



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108473503 A

(43)申请公布日 2018.08.31

(21)申请号 201680068998.6

G.米贾尼奇 J.杜博伊斯

(22)申请日 2016.09.30

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30)优先权数据

代理人 彭昶 周齐宏

62/235412 2015.09.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2018.05.25

C07D 487/14(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/519(2006.01)

PCT/US2016/055050 2016.09.30

A61P 25/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/059385 EN 2017.04.06

(71)申请人 赛特温治疗公司

地址 美国蒙大纳州

申请人 利兰·斯坦福青年大学托管委员会

(72)发明人 J.穆卡伊 H.帕乔赫斯

G.M.斯布亚 A.德维格

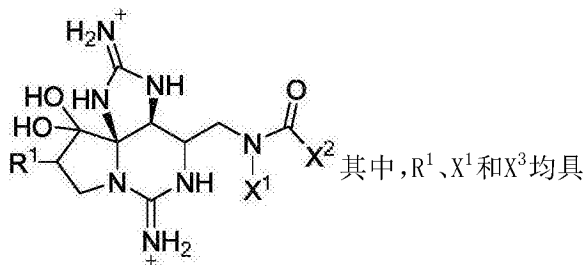
权利要求书11页 说明书109页

(54)发明名称

用于治疗疼痛的11,13-修饰的石房蛤毒素类化合物

(57)摘要

本发明提供了化合物,包含所述化合物的药物组合物,制备所述化合物的方法,以及使用所述化合物和组合物治疗与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法,其中所述化合物为式(I)所示的11,13-修饰的石房蛤毒素类化合物:



(I)

有本发明所述定义。

烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2或3个 R^{7b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

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

R^{10} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{10a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代；苯基羰基，其中所述苯基任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{10a} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{10b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

各 R^{10b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；

R^{11} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{11a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{11b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；和

各 R^{11b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；

R^{13} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{13a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

各 R^{13b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；

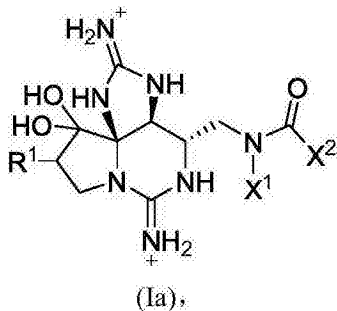
R^{14} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{14a} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{14b} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；和

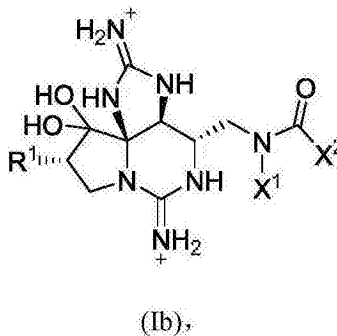
各 R^{14c} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、或混合物。

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



或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、或混合物。

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

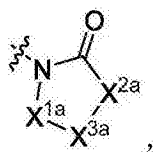


或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、或混合物。

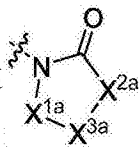
4. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物，其中，

X^1 是 R^3 ，和 X^2 是 R^9 ；或

X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成



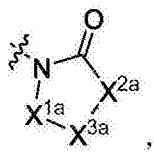
其中 X^{1a} 是 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、或 $-C(O)-$ ； X^{2a} 是 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、或 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ；和 X^{3a} 是独立地选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 的一个或两个基团，条件是 X^{1a} 、 X^{2a} 、和 X^{3a} 中仅一个原子选自-

0-、-S-、和-NR⁸-；和其中所述  环任选地在X^{2a}上以及在X^{3a}中的相邻原子上稠合，以

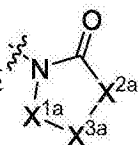
形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环，其中1) X^{2a}是-NR⁸-，和X^{3a}是-C(R⁴)(R^{4a})-、或-C(R⁴)(R^{4a})-C(R⁴)(R^{4a})-，或者2) X^{2a}是-C(R⁴)(R^{4a})-，和X^{3a}是-C(R⁴)(R^{4a})-、-NR⁸-、-C(R⁴)(R^{4a})-C(R⁴)(R^{4a})-、-C(R⁴)(R^{4a})-NR⁸-、或-NR⁸-C(R⁴)(R^{4a})-；和其中所述1、2、3、4、5、或6个另外的环原子独立地为-CR¹²=、或-C(R¹²)₂-；或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、或混合物。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物，其中X¹是R³，和X²是R⁹。

6. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物，其中X¹和X²同与之连接的所述-NC(O)-一起形成



其中X^{1a}是0-、-CH₂-、或-C(O)-；X^{2a}是-S-、-NR⁸-、或-C(R⁴)(R^{4a})-；和X^{3a}是独立地选自0-、-S-、-NR⁸-、和-C(R⁴)(R^{4a})-的一个或两个基团，条件是X^{1a}、X^{2a}、和X^{3a}中仅一个原子选自-

0-、-S-、和-NR⁸-；和其中所述  环任选地在X^{2a}上以及在X^{3a}中的相邻原子上稠合，以

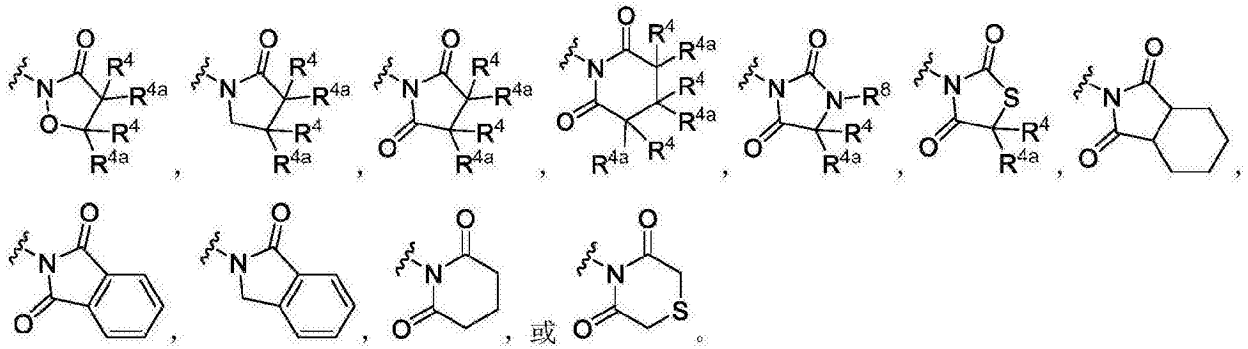
形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环，其中1) X^{2a}是-NR⁸-，和X^{3a}是-C(R⁴)(R^{4a})-、或-C(R⁴)(R^{4a})-C(R⁴)(R^{4a})-，或者2) X^{2a}是-C(R⁴)(R^{4a})-，和X^{3a}是-C(R⁴)(R^{4a})-、-NR⁸-、-C(R⁴)(R^{4a})-C(R⁴)(R^{4a})-、-C(R⁴)(R^{4a})-NR⁸-、或-NR⁸-C(R⁴)(R^{4a})-；和其中所述3或4个另外的环原子独立地为-CR¹²=、或-C(R¹²)₂-；

各R⁴和R^{4a}分别独立地为H；C₁₋₆烷基；或当所述6-12个原子组成的环是在-C(R⁴)(R^{4a})-上稠合时，所述-C(R⁴)(R^{4a})-上的所述R⁴和R^{4a}中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键；

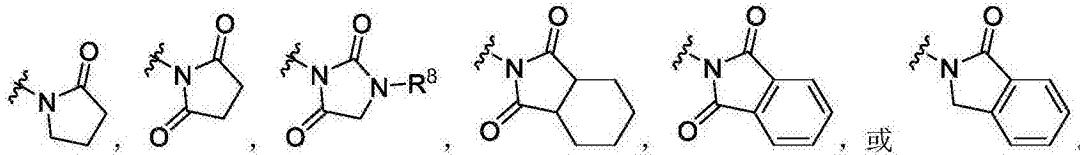
R⁸是氢；C₁₋₆烷基；苯基，所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、和氰基的基团取代；或当所述6-12个原子组成的环是在-NR⁸-上稠合时，所述R⁸与相邻环原子形成单键；

各R¹²分别独立地为氢、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、或芳基。

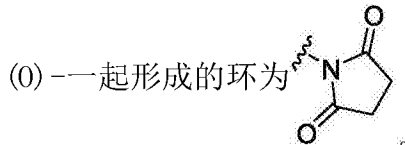
7. 根据权利要求1-4和6任一项所述的化合物，其中由X¹和X²以及与之连接的所述-NC(O)-一起形成的环为



8. 根据权利要求1-4、6和7任一项所述的化合物,其中由 X^1 和 X^2 以及与之连接的所述-NC(0)一起形成的环为



9. 根据权利要求1-4和6-8任一项所述的化合物,其中由 X^1 和 X^2 以及与之连接的所述-NC(0)一起形成的环为



10. 根据权利要求1-9任一项所述的化合物,其中,

R^5 是 C_{1-6} 烷基、或芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{5a} 取代;

R^6 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;

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

R^{10a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;或杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;

R^{11a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;或杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;

R^{13a} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代;或杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代;和

R^{14b} 是芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代;或杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代。

11. 根据权利要求1-10任一项所述的化合物,其中 R^1 是 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$ 、 $-NR^{11}R^{11a}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{13a}$ 、或 $-NR^{14}C(O)NR^{14a}R^{14b}$ 。

12. 根据权利要求1-11任一项所述的化合物,其中 R^1 是 $-OC(O)R^6$ 、或 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 。

13. 根据权利要求1-12任一项所述的化合物,其中 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{14a} 均为氢。

14. 根据权利要求1-13任一项所述的化合物,其中, R^1 中的所述芳基为苯基、萘基、四氢萘基、茚基、或茚满基;所述苯基、萘基、四氢萘基、茚基和茚满基各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷

基磺酰基、和氨基的基团取代。

15. 根据权利要求1-13任一项所述的化合物,其中, R^1 中的所述杂环基为苯并-1,4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧代-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、或十氢喹啉基;所述苯并-1,4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧代-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并呋喃基和十氢喹啉基各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、和苯基的基团取代。

16. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自式1-122所示的化合物;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、或混合物。

17. 药物组合物,其包含权利要求1-16任一项所述的化合物,以及药学上可接受的辅料、载体或稀释剂。

18. 根据权利要求17所述的药物组合物,其中所述组合物为口服制剂或可注射制剂。

19. 治疗哺乳动物中与电压门控钠离子通道功能有关的病症的方法,包括施用治疗或预防有效量的权利要求1-16任一项所述的化合物或权利要求17或18所述的组合物。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述哺乳动物是人。

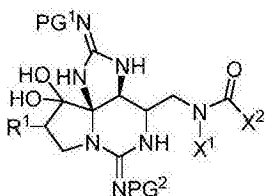
21. 根据权利要求19或20所述的方法,其中所述病症是疼痛。

22. 根据权利要求19或20所述的方法,其中所述病症是与疼痛相关。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述病症选自红斑性肢痛症,糖尿病性周围神经病变,阵发性剧痛症,复杂性局部疼痛综合征,三叉神经痛,多发性硬化症,骨关节炎,带状疱疹后遗神经痛,癌症疼痛,丛集性头痛,偏头痛,坐骨神经痛,子宫内膜异位症,纤维肌痛,和术后疼痛。

24. 根据权利要求19或20所述的方法,其中所述病症选自癫痫,帕金森病,情绪障碍,精神病,肌萎缩侧索硬化症,青光眼,局部缺血,痉挛性障碍,和强迫症。

25. 式Xe所示化合物:



Xe,

或其盐,其中,

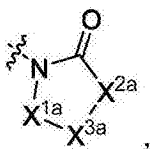
PG¹是氮保护基团;

PG²是氮保护基团;

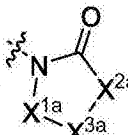
R¹是-OS(O)₂R⁵、-OC(O)R⁶、-NR⁷C(O)R^{7a}、-OC(O)NR¹⁰R^{10a}、-NR¹¹R^{11a}、-NR¹³S(O)₂R^{13a}、或-NR¹⁴C(O)NR^{14a}R^{14b};

X¹是R³,和X²是R⁹;或

X¹和X²同与之连接的所述-NC(O)-一起形成



其中 X^{1a} 是 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、或 $-C(O)-$ ； X^{2a} 是 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、或 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ；和 X^{3a} 是独立地选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 的一个或两个基团，条件是 X^{1a} 、 X^{2a} 、和 X^{3a} 中仅一个原子选自-

$-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$ ；和其中所述环任选地在 X^{2a} 上以及在 X^{3a} 中的相邻原子上稠合，以

形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环，其中1) X^{2a} 是 $-NR^8-$ ，和 X^{3a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 、或 $-C(R^4)(R^{4a})-C(R^4)(R^{4a})-$ ，或者2) X^{2a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，和 X^{3a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-C(R^4)(R^{4a})-C(R^4)(R^{4a})-$ 、 $-C(R^4)(R^{4a})-NR^8-$ 、或 $-NR^8-C(R^4)(R^{4a})-$ ；和其中所述3或4个另外的双环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 、或 $-C(R^{12})_2-$ ；

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H； C_{1-6} 烷基；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上稠合时，所述 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键；

R^8 是氢； C_{1-6} 烷基；苯基，所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、和氰基的基团取代；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-NR^8-$ 上稠合时，所述 R^8 与相邻环原子形成单键；

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或芳基；

R^3 是 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)$ 苯基，其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和芳基的基团取代；

R^9 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或苯基，其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和芳基的基团取代；

R^5 是H、 C_{1-6} 烷基、或芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{5a} 取代；

各 R^{5a} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；

R^6 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

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

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{7b} 取

代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代;

各R^{7b},当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基;和

R¹⁰是氢或C₁₋₆烷基;

R^{10a}是C₁₋₆烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代;苯基羰基,其中所述苯基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{10a}取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个R^{10b}取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代;

各R^{10b},当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基;

R¹¹是氢或C₁₋₆烷基;

R^{11a}是C₁₋₆烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{11b}取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{11b}取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{11b}取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{11a}取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个R^{11b}取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代;

各R^{11b},当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基;

R¹³是氢或C₁₋₆烷基;

R^{13a}是C₁₋₆烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{13b}取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{13b}取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{13b}取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{13a}取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个R^{13b}取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代;

各R^{13b},当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基;

R¹⁴是氢或C₁₋₆烷基;

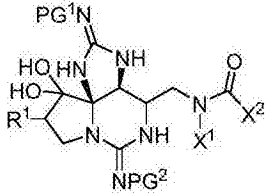
R^{14a}是氢或C₁₋₆烷基;

R^{14b}是C₁₋₆烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{14c}取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{14c}取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{14c}取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{14c}取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个R^{14c}取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代;和

各 R^{14c} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基。

26. 制备式(I)所示化合物的方法,其包含

a) 使式Xe所示化合物去保护



Xe:

其中,

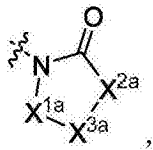
PG^1 是氮保护基团;

PG^2 是氮保护基团;

R^1 是 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$ 、 $-NR^{11}R^{11a}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{13a}$ 、或 $-NR^{14}C(O)NR^{14a}R^{14b}$;

X^1 是 R^3 ,和 X^2 是 R^9 ;或

X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成



其中 X^{1a} 是 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、或 $-C(O)-$; X^{2a} 是 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、或 $-C(R^4)(R^{4a})-$;和 X^{3a} 是独立地选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 的一个或两个基团,条件是 X^{1a} 、 X^{2a} 、和 X^{3a} 中仅一个原子选自-

$-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$;和其中所述



环任选地在 X^{2a} 上以及在 X^{3a} 中的相邻原子上稠合,以

形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环,其中1) X^{2a} 是 $-NR^8-$,和 X^{3a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 、或 $-C(R^4)(R^{4a})-C(R^4)(R^{4a})-$,或者2) X^{2a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$,和 X^{3a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-C(R^4)(R^{4a})-C(R^4)(R^{4a})-$ 、 $-C(R^4)(R^{4a})-NR^8-$ 、或 $-NR^8-C(R^4)(R^{4a})-$;和其中所述3或4个另外的环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 、或 $-C(R^{12})_2-$;

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H; C_{1-6} 烷基;或当所述6-12个原子组成的环是在 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上稠合时,所述 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键;

R^8 是氢; C_{1-6} 烷基;苯基,所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、和氰基的基团取代;或当所述6-12个原子组成的环是在 $-NR^8-$ 上稠合时,所述 R^8 与相邻环原子形成单键;

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或芳基;

R^3 是 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)$ 苯基,其中所述 R^5 是H、或 C_{1-6} 烷基;

R^9 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或苯基,其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和芳基的基团取代;

R^5 是H、 C_{1-6} 烷基、或芳基,所述芳基任选地被1、2、3、或4个 R^{5a} 取代;

各 R^{5a} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基;

R^6 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

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

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

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

R^{10} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{10a} 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;苯基羰基,其中所述苯基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{10a} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

各 R^{10b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基;

R^{11} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{11a} 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{11a} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;和

各 R^{11b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基;

R^{13} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{13a} 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{13b} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

各 R^{13b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基;

R^{14} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{14a} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{14b} 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{14c} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;和

各 R^{14c} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基;

以得到式(I)所示化合物;和

b) 任选地分离所述式(I)所示化合物。

用于治疗疼痛的11,13-修饰的石房蛤毒素类化合物

政府权利声明

[0001] 本发明是在国立卫生研究院(National Institutes of Health)授予的合同NS081887前提下并在政府支持下完成的。美国政府对本发明享有一定权利。

发明领域

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

发明背景

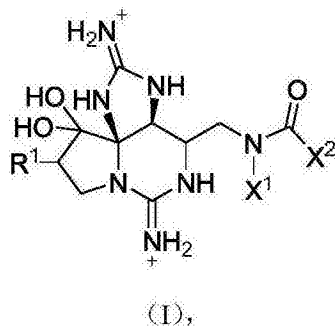
[0003] 电压门控钠离子通道是存在于神经元和易兴奋组织中的大的膜内在蛋白复合物,其中它可促成诸如膜兴奋性和肌肉收缩的过程(Ogata et al., Jpn. J. Pharmacol. (2002) 88(4) 365-77)。其已被确定为治疗疼痛的主要靶标。编码Nav通道的九种不同哺乳动物同种型的基因(Nav同种型1.1-1.9)已经测序。不同Nav同种型的门控特性、细胞分布和表达水平的变化将影响神经细胞传导的生理学。越来越多的证据表明,单独的Nav同种型Nav 1.3、1.7和1.8不成比例地参与疼痛信号传导和伤害感受,并且Nav的同种型特异性抑制剂可提供缓解疼痛而不伴随相应的非特异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

[0004] 导致Nav 1.7中功能突变丧失的人遗传疾病与先天性对疼痛的不敏感性相关(Cox et al., Nature. (2006) 444(7121) 894-898)。因此,选择性抑制Nav 1.7超过其他Nav通道的药物的设计是可取的。考虑到哺乳动物Nav同种型的高度结构同源性(75-96%),此种药物设计亦具有挑战性。需要用于治疗疼痛和与电压门控钠离子通道功能相关的病症的化合物,特别是选择性抑制Nav 1.7超过其他Nav同种型的化合物。

发明概述

[0005] 本发明提供了化合物,包含所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物和组合物治疗由电压门控钠离子通道调节的病症,在某些实施方案,用于治疗疼痛的方法。所述化合物为11,13-修饰的石房蛤毒素类化合物。本发明还提供了治疗哺乳动物中疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病症的方法,包括向哺乳动物施用治疗或预防有效量的11,13-修饰的石房蛤毒素化合物或组合物。在实施方案中,所述哺乳动物是人。

[0006] 一方面,本发明提供了式(I)所示化合物:



其中，

R^1 是H、OH、 $-OS(O)_3$ 、 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$ 、 $-NR^{11}R^{11a}$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{13a}$ 、或 $-NR^{14}C(O)NR^{14a}R^{14b}$ 、或杂环烷基；

X^1 是 R^3 ，和 X^2 是 R^9 ；或

X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成5或6个原子组成的环，其中 X^1 、 X^2 和所述一个或两个另外的环原子独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，条件是仅一个选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$ ；和其中所述5或6个原子组成的环任选地在两个相邻碳原子上稠合，或者任选地在彼此相邻的一个碳原子和一个氮原子上稠合，以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环；其中所述1、2、3、4、5或6个另外的双环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 或 $-C(R^{12})_2-$ ；或

X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成1,3-二氧-六氢-1H-4,7-桥亚甲基异吲哚基；

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H； C_{1-6} 烷基；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上稠合时，所述 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键；

R^8 是氢； C_{1-6} 烷基；苯基，所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、和氰基的基团取代；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-NR^8-$ 上稠合时，所述 R^8 与相邻环原子形成单键；

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或芳基；

R^3 是 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)$ 苯基，其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和芳基的基团取代；

R^5 是H、 C_{1-6} 烷基、或芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{5a} 取代；

各 R^{5a} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；

R^9 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或苯基，其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和芳基的基团取代；

R^6 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

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

C₁₋₆烷氧基、硝基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基；

R⁷是氢或C₁₋₆烷基；

R^{7a}是C₁₋₆烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个R^{7b}取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代；

各R^{7b}，当存在时，分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基；

R¹⁰是氢或C₁₋₆烷基；

R^{10a}是C₁₋₆烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代；苯基羰基，其中所述苯基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个R^{10b}取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代；

各R^{10b}，当存在时，分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基；

R¹¹是氢或C₁₋₆烷基；

R^{11a}是C₁₋₆烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{11b}取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{11b}取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{11b}取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{11b}取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个R^{11b}取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代；

各R^{11b}，当存在时，分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基；

R¹³是氢或C₁₋₆烷基；

R^{13a}是C₁₋₆烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{13b}取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{13b}取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{13b}取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{13b}取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个R^{13b}取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代；

各R^{13b}，当存在时，分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基；

R¹⁴是氢或C₁₋₆烷基；

R^{14a} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{14b} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；和

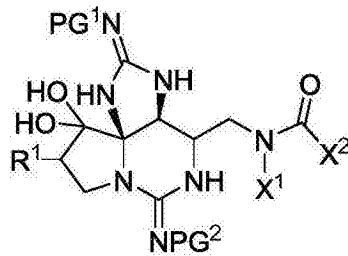
各 R^{14c} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；或

其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、或混合物。

[0007] 另一方面，本发明提供了适合用于治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病征的药物组合物、单一单位剂型和试剂盒，其包含治疗或预防有效量的本发明所述化合物，譬如，一些或任一式(I)-(Ik)和I-P以及化合物1-122的实施方案。

[0008] 一方面，本发明提供了治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病征的方法，包括向有需要的个体施用治疗或预防有效量的本发明所述的11,13-修饰的石房蛤毒素化合物，譬如，一些或任一式(I)-(Ik)和I-P以及化合物1-122的实施方案。

[0009] 另一方面，本发明提供了式Xe所示化合物：



Xe,

或其盐，其中，

PG¹是氮保护基团；

PG²是氮保护基团；

R^1 是 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$ 、 $-NR^{11}R^{11a}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{13a}$ 、或 $-NR^{14}C(O)NR^{14a}R^{14b}$ ；

X^1 是 R^3 ，和 X^2 是 R^9 ；或

X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成5或6个原子组成的环，其中 X^1 、 X^2 和所述一个或两个另外的环原子独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，条件是仅一个选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$ ；和其中所述5或6个原子组成的环任选地在两个相邻碳原子上稠合，或者任选地在彼此相邻的一个碳原子和一个氮原子上稠合，以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环；其中所述1、2、3、4、5或6个另外的双环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 或 $-C(R^{12})_2-$ ；

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H； C_{1-6} 烷基；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上稠合时，所述 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键；

R^8 是氢； C_{1-6} 烷基；苯基，所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、和氰基的基团取代；或当所述6-12个原子

组成的环是在 $-NR^8-$ 上稠合时,所述 R^8 与相邻环原子形成单键;

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或芳基;

R^3 是 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)$ 苯基,其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和芳基的基团取代;

R^9 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或苯基,其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和芳基的基团取代;

R^5 是H、 C_{1-6} 烷基、或芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{5a} 取代;

各 R^{5a} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基;

R^6 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、或3个 R^{6a} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

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

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{7a} 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

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

R^{10} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{10a} 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;苯基羰基,其中所述苯基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{10a} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

各 R^{10b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基;

R^{11} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{11a} 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;杂环基,所

述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{11b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

各 R^{11b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；

R^{13} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{13a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

各 R^{13b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；

R^{14} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

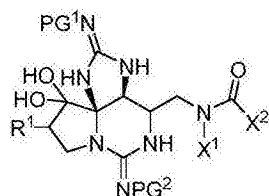
R^{14a} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{14b} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；和

各 R^{14c} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基。

[0010] 另一方面，本发明提供了制备式(I)所示化合物的方法，其包含

a) 使式Xe所示化合物去保护



Xe:

其中，

PG^1 是氮保护基团；

PG^2 是氮保护基团；

R^1 是 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$ 、 $-NR^{11}R^{11a}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{13a}$ 、或 $-NR^{14}C(O)NR^{14a}R^{14b}$ ；

X^1 是 R^3 ，和 X^2 是 R^9 ；或

X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成5或6个原子组成的环，其中 X^1 、 X^2 和所述一

个或两个另外的环原子独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，条件是仅一个选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$ ；和其中所述5或6个原子组成的环任选地在两个相邻碳原子上稠合，或者任选地在彼此相邻的一个碳原子和一个氮原子上稠合，以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环；其中所述1、2、3、4、5或6个另外的双环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 或 $-C(R^{12})_2-$ ；

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为 H； C_{1-6} 烷基；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上稠合时，所述 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键；

R^8 是氢； C_{1-6} 烷基；苯基，所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、和氰基的基团取代；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-NR^8-$ 上稠合时，所述 R^8 与相邻环原子形成单键；

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或芳基；

R^3 是 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)$ 苯基，其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和芳基的基团取代；

R^9 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或苯基，其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和芳基的基团取代；

R^5 是 H、 C_{1-6} 烷基、或芳基，所述芳基任选地被1、2、3、或4个 R^{5a} 取代；

各 R^{5a} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺基、卤代 C_{1-6} 烷基磺基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；

R^6 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{6a} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

各 R^{6a} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷基磺基、卤代 C_{1-6} 烷基磺基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7a} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{7b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

各 R^{7b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷基磺基、卤代 C_{1-6} 烷基磺基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；和

R^{10} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{10a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代；苯基羰基，其中所述苯基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{10a}

取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

各 R^{10b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基;

R^{11} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{11a} 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

各 R^{11b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基;

R^{13} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{13a} 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{13b} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

各 R^{13b} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基;

R^{14} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{14a} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{14b} 是 C_{1-6} 烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{14c} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;和

各 R^{14c} ,当存在时,分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基;

以得到式(I)所示化合物;和

b) 任选地分离所述式(I)所示化合物。

具体实施方案

[0011] 本发明提供了化合物,包含所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物和组合物治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病症的方法。所述化合物为11,13-修饰

的石房蛤毒素类化合物。本发明还提供了治疗哺乳动物疼痛的方法,其包括向哺乳动物施用治疗或预防有效量的11,13-修饰的石房蛤毒素化合物或组合物。在实施方案中,所述哺乳动物是人。

定义

[0012] 当提及本发明提供的化合物时,除非另有说明,以下术语具有以下含义。除非另有定义,否则本发明使用的所有技术和科学术语均具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。如果本发明术语有多个定义,除非另有说明,否则以本节中的定义为准。除非另有指明,否则当术语被定义为被取代时,取代基列表中的基团本身是未被取代的。譬如,除非另有说明,否则取代的烷基可以被例如环烷基基团取代,且所述环烷基不被进一步取代。

[0013] 本发明使用的术语“烷基”,除非另有说明,是指饱和的直链或支链烃。在一些实施方案,所述烷基基团是一级、二级或三级烃。在一些实施方案,所述烷基基团包括1-10个碳原子,即 C_1 - C_{10} 烷基。在一些实施方案,所述烷基基团是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案,所述烷基基团是选自由甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、和2,3-二甲基丁基组成的组。

[0014] 本发明使用的术语“烷氧基”,除非另有说明,是指基团-OR',其中R'是烷基。在一些实施方案,烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。

[0015] 本发明使用的术语“烷硫基”,除非另有说明,是指基团-SR',其中R'是 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案,烷硫基是 C_{1-6} 烷硫基。在一些实施方案,烷硫基是甲硫基。

[0016] 本发明使用的术语“烷基亚磺酰基”,除非另有说明,是指基团-S(O)R',其中R'是 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案,所述烷基亚磺酰基是 C_{1-6} 烷基亚磺酰基。

[0017] 本发明使用的术语“烷基磺酰基”,除非另有说明,是指基团-S(O)₂R',其中R'是 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案,所述烷基磺酰基是 C_{1-6} 烷基磺酰基。

[0018] 术语“氨基”是指-NH₂。

[0019] 本发明使用的术语“烷基氨基”,除非另有说明,是指基团-NHR',其中R'是 C_{1-10} 烷基,如本发明所述定义。在一些实施方案,所述烷基氨基是 C_{1-6} 烷基氨基。

[0020] 本发明使用的术语“二烷基氨基”,除非另有说明,是指基团-NR'R',其中各R'分别独立地为 C_{1-10} 烷基,如本发明所述定义。在一些实施方案,所述二烷基氨基是二 C_{1-6} 烷基氨基。

[0021] 本发明使用的术语“芳基”,除非另有说明,是指包含至少一个芳环的一价 C_6 - C_{14} 碳环体系,其中所述芳环体系是单环、二环、或三环。所述芳基可通过其任何环即任何芳香环或非芳香环连接至主结构上。在一些实施方案,芳基是苯基、萘基、二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基、茛满基、茛基、或四氢萘基。当芳基被取代时,其可在任何环上即在由芳基包含的任何芳香环或非芳香环上被取代。在一些或任一实施方案,芳基是苯基、萘基、四氢萘基、茛基、或茛满基;所述苯基、萘基、四氢萘基、茛基、和茛满基各自任选地被1、2、3或4个本说明书通篇所定义的基团取代,在一些实施方案,包括被独立地选自氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、和苯基的基团取代。

[0022] 本发明使用的术语“芳烷基”,除非另有说明,是指被如本发明所定义的一个或两

个芳基基团取代的烷基基团,其中所述烷基基团是与分子其余部分连接的点。在一些实施方案,芳烷基是苯甲基、苯乙-1-基、苯乙-2-基、二苯基甲基、2,2-二苯基乙基、3,3-二苯基丙基、或3-苯基丙基;所述苯甲基、苯乙-1-基、苯乙-2-基、二苯基甲基、2,2-二苯基乙基、3,3-二苯基丙基、和3-苯基丙基各自任选地在环上被1、2、3或4个本说明书通篇所定义的基团取代。

[0023] 本发明使用的术语“联苯”,除非另有说明,是指被第二个苯基基团取代的苯基基团。

[0024] 本发明使用的术语“环烷基”,除非另有说明,是指一价饱和或部分不饱和(但非芳香族)的单环或多环烃。在一些实施方案,所述环烷基基团可以是桥接的或非桥接的、螺环的或非螺环的、和/或稠合的或非稠合的双环基团。在一些实施方案,所述环烷基基团包括3-10个碳原子,即 C_3 至 C_{10} 环烷基。在一些实施方案,所述环烷基具有3-15(C_{3-15})、3-10(C_{3-10})、或3-7(C_{3-7})个碳原子。在一些实施方案,所述环烷基基团是单环或双环。在一些实施方案,所述环烷基基团是单环。在一些实施方案,所述环烷基基团是双环。在一些实施方案,所述环烷基基团是三环。在一些实施方案,所述环烷基基团是完全饱和的。在一些实施方案,所述环烷基基团是部分饱和的。在一些实施方案,所述环烷基基团是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、十氢萘基、或金刚烷基。当环烷基被取代时,其可在任一环上,即在由环烷基包含的任何芳香环或非芳香环上,被1、2、3或4个本说明书通篇所定义的基团取代。

[0025] 本发明使用的术语“卤代烷基”,除非另有说明,是指被1、2、3、4或5个卤素基团取代的烷基基团。在一些实施方案,所述卤代烷基是卤代 C_{1-6} 烷基。

[0026] 本发明使用的术语“卤代烷硫基”,除非另有说明,是指-SR基团,其中R是卤代 C_{1-10} 烷基,如本发明所述定义。在一些实施方案,所述卤代烷硫基是卤代 C_{1-6} 烷硫基。

[0027] 本发明使用的术语“卤代烷氧基”,除非另有说明,是指-OR基团,其中R是卤代 C_{1-10} 烷基,如本发明所述定义。在一些实施方案,所述卤代烷氧基是卤代 C_{1-6} 烷氧基。

[0028] 本发明使用的术语“卤代烷基亚磺酰基”,除非另有说明,是指-S(O)R基团,其中R是卤代 C_{1-10} 烷基,如本发明所述定义。在一些实施方案,所述卤代烷基亚磺酰基是卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基。

[0029] 本发明使用的术语“卤代烷基磺酰基”,除非另有说明,是指-S(O)₂R基团,其中R是卤代 C_{1-10} 烷基,如本发明所述定义。在一些实施方案,所述卤代烷基磺酰基是卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基。

[0030] 本发明使用的术语“卤素”和“卤基”,除非另有说明,是同义词并指氯、溴、氟或碘。

[0031] 本发明使用的术语“杂环基”,除非另有说明,是指包含至少一个非芳香环的一价单环非芳香环体系和/或多环体系;其中所述非芳香单环原子中的一个或多个(在某些实施方案,1、2、3或4个)是独立地选自O、S(O)₀₋₂和N的杂原子,和所述其余环原子均为碳原子;和其中所述多环体系的环原子中的一个或多个(在某些实施方案,1、2、3或4个)是独立地选自O、S(O)₀₋₂和N的杂原子,和所述其余环原子均为碳原子。在一些实施方案,所述杂环包含1或2个杂原子,所述杂原子均为氮原子。在一些实施方案,所述杂环基是多环的并且在非芳香环中包含一个杂原子,或者在芳香环中包含一个杂原子,或者在芳香环中包含两个杂原子,或者包含两个杂原子其中一个在芳香环中,而另一个在非芳香环中。在一些实施方案,所述

环杂芳基基团包括,但不限于,苯并呋喃基,苯并咪唑基,苯并异噁唑基,苯并吡喃基,苯并噻二唑基,苯并噻唑基,苯并噻吩基,苯并三唑基,苯并噁唑基,呋喃并吡啶基,咪唑并吡啶基,咪唑并噻唑基,吡啶基,吡啶基,吡啶基,异苯并呋喃基,异苯并噻吩基,异吡啶基,异噻啉基,异噻唑基,萘啶基,噁唑并吡啶基,酞嗪基,蝶啶基,嘌呤基,吡啶并吡啶基,吡咯并吡啶基,喹啉基,喹喔啉基,喹啉基,噻二唑并噻唑基和噻吩并吡啶基。在某些实施方案,三环杂芳基基团包括,但不限于,吡啶基,苯并吡啶基,咪唑基,二苯并呋喃基,吡啶基,菲咯啉基,菲啶基和吩嗪基。在一些或任一实施方案,杂芳基是吡啶基,呋喃基,吡啶基,噻唑基,咪唑基或吡唑基;其各自任选地被1、2、3或4个本说明书通篇中所定义的基团取代,在一些实施方案,包括被独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基和苯基的基团取代。

[0033] 术语“苯基羰基”是指-C(O)R基团,其中R是苯基。

[0034] 本发明使用的术语“保护基团”,除非另有说明,是指加至氧、氮或磷原子上以防止其进一步反应或用于其它目的的基团。各种各样的氧和氮保护基团对有机合成领域的技术人员而言是已知的(参见,譬如,Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Fourth Edition, 2006中描述的那些,在此通过引用并入本文)。在一些实施方案,氮保护基团(例如,PG¹和PG²)是9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)、叔丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(CBz)、乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、-C(O)OCH₂CCl₃(Troc)、对甲氧基苄基、苄基、对甲氧基苄基、对甲氧基苄基羰基、三苯甲基、苄亚甲基、2,2,2-三氯乙氧基磺酰基(Tces)、对甲氧基苄磺酰基(Mbs)、或对甲苯磺酰基(tosyl)。在一些实施方案,氧保护基团(例如,X¹)是甲氧基甲基(MOM)、乙氧基乙基、甲氧基乙氧基甲基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、乙酰基、新戊酰基、苯甲酰基、二甲氧基三苯甲基、三苯甲基、甲氧基三苯甲基、对甲氧基苄基、或甲硫基甲基。

[0035] 本发明使用的术语“药学上可接受的盐”,除非另有说明,是指本发明提供的化合物的任何盐,其可保留其生物学性质,并且对于药物用途而言是无毒的或其他所需的。此类盐可衍生自本领域公知的各种有机和无机反离子。此类盐包括但不限于:(1)与有机或无机酸如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸,氨基磺酸,乙酸,三氟乙酸,三氯乙酸,丙酸,己酸,环戊基丙酸,乙醇酸,戊二酸,丙酮酸,乳酸,丙二酸,琥珀酸,山梨酸,抗坏血酸,苹果酸,马来酸,富马酸,酒石酸,柠檬酸,苯甲酸,3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸,苦味酸,肉桂酸,扁桃酸,邻苯二甲酸,月桂酸,甲磺酸,乙磺酸,1,2-乙烷二磺酸,2-羟基乙磺酸,苯磺酸,4-氯苯磺酸,2-萘磺酸,4-甲苯磺酸,樟脑酸,樟脑磺酸,4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸,葡庚糖酸,3-苯基丙酸,三甲基乙酸,叔丁基乙酸,月桂基硫酸,葡糖酸,苯甲酸,谷氨酸,羟萘甲酸,水杨酸,硬脂酸,环己基氨基磺酸,奎尼酸,粘康酸等形成的酸加成盐;和(2)当母体化合物中存在酸性质子,则(a)被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子,或碱金属或碱土金属氢氧化物如氢氧化钠、钾、钙、镁、铝、锂、锌和钡,或氨,置换时形成的碱加成盐,或(b)与有机碱,例如脂族、脂环族或芳香族有机胺类如氨、甲胺、二甲胺、二乙胺、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、N-甲基葡糖胺哌嗪、三(羟甲基)-氨基甲烷、四甲基氢氧化铵等配位形成碱加成盐。

[0036] 在某些实施方案,药学上可接受的盐还包括但不限于,钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐、四烷基铵盐等。当所述化合物含有碱性官能团时,无毒有机或无机酸的盐,如氢卤化物类例如盐酸盐和氢溴酸盐,硫酸盐,磷酸盐,氨基磺酸盐,硝酸盐,乙酸盐,三氟乙酸盐,三氯乙酸盐,丙酸盐,己酸盐,环戊基丙酸盐,乙醇酸盐,戊二酸盐,丙酮酸盐,乳酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐,山梨酸盐,抗坏血酸盐,苹果酸盐,马来酸盐,富马酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,苯甲酸盐,3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐,苦味酸盐,肉桂酸盐,扁桃酸盐,邻苯二甲酸盐,月桂酸盐,甲烷磺酸盐(甲磺酸盐),乙磺酸盐,1,2-乙烷二磺酸盐,2-羟基乙磺酸盐,苯磺酸盐(苯磺酸盐),4-氯苯磺酸盐,2-萘磺酸盐,4-甲苯磺酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸盐,葡庚糖酸盐,3-苯基丙酸盐,三甲基乙酸盐,叔丁基乙酸盐,月桂基硫酸盐,葡糖酸盐,苯甲酸盐,谷氨酸盐,羟基萘甲酸盐,水杨酸盐,硬脂酸盐,环己基氨基磺酸盐,奎尼酸盐,粘康酸盐等。

[0037] 就组合物而言,术语“基本上不含”或“基本上不存在”立体异构体是指组合物包含至少85或90重量%,在一些实施方案,包含95、98、99或100重量%的所述组合物中化合物的指定立体异构体。在一些实施方案,在本发明提供的方法和化合物中,所述化合物基本上不含立体异构体。

[0038] 同理,就组合物而言,术语“分离的”是指组合物包含至少85、90、95、98、99至100重量%的特定化合物,其余的包含其他化学物质或立体异构体。

[0039] 本发明使用的术语“溶剂化物”,除非另有说明,是指本发明提供的化合物或其盐,进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的溶剂。当所述溶剂是水时,所述溶剂化物是水合物。

[0040] 本发明使用的术语“同位素组成”,除非另有说明,是指对于给定原子存在的每种同位素的量,“天然同位素组成”是指给定原子的天然存在的同位素组成或丰度。含有其天然同位素组成的原子在本发明中也可被称为“非富集的”原子。除非另有指明,否则本发明所述化合物的原子意在表示所述原子的任何稳定同位素。譬如,除非另有说明,当位置被具体指定为“H”或“氢”时,所述位置被理解为具有其天然同位素组成的氢。

[0041] 本发明使用的术语“同位素富集”,除非另有说明,是指在分子中的给定原子处代替所述原子的天然同位素丰度的特定同位素的量的掺入百分比。在一些实施方案,给定位置1%的氘富集是指给定样品中1%的所述分子在所述指定位置含有氘。由于氘的天然分布为约0.0156%,所以使用非富集起始物料合成的化合物中任何位置的氘富集为约0.0156%。本发明提供的化合物的同位素富集可使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法,包括质谱法和核磁共振光谱法进行测定。

[0042] 本发明使用的术语“同位素富集的”,除非另有说明,是指具有除所述原子的天然同位素组成以外的同位素组成的原子。“同位素富集的”还可指含有至少一个具有除所述原子的天然同位素组成之外的同位素组成的原子的化合物。

