

(43) 国际公布日
2020 年 8 月 27 日 (27.08.2020)



(10) 国际公布号

WO 2020/169042 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 237/14 (2006.01) **A61P 29/00 (2006.01)**

A61K 31/50 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2020/075790

(22) 国际申请日:

2020 年 2 月 19 日 (19.02.2020)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201910125750.4 2019年2月20日 (20.02.2019) CN

201910384992.5 2019年5月9日 (09.05.2019) CN

201910567035.6 2019年6月27日 (27.06.2019) CN

202010020863.0 2020年1月9日 (09.01.2020) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 杨方龙(YANG, Fanglong); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 郁楠(YU, Nan); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 池江涛(CHI, Jiangtao); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 刘志伟(LIU, Zhiwei); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 贺峰(HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 陶维康(TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司
(GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区

东长安街1号东方广场东三办公楼19层程伟
(DavidW.CHENG), Beijing 100738 (CN)。

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

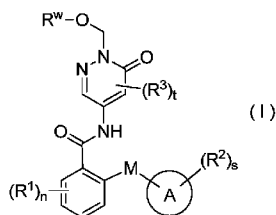
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

一 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: 6-OXO-1,6-DIHYDROPYRIDAZINE PRODRUG DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF IN MEDICINE

(54) 发明名称: 6-氧代-1,6-二氢吡嗪类前药衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: Specifically, the present invention relates to the 6-oxo-1,6-dihydropyridazine prodrug derivative shown in general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the derivative, a use thereof as a NaV inhibitor, and a use thereof in the preparation of a drug for the treatment and/or prevention of pain and pain-related diseases.

(57) 摘要：一种通式(I)所示的6-氧代-1,6-二氢哒嗪类前药衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物，以及其作为NaV抑制剂的用途和其在制备治疗和/或预防疼痛和疼痛相关疾病的药物中的用途。

WO 2020/169042 A1

6-氧代-1,6-二氢吡嗪类前药衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

5 技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种 6-氧代-1,6-二氢吡嗪类前药衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本公开涉及一种通式(I)所示的 6-氧代-1,6-二氢吡嗪类前药衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物，以及其作为 Nav 抑制剂的用途和其在制备治疗和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病的药物中的用途。

10

背景技术

疼痛是一种复杂的生理心理活动，是临床上最常见的症状之一。国际疼痛研究协会将疼痛定义为“一种令人不快的感觉和情绪上的感受，伴有实质上的或潜在的组织损伤，它是一种主观感受。”疼痛可以作为一种警戒信号，提醒机体注意潜在的15 危险，对机体正常的生命活动具有不可或缺的保护作用。同时，疼痛也是一种常见的临床症状，在引发疼痛的外界刺激消失后，强烈或持久的疼痛会造成生理功能的紊乱，严重影响生命体的生活质量。统计数据显示，全世界约五分之一的人患有中度至重度慢性疼痛。

疼痛起源于周围神经系统的伤害感受器。这是一种游离的神经末梢，广泛分布20 于全身的皮肤、肌肉、关节和内脏组织中，它可以将感受到的热的、机械的或化学的刺激转化为神经冲动（动作电位）并经由传入神经纤维传递到其位于背根神经节（dorsal root ganglia, DRG）的胞体部分，最终传递到高级神经中枢，引起痛觉。而神经元中动作电位的产生和传导又依赖于细胞膜上的电压门控钠通道（voltage-gated sodium channels, Nav）。当细胞膜去极化时，钠离子通道激活，25 通道打开，引起钠离子内流，使细胞膜进一步去极化，导致动作电位的产生。因此，抑制异常的钠离子通道活动有助于疼痛的治疗、缓解。

Nav 是一类跨膜离子通道蛋白。这些蛋白由分子量 260 kD 的 α 亚基和分子量为 30-40 kD 的 β 亚基组成。根据 α 亚基的不同可以分为 9 种亚型，Nav1.1~Nav1.9。不同亚型表现出不同的组织分布和电生理、药理学特征(Rush A.M., et al. *J. Physiol.* 30 2007, 579, 1-14)。根据能否被纳摩尔河豚毒素（tetrodotoxin, TTX）有效抑制，钠离子通道被分为 TTX 敏感型(TTX-S)和 TTX 不敏感型(TTX-R)。其中，Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3 和 Nav1.7 为 TTX-S 型，编码基因位于人类染色体 2q23-24，它们在神经元中大量表达。Nav1.5、Nav1.8 和 Nav1.9 为 TTX-R 型，编码基因位于人类染色体 3p21-24。其中，Nav1.5 主要存在于心肌细胞中，Nav 1.8、Nav 1.9 存在于35 外周神经系统（Goldin A.L., et al. *Annu. Rev. Physiol.* 2001, 63, 871-894）。Nav1.4 和 Nav1.6 都为 TTX-S 型，分别在骨骼肌和中枢神经系统中大量存在(Fozzard H.A.,

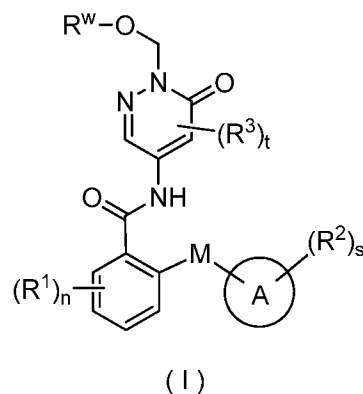
et al. *Physiol. Rev.* 1996, 76, 887–926)。局部麻醉药利多卡因通过抑制 Na_V 来止痛。而非选择性的 Na_V 抑制剂，例如拉莫三嗪，拉科酰胺，美西律已经成功地用于治疗慢性疼痛。

$\text{Na}_V1.8$ 为 TTX-R 型，编码基因为 SCN10A ，主要存在于三叉神经节神经元和 DRG 神经元中，具有慢速失活、迅速恢复的电生理特征 (Dib-Hajj S.D., et al. *Annu. Rev. Neurosci.* 2010, 33, 325–347)。在表达 $\text{Na}_V1.8$ 的神经元内，动作电位的上升主要由 $\text{Na}_V1.8$ 电流构成。在研究神经性疼痛的一些模型中，神经损伤会使 $\text{Na}_V1.8$ 在轴突和神经元胞体中的表达水平上升 (Sleeper A.A., et al. *J. Neurosci.* 2000, 20, 7279–7289)。使用 $\text{Na}_V1.8$ 反义寡核苷酸在降低 $\text{Na}_V1.8$ 表达的同时可以明显地缓解疼痛 (Yoshimura N., et al. *J. Neurosci.* 2001, 21, 8690–8696)。大鼠爪内注射角叉菜胶 (carrageenan) 后，DRG 神经元中 $\text{Na}_V1.8$ 的表达有所上升 (Tanaka M., et al. *G. NeuroReport* 1998, 9, 967–972)。 $\text{Na}_V1.8$ 敲除小鼠不能表现出正常的内脏炎症痛 (Kerr B.J., et al. *NeuroReport* 2001, 12, 3077–3080)。人类的 $\text{Na}_V1.8$ 基因产生功能增益突变后，会导致外周神经痛 (Faber C.G., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 19444–19449)。根据一系列动物实验以及人类基因证据，选择性抑制 $\text{Na}_V1.8$ 具有成为新型镇痛疗法的潜力，可以用于炎性疼痛，神经疼痛，手术后疼痛，癌痛等多种疼痛类型的治疗。

临床中使用的 Na_V 抑制剂由于缺乏亚型选择性，能够抑制表达在心脏和中枢神经系统中的钠离子通道，因此治疗窗口较窄，应用范围受到限制。 $\text{Na}_V1.8$ 主要分布在外周神经系统，所以选择性地抑制 $\text{Na}_V1.8$ 可以有效地减少副作用。因此，有必要开发活性更高，选择性更好，药代动力学性质更佳，副作用更少的 $\text{Na}_V1.8$ 抑制剂。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，



其中：

M 选自 O 原子、 CR^4R^5 和 S 原子；

环 A 为芳基或杂芳基；

R^1 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

5 R^2 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

10 R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^4 和 R^5 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

15 R^w 选自氢原子、烷基、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O^-Q^+$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-Q^+$ 、 $-PO(O^-)_2Q^+$ 和 $-PO(O^-)_2W^{2+}$; Q^+ 为药学上可接受的单价阳离子; W^{2+} 为药学上可接受的二价阳离子;

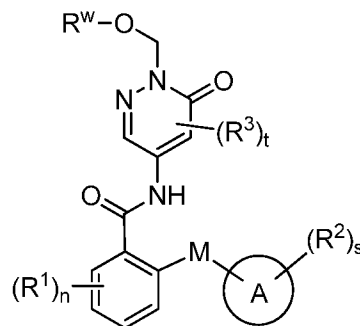
R^6 选自烷基、烷氧基、烯基、羧基和羧酸盐, 其中所述的烷基、烷氧基和烯基各自任选被选自羟基、氨基、羧基和羧酸盐中的一个或多个取代基所取代;

20 n 为 0、1、2、3 或 4;

s 为 0、1、2、3 或 4; 且

t 为 0、1 或 2。

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,



25

(I)

其中:

M 选自 O 原子、 CR^4R^5 和 S 原子;

环 A 为芳基或杂芳基;

R^1 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、

氘代烷基氧基、卤代烷基、卤代烷基氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷基氧基、卤代烷基、卤代烷基氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷基氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^4 和 R^5 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^w 选自氢原子、烷基、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O^-Q^+$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-Q^+$ 和 $-PO(O^-)_2W^{2+}$ ； Q^+ 为药学上可接受的单价阳离子； W^{2+} 为药学上可接受的二价阳离子；

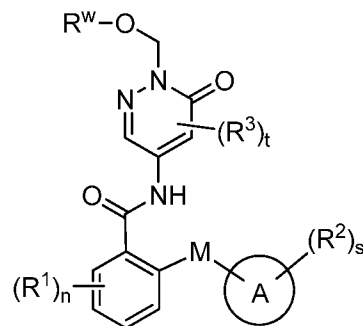
R^6 选自烷基、烷氧基、烯基、羧基和羧酸盐，其中所述的烷基、烷氧基和烯基各自任选被选自羟基、氨基、羧基和羧酸盐中的一个或多个取代基所取代；

n 为 0、1、2、3 或 4；

s 为 0、1、2、3 或 4；且

t 为 0、1 或 2。

本公开的一些实施方案，提供一种通式 (I) 所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，



(I)

其中：

M 选自 O 、 CR^4R^5 或 S ；

环 A 为芳基或杂芳基；

R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、

卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

- 5 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

- 10 R^4 和 R^5 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^w 选自氢原子、烷基、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O^-Q^+$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-Q^+$ 和 $-PO(O^-)_2W^{2+}$ ； Q^+ 为药学上可接受的单价阳离子； W^{2+} 为药学上可接受的二价阳离子；

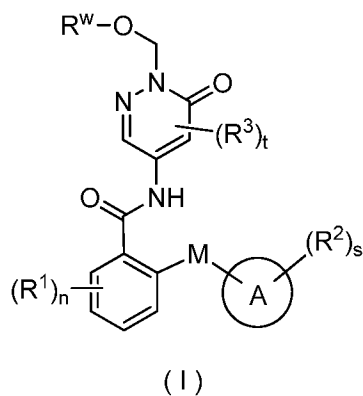
- 15 R^6 选自烷基、烷氧基、烯基、羧基和羧酸盐，其中所述的烷基、烷氧基和烯基任选被选自羟基、氨基、羧基和羧酸盐中的一个或多个取代基所取代；

n 为 0、1、2、3 或 4；

s 为 0、1、2、3 或 4；且

t 为 0、1 或 2。

- 20 本公开的一些实施方案，提供一种通式 (I) 所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，



其中：

- 25 M 选自 O 、 CR^4R^5 或 S ；

环 A 为芳基或杂芳基；

R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^2 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^4 和 R^5 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

10 R^w 选自氢原子、烷基和 $-C(O)R^6$;

R^6 选自烷基、烷氧基、烯基和羧基, 其中所述的烷基、烷氧基和烯基任选被选自羟基、氨基和羧基中的一个或多个取代基所取代;

n 为 0、1、2、3 或 4;

s 为 0、1、2、3 或 4; 且

15 t 为 0、1 或 2。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其中环 A 为苯基或吡啶基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其中 R^w 选自氢原子、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -烷氧基、 $-C(O)$ -亚烷基-COOH、 $-C(O)$ -亚烯基-COOH、 $-C(O)$ -COOH、 $-S(O)_2OH$ 和 $-C(O)$ -亚烷基-NH₂, 其中所述的烷基、烷氧基、亚烷基和亚烯基各自任选被一个或多个羟基所取代; 优选地, R^w 选自氢原子、 $-C(O)$ -C₁₋₆ 烷基、 $-C(O)$ -C₁₋₆ 烷氧基、 $-C(O)$ -C₁₋₆ 亚烷基-COOH、 $-C(O)$ -C₂₋₆ 亚烯基-COOH、 $-C(O)$ -COOH、 $-S(O)_2OH$ 和 $-C(O)$ -C₁₋₆ 亚烷基-NH₂, 其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 亚烷基和 C₂₋₆ 亚烯基各自任选被一个或多个羟基所取代。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其中 R^w 选自氢原子、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -烷氧基、 $-C(O)$ -亚烷基-COOH、 $-C(O)$ -亚烯基-COOH、 $-C(O)$ -COOH 和 $-C(O)$ -亚烷基-NH₂, 其中所述的烷基、烷氧基、亚烷基和亚烯基各自任选被一个或多个羟基所取代。

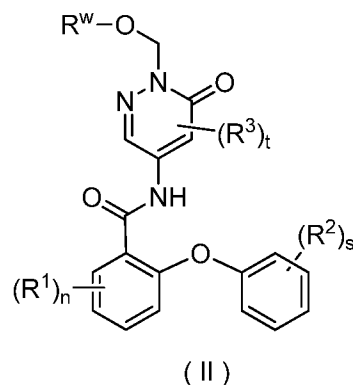
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其中 R^w 选自氢原子、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(OH)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2COOH$ 、 $-C(O)CH_2CH_2COOH$ 、 $-C(O)CH(OH)CH_2COOH$ 、

-C(O)CH₂CH(OH)COOH、-C(O)CH(OH)CH(OH)COOH、-C(O)-CH=CH-COOH、
-C(O)-COOH、-S(O)₂OH 和 -C(O)CH₂NH₂；优选选自 -C(O)CH₂COOH、
-C(O)CH₂CH₂COOH、-C(O)CH(OH)CH₂COOH、-C(O)CH₂CH(OH)COOH、
-C(O)CH(OH)CH(OH)COOH、-C(O)-CH=CH-COOH 和 -C(O)-COOH。

- 5 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、
内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的
盐，其中 R^w 选自氢原子、-C(O)CH₃、-C(O)CH(OH)CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、
-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)CH₂COOH、-C(O)CH₂CH₂COOH、-C(O)CH(OH)CH₂COOH、
-C(O)CH₂CH(OH)COOH、-C(O)CH(OH)CH(OH)COOH、-C(O)-CH=CH-COOH、
10 -C(O)-COOH 和 -C(O)CH₂NH₂；优选选自 -C(O)CH₂COOH、-C(O)CH₂CH₂COOH、
-C(O)CH(OH)CH₂COOH、-C(O)CH₂CH(OH)COOH、-C(O)CH(OH)CH(OH)COOH、
-C(O)-CH=CH-COOH 和 -C(O)-COOH。

- 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、
内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的
15 的盐，其中 M 为 O。

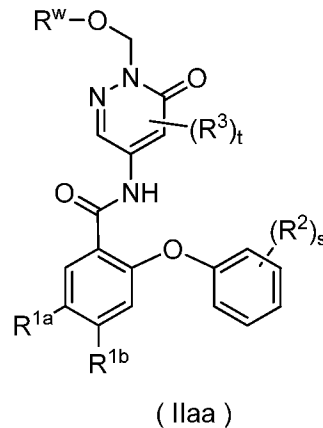
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、
内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药
用的盐，其为通式(II)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对
映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，



- 20 其中：

R¹、R²、R³、R^w、n、s 和 t 如通式(I)中所定义。

- 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、
内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药
25 用的盐，其为通式(IIaa)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、
对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，



