



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101883760 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 10

(21) 申请号 200880118052. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 10. 10

C07D 213/82 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 249/10 (2006. 01)

60/979, 258 2007. 10. 11 US

C07D 261/18 (2006. 01)

C07D 263/34 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 277/56 (2006. 01)

2010. 05. 27

C07D 285/12 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 307/68 (2006. 01)

PCT/US2008/079542 2008. 10. 10

C07D 333/38 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61K 31/341 (2006. 01)

W02009/049180 EN 2009. 04. 16

A61P 29/00 (2006. 01)

(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 P·乔什 P·克任尼特斯奇

A·特明 D·威尔森

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 吴宗颐

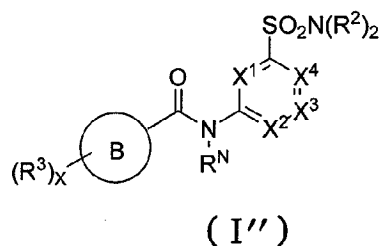
权利要求书 5 页 说明书 82 页

(54) 发明名称

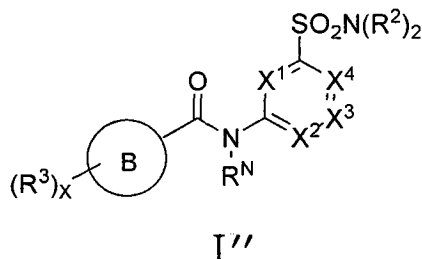
用作电压-门控钠通道抑制剂的杂芳基酰胺类

(57) 摘要

本发明涉及用作电压-门控钠通道抑制剂的式 I'' 的化合物。本发明还提供包含本发明化合物的药学可接受的组合物和使用该组合物治疗各种疾病的方法。



1. 式 I'' 的化合物：



或其药学可接受的盐,其中:

环 B 为 5-6 元单环杂芳环,其具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子,其中环 B 任选被至多 x 个 R^3 取代;

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自独立地为氮或 C- R^4 ,条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 不同时都是氮;

各 R^2 独立地为氢、或 C_{1-6} 脂族基,其中除了与氮原子相连的原子以外的至多 2 个碳原子任选被 O、S、 NR^N 、或 C(O) 代替;

x 为 0-4;

R^N 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 脂族基,其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: $-R^J$ 、氧代、硫代、 $-CO_2R^J$ 、 $-OR^J$ 、 $-N(R^J)_2$ 、 $-SR^J$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-C(O)N(R^J)_2$ 、 $-NR^J C(O)R^J$ 、 $-SO_2R^J$ 、 $-SO_2N(R^J)_2$ 、 $-NR^J SO_2R^J$ 、 $-NR^J CON(R^J)_2$ 、 $-NR^J CO_2R^J$ 、 $-COR^J$ 、 $-OCOR^J$ 、 $-OCON(R^J)_2$ 、 $-SOR^J$ 、 $-NR^J SO_2N(R^J)_2$ 、 $-COCOR^J$ 、 $-COCH_2COR^J$ 、 $-OP(O)(OR^J)_2$ 、 $-P(O)(OR^J)_2$ 、 $-PO(OR^J)(R^J)$ 、 $-P(O)(R^J)_2$ 、或 $-OP(O)(R^J)_2$;其中

R^J 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基;

R^3 和 R^4 各自独立地为 $Q-R^X$;

Q 为键或为 C_{1-6} 脂族链,其中 Q 的至多 3 个亚甲基单元任选和独立地被以下基团代替: $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NRC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR-$ 、 $-NRC(O)NR$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NRSO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$;其中

Q 任选被 1-3 个独立的 R^Q 取代;

R^X 各自独立地选自 $-R'$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR' C(O)R'$ 、 $-NR' C(O)N(R')_2$ 、 $-NR' CO_2R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-NR' SO_2R'$ 、 $-NR' SO_2N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R'$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-PO(OR')(R')$ 、 $-P(O)(R')_2$ 、或 $-OP(O)(R')_2$;

R 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 脂族基,其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: $-R^T$ 、 $-T-Ar^1$ 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^T$ 、 $-SR^T$ 、 $-N(R^T)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^T$ 、 $-COR^T$ 、 $-CON(R^T)_2$ 、 $-OCOR^T$ 、 $-NR^T COR^T$ 、 $-SO_2R^T$ 、 $-SO_2N(R^T)_2$ 、或 $-NR^T SO_2R^T$;其中

各 R^T 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基;或者

在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^T 基团与各基团所连接的原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环,其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子;其中所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: $-R^R$ 、 $-T-Ar^1$ 、卤素、氧

代、硫代、 $-\text{OR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{R}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{R}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{R}})_2$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{R}}\text{COR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{R}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{R}})_2$ 、或 $-\text{NR}^{\text{R}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{R}}$ ；其中

各 R^{R} 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

T 为 $(\text{CH}_2)_w$ ；

w 为 0-2；

Ar^1 选自 3-8 元饱和或部分不饱和的环、5-6 元芳环、具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 3-7 元杂环，具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 5-6 元杂芳环，或具有 0-5 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环系统；其中

Ar^1 任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： $-\text{R}^{\text{W}}$ 、氧代、硫代、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{CON}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{SOR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{COCOR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^{\text{W}})(\text{R}^{\text{W}})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、或 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{\text{W}})_2$ ；其中

R^{W} 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

R^{Q} 选自卤素、 $-\text{R}^{\text{S}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{S}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{S}}$ 、 C_{3-10} 脂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基、氧代、硫代、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{S}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{S}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{S}}$ 或 $-\text{NR}^{\text{S}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}}$ ；其中

R^{S} 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；或者

在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^{Q} 或两个 R^{S} 基团、或 R^{Q} 基团和 R^{S} 基团的任意组合，与各基团所连接的一个或多个原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环；各环具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子；其中任意所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： R^0 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{SR}^0$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{COR}^0$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{OCOR}^0$ 、 $-\text{NR}^0\text{COR}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、或 $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{R}^0$ ；其中

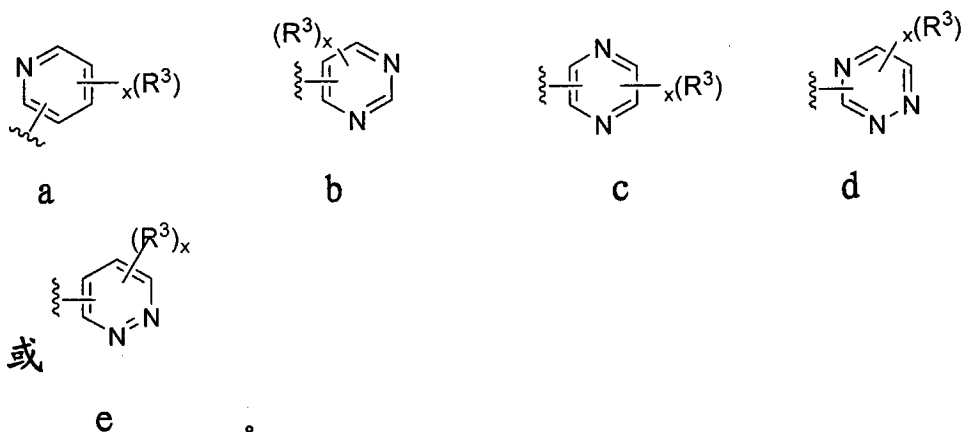
R^0 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

R' 各自独立地选自氢或 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳环、或具有 3-10 个环原子的杂环，或者其中 R 和 R' 与它们所连接的一个或多个原子一起、或 2 个 R' 与它们所连接的原子一起，形成 5-8 元环烷基、杂环基、芳基、或杂芳环，其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子；其中所述 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、杂芳环或杂环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： R^{I} 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{I}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{I}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{CONHR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{I}}\text{COR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{I}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{I}})_2$ 、或 $-\text{NR}^{\text{I}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{I}}$ ；其中

R^{I} 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基。

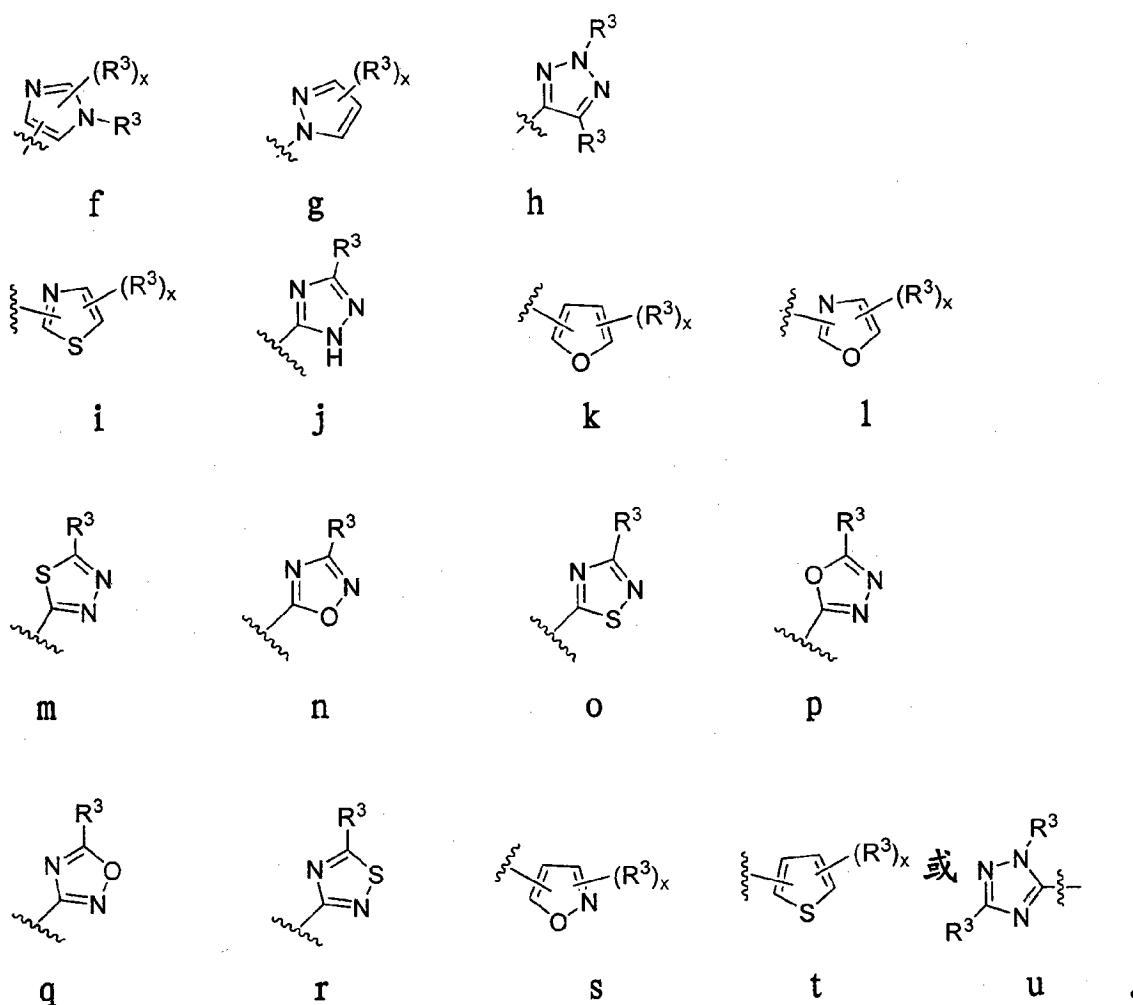
2. 权利要求 1 的化合物，其中环 B 是任选被取代的 6 元杂芳环。

3. 权利要求 2 的化合物，其中环 B 选自：

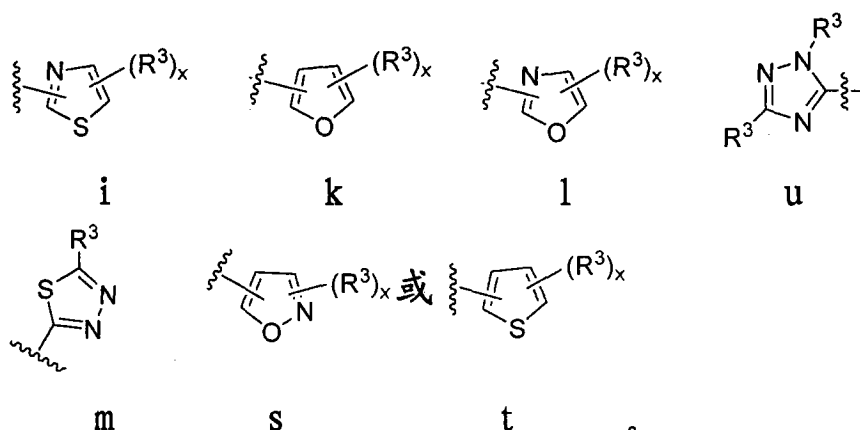


4. 权利要求 1 的化合物, 其中环 B 是任选被取代的 5 元杂芳环。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中环 B 选自:



6. 权利要求 5 的化合物, 其中环 B 选自:

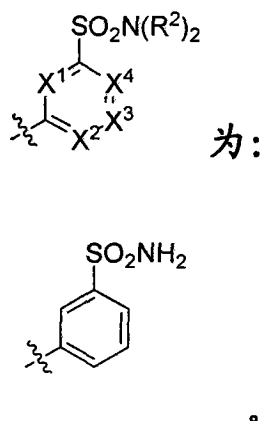


7. 权利要求 1 的化合物, 其中 x 为 1-3。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中 x 为 1-3, 且各 R^3 独立地选自氢、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、或任选被取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 脂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基、芳烷基、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、或 $-S(O)_2N(R')_2$ 。

9. 权利要求 8 的化合物, 其中 x 为 1-2, 且各 R^3 为甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、或任选被取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基或芳烷基。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中基团



11. 权利要求 1 的化合物, 其中各 R^4 为氢。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中各 R^4 当存在时, 独立地选自氢、卤素、CN、 NO_2 、或任选被取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族基、芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基、芳烷基、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NR'COR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、或 $-S(O)_2N(R')_2$ 。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中在 $SO_2N(R^2)_2$ 中, 两个 R^2 都是氢。

14. 选自表 1 的化合物。

15. 药物组合物, 包含权利要求 1-14 中任一项的化合物以及药学可接受的载体、助剂、或赋形剂。

16. 权利要求 15 的药物组合物, 还包含另外的治疗剂。

17. 治疗受试者的以下疾病或减轻其严重程度的方法: 急性、慢性、神经性、或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病

症、神经变性疾病、精神性障碍诸如焦虑症和抑郁症、双相性精神障碍、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌疾病、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、带状疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头或颈痛、严重或顽固性疼痛、伤害性疼痛、贯穿性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化、应激或运动诱发的心绞痛、心悸、高血压、偏头痛或异常的胃肠活动，

该方法包括对有此需要的所述受试者给予有效量的权利要求 1 的化合物或包含该化合物的药学可接受的组合物。

18. 权利要求 17 的方法，其中所述方法用于治疗以下疾病或减轻其严重程度：急性、慢性、神经性或炎性疼痛。

19. 权利要求 17 的方法，其中所述方法用于治疗以下疾病或减轻其严重程度：神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、顽固性疼痛、急性疼痛、手术后疼痛、背痛、耳鸣或癌症疼痛。

20. 权利要求 17 的方法，其中所述方法用于治疗以下疾病或减轻其严重程度：股骨癌疼痛；非恶性慢性骨痛；类风湿性关节炎；骨关节炎；脊管狭窄；神经性腰痛；神经性腰痛；肌筋膜痛综合征；纤维肌痛；颞下颌关节痛；慢性内脏痛，包括腹痛；胰腺疼痛；IBS 疼痛；慢性和急性头痛；偏头痛；紧张性头痛，包括丛集性头痛；慢性和急性神经性疼痛，包括疱疹后神经痛；糖尿病性神经病；HIV 相关的神经病；三叉神经痛；夏-马-图三氏型神经病；遗传性感觉性神经病；周围神经损伤；疼痛性神经瘤；异位近端或远端放电；神经根病；化疗诱导的神经性疼痛；放疗诱导的神经性疼痛；乳房切除术后疼痛；中枢性疼痛；脊髓损伤疼痛；中风后疼痛；丘脑痛；复杂性区域疼痛综合征；幻痛；顽固性疼痛；急性疼痛、急性手术后疼痛；急性肌肉骨骼痛；关节疼痛；机械性腰背部痛；颈痛；肌腱炎；损伤 / 运动疼痛；急性内脏痛，包括腹痛；肾盂肾炎；阑尾炎；胆囊炎；肠梗阻；疝气等；胸痛，包括心脏疼痛；骨盆痛、肾绞痛、急性产科疼痛，包括分娩痛；剖宫产痛；急性炎性疼痛、烧伤疼痛和外伤疼痛；急性间歇性疼痛，包括子宫内膜异位症；急性带状疱疹疼痛；镰状细胞贫血；急性胰腺炎；贯穿性疼痛；或者口面疼痛，包括鼻窦炎痛、牙痛；多发性硬化 (MS) 疼痛；抑郁中的疼痛；麻风病疼痛；贝切特病疼痛；痛性肥胖症；静脉炎疼痛；Guillain-Barre 病疼痛；下肢疼痛和足趾运动症；Haglund 综合征；红斑性肢痛；法布莱病疼痛；膀胱和泌尿生殖系统疾病，包括尿失禁；膀胱活动过度；疼痛性膀胱综合征；间质性膀胱炎 (IC)；或前列腺炎；I 型和 II 型的复杂性区域疼痛综合征 (CRPS)；或绞痛诱导的疼痛。

用作电压 - 门控钠通道抑制剂的杂芳基酰胺类

技术领域

[0001] 本发明涉及用作电压 - 门控钠通道抑制剂的化合物。本发明还提供包含本发明化合物的药学可接受的组合物和使用该组合物治疗各种疾病的方法。

背景技术

[0002] Na 通道是所有可兴奋细胞（例如神经元和肌细胞）产生动作电位的中心。它们在可兴奋组织,包括脑、胃肠道平滑肌、骨骼肌、外周神经系统、脊髓和气道中发挥重要作用。因此,它们在多种疾病状态中发挥重要作用,例如癫痫（参见, Moulard, B. 和 D. Bertrand(2002) “Epilepsy and sodium channel blockers”Expert Opin. Ther. Patents 12(1) :85-91)), 疼痛（参见, Waxman, S. G., S. Dib-Hajj 等人, (1999) “Sodium channels and pain”Proc Natl Acad Sci USA 96(14) :7635-9 和 Waxman, S. G., T. R. Cummins 等 人, (2000) “Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review”J Rehabil Res Dev 37(5) :517-28), 肌强直（参见, Meola, G. and V. Sansone(2000) “Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies”Neurol Sci 21(5) :S953-61 以及 Mankodi, A. 和 C. A. Thornton(2002) “Myotonic syndromes”Curr Opin Neurol 15(5) :545-52), 共济失调（参见, Meisler, M. H., J. A. Kearney 等 人, (2002) “Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy”Novartis Found Symp 241 :72-81), 多发性硬化（参见, Black, J. A., S. Dib-Hajj 等人, (2000) “Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis”Proc Natl Acad Sci USA 97(21) :11598-602, 和 Renganathan, M., M. Gelderblom 等 人, (2003) “Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells”Brain Res 959(2) :235-42), 肠易激（参见, Su, X., R. E. Wachtel 等 人, (1999) “Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia”Am J Physiol 277(6Pt1) :G1180-8, 和 Laird, J. M., V. Souslova 等 人, (2002) “Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8(SNS/PN3)-null mice”J Neurosci 22(19) :8352-6), 尿失禁和内脏疼痛（参见, Yoshimura, N., S. Seki 等 人, (2001) “The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8(PN3/SNS) in a rat model of visceral pain”J Neurosci 21(21) :8690-6), 以及一系列精神病学功能障碍, 例如焦虑和抑郁（参见, Hurley, S. C. (2002) “Lamotrigine update and its use in mood disorders”Ann Pharmacother 36(5) :860-73)。

[0003] 电压 - 门控 Na 通道包括由 9 种不同的亚型组成的基因家族 (NaV1.1-NaV1.9)。如表 1 所示, 这些亚型表现出组织特异性定位作用和功能差异（参见, Goldin, A. L. (2001) “Resurgence of sodium channel research”Annu Rev Physiol 63 :871-94)。

该基因家族有三种成员 (NaV1.8, 1.9, 1.5) 耐受公知的 Na 通道阻滞剂 TTX 的阻滞, 证明在这种基因家族内存在亚型特异性。突变分析已经鉴别出, 谷氨酸 387 是 TTX 结合的关键残基 (参见, Noda, M., H. Suzuki 等人, (1989) “A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II” FEBS Lett 259(1):213-6)。

[0004] 表 1 (缩写: CNS = 中枢神经系统, PNS = 外周神经系统, DRG = 背根神经节, TG = 三叉神经节):

[0005]

Na 同工型	组织	TTX IC50	适应症
NaV1.1	CNS, PNS 神经元的胞体	10nM	疼痛、癫痫、神经变性
NaV1.2	CNS, 在轴突中含量高	10nM	神经变性、癫痫
NaV1.3	CNS, 胚胎, 受损神经	15nM	疼痛
NaV1.4	骨骼肌	25nM	肌强直
NaV1.5	心脏	2 μ M	心律失常, 长 QT
NaV1.6	遍布 CNS, 最丰富	6nM	疼痛, 运动障碍
NaV1.7	PNS, DRG, 神经内分泌末端	25nM	疼痛, 神经内分泌障碍
NaV1.8	PNS, DRG&TG 中的小神经元	> 50 μ M	疼痛
NaV1.9	PNS, DRG&TG 中的小神经元	1 μ M	疼痛

[0006] 一般而言, 电压-门控钠通道 (NaV) 负责引发神经系统可兴奋组织中动作电位的迅速提升, 这传递编写和编码正常和异常疼痛感觉的电信号。NaV 通道的拮抗剂能够减弱这些疼痛信号, 可用于治疗各种疼痛病症, 包括但不限于急性、慢性、炎性和神经性疼痛。已知的 NaV 拮抗剂, 例如 TTX、利多卡因 (参见, Mao, J. and L. L. Chen (2000) “Systemic lidocaine for neuropathic pain relief” Pain 87(1):7-17)、布比卡因、苯妥英 (参见, Jensen, T. S. (2002) “Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence” Eur J Pain 6(Suppl A):61-8)、拉莫三嗪 (参见, Rozen, T. D. (2001) “Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia” Headache 41 Suppl 1:S25-32 和 Jensen, T. S. (2002) “Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence” Eur J Pain 6(Suppl A):61-8) 和卡马西平 (参见, Backonja, M. M. (2002) “Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain” Neurology 59(5 Suppl 2):S14-7), 已经显示可用于缓解人和动物模型的疼痛。

[0007] 在存在组织损伤或炎症下形成的痛觉过敏 (对某些疼痛极度敏感) 至少在部分程

度上反映了支配损伤部位的高阈值初级传入神经元的兴奋性增加。电压敏感性钠通道活化对神经元动作电位的产生和传播而言是决定性的。越来越多的证据表明,NaV 电流的调控是用于控制神经元兴奋性的内源性机制(参见,Goldin, A. L. (2001) “Resurgence of sodium channel research” *Annu Rev Physiol* 63:871-94)。在背根神经节(DRG)神经元中发现了几种动力学和药理学不同的电压-门控钠通道。TTX-耐受性电流对微摩尔浓度的河豚毒素不敏感,并且与其他电压-门控钠通道相比,表现出缓慢的活化与失活动力学和更去极化的活化阈。TTX-耐受性钠电流主要局限于可能涉及伤害感受的感觉神经元的亚群。具体而言,TTX-耐受性钠电流几乎仅在细胞体直径小的神经元中表达;引起小直径的、减缓传导的轴突,并且对辣椒碱有响应。大量实验证据证明,TTX-耐受性钠通道在C-纤维上表达,并且在受到伤害的信息传递至脊髓中发挥重要作用。

[0008] 靶向于TTX-耐受性钠通道(NaV1.8)的独特区域的反义寡-脱氧核苷酸的鞘内给药导致PGE₂-诱导的痛觉过敏的显著减少(参见,Khasar, S. G., M. S. Gold 等人, (1998) “Atetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat” *Neurosci Lett* 256(1):17-20)。最近,Wood 和同事培养了一种剔除小鼠品系,它缺乏功能性NaV1.8。在评估动物对致炎剂角叉菜胶响应的试验中,该突变具有镇痛作用(参见,Akopian, A. N., V. Souslova 等人, (1999) “The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways” *Nat Neurosci* 2(6):541-8)。另外,在这些动物中观察到机械和温度感受的缺陷。由NaV1.8剔除突变体所表现出的痛觉缺失与关于TTX-耐受性电流在伤害感受中的作用的观察结果是一致的。