[0043] 本发明使用的术语“局部麻醉剂”是指提供局部麻木或疼痛缓解的药物。在一些实施方案,局部麻醉剂包括氨基酰苯胺类化合物(在一些实施方案,为利多卡因、丙胺卡因、布比卡因、罗哌卡因和甲哌卡因)和在环体系或胺氮上具有各种取代基的相关局部麻醉化合物类;氨基烷基苯甲酸酯类化合物(在一些实施方案,为普鲁卡因、氯普鲁卡因、丙氧卡因、己卡因、丁卡因、环美卡因、苯胍酯、布他卡因和丙对卡因)和相关局部麻醉化合物类;可卡

因;氨基碳酸酯类化合物(在一些实施方案,为地哌冬);N-苯基脒类化合物(在一些实施方案,为非那卡因);N-氨基烷基酰胺类化合物(在一些实施方案,为二丁卡因);氨基酮类化合物(在一些实施方案,为法立卡因和达克罗宁);和氨基醚类化合物(在一些实施方案,为普莫卡因和dimethisoquien)。

[0044] 本发明使用的“烷基”、“环烷基”、“芳基”、“烷氧基”、“杂环烷基”、“杂环基”和“杂芳基”基团在存在氢原子的一个或多个位置处,任选地包含氘,和其中所述原子的氘组成并非天然同位素组成。

[0045] 同样本发明使用的“烷基”、“环烷基”、“芳基”、“烷氧基”、“杂环烷基”、“杂环基”和“杂芳基”基团任选地以除所述天然同位素组成之外的量包含C-13。

[0046] 除非另有说明,本发明使用的术语“IC₅₀”是指在测定此响应的测试中达到最大响应的50%抑制的特定测试化合物的量、浓度或剂量。

[0047] 本发明使用的术语“受试者”和“患者”可互换使用。术语“受试者”是指动物,诸如包括非灵长类动物(例如,牛、猪、马、猫、狗、大鼠和小鼠)和灵长类动物(例如,猴如食蟹猴、黑猩猩和人)的哺乳动物,和在某些实施方案中是人。在某些实施方案,所述受试者是农场动物(例如,马、牛、猪等)或宠物(例如,狗或猫)。在某些实施方案,所述受试者是人。

[0048] 本发明使用的术语“治疗剂”和“治疗药物/药剂”是指可用于治疗或预防疾病/病症或其一种或多种症状的任何药物/药剂。在一些实施方案,术语“治疗剂”包括本发明提供的化合物。在一些实施方案,治疗剂是已知可用于或已经或当前正用于治疗或预防疾病/病症或其一种或多种症状的药物/药剂。

[0049] “治疗有效量”是指当向受试者施用以治疗病症时足以对所述病症进行此种治疗的化合物或组合物的量。“治疗有效量”可根据,尤其是所述化合物,所述病症及其严重程度,以及待治疗的所述受试者的年龄、体重等而变化。

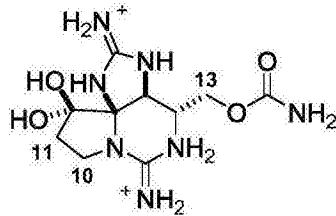
[0050] 在某些实施方案,任何病症或疾病的“治疗”或“处理”是指改善(包括预防性地改善)存在于受试者中的病症或疾病。在另一实施方案,“治疗”或“处理”包括改善至少一个物理参数,其可能是受试者不可察觉的。在又一实施方案,“治疗”或“处理”包括在身体上(例如,稳定可辨别的症状)或生理上(例如,稳定身体参数)或两者兼具来调节所述病症或疾病。在又一实施方案,“治疗”或“处理”包括延迟病症或疾病的发作。在又一实施方案,“治疗”或“处理”包括减少或消除所述病症(例如,疼痛)或所述病症(例如,坐骨神经痛)的一种或多种症状(例如,疼痛),或延缓所述病症(例如,疼痛)或所述病症(例如,坐骨神经痛)的一种或多种症状(例如,疼痛)的进展,或减轻所述病症(例如,疼痛)或所述病症(例如,坐骨神经痛)的一种或多种症状(例如,疼痛)的严重程度。在又一实施方案,“治疗”或“处理”包括预防性地施用本发明所述化合物。

[0051] 本发明使用的术语“预防剂”和“预防药物/药剂”是指可用于预防疾病/病症或其一种或多种症状,和/或预防或阻止疾病/病症发作、发展、进展和/或严重程度的任何药物/药剂。在某些实施方案,术语“预防剂”包括本发明提供的化合物。在某些其他实施方案,术语“预防剂”并非本发明提供的化合物。

[0052] 本发明使用的短语“预防有效量”是指足以导致预防或减少与疾病/病症相关的一种或多种症状的发展、复发或发作的治疗/疗法(例如,预防剂)的量,或者增强或改善另一种治疗/疗法(例如,另一种预防剂)的预防效果的量。

化合物

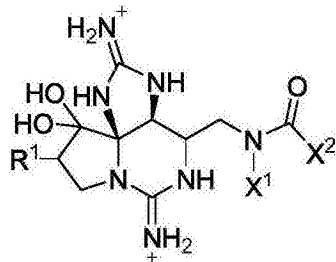
[0053] 本发明提供了可调节电压门控离子通道(例如,电压门控钠离子通道)的活性的化合物。如本发明所述可形成11,13-修饰的石房蛤毒素类化合物并用于治疗与电压门控钠离子通道功能相关的病症。在某些实施方案,所述病症与疼痛相关。在某些实施方案,所述病症是疼痛、癫痫、帕金森病、情绪障碍、精神病、肌萎缩性侧索硬化症、青光眼、局部缺血、痉挛性障碍和强迫症。石房蛤毒素具有以下提供的、并使用所选原子编号的化学结构:



(石房蛤毒素)。

[0054] 本发明所述的实施方案包括所列举的化合物以及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、或混合物。

[0055] 在一些或任一实施方案,本发明提供了式(I-P)所示化合物:



(I-P)

其中,

R^1 是H、OH、 $-OS(O)_3$ 、 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$ 、 $-NR^{11}R^{11a}$ 、或杂环烷基;

X^1 是 R^3 ,和 X^2 是 R^9 ;或

X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成5或6个原子组成的环,其中 X^1 、 X^2 和所述一个或两个另外的环原子独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$,条件是仅一个选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$;和其中所述5或6个原子组成的环任选地在两个相邻碳原子上稠合,或者任选地在彼此相邻的一个碳原子和一个氮原子上稠合,以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环;其中所述1、2、3、4、5或6个另外的环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 或 $-C(R^{12})_2-$;

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H;C₁₋₆烷基;或当所述6-12个原子组成的环是在 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上稠合时,所述 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键;

R^8 是氢;C₁₋₆烷基;苯基,所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、和氰基的基团取代;或当所述6-12个原子组成的环是在 $-NR^8-$ 上稠合时,所述 R^8 与相邻环原子形成单键;

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、或芳基;

R^3 是 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}烷基、或 $-C(O)$ 苯基,其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和芳基的基团取代;$

R^5 是H、或 C_{1-6} 烷基；

R^9 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或苯基，其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和芳基的基团取代；

R^6 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2或3个 R^{6a} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2或3个 R^{6a} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2或3个 R^{6a} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2或3个 R^{6a} 取代；联苯，所述联苯任选地被1、2或3个 R^{6a} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

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

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；联苯，所述联苯任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

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

R^{10} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{10a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；苯基羰基，其中所述苯基任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；联苯，所述联苯任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

各 R^{10b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、或氰基；

R^{11} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{11a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2或3个 R^{11b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2或3个 R^{11b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2或3个 R^{11b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2或3个 R^{11b} 取代；联苯，所述联苯任选地被1、2或3个 R^{11b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；和

各 R^{11b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、或氰基；或

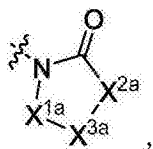
其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、或混合物。

[0056] 在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中，

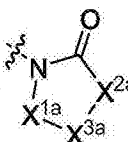
R^1 是H、OH、 $-OS(O)_3$ 、 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$ 、 $-NR^{11}R^{11a}$ 、或杂环烷基；

X^1 是 R^3 ，和 X^2 是 R^9 ；或

X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成



其中 X^{1a} 是 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、或 $-C(O)-$ ； X^{2a} 是 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、或 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ；和 X^{3a} 是独立地选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 的一个或两个基团，条件是 X^{1a} 、 X^{2a} 、和 X^{3a} 中仅一个原子选自-

$-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$ ；和其中所述环任选地在 X^{2a} 上以及在 X^{3a} 中的相邻原子上稠合，以

形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环，其中1) X^{2a} 是 $-NR^8-$ ，和 X^{3a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 、或 $-C(R^4)(R^{4a})-C(R^4)(R^{4a})-$ ，或者2) X^{2a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，和 X^{3a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-C(R^4)(R^{4a})-C(R^4)(R^{4a})-$ 、 $-C(R^4)(R^{4a})-NR^8-$ 、或 $-NR^8-C(R^4)(R^{4a})-$ ；和其中所述1、2、3、4、5、或6个另外的环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 、或 $-C(R^{12})_2-$ ；

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H； C_{1-6} 烷基；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上稠合时，所述 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键；

R^8 是氢； C_{1-6} 烷基；苯基，所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、和氰基的基团取代；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-NR^8-$ 上稠合时，所述 R^8 与相邻环原子形成单键；

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或芳基；

R^3 是 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)$ 苯基，其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和芳基的基团取代；

R^5 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^9 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或苯基，其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和芳基的基团取代；

R^6 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2或3个 R^{6a} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2或3个 R^{6a} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2或3个 R^{6a} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2或3个 R^{6a} 取代；联苯，所述联苯任选地被1、2或3个 R^{6a} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

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

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{7a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；联苯，所述联苯任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

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

R^{10} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{10a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选

地被1、2或3个 R^{10b} 取代；苯基羰基，其中所述苯基任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2或3个 R^{10a} 取代；联苯，所述联苯任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

各 R^{10b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、或氰基；

R^{11} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{11a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2或3个 R^{11b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2或3个 R^{11b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2或3个 R^{11b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2或3个 R^{11b} 取代；联苯，所述联苯任选地被1、2或3个 R^{11b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；和

各 R^{11b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、或氰基；或

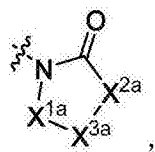
其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、或混合物。

[0057] 在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中，

R^1 是H、OH、 $-OS(O)_3$ 、 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^7a$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$ 、 $-NR^{11}R^{11a}$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{13a}$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{14a}R^{14b}$ 、或杂环烷基；

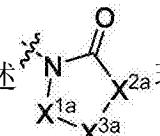
X^1 是 R^3 ，和 X^2 是 R^9 ；或

X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成



其中 X^{1a} 是 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、或 $-C(O)-$ ； X^{2a} 是 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、或 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ；和 X^{3a} 是独立地选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 的一个或两个基团，条件是 X^{1a} 、 X^{2a} 、和 X^{3a} 中仅一个原子选自-

$-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$ ；和其中所述



环任选地在 X^{2a} 上以及在 X^{3a} 中的相邻原子上稠合，以

形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环，其中1) X^{2a} 是 $-NR^8-$ ，和 X^{3a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 、或 $-C(R^4)(R^{4a})-C(R^4)(R^{4a})-$ ，或者2) X^{2a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，和 X^{3a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-C(R^4)(R^{4a})-C(R^4)(R^{4a})-$ 、 $-C(R^4)(R^{4a})-NR^8-$ 、或 $-NR^8-C(R^4)(R^{4a})-$ ；和其中所述1、2、3、4、5、或6个另外的环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 、或 $-C(R^{12})_2-$ ；

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H； C_{1-6} 烷基；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上稠合时，所述 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键；

R^8 是氢； C_{1-6} 烷基；苯基，所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、和氰基的基团取代；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-NR^8-$ 上稠合时，所述 R^8 与相邻环原子形成单键；

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或芳基；

R^3 是-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、或-C(O)苯基,其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和芳基的基团取代;

R^5 是H、C₁₋₆烷基、或芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{5a} 取代;

各 R^{5a} ,当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基;

R^9 是C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、或苯基,其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和芳基的基团取代;

R^6 是C₁₋₆烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2或3个 R^{6a} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{6a} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代;

各 R^{6a} ,当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基;

R^7 是氢或C₁₋₆烷基;

R^{7a} 是C₁₋₆烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{7b} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代;

各 R^{7b} ,当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基;

R^{10} 是氢或C₁₋₆烷基;

R^{10a} 是C₁₋₆烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;苯基羰基,其中所述苯基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{10b} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代;

各 R^{10b} ,当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基;

R^{11} 是氢或C₁₋₆烷基;

R^{11a} 是C₁₋₆烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;联苯,所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{11b} 取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的

基团取代；

各 R^{11b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；

R^{13} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{13a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

各 R^{13b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；

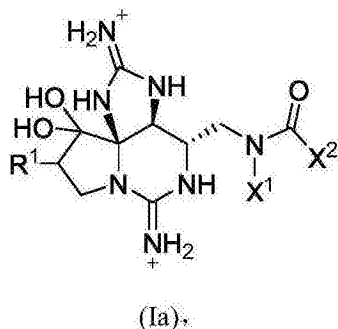
R^{14} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{14a} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{14b} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；和各 R^{14c} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、卤代 C_{1-6} 烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、苯基、或氰基；或

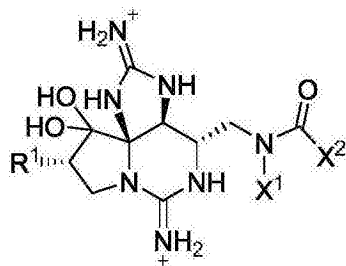
其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、或混合物。

[0058] 在一些或任一实施方案中，式I所示化合物具有式(Ia)所示结构：



其中， R^1 、 X^1 和 X^2 均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0059] 在一些或任一实施方案中，式I所示化合物具有式(Ib)所示结构：



(Ib),

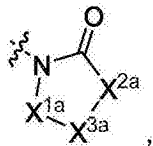
其中, R^1 、 X^1 和 X^2 均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0060] **实施方案A:** 在一些或任一实施方案, 所述化合物具有式(I)、(Ia)或(Ib)所示结构, 其中,

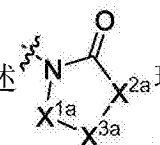
R^1 是H、OH、 $-\text{OS}(O)_3$ 、 $-\text{OS}(O)_2R^5$ 、 $-\text{OC}(O)R^6$ 、 $-\text{NHC}(O)R^{7a}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(O)R^{7a}$ 、 $-\text{OC}(O)\text{NHR}^{10a}$ 、 $-\text{OC}(O)\text{N}(\text{CH}_3)R^{10a}$ 、 $-\text{NHR}^{11a}$ 、 $-\text{NH}_3^+$ 、 $-\text{NHS}(O)_2R^{13a}$ 、或 $-\text{NHC}(O)\text{NHR}^{14b}$;

X^1 是 R^3 , 和 X^2 是 R^9 ; 或

X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-\text{NC}(O)-$ 一起形成



其中 X^{1a} 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、或 $-\text{C}(O)-$; X^{2a} 是 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^8-$ 、或 $-\text{C}(R^4)(R^{4a})-$; 和 X^{3a} 是独立地选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^8-$ 、和 $-\text{C}(R^4)(R^{4a})-$ 的一个或两个基团, 条件是 X^{1a} 、 X^{2a} 、和 X^{3a} 中仅一个原子选自-

$-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、和 $-\text{NR}^8-$; 和其中所述  环任选地在 X^{2a} 上以及在 X^{3a} 中的相邻原子上稠合, 以

形成饱和或不饱和的9或10个原子组成的双环, 其中 X^{2a} 是 $-\text{C}(R^4)(R^{4a})-$, 和 X^{3a} 是 $-\text{C}(R^4)(R^{4a})-$ 、或 $-\text{C}(R^4)(R^{4a})-\text{C}(R^4)(R^{4a})-$; 和其中有4个另外的环原子独立地为 $-\text{CR}^{12}=\text{}$ 、或 $-\text{C}(R^{12})_2-$;

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H; C_{1-3} 烷基; 或当所述6-12个原子组成的环是在 $-\text{C}(R^4)(R^{4a})-$ 上稠合时, 所述 $-\text{C}(R^4)(R^{4a})-$ 上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键;

R^8 是氢、 C_{1-3} 烷基、或苯基;

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或芳基;

R^3 是 $-\text{C}(O)\text{C}_{1-3}$ 烷基、或 $-\text{C}(O)\text{OC}_{1-3}$ 烷基;

R^5 是H、 C_{1-3} 烷基、或苯基, 所述苯基任选地被1或2个 R^{5a} 取代;

各 R^{5a} , 当存在时, 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、或卤代 C_{1-6} 烷氧基;

R^9 是 C_{1-3} 烷基或苯基;

R^6 是芳基, 所述芳基任选地被1、2或3个 R^{6a} 取代; 杂环基, 所述杂环基任选地被1或2个 R^{6a} 取代;

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

基、或苯基；

R^{7a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；联苯，所述联苯任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代；

各 R^{7b} ，当存在时，分别独立地为卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、或氨基；和

R^{10a} 是 C_{1-6} 烷基；芳基，所述芳基任选地被1或2个 R^{10b} 取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；苯基羰基，其中所述苯基任选地被1或2个 R^{10b} 取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2或3个 R^{10b} 取代；

各 R^{10b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或卤代 C_{1-6} 烷氧基；

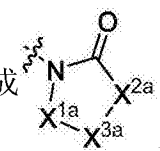
R^{11a} 是芳基，所述芳基任选地被1、2或3个 R^{11b} 取代；或杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2或3个 R^{11b} 取代；

各 R^{11b} ，当存在时，分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或卤代 C_{1-6} 烷氧基；

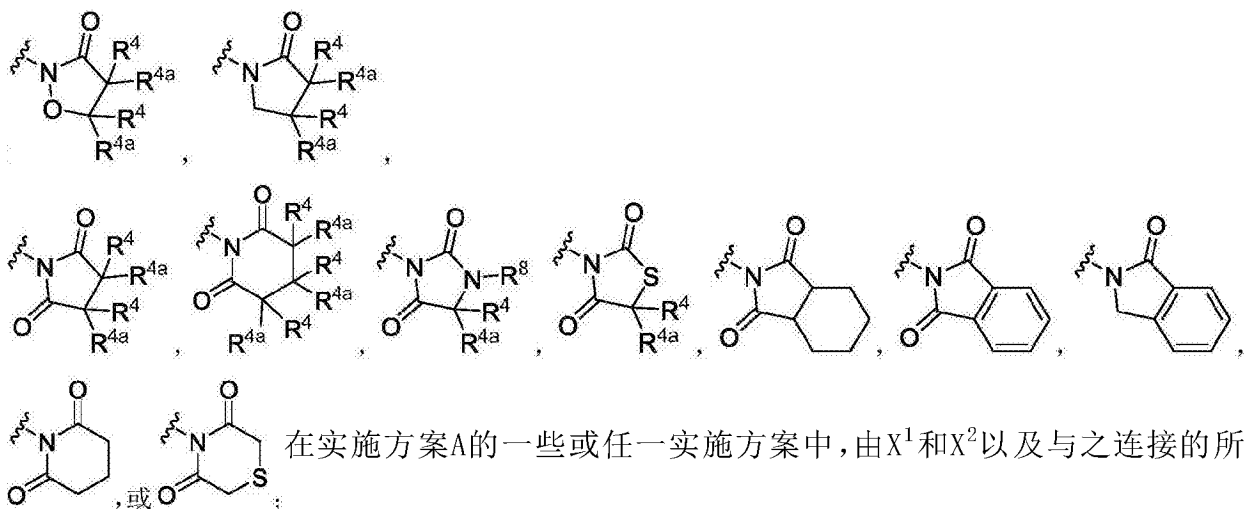
R^{13a} 是芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；或杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{13b} 取代；和

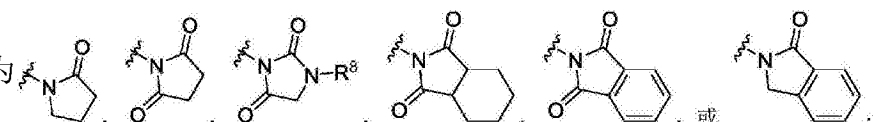
R^{14b} 是芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代；或杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个 R^{14c} 取代。

[0061] 在实施方案A的一些或任一实施方案中， X^1 是 R^3 ，和 X^2 是 R^9 。在实施方案A的一些或

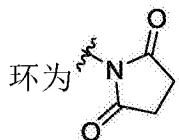
任一实施方案中， X^1 和 X^2 同与之连接的所述-NC(O)-一起形成  ；

些或任一实施方案中，由 X^1 和 X^2 以及与之连接的所述-NC(O)-一起形成的环为



 ；

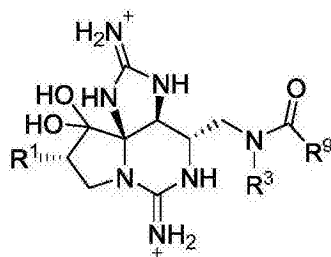
在实施方案A的一些或任一实施方案中,由 X^1 和 X^2 以及与之连接的所述-NC(O)-一起形成的



环为 在实施方案A的一些或任一实施方案中,包括任何前述实施方案, R^1 是H、OH、-

$OS(O)_3$ 、 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NHC(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NHR^{10a}$ 、 $-NHR^{11a}$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-NHS(O)_2R^{13a}$ 、 $-NHC(O)NHR^{14b}$ 、或2,5-二氧-吡咯烷基。在实施方案A的一些或任一实施方案中,包括任何前述实施方案, R^1 是 $-OC(O)R^6$ 或 $-NHC(O)R^{7a}$ 。在一些或任一实施方案, R^6 、 R^{7a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 、 R^{13a} 和 R^{14b} 中的所述芳基是苯基、萘基、四氢萘基、茛基、或茛满基;所述苯基、萘基、四氢萘基、茛基和茛满基各自如上所述被任选地取代。在一些或任一实施方案, R^6 、 R^{7a} 、 R^{13a} 和 R^{14b} 中的所述杂环基是苯并-1,4-二氧噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、或十氢喹啉基;所述苯并-1,4-二氧噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并呋喃基和十氢喹啉基各自如上所述被任选地取代。在一些或任一实施方案, R^6 和 R^{7a} 中的所述杂芳基是吡啶基、呋喃基、吡啶基、或吡嗪基;所述吡啶基、呋喃基、吡啶基和吡嗪基各自如上所述被任选地取代。

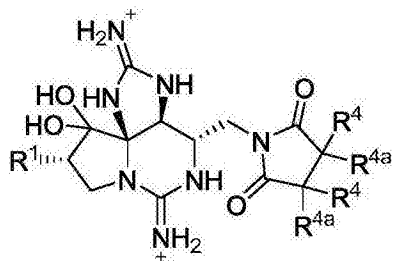
[0062] 在一些或任一实施方案,式I所示化合物具有式(Ic)所示结构:



(Ic).

其中, R^1 、 R^3 和 R^9 均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,式(Ic)所示化合物是其中 R^3 是 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基,和 R^9 是 C_{1-6} 烷基;或 R^3 是 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基,和 R^9 是苯基;或 R^3 是 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基,和 R^9 是苯基的化合物;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0063] 在一些或任一实施方案,式I所示化合物具有式(Id)所示结构:

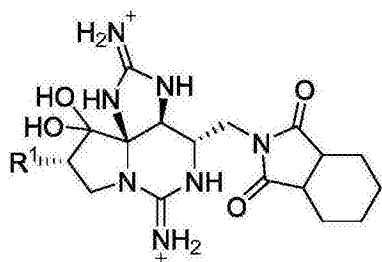


(Id).

其中, R^1 具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明所述化合物为式(Id)所示化合物,其中各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为氢或甲基;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明

所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明所述化合物为式(Id)所示化合物,其中各 R^4 和 R^{4a} 均为氢;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

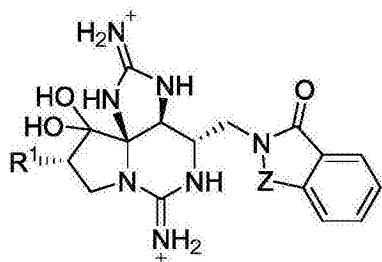
[0064] 在一些或任一实施方案,式I所示化合物具有式(Ig)所示结构:



(Ig),

其中, R^1 具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明所述化合物为式(Ig)所示化合物,其中 R^1 是 $-OC(O)R^6$ 或 $-NR^7C(O)R^{7a}$;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明所述化合物为式(Ig)所示化合物,其中 R^1 是 $-OC(O)R^6$ 或 $-NR^7C(O)R^{7a}$; R^6 是芳基,所述芳基任选地被1或2个 R^{6a} 取代; R^7 是氢或甲基; R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1或2个 R^{7b} 取代;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

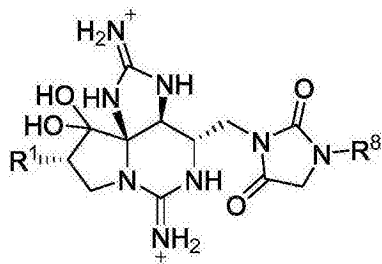
[0065] 在一些或任一实施方案,式I所示化合物具有式(Ih)所示结构:



(Ih),

其中Z是 CH_2 或 $C(O)$,和 R^1 具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明所述化合物为式(Ih)所示化合物,其中 R^1 是 $-OC(O)R^6$ 或 $-NR^7C(O)R^{7a}$;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明所述化合物为式(Ih)所示化合物,其中 R^1 是 $-OC(O)R^6$ 或 $-NR^7C(O)R^{7a}$; R^6 是芳基,所述芳基任选地被1或2个 R^{6a} 取代; R^7 是氢; R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被1或2个 R^{7b} 取代;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0066] 在一些或任一实施方案,式I所示化合物具有式(Ii)所示结构:



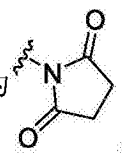
(Ii)

其中 R^1 具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明所述化合物为式(Ii)所示化合物,其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基或苯基;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明所述化合物为式(Ii)所示化合物,其中 R^8 是 C_{1-3} 烷基或苯基;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明所述化合物为式(Ii)所示化合物,其中 R^8 是甲基或苯基;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0067] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ig)、(Ih)或(Ii)所示结构,其中 R^1 是H、OH、 $-OS(O)_3$ 、 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NHC(O)R^{7a}$ 、 $-N(CH_3)C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NHR^{10a}$ 、 $-OC(O)N(CH_3)R^{10a}$ 、 $-NHR^{11a}$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-NHS(O)_2R^{13a}$ 、 $-NHC(O)NHR^{14b}$ 、或2,5-二氧-吡咯烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ig)、(Ih)或(Ii)所示结构,其中 R^1 是H、OH、 $-OS(O)_3$ 、 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NHC(O)R^{7a}$ 、 $-N(CH_3)C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NHR^{10a}$ 、 $-OC(O)N(CH_3)R^{10a}$ 、 $-NHR^{11a}$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-NHS(O)_2R^{13a}$ 、或 $-NHC(O)NHR^{14b}$;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ig)、(Ih)或(Ii)所示结构,其中 R^1 是OH、 $-OS(O)_3$ 、 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NHC(O)R^{7a}$ 、或 $-N(CH_3)C(O)R^{7a}$;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ig)、(Ih)或(Ii)所示结构,其中 R^1 是H、OH、 $-OS(O)_3$ 、 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NHC(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NHR^{10a}$ 、或 $-NHR^{11a}$; R^5 是 C_{1-6} 烷基、或芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个 R^{5a} 取代; R^6 是芳基、杂环基、或杂芳基,所述芳基、杂环基和杂芳基各自任选地被1或2个 R^{6a} 基团取代; R^{7a} 是任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代的芳基, R^{7a} 是任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代的芳烷基, R^{7a} 是任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代的联苯, 任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代的杂芳基, 任选地被1、2或3个 R^{7b} 取代的杂环基, 或任选地被1、2或3个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代的环烷基; R^{10a} 是芳基、芳烷基、或杂芳基, 所述芳基、芳烷基和杂芳基各自任选地被1或2个 R^{10b} 基团取代, 或 R^{10a} 是任选地被1或2个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代的环烷基; R^{11a} 是芳基或杂芳基, 所述芳基和杂芳基各自任选地被1或2个 R^{11b} 基团取代; R^{13a} 是芳基, 所述芳基任选地被1或2个 R^{13b} 取代; R^{14b} 是芳基, 所述芳基任选地被1或2个 R^{13b} 取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(I)、

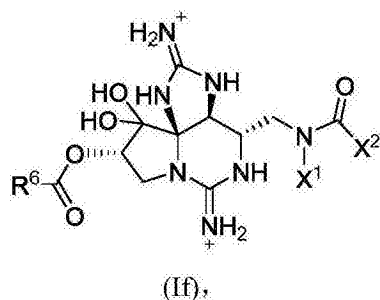
基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代的环烷基；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案，式(Ie)所示化合物为其中R⁷是氢；R^{7a}是芳基，所述芳基任选地被1、2或3个R^{7b}取代，R^{7a}是杂环基，所述杂环基任选地被1、2或3个R^{7b}取代，R^{7a}是联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2或3个R^{7b}取代，R^{7a}是任选地被1、2或3个R^{7b}取代的芳烷基，任选地被1、2或3个R^{7b}取代的杂芳基，或任选地被1、2或3个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代的环烷基；各R^{7b}分别独立地为卤素、羟基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、或卤代C₁₋₆烷氧基；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案，式(Ie)所示化合物为其中R⁷是氢；R^{7a}是芳基，所述芳基任选地被1、2或3个R^{7b}取代，R^{7a}是杂环基，所述杂环基任选地被1、2或3个R^{7b}取代，R^{7a}是联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2或3个R^{7b}取代，R^{7a}是任选地被1、2或3个R^{7b}取代的芳烷基，任选地被1、2或3个R^{7b}取代的杂芳基，或任选地被1、2或3个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代的环烷基；各R^{7b}分别独立地为卤素、卤代C₁₋₆烷基、或卤代C₁₋₆烷氧基；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案，本发明提供了式(Ie)所示化合

物，其中由X¹和X²以及与之连接的所述-NC(O)-一起形成的环为

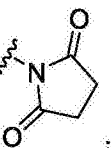


具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，本发明提供了式(Ie)所示化合物，其中R^{7a}中的所述芳基是苯基、萘基、四氢萘基、茚基、或茚满基；所述苯基、萘基、四氢萘基、茚基和茚满基各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、和氨基的基团取代；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，本发明提供了式(Ie)所示化合物，其中R^{7a}中的所述杂环基是苯并-1,4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吲哚啉基、2-氧-吲哚啉基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并咪唑基、或十氢喹啉基；所述苯并-1,4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吲哚啉基、2-氧-吲哚啉基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并咪唑基和十氢喹啉基各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、和苯基的基团取代；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0069] 在一些或任一实施方案，式I所示化合物具有式(If)所示结构：

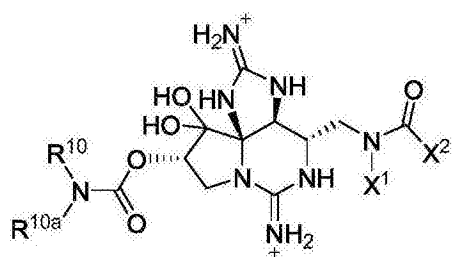


其中 R^6 、 X^1 和 X^2 均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,式(I_f)所示化合物为其中 R^6 是芳基、杂环基、或杂芳基,所述芳基、杂环基和杂芳基各自任选地被1或2个 R^{6a} 取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I_f)所示化合物为其中 R^6 是芳基、杂环基、或杂芳基,所述芳基、杂环基和杂芳基各自任选地被1或2个 R^{6a} 取代;各 R^{6a} 分别独立地为苯基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或卤代 C_{1-6} 烷氧基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,本发明提供了式(I_f)所示化合物,其中由 X^1 和 X^2 以及与之连接的所述-NC(O)-一起形

成的环为  和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所

述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明提供了式(I_f)所示化合物,其中 R^6 中的所述芳基是苯基、萘基、四氢萘基、茚基、或茚满基;所述苯基、萘基、四氢萘基、茚基和茚满基各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、和氨基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明提供了式(I_f)所示化合物,其中 R^6 中的所述杂环基是苯并-1,4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、或十氢喹啉基;所述苯并-1,4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并呋喃基和十氢喹啉基各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、和苯基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

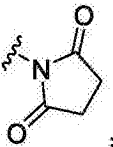
[0070] 在一些或任一实施方案,式I所示化合物具有式(I_j)所示结构:



(I_j),

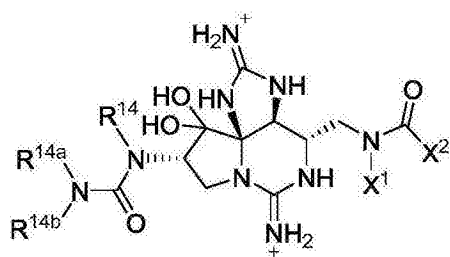
其中 R^{10} 、 R^{10a} 、 X^1 和 X^2 均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,式(I_j)所示化合物为其中 R^{10} 是氢或甲基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I_j)所示化合物为其中 R^{10} 是氢;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I_j)所示化合物为其中 R^7

是氢; R^{10a} 是芳基或芳烷基, 所述芳基和芳烷基各自任选地被 1 或 2 个 R^{10b} 取代, 或 R^{10a} 是环烷基, 所述环烷基任选地被 1 或 2 个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I j) 所示化合物为其中 R^7 是氢; R^{10a} 是芳基或芳烷基, 所述芳基和芳烷基各自任选地被 1 或 2 个 R^{10b} 取代, 或 R^{10a} 是环烷基, 所述环烷基任选地被 1 或 2 个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代; 各 R^{10b} 分别独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或卤代 C_{1-6} 烷氧基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 本发明提供了式 (I j) 所示化合物, 其中由 X^1 和 X^2 以及与之连接的所述-

NC(O)-一起形成的环为  和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或

具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案, 本发明提供了式 (I j) 所示化合物, 其中 R^{10a} 中的所述芳基是苯基、萘基、四氢萘基、茚基、或茚满基; 所述苯基、萘基、四氢萘基、茚基和茚满基各自任选地被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、和氨基的基团取代; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案, 本发明提供了式 (I j) 所示化合物, 其中 R^{10a} 中的所述杂环基是苯并-1, 4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2, 3-二氢苯并呋喃基、或十氢喹啉基; 所述苯并-1, 4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2, 3-二氢苯并呋喃基和十氢喹啉基各自任选地被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、和苯基的基团取代; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

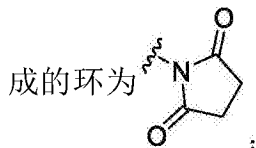
[0071] 在一些或任一实施方案, 式 I 所示化合物具有式 (Ik) 所示结构:



(Ik)

其中 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 X^1 和 X^2 均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案, 式 (Ik) 所示化合物为其中 R^{14} 和 R^{14a} 独立地为氢或甲基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (Ik) 所示化合物为其中 R^{14} 和 R^{14a} 均为氢; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式

(Ik) 所示化合物为其中 R^{14} 和 R^{14a} 均为氢; R^{14b} 是芳基,所述芳基任选地被1或2个 R^{14c} 取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ik)所示化合物为其中 R^{14} 和 R^{14a} 均为氢; R^{14b} 是芳基,所述芳基任选地被1或2个 R^{14c} 取代;各 R^{14c} 分别独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和卤代 C_{1-6} 烷氧基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,本发明提供了式(Ik)所示化合物,其中由 X^1 和 X^2 以及与之连接的所述-NC(O)-一起形



述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明提供了式(Ik)所示化合物,其中 R^{14a} 中的所述芳基是苯基、萘基、四氢萘基、茚基、或茚满基;所述苯基、萘基、四氢萘基、茚基和茚满基各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、和氨基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,本发明提供了式(Ik)所示化合物,其中 R^{14a} 中的所述杂环基是苯并-1,4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、或十氢喹啉基;所述苯并-1,4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并呋喃基和十氢喹啉基各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、和苯基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0072] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示结构,其中 X^1 和 X^2 同与之连接的所述-NC(O)-一起形成5或6个原子组成的环,其中 X^1 、 X^2 和所述一个或两个另外的环原子独立地选自-C(O)-、-O-、-S-、-NR⁸-、和-C(R⁴)(R^{4a})-,条件是仅一个选自-O-、-S-、和-NR⁸-;和其中所述5或6个原子组成的环任选地在两个相邻碳原子上稠合,或者任选地在彼此相邻的一个碳原子和一个氮原子上稠合,以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环;其中所述1、2、3、4、5或6个另外的环原子独立地为-CR¹²=或-C(R¹²)₂-;各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H; C_{1-6} 烷基;或当所述6-12个原子组成的环是在-C(R⁴)(R^{4a})-上稠合时,所述-C(R⁴)(R^{4a})-上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键; R^8 是氢; C_{1-6} 烷基;苯基,所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、和氰基的基团取代;或当所述6-12个原子组成的环是在-NR⁸-上稠合时,所述 R^8 与相邻环原子形成单键;各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或芳基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0073] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示结构,其中,

X^1 和 X^2 同与之连接的所述-NC(O)-一起形成5或6个原子组成的环,其中 X^1 、 X^2 和所述一

个或两个另外的环原子独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，条件是仅一个选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$ ；其中当所述5或6个原子组成的环包含两个相邻的 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，或包含与 $-NR^8-$ 相邻的 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 时，则所述5或6个原子组成的环任选地在所述两个相邻原子上稠合，以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环；其中所述1、2、3、4、5或6个另外的环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 或 $-C(R^{12})_2-$ ；

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H； C_{1-6} 烷基；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上稠合时，所述 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键；

R^8 是氢； C_{1-6} 烷基；苯基，所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、和氰基的基团取代；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-NR^8-$ 上稠合时，所述 R^8 与相邻环原子形成单键；

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或芳基；和

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

[0074] 在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中 X^1 是 R^3 ，和 X^2 是 R^9 ；或 X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成5或6个原子组成的环，其中 X^1 、 X^2 和所述一个或两个另外的环原子独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，条件是仅一个选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$ ；和其中所述5或6个原子组成的环任选地在两个相邻碳原子上稠合，或者任选地在彼此相邻的一个碳原子和一个氮原子上稠合，以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环；其中所述1、2、3、4、5或6个另外的双环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 或 $-C(R^{12})_2-$ ；其中所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中 X^1 是 R^3 ，和 X^2 是 R^9 ；或 X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成5或6个原子组成的环，其中 X^1 、 X^2 和所述一个或两个另外的环原子独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，条件是仅一个选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$ ，和条件是有且仅有一个是 $-C(O)-$ ，并连接至氮原子上；和其中所述5或6个原子组成的环任选地在两个相邻碳原子上稠合，或者任选地在彼此相邻的一个碳原子和一个氮原子上稠合，以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环；其中所述1、2、3、4、5或6个另外的双环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 或 $-C(R^{12})_2-$ ；其中所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中 X^1 是 R^3 ，和 X^2 是 R^9 ；或 X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成5或6个原子组成的环，其中 X^1 、 X^2 和所述一个或两个另外的环原子独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，条件是仅一个选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$ ，和条件是 X^1 且仅有 X^1 是 $-C(O)-$ ；和其中所述5或6个原子组成的环任选地在两个相邻碳原子上稠合，或者任选地在彼此相邻的一个碳原子和一个氮原子上稠合，以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环；其中所述1、2、3、4、5或6个另外的双环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 或 $-C(R^{12})_2-$ ；其中所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0075] 在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中 X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成5或6个原子组成的环，

其中 X^1 、 X^2 和所述一个或两个另外的环原子独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，条件是仅一个选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$ ；各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H、或 C_{1-6} 烷基； R^8 是氢、 C_{1-6} 烷基、或苯基，所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、和氰基的基团取代；其中所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中 X^1 、 X^2 和所述1或2个另外的环原子中有且仅有一个为 $-C(O)-$ ；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中 X^1 且仅有 X^1 为 $-C(O)-$ ；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0076] 在一些或任一实施方案，所述化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示结构，其中，

X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成5或6个原子组成的环，其中 X^1 、 X^2 和所述一个或两个另外的环原子独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、和 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，条件是仅一个选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、和 $-NR^8-$ ；其中所述5或6个原子组成的环包含两个相邻的 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，或包含与 $-NR^8-$ 相邻的 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，和所述5或6个原子组成的环任选地在所述两个相邻原子上稠合，以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环；其中所述1、2、3、4、5或6个另外的环原子独立地为 $-CR^{12}=$ 或 $-C(R^{12})_2-$ ；

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H、 C_{1-6} 烷基；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上稠合时，所述 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键；

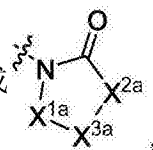
R^8 是氢； C_{1-6} 烷基；苯基，所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、硝基、和氰基的基团取代；或当所述6-12个原子组成的环是在 $-NR^8-$ 上稠合时，所述 R^8 与相邻环原子形成单键；

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或芳基；和

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

[0077] 在一些或任一实施方案，所述化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、

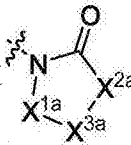
(Ij)、或(Ik)所示结构，其中 X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-NC(O)-$ 一起形成



