



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101977903 A

(43) 申请公布日 2011.02.16

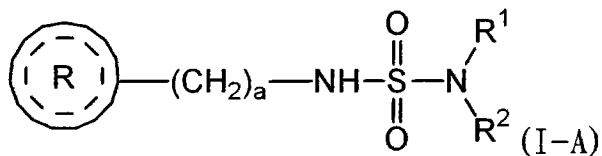
(21) 申请号 200980107110.5 *C07D 317/70* (2006.01)
(22) 申请日 2009.01.06 *C07D 319/20* (2006.01)
(30) 优先权数据 *C07D 319/22* (2006.01)
61/019454 2008.01.07 US *C07D 321/10* (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 *A61P 25/08* (2006.01)
2010.08.30
(86) PCT申请的申请数据
PCT/US2009/030206 2009.01.06
(87) PCT申请的公布数据
W02009/089210 EN 2009.07.16
(71) 申请人 詹森药业有限公司
地址 比利时比尔斯
(72) 发明人 A·F·阿布德尔-马吉德
S·J·梅尔曼 C·费拉罗
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 马崇德 林毅斌
(51) Int. Cl.
C07D 309/20 (2006.01)
C07D 317/58 (2006.01)

权利要求书 7 页 说明书 24 页

(54) 发明名称
硫酰胺衍生物的制备

(57) 摘要
本发明涉及硫酰胺衍生物的全新制备方法，
所述硫酰胺衍生物可用于癫痫和相关疾病的治疗。

1. 一种用于制备式 (I-A) 的化合物或其可药用的盐的方法；



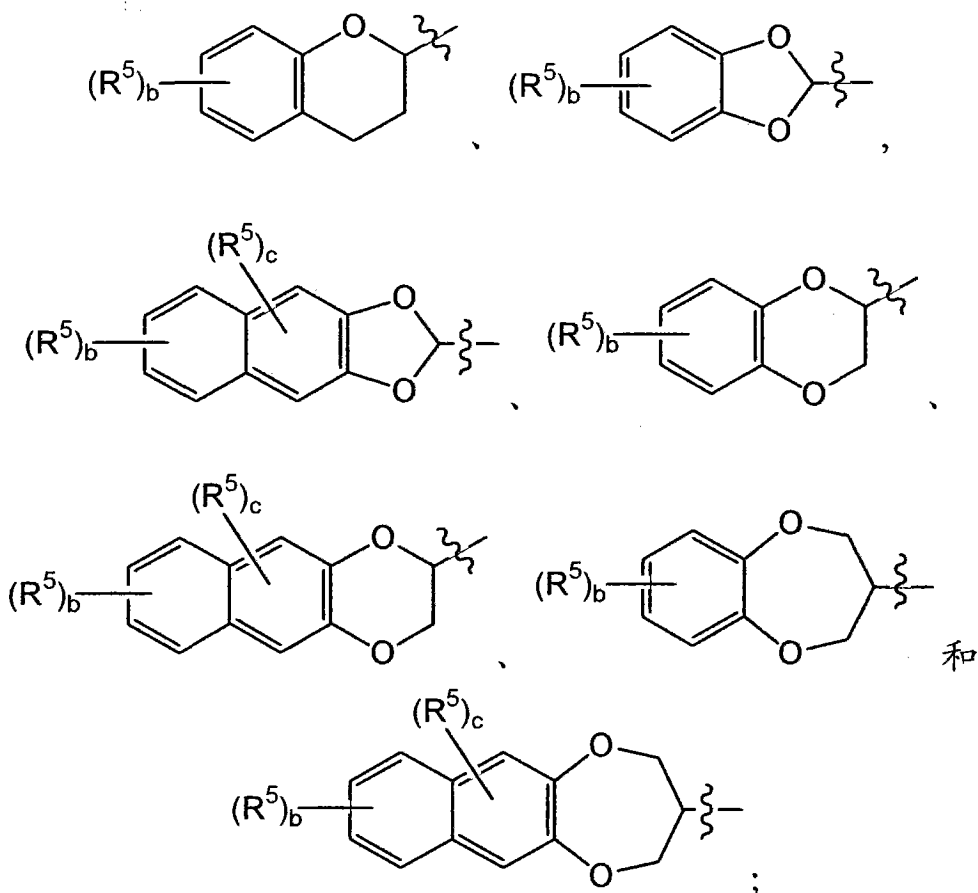
其中

R¹ 和 R² 各自独立地选自氢和低级烷基；

a 为 1 至 2 的整数；

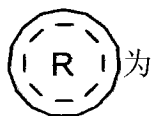


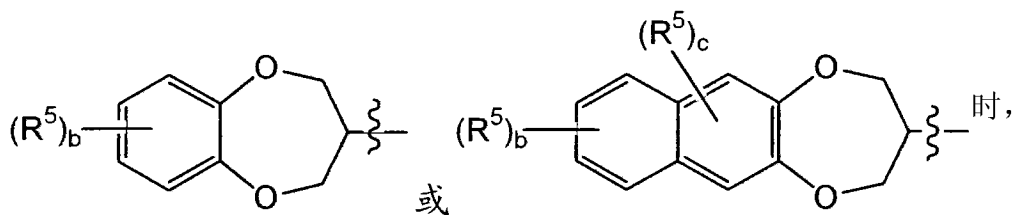
选自



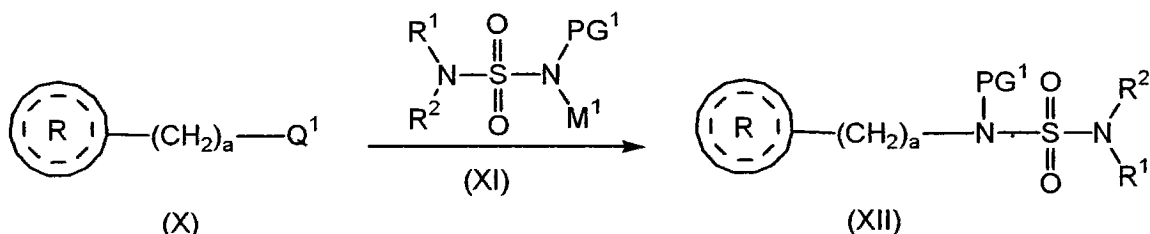
其中 b 为 0 至 4 的整数；并且其中 c 为 0 至 2 的整数；并且其中每个 R⁵ 均独立地选自卤素、低级烷基和硝基；

条件是, 当

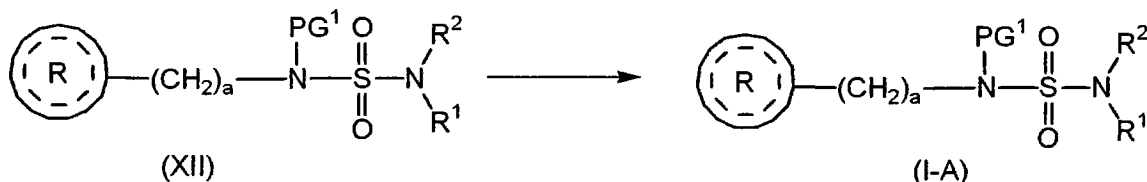




则 a 为 1；
 所述方法包括：

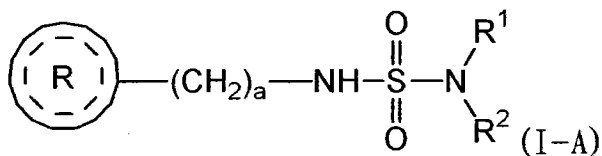


将式 (X) 的化合物（其中 Q^1 为三氟甲磺酸基）与式 (XI) 的化合物（其中 PG^1 为氮保护基团，并且其中 M^1 为氢）在碱存在的条件下在有机溶剂中反应，生成所述相应的式 (XII) 的化合物；



将所述式 (XII) 的化合物去保护，生成所述相应的式 (I-A) 的化合物。

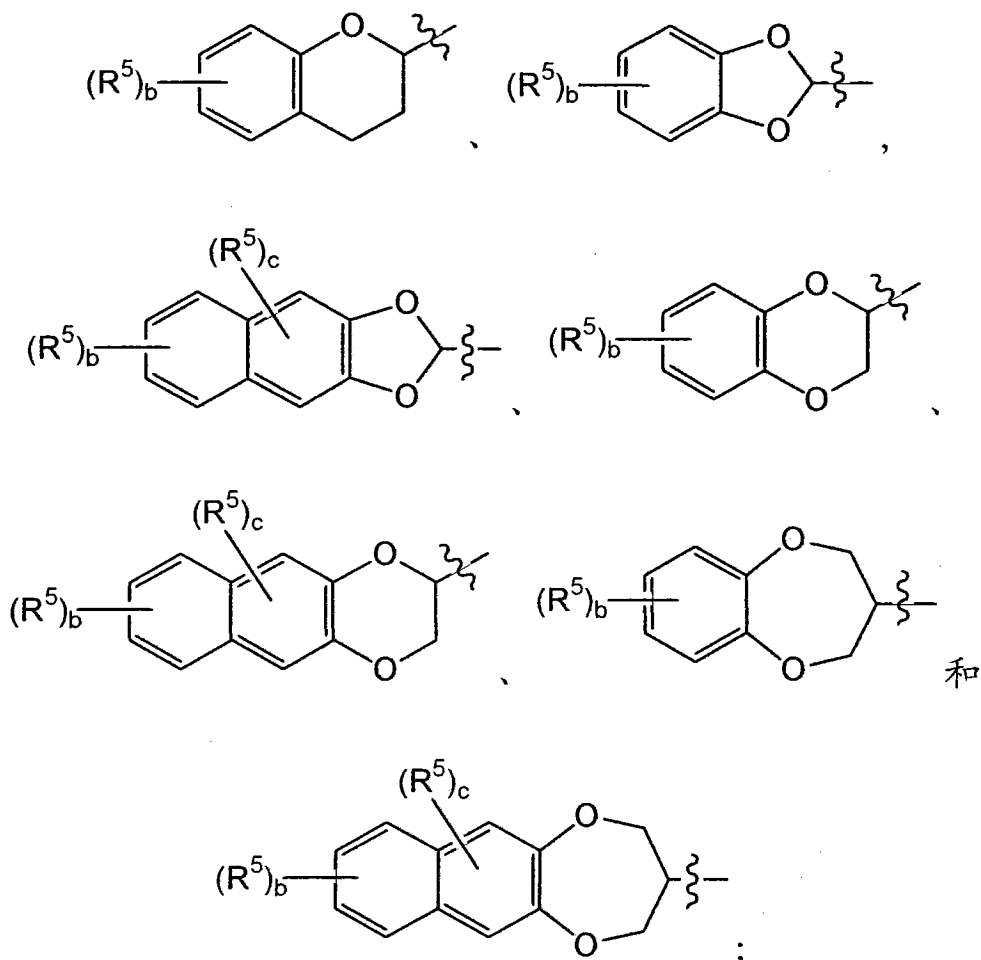
2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中 PG^1 为 Boc，并且其中 M^1 为氢。
3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述碱为无机碱。
4. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述碱为 K_2CO_3 并且存在量的范围为约 1.0 至约 5.0 摩尔当量。
5. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述有机溶剂为丙酮。
6. 一种用于制备式 (I-A) 的化合物或其可药用的盐的方法；



其中
 R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和低级烷基；
 a 为 1 至 2 的整数；

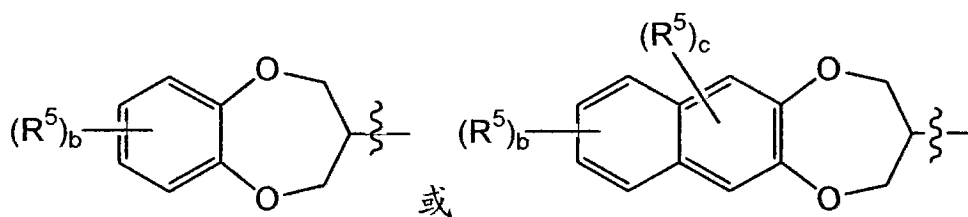
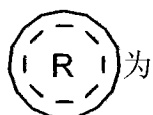


