



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104619319 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 13

(21) 申请号 201380046789. 8

(22) 申请日 2013. 03. 14

(30) 优先权数据

61/670, 098 2012. 07. 10 US

61/681, 747 2012. 08. 10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 03. 09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/031668 2013. 03. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/011235 EN 2014. 01. 16

(71) 申请人 加利福尼亚大学董事会

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 罗伯特·J·布罗斯南

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

代理人 吴小明

(51) Int. Cl.

A61K 31/357(2006. 01)

A61K 31/34(2006. 01)

A61K 31/015(2006. 01)

A61P 23/00(2006. 01)

A61K 31/36(2006. 01)

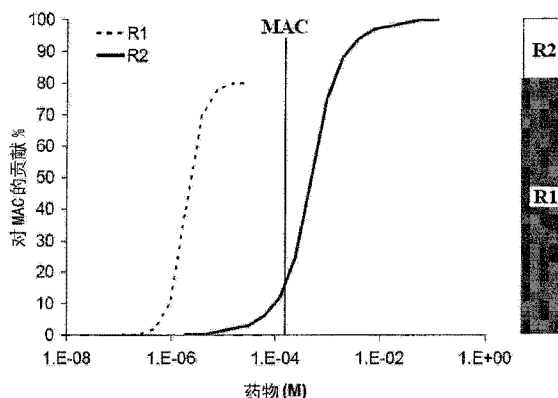
权利要求书8页 说明书78页 附图6页

(54) 发明名称

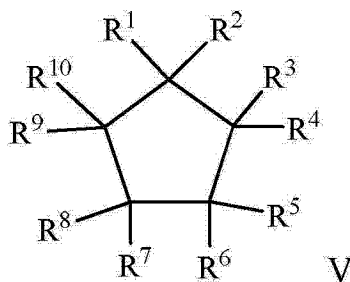
引起麻醉的方法

(57) 摘要

本发明提供通过确定麻醉剂的摩尔水溶解度来确定麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的选择性的方法。本发明还提供改变或修饰麻醉剂以具有更高或更低水溶解度来调节麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的选择性的方法。本发明还提供通过呼吸途径(例如,经吸入或肺部递送)施用有效量的根据本方法鉴定的麻醉化合物在受试者中引起麻醉的方法。



1. 一种在受试者中引起麻醉的方法，所述方法包括：通过呼吸系统向所述受试者施用有效量的一种式 V 的化合物，或多种式 V 的化合物的混合物，由此在所述受试者中引起麻醉，



其中：

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

其中 X 是卤素，所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压，并且式 V 中的氢原子数不超过碳原子数。

2. 权利要求 1 所述的方法，其中 X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。

3. 权利要求 1 至 2 中任一项所述的方法，其中 X 是 F。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法，其中所述化合物选自由以下组成的组：

a) 5-氯-1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环戊烷 (CAS# 362014-70-8)；

b) 1,1,2,2,3,4,4,5-八氟-环戊烷 (CAS# 773-17-1)；

c) 1,1,2,2,3,3,4,5-八氟-环戊烷 (CAS# 828-35-3)；

d) 1,1,2,3,3,4,5-七氟-环戊烷 (CAS# 3002-03-7)；

e) 1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环戊烷 (CAS# 149600-73-7)；

f) 1,1,2,2,3,4,5-七氟-环戊烷 (CAS# 1765-23-7)；

g) 1,1,2,3,4,5-六氟-环戊烷 (CAS# 699-38-7)；

h) 1,1,2,2,3,3,4-七氟-环戊烷 (CAS# 15290-77-4)；

i) 1,1,2,2,3,4-六氟-环戊烷 (CAS# 199989-36-1)；

j) 1,1,2,2,3,3-六氟-环戊烷 (CAS# 123768-18-3)；和

k) 1,1,2,2,3-五氟-环戊烷 (CAS# 1259529-57-1)。

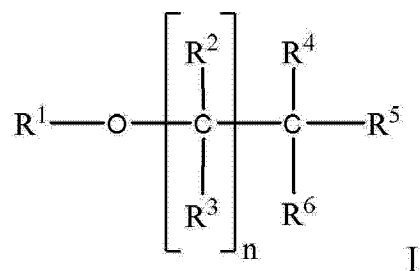
5. 权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法，其中所述化合物选自由以下组成的组：

c) 1,1,2,2,3,3,4,5-八氟-环戊烷 (CAS# 828-35-3)；

e) 1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环戊烷 (CAS# 149600-73-7)；和

h) 1,1,2,2,3,3,4-七氟-环戊烷 (CAS# 15290-77-4)。

6. 一种在受试者中引起麻醉的方法，所述方法包括：通过呼吸系统向所述受试者施用有效量的一种式 I 的化合物，或多种式 I 的化合物的混合物，由此在所述受试者中引起麻醉，



其中：

n 是 0-4,

R¹ 是 H;

R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 独立地选自 H, X, CX₃, CHX₂, CH₂X 和 C₂X₅; 并且

其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 I 中的氢原子数不超过碳原子数。

7. 权利要求 6 所述的方法, 其中 X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。

8. 权利要求 6 至 7 中任一项所述的方法, 其中 X 是 F。

9. 权利要求 6 至 8 中任一项所述的方法, 其中所述化合物选自由以下组成的组:

a) 1- 氟 -1-[2, 2, 2- 三氟 -1-(三氟甲基) 乙氧基] - 甲醇 (CAS# 1351959-82-4);

b) 4, 4, 4- 三氟 -3, 3- 双 (三氟甲基) -1- 丁醇 (CAS# 14115-49-2);

c) 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4- 九氟 -1- 丁醇 (CAS# 3056-01-7);

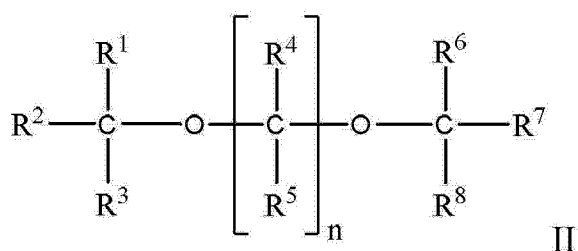
d) 2, 2, 3, 4, 4, 4- 六氟 -3-(三氟甲基) -1- 丁醇 (CAS# 782390-93-6);

e) 3, 4, 4, 4- 四氟 -3-(三氟甲基) -1- 丁醇 (CAS# 90999-87-4);

f) 1, 1, 4, 4, 5, 5, 5- 七氟 -1- 戊醇 (CAS# 313503-66-1); 和

g) 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 5- 十一氟 -1- 戊醇 (CAS# 57911-98-5)。

10. 一种在受试者中引起麻醉的方法, 所述方法包括: 通过呼吸系统向所述受试者施用有效量的一种式 II 的化合物, 或多种式 II 的化合物的混合物, 由此在所述受试者中引起麻醉,



其中：

n 是 1-3,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 和 R⁸ 独立地选自 H, X, CX₃, CHX₂, CH₂X 和 C₂X₅; 并且

其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 II 中的氢原子数不超过碳原子数。

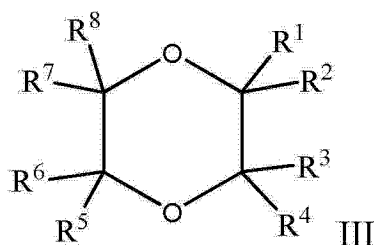
11. 权利要求 10 所述的方法, 其中 X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。

12. 权利要求 10 至 11 中任一项所述的方法, 其中 X 是 F。

13. 权利要求 10 至 12 中任一项所述的方法, 其中所述化合物选自由以下组成的组:

- a) 1, 1, 2- 三氟 -1, 2- 双 (三氟甲氧基)- 乙烷 (CAS# 362631-92-3) ;
- b) 1, 1, 1, 2- 四氟 -2, 2- 双 (三氟甲氧基)- 乙烷 (CAS# 115395-39-6) ;
- c) 1-(二氟甲氧基)-1, 1, 2, 2- 四氟 -2-(三氟甲氧基)- 乙烷 (CAS# 40891-98-3) ;
- d) 1, 1, 2, 2- 四氟 -1, 2- 双 (三氟甲氧基)- 乙烷 (CAS# 378-11-0) ;
- e) 1, 2- 二氟 -1, 2- 双 (三氟甲氧基)- 乙烷 (CAS# 362631-95-6) ;
- f) 1, 2- 双 (三氟甲氧基)- 乙烷 (CAS# 1683-90-5) ;
- g) 1, 1, 3, 3- 四氟 -1, 3- 双 (三氟甲氧基)- 丙烷 (CAS# 870715-97-2) ;
- h) 2, 2- 二氟 -1, 3- 双 (三氟甲氧基)- 丙烷 (CAS# 156833-18-0) ;
- i) 1, 1, 1, 3, 3- 五氟 -3- 甲氧基 -2-(三氟甲氧基)- 丙烷 (CAS# 133640-19-4) ;
- j) 1, 1, 1, 3, 3, 3- 六氟 -2-(氟甲氧基甲氧基)- 丙烷 (CAS# 124992-92-3) ;和
- k) 1, 1, 1, 2, 3, 3- 六氟 -3- 甲氧基 -2-(三氟甲氧基)- 丙烷 (CAS# 104159-55-9)。

14. 一种在受试者中引起麻醉的方法, 所述方法包括: 通过呼吸系统向所述受试者施用有效量的一种式 III 的化合物, 或多种式 III 的化合物的混合物, 由此在所述受试者中引起麻醉,



其中:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 III 中的氢原子数不超过碳原子数。

15. 权利要求 14 的方法, 其中 X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。

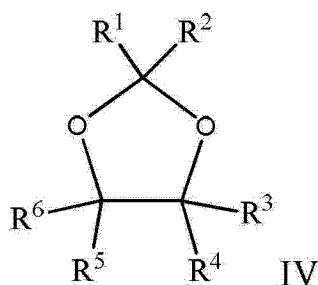
16. 权利要求 14 至 15 中任一项所述的方法, 其中 X 是 F。

17. 权利要求 14 至 16 中任一项所述的方法, 其中所述化合物选自由以下组成的组:

- a) 2, 2, 3, 3, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS# 362631-99-0) ;
- b) 2, 3- 二氯 -2, 3, 5, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS# 135871-00-0) ;
- c) 反式 -2, 3- 二氯 -2, 3, 5, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS# 56625-45-7) ;
- d) 顺式 -2, 3- 二氯 -2, 3, 5, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS# 56625-44-6) ;
- e) 2, 2, 3, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS# 56269-26-2) ;
- f) 2, 2, 3, 5, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS# 56269-25-1) ;
- g) 反式 -2, 2, 3, 3, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS# 34206-83-2) ;
- h) 顺式 -2, 2, 3, 5, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS# 34181-52-7) ;
- i) 反式 -2, 2, 3, 5, 5, 6- 六氟 - 对二噁烷 (8CI) (CAS# 34181-51-6) ;
- j) 顺式 -2, 2, 3, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS# 34181-50-5) ;
- k) 反式 -2, 2, 3, 5, 6, 6- 六氟 - 对二噁烷 (8CI) (CAS# 34181-49-2) ;

- l) (5R, 6S)-rel-2, 2, 3, 3, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS# 34181-48-1) ;
 m) 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6- 七氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS# 34118-18-8) ;和
 n) 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6- 八氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS# 32981-22-9) 。

18. 一种在受试者中引起麻醉的方法, 所述方法包括: 通过呼吸系统向所述受试者施用有效量的一种式 IV 的化合物, 或多种式 IV 的化合物的混合物, 由此在所述受试者中引起麻醉,



其中:

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 IV 中的氢原子数不超过碳原子数。

19. 权利要求 18 所述的方法, 其中 X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。

20. 权利要求 18 至 19 中任一项所述的方法, 其中 X 是 F。

21. 权利要求 18 至 20 中任一项所述的方法, 其中所述化合物选自由以下组成的组:

- a) 2, 4, 4, 5- 四氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS# 344303-08-8) ;
 b) 2- 氯 -4, 4, 5- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS# 344303-05-5) ;
 c) 4, 4, 5, 5- 四氟 -2-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS# 269716-57-6) ;
 d) 4- 氯 -2, 2, 4- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS# 238754-29-5) ;
 e) 反式 -4, 5- 二氯 -2, 2, 4, 5- 四氟 -1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS# 162970-78-7) ;
 f) 顺式 -4, 5- 二氯 -2, 2, 4, 5- 四氟 -1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS# 162970-76-5) ;
 g) 4- 氯 -2, 2, 4, 5, 5- 五氟 -1, 3- 二氧戊环 (CAS# 139139-68-7) ;
 h) 4, 5- 二氯 -2, 2, 4, 5- 四氟 -1, 3- 二氧戊环 (CAS# 87075-00-1) ;
 i) 反式 -2, 4, 4, 5- 四氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS# 85036-66-4) ;
 j) 顺式 -2, 4, 4, 5- 四氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS# 85036-65-3) ;
 k) 反式 -2- 氯 -4, 4, 5- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS# 85036-60-8) ;

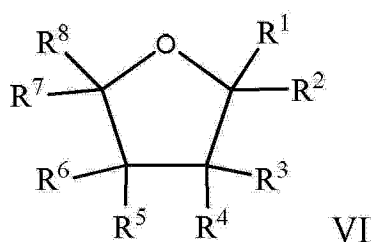
l) 顺式 -2- 氯 -4, 4, 5- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS# 85036-57-3) ;

- m) 2, 2- 二氯 -4, 4, 5, 5- 四氟 -1, 3- 二氧戊环 (CAS# 85036-55-1) ;
 n) 4, 4, 5- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS# 76492-99-4) ;
 o) 4, 4- 二氟 -2, 2- 双 (三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS# 64499-86-1) ;
 p) 顺式 -4, 5- 二氟 -2, 2- 双 (三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS# 64499-85-0) ;
 q) 反式 -4, 5- 二氟 -2, 2- 双 (三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS# 64499-66-7) ;

- r) 4, 4, 5- 三氟 -2, 2- 双 (三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS# 64499-65-6) ;
 s) 2, 4, 4, 5, 5- 五氟 -2-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS# 55135-01-8) ;
 t) 2, 2, 4, 4, 5, 5- 六氟 -1, 3- 二氧戊环 (CAS# 21297-65-4) ;和
 u) 2, 2, 4, 4, 5- 五氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS# 19701-22-5) 。

22. 一种在受试者中引起麻醉的方法, 所述方法包括: 通过呼吸系统向所述受试者施用有效量的 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4- 八氟 - 环己烷 (CAS# 830-15-9), 由此在所述受试者中引起麻醉。

23. 一种在受试者中引起麻醉的方法, 所述方法包括: 通过呼吸系统向所述受试者施用有效量的一种式 VI 的化合物, 或多种式 VI 的化合物的混合物, 由此在所述受试者中引起麻醉,



其中:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 VI 中的氢原子数不超过碳原子数。

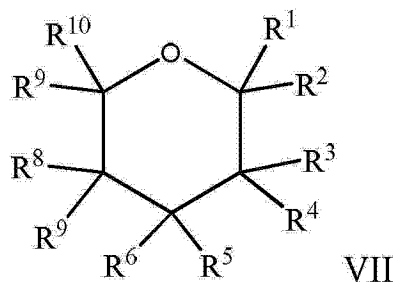
24. 权利要求 23 所述的方法, 其中 X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。

25. 权利要求 23 至 24 中任一项所述的方法, 其中 X 是 F。

26. 权利要求 23 至 25 中任一项所述的方法, 其中所述化合物选自由以下组成的组:

- a) 2, 3, 4, 4- 四氟四氢 -2, 3- 双 (三氟甲基)- 呋喃 (CAS# 634191-25-6) ;
 b) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5- 七氟四氢 -5-(三氟甲基)- 呋喃 (CAS# 377-83-3) ;
 c) 2, 2, 3, 3, 4, 5, 5- 七氟四氢 -4-(三氟甲基)- 呋喃 (CAS# 374-53-8) ;
 d) (2 α , 3 β , 4 α)-2, 2, 3, 4, 5- 五 氟 四 氢 -5-(三 氟 甲 基)- 呋 喃 (9CI) (CAS# 133618-53-8) ;
 e) (2 α , 3 α , 4 β)-2, 2, 3, 4, 5- 五氟四氢 -5-(三氟甲基)- 呋喃 (CAS# 133618-52-7) ;
 f) (2 α , 3 β , 4 α)-2, 2, 3, 4, 5- 五 氟 四 氢 -5-(三 氟 甲 基)- 呋 喃 (9CI) (CAS# 133618-53-8) ;
 g) (2 α , 3 α , 4 β)-2, 2, 3, 4, 5- 五 氟 四 氢 -5-(三 氟 甲 基)- 呋 喃 (9CI) (CAS# 133618-52-7) ;
 h) 2, 2, 3, 3, 5, 5- 六氟四氢 -4-(三氟甲基)- 呋喃 (CAS# 61340-70-3) ;
 i) 2, 3- 二氟四氢 -2, 3- 双 (三氟甲基)- 呋喃 (CAS# 634191-26-7) ;
 j) 2- 氯 -2, 3, 3, 4, 4, 5, 5- 七氟四氢 - 呋喃 (CAS# 1026470-51-8) ;
 k) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5- 七氟四氢 -5- 甲基 - 呋喃 (CAS# 179017-83-5) ;
 l) 反式 -2, 2, 3, 3, 4, 5- 六氟四氢 -5-(三氟甲基)- 呋喃 (9CI) (CAS# 133618-59-4) ;
 和
 m) 顺式 -2, 2, 3, 3, 4, 5- 六氟四氢 -5-(三氟甲基)- 呋喃 (9CI) (CAS# 133618-49-2) 。

27. 一种在受试者中引起麻醉的方法，所述方法包括：通过呼吸系统向所述受试者施用有效量的一种式 VII 的化合物，或多种式 VII 的化合物的混合物，由此在所述受试者中引起麻醉，



其中：

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X , 和 C_2X_5 ; 并且

其中 X 是卤素，所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压，并且式 VII 中的氢原子数不超过碳原子数。

28. 权利要求 27 所述的方法，其中 X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。

29. 权利要求 27 至 28 中任一项所述的方法，其中 X 是 F。

30. 权利要求 27 至 29 中任一项所述的方法，其中所述化合物选自由以下组成的组：

- a) 2, 2, 3, 3, 4, 5, 5, 6, 6- 九氟四氢 -4-2H- 吡喃 (CAS# 71546-79-7) ;
- b) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6- 九氟四氢 -6-(三氟甲基)-2H- 吡喃 (CAS# 356-47-8) ;
- c) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6, 6- 九氟四氢 -5-(三氟甲基)-2H- 吡喃 (CAS# 61340-74-7) ;
- d) 2, 2, 6, 6- 四氟四氢 -4-(三氟甲基)-2H- 吡喃 (CAS# 657-48-7) ;
- e) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6- 九氟四氢 -6- 甲基 -2H- 吡喃 (CAS# 874634-55-6) ;
- f) 全氟四氢吡喃 (CAS#355-79-3) ;
- g) (4R, 6S)-rel-2, 2, 3, 3, 4, 5, 5, 6- 八氟四氢 -2H- 吡喃, (CAS# 362631-93-4) ;和
- h) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6- 九氟四氢 -2H- 吡喃 (CAS# 65601-69-6)。

31. 权利要求 6 至 30 中任一项所述的方法，其中所述化合物具有小于约 1.1mM 且大于约 0.016mM 的摩尔水溶解度。

32. 权利要求 6 至 31 中任一项所述的方法，其中所述化合物增强 $GABA_A$ 受体，但不抑制 NMDA 受体。

33. 权利要求 6 至 32 中任一项所述的方法，其中所述受试者是哺乳动物。

34. 权利要求 6 至 33 中任一项所述的方法，其中所述受试者是人。

35. 一种组合物，所述组合物包含权利要求 6 至 30 中任一项所述的方法中使用的一种化合物或多种化合物的混合物，其中所述组合物被配制用于吸入或肺部递送所述化合物或所述多种化合物的混合物。

36. 一种选择优先激活或增强 $GABA_A$ 受体而不抑制 NMDA 受体的麻醉剂的方法，所述方法包括：

a) 确定麻醉剂的摩尔水溶解度；和

b) 选择具有低于约 1.1mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂，其中所述麻醉剂选择性增强 $GABA_A$ 受体并且不抑制 NMDA 受体，由此选择优先激活或增强 $GABA_A$ 受体而不抑制 NMDA 受体的麻醉剂。

37. 一种选择既增强 GABA_A受体又抑制 NMDA 受体的麻醉剂的方法，所述方法包括：

a) 确定麻醉剂的摩尔水溶解度；和

b) 选择具有大于约 1.1mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂，其中所述麻醉剂既增强 GABA_A受体又抑制 NMDA 受体，由此选择既增强 GABA_A受体又抑制 NMDA 受体的麻醉剂。

38. 权利要求 36 至 37 中任一项所述的方法，其中所述麻醉剂是吸入式麻醉剂。

39. 权利要求 36 至 38 中任一项所述的方法，其中所述麻醉剂选自自由以下组成的组：卤代醇，卤代二醚，卤代二噁烷，卤代二氧戊环，卤代环戊烷，卤代环己烷，卤代四氢呋喃和卤代四氢吡喃，其中所述麻醉剂在 25℃ 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压，并且氢原子数不超过碳原子数。

40. 权利要求 36 至 39 中任一项所述的方法，其中所述麻醉剂选自权利要求 6 至 32 中任一项所述的方法中施用的化合物。

41. 权利要求 36 所述的方法，其中所述麻醉剂选自自由以下组成的组：壬烷，咪达唑仑，地西泮，十一醇，依托咪酯，1,2-二氯六氟环丁烷，及其类似物。

42. 权利要求 37 所述的方法，其中所述麻醉剂选自自由以下组成的组：七氟烷，丙泊酚，氯胺酮，异氟烷，恩氟烷，地佐环平，地氟醚，氟烷，环丙烷，氯仿，2,6-二甲基苯酚，甲氧氟烷，二乙醚，氧化亚氮，乙醇，及其类似物。

43. 一种确定麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的特异性的方法，所述方法包括：确定所述麻醉剂的摩尔水溶解度是否高于或低于预定的关于麻醉剂-敏感性受体的溶解度阈值浓度，

其中具有低于约 1.2mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道，但能够抑制 NMDA 受体，增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体并增强 GABA_A受体；

其中具有低于约 1.1mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道或不抑制 NMDA 受体，但能够增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体并增强 GABA_A受体；

其中具有低于约 0.26mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道，不抑制 NMDA 受体或不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流，但能够增强甘氨酸受体并增强 GABA_A受体；和

其中具有低于约 68 μM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道，不抑制 NMDA 受体，不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流，或不增强 GABA_A受体，但能够增强甘氨酸受体；

从而确定麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的特异性。

44. 权利要求 43 所述的方法，其中所述麻醉剂选自权利要求 6 至 32 中任一项所述的方法中施用的化合物。

45. 一种调节麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的特异性的方法，所述方法包括：调节所述麻醉剂的摩尔水溶解度至高于预定的关于所述麻醉剂可以调节的麻醉剂-敏感性受体的水溶解度阈值浓度，或调节所述麻醉剂的摩尔水溶解度至低于预定的关于所述麻醉剂不能调节的麻醉剂-敏感性受体的摩尔水溶解度阈值浓度；

其中具有低于约 1.2mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道，但能够抑制 NMDA 受体，增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体并增强 GABA_A受体；

其中具有低于约 1.1mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道或不抑制 NMDA 受体，但能够增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体并增强 GABA_A受体；

其中具有低于约 0.26mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道，不抑制 NMDA 受体

或不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流, 但能够增强甘氨酸受体并增强 $GABA_A$ 受体; 和

其中具有低于约 $68 \mu M$ 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v 通道, 不抑制 NMDA 受体, 不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流, 或不增强 $GABA_A$ 受体, 但能够增强甘氨酸受体;

从而确定麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的特异性。

46. 权利要求 45 所述的方法, 其中所述麻醉剂是吸入式麻醉剂。

47. 权利要求 45 至 46 中任一项所述的方法, 其中所述麻醉剂选自自由以下组成的组: 卤代醇, 卤代二醚, 卤代二噁烷, 卤代二氧戊环, 卤代环戊烷, 卤代环己烷, 卤代四氢呋喃和卤代四氢吡喃, 其中所述麻醉剂在 $25^\circ C$ 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且氢原子数不超过碳原子数。

48. 权利要求 45 至 47 中任一项所述的方法, 其中所述麻醉剂选自权利要求 6 至 32 中任一项所述的方法中施用的化合物。

49. 权利要求 45 至 48 中任一项所述的方法, 其中所述麻醉剂选自自由以下组成的组: 壬烷, 咪达唑仑, 地西洋, 十一醇, 依托咪酯, 1,2-二氯六氟环丁烷, 及其类似物。

50. 权利要求 45 至 49 中任一项所述的方法, 其中所述麻醉剂选自自由以下组成的组: 七氟烷, 丙泊酚, 氯胺酮, 异氟烷, 恩氟烷, 地佐环平, 地氟醚, 氟烷, 环丙烷, 氯仿, 2,6-二甲基苯酚, 甲氧氟烷, 二乙醚, 氧化亚氮, 乙醇, 及其类似物。

51. 权利要求 45 至 50 中任一项所述的方法, 其中所述麻醉剂被调节为具有小于约 1.1mM 的摩尔水溶解度并且增强 $GABA_A$ 受体而不抑制 NMDA 受体。

52. 权利要求 45 至 51 中任一项所述的方法, 其中所述麻醉剂被调节为具有大于约 1.1mM 的摩尔水溶解度并且既增强 $GABA_A$ 受体又抑制 NMDA 受体。

53. 权利要求 45 至 52 中任一项所述的方法, 其中所述麻醉剂是吸入式麻醉剂的类似物。

引起麻醉的方法

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求 2012 年 8 月 10 日提交的美国临时专利申请号 61/681,747, 和 2012 年 7 月 10 日提交的美国临时专利申请号 61/670,098 的权益,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0003] 关于在联邦政府资助的研究与开发下进行发明的权利的声明

[0004] 在由国立卫生研究院授予的拨款编号 GM092821 下以政府资助进行本发明。在本发明中政府具有某些权利。

发明领域

[0005] 本发明提供通过确定麻醉剂的摩尔水溶解度来确定麻醉剂对麻醉剂 - 敏感性受体的选择性的方法。本发明还提供通过改变或修饰麻醉剂以具有更高或更低的水溶解度来调节麻醉剂对麻醉剂 - 敏感性受体的选择性的方法。本发明还提供通过经呼吸途径(例如,经吸入或肺部递送)施用有效量的根据本方法鉴定的麻醉化合物而在受试者中引起麻醉的方法。

[0006] 发明背景

[0007] 麻醉作用的分子机制

[0008] 普通临床用途中的所有全身麻醉剂调节三次跨膜(TM3)离子通道(例如,NMDA受体),四次跨膜(TM4)离子通道(例如,GABA_A受体),或两种离子通道超家族的成员之一。Sonner, 等人, *Anesth Analg*(2003)97:718-40。例如,很多结构上不相关的吸入麻醉剂增强 GABA_A 电流并抑制 NMDA 电流。但为什么不同组的化合物均调节不相关的离子通道呢?蛋白和配体之间高度特异的“诱导契合(induced fit)”模型,如对酶-底物结合所建议的,(Koshland, *Proc Natl Acad Sci U S A* 1958;44:98-104)是有问题的,因为其意味着跨非同源蛋白对非天然发现的化合物(即,麻醉剂)的特异结合位点的保守性。Sonner, *Anesth Analg*(2008)107:849-54。此外,对不同受体混杂的麻醉作用典型地在 50-200 倍于有效中值浓度(EC50)的药物浓度发生,在所述有效中值浓度(EC50),对单个受体类型的调节典型地发生,诸如关于 GABA_A受体的依托咪酯(etomidate)激动作用(Tomlin 等人, *Anesthesiology*(1998)88:708-17;Hill-Venning, 等人, *Br J Pharmacol*(1997)120:749-56;Belelli, 等人, *Br J Pharmacol*(1996)118:563-76;Quast, 等人, *J Neurochem*(1983)41:418-25;和 Franks, *Br J Pharmacol* 2006;147 增刊 1:S72-81)或 NMDA 受体的地佐环平(dizocilpine)(MK-801)拮抗作用。Wong, 等人, *Proc Natl Acad Sci U S A*(1986)83:7104-8;Ransom, 等人, *Brain Res*(1988)444:25-32;和 Sircar, 等人, *Brain Res*(1987)435:235-40。尚未知什么分子特性赋予单个受体(或单个受体超家族的成员)特异性和什么性质允许其它麻醉剂调节多个不相关的受体。然而,因为离子通道调节对于赋予所需的麻醉功效—以及不希望的药物副作用—是重要的,因此希望知道什么因素影响麻醉剂受体特异性从而开发新的和更安全的药剂。

[0009] 麻醉剂和特异的离子通道靶点。

[0010] 全身麻醉剂通过对细胞膜受体和通道作用介导中枢神经系统抑制,其对神经元具有净超极化作用。Sonner, 等人, *Anesth Analg*(2003)97:718-40;Grasshoff, 等人, *Eur J Anaesthesiol*(2005)22:467-70;Franks, Br J Pharmacol(2006)147 增刊 1:S72-81;33;Hemmings, 等人, *Trends Pharmacol Sci*(2005)26:503-10;和 Forman, 等人, *Int Anesthesiol Clin*(2008)46:43-53。尽管作为脂溶解性的功能,麻醉剂分配入细胞膜,但是这些药剂最可能通过竞争性蛋白结合产生麻醉效果。实际上,已经显示,全身麻醉剂竞争性抑制无膜酶的功能(Franks, 等人, *Nature*(1984)310:599-601),这表明,脂相对于蛋白功能的麻醉剂调节不是关键的。对于这些麻醉剂中的一些已经鉴定了特异性高亲和力结合位点。例如,丙泊酚(Jewett, 等人, *Anesthesiology*(1992)77:1148-54;Bieda, 等人, *J Neurophysiol*(2004)92:1658-67;Peduto, 等人, *Anesthesiology* 1991;75:1000-9;Sonner, 等人, *Anesth Analg*(2003)96:706-12;和 Dong 等人, *Anesth Analg*(2002)95:907-14),依托咪酯(Flood, 等人, *Anesthesiology*(2000)92:1418-25;Zhong, 等人, *Anesthesiology* 2008;108:103-12;O'Meara, 等人, *Neuroreport*(2004)15:1653-6),和硫喷妥(Jewett, 等人, *Anesthesiology*(1992)77:1148-54;Bieda, 等人, *J Neurophysiol*(2004)92:1658-67;Yang, 等人, *Anesth Analg*(2006)102:1114-20)均有效增强 GABA_A受体电流,并且它们的麻醉效果被 GABA_A受体拮抗剂,诸如木防己苦毒素(picrotoxin)或荷包牡丹碱(bicuculline)有效拮抗或阻止。氯胺酮(ketamine)主要(但不是完全)通过其对 NMDA 受体的拮抗作用产生麻醉。Harrison 等人, *Br J Pharmacol*(1985)84:381-91;Yamamura, 等人, *Anesthesiology*(1990)72:704-10;和 Kelland, 等人, *Physiol Behav*(1993)54:547-54。右美托咪定(Dexmedetomidine)是特异性 α_2 肾上腺素受体激动剂,其受特异性 α_2 肾上腺素受体拮抗剂,诸如阿替美唑(atipamezole)拮抗。Doze, 等人, *Anesthesiology*(1989)71:75-9;Karhuvaara, 等人, *Br J Clin Pharmacol*(1991)31:160-5;和 Correa-Sales, 等人, *Anesthesiology*(1992)76:948-52。可能不是巧合的是,单个受体促成大多数或全部麻醉效果所针对的麻醉剂还具有低的水性 ED₅₀ 值(见,表 1)。

[0011] 表 1:

[0012] 一些麻醉剂的水相 EC₅₀

[0013]

麻醉剂	水性 EC ₅₀ (μ M)	物种	参考文献
丙泊酚	2	大鼠	Tonner 等人, <i>Anesthesiology</i> (1992)77: 926-31
氯胺酮	2	人	Flood, 等人, <i>Anesthesiology</i> (2000)92: 1418-25
依托咪酯	3	蝌蚪	Tomlin, 等人, <i>Anesthesiology</i> (1998)88: 708-17
右美托咪定	7	蝌蚪	Tonner, 等人, <i>Anesth Analg</i> (1997)84: 618-22
硫喷妥	25	人	Flood, 等人, <i>Anesthesiology</i> (2000)92: 1418-25
甲氧氟烷	210	蝌蚪	Franks, 等人, <i>Br J Anaesth</i> (1993)71: 65-76

[0014]

氟烷	230	蝌蚪	Franks, 等人, <i>Br J Anaesth</i> (1993)71: 65-76
异氟烷	290	蝌蚪	Franks, 等人, <i>Br J Anaesth</i> (1993)71: 65-76
氯仿	1300	蝌蚪	Franks, 等人, <i>Br J Anaesth</i> (1993)71: 65-76
二乙醚	25000	蝌蚪	Franks, 等人, <i>Br J Anaesth</i> (1993)71: 65-76

[0015] 体外或体内的离子通道突变,显著改变麻醉剂敏感性,这不仅对于非常有效和特异的药剂,也对于吸入麻醉剂。GABA_A(Hara, 等人, *Anesthesiology* 2002 ;97 : 1512-20 ;Jenkins, 等人, *J Neurosci* 2001 ;21 :RC136 ;Krasowski, 等人, *Mol Pharmacol* 1998 ;53 :530-8 ;Scheller, 等 人 ,*Anesthesiology* 2001 ;95 :123-31 ;Nishikawa, 等 人 ,*Neuropharmacology*2002 ;42 :337-45 ;Jenkins, 等 人 ,*Neuropharmacology* 2002 ; 43 :669-78 ;Jurd, 等 人 ,*FASEB J* 2003 ;17 :250-2 ;Kash, 等 人 ,*Brain Res* 2003 ; 960 :36-41 ;Borghese, 等 人 ,*J Pharmacol Exp Ther* 2006 ;319 :208-18 ;Drexler, 等 人 ,*Anesthesiology* 2006 ;105 :297-304) 或 NMDA(Ogata, 等 人 ,*J Pharmacol Exp*

Ther(2006)318:434-43;Dickinson, 等人,Anesthesiology2007;107:756-67)受体中的一些突变可以降低对异氟烷、氟烷、及其它挥发性麻醉剂的响应。尽管使受体对麻醉剂不敏感的突变可能暗示负责结合特定药物的单个位点,但事实不一定如此。人们相信这些突变中的大多数在脂-水界面附近存在,在两亲的蛋白口袋中(Bertaccini 等人,Anesth Analg(2007)104:318-24;Franks, 等人,Nat Rev Neurosci(2008)9:370-86)或在临近外部脂膜。可能麻醉剂由于尺寸而可能从其蛋白相互作用位点被排除。然而,还可能,突变大幅增加(但不完全排除)调节受体所需的“非特异性”低亲和力麻醉剂-蛋白相互作用的数量。在此种情况下,突变的受体的调节将仅在超出野生型最小肺泡浓度(MAC)(Eger, 等人,Anesthesiology(1965)26:756-63)的麻醉剂浓度下发生,或如果药物在活性位点不充分可溶以允许充分数量的与突变蛋白的“非特异”相互作用,则受体调节将是不可能的,甚至在饱和水性药物浓度也是不可能的。

[0016] 对于离子通道上特异“诱导契合”结合位点的另一争论是“截止(cut-off)”效应。例如,增加烷醇的碳链长度增加脂溶解度和麻醉剂效力,如由Meyer-Overton假说所预测的(Overton CE:Studies of Narcosis.London,Chapman和Hall,1991),直到达到12-个碳链长度(十二烷醇)(Alifimoff, 等人,Br J Pharmacol(1989)96:9-16)。具有更长链长度的烷醇不是麻醉剂(因此,在C=13个碳有“截止”效应)。然而,达到截止效应所需要的烃链长度是:对于烷烃C=9(Liu, 等人,Anesth Analg(1993)77:12-8),对于全氟化的烷烃C=2(Liu, 等人,Anesth Analg(1994)79:238-44),并且对于全氟化的甲基乙基醚C=3(Koblin, 等人,Anesth Analg(1999)88:1161-7)。如果尺寸对于进入特定麻醉剂结合位点至关重要,那么为什么“截止”链长度不恒定?在细胞水平,直链醇可以最大限度地抑制NMDA受体功能,直到辛醇,其中在C=10为完全截止。但直链1, Ω -二醇最大限度地抑制NMDA受体,直到癸醇,其中未观察到完全截止,直到C=16(Peoples, 等人,Mol Pharmacol(2002)61:169-76)。增加烃链长度不仅增加分子体积,而且还降低水溶解度。因此,截止效应是指产生效应所必需的最小水溶解度,而不是最大分子尺寸。

[0017] 麻醉剂和低亲和力“非特异性”离子通道效应

[0018] 在数十微摩或更低的浓度,麻醉剂最可能通过特异结合蛋白上相对高亲和力的位点在离子通道上发挥其作用,单独地或在其它内源性配体的存在下诱导构象改变以改变离子导电性。然而,如果以更高浓度存在,则这些药剂仍然可以与其它受体(或与相同受体在不同位点)相互作用。例如,假设两种不相似受体(R1和R2)各自可以发挥麻醉效应。假定R1=1时的药物功效,R1能够独立地产生完全麻醉效果,并且R1的EC₉₉小于R2的EC₁,那么该药物将通过选择性调节R1而产生麻醉。然而,如果任意这些假定不真实,那么将需要一些R2的贡献以产生麻醉效果(图1)。

