



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101238109 B

(45) 授权公告日 2011. 12. 14

(21) 申请号 200680028781. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2006. 06. 09

C07D 277/52 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 417/12 (2006. 01)

60/688, 919 2005. 06. 09 US

A61K 31/54 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

审查员 邹智弘

2008. 02. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/022818 2006. 06. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02006/133459 EN 2006. 12. 14

(73) 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 T·纽伯特 A·S·卡瓦特卡尔

E·马丁波罗 A·特明

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

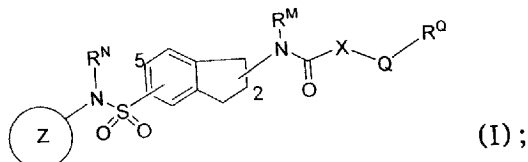
权利要求书 6 页 说明书 41 页

(54) 发明名称

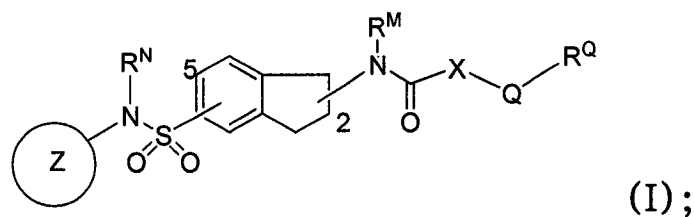
作为离子通道调节剂的茚满衍生物

(57) 摘要

本发明涉及用作电压控制钠和钙离子通道抑制剂的式 (I) 的衍生物, 其中变量如权利要求中所定义。本发明还提供了包含本发明化合物的药学上可接受的组合物和使用这些组合物治疗各种病症的方法。



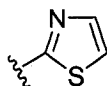
1. 式 I 的化合物：



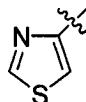
或其药学上可接受的盐；

其中：

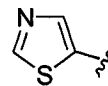
环 Z 选自：



a-i-a,



a-i-b,



或 a-i-c;

X 为键、O 或 CH₂；

Q 为键或 C1-C6 直链或支链亚烷基链，其中 Q 的至多两个不相邻的亚甲基单元任选并且独立地被 -O- 取代；

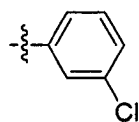
R^Q 为苯基或吡啶 -1- 基，其中所述的苯基任选被至多 5 个选自三氟甲基、卤素或 C1-C6 烷基的取代基取代，并且所述的吡啶 -1- 基任选被至多 5 个选自卤素的取代基取代；

R^M 和 R^N 为氢。

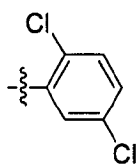
2. 权利要求 1 所述的化合物，其中所述的苯基任选被至多 4 个选自三氟甲基、卤素或 C1-C4 烷基的取代基取代，所述吡啶 -1- 基任选被至多 4 个选自卤素的取代基取代。

3. 权利要求 1 所述的化合物，其中所述的苯基任选被至多 3 个选自三氟甲基、卤素或 C1-C4 烷基的取代基取代。

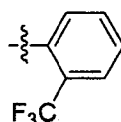
4. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^Q 选自：



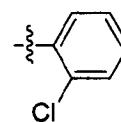
xlix,



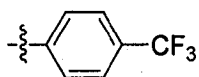
l,



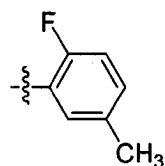
li,



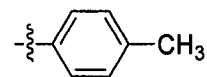
lii,



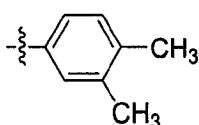
liii,



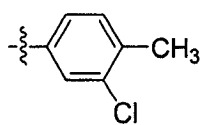
lv,



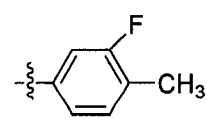
lvi,



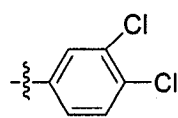
lvii,



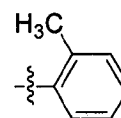
lviii,



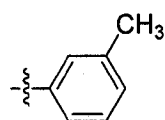
lx,



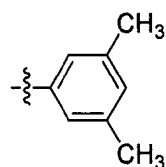
lxi,



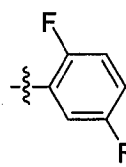
lxiv,



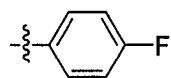
lxv,



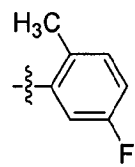
lxvi,



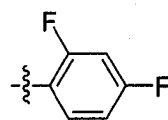
lxvii,



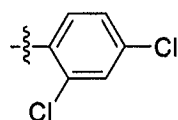
lxix,



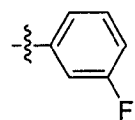
lxx,



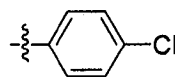
lxxi,



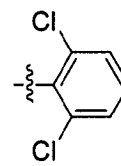
lxxiii



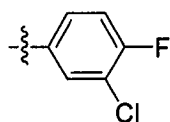
lxxiv,



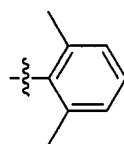
lxxv,



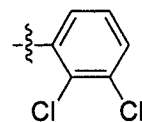
lxxvi,



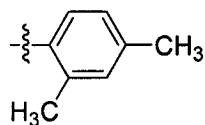
1xxviii,



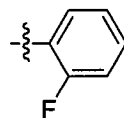
1xxix,



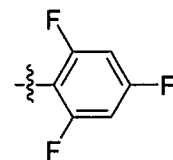
1xxx,



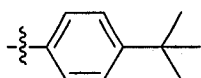
1xxxii,



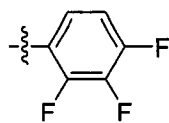
1xxxiii



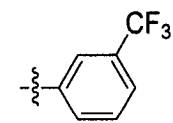
1xxxiv,



1xxxv



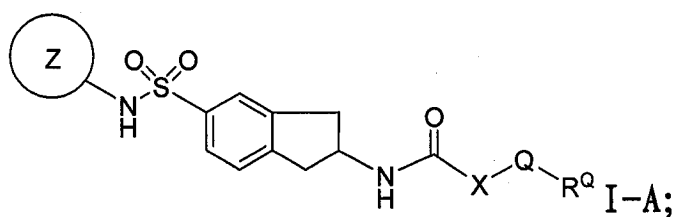
1xxxvi,



或 xcvi.

5. 权利要求 1 所述的化合物,其中 R^Q 选自吡啶-1-基、4-氟-吡啶-1-基、5-氯-吡啶-1-基或 7-氯-吡啶-1-基。

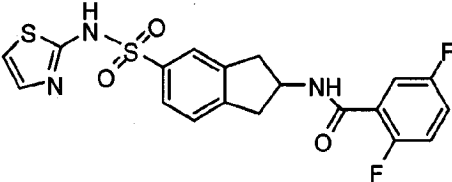
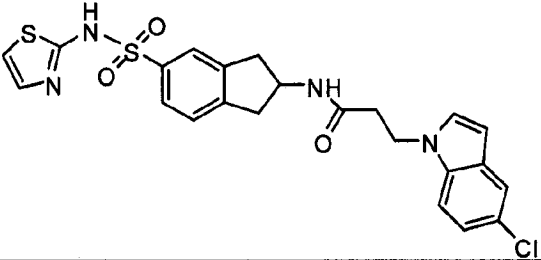
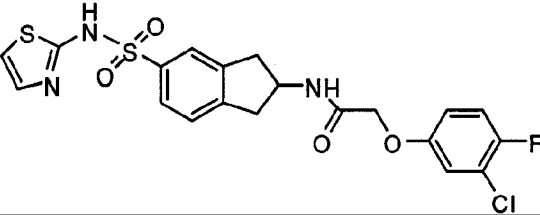
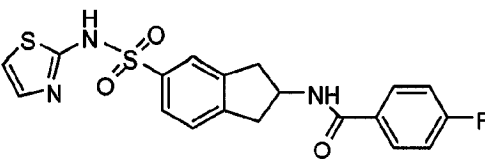
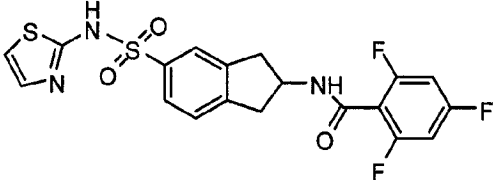
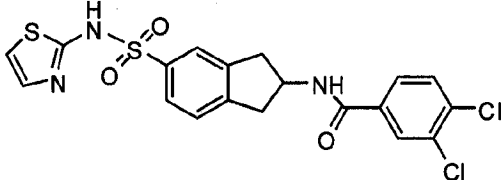
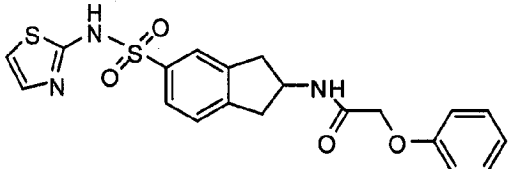
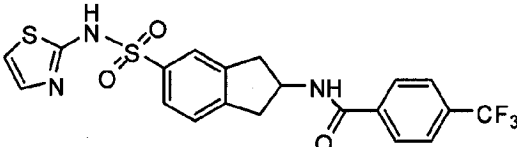
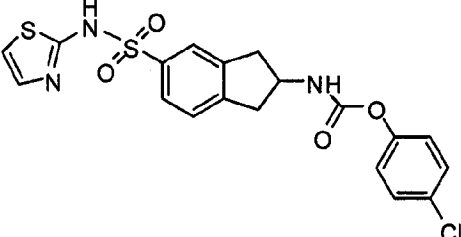
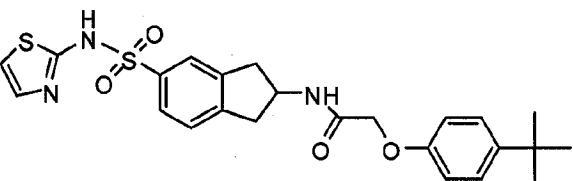
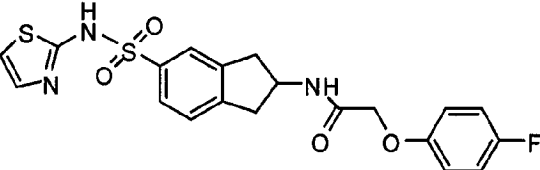
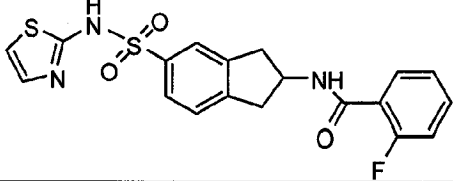
6. 权利要求 1 所述的化合物,其中所述的化合物具有式 I-A:

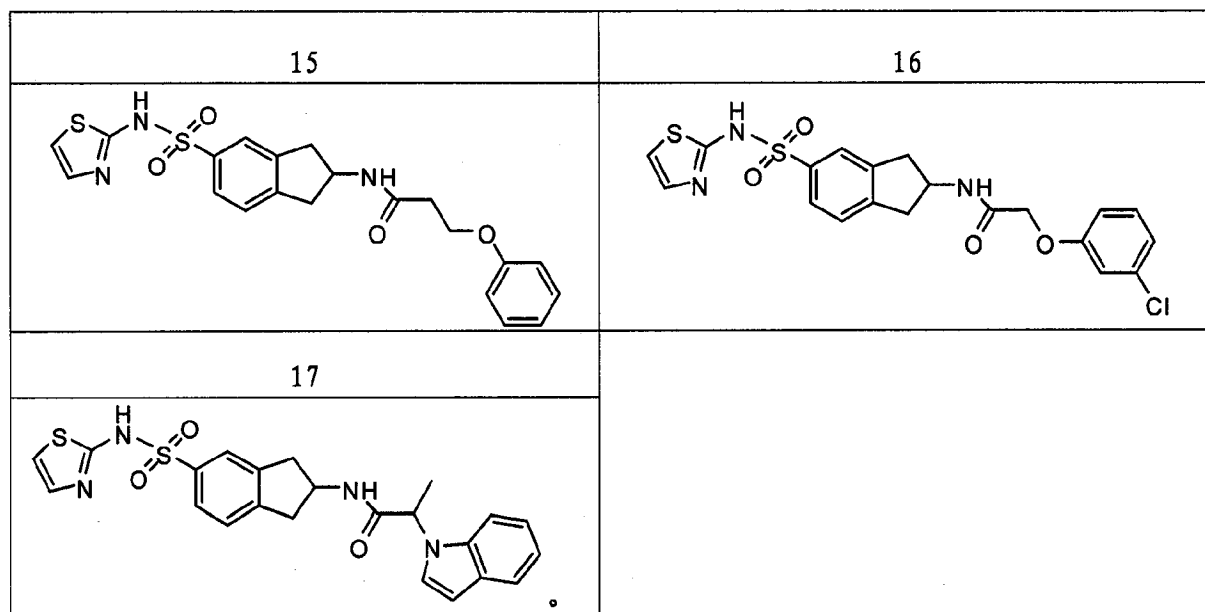


其中环 Z、X、Q 和 R^Q 如权利要求 1 中所定义。

7. 选自下表的化合物:

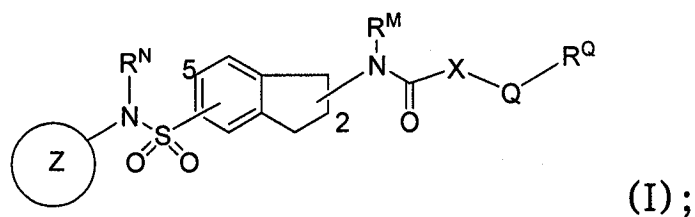
1	2

3	4
	
5	6
	
7	8
	
9	10
	
11	12
	
13	14
	



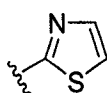
8. 药物组合物, 包含权利要求 1-7 中任意一项的化合物和药学上可接受的载体。

9. 下式 I 的化合物或其药学上可接受的盐用于制备在 (a) 患者或 (b) 生物样品中抑制下列中的 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 或 CaV2.2 活性中的一种或多种的药物中的用途:

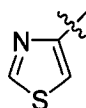


其中:

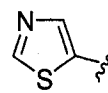
环 Z 选自:



a-i-a,



a-i-b,



或 a-i-c;

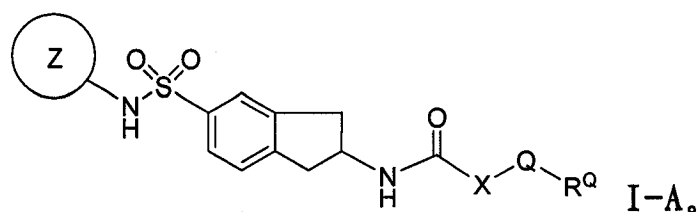
X 为键、O、或 CH₂;

Q 为键或 C1-C6 直链或支链亚烷基链, 其中 Q 的至多两个不相邻的亚甲基单元任选并且独立地被 -O- 取代;

R^Q 为苯基或吡啶-1-基, 其中所述的苯基任选被至多 5 个选自三氟甲基、卤素和 C1-C6 烷基的取代基取代, 并且所述的吡啶-1-基任选被至多 5 个选自卤素的取代基取代;

R^M 和 R^N 为氢。

10. 权利要求 9 所述的用途, 其中所述的化合物具有式 I-A:



11. 根据权利要求 1-7 任一项的化合物在制备用于治疗疾病,病症或疾患或减轻其严重性的药物中的用途,所述的疾病,病症或疾患选自急性、慢性或神经病性或炎性疼痛;关节炎;癫痫;神经变性障碍;肌强直;心律失常;运动障碍;神经内分泌障碍;共济失调;多发性硬化;过敏性肠综合征;失禁;中风;或双相性精神障碍。

12. 权利要求 11 所述的用途,其中所述的疾病,病症或疾患选自偏头痛;丛集性头痛;三叉神经痛;内脏痛;骨关节炎痛;带状疱疹神经痛;糖尿病性神经痛;神经根痛;坐骨神经痛;背痛;头或颈痛;严重性或顽固性疼痛;感受伤害性疼痛;贯穿性疼痛;术后痛;或癌症疼痛。

13. 权利要求 11 或 12 所述的用途,其中所述的疾病,病症或疾患涉及电压控制的钠通道活化或活动过度。

14. 权利要求 13 所述的用途,其中所述的疾病,病症或疾患为神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛。

15. 权利要求 13 所述的用途,其中所述的疾病,病症或疾患为严重性或顽固性疼痛、急性痛、术后痛、背痛或癌症疼痛。

16. 权利要求 11 或 12 所述的用途,其中所述的疾病,病症或疾患涉及电压控制的钙通道的活化或活动过度。

17. 权利要求 16 所述的用途,其中所述的疾病,病症或疾患为炎性贯穿性疼痛。

18. 根据权利要求 1-7 任一项的化合物在制备用于治疗疾病,病症或疾患或减轻其严重性的药物中的用途,其中所述的疾病,病症或疾患为焦虑或抑郁症。

作为离子通道调节剂的茛满衍生物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请请求在 35 U.S.C. § 119 中 2005 年 6 月 9 日提交且标题为“作为离子通道调节剂的茛满衍生物 (INDANE DERIVATIVES AS MODULATORS OF ION CHANNELS)”的美国临时申请顺序号 US60/688,919 的利益。将上述优先权申请各自的全部内容引入本文作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及可用作离子通道抑制剂的化合物。本发明也提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物和在各种疾患的治疗中使用这些组合物的方法。

