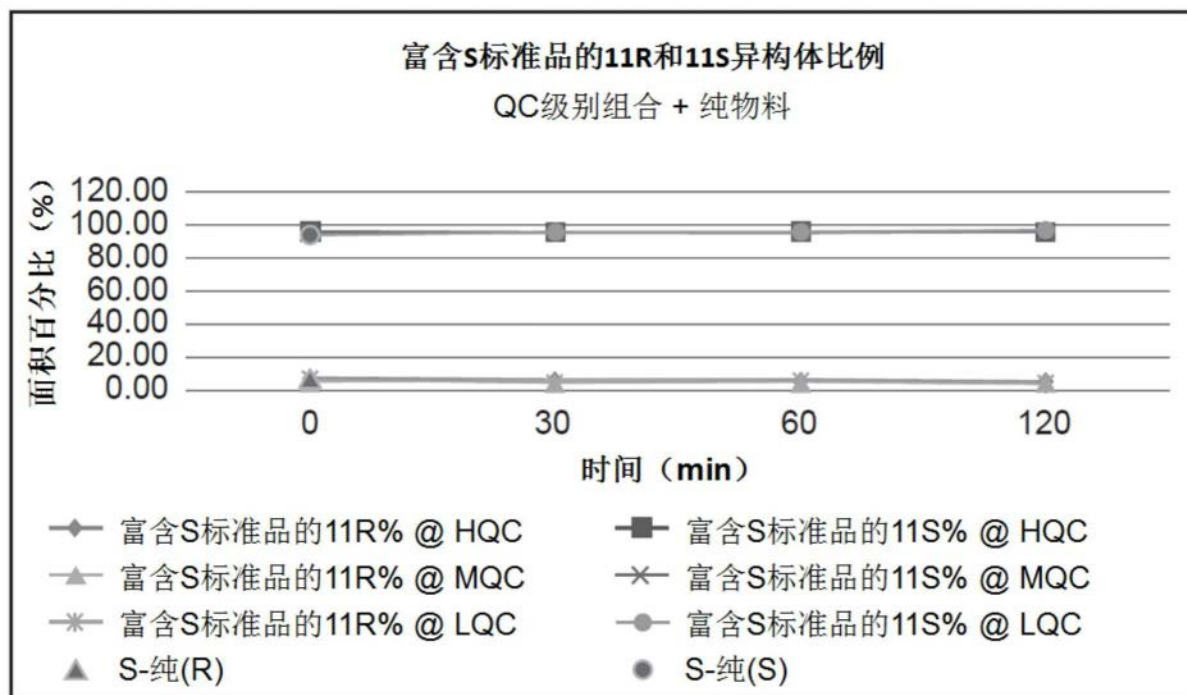


图2A

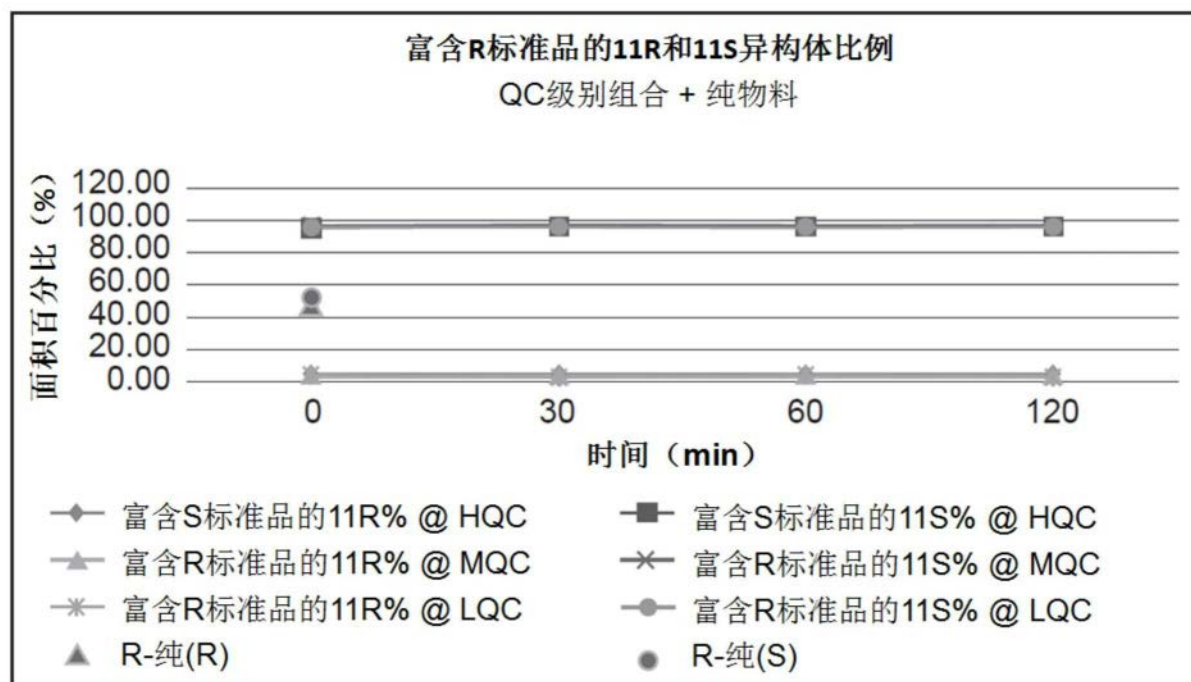


图2B