选自



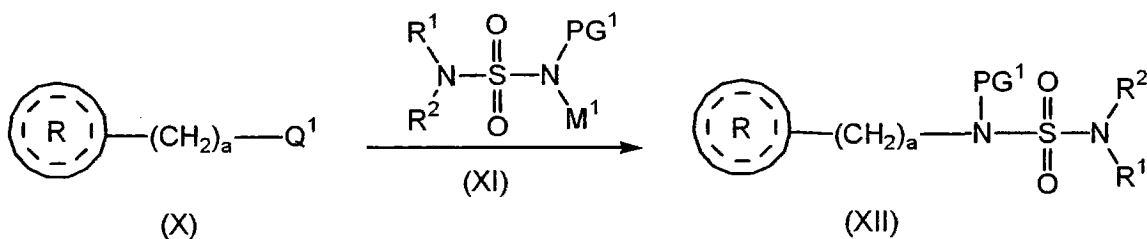
其中 b 为 0 至 4 的整数；并且其中 c 为 0 至 2 的整数；并且其中每个 R⁵ 均独立地选自卤素、低级烷基和硝基；

条件是,当



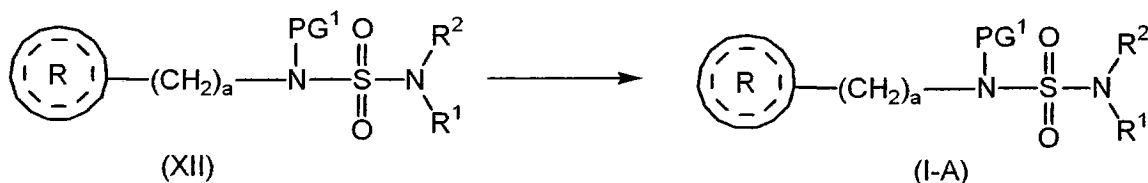
时,则 a 为 1；

所述方法包括：



将式 (X) 的化合物（其中 Q¹ 为三氟甲磺酸基）与式 (XI) 的化合物（其中 PG¹ 为氮保

护基团, 并且其中 M^1 为金属阳离子或叔铵阳离子) 在有机溶剂中反应, 生成所述相应的式 (XII) 的化合物;

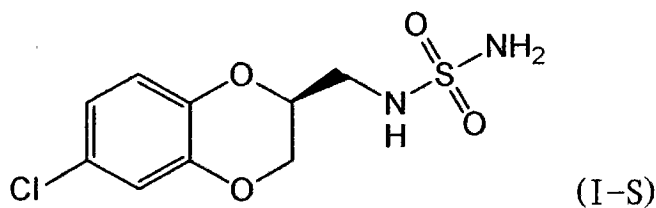


将所述式 (XII) 的化合物去保护, 生成所述相应的式 (I-A) 的化合物。

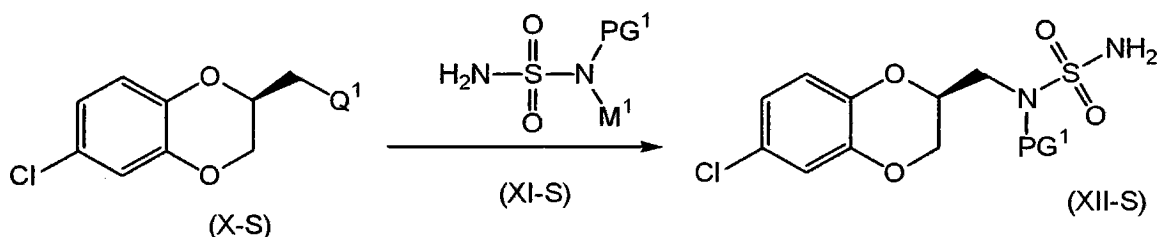
7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中 PG^1 为 BOC, 并且其中 M^1 为 N- 甲基吗啉阳离子。

8. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中所述有机溶剂为 DMF。

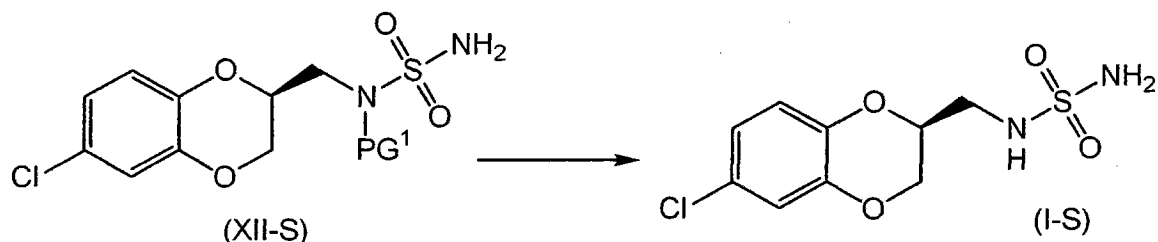
9. 一种用于制备式 (I-S) 的化合物或其可药用的盐的方法;



所述方法包括:



将式 (X-S) 的化合物 (其中 Q^1 为三氟甲磺酸基) 与式 (XI-S) 的化合物 (其中 PG^1 为氮保护基团, 并且其中 M^1 为氢) 在碱存在的条件下在有机溶剂中反应, 生成所述相应的式 (XII-S) 的化合物;



将所述式 (XII-S) 的化合物去保护, 生成所述相应的式 (I-S) 的化合物。

10. 根据权利要求 9 所述的方法, 其中 PG^1 为 BOC。

11. 根据权利要求 9 所述的方法, 其中 M^1 为氢。

12. 根据权利要求 9 所述的方法, 其中所述碱为无机碱。

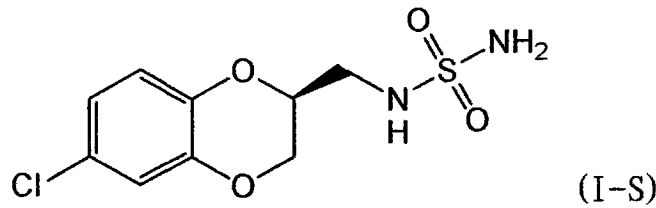
13. 根据权利要求 12 所述的方法, 其中所述无机碱为 K_2CO_3 。

14. 根据权利要求 9 所述的方法, 其中所述碱的存在量的范围为约 1.0 至约 5.0 摩尔当量。

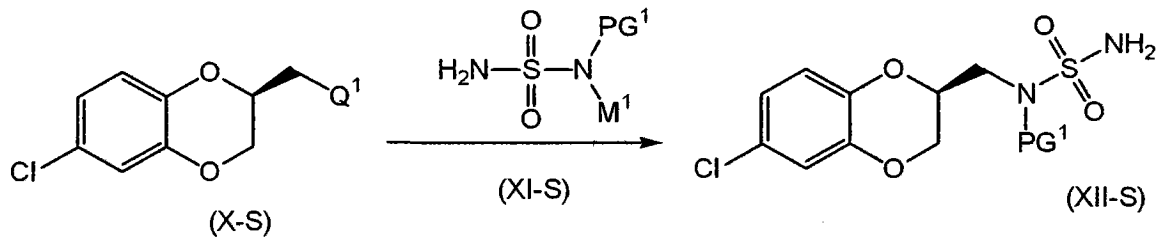
15. 根据权利要求 14 所述的方法, 并且其中所述碱的存在量的范围为约 4.0 至约 5.0 摩尔当量。

16. 根据权利要求 9 所述的方法,其中所述有机溶剂为丙酮。

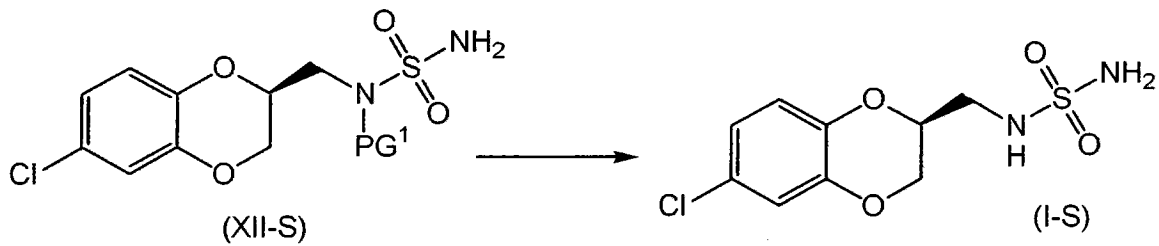
17. 一种用于制备式 (I-S) 的化合物或其可药用的盐的方法;



所述方法包括:



将式 (X-S) 的化合物 (其中 Q¹ 为三氟甲磺酸基) 与式 (XI-S) 的化合物 (其中 PG¹ 为氮保护基团,并且其中 M¹ 为金属阳离子或叔铵阳离子) 在有机溶剂中反应,生成所述相应的式 (XII-S) 的化合物;



将所述式 (XII-S) 的化合物去保护,生成所述相应的式 (I-S) 的化合物。

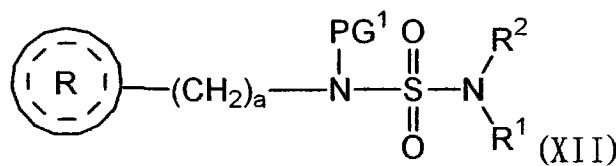
18. 根据权利要求 17 所述的方法,其中 PG¹ 为 BOC。

19. 根据权利要求 17 所述的方法,其中 M¹ 为叔铵阳离子。

20. 根据权利要求 17 所述的方法,其中 M¹ 为 N- 甲基吗啉阳离子。

21. 根据权利要求 17 所述的方法,其中所述有机溶剂为 DMF。

22. 一种式 (XII) 的化合物,



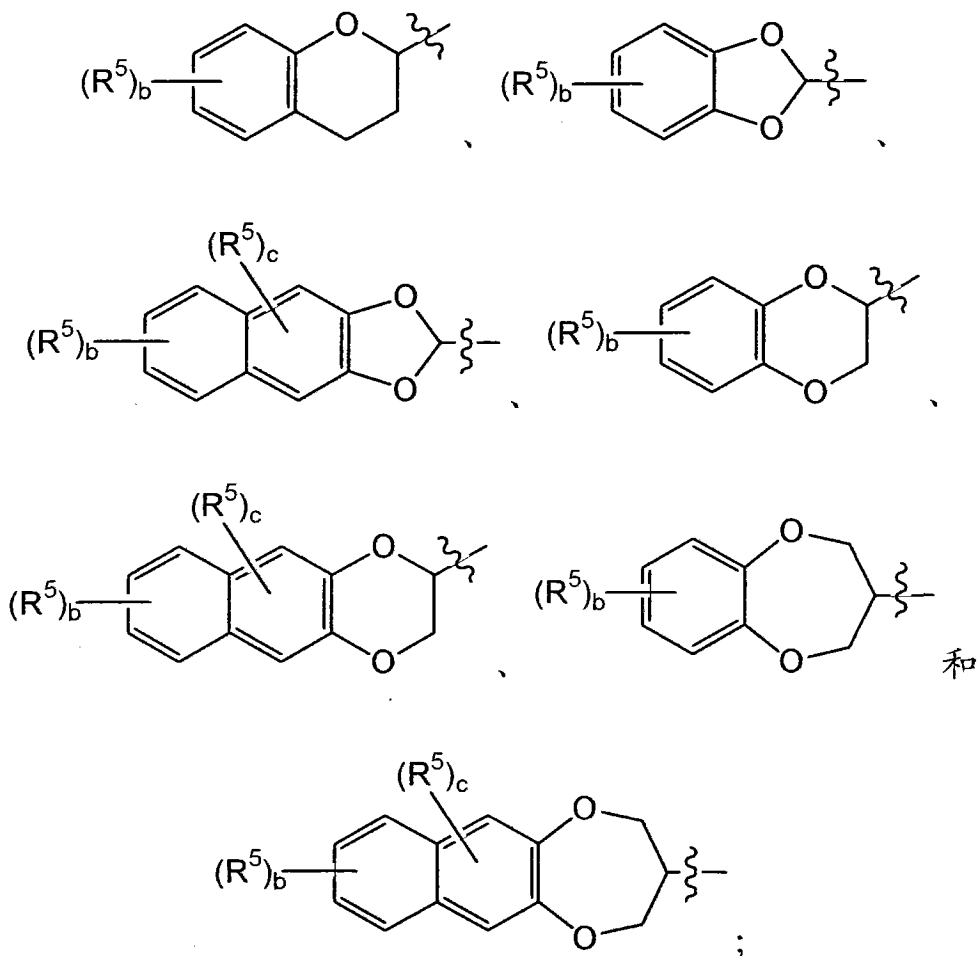
其中

PG¹ 为氢或氮保护基团 (优选地,PG¹ 为叔丁氧羰基)

R¹ 和 R² 各自独立地选自氢和低级烷基;

