



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104869992 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 26

(21) 申请号 201380068064. 9

代理人 郭杰

(22) 申请日 2013. 10. 23

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/416(2006. 01)

61/719, 118 2012. 10. 26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 06. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/066360 2013. 10. 23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/066491 EN 2014. 05. 01

(71) 申请人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J·E·佩罗 H·D·G·F·莱曼

M·E·莱顿 M·A·罗西

迈克尔·J·凯利三世

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

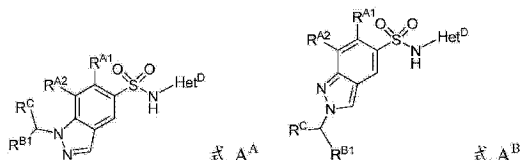
权利要求书11页 说明书47页

(54) 发明名称

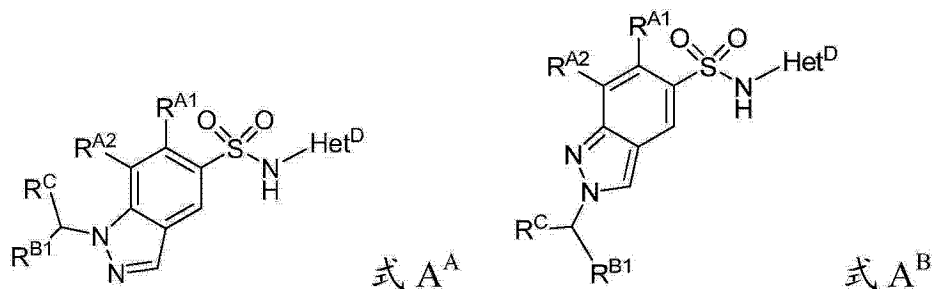
具有电压门控性钠通道选择性活性的 N- 取代的吡啶磺酰胺化合物

(57) 摘要

本申请涉及式 A^A和式 A^B化合物, 其中“Het^D”、R^{A1}、R^{A2}、R^{B1}和 R^C如本申请所定义, 这些新颖的化合物具有阻断在外周和交感神经元中发现的 Na_v1.7 离子通道的性质。本申请还涉及包含式 A^A和 A^B化合物或其盐的药物制剂及使用它们来治疗神经性疼痛障碍的方法。



1. 化合物或其盐,所述化合物具有式 A^A或式 A^B结构:



其中

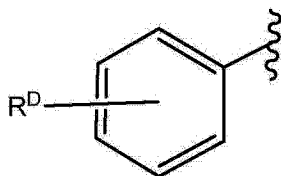
“Het^D”为杂芳基部分,所述杂芳基部分包含 5-7 个环原子和 1-3 个在每次出现时独立为硫或氮的杂原子,且所述杂芳基部分可任选取代有烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、杂芳烷基、烷基杂芳基、杂芳烯基、羟基、羟基烷基、烷氧基、芳基氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、芳烷基硫基、杂芳烷基硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基、R⁶⁰R⁶⁵N-、R⁶⁰R⁶⁵N- 烷基-、R⁶⁰R⁶⁵NC(O)- 和 R⁶⁰R⁶⁵NSO₂-, 其中 R⁶⁰和 R⁶⁵各自独立为氢、烷基、芳基和芳烷基;

“R^{A1}”或“R^{A2}”中的一个为 -H 且另一个独立为 -H、C₁₋₄烷基或卤素;

R^{B1}为 -H 或 C₁₋₆烷基,所述 C₁₋₆烷基任选取代有 C₁₋₂₀烷基、卤素、- 烷氧基、-OH、-CN、烷基硫基-、氨基、-NH(直链或支链烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、-(C=O)-OH、-C(O)O- 烷基、-S(烷基)、-S(O)₂- 烷基、- 芳基或环烷基,所述任选的取代基本身各自可取代有烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、杂芳烷基、烷基杂芳基、杂芳烯基、羟基(当作为取代基部分单独出现时也称为“羟基”)、羟基烷基、烷氧基、芳基氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、芳烷基硫基、杂芳烷基硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基、R⁶⁰R⁶⁵N-、R⁶⁰R⁶⁵N- 烷基-、R⁶⁰R⁶⁵NC(O)- 和 R⁶⁰R⁶⁵NSO₂-, 其中 R⁶⁰和 R⁶⁵各自独立为氢、烷基、芳基和芳烷基;和

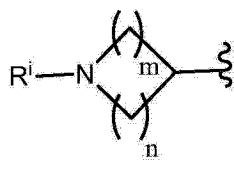
R^C为:

(A) 下式取代基:



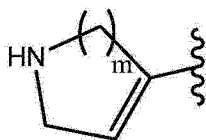
其中 R^D任选为 1-3 个取代基,所述取代基独立为:

- (i) 卤素;
- (ii) 式 [H₂N-(CH₂)_n-CH=CH-] 的氨基-烯基部分,其中“n”为整数 1-4;
- (iii) 具有下式的杂环烷基:



其中“n”和“m”独立为 1-4；且“Rⁱ”为 C₁₋₄-烷基或 -H；

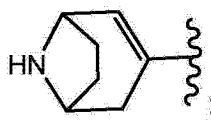
(iv) 具有下式的部分：



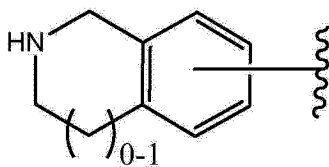
其中“m”为 1-4；

(v) 芳基部分，其取代有二烷基氨基 -C₁₋₃- 烷基 -NH-C(=O)- 部分；

(vi) 具有下式的杂二环部分：



(vii) 下式取代基：



其任选取代有一个或多个独立的以下部分：卤素或 C₁₋₄-烷基；

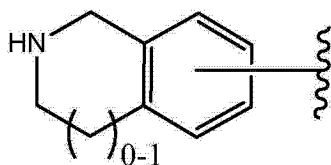
(viii) C₁₋₆-烷基部分，其任选取代有 C₁₋₂₀烷基、卤素、-烷氧基、-OH、-CN、烷基硫基-、氨基、-NH(直链或支链烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、-(C=O)-OH、-C(=O)O-烷基、-S(烷基)、-S(O)₂-烷基、-芳基或环烷基，所述任选的取代基本身各自可取代有烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、杂芳烷基、烷基杂芳基、杂芳烯基、羟基(当作为取代基部分单独出现时也称为“羟基”)、羟基烷基、烷氧基、芳基氧基、芳烷基氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳烷基氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、芳烷基硫基、杂芳烷基硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基、R⁶⁰R⁶⁵N-、R⁶⁰R⁶⁵N-烷基-、R⁶⁰R⁶⁵NC(O)-和 R⁶⁰R⁶⁵NSO₂-，其中 R⁶⁰和 R⁶⁵各自独立为氢、烷基或芳基；

(ix) C₁₋₆-烷氧基，其任选取代有 C₁₋₂₀烷基、卤素、-烷氧基、-OH、-CN、烷基硫基-、氨基、-NH(直链或支链烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、-(C=O)-OH、-C(=O)O-烷基、-S(烷基)、-S(O)₂-烷基、-芳基或环烷基，所述任选的取代基本身各自可取代有烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、杂芳烷基、烷基杂芳基、杂芳烯基、羟基(当作为取代基部分单独出现时也称为“羟基”)、羟基烷基、烷氧基、芳基氧基、芳烷基氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳烷基氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、芳烷基硫基、杂芳烷基硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基、R⁶⁰R⁶⁵N-、R⁶⁰R⁶⁵N-烷基-、R⁶⁰R⁶⁵NC(O)-和 R⁶⁰R⁶⁵NSO₂-，其中 R⁶⁰和 R⁶⁵各自独立为氢、烷基、芳基和芳烷基；

(x) -CN ;或

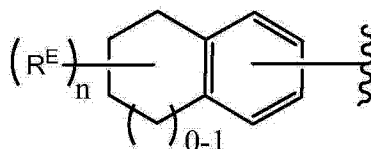
(xi) C_{1-4} - 炔基部分, 其任选取代有 C_{1-20} 烷基、卤素、- 烷氧基、-OH、-CN、烷基硫基 -、氨基、-NH(直链或支链烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、-(C = O)-OH、-C(O)O- 烷基、-S(烷基)、-S(O)₂- 烷基、- 芳基或环烷基、所述任选的取代基本身各自可取代有烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、杂芳烷基、烷基杂芳基、杂芳烯基、羟基(当作为取代基部分单独出现时也称为“羟基”)、羟基烷基、烷氧基、芳基氧基、芳烷基氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳烷基氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、芳烷基硫基、杂芳烷基硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基、 $R^{60}R^{65}N$ -、 $R^{60}R^{65}N$ - 烷基 -、 $R^{60}R^{65}NC(O)$ - 和 $R^{60}R^{65}NSO_2$ - , 其中 R^{60} 和 R^{65} 各自独立为氢、烷基、芳基和芳烷基 ;

(B) 下式取代基 :



其任选取代有一个或多个独立的以下部分 : 卤素或 C_{1-4} - 烷基 ; 或

(C) 下式取代基 :



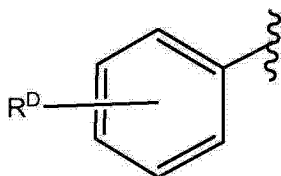
其中“n”为 0-3 的整数且 R^E 为 : (i) -N(R^i)₂, 其中“ R^i ”独立为 -H 或任选取代有 -CN、OH 或 - 烷氧基的 $-C_{1-6}$ - 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中

“Het^D”为杂芳基部分, 所述杂芳基部分包含 5-7 个环原子和 1-3 个在每次出现时独立为硫或氮的杂原子, 且所述杂芳基部分在每次出现时独立任选取代有 -Cl 或 -F ;

“ R^{A1} ”和“ R^{A2} ”中的一个为 -H 且另一个为 -CH₃、-F 或 -Cl ;

R^C 为下式取代基 :

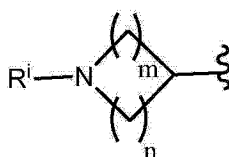


其中 R^D 任选为 1-3 个取代基, 所述取代基独立为 :

(i) -I、-F 或 -Cl ;

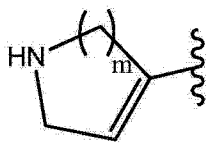
(ii) 式 $[H_2N-(CH_2)_n-CH=CH-]$ 的氨基 - 烯基部分, 其中“n”为整数 1-4 ;

(iii) 具有下式的杂环烷基 :



其中“n”和“m”独立为 1-4；且“Rⁱ”为 C₁₋₄-烷基或 -H；

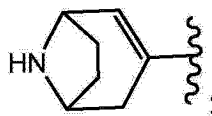
(iv) 具有下式的部分：



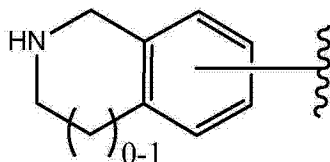
其中“m”为 1-4；

(v) 芳基部分，其取代有二烷基氨基 -C₁₋₃-烷基 -NH-C(=O)- 部分；

(vi) 具有下式的杂二环部分：



(vii) 下式取代基：



其独立任选取代有一个或多个以下部分：卤素或 C₁₋₄-烷基；

(viii) 甲基；

(ix) 取代有一个或多个取代基的 C₁₋₆-烷基部分，所述取代基独立为：(a) 卤素；或 (b) -N(Rⁱ)₂，其中“Rⁱ”独立为 -H 或 -C₁₋₆-烷基；

(x) C₁₋₆-烷氧基；

(xi) -CN；或

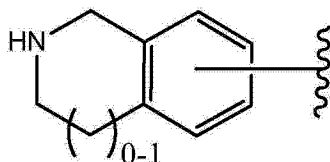
(xii) C₁₋₄-炔基部分，其被一个或多个独立的以下部分取代：(a) 任选取代有一个或多个 -N(Rⁱ)₂ 的 C₁₋₆-烷基，其中“Rⁱ”独立为 -H 或 -C₁₋₆-烷基；(b) 卤素；或 (c) -N(Rⁱ)₂，其中“Rⁱ”独立为 -H 或 -C₁₋₆-烷基。

3. 权利要求 1 的化合物或其盐，其中

“Het^D”为杂芳基部分，所述杂芳基部分包含 5-7 个环原子和 1-3 个在每次出现时独立为硫或氮的杂原子，且所述杂芳基部分在每次出现时独立任选取代有 -Cl 或 -F；

“R^{A1}”和“R^{A2}”中的一个为 -H 且另一个为 -CH₃、-F 或 -Cl；和

R^C为下式取代基：



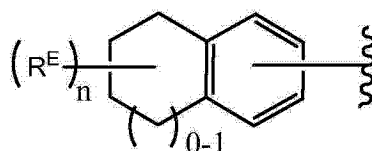
其任选取代有一个或多个独立的以下部分：卤素或 C₁₋₄-烷基。

4. 权利要求 1 的化合物或其盐，其中

“Het^D”为杂芳基部分，所述杂芳基部分包含 5-7 个环原子和 1-3 个在每次出现时独立为硫或氮的杂原子，且所述杂芳基部分在每次出现时独立任选取代有 -Cl 或 -F；

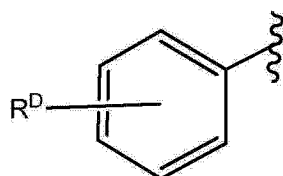
“R^{A1}”和“R^{A2}”中的一个为 -H 且另一个为 -CH₃、-F 或 -Cl；和

R^c 为下式取代基：



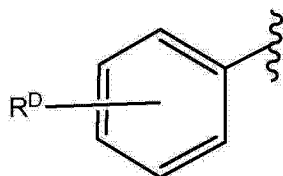
其中“n”为 0-3 的整数且 R^E 为： $(i)-N(R^i)_2$ ，其中“ R^i ”独立为 -H 或任选取代有 -CN、OH 或 -烷氧基的 $-C_{1-6}$ - 烷基。

5. 权利要求 1 的化合物或其盐，其中 R^c 为下式取代基：



且至少一个 R^D 为 -F、-I 或 -Cl。

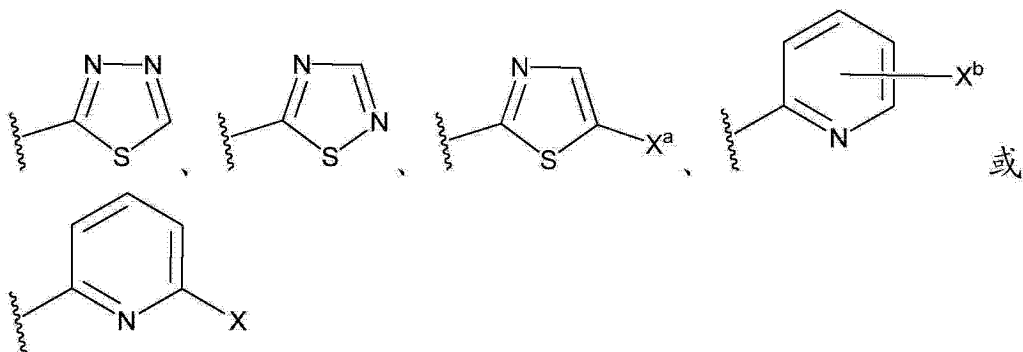
6. 权利要求 1 的化合物或其盐，其中 R^c 为下式取代基：



且至少一个 R^D 为 N-(2-(二甲基氨基)-乙基)苯-3-基-甲酰胺基团。

7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其盐，其中 Het^D 为噻唑基或氟吡啶基。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物或其盐，其中 Het^D 为：



其中“X”、“ X^a ”和“ X^b ”独立为卤素。

9. 权利要求 8 的化合物，其中“X”、“ X^a ”或“ X^b ”独立为 -Cl 或 -F。

10. 以下化合物或其盐：

6-氟-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-N-(噻唑-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

N-(5-氯噻唑-2-基)-6-氟-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1H-吡啶-5-磺

酰胺；

(E)-1-(2-(3-氨基丙-1-烯-1-基)苄基)-6-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

(R)-6-氟-1-(1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-1-(1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-1-(2-碘苄基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2'-{[6-氟-5-(1,2,4-噻二唑-5-基)氨基磺酰基]-1H-吡啶-1-基}甲基}联苯-3-甲酰胺；

6-氟-1-[(1R)-1-苯基乙基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-1-(1-苯基乙基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-1-[2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-1-[(1S)-1-苯基乙基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

(S)-6-氟-1-(1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-苄基-6-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-((7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基)-6-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

(R)-1-((7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基)-6-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

(S)-1-((7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基)-6-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-{2-[(1E)-3-氨基丙-1-烯-1-基]苄基}-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-{2-[(1E)-3-氨基丙-1-烯-1-基]-4-氯苄基}-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-[4-氯-2-(2,5,6,7-四氢-1H-氮杂萘-4-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-[4-氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-苄基-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

5'-氯-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2'-{[5-(1,2,4-噻二唑-5-基)氨基磺酰基]-1H-吡啶-1-基}甲基}联苯-3-甲酰胺；

1-[2-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-4-氯苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-[2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-[2-(2,5,6,7-四氢-1H-氮杂萘-4-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

1-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

1-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;或

1-{2-[(1E)-3-氨基丙-1-烯-1-基]苄基}-7-氯-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺。

11. 以下化合物或其盐:

6-氟-N-(5-氟吡啶-2-基)-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-6-氟-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

(R)-1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-6-氟-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

(S)-1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-6-氟-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

1-[2-(3-氨基丙基)苄基]-6-氟-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

6-氟-1-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

6-氟-1-[1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苄基]-6-氟-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

6-氟-1-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苄基]-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

(R)-1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

(S)-1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

1-[2-(3-氨基丙基)苄基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

1-{(1R)-1-[2-(3-氨基丙基)苄基]乙基}-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

1-(1-[2-(3-氨基丙基)苄基]乙基)-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

1-[2-(氨基甲基)苄基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

1-[2-(2-氨基乙基)苄基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺;

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-(1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[2-(2-氨基-1-氟乙基)苄基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[(2-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)甲基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[(1R)-1-(2-(氮杂环丁烷-3-基)苯基)乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[1-(2-(氮杂环丁烷-3-基)苯基)乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-(2-碘苄基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-(2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基甲基)-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[(1R)-1-(2-(哌啶-4-基)苯基)乙基]-1H-吡啶-5-磺酰胺;

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-(1-(2-(哌啶-4-基)苯基)乙基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苄基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[2-(4-氨基-4-甲基戊-1-炔-1-基)苄基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[(1R)-1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-(1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]乙基)-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[(1R)-1-(2-[(1S,2S)-2-氨基环己基]乙炔基)苯基]乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[(1R)-1-(2-[(1R,2R)-2-氨基环己基]乙炔基)苯基]乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[1-(2-[(2-氨基环己基)乙炔基]苯基)乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[(1R)-1-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]乙基]-1H-吡啶-5-磺酰胺;

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-(1-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]乙基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[(4-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基]-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[(1R)-1-(2-[(1R, 2R)-2-氨基环己基]乙炔基)苯基)乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[(1R)-1-(2-[(1S, 2S)-2-氨基环己基]乙炔基)苯基)乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-(1-(2-[(2-氨基环己基)乙炔基)苯基)乙基)-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-苄基-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[2-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶-4-基)苄基]-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[(7-氨基-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-基)甲基]-N-(5-氯-1, 3-噻唑-2-基)-6-氟-1H-吡啶-5-磺酰胺;

N-(5-氯-1, 3-噻唑-2-基)-6-氟-1-[(1R)-1-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-1H-吡啶-5-磺酰胺;

N-(5-氯-1, 3-噻唑-2-基)-6-氟-1-[1-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-1H-吡啶-5-磺酰胺;

N-(5-氯-1, 3-噻唑-2-基)-6-氟-2-[(1R)-1-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-2H-吡啶-5-磺酰胺;

N-(5-氯-1, 3-噻唑-2-基)-6-氟-2-[1-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-2H-吡啶-5-磺酰胺;

1-{(1R)-1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]乙基}-N-(5-氯-1, 3-噻唑-2-基)-6-氟-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-(1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]乙基)-N-(5-氯-1, 3-噻唑-2-基)-6-氟-1H-吡啶-5-磺酰胺;

2-[(7-氨基-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-基)甲基]-N-(5-氯-1, 3-噻唑-2-基)-6-氟-2H-吡啶-5-磺酰胺;

6-氟-N-(5-氟吡啶-2-基)-1-[(1R)-1-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-1H-吡啶-5-磺酰胺;

6-氟-N-(5-氟吡啶-2-基)-1-(1-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-8-基)乙基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-{(1R)-1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]乙基}-6-氟-N-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-(1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]乙基)-6-氟-N-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

(R)-N-(6-氟吡啶-2-基)-6-甲基-1-(1-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-8-基)乙基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