[0009] 免疫组织化学实验、原位杂交实验和体外电生理学实验都显示出,钠通道NaV1.8选择性地定位于背根神经节和三叉神经节的小的感觉神经元(参见,Akopian, A. N., L. Sivilotti 等人, (1996) “Atetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons” *Nature* 379(6562):257-62)。这些神经元的主要作用是伤害性刺激的检测和传输。反义和免疫组织化学证据也支持了NaV1.8在神经性疼痛中的作用(参见,Lai, J., M. S. Gold 等人, (2002) “Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8” *Pain* 95(1-2):143-52,和Lai, J., J. C. Hunter 等人, (2000) “Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons” *Methods Enzymol* 314:201-13)。NaV1.8蛋白沿着与神经损伤相邻的未损伤C-纤维被上调。反义治疗可以预防NaV1.8沿着神经的再分布,逆转神经性疼痛。综合基因-剔除和反义数据,支持了NaV1.8在炎性疼痛与神经性疼痛的检测和传递中的作用。

[0010] 在神经性疼痛状态中,存在Na通道分布和亚型的改造。在受损的神经中,NaV1.8和NaV1.9的表达大大减少,而TTX-敏感性亚单位NaV1.3的表达则上调了5-10倍(参见,Dib-Hajj, S. D., J. Fjell 等人, (1999) “Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain.” *Pain* 83(3):591-600)。在神经损伤之后的动物模型中,NaV1.3增加的时程与异常性疼痛的表现相平行。NaV1.3通道的生物物理学的特有之处在于其在跟随动作电位的失活之后显示出非常快的再活化。产生了持续的高放电速率,这在受损的神经中经常见到(参见,Cummins, T. R., F. Aglieco 等人, (2001) “Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow

closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons” *J Neurosci* 21(16):5952-61)。
NaV1.3 在人的中枢和外周系统中表达。NaV1.9 与 NaV1.8 相似, 它也选择性地集中在背根神经节和三叉神经节的小的感觉神经元 (参见, Fang, X., L. Djouhri 等人, (2002)。“The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons.” *J Neurosci* 22(17):7425-33)。它具有缓慢的失活速率和就活化而言左移的电压依赖性 (参见, Dib-Hajj, S., J. A. Black 等人, (2002) “NaN/Nav1.9: a sodium channel with unique properties” *Trends Neurosci* 25(5):253-9)。这两个生物物理学性质允许 NaV1.9 在建立伤害感受性神经元的静息膜电位中发挥作用。表达 NaV1.9 的细胞的静息膜电位在 -55 至 -50mV 范围内, 相比之下大多数其他外周和中枢神经元为 -65mV。这种持续性去极化在很大程度上是由于持续低水平的 NaV1.9 通道活化。这种去极化使得神经元更容易达到响应于伤害感受性刺激而激发动作电位的阈值。阻滞 NaV1.9 通道的化合物可以在确定疼痛刺激检测的调定点中发挥重要作用。在慢性疼痛状态中, 神经和神经末梢可能变得肿胀和过敏, 表现出在温和的刺激甚至没有刺激下发出高频率的动作电位。这些病理性神经肿胀被称为神经瘤, 在其中表达的主要的 Na 通道是 NaV1.8 和 NaV1.7 (参见, Kretschmer, T., L. T. Happel 等人, (2002) “Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma-evidence from immunocytochemistry” *Acta Neurochir (Wien)* 144(8):803-10; discussion 810)。NaV1.6 和 NaV1.7 也在背根神经节神经元中表达, 并且对见于这些细胞中的小的 TTX-敏感性组分有作用。因此, 除了它在神经内分泌兴奋性中的作用以外, NaV1.7 还特别可能是潜在的疼痛靶 (参见, Klugbauer, N., L. Lacinova 等人, (1995) “Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells” *Embo J* 14(6):1084-90)。

[0011] NaV1.1 (参见, Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazaki 等人, (2001) “Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with a febrile partial seizures. *Neurology* 57(4):703-5) 和 NaV1.2 (参见, Sugawara, T., Y. Tsurubuchi 等人, (2001) “A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction” *Proc Natl Acad Sci USA* 98(11):6384-9) 与癫痫病症包括热性癫痫发作有关。在 NaV1.1 中有 9 种以上基因突变与热性癫痫发作有关 (参见, Meisler, M. H., J. A. Kearney 等人, (2002) “Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy” *Novartis Found Symp* 241:72-81)。

[0012] 已经开发了 NaV1.5 的拮抗剂, 用于治疗心律失常。NaV1.5 中产生更大的电流非失活性组分的基因缺陷与人类的长 QT 有关, 口服有效的局部麻醉剂美西律已用于治疗这种疾病 (参见, Wang, D. W., K. Yazawa 等人, (1997) “Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels.” *J Clin Invest* 99(7):1714-20)。

[0013] 有若干种 Na 通道阻滞剂目前用于或者临床试用于治疗癫痫 (参见, Moulard, B. 和 D. Bertrand (2002) “Epilepsy and sodium channel blockers” *Expert Opin. Ther. Patents* 12(1):85-91); 急性疼痛 (参见, Wiffen, P., S. Collins 等人, (2000) “Anticonvulsant

drugs for acute and chronic pain" Cochrane Database Syst Rev 3), 慢性疼痛 (参见, Wiffen, P., S. Collins 等人, (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" Cochrane Database Syst Rev 3, 和 Guay, D. R. (2001) "Adjunctive agents in the management of chronic pain" Pharmacotherapy 21(9):1070-81), 炎性疼痛 (参见, Gold, M. S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia." Proc Natl Acad Sci USA 96(14):7645-9), 以及神经性疼痛 (参见, Strichartz, G. R., Z. Zhou 等人, (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain" Novartis Found Symp 241:189-201, 和 Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger 等人, (2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" Acta Anaesthesiol Scand 46(10):1261-4); 心律失常 (参见, An, R. H., R. Bangalore 等人, (1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels" Circ Res 79(1):103-8, 和 Wang, D. W., K. Yazawa 等人, (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" J Clin Invest 99(7):1714-20); 神经保护 (参见, Taylor, C. P. and L. S. Narasimhan (1997) "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases" Adv Pharmacol 39:47-98) 和用作麻醉剂 (参见, Strichartz, G. R., Z. Zhou 等人, (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain." Novartis Found Symp 241:189-201)。

[0014] 具有临床显著性的各种动物模型已经被开发出来用于研究多种不同疼痛适应症的钠通道调节剂。例如, 恶性慢性疼痛 (参见, Kohase, H. 等人, Acta Anaesthesiol Scand. 2004;48(3):382-3); 股骨癌疼痛 (参见, Kohase, H. 等人, Acta Anaesthesiol Scand. 2004;48(3):382-3); 非恶性慢性骨痛 (参见, Ciocon, J. O. 等人, J Am Geriatr Soc. 1994;42(6):593-6); 类风湿性关节炎 (参见, Calvino, B. 等人, Behav Brain Res. 1987;24(1):11-29); 骨关节炎 (参见, Guzman, R. E. 等人, Toxicol Pathol. 2003;31(6):619-24); 脊管狭窄 (参见, Takenobu, Y. 等人, J Neurosci Methods. 2001;104(2):191-8); 神经性腰痛 (参见, Hines, R. 等人, Pain Med. 2002;3(4):361-5; Massie, J. B. 等人, J Neurosci Methods. 2004;137(2):283-9);

[0015] 神经性腰痛 (参见, Hines, R. 等人, Pain Med. 2002;3(4):361-5; Massie, J. B. 等人, J Neurosci Methods. 2004;137(2):283-9); 肌筋膜痛综合征 (参见, Dalpiaz & Dodds, J Pain Palliat Care Pharmacother. 2002;16(1):99-104; Sluka KA 等人, Muscle Nerve. 2001;24(1):37-46); 纤维肌痛 (参见, Bennet & Tai, Int J Clin Pharmacol Res. 1995;15(3):115-9); 颞下颌关节痛 (参见, Ime H, Ren K, Brain Res Mol Brain Res. 1999;67(1):87-97); 慢性内脏痛, 包括腹痛 (参见, Al-Chaer, E. D. 等人, Gastroenterology. 2000;119(5):1276-85); 骨盆/会阴疼痛 (参见, Wesselmann 等人, Neurosci Lett. 1998;246(2):73-6); 胰腺疼痛 (参见, Vera-Portocarrero, L. B. 等人, Anesthesiology. 2003;98(2):474-84);

[0016] IBS 疼痛 (参见, Verne, G. N. 等人, Pain. 2003;105(1-2):223-30; La JH 等人, World Gastroenterol. 2003;9(12):2791-5); 慢性头痛 (参见, Willimas &

Stark, Cephalalgia. 2003 ;23(10) :963-71) ; 偏头痛 (参见, Yamamura, H. 等人, J Neurophysiol. 1999 ;81(2) :479-93) ;紧张性头痛, 包括丛集性头痛 (参见, Costa, A. 等人, Cephalalgia. 2000 ;20(2) :85-91) ;慢性神经性疼痛, 包括疱疹后神经痛 (参见, Attal, N. 等人, Neurology. 2004 ;62(2) :218-25 ;Kim & Chung 1992, Pain 50 :355) ;糖尿病性神经病 (参见, BeidounA 等人, Clin J Pain. 2004 ;20(3) :174-8 ;Courteix, C. 等人, Pain. 1993 ;53(1) :81-8) ;HIV- 相关的神经病 (参见, Portegies &Rosenberg, Ned Tijdschr Geneesk. 2001 ;145(15) :731-5 ;JosephEK等人, Pain. 2004 ;107(1-2) :147-58 ;Oh, S. B. 等人, J Neurosci. 2001 ;21(14) :5027-35) ;三叉神经痛 (参见, Sato, J. 等人, Oral SurgOral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004 ;97(1) :18-22 ;Imamura Y 等人, Exp Brain Res. 1997 ;116(1) :97-103) ;

[0017] 夏 - 马 - 图三氏 (Charcot-Marie Tooth) 神经病 (参见, Sereda, M. 等人, Neuron. 1996 ;16(5) :1049-60) ;遗传性感觉神经病 (参见, Lee, M. J. 等人, Hum Mol Genet. 2003 ;12(15) :1917-25) ;周围神经损伤 (参见, Attal, N. 等人, Neurology. 2004 ;62(2) :218-25 ;Kim&Chung 1992, Pain 50 :355 ;Bennett & Xie, 1988, Pain 33 :87 ;Decostered, I. & Woolf, C. J., 2000, Pain 87 :149 ;Shir, Y. & Seltzer, Z. 1990 ;Neurosci Lett 115 :62) ;疼痛性神经瘤 (参见, Nahabedian & Johnson, Ann Plast Surg. 2001 ;46(1) :15-22 ;Devor & Raber, Behav Neural Biol. 1983 ;37(2) :276-83) ;异位近端和远端放电 (参见, Liu, X. 等人, Brain Res. 2001 ;900(1) :119-27) ;神经根病 (参见, Devers & Galer, (参见, Clin J Pain. 2000 ;16(3) :205-8 ;Hayashi N 等人, Spine. 1998 ;23(8) :877-85) ;化疗诱发的神经性疼痛 (参见, Aley, K. O. 等人, Neuroscience. 1996 ;73(1) :259-65) ;放疗诱发的神经性疼痛 ;

[0018] 乳房切除术后疼痛 (参见, Devers & Galer, Clin J Pain. 2000 ;16(3) :205-8) ;中枢性疼痛 (Cahana, A. 等人, Anesth Analg. 2004 ;98(6) :1581-4) , 脊髓损伤痛 (参见, Hains, B. C. 等人, Exp Neurol. 2000 ;164(2) :426-37) ;中风后疼痛 ;丘脑痛 (参见, LaBuda, C. J. 等人, Neurosci Lett. 2000 ;290(1) :79-83) ;复杂性区域疼痛综合征 (参见, Wallace, M. S. 等人, Anesthesiology. 2000 ;92(1) :75-83 ;Xantos D 等人, J Pain. 2004 ;5(3 Suppl 2) :S1) ;幻痛 (参见, Weber, W. E., Ned Tijdschr Geneesk. 2001 ;145(17) :813-7 ;Levitt & Heyback, Pain. 1981 ;10(1) :67-73) ;顽固性疼痛 (参见, Yokoyama, M. 等人, Can J Anaesth. 2002 ;49(8) :810-3) ;急性疼痛, 急性手术后疼痛 (参见, Koppert, W. 等人, Anesth Analg. 2004 ;98(4) :1050-5 ;Brennan, T. J. 等人, Pain. 1996 ;64(3) :493-501) ;急性肌肉骨骼痛 ;关节痛 (参见, Gotoh, S. 等人, Ann Rheum Dis. 1993 ;52(11) :817-22) ;机械性腰背部疼痛 (参见, Kehl, L. J. 等人, Pain. 2000 ;85(3) :333-43) ;颈痛 ;肌腱炎 ;损伤 / 运动痛 (参见, Sesay, M. 等人, Can J Anaesth. 2002 ;49(2) :137-43) ;急性内脏痛, 包括腹痛 ;肾盂肾炎 ;阑尾炎 ;胆囊炎 ;肠梗阻 ;疝气等 (参见, Giambernardino, M. A. 等人, Pain. 1995 ;61(3) :459-69) ;胸痛, 包括心脏疼痛 (参见, Vergona, R. A. 等人, Life Sci. 1984 ;35(18) :1877-84) ;骨盆痛, 肾绞痛, 急性产科痛, 包括分娩痛 (参见, Segal, S. 等人, Anesth Analg. 1998 ;87(4) :864-9) ;剖腹产痛 ;急性炎性疼痛、灼伤疼痛和创伤疼痛 ;急性间歇性疼痛, 包括子宫内膜异位症 (参见, Cason, A. M. 等人, Horm Behav. 2003 ;44(2) :123-31) ;