背景技术

[0004] Na 通道是所有可兴奋细胞产生动作电位的核心,所述可兴奋细胞例如神经元和肌细胞。它们在可兴奋组织中起重要作用,所述可兴奋组织包括脑、胃肠道平滑肌、骨骼肌、外周神经系统、脊髓和气管。因此,它们在多种疾病状态中起重要作用,例如癫痫 (参见, Moulard, B. and D. Bertrand (2002) “Epilepsy and sodium channel blockers” Expert Opin. Ther. Patents 12(1):85-91)、疼痛 (参见, Waxman, S. G., S. Dib-Hajj, 等人 (1999) “Sodium channels and pain” Proc Natl Acad Sci U S A 96(14):7635-9 and Waxman, S. G., T. R. Cummins, 等人 (2000) “Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review” J Rehabil Res Dev 37(5):517-28)、肌强直 (参见, Meola, G. and V. Sansone (2000) “Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies” Neurol Sci 21(5):S953-61 and Mankodi, A. and C. A. Thornton (2002) “Myotonic syndromes” Curr Opin Neurol 15(5):545-52)、共济失调 (参见, Meisler, M. H., J. A. Kearney, 等人 (2002) “Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy” Novartis Found Symp 241:72-81)、多发性硬化 (参见, Black, J. A., S. Dib-Hajj, 等人 (2000) “Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis” Proc Natl Acad Sci U S A 97(21):11598-602, 和 Renganathan, M., M. Gelderblom, 等人 (2003) “Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells” Brain Res 959(2):235-42)、肠易激 (参见, Su, X., R. E. Wachtel, 等人 (1999) “Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia” Am J Physiol 277(6 Pt 1):G1180-8, and Laird, J. M., V. Souslova, 等人 (2002) “Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN 3)-null mice” J Neurosci 22(19):8352-6)、尿失禁和内脏疼痛 (参见, Yoshimura, N., S. Seki, 等人 (2001) “The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of

visceral pain” J Neurosci 21(21) :8690-6), 以及一系列精神病学功能障碍, 例如焦虑和抑郁 (参见, Hurley, S. C. (2002) “Lamotrigine update and its use in mood disorders” AnnPharmacother 36(5) :860-73)。

[0005] 电压-门控 Na 通道包括由 9 种不同的亚型组成的基因家族 (NaV1.1-NaV1.9)。如表 1 所示, 这些亚型显示组织特异性定位作用和功能差异 (参见, Goldin, A. L. (2001) “Resurgence of sodiumchannel research” Annu Rev Physiol 63 :871-94)。该基因家族有三种成员 (NaV1.8, 1.9, 1.5) 耐受于被熟知的 Na 通道阻滞剂 TTX 所阻滞, 证明在这种基因家族内存在亚型特异性。突变分析已经鉴别谷氨酸 387 是 TTX 结合的决定性残基 (参见, Noda, M., H. Suzuki, 等人 (1989) “A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II” FEBS Lett 259(1) :213-6)。

[0006] 表 1 (缩写: CNS = 中枢神经系统, PNS = 外周神经系统, DRG = 背根神经节, TG = 三叉神经节):

[0007]

Na 同工型	组织	TTX IC ₅₀	适应症
NaV1.1	CNS, PNS 神经元体	10nM	疼痛, 癫痫, 神经变性
NaV1.2	CNS, 集中在轴突中	10nM	神经变性, 癫痫
NaV1.3	CNS, 胚胎, 受损神经	15nM	疼痛
NaV1.4	骨骼肌	25nM	肌强直
NaV1.5	心脏	2 μ M	心律失常, QT 延长
NaV1.6	遍及 CNS, 最丰富	6nM	疼痛, 运动疾患
NaV1.7	PNS, DRG, 神经内分泌末端	25nM	疼痛, 神经内分泌疾患
NaV1.8	PNS, DRG&TG 中的小神经元	> 50 μ M	疼痛
NaV1.9	PNS, DRG&TG 中的小神经元	1 μ M	疼痛

[0008] 一般而言, 电压-门控钠通道 (NaV) 负责引发神经系统可兴奋组织作用电位的迅速提升, 这传送编写和编码正常与异常疼痛感觉的电信号。NaV 通道的拮抗剂能够减弱这些疼痛信号, 可用于治疗多种疼痛病症, 包括但不限于急性、慢性、炎性和神经病性疼痛。已知的 NaV 拮抗剂、例如 TTX、利多卡因 (参见, Mao, J. and L. L. Chen (2000) “Systemic lidocaine for neuropathic pain relief” Pain 87(1) :7-17.)、布比卡因、苯妥英 (参见, Jensen, T. S. (2002) “Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence” Eur J Pain 6(Suppl A) :61-8)、拉莫三嗪 (参见, Rozen, T. D. (2001) “Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia” Headache 41 Suppl 1 :S25-32 and

Jensen, T. S. (2002) “Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence” *Eur J Pain* 6(Suppl A):61-8.) 和卡马西平 (参见, Backonja, M. M. (2002) “Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain” *Neurology* 59(5 Suppl 2):S14-7), 已经显示可用于减弱人和动物模型的疼痛。

[0009] 在组织损伤或炎症的存在下形成的痛觉过敏(对一定的疼痛极度敏感)至少在部分程度上反映了神经支配损伤部位的高阈值主要传入神经元的兴奋性增加。电压敏感性钠通道活化对神经元作用电位的产生和传播而言是决定性的。越来越多的证据表明, NaV 电流的调控是用于控制神经元兴奋性的内在机理 (参见, Goldin, A. L. (2001) “Resurgence of sodium channel research” *Annu Rev Physiol* 63:871-94.)。在背根神经节 (DRG) 神经元中发现有若干动力学与药理学不同的电压-门控钠通道。TTX- 耐受性电流对微摩尔浓度的河豚毒素不敏感, 并且与其他电压-门控钠通道相比, 表现缓慢的活化与失活动力学和更高的去极化活化阈。TTX- 耐受性钠电流主要受到可能涉及伤害感受的感觉神经元亚群的限制。具体而言, TTX- 耐受性钠电流几乎仅在细胞体直径小的神经元中被表达; 引起小直径的、慢传导的轴突, 并且对辣椒碱有应答。大量实验证据证明, TTX- 耐受性钠通道在 C- 纤维上被表达, 在对脊髓感受伤害的信息传递中发挥重要作用。

[0010] 靶向于 TTX- 耐受性钠通道 (Nav1.8) 独特区域的反义寡-脱氧核苷酸的鞘内给药导致 PGE₂- 诱导的痛觉过敏的显著减少 (参见, Khasar, S. G., M. S. Gold, 等人 (1998) “A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat” *Neurosci Lett* 256(1):17-20)。最近, Wood 和同事创建了一种剔除小鼠系, 它缺乏功能性 Nav1.8。在评估动物对致炎剂角叉菜胶的应答的试验中, 该突变具有镇痛效应 (参见 Akopian, A. N., V. Souslova, 等人 (1999) “The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways” *Nat Neurosci* 2(6):541-8.)。另外, 在这些动物中观察到机械与温度感受的缺陷。由 Nav1.8 剔除突变体所显示的镇痛与关于 TTX- 耐受性电流在伤害感受中的作用的观察结果是一致的。

[0011] 免疫组织化学、就地杂交和体外电生理学实验都已显示, 钠通道 Nav1.8 选择性地定位于背根神经节和三叉神经节的小感觉神经元 (参见, Akopian, A. N., L. Sivilotti, 等人 (1996) “A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons” *Nature* 379(6562):257-62.)。这些神经元的主要作用是伤害性刺激的检测和传递。反义与免疫组织化学证据也支持了 Nav1.8 在神经病性疼痛中的作用 (参见, Lai, J., M. S. Gold, 等人 (2002) “Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8” *Pain* 95(1-2):143-52, and Lai, J., J. C. Hunter, 等人 (2000) “Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons” *Methods Enzymol* 314:201-13.)。Nav1.8 蛋白沿着与神经损伤相邻的未损伤 C- 纤维被增量调节。反义处理预防 Nav1.8 沿着神经的再分布, 逆转神经病性疼痛。综合基因-剔除和反义数据, 支持了 Nav1.8 在炎性与神经病性疼痛的检测和传递中的作用。

[0012] 在神经病性疼痛状态中, 存在 Na 通道分布和亚型的改造。在受损的神经中, Nav1.8 和 Nav1.9 的表达大大减少了, 而 TTX- 敏感性亚单位 Nav1.3 的表达被上调了 5-10 倍 (参见 Dib-Hajj, S. D., J. Fjell, 等人 (1999) “Plasticity of sodium channel expression

in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain.” *Pain* 83(3) :591-600.)。在继神经损伤之后的动物模型中, NaV1.3 增加的时间过程平行于异常性疼痛的出现。NaV1.3 的生物物理学的特有之处在于在动作电位后的失活之后显示非常快的重新引导 (repriming)。这产生持续的高发放速率, 在受损的神经中经常见到 (参见, Cummins, T.R., F. Aglieco, 等人 (2001) “Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons” *J Neurosci* 21(16) :5952-61.)。NaV1.3 在人的中枢与外周系统中被表达。NaV1.9 与 NaV1.8 相似, 它也选择性地定位于背根神经节和三叉神经节的小感觉神经元 (参见, Fang, X., L. Djouhri, 等人 (2002). “The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons.” *J Neurosci* 22(17) :7425-33.)。它具有缓慢的失活速率和就活化而言左移的电压依赖性 (参见 Dib-Hajj, S., J. A. Black, 等人 (2002) “NaN/Nav1.9: a sodium channel with unique properties” *Trends Neurosci* 25(5) :253-9.)。这两种生物物理学性质允许 NaV1.9 在建立感受伤害神经元的静息膜电位中起作用。表达 NaV1.9 的细胞的静息膜电位在 -55 至 -50mV 范围内, 大多数其他外周与中枢神经元为 -65mV。这种持续性去极化在很大程度上是由于持续低水平的 NaV1.9 通道活化。这种去极化允许神经元更容易达到应答于感受伤害刺激而发放动作电位的阈值。阻滞 NaV1.9 通道的化合物可以在建立疼痛刺激检测的调定点中起重要作用。在慢性疼痛状态中, 神经和神经末梢可能变得肿胀和过敏, 即使对温和或甚至没有刺激也表现高频率的动作电位发放。这些病理性神经肿胀被称为神经瘤, 在其中被表达的主要 Na 通道是 NaV1.8 和 NaV1.7 (参见, Kretschmer, T., L. T. Happel, 等人 (2002) “Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma-evidence from immunocytochemistry” *Acta Neurochir (Wien)* 144(8) :803-10; discussion 810.)。NaV1.6 和 NaV1.7 也在背根神经节神经元中被表达, 并且对见于这些细胞中的小 TTX- 敏感性组分有贡献。除了它在神经内分泌兴奋性中的作用以外, NaV1.7 特别因此还可能是潜在的疼痛靶 (参见, Klugbauer, N., L. Lacinova, 等人 (1995) “Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells” *Embo J* 14(6) :1084-90)。

[0013] NaV1.1 (参见, Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazaki, 等人 (2001) “Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures.” *Neurology* 57(4) :703-5.) 和 NaV1.2 (参见, Sugawara, T., Y. Tsurubuchi, 等人 (2001) “A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction” *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(11) :6384-9) 已与癫痫病症 (包括热性癫痫发作) 联系起来。在 NaV1.1 中有 9 种以上基因突变与热性发作有关 (参见, Meisler, M. H., J. A. Kearney, 等人 (2002) “Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy” *Novartis Found Symp* 241 :72-81)。

[0014] 已经开发了 NaV1.5 拮抗剂, 用于治疗心律失常。已将 NaV1.5 中产生更大的电流

非失活性组分的基因缺陷与人类 QT 延长联系起来,口服有效的局部麻醉剂美西律已被用于治疗这种病症 (参见, Wang, D. W., K. Yazawa, 等人 (1997) “Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels.” *J Clin Invest* 99(7):1714-20)。

[0015] 目前有若干种 Na 通道阻滞剂被用于或者临床试验用于治疗癫痫 (参见, Moulard, B. and D. Bertrand (2002) “Epilepsy and sodium channel blockers” *Expert Opin. Ther. Patents* 12(1):85-91.); 急性 (参见, Wiffen, P., S. Collins, 等人 (2000) “Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain” *Cochrane Database Syst Rev* 3)、慢性 (参见, Wiffen, P., S. Collins, 等人 (2000) “Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain” *Cochrane Database Syst Rev* 3, and Guay, D. R. (2001) “Adjunctive agents in the management of chronic pain” *Pharmacotherapy* 21(9):1070-81)、炎性 (参见, Gold, M. S. (1999) “Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(14):7645-9) 与神经病性疼痛 (参见, Strichartz, G. R., Z. Zhou, 等人 (2002) “Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain” *Novartis Found Symp* 241:189-201, and Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger, 等人 (2002) “Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section” *Acta Anaesthesiol Scand* 46(10):1261-4); 心律失常 (参见, An, R. H., R. Bangalore, 等人 (1996) “Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels” *Circ Res* 79(1):103-8, and Wang, D. W., K. Yazawa, 等人 (1997) “Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels” *J Clin Invest* 99(7):1714-20); 神经保护 (参见, Taylor, C. P. and L. S. Narasimhan (1997) “Sodium channels and therapy of central nervous system diseases” *Adv Pharmacol* 39:47-98) 和用作麻醉剂 (参见, Strichartz, G. R., Z. Zhou, 等人 (2002) “Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain.” *Novartis Found Symp* 241:189-201)。

[0016] 已经开发了各种具有临床意义的动物模型,用于大量不同疼痛适应症的钠通道调控剂研究。例如,恶性慢性疼痛 (参见, Kohase, H., et al., *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(3):382-3); 股骨癌症疼痛 (参见, Kohase, H., et al., *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(3):382-3); 非恶性慢性骨疼痛 (参见, Ciocon, J. O. et al., *J Am Geriatr Soc*. 1994; 42(6):593-6); 类风湿性关节炎 (参见, Calvino, B. et al., *Behav Brain Res*. 1987; 24(1):11-29); 骨关节炎 (参见, Guzman, R. E., et al., *Toxicol Pathol*. 2003; 31(6):619-24); 脊柱狭窄 (参见, Takenobu, Y. et al., *J Neurosci Methods*. 2001; 104(2):191-8); 神经病性下背部疼痛 (参见, Hines, R., et al., *Pain Med*. 2002; 3(4):361-5; Massie, J. B., et al., *J Neurosci Methods*. 2004; 137(2):283-9); 肌筋膜疼痛综合征 (参见, Dalpiaz & Dodds, *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2002; 16(1):99-104; Sluka KA et al., *Muscle Nerve*. 2001; 24(1):37-46); 纤维肌痛 (参见, Bennet & Tai, *Int J Clin Pharmacol Res*. 1995; 15(3):115-9); 颞下颌关节疼痛 (参见, Ime H, Ren K, *Brain Res Mol Brain Res*. 1999; 67(1):87-97); 慢性内脏疼痛,包括腹部 (参见, Al-Chaer, E. D., et al., *Gastroenterology*. 2000; 119(5):1276-85)、骨盆/会阴疼痛 (参见, Wesselmann et

al., *Neurosci Lett.* 1998 ;246(2) :73-6)、胰腺 (参见, Vera-Portocarrero, L. B., et al., *Anesthesiology.* 2003 ;98(2) :474-84) ; IBS 疼痛 (参见, Verne, G. N., et al., *Pain.* 2003 ;105(1-2) :223-30 ; La JH et al., *World Gastroenterol.* 2003 ;9(12) :2791-5) ; 慢性头痛 (参见, Willimas&Stark, *Cephalalgia.* 2003 ;23(10) :963-71) ; 偏头痛 (参见, Yamamura, H., et al., *JNeurophysiol.* 1999 ;81(2) :479-93) ; 紧张性头痛, 包括簇性头痛 (参见, Costa, A., et al., *Cephalalgia.* 2000 ;20(2) :85-91) ; 慢性神经病性疼痛, 包括疱疹后神经痛 (参见, Attal, N., et al., *Neurology.* 2004 ;62(2) :218-25 ; Kim&Chung 1992, *Pain* 50 :355) ; 糖尿病性神经病 (参见, Beidoun A et al., *Clin J Pain.* 2004 ;20(3) :174-8 ; Courteix, C., et al., *Pain.* 1993 ;53(1) :81-8) ; 与 HIV 有关的神经病 (参见, Portegies&Rosenberg, *Ned TijdschrGeneesk.* 2001 ;145(15) :731-5 ; Joseph EK et al., *Pain.* 2004 ;107(1-2) :147-58 ; Oh, S. B., et al., *J Neurosci.* 2001 ;21(14) :5027-35) ; 三叉神经痛 (参见, Sato, J., et al., *Oral SurgOral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004 ;97(1) :18-22 ; Imamura Y et al., *Exp Brain Res.* 1997 ;116(1) :97-103) ; Charcot-Marie 牙神经病 (参见, Sereda, M., et al., *Neuron.* 1996 ;16(5) :1049-60) ; 遗传性感觉神经病 (参见, Lee, M. J., et al., *HumMol Genet.* 2003 ;12(15) :1917-25) ; 外周神经损伤 (参见, Attal, N., et al., *Neurology.* 2004 ;62(2) :218-25 ; Kim&Chung 1992, *Pain* 50 :355 ; Bennett&Xie, 1988, *Pain* 33 :87 ; Decostered, I. & Woolf, C. J., 2000, *Pain* 87 :149 ; Shir, Y. & Seltzer, Z. 1990 ; *Neurosci Lett* 115 :62) ; 疼痛性神经瘤 (参见, Nahabedian&Johnson, *Ann Plast Surg.* 2001 ;46(1) :15-22 ; Devor&Raber, *BehavNeural Biol.* 1983 ;37(2) :276-83) ; 异位近侧与远侧排放 (discharges) (参见, Liu, X. et al., *Brain Res.* 2001 ;900(1) :119-27) ; 神经根病 (参见, Devers&Galer, (参见, *Clin JPain.* 2000 ;16(3) :205-8 ; Hayashi N et al., *Spine.* 1998 ;23(8) :877-85) ; 化疗诱发的神经病性疼痛 (参见, Aley, K. O., et al., *Neuroscience.* 1996 ;73(1) :259-65) ; 放射疗法诱发的神经病性疼痛 ; 乳房切除术后疼痛 (参见, Devers&Galer, *Clin J Pain.* 2000 ;16(3) :205-8) ; 中枢性疼痛 (Cahana, A., et al., *Anesth Analg.* 2004 ;98(6) :1581-4) ; 脊髓损伤性疼痛 (参见, Hains, B. C., et al., *Exp Neurol.* 2000 ;164(2) :426-37) ; 中风后疼痛 ; 丘脑疼痛 (参见, LaBuda, C. J., et al., *Neurosci Lett.* 2000 ;290(1) :79-83) ; 复合区域疼痛综合征 (参见, Wallace, M. S., et al., *Anesthesiology.* 2000 ;92(1) :75-83 ; Xantos Det al., *J Pain.* 2004 ;5(3 Suppl 2) :S1) ; 幻觉疼痛 (参见, Weber, W. E., *Ned TijdschrGeneesk.* 2001 ;145(17) :813-7 ; Levitt&Heyback, *Pain.* 1981 ;10(1) :67-73) ; 顽固性疼痛 (参见, Yokoyama, M., et al., *Can JAnaesth.* 2002 ;49(8) :810-3) ; 急性疼痛、急性术后疼痛 (参见, Koppert, W., et al., *Anesth Analg.* 2004 ;98(4) :1050-5 ; Brennan, T. J., et al., *Pain.* 1996 ;64(3) :493-501) ; 急性肌肉骨骼疼痛 ; 关节疼痛 (参见, Gotoh, S., et al., *Ann Rheum Dis.* 1993 ;52(11) :817-22) ; 机械性下背部疼痛 (参见, Kehl, L. J., et al., *Pain.* 2000 ;85(3) :333-43) ; 颈部疼痛 ; 腱炎 ; 损伤 / 运动性疼痛 (参见, Sesay, M., et al., *Can J Anaesth.* 2002 ;49(2) :137-43) ; 急性内脏疼痛, 包括腹部疼痛、肾盂肾炎、阑尾炎、胆囊炎、肠梗阻、疝等 (参见, Giambernardino, M. A., et al., *Pain.* 1995 ;61(3) :459-69) ; 胸部疼痛, 包括心脏疼痛 (参见, Vergona, R. A., et al., *Life Sci.* 1984 ;35(18) :1877-84) ; 骨盆疼痛 ; 肾绞痛 ; 急性产科疼痛, 包括分娩疼痛 (参见, Segal, S.,