和 X^{1a} 是 $-O-$ ， X^{2a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ，和 X^{3a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ；各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H或烷基；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，所述化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示结构，其中 X^{1a} 是 $-C(O)-$ ； X^{2a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ； X^{3a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-S-$ 、 $-C(R^4)(R^{4a})-O-$ 、 $-C(R^4)(R^{4a})-NH-$ 、或 $-C(R^4)(R^{4a})-N(CH_3)-$ ； R^4 和 R^{4a} 独立地为H或烷基；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，所述化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示结构，其中 X^{1a} 是 $-C(O)-$ ； X^{2a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ ； X^{3a} 是 $-C(R^4)(R^{4a})-$ 、或 $-C(R^4)(R^{4a})-C$

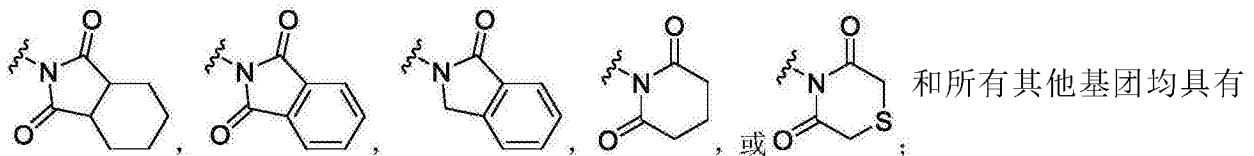
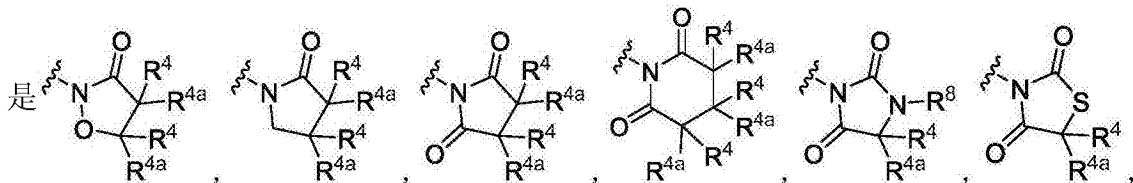
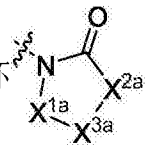
(R⁴) (R^{4a}) -; R⁴和R^{4a}独立地为H或烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示结构,其中X^{1a}是-CH₂-、或-C

(O)-; X^{2a}是-C(R⁴) (R^{4a})-; X^{3a}是-C(R⁴) (R^{4a})-;和其中所述

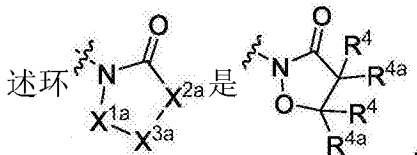


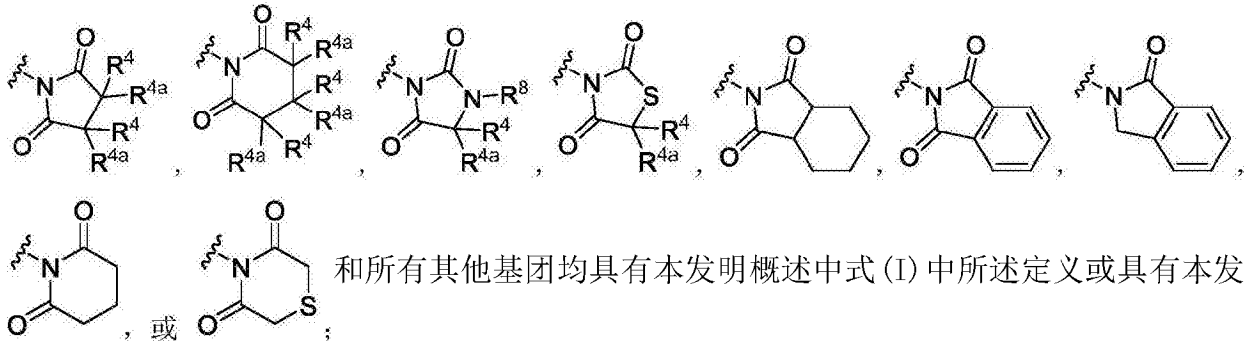
X^{3a}中的相邻原子上稠合,以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环,其中1) X^{2a}是-NR⁸-,和X^{3a}是-C(R⁴) (R^{4a})-、或-C(R⁴) (R^{4a})-C(R⁴) (R^{4a})-,或者2) X^{2a}是-C(R⁴) (R^{4a})-,和X^{3a}是-C(R⁴) (R^{4a})-、-NR⁸-、-C(R⁴) (R^{4a})-C(R⁴) (R^{4a})-、-C(R⁴) (R^{4a})-NR⁸-、或-NR⁸-C(R⁴) (R^{4a})-;和其中所述3或4个另外的环原子独立地为-CR¹²=、或-C(R¹²)₂-;各R⁴和R^{4a}分别独立地为H;C₁₋₆烷基;或当所述6-12个原子组成的双环是在-C(R⁴) (R^{4a})-上稠合时,所述R⁴和R^{4a}分别独立地不存在;R⁸是氢、C₁₋₆烷基、或苯基,所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、和氰基的基团取代;或当所述6-12个原子组成的双环是在-NR⁸-原子上稠合时,所述R⁸不存在;各R¹²分别独立地为氢、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、或芳基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示结构,其中X^{1a}是-C(O)-,X^{2a}是-S-、或-NR⁸-,和X^{3a}是-C(R⁴) (R^{4a})-;R⁴和R^{4a}独立地为H或烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(Ia)、

(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示化合物的一些或任一实施方案中,所述环

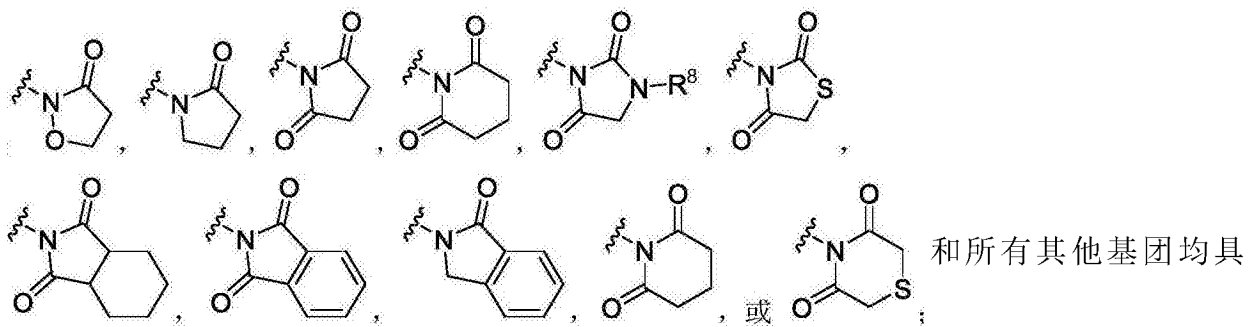


本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或(Ik)所示化合物的一些或任一实施方案中,所

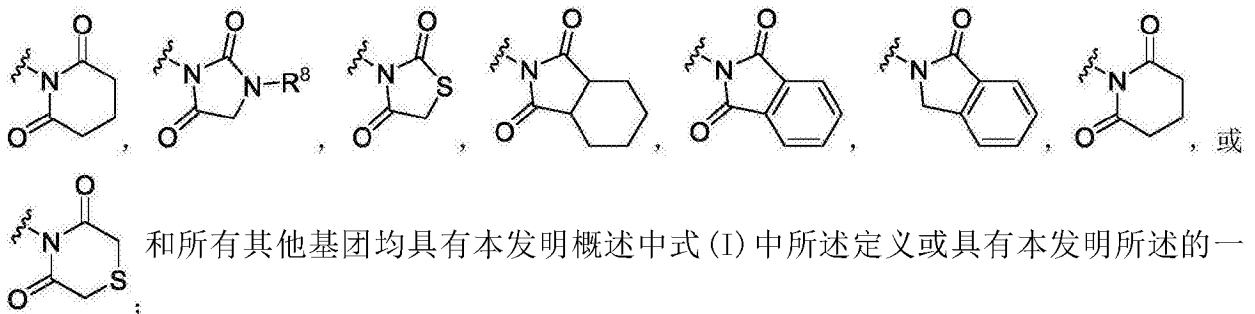




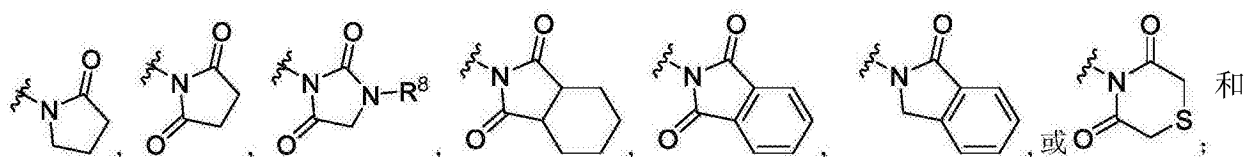
(Ik) 所示化合物的一些或任一实施方案中, 所述环 是



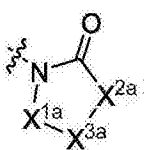
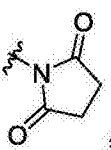
所述环 是 ,



合物的一些或任一实施方案中, 所述环 是



所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或 (Ik) 所示化合物的一些或

任一实施方案中,所述环  是  和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I)

中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0078] 在一些或任一实施方案,式 (I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ie)、(If)、(Ij)、或 (Ik) 所示化合物为其中 R^3 是 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基,和 R^9 是 C_{1-6} 烷基;或 R^3 是 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基,和 R^9 是苯基;或 R^3 是 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基,和 R^9 是苯基;和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义的化合物。

[0079] 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Id)、(Ig)、(Ih)、或 (Ii) 所示化合物的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$ 、 $-NR^{11}R^{11a}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{13a}$ 、或 $-NR^{14}C(O)NR^{14a}R^{14b}$;和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Id)、(Ig)、(Ih)、或 (Ii) 所示化合物的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-OS(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^{7a}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$ 、 $-NR^{11}R^{11a}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{13a}$ 、或 $-NR^{14}C(O)NR^{14a}R^{14b}$; R^5 是 C_{1-6} 烷基或芳基,所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{5a} 取代; R^6 是芳基,所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{6a} 取代,或杂环基,所述杂环基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{6a} 取代; R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{7b} 取代,或杂环基,所述杂环基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{7b} 取代; R^{10a} 是芳基,所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{10b} 取代,或杂环基,所述杂环基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{10b} 取代; R^{11a} 是芳基,所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{11b} 取代,或杂环基,所述杂环基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{11b} 取代; R^{13a} 是芳基,所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{13b} 取代,或杂环基,所述杂环基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{13b} 取代;和 R^{14b} 是芳基,所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{14c} 取代,或杂环基,所述杂环基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{14c} 取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0080] 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ig)、(Ih)、或 (Ii) 所示化合物的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-OC(O)R^6$ 、或 $-NR^7C(O)R^{7a}$;和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ig)、(Ih)、或 (Ii) 所示化合物的一些或任一实施方案中, R^1 是 $-OC(O)R^6$ 、或 $-NR^7C(O)R^{7a}$; R^6 是芳基,所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{6a} 取代,或杂环基,所述杂环基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{6a} 取代; R^{7a} 是芳基,所述芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{7b} 取代,或杂环基,所述杂环基任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{7b} 取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0081] 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、或 (Ik) 所示化合物的一些或任一实施方案中, R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{14a} 均为氢;和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0082] 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、或 (Ik) 所示化合物的一些或任一实施方案中,其中 R^1 中的所述芳基是苯基、萘基、四氢萘基、茚基、或茚满基;所述苯基、萘基、四氢萘基、茚基和茚满基各自任选地被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、

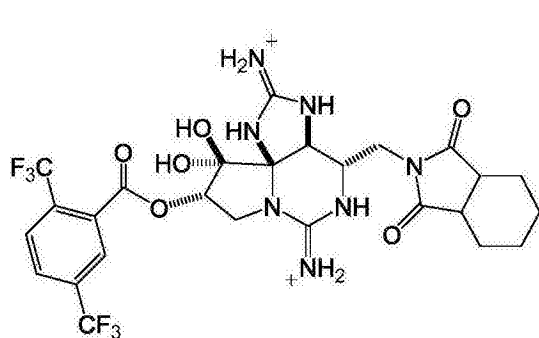
C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、和氨基的基团取代；或R¹中的所述杂环基是苯并-1,4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、或十氢喹啉基；所述苯并-1,4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并呋喃基和十氢喹啉基各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、和苯基的基团取代；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中R¹中的所述芳基是苯基、萘基、四氢萘基、茚基、或茚满基；所述苯基、萘基、四氢萘基、茚基和茚满基各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺酰基、和氨基的基团取代；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中R¹中的所述杂环基是苯并-1,4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、或十氢喹啉基；所述苯并-1,4-二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、吡啶基、2-氧-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、2,3-二氢苯并呋喃基和十氢喹啉基各自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、和苯基的基团取代；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

[0083] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ic)、(Id)、(Ig)、(Ih)、和(Ii)的一些或任一实施方案中，R¹不为氢。在式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ic)、(Id)、(Ig)、(Ih)、和(Ii)的一些或任一实施方案中，R¹不为羟基。在式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ic)、(Id)、(Ig)、(Ih)、和(Ii)的一些或任一实施方案中，R¹不为-OS(O)₃。在式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ic)、(Id)、(Ig)、(Ih)、和(Ii)的一些或任一实施方案中，R¹不为-NH₃⁺。在式(I)、(Ia)、(Ib)、I-P、(Ic)、(Id)、(Ig)、(Ih)、和(Ii)的一些或任一实施方案中，R¹不为氢、羟基、-OS(O)₃、或-NH₃⁺。

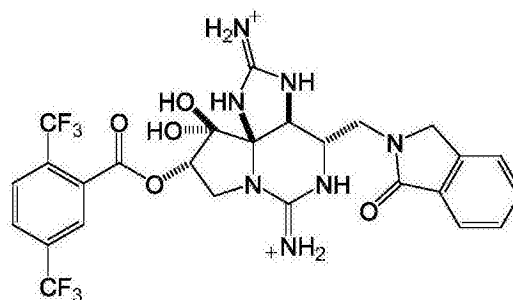
[0084] 在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中所述R⁵、R⁶、R^{7a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{13a}和R^{14b}环任选地被1、2或3个如本发明定义的基团取代；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中所述R⁵、R⁶、R^{7a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{13a}和R^{14b}环任选地被1或2个如本发明定义的基团取代；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中所述R⁵、R⁶、R^{7a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{13a}和R^{14b}环任选地被2个如本发明定义的基团取代；和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。在一些或任一实施方案，本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、或(Ik)所示化合物，其中所述R⁵、R⁶、R^{7a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{13a}和R^{14b}环任选地被1个如本发明定义的基团取代；和所有其他基

团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的一些或任一实施方案中所述定义。

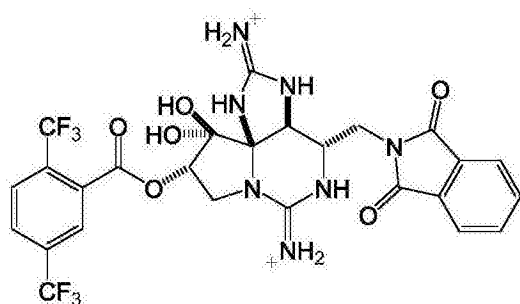
[0085] 在一些实施方案,本发明提供了选自式1-122中的任一种的化合物;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、或混合物:



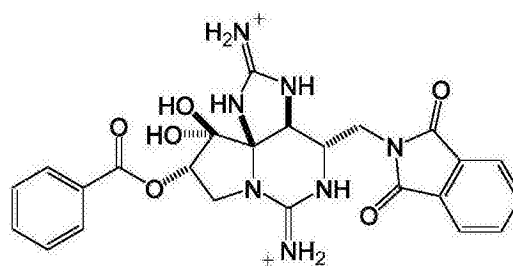
(1)



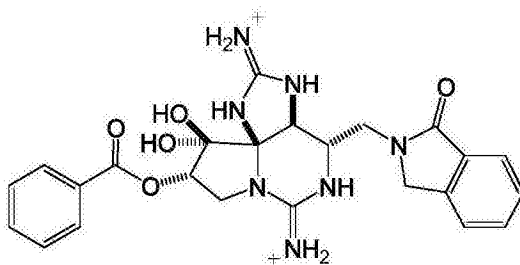
(2)



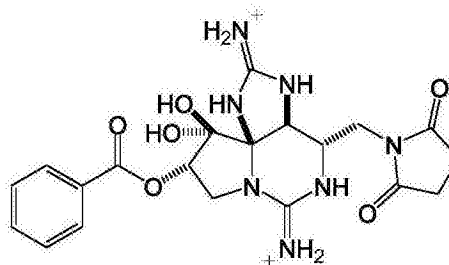
(3)



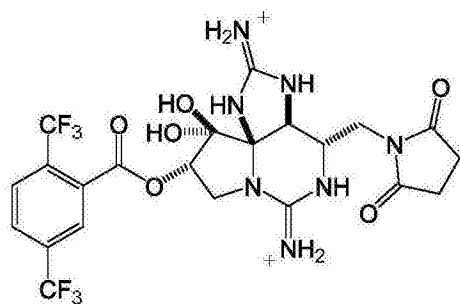
(4)



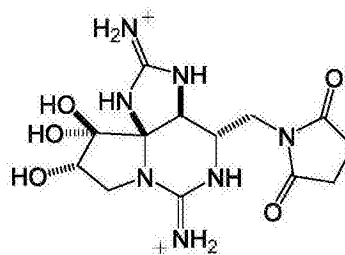
(5)



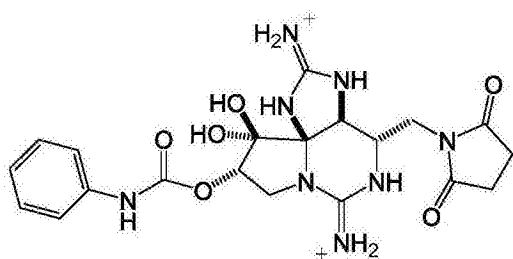
(6)



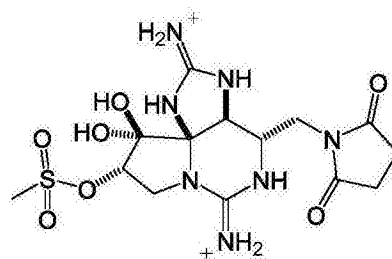
(7)



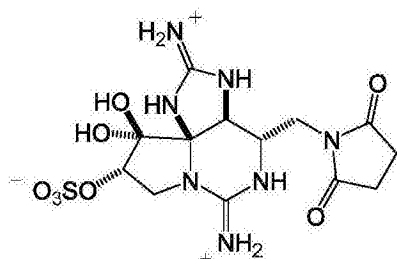
(8)



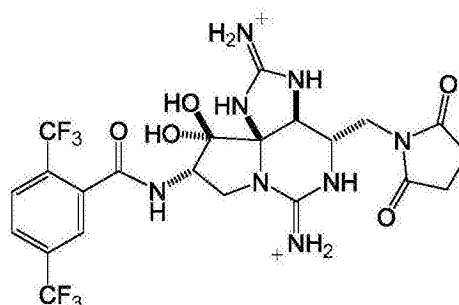
(9)



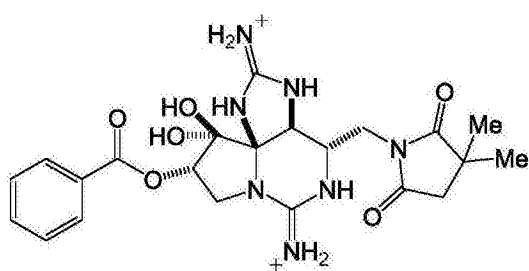
(10)



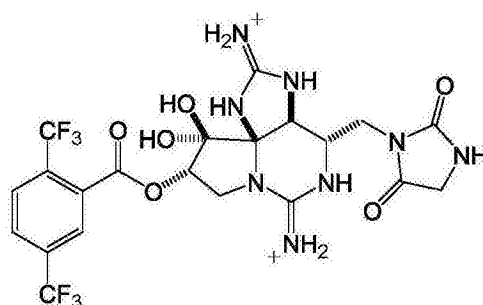
(11)



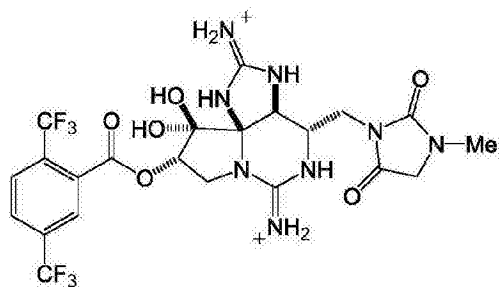
(12)



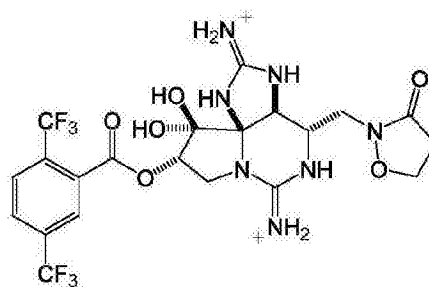
(13)



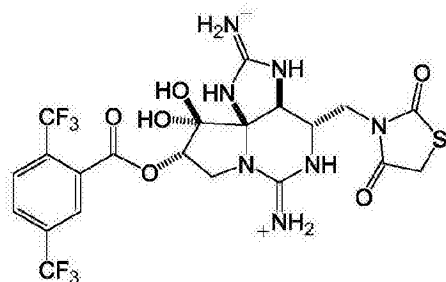
(14)



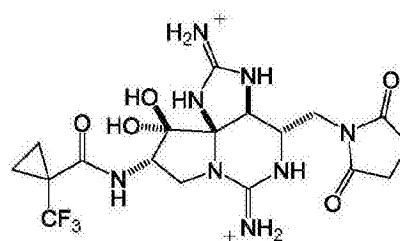
(15)



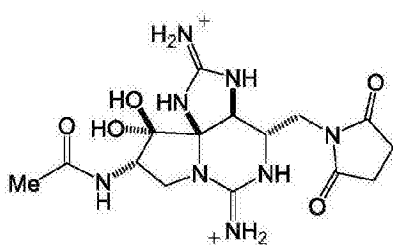
(16)



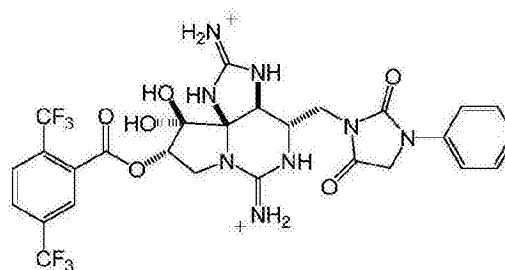
(17)



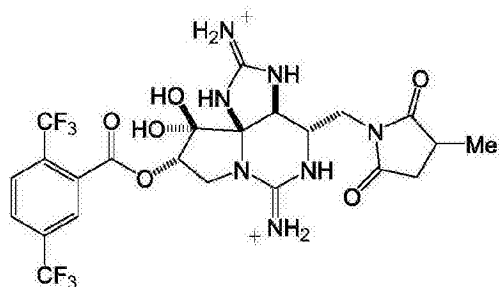
(18)



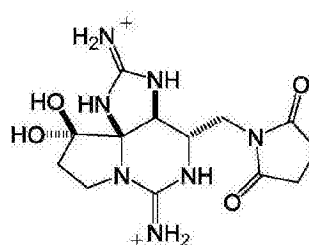
(19)



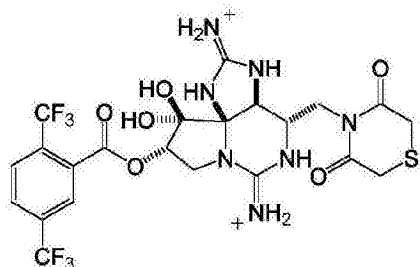
(20)



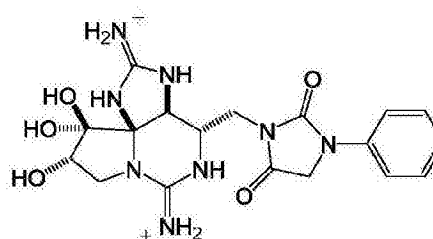
(21)



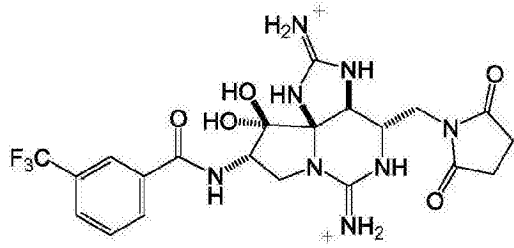
(22)



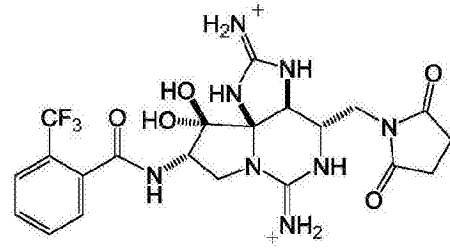
(23)



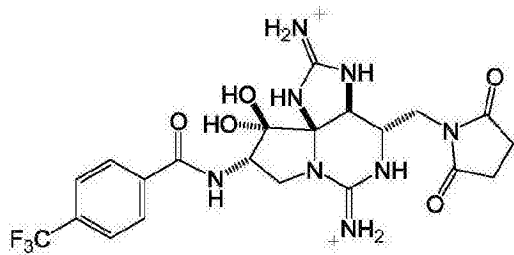
(24)



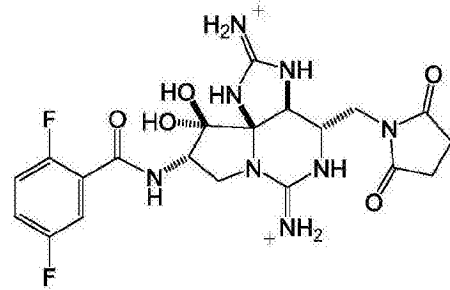
(25)



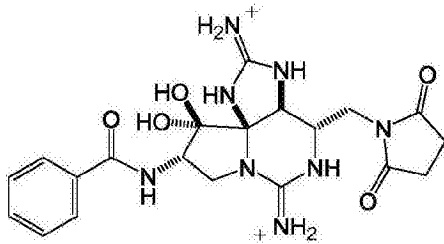
(26)



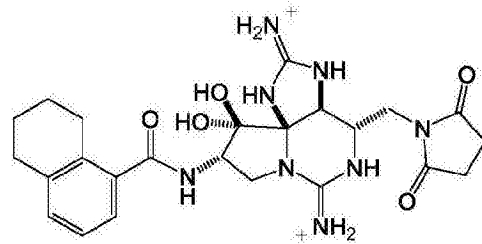
(27)



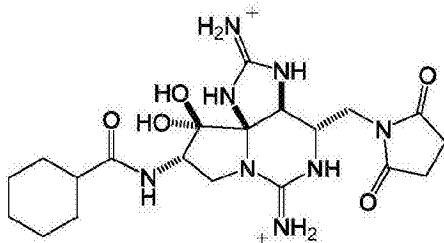
(28)



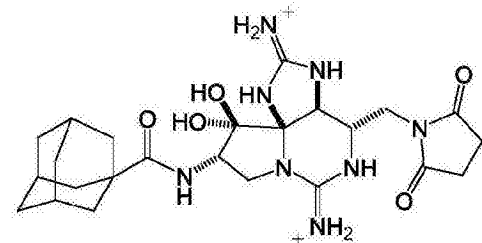
(29)



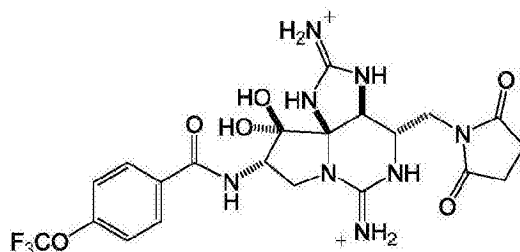
(30)



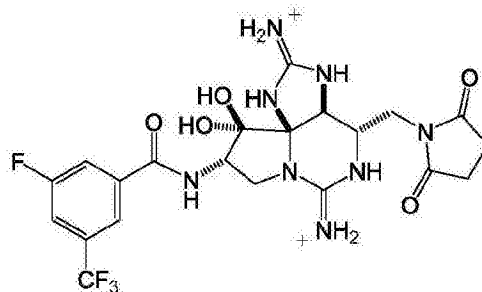
(31)



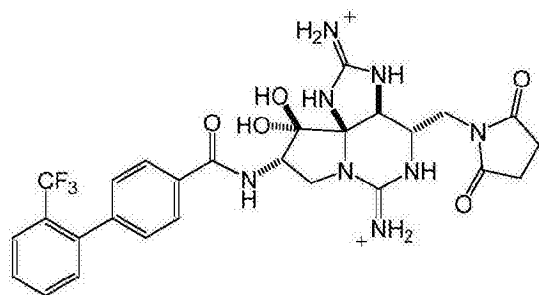
(32)



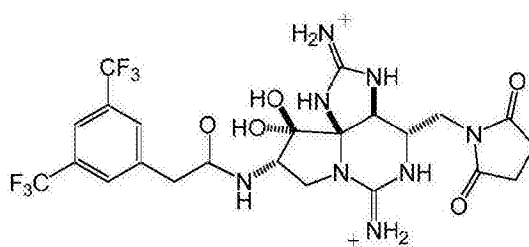
(33)



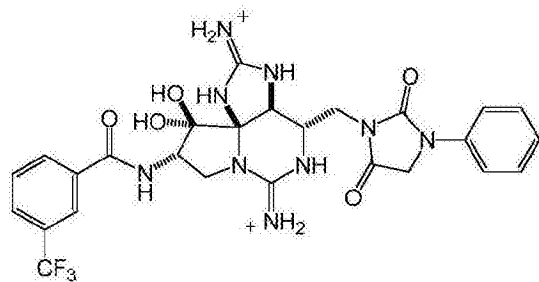
(34)



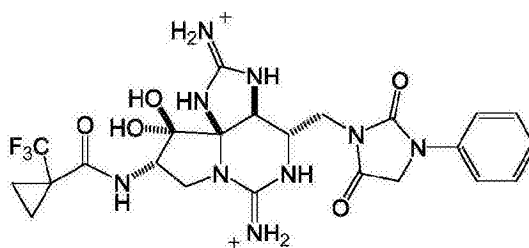
(35)



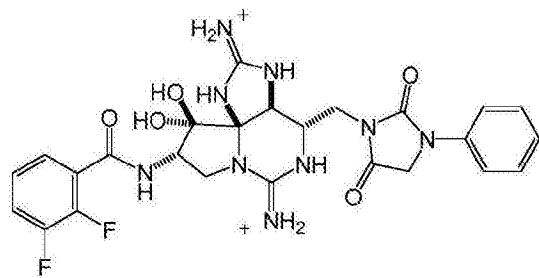
(36)



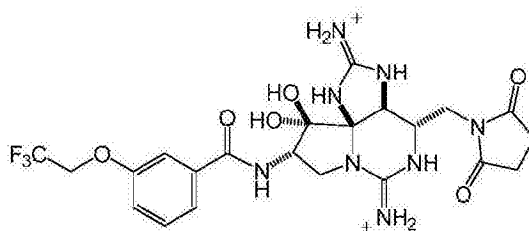
(37)



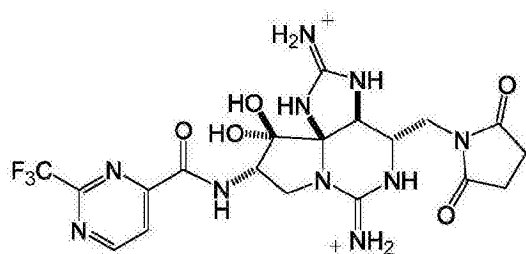
(38)



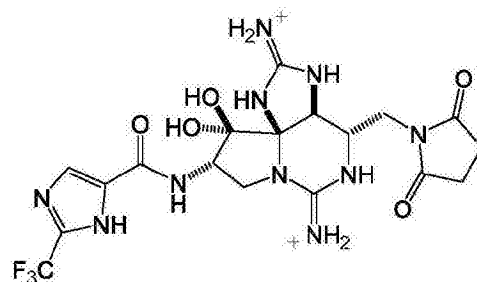
(39)



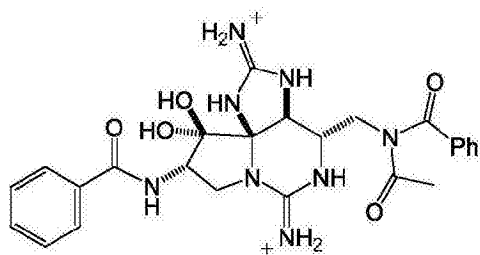
(40)



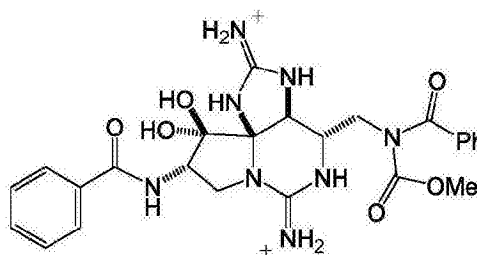
(41)



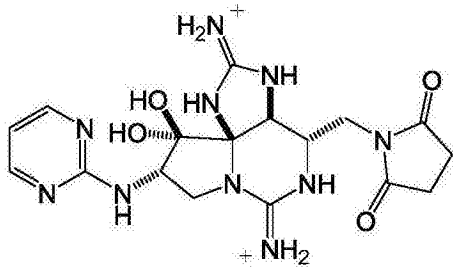
(42)



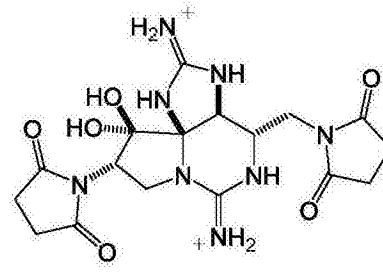
(43)



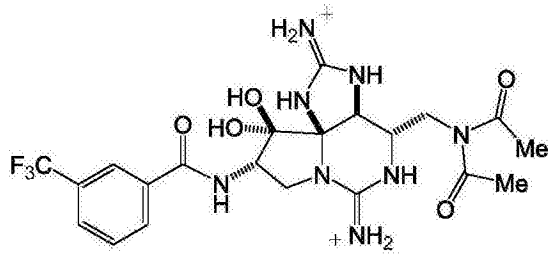
(44)



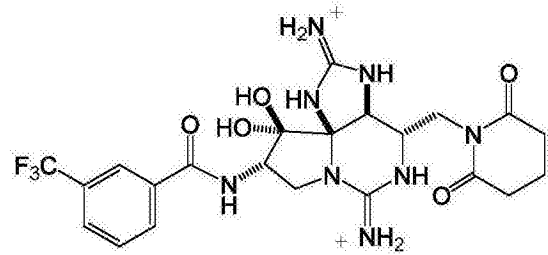
(45)



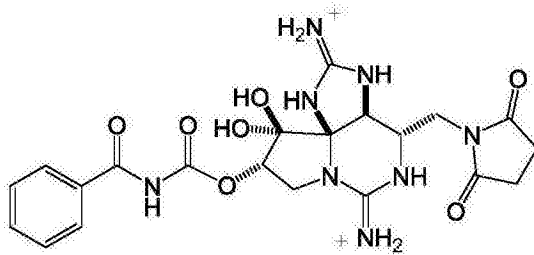
(46)



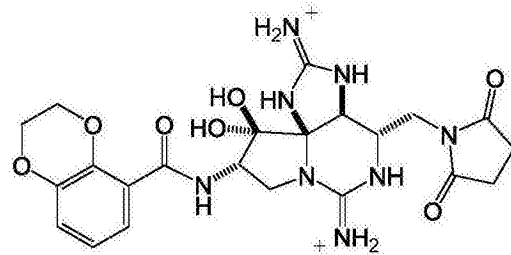
(47)



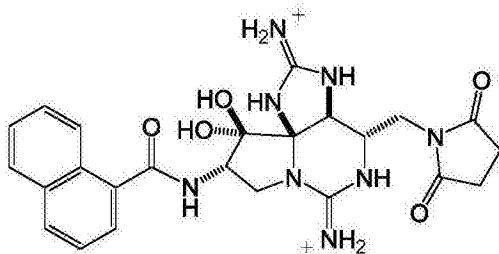
(48)



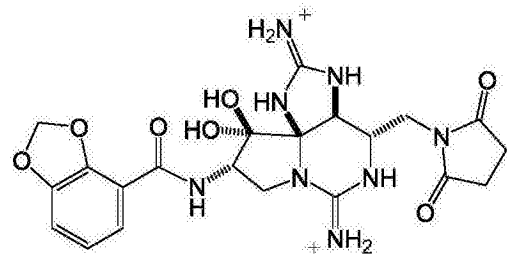
(49)



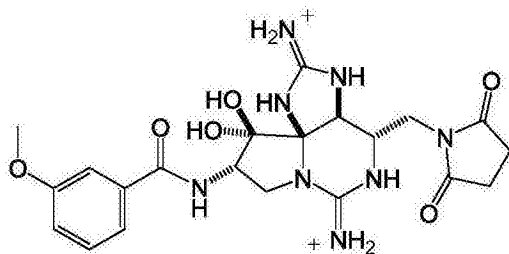
(50)



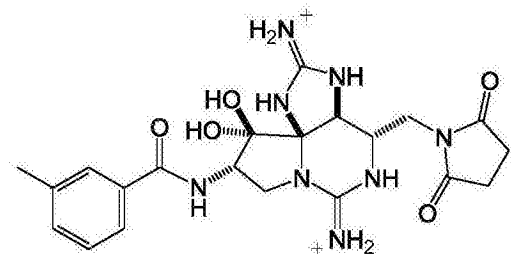
(51)



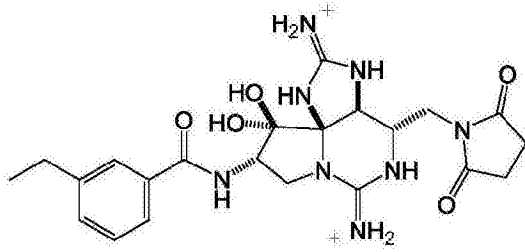
(52)



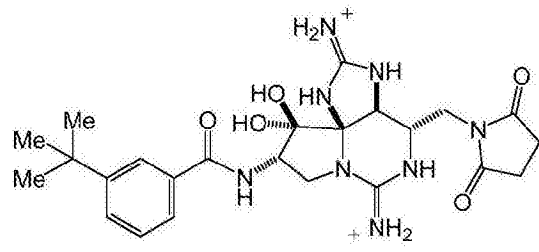
(53)



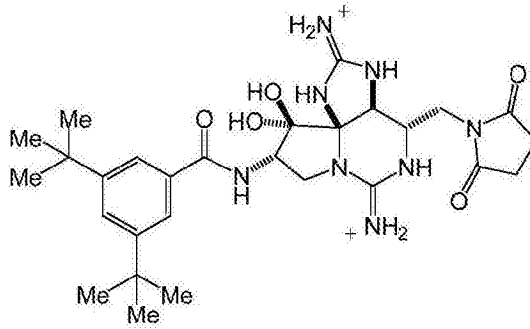
(54)



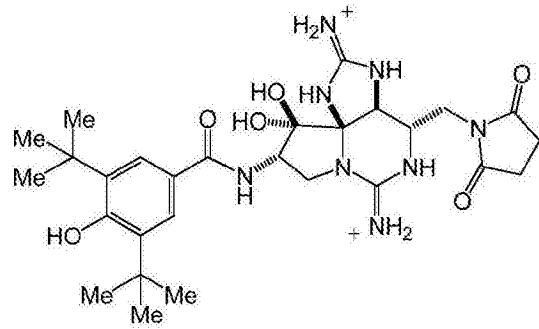
(55)



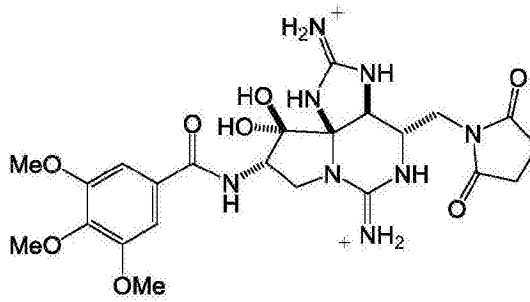
(56)



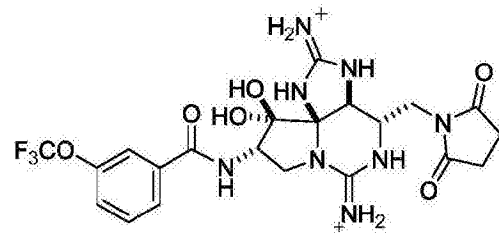
(57)



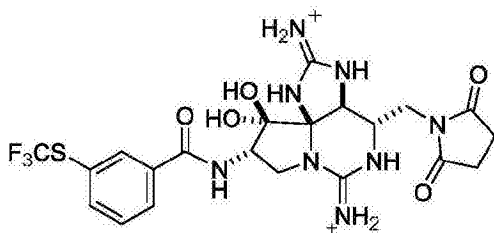
(58)



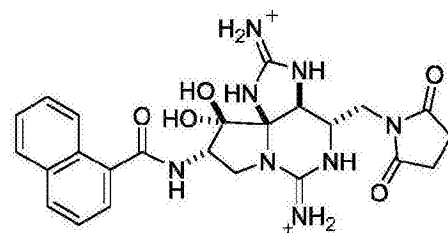
(59)