其中：

R^{1a} 为卤素；优选地， R^{1a} 为 Cl；

R^{1b} 为卤代烷基；优选地， R^{1b} 为 CF_3 ；

5 R^2 、 R^3 、 R^w 、s 和 t 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IIaa)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 R^{1a} 为氯， R^{1b} 为三氟甲基。

10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基和卤代烷基；优选地， R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基。

15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基和环烷基氧基；优选地， R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基氧基。

20 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基和环烷基氧基；优选的， R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氘代烷氧基和环烷基氧基；更优选的， R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基和氘代烷氧基。

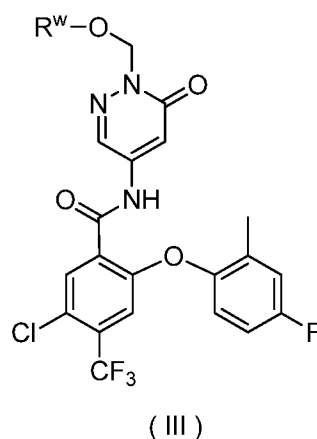
25

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 n 为 0、1 或 2；优选为 2。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其中 R^3 为氢原子。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其中 s 为 0、1 或 2; 优选为 2。

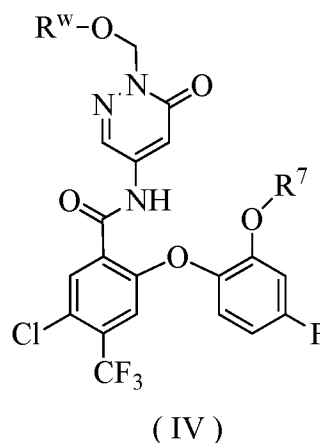
在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,其为通式(III)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,



其中:

R^w 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,其为通式(IV)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,



其中:

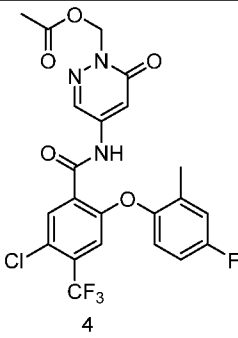
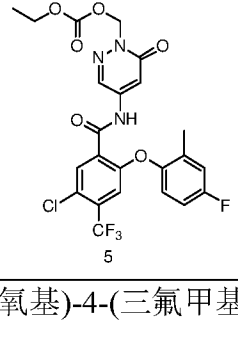
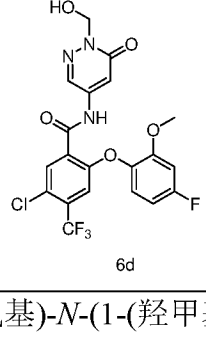
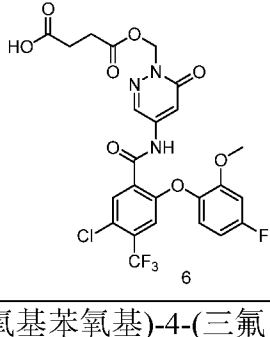
R^7 选自烷基、氘代烷基和环烷基; 优选地, R^7 选自 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基; 更优选地, R^7 选自甲基、氘代甲基和环丙基; 且

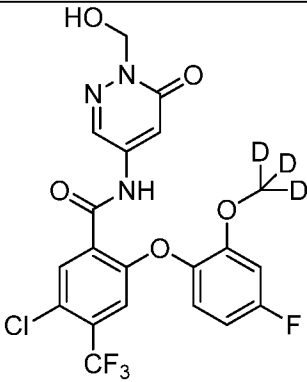
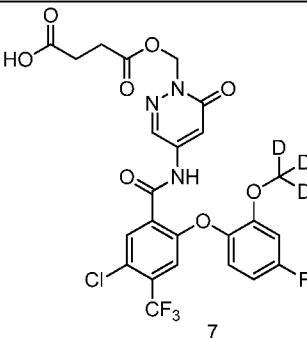
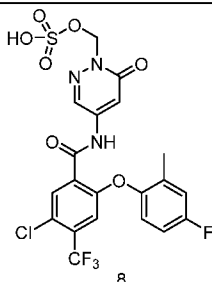
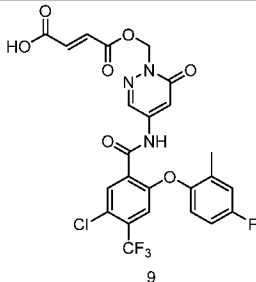
R^w 如通式(I)中所定义。

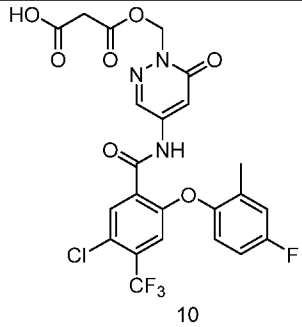
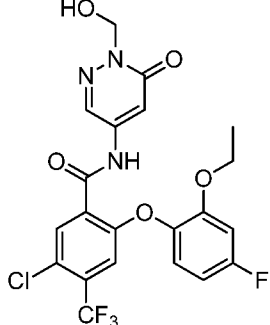
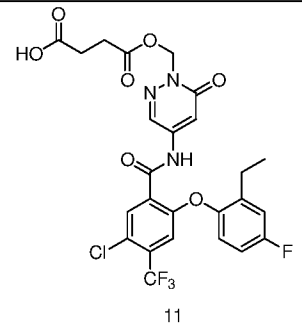
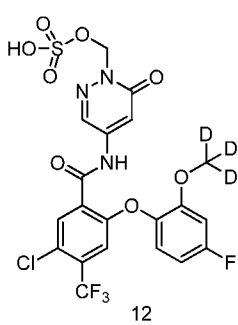
在本公开一些实施方案中,所述的通式(IV)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其中 R^7 为烷基或环烷基;优选为甲基或环丙基。

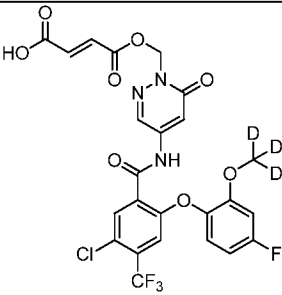
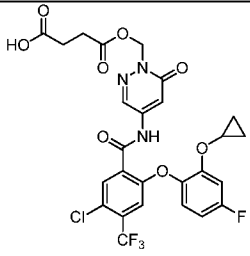
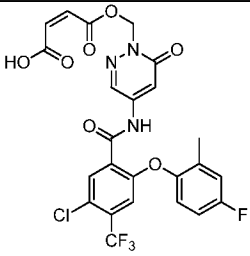
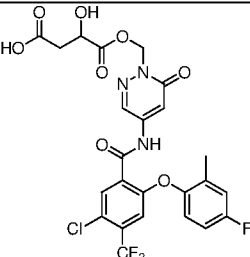
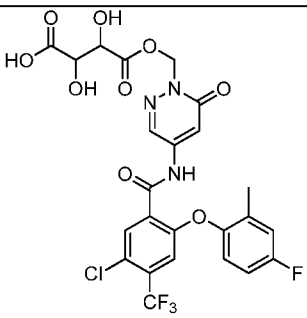
5 通式(I)的典型化合物,包括但不限于:

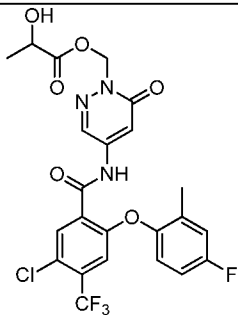
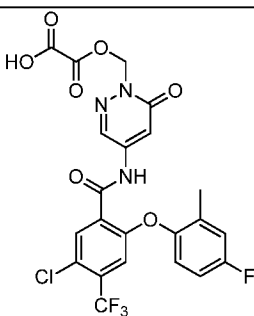
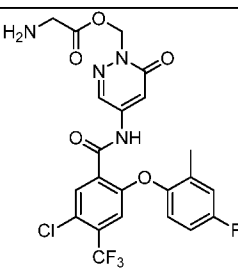
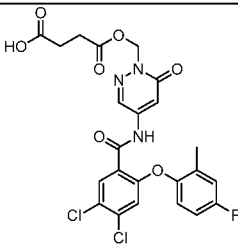
实施 例编 号	化合物结构与命名
1	<div data-bbox="778 607 965 862" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="419 880 1326 969">5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-<i>N</i>-(1-(羟甲基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 1</p>
2	<div data-bbox="738 987 1002 1283" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="392 1301 1350 1391">4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6<i>H</i>)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸 2</p>
3	<div data-bbox="751 1406 989 1742" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="395 1760 1347 1850">(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6<i>H</i>)-基)异丁酸甲酯 3</p>

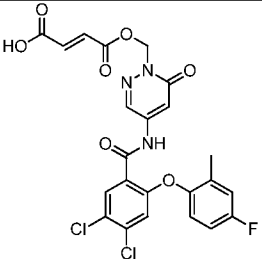
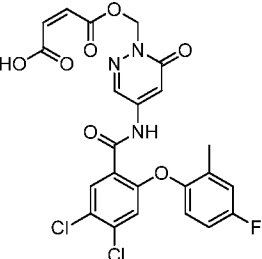
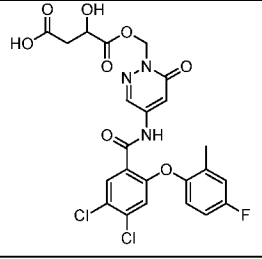
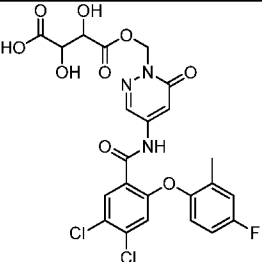
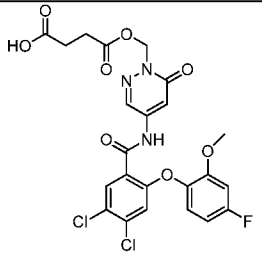
4	 <p>(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)乙酸甲酯 4</p>
5	 <p>(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲基乙基碳酸酯 5</p>
6d	 <p>5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1-(羟甲基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 6d</p>
6	 <p>4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸 6</p>

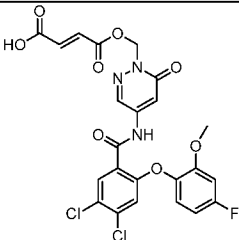
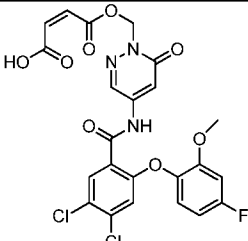
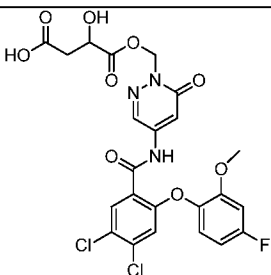
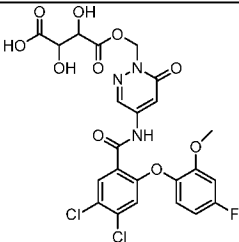
7e	 <p style="text-align: center;">7e</p>
	<p>5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-<i>d</i>₃)苯氧基)-<i>N</i>-(1-(羟甲基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 7e</p>
7	 <p style="text-align: center;">7</p>
8	 <p style="text-align: center;">8</p>
9	 <p style="text-align: center;">9</p>
	<p>(<i>E</i>)-4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-6-氧代哒嗪-1(6<i>H</i>)-基)甲氧基)-4-氧代丁-2-烯酸 9</p>

10	 <p style="text-align: center;">10</p>
	<p>3-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基))-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代噻嗪-1(6<i>H</i>)-基)甲氧基)-3-氧代丙酸 10</p>
	 <p style="text-align: center;">11</p>
11	 <p style="text-align: center;">11</p>
12	 <p style="text-align: center;">12</p>
	<p>(4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-<i>d</i>₃)苯氧基))-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代噻嗪-1(6<i>H</i>)-基)甲基氢硫酸酯 12</p>

13	 <p style="text-align: center;">13</p>
	<p>(<i>E</i>)-4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-<i>d</i>₃)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6<i>H</i>)-基)甲氧基)-4-氧代丁-2-烯酸 13</p>
	 <p style="text-align: center;">4-((4-(5-氯-2-(2-环丙氧基-4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6<i>H</i>)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸</p>
	 <p style="text-align: center;">(<i>Z</i>)-4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6<i>H</i>)-基)甲氧基)-4-氧代丁-2-烯酸</p>
	 <p style="text-align: center;">4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6<i>H</i>)-基)甲氧基)-3-羟基-4-氧代丁酸</p>
	

	4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-2,3-二羟基-4-氧代丁酸
	
	(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲基 2-羟基丙酸酯
	
	2-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-3-氧代乙酸
	
	4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲基 2-氨基乙酸酯
	
	4-((4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸

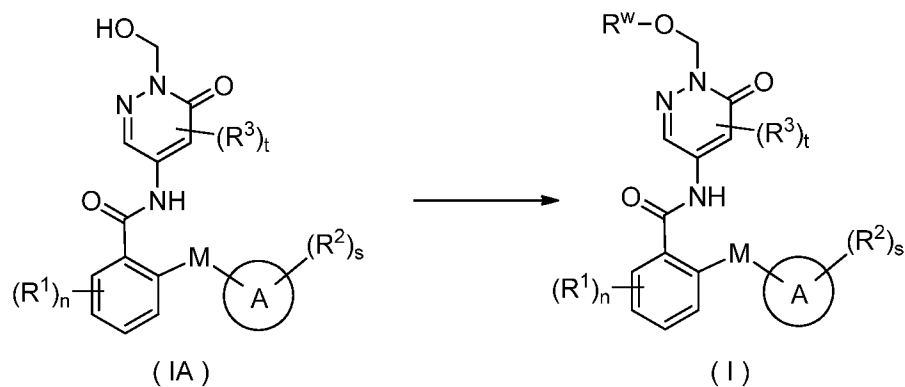
	 <p>(E)-4-((4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁-2-烯酸</p>
	 <p>(Z)-4-((4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁-2-烯酸</p>
	 <p>4-((4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-3-羟基-4-氧代丁酸</p>
	 <p>4-((4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-2,3-二羟基-4-氧代丁酸</p>
	 <p>4-((4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸</p>

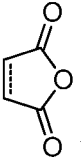
	 <p>(<i>E</i>)-4-((4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6<i>H</i>)-基)甲氧基)-4-氧代丁-2-烯酸</p>
	 <p>(<i>Z</i>)-4-((4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6<i>H</i>)-基)甲氧基)-4-氧代丁-2-烯酸</p>
	 <p>4-((4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6<i>H</i>)-基)甲氧基)-3-羟基-4-氧代丁酸</p>
	 <p>4-((4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6<i>H</i>)-基)甲氧基)-2,3-二羟基-4-氧代丁酸</p>

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括：

5



通式(IA)化合物与 R^w-X 、 或三氧化硫吡啶反应得到通式(I)化合物的步骤；

其中：

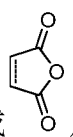
5 R^w 为 $-C(O)R^6$ 或 $-S(O)_2OH$ ；

X 为卤素或羟基；

$\equiv$ 为单键或双键；且

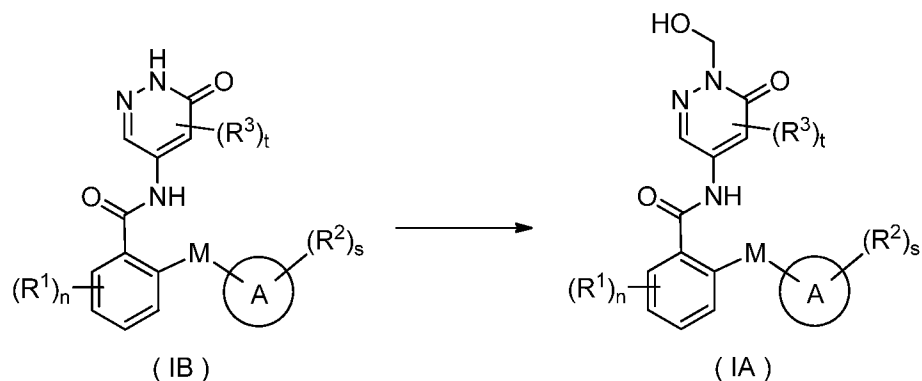
环 A、M、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、n、s 和 t 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括：