N-(6-氟吡啶-2-基)-6-甲基-1-(1-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-8-基)乙基)-1H-吡啶-5-磺酰胺;

1-[(7-氨基-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-基)甲基]-N-(6-氟吡啶-2-基)-6-甲基-1H-吡啶-5-磺酰胺;或

1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-6-甲基-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺。

12. 以下化合物或其盐：

(R)-6-氟-1-[(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-1-[(1R)-1-苯基乙基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

(R)-1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-6-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-1-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-[(1R)-1-[2-(3-氨基丙基)苯基]乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-[(1R)-1-(2-(氮杂环丁烷-3-基)苯基)乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[(1R)-1-(2-(哌啶-4-基)苯基)乙基]-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-[(1R)-1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-[(1R)-1-(2-[(1S,2S)-2-氨基环己基]乙炔基)苯基]乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[(1R)-1-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]乙基]-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-[(1R)-1-(2-[(1R,2R)-2-氨基环己基]乙炔基)苯基]乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

N-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-6-氟-1-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-1H-吡啶-5-磺酰胺；

N-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-6-氟-2-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-2H-吡啶-5-磺酰胺；

1-[(1R)-1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]乙基]-N-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-6-氟-1H-吡啶-5-磺酰胺；

6-氟-N-(5-氟吡啶-2-基)-1-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-1H-吡啶-5-磺酰胺；

1-[(1R)-1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]乙基]-6-氟-N-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-磺酰胺；

(R)-N-(6-氟吡啶-2-基)-6-甲基-1-[(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-1H-吡啶-5-磺酰胺。

13. 一种药物组合物，其包含至少一种权利要求 1-12 中任一项的化合物或其盐和至少

一种药用赋形剂。

14. 治疗神经性疼痛障碍的方法,所述方法包括向有此需要的患者给药治疗有效量的权利要求 13 的药物组合物。

15. 权利要求 1-12 中任一项的化合物,其在疗法中使用。

16. 权利要求 1-12 中任一项的化合物,其用于治疗神经性疼痛障碍。

具有电压门控性钠通道选择性活性的 N- 取代的吡唑磺酰胺化合物

背景技术

[0001] 电压门控性钠通道就在电可兴奋细胞中引发和传播动作电位而言发挥核心作用, 参见例如 Yu and Catterall, *Genome Biology* 4:207 (2003) 及其中参考文献。电压门控性钠通道为多聚体复合物, 其特征在于围绕传导离子用水性孔即所述通道必要特征部位的 α -亚基和至少一个对通道门控的动力学和电压依赖性进行调节的 β -亚基。这些结构在中枢和外周神经系统中是普遍存在的且据信就在神经系统中引发和传播电信号而言发挥核心作用。

[0002] 已经在神经性疼痛的人类患者及动物模型中证实了对初级传入感觉神经元的损害可引起神经瘤形成和自发性活动及在应答正常无害刺激时的诱发性活动 [Carter, G. T. and Galer, B. S., *Advances in the Management of Neuropathic Pain*, *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 2001, 12(2):pp 447-459]。外周神经系统的损伤常常引起在初始损伤消退后持续很长时间的神经性疼痛。神经性疼痛的实例包括例如疱疹后神经痛、三叉神经痛、糖尿病性神经病、慢性下腰痛、幻肢痛、由于癌症和化疗而引起的疼痛、慢性骨盆痛、复杂性区域疼痛综合征及相关神经痛。据信正常静默的感觉神经元的异位活性促成神经性疼痛的产生和维持, 这通常被假设为与受损神经中钠通道活性的提高相关 [Baker, M. D. and Wood, J. N., *Involvement of Na Channels in Pain Pathways*, *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 2001, 22(1):pp27-31]。

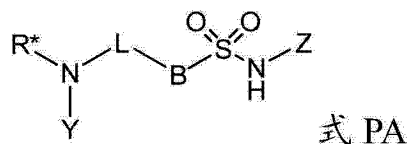
[0003] 已经在哺乳动物电压门控性钠通道中鉴定和表征了 9 种不同的 α -亚基。这些结构根据当前接受的命名实践而被称为 $Na_v1.X$ 钠通道 ($X = 1$ 至 9), 其表明了它们的离子选择性 (Na)、生理学调节对象 (‘v’, 电位即电压) 和对它们进行编码的基因亚家族 (1.X), 其中数字标识 $X(1$ 至 9) 就存在于结构中的 α -亚基来指定 (参见 Aoldin 等人, *Neuron*, 28:365-368 (2000))。 $Na_v1.7$ 电压门控性钠离子通道 (本申请在一些情况下出于方便原因将其称为“ $Na_v1.7$ 通道”) 主要在感觉和交感神经元中表达。据信它们在伤害感受中发挥作用且具体在炎性疼痛感受中具有核心作用 (参见 Wood 等人, *J. Neurobiol.* 61:pp55-71 (2004) 和 Nassar 等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 101(34):pp12706-12711 (2004))。因此, 据信对相互作用以阻断 $Na_v1.7$ 电压门控性钠离子通道的物质进行的鉴定和给药代表了合理的措施, 以对由于 $Na_v1.7$ 电压门控性钠离子通道的功能异常而引起的伤害感受障碍提供处置或治疗 (参见 Clare 等人, *Drug Discovery Today*, 5:pp506-520 (2000))。

[0004] 由于电压门控性钠离子通道在中枢和外周神经系统中是普遍存在的且电压门控性钠离子通道特征所在的各种 α -亚基的结构保守性暗示了当使用以阻断电压门控性钠离子通道为目的的治疗剂时可能产生严重的副作用, 因此适用于处理伤害感受障碍的治疗剂需要它们的作用是特异性的, 例如就阻断 $Na_v1.5$ 钠离子通道 (据信所述通道在调节心脏功能中是重要的) 而言具有低活性同时就阻断 $Na_v1.7$ 钠离子通道 (据信所述通道在为炎性伤害感受和由于功能异常的 $Na_v1.7$ 钠离子通道而引起的障碍提供疗法中是核心性的) 而

言显示出强效活性。应该认识到的是,选择性地以 $\text{Na}_v1.7$ 钠离子通道为靶标同时不显著地影响其它 $\text{Na}_v1.X$ 通道的活性在开发针对上述障碍的治疗剂中通常会是有利的。

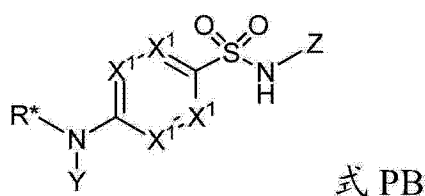
[0005] 国际申请公开文本 W009/012242('242 公开文本)描述了具有式 PA 结构的化合物:

[0006]



[0007] 其中 R^* 为质子、烷基或杂烷基、芳基或杂芳基, Y 为芳基或 5 或 6 元环杂芳基, L 不存在或为含有氮或取代有氮的环状结构, B 为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基部分, 且 Z 为 5 或 6 元环杂芳基部分, 且 R^* 、 N 和 Y 任选形成可以是杂芳基部分的环状结构, 例如式 PB 化合物:

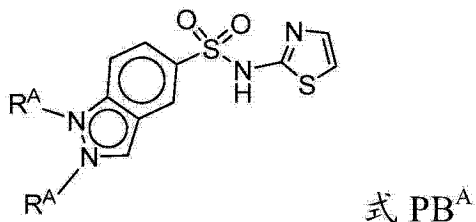
[0008]



[0009] 其中 R^* 、 Y 和 Z 如就式 PA 化合物所定义, 且其中 X^1 各自独立为 N 或任选取代有氢、卤素、 CN 、 OH 、烷基或取代的烷基的不饱和碳。据说这些化合物具有作为 $\text{Na}_v1.7$ 通道和 $\text{Na}_v1.3$ 通道阻断剂的活性, 但是没有被证实具有作为特异性 $\text{Na}_v1.7$ 通道阻断剂的选择性。

[0010] '242 公开文本还描述了式 PB^A 化合物:

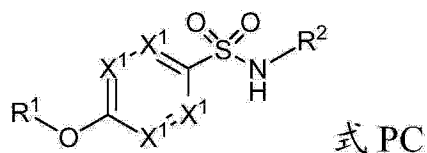
[0011]



[0012] 其中一个 R^A 为取代基, 其依附于与其键合的氮原子, 且另一个 R^A 表示与其连接的氮原子以双键与和它相邻的碳原子键合, 且其中当其表示取代基时, R^A 为苯-烷基-或苯乙酮-烷基-取代基, 所述取代基任选被一个或多个烷氧基部分取代。尽管'242 公开文本就其所描述的一些化合物而报道了 $\text{Na}_v1.7$ 活性, 但是与 $\text{Na}_v1.5$ 受体相比的选择性没有被报道且根据'242 公开文本是不能确定的。

[0013] 在国际申请公开文本 W02010/079443('443 公开文本)和相关的 W02012/004706、W02012/004714、W02012/064984、W02013/064983 和 W02013/064984 中描述的具有 $\text{Na}_v1.7$ 活性的化合物具有式 PC 结构:

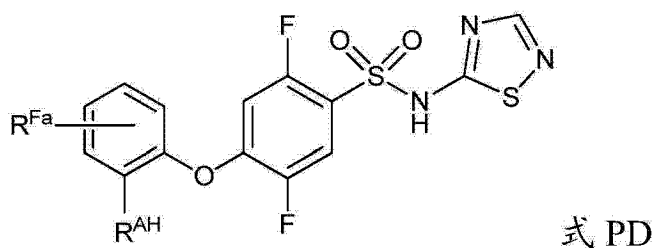
[0014]



[0015] 其中 X^1 为 N 或 C- R^3 (R^3 为包括卤素在内的很多种取代基), R^1 为环烷基、芳基或杂芳基部分, 且 R^2 为杂芳基部分。

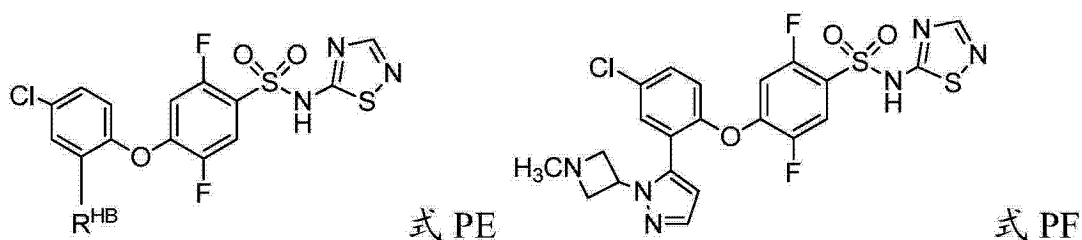
[0016] 这些化合物的实例包括式 PD 化合物:

[0017]



[0018] 其中 R^{AH} 为芳基或杂芳基部分, 且 R^{Fa} 为很多种取代基中的一个或多个, 例如具有式 PE 和式 PF 的经杂部分取代的芳基化合物:

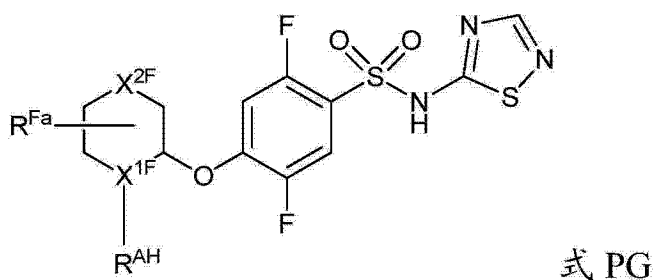
[0019]



[0020] 其中 R^{HB} 为杂二环部分。

[0021] 这些化合物的其它实例为具有式 PG 的经杂环烷基取代的化合物:

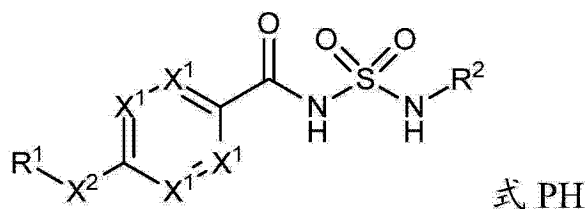
[0022]



[0023] 其中 X^{1F} 和 X^{2F} 中的至少一个为杂原子且另一个为取代的碳或 CH, R^{AH} 为芳基或杂芳基部分, 且 R^{Fa} 为很多种取代基中的一个或多个。据说上述这些化合物对 $Na_v1.7$ 钠通道具有亲和力且对 $Na_v1.5$ 钠通道具有适度或低度亲和力, 但是没有提供很大程度的结构多样性。

[0024] 最近还已经在例如国际申请公开文本 W02012/004743、W02012/007868、W02012/007869 和 W02012/007877 及美国专利申请公开文本 US2012/0010207 中报道了酰基硫酰胺化合物, 其具有式 PH 结构:

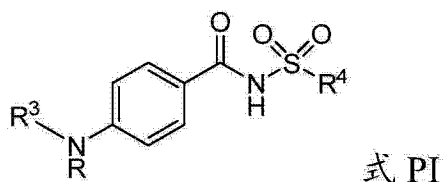
[0025]



[0026] 其中 X^1 为 N 或 $C-R^3$ (R^3 为包括卤素、烷氧基和氰基在内但是不包括烷基在内的很多种取代基), X^2 为 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-S-$, R^1 为芳基或杂芳基部分, 且 R^2 为烷基、环烷基、烷芳基、烷杂芳基、芳基或杂芳基部分, 据报道所述化合物对 $Na_v1.7$ 钠通道具有活性。

[0027] 在转让给 American Cyanamide Co 的一系列专利 (例如美国专利 3,705,185、4,243,609、4,227,014、4,245,097、4,230,878、4,205,085、4,211,783、4,230,628、4,485,105、4,136,256、4,242,273、4,254,138、4,272,546、4,309,553、4,305,959、4,310,545、4,318,914 和 4,670,421) 中描述了式 PI 化合物:

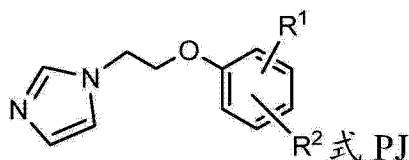
[0028]



[0029] 其中 R^3 除其它硅烷基化的部分外还为硅烷基化的烷基; R 为 H 或当处于体内时将被代谢成 H 的基团; 且 R^4 为芳族部分。据说这些化合物是有用的且为抗动脉粥样硬化药, 然而尚未知晓它们为 $Na_v1.7$ 活性化合物。

[0030] 在 Cross 等人的美国专利 4,602,016 中描述了式 PJ 化合物:

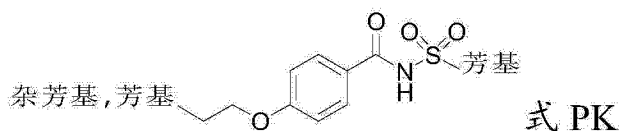
[0031]



[0032] 其中 R^1 除其它取代基外还可以是 $-C(=O)-NH-S(=O)_2-$ 烷基, 且 R^2 可以是 H、 C_{1-4} -烷基、卤素或 C_{1-4} -烷氧基。据报道这些化合物抑制血栓烷合成酶, 但是尚未知晓它们具有 $Na_v1.7$ 活性。

[0033] 在 Akira 等人的美国专利 6,414,001 中描述了式 PK 化合物:

[0034]

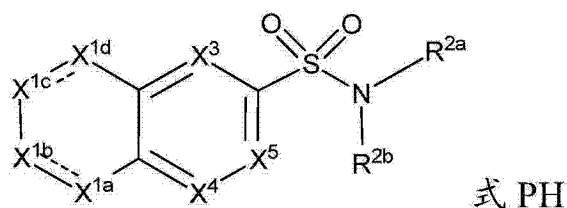


[0035] 其中“烷基”为 C_{1-4} -烷基, “芳基”为芳基, 且“杂芳基”为具有 5 个或更多个碳原子的杂芳族部分。据报道这些化合物就在糖尿病患者中提高胰岛素利用而言具有活性, 但是尚未知晓它们具有 $Na_v1.7$ 活性。

[0036] 最近在国际申请公开文本 W02013/025883、W02013/086229 和 W02013/134518 中描

述的化合物具有式 PH 结构：

[0037]



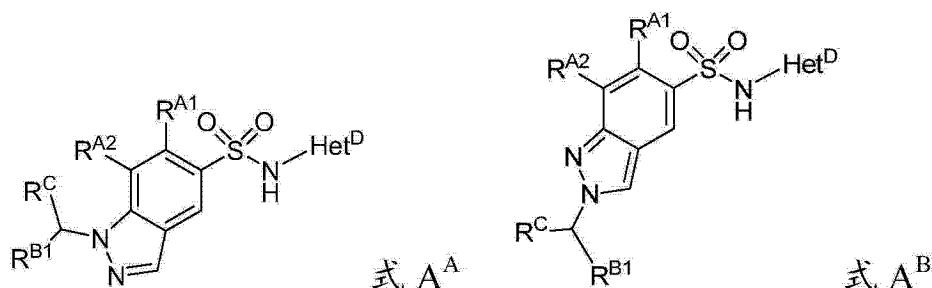
[0038] 其中 R^{2a} 或 R^{2b} 中的一个为芳基或杂芳基部分且另一个为 -H 或烷基, X^3 至 X^5 为 =N- 或 =CR⁵- (其中 R^5 为很多种相容的取代基), X^{1a-1d} 为 =N-、-NR⁴- (其中 R^4 为 H、烷基或很多种与 N 相容的其它取代基) 或 =CR³- (R^3 为包括 H、烷基、芳基和杂芳基在内的很多种取代基), 且其中在 X^{1b} 为 CH 的情况下, X^{1c} 可不存在。这些化合物声称对 Na_v1.7 钠离子通道具有活性且具有相对于 Na_v1.5 通道的选择性。

[0039] 仍然需要额外的以下化合物, 其对 Na_v1.7 钠通道具有高效力和选择性、具有可接受的生物利用度性质且提供多种核心以有助于合理地开发用作选择性 Na_v1.7 钠离子通道阻断剂的治疗剂。

发明内容

[0040] 在一个方面, 本申请提供作为 Na_v1.7 钠离子通道阻断剂具有选择性活性的化合物, 其具有式 A^A 或式 A^B 结构：

[0041]



[0042] 其中

[0043] “Het^D” 为任选取代的杂芳基部分, 所述杂芳基部分包含 5-7 个环原子和 1-3 个在每次出现时独立为硫或氮的杂原子, 且在一些实施方案中, Het^D 优选为噻唑基或氟吡啶基。在其中 Het^D 任选被取代的一些实施方案中, 取代基优选为卤素, 更优选为 -Cl 或 -F；

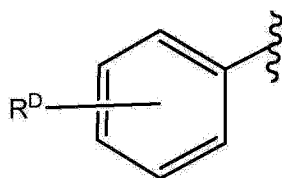
[0044] “R^{A1}” 或 “R^{A2}” 中的一个为 -H 且另一个为 -H、C₁₋₄ 烷基或卤素, 且当 R^{A1} 或 R^{A2} 为卤素时, 其优选为 -F 或 -Cl；

[0045] R^{B1} 为 -H 或 C₁₋₆ 烷基；和

[0046] R^C 为：

[0047] (A) 下式取代基：

[0048]



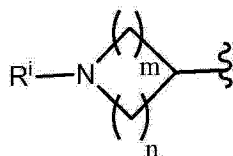
[0049] 其中 R^D 任选为 1-3 个取代基, 所述取代基独立为:

[0050] (i) 卤素, 优选为 -I、-F 或 -Cl;

[0051] (ii) 式 $[H_2N-(CH_2)_n-CH=CH-]$ 的氨基-烯基部分, 其中“n”为整数 1-4;

[0052] (iii) 具有下式的杂环烷基:

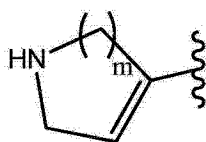
[0053]



[0054] 其中“n”和“m”独立为 1-4; 且“ R^i ”为 C_{1-4} -烷基或 -H;

[0055] (iv) 具有下式的部分:

[0056]

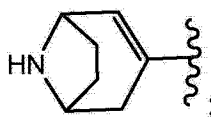


[0057] 其中“m”为 1-4;

[0058] (v) 取代有二烷基氨基 $-C_{1-3}$ -烷基 $-NH-C(=O)-$ 部分的芳基部分, 其中所述部分优选为 N-(2-(二甲基氨基)乙基)苯-3-基-甲酰胺部分;

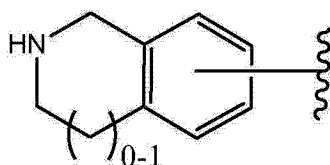
[0059] (vi) 具有下式的杂二环部分:

[0060]



[0061] (vii) 下式取代基:

[0062]



[0063] 其任选取代有一个或多个独立为卤素或 C_{1-4} -烷基的部分;