et al., *Anesth Analg.* 1998 ;87(4) :864-9) ;剖腹产疼痛 ;急性炎性、灼伤与创伤疼痛 ;急性间歇性疼痛,包括子宫内膜异位 (参见, Cason, A.M., et al., *Horm Behav.* 2003 ;44(2) :123-31) ;急性带状疱疹疼痛 ;镰状细胞性贫血 ;急性胰腺炎 (参见, Toma, H ; *Gastroenterology.* 2000 ;119(5) :1373-81) ;突破性疼痛 ;口面疼痛,包括窦炎疼痛、牙痛 (参见, Nusstein, J., et al., *J Endod.* 1998 ;24(7) :487-91 ;Chidiac, J.J., et al., *Eur J Pain.* 2002 ;6(1) :55-67) ;多发性硬化 (MS) 疼痛 (参见, Sakurai&Kanazawa, *J Neurol Sci.* 1999 ;162(2) :162-8) ;抑郁中的疼痛 (参见, Greene B, *Curr Med Res Opin.* 2003 ;19(4) :272-7) ;麻风疼痛 ;贝切特氏病疼痛 ;肥胖症痛 (参见, Devillers&Oranje, *Clin Exp Dermatol.* 1999 ;24(3) :240-1) ;静脉炎疼痛 ;格 - 巴二氏疼痛 ;疼痛性腿与移动性趾 ;黑格隆德氏综合征 ;红斑性肢痛症疼痛 (参见, Legroux-Crespel, E., et al., *Ann Dermatol Venereol.* 2003 ;130(4) :429-33) ;法布里氏病疼痛 (参见, Germain, D.P., *J Soc Biol.* 2002 ;196(2) :183-90) ;膀胱与泌尿生殖疾病,包括尿失禁 (参见, Berggren, T., et al., *J Urol.* 1993 ;150(5 Pt 1) :1540-3) 、活动过度性膀胱 (参见, Chuang, Y.C., et al., *Urology.* 2003 ;61(3) :664-70) 、疼痛性膀胱综合征 (参见, Yoshimura, N., et al., *J Neurosci.* 2001 ;21(21) :8690-6) 、间质性膀胱炎 (interstitial cystitis) (IC) (参见, Giannakopoulos&Campilomatos, *Arch Ital Urol Nefrol Androl.* 1992 ;64(4) :337-9 ;Boucher, M., et al., *J Urol.* 2000 ;164(1) :203-8) 和前列腺炎 (参见, Mayersak, J.S., *Int Surg.* 1998 ;83(4) :347-9 ;Keith, I.M., et al., *J Urol.* 2001 ;166(1) :323-8) 。

[0017] 电压 - 门控的钙通道是跨膜、多亚单位的蛋白质,应答于膜的去极化而开放,允许 Ca 从细胞外环境进入。钙通道最初是基于通道开放的时间与电压 - 依赖性和对药理阻滞的敏感性而分类的。类别有低电压活化的 (主要为 T 型) 或高电压活化的 (L, N, P, Q 或 R 型)。这种分类方案被基于分子亚单位组成的命名法所代替,总结在表 B 中 (Hockerman GH, Peterson BZ, Johnson BD, Catterall WA. 1997. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37 :361-96 ;Striessnig J. 1999. *Cell Physiol Biochem* 9 :242-69)。有四种主要的亚单位类型构成钙通道 - α_1 、 $\alpha_2\delta$ 、 β 和 γ (例如参见, De Waard 等人 *Structural and functional diversity of voltage-activated calcium channels.* In *Ion Channels*, (ed. T. Narahashi) 41-87, (Plenum Press, New York, 1996))。 α_1 亚单位是药理性质的主要决定子,含有通道孔和电压传感器 (Hockerman et al., 1997 ;Striessnig, 1999)。 α_1 亚单位已知有十种同工型,如表 I 所示。 $\alpha_2\delta$ 亚单位由两个二硫化物连接的亚单位 α_2 组成,它主要是细胞外的跨膜 δ 亚单位。 $\alpha_2\delta$ 已知有四种同工型,即 $\alpha_2\delta$ -1、 $\alpha_2\delta$ -2、 $\alpha_2\delta$ -3 和 $\alpha_2\delta$ -4。 β 亚单位是非糖基化的胞质蛋白,与 α_1 亚单位结合。已知有四种同工型,称为 β_1 至 β_4 。 γ 亚单位是一种跨膜蛋白,已经在生物化学上被分离为 Ca_v1 和 Ca_v2 通道的组分。已知有至少 8 种同工型 (γ_1 至 γ_8) (Kang MG, Campbell KP. 2003. *J Biol Chem* 278 :21315-8)。电压 - 门控钙通道的命名法基于 α_1 亚单位成分,如表 I 所示。每种类型的 α_1 亚单位都能与多种 β 、 $\alpha_2\delta$ 或 γ 亚单位缔合,因此每种 Ca_v 类型相当于很多不同的亚单位组合。

[0018] 表 B

[0019]

Ca _v 命名法	α ₁ 亚单位	药理学名称
Ca _v 1.1	α _{1S}	L- 型
Ca _v 1.2	α _{1C}	L- 型
Ca _v 1.3	α _{1D}	L- 型
Ca _v 1.4	α _{1F}	
Ca _v 2.1	α _{1A}	P- 或 Q- 型
Ca _v 2.2	α _{1B}	N- 型
Ca _v 2.3	α _{1E}	R- 型
Ca _v 3.1	α _{1G}	T- 型
Ca _v 3.2	α _{1H}	T- 型
Ca _v 3.3	α _{1I}	T- 型

[0020] Ca_v2 电流几乎仅仅见于中枢与外周神经系统和神经内分泌细胞,构成突触前电压-门控钙电流的主要形式。突触前动作电位导致通道开放,神经递质的释放完全依赖于随后的钙进入。因而,Ca_v2 通道在介导神经递质释放中起重要作用。

[0021] Ca_v2.1 和 Ca_v2.2 分别含有肽毒素 ω-芋螺毒素-MYIIC 和 ω-芋螺毒素-GVIA 的高亲和性结合位点,这些肽已经用于测定每种通道类型的分布和功能。Ca_v2.2 在来自后根神经节的神经元和后角 I 与 I I 层神经元的突触前神经末梢被高度表达 (Westenbroek RE, Hoskins L, Catterall WA. 1998. J Neurosci 18 :6319-30 ;Cizkova D, Marsala J, Lukacova N, Marsala M, Jergova S, 等人 2002. Exp Brain Res 147 :456-63)。在脊髓第二与第三级中间神经元之间的突触前末梢也发现了 Ca_v2.2 通道。两种神经传递位点在延迟疼痛信息至脑中是非常重要的。

[0022] 疼痛可以大致分为三种不同的类型:急性、炎性和神经病性。急性疼痛在保持生物安全不受可能产生组织损害的刺激影响中发挥重要的保护功能。如果不加注意的话,若干温度、机械或化学输入具有对机体导致严重损害的潜在作用。急性疼痛发挥使个体快速离开损害性环境的作用。急性疼痛由于其非常的属性,一般是短暂持续的和强烈的。另一方面,炎性疼痛可以持续更长时间,它的强度是更高等级的。炎症可以发生于多种原因,包括组织损害、自体免疫应答和病原侵入。炎性疼痛受到“炎性汤 (inflammatory soup)”的介导,所述炎性汤由 P 物质、组胺、酸、前列腺素、缓激肽、CGRP、细胞因子、ATP 和神经递质释放组成。第三类疼痛是神经病性的,涉及导致神经元蛋白质与线路改组的神经损害,形成病理性“敏化”状态,能够产生持续数年的慢性疼痛。这种类型的疼痛没有可适应性益处,是特别难以用现有疗法治疗的。

[0023] 疼痛、特别是神经病性与顽固性疼痛是远未得到满足的医药需求。数以百万计的

个体患有严重的疼痛,没有被当前的治疗剂所良好地控制。当前用于治疗疼痛的药物包括 NSAIDS、COX2 抑制剂、类阿片、三环抗抑郁剂和抗惊厥剂。神经病性疼痛已经是特别难以治疗的,因为它对直至达到高剂量的类阿片都没有良好的应答。加巴喷丁是目前治疗神经病性疼痛所可取的治疗剂,不过它仅对 60% 的患者有效,而且显示适度的功效。不过,该药物是非常安全的,副作用一般是可耐受的,不过在更高剂量下镇静作用是一个问题。

[0024] 齐考诺肽 (也称 ω -芋螺毒素 -MVIIA) 研究验证了 $\text{Ca}_v2.2$ 是神经病性疼痛的治疗靶,它是这种通道的选择性肽阻滞剂 (Bowersox SS, Gadbois T, Singh T, Pettus M, Wang YX, Luther RR. 1996. JPharmacol Exp Ther 279 :1243-9 ;Jain KK. 2000. Exp. Opin. Invest. Drugs 9 :2403-10 ;Vanegas H, Schaible H. 2000. Pain 85 :9-18)。在人类中,齐考诺肽的鞘内输注对顽固性疼痛、癌症疼痛、类阿片耐受性疼痛和神经病性疼痛的治疗是有效的。该毒素治疗人类疼痛具有 85% 的成功率,效力大于吗啡。口服有效的 $\text{Ca}_v2.2$ 拮抗剂应当具有相似的功效,无需鞘内输注。 $\text{Ca}_v2.1$ 和 $\text{Ca}_v2.3$ 也位于感受伤害的途径的神经元中,这些通道的拮抗剂可能被用于治疗疼痛。

[0025] $\text{Ca}_v2.1$ 、 $\text{Ca}_v2.2$ 或 $\text{Ca}_v2.3$ 的拮抗剂应当也可用于治疗其他表面上牵涉有过量钙进入的中枢神经系统病变。脑缺血和中风与由神经元去极化引起的过量钙进入有关。 $\text{Ca}_v2.2$ 拮抗剂齐考诺肽有效减少实验室动物局灶性缺血模型的梗塞大小,提示 $\text{Ca}_v2.2$ 拮抗剂可能被用于治疗中风。同样,减少过量钙流入神经元可以用于治疗癫痫、创伤性脑损伤、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆与其他种类痴呆、肌萎缩性侧索硬化、记忆缺失或者由中毒或其他毒性物质所致神经元损伤。

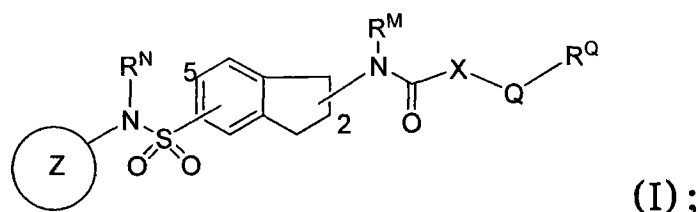
[0026] $\text{Ca}_v2.2$ 也介导神经递质从交感神经系统的神经元中释放,拮抗剂可能被用于治疗心血管疾病,例如高血压、心律失常、心绞痛、心肌梗塞和充血性心力衰竭。

[0027] 不幸地,如上所述,目前用于上述疾病状态的钠通道阻滞剂和钙通道阻滞剂的功效在很大程度上受到大量副作用的限制。这些副作用包括各种 CNS 紊乱,例如视力模糊、头晕、恶心和镇静,以及更多潜在威胁生命的心律失常和心衰。因此,仍然需要开发其他 Na 通道拮抗剂和 Ca 通道拮抗剂,优选具有更高效力和更少副作用的那些。

发明内容

[0028] 目前已经发现本发明的化合物及其药学上可接受的组合物可用作电压控制的钠通道和钙通道抑制剂。这些化合物具有式 I :

[0029]



[0030] 或其药学上可接受的盐。

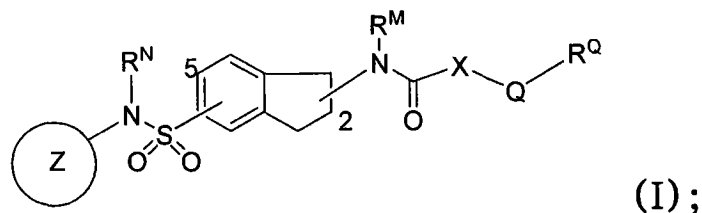
[0031] 这些化合物和药学上可接受的组合物用于治疗或减轻各种疾病、病症或疾患的严重性,包括,但不限于:急性、慢性或神经性或炎性疼痛;关节炎;偏头痛 (migrane);丛集性头痛;三叉神经痛;疱疹性神经痛;一般性神经痛;癫痫或癫痫病;神经变性障碍;精神病症,诸如焦虑和抑郁症;肌强直;心律失常 (arrythmia);运动障碍;神经内分泌障碍;共济

失调；多发性硬化；过敏性肠综合征；失禁；内脏痛；骨关节炎痛；带状疱疹神经痛；糖尿病性神经痛；神经根痛；坐骨神经痛；背痛；头或颈痛；严重性或顽固性疼痛；感受伤害性疼痛；贯穿性疼痛；术后痛；或癌症疼痛。

[0032] 发明详述

[0033] 本发明在一个实施方案中提供了式 I 的化合物：

[0034]



[0035] 或其药学上可接受的盐；

[0036] 其中：

[0037] 环 Z 为具有至少一个选自 O、S、N 或 NH 的环杂原子的 5-7 元不饱和或芳族环，并且其中所述的环 Z 任选被出现 z 次的 R^z 取代；

[0038] z 位 0-4；

[0039] R^z 选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 ；

[0040] X 为键、O、 NR^2 或 $C(R^2)_2$ ；

[0041] Q 为键或 C1-C6 直链或支链亚烷基 (alkylidene) 链，其中 Q 的至多两个不相邻亚甲基单元任选并且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR^2-$ 、 $-CONR^2NR^2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^2CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^2CONR^2-$ 、 $-OCONR^2-$ 、 $-NR^2NR^2-$ 、 $-NR^2NR^2CO-$ 、 $-NR^2CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 NR^2SO_2- 、 $-NR^2SO_2NR^2-$ 或螺环亚烷基部分取代；

[0042] R^Q 为 C_{1-6} 脂族基团、具有 0-3 个独立地选自 O、S、N 或 NH 的杂原子的 3-8- 元饱和的，部分不饱和的或完全不饱和的单环或具有 0-5 个独立地选自 O、S、N 或 NH 的杂原子的 8-12 元饱和的，部分不饱和的或完全不饱和的双环系；

[0043] 其中 R^Q 任选被至多 5 个选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 的取代基取代；

[0044] R^M 和 R^N 独立地为 R^2 ；

[0045] R^1 为氧代、 $=NN(R^6)_2$ 、 $=NN(R^7)_2$ 、 $=NN(R^6R^7)$ 、 R^6 或 $(CH_2)_n-Y$ ；

[0046] n 为 0、1 或 2；

[0047] Y 为卤素、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OH、 SR^6 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NR^6R^8 、 $COOH$ 、 $COOR^6$ 或 OR^6 ；或

[0048] 相邻环原子上的两个 R^1 一起形成 1,2- 亚甲二氧基或 1,2- 亚乙二氧基；

[0049] R^2 为氢或 C1-C6 脂族基团，其中 R^2 各自任选被至多 2 个独立地选自 R^1 、 R^4 或 R^5 的取代基取代；

[0050] R^3 为 C3-C8 环脂族基团、C6-C10 芳基、C3-C8 杂环或 C5-C10 杂芳基环，它们任选被至多 3 个独立地选自 R^1 、 R^2 、 R^4 或 R^5 的取代基取代；

[0051] R^4 为 OR^5 、 OR^6 、 $OC(O)R^6$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^6$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 $OC(O)N(R^6)_2$ 、 $OC(O)N(R^5)_2$ 、 $OC(O)N(R^6R^5)$ 、 $OP(O)(OR^6)_2$ 、 $OP(O)(OR^5)_2$ 、 $OP(O)(OR^6)(OR^5)$ 、 SR^6 、 SR^5 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)R^5$ 、 SO_2R^6 、 SO_2R^5 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 SO_3R^6 、 SO_3R^5 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)N(R^5R^6)$ 、 $C(O)N(OR^6)R^6$ 、 $C(O)N(OR^5)R^6$ 、 $C(O)N(OR^6)R^5$ 、 $C(O)N(OR^5)R^5$ 、