通式(IA)化合物与 R^w-X 或  反应得到通式(I)化合物；

其中： R^w 为 $-C(O)R^6$ ；X 为卤素； R^6 如通式(I)中所定义。

在本公开一个优选的实施方案中，上述制备通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法进一步包括：

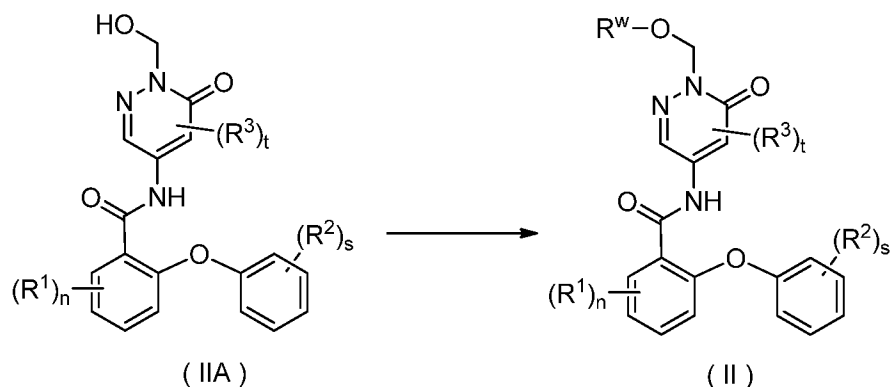


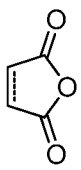
通式(IB)化合物与甲醛溶液反应得到通式(IA)化合物的步骤；

其中：

环 A、M、 R^1 、 R^2 、 R^3 、n、s 和 t 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:



通式(IIA)化合物与 R^w-X 、 或三氧化硫吡啶反应得到通式(II)化合物的步骤;

其中:

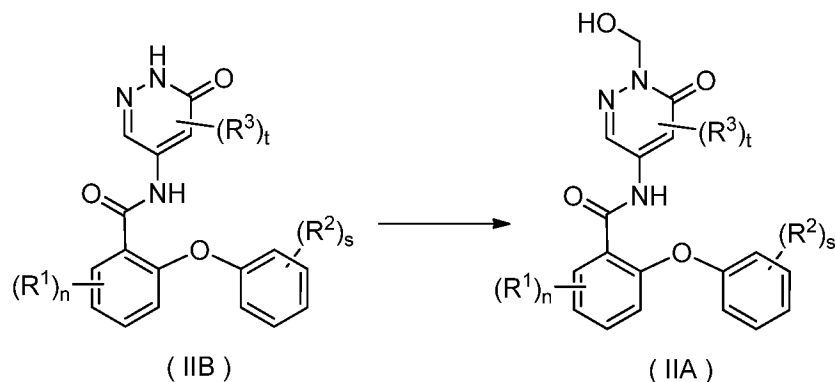
R^w 为 $-C(O)R^6$ 或 $-S(O)_2OH$;

X 为卤素或羟基;

— 为单键或双键;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、n、s 和 t 如通式(II)中所定义。

在本公开一个优选的实施方案中,上述制备通式(II)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法进一步包括:



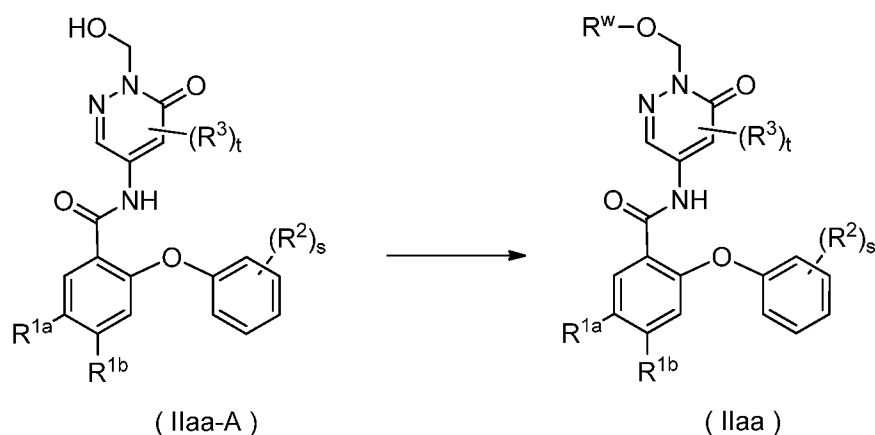
通式(IIB)化合物与甲醛溶液反应得到通式(IIA)化合物的步骤;

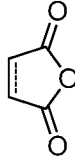
其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 、n、s 和 t 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIaa)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用

的盐的方法, 该方法包括:



通式(IIaa-A)化合物与 R^w-X 、 或三氧化硫吡啶反应得到通式(IIaa)化合物的步骤;

5 其中:

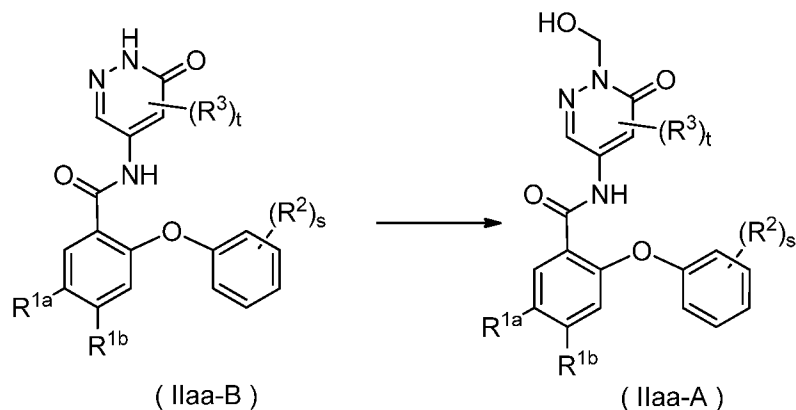
R^w 为 $-C(O)R^6$ 或 $-S(O)_2OH$;

X 为卤素或羟基;

— 为单键或双键; 且

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、s 和 t 如通式(IIaa)中所定义。

10 在本公开一个优选的实施方案中, 上述制备通式(IIaa)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法进一步包括:

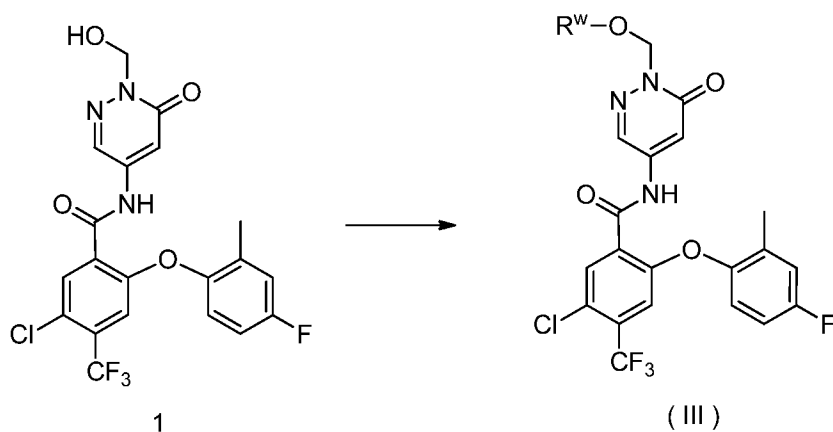


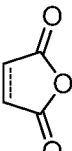
通式(IIaa-B)化合物与甲醛溶液反应得到通式(IIaa-A)化合物的步骤;

15 其中:

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 、s 和 t 如通式(IIaa)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



化合物 1 与 R^w-X 、 或三氧化硫吡啶反应得到通式(III)化合物的步骤；
其中：

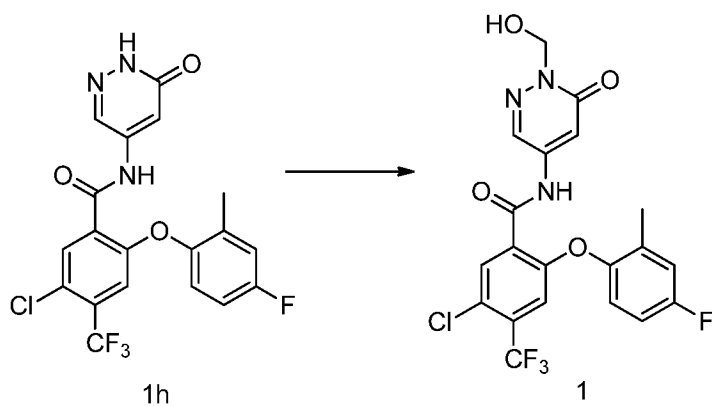
R^w 为 $-C(O)R^6$ 或 $-S(O)_2OH$ ；

X 为卤素或羟基；

— 为单键或双键；且

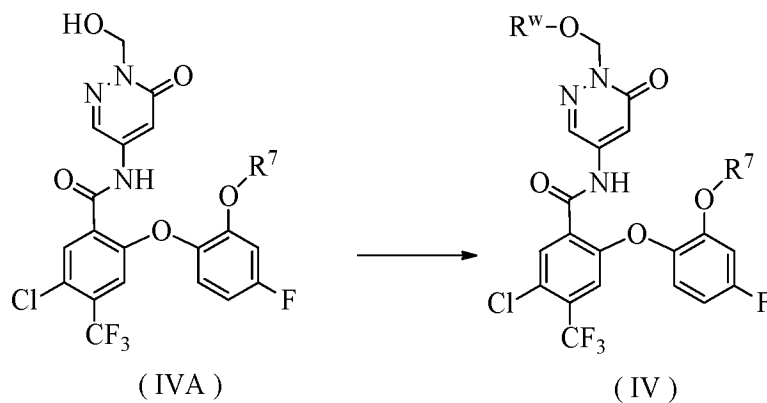
R^6 如通式(III)中所定义。

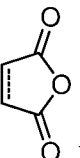
在本公开一个优选的实施方案中，上述制备通式(III)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法还包括：



化合物 1h 与甲醛溶液反应得到化合物 1 的步骤。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IVA)与 R^w-X 、 或三氧化硫吡啶反应得到通式(IV)化合物；
其中：

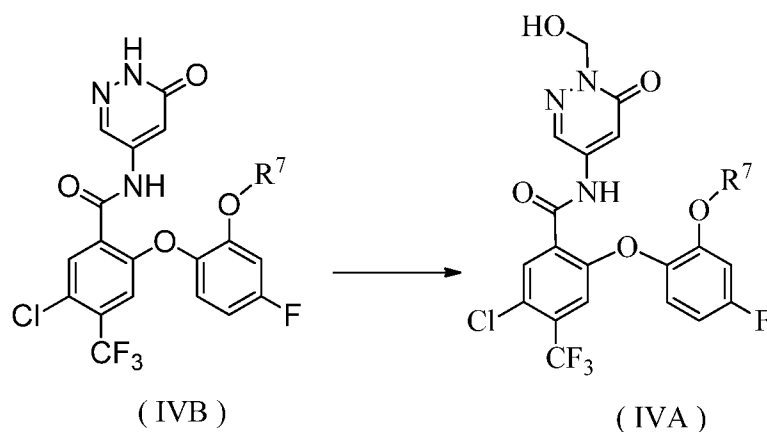
R^w 为 $-C(O)R^6$ 或 $-S(O)_2OH$ ；

5 X 为卤素或羟基；且

— 为单键或双键；

R^6 和 R^7 如通式(IV)中所定义。

在本公开一个优选的实施方案中，上述制备通式(IVA)所示的化合物，或其互
变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式
10 或其可药用的盐的方法进一步包括：



通式(IVB)与甲醛溶液反应得到通式(IVA)的步骤；

其中： R^7 如通式(IV)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物，其含有如上所述的通式(I)所示的化
合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其
15 混合物形式、或可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋
形剂。

本公开还涉及一种制备上述药物组合物的方法，其包括将如上所述的通式(I)
所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构

体、或其混合物形式、或其可药用的盐与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂相混合。

本公开还涉及一种如上所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，或
5 如上所述的药物组合物在制备抑制受试者电压门控钠通道的药物中的用途。所述的电压门控钠通道优选为 $\text{Na}_v1.8$ 。

本公开还涉及一种如上所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，
10 或如上所述的药物组合物在制备用于治疗/和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁或心律失常的药物中的用途。优选地，所述的疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛和特发性疼痛。

本公开还涉及一种抑制受试者电压门控钠通道的方法，该方法包括向需要其的患者施用本公开如上所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、
15 外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，或如上所述的药物组合物。所述的电压门控钠通道优选为 $\text{Na}_v1.8$ 。

本公开还涉及一种治疗和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁或心律失常的方法，该方法包括向需要其的患者施用本公开如上所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映
20 异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，或如上所述的药物组合物。优选地，所述的疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛和特发性疼痛。

本公开还涉及一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐，或如上所述
25 的药物组合物，用作药物。

本公开还涉及一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐，或如上所述
30 的药物组合物，其用于抑制受试者电压门控钠通道。所述的电压门控钠通道优选为 $\text{Na}_v1.8$ 。

本公开还涉及一种如上所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，
35 或如上所述的药物组合物，其用于治疗/和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁或心律失常。优选地，所述的疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛和特发性疼痛。

本公开中所述的神经性疼痛优选选自三叉神经痛、疱疹后神经痛、糖尿病性

神经痛、痛性HIV相关性感觉神经痛、灼伤综合症、截肢术后疼痛、脊髓损伤后疼痛、幻痛、痛性神经瘤、创伤性神经瘤、莫顿（Morton）神经瘤、神经挤压损伤、
5 脊管狭窄、腕管综合症、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱伤、臂丛撕脱伤、复杂性区域疼痛综合征、药物治疗引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、原发性小纤维神经病变、原发性感觉神经痛和三叉自主神经性头痛。

本公开中所述的肌肉骨骼痛优选选自骨关节炎疼痛、背痛、冷痛、灼烧疼痛和牙痛。

10 本公开中所述的肠痛优选选自发炎性肠病疼痛、克罗恩病疼痛或间质性膀胱炎疼痛。

本公开中所述的炎性疼痛优选选自类风湿性关节炎疼痛和外阴痛。

本公开中所述的特发性疼痛优选为纤维肌痛。

15 本公开治疗方法中所用化合物或组合物的剂量通常将随疾病的严重性、患者的体重和化合物的相对功效而改变。不过，作为一般性指导，合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

20 含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酞剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂，造粒剂和崩解剂和润滑剂。这些片剂
25 剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

30 水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂，分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油或矿物油中配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗
35 氧化剂保存这些组合物。

通过加入水可使适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分和用

于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂可说明上述的例子。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂或偏酯。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。

本公开的药物组合物可以是用于肌肉和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但不限于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

术语定义

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团，优选含有1至12个碳原子的烷基，更优选含有1至6个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙

基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其具有 2 个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子，更优选含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、1,1-亚乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-亚丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-亚丙基(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

术语“烯基”指分子中含有碳碳双键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

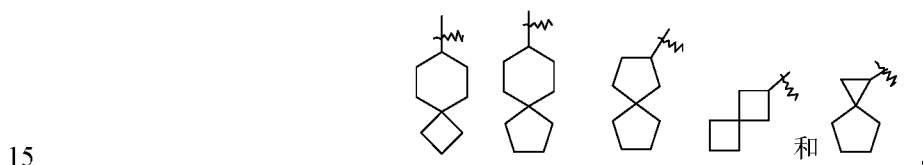
术语“亚烯基”指如上所述的烯基，其具有 2 个从母体烯基的两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基。亚烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基如上所定义。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基

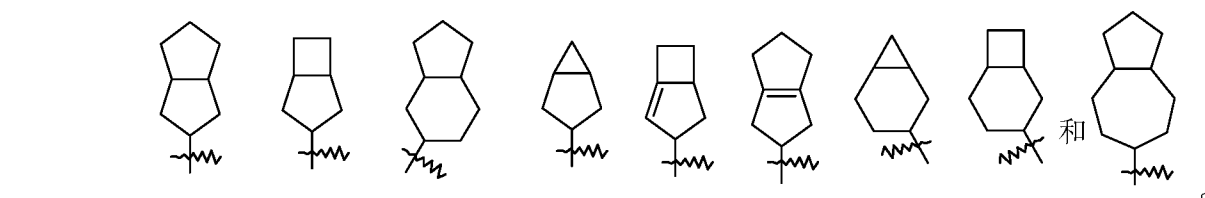
基、烷基硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子(例如 3、4、5 或 6 个碳原子)，最优选包含 5 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：