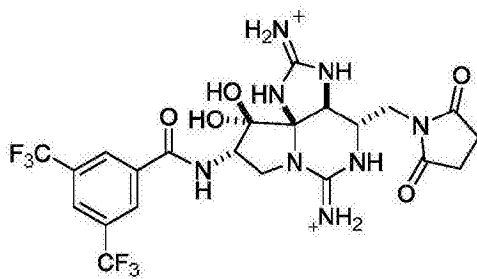
(60)



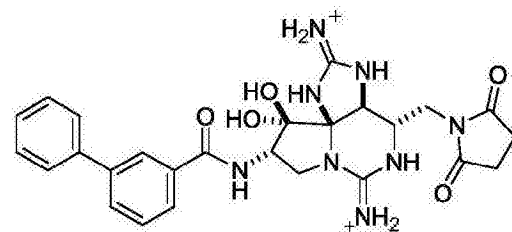
(61)



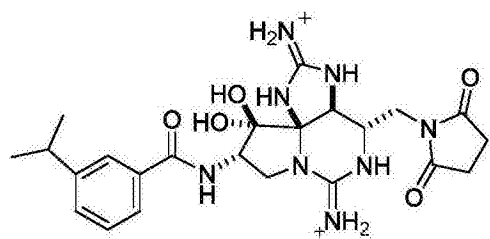
(62)



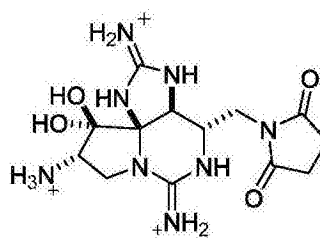
(63)



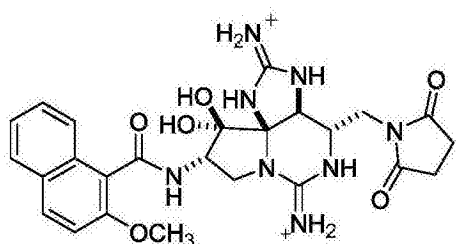
(64)



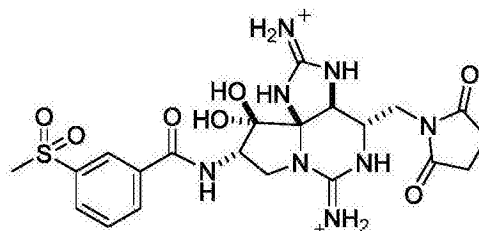
(65)



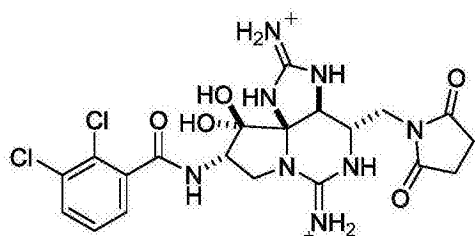
(66)



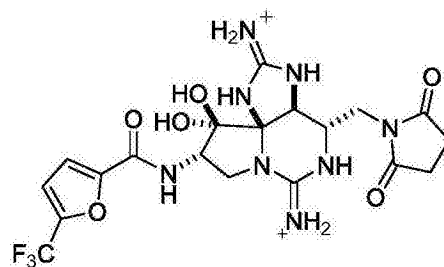
(67)



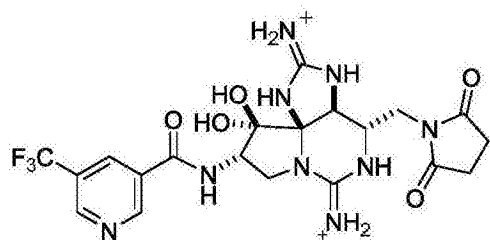
(68)



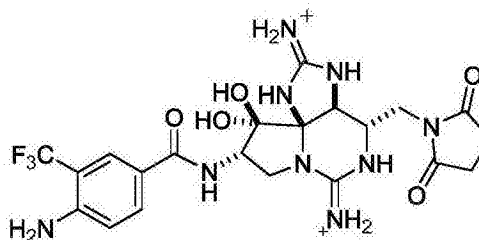
(69)



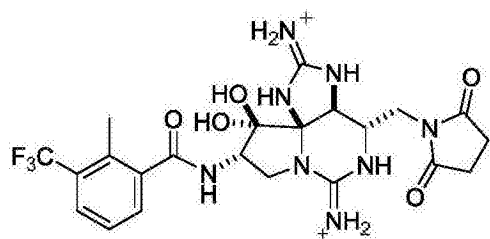
(70)



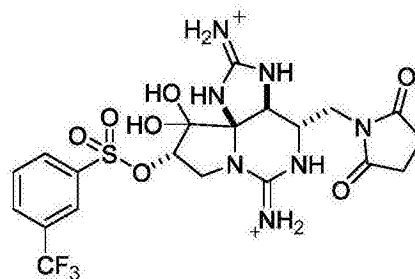
(71)



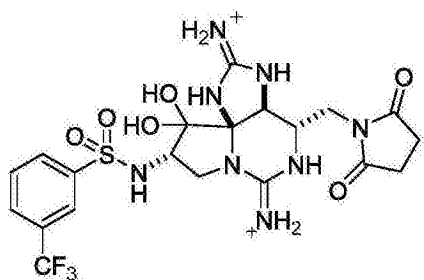
(72)



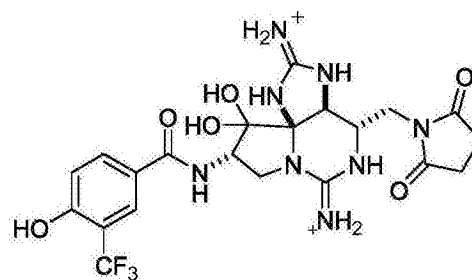
(73)



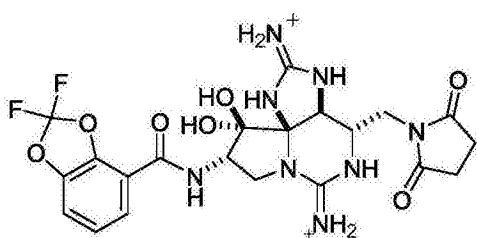
(74)



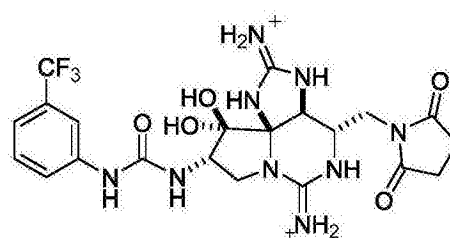
(75)



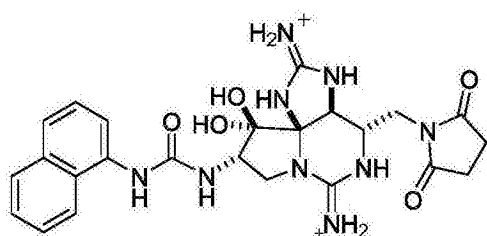
(76)



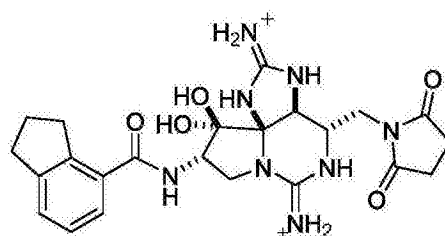
(77)



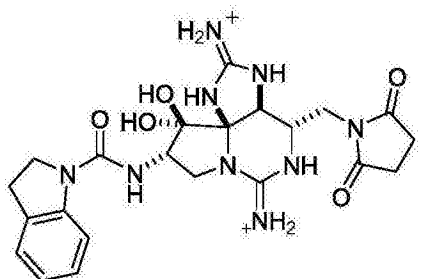
(78)



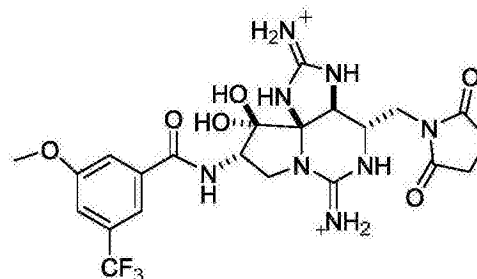
(79)



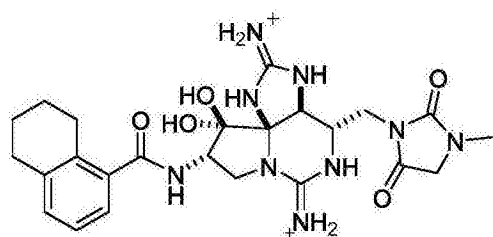
(80)



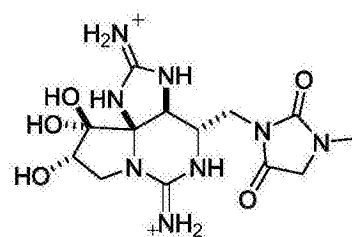
(81)



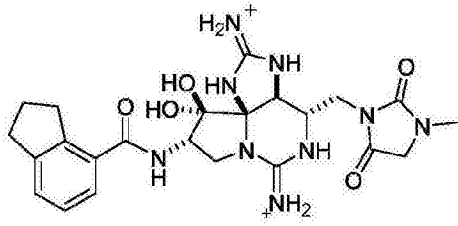
(82)



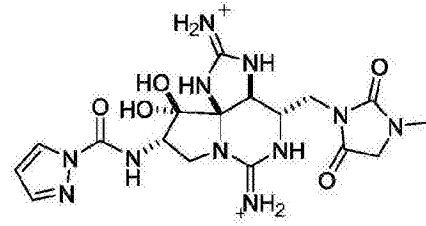
(83)



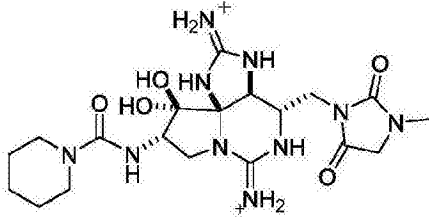
(84)



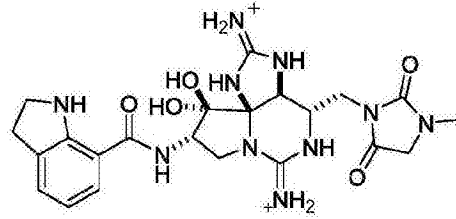
(85)



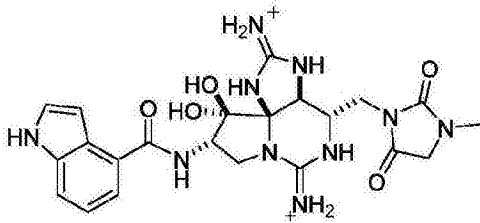
(86)



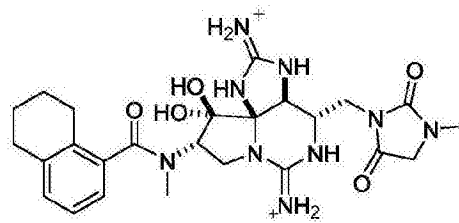
(87)



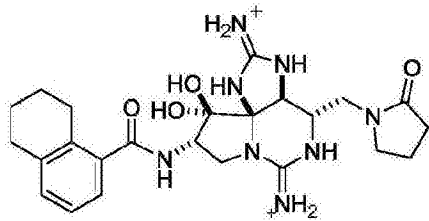
(88)



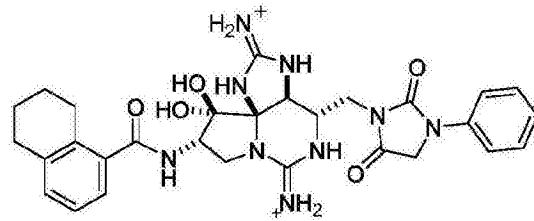
(89)



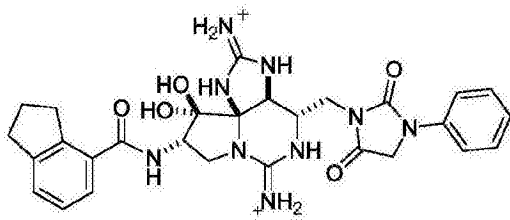
(90)



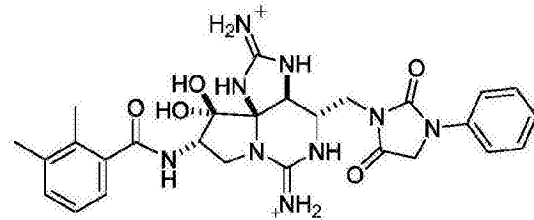
(91)



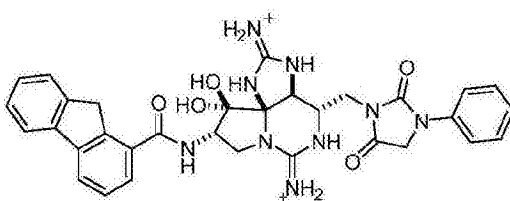
(92)



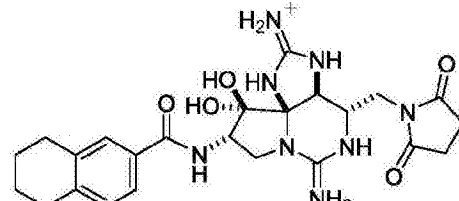
(93)



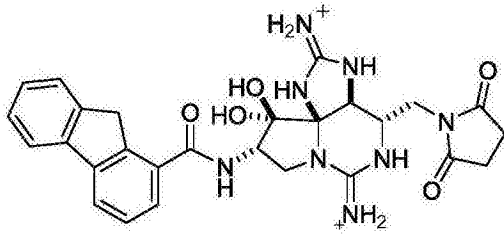
(94)



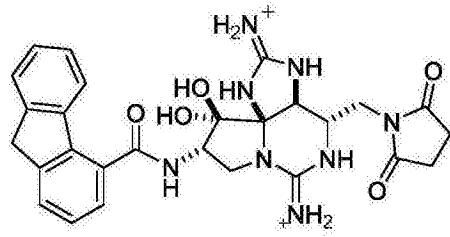
(95)



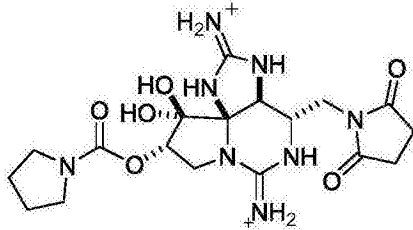
(96)



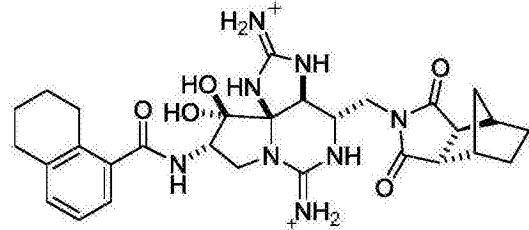
(97)



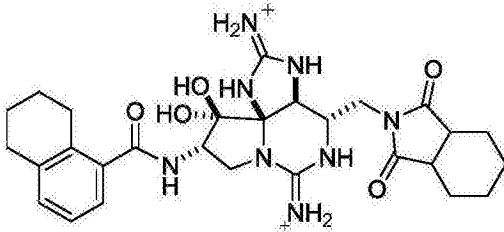
(98)



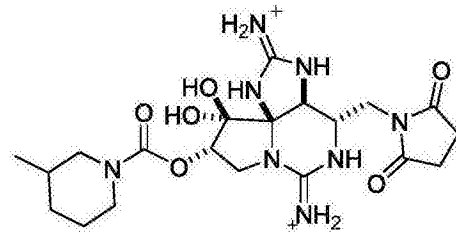
(99)



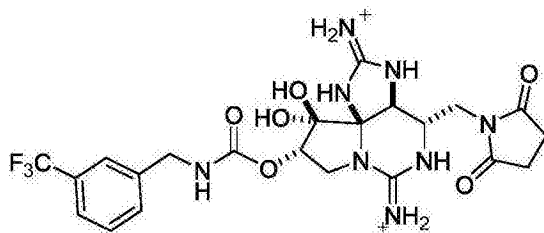
(100)



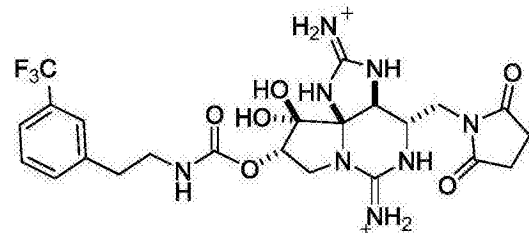
(101)



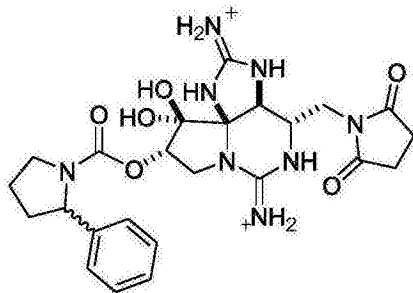
(102)



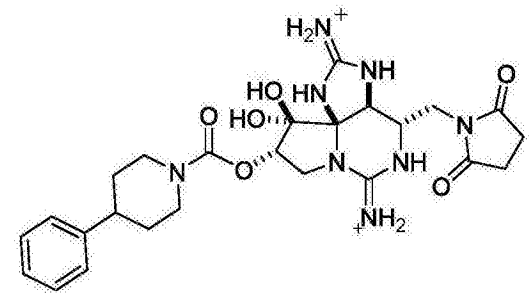
(103)



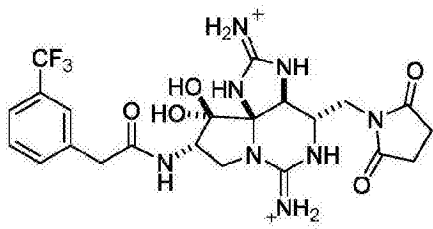
(104)



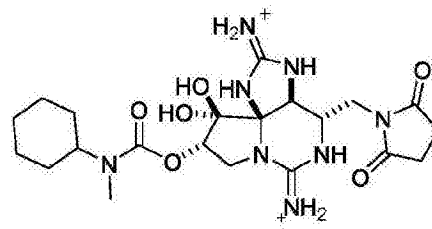
(105)



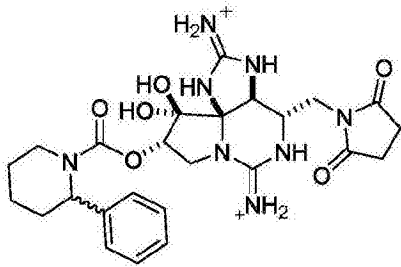
(106)



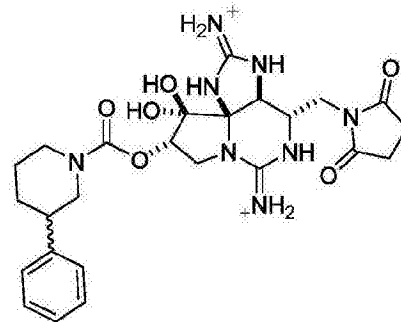
(107)



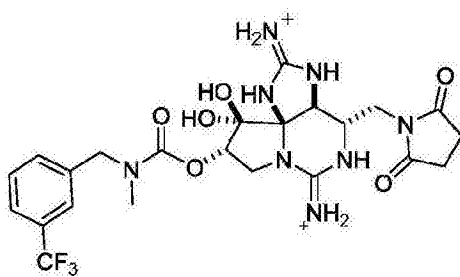
(108)



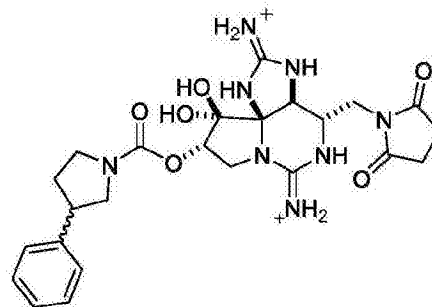
(109)



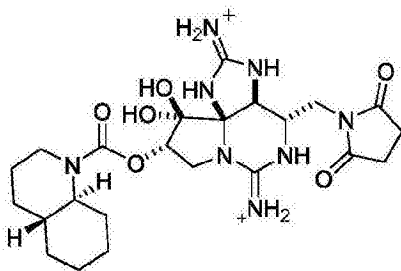
(110)



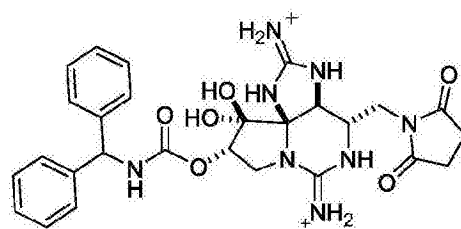
(111)



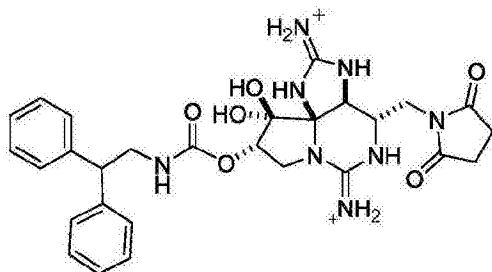
(112)



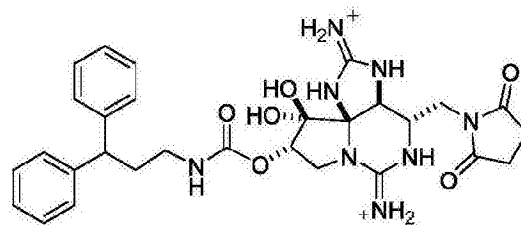
(113)



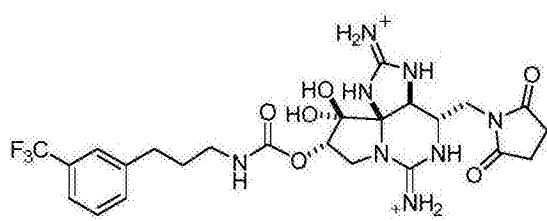
(114)



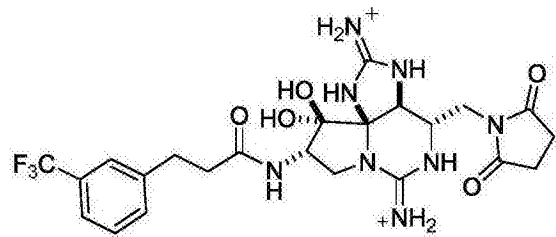
(115)



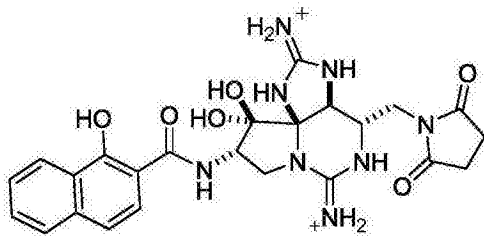
(116)



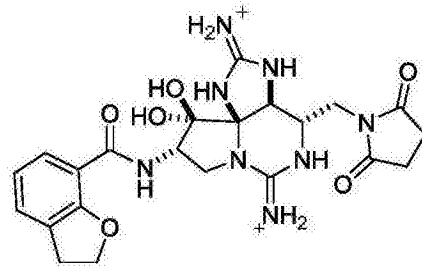
(117)



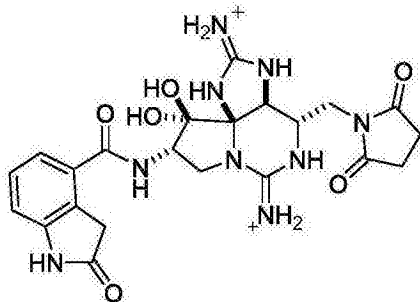
(118)



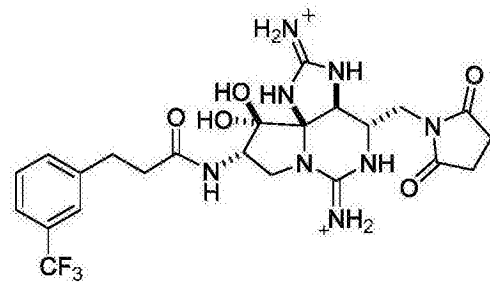
(119)



(120)



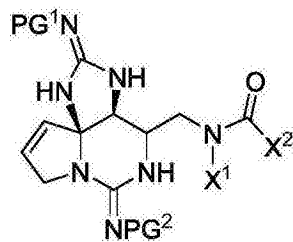
(121)



(122)

或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、或混合物。

[0086] 在一些实施方案,本发明化合物为式Xb所示化合物:



Xb,

或其盐,其中,

PG¹是氮保护基团;

PG²是氮保护基团;

X¹是R³,和X²是R⁹;或

X¹和X²同与之连接的所述-NC(O)-一起形成5或6个原子组成的环,其中X¹、X²和所述一个或两个另外的环原子独立地选自-C(O)-、-O-、-S-、-NR⁸-、和-C(R^{4a})-,条件是仅一个选自-O-、-S-、和-NR⁸-;和其中所述5或6个原子组成的环任选地在两个相邻碳原子上稠合,或者任选地在彼此相邻的一个碳原子和一个氮原子上稠合,以形成饱和或不饱和的6-12个

原子组成的双环;其中所述1、2、3、4、5或6个另外的环原子独立地为 $-\text{CR}^{12}=\text{或}-\text{C}(\text{R}^{12})_2-$;

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H;C₁₋₆烷基;或当所述6-12个原子组成的环是在 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$ 上稠合时,所述 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$ 上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键;

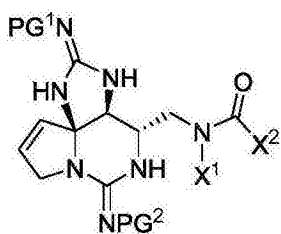
R^8 是氢;C₁₋₆烷基;苯基,所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、和氰基的基团取代;或当所述6-12个原子组成的环是在 $-\text{NR}^8-$ 上稠合时,所述 R^8 与相邻环原子形成单键;

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、或芳基;

R^3 是 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、或 $-\text{C}(\text{O})$ 苯基,其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和芳基的基团取代;和

R^9 是C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、或苯基,其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和芳基的基团取代。

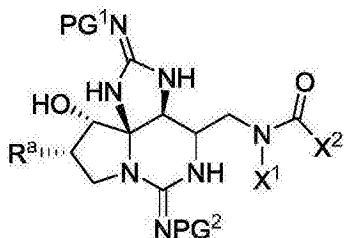
在一些实施方案,本发明化合物为式Xb1所示化合物:



Xb1,

或其盐;其中 PG^1 、 PG^2 、 X^1 和 X^2 均具有上述或本发明所述的任一实施方案中对式Xb所示化合物的定义。

[0087] 在一些实施方案,本发明化合物为式Xc所示化合物:



Xc,

或其盐,其中,

R^a 是OH、 $-\text{NHPG}^3$ 、或 $-\text{NH}_2$;

PG^1 是氮保护基团;

PG^2 是氮保护基团;

PG^3 是氮保护基团;

X^1 是 R^3 ,和 X^2 是 R^9 ;或

X^1 和 X^2 同与之连接的所述 $-\text{NC}(\text{O})-$ 一起形成5或6个原子组成的环,其中 X^1 、 X^2 和所述一个或两个另外的环原子独立地选自 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^8-$ 、和 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$,条件是仅一个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、和 $-\text{NR}^8-$;和其中所述5或6个原子组成的环任选地在两个相邻碳原子上稠合,或者任选地在彼此相邻的一个碳原子和一个氮原子上稠合,以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环;其中所述1、2、3、4、5或6个另外的环原子独立地为 $-\text{CR}^{12}=\text{或}-\text{C}(\text{R}^{12})_2-$;

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H;C₁₋₆烷基;或当所述6-12个原子组成的环是在-C(R^4)(R^{4a})-上稠合时,所述-C(R^4)(R^{4a})-上的所述 R^4 和 R^{4a} 中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键;

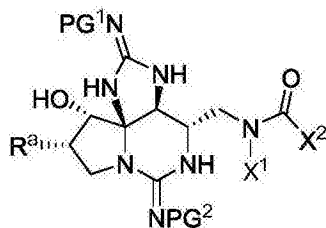
R^8 是氢;C₁₋₆烷基;苯基,所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、和氰基的基团取代;或当所述6-12个原子组成的环是在-NR⁸-上稠合时,所述 R^8 与相邻环原子形成单键;

各 R^{12} 分别独立地为氢、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、或芳基;

R^3 是-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、或-C(O)苯基,其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和芳基的基团取代;和

R^9 是C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、或苯基,其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和芳基的基团取代。

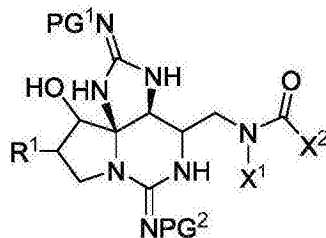
在一些实施方案,本发明化合物为式Xc4所示化合物:



Xc4,

或其盐;其中 R^a 、 PG^1 、 PG^2 、 X^1 和 X^2 均具有上述或本发明所述的任一实施方案中对式Xc所示化合物的定义。

[0088] 在一些实施方案,本发明化合物为式Xd所示化合物:



Xd,

或其盐,其中,

PG^1 是氮保护基团;

PG^2 是氮保护基团;

R^1 是-OS(O)₂R⁵、-OC(O)R⁶、-NR⁷C(O)R^{7a}、-OC(O)NR¹⁰R^{10a}、-NR¹¹R^{11a}、-NR¹³S(O)₂R^{13a}、
或-NR¹⁴C(O)NR^{14a}R^{14b};

X^1 是 R^3 ,和 X^2 是 R^9 ;或

X^1 和 X^2 同与之连接的所述-NC(O)-一起形成5或6个原子组成的环,其中 X^1 、 X^2 和所述一个或两个另外的环原子独立地选自-C(O)-、-O-、-S-、-NR⁸-、和-C(R^4)(R^{4a})-,条件是仅一个选自-O-、-S-、和-NR⁸-;和其中所述5或6个原子组成的环任选地在两个相邻碳原子上稠合,或者任选地在彼此相邻的一个碳原子和一个氮原子上稠合,以形成饱和或不饱和的6-12个原子组成的双环;其中所述1、2、3、4、5或6个另外的环原子独立地为-CR¹²=或-C(R^{12})₂-;

各 R^4 和 R^{4a} 分别独立地为H;C₁₋₆烷基;或当所述6-12个原子组成的环是在-C(R^4)(R^{4a})-上

稠合时,所述-C(R⁴)(R^{4a})-上的所述R⁴和R^{4a}中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键;

R⁸是氢;C₁₋₆烷基;苯基,所述苯基任选地被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、和氰基的基团取代;或当所述6-12个原子组成的环是在-NR⁸-上稠合时,所述R⁸与相邻环原子形成单键;

各R¹²分别独立地为氢、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、或芳基;

R³是-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、或-C(O)苯基,其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和芳基的基团取代;

R⁹是C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、或苯基,其中所述苯基任选地被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和芳基的基团取代。

R⁵是H、C₁₋₆烷基、或芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{5a}取代;

各R^{5a},当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基;

R⁶是C₁₋₆烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{6a}取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{6a}取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{6a}取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{6a}取代;联苯,所述联苯任选地被1、2、3或4个R^{6a}取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代;

各R^{6a},当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基;

R⁷是氢或C₁₋₆烷基;

R^{7a}是C₁₋₆烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2或3个R^{7b}取代;联苯,所述联苯任选地被1、2、3或4个R^{7b}取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代;

各R^{7b},当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基;和

R¹⁰是氢或C₁₋₆烷基;

R^{10a}是C₁₋₆烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代;芳烷基,其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代;苯基羰基,其中所述苯基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代;杂芳基,所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代;杂环基,所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{10b}取代;联苯,所述联苯任选地被1、2或3个R^{10b}取代;或环烷基,所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代;

各R^{10b},当存在时,分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基;

R¹¹是氢或C₁₋₆烷基;

R^{11a}是C₁₋₆烷基;芳基,所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{11b}取代;芳烷基,其中所述芳基任

选地被1、2、3或4个R^{11b}取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{11b}取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{11b}取代；联苯，所述联苯任选地被1、2、3或4个R^{11b}取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代；

各R^{11b}，当存在时，分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、硝基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基；

R¹³是氢或C₁₋₆烷基；

R^{13a}是C₁₋₆烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{13b}取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{13b}取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{13b}取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{13b}取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个R^{13b}取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代；

各R^{13b}，当存在时，分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基；

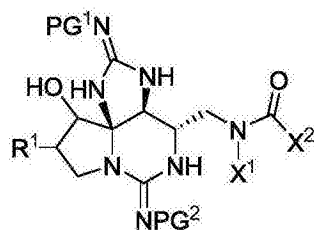
R¹⁴是氢或C₁₋₆烷基；

R^{14a}是氢或C₁₋₆烷基；

R^{14b}是C₁₋₆烷基；芳基，所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{14c}取代；芳烷基，其中所述芳基任选地被1、2、3或4个R^{14c}取代；杂芳基，所述杂芳基任选地被1、2、3或4个R^{14c}取代；杂环基，所述杂环基任选地被1、2、3或4个R^{14c}取代；联苯，所述联苯任选地在任一环上被1、2、3或4个R^{14c}取代；或环烷基，所述环烷基任选地被1、2、3或4个独立地选自C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的基团取代；和

各R^{14c}，当存在时，分别独立地为卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、卤代C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、卤代C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、卤代C₁₋₆烷基磺酰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、苯基、或氰基。

[0089] 在一些实施方案，本发明化合物为式Xd1所示化合物：

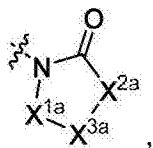


Xd1,

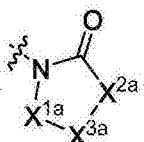
或其盐；其中R¹、PG¹、PG²、X¹和X²均具有上述或本发明所述的任一实施方案中对式Xd所示化合物的定义。

[0090] 在一些实施方案，式Xb、Xb1、Xc、Xc1、Xc2、Xc3、Xc4、Xd、Xd1、Xe、或Xe1所示化合物为其中PG¹是选自2,2,2-三氯乙氧基磺酰基 (Tces)、对甲氧基苯磺酰基 (Mbs) 和对甲苯磺酰基 (tosyl) 的氮保护基团；PG²是选自-C(O)CCl₃、和-C(O)OCH₂CCl₃的氮保护基团；和所有其他基团均具有本发明任一实施方案中所述定义的化合物。在一些实施方案，式Xb、Xb1、Xc、Xc1、Xc2、Xc3、Xc4、Xd、Xd1、Xe、或Xe1所示化合物为其中PG¹是2,2,2-三氯乙氧基磺酰基

(Tces), PG²是-C(O)CCl₃,和所有其他基团均具有本发明任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式Xb、Xb1、Xc、Xc1、Xc2、Xc3、Xc4、Xd、Xd1、Xe、或Xe1所示化合物为其中X¹和X²同与之连接的所述-NC(O)-一起形成



其中X^{1a}是-O-、-CH₂-、或-C(O)-;X^{2a}是-S-、-NR⁸-、或-C(R⁴)(R^{4a})-;和X^{3a}是独立地选自-O-、-S-、-NR⁸-、和-C(R⁴)(R^{4a})-的一个或两个基团,条件是X^{1a}、X^{2a}、和X^{3a}中仅一个原子选自-

O-、-S-、和-NR⁸-;和其中所述  环任选地在X^{2a}上以及在X^{3a}中的相邻原子上稠合,以

形成饱和或不饱和的9或10个原子组成的双环,其中X^{2a}是-C(R⁴)(R^{4a})-,和X^{3a}是-C(R⁴)(R^{4a})-、或-C(R⁴)(R^{4a})-C(R⁴)(R^{4a})-;和其中所述4个另外的环原子独立地为-CH=、或-CH₂-;

各R⁴和R^{4a}分别独立地为H;C₁₋₆烷基;或当所述6-12个原子组成的环是在-C(R⁴)(R^{4a})-上稠合时,所述-C(R⁴)(R^{4a})-上的所述R⁴和R^{4a}中的一个或两个与相邻环原子形成单键或双键;

R⁸是氢、C₁₋₆烷基、或苯基。

[0091] 在一些实施方案,本发明提供了:

(a) 如本发明所述的化合物,譬如,式(I)-(Ik)和I-P以及1-122所示化合物,及其药学上可接受的盐和组合物;

(b) 如本发明所述的化合物,譬如,式(I)-(Ik)和I-P以及1-122所示化合物,及其药学上可接受的盐和组合物,用于治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病症;

(c) 如本发明其他方面更详细描述的准备本发明所述化合物,譬如,式(I)-(Ik)和I-P以及1-122所示化合物的方法;

(d) 药物制剂,其包含本发明所述的化合物,譬如,式(I)-(Ik)和I-P以及1-122所示化合物,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或稀释剂;

(e) 用于治疗受试者中与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法,其包括施用治疗或预防有效量的本发明所述的化合物,譬如,式(I)-(Ik)和I-P以及1-122所示化合物,其药学上可接受的盐或组合物;

(f) 用于治疗受试者疼痛的方法,其包括施用治疗或预防有效量的本发明所述的化合物,譬如,式(I)-(Ik)和I-P以及1-122所示化合物,其药学上可接受的盐或组合物;

(g) 药物制剂,其包含本发明所述的化合物,譬如,式(I)-(Ik)和I-P以及1-122所示化合物,或其药学上可接受的盐,以及用于治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病症的一种或多种其他有效药物,任选地包含药学上可接受的载体或稀释剂;

(h) 用于治疗受试者疼痛的方法,其包括施用治疗或预防有效量的如本发明所述的化合物,譬如,式(I)-(Ik)和I-P以及1-122所示化合物,其药学上可接受的盐或组合物,与用于治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病症的一种或多种药物组合/联合和/或交替施用;和

(i) 用于治疗受试者中与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法,其包括施用治

疗或预防有效量的如本发明所述的化合物,譬如,式(I)-(Ik)和I-P以及1-122所示化合物,其药理学上可接受的盐或组合物,与用于治疗疼痛的一种或多种药物组合/联合和/或交替施用。

光学活性化合物

[0092] 应理解,本发明提供的化合物具有几个手性中心,并可以光学活性形式和外消旋体形式存在并被分离。应理解,具有本发明所述的有用性质的本发明提供的化合物的任何外消旋体、旋光体、非对映体、互变异构体或立体异构体形式、或其混合物均包含在本发明范围内。本领域众所周知,应如何制备旋光体形式(在某些实施方案,通过重结晶技术拆分外消旋体,由光学活性起始物料合成,手性合成,或通过使用手性固定相进行色谱分离)。此外,本发明所述化合物可在某些条件下在C11位进行差向异构化。此种差向异构体包含在本发明提供的实施方案内。

[0093] 在一些实施方案,得到光学活性物质的方法是本领域已知的,并至少包括以下内容。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

含另外的手性材料以引起不同的相互作用；

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

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

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

[0094] 在一些实施方案，本发明提供了11,13-修饰的石房蛤毒素化合物的组合物，其包含11,13-修饰的石房蛤毒素化合物的基本纯的指定立体异构体。在一些实施方案，在本发明的方法和化合物中，所述化合物基本上不含其他立体异构体。在一些实施方案，组合物包含占11,13-修饰的石房蛤毒素化合物的至少85、90、95、98、99、或100重量%的化合物，其余部分包含其他化学物质或立体异构体。

同位素富集的化合物

[0095] 本发明还提供了同位素富集的化合物，包括但不限于同位素富集的11,13-修饰的石房蛤毒素类化合物。

[0096] 先前已采用某些类别的药物证明了药物的同位素富集(在某些实施方案为氘化)可改善药代动力学(“PK”)、药效学(“PD”)和毒性情况。参见例如Lijinsky et al., *Food Cosmet. Toxicol.*, 20:393 (1982); Lijinsky et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 69:1127 (1982); Mangold et al., *Mutation Res.* 308:33 (1994); Gordon et al., *Drug Metab. Dispos.*, 15:589 (1987); Zello et al., *Metabolism*, 43:487 (1994); Gately et al., *J. Nucl. Med.*, 27:388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117:191 (1999)。

[0097] 在某些实施方案，药物的同位素富集可用于(1)减少或消除不需要的代谢物，(2)增加母体药物的半衰期，(3)减少达到所需效果的剂量次数，(4)减少达到所需效果的必要剂量的量，(5)增加活性代谢物的形成(如果有形成)，和/或(6)减少特定组织中有害代谢物的产生和/或为联合治疗创造更有效的药物和/或更安全的药物，无论所述联合治疗是否有意或无意。

[0098] 替换其同位素之一的原子通常会导致化学反应的反应速率变化。此现象被称为动力学同位素效应(“KIE”)。譬如，如果在化学反应中的速率确定步骤(即，具有最高过渡态能量的步骤)期间C-H键断裂，那么用氘取代氢将导致反应速率降低，并且过程会放慢。此现象被称为氘动力学同位素效应(“DKIE”)。参见，例如Foster et al., *Adv. Drug Res.*, vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, pp. 79-88 (1999)。

[0099] DKIE的大小可表示为其中C-H键断裂的给定反应与氘取代氢的相同反应的速率之间的比值。所述DKIE的范围可从约1(无同位素效应)至非常大的数值，例如50或更多，这意味着当氘取代氢时反应可以慢50倍或更多倍。高DKIE值可能部分归因于被称为隧道效应的现象，其是不确定性原理的结果。隧道效应归因于氢原子的较小质量，并且发生是因为涉及质子的过渡态有时可在没有所需活化能的情况下形成。由于氘的质量大于氢，因此统计学上发生此现象的可能性要低得多。