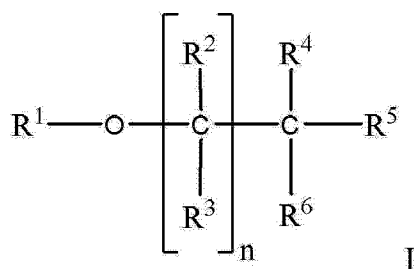
[0019] 很多可注射麻醉剂似乎符合上文中描述的实例。丙泊酚是GABA_A受体电流的正性调节剂,具有大约60 μ M的EC₅₀(Hill-Venning, 等人,Br J Pharmacol(1997)120:749-56;Prince, 等人,Biochem Pharmacol(1992)44:1297-302;Orser, 等人,J Neurosci(1994)14:7747-60;Reynolds, 等人,Eur J Pharmacol(1996)314:151-6),并且人们相信丙泊酚通过增强GABA_A电流介导其麻醉效应的绝大部分(Sonner, 等人,Anesth Analg(2003)96:706-12)。然而,丙泊酚还以160 μ M的IC₅₀抑制来自不相关NMDA受体的电流(Orser, 等人,Br J Pharmacol(1995)116:1761-8)。氯胺酮主要通过拮抗

NMDA 受体产生麻醉, 其中它以 $14\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 抑制 (Liu, 等人, *Anesth Analg* (2001) 92 : 1173-81), 尽管 $365\mu\text{M}$ 氯胺酮也以 56% 增加不相关 4 次跨膜 GABA_A 受体电流 (Lin, 等人, *J Pharmacol Exp Ther* (1992) 263 : 569-78)。在这些情况中, 似乎真实的是, 2 种不同类型的相互作用 (对于高相对低亲和力响应) 可能在单个受体上发生以产生相同定性效果。相反, 在 $<50\mu\text{M}$ 的水相浓度, 挥发性的吸入麻醉剂通常对 GABA_A 和 NMDA 受体具有很少效果或无效果 (Lin, 等人, *J Pharmacol Exp Ther* (1992) 263 : 569-78 ; Moody, 等人, *Brain Res* (1993) 615 : 101-6 ; Harris, 等人, *J Pharmacol Exp Ther* (1993) 265 : 1392-8 ; Jones, 等人, *J Physiol* (1992) 449 : 279-93 ; Hall, 等人, *Br J Pharmacol* (1994) 112 : 906-10)。可能这些药剂不是关于与不动性有关的任何麻醉剂 - 敏感性受体的特定配体 ; 因此它们可以仅依赖于非特异的蛋白 - 配体相互作用, 其又可以在麻醉所需的这些药剂的更高水相浓度中反映出来 (表 1)。

[0020] 发明概述

[0021] 在一个方面, 本发明提供在受试者中引起麻醉的方法。在一些实施方案中, 所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的一种式 I 的化合物, 或多种式 I 的化合物的混合物 :

[0022]



[0023] 其中 :

[0024] n 是 0-4,

[0025] R^1 是 H ;

[0026] $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ 和 R^6 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

[0027] 其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 I 中氢原子数不超过碳原子数, 从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中, X 是选自 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中, X 是 F。在一些实施方案中, R^1 选自 H, CH_2OH , CHF_2OH 和 CF_3OH , CHCl_2OH , CCl_2OH 和 CFC_2OH 。在一些实施方案中, $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ 和 R^6 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2F_5 , CCl_3 , CHCl_2 , CH_2Cl , C_2Cl_5 , CCl_2F , CClF_2 , CHCl_2F , C_2ClF_4 , $\text{C}_2\text{Cl}_2\text{F}_3$, $\text{C}_2\text{Cl}_3\text{F}_2$, 和 $\text{C}_2\text{Cl}_4\text{F}$ 。在一些实施方案中, 所述化合物选自以下组成的组 :

[0028] a) 1- 氟 -1-[2, 2, 2- 三氟 -1-(三氟甲基) 乙氧基]- 甲醇 (CAS#1351959-82-4) ;

[0029] b) 4, 4, 4- 三氟 -3, 3- 双 (三氟甲基)-1- 丁醇 (CAS#14115-49-2) ;

[0030] c) 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4- 九氟 -1- 丁醇 (CAS#3056-01-7) ;

[0031] d) 2, 2, 3, 4, 4, 4- 六氟 -3-(三氟甲基)-1- 丁醇 (CAS#782390-93-6) ;

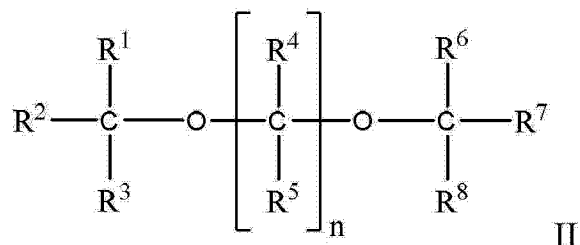
[0032] e) 3, 4, 4, 4- 四氟 -3-(三氟甲基)-1- 丁醇 (CAS#90999-87-4) ;

[0033] f) 1, 1, 4, 4, 5, 5, 5- 七氟 -1- 戊醇 (CAS#313503-66-1) ; 和

[0034] g) 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 5- 十一氟 -1- 戊醇 (CAS#57911-98-5)。

[0035] 在进一步的方面, 本发明提供在受试者中引起麻醉的方法。在一些实施方案中, 所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的一种式 II 的化合物, 或多种式 II 的化合物的混合物:

[0036]



[0037] 其中:

[0038] n 是 1-3,

[0039] $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ 和 R^8 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

[0040] 其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 II 中氢原子数不超过碳原子数, 从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中, X 是选自 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中, X 是 F。在一些实施方案中, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ 和 R^8 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2F_5 , CCl_3 , CHCl_2 , CH_2Cl , C_2Cl_5 , CCl_2F , CClF_2 , CHClF , C_2ClF_4 , $\text{C}_2\text{Cl}_2\text{F}_3$, $\text{C}_2\text{Cl}_3\text{F}_2$, 和 $\text{C}_2\text{Cl}_4\text{F}$ 。在一些实施方案中, 所述化合物选自由以下组成的组:

[0041] a) 1, 1, 2- 三氟 -1, 2- 双 (三氟甲氧基) - 乙烷 (CAS#362631-92-3);

[0042] b) 1, 1, 1, 2- 四氟 -2, 2- 双 (三氟甲氧基) - 乙烷 (CAS#115395-39-6);

[0043] c) 1-(二氟甲氧基)-1, 1, 2, 2- 四氟 -2-(三氟甲氧基) - 乙烷 (CAS#40891-98-3);

[0044] d) 1, 1, 2, 2- 四氟 -1, 2- 双 (三氟甲氧基) - 乙烷 (CAS#378-11-0);

[0045] e) 1, 2- 二氟 -1, 2- 双 (三氟甲氧基) - 乙烷 (CAS#362631-95-6);

[0046] f) 1, 2- 双 (三氟甲氧基) - 乙烷 (CAS#1683-90-5);

[0047] g) 1, 1, 3, 3- 四氟 -1, 3- 双 (三氟甲氧基) - 丙烷 (CAS#870715-97-2);

[0048] h) 2, 2- 二氟 -1, 3- 双 (三氟甲氧基) - 丙烷 (CAS#156833-18-0);

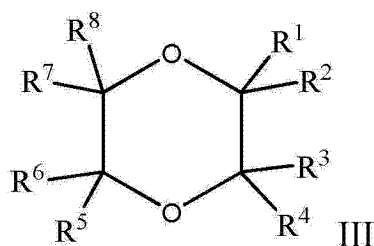
[0049] i) 1, 1, 1, 3, 3- 五氟 -3- 甲氧基 -2-(三氟甲氧基) - 丙烷 (CAS#133640-19-4);

[0050] j) 1, 1, 1, 3, 3, 3- 六氟 -2-(氟甲氧基甲氧基) - 丙烷 (CAS#124992-92-3); 和

[0051] k) 1, 1, 1, 2, 3, 3- 六氟 -3- 甲氧基 -2-(三氟甲氧基) - 丙烷 (CAS#104159-55-9)。

[0052] 在其它方面, 本发明提供在受试者中引起麻醉的方法。在一些实施方案中, 所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的一种式 III 的化合物, 或多种式 III 的化合物的混合物:

[0053]



[0054] 其中：

[0055] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

[0056] 其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 III 的氢原子数不超过碳原子数, 从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中, X 是选自 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中, X 是 F。在一些实施方案中, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2F_5 , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2Cl , C_2Cl_5 , CCl_2F , $CClF_2$, $CHClF$, C_2ClF_4 , $C_2Cl_2F_3$, $C_2Cl_3F_2$, 和 C_2Cl_4F 。在一些实施方案中, 所述化合物选自由以下组成的组：

[0057] a) 2, 2, 3, 3, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#362631-99-0) ；

[0058] b) 2, 3- 二氯 -2, 3, 5, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#135871-00-0) ；

[0059] c) 反式 -2, 3- 二氯 -2, 3, 5, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷, (9CI) (CAS#56625-45-7) ；

[0060] d) 顺式 -2, 3- 二氯 -2, 3, 5, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷, (9CI) (CAS#56625-44-6) ；

[0061] e) 2, 2, 3, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#56269-26-2) ；

[0062] f) 2, 2, 3, 5, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#56269-25-1) ；

[0063] g) 反式 -2, 2, 3, 3, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS#34206-83-2) ；

[0064] h) 顺式 -2, 2, 3, 5, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS#34181-52-7) ；

[0065] i) 反式 -2, 2, 3, 5, 5, 6- 六氟 - 对二噁烷 (8CI) (CAS#34181-51-6) ；

[0066] j) 顺式 -2, 2, 3, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS#34181-50-5) ；

[0067] k) 反式 -2, 2, 3, 5, 6, 6- 六氟 - 对二噁烷 (8CI) (CAS#34181-49-2) ；

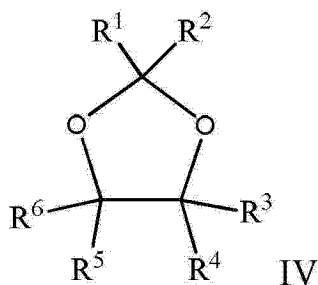
[0068] l) (5R, 6S)-rel-2, 2, 3, 3, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#34181-48-1) ；

[0069] m) 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6- 七氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#34118-18-8) ；和

[0070] n) 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6- 八氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#32981-22-9)。

[0071] 在另一方面, 本发明提供在受试者中引起麻醉的方法。在一些实施方案中, 所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的一种式 IV 的化合物, 或多种式 IV 的化合物的混合物：

[0072]



[0073] 其中：

[0074] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

[0075] 其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 IV 的氢原子数不超过碳原子数, 从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中, X 是选自 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中, X 是 F。在一些实施方案中, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2F_5 , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2Cl , C_2Cl_5 , CCl_2F , $CClF_2$, $CHClF$, C_2ClF_4 , $C_2Cl_2F_3$, $C_2Cl_3F_2$, 和 C_2Cl_4F 。在一些实施方案中, 所述化合物选自以下组成的组：

[0076] a) 2, 4, 4, 5- 四氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#344303-08-8) ;

[0077] b) 2- 氯 -4, 4, 5- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#344303-05-5) ;

[0078] c) 4, 4, 5, 5- 四氟 -2-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#269716-57-6) ;

[0079] d) 4- 氯 -2, 2, 4- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#238754-29-5) ;

[0080] e) 反式 -4, 5- 二氯 -2, 2, 4, 5- 四氟 -1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#162970-78-7) ;

[0081] f) 顺式 -4, 5- 二氯 -2, 2, 4, 5- 四氟 -1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#162970-76-5) ;

[0082] g) 4- 氯 -2, 2, 4, 5, 5- 五氟 -1, 3- 二氧戊环 (CAS#139139-68-7) ;

[0083] h) 4, 5- 二氯 -2, 2, 4, 5- 四氟 -1, 3- 二氧戊环 (CAS#87075-00-1) ;

[0084] i) 反式 -2, 4, 4, 5- 四氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#85036-66-4) ;

[0085] j) 顺式 -2, 4, 4, 5- 四氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#85036-65-3) ;

[0086] k) 反式 -2- 氯 -4, 4, 5- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#85036-60-8) ;

[0087] l) 顺式 -2- 氯 -4, 4, 5- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#85036-57-3) ;

[0088] m) 2, 2- 二氯 -4, 4, 5, 5- 四氟 -1, 3- 二氧戊环 (CAS#85036-55-1) ;

[0089] n) 4, 4, 5- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#76492-99-4) ;

[0090] o) 4, 4- 二氟 -2, 2- 双 (三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#64499-86-1) ;

[0091] p) 顺式 -4, 5- 二氟 -2, 2- 双 (三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#64499-85-0) ;

[0092] q) 反式 -4, 5- 二氟 -2, 2- 双 (三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#64499-66-7) ;

[0093] r) 4, 4, 5- 三氟 -2, 2- 双 (三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#64499-65-6) ;

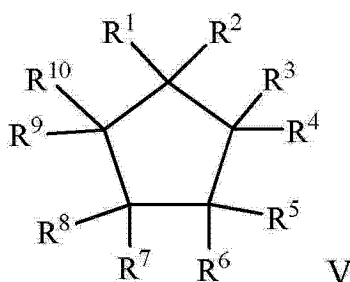
[0094] s) 2, 4, 4, 5, 5- 五氟 -2-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#55135-01-8) ;

[0095] t) 2, 2, 4, 4, 5, 5- 六氟 -1, 3- 二氧戊环 (CAS#21297-65-4) ; 和

[0096] u) 2, 2, 4, 4, 5- 五氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#19701-22-5)。

[0097] 在另一方面，本发明提供在受试者中引起麻醉的方法。在一些实施方案中，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的一种式 V 的化合物，或多种式 V 的化合物的混合物：

[0098]



[0099] 其中：

[0100] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

[0101] 其中 X 是卤素，所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压，并且式 V 的氢原子数不超过碳原子数，从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中，X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中，X 是 F。在一些实施方案中， $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2F_5 , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2Cl , C_2Cl_5 , CCl_2F , $CClF_2$, $CHClF$, C_2ClF_4 , $C_2Cl_2F_3$, $C_2Cl_3F_2$, 和 C_2Cl_4F 。在一些实施方案中，所述化合物选自由以下组成的组：

[0102] a) 5-氯-1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环戊烷 (CAS#362014-70-8)；

[0103] b) 1,1,2,2,3,4,4,5-八氟-环戊烷 (CAS#773-17-1)；

[0104] c) 1,1,2,2,3,3,4,5-八氟-环戊烷 (CAS#828-35-3)；

[0105] d) 1,1,2,3,3,4,5-七氟-环戊烷 (CAS#3002-03-7)；

[0106] e) 1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环戊烷 (CAS#149600-73-7)；

[0107] f) 1,1,2,2,3,4,5-七氟-环戊烷 (CAS#1765-23-7)；

[0108] g) 1,1,2,3,4,5-六氟-环戊烷 (CAS#699-38-7)；

[0109] h) 1,1,2,2,3,3,4-七氟-环戊烷 (CAS#15290-77-4)；

[0110] i) 1,1,2,2,3,4-六氟-环戊烷 (CAS#199989-36-1)；

[0111] j) 1,1,2,2,3,3-六氟-环戊烷 (CAS#123768-18-3)；和

[0112] k) 1,1,2,2,3-五氟-环戊烷 (CAS#1259529-57-1)。在一些实施方案中，所述化合物选自由以下组成的组：

[0113] c) 1,1,2,2,3,3,4,5-八氟-环戊烷 (CAS#828-35-3)；

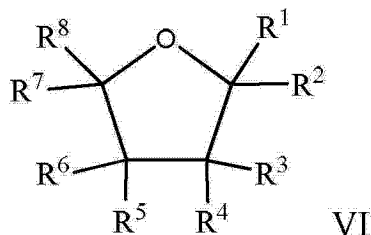
[0114] e) 1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环戊烷 (CAS#149600-73-7)；和

[0115] h) 1,1,2,2,3,3,4-七氟-环戊烷 (CAS#15290-77-4)。

[0116] 在另一方面，本发明提供在受试者中引起麻醉的方法。在一些实施方案中，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的 1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环己烷 (CAS#830-15-9)，从而在受试者中引起麻醉。

[0117] 在另一方面，本发明提供在受试者中引起麻醉的方法。在一些实施方案中，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的一种式 VI 的化合物，或多种式 VI 的化合物的混合物：

[0118]



[0119] 其中：

[0120] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 和

[0121] 其中 X 是卤素，所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压，并且式 VI 的氢原子数不超过碳原子数，从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中，X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中，X 是 F。在一些实施方案中， $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2F_5 , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2Cl , C_2Cl_5 , CCl_2F , $CClF_2$, $CHClF$, C_2ClF_4 , $C_2Cl_2F_3$, $C_2Cl_3F_2$, 和 C_2Cl_4F 。在一些实施方案中，所述化合物选自由以下组成的组：

[0122] a) 2, 3, 4, 4- 四氟四氢 -2, 3- 双 (三氟甲基) - 呋喃 (CAS#634191-25-6) ;

[0123] b) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5- 七氟四氢 -5- (三氟甲基) - 呋喃 (CAS#377-83-3) ;

[0124] c) 2, 2, 3, 3, 4, 5, 5- 七氟四氢 -4- (三氟甲基) - 呋喃 (CAS#374-53-8) ;

[0125] d) (2 α , 3 β , 4 α)-2, 2, 3, 4, 5- 五 氟 四 氢 -5- (三 氟 甲 基) - 呋 喃 (9CI) (CAS#133618-53-8) ;[0126] e) (2 α , 3 α , 4 β)-2, 2, 3, 4, 5- 五 氟 四 氢 -5- (三 氟 甲 基) - 呋 喃 (CAS#133618-52-7) ;[0127] f) (2 α , 3 β , 4 α)-2, 2, 3, 4, 5- 五 氟 四 氢 -5- (三 氟 甲 基) - 呋 喃 (9CI) (CAS#133618-53-8) ;[0128] g) (2 α , 3 α , 4 β)-2, 2, 3, 4, 5- 五 氟 四 氢 -5- (三 氟 甲 基) - 呋 喃 (9CI) (CAS#133618-52-7) ;

[0129] h) 2, 2, 3, 3, 5, 5- 六氟四氢 -4- (三氟甲基) - 呋喃 (CAS#61340-70-3) ;

[0130] i) 2, 3- 二氟四氢 -2, 3- 双 (三氟甲基) - 呋喃 (CAS#634191-26-7) ;

[0131] j) 2- 氯 -2, 3, 3, 4, 4, 5, 5- 七氟四氢 - 呋喃 (CAS#1026470-51-8) ;

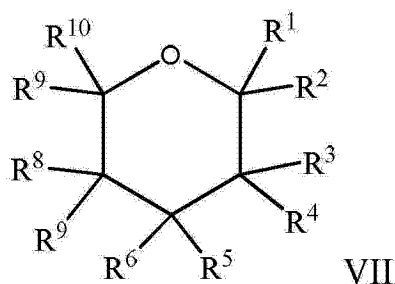
[0132] k) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5- 七氟四氢 -5- 甲基 - 呋喃 (CAS#179017-83-5) ;

[0133] l) 反 式 -2, 2, 3, 3, 4, 5- 六 氟 四 氢 -5- (三 氟 甲 基) - 呋 喃 (9CI) (CAS#133618-59-4) ; 和

[0134] m) 顺 式 -2, 2, 3, 3, 4, 5- 六 氟 四 氢 -5- (三 氟 甲 基) - 呋 喃 (9CI) (CAS#133618-49-2)。

[0135] 在另一方面，本发明提供在受试者中引起麻醉的方法。在一些实施方案中，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的一种式 VII 的化合物，或多种式 VII 的化合物的混合物：

[0136]



[0137] 其中：

[0138] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X , 和 C_2X_5 ; 和

[0139] 其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 VII 的氢原子数不超过碳原子数, 从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中, X 是选自 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中, X 是 F。在一些实施方案中, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2F_5 , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2Cl , C_2Cl_5 , CCl_2F , $CClF_2$, $CHClF$, C_2ClF_4 , $C_2Cl_2F_3$, $C_2Cl_3F_2$, 和 C_2Cl_4F 。在一些实施方案中, 所述化合物选自自由以下组成的组：

[0140] a) 2, 2, 3, 3, 4, 5, 5, 6, 6- 九氟四氢 -4-2H- 吡喃 (CAS#71546-79-7) ;

[0141] b) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6- 九氟四氢 -6-(三氟甲基)-2H- 吡喃 (CAS#356-47-8) ;

[0142] c) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6, 6- 九氟四氢 -5-(三氟甲基)-2H- 吡喃 (CAS#61340-74-7) ;

[0143] d) 2, 2, 6, 6- 四氟四氢 -4-(三氟甲基)-2H- 吡喃 (CAS#657-48-7) ;

[0144] e) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6- 九氟四氢 -6- 甲基 -2H- 吡喃 (CAS#874634-55-6) ;

[0145] f) 全氟四氢吡喃 (CAS#355-79-3) ;

[0146] g) (4R, 6S)-rel-2, 2, 3, 3, 4, 5, 5, 6- 八氟四氢 -2H- 吡喃, (CAS#362631-93-4) ; 和

[0147] h) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6- 九氟四氢 -2H- 吡喃 (CAS#65601-69-6)。

[0148] 在多种实施方案中, 所述化合物具有小于约 1.1mM 且大于约 0.016mM 的摩尔水溶解度。在多种实施方案中, 所述化合物增强 $GABA_A$ 受体, 但不抑制 NMDA 受体。

[0149] 在一些实施方案中, 所述受试者是哺乳动物。在一些实施方案中, 所述受试者是人。

[0150] 在进一步的方面, 本发明提供组合物, 所述组合物包括上文和本文描述的方法中使用的多种化合物的混合物或一种化合物, 其中所述组合物被配制用于所述化合物或所述多种化合物的混合物的吸入或肺部递送。

[0151] 在进一步的方面, 本发明提供选择优先激活或增强 $GABA_A$ 受体而不抑制 NMDA 受体的麻醉剂的方法。在一些实施方案中, 所述方法包括：

[0152] a) 确定麻醉剂的摩尔水溶解度 ; 和

[0153] b) 选择具有低于约 1.1mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂, 其中所述麻醉剂选择性增强 $GABA_A$ 受体且不抑制 NMDA 受体, 由此选择优先激活或增强 $GABA_A$ 受体而不抑制 NMDA 受体的麻醉剂。在多种实施方案中, 所述麻醉剂是吸入式麻醉剂。在一些实施方案中, 所述麻醉剂选自自由以下组成的组 : 卤代醇, 卤代二醚, 卤代二噁烷, 卤代二氧戊环, 卤代环戊烷, 卤代环己烷, 卤代四氢呋喃和卤代四氢吡喃, 其中所述麻醉剂在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且氢原子数不超过碳原子数。在一些实施方案中, 所述麻

醉剂选自上文和本文描述的方法中施用的化合物。在一些实施方案中，所述麻醉剂选自自由以下组成的组：壬烷，咪达唑仑，地西泮 (diazepam)，十一醇，依托咪酯，1,2-二氯六氟环丁烷，及其类似物。

[0154] 在相关的方面，本发明提供选择既增强 GABA_A受体又抑制 NMDA 受体的麻醉剂的方法。在一些实施方案中，所述方法包括：

[0155] a) 确定麻醉剂的摩尔水溶解度；和

[0156] b) 选择具有高于约 1.1mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂，其中所述麻醉剂既增强 GABA_A受体又抑制 NMDA 受体，由此选择既增强 GABA_A受体又抑制 NMDA 受体的麻醉剂。在多种实施方案中，所述麻醉剂是吸入式麻醉剂。在一些实施方案中，所述麻醉剂选自自由以下组成的组：卤代醇，卤代二醚，卤代二噁烷，卤代二氧戊环，卤代环戊烷，卤代环己烷，卤代四氢呋喃和卤代四氢吡喃，其中所述麻醉剂在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压，并且氢原子数不超过碳原子数。在一些实施方案中，所述麻醉剂选自上文和本文中描述的方法中施用的化合物。在一些实施方案中，所述麻醉剂选自自由以下组成的组：七氟烷，丙泊酚，氯胺酮，异氟烷，恩氟烷，地佐环平，地氟醚，氟烷，环丙烷，氯仿，2,6-二甲基苯酚，甲氧氟烷，二乙醚，氧化亚氮，乙醇，及其类似物。

[0157] 在另一方面，确定麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的特异性的本发明包括：确定麻醉剂的摩尔水溶解度是否高于或低于预定的关于麻醉剂-敏感性受体的溶解度阈值浓度，

[0158] 其中具有低于约 1.2mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道，但能够抑制 NMDA 受体，增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体和增强 GABA_A受体；

[0159] 其中具有低于约 1.1mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道或不抑制 NMDA 受体，但能够增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体和增强 GABA_A受体；

[0160] 其中具有低于约 0.26mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道，不抑制 NMDA 受体或不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流，但能够增强甘氨酸受体和增强 GABA_A受体；并且

[0161] 其中具有低于约 68 μM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道，不抑制 NMDA 受体，不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流，或不增强 GABA_A受体但能够增强甘氨酸受体；从而确定麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的特异性。在多种实施方案中，所述麻醉剂是吸入式麻醉剂。在一些实施方案中，所述麻醉剂选自自由以下组成的组：卤代醇，卤代二醚，卤代二噁烷，卤代二氧戊环，卤代环戊烷，卤代环己烷，卤代四氢呋喃和卤代四氢吡喃，其中所述麻醉剂在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压，并且氢原子数不超过碳原子数。在一些实施方案中，所述麻醉剂选自上文和本文中描述的方法中施用的化合物。

[0162] 在另一方面，本发明提供调节麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的特异性的方法。在一些实施方案中，所述方法包括调节麻醉剂的摩尔水溶解度至高于预定的关于麻醉剂可以调节的麻醉剂-敏感性受体的水溶解度阈值浓度或调节麻醉剂的摩尔水溶解度至低于预定的关于麻醉剂不能调节的麻醉剂-敏感性受体的摩尔水溶解度阈值浓度；

[0163] 其中具有低于约 1.2mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道，但能够抑制 NMDA 受体，增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体和增强 GABA_A受体；

[0164] 其中具有低于约 1.1mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v通道或不抑制 NMDA 受体，但能够增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体和增强 GABA_A受体；

[0165] 其中具有低于约 0.26mM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v 通道, 抑制 NMDA 受体或增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流, 但能够增强甘氨酸受体和增强 GABA_A 受体; 并且

[0166] 其中, 具有低于约 68 μM 的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v 通道, 不抑制 NMDA 受体, 不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流, 或不增强 GABA_A 受体但能够增强甘氨酸受体; 从而确定麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的特异性。在多种实施方案中, 所述麻醉剂是吸入式麻醉剂或其类似物。在一些实施方案中, 所述麻醉剂选自自由以下组成的组: 卤代醇, 卤代二醚, 卤代二噁烷, 卤代二氧戊环, 卤代环戊烷, 卤代环己烷, 卤代四氢呋喃和卤代四氢吡喃, 其中所述麻醉剂在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且氢原子数不超过碳原子数。在一些实施方案中, 所述麻醉剂选自上文和本文中描述的方法中施用的化合物。在一些实施方案中, 所述麻醉剂选自自由以下组成的组: 壬烷, 咪达唑仑, 地西泮, 十一醇, 依托咪酯, 1,2-二氯六氟环丁烷, 及其类似物。在一些实施方案中, 所述麻醉剂选自自由以下组成的组: 七氟烷, 丙泊酚, 氯胺酮, 异氟烷, 恩氟烷, 地佐环平, 地氟醚, 氟烷, 环丙烷, 氯仿, 2,6-二甲基苯酚, 甲氧氟烷, 二乙醚, 氧化亚氮, 乙醇, 及其类似物。在一些实施方案中, 调节所述麻醉剂以具有小于约 1.1mM 的摩尔水溶解度和增强 GABA_A 受体但不抑制 NMDA 受体。在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有大于约 1.1mM 的摩尔水溶解度并且既增强 GABA_A 受体又抑制 NMDA 受体。

[0167] 定义

[0168] 术语“吸入式麻醉剂”是指具有麻醉剂品质的、通过经连接于麻醉机的麻醉面罩或 ET 管呼吸施用的气体或吸入剂。示例性的吸入式麻醉剂包括但不限于挥发性麻醉剂 (氟烷, 异氟烷, 七氟烷和地氟醚) 和气体 (乙烯, 氧化亚氮和氩)。

[0169] 术语“可注射麻醉剂或镇静药”是指麻醉剂或镇静剂, 所述麻醉剂或镇静剂可以通过皮下注射针头和注射器注射在皮肤下, 并且通过作用于脑或脊髓中的神经可以使个体对疼痛刺激不敏感, 或减少疼痛刺激个体所感受到的感觉, 或在个体内引起遗忘和 / 或镇静作用。

[0170] 术语“麻醉剂-敏感性受体”是指结合麻醉剂的细胞膜蛋白并且其功能被该麻醉剂的结合调节。麻醉剂-敏感性受体通常是离子通道或通过第二信使系统 (诸如 G-蛋白和酪氨酸激酶) 与离子通道间接连接的细胞膜并且可以具有 2, 3, 4, 或 7 个跨膜区域。这种受体可以包括 2 个或更多个亚单位并作为蛋白复合体的一部分行使功能。这些受体的活化或抑制导致跨细胞膜的离子渗透性的直接改变, 其改变细胞静息膜电位, 或以以下方式改变细胞受体对其内源性配体的响应: 改变通常由内源性配体引起的离子渗透性和细胞膜电位的改变。示例性的麻醉剂-敏感性受体包括 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体, N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体, 电压门控钠离子通道, 电压门控钾离子通道, 两孔结构域钾通道, 肾上腺素能受体, 乙酰胆碱受体, 甘氨酸和阿片受体。

[0171] 术语“有效量”或“药学有效量”是指一种或多种化合物引起所需结果所需要的量和 / 或剂量, 和 / 或剂量方案, 例如, 足以实现麻醉、使受试者无意识和 / 或使得受试者固定不动的量。

[0172] 如本文中使用的, 术语“药用的”是指不消除本发明中使用的化合物的生物学活性或性质, 并且相对无毒的材料, 诸如载体或稀释剂, 即, 所述材料可以施用于个体而不引起不希望的生物学效应或以有害的方式与包含其的组合物中的任意组分相互作用。

[0173] 如本文中使用的,术语“药用盐”是指施用的从药用无毒酸和碱制备的化合物的盐,所述酸和碱包括无机酸、无机碱、有机酸、有机碱、其溶剂化物、水合物、和包合物。

[0174] 如本文中使用的,术语“组合物”或“药物组合物”是指本发明中使用的至少一种化合物与药用载体的混合物。所述药物组合物有利于将化合物施用于受试者。

[0175] 措辞“施用原因”是指由医学专业人员(例如,医生),或控制受试者的医疗护理的人,在受试者的问题上控制和/或允许药剂/化合物的施用所采用的手段。施用的原因可以包括诊断和/或适当治疗或预防方案的确定,和/或为受试者开处方特定药剂/化合物。这种处方可以包括,例如,起草处方形式,注释医疗记录等。

[0176] 术语“患者,”“个体,”“受试者”可互换地指任何哺乳动物,例如,人或非人哺乳动物,例如,非人灵长类,驯养的哺乳动物(例如,犬科动物,猫科动物),农用哺乳动物(例如,马科动物,牛科动物,羊,猪),或实验室哺乳动物(例如,大鼠(rattus),鼠科动物,兔类(lagomorpha),仓鼠)。

[0177] 术语“摩尔水溶解度”是指计算或测量的在 25°C 和在 pH = 7.0 以饱和浓度在纯水中存在的化合物的每升摩尔数。

[0178] 术语“溶解度截止值”是指能够激活特定麻醉剂-敏感性受体的麻醉化合物的阈值水溶解度浓度。如果麻醉剂的水溶解度低于对于特定麻醉剂-敏感性受体的溶解度截止值,那么所述麻醉剂将不激活该受体。如果麻醉剂的水溶解度高于对于特定麻醉剂-敏感性受体的溶解度截止值,那么所述麻醉剂能够,但不必须,激活该受体。

[0179] 除非另有陈述,其自身或作为另一取代基的一部分,术语“烷基”,意为具有指定碳原子数(即 C₁₋₈意为一至八个碳)的直链或支链烃基团。烷基基团的实例包括甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,叔丁基,异丁基,仲丁基,正戊基,正己基,正庚基,正辛基等。对于本文中的各个定义(例如,烷基,烷氧基,烷基氨基,烷硫基,亚烷基,卤代烷基),当不包括前缀以表明烷基部分中主链碳原子数时,基团或其部分将具有 24 个或更少,例如,20,18,16,14,12,10,8,6 个或更少的主链碳原子。

[0180] 术语“亚烷基”自身或作为另一取代基的一部分,意为含有 1 个或多个碳-碳双键的不饱和烃链。典型地,烷基(或亚烷基)基团将具有 1 至 24 个碳原子,在本发明中优选具有 10 个或更少碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是通常具有四个或更少碳原子的短链烷基或亚烷基基团。

[0181] 术语“环烷基”是指具有指定数量的环原子(例如,C₃₋₆环烷基)并且是完全饱和或在环顶点之间具有不多于一个双键的烃环。一个或两个 C 原子可以任选地被羰基替代。“环烷基”还意在指双环和多环烃环,诸如,例如,二环[2.2.1]庚烷,二环[2.2.2]辛烷等。当不包括前缀以表明环烷基中环碳原子的数量时,所述基团或其部分将具有 8 个或更少的环碳原子。

[0182] 术语“烷氧基,”“烷基氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)以其常规意义使用,并且是指分别通过氧原子,氨基基团,或硫原子与分子的剩余部分连接的那些烷基基团。另外,对于二烷基氨基基团,烷基部分可以相同或不同并且还可以组合以形成具有其各自连接的氮原子的 3 至 8 元环。因此,表示为 -NR^{arb}的基团意为包括哌啶基,吡咯烷基,吗啉基,氮杂环丁烷等。

[0183] 除非另有陈述,术语“卤代”或“卤素,”自身或作为另一取代基的一部分,意为

氟、氯、溴、或碘原子。另外，术语诸如“卤代烷基，”意为包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“C₁₋₄卤代烷基”意为包括三氟甲基，2, 2, 2-三氟乙基，4-氯丁基，3-溴丙基，等。

[0184] 术语“芳基”意为 5 至 14 个环原子的单价单环，双环或多环芳香烃基团，其是未取代的或独立地被选自以下各项的一至四个取代基，优选一个，两个，或三个取代基取代：烷基，环烷基，环烷基-烷基，卤素，氰基，羟基，烷氧基，氨基，酰氨基，单烷基氨基，二烷基氨基，卤代烷基，卤代烷氧基，杂烷基，COR(其中 R 是氢，烷基，环烷基，环烷基-烷基切断，苯基或苯基烷基，芳基或芳基烷基)，--(CR'R'')_n--COOR(其中 n 是 0 至 5 的整数，R' 和 R'' 独立地为氢或烷基，且 R 是氢，烷基，环烷基，环烷基烷基分割，苯基或苯基烷基芳基或芳基烷基)或 --(CR'R'')_n--CONR^{aRb}(其中 n 是 0 至 5 的整数，R' 和 R'' 独立地为氢或烷基，并且 R^a和 R^b彼此独立地为氢，烷基，环烷基，环烷基烷基，苯基或苯基烷基，芳基或芳基烷基)。更具体地，术语芳基包括，但不限于，苯基，联苯基，1-萘基，和 2-萘基，及其取代形式。类似地，术语“杂芳基”是指其中一至五个杂原子或杂原子官能团替代环碳，同时保留芳香性质的那些芳基基团，例如，吡啶基，喹啉基，喹唑啉基，噻吩基，等。杂原子选自 N, O, 和 S，其中所述氮和硫原子任选地被氧化，并且所述氮原子任选地被季铵化。杂芳基基团可以通过杂原子连接于分子的剩余部分。芳基基团的非限制性实例包括苯基，萘基和联苯基，而杂芳基基团的非限制性实例包括吡啶基，哒嗪基，吡嗪基，嘧啶基，三嗪基，喹啉基，喹喔啉基，喹唑啉基，噌啉基，酞嗪基，苯并三嗪基，嘌呤基，苯并咪唑基，苯并吡唑基，苯并三唑基，苯并异噻唑基，异苯并呋喃基，异吲哚基，吲哚基，苯并三嗪基，噻吩并吡啶基，噻吩并嘧啶基，吡啶嘧啶基，咪唑并吡啶，苯并噻唑基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，吲哚基，喹啉基，异喹啉基，异噻唑基，吡啶基，吲哚基，蝶啶基，咪唑基，三唑基，四唑基，噁唑基，异噁唑基，噻二唑基，吡咯基，噻唑基，呋喃基，噻吩基等。简言之，术语芳基，当与其它基团(例如，芳氧基，芳基烷基)组合使用时，意为包括上文描述的芳基基团和杂芳基基团。

[0185] 芳基基团的取代基多种多样并且通常以从零至芳香环系统上的开放化合价的总数量的数量上选自：- 卤素，--OR'，--OC(O)R'，--NR'R''，--SR'，--R'，--CN，--NO₂，--CO₂R'，--CONR'R''，--C(O)R'，--OC(O)NR'R''，--NR''C(O)R'，--NR''C(O)₂R'，--NR'--C(O)NR''R''，--NH--C(NH₂)=NH，--NR'C(NH₂)=NH，--NH--C(NH₂)=NR'，--S(O)R'，--S(O)₂R'，--S(O)₂NR'R''，--NR'S(O)₂R''，--N₃，全氟(C₁₋₄)烷氧基，和全氟(C₁₋₄)烷基；并且其中 R', R'' 和 R'' 独立地选自氢，C₁₋₈烷基，C₃₋₆环烷基，C₂₋₈烯基，C₂₋₈炔基未取代芳基和芳基，(未取代芳基)-C₁₋₄烷基，和未取代芳氧基-C₁₋₄烷基。