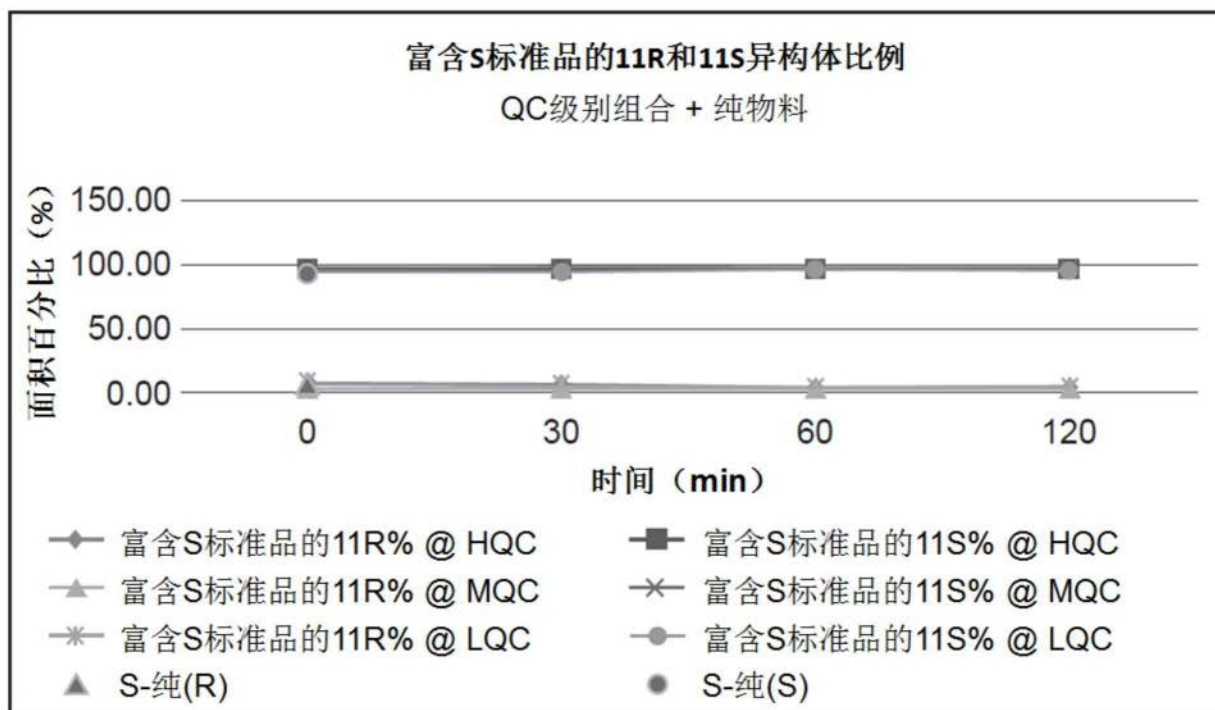


图3A

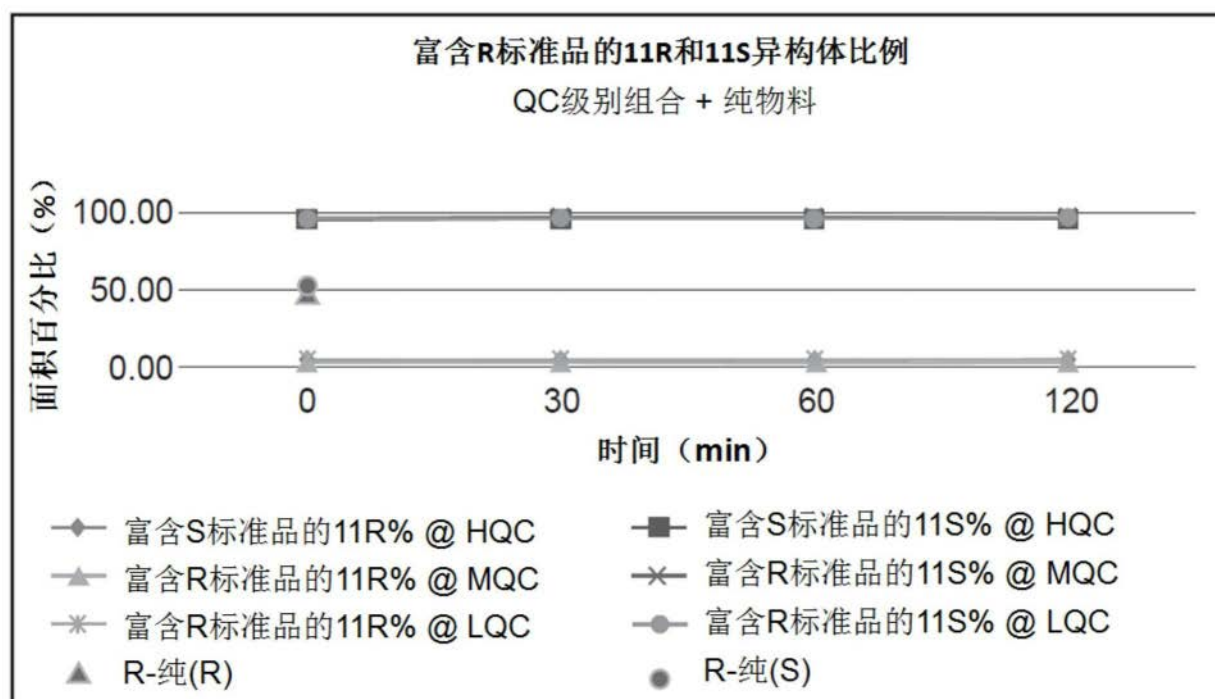


图3B