[0064] (viii) 任选取代的 C_{1-6} -烷基部分, 且当选择为未取代的烷基时, 其优选为甲基, 且当选择为取代的烷基时, 取代基优选为一个或多个在每次出现时独立的以下基团: (a) 卤素; 或 (b) $-N(R^i)_2$, 其中“ R^i ”独立为 -H 或 $-C_{1-6}$ -烷基;

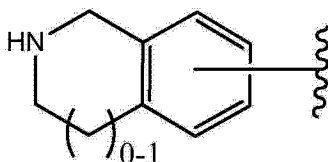
[0065] (ix) 任选取代的 C_{1-6} -烷氧基;

[0066] (x) -CN; 或

[0067] (xi) 任选取代的 C_{1-4} - 炔基部分, 且当选择为被取代时, 取代基优选为一个或多个独立的以下部分: (a) 任选取代的 C_{1-6} - 烷基, 且当被取代时, 在一些实施方案中, 取代基优选为一个或多个以下基团: $-N(R^i)_2$, 其中“ R^i ”独立为 $-H$ 或 $-C_{1-6}$ - 烷基; (b) 卤素; 或 (c) $-N(R^i)_2$, 其中“ R^i ”独立为 $-H$ 或 $-C_{1-6}$ - 烷基;

[0068] (B) 下式取代基:

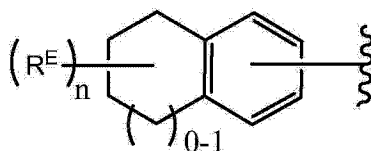
[0069]



[0070] 其任选取代有一个或多个独立的以下部分: 卤素或 C_{1-4} - 烷基; 或

[0071] (C) 下式取代基:

[0072]



[0073] 其中“ n ”为 0-3 的整数且 R^E 为: (i) $-N(R^i)_2$, 其中“ R^i ”独立为 $-H$ 或任选取代有 $-CN$ 、 OH 或 $-$ 烷氧基的 $-C_{1-6}$ - 烷基。

[0074] 在一些实施方案中, 具有式 A^A 或式 A^B 结构的化合物中的取代基优选具有以下取代基定义:

[0075] “ Het^D ”为杂芳基部分, 所述杂芳基部分包含 5-7 个环原子和 1-3 个在每次出现时独立为硫或氮的杂原子, 且在一些实施方案中, Het^D 优选为噻唑基或氟吡啶基;

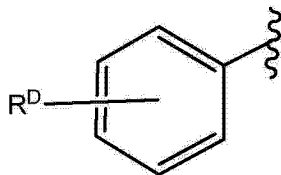
[0076] “ R^{A1} ”或“ R^{A2} ”中的一个为 $-H$ 且另一个为 $-H$ 、 C_{1-4} 烷基或卤素, 且当 R^{A1} 或 R^{A2} 为卤素时, 其优选为 $-F$ 或 $-Cl$;

[0077] R^{B1} 为 $-H$ 或 C_{1-6} 烷基; 和

[0078] R^C 为:

[0079] (A) 下式取代基:

[0080]



[0081] 其中 R^D 任选为 1-3 个取代基, 所述取代基为:

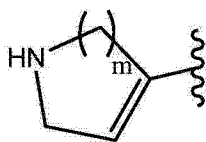
[0082] (i) 卤素, 优选为 $-I$ 、 $-F$ 或 $-Cl$;

[0083] (ii) 具有式 $[H_2N-(CH_2)_n-CH=CH-]$ 的氨基-烯基部分, 其中“ n ”为整数 1-4;

[0084] (iii) 杂环烷基部分;

[0085] (iv) 具有下式的杂环烯基:

[0086]

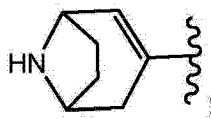


[0087] 其中“m”为1-4；

[0088] (v) 取代有二烷基氨基 $-C_{1-3}-$ 烷基 $-NH-C(=O)-$ 部分的芳基部分，其中所述部分优选为 $N-(2-(二甲基氨基)乙基)苯-3-基-甲酰胺$ 部分；

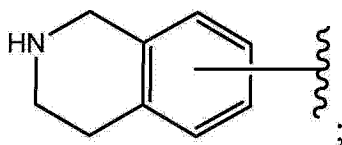
[0089] (vi) 具有下式的杂二环部分：

[0090]



[0091] (vii) 下式取代基：

[0092]



[0093] (vii) C_{1-6} -烷基部分，其优选为甲基；

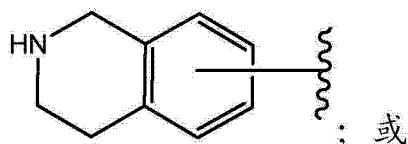
[0094] (viii) C_{1-6} -烷氧基；

[0095] (ix) $-CN$ ；或

[0096] (x) C_{1-4} -炔基部分，其任选被一个或多个独立的以下部分取代： C_{1-6} -烷基；卤素；或 $-N(R^i)_2$ ，其中“ R^i ”独立为 $-H$ 或 $-C_{1-6}$ -烷基；

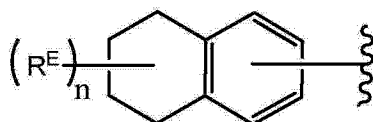
[0097] (B) 下式取代基：

[0098]



[0099] (C) 下式取代基：

[0100]



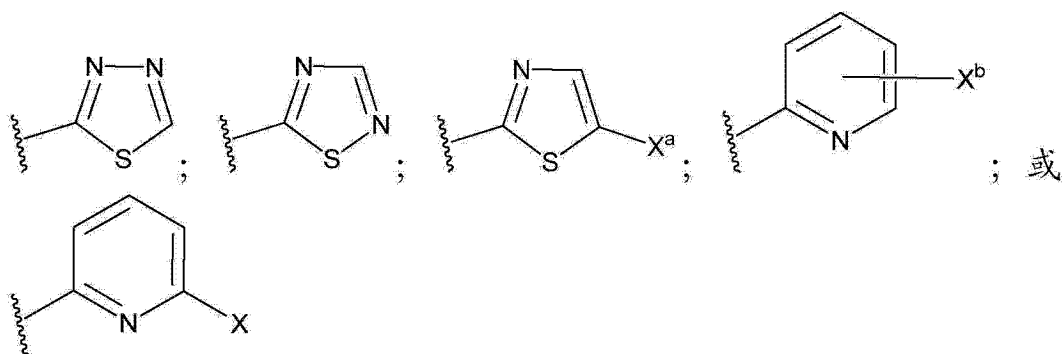
[0101] 其中

[0102] “n”为整数1-4；和

[0103] R^E 为 $-N(R^i)_2$ ，其中“ R^i ”独立为 $-H$ 或 $-C_{1-6}$ -烷基。

[0104] 在一些实施方案中， Het^D 优选为：

[0105]



[0106] 其中“X”、“X^a”和“X^b”独立为卤素。在其中“X”、“X^a”或X^b”为卤素的一些实施方案中,它们优选为-Cl或-F。

[0107] 在以下一些实施方案中,其中式A^A或式A^B化合物具有为甲基的R^{B1}取代基和为杂芳基或芳基的R^C取代基(所述基团各自是任选取代的),所述甲基的构型优选在所述亚甲基碳处使所述化合物为“R”对映异构体。

[0108] 在一个方面,本申请提供药物组合物,其包含至少一种式A^A或式A^B化合物和至少一种药用赋形剂,所述药用赋形剂适于经由口服、静脉内、皮下、经皮、肌肉、皮内、经粘膜或粘膜内给药途径向患者给药。

[0109] 本申请还提供药物组合物,其包含有效量的至少一种式A^A或A^B化合物和有效量的至少一种其它药物活性成分(优选为阿片制剂激动剂或拮抗剂、钙通道拮抗剂、NMDA受体激动剂或拮抗剂、COX-2选择性抑制剂或非甾体抗炎化合物)和药用载体。

[0110] 在一个方面,本申请提供对可通过特异性阻断Na_v1.7通道活性来治疗、控制、缓解或改善的状态或病症进行治疗、控制、缓解或改善的方法,所述方法包括向有此需要的患者给药包含以下量的至少一种式A^A或A^B化合物的组合物,所述量所提供的至少一种所述化合物的血清水平足以实现对所述状态或病症的所述治疗、控制、缓解或改善。待治疗、控制、缓解或改善的状态优选为慢性疼痛障碍。

具体实施方式

[0111] 包含式A^A或A^B核心结构的本申请化合物(上述)当使用本申请描述的Patch **Express**[®]测定技术来评价时就阻断Na_v1.7通道而言令人惊讶地具有很大的强效活性及高度特异性。因此,据信本申请化合物及用其制备的本申请制剂可用于提供对以下状态或病症的治疗、控制、缓解或改善,所述状态或病症可通过特异性阻断Na_v1.7通道活性来治疗、控制、缓解或改善。可使用上述疗法而被施加所需影响的病症的实例可包括但不限于阻断神经性疼痛例如疱疹后神经痛、三叉神经痛、糖尿病性神经病、慢性下腰痛、幻肢痛、由于癌症和化疗而引起的疼痛、慢性骨盆痛、复杂性区域疼痛综合征及相关神经痛。

[0112] 适于在本申请制剂中使用的化合物包含式A^A或A^B核心结构且当使用本申请更具体描述的**IonWorks**[®]或**PatchXpress**[®]测定技术来评价时就阻断Na_v1.7通道而言令人惊讶地具有强效活性及高度特异性。因此,据信本申请化合物和包含所述化合物的本申请制剂可用于提供对以下状态或病症的治疗、控制、缓解或改善,所述状态或病症可通过特异性阻断Na_v1.7通道活性来治疗、控制、缓解或改善。可使用上述疗法而被施加所需影响的病

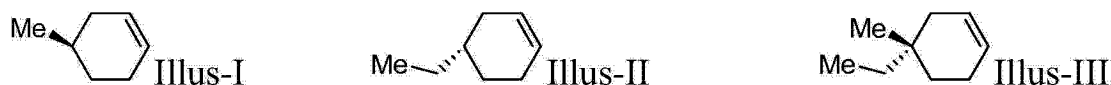
症的实例包括但不限于慢性、内脏性、炎性或神经性疼痛。

[0113] 除非另有说明,本申请使用的术语“ $\text{Na}_v1.7$ (等同于 Nav1.7) 阻断剂”是指当根据本申请描述的 **PatchXpress**[®] 测定来测定时所显示的效力 (IC_{50}) 小于约 $2\ \mu\text{M}$ 的本申请化合物。当使用本申请描述的 **PatchXpress**[®] 测定系统来比较对每种通道的功能性效力时,优选的化合物显示出与 $\text{Na}_v1.5$ 钠通道相比对 $\text{Na}_v1.7$ 钠通道的至少 10 倍选择性,更优选与 $\text{Na}_v1.5$ 钠通道相比对 $\text{Na}_v1.7$ 钠通道的至少 100 倍选择性。在本申请使用术语“ $\text{Na}_v1.7$ 活性”的情况下,其是指化合物阻断 $\text{Na}_v1.7$ 钠离子通道活性的能力。

[0114] 除非另有说明,当在本申请中描述时,化合物在治疗中的用途是指一定量的所述化合物(通常以包含其它赋形剂的制剂中的组分形式来提供)以所述量的等分品且以多个时间间隔来给药,其在给药之间的时间间隔内至少提供和维持所述化合物的至少一种药物活性形式的治疗性血清水平。

[0115] 绝对立体化学通过使用虚线和实线楔形键来表示。如在 Illus-I 和 Illus-II 中所示。因此, Illus-I 中的甲基浮于纸面上,而 Illus-II 中的乙基沉于纸面下,其中环己烯环保持在纸平面内。所假设的是, Illus-I 中位于与甲基所处碳相同的碳上的氢沉于纸面下,而 Illus-II 中位于与乙基所处碳相同的碳上的氢浮于纸面上。在虚线和实线楔形键如在 Illus-III 中那样与同一个碳接附的情况下,规则是相同的,甲基浮于纸平面上,而乙基沉于纸平面下,其中环己烯在纸平面内。

[0116]



[0117] 常规地,当有所存在的可能异构体的混合物(包括可能异构体的外消旋混合物)时,使用普通的“棒状”键或“波浪形”键。在本申请提供的一些实施例中进行手性分离,例如使用超临界流体色谱(SFC 色谱)来分离异构体,但是没有确定每种异构体的绝对构型。在已经完成该操作的情况下,所分离的化合物的结构用标示所涉及的手性碳的星号进行描述且对映异构体如下命名:“Ex-#A”(R 或 S) 和“Ex-#B”(S 或 R),其表明纯的对映异构体已经被分离,但是尚未确定绝对立体化学。

[0118] 除非另有说明,当在本申请中使用时,以下术语具有以下含义:

[0119] 就组合物所包含的组分数目而使用的短语“至少一种”例如“至少一种药物赋形剂”是指在所述组合物中存在所指定的组群中的一个成员且可额外地存在多于一个成员。组合物中的组分典型地为所分离的加到所述组合物中的纯物质的等分品,其中所分离的加到所述组合物中的物质的纯度水平为通常所接受的适于药用的物质纯度水平。

[0120] 就化合物上的取代基或与化合物的核心结构接附的部分而使用的“至少一个”是指存在所指定的取代基组群中的一个取代基且多于一个取代基可与所述核心中化学上可接受的键合点键合。

[0121] 无论是就化合物上的取代基还是就药物组合物中的组分而使用时,短语“一个或多个/一种或多种”的含义与“至少一个/至少一种”相同。

[0122] “并行地”和“同时地”在其含义中都包括:(1) 在时间上并举地(例如在相同的时间);和(2) 在不同的时间,但是都在共同的治疗安排时段内。

[0123] “连续地”是指一个接着另一个。

[0124] “依序地”是指多种治疗剂的一系列给药,其在每种附加的治疗剂之间等待一段时间以使有效性得以发挥;也就是说,在给药一种组分后,下一种组分在第一种组分后的有效时段后给药;有效时段是为了受益于第一种组分的给药而给定的时间量。

[0125] “有效量”或“治疗有效量”旨在描述提供一定量的本申请至少一种化合物或包含本申请至少一种化合物的组合物,所述量可有效治疗或抑制本申请描述的疾病或病症且由此产生所需要的治疗、改善、抑制或预防作用。例如,就用本申请描述的一种或多种化合物对神经性疼痛进行治疗而言,“有效量”(或“治疗有效量”)是指例如提供一定量的至少一种式 A^A和 / 或 A^B化合物,所述量在遭受神经性疼痛病症(“病症”)的患者中引起治疗性应答(包括适于控制、缓解、改善或治疗所述病症或缓解、改善、减轻或消除所述病症促成的一种或多种症状的应答)和 / 或使所述病症得以长期稳定,这例如可通过对药效学标志物进行分析或对遭受所述病症的患者进行临床评价来确定。

[0126] “患者”和“受试者”是指动物例如哺乳动物(例如人类)且优选为人类。

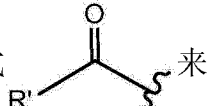
[0127] “前药”是指以下化合物,所述化合物在体内例如通过在血液中水解而快速转化成母体化合物,例如将式 A^A和 / 或 A^B的前药转化成式 A^A和 / 或 A^B化合物或转化成其盐;充分的论述请参见 T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series 和 Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 将这两篇文献引入到本申请中作为参考;本申请范围包括本申请新颖化合物的前药。

[0128] “溶剂化物”是指本申请化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合;该物理缔合涉及各种程度的离子键和共价键,其包括氢键;在某些情况下,例如当将一个或多个溶剂分子引入到结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够被分离;“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物;合适的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等;“水合物”为其中溶剂分子为 H₂O 的溶剂化物。

[0129] 术语“取代”是指所列取代基中的一个或多个(或在没有具体给出取代基列表的情况下,针对具体类型的含有可变取代基的母体的缺省取代基在该“定义”章节中被指定)可占据母体上典型地被“-H”占据的键合位置中的一个或多个,条件是上述取代不违反关于母体中所存在的原子在键合构型方面的正常化合价规则,且所述取代最终得到稳定的化合物,例如相互具有反应性的取代基彼此不存在于邻位或邻位,且其中上述化合物是足够稳固的以经受得住由反应混合物分离至有用的纯度;当文本表明某个部分的取代情况是任选的(例如“任选取代”)时,所述术语是指“若存在,则根据本申请提供的关于“取代”的定义,所列取代基(或针对给定母体的缺省取代基)中的一个或多个可在母体上存在于通常被氢原子占据的键合位置”。

[0130] 除非另有说明,当在本申请中使用,无论是关于本申请化合物的结构表达式中的可变部分的完整定义,还是关于本申请化合物中的基团的结构表达式中的可变部分所接附的取代基的定义,用于描述部分的以下术语具有以下含义,且除非另有说明,关于每个术语(即部分或取代基)的定义适用于该术语单独使用或作为另一个术语中的一部分来使用的情况(例如关于芳基的定义对于芳基和对于芳基烷基、烷基芳基、芳基炔基等中的芳基部分是相同的);本申请通过结构、字符表达式或化学术语学对部分进行等同的描述而非

旨在表明在含义上的任何不同,例如以下定义的化学术语“酰基”在本申请中通过所述术语

本身或通过字符表达式“R'-(C=O)-”或“R'-C(O)-”或通过结构表达式  来

等同地描述。

[0131] “酰基”是指 R'-C(O)-, 其中 R' 为直链、支链或环状烷基部分、直链、支链或环状烯基部分或直链、支链或环状炔基部分, 所述部分各自可以是取代的; 其中酰基取代基通过羰基碳与母体键合且是所述母体的取代基, 或酰基取代基通过羰基碳与 -NH-SO₂-R' 键合, 其中 -R' 如上定义; 合适的酰基的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2-甲基丙酰基、丁酰基和环己酰基。

[0132] “烯基”是指以下脂族烃部分, 其不是芳族的但是在其结构中包含结构为 -(R' C = CR')₂ 或 -(R' C = CR')- 的至少一个组成部分, 其中 R' 为所定义的取代基例如 -H 或 -烷基; 烯基部分可被引入到线性烃链中或引入到环状烃链 (称为“环烯基”) 中且基于所述链的碳原子而可包含进一步的直链、支链或环状取代基, 所述链优选包含约 2 至约 15 个碳原子, 更优选约 2 至约 12 个碳原子; 且更优选地, 所述链包含约 2 至约 6 个碳原子。

[0133] 除非通过记载对所述术语进行定义的特定取代基而另有说明, 术语“取代的烯基”是指烯基被一个或多个取代基取代, 所述取代基在每次出现时独立为 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基和 C₁₋₁₀ 烷氧基, 其中这些部分各自是任选取代的。

[0134] 除非通过记载对所述术语进行定义的特定取代基而另有说明, 术语“取代的烯基”是指烯基被一个或多个取代基取代, 所述取代基在每次出现时独立为卤素、烷基、芳基、环烷基、氰基、烷氧基和 -S(烷基)。

[0135] “烷氧基”是指结构为烷基 -O- 的部分 (即与母体的键合是经由醚基氧), 其中所述部分中的烷基部分如以下就烷基所定义; 合适的烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和庚氧基。

[0136] “烷氧基羰基”是指结构为烷基 -O-C(O)- 的部分, 其可被等同地替换为 [烷基 -O-(C=O)-] 及 R-O(C=O)-, 其中“R”为所定义的烷基部分 (即与母体部分的键合是经由羰基碳), 其中所述部分中的烷氧基部分如上定义; 合适的烷氧基羰基的非限制性实例包括甲氧基羰基和乙氧基羰基。

[0137] “烷基” (包括其它部分例如三氟甲基 - 烷基 - 和烷氧基 - 中的烷基部分) 是指脂族烃链, 其包含约 1 至约 20 个碳原子 (即“C₁₋₂₀ 烷基”), 优选 1 至约 10 个碳原子 (在本申请中称为“C₁₋₁₀ 烷基”), 除非所述术语的修饰方式表明所关注的是较短的链例如具有至多 8 个碳原子的烷基部分 (在本申请中称为“C₁₋₈ 烷基”); 除非通过另一个术语例如“直链”、“支链”或“环状”来具体限定, 术语“烷基”包括以下烷基部分, 其为直链 (烃链不具有与其接附的脂族烃“分支”)、支链 (主烃链包含至多最大所述碳原子数且具有与构成所述主烃链但非所述主烃链末端的一个或多个碳原子接附的低级烷基链) 和环状 (主烃链形成具有 3 个碳原子 (形成环状部分所需要的最小数目) 直至最大所述碳原子数的环状脂族部分), 因此当未被修饰时, 术语“C_{1-x} 烷基”是指直链、支链或环状烷基, 且标识“C_{1-x}”是指: 就环状部分而言, 环包含最少 3 个碳原子直至“x”个碳原子; 就支链部分而言, 主链包含至少 3 个碳原子直至“x”个碳原子且具有至少一个与不是所述链末端的碳原子键合的直链或支