[0100] 氚 (“T”) 是氢的放射性同位素,用于研究、聚变反应堆、中子发生器和放射性药物中。氚是在原子核中有2个中子,原子量接近3的氢原子。它以非常低的浓度自然存在于环境中,最常见的是T₂O。氚慢慢衰减(半衰期=12.3年),并释放出不能穿透人体皮肤外层的低能量β粒子。内照射是与此同位素相关的主要危害,但它必须大量摄入才会造成重大的健康风险。与氘相比,在达到危险级别之前必须消耗较少量的氚。用氚 (“T”) 替换氢产生比氘更强的键,并在数值上产生更大的同位素效应。类似地,同位素替代其他元素,包括但不限于,¹³C或¹⁴C替代碳,³³S、³⁴S、或³⁶S替代硫,¹⁵N替代氮,和¹⁷O或¹⁸O替代氧,均可导致类似的动力学同位素效应。

[0101] 譬如,通过推测限制反应性物质如三氟乙酰氚的生成,使用DKIE来降低氟烷的肝毒性。但是,此方法可能不适用于所有药物类别。例如,氚掺入可导致代谢转换。代谢转换的概念断言异种原体在被I期酶隔离时可在化学反应(如氧化)之前瞬时结合并以各种构象重新结合。这一假设得到了许多I期酶中相对大量的结合口袋和许多代谢反应的混杂性的支持。代谢转换可导致已知代谢物的不同比例以及全新的代谢物。此种新的代谢特征可能会传递更多或更少的毒性。

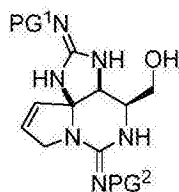
[0102] 动物体为了从其循环系统中除去诸如治疗剂的外来物质而表达各种酶。在一些实施方案,所述这些酶包括细胞色素P450酶类 (“CYPs”)、酯酶类、蛋白酶类、还原酶类、脱氢酶类和单胺氧化酶类,以与这些外来物质反应并将所述这些外来物质转化为更大极性的中间体或代谢物用于肾脏排泄。药物化合物的一些最常见代谢反应涉及将碳-氢 (C-H) 键氧化成碳-氧 (C-O) 或碳-碳 (C-C) π键。所得代谢物在生理条件下可能是稳定的或不稳定的,并且相对于母体化合物可具有显著不同的药代动力学、药效学以及急性和长期毒性特征。对于许多药物而言,此种氧化反应很快。因此这些药物通常需要多次或高剂量的日剂量给药。

[0103] 因此,与具有天然同位素组成的类似化合物相比,本发明提供的化合物的某些位置处的同位素富集将产生可检测的KIE,所述KIE将影响本发明所述化合物的药代动力学、药理学和/或毒理学特征。

化合物的制备

[0104] 本发明提供的化合物可通过本领域技术人员显而易见的任何方法制备、分离或得到。本发明提供的化合物可根据下面提供的示例性制备方案制备得到。在示例性制备方案中未提供的反应条件、步骤和反应物对于本领域技术人员而言均是显而易见的并且是已知的。

[0105] 在示例性制备方案中未提供的其他步骤和试剂对于本领域技术人员而言均是已知的。譬如,式A所示化合物(描述如下)其中PG¹是氮保护基团如2,2,2-三氯乙氧基磺酰基 (Tces),和PG²是氮保护基团如Troc (-C(O)OCH₂CCl₃),可使用本领域普通技术人员已知的方法来制备(例如参见US2010/0284913)。本领域普通技术人员应理解,式A-1所示中间体

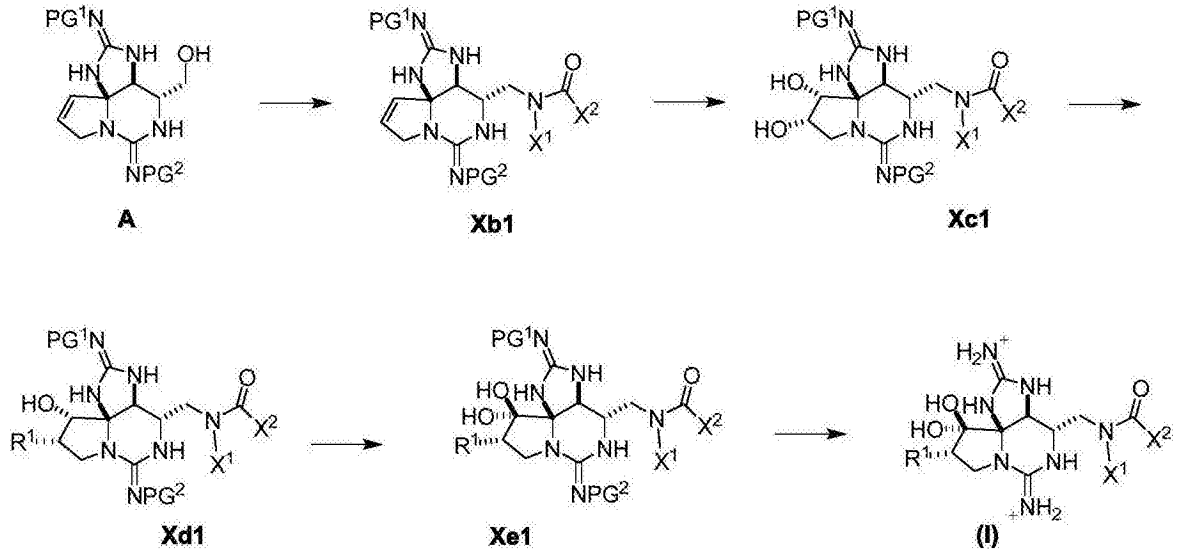


A-1

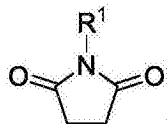
可使用本领域普通技术人员已知的方法或如US2010/0284913(其通过引用其全文并入

本文,特别是其中公开的合成方法)中公开的方法但采用D-丝氨酸代替L-丝氨酸来制备得到。示例性制备方法将在本发明实施例中进行详细描述。

一般合成方案A

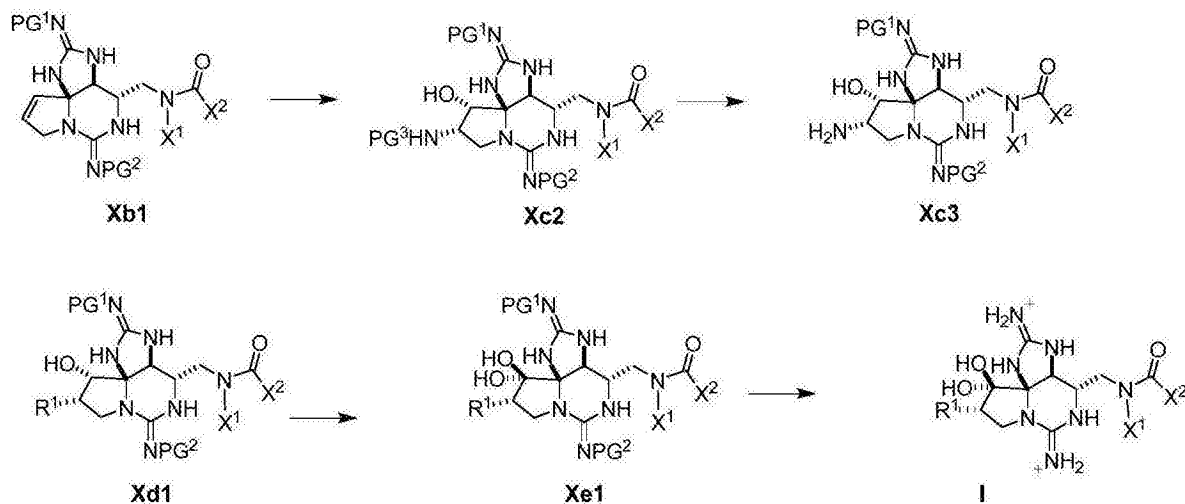


[0106] 式I所示化合物,其中R¹是-OC(O)R⁶、或-OS(O)₂R⁵;X¹、X²和所有其他基团均具有本发明概述中或任一实施方案中所述定义,可根据一般合成方案A制备得到。譬如,式A所示化合物,其中PG¹是氮保护基团如2,2,2-三氯乙氧基磺酰基(Tces),和PG²是氮保护基团如Troc(-C(O)OCH₂CCl₃),可使用本领域普通技术人员已知的方法来制备得到(例如参见US2010/0284913)。式A所示化合物可采用邻苯二甲酰亚胺或琥珀酰亚胺和三苯基膦在偶氮二羧酸酯如偶氮二羧酸二异丙酯存在下,在溶剂如THF中处理,以形成式Xb1所示化合物,其在进行下一步骤之前可任选地纯化(例如通过色谱法纯化)。化合物Xc1可通过在溶剂如THF中采用共氧化剂/催化剂如N-甲基吗啉-N-氧化物和羟基化试剂如OsO₄处理Xb1来制备得到,其中所述反应任选地,例如,采用Na₂S₂O₃淬灭,并且其中所得产物任选地通过色谱法进行提取和/或纯化。式Xd1所示化合物可通过使用碱如二甲基氨基吡啶或三乙胺,和在含有式

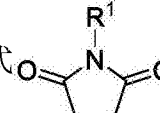


化合物其中R¹是-OC(O)R⁶(其中R⁶和所有其他基团均具有本发明概述中或本发明的一些或任一实施方案中所述定义),或式C(S(O)₂R⁵化合物(其中R⁵和所有其他基团均具有本发明概述中或本发明的一些或任一实施方案中所述定义)的溶剂如CH₂Cl₂中处理制备得到,和其中所得产物在用于下一步骤之前任选地进行纯化。式Xe1所示化合物可通过在溶剂如CH₂Cl₂中,采用戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane)处理式Xd1所示化合物制备得到,和其中所得产物在用于下一步骤之前任选地进行纯化。式I所示化合物,其中R¹是-OC(O)R⁶,可通过在酸如三氟乙酸存在下,在一种或多种溶剂如甲醇和/或水中,用催化剂如PdCl₂处理式Xe1所示化合物,并随后用H₂处理,和其中所得产物通过过滤进行分离并任选地通过色谱法纯化。

一般合成方案B

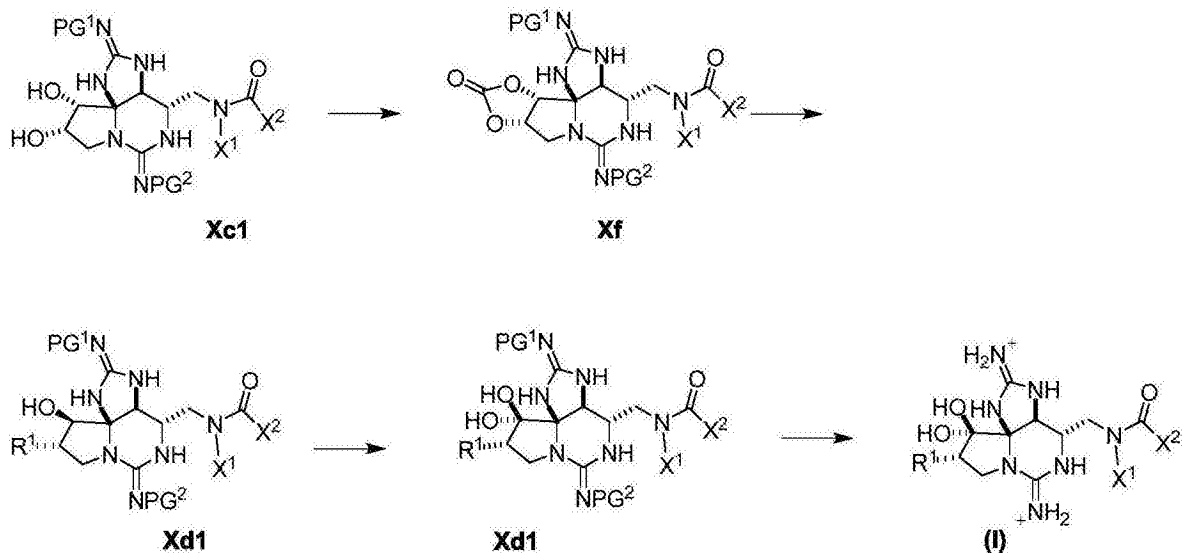


[0107] 式I所示化合物,其中R¹是-NR⁷C(O)R^{7a}、-NR¹¹R^{11a}、-NR¹³S(O)₂R^{13a}、或-NR¹⁴C(O)R^{14a}R^{14b};X¹、X²和所有其他基团均具有本发明概述中或任一实施方案中所述定义,可根据一般合成方案B制备得到。在一些实施方案,R¹³和R¹⁴均为氢。譬如,式Xb1所示化合物,其中PG¹是氮保护基团如2,2,2-三氯乙氧基磺酰基(Tces),和PG²是氮保护基团如Troc(-C(O)OCH₂CCl₃),可根据如上所述的一般合成方案A或根据本发明其他实施方案制备得到。在OsO₄存在下,在溶剂如CH₃CN中,Xb1可采用式H₂NPG³所示化合物(其中PG³具有本发明任一实施方案中所述定义,例如PG³为Boc)处理,其中所述反应任选地采用例如NaHCO₃淬灭,和其中所得产物任选地通过色谱法进行提取和/或纯化。然后使用本领域普通技术人员已知的条件除去所述PG³保护基团,譬如,当PG³是Boc时,用酸如TFA进行处理,得到式Xc3所示化合物或其盐。所得产物不经进一步纯化而直接用于下一步,或者任选地通过色谱法进行提取和/或纯化。

式Xc3所示化合物可通过使用碱如三乙胺和在含有式的化合物其中R¹是-OC

(O)R⁶(其中R⁶和所有其他基团均具有本发明概述中或本发明的一些或任一实施方案中所述定义),或式ClS(O)₂R^{13a}的化合物(其中R^{13a}和所有其他基团均具有本发明概述中或本发明的一些或任一实施方案中所述定义),或式O=C=N-R^{14a}的化合物(其中R^{14a}和所有其他基团均具有本发明概述中或本发明的一些或任一实施方案中所述定义)的溶剂如CH₂Cl₂中处理制备得到,其中所得产物任选地通过色谱法进行提取和/或纯化。式Xe1所示化合物可通过在溶剂如CH₂Cl₂中,采用戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martinperiodinane)处理式Xd1所示化合物制备得到,和其中所得产物在用于下一步骤之前任选地进行纯化。式I所示化合物,其中R¹是-OC(O)R⁶,可通过在酸如三氟乙酸存在下,在一种或多种溶剂如甲醇和/或水中,用催化剂如PdCl₂处理式Xe1所示化合物,并随后用H₂处理,和其中所得产物通过过滤进行分离并任选地通过色谱法纯化。

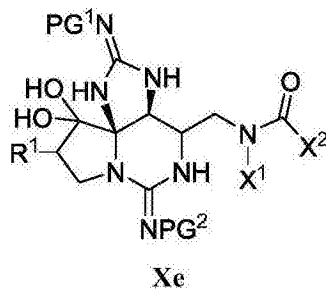
一般合成方案C



[0108] 式I所示化合物,其中R¹是-OC(O)NR¹⁰R^{10a};X¹、X²和所有其他基团均具有本发明概述中或任一实施方案中所述定义,可根据一般合成方案C制备得到。譬如,式Xc1所示化合物,其中PG¹是氮保护基团如2,2,2-三氯乙氧基磺酰基(Tces),和PG²是氮保护基团如Troc(-C(O)OCH₂CCl₃),可根据如上所述的一般合成方案A或根据本发明其他实施方案制备得到。Xc1可采用偶联剂如1,1'-羰基二咪唑在溶剂如THF中处理,其中所得产物Xf任选地进行纯化。然后用式HNR¹⁰R^{10a}所示化合物处理Xf以形成式Xd1所示化合物,其中所得产物任选地通过色谱法进行提取和/或纯化。可使用本领域普通技术人员已知的条件或使用合成方案A所述的条件由Xd1制备Xe1。式I所示化合物,其中R¹是-OC(O)NR¹⁰R^{10a},可通过在酸如三氟乙酸存在下在一种或多种溶剂如甲醇和/或水中,采用催化剂如PdCl₂处理式Xe1所示化合物,然后用H₂处理,和其中所得产物通过过滤进行分离并任选通过色谱法纯化。

[0109] 在另一实施方案,本发明提供了式I所示化合物的制备方法,其包含

a) 使式Xe所示化合物去保护



其中PG¹是选自2,2,2-三氯乙氧基磺酰基(Tces)、对甲氧基苯磺酰基(Mbs)、或对甲苯磺酰基(tosyl)的氮保护基团;PG²是选自-C(O)CCl₃和-C(O)OCH₂CCl₃的氮保护基团;和R¹、X¹和X²均具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;

b) 任选地分离所述式I所示化合物。

在一些或任一实施方案,式Xe所示化合物具有式Xe1所示结构。

药物组合物和给药方法

[0110] 本发明提供的化合物可使用本领域可获得的方法以及本发明公开的那些方法配制成药物组合物。本发明公开的任何化合物可提供在合适的药物组合物中并通过合适的给药途径进行施用/给药。

[0111] 本发明提供的方法包括单独施用含有至少一种本发明所述化合物(包括式(I)-(Ik)和I-P以及1-122所示化合物,若适合,可以盐形式)的药物组合物,或与一种或多种相容性和药学上可接受的载体(例如,稀释剂或佐剂)或与另一种用于治疗疼痛和/或由电压门控钠离子通道调节的病症的药物进行联合/组合施用。

[0112] 在一些实施方案,所述第二药物可与本发明提供的化合物进行配制或包装。当然,当根据本领域技术人员的判断,此种共同配制不应干扰任何一种药物的活性或给药方法时,所述第二药物将仅与本发明提供的化合物一同配制。在一些实施方案,本发明提供的化合物与所述第二药物分别进行配制。为了本领域技术实践者方便起见,它们可被包装在一起或分开进行包装。

[0113] 在临床实践中,本发明提供的活性剂/药物可通过任何常规途径施用/给药,特别是口服给药、胃肠外给药、直肠给药或通过吸入(例如,以气雾剂形式)给药。在某些实施方案,本发明提供的化合物为口服给药。

[0114] 作为用于口服给药的固体组合物,可使用片剂、丸剂、硬明胶胶囊剂、粉剂或颗粒剂。在所述这些组合物中,所述活性成分与一种或多种惰性稀释剂或佐剂如蔗糖、乳糖或淀粉进行混合。

[0115] 所述这些组合物可包含稀释剂以外的物质,譬如,润滑剂如硬脂酸镁,或用于控制释放的包衣。

[0116] 作为用于口服给药的液体组合物,可使用含有惰性稀释剂如水或液体石蜡的药学上可接受的溶液、悬浮液、乳液、糖浆剂和酞剂。所述这些组合物还可包含稀释剂以外的物质,在一些实施方案,包含润湿剂、甜味剂或调味剂制品。

[0117] 用于肠胃外给药的组合物可以是乳剂或无菌溶液。在某些实施方案,可使用丙二醇、聚乙二醇、植物油、特别是橄榄油或可注射的有机酯作为溶剂或载体,在一些实施方案,使用油酸乙酯作为溶剂或载体。所述这些组合物还可包含佐剂,特别是润湿剂,等渗剂,乳化剂,分散剂和稳定剂。可以几种方式进行灭菌,在某些实施方案,使用细菌学过滤器,通过辐射或通过加热进行灭菌。它们也可以无菌固体组合物的形式进行制备,其可在使用时溶于无菌水或任何其他可注射的无菌介质中。

[0118] 用于直肠给药的组合物为栓剂或直肠胶囊,其除了活性成分之外还含有辅料如可可脂、半合成甘油酯或聚乙二醇。

[0119] 所述组合物还可以是气雾剂。为了以液体气雾剂的形式使用,所述组合物可以是稳定的无菌溶液或在使用时溶于无热源无菌水、盐水或任何其他药学上可接受的载体中的固体组合物。为了以旨在直接吸入的干气雾剂形式使用,将所述活性成分精细分开并与水溶性固体稀释剂或载体组合,在某些实施方案,与葡聚糖、甘露醇或乳糖组合。

[0120] 在某些实施方案,本发明提供的组合物是药物组合物或单一单位剂型。本发明提供的药物组合物和单一单位剂型包含预防或治疗有效量的一种或多种预防剂或治疗剂(例如,本发明提供的化合物或其他预防剂或治疗剂)以及典型的一种或多种药学上可接受的载体或辅料。在具体实施方案和本发明中,术语“药学上可接受的”是指由联邦或州政府的监管机构批准,或者在美国药典或其他公认的药典中列出的用于动物、特别是用于人类的药物。术语“载体”包括与治疗剂一同施用的稀释剂、佐剂(例如,弗氏佐剂(完全和不完全))、辅料或媒介物。此类药物载体可以是无菌液体,如水和油类,包括石油、动物油、植物

油或合成来源的那些,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当静脉内施用药物组合物时,水可用作载体。盐水溶液和葡萄糖水溶液以及甘油溶液也可用作液体载体,特别是用于注射溶液。合适的药物载体的实例记载在Remington:The Science and Practice of Pharmacy;医药出版社(Pharmaceutical Press);22版(2012年9月15日)中。

[0121] 典型的药物组合物和剂型包含一种或多种辅料。合适的辅料对药学领域的技术人员而言是熟知的,在某些实施方案,合适的辅料包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。特定的辅料是否适合掺入药物组合物或剂型,取决于本领域众所周知的各种因素,包括但不限于将所述剂型施用于受试者的方式以及所述剂型中的特定活性成分。若需要,所述组合物或单一单位剂型还可含有少量润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。

[0122] 本发明提供的不含乳糖的组合物可包含本领域公知的,以及在某些实施方案,在美国药典(USP36-NF 31 S2)中列出的辅料。通常,不含乳糖的组合物包含药学上相容以及药学上可接受的量的活性成分、粘合剂/填充剂和润滑剂。示例性的不含乳糖的剂型包含活性成分、微晶纤维素、预糊化淀粉、和硬脂酸镁。

[0123] 本发明进一步涵盖包含活性成分的无水药物组合物和剂型,因为水可促进一些化合物降解。譬如,加入水(例如5%)在制药领域被广泛接受,作为模拟长期储存的手段,以便确定诸如保质期、或制剂随时间推移的稳定性等特征。参见例如Jens T.Carstensen,Drug Stability:Principles&Practice,2d.Ed.,Marcel Dekker,New York,1995,pp.37980。实际上,水和热会加速一些化合物分解。因此,水对制剂的影响可具有重要意义,因为在制作、处理、包装、储存、运输和制剂使用期间经常会遇到湿气和/或湿度。

[0124] 本发明提供的无水药物组合物和剂型可使用无水或低含水量成分以及低湿气或低湿度条件来制备。如果预期在制作、包装和/或储存过程中与湿气和/或湿度基本接触,则包含乳糖和至少一种包含伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型可以是无水的。

[0125] 应制备无水药物组合物并进行储存,以保持其无水特性。因此,可使用已知防止暴露于水的材料来包装无水组合物,使得它们可以包含在合适的配方试剂盒中。在某些实施方案,合适的包装包括但不限于,气密封箔类、塑料类、单位剂量容器类(例如小瓶)、泡罩包装类、和条形包装类。

[0126] 本发明进一步提供了包含降低活性成分分解速率的一种或多种化合物的药物组合物和剂型。此类被称为“稳定剂”的化合物包括但不限于,抗氧化剂类,如抗坏血酸、pH缓冲剂类、或盐缓冲剂类。

[0127] 所述药物组合物和单一单位剂型均可采取溶液剂、混悬剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、缓释制剂等形式。口服制剂可包括标准载体,如药物等级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。在某些实施方案,此类组合物和剂型将包含预防或治疗有效量的预防剂或治疗剂,在某些实施方案,其以纯化形式与合适量的载体一起以提供适当施用于受试者的形式。所述制剂应适于给药方式。在某些实施方案,所述药物组合物或单一单位剂型是无菌的、并以合适的形式施用于受试者,在某些实施方案,施用于动物受试者如哺乳动物受试者,在某些实施方案,施用于人类受试者。

[0128] 配制药物组合物以与其预期的给药途径相配。在某些实施方案,给药途径包括但不限于,胃肠外给药例如静脉内、皮内、皮下、肌肉、皮下,口服,口腔,舌下,吸入,鼻内,透

皮,局部/外用,透粘膜,肿瘤内,滑膜内和直肠给药。在具体实施方案中,根据常规程序将组合物配制成适于静脉内、皮下、肌肉内、口服、鼻内或局部/外用对人进行给药的药物组合物。在实施方案中,根据常规程序将药物组合物配制成对人进行皮下给药。典型地,用于静脉内给药的组合物是在无菌等渗水性缓冲液中的溶液。必要时,所述组合物还可包含增溶剂和局部麻醉剂如利多卡因(lignocaine),以缓解注射部位的疼痛。

[0129] 在某些实施方案,剂型包括但不限于:片剂;囊片;胶囊,如软弹性明胶胶囊;扁囊剂;锭剂;含片;分散剂;栓剂;软膏剂;巴布剂(巴布膏);糊剂;粉剂;敷料剂;乳膏剂;膏药;溶液剂;贴剂;气雾剂(例如,鼻腔喷雾剂或吸入器);凝胶剂;适于对受试者口服或粘膜给药的液体剂型,包括悬浮液(例如,水性或非水性液体悬浮液,水包油乳液,或油包水液体乳液)、溶液剂和酏剂;适于对受试者肠胃外给药的液体剂型;和无菌固体(例如,结晶或无定形固体),其可重构以提供适于对受试者肠胃外给药的液体剂型。

[0130] 本发明提供的剂型的组成、形状和类型通常将根据其用途而变化。在某些实施方案,用于疼痛的初始治疗的剂型可包含的一种或多种活性成分,其包含比用于维持治疗相同感染的剂型所包含的活性成分更大的量。同理,与用于治疗相同疾病或病症的口服剂型相比,肠胃外剂型可含有较少量的一种或多种其所包含的活性成分。本发明所包含的具体剂型的这些和其它形式会因彼此而异,这对本领域技术人员而言是显而易见的。参见例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy; 医药出版社 (Pharmaceutical Press); 22版 (2012年9月15日)。

[0131] 通常,组合物的成分以单位剂型单独提供或混合在一起提供,在某些实施方案,作为干冻干粉或无水浓缩物密封在指示活性剂的量剂的气密密封容器如安瓿瓶或小袋中。在通过输注施用所述组合物的情况下,可采用含有无菌药物级水或盐水的输液瓶来分配所述组合物。在通过注射施用所述组合物的情况下,可提供用于注射的无菌水或盐水的安瓿瓶,使得可以在给药之前将所述成分混合。

[0132] 典型的剂型包含本发明提供的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,每天在约0.1mg至约1000mg的范围内,作为单次一天一次的剂量在早上或整天服用食物时分次进行给药。具体的剂型可具有约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1.0、2.0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、100、200、250、500或1000mg的活性化合物。

口服剂型

[0133] 适于口服给药的药物组合物可作为离散剂型存在,例如但不限于,片剂(如咀嚼片)、囊片、胶囊、和液体(如调味糖浆)。此类剂型包含预定量的活性成分,并且可通过本领域技术人员熟知的制药方法来制备。一般参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy; 医药出版社 (Pharmaceutical Press); 22版 (2012年9月15日)。

[0134] 在某些实施方案,所述口服剂型为固体并在无水条件下用无水成分制备得到,如本发明详细描述。然而,本发明提供的组合物的范围可延伸至无水的、固体口服剂型之外。如此,本发明还记载了其他形式。

[0135] 根据常规药物配混技术,通过将所述活性成分与至少一种辅料充分混合来制备典型的口服剂型。辅料可采取各种形式,取决于给药所需的制剂形式。在某些实施方案,适于口服液体或气雾剂剂型的辅料包括但不限于,水、乙二醇类、油类、醇类、调味剂类、防腐剂类、和着色剂类。在某些实施方案,适用于固体口服剂型(例如,粉剂、片剂、胶囊和囊片)的

辅料包括但不限于,淀粉类、糖类、微晶纤维素、稀释剂类、成粒剂类、润滑剂类、粘合剂类、和崩解剂类。

[0136] 由于其易于给药,片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,在此情况下使用固体辅料。若需要,片剂可通过标准的含水或无水技术进行包衣。此剂型可通过任何药学方法制备得到。通常,药物组合物和剂型通过将所述活性成分与液体载体、细碎的固体载体或两者均匀且紧密地混合,然后如果必要,可将所述产品成形为所需的形式进行制备。

[0137] 在某些实施方案,片剂可通过压制或模制来制备。压制片剂可通过在合适的机器中压制自由流动形式如粉状或颗粒状的所述活性成分,任选地与辅料进行混合来制备。模制片剂可通过在合适的机器中模制使用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。

[0138] 在某些实施方案,可用于口服剂型的辅料包括但不限于,粘合剂类、填充剂类、崩解剂类、和润滑剂类。适用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限于,玉米淀粉,马铃薯淀粉或其他淀粉,明胶,天然以及合成树胶如阿拉伯树胶,藻酸钠,海藻酸,其他藻酸盐类,粉状黄芪胶,瓜尔豆胶,纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠),聚乙烯吡咯烷酮,甲基纤维素,预糊化淀粉,羟丙基甲基纤维素(例如编号为2208、2906、2910),微晶纤维素,和其混合物。

[0139] 在某些实施方案,适用于本发明公开的药物组合物和剂型的填充剂包括但不限于,滑石粉,碳酸钙(如颗粒或粉状),微晶纤维素,粉状纤维素,葡萄糖结合剂类,高岭土,甘露醇,硅酸,山梨醇,淀粉,预糊化淀粉,和其混合物。药物组合物中的所述粘合剂或填充剂通常以所述药物组合物或剂型的约50至约99重量%存在。

[0140] 在某些实施方案,合适形式的微晶纤维素包括但不限于,以AVICEL PH 101, AVICEL PH 103, AVICEL RC 581, AVICEL PH 105(可得自FMC公司,美国粘胶部,Avicel销售, Marcus Hook, PA)进行销售的物料,和其混合物。特定的粘合剂是以AVICEL RC 581进行销售的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。合适的无水或低水分辅料或添加剂包括AVICEL PH 103TM和善达(Starch 1500LM)。

[0141] 在所述组合物中使用崩解剂,以使当暴露于含水环境时片剂崩解。含有过多崩解剂的片剂可能在贮存过程中崩解,而含崩解剂过少的片剂可能不会以所需的速率或在所需条件下崩解。因此,应使用既不太多也不太少而不利地改变所述活性成分释放的足量崩解剂来形成固体口服剂型。所使用的崩解剂的量可根据制剂的类型而变化,并且对于本领域普通技术人员而言容易辨别。典型的药物组合物包含约0.5至约15重量%的崩解剂,具体地为约1至约5重量%的崩解剂。

[0142] 可用于药物组合物和剂型中的崩解剂包括但不限于,琼脂,海藻酸,碳酸钙,微晶纤维素,交联羧甲基纤维素钠,交聚维酮,波拉克林钾,淀粉羟乙酸钠,马铃薯或木薯淀粉,预胶化淀粉,其他淀粉类,粘土类,其他藻胶类,其他纤维素类,树胶类,和其混合物。

[0143] 可用于药物组合物和剂型中的润滑剂包括但不限于,硬脂酸钙,硬脂酸镁,矿物油,轻质矿物油,甘油,山梨糖醇,甘露醇,聚乙二醇,其他二醇类,硬脂酸,月桂醇硫酸钠,滑石粉,氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油、和大豆油),硬脂酸锌,油酸乙酯,月桂酸乙酯,琼脂,和其混合物。在某些实施方案,其他润滑剂包括syloid 硅胶(AEROSIL 200,由马里兰州、巴尔的摩的WRGrace公司制造),合成二氧化硅的凝结气溶

胶(由德克萨斯州、普莱诺的Degussa公司出售),CAB 0 SIL(由马萨诸塞州、波士顿的Cabot公司销售的热解二氧化硅产品),和其混合物。若使用,润滑剂的用量通常小于它们所掺入的药物组合物或剂型的约1重量%。

延迟释放剂型

[0144] 活性成分如本发明提供的化合物可通过控释方式或通过本领域普通技术人员熟知的递送装置进行给药。在某些实施方案,但不限于,美国专利号:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;5,639,480;5,733,566;5,739,108;5,891,474;5,922,356;5,972,891;5,980,945;5,993,855;6,045,830;6,087,324;6,113,943;6,197,350;6,248,363;6,264,970;6,267,981;6,376,461;6,419,961;6,589,548;6,613,358;和6,699,500中记载的那些;其各自通过引用其全文并入本文。在某些实施方案,此类剂型可用于提供一种或多种活性成分的缓释或控释,其中在一些实施方案,使用羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质类、凝胶类、渗透膜类、渗流系统类、多层包衣类、微粒类、脂质体类、微球体类、或其组合,以提供不同比例的所需释放曲线。本领域普通技术人员已知的合适的控释制剂(包括本发明所述的那些)可容易地选用于本发明提供的活性成分。因此,本发明涵盖适于口服给药的单一单位剂型,例如但不限于,适于控制释放的片剂、胶囊、软胶囊和囊片。

[0145] 所有控释药物制品均具有改善药物治疗/疗法的共同目标,其优于其非对照对应物所达到的目标。合乎理想地,在药物治疗中使用最佳设计的控释制剂的特征在于用最少量的药物在最短时间内来治愈或控制疾病/病症。控释制剂的优点包括药物的延长活性、减少的给药频率和增加的受试者依从性。此外,可使用控释制剂来影响作用发作时间或其他特征,如药物血液水平,并因此可影响副作用(如不良反应)的发生。

[0146] 大多控释制剂被设计成最初释放可立即产生所需治疗效果的一定量的药物(活性成分),并逐渐且持续地释放其他量的药物,以在很长一段时间内维持此水平的治疗或预防效果。为了在体内维持此恒定的药物水平,所述药物必须从所述剂型中,以将取代从身体代谢和排泄掉的药物量的速率释放出来。可通过各种条件来刺激活性成分的控制释放,所述条件包括但不限于pH值、温度、酶、水、或其他生理条件或化合物。

[0147] 在一些实施方案,所述药物可使用静脉内输注、植入式渗透泵、透皮贴剂、脂质体或其他给药方式进行给药。在一些实施例,可使用泵(参见Sefton,CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987);Buchwald et al.,Surgery 88:507(1980);Saudek et al.,N.Engl.J.Med.321:574(1989))。在另一实施方案,可使用聚合物材料。在又一实施方案,可将控释系统配置在由技术人员确定的受试者的适当位置处,即因此仅需全身剂量的一部分(参见例如Goodson,Medical Applications of Controlled Release,vol.2,pp.115-138(1984))。其他控释系统在Langer的评论中进行了讨论(Science 249:1527-1533(1990))。可将所述活性成分分散在固体内基质中,例如聚甲基丙烯酸甲酯,聚甲基丙烯酸丁酯,增塑或未增塑聚氯乙烯,增塑尼龙,增塑聚对苯二甲酸乙二醇酯,天然橡胶,聚异戊二烯,聚异丁烯,聚丁二烯,聚乙烯,乙烯-醋酸乙烯酯共聚物类,硅橡胶类,聚二甲基硅氧烷类,硅酮碳酸酯共聚物类,亲水性聚合物类如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶类,胶原,交联聚乙烯醇和交联部分水解的聚乙酸乙烯酯,其可被外部聚合物膜例如聚乙烯、聚丙烯包围,乙烯/丙烯共聚物类,乙烯/丙烯酸乙酯共聚物类,硅橡胶类,聚二甲基硅氧烷类,氯

丁橡胶,氯化聚乙烯,聚氯乙烯,与乙酸乙烯酯的氯乙烯共聚物,偏二氯乙烯,乙烯和丙烯,离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯,丁基橡胶表氯醇橡胶类,乙烯/乙烯醇共聚物,乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物,和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物,其不溶于体液。然后,所述活性成分在释放速率控制步骤中通过外部聚合物膜进行扩散。此种肠胃外组合剂中活性成分的百分比高度取决于其特定性质以及受试者的需求。

肠胃外剂型

[0148] 在一些实施方案,本发明提供了胃肠外剂型。肠胃外剂型可通过各种途径施用于受试者,包括但不限于皮下、静脉内(包括推注)、肌肉内和动脉内给药。由于其施用通常绕过受试者对污染物的天然防御,因此肠胃外剂型通常是无菌的或能够在施用于受试者之前进行灭菌。在一些实施方案,胃肠外剂型包括但不限于,准备用于注射的溶液,准备溶解或悬浮在药学上可接受的载体中用于注射的干制品,准备用于注射的悬浮液,以及乳液。

[0149] 可用于提供肠胃外剂型的合适载体是本领域技术人员所熟知的。在一些实施方案,合适的载体包括但不限于:注射用水USP;水载体,例如但不限于,氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液、以及乳酸林格氏注射液;水可混溶的载体,例如但不限于,乙醇、聚乙二醇、和聚丙二醇;和无水载体,例如但不限于,玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、和苯甲酸苄酯。

[0150] 增加本发明公开的一种或多种活性成分的溶解度的化合物也可掺入肠胃外剂型中。

透皮、局部和粘膜剂型

[0151] 本发明还提供了透皮、局部和粘膜剂型。透皮、局部和粘膜剂型包括但不限于,眼用溶液剂、喷雾剂、气雾剂、乳膏剂、洗剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂、乳剂、混悬液或本领域技术人员已知的其他形式。参见例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy; 医药出版社 (Pharmaceutical Press); 22版(2012年9月15日); 和Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。适于治疗口腔内粘膜组织的剂型可配制成漱口水或口服凝胶。此外,经皮剂型包括“储库型”或“基质型”贴剂,其可施用于皮肤并在特定时间段内穿用以允许所需量的活性成分渗透。

[0152] 可用于提供本发明所涵盖的透皮、局部和粘膜剂型的合适的辅料(例如,载体和稀释剂)以及其他材料对于制药领域的技术人员而言是公知的,并取决于给定药物组合剂或剂型将应用于的特定组织。考虑到这一事实,典型的辅料包括但不限于,可形成洗剂、酞剂、乳膏剂、乳剂、凝胶剂或软膏剂的水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁烷-1,3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油、和其混合物,它们均是无毒的且是药学上可接受的。若需要,也可将保湿剂或湿润剂加至药物组合剂和剂型中。此类附加成分的实例是本领域公知的。参见例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy; 医药出版社 (Pharmaceutical Press); 22版(2012年9月15日)。

[0153] 根据待治疗的具体组织,可在采用所提供的活性成分治疗之前、组合使用、或治疗之后使用另外的组分。在某些实施方案,渗透促进剂可用于帮助将所述活性成分递送至所述组织中。合适的渗透促进剂包括但不限于:丙酮;各种醇类如乙醇、油烯基和四氢呋喃基;烷基亚砷类如二甲基亚砷;二甲基乙酰胺;二甲基甲酰胺;聚乙二醇;吡咯烷酮类如聚乙烯吡咯烷酮;科利当(Kollidon)等级(聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮);尿素;和各种水溶性或不溶

性糖酯类如吐温80(聚山梨醇酯80)和司盘60(脱水山梨糖醇单硬脂酸酯)。

[0154] 药物组合物或剂型的pH值、或施用药物组合物或剂型的组织的pH值也可调节,以改善一种或多种活性成分的递送。同理,可调节溶剂载体的极性、其离子强度或张力以改善递送。化合物如硬脂酸盐也可加至药物组合物或剂型中,以有利地改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性,从而改善递送。就此而言,硬脂酸盐可用作制剂的脂质载体,作为乳化剂或表面活性剂,以及作为递送促进剂或渗透促进剂。所述活性成分的不同盐、水合物或溶剂化物可用于进一步调节所得组合物的性质。

剂量和单位剂型

[0155] 在人类治疗中,医生将根据预防性或治愈性治疗并根据年龄、体重、感染阶段和对待治疗受试者特异性的其他因素来确定其认为最合适的剂量学。在一些实施方案,成人每天的剂量为约1至约1000mg,或每天约5至约250mg或每天约10至50mg。在某些实施方案,剂量为每名成人每天约5至约400mg或每天25至200mg。在某些实施方案,也可考虑每天约50至约500mg的剂量率。

[0156] 在另一方面,本发明提供了通过向有需要的受试者施用治疗或预防有效量的本发明所述化合物或其药学上可接受的盐来治疗受试者中与电压门控钠离子通道功能相关的病症和/或疼痛的方法。治疗或预防有效治疗疾病/病症或其一种或多种症状的化合物或组合物的量将随着疾病或病症的性质和严重程度以及活性成分的施用/给药途径而变化。给药频率和剂量还将根据对每位受试者特异性的因素而变化,这取决于给药的特定疗法(例如,治疗剂或预防剂),病症、疾病或状况的严重程度,给药途径,以及受试者的年龄、身体、体重、反应、和既往病史。有效剂量可从体外或动物模型测试系统得到的剂量-响应曲线来推断。

[0157] 在某些实施方案,组合物的示例性剂量包括毫克或微克量的活性化合物/千克受试者或试样重量(例如,约10微克每千克至约50毫克每千克,约100微克每千克至约25毫克每千克,或约100微克每千克至约10毫克每千克)。对于本发明提供的组合物,在某些实施方案,基于所述活性化合物的重量,施用于受试者的剂量为0.140mg/kg至3mg/kg受试者体重。在某些实施方案,施用于受试者的剂量在0.20mg/kg和2.00mg/kg受试者体重之间,或0.30mg/kg和1.50mg/kg受试者体重之间。