[0186] 芳环或杂芳环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被式 -T-C(O)--(CH₂)_q--U-- 的取代基替代，其中 T 和 U 独立地为 --NH--，--O--，--CH₂-- 或单键，并且 q 是 0 到 2 的整数。备选地，芳环或杂芳环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被式 -A-(CH₂)_r--B-- 的取代基替代，其中 A 和 B 独立地为 --CH₂--，--O--，--NH--，--S--，--S(O)--，--S(O)₂--，--S(O)₂NR'-- 或单键，并且 r 是 1 至 3 的整数。这样形成的新环的单键之一可以任选地被双键替代。备选地，芳环或杂芳环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被式 --(CH₂)_s--X--(CH₂)_t-- 的取代基替代，其中 s 和 t 独立地为 0 至 3 的整数，并且 X 是 --O--，--NR'--，--S--，--S(O)--，--S(O)₂--，或 --S(O)₂NR'--。--NR'-- 和 --S(O)₂NR'-- 中的取代基

R' 选自氢或未取代 C₁₋₆烷基。

[0187] 如本文中使用的,术语“杂原子”意在包括氧(O),氮(N),硫(S)和硅(Si)。

[0188] 附图简述

[0189] 图1表明显示药物剂量对2种麻醉剂-敏感性受体(R1和R2)的MAC的贡献百分比的影响的图表。药物显示对R1的高亲和力,但自身不能产生麻醉效果。来自与R2的低亲和力相互作用的小的贡献是产生100%麻醉效果(MAC)所必需的。

[0190] 图2表明离子通道调节的总结:为计算的在25℃无缓冲水中的麻醉剂摩尔溶解度的函数(值来自SciFinder Scholar)。调节4-次跨膜受体(TM4)或两种跨膜受体类型都不调节的药物显示为点状水平溶解度线下方的空心圆圈(○,A-F)。调节3-次跨膜(TM3)和TM4受体两者的药物显示为点状水平溶解度线上方的小的黑色圆圈(●,G-U)。A = 壬烷,B = 咪达唑仑(Nistri, 等人,Neurosci Lett(1983)39:199-204),C = 地西洋(Macdonald, 等人,Nature(1978)271:563-564),D = 十一醇(Dildy-Mayfield, 等人,Br J Pharmacol(1996)118:378-384),E = 依托咪酯(Flood, 等人,Anesthesiology(2000)92:1418-1425),F = 1,2-二氯六氟环丁烷(Kendig, 等人,Eur J Pharmacol(1994)264:427-436),G = 七氟烷(Jenkins, 等人,Anesthesiology 1999;90:484-491;Krasowski,Br J Pharmacol(2000)129:731-743;Hollmann,Anesth Analg(2001)92:1182-1191,Nishikawa, 等人,Anesthesiology(2003)99:678-684),H = 丙泊酚(Yamakura, 等人,Neurosci Lett(1995)188:187-190;Hales, 等人,Br J Pharmacol(1991)104:619-628),I = 氯胺酮(Flood, 等人,Anesthesiology(2000)92:1418-1425;Hollmann,Anesth Analg(2001)92:1182-1191;Yamakura, 等人,Anesthesiology(2000)92:1144-1153),J = 异氟烷(Jenkins, 等人,Anesthesiology(1999)90:484-491;Krasowski, 等人,Br J Pharmacol(2000)129:731-743;Hollmann, 等人,Anesth Analg(2001)92:1182-1191;Yamakura, 等人,Anesthesiology(2000)93:1095-1101;Ogata, 等人,J Pharmacol Exp Ther(2006)318:434-443),K = 恩氟烷(Krasowski, 等人,Br J Pharmacol(2000)129:731-743;Martin, 等人,Biochem Pharmacol(1995)49:809-817),L = 地佐环平(Yamakura, 等人,Anesthesiology(2000)92:1144-1153;Wong, 等人,Proc Natl Acad Sci U S A(1986)83:7104-7108),M = 地氟醚(Hollmann, 等人,Anesth Analg(2001)92:1182-1191;Nishikawa, 等人,Anesthesiology(2003)99:678-684),N = 氟烷(Jenkins, 等人,Anesthesiology(1999)90:484-491;Ogata, 等人,J Pharmacol Exp Ther(2006)318:434-443;Martin, 等人,Biochem Pharmacol(1995)49:809-817),O = 环丙烷(Ogata, 等人,J Pharmacol Exp Ther(2006)318:434-443;Hara, 等人,Anesthesiology(2002)97:1512-1520.),P = 氯仿,61Q = 2,6-二甲基苯酚,65R = 甲氧氟烷(Jenkins, 等人,Anesthesiology(1999)90:484-491;Krasowski, 等人,Br J Pharmacol(2000)129:731-743;Martin, 等人,Biochem Pharmacol(1995)49:809-817),S = 二乙醚(Krasowski, 等人,Br J Pharmacol(2000)129:731-743;Martin, 等人,Biochem Pharmacol(1995)49:809-817),T = 氧化亚氮(Yamakura, 等人,Anesthesiology(2000)93:1095-1101;Ogata, 等人,J Pharmacol Exp Ther(2006)318:434-443),U = 乙醇(Yamakura, 等人,Anesthesiology(2000)93:1095-1101)。多数常规和实验药剂调节4-次跨膜离子通道

(例如, γ -氨基丁酸 A 型或 GABA_A受体, 甘氨酸受体, 和烟碱乙酰胆碱受体) 和 3- 次跨膜离子通道 (例如, N- 甲基 -d- 天冬氨酸或 NMDA 受体) 的成员。然而, 具有低摩尔水溶解度的药剂不能调节 3- 次跨膜受体。

[0191] 图 3 表明来自表达 GABA_A受体 (左) 或 NMDA 受体 (右) 之一的卵母细胞的样品双电极电压钳记录。黑色线条(—)表示激动剂暴露的时期, 并且箭头(↔)表示饱和烷烃暴露的时期。丁烷和戊烷二者都正性调节 GABA_A受体。丁烷负性调节 NMDA 受体, 但戊烷不产生影响。因此, NMDA 受体呈现丁烷和戊烷之间的烷烃截止值。

[0192] 图 4 表明受体截止效应的总结: 为摩尔水溶解度的函数。对于各个烃官能团, 白色线条表示既调节 GABA_A又调节 NMDA 受体的化合物, 并且黑色线条表示在饱和浓度调节 GABA_A受体但对 NMDA 受体无影响的化合物。其间的灰色线条表示溶解度值, 对于其不存在数据。

[0193] 图 5 表明受体截止效应的总结: 为药物碳原子数的函数。关键信息参考图 3。无受体截止模式明显为药物碳原子数的函数。

[0194] 图 6 表明受体截止效应的总结: 为计算的各个药物的分子体积的函数。关键信息参考图 3。无受体截止模式明显为分子体积的函数。

[0195] 图 7 表明离子通道和受体调节的图表: 为摩尔水溶解度的函数。药物在白色线条指出的溶解度范围内调节通道或受体活性并且在黑色线条指出的溶解度范围内不调节活性。灰色区域表示 3 种不同烃类型 (1- 醇, 正烷烃, 和二烷基醚) 对于除 NMDA 受体外的所有通道和受体的溶解度截止值的 95% 置信区间, 对于其研究了总共 13 种不同烃类型。

[0196] 发明详述

[0197] I. 引言

[0198] 本发明部分基于以下出人意料的发现: 麻醉剂对麻醉剂- 敏感性受体的特异性可以通过改变麻醉剂的水溶解度调节 (例如, 增加或降低)。基于不同家族的麻醉剂- 敏感性受体的阈值溶解度截止值, 可以设计麻醉剂从而激活具有小于麻醉剂的水溶解度的水溶解度截止值的受体亚类, 同时不激活具有大于麻醉剂的水溶解度的水溶解度截止值的受体。通常, 具有相对更高水溶解度的麻醉剂激活大量麻醉剂- 敏感性受体; 具有相对更低水溶解度的麻醉剂激活少数麻醉剂- 敏感性受体。本发现具有在例如, 通过比较麻醉剂的水溶解度与不同麻醉剂- 敏感性受体的阈值溶解度截止值来确定特定麻醉剂对不同麻醉剂- 敏感性受体的特异性中的用途。本发现还具有在指导对麻醉剂理性 (rational) 化学修饰或衍生化以调节其对不同麻醉剂- 敏感性受体的水溶解度和特异性中的用途。

[0199] 一些麻醉剂以高亲和力 (低 EC₅₀) 结合 4- 次跨膜受体 (即, GABA_A) 或 3- 次跨膜受体 (即, NMDA), 但不结合两个受体超家族的成员。然而, 具有足够两亲性质的药物可以调节两个受体超家族的成员; 这不仅对于氯胺酮和丙泊酚是如此的, 而且对于很多常规和实验麻醉剂也是如此的 (图 2)。基于图 2 中的信息, 足够的水溶解度似乎足以允许调节系统发生不相关的受体超家族。此外, 图 2 将提示, 具有小于大约 1mM 的摩尔溶解度的化合物呈现受体超家族特异性, 而如果以足够浓度施用, 则具有更大摩尔水溶解度的化合物可以调节 3- 和 4- 次跨膜受体。水性麻醉剂浓度对于介导低亲和力离子通道效应的重要性解释了为什么蛋白中水空腔附近的或质膜- 细胞外界面附近的受体点突变能够显著影响对挥发性麻醉剂的敏感性 (Lobo, 等人, Neuropharmacology (2006) 50 :174-81)。此外, 伴

随增加的烃链长度的麻醉剂截止效应可能是由于大的疏水分子的不充足的摩尔水溶解度 (Katz, 等人, *J Theor Biol* (2003) 225 :341-9)。实际上, 这可能不是尺寸截止, 而是溶解度截止。

[0200] 麻醉剂在脂双层中不均匀分布。氟烷显示对磷脂头基界面的偏好 (Vemparala, 等人, *Biophys J* (2006) 91 :2815-25)。氙原子偏好脂-水界面区域和双层的中间区域 (Stimson, 等人, *Cell Mol Biol Lett* (2005) 10 :563-9)。麻醉剂环丙烷, 氧化亚氮, 地氟醚, 异氟烷, 和 1,1,2-三氟乙烷 (TFE) 均优先聚集在水和己烷之间的界面处 (Pohorille 等人, *Toxicol Lett* (1998) 100-101 :421-30)。然而, 全氟乙烷, 一种结构上类似于 TFE 的化合物, 不呈现亲水疏水界面的最大值, 并且其在水和非止动剂 (nonimmobilizer) 中溶解性都差 (Pohorille, 在前)。已经猜想, 两亲麻醉剂在脂-水界面的积累可以减小表面张力 (Wustneck, 等人, *Langmuir* (2007) 23 :1815-23) 并降低膜磷脂的侧压力分布 (Terama, 等人, *J Phys Chem B* (2008) 112 :4131-9)。这可能改变膜蛋白的水合状态 (Ho, 等人, *Biophys J* (1992) 63 :897-902), 并且因此改变通过离子通道的传导。可能某些通道的“麻醉剂敏感性”可以简单地通过界面亲水相互作用进行调节的受体的标志物。

[0201] 然而, 没有理由认为相同数量的亲水或疏水麻醉剂相互作用对于不同离子通道应该是相同的。2-次跨膜 (例如, P2X, P2Z 受体), 3-次跨膜 (例如, AMPA, 钾盐镁矾, 和 NMDA 受体), 4-次跨膜 (nACh, 5-HT₃, GABA_A, GABA_C, 和甘氨酸受体), 和 7-次跨膜 (G-蛋白偶联的受体) 超家族是系统发生不相关的 (Foreman JC, Johansen T: *Textbook of Receptor Pharmacology*, 第 2 版. Boca Raton, CRC Press, 2003)。因此, 似乎可能在脂水界面对调节受体所必须的麻醉剂分子的数量对于不同超家族的成员应该不同, 而对于同一超家族内的通道应该更相似, 因为这些共有更好的序列同源性。

[0202] 如果麻醉剂在脂-水界面的非特异性相互作用对于低亲和力和混杂的离子通道调节是重要的, 那么至少可以做出两种预测。

[0203] 第一, 足够的水溶解度对于界面相互作用应该是重要的, 并且因此具有足够水溶解度的任何两亲分子应该都能够调节麻醉剂-敏感性通道。该表述受很多研究支持, 这些研究显示, GABA_A, 甘氨酸, NMDA, 两孔结构域钾通道, 及其它麻醉剂-敏感性通道可以被常规和非常规麻醉剂调节, 包括二氧化碳, 氨, 酮体, 和去污剂 (Yang, 等人, *Anesth Analg* (2008) 107 :868-74; Yang, 等人, *Anesth Analg* (2008) 106 :838-45; Eger, 等人, *Anesth Analg* (2006) 102 :1397-406; Solt, 等人, *Anesth Analg* (2006) 102 :1407-11; Krasowski, 等人, *J Pharmacol Exp Ther* (2001) 297 :338-51; Brosnan, 等人, *Anesth Analg* (2007) 104 :1430-3; Brosnan, 等人, *Br J Anaesth* (2008) 101 :673-9; Mohammadi, 等人, *Eur J Pharmacol* (2001) 421 :85-91; Anderson, 等人, *J Med Chem* (1997) 40 :1668-81; Brosnan, 等人, *Anesth Analg* (2006) 103 :86-91)。87-96)。此外, 降低对常规麻醉剂的离子通道敏感性的受体突变也还可以降低对非常规麻醉剂的敏感性 (Yang, 等人, *Anesth Analg* (2008) 106 :838-45), 提示这些不同化合物均共有与不相关离子通道相互作用的共同非特异性机制。

[0204] 第二, 非特异性界面相互作用的数量在非同源通道之间应该不同。因此, 对离子通道调节的截止效应的首要决定因素应该是药物的水溶解度, 并且该阈值溶解度截止浓度在来自不相关超家族的离子通道 (例如, 3-次跨膜受体相对 4-次跨膜受体) 之间应该

不同。初步数据支持该论点(图9)。在这些研究中,在存在和缺少具有不同官能团的饱和烃的情况下测量表达 GABA_A(人 $\alpha_1\beta_2\gamma_{2s}$) 受体或 NMDA(人 NR1/大鼠 NR2A) 受体的卵母细胞的整体细胞电流。对于给定的类似烃族(具有相同的官能团),通过增加 Ω -位置处的烃链长度改变药剂溶解度。例如,烷烃族由正丁烷、正戊烷、和正己烷组成;醇族由 1-癸醇和 1-十二醇组成;胺由 1-十八胺和 1-二十胺组成;醚由二戊醚和二己醚组成;等。研究的所有化合物都是 GABA_A受体的正性调节剂(超过基线 >10% 的增加),而仅具有大于大约 1mM 的摩尔水溶解度的化合物也能够调节 NMDA 受体(超过基线 >10% 的降低),如在图 9 中显示的。因此,水溶解度与对 GABA_A相对 NMDA 受体的特异性相关。该相关性非常好,因为计算的一不是测量的一化合物在非缓冲的纯水中的溶解度值,而非实际上测量其中全细胞电流的多离子缓冲的溶液。尽管增加的链长度增加分子体积,但特异性截止不与任何特定烃链长度相关。此外,增加的链长度还改变溶液中烃的活性;但在饱和的蒸气压和受体特异性截止值之间无关联。

[0205] 吸入麻醉剂在通常的动物和人麻醉中享有普遍的临床用途,即使就心血管和呼吸抑制而言这些药物给患者带来风险。持续的药物开发对于改善麻醉剂安全性而言是重要的。然而,临床使用的所有挥发性麻醉剂均在 20 世纪 70 年代或之前开发(Terrell, Anesthesiology(2008) 108 :531-3)。

[0206] 产生更新和更安全的麻醉剂需要预测哪种受体或受体超家族可能被调节的性质的知识(Solt, 等人, Curr Opin Anaesthesiol 2007 ;20 :300-6)。本文中提供数据证明与 NMDA 相对 GABA_A受体特异性相关的阈值溶解度;对于其它受体也存在类似的阈值溶解度-特异性“截止”值。这是重要的,因为在各种受体和离子通道处的作用决定药物的药理学属性。选择性作用于 NMDA 受体的吸入的药剂可以提供增加的痛觉缺失和自动静止,如其它可注射 NMDA 拮抗剂那样(Cahusac, 等人, Neuropharmacology(1984) 23 :719-24;Bovill, 等人, Br J Anaesth(1971) 43 :496-9;Sanders, Br Med Bull(2004) 71 :115-35;France, 等人, J Pharmacol Exp Ther(1989) 250 :197-201;Janig, 等人, J Auton Nerv Syst(1980) 2 :1-14;和 Ness, 等人, Brain Res 1988 ;450 :153-69)。主要通过某些 GABA 受体作用的药物能够提供极好的记忆缺失(Clark, 等人, Arch Neurol(1979) 36 :296-300;Bonin, 等人, Pharmacol Biochem Behav(2008) 90 :105-12;Cheng, 等人, J Neurosci 2006 ;26 :3713-20;Sonner, 等人, Mol Pharmacol(2005) 68 :61-8;Vanini, 等人, Anesthesiology(2008) 109 :978-88), 但还可以导致显著的呼吸抑制(Harrison, 等人, Br J Pharmacol 1985 ;84 :381-91;Hedner, 等人, J Neural Transm(1980) 49 :179-86;Yamada, 等人, Brain Res 1982 ;248 :71-8;Taveira da Silva, 等人, J Appl Physiol(1987) 62 :2264-72;Delpierre, 等人, Neurosci Lett(1997) 226 :83-6;Li, 等人, J Physiol(2006) 577 :307-18;Yang, J Appl Physiol(2007) 102 :350-7)。对于引起负性收缩力和血管扩张的受体,可以存在其它截止值,导致被麻醉患者中心血管不稳定。

[0207] 阈值截止值的知识和通过计算估计物理性质来预测它们的手段有利于合理设计具有改善的安全属性的新药剂。例如,通过增加药剂的水溶解度,诸如通过加入醇基团或卤素,或通过去除不涉及高亲和力结合相互作用的长脂肪链,具有差的止动效果的好的镇痛剂能够变成好的全身麻醉剂。相反,好的稳定剂能够被改变为降低水溶解度,从而消除由受体调节至高于那个截止值导致的某些副作用。还可能在高亲和力位点改变活性以使药

物不那么有效，从而在这些更高浓度增加药物 ED50 并添加来自低亲和力位点的可能需要的药效学的影响。

[0208] 阈值溶解度 - 特异性截止值的发现允许研究者就麻醉剂机制进行预测。例如，因为相同超家族的受体共有序列同源性，所以与来自不同超家族的受体相比，其溶解度截止值应该更相似。

[0209] II. 使麻醉发生的化合物

[0210] a. 本吸入式麻醉剂的性质

[0211] 使用水溶解度阈值以预测候选化合物对麻醉剂 - 敏感性受体的功效和药理学活性，已经鉴定了通过经呼吸道递送使麻醉发生的化合物。一些化合物增强 GABA_A受体而不抑制 NMDA 受体。基于它们的摩尔水溶解度，蒸气压，盐水 - 气分配系数，碳 - 卤素比，气味（或其中缺乏），例如在用于吸入或肺部递送的制剂中的稳定性，对不同麻醉剂 - 敏感性受体的药理学活性，和毒性，选择候选化合物。

[0212] i. 摩尔水溶解度和通道截止值

[0213] 吸入的药剂通过用作降低中枢神经系统内神经元兴奋性的离子通道和细胞膜受体效应的总和产生麻醉。通过摩尔水溶解度来预测在特定离子通道和细胞膜受体处的麻醉功效。具有大于大约 1.1mM 的摩尔水溶解度的烃将调节 NMDA 受体，而较小可溶性的麻醉剂将通常不调节 NMDA 受体，尽管对于该截止数，在略低的溶解度值持续调节 NMDA 受体的醇和在略高的溶解度值呈现截止效应的醚之间存在小的变化。相反，不能增强 GABA_A受体的吸入的烃不是麻醉剂。对于 GABA_A受体调节的水溶解度截止值为大约 0.068mM，而目前来自我们实验室的电流数据显示从 0.3mM 延伸至 0.016 的 95% 置信区间。这些 GABA_A溶解度截止值提供绝对摩尔水溶解度下限，用于可能的麻醉剂候选物快速数据库筛选。溶解性小于 0.068mM 的吸入的药剂不可能呈现麻醉效果。溶解性大于 100mM 的非气态挥发性化合物不可能具有所需的药代动力学性质，并且该值用作数据库筛选的溶解度上限。

[0214] ii. 蒸气压

[0215] 通过呼吸系统施用吸入麻醉剂并且因此需要足够高的蒸气压以促进向患者的快速药剂递送。对于在 1 个大气压下通过吸入递送的药剂，所述蒸气压还必需超过麻醉效力（水和脂溶解度的函数）。对于数据库筛选，我们选择在 25°C 0.1 个大气压（76mmHg）的最低蒸气压。

[0216] iii. 盐水 - 气分配系数

[0217] 具有低 Ostwald 盐水 - 气分配系数的吸入麻醉剂呈现所需的和快速的洗入（washin）和洗出（washout）动力学。可以使用之前发表的 QSPR 关联，或通过在化学家族中鉴定那些呈现高蒸气压和低水溶解度（它们一起提示低的 Ostwald 盐水 - 气分配系数）的化合物评估这些值。化合物在 37°C 应该具有 ≤ 0.8 的盐水 - 气分配系数。

[0218] iv. 碳 - 卤素比

[0219] 现代麻醉剂必须是不可燃的，从而在临床上有用。卤化降低可燃性。优选氢原子数不超过碳原子数的化合物。

[0220] v. 亲本化合物性质

[0221] 1. 气味

[0222] 难闻的化合物将不能被患者或手术期人员忍受。含有硫醇或硫化物键的化合物以

及伯胺和仲胺化合物具有令人不愉快的气味，并且同样含有这些基团的挥发性化合物从筛选中被排除。

[0223] 2. 稳定性

[0224] 二价碱（并且有时一价碱）用于麻醉剂循环中的 CO_2 吸收；因此临床使用的药剂必须在强碱的存在下也稳定。不优选在碱石灰中不稳定的含有醛，酮，或羧酸基团的化合物。麻醉剂还应该抗体内水解和氧化还原反应。具有酯键的化合物可以是热不稳定的或被胞质和组织胆碱脂酶水解；并且那些抗水解的化合物可以可能引起不希望的对这些酶（其对其它药物的代谢至关重要）的抑制。因此，不优选具有酯键的化合物。在历史上已经使用具有非芳香不饱和碳键的麻醉剂（氟乙烯醚，异丙烯乙烯醚，三氯乙烯，长春乙烯（vinethylene），乙烯）并且显示经历全面代谢，对于一些药剂，所述代谢与毒性有关。不优选含有双碳或三碳键的药剂。

[0225] 3. 麻醉剂 - 敏感性通道和受体效应

[0226] 临床相关的麻醉剂应该抑制兴奋性离子通道和细胞受体并且增强抑制性离子通道和细胞受体。然而，含有叔胺的非卤代化合物（4- 甲基吗啉，N- 甲基哌啶）的测试引起 NMDA 受体的直接活化，其将被预期在高浓度拮抗麻醉效果并且可能引起神经损伤。因此，不优选含有叔胺的化合物。

[0227] 4. 体外和体内毒性

[0228] 一些亲本结构（诸如吡咯烷）在卵母细胞电生理学过程中引起细胞毒性。这些化合物是不优选的。其它之前已知对动物或人高毒的结构（诸如硅烷和硼烷）是不优选的。

[0229] b. 说明性的麻醉剂

[0230] 具有前述标准的说明性的麻醉化合物包括但不限于卤代醇衍生物，卤代二醚（聚醚）衍生物，卤代二噁烷衍生物，卤代二氧戊环衍生物，卤代环戊烷衍生物，卤代环己烷衍生物，卤代四氢呋喃衍生物，和卤代四氢吡喃衍生物。所述化合物可以被配制用于经呼吸途径向受试者递送，例如，用于吸入或肺部递送。

[0231] 本文中描述的化合物可以与酸形成盐，并且这种盐包括在本发明中。在一个实施方案中，所述盐是药用盐。术语“盐”包括本发明的方法中使用的游离酸的加成盐。术语“药用盐”是指具有在药学应用中提供效用的范围内的毒性性质的盐。而药学不可接受的盐可以具有诸如高结晶性的性质，其本发明实践中具有效用，诸如例如在合成、纯化或配制本发明的方法中使用的化合物的方法中的效用。

[0232] 合适的药用酸加成盐可以从无机酸或从有机酸制备。无机酸的实例包括硫酸盐、硫酸氢盐、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸、和磷酸（包括磷酸氢盐和磷酸二氢盐），合适的有机酸可以选自有机酸的脂肪类，环脂肪类，芳香类，芳代脂肪族，杂环类，羧类和磺酸类，其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、氨基甲酸、4- 羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸（扑酸）、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2- 羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、对氨基苯磺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、 β - 羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。

[0233] 本发明化合物的合适的药用碱加成盐包括，例如，金属盐，包括碱金属、碱土金属和过渡金属盐，诸如，例如，钙盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐，药用碱加成盐还包括由碱性胺

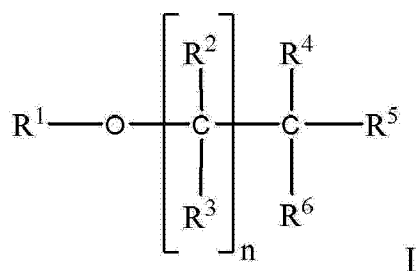
制成的有机盐,诸如,例如,N,N'-二苄基乙二胺,氯普鲁卡因,胆碱,二乙醇胺,乙二胺,甲葡胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因。所有这些盐可以从相应化合物通过将例如合适的酸或碱与所述化合物反应制备。

[0234] 一些本文中阐述的化合物包括手性中心。手性中心通常指与四个独特取代基连接的碳原子。就这些含有手性中心的化合物而言,本发明提供包括以纯的对映异构体,以对映异构体的混合物,以及非对映异构体的混合物或以纯化的非对映异构体使用、施用这些含有手性中心的化合物的方法。在一些实施方案中,对于特定方法,特定对映异构体的R构型是优选的。在其它实施方案中,对于特定方法,特定对映异构体的S构型是优选的。本发明包括施用具有手性中心的化合物的外消旋混合物的方法。本发明包括施用化合物的一个特定立体异构体的方法。在某些实施方案中,一个对映异构体与另一个对映异构体的特定比例对于本文中描述的方法的使用是优选的。在其它实施方案中,一个非对映异构体与另一个非对映异构体的特定比例对于本文中描述的方法的使用是优选的。

[0235] i. 卤代醇衍生物

[0236] 说明性的卤代醇衍生物包括但不限于一种式 I 的化合物,或多种式 I 的化合物的混合物:

[0237]



[0238] 其中:

[0239] n 是 0-4,

[0240] R¹是 H;

[0241] R², R³, R⁴, R⁵和 R⁶独立地选自 H, X, CX₃, CHX₂, CH₂X 和 C₂X₅;并且

[0242] 其中 X 是卤素,所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压,并且式 I 中氢原子数不超过碳原子数,从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中,X 是选自 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中,X 是 F。在一些实施方案中,R¹选自 H, CH₂OH, CHF₂OH 和 CF₂OH, CHCl₂OH, CCl₂OH 和 CFC₂OH。在一些实施方案中,R², R³, R⁴, R⁵和 R⁶独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₂F₅, CCl₃, CHCl₂, CH₂Cl, C₂Cl₅, CCl₂F, CClF₂, CHClF, C₂ClF₄, C₂Cl₂F₃, C₂Cl₃F₂, 和 C₂Cl₄F。

[0243] 在一些实施方案中,所述卤代醇衍生物选自由以下组成的组:

[0244] a) 1-氟-1-[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙氧基]-甲醇 (CAS#1351959-82-4);

[0245] b) 4,4,4-三氟-3,3-双(三氟甲基)-1-丁醇 (CAS#14115-49-2);

[0246] c) 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟-1-丁醇 (CAS#3056-01-7);

[0247] d) 2,2,3,4,4,4-六氟-3-(三氟甲基)-1-丁醇 (CAS#782390-93-6);

[0248] e) 3,4,4,4-四氟-3-(三氟甲基)-1-丁醇 (CAS#90999-87-4);

[0249] f) 1,1,4,4,5,5,5-七氟-1-戊醇 (CAS#313503-66-1);和

- [0250] g) 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 5- 十一氟 -1- 戊醇 (CAS#57911-98-5)。
- [0251] 在一些其它实施方案中, 所述卤代醇衍生物选自自由以下组成的组:
- [0252] a) 1, 1, 1, 3, 3, 5, 5, 5- 八氟 -2-(三氟甲基)-2- 戊醇 (CAS#144475-50-3);
- [0253] b) (2R, 3S)-1, 1, 1, 3, 4, 5, 5, 5- 八 氟 -4-(三 氟 甲 基)-2- 戊 醇 (CAS#126529-27-9);
- [0254] c) (2R, 3S)-rel-1, 1, 1, 3, 4, 4, 5, 5, 5- 九氟 -2- 戊醇 (CAS#126529-24-6);
- [0255] d) (2R, 3R)-1, 1, 1, 3, 4, 5, 5, 5- 八 氟 -4-(三 氟 甲 基)-2- 戊 醇 (CAS#126529-17-7);
- [0256] e) (2R, 3R)-rel-1, 1, 1, 3, 4, 4, 5, 5, 5- 九氟 -2- 戊醇 (CAS#126529-14-4);
- [0257] f) 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4- 八氟 -1- 丁醇 (CAS#119420-27-8);
- [0258] g) 2, 3, 3, 4, 4, 4- 六氟 -2-(三氟甲基)-1- 丁醇 (CAS#111736-92-6);
- [0259] h) (R*, S*)-1, 1, 1, 3, 3, 4, 5, 5, 5- 九氟 -2- 戊醇, (9CI) (CAS#99390-96-2);
- [0260] i) (R*, R*)-1, 1, 1, 3, 3, 4, 5, 5, 5- 九氟 -2- 戊醇, (9CI) (CAS#99390-90-6);
- [0261] j) 1, 1, 1, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 5- 十氟 -2-(三氟甲基)-2- 戊醇 (CAS#67728-22-7);
- [0262] k) 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 5- 十一氟 -1- 戊醇 (CAS#57911-98-5);
- [0263] l) 1, 1, 1, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 5- 十氟 -2- 戊醇 (CAS#377-53-7);
- [0264] m) 2, 2, 3, 4, 4, 5, 5, 5- 八氟 -1- 戊醇 (CAS#357-35-7);
- [0265] n) 2, 3, 4, 4, 4- 五氟 -2-(三氟甲基)-1- 丁醇 (CAS#357-14-2);
- [0266] o) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 5- 九氟 1- 戊醇 (CAS#355-28-2);
- [0267] p) (R*, S*)-2, 3, 4, 4, 4- 五氟 -2-(三氟甲基)-1- 丁醇 (9CI) (CAS#180068-23-9);
- [0268] q) (R*, R*)-2, 3, 4, 4, 4- 五氟 -2-(三氟甲基)-1- 丁醇 (9CI) (CAS#180068-22-8);
- [0269] r) 1, 1, 1, 3, 3- 五氟 -2-(三氟甲基)-2- 丁醇 (CAS#144444-16-6);
- [0270] s) 1, 1, 1, 3, 3, 4, 4, 4- 八氟 2- 丁醇 (CAS#127256-73-9);
- [0271] t) 2, 2, 3, 4, 4, 4- 六氟 -3-(三氟甲基)-1- 丁醇 (CAS#782390-93-6);
- [0272] u) 1, 1, 1, 3, 3, 3- 六氟 -2-(三氟甲基)-2- 丙醇 (CAS#2378-02-01);
- [0273] v) 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5- 十氟 1- 己醇 (CAS#1118030-44-6);
- [0274] w) 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6- 十二氟 -1- 己醇 (CAS#119420-28-9);
- [0275] x) 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6- 十三氟 -1- 己醇 (CAS#7057-81-0);
- [0276] y) 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6- 九氟 -1- 己醇 (CAS#2043-47-2);
- [0277] z) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6- 十一氟 -1- 己醇 (CAS#423-46-1);
- [0278] aa) 2, 2, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6- 十氟 -1- 己醇 (CAS#356-25-2);
- [0279] ab) 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7- 十一氟 -1- 庚醇 (CAS#185689-57-0);
- [0280] ac) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6, 6, 6- 十氟 -5-(三氟甲基)-1- 己醇 (CAS#849819-50-7);
- [0281] ad) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6, 6, 6- 十氟 -5-(三氟甲基)-1- 己醇 (CAS#89076-11-9);
- [0282] ae) 2, 2, 3, 4, 4, 6, 6, 6- 八氟 -3, 5, 5- 三 (三氟甲基)-1- 己醇 (CAS#232267-34-4);
- [0283] af) 2, 2, 3, 4, 4, 5, 6, 6, 6- 九氟 -3-(三氟甲基)-1- 己醇 (CAS#402592-21-6);
- [0284] ag) 4, 5, 5, 6, 6, 6- 六氟 -4-(三氟甲基)-1- 己醇 (CAS#239463-96-8); 和
- [0285] ah) 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6- 七氟 -3, 3- 双 (三氟甲基)-1- 己醇 (CAS#161261-12-7)。
- [0286] 在一些实施方案中, 上述卤代醇衍生物用作吸入镇静剂, 也用作吸入的安定药,

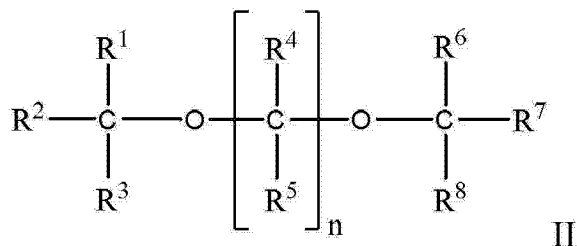
也用作吸入镇痛药,并且也用作吸入的安眠药。在一些实施方案中,本文中阐述的卤代醇衍生物用作吸入镇静剂。在一些实施方案中,本文中阐述的卤代醇衍生物用作吸入安定药。在一些实施方案中,本文中阐述的卤代醇衍生物用作吸入的镇痛剂。在一些实施方案中,本文中阐述的卤代醇衍生物用作吸入的安眠药。在一些实施方案中,本文中阐述的卤代醇衍生物用作安定药。在一些实施方案中,本文中阐述的卤代醇衍生物用作镇痛剂。在一些实施方案中,本文中阐述的卤代醇衍生物用作安眠药。

[0287] 在一些特定的实施方案中,所述卤代醇衍生物选自 2,2,3,3,4,4,5,6,6,6-十氟-5-(三氟甲基)-1-己醇(CAS#89076-11-9)。观察到 2,2,3,3,4,4,5,6,6,6-十氟-5-(三氟甲基)-1-己醇在饱和水中浓度用作 GABA-A 受体激动剂和用作弱的 NMDA 受体拮抗剂。本发明包括施用 2,2,3,3,4,4,5,6,6,6-十氟-5-(三氟甲基)-1-己醇以在受试者或患者中引起镇静或催眠状态的方法。

[0288] ii. 卤代二醚(聚醚)衍生物

[0289] 说明性的卤代二醚(聚醚衍生物)包括但不限于一种式 II 的化合物,或多种式 II 的化合物的混合物:

[0290]



[0291] 其中:

[0292] n 是 1-3,

[0293] $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ 和 R^8 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

[0294] 其中 X 是卤素,所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压(76mmHg)的蒸气压,并且式 II 中氢原子数不超过碳原子数,从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中,X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中,X 是 F。在一些实施方案中, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ 和 R^8 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2F_5 , CCl_3 , CHCl_2 , CH_2Cl , C_2Cl_5 , CCl_2F , CClF_2 , CHClF , C_2ClF_4 , $\text{C}_2\text{Cl}_2\text{F}_3$, $\text{C}_2\text{Cl}_3\text{F}_2$, 和 $\text{C}_2\text{Cl}_4\text{F}$ 。

[0295] 在一些实施方案中,所述卤代二醚(聚醚衍生物)选自由以下组成的组:

[0296] a) 1,1,2-三氟-1,2-双(三氟甲氧基)-乙烷(CAS#362631-92-3);

[0297] b) 1,1,1,2-四氟-2,2-双(三氟甲氧基)-乙烷(CAS#115395-39-6);

[0298] c) 1-(二氟甲氧基)-1,1,2,2-四氟-2-(三氟甲氧基)-乙烷(CAS#40891-98-3);

[0299] d) 1,1,2,2-四氟-1,2-双(三氟甲氧基)-乙烷(CAS#378-11-0);

[0300] e) 1,2-二氟-1,2-双(三氟甲氧基)-乙烷(CAS#362631-95-6);

[0301] f) 1,2-双(三氟甲氧基)-乙烷(CAS#1683-90-5);

[0302] g) 1,1,3,3-四氟-1,3-双(三氟甲氧基)-丙烷(CAS#870715-97-2);

[0303] h) 2,2-二氟-1,3-双(三氟甲氧基)-丙烷(CAS#156833-18-0);

[0304] i) 1,1,1,3,3-五氟-3-甲氧基-2-(三氟甲氧基)-丙烷(CAS#133640-19-4);

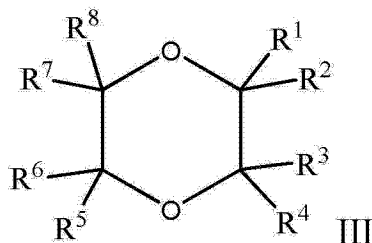
[0305] j) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(氟甲氧基甲氧基)-丙烷(CAS#124992-92-3); 和