链烷基部分；且就直链烷基而言，其包含一个碳原子（即甲基）直至“X”个碳原子；当术语“烷基”通过“取代”或“任选取代”来修饰时，其是指烷基具有根据下述相关定义的取代基；在使用术语“取代”或“任选取代”来修饰“烷基”且没有具体列出取代基部分的情况下，与烷基母体键合的取代基在每次出现时独立为（根据本申请所述定义） C_{1-20} 烷基、卤素、烷氧基-、-OH、-CN、烷基硫基-、氨基、-NH（直链或支链烷基）、-NH（环烷基）、-N（烷基）₂、-(C=O)-OH、-C(O)O-烷基、-S（烷基）、-S(O)₂-烷基或-芳基；环烷基部分可选择地或可另外地取代有一个或多个“环系取代基”（该术语在本申请中被定义）；合适的烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、庚基、壬基、癸基、氟甲基、三氟甲基和环丙基甲基；在术语“烷基”被标以两个连字符（即“-烷基-”）的情况下，其表明所述烷基部分的键合方式是所述烷基部分将母体与另一个部分连接，例如“-烷基-OH”表明烷基部分将羟基部分连接至母体。

[0138] “低级烷基”是指在链中包含约 1 至约 6 个碳原子的基团（即 C_{1-6} ）；合适的烷基的非限制性实例包括甲基（在结构中也缩写为“Me-”）、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、新戊基、环戊基、正己基、环己基、氟甲基、三氟甲基、环丙基甲基等。

[0139] “烷基芳基”（或烷芳基）是指烷基-芳基-（即与母体部分的键合是经由所述芳基），其中所述烷基如以上定义的那样是未取代或取代的，且所述芳基如以下定义的那样是未取代或取代的；优选的烷基芳基部分包含低级烷基；合适的烷基芳基的非限制性实例包括邻甲苯基、对甲苯基和二甲苯基。

[0140] 通常，如通过以上定义的术语“烷基-芳基”来示例的那样，通过将用于定义两个其它取代基片段的术语组合起来而称呼的取代基表明所使用的最后一个术语所称呼的取代基与母体键合，而由右至左地，所称呼的在前术语依次与在它后的取代基片段键合，从而理解各个片段与母体键合的顺序。

[0141] “烷基亚磺酰基”是指烷基-S(O)-部分（即所述部分经由亚磺酰基部分中的硫原子与母体键合）；“烷基硫基”是指烷基-S-基团（即所述部分经由所述部分中的硫原子与母体键合）；“烷基磺酰基”是指烷基-S(O)₂-基团（即所述部分经由磺酰基部分中的硫原子与母体键合）；合适的烷基可如以上定义的那样是未取代或取代的；优选的基团为其中烷基为低级烷基的那些基团。

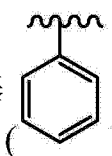
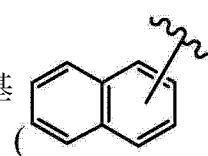
[0142] “炔基”是指以下脂族烃基（链），其包含结构为 $\text{--}\text{C}\equiv\text{C--}$ 或结构为 $\text{--}\text{C}\equiv\text{C--R'}$ 的至少一个部分，其中 R' 为所定义的取代基；炔基部分可被引入到直链或支链炔链中或引入到环状炔链（非芳族的，称为“环炔基”）中；优选地，炔基部分的炔链包含约 2 至约 15 个碳原子；更优选地，炔基在链中包含约 2 至约 12 个碳原子且更优选在链中包含约 2 至约 4 个碳原子。

[0143] “氨基”是指 -NR₂ 基团，其中 R 在每次出现时独立选自 -H 或烷基；烷基氨基是指 -NR'₂，其中一个 R' 为 -烷基且另一个为在每次出现时独立选择的 -H 或 -烷基；烷基氨基部分的非限制性实例为 -NH-CH₃（甲基氨基-）和 -N(CH₃)₂（二甲基氨基）。

[0144] “铵根离子”是指 -N⁺R₃，其中 R 独立为 -H、烷基、取代的烷基或能够由胺形成铵根离

子的解离酸的阳离子部分；当在本申请表达式中没有明确示出时，铵根离子的存在推定了电荷平衡用阴离子与铵根离子部分是配合的，所述阴离子衍生自用于形成所述铵根离子的酸的阴离子部分；应该认识到的是，可将存在于本申请化合物中的多个氮原子转化成铵根离子，由此形成母体化合物的盐，所述盐在本申请范围内。

[0145] “芳基”（有时缩写为“Ar”）是指芳族单环或多环环系，其包含约 6 至约 14 个碳原子（在本申请中也称为“C₆₋₁₄-芳基”），优选约 6 至约 10 个碳原子（“C₆₋₁₀-芳基”）；芳基可任选取代有一个或多个独立选择的“环系取代基”（以下定义）。合适的芳基的非限制性

实例包括苯基  和萘基 ，其中可经由芳环中的任何碳来键合，且其中

不参与与母体键合的任何环碳原子可键合有与其连接的非-H取代基，所述非-H取代基在每种情况下独立选自在本申请中定义的“环系取代基”列表或如在所述术语与所列取代基列表一起使用的每种情况下所定义的那样。

[0146] “芳基氧基”是指芳基-O-（即所述部分经由醚基氧与母体键合），其中所述芳基如以上定义的那样是未取代或取代的；合适的芳基氧基的非限制性实例包括苯氧基和萘氧基。

[0147] “芳基氧基羰基”是指芳基-O-C(O)-（即与母体的键合是经由羰基碳），其中所述芳基如以上定义的那样是未取代或取代的；合适的芳基氧基羰基的非限制性实例包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。

[0148] 术语“亚磺酰基”是指(-SO-)，术语“磺酰基”是指(-S(O)₂-)，且术语“硫基”是指(-S-)，且当与任何其它取代基术语一起使用时具有相同的含义，因此例如：“芳基亚磺酰基”是指芳基-S(O)-；“芳基磺酰基”是指芳基-S(O)₂-；且“芳基硫基”是指芳基-S-（即首先出现的取代基与母体的键合在每种情况下都是经由硫原子的），其中芳基如以上定义的那样是未取代或取代的。

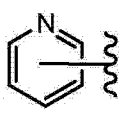
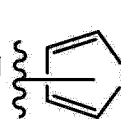
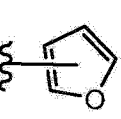
[0149] “羧酸”部分是指具有式“-C(O)-OH”的取代基，其中所述部分经由羰基碳与母体键合。

[0150] “环烷基”（其以上也在“烷基”定义中被定义）是指非芳族单环或多环环系，除非在使用时另有说明，其包含约 3 至约 20 个碳原子且可被在本申请中定义的“环系取代基”取代；所述术语包括多环环烷基例如 1-萘烷基、降冰片烷基、金刚烷基等。

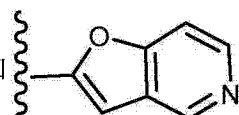
[0151] “卤素”是指氟、氯、溴或碘；优选的卤素为氟、氯和溴；作为取代基的卤素原子是指-F、-Cl、-Br 或 -I，且“卤代”是指与所定义的部分键合的氟代、氯代、溴代或碘代取代基，例如“卤代烷基”是指以上定义的烷基，其中所述烷基部分上典型地被氢原子占据的一个或多个键合位置被卤素基团所代替性占据，全卤代烷基是指不参与使所述烷基取代基与母体键合的所有键合位置都被卤素占据，例如其中烷基为甲基的全氟代烷基是指-CF₃。

[0152] “杂芳基”是指芳族单环或多环部分，其包含约 5 至约 14 个环原子且优选约 5 至约 10 个环原子，其中所述环原子中的一个或多个单独或组合为非碳元素例如氮、氧或硫；优选的杂芳基部分包含 5 个环原子，例如噻唑基、噻二唑基、咪唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基或吡唑基；“杂芳基”可在就化学而言可用的环原子处任选被一个或多个独立选择的“环系取代基”（以下定义）取代；杂芳基词根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指至少一个

氮、氧或硫原子分别作为环原子存在,且在一些实施方案中,2 或更多个杂原子存在于环中,例如吡唑或噻唑部分;杂芳基中的氮原子可任选被氧化成相应的 N-氧化物;杂芳基部分的

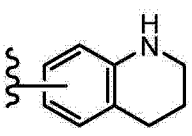
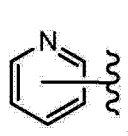
非限制性实例包括吡啶基 - 即 、噻吩基 - 即 、呋喃基 - 即 、

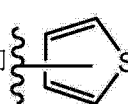
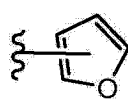
吡嗪基、噻吩基、嘧啶基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、三唑基、1, 2, 4- 噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、酞嗪基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基、咪唑并 [2, 1-b] 噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异噻

啉基、苯并氮杂吲哚基、1, 2, 4- 三嗪基、苯并噻唑基、呋喃并吡啶基例如  等

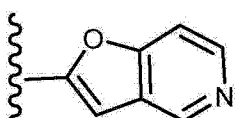
(除非另有说明,与母体的键合是经由实现稳定键合排列的任何可用原子)。

[0153] “杂芳基”是指包括单环或多环在内的芳族取代基,其具有 5 至约 14 个环原子,优选约 5 至约 10 个环原子,其中所述环原子中的一个或多个单独或组合为非碳元素例如氮、氧或硫;优选的杂芳基部分包含 5 个环原子,例如噻唑基、噻二唑基、咪唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基或吡唑基;“杂芳基”可在就化学而言可用的环原子处任选被一个或多个独立选择的“环系取代基”(以下定义)取代;杂芳基词根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指至少一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在,且在一些实施方案中,2 或更多个杂原子存在于环中,例如吡唑或噻唑部分;杂芳基中的氮原子可任选被氧化成相应的 N-氧化物;杂

芳基部分的非限制性实例包括四氢喹啉基 - 即 、吡啶基 - 即 、噻吩

基 - 即 、呋喃基 - 即 、吡嗪基、噻吩基、嘧啶基、异噁唑基、异噻唑基、噁

唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、三唑基、1, 2, 4- 噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、酞嗪基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基、咪唑并 [2, 1-b] 噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异噻啉基、苯并氮杂吲哚基、1, 2, 4- 三嗪基、苯并噻唑基、

呋喃并吡啶基例如  等 (除非另有说明,与母体的键合是经由实现稳定键

合排列的任何可用原子)。

[0154] “杂环基”(或杂环烷基)是指非芳族饱和单环或多环环系,其包含约 3 至约 10 个环原子,优选约 5 至约 10 个环原子,其中所述环系中的一个或多个原子单独或组合为非碳元素例如氮、氧或硫,条件是在所述环系中不存在相邻的氧和 / 或硫原子,且在一些实施方案中,杂环基部分优选含有约 5 至约 6 个环原子。

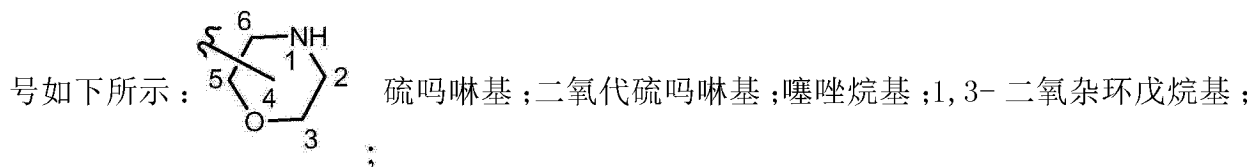
[0155] 杂环基词根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指至少一个氮、氧或硫原子分别作

为环原子存在。

[0156] 杂环基部分可任选被一个或多个在每次出现时独立选择的“环系取代基”(以下定义)取代。

[0157] 杂环基中的氮或硫原子可任选被氧化成相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S, S-二氧化物。

[0158] 合适的单环杂环基环的非限制性实例包括哌啶基;吡咯烷基;哌嗪基;吗啉基(其中除非另有说明,所述部分经由环碳原子 C2、C3、C5 或 C6 中的任何一个与母体键合),碳编号如下所示:

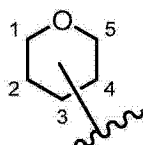


1,4-二氧杂环己烷基;四氢呋喃基;四氢噻吩基;四氢噻喃基等。

[0159] “环系取代基”是指与芳族基团或非芳族基团的环部分或杂环部分中的碳原子连接的取代基,其例如代替环系上通常被氢原子占据的键合位置。除非以排除或添加的方式进行修饰,术语“环系取代基”是指一个或多个独立选自以下的部分:烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、杂芳烷基、烷基杂芳基、杂芳烯基、羟基(当作为取代基部分单独出现时也称为“羟基”)、羟基烷基、烷氧基、芳基氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、芳烷基硫基、杂芳烷基硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基、 $R^{60}R^{65}N-$ 、 $R^{60}R^{65}N-$ 烷基-、 $R^{60}R^{65}NC(O)-$ 和 $R^{60}R^{65}NSO_2-$, 其中 R^{60} 和 R^{65} 各自独立为氢、烷基、芳基和芳烷基(在本申请中定义)。

[0160] “四氢吡喃基”部分是指具有下式的 6 元环醚:

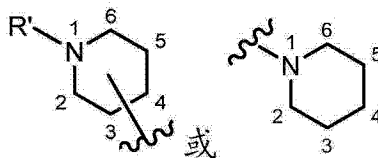
[0161]



[0162] 其中在结构中心具有开放端且在另一端以波浪线结束的键合线表明所述取代基经由碳原子 1-5 中的任何一个与它所附着的母体键合,且其中碳 1-5 上任何一个通常被氢原子占据的键合位置即碳原子 1-5 上没有被与母体连接的键占据的键合位置可任选被所指定的或任选的取代基占据。

[0163] “哌啶基”是指:

[0164]

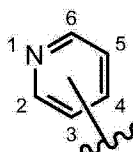


[0165] 其中在一端以波浪线结束的开放键合线表明所述部分经由哪个环原子与母体键合即碳原子 2-6 中的任何一个(左侧结构)或环氮原子(右侧结构),所述部分还在所述环

的氮原子或碳原子 2-6 上不参与与母体键合的任何键合位置任选取代有“环系取代基”或所指定的或任选的取代基,且其中 R' 当存在时为 -H 或另一种所指定的取代基。

[0166] “吡啶基”是指:

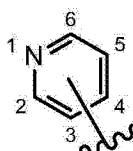
[0167]



[0168] 其中以波浪线结束的键表明所述吡啶基部分在碳原子 2-6 中的任何一个处与母体键合,且其中碳 2-6 上任何一个通常被氢原子占据的键合位置即碳 2-6 上没有与母体键合的任何位置可任选被所指定的取代基占据。

[0169] “吡啶基”是指:

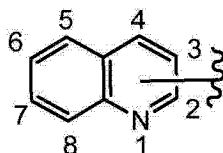
[0170]



[0171] 其中以波浪线结束的键表明所述吡啶基部分在碳原子 2-6 中的任何一个处与母体键合,且其中碳 2-6 上任何一个通常被氢原子占据的键合位置即碳 2-6 上没有与母体键合的任何位置可任选被所指定的取代基占据。

[0172] “喹啉基”是指:

[0173]

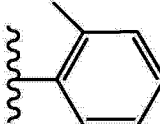


[0174] 其中以波浪线结束的键表明所述部分经由碳原子 2-8 中的任何一个与母体键合,且其中碳原子 2-8 上任何一个通常被氢原子占据的键合位置即碳原子 2-8 上没有与母体键合的任何键合位置可任选被所列取代基列表中的一个占据。

[0175] 对于上述任何环系部分,所述部分经由特定环碳原子(或杂原子)的键合有时出于方便原因而被描述成“经由 C-X 至 C-Y 碳原子键合”,其中“X”和“Y”为指代碳原子的整数,例如如在以上实例中编号的那样。

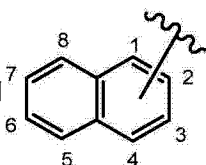
[0176] “羟基部分”和“羟基”是指 HO- 基团,“羟基烷基”是指具有下式的取代基:“HO- 烷基-”,其中所述烷基与母体键合且可如以上定义的那样是取代或未取代的;优选的羟基烷基部分包含低级烷基;合适的羟基烷基的非限制性实例包括羟基甲基和 2- 羟基乙基。

[0177] 当基团以文字表示时,键合顺序通过连字符来表明,例如“- 烷基”表明在母体和烷基部分之间为单键,“- 烷基-X”表明烷基使“X”取代基与母体连接,且在结构表达式中,键

合顺序通过使键表达式以波浪线结束来表明,例如  表明所述甲基苯基部分经

由处于甲基取代基邻位的碳原子与母体键合,而以波浪线结束且被引入到结构中而没有具体指明它与哪个原子连接的键表达式表明所述部分可经由所述部分中可用于键合的任何

原子与母体键合,例如



表明所述萘部分可经由碳 1-8 中的任何一个与母体键

合。

[0178] 在本申请文字、方案、实施例、结构式和任何表格中化合价未被满足的任何碳或杂原子被视为具有足够数目的氢原子以满足所述化合价。

[0179] 一种或多种本申请化合物也可按溶剂化物形式存在或任选被转化成溶剂化物。溶剂化物的制备是已知的。例如, M. Caira 等人, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) 描述了在乙酸乙酯中及从水中制备抗真菌剂氟康唑的溶剂化物。溶剂化物和半溶剂化物 [包括水合物 (其中溶剂为水或以水性为基础) 等] 的类似制备参见 E. C. van Tonder 等人, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004) 和 A. L. Bingham 等人, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001)。典型的非限制性的方法包括在温度高于环境温度的情况下将本申请化合物溶解在所需量的所需溶剂 (例如有机溶剂、水性溶剂、水或它们中两种或更多种的混合物) 中且在存在或不存在抗溶剂的情况下以足以形成晶体的速率使溶液冷却, 然后通过标准方法对所述晶体进行分离。分析技术例如 I. R. 波谱表明溶剂 (包括水) 存在于呈溶剂化物形式 (或当水被引入到晶型中时呈水合物形式) 的晶体中。

[0180] 本申请使用的术语“药物组合物”既包括批料组合物也包括单独剂量单位, 其由多于一种 (例如两种) 药物活性剂例如本申请化合物和本申请描述的另一种药物及任何无药物活性的赋形剂构成。如本领域技术人员所能认识到的那样, 赋形剂为使组合物适于具体给药途径或有助于将组合物加工成剂型而本身不发挥活性药物作用的任何组分。批料组合物和每个单独剂量单位可含有固定量的上述“多于一种药物活性剂”。批料组合物为尚未被制成单独剂量单位的药物组合物。

[0181] 本申请还包括通过常规技术而得到的呈分离和纯化形式的本申请化合物。式 A^A和 / 或 A^B化合物及式 A^A和 / 或 A^B化合物的盐、溶剂化物和前药的多晶型物被视为包括在本申请中。某些本申请化合物可按不同的异构形式 (例如对映异构体、非对映异构体、阻转异构体) 存在。本申请包括呈纯形式和呈混合物 (包括外消旋混合物) 形式的所有这些异构体。烯醇形式也包括在本申请中。

[0182] 本申请化合物 (包括本申请化合物的前药及本申请化合物和其前药的盐和溶剂化物) 的所有立体异构体 (例如几何异构体、光学异构体等) [例如由于本申请化合物具有不对称碳而可存在的那些立体异构体且包括对映异构形式 (其甚至在没有不对称碳的情况下也可存在)、旋转异构形式、阻转异构体和非对映异构形式] 被视为在本申请范围内。可将本申请化合物的各个立体异构体分离成纯形式 (例如基本不含有其它异构体) 或分离成两种或更多种立体异构体的混合物或分离成外消旋体。本申请化合物中的手性中心可具有 S 或 R 构型, 如 IUPAC 1974 Recommendations 所定义的。术语“盐”、“溶剂化物”、“前药”等的使用旨在等同地适用于本申请化合物的经分离的对映异构体、立体异构体对或群、旋转异构体、互变异构体或外消旋体的盐、溶剂化物和前药。

[0183] 非对映异构体混合物可基于其理化差异通过本领域技术人员已知的方法例如通过手性色谱和 / 或分级结晶而被分离成其单独的非对映异构体。所已知的是,对映异构体也可如下分离:通过与合适的光学活性化合物(例如手性助剂例如手性醇或莫希尔(Mosher's)酰氯)反应将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物,对非对映异构体进行分离,且将所单独分离的非对映异构体转化(例如水解)成相应的对映异构体。