$C(NOR^6)R^6$ 、 $C(NOR^6)R^5$ 、 $C(NOR^5)R^6$ 、 $C(NOR^5)R^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $N(R^5R^6)$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 $NR^5C(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^6C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^5C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $NR^6SO_2R^5$ 、 $NR^5SO_2R^5$ 、 $NR^6SO_2N(R^6)_2$ 、 $NR^6SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^6SO_2N(R^5)_2$ 、 $NR^5SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^5SO_2N(R^5)_2$ 、 $N(OR^6)R^6$ 、 $N(OR^6)R^5$ 、 $N(OR^5)R^5$ 、 $N(OR^5)R^6$ 、 $P(O)(OR^6)N(R^6)_2$ 、 $P(O)(OR^6)N(R^5R^6)$ 、 $P(O)(OR^6)N(R^5)_2$ 、 $P(O)(OR^5)N(R^5R^6)$ 、 $P(O)(OR^5)N(R^6)_2$ 、 $P(O)(OR^5)N(R^5)_2$ 、 $P(O)(OR^6)_2$ 、 $P(O)(OR^5)_2$ 或 $P(O)(OR^6)(OR^5)$ ；

[0052] R^5 为 C3-C8 环脂族基团、C6-C10 芳基、C3-C8 杂环或 C5-C10 杂芳基环，它们任选被至多 3 个 R^1 取代基取代；

[0053] R^6 为 H 或 C1-C6 脂族基团，其中 R^6 任选被 R^7 取代基取代；

[0054] R^7 为 C3-C8 环脂族基团、C6-C10 芳基、C3-C8 杂环或 C5-C10 杂芳基环，并且 R^7 各自任选被至多 2 个独立地选自 H、C1-C6 脂族基团或 $(CH_2)_m-Z'$ 的取代基取代，其中 m 为 0-2；

[0055] Z' 选自卤素、CN、NO₂、C(卤素)₃、CH(卤素)₂、CH₂(卤素)、-OC(卤素)₃、-OCH(卤素)₂、-OCH₂(卤素)、OH、S-(C1-C6)脂族基团、S(O)-(C1-C6)脂族基团、SO₂-(C1-C6)脂族基团、NH₂、NH-(C1-C6)脂族基团、N((C1-C6)脂族基团)₂、N((C1-C6)脂族基团) R^8 、COOH、C(O)O-(C1-C6)脂族基团或 O-(C1-C6)脂族基团；且

[0056] R^8 为乙酰基、C6-C10 芳基磺酰基或 C1-C6 烷基磺酰基。

[0057] 在一个实施方案中，从式 I 的化合物中排除下列化合物：

[0058] (i) 当环 Z 为任选取代的嘧啶 -2- 基，磺酰基连接在 5- 位并且 $N(R^2)C(O)$ 基团连接在 2- 位上， R^2 为 H 且 X 和 Q 各自为键时， R^Q 不为任选取代的苯基或 6- 氯 - 喹啉 -8- 基、苄 -9- 基乙基、苄 -9- 基甲基、二氢吡啶 -1- 基、环己基、(苯硫基)甲基、3- 甲氧基 - 噻吩 -2- 基、呋喃 -2- 基、(苯氧基)甲基、3- 氯 - 噻吩 -2- 基、(任选取代的苯基)乙基、丁基；

[0059] (ii) 当环 Z 为任选取代的嘧啶 -2- 基，磺酰基连接在 5- 位上且 $N(R^2)C(O)$ 基团连接在 2- 位上， R^2 为 H 且 X 和 Q 各自为键时， R^Q 不为 2- 甲基 -5- 氯 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -7- 基；

[0060] (iii) 当环 Z 为任选取代的嘧啶 -2- 基，磺酰基连接在 5- 位上且 $N(R^2)C(O)$ 基团连接在 2- 位上， R^2 为 H 且 X 为 -O-，Q 为键时， R^Q 不为乙基或苄基；且

[0061] (iv) 当环 Z 为任选取代的嘧啶 -2- 基，磺酰基连接在 5- 位上且 $N(R^2)C(O)$ 基团连接在 2- 位上， R^2 为 H 且 X 为 -N(Me)-，Q 为键时， R^Q 不为 2- 甲基苯基。

[0062] 就本发明的目的而言，按照元素周期表 CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed 鉴定化学元素。另外，有机化学的一般原理描述在 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 和 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. 和 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 中，将这些文献的全部内容引入本文作为参考。

[0063] 如本文所述，本发明化合物可以可选地被一个或多个取代基取代，例如上文的一般阐述，或者例如本发明的确切种类、小类和品种所述。将理解的是，措辞“可选被取代的”可与措辞“取代或未取代的”互换使用。一般而言，术语“取代”无论前面有无术语“可选”都表示给定结构中的氢原子团被指定取代基的原子团代替。除非另有说明，可选被取代的基团可以在该基团每一可取代的位置具有取代基，当任意给定结构中一个以上位置可以被

一个以上选自指定基团的取代基取代时,取代基在每一位位置可以是相同或不同的。由本发明所涵盖的取代基组合优选地是导致稳定的或化学上可行的化合物生成的那些。本文所用的术语“稳定的”表示当出于本文公开的一种或多种目的而受到允许它们的生产、检测、优选回收、纯化和使用的条件处理时基本上不改变的化合物。在有些实施方式中,稳定的化合物或化学上可行的化合物是当在没有水分的存在或其他化学反应性条件下、在 40℃ 或以下的温度下保持至少一周时基本上没有改变的化合物。

[0064] 本文所用的术语“脂族”或“脂族基团”表示直链(即未分支)或支链的取代或未取代的烃链,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元。除非另有说明,脂族基团含有 1-20 个脂族碳原子。在有些实施方式中,脂族基团含有 1-10 个脂族碳原子。在其他实施方式中,脂族基团含有 1-8 个脂族碳原子。在其他实施方式中,脂族基团含有 1-6 个脂族碳原子,在其他实施方式中,脂族基团含有 1-4 个脂族碳原子。适合的脂族基团包括但不限于直链或支链的取代或未取代的烷基、烯基、炔基。术语“环脂族”表示单环烃、二环或三环烃,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,但是不是芳族的,并且具有单一的与分子其余部分连接的点。在有些实施方式中,“环脂族”表示单环 C_{3-8} 烃或二环 C_{8-12} 烃,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,但是不是芳族的,它具有单一的与分子其余部分连接的点,其中所述二环环系中任意个别的环具有 3-7 个成员。

[0065] 除非另有说明,本文所用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”表示非芳族的、单环、二环或三环环系,其中一个或多个环成员中的一个或多个环原子是独立选择的杂原子。杂环的环可以是饱和的或者可以含有一条或多条不饱和键。在有些实施方式中,“杂环”、“杂环基”或“杂环的”基团具有三至十四个环成员,其中一个或多个环成员是独立选自氧、硫、氮或磷的杂原子,该系统每个环含有 3 至 7 个环成员。

[0066] 术语“杂原子”表示一个或多个氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任意氧化形式;任意碱性氮或杂环可取代氮的季铵化形式,例如 N(如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在 N-取代的吡咯烷基中))。

[0067] 本文所用的术语“不饱和的”意味着该部分具有一个或多个不饱和单元。

[0068] 本文所用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”表示如前文所定义的烷基通过氧(“烷氧基”)或硫(“硫代烷基”)原子与主体碳链连接。

[0069] 单独或者作为更大部分“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系,其中该系统中至少一个环是芳族的,并且其中该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。

[0070] 单独或者作为更大部分“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系,其中该系统中至少一个环是芳族的,该系统中至少一个环含有一个或多个杂原子,并且其中该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族”互换使用。

[0071] 术语“亚烷基链”表示直链或支链碳链,它可以是完全饱和的或者具有一个或多个不饱和单元,并且具有两个与分子其余部分连接的点。

[0072] 术语“亚螺环烷基”表示这样一种环脂族环,同一碳原子具有两个与分子其余部分连接的点。

[0073] 除非另有规定,本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有异构(例如对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构))形式;例如每一不对称中心的 R 与 S 构型,(Z) 与 (E) 双键异构体,和 (Z) 与 (E) 构象异构体。因此,这些化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构)混合物都属于本发明的范围。除非另有规定,本发明化合物的所有互变异构形式都属于本发明的范围。另外,除非另有规定,本文所描绘的结构也意味着包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上有所不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚代替或者碳被 ^{13}C - 或 ^{14}C - 富集的碳代替以外具有本发明结构的化合物都属于本发明的范围。这类化合物例如可用作生物学测定法中的分析工具或探针。

[0074] 在一个实施方案中,Z 为任选取代的环,选自:

[0075]



a-i,



a-ii,



a-iii,



a-iv,



a-v,



a-vi,



a-vii,



a-viii,



a-ix,



a-x,



a-xi,



a-xii,



a-xiii,



a-xiv,



a-xv,



a-xvi,



a-xvii,



a-xviii,



a-xix,



a-xx,



[0076] a-xxi,



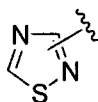
或 a-xxii。

[0077] 在本发明化合物的某些实施方案中, Z 选自:

[0078]



a-i,



a-ii,



a-iii,



a-iv,



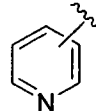
a-v,



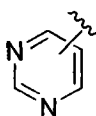
a-vi,



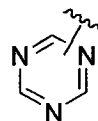
a-vii,



a-viii,



a-ix,



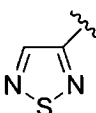
a-x,



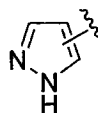
a-xi,



a-xii,



a-xiii,



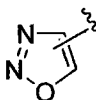
a-xiv,



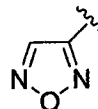
a-xv,



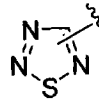
a-xvi,



a-xvii,



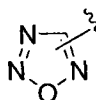
a-xviii,



a-xix,



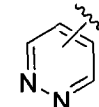
a-xx,



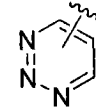
a-xxi,



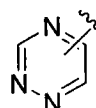
a-xxii,



a-xxiii,



a-xxiv,

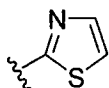


[0079] 或 a-xxv。

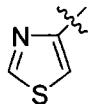
[0080] 其中 Z 具有至多 2 个选自 R^1 、 R^2 或 R^5 的取代基。

[0081] 在其它实施方案中, Z 选自:

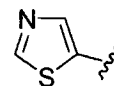
[0082]



[0083] a-i-a,



a-i-b,

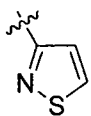


或 a-i-c。

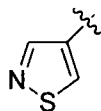
[0084] 或 Z 为式 a-i-a。

[0085] 在其它实施方案中, Z 选自:

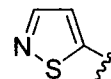
[0086]



[0087] a-xi-a,



a-xi-b

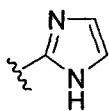


或

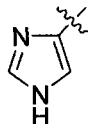
a-xi-c。

[0088] 在本发明的某些实施方案中, Z 选自:

[0089]



[0090] a-iv-a,



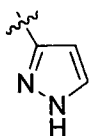
a-iv-b,

或

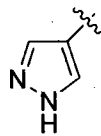
a-iv-c。

[0091] 或 Z 选自:

[0092]



[0093] a-xiv-a,



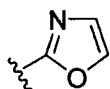
a-xiv-b,

或

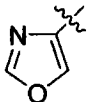
a-xiv-c。

[0094] 或 Z 选自:

[0095]



[0096] a-xv-a,



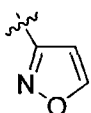
a-xv-b,

或

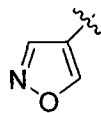
a-xv-c。

[0097] 在某些实施方案中, Z 选自:

[0098]



[0099] a-xvi-a,



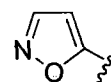
a-xvi-b,

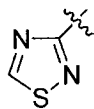
或

a-xvi-c。

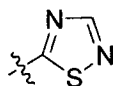
[0100] 在某些实施方案中, Z 选自:

[0101]

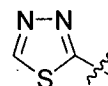




[0102] a-ii-a,



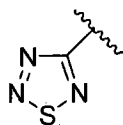
a-ii-b,



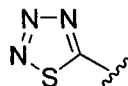
或 a-iii。

[0103] 在某些实施方案中, Z 选自:

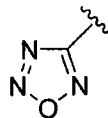
[0104]



[0105] a-xix,



a-xx,

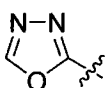


a-xxi,

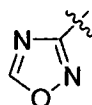
或 a-xxii。

[0106] 在其它实施方案中, Z 选自:

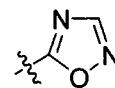
[0107]



[0108] a-vi,



a-vii-a,

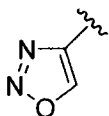


或

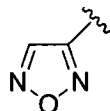
a-vii-b

[0109] 在其它实施方案中, Z 选自:

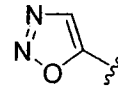
[0110]



[0111] a-xvii-a,



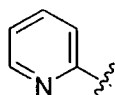
a-xviii,



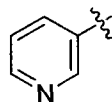
或 a-xvii-b。

[0112] 在某些实施方案中, Z 选自:

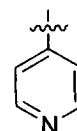
[0113]



[0114] a-viii-a,



a-viii-b,

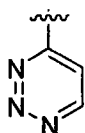


或

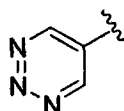
a-viii-c。

[0115] 在某些实施方案中, Z 选自:

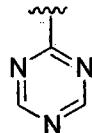
[0116]



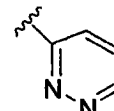
a-xxiv-a,



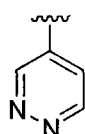
a-xxiv-b



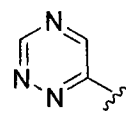
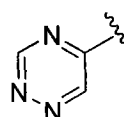
a-x,



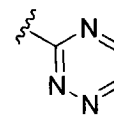
a-xxiii-a,



[0117] a-xxiii-b,



a-xxv-a,

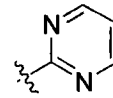
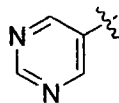
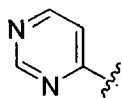


a-xxv-b,

或 a-xxv-c。

[0118] 在其它实施方案中, Z 选自:

[0119]



[0120] a-ix-a,

a-ix-b,

或 a-ix-c。

[0121] 按照式 (I) 的一个实施方案, R^Z 选自 R^1 、 R^2 或 R^5 。

[0122] 按照式 (I) 的一个实施方案, Z 为 0-2。按照式 (I) 的一个实施方案, Z 为 0。按照式 (I) 的一个实施方案, Z 为 1。按照式 (I) 的另一个实施方案, Z 为 2。

[0123] 按照式 (I) 的一个实施方案, R^1 为氧代。或 R^1 为 $=NN(R^6)_2$ 、 $=NN(R^7)_2$ 或 $=NN(R^6R^7)$ 。按照另一个实施方案, R^1 为 R^6 。

[0124] 按照另一个实施方案, R^1 为 $(CH_2)_n-Y$ 。或 R^1 为 Y。

[0125] 典型的 Y 包括卤素、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OH、SH、S(C1-4 脂族基团)、S(O)(C1-4 脂族基团)、 SO_2 (C1-4 脂族基团)、 NH_2 、NH(C1-4 脂族基团)、N(C1-4 脂族基团) $_2$ 、NR(C1-4 脂族基团) R^8 、COOH、COO(C1-4 脂族基团) 或 O(C1-4 脂族基团)。或相邻环原子上的两个 R^1 彼此形成 1,2-亚甲二氧基或 1,2-亚乙二氧基。在另一个实施方案中, Y 为卤素、OH、SH、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、COOH 或 C(O)O(C1-C4 烷基)。在另一个实施方案中, R^1 选自卤素、氰基、三氟甲基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲氧基、C(O) NH_2 、 NH_2 、NH(C_{1-4} 烷基)、N(C_{1-4} 烷基) $_2$ 、NHC(O) C_{1-4} 烷基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-吗啉基或 C(O) C_{1-4} 烷基。

[0126] 在另一个实施方案中, R^1 为 $(CH_2)_n-Y$ 。在一个实施方案中, n 为 0 或 1。或 n 为 2。在一个实施方案中, Y 为卤素、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 OR^6 、 SR^6 、S(O) R^6 、 SO_2R^6 、N(R^6) $_2$ 、 NR^6R^8 或 $COOR^6$ 。在另一个实施方案中, Y 为卤素、OH、SH、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 或 C(O)O(C1-C4 烷基)。

[0127] 在一个实施方案中, 相邻环原子上的两个 R^1 彼此形成 1,2-亚甲二氧基或 1,2-亚乙二氧基。

[0128] 按照式 (I) 的另一个实施方案, R^2 为直链或支链 (C1-C6) 烷基或 (C2-C6) 链烯基或炔基, 其任选被至多 2 个 R^1 取代基取代。

[0129] 在一个实施方案中, R^2 为 H。在另一个实施方案中, R^2 为 C1-C6 脂族基团。在另一个实施方案中, R^2 为 C1-C6 直链或支链烷基。在另一个实施方案中, R^2 为 C1-C4 烷基。在另一个实施方案中, R^2 任选被至多 2 个独立地选自 R^1 或 R^4 的取代基取代。或 R^2 任选被至多 2 个独立地选自 R^1 或 R^5 的取代基取代。

[0130] 在一个实施方案中, R^3 为任选被至多 3 个独立地选自 R^1 、 R^2 、 R^4 或 R^5 的取代基取代的 C3-C8 环脂族基团。典型的环脂族基团包括环丙基、环戊基、环己基或环庚基。在另一个实施方案中, R^3 为任选被至多 3 个独立地选自 R^1 、 R^2 、 R^4 或 R^5 的取代基取代的 C6-C10 芳基。典型的芳基环包括苯基或萘基。在另一个实施方案中, R^3 为任选被至多 3 个独立地选自 R^1 、 R^2 、 R^4 或 R^5 的取代基取代的 C3-C8 杂环。典型的杂环包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基。在另一个实施方案中, R^3 为任选被至多 3 个独立地选自 R^1 、 R^2 、 R^4 或 R^5 的取代基取代的 C5-C10 杂芳基环。示范性杂芳基环包括吡啶基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯

并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吡啶基、异吲哚基、二氢吲哚基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、酞嗪、喹啉基、喹喔啉基、茶啉基或蝶啉基。