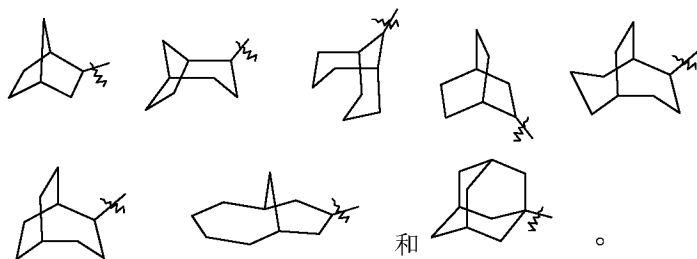


术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

25

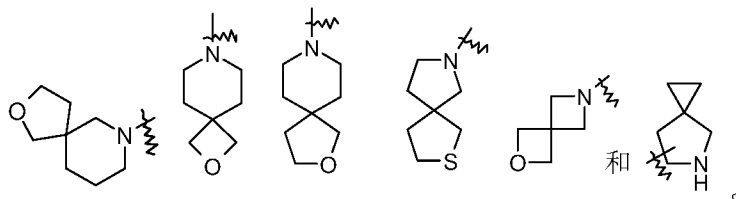


所述环烷基环包括如上所述的环烷基(包括单环、螺环、稠环和桥环)稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为环烷基,非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等;优选苯基并环戊基、四氢萘基。

- 5 环烷基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

- 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包含 3 至 20 个环原子,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子,但不包括 -O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子,其中 1~4 个是杂原子;最优选包含 3 至 8 个环原子,其中 1~3 个是杂原子;最优选包含 5 至 6 个环原子,其中 1~2 或 1~3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等,优选四氢吡喃基、哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

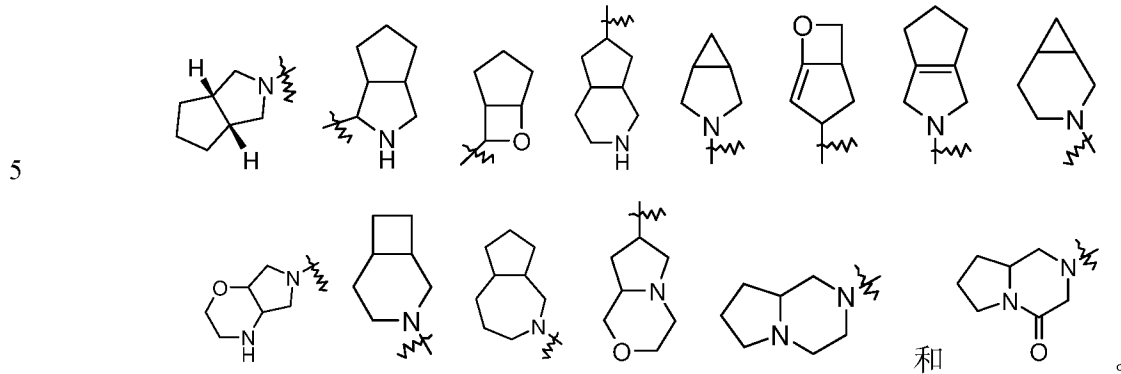
- 术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子,其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:



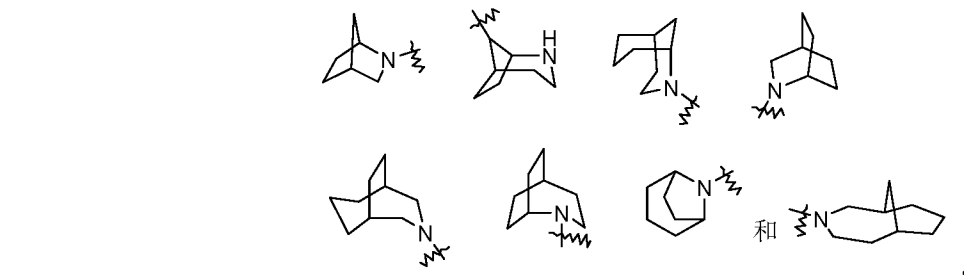
25

术语“稠杂环基”指 5 至 20 元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其

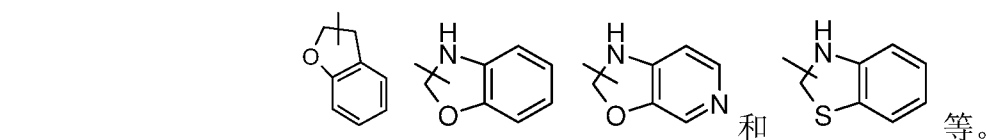
中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:



术语“桥杂环基”指 5 至 14 元, 任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环杂环基团, 其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基, 优选为双环、三环或四环, 更优选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括:



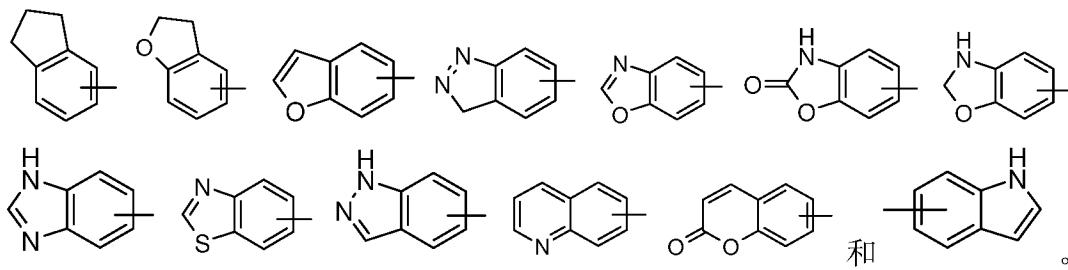
所述杂环基环包括如上所述的杂环基(包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂环基, 其非限制性实例包括:



杂环基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

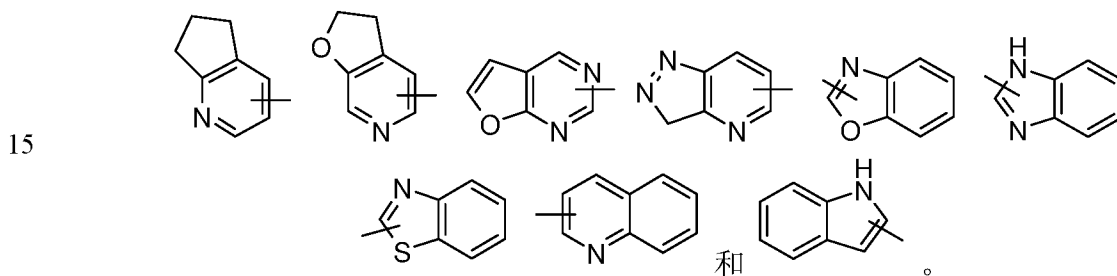
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团, 优选为 6 至 10 元, 例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连

接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：

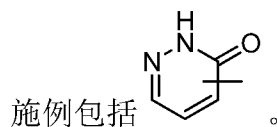


芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，含 1 至 3 个杂原子；更优选为 5 元或 6 元，含 1 至 2 个杂原子；优选例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基和哒嗪基等，优选为哒嗪基和吡啶基；更优选哒嗪基。所述杂芳基环包括如上所述的杂芳基环稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、氧代基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基，其非限制性实



术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定

术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

术语“氘代烷氧基”指烷氧基被一个或多个氘原子取代，其中烷氧基如上所

定义。

术语“环烷基氧基”指-O-环烷基，其中环烷基如上所定义。

术语“羟基”指-OH基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

5 术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“羧基”指-C(O)OH。

10 术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)，其中烷基、环烷基如上所定义。术语“羧酸盐”指-C(O)O⁻Q⁺，其中 Q⁺为药学上可接受的单价正离子(例如金属离子或铵根离子等)。

术语“酰卤”指含有-C(O)-卤素的基团的化合物。

15 术语“药学上可接受的单价阳离子”(Q⁺)包括(例如 N(R^y)₄，其中 R^y为 H 或 C₁-C₄ 烷基)、碱金属离子(例如钾、钠及锂离子)、二环己胺离子及 N-甲基 D-还原葡萄糖胺离子。

术语“药学上可接受的二价阳离子”(W²⁺)包括碱土金属离子，例如钙及镁离子，以及二价铝离子。还包括氨基酸阳离子，例如精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的单价或二价离子。药学上可接受的二价阳离子(W²⁺)可以被两个药学上可接受的单价阳离子(Q⁺)替换。

20 本公开的化合物还可包含其同位素衍生物。术语“同位素衍生物”指结构不同仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如，具有本公开的结构，除了用“氕”或“氘”代替氢，或者用 ¹⁸F-氟标记(¹⁸F 同位素)代替氟，或者用 ¹¹C-，¹³C-，或者 ¹⁴C-富集的碳(¹¹C-，¹³C-，或者 ¹⁴C-碳标记；¹¹C-，¹³C-，或者 ¹⁴C-同位素)代替碳原子的化合物处于本公开的范围内。这样的化合物可用作例如生物学测定
25 中的分析工具或探针，或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂，或者作为药效学、药动学或受体研究的示踪剂。

本公开还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代
30 硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基
35 团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3

个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

5 “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

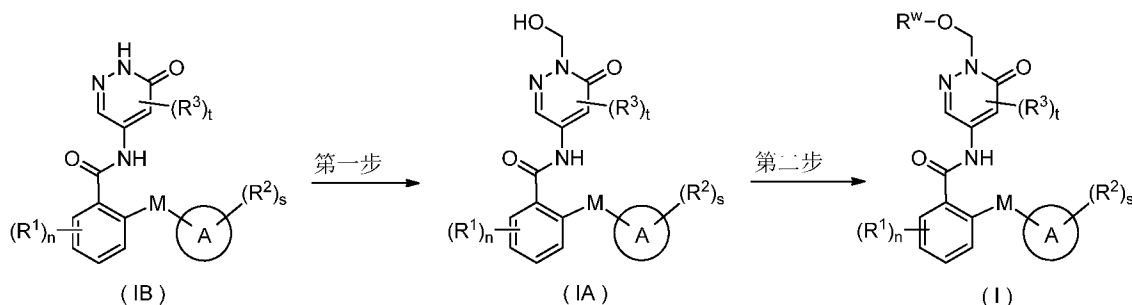
“可药用盐”是指本公开化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和
10 和有效性，且具有应有的生物活性。

本公开化合物的合成方法

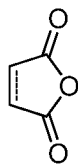
为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

方案一

本公开通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法，包括以下步
15 骤：



第一步，通式(IB)化合物与甲醛溶液，在适当的溶剂中(优选为甲醇)加热回流
20 反应得到通式(IA) 化合物；



第二步，通式(IA)化合物与 R^w-X 或三氧化硫吡啶，任选在碱性条件下反应得到通式(I)的化合物。

其中：

R^w 为 $-C(O)R^6$ 或 $-S(O)_2OH$ ；

25 X 为卤素或羟基；

— 为单键或双键；且

环 A、M、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、n、s 和 t 如通式(I)中所定义。

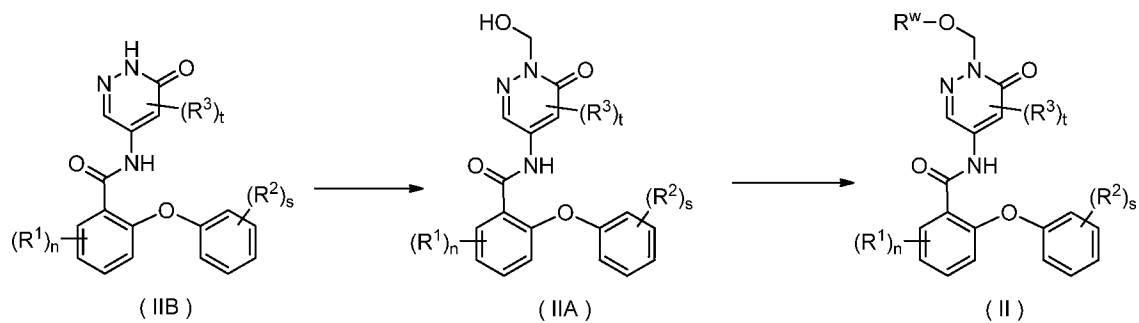
提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于吡啶、六氢吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异

丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠和叔丁醇钾，所述的无机碱类包括但不限于氯化钠、磷酸钾、碳酸钠、醋酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂；优选为 4-二甲氨基吡啶或 N,N-二异丙基乙胺。

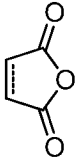
上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：乙酸、三氟乙酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案二

本公开通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法，包括以下步骤：



第一步，通式(IIB)化合物与甲醛溶液，在适当的溶剂中(优选为甲醇)加热回流反应得到通式(IIA)化合物；

第二步，通式(IIA)化合物与 R^w-X、 或三氧化硫吡啶，任选在碱性条件下反应得到通式(II)的化合物。

其中：

R^w 为 -C(O)R⁶ 或 -S(O)₂OH；

X 为卤素或羟基；

— 为单键或双键；且

R¹、R²、R³、R⁶、n、s 和 t 如通式(II)中所定义。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于吡啶、六氢吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠和叔丁醇钾，所述的无机碱类包括但不限于氯化钠、磷酸钾、碳酸钠、醋酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂；优选为 4-二甲氨基吡啶或 N,N-二异丙基乙胺。

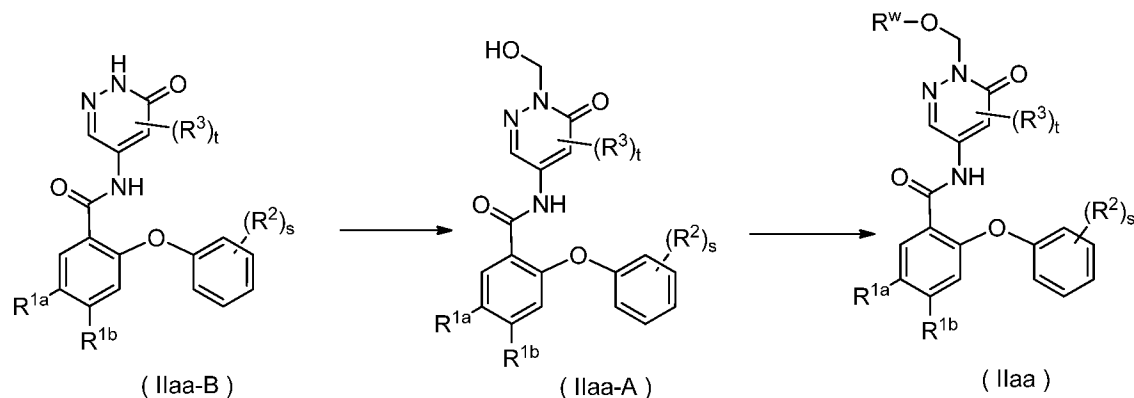
上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：乙酸、三氟乙酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚

