



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117858875 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 09

(21) 申请号 202280053167.7

(22) 申请日 2022.06.03

(30) 优先权数据

63/197,141 2021.06.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.01.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/072758 2022.06.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/256842 EN 2022.12.08

(71) 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 E·M·拜克 R·布林

G·埃切巴里亚贾迪 D·斯塔莫斯

Y·施密特 J·蓬蒂洛

S·A·汤姆森 D·M·肖

N·M·艾哈迈德

L·M·卡瓦略梅雷莱斯

S·斯卡拉特 S·S·哈迪达鲁阿

T·D·纽伯特 D·J·赫雷

S·J·杜兰特 C·威伊

A·N·维拉尼 K·诺斯 B·珈兰

R·M·尼格泰尔 E·I·查迪克

J·L·潘德 B·A·苏萨

F·皮耶拉尔

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 于巧玲

(51) Int.Cl.

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

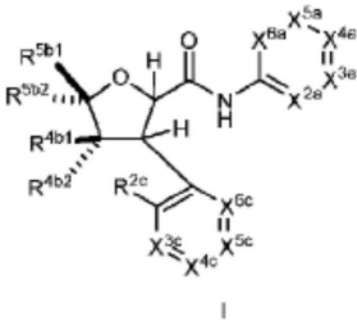
权利要求书4页 说明书83页 附图2页

(54) 发明名称

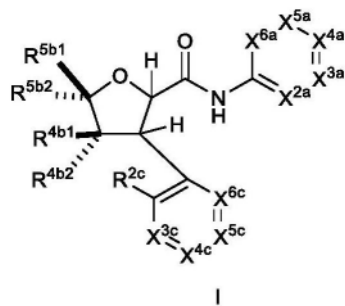
羟基和(卤代)烷氧基取代的四氢呋喃作为
钠通道调节剂

(57) 摘要

提供了可用作钠通道抑制剂的式I化合物和其药学上可接受的盐。还提供了包括所述化合物或所述药学上可接受的盐的药物组合物以及使用所述化合物、所述药学上可接受的盐和所述药物组合物治疗各种病症,包含疼痛的方法。



1. 一种式 (I) 化合物



或其药学上可接受的盐, 其中:

X^{2a} 是 N、N⁺-O⁻ 或 C-R^{2a};

X^{3a} 是 N、N⁺-O⁻、C-R^{3a}、C-CONR₂ 或 C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH₂OH)_n;

X^{4a} 是 N、N⁺-O⁻、C-R^{4a}、C-CONR₂ 或 C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH₂OH)_n;

X^{5a} 是 N、N⁺-O⁻ 或 C-R^{5a};

X^{6a} 是 N、N⁺-O⁻ 或 C-R^{6a};

每个 R 独立地是 H 或 C₁-C₆ 烷基;

n 是 0 或 1;

R^A 是 H 或 CH₃;

R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a} 和 R^{6a} 各自独立地是 H、卤代、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基;

R^{4b1} 和 R^{4b2} 中的一者是 OH、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基, 并且另一者是 H;

R^{5b1} 和 R^{5b2} 各自独立地是 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基;

X^{3c} 是 N 或 C-R^{3c};

X^{4c} 是 N 或 C-R^{4c};

X^{5c} 是 N 或 C-R^{5c};

X^{6c} 是 N 或 C-R^{6c};

R^{2c} 是 H、OH、卤代、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基或 -L¹-L²-(C₃-C₆ 环烷基), 其中所述环烷基任选地被 1-2 个卤代取代;

L¹ 是键或 0;

L² 是键或 C₁-C₆ 亚烷基;

R^{3c} 是 H、卤代、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基;

R^{4c} 是 H、卤代、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基;

R^{5c} 是 H、卤代、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基; 并且

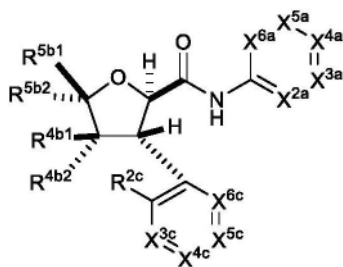
R^{6c} 是 H、卤代、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基;

条件是 X^{2a}、X^{3a}、X^{4a}、X^{5a} 和 X^{6a} 中的不超过两者是 N 或 N⁺-O⁻;

条件是 X^{3a} 和 X^{4a} 中的至少一者是 N、N⁺-O⁻、C-R^{3a} 或 C-R^{4a}; 并且

条件是 X^{3c}、X^{4c}、X^{5c} 和 X^{6c} 中的不超过一者是 N。

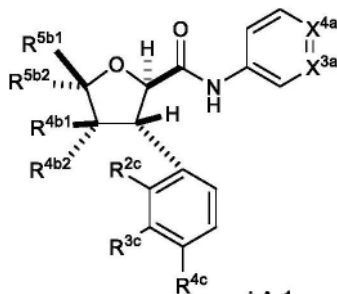
2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-A)



I-A

或其药学上可接受的盐。

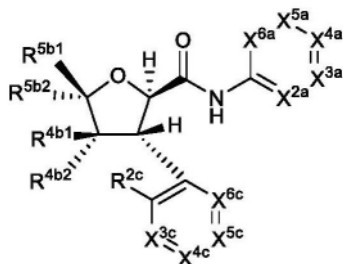
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-A-1)



I-A-1

或其药学上可接受的盐。

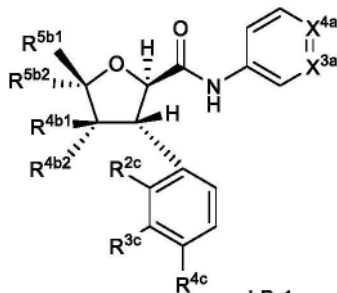
4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-B)



I-B

或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-B-1)



I-B-1

或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1、2或4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X^{2a}是C-R^{2a}; 并且R^{2a}是H。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X^{3a}是N、C-CONR₂或C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH₂OH)_n。

8. 根据权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X^{3a} 是 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$, 并且 n 是0或1。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X^{4a} 是 N 、 $C-CONR_2$ 或 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ 。

10. 根据权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X^{4a} 是 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$, 并且 n 是0或1。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X^{3a} 和 X^{4a} 中的一者是 N 并且另一者是 $C-CONR_2$ 或 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ 。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5b1} 是 C_1-C_6 烷基, 任选地 CH_3 , 或 C_1-C_6 卤代烷基, 任选地 CF_3 。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5b2} 是 C_1-C_6 烷基, 任选地 CH_3 , 或 C_1-C_6 卤代烷基, 任选地 CF_3 。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2c} 是: OH ; 卤代, 任选地 Cl ; C_1-C_6 烷基, 任选地 CH_3 ; C_1-C_6 烷氧基, 任选地 OCH_3 ; OCD_3 ; OCH_2CH_3 ; $OCH(CH_3)_2$; 或 C_1-C_6 卤代烷氧基, 任选地 OCH_2CH_2F 或 OCH_2CHF_2 。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{3c} 是卤代, 任选地 F , 或 C_1-C_6 烷基, 任选地 CH_3 。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4c} 是卤代, 任选地 F 。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5c} 是 H 。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{6c} 是 H 。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4b2} 是 C_1-C_6 烷氧基, 任选地 OCH_2CH_3 或 OCH_3 。

20. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4b1} 是 C_1-C_6 烷氧基, 任选地 OCH_2CH_3 或任选地 OCH_3 。

21. 一种选自表A的化合物或其药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的化合物, 其呈非盐形式。

23. 一种药物组合物, 其包括治疗有效量的根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求22所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体或媒剂。

24. 一种药物组合物, 其包括根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求22所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体或媒剂。

25. 一种抑制受试者的电压门控钠通道的方法, 所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、根据权利要求22所述的化合物或根据权利要求23或24所述的药物组合物。

26. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述电压门控钠通道是 $Na_v1.8$ 。

27. 一种治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁、病理性咳嗽或心律不齐或减轻其的严重程

度的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、根据权利要求22所述的化合物或根据权利要求23或24所述的药物组合物。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述方法包括治疗所述受试者的神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛,任选地骨关节炎疼痛、急性疼痛,任选地急性术后疼痛、术后疼痛,任选地拇囊炎切除术疼痛或任选地腹壁整形术疼痛或任选地疝修补术疼痛、或内脏疼痛中的一种或多种或减轻其的严重程度。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述神经病理性疼痛包括以下中的一种或多种: 疱疹后神经痛;小纤维神经病变;特发性小纤维神经病变;或糖尿病性神经病变,任选地糖尿病性外周神经病变。

30. 根据权利要求25至29中任一项所述的方法,其中用一种或多种另外的治疗剂治疗所述受试者,所述一种或多种另外的治疗剂与用所述化合物、所述药学上可接受的盐或所述药物组合物进行的治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。

31. 一种根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、根据权利要求22所述的化合物或根据权利要求23或24所述的药物组合物的用途,其用作药剂。

羟基和(卤代)烷氧基取代的四氢呋喃作为钠通道调节剂

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年6月4日提交的美国临时申请第63/197,141号的权益,所述美国临时申请通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 疼痛是一种保护机制,其允许健康动物避免组织损伤并防止对受伤组织的进一步损伤。尽管如此,在许多情况下,疼痛持续存在超出其作用范围,或者患者会从疼痛的抑制中受益。神经病理性疼痛是一种由感觉神经损伤引起的慢性疼痛形式(Dieleman, J.P. 等人,普通群体中神经病理性疼痛病状的发病率和治疗(Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population).《疼痛(Pain)》,2008.137(3):第681-8页)。神经病理性疼痛可以分为两类:由神经的全身性代谢损伤引起的疼痛和由离散神经损伤引起的疼痛。代谢性神经病变包含疱疹后神经病变、糖尿病性神经病变和药物诱导的神经病变。离散神经损伤适应症包含截肢后疼痛、外科手术后神经损伤疼痛和神经卡压损伤,如神经性背部疼痛。神经病理性疼痛是全世界范围内残疾的主要原因,对患者的睡眠、情绪和功能产生负面影响。《临床疗法(Clin. Ther.)》,2018 40(6):第828-49页。

[0004] 电压门控钠通道(Na_v)涉及疼痛信号传导。 Na_v 介导许多可激发细胞类型(例如,神经元、骨骼肌细胞、心肌细胞)的动作电位的快速上行冲程,并且因此涉及这些细胞中的电信号传导的启动(Hille, Bertil, 可激发膜的离子通道(Ion Channels of Excitable Membranes)》,第三版(Sinauer 联营公司(Sinauer Associates, Inc.), 桑德兰, 马萨诸塞州, 2001))。对 Nav 在疼痛信号传导中发挥关键和核心作用的断言的支持来源于:(1)对 Nav 在正常生理学中所起作用的评估;(2) Nav1.8 基因的突变引发的病理状态(SCN10A);(3)动物模型中的临床前工作;以及(4)已知 Nav1.8 调节剂的药理学。另外,由于 Nav1.8 表达局限于外周神经元,尤其是感觉疼痛的神经元(例如,背根神经节),因此 Nav1.8 抑制剂不太可能与通过在其它钠通道调节剂中观察到的副作用以及与阿片类疗法相关的滥用倾向相关。因此,通过选择性 Nav1.8 抑制来靶向疼痛的基础生物学代表了镇痛药物开发的新型方法,这种新型方法具有解决对于安全且有效的急性和慢性疼痛疗法的迫切而未满足的需求的潜力(Rush, A.M. 和 T.R. Cummins, 痛苦的研究:一种选择性靶向 Nav1.8 钠通道的小分子抑制剂的鉴定(Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels).《分子干预(Mol. Interv.)》,2007.7(4):第192-5页;England, S., 电压门控钠通道:亚型选择性镇痛药的探索(Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics)).《研究用药物专家意见(Expert Opin. Investig. Drugs)》17(12), 第1849-64页(2008); Krafte, D.S. 和 Bannon, A.W., 钠通道与伤害感受:最新概念和治疗机会(Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities).《当代药理学观点(Curr. Opin. Pharmacol.)》8(1), 第50-56页(2008))。由于 Na_v 在神经元信号的启动和传播

中所起的作用,减少 Na_v 电流的拮抗剂可以预防或减少神经信号传导,并且 Na_v 通道已被认为是在观察到过度可激发性的条件下减轻疼痛的可能靶标(Chahine,M.,Chatelier,A.,Babich,O.和Krupp,J.J.,神经系统病症中的电压门控钠通道(Voltage-gated sodium channels in neurological disorders).《CNS和神经系统病症-药物靶标(CNS Neurol.Disord.Drug Targets)》7(2),第144-58页(2008))。若干种临床上有用的镇痛药已被鉴定为 Na_v 通道的抑制剂。通过抑制 Na_v 通道阻断疼痛的局部麻醉药物(如利多卡因(lidocaine))和已证明有效减轻疼痛的其它化合物(如卡马西平(carbamazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)和三环抗抑郁剂)也已被建议通过钠通道抑制来起作用(Soderpalm,B.,抗惊厥药:其作用机制的各方面(Anticonvulsants:aspects of their mechanisms of action).《欧洲疼痛杂志(Eur.J.Pain)》6增刊A,第3-9页(2002);Wang,G.K.,Mitchell,J.和Wang,S.Y.,通过抗抑郁药舍曲林和帕罗西汀阻断持续性晚期 Na^+ 电流(Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine).《膜生物学杂志(J.Membr.Biol.)》222(2),第79-90页(2008))。

[0005] Na_v 形成电压门控离子通道超家族的亚家族,并且包括9个同种型,命名为 $\text{Na}_v1.1$ - $\text{Na}_v1.9$ 。九种同种型的组织定位不同。 $\text{Na}_v1.4$ 是骨骼肌的初级钠通道,并且 $\text{Na}_v1.5$ 是心肌细胞的初级钠通道。 $\text{Na}_v1.7$ 、 1.8 和 1.9 主要定位在外周神经系统,而 $\text{Na}_v1.1$ 、 1.2 、 1.3 和 1.6 是在中枢和外周神经系中发现的神经元通道。九种同种型的功能行为在其电压依赖性和电动力学行为的细节方面类似但不同(Catterall,W.A.,Goldin,A.L.和Waxman,S.G.,国际药理学联合会(International Union of Pharmacology).XLVII.电压门控钠通道的命名和结构-功能关系(Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels).《药理学评论(Pharmacol.Rev.)》57(4),第397页(2005))。

[0006] 在其发现之后, $\text{Na}_v1.8$ 通道被鉴定为可能的镇痛靶标(Akopian,A.N.,L.Sivilotti和J.N.Wood,由感受神经元表达的河豚毒素抗性电压门控钠通道(Atetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons).《自然(Nature)》1996.379(6562):第257-62页)。此后, $\text{Na}_v1.8$ 已被证明是钠电流的载体,其维持小背根神经节(DRG)神经元中的动作电位放电(Blair,N.T.和B.P.Bean,河豚毒素(TTX)敏感性 Na^+ 电流、TTX抗性 Na^+ 电流和 Ca^{2+} 电流在伤害性感觉神经元的动作电位中的作用(Roles of tetrodotoxin(TTX)-sensitive Na^+ current,TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons).《神经科学杂志(J.Neurosci.)》,2002.22(23):第10277-90页)。 $\text{Na}_v1.8$ 涉及受损神经元,如驱动神经病理性疼痛的那些神经元中的自发性放电(Roza,C.等人,河豚毒素抗性 Na^+ 通道 $\text{Na}_v1.8$ 对于小鼠的受损感觉轴突的自发活动的表达至关重要(The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $\text{Na}_v1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice).《生理学杂志(J.Physiol.)》,2003.550(Pt 3):第921-6页;Jarvis,M.F.等人,一种强效且选择性的 $\text{Na}_v1.8$ 钠通道阻断剂A-803467减轻大鼠的神经性和炎性疼痛(A-803467, a potent and selective $\text{Na}_v1.8$ sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat).《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》,2007.104(20):第8520-5页;Joshi,S.K.等人,TTX抗性钠通道 $\text{Na}_v1.8$ 涉及炎性和神经病理

性疼痛状态,但不涉及术后疼痛状态(Involvement of the TTX-resistant sodium channel $\text{Na}_v1.8$ in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states).《疼痛》,2006.123(1-2):第75-82页;Lai,J.等人,河豚毒素抗性钠通道 $\text{Na}_v1.8$ 表达减少对神经病理性疼痛的抑制作用(Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, $\text{Na}_v1.8$).《疼痛》,2002.95(1-2):第143-52页;Dong,X.W.等人,小干扰RNA介导的 $\text{Na}_v1.8$ 河豚毒素抗性钠通道的选择性敲低逆转神经病理性大鼠的机械性触诱发痛(Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $\text{Na}_v1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats).《神经科学(Neuroscience)》,2007.146(2):第812-21页;Huang,H.L.等人,神经瘤的蛋白质组学分析揭示了过度兴奋的神经中的蛋白质组成和局部蛋白质合成的变化(Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyperexcitable nerves).《分子痛(Mol.Pain)》,2008.4:第33页;Black,J.A.等人,多种钠通道同种型和促分裂原活化蛋白激酶存在于疼痛的人类神经瘤中(Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas).《神经病学年鉴(Ann.Neurol.)》,2008.64(6):第644-53页;Coward,K.等人,在疼痛状态下SNS/PN3和NaN/SNS2钠通道的免疫定位(Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states).《疼痛》,2000.85(1-2):第41-50页;Yiangou,Y.等人,成年人和新生儿损伤感觉神经中的SNS/PN3和SNS2/NaN钠通道样免疫反应性(SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves).《FEBS快报(FEBS Lett.)》,2000.467(2-3):第249-52页;Ruangsri,S.等人,大鼠的轴突电压门控钠通道1.8($\text{Na}_v1.8$) mRNA累积与坐骨神经损伤诱导的疼痛性神经病变的关系(Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8($\text{Na}_v1.8$) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats).《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》286(46):第39836-47页。表达 $\text{Na}_v1.8$ 的小DRG神经元包含涉及疼痛信号传导的伤害感受器。 $\text{Na}_v1.8$ 介导背根神经节的小神经元中的大幅度动作电位(Blair,N.T.和B.P.Bean,河豚毒素(TTX)敏感性 Na^+ 电流、TTX抗性 Na^+ 电流和 Ca^{2+} 电流在伤害性感觉神经元的动作电位中的作用。《神经科学杂志》,2002.22(23):第10277-90页)。 $\text{Na}_v1.8$ 对于伤害感受器中的快速重复动作电位以及对于受损神经元的自发活动是必要的(Choi,J.S.和S.G.Waxman, $\text{Na}_v1.7$ 和 $\text{Na}_v1.8$ 钠通道之间的生理相互作用:计算机模拟研究(Physiological interactions between $\text{Na}_v1.7$ and $\text{Na}_v1.8$ sodium channels: a computer simulation study).《神经生理学杂志(J.Neurophysiol)》.106(6):第3173-84页;Renganathan,M.,T.R.Cummins和S.G.Waxman, $\text{Na}_v1.8$ 钠通道对DRG神经元中的动作电位产电的贡献(Contribution of $\text{Na}_v1.8$ sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons).《神经生理学杂志》,2001.86(2):第629-40页;Roza,C.等人,河豚毒素抗性 Na^+ 通道 $\text{Na}_v1.8$ 对于小鼠的受损感觉轴突的自发活动的表达至关重要(The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $\text{Na}_v1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice).《生理学杂志(J.Physiol.)》,2003.550(Pt 3):第921-6页)。在

去极化的或受损的DRG神经元中,Na_v1.8似乎是过度兴奋性的驱动因素(Rush,A.M.等人,单个钠通道突变在不同类型的神经元中产生过度兴奋性或低兴奋性(A single sodium channel mutation produces hyper-or hypoexcitability in different types of neurons).《美国国家科学院院刊》,2006.103(21):第8245-50页)。在一些动物疼痛模型中,Na_v1.8 mRNA表达水平已示出在DRG中增加(Sun,W.等人,多模式伤害感受性C纤维的主轴突的降低的传导失败有助于大鼠的疼痛糖尿病神经病变(Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats).《大脑(Brain)》,135(Pt 2):第359-75页;Strickland,I.T.等人,在慢性炎性关节痛的模型中神经支配大鼠膝关节的不同背根神经节群体中的Na_v1.7、Na_v1.8和Na_v1.9的表达的改变(Changes in the expression of Na_v1.7,Na_v1.8 and Na_v1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain).《欧洲疼痛杂志》,2008.12(5):第564-72页;Qiu,F.等人,在骨癌疼痛的大鼠模型中的背根神经节内的河豚毒素抗性钠通道Na_v1.8和Na_v1.9的表达增加(Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Na_v1.8 and Na_v1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain).《神经科学快报(Neurosci.Lett.)》,512(2):第61-6页)。

[0007] 本发明人已经发现,由于例如较差的治疗窗口(例如,由于缺乏Na_v同种型选择性、低效力和/或其它原因),一些电压门控钠通道抑制剂作为治疗剂具有局限性。因此,仍然需要开发选择性电压门控钠通道抑制剂,如选择性Na_v1.8抑制剂。

发明内容

[0008] 一方面,本发明涉及一种本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0009] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包括所述化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或媒剂。

[0010] 仍另一方面,本发明涉及一种通过向受试者施用所述化合物、所述药学上可接受的盐或所述药物组合物来抑制所述受试者的电压门控钠通道的方法。

[0011] 又另一方面,本发明涉及一种通过向受试者施用所述化合物、所述药学上可接受的盐或所述药物组合物来治疗所述受试者的各种疾病、病症或病状或减轻其的严重程度的方法,所述疾病、病症或病状包括但不限于慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁整形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁、病理性咳嗽和心律不齐。

附图说明

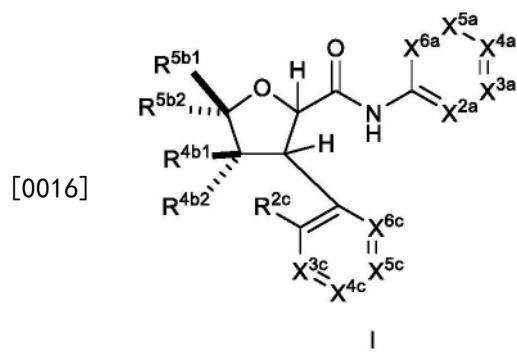
[0012] 图1描绘了无定形化合物4的XRPD图案特征。

[0013] 图2描绘了无定形化合物21的XRPD图案特征。

[0014] 图3描绘了无定形化合物23的XRPD图案特征。

具体实施方式

[0015] 一方面,本发明涉及一种式(I)化合物:



[0017] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0018] X^{2a} 是 N 、 N^+-O^- 或 $C-R^{2a}$;

[0019] X^{3a} 是 N 、 N^+-O^- 、 $C-R^{3a}$ 、 $C-CONR_2$ 或 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$;

[0020] X^{4a} 是 N 、 N^+-O^- 、 $C-R^{4a}$ 、 $C-CONR_2$ 或 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$;

[0021] X^{5a} 是 N 、 N^+-O^- 或 $C-R^{5a}$;

[0022] X^{6a} 是 N 、 N^+-O^- 或 $C-R^{6a}$;

[0023] 每个 R 独立地是 H 或 C_1-C_6 烷基;

[0024] n 是 0 或 1;

[0025] R^A 是 H 或 CH_3 ;

[0026] R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 和 R^{6a} 各自独立地是 H 、卤代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;

[0027] R^{4b1} 和 R^{4b2} 中的一者是 OH 、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 卤代烷氧基,并且另一者是 H ;

[0028] R^{5b1} 和 R^{5b2} 各自独立地是 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;

[0029] X^{3c} 是 N 或 $C-R^{3c}$;

[0030] X^{4c} 是 N 或 $C-R^{4c}$;

[0031] X^{5c} 是 N 或 $C-R^{5c}$;

[0032] X^{6c} 是 N 或 $C-R^{6c}$;

[0033] R^{2c} 是 H 、 OH 、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ 环烷基),其中所述环烷基任选地被 1-2 个卤代取代;

[0034] L^1 是键或 O ;

[0035] L^2 是键或 C_1-C_6 亚烷基;

[0036] R^{3c} 是 H 、卤代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;

[0037] R^{4c} 是 H 、卤代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;

[0038] R^{5c} 是 H 、卤代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;并且

[0039] R^{6c} 是 H 、卤代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;

[0040] 条件是 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 和 X^{6a} 中的不超过两者是 N 或 N^+-O^- ;

[0041] 条件是 X^{3a} 和 X^{4a} 中的至少一者是 N 、 N^+-O^- 、 $C-R^{3a}$ 或 $C-R^{4a}$;并且

[0042] 条件是 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 和 X^{6c} 中的不超过一者是 N 。

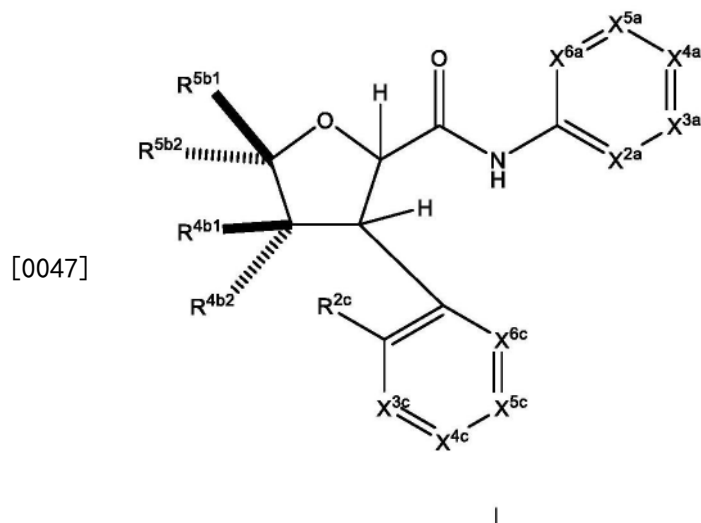
[0043] 出于本发明的目的,化学元素根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,《化学和物理手册(Handbook of Chemistry and Physics)》,第75版进

行鉴定。此外,有机化学的一般原理描述于“《有机化学(Organic Chemistry)》”,Thomas Sorrell,大学科学书籍出版社(University Science Books),索萨利托(Sausalito):1999以及“《玛奇高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)》”,第5版,编辑:Smith, M.B.和March, J.,约翰·威立父子出版公司(John Wiley & Sons),纽约:2001,所述文献的全部内容通过引用并入本文。

[0044] 如本文所使用的,术语“本发明的化合物”是指如本文所述的式(I)化合物及其所有实施例(例如,式(I-A)等),以及表A中鉴定的化合物。

[0045] 如本文所描述的,本发明的化合物包括多个可变基团(例如, X^{3a} 、 R^A 、 R^{5b1} 等)。如本领域普通技术人员将认识到的,本发明设想的基团的组合是导致形成稳定的或化学上可行化合物的那些组合。在此上下文中,术语“稳定的”是指这样的化合物:在经受允许其被生产、被检测并且任选地被回收、被纯化并且被用于本文公开的目的中的一个或多个目的条件时,基本上不会发生变化。在一些实施例中,稳定的化合物或化学上可行的化合物是指在不存在水分或其它化学反应条件的情况下,在40°C或更低的温度下保存至少一周不会发生实质性变化的化合物。

[0046] 本文所描绘的化学结构旨在被理解为本领域普通技术人员将理解的化学结构。例如,就式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)而言, X^{2a} 和 X^{3a} 通过单键连接, X^{5a} 和 X^{6a} 通过双键连接,并且 X^{4c} 和 X^{5c} 通过单键连接,即使这些基团之间的键可能被化学结构中的原子标记遮挡。使用不同的样式,式I的结构可以如下绘制以示出所述键:



[0048] 此外,化学结构中被描绘为“ CF_3 ”或“ F_3C ”的取代基是指三氟甲基取代基,无论在化学结构中出现哪种描绘。

[0049] 如本文所使用的,术语“卤代”意指F、Cl、Br或I。

[0050] 如本文所使用的,术语“烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链烃链自由基基团,其不含不饱和并且具有指定数量的碳原子,所述碳原子通过单键与分子的其余部分连接。例如,“ C_1 - C_6 烷基”是具有一个至六个碳原子的烷基。

[0051] 如本文所使用的,术语“烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链烃链自由基基团,其含有一个或多个碳-碳双键并且具有指定数量的碳原子,所述碳原子通过单键与分子的其余部分连接。例如,“ C_2 - C_6 烯基”是具有两个至六个碳原子的烯基。

[0052] 如本文所使用的,术语“环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的、非芳香

族、单环或双环(稠合、桥连或螺环)饱和烃自由基,其具有指定数量的碳原子并且其通过单键与分子的其余部分连接。例如,“C₃-C₈烷基”是具有三个至八个碳原子的环烷基。

[0053] 如本文所使用的,术语“卤代烷基”是指具有指定数量的碳原子的烷基,其中烷基的氢原子中的一个或多个氢原子被卤代基团替代。例如,“C₁-C₆卤代烷基”是有一个至六个碳原子的烷基,其中烷基氢原子中的一个或多个氢原子被卤代基团替代。

[0054] 如本文所使用的,术语“烷氧基”是指-OR_a的自由基,其中R_a是具有指定数量的碳原子的烷基。例如,“C₁-C₆烷氧基”是式-OR_a的基团,其中R_a是有一个至六个碳原子的烷基。

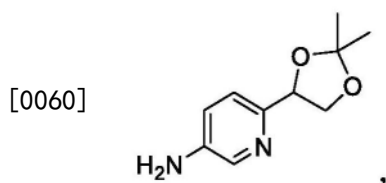
[0055] 如本文所使用的,术语“卤代烷氧基”是指具有指定数量的碳原子的烷氧基,其中烷基的氢原子中的一个或多个氢原子被卤代基团替代。

[0056] 如本文所使用的,术语“亚烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的二价直链或支链烃链自由基基团,其不含不饱和并且具有指定数量的碳原子,所述碳原子通过两个单键与分子的其余部分连接。例如,“C₁-C₆亚烷基”是有一个至六个碳原子的亚烷基。

[0057] 如本文所使用的,术语“任选地经取代的”是指未被取代或被随后鉴定的取代基取代的基团。例如,“任选地被1-2个卤代取代”的基团是未经取代的、被1个卤代基团取代的或被2个卤代基团取代的。

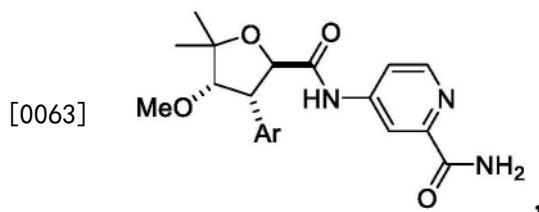
[0058] 除非另有说明,否则无论是通过化学名称还是化学结构鉴定的本发明的化合物都包含通过本文所提供的化学名称和化学结构鉴定的化合物的所有立体异构体(例如,对映异构体和非对映异构体)、双键异构体(例如,(Z)和(E))、构象异构体和互变异构体。另外,单立体异构体、双键异构体、构象异构体和互变异构体以及立体异构体、双键异构体、构象异构体和互变异构体的混合物在本发明的范围内。

[0059] 如本文所使用的,在任何化学结构或式中,与化合物的立体中心连接的非粗体直键,如在以下中



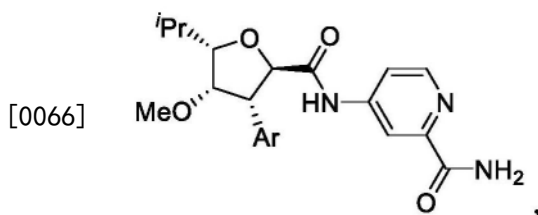
[0061] 表示立体中心的配置未指定。化合物可以在立体中心处具有任何构型或构型的混合物。

[0062] 如本文所使用的,在任何化学结构或式中,与化合物的立体中心连接的粗体的或散列的直键,如在以下中



[0064] 表示立体中心相对于连接粗体的或散列的直键的其它立体中心的相对立体化学。

[0065] 如本文所使用的,在任何化学结构或式中,与化合物的立体中心连接的粗体的或散列的楔形键,如在以下中



[0067] 表示立体中心的绝对立体化学以及立体中心相对于连接粗体的或散列的楔形键的其它立体中心的相对立体化学。

[0068] 如本文所使用的,前缀“rac-”在与手性化合物结合使用时是指化合物的外消旋混合物。在携带“rac-”前缀的化合物中,化学名称中的(R)-和(S)-指示符反映化合物的相对立体化学。