[0131] 在一个实施方案中, R^4 选自 OR^5 或 OR^6 。或 R^4 选自 $OC(O)R^6$ 或 $OC(O)R^5$ 。在另一个实施方案中, R^4 选自 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 或 $C(O)N(R^5R^6)$ 。在另一个实施方案中, R^4 选自 $N(R^6)_2$ 、 $N(R^5)_2$ 或 $N(R^5R^6)$ 。或 R^4 选自 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^6C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^5C(O)NR^5R^6$ 或 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 。

[0132] 在一个实施方案中, R^5 为任选被至多 3 个 R^1 取代基取代的 C3-C8 环脂族基团。典型的环脂族基团包括环丙基、环戊基、环己基或环庚基。在另一个实施方案中, R^5 为任选被至多 3 个 R^1 取代基取代的 C6-C10 芳基。典型的芳基环包括苯基或萘基。在另一个实施方案中, R^5 为任选被至多 3 个 R^1 取代基取代的 C3-C8 杂环。典型的杂环包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基。在另一个实施方案中, R^5 为任选被至多 3 个 R^1 取代基取代的 C5-C10 杂芳基环。示范性杂芳基环包括吡啶基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、噻啉基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吡啶基、异吲哚基、二氢吲哚基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、酞嗪、喹啉基、喹喔啉基、茶啉基或蝶啉基。

[0133] 在一个实施方案中, R^6 为 H。在另一个实施方案中, R^6 为 C1-C6 脂族基团, 优选 C1-C6 烷基。或 R^6 为任选被 R^7 取代基取代的 C1-C6 脂族基团。

[0134] 在一个实施方案中, R^7 为 C3-C8 环脂族基团, 它任选被至多 2 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 H、C1-C6 脂族基团或 $(CH_2)_m-Z'$, 其中 m 为 0-2。典型的环脂族基团包括环丙基、环戊基、环己基或环庚基。在另一个实施方案中, R^7 为 C6-C10 芳基, 它任选被至多 2 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 H、C1-C6 脂族基团或 $(CH_2)_m-Z'$, 其中 m 为 0-2。典型的芳基环包括苯基或萘基。或 R^7 为 C3-C8 杂环, 它任选被至多 2 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 H、C1-C6 脂族基团或 $(CH_2)_m-Z'$, 其中 m 为 0-2。典型的杂环包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基。或 R^7 为 C5-C10 杂芳基环, 它任选被至多 2 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 H、C1-C6 脂族基团或 $(CH_2)_m-Z'$, 其中 m 为 0-2。示范性杂芳基环包括吡啶基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、噻啉基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吡啶基、异吲哚基、二氢吲哚基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、酞嗪、喹啉基、喹喔啉基、茶啉基或蝶啉基。

[0135] 在一个实施方案中, Z' 选自卤素、CN、 NO_2 、 $C(\text{卤素})_3$ 、 $CH(\text{卤素})_2$ 、 $CH_2(\text{卤素})$ 、 $-OC(\text{卤素})_3$ 、 $-OCH(\text{卤素})_2$ 、 $-OCH_2(\text{卤素})$ 、OH、S-(C1-C6) 脂族基团、S(O)-(C1-C6) 脂族基团、 SO_2 -(C1-C6) 脂族基团、 NH_2 、 NH -(C1-C6) 脂族基团、 $N((C1-C6) \text{脂族基团})_2$ 、COOH、 $C(O)O(-(C1-C6) \text{脂族基团})$ 或 $O-(C1-C6) \text{脂族基团}$ 。

[0136] 在一个实施方案中, R^M 为氢。在另一个实施方案中, R^N 为氢。

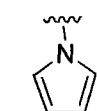
[0137] 在一个实施方案中, X 为键。

- [0138] 在另一个实施方案中, X 为 O。或 X 为 $C(R^2)_2$ 。或 X 为 NR^2 。
- [0139] 在一个实施方案中, X 为 CH_2 。或 X 为 CHMe。或 X 为 $C(Me)_2$ 。
- [0140] 在另一个实施方案中, X 为 NMe。
- [0141] 在一个实施方案中, Q 为键。
- [0142] 在另一个实施方案中, Q 为 O、S 或 NR^2 。在实施方案中, Q 为 O。或 Q 为 S。或 Q 为 NR^2 。或 Q 为 NH 或 N(C1-C6) 烷基。
- [0143] 在另一个实施方案中, Q 为 C1-C6 直链或支链亚烷基链, 其中 Q 的至多 1 个亚甲基被 O、S、NH 或 N(C1-C4 烷基) 取代。
- [0144] 在另一个实施方案中, Q 为 C1-C6 烷基, 其中 1 个亚甲基被螺环亚烷基, 诸如螺环亚丙基取代。
- [0145] 在另一个实施方案中, Q 为 $-X_2-(X_1)_p-$, 其中:
- [0146] X_2 为任选被至多 2 个独立地选自 R^1 、 R^4 或 R^5 的取代基取代的 C1-C6 脂族基团; 且
- [0147] p 为 0 或 1; 且
- [0148] X_1 为 O、S 或 NR^2 。
- [0149] 在一个实施方案中, X_2 为 C1-C6 烷基或 C2-C6 亚烷基。或 X_2 为任选被 R^1 或 R^4 取代的 C1-C6 烷基。在一个实施方案中, X_2 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-C(Me)_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 、 $-C(Me)=CH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH(Ph)-$ 、 $-CH_2-CH(Me)-$ 、 $-CH(Et)-$ 或 $-CH(i-Pr)-$ 。
- [0150] 在某些实施方案中, X_1 为 NH, 或 X_1 为 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 。
- [0151] 在一个实施方案中, p 为 0。
- [0152] 在另一个实施方案中, p 为 1 且 X_1 为 O。
- [0153] 在另一个实施方案中, p 为 1 且 X_1 为 S。
- [0154] 在另一个实施方案中, p 为 1 且 X_1 为 NR^2 。优选 R^2 为氢。
- [0155] 在一个实施方案中, R^Q 为 C_{1-6} 脂族基团, 其中 R^Q 任选被至多 4 个选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 的取代基取代。
- [0156] 在另一个实施方案中, R^Q 为具有 0-3 个独立地选自 O、S、N 或 NH 的杂原子的 3-8-元饱和的, 部分不饱和的或芳族单环, 其中 R^Q 任选被至多 4 个选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 的取代基取代。在一个实施方案中, R^Q 任选被至多 3 个取代基取代, 所述的取代基选自卤素、氰基、三氟甲基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲氧基、 $C(O)NH_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4} \text{ 烷基}$ 或 $C(O)C_{1-4} \text{ 烷基}$ 。
- [0157] 在一个实施方案中, R^Q 为任选取代的苯基, 其中 R^Q 任选被至多 4 个选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 的取代基取代。在一个实施方案中, R^Q 为任选被至多 3 个取代基取代的苯基, 所述的取代基选自卤素、氰基、三氟甲基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲氧基、 $C(O)NH_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4} \text{ 烷基}$ 或 $C(O)C_{1-4} \text{ 烷基}$ 。
- [0158] 在一个实施方案中, R^Q 为任选取代的萘基, 其中 R^Q 任选被至多 4 个选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 的取代基取代。在一个实施方案中, R^Q 为任选被至多 5 个取代基取代的萘基, 所述的取代基选自卤素、氰基、三氟甲基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲氧基、 $C(O)NH_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4} \text{ 烷基}$ 或 $C(O)C_{1-4} \text{ 烷基}$ 。
- [0159] 或 R^Q 为任选取代的 3-8 元环脂族环, 其中 R^Q 任选被至多 4 个选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 的取代基取代。在一个实施方案中, R^Q 选自任选取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

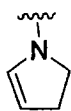
[0160] 或 R^Q 为任选取代的 5-6 元单环的, 饱和的, 部分饱和的或芳族环, 它包含至多 3 个独立地选自 O、S、N 或 NH 的杂原子。或 R^Q 为 3-7 元单环杂环。

[0161] 在一个实施方案中, R^Q 选自任选取代的, 其选自:

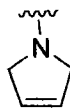
[0162]



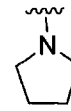
i,



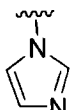
ii,



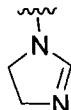
iii,



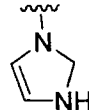
iv,



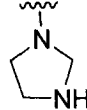
v,



vi,

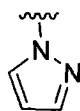


vii,

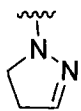


viii,

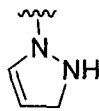
[0163]



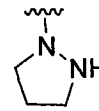
ix,



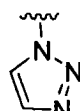
x,



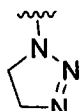
xi,



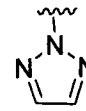
xii,



xiii,



xiv,



xv,

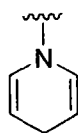
或 xvi。

[0165] 在另一个实施方案中, R^Q 选自环 i-xiv 或 xvi 中的任意种, 其中所述的环与任选取代的苯基环稠合。

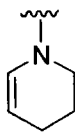
[0166] 在另一个实施方案中, R^Q 选自任选取代的环, 其选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基。

[0167] 在另一个实施方案中, R^Q 为任选取代的环, 其选自:

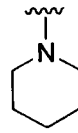
[0168]



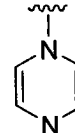
xvii,



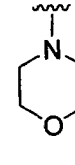
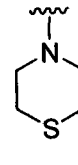
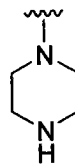
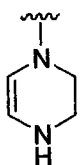
xviii,



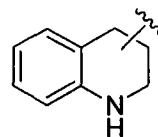
xix,



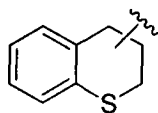
xx,



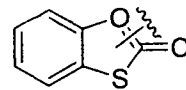
[0173]



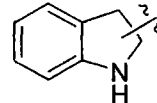
xxviii,



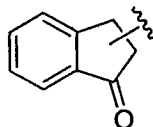
[0176]



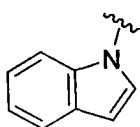
xxxiv,



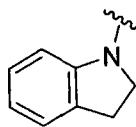
xxxviii,



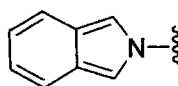
[0179]



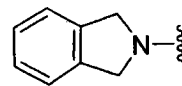
xlii,



xliii,

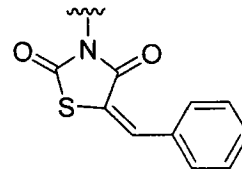
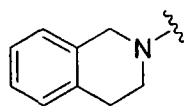
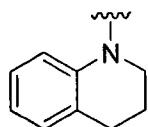


xliv,



xlv,

[0180]



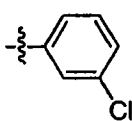
[0181] xlvii,

xlviii,

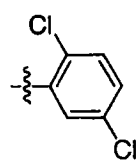
或 xlviii。

[0182] 在另一个实施方案中, R^Q 选自如下:

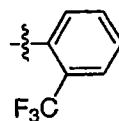
[0183]



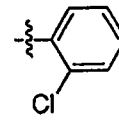
xlix,



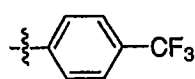
l,



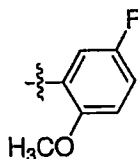
li,



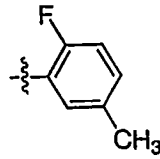
lii,



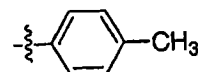
liii,



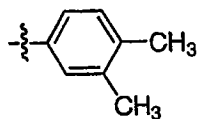
liv,



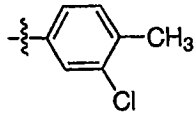
lv,



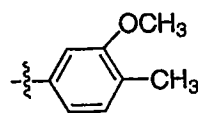
lvi,



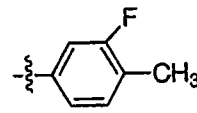
lvii,



lviii,

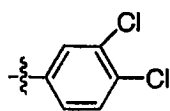


lvix,

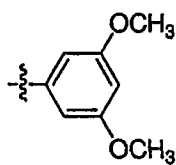


lx,

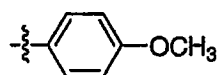
[0184]



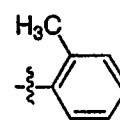
lxi,



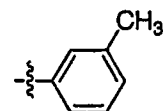
lxii,



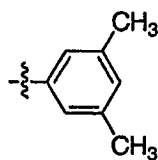
lxiii,



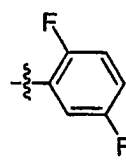
lxiv,



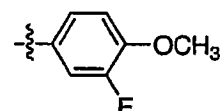
lxv,



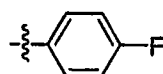
lxvi,



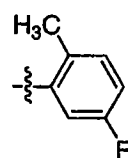
lxvii,



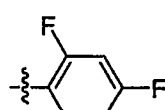
lxviii,



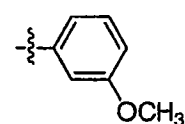
lxix,



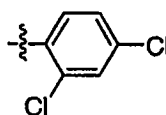
lxx,



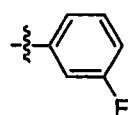
lxxi,



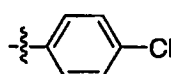
lxxii,



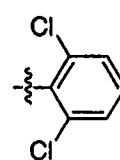
lxxiii



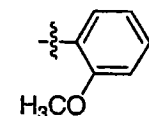
lxxiv,



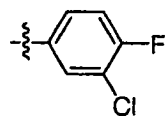
lxxv,



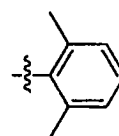
lxxvi,



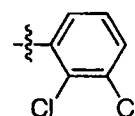
lxxvii,



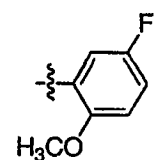
lxxviii,



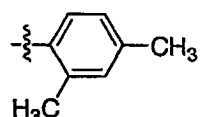
lxxix,



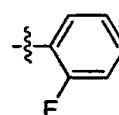
lxxx,



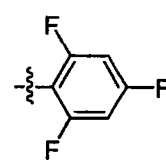
lxxxi,



lxxxii,

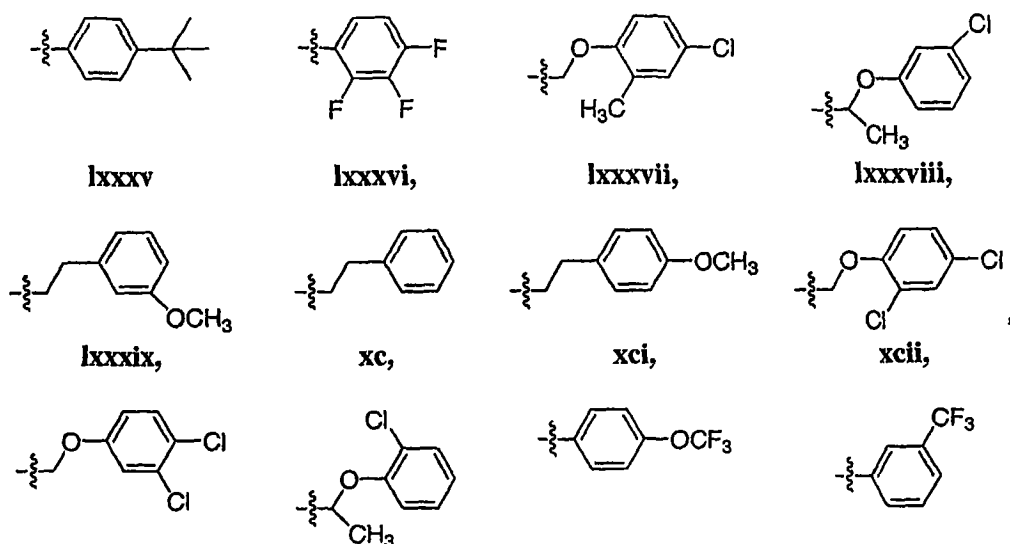


lxxxiii



lxxxiv,

[0185]

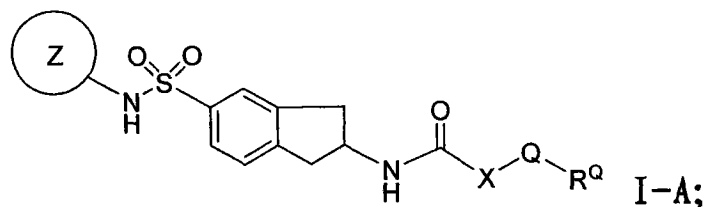


[0186] xciii, xciv, xcv, 或 xcvi.