[0019] 急性带状疱疹疼痛；镰状细胞贫血；急性胰腺炎（参见，Toma, H.; Gastroenterology. 2000 ;119(5) :1373-81）；贯穿性疼痛；口面疼痛，包括鼻窦炎症、牙痛（参见，Nusstein, J. 等人, J Endod. 1998 ;24(7) :487-91; Chidiac, J. J. 等人, Eur J Pain. 2002 ;6(1) :55-67）；多发性硬化 (MS) 疼痛（参见，Sakurai & Kanazawa, J NeurolSci. 1999 ;162(2) :162-8）；抑郁中的疼痛（参见，Greene B, CurrMed Res Opin. 2003 ;19(4) :272-7）；麻风病疼痛；贝切特病疼痛；痛性肥胖症（参见，Devillers & Oranje, Clin Exp Dermatol. 1999 ;24(3) :240-1）；静脉炎性疼痛；格-巴二氏病 (Guillain-Barre) 疼痛；下肢疼痛和足趾运动症；Haglund 综合征；红斑性肢痛（参见，Legroux-Crespel, E. 等人, Ann Dermatol Venereol. 2003 ;130(4) :429-33）；法布莱病疼痛（参见，Germain, D. P., J Soc Biol. 2002 ;196(2) :183-90）；膀胱和泌尿生殖系统疾病，包括尿失禁（参见，Berggren, T. 等人, J Urol. 1993 ;150(5 Pt 1) :1540-3）；膀胱活动过度（参见，Chuang, Y. C. 等人, Urology. 2003 ;61(3) :664-70）；疼痛性膀胱综合征（参见，Yoshimura, N. 等人, J Neurosci. 2001 ;21(21) :8690-6）；间质性膀胱炎 (IC)（参见，Giannakopoulos & Campilomatos, Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992 ;64(4) :337-9；Boucher, M. 等人, J Urol. 2000 ;164(1) :203-8）；以及前列腺炎（参见，Mayersak, J. S., Int Surg. 1998 ;83(4) :347-9；Keith, I. M. 等人, J Urol. 2001 ;166(1) :323-8）。

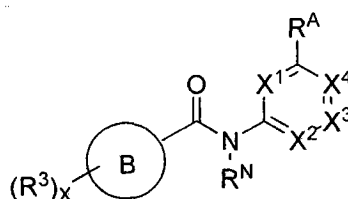
[0020] 令人遗憾的是，如上文所述，目前用于上述疾病状态的钠通道阻滞剂的功效在很大程度上受到大量副作用的限制。这些副作用包括各种 CNS 紊乱，例如视力模糊、头晕、恶心和镇静，以及更潜在威胁生命的心律失常和心力衰竭。这类不希望有的副作用可通过使用在其抗 Na 通道亚型活性中显示一定程度选择性的 Na 通道阻滞剂来避免。然而，当前市场上的 Na 通道阻滞剂缺乏这种选择性。也许因为缺乏分子选择性，当前市场上的药物显示出用药依赖性阻断，并通常在去极化电位显示较高的亲和力，导致对主动放电性神经元的优先靶向作用，这被认为是现有 Na 通道阻滞性药物的治疗窗中的关键因素。尽管每一药物都具有自己独特的治疗特征，但是目前的 Na 通道阻滞剂通常伴随有中枢神经系统 (CNS) 和心血管 (CV) 副作用，包括血压改变，所述副作用通常对剂量产生限制。头晕、镇静、恶心、共济失调和意识模糊是使用苯妥英[™]、美西律[™]和利多卡因[™]时所观察到的一些特异性不良反应。

[0021] 因此，仍然需要开发其他 Na 通道拮抗剂，优选具有更高效力和更少副作用的那些拮抗剂。

发明内容

[0022] 现在发现，本发明的化合物及其药学可接受的组合物可用作电压门控钠通道抑制剂。这些化合物为通式 I：

[0023]



I

[0024] 或其药学可接受的衍生物。

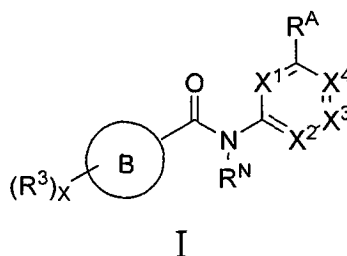
[0025] 这些化合物和药学可接受的组合物可用于治疗多种疾病、障碍或病症或减轻其严重程度,包括但不限于急性、慢性、神经病性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经变性疾病、精神性障碍如焦虑和抑郁、双相性精神障碍、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征、失禁、内脏疼痛、骨关节炎痛、带状疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头或颈疼痛、严重或顽固性疼痛、伤害性疼痛、贯穿性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化、应激或运动诱发的心绞痛、心悸、高血压、偏头痛或异常的胃肠活动。

具体实施方式

[0026] 定义和一般术语

[0027] 本发明涉及式 I 的化合物：

[0028]



[0029] 或其药学可接受的盐,其中：

[0030] 环 B 为 5-6 元单环杂芳环,其具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子,其中环 B 任选被至多 x 个 R³ 取代；

[0031] X¹、X²、X³ 和 X⁴ 各自独立地为氮或 C-R⁴,条件是 X¹、X²、X³ 和 X⁴ 不同时都是氮；

[0032] R^A 选自 SO₂N(R²)₂、SO₂R¹、NR²SO₂R¹；

[0033] R¹ 为 C₁₋₆ 脂族基,其中除了与氮或氧原子相连的原子以外的至多 2 个原子任选被 O、S、NR^N、或 C(O) 代替；

[0034] 各 R² 独立地为氢、或 C₁₋₆ 脂族基,其中除了与氮原子相连的原子以外的至多 2 个碳原子任选被 O、S、NR^N、或 C(O) 代替；

[0035] x 为 0-4；

[0036] R^N 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 脂族基,其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代：-R^J、氧代、硫代、-CO₂R^J、-OR^J、-N(R^J)₂、-SR^J、-NO₂、卤素、-CN、-C₁₋₄ 卤代烷基、-C₁₋₄ 卤代烷氧基、-C(O)N(R^J)₂、-NR^JC(O)R^J、-SO₂R^J、-SO₂N(R^J)₂、-NR^JSO₂R^J、-NR^JCON(R^J)₂、-NR^JCO₂R^J、-COR^J、-OCOR^J、-OCON(R^J)₂、-SOR^J、-NR^JSO₂N(R^J)₂、-COCOR^J、-COCH₂COR^J、-OP(O)(OR^J)₂、-P(O)(OR^J)₂、-PO(OR^J)(R^J)、-P(O)(R^J)₂、或 -OP(O)(R^J)₂；其中

[0037] R^J 为氢或未取代的 C₁₋₆ 脂族基；

[0038] R³ 和 R⁴ 各自独立地为 Q-R^X；

[0039] Q 为键或为 C₁₋₆ 脂族链,其中 Q 的至多 3 个亚甲基单元任选和独立地被以下基团代替：-NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHCO-、-NRCO-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NHSO₂-、-NR

SO_2^- 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$;其中

[0040] Q 任选被 1-3 个独立的 R^Q 取代 ;

[0041] R^X 各自独立地选自 $-\text{R}'$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{SOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}')(\text{R}')$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')_2$ 、或 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}')_2$;

[0042] R 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 脂族基,其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : $-\text{R}^T$ 、 $-\text{T}-\text{Ar}^1$ 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^T$ 、 $-\text{SR}^T$ 、 $-\text{N}(\text{R}^T)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^T$ 、 $-\text{COR}^T$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^T)_2$ 、 $-\text{OCOR}^T$ 、 $-\text{NR}^T\text{COR}^T$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^T$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^T)_2$ 、或 $-\text{NR}^T\text{SO}_2\text{R}^T$;其中

[0043] 各 R^T 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;或者

[0044] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^T 基团与各基团所连接的原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环,其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子 ;其中所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : $-\text{R}^R$ 、 $-\text{T}-\text{Ar}^1$ 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^R$ 、 $-\text{SR}^R$ 、 $-\text{N}(\text{R}^R)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^R$ 、 $-\text{COR}^R$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^R)_2$ 、 $-\text{OCOR}^R$ 、 $-\text{NR}^R\text{COR}^R$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^R$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^R)_2$ 、或 $-\text{NR}^R\text{SO}_2\text{R}^R$;其中

[0045] 各 R^R 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;

[0046] T 为 $(\text{CH}_2)_w$;

[0047] w 为 0-2 ;

[0048] Ar^1 选自 3-8 元饱和或部分不饱和的环、5-6 元芳环、具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 3-7 元杂环,具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 5-6 元杂芳环,或具有 0-5 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环系统 ;其中

[0049] Ar^1 任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : $-\text{R}^W$ 、氧代、硫代、 $-\text{CO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{OR}^W$ 、 $-\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{SR}^W$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{NR}^W\text{C}(\text{O})\text{R}^W$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{NR}^W\text{SO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{NR}^W\text{CON}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{NR}^W\text{CO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{COR}^W$ 、 $-\text{OCOR}^W$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{SOR}^W$ 、 $-\text{NR}^W\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{COCOR}^W$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^W$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^W)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^W)_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^W)(\text{R}^W)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^W)_2$ 、或 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^W)_2$;其中

[0050] R^W 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;

[0051] R^Q 选自卤素、 $-\text{R}^S$ 、 $-\text{N}(\text{R}^S)_2$ 、 $-\text{SR}^S$ 、 $-\text{OR}^S$ 、 C_{3-10} 脂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基、氧代、硫代、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^S$ 、 $-\text{COR}^S$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^S$ 或 $-\text{NR}^S\text{C}(\text{O})\text{R}^S$;其中

[0052] R^S 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;或者

[0053] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^Q 或两个 R^S 基团、或 R^Q 基团和 R^S 基团的任意组合,与各基团所连接的一个或多个原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环 ;各环具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子 ;其中任意所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : R^0 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{SR}^0$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{COR}^0$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^0)$

$_2$ 、 $-\text{OCOR}^0$ 、 $-\text{NR}^0\text{COR}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、或 $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{R}^0$;其中

[0054] R^0 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;

[0055] R' 各自独立地选自氢或 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳环、或具有 3-10 个环原子的杂环,或者其中 R 和 R' 与它们所连接的一个或多个原子一起、或 2 个 R' 与它们所连接的原子一起,形成 5-8 元环烷基、杂环基、芳基、或杂芳环,其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子 ;其中所述 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、杂芳环或杂环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : R^1 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{OCOR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{COR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、或 $-\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$;其中

[0056] R^1 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基。

[0057] 本发明的化合物包括如上述一般性描述的那些,并且由本文公开的类、小类和具体化合物进一步阐述。除非另有说明,应当使用本文所用的下列定义。出于本发明的目的,化学元素的鉴别按照元素周期表,CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版进行。另外,有机化学的一般原理参见“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books, Sausalito :1999 和“March' s Advanced Organic Chemistry”,第5版,编辑 :Smith,M. B. 和 March,J. , John Wiley & Sons, New York :2001,其全部内容通过引用并入本文。

[0058] 如本文所述,本发明的化合物可以如上文一般性描述的那样,或者例如对本发明具体的类、小类和具体化合物所列举的那样,任选被一个或多个取代基取代。应当理解的是,短语“任选被取代的”可与短语“取代或未取代的”互换使用。一般而言,术语“(被)取代的”无论前面有无术语“任选”,都表示给定结构中的氢原子被指定的取代基团替代。除非另有说明,任选取代的基团可以在该基团的各个可取代的位置具有取代基。当任意给定结构中一个以上的位置可以被选自指定组的一个以上的取代基取代时,各个位置上的取代基可以相同或不同。