[0158] 在一些实施方案,本发明提供的用于本发明所述病症的组合物的推荐日剂量范围在每天约0.1mg至约1000mg的范围内,以单次一天一次的剂量进行给药或在一天内分次服用。在某些实施方案,所述日剂量以等分剂量每日两次进行给药。在某些实施方案,所述日剂量范围应为每天约10mg至约200mg,在其他实施方案,日剂量范围为每天约10mg和约150mg之间,在进一步实施方案,日剂量范围为每天约25mg和约100mg。在一些情况下,可能有必要使用本发明公开的范围之外的活性成分的剂量,这对于本领域普通技术人员而言是显而易见的。此外,应注意临床医师或治疗医师将知道如何以及何时中断、调整或终止与受试者反应相关的治疗。

[0159] 正如本领域普通技术人员将容易知晓的,不同的治疗有效量可适用于不同的疾病和病症。同理,足以预防、控制、治疗或改善此类疾病/病症但不足以引起或足以减轻与本发明提供的组合物相关的不良反应的量也包括在本发明所述的剂量和剂量频率计划表中。此外,当施用于受试者多剂量的本发明提供的组合物时,并非所有剂量均需相同。在某些实施

方案,施用于受试者的剂量可增加以改善所述组合物的预防或治疗效果,或者其剂量可降低以减少特定受试者经历的一种或多种副作用。

[0160] 在某些实施方案,基于所述活性化合物的重量,为了预防、治疗、控制或改善受试者的疾病/病症或其一种或多种症状而施用的本发明提供的组合物的剂量为0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、或15mg/kg受试者体重或更多。在另一实施方案,为了预防、治疗、控制或改善受试者的疾病/病症或其一种或多种症状而施用的本发明提供的所述组合物或组合物的剂量为0.1mg至200mg,0.1mg至100mg,0.1mg至50mg,0.1mg至25mg,0.1mg至20mg,0.1mg至15mg,0.1mg至10mg,0.1mg至7.5mg,0.1mg至5mg,0.1至2.5mg,0.25mg至20mg,0.25至15mg,0.25至12mg,0.25至10mg,0.25mg至7.5mg,0.25mg至5mg,0.5mg至2.5mg,1mg至20mg,1mg至15mg,1mg至12mg,1mg至10mg,1mg至7.5mg,1mg至5mg,或1mg至2.5mg的单位剂量。

[0161] 在某些实施方案,可用一个或多个负荷剂量的本发明提供的化合物或组合物进行起始治疗或预防,随后施用一个或多个维持剂量。在此实施方案中,所述负荷剂量可以是,例如,每天约60至约400mg,或者一天至五周每天约100至约200mg。所述负荷剂量可紧随一个或多个维持剂量。在某些实施方案,各维持剂量独立地为每天约10mg至约200mg,每天约25mg和约150mg之间,或每天约25mg和约80mg之间。维持剂量可每天给药并可以单剂量或分剂量进行给药。

[0162] 在某些实施方案,可施用一定剂量的本发明提供的化合物或组合物以实现受试者的血液或血清中活性成分的稳态浓度。所述稳态浓度可通过根据技术人员可用的技术进行测量来确定,或可基于所述受试者的身体特征如身高、体重和年龄来确定。在某些实施方案,施用足量的本发明提供的化合物或组合物以实现受试者的血液或血清中稳态浓度为约300至约4000ng/mL,约400至约1600ng/mL,或约600至约1200ng/mL。在一些实施方案,可施用负荷剂量以实现血液或血清中稳态浓度为约1200至约8000ng/mL,或约2000至约4000ng/mL,达1至5天。在一些实施方案,可施用维持剂量以实现受试者的血液或血清中稳态浓度为约300至约4000ng/mL,约400至约1600ng/mL,或约600至约1200ng/mL。

[0163] 在某些实施方案,可重复施用相同的组合物,和所述施用可分开以至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月、或6个月进行。在其他实施方案,可重复施用相同的预防剂或治疗剂,和所述施用可分开以至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月、或6个月进行。

[0164] 在某些方面,本发明提供的单位剂量包含适于给药形式的化合物或其药学上可接受的盐。此类形式在本发明中将详细描述。在某些实施方案,所述单位剂量包含1至1000mg、5至250mg或10至50mg活性成分。在具体实施方案中,所述单位剂量包含约1、5、10、25、50、100、125、250、500或1000mg活性成分。此类单位剂量可根据本领域技术人员熟知的技术来制备。

[0165] 在某些实施方案,本发明提供了用于联合治疗的第二药物的剂量。在某些实施方案,低于已经或当前正用于治疗疼痛的剂量的剂量可用于本发明提供的联合治疗中。可从本领域技术人员的知识中得到第二药物的推荐剂量。对于批准用于临床使用的那些第二药物,其推荐的剂量记载在,例如,Hardman et al., eds., 1996, Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9thEd, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's

Desk Reference (PDR) 57thEd., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ中;其通过引用其全文并入本文。

[0166] 在不同实施方案中,相隔少于5分钟,相隔少于30分钟,相隔1小时,相隔约1小时,相隔约1小时至约2小时,相隔约2小时至约3小时,相隔约3小时至约4小时,相隔约4小时至约5小时,相隔约5小时至约6小时,相隔约6小时至约7小时,相隔约7小时至约8小时,相隔约8小时至约9小时,相隔约9小时至约10小时,相隔约10小时至约11小时,相隔约11小时至约12小时,相隔约12小时至18小时,相隔18小时至24小时,相隔24小时至36小时,相隔36小时至48小时,相隔48小时至52小时,相隔52小时至60小时,相隔60小时至72小时,相隔72小时至84小时,相隔84小时至96小时或相隔96小时至120小时施用所述治疗/疗法(例如,本发明提供的化合物和所述第二药物)。在不同实施方案中,所述治疗进行施用相隔不超过24小时或相隔不超过48小时。在某些实施方案,两次或多次治疗在同一患者就诊期间进行施用。在其他实施方案,同时施用本发明提供的化合物和所述第二药物。

[0167] 在其他实施方案,本发明提供的化合物和所述第二药物以相隔约2至4天,相隔约4至6天,相隔约1周,相隔约1至2周,或相隔多于2周进行施用。

[0168] 在某些实施方案,可重复施用相同的药物,和所述施用可分开以至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月、或6个月进行。在其他实施方案,可重复施用相同的药物,和所述施用可分开以至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月、或6个月进行。

[0169] 在某些实施方案,将本发明提供的化合物和所述第二药物,在一些实施方案,在哺乳动物例如人中以一定顺序并在一段时间间隔内施用于患者,使得本发明提供的化合物可与其他药物一同起作用,以提供比其他施用药物的益处更大的益处。在某些实施方案,所述第二活性剂可同时或以不同时间点的任何顺序依次给药;然而,如果并非同时给药,则应及时足够接近地给药以提供所需的治疗或预防效果。在某些实施方案,本发明提供的化合物和所述第二活性剂在重叠的时间发挥其作用。每种第二活性剂均可以任何合适的形式和通过任何合适的途径分开进行给药。在其他实施方案,本发明提供的化合物在施用所述第二活性剂之前、同时、或之后进行给药。

[0170] 在某些实施方案,将本发明提供的化合物和所述第二药物循环施用于患者。循环治疗包括在一段时间内施用第一药物(例如第一预防剂或治疗剂),接着在一段时间内施用第二药物和/或第三药物(例如,第二和/或第三预防剂或治疗剂),并重复此种序贯给药。循环治疗可减少对一种或多种治疗的耐药性发展,避免或减少其中一种治疗的副作用,和/或改善治疗的功效。

[0171] 在某些实施方案,本发明提供的化合物和所述第二活性剂以小于约3周,约每两周一次,约每10天一次或约每周一次的周期进行给药。一个周期可包括通过在每个循环约90分钟,每个循环约1个小时,每个循环约45分钟,通过输注施用本发明提供的化合物和所述第二药物。每个周期可包括至少1周的休息,至少2周的休息,至少3周的休息。给药的周期次数为约1至约12个周期,更典型地约2至约10个周期,和更典型地约2至约8个周期。

[0172] 在其他实施方案,治疗疗程同时对患者进行施用,即单次剂量的所述第二药物在一段时间间隔内单独施用,使得本发明提供的化合物可与所述第二活性剂一同起作用。在某些实施方案,可将每周施用一次的一种组分与可每两周施用一次或每三周施用一次的其

他组分进行联合给药。换言之,即使所述药物治疗不同时进行或在同一天内进行,给药方案也会同时进行。

[0173] 所述第二药物可与本发明提供的化合物累加或协同起作用。在某些实施方案,本发明提供的化合物可与同一药物组合物中的一种或多种第二药物同时施用。在另一实施方案,本发明提供的化合物与不同的药物组合物中的一种或多种第二药物同时施用。在又一实施方案,本发明提供的化合物在施用第二药物之前或之后进行施用。还考虑通过相同或不同给药途径,例如,口服和肠胃外给药,施用本发明提供的化合物和第二药物。在某些实施方案,当本发明提供的化合物与可能产生不利副作用(包括但不限于毒性)的第二药物同时施用,所述第二活性药物可有利地以低于不利副作用引发阈值的剂量进行施用。

试剂盒

[0174] 本发明还提供了用于治疗疼痛和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症或与疼痛相关疾病的方法中的试剂盒。所述试剂盒可包括本发明提供的化合物或组合物、第二药物或组合物、以及向医护人员提供关于用于治疗疼痛或疼痛相关疾病/病症的信息的说明书。说明书可以打印形式或以电子介质(如软盘、CD或DVD)的形式提供,也可以获得此类说明的网站地址的形式提供。本发明提供的化合物或组合物的单位剂量、或第二药物或组合物可包括此剂量,使得当施用于受试者时,所述化合物或组合物的治疗或预防有效血浆水平可在受试者中维持至少1天。在一些实施方案,化合物或组合物可作为无菌水性药物组合物或干粉(例如,冻干)组合物被包含在内。

[0175] 在一些实施方案,可提供合适的包装。本发明使用的“包装”包括固体基质或通常用于体系中的固体基质或材料,并能够将本发明提供的化合物和/或适合施用于受试者的第二药物保持在固定范围内。此类材料包括玻璃和塑料(例如,聚乙烯、聚丙烯和聚碳酸酯)瓶、小瓶、纸、塑料、和塑料箔叠层包络等。若采用电子束灭菌技术,所述包装应具有足够低的密度以允许对内容物进行灭菌。

使用方法

[0176] 本发明提供了用于治疗受试者中与电压门控钠离子通道功能相关的病症和/或疼痛的方法,所述方法包括使所述受试者接触治疗或预防有效量的本发明公开的11,13-修饰的石房蛤毒素类化合物,例如式(I)-(Ik)和I-P以及1-122所示的11,13-修饰的石房蛤毒素类化合物,包括其单一对映异构体,对映异构体对的混合物,单独的非对映异构体,非对映异构体的混合物,单独的立体异构体,立体异构体的混合物,或其互变异构形式;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、磷酸酯/盐、或活性代谢物。

[0177] 在某些实施方案,本发明提供了用于治疗受试者的疼痛和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法。在某些实施方案,所述方法包括向有需要的受试者施用有效治疗疼痛和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症的量的化合物与有效治疗或预防与电压门控钠离子通道功能相关的病症和/或疼痛的第二药物进行联合给药的步骤。所述化合物可以是本发明所述的任一化合物,和所述第二药物可以是本领域或本发明中所述的任一第二药物。在某些实施方案,所述化合物为药物组合物或剂型的形式,如本发明其他方面所述。

[0178] 在某些实施方案,本发明提供了用于治疗受试者中与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法。在某些实施方案,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗或预防有效

量的化合物的步骤,所述化合物可与有效治疗与电压门控钠离子通道功能相关的病症的第二药物联合使用,从而有效治疗与电压门控钠离子通道功能相关的病症。所述化合物可以是本发明所述的任一化合物,和所述第二药物可以是本领域或本发明中所述的任一第二药物。在某些实施方案,所述化合物为药物组合物或剂型的形式,如本发明其他方面所述。

[0179] 在某些实施方案,待减轻、改善、治疗或预防的疼痛是与选自红斑性肢痛症,糖尿病性周围神经病变,阵发性剧痛症,复杂性局部疼痛综合征,三叉神经痛,多发性硬化症,骨关节炎,带状疱疹后遗神经痛,癌症疼痛,丛集性头痛,偏头痛,坐骨神经痛,子宫内膜异位症,纤维肌痛,和术后疼痛的病症相关。

[0180] 在某些实施方案,与电压门控钠离子通道功能相关的所述病症选自癫痫,帕金森病,情绪障碍,精神病,肌萎缩侧索硬化症,青光眼,局部缺血,痉挛性障碍,和强迫症。

[0181] 在一些实施方案,本发明所述的化合物用于减轻疼痛的严重程度或持续时间。在一些实施方案,本发明所述的化合物用于减轻与电压门控钠离子通道功能相关的疼痛的严重程度或持续时间。

[0182] 在一些实施方案,本发明所述的化合物用于预防疼痛或与电压门控钠离子通道功能相关的病症。

[0183] 在一些实施方案,本发明所述的化合物用于治疗疼痛或与电压门控钠离子通道功能相关的病症。

试验方法

[0184] 根据本领域技术人员已知的任何试验方法,可测定化合物在治疗疼痛和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症中的功效。示例性测定方法提供在本发明其他方面。

第二治疗剂

[0185] 在某些实施方案,本发明提供的化合物和组合物可用于治疗疼痛和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症的方法,所述方法包括进一步施用有效治疗疼痛和/或与疼痛相关的疾病/病症和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症的第二药物。所述第二药物可以是本领域技术人员已知的任何药物,其可有效治疗疼痛和/或与疼痛相关疾病/病症和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症,包括目前已被美国食品和药物监督管理局或美国以外的其他类似机构批准的那些药物。在一些实施方案,所述第二药物是局部麻醉剂(在一些实施方案为类固醇)、血管收缩剂、糖皮质激素、肾上腺素能药物(在一些实施方案为 α 激动剂或混合的中枢-外周 α -2-激动剂)、类香草醇类药物、或化学渗透增强剂。在一些实施方案,化学渗透增强剂包括阴离子表面活性剂类、阳离子表面活性剂类、非离子表面活性剂类。在一些实施方案,所述第二药物是布比卡因、左布比卡因、丁卡因、罗哌卡因、肾上腺素、去氧肾上腺素、可乐定、月桂基硫酸钠、辛基硫酸钠、十二烷基三甲基溴化铵、正辛基三甲基溴化铵、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单月桂酸酯、和/或聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单油酸酯。

[0186] 在某些实施方案,本发明提供的化合物可与一种第二药物组合/联合给药。在进一步的实施方案,本发明提供的化合物可与两种第二药物组合/联合给药。在更进一步的实施方案,本发明提供的化合物可与两种或更多种第二药物组合/联合给药。

[0187] 本发明使用的术语“联合/组合”包括使用多于一种疗法/治疗(例如,一种或多种预防剂和/或治疗剂)。术语“联合/组合”的使用不限制将治疗/疗法(例如,预防剂和/或治

疗剂)施用于患有疾病的受试者的顺序。可在(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周之前)之前向患有疾病的受试者施用第一疗法/治疗(例如,如本发明所述化合物的预防剂或治疗剂),伴随或随后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周之后)施用第二疗法/治疗(例如,预防剂或治疗剂)。

[0188] 本发明使用的术语“协同”包括本发明提供的化合物与已经或当前正在用于预防、控制或治疗疾病/病症的另一疗法/治疗(例如,预防剂或治疗剂)的组合/联合,其比所述疗法/治疗的加性效应更有效。治疗组合/联合(例如,预防剂或治疗剂的组合/联合)的协同作用允许使用较低剂量的一种或多种疗法/治疗和/或较不频繁地向患有疾病的受试者施用所述疗法/治疗。利用较低剂量治疗/疗法(例如,预防剂或治疗剂)和/或较不频繁施用所述疗法/治疗的能力降低了与向所述受试者施用所述疗法/治疗相关的毒性,而不降低所述疗法/治疗在预防或治疗疾病中的功效。此外,协同作用可导致药物在预防或治疗病症中的功效改善。最后,治疗/疗法的联合/组合(例如,预防剂或治疗剂的组合)的协同作用可避免或减少与单独使用任一治疗/疗法相关的副作用或不良反应。

[0189] 本发明提供的活性化合物可与另一治疗剂,特别是有效治疗疼痛和/或疼痛相关疾病/病症和/或与电压门控钠离子通道功能相关的病症的药物组合/联合或交替施用。在联合治疗中,两种或更多种药物的有效剂量可一起施用,而在交替或序贯步骤治疗中,每种药物的有效剂量可连续或序贯施用。给予的剂量将取决于药物的吸收、失活和排泄速率以及本领域技术人员已知的其他因素。值得注意的是,剂量值也会随着疼痛的严重程度或疼痛相关疾病的缓解而变化。应进一步理解,对于任何特定受试者,应根据个体需要以及实施或监督所述组合物给药的人员的专业判断,随时间调整具体的剂量方案和时间表。

实施例

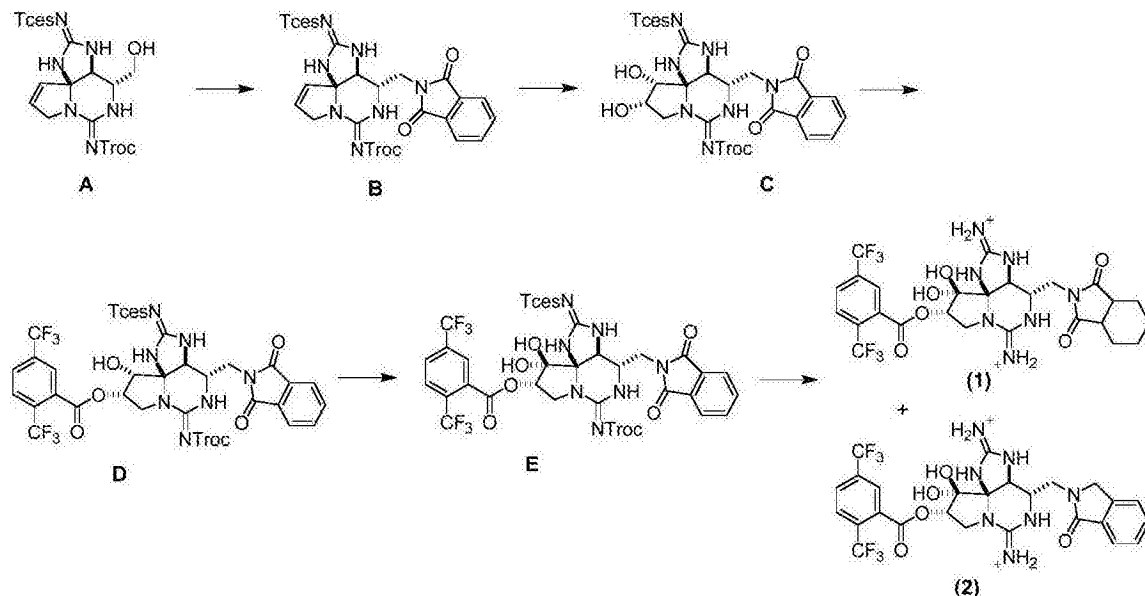
[0190] 在本发明这些方法、合成方案和实施例中使用的符号和惯例,不管是否具体定义了特定缩写,均与当代科学文献例如美国化学学会杂志(the Journal of the American Chemical Society)或生物化学杂志(the Journal of Biological Chemistry)中使用的那些一致。具体而言,但不作为限制,以下缩写可用于实施例和整个说明书中:g(克);mg(毫克);mL(毫升); μ L(微升);mM(毫摩尔); μ M(微摩尔);Hz(赫兹);MHz(兆赫兹);mmol(毫摩尔);hr或hrs(小时);min(分钟);MS(质谱);ESI(电喷雾电离);TLC(薄层色谱法);HPLC(高压液相色谱);THF(四氢呋喃); CDCl_3 (氘代氯仿);AcOH(醋酸);DCM(二氯甲烷);DMSO(二甲基亚砜); DMSO-d_6 (氘代二甲基亚砜);EtOAc(乙酸乙酯);MeOH(甲醇);Tces(2,2,2-三氯乙氧基磺酰基); $-\text{Si}(t\text{-Bu})(\text{Ph})_2$ 和 $-\text{Si}^t\text{BuPh}_2$ (叔丁基二苯基甲硅烷基);和BOC(叔丁氧基羰基)。

[0191] 对于所有以下实施例,可使用本领域技术人员已知的标准后处理和纯化方法。除非另有说明,所有温度均以 $^{\circ}\text{C}$ (摄氏度)表示。除非另有说明,否则所有反应均在室温下进行。本发明所示的合成方法旨在通过使用具体实例来举例说明可应用的化学,但不表示本发明的范围。

实施例1

11,13-修饰的石房蛤毒素类化合物的制备

合成方案1



化合物(1)和(2)的制备

[0192] 将使用本领域普通技术人员已知的方法(例如参见US2010/0284913)制得的醇A(74.0mg, 121.5 μ mol, 1.0当量), 三苯基膦(63.8mg, 243.3 μ mol, 2.0当量)和邻苯二甲酰亚胺(35.6mg, 242.0 μ mol, 2.0当量)的THF(1.4mL)溶液冷却至0 $^{\circ}$ C。在5分钟内滴加偶氮二甲酸二异丙酯(49 μ L, 249.7 μ mol, 2.1当量), 并将所述反应温热至室温。5小时后, 依次加入附加份量的三苯基膦(63.0mg), 邻苯二甲酰亚胺(36.0mg)和偶氮二甲酸二异丙酯(49 μ L)。搅拌反应14小时, 减压浓缩。所得残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱: 己烷 \rightarrow 2:1EtOAc/己烷)纯化得到邻苯二甲酰亚胺B, 为白色固体(80.0mg, 108.4 μ mol, 89%)。

[0193] 向烯烃B(80.0mg, 108.4 μ mol, 1.0当量)的2.0mL THF溶液中依次加入N-甲基吗啉-N-氧化物(26.0mg, 230 μ mol, 2.1当量)和OsO₄(26 μ L的4%水溶液, 4.1 μ mol, 0.04当量)。将反应混合物搅拌反应14小时, 然后通过加入2.5mL饱和Na₂S₂O₃水溶液猝灭反应。将内容物用8.0mL的EtOAc稀释并转移至分液漏斗中。收集有机层, 水相用3x 8.0mL的EtOAc萃取。合并的有机萃取物用MgSO₄干燥, 减压浓缩。所得油状残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱: 己烷 \rightarrow 3:1EtOAc/己烷)纯化得到二醇C, 为白色固体(42.0mg, 54.3 μ mol, 50%)。

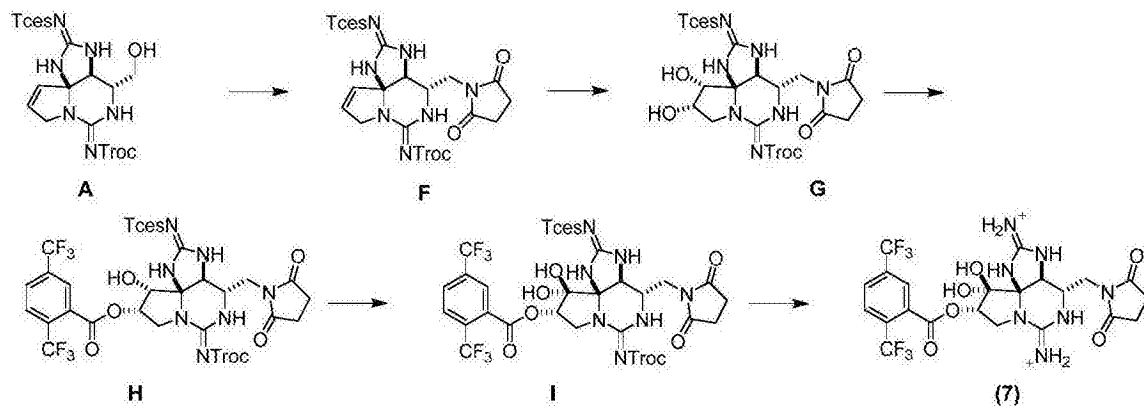
[0194] 0 $^{\circ}$ C下, 将二甲基氨基吡啶(12.7mg, 103.6 μ mol, 4.0当量)和2,5-二氧-吡咯烷-1-基2,5-双(三氟甲基)苯甲酸酯(10.2mg, 28.4 μ mol, 1.1当量)加至二醇C(20.0mg, 25.9 μ mol, 1.0当量)的1.0mL CH₂Cl₂溶液中。所得混合物缓慢温热至室温。20小时后, 将反应混合物直接加载至硅胶柱上。经硅胶色谱法(梯度洗脱: 己烷 \rightarrow 2:1己烷/EtOAc)纯化得到苯甲酸酯D, 为白色固体(14.0mg, 13.8 μ mol, 54%)。

[0195] 向苯甲酸酯D(14.0mg, 13.8 μ mol, 1.0当量)的1.0mL CH₂Cl₂溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(23mg, 55.3 μ mol, 4.0当量)。将反应物搅拌15分钟, 然后直接加载至硅胶柱上。所得残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱: 己烷 \rightarrow 3:1EtOAc/己烷)纯化得到中间体E, 为白色固体。

[0196] 将三氟乙酸(50 μ L)和PdCl₂(5.0mg)加至中间体E的3:1MeOH/H₂O(4.0mL)溶液中。向反应混合物通入H₂气体鼓泡30分钟, 此后停止鼓泡, 然后将反应在H₂氛下搅拌反应20小时。反应混合物依次通过0.2 μ m PTFE注射器式过滤器进行过滤。将烧瓶和过滤器用10mL MeOH

洗,滤液减压浓缩。将所得薄膜残余物溶于4.0mL的1:1MeCN/1.0M HCl水溶液中。3小时后,将反应混合物减压浓缩,所得残余物溶于1.5mL的10mM七氟丁酸水溶液中并经反相HPLC (Bonna-Agela Durashell C18,10 μ M,21.2x 250mm柱,用0:100 \rightarrow 60:40MeCN/10mM C₃F₇CO₂H水溶液在40分钟内梯度流动洗脱,214nmUV检测)纯化。在13mL/min的流速下,化合物(2)具有保留时间为31.1-31.8min,并分离得到白色吸湿性固体(2.7 μ mol,20%,经历2步)。化合物(1)具有保留时间为32.1-32.7min,并分离得到白色吸湿性固体(1.3 μ mol,9.4%,经历2步)。(1):MS(ES+) m/z计算值C₂₆H₂₇F₆N₇O₆647.19实测值648.12(MH⁺)。(2):MS(ES+) m/z计算值C₂₆H₂₃F₆N₇O₅627.17实测值628.09(MH⁺)。

合成方案2



化合物(7)的制备

[0197] 5分钟内向三苯基膦(376mg,1.43mmol,2.5当量)的THF(9.2mL)、并冷却至0 $^{\circ}$ C的溶液中滴加偶氮二甲酸二异丙酯(283 μ L,1.44mmol,2.5当量)。在此温度下,将混合物再搅拌15分钟,在此期间形成白色沉淀。在另一烧瓶中,将醇A(350mg,0.575mmol,1.0当量)溶于21.5mL THF并冷却至0 $^{\circ}$ C。在约5分钟内向醇A的溶液中逐滴加入PPh₃/DIAD白色悬浮液。再过15分钟后,一次加入琥珀酰亚胺(197mg,2.0mmol,3.5当量),并将反应温热至室温。4小时后,反应物减压浓缩。所得残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷 \rightarrow 3:1EtOAc/己烷)纯化,得到琥珀酰亚胺F,为白色固体(205mg,0.297mmol,52%)。

[0198] 向烯烃F(85.7mg,124 μ mol,1.0当量)的2.0mL THF溶液中依次加入N-甲基吗啉-N-氧化物(30.0mg,256 μ mol,2.1当量)和OsO₄(30 μ L的4%水溶液,4.7 μ mol,0.04当量)。将反应混合物搅拌14小时,然后通过加入饱和Na₂S₂O₃水溶液猝灭。内容物用EtOAc稀释并转移至分液漏斗中。收集有机层,水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用MgSO₄干燥,减压浓缩。所得油性残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷 \rightarrow 4:1EtOAc/己烷)纯化得到二醇G,为白色固体(44.0mg,61 μ mol,49%)。

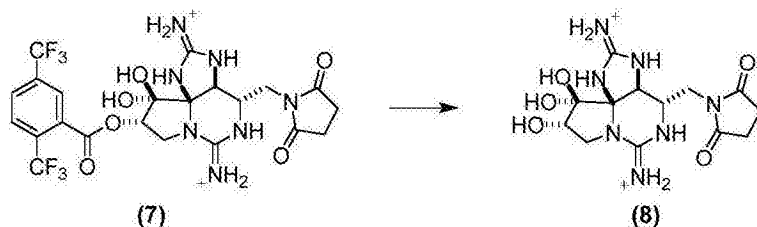
[0199] 0 $^{\circ}$ C下,将二甲基氨基吡啶(16mg,132.6 μ mol,4.0当量)和2,5-二氧-吡咯烷-1-基2,5-双(三氟甲基)苯甲酸酯(13mg,36.4 μ mol,1.1当量)加至二醇G(24mg,33.14 μ mol,1.0当量)的1.5mL CH₂Cl₂溶液中。所得混合物缓慢温热至室温。20小时后,将反应混合物直接加载至硅胶柱上。经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷 \rightarrow 2:1EtOAc/己烷)纯化,得到苯甲酸酯H,为白色固体(14mg,14.5 μ mol,44%)。

[0200] 向苯甲酸酯H(14.0mg,14.5 μ mol,1.0当量)的1.0mL CH₂Cl₂溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(24.6mg,58.0 μ mol,4.0当量)。反应物搅拌反应15分钟,然后直接加载至硅胶柱上。

经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷→2:1EtOAc/己烷)纯化,得到中间体I,为白色固体。

[0201] 将三氟乙酸(100 μ L)和PdCl₂(7.0mg)加至中间体E的3:1MeOH/H₂O(4.0mL)溶液中。反应混合物通入H₂气体鼓泡30分钟,此后停止鼓泡,然后将反应在H₂氛下搅拌20小时。反应混合物依次通过0.2 μ m PTFE注射器式过滤器过滤。将烧瓶和过滤器用10mL MeOH洗,滤液减压浓缩。将所得薄膜残余物溶于4.0mL的1:1MeCN/1.0M HCl水溶液中。3小时后,将反应混合物减压浓缩,所得残余物溶于1.5mL的10mM七氟丁酸水溶液中并经反相HPLC(Bonna-Agela Durashell C18,10 μ M,21.2x 250mm柱,用0:100→60:40MeCN/10mM C₃F₇CO₂H水溶液在40分钟内梯度流动洗脱,214nmUV检测)纯化。在13mL/min的流速下,化合物(7)具有保留时间为29.1-29.9min,并分离得到白色吸湿性固体(6.7 μ mol,46%,经历2步)。¹H NMR(D₂O,400MHz) δ 8.47(s,1H),8.35-8.30(m,2H),5.82(dd,J=7.1,5.2Hz,1H),5.09(s,1H),4.48(dd,J=11.3,7.1Hz,1H),4.08(dd,J=13.8,12.0Hz,1H),3.96(dd,J=11.9,3.2Hz,1H),3.88(dd,J=11.3,5.2Hz,1H),3.63(dd,J=14.0,3.3Hz,1H),2.95(s,4H) ppm。

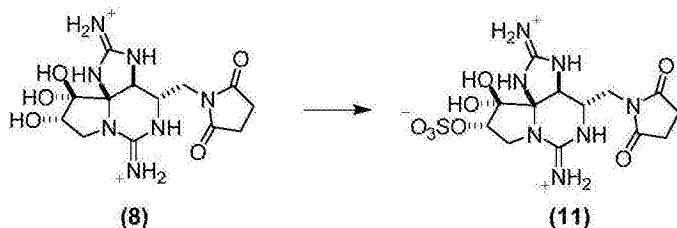
合成方案3



化合物(8)的制备

[0202] 将化合物(7)(2 μ mol)溶于1.0mL 2.0M NH₃的MeOH溶液中。将反应物搅拌15分钟,真空浓缩,立即再溶于1.0mL的1.0M HCl中。17小时后,将反应混合物减压浓缩,所得残余物溶于1.5mL的10mM七氟丁酸水溶液中并经反相HPLC(Bonna-Agela Durashell C18,10 μ M,21.2x 250mm柱,用10:90→40:60MeCN/10mM C₃F₇CO₂H水溶液在40分钟内梯度流动洗脱,214nmUV检测)纯化。在13mL/min的流速下,化合物(8)具有保留时间为15.4-16.4min,并分离得到白色吸湿性固体(0.75 μ mol,38%)。¹H NMR(D₂O,400MHz) δ 4.96(s,1H),4.58-4.54(m,1H),4.16-4.02(m,2H),3.89-3.85(m,1H),3.67-3.62(m,1H),3.44-3.39(m,1H),2.91(s,4H) ppm。

合成方案4

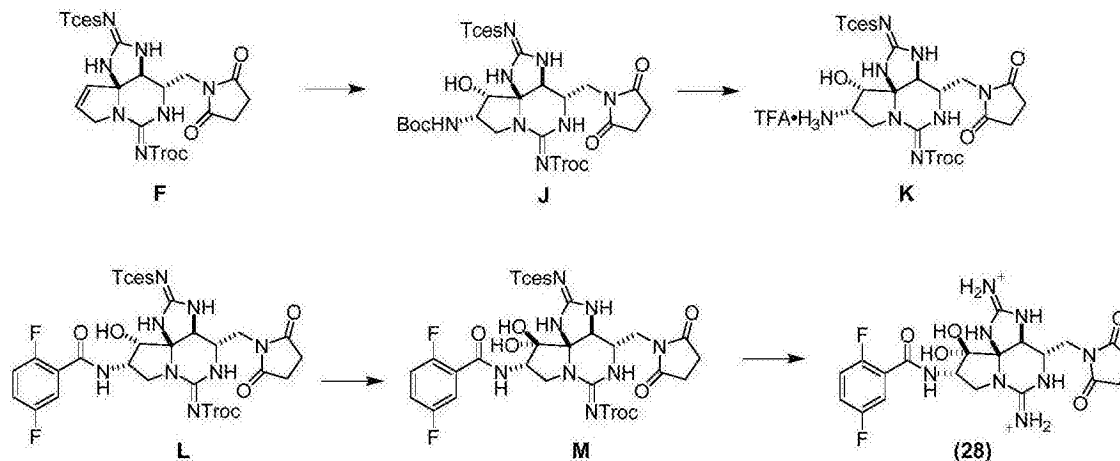


化合物(11)的制备

[0203] 向化合物(8)(10mg,12.8 μ mol)和2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶(72mg,352 μ mol,27.5当量)的溶液中逐滴加入DMF·SO₃(1.16mL 0.1M二甲基甲酰胺溶液,116.5 μ mol,9.1当量)。将反应混合物搅拌1小时,然后通过加入400 μ L H₂O淬灭。将所得溶液真空浓缩,薄膜残余物经反相HPLC(Bonna-Agela Durashell C18,10 μ M,21.2x 250mm柱,用0:100→40:60MeCN/10mM C₃F₇CO₂H水溶液在40分钟内梯度流动洗脱,214nmUV检测)纯化。在13mL/min的流速下,

化合物(11)具有保留时间为13.0-13.8min,并分离得到白色吸湿性固体(6.7 μ mol,52%)。¹H NMR(D₂O,400MHz) δ 5.07-5.03(m,1H),4.97(s,1H),4.28(dd,J=10.5,8.1Hz,1H),4.05(dd,J=14.3,11.9Hz,1H),3.87-3.84(m,1H),3.70(dd,J=10.5,6.8Hz,1H),3.64(dd,J=14.1,3.4Hz,1H),2.88(s,4H)ppm。

合成方案5



化合物(28)的制备

[0204] 向4-氯苯甲酰氧基氨基甲酸叔丁酯(353mg,1.30mmol,3.4当量)的CH₃CN(7.8mL)溶液中加入OsO₄(123 μ L 4%水溶液,19 μ mol,0.05当量)。25分钟后,加入化合物F(262mg,379 μ mol,1.0当量)的3.0mL CH₃CN溶液,然后立即加入1.08mL H₂O。将所得混合物在室温下搅拌3天,然后加入1.8mL 1:1饱和Na₂S₂O₃/饱和NaHCO₃水溶液淬灭反应。将所得混合物再搅拌5分钟,然后用H₂O(35mL)稀释并用3x 70mL的EtOAc萃取。合并的有机层用2x 28mL饱和NaHCO₃水溶液洗,MgSO₄干燥,真空浓缩。所得残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷 \rightarrow 1:3己烷/EtOAc)纯化,得到氨基甲酸酯J,为白色固体(141mg,171 μ mol,45%)。

[0205] 向化合物J(141mg,171 μ mol)的6.2mL二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸(1.3mL)。所得溶液在室温下搅拌4小时,真空浓缩,得到三氟乙酸盐K,其不经纯化即可用于下一步反应。

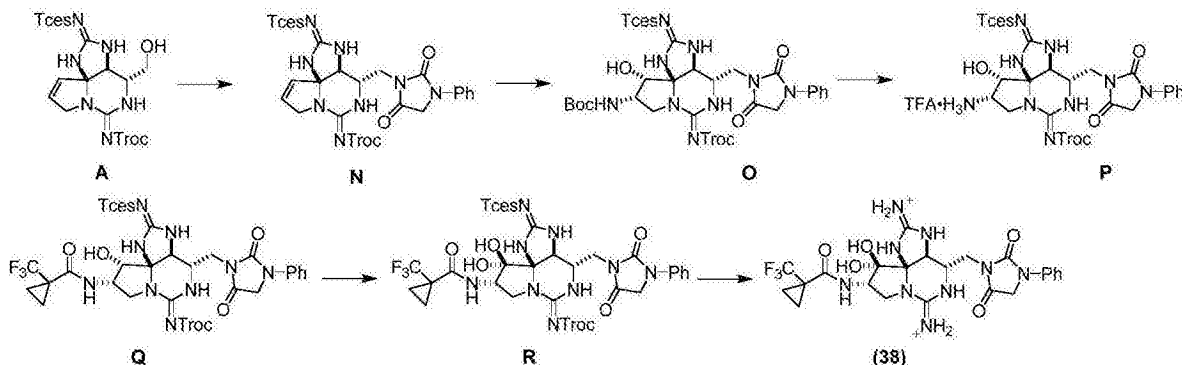
[0206] 向化合物K(21mg,25.1mmol,1.0当量)的1mL CH₂Cl₂溶液中加入Et₃N(14 μ L,100 μ mol,4.0当量)。所得溶液在室温下搅拌15分钟,然后加入2,5-二氧-吡咯烷-1-基2,5-二氟苯甲酸酯(8.0mg,27.6mmol,1.1当量)。将所得溶液搅拌20小时,然后将反应混合物直接加载至硅胶柱上。经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷 \rightarrow 1:2己烷/EtOAc)纯化得到中间体L,为白色固体(14mg,16.2 μ mol,65%)。

[0207] 向酰胺L(14mg,16.2 μ mol,1.0当量)的1.0mL CH₂Cl₂溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(28mg,66 μ mol,4.1当量)。反应在室温下搅拌20分钟,然后直接加载至硅胶柱上。经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷 \rightarrow 1:2己烷/EtOAc)纯化,得到中间体M,为白色固体。

[0208] 将三氟乙酸(140 μ L)和PdCl₂(12mg)加至中间体M的3:1MeOH/H₂O(4mL)溶液中。反应混合物通入H₂气体鼓泡30分钟,此后停止鼓泡,然后将反应在H₂氛下搅拌20小时。反应混合物依次通过0.2 μ m PTFE注射器式过滤器过滤。将烧瓶和过滤器用10mL MeOH洗,滤液减压浓缩。将所得薄膜残余物溶于4mL的1:1MeCN/1.0M HCl水溶液中。3小时后,反应混合物减压浓缩,将所得残余物溶于1.5mL的10mM七氟丁酸水溶液中并经反相HPLC(Bonna-Agela Durashe11 C18,10 μ M,21.2x 250mm柱,用0:100 \rightarrow 60:40MeCN/10mM C₃F₇CO₂H水溶液在40分

钟内梯度流动洗脱,214nm UV检测)纯化。在13mL/min的流速下,化合物(28)具有保留时间为23.9-24.7min,并分离得到白色吸湿性固体(2.4 μ mol,15%,经历2步)。¹H NMR(D₂O,400MHz) δ 7.77-7.70(m,1H),7.60-7.48(m,2H),5.17-5.12(m,1H),5.04(s,1H),4.40(t,J=9.8Hz,1H),4.17-4.05(m,1H),4.01-3.97(m,1H),3.73(dd,J=14.0,3.2Hz,1H),3.64(dd,J=10.0,8.9Hz,1H),2.99(s,4H)ppm。

合成方案6



化合物(38)的制备

[0209] 5分钟内向三苯基膦(118mg,0.45mmol,2.5当量)的3.0mL THF、并冷却至0℃的溶液中滴加偶氮二甲酸二异丙酯(89 μ L,0.45mmol,2.5当量)。在此温度下,将混合物再搅拌15分钟,在此期间形成白色沉淀。在另一烧瓶中,将醇A(110mg,0.18mmol,1.0当量)溶于7.0mL THF并冷却至0℃。在约5分钟内向化合物A的溶液中逐滴加入PPh₃/DIAD悬浮液。再过15分钟后,一次性加入1-苯基乙内酰脲(111mg,0.63mmol,3.5当量),并将反应温热至室温。4小时后,反应物减压浓缩。所得残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱:CH₂Cl₂→4:1CH₂Cl₂/丙酮)纯化,得到乙内酰脲N,为白色固体(130mg,0.17mmol,94%)。