砒、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺及其混合物。

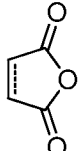
方案三

本公开通式(IIaa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法，包括以下

5 步骤：



第一步，通式(IIaa-B)化合物与甲醛溶液，在适当的溶剂中(优选为甲醇)加热回流反应得到通式(IIaa-A)化合物；

第二步，通式(IIaa-A)化合物与 R^w-X 、 或三氧化硫吡啶，任选在碱性条件下反应得到通式(IIaa)的化合物。

其中：

R^w 为 $-C(O)R^6$ 或 $-S(O)_2OH$ ；

X 为卤素或羟基；

— 为单键或双键；且

15 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、s 和 t 如通式(IIaa)中所定义。

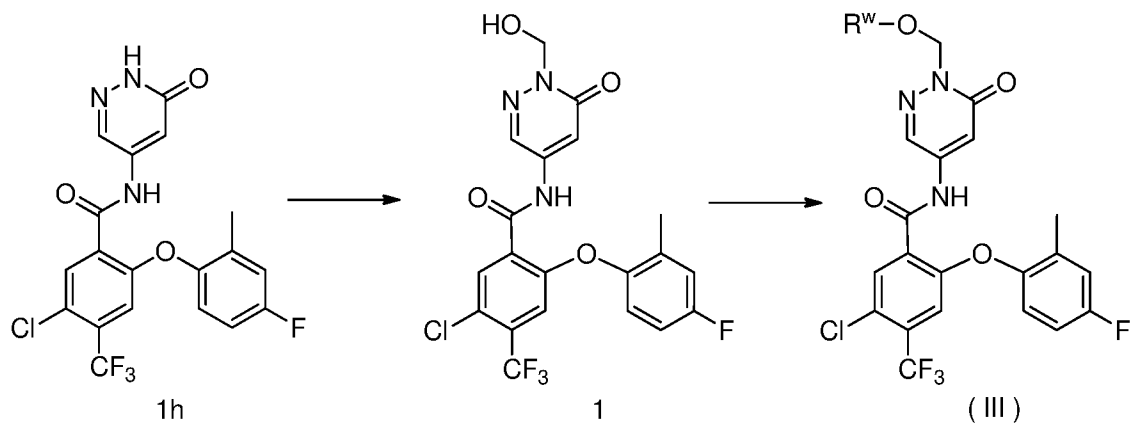
提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于吡啶、六氢吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠和叔丁醇钾，所述的无机碱类包括但不限于氯化钠、磷酸钾、碳酸钠、醋酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂；

20 优选为 4-二甲氨基吡啶或 *N,N*-二异丙基乙胺。

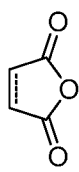
上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：乙酸、三氟乙酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砒、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺及其混合物。

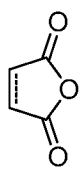
方案四

25 本公开通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法，包括以下步骤：



第一步, 化合物 1h 与甲醛溶液, 在适当的溶剂中(优选为甲醇)加热回流反应得到化合物 1;



第二步, 化合物 1 与 R^w-X 、 或三氧化硫吡啶, 任选在碱性条件下反应得到通式(III)的化合物。

其中:

R^w 为 $-C(O)R^6$ 或 $-S(O)_2OH$;

X 为卤素或羟基;

— 为单键或双键; 且

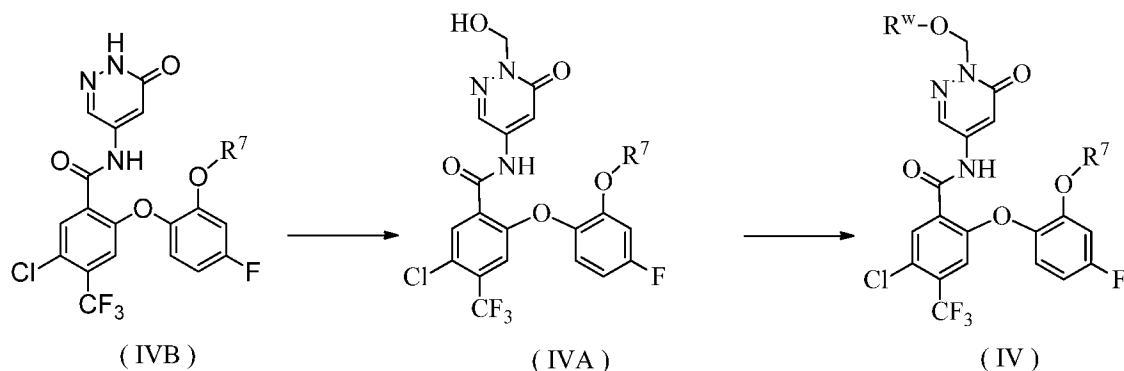
R^6 如通式(III)中所定义。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于吡啶、六氢吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠和叔丁醇钾, 所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、醋酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂; 优选为 4-二甲氨基吡啶或 N,N-二异丙基乙胺。

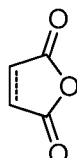
上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 乙酸、三氟乙酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

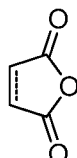
方案五

本公开通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法, 包括以下步骤:



第一步, 通式(IVB)与甲醛溶液, 在适当的溶剂中(优选为甲醇)加热回流反应得到通式(IVA);



第二步, 通式(IVA)与 R^w-X 、 或三氧化硫吡啶, 任选在碱性条件下反应得到通式(IV)的化合物。

其中:

R^w 为 $-C(O)R^6$ 或 $-S(O)_2OH$;

X 为卤素或羟基;

— 为单键或双键; 且

R^6 和 R^7 如通式(IV)中所定义。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于吡啶、六氢吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠和叔丁醇钾, 所述的无机碱类包括但不限于氯化钠、磷酸钾、碳酸钠、醋酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂; 优选为 4-二甲氨基吡啶或 N,N-二异丙基乙胺。

上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 乙酸、三氟乙酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开, 但这些实施例并非限制着本公开的范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪

(生产商: Agilent, MS 型号: 6110/6120 Quadrupole MS)、waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商: waters, MS 型号: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)、THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生产商: THERMO, MS 型号: THERMO Q Exactive)。

- 5 高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高压液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

- 10 手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

- 15 硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

- 20 实施例 1 中无特殊说明, 反应能够均在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

- 25 氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例 1 中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例 1 中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20℃~30℃。

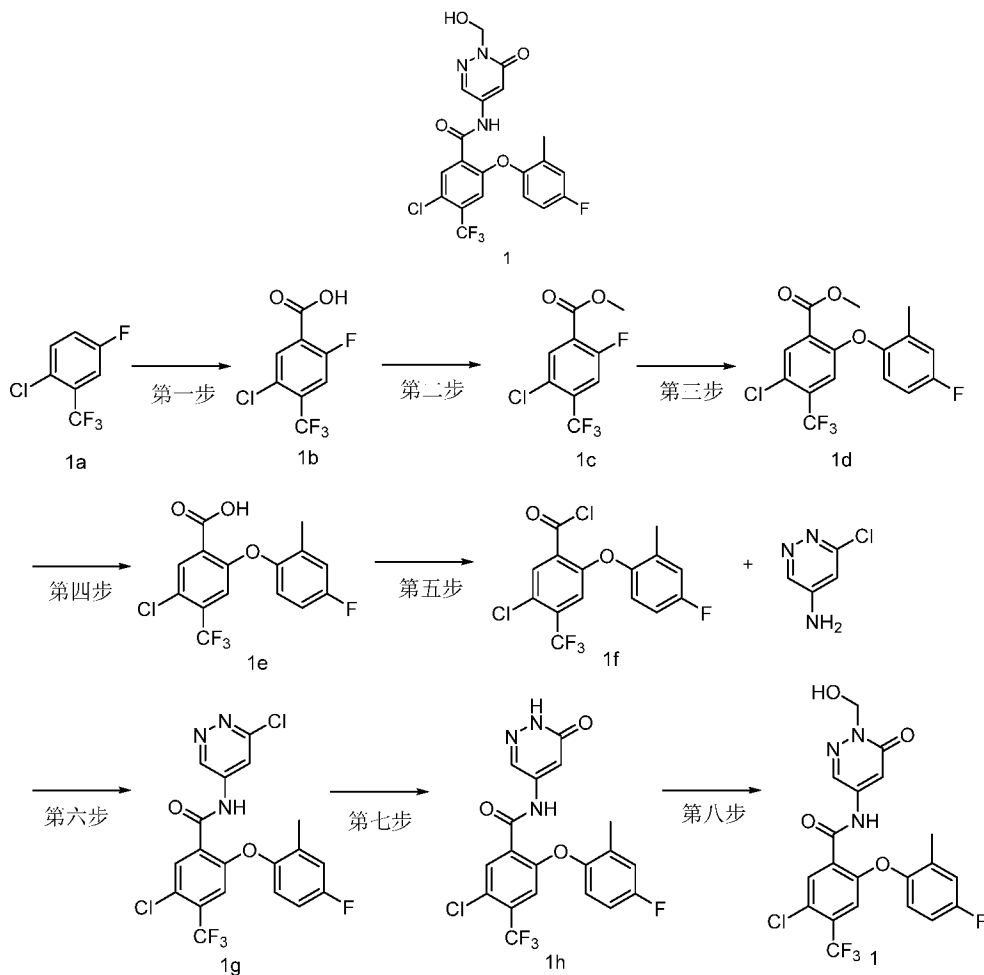
- 30 实施例 1 中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷/甲醇体系, B: 正己烷/乙酸乙酯体系, C: 石油醚/乙酸乙酯体系, D: 丙酮, E: 二氯甲烷/丙酮体系, F: 乙酸乙酯/二氯甲烷体系, G: 乙酸乙酯/二氯甲烷/正己烷, H: 乙酸乙酯/二氯甲烷/丙酮, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

35

实施例 1

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-*N*-(1-(羟甲基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **1**

苯甲酰胺 **1**



5

第一步

5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸 **1b**

在氩气氛下，将 2,2,6,6-四甲基哌啶(19.2 g, 135.93 mmol, 韶远科技(上海)有限公司)加入到四氢呋喃(200 mL)中。降温至 0℃，滴加正丁基锂(1.6 M, 85.1 mL)，控制温度低于 3℃，约 45 分钟加完。0℃反应 1 小时。降温至 -78℃，滴加化合物 1-氯-4-氟-2-(三氟甲基)苯 **1a** (18 g, 90.66 mmol, 上海泰坦科技股份有限公司)，反应 3 小时。加入过量干冰，自然升温至 0℃，加入 150 mL 冰水。分层，水相用浓盐酸调节 pH 为 5~6，用乙酸乙酯(50 mL)萃取，有机相减压浓缩。粗品用正己烷(50 mL)洗涤，再用硅胶柱色谱法以展开剂体系 A 纯化，得到标题化合物 **1b** (15 g)，产率：68%。

15 MS m/z (ESI): 241.1 [M-1]。

第二步

5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 **1c**

将化合物 **1b** (5 g, 20.61 mmol)加入到氯化亚砷(49.2 g, 413.55 mmol)，80℃反应 2 小时。反应液减压浓缩，将得到的油状物滴加入到甲醇(100 mL)中，室温反应 1

小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化，得到标题化合物 **1c** (2.78 g)，产率：52%。

第三步

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 **1d**

5 将化合物 **1c** (2.78 g, 10.83 mmol)，4-氟-2-甲基-苯酚(1.5 g, 11.89 mmol，上海毕得医药科技有限公司)和碳酸铯(6 g, 18.41 mmol)加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中，100℃反应 1 小时。降温抽滤，滤液浓缩，得到目标化合物 **1d** (3.92 g)，产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 363.1 [M+1]。

10

第四步

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸 **1e**

将粗品化合物 **1d** (3.92 g, 10.81 mmol)溶于甲醇(30 mL)，加入水(10 mL)和氢氧化钠(1.3 g, 32.5 mmol)，反应 16 小时。反应液浓缩，加入水 10 mL，用浓盐酸调节 pH 为 1。乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，有机相用无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压
15 浓缩，用硅胶柱色谱法以展开剂体系 A 纯化，得到标题化合物 **1e** (3.67 g)，产率：97%。

MS *m/z* (ESI): 346.8 [M-1]。

第五步

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氯 **1f**

20 将化合物 **1e** (3.67 g, 10.52 mmol)加入氯化亚砷(20 g, 168.1 mmol)，80℃反应 2 小时。反应液浓缩，得到粗品标题化合物 **1f** (3.86 g)，产品不经纯化直接用于下一步反应。

第六步

5-氯-*N*-(6-氯哒嗪-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **1g**

25 将 4-二甲氨基吡啶(130 mg, 1.05 mmol)和 6-氯哒嗪-4-胺(1.51 g, 11.57 mmol，南京药石科技股份有限公司)溶于吡啶(40 mL)，用分子筛干燥。加入粗品化合物 **1f** (3.86 g, 10.51 mmol)，氩气保护，反应 16 小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化，得到标题化合物 **1g** (1.3 g)，产率：39%。

MS *m/z* (ESI): 460.0 [M+1]。

30

第七步

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-*N*-(6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **1h**

将化合物 **1g** (1.3 g, 2.82 mmol)和乙酸钾(555 mg, 5.65 mmol)加入乙酸(20 mL)，130℃反应 3 小时。反应液浓缩，用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化，得到标题
35 化合物 **1h** (800 mg)，产率：64%。

MS *m/z* (ESI): 442.0 [M+1]。

第八步

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-*N*-(1-(羟甲基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **1**

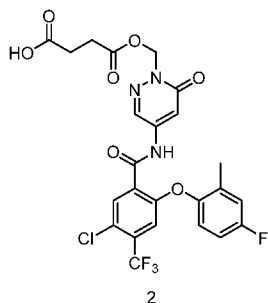
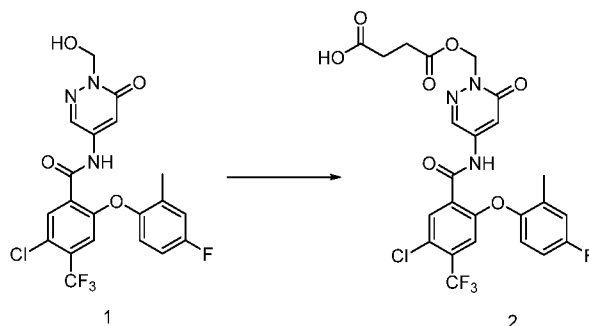
将化合物 **1h** (975 mg, 2.21 mmol) 加入到甲醇(12 mL), 加入甲醛溶液(12 g, 147.87 mmol, 37 wt%, 国药集团化学试剂有限公司), 氩气保护加热回流 16 小时。反应液减压浓缩, 抽滤得到滤饼, 用水洗涤, 干燥得到标题化合物 **1** (1.0 g), 产率: 96%。

MS *m/z* (ESI): 472.0 [*M*+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.04-7.10 (m, 3H), 6.66 (t, 1H), 5.23 (d, 2H), 2.13 (s, 3H)。

实施例 2

4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸 **2**



15

将化合物 **1** (990 mg, 2.10 mmol) 加入二氯甲烷(20 mL), 再加入丁二酸酐(300 mg, 3.00 mmol, 国药集团化学试剂有限公司), 4-二甲氨基吡啶(40 mg, 0.32 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(600 mg, 4.64 mmol), 30℃反应 5 小时。反应液减压浓缩, 用高效液相色谱制备(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 乙酸铵, 水, 乙腈)纯化, 得到标题化合物 **2**, 产率: 68%。

20

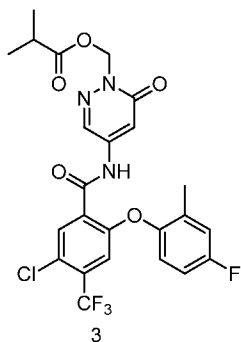
MS *m/z* (ESI): 572.0 [*M*+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.05-7.09 (m, 3H), 5.86 (s, 2H), 2.40-2.53 (m, 4H), 2.13 (s, 3H)。

25

实施例 3

(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)异丁酸甲酯 **3**



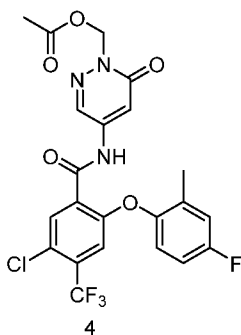
5 采用实施例 2 的合成路线, 将原料丁二酸酐替换为异丁酰氯(萨恩化学技术(上海)有限公司), 制得标题化合物 **3** (60 mg), 产率: 52%。

MS m/z (ESI): 542.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.05-7.09 (m, 3H), 5.87 (s, 2H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.03 (d, 6H)。

实施例 4

(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)乙酸甲酯 **4**



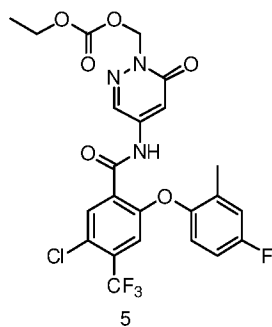
15 采用实施例 2 的合成路线, 将原料丁二酸酐替换为乙酰氯(国药集团化学试剂有限公司), 制得标题化合物 **4** (60 mg), 产率: 55%。

MS m/z (ESI): 514.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.05-7.09 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