[0059] 如本文所述,当术语“任选取代的”在一系列列举词之前,则所述术语适用于该列举中后面所有的可取代基团。例如,如果 X 是卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或苯基 ;则 X 可以是任选取代的烷基或任选取代的苯基。同样,如果术语“任选取代的”在列举词之后,除非另有说明,所述术语也适用于该列举中所有的可取代基团。例如 :如果 X 是卤素、 C_{1-3} 烷基或苯基,其中 X 任选被 J^x 取代,则 C_{1-3} 烷基和苯基都可以任选被 J^x 取代。对于本领域普通技术人员显而易见的是,基团例如 H 、卤素、 NO_2 、 CN 、 NH_2 、 OH 或 OCF_3 不包括在内,因为它们不是可被取代的基团。如果一个取代基团或结构未加鉴别或没有定义为“任选取代的”,则该取代基团或结构是未取代的。

[0060] 本发明所包括的取代基组合优选地是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。本文所用的术语“稳定的”表示当受到允许其生产、检测,优选回收、精制的条件和用于本文公开的一种或多种目的时基本上不发生改变的化合物。在一些实施方案中,稳定的化合物或化学上可行的化合物是指当在没有水分或其他化学反应性条件的存在下,在 40°C 或更低的温度下保持至少一周时基本上不改变的化合物。

[0061] 本文所用的术语“脂族”或“脂族基”表示直链(即未分支)或支链的、取代或未取代的烃链,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元。除非另有说明,脂族基含有

1-20 个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基含有 1-10 个脂族碳原子。在其他实施方案中,脂族基含有 1-8 个脂族碳原子。在其他实施方案中,脂族基含有 1-6 个脂族碳原子,而在其他实施方案中,脂族基含有 1-4 个脂族碳原子。适当的脂族基包括但不限于直链或支链的、取代或未取代的烷基、烯基或炔基。脂族基的进一步的实例包括但不限于,甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正庚基或 2-乙基己基。本文所用的术语“烷基”和前缀“烷-”包括直链和支链的饱和碳链。

[0062] 本文所用的术语“烷撑”是指饱和的二价直链或支链烃基,例如亚甲基、亚乙基、异丙基等等。本文所用的术语“亚烷基”是指二价的直链烷基连接基团。

[0063] 本文所用的术语“烯基”是指包含 2-8(例如,2-6 或 2-4) 个碳原子和至少一个碳-碳双键的脂族基。与烷基一样,烯基可以是直链或支链的。烯基的实例包括但不限于,烯丙基、异戊二烯基、2-丁烯基和 2-己烯基。

[0064] 本文所用的术语“炔基”是指包含 2-8(例如,2-6 或 2-4) 个碳原子和至少一个碳-碳三键的脂族基。炔基可以是直链或支链的。炔基的实例包括但不限于,炔丙基和丁炔基。

[0065] 本文所用的术语“脂环族基”(或“碳环”)是指单环 C_3-C_8 烃或二环 C_8-C_{12} 烃,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,但不是芳族的,它具有与分子其余部分连接的单个连接点,其中所述二环系统的任一个环为 3-7 元。适当的脂环族基包括但不限于,环烷基、环烯基和环炔基。脂族基的进一步的实例包括,环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环庚烯基。

[0066] 本文所用的术语“杂脂族基”是指其中一个或两个碳原子独立地被一个或多个氧、硫、氮、磷或硅代替的脂族基。杂脂族基可以是取代或未取代的、直链或支链的、环状或非环状的,包括“杂环”、“杂环基”、“杂脂环族”或“杂环的”基团。

[0067] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂脂环族”或“杂环的”是指非芳族的、单环、二环或三环环系,其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子。在一些实施方案中,该“杂环”、“杂环基”、“杂脂环族”或“杂环的”基团具有 3-14 个环成员,其中一个或多个环成员是独立选自氧、硫、氮或磷的杂原子,该系统中各环含有 3-8 个环成员。

[0068] 杂环的实例包括但不限于,下列单环:四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、2-吗啉代、3-吗啉代、4-吗啉代、2-硫代吗啉代、3-硫代吗啉代、4-硫代吗啉代、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、四氢哌嗪-1-基、四氢哌嗪-2-基、四氢哌嗪-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、吡唑啉-1-基、吡唑啉-3-基、吡唑啉-4-基、吡唑啉-5-基、噻唑烷-2-基、噻唑烷-3-基、噻唑烷-4-基、噻唑烷-5-基、咪唑烷-1-基、咪唑烷-2-基、咪唑烷-4-基、咪唑烷-5-基;和下列二环:3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并四氢噻吩(benzothiolane)、苯并二噻烷和 1,3-二氢-咪唑-2-酮。

[0069] 本文所用的术语“杂原子”是指一个或多个氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任意氧化形式;任意碱性氮季铵化形式,或;杂环的可取代氮,例如 N(如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在 N-取代的吡咯烷基中)。

[0070] 本文所用的术语“不饱和的”是指具有一个或多个不饱和单元的部分。

[0071] 本文所用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”是指通过氧(“烷氧基”)或硫(“硫代

烷基”)原子与主体碳链连接的如前文所定义的烷基。

[0072] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”是指视情况可被一个或多个卤素原子取代的烷基、烯基或烷氧基。

[0073] 术语“卤代脂族基”是指被 1-3 个卤素取代的脂族基。例如,术语卤代烷基包括基团 $-\text{CF}_3$ 。

[0074] 本文所用的术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

[0075] 本文所用的术语“氧代”是指 $=\text{O}$ 。

[0076] 本文所用的术语“硫代”是指 $=\text{S}$ 。

[0077] 术语“羰基”是指 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0078] 单独使用或者作为较大部分如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”是指单环(例如,苯基);二环(例如,茚基、萘基、四氢萘基、四氢茚基);和三环(例如,茛基、四氢茛基或四氢蒽基、蒽基)环系统,其中单环系统是芳族的,或者二环或三环系统中的至少一个环是芳族的,并且该系统中的各环包含 3-7 个环成员。二环或三环基团包括与苯稠合的 2-3 元碳环。例如,与苯稠合的基团包括与 2 个或更多个 C_{4-8} 碳环部分稠合的苯基。术语“芳基”可以与术语“芳(基)环”互换使用。

[0079] 本文所用的术语“二环系统”包括形成 2 个环的 8-12(例如 9、10 或 11)元结构,其中这两个环共同具有至少一个原子(例如,共同有 2 个原子)。二环系统包括二脂环族基(例如,二环烷基或二环烯基)、二环杂脂族基、二环芳基和二环杂芳基。

[0080] 单独使用或者作为较大部分如“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”是指具有总计 5-14 个环成员的单环、二环和三环系统,其中该系统中的至少一个环是芳族的,该系统中的至少一个环含有一个或多个杂原子(例如,N,O,S 或其组合),并且该系统中的各环含有 3-7 个环成员,与该分子的其余部分只有一个连接点。杂芳基包括与苯稠合的具有 2-3 个环的环系统。例如,与苯稠合的基团包括与 1 或 2 个 4-8 元杂脂环族基部分稠合的苯(例如,吡啶基、咪唑基、异吡啶基、3H-吡啶基、二氢吡啶基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基或异喹啉基)。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳(基)环”或术语“杂芳族”互换使用。

[0081] 非限制性地,单环杂芳环包括下列基团:呋喃基(例如,呋喃-2-基或呋喃-3-基);咪唑基(例如,N-咪唑基,咪唑-2-基,咪唑-4-基或咪唑-5-基);异噁唑基(例如,异噁唑-3-基,异噁唑-4-基,异噁唑-5-基);噁唑基(例如,噁唑-2-基,噁唑-4-基或噁唑-5-基);吡咯基(例如,N-吡咯基,吡咯-2-基或吡咯-3-基);吡啶基(例如,吡啶-2-基,吡啶-3-基或吡啶-4-基);嘧啶基(例如,嘧啶-2-基,嘧啶-4-基或嘧啶-5-基);哒嗪基(例如,哒嗪-3-基,哒嗪-4-基,哒嗪-5-基或哒嗪-6-基);噻唑基(例如,噻唑-2-基,噻唑-4-基或噻唑-5-基);四唑基(例如,四唑-1-基或四唑-5-基);三唑基(例如,2-三唑基或 5-三唑基);噻吩基(例如,噻吩-2-基或噻吩-3-基);吡唑基(例如,吡唑-2-基,吡唑-3-基或吡唑-4-基);异噻唑基;1,2,3-噁二唑基;1,2,5-噁二唑基;1,2,4-噁二唑基;1,2,3-三唑基;1,2,3-噻二唑基;1,3,4-噻二唑基;1,2,5-噻二唑基;吡嗪基;1,3,5-三嗪基。单环杂芳基根据标准化学命名法编号。

[0082] 非限制性地,二环杂芳基包括下列基团:吡啶基、咪唑基、异吡啶基、3H-吡啶基、二氢吡啶基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基(例如,2-喹啉基,3-喹啉基或 4-喹

啉基)、异喹啉基(例如,1-异喹啉基,3-异喹啉基或4-异喹啉基)、吲哚基、异吲哚基、吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基或蝶啶基。二环杂芳基根据标准化学命名法编号。

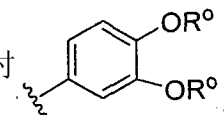
[0083] 在一些实施方案中,芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧烷基等)或杂芳基(包括杂芳烷基和杂芳基烷氧基等)可以包含一个或多个取代基。在芳基或杂芳基的不饱和碳原子上的适当的取代基选自如 $R^3, R^4, R^5, R^N, R^J, R^Q, R^X, R'$ 或 R^W 的定义中所列举的那些。其他适当的取代基包括:卤素; $-R^0$; $-OR^0$; $-SR^0$;1,2-亚甲二氧基;1,2-亚乙二氧基;任选被 R^0 取代的苯基(Ph);任选被 R^0 取代的 $-O(Ph)$;任选被 R^0 取代 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$;任选被 R^0 取代的 $-CH=CH(Ph)$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^0)_2$; $-NR^0C(O)R^0$; $-NR^0C(S)R^0$; $-NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0C(S)N(R^0)_2$; $-NR^0CO_2R^0$; $-NR^0NR^0C(O)R^0$; $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0NR^0CO_2R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-CO_2R^0$; $-C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-C(O)N(R^0)_2$; $-C(S)N(R^0)_2$; $-OC(O)N(R^0)_2$; $-OC(O)R^0$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-S(O)_2R^0$; $-S(O)_2OR^0$; $-S(O)_2N(R^0)_2$; $-S(O)R^0$; $-NR^0S(O)_2N(R^0)_2$; $-NR^0S(O)_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(=NH)-N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^0$; $-L-R^0$; $-L-N(R^0)_2$; $-L-SR^0$; $-L-OR^0$; $-L-(C_{3-10} \text{脂环族基})$; $-L-(C_{6-10} \text{芳基})$; $-L-(5-10 \text{元杂芳基})$; $-L-(5-10 \text{元杂环基})$ 、氧代、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-L-NO_2$ 、 $-L-CN$ 、 $-L-OH$ 、 $-L-CF_3$;或者两个取代基与它们所连接的插入原子一起形成 5-7 元饱和、不饱和或部分饱和的环,其中 L 是 C_{1-5} 亚烷基,其中至多 3 个亚甲基单元被 $-NH-$ 、 $-NR^0-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^0-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^0CO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^0C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2NR^0-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-NR^0S(O)_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^0C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^0-$ 、 $-NR^0C(O)NR^0$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR^0-$ 、 $-NHS(O)_2NH-$ 、 $-NR^0S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2NR^0-$ 、 $-NR^0S(O)_2NR^0-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 替代,且其中各个独立的 R^0 选自氢、任选取代的 C_{1-6} 脂族基、未取代的 5-8 元杂芳基或杂环、苯基、 $-O(Ph)$ 或 $-CH_2(Ph)$,或者,在相同取代基或不同取代基上两个独立的 R^0 与各 R^0 基所连接的一个或多个原子一起形成 5-8 元杂环基、芳基或杂芳环或 3-8 元环烷基环,其中所述杂芳基或杂环具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。 R^0 的脂族基上的任选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{脂族基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂族基})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{脂族基})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂族基})$ 、 $O(\text{卤代 } C_{1-4} \text{脂族基})$ 或卤代 C_{1-4} 脂族基,其中 R^0 的各上述 C_{1-4} 脂族基是未取代的。