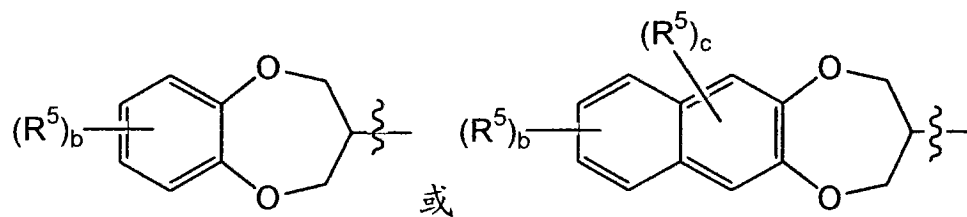
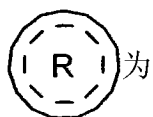
a 为 1 至 2 的整数;





其中 b 为 0 至 4 的整数；并且其中 c 为 0 至 2 的整数；并且其中每个 R^5 均独立地选自卤素、低级烷基和硝基；

条件是, 当

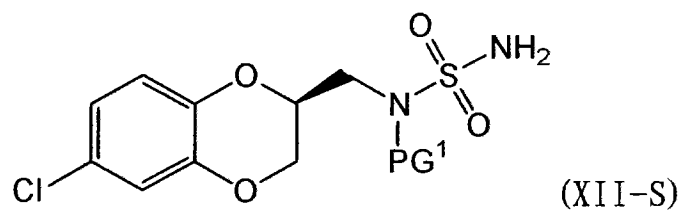


时, 则 a 为 1。

23. 根据权利要求 22 所述的化合物, 其中 PG^1 选自氢、Boc 和 Cbz。

24. 根据权利要求 22 所述的化合物, 其中 PG^1 为叔丁氧羰基。

25. 一种式 (XII-S) 的化合物,



其中

PG¹ 为氢或氮保护基团。

26. 根据权利要求 25 所述的化合物, 其中 PG¹ 选自氢、Boc 和 Cbz。

27. 根据权利要求 25 所述的化合物, 其中 PG¹ 为叔丁氧羰基。

硫酰胺衍生物的制备

技术领域

[0001] 本发明涉及硫酰胺衍生物的全新制备方法,这些硫酰胺衍生物可用于癫痫和相关疾病的治疗。

背景技术

[0002] 癫痫是指人由于慢性、潜在的过程而引发周期性疾病发作的症状。由于存在许多癫痫形式和原因,因此癫痫指的是临床表现而不是单一疾病。据估计,如果用癫痫定义两次或多次疾病的无端发作,则癫痫在全球不同人群中的发病率约为 0.3%至 0.5%,癫痫的患病率估计为每 1000 人中 5 至 10 人。

[0003] 评估和处理癫痫患者的必需步骤是确定已发生癫痫的类型。区分不同类型癫痫的主要特征是癫痫发作是部分性(与局灶性同义)的还是全身性的。

[0004] 部分性发作是癫痫发作局限于大脑皮质分立区域的状况。如果癫痫发作期间意识完全清醒,临床表现被认为相对简单,则称为简单部分性发作癫痫。如果意识有障碍,则称为复杂部分性发作癫痫。重要的附加亚型包括开始时为部分性发作,然后传播扩散至整个皮质的状况,这被称为部分性发作继发的全身性发作癫痫。

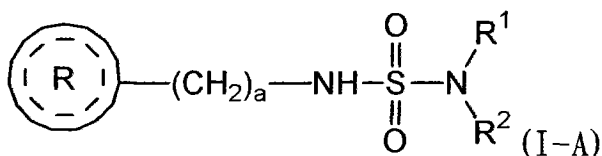
[0005] 全身性发作涉及以双侧对称方式同时扩散至大脑区域。失神性癫痫或癫痫小发作的特征在于突然、短暂意识丧失而姿态不失控。非典型的失神性癫痫通常包括长时间持续意识丧失、较少突然发作和停止,以及更多可能包括局灶性或侧向特征的明显运动体征。全身强直性阵挛或癫痫大发作是全身性癫痫的主要类型,其特征在于无预兆的突然发作。癫痫的初始阶段常为肌肉强直性收缩、呼吸障碍、交感神经紧张显著增加导致的心律加快、血压上升和瞳孔放大。10-20 秒后,癫痫的强直期通常演变为阵挛期,阵挛期由肌肉放松周期叠加至强直肌肉收缩周期而形成。放松周期逐渐增加直至发作期结束,发作期通常持续不超过 1 分钟。后发作期的特征在于无响应、肌肉松弛和过量分泌唾液(可导致喘鸣性呼吸和局部气道受阻)。失张力性癫痫的特征在于姿势肌张力突然丧失持续 1-2 秒。意识短暂受损,但常不存在发作后神智混乱。肌阵挛性癫痫的特征在于突然和短暂的肌肉收缩,其中肌肉收缩可能涉及身体某一部分或全身。

[0006] McComsey, D. 等人在 2006 年 2 月 23 日公布的美国专利公布 US2006/0041008A1 中公开了可用于治疗癫痫和相关疾病的硫酰胺衍生物,并公开了硫酰胺的制备方法。但仍需要一种适合大规模制备原料的方法,以用于硫酰胺衍生化合物的商业制备。

发明内容

[0007] 本发明涉及式 (I-A) 的化合物或其可药用的盐的制备方法,

[0008]



[0009] 其中

[0010] R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和低级烷基；

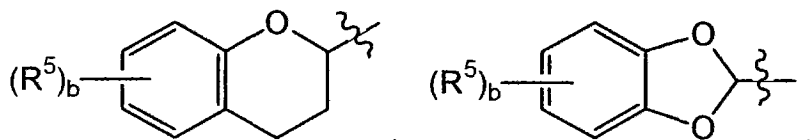
[0011] a 为 1 至 2 的整数；

[0012]

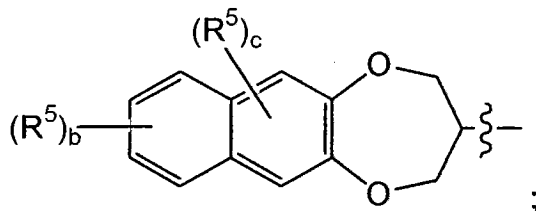
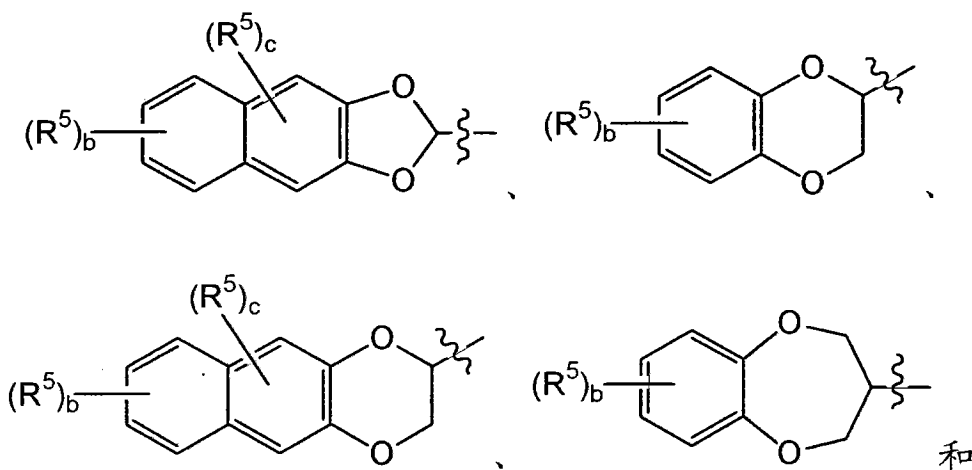


[0013] 选自

[0014]



[0015]



[0016] 其中 b 为 0 至 4 的整数；并且其中 c 为 0 至 2 的整数；并且其中每个 R^5 均独立地选自卤素、低级烷基和硝基；

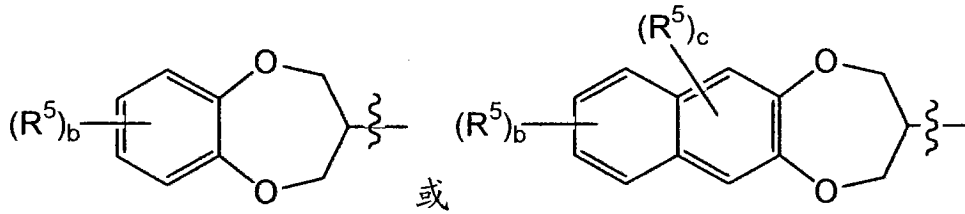
[0017] 条件是,当

[0018]



[0019] 为

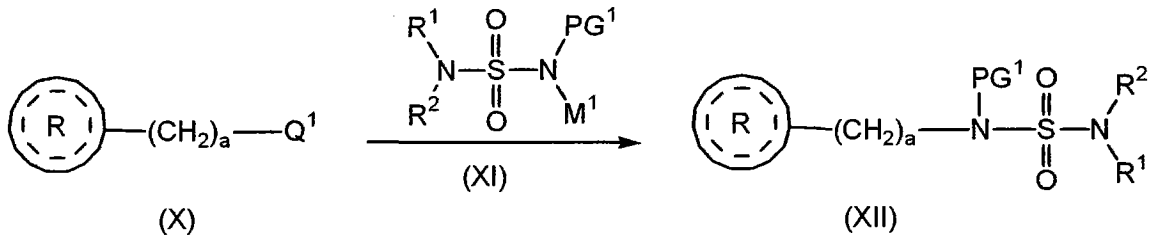
[0020]



[0021] 时,则 a 为 1 ;

[0022] 所述方法包括 :

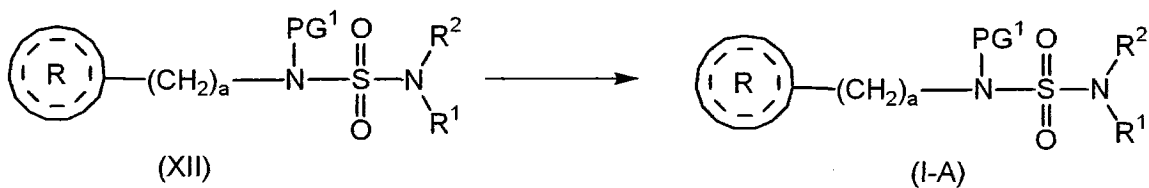
[0023]



[0024] 将式 (X) 的化合物 (其中 Q^1 为三氟甲磺酸基) 与式 (XI) 的化合物 (其中 PG^1 为氢或氮保护基团, 并且其中 M^1 为氢) 在碱存在的条件下在有机溶剂中反应, 生成相应的式 (XII) 的化合物 ;

[0025] 或将式 (X) 的化合物 (其中 Q^1 为三氟甲磺酸基) 与式 (XI) 的化合物 (其中 PG^1 为氮保护基团, 并且其中 M^1 为金属阳离子或叔铵阳离子) 在有机溶剂中反应, 生成相应的式 (XII) 的化合物。

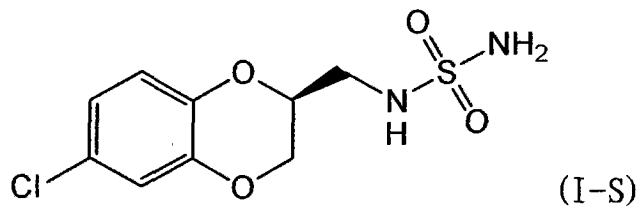
[0026]



[0027] 将式 (XII) 的化合物去保护, 生成相应的式 (I-A) 的化合物。

[0028] 在一个实施例中, 本发明涉及式 (I-S) 的化合物或其可药用的盐的制备方法,

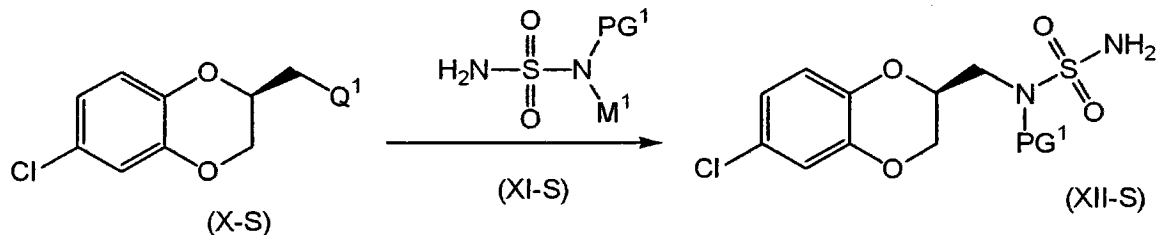
[0029]



[0030] 也称为 N-[[(2S)-6-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二氧六环-2-基] 甲基]-磺酰胺 ;

[0031] 所述方法包括 :