[0184] 在本申请化合物通过已知常规方法而形成盐的情况下,这些盐也在本申请范围内。除非另有说明,本申请对本申请化合物的提及被理解为包括对其盐的提及。本申请使用的术语“盐”是指用无机和 / 或有机酸形成的酸加成盐及用无机和 / 或有机碱形成的碱加成盐。另外,当本申请化合物既含有碱性部分(例如但不限于氮原子例如胺、吡啶或咪唑)又含有酸性部分(例如但不限于羧酸)时,两性离子(“内盐”)可形成且包括在本申请使用的术语“盐”中。药用盐(即无毒的生理学上可接受的盐)是优选的。本申请化合物的盐可例如如下形成:在所述盐能够析出的介质中或当产物通过冷冻干燥来得到时在水性介质中使本申请化合物与一定量例如等量的酸或碱反应。通常被认为适于由碱性(或酸性)药物化合物形成药用盐的酸(和碱)参见例如 S. Berge 等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson 等人, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D. C., 在其网站上); 和 P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int' l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331。将所公开的这些内容引入到本申请中作为参考。

[0185] 通常,药用酸加成盐包括但不限于乙酸盐(包括三氟乙酸盐)、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、枸橼酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘-2-磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺酸盐(例如在本申请中提及的那些磺酸盐)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(也称为甲苯磺酸盐)、十一烷酸盐等。

[0186] 通常,药用碱加成盐包括但不限于铵盐、碱金属盐例如钠、锂和钾盐、碱土金属盐例如钙和镁盐、铝盐、锌盐、与有机碱(例如有机胺)的盐(所述有机碱例如苄星(benzathine)、二乙基胺、二环己基胺、哈胺(hydrabamine)(用 N, N-二(脱氢松香基)亚乙基二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁基胺、哌嗪、苯基环己基-胺、胆碱、硝基甲胺(nitromethamine))和与氨基酸的盐(所述氨基酸例如精氨酸、赖氨酸等)。含有碱性氮的基团可被转化成铵根离子或用试剂进行季胺化,所述试剂例如低级烷基卤化物(例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲基酯、二乙基酯、二丁基酯和二戊基酯)、长链卤化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基溴和苯乙基溴)等。

[0187] 所有这些酸加成盐和碱加成盐都被视为是在本申请范围内的药用盐且所有酸加成盐和碱加成盐都出于本申请目的而被认为等同于相应化合物的游离形式。

[0188] 本申请化合物、其盐、溶剂化物和前药可按不同的互变异构形式存在。所有这些形式都涵盖和包括在本申请范围内,例如酮/烯醇互变异构形式、亚胺-烯胺互变异构形式和例如杂芳族形式例如以下部分:

[0189]



[0190] 在本申请某些实施方案中被认为是等同的。

[0191] 用于化合物的术语“纯化的”、“呈纯化形式”或“呈分离和纯化形式”是指所述化合物在从合成方法或天然来源或其组合中分离后的物理状态。因此,用于化合物的术语“纯化的”、“呈纯化形式”或“呈分离和纯化形式”是指所述化合物在从本申请描述或本领域技术人员已知的纯化方法或其它方法中得到后的物理状态,所述方法所提供的所述化合物具有足以使其通过本申请描述或本领域技术人员已知的标准分析技术来表征的纯度。

[0192] 化合物中以“经保护的”描述的官能团是指所述基团呈经修饰的形式以当所述化合物经历反应时在经保护的位点不会发生不需要的副反应。合适的保护基是本领域技术人员所能认识到的及参见标准教科书例如 T. W. Greene 等人, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York。

[0193] 当变量(例如芳基、杂环、R³等)在本申请任何基团或任何化合物中出现不止一次时,对定义该变量的基团进行的选择在每次出现时独立于其在每次其它出现时的定义,除非在变量定义中另有说明。

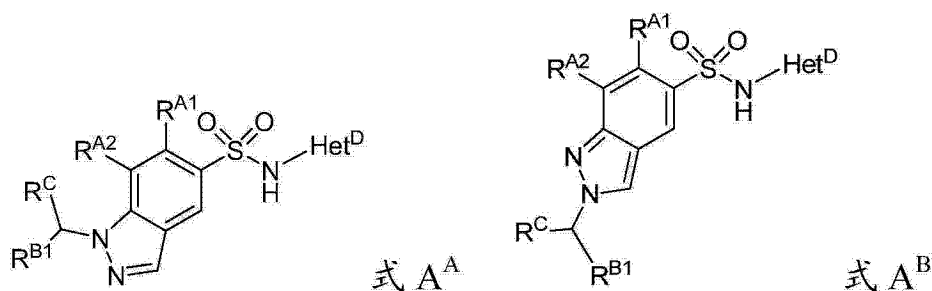
[0194] 本申请使用的术语“组合物”旨在包括以所指定的量包含所指定的成分的产品和通过以所指定的量将所指定的成分组合起来而直接或间接得到的任何产品。

[0195] 本申请还包括经同位素标记的本申请化合物,其在结构上与本申请记载的那些化合物相同,所不同的是该形式的化合物中统计学上显著百分比的一个或多个原子被以下原子代替,所述原子所具有的原子质量或质量数不同于在自然界中通常存在的丰度最大的同位素所具有的原子质量或质量数,由此改变该同位素在本申请化合物中的天然存在丰度。可优先引入到本申请化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,其分别为例如 ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F 和 ³⁶Cl。另外,本申请化合物可被改造成包含发射正电子或 γ 射线的同位素例如 ¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁸Ga、⁷⁶Br、⁸²Rb、¹²⁵I 和 ¹²⁴I, 当将标记有这类同位素的化合物给药于研究受试者时,其可用于进行断层扫描研究。

[0196] 某些经同位素标记的本申请化合物(例如标记有 ³H 或 ¹⁸F 的那些本申请化合物)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚化同位素(即 ³H)和氟化同位素(即 ¹⁸F)由于其易于制备和检测而是特别优选的。所能理解的是,通过主要使用比在自然界中通常存在的优势同位素重的同位素来进行的同位素代替[例如在化合物中的某些关键位置用氘(即 ²H)代替氢]可由于较大的代谢稳定性而提供某些治疗益处(例如增加的体内半衰期或减小的剂量需求)且因此在一些情况下可以是优选的。该类经同位素标记的本申请化合物通常可由按照与在本申请以下方案和/或实施例中公开的那些步骤类似的步骤而得到的前体通过用合适的经同位素标记的试剂代替未经同位素标记的试剂或通过使用用于制备标记化合物的已知方案来制备。鉴于上述内容,所有这些化合物也都包括在本申请中。

[0197] 在一个方面,如上所述,本申请提供适用于选择性阻断在感觉和交感神经元中发现的 $\text{Na}_v1.7$ 钠通道的药物制剂(药物组合物),其包含至少一种式 A^{A} 或式 A^{B} 化合物和至少一种药用载体(如下所述):

[0198]



[0199] 其中 (Het^{D}) 、 (R^{A1}) 、 (R^{A2}) 、 (R^{B1}) 和 (R^{C}) 已经在本申请中被定义。

[0200] 所能认识到的是,本申请药物制剂可包含多于一种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物例如两种或三种所述化合物的组合,所述化合物各自通过向所述制剂中加入所需量的呈药用纯形式的所述化合物而存在于所述制剂中。所能认识到的是,本申请组合物除一种或多种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物外还可包含一种或多种也具有药理活性的其它化合物例如下述那些其它化合物。

[0201] 尽管本申请制剂可按批料形式使用,但是所能认识到的是,就大多数应用而言,本申请制剂可被引入到适于给药于患者的剂量形式中,每种剂量形式包含一定量的所选制剂,所述制剂含有有效量的所述一种或多种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物。合适的剂量形式的实例包括但不限于:(i) 适于口服给药的剂量形式,例如液体、凝胶、粉末、固体或半固体药物组合物,其被装到胶囊中或压制成片剂且还可包含一层或多层调节其释放性质的包衣例如实现延迟释放的包衣或具有延长释放性质的配方;(ii) 适于肌肉内给药(IM)的剂量形式,例如注射用溶液剂或混悬剂,其可适于形成具有延长释放性质的贮库;(iii) 适于静脉内给药(IV)的剂量形式,例如溶液剂或混悬剂,例如 IV 溶液剂或待被注入到盐水 IV 袋中的浓缩剂;(iv) 适于经由口腔组织给药的剂量形式,例如适于实施粘膜内给药的快速溶解片剂、锭剂、溶液剂、凝胶剂、小囊剂或针阵列;(v) 适于经由鼻或上呼吸道粘膜给药的剂量形式,例如用于在鼻或气道中分散的溶液剂、混悬剂或乳剂;(vi) 适于经皮给药的剂量形式,例如贴剂、乳膏剂或凝胶剂;(vii) 适于皮内给药的剂量形式,例如微针阵列;和(viii) 适于经由直肠或阴道粘膜递送的剂量形式,例如栓剂。

[0202] 为了由本申请描述的化合物制备药物组合物,通常将药物活性化合物与一种或多种无药物活性的赋形剂组合。这些无药物活性的赋形剂使所述组合物具有使其较易于处理或加工的性质(例如在有待制片的粉末化药物中的润滑剂或助压剂)或使所述制剂适于所需要的给药途径(例如使制剂用于口服给药(例如经由从胃肠道中吸收)、经皮或经粘膜给药(例如经由粘性皮肤“贴剂”)、含服给药或注射(例如肌肉内或静脉内)给药途径的赋形剂)。这些赋形剂在本申请中统称为“载体”。

[0203] 药物组合物可以是固体、半固体或液体。固体制剂可适于多种给药模式且包括粉末剂、可分散的颗粒剂、小片剂、珠粒剂等,其例如用于制片、包囊或直接给药。典型地,制剂可包含高达约 95% 的活性成分,尽管可制备具有更高量的制剂。

[0204] 液体制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。液体药物形式的实例包括但不限于水或水

/ 表面活性剂混合物（例如水 - 丙二醇溶液，其可用于制备旨在例如用于胃肠外注射的制剂），其例如作为溶剂或当药物包含不溶于水或水 / 表面活性剂混合物中的组分时作为用于制备混悬剂和乳剂的混悬介质。液体制剂还可包括用于鼻内给药的溶液剂或混悬剂且还可包含例如粘度调节剂以使所述制剂适于施用于在鼻内给药时所涉及的特定粘膜组织。

[0205] 例如适于经由吸入或经由鼻粘膜给药的气雾剂可包括溶液剂和呈粉末形式的固体，其可组合有药用推进剂例如惰性压缩气体例如氮气。本申请还包括以下固体制剂，其旨在在使用前即时转化成混悬液或溶液以供例如口服或胃肠外给药。这些固体剂型的实例包括冻干制剂和吸收到固体吸收介质中的液体制剂。

[0206] 本申请化合物也可例如由液体、栓剂、乳膏剂、泡沫剂、凝胶剂或快速溶解固体形式经皮或经粘膜递送。所能认识到的是，经皮组合物也可呈乳膏剂、洗剂、气雾剂和 / 或乳剂的形式且可被提供在单位剂量形式中，所述单位剂量形式包括本领域已知的任何经皮贴剂例如引入有包含药物活性化合物的基质或包含固体或液体形式药物活性化合物的贮库的贴剂。

[0207] 药用载体的实例和制备上述各种组合物的方法可参见 A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

[0208] 优选地，药物制剂呈单位剂量形式。在这种形式中，将制剂细分成具有合适大小的单位剂量，其含有合适量例如有效量的活性成分以实现所预期的目的。

[0209] 所使用的实际剂量可随患者的需要和所治疗的病症的严重程度而变化。针对具体的状态确定合适的剂量方案，这在本领域技术范围内。出于方便目的，可将总每日剂量分份且在一天内按需逐份给药。

[0210] 在另一个实施方案中，本申请提供对可通过特异性阻断 $\text{Na}_v1.7$ 通道活性例如阻断神经性疼痛来治疗、控制、预防、缓解或改善的状态或病症进行治疗、控制、预防、缓解或改善，所述神经性疼痛例如疱疹后神经痛、三叉神经痛、糖尿病性神经病、慢性下腰痛、幻肢痛、慢性骨盆痛、外阴痛、复杂性区域疼痛综合征及相关神经痛、与癌症和化疗相关的疼痛、与 HIV 相关的疼痛和 HIV 治疗所引起的神经病、神经损伤、神经根撕脱、疼痛性外伤性单神经病、疼痛性多神经病、红斑性肢痛病 (erythromyalgia)、阵发性极度疼痛障碍、细纤维神经病、灼口综合征、中枢性疼痛综合症（实际上可能由于任何水平的神经系统所发生的任何损害而引起）、术后疼痛综合症（例如乳房切除术后综合症、开胸术后综合症、残肢痛）、骨和关节痛（骨关节炎）、反复性运动性疼痛、牙痛、肌筋膜炎（肌肉损伤、纤维肌痛）、围手术期疼痛（普通手术、妇产科手术）、慢性疼痛、痛经、与咽峡炎 (angina) 相关的疼痛、各种起因的炎性疼痛（例如骨关节炎、类风湿性关节炎、风湿性疾病、腱鞘炎和痛风）、肩部腱炎或滑囊炎、痛风性关节炎、风湿性多肌痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性异常性疼痛、继发性异常性疼痛或其它由于中枢致敏而引起的疼痛、复杂性区域疼痛综合征、慢性关节炎性疼痛及相关神经痛、急性疼痛、偏头痛、偏头痛性头痛、头痛、丛集性头痛、非血管性头痛、外伤性神经损伤、神经压迫或挤压和神经瘤性疼痛。

[0211] 在另一个实施方案中，本申请提供对可通过特异性阻断 $\text{Na}_v1.7$ 通道活性例如阻断神经性疼痛来治疗、控制、缓解或改善的状态或病症进行治疗、控制、缓解或改善，所述神经性疼痛例如疱疹后神经痛、三叉神经痛、糖尿病性神经病、慢性下腰痛、幻肢痛、由于癌

症和化疗而引起的疼痛、慢性骨盆痛、复杂性区域疼痛综合征及相关神经痛。根据本申请，对顺应于阻断 $\text{Na}_v1.7$ 通道活性的病症例如神经性疼痛状态进行的治疗、缓解、改善或控制包括向有此需要的患者给药有效量的一种或多种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物或一种或多种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物的药用盐。

[0212] 在一些实施方案中，优选的是给药一种或多种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物或其盐。

[0213] 在一些实施方案中，就所述化合物而言优选的是以药物组合物的形式给药，所述药物组合物包含式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物或其盐和至少一种药用载体（如下所述）。所能认识到的是，本申请药物制剂可包含多于一种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物或其盐例如两种或三种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物的组合，其中每种化合物如下提供：向所述制剂中加入所需量的已经被分离成药用纯形式的所述化合物或其盐。

[0214] 如上所述，本申请式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物的给药优选如下进行：将所述化合物引入到药物制剂中，所述药物制剂被引入到剂量形式例如上述剂量形式之一中，所述剂量形式包含例如有效量的至少一种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物（例如 1、2 或 3 种或 1 或 2 种或 1 种且通常 1 种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物）或其药用盐。确定具有药物活性的化合物例如式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物的安全和有效给药的方法是本领域技术人员已知的，例如参见标准文献，例如参见“Physicians’ Desk Reference” (PDR)，例如 1996 年版 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA)、Physician’s Desk Reference, 第 56 版, 2002 (Medical Economics Company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742) 或 Physician’s Desk Reference, 第 57 版, 2003 (Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742)；将这些文献所公开的内容引入到本申请中作为参考。本申请化合物和 / 或其药用盐的给药量和给药频率将根据对患者的年龄、状态和高矮胖瘦及所治疗的症状的严重度等因素进行考虑的主治临床医生所做出的判断来调整。本申请化合物可按至多 1,000mg 总每日剂量来给药，所述总每日剂量可每天给药一次或可分成每天给药两次至四次。

[0215] 通常，无论以什么形式来给药，所给药的剂量形式将含有一定量的至少一种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物或其盐，其将在至少 2 小时、优选至少 4 小时且优选更长的时段内提供治疗有效血清水平的呈某种形式的所述化合物。通常，如本领域已知的那样，提供治疗有效血清水平的本申请化合物例如式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物的药物组合物的给药可在时间上间隔开来以在实施治疗的整个时段内使血清水平连续地满足或超过最小治疗有效血清水平。所能认识到的是，所给药的剂量形式还可呈使药物活性化合物的释放时段得以延长的形式，其将在较长的时段内提供治疗性血清水平，这使较不频繁的给药间隔成为必然。如上所述，本申请组合物可引入有其它药物活性成分或可与在实施治疗的过程中可额外需要的其它药物活性组合物同时、并行或依序给药。上述其它治疗剂可包括例如 i) 阿片制剂激动剂或拮抗剂、ii) 钙通道拮抗剂、iii) NMDA 受体激动剂或拮抗剂、iv) COX-2 选择性抑制剂和 v) 非甾体抗炎药 (“NSAID”)。

[0216] 本领域技术人员将认识到的是，使用至少一种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物的治疗方案可随患者的需要而变化。因此，在本申请方法中使用的式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物可按上述方案的变化形式来给药。例如，本申请化合物在治疗周期内的给药可以是间断而非连续的。

[0217] 本申请其它实施方案涉及控制、改善、缓解或治疗包括但不限于上述那些的病症，其中疗法如下提供：给药一种或多种式 A^{A} 和 / 或 A^{B} 化合物或包含一种或多种式 A^{A} 和 / 或

A^B化合物的药物组合物且优选给药在本申请提供的表 I、表 II 或 Ex-19 中定义的化合物。

[0218] 本申请化合物的制备实施例如下所述。在每个所述实施例中,对所制备的化合物的鉴定通过多种技术来确认。在所有情况下,化合物都通过 LC/MS 来分析。

[0219] LC/MS 的确定使用:Agilent YMC J' Sphere H-80 (3×50mm) 5 μm 柱,使用含有 A: 0.1% 三氟乙酸/水和 B:乙腈的流动相,梯度为历时 3.6min 由 95:5(A:B) 至 0:100(A:B) 且以 0:100(A:B) 保持 0.4min,流速为 1.4mL/min,在 254 和 220nm 进行 UV 检测,且使用 Agilent 1100 四极质谱仪;或 Agilent TC-C18 (2.1×50mm) 5 μm 柱,使用含有 A:0.0375% 三氟乙酸/水和 B:0.01875% 三氟乙酸/乙腈的流动相,梯度为以 90:10(A:B) 保持 0.4min、历时 3min 由 90:10 至 0:100(A:B) 且以 10:90(A:B) 保持 0.6min,流速为 0.8mL/min,在 254 和 220nm 进行 UV 检测,且使用 Agilent 6110 四极质谱仪。

[0220] 就一些化合物而言,对化合物的鉴定通过质子 NMR 和高分辨率 MS 来确认。除非另有说明,根据标准分析技术使用配备有 Varian 400 ATB PFG 5mm、Nalorac DBG 400-5 或 Nalorac IDG 400-5 探头的 Varian Unity-Inova 400MHz NMR 波谱仪来得到质子 NMR,且报道了波谱分析结果。

[0221] 通过使用 Bruker Daltonics 7T 傅里叶变换离子回旋共振 (FTICR) 质谱仪来得到高分辨率精确质量测量结果。将样品溶解在乙腈:水:乙酸 (50:50:0.1% v/v) 中且通过使用得到 [M+H]⁺和 / 或 [M+Na]⁺的电喷雾离子化 (ESI) 来离子化。用聚丙二醇寡聚体 (PPG, 平均分子量 1000Da) 进行外部校准。

[0222] 接下来列出了用于对根据以下实施例制备的化合物进行表征的设备和条件。对于所有电生理学实验,脱机分析用于校正电流衰减和将抑制百分比确定成药物浓度的函数。通过拟合成 Hill 方程式来确定 IC₅₀值。

[0223] 基于细胞的 Na_v1.7 和 Na_v1.5 活性测定

[0224] 用在 HEK 293 细胞中稳定表达的人 Na_v1.7 和 Na_v1.5 通道对化合物进行测试。用 IonWorks Quattro 对钠电流进行测量;在 IonWorks Quattro 平台 (Molecular Devices) 上进行的自动化膜片钳测定用于测量对人 Na_v1.7 和 1.5 通道的状态依赖性抑制。使用 Population Patch Plate (PPC) 技术将细胞固封在平坦基质上。电流出入口 (electrical access) 使用制霉菌素和两性霉素 B 来得到。双重脉冲规程用于确定就失活状态阻断而言的 IC₅₀值。分别以 -100mV 和 -110mV 对表达 Na_v1.7 和 Na_v1.5 的细胞进行电压钳制。给予去极化预脉冲至 -10mV (Na_v1.7) 或 -30mV (Na_v1.5) 且保持 1000ms,然后给予 10ms 复极化至 -100mV (Na_v1.7) 或 -110mV (Na_v1.5),从而实现 ~ 50% 的部分通道失活,然后给予 10ms 测试脉冲至 -10mV (Na_v1.7) 或 -30mV (Na_v1.5) 以在对照条件下和在加入化合物后测量峰电流。使用以下记录溶液 (mM)。外侧:150NaCl、2CaCl₂、5KCl、1Mg Cl₂、10HEPES、12 右旋糖;内侧:120CsF、30CsCl、10EGTA、5HEPES、5NaF、2MgCl₂。