[0084] 在一些实施方案中,脂族基,脂环族基,杂脂族基或非芳香族杂环可以包含一个或多个取代基。在一些情况下,在相同原子或不同原子上的两个取代基可以与它们所连接的插入原子一起形成 5-7 元饱和、不饱和或部分饱和的包含 0-3 个选自 N, O 或 S 的杂原子的环。脂族基或杂脂族基或非芳香族杂环的饱和碳上的适当取代基选自上述对于芳基或杂芳基的不饱和碳所列举的那些,此外还包括下列基团: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2(\text{烷基})$ 、 $=NNHS(O)_2(\text{烷基})$ 或 $=NR^*$,其中各 R^* 独立地选自氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基,或者同一个氮上的两个 R^* 与该氮原子一起形成具有 1-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 5-8 元杂环基或杂芳环。 R^* 的脂族基上的任选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{脂族基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂族基})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{脂族基})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂族基})$ 、 $O(\text{卤代 } C_{1-4} \text{脂族基})$ 或卤代 $(C_{1-4} \text{脂族基})$,其中 R^* 的各上述 C_{1-4} 脂族基是未取代的。

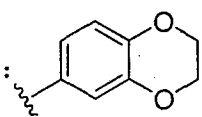
[0085] 在一些实施方案中,非芳香族杂环的氮上的任选取代基包括 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)$

R^+ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 或 $-NR^+S(O)_2R^+$ ；其中 R^+ 是氢、任选取代的 C_{1-6} 脂族基、任选取代的苯基、任选取代的 $-O(Ph)$ 、任选取代的 $-CH_2(Ph)$ 、任选取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ；任选取代的 $-CH=CH(Ph)$ ；或者未取代的具有 1-4 个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的 5-6 元杂芳基或杂环，或者在相同取代基或不同取代基上的 2 个独立的 R^+ 与各 R^+ 基所连接的一个或多个原子一起形成苯基、5-8 元杂环基、5-8 元杂芳基或 3-8 元环烷基环，其中所述杂芳基或杂环具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。 R^+ 的脂族基或苯基环上的任选的取代基选自 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 脂族基})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $-O(\text{ 卤代 } (C_{1-4} \text{ 脂族基}))$ 或 $\text{ 卤代 } (C_{1-4} \text{ 脂族基})$ ，其中 R^+ 的各上述 C_{1-4} 脂族基是未取代的。

[0086] 如上文所述，在一些实施方案中，2 个独立的 R^0 （或 R^+ 或任意其他在本文中有类似定义的变量）与各变量所连接的一个或多个原子一起形成具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。2 个独立的 R^0 （或 R^+ 或任意其他在本文中有类似定义的变量）与各变量所连接的原子一起时所形成的示例性的环包括但不限于下列：a) 2 个独立的 R^0 （或 R^+ 或任意其他在本文中有类似定义的变量）与同一原子相连，并且与该原子一起形成环，例如 $N(R^0)_2$ ，其中 2 个 R^0 与氮原子一起形成哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基；以及 b) 2 个独立的 R^0 （或 R^+ 或任何其他在本文中有类似定义的变量）与不同原子相连，并且与这两个原子一起形成环，例如当苯基被 2 个 OR^0 取代时



这 2 个 R^0 与它们所连接的氧原子一起形成稠合的 6 元含氧环：



应当理解，2 个独立的 R^0 （或 R^+ 或任意其他在本文中有类似定义的变量）和与各变量相连的原子一起时可以形成各种其他的环，上详细描述的实施实例是非限制性的。

[0087] 在一些实施方案中，烷基或脂族链的亚甲基单元任选被另一个原子或基团替代。这些原子或基团的实例包括但不限于， $-NR^0-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^0-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NR^0CO-$ 、 $-NR^0C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR^0-$ 、 $-NR^0S(O)_2-$ 、 $-NR^0C(O)NR^0-$ 、 $-OC(O)NR^0-$ 、 $-NR^0S(O)_2NR^0-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ，其中 R^0 如本文所定义。除非另有说明，上述可选择的替代形成了化学上稳定的化合物。任选的原子或基团的替代可以发生在链内或链的任一端；即，在连接点处和 / 或在末端处。两个任选的替代还可以在链内互相结合，只要它能产生化学上稳定的化合物即可。除非另有说明，如果替代发生在末端，则替代原子连接到末端的 H 上。例如，如果 $-CH_2CH_2CH_3$ 的一个亚甲基单元任选被 $-O-$ 替代，则所产生的化合物可以是 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OH$ 。

[0088] 如本文所述，在多环系统内从一个取代基向一个环的中心所画的键（如下所示）代表该取代基在该多环系统内的任一环中的任一可取代位置取代。例如，图 a 代表了在图 b 所示的任意位置上可能的取代。

[0089]

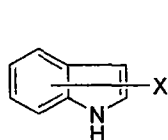


图 a

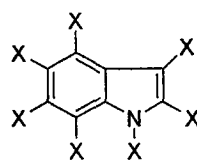


图 b

[0090] 这也适用于与任选的环系统（可以用虚线表示）稠合的多环系统。例如，在图 c 中，X 是环 D 和环 E 的任选取代基。

[0091]



图 c

[0092] 但是，如果多环系统中的两个环分别具有由各环的中心画出的不同取代基，那么除非另有说明，各取代基仅代表与其连接的环上的取代基。例如在图 d 中，Y 仅是环 D 的任选取代基，X 仅是环 E 的任选取代基。

[0093]

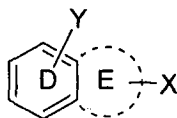


图 d

[0094] 本文所用的术语“保护基”是指意欲在合成操作过程中保护官能团例如醇、胺、羧基、羰基等而免于发生不希望的那些反应的那些基团。常用的保护基在 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版 (John Wiley & Sons, New York, 1999) 中公开，将其通过参考引入本文。氮保护基的实例包括酰基，芳酰基或氨甲酰基例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基和手性助剂，例如保护或未保护的 D, L 或 D, L-氨基酸，例如丙氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸等；磺酰基例如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等；氨基甲酸基团例如苄氧基羰基、对氯苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、对溴苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、3,5-二甲氧基苄氧基羰基、2,4-二甲氧基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧基羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α , α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、叔丁氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、环戊氧基羰基、金刚烷氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基等，芳烷基，例如苄基、三苯甲基、苄氧基甲基等和甲硅烷基，例如三甲基甲硅烷基等。优选的 N-保护基是甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、丙氨酰基、苯基磺酰基、苄基、叔丁氧羰基 (Boc) 和苄氧羰基 (Cbz)。

[0095] 本文所用的术语“前药”是指这样一种化合物，它在体内转化为本文所列的任意式的化合物。这种转化可以通过例如前药形式在血液中水解或者在血液或组织中酶促转化

为母体形式来完成。本发明化合物的前药可以是例如酯。可以在本发明中用作前药的酯是苯基酯、脂族基 (C_1-C_{24}) 酯、酰氧基甲酯、碳酸酯、氨基甲酸酯和氨基酸酯。例如, 包含 OH 基的本发明的化合物可以在 OH 位置上被酰化, 形成其前药形式。其他前药形式包括磷酸酯, 例如, 由母体化合物上的 OH 基磷酸化而形成的那些磷酸酯。在 T.Higuchi 和 V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B.Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association 和 Pergamon Press, 1987, 和 Judkins 等人, Synthetic Communications 26(23):4351-4367, 1996 中提供了对前药的全面讨论, 将它们分别通过参考引入本文。

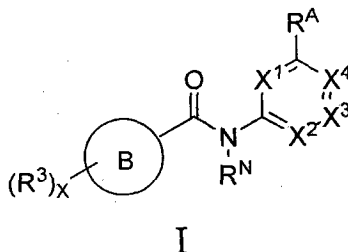
[0096] 除非另有说明, 本文所描绘的结构也意指包括该结构的所有异构 (例如对映、非对映和几何异构 (或构象异构)) 形式; 例如每一不对称中心的 R 和 S 构型, (Z) 和 (E) 双键异构体, 以及 (Z) 和 (E) 构象异构体。因此, 本发明化合物的单一的立体化学异构体以及对映体混合物、非对映体混合物和几何异构体 (或构象异构体) 混合物都在本发明的范围内。除非另有说明, 本发明化合物的所有互变异构形式都在本发明的范围内。另外, 除非另有说明, 本文所描绘的结构也意指包括仅在存在一个或多个同位素富集的原子方面不同的化合物。例如, 除了氢被氘或氚置换或者碳被 ^{13}C - 或 ^{14}C - 富集的碳置换以外具有本发明结构的化合物都在本发明的范围内。这类化合物可用作例如分析工具、生物学试验中的探针, 或治疗特性得到改善的钠通道阻滞剂。

[0097] 本文所用的 1H NMR 代表质子核磁共振, TLC 代表薄层色谱。

[0098] 对本发明的化合物的描述

[0099] 在一个实施方案中, 本发明提供式 I 的化合物:

[0100]



[0101] 或其药学可接受的盐, 其中:

[0102] 环 B 为 5-6 元单环杂芳环, 其具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子, 其中环 B 任选被至多 x 个 R^3 取代;

[0103] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自独立地为氮或 C- R^4 , 条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 不同时都是氮;

[0104] R^A 选自 $SO_2N(R^2)_2$ 、 SO_2R^1 、 $NR^2SO_2R^1$;

[0105] R^1 为 C_{1-6} 脂族基, 其中除了与氮或氧原子相连的原子以外的至多 2 个原子任选被 O、S、 NR^N 、或 C(O) 代替;

[0106] 各 R^2 独立地为氢、或 C_{1-6} 脂族基, 其中除了与氮原子相连的原子以外的至多 2 个碳原子任选被 O、S、 NR^N 、或 C(O) 代替;

[0107] x 为 0-4;

[0108] R^N 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 脂族基, 其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: $-R^J$ 、氧代、硫代、 $-CO_2R^J$ 、 $-OR^J$ 、 $-N(R^J)_2$ 、 $-SR^J$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-C(O)N(R^J)_2$ 、 $-NR^J C(O)R^J$ 、 $-SO_2R^J$ 、 $-SO_2N(R^J)_2$ 、 $-NR^J SO_2R^J$ 、 $-NR^J CON(R^J)_2$ 、 $-NR^J CO_2R^J$ 、

$-\text{COR}^J$ 、 $-\text{OCOR}^J$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^J)_2$ 、 $-\text{SOR}^J$ 、 $-\text{NR}^J\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^J)_2$ 、 $-\text{COCOR}^J$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^J$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^J)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^J)_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^J)(\text{R}^J)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^J)_2$ 、或 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^J)_2$ ；其中

[0109] R^J 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

[0110] R^3 和 R^4 各自独立地为 $\text{Q}-\text{R}^X$ ；

[0111] Q 为键或为 C_{1-6} 脂族链，其中 Q 的至多 3 个亚甲基单元任选和独立地被以下基团代替： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NRCO}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{NR}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ；其中

[0112] Q 任选被 1-3 个独立的 R^Q 取代；

[0113] R^X 各自独立地选自 $-\text{R}'$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{SOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}')(\text{R}')$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')_2$ 、或 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}')_2$ ；

[0114] R 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 脂族基，其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： $-\text{R}^T$ 、 $-\text{T}-\text{Ar}^1$ 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^T$ 、 $-\text{SR}^T$ 、 $-\text{N}(\text{R}^T)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^T$ 、 $-\text{COR}^T$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^T)_2$ 、 $-\text{OCOR}^T$ 、 $-\text{NR}^T\text{COR}^T$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^T$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^T)_2$ 、或 $-\text{NR}^T\text{SO}_2\text{R}^T$ ；其中

[0115] 各 R^T 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；或者

[0116] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^T 基团与各基团所连接的原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环，其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子；其中所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： $-\text{R}^R$ 、 $-\text{T}-\text{Ar}^1$ 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^R$ 、 $-\text{SR}^R$ 、 $-\text{N}(\text{R}^R)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^R$ 、 $-\text{COR}^R$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^R)_2$ 、 $-\text{OCOR}^R$ 、 $-\text{NR}^R\text{COR}^R$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^R$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^R)_2$ 、或 $-\text{NR}^R\text{SO}_2\text{R}^R$ ；其中

[0117] 各 R^R 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

[0118] T 为 $(\text{CH}_2)_w$ ；

[0119] w 为 0-2；

[0120] Ar^1 选自 3-8 元饱和或部分不饱和的环、5-6 元芳环、具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 3-7 元杂环，具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 5-6 元杂芳环，或具有 0-5 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环系统；其中

[0121] Ar^1 任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： $-\text{R}^W$ 、氧代、硫代、 $-\text{CO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{OR}^W$ 、 $-\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{SR}^W$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{NR}^W\text{C}(\text{O})\text{R}^W$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{NR}^W\text{SO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{NR}^W\text{CON}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{NR}^W\text{CO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{COR}^W$ 、 $-\text{OCOR}^W$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{SOR}^W$ 、 $-\text{NR}^W\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{COCOR}^W$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^W$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^W)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^W)_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^W)(\text{R}^W)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^W)_2$ 、或 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^W)_2$ ；其中