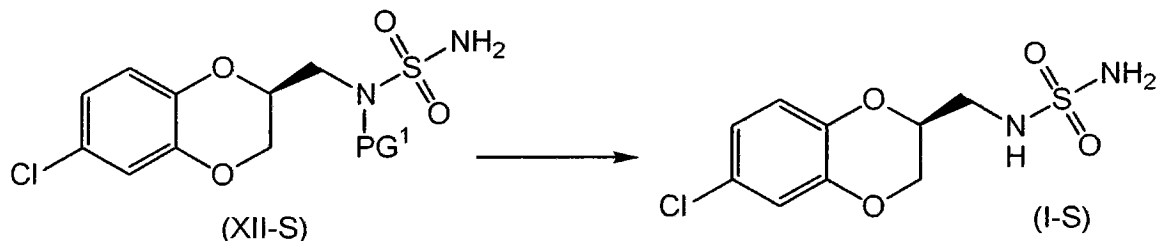
[0032]



[0033] 将式 (X-S) 的化合物 (其中 Q¹ 为三氟甲磺酸基) 与式 (XI-S) 的化合物 (其中 PG¹ 为氢或氮保护基团, 并且其中 M¹ 为氢) 在碱存在的条件下在有机溶剂中反应, 生成相应的式 (XII-S) 的化合物;

[0034] 或将式 (X-S) 的化合物 (其中 Q¹ 为三氟甲磺酸基) 与式 (XI-S) 的化合物 (其中 PG¹ 为氮保护基团, 并且其中 M¹ 为金属阳离子或叔铵阳离子) 在有机溶剂中反应, 生成相应的式 (XII-S) 的化合物。

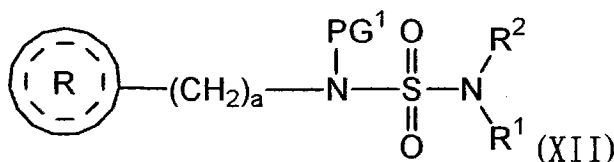
[0035]



[0036] 将式 (XII-S) 的化合物去保护, 生成相应的式 (I-S) 的化合物。

[0037] 本发明还涉及式 (XII) 的化合物的制备

[0038]



[0039] 其中

[0040] PG¹ 为氢或氮保护基团 (优选地, PG¹ 为叔丁氧羰基)

[0041] R¹ 和 R² 各自独立地选自氢和低级烷基;

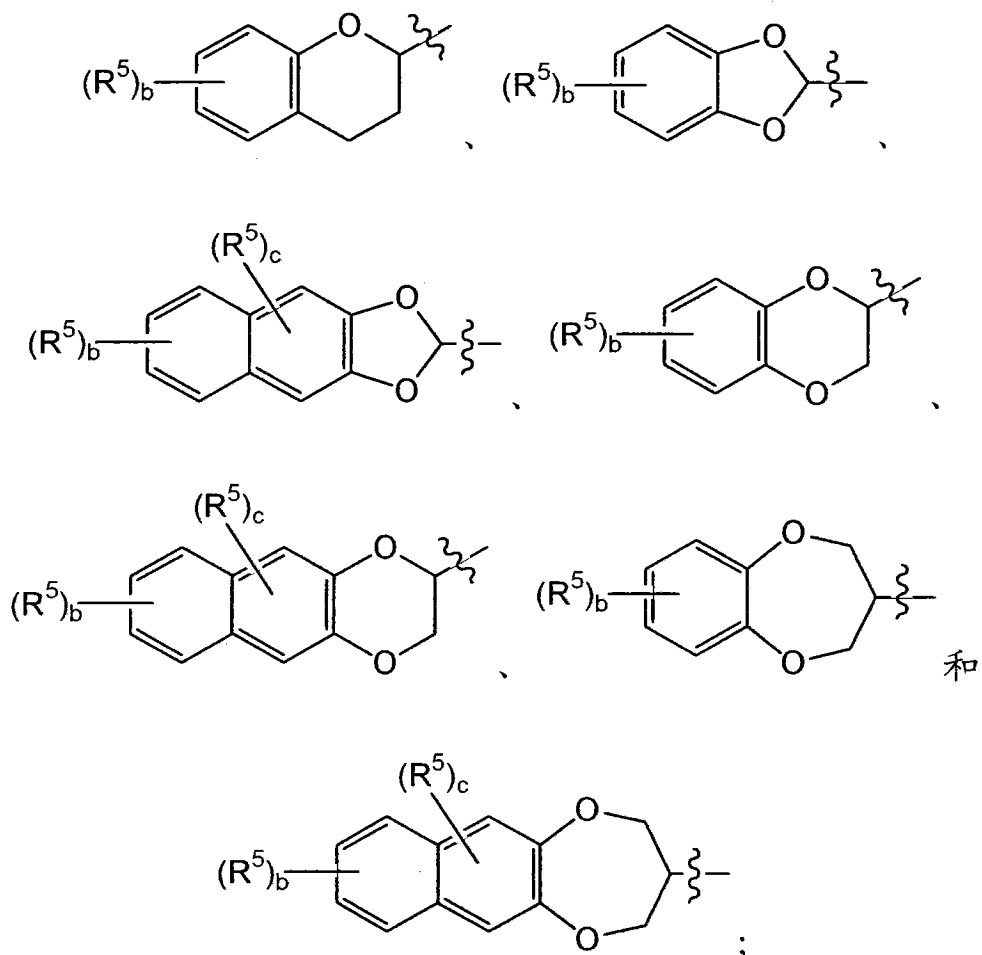
[0042] a 为 1 至 2 的整数;

[0043]



[0044] 选自

[0045]



[0046] 其中 b 为 0 至 4 的整数；并且其中 c 为 0 至 2 的整数；并且其中每个 R^5 均独立地选自卤素、低级烷基和硝基；

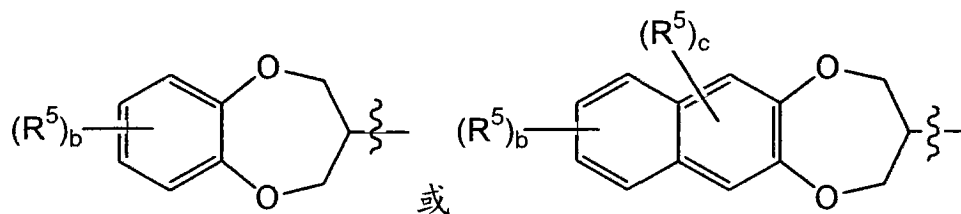
[0047] 条件是，当

[0048]



[0049] 为

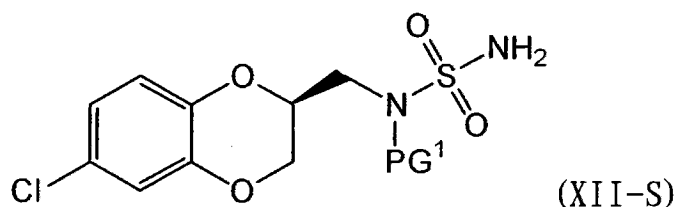
[0050]



[0051] 时，则 a 为 1。

[0052] 在一个实施例中，本发明涉及式 (XII-S) 的化合物，

[0053]



[0054] 其中

[0055] PG^1 为氢或氮保护基团（优选地， PG^1 为叔丁氧羰基）。式 (XI I) 的化合物和式 (XI I-S) 的化合物可分别用作合成式 (I-A) 的化合物和式 (I-S) 的化合物的中间体。

[0056] 本发明还涉及根据本文所述的方法制备的产物。

[0057] 本发明示出了一种药物组合物，该药物组合物包含药用载体和根据本文所述的方法制备的产物。本发明示出了将根据本文所述的方法制备的产物与药用载体混合而制得的药物组合物。本发明示出了制备药物组合物的方法，该方法包括将根据本文所述的方法制备的产物与药用载体混合。

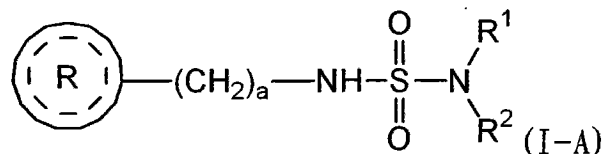
[0058] 本发明例举了治疗癫痫和相关疾病的方法，该方法包括给有需要的受试者施用治疗有效量的上述任何化合物或药物组合物。

[0059] 本发明的另一个例子是使用本文所述的任何化合物来制备药物，用以治疗有需要的受试者的癫痫或相关疾病。

具体实施方式

[0060] 本发明涉及式 (I-A) 的化合物和式 (II-A) 化合物的制备方法，

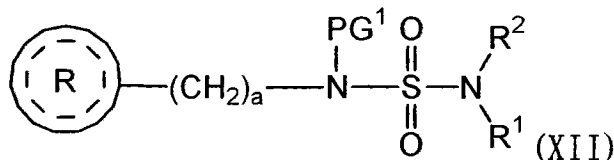
[0061]



[0062] 其中所有取代基均如本文所定义，以及为它们的可药用的盐。本发明的化合物可用于治疗癫痫和相关疾病。

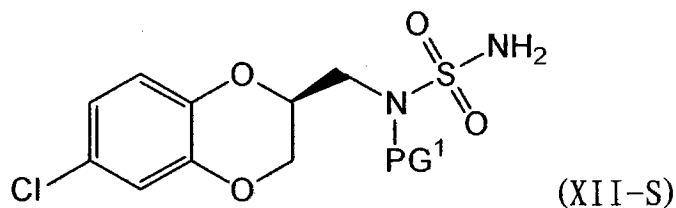
[0063] 本发明还涉及式 (XII) 的化合物，

[0064]



[0065] 其中所有取代基均如本文所定义。式 (XII) 的化合物可用作合成式 (I-A) 的化合物的中间体。在一个实施例中，本发明涉及式 (XII-S) 的化合物，

[0066]



[0067] 其中所有取代基均如本文所定义,可用作合成式 (I-A) 的化合物的中间体。

[0068] 如本文所用,术语“癫痫和相关疾病”或“癫痫或相关疾病”应指受试者(优选成人、儿童或婴儿)历经一次或多次发作和/或震颤的任何疾病。合适的例子包括(但不限于)癫痫(包括(但不限于)部分性癫痫、全身性癫痫、既有部分性发作又有全身性发作的癫痫等),作为疾病或病状并发症的癫痫发作(例如与脑病、苯丙酮尿症、幼年型 Gaucher 病、Lundborg 进行性肌阵挛性癫痫、中风、头部外伤、压力、荷尔蒙变化、吸毒或戒毒、饮酒或戒酒、睡眠剥夺等相关的癫痫发作)、原发性震颤、不宁肢综合症等。优选地,该疾病选自癫痫(无论类型、根本原因或病因如何)、原发性震颤或不宁肢综合症;更优选地,该疾病为癫痫(无论类型、根本原因或病因如何)或原发性震颤。

[0069] 在本发明的一个实施例中,PG¹ 为氢或氮保护基团。在本发明的另一个实施例中,PG¹ 为氮保护基团。在本发明的另一个实施例中,PG¹ 为氢、BOC 或 Cbz。在本发明的另一个实施例中,PG¹ 为 BOC 或 Cbz。在本发明的另一个实施例中,PG¹ 为氢或 BOC。在本发明的一个实施例中,PG¹ 为 BOC。

[0070] 在本发明的一个实施例中,R¹ 选自氢和甲基。在本发明的另一个实施例中,R² 选自氢和甲基。在本发明的另一个实施例中,R¹ 和 R² 各自均为氢或 R¹ 和 R² 各自均为甲基。

[0071] 在本发明的一个实施例中,-(CH₂)_a- 选自 -CH₂- 和 -CH₂-CH₂-。在本发明的另一实施例中,-(CH₂)_a- 为 -CH₂-。

[0072] 在本发明的一个实施例中,a 为 1。

[0073] 在本发明的一个实施例中,b 为 0 至 2 的整数。在本发明的另一个实施例中,c 为 0 至 2 的整数。在本发明的另一个实施例中,b 为 0 至 1 的整数。在本发明的另一个实施例中,c 为 0 至 1 的整数。在本发明的另一个实施例中,b 与 c 的总和为 0 至 2 的整数,优选地,0 至 1 的整数。在本发明的另一个实施例中,b 为 0 至 2 的整数,并且 c 为 0。

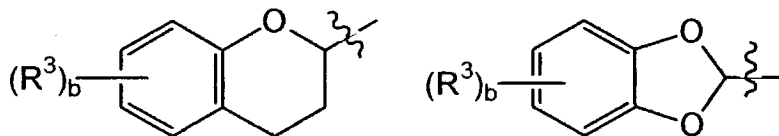
[0074] 在本发明的一个实施例中,

[0075]