[0225] 用 PatchXpress 7000[®]测量钠电流

[0226] 为了测量对钠通道的失活状态阻断,在使用双重脉冲规程的自动化 PatchXpress[®]测定 (Molecular Devices) 中用在 HEK 293 细胞中稳定表达的人 Na_v1.7 和 Na_v1.5 通道对测试化合物进行表征。将细胞保持在比 V_{0.5inact} 低 20mV 的电位。给予 8000ms 比 V_{0.5inact} 高 7mV 的预脉冲,然后给予超极化 2ms 脉冲至 -120mV 和 20ms 测试

脉冲至 -20mV。在不存在化合物和存在化合物的情况下及在清除后将规程施加于细胞。将 PatchXpress 仪器的温度维持在 22°C。使用以下记录溶液。内侧溶液 (mM) : 30CsCl、5HEPES、10EGTA、120CsF、5NaF、2MgCl₂。外侧溶液 (mM) : 120NMDG、40NaCl、1KCl、0.5MgCl₂、5HEPES、2.7CaCl₂。

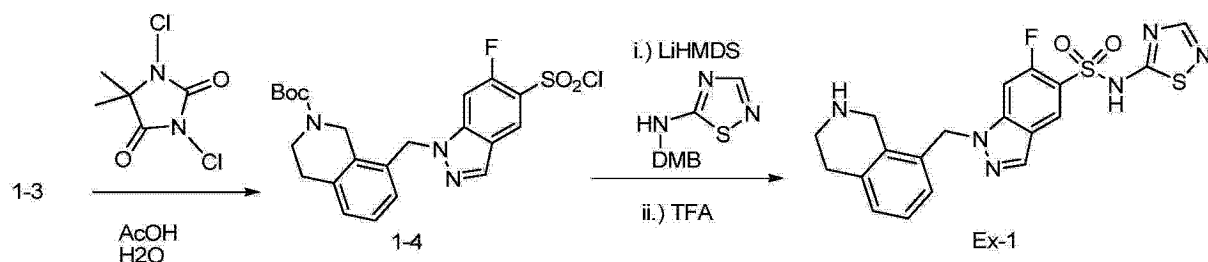
[0227] 实施例

[0228] 在以下实施例中,除非另有说明,原料为市售制品且反应中按原样使用。除非另有说明,所有中间体以与制备它们相关的操作所提供的形式和纯度用于后续反应步骤。

[0229] 本申请化合物通常参照以下方案 I、II 和 III 如下制备:使经合适取代的 1H 或 2H- 吡啶 (例如作为市售制品的 5- 溴 -1H- 吡啶、5- 溴 -2H- 吡啶或 5- 溴 -6- 氟 -1H- 吡啶) 与苄基硫醇在合适的 Pd 催化剂和配体存在下反应以得到相应的 5- 苄硫基 - 吡啶加合物。使所述苄硫基 - 吡啶加合物与合适的醇或芳基卤化物前体反应以使吡啶中的 1H 或 2H- 氮与所述前体所提供的取代基偶联后,产物吡啶通过用噻二唑代替苄硫基 - 部分而转化成噻二唑加合物。可选择地,由 5-(苄基硫基)-6- 氟 -1H- 吡啶形成 6- 氟 -1H- 吡啶 -5- 磺酰氯,然后使用合适的 N-(2, 4- 二甲氧基苄基) - 芳基 - 胺来形成 N-(2, 4- 二甲氧基苄基) -6- 氟 -N-(芳基)-1H- 吡啶 -5- 磺酰胺,然后使用各种醇和合适的吡啶磺酰胺核心来进行三信 (Mitsunobu) 反应,然后用三氟乙酸进行全面脱保护,得到实施例 1、2 和 3 中的化合物及表 I、II 和 III 中的化合物。

[0230] 一般方案 1

[0231]



[0236] 5-(苄基硫基)-6-氟-1H-吡唑(1-2)

[0237] 制备 5-溴-6-氟-1H-吡唑(1-1, 1.0g, 5.08mmol, 1.0 当量)、Xantphos(0.294g, 0.508mmol, 0.1 当量)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.465g, 0.508mmol, 0.1 当量)在二氧杂环己烷(25mL)中的溶液,然后加入 DIEA(1.77mL, 10.15mmol, 2.0 当量)和苄基硫醇(0.630mL, 5.33mmol, 1.05 当量)且将反应混合物在 120℃ 搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩且使用正相色谱来纯化。ESI+MS $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{S}$: 259.9 实测值, 259.3 计算值。

[0238] 8-((5-(苄基硫基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(1-3)

[0239] 在 0℃ 向 5-(苄基硫基)-6-氟-1H-吡唑(1-2, 0.35g, 1.35mmol, 1.0 当量)和 8-(羟基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(0.53g, 2.03mmol, 1.5 当量)在 THF(6.77mL) 中的溶液中先后加入以聚合物为载体的三苯基膦(0.71g, 2.71mmol, 2.0 当量)和偶氮二羧酸二叔丁酯(0.62g, 2.71mmol, 2.0 当量)且将反应混合物在 0℃ 搅拌 2.5 小时。将反应混合物浓缩且使用正相色谱来纯化,得到所需区域异构体。ESI+MS $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$: 504.3 实测值, 504.6 计算值。

[0240] 8-((5-(氯磺酰基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(1-4)

[0241] 在 0℃ 向 8-((5-(苄基硫基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(1-3, 0.34g, 0.67mmol, 1.0 当量)在 ACN(3.16mL)、AcOH(0.45mL) 和水(0.90mL) 中的溶液中加入 1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.40g, 2.03mmol, 3.0 当量)且将反应混合物在 0℃ 搅拌。完成后,反应混合物用饱和碳酸氢钠淬灭且用 DCM 萃取。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩且剩余物通过正相色谱来纯化。ESI+MS $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_4\text{S}$: 480.1 实测值, 480.9 计算值。

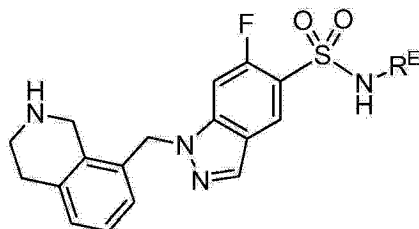
[0242] 6-氟-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺(Ex-1)

[0243] 在 -78℃ 向 N-(2,4-二甲氧基苄基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(0.10g, 0.41mmol, 1.1 当量)在 THF(0.93mL) 中的溶液中加入 LiHMDS(0.41mL, 0.41mmol, 1.1 当量)且将体系搅拌 0.5h, 然后缓慢加入 8-((5-(氯磺酰基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(1-4, 0.17g, 0.37mmol, 1.0 当量)在 THF(0.31mL) 中的溶液且搅拌过夜,在此期间体系达到环境温度。反应混合物用氯化铵淬灭且用 EtOAc 萃取。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩且剩余物通过正相色谱来纯化。在 -78℃ 向该剩余物(0.05g, 0.07mmol, 1.0 当量)在 DCM(0.18mL) 中的溶液中加入三氟乙酸(0.06mL) 且将反应混合物在 -78℃ 搅拌 1h。将反应混合物真空浓缩且通过反相色谱(10% → 100% 0.1% TFA/ACN: 0.1% TFA/水)来纯化,得到本申请化合物 Ex-1, 其为单 TFA 盐。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3)

δ 9.15 (br s, 1H), 8.35–8.40 (m, 3H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.15–7.20 (m, 2H), 6.80–6.85 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.50 (s, 1H)。HRMS[M+H]
C₁₉H₁₇FN₆O₂S₂计算值 445.0911, 实测值 445.0916。

[0244] 使用方案 A 所示的步骤但是用合适的 DMB-芳基胺试剂进行代替来制备下式化合物:

[0245]



[0246] 其中 R^E在表 I 中定义。

[0247] 所需试剂可按市售制品的形式来得到或由作为市售制品的原料使用文献步骤来容易地合成。

[0248] 表 I

[0249]

实施例编号	R ^E	化学名称	HRMS
Ex-2		6-氟-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-N-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 444.0959 实测值 444.0950

[0250]

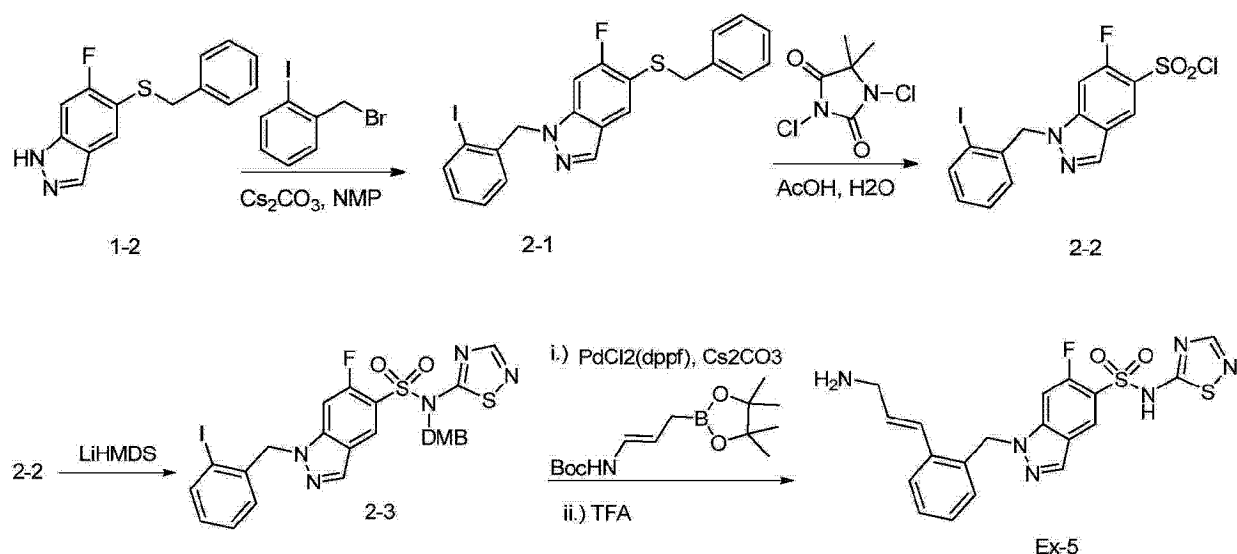
Ex-3		N-(5-氯噻唑-2-基)-6-氟-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₅ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 478.0569 实测值 478.0558
Ex-4		6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₂₂ H ₁₉ FN ₅ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 456.1300 实测值 456.1302
Ex-4b		6-氟-N-(5-氟吡啶-2-基)-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₂₂ H ₂₀ F ₂ N ₅ O ₂ S [M+H] 计算值 456.1303 实测值 456.1296

[0251] 实施例 2:由 5-(苄基硫基)-6-氟-1H-吡唑制备 (E)-1-(2-(3-氨基丙-1-烯-1-基)苄基)-6-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺 (Ex-5)

[0252] 标题化合物根据方案 B 来制备。

[0253] 方案 B

[0254]

[0255] 5-(苄基硫基)-6-氟-1-(2-碘苄基)-1H-吡唑 (2-1)

[0256] 向 5-(苄基硫基)-6-氟-1H-吡唑 (1-2, 1.5g, 5.81mmol, 1.0 当量) 在 NMP (29.0mL) 中的溶液中加入碳酸铯 (5.68g, 17.42mmol, 3.0 当量) 和 1-(溴甲基)-2-碘苯 (2.59g, 8.71mmol, 1.5 当量) 且将反应混合物在环境温度搅拌。完成后, 反应混合物用水洗涤且用 EtOAc 萃取。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且浓缩且剩余物先后通过正相色谱和反相色谱 (50% → 100% 0.1% TFA/ACN:0.1% TFA/水) 来纯化, 得到所需区域异构体。ESI+MS[M+H]⁺C₂₁H₁₆FIN₂S:475.1 实测值, 475.3 计算值。

[0257] 6-氟-1-(2-碘苄基)-1H-吡唑-5-磺酰氯 (2-2)

[0258] 在 -78 °C 向 5-(苄基硫基)-6-氟-1-(2-碘苄基)-1H-吡唑 (2-1, 1.5g, 3.16mmol, 1.0 当量) 在 ACN (14.76mL)、AcOH (2.10mL) 和水 (4.22mL) 中的溶液中加入 1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (1.86g, 9.49mmol, 3.0 当量)。完成后, 反应混合物用饱和碳酸氢钠淬灭且用 DCM 萃取。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且浓缩且剩余物通过正相色谱来纯化。ESI+MS[M+H]⁺C₁₄H₉ClFIN₂O₂S:451.0 实测值, 451.6 计算值。

[0259] N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-氟-1-(2-碘苄基)-N-(1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺 (2-3)

[0260] 在 -78°C 向 N-(2,4-二甲氧基苄基)-1,2,4-噁二唑-5-胺 (0.61g, 2.44mmol, 1.1 当量) 在 THF (5.55mL) 中的溶液中加入 LiHMDS (2.441mL, 2.44mmol, 1.1 当量) 且搅拌 0.5h, 然后缓慢加入 6-氟-1-(2-碘苄基)-1H-吡唑-5-磺酰氯 (2-2, 1.0g, 2.22mmol, 1.0 当量) 在 THF (1.85mL) 中的溶液且搅拌过夜, 在此期间体系达到环境温度。反应混合物用氯化铵淬灭且用 EtOAc 萃取。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且浓缩且剩余物通过正相色谱 (0 → 40% EtOAc/己烷) 来纯化。ESI+MS[M+H]⁺C₂₅H₂₁FIN₅O₄S₂:666.1 实测值, 666.5 计算值。

[0261] (E)-1-(2-(3-氨基丙-1-烯-1-基)苄基)-6-氟-N-(1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺 (Ex-5)

[0262] 向 N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-氟-1-(2-碘苄基)-N-(1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺 (2-3, 0.068g, 0.103mmol, 1.0 当量) 在 THF (0.94mL) 中的溶

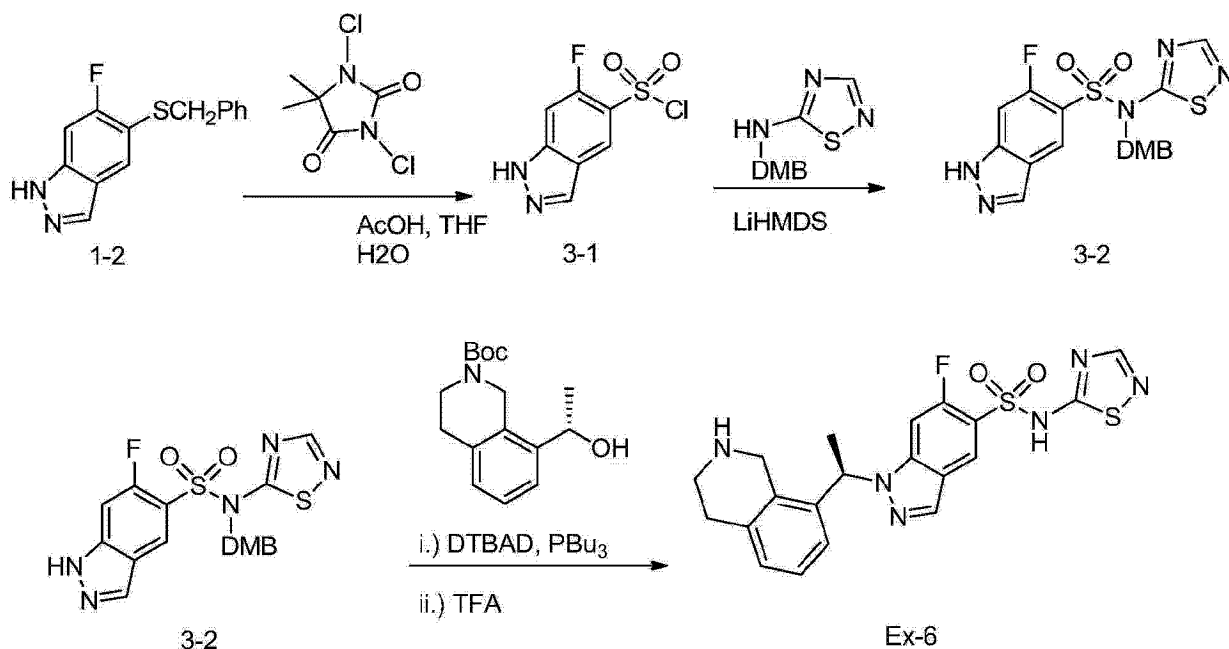
液中加入 (E)-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙-1-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.088g, 0.310mmol, 3.0 当量) 和 $\text{Pd}(\text{Cl})_2\text{dppf}$ (0.008g, 10.34 μmol , 0.1 当量), 然后加入 1M 碳酸铯 (0.094mL) 且将体系在 120℃ 照射 10min。反应内容物用 EtOAc 和水萃取且有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。向该剩余物中先后加入 DCM (0.69mL) 和 TFA (0.17mL) 且将体系在室温搅拌 1h。然后将反应内容物真空浓缩且通过反相色谱 (10% → 70% 0.1% TFA/ACN:0.1% TFA/水) 来纯化, 得到化合物 Ex-5, 其为单 TFA 盐。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.43 (m, 3H), 8.00 (br s, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.18-7.39 (m, 3H), 6.80 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.45 (m, 3H)。HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 计算值 445.0911, 实测值 445.0910。

[0263] 实施例 3: 制备 (R)-6-氟-1-(1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺 (Ex-6)

[0264] 标题化合物根据以下方案 C 来制备。

[0265] 方案 C

[0266]



[0267] 6-氟-1H-吡唑-5-磺酰氯 (3-1)

[0268] 在 0℃ 向 5-(苄基硫基)-6-氟-1H-吡唑 (1-2, 2.5g, 9.68mmol, 1.0 当量) 在 THF (90mL)、AcOH (12.9mL) 和水 (25.8mL) 中的溶液中加入 1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (5.72g, 29.0mmol, 3.0 当量) 且将反应混合物在 0℃ 搅拌。反应混合物用饱和碳酸氢钠迅速淬灭且用 EtOAc 萃取。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩且剩余物通过正相色谱来纯化且直接用于下一步。ESI+MS $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_4\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{S}$: 235.0 实测值, 235.6 计算值。

[0269] N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺 (3-2)

[0270] 在 -78℃ 向 N-(2,4-二甲氧基苄基)-1,2,4-噻二唑-5-胺 (1.6g, 6.39mmol, 1.5 当量) 在 THF (32.0mL) 中的溶液中加入 LHMDS (10.65mL, 10.65mmol, 2.5 当量) 且将体系搅拌 30min, 然后缓慢加入 6-氟-1H-吡唑-5-磺酰氯 (1-4, 1.0g, 4.26mmol, 1.0 当量) 在

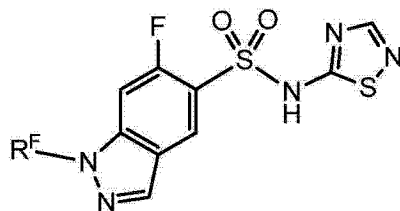
THF (10.65mL) 中的溶液且搅拌过夜,在此期间体系达到环境温度。反应混合物用氯化铵淬灭且用 EtOAc 萃取。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩且剩余物通过正相色谱来纯化且直接用于下一步。

[0271] 6-氟-1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺 (Ex-6)

[0272] 在 0℃ 向含有 THF (2.2mL) 的 100mL RB 烧瓶中先后加入 N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺 (0.10mg, 0.22mmol, 1.0 当量)、三正丁基膦 (0.062mL, 0.44mmol, 2.0 当量)、偶氮二羧酸二叔丁酯 (0.102g, 0.44mmol, 2.0 当量) 和 (S)-8-(1-羟基乙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯 (0.123g, 0.44mmol, 2.0 当量)。在 0℃ 保持 1h 后,反应完成且通过正相 ISCO (40g 柱, 0-40% EtOAc:Hex) 来纯化,得到白色固体。向该剩余物 (75mg, 0.106mmol, 1.0 当量) 在 DCM (1.69mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (0.42mL) 且将反应混合物在环境温度搅拌 30min。将反应混合物真空浓缩且通过反相色谱 (10% → 60% 0.1% TFA/ACN:0.1% TFA/水) 来纯化,得到本申请化合物 Ex-6, 其为单 TFA 盐。 ^1H NMR δ (ppm) ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): 8.43 (1H, d, $J = 6.68\text{Hz}$), 8.27 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.35-7.21 (4H, m), 6.03 (1H, q, $J = 6.89\text{Hz}$), 4.40 (1H, d, $J = 15.78\text{Hz}$), 4.01 (1H, d, $J = 15.77\text{Hz}$), 3.48-3.38 (2H, m), 3.12 (2H, q, $J = 5.67\text{Hz}$), 1.96 (3H, d, $J = 6.88\text{Hz}$)。HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 计算值 459.1068, 实测值 459.1067。