[0069] 如本文所使用的,前缀“rel-”在与手性化合物结合使用时是指具有未知绝对构型的单一对映体。在携带“rel-”前缀的化合物中,化学名称中的(R)-和(S)-指示符反映化合物的相对立体化学,但不一定反映化合物的绝对立体化学。在给定的立体中心的相对立体化学未知的情况下,不提供立体化学指示符。在一些情况下,一些立体中心的绝对构型是已知的,而仅其它立体中心的相对构型是已知的。在这些情况下,与已知绝对构型的立体中心相关联的立体化学指示符用星号(*)标记,例如(R*)-和(S*)-,而与未知绝对构型的立体中心相关联的立体化学标识符没有这样标记。与未知绝对构型的立体中心相关联的未标记的立体化学指示符反映这些立体中心相对于未知绝对构型的其它立体中心的相对立体化学,但不一定反映相对于已知绝对构型的立体中心的相对立体化学。

[0070] 如本文所使用的,在提及本发明的化合物时,术语“化合物”是指具有相同化学结构的分子的集合,除了分子的组成原子之间可能存在同位素变化之外。术语“化合物”包含这样的分子的集合,而不考虑含有分子的集合的给定样品的纯度。因此,术语“化合物”包含呈纯形式的分子的集合,呈与一种或多种其它物质的混合物(例如,溶液、悬浮液、胶体或药物组合物或剂型),或呈水合物、溶剂化物或共晶体的形式。

[0071] 如本文所使用的,术语“无定形”是指在其分子的位置中不具有长程有序的固体材料。无定形固体通常是其中分子以随机方式排列,使得不存在明确的布置(例如分子堆积)并且不存在长程有序的玻璃或过冷液体。无定形固体通常是各向同性的,即在所有方向上表现出类似的特性,并且不具有确定的熔点。相反,其通常表现出玻璃化转变温度,其标志着在加热时从玻璃化无定形状态转变到过冷液体无定形状态。例如,无定形材料是在其X射线粉末衍射(XRPD)图中不具有尖锐特征结晶峰的(即,如通过XRPD所测定不是结晶的)固体材料。相反,在其XRPD图中出现一个或若干宽峰(例如,晕)。宽峰是无定形固体的特征。有关无定形材料和结晶材料的XRPD的比较,参见US2004/0006237。在一些实施例中,固体材料可以包括无定形化合物,并且所述材料可以例如特征在于在其XRPD谱中缺乏尖锐特征结晶峰(即,如通过XRPD所测定,所述材料不是结晶的而是无定形的)。相反,所述材料的XRPD图中可以出现一个或若干宽峰(例如,晕)。有关无定形材料和结晶材料的XRPD的代表性比较,参见US2004/0006237。与纯结晶固体的熔融范围相比,包括非晶形化合物的固体材料的特征可以(例如)在于此固体材料的熔融温度范围更宽。例如固态NMR等其它技术也可以用于表征结晶或无定形态。

[0072] 在本说明书和权利要求中,除非另有说明,否则在本发明的任何化合物中未具体

指定为特定同位素的任何原子意在表示指定元素的任何稳定同位素。在实例中,在本发明的任何化合物中原子未具体指定为特定同位素的情况下,未尽任何努力在特定同位素中富集此原子,并且因此本领域的普通技术人员将理解,此类原子可能以指定元素的大约天然丰度同位素组成存在。

[0073] 如本文所使用的,当提及同位素时,术语“稳定”意指目前还不知道这种同位素会发生自发的放射性衰变。稳定同位素包含但不限于在以下中未确定衰变模式的同位素: V.S.Shirley和C.M.Lederer,同位素项目,核科学部,劳伦斯伯克利实验室,《核素表》(1980年1月)。

[0074] 如本说明书和权利要求中所使用的,“H”是指氢并且包含氢的任何稳定同位素,即 ^1H 和D。在将原子指定为“H”的实例中,未尽任何努力在氢的特定同位素中富集此原子,并且因此本领域的普通技术人员将理解,此类氢原子可能以大约氢的天然丰度同位素组成存在。

[0075] 如本文所使用的,“ ^1H ”是指氕。在本发明的化合物或其药学上可接受的盐中的原子被指定为氕的情况下,氕以至少氕的天然丰度浓度存在于指定位置处。

[0076] 如本文所使用的,“D”、“d”和“ ^2H ”是指氘。

[0077] 在一些实施例中,本发明的化合物和其药学上可接受的盐包含大约指定元素的天然丰度同位素组成的每个组成原子。

[0078] 在一些实施例中,本发明的化合物和其药学上可接受的盐包含原子质量或质量数不同于指定元素的最丰富的同位素的原子质量或质量数的一个或多个原子(“同位素标记的”化合物和盐)。可商购获得的并且适于本发明的稳定同位素的实例包含但不限于氢、碳、氮、氧和磷的同位素,例如,分别为 ^2H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 和 ^{31}P 。

[0079] 同位素标记的化合物和盐可以以多种有益的方式使用,包含作为药物。在一些实施例中,同位素标记的化合物和盐是氘(^2H)标记。氘(^2H)标记的化合物和盐在治疗上可用并且相较于非 ^2H 标记的化合物具有潜在的治疗优点。一般来说,相较于非同位素标记的化合物和盐,氘(^2H)标记的化合物和盐可以由于以下所述的动力学同位素效应而具有较高的代谢稳定性。较高的代谢稳定性直接转化为增加的体内半衰期或较低的剂量,其在大多数情况下将表示本发明的优选实施例。同位素标记的化合物和盐通常可以通过进行合成方案、实例和相关描述中公开的程序来制备,用容易获得的同位素标记的反应物替代非同位素标记的反应物。

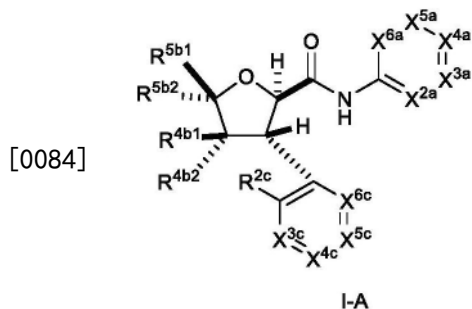
[0080] 氘(^2H)标记的化合物和盐可以通过一级动力学同位素效应来操纵化合物的氧化代谢速率。一级动力学同位素效应是由同位素核的交换引起的化学反应的速率的变化,这继而又由参与反应的共价键的基态能量的变化引起。较重同位素的交换通常导致化学键的基态能量降低,并且因此导致限速键断裂的减少。如果沿着多产物反应的坐标在鞍点区域中或附近发生键断裂,则产物分布比率可能大幅改变。例如,如果氘在不可交换位置处与碳原子键合,则 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=2-7$ 的速率差异是典型的。关于进一步讨论,参见S.L.Harbeson和R.D.Tung,药物发现和开发中的氘(Deuterium In Drug Discovery and Development),《药物化学年度报告(Ann.Rep.Med.Chem.)》2011,46,403-417,其通过引用整体并入本文。

[0081] 在本发明的同位素标记的化合物或其药学上可接受的盐的给定位置处并入的同位素(例如,氘)的浓度可以由同位素富集因子限定。如本文所使用的,术语“同位素富集因

子”意指同位素标记的化合物(或盐)中给定位置处的同位素的丰度与所述同位素的自然丰度之间的比率。

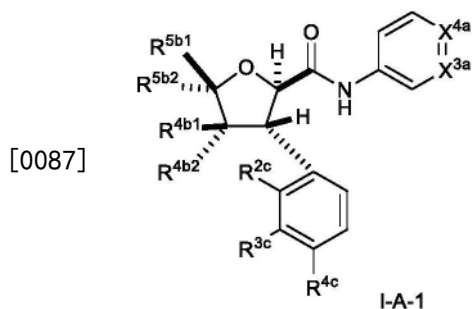
[0082] 在本发明的化合物或其药学上可接受的盐中的原子被指定为氘的情况下,此类化合物(或盐)对于此类原子具有至少3000的同位素富集因子(约45%氘并入量)。在一些实施例中,同位素富集因子为至少3500(约52.5%氘并入量)、至少4000(约60%氘并入量)、至少4500(约67.5%氘并入量)、至少5000(约75%氘并入量)、至少5500(约82.5%氘并入量)、至少6000(约90%氘并入量)、至少6333.3(约95%氘并入量)、至少6466.7(约97%氘并入量)、至少6600(约99%氘并入量)或至少6633.3(约99.5%氘并入量)。

[0083] 在一些实施例中,本发明涉及式(I-A)化合物



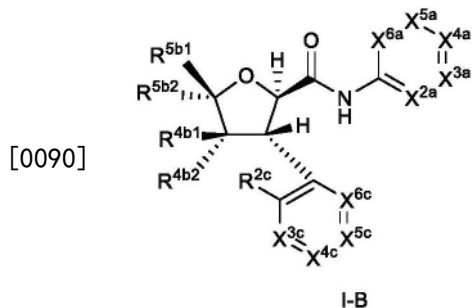
[0085] 或其药学上可接受的盐,其中 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、 X^{6a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、 X^{6c} 和 R^{2c} 如上文关于式(I)所述定义。

[0086] 在一些实施例中,本发明涉及式(I-A-1)化合物



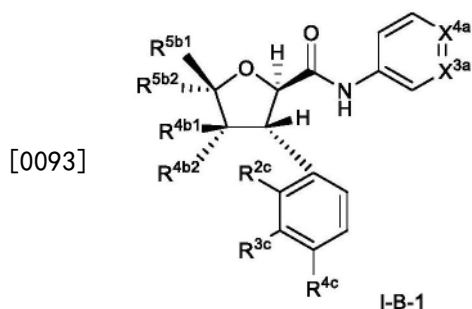
[0088] 或其药学上可接受的盐,其中 X^{3a} 、 X^{4a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 和 R^{4c} 如上文关于式(I)所述定义。

[0089] 在一些实施例中,本发明涉及式(I-B)化合物



[0091] 或其药学上可接受的盐,其中 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、 X^{6a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、 X^{6c} 和 R^{2c} 如上文关于式(I)所述定义。

[0092] 在一些实施例中,本发明涉及式(I-B-1)化合物



[0094] 或其药学上可接受的盐,其中 X^{3a} 、 X^{4a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 和 R^{4c} 如上文关于式(I)所述定义。

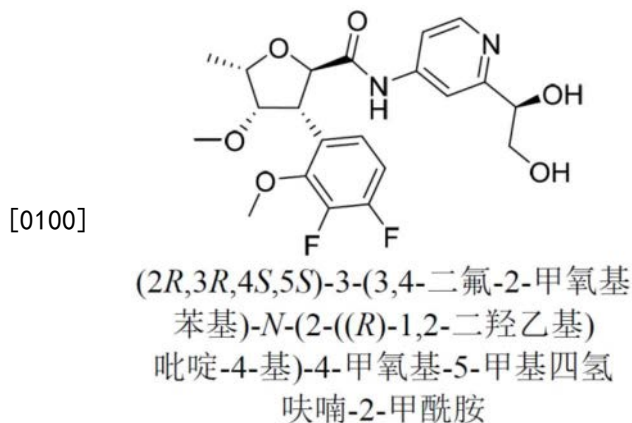
[0095] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)和式(I-B)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{2a} 是 $C-R^{2a}$;并且 ^{2a} 是H。

[0096] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{3a} 是N、 $C-CONR_2$ 或 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ 。在一些实施例中, X^{3a} 是N。在其它实施例中, X^{3a} 是 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$,并且n是0。在其它实施例中, X^{3a} 是 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$,并且n是1。

[0097] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{4a} 是N、 $C-CONR_2$ 或 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ 。在一些实施例中, X^{4a} 是N。在其它实施例中, X^{4a} 是 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$,并且n是0。在其它实施例中, X^{4a} 是 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$,并且n是1。

[0098] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{3a} 和 X^{4a} 中的一者是N,并且另一者是 $C-CONR_2$ 或 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ 。

[0099] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{3a} 是 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ 。在一个此类实施例中,所述化合物是



[0101] 在此化合物中, R^A 是H,并且n是1。

[0102] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5b2} 是 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施例中, R^{5b2} 是 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 或 CF_3 。在一些实施例中, R^{5b2} 是 $CH(CH_3)_2$ 。在一些实施例中, R^{5b2} 是 CF_3 。

[0103] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5b1} 是H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施例中, R^{5b1} 是H、 CH_3 或 CF_3 。在一些实施例中, R^{5b1} 是H。在一些实施例中, R^{5b1} 是 CH_3 。

[0104] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4b1} 是H或 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施例中, R^{4b1} 是H或 OCH_3 。在一些实施例中, R^{4b1} 是H。在一些实施例中, R^{4b1} 是 OCH_3 。

[0105] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4b2} 是OH、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 卤代烷氧基。在一些实施例中, R^{4b2} 是OH。在一些实施例中, R^{4b2} 是 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施例中, R^{4b2} 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在一些实施例中, R^{4b2} 是 OCH_3 。在一些实施例中, R^{4b2} 是 OCH_2CH_3 。在一些实施例中, R^{4b2} 是 $OCH(CH_3)_2$ 。

[0106] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2c} 是OH、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 卤代烷氧基。在一些实施例中, R^{2c} 是OH、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCD_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCH_2CH_2F 或 OCH_2CHF_2 。在一些实施例中, R^{2c} 是 CH_3 或 OCH_3 。在一些实施例中, R^{2c} 是 CH_3 。在一些实施例中, R^{2c} 是 OCH_3 。

[0107] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)和式(I-B)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{3c} 是C- R^{3c} ,并且 R^{3c} 是卤代或 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R^{3c} 是F。在其它实施例中, R^{3c} 是 CH_3 。

[0108] 在一些实施例中,本发明涉及式(I-A-1)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3c} 是卤代或 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R^{3c} 是F。在其它实施例中, R^{3c} 是 CH_3 。

[0109] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)和式(I-B)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{4c} 是C- R^{4c} ,并且 R^{4c} 是卤代。在一些实施例中, R^{4c} 是F。

[0110] 在一些实施例中,本发明涉及式(I-A-1)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4c} 是卤代。在一些实施例中, R^{4c} 是F。

[0111] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)和式(I-B)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5c} 是H。

[0112] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)和式(I-B)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{6c} 是H。

[0113] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4b2} 是 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施例中, R^{4b2} 是 OCH_2CH_3 或 OCH_3 。在一些实施例中, R^{4b2} 是 OCH_3 。

[0114] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4b1} 是 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施例中, R^{4b1} 是 OCH_2CH_3 或 OCH_3 。在一些实施例中, R^{4b1} 是 OCH_3 。

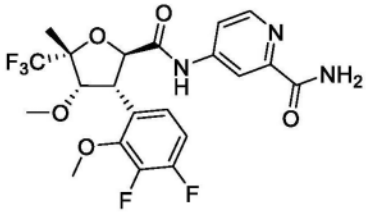
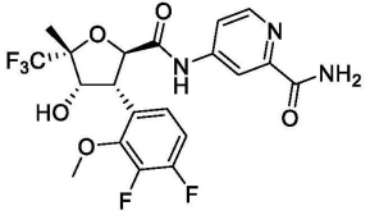
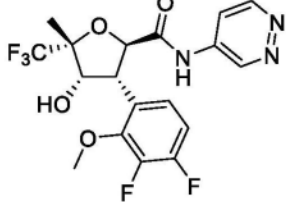
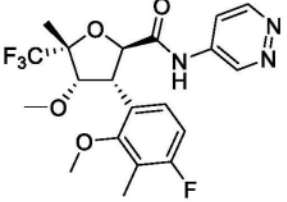
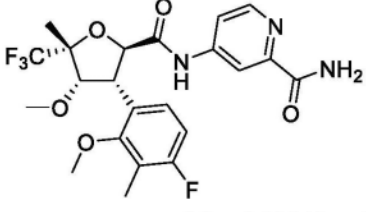
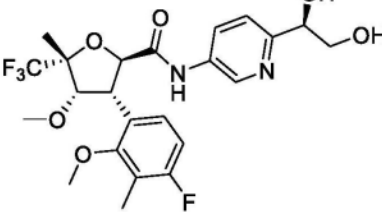
[0115] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)、式(I-A)、式(I-A-1)、式(I-B)和式(I-B-1)中任一者的化合物或其任何实施例,即,呈非盐形式的化合物。

[0116] 在一些实施例中,本发明涉及一种选自表A的化合物或其药学上可接受的盐。在其

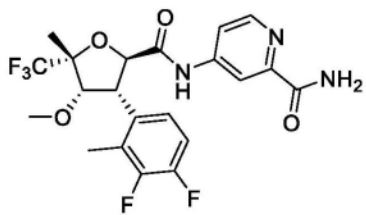
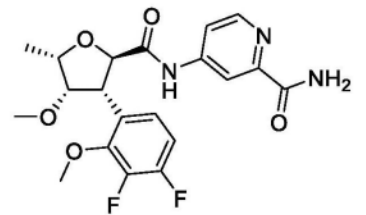
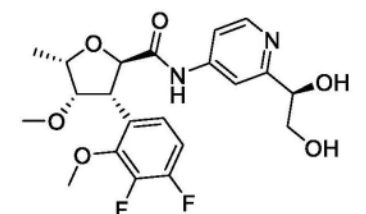
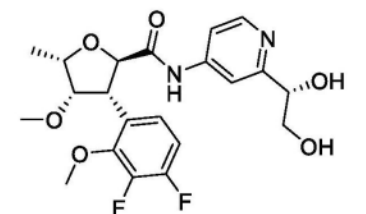
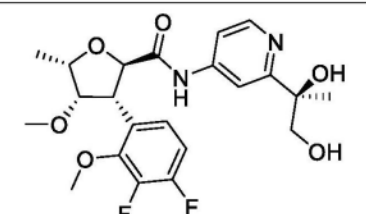
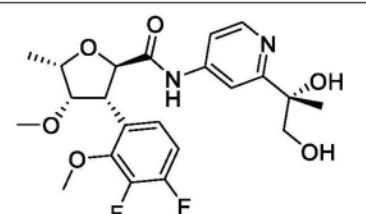
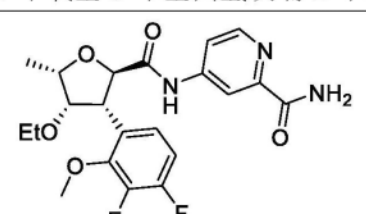
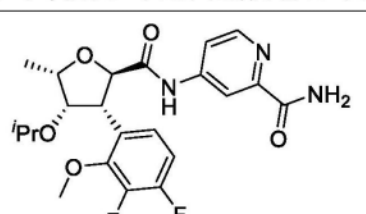
它实施例中,本发明涉及一种选自表A的化合物,即,呈非盐形式的化合物。

[0117] 表A:化合物结构和名称。

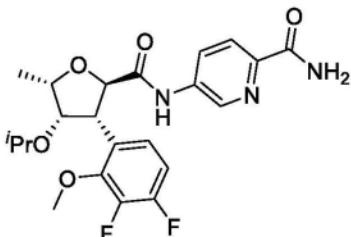
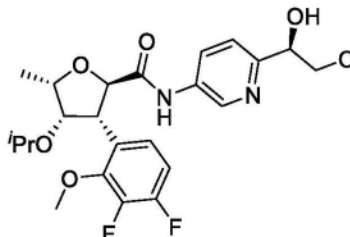
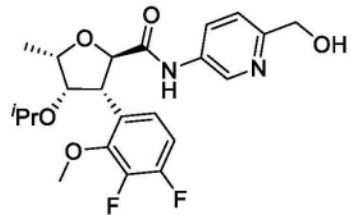
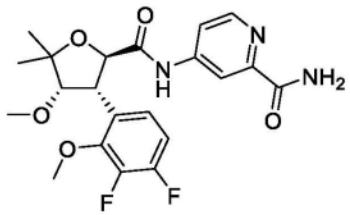
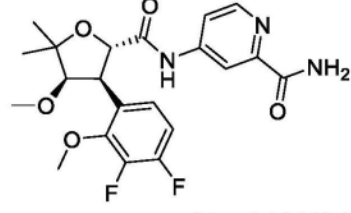
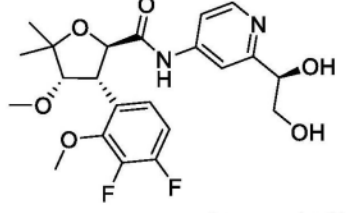
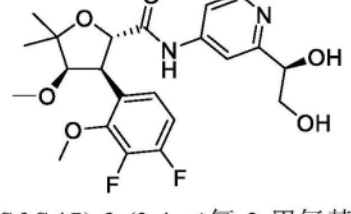
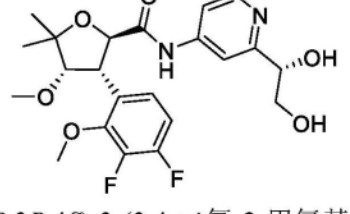
[0118]

 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-羟基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺
 (2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-羟基-5-甲基-N-(吡嗪-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺	 (2R,3R,4S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-N-(吡嗪-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	 (2R,3R,4S,5R)-N-(6-((R)-1,2-二羟乙基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺

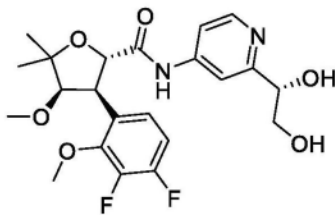
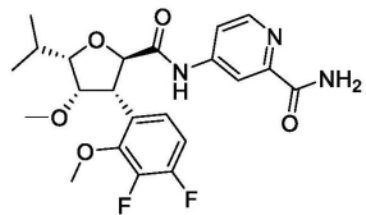
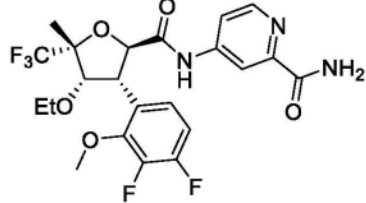
[0119]

 4-((2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺
 (2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-1,2-二羟基乙基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺	 (2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-((<i>S</i>)-1,2-二羟基乙基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺
 (2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-1,2-二羟基丙-2-基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺	 (2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-((<i>S</i>)-1,2-二羟基丙-2-基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺
 4-((2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	 4-((2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-异丙氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺

[0120]

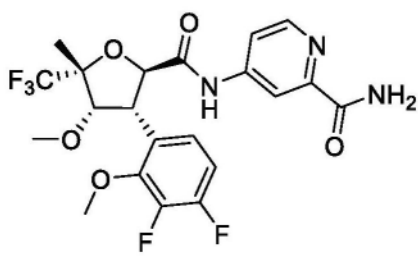
 5-((2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-异丙氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	 (2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-二羟乙基)吡啶-3-基)-4-异丙氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺
 (2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-4-异丙氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺	 4-((2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	 (2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-1,2-二羟乙基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺
 (2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-1,2-二羟乙基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺	 (2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-((<i>S</i>)-1,2-二羟乙基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺

[0121]

 (2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-((<i>S</i>)-1,2-二羟乙基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺	 4-((2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺
 4-((2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	

[0122] 在一些实施例中,本发明涉及以下式的化合物

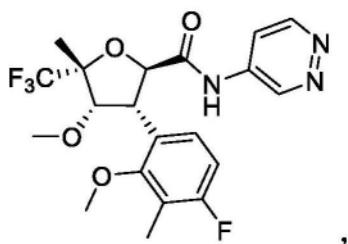
[0123]



[0124] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0125] 在一些实施例中,本发明涉及以下式的化合物

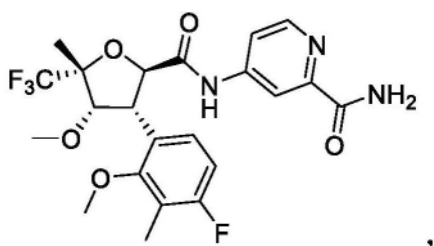
[0126]



[0127] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

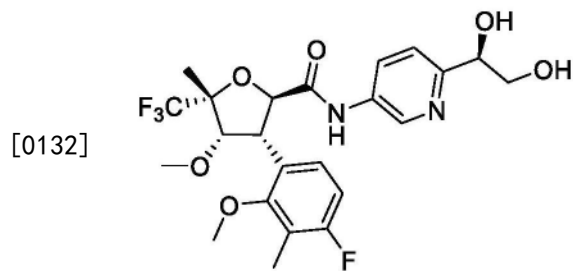
[0128] 在一些实施例中,本发明涉及以下式的化合物

[0129]



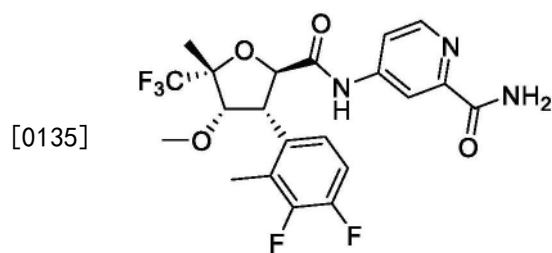
[0130] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0131] 在一些实施例中,本发明涉及以下式的化合物



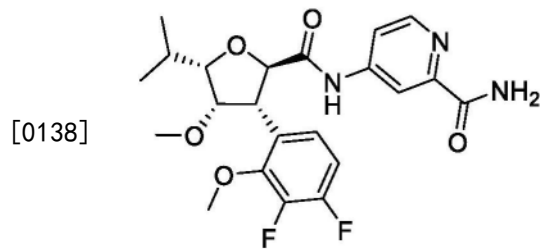
[0133] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0134] 在一些实施例中,本发明涉及以下式的化合物



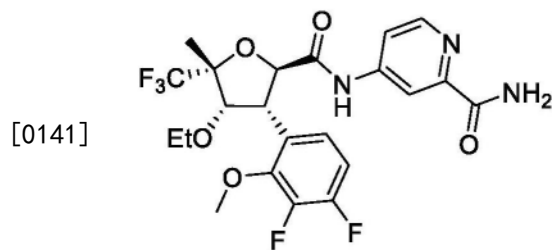
[0136] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0137] 在一些实施例中,本发明涉及以下式的化合物



[0139] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0140] 在一些实施例中,本发明涉及以下式的化合物



[0142] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0143] 盐、组合物、用途、调配物、施用和另外的药剂

[0144] 药学上可接受的盐和组合物

[0145] 如本文所讨论的,本发明提供了作为电压门控钠通道抑制剂的化合物和其药学上可接受的盐,并且因此本发明的化合物和其药学上可接受的盐可用于治疗疾病、病症和病状,所述疾病、病症和病状包括但不限于慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁整形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽或心律不齐。因此,本发明的另一方面提供了药物组合物,其中这些组合物包括如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐并且任选地包括药学上可接受的载体、佐剂或媒剂。在某些实施例中,这些组合物任选地进一步包括一种或多种另外的治疗剂。在一些实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂。

[0146] 本文中使用的术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐:其在合理的医学判断范围内,适合用于接触人类和低等动物的组织,没有不适当的毒性、刺激、变应性应答等,且与合理的收益/风险比相称。本发明化合物的“药学上可接受的盐”包含任何无毒盐,其在施用于接受者时能够直接或间接提供本发明化合物或其抑制活性代谢物或残余物。盐可以呈纯形式、在含有一种或多种其它物质的混合物(例如,溶液、悬浮液或胶体)中或呈水合物、溶剂化物或共晶体的形式。如本文所使用的,术语“其抑制活性代谢物或残余物”意指其代谢物或残余物也是电压门控钠通道抑制剂。

[0147] 药学上可接受的盐是本领域所熟知的。例如,S.M.Berge等人在通过引用并入本文的《药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)》,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本发明的化合物的药学上可接受的盐包含源自合适的无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒的酸加成盐的实例是氨基与以下酸形成的盐:无机酸,如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸;或有机酸,如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或通过使用本领域所用的其它方法(如离子交换)。其它药学上可接受的盐包含己二酸盐、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、葡萄糖庚酸盐、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、双羟萘酸盐、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、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包含碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包含钠、锂、钾、钙、镁等。另外的药学上可接受的盐包含在适当时使用抗衡离子(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)形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0148] 如本文所述,本发明的药学上可接受的组合物另外地包括药学上可接受的载体、佐剂或媒剂,如本文所使用的,所述载体、佐剂或媒剂包含任何和所有溶剂、稀释剂或其他液体媒剂、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,如适用于期望的特定剂型。《雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第十六版,E.W.Martin(宾夕法尼亚州伊斯顿市的马克出版公司(Mack

Publishing Co., Easton, Pa.), 1980) 公开了用于调配药学上可接受的组合物的各种载体和其制备的已知技术。除非任何常规的载体介质与本发明的化合物不相容,如通过产生任何不期望的生物学作用或以其它有害的方式与药学上可接受的组合物的任何其它组分进行相互作用,否则设想其将在本发明的范围内使用。可以充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包含但不限于:离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(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、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素和其衍生物如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂如可可脂和栓剂蜡;油如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类如丙二醇或聚乙二醇;酯如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原质水;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇和磷酸盐缓冲液以及其它无毒相容润滑剂如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁以及着色剂、脱模剂、包覆剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂,根据配制者的判断,也可以存在于组合物中。

[0149] 另一方面,本发明的特征在于一种药物组合物,其包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0150] 另一方面,本发明的特征在于一种药物组合物,其包括治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或媒剂。

[0151] 化合物和药学上可接受的盐和组合物的用途

[0152] 另一方面,本发明的特征在于一种抑制受试者的电压门控钠通道的方法,所述方法包括向所述受试者施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。另一方面,所述电压门控钠通道是 $Na_v1.8$ 。

[0153] 又另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁整形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽和心律不齐或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0154] 又另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁或心律不齐或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0155] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的肠道疼痛或减轻其的严重程度的方法,其中肠道疼痛包括炎性肠病疼痛、克罗恩氏病(Crohn's disease)疼痛或间质性膀胱炎疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0156] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组

合物。在一些方面,神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、小纤维神经病变、糖尿病性神经病变或特发性小纤维神经病变。在一些方面,神经病理性疼痛包括糖尿病性神经病变(例如,糖尿病性外周神经病变)。如本文所使用的,短语“特发性小纤维神经病变”应理解为包含任何小纤维神经病变。

[0157] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其的严重程度的方法,其中神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病变、三叉神经痛、灼口综合征、截肢后疼痛、幻肢疼痛、疼痛性神经瘤、创伤性神经瘤、莫顿氏神经瘤(Morton's neuroma)、神经卡压损伤、脊柱狭窄、腕管综合征、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱损伤、臂丛神经撕脱损伤、复杂性局部疼痛综合征、药物疗法诱导的神经痛、癌症化学疗法诱导的神经痛、抗逆转录病毒疗法诱导的神经痛、脊髓损伤后疼痛、小纤维神经病变、特发性小纤维神经病变、特发性感觉神经病变或三叉神经自主神经性头痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0158] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛。

[0159] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其的严重程度的方法,其中肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、烧伤疼痛或牙痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0160] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其的严重程度的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛或外阴痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0161] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其的严重程度的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0162] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其的严重程度的方法,其中特发性疼痛包括纤维肌痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0163] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0164] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的急性疼痛或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,急性疼痛包括急性术后疼痛。

[0165] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁整形术疼痛)或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0166] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的拇囊炎切除术疼痛或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0167] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的疝修补术疼痛或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0168] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的腹壁整形术疼痛或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0169] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的内脏疼痛或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,内脏疼痛包括腹壁整形术引起的内脏疼痛。

[0170] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的神经退行性疾病或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,神经退行性疾病包括多发性硬化。在一些方面,神经退行性疾病包括皮特霍普金斯综合征(Pitt Hopkins Syndrome, PTHS)。

[0171] 又另一方面,本发明的特征在于其中用一种或多种另外的治疗剂治疗受试者的方法,所述一种或多种另外的治疗剂与用有效量的所述化合物、所述药学上可接受的盐或所述药物组合物进行的治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。在一些实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂。

[0172] 另一方面,本发明的特征在于抑制生物样品中的电压门控钠通道的方法,所述方法包括使所述生物样品与有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。另一方面,所述电压门控钠通道是 $Na_v1.8$ 。