[0122] R^W 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

[0123] R^Q 选自卤素、 $-\text{R}^S$ 、 $-\text{N}(\text{R}^S)_2$ 、 $-\text{SR}^S$ 、 $-\text{OR}^S$ 、 C_{3-10} 脂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基、氧代、硫代、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^S$ 、 $-\text{COR}^S$

、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{S}}$ 或 $-\text{NR}^{\text{S}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}}$;其中

[0124] R^{S} 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;或者

[0125] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^{O} 或两个 R^{S} 基团、或 R^{O} 基团和 R^{S} 基团的任意组合,与各基团所连接的一个或多个原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环 ;各环具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子 ;其中任意所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : R^{O} 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^{\text{O}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{O}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{O}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{O}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{O}}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{O}})_2$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{O}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{O}}\text{COR}^{\text{O}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{O}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{O}})_2$ 、或 $-\text{NR}^{\text{O}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{O}}$;其中

[0126] R^{O} 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;

[0127] R' 各自独立地选自氢或 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳环、或具有 3-10 个环原子的杂环,或者其中 R 和 R' 与它们所连接的一个或多个原子一起、或 2 个 R' 与它们所连接的原子一起,形成 5-8 元环烷基、杂环基、芳基、或杂芳环,其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子 ;其中所述 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、杂芳环或杂环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : R^{I} 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{I}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{I}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{CONHR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{I}}\text{COR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{I}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{I}})_2$ 、或 $-\text{NR}^{\text{I}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{I}}$;其中

[0128] R^{I} 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;但是

[0129] 条件是排除以下化合物 :

[0130] 1. 3-(4-氯-3-甲基-异噻唑-5-基氨基磺酰基)-噻吩-2-甲酸(3-甲磺酰基氨基-2,4,6-三甲基-苯基)-酰胺 [以及 1. 的三氟乙酸盐] ;

[0131] 2. 2-甲基-吡啶-3,5-二甲酸 5-[(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-酰胺]3-[[4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-酰胺] ;

[0132] 3. 2-甲基-吡啶-3,5-二甲酸 5-[(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-酰胺]3-[[4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯基]-酰胺] ;

[0133] 4. 1-(4-氯-苯基)-5-羟基-1H-吡唑-4-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺 ;

[0134] 5. 5-乙酰基-1-(4-氯-苯基)-1H-吡唑-4-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺 ;

[0135] 6. 1-(4-氯苯基)-N-(3-(甲磺酰基)苯基)-5-乙烯基-1H-吡唑-4-甲酰胺 ;

[0136] 7. 1-(4-氯-苯基)-5-氰基-1H-吡唑-4-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺 ;

[0137] 8. 1-(4-氯-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺 ;

[0138] 9. 1-环己基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺 ;

[0139] 10. 1-对甲苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺 ;

[0140] 11. 1-间甲苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺 ;

[0141] 12. 1-(3-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺 ;

[0142] 13. 1-(1-苄基-哌啶-4-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺 ;

[0143] 14. 5-氯-1H-吡唑-2-甲酸{3-[(3-溴-噻吩-2-羰基)-氨基]-5-乙磺酰基-2-羟基-苯基}-酰胺 ;

[0144] 15. 5-氯-1H-吡唑-2-甲酸{3-[(3-氯-4-甲磺酰基-噻吩-2-羰基)-氨

基]-5-乙磺酰基-2-羟基-苯基}-酰胺；

[0145] 16. 5-氯-1H-吡啶-2-甲酸 {5-乙磺酰基-2-羟基-3-[(4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羰基)-氨基]-苯基}-酰胺；

[0146] 17. 2-(4-氟-苄基氨基)-N-(3-甲磺酰基氨基-5-三氟甲基-苯基)-烟酰胺；

[0147] 18. N-(3-甲磺酰基氨基-5-三氟甲基-苯基)-2-[(2-甲基氨基-嘧啶-4-基甲基)-氨基]-烟酰胺；

[0148] 19. N-(3-甲磺酰基氨基-5-三氟甲基-苯基)-2-[(吡啶-4-基甲基)-氨基]-烟酰胺；

[0149] 20. 5-氯-吡啶-2-甲酸 {5-甲磺酰基氨基-2-[4-(2-氧代-哌啶-1-基)-苯基氨基甲酰基]-苯基}-酰胺；

[0150] 21. 3-(4-氯-3-甲基-异噻唑-5-基氨基磺酰基)-噻吩-2-甲酸 (3-甲磺酰基氨基-2,4,6-三甲基-苯基)-酰胺；

[0151] 22. 5-噻唑甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-2-[(4-氯苯氧基)甲基]-4-甲基-；

[0152] 23. 3-吡啶甲酰胺, N-[3-(甲磺酰基)苯基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-；

[0153] 24. 2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺, 5-甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-2-苯基-；

[0154] 25. 2-噻吩甲酰胺, 5-甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-；

[0155] 26. 3-呋喃甲酰胺, 2,4,5-三甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-；

[0156] 27. 1H-吡咯-3-甲酸, 2,4-二甲基-5-[[[3-(甲磺酰基)苯基]氨基]羰基]-, 甲酯；

[0157] 28. 2-噻吩甲酰胺, 4,5-二溴-N-[5-(乙磺酰基)-2-羟基苯基]-；

[0158] 29. 3,5-吡啶二甲酰胺, N5-[5-(1,1-二甲基乙基)-2-甲氧基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-2-甲基-N3-[4-(2-吡啶基甲氧基)苯基]-；

[0159] 30. 3,5-吡啶二甲酰胺, N5-[5-(1,1-二甲基乙基)-2-甲氧基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-2-甲基-N3-[4-(4-吡啶基甲氧基)苯基]-；

[0160] 31. 2-吡啶甲酰胺, N-[3-(2-氨基-5,6-二氢-4-甲基-4H-1,3-噻嗪-4-基)-5-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-；

[0161] 32. 2-吡啶甲酰胺, N-[3-(2-氨基-5,6-二氢-4-甲基-4H-1,3-噻嗪-4-基)-5-(甲磺酰基)苯基]-5-氯-；

[0162] 33. 2-吡啶甲酰胺, N-[3-(2-氨基-5,6-二氢-4-甲基-4H-1,3-噻嗪-4-基)-5-(甲磺酰基)苯基]-5-氟-；

[0163] 34. 5-噻唑甲酰胺, 4-甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-2-苯基-；

[0164] 35. 1H-吡咯-3-甲酸, 2-乙基-4-甲基-5-[[[3-(甲磺酰基)苯基]氨基]羰基]-, 甲酯；

[0165] 36. 2-噻吩甲酰胺, N-[3-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-；

[0166] 37. 3-吡啶甲酰胺, 5-溴-N-[3-(甲磺酰基)苯基]；

[0167] 38. 4-噻唑甲酰胺, N-[5-(乙磺酰基)-2-羟基苯基]-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]-；

[0168] 39. 2-呋喃甲酰胺, N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(苯氧基甲基)-；

- [0169] 40. 1H-吡咯-3-甲酰胺, 1-环丙基-N-[3-[(4-氟苯基)磺酰基]氨基]-4-甲氧基苯基]-2,5-二甲基-;
- [0170] 41. 3-呋喃甲酰胺, 2,5-二甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0171] 42. 4-吡啶甲酰胺, N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0172] 43. 3-哒嗪甲酰胺, N-[3-[(4-氟苯基)磺酰基]氨基]-4-甲氧基苯基]-1,4,5,6-四氢-1-甲基-6-氧代-;
- [0173] 44. 3-哒嗪甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-1-(2-氯苯基)-1,4-二氢-6-甲基-4-氧代-;
- [0174] 45. 1H-咪唑-5-甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-2-(甲硫基)-1-苯基-;
- [0175] 46. 3-噻吩甲酰胺, 2,5-二氯-N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0176] 47. 4-异噁唑甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-3-乙基-5-甲基-;
- [0177] 48. 1H-咪唑-5-甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-1-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)-;
- [0178] 49. 2-呋喃甲酰胺, 5-(4-乙酰基苯基)-N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0179] 50. 2-吡啶甲酰胺, 3,4,5-三氯-N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0180] 51. 3-吡啶甲酰胺, 2-甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-6-苯基-;
- [0181] 52. 3-呋喃甲酰胺, N-[5-(乙磺酰基)-2-羟基苯基]-;
- [0182] 53. 2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-5-甲基-2-苯基-;
- [0183] 54. 2-呋喃甲酰胺, N-[3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-N-[1-(2-苯基乙基)-4-哌啶基]-, 乙烷二酸盐 (1 : 1);
- [0184] 55. 2-呋喃甲酰胺, N-[3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-N-[1-(2-苯基乙基)-4-哌啶基]-;
- [0185] 56. 1H-吡唑-5-甲酰胺, 1-[3-[[[(2S)-2-氨基-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯基]-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)-;
- [0186] 57. 4-噻啶甲酰胺, 6-[(2-甲氧基乙基)甲基氨基]-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-2-(4-吗啉基)-;
- [0187] 58. 2-呋喃甲酰胺, N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0188] 59. 1H-吡咯-3-甲酰胺, 2,5-二甲基-N-[3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]-;
- [0189] 60. 1H-吡唑-3-甲酰胺, N-[5-(乙磺酰基)-2-羟基苯基]-4-甲氧基-1-苯基-;
- [0190] 61. 2-吡啶甲酰胺, N-[5-(乙磺酰基)-2-羟基苯基]-;
- [0191] 62. 3-吡啶甲酰胺, 5-溴-N-[5-(乙磺酰基)-2-羟基苯基]-;
- [0192] 63. 1H-吡唑-4-甲酰胺, N-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-(苯基甲基)-3-(2-噻吩基)-;
- [0193] 64. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 5-氯-N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-3-甲基-1-[(4-甲基苯基)甲基]-;
- [0194] 65. 2-噻吩甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-5-(4-氟苯基)-;

- [0195] 66. 4-噁唑甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-5-甲基-2-苯基-;
- [0196] 67. 吡嗪甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-5-甲基-;
- [0197] 68. 4-噁唑甲酰胺, N-[3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-2-[[3-(4-吗啉基)丙基](2-噁吩基羰基)氨基]-;
- [0198] 69. 1H-咪唑-5-甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-1-(4-氟苯基)-;
- [0199] 70. 2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-2-(2,4-二甲基苯基)-5-甲基-;
- [0200] 71. 2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-2-苯基-;
- [0201] 72. 3-异噁唑甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-5-甲基-;
- [0202] 73. 4-异噁唑甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-5-甲基-3-苯基-;
- [0203] 74. 3-哒嗪甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-1,4,5,6-四氢-6-氧代-1-苯基-;
- [0204] 75. 4-异噁唑甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-3,5-二甲基-;
- [0205] 76. 2-呋喃甲酰胺, N-[2-[1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0206] 77. 1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-1,5-二苯基-;
- [0207] 78. 1H-吡咯-2-甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-1-甲基-;
- [0208] 79. 3-吡啶甲酰胺, N-[3,5-双(甲磺酰基)苯基]-6-(3,3-二甲基-1-丁酰基)-;
- [0209] 80. 3-吡啶甲酰胺, 6-(3,3-二甲基-1-丁酰基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0210] 81. 3-吡啶甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-2-(苯硫基)-;
- [0211] 82. 3-呋喃甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-2,5-二甲基-;
- [0212] 83. 4-吡啶甲酰胺, N-[5-(乙磺酰基)-2-羟基苯基]-;
- [0213] 84. 2-呋喃甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0214] 85. 2-噁吩甲酰胺, N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0215] 86. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 5-乙酰基-1-(4-氯苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0216] 87. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(4-氯苯基)-5-乙烯基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0217] 88. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(4-氯苯基)-5-氰基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0218] 89. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(4-氯苯基)-5-羟基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0219] 90. 1H-吡唑-3-甲酰胺, 1-(4-氯苯基)-5-甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0220] 91. 1H-吡唑-4-甲酰胺, N-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-5-(三氟甲基)-;
- [0221] 92. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-环己基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;
- [0222] 93. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(4-甲基苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;
- [0223] 94. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(3-甲基苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;
- [0224] 95. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(3-氯苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;
- [0225] 96. 1H-吡啶-2-甲酰胺, N-[3-[(3-溴-2-噁吩基)羰基]氨基]-5-(乙磺酰基)-;

基)-2-羟基苯基]-5-氯-;