[0187] 在另一个实施方案中, R^Q 选自吡咯烷-1-基、3,3-二氟吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、3-甲基-哌啶-1-基、4-甲基-哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、4,5-二甲基-4-吗啉-1-基、吡啶-1-基、5-氯-吡啶-1-基、四氢-异喹啉-2-基、7-氯-四氢-异喹啉-2-基、7-三氟甲基-四氢-异喹啉-2-基、7-氟-四氢-异喹啉-2-基、6-甲基-四氢-异喹啉-2-基、8-三氟甲基-喹啉-4-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。

[0188] 在一个实施方案中, 本发明提供了式 I-A 的化合物:

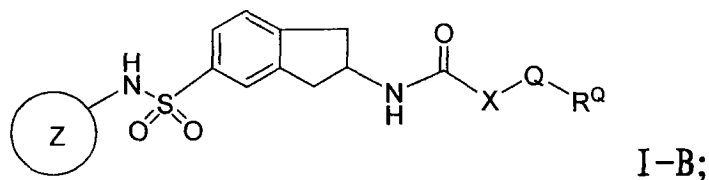
[0189]



[0190] 其中环 Z, X, Q 和 R^Q 如上述所定义。

[0191] 在一个实施方案中, 本发明提供了式 I-B 的化合物:

[0192]

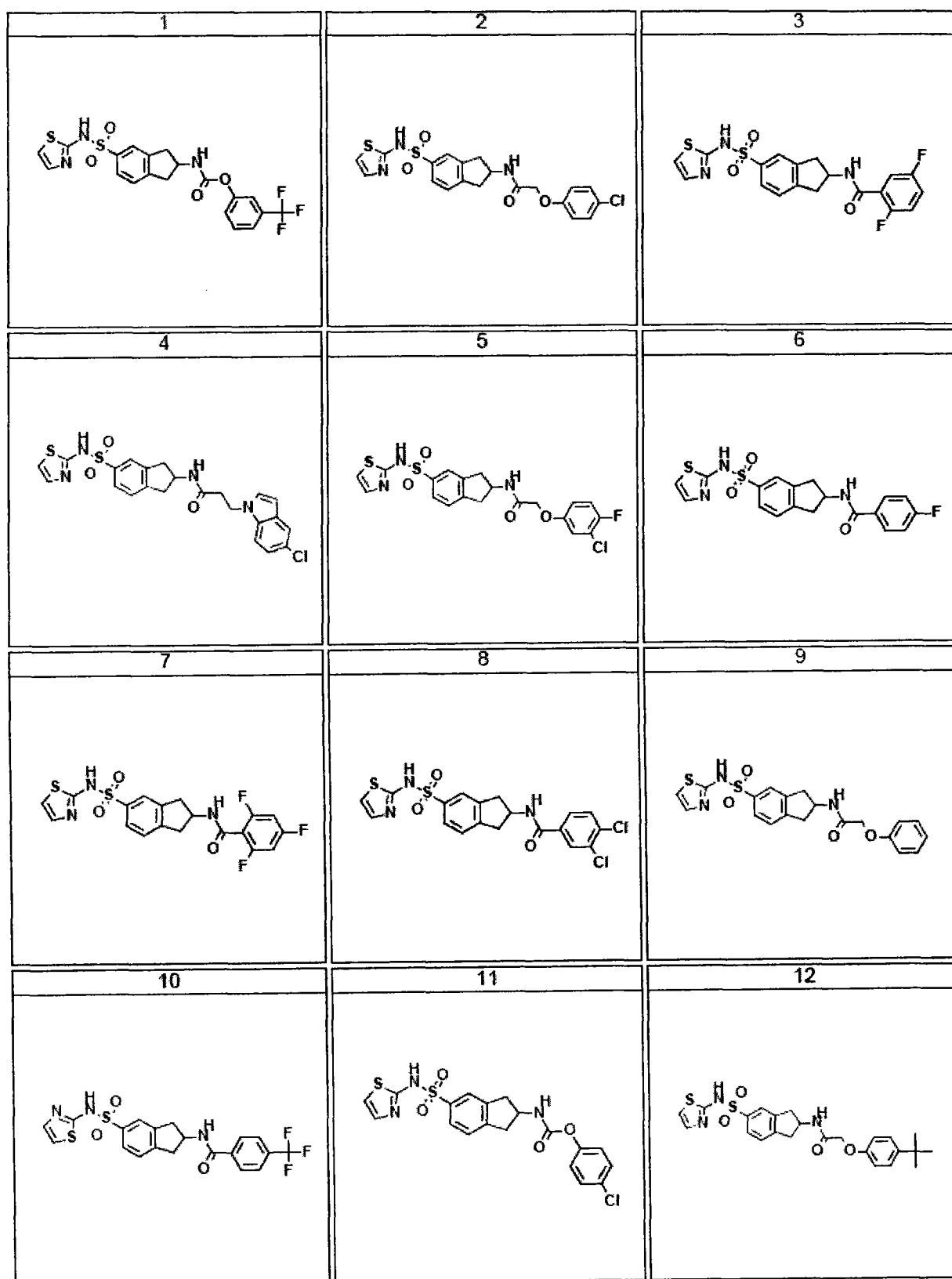


[0193] 其中环 Z, X, Q 和 R^Q 如上述所定义。

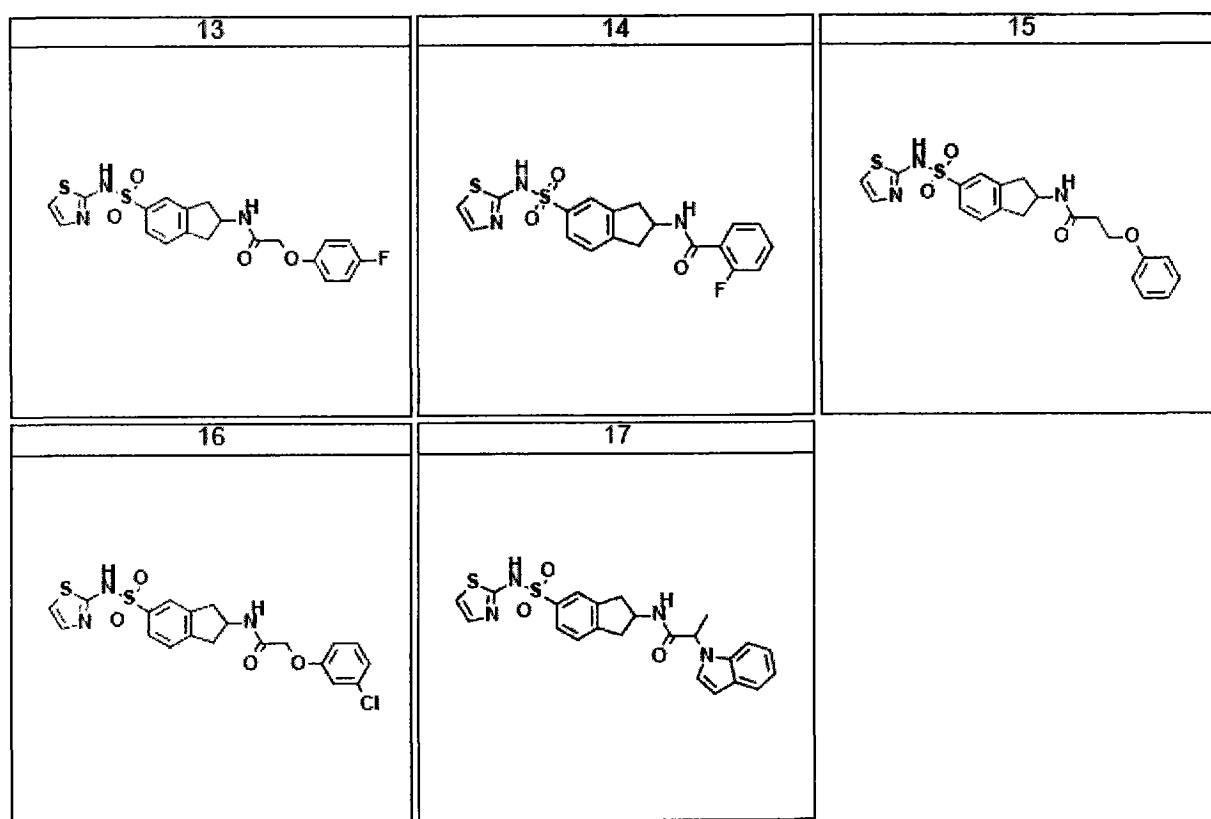
[0194] 在另一个实施方案中, 本发明提供了下表 2 的化合物。

[0195] 表 2

[0196]

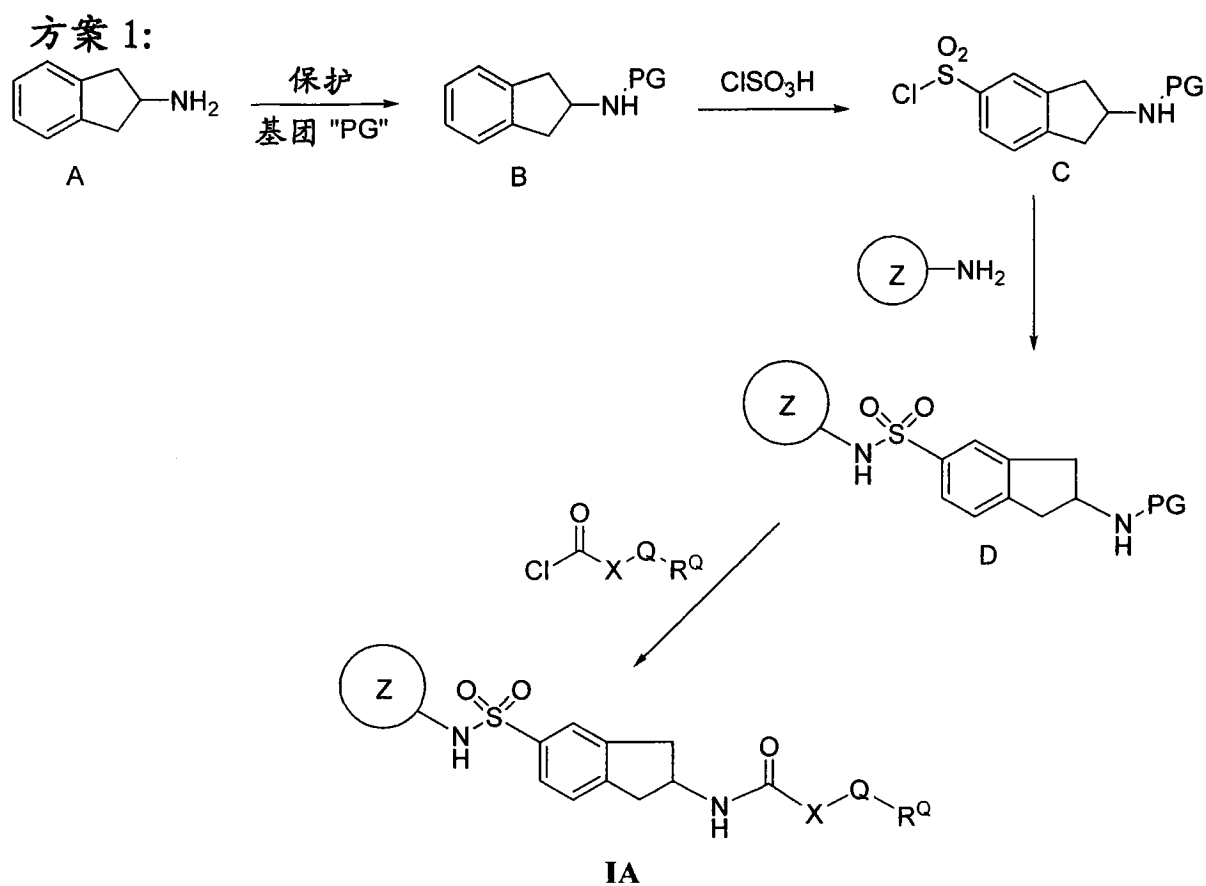


[0197]



[0198] 易于使用本领域公知的方法制备本发明的化合物。如下的方案 1 中例示了一种这类制备本发明化合物的方法。

[0199]



[0200] 用途、制剂和给药

[0201] 药学上可接受的组合物

[0202] 正如上文所讨论的,本发明提供这样的化合物,它们是电压-门控钠离子通道和/或钙通道的抑制剂,因而这些化合物可用于治疗疾病、疾患和病症,包括但不限于急性、慢性、神经病性或炎性疼痛;关节炎;偏头痛;簇性头痛;三叉神经痛;疱疹性神经痛;全身性神经痛;癫痫或癫痫症;神经变性疾患;精神病疾患,例如焦虑和抑郁;肌强直;心律失常;运动疾患;神经内分泌疾患;共济失调;多发性硬化;肠易激综合征;和失禁。因此,在本发明的另一方面提供药学上可接受的组合物,其中这些组合物包含任意如本文所述的化合物,并且可选地包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。在某些实施方式中,这些组合物可选地进一步包含一种或多种附加治疗剂。

[0203] 也将被领会到,某些本发明化合物能够以游离形式存在供治疗,或者视情况为其药学上可接受的衍生物。按照本发明,药学上可接受的衍生物包括但不限于药学上可接受的盐、酯、这类酯的盐、或者任意其他加合物或衍生物,一旦对需要的患者给药即能够直接或间接提供如本文所述的化合物或者其代谢产物或残余物。

[0204] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐,在合理的医学判断范围内,它们适合用于与人体和低等动物组织接触,没有不适当的毒性、刺激性、变态反应等,与合理的利益/风险比相称。“药学上可接受的盐”表示本发明化合物的任意无毒性盐或酯盐,一旦对接受者给药,即能够直接或间接提供本发明化合物或者其抑制活性代谢产物或残余物。本文所用的术语“其抑制活性代谢产物或残余物”意味着其代谢产物或残余物也是电压-门控钠离子通道或钙通道的抑制剂。

[0205] 药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如, S. M. Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐,引用在此作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机与有机酸与碱衍生的那些。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸或有机酸生成的氨基盐,无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或者利用本领域所用的其他方法,例如离子交换形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。从适当的碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 盐。本发明也涵盖如本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化作用。借助这类季铵化作用可以得到可溶于水或油或可分散在水或油中的产物。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。当适当的时候,其他药学上可接受的盐包括无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子盐,利用抗衡离子生成,例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

[0206] 如上所述,本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、助

剂或赋形剂,如本发明中所述,它们包括适合于所需的特定剂型的任意和所有溶剂、稀释剂或其他液体赋形剂、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术。除了任何常规载体介质与本发明化合物不相容以外,例如产生任何不可取的生物学效应或者以有害方式相互作用于药学上可接受的组合物的任何其他组分,它的使用涵盖在本发明的范围内。能够充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白质,例如人血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸或山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶体二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;聚丙烯酸酯;蜡类;聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物;羊毛脂;糖类,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉碎的黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂用蜡;油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇或聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原的水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及其他无毒的可相容的润滑剂,例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;根据制剂人员的判断,在组合物中也可以存在着着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香料、防腐剂和抗氧化剂。

[0207] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0208] 另一方面,提供治疗如下疾病或减轻其严重性的方法:急性、慢性、神经病性或炎性疼痛;关节炎;偏头痛;簇性头痛;三叉神经痛;疱疹性神经痛;全身性神经痛;癫痫或癫痫症;神经变性疾患;精神病疾患,例如焦虑和抑郁;肌强直;心律失常;运动疾患;神经内分泌疾患;共济失调;多发性硬化;肠易激综合征;失禁;内脏疼痛;骨关节炎疼痛;疱疹后神经痛;糖尿病性神经病;神经根疼痛;坐骨神经痛;背部疼痛;头或颈部疼痛;严重或顽固性疼痛;伤害感受性疼痛;爆发性疼痛;术后疼痛;或者癌症疼痛,包括对需要这种治疗的受治疗者给予有效量的化合物或者包含化合物的药学上可接受的组合物。在某些实施方式中,提供治疗急性、慢性、神经病性或炎性疼痛或者减轻其严重性的方法,包括对需要这种治疗的受治疗者给予有效量的化合物或者包含化合物的药学上可接受的组合物。在某些实施方式中,提供治疗神经根疼痛、坐骨神经痛、背部疼痛、头部疼痛或颈部疼痛或者减轻其严重性的方法,包括对需要这种治疗的受治疗者给予有效量的化合物或者包含化合物的药学上可接受的组合物。在其他实施方式中,提供治疗严重或顽固性疼痛、急性疼痛、术后疼痛、背部疼痛、耳鸣或癌症疼痛或者减轻其严重性的方法,包括对需要这种治疗的受治疗者给予有效量的化合物或者包含化合物的药学上可接受的组合物。

[0209] 在本发明的某些实施方式中,化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是就治疗一种或多种如下疾病或者减轻其严重性而言有效的量:急性、慢性、神经病性或炎性疼痛;关节炎;偏头痛;簇性头痛;三叉神经痛;疱疹性神经痛;全身性神经痛;癫痫或癫痫症;神经变性疾患;精神病疾患,例如焦虑和抑郁;肌强直;心律失常;运动疾患;神经内分泌疾患;共济失调;多发性硬化;肠易激综合征;失禁;内脏疼痛;骨关节炎疼痛;疱疹后神

经痛；糖尿病性神经病；神经根疼痛；坐骨神经痛；背部疼痛；头或颈部疼痛；严重或顽固性疼痛；伤害感受性疼痛；爆发性疼痛；术后疼痛；耳鸣；或者癌症疼痛。

[0210] 根据本发明方法的化合物和组合物可以利用就治疗一种或多种如下疾病或者减轻其严重性而言有效的任意量和任意给药途径加以给药：急性、慢性、神经病性或炎性疼痛；关节炎；偏头痛；簇性头痛；三叉神经痛；疱疹性神经痛；全身性神经痛；癫痫或癫痫症；神经变性疾患；精神病疾患，例如焦虑和抑郁；肌强直；心律失常；运动疾患；神经内分泌疾患；共济失调；多发性硬化；肠易激综合征；失禁；内脏疼痛；骨关节炎疼痛；疱疹后神经痛；糖尿病性神经病；神经根疼痛；坐骨神经痛；背部疼痛；头或颈部疼痛；严重或顽固性疼痛；伤害感受性疼痛；爆发性疼痛；术后疼痛；耳鸣；或者癌症疼痛。所需确切的量将因受治疗者而异，依赖于受治疗者的种类、年龄与一般状态、感染的严重性、特定药物、其给药的方式等。本发明化合物优选地被配制成剂量单元形式，有易于给药和剂量的一致性。本文所用的表达方式“剂量单元形式”表示物理上离散的药物单元，对所治疗的患者而言是适当的。不过将被理解的是，本发明化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任意特定患者或生物体的具体有效剂量水平将依赖于多种因素，包括所治疗的病症和病症的严重性；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药的时间、给药的途径和所采用的具体化合物的排泄速率；治疗的持续时间；与所采用的具体化合物联合或同时使用的药物；和医药领域熟知的其他因素。本文所用的术语“患者”表示动物，优选哺乳动物，最优选人。

[0211] 本发明的药理学上可接受的组合物可以对人和其他动物口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部（以粉剂、软膏剂或滴剂）、颊、以口用或鼻用喷雾剂等方式给药，这依赖于所治疗感染的严重性。在某些实施方式中，本发明化合物可以被口服或肠胃外给药，剂量水平为每天约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg、优选约 1mg/kg 至约 25mg/kg 受治疗者体重，一天一次或多次，以获得所需的治疗效果。