[0306] k) 1, 1, 1, 2, 3, 3- 六氟 -3- 甲氧基 -2-(三氟甲氧基)- 丙烷 (CAS#104159-55-9)。

[0307] iii. 卤代二噁烷衍生物

[0308] 说明性的卤代二噁烷衍生物包括但不限于一种式 III 的化合物,或多种式 III 的化合物的混合物:

[0309]



[0310] 其中:

[0311] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

[0312] 其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 III 的氢原子数不超过碳原子数, 从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中, X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中, X 是 F。在一些实施方案中, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2F_5 , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2Cl , C_2Cl_5 , CCl_2F , $CClF_2$, $CHClF$, C_2ClF_4 , $C_2Cl_2F_3$, $C_2Cl_3F_2$, 和 C_2Cl_4F 。

[0313] 在一些实施方案中, 所述卤代二噁烷衍生物选自由以下组成的组:

[0314] a) 2, 2, 3, 3, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#362631-99-0);

[0315] b) 2, 3- 二氯 -2, 3, 5, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#135871-00-0);

[0316] c) 反式 -2, 3- 二氯 -2, 3, 5, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS#56625-45-7);

[0317] d) 顺式 -2, 3- 二氯 -2, 3, 5, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS#56625-44-6);

[0318] e) 2, 2, 3, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#56269-26-2);

[0319] f) 2, 2, 3, 5, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#56269-25-1);

[0320] g) 反式 -2, 2, 3, 3, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS#34206-83-2);

[0321] h) 顺式 -2, 2, 3, 5, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS#34181-52-7);

[0322] i) 反式 -2, 2, 3, 5, 5, 6- 六氟 - 对二噁烷 (8CI) (CAS#34181-51-6);

[0323] j) 顺式 -2, 2, 3, 5, 6, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (9CI) (CAS#34181-50-5);

[0324] k) 反式 -2, 2, 3, 5, 6, 6- 六氟 - 对二噁烷 (8CI) (CAS#34181-49-2);

[0325] l) (5R, 6S)-rel-2, 2, 3, 3, 5, 6- 六氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#34181-48-1);

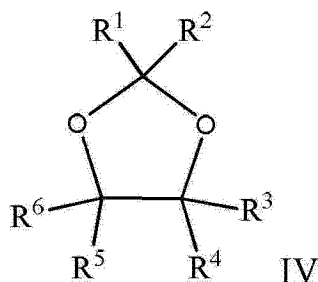
[0326] m) 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6- 七氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#34118-18-8); 和

[0327] n) 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6- 八氟 -1, 4- 二噁烷 (CAS#32981-22-9)。

[0328] iv. 卤代二氧戊环衍生物

[0329] 说明性的卤代二氧戊环衍生物包括但不限于一种式 IV 的化合物,或多种式 IV 的化合物的混合物:

[0330]



[0331] 其中：

[0332] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

[0333] 其中 X 是卤素, 所述化合物在 25℃ 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 IV 的氢原子数不超过碳原子数, 从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中, X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中, X 是 F。在一些实施方案中, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2F_5 , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2Cl , C_2Cl_5 , CCl_2F , $CClF_2$, $CHClF$, C_2ClF_4 , $C_2Cl_2F_3$, $C_2Cl_3F_2$, 和 C_2Cl_4F 。

[0334] 在一些实施方案中, 所述卤代二氧戊环衍生物选自由以下组成的组：

[0335] a) 2, 4, 4, 5- 四氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#344303-08-8) ;

[0336] b) 2- 氯 -4, 4, 5- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#344303-05-5) ;

[0337] c) 4, 4, 5, 5- 四氟 -2-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#269716-57-6) ;

[0338] d) 4- 氯 -2, 2, 4- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#238754-29-5) ;

[0339] e) 反式 -4, 5- 二氯 -2, 2, 4, 5- 四氟 -1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#162970-78-7) ;

[0340] f) 顺式 -4, 5- 二氯 -2, 2, 4, 5- 四氟 -1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#162970-76-5) ;

[0341] g) 4- 氯 -2, 2, 4, 5, 5- 五氟 -1, 3- 二氧戊环 (CAS#139139-68-7) ;

[0342] h) 4, 5- 二氯 -2, 2, 4, 5- 四氟 -1, 3- 二氧戊环 (CAS#87075-00-1) ;

[0343] i) 反式 -2, 4, 4, 5- 四氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#85036-66-4) ;

[0344] j) 顺式 -2, 4, 4, 5- 四氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#85036-65-3) ;

[0345] k) 反式 -2- 氯 -4, 4, 5- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#85036-60-8) ;

[0346] l) 顺式 -2- 氯 -4, 4, 5- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#85036-57-3) ;

[0347] m) 2, 2- 二氯 -4, 4, 5, 5- 四氟 -1, 3- 二氧戊环 (CAS#85036-55-1) ;

[0348] n) 4, 4, 5- 三氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#76492-99-4) ;

[0349] o) 4, 4- 二氟 -2, 2- 双 (三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#64499-86-1) ;

[0350] p) 顺式 -4, 5- 二氟 -2, 2- 双 (三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#64499-85-0) ;

[0351] q) 反式 -4, 5- 二氟 -2, 2- 双 (三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (9CI) (CAS#64499-66-7) ;

[0352] r) 4, 4, 5- 三氟 -2, 2- 双 (三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#64499-65-6) ;

[0353] s) 2, 4, 4, 5, 5- 五氟 -2-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#55135-01-8) ;

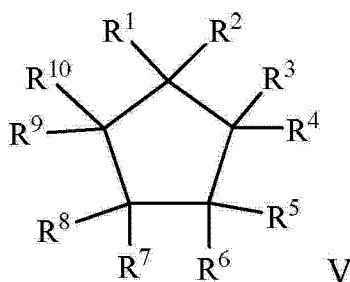
[0354] t) 2, 2, 4, 4, 5, 5- 六氟 -1, 3- 二氧戊环 (CAS#21297-65-4) ; 和

[0355] u) 2, 2, 4, 4, 5- 五氟 -5-(三氟甲基)-1, 3- 二氧戊环 (CAS#19701-22-5)。

[0356] v. 卤代环戊烷衍生物

[0357] 说明性的卤代环戊烷衍生物包括但不限于一种式 V 的化合物或多种式 V 的化合物的混合物：

[0358]



[0359] 其中：

[0360] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

[0361] 其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 V 的氢原子数不超过碳原子数, 从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中, X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中, X 是 F。在一些实施方案中, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2F_5 , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2Cl , C_2Cl_5 , CCl_2F , $CClF_2$, $CHClF$, C_2ClF_4 , $C_2Cl_2F_3$, $C_2Cl_3F_2$, 和 C_2Cl_4F 。

[0362] 在一些实施方案中, 所述卤代环戊烷衍生物选自由以下组成的组：

[0363] a) 5-氯-1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环戊烷 (CAS#362014-70-8)；

[0364] b) 1,1,2,2,3,4,4,5-八氟-环戊烷 (CAS#773-17-1)；

[0365] c) 1,1,2,2,3,3,4,5-八氟-环戊烷 (CAS#828-35-3)；

[0366] d) 1,1,2,3,3,4,5-七氟-环戊烷 (CAS#3002-03-7)；

[0367] e) 1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环戊烷 (CAS#149600-73-7)；

[0368] f) 1,1,2,2,3,4,5-七氟-环戊烷 (CAS#1765-23-7)；

[0369] g) 1,1,2,3,4,5-六氟-环戊烷 (CAS#699-38-7)；

[0370] h) 1,1,2,2,3,3,4-七氟-环戊烷 (CAS#15290-77-4)；

[0371] i) 1,1,2,2,3,4-六氟-环戊烷 (CAS#199989-36-1)；

[0372] j) 1,1,2,2,3,3-六氟-环戊烷 (CAS#123768-18-3)；和

[0373] k) 1,1,2,2,3-五氟-环戊烷 (CAS#1259529-57-1)。

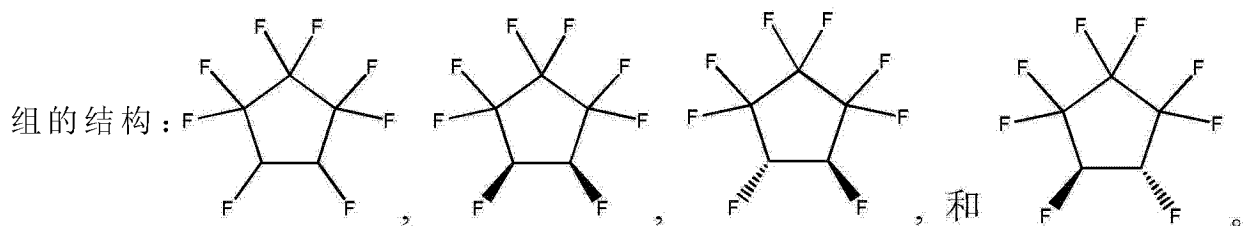
[0374] 在一些实施方案中, 所述卤代环戊烷衍生物选自由以下组成的组：

[0375] c) 1,1,2,2,3,3,4,5-八氟-环戊烷 (CAS#828-35-3)；

[0376] e) 1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环戊烷 (CAS#149600-73-7)；和

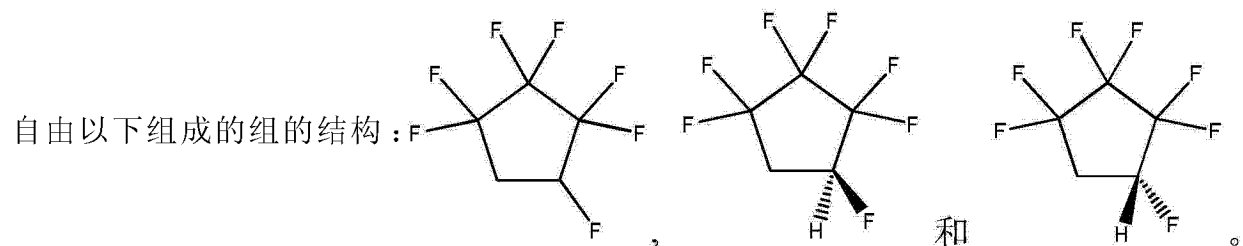
[0377] h) 1,1,2,2,3,3,4-七氟-环戊烷 (CAS#15290-77-4)。

[0378] 在一些实施方案中, 以本文中阐述的任意方法施用, 或使用的化合物是 1,1,2,2,3,3,4,5-八氟环戊烷。在某些实施方案中, 所述化合物具有选自由以下组成的



在某些实施方案中，以本文中阐述的任意方法施用，或使用的化合物选自由以下组成的组：(4R, 5S)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷，(4S, 5S)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷，和 (4R, 5R)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷。(4R, 5S)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷，(4S, 5S)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷，和 (4R, 5R)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷的混合物可以以本文中阐述的方法使用。本发明还包括以本文中阐述的任意方法施用，或使用 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷的特定立体异构体，例如，(4R, 5S)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷，或 (4S, 5S)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷，或 (4R, 5R)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷。

[0379] 在一些实施方案中，以本文中阐述的任意方法施用，或使用的化合物是 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4- 七氟环戊烷 (CAS#15290-77-4)。在某些实施方案中，所述化合物具有选



在某些实施方案中，以本文中阐述的任意方法施用，或使用的化合物选自由以下组成的组：(R)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4- 七氟环戊烷和 (S)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4- 七氟环戊烷。(R)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4- 七氟环戊烷和 (S)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4- 七氟环戊烷的混合物，例如，外消旋混合物，可以以本文中阐述的方法使用。本发明还包括以本文中阐述的方法施用，或使用 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4- 七氟环戊烷 (CAS#15290-77-4) 的特定立体异构体，例如，(R)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4- 七氟环戊烷或 (S)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4- 七氟环戊烷。

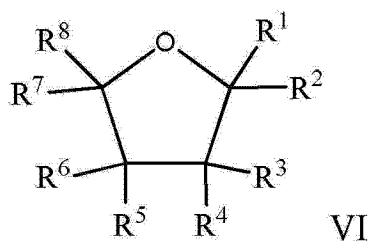
[0380] vi. 卤代环己烷衍生物

[0381] 说明性的卤代环己烷衍生物包括但不限于 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4- 八氟 - 环己烷 (CAS#830-15-9)。

[0382] vii. 卤代四氢呋喃衍生物

[0383] 说明性的卤代四氢呋喃衍生物包括但不限于一种式 VI 的化合物或多种式 VI 的化合物的混合物：

[0384]



[0385] 其中：

[0386] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X 和 C_2X_5 ; 并且

[0387] 其中 X 是卤素, 所述化合物在 25°C 具有少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 VI 的氢原子数不超过碳原子数, 从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中, X 是选自由 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中, X 是 F。在一些实施方案中, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2F_5 , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2Cl , C_2Cl_5 , CCl_2F , $CClF_2$, $CHClF$, C_2ClF_4 , $C_2Cl_2F_3$, $C_2Cl_3F_2$, 和 C_2Cl_4F 。

[0388] 在一些实施方案中, 所述卤代四氢呋喃衍生物选自由以下组成的组：

[0389] a) 2, 3, 4, 4- 四氟四氢 -2, 3- 双 (三氟甲基) - 呋喃 (CAS#634191-25-6) ;

[0390] b) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5- 七氟四氢 -5- (三氟甲基) - 呋喃 (CAS#377-83-3) ;

[0391] c) 2, 2, 3, 3, 4, 5, 5- 七氟四氢 -4- (三氟甲基) - 呋喃 (CAS#374-53-8) ;

[0392] d) (2a, 3 β , 4a) -2, 2, 3, 4, 5- 五 氟 四 氢 -5- (三 氟 甲 基) - 呋 喃 (9CI) (CAS#133618-53-8) ;

[0393] e) (2a, 3a, 4 β) -2, 2, 3, 4, 5- 五 氟 四 氢 -5- (三 氟 甲 基) - 呋 喃 (CAS#133618-52-7) ;

[0394] f) (2 α , 3 β , 4 α) -2, 2, 3, 4, 5- 五 氟 四 氢 -5- (三 氟 甲 基) - 呋 喃 (9CI) (CAS#133618-53-8) ;

[0395] g) (2 α , 3 α , 4 β) -2, 2, 3, 4, 5- 五 氟 四 氢 -5- (三 氟 甲 基) - 呋 喃 (9CI) (CAS#133618-52-7) ;

[0396] h) 2, 2, 3, 3, 5, 5- 六氟四氢 -4- (三氟甲基) - 呋喃 (CAS#61340-70-3) ;

[0397] i) 2, 3- 二氟四氢 -2, 3- 双 (三氟甲基) - 呋喃 (CAS#634191-26-7) ;

[0398] j) 2- 氯 -2, 3, 3, 4, 4, 5, 5- 七氟四氢 - 呋喃 (CAS#1026470-51-8) ;

[0399] k) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5- 七氟四氢 -5- 甲基 - 呋喃 (CAS#179017-83-5) ;

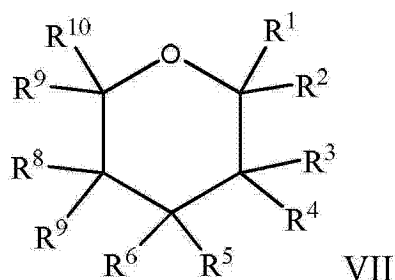
[0400] l) 反 式 -2, 2, 3, 3, 4, 5- 六 氟 四 氢 -5- (三 氟 甲 基) - 呋 喃 (9CI) (CAS#133618-59-4) ; 和

[0401] m) 顺 式 -2, 2, 3, 3, 4, 5- 六 氟 四 氢 -5- (三 氟 甲 基) - 呋 喃 (9CI) (CAS#133618-49-2)。

[0402] viii. 卤代四氢吡喃衍生物

[0403] 说明性的卤代四氢吡喃衍生物包括但不限于一种式 VII 的化合物, 或多种式 VII 的化合物的混合物：

[0404]



[0405] 其中：

[0406] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 独立地选自 H, X, CX_3 , CHX_2 , CH_2X , 和 C_2X_5 ; 并且

[0407] 其中 X 是卤素, 所述化合物在 25℃ 具有至少 0.1 个大气压 (76mmHg) 的蒸气压, 并且式 VII 的氢原子数不超过碳原子数, 从而在受试者中引起麻醉。在多种实施方案中, X 是选自 F, Cl, Br 和 I 组成的组的卤素。在一些实施方案中, X 是 F。在一些实施方案中, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 和 R¹⁰ 独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₂F₅, CCl₃, CHCl₂, CH₂Cl, C₂Cl₅, CCl₂F, CClF₂, CHClF, C₂ClF₄, C₂Cl₂F₃, C₂Cl₃F₂, 和 C₂Cl₄F。

[0408] 在一些实施方案中, 所述卤代四氢吡喃衍生物选自以下组成的组:

[0409] a) 2, 2, 3, 3, 4, 5, 5, 6, 6- 九氟四氢 -4-2H- 吡喃 (CAS#71546-79-7);

[0410] b) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6- 九氟四氢 -6-(三氟甲基)-2H- 吡喃 (CAS#356-47-8);

[0411] c) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6, 6- 九氟四氢 -5-(三氟甲基)-2H- 吡喃 (CAS#61340-74-7);

[0412] d) 2, 2, 6, 6- 四氟四氢 -4-(三氟甲基)-2H- 吡喃 (CAS#657-48-7);

[0413] e) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6- 九氟四氢 -6- 甲基 -2H- 吡喃 (CAS#874634-55-6);

[0414] f) 全氟四氢吡喃 (CAS#355-79-3);

[0415] g) (4R, 6S)-rel-2, 2, 3, 3, 4, 5, 5, 6- 八氟四氢 -2H- 吡喃 (CAS#362631-93-4); 和

[0416] h) 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6- 九氟四氢 -2H- 吡喃 (CAS#65601-69-6)。

[0417] III. 可以受益的受试者

[0418] 本文中描述的麻醉化合物和方法用于在任意需要其的受试者中引起麻醉。例如, 所述受试者可以经历需要引起短暂性意识丧失和 / 或止动的手术操作。

[0419] 可以选择对激活特定麻醉剂 - 敏感性受体或麻醉剂 - 受体亚类的麻醉剂具有敏感性或有害反应或有对激活特定麻醉剂 - 敏感性受体或麻醉剂 - 受体亚类的麻醉剂具有敏感性或有害反应的风险的接受麻醉剂的患者。例如, 所述患者可以对激活 NMDA 受体, 两孔钾通道, 电压门控离子通道, GABA 受体, 甘氨酸受体, 或其它麻醉剂 - 敏感性受体中的一种或多种的麻醉剂具有敏感性或有害反应或有对激活 NMDA 受体, 两孔钾通道, 电压门控离子通道, GABA 受体, 甘氨酸受体, 或其它麻醉剂 - 敏感性受体中的一种或多种的麻醉剂具有敏感性或有害反应的风险。在这种情况下, 施用于患者的麻醉剂具有的水溶解度小于关于寻求避免调节所针对的受体的溶解度阈值浓度。

[0420] 在多种实施方案中, 可取的是通过增强 GABA_A 受体在受试者中引起记忆缺失和 / 或止动, 但最小化或避免引发可以与 NMDA 受体的抑制相关的可能的呼吸或神经副作用。

[0421] IV. 制剂和施用

[0422] a. 制剂

[0423] 本发明还包括药物组合物的用途, 所述药物组合物包含一种 (例如, 本文中描述的式 I, 式 II, 式 III, 式 IV, 式 V, 式 VI, 式 VII 和 / 或式 VIII 的) 化合物或多种 (例如, 本文中描述的式 I, 式 II, 式 III, 式 IV, 式 V, 式 VI, 式 VII 和 / 或式 VIII 的) 化合物的混合物, 或其盐, 以在受试者中引起麻醉。

[0424] 此种药物组合物可以以适于施用于受试者的形式由本发明的至少一种化合物或其盐组成, 或所述药物组合物可以包含本发明的至少一种化合物或其盐, 和一种或多种药用载体, 一种或多种其它成分, 或这些的一些组合。本发明的至少一种化合物可以以生理学上可接受的盐的形式, 诸如与生理学上可接受的阳离子或阴离子组合, 存在于药物组合物中, 如本领域中公知的。

[0425] 本发明药物组合物中的活性成分, 药用载体, 和任意其它成分的相对量将根据治

疗的受试者的个性、大小和状况和进一步根据组合物的施用途径而不同。通过举例的方式，所述组合物可以包括 0.1% 到 100% (w/w) 的活性成分。

[0426] 如本文中使用的，术语“药用载体”意为药用材料，组合物或载体，诸如液体或固体填充剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或包封材料（参与携带或运输本发明中使用的化合物进入或到达受试者），从而其可以发挥其预期功能。典型地，此种构建体从身体的一个器官或部分携带或运输至身体的另一器官或部分。各载体在与制剂的其它成分相容的意义上必须是“可接受的”，包括本发明中使用的化合物，并且对受试者无害。可以用作药用载体的材料的一些实例包括：糖，诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，诸如玉米淀粉和土豆淀粉；纤维素，及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和醋酸纤维素；粉末的黄芪胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，诸如可可油和栓剂蜡；油，诸如花生油，棉籽油，红花油，芝麻油，橄榄油，玉米油和大豆油；二醇，诸如丙二醇；多元醇，诸如甘油，山梨醇，甘露醇和聚乙二醇；酯，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；表面活性剂；藻酸；无热原水；等渗盐水；林格溶液；乙醇；磷酸盐缓冲溶液；和用于药物制剂的其它无毒相容物质。如本文中使用的，“药用载体”还包括用于本发明的化合物的活性相容的，和对于受试者是生理学上可接受的任意和所有包衣，抗细菌和抗真菌剂，和吸收延缓剂等。补充性活性化合物也可以被整合入所述组合物。“药用载体”可以进一步包括用于本发明的化合物的药用盐。可以包括在用于本发明实践的药物组合物中的其它额外成分是本领域中已知的并且描述在，例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Remington: The Science & Practice of Pharmacy)，第 21 版，2011, Pharmaceutical Press, 和 Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, 等人，编辑，第 9 版，2010, Lippincott Williams & Wilkins 中，其通过引用并入本文。

[0427] 在多种实施方案中，配制化合物用于经呼吸途径递送，例如，适当开发用于吸入，肺部，鼻内递送。在多种实施方案中，将化合物或所述化合物的混合物蒸发入载体气体或直接与载体气体混合或用载体气体稀释，所述载体气体例如，氧，空气，或氮，或其混合物。防腐剂也可以酌情包含在蒸发的制剂中。其它考虑的制剂包括设计的纳米颗粒和脂质体制剂。施用途径对于技术人员将显而易见并且将依赖于许多因素，包括治疗的疾病的类型和严重程度，治疗的兽或人患者的类型和年龄等。

[0428] 本文中描述的药物组合物制剂可以通过药学领域中已知的或今后开发的任意方法制备。通常，此种制备方法包括将活性成分与载体或一种或多种其它附加成分关联，和随后（如果需要或希望）成形或包装产品为所需的单个或多个单位剂量的步骤。

[0429] 如本文中使用的，“单位剂量”是药物组合物的个别量，所述个别量包括预定的量的活性成分。活性分量通常等于将施用于受试者的活性成分的剂量或此剂量的便利的一部分诸如，例如，此剂量的一半或三分之一。单位剂型可以用于单次每日剂量或多次每日剂量之一（例如，每天约 1 至 4 或更多次）。当使用多次每日剂量时，对于各个剂量，单位剂型可以相同或不同。

[0430] 尽管对本文中提供的药物组合物的描述主要针对适于合乎伦理施用于人的药物组合物，但是技术人员将理解这种组合物通常适于施用给所有种类的动物。修饰适于施用给人的药物组合物从而使组合物适于施用给各种动物是公知的，并且普通熟练兽医药理学

家可以仅以普通实验（如果有）设计和进行这种修饰。考虑施用本发明药物组合物的受试者包括但不限于人及其它灵长类，哺乳动物，包括商业有关的哺乳动物，包括农用哺乳动物（例如，牛，猪，马，绵羊），驯养的哺乳动物（例如，猫和狗），和实验室哺乳动物（例如，大鼠、小鼠、兔、仓鼠）。

[0431] b. 施用

[0432] 在一些实施方案中，所述方法还包括向患者施用选择的麻醉剂（例如，一种本文中描述的式 I，式 II，式 III，式 IV，式 V，式 VI，式 VII 和 / 或式 VIII 的化合物或多种式 I，式 II，式 III，式 IV，式 V，式 VI，式 VII 和 / 或式 VIII 的化合物的混合物）。可以通过足以获得所需的麻醉，遗忘，止痛，或镇静效果的任意途径施用麻醉剂。例如，可以静脉内，吸入，皮下，肌肉内，经皮，局部，或通过任何其它途径施用麻醉剂从而实现有效作用。

[0433] 以足以获得所需麻醉终点，例如，止动，记忆缺失，痛觉缺失，失去知觉或自主静止的剂量施用麻醉剂。

[0434] 施用的麻醉剂剂量依照本领域技术人员实践的剂量和时间安排方案。用于本方法的药剂的适当剂量的一般指导在 Goodman 和 Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 12 版, 2010, 在前, 和在 Physicians' Desk Reference (PDR), 例如, 在第 65 (2011) 或 66 (2012) 版, PDR Network 中提供, 其各自在此通过引用并入本文。

[0435] 麻醉剂的适当剂量将根据多种因素而不同，所述因素包括施用的选择途径，组合物制剂，患者反应，病症的严重程度，受试者重量，和处方医生的判断。如个体患者所需的，可以随时间增加或减少剂量。通常，最初给予患者低剂量，随后将其增加到患者可耐受的有效剂量。

[0436] 有效量的确定在本领域技术人员的范围内，尤其根据本文中提供的详细公开内容。通常，通过首先施用低剂量或小量麻醉剂，和随后逐渐增加施用剂量 (dose) 或剂量 (dosages)，根据需要加入第二或第三药物，直到在治疗的受试者中观察到具有最少或无毒副作用的所需效果来确定一种或多种麻醉剂的组合的有效 (efficacious) 或有效 (effective) 量。用于确定施用麻醉剂的适当剂量和剂量给药时间表的适当方法描述于例如, Goodman 和 Gilman 的 The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 12 版, 2010, 在前; Physicians' Desk Reference (PDR), 在前; Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Remington: The Science & Practice of Pharmacy), 第 21 版, 2011, Pharmaceutical Press, 和 Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, 等人, 编辑, 第 9 版, 2010, Lippincott Williams & Wilkins; 和 Martindale: The Complete Drug Reference, Sweetman, 2005, London: Pharmaceutical Press., 和 Martindale, Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 第 31 版, 1996, American Pharmaceutical Assn 中, 其各自在此通过引用并入本文。

[0437] 可以分别调节剂量和间隔以提供足以维持所需治疗效果的活性化合物血浆水平。优选地，通过施用单剂量将获得治疗上有效的血清水平，但有效的多剂量时间表包括在本发明中。在局部施用或选择性摄取的情况下，药物的有效局部浓度可以不与血浆浓度相关。本领域技术人员无需过多实验就将能够优化治疗上有效的局部剂量。

[0438] 至少作为起始点，类似物化合物的剂量给药可以基于亲本化合物。

[0439] 在多种实施方案中，将组合物经呼吸途径，例如，经吸入，肺部和 / 或鼻内递送向受试者递送。吸入式麻醉药物剂量给药的技术和装置是本领域中已知的并描述在例如，MILLER'S ANESTHESIA, Ronald D. Miller, 等人编辑，第 2 卷，第 7 版，Philadelphia, PA, Churchill Livingstone/Elsevier, 2010；和 Meyer, 等人，Handb Exp Pharmacol. (2008) (182) :451-70 中。在一个实施方案中，可以施用用于引起麻醉的药物组合物以递送 1 个大气压 (1atm) 的约 0.1-10.0%，例如，1atm 的 0.5-5.0%，例如，1atm 的约 1.0-3.5%，例如，1atm 的约 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5 或 10.0% 的剂量，例如经所需的麻醉时期递送。使用的计量将依赖于药效，和施用的化合物或所述化合物的混合物。

[0440] 关于以蒸气或气体的形式递送治疗活性剂的详细信息在本领域中可获得。将典型地用蒸发器使用载体气体诸如氧，空气，或氮，或其混合物，蒸发所述化合物，从而获得适于通过使用半开或半闭麻醉循环吸入的所需药物浓度，如熟悉麻醉领域的个体已知的。气体形式的化合物也可以直接与载体气体诸如氧，气体，或氮，或其混合物混合，以获得适于通过使用半开或半闭麻醉循环吸入的所需药物浓度，如熟悉麻醉领域的个体已知的。药物也可以通过直接应用在呼吸面罩上或通过呼吸面罩施用，也称为开放循环，如熟悉麻醉领域的个体已知的。在动物中，药物也可以施用于容纳动物受试者的封闭小室或容器中，由此随动物呼吸药物通过呼吸道被递送，如熟悉麻醉领域的个体已知的。

[0441] 在本发明的一些方面，所述麻醉化合物或化合物混合物，溶解或悬浮在合适的溶剂，诸如水，乙醇，或盐水中，并通过喷雾施用。喷雾器通过将液体打破为微小的小滴并将它们分散在流动的气流中而产生微小颗粒的气溶胶。设计医用喷雾器以将水或水溶液或胶状悬浮液转变为微小、可吸入小滴的气溶胶，其能够在吸入过程中进入患者肺并沉积在呼吸气道表面。典型的气动（压缩的气体）医用喷雾器每升气体产生大约 15 至 30 微升的 2 至 4 微米的可吸入范围的体积或质量中位直径的细分的小滴的气溶胶。主要以低溶质浓度，典型地范围从 1.0 至 5.0mg/mL 使用水或盐水溶液。

[0442] 用于递送气溶胶化溶液至肺的喷雾器可从很多来源市购，包括 AERx™ (Aradigm Corp., Hayward, Calif.) 和 Acorn II® (Vital Signs Inc., Totowa, N. J.)。

[0443] 定量剂量吸入器也是已知和可获得的。呼吸驱动吸入器典型地含有加压推进剂并且当患者的吸气尝试移动机械杠杆或监测到的流量上升超过预设的阈值时自动提供定量剂量，如由热线式风速计检测。参见，例如，美国专利号 3,187,748 ;3,565,070 ;3,814,297 ;3,826,413 ;4,592,348 ;4,648,393 ;4,803,978 和 4,896,832。

[0444] 在一些实施方案中，本发明提供在受试者产生痛觉缺失的方法，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的一种本文中描述的化合物或多种本文中描述的化合物的混合物。在一些实施方案中，所述痛觉缺失包括镇定。在一些实施方案中，所述痛觉缺失包括镇静。在一些实施方案中，所述痛觉缺失包括记忆缺失。在一些实施方案中，所述痛觉缺失包括催眠状态。在一些实施方案中，所述痛觉缺失包括对伤害性刺激不敏感的状态。

[0445] 在一些实施方案中，本发明提供在受试者中造成镇定或镇静的的方法，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物。在某些实施方案中，本发明提供在受试者中造成镇定的方法，所述方法包括经呼吸系

统向受试者施用有效量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物。在一些其它实施方案中，本发明提供在受试者中造成记忆缺失的方法，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物。典型地，在受试者中造成记忆缺失所需的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物的量大于在受试者中造成镇定所需的量。在其它实施方案中，本发明提供在受试者中产生催眠状态的方法，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物。典型地，在受试者中产生催眠状态所需的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物的量大于在受试者中造成记忆缺失所需的量。在其它实施方案中，本发明提供在受试者中产生对伤害性刺激不敏感状态的方法，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物。典型地，在受试者中产生对伤害性刺激不敏感状态所需的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物的量大于在受试者中产生催眠状态所需的量。

[0446] 在一些实施方案中，本发明提供在受试者中引起镇定或镇静的的方法，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物。在某些实施方案中，本发明提供在受试者中引起镇定的方法，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物。在一些其它实施方案中，本发明提供在受试者中引起记忆缺失的方法，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物。典型地，在受试者中引起记忆缺失所需的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物的量大于在受试者中引起镇定所需的量。在其它实施方案中，本发明提供在受试者中引起催眠状态的方法，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物。典型地，在受试者中引起催眠状态所需的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物的量大于在受试者中引起记忆缺失所需的量。在其它实施方案中，本发明提供在受试者中引起对伤害性刺激不敏感状态的方法，所述方法包括经呼吸系统向受试者施用有效量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物。典型地，在受试者中引起对伤害性刺激不敏感状态所需的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物的量大于在受试者中引起催眠状态所需的量。

[0447] 本发明包括作为施用的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物剂量的函数的在受试者中引起系列的麻醉状态的方法。在一些实施方案中，所述方法包括施用低剂量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物从而在受试者中引起镇定或镇静。在一些其它实施方案中，所述方法包括施用比引起镇定所需的剂量更高剂量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物，从而引起受试者中记忆缺失。在其它实施方案中，所述方法包括施用甚至比在受试者中引起记忆缺失所需的剂量更高剂量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物，从而在受试者中引起催眠状态。在其它实施方案中，所述方法包括施用甚至比在受试者中引起催眠状态所需的剂量更高剂量的本文中描述的化合物或本文中描述的化合物的混合物，从而在受试者中引起对伤害性刺激不敏感的状态。

[0448] V. 确定麻醉剂对麻醉剂敏感性受体的特异性的方法

[0449] 本发明提供通过确定麻醉剂的水溶解并且将麻醉剂的水溶解度与关于麻醉

剂-敏感性受体的水溶解度截止值或域值相比较,确定麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的特异性或选择性活化的方法。具有低于关于麻醉剂-敏感性受体的水溶解度截止值或阈值的水溶解度的麻醉剂将不激活该受体。具有高于麻醉剂-敏感性受体的水溶解度截止或阈值的水溶解度的麻醉剂能激活该受体。

[0450] a. 麻醉剂

[0451] 麻醉剂可以是当施用于患者时具有麻醉性质的任意化合物。通常,增加剂量的麻醉剂引起患者中止动,记忆缺失,痛觉缺失,失去知觉和自主静止。麻醉剂是全身麻醉剂(例如,系统性)并且可以是吸入的或可注射的。

[0452] 在一些实施方案中,所述麻醉剂是吸入式麻醉剂。例如,在一些实施方案中,所述麻醉剂选自自由以下组成的组:醚和卤代醚(包括,例如,地氟醚,恩氟烷,氟烷,异氟烷,甲氧氟烷,七氟烷,二乙醚,甲基丙基醚,及其类似物);烷烃和卤代烷烃(包括,例如,氟烷,氯仿,氯乙烷,及其类似物),环烷烃和环卤代烷烃(包括,例如,环丙烷及其类似物),烯烃和卤代烯烃(包括,例如,三氯乙烯,乙烯,及其类似物),炔烃和卤代炔烃和它们的类似物,乙烯基醚(包括,例如,乙烯基乙基醚,二乙烯基醚,fluoroxine,及其类似物)。在一些实施方案中,所述麻醉剂选自自由以下组成的组:地氟醚,恩氟烷,氟烷,异氟烷,甲氧氟烷,氧化亚氮,七氟烷,氙,及其类似物。在一些实施方案中,所述麻醉剂选自自由以下组成的组:卤代醇,卤代二醚,卤代二噁烷,卤代二氧戊环,卤代环戊烷,卤代环己烷,卤代四氢呋喃和卤代四氢吡喃,如本文中描述的。在多种实施方案中,所述吸入式麻醉剂是一种式 I, 式 II, 式 III, 式 IV, 式 V, 式 VI, 式 VII 和 / 或式 VIII 的化合物或多种式 I, 式 II, 式 III, 式 IV, 式 V, 式 VI, 式 VII 和 / 或式 VIII 的化合物的混合物,如本文中描述的。

[0453] 在一些实施方案中,所述麻醉剂是可注射麻醉剂或镇静药。例如,在一些实施方案中,所述麻醉剂选自自由以下组成的组:烷基苯酚(包括,例如,丙泊酚及其类似物),咪唑衍生物(包括,例如,依托咪酯,美托咪酯(metomidate),可乐定(clonidine),地托咪定(detomidine),美托咪定(medetomidine),右美托咪定,及其类似物),巴比妥酸盐类及其类似物,苯二氮杂~~草~~类及其类似物,环己胺类(包括,例如,氯胺酮,替来他明(tiletamine),及其类似物),类固醇麻醉剂(包括,例如,阿法沙龙(alphaxalone)及其类似物),阿片类和阿片样化合物(包括,例如,天然吗啡和衍生物,可待因和衍生物,罂粟碱和衍生物,蒂巴因(thebaine)和衍生物,吗啡喃和衍生物,二苯基丙胺和衍生物,苯并吗啡烷(benzmorphans)和衍生物,苯基哌啶和衍生物),吩噻嗪和卤代吩噻嗪化合物及其类似物, buterophenones 和卤代 buterophenone 化合物及其类似物,愈创木酚(guaicols)和卤代愈创木酚(包括,例如,丁香酚及其类似物),和取代的苯甲酸盐和卤代苯甲酸盐衍生物(包括,例如,三卡因及其类似物)。在一些实施方案中,所述麻醉剂选自自由以下组成的组:丙泊酚,依托咪酯,巴比妥酸盐类,苯二氮杂~~草~~类,氯胺酮,及其类似物。

[0454] 麻醉化合物通常是本领域已知的并且描述在,例如,Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 12 版,2010,在前,和在 Physicians' Desk Reference(PDR),例如,第 65(2011) 或 66(2012) 版,PDR Network 中。

[0455] b. 麻醉剂-敏感性受体

[0456] 麻醉剂-敏感性受体是结合于麻醉剂并被麻醉剂激活的受体和离子通道。麻醉剂-敏感性受体包括 2-, 3-, 4-, 和 7- 次跨膜受体蛋白。示例性的麻醉剂-敏感性受体包括甘氨酸受体, GABA 受体, 两孔结构域钾通道 (K_{2p}), 电压门控钠通道 (Na_v), NMDA 受体, 阿片受体和这种受体的亚型。麻醉剂-敏感性受体是本领域公知的。其序列被完全表征。