[0173] 另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的急性疼痛、亚急性和慢性疼痛、伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛、炎性疼痛、可塑性疼痛(nociplastic pain)、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹神经痛、一般神经痛、癫痫、癫痫病状、神经退行性病症、精神障碍、焦虑、抑郁、双相情感障碍、肌强直、心律不齐、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化和肠易激综合征的中枢神经病理性疼痛、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、非特异性慢性背痛、头痛、颈痛、中度疼痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁整形术疼痛)、癌症疼痛,包含慢性癌症疼痛和爆发性癌症疼痛、中风(例如,中风后中枢神经病理性疼痛)、挥鞭样损伤相关病症、脆性骨折、脊椎骨折、强直性脊柱炎、天疱疮、雷诺氏病(Raynaud's Disease)、硬皮病、系统性红斑狼疮、大疱性表皮松解症、痛风、青少年特发性关节炎、蜡油样骨病、风湿性多肌痛、坏疽性脓皮病、慢性广泛疼痛、弥漫性特发性骨质增生、椎间盘退行性变/疝痛、神经根病变、关节突关节综合征、失败的背部手术综合征、烧伤、腕管综合征、佩吉特氏病(Paget's disease)疼痛、椎管狭窄、椎间盘炎、横贯性脊髓炎、埃勒斯-当洛斯综合征(Ehlers-Danlos syndrome)、法布里病(Fabry's disease)、肥大细胞增多症、神经纤维瘤病、眼部神经病理性疼痛、结节病、椎骨脱离、脊椎前移、化学疗法诱导的口腔粘膜炎、夏科神经病理性骨关节病(Charcot neuropathic osteoarthropathy)、颞下颌关节障碍、疼痛关节成形术、非心源性胸痛、阴部、肾绞痛、胆道疾病、血管性腿部溃疡、帕金森氏病(Parkinson's disease)疼痛、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)疼痛、脑

缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导的心绞痛、运动诱导的心绞痛、心悸、高血压或胃肠运动异常或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0174] 另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的股骨癌症疼痛、非恶性慢性骨痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、椎管狭窄、神经病理性下背痛、肌筋膜痛综合征、纤维肌痛、颞下颌关节疼痛、慢性内脏疼痛、腹痛、胰腺疼痛、IBS疼痛、慢性和急性头痛、偏头痛、紧张性头痛、丛集性头痛、慢性和急性神经病理性疼痛、带状疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、HIV相关神经病变、三叉神经痛、夏科-马里-图思神经病变、遗传性感觉神经病变、外周神经损伤、疼痛性神经瘤、异位近端和远端放电、神经根病变、化学疗法诱导的神经病理性疼痛、放射疗法诱导的神经病理性疼痛、持续性/慢性术后疼痛(例如,截肢后、胸廓切开术后、心脏外科手术术后)、乳房切除术后疼痛、中枢疼痛、脊髓损伤疼痛、中风后疼痛、丘脑性疼痛、幻肢疼痛(例如,切除下肢、上肢、乳房后)、顽固性疼痛、急性疼痛、急性术后疼痛、急性肌肉骨骼疼痛、关节疼痛、机械性下背痛、颈痛、肌腱炎、损伤疼痛、运动疼痛、急性内脏疼痛、肾盂肾炎、阑尾炎、胆囊炎、肠道梗阻、疝、胸痛、心脏疼痛、盆腔疼痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、分娩痛、剖宫产疼痛、急性炎性疼痛、烧伤疼痛、创伤疼痛、急性间歇性疼痛、子宫内膜异位、急性带状疱疹疼痛、镰刀细胞贫血、急性胰腺炎、爆发性疼痛、口腔面部疼痛、鼻窦炎疼痛、牙痛、多发性硬化(MS)疼痛、抑郁症疼痛、麻风病疼痛、白塞氏病(Behcet's disease)疼痛、痛性肥胖症、静脉炎疼痛、格林-巴利综合征(Guillain-Barre)疼痛、腿部和移动脚趾疼痛、哈格隆德综合征(Haglund syndrome)、红斑性肢痛、法布里病疼痛、膀胱和泌尿生殖系统疾病、尿失禁、病理性咳嗽、膀胱过度活动、膀胱疼痛综合征、间质性膀胱炎(IC)、前列腺炎、复杂性局部疼痛综合征(CRPS) I型、复杂性局部疼痛综合征(CRPS) II型、广泛性疼痛、阵发性剧烈疼痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛诱导的疼痛或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0175] 供使用的化合物、药学上可接受的盐和组合物

[0176] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用作药物。

[0177] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于抑制受试者的电压门控钠通道的方法。另一方面,所述电压门控钠通道是 $Na_v1.8$ 。

[0178] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁整形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽和心律不齐或减轻其的严重程度的方法。

[0179] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁或心律不齐或减轻其的严重程度的方法。

[0180] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合

物,其用于治疗受试者的肠道疼痛或减轻其的严重程度的方法,其中肠道疼痛包括炎性肠病疼痛、克罗恩氏病疼痛或间质性膀胱炎疼痛。

[0181] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其的严重程度的方法。在一些方面,神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、小纤维神经病变、糖尿病性神经病变或特发性小纤维神经病变。在一些方面,神经病理性疼痛包括糖尿病性神经病变(例如,糖尿病性外周神经病变)。如本文所使用的,短语“特发性小纤维神经病变”应理解为包含任何小纤维神经病变。

[0182] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其的严重程度的方法,其中神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病变、三叉神经痛、灼口综合征、截肢后疼痛、幻肢疼痛、疼痛性神经瘤、创伤性神经瘤、莫顿氏神经瘤(Morton's neuroma)、神经卡压损伤、脊柱狭窄、腕管综合征、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱损伤、臂丛神经撕脱损伤、复杂性局部疼痛综合征、药物疗法诱导的神经痛、癌症化学疗法诱导的神经痛、抗逆转录病毒疗法诱导的神经痛、脊髓损伤后疼痛、小纤维神经病变、特发性小纤维神经病变、特发性感觉神经病变或三叉神经自主神经性头痛。

[0183] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其的严重程度的方法。在一些方面,肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛。

[0184] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其的严重程度的方法,其中肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、烧伤疼痛或牙痛。

[0185] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其的严重程度的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛或外阴痛。

[0186] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其的严重程度的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛。

[0187] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其的严重程度的方法,其中特发性疼痛包括纤维肌痛。

[0188] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其的严重程度的方法。

[0189] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的急性疼痛或减轻其的严重程度的方法。在一些方面,急性疼痛包括急性术后疼痛。

[0190] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁整形术疼痛)或减轻其的严重程度的方法。

[0191] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合

物,其用于治疗受试者的拇囊炎切除术疼痛或减轻其的严重程度的方法。

[0192] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的疝修补术疼痛或减轻其的严重程度的方法。

[0193] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的腹壁整形术疼痛或减轻其的严重程度的方法。

[0194] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的内脏疼痛或减轻其的严重程度的方法。在一些方面,内脏疼痛包括腹壁整形术引起的内脏疼痛。

[0195] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的神经退行性疾病或减轻其的严重程度的方法。在一些方面,神经退行性疾病包括多发性硬化。在一些方面,神经退行性疾病包括皮特霍普金斯综合征(Pitt Hopkins Syndrome, PTHS)。

[0196] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于其中用一种或多种另外的治疗剂治疗受试者的方法,所述一种或多种另外的治疗剂与用有效量的所述化合物、所述药学上可接受的盐或所述药物组合物进行的治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。在一些实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂。

[0197] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于抑制生物样品中的电压门控钠通道的方法,所述方法包括使所述生物样品与有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。另一方面,所述电压门控钠通道是Na_v1.8。

[0198] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于治疗受试者的急性疼痛、亚急性和慢性疼痛、伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛、炎性疼痛、可塑性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹神经痛、一般神经痛、癫痫、癫痫病状、神经退行性疾病、精神障碍、焦虑、抑郁、双相情感障碍、肌强直、心律不齐、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化和肠易激综合征的中枢神经病理性疼痛、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、非特异性慢性背痛、头痛、颈痛、中度疼痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁整形术疼痛)、癌症疼痛,包含慢性癌症疼痛和爆发性癌症疼痛、中风(例如,中风后中枢神经病理性疼痛)、挥鞭样损伤相关病症、脆性骨折、脊柱骨折、强直性脊柱炎、天疱疮、雷诺氏病、硬皮病、系统性红斑狼疮、大疱性表皮松解症、痛风、青少年特发性关节炎、蜡油样骨病、风湿性多肌痛、坏疽性脓皮病、慢性广泛疼痛、弥漫性特发性骨质增生、椎间盘退行性变/疝痛、神经根病变、关节突关节综合征、失败的背部手术综合征、烧伤、腕管综合征、佩吉特氏病疼痛、椎管狭窄、椎间盘炎、横贯性脊髓炎、埃勒斯-当洛斯综合征、法布里病、肥大细胞增多症、神经纤维瘤病、眼部神经病理性疼痛、结节病、椎骨脱离、脊椎前移、化学疗法诱导的口腔粘膜炎、夏科神经病理性骨关节病(Charcot neuropathic osteoarthropathy)、颞下颌关节障碍、疼痛关节成形术、非心源性胸痛、阴部、肾绞痛、胆道疾病、血管性腿部溃疡、帕金森氏病的疼痛、阿尔茨海默氏病的疼痛、脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导的心绞痛、运动诱导的心绞痛、心悸、高

血压或胃肠运动异常或减轻其的严重程度的方法。

[0199] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于治疗受试者的股骨癌症疼痛、非恶性慢性骨痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、椎管狭窄、神经病理性下背痛、肌筋膜痛综合征、纤维肌痛、颞下颌关节疼痛、慢性内脏疼痛、腹痛、胰腺疼痛、IBS疼痛、慢性和急性头痛、偏头痛、紧张性头痛、丛集性头痛、慢性和急性神经病理性疼痛、带状疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、HIV相关神经病变、三叉神经痛、夏科-马里-图思神经病变、遗传性感觉神经病变、外周神经损伤、疼痛性神经瘤、异位近端和远端放电、神经根病变、化学疗法诱导的神经病理性疼痛、放射疗法诱导的神经病理性疼痛、持续性/慢性术后疼痛(例如,截肢后、胸廓切开术后、心脏外科手术后)、乳房切除术后疼痛、中枢疼痛、脊髓损伤疼痛、中风后疼痛、丘脑性疼痛、幻肢疼痛(例如,切除下肢、上肢、乳房后)、顽固性疼痛、急性疼痛、急性术后疼痛、急性肌肉骨骼疼痛、关节疼痛、机械性下背痛、颈痛、肌腱炎、损伤疼痛、运动疼痛、急性内脏疼痛、肾盂肾炎、阑尾炎、胆囊炎、肠道梗阻、疝、胸痛、心脏疼痛、盆腔疼痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、分娩痛、剖宫产疼痛、急性炎性疼痛、烧伤疼痛、创伤疼痛、急性间歇性疼痛、子宫内膜异位、急性带状疱疹疼痛、镰刀细胞贫血、急性胰腺炎、爆发性疼痛、口腔面部疼痛、鼻窦炎疼痛、牙痛、多发性硬化(MS)疼痛、抑郁症疼痛、麻风病疼痛、白塞氏病疼痛、痛性肥胖症、静脉炎疼痛、格林-巴利综合征疼痛、腿部和移动脚趾疼痛、哈格隆德综合征、红斑性肢痛、法布里病疼痛、膀胱和泌尿生殖系统疾病、尿失禁、病理性咳嗽、膀胱过度活动、膀胱疼痛综合征、间质性膀胱炎(IC)、前列腺炎、复杂性局部疼痛综合征(CRPS) I型、复杂性局部疼痛综合征(CRPS) II型、广泛性疼痛、阵发性剧烈疼痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛诱导的疼痛或减轻其的严重程度的方法。

[0200] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的三叉神经痛、用肉毒杆菌治疗的偏头痛、颈椎神经根病变、枕神经痛、腋神经病变、桡神经病变、尺神经病变、臂丛病、胸神经根病变、肋间神经痛、腰骶神经根病变、髂舌神经痛、阴部神经痛、股骨神经病变、感觉异常性股痛、隐神经病变、坐骨神经病变、腓骨神经病变、胫骨神经病变、腰骶神经丛病变、创伤性神经瘤残端疼痛或截肢后疼痛或减轻其的严重程度的方法。

[0201] 药剂的制备

[0202] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物用于制备药剂的用途。

[0203] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于抑制电压门控钠通道的药剂的用途。另一方面,所述电压门控钠通道是 $Na_v1.8$ 。

[0204] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁整形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽和心律不齐或减轻其的严重程度的药剂的用途。

[0205] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性

疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁或心律不齐或减轻其的严重程度的药剂的用途。

[0206] 又另一方面,本发明提供了本文所述的化合物、药学上可接受的盐或药物组合物用于制备用于治疗受试者的肠道疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途,其中肠道疼痛包括炎性肠病疼痛、克罗恩氏病疼痛或间质性膀胱炎疼痛。

[0207] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于制备用于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其的严重程度的药物。在一些方面,神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、小纤维神经病变、糖尿病性神经病变或特发性小纤维神经病变。在一些方面,神经病理性疼痛包括糖尿病性神经病变(例如,糖尿病性外周神经病变)。

[0208] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途,其中神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病变、三叉神经痛、灼口综合征、截肢后疼痛、幻肢疼痛、疼痛性神经瘤、创伤性神经瘤、莫顿氏神经瘤、神经卡压损伤、脊柱狭窄、腕管综合征、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱损伤、臂丛神经撕脱损伤、复杂性局部疼痛综合征、药物疗法诱导的神经痛、癌症化学疗法诱导的神经痛、抗逆转录病毒疗法诱导的神经痛、脊髓损伤后疼痛、小纤维神经病变、特发性小纤维神经病变、特发性感觉神经病变或三叉神经自主性神经病变。

[0209] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途。在一些方面,肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛。

[0210] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途,其中肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、烧伤疼痛或牙痛。

[0211] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛或外阴痛。

[0212] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛。

[0213] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途,其中特发性疼痛包括纤维肌痛。

[0214] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其的严重程度的药剂的用途。

[0215] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的急性疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途。在一些方面,急性疼痛包括急性术后疼痛。

[0216] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合

物用于制备用于治疗受试者的术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁整形术疼痛)或减轻其的严重程度的药剂的用途。

[0217] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的疝修补术疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途。

[0218] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的拇囊炎切除术疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途。

[0219] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的腹壁整形术疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途。

[0220] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的内脏疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途。在一些方面,内脏疼痛包括腹壁整形术引起的内脏疼痛。

[0221] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于制备用于治疗受试者的神经退行性疾病或减轻其的严重程度的药物。在一些方面,神经退行性疾病包括多发性硬化。在一些方面,神经退行性疾病包括皮特霍普金斯综合征(Pitt Hopkins Syndrome, PTHS)。

[0222] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备与一种或多种另外的治疗剂组合使用的药剂的用途,所述一种或多种另外的治疗剂与用所述化合物或药物组合物进行治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。在一些实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂。

[0223] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗急性疼痛、亚急性和慢性疼痛、伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛、炎性疼痛、可塑性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹神经痛、一般神经痛、癫痫、癫痫病状、神经退行性疾病、精神障碍、焦虑、抑郁、双相情感障碍、肌强直、心律不齐、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化和肠易激综合征的中枢神经病理性疼痛、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、非特异性慢性背痛、头痛、颈痛、中度疼痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁整形术疼痛)、癌症疼痛,包含慢性癌症疼痛和爆发性癌症疼痛、中风(例如,中风后中枢神经病理性疼痛)、挥鞭样损伤相关疾病、脆性骨折、脊柱骨折、强直性脊柱炎、天疱疮、雷诺氏病、硬皮病、系统性红斑狼疮、大疱性表皮松解症、痛风、青少年特发性关节炎、蜡油样骨病、风湿性多肌痛、坏疽性脓皮病、慢性广泛疼痛、弥漫性特发性骨质增生、椎间盘退行性变/疝痛、神经根病变、关节突关节综合征、失败的背部手术综合征、烧伤、腕管综合征、佩吉特氏病疼痛、椎管狭窄、椎间盘炎、横贯性脊髓炎、埃勒斯-当洛斯综合征、法布里病、肥大细胞增多症、神经纤维瘤病、眼部神经病理性疼痛、结节病、椎骨脱离、脊椎前移、化学疗法诱导的口腔粘膜炎、夏科神经病理性骨关节病、颞下颌关节障碍、疼痛关节成形术、非心源性胸痛、阴部、肾绞痛、胆道疾病、血管性腿部溃疡、帕金森氏病的疼痛、阿尔茨海默氏病的疼痛、脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导的心绞痛、运动诱导的心绞痛、心悸、高血压或胃肠运动异常或减轻其的严重程度的药剂的用途。

[0224] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物

用于制备用于治疗股骨癌症疼痛、非恶性慢性骨痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、椎管狭窄、神经病理性下背痛、肌筋膜疼痛综合征、纤维肌痛、颞下颌关节疼痛、慢性内脏疼痛、腹痛、胰腺疼痛、IBS疼痛、慢性和急性头痛、偏头痛、紧张性头痛、丛集性头痛、慢性和急性神经病理性疼痛、带状疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、HIV相关神经病变、三叉神经痛、夏科-马里-图思神经病变、遗传性感觉神经病变、外周神经损伤、疼痛性神经瘤、异位近端和远端放电、神经根病变、化学疗法诱导的神经病理性疼痛、放射疗法诱导的神经病理性疼痛、持续性/慢性术后疼痛(例如,截肢后、胸廓切开术后、心脏外科手术后)、乳房切除术后疼痛、中枢疼痛、脊髓损伤疼痛、中风后疼痛、丘脑性疼痛、幻肢疼痛(例如,切除下肢、上肢、乳房后)、顽固性疼痛、急性疼痛、急性术后疼痛、急性肌肉骨骼疼痛、关节疼痛、机械性下背痛、颈痛、肌腱炎、损伤疼痛、运动疼痛、急性内脏疼痛、肾盂肾炎、阑尾炎、胆囊炎、肠道梗阻、疝、胸痛、心脏疼痛、盆腔疼痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、分娩痛、剖宫产疼痛、急性炎性疼痛、烧伤疼痛、创伤疼痛、急性间歇性疼痛、子宫内膜异位、急性带状疱疹疼痛、镰刀细胞贫血、急性胰腺炎、爆发性疼痛、口腔面部疼痛、鼻窦炎疼痛、牙痛、多发性硬化(MS)疼痛、抑郁症疼痛、麻风病疼痛、白塞氏病疼痛、痛性肥胖症、静脉炎疼痛、格林-巴利综合征疼痛、腿部和移动脚趾疼痛、哈格隆德综合征、红斑性肢痛、法布里病疼痛、膀胱和泌尿生殖系统疾病、尿失禁、病理性咳嗽、膀胱过度活动、膀胱疼痛综合征、间质性膀胱炎(IC)、前列腺炎、复杂性局部疼痛综合征(CRPS) I型、复杂性局部疼痛综合征(CRPS) II型、广泛性疼痛、阵发性剧烈疼痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛诱导的疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途,所述用途包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0225] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗三叉神经痛、用肉毒杆菌治疗的偏头痛、颈椎神经根病变、枕神经痛、腋神经病变、桡神经病变、尺神经病变、臂丛病、胸神经根病变、肋间神经痛、腰骶神经根病变、髂舌神经痛、阴部神经痛、股骨神经病变、感觉异常性股痛、隐神经病变、坐骨神经病变、腓骨神经病变、胫骨神经病变、腰骶神经丛病变、创伤性神经瘤残端疼痛或截肢后疼痛或减轻其的严重程度的药剂的用途。

[0226] 化合物、药学上可接受的盐和组合物的施用

[0227] 在本发明的某些实施例中,本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的“有效量”是有效治疗上述病状中的一种或多种病状或减轻其的严重程度的量。

[0228] 根据本发明的方法,可以使用有效治疗本文所述的疼痛或非疼痛疾病中的一种或多种或减轻其的严重程度的任何量和任何施用途径施用所述化合物、盐和组合物。需要的精确量将因受试者而异,具体取决于受试者的物种、年龄和一般状况、病状的严重程度、特定药剂、施用方式等。本发明的化合物、盐和组合物任选地以剂量单位形式调配以便于施用和剂量均一性。如本文所使用的,表达“剂量单位形式”是指适合于待治疗受试者的物理上离散的药剂单位。然而,应理解的是,本发明的化合物、盐和组合物的总日用量将在合理的医学判断的范围内由主治医师决定。任何特定受试者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,所述因素包含:所治疗的病症和病症的严重程度;所采用的特定化合物或盐的活性;所采用的特定组合物;受试者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;所采用的特定化合物或盐的施用时间、施用途径和排泄率;治疗的持续时间;与所采用的特定化合物或盐组合或同时使用的药物以及医学领域熟知的类似因素。如本文所使用的,术语“受试者”

或“患者”意指动物,优选地哺乳动物并且最优选地人。

[0229] 本发明的药学上可接受的组合物可以根据所治疗的病状的严重程度通过口服、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹腔内、局部(如通过粉末、软膏或滴剂)、经颊、以口腔喷雾或鼻用喷雾的形式等向人和其它动物施用。在某些实施例中,本发明的化合物、盐和组合物可以以约0.001mg/kg至约1000mg/kg的剂量水平口服或肠胃外施用,每天一次或多次,以有效地获得期望的治疗效果。

[0230] 用于口服施用的液体剂型包含但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物或盐以外,液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨醇酐的脂肪酸酯和其混合物。除了惰性稀释剂,口服组合物还可以包含佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0231] 可注射制剂(例如,无菌可注射水性或油性悬浮液)可以根据已知技术、使用适合的分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以是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、悬浮液或乳液,例如像1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒剂和溶剂有水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油常规被用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包含合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,使用如油酸等脂肪酸来制备可注射物。

[0232] 可注射调配物可以例如通过滤过细菌截留过滤器,或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,所述无菌固体组合物可以在仅在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射培养基中。

[0233] 为了延长本发明的化合物的效果,通常期望减缓来自皮下或肌肉注射的化合物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。由此,化合物的吸收速率取决于其溶解速率,所述溶解速率进而可以取决于晶体大小和晶型。可替代地,通过将化合物溶解或悬浮在油性媒剂中来实现肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊基质来制备可注射储库型(depot)形式。根据化合物与聚合物的比率以及所采用的特定聚合物的性质,可以对化合物释放速率进行控制。其它可生物降解的聚合物的实例包含聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射调配物还通过将化合物截留在与人体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0234] 用于直肠或阴道施用的组合物优选地是栓剂,其可通过将本发明的化合物或盐与合适的非刺激性赋形剂或载体(如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)相混合来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体并且因此可在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0235] 用于口服施用的固体剂型包含胶囊、片剂、丸剂、粉末以及颗粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物或盐与以下混合:至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体,如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或增充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇以及硅胶;b)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、以及阿拉伯胶;c)保湿剂,如甘油;d)崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐以及

碳酸钠；e) 溶液阻滞剂，如石蜡；f) 吸收促进剂，如季铵化合物；g) 湿润剂，例如，鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯；h) 吸附剂，如高岭土和膨润土；以及i) 润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可以包括缓冲剂。

[0236] 类似类型的固体组合物还可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充剂，所述明胶胶囊使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂以及颗粒剂的固体剂型可以制备有包衣和外壳，如肠溶包衣和药物调配领域中所熟知的其它包衣。所述剂型可以任选地含有乳浊剂并且其组成还可以使得所述剂型仅或者优先在肠道的特定部分中任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包含聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物还可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充剂，所述明胶胶囊使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0237] 活性化合物或盐还可以与如上所述的一种或多种赋形剂一起呈微包裹形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳（如肠溶包衣、释放控制包衣和药物调配领域中所熟知的其它包衣）来制备。在此类固体剂型中，活性化合物或盐可以与如蔗糖、乳糖或淀粉等至少一种惰性稀释剂混合。在正常的情况下，除了惰性稀释剂以外，此类剂型还可以包括另外的物质，例如，压片润滑剂和其它压片助剂，如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可以包括缓冲剂。所述剂型可以任选地含有乳浊剂并且其组成还可以使得所述剂型仅或者优先在肠道的特定部分中任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包含聚合物物质和蜡。

[0238] 用于本发明的化合物或盐的局部或经皮施用的剂型包含软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何所需要的防腐剂或可能需要的缓冲液混合。眼科调配物、滴耳剂和滴眼剂也被考虑处于本发明的范围内。另外，本发明设想了透皮贴剂的用途，所述透皮贴剂具有使化合物以受控方式递送到身体的附加优点。此类剂型通过将化合物溶解或分散于适当介质中来制备。还可以使用吸收促进剂来增加化合物穿过皮肤的流量。速率可以通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0239] 如上文通常描述的，本发明的化合物可用作电压门控钠通道抑制剂。在一个实施例中，所述化合物是 $\text{Na}_v1.8$ 的抑制剂并且因此在不希望被任何特定理论束缚的情况下，所述化合物、盐和组合物尤其可用于治疗其中 $\text{Na}_v1.8$ 的激活或极度活跃与疾病、病症或病状有关的所述疾病、病症或病状或减轻其的严重程度。当 $\text{Na}_v1.8$ 的激活或极度活跃与特定疾病、病状或病症有关时，所述疾病、病状或病症也可被称为“ $\text{Na}_v1.8$ 介导的疾病、病状或病症”。因此，另一方面，本发明提供了治疗其中 $\text{Na}_v1.8$ 的激活或极度活跃与疾病状态有关的疾病、病状或病症或减轻其的严重程度的方法。

[0240] 在本发明中用作 $\text{Na}_v1.8$ 的抑制剂的化合物的活性可以根据国际公开第W0 2014/120808A9号和美国公开第2014/0213616A1号中概括描述的方法、本文所述的方法以及本领域的普通技术人员已知的和可获得的其它方法来测定，所述国际公开和美国公开两者均通过引用整体并入本文。

[0241] 另外的治疗剂

[0242] 还应当理解，本发明的化合物、盐和药学上可接受的组合物可以用于组合疗法中，

即,所述化合物、盐和药学上可接受的组合物可以与一种或多种其它期望的治疗剂或医疗程序同时施用、在其之前施用或在其之后施用。在组合方案中采用的疗法(治疗剂或程序)的特定组合将考虑期望的治疗剂和/或程序的相容性以及要实现的期望的治疗效果。还应当理解,所采用的疗法可以实现对相同病症的期望效果(例如,本发明的化合物可以与用于治疗相同病症的另一种药剂同时施用),或者它们可以实现不同的效果(例如,控制任何不良反应)。如本文所使用的,通常为了治疗或预防特定疾病或病状而施用的另外治疗剂被称为“适合于所治疗的疾病或病状”。例如,示范性的另外的治疗剂包括但不限于:非阿片类止痛剂(吲哚,如依托度酸(Etodolac)、茛甲新(Indomethacin)、舒林酸(Sulindac)、托美丁(Tolmetin);萘基烷酮(naphthylalkanone),如萘丁美酮(Nabumetone);昔康类(oxicam),如吡罗昔康(Piroxicam);对氨基苯酚衍生物,如对乙酰氨基酚(Acetaminophen);丙酸,如非诺洛芬(Fenoprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、酪洛芬(Ketoprofen)、萘普生(Naproxen)、萘普生钠(Naproxen sodium)、奥沙普嗪(Oxaprozin);水杨酸盐,如阿司匹林(Aspirin)、三水杨酸胆碱镁(Choline magnesium trisalicylate)、二氟尼柳(Diflunisal);芬那酯(fenamate),如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(Mefenamic acid)以及吡唑,如保泰松(Phenylbutazone)),或阿片类(麻醉剂)激动剂(如可待因(Codeine)、芬太尼(Fentanyl)、氢吗啡酮(Hydromorphone)、左啡诺(Levorphanol)、哌替啶(Meperidine)、美沙酮(Methadone)、吗啡(Morphine)、羟考酮(Oxycodone)、羟吗啡酮(Oxymorphone)、丙氧芬(Propoxyphene)、丁丙诺啡(Buprenorphine)、布托啡诺(Butorphanol)、地佐辛(Dezocine)、纳布啡(Nalbuphine)和潘他唑新(Pentazocine))。另外地,非药物止痛剂方法可以与本发明的一种或多种化合物的施用结合使用。例如,也可以利用麻醉(脊柱内输注、神经阻断)、神经外科(CNS通路的神经溶解)、神经刺激(经皮电神经刺激、脊柱刺激)、生理学(物理疗法、矫形装置、透热法)或心理学(认知方法-催眠、生物反馈或行为方法)方法。另外的适当治疗剂或方法一般描述于《默克手册(The Merck Manual)》,第十九版,编辑Robert S.Porter和Justin L.Kaplan,默沙东公司(Merck Sharp&Dohme Corp.),一家默克有限公司(Merck&Co., Inc.)的子公司,2011以及美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration)网站www.fda.gov中,所述文献和网站的全部内容特此以引用方式并入。

[0243] 在另一个实施例中,另外的适当治疗剂选自以下:

[0244] (1) 阿片类镇痛剂,例如吗啡、海洛因(heroin)、氢吗啡酮、氧吗啡酮、左萘酚、左洛啡烷(levallorphan)、美沙酮、哌替啶、芬太尼、可卡因(cocaine)、可待因、二氢可待因(dihydrocodeine)、羟考酮、氢可酮(hydrocodone)、丙氧芬、纳美芬(nalmefene)、纳洛啡(nalorphine)、纳洛酮(naloxone)、纳曲酮(naltrexone)、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡、潘他唑新或地非法林(difelikefalin);

[0245] (2) 非甾体抗炎药(NSAID),例如,阿司匹林、双氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬、氟苯柳(flufenisal)、氟比洛芬、布洛芬(ibuprofen)(包括但不限于静脉内布洛芬(例如,Caldolor®))、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸(ketorolac)(包括但不限于酮咯酸氨丁三醇(ketorolac tromethamine)(例如,Toradol®))、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康(meloxicam)、IV美洛昔康(例如,Anjeso®)、萘丁美酮、

萘普生、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、奥沙拉嗪(olsalazine)、奥沙普嗪、保泰松、吡罗昔康、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸、托美丁或佐美酸(zomepirac)；

[0246] (3) 巴比妥酸盐镇静剂, 例如阿莫巴比妥(异戊巴比妥)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、硫戊巴比妥(thiamylal)或硫喷妥(thiopental)；

[0247] (4) 具有镇静作用的苯并二氮杂卓(benzodiazepine), 例如利眠宁(chlordiazepoxide)、氯氮卓(clorazepate)、地西泮(diazepam)、氟安定(flurazepam)、劳拉西泮(lorazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、羟基安定(temazepam)或三唑仑(triazolam)；

[0248] (5) 具有镇静作用的组胺(H₁)拮抗剂, 例如苯海拉明(diphenhydramine)、比拉明(pyrilamine)、异丙嗪(promethazine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)或氯环嗪(chlorcyclizine)；

[0249] (6) 镇静剂, 如格鲁米特(glutethimide)、甲丙氨脂(meproamate)、甲奎酮(methaqualone)或氯醛比林(dichloralphenazone)；

[0250] (7) 骨骼肌松弛剂, 例如巴氯芬(baclofen)、卡立普多(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、环苯扎林(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)或邻甲苯海明(orphenadrine)；

[0251] (8) NMDA受体拮抗剂, 例如右美沙芬(dextromethorphan)((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)或其代谢物右啡烷(dextrorphan)((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)、氯胺酮(ketamine)、美金刚(memantine)、吡咯喹啉酮(pyrroloquinoline quinine)、顺式-4-(膦酰基甲基)-2-哌啶甲酸、布地品(budipine)、EN-3231(**MorphiDex®**)、吗啡与右美沙芬的组合调配物、托吡酯(topiramate)、奈美(neramexane)或培净福太(perzinfotel), 包含NR2B拮抗剂, 例如艾芬地尔(ifenprodil)、曲克索地尔(traxoprodil)或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-羟乙基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮}；

[0252] (9) α -肾上腺素能, 例如多沙唑嗪(doxazosin)、坦索罗辛(tamsulosin)、氯压定(clonidine)、胍法新(guanfacine)、右美托咪定(dexmedetomidine)、莫达非尼(modafinil)或4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉；

[0253] (10) 三环抗抑郁剂, 例如地昔帕明(desipramine)、丙咪嗪(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)或去甲替林(nortriptyline)；

[0254] (11) 抗惊厥剂, 例如卡马西平(**Tegretol®**)、拉莫三嗪、托吡酯(topiramate)、拉科酰胺(lacosamide)(**Vimpat®**)或丙戊酸(valproate)；