[0212] 口服给药的液体剂型包括但不限于药理学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬液、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物以外，液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶剂，增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（特别是棉籽油、花生油、玉米油、麦胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯，和它们的混合物。除了惰性稀释剂以外，口服组合物也可以包括助剂，例如湿润剂、乳化与悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0213] 使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂，可以按照已知技术配制可注射制剂，例如无菌可注射的水性或油性悬液。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬液或乳液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。另外，常规上采用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此，可以采用任何温和的固定油，包括合成的单-或二-甘油酯。另外，在注射剂的制备中也可以使用脂肪酸，例如油酸。

[0214] 可注射制剂可以这样进行灭菌，例如通过细菌截留性过滤器过滤，或者掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂，可以在使用前将其溶解或分散在无菌的水或其他无菌可注射介质中。

[0215] 为了延长本发明化合物的作用,经常需要延缓化合物在皮下或肌肉注射后的吸收。这可以利用水溶性差的结晶性或无定形物质的液体悬液来实现。化合物的吸收速率取决于它的溶解速率,后者反过来又可能取决于晶体大小和晶型。作为替代选择,将化合物溶解或悬浮在油类载体中,实现肠胃外给药化合物形式的延迟吸收。可注射的储库形式是这样制备的,在生物可降解的聚合物中,例如聚交酯-聚乙醇酸交酯,生成化合物的微囊包封基质。根据化合物与聚合物的比例和所采用特定聚合物的属性,可以控制化合物的释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射制剂也可以将化合物包含在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0216] 直肠或阴道给药组合物优选地是栓剂,它们可以这样制备,将本发明化合物与适合的无刺激性赋形剂或载体混合,例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡,它们在环境温度下是固体,但是在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化,释放出活性化合物。

[0217] 口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或 a) 填充剂或增容剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸, b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, c) 润湿剂,例如甘油, d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠, e) 溶解延迟剂,例如石蜡, f) 吸收促进剂,例如季铵化合物, g) 湿润剂,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯, h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土,和 i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,所述剂型也可以包含缓冲剂。

[0218] 也可以采用相似类型的固体组合物作为软或硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂,胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳,例如肠溶衣和药物配制领域熟知的其他包衣。它们可以可选地含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物,可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。也可以采用相似类型的固体组合物作为软与硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂,胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。

[0219] 活性化合物也可以是微囊包封的形式,其中含有一种或多种上述赋形剂。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳,例如肠溶衣、释放控制性包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。在这类固体剂型中,可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂混合,例如蔗糖、乳糖或淀粉。在正常情况下,这类剂型也可以包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型也可以包含缓冲剂。它们可以可选地含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物,可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。

[0220] 本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或缓冲剂混合,根据需要而定。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被涵盖在本发明的范围内。另外,本发明涵盖透皮贴剂的使用,它们具有控制化合物向机体递送的附加优

点。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。也可以使用吸收增强剂以增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或者将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0221] 正如上文所一般描述的,本发明化合物可用作电压-门控钠离子通道或钙通道、优选N-型钙通道的抑制剂。在一种实施方式中,本发明化合物和组合物是一种或多种NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9或CaV2.2的抑制剂,因而不希望受任意特定理论所限,化合物和组合物特别可用于治疗这样一种疾病、病症或障碍或者减轻其严重性,其中一种或多种NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9或CaV2.2的活化或活动过强在该疾病、病症或障碍中有牵连。当NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9或CaV2.2的活化或活动过强在特定疾病、病症或障碍中有牵连时,该疾病、病症或障碍也可以被称为“NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9-介导的疾病、病症或障碍”或者“CaV2.2-介导的病症或障碍”。因此,在另一方面,本发明提供治疗这样一种疾病、病症或障碍或者减轻其严重性的方法,其中一种或多种NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9或CaV2.2的活化或活动过强在该疾病状态中有牵连。

[0222] 在本发明中用作NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9或CaV2.2抑制剂的化合物的活性可以按照本文实施例所一般描述的方法或者按照本领域普通技术人员可用的方法加以测定。

[0223] 在某些示范性实施方式中,本发明化合物可用作NaV1.3的抑制剂。在其他实施方式中,本发明化合物可用作NaV1.3和CaV2.2的抑制剂。在其他实施方式中,本发明化合物可用作CaV2.2的抑制剂。

[0224] 也将被领会到,本发明的化合物和药学上可接受的组合物可以用在联合疗法中,也就是说,化合物和药学上可接受的组合物可以在一种或多种其他所需治疗剂或医药程序同时、之前或随后给药。用在联合方案中的特定疗法组合(治疗剂或程序)将考虑所需治疗剂和/或程序与所要达到的所需治疗效果的可相容性。也将被领会到,所用疗法可以对同一病症达到所需效果(例如,本发明化合物可以与另一种用于治疗同一病症的药物同时给药),或者它们可以达到不同的效果(例如控制任何副作用)。如本文所用的,在正常情况下给药以治疗或预防特定疾病或病症的附加治疗剂被称为“就所治疗的疾病或病症而言是适当的”。例如,示范性附加治疗剂包括但不限于:非类阿片止痛剂(吲哚类,例如依托度酸、消炎痛、舒林酸、托美丁;萘基烷酮类,例如萘丁美酮;昔康类,例如吡罗昔康;对-氨基酚衍生物,例如对乙酰氨基酚;丙酸类,例如非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘普生、萘普生钠、奥沙普秦;水杨酸类,例如阿司匹林、胆碱镁三水杨酸盐、二氟尼柳;芬那酸类,例如甲氯芬那酸、甲芬那酸;和吡唑类,例如保泰松);或者类阿片激动剂(麻醉剂)(例如可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左吗啡、哌替啶、美沙酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、丙氧芬、丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、纳布啡和喷他佐辛)。另外,可以利用无药止痛方法与一种或多种本发明化合物的给药相结合。例如,还可以利用麻醉学(脊柱内输注、神经阻滞)、神经外科学(CNS途径的神经松解术)、神经刺激性(经皮电神经刺激、脊柱刺激)、物理性(物理疗法、矫正装置、透热法)或心理学(认知方法-催眠、生物反馈或行为方法)方法。另外适当的治疗剂

或方法一般描述在 The Merck Manual, Seventeenth Edition, Ed. Mark H. Beers and Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999 和 the Food and Drug Administration 网址 www.fda.gov 中, 其全部内容引用在此作为参考。

[0225] 附加治疗剂在本发明组合物中的含量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性成分的组合物中通常的给药量。优选地, 附加治疗剂在目前所公开的组合物中的量将是通常的包含该药物作为唯一治疗活性成分的组合物中的含量的约 50% 至 100%。

[0226] 本发明化合物或其药学上可接受的组合物也可以引入到涂覆可植入医药装置的组合物中, 例如假肢、人工瓣膜、脉管移植物、斯坦特氏模和导管。因此, 本发明在另一方面包括涂覆可植入装置的组合物, 其包含如上一般性描述和在本文的大类与小类中所述的本发明化合物, 和适合于涂覆所述可植入装置的载体。在另一方面, 本发明包括涂有组合物的可植入装置, 所述组合物包含如上一般性描述和在本文大类与小类中所述的本发明化合物, 和适合于涂覆所述可植入装置的载体。适合的涂料和涂覆可植入装置的一般制备方法描述在美国专利 6,099,562、5,886,026 和 5,304,121 中。涂料通常是生物可相容的聚合材料, 例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物和它们的混合物。涂料可以可选地进一步被适合的氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的表层所覆盖, 以赋予组合物的控释特征。

[0227] 本发明的另一方面涉及在生物样品或患者中抑制一种或多种 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9 或 CaV2.2 活性, 该方法包括对患者给予或者使所述生物样品接触式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。本文所用的术语“生物样品”非限制性地包括细胞培养物及其提取物; 从哺乳动物或其提取物获得的活组织检查材料; 和血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其他体液或者其提取物。

[0228] 在生物样品中抑制一种或多种 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9 或 CaV2.2 活性可用于本领域技术人员已知的多种目的。这类目的的实例包括但不限于钠离子通道在生物学与病理学现象中的研究; 和新型钠离子通道抑制剂的对比评价。

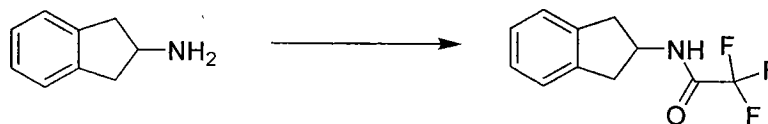
具体实施方式

[0229] 一般方法。在氘代氯仿 (CDCl_3) 或二甲基亚砜 (DMSO) 溶液中获得 ^1H NMR (400 MHz) 和 ^{13}C NMR (100 MHz) 光谱。利用装有 Phenomenex $50 \times 4.60\text{mm}$ Luna-5 μm C18 柱的 Applied Biosystems API EX LC/MS 系统获得质谱 (MS)。LC/MS 洗脱系统为 10-99% 乙腈的 H_2O 溶液, 含有 0.035% v/v 三氟乙酸, 采用 4.5 分钟的线性梯度和 4.0 mL/分钟的流速。利用粒径 230-400 目的硅胶 60 进行硅胶色谱。吡啶、二氯甲烷 (CH_2Cl_2)、四氢呋喃 (THF) 来自 Aldrich Sure-Seal 瓶, 在干燥氮下保存。全部反应物均被机械搅拌, 另有注解除外。除非另有说明, 全部温度均表示内部反应温度。

[0230] 实施例 1

[0231] 2,2,2-三氟-N-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰胺

[0232]

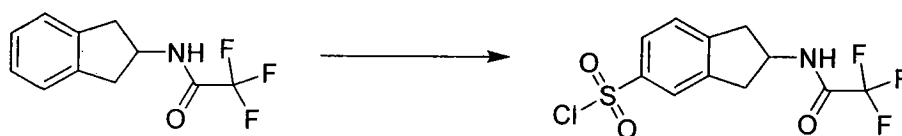


[0233] 在 -75°C 下和 N_2 中, 将三氟乙酸加入到 2,3-二氢-1H-茚-2-胺 (HCl 盐, 8.0g, 47.2mmol)、 Et_3N (14.9ml, 106.7mmol) 和 THF (160ml) 的搅拌溶液中。在将该溶液温至 rt 后, 使其分配在 H_2O 与 DCM 之间。用 MgSO_4 干燥有机相并且在真空中蒸发。将残余物与己烷: Et_2O (1 : 1) 一起研磨而得到产物, 为白色固体 (8.9g, 产率 82%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.20 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 3.38 (dd, $J = 16.4, 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.89 (dd, $J = 16.3, 4.2\text{Hz}$, 2H)。

[0234] 实施例 2

[0235] 2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰氯

[0236]

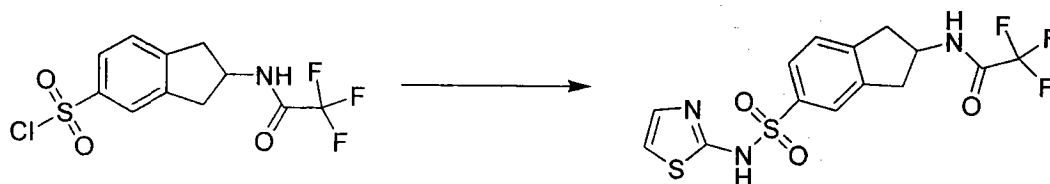


[0237] 在氮气环境中将氯磺酸 (3.0ml) 冷却至 -78°C 下后, 加入 2,2,2-三氟-N-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰胺 (500.0mg, 2.2mmol) 且然后温至 rt。将该溶液倾入冰-水混合物 (100.0ml), 随后用 EtOAc 萃取。用 MgSO_4 干燥有机层并且在真空中蒸发。将残余物与 Et_2O 一起研磨而得到产物, 为白色固体 (510.0mg, 产率 71%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.93-7.91 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.91-4.83 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 16.8, 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.05 (dd, $J = 17.0, 4.8\text{Hz}$, 2H)。

[0238] 实施例 3

[0239] 2,2,2-三氟-N-[5-(噻唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-乙酰胺

[0240]

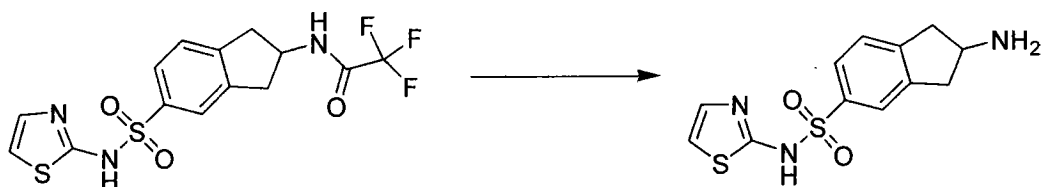


[0241] 将 2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰氯 (7.0g, 21.4mmol) 和 2-氨基噻唑 (2.2g, 21.4mmol) 在 rt 下和吡啶中搅拌 2 小时。使该溶液分配在 1N HCl 与 DCM 之间。用 MgSO_4 干燥有机层并且在真空中蒸发。在将残余物溶于 DCM: Et_2O (4 : 1) 后, 过滤形成的沉淀并且进行真空干燥而得到产物, 为白色固体 (3.7g, 产率 44%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 2H)。LC/MS (10-99% CH_3CN), $\text{M/Z} : \text{M}+1$ obs = 392.1; $t_R = 2.64$ 分钟。

[0242] 实施例 3

[0243] 2-氨基-茚满-5-磺酰氯

[0244]

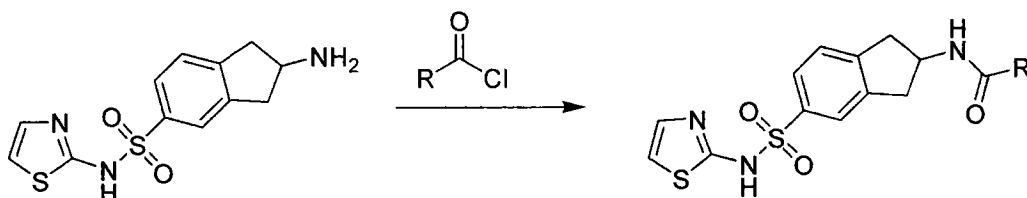


[0245] 将 2,2,2-三氟-N-[5-(噻唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-乙酰胺 (1.0g, 2.6mmol)、KOH(430.0mg, 7.7mmol)、EtOH(10.0ml) 和 H₂O(2.0ml) 的溶液在 rt 下搅拌 3 小时。当滴加 AcOH 而获得 pH 为 7 时, 过滤快速形成的沉淀, 用 MeOH 洗涤并且在真空中干燥而得到产物, 为白色固体 (710.0mg, 产率 94%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.60(d, J = 4.7Hz, 2H), 7.27-7.25(m, 1H), 6.94(d, J = 3.9Hz, 1H), 6.48(d, J = 3.9Hz, 1H), 4.02-3.96(m, 1H), 3.27-3.20(m, 2H), 2.92-2.86(m, 2H)。LC/MS(10-99% CH₃CN), M/Z :M+1 obs = 296.2; t_R = 0.55 分钟。

[0246] 实施例 4

[0247] 一般操作步骤 1:

[0248]

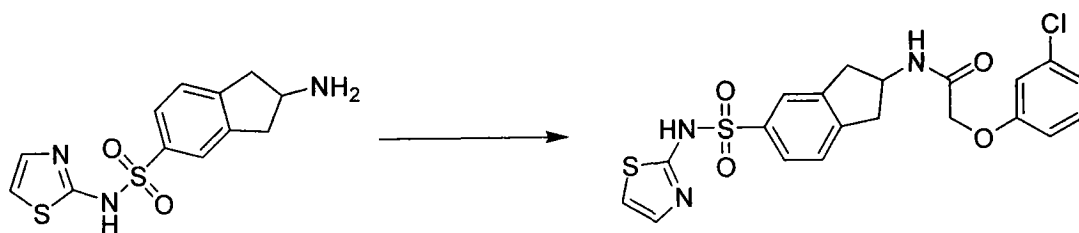


[0249] 在 -78°C 和 N₂ 中, 将酰基氯 (0.17mmol) 加入到 2-氨基-N-[5-(噻唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-乙酰胺 (50mg, 0.17mmol)、Et₃N(47 μl, 0.33mmol) 和 DCM(0.20ml) 的溶液中。将该溶液在 15 分钟期限内温至 rt。用 Gilson 制备型 HPLC(10-99% CH₃CN-H₂O) 纯化该反应混合物而得到所需产物。

[0250] 实施例 5

[0251] 2-(3-氯-苯氧基)-N-[5-(噻唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-乙酰胺

[0252]

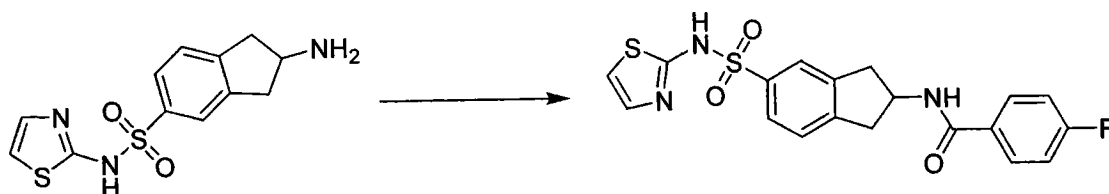


[0253] 按照一般操作步骤 1 合成。LC/MS(10-99% CH₃CN), M/Z :M+1 obs = 464.3; t_R = 2.98 分钟。

[0254] 实施例 6

[0255] 4-氟-N-[5-(噻唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-苯甲酰胺

[0256]

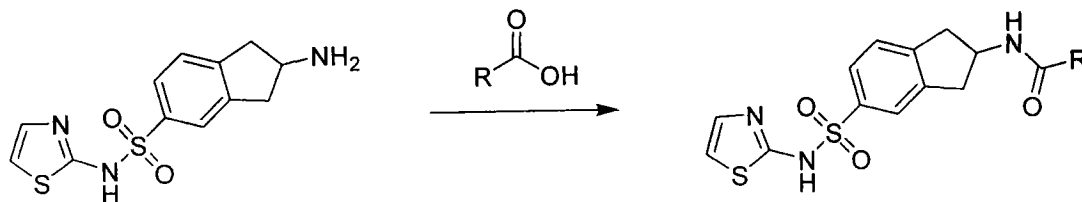


[0257] 按照一般操作步骤 1 合成。LC/MS (10-99% CH₃CN), M/Z :M+1 obs = 418.2 ;t_R = 2.67 分钟。

[0258] 实施例 7

[0259] 一般操作步骤 2 :