[0457] N- 甲基 -D- 天冬氨酸 (NMDA) 受体通道是由三个不同亚单位: NR1 (GRIN1), NR2 (GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, 或 GRIN2D) 和 NR3 (GRIN3A 或 GRIN3B) 构成的异聚体。NR2 亚单位用作谷氨酸盐的激动剂结合位点。该受体是哺乳动物脑中主要的兴奋性神经递质受体。NMDA 受体例如在 Albensi, Curr Pharm Des (2007) 13 (31): 3185-94; Paoletti 和 Neyton, Curr Opin Pharmacol (2007) 7 (1): 39-47; Cull-Candy, 等人, Curr Opin Neurobiol (2001) 11 (3): 327-35 中综述。人 NMDA NR1 (NMDAR1, GRIN1) 的同种型的 GenBank 登陆号包括 NM_000832.6 → NP_000823.4 (NR1-1), NM_021569.3 → NP_067544.1 (NR1-2), NM_007327.3 → NP_015566.1 (NR1-3), NM_001185090.1 → NP_001172019.1 (NR1-4); NM_001185091.1 → NP_001172020.1 (NR1-5); 人 NMDA NR2A (NMDAR2A, GRIN2A) 的同种型的 GenBank 登陆号包括 NM_000833.3 → NP_000824.1 (同种型 1), NM_001134407.1 → NP_001127879.1 (同种型 1), NM_001134408.1 → NP_001127880.1 (同种型 2); 人 NMDA NR2B (NMDAR2B, GRIN2B) 的 GenBank 登陆号包括 NM_000834.3 → NP_000825.2; 人 NMDA NR2C (NMDAR2C, GRIN2C) 的 GenBank 登陆号包括 NM_000835.3 → NP_000826.2; 人 NMDA NR2D (NMDAR2D, GRIN2D) 的 GenBank 登陆号包括 NM_000836.2 → NP_000827.2; 人 NMDA NR3A (NMDAR3A, GRIN3A) 的 GenBank 登陆号包括 NM_133445.2 → NP_597702.2; 人 NMDA NR3B (NMDAR3B, GRIN3B) 的 GenBank 登陆号包括 NM_138690.1 → NP_619635.1。对于非人哺乳动物, NMDA 受体序列也被良好表征。

[0458] γ -氨基丁酸 (GABA)-A 受体是五聚的, 由多个亚单位种类: α , β , γ , δ 和 rho 蛋白组成。GABA 受体, 例如, 在 Belelli, 等人, J Neurosci (2009) 29 (41): 12757-63; 和 Munro, 等人, Trends Pharmacol Sci (2009) 30 (9): 453-9 中综述。人 GABA-A 受体, α 1 (GABRA1) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_000806.5 → NP_000797.2 (变体 1), NM_001127643.1 → NP_001121115.1 (变体 2), NM_001127644.1 → NP_001121116.1 (变体 3), NM_001127645.1 → NP_001121117.1 (变体 4), NM_001127646.1 → NP_001121118.1 (变体 5), NM_001127647.1 → NP_001121119.1 (变体 6), NM_001127648.1 → NP_001121120.1 (变体 7)。人 GABA-A 受体, α 2 (GABRA2) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_000807.2 → NP_000798.2 (变体 1), NM_001114175.1 → NP_001107647.1 (变体 2)。人 GABA-A 受体, α 3 (GABRA3) 的 GenBank 登陆号包括 NM_000808.3 → NP_000799.1。人 GABA-A 受体, α 4 (GABRA4) 的变体的 GenBank 登陆号包括 NM_000809.3 → NP_000800.2 (变体 1), NM_001204266.1 → NP_001191195.1 (变体 2), NM_001204267.1 → NP_001191196.1 (变体 3)。人 GABA-A 受体, α 5 (GABRA5) 的变体的 GenBank 登陆号包括 NM_000810.3 → NP_000801.1 (变体 1), NM_001165037.1 → NP_001158509.1 (变体 2)。人 GABA-A 受体, α 6 (GABRA6) 的 GenBank 登陆号包括 NM_000811.2 → NP_000802.2。人 GABA-A 受体, β 1 (GABRB1) 的 GenBank 登陆号包括 NM_000812.3 → NP_000803.2。人 GABA-A 受体, β 2 (GABRB2) 的变体的 GenBank 登陆号包括 NM_021911.2 → NP_068711.1 (变体 1), NM_000813.2 → NP_000804.1 (变体 2)。人

GABA-A 受体, β 3 (GABRB3) 的变体的 GenBank 登陆号包括 NM_000814.5 $\rightarrow$ NP_000805.1 (变体 1), NM_021912.4 $\rightarrow$ NP_068712.1 (变体 2), NM_001191320.1 $\rightarrow$ NP_001178249.1 (变体 3), NM_001191321.1 $\rightarrow$ NP_001178250.1 (变体 4)。人 GABA-A 受体, γ 1 (GABRG1) 的 GenBank 登陆号包括 NM_173536.3 $\rightarrow$ NP_775807.2。人 GABA-A 受体, γ 2 (GABRG2) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_198904.2 $\rightarrow$ NP_944494.1 (变体 1), NM_000816.3 $\rightarrow$ NP_000807.2 (变体 2), NM_198903.2 $\rightarrow$ NP_944493.2 (变体 3)。人 GABA-A 受体, γ 3 (GABRG3) 的 GenBank 登陆号包括 NM_033223.4 $\rightarrow$ NP_150092.2。人 GABA-A 受体, ρ 1 (GABRR1) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_002042.4 $\rightarrow$ NP_002033.2 (变体 1), NM_001256703.1 $\rightarrow$ NP_01243632.1 (变体 2), NM_001256704.1 $\rightarrow$ NP_001243633.1 (变体 3), NM_001267582.1 $\rightarrow$ NP_001254511.1 (变体 4)。人 GABA-A 受体, ρ 2 (GABRR2) 的 GenBank 登陆号包括 NM_002043.2 $\rightarrow$ NP_002034.2。人 GABA-A 受体, ρ 3 (GABRR3) 的 GenBank 登陆号包括 NM_001105580.2 $\rightarrow$ NP_001099050.1。

[0459] 电压-敏感性钠通道是异聚复合体,其由形成大的中心孔的糖基化的 α 亚单位,和两个更小的辅助 β 亚单位组成。电压门控钠通道例如,在 French 和 Zamponi, IEEE Trans Nanobioscience(2005)4(1):58-69; Bezanilla, IEEE Trans Nanobioscience(2005)4(1):34-48; Doherty 和 Farmer, Handb Exp Pharmacol(2009)194:519-61; England, Expert Opin Investig Drugs(2008)17(12):1849-64; 和 Marban, 等人, J Physiol(1998)508(3):647-57 中综述。钠通道, 电压门控, 类型 I, α 亚单位 (SCN1A, Nav1.1) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_001165963.1 $\rightarrow$ NP_001159435.1 (变体 1), NM_006920.4 $\rightarrow$ NP_008851.3 (变体 2), NM_001165964.1 $\rightarrow$ NP_001159436.1 (变体 3), NM_001202435.1 $\rightarrow$ NP_001189364.1 (变体 4)。钠通道, 电压门控, 类型 II, α 亚单位 (SCN2A, Nav1.2) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_021007.2 $\rightarrow$ NP_066287.2 (变体 1), NM_001040142.1 $\rightarrow$ NP_001035232.1 (变体 2), NM_001040143.1 $\rightarrow$ NP_001035233.1 (变体 3)。钠通道, 电压门控, 类型 III, α 亚单位 (SCN3A, Nav1.3) 的变体的 GenBank 登陆号包括 NM_006922.3 $\rightarrow$ NP_008853.3 (变体 1), NM_001081676.1 $\rightarrow$ NP_001075145.1 (变体 2), NM_001081677.1 $\rightarrow$ NP_001075146.1 (变体 3)。钠通道, 电压门控, 类型 IV, α 亚单位 (SCN4A, Nav1.4) 的 GenBank 登陆号包括 NM_000334.4 $\rightarrow$ NP_000325.4。钠通道, 电压门控, 类型 V, α 亚单位 (SCN5A, Nav1.5) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_198056.2 $\rightarrow$ NP_932173.1 (变体 1), NM_000335.4 $\rightarrow$ NP_000326.2 (变体 2), NM_001099404.1 $\rightarrow$ NP_001092874.1 (变体 3), NM_001099405.1 $\rightarrow$ NP_001092875.1 (变体 4), NM_001160160.1 $\rightarrow$ NP_001153632.1 (变体 5), NM_001160161.1 $\rightarrow$ NP_001153633.1 (变体 6)。钠通道, 电压门控, 类型 VII, α 亚单位 (SCN6A, SCN7A, Nav2.1, Nav2.2) 的 GenBank 登陆号包括 NM_002976.3 $\rightarrow$ NP_002967.2。钠通道, 电压门控, 类型 VIII, α 亚单位 (SCN8A, Nav1.6) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_014191.3 $\rightarrow$ NP_055006.1 (变体 1), NM_001177984.2 $\rightarrow$ NP_001171455.1 (变体 2)。钠通道, 电压门控, 类型 IX, α 亚单位 (SCN9A, Nav1.7) 的 GenBank 登陆号包括 NM_002977.3 $\rightarrow$ NP_002968.1。钠通道, 电压门控, 类型 X, α 亚单位 (SCN10A, Nav1.8) 的 GenBank 登陆号包括 NM_006514.2 $\rightarrow$ NP_006505.2。钠通道, 电压门控, 类型 XI, α 亚单位 (SCN11A, Nav1.9) 的 GenBank 登陆号包括 NM_014139.2 $\rightarrow$ NP_054858.2。钠通道, 电压门控, 类型 I, β 亚单位 (SCN1B) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_001037.4 $\rightarrow$ NP_001028.1 (变体

a), NM_199037.3 → NP_950238.1 (变体 b)。钠通道, 电压门控, 类型 II, β 亚单位 (SCN2B) 的 GenBank 登陆号包括 NM_004588.4 → NP_004579.1。钠通道, 电压门控, 类型 III, β 亚单位 (SCN3B) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_018400.3 → NP_060870.1 (变体 1), NM_001040151.1 → NP_001035241.1 (变体 2)。钠通道, 电压门控, 类型 IV, β 亚单位 (SCN4B) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_174934.3 → NP_777594.1 (变体 1), NM_001142348.1 → NP_001135820.1 (变体 2), NM_001142349.1 → NP_001135821.1 (变体 3)。

[0460] 甘氨酸受体是由 α 和 β 亚单位构成的五聚体。甘氨酸受体例如, 在 Kuhse, 等人, Curr Opin Neurobiol(1995)5(3):318-23; Betz, 等人, Ann NY Acad Sci(1999)868:667-76; Colquhoun 和 Sivilotti, Trends Neurosci(2004)27(6):337-44; 和 Cascio, J Biol Chem(2004)279(19):19383-6 中综述。甘氨酸受体, α 1 (GLRA1) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_001146040.1 → NP_001139512.1 (变体 1), NM_000171.3 → NP_000162.2 (变体 2)。甘氨酸受体, α 2 (GLRA2) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_002063.3 → NP_002054.1 (变体 1), NM_001118885.1 → NP_001112357.1 (变体 2), NM_001118886.1 → NP_001112358.1 (变体 3), NM_001171942.1 → NP_001165413.1 (变体 4)。甘氨酸受体, α 3 (GLRA3) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_006529.2 → NP_006520.2 (同种型 a), NM_001042543.1 → NP_001036008.1 (同种型 b)。甘氨酸受体, α 4 (GLRA4) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_001024452.2 → NP_001019623.2 (变体 1), NM_001172285.1 → NP_001165756.1 (变体 2)。甘氨酸受体, β (GLRB) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_000824.4 → NP_000815.1 (变体 1), NM_001166060.1 → NP_001159532.1 (变体 2), NM_001166061.1 → NP_001159533.1 (变体 3)。

[0461] 两孔钾通道例如, 在 Besana, 等人, Prostaglandins Other Lipid Mediat(2005)77(1-4):103-10; Lesage 和 Lazdunski, Am J Physiol Renal Physiol(2000)279(5):F793-801; Bayliss 和 Barrett, Trends Pharmacol Sci(2008)29(11):566-75; Reyes, 等人, J Biol Chem(1998)273(47):30863-9; 和 Kang 和 Kim, Am J Physiol Cell Physiol(2006)291(1):C138-46 中综述。钾通道, 亚族 K, 成员 2 (KCNK2, TREK1, K2p2.1) 变体的 GenBank 登陆号包括 NM_001017424.2 → NP_001017424.1 (变体 1), NM_014217.3 → NP_055032.1 (变体 2), NM_001017425.2 → NP_001017425.2 (变体 3)。钾通道, 亚族 K, 成员 3 (KCNK3, TASK; TBAK1; K2p3.1) 的 GenBank 登陆号包括 NM_002246.2 → NP_002237.1。钾通道, 亚族 K, 成员 6 (KCNK6, KCNK8; TWIK2; K2p6.1) 的 GenBank 登陆号包括 1. NM_004823.1 → NP_004814.1。

[0462] c. 确定麻醉剂的水溶解度

[0463] 可以使用本领域中已知的任意方法确定麻醉剂的水溶解度。例如, 可以使用计算机实现的算法确定水溶解度。一个此种算法可通过美国化学会 (American Chemical Society) 提供的 SciFinder Scholar 获得并且可在万维网址 scifinder.cas.org 上获得。使用对于 Solaris 的 Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V9.04(1994-2009 ACD/Labs) 计算使用 SciFinder Scholar 的水溶解度值。在 25°C 在 pH = 7 于纯水中计算溶解度值。确定麻醉剂的水溶解度的其它计算机实现的算法用于本领域并且本领域中已知。例如, 计算水溶解度的软件也可从 Advanced Chemistry Development of Toronto, Ontario, Canada (万维网址 acdlabs.com) 市购。Chemix 软件可免费获取并且

可以在 home.c2i.net/astandne 从网上下载。

[0464] 备选地，化合物的水溶解度可凭经验确定。例如，在生物学系统中测量麻醉效果的条件通常为 pH(7.4)，在 22-23℃ 的缓冲的电解质溶液中。这些差异对于图 4 中显示的不同烃基团可能导致 NMDA 溶解度截止值的小的变化。

[0465] d. 确定麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的特异性

[0466] 将麻醉剂的水溶解度与麻醉剂-敏感性受体的溶解度截止或阈值浓度相比较。如果麻醉剂的摩尔水溶解度小于麻醉剂-敏感性受体的溶解度截止或阈值浓度，那么麻醉剂将不激活该麻醉剂-敏感性受体。如果麻醉剂的水溶解度大于麻醉剂-敏感性受体的溶解度截止或阈值浓度，那么麻醉剂能够激活该麻醉剂-敏感性受体。

[0467] 例如，在一些实施方案中，具有低于预定的对于 Na_v 通道的溶解度阈值浓度的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v 通道，但能够抑制 NMDA 受体，增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体和增强 GABA_A 受体。

[0468] 在一些实施方案中，具有低于预定的对于 NMDA 受体的溶解度阈值浓度的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v 通道或不抑制 NMDA 受体，但能够增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体和增强 GABA_A 受体。

[0469] 在一些实施方案中，具有低于预定的关于两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 的溶解度阈值浓度的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v 通道，不抑制 NMDA 受体或不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流，但能够增强甘氨酸受体和增强 GABA_A 受体。

[0470] 在一些实施方案中，具有低于预定的对于 GABA_A 受体的溶解度阈值浓度的摩尔水溶解度的麻醉剂不抑制 Na_v 通道，不抑制 NMDA 受体，不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流，或不增强 GABA_A 受体，但能够增强甘氨酸受体。

[0471] 在一些实施方案中，所述麻醉剂具有低于预定的对于 NMDA 受体的溶解度阈值浓度的摩尔水溶解度（例如，低于约 1.1mM）并且增强 GABA_A 受体而不抑制 NMDA 受体。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有大于预定的对于 NMDA 受体的溶解度阈值浓度的水溶解度（例如，大于约 1.1mM）并且既增强 GABA_A 受体又抑制 NMDA 受体。

[0472] 在多种实施方案中，对于 NMDA 受体的溶解度阈值浓度在约 0.45mM 至约 2.8mM，例如约 1mM 至约 2mM 的范围内，例如，约，0.1mM, 0.2mM, 0.3mM, 0.4mM, 0.5mM, 0.6mM, 0.7mM, 0.8mM, 0.9mM, 1.0mM, 1.1mM, 1.2mM, 1.3mM, 1.4mM, 1.5mM, 1.6mM, 1.7mM, 1.8mM, 1.9mM 或 2.0mM。在一些实施方案中，预定的对于 NMDA 受体的溶解度阈值浓度为约 1.1mM。在一些实施方案中，预定的对于 NMDA 受体的溶解度阈值浓度为约 2mM。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有低于 NMDA 受体的阈值水溶解度截止浓度的摩尔水溶解度，并且因此不抑制 NMDA 受体。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有低于约 2mM，例如，低于约 2.0mM, 1.9mM, 1.8mM, 1.7mM, 1.6mM, 1.5mM, 1.4mM, 1.3mM, 1.2mM, 1.1mM 或 1.0mM 的水溶解度。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有高于 NMDA 受体的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度，并且因此能够抑制 NMDA 受体。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有高于约 1.0mM，例如，高于约 1.1mM, 1.2mM, 1.3mM, 1.4mM, 1.5mM, 1.6mM, 1.7mM, 1.8mM, 1.9mM 或 2.0mM 的摩尔水溶解度。

[0473] 在多种实施方案中，对于两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 受体的溶解度阈值浓度在约 0.10-1.0mM 的范围内，例如，约 0.10mM, 0.20mM, 0.26mM, 0.30mM, 0.35mM, 0.40mM, 0.45mM, 0.50mM, 0.55mM, 0.60mM, 0.65mM, 0.70mM, 0.75mM, 0.80mM, 0.85mM, 0.90mM, 0.95mM 或

1.0mM。在一些实施方案中，预定的对于两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 受体的溶解度阈值浓度为约 0.26mM。在一些实施方案中，两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 受体是 TREK 或 TRESK 受体。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有低于两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 受体的阈值水溶解度截止浓度的摩尔水溶解度（例如，低于约 0.26mM），并且因此不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 受体。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有高于两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 受体的阈值水溶解度截止浓度的摩尔水溶解度（例如，高于约 0.26mM），并且因此能够增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 受体。

[0474] 在多种实施方案中，对于电压门控钠通道 (Na_v) 的溶解度阈值浓度在约 1.2 至约 1.9mM 的范围内，例如，约 1.2mM, 1.3mM, 1.4mM, 1.5mM, 1.6mM, 1.7mM, 1.8mM 或 1.9mM。在一些实施方案中，预定的对于电压门控钠通道 (Na_v) 的溶解度阈值浓度为约 1.2mM。在一些实施方案中，预定的对于电压门控钠通道 (Na_v) 的溶解度阈值浓度为约 1.9mM。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有低于电压门控钠通道 (Na_v) 的阈值水溶解度截止浓度的摩尔水溶解度（例如，低于约 1.2mM），并且因此不抑制电压门控钠通道 (Na_v)。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有高于电压门控钠通道 (Na_v) 的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度（例如，高于约 1.9mM）并且因此能够抑制电压门控钠通道 (Na_v)。

[0475] 在多种实施方案中，对于 GABA_A 受体的溶解度阈值浓度在约 50–100 μ M 的范围内，例如，约 50 μ M, 60 μ M, 65 μ M, 68 μ M, 70 μ M, 75 μ M, 80 μ M, 85 μ M, 90 μ M, 95 μ M 或 100 μ M。在一些实施方案中，预定的对于 GABA_A 受体的溶解度阈值浓度为约 68 μ M。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有低于 GABA_A 受体的阈值水溶解度截止浓度的摩尔水溶解度（例如，低于约 68 μ M），并且因此不增强 GABA_A 受体。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有高于 GABA_A 受体的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度（例如，高于约 68 μ M），并且因此能够增强 GABA_A 受体。

[0476] 在多种实施方案中，对甘氨酸受体的溶解度阈值浓度在约 0.7–至 –89 μ M 的范围内，例如，约 0.7 μ M, 3.9 μ M, 7.8 μ M, 17 μ M, 31 μ M, 62 μ M, 89 μ M。在一些实施方案中，预定的关于甘氨酸受体的溶解度阈值浓度是约 7.8 μ M。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有低于甘氨酸受体的阈值水溶解度截止浓度的摩尔水溶解度，并且因此不激活甘氨酸受体。在一些实施方案中，所述麻醉剂具有高于甘氨酸受体的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度。

[0477] e. 选择需要的麻醉剂

[0478] 在一些实施方案中，所述方法还包括例如，基于能够被麻醉剂激活的麻醉剂 – 敏感性受体亚类选择适当的或需要的麻醉剂的步骤。

[0479] 例如，选择的麻醉剂可以具有低于预定的关于 Na_v 通道的溶解度阈值浓度的水溶解度（例如，低于约 1.2mM），从而所述麻醉剂不抑制 Na_v 通道，但能够抑制 NMDA 受体，增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体并增强 GABA_A 受体。

[0480] 在一些实施方案中，选择的麻醉剂可以具有低于预定的关于 NMDA 受体的溶解度阈值浓度的水溶解度（例如，低于约 1.1mM），从而所述麻醉剂不抑制 Na_v 通道或不抑制 NMDA 受体，但能够增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体并增强 GABA_A 受体。

[0481] 在一些实施方案中，选择的麻醉剂可以具有低于预定的关于两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 的溶解度阈值浓度的水溶解度（例如，低于约 0.26mM），从而所述麻醉剂不抑制 Na_v 通

道, 不抑制 NMDA 受体或不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流, 但能够增强甘氨酸受体并增强 GABA_A受体。

[0482] 在一些实施方案中, 选择的麻醉剂可以具有低于预定的关于 GABA_A受体的溶解度阈值浓度的水溶解度 (例如, 低于约 $68 \mu M$), 从而所述麻醉剂不抑制 Na_v 通道, 不抑制 NMDA 受体, 不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流, 或不增强 GABA_A受体, 但能够增强甘氨酸受体。

[0483] 在一些实施方案中, 选择的麻醉剂可以具有低于预定的关于 NMDA 受体的溶解度阈值浓度的水溶解度 (例如, 低于约 $1.1mM$), 从而所述麻醉剂增强 GABA_A受体但不抑制 NMDA 受体。在一些实施方案中, 所述麻醉剂具有大于预定的关于 NMDA 受体的溶解度阈值浓度的水溶解度 (例如, 大于约 $1.1mM$) 并且既增强 GABA_A受体又抑制 NMDA 受体。

[0484] 在一些实施方案中, 选择的麻醉剂具有这样的水溶解度: 所述麻醉剂不激活 NMDA 受体, 两孔结构域钾通道 (K_{2P}), 电压门控钠通道 (Na_v), 或 GABA_A受体, 但可以激活甘氨酸受体。所述麻醉剂可以具有小于约 $7.8 \mu M$ 的水溶解度。

[0485] 选择的麻醉剂通常具有大于 $7.8 \mu M$ 的水溶解度。

[0486] VI. 通过改变麻醉剂的水溶解度调节麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体的特异性的方法

[0487] 本发明还提供通过调节麻醉剂的水溶解度调节 (即, 增加或降低) 麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体或麻醉剂-敏感性受体亚类的特异性的方法。可以以化学方法修饰或改变所述麻醉剂以增加或降低水溶解度并因此增加或降低麻醉剂对麻醉剂-敏感性受体或麻醉剂-敏感性受体亚类的特异性。

[0488] 在多种实施方案中, 如上文所述, 该方法可以通过确定亲本麻醉剂的水溶解度并随后比较麻醉剂-敏感性受体的亲本麻醉剂阈值截止值的水溶解度进行。如果麻醉剂的水溶解度低于麻醉剂-敏感性受体的水溶解度阈值截止浓度, 那么麻醉剂将不调节所述受体。如果需要调节麻醉剂-敏感性受体的能力, 则可以例如通过化学方法修饰亲本麻醉剂充分增加麻醉剂的水溶解度, 从而亲本麻醉剂的类似物具有高于研究的受体或受体亚类的水溶解度阈值截止浓度的水溶解度。在此种情况下, 亲本麻醉剂的类似物可以调节研究的麻醉剂-敏感性受体或麻醉剂-敏感性受体亚类。

[0489] 相反, 如果麻醉剂的水溶解度高于麻醉剂-敏感性受体的水溶解度阈值截止浓度, 那么所述麻醉剂能够调节所述受体。如果不需要调节麻醉剂-敏感性受体的能力, 那么可以例如通过化学修饰亲本麻醉剂充分降低麻醉剂的水溶解度, 从而亲本麻醉剂的类似物具有低于麻醉剂-敏感性受体或受体亚类的水溶解度阈值截止浓度的水溶解度。在该情况下, 亲本麻醉剂的类似物不调节研究的受体或受体亚类。

[0490] 可以使用本领域公知的方法调节亲本麻醉剂的水溶解度。例如, 可以化学修饰亲本麻醉剂。如所需的, 可以添加、去除或改变亲本麻醉剂上的取代基, 以增加或降低化合物的水溶解度。如所需的, 产生的亲本麻醉剂类似物获得或失去激活麻醉剂-敏感性受体的功能能力, 并且与亲本麻醉剂相比, 分别具有增加或降低的水溶解度。使用的麻醉剂类似物保留了有效麻醉的功能能力。然而, 与亲本麻醉剂相比, 麻醉剂类似物的效力和 / 或功效可以增加或降低。

[0491] 例如, 为了减小麻醉剂的水溶解度, 可以去除或用更多的疏水性取代基, 例如, 卤素或烷基基团取代极性或非极性取代基, 例如, 羟基或氨基基团。还可以例如通过增加

烷基取代基，例如，烷烃，烯烃，炔烃，烷氧基等上碳数降低水溶解度。如所需的，可以将一、二、三、四或更多个碳添加于烷基取代基，从而如所需的降低麻醉剂的水溶解度。

[0492] 相反，为了增加麻醉剂的水溶解度，可以去除或用极性或非原子取代基，例如，羟基或氨基基团取代疏水性取代基，例如，卤素或烷基基团。还可以例如，通过减少烷基取代基，例如，烷烃，烯烃，炔烃，烷氧基等上的碳数增加水溶解度。如所需的，可以将一、二、三、四或更多个碳从烷基取代基去除，从而如所需的增加麻醉剂的水溶解度。

[0493] 例如，在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有低于预定的关于 NMDA 受体的溶解度阈值浓度的水溶解度（例如，低于约 1.1mM），从而所述麻醉剂不抑制 Na_v 通道或不抑制 NMDA 受体，但能够增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体并增强 GABA_A 受体。对于麻醉剂 - 敏感性受体的水溶解度阈值浓度在上文和本文中描述。

[0494] 在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有低于预定的关于两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 的溶解度阈值浓度的水溶解度（例如，低于约 0.26mM），从而所述麻醉剂不抑制 Na_v 通道，不抑制 NMDA 受体或不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 电流，但能够增强甘氨酸受体并增强 GABA_A 受体。

[0495] 在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有低于预定的关于电压门控钠通道 (Na_v) 的溶解度阈值浓度的水溶解度（例如，低于约 1.2mM），从而所述麻醉剂不抑制 Na_v 通道，但能够抑制 NMDA 受体，增强两孔结构域钾通道 (K_{2p})，增强甘氨酸受体并增强 GABA_A 受体。

[0496] 在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有高于预定的关于 NMDA 受体的溶解度阈值浓度的水溶解度（例如，高于约 1.1mM），从而所述麻醉剂能够既增强 GABA_A 受体又抑制 NMDA 受体。

[0497] 在多种实施方案中，调节麻醉剂以具有低于 NMDA 受体的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度，并且因此不激活 NMDA 受体。在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有低于约 2mM，例如，低于约 2.0mM, 1.9mM, 1.8mM, 1.7mM, 1.6mM, 1.5mM, 1.4mM, 1.3mM, 1.2mM, 1.1mM 或 1.0mM 的水溶解度。在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有低于约 1.1mM 的水溶解度。在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有高于 NMDA 受体的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度。在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有高于约 1.0mM，例如，高于约 1.1mM, 1.2mM, 1.3mM, 1.4mM, 1.5mM, 1.6mM, 1.7mM, 1.8mM, 1.9mM 或 2.0mM 的水溶解度。在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有高于约 1.1mM 的水溶解度。

[0498] 在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有低于两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 受体的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度，并且因此不增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 受体。在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有低于约 0.10mM, 0.20mM, 0.26mM, 0.30mM, 0.35mM, 0.40mM, 0.45mM, 0.50mM, 0.55mM, 0.60mM, 0.65mM, 0.70mM, 0.75mM, 0.80mM, 0.85mM, 0.90mM, 0.95mM 或 1.0mM 的水溶解度。在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有低于约 0.26mM 的水溶解度。在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有高于两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 受体的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度，并且因此能够增强两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 受体。在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有高于约 0.10mM, 0.20mM, 0.26mM, 0.30mM, 0.35mM, 0.40mM, 0.45mM, 0.50mM, 0.55mM, 0.60mM, 0.65mM, 0.70mM, 0.75mM, 0.80mM, 0.85mM, 0.90mM, 0.95mM 或 1.0mM 的水溶解度。在一些实施方案中，调节麻醉剂以具有高于约 0.26mM 的水溶解度。在一些实施方案中，两孔结构域钾通道 (K_{2p}) 受体是 TREK 或 TRESK 受体。

[0499] 在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有低于电压门控钠通道 (Na_v) 的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度, 并且因此不抑制电压门控钠通道 (Na_v)。在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有低于约 1.2mM, 1.3mM, 1.4mM, 1.5mM, 1.6mM, 1.7mM, 1.8mM 或 1.9mM 的水溶解度。在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有低于约 1.2mM 的水溶解度。在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有高于电压门控钠通道 (Na_v) 的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度, 并且因此能够抑制电压门控钠通道 (Na_v)。在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有高于约 1.2mM, 1.3mM, 1.4mM, 1.5mM, 1.6mM, 1.7mM, 1.8mM 或 1.9mM 的水溶解度。在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有高于约 1.9mM 的水溶解度。

[0500] 在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有低于 GABA_A 受体的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度, 并且因此不增强 GABA_A 受体。在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有低于约 50 μM , 60 μM , 65 μM , 68 μM , 70 μM , 75 μM , 80 μM , 85 μM , 90 μM , 95 μM 或 100 μM 的水溶解度。在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有低于约 68 μM 的水溶解度。在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有高于 GABA_A 受体的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度, 并且因此能够增强 GABA_A 受体。在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有高于约 50 μM , 60 μM , 65 μM , 68 μM , 70 μM , 75 μM , 80 μM , 85 μM , 90 μM , 95 μM 或 100 μM 的水溶解度。在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有高于约 68 μM 的水溶解度。

[0501] 在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有低于甘氨酸受体的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度, 并且因此不增强甘氨酸受体。在一些实施方案中, 调节麻醉剂以具有高于甘氨酸受体的阈值水溶解度截止浓度的水溶解度, 并且因此能够增强甘氨酸受体。对于甘氨酸受体的溶解度截止值为约 7.8 μM , 但可以在 0.7 到 89 μM 的范围内。

[0502] 在一些实施方案中, 所述方法还包括选择具有所需水溶解度的麻醉剂类似物的步骤。在一些实施方案中, 所述方法还包括施用麻醉剂类似物的步骤, 如上文和本文中描述的。

实施例

[0503] 提供以下实施例用来举例说明, 但不限制要求保护的本发明。

[0504] 实施例 1

[0505] 烃摩尔水溶解度预测 NMDA 相对 GABA_A 受体调节

[0506] **背景:**很多麻醉剂调节 3- 次跨膜 (诸如 NMDA) 和 4- 次跨膜 (诸如 GABA_A) 受体。呈现受体家族特异性的临床和实验麻醉剂常具有低的水溶解度。我们确定烃的摩尔水溶解度能够用于预测体外受体调节。

[0507] **方法:**在卵母细胞中表达 GABA_A ($\alpha_1\beta_2\gamma_{2s}$) 或 NMDA (NR1/NR2A) 受体并使用标准双电极电压钳技术研究。在饱和浓度研究 14 种不同有机官能团的烃, 并且各组内的化合物仅区别在于在 ω - 位置或饱和环内的碳数量。对 GABA_A 或 NMDA 受体的效应定义为 10% 或更大的从基线的可逆电流变化, 所述变化统计学上不同于零。

[0508] **结果:**来自调节 GABA_A 和 NMDA 两种受体类型的各个官能组的至少一些成员的烃部分增强 GABA_A 和抑制 NMDA 受体电流。对于 NMDA 受体的水溶解度截止值在 1.1mM 出现, 其中 95% CI = 0.45 至 2.8mM。NMDA 受体截止效应不与烃链长度或分子体积良好相关。对于 GABA_A 受体, 在研究的烃的溶解度范围内未观察到截止值。

[0509] **结论:**对 NMDA 受体功能的烃调节呈现摩尔水溶解度截止。不相关受体截止值之间的差异提示,在这些位点的蛋白-烃相互作用的数量,亲和力,或功效可能不同。

[0510] **方法**

[0511] 卵母细胞收集和受体表达。使用由在加州大学 (University of California), Davis 的动物保护和利用委员会 (Institutional Animal Care and Use Committee) 的批准的方案,从三卡因-麻醉的非洲爪蟾 (*Xenopus laevis* frogs) 通过手术移出卵巢。手动破坏卵巢小叶间隔之后,将卵巢在 0.2% I 型胶原酶 (Worthington Biochemical, Lakewood, NJ) 中孵育以将卵母细胞去卵泡 (defolliculate), 将其清洗并储存在新鲜和过滤的改良的 Barth's 溶液,所述溶液由 88mM NaCl, 1mM KCl, 2.4mM NaHCO₃, 20mM HEPES, 0.82mM MgSO₄, 0.33mM Ca(NO₃)₂, 0.41mM CaCl₂, 5mM 丙酮酸钠, 庆大霉素, 青霉素, 链霉素组成, 并校正至 pH = 7.4。所有盐和抗生素是 A. C. S. 级的 (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)。

[0512] 使用的克隆由 R. A. Harris 博士 (University of Texas, Austin) 作为赠品提供并且测序和与美国国家生物技术信息中心数据库 (National Center for Biotechnology Information database) 中的参考资料相比较,从而确认各基因的身份。使用人 GABA_A α 1 和大鼠 GABA_A β 2 和 γ 2s 亚单位的克隆在 pCIS-II 载体中表达 GABA_A 受体。将大约 0.25-1ng 以 1:1:10 的各自比例含有 α 1, β 2, 或 γ 2 基因的总质粒混合物通过卵母细胞动物极核内注射并在之后 2-4 天研究。这些质粒比例保证 γ-亚单位整合入表达的受体,如在与 GABA 共施用过程中针对 10 μM 利眠宁 (chlordiazepoxide) 的受体增强或针对 10 μM 氯化锌的受体不敏感所确认的。在分离的卵母细胞中,使用大鼠 NMDA NR1 克隆在 pCDNA3 载体中,和使用大鼠 NMDA NR2A 克隆在 Bluescript 载体中,表达谷氨酸盐受体。使用商业化的转录试剂盒 (T7mMessage mMachine, Ambion, Austin, TX) 制备编码各亚单位的 RNA,以 1:1 的比例混合,并且将 1-10ng 总 RNA 注射入卵母细胞并在之后 1-2 天研究。用类似体积水注射的卵母细胞用作对照。

[0513] GABA_A 受体电生理研究。以用气密的玻璃注射器和 Teflon 管通过注射泵以 1.5ml/min 施用的溶液,在 250 μL 线性流量灌注室中研究卵母细胞。使用标准双电极电压钳技术,使用 250 μL 通道线性流量灌注室,通过注射泵以 1.5mL/min 施用的溶液,在 80mV 的保持电位研究卵母细胞 GABA_A 电流。

[0514] 蛙林格 (FR) 溶液 (由在 18.2M Ω H₂O 中制备并过滤和调节至 pH = 7.4 的 115mM NaCl, 2.5mM KCl, 1.8mM CaCl₂, 和 10mM HEPES 构成) 用来灌注卵母细胞。激动剂溶液还含有 4-氨基丁酸的 EC10-20 (FR-GABA) (Brosnan, 等人, Anesth Analg (2006) 103:86-91; Yang, 等人, Anesth Analg (2007) 105:673-679; Yang, 等人, Anesth Analg (2007) 105:393-396)。FR 灌注 5min 之后,将卵母细胞暴露于 FR-GABA 30sec,接着另一个 5min 的 FR 冲洗;重复这直到获得稳定的 GABA_A-诱导的峰。接着,含有研究药物的饱和溶液的 FR (表 2) 一或对于气态的研究化合物,具有平衡氧的等于 90% 的大气压的蒸气压—用于灌注卵母细胞室达 2min,接着用含有相同药物浓度的 FR-GABA 溶液灌注 30sec。接着灌注 FR 5min 以允许药物冲洗,并且最后将卵母细胞用 FR-GABA 灌注 30sec 以确认电流返回到起始基线响应的 10% 内。

[0515] 表 2:

[0516] 研究化合物的来源，纯度和物理性质。化学文摘服务号码 (CAS#)，分子量 (MW)，在 25℃ 的蒸气压 (Pvap), pH = 7 时在纯水中的摩尔溶解度，和分子体积是 SciFinder Scholar 引用的计算估计值（而不是测量值）。

[0517] 表 2

[0518]