[0255] (12) 速激肽(NK)拮抗剂, 具体地是NK-3、NK-2或NK-1拮抗剂, 例如(α R, 9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮芳辛并[2,1-g][1,7]-萘啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、

阿瑞匹坦 (aprepitant)、拉奈匹坦 (lanepitant)、达匹坦 (dapitant) 或 3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶 (2S,3S);

[0256] (13) 毒蕈碱拮抗剂,例如奥昔布宁 (oxybutynin)、托特罗定 (tolterodine)、丙哌维林 (propiverine)、曲司氯铵 (tropsium chloride)、达非那新 (darifenacin)、索利那新 (solifenacin)、替米维林 (temiverine) 和异丙托铵 (ipratropium);

[0257] (14) COX-2 选择性抑制剂,例如塞来昔布 (celecoxib)、罗非昔布 (rofecoxib)、帕瑞昔布 (parecoxib)、伐地昔布 (valdecoxib)、德拉昔布 (deracoxib)、依托昔布 (etoricoxib) 或罗美昔布 (lumiracoxib);

[0258] (15) 煤焦油镇痛剂,尤其是对乙酰氨基酚 (paracetamol);

[0259] (16) 精神抑制剂,如氟哌利多 (droperidol)、氯丙嗪 (chlorpromazine)、氟哌啶醇 (haloperidol)、奋乃静 (perphenazine)、硫利达嗪 (thioridazine)、美索达嗪 (mesoridazine)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、氟非那嗪 (fluphenazine)、氯氮平 (clozapine)、奥氮平 (olanzapine)、利培酮 (risperidone)、齐拉西酮 (ziprasidone)、奎硫平 (quetiapine)、舍吲哚 (sertindole)、阿立哌唑 (aripiprazole)、索纳哌唑 (sonopiprazole)、布南色林 (blonanserin)、伊潘立酮 (iloperidone)、哌罗匹隆 (perospirone)、雷氯必利 (raclopride)、佐替平 (zotepine)、联苯芦诺 (bifeprunox)、阿瑟哌嗪 (asenapine)、卢拉西酮 (lurasidone)、氨磺必利 (amisulpride)、巴潘立酮 (balaperidone)、派林多 (palindore)、依利色林 (eplivanserin)、奥沙奈坦 (osanetant)、利莫那班 (rimonabant)、麦克林坦 (meclintertant)、**Miraxion®** 或沙立佐坦 (sarizotan);

[0260] (17) 香草素受体激动剂 (例如树脂铁毒素 (resiniferatoxin) 或珠卡赛辛 (civamide)) 或拮抗剂 (例如辣椒平 (capsazepine)、GRC-15300);

[0261] (18) β -肾上腺素能剂,如普萘洛尔 (propranolol);

[0262] (19) 局部麻醉剂,如美西律 (mexiletine);

[0263] (20) 皮质类固醇,如地塞米松 (dexamethasone);

[0264] (21) 5-HT 受体激动剂或拮抗剂,具体地是 5-HT_{1B/1D} 激动剂,如依立曲坦 (eletriptan)、舒马曲坦 (sumatriptan)、那拉曲坦 (naratriptan)、佐米曲坦 (zolmitriptan) 或利扎曲坦 (rizatriptan);

[0265] (22) 5-HT_{2A} 受体拮抗剂,如 R(+)- α -(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇 (MDL-100907);

[0266] (23) 胆碱能 (烟碱) 止痛剂,如异丙克兰 (ispronidine) (TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺 (RJR-2403)、(R)-5-(2-氮杂环丁烷基甲氧基)-2-氯吡啶 (ABT-594) 或尼古丁 (尼古丁);

[0267] (24) **Tramadol®**、曲马多 ER (Tramadol ER) (**Ultram ER®**)、IV 曲马多 (IV Tramadol)、他喷他多 ER (Tapentadol ER) (**Nucynta®**);

[0268] (25) PDE5 抑制剂,如 5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮 (西地那非 (sildenafil))、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮 (IC-351 或他达那非 (tadalafil))、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (瓦得那非

(vardenafil))、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲酰胺、3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺酰胺;

[0269] (26) α -2- δ 配体,如加巴喷丁(gabapentin)(**Neurontin®**)、加巴喷丁GR(**Gralise®**)、加巴喷丁酯中间体(gabapentin enacarbil)(**Horizant®**)、普瑞巴林(pregabalin)(**Lyrica®**)、3-甲基加巴喷丁、(1[α],3[α],5[α])(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)-脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲基胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-庚酸和(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-辛酸;

[0270] (27) 大麻素,如KHK-6188;

[0271] (28) 代谢型谷氨酸盐亚型1受体(mGluR1)拮抗剂;

[0272] (29) 血清素再摄取抑制剂,如舍曲林(sertraline)、(舍曲林代谢产物去甲基舍曲林(demethylsertraline))、氟西汀(fluxetine)、诺氟西汀(norfluxetine)(氟西汀去甲基代谢产物)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、西酞普兰(citalopram)、(西酞普兰代谢产物去甲基西酞普兰(desmethylcitalopram))、依他普仑(escitalopram)、d,1-芬氟拉明(d,1-fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、伊福西汀(ifoxetine)、氰基硫平(cyanodothiepin)、利托西汀(litoxetine)、达泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、西文氯胺(cericlamine)和曲唑酮(trazodone);

[0273] (30) 去甲肾上腺素(去甲肾上腺素)再摄取抑制剂,如马普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、羟丙替林(oxaprotiline)、非唑拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米塞林(mianserin)、安非他酮(bupropion)、安非他酮代谢产物羟基安非他酮、诺米芬辛(nomifensine)和维洛沙嗪(viloxazine)(**Vivalan®**),尤其是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如瑞波西汀(reboxetine),具体地是(S,S)-瑞波西汀;

[0274] (31) 双血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如文拉法辛(venlafaxine)、文拉法辛代谢物O-去甲基文拉法辛(O-desmethylvenlafaxine)、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代谢物去甲基氯米帕明(desmethylclomipramine)、度洛西汀(duloxetine)(**Cymbalta®**)、米那普仑(milnacipran)和丙咪嗪(imipramine);

[0275] (32) 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂,如S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-L-同半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)-氨基]乙基]-4,4-二氧-L-半胱氨酸、S-[2-[(1-亚

氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、(2S,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-S-氯-S-吡啶甲腈、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-4-氯苄腈、(2S,4R)-2-氨基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-5-噻唑丁醇、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-6-(三氟甲基)-3-吡啶甲腈、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-5-氯苄甲腈、N-[4-[2-(3-氯苄氨基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒、NXN-462或二硫化胍乙基酯;

[0276] (33) 乙酰胆碱酯酶抑制剂,如多奈哌齐(donepezil);

[0277] (34) 前列腺素E2亚型4(EP4)拮抗剂,如N-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基)氨基)-羰基]-4-甲苄磺酰胺或4-[(15)-1-([5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基)氨基)乙基]苯甲酸;

[0278] (35) 白三烯B4拮抗剂,如1-(3-联苯-4-基甲基-4-羟基-色满-7-基)-环戊烷甲酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧基苯氧基]-缬氨酸(ONO-4057)或DPC-11870;

[0279] (36) 5-脂氧合酶抑制剂,如齐留通(zileuton)、6-[3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基]]苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹诺酮(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504);

[0280] (37) 钠通道阻断剂,如利多卡因、利多卡因加丁卡因乳膏(lidocaine plus tetracaine cream)(ZRS-201)或醋酸艾司利卡西平(eslicarbazepine acetate);

[0281] (38) $\text{Na}_v1.7$ 阻断剂,如XEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893 BIIB-074(Vixotrigine)、BIIB-095、ASP-1807、DSP-3905、OLP-1002、RQ-00432979、FX-301、DWP-1706、DWP-17061、IMB-110、IMB-111、IMB-112以及如以下申请中公开的那些:W02011/140425(US2011/306607)、W02012/106499(US2012196869)、W02012/112743(US2012245136)、W02012/125613(US2012264749)、W02012/116440(US2014187533)、W02011026240(US2012220605)、US8883840、US8466188、W02013/109521(US2015005304)、W02020/117626和CN111217776,每个申请的全部内容通过引用特此并入;

[0282] (38a) $\text{Na}_v1.7$ 阻断剂,如(2-苄基螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酰基]-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丁氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮、1-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙氧基]丙-2-醇、(4-丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(5-异丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、5-[2-甲基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙酰基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯基]吡啶-2-甲腈、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,

2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异戊基氧基吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异戊基氧基吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[(3S)-2,3-二甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲酰基]螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[1'-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[2-甲基-6-(1-甲基环丙烷羰基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮、4-溴-N-(4-溴苯基)-3-[(1-甲基-2-氧代-4-哌啶基)氨磺酰基]苯甲酰胺或(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮;

[0283] (39) Na_v1.8阻断剂,如PF-04531083、PF-06372865和如以下申请中公开的那些: W02008/135826 (US2009048306)、W02006/011050 (US2008312235)、W02013/061205 (US2014296313)、US20130303535、W02013131018、US8466188、W02013114250 (US2013274243)、W02014/120808 (US2014213616)、W02014/120815 (US2014228371)、W02014/120820 (US2014221435)、W02015/010065 (US20160152561)、W02015/089361 (US20150166589)、W02019/014352 (US20190016671)、W02018/213426、W02020/146682、W02020/146612、W02020/014243、W02020/014246、W02020/092187、W02020/092667 (US2020140411)、W02020/261114、W02020/140959、W02020/151728、W02021/032074、CN112390745、CN111808019、CN112225695、CN112457294、CN112300051、CN112300069、CN112441969和CN112479996 (W02021/047622),每个申请的全部内容通过引用特此并入;

[0284] (39a) Na_v1.8阻断剂,如4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-

基) 苯甲酰胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺、2-((5-氟-2-羟基苄基)氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(邻甲苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲氧基) 苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺、磷酸二氢[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯、2-(4-氟-2-(甲基-d₃) 苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺、磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-(甲基-d₃) 苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲酯、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(甲基磺酰基) 苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺、3-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺、3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺、3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰胺基) 吡啶甲酸、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基) 喹啉-3-甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基) 喹啉-3-甲酰胺、3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺、N-(3-氨磺酰基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 喹啉-3-甲酰胺、N-(3-氨磺酰基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰胺、3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺、5-(3-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰胺基) 吡啶甲酸、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 喹喔啉-2-甲酰胺、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-4-基) 喹喔啉-2-甲酰胺、3-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺、N-(3-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰胺、N-(4-氨基甲酰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰胺基) 苯甲酸、N-(4-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰胺、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 苯甲酰胺基) 吡啶甲酸、5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-双(三氟甲基) 苯甲酰胺基) 吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-双(三氟甲基) 苯甲酰胺基) 吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰胺基) 吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 苯甲酰胺基) 吡啶甲酸、4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸、5-(4-(叔丁基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 苯甲酰胺基) 吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 苯甲酰胺基) 吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基) 苯甲酰胺基) 吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基) 苯甲酰胺基) 吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基) 苯甲酰胺基) 吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基) 苯甲酰胺基) 吡啶甲酸、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧

基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(二氟甲基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2,4-二氯-6-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2,4-二氯-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、5-氟-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-氰基-N-(3-氨磺酰基苯基)苯甲酰胺、N-(3-氨磺酰基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺、4-[[3-氯-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(二氟甲基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-6-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2,3,4-三氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰胺、N-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基)-3-氟-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺、4-[[6-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(4-氨基甲酰基-3-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-5-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酰胺、4-[[4-(二氟甲氧基)-2-氟-6-[2-甲氧基

基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、4-[[4-环丙基-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-5-氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-[[2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-(4-氟苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、4-(2-氟-6-(2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶酰胺或4-[[2-氟-6-[3-氟-2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

[0285] (40) 组合的 $\text{Na}_v1.7$ 和 $\text{Na}_v1.8$ 阻断剂,如DSP-2230、Lohocla201或BL-1021;

[0286] (41) 5-HT₃拮抗剂,如昂丹司琼(ondansetron);

[0287] (42) TRPV₁受体激动剂,如辣椒素(capsaicin)(**NeurogesX®**、**Qutenza®**);和其药学上可接受的盐和溶剂化物;

[0288] (43) 烟碱受体拮抗剂,如伐尼克兰(varenicline);

[0289] (44) N型钙通道拮抗剂,如Z-160;

[0290] (45) 神经生长因子拮抗剂,如他尼珠单抗(tanezumab);

[0291] (46) 内肽酶刺激剂,如施日波酶(senrebotase);

[0292] (47) 血管紧张素II拮抗剂,如EMA-401;

[0293] (48) 对乙酰氨基酚(acetaminophen)(包含但不限于静脉内对乙酰氨基酚(例如,**Ofirmev®**));

[0294] (49) 布比卡因(bupivacaine)(包含但不限于布比卡因脂质体可注射悬浮液(例如,**Exparel®**)布比卡因ER(Posimir)、布比卡因胶原(Xaracoll)和透皮布比卡因(**Eladur®**));以及

[0295] (50) 布比卡因和美洛昔康组合(例如,HTX-011)。

[0296] 在一个实施例中,另外的适当治疗剂选自V-116517、普瑞巴林、控释普瑞巴林、依佐加滨(Ezogabine)(**Potiga®**)。氯胺酮/阿米替林局部用乳膏(**Amiket®**)、AVP-923、吡仑帕奈(Perampanel)(E-2007)、雷非酰胺(Ralfinamide)、透皮布比卡因(**Eladur®**)、CNV1014802、JNJ-10234094(卡立氨酯(Carisbamate))、BMS-954561或ARC-4558。

[0297] 在另一个实施例中,另外的适当治疗剂选自N-(6-氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基)乙酰胺;N-(6-氨基-5-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺;或3-((4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)氧杂环丁-3-胺。

[0298] 在另一个实施例中,所述另外的治疗剂选自:GlyT₂/5HT₂抑制剂,如欧泊若塞瑞(Operanserin)(VVZ149);TRPV调节剂,如CA008、CMX-020、NE06860、FTABS、CNTX4975、MCP101、MDR16523或MDR652;EGR1抑制剂,如布若沃格莱德(Brivoglide)(AYX1);NGF抑制剂,如他尼珠单抗、法司努单抗(Fasinumab)、ASP6294、MEDI7352;Mu阿片激动剂,如克布瑞潘德勒(Cebranopadol)、NKTR181(氧代克德醇(oxycodogol));CB-1激动剂,如NE01940(AZN1940);咪唑啉12激动剂,如CR4056或p75NTR-Fc调节剂,如LEVI-04。

[0299] 在另一个实施例中,所述另外的治疗剂是奥赛利定(oliceridine)或罗哌卡因

(ropivacaine) (TLC590)。

[0300] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是 $\text{Na}_v1.7$ 阻断剂,如ST-2427或ST-2578以及W02010129864、W02015157559、W02017059385、W02018183781、W02018183782、W02020072835和W02022036297中公开的那些,每个申请的全部内容通过引用特此并入。在一些实施例中,另外的治疗剂是W02020072835中公开的 $\text{Na}_v1.7$ 阻断剂。在一些实施例中,另外的治疗剂是W02022036297中公开的 $\text{Na}_v1.7$ 阻断剂。

[0301] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是ASP18071、CC-8464、ANP-230、ANP-231、NOC-100、NTX-1175、ASN008、NW3509、AM-6120、AM-8145、AM-0422、BL-017881、NTM-006、Opiranserin(UnafrTM)、brivolidide、SR419、NRD.E1、LX9211、LY3016859、ISC-17536、NFX-88、LAT-8881、AP-235、NYX 2925、CNTX-6016、S-600918、S-637880、RQ-00434739、KLS-2031、MEDI 7352或XT-150。

[0302] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是奥莱维克(Olinvyk)、再瑞莱福(Zynrelef)、赛格兰特斯(Seglenits)、纽姆特姆(Neumentum)、奈维克尔(Nevakar)、HTX-034、CPL-01、ACP-044、HRS-4800、塔里格(Tarlige)、BAY2395840、LY3526318、益利阿哌科冉特(Eliapixant)、TRV045、RTA901、NRD1355-E1、MT-8554、LY3556050、AP-325、河豚毒素、奥替那普若日尔若(Otenaproxesul)、CFTX-1554、呋喃柏德(Otenaproxesul)、iN1011-N17、JMKX000623、ETX-801或ACD440。

[0303] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是W02021257490、W02021257420、W02021257418、W02020014246、W02020092187、W02020092667、W02020261114、CN112457294、CN112225695、CN111808019、W02021032074、W02020151728、W02020140959、W02022037641、W02022037647、CN112300051、CN112300069、W02014120808、W02015089361、W02019014352、W02021113627、W02013086229、W02013134518、W02014211173、W02014201206、W02016141035、W02021252818、W02021252822和W02021252820中公开的化合物。

[0304] 在一些实施例中,另外的治疗剂是W02013086229中公开的化合物。在一些实施例中,另外的治疗剂是W02013134518中公开的化合物。在一些实施例中,另外的治疗剂是W02014211173中公开的化合物。在一些实施例中,另外的治疗剂是W02014201206中公开的化合物。在一些实施例中,另外的治疗剂是W02016141035中公开的化合物。在一些实施例中,另外的治疗剂是W02021252818中公开的化合物。在一些实施例中,另外的治疗剂是W02021252822中公开的化合物。在一些实施例中,另外的治疗剂是W02021252820中公开的化合物。在一些实施例中,另外的治疗剂是W02020072835中公开的化合物。在一些实施例中,另外的治疗剂是W02022036297中公开的化合物。

[0305] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂(也被称为钠通道阻断剂),如上文鉴定的 $\text{Na}_v1.7$ 和 $\text{Na}_v1.8$ 阻断剂。

[0306] 存在于本发明的组合物中的另外的治疗剂的量可以不超过通常在包括所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中施用的量。本发明公开的组合物中另外的治疗剂的量的范围可以为包括所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约10%到100%。

[0307] 本发明的化合物和盐或其药学上可接受的组合物还可以掺入到用于涂覆可植入医疗装置如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管的组合物中。因此,另一方面,本发明包含用于涂覆可植入装置的组合物,所述可植入装置包括如上文一般描述的本发明的化合

物或盐以及本文的类和亚类以及适于涂覆所述可植入装置的载体。在仍另一方面,本发明包含涂覆有组合物的可植入装置,所述组合物包括如上文一般描述的本发明的化合物或盐以及本文的类和亚类以及适于涂覆所述可植入装置的载体。美国专利6,099,562、5,886,026和5,304,121中描述了合适的涂层和经涂覆的可植入装置的一般制备。涂层通常为生物相容性聚合材料,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、乙烯醋酸乙烯酯以及其混合物。涂层可以任选地进一步被氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的合适面层涂覆,以赋予组合物控释特性。

[0308] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或受试者中的 $\text{Na}_v1.8$ 活性,所述方法包括向所述受试者施用本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物或者使所述生物样品与其接触。如本文所使用的,术语“生物样品”包含但不限于:细胞培养物或其萃取物;从哺乳动物中获得的活检材料或其萃取物;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其它体液或其萃取物。

[0309] 抑制生物样品中的 $\text{Na}_v1.8$ 活性可用于本领域的技术人员已知的各种目的。此类目的的实例包含但不限于研究生物和病理现象中的钠通道和对新的钠通道抑制剂的比较评估。

[0310] 本发明的化合物的合成

[0311] 本发明的化合物可以通过实例中描述的方法、其它类似方法和本领域技术人员已知的其它方法由已知材料制备。如本领域技术人员将理解的,下文描述的方法中的中间化合物的官能团可能需要由合适的保护基团保护。可以根据本领域技术人员众所周知的标准技术添加或去除保护基团。保护基团的使用详细描述于以下文献中:T.G.M. Wuts等人,《格林氏有机合成中的保护基团(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)》(第4版2006)。

[0312] 本发明的化合物的放射性标记的类似物

[0313] 另一方面,本发明涉及本发明的化合物的放射性标记的类似物。如本文所使用的,术语“本发明的化合物的放射性标记的类似物”是指与如本文所述的本发明的化合物相同的化合物,包含其所有实施例,不同的是一个或多个原子已被本发明的化合物中存在的原子的放射性同位素替代。

[0314] 如本文所使用的,术语“放射性同位素”是指已知经历自发放射性衰变的元素的同位素。放射性同位素的实例包含 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等,以及在以下中鉴定出其衰变模式的同位素:V.S. Shirley和C.M. Lederer,同位素项目(Isotopes Project),核科学部(Nuclear Science Division),劳伦斯伯克利实验室(Lawrence Berkeley Laboratory),《核素表(Table of Nuclides)》(1980年1月)。

[0315] 放射性标记的类似物可以以多种有益方式使用,包含用于各种类型的测定,如底物组织分布测定。例如,氚(^3H)和/或碳-14(^{14}C)标记的化合物因制备相对简单和可侦测性优良而可以用于各种类型的测定,诸如底物组织分布测定。

[0316] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及放射性标记的类似物的药学上可接受的盐。

[0317] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包括放射性标记的类似物或其药学上可接受的盐以及药

学上可接受的载体、佐剂或媒剂。

[0318] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及抑制电压门控钠通道的方法以及治疗受试者的各种疾病和病症(包含疼痛)或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的放射性标记的类似物、其药学上可接受的盐和其药物组合物。

[0319] 另一方面,本发明涉及用于根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例使用的放射性标记的类似物、其药学上可接受的盐和其药物组合物。

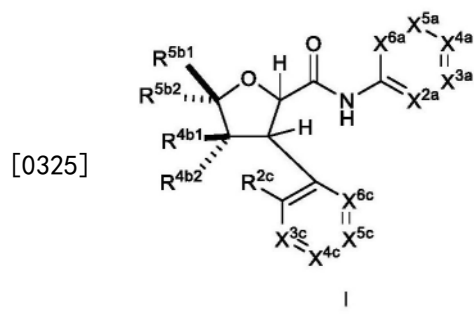
[0320] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及放射性标记的类似物或其药学上可接受的盐和其药物组合物用于制备药剂的用途。

[0321] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,所述放射性标记的类似物、其药学上可接受的盐和其药物组合物可以用于组合疗法中。

[0322] 枚举的实施例

[0323] 根据以下详细描述并且通过本公开的实践,本公开的另外的实施例、特征和优点将是显而易见的。本公开的化合物和方法可以描述为以下枚举的条款中的任何条款中的实施例。应当理解,本文所描述的实施例中的任何实施例可以结合本文所描述的任何其它实施例使用,只要所述实施例不相互矛盾。

[0324] 1. 一种式(I)化合物



[0326] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0327] X^{2a} 是 N 、 N^+-O^- 或 $C-R^{2a}$;

[0328] X^{3a} 是 N 、 N^+-O^- 、 $C-R^{3a}$ 、 $C-CONR_2$ 或 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$;

[0329] X^{4a} 是 N 、 N^+-O^- 、 $C-R^{4a}$ 、 $C-CONR_2$ 或 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$;

[0330] X^{5a} 是 N 、 N^+-O^- 或 $C-R^{5a}$;

[0331] X^{6a} 是 N 、 N^+-O^- 或 $C-R^{6a}$;

[0332] 每个 R 独立地是 H 或 C_1-C_6 烷基;

[0333] n 是 0 或 1;

[0334] R^A 是 H 或 CH_3 ;

[0335] R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 和 R^{6a} 各自独立地是 H 、卤代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;

[0336] R^{4b1} 和 R^{4b2} 中的一者是 OH 、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 卤代烷氧基,并且另一者是 H ;

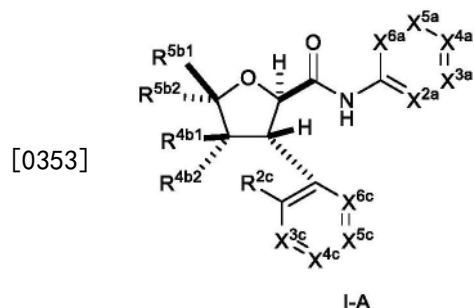
[0337] R^{5b1} 和 R^{5b2} 各自独立地是 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;

[0338] X^{3c} 是 N 或 $C-R^{3c}$;

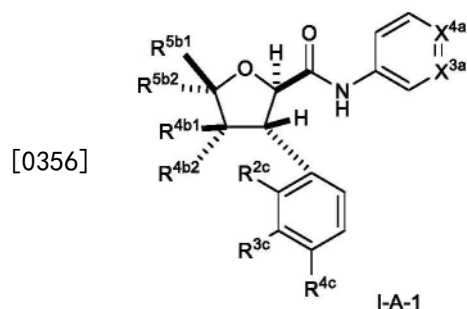
[0339] X^{4c} 是 N 或 $C-R^{4c}$;

[0340] X^{5c} 是 N 或 $C-R^{5c}$;

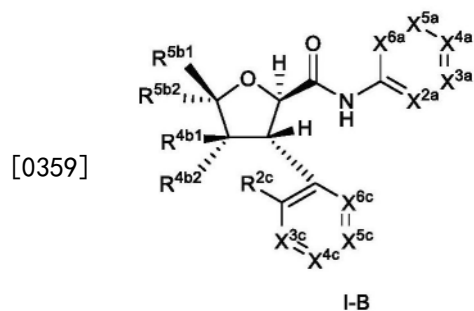
- [0341] X^{6c} 是N或C- R^{6c} ;
- [0342] R^{2c} 是H、OH、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基或 $-L^1-L^2-$ (C_3 - C_6 环烷基), 其中所述环烷基任选地被1-2个卤代取代;
- [0343] L^1 是键或O;
- [0344] L^2 是键或 C_1 - C_6 亚烷基;
- [0345] R^{3c} 是H、卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;
- [0346] R^{4c} 是H、卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;
- [0347] R^{5c} 是H、卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;并且
- [0348] R^{6c} 是H、卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;
- [0349] 条件是 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 和 X^{6a} 中的不超过两者是N或 N^+-O^- ;
- [0350] 条件是 X^{3a} 和 X^{4a} 中的至少一者是N、 N^+-O^- 、C- R^{3a} 或C- R^{4a} ;并且
- [0351] 条件是 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 和 X^{6c} 中的不超过一者是N。
- [0352] 2. 根据条款1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-A)



- [0354] 或其药学上可接受的盐。
- [0355] 3. 根据条款1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-A-1)

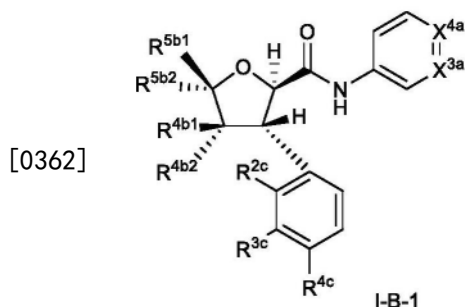


- [0357] 或其药学上可接受的盐。
- [0358] 4. 根据条款1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-B)



- [0360] 或其药学上可接受的盐。

[0361] 5. 根据条款1所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-B-1)



[0363] 或其药学上可接受的盐。

[0364] 6. 根据条款1、2或4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{2a} 是C- R^{2a} ,并且 R^{2a} 是H。

[0365] 7. 根据条款1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{3a} 是N、C- $CONR_2$ 或C- $CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ 。

[0366] 8. 根据条款7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{3a} 是N。

[0367] 9. 根据条款7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{3a} 是C- $CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$,并且n是0。

[0368] 10. 根据条款7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{3a} 是C- $CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$,并且n是1。

[0369] 11. 根据条款1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{4a} 是N、C- $CONR_2$ 或C- $CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ 。

[0370] 12. 根据条款11所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{4a} 是N。

[0371] 13. 根据条款11所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{4a} 是C- $CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$,并且n是0。

[0372] 14. 根据条款11所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{4a} 是C- $CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$,并且n是1。

[0373] 15. 根据条款1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^{3a} 和 X^{4a} 中的一个为N,并且另一个是C- $CONR_2$ 或C- $CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ 。

[0374] 16. 根据条款1至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5b1} 是 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0375] 17. 根据条款16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5b1} 是 CH_3 或 CF_3 。

[0376] 18. 根据条款1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5b2} 是 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0377] 19. 根据条款18所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5b2} 是 CH_3 或 CF_3 。

[0378] 20. 根据条款1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2c} 是OH、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基。

[0379] 21. 根据条款20所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2c} 是OH、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCD_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCH_2CH_2F 或 OCH_2CHF_2 。

[0380] 22. 根据条款21所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2c} 是 CH_3 或 OCH_3 。

[0381] 23. 根据条款1至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3c} 是卤代

或C₁-C₆烷基。

[0382] 24. 根据条款23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3c}是F。

[0383] 25. 根据条款23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3c}是CH₃。

[0384] 26. 根据条款1至25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4c}是卤代。

[0385] 27. 根据条款26所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4c}是F。

[0386] 28. 根据条款1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5c}是H。

[0387] 29. 根据条款1至28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{6c}是H。

[0388] 30. 根据条款1至29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b2}是C₁-C₆烷氧基。

[0389] 31. 根据条款30所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b2}是OCH₂CH₃或OCH₃。

[0390] 32. 根据条款31所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b2}是OCH₃。

[0391] 33. 根据条款1至29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}是C₁-C₆烷氧基。

[0392] 34. 根据条款33所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}是OCH₂CH₃或OCH₃。

[0393] 35. 根据条款34所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b1}是OCH₃。

[0394] 36. 一种选自表A的化合物或其药学上可接受的盐。

[0395] 37. 根据条款1至36中任一项所述的化合物,其呈非盐形式。

[0396] 38. 一种药物组合物,其包括治疗有效量的根据条款1至36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据条款37所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体或媒剂。

[0397] 39. 一种药物组合物,其包括根据条款1至32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据条款37所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体或媒剂。

[0398] 40. 一种抑制受试者的电压门控钠通道的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据条款1至36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、根据条款37所述的化合物或根据条款38或39所述的药物组合物。

[0399] 41. 根据条款40所述的方法,其中所述电压门控钠通道是Na_v1.8。

[0400] 42. 一种治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽或心律不齐或减轻其的严重程度的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据条款1至36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、根据条款37所述的化合物或根据条款38或39所述的药物组合物。

[0401] 43. 根据条款42所述的方法,其中所述方法包括治疗所述受试者的神经病理性疼痛或减轻其的严重程度。

[0402] 44. 根据条款43所述的方法,其中所述神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛。

[0403] 45. 根据条款43所述的方法,其中所述神经病理性疼痛包括小纤维神经病变。

[0404] 46. 根据条款43所述的方法,其中所述神经病理性疼痛包括特发性小纤维神经病变。

[0405] 47. 根据条款43所述的方法,其中所述神经病理性疼痛包括糖尿病性神经病变。

[0406] 48. 根据条款42所述的方法, 其中所述糖尿病性神经病变包括糖尿病性外周神经病变。

[0407] 49. 根据条款42所述的方法, 其中所述方法包括治疗所述受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其的严重程度。

[0408] 50. 根据条款49所述的方法, 其中所述肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛。

[0409] 51. 根据条款42所述的方法, 其中所述方法包括治疗所述受试者的急性疼痛或减轻其的严重程度。

[0410] 52. 根据条款51所述的方法, 其中所述急性疼痛包括急性术后疼痛。

[0411] 53. 根据条款42所述的方法, 其中所述方法包括治疗所述受试者的术后疼痛或减轻其的严重程度。

[0412] 54. 根据条款53所述的方法, 其中所述术后疼痛包括拇囊炎切除术疼痛。

[0413] 55. 根据条款53所述的方法, 其中所述术后疼痛包括腹壁整形术疼痛。

[0414] 56. 根据条款53所述的方法, 其中所述术后疼痛包括疝修补术疼痛。

[0415] 57. 根据条款42所述的方法, 其中所述方法包括治疗所述受试者的内脏疼痛或减轻其的严重程度。

[0416] 58. 根据条款40至57中任一项所述的方法, 其中用一种或多种另外的治疗剂治疗所述受试者, 所述一种或多种另外的治疗剂与用所述化合物、所述药学上可接受的盐或所述药物组合物进行的治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。

[0417] 59. 一种根据条款1至36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、根据条款33所述的化合物或根据条款38或39所述的药物组合物的用途, 其用作药剂。