实施例 5

(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲基乙基碳酸酯 **5**



采用实施例 2 的合成路线, 将原料丁二酸酐替换为氯代乙酸乙酯(国药集团化学试剂有限公司), 制得标题化合物 **5** (15 mg), 产率: 13%。

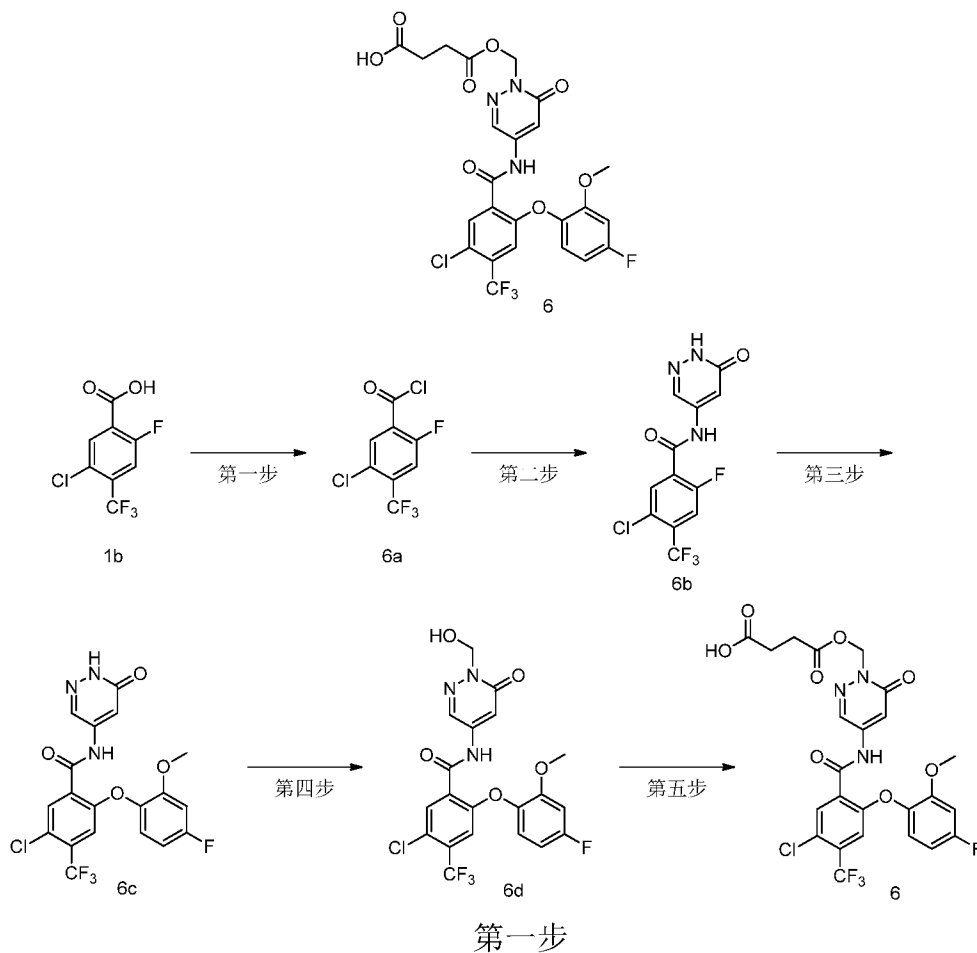
MS m/z (ESI): 544.1 [M+1]。

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.05-7.09 (m, 3H), 5.89 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.18 (t, 3H)。

实施例 6

4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸 **6**

10



5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰氯 **6a**

15 将化合物 **1b** (5.00 g, 20.6 mmol)加入 15 mL 氯化亚砷, 80℃反应 2 小时。反应

液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **6a** (5.38 g), 产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

第二步

5-氯-2-氟-*N*-(6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **6b**

5 将 5-氨基哒嗪-3-酮(3.06 g, 24.8 mmol, 采用专利申请“WO2016004417 中说明书第 100 页的实施例 386”公开的方法制备而得) 溶于 40 mL *N*-甲基吡咯烷酮中, 冷却至 0℃, 缓慢分批加入氢化钠(2.06 g, 51.5 mmol, 60%纯度), 0℃搅拌 30 分钟。将化合物 **6a** (5.38 g, 20.6 mmol)溶于 3 mL *N*-甲基吡咯烷酮, 缓慢滴加入上述反应液中, 室温搅拌过夜。含有标题化合物 **6b** 的反应液不经纯化直接用于下一步。

10

第三步

5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **6c**

向含有化合物 **6b** 的反应液中直接加入 4-氟-2-甲氧基苯酚(2.34 g, 16.5 mmol, 梯希爱(上海)化成工业发展有限公司)和碳酸铯 (6.71 g, 20.6 mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司)。60℃反应过夜, 反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯(250 mL), 用水洗涤(100 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **6c** (3.0 g), 产率: 32%。

MS m/z (ESI): 458.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.87 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 3.71 (s, 3H)。

第四步

5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(1-(羟甲基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **6d**

25 将化合物 **6c** (3.00g, 6.55 mmol)加入到 30 mL 甲醇, 加入甲醛溶液 (30 mL, 37 wt%, 国药集团化学试剂有限公司), 氩气保护加热回流 16 小时。反应液减压浓缩, 抽滤得到滤饼, 干燥得到标题化合物 **6d** (2.90 g), 产率: 91%。

MS m/z (ESI): 488.2 [M+1]。

第五步

4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸 **6**

35 将化合物 **6d** (2.90 g, 5.94 mmol)加入 50 mL 二氯甲烷, 再加入丁二酸酐 (893 mg, 8.92 mmol, 国药集团化学试剂有限公司), 4-二甲氨基吡啶(110 mg, 0.89 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(1.54 g, 11.92 mmol), 30℃反应过夜。反应液减压浓缩, 用高效液相色谱制备(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 乙酸铵, 水, 乙腈)纯化, 得到标题化合物 **6** (2.8 g), 产率: 80%。

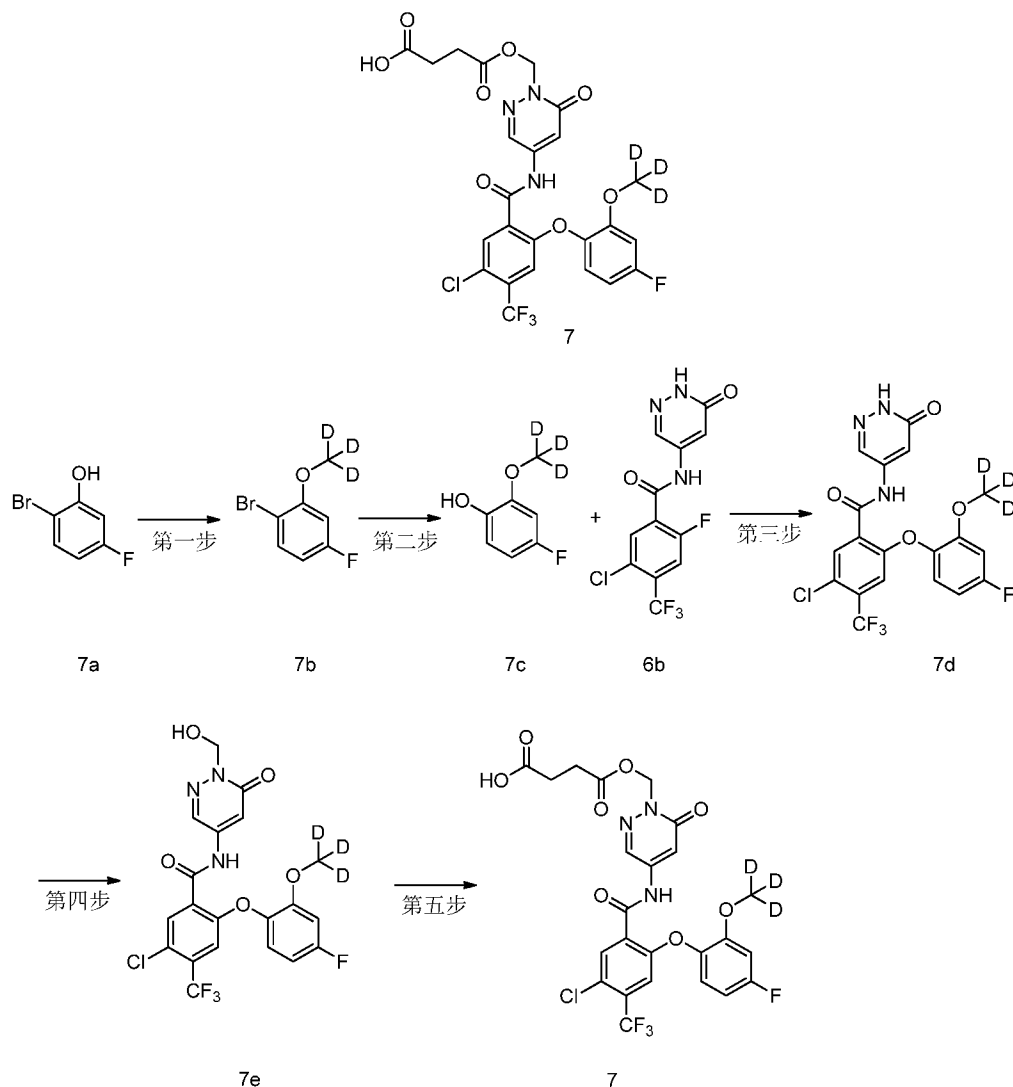
MS m/z (ESI): 588.1 $[M+1]$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84-7.79 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.52-2.41 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)。

5

实施例 7

4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸 **7**



10

第一步

1-溴-4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯 **7b**

将 2-溴-5-氟苯酚 **7a** (1 g, 5.2 mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司), 氘代碘甲烷 (911 mg, 6.3 mmol, 萨恩化学技术(上海)有限公司), 碳酸钾(1.45 g, 10.5 mmol), 加入 N,N -二甲基甲酰胺(10 mL), 搅拌反应 6 小时。反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯(20 mL), 用水洗涤(20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **7b** (840 mg),

15

产率：71%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49-7.45 (m, 1H), 6.66-6.57 (m, 2H)。

第二步

4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯酚 **7c**

5 将化合物 **7b** (840 mg, 4 mmol)和硼酸三异丙酯 (987 mg, 5.25 mmol, 上海泰坦科技股份有限公司) 加入到四氢呋喃/甲苯混合溶液中(150 mL/30 mL)。将反应瓶内空气置换为氩气, 降温至-78℃, 缓慢滴加正丁基锂(1.6 M, 3.8 mL, 6.1 mmol), 20分钟滴加完毕。自然升至室温, 搅拌过夜。冰浴降温至 0℃, 加入甲醇(50 mL), 滴加双氧水(30 wt%, 10 mL)和 10%氢氧化钠溶液(40 mL), 室温搅拌 1 小时。反应液中缓慢滴加饱和硫代硫酸钠溶液(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(200 mL×3)。有机相用饱和碳酸氢钠溶液(150 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **7c** (570 mg), 产率: 97%。

MS m/z (ESI): 144.0 [M-1]。

15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.89 (s, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.59-6.54 (m, 1H)。

第三步

5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-*N*-(6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **7d**

20 将化合物 **6b** (1 g, 2.98 mmol), 化合物 **7c** (433 mg, 2.98 mmol)和碳酸铯 (1.02 g, 3.13 mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司)加入 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL), 80℃反应 3 小时。反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯(20 mL), 用水洗涤(10 mL×3)。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **7d** (280 mg), 产率: 20%。

25 MS m/z (ESI):461.0 [M-1]。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.87 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H)。

第四步

5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-*N*-(1-(羟甲基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **7e**

30

将化合物 **7d** (6.1 g, 13.2 mmol)加入到 60 mL 甲醇, 加入甲醛溶液 (60 mL, 37 wt%, 国药集团化学试剂有限公司), 氩气保护加热回流 16 小时。反应液减压浓缩, 抽滤得到滤饼, 干燥得到标题化合物 **7e** (5.6 g), 产率: 86%。

MS m/z (ESI): 491.2 [M+1]。

35

第五步

4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪

-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸 **7**

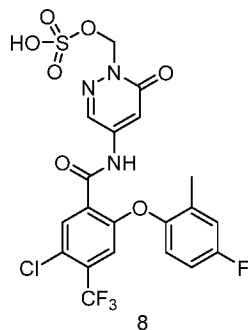
将化合物 **7e** (3.43 g, 7 mmol) 加入 80 mL 二氯甲烷, 再加入丁二酸酐(1.05 g, 10.5 mmol, 国药集团化学试剂有限公司), 4-二甲氨基吡啶(1.09 g, 8.8 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(1.81 g, 14 mmol), 30℃ 反应过夜。反应液减压浓缩, 用高效液相色谱制备(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 乙酸铵, 水, 乙腈)纯化, 得到标题化合物 **7** (2.7 g), 产率: 65%。

MS *m/z* (ESI): 589.0 [M-1], 591.0 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.67-2.46 (m, 4H)。

实施例 8

(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6*H*)-基)甲基氢硫酸酯 **8**



15

采用实施例 2 的合成路线, 将原料丁二酸酐替换为三氧化硫吡啶(韶远化学科技(上海)有限公司), 制得标题化合物 **8** (30 mg)。

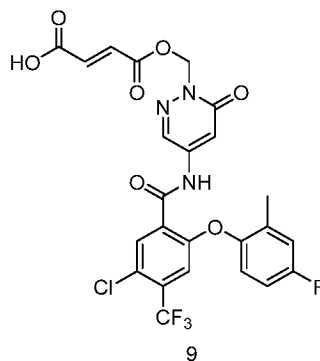
MS *m/z* (ESI): 550.0 [M-1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98-7.97 (m, 2H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 5.88 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)。

20

实施例 9

(*E*)-4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁-2-烯酸 **9**



25

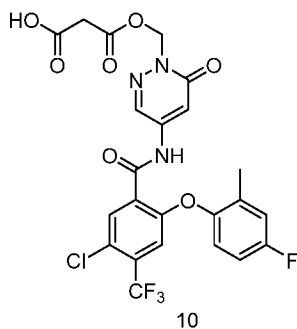
采用实施例 2 的合成路线, 将原料丁二酸酐替换为反丁烯二酸(韶远化学科技(上海)有限公司), 制得标题化合物 **9** (10 mg)。

MS m/z (ESI): 570.1 $[M+1]$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.00-7.13(m, 3H), 6.60-6.75 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 2.13 (s, 3H)。

实施例 10

3-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-3-氧代丙酸 **10**



10

采用实施例 2 的合成路线, 将原料丁二酸酐替换为丙二酸(韶远化学科技(上海)有限公司), 制得标题化合物 **10** (13 mg)。

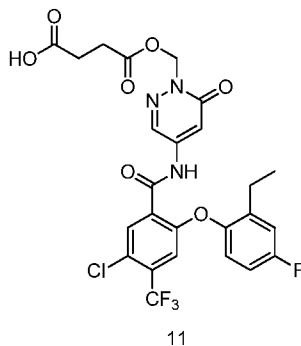
MS m/z (ESI): 558.0 $[M+1]$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00-7.13(m, 3H), 5.91 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.13 (s, 3H)。

15

实施例 11

4-((4-(5-氯-2-(2-乙基-4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸 **11**



20

采用实施例 6 的合成路线, 将第三步原料 4-氟-2-甲氧基苯酚替换为 2-乙基-4-氟苯酚(上海毕得医药科技有限公司), 制得标题化合物 **11** (2.3 g)。

MS m/z (ESI): 584.0 $[M-1]$ 。

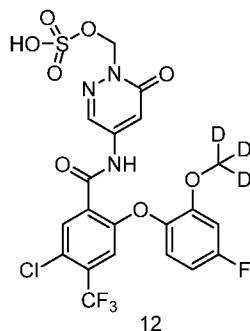
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.23 (br, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98-7.98 (dd, 1H), 7.32-7.32 (d, 1H), 7.25-7.23 (d, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.90 (s,

25

2H), 2.58-2.53 (m, 4H), 2.49-2.46 (m, 2H), 1.10-1.06 (t, 3H)。

实施例 12

(4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6H)-基)甲基氢硫酸酯 **12**



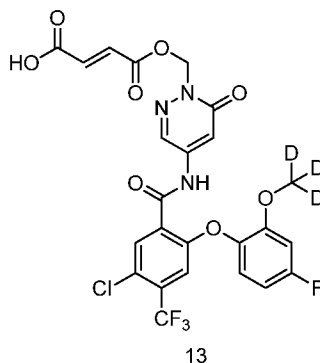
采用实施例 7 的合成路线，将第五步原料丁二酸酐替换为三氧化硫吡啶(韶远化学科技(上海)有限公司)，制得标题化合物 **12** (85 mg)。