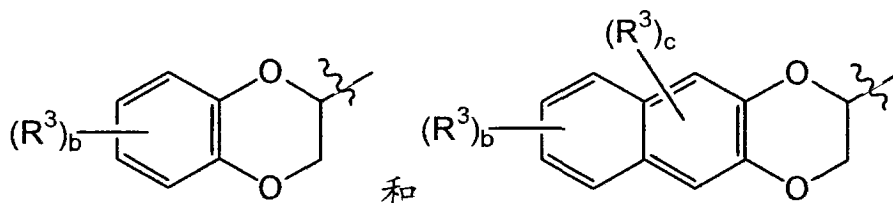


[0076] 为环状结构,该环状结构选自

[0077]



[0078]



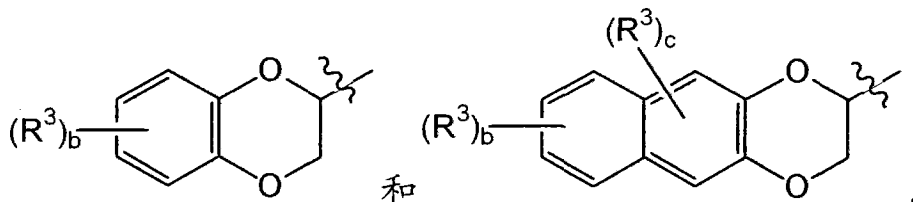
[0079] 在本发明的另一个实施例中,

[0080]



[0081] 为环状结构,该环状结构选自

[0082]



[0083] 在本发明的一个实施例中,

[0084]



[0085] 为环状结构,该环状结构选自 2-(苯并二氢吡喃基)、2-(6-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(苯并[1,3]二氧五环基)、2-(5-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(7-硝基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(6,7-二氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(2,3-二氢-萘并[2,3-b][1,4]二氧六环基和 2-(7-氯-苯并[1,3]二氧五环基)。在本发明的另一实施例中,

[0086]



[0087] 为环状结构,该环状结构选自 2-(5-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(7-硝基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(6,7-二氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)和 2-(2,3-二氢-萘并[2,3-b][1,4]二氧六环基)。

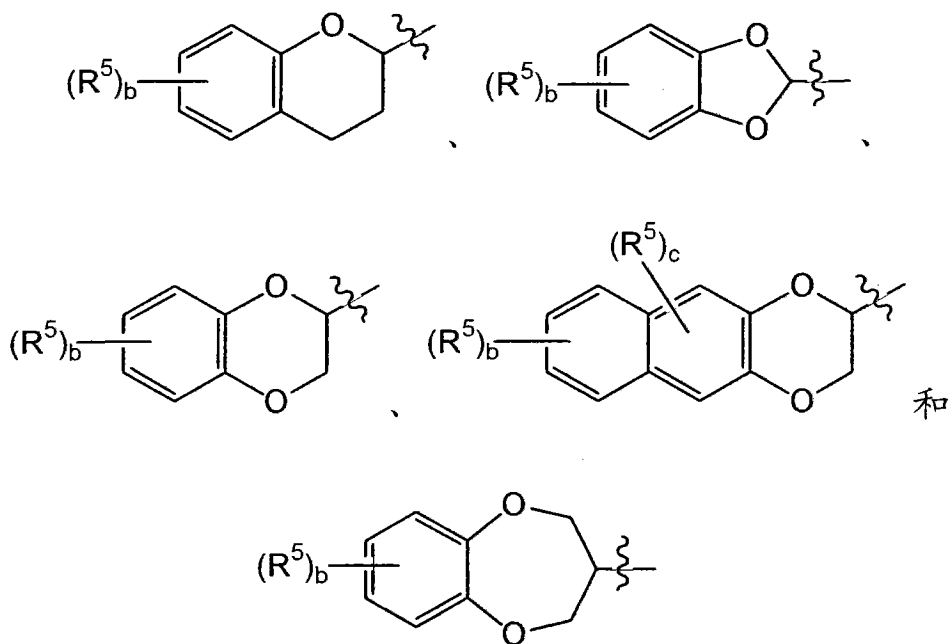
[0088] 在本发明的一个实施例中,

[0089]



[0090] 选自

[0091]



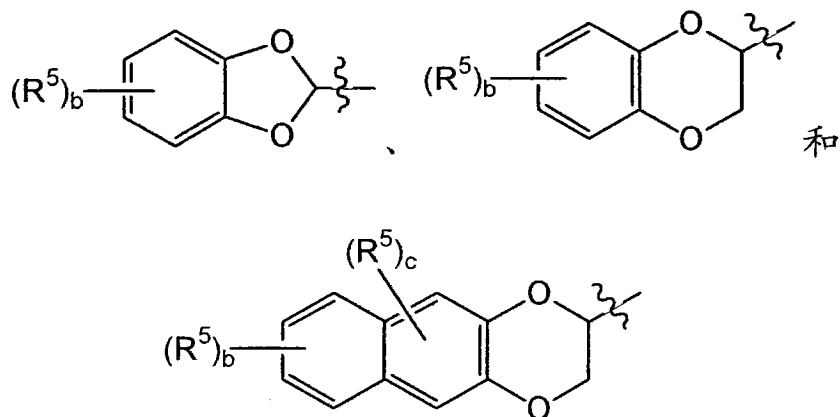
[0092] 在本发明的另一实施例中，

[0093]



[0094] 选自

[0095]



[0096] 在本发明的一个实施例中，

[0097]



[0098] 选自 2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(苯并[1,3]二氧五环基)、3-(3,4-二氢-苯并[1,4]二氧杂环庚基)、2-(6-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(6-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(苯并二氢吡喃基)、2-(5-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(7-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(6-氯-苯并[1,3]二氧五环基)、2-(7-硝基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(7-甲基-2,

3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(5-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(6-溴-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(6,7-二氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(8-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(2,3-二氢-萘并[2,3-b][1,4]二氧六环基)和2-(4-甲基-苯并[1,3]二氧五环基)。

[0099] 在本发明的另一实施例中,

[0100]



[0101] 选自2-(苯并[1,3]二氧五环基)、2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(6-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(7-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(6-溴-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)和2-(6,7-二氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)。在本发明的另一实施例中,

[0102]



[0103] 选自2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)、2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)和2-(6-溴-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)。

[0104] 在本发明的一个实施例中, R^5 选自(I) 卤素和低级烷基。在本发明的另一实施例中, R^5 选自氯、氟、溴和甲基。

[0105] 在本发明的一个实施例中, 式(I-A)的化合物的立体中心处于S构型。在本发明的另一实施例中, 式(I-A)的化合物的立体中心处于R-构型。

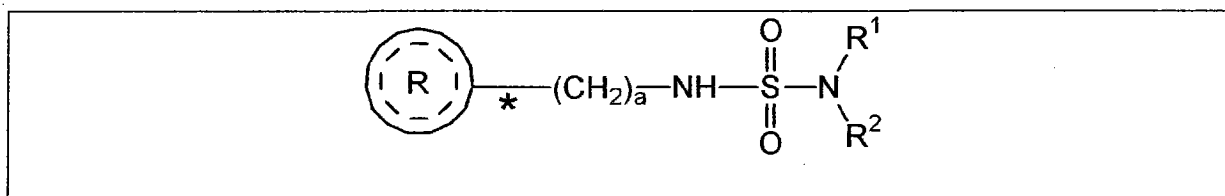
[0106] 在本发明的一个实施例中, 式(I-A)的化合物以富集对映体混合物的形式存在, 其中对映体富集度% (% ee) 大于约75%, 优选大于约90%, 更优选大于约95%, 最优选大于约98%。

[0107] 本发明另外的实施例, 包括其中选择取代基用于本文所定义的一个或多个变量的那些(即 R^1 、 R^2 、 R^5 、a、b等)被独立地选择为选自本文所定义的整个列表的任何单独的取代基或任何取代基子集。在本发明的另一实施例中示出了选自下列表1所列出的代表性化合物的任何单个化合物或化合物子集的制备方法。

[0108] 除非另外指明, 否则其中下列表1所列化合物中存在立体中心, 化合物是以立体构型的混合物制备。在存在立体中心的情况下, “立体构型” 栏中的名称S和R旨在表示中心的确切立体构型尚未确定。

[0109] 表1: 代表性的式(I-A)的化合物

[0110]



[0111]

标识号		立体构型	(CH ₂) _n	R ¹	R ²
1	2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)		CH ₂	H	H
2	2-(苯并[1,3]二氧五环基)		CH ₂	H	H
3	3-(3,4-二氢-2H-苯并[1,4]二氧杂环庚基)		CH ₂	H	H
4	2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
5	2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	R	CH ₂	H	H
6	2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)		CH ₂	甲基	甲基
8	2-(6-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
9	2-(6-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
10	2-(苯并二氢吡喃基)		CH ₂	H	H
13	2-(5-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
14	2-(7-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
15	2-(6-氯-苯并[1,3]二氧五环基)		CH ₂	H	H
16	2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)		CH ₂ CH ₂	H	H
18	2-(7-硝基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
19	2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
20	2-(5-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
22	2-(8-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
24	2-(6-溴-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
29	2-(6,7-二氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
30	2-(8-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
33	2-(2,3-二氢-苯并[2,3-b][1,4]二氧六环基)	S	CH ₂	H	H
35	2-(4-甲基-苯并[1,3]二氧五环基)		CH ₂	H	H

[0112] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“卤素”应指氯、溴、氟和碘。

[0113] 如本文所用,除非另外指明,否则不论单独使用还是作为取代基的部分使用,术语“烷基”包括直链和支链。例如,烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基等。除非另外指明,否则“低级”与在用于烷基时指具有 1-4 个碳原子的碳链组合物。

[0114] 如本文所用,除非另外指明,否则“烷氧基”应指上述直链或支链烷基的氧醚基。例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正己氧基等。

[0115] 当某一具体基团被“取代”时(如烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基等),该基团可具有一个或多个取代基,优选 1 至 5 个取代基,更优选 1 至 3 个取代基,最优选 1 至 2 个取代基,取代基均独立选自取代基列表。

[0116] 就取代基而言,术语“独立地”意指在可能有不止一个这类取代基时,这些取代基彼此可以相同或者不同。

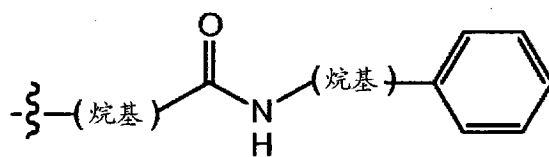
[0117] 如本文所用,“*”标号表示存在立体中心。

[0118] 在根据本发明的化合物具有至少一个手性中心的情况下,它们可因此以对映体的形式存在。当化合物具有两个或更多个手性中心时,它们可另外作为非对映体存在。应当理解,所有这些异构体以及它们的混合物均包括在本发明的范围内。优选地,其中所述化合物以对映体存在时,该对映体以大于或等于约 80% 的对映体过量存在,更优选地,以大于或等于约 90% 的对映体过量存在,还更优选地,以大于或等于约 95% 的对映体过量存在,还更优选地,以大于或等于约 98% 的对映体过量存在,最优选地,以大于或等于约 99% 的对映体过量存在。类似地,其中所述化合物以非对映体存在时,该非对映体以大于或等于约 80% 的非对映体过量存在,更优选地,以大于或等于约 90% 的非对映体过量存在,还更优选地,以大于或等于约 95% 的非对映体过量存在,还更优选地,以大于或等于约 98% 的非对映体过量存在,最优选地,以大于或等于约 99% 的对映体过量存在。

[0119] 此外,某些晶体形态的本发明化合物可以多晶型物存在,并因此同样将包括在本发明范围内。而且,某些本发明化合物可以与水形成溶剂化物(即水合物)或与普通有机溶剂形成溶剂化物,并且这些溶剂化物也将包括在本发明的范围内。

[0120] 在整个说明书中所用的标准命名法下,首先描述所指定的侧链的末端部分,然后描述临近连接点的官能团。因此,例如,“苯基烷基氨基羰基烷基”取代基指下面化学式表示的基团:

[0121]



[0122] 本说明书中,尤其是“方案”和“实施例”中所用的缩写如下:

[0123]

aq.	=	水溶液
conc.	=	浓的
Cbz 或 CBz	=	苄氧基羰基
DIPEA	=	二异丙基乙胺

DMF	=	N, N- 二甲基甲酰胺
DMSO	=	二甲基亚砷
Et ₃ N 或 TEA	=	三乙胺
EtOAc	=	乙酸乙酯
IPA	=	异丙醇
MeOH	=	甲醇
NMM	=	N- 甲基吗啉 (也称为 4- 甲基吗啉)
satd.	=	饱和的
t-BOC 或 Boc	=	叔 - 丁氧羰基
TEA	=	三乙胺
TFA	=	三氟乙酸
TLC	=	薄层色谱法
Triflate	=	三氟甲磺酸阴离子, 也称为三氟甲磺酸基

[0124] 如本文所用, 除非另外指明, 否则术语“分离形式”应指化合物以与和另外的化合物形成的任意混合物、溶剂体系或生物环境分开的形式存在。在一个实施例中, 本发明涉及分离形式的式 (I-A) 的化合物 (优选式 (I-S) 的化合物) 的制备方法。

[0125] 如本文所用, 除非另外指明, 否则术语“基本上纯的化合物”应指分离化合物中杂质的摩尔百分数小于约 5 摩尔%、优选小于约 2 摩尔%、更优选小于约 0.5 摩尔%、最优选小于约 0.1 摩尔%。在一个实施例中, 本发明涉及可制备成基本上纯的化合物形式的式 (I-A) 的化合物 (优选式 (I-S) 的化合物) 的制备方法。

[0126] 如本文所用, 除非另外指明, 否则术语“基本上无对应的盐形式”当用于描述式 (I) 的化合物时, 应指分离化合物中任何对应盐形式的摩尔百分数小于约 5 摩尔%、优选小于约 2 摩尔%、更优选小于约 0.5 摩尔%、最优选小于约 0.1 摩尔%。在一个实施例中, 本发明涉及可制备成基本上无对应的盐形式的化合物形式的式 (I-A) 的化合物 (优选式 (I-S) 的化合物) 的制备方法。

[0127] 如本文所用, 术语“受试者”指已成为治疗、观察或试验对象的动物, 优选指哺乳动物, 最优选指人。优选地, 受试者已经经历和 / 或表现出待治疗和 / 或待预防的疾病或障碍的至少一种症状。

[0128] 如本文所用,术语“治疗有效量”意指在组织系统、动物或人中引起生物或药物反应的活性化合物或药剂的量,而这正是研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在寻求的,包括缓解所治疗疾病或障碍的症状。

[0129] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含规定量的规定成分的产品,以及通过组合规定量的规定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0130] 本领域技术人员将认识到,如果不另外指明,则反应步骤是根据已知的方法在合适的条件下进行,以提供所需的产品。

[0131] 本领域技术人员将认识到,在本文所示说明书和权利要求中,其中某一试剂或试剂类别/类型(如碱、溶剂等)列举在方法的一个以上的步骤中时,则每个反应步骤都独立地选择各个试剂,并且各个试剂可能彼此相同或不同。例如,其中方法的两个步骤列举了有机或无机碱作为试剂时,则选择用于第一个步骤的有机或无机碱可以与第二个步骤的有机或无机碱相同或不同。

[0132] 为了提供更简洁的描述,本文所给定的某些定量表述没有用术语“约”来限定。应当理解,无论是否明确使用术语“约”,本文所给定的每个量意在指实际的给定值,并且其还意在指根据本领域一般技术将可合理推理得到的这些给定值的近似值,包括这些给定值的由实验和/或测量条件所引起的近似值。

[0133] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“非质子溶剂”应指任何不产生质子的溶剂。合适的例子包括(但不限于)DMF、1,4-二氧六环、THF、乙腈、吡啶、二氯乙烷、二氯甲烷、MTBE、甲苯、丙酮等。

[0134] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“离去基团”将意指在取代或置换反应期间脱离的带电或不带电的原子或基团。合适的例子包括(但不限于)Br、Cl、I、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、三氟甲磺酸基等。

[0135] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“氮保护基团”将意指可以连接至氮原子以保护所述氮原子避免参与反应并且在反应后可容易除去的基团。合适的氮保护基团包括(但不限于)氨基甲酸酯类,即式 $-C(O)O-R$ 的基团,其中 R 为(例如)甲基、乙基、叔丁基、苄基、苯乙基、 $CH_2=CH-CH_2-$ 等;酰胺类,即式 $-C(O)-R'$ 的基团,其中 R' 为(例如)甲基、苯基、三氟甲基等;N-磺酰基衍生物,即式 $-SO_2-R''$ 的基团,其中 R'' 为(例如)甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-基、2,3,6-三甲基-4-甲氧苯基等;其他合适的氮保护基团可在例如 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 (T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, 《有机合成中的保护基团》, John Wiley & Sons, 1991 年) 的原文中找到。

[0136] 本领域技术人员将认识到,如果本发明的反应步骤可以在多种溶剂或溶剂体系中进行,则所述反应步骤也可以在合适的溶剂或溶剂体系的混合物中进行。

[0137] 如果用于制备根据本发明的化合物的方法产生立体异构体的混合物,则这些异构体可以通过诸如制备色谱之类的常规技术分离。化合物可以制备成外消旋形式,或单独的对映体可以通过对映特异性合成制备或通过拆分制备。可以(例如)通过标准技术将化合物拆分成其成分对映体,例如通过与光学活性酸(例如(-)-二-对甲苯甲酰-D-酒石酸和/或(+)-二-对甲苯甲酰-L-酒石酸)成盐形成非对映体对,然后分级结晶并再产生游离碱。化合物也可通过非对映的酯或酰胺的形成,之后通过层析分离和手性助剂的移除而拆

分。或者,化合物可以用手性 HPLC 柱来拆分。

[0138] 在制备本发明化合物的任何方法过程中,可能有必要和 / 或需要保护任何有关分子上的敏感基团或反应性基团。这可通过常规保护基团来实现,例如在 Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973 (《有机化学中的保护基团》, J. F. W. McOmie, Plenum 出版社, 1973 年); 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 (T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, 《有机合成中的保护基团》, John Wiley & Sons, 1991 年) 中所述的保护基团。保护基团可在方便的后续阶段用本领域已知方法移除。

[0139] 为了用于药物中,本发明中化合物的盐指非毒性的“可药用的盐”。然而,其他盐可用于制备本发明化合物或它们的可药用的盐。化合物的合适的可药用的盐包括酸加成盐,其可以(例如)通过将化合物的溶液与诸如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸之类的可药用酸的溶液混合而形成。此外,如果本发明中的化合物带有酸性部分,其合适的可药用的盐包括碱金属盐(如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(如钙盐或镁盐)和与合适的有机配体形成的盐(如季铵盐)。因而,代表性的可药用的盐包括下列盐:

[0140] 醋酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰对氨基苯磺酸盐、己基苯间二酚盐、海巴明盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、双羟基萘酸盐(扑酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、1,8-氯茶碱盐、甲磺酸盐、三乙基碘化物和戊酸盐。

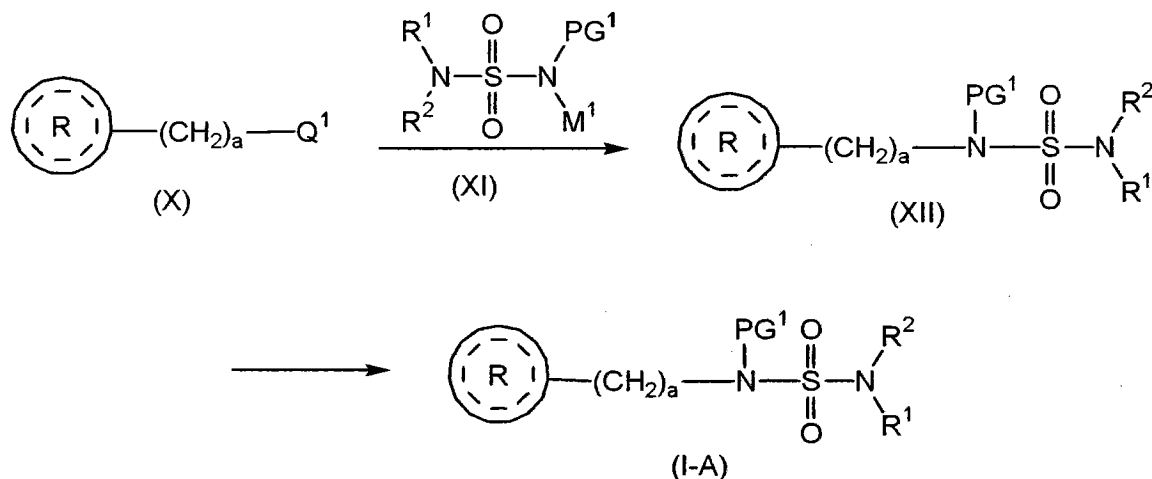
[0141] 用于制备可药用的盐的代表性酸和碱包括如下:

[0142] 酸,包括乙酸、2,2-二氯乙酸、乙酰化的氨基酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 α -氧代-戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对-甲苯磺酸和十一碳烯酸;以及

[0143] 碱,包括氨、L-精氨酸、苄乙苄胺、苄星、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、胆胺、乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、海巴明、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、氨基丁三醇和氢氧化锌。

[0144] 本发明涉及式 (I-A) 的化合物的制备方法,如以下方案 1 更详细的描述:

[0145]



[0146] 方案 1

[0147] 根据上图,适当取代的式 (X) 的化合物 (其中 Q^1 为三氟甲磺酸基,一种已知化合物或由已知方法制备而得的化合物) 与适当取代的式 (XI) 的化合物 (其中 PG^1 为氢或适当选择的氮保护基团,例如 Boc、Cbz 等,优选 BOC;并且其中 M^1 为氢) 在碱存在的条件下反应,碱的例子有:诸如 K_2CO_3 、Na、 CS_2CO_3 等 (优选 K_2CO_3) 的无机碱;或诸如 NMM、TEA、DIPEA、吡啶等的叔胺碱;其中碱的存在量的范围优选约 1.0 至约 5.0 摩尔当量,优选约 4.0 至 5.0 摩尔当量;反应在诸如甲苯、丙酮、DMF 等的有机溶剂中进行;优选在极性非质子溶剂中进行,例如丙酮、DMF、2-丁醇等,优选丙酮;前提条件是式 (X) 的化合物与式 (XI) 的化合物可溶于选择的有机溶剂;反应生成相应的式 (XII) 的化合物。

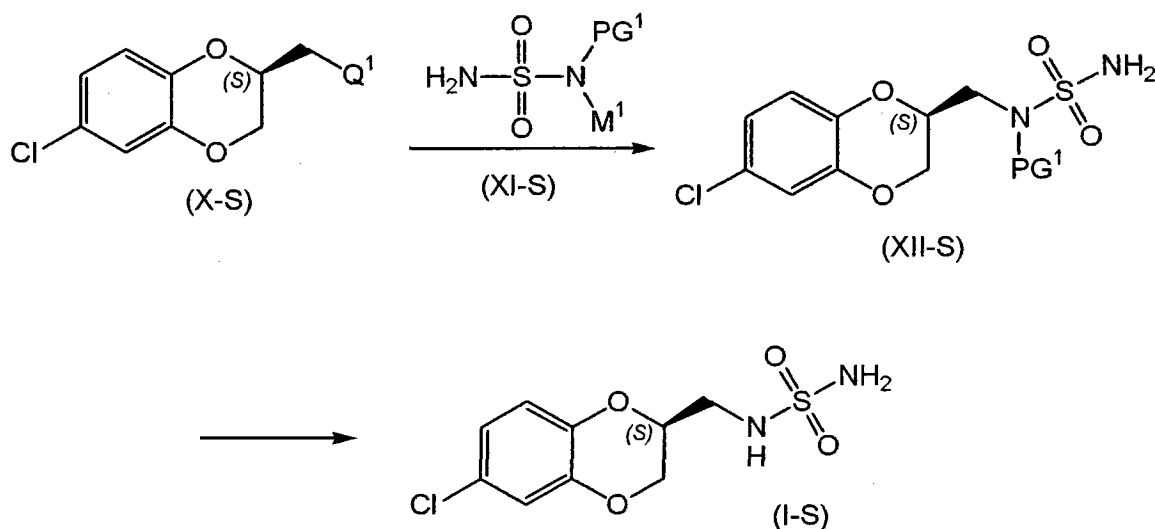
[0148] 作为另外一种选择,式 (X) 的化合物 (其中 Q^1 为三氟甲磺酸基) 与适当取代的式 (XI) 的化合物 (其中 PG^1 为氮保护基团,例如 Boc、Cbz 等,优选 BOC;并且其中 M^1 为金属阳离子,例如钠阳离子 (Na^+)、钾阳离子 (K^+) 等;或者为叔胺阳离子,例如 N-甲基吗啉阳离子、三烷基铵阳离子 (如三乙基铵阳离子) 等,优选 N-甲基吗啉阳离子) 在诸如甲苯、丙酮、DMF 等的有机溶剂中反应;优选在极性非质子溶剂中进行,例如丙酮、DMF、2-丁醇等,优选丙酮;前提条件是式 (X) 的化合物与式 (XI) 的化合物可溶于选择的有机溶剂;反应生成相应的式 (XII) 的化合物。