[0418] 实例

[0419] 一般方法。在适当的氘化溶剂, 如二甲亚砜- d_6 (DMSO- d_6) 中以溶液形式获得 ^1H NMR光谱。

[0420] 通过LC/MS分析测定化合物纯度、保留时间和电喷雾质谱法 (ESI-MS) 数据。使用由Waters公司制造的Acquity UPLC BEH C_8 柱 (50x2.1mm, 1.7 μm 颗粒) (pn:186002877) 和 (2.1x5mm, 1.7 μm 颗粒) 保护柱 (pn:186003978) 和在4.45分钟内从2%-98%流动相B运行的双梯度进行LC/MS分析。流动相A= H_2O (含0.05%氢氧化铵的10mM甲酸铵)。流动相B=乙腈。流速=0.6毫升/分钟, 进样体积=2 μL , 并且柱温=45 $^{\circ}C$ 。

[0421] X射线粉末衍射分析方法: 使用配备有密封管源和PIXcel 3D Medipix-3检测器的PANalytical Empyrean系统 (马萨诸塞州韦斯特伯勒的马尔文帕纳科公司), 在室温下以传输模式进行X射线粉末衍射 (XRPD) 分析。利用铜辐射 (1.54060 $\text{\AA}$) 在45kV的电压和40mA的电流下运行X射线发生器。将粉末样品置于具有麦拉膜的96孔样品架上并装载至仪器中。在约3 $^{\circ}$ 至约40 $^{\circ}2\theta$ 的范围内扫描样品, 其中步长为0.0131303 $^{\circ}$ 并且每步为49秒。

[0422] 缩写

[0423] 除非另有说明或上下文另有规定, 否则以下缩写应理解为具有以下含义:

[0424] 缩写 含义

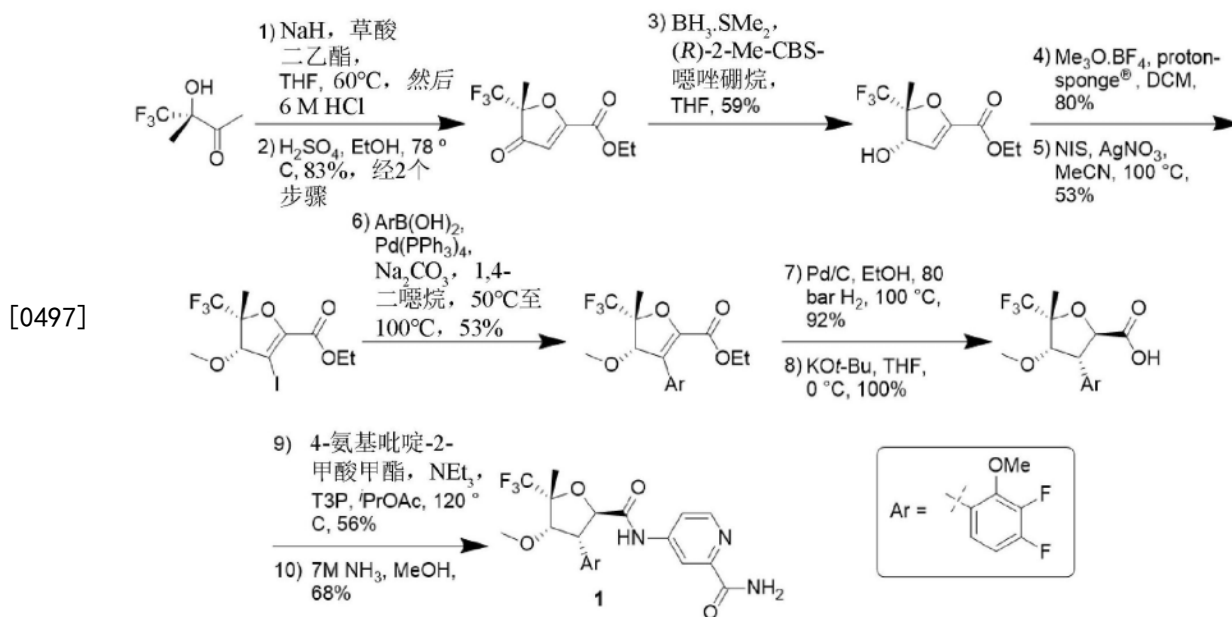
[0425] NMR 核磁共振

[0426] ESI-MS 电喷雾质谱法

[0427] LC/MS 液相色谱法-质谱法

[0428]	HPLC	高效液相色谱法
[0429]	SFC	超临界流体色谱法
[0430]	ESI	电喷射离子化
[0431]	g	克
[0432]	mg	毫克
[0433]	L	升
[0434]	mL	毫升
[0435]	μL	微升
[0436]	nL	纳升
[0437]	mmol	毫摩尔
[0438]	hr, h	小时
[0439]	min	分钟
[0440]	mm	毫米
[0441]	μm	微米
[0442]	nm	纳米
[0443]	MHz	兆赫
[0444]	Hz	赫兹
[0445]	N	正常(浓度)
[0446]	M	摩尔(浓度)
[0447]	mM	毫摩尔(浓度)
[0448]	μM	微摩尔(浓度)
[0449]	ppm	百万分率
[0450]	% w/v	重量-体积浓度
[0451]	CBS	科里-巴克什-柴田(Corey-Bakshi-Shibata)
[0452]	DCC	N,N'-二环己基碳二亚胺
[0453]	DCM	二氯甲烷
[0454]	DIBAL	二异丁基氢化铝
[0455]	DIEA, DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0456]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0457]	DME	二甲氧基乙烷
[0458]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0459]	DMSO	二甲亚砜
[0460]	DRG	背根神经节
[0461]	EtOH	乙醇
[0462]	EtOAc	乙酸乙酯
[0463]	T3P	丙基膦酸酐,即,2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷烷2,4,6-三氧化物
[0465]	LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂;六甲基二硅叠氮化锂
	2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃

[0466]	MeCN	甲基氰化物
[0467]	MeOH	甲醇
[0468]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0469]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0470]	NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
[0471]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0472]	NMO	N-甲基吗啉-N-氧化物
[0473]	TCFH	六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基氯甲脒酯
[0474]	TFA	三氟乙酸
[0475]	THF	四氢呋喃
[0476]	TMSCN	三甲基甲硅烷基氰化物
[0477]	TPPO	三苯基膦氧化物
[0478]	p-TsOH	对甲苯磺酸
[0479]	RT	室温
[0480]	EVIPR/E-VIPR	电刺激电压离子探针读取器
[0481]	HEK	人胚肾
[0482]	KIR2.1	内向整流器钾离子通道2.1
[0483]	DMEM	杜氏改性伊格尔介质 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)
[0484]	FBS	胎牛血清
[0485]	NEAA	非必需氨基酸
[0486]	HEPES	2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸
[0487]	DiSBAC ₆ (3)	双-(1,3-二己基-硫代巴比妥酸)三次甲基氧杂菁
[0488]	CC2-DMPE	氯香豆素-2-二十四烷酰基磷脂酰乙醇胺
[0489]	VABSC-1	电压测定背景抑制化合物
[0490]	HS	人血清
[0491]	BSA	牛血清白蛋白
[0492]	SCX	强阳离子交换
[0493]	wt %	按重量计的百分比
[0494]	w/w	重量-重量浓度
[0495]	<u>实例1</u>	
[0496]	4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺(1)	



[0498] 步骤1和步骤2:

[0499] 在1小时内将草酸二乙酯 (17.40mL, 128.1mmol) 和 (R)-4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁-2-酮 (中间体H) (20.0g, 128.1mmol) 于THF (80.00mL) 中的溶液添加到NaH (10.8g, 270.0mmol) 于干燥THF (140.0mL) 中的搅拌悬浮液中, 在此速度下以保持气体以稳定速率逸出并且内部温度低于40°C。在完全添加后, 将混合物在60°C下加热过夜。将反应混合物冷却至环境温度并且倒入冰/水中 (400mL, 20vol)。所测量的溶液的pH为11-12。将混合物用MTBE (5vol, 100mL) 萃取两次。将所得水溶液倒入6M HCl (25vol, 500mL) 溶液中, 从而确保pH为1。将混合物用MTBE (3x100mL, 5vol) 萃取。将合并的萃取物干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩, 以得到棕色油, 其在下一步骤中按原样使用。将油溶解于无水EtOH (160mL) 中, 并且添加H₂SO₄ (1.4mL, 26.26mmol)。将反应混合物加热至回流温度, 持续3小时。添加另外的量的H₂SO₄ (5.5mL, 103.2mmol) 并且继续加热过夜。将反应混合物冷却至环境温度并且在真空中 (30mbar和35°C) 浓缩, 以得到棕色油。将粗油在NaHCO₃与DCM之间分配。将水相用DCM进一步萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中 (250mbar, 32°C) 浓缩, 以得到含有15.5wt% DCM的呈棕色油的(R)-5-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-甲酸乙酯 (30.3g, 83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ6.70 (s, 1H), 4.38 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.66 (d, J=0.9Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H) ppm。

[0500] 步骤3:

[0501] 在3分钟内将硼烷二甲基硫醚 (20mL, 2M, 40.00mmol) 逐滴添加到 (R)-5-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-甲酸乙酯 (7.92g, 33.25mmol) 和 (R)-(+)-2-甲基-CBS-噻唑硼烷 (3.3mL, 1M于甲苯中的溶液, 3.30mmol) 于THF (150mL) 中的溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。将反应通过添加1M HCl溶液淬灭, 并且用MTBE (150mL) 稀释。将各层分离并且用MTBE (50mL) 萃取水相。将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并在真空中浓缩。使残余物穿过二氧化硅塞 (50g), 用MTBE (250mL) 洗涤并且将滤液通过快速色谱法 (120g SiO₂, 0%至100% MTBE/己烷) 纯化, 以得到 (4S, 5R)-4-羟基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-甲酸乙酯 (4.7g, 59%)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ6.00 (dd, J=2.8, 0.7Hz, 1H), 4.85 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.54 (q, J=1.0Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H) ppm; 未

观察到醇OH。ESI-MS m/z 计算值240.06094,实验值242.8(M+1)⁺;保留时间:0.74分钟。

[0502] 步骤4:

[0503] 将proton-sponge[®] (1,8-双(二甲基氨基)萘;42g,196.0mmol)和四氟硼酸三甲氧鎓(30g,202.8mmol)依次添加到(4S,5R)-4-羟基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-甲酸乙酯(16.2g,67.45mmol)于DCM(300mL)中的溶液中。将反应混合物在黑暗中在环境温度下搅拌3天,然后穿过SCX-2筒,用MTBE(500mL)洗涤。将合并的有机层用1M HCl(10x50mL)洗涤。将合并的水性萃取物用MTBE(2x100mL)反萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤。通过快速色谱法(SiO₂,0%至50%MTBE/己烷)纯化,得到(4S,5R)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-甲酸乙酯(16.6g,80%)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 6.06(t, J=2.1Hz, 1H), 4.46(t, J=2.1Hz, 1H), 4.30(qd, J=7.1, 1.7Hz, 2H), 3.43(d, J=1.7Hz, 3H), 1.66-1.49(m, 3H), 1.33(td, J=7.1, 1.7Hz, 3H) ppm。

[0504] 步骤5:

[0505] 在氮气下将硝酸银(10.9g,64.17mmol)和NIS(15.9g,70.67mmol)添加到(4S,5R)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-甲酸乙酯(19.6g,64.00mmol)于MeCN(200mL)中的搅拌溶液中。将反应加热至100℃,持续24小时。将反应混合物冷却至环境温度,并且通过添加饱和Na₂S₂O₃水溶液(100mL)淬灭。将混合物过滤,并且将滤液在MTBE(200mL)中稀释。将各层分离。将水层用MTBE(100mL)萃取。将合并的有机层用饱和的NaHCO₃溶液(8x100mL)、水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。将残余物从EtOAc中重结晶,以得到呈浅黄色针状物的(4R,5R)-3-碘-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-甲酸乙酯(6g)。将仍含有产物的母液通过快速色谱法(220g SiO₂,0%至30%MTBE/己烷)纯化,以得到另外的6.8g的产物。获得共12.8g(53%)的(4R,5R)-3-碘-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-甲酸乙酯。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 4.42-4.27(m, 3H), 3.64(s, 3H), 1.63(d, J=1.0Hz, 3H), 1.39(t, J=7.1, 7.1Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 计算值379.97324,实验值381.4(M+1)⁺;保留时间:0.93分钟。

[0506] 步骤6:

[0507] 将(4R,5R)-3-碘-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-甲酸乙酯(6g,15.79mmol)、(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)硼酸(3.9g,20.75mmol)、Pd(PPh₃)₄(990mg,0.8567mmol)和碳酸钠(25mL,2M水溶液,50.00mmol)于1,4-二噁烷(150mL)中的混合物在50℃下加热2小时,在70℃下加热2小时,并且然后在100℃(回流)下加热16小时。将反应混合物冷却至环境温度,酸化至pH 1,并且在水(150mL)与EtOAc(300mL)之间分配。将各层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。将残余物在EtOH(100mL)中稀释,并且添加H₂SO₄(900μL,16.88mmol)。将混合物在回流下加热3小时。通过快速色谱法(SiO₂,0%至35%EtOAc/庚烷)纯化,得到(4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-甲酸乙酯(3.3g,53%)。ESI-MS m/z 计算值396.0996,实验值395.5(M-1)⁻;保留时间:1.03分钟。

[0508] 步骤7:

[0509] 将(4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢呋喃-2-甲酸乙酯(330mg,0.83mmol)于EtOH(15mL)中的溶液通过配备有Pd/C筒的H-立方体(H-cube)循环3.5小时。所述反应在100℃和80巴的氢气下以0.5毫升/分钟的流速进

行。将所产生的溶液在真空中浓缩,以得到呈结晶固体的(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酸乙酯(304mg,92%)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.25-7.22(m,1H),6.85-6.78(m,1H),4.79(d,J=8.0Hz,1H),4.49(t,J=7.6,7.6Hz,1H),4.01-3.92(m,6H),3.16(s,3H),1.54(s,3H),0.96(t,J=7.1,7.1Hz,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值398.11526,实验值399.6(M+1)⁺;保留时间:0.99分钟。

[0510] 步骤8:

[0511] 在0℃下,将KOt-Bu(3.0g,26.74mmol)添加到(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酸乙酯(3.4g,7.60mmol)于THF(30mL)中的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌5分钟。将溶液通过添加1M HCl(50mL)酸化至pH 1。将混合物用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,以得到呈浅黄色油的(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酸(2.81g,100%),其不经任何进一步纯化即可用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值370.08395,实验值369.7(M-1)⁻;保留时间:0.49分钟。

[0512] 步骤9:

[0513] 将(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酸(130mg,0.35mmol)、4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯(60mg,0.39mmol)、NEt₃(100μL,0.72mmol)和T3P(50%wt.%于EtOAc中的溶液,180μL,0.80mmol)于丙酸异丙酯(2mL)中的溶液在密封的容器在120℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至环境温度。将悬浮液用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,以得到4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶甲酸甲酯(100mg,56%)。ESI-MS m/z计算值504.132,实验值505.7(M+1)⁺;保留时间:0.92分钟。

[0514] 步骤10:

[0515] 将4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶甲酸甲酯(714mg,1.42mmol)于甲醇氨(10mL,7M,70.00mmol)和MeOH(10mL)中的溶液在环境温度下搅拌2.5天。添加另外的量的甲醇氨(10mL,7M,70.00mmol),并且将反应在环境温度下搅拌另外24小时。将混合物在真空中浓缩。在来自伯杰仪器公司(Berger Instruments)的Minigram SFC仪器上,使用来自大赛璐公司(Daicel)的(R,R)-Whelk-01柱,5μm粒径,25cm x21.1mm,通过手性SFC进行纯化(在6分钟内,梯度15%至22%MeOH,85mg/ml,35mg,然后提升至40%MeOH;20mM氨),得到呈黄色固体的4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺(1,470mg,68%)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 8.58(s,1H),8.48(d,J=5.6Hz,1H),8.17(dd,J=5.5,2.1Hz,1H),7.94(d,J=2.1Hz,1H),7.91(s,1H),7.31-7.27(m,1H),6.97(td,J=9.3,7.6Hz,1H),5.58(s,1H),5.08(d,J=11.6Hz,1H),4.02(d,J=2.5Hz,3H),3.95(dd,J=11.8,4.9Hz,1H),3.87(d,J=4.9Hz,1H),3.02(s,3H),1.67(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值489.13232,实验值490.5(M+1)⁺;488.7(M-1)⁻;保留时间:3.08分钟。

[0516] 使用实例1中描述的方法制备以下化合物,不同之处是不需要步骤4。在化合物2的

情况下,用于酰胺偶联步骤9的条件是实例2步骤11中所使用的条件。在化合物3的情况下,在步骤9中使用吡嗪-4-胺代替4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯作为酰胺偶联配偶体,并且不需要步骤10:

[0517]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
2	4-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-羟基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 475.11667, 实验值 476.6 (M+1) ⁺ ; 474.7 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.53 分钟	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.19 (ddd, J = 8.2, 5.4, 2.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.92 (dd, J = 11.7, 5.0 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H) ppm。
3	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-羟基-5-甲基- <i>N</i> -(吡嗪-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 433.1061, 实验值 434.5 (M+1) ⁺ ; 432.5 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.42 分钟	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.36 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.94 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 4.00 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.67 (s, 3H) ppm。

[0518] 使用实例1中描述的方法制备以下化合物,不同之处是在铃木偶联 (Suzuki coupling) 步骤6中使用 (4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基) 硼酸代替 (3,4-二氟-2-甲氧基苯基) 硼酸作为偶联配偶体。在酰胺偶联步骤9中,使用吡嗪-4-胺作为偶联配偶体。不需要步骤10:

[0519]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
4	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4-甲氧基-5-甲基- <i>N</i> -(吡嗪-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 443.14682, 实验值 444.2 (M+1) ⁺ ; 442.1 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 3.0 分钟	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.18 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 9.02 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 5.9, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.23 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 1.0 Hz, 3H) ppm。

[0520] 通过X射线粉末衍射分析化合物4,并且确定其为无定形的 (参见图1)。

[0521] 使用实例1中描述的方法制备以下化合物,不同之处是在铃木偶联步骤6中使用

(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)硼酸作为偶联配偶体。使用过量的4-氨基吡啶甲酸甲酯作为偶联配偶体,酰胺偶联步骤9在环境温度下进行2小时,从过量的TCFH和作为溶剂的含1-甲基咪唑的乙腈的组合中原位生成高度反应性酰基咪唑鎓离子,条件是本领域众所周知的:

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
[0522] 5	4-((2R,3R,4S,5R)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 485.15738, 实验值 486.2 (M+1) ⁺ ; 484.1 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 3.05 分钟	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.67 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 6.91 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.23 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.65 (s, 3H) ppm; 未观察到酰胺 NH。

[0523] 使用实例1中描述的方法制备以下化合物,不同之处是在铃木偶联步骤6中使用(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)硼酸作为偶联配偶体。在酰胺偶联步骤9中使用(R)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-3-胺(中间体C)作为偶联配偶体,并且使用乙酸乙酯代替丙酸异丙酯作为溶剂。步骤10由在50℃下过夜进行的脱保护步骤代替,使用含过量TFA的THF和水的4:1混合物作为溶剂:

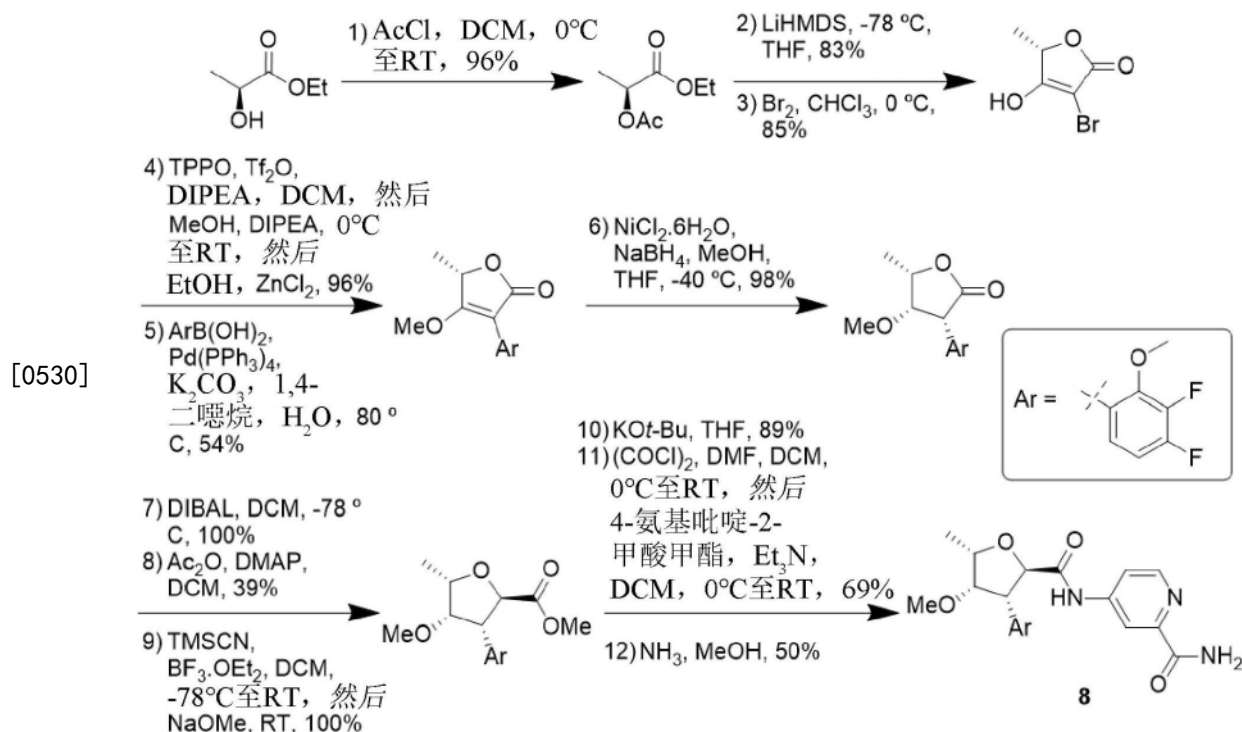
化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
[0524] 6	(2R,3R,4S,5R)-N-(6-((R)-1,2-二羟乙基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 502.1727, 实验值 503.2 (M+1) ⁺ ; 501.2 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.82 分钟	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.64 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.20 (d, J = 2.1
化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
[0525]			Hz, 3H), 1.62 (d, J = 1.1 Hz, 3H) ppm; 未观察到醇 OH 和酰胺 NH。

[0526] 使用实例1中描述的方法制备以下化合物,不同之处是铃木偶联步骤6在50℃下在作为溶剂的1,4-二噁烷和水的10:1混合物中在50分钟内进行,使用(3,4-二氟-2-甲基苯基)硼酸作为偶联配偶体,Pd(dppf)Cl₂·DCM作为催化剂,K₃PO₄作为碱。氢化步骤7在作为溶剂的乙醇中在存在皮尔曼催化剂(Pearlman's catalyst)的情况下用19巴的氢气在48小时内进行。酰胺偶联步骤9所使用的条件是在反应的第二部分中使用NMP作为溶剂的实例2步骤11中所使用的条件:

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
[0527] 7	4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4-甲氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	ESI-MS m/z 计算值 473.1374, 实验值 474.1.2 (M+1) ⁺ ; 保留时间: 2.19 分钟	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 6.1, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (q, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H) ppm; 未观察到酰胺 NH。

[0528] 实例2

[0529] 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺 (8)



[0531] 步骤1:

[0532] 在0°C下,将乙酰氯(9.4mL,132.2mmol)添加到(S)-2-羟基丙酸乙酯(10mL,88.2mmol)于DCM(45mL)中的搅拌溶液中。将混合物温热至环境温度并且搅拌20小时。将混合物用饱和的NaHCO₃溶液(40mL)淬灭并且用DCM萃取。将有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化,得到(S)-2-乙酰氧基丙酸乙酯(13.6g,96%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-*d*) δ 5.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm。

[0533] 步骤2:

[0534] 在-78°C下,将(S)-2-乙酰氧基丙酸乙酯(13.6g,84.91mmol)于THF(400mL)中的溶液在30分钟内添加到LiHMDS(204mL,1M于THF中,204.0mmol)于THF(400mL)中的搅拌溶液中。将混合物在此温度下搅拌90分钟,然后将其倾倒入2M HCl水溶液(30mL)上。将各层分

离。将水相用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤。将有机层在真空中浓缩,重新溶解于DCM中,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩,以得到呈固体的(S)-4-羟基-5-甲基咪喃-2(5H)-酮(8g,83%),其不经进一步纯化即可用于下一步骤。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 12.57(s,1H),4.88(s,1H),4.85(dq,J=6.7,0.9Hz,1H),1.34(d,J=6.7Hz,3H) ppm。

[0535] 步骤3:

[0536] 在0℃下,将溴(3.7mL,71.82mmol)于 CHCl_3 (450mL)中的溶液逐滴添加到(S)-4-羟基-5-甲基咪喃-2(5H)-酮(7.8g,68.4mmol)于 CHCl_3 (280mL)中的溶液中。在此温度下持续搅拌,直到反应完成为止。通过过滤收集形成的沉淀物,以得到(S)-3-溴-4-羟基-5-甲基咪喃-2(5H)-酮(11.15g,85%)。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 4.99(q,J=6.8Hz,1H),1.40(d,J=6.8Hz,3H) ppm;未观察到醇OH。

[0537] 步骤4:

[0538] 在0℃下,将三氟甲磺酸酐(7.8mL,1M于DCM中,7.80mmol)添加到TPPO(4.5g,16.2mmol)于DCM(27mL)中的搅拌溶液中。搅拌15分钟后,形成沉淀物。将(S)-3-溴-4-羟基-5-甲基咪喃-2(5H)-酮(1.5g,7.77mmol)和DIPEA(1.4mL,8.04mmol)于DCM(40mL)中的溶液添加到悬浮液中。在无色沉淀物溶解之后,逐滴添加MeOH(380 μL ,9.38mmol),随后添加DIPEA(1.7mL,9.76mmol)。将反应温热至环境温度并且搅拌20小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于EtOH(50mL)中,并且添加二氯锌(3.6mL,38.81mmol)。将混合物搅拌2小时。将沉淀物滤出,并且将滤液在真空中浓缩,以得到(S)-3-溴-4-甲氧基-5-甲基咪喃-2(5H)-酮(1.55g,96%)。 ^1H NMR(500MHz,氯仿- d) δ 4.78(q,J=6.7Hz,1H),4.34(s,3H),1.47(d,J=6.8Hz,3H) ppm。

[0539] 步骤5:

[0540] 将 K_2CO_3 (2.8g,20.26mmol)、(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)硼酸(926mg,4.93mmol)和四(三苯基膦)钯(715mg,0.62mmol)依次添加到(S)-3-溴-4-甲氧基-5-甲基咪喃-2(5H)-酮(850mg,4.11mmol)于1,4-二噁烷(20mL)和水(4.2mL)中的脱气溶液中。将混合物用氮气冲洗并且加热至80℃,持续2小时。将反应混合物冷却至环境温度,用饱和 NH_4Cl 溶液(20mL)淬灭,并且用EtOAc(20mL)稀释。将各层分离,并且用EtOAc(20mL)萃取水相。将合并的有机层干燥(MgSO_4),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化,得到(S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基咪喃-2(5H)-酮(600mg,54%)。 ^1H NMR(500MHz,氯仿- d) δ 6.98(ddd,J=8.7,5.8,2.1Hz,1H),6.91(ddd,J=9.5,8.7,7.2Hz,1H),4.86(q,J=6.7Hz,1H),3.94(d,J=2.0Hz,3H),3.73(s,3H),1.54(d,J=6.7Hz,3H) ppm。ESI-MS m/z 计算值270.07037,实验值271.4($\text{M}+1$) $^+$;保留时间:2.58分钟。

[0541] 步骤6:

[0542] 在-40℃下,将二氯化镍六水合物(510mg,2.15mmol)和 NaBH_4 (406mg,10.73mmol)依次添加到(S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基咪喃-2(5H)-酮(580mg,2.146mmol)于MeOH(24mL)和THF(4.6mL)的混合物中的搅拌溶液中。将所得混合物搅拌15分钟。通过添加饱和 NH_4Cl 水溶液(20mL)将混合物淬灭。将各层分离,并且用DCM(20mL)萃取水相。将合并的有机萃取物干燥(MgSO_4),过滤并在真空中浓缩,以得到(3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基二氢咪喃-2(3H)-酮(575mg,98%)。 ^1H NMR(500MHz,氯仿- d) δ 7.12-7.07(m,1H),6.90(ddd,J=9.6,8.9,7.5Hz,1H),4.67(qd,J=6.5,

3.5Hz, 1H), 4.30 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.03 (d, J=2.7Hz, 3H), 3.93 (dd, J=5.2, 3.6Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.5Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值272.08603, 实验值273.5 (M+1)⁺; 保留时间: 2.66分钟。

[0543] 步骤7:

[0544] 在-78℃下, 将DIBAL (2.5mL, 1M, 2.500mmol) 添加到 (3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-甲氧基-5-甲基二氢呋喃-2 (3H) -酮 (575mg, 2.112mmol) 于DCM (8.5mL) 中的搅拌溶液中。在-78℃下搅拌1小时之后, 添加更多量的DIBAL (2.5mL, 1M, 2.500mmol)。反应完成后, 通过添加饱和氯化铵水溶液 (4mL) 和罗谢尔盐 (Rochelle's salt) 溶液 (30% w/w, 4mL) 将混合物淬灭。将此混合物搅拌1小时。将各层分离, 并且用DCM (10mL) 萃取水相。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩, 以得到 (3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-醇 (580mg, 100%), 其在下一步骤中按原样使用。ESI-MS m/z 计算值274.10165, 实验值258.5 (M-OH)⁺; 保留时间: 2.34分钟。

[0545] 步骤8:

[0546] 在环境温度下, 将DMAP (130mg, 1.06mmol) 和乙酸酐 (880mg, 8.62mmol) 依次添加到 (3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-醇 (580mg, 2.12mmol) 于DCM (6mL) 中的搅拌溶液中。反应完成后, 通过添加饱和碳酸氢钠水溶液 (6mL) 将混合物淬灭。将混合物在环境温度下搅拌30分钟。将各层分离, 并且用DCM (2x10mL) 萃取水相。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 得到乙酸 (3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-基酯 (260mg, 39%), 其在C₂位置处作为差向异构体的混合物。ESI-MS m/z 计算值316.11224, 实验值258.5 (M-OAc)⁺; 保留时间: 2.94分钟。

[0547] 步骤9:

[0548] 在-78℃下, 将TMSCN (280μL, 2.10mmol) 和BF₃·OEt₂ (330μL, 46.5% w/w, 1.24mmol) 依次逐滴添加到乙酸 (3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-基酯 (260mg, 0.82mmol) 于DCM (8mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟, 并且然后温热至环境温度。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。将水层分离, 并且用DCM (3x10mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄), 过滤并在真空中浓缩。将所得油溶解于DCM中, 并且通过硅藻土垫过滤。将溶液在真空中浓缩。将残余物溶解于甲醇钠溶液 (2.5mL, 0.5M 于MeOH中, 1.250mmol) 中, 并且在环境温度下搅拌过夜。通过添加饱和柠檬酸水溶液将反应淬灭。将混合物搅拌30分钟。在完全水解后, 将反应混合物在真空中浓缩, 并且将残余物溶解于DCM中。将溶液用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩, 以得到作为主要立体异构体的 (2R, 3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酸甲酯 (260mg, 100%)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.20 (ddd, J=8.2, 5.8, 2.3Hz, 1H), 6.89 (ddd, J=9.6, 8.8, 7.4Hz, 1H), 4.74 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.45 (qd, J=6.4, 3.1Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.96 (d, J=1.9Hz, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (dd, J=4.5, 2.8Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.35 (d, J=6.3Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值316.11224, 实验值317.4 (M+1)⁺; 保留时间: 2.8分钟。

[0549] 步骤10:

[0550] 在环境温度下, 将叔丁醇钾 (370mg, 3.30mmol) 添加到 (2R, 3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二

氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酸甲酯(260mg, 0.82mmol)于THF(3.2mL)中的搅拌溶液中。反应完成后,通过添加饱和氯化铵水溶液(3mL)将反应淬灭,并且用DCM(3mL)稀释。将各层分离,并且用DCM(5mL)萃取水相。将水相用1M HCl酸化直到pH 0为止,并且用DCM(2x10mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,以得到作为单一对映异构体的(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酸(220mg, 89%)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 7.14(ddd, J=8.5, 5.8, 2.3Hz, 1H), 6.83(td, J=9.3, 7.5Hz, 1H), 4.70(d, J=10.3Hz, 1H), 4.37(qd, J=6.3, 3.0Hz, 1H), 3.92(dd, J=10.3, 4.3Hz, 1H), 3.90(d, J=2.0Hz, 3H), 3.62(dd, J=4.3, 3.0Hz, 1H), 2.96(s, 3H), 1.29(d, J=6.3Hz, 3H) ppm;未观察到酸OH。ESI-MS m/z计算值302.0966,实验值301.4(M-1)⁻;保留时间:1.51分钟。