化合物	CAS#	MW (amu)	P _{vap} (mm Hg)	溶解度 (M)	碳 (#)	体积 (Å ³)	来源	纯度 (%)
醇								
1-癸醇	112-30-1	158.28	1.48×10^{-2}	6.5×10^{-4}	10	317	Aldrich	>99
1-十一醇	112-42-5	172.31	5.10×10^{-3}	1.7×10^{-4}	11	344	Acros	98
1-十二醇	112-53-8	186.33	2.09×10^{-3}	4.1×10^{-5}	12	372	TCI	99
烷烃								
丁烷	106-97-8	58.12	1.92×10^3	1.4×10^{-3}	4	156	Matheson	99.99
戊烷	109-66-0	72.15	5.27×10^2	4.3×10^{-4}	5	184	Aldrich	>99
己烷	110-54-3	86.18	1.51×10^2	1.2×10^{-4}	6	211	Acros	>99
醛								
辛醛	124-13-0	128.21	2.07×10^0	5.4×10^{-3}	8	262	Aldrich	99
壬醛	124-19-6	142.24	5.32×10^{-1}	2.3×10^{-3}	9	289	Aldrich	95
癸醛	112-31-2	156.27	2.07×10^{-1}	9.8×10^{-4}	10	316	Aldrich	98
十一醛	112-44-7	170.29	8.32×10^{-2}	4.2×10^{-4}	11	344	Aldrich	97

[0519] 表 2

[0520]

化合物	CAS#	MW (amu)	P _{vap} (mm Hg)	溶解度 (M)	碳 (#)	体积 (Å ³)	来源	纯度 (%)
<u>烯烃</u>								
1-戊烯	109-67-1	70.13	6.37×10^2	1.4×10^{-3}	5	176	Aldrich	99
1-己烯	592-41-6	84.16	1.88×10^2	4.2×10^{-4}	6	203	Aldrich	>99
<u>炔烃</u>								
1-己炔	693-02-7	82.14	1.35×10^2	2.9×10^{-3}	6	184	Aldrich	97
1-庚炔	628-71-7	96.17	4.35×10^1	6.6×10^{-4}	7	212	Acros	99
1-辛炔	629-05-0	110.2	1.44×10^1	1.9×10^{-4}	8	239	Acros	99
<u>胺</u>								
1-十八烷基胺	124-30-1	269.51	4.88×10^{-5}	1.3×10^{-3}	18	546	TCI	97
1-二十烷基胺	10525-37-8	297.56	8.96×10^{-6}	2.7×10^{-4}	20	601	Rambus	95
<u>苯</u>								
1,3-二甲苯	108-38-3	106.17	7.61×10^0	1.2×10^{-3}	8	202	Aldrich	>99
1,3-二乙苯	141-93-5	134.22	1.15×10^0	6.6×10^{-5}	10	257	Fluka	>99
<u>环烷烃</u>								
环戊烷	287-92-3	70.13	3.14×10^2	3.3×10^{-3}	5	147	Aldrich	>99
环己烷	110-82-7	84.16	9.37×10^1	1.0×10^{-3}	6	176	Aldrich	>99.7
<u>醚</u>								
二丁醚	142-96-1	130.23	7.10×10^0	1.6×10^{-2}	8	277	Aldrich	99.3
二戊醚	693-65-2	158.28	1.00×10^0	3.0×10^{-3}	10	331	Fluka	>98.5
二己醚	112-58-3	186.33	1.48×10^{-1}	5.8×10^{-4}	12	386	Aldrich	97
<u>酯</u>								
庚酸乙酯	106-30-9	158.24	6.02×10^{-1}	5.4×10^{-3}	9	299	MP Bio	99
辛酸乙酯	106-32-1	172.26	2.24×10^{-1}	2.1×10^{-3}	10	327	Aldrich	>99
癸酸乙酯	110-38-3	200.32	3.39×10^{-2}	4.4×10^{-4}	12	381	TCI	98
<u>卤代烷烃</u>								
1-氟代戊烷	592-50-7	90.14	1.84×10^2	3.9×10^{-3}	5	193	Aldrich	98
1-氟代己烷	373-14-8	104.17	6.06×10^1	1.2×10^{-3}	6	220	Acros	>99

[0521] 表 2

[0522]

化合物	CAS#	MW (amu)	P _{vap} (mm Hg)	溶解度 (M)	碳 (#)	体积 (Å ³)	来源	纯度 (%)
1-氟代辛烷	463-11-6	132.22	7.09×10^0	1.3×10^{-4}	8	275	Aldrich	98
酮								
2-癸酮	693-54-9	156.27	2.48×10^{-1}	3.2×10^{-3}	10	316	TCI	>99
2-十一烷酮	112-12-9	170.29	9.78×10^{-2}	1.4×10^{-3}	11	343	Acros	98
2-十二烷酮	6175-49-1	184.32	3.96×10^{-2}	5.8×10^{-4}	12	371	TCI	95
硫化物								
1-(乙硫基)-己烷	7309-44-6	146.29	8.16×10^{-1}	2.8×10^{-3}	8	289	Pfaltz	97
1-(乙硫基)-辛烷	3698-94-0	174.35	1.08×10^{-1}	5.0×10^{-4}	10	344	Pfaltz	97
硫醇								
1-戊硫醇	110-66-7	104.21	1.42×10^1	1.5×10^{-3}	5	207	Aldrich	98
1-己硫醇	111-31-9	118.24	4.50×10^0	5.1×10^{-4}	6	235	TCI	96

[0523] NMDA 受体电生理研究。已经描述了测量全细胞 NMDA 受体电流的方法 (Brosnan, 等人, Br J Anaesth(2008) 101:673-679; Brosnan, 等人, Anesth Analg(2011) 112:568-573)。简言之, 基线灌注溶液与 GABA_A 的相同, 其中用等摩尔的 BaCl₂ 替代钙盐并加入 0.1mM EGTA; 这构成了钡蛙林格溶液 (BaFR)。用于 NMDA 研究的激动剂溶液还含有 0.1mM 谷氨酸盐 (E) 和 0.01mM 甘氨酸 (G) 以构成 BaFREG 溶液。

[0524] 注射泵和灌注室装置以及钳保持电位和基线 - 激动剂暴露方案与对 GABA_A 研究所描述那些相同。在 NMDA 电压钳研究中, 使用与 GABA_A 电压钳研究相同的测试化合物, 浓度, 和制备方法 (表 2)。

[0525] 响应计算和数据分析。计算调节药物响应为如下所示的对照 (基线) 峰的百分数: $100 \cdot I_D / I_B$, 其中 I_D 和 I_B 分别是激动剂 + 药物和激动剂基线灌注中测量的峰电流。当存在时, 类似地计算的药物导致的直接受体活化为激动剂响应的百分数。对各个药物和通道的平均电流响应通过平均值 $\pm$ SD 描述。缺少受体响应 (截止值) 定义为从基线电流 <10% 的变化, 使用双尾 Student t 检验, 其在统计学上与零差异不显著。因此, $\geq 110\%$ 基线峰的药物响应显示对受体功能的增强, 并且 $\leq 90\%$ 基线峰的药物响应显示对受体功能的抑制。

[0526] 紧低于和高于对各个烃官能团的截止的对化合物计算的溶解度的 $\log_{10}(\log_{10}S)$ 用于确定受体截止值。对于各个烃, 在顺序增加的烃链长度之间存在不确定的溶解度效应的“灰色区域” (图 3)。计算平均溶解度截止值为调节受体功能的最不可溶化合物和未观察到效应的最可溶相邻化合物的平均 $\log_{10}S$ 。从该结果, 对受体溶解度截止值计算 $\log_{10}S$ 的 95% 置信区间。

[0527] 结果

[0528] 对 NMDA 和 GABA_A 受体的烃效应总结在表 3 中, 并且在图 3 中提供样品记录。所有

测试的化合物正性调节 GABAA 受体功能, 并且一些 5- 至 -6 碳化合物引起轻度直接 GABAA 受体活化, 特别是 1- 氟烷烃和硫醇。以二丁醚也发生轻度直接受体活化。除了醛, 炔烃, 和环烷烃之外, GABAA 受体抑制趋于随增加的烃链长度而减小。对于测试的化合物, 未观察到对 GABAA 受体的水溶解度截止效应。

[0529] 表 3

[0530] 使用各 5-6 个卵母细胞的标准双电极电压钳技术, 由 14 个不同官能组产生的对 NMDA 和 GABAA 受体调节的平均响应 ($\pm$ SEM), 表达为对照激动剂峰的百分数。% 直接效应是在不共施用受体激动剂的情况下的药物响应。% 激动剂效应是在共施用激动剂 (对于 NMDA 受体为谷氨酸盐和甘氨酸; 对于 GABAA 受体为 γ -氨基丁酸) 的情况下的药物响应。对于小于对照激动剂峰的药物 + 激动剂响应, 药物响应表示为抑制 (-), 对于大于对照激动剂峰的药物 + 激动剂响应, 药物响应表示为增强 (+), 并且对于与对照激动剂峰的区别 <10% 的药物 + 激动剂响应, 表示为无响应 (0)。

[0531]

表 3

化合物	NMDA			GABA _A		
	% 直接 效应	% 激动剂 效应	药物响应	% 直接 效应	% 激动剂 效应	药物响应
醇						
1-癸醇	无	70 $\pm$ 3	-	无	386 $\pm$ 20	+
1-十一醇	无	101 $\pm$ 2	0	无	181 $\pm$ 13	+

[0532]

表 3

化合物	NMDA			GABA _A		
	% 直接 效应	% 激动剂 效应	药物响应	% 直接 效应	% 激动剂 效应	药物响应
1-十二醇	无	98±1	0	无	177±4	+
<u>烷烃</u>						
丁烷	无	7±2	-	无	623±68	+
戊烷	无	94±3	0	无	321±10	+
己烷	无	100±1	0	无	129±5	+
<u>醛</u>						
辛醛	无	71±3	-	6±3	357±20	+
壬醛	无	104±2	0	无	219±29	+
癸醛	无	97±3	0	无	159±5	+
十一醛	无	97±8	0	无	299±29	+
<u>烯烃</u>						
1-戊烯	无	69±1	-	2±3	453±38	+
1-己烯	无	97±0	0	无	132±2	+
<u>炔烃</u>						
1-己炔	无	41±6	-	5±2	418±21	+
1-庚炔	无	68±10	-	无	172±8	+
1-辛炔	无	96±2	0	无	259±11	+
<u>胺</u>						
1-十八烷基胺	无	73±4	-	无	146±5	+
1-二十烷基胺	无	108±1	0	无	166±7	+
<u>苯</u>						
1,3-二甲苯	无	58±3	-	无	366±21	+
1,3-二乙苯	无	101±2	0	无	305±24	+
<u>环烷烃</u>						

[0533]

表 3

化合物	NMDA			GABA _A		
	% 直接 效应	% 激动剂 效应	药物响应	% 直接 效应	% 激动剂 效应	药物响应
环戊烷	无	83±2	-	3±2	196±11	+
环己烷	无	101±2	0	无	421±17	+
<u>醚</u>						
二丁醚	无	59±4	-	14±13	347±33	+
二戊醚	无	97±2	0	无	211±9	+
二己醚	无	112±4	0	无	113±1	+
<u>酯</u>						
庚酸乙酯	无	78±3	-	无	370±34	+
辛酸乙酯	无	90±1	-	无	285±18	+
癸酸乙酯	无	98±1	0	无	137±2	+
<u>卤代烷烃</u>						
1-氟代戊烷	无	76±2	-	无	539±35	+
1-氟代己烷	无	101±1	0	11±4	207±13	+
1-氟代辛烷	无	98±1	0	无	182±18	+
<u>酮</u>						
2-癸酮	无	81±1	-	无	476±52	+
2-十一烷酮	无	98±2	0	无	230±16	+
2-十二烷酮	无	97±3	0	无	325±30	+
<u>硫化物</u>						
1-(乙硫基)-己烷	无	87±1	-	无	350±57	+
1-(乙硫基)-辛烷	无	101±1	0	无	120±3	+
<u>硫醇</u>						
1-戊烷硫醇	无	85±4	-	22±8	466±57	+
1-己烷硫醇	无	102±3	0	8±2	290±41	+

[0534] 相反, NMDA 受体电流由各官能组内更短的烃减小(表 2), 但加长烃链最终产生零效应—截止效应。在缺少谷氨酸盐和甘氨酸激动剂的情况下未检测到对 NMDA 受体功能的

直接烃效应。

[0535] NMDA 受体电流调节的截止效应与具有介于 0.45mM 和 2.8mM 之间的 95% 置信区间的 1.1mM 的烃水溶解度相关 (图 4)。当以饱和水性浓度施用,更可溶的烃一贯地抑制 NMDA 受体电流,并且低于该范围的烃对 NMDA 受体功能不具有明显效果。此外,在研究过程中,水溶解度足以预测 NMDA 受体截止值,从而仅需要鉴定和测试包括该关键溶解度值的单对化合物,如以烯烃,胺,环烃,和含硫化合物所发生的。

[0536] 增加烃链长度减小水溶解度,但也增加分子大小。然而,当用图表表示为碳数量 (图 5) 或分子体积 (图 6) 的函数时,观察到的 NMDA 受体截止效应不显示一致的模式。例如,正烷烃,1-烯烃,和 1-炔烃显示渐进的烃链截止的加长,可能是分别由碳双和三键赋予的增加的水溶解度的结果。还存在化合物分子大小方面的大量变化,其呈现 NMDA 受体截止。烷烃在丁烷和戊烷 (长度分别为 4 和 5 个碳) 之间呈现 NMDA 受体截止,然而伯胺在 1-十八烷基胺和 1-二十烷基胺 (长度分别为 18 和 20 个碳) 之间呈现截止。如预期的,与 NMDA 受体截止相关的这些化合物的分子体积也完全不同,伯胺是烷烃 3 倍以上。

[0537] 讨论

[0538] NMDA 受体调节与大约 1.1mM 的水溶解度截止值相关 (图 4)。相反,GABA_A受体增强所有研究的化合物,提示在更低水溶解度值存在 GABA_A截止或可能 GABA_A受体缺少这种截止。增加单个烃长度以找到受体截止效应引入可能相应造成截止效应的碳数量和分子体积的混杂因素 (Eger, 等人, *Anesth Analg*(1999)88:1395-1400; Jenkins, J *Neurosci* (2001) 21:RC136; Wick, *Proc Natl Acad Sci U S A* (1998) 95:6504-6509; Eger, *Anesth Analg* (2001) 92:1477-1482)。对所有官能组的截止值的总比较 (为碳数量 (图 5) 或分子体积 (图 6) 的函数) 不显示可分辨模式,提示这些物理性质不可能是药物-受体调节的主要限制因素。

[0539] 即便如此,尽管截止值和摩尔水溶解度之间的关联非常好,但它不完美。一些变化性仅由于在官能组系内缺少中间溶解度的化合物。例如,戊硫醇抑制 NMDA 受体,然而长 1-个碳的己硫醇不抑制 (表 3)。该截止前硫醇比其截止后同源物在水中的溶解度大近 3 倍;而对于 1-硫醇不可能获得更窄定义的截止值描述。以二烷基苯系甚至观察到更大的可变性,其中 1 个额外的碳添加至 1-和 3-烷基基团。NMDA 拮抗剂 1,3-二甲苯及其截止同源物 1,3-二乙苯之间的溶解度比大于 18 (表 3)。

[0540] 关于摩尔水溶解度 NMDA 受体截止值的变化性也可以从对烃摩尔水溶解度计算的,而不是测量的值产生。水溶解度难以精确测量,尤其是对于溶解性差的物质。对于小的不带电化合物,计算的溶解度更精确,但仍可能具有 1log 单位的绝对误差 (Delaney, 等人, *Drug Discov Today* (2005) 10:289-295)。然而,甚至预测的对非极性正烷烃的值可以显示随烃链长度增加而与实验数据的偏差 (Ferguson, J *Phys Chem B* (2009) 113:6405-6414)。

[0541] 此外,在 25°C 和在 pH = 7.0 对于纯水计算用于本研究的摩尔溶解度值。这些不是药物-受体效应研究所在的条件。林格卵母细胞灌注液含有缓冲液和生理浓度的钠,钾,和氯,产生 250mOsm 溶液。卤代醚和卤代烷烃麻醉吸入剂的溶解度与渗透压成反比 (Lerman, 等人, *Anesthesiology* (1983) 59:554-558), 苯,胺,和酮的水/盐溶解度比也是这样 (Long, 等人, *Chem Rev* (1952) 51:119 - 169)。对于一些化合物,当使用对纯水计算的

值时,盐的存在可以引起水溶解度的高估。同样,溶解度也是温度依赖的。在 22℃ 进行研究;气体在水中的溶解度应该大于在 25℃ 计算的值。相反,大多数本研究中使用的溶质对于溶解具有负焓 (Abraham, 等人, *J Am Chem Soc* (1982) 104 :2085-2094), 因此在更低的环境温度溶解度应该减小。对于放热溶液应该发生逆转, 如通过 Le Chatelier 原理预测的。对于水合氢离子浓度, 大多数研究的化合物的溶解度在 7- 至 -8 的 pH 值轻微受影响。然而, 含有胺基团的烃具有更接近生理 pH 的 pKa 值, 并且计算的 1- 二十烷基胺和 1- 十八烷基胺的水溶解度 (表 2) 在 pH 从 7 增加到 8 时减小约 66%。对于本研究中的胺计算的摩尔水溶解度在等于 7.4 的生理 pH 可能适度高估。

[0542] 尽管相对实验测量值在计算的值中有这些固有的不精确性, 但是摩尔水溶解度和 NMDA 受体调节截止之间的关联仍然明显。麻醉剂对受体呈现低亲和力的结合; 这些弱的相互作用与诱导契合结合不一致。相反, 麻醉剂可能结合于蛋白上或蛋白内早已存在的口袋和表面 (Trudell, 等人, *Br J Anaesth* (2002) 89 :32-40)。对于调节的关键水溶解度表明, 关键调节位点是亲水的或两亲的。烃用作与麻醉剂 - 敏感性受体上的氨基酸残基的氢键供体 - 或在亲电体的情况中用作氢键受体, 导致来自这些结合口袋的水分子的替代和蛋白功能的改变 (Bertaccini, 等人, *Anesth Analg* (2007) 104 :318-324; Abraham, 等人, *J Pharm Sci* (1991) 80 :719-724; Streiff, 等人, *J Chem Inf Model* (2008) 48 :2066-2073)。这些低能量麻醉剂 - 蛋白相互作用被认为理应是在焓上有利的, 因为被替代的水分子应该更能够与主体溶剂中的类似分子氢键结合, 而不是与氨基酸氢键结合 (Bertaccini, 等人, *Anesth Analg* (2007) 104 :318-324; Streiff, 等人, *J Chem Inf Model* (2008) 48 :2066-2073)。已经显示氟烷和异氟烷二者都结合入烟碱乙酰胆碱受体 (4- 次跨膜受体超家族的成员) 的 δ - 亚单位中 α - 螺旋之间形成的水可进入的口袋中 (Chiara, 等人, *Biochemistry* (2003) 42 :13457-13467), 所述 4- 次跨膜受体超家族包括 GABA_A 受体。烟碱乙酰胆碱受体和 GABA_A 受体的模型还提示, 内源性激动剂或麻醉剂结合可能增加亲水口袋中的水积累并且增加对于通道门控重要的亲水位点的数量和可进入性 (Willenbring, 等人, *Phys Chem Chem Phys* (2010) 12 :10263-10269; Williams, 等人, *Biophys J* (1999) 77 :2563-2574)。然而, 不充分溶于水的分子可能不能在足够的关键位点替代足够水分子从而调节通道功能。

[0543] 通过吸入麻醉剂诸如异氟烷, 氙, 和二氧化碳的 NMDA 受体调节 - 至少部分 - 在亲水的激动剂结合位点发生 (Brosnan, 等人, *Anesth Analg* (2011) 112 :568-573; Dickinson, 等人, *Anesthesiology* (2007) 107 :756-767)。但尽管有亲水的相互作用对于麻醉剂 - 敏感性受体的烃调节是重要的证据, 但是发挥麻醉剂 - 样效果所需的最小烃亲水性在 NMDA 和 GABA_A 受体之间有所不同。因为这些受体属于不同和系统发生截然不同的超家族, 因此, 似乎可能, 实现调节所需的替代的水分子的数量和 / 或烃相对水分子对于关键亲水蛋白口袋的相对亲和力和 / 或变构调节所需的亲水位点数量在蛋白之间也应该不同。换句话说, 存在与 NMDA 受体相互作用以改变离子通道电导所需的烃分子的最小数量 - 与类型无关, 并且该数量显著大于改变 GABA_A 受体离子通道电导所需的数量。这表明的是, 其它离子通道应该呈现与摩尔水溶解度相关的烃截止效应, 并且这些溶解度截止值将可能在具有共同系统发生的通道之间比较远的或不相关蛋白之间的截止值更相似。

[0544] 低于水溶解度截止值的烃可能在水相中不具有足够的分子以成功与受体上亲水

的调节或转导位点处的水竞争而改变其功能。同样，由产生麻醉的 Meyer-Overton 关联预测的过渡化合物和非止动剂或者具有比预期的更低的功效或者完全缺少麻醉剂功效。并且像本研究中的 NMDA 截止烃一样，过渡化合物和非止动剂都共有低水溶解度的共同性质 (Eger EI, 2nd. Mechanisms of Inhaled Anesthetic Action In: Eger EI, 第 2 版. The Pharmacology of Inhaled Anesthetics. IL, USA: Baxter Healthcare Corporation, 2002; 33-42)。非止动剂诸如 1, 2- 二氯六氟环丁烷未能降低海马中 GABA_A- 依赖性锥体细胞 (Perouansky, 等人, Anesth Analg(2005) 100:1667-1673) 或 NMDA- 依赖性 CA1 神经元 (Taylor, 等人, Anesth Analg(1999) 89:1040-1045)，并且可能在中枢神经系统的其它地方也缺少这些效应。随着降低的水溶解度，存在受体效应的差别损失—诸如本研究中随 NMDA 受体相对 GABA_A受体发生的。整体动物模型中的麻醉剂截止效应与药剂水溶解度相关，并且可能由一种或多种麻醉剂-受体对中枢神经系统抑制的贡献的丧失解释。相反，受体摩尔水溶解度截止值可以用于定义对于挥发性麻醉剂效力为必要条件的那些离子通道。吸入的药剂可能通过与多细胞受体和离子通道的低亲和力相互作用发挥作用，从而减小脑和脊髓中神经元的可激发性，但随水溶解度减小，源自某些靶点—可能是 GABA_A或甘氨酸受体—的贡献损失或贡献不足可以造成药物为非止动剂。另外，对于一些麻醉剂-敏感性受体具有低于截止值的水溶解度的药剂也可以产生不需要的药理学性质，诸如在 GABA_A受体调节的丧失之后的发作 (Raines, Anesthesiology(1996) 84:663-671)。相反，NMDA 受体能够促进常规挥发性麻醉剂的止动作用，⁴³但它们不作为对于吸入麻醉剂作用关键的普遍原理，因为药剂如戊烷不调节 NMDA 受体—甚至在饱和水性浓度 (表 3)—但具有可测量的最小肺泡浓度 (Liu, 等人, Anesth Analg(1993) 77:12-18; Taheri, 等人, Anesth Analg(1993) 77:7-11)。

[0545] 尽管仅水溶解度可预测 NMDA 受体截止值，但尺寸和形状必然能够影响该效应。本研究中检验的多数烃具有位于 1- 或 2- 碳位置上的官能团。然而，醚都是 1, 1'- 氧基二烷基；醚的各成员由氧原子的任一侧上烷基基团的对称的 1- 碳添加组成 (表 2)。因此，该允许与水分子或氨基酸残基氢键结合的，具有强部分正电荷的富电子氧原子埋在醚的中间。因此，对于具有等摩尔水溶解性的烃，与可能在长疏水性碳链仍然在脂膜中的同时更容易将其亲核末端插入麻醉剂-结合口袋的长伯胺 (表 2) 相比，对于二烷基醚，可能更难以在亲水受体口袋中形成氢键。这可以解释为什么本研究中醚似乎呈现出稍大于具有其它官能团的烃的 NMDA 截止值。可能如果使用甲基-烷基醚族替代二烷基醚族，则对于该组，表观摩尔水溶解度截止值将更低。

[0546] 随任意官能组内烃链加长，GABA_A受体调节功效也倾向于增加。这与作为增加疏水性的函数的增加的麻醉剂效力的 Meyer-Overton 预测一致 (Mihic, 等人, Mol Pharmacol(1994) 46:851-857; Horishita, 等人, Anesth Analg(2008) 107:1579-1586)。然而，在截止之前由烃抑制的 NMDA 受体的功效在官能组之间大大不同。大多数化合物引起约 25- 至 -40% 的 NMDA 受体电流抑制。然而，烷烃正丁烷在截止之前几乎完全抑制 NMDA 受体电流，然而硫醇 1- 戊烷硫醇仅引起 15% 的 NMDA 受体电流抑制。因为溶解度值在烃族中不连续，所以不可能随烃官能团族内溶解度渐进地到达截止值来评价调节功效的改变。尽管增加了药物亲脂性，但是可能接近受体调节所需的关键摩尔水溶解度的药剂开始失去效力。如果这样，NMDA 受体功效的差异可以反映该理论关键摩尔水溶解度和截止前

(pre-cut-off) 测试药剂的水溶解度之间的相对差异。

[0547] 最后，麻醉剂-敏感性受体的离散的和不同的水溶解度截止值提供结构-活性关系的可能性，其可以有助于新药设计。麻醉剂产生很多所需效果，诸如痛觉缺失和记忆缺失，和很多副作用，诸如低血压和肺换气不足 (hypoventilation)。不同药效性质可能由不同细胞受体或通道或其组合介导。因此，通过修饰化合物以减小其水溶解度低于 NMDA 受体截止值，可以获得对于 GABA_A 相对 NMDA 受体的绝对特异性并且由 NMDA 受体抑制介导的那些副作用应该被降低或消除。相反，假如为了维持相对受体特异性而使得止动相对 NMDA 受体中值有效浓度不显著不同，则高度不可溶药剂可能被修饰以增加摩尔水溶解度高于 NMDA 截止，从而增加来自该受体的所需药理作用。同时，差别截止值提示药物设计的重要限制。也许将不可能设计具有低亲和力受体结合的这样的麻醉剂，其在高达饱和水中浓度下呈现对 NMDA 受体的绝对特异性同时对 GABA_A 受体无效果。只有当最小肺泡浓度和在 NMDA 受体处的麻醉效力远大于在 GABA_A 受体处的麻醉效力，才可能获得对于 NMDA 受体的相对麻醉特异性。

[0548] 实施例 2

[0549] 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4- 七氟环戊烷 (CAS#15290-77-4) 引起麻醉

[0550] 所有已知的吸入麻醉剂调节多种不相关麻醉剂受体，诸如跨膜-3(TM3) 受体，跨膜-4(TM4) 受体，或 TM3 和 TM4 受体二者。我们测试了仅 1 或 2 个碳链长度差异的一系列相近的正醇，正烷烃，正烯烃，正炔烃，正醛，伯胺，1- 烷基氟化物，二烷基醚，烷基苯，酯，卤代烷烃，酮，硫化物，和硫醇。我们在卵母细胞双电极电压钳模型中研究了这些药物在饱和药物浓度对 NMDA 受体 (TM3 超家族成员) 和 GABA_A 受体 (TM4 超家族成员) 的效果。对于 GABA_A 相对 NMDA 受体，我们发现在特异性和蒸气压，碳链长度，或分子体积之间无关联。然而，存在等于约 1.1mM，具有约 0.4 到约 2.9mM 的 95% 置信区间的水溶解度-特异性截止值 (在 pH = 7 计算的水中摩尔溶解度)。比该阈值更可溶的化合物能够负性调节 NMDA 受体并正性调节 GABA_A 受体。比该阈值更不可溶的化合物仅正性调节 GABA_A 受体。我们还鉴定了对于甘氨酸受体，K2P 通道，和电压门控钠通道的大概水溶解度截止值。

[0551] 上述结构活性关系用于鉴定候选麻醉剂，预测未知候选麻醉剂的受体效应属性，和提供已知麻醉剂可以被修饰以改变其水溶解度和因此改变其药理效果属性的方法。使用上述方法，我们鉴定了被预测为调节 GABA_A 受体的一些候选环卤代烃和环卤代杂环，包括显示对 GABA_A 相对 NMDA 受体的绝对选择性 (即，增强 GABA_A 受体而不抑制 NMDA 受体) 的药剂。我们鉴定了 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4- 七氟环戊烷 (HFCEP) (CAS#15290-77-4)，并且由其溶解度预测了，它会选择性调节 GABA_A 但不调节 NMDA 受体和发挥全身麻醉效果 (直到现在尚未评价其在生物体系中的麻醉效果)。HFCEP 是无色无味、不可燃、在碱石灰中稳定的，并且具有足够的蒸气压以通过吸入递送。

[0552] 以 1 个大气压的 1.0 ± 0.2 (平均值 $\pm$ SD) %，HFCEP 在 4 只健康 ND4 小鼠中引起翻正反射 (righting reflex) 的丧失 (失去知觉的替代测量)。该无味药剂在麻醉诱导过程中不引起兴奋或咳嗽。2 小时的麻醉后，在约 1 分钟的终断 HFCEP 施用后，小鼠醒来。2 天后收集的心、肺、肾和肝组织的组织病理学未显示炎症或毒性证据。如由其水溶解度预测的，1, 1, 2, 2, 3, 3, 4- 七氟环戊烷体外增强 GABA_A，甘氨酸，和一些抑制性钾通道，但在高达饱和水中浓度下也对 NMDA 受体无影响。尽管缺少 NMDA 受体效应，但是 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4- 七

氟环戊烷仍能够产生失去知觉和止动所需的药效终点,其似乎与由常规药剂产生的所需效果类似。

[0553] 就我们所知,因为这些药剂的作用机制和活性-结构关系的不完全了解,目前没有新的吸入麻醉剂在开发中。在常规临床使用中,吸入麻醉剂具有药物的最低治疗指数(低的安全边际(safety margin));存在对开发更新和更安全药剂的需求。我们鉴定了物理性质(摩尔水溶解度),其对于确定麻醉剂能否调节有助于止动和记忆缺失的通道或受体是重要的。我们已经应用了该知识,从而鉴定了临床使用的新的挥发性麻醉剂(HFCP),其也缺乏 NMDA 受体调节。

[0554] 实施例 3

[0555] 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷 (CAS#828-35-3) 引起麻醉

[0556] 以 1 个大气压的 3.3 ± 0.4 (平均值 $\pm$ SD) % 的浓度, 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷 (CAS#828-35-3) 在 4 只健康 Sprague-Dawley 大鼠中引起翻正反射的丧失。该药剂具有微弱的但令人愉悦的气味, 并且非常快速地引起麻醉而无兴奋或咳嗽。在终止所述药剂后, 大鼠在小于 1 分钟内醒来并能走动。如由其水溶解度预测的, 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷体外增强 GABA_A, 甘氨酸, 和一些抑制性钾通道, 但在高达饱和水中浓度下对 NMDA 受体也无效果。尽管缺乏 NMDA 受体效应, 但是 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 八氟环戊烷仍能够产生失去知觉和止动的所需药效终点, 其似乎与由常规药剂产生的所需效应相似。

[0557] 实施例 4

[0558] 全氟四氢吡喃 (CAS#355-79-3) 引起麻醉

[0559] 以 1-10% 的浓度, 全氟四氢吡喃 (CAS#355-79-3) 引起翻正反射的丧失。

[0560] 实施例 5

[0561] 2, 2, 3, 3, 4, 5- 六氟四氢 -5-(三氟甲基)- 呋喃引起麻醉

[0562] 以 1-10 % 的浓度, 2, 2, 3, 3, 4, 5- 六氟四氢 -5-(三氟甲基)- 呋喃 (来自 CAS#133618-59-4 和 CAS#133618-49-2 的异构体的混合物) 引起翻正反射的丧失。

[0563] 实施例 6

[0564] 合成方案

[0565] 合成本文中描述的卤代麻醉化合物的一般方案是本领域中已知的。一般地和针对特定化合物描述合成方案的参考文献总结于下表 4 中。

[0566]

表 4		
化合物		发表的参考文献
一般合成氟化学教科书		Chambers, Richard D. Fluorine in Organic Chemistry. WileyBlackwell. 2004. ISBN: 978-1405107877.
		Iskra, Jernej. Halogenated Heterocycles : Synthesis, Application and Environment(Topics in Heterocyclic Chemistry)。 Springer. 2012. ISBN: 978-3642251023
		Gakh, Andrei 和 Kirk, Kenneth L. Fluorinated Heterocycles(ACS Symposium Series)。 American Chemical Society. 2009. ISBN: 978-0841269538
醇		
1351959-82-4	1- 氟 -1-[2,2,2- 三 氟 -1-(三氟甲基)乙氧基]-	

[0567]

表 4		
化合物		发表的参考文献
	甲醇	
14115-49-2	4,4,4-三氟-3,3-双(三氟甲基)-1-丁醇	Mochalina, E. P.; Dyatkin, B. L.; Galakhov, I. V.; Knunyants, I. L. Doklady Akademii Nauk SSSR(1966), 169(6), 1346-9.
		Delyagina, N. I.; Pervova, E. Ya.; Knunyants, I. L. Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya(1972),(2), 376-80.
3056-01-7	1,1,2,2,3,3,4,4,4- 九 氟 -1-丁醇	
782390-93-6	2,2,3,4,4,4- 六 氟 -3-(三氟甲基)-1-丁醇	
90999-87-4	3,4,4,4-四氟-3-(三氟甲基)-1-丁醇	
313503-66-1	1,1,4,4,5,5,5-七氟-1-戊醇	
57911-98-5	1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,5- 十一氟-1-戊醇	
二醚		
362631-92-3	1,1,2-三氟-1,2-双(三氟甲氧基)-乙烷	
115395-39-6	1,1,1,2-四氟-2,2-双(三氟甲氧基)-乙烷	Venturini, Francesco ; Metrangolo, Pierangelo ; Resnati, Giuseppe ; Navarrini, Walter ; Tortelli, Vito. Chimica Oggi(2008), 26(4), 36-38.
		Navarrini, Walter; Venturini, Francesco; Sansotera, Maurizio; Ursini, Maurizio; Metrangolo, Pierangelo; Resnati, Giuseppe; Galimberti, Marco ; Barchiesi, Emma ; Dardani, Patrizia. Journal of Fluorine Chemistry(2008), 129(8), 680-685.
		Adcock, James L.; Robin, Mark L.; Zuberi, Sharique. Journal

[0568]

表 4		
化合物		发表的参考文献
		of Fluorine Chemistry(1987), 37(3), 327-36.
		Cantini, Marco; Metrangolo, Pierangelo; Navarrini, Walter; Resnati, Giuseppe; Venturini, Francesco. 意大利申请(2007), IT 2007MI1481 A1 20071023.
		Marraccini, Antonio; Pasquale, Antonio; Fiorani, Tiziana; Navarrini, Walter. 欧洲专利申请(1990), EP 404076 A1 19901227.
40891-98-3	1-(二氟甲氧基)-1,1,2,2-四氟-2-(三氟甲氧基)-乙烷	
		Adcock, J. L. ; Lagow, R. J. Journal of Organic Chemistry(1973), 38(20), 3617-18.
378-11-0	1,1,2,2-四氟-1,2-双(三氟甲氧基)-乙烷	
362631-95-6	1,2-二氟-1,2-双(三氟甲氧基)-乙烷	
1683-90-5	1,2-双(三氟甲氧基)-乙烷	Aldrich, P. E.; Sheppard, William A. Journal of Organic Chemistry(1964), 29(1), 11-15.
870715-97-2	1,1,3,3-四氟-1,3-双(三氟甲氧基)-丙烷	Weis, Derick C.; Faulon, Jean-Loup; LeBorne, Richard C.; Visco, Donald P., Jr. Industrial & Engineering Chemistry Research(2005), 44(23), 8883-8891.
156833-18-0	2,2-二氟-1,3-双(三氟甲氧基)-丙烷	Arimura, Takashi; Kurosawa, Shigeru; Sekiya, Akira. Journal of Chemical Research, Synopses(1994),(5), 202-3.
133640-19-4	1,1,1,3,3-五氟-3-甲氧基-2-(三氟甲氧基)-丙烷	
124992-92-3	1,1,1,3,3,3-六氟-2-(氟甲氧基甲氧基)-丙烷	Du, Xue Mei; Fan, Hong; Goodman, Joshua L.; Kesselmayr, Mark A.; Krogh-Jespersen, Karsten; LaVilla, Joseph A.; Moss,

[0569]

表 4		
化合物		发表的参考文献
		Robert A.; Shen, Shilan; Sheridan, Robert S. Journal of the American Chemical Society(1990), 112(5), 1920-6.
104159-55-9	1,1,1,2,3,3- 六 氟 -3- 甲 氧基-2-(三氟甲氧基)- 丙烷	Galimberti, Marco; Fontana, Giovanni; Resnati, Giuseppe; Navarrini, Walter. Journal of Fluorine Chemistry(2005), 126(11-12), 1578-1586.
		Navarrini, Walter; Galimberti, Marco; Fontana, Giovanni. 欧洲专利申请(2004), EP 1462434 A1 20040929.
二噁烷		
362631-99-0	2,2,3,3,5,6-六氟-1,4-二 噁烷	
135871-00-0	2,3-二氯-2,3,5,5,6,6-六 氟-1,4-二噁烷	Krespan, Carl George; Resnick, Paul Raphael. PCT 国际申请(1991), WO 9104251 A2 19910404.
56625-45-7	反 式 -2,3- 二 氯 -2,3,5,5,6,6- 六 氟 -1,4- 二噁烷(9CI)	Krespan, Carl G.; Dixon, David A. Journal of Organic Chemistry(1991), 56(12), 3915-23.
		Coe, P. L.; Dodman, P.; Tatlow, J. C. Journal of Fluorine Chemistry(1975), 6(2), 115-28.
56625-44-6	顺 式 -2,3- 二 氯 -2,3,5,5,6,6- 六 氟 -1,4- 二噁烷(9CI)	Krespan, Carl G.; Dixon, David A. Journal of Organic Chemistry(1991), 56(12), 3915-23.
		Coe, P. L.; Dodman, P.; Tatlow, J. C. Journal of Fluorine Chemistry(1975), 6(2), 115-28.
56269-26-2	2,2,3,5,6,6-六氟-1,4-二 噁烷	Burdon, James; Coe, Paul L.; Parsons, Ian W.; Tatlow, John C. U.S.(1975), US 3883559 A 19750513.
56269-25-1	2,2,3,5,5,6-六氟-1,4-二 噁烷	Burdon, James; Coe, Paul L.; Parsons, Ian W.; Tatlow, John C. U.S.(1975), US 3883559 A 19750513.
34206-83-2	反式- 2,2,3,3,5,6-六氟	Burdon, James; Coe, Paul L.; Parsons, Ian W.; Tatlow, John

[0570]

表 4		
化合物		发表的参考文献
	-1,4-二噁烷(9CI)	C. U.S.(1975), US 3883559 A 19750513.
		Coe, P. L.; Dodman, P.; Tatlow, J. C. Journal of Fluorine Chemistry(1975), 6(2), 115-28.
		Burdon, J.; Parsons, I. W. Tetrahedron(1971), 27(19), 4533-51.
34181-52-7	顺式-2,2,3,5,5,6-六氟-1,4-二噁烷(9CI)	Burdon, James; Coc, Paul L.; Parsons, Ian W.; Tatlow, John C. U.S.(1975), US 3883559 A 19750513.
		Coe, P. L.; Dodman, P.; Tatlow, J. C. Journal of Fluorine Chemistry(1975), 6(2), 115-28.
		Burdon, J.; Parsons, I. W. Tetrahedron(1971), 27(19), 4533-51.
34181-51-6	反式-2,2,3,5,5,6-六氟-对二噁烷(8CI)	Burdon, James; Coe, Paul L.; Parsons, Ian W.; Tatlow, John C. U.S.(1975), US 3883559 A 19750513.
		Burdon, J.; Parsons, I. W. Tetrahedron(1971), 27(19), 4533-51.
34181-50-5	顺式-2,2,3,5,5,6-六氟-1,4-二噁烷(9CI)	Burdon, James; Coe, Paul L.; Parsons, Ian W.; Tatlow, John C. U.S.(1975), US 3883559 A 19750513.
		Coe, P. L.; Dodman, P.; Tatlow, J. C. Journal of Fluorine Chemistry(1975), 6(2), 115-28.
		Burdon, J.; Parsons, I. W. Tetrahedron(1971), 27(19), 4533-51.
34181-49-2	反式-2,2,3,5,5,6-六氟-对二噁烷(8CI)	Burdon, J.; Parsons, I. W. Tetrahedron(1971), 27(19), 4533-51.
34181-48-1	(5R,6S)-rel-2,2,3,3,5,6-六氟-1,4-二噁烷	Coe, P. L.; Dodman, P.; Tatlow, J. C. Journal of Fluorine Chemistry(1975), 6(2), 115-28.
		Burdon, J.; Parsons, I. W. Tetrahedron(1971), 27(19), 4533-51.
34118-18-8	2,2,3,3,5,5,6-七氟-1,4-	Adcock, James L. Journal of Fluorine Chemistry(1980),

[0571]

表 4		
化合物		发表的参考文献
	二噁烷	16(3), 297-300.
		Dodman, P.; Tatlow, J. C. Journal of Fluorine Chemistry(1976), 8(3), 263-74.
		Burdon, James; Coe, Paul L.; Parsons, Ian W.; Tatlow, John C. U.S.(1975), US 3883559 A 19750513.
		Coe, P. L.; Dodman, P.; Tatlow, J. C. Journal of Fluorine Chemistry(1975), 6(2), 115-28.
		Burdon, J.; Parsons, I. W. Tetrahedron(1971), 27(19), 4533-51.
32981-22-9	2,2,3,3,5,5,6,6- 八 氟 -1,4-二噁烷	Meinert, H.; Fackler, R.; Mader, J.; Reuter P.; Roehlke, W. Journal of Fluorine Chemistry(1992), 59(3), 351-65.
		Krespan, Carl G.; Dixon, David A. Journal of Organic Chemistry(1991), 56(12), 3915-23.
		Adcock, James L. Journal of Fluorine Chemistry(1980), 16(3), 297-300.
		Berenblit, V. V.; Dolnikov, Yu. P.; Davidov, G. A.; Sokolov, S. V. Zhurnal Prikladnoi Khimii(Sankt-Peterburg, Russian Federation)(1980), 53(4), 858-61.
		Lagow, Richard J.; Adcock, James L.; Maraschin, Norma J. U.S.(1978), US 4113435 A 19780912.
		Berenblit, V. V.; Dolnikov, Yu. P.; Davydov, G. A.; Grachev, V. I.; Sokolov, S. V. Zhurnal Prikladnoi Khimii(Sankt-Peterburg, Russian Federation)(1975), 48(10), 2206-10.
		Adcock, J. L.; Beh, R. A.; Lagow, R. J. Journal of Organic Chemistry(1975), 40(22), 3271-5.
		Abc, Takashi; Nagase, Shunji; Baba, Hajime. Jpn. Tokkyo Koho(1974), JP 49027588 B 19740718.