[0210] 向4-氯苯甲酰氧基氨基甲酸叔丁酯(156mg,575 μ mol,3.4当量)的2.8mL CH₃CN溶液中加入OsO₄(53.1 μ L的4%水溶液,7.8 μ mol,0.05当量)。25分钟后,加入化合物N(130mg,169 μ mol,1.0当量)的2.0mL CH₃CN溶液,然后立即加入0.48mL H₂O。将所得混合物在室温下搅拌3天,通过加入0.7mL 1:1饱和Na₂S₂O₃/饱和NaHCO₃水溶液猝灭反应。将所得混合物再搅拌5分钟,然后用H₂O(18mL)稀释并用3x 40mL的EtOAc萃取。合并的有机层用2x 14mL饱和NaHCO₃水溶液洗,MgSO₄干燥,真空浓缩。所得残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱:CH₂Cl₂→5:1CH₂Cl₂/丙酮)纯化,得到氨基甲酸酯O,为白色固体(83mg,89 μ mol,53%)。

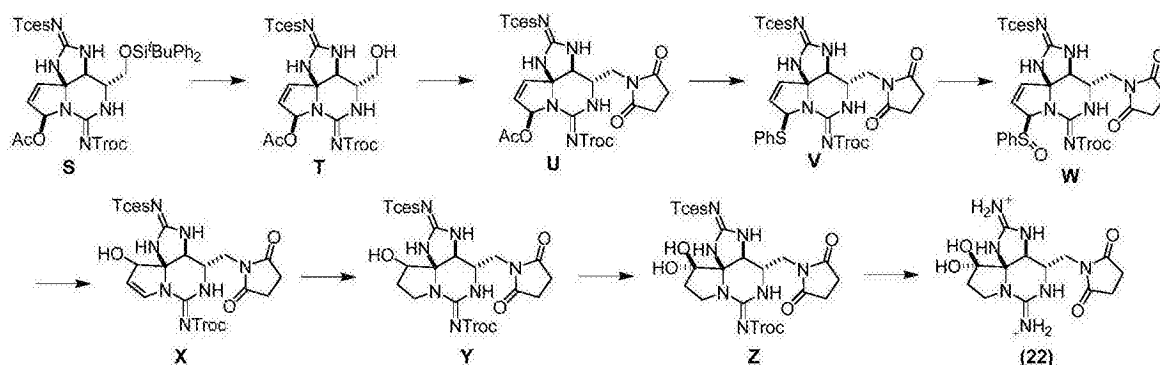
[0211] 向化合物O(83mg,89 μ mol)的3.5mL二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸(0.7mL)。所得溶液在室温下搅拌4小时,真空浓缩,得到三氟乙酸盐P,其不经纯化即可用于下一步反应。

[0212] 向化合物P(25mg,27 μ mol,1.0当量)的1.0mL CH₂Cl₂溶液中加入Et₃N(15 μ L,108 μ mol,4.0当量)。所得溶液在室温下搅拌15分钟,然后加入2,5-二氧-吡咯烷-1-基1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酸酯(7.5mg,30 μ mol,1.1当量)。所得溶液搅拌20小时,并将反应混合物直接加载至硅胶柱上。经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷→1:2己烷/EtOAc)纯化,得到中间体Q,为白色固体(6mg,6.4 μ mol,24%)。

[0213] 向酰胺Q(6mg,6.4 μ mol,1.0当量)的1.0mL CH₂Cl₂溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(11mg,26 μ mol,4.1当量)。反应搅拌20分钟,然后直接加载至硅胶柱上。经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷→1:2己烷/EtOAc)纯化,得到中间体R,为白色固体。

[0214] 将三氟乙酸 (60 μ L) 和PdCl₂ (5mg) 加至中间体R的3:1MeOH/H₂O (4.0mL) 溶液中。反应混合物通入H₂气体鼓泡30分钟, 此后停止鼓泡, 然后将反应在H₂氛下搅拌20小时。反应混合物依次通过0.2 μ m PTFE注射器式过滤器过滤。将烧瓶和过滤器用10mL MeOH洗, 滤液减压浓缩。将所得薄膜残余物溶于4mL的1:1MeCN/1.0M HCl水溶液中。3小时后, 反应混合物减压浓缩, 所得残余物溶于1.5mL的10mM七氟丁酸水溶液中并经反相HPLC (Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, 21.2x 250mm柱, 用0:100 \rightarrow 60:40MeCN/10mM C₃F₇CO₂H水溶液在40分钟内梯度流动洗脱, 214nmUV检测) 纯化。在13mL/min的流速下, 化合物(38)具有保留时间为28.2-29.3min, 并分离得到白色吸湿性固体(0.47 μ mol, 7.3%, 经历2步)。¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ 7.84-7.82 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), \sim 4.80 (s, 2H, 在溶剂峰下), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.26 (dd, J=14.3, 11.6Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.90 (dd, J=14.3, 3.5Hz, 1H), 3.64 (dd, J=10.2, 8.5Hz, 1H), 1.68 (s, 4H) ppm。

合成方案7



化合物(22)的制备

[0215] 向-78 $^{\circ}$ C的乙酸酯S (400mg, 0.442mmol, 1.0当量) 的10mL THF溶液滴加氟化四丁基铵 (530 μ L的1.0M THF溶液, 0.53mmol, 1.2当量)。将所得混合物升温至0 $^{\circ}$ C并在此温度下搅拌30分钟。此后, 通过加入10mL饱和NH₄Cl淬灭反应。将内容物用20mL EtOAc稀释并转移至分液漏斗中。收集有机层, 水相用2x 20mL EtOAc萃取。合并的有机萃取物用MgSO₄干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物经硅胶色谱法 (梯度洗脱: 己烷 \rightarrow 2:1EtOAc/己烷) 纯化, 得到醇T, 为白色固体 (176mg, 0.264mmol, 60%)。

[0216] 5分钟内向三苯基膦 (344mg) 的THF (8.0mL)、冷却至0 $^{\circ}$ C的溶液中滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (256 μ L)。在此温度下, 将混合物再搅拌10分钟, 在此期间形成白色沉淀。在另一烧瓶中, 将醇T (176mg, 264 μ mol, 1.0当量) 溶于8.0mL THF并冷却至0 $^{\circ}$ C。在约5分钟内向化合物T的溶液中逐滴加入3.2mL (2.0当量) 白色PPh₃/DIAD悬浮液。再过10分钟后, 一次性加入琥珀酰亚胺 (78mg, 792 μ mol, 3.0当量), 并将反应温热至室温。4小时后, 反应物减压浓缩。所得残余物经硅胶色谱法 (梯度洗脱: CH₂Cl₂ \rightarrow 3:1CH₂Cl₂/丙酮) 纯化, 得到琥珀酰亚胺U, 为白色固体 (142mg, 190 μ mol, 72%)。

[0217] 向N, O-缩醛U (142mg, 190 μ mol, 1.0当量) 的3.0mL CH₂Cl₂溶液中加入苯硫酚 (62 μ L, 608mmol, 3.2当量) 和BF₃·OEt₂ (54 μ L, 438 μ mol, 2.3当量)。将所得红棕色溶液升温至40 $^{\circ}$ C并在此温度下搅拌反应1.5小时。然后, 反应通过加入10mL饱和NaHCO₃水溶液猝灭, 混合物剧烈搅拌10分钟后, 转移至含有10mL EtOAc的分液漏斗中。收集有机层并将水相部分用3x

10mL EtOAc萃取。合并的有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,减压浓缩得到深棕色固体物质。其经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷→2:1EtOAc/己烷)纯化,得到N,S-缩醛V(87mg,109μmol,57%),为淡黄色泡沫状物。

[0218] 向N,S-缩醛V(87mg,109μmol,1.0当量)的2.1mL六氟异丙醇溶液中加入过氧化脲(20.5mg,218μmol,2.0当量)。反应搅拌30分钟,然后加入2mL饱和Na₂S₂O₃水溶液猝灭。所得溶液剧烈搅拌5分钟后,转移至含有10mL EtOAc的分液漏斗中。收集有机相并将水层用另外10mL EtOAc萃取。合并的有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,减压浓缩得到黄色固体。所得固体经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷→100%EtOAc)纯化得到亚砷W,为浅黄色泡沫状物(50mg,61μmol,56%)。

[0219] 向亚砷W(50.0mg,61μmol,1.0当量)的2.5mL 2,2,2-三氯乙醇溶液中加入苯硫酚钠(9.0mg,67.5μmol,1.1当量)。所得溶液在80℃下搅拌反应5小时,然后减压浓缩。所得残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷→4:1EtOAc/己烷)纯化,得到烯丙基醇X,为白色固体(31.7mg,45μmol,74%)。

[0220] 向化合物X(31.7mg,45μmol,1.0当量)的溶液中加入克拉布特利(Crabtree)催化剂(7.2mg,9μmol,0.2当量)。向反应混合物通入H₂气体鼓泡30分钟,此后停止鼓泡,反应在H₂氛下搅拌5.5小时。此后,反应物减压浓缩。所得残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷→4:1EtOAc/己烷)纯化,得到中间体Y,为白色固体(31mg,44μmol,98%)。

[0221] 向醇Y(31mg,44μmol,1.0当量)的2.0mL CH₂Cl₂溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(28mg,65.6μmol,1.5当量)。反应搅拌20分钟,然后直接加载至硅胶柱上。所得残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷→100%EtOAc)纯化,得到中间体Z,为白色固体(22mg,30μmol,71%)。

[0222] 将三氟乙酸(200μL)和PdCl₂(24mg)加至中间体Z(22mg,30μmol)的3:1MeOH/H₂O(8mL)溶液中。向反应混合物通入H₂气体鼓泡30分钟,此后停止鼓泡,反应在H₂氛下搅拌14小时。反应混合物通过0.2μm PTFE注射器式过滤器进行过滤。将烧瓶和过滤器用10mL MeOH洗,滤液减压浓缩。将所得薄膜残余物溶于4mL的1:1MeCN/1.0M HCl水溶液中。3小时后,将反应混合物减压浓缩,所得残余物溶于1.5mL的10mM七氟丁酸水溶液中并经反相HPLC(Bonna-Agela Durashell C18,10μM,21.2x250mm柱,用0:100→40:60MeCN/10mM C₃F₇CO₂H水溶液在40分钟内梯度流动洗脱,214nm UV检测)纯化。在13mL/min的流速下,化合物(22)具有保留时间为22.4-23.6min,并分离得到白色吸湿性固体(1.15μmol,4%)。¹H NMR(D₂O,400MHz) δ4.95(s,1H),4.08(dd,J=14.1,11.8Hz,1H),3.99(dd,J=10.2,1.7Hz,1H),3.94(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),3.78(td,J=9.8,8.3Hz,1H),3.70-3.65(m,1H),2.97(s,4H),2.64-2.46(m,2H)ppm。

其他化合物的表征数据

[0223] 下列化合物可使用本领域普通技术人员已知的方法或如本发明所述方法制备得到。

[0224] (4):¹H NMR(D₂O,400MHz) δ8.22-8.16(m,2H),8.01-7.94(m,4H)7.79(t,J=7.4,1H),7.64(t,J=7.8,2H),5.67(dd,J=7.3,6.1Hz,1H),5.14(s,1H),4.44(dd,J=11.2,7.6Hz,1H),4.26(dd,J=14.4,12.0Hz,1H),4.03(dd,J=11.6,3.4Hz,1H),3.92-3.84(m,2H)ppm。

[0225] (5) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.27-8.20 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 3H), 5.71dd, $J=7.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.58 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.11 (dd, $J=10.8, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J=11.0, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.63 (dd, $J=14.5, 4.1\text{Hz}$, 1H) ppm。

[0226] (6) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.27-8.21 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 5.69 (dd, $J=7.6, 6.2\text{Hz}$, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.45 (dd, $J=11.2, 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.13 (dd, $J=13.7, 12.5, 1\text{H}$), 3.95 (dd, $J=12.4, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.81 (dd, $J=11.1, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.71 (dd, $J=14.4, 3.3\text{Hz}$, 1H), 2.91 (s, 4H) ppm。

[0227] (10) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 5.36 (dd, $J=7.5, 6.7\text{Hz}$, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.32 (dd, $J=10.9, 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.03 (dd, $J=14.4, 11.7\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.79 (dd, $J=11.1, 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.65 (dd, $J=14.4, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.89 (s, 4H) ppm。

[0228] (12) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.31 (s, 3H), 5.15 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.76 (dd, $J=14.0, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.64 (dd, $J=9.8, 9.1\text{Hz}$, 1H), 3.04 (s, 4H) ppm。

[0229] (13) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.22-8.20 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 5.64 (dd, $J=7.2, 5.8\text{Hz}$, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.39 (dd, $J=11.4, 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.13 (dd, $J=14.1, 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (dd, $J=11.9, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.81 (dd, $J=11.2, 5.8\text{Hz}$, 1H), 3.67 (dd, $J=14.1, 3.7\text{Hz}$, 1H), 2.79 (s, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.34 (s, 3H) ppm。

[0230] (14) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.39 (s, 1H), 8.27-8.22 (m, 2H), 5.75 (dd, $J=6.8, 5.0\text{Hz}$, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.40 (dd, $J=11.5, 7.0\text{Hz}$, 1H), 4.15 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.84 (dd, $J=11.4, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.59 (dd, $J=13.6, 2.7\text{Hz}$, 1H) ppm。

[0231] (15) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.56 (s, 1H), 8.42-8.37 (m, 2H), 5.87 (dd, $J=7.2, 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 4.55 (dd, $J=11.3, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.11 (dd, $J=14.0, 11.8\text{Hz}$, 1H), 4.02 (dd, $J=12.0, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.92 (dd, $J=11.3, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.70 (dd, $J=14.0, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.19 (s, 3H) ppm。

[0232] (16) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.45 (s, 1H), 8.33-8.27 (m, 2H), 5.77 (dd, $J=7.1, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.53 (td, $J=8.4, 1.7\text{Hz}$, 2H), 4.43 (dd, $J=11.3, 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.83 (dd, $J=11.4, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.61 (dd, $J=14.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.02-2.97 (m, 2H) ppm。

[0233] (17) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.45 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 5.80 (dd, $J=7.1, 5.2\text{Hz}$, 1H), 5.08 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 4.47 (dd, $J=14.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.14 (dd, $J=14.2, 11.9\text{Hz}$, 1H), 3.99 (dd, $J=12.1, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.84 (dd, $J=11.3, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.74 (dd, $J=14.3, 3.6\text{Hz}$, 1H) ppm。

[0234] (18) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 5.06 (s, 1H), 5.04-4.97 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.03 (dd, $J=11.5, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.77 (dd, $J=14.0, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.05 (s, 4H), 1.72-1.64 (m, 4H) ppm。

[0235] (19) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 4.90 (s, 1H), \sim 4.8 (m, 1H, 在溶剂峰下), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.86 (dd, $J=12.2, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.61 (dd, $J=14.2, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.39 (dd, $J=10.0, 9.4\text{Hz}$, 1H), 2.88 (s, 4H), 2.16 (s, 3H) ppm。

[0236] (20) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 5.96 (dd, $J=7.2, 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.26 (s, 1H), ~4.8 (s, 1H, 在溶剂峰下), 4.65 (dd, $J=11.3, 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.20 (dd, $J=11.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.90 (dd, $J=14.2, 3.3\text{Hz}$, 1H) ppm。

[0237] (21) : MS (ES+) m/z 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_6$ 607.16 实测值 608.12 (MH^+)。

[0238] (23) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.40 (m, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 5.77 (dd, $J=6.4, 4.3\text{Hz}$, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.49 (dd, $J=13.9, 12.1\text{Hz}$, 1H), 4.41 (dd, $J=11.4, 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.73-3.69 (m, 1H) ppm。

[0239] (24) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.71-7.68 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 5.04 (d, $J=7.3, 1.4\text{Hz}$, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.61 (dd, $J=8.2, 7.1\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.00 (dd, $J=11.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.81 (dd, $J=14.6, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.47 (dd, $J=10.4, 7.0\text{Hz}$, 1H) ppm。

[0240] (25) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.38-8.36 (m, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.39 (t, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.05 (m, 1H), 3.99 (dd, $J=11.9, 3.3\text{Hz}$, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 2.98 (s, 4H) ppm。

[0241] (26) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.12-8.10 (m, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.94-7.91 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.77 (dd, $J=13.9, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.04 (s, 4H) ppm。

[0242] (27) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.26-8.19 (m, 2H), 8.11-8.07 (m, 2H), 5.21-5.16 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.17 (dd, $J=14.0, 11.9\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.00 (s, 4H) ppm。

[0243] (29) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.08-8.05 (m, 2H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 5.17 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.38 (t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.00 (s, 4H) ppm。

[0244] (30) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.42-7.30 (m, 3H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.34 (t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.67 (dd, $J=14.0, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.57 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 8H), 1.93-1.88 (m, 4H) ppm。

[0245] (31) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 5.00 (s, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.12 (dd, $J=13.9, 12.2\text{Hz}$, 1H), 4.03-3.89 (m, 1H), 3.71 (dd, $J=14.0, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.49 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.04-1.83 (m, 5H), 1.61-1.33 (m, 5H) ppm。

[0246] (32) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 5.00 (s, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.05 (s, 7H), 1.96-1.86 (m, 8H) ppm。

[0247] (33) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.14-8.12 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 2H), 5.15 (t, $J=9.19\text{Hz}$, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.97 (dd, $J=11.8, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 2.97 (s, 4H) ppm。

[0248] (35) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.20-8.18 (m, 2H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 5.25 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 5.12

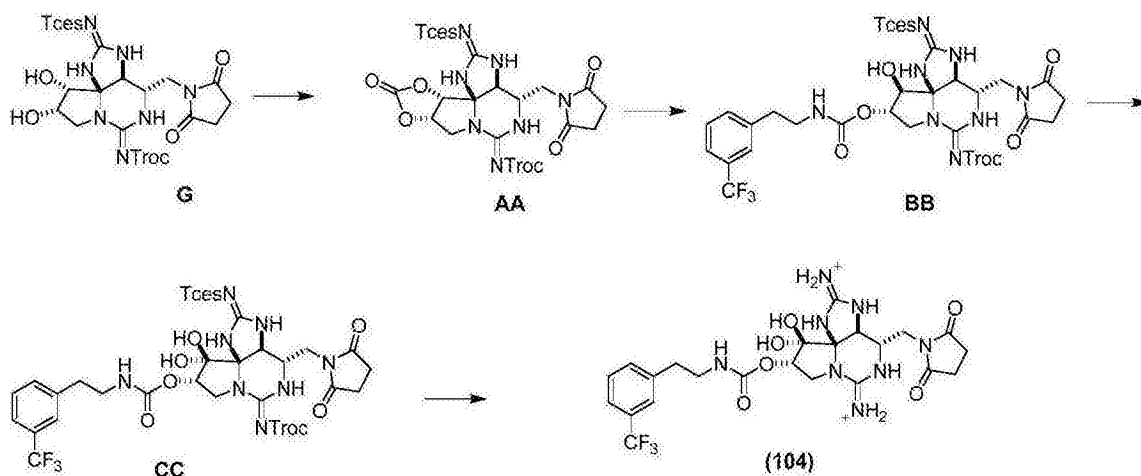
(s, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.02 (s, 4H) ppm。

[0249] (36): MS (ES+) m/z 计算值 $C_{23}H_{24}F_6N_8O_5$ 606.118 实测值607.08 (MH⁺)。

[0250] (37): ¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ 8.42 (s, 1H) 8.34-8.32 (m, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), ~4.8 (s, 2H, 在溶剂峰下), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.73 (dd, J=10.1, 8.9Hz, 1H) ppm。

[0251] (39): ¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ 7.77-7.67 (m, 5H), 7.55-7.48 (m, 3H), 5.20-5.16 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), ~4.80 (s, 2H, 在溶剂峰下), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.23 (dd, J=14.4, 11.9Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.87 (dd, J=14.4, 3.1Hz, 1H), 3.68 (dd, J=10.0, 9.1Hz, 1H) ppm。

化合物(104)的制备



[0252] 向二醇G (306mg, 422 μ mol, 1.0当量)的4.5mL无水THF溶液中加入1,1'-羰基二咪唑 (104mg, 633 μ mol, 1.5当量)。所得混合物在室温下搅拌反应48小时,然后真空浓缩。残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱:CH₂Cl₂→4:1CH₂Cl₂/丙酮)纯化,得到环状碳酸酯AA (200mg, 266 μ mol, 63%),为白色固体。

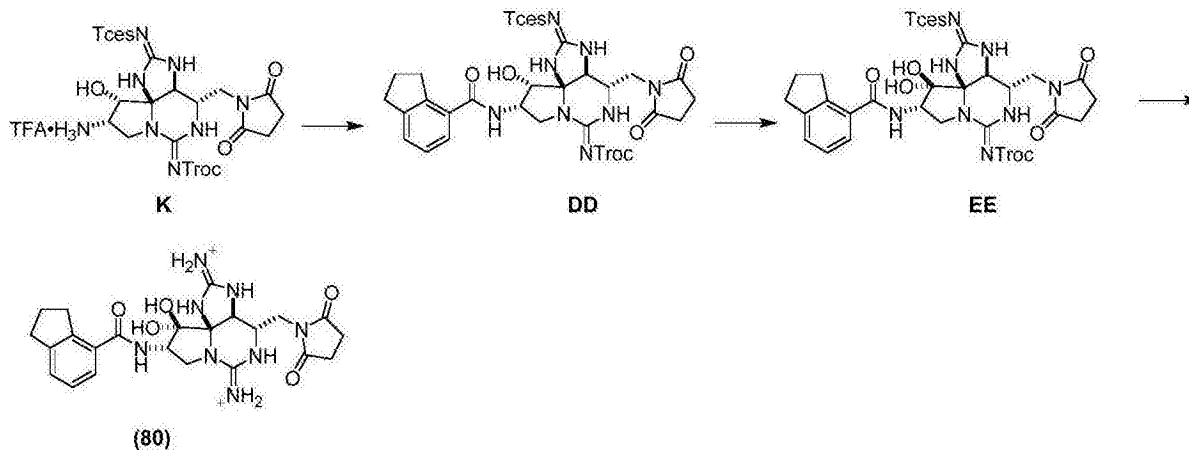
[0253] 向环状碳酸酯AA (70mg, 93.3 μ mol, 1.0当量)的1.5mL无水CH₂Cl₂悬浮液中加入3-[3-(三氟甲基)苯基]乙烷-1-胺 (88mg, 466.5 μ mol, 5当量)。所得混合物在45℃下搅拌反应48小时。所得溶液用CH₂Cl₂ (5mL) 稀释并依次用0.01N HCl洗至洗液变为中性。有机相用MgSO₄干燥,过滤,减压浓缩得到黄色油状物。所得残余物经硅胶色谱法(梯度洗脱:CH₂Cl₂→4:1CH₂Cl₂/丙酮)纯化,得到所需的氨基甲酸酯BB (63mg, 67 μ mol, 72%),为白色固体。

[0254] 向氨基甲酸酯BB (63mg, 67 μ mol, 1.0当量)的2.0mL CH₂Cl₂溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (71mg, 167 μ mol, 2.5当量)。反应物搅拌反应20分钟,然后浓缩。将残余物溶于0.2mL DMSO、1.5mL MeCN和0.5mL 10mM三氟乙酸水溶液中并经反相HPLC (Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, 21.2x 250mm柱,用30至70%MeCN/10mM CF₃CO₂H水溶液在30分钟内梯度流动洗脱,214nmUV检测)纯化。在13mL/min的流速下,中间体CC具有保留时间为25.4-27.0min,并得到30mg氧化的中间体CC为白色固体。

[0255] 将三氟乙酸 (300 μ L) 和PdCl₂ (15mg) 加至中间体CC的3:1MeOH/H₂O (4.0mL) 溶液中。向反应混合物通入H₂气体鼓泡30分钟,此后停止鼓泡,反应在H₂氛下搅拌20小时。反应混合物依次通过0.2 μ m PTFE注射器式过滤器进行过滤。将烧瓶和过滤器用10mL MeOH洗,滤液减

压浓缩。将所得薄膜残余物溶于4mL的1:1MeCN/1.0M HCl水溶液中。3小时后,将反应混合物减压浓缩,所得残余物溶于0.5mL MeCN和1.5mL 10mM三氟乙酸水溶液中并经反相HPLC (Bonna-Agela Durashell C18,10 μ M,21.2x 250mm柱,用0至50%MeCN/10mM CF₃CO₂H水溶液在40分钟内梯度流动洗脱,214nm UV检测)纯化。在13mL/min的流速下,化合物(104)具有保留时间为30.5-33.1min,并分离得到白色吸湿性固体(119.3 μ mol,29%,经历两步)。

化合物(80)的制备



[0256] 向化合物K(318mg,380 μ mol,1.0当量)的2.5mL CH₂Cl₂溶液中加入Et₃N(215 μ L,100 μ mol,4.0当量)。所得溶液在室温下搅拌反应15分钟,随后加入2,3-二氢-1H-茛-4-羧酸-2,5-二氧-吡咯烷-1-基酯(118mg,455.8 μ mol,1.2当量)。所得溶液搅拌反应20小时,然后将反应混合物直接加载至硅胶柱上。经硅胶色谱法(梯度洗脱:己烷 \rightarrow 1:2己烷/EtOAc)纯化得到中间体DD,为白色固体(167mg,192 μ mol,51%)。

[0257] 向酰胺DD(41.5mg,47.8 μ mol,1.0当量)的2.0mL CH₂Cl₂溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(35.5mg,83.7 μ mol,1.75当量)。反应物在室温下搅拌反应20分钟,然后浓缩。将残余物溶于0.2mL DMSO、1.5mL MeCN和0.5mL 10mM三氟乙酸水溶液中并经反相HPLC (Bonna-Agela Durashell C18,10 μ M,21.2x 250mm柱,用30至70%MeCN/10mM CF₃CO₂H水溶液在30分钟内梯度流动洗脱,214nmUV检测)纯化。在13mL/min的流速下,中间体EE具有保留时间为23.7-25.2min,并得到23mg氧化的中间体EE为白色固体。

[0258] 将三氟乙酸(230 μ L)和PdCl₂(12mg)加至中间体EE的3:1MeOH/H₂O(4mL)溶液中。向反应混合物通入H₂气体鼓泡30分钟,此后停止鼓泡,反应在H₂氛下搅拌20小时。反应混合物依次通过0.2 μ m PTFE注射器式过滤器进行过滤。将烧瓶和过滤器用10mL MeOH洗,滤液减压浓缩。将所得薄膜残余物溶于4mL的2:1MeCN/1.0M HCl水溶液中。3小时后,反应混合物减压浓缩,将所得残余物溶于1.5mL 10mM三氟乙酸水溶液中并经反相HPLC (Bonna-Agela Durashell C18,10 μ M,50x 250mm柱,用0:100 \rightarrow 18-23%MeCN/10mM CF₃CO₂H水溶液在60分钟内梯度流动洗脱,214nmUV检测)纯化。在25mL/min的流速下,化合物(80)具有保留时间为47-54.8min,并分离得到白色吸湿性固体(10 μ mol,20%,经历2步)。

化合物(93)的制备

3.95 (dd, $J=12.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.70 (dd, $J=14.0, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.59 (dd, $J=10.2, 8.6\text{Hz}$, 1H), 2.95 (s, 4H) ppm。

[0265] (60) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.12-7.97 (m, 2H), 7.90-7.78 (m, 2H), 5.18 (表观峰 t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.38 (表观峰 t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.10 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.01 (s, 4H) ppm。

[0266] (62) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.40-8.38 (m, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.99 (dd, $J=7.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 5.25 (表观峰 t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 4.47 (dd, $J=9.7, 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 2.98 (s, 4H) ppm。

[0267] (64) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.53-8.52 (m, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 8.13-8.11 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.14 (s, 4H) ppm。

[0268] (54) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.96-7.91 (m, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 5.19 (表观峰 t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.42 (表观峰 t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.21 (dd, $J=14.2, 11.8\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J=12.0, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.78 (dd, $J=14.2, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.73 (dd, $J=9.9, 9.3\text{Hz}$, 1H), 3.04 (s, 4H), 2.66 (s, 3H) ppm。

[0269] (65) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.05 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.83 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 5.22 (表观峰 t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.44 (表观峰 t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.06 (dd, $J=11.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 1.54 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H) ppm。

[0270] (53) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.70-7.65 (m, 2H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 5.15 (表观峰 t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.35 (表观峰 t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.15 (dd, $J=14.3, 11.8\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (dd, $J=11.8, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 2.98 (s, 4H) ppm。

[0271] (40) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.78-7.66 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 5.16 (表观峰 t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.86 (q, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.37 (表观峰 t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.06 (m, 1H), 3.99 (dd, $J=12.0, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 2.99 (s, 4H) ppm。

[0272] (66) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 4.96 (s, 1H), 4.31 (dd, $J=10.5, 9.4\text{Hz}$, 1H), 4.19 (dd, $J=9.3, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.05 (dd, $J=14.1, 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.73 (dd, $J=10.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 3.64 (dd, $J=14.1, 3.5\text{Hz}$, 1H), 2.91 (s, 4H) ppm。

[0273] (59) : MS (ES+) m/z 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_8$ 546.22 实测值 546.17 (MH^+)。

[0274] (67) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.29 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 5.26 (表观峰 t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.53 (表观峰 t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.07 (dd, $J=15.6, 11.9\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.04 (s, 4H) ppm。

[0275] (56) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.12-8.10 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.70 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.16 (表观峰 t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.38 (表观峰 t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.17 (dd, $J=14.0, 11.8\text{Hz}$, 1H), 4.00 (dd, $J=12.0, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.00 (s, 4H), 1.54 (s, 9H) ppm。

[0276] (68) : ^1H NMR (D_2O , MHz) δ 8.61–8.59 (m, 1H), 8.42–8.36 (m, 2H), 8.04–8.00 (m, 1H), 5.19 (表观峰 t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.38 (表观峰 t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.16 (dd, $J=14.3, 11.8\text{Hz}$, 1H), 3.99 (dd, $J=11.4, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.76–3.67 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.99 (s, 4H) ppm。

[0277] (69) : ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.91 (dt, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.69 (ddd, $J=12.5, 7.7, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.62 (表观峰 t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.12 (表观峰 t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.42 (表观峰 t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.17–4.07 (m, 1H), 4.02–3.97 (m, 1H), 3.72 (dt, $J=14.1, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.62 (dd, $J=9.9, 9.1\text{Hz}$, 1H), 2.99 (s, 4H) ppm。

[0278] (70) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.61–7.57 (m, 1H), 7.44–7.43 (m, 1H), 5.23–5.15 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.44–4.33 (m, 1H), 4.27–4.17 (m, 1H), 4.08–4.00 (m, 1H), 3.83–3.68 (m, 2H), 3.01 (s, 4H) ppm。

[0279] (72) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.244–8.240 (m, 1H), 8.07–8.04 (m, 1H), 7.19–7.14 (m, 1H), 5.13 (表观峰 t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.35 (表观峰 t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.20–4.14 (m, 1H), 4.00 (dd, $J=11.9, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.74 (dd, $J=14.0, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.67 (dd, $J=9.7, 9.3\text{Hz}$, 1H), 3.00 (s, 4H) ppm。

[0280] (58) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.04 (s, 2H), 5.25–5.18 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.46 (表观峰 q, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.28–4.17 (m, 1H), 4.08 (dd, $J=12.2, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.86–3.77 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 1.74 (s, 18H) ppm。

[0281] (73) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.05–8.03 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.88–7.85 (m, 1H), 7.67 (表观峰 t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.13 (表观峰 t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.41 (表观峰 t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.12–4.09 (m, 1H), 3.98 (dd, $J=11.7, 2.9\text{Hz}$, 1H), 3.71 (dd, $J=14.1, 2.9\text{Hz}$, 1H), 3.62 (表观峰 t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.69 (s, 3H) ppm。

[0282] (74) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.37 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.27–8.25 (m, 1H), 7.57–7.55 (m, 1H), 5.27–5.24 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.16–4.11 (m, 1H), 3.96–3.88 (m, 1H), 3.84–3.80 (m, 1H), 3.66 (dd, $J=11.0, 6.1\text{Hz}$, 1H), 3.55 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 2.86 (s, 4H) ppm。

[0283] (75) : MS (ES+) m/z 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$ 560.14 实测值 561.09 (MH^+)。

[0284] (77) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.78 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.63–7.61 (m, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 5.14 (表观峰 t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.38 (表观峰 t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.14 (表观峰 t, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 3.98 (dd, $J=11.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.72 (dd, $J=14.4, 2.9\text{Hz}$, 1H), 3.65 (表观峰 t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 2.97 (s, 4H) ppm。

[0285] (78) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.76–7.70 (m, 2H), 7.64–7.62 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.85 (表观峰 t, $J=9.2\text{Hz}$,), 4.31 (表观峰 t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.12 (表观峰 t, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.97 (dd, $J=11.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.72 (dd, $J=13.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.52 (表观峰 t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 2.99 (s, 4H) ppm。

[0286] (79) : ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.38–8.36 (m, 1H), 8.31 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.00–7.85 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 4.96 (表观峰 t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.44 (表观峰 t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.21 (表观峰 t, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.08 (dd, $J=11.6, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.83–3.79 (m, 1H), 3.64 (表观峰 t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.10 (s, 4H) ppm。

[0287] (80) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ7.66 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.47 (表观峰t, J=7.6Hz, 1H), 5.10 (表观峰t, J=9.1Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.37 (表观峰t, J=9.7Hz, 1H), 4.13 (dd, J=14.1, 12.0Hz, 1H), 3.97 (dd, J=11.7, 3.4Hz, 1H), 3.71 (dd, J=14.1, 3.4Hz, 1H), 3.62 (表观峰t, J=9.5Hz, 1H), 3.26 (td, J=7.3, 4.0Hz, 2H), 3.12 (表观峰t, J=7.5Hz, 2H), 2.97 (s, 4H), 2.28-2.20 (m, 2H) ppm。

[0288] (81) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ7.85 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.82 (表观峰t, J=8.9Hz, 1H), 4.21 (表观峰t, J=9.6Hz, 1H), 4.12 (dd, J=17.5, 8.1Hz, 2H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.52 (表观峰t, J=9.1Hz, 1H), 3.30 (表观峰t, J=8.2Hz, 2H), 2.88 (s, 4H) ppm。

[0289] (83) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ7.42-7.33 (m, 3H), 5.04 (表观峰t, J=9.1Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.33 (表观峰t, J=9.7Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.03 (dd, J=14.1, 11.7Hz, 1H), 3.94 (dd, J=11.7, 2.9Hz, 1H), 3.68 (dd, J=14.1, 3.1Hz, 1H), 3.55 (表观峰t, J=9.5Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.94-2.90 (m, 4H), 1.91-1.89 (m, 4H) ppm。

[0290] (84) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ4.98 (d, J=0.4Hz, 1H), 4.59 (dd, J=8.1, 7.2Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.16 (dd, J=10.4, 8.3Hz, 1H), 4.05 (dd, J=14.6, 11.7Hz, 1H), 3.90 (ddd, J=11.8, 3.2, 0.4Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.43 (dd, J=10.3, 7.2Hz, 1H), 3.09 (s, 3H) ppm。

[0291] (85) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ7.66 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.48 (表观峰t, J=7.6Hz, 1H), 5.10 (表观峰t, J=9.1Hz, 1H), 5.01 (d, J=0.5Hz, 1H), 4.37 (表观峰t, J=9.8Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.09 (dd, J=14.2, 11.6Hz, 1H), 3.98 (dd, J=11.6, 2.8Hz, 1H), 3.73 (dd, J=14.2, 3.2Hz, 1H), 3.61 (dd, J=10.0, 9.0Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 5H), 2.29-2.23 (m, 2H) ppm。

[0292] (86) :¹H NMR (D₂O, 400MHz;) δ8.45 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.98 (d, J=1.0Hz, 1H), 6.74 (t, J=1.4Hz, 1H), 5.04-5.00 (m, 2H), 4.33 (表观峰t, J=9.8Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.08 (dd, J=14.4, 11.9Hz, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.11 (s, 3H) ppm。

[0293] (88) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ7.84 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.41 (表观峰t, J=7.7Hz, 1H), 5.11 (表观峰t, J=9.1Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.32 (表观峰t, J=9.8Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.09 (dd, J=14.3, 11.9Hz, 1H), 3.97 (dd, J=11.8, 3.4Hz, 1H), 3.91 (表观峰t, J=8.2Hz, 2H), 3.72 (dd, J=14.5, 3.6Hz, 1H), 3.64 (表观峰t, J=9.5Hz, 1H), 3.37 (表观峰t, J=8.0Hz, 2H), 3.11 (s, 3H) ppm。

[0294] (90) :MS (ES+) m/z 计算值C₂₅H₃₃N₉O₅539.26 实测值540.14 (MH⁺)。

[0295] (91) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ7.41-7.32 (m, 3H), 5.03 (表观峰t, J=9.0Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.30 (表观峰t, J=9.7Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.94 (dd, J=11.7, 3.2Hz, 1H), 3.68 (dt, J=9.0, 7.0Hz, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.21 (dd, J=13.2, 2.8Hz, 1H), 2.93-2.89 (m, 4H), 2.53 (表观峰t, J=7.5Hz, 2H), 1.94-1.85 (m, 6H) ppm。

[0296] (92) :¹H NMR (D₂O, MHz) δ7.67 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.61 (表观峰t, J=7.9Hz, 2H), 7.44-7.32 (m, 4H), 5.05 (表观峰t, J=9.0Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.34 (表观峰t, J=9.6Hz, 1H), 4.14 (dd, J=14.2, 11.8Hz, 1H), 4.02 (dd, J=11.5, 3.3Hz, 1H), 3.78 (dd, J=14.5, 3.5Hz, 1H), 3.57 (表观峰t, J=9.5Hz, 1H), 2.93-2.89 (m, 4H), 1.90-1.88 (m, 4H) ppm。

[0297] (93) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) :δ7.66 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.61 (表观峰t, J=6.9Hz,

4H), 7.41 (表观峰t, J=7.5Hz, 2H), 5.07 (表观峰t, J=9.0Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.73-4.64 (m, 2H), 4.33 (表观峰t, J=9.7Hz, 1H), 4.16 (dd, J=14.3, 11.5Hz, 1H), 4.02 (dd, J=11.6, 3.3Hz, 1H), 3.79 (dd, J=14.4, 3.4Hz, 1H), 3.59 (表观峰t, J=9.5Hz, 1H), 3.24-3.20 (m, 2H), 3.06 (表观峰t, J=7.5Hz, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H) ppm。

[0298] (94): ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.67 (表观峰d, J=7.7Hz, 2H), 7.61 (表观峰t, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (表观峰d, J=7.3Hz, 1H), 7.42 (表观峰t, J=7.2Hz, 2H), 7.34 (表观峰t, J=7.6Hz, 1H), 5.07 (表观峰t, J=9.1Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.36 (表观峰t, J=9.7Hz, 1H), 4.14 (dd, J=14.3, 11.7Hz, 1H), 4.02 (dd, J=11.7, 3.2Hz, 1H), 3.79 (dd, J=14.4, 3.4Hz, 1H), 3.59 (表观峰t, J=9.5Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm。

[0299] (95): ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.25 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.42 (表观峰t, J=7.3Hz, 1H), 5.17 (表观峰t, J=8.9Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.39 (表观峰t, J=9.8Hz, 1H), 4.33 (d, J=10.7Hz, 2H), 4.19 (dd, J=14.4, 11.7Hz, 1H), 4.05 (dd, J=11.5, 3.4Hz, 1H), 3.82 (dd, J=14.4, 3.4Hz, 1H), 3.66 (表观峰t, J=9.5Hz, 1H) ppm。

[0300] (96): ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.75-7.71 (m, 2H), 7.40 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.09 (表观峰t, J=9.1Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.31 (表观峰t, J=9.8Hz, 1H), 4.12 (dd, J=14.1, 11.9Hz, 1H), 3.95 (dd, J=11.9, 3.7Hz, 1H), 3.69 (dd, J=14.3, 3.4Hz, 1H), 3.62 (dd, J=9.9, 9.2Hz, 1H), 2.97-2.92 (m, 8H), 1.94-1.92 (m, 4H) ppm。

[0301] (98): ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.26 (表观峰d, J=7.6Hz, 1H), 8.11 (表观峰d, J=7.5Hz, 1H), 7.86 (表观峰dd, J=15.0, 7.2Hz, 2H), 7.74 (表观峰t, J=7.7Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.17 (表观峰t, J=9.1Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.42-4.33 (m, 3H), 4.13 (dd, J=14.1, 11.8Hz, 1H), 3.97 (dd, J=11.8, 3.4Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 2.95 (s, 4H) ppm。

[0302] (99): ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 5.34 (表观峰t, J=7.4Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.30 (dd, J=10.7, 8.3Hz, 1H), 4.08 (dd, J=14.0, 12.0Hz, 1H), 3.90 (dd, J=11.8, 3.3Hz, 1H), 3.69-3.46 (m, 6H), 2.92 (s, 4H), 2.03-1.97 (m, 4H) ppm。

[0303] (101): MS (ES+) m/z 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_5$ 564.28 实测值565.34 (MH^+)。

[0304] (102): ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 5.35-5.29 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.32 (表观峰t, J=9.3Hz, 1H), 4.18-3.90 (m, 4H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 4H), 2.76 (表观峰t, J=12.3Hz, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.84-1.58 (m, 3H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 3H) ppm。