[0551] 步骤11和步骤12:

[0552] 在0℃下,将草酰氯(35 μ L, 0.40mmol)添加到(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酸(55mg, 0.18mmol)和DMF(1.5 μ L, 0.019mmol)于DCM(600 μ L)中的搅拌溶液中。将反应混合物在30分钟内温热至环境温度并且在真空中浓缩。在0℃下,将重新溶解于DCM(300 μ L)中的残余物添加到4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯(35mg, 0.23mmol)和NEt₃(35 μ L, 0.25mmol)于DCM(300 μ L)中的搅拌溶液中。将反应混合物在2小时内温热至环境温度。通过添加一滴水和MeOH(2mL)将混合物淬灭,并且在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化,得到4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶甲酸甲酯(55mg, 69%)。ESI-MS m/z计算值436.1446,实验值437.3(M+1)⁺;435.4(M-1)⁻;保留时间:2.77分钟。

[0553] 将4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶甲酸甲酯(55mg, 0.126mmol)溶解于甲醇氨(5mL, 7M, 35.00mmol)中,并且在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩,以得到4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺(8,140mg, 50%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.41(s, 1H), 8.47(d, J=5.5Hz, 1H), 8.31(d, J=1.9Hz, 1H), 8.04(d, J=3.0Hz, 1H), 7.87(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.58(d, J=3.0Hz, 1H), 7.30(ddd, J=8.5, 6.0, 2.2Hz, 1H), 7.17(ddd, J=10.1, 9.1, 7.8Hz, 1H), 4.74(d, J=10.1Hz, 1H), 4.50(qd, J=6.3, 3.0Hz, 1H), 4.03(dd, J=10.1, 4.4Hz, 1H), 3.88(d, J=1.6Hz, 3H), 3.81(dt, J=4.7, 3.2Hz, 1H), 2.98(s, 3H), 1.28(d, J=6.3Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z计算值421.14493,实验值422.5(M+1)⁺;420.5(M-1)⁻;保留时间:2.62分钟。

[0554] 使用实例2中描述的方法制备以下化合物,不同之处是在酰胺偶联步骤11中使用不同的偶联配偶体,在化合物9的情况下,在酰胺偶联步骤11中将rel-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-4-胺(中间体D,来自手性SFC分离的第一洗脱峰)用作偶联配偶体。在化合物10的情况下,在酰胺偶联步骤11中将rel-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-4-胺(中间体E,来自手性SFC分离的第二洗脱峰)用作偶联配偶体。用使用含过量TFA的DCM作为溶剂的脱保护步骤代替步骤12:

[0555]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
9	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羟乙基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 438.16025, 实验值 439.3 (M+1) ⁺ ; 437.5 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.37 分钟	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.22 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.5, 6.1, 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 1H), 5.35 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 10.1, 4.3 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.82 (dd, J = 4.7, 3.1 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 10.1, 6.1, 4.0 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J = 11.0, 6.9, 5.8 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ppm。
10	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羟乙基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 438.16025, 实验值 439.3 (M+1) ⁺ ; 437.5 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.37 分钟	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.4, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 10.1, 9.0, 7.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 2H), 4.04 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.82 (dd, J = 4.7, 3.1 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 9.8, 5.9, 3.9 Hz, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm。

[0556] 使用实例2中描述的方法制备以下化合物,不同之处是在酰胺偶联步骤11中使用 *rac*-2-(2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-4-胺作为偶联配偶体。不需要步骤12。在来自伯杰仪器公司的Minigram仪器上,使用来自大赛璐公司Chiralpak AS-H柱,5μm粒径,25cm x10mm,通过手性SFC分离将来自步骤11的非对映异构体分离(10% MeOH, 20mM NH₃, 245nm, 100巴)。使用含过量TFA的DCM作为溶剂进行最后的脱保护步骤:

[0557]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
11	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羟基丙-2-基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺 (前体是通过在 Chiralpak AS-H 柱上进行 SFC 的第一洗脱峰, 保留时间= 3.46 分钟)	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 452.1759, 实验值 453.6 (M+1) ⁺ ; 451.5 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.52 分钟	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.58 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.48 (qd, <i>J</i> = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, <i>J</i> = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H), 3.81 (dd, <i>J</i> = 4.4, 2.9 Hz, 1H), 3.49 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H) ppm。
12	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羟基丙-2-基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺 (前体是通过在 Chiralpak AS-H 柱上进行 SFC 的第二洗脱峰, 保留时间= 3.91 分钟)	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 452.1759, 实验值 453.6 (M+1) ⁺ ; 451.5 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.52 分钟	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.49 (qd, <i>J</i> = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, <i>J</i> = 10.1, 4.3 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 3.81 (dd, <i>J</i> = 4.4, 3.1 Hz, 1H), 3.49 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H) ppm。

[0558] 使用实例2中描述的方法制备以下化合物,不同之处是在亨德里克森的0-烷基化 (Hendrickson's 0-alkylation) 步骤4中使用乙醇代替甲醇,并且不需要使用含ZnCl₂的 EtOH的步骤的第二部分:

[0559]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
13	4-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙氧基-5-甲基四氢呋喃	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 435.16058, 实验值 436.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.32

[0560]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
	-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	(M+1) ⁺ ; 434.0 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.84 分钟	(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.4, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.50 (qd, J = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.2, 4.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 4H), 3.24 (dq, J = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 2.95 (dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm。

[0561] 使用实例2中描述的方法制备以下化合物,不同之处是在亨德里克森的0-烷基化步骤4中使用异丙醇代替甲醇,并且不需要使用含ZnCl₂的EtOH的步骤的第二部分。在化合物15的情况下,在酰胺偶联步骤11中使用5-氨基吡啶甲酸甲酯作为偶联配偶体:

[0562]

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
14	4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-异丙氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 449.17624, 实验值 450.0 (M+1) ⁺ ; 448.1 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 3.00 分钟	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.2, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 10.1, 9.0, 7.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.48 (qd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.2, 4.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 4.3, 2.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.07 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.60 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm。
15	5-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-异丙氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 449.17624, 实验值 450.0 (M+1) ⁺ ; 448.1 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.96 分钟	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.2, 6.1, 2.2

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
[0563]			Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 4.78 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.47 (dp, J = 6.3, 3.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.2, 4.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.89 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.07 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.61 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm。

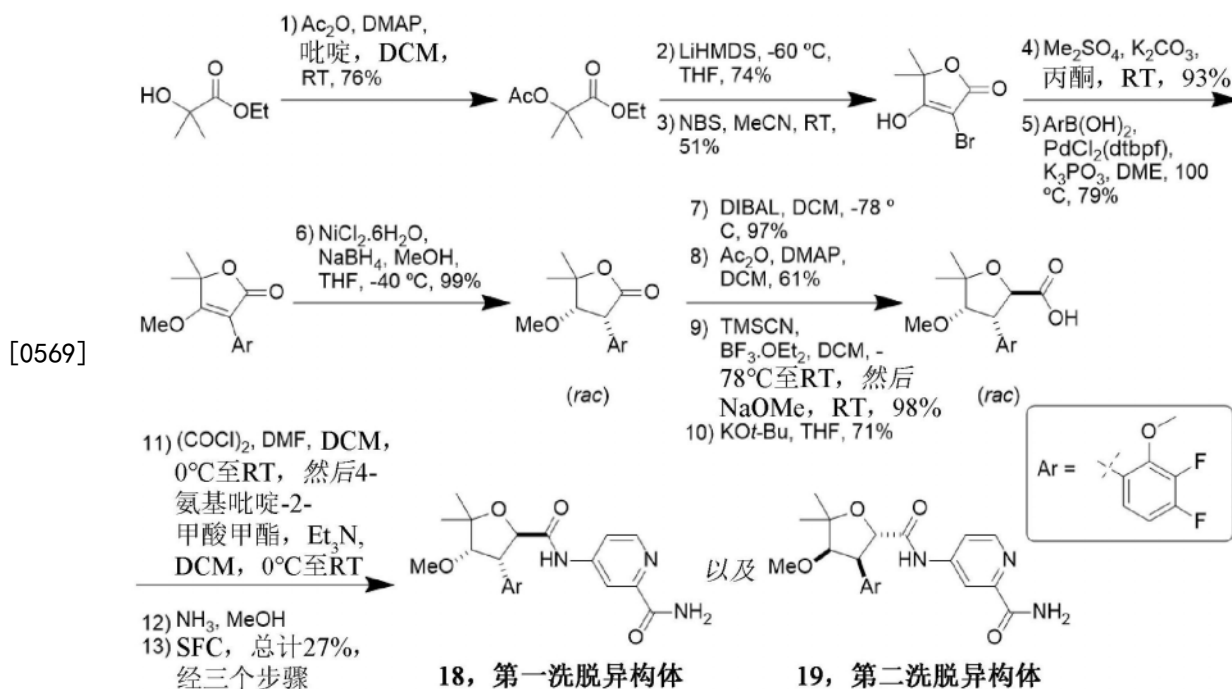
[0564] 使用实例2中描述的方法制备以下化合物,不同之处是在亨德里克森的0-烷基化步骤4中使用异丙醇代替甲醇,并且不需要使用含ZnCl₂的EtOH的步骤的第二部分。在化合物16的情况下,在酰胺偶联步骤11中使用(R)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-3-胺(中间体C)作为偶联配偶体。在化合物17的情况下,在酰胺偶联步骤11中使用6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-胺作为偶联配偶体。在这两种情况下,步骤12被在40℃-45℃下使用含过量TFA的DCM和水的9:1混合物作为溶剂进行的脱保护步骤代替:

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
[0565]	16	(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-N-(6-((R)-1,2-二羟乙基)吡啶-3-基)-4-异丙氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 466.19153, 实验值 467.0 (M+1) ⁺ ; 465.1 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.72 分钟
	17	(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 5.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.52 (dt, J = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 10.0, 4.2 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.88 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.62 (ddd, J = 10.2, 6.1, 4.0 Hz, 1H), 3.43 (dt, J = 10.9, 6.4 Hz, 1H), 3.06 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.60 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm。
		ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 436.18097, 实	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
[0566]	基)-N-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-4-异丙氧基-5-甲基四氢呋喃-2-甲酰胺	验值 437.0 (M+) ⁺ : 435.1 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.83 分钟	(dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.4, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 9.5, 7.6 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.47 (qd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.1, 4.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 4.3, 2.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.07 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.61 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm; 未观察到 醇 OH。

[0567] 实例3

[0568] rel-4-((2R,3R,4S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺 (18) 和rel-4-((2S,3S,4R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺 (19)



[0570] 步骤1:

[0571] 在环境温度下,将DMAP(3.5g,28.649mmol)、吡啶(22.005g,22.5mL,278.19mmol)和乙酸酐(32.460g,30mL,317.96mmol)依次添加到2-羟基-2-甲基丙酸乙酯(25g,189.17mmol)于DCM(125mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。通过添加饱和Na₂CO₃溶液(150mL)将反应淬灭。将各相分离,并且用DCM(500mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用CuSO₄水溶液(200mL)和水(250mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,以得到呈浅绿色油的2-乙酰氧基-2-甲基丙酸乙酯(25g,76%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ4.08(q,J=7.04Hz,2H),2.00(s,3H),1.46(s,6H),1.22-1.15(t,J=7.00Hz,3H)ppm。

[0572] 步骤2:

[0573] 将2-乙酰氧基-2-甲基丙酸乙酯(20g, 114.81mmol)于THF(100mL)中的溶液冷却至-60℃。在20分钟内以将混合物保持在-60℃以下的速率逐滴添加LiHMDS(200mL, 1M于THF中, 200.00mmol)的溶液。将混合物在0℃下搅拌30分钟。通过添加水(250mL)将反应猝灭,并且使混合物温热至环境温度。通过添加1N HCl溶液将混合物酸化至pH为约1。添加DCM(500mL),并且将各层分离。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩,以得到呈橙色固体的4-羟基-5,5-二甲基呋喃-2(5H)-酮(12g, 74%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.65(s, 1H), 4.79(s, 1H), 1.37(s, 6H) ppm。ESI-MS m/z 计算值128.0473, 实验值129.1 ($\text{M}+1$)⁺; 保留时间: 0.70分钟。

[0574] 步骤3:

[0575] 在环境温度下,将NBS(25g, 140.46mmol)添加到4-羟基-5,5-二甲基呋喃-2(5H)-酮(12g, 85.47mmol)于乙腈(480mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 20%EtOAc/己烷)纯化,得到呈灰白色固体的3-溴-4-羟基-5,5-二甲基呋喃-2(5H)-酮(9g, 51%)。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 1.48(s, 6H) ppm; 未观察到醇OH。

[0576] 步骤4:

[0577] 将 K_2CO_3 (18.5g, 133.86mmol)和 Me_2SO_4 (15.295g, 11.5mL, 121.26mmol)依次添加到3-溴-4-羟基-5,5-二甲基呋喃-2(5H)-酮(11g, 53.13mmol)于丙酮(530mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在环境温度下在氩气下搅拌16小时。将混合物在水(100mL)与EtOAc(500mL)之间分配。收集有机层并且在真空中浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 4%EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体的3-溴-4-甲氧基-5,5-二甲基呋喃-2(5H)-酮(11g, 93%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.31(s, 3H), 1.42(s, 6H) ppm。

[0578] 步骤5:

[0579] 将 K_3PO_4 (20g, 94.22mmol)添加到(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)硼酸(11.9g, 63.32mmol)和3-溴-4-甲氧基-5,5-二甲基呋喃-2(5H)-酮(7g, 31.67mmol)于DME(150mL)中的搅拌溶液中。将混合物用氮气脱气20分钟。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (2g, 3.07mmol),并且将反应混合物在100℃下加热16小时。将混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液用水(200mL)分配。将各层分离,并且用EtOAc(500mL)萃取水相。将合并的有机层干燥(MgSO_4),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 0%至4%EtOAc/己烷)纯化,得到呈灰白色固体的3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基呋喃-2(5H)-酮(7.13g, 79%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.24-7.15(m, 2H), 3.83(d, $J=1.32\text{Hz}$, 3H), 3.67(s, 3H), 1.49(s, 6H) ppm。ESI-MS m/z 计算值284.086, 实验值285.1 ($\text{M}+1$)⁺; 保留时间: 2.08分钟。

[0580] 步骤6:

[0581] 在-40℃下,将二氯化镍六水合物(3.7g, 15.57mmol)和 NaBH_4 (3g, 79.30mmol)依次添加到3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基呋喃-2(5H)-酮(4.4g, 15.48mmol)于MeOH(175mL)和THF(35mL)的混合物中的搅拌溶液中。将所得混合物搅拌5分钟,然后添加另外的量的二氯化镍六水合物(3.7g, 15.57mmol)和 NaBH_4 (3g, 79.30mmol)两者。反应完成后,通过添加饱和 NH_4Cl 水溶液(50mL)将混合物猝灭。将各层分离,并且用DCM(2x50mL)萃取水相。将合并的有机萃取物干燥(MgSO_4),过滤并在真空中浓缩,以得到立体

异构体的混合物,其中rac-(3R,4S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(4.4g,99%)作为主要非对映异构体,所述混合物无需进一步纯化即可用于下一步骤。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.04(ddd, J=9.1,5.8,2.3Hz,1H),6.89(ddd, J=9.6,8.9,7.4Hz,1H),4.47(d, J=5.8Hz,1H),4.04(d, J=2.6Hz,3H),4.00-3.97(m,1H),2.96(s,3H),1.50(s,3H),1.49(s,3H) ppm.ESI-MS m/z计算值286.10165,实验值287.5(M+1)⁺;保留时间:2.79分钟。

[0582] 步骤7:

[0583] 在-78℃下,将DIBAL(18mL,1M于甲苯溶液中,18.00mmol)逐滴添加到rac-(3R,4S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(4.4g,15.37mmol)的立体异构体的混合物于DCM(60mL)中的搅拌溶液中。反应完成后,通过添加饱和氯化铵水溶液和罗谢尔盐溶液(30%w/w)(每一者30mL)将混合物淬灭。将混合物搅拌1小时。将各层分离,并且用DCM(2x30mL)萃取水相。将合并的有机提取物干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,以得到呈结晶固体并且作为立体异构体的混合物的rac-(3R,4S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-醇(4.3g,97%),所述混合物无需进一步纯化即可用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值288.1173,实验值271.4(M-OH)⁺;保留时间:2.54分钟。

[0584] 步骤8:

[0585] 在环境温度下,将DMAP(910mg,7.45mmol)和乙酸酐(5.6mL,59.35mmol)依次添加到rac-(3R,4S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-醇(4.3g,14.92mmol)的立体异构体的混合物于DCM(45mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌16小时,然后通过添加饱和的碳酸氢钠水溶液(30mL)将其淬灭。将混合物在环境温度下搅拌30分钟。将各层分离,并且用DCM(20mL)萃取水相。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化,得到乙酸rac-(3R,4S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基酯(3g,61%)的立体异构体的混合物,所述混合物在下一步骤中如此使用。ESI-MS m/z计算值330.12787,实验值271.4(M-OAc)⁺;保留时间:3.14分钟。

[0586] 步骤9:

[0587] 在-78℃下,将TMSCN(3.15mL,23.62mmol)和BF₃·OEt₂(3.62mL,46.5%w/w,29.33mmol)依次逐滴添加到乙酸rac-(3R,4S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基酯(3g,9.08mmol)的立体异构体的混合物于DCM(90mL)中的搅拌溶液中。将反应在-78℃下搅拌30分钟,并且然后温热至环境温度。通过添加饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)将混合物淬灭。将水层分离,并且用DCM(10mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于EtOAc(30mL)中。将溶液干燥(MgSO₄),过滤,并在真空中浓缩。将残余物在甲醇钠溶液(27.5mL,0.5M于甲醇中,13.75mmol)中溶解,并且在环境温度下搅拌16小时。通过添加饱和柠檬酸水溶液(1mL)将反应淬灭。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物溶解于EtOAc(10mL)和盐水(30mL)中。将有机相分离,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,以得到立体异构体的混合物,其中rac-(2R,3R,4S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酸甲酯(2.95g,98%)作为主要非对映异构体。ESI-MS m/z计算值330.12787,实验值330.4(M+1)⁺;保留时间:3.02分钟。

[0588] 步骤10:

[0589] 在环境温度下将叔丁醇钾(4g, 35.65mmol)添加到rac-(2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5, 5-二甲基四氢呋喃-2-甲酸甲酯(2.95g, 8.93mmol)的立体异构体的混合物于THF(35mL)中的搅拌溶液中。反应完成后, 通过添加水(20mL)将混合物淬灭, 并且用DCM稀释。将各层分离, 并且用DCM(20mL)萃取水相。将水相用1M HCl酸化至pH 0, 并且用DCM(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩, 以得到作为立体异构体的混合物的rac-(2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5, 5-二甲基四氢呋喃-2-甲酸(2g, 71%), 所述混合物在下一步骤中按原样使用。ESI-MS m/z 计算值316.11224, 实验值315.4 (M-1)⁻; 保留时间: 1.68分钟。

[0590] 步骤11、12和13:

[0591] 在0℃下, 将草酰氯(60μL, 0.69mmol)添加到rac-(2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5, 5-二甲基四氢呋喃-2-甲酸(100mg, 0.32mmol)的立体异构体的混合物和DMF(2.5μL, 0.032mmol)于DCM(1.2mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在30分钟内温热至环境温度并且在真空中浓缩。在0℃下, 将重新溶解于DCM(600μL)中的残余物添加到4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯(60mg, 0.39mmol)和NEt₃(60μL, 0.43mmol)于DCM(600μL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在2小时内温热至环境温度。通过添加饱和NH₄Cl水溶液将混合物淬灭。将水层分离, 并且用DCM(2x5mL)萃取。将合并的有机相干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 得到rac-4-((2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5, 5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶甲酸甲酯的立体异构体的混合物, 所述混合物直接用于下一步骤。ESI-MS m/z 计算值450.16025, 实验值451.4 (M+1)⁺; 449.5 (M-1)⁻; 保留时间: 2.97分钟。

[0592] 将rac-4-((2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5, 5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶甲酸甲酯的立体异构体的混合物溶解于甲醇氨(5mL, 7M, 35.00mmol)中, 并且在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩, 以得到rac-4-((2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5, 5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺的立体异构体的混合物。

[0593] 在来自伯杰仪器公司的Minigram SFC仪器上, 使用来自飞诺美公司(Phenomenex, Inc.)的Lux i-Cellulose-5柱, 5μm粒径, 25cm x10mm, 通过手性SFC分离rac-4-((2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5, 5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺的对映异构体(25% MeOH, 20mM NH₃, 245nm, 100巴):

[0594] 第一洗脱异构体(保留时间=4.93分钟): rel-4-((2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5, 5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺(18, 10mg, 13%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.46 (dd, J=5.5, 0.6Hz, 1H), 8.29 (dd, J=2.2, 0.6Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 2H), 4.80 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.21 (dd, J=10.4, 4.9Hz, 1H), 3.92 (d, J=1.4Hz, 3H), 3.61 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值435.16058, 实验值436.3 (M+1)⁺; 434.3 (M-1)⁻; 保留时间: 2.80分钟。

[0595] 第二洗脱异构体(保留时间=5.37分钟): rel-4-((2S, 3S, 4R)-3-(3, 4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-甲氧基-5, 5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺(19, 10mg, 14%)。¹H

NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.46 (dd, $J=5.5, 0.6$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J=2.2, 0.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.27-7.09 (m, 2H), 4.80 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J=10.4, 5.0$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 3.60 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值 435.16058, 实验值 436.3 (M+1)⁺; 434.3 (M-1)⁻; 保留时间: 2.80 分钟。

[0596] 使用实例3中描述的方法制备以下化合物, 不同之处是在酰胺偶联步骤11中使用 rel-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-4-胺 (中间体D, 来自手性SFC分离的第一洗脱峰) 作为偶联配偶体。不需要步骤12。在来自Waters公司的Prep-100 SFC仪器上, 使用来自大赛璐公司的Chiralpak IC柱, 5 μ m粒径, 25cm x 20mm, 进行手性SFC分离步骤13 (50% MeOH, 20mM NH₃)。使用含过量TFA的DCM作为溶剂进行最后的脱保护步骤:

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
[0597] 20	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-1,2-二羟乙基)吡啶-4-基)-4-甲氧基	ESI-MS m/z 计算值 452.1759, 实验值 453.6 (M+1) ⁺ ; 451.5 (M-1) ⁻ ; 保留	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.32 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.27 -

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
[0598] 21	基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺 (前体是通过在 Chiralpak IC 柱上进行 SFC 的第一洗脱峰, 保留时间= 1.13 分钟)	时间: 2.57 分钟	7.08 (m, 2H), 5.35 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.52 (dt, $J=6.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J=10.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 3.65 (ddd, $J=9.9, 5.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) ppm。
	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-1,2-二羟乙基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺 (前体是通过在 Chiralpak IC 柱上进行 SFC 的第二洗脱峰, 保留时间= 1.27 分钟)	ESI-MS m/z 计算值 452.1759, 实验值 453.6 (M+1) ⁺ ; 451.5 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.57 分钟	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.31 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.51 (dd, $J=5.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.79 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.51 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J=10.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.60 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H) ppm。

[0599] 通过X射线粉末衍射分析化合物21, 并且确定其为无定形的 (参见图2)。

[0600] 使用实例3中描述的方法制备以下化合物, 不同之处是在酰胺偶联步骤11中使用 rel-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-4-胺 (来自手性SFC分离的第二洗脱峰) 作为偶联配偶体。不需要步骤12。在来自伯杰仪器公司的Minigram SFC仪器上, 使用来自大赛璐公司的Chiralpak ID柱, 5 μ m粒径, 25cm x 10mm, 进行手性SFC分离步骤13 (12% MeOH, 20mM

NH₃, 245nm, 100巴)。使用含过量TFA的DCM作为溶剂进行最后的脱保护步骤:

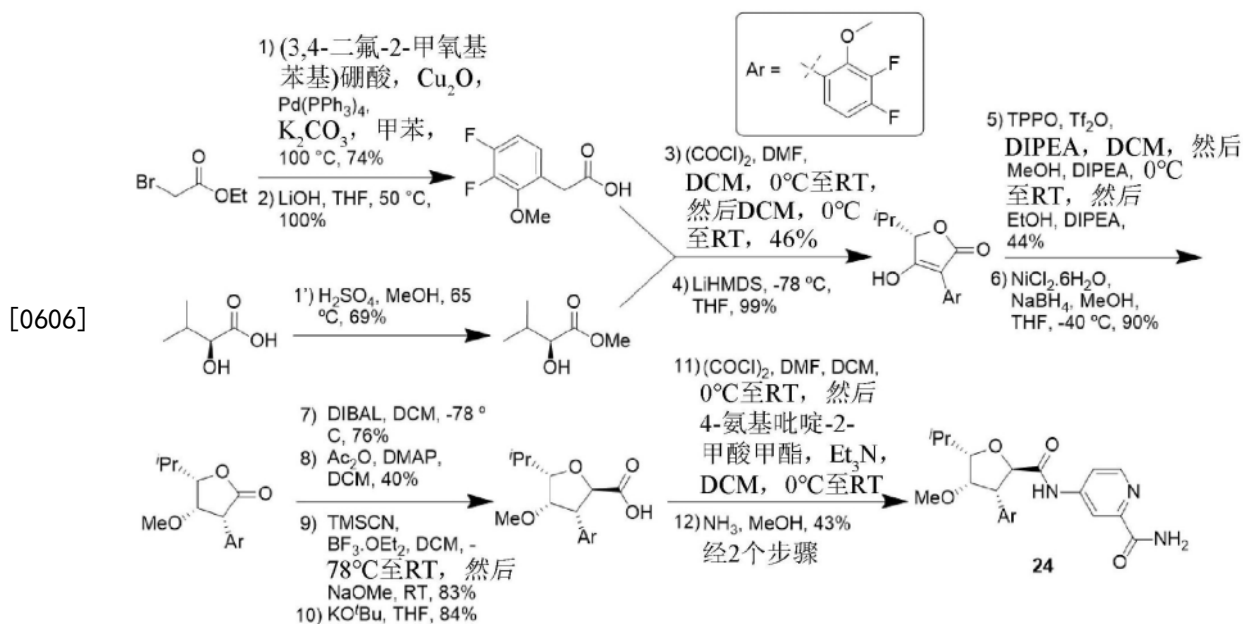
化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移以 ppm 为单位)
[0601]	22	rel-(2R,3R,4S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-N-(2-((S)-1,2-二苄基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺 (前体是通过在 Chiralpak ID 柱上进行	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 452.1759, 实验值 453.6 (M+1) ⁺ ; 451.6 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.57 分钟 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.09 (m, 2H), 5.34 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 4.64 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.51 (dt, <i>J</i> = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 4.20

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移以 ppm 为单位)
	SFC 的第一洗脱峰, 保留时间= 4.76 分钟)		(dd, J = 10.5, 4.9 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.64 (ddd, J = 10.9, 5.9, 4.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H) ppm。
[0602]	23 <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-((<i>S</i>)-1,2-二苄基)吡啶-4-基)-4-甲氧基-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺 (前体是通过在 Chiralpak ID 柱上进行 SFC 的第二洗脱峰, 保留时间= 5.60 分钟)	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 452.1759, 实验值 453.6 (M+1) ⁺ ; 451.5 (M-1) ⁻ ; 保留时间: 2.57 分钟	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.03 (m, 2H), 5.35 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.52 (dt, J = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.64 (ddd, J = 10.9, 5.9, 4.0 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J = 11.0, 6.9, 5.8 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) ppm。

[0603] 实例4

[0604] 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-

[0605] 甲酰胺基)吡啶酰胺 (24)



[0607] 步骤1:

[0608] 将(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)硼酸(12.5g, 66.51mmol)、2-溴乙酸乙酯(10g, 58.68mmol)、 K_2CO_3 (28g, 200.6mmol)和 Cu_2O (260mg, 1.763mmol)于甲苯(200mL)中的混合物用氮气冲洗。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.2g, 1.866mmol), 并且将反应混合物加热至 100°C , 持续20小时。通过添加水(50mL)将反应淬灭。将混合物用 EtOAc (50mL)稀释。将各相分离。将有机层干燥(MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 得到纯度为约75%的2-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(10g, 74%)。ESI-MS m/z 计算值230.07545, 实验值230.8($\text{M}+1$)⁺; 保留时间: 2.89分钟。

[0609] 步骤2:

[0610] 在室温下, 将 LiOH (20mL, 2M, 40.00mmol)添加到2-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(4g, 17.38mmol)于THF(50mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在 50°C 下搅拌。反应完成后, 将混合物用DCM(30mL)稀释。收集水相, 将其用1N HCl 酸化至pH 0, 并且用DCM(2x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(MgSO_4)并在真空中浓缩, 以得到呈白色固体的2-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)乙酸(3.5g, 100%)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 6.90(ddd, $J=8.7, 5.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.83(ddd, $J=9.6, 8.7, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.99(d, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 3.64(s, 2H) ppm; 未观察到酸OH。ESI-MS m/z 计算值202.04414, 实验值200.8($\text{M}-1$)⁻; 保留时间: 1.04分钟。

[0611] 步骤1':

[0612] 将 H_2SO_4 (3mL, 56.28mmol)添加到(S)-2-羟基-3-甲基丁酸(15g, 127.0mmol)于MeOH(150mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至回流, 持续3小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物用 Et_2O 溶解。将混合物用饱和 NaHCO_3 溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩, 以得到(S)-2-羟基-3-甲基丁酸甲酯(11.6g, 69%)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 4.05(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 3.79(s, 3H), 2.66(br s, 1H), 2.07(heptd, $J=6.9, 3.6\text{Hz}$, 1H), 1.02(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.86(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) ppm。

[0613] 步骤3:

[0614] 在 0°C 下, 将草酰氯(3.75mL, 42.99mmol)逐滴添加到2-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)

乙酸(3.75g, 18.55mmol)和DMF(80 μ L, 1.033mmol)于DCM(80mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物温热至环境温度并且搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物溶于DCM(10mL)中,并且将其添加到(S)-2-羟基-3-甲基丁酸甲酯(4.9g, 37.08mmol)于DCM(10mL)中的冰冷溶液中。使混合物温热至环境温度过夜。通过添加饱和NaHCO₃溶液(10mL)将反应淬灭,并且用DCM(10mL)稀释。将水相分离并用DCM(10mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化,得到(S)-2-(2-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)乙酰氧基)-3-甲基丁酸甲酯(2.7g, 46%)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 6.94(ddd, J=8.2, 5.7, 2.2Hz, 1H), 6.86-6.79(m, 1H), 4.86(d, J=4.6Hz, 1H), 3.97(d, J=2.3Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 3.71(s, 3H), 2.22(pd, J=6.9, 4.6Hz, 1H), 0.97(d, J=6.9Hz, 3H), 0.93(d, J=6.9Hz, 3H) ppm。

[0615] 步骤4:

[0616] 在-78℃下,将(S)-2-(2-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)乙酰氧基)-3-甲基丁酸甲酯(2.7g, 8.536mmol)于THF(75mL)中的溶液在30分钟内添加到LiHMDS(22mL, 1M于THF中, 22.00mmol)于THF(75mL)中的搅拌溶液中。将混合物在-78℃下搅拌90分钟。通过将烧瓶中的内容物倒入2N HCl溶液(30mL)中将反应淬灭。将各层分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩,以得到(S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-羟基-5-异丙基呋喃-2(5H)-酮(2.4g, 99%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值284.08603,实验值284.8(M+1)⁺;283.0(M-1)⁻;保留时间:1.20分钟。

[0617] 步骤5:

[0618] 在0℃下,将三氟甲磺酸酐(8.5mL, 1M于DCM中的溶液, 8.500mmol)逐滴添加到TPPO(4.9g, 17.61mmol)于DCM(40mL)中的搅拌溶液中。搅拌15分钟后,形成沉淀物。将(S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-羟基-5-异丙基呋喃-2(5H)-酮(2.4g, 8.443mmol)和DIPEA(1.5mL, 8.612mmol)于DCM(60mL)中的溶液添加到悬浮液中。在无色沉淀物溶解之后,逐滴添加甲醇(750 μ L, 18.51mmol),随后添加DIPEA(1.9mL, 10.91mmol)。将反应温热至环境温度并且搅拌20小时。将反应混合物在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化,得到(S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-异丙基-4-甲氧基呋喃-2(5H)-酮(1.1g, 44%)。ESI-MS m/z计算值298.10165,实验值298.9(M+1)⁺;296.8(M-1)⁻;保留时间:3.05分钟。

[0619] 步骤6:

[0620] 在-40℃下,将二氯化镍六水合物(530mg, 2.230mmol)和NaBH₄(420mg, 11.10mmol)依次添加到(S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-异丙基-4-甲氧基呋喃-2(5H)-酮(660mg, 2.213mmol)于MeOH(25mL)和THF(5mL)的混合物中的搅拌溶液中。重复所述过程,直到起始材料完全消耗为止。总计添加了3当量的NiCl₂·6H₂O。完成后,通过添加饱和氯化铵溶液将反应混合物淬灭。将混合物用DCM稀释,并且将各相分离。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,以得到(3R,4S,5S)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-异丙基-4-甲氧基二氢呋喃-2(3H)-酮(600mg, 90%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 7.11(ddd, J=8.4, 5.7, 2.3Hz, 1H), 6.91(td, J=9.2, 7.4Hz, 1H), 4.29(d, J=4.5Hz, 1H), 4.04(d, J=2.6Hz, 3H), 4.03-3.96(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.22(dq, J=10.0, 6.7Hz, 1H), 1.14(d, J=6.7Hz, 3H), 0.94(d, J=6.7Hz, 3H) ppm。

[0621] 步骤7:

[0622] 在-78℃下,将DIBAL (2.4mL, 1M于甲苯中的溶液, 2.400mmol) 在氮气下逐滴添加到 (3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -5-异丙基-4-甲氧基二氢呋喃-2 (3H) -酮 (600mg, 1.998mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌溶液中。反应完成后,通过添加饱和氯化铵溶液和罗谢尔盐溶液 (30% w/w) 将混合物淬灭。将所得混合物在环境温度下剧烈搅拌,直到观察到清晰的相分离为止。将有机相分离,干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩,以得到 (3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-醇 (460mg, 76%), 其无需进一步纯化即可用于下一步骤。ESI-MS m/z 计算值302.13297, 实验值285.9 ($\text{M}-\text{OH}$)⁺; 保留时间: 2.88分钟。

[0623] 步骤8:

[0624] 在室温下在氮气下,将乙酸酐 (500μL, 5.299mmol) 添加到 (3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-醇 (400mg, 1.323mmol) 和DMAP (120mg, 0.9823mmol) 于DCM (4mL) 中的搅拌溶液中。反应完成后,通过添加饱和碳酸氢钠溶液 (30mL) 将混合物淬灭。将混合物用DCM (20mL) 稀释。将水相分离并用DCM (10mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO_4) 并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化,得到乙酸 (3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-基酯 (180mg, 40%)。ESI-MS m/z 计算值344.14352, 实验值285.9 ($\text{M}-\text{OAc}$)⁺; 保留时间: 3.43分钟。

[0625] 步骤9:

[0626] 在-78℃下,将TMSCN (180μL, 1.350mmol) 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (200μL, 1.621mmol) 依次逐滴添加到乙酸 (3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-基酯 (180mg, 0.5227mmol) 于DCM (5.5mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在-78℃下搅拌30分钟,并且温热至环境温度。通过添加饱和碳酸氢钠溶液将反应混合物淬灭。将水层分离,并且用DCM (3x30mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在真空中浓缩。将残余物溶于DCM中,并且通过硅藻土垫过滤。将溶液在真空中浓缩。将残余物溶解于甲醇钠溶液 (1.6mL, 0.5M于MeOH中的溶液, 0.8000mmol) 中溶解,并且在环境温度下在氮气下搅拌过夜。通过添加饱和柠檬酸溶液将反应混合物淬灭。将混合物在室温下搅拌。在完全水解之后,将混合物用DCM (2x30mL) 萃取。将有机萃取物合并,干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩,以得到 (2R, 3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-甲酸甲酯 (150mg, 83%), 其无需进一步纯化即可用于下一步骤。ESI-MS m/z 计算值344.14352, 实验值334.9 ($\text{M}+1$)⁺; 保留时间: 3.35分钟。

[0627] 步骤10:

[0628] 在环境温度下,将叔丁醇钾 (200mg, 1.782mmol) 添加到 (2R, 3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-甲酸甲酯 (150mg, 0.4356mmol) 于THF (2mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在环境温度下搅拌。反应完成后,通过添加饱和氯化铵溶液 (3mL) 将混合物淬灭,并且用DCM (3mL) 稀释。将水层分离,并且用DCM (5mL) 萃取。将水性萃取物用1N HCl酸化至pH 0,并且用DCM (2x10mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩,以得到 (2R, 3R, 4S, 5S) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-甲酸 (121mg, 84%)。ESI-MS m/z 计算值330.12787, 实验值330.9 ($\text{M}+1$)⁺; 329.0 ($\text{M}-1$)⁻; 保留时间: 1.89分钟。

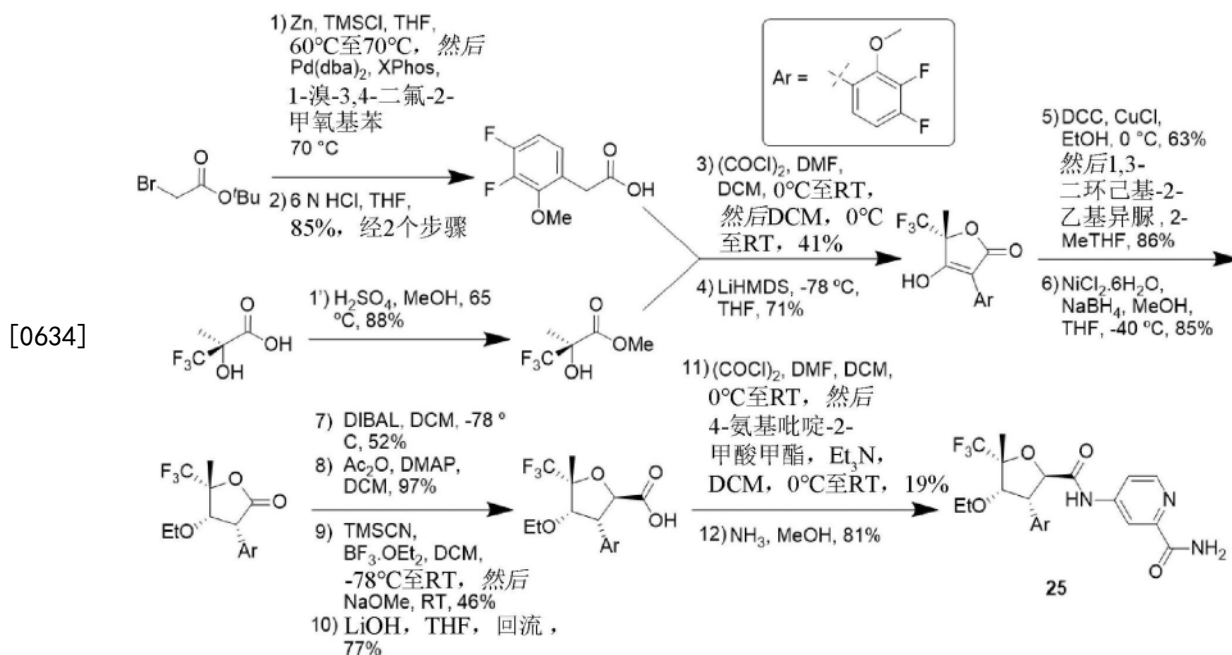
[0629] 步骤11和12:

[0630] 将草酰氯 (70 μ L, 0.802mmol) 添加到 (2R, 3R, 4S, 5S) -3- (3,4-二氟-2-甲氧基苯基) -5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-甲酸 (120mg, 0.363mmol) 和DMF (4 μ L, 0.052mmol) 于DCM (1.2mL) 中的用冰浴冷却的搅拌溶液中。将混合物搅拌并且在30分钟内温热至环境温度。将反应混合物在真空中浓缩。将固体溶解于DCM (700 μ L) 中, 并且将新溶液添加到4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯 (70mg, 0.4601mmol) 和Et₃N (75 μ L, 0.538mmol) 于DCM (700 μ L) 中的冰冷溶液中。将混合物搅拌并且在2小时内温热至环境温度。通过添加饱和氯化铵溶液 (2mL) 将反应混合物淬灭, 并且用DCM (2x5mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 得到4- ((2R, 3R, 4S, 5S) -3- (3,4-二氟-2-甲氧基苯基) -5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-甲酰胺基) 吡啶甲酸甲酯。ESI-MS m/z 计算值464.1759, 实验值465.1 (M+1)⁺; 463.1 (M-1)⁻; 保留时间: 3.24分钟。

[0631] 将4- ((2R, 3R, 4S, 5S) -3- (3,4-二氟-2-甲氧基苯基) -5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-甲酰胺基) 吡啶甲酸甲酯溶解于甲醇氨 (12mL, 7M于MeOH中的溶液, 84.00mmol) 中, 并且在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩, 以得到4- ((2R, 3R, 4S, 5S) -3- (3,4-二氟-2-甲氧基苯基) -5-异丙基-4-甲氧基四氢呋喃-2-甲酰胺基) 吡啶酰胺 (24, 78mg, 43%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.83 (dd, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=8.5, 6.0, 1.9Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 4.79 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.05 (dd, J=10.2, 3.8Hz, 1H), 3.90 (d, J=1.5Hz, 5H), 2.85 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.6Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 计算值449.17624, 实验值450.0 (M+1)⁺; 448.1 (M-1)⁻; 保留时间: 3.07分钟。

[0632] 实例5

[0633] 4- ((2R, 3R, 4S, 5R) -3- (3,4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-乙氧基-5-甲基-5- (三氟甲基) 四氢呋喃-2-甲酰胺基) 吡啶酰胺 (25)



[0635] 步骤1和2:

[0636] 在氮气下, 向配备有冷凝器和机械搅拌器的1L三颈圆底烧瓶中装入四氢呋喃

(330mL)和锌粉(29.5g, <10 μ m, 4.136mL, 451.14mmol)。一次性添加三甲基甲硅烷基氯化物(3.681g, 4.3mL, 33.880mmol), 并且将反应混合物加热至60 $^{\circ}$ C, 持续1小时, 在此之后锌粉大部分位于溶液的下部三分之一部分中。在20分钟内逐滴添加2-溴乙酸叔丁酯(65.68g, 49.720mL, 336.73mmol)于四氢呋喃(30mL)中的溶液, 将内部温度保持在介于65 $^{\circ}$ C与68 $^{\circ}$ C之间。将温度保持在67 $^{\circ}$ C-68 $^{\circ}$ C下, 持续1小时。将反应混合物冷却至40 $^{\circ}$ C, 并且用氮气喷射10分钟。在喷射期间, 温度下降至31.5 $^{\circ}$ C。将反应混合物温热至40 $^{\circ}$ C, 并且添加另外的脱气的四氢呋喃(125mL)。添加Pd(dba)₂(4.57g, 7.948mmol)和XPhos(3.8g, 7.971mmol)。将反应混合物加热至62 $^{\circ}$ C, 并且在12分钟内添加1-溴-3,4-二氟-2-甲氧基苯(50.14g, 31.337mL, 224.83mmol)于四氢呋喃(20mL)中的溶液, 将内部温度保持在70.5 $^{\circ}$ C以下。将内部温度保持在68 $^{\circ}$ C下。90分钟后, 将反应混合物冷却至15 $^{\circ}$ C并且搅拌过夜。

[0637] 将反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C, 并且添加6N HCl溶液(500mL, 10vol), 将内部温度保持在15 $^{\circ}$ C以下。将反应混合物加热至55 $^{\circ}$ C并且搅拌80分钟。然后, 将反应混合物冷却至环境温度。添加庚烷(500mL), 并且将混合物在硅藻土垫上过滤, 用庚烷(300mL, 6vol)和MTBE(300mL, 6vol)漂洗。将水相用MTBE(3x500mL, 30vol)萃取。将有机萃取物合并, 用1M硫酸(500mL, 10vol)和盐水(250mL, 5vol)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于MTBE(300mL, 6vol)中, 并且用1.5N氢氧化钠(400mL, 然后150mL)洗涤。将碱性水层在冰浴中冷却, 并且用12M盐酸(150mL, 3vol)酸化至pH 1。将水层用MTBE(250mL, 然后150mL)萃取。将有机萃取物合并, 用15%水性氯化钠(200mL, 4vol)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并过滤。将活性炭(5g)添加到回流持续3小时的溶液中。将混合物冷却至环境温度过夜。将混合物过滤并在真空中浓缩, 以得到呈米色固体的2-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)乙酸(39.55g, 85%), 其无需进一步纯化即可用于下一步骤。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.39(s, 1H), 7.15-7.03(m, 2H), 3.87(d, J=1.7Hz, 3H), 3.56(s, 2H) ppm。ESI-MS m/z 计算值202.0442, 实验值201.1(M-1)⁻; 保留时间: 2.33分钟。

[0638] 步骤1':

[0639] 将(R)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸(30g, 189.8mmol)溶解于MeOH(50mL)中。通过注射器添加硫酸(6mL, 112.6mmol)。将混合物回流18小时。蒸馏出MeOH。将剩余的混合物倒在冰冷的水上, 并且用DCM萃取两次。将合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃溶液洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩, 以得到(R)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸甲酯(28.7g, 88%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 3.91(s, 3H), 3.78(s, 1H), 1.64-1.54(m, 3H) ppm。

[0640] 步骤3:

[0641] 在0 $^{\circ}$ C下, 将草酰氯(6mL, 68.78mmol)逐滴添加到2-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)乙酸(6g, 29.68mmol)和DMF(100 μ L, 1.291mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中。将溶液温热至环境温度并且搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物溶于DCM(10mL)中, 并且将其添加到(R)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸甲酯(4.4g, 25.57mmol)和三乙胺(7.8mL, 55.96mmol)于DCM(10mL)中的冰冷溶液中。使混合物温热至环境温度过夜。通过添加饱和氯化铵溶液(50mL)将反应淬灭, 并且用DCM(50mL)稀释。将水相分离并用DCM(20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化, 得到(R)-2-(2-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)乙酰氧基)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酸甲酯(4.3g, 41%)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 6.91(ddd, J=8.1, 5.7, 2.2Hz, 1H), 6.83(ddd, J=9.6, 8.7, 7.1Hz, 1H),

3.98 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 1.81 (q, $J=1.0\text{Hz}$, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值356.06833, 保留时间:3.44分钟。

[0642] 步骤4:

[0643] 在 -78°C 下,将(R)-2-(2-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)乙酰氧基)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酸甲酯(1.48g, 4.154mmol)于THF (20mL)中的溶液添加到LiHMDS (10mL, 1M于THF中, 10.00mmol)于THF (20mL)中的溶液中。将反应混合物在 -78°C 下搅拌5小时。通过将内容物倒入2M HCl溶液中将溶液淬灭。将混合物用EtOAc稀释。将水层分离,并且用EtOAc萃取两次。将合并的有机萃取物干燥(MgSO_4),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 0%至100%EtOAc/庚烷)纯化,得到呈黄色油的(R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-羟基-5-甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2(5H)-酮(950mg, 71%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 9.62 (s, 1H), 7.82 (ddd, $J=9.2, 5.7, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.11 (td, $J=9.2, 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.00 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 1.79 (q, $J=1.1\text{Hz}$, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值324.0421, 实验值325.1 ($\text{M}+1$) $^{+}$; 323.1 ($\text{M}-1$) $^{-}$; 保留时间:0.93分钟。

[0644] 步骤5:

[0645] 在氮气下,在10分钟内将乙醇(4mL, 68.51mmol)逐滴添加到冷却至 0°C 的DCC (2.71g, 13.13mmol)和CuCl (42mg, 0.4242mmol)的混合物中。将反应混合物在 0°C 下搅拌1小时。将冰浴去除,并且将反应混合物在环境温度下搅拌另外的23小时。将反应混合物在真空中浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 0%至100%EtOAc/庚烷)纯化,得到呈无色油的1,3-二环己基-2-乙基异脲(2.1g, 63%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.78 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.94 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.00 (tt, $J=9.6, 3.8\text{Hz}$, 1H), 1.86-1.47 (m, 9H), 1.36-0.98 (m, 11H), 1.12 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值252.22017, 实验值253.3 ($\text{M}+1$) $^{+}$; 保留时间:0.70分钟。

[0646] 将1,3-二环己基-2-乙基异脲(440mg, 1.743mmol)于2-MeTHF (3mL)中的溶液添加到(R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-羟基-5-甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2(5H)-酮(279mg, 0.861mmol)于2-MeTHF (3mL)中的脱气溶液中。将反应混合物在 85°C 下加热过夜。将白色沉淀物滤出。将母液在真空中浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 0%至40%EtOAc/庚烷)纯化,得到(R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2(5H)-酮(262mg, 86%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.02-6.88 (m, 2H), 4.16-3.89 (m, 2H), 3.92 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H), 1.76 (q, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 1.23 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值352.0734, 实验值353.1 ($\text{M}+1$) $^{+}$; 保留时间:1.02分钟。

[0647] 步骤6:

[0648] 在 -40°C 下,将二氯化镍六水合物(65mg, 0.274mmol)和 NaBH_4 (53mg, 1.401mmol)依次添加到(R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2(5H)-酮(70mg, 0.199mmol)于MeOH (2.5mL)和THF (500 μL)的混合物中的搅拌溶液中。将所得混合物在 -40°C 下搅拌15分钟。添加另外的量的 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 NaBH_4 两者,直到所述反应达到如 ^{19}F NMR所指示的约85%的转化为止。通过添加饱和 NH_4Cl 溶液将反应混合物淬灭。将混合物用EtOAc稀释,并且将各相分离。将水相用EtOAc萃取两次。将有机萃取物合并,干燥(MgSO_4),过滤并在真空中浓缩,以得到立体异构体的混合物,其中(3R,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)二氢呋喃-2(3H)-酮(60mg, 85%)作为

主要非对映异构体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.07-7.01 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 1H), 4.07 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.06 (d, J=2.9Hz, 3H), 3.35-3.24 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 1H), 1.65 (q, J=1.2Hz, 3H), 0.83 (t, J=7.0Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值 354.08905, 实验值 354.1 (M+1)⁺; 保留时间: 1.02 分钟。

[0649] 步骤7:

[0650] 在-78℃下, 将DIBAL (900 μ L, 1M于甲苯溶液中, 0.900mmol) 逐滴添加到 (3R, 4S, 5R) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-乙氧基-5-甲基-5- (三氟甲基) 二氢呋喃-2 (3H) -酮 (260mg, 0.734mmol) 的立体异构体的混合物于DCM (9mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在-78℃下搅拌2小时。通过添加饱和氯化铵溶液和罗谢尔盐溶液 (30% w/w) (每一者3mL) 将混合物淬灭。将混合物用DCM稀释。将水相分离并且用EtOAc (2x20mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法 (SiO₂, 0%至30% EtOAc/庚烷) 纯化, 得到立体异构体的混合物, 其中 (3R, 4S, 5R) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-乙氧基-5-甲基-5- (三氟甲基) 四氢呋喃-2-醇 (135mg, 52%) 作为主要非对映异构体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.12 (ddd, J=8.5, 5.7, 2.3Hz, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 5.86 (dd, J=7.8, 5.4Hz, 1H), 4.04 (t, J=2.5Hz, 1H), 4.01 (d, J=2.2Hz, 3H), 3.73 (dd, J=7.9, 5.7Hz, 1H), 3.34-3.19 (m, 1H), 3.07 (d, J=5.5Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 1.59 (q, J=1.1Hz, 3H), 0.87 (t, J=7.0Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值 356.1047, 实验值 309.1 (M-OH-Et)⁺; 保留时间: 0.96 分钟。

[0651] 步骤8:

[0652] 在环境温度下将DMAP (61mg, 0.499mmol) 和乙酸酐 (155 μ L, 1.643mmol) 依次添加到 (3R, 4S, 5R) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-乙氧基-5-甲基-5- (三氟甲基) 四氢呋喃-2-醇 (135mg, 0.379mmol) 的立体异构体的混合物于DCM (2mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。转化完成后, 通过添加饱和碳酸氢钠溶液将反应淬灭。将水相分离并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物用稀释的HCl溶液和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩, 以得到乙酸 (3R, 4S, 5R) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-乙氧基-5-甲基-5- (三氟甲基) 四氢呋喃-2-基酯 (146mg, 97%) 的立体异构体的混合物。ESI-MS m/z 计算值 398.11526, 实验值 310.1 (M-OAc-Et)⁺; 保留时间: 1.06 分钟。

[0653] 步骤9:

[0654] 在-78℃下, 将TMSCN (154mg, 1.552mmol) 和BF₃·OEt₂ (120 μ L, 0.972mmol) 依次逐滴添加到乙酸 (3R, 4S, 5R) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-乙氧基-5-甲基-5- (三氟甲基) 四氢呋喃-2-基酯 (150mg, 0.377mmol) 的立体异构体的混合物于DCM (4.5mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在-78℃下搅拌15分钟, 并且然后温热至环境温度。将混合物在环境温度下搅拌30分钟。通过添加2M碳酸钠溶液 (10mL) 将混合物淬灭。将水相分离并且用DCM (3x约5mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。将残余物在甲醇钠溶液 (7.5mL, 0.5M于甲醇中, 3.750mmol) 中溶解, 并且在环境温度下搅拌2小时。通过添加饱和NH₄Cl溶液将反应淬灭。将混合物用EtOAc和水稀释。将水层分离, 并且用EtOAc萃取两次。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法 (SiO₂, 0%至50% EtOAc/庚烷) 纯化, 得到作为主要非对映异构体的甲基 (2R, 3R, 4S, 5R) -3- (3, 4-二氟-2-甲氧基苯基) -4-乙氧基-5-甲基-5- (三氟甲基) 四氢呋喃-2-氨基甲酸甲酯 (69mg, 46%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.72 (s, 1H), 7.18 (ddd, J=8.5, 5.7, 2.3Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=9.7, 9.0,

7.5Hz, 1H), 4.82(d, J=11.4Hz, 1H), 3.94(d, J=2.2Hz, 3H), 3.83(d, J=5.1Hz, 1H), 3.75(dd, J=11.4, 5.0Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 3.24(dq, J=8.9, 6.9Hz, 1H), 2.82(dq, J=8.9, 6.9Hz, 1H), 1.54(q, J=1.1Hz, 3H), 0.87(t, J=6.9Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值 397.13126, 实验值 398.2(M+1)⁺; 保留时间: 0.96 分钟。

[0655] 步骤10:

[0656] 将LiOH(1000μL, 2M水溶液, 2.000mmol)添加到(2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-氨基甲酸甲酯(55mg, 0.138mmol)于THF(3mL)中的溶液中。将反应混合物在70℃下搅拌2小时。添加另外的量的2M LiOH溶液(1ml), 并且将反应混合物在80℃下搅拌过整个周末。添加另外的1ml的2M LiOH, 并且将反应在100℃下加热5小时。将混合物用1M HCl溶液酸化。将所得溶液在水与EtOAc之间分配。将水层分离, 并且用EtOAc萃取两次。将合并的有机萃取物干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩, 以得到呈黄色油并且作为主要非对映异构体的(2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酸(41mg, 77%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.17(ddd, J=8.3, 5.6, 2.3Hz, 1H), 6.89(td, J=9.3, 7.4Hz, 1H), 5.00(d, J=11.6Hz, 1H), 3.99(d, J=2.4Hz, 3H), 4.03-3.94(m, 1H), 3.90(d, J=5.0Hz, 1H), 3.28(dq, J=8.9, 6.9Hz, 1H), 2.92-2.81(m, 1H), 1.58(q, J=1.1Hz, 3H), 0.87(t, J=7.0Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值 384.0996, 实验值 383.2(M-1)⁻; 保留时间: 0.58 分钟。

[0657] 步骤11:

[0658] 在0℃下, 将草酰氯(15μL, 0.172mmol)添加到(2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酸(40mg, 0.104mmol)和DMF(10μL, 0.129mmol)于DCM(1000μL)中的搅拌溶液中。将反应混合物温热至环境温度并且搅拌90分钟。将混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM(1000μL)中。将4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯(21.2mg, 0.139mmol)和Et₃N(25μL, 0.179mmol)依次添加到反应混合物中。将反应搅拌2小时, 然后通过添加MeOH将其淬灭。将混合物在真空中浓缩。通过快速色谱法(4g SiO₂, 0%至100%EtOAc/庚烷)纯化, 得到作为主要非对映异构体的4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶甲酸甲酯(10mg, 19%)。ESI-MS m/z 计算值 518.14764, 实验值 519.2(M+1)⁺; 517.2(M-1)⁻; 保留时间: 0.96 分钟。

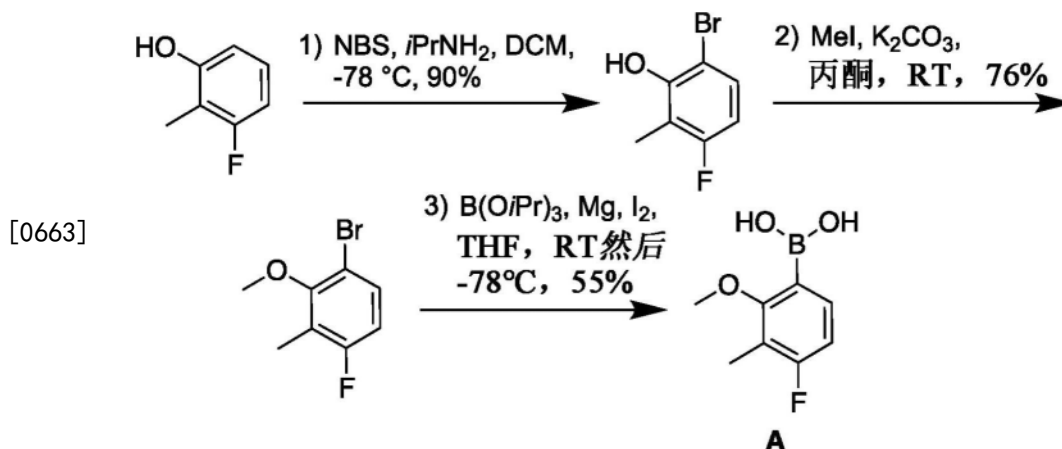
[0659] 步骤12:

[0660] 将4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶甲酸甲酯(10mg, 0.019mmol)溶解于甲醇氨(1mL, 7M于MeOH中的溶液, 7.000mmol)中, 并且在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩。使用来自Waters公司的X-bridge C18柱(150x19mm, 5μm粒径)(MeCN/含0.1%氢氧化铵的H₂O, 在柱稀释进样时使用19毫升/分钟加1毫升/分钟MeCN), 通过反相HPLC纯化, 得到4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-乙氧基-5-甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶酰胺(25, 8mg, 81%)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.47(dd, J=5.5, 0.6Hz, 1H), 8.23(dd, J=2.1, 0.7Hz, 1H), 7.87(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.29(ddd, J=8.5, 5.7, 2.3Hz, 1H), 7.01(ddd, J=9.9, 8.9, 7.6Hz, 1H), 5.06(d, J=11.3Hz, 1H), 4.19(dd, J=11.3, 5.0Hz, 1H), 4.07(d, J=5.1Hz, 1H), 3.98(d, J=1.9Hz, 3H), 3.38-3.33(m, 1H), 2.97-

2.85 (m, 1H), 1.61 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 3H), 0.88 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ppm; 未观察到NH和NH₂。ESI-MS m/z 计算值503.14795, 实验值504.2 ($M+1$)⁺; 502.2 ($M-1$)⁻; 保留时间: 3.23分钟。

[0661] 中间体A

[0662] (4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)硼酸



[0664] 步骤1:

[0665] 将异丙胺 (23.460g, 34.5mL, 396.89mmol) 缓慢添加到3-氟-2-甲酚 (50g, 396.42mmol) 于DCM (2.5L) 中的搅拌溶液中。将反应混合物冷却至-78℃。在2小时10分钟内分批添加NBS (70g, 393.29mmol), 并且将混合物搅拌另外30分钟。将混合物温热至25℃。添加2N HCl (500ml) 并且将混合物搅拌15分钟。将有机层分离并且在真空中浓缩, 将水浴保持在15℃。将己烷 (500ml) 添加到残余物中, 并且将混合物搅拌10分钟。将混合物过滤, 并且将溶液在真空中浓缩, 将水浴保持在15℃, 以得到呈浅棕色油的6-溴-3-氟-2-甲酚 (73g, 90%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 7.24-7.21 (m, 1H), 6.55 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm。

[0666] 步骤2:

[0667] 在环境温度下, 向6-溴-3-氟-2-甲基苯酚 (40g, 195.10mmol) 于丙酮 (400mL) 中的搅拌溶液中添加碳酸钾 (135g, 976.80mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌10分钟。在10分钟内滴加碘甲烷 (39g, 17.105mL, 274.77mmol), 并将混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤, 并将固体残余物用丙酮 (50ml) 洗涤。将母液在15℃下在减压下浓缩。添加己烷 (200ml), 并将混合物搅拌15分钟。收集固体并用己烷 (8ml) 洗涤。将母液在15℃下在减压下浓缩。通过蒸馏进行纯化 (520mm Hg, 192-196℃), 得到1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯 (32.4g, 76%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 7.33-7.30 (m, 1H), 6.72 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm。

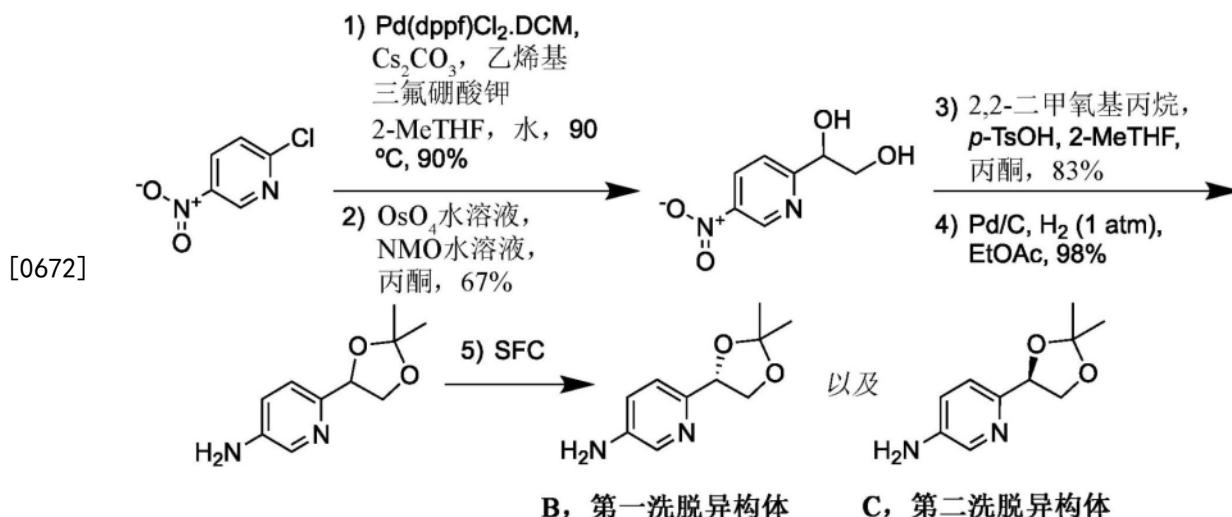
[0668] 步骤3:

[0669] 在25℃下, 将碘 (50mg, 0.1970mmol) 添加到Mg屑 (5g, 205.72mmol) 于THF (50ml) 中的搅拌混合物中。将混合物搅拌直到反应物变成澄清的淡黄色为止。在环境温度下滴加1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯 (2.5g, 11.4mmol)。当观察到反应引发时, 滴加1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯 (22.5g, 102.71mmol) 于THF (200ml) 中的剩余溶液。将混合物搅拌40分钟。将反应混合物冷却至-78℃, 并且逐滴添加硼酸三异丙酯 (64.385g, 79mL, 342.34mmol)。将混合物温热至环境温度并且搅拌16小时。通过添加2N HCl (25ml) 将反应淬灭并且搅拌15分