[0226] 97. 1H-吡啶-2-甲酰胺,5-氯-N-[3-[[[3-氯-4-(丙基磺酰基)-2-噻吩基]羰基]氨基]-5-(乙磺酰基)-2-羟基苯基]-;

[0227] 98. 1H-吡啶-2-甲酰胺,5-氯-N-[3-[[[3-氯-4-(甲磺酰基)-2-噻吩基]羰基]氨基]-5-(乙磺酰基)-2-羟基苯基]-;

[0228] 99. 1H-吡啶-2-甲酰胺,5-氯-N-[5-(乙磺酰基)-2-羟基-3-[(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)羰基]氨基]苯基]-;

[0229] 100. 3-吡啶甲酰胺,N-[3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-2-[(4-吡啶基甲基)硫]-;

[0230] 101. 2-噻吩甲酰胺,5-(2-苯并噻唑基)-N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-;

[0231] 102. 3-呋喃甲酰胺,N-[4-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基]-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-;

[0232] 103. 2-噻吩甲酰胺,N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;

[0233] 104. 3-噻吩甲酰胺,N-[4-甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-;

[0234] 105. 4-异噁唑甲酰胺,5-甲基-N-[4-甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-3-苯基-;

[0235] 106. 1,2,3-噻二唑-5-甲酰胺,4-甲基-N-[4-甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-;

[0236] 107. 4-异噁唑甲酰胺,3,5-二甲基-N-[4-甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基];

[0237] 108. 吡嗪甲酸,3-[[[5-(乙磺酰基)-2-羟基苯基]氨基]羰基]-;

[0238] 109. 1H-吡啶-5-甲酰胺,3-(1,1-二甲基乙基)-1-乙基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;

[0239] 110. 2-呋喃甲酰胺,N-[3-[甲基(甲磺酰基)氨基]苯基]-;

[0240] 111. 3-吡啶甲酰胺,N-[3-[(甲磺酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基]-2-[(4-吡啶基甲基)氨基]-;

[0241] 112. 3-吡啶甲酰胺,2-[[[2-(甲基氨基)-4-吡啶基]甲基]氨基]-N-[3-[(甲磺酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基]-;

[0242] 113. 3-吡啶甲酰胺,2-[[[2-(甲基氨基)-4-噻啶基]甲基]氨基]-N-[3-[(甲磺酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基]-;

[0243] 114. 3-吡啶甲酰胺,2-[[[2-甲氧基-4-吡啶基]甲基]氨基]-N-[3-[(甲磺酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基];

[0244] 115. 3-吡啶甲酰胺,2-(1H-吡啶-6-基氨基)-N-[3-[(甲磺酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基]-;

[0245] 116. 2-噻吩甲酰胺,N-[4-甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-;

[0246] 117. 3-吡啶甲酰胺,2-[[[4-氟苯基]甲基]氨基]-N-[3-[(甲磺酰基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基]-;

[0247] 118. 1H-吡啶-5-甲酰胺,N-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-苯基-;

[0248] 119. 1H-吡啶-4-甲酰胺,1-(4-氯苯基)-N-[3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-5-(三氟甲基)-;

[0249] 120. 1H-吡啶-4-甲酰胺,1-(4-氯苯基)-N-[3-[(2-羟基乙基)磺酰基]苯基]-;

基]-5-(三氟甲基)-;

[0250] 121. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(3,4-二氟苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;

[0251] 122. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(3-氟苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;

[0252] 123. 1H-吡唑-4-甲酰胺,N-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-(三氟甲基);

[0253] 124. 1H-吡唑-4-甲酰胺,N-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-(2-嘧啶基)-5-(三氟甲基)-;

[0254] 125. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(4-氯苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-N-2-丙烯基-5-(三氟甲基)-;

[0255] 126. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(4-氯苯基)-N-(氰基甲基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;

[0256] 127. 甘氨酸,N-[[1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]羰基]-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-,乙酯;

[0257] 128. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(4-氯苯基)-N-乙基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;

[0258] 129. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(1,6-二氢-6-氧代-3-哒嗪基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;

[0259] 130. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(6-氯-2-吡啶基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;

[0260] 131. 1H-吡唑-4-甲酰胺,N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-1-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-;

[0261] 132. 1H-吡唑-4-甲酰胺,N-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-(2-吡啶基)-5-(三氟甲基)-;

[0262] 133. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(4-氯苯基)-N-[2-氟-5-(甲磺酰基)苯基]-N-甲基-5-(三氟甲基)-;

[0263] 134. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(4-氯苯基)-N-[5-(乙磺酰基)-2-甲氧基苯基]-N-甲基-5-(三氟甲基)-;

[0264] 135. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(4-氟苯基)-5-甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;

[0265] 136. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;

[0266] 137. 1H-吡唑-4-甲酰胺,5-甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-苯基-;

[0267] 138. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(4-甲氧基苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;

[0268] 139. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(4-氟苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;

[0269] 140. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(4-溴苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;

[0270] 141. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(3,4-二氯苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;

[0271] 142. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(2-氯苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;

[0272] 143. 1H-吡唑-4-甲酰胺,1-(4-甲基苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;

- [0273] 144. 1H-吡唑-4-甲酰胺, N-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-(苯基甲基);
- [0274] 145. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(4-氯苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0275] 146. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(3-氯苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0276] 147. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-[4-[(氨基亚胺基甲基)氨基]苯基]-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;
- [0277] 148. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(4-氨基苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;
- [0278] 149. 1H-吡唑-4-甲酰胺, N-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-(4-硝基苯基)-5-(三氟甲基)-;
- [0279] 150. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(4-氯苯基)-N-[2-氟-5-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;
- [0280] 151. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(4-氯苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-丙基-
- [0281] 152. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 5-氯-1-甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0282] 153. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(4-氯苯基)-N-[5-(乙磺酰基)-2-甲氧基苯基]-5-(三氟甲基)-;
- [0283] 154. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(4-氯苯基)-N-甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;
- [0284] 155. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(4-氟苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;
- [0285] 156. 1H-吡唑-4-甲酰胺, N-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-苯基-5-(三氟甲基)-;
- [0286] 157. 1H-吡唑-4-甲酰胺, N-[3-(甲磺酰基)苯基]-1-苯基-5-丙基-;
- [0287] 158. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-(4-氯苯基)-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-;
- [0288] 159. 2-吡啶甲酰胺, 5-氯-N-[5-[(甲磺酰基)氨基]-2-[[[4-(2-氧代-1-哌啶基)苯基]氨基]羰基]苯基]-;
- [0289] 160. 1H-吡唑-4-甲酰胺, 1-甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]-;
- [0290] 161. 2-噻吩甲酰胺, N-[5-(乙磺酰基)-2-羟基苯基]-;
- [0291] 162. 2-噻吩甲酰胺, 3-[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-;
- [0292] 163. 2-噻吩甲酰胺, 3-(4-氯-3-甲基-5-异噁唑基)-N-[2,4,6-三甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-;
- [0293] 164. 2-噻吩甲酰胺, N-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0294] 165. 1H-吡唑-5-甲酰胺, N-[3-氟-2-(甲磺酰基)[1,1'-联苯基]-4-基]-1-[3-(3-吡啶基)苯基]-3-(三氟甲基)-;
- [0295] 166. 2-噻吩甲酰胺, 3-[[(4,5-二甲基-3-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-;
- [0296] 167. 2-噻吩甲酰胺, 3-[[(4,5-二甲基-3-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)苯基];

- [0297] 168. 2-噻吩甲酰胺,3-[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0298] 169. 2-噻吩甲酰胺,3-[[(3-甲氧基吡嗪基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)氨基]苯基]-,单钠盐;
- [0299] 170. 2-噻吩甲酰胺,3-[(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)氨基]苯基]-,单钠盐;
- [0300] 171. 2-噻吩甲酰胺,3-[[(4,5-二甲基-3-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)氨基]苯基]-,单钠盐;
- [0301] 172. 2-噻吩甲酰胺,3-[[(4-氯-3-甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)氨基]苯基]-,单钠盐;
- [0302] 173. 2-噻吩甲酰胺,3-[[(4,5-二甲基-3-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)苯基]-,单钠盐;
- [0303] 174. 2-噻吩甲酰胺,3-[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)苯基]-,单钠盐;
- [0304] 175. 2-噻吩甲酰胺,3-[[(4-氯-3-甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)苯基]-,单钠盐;
- [0305] 176. 2-噻吩甲酰胺,N-[5-[(1-乙基丙基)磺酰基]-2-甲氧基苯基]-;
- [0306] 177. 2-呋喃甲酰胺,N-[5-[(1-乙基丙基)磺酰基]-2-甲氧基苯基]-;
- [0307] 178. 4-异噁唑甲酰胺,3-(2,6-二氯苯基)-N-[5-[(1-乙基丙基)磺酰基]-2-甲氧基苯基]-5-甲基-;
- [0308] 179. 4-异噁唑甲酰胺,3-(2-氯苯基)-N-[5-[(1-乙基丙基)磺酰基]-2-甲氧基苯基]-5-甲基-;
- [0309] 180. 3-吡啶甲酰胺,N-[2-氯-5-(甲磺酰基)苯基]-;
- [0310] 181. 2,3-吡啶二甲酰胺,6-甲基-N3-[2-甲基-3-(甲磺酰基)苯基]-N2-丙基-;
- [0311] 182. 2-呋喃甲酰胺,N-[5-(乙磺酰基)-2-羟基苯基]-5-[(5,6,7,8-四氢-3,5,5,8,8-五甲基-2-萘基)甲基]-;
- [0312] 183. 3-呋喃甲酰胺,N-[4-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基]-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-,单盐酸盐;
- [0313] 184. 2-噻吩甲酰胺,3-[[(3-甲氧基-2-吡嗪基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)氨基]苯基]-;
- [0314] 185. 2-噻吩甲酰胺,3-[(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)氨基]苯基]-;
- [0315] 186. 2-噻吩甲酰胺,3-[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)氨基]苯基]-,单钠盐;
- [0316] 187. 2-噻吩甲酰胺,3-[[(4-氯-5-甲基-3-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)氨基]苯基]-;
- [0317] 188. 2-噻吩甲酰胺,3-[[(4-氯-3-甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-(甲磺酰基)氨基]苯基]-;
- [0318] 189. 2-噻吩甲酰胺,3-[[(4-氯-3-甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,

6-三甲基-3-(甲磺酰基)苯基]-;

[0319] 190. 1H-吡唑-3-甲酰胺, N-[3-[(丁基磺酰基)氨基]苯基]-4-[(3-乙基-4,5-二甲基-2(3H)-亚噁唑基)亚乙基]-4,5-二氢-5-氧代-1-(四氢-1,1-二氧代-3-噻吩基)-;

[0320] 191. 1H-吡唑-5-甲酰胺, 1-甲基-N-[3-(甲磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)-;

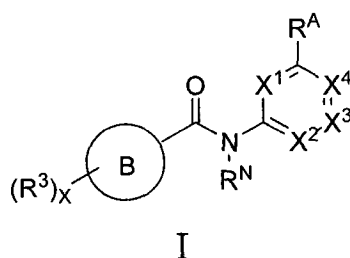
[0321] 192. 1H-吡唑-4-甲酸, 3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-甲基-1-[[[3-(甲磺酰基)苯基]氨基]羰基]-, 甲酯;

[0322] 193. 1H-四唑-5-甲酰胺, N-[3-乙酰基-2-羟基-5-(甲磺酰基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-; 和

[0323] 194. 1H-四唑-5-甲酰胺, N-[3-乙酰基-2-羟基-5-(甲磺酰基)苯基]-。

[0324] 在另一个实施方案中, 本发明提供式 I 的化合物:

[0325]



[0326] 或其药学可接受的盐, 其中:

[0327] 环 B 为 5-6 元单环杂芳环, 其具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子, 其中环 B 任选被至多 x 个 R³ 取代;

[0328] X¹、X²、X³ 和 X⁴ 各自独立地为氮或 C-R⁴, 条件是 X¹、X²、X³ 和 X⁴ 不同时都是氮;

[0329] R^A 选自 SO₂N(R²)₂、SO₂R¹、NR²SO₂R¹;

[0330] R¹ 为 C₁₋₆ 脂族基, 其中除了与氮或氧原子相连的原子以外的至多 2 个原子任选被 O、S、NR^N、或 C(O) 代替;

[0331] 各 R² 独立地为氢、或 C₁₋₆ 脂族基, 其中除了与氮原子相连的原子以外的至多 2 个碳原子任选被 O、S、NR^N、或 C(O) 代替;

[0332] x 为 0-4;

[0333] R^N 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 脂族基, 其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: -R^J、氧代、硫代、-CO₂R^J、-OR^J、-N(R^J)₂、-SR^J、