MS m/z (ESI): 568.9 [M-1]。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 5.48 (s, 2H)。

实施例 13

(*E*)-4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- d_3)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁-2-烯酸 **13**



采用实施例 7 的合成路线，将第五步原料丁二酸酐替换为反丁烯二酸(韶远化学科技(上海)有限公司)，制得标题化合物 **13** (11 mg)。

MS m/z (ESI): 587.0 [M-1]。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71-6.66 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.02 (s, 2H)。

理化性质

以下结合测试例进一步描述解释本公开，但这些测试例并非意味着限制本公

开的范围。

测试例 1、本公开化合物在 pH 7.4 的 PBS 溶液中的室温溶解度

1. 实验材料

试剂：二甲亚砜（分析纯）、乙醇（分析纯）、乙腈（色谱纯）、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （分析纯）、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ （分析纯）、乙酸铵（分析纯）、氢氧化钠、氯化钠（分析纯）。

仪器：液相色谱仪。

2、实验步骤

2.1 pH 7.4 PBS 溶液的配制：称取 0.57 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、5.55 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 6.48 g NaCl，加入超纯水，用 1 M NaOH 或 1 M HCl 调节 pH 至 7.4 ± 0.05 ，加水定容至 1L。放置 4°C 冰箱保存（保存期限为 6 个月）。

2.2 化合物 PBS 7.4 溶液的配制：称取适量待测化合物用 DMSO 或 DMSO：乙腈：乙醇 = 1:1:1 溶解，配制 10 mM 待测化合物储备液。精密量取 10 μL 待测化合物储备液与 990 μL pH7.4 PBS 溶液于 2 mL 样品瓶中，混匀，最终溶液 DMSO 浓度为 1 % (v/v)。该溶液平行配制两份，在平板床上室温振摇 24 小时，在 5000 rpm 离心 20 min，上清液转移至液相色谱仪分析。

2.3 参比溶液的配制：精密量取 10 μL 待测样品储备液（浓度 10 mM，溶解在 DMSO 中）与 990 μL 有机混合溶剂（通常为 DMSO：乙腈：乙醇 = 1:1:1）于 2 mL 样品瓶中，混匀，得到澄清的 100 μM 样品溶液。用 0.45 μm 的有机相微孔滤膜过滤，续滤液进液相色谱仪分析。

3. 数据处理

溶解度 (μM) = 样品的峰面积/参比的峰面积*参比浓度(μM)*样品溶液稀释倍数
取两次测量值得平均值作为最终溶解度。

表 1 本公开化合物在 pH 7.4 的 PBS 溶液中的溶解度

实施例编号	PBS pH7.4 (μM)
1h	0.5
2	57.4
6c	0.44
6	44.92
7d	1.26
7	34.46
8	707.02
9	63.45
10	146.93
12	96.19
13	63.59

结论：室温下，化合物1h、6c和7d在pH 7.4的PBS溶液中的溶解度差，而本公开的前药化合物在pH 7.4的PBS溶液中的溶解度得到了极大提高。

生物学评价

5 测试例 2、本公开化合物的大鼠药代动力学测试

1、摘要

以SD大鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了SD大鼠口服给予实施例2化合物、实施例6化合物和实施例7化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在SD大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

10 2、试验方案

2.1 试验药品

实施例2化合物、实施例6化合物和实施例7化合物。

2.2 试验动物

SD大鼠40只，雌雄各半，平均分成10组，购自上海杰思捷实验动物有限公司，
15 动物生产许可证号：SCXK(沪)2013-0006。

2.3 药物配制

称取适量实施例2样品，加入5%DMSO+5%吐温80+90%生理盐水，按顺序依次加入得到无色澄清透明溶液。

称取适量实施例2样品，加入0.5%羧甲基纤维素钠(含0.5%吐温80)，得到白色
20 均匀混悬液。

称取适量实施例6样品，加入到200mM（5%PVPK30+5%TPGS）Na₂HPO₄溶液（pH=9），得到均匀混悬液。

称取适量实施例7样品，加入到200mM（5%PVPK30+5%TPGS）Na₂HPO₄溶液（pH=9），得到均匀混悬液。

25 2.4 给药

SD大鼠禁食过夜后灌胃给药，实施例2化合物给药剂量为2 mg/kg，给药体积为10 mL/kg，给药浓度为0.2 mg/mL(配方：5%DMSO+5%tween80+90%生理盐水)；实施例2化合物给药剂量为10、30、100 mg/kg，给药体积为10 mL/kg，给药浓度为1、3、10 mg/mL(配方：0.5%羧甲基纤维素钠(含0.5%吐温80))。实施例6化合物给药剂
30 量为100、300、900 mg/kg，给药体积为10 mL/kg，给药浓度为10、30、90 mg/mL。实施例7化合物给药剂量为10、30、100mg/kg，给药体积为10 mL/kg，给药浓度为1、3、10 mg/mL。

3、操作

禁食一夜后灌胃给药，于给药前及给药后0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0 h
35 由眼眶采血0.2 ml，置于肝素化试管中，3500 rpm离心10 分钟分离血浆，于-20℃保存。给药后2小时进食。

测定不同浓度的药物 SD 大鼠给药后血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的 SD 大鼠血浆 25 μL ，加入内标喜树碱溶液 50 μL (100 ng/mL)，乙腈 200 μL ，涡旋混合 5 分钟，离心 10 分钟 (3700 转/分钟)，给药实施例 2 化合物(给药剂量 2 mg/kg 组)的血浆样品取上清液 3.0 μL ，给药实施例 2 化合物(给药剂量 10、30、100 mg/kg 组)的血浆样品取上清液 2.0 μL ，给药实施例 6 化合物的血浆样品取上清液 0.2 μL ，给药实施例 7 化合物的血浆样品取上清液 1 μL 进行 LC/MS/MS 分析。

4、SD大鼠药代动力学参数结果

灌胃给药后，使用LC/MS/MS分析血浆样品以测定化合物2和化合物1h的浓度，化合物6和化合物6c的浓度，以及化合物7和化合物7d的浓度，在大鼠体内未检测到实施例2化合物、实施例6化合物和实施例7化合物，以下数据为其代谢物化合物1h、6c和7d的药代数据。

表2 本公开化合物的大鼠药代动力学参数

测试化合物	剂量	分析化合物	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间
			C _{max} (ng /mL)	AUC (ng /mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)
实施例 2	2 mpk	化合物 1h	374±69.9	5680±2170	19.0±14.8	28.4±21.5
实施例 2	10 mpk	化合物 1h	568±184	9336±5628	——	——
实施例 2	30 mpk	化合物 1h	1196±372	19878±9629	——	——
实施例 2	100 mpk	化合物 1h	2148±794	41378±17825	——	——
实施例 6	100 mpk	化合物 6c	6128±2067	67383±36193	4.46±1.57	7.84±2.11
实施例 6	300 mpk	化合物 6c	9573±3392	113517±20151	19.5±21.6	28.6±29.9
实施例 6	900 mpk	化合物 6c	7737±1657	117947±28070	76.4±91.9	110±131
实施例 7	10 mpk	化合物 7d	945±291.0	11027±3704	6.66±2.36	10.5±2.78
实施例 7	30 mpk	化合物 7d	2623±602.1	34937±8573	10±5.73	15±7.56
实施例 7	100 mpk	化合物 7d	5178±555	92124±12300	18.9±7.6	28.0±10.3

结论：上述研究结果证实，在大鼠中，实施例2在体内转化为化合物1h；实施例6在体内转化为化合物6c；实施例7在体内转化为化合物7d。并且，本公开化合物的药代吸收良好，具有明显的药代动力学优势。

测试例 3、本公开化合物对 Nav1.8 抑制活性的测定

实验的目的是为了研究化合物在离体实验中对 Nav1.8 离子通道的影响，Nav1.8 离子通道稳定地表达在 HEK293 细胞上。在 Nav1.8 电流稳定后，比较化合物应用

前后 $\text{Na}_V1.8$ 电流的大小, 可以得到化合物对 $\text{Na}_V1.8$ 离子通道的影响。

1、实验材料及仪器

1) 膜片钳放大器: patch clamp PC-505B(WARNER instruments)/MultiClamp 700A (Axon instrument)。

5 2) 数模转换器: Digidata 1440A (Axon CNS) / Digidata 1550A (Axon instruments)。

3) 微操控仪: MP-225 (SUTTER instrument)。

4) 倒置显微镜: TL4 (Olympus)。

5) 玻璃微电极拉制仪: PC-10 (NARISHIGE)。

10 6) 微电极玻璃毛细管: B12024F (武汉微探科学仪器有限公司)。

7) 二甲基亚砷 (DMSO) D2650 (Sigma-Aldrich)。

8) TTX AF3014 (Affix Scientific)。

2、实验步骤

2.1 化合物配制

15 配制细胞内外液的化合物除用于酸碱滴定的 NaOH 和 KOH 外, 均从 Sigma (St. Louis, MO) 公司购买。细胞外液(mM)为: NaCl, 137; KCl, 4; CaCl_2 , 1.8; MgCl_2 , 1; HEPES, 10; 葡萄糖 10; pH 7.4 (NaOH 滴定)。细胞内液(mM)为天冬氨酸, 140; MgCl_2 , 2; EGTA 11; HEPES, 10; pH 7.2 (CsOH 滴定)。所有测试化合物和对照化合物溶液均含 $1\mu\text{M}$ TTX。

20 测试化合物的保存浓度为 9mM, 溶于二甲基亚砷 (DMSO)。测试当天再溶于细胞外液, 配制成要求浓度。

2.2 手动膜片钳测试过程

1) 化合物配制成指定浓度的溶液后, 按浓度从低到高顺序将药液依次加入各个管道, 并对各个管道进行标记。

25 2) 将细胞转移到灌流槽中, 电极内施加正压, 将电极尖端接触到细胞, 抽气装置三通阀调成三通状态, 然后对电极施加负压, 使得电极与细胞形成高阻封接。继续施加负压, 使得细胞膜破裂, 形成电流通路。

3) 待细胞破膜电流稳定后, 依次进行不同的浓度的灌注。若电流稳定至少一分钟即可换下一个浓度进行灌注。每个浓度灌注时间不超过五分钟。

30 4) 清洗灌流槽。按药液浓度从高到低进行冲洗, 每个浓度药液冲洗 20s。最后用细胞外液冲洗 1min。

2.3 测试电压方程 (resting) 及结果

将细胞钳制在 -80 mV , 然后用持续 10 毫秒方波去极化到 10 mV , 以得到 $\text{Na}_V1.8$ 电流。这一程序每 5 秒重复一次。检测方波引发的最大电流, 待其稳定后, 灌流测试化合物, 当反应稳定后, 计算阻断的强度。

35

3、数据分析

资料将存于计算机系统做分析。资料采集和分析将用 pCLAMP 10 (Molecular Devices, Union City, CA), 管理人员将审查分析结果。电流稳定指的是电流随时间变化在有限的范围内。 电流稳定后的大小用来计算化合物在此溶度的作用。

5 本公开化合物对 Nav1.8 的抑制活性通过以上的试验进行测定, 测得的 IC₅₀ 值见表 3。

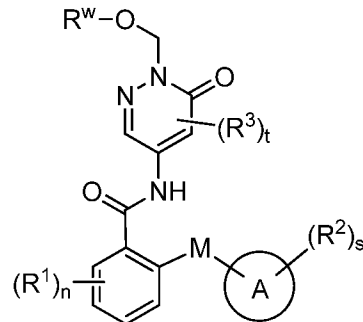
表 3 本公开所述的前药化合物及其代谢物对 Nav1.8 通道活性抑制的 IC₅₀

实施例 编号	IC ₅₀ (nM)
1h	1.3
2	37.6
6c	1.3
6	3.9
7d	0.54
7	14.5

结论: 本公开所述的前药化合物及其代谢物对Nav1.8通道活性具有明显的抑制效果。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,



(I)

其中:

M 选自 O 原子、 CR^4R^5 和 S 原子;

环 A 为芳基或杂芳基;

R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、
10 氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^2 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、
15 氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^3 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、
20 氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^4 和 R^5 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、烷氧基、
25 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^W 选自氢原子、烷基、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O^-Q^+$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-Q^+$ 、
30 $-PO(O^-)_2Q^+$ 和 $-PO(O^-)_2W^{2+}$; Q^+ 为药学上可接受的单价阳离子; W^{2+} 为药学上可接受的二价阳离子;

R^6 选自烷基、烷氧基、烯基、羧基和羧酸盐,其中所述烷基、烷氧基和烯基各自任选被选自羟基、氨基、羧基和羧酸盐中的一个或多个取代基所取代;

n 为 0、1、2、3 或 4;

s 为 0、1、2、3 或 4; 且

t 为 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,其中
5 中环 A 为苯基或吡啶基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,其中 R^w 选自氢原子、-C(O)-烷基、-C(O)-烷氧基、-C(O)-亚烷基-COOH、-C(O)-
10 亚烯基-COOH、-C(O)-COOH、-S(O)₂OH 和 -C(O)-亚烷基-NH₂, 其中所述烷基、烷氧基、亚烷基和亚烯基各自任选被一个或多个羟基所取代; 优选地, R^w 选自氢原子、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烷氧基、-C(O)-C₁₋₆ 亚烷基-COOH、-C(O)-C₂₋₆ 亚烯基-COOH、-C(O)-COOH、-S(O)₂OH 和 -C(O)-C₁₋₆ 亚烷基-NH₂, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 亚烷基和 C₂₋₆ 亚烯基各自任选被一个或多个羟基所取代。

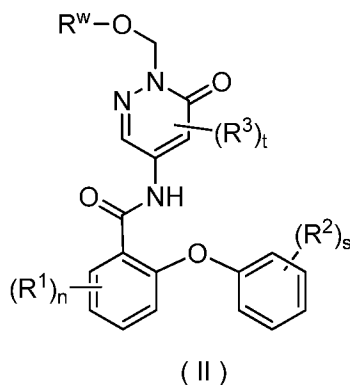
15

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,其中 R^w 选自氢原子、-C(O)CH₃、-C(O)CH(OH)CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、
-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)CH₂COOH、-C(O)CH₂CH₂COOH、-C(O)CH(OH)CH₂COOH、
20 -C(O)CH₂CH(OH)COOH、-C(O)CH(OH)CH(OH)COOH、-C(O)-CH=CH-COOH、-C(O)-COOH、-S(O)₂OH 和 -C(O)CH₂NH₂, 优选选自 -C(O)CH₂COOH、-C(O)CH₂CH₂COOH、-C(O)CH(OH)CH₂COOH、-C(O)CH₂CH(OH)COOH、-C(O)CH(OH)CH(OH)COOH、-C(O)-CH=CH-COOH 和 -C(O)-COOH。

25

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,其中 M 为 O。

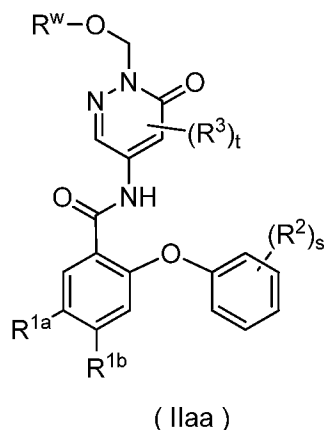
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,其为通式(II)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,
30



其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^w 、 n 、 s 和 t 如权利要求 1 中所定义。

- 5 7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,其为通式(IIaa)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,



10 其中：

R^{1a} 为卤素；优选地， R^{1a} 为 Cl；

R^{1b} 为卤代烷基；优选地， R^{1b} 为 CF_3 ；且

R^2 、 R^3 、 R^w 、 s 和 t 如权利要求 1 中所定义。

- 15 8. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐,其中 R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基和卤代烷基；优选地， R^1 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基。