钟。将混合物用水(125ml)稀释并且用乙酸乙酯(2x250ml)萃取。将有机层分离,用水(250ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。在0℃下,将己烷(25ml)添加到残余物中,并且将混合物搅拌5分钟。将所得固体过滤,用10ml的冷冻的己烷洗涤并且干燥,以得到(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)硼酸(11.5g, 55%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (br s, 2H), 7.32 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) ppm。

[0670] 中间体B和C

[0671] (S)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-3-胺和(R)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-3-胺



[0673] 步骤1:

[0674] 将 Cs_2CO_3 (100g, 306.92mmol) 添加到2-氯-5-硝基-吡啶 (25g, 157.69mmol) 和乙烯基三氟硼酸钾 (25g, 186.64mmol) 于2- MeTHF (250mL) 和水 (25mL) 的混合物中的搅拌溶液中。将混合物用氩气脱气5分钟。添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (6.25g, 7.65mmol), 并将反应混合物再次用氩气脱气。将反应混合物在90℃下搅拌6小时。将混合物在真空中浓缩并且在乙酸乙酯 (125mL) 与水 (40mL) 之间分配。将有机层分离, 干燥(MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法 (SiO_2 , 5%至20%乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到呈浅棕色固体的5-硝基-2-乙烯基吡啶 (22g, 90%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 9.38 (s, 1H), 8.42 (dd, $J=2.1, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.44 (d, $J=17.36\text{Hz}$, 1H), 5.74 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H) ppm. ESI-MS m/z 计算值150.0429, 实验值151.0 ($\text{M}+1$) $^+$; 保留时间: 1.59分钟。

[0675] 步骤2:

[0676] 将 NMO (104mL, 50% w/v 水溶液, 443.89mmol) 和 OsO_4 (19mL, 4% w/v 水溶液, 2.989mmol) 添加到5-硝基-2-乙烯基吡啶 (22g, 146.53mmol) 于丙酮 (250mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌3小时。在真空中去除丙酮, 并将混合物用乙酸乙酯 (150mL) 分配。将有机层分离, 干燥(MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法 (SiO_2 , 20%至80%乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到呈灰白色固体的 rac -1-(5-硝基吡啶-2-基)乙烷-1,2-二醇 (18g, 67%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (br s, 1H), 8.60-8.57 (m, 1H), 7.77 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.77 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.80 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H) ppm. ESI-MS m/z 计算值184.0484, 实验值185.1 ($\text{M}+1$) $^+$; 保留时间: 1.46分钟。

[0677] 步骤3:

[0678] 将p-TsOH (30mg, 0.028mL, 0.174mmol) 和2,2-二甲氧基丙烷 (338.80mg, 0.4mL, 3.253mmol) 添加到rac-1-(5-硝基吡啶-2-基)乙烷-1,2-二醇 (295mg, 1.602mmol) 于2-MeTHF (5mL) 和丙酮 (5mL) 的混合物中的搅拌溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。将反应混合物用NaHCO₃溶液 (7mL) 淬灭。将混合物在真空中浓缩,并添加乙酸乙酯 (50mL)。将混合物干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法 (SiO₂, 5%至10%乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到呈灰白色固体的rac-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-5-硝基吡啶 (300mg, 83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.33 (br s, 1H), 8.63 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=8Hz, 1H), 5.27 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.45 (t, J=8Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值224.0797, 实验值225.3 (M+1)⁺; 保留时间: 3.24分钟。

[0679] 步骤4:

[0680] 将Pd/C (10wt% 装载, 湿法, 德固赛 (Degussa), 285mg, 0.268mmol) 添加到rac-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-5-硝基吡啶 (2g, 8.920mmol) 于乙酸乙酯 (60mL) 中的溶液中。将反应混合物用氩气脱气5分钟,并在氢气气球气氛下搅拌6小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液在真空中浓缩,以得到呈浅黄色胶的rac-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-3-胺 (1.7g, 98%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.86 (d, J=2Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.92 (t, J=6.8Hz, 1H), 4.20 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.78 (t, J=7.6Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值194.1055, 实验值195.2 (M+1)⁺; 保留时间: 1.41分钟。

[0681] 步骤5:

[0682] 通过在来自Waters公司的Prep-100 SFC仪器上,使用来自大赛璐公司的Chiralpak IB柱, 5μm粒径, 25cm x 20mm, 将rac-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-3-胺 (9g, 46.34mmol) 的对映异构体分离:

[0683] 第一洗脱异构体 (保留时间=0.90分钟): (S)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-3-胺 (4.4g, 49%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.86 (dd, J=2.8, 0.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.3, 2.8Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.92 (dd, J=7.4, 6.4Hz, 1H), 4.21 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 1H), 3.79 (dd, J=8.0, 7.4Hz, 1H), 1.40 (d, J=0.7Hz, 3H), 1.36 (d, J=0.7Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值194.10553, 实验值195.2 (M+1)⁺; 保留时间: 0.43分钟。

[0684] 第二洗脱异构体 (保留时间=1.09分钟): (R)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-3-胺 (4.6g, 51%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.86 (dd, J=2.8, 0.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.3, 2.7Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.21 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 1H), 3.79 (dd, J=8.0, 7.4Hz, 1H), 1.40 (d, J=0.7Hz, 3H), 1.36 (d, J=0.7Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 计算值194.10553, 实验值195.2 (M+1)⁺; 保留时间: 0.43分钟。

[0685] 使用中间体B和C中描述的方法制备以下中间体,不同之处是将2-氯-4-硝基吡啶用作起始材料。在步骤4中,将EtOAc和EtOH的1:1混合物用作溶剂。在步骤5中,在来自伯杰仪器公司的Minigram SFC仪器上,使用来自大赛璐公司的Chiralpak ID柱, 5μm粒径, 25cm x 20mm, 通过手性SFC进行纯化 (22% MeOH, 20mM NH₃, 245nm, 100巴):

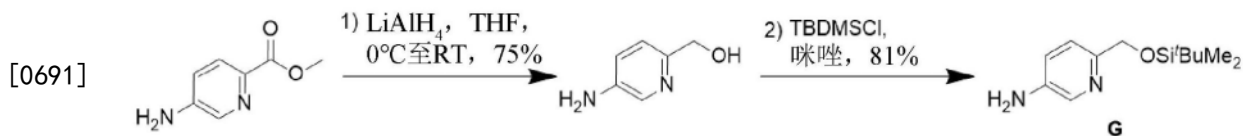
化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR(位移以 ppm 为单位)
[0686]	D <i>rel</i> -2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-4-胺 (通过在 Chiralpak ID 柱上进行 SFC 的第一洗脱峰, 保留时间=2.72 分钟)	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 194.10553, 实验值 195.2 (M+1) ⁺ ; 保留时间: 0.41 分钟	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.89 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H) ppm。
	E <i>rel</i> -2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-4-胺 (通过在 Chiralpak ID 柱上进行 SFC 的第二洗脱峰, 保留时间=3.56 分钟)	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 194.10553, 实验值 195.2 (M+1) ⁺ ; 保留时间: 0.41 分钟	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.89 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H) ppm。

[0687] 使用中间体B和C中描述的方法制备以下中间体,不同之处是在步骤1中将2-氯-4-硝基吡啶和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼杂环戊烷用作起始材料。在步骤4中,将EtOAc和EtOH的1:1混合物用作溶剂。不进行步骤5:

化合物编号	化合物名称	LC/MS	NMR (位移以 ppm 为单位)
[0688]	F <i>rac</i> -2-(2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-4-胺	ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 208.1212, 实验值 209.0 (M+1) ⁺ ; 保留时间: 1.75 分钟	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 3.5 Hz, 6H), 1.29 (s, 3H) ppm。

[0689] 中间体G

[0690] 6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-胺



[0692] 步骤1:

[0693] 在0℃下在氩气下,将氢化铝锂(120mL,2M,240.00mmol)添加到5-氨基吡啶甲酸甲酯(21.05g,138.35mmol)于干燥THF(400mL)中的搅拌悬浮液中。将悬浮液在环境温度下搅拌过夜,然后在90℃下加热6小时。将反应在室温下静置30小时,在此之后将其冷却回到0℃。通过依次添加水(9.3mL,逐滴添加)、15%水性NaOH(9.3mL)并且然后添加更多的水(28mL)将反应淬灭。将白色沉淀物滤出,用另外的THF(300mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩,以产生呈棕色油的(5-氨基吡啶-2-基)甲醇(16.1g,75%),其无需另外的纯化即可用于下一步骤。¹H NMR(400MHz,DMSO-*d*₆) δ7.81 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.89 (dd,

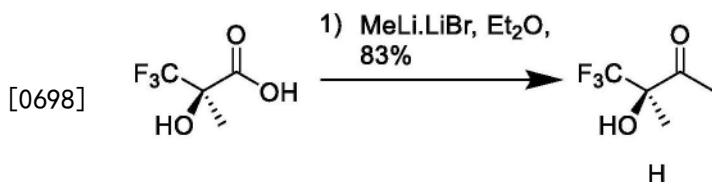
$J=8.5, 2.5\text{Hz}, 1\text{H}$), $5.11(\text{s}, 2\text{H})$, $4.34(\text{s}, 2\text{H})$ ppm; 未观察到醇OH。

[0694] 步骤2:

[0695] 将咪唑 (1.97g, 28.938mmol) 添加到 (5-氨基吡啶-2-基) 甲醇 (3.65g, 18.641mmol) 和叔丁基氯二甲基硅烷 (3.41g, 22.624mmol) 于 THF (60mL) 中的混合物中。将混合物在室温下搅拌 17 小时。倾析 THF 层, 并且将油状较低相溶于水 (20mL) 中, 并用乙酸乙酯 (2x20mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在真空中浓缩。将油状残余物 (5.8g) 溶于乙酸乙酯和庚烷的 1:1 混合物 (30mL) 中。通过过滤去除沉淀物。将滤液在真空中浓缩。通过快速色谱法 (SiO_2 , 25% 至 75% 乙酸乙酯/庚烷) 纯化, 得到呈低熔点白色固体的 6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-胺 (3.92g, 81%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.00 (d, $J=2.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.27-7.25 (d, 1H), 7.02 (d, $J=2.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.72 (s, 2H), 3.82-2.92 (br s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm。ESI-MS m/z 计算值 238.1501, 实验值 239.5 ($M+1$)⁺; 保留时间: 0.86 分钟。

[0696] 中间体H

[0697] (R)-4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁-2-酮



[0699] 步骤1:

[0700] 将 (R)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸 (1.0kg, 6.3261mol) 和二乙醚 (10L) 装入经干燥并置于氮气气氛下的夹套玻璃反应器中。随着气体的析出和热量的形成, 缓慢添加甲基锂-溴化锂络合物 (3.4L, 1.5M 于 Et_2O 中, 5.1000mol)。将反应器冷却, 以维持大约 16°C 的温度。然后, 缓慢添加甲基锂和溴化锂 (6.1L, 2.2M 于 Et_2O 中, 13.420mol)。在添加总共 2 个当量之后, 气体的演变停止并且添加速率降低。将混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物冷却至 0°C 并转移至承载水 (6L)、冰 (2L) 和盐水 (2L) 的混合物的萃取烧瓶中。通过添加柠檬酸 (1.6kg, 960.96mL, 8.3280mol) 将混合物中和并且搅拌 30 分钟。将水相分离并且用二乙醚 (2x 2.5L) 萃取。将合并的有机层在真空中浓缩至大约 2L。馏出物被染色为黄色并且由 0.8% w/w 产物组成。在进一步蒸馏之后, 仅从馏出物中回收 25g 产物。将蒸馏残余物在正常压力下在具有馏柱 (vigreux) (高度 30cm) 的蒸馏设置中进一步浓缩。在减压 (770mbar) 下继续蒸馏, 并且将压力逐渐降低 (直到 200mbar), 其中将收集烧瓶在冰中冷却, 并且在泵与设置之间具有冷陷阱。收集混合级分, 直到蒸馏温度达到 71°C 为止。然后, 收集主要级分 (590g), 直到蒸馏温度下降至 70°C 以下为止。将合并的混合级分倒入盐水中并且用二乙醚 (3x75mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在正常压力下在蒸馏设置中浓缩。将产物在减压 (200mbar) 下蒸馏, 以得到呈无色油的产物 (198g)。将收集的混合级分再蒸馏, 以得到更多产物 (44.25g)。将产物的所有部分合并 (857g), 通过添加碳酸钾 (52g) 干燥并静置 6 小时。水位降至可检测水平以下, 并且将混合物在玻璃过滤器上过滤, 以得到呈无色油 (815g) 的 (R)-4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁-2-酮 (815g, 83%)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 4.33 (s, 1H), 2.40 (d, $J=1.1\text{Hz}, 3\text{H}$), 1.57 (d, $J=1.1\text{Hz}, 3\text{H}$) ppm。 ^{19}F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -77.96ppm。

[0701] 实例6

[0702] E-VIPR测定检测和测量 Na_v 抑制性质

[0703] 钠离子通道是电压依赖性蛋白质,其可以通过施加电场来诱导膜电压变化而被激活。被称为E-VIPR的电刺激仪器和使用方法描述于国际公开第W0 2002/008748A3号和C.-J. Huang等人,通过电刺激和膜电位荧光检测表征电压门控钠通道阻断剂(Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential),24《自然生物科学(Nature Biotech.)》439-46(2006)中,两者均通过引用整体并入本文。所述仪器包括微量滴定板处理器、用于激发香豆素染料同时记录香豆素和氧杂菁(oxonol)排放的光学系统、波形发生器、电流或电压受控的放大器以及插入到测定板孔中的并联电极对。在集成式计算机控制下,此仪器将用户编程的电刺激方案传递到微量滴定板的孔内的细胞。

[0704] 在对E-VIPR进行测定之前16-20小时,将表达具有全通道活性的截短形式的人 Na_v 1.8的HEK细胞以每孔25,000个细胞的密度接种到用基质胶预涂覆的384孔微量滴定板中。在接种到细胞板中之前,将2.5%-5%KIR2.1Bacmam病毒添加到最终细胞悬浮液中。使HEK细胞在补充有10%FBS(胎牛血清,合格;西格玛(Sigma) #F4135)、1%NEAA(非必需氨基酸,吉博科(Gibco) #11140)、1%HEPES(吉博科#15630)、1%Pen-Strep(青霉素-链霉素;吉博科#15140)和5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 杀稻瘟菌素(吉博科#R210-01)的杜氏改性伊格尔介质(Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM)中生长。在具有90%-95%湿度和5% CO_2 的通气盖细胞培养瓶中扩增细胞。

[0705] 试剂和储备溶液:

[0706] 100mg/mL普朗尼克(Pluronic)F-127(西格玛#P2443),于干燥DMSO中

[0707] 化合物板:康宁(Corning)384孔聚丙烯圆底#3656

[0708] 细胞板:384孔组织培养物处理的板(葛莱纳(Greiner) #781091-2B)

[0709] 如以下文献中描述的制备2.5%-5%KIR 2.1Bacmam病毒(在内部生产):J.A.Fornwald等人,使用改良的杆状病毒系统BacMam在哺乳动物细胞中表达基因(Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System),1350《分子生物学方法(Methods in Molecular Biology)》95-116(2016)的第3.3章,所述文献的全部内容通过引用并入。使用的浓度可以取决于每批次的病毒滴度。

[0710] 5mM DiSBAC₆(3),电压敏感性氧杂菁受体(CAS号169211-44-3;5-[3-(1,3-二己基六氢-4,6-二氧代-2-硫氧代-5-嘧啶基)-2-丙烯-1-亚基]-1,3-二己基二氢-2-硫氧代-4,6(1H,5H)-嘧啶二酮),于干燥DMSO中。DiSBAC₆(3)的制备类似于DiSBAC₄(3)的制备,如以下文献所描述:通过单细胞中的荧光共振能量转移进行电压传感(Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells),Gonzalez,J.E.和Tsien,R.Y.(1995)《生物物理杂志(Biophys.J.)》69,1272-1280。

[0711] 在干燥DMSO中制备5mM CC2-DMPE,一种可商购获得的膜结合香豆素磷脂FRET供体(赛默飞世尔科技公司(ThermoFisher Scientific)目录号K1017,CAS编号393782-57-5;十四烷酸,1,1'-[(1R)-1-[8-(6-氯-7-羟基-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-羟基-3-氧负离子基-8-氧代-2,4-二氧杂-7-氮杂-3-磷杂辛-1-基]-1,2-乙烷二基]酯)。还参见使用荧光共振能量转移改善细胞膜电位的指标(Improved indicators of cell membrane

potential that use fluorescence resonance energy transfer), Gonzalez, J.E. 和 Tsien, R.Y. (1997) 《化学生物 (Chem. Biol.)》4, 269-277。

[0712] 电压测定背景抑制化合物 (VABSC-1) 在 H_2O (89-363mM, 此范围用于保持溶解度) 中制备。

[0713] 人血清 (HS, 密理博 (Millipore) #S1P1-01KL, 或西格玛 SLBR5469V 和 SLBR5470V 作为 50%/50% 混合物, 用于 25% 测定最终浓度)。

[0714] 浴1缓冲液:

[0715] 氯化钠 160mM (9.35g/L)、氯化钾 4.5mM (0.335g/L)、葡萄糖 10mM (1.8g/L)、氯化镁 (无水) 1mM (0.095g/L)、氯化钙 2mM (0.222g/L)、HEPES 10mM (2.38g/L) 水溶液。

[0716] Na/TMA C1 浴1缓冲液:

[0717] 氯化钠 96mM (5.61g/L)、氯化钾 4.5mM (0.335g/L)、四甲基铵 (TMA) -C1 64mM (7.01g/L)、葡萄糖 10mM (1.8g/L)、氯化镁 (无水) 1mM (0.095g/L)、氯化钙 2mM (0.222g/L) HEPES 10mM (2.38g/L) 水溶液。

[0718] 己基染料溶液 (2倍浓度):

[0719] 含 0.5% β -环糊精 (每次使用前新鲜制备, 西格玛 #C4767)、8 μ MCC2-DMPE 和 2 μ M DiSBAC₆ (3) 的浴1缓冲液。通过添加等于 CC2-DMPE 和 DiSBAC₆ (3) 的合并体积的 10% 普朗尼克 F127 储备液来制备此溶液。制备的顺序是首先混合普朗尼克 (Pluronic) 和 CC2-DMPE, 然后添加 DiSBAC₆ (3), 然后在涡旋时添加浴1/ β -环糊精。

[0720] 化合物负载缓冲液 (2倍浓度): 含有 HS (在不存在人血清 (HS) 的情况下运行的实验中省略) 50%、VABSC-1 1mM、BSA 0.2mg/ml (在浴1中)、KCl 9mM、DMSO 0.625% 的 Na/TMA C1 浴1缓冲液。

[0721] 测定方案 (7个关键步骤):

[0722] 1) 为了在每个孔中达到最终浓度, 将 375nL 的每种化合物以 240 倍期望最终浓度从 0.075mM 的中间储备液浓度以 11 点剂量响应、3 倍稀释预灌注 (在纯 DMSO 中) 到聚丙烯化合物板中, 从而实现细胞板中 300nM 最终浓度的最高剂量。将媒介对照 (纯 DMSO) 和阳性对照 (已建立的 $Na_v1.8$ 抑制剂, 在测定中在 DMSO 中最终 25 μ M) 分别手动添加到每个板的最外柱中。在将化合物 1:1 转移到细胞板中之后 (参见步骤 6), 用每孔 45 μ L 的化合物负载缓冲液回填化合物板, 这使化合物稀释 240 倍。测定中的所有孔的最终 DMSO 浓度为 0.625% (将 0.75% DMSO 补充到化合物负载缓冲液中, 最终 DMSO 浓度为 0.625%)。调整此测定稀释方案, 使得能够在存在 HS 的情况下或在最终测定体积改变的情况下测试更高的剂量范围。

[0723] 2) 制备己基染料溶液。

[0724] 3) 制备细胞板。在测定当天, 抽吸培养基, 并且将细胞用 80 μ L 的浴1缓冲液洗涤三次, 在每个孔中维持 25 μ L 残余体积。

[0725] 4) 将每孔 25 μ L 的己基染料溶液分配到细胞板中。将细胞在室温下或环境条件下在黑暗中温育 20 分钟。

[0726] 5) 将每孔 45 μ L 的化合物负载缓冲液分配到化合物板中。

[0727] 6) 将细胞板用 80 μ L/孔的 Bath-1 缓冲液洗涤三次, 留下 25 μ L 残余体积。然后, 将每孔 25 μ L 从化合物板转移到每个细胞板。将混合物在室温/环境条件下温育 30 分钟。

[0728] 7) 使用电流受控的放大器在 E-VIPR 上读取含有化合物的细胞板, 以使用对称双相

波形递送刺激波脉冲。用户编程的电刺激方案为1.25-4安培,并且以10Hz递送4毫秒脉冲宽度(取决于电极组成),持续10秒。对每个孔进行0.5秒预刺激记录,以获得未刺激强度基线。刺激波形随后是0.5秒的刺激后记录,以检查松弛至静止状态。所有E-VIPR响应均以200Hz采集速率测量。

[0729] 数据分析:

[0730] 对数据进行分析并将其报告为在460nm和580nm通道中测量的归一化发射强度比率。将响应随时间的变化报告为使用下式获得的比率:

(强度 460 nm)

[0731] $R(t) = \frac{\text{强度 460 nm}}{\text{强度 580 nm}}$

(强度 580 nm)

[0732] 通过计算初始 (R_i) 和最终 (R_f) 比率来进一步减少数据(即,将数据归一化)。这些是在刺激前时间段的一部分或全部期间以及在刺激时间段期间的样品点期间的平均比率值。然后,计算荧光比率 (R_f/R_i),并报告其随时间的变化。

[0733] 通过在存在阳性对照的情况下和不存在药剂(DMSO媒剂阴性对照)的情况下进行测定来获得对照响应。如上所述计算对阴性(N)和阳性(P)对照的响应。然后,将化合物拮抗剂活性%A定义为:

[0734] $A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$

[0735] 其中X是测试化合物的响应比率(即,在存在测试化合物的情况下脉冲串开始时的响应比率或动作电位峰的数量最大振幅)。使用此分析方案绘制了本发明的各种化合物的剂量响应曲线,并且生成了如下所报告的 IC_{50} 值。

[0736] 在上文所描述的E-VIPR测定中测得的 IC_{50} 值小于 $0.01\mu M$ 的化合物包含:1、4、5、7、24和25。

[0737] 在上文所描述的E-VIPR测定中测得的 IC_{50} 值小于 $0.1\mu M$ 并且大于或等于 $0.01\mu M$ 的化合物包含:6和18。

[0738] 在上文所描述的E-VIPR测定中测得的 IC_{50} 值小于 $1\mu M$ 并且大于或等于 $0.1\mu M$ 的化合物包含:2、8、13、14、20*和22*。

[0739] 在上文所描述的E-VIPR测定中测得的 IC_{50} 值大于或等于 $1\mu M$ 的化合物包含:3、9*、10*、11*、12*、15、16、17、19*、21*和23*。

[0740] 后跟“*”的化合物编号指示测定是在存在人血清的情况下进行的,如上文所描述。

[0741] 如对本领域技术人员显而易见的,在不脱离范围的情况下,可以对本文所描述的实施例进行许多修改和变型。本文所描述的具体实施例仅以实例的方式给出。

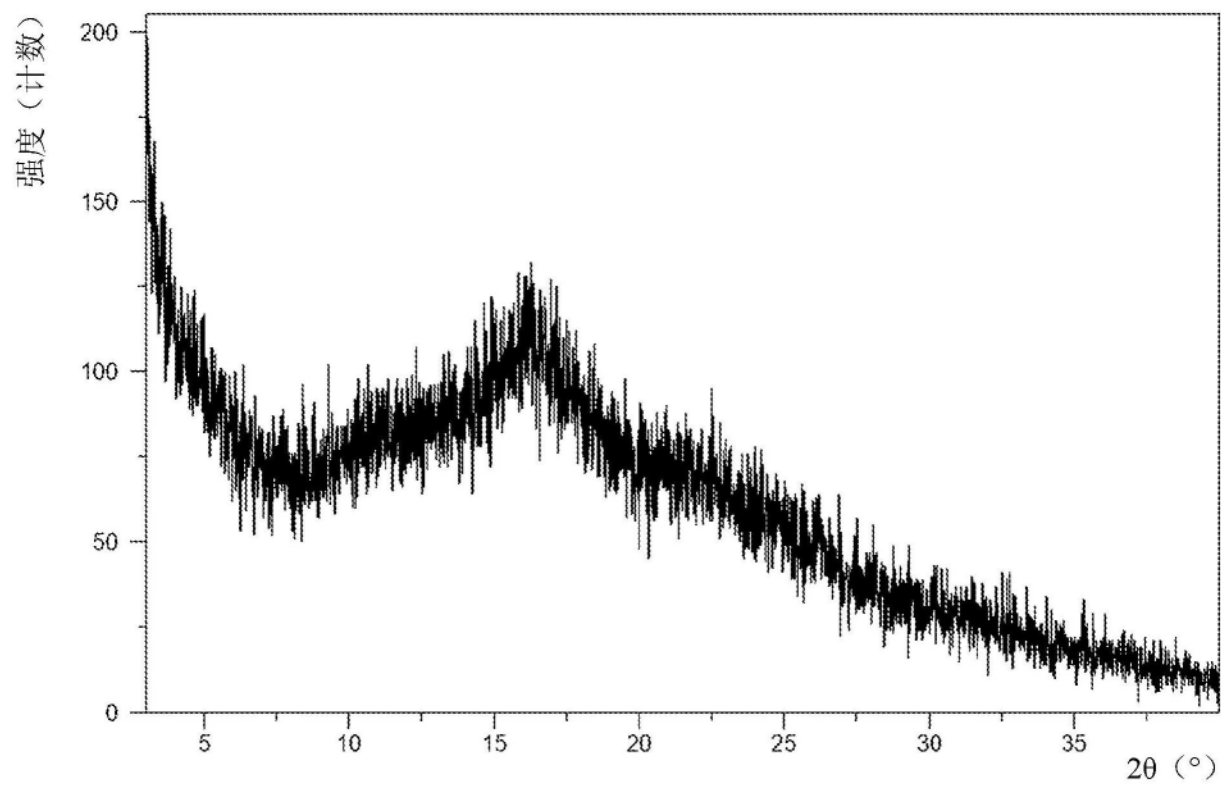


图1

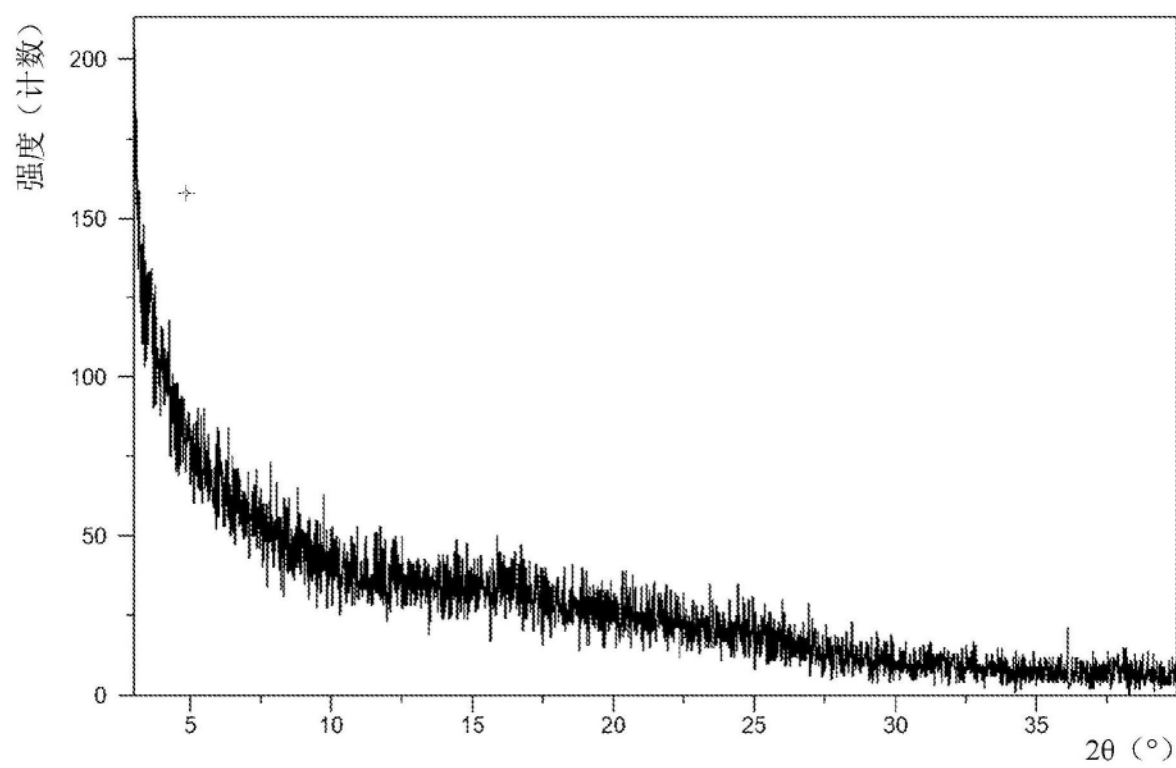


图2

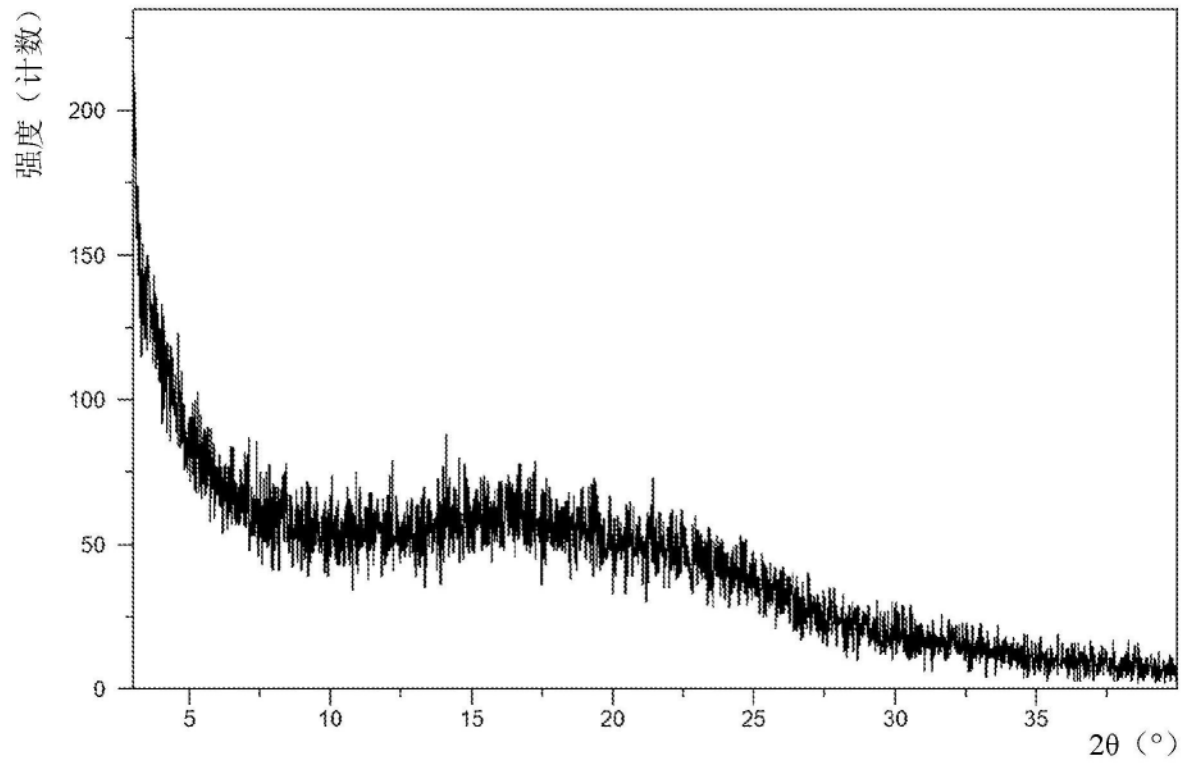


图3