[0149] 根据已知方法将式 (XII) 的化合物去保护,生成相应的式 (I-A) 的化合物。例如,其中式 (XII) 的化合物的 PG^1 为 BOC 时,式 (XII) 的化合物与适当选择的酸 (例如 HCl (如 HCl 水溶液)、TFA 等) 在有机溶剂 (例如甲醇、乙醇、IPA 等) 中反应,将式 (XII) 的化合物去保护,生成相应的式 (I-A) 的化合物。

[0150] 优选地,根据已知方法将式 (I-A) 的化合物分离,例如使用适当选择的有机溶剂 (如乙酸乙酯等) 萃取出式 (I-A) 的化合物,然后蒸发去除溶剂。作为另外一种选择,用 NaOH 溶液进一步萃取出式 (I-A) 的化合物,然后将所得的混合物酸化 (优选酸化至约 5 至约 7 范围内的 pH),生成式 (I-A) 的化合物的沉淀。优选地,根据已知方法将式 (I-A) 的化合物纯化,例如,在适当选择的有机溶剂或其混合物 (如甲苯) 中重结晶。

[0151] 在一个实施例中,本发明涉及式 (I-S) 的化合物的制备方法,如以下方案 2 更详细的描述:

[0152]



[0153] 方案 2

[0154] 根据上图,适当取代的式 (X-S) 的化合物 (其中 Q^1 为三氟甲磺酸基,一种已知化合物或通过已知方法制备的化合物) 与适当取代的式 (XI-S) 的化合物 (其中 PG^1 为氢或适当选择的氮保护基团,例如 Boc、Cbz 等,优选 BOC;并且其中 M^1 为氢) 在碱存在的条件下反应,碱的例子有:诸如 K_2CO_3 、Na、 CS_2CO_3 等 (优选 K_2CO_3) 的无机碱;或诸如 NMM、TEA、DIPEA、吡啶等的叔胺碱;其中碱的存在量的范围优选约 1.0 至约 5.0 摩尔当量,优选约 4.0 至 5.0 摩尔当量;反应在诸如甲苯、丙酮、DMF 等的有机溶剂中进行,优选在极性非质子溶剂中进行,例如丙酮、DMF、2-丁醇等,优选丙酮;前提条件是式 (X-S) 的化合物与式 (XI-S) 的化合物可溶于选择的有机溶剂;反应生成相应的式 (XII-S) 的化合物。

[0155] 作为另外一种选择,式 (X-S) 的化合物 (其中 Q^1 为三氟甲磺酸基) 与适当取代的式 (XI-S) 的化合物 (其中 PG^1 为氮保护基团,例如 Boc、Cbz 等,优选 BOC;并且其中 M^1 为金属阳离子,例如钠阳离子 (Na^+)、钾阳离子 (K^+) 等;或者为叔胺阳离子,例如 N-甲基吗啉阳离子、三烷基铵阳离子 (如三乙基铵阳离子) 等,优选 N-甲基吗啉阳离子) 在诸如甲苯、丙酮、DMF 等的有机溶剂中反应;优选在极性非质子溶剂中进行,例如丙酮、DMF、2-丁醇等,优选丙酮;前提条件是式 (X-S) 的化合物与式 (XI-S) 的化合物可溶于选择的有机溶剂;反应生成相应的式 (XII-S) 的化合物。

[0156] 根据已知的方法将式 (XII-S) 的化合物去保护,生成相应的式 (I-S) 的化合物。例如,其中式 (XII-S) 的化合物的 PG^1 为 BOC 时,式 (XII-S) 的化合物与适当选择的酸 (例如 HCl (如 HCl 水溶液)、TFA 等) 在有机溶剂 (例如甲醇、乙醇、IPA 等) 中反应,将式 (XII-S) 的化合物去保护,生成相应的式 (I-S) 的化合物。

[0157] 优选地,根据已知方法将式 (I-S) 的化合物分离,例如使用适当选择的有机溶剂 (如乙酸乙酯等) 萃取出式 (I-S) 的化合物,然后蒸发去除溶剂。作为另外一种选择,用 NaOH 溶液进一步萃取出式 (I-S) 的化合物,然后将所得的混合物酸化 (优选酸化至约 5 至约 7 范围内的 pH),生成式 (I-S) 的化合物的沉淀。优选地,根据已知方法将式 (I-S) 的化合物纯化,例如,在适当选择的有机溶剂或其混合物 (如甲苯) 中重结晶。

[0158] 本发明还包括含有根据任意本文所述方法制备的一种或多种化合物与药用载体的药物组合物。可以根据常规的药物配混技术,通过将化合物与药用载体紧密混合而制备含有一种或多种本文所述的本发明化合物作为活性成分的药物组合物。按照所需的给药途

径（如口服、非肠道给药），载体可以采取各种各样的形式。因此，对于液体口服制剂（如混悬剂、酞剂和溶液剂），合适的载体和添加剂包括水、二元醇、油、一元醇、调味剂、防腐剂、稳定剂、染色剂等。对于固体口服制剂（如散剂、胶囊剂、片剂），合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。固体口服制剂还可以涂覆有诸如糖之类的物质或包覆有肠溶衣，以便调节主要的吸收位点。对于非肠道给药，载体将通常由无菌水组成，并且可以加入其他成分以增加可溶性或防腐性。可注射混悬剂或溶液剂也可利用含水载体连同合适的添加剂制备。

[0159] 为了制备本发明的药用组合物，根据常规的药物配混技术，将作为活性成分的一种或多种本发明组合物与药用载体紧密混合，取决于所需制剂的给药形式（如口服或诸如肌肉注射之类的非肠道给药），所述载体可采取各种各样的形式。在制备口服剂型的组合物时，可以采用任何常用的药用介质。因此，对于液体口服制剂（如混悬剂、酞剂和溶液剂），合适的载体和添加剂包括水、二元醇、油、一元醇、调味剂、防腐剂、染色剂等。对于固体口服制剂（如散剂、胶囊剂、胶囊锭剂和片剂），合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于它们在给药方面的方便性，片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型，在该情形中显然采用固体药用载体。如果需要，片剂可通过标准技术包糖衣或包肠溶衣。对于非肠道给药剂型，载体将通常包含无菌水，但还可包含其他成分，例如用于诸如帮助溶解或防腐之类的目的。还可以制备可注射混悬剂，在该情形中，可以采用合适的液体载体、悬浮剂等。本文的药物组合物每剂量单位（如每片、每粒胶囊、每份散剂、每支注射剂、每茶匙等）将包含为递送上述有效剂量所需的活性分量。本文的药用组合物每剂量单位（如每片、每粒胶囊、每份散剂、每支注射剂、每支栓剂、每茶匙等）将包含约 0.01-10,000mg 或其中的任意范围，也可以约 0.01-500mg/kg/天，或其中的任意范围，优选约 1.0-50mg/kg/天，或其中的任意范围的剂量给药。然而，取决于患者的要求、正在治疗的病症的严重性和所采用的化合物，剂量可以变化。可以采用每日给药或周期后给药 (post-periodic dosing)。

[0160] 优选地，这些组合物为单位剂型，例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、粒剂、肠胃外无菌溶液剂或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射装置或栓剂；用于肠胃外口服给药、鼻内给药、舌下或直肠给药，或用于经吸入或吹入给药。作为另一种选择，组合物也可制成适合每周或每月给药一次的剂型。例如，活性化合物的不溶性盐（如癸酸盐）能够提供用于肌肉注射的长效制剂。为制备诸如片剂之类的固体组合物，将主要的活性成分与药用载体（如常规的制片成分，例如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶）以及其他药用稀释剂（如水）混合，以形成含有本发明化合物或其可药用的盐的均匀混合物的固体预配制组合物。当将这些预配制组合物称为均匀时，其意指活性成分在整个组合物中均匀分散，以便该组合物可容易细分成等效剂型，例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将这种预配制组合物细分成含有 0.1 至约 500mg 本发明活性成分的上述类型的单位剂型。可以涂覆该新组合物的片剂或丸剂或者将其进行配混，以得到提供长效优势的剂型。例如，片剂或丸剂可包含内剂量组分和外剂量组分，后者为覆盖前者的包层的形式。这两种组分可通过肠溶层分开，该肠溶层起到防止在胃中崩解的作用，进而使内组分完整地进入十二指肠或得以延迟释放。多种材料可用于这种肠溶层或包衣，这种材料包括诸如紫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素之类的多种聚合酸材料。

[0161] 可掺入本发明新组合物用于口服或注射给药的液体制剂包括水溶液剂、适当调味的糖浆剂、水性或油性混悬剂和用可食用油（棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油）调味的乳剂，以及酞剂和类似药用溶媒。适用于水性混悬剂的合适分散剂或助悬剂包括合成胶或天然胶（例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯基-吡咯烷酮或明胶）。

[0162] 本发明所述的癫痫和相关疾病的治疗方法也可以用含有本文所定义的任何化合物和药用载体的药物组合物来进行。药物组合物可以含有介于约 0.01mg 和 1000mg 之间或其中任何范围的化合物。化合物的含量优选约 10 至 500mg，并且可根据所选择的给药方式制成任何合适的剂型。载体包括必要的和惰性的药用赋形剂，包括（但不限于）粘结剂、助悬剂、润滑剂、调味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣材料。适用于口服给药的组合物包括固体形式，例如丸剂、片剂、小胶囊剂、胶囊剂（各包括速释型、定时释放型和持续释放型）、粒剂和散剂；以及液体形式，如溶液剂、糖浆剂、酞剂、乳剂和混悬剂。可用于非肠道给药的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0163] 有利的是，本发明的组合物可以单日剂量给药，或总的日剂量可以每日两次、三次或四次的分剂量给药。此外，本发明的化合物可通过局部使用合适的鼻内溶媒经鼻内形式给药，或通过本领域技术人员所熟知的透皮药贴给药。以透皮递送系统的形式施用，在整个给药方案中给药当然会是连续的而不是间断的。

[0164] 例如，对于以片剂或胶囊剂形式口服给药，可以将活性药物组分与口服、无毒性的可药用惰性载体（例如乙醇、甘油、水等）组合。而且，如果需要或有必要时，也可以将合适的粘结剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的崩解剂包括（但不限于）淀粉、明胶、天然糖（例如葡萄糖或 β -乳糖）、玉米甜味剂、天然的和合成的树胶（例如阿拉伯树胶、黄蓍胶）或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠等。崩解剂包括（但不限于）淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0165] 液体形式可包括适当调味的例如天然和合成胶的助悬剂或分散剂，如黄蓍胶、阿拉伯树胶、甲基纤维素等。对于非肠道给药，无菌混悬剂和溶液剂是所需的。当需要进行静脉内给药时，采用通常包含合适防腐剂的等渗制剂。

[0166] 为制备本发明的药用组合物，根据常规药物配混技术，将式 (I) 的化合物与药用载体紧密混合，根据期望施用（如口服或肠胃外施用）的制剂形式，载体可采取各种各样的形式。合适的药用载体是本领域所熟知的。对某些这类药用载体的描述可在美国药学会和英国药学会出版的 The Handbook of Pharmaceutical Excipients（《药用辅料手册》）中找到。

[0167] 配制药物组合物的方法在多种出版物中均有描述，例如 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al（《药物剂型之片剂（第二修订增发版）》，第 1-3 卷，Lieberman 等人编辑）；Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al（《药物剂型之肠胃外药物》，第 1-2 卷，Avis 等人编辑）；以及 Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al（《药物剂型之分散体系》，第 1-2 卷，Lieberman 等人编辑）；以上出版物由 Marcel Dekker, Inc. 出版。

[0168] 只要需要治疗癫痫或相关疾病，就可以任何上述组合物并根据本领域确立的给药

方案施用本发明的化合物。

[0169] 根据本文所述任何方法制备而得的产物的日剂量可在每天每成人 0.01 至 10,000mg 的宽泛范围或其中的任何范围内变动。对于口服给药,组合物优选含有 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 和 500 毫克的活性成分的片剂形式,根据待治疗患者的症状调节剂量。有效量的药物通常以每天每千克体重约 0.01mg 至约 500mg 或其中的任何范围的剂量水平给药。优选地,该范围是每天每千克体重约 0.5 至约 250mg,或其中的任何范围。更优选地,该范围是每天每千克体重约 1.0 至约 100mg,或其中的任何范围。更优选地,该范围是每天每千克体重约 1.0 至约 50mg,或其中的任何范围。化合物可按每日 1-4 次的用药方案给药。