[0305] (103): ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.81 (s, 2H), 7.74-7.70 (m, 2H), 5.36 (表观峰t, J=7.0Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.32 (dd, J=10.7, 8.4Hz, 1H), 4.09 (dd, J=13.4, 12.8Hz, 1H), 3.93 (dd, J=11.9, 3.2Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 2.94 (s, 4H) ppm。

[0306] (104): ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.62 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.10 (dd, J=10.8, 7.8Hz, 1H), 3.91 (dd, J=13.6, 12.1Hz, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.54 (dd, J=14.1, 3.2Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.38 (dd, J=10.8, 6.1Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.83 (s, 4H) ppm。

[0307] (105): MS (ES+) m/z 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_6$ 526.23 实测值527.25 (MH^+)。

[0308] (106): ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 7.42 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 5.26 (表观

峰t, J=6.8Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.22 (dd, J=11.0, 7.8Hz, 1H), 4.00 (dd, J=13.9, 12.2Hz, 1H), 3.84 (dd, J=11.9, 3.2Hz, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 6H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 2H) ppm。

[0309] (107) :MS (ES+) m/z 计算值 $C_{22}H_{25}F_3N_8O_6$ 538.19 实测值539.13 (MH⁺)。

[0310] (108) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) : δ 5.26-5.22 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.00 (dd, J=14.0, 12.0Hz, 1H), 3.84 (dd, J=11.8, 3.0Hz, 1H), 3.66-3.54 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.84 (s, 4H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 2H) ppm。

[0311] (110) :MS (ES+) m/z 计算值 $C_{25}H_{32}N_8O_6$ 540.24 实测值541.18 (MH⁺)。

[0312] (111) :MS (ES+) m/z 计算值 $C_{23}H_{27}F_3N_8O_6$ 568.20 实测值569.14 (MH⁺)。

[0313] (115) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ 7.45-7.31 (m, 10H), 5.11 (表观峰t, J=6.3Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.28 (表观峰t, J=8.1Hz, 1H), 4.07 (dd, J=11.0, 7.1Hz, 1H), 3.84 (dd, J=13.1, 5.7Hz, 2H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.42 (dt, J=11.1, 5.6Hz, 2H), 2.82 (s, 4H) ppm。

[0314] (116) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ 7.42-7.36 (m, 8H), 7.29-7.25 (m, 2H), 5.12 (表观峰t, J=6.6Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.15 (dd, J=10.8, 7.7Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.98 (dd, J=13.0, 12.0Hz, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.61 (dd, J=14.0, 2.8Hz, 1H), 3.47 (dd, J=10.6, 6.5Hz, 1H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.37-2.32 (m, 2H) ppm。

[0315] (117) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ 7.62 (表观峰s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.53 (dd, J=6.3, 3.2Hz, 2H), 5.17 (表观峰t, J=6.9Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.17 (dd, J=10.8, 8.0Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.82 (dd, J=11.9, 3.1Hz, 1H), 3.61 (dd, J=14.3, 3.3Hz, 1H), 3.47 (dd, J=10.8, 6.1Hz, 1H), 3.26-3.12 (m, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.81-2.70 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H) ppm。

[0316] (118) :¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ 7.64-7.54 (m, 4H), 3.97 (表观峰t, J=9.7Hz, 1H), 3.88 (dd, J=13.2, 12.1Hz, 1H), 3.79 (dd, J=11.5, 2.4Hz, 1H), 3.53 (dd, J=13.6, 2.5Hz, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.97 (表观峰t, J=9.5Hz, 1H), 2.84 (s, 4H), 2.74 (表观峰t, J=7.0Hz, 2H) ppm。MS (ES+) m/z 计算值 $C_{23}H_{27}F_3N_8O_5$ 552.21 实测值553.14 (MH⁺)。

[0317] (120) :MS (ES+) m/z 计算值 $C_{22}H_{26}N_7O_6$ 498.19 实测值499.14 (MH⁺)。

实施例2

Nav抑制试验

[0318] 在采用编码合适的人Nav钠离子通道 α 亚基的全长cDNA转染的人胚肾293细胞(HEK)或中国仓鼠卵巢细胞(CHO)上进行电生理学实验。

[0319] 如Moran先前所述,使用具有HEKA EPC9放大器(HEKA Elektronik Dr.Schulze GmbH, 德国)的全细胞配置中的膜片钳技术或使用IonFlux 16自动化膜片钳系统(Fluxion Biosciences, 南旧金山, 美国)来测定钠离子电流。参见, Moran O, Picollo A, Conti F (2003) Tonic and phasic guanidinium toxin-block of skeletal muscle Na channels expressed in Mammalian cells, Biophys J 84 (5):2999-3006。对于手动膜片钳实验,将硼硅酸盐玻璃微量移液管(Sutter Instruments, 诺瓦托, 加州)拉至尖端直径,从而在工作溶液中产生1.0-2.0M Ω 的电阻。细胞内溶液的组成为(mM): CsF 110, EDTA 20, HEPES 10, NaCl 10, 并用CsOH将pH值调节至7.2。细胞外溶液的组成为(mM): NaCl 135, KCl 4.5, CaCl₂

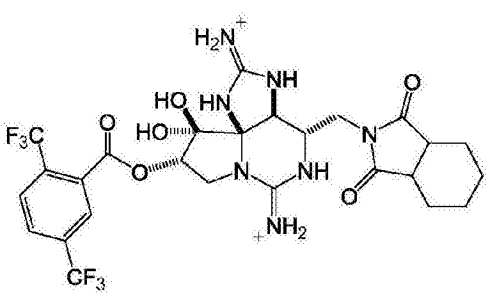
2, MgCl₂ 1, HEPES 10, 并用NaOH将pH值调节至7.4。峰值电流一般在0.5-20nA之间。

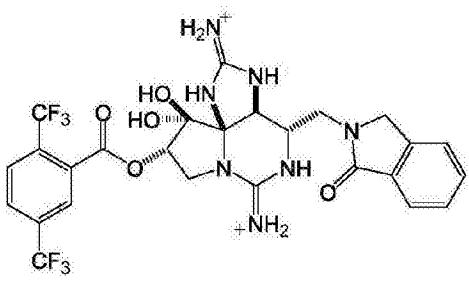
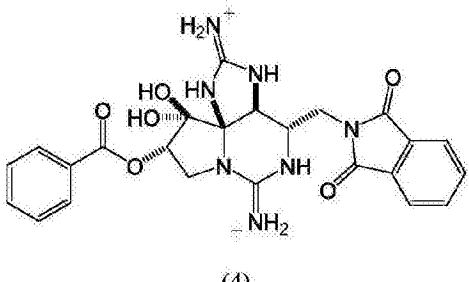
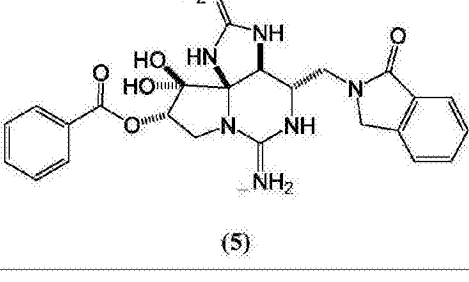
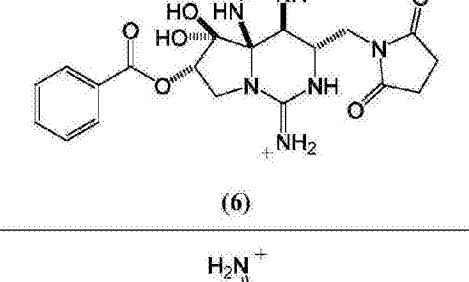
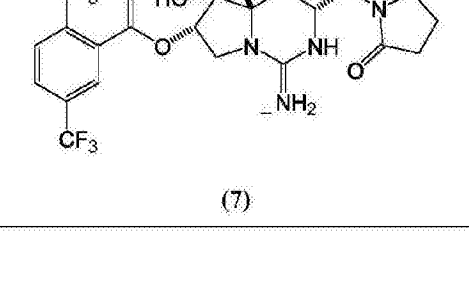
[0320] 每种毒素衍生物的冻干原料在-20℃下储存,并在记录之前,溶解在细胞外溶液中。(+) -石房蛤毒素和(+) -膝钩藻毒素-III可根据先前公布的合成路径合成得到(Fleming JJ, McReynolds MD, Du Bois J. (+)-saxitoxin: a first and second generation stereoselective synthesis. J Am Chem Soc. 2007; 129 (32) : 9964-9975; Mulcahy JV, Du Bois J. A stereoselective synthesis of (+)-gonyautoxin 3. J Am Chem Soc. 2008; 130: 12630-12631)。在连续灌注下记录电流测定值,通过注射器添加进行手动控制。

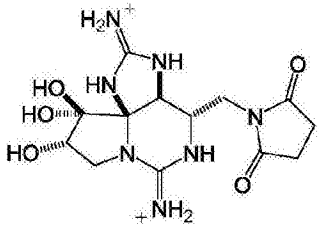
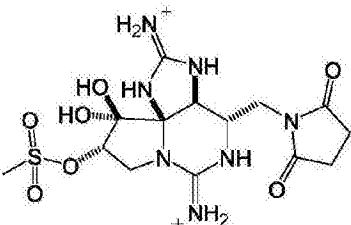
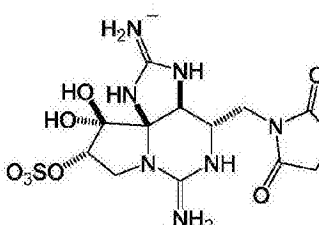
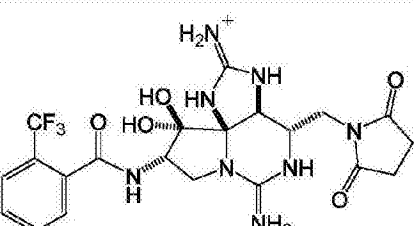
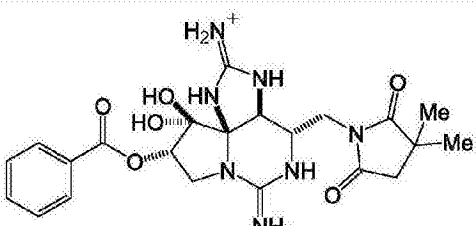
[0321] EPC9膜片钳放大器的输出采用截止频率为10kHz并以20kHz采样的内置低通四极贝塞尔滤波器进行滤波。对于手动和自动记录,所述膜保持在-120和-90mV之间的保持电位。使用Pulse软件(HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH, 德国)或IonFlux软件(Fluxion Biosciences, 南旧金山, 美国)来控制脉冲刺激和数据采集。所有测定试验均在室温(约20-22℃)下进行。建立全细胞和电压钳配置后,进行记录至少5分钟,以便稳定通道的电压依赖特性。通过从保持电位至-40和0mV之间的值的10ms阶跃去极化来引发电流。将数据归一化为控制电流,对毒素浓度绘图并在Microsoft Excel软件中进行分析。将数据拟合成四参数逻辑方程式以确定IC₅₀值并表示为平均值。

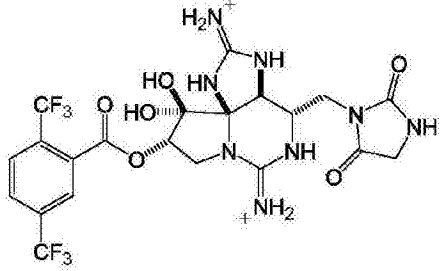
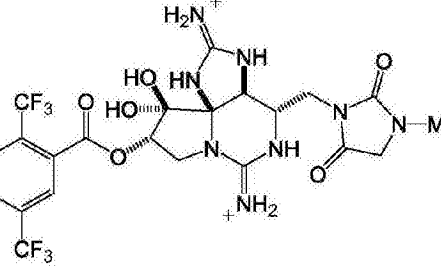
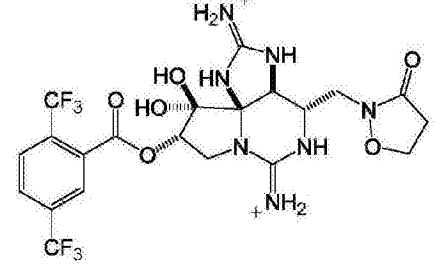
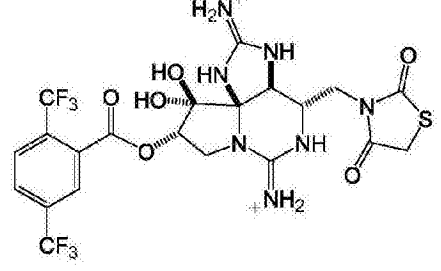
表1-Nav同种型的效能和选择性

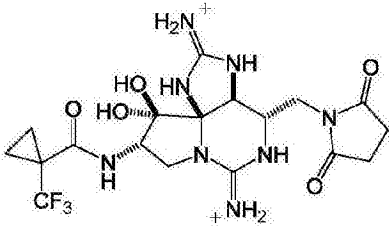
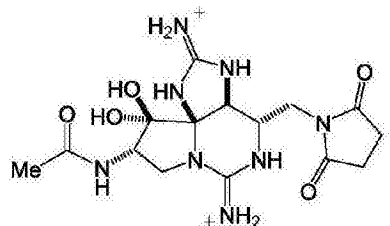
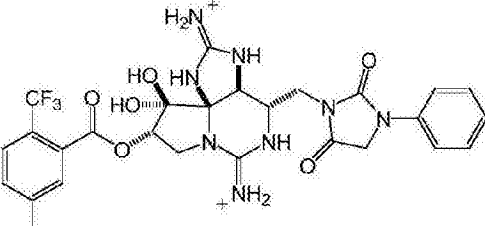
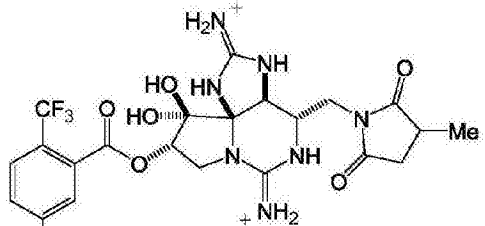
[0322] 所有数据均在HEK细胞中测定。第1栏提供了使用IonFlux 16自动化膜片钳系统测定的Nav 1.7的IC₅₀数据。第2栏提供了使用IonFlux 16自动化膜片钳系统测定的Nav 1.4的IC₅₀数据。第3栏提供了第1栏相对于第2栏的选择性数据。第4栏提供了使用具有HEKA EPC9放大器的全细胞配置中的膜片钳技术测定的Nav 1.7的IC₅₀数据。第5栏提供了使用具有HEKA EPC 9放大器的全细胞配置中的膜片钳技术测定的Nav 1.4的IC₅₀数据。第6栏提供了第4栏相对于第5栏的选择性数据。IC₅₀结果见表1。ND表示未检出。NT表示未测试。效能提供如下:++++≤10μM<+++≤100μM<++≤250μM<+。选择性提供如下:+≤1倍<++≤10倍<+++≤50倍<++++。

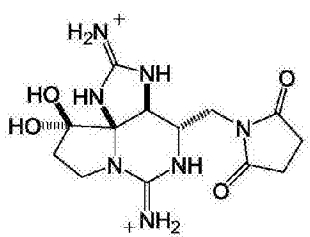
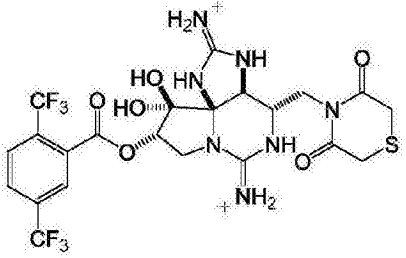
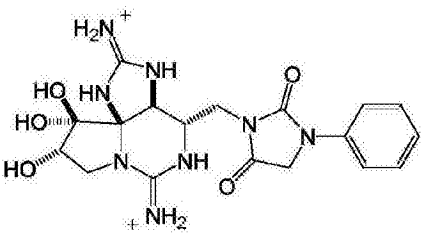
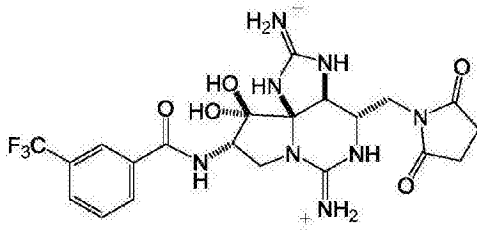
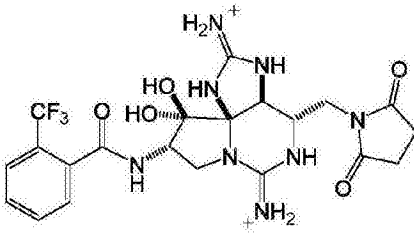
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(I)</p>	+++	++	++	NT	NT	NT

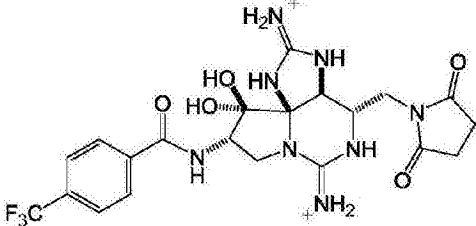
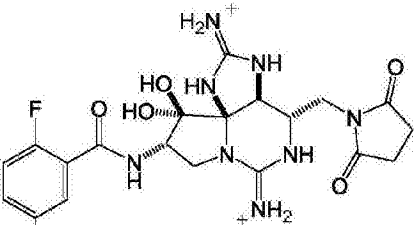
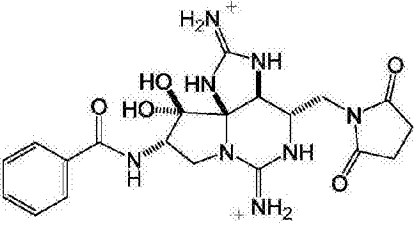
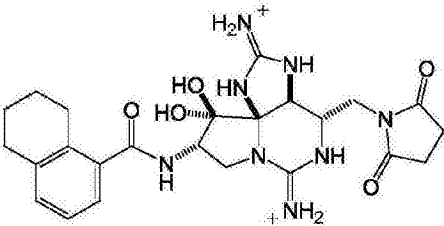
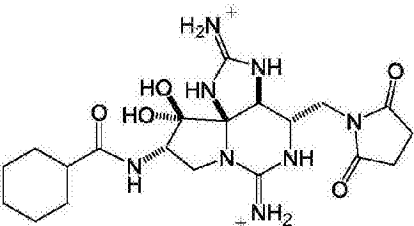
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(2)</p>	+++	+++	++	NT	NT	NT
 <p>(4)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++
 <p>(5)</p>	++++	++++	+	++++	++++	+
 <p>(6)</p>	++++	+++	+++	+++	NT	NT
 <p>(7)</p>	+++	+++	++	++++	++	+++

化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(8)</p>	+++	++	+++	++++	+++	+++
 <p>(10)</p>	++++	+++	++	++++	+++	++
 <p>(11)</p>	NT	NT	NT	++++	++	+++
 <p>(12)</p>	++++	ND	+++	++++	+++	++++
 <p>(13)</p>	++	++	+	NT	NT	NT

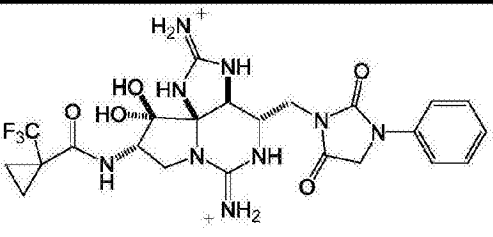
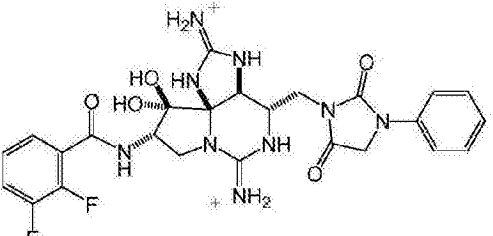
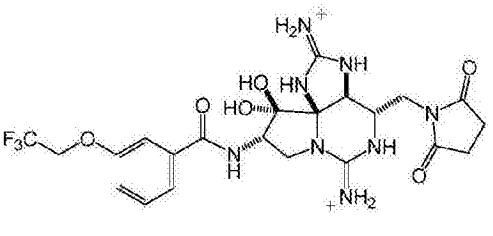
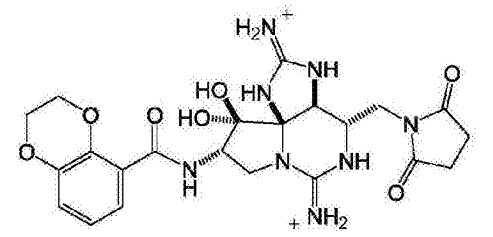
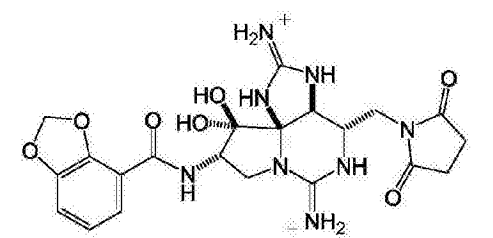
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(14)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	++
 <p>(15)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	++
 <p>(16)</p>	NT	NT	NT	++++	++++	++
 <p>(17)</p>	++++	ND	++	NT	NT	NT

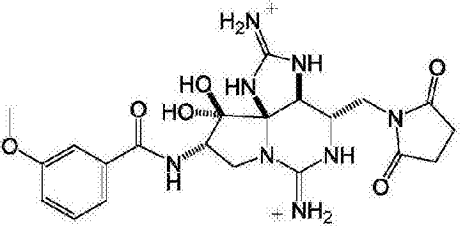
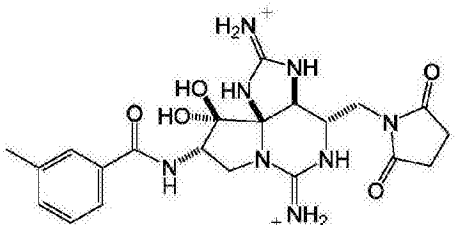
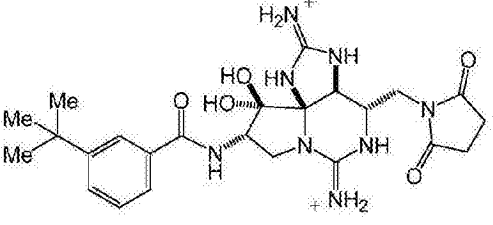
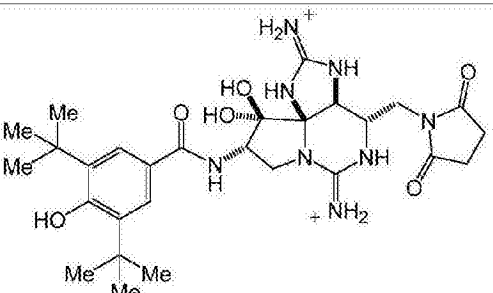
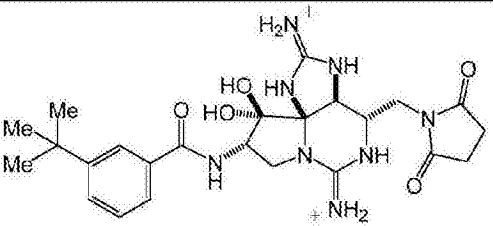
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(18)</p>	NT	NT	NT	+++	ND	+ 或 更大
 <p>(19)</p>	NT	NT	NT	+++	ND	+ 或 更大
 <p>(20)</p>	++++	++	+++	NT	NT	NT
 <p>(21)</p>	+++	+++	+	NT	NT	NT

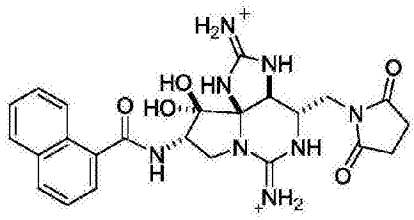
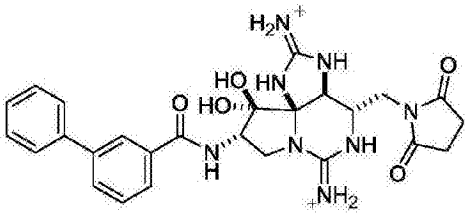
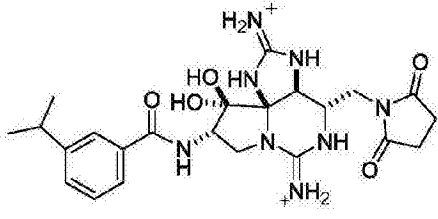
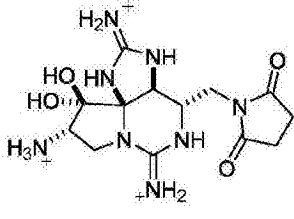
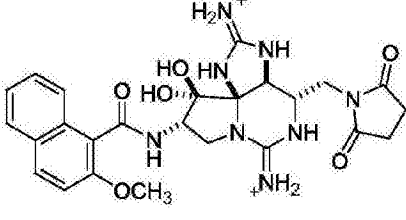
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(22)</p>	++++	+++	++	NT	NT	NT
 <p>(23)</p>	++++	++++	++	NT	NT	NT
 <p>(24)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(25)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(26)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++

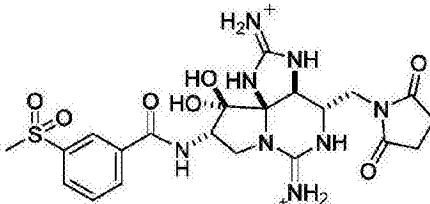
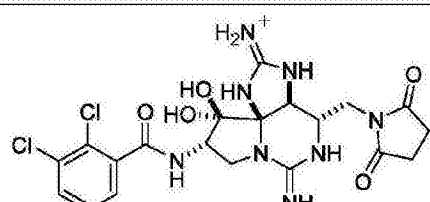
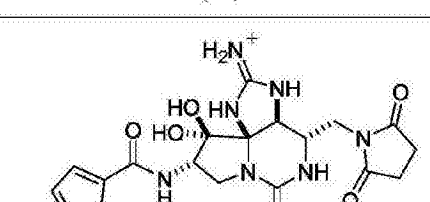
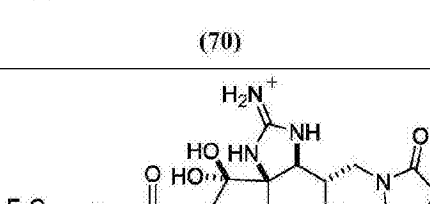
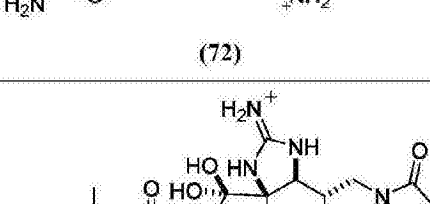
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(27)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(28)</p>	NT	NT	NT	++++	++	+++
 <p>(29)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++
 <p>(30)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(31)</p>	+++	+++	+	NT	NT	NT

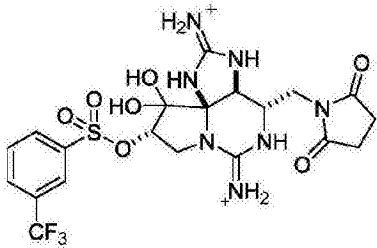
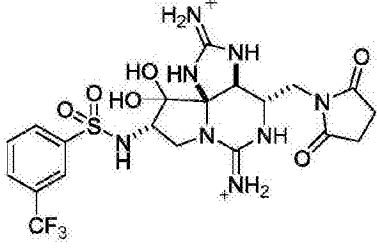
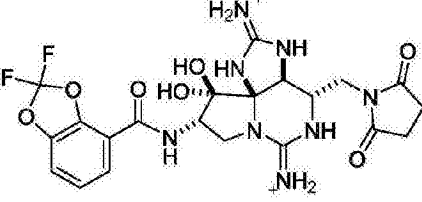
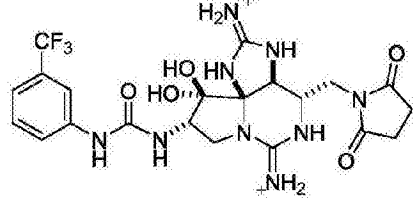
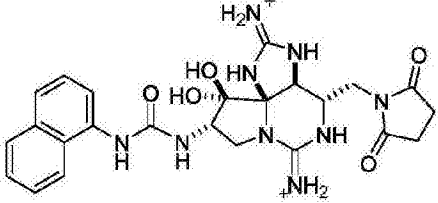
化合物	1	2	3	4	5	6
<p>(32)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	+
<p>(33)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	++
<p>(35)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	++
<p>(36)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	+
<p>(37)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++

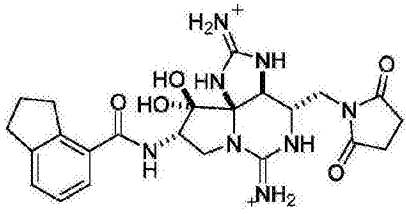
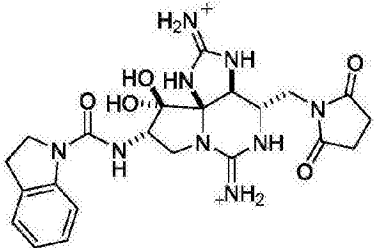
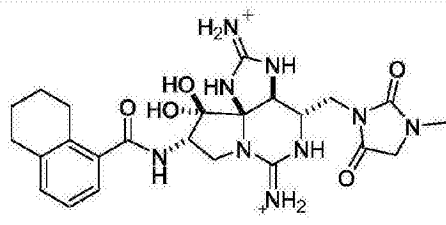
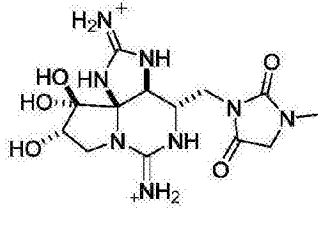
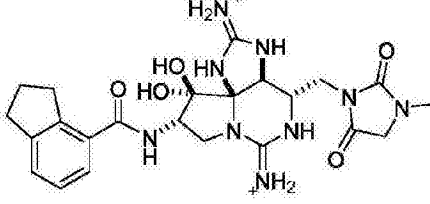
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(38)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	++
 <p>(39)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(40)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(50)</p>	NT	NT	NT	++++	++++	++++
 <p>(52)</p>	NT	NT	NT	++++	++	++++

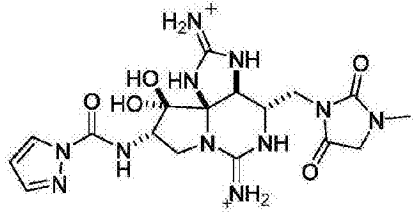
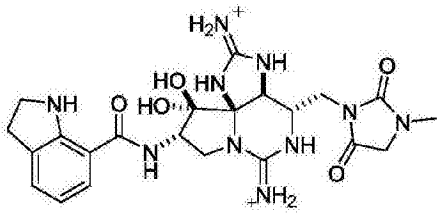
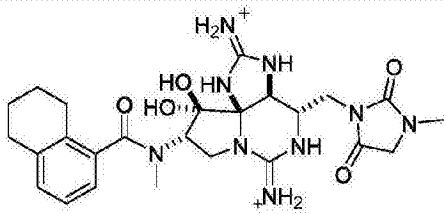
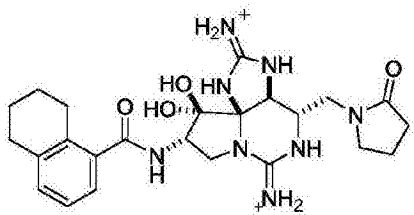
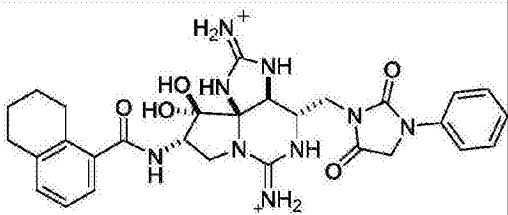
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(53)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(54)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(56)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(58)</p>	NT	NT	NT	ND	+++	+
 <p>(60)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++

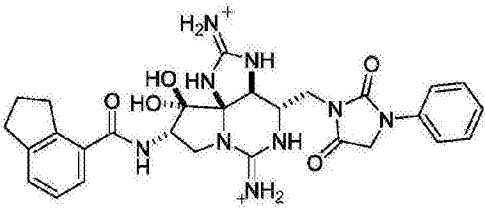
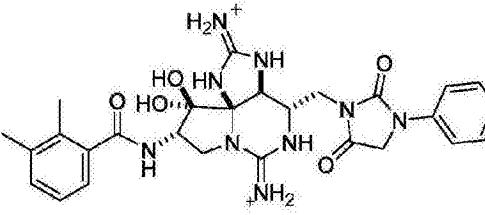
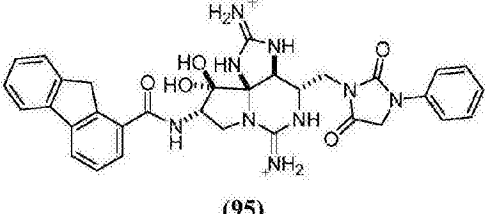
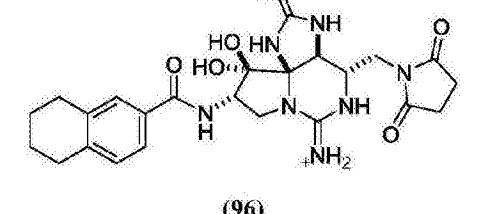
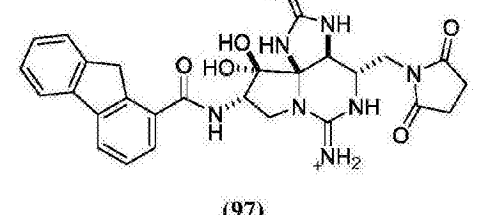
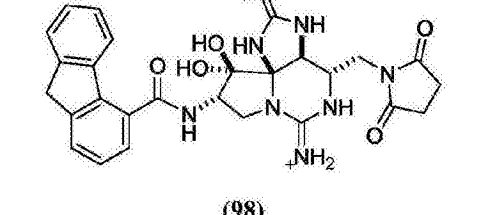
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(62)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(64)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(65)</p>	NT	NT	NT	++++	++++	++
 <p>(66)</p>	NT	NT	NT	++++	++++	+
 <p>(67)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++

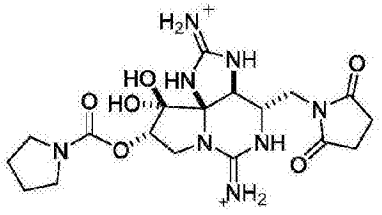
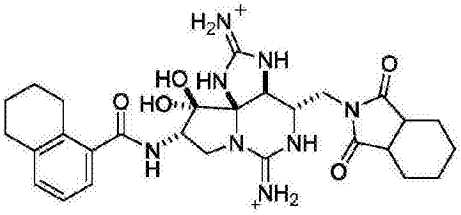
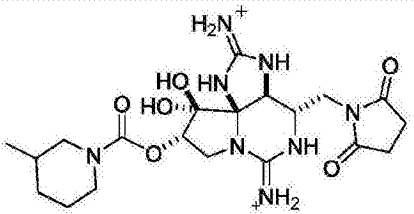
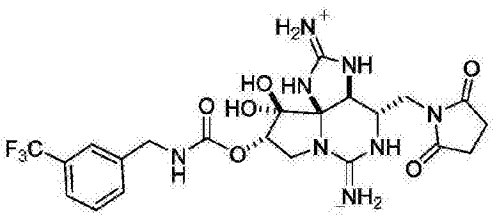
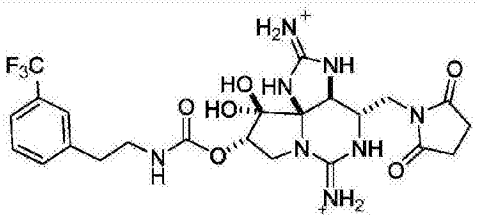
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(68)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(69)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(70)</p>	NT	NT	NT	+++	+	+++
 <p>(72)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++
 <p>(73)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++

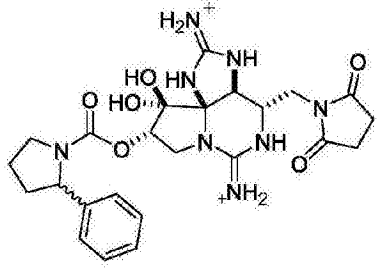
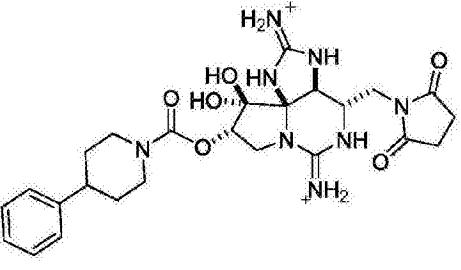
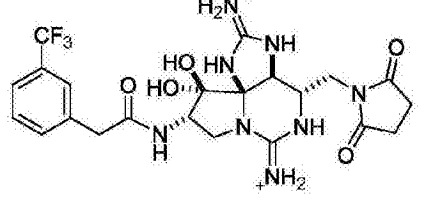
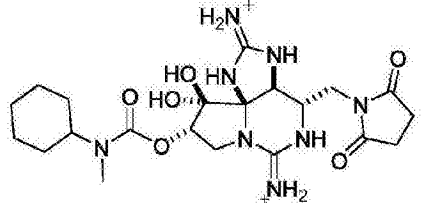
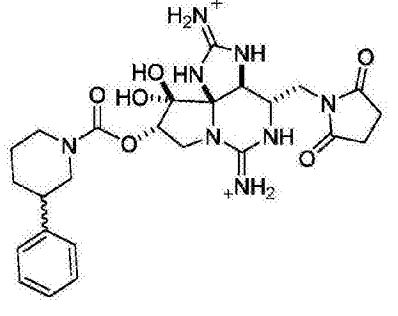
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(74)</p>	NT	NT	NT	ND	ND	ND
 <p>(75)</p>	NT	NT	NT	ND	ND	ND
 <p>(77)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	++++
 <p>(78)</p>	NT	NT	NT	ND	ND	ND
 <p>(79)</p>	NT	NT	NT	+++	ND	+ 或 更大

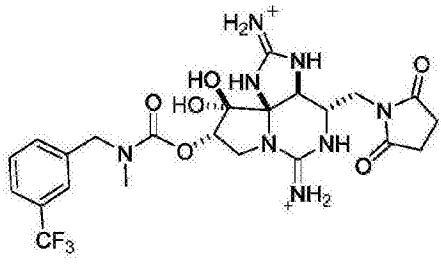
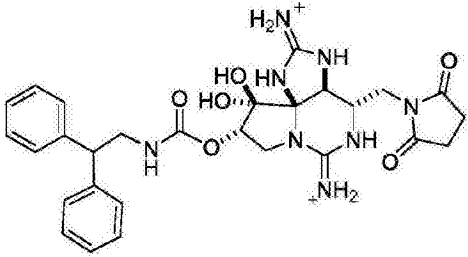
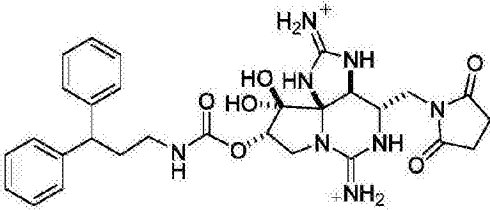
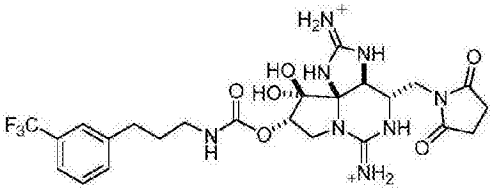
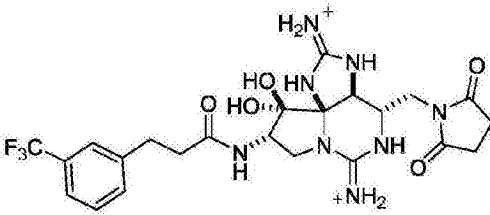
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(80)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	++++
 <p>(81)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	+ 或 更大
 <p>(83)</p>	NT	NT	NT	++++	++++	++++
 <p>(84)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	++ 或 更大
 <p>(85)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++

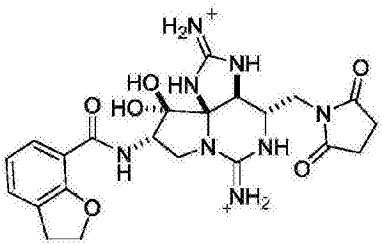
化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(86)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	++
 <p>(88)</p>	NT	NT	NT	+++	ND	++ 或 更大
 <p>(90)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	++
 <p>(91)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	+++
 <p>(92)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++

化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(93)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	++++
 <p>(94)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(95)</p>	NT	NT	NT	++++	++++	+++
 <p>(96)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(97)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(98)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++

化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(99)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	+++ 或更 大
 <p>(101)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++
 <p>(102)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	+++ 或更 大
 <p>(103)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(104)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++

化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(105)</p>	NT	NT	NT	+++	ND	++ 或更大
 <p>(106)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(107)</p>	NT	NT	NT	+++	++	++
 <p>(108)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	+++ 或更大
 <p>(110)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	++

化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(111)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++
 <p>(115)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++
 <p>(116)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++
 <p>(117)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(118)</p>	NT	NT	NT	+++	++	++

化合物	1	2	3	4	5	6
 <p>(120)</p>	NT	NT	NT	++++	+	++++

[0323] 本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,就如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入。尽管已根据各种实施例/实施方案描述了所要求保护的主体,但本领域技术人员将认识到,可在不脱离本发明精神的情况下进行各种修改/修饰、替换、删减和改变/变化。因此,所要求保护的主体范围旨在仅由所附权利要求的范围限定,包括其等同物。