20

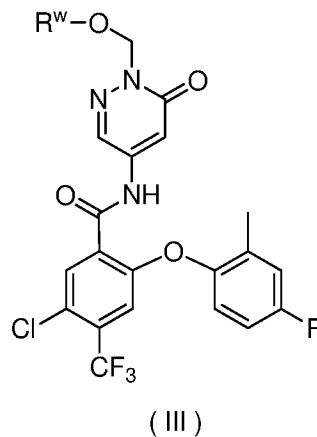
9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其

可药用的盐，其中 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基和环烷基氧基；优选地， R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基氧基。

5

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 R^3 为氢原子。

10 11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

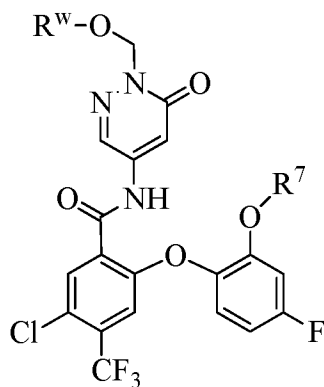


15 其中：

R^w 如权利要求 1 中所定义。

12. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其为通式(IV)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

20



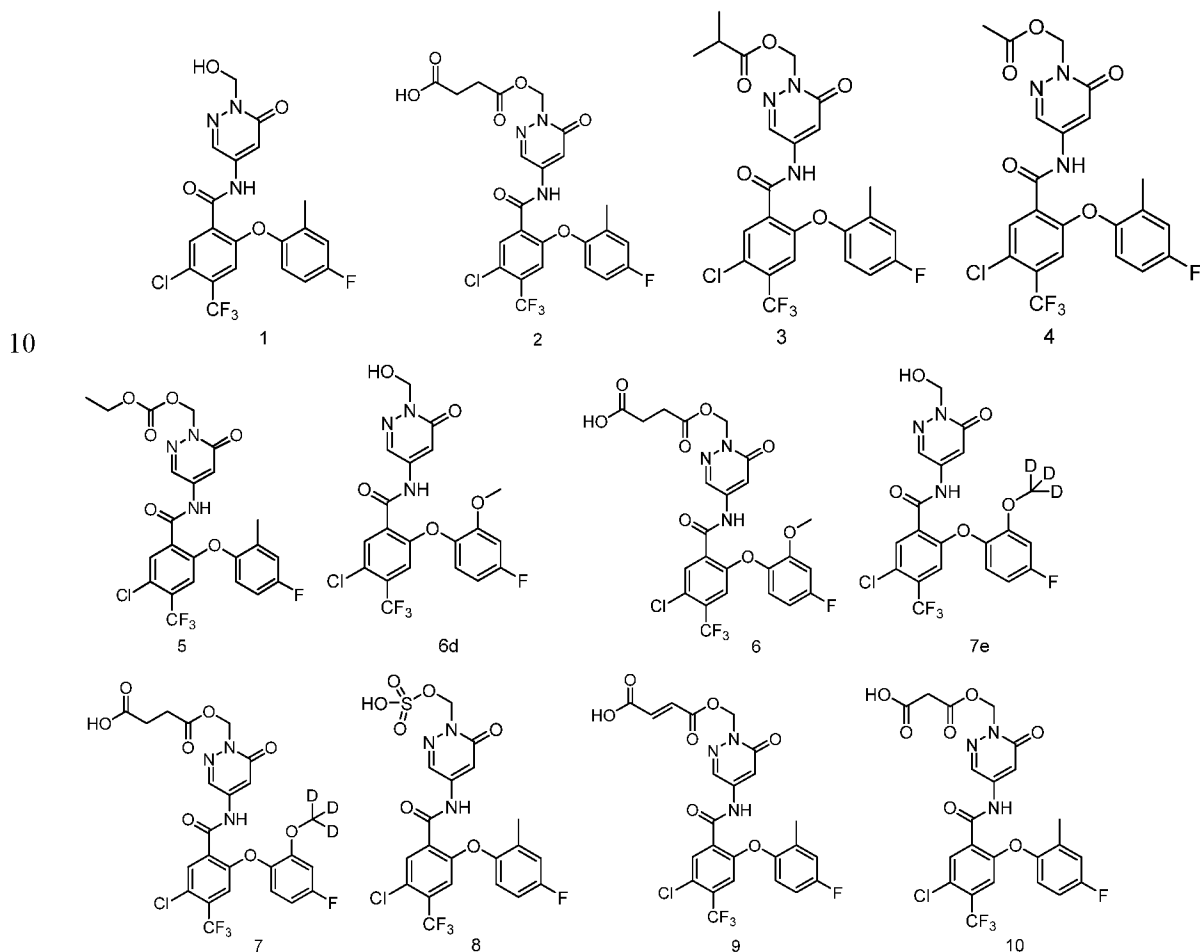
(IV)

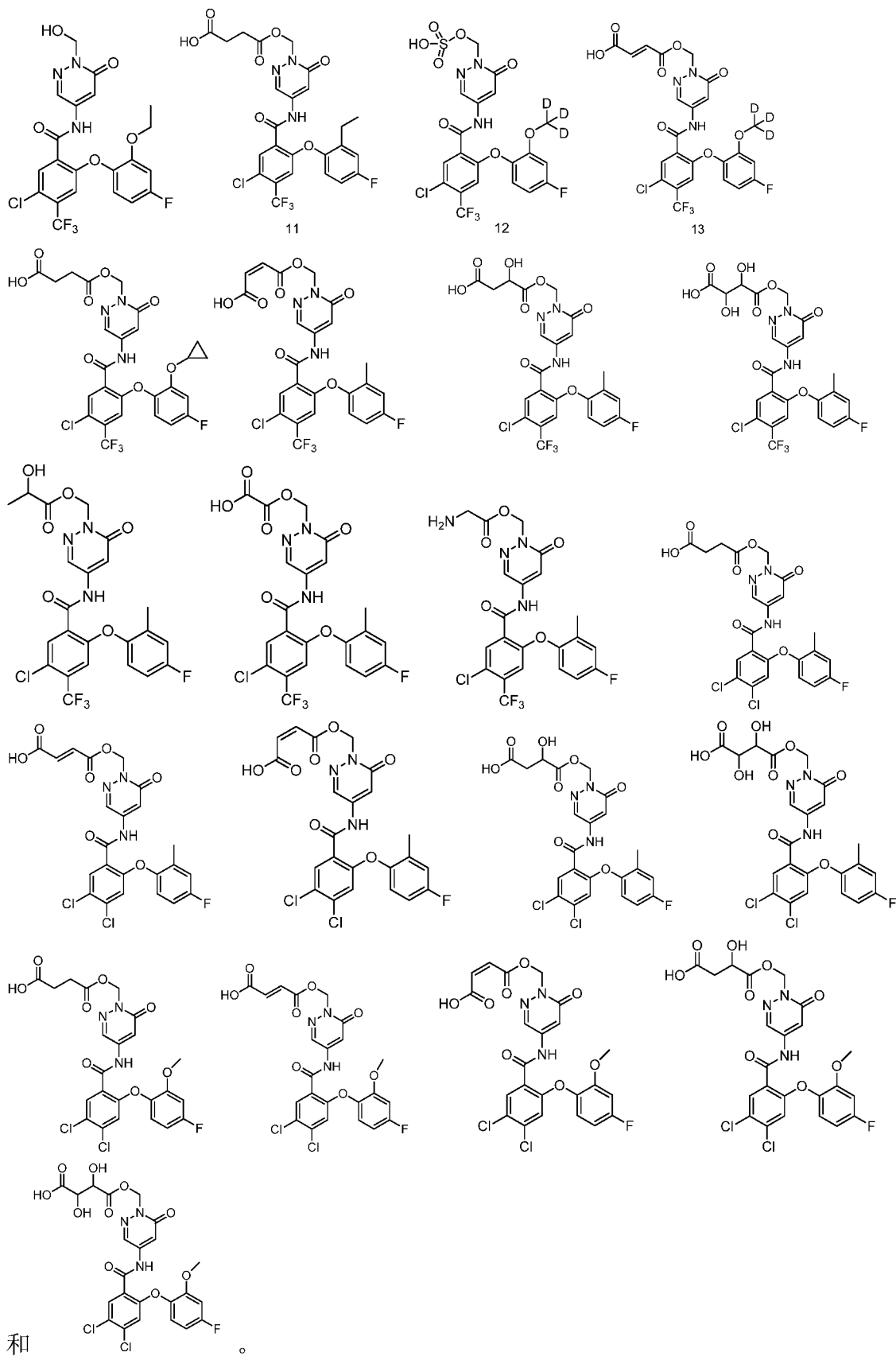
其中:

R^7 选自烷基、氘代烷基和环烷基; 优选地, R^7 选自 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基; 且

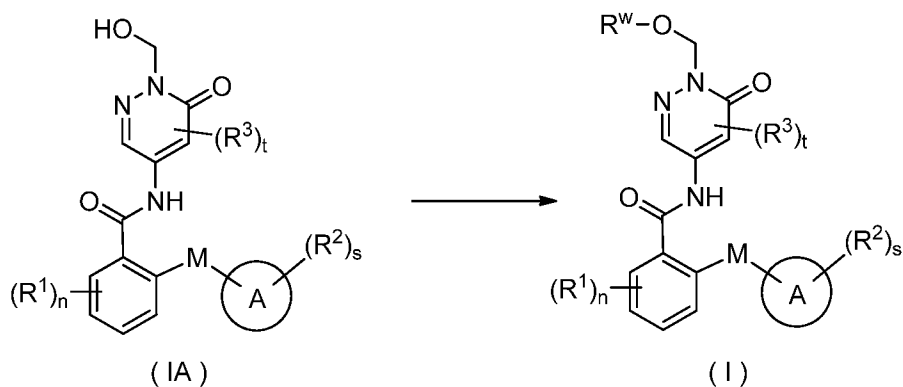
5 R^w 如权利要求 1 中所定义。

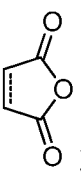
13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐, 其中所述化合物选自:





14. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐的方法,该方法包括:



5 通式(IA)化合物与 R^w-X 、 或三氧化硫吡啶反应得到通式(I)化合物的步骤;

其中:

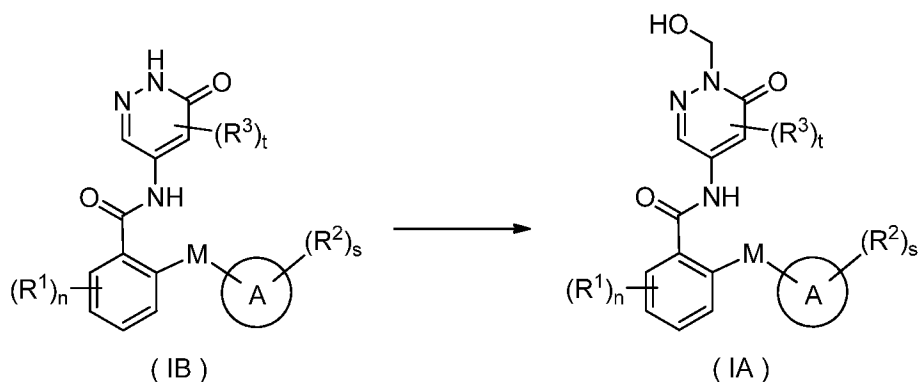
R^w 为 $-C(O)R^6$ 或 $-S(O)_2OH$;

X 为卤素或羟基;

10 $\equiv$ 为单键或双键; 且

环 A、M、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、n、s 和 t 如权利要求 1 中所定义。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,该方法进一步包括:



15 通式(IB)化合物与甲醛溶液反应得到通式(IA)化合物的步骤;

其中:

环 A、M、 R^1 、 R^2 、 R^3 、n、s 和 t 如权利要求 1 中所定义。

16. 一种药物组合物,其含有根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异

构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

5 17. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，或根据权利要求 16 所述的药物组合物在制备抑制受试者电压门控钠通道的药物中的用途，优选地，所述电压门控钠通道为 Nav1.8。

10 18. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，或根据权利要求 16 所述的药物组合物在制备治疗和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁或心律失常的药物中的用途，优选地，所述疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛和特发性疼痛。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/075790

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 237/14(2006.01)i; A61K 31/50(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

DWPI, CNABS(CN), CNTXT, WOTXT, USTXT, EPTXT, CNKI(CN), ISI-WEB OF SCIENCE, REGISTRY, CAPLUS: pyridazinone, 哒嗪酮, 疼痛, 止痛, pain, Analgesic, 电压门控钠, NaV, voltage-gated sodium, STN结构式检索, STN structured search, etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014209094 A1 (UNIVERSITE MOHAMMED V SOUISSI) 31 December 2014 (2014-12-31) see entire document, especially the abstract, and claim	1-18
A	CN 101238109 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 06 August 2008 (2008-08-06) see entire document, especially claims 1-60	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 May 2020

Date of mailing of the international search report

21 May 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/075790

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2014209094	A1	31 December 2014	MA	20150035	A1	27 February 2015
				MA	36055	B1	31 December 2015
CN	101238109	A	06 August 2008	US	7989481	B2	02 August 2011
				AU	2006254809	A1	14 December 2006
				NO	20080141	A	09 January 2008
				US	2009326023	A1	31 December 2009
				ZA	200800191	A	29 April 2009
				NO	20080141	B	09 January 2008
				KR	20080019693	A	04 March 2008
				ZA	200800191	B	29 April 2009
				AU	2006254809	B2	15 March 2012
				US	7605174	B2	20 October 2009
				CN	101238109	B	14 December 2011
				NZ	564374	A	26 November 2010
				JP	2012126745	A	05 July 2012
				JP	2008543785	A	04 December 2008
				WO	2006133459	A1	14 December 2006
				MX	2007015726	A	04 March 2008
				EP	1888547	A1	20 February 2008
				CA	2611731	A1	14 December 2006
				RU	2007148504	A	27 June 2009
				HK	1119433	A1	05 October 2012
				IL	187997	D0	20 March 2008
				US	2007117801	A1	24 May 2007
				NO	20080141	L	09 January 2008

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/075790

A. 主题的分类

C07D 237/14(2006.01)i; A61K 31/50(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI, CNABS(CN), CNTXT, WOTXT, USTXT, EPTXT, CNKI(CN), ISI-WEB OF SCIENCE, REGISTRY, CAPLUS: pyridazinone, 哒嗪酮, 疼痛, 止痛, pain, Analgesic, 电压门控钠, NaV, voltage-gated sodium, STN结构式检索等

C. 相关文件

类 型*

引用文件, 必要时, 指明相关段落

相关的权利要求

A

WO 2014209094 A1 (UNIV MOHAMMED V SOUSSI) 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31)
见全文, 尤其是摘要, 权利要求

1-18

A

CN 101238109 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2008年 8月 6日 (2008 - 08 - 06)
见全文, 尤其是权利要求1-60

1-18

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 5月 8日

国际检索报告邮寄日期

2020年 5月 21日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

肖瑛

电话号码 86-(010)-62089320

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/075790

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)	
WO	2014209094	A1	2014年 12月 31日	MA	20150035	A1	2015年 2月 27日
				MA	36055	B1	2015年 12月 31日
CN	101238109	A	2008年 8月 6日	US	7989481	B2	2011年 8月 2日
				AU	2006254809	A1	2006年 12月 14日
				NO	20080141	A	2008年 1月 9日
				US	2009326023	A1	2009年 12月 31日
				ZA	200800191	A	2009年 4月 29日
				NO	20080141	B	2008年 1月 9日
				KR	20080019693	A	2008年 3月 4日
				ZA	200800191	B	2009年 4月 29日
				AU	2006254809	B2	2012年 3月 15日
				US	7605174	B2	2009年 10月 20日
				CN	101238109	B	2011年 12月 14日
				NZ	564374	A	2010年 11月 26日
				JP	2012126745	A	2012年 7月 5日
				JP	2008543785	A	2008年 12月 4日
				WO	2006133459	A1	2006年 12月 14日
				MX	2007015726	A	2008年 3月 4日
				EP	1888547	A1	2008年 2月 20日
				CA	2611731	A1	2006年 12月 14日
				RU	2007148504	A	2009年 6月 27日
				HK	1119433	A1	2012年 10月 5日
				IL	187997	D0	2008年 3月 20日
				US	2007117801	A1	2007年 5月 24日
				NO	20080141	L	2008年 1月 9日