[0273] 使用方案 C 所示的步骤但是用合适的试剂进行代替来制备下式化合物:

[0274]

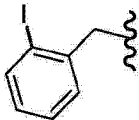
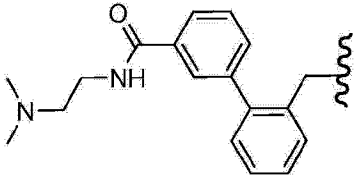


[0275] 其中 R^{F} 在表 II 中定义。

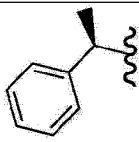
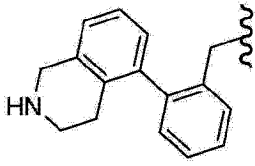
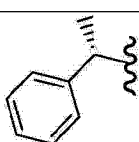
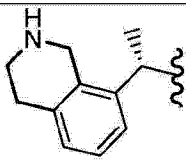
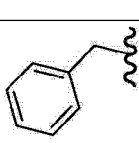
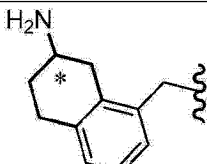
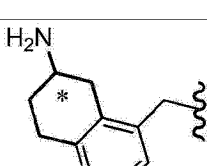
[0276] 所需试剂可按市售制品的形式来得到或由作为市售制品的原料使用文献步骤来容易地合成。

[0277] 表 II

[0278]

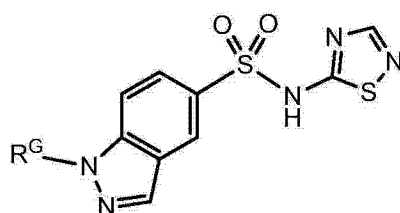
实施例 编号	R ^F	化学名称	HRMS
Ex-7		6-氟-1-(2-碘苄基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₁₆ H ₁₁ FIN ₅ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 515.9419 测量值 515.9444
Ex-8		N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2'-{[6-氟-5-(1,2,4-噻二唑-5-基)氨基磺酰基]-1H-吡唑-1-基}甲基}联苯-3-甲酰胺	C ₂₇ H ₂₆ FN ₇ O ₃ S ₂ [M+H] 计算值 580.1597 测量值 580.1580

[0279]

Ex-9		6-氟-1-[(1R)-1-苯基乙基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 404.0649 测量值 404.0654
Ex-10		6-氟-1-[2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₂₅ H ₂₁ FN ₆ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 521.1227 测量值 521.1204
Ex-11		6-氟-1-[(1S)-1-苯基乙基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 404.0649 测量值 404.0654
Ex-64		(S)-6-氟-1-(1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₂₀ H ₁₉ FN ₆ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 459.1068 测量值 459.1067
Ex-12		1-苄基-6-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₁₆ H ₁₂ FN ₅ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 390.0489 测量值 390.0481
Ex-13A 异构体 A(较快 洗脱)		(R 或 S)-1-((7-氨基-5,6,7,8-四氢茶-1-基)甲基)-6-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₂₀ H ₁₉ FN ₆ O ₂ S ₂ [[M+H] 计算值 459.1068 测量值 459.1057
Ex-13B 异构体 B(较慢 洗脱)		(S 或 R)-1-((7-氨基-5,6,7,8-四氢茶-1-基)甲基)-6-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₂₀ H ₁₉ FN ₆ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 459.1068 测量值 459.1061

[0280] 使用实施例 1 和 2 所示的步骤但是用合适的试剂进行代替来制备下式化合物：

[0281]

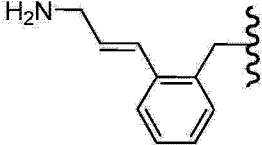
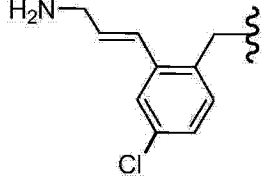
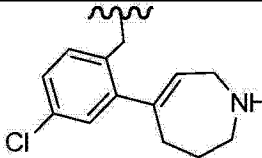
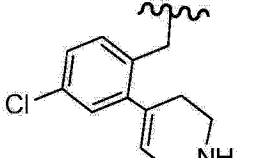
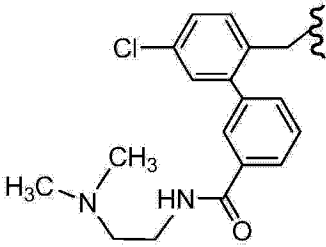


[0282] 其中 R⁶在表 III 中定义。

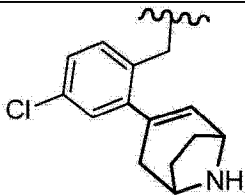
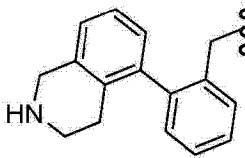
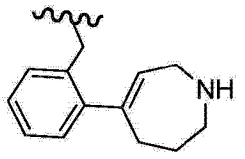
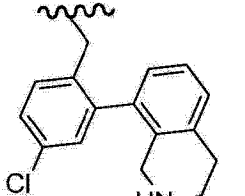
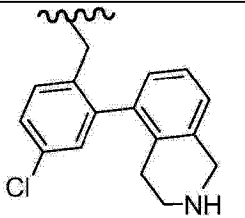
[0283] 所需试剂可按市售制品的形式来得到或由作为市售制品的原料使用文献步骤来容易地合成。

[0284] 表 III

[0285]

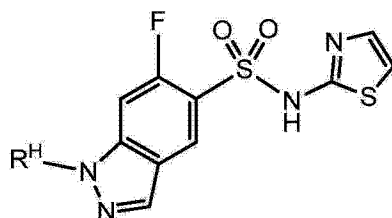
实施例	结构	化学名称	HRMS/LRMS
Ex-15		1-{2-[(1E)-3-氨基丙-1-烯-1-基]苄基}-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₁₉ H ₁₈ N ₆ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 427.1008 测量值 427.1007
Ex-16		1-{2-[(1E)-3-氨基丙-1-烯-1-基]-4-氯苄基}-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₆ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 461.0619 测量值 461.0603
Ex-17		1-[4-氯-2-(2,5,6,7-四氢-1H-氮杂环庚-4-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 501.0932 测量值 501.0938
Ex-18		1-[4-氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 487.0775 测量值 487.0784
Ex-19		1-苄基-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂ S ₂ [M+H] 计算值 372.0587 测量值 372.0595
Ex-20		5'-氯-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2'-{[5-(1,2,4-噻二唑-5-基氨基磺酰)-1H-吡唑-1-基]甲基}联苯-3-甲酰胺	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₇ O ₃ S ₂ [M+H] 计算值 596.1302 测量值 596.1278

[0286]

Ex-21		1-[2-(8-氯杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-4-氯苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	$C_{23}H_{21}ClN_6O_2S_2$ [M+H] 计算值 513.0932 测量值 513.0931
Ex-22		1-[2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	$C_{25}H_{22}N_6O_2S_2$ [M+H] 计算值 503.1321 测量值 503.1307
Ex-23		1-[2-(2,5,6,7-四氢-1H-氮杂草-4-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	$C_{22}H_{22}N_6O_2S_2$ [M+H] 计算值 467.1321 测量值 467.1301
Ex-24		1-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	$C_{25}H_{21}ClN_6O_2S_2$ [M+H] 计算值 537.0931 测量值 537.0938
Ex-25		1-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)苄基]-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	$C_{25}H_{21}ClN_6O_2S_2$ [M+H] 计算值 537.0931 测量值 537.0905

[0287] 使用方案 C 所示的步骤但是用合适的试剂进行代替来制备下式化合物：

[0288]



[0289] 其中 R^H 在表 IV 中定义。

[0290] 所需试剂可按市售制品的形式来得到或由作为市售制品的原料使用文献步骤来容易地合成。

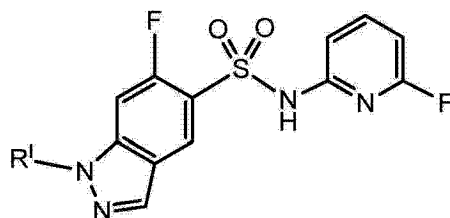
[0291] 表 IV

[0292]

实施例	结构	化学名称	HRMS
[0293]			
Ex-26		(R 或 S)-1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢茛-1-基)甲基]-6-氟-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 458.1118, 实测值 458.1102
Ex-27		1-[2-(3-氨基丙基)苄基]-6-氟-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 446.1118, 实测值 446.1104
Ex-28		6-氟-1-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 458.1118, 实测值 458.1104
Ex-29		1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苄基]-6-氟-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 442.0806, 实测值 442.0791
Ex-30		6-氟-1-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苄基]-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 470.1118, 实测值 470.1110

[0294] 使用方案 C 所示的步骤但是用合适的试剂进行代替来制备下式化合物：

[0295]



[0296] 其中 R^1 在表 V 中定义。

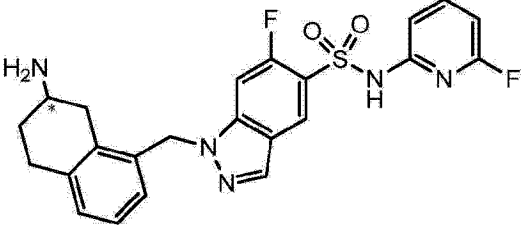
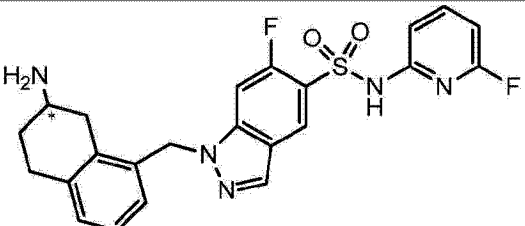
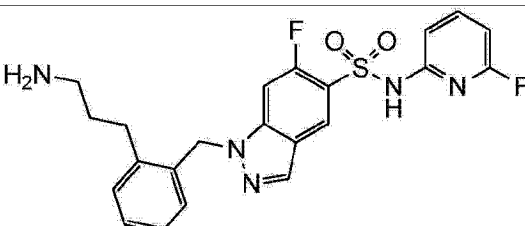
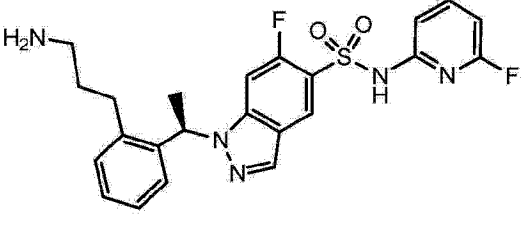
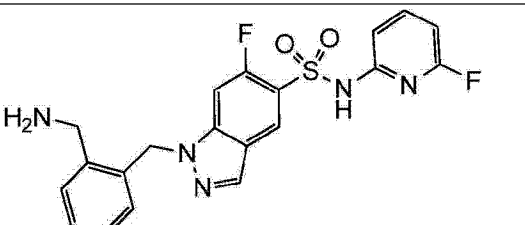
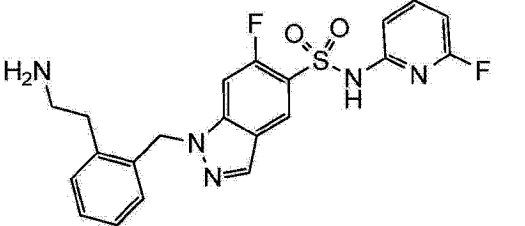
[0297] 所需试剂可按市售制品的形式来得到或由作为市售制品的原料使用文献步骤来容易地合成。

[0298] 表 V

[0299]

实施例	结构	化学名称	HRMS /LRMS
-----	----	------	---------------

[0300]

Ex-31A 异构体 A(较快 洗脱)		(R 或 S)-1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 470.1460, 实测值 470.1452
Ex-31B 异构体 B(较慢 洗脱)		(S 或 R)-1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 470.146, 实测值 470.1448
Ex-32		1-[2-(3-氨基丙基)苄基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 458.146, 实测值 458.1444
Ex-33		1-[(1R)-1-[2-(3-氨基丙基)苯基]乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 472.1616, 实测值 472.1594
Ex-35		1-[2-(氨基甲基)苄基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 430.1147, 实测值 430.1140
Ex-36		1-[2-(2-氨基乙基)苄基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 444.1, 实测值 444.1

[0301]

Ex-37		6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 470.146, 实测值 470.1451
Ex-38		1-[2-(2-氨基-1-氟乙基)苄基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 462.1206, 实测值 462.1199
Ex-39		1-[(2-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)甲基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 456.1300, 实测值 456.1302
Ex-40		1-[(1R)-1-(2-(氮杂环丁烷-3-基)苄基)乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 470.146, 实测值 470.1451
Ex-41		6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-(2-碘苄基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 526.9808, 实测值 526.9827
Ex-42		1-(2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基甲基)-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 442.1144, 实测值 442.1142

[0302]

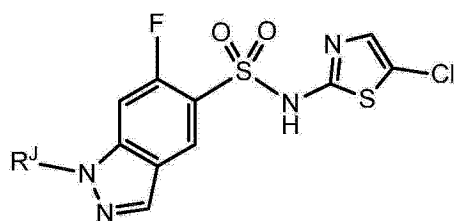
Ex-43		6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[(1R)-1-(2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基)乙基]-1H-咪唑-5-磺酰胺	计算值 498.1772, 实测值 498.1766
Ex-44		1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苄基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-磺酰胺	计算值 454.1, 实测值 454.1
Ex-45		1-[2-(4-氨基-4-甲基戊-1-炔-1-基)苄基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-磺酰胺	计算值 496.1616, 实测值 496.1597
Ex-46		1-[(1R)-1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-磺酰胺	计算值 468.1303, 实测值 468.1288
Ex-47		1-[(1R)-1-[2-[(1S,2S)-2-氨基环己基]乙炔基]苯基]乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-磺酰胺	计算值 536.1929, 实测值 536.1903
Ex-48		6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[(1R)-1-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]乙基]-1H-咪唑-5-磺酰胺	计算值 496.1616, 实测值 496.1609

[0303]

Ex-49		6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[(4-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基]-1H-吲唑-5-磺酰胺	计算值 474.1206, 实测值 474.1197
Ex-50		1-[(1R)-1-(2-[(1R,2R)-2-氨基环己基]乙炔基}苯基)乙基]-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吲唑-5-磺酰胺	计算值 536.1929, 实测值 536.1910
Ex-51		1-苄基-6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吲唑-5-磺酰胺	计算值 401.0882, 实测值 401.0869
Ex-52		6-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-1-[2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苄基]-1H-吲唑-5-磺酰胺	计算值 482.146, 实测值 482.1437

[0304] 使用方案 C 所示的步骤但是用合适的试剂进行代替来制备下式化合物：

[0305]



[0306] 其中 R^J 在表 VI 中定义。

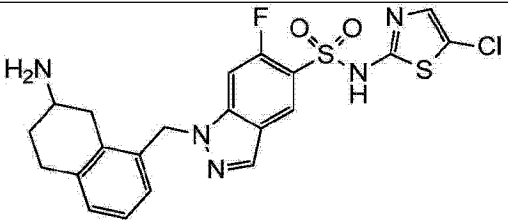
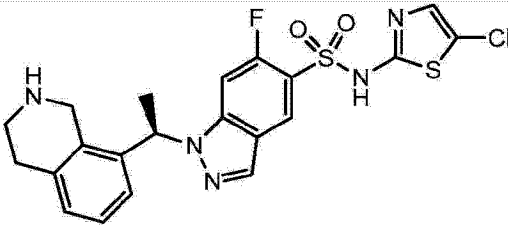
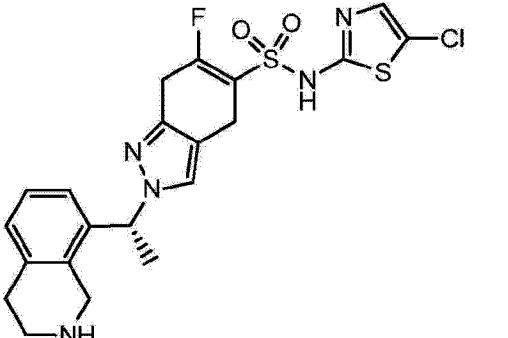
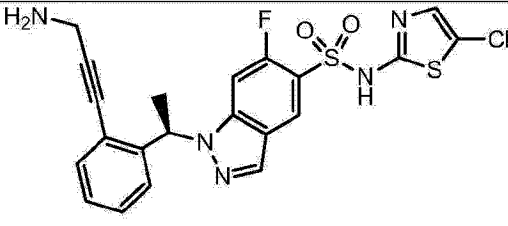
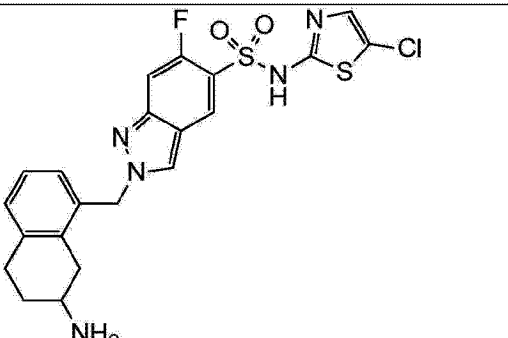
[0307] 所需试剂可按市售制品的形式来得到或由作为市售制品的原料使用文献步骤来容易地合成。

[0308] 表 VI

[0309]

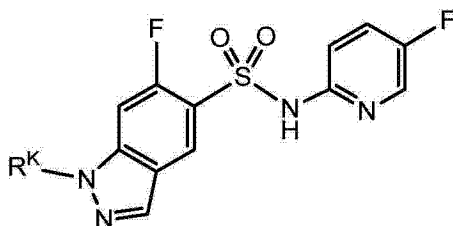
实施例	结构	化学名称	HRMS
-----	----	------	------

[0310]

Ex-53		1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-N-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-6-氟-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 492.0728, 实测值 492.0723
Ex-54		N-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-6-氟-1-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 492.0728, 实测值 492.0726
Ex-55		N-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-6-氟-2-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-2H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 492.0728, 实测值 492.0720
Ex-56		1-[(1R)-1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]乙基]-N-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-6-氟-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 490.0572, 实测值 490.0576
Ex-57		2-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-N-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)-6-氟-2H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 492.0728, 实测值 492.0722

[0311] 使用方案 C 所示的步骤但是用合适的试剂进行代替来制备下式化合物：

[0312]

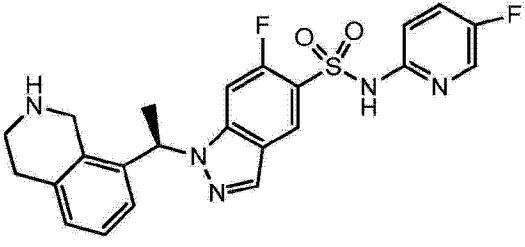
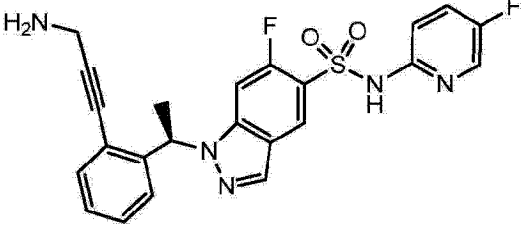


[0313] 其中 R^k在表 VII 中定义。

[0314] 所需试剂可按市售制品的形式来得到或由作为市售制品的原料使用文献步骤来容易地合成。

[0315] 表 VII

[0316]