[0572]

表 4		
化合物		发表的参考文献
		Berenblit, V. V.; Dolnikov, Yu. P.; Sass, V. P.; Senyushov, L. N.; Sokolov, S. V. Zhurnal Organicheskoi Khimii(1974), 10(10), 2031-5.
		Adcock, J. L.; Lagow, R. J. Journal of the American Chemical Society(1974), 96(24), 7588.
		Abe, Takashi; Nagase, Shunji; Baba, Hajime. Bulletin of the Chemical Society of Japan(1973), 46(8), 2524-7.
		Sianesi, Dario; Fontanelli, Renzo; Grazioli, Alberto. 德国公开(1972), DE 2111696 A 19720127.
二氧戊环		
344303-08-8	2,4,4,5-四氟-5-(三氟甲基)-1,3-二氧戊环	
344303-05-5	2-氯-4,4,5-三氟-5-(三氟甲基)-1,3-二氧戊环	
269716-57-6	4,4,5,5-四氟-2-(三氟甲基)-1,3-二氧戊环	Kawa, Hajim ; Takubo, Seiji. Jpn. Kokai Tokyo Koho(2000), JP 2000143657 A 20000526.
238754-29-5	4-氯-2,2,4-三氟-5-(三氟甲基)-1,3-二氧戊环	Russo, Antonio; Navarrini, Walter. 欧洲专利申请(1999), EP 937720 A1 19990825.
		Russo, Antonio; Navarrini, Walter. Journal of Fluorine Chemistry(2004), 125(1), 73-78.
162970-78-7	反式-4,5-二氯-2,2,4,5-四氟-1,3-二氧戊环 (9CI)	Navarrini, W.; Bragante, L.; Fontana, S.; Tortelli, V.; Zedda, A. Journal of Fluorine Chemistry(1995), 71(1), 111-17.
162970-76-5	顺式-4,5-二氯-2,2,4,5-四氟-1,3-二氧戊环 (9CI)	Navarrini, W.; Bragante, L.; Fontana, S.; Tortelli, V.; Zedda, A. Journal of Fluorine Chemistry(1995), 71(1), 111-17.
139139-68-7	4-氯-2,2,4,5,5-五氟	Navarrini, W.; Bragante, L.; Fontana, S.; Tortelli, V.; Zedda,

[0573]

表 4		
化合物		发表的参考文献
	-1,3-二氧戊环	A. Journal of Fluorine Chemistry(1995), 71(1), 111-17.
87075-00-1	4,5-二氯-2,2,4,5-四氟 -1,3-二氧戊环	Navarrini, Walter; Bragante, Letanzio. 欧洲专利申请 (1992), EP 499158 A1 19920819.
		Navarrini, Walter; Fontana, Simonetta. 欧洲专利申请 (1992), EP 499157 A1 19920819.
		Navarrini, Walter; Tortelli, Vito; Zedda, Alessandro. 欧洲 专利申请(1995), EP 683181 A1 19951122.
85036-66-4	反式-2,4,4,5-四氟 -5-(三氟甲基)-1,3-二 氧戊环(9CI)	Muffler, Herbert; Siegemund, Guenter; Schwertfeger, Werner. Journal of Fluorine Chemistry(1982), 21(2), 107-32.
85036-65-3	顺式-2,4,4,5-四氟 -5-(三氟甲基)-1,3-二 氧戊环(9CI)	Muffler, Herbert; Siegemund, Guenter; Schwertfeger, Werner. Journal of Fluorine Chemistry(1982), 21(2), 107-32.
85036-60-8	反式-2-氯-4,4,5-三氟 -5-(三氟甲基)-1,3-二 氧戊环(9CI)	Muffler, Herbert; Siegemund, Guenter; Schwertfeger, Werner. Journal of Fluorine Chemistry(1982), 21(2), 107-32.
85036-57-3	顺式-2-氯-4,4,5-三氟 -5-(三氟甲基)-1,3-二 氧戊环(9CI)	Muffler, Herbert; Siegemund, Guenter; Schwertfeger, Werner. Journal of Fluorine Chemistry(1982), 21(2), 107-32.
85036-55-1	2,2-二氯-4,4,5,5-四氟 -1,3-二氧戊环	Muffler, Herbert; Siegemund, Guenter; Schwertfeger, Werner. Journal of Fluorine Chemistry(1982), 21(2), 107-32.
76492-99-4	4,4,5-三氟-5-(三氟甲 基)-1,3-二氧戊环	Siegemund, Guenter; Muffler, Herbert. 德国公开(1980), DE 2906447 A1 19800904.
		Muffler, Herbert; Siegemund, Guenter; Schwertfeger, Werner. Journal of Fluorine Chemistry(1982), 21(2), 107-32.
64499-86-1	4,4-二氟-2,2-双(三氟 甲基)-1,3-二氧戊环	
64499-85-0	顺式-4,5-二氟-2,2-双	

[0574]

表 4		
化合物		发表的参考文献
	(三氟甲基)-1,3-二氧戊环(9CI)	
64499-66-7	反式-4,5-二氟-2,2-双(三氟甲基)-1,3-二氧戊环(9CI)	
64499-65-6	4,4,5-三氟-2,2-双(三氟甲基)-1,3-二氧戊环	Anton, Douglas Robert; Farnham, William Brown; Hung, Ming Hong; Mckinney, Ronald James; Resnick, Paul Raphael. PCT 国际申请(1991), WO 9109025 A2 19910627.
55135-01-8	2,4,4,5,5-五氟-2-(三氟甲基)-1,3-二氧戊环	Berenblit, V. V.; Dolnikov, Yu. P.; Sass, V. P.; Senyushov, L. N.; Sokolov, S. V. Zhurnal Organicheskoi Khimii(1974), 10(10), 2031-5.
		Berenblit, V. V.; Dolnikov, Yu. P.; Davydov, G. A.; Grachev, V. I. ; Sokolov, S. V. Zhurnal Prikladnoi Khimii(Sankt-Peterburg, Russian Federation)(1975), 48(10), 2206-10.
21297-65-4	2,2,4,4,5,5-六氟-1,3-二氧戊环	Prager, Julianne H. Journal of Organic Chemistry(1966), 31(2), 392-4.
		Throckmorton, James R. Journal of Organic Chemistry(1969), 34(11), 3438-40.
		Sianesi, Dario; Fontanelli, Renzo; Grazioli, Alberto. 德国公开(1972), DE 2111696 A 19720127.
		Berenblit, V. V.; Dolnikov, Yu. P.; Davydov, G. A.; Grachev, V. I. ; Sokolov, S. V. Zhurnal Prikladnoi Khimii(Sankt-Peterburg, Russian Federation)(1975), 48(10), 2206-10.
		Berenblit, V. V.; Dolnikov, Yu. P.; Sass, V. P.; Senyushov, L. N.; Sokolov, S. V. Zhurnal Organicheskoi Khimii(1974), 10(10), 2031-5.

[0575]

表 4		
化合物		发表的参考文献
		Navarrini, Walter; Fontana, Simonetta; Montanari, Vittorio. 欧洲专利申请(1991), EP 460948 A2 19911211.
		Navarrini, W.; Bragante, L.; Fontana, S.; Tortelli, V.; Zedda, A. Journal of Fluorine Chemistry(1995), 71(1), 111-17.
19701-22-5	2,2,4,4,5-五氟-5-(三氟甲基)-1,3-二氧戊环	Navarrini, Walter; Fontana, Simonetta; Montanari, Vittorio. 欧洲专利申请(1991), EP 460948 A2 19911211.
		Navarrini, W.; Bragante, L.; Fontana, S.; Tortelli, V.; Zedda, A. Journal of Fluorine Chemistry(1995), 71(1), 111-17.
环戊烷		
362014-70-8	5-氯-1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环戊烷	Imura, Hideaki; Takada, Naokado; Komata, Takeo. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(2001), JP 2001261594 A 20010926.
773-17-1	1,1,2,2,3,4,4,5-八氟-环戊烷	Heitzman, R. J.; Patrick, C. R.; Stephens, R.; Tatlow, J. C. Journal of the Chemical Society(1963), 281-9.
828-35-3	1,1,2,2,3,3,4,5-八氟-环戊烷	Sekiya, Akira; Yamada, Toshiro; Watanabe, Kazunori. PCT 国际申请(1996), WO 9600707 A1 19960111.
		Sekya, Akira; Yamada, Toshiro; Watanabe, Kazunori. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1996), JP 08143487 A 19960604.
3002-03-7	1,1,2,3,3,4,5-七氟-环戊烷	
149600-73-7	1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环戊烷	Rao, Velliyur Nott Mallikarjuna; Weigert, Frank Julian; Krespan, Carl George. PCT 国际申请(1993), WO 9305002 A2 19930318.
1765-23-7	1,1,2,2,3,3,4,5-七氟-环戊烷	Heitzman, R. J.; Patrick, C. R.; Stephens, R.; Tatlow, J. C. Journal of the Chemical Society(1963), 281-9.
		Burdon, J.; Hodgins, T. M.; Stephens, R.; Tatlow, J. C. Journal of the Chemical Society(1965),(April), 2382-91.
		Yamada, Toshiro; Sugimoto, Tatsuya. Jpn. Kokai Tokkyo

[0576]

表 4		
化合物		发表的参考文献
		Koho(1999), JP 11292807 A 19991026.
699-38-7	1,1,2,3,4,5-六氟-环戊烷	
15290-77-4	1,1,2,2,3,3,4-七氟-环戊烷	Otsuki, Noriyasu. Petrotech(Tokyo, Japan)(2005), 28(7), 489-493.
		Takada, Naokado; Hirotsu, Miki; Komata, Takeo. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(2002), JP 2002241325 A 20020828.
		Suzuki, Takefumi; Kim, Yoon Nam; Yuasa, Hiroko; Yamada, Toshiro. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(2001), JP 2001247494 A 20010911.
		Sekiya, Akira; Ko, Masataka; Tamura, Masanori; Yamada, Toshiro. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(2001), JP 2001240567 A 20010904.
		Kim, Yoon Nam; Yuasa, Hiroko; Suzuki, Takefumi; Yamada, Toshiro. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(2001), JP 2001240569 A 20010904.
		Sakyu, Fuyuhiko; Takada, Naokado; Komata, Takeo; Kim, Yoon Nam; Yamada, Toshiro; Sugimoto, Tatsuya. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(2000), JP 2000247912 A 20000912.
		Saku, Fuyuhiko; Takada, Naokado; Inomura, Hideaki; Komata, Takeo. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(2000), JP 2000226346 A 20000815.
		Yamada, Toshiro; Sugimoto, Tatsuya; Sugawara, Mitsuru. PCT 国际申请(1999), WO 9950209 A1 19991007.
		Yamada, Toshiro; Uruma, Takashi; Sugimoto, Tatsuya. PCT 国际申请(1999), WO 9933771 A1 19990708.
		Sekiya, Akira; Yamada, Toshiro; Uruma, Takashi; Sugimoto, Tatsuya. PCT 国际申请(1998), WO 9851650 A1 19981119.

[0577]

表 4		
化合物		发表的参考文献
		Banks, Ronald E.; Barlow, Michael G.; Haszeldine, Robert N.; Lappin, M.; Matthews, V.; Tucker, N. I. Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic(1968),(5), 548-50.
199989-36-1	1,1,2,2,3,4-六氟-环戊烷	
123768-18-3	1,1,2,2,3,3-六氟-环戊烷	Stepanov, A. A.; Delyagina, N. I.; Cherstkov, V. F. Russian Journal of Organic Chemistry(2010), 46(9), 1290-1295.
		Saku, Fuyuhiko; Takada, Naokado; Inomura, Hideaki; Komata, Takeo. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(2000), JP 2000226346 A 20000815.
		Sekiya, Akira; Yamada, Toshiro; Uruma, Takashi; Sugimoto, Tatsuya. PCT 国际申请(1998), WO 9851650 A1 19981119.
		Sekiya, Akira; Yamada, Toshiro; Watanabe, Kazunori. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1996), JP 08143487 A 19960604.
		Yamada, Toshiro; Mitsuda, Yasuhiro. PCT 国际申请(1994), WO 9407829 A1 19940414.
		Anton, Douglas Robert. PCT 国际申请(1991), WO 9113846 A1 19910919.
		Bielefeldt, Dietmar; Braden, Rudolf; Negele, Michael; Ziemann, Heinz. 欧洲专利申请(1991), EP 442087 A1 19910821.
		Bielefeldt, Dietmar; Marhold, Albrecht; Negele, Michael. 德国公开(1989), DE 3735467 A1 19890503.
1259529-57-1	1,1,2,2,3-五氟-环戊烷	
环己烷		
830-15-9	1,1,2,2,3,3,4,4-八氟-环	Evans, D. E. M.; Feast, W. J.; Stephens, R.; Tatlow, J. C.

[0578]

表 4		
化合物		发表的参考文献
	己烷	Journal of the Chemical Society(1963),(十月), 4828-34.
呋喃		
634191-25-6	2,3,4,4- 四氟四氢 -2,3- 双(三氟甲基)-呋喃	
377-83-3	2,2,3,3,4,4,5-七氟四氢 -5-(三氟甲基)-呋喃	Chepik, S. D.; Cherstkov, V. F.; Mysov, E. I.; Aerov, A. F.; Galakhov, M. V.; Sterlin, S. R.; German, L. S. Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya(1991),(11), 2611-18.
		Abe, Takashi ; Nagase, Shunji. Journal of Fluorine Chemistry(1979), 13(6), 519-30.
		Abe, Takashi ; Nagase, Shunji. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1978), JP 53025552 A 19780309.
		Abe, Takashi ; Nagase, Toshiharu ; Baba, Hajime. Jpn. Tokkyo Koho(1976), JP 51045594 B 19761204.
		Abe, Takashi; Nagase, Shunji; Baba, Hajime. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1976), JP 51082257 A 19760719.
		Abe, Takashi; Nagase, Shunji; Baba, Hajime. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1975), JP 50106955 A 19750822.
		Abe, Takashi ; Nagase, Toshiharu ; Baba, Hajime. Jpn. Tokkyo Koho(1973), JP 48012742 B 19730423.
374-53-8	2,2,3,3,4,5,5-七氟四氢 -4-(三氟甲基)-呋喃	Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1981), JP 56142877 A 19811107.
		Abe, Takashi ; Nagase, Shunji. Journal of Fluorine Chemistry(1979), 13(6), 519-30.
		Abe, Takashi ; Nagase, Shunji. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1978), JP 53124259 A 19781030.
		Abe, Takashi ; Nagase, Shunji. Jpn. Kokai Tokkyo

[0579]

表 4		
化合物		发表的参考文献
		Koho(1978), JP 53025552 A 19780309.
		Abe, Takashi; Nagase, Toshiharu; Baba, Hajime. Jpn. Tokkyo Koho(1976), JP 51045594 B 19761204.
		Abe, Takashi; Nagase, Shunji; Baba, Hajime. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1976), JP 51082257 A 19760719.
133618-52-7	(2 α ,3 α ,4 β)-2,2,3,4,5-五 氟四氢-5-(三氟甲基)- 呋喃	
133618-53-8	(2 α ,3 β ,4 α)-2,2,3,4,5- 五 氟四氢-5-(三氟甲基)- 呋喃(9CI)	Burdon, James; Coe, Paul L.; Smith, J. Anthony; Tatlow, John Colin. Journal of Fluorine Chemistry(1991), 51(2), 179-96.
133618-52-7	(2 α ,3 α ,4 β)-2,2,3,4,5- 五 氟四氢-5-(三氟甲基)- 呋喃(9CI)	Burdon, James; Coe, Paul L.; Smith, J. Anthony; Tatlow, John Colin. Journal of Fluorine Chemistry(1991), 51(2), 179-96.
61340-70-3	2,2,3,3,5,5- 六 氟 四 氢 -4-(三氟甲基)-呋喃	Abe, Takashi; Nagase, Shunji; Baba, Hajime. Bulletin of the Chemical Society of Japan(1976), 49(7), 1888-92.
634191-26-7	2,3- 二 氟 四 氢 -2,3- 双 (三氟甲基)-呋喃	
1026470-51- 8	2-氯-2,3,3,4,4,5,5-七氟 四氢-呋喃	
179017-83-5	2,2,3,3,4,4,5-七氟四氢 -5-甲基-呋喃	
133618-59-4	反式-2,2,3,3,4,5- 六 氟 四氢-5-(三氟甲基)-呋 喃(9CI)	Burdon, James; Coe, Paul L.; Smith, J. Anthony; Tatlow, John Colin. Journal of Fluorine Chemistry(1991), 51(2), 179-96.
133618-49-2	顺式-2,2,3,3,4,5- 六 氟 四氢-5-(三氟甲基)-呋 喃(9CI)	Burdon, James; Coe, Paul L.; Smith, J. Anthony; Tatlow, John Colin. Journal of Fluorine Chemistry(1991), 51(2), 179-96.

[0580]

表 4		
化合物		发表的参考文献
吡喃		
71546-79-7	2,2,3,3,4,5,5,6,6- 九 氟 四氢-4-2H-吡喃	Abe, Takashi ; Nagase, Shunji. Journal of Fluorine Chemistry(1979), 13(6), 519-30.
356-47-8	2,2,3,3,4,4,5,5,6- 九 氟 四氢-6-(三氟甲基)- 2H-吡喃	Abe, Takashi; Tamura, Masanori; Sekiya, Akira. Journal of Fluorine Chemistry(2005), 126(3), 325-332.
		Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1980), JP 55051084 A 19800414.
		Abe, Takashi ; Nagase, Shunji. Journal of Fluorine Chemistry(1979), 13(6), 519-30.
		Abe, Takashi; Kodaira, Kazuo; Baba, Hajime; Nagase, Shunji. Journal of Fluorine Chemistry(1978), 12(1), 1-25.
		无可获得的发明人数据。 (1961), GB 862538 19610315.
		Sander, Manfred; Helfrich, Friedrich; Blochl, Walter. (1959), DE 1069639 19591126.
		无可获得的发明人数据。 (1954), GB 718318 19541110.
61340-74-7	2,2,3,3,4,4,5,6,6- 九 氟 四氢-5-(三氟甲基)- 2H-吡喃	Abe, Takashi ; Nagase, Shunji. Journal of Fluorine Chemistry(1979), 13(6), 519-30.
		Abe, Takashi; Nagase, Shunji; Baba, Hajime. Bulletin of the Chemical Society of Japan(1976), 49(7), 1888-92.
		Abe, Takashi; Kodaira, Kazuo; Baba, Hajime; Nagase, Shunji. Journal of Fluorine Chemistry(1978), 12(1), 1-25.
657-48-7	2,2,6,6-四氟四氢-4-(三 氟甲基)-2H-吡喃	Wang, Chia-Lin J. Organic Reactions(Hoboken, NJ, United States)(1985), 34, 未给出页数。
		Dmowski, Wojciech; Kolinski, Ryszard A. Polish Journal of Chemistry(1978), 52(1), 71-85.
		Hasck, W. R.; Smith, W. C.; Engelhardt, V. A. Journal of

[0581]

表 4		
化合物		发表的参考文献
		the American Chemical Society(1960), 82, 543-51.
874634-55-6	2,2,3,3,4,4,5,5,6- 九 氟 四氢-6-甲基-2H-吡喃	Abe, Takashi; Tamura, Masanori; Sekiya, Akira. Journal of Fluorine Chemistry(2005), 126(3), 325-332.
355-79-3	全氟四氢吡喃	Wang, Chia-Lin J. Organic Reactions(Hoboken, NJ, United States)(1985), 34, 未给出页数。
		Abe, Takashi; Tamura, Masanori; Sekiya, Akira. Journal of Fluorine Chemistry(2005), 126(3), 325-332.
		Moldavsky, Dmitrii D.; Furin, Georgii G. Journal of Fluorine Chemistry(1998), 87(1), 111-121.
		Nishimura, Masakatsu; Shibuya, Masashi; Okada, Naoya; Tokunaga, Shinji. Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1989), JP 01249728 A 19891005.
		Nishimura, Masakatsu; Okada, Naoya; Murata, Yasuo; Hirai, Yasuhiko. 欧洲专利申请(1988), EP 271272 A2 19880615.
		Abe, Takashi; Nagase, Shunji. Journal of Fluorine Chemistry(1979), 13(6), 519-30.
		De Pasquale, Ralph J. Journal of Organic Chemistry(1973), 38(17), 3025-30.
		Abe, Takashi; Nagase, Toshiharu; Baba, Hajime. Jpn. Tokkyo Koho(1973), JP 48012742 B 19730423.
		Henne, Albert L.; Richter, Sidney B. Journal of the American Chemical Society(1952), 74, 5420-2.
		Kauck, Edward A.; Simons, Joseph H. (1952), US 2594272 19520429.
362631-93-4	(4R,6S)-rel-2,2,3,3,4,5, 5,6-八氟四氢-2H-吡喃	
65601-69-6	2,2,3,3,4,4,5,5,6- 九 氟 四氢-2H-吡喃	Zapevalova, T. B.; Plashkin, V. S.; Selishchev, B. N.; Bil'dinov, K. N.; Shcherbakova, M. S. Zhurnal

[0582]

表 4		
化合物		发表的参考文献
		Organicheskoi Khimii(1977), 13(12), 2573-4.

[0583] 在以下中提供用于合成卤代化合物的一般方案，包括麻醉化合物，例如 Chambers, “Fluorine in Organic Chemistry.” WileyBlackwell, 2004. ISBN : 978-1405107877 ;Iskra, “Halogenated Heterocycles :Synthesis, Application and Environment(Topics in Heterocyclic Chemistry).” Springer, 2012. ISBN : 978-3642251023 ; 以及 Gakh, 和 Kirk, “Fluorinated Heterocycles” (ACS Symposium Series)。American Chemical Society, 2009. ISBN :978-0841269538。

[0584] 卤代醇

[0585] 卤代醇的合成方案总结于表 4 并且可以应用于本文中描述的卤代醇麻醉化合物（包括式 I 的那些）的合成。描述卤代醇合成的说明性参考文献包括但不限于，例如，Mochalina, 等人, Akademii NaukSSSR(1966), 169(6), 1346-9 ; Delyagina, 等人, Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya(1972), (2), 376-80 ; Venturini, 等人, Chimica Oggi(2008), 26(4), 36-38 ;Navarrini, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(2008), 129(8), 680-685 ;Adcock, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1987), 37(3), 327-36 ;Cantini, 等人, 意大利申请 (2007), IT 2007MI1481A120071023 ;Marraccini, 等人, 欧洲专利申请 (1990), EP 404076A1 ;Adcock, 等人, Journal of Organic Chemistry(1973), 38(20), 3617-18 ;Aldrich, 等人, Journal of Organic Chemistry(1964), 29(1), 11-15 ;Weis, 等人, Industrial&Engineering Chemistry Research(2005), 44(23), 8883-8891 ;Arimura, 等人, Journal of Chemical Research, Synopses(1994), (5), 202-3 ;Du, 等人, Journal of the American Chemical Society(1990), 112(5), 1920-6 ;Galimberti, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(2005), 126(11-12), 1578-1586 ; 和 Navarrini, 等人, 欧洲专利申请 (2004), EP 1462434A1。通常，可以使用例如在 Navarrini, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(2008), 129(8), 680-685 中描述的直接次氟化酯 (hypofluorite) 添加和反向次氟化酯添加技术合成氟化醇。

[0586] 在典型的直接次氟化酯添加中，以半间歇 (semi-batch) 方法将次氟化酯流鼓泡入维持在所需温度的烯烃溶液中，从而在过量烯烃中操作。添加反应器可以是标准尺寸设计的 250ml 美国钢铁协会 (American Iron and Steel Institute) (AISI) 316 不锈钢，其由外部容器冷却。所述反应器可以以排出底阀和两个进料管实现。所述反应器的头部可以装有：用于收集排出气流的出口管和机械 / 磁性传动搅拌系统。添加反应器的进料和排出气可以例如通过红外线 (IR)，气相色谱热导检测器 (GC-TCD) 和红外气相色谱 (GC-IR) 被在线分析。在添加的最后，将反应器用 4nL/h 的氮清除约 30min，卸下容器并且例如通过气相色谱 (GC)，GC- 质谱 (MS)，核磁共振 (NMR) ¹⁹F 分析产生的混合物。可以将粗反应混合物在真空中或在大气压下蒸馏。

[0587] 在典型的反向次氟化酯添加中，将烯烃流鼓泡于次氟化酯溶液中从而在所需温

度在过量次氟化酯中操作。所述反应可以在连续搅拌的罐体反应器 (CSTR) 中以两种试剂的连续进料进行。所述反应器装载有溶剂, 在所需温度冷却并且将包括 CF_3OF (2.35nL/h), He (2.5nL/h), COF_2 (0.3nL/h) 的气体流进料至所述反应器中 (例如, 达约 12min), 之后开始添加烯烃。加入烯烃之后, 为了安全, 在打开所述反应器之前必须消除残留的次氟化酯。为了从主体中去除大多数过量的次氟化酯, 液相可以用 4nL/h 的氢流在 -80 到 -90°C 的温度清除约 30min, 之后将温度维持在 -80 到 -90°C 的范围内, 可以将约 2ml 的 $\text{CFC1} = \text{CFC1}$ 加入反应器中以消除剩余的微量次氟化酯。微量的 CF_3OF 与 $\text{CFC1} = \text{CFC1}$ 完全反应, 产生 $\text{CF}_3\text{O} - \text{CFC1} - \text{CF}_2\text{Cl}$ 。

[0588] 卤代环戊烷和环己烷

[0589] 卤代环戊烷和环己烷的合成方案总结于表 4 中并且可以用于合成本文中描述的卤代环戊烷和环己烷麻醉化合物, 包括结构式 V 和 VI 的那些。描述卤代环戊烷和卤代环己烷合成的说明性参考文献包括但不限于, 例如, Imura, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2001), JP 2001261594A; Heitzman, 等人, Journal of the Chemical Society (1963), 281-9; Sekiya, Akira; 等人, PCT 国际公开 WO 96/00707A1, Sekiya, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1996), JP08143487A; Rao, 等人, PCT 国际公开 WO 93/05002A2; Burdon, 等人, Journal of the Chemical Society (1965), (四月), 2382-91; Yamada, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1999), JP 11292807A; Otsuki, Petrotech (东京, 日本) (2005), 28(7), 489-493; Takada, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2002), JP2002241325A; Suzuki, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2001), JP 2001247494A; Sekiya, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2001), JP 2001240567A; Kim, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2001), JP 2001240569A; Sakyu, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2000), JP 2000247912A; Saku, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2000), JP 2000226346A; Yamada, 等人, PCT 国际公开 W099/50209A1; Yamada, 等人, PCT 国际公开 WO 99/33771A1; Sekiya, 等人, PCT 国际公开 WO 98/51650A1; Banks, 等人, Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic (1968), (5): 548-50; Stepanov, 等人, Russian Journal of Organic Chemistry (2010), 46(9): 1290-1295; Saku, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2000), JP 2000226346A; Sekiya, 等人, PCT 国际公开 WO 98/51650A1; Sekya, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1996), JP 08143487A; Yamada, 等人, PCT 国际公开 WO 94/07829A1; Anton, PCT 国际公开 WO 91/13846A1; Bielefeldt, 等人, 欧洲专利申请 (1991), EP 442087A1; Bielefeldt, 等人, 德国公开 (1989), DE 3735467A1; 和 Evans, 等人, Journal of the Chemical Society (1963), (十月), 4828-34。通常, 氟化的环戊烷和氟化的环己烷可以使用例如在 Evans, 等人, Journal of the Chemical Society (1963), (十月), 4828-34; Burdon, 等人, Journal of the Chemical Society (1965), (四月), 2382-91 中描述的技术合成。

[0590] 卤代环戊烷或卤代环己烷可以通过用氢化铝锂还原卤代环烯来合成, 如例如, 由 Evans, 等人, Journal of the Chemical Society (1963), (十月), 4828-34 中描述的。在该方法中, 将 (聚) 氟环烯与醚中的氢化铝锂混合, 在加成-消除过程中产生多种 (聚) 氟环烯烃。这些 (聚) 氟环烯烃可以被表征并且可以从它们制备多种 (聚) 氟环烷烃和相关化合物。消除是这种系统中最重要反应, 并且是顺式 -E2- 过程的可能通路。对于聚

氟环烯与氢化铝锂的反应，在 -20°C 将（聚）氟环烯逐滴加入氢化铝锂在二乙醚中的搅拌悬浮液中。当起始反应减弱时，将溶液回流，随后冷却至 -20°C 并逐滴加入 50% v/v 硫酸，接着加入水直到无沉淀残留。将干燥的 (MgSO_4) 乙醚溶液通过装填玻璃螺旋的真空套塔 ($1' \times 1\frac{1}{2}''$) 蒸发以留下（聚）氟环烯烃的混合物 (180g.)，其通过制备型气相色谱（柱类型 B, 100°C , N_2 流速 60 l./hr.）分离。以此方式制备的 1H- 九氟环己烯含有微量醚，其可以通过装填三甲苯基磷酸-硅藻土 (1:3) 的类型 A 柱中的二级气相色谱分离。（聚）氟环烯烃的双键可容易例如通过用三氟化钴氟化，或通过在大气压催化氢化饱和，以产生相应所需的（聚）氟环烷。（聚）氟环烯烃（聚）氟环烷烃的表征可以使用标准方法学进行，包括，例如，氧化，NMR 光谱，质谱，耐碱性，和气相色谱。

[0591] 用三氟化钴气相氟化环二烯烃以产生相应（聚）氟环烷和从（聚）氟环烯开始，用三氟化钴氟化和随后用氢化铝锂还原的备选的（聚）氟环烷合成，例如，由 Heitzman, 等人, *Journal of the Chemical Society* (1963), 281-9 描述。对于环二烯烃的气相氟化，将环二烯烃进料入含有维持在 190°C - 250°C 的三氟化钴的反应器中。将产物收集在用固体二氧化碳冷却的铜阱中并且将反应器中的任意残留用温和的氮流吹扫入阱。将总产物倒入冰水中并用碳酸氢钠溶液清洗。分离澄清的有机层并弃去树脂。将合并的产物通过装填 Dixon 网状填充环 ($1/16'' \times 1/16''$) 的真空套塔 ($4' \times 1''$) 蒸馏。通过分析型气相色谱控制蒸馏。对于（聚）氟环烷烃相应（聚）氟环烯烃的合成，首先将（聚）氟环烯氯化并随后还原。对于氯化，将烯烃和液体氯在配备有冷凝器的石英烧瓶中在 -78°C 用紫外光照射 4hr. 通过用碳酸氢钠水溶液 (10% w/v) 清洗产物去除过量的氯。将（聚）氯氟环烷产物干燥 (P_2O_5) 并蒸馏，并且可以通过气相色谱和红外光谱分析。对于还原，在 0°C 将干燥的醚中的（聚）氯氟环烷加入氢化铝锂在无水醚中的搅拌悬浮液中。所述装置装配有冷却至 -78°C 的冷凝器。在 15°C 5 小时的搅拌后，在 0°C 通过小心加入水和接着小心加入盐酸 (10% v/v) 以溶解固体来破坏无变化的氢化铝锂。通过柱 ($2' \times 1/4''$) 蒸馏乙醚层并且可以通过气相色谱和红外光谱分析残留物。

[0592] 通过添加氯至相应的（聚）氟环烯，接着氢化铝锂还原来合成（聚）氟环烷烃，例如，由 Burdon, 等人, *Journal of the Chemical Society* (1965), (四月), 2382-91 描述。对于氯化，在紫外照射的存在下，将（聚）氟环烯与过量的氯混合。对于还原，在 0°C 将无水醚中的（聚）氯氟环烷经 2hr. 添加于氢化铝锂在无水醚中的搅拌溶液中。将反应混合物再搅拌 2hr., 并且随后以通常方式用 50% 硫酸破坏过量的氢化铝锂。通过充满玻璃螺旋的 6 英寸柱蒸馏干燥 (MgSO_4) 的醚层，以留下残留物。残留物的种类可以通过气相色谱在制备规模分离 [例如，柱 4.8m. $\times$ 35mm. 直径，装填邻苯二甲酸二壬酯-硅藻土 (1:2)；温度 98°C N_2 ，流速 111 l./hr.]。洗脱的组分可以通过红外光谱 (IR) 和 / 或 NMR 分析。