[0170] 本领域技术人员可确定待服用的最佳剂量,并且最佳剂量会随所使用的具体化合物、给药方式、制剂强度和疾病的发展情况变化而变化。此外,治疗中的具体患者的相关的因素(包括患者年龄、体重、饮食以及给药时间)也会影响剂量调节。

[0171] 本领域技术人员将认识到,使用合适的、已知的并且通常接受的细胞和/或动物模型,体内和体外试验两者均能预测试验化合物治疗或预防给定疾病的能力。

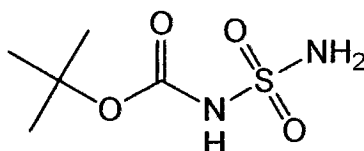
[0172] 本领域技术人员还将认识到,人体临床试验(包括在健康患者和/或患有给定疾病的患者中的人体首次使用、剂量探索和效力试验)可以根据临床和医学领域所熟知的方法完成。

[0173] 示出下面的实例以助于理解本发明,但无意于并且不应该理解为以任何方式限制实例后的本发明的权利要求。

[0174] 在以下实例中,列出了已经作为残余物分离的一些合成产物。本领域技术人员应该理解,“残余物”不限制产物被分离时的物理状态,并且可包括例如固体、油状物、泡沫、胶状物、浆状物等。所有熔点通过 TA-Q100 差示扫描量热仪(DSC)测定。

[0175] 实例 1:叔-丁基氨磺酰氨基甲酸酯(Boc-磺酰胺)

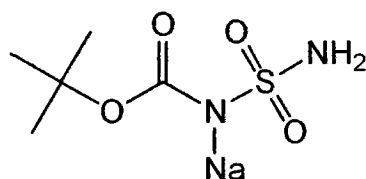
[0176]



[0177] 叔-丁基氨磺酰氨基甲酸酯(Boc-磺酰胺)根据 Masui 等人(Masui, T.; Kabaki, M.; Watanabe, H.; Kobayashi, T.; Masui, Y., Org. Process Res. Dev. 2004, 8, 408-410 (Masui, T., Kabaki, M., Watanabe, H., Kobayashi, T., Masui, Y., 《有机过程研究与开发》,2004 年,第 8 卷第 408-410 页))的步骤制备。

[0178] 实例 2:叔-丁基氨磺酰氨基甲酸钠盐

[0179]



[0180] 将叔-丁基氨磺酰氨基甲酸酯(6.0g, 30.58mmol)、与甲醇(50mL)和氢氧化钠(2.45g, 30.63mmol)在 100mL 的圆底烧瓶中混合在一起。搅拌几分钟后,减压蒸馏去除溶

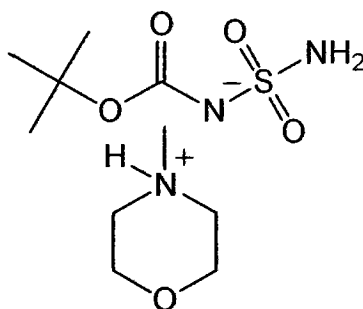
剂,得到白色固体。通过加热将固体溶于甲醇 (50mL)。所得混合物经Celite®热过滤,去除一些细小不溶固体,得到澄清溶液。蒸发去除溶剂,剩余固体产物在 EtOAc/MeOH 中重结晶。过滤收集所得结晶固体,风干,即得到标题化合物。

[0181] 熔点 :224°C

[0182] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) :d5. 19 (s, 2H), 1. 31 (s, 9H)

[0183] 实例 3 :叔 - 丁基氨磺酰氨基甲酸 N- 甲基吗啉盐

[0184]



[0185] 将叔 - 丁基氨磺酰氨基甲酸 (6g, 30.58mmol) 与甲醇 (50mL) 和 N- 甲基吗啉 (6. 19g, 6. 75mL, 61. 15mmol) 在 100mL 圆底烧瓶中混合在一起。所得混合物于室温下搅拌约 10-15 分钟。30°C 下减压蒸馏,去除大部分溶剂,蒸馏后终体积约为 10-15mL。所得溶液用乙酸乙酯 (约 40mL) 稀释,蒸发至终体积约 15mL,以去除大部分溶剂,然后静置于室温下。产物开始沉淀为结晶白色固体。缓慢加入庚烷,以保证最大限度的沉淀。过滤收集固体,以含有 2-3% EtOAc 的庚烷洗涤,然后风干,即得到标题化合物。

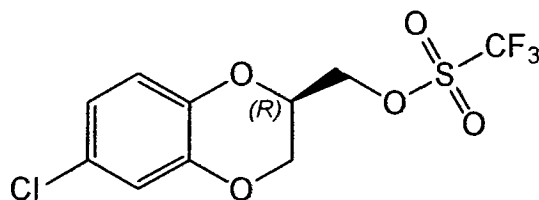
[0186] 熔点 :100°C

[0187] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) :d10. 78 (bs, 1H), 7. 23 (s, 2H), 3. 56 (t, J = 4. 6Hz, 4H), 2. 33-2. 26 (m, 4H), 2. 16 (s, 3H), 1. 43 (s, 9H)

[0188] 元素分析 : $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 的计算值为 :C, 40. 39 ;H, 7. 80 ;N, 14. 13 ;S, 10. 78。测量值为 :C, 39. 88, H, 7. 97, N, 14. 08, S, 10. 85。

[0189] 实例 4 : (R) - (6- 氯 - 2, 3- 二氢苯并 [b] [1, 4] 二氧六环 - 2- 基) 甲基三氟甲磺酸基

[0190]

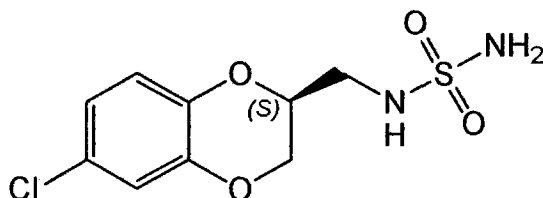


[0191] 将 (S) - (6- 氯 - 2, 3- 二氢苯并 [b] [1, 4] 二氧六环 - 2- 基) 甲醇 (2g, 10mmol) 与甲苯 (25mL) 和吡啶 (2. 18mL, 27mmol) 在 300mL 三颈烧瓶中混合在一起。将所得混合物冷却至 0°C。在所得混合物中缓慢加入三氟甲磺酸酐 (2. 18mL, 12. 96mmol), 内部温度保持在 10°C 以下。加完后,将所得混合物搅拌 0. 5 小时。通过在硅胶板上以 EtOAc/ 庚烷 (1 : 1) 作为洗脱液的 TLC 分析来监测反应过程。所得混合物用 NaHCO_3 水溶液于 0°C 下淬灭。分离出有机层,依次用 0. 1N HCl 和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后用 MgSO_4 干燥。所得溶液用少量

硅胶搅拌,过滤,减压浓缩,得到无色油状物。将油状物置于高真空条件下,直到重量恒定,即得到标题化合物。

[0192] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.93-6.91 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 2H), 4.67 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.32 (dd, $J_1 = 2.4$, $J_2 = 11.7\text{Hz}$, 1H), 4.13 (dd, $J_1 = 6.1$, $J_2 = 11.7\text{Hz}$, 1H).

[0193] 实例 5 :N-[[(2S)-6-氯-2,3-二氢-[1,4]-苯并二氧六环-2-基]甲基]磺酰胺
[0194]



[0195] 步骤 A : (S)-叔-丁基 (6-氯-2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二氧六环-2-基) 甲基 (氨磺酰) 氨基甲酸酯

[0196] 将 (R)-(6-氯-2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二氧六环-2-基) 甲基三氟甲磺酸基 (3g, 9.0mmol)、Boc-磺酰胺 (1.95g, 10mmol) 和丙酮 (45mL) 置于 300mL 的配有氮气入口和磁力搅拌棒的圆底烧瓶中。在所得混合物中加入碳酸钾 (5g, 36mmol), 并搅拌 0.75 小时。通过在硅胶板上以 EtOAc/庚烷 (1 : 1) 作为洗脱液的 TLC 分析来监测反应过程。将所得混合物过滤, 去除固体碳酸盐, 减压蒸发滤液, 得到油状残留物形式的 (S)-叔-丁基 (6-氯-2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二氧六环-2-基) 甲基 (氨磺酰) 氨基甲酸酯, 该油状残留物在室温下静置 24 小时后发生固化。

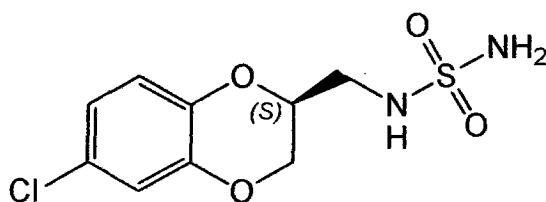
[0197] $^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$: δ 7.61 (s, 2H), 6.99 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.25 (dd, $J_1 = 2.3$, $J_2 = 11.9\text{Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J_1 = 5.5$, $J_2 = 11.9\text{Hz}$, 1H), 3.92 (dd, $J_1 = 7.0$, $J_2 = 14.9\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dd, $J_1 = 5.5$, $J_2 = 14.9\text{Hz}$, 1H), 1.40 (s, 9H)。

[0198] 步骤 B : N-[[(2S)-6-氯-2,3-二氢-[1,4]-苯并二氧六环-2-基]甲基]磺酰胺

[0199] 将步骤 A 得到的产物用 4M HCl 的二氧杂环己烷 (30mL) 溶液处理, 并搅拌 3.5 小时。通过在硅胶板上以 EtOAc/庚烷 (1 : 1) 作为洗脱液的 TLC 分析来监测反应过程。将所得混合物加入到冰水中, 使其淬灭, 然后用 EtOAc 萃取产物。有机层用碳酸氢钠水溶液洗涤, 再用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到浅粉色油状物。将油状物溶解于热甲苯 (10mL) 中, 用少量硅胶处理去色, 然后趁热过滤。将滤液静置于常温下。过滤收集所得晶状固体, 用 1 : 1 甲苯 / 庚烷混合物洗涤, 风干, 即得标题化合物。

[0200] 熔点: 101.7°C

[0201] 实例 6 : N-[[(2S)-6-氯-2,3-二氢-[1,4]-苯并二氧六环-2-基]甲基]磺酰胺
[0202]



[0203] 将 (R)-(6-氯-2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二氧六环-2-基) 甲基三氟甲磺酸基

(1.5g, 4.51mmol) 与二甲基甲酰胺 (25mL) 置于 100mL 的配有氮气入口和磁力搅拌棒的圆底烧瓶中。一次性加入 Boc-磺酰胺钠盐 (1.08g, 4.96mmol), 将所得混合物于室温下搅拌 1 小时。通过在硅胶板上以 EtOAc/庚烷 (1 : 1) 作为洗脱液的 TLC 分析来监测反应过程。在反应结束时, 加入浓 HCl 水溶液 (22mL), 搅拌所得混合物 3 小时, 直至 TLC 分析显示完全转化。用冰水 (100mL) 稀释所得混合物, 再用 EtOAc 萃取产物。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤所得溶液, 减压浓缩, 得到澄清的油状物; 将油状物溶解于甲苯 (5mL), 并静置于室温下, 产生白色固体沉淀。过滤收集固体, 风干, 即得到标题化合物。从滤液中获得回收产物。

[0204] 替代后续操作也可用于制备单批标题化合物。替代后续操作如下: 如上所述, 使用 EtOAc 萃取产物, 用 1N NaOH 萃取 EtOAc 层。用 EtOAc 洗涤含水层, 将其冷却至约 5-10°C 之间的温度, 然后用 1N HCl 酸化至 pH 5-7, 以产生沉淀。过滤收集沉淀, 即得到白色固体状的标题化合物。

[0205] 实例 7

[0206] 作为口服组合物的具体实施例, 将 100mg 实例 5 或实例 6 制备的化合物与足够细的乳糖一起配制, 提供总量 580 至 590mg 来填充 0 型硬胶囊。

[0207] 虽然上述说明书以提供实例用于说明目的方式教导了本发明的原理, 但应当理解本发明的实践涵盖了在如下权利要求书和它们的等同物范围内的所有常见变型形式、修改形式和 / 或修饰形式。