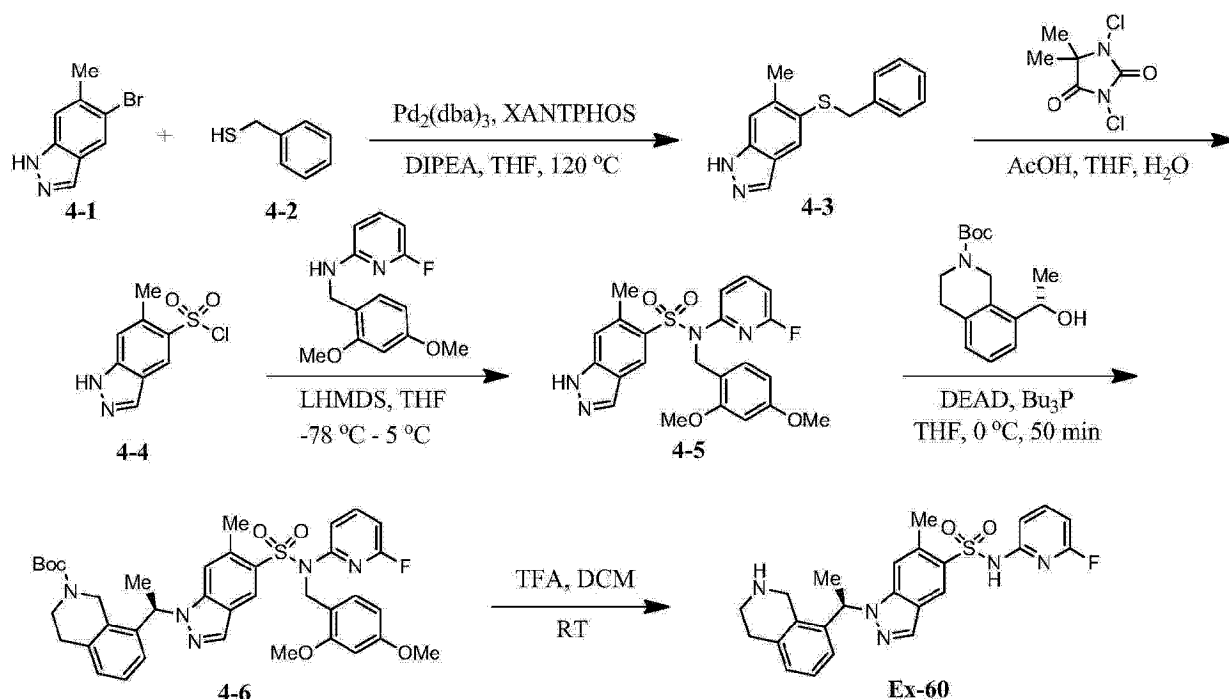
实施例	结构	化学名称	HRMS
Ex-58		6-氟-N-(5-氟吡啶-2-基)-1-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-1H-咪唑-5-磺酰胺	计算值 470.146, 实测值 470.1448
Ex-59		1-[(1R)-1-[2-(3-氨基丙-1-炔-1-基)苯基]乙基]-6-氟-N-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-磺酰胺	计算值 468.1303, 实测值 468.1286

[0317] 实施例 4 :制备 N-(6- 氟吡啶 -2- 基)-6- 甲基 -1-[(1R)-1-(1,2,3,4- 四氢异喹啉 -8- 基) 乙基]-1H- 咪唑 -5- 磺酰胺 (Ex-60)

[0318] 标题化合物根据以下方案 D 来制备。

[0319] 方案 D

[0320]



[0321] 5-(苄基硫基)-6-甲基-1H-吡唑 (4-3)

[0322] 将 5-溴-6-甲基-1H-吡唑 (4-1, 2g, 9.48mmol)、XANTPHOS (0.548g, 0.948mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.868g, 0.948mmol) 加到经烘箱干燥的密封管中, 然后加入无水二氧杂环己烷 (31.6ml)、DIPEA (3.31ml, 18.95mmol) 和苄基硫醇 (1.177ml, 9.95mmol)。置于 120 °C 浴中。2h 后, UPLC 显示出 >52% P1 (在 1.25min)、15% R1 (在 1.07min)、16% 副产物 (在 1.56min) 和各自小于 7% 的几个小峰。再过 2h 后, UPLC 没有显示出任何变化。冷却至 RT, 过滤通过硅藻土, 用 EtOAc 洗涤, 浓缩, 得到澄清橙色油状物。溶解在 5mL DCM 中, 通过正相 ISCO (80g 柱, 0-50% EtOAc:Hex) 来纯化, 得到 4-3, 其为黄色固体。

[0323] 6-甲基-1H-吡唑-5-磺酰氯 (4-4)

[0324] 将 5-(苄基硫基)-6-甲基-1H-吡唑 (4-3, 1g, 3.93mmol) 加到 THF (36.7ml) 中。加入乙酸 (5.24ml) 和水 (10.48ml) 且冷却至 0 °C。加入 1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲 (2.324g, 11.79mmol)。在反应混合物变为均质后 (~10 秒) 立即加到 70mL 饱和 NaHCO_3 + 70mL EtOAc 的混合物中。分离各层, 水层的 pH = 7。水层用 2×20mL EtOAc 反萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到浅黄色固体。将固体混悬在 DCM 中, 过滤通过布氏漏斗。用 DCM 洗涤, 得到 4-4, 其为白色固体。

[0325] N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(6-氟吡啶-2-基)-6-甲基-1H-吡唑-5-磺酰胺 (4-5)

[0326] 将 N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-氟吡啶-2-胺 (1.0g, 3.87mmol) 加到 THF (19mL) 中且冷却至 -78 °C。加入 LHMDS (6.5mL, 6.45mmol), 温热至 RT, 搅拌 30min 且冷却回至 -78 °C。加入 LHMDS 后, 溶液变为澄清粉红色。温热至 RT 后, 溶液变为澄清黄色。在 -78 °C 经由注射器加入 6-甲基-1H-吡唑-5-磺酰氯 (4-4, 594.8mg, 2.58mmol) 在 THF (6.5mL) 中的 -78 °C 溶液, 然后用 THF 淋洗。溶液仍为黄色。将反应烧瓶保留在浴中且逐渐温热至 RT 过夜。该时段后, 用 40mL 饱和 NH_4Cl 淬灭, 用 20mL EtOAc 稀释。分离各层, 水层用 3×10mL EtOAc 反萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到橙色油状物。通过正相 ISCO (40g 柱, 0-50%

EtOAc:Hex) 来纯化,得到 4-5,其为白色固体。

[0327] 8-[(1R)-1-{5-[(2,4-二甲氧基苄基)(6-氟吡啶-2-基)氨磺酰基]-6-甲基-1H-吡唑-1-基}乙基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(4-6)

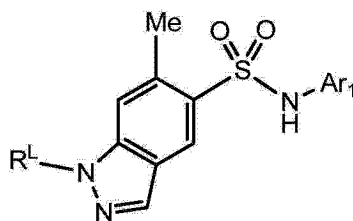
[0328] 在 0℃向含有 THF(4381 μl) 的 100mL RB 烧瓶中依序加入 N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(6-氟吡啶-2-基)-6-甲基-1H-吡唑-5-磺酰胺(4-5, 200mg, 0.438mmol)、三正丁基膦(216 μl, 0.876mmol)、DTBAD(202mg, 0.876mmol) 和 (S)-8-(1-羟基乙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(243mg, 0.876mmol)。在 0℃保持 50min 后,真空浓缩。通过正相 ISCO(40g 柱, 0-40% EtOAc:Hex) 来纯化,得到灰白色固体。

[0329] N-(6-氟吡啶-2-基)-6-甲基-1-[(1R)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)乙基]-1H-吡唑-5-磺酰胺(Ex-60)

[0330] 在 1 打兰小瓶中将 (R)-8-(1-(5-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(6-氟吡啶-2-基)氨磺酰基)-6-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(4-6, 256mg, 0.358mmol) 加到 DCM(1431 μl) 和 TFA(358 μl) 中。60min 后,用 5mL MeOH 稀释,过滤通过盘式滤器,用 MeOH 洗涤。真空浓缩,溶解在 3mL DMSO 中,通过反相 HPLC(5-70% CH₃CN:0.1% TFA/H₂O) 来纯化,得到 Ex-60,其为白色固体(TFA 盐)。¹H NMR/UPLC 与洁净的 P1 一致。¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 1.80 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.99 (1H, br s), 3.01 (2H, s), 3.17 (2H, s), 4.20 (1H, d, J = 15.66Hz), 4.46 (1H, d, J = 15.70Hz), 6.13-6.10 (1H, m), 6.66 (1H, dd, J = 7.98, 2.35Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.00Hz), 7.14 (3H, m), 7.24 (2H, t, J = 7.68Hz), 7.57 (1H, s), 7.79 (1H, q, J = 8.16Hz), 8.37 (1H, s), 8.60 (1H, s), 11.49 (1H, s)。HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₂₅FN₅O₂S 计算值 466.1708, 实测值 466.1699。

[0331] 使用方案 D 所示的步骤但是用合适的试剂进行代替来制备下式化合物:

[0332]



[0333] 其中 Ar₁和 R^L在表 VIII 中定义。

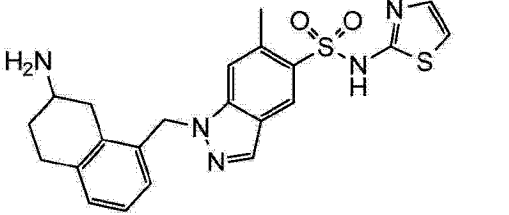
[0334] 所需试剂可按市售制品的形式来得到或由作为市售制品的原料使用文献步骤来容易地合成。

[0335] 表 VIII

[0336]

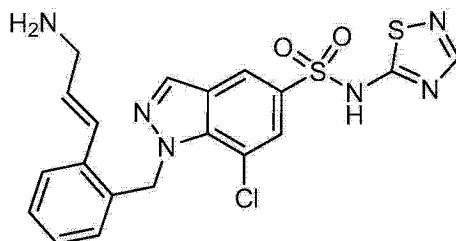
实施例	结构	化学名称	HRMS
Ex-61		1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢茶-1-基)甲基]-N-(6-氟吡啶-2-基)-6-甲基-1H-吡唑	计算值 466.171, 实测值 466.170

[0337]

		-5-磺酰胺	
Ex-62		1-[(7-氨基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]-6-甲基-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	计算值 454.1368, 实测值 454.1350

[0338] 使用实施例 1 和 2 所示的步骤但是用合适的试剂进行代替来制备化合物 Ex-63 :

[0339]



Ex-63

[0340] 对化合物 Ex-63 (1-{2-[(1E)-3-氨基丙-1-烯-1-基]苄基}-7-氯-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺) 的鉴定通过本申请描述的 HRMS 来确认 [$C_{19}H_{17}ClN_6O_2S_2$ [M+H]⁺ 计算值 461.0619, 测量值 461.0612]。

[0341] 实施例化合物的效力使用在本申请中报道的 Patch Express 或 Ion Works 技术来测定。以下按照每个实施例编号以如下方式报道了结果: Ex-(no.) $Na_v1.7$ 效力 (nM) [比例 1.5:1.7 = $Na_v1.5$ 效力 (nM) / $Na_v1.7$ 效力 (nM)]。

[0342] 所选本申请化合物对 $Na_v1.7$ 通道和 $Na_v1.5$ 通道的活性使用上述 IonWorks 技术来测定且报道了以下结果。

[0343] Ex-1 $Na_v1.7$ = 106 [比例 1.5:1.7 = 311]; Ex-2 $Na_v1.7$ = 25 [比例 1.5:1.7 = 1200]; Ex-3 $Na_v1.7$ = 328 [比例 1.5:1.7 = 91]; Ex-4 $Na_v1.7$ = 519 [比例 1.5:1.7 = 58]; Ex-5 $Na_v1.7$ = 34 [比例 1.5:1.7 = 963]; Ex-6 $Na_v1.7$ = 21 [比例 1.5:1.7 = 1066]; Ex-7 $Na_v1.7$ = 340 [比例 1.5:1.7 = 19]; Ex-8 $Na_v1.7$ = 856 [比例 1.5:1.7 = 39]; Ex-9 $Na_v1.7$ = 1039 [比例 1.5:1.7 = 27]; Ex-10 $Na_v1.7$ = 1085 [比例 1.5:1.7 = 30]; Ex-11 $Na_v1.7$ = 1477 [比例 1.5:1.7 = 11]; Ex-64 $Na_v1.7$ = 777 [比例 1.5:1.7 = 42]; Ex-12 $Na_v1.7$ = 936 [比例 1.5:1.7 = 15]; Ex-13 $Na_v1.7$ = 6 [比例 1.5:1.7 = 5406]; Ex-14 $Na_v1.7$ = 24 [比例 1.5:1.7 = 1394]; Ex-15 $Na_v1.7$ = 159 [比例 1.5:1.7 = 207]; Ex-16 $Na_v1.7$ = 413 [比例 1.5:1.7 = 81]; Ex-17 $Na_v1.7$ = 559 [比例 1.5:1.7 = 59]; Ex-18 $Na_v1.7$ = 781 [比例 1.5:1.7 = 42]; Ex-19 $Na_v1.7$ = 856 [比例 1.5:1.7 = 39]; Ex-20 $Na_v1.7$ = 960 [比例 1.5:1.7 = 34]; Ex-21 $Na_v1.7$ = 1255 [比例 1.5:1.7 = 26]; Ex-22 $Na_v1.7$ = 1457 [比例 1.5:1.7 = 23]; Ex-23 $Na_v1.7$ = 1705 [比例 1.5:1.7 = 19]; Ex-25 $Na_v1.7$ = 1480 [比例 1.5:1.7 = 23]; Ex-63 $Na_v1.7$ = 1723 [比例 1.5:1.7 = >19]。

[0344] 所选本申请化合物对 $Na_v1.7$ 受体和 $Na_v1.5$ 受体的活性使用上述 PatchXpress 技术来测定且报道了以下结果。

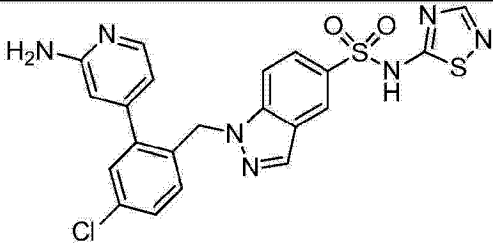
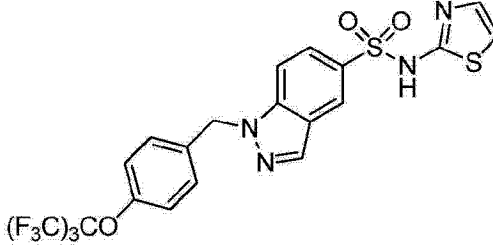
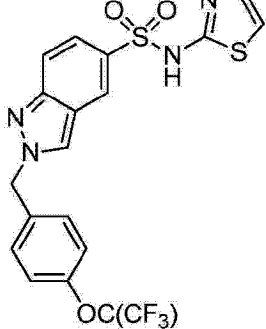
[0345] Ex-1 $Na_v1.7$ = 153 [比例 1.5:1.7 = 310]; Ex-2 $Na_v1.7$ = 20 [比例 1.5:1.7 = 2025]; Ex-3 $Na_v1.7$ = 52 [比例 1.5:1.7 = 636]; Ex-4 $Na_v1.7$ = 855 [比例 1.5:1.7 =

64] ;Ex-5 $\text{Na}_v1.7 = 54$ [比例 $1.5:1.7 = 560$] ;Ex-6 $\text{Na}_v1.7 = 94$ [比例 $1.5:1.7 = 320$] ;
Ex-8 $\text{Na}_v1.7 = 1125$ [比例 $1.5:1.7 = 27$] ;Ex-9 $\text{Na}_v1.7 = 410$ [比例 $1.5:1.7 = 65$] ;
Ex-10 $\text{Na}_v1.7 = 782$ [比例 $1.5:1.7 = 38$] ;Ex-11 $\text{Na}_v1.7 = 343$ [比例 $1.5:1.7 = 32$] ;
Ex-64 $\text{Na}_v1.7 = 833$ [比例 $1.5:1.7 = 36$] ;Ex-12 $\text{Na}_v1.7 = 495$ [比例 $1.5:1.7 = 174$] ;
Ex-13 $\text{Na}_v1.7 = 7$ [比例 $1.5:1.7 = 2275$] ;Ex-14 $\text{Na}_v1.7 = 21$ [比例 $1.5:1.7 = 1480$] ;
Ex-15 $\text{Na}_v1.7 = 127$ [比例 $1.5:1.7 = 237$] ;Ex-16 $\text{Na}_v1.7 = 939$ [比例 $1.5:1.7 = 32$] ;
Ex-17 $\text{Na}_v1.7 = 4474$ [比例 $1.5:1.7 = 7$] ;Ex-18 $\text{Na}_v1.7 = 5210$ [比例 $1.5:1.7 = 6$] ;Ex-19
 $\text{Na}_v1.7 = 3026$ [比例 $1.5:1.7 = 6$] ;Ex-22 $\text{Na}_v1.7 = 2905$ [比例 $1.5:1.7 = >10$] ;Ex-23
 $\text{Na}_v1.7 = 4474$ [比例 $1.5:1.7 = >7$] ;Ex-25 $\text{Na}_v1.7 = 2905$ [比例 $1.5:1.7 = 10$] ;Ex-26
 $\text{Na}_v1.7 = 5$ [比例 $1.5:1.7 = 3231$] ;Ex-27 $\text{Na}_v1.7 = 5$ [比例 $1.5:1.7 = 48$] ;Ex-28 $\text{Na}_v1.7$
 $= 25$ [比例 $1.5:1.7 = 870$] ;Ex-29 $\text{Na}_v1.7 = 89$ [比例 $1.5:1.7 = 302$] ;Ex-30 $\text{Na}_v1.7 =$
 82 [比例 $1.5:1.7 = 326$] ;Ex-31 $\text{Na}_v1.7 = 56$ [比例 $1.5:1.7 = 772$] ;Ex-32 $\text{Na}_v1.7 =$
 64 [比例 $1.5:1.7 = 50$] ;Ex-33 $\text{Na}_v1.7 = 381$ [比例 $1.5:1.7 = 228$] ;Ex-34 $\text{Na}_v1.7 =$
 77 [比例 $1.5:1.7 = 345$] ;Ex-35 $\text{Na}_v1.7 = 568$ [比例 $1.5:1.7 = 53$] ;Ex-37 $\text{Na}_v1.7 =$
 372 [比例 $1.5:1.7 = 64$] ;Ex-38 $\text{Na}_v1.7 = 185$ [比例 $1.5:1.7 = 162$] ;Ex-39 $\text{Na}_v1.7 =$
 232 [比例 $1.5:1.7 = 129$] ;Ex-40 $\text{Na}_v1.7 = 775$ [比例 $1.5:1.7 = 11$] ;Ex-41 $\text{Na}_v1.7 =$
 1068 [比例 $1.5:1.7 = 7$] ;Ex-42 $\text{Na}_v1.7 = 825$ [比例 $1.5:1.7 = 36$] ;Ex-43 $\text{Na}_v1.7 =$
 584 [比例 $1.5:1.7 = 16$] ;Ex-44 $\text{Na}_v1.7 = 2526$ [比例 $1.5:1.7 = 10$] ;Ex-45 $\text{Na}_v1.7 =$
 2037 [比例 $1.5:1.7 = 18$] ;Ex-46 $\text{Na}_v1.7 = 423$ [比例 $1.5:1.7 = 41$] ;Ex-47 $\text{Na}_v1.7 =$
 546 [比例 $1.5:1.7 = 15$] ;Ex-48 $\text{Na}_v1.7 = 1120$ [比例 $1.5:1.7 = 5$] ;Ex-49 $\text{Na}_v1.7 =$
 661 [比例 $1.5:1.7 = 45$] ;Ex-50 $\text{Na}_v1.7 = 689$ [比例 $1.5:1.7 = 17$] ;Ex-53 $\text{Na}_v1.7 = 8$ [比
例 $1.5:1.7 = 1193$] ;Ex-54 $\text{Na}_v1.7 = 137$ [比例 $1.5:1.7 = 50$] ;Ex-55 $\text{Na}_v1.7 = 111$ [比
例 $1.5:1.7 = 152$] ;Ex-56 $\text{Na}_v1.7 = 244$ [比例 $1.5:1.7 = 39$] ;Ex-60 $\text{Na}_v1.7 = 58$ [比
例 $1.5:1.7 = 457$] ;Ex-61 $\text{Na}_v1.7 = 61$ [比例 $1.5:1.7 = 171$] ;Ex-62 $\text{Na}_v1.7 = 23$ [比例
 $1.5:1.7 = 762$]。

[0346] 表 IX 中的化合物作为比较例使用以上方案 I 和 II 中的步骤来制备。

[0347] 比较例 - 表 IX

[0348]

比较例	结构	化学名称	活性
CE-01		1-(2-(2-氨基吡啶-4-基)-4-氯苄基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	CE-01 Na _v 1.7=26,990 [比例 1.5:1.7=1]
CE-02		1-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基氧基)苄基)-N-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺	CE-02 Na _v 1.7=33,000 [比例 1.5:1.7=1]
CE-03		2-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基氧基)苄基)-N-(噻唑-2-基)-2H-吡唑-5-磺酰胺	CE-03 Na _v 1.7=33,000 [比例 1.5:1.7=1]

[0349] 比较例和本申请化合物在选择性和活性方面的不同显示本申请化合物中处于吡唑“核心”“左侧”的芳基取代基与处于吡唑“核心”“右侧”的所选杂芳基-1部分的组合使本申请化合物具有令人惊讶的活性和选择性。

[0350] 尽管本申请已经结合上述具体实施方案被描述,但是对其进行的多种代替、调整 and 变化对于本领域技术人员将是显而易见的。所有这些代替、调整 and 变化都被视为在本申请主旨和范围内。