[0593] 卤代二噁烷

[0594] 卤代二噁烷的合成方案总结于表 4 并可以用于合成本文中描述的卤代二噁烷麻醉化合物，包括式 III 的那些。描述卤代二噁烷合成的说明性参考文献包括但不限于，例如，Krespan, 等人, PCT 国际申请 (1991), W091/04251；Krespan, 等人, *Journal of Organic Chemistry* (1991), 56(12), 3915-23；Coe, 等人, *Journal of Fluorine Chemistry* (1975), 6(2), 115-28；Burdon, 等人, 美国专利号 3,883,559；Burdon, 等人, *Tetrahedron* (1971), 27(19), 4533-51；Adcock,

等人, Journal of Fluorine Chemistry(1980), 16(3), 297-300 ;Dodman, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1976), 8(3), 263-74 ;Meinert, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1992), 59(3), 351-65 ;Berenblit, 等人, Zhurnal Prikladnoi Khimii(Sankt-Peterburg, Russian Federation)(1980), 53(4), 858-61 ;Lagow, 等人, 美国专利号 4,113,435 ;Berenblit, 等人, Zhurnal Prikladnoi Khimii(Sankt-Peterburg, Russian Federation)(1975), 48(10), 2206-10 ;Adcock, 等人, Journal of Organic Chemistry(1975), 40(22), 3271-5 ;Abe, 等人, Jpn. Tokkyo Koho(1974), JP 49027588B ;Berenblit, 等人 Zhurnal Organicheskoi Khimii(1974), 10(10), 2031-5 ;Adcock, 等人, Journal of the American Chemical Society(1974), 96(24), 7588 ;Abe, 等人, Bulletin of the Chemical Society of Japan(1973), 46(8), 2524-7 ;和 Sianesi, 等人, 德国公开(1972), DE 2111696A。通常, 氟化的二噁烷可以通过经三氟化钴 (CoF_3) 或经四氟钴酸钾氟化二噁烷来合成, 例如, 在 Burdon, 等人, Tetrahedron(1971), 27(19), 4533-51 中描述的。聚氟二噁烯通常可以通过脱氢氟化适当的聚氟二噁烷来合成, 例如, 如在 Coe, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1975), 6(2), 115-28 中描述的。

[0595] 在典型的经 CoF_3 氟化二噁烷过程中, 如例如由 Burdon, 等人, Tetrahedron(1971), 27(19), 4533-51 描述的, 在 100°C 在 N_2 流 ($10\text{dm}^3/\text{hr}$) 中将二噁烷通入搅拌的 CoF_3 床 (装置已经在 Bohme, Br. Dtsch. Chem. Ges. 74 :248(1941) 和 Bordwell, 等人, J Amer Chem Soc 79 :376(1957) 中描述)。在所有二噁烷进入反应器后 (大约 3hrs), 另外继续 N_2 流 2hr。在 -78°C 将产品捕获并倒入冰水中。分离产生浅黄色液体, 其在储存在 -60°C 时沉淀四氟二噁烷结晶。将来自多步 (例如, 四步) 此种氟化的产物用 NaHCO_3 水溶液清洗并从 P_2O_5 蒸馏至装填 Dixon 网状填充环 ($1/16'' \times 1/16''$) 的 2' 真空套塔。收集的级分可以进一步例如通过分析型气-液色谱 (GLC) 分离并且例如通过 GLC, IR, MS 和 / 或 NMR 分析。

[0596] 典型的经 KCoF_4 氟化二噁烷过程中, 如例如由 Burdon, 等人, Tetrahedron(1971), 27(19), 4533-51 描述的, 将二噁烷在 N_2 流 ($10\text{dm}^3/\text{hr}$) 中通过加热的 (230°C) 和搅拌的 KCoF_4 床 (该装置在 Burdon, 等人, J. Chem Soc. 2585(1969) 中描述)。添加耗费约 3hr., 并之后继续 N_2 流 2hr。将产物收集在冷却至 -78°C 的铜阱中;用水清洗和干燥以产生粗制材料。将粗制材料, 或其样品, 可以进一步例如, 通过分析型气-液色谱 (GLC) 被分离并例如, 通过 GLC, IR, MS 和 / 或 NMR 分析。

[0597] 典型的经 AlF_3 异构化聚氟二噁烷的过程中, 如例如由 Burdon, 等人, Tetrahedron(1971), 27(19), 4533-51 中描述的, 将二噁烷在 N_2 流 ($1.5\text{dm}^3/\text{hr}$) 中通过加热的 (在各个情况中规定温度) 充满 AlF_3 (玻璃碎片上承载的粉末) 的玻璃管 ($12'' \times 3/4''$)。将产物收集在用液体空气冷却的阱中。将聚氟二噁烷在升高的温度在约 390°C 至约 490°C 的范围内异构化。可以例如通过分析型气-液色谱 (GLC) 进一步分离异构化的产物并例如通过 GLC, IR 和 / 或 NMR 分析。

[0598] 卤代二氧戊环

[0599] 卤代二氧戊环的合成方案总结于表 4 并且可以用于合成本文中描述的

卤代二氧戊环麻醉化合物,包括式 IV 的那些。描述卤代二氧戊环的合成说明性参考文献包括但不限于,例如,Kawa,等人,Jpn.Kokai Tokkyo Koho(2000),JP 2000143657A;Russo,等人,欧洲专利申请(1999),EP937720A1;Russo,等人,Journal of Fluorine Chemistry(2004),125(1),73-78;Navarrini,等人,Journal of Fluorine Chemistry(1995),71(1),111-17;Navarrini,等人,欧洲专利申请(1992),EP 499158A;Navarrini,等人,欧洲专利申请(1995),EP 683181A1;Muffler,等人,Journal of Fluorine Chemistry(1982),21(2),107-32;Anton,等人,PCT 国际申请(1991),W09109025A2;Berenblit,等人,Zhurnal Organicheskoi Khimii(1974),10(10),2031-5;Berenblit,等人,Zhurnal Prikladnoi Khimii(Sankt-Peterburg,Russian Federation)(1975),48(10),2206-10;Prager,Journal of Organic Chemistry(1966),31(2),392-4;Throckmorton,Journal of Organic Chemistry(1969),34(11),3438-40;Sianesi,等人,德国公开(1972),DE2111696A;和 Navarrini,等人,欧洲专利申请(1991),EP460948A2。通常,氟化的二氧戊环可以通过添加双-(氟氧基)二氟甲烷(BDM)至卤代烯烃来合成,例如,由 Navarrini,等人,J Fluorine Chem 71:111-117(1995)描述的或通过氯烷氧基氟羰基卤化物或酮与氟化物离子的反应来合成,例如,如由 Muffler,等人,J Fluorine Chem 21:107-132(1982)描述的。

[0600] 在典型的将双-(氟氧基)二氟甲烷(BDM)添加于卤代烯烃的反应中,例如,如由 Navarrini,等人,J Fluorine Chem 71:111-117(1995)描述的,可以使用半连续或连续系统。在半连续系统的一般步骤中,将维持在约-196℃至 25℃温度范围内的,装有机机械搅拌器,回流冷凝器,热电偶,内部陷入(plunging)管的玻璃反应器(参见,Navarrini,等人的表 1,在前)装载 0.2-5M 溶液(50-300ml)的 CFC1_3 , CF_2Cl_2 中的烯烃或纯烯烃。随后将用 He 以 1:5 比例稀释的双(氟氧基)二氟甲烷流(通常约 1 升/小时流速)进料入反应器,直到 90%的烯烃被转变。在添加终点,将氮鼓泡通过反应混合物以去除微量的未反应的 $\text{CF}_2(\text{OF})_2$ 。通过级分蒸馏使用 HMS 500C Spaltrohr Fischer 装置分离二氧戊环。在连续系统的一般步骤中,在约-196℃至 25℃的温度范围,将以约 0.4 升/小时的流速用 He(约 2 升/小时)和烯烃(36mmol/小时)稀释的双(氟氧基)二氟甲烷同时但分开进料(参见 Navarrini,等人的表 1,在前)入含有 10^{-1} 至 10^{-2}M 烯烃溶液的和装有磁力引导的机械搅拌器、回流冷却器、热电偶和内部陷入管的多颈玻璃反应器。在进料所述试剂 4hr 后,将氮鼓泡通过反应混合物以去除微量的未反应的 $\text{CF}_2(\text{OF})_2$ 。可以通过分级蒸馏纯化反应混合物。可以通过酌情冷却至 -50℃, -80℃, -100℃, -120℃和 -196℃的阱分离反应产物。分别通过冷却至 -50℃, -60℃, -75℃, -100℃, -105℃, -112℃, -120℃和 -196℃的阱进一步蒸馏在 -100℃至 -120℃收集的混合物,允许例如在 -75℃, -100℃, -112℃阱收集纯的二氧戊环。可以例如通过 GLC, IR, MS 和 / 或 NMR 分析收集的二氧戊环产物。

[0601] 卤代吡喃

[0602] 卤代吡喃的合成方案总结于表 4 并且可以用于合成本文中描述的卤代四氢吡喃麻醉化合物,包括式 VII 的那些。描述卤代吡喃的合成的说明性参考文献包括但不限于,例如,Abe,等人,Journal of Fluorine Chemistry(1979),13(6),519-30;Abe,等人,Journal of Fluorine Chemistry(2005),126(3),325-332;Jpn.

Kokai Tokkyo Koho(1980), JP55051084A; Abe, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1979), 13(6), 519-30; Abe, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1978), 12(1), 1-25; 英国专利号 862538; Sander, 等人, (1959), DE 1069639; 英国专利号 718318; Abe, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1979), 13(6), 519-30; Abe, 等人, Bulletin of the Chemical Society of Japan(1976), 49(7), 1888-92; Wang, Organic Reactions(Hoboken, NJ, United States)(1985), 第 34 卷; Dmowski, 等人, Polish Journal of Chemistry(1978), 52(1), 71-85; Hasek, 等人, Journal of the American Chemical Society(1960), 82, 543-51; Abe, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(2005), 126(3), 325-332; Moldavsky, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1998), 87(1), 111-121; Nishimura, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1989), JP 01249728A; Nishimura, 欧洲专利申请(1988), EP 271272A2; Abe, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1979), 13(6), 519-30; De Pasquale, Journal of Organic Chemistry(1973), 38(17), 3025-30; Abe, 等人, Jpn. Tokkyo Koho(1973), JP 48012742B; Henne, 等人, Journal of the American Chemical Society(1952), 74, 5420-2; Kauck, 等人, (1952), 美国专利号 2594272; 和 Zapevalova, 等人, Zhurnal Organicheskoi Khimii(1977), 13(12), 2573-4。通常, 氟化的吡喃可以通过还原成二醇为全氟化的二元酯, 将二醇环化为醚, 氯化所述环醚来合成, 从而产生全卤代环醚, 并且随后氟化所述全卤代环醚以产生所需的全氟化的环醚。典型地, 对于全氟化的二元酯还原为二醇, 将全氟化的二元酯用无水醚中的 LiAlH_4 还原以产生二醇。所述二醇可以例如从苯再结晶。对于结晶, 将乙二醇和浓缩的硫酸(10g. 或 0.1mole) 的混合物保持在约 185°C 至约 250°C 温度范围的油浴中。蒸馏过的环醚可以例如用 Drierite 干燥, 并再蒸馏。对于环醚的氯化, 将环醚置于用日光灯或 UV 灯照射的石英烧瓶中。将氯鼓泡通过两天。连接于回流冷凝器的冰冷的阱捕获产生的材料, 其不时地返回。对于氟化环醚以产生全氟化的环醚, 将环醚和 SbF_3Cl_2 在钢制反应釜中在 155°C 加热 24 小时。压力上升至约 230p. s. i. 并在冷却至室温时降低至约 50p. s. i.。该压力释放到收集粗制全氟化环醚的干冰阱中。对于更大的环, 可以应用两步骤工艺。将环醚和 SbF_3Cl_2 在 450ml. 钢制反应釜中震荡加热至 125°C 七小时。压力升至约 75p. s. i.。温度升至 160°C 达 16 小时, 其压力升至 280p. s. i.。冷却后, 通过蒸馏收集收集轻级分。在反应釜中将轻级分和 SbF_3Cl_2 在 160°C 震荡五小时。压力升至约 320p. s. i.。冷却后, 重复蒸馏粗制产物, 产生所需的全氟化环醚。该全氟化环醚可以通过两个 10% HCl 起泡机(bubblers) 以去除微量的铈盐, 通过浓缩的 H_2SO_4 以去除不饱和杂质来纯化, 并最后从 P_2O_5 蒸馏。可以例如通过 GLC, IR, MS 和 / 或 NMR 分析纯化的材料。

[0603] 卤代呋喃

[0604] 卤代呋喃的合成方案总结于表 4 并且可以用于合成本文中描述的卤代四氢呋喃麻醉化合物, 包括式 VI 的那些。描述卤代呋喃合成的说明性参考文献包括但不限于, 例如, Chepik, 等人, Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya(1991), (11), 2611-18; Abe, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1979), 13(6), 519-30; Abe, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1978), JP53025552A; Abe, 等人, Jpn. Tokkyo Koho(1976), JP 51045594B; Abe, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1976), JP 51082257A; Abe, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo

Koho(1975), JP 50106955A ;Abe, 等人, Jpn. Tokkyo Koho(1973), JP48012742B ; Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1981), JP 56142877A. ;Abe, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1979), 13(6), 519-30 ;Abe, 等人, Jpn. Kokai Tokkyo Koho(1978), JP 53124259A ;Burdon, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1991), 51(2), 179-96 ;和 Abe, 等人, Bulletin of the Chemical Society of Japan(1976), 49(7), 1888-92。通常, 氟化呋喃可以例如通过电化学氟化或通过将四氢呋喃暴露于四氟钴酸盐(III)和/或三氟化钴来产生。

[0605] 典型的电化学氟化反应例如由 Abe 和 Nagase, J Fluorine Chem 13 : 519-530(1979) 描述。可以使用的电解池描述于 Abe, 等人, J Fluorine Chem 12 :1(1978) ;和 Abe, 等人, J Fluorine Chem 12 :359(1976) 中。将要氟化的化合物(例如, 呋喃)装载入池, 所述池含有 1 升电化学纯化的无水氟化氢, 并且将产生的溶液在 $3.5\text{A}/\text{dm}^2$ 的阳极电流密度, $5.0 \sim 6.2\text{V}$ 的池电压, 和约 $5-6^\circ\text{C}$ 的池温度进行氟化 437min(234Ahr) 的时期, 直到池电压快速升至 9.0V 。开始, 使用低温蒸馏单元阱将冷阱 (-196°C) 中收集的产物粗略地分开为至少两个级分。之后, 这些级分的产物的组合物可以例如通过分析型气-液色谱 (GLC) 进一步分离并且例如通过 GLC, IR, MS 和 / 或 NMR 分析。

[0606] 典型的通过四氟钴酸盐(III)和/或三氟化钴的氟化反应例如在 Burdon, 等人, Journal of Fluorine Chemistry(1991), 51(2), 179-96 中描述。对于通过四氟钴酸(III)钾的氟化, 在 200°C , 经 3 小时将四氢呋喃通过标准的搅拌反应器 ($1.2\text{m} \times 15\text{cm}$ 内径 (i. d.) ; 6Kg KCoF_4)。将反应器用氮 (15 升 / 小时, 1.5h) 吹扫, 并将阱内容物用水清洗。可以例如通过 GLC, IR, MS 和 / 或 NMR 分析干燥的粗制材料。对于通过三氟化钴的氟化, 经 3h 将粗制产物经液封通入类似的反应器 ($1.3\text{m} \times 18\text{cm}$ 内径 ; 装填 10Kg 的 CoF_3)。将温度维持在约 $120-150^\circ\text{C}$ 的范围内。在氮吹扫 (25 升 / 小时, 2h) 之后, 将冷阱 (-78°C) 的内容物倒在冰上并用水清洗。清洗合并的产物 (碳酸氢钠水溶液然后是水) 并干燥 (MgSO_4 然后 P_2O_5)。部分可以通过 1m 真空套旋带蒸馏柱级分蒸馏, 同时用 GLC 分析。获得的级分可以进一步通过制备型 GLC (例如, Pye Series 104 仪器, 具有火焰离子化检测器 ; 管填料, Chromasorb P 30-60(1 :4) 上 Ucon L. B. 550X ; 分析管, $1.7\text{m} \times 4\text{mm}$ 内径 ; 半制备型管, $9.1\text{m} \times 7\text{mm}$ 内径) 分离, 以产生各产物的纯样品。酌情或根据需要, 可以将氟化产物异构化。用于异构化的装置可以是电加热的硬玻璃管 ($320\text{mm} \times 25\text{mm}$ 内径), 其装填 1 :1 的氟化铝和小玻璃球的混合物。使用前, 将其加热至 280°C 达 24h, 同时通过缓慢的氮流。以 420°C 的管温度, 将氟化产物经 30min. 在氮流中通过。可以例如通过分析型气-液色谱 (GLC) 进一步分开异构化和非异构化的产物, 并例如通过 GLC, IR, MS 和 / 或 NMR 分析。

[0607] 要理解, 本文中描述的实施例和实施方案仅用于说明性目的, 并且根据其的各种改进或改变将提示给本领域技术人员, 并且要包括在本申请的实质和界限以及所附权利要求的范围内。为了所有目的, 本文中引用的所有出版物, 专利和专利申请在此通过引用以其整体并入。

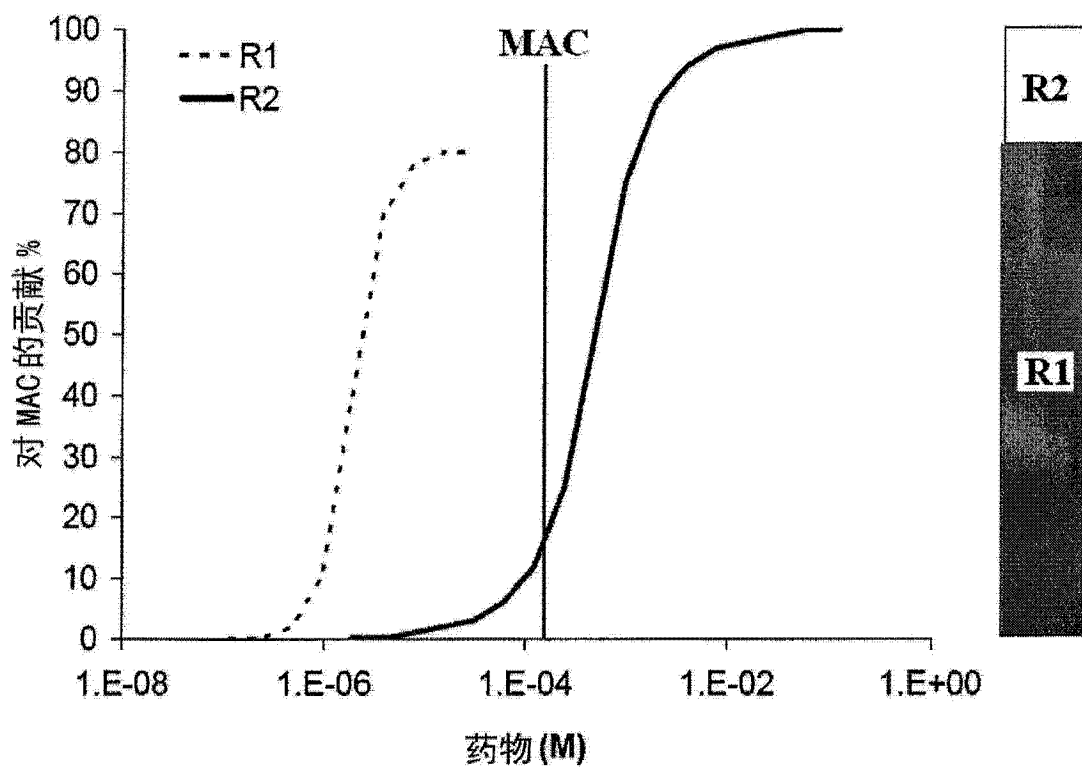


图 1

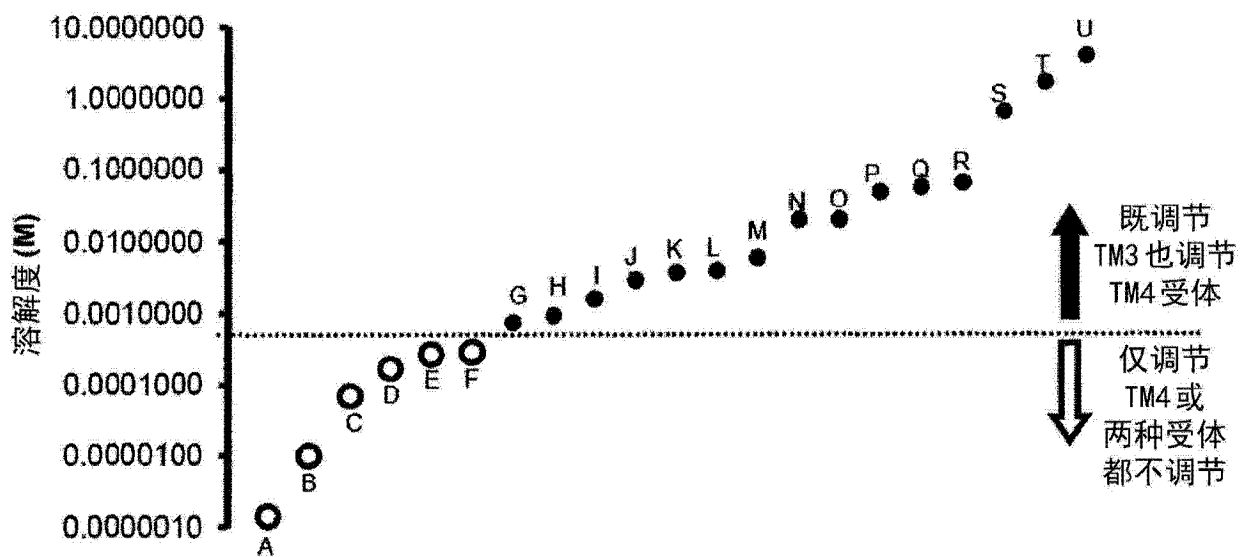


图 2

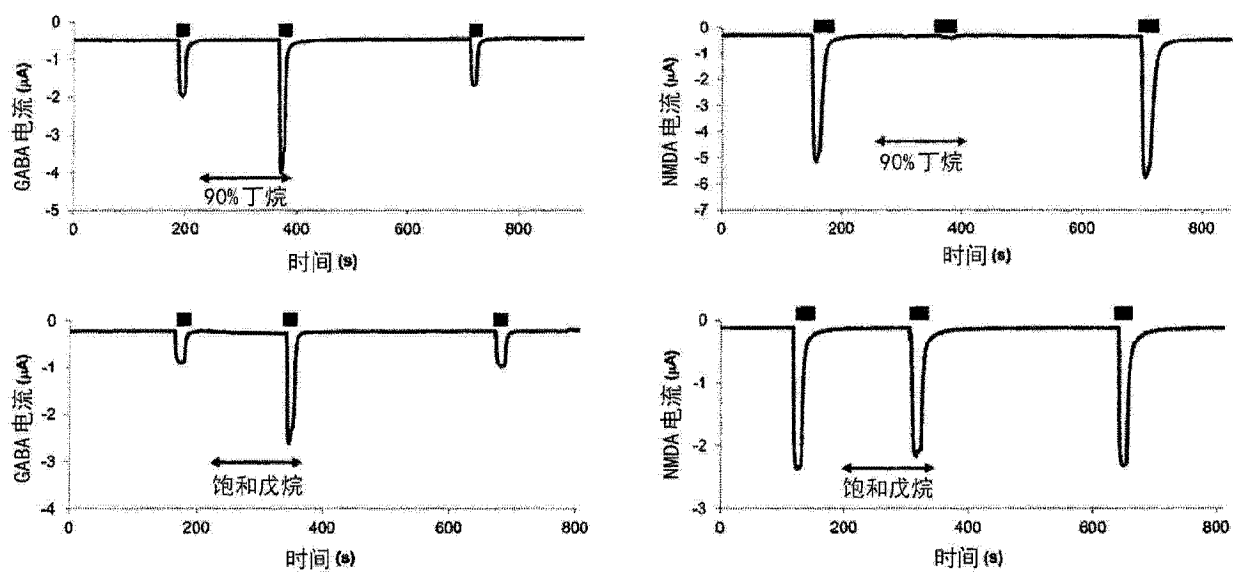


图 3

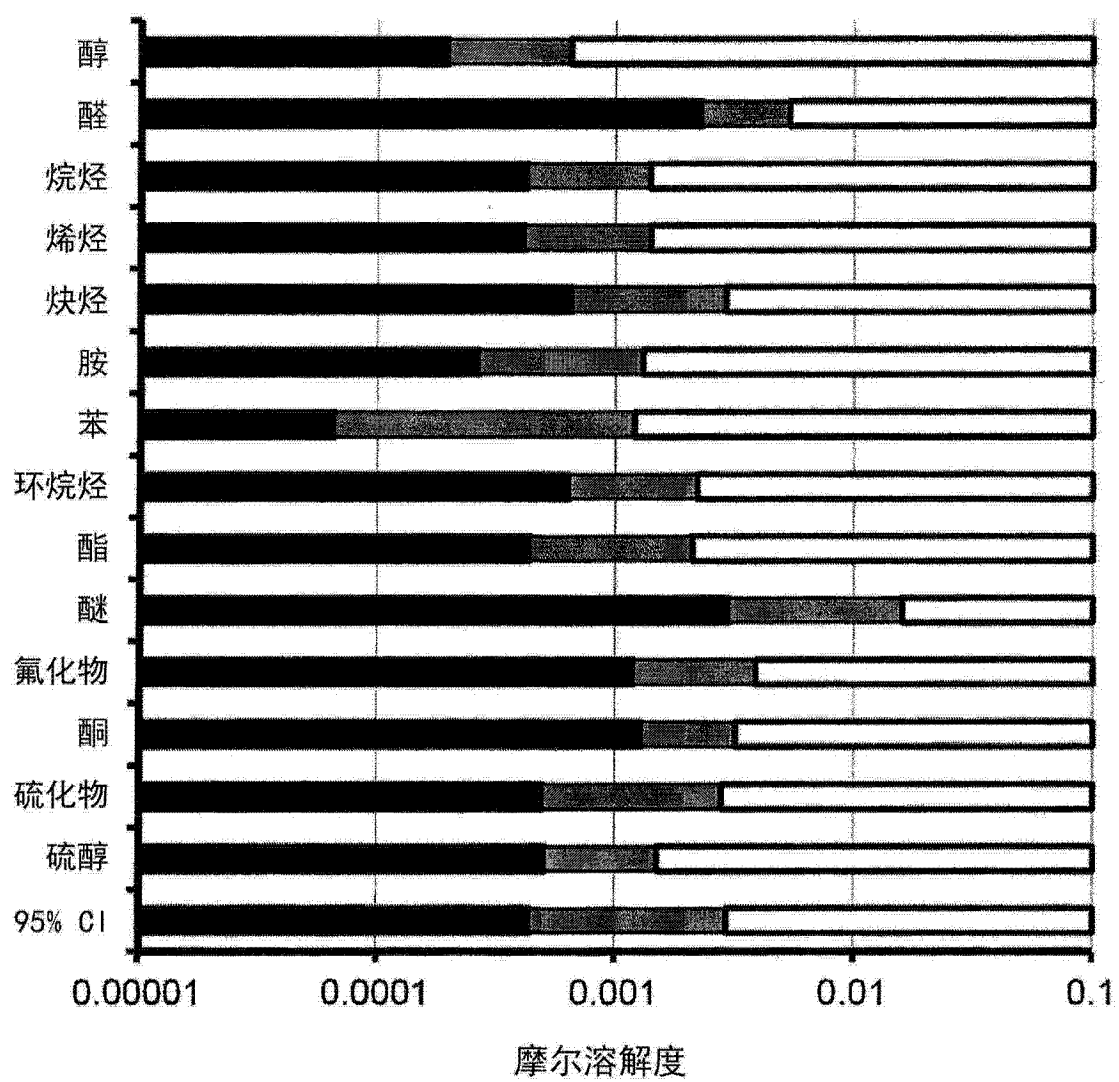


图 4

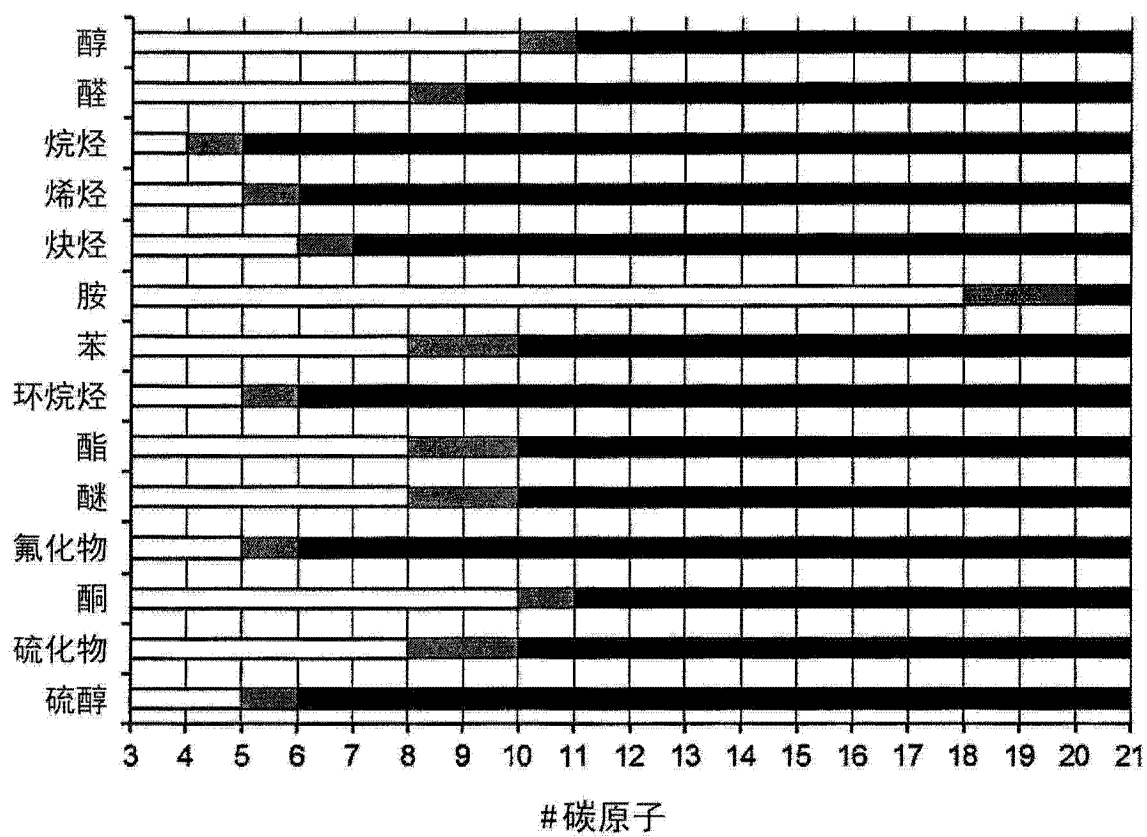


图 5

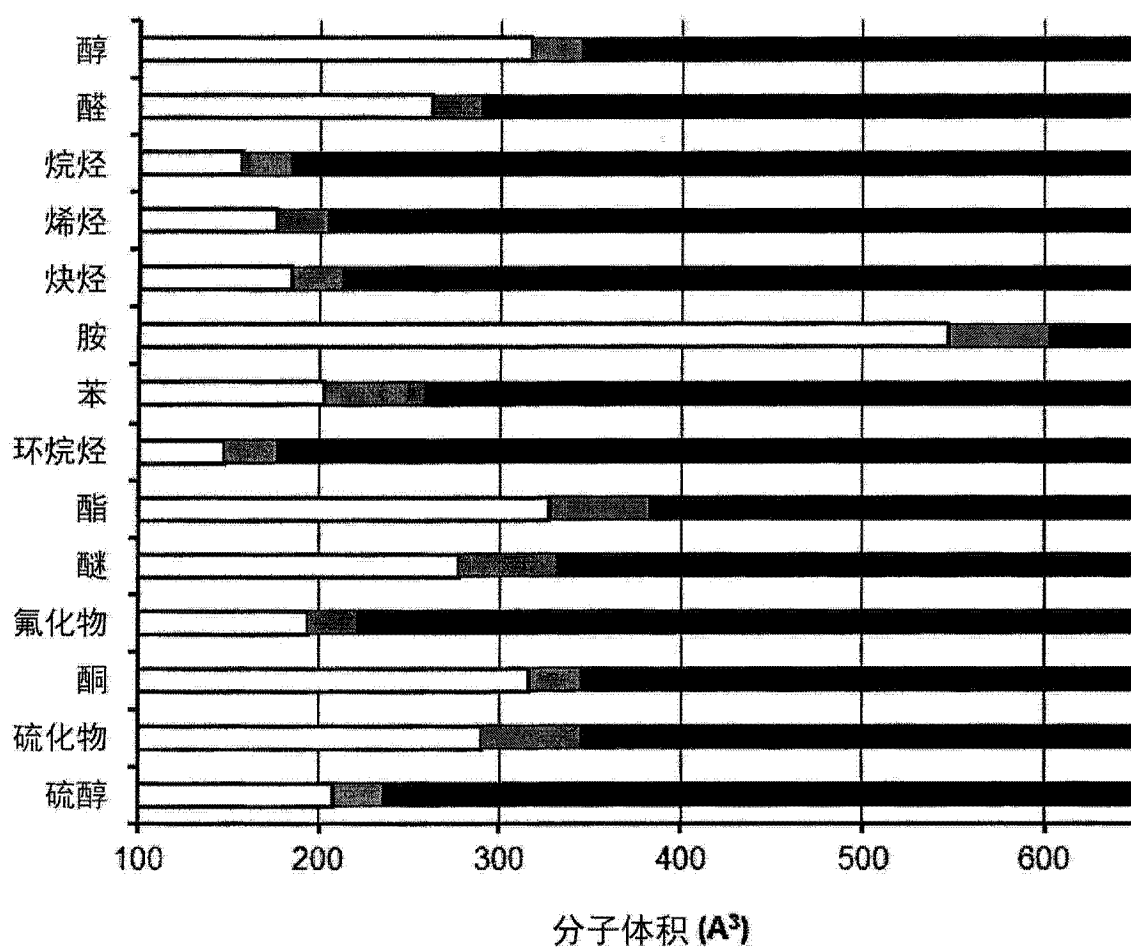


图 6

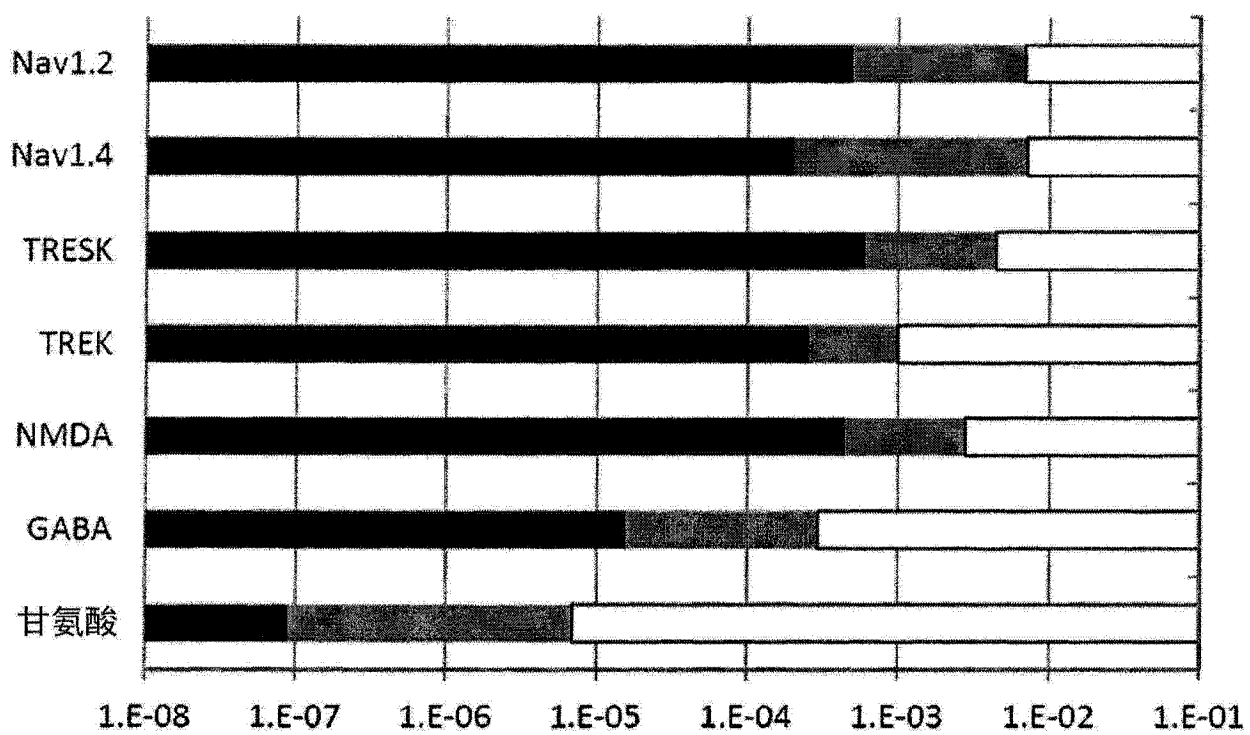


图 7