[0260]

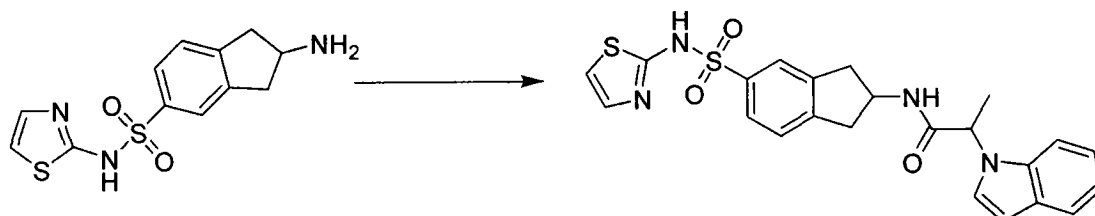


[0261] 将羧酸 (0.17mmol)、2-氨基-茚满-5-磺酸噻唑-2-基酰胺 (50mg, 0.17mmol)、BOP (75mg, 0.17mmol)、Et₃N (25 μl) 和 DMF (0.3ml) 在 rt 下搅拌 19 小时。通过 Gilson 制备型 HPLC (10-99% CH₃CN-H₂O) 纯化该反应混合物而得到产物。

[0262] 实施例 8

[0263] 2-吡啶-1-基-N-[5-(噻唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-丙酰胺

[0264]

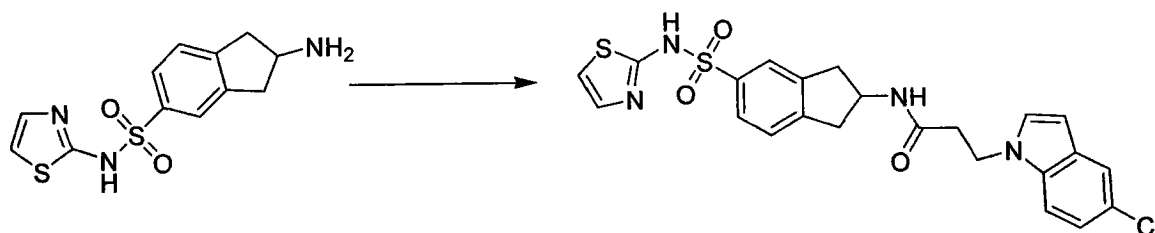


[0265] 按照一般操作步骤 2 合成。LC/MS (10-99% CH₃CN), M/Z :M+1 obs = 467 ;t_R = 2.92 分钟。

[0266] 实施例 9

[0267] 3-(5-氯-吡啶-1-基)-N-[5-(噻唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-丙酰胺

[0268]



[0269] 按照一般操作步骤 2 合成。LC/MS (10-99% CH₃CN), M/Z :M+1 obs = 501.2 ;t_R = 2.99 分钟。

[0270] 本发明典型化合物的分析数据如下表 3 中所示。

[0271] 表 3

[0272]

化合物序号	LC-MS M+1	LC-RT 分钟
1	484.3	3.22
2	464.3	2.99
3	436.1	2.78
4	501.2	2.99
5	482.3	3.03
6	418.2	2.67
7	454.3	2.75
8	468.1	3.16
9	430.2	2.7
10	468.1	3.06
11	450.1	3.11
12	486.3	3.31
13	448.3	2.83
14	418.3	2.67
15	444.3	2.84
16	464.3	2.98
17	467.	2.92

[0273] 检测和测定化合物的 NaV 抑制特性的测定法

[0274] 测定化合物 NaV 抑制性质的光学方法：

[0275] 本发明化合物可用作电压 - 门控的钠离子通道的拮抗剂。如下评估供试化合物的拮抗剂性质。将表达有关 NaV 的细胞置于微量滴定板中。温育期后, 将细胞用对跨膜电位敏感的荧光染料染色。向微量滴定板加入供试化合物。用化学或电手段刺激细胞, 激发未阻滞通道的 NaV 依赖性膜电位变化, 用跨膜电位 - 敏感性染料检测和测量。拮抗剂被检测为应答于刺激的膜电位降低。光学膜电位测定法采用电压 - 敏感性 FRET 传感器, 如 Gonzalez 和 Tsien 所述 (参见, Gonzalez, J.E. and R. Y. Tsien(1995) “Voltage

sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells” Biophys J 69(4):1272-80, and Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) “Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer” Chem Biol 4(4):269-77), 与测量荧光变化的仪器联用, 例如电压 / 离子探针读数器 (VIPR[®]) (参见, Gonzalez, J. E., K. Oades, 等人 (1999) “Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets” Drug Discov Today 4(9):431-439)。

[0276] B) 使用化学刺激的 VIPR[®] 光学膜电位测定法

[0277] 细胞处理和染料加载

[0278] 在 VIPR 测定前 24 小时, 将内源性表达 NaV1.2 型电压 - 门控 NaV 的 CHO 细胞接种在 96 孔聚赖氨酸涂覆的平板中, 每孔 60,000 个细胞。按类似方式在表达有关 NaV 的细胞系中进行其他亚型。

[0279] 1) 在测定当天, 抽吸培养基, 将细胞用 225 μ L 浴溶液 #2 (BS#2) 洗涤两次。

[0280] 2) 如下制备 15 μ M CC2-DMPE 溶液: 将 5mM 香豆素储备溶液与 10% Pluronic 127 按 1:1 混合, 然后将混合物溶于适当体积的 BS#2。

[0281] 3) 从 96 孔平板中除去浴溶液后, 向细胞加载 80 μ L CC2-DMPE 溶液。在室温下, 将平板在暗处温育 30 分钟。

[0282] 4) 在细胞被香豆素染色的同时, 制备 15 μ L oxonol 的 BS#2 溶液。除了 DiSBAC₂ (3) 以外, 该溶液还应当含有 0.75mM ABSC1 和 30 μ L 藜芦定 (从 10mM EtOH 储备液制备, Sigma#V-5754)。

[0283] 5) 30 分钟后, 除去 CC2-DMPE, 将细胞用 225 μ L BS#2 洗涤两次。同上, 残留体积应为 40 μ L。

[0284] 6) 除去浴溶液后, 向细胞加载 80 μ L DiSBAC₂ (3) 溶液, 然后从加药平板向每孔加入供试化合物的 DMSO 溶液, 以达到所需供试浓度, 充分混合。小孔中的体积应为大约 121 μ L。然后将细胞温育 20-30 分钟。

[0285] 7) 一旦温育完成, 即可利用钠回加方案在 VIPR[®] 上测定细胞。加入 120 μ L 浴溶液 #1, 以刺激 NaV 依赖性去极化。使用 200 μ L 丁卡因作为 NaV 通道阻滞的拮抗剂阳性对照。

[0286] VIPR[®] 数据的分析:

[0287] 分析数据, 以在 460nm 和 580nm 通道中测量的经过标准化的扣除背景的发射强度的比例表示。然后从每一测定通道中扣除背景强度。背景强度是这样获得的, 在相同的时间阶段测量经过相同处理的其中没有细胞存在的测定小孔的发射强度。然后用下式所得比例表示作为时间函数的应答:

[0288]

$$R(t) = \frac{(\text{强度}_{460\text{nm}} - \text{背景}_{460\text{nm}})}{(\text{强度}_{580\text{nm}} - \text{背景}_{580\text{nm}})}$$

[0289] 通过计算最初 (R_i) 与最终 (R_f) 之比,进一步还原数据。它们是在部分或全部刺激前期期间和刺激期间样品点期间的平均比值。然后计算对刺激的应答 $R = R_f/R_i$ 。就 Na^+ 回加分析时间窗而言,基线为 2-7 秒,在 15-24 秒对最终应答取样。

[0290] 对照应答是这样获得的,在具有所需性质的化合物的存在下(阳性对照),例如丁卡因,和在没有药理学试剂的存在下(阴性对照)进行测定。如上计算对阴性(N)和阳性(P)对照的应答。化合物拮抗剂活性 A 被定义为:

$$[0291] \quad A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

[0292] 其中 R 是供试化合物的应答比。

[0293] 溶液 [mM]

[0294] 浴溶液 #1 :NaCl 160, KCl 4.5, CaCl_2 2, MgCl_2 1, HEPES 10, pH7.4, 用 NaOH

[0295] 浴溶液 #2 TMA-Cl 160, CaCl_2 0.1, MgCl_2 1, HEPES 10, pH 7.4 with KOH (最终 K 浓度 ~ 5mM)

[0296] CC2-DMPE :制备成 5mM 在 DMSO 中的储备溶液,贮存在 -20°C 下

[0297] DiSBAC₂(3) :制备成 12mM 在 DMSO 中的储备溶液,贮存在 -20°C 下

[0298] ABSC1 :制备成 200mM 在蒸馏水中的储备溶液,贮存在室温下

[0299] 细胞培养

[0300] 使 CHO 细胞生长在 DMEM(Dulbecco 氏改性 Eagle 培养基 ;GibcoBRL#10569-010) 中,其中补充有 10% FBS(胎牛血清,合格的 ;GibcoBRL#16140-071) 和 1% Pen-Strep(青霉素-链霉素 ;GibcoBRL#15140-122)。使细胞生长在经过排气的带盖烧瓶中,在 90%湿度和 10% CO_2 中生长至 100%融合。它们通常受胰蛋白酶作用分裂为 1 : 10 或 1 : 20,这依赖于方案的需要,在下一次分裂之前生长 2-3 天。

[0301] 利用电刺激的 VIPR[®] 光学膜电位测定方法

[0302] 下面是如何利用光学膜电位法 #2 测量 $\text{NaV}1.3$ 抑制活性的实例。按类似方式在表达有关 NaV 的细胞系中进行其他亚型。

[0303] 将稳定表达 $\text{NaV}1.3$ 的 HEK293 细胞平板接种在 96 孔微量滴定板中。适当的温育期后,如下将细胞用电压-敏感性染料 CC2-DMPE/DiSBAC₂(3) 染色。

[0304] 试剂:

[0305] 100mg/mL Pluronic F-127 (Sigma#P2443), 无水 DMSO 中

[0306] 10mM DiSBAC₂(3) (Aurora#00-100-010), 无水 DMSO 中

[0307] 10mM CC2-DMPE (Aurora#00-100-008), 无水 DMSO 中

[0308] 200mM ABSC1, H_2O 中

[0309] Hank 氏 平 衡 盐 溶 液 (Hyclone#SH30268.02), 补 充 有 10mM HEPES (Gibco#15630-080)

[0310] 加载方案:

[0311] $2\times \text{CC2-DMPE} = 20 \mu\text{M} \text{CC2-DMPE}$:使 10mM CC2-DMPE 与等体积 10% pluronic 涡旋,继之以在含有 10mM HEPES 的所需量 HBSS 中涡旋。每一细胞平板将需要 5ml $2\times \text{CC2-DMPE}$ 。向含有经过洗涤的细胞的小孔加入 $50 \mu\text{L} \text{ } 2\times \text{CC2-DMPE}$, 导致最终染色浓度为 $10 \mu\text{M}$ 。在 RT

下,将细胞在暗处染色 30 分钟。

[0312] 2X DiSBAC₂(3) 与 ABSC1 = 6 μM DiSBAC₂(3) 和 1mM ABSC1 :向 50ml 圆锥形管加入所需量的 10mM DiSBAC₂(3),与 1 μL 10% pluronic 混合,就每 ml 所要制备的溶液而言,一起涡旋。然后加入 HBSS/HEPES 制成 2X 溶液。最后加入 ABSC1。

[0313] 2X DiSBAC₂(3) 溶液可以用于溶剂化化合物平板。注意化合物平板被制成 2X 的药物浓度。再次洗涤经过染色的平板,残留体积为 50 μL。加入 50 μL/孔的 2X DiSBAC₂(3) w/ABSC1。在 RT 下,在暗处染色 30 分钟。

[0314] 所用电刺激仪器和方法如离子通道测定方法 PCT/US 01/21652 所述,引用在此作为参考。仪器包含微量滴定平板处理器、用于激发香豆素染料同时记录香豆素和 oxonol 发射的光学系统、波形发生器、电流或电压控制的放大器、和用于在小孔中插入电极的装置。在集成计算机的控制下,该仪器对微量滴定板小孔内的细胞执行经过用户编程的电刺激方案。

[0315] 试剂

[0316] 测定缓冲液 #1

[0317] 140mM NaCl, 4.5mM KCl, 2mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 10mM HEPES, 10mM 葡萄糖, pH 7.40, 330mOsm

[0318] Pluronic 储备液 (1000X) :100mg/mL pluronic 127, 无水 DMSO 中

[0319] Oxonol 储备液 (3333X) :10mM DiSBAC₂(3), 无水 DMSO 中

[0320] 香豆素储备液 (1000X) :10mM CC2-DMPE, 无水 DMSO 中

[0321] ABSC1 储备液 (400X) :200mM ABSC1, 水中

[0322] 测定方案

[0323] 向每一待测定的小孔插入或使用电极。

[0324] 利用电流控制的放大器递送刺激波脉冲达 3 秒。进行 2 秒钟的刺激前记录,以获得未受刺激的强度。进行 5 秒钟的刺激后记录,以检查松弛为静息状态。

[0325] 数据分析

[0326] 分析数据,以在 460nm 和 580nm 通道中测量的经过标准化的扣除背景的发射强度的比例表示。然后从每一测定通道中扣除背景强度。背景强度是这样获得的,在相同的时间阶段测量经过相同处理的其中没有细胞存在的测定小孔的发射强度。然后以利用下式所得比例表示作为时间函数的应答:

[0327]

$$R(t) = \frac{(\text{强度}_{460\text{nm}} - \text{背景}_{460\text{nm}})}{(\text{强度}_{580\text{nm}} - \text{背景}_{580\text{nm}})}$$

[0328] 通过计算最初 (R_i) 与最终 (R_f) 之比,进一步还原数据。它们是在部分或全部刺激前期期间和刺激期间样品点期间的平均比值。然后计算对刺激的应答 $R = R_f/R_i$ 。

[0329] 对照应答是这样获得的,在具有所需性质的化合物的存在下(阳性对照),例如丁卡因,和在没有药理学试剂的存在下(阴性对照)进行测定。如上计算对阴性(N)和阳性(P)对照的应答。化合物拮抗剂活性 A 被定义为:

[0330]
$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

[0331] 其中 R 是供试化合物的应答比。

[0332] 供试化合物 NaV 活性和抑制作用的电生理测定法

[0333] 利用片钳电生理学评估钠通道阻滞剂对背根神经节神经元的功效和选择性。从背根神经节分离大鼠神经元,在 NGF (50ng/ml) 的存在下在培养基中保持 2 至 10 天(培养基由 NeurobasalA 组成,补充有 B27、谷氨酰胺和抗生素)。肉眼鉴别小直径神经元(伤害感受器,直径 8-12 μm),用连接放大器的细尖玻璃电极(Axon Instruments)探查。维持细胞在 -60mV 下,利用“电压钳”模式评估化合物 IC50。另外,利用“电流钳”模式测试化合物在阻滞应答于电流注射的动作电位产生中的有效性。这些实验的结果有助于定义化合物的有效性图谱。

[0334] DRG 神经元中的电压 - 钳测定法

[0335] 利用片钳技术的全细胞变化记录来自 DRG 体的 TTX-耐受性钠电流。利用 Axopatch 200B 放大器(Axon Instruments)和厚壁硼硅玻璃电极(WPI;电阻 3-4MΩ)在室温下(~22℃)进行记录。建立全细胞构造后,在开始记录前花费大约 15 分钟使移液管溶液在细胞内平衡。在 2-5kHz 之间低通过滤电流,在 10kHz 下数字化取样。补偿 60-70%的系列抗性,在实验期间连续监测。在细胞内移液管溶液与外部记录溶液之间的液体接头电位(-7mV)没有算入数据分析。利用重力驱动的快速灌注系统(SF-77;Warner Instruments)向细胞施用供试溶液。

[0336] 剂量 - 应答关系是这样测定的,按照电压钳模式,使细胞从实验特异性维持电位反复去极化为 +10mV 的供试电位,每 60 秒一次。在进行下一供试浓度之前允许阻滞效应达到坪值。

[0337] 溶液

[0338] 细胞内溶液(mM):Cs-F(130), NaCl(10), MgCl₂(1), EGTA(1.5), CaCl₂(0.1), HEPES(10), 葡萄糖(2), pH = 7.42, 290mOsm。

[0339] 细胞外溶液(mM):NaCl(138), CaCl₂(1.26), KCl(5.33), KH₂PO₄(0.44), MgCl₂(0.5), MgSO₄(0.41), NaHCO₃(4), Na₂HPO₄(0.3), 葡萄糖(5.6), HEPES(10), CdCl₂(0.4), NiCl₂(0.1), TTX(0.25 × 10⁻³)。

[0340] 化合物 NaV 通道抑制活性的电流钳测定法

[0341] 利用 Multiplamp 700A 放大器(Axon Inst)在全细胞构造中向细胞施用电流钳。向硅硼酸盐移液管(4-5MΩ)填充(mM):150 葡萄糖酸钾、10 NaCl、0.1 EGTA、10 Hepes、2 MgCl₂(用 KOH 缓冲至 pH7.34)。细胞浸浴(mM):140 NaCl、3 KCl、1 MgCl₂、1 CaCl₂ 和 10 Hepes。在密封形成之前将移液管电位清零;液体接头电位在采集期间没有校正。在室温下进行记录。

[0342] 所选择的化合物对 NaV 1.3 通道的活性数据如下表 4 所示。活性范围如下:

[0343] “+++” < 5 μM < “++” 20 μM < “+”

[0344] 表 4

[0345]

化合物序号	IC50
1	+++
2	+++
3	+
4	+++
5	+++
6	+
7	+
8	++
9	+
10	+
11	+++
12	+++
13	++
14	+
15	+
16	+++
17	++

[0346] 可以在不脱离所述范围的情况下对本文所述的实施方案进行许多变型和改变,因为这对本领域技术人员而言显而易见。本文所述的具体实施方案仅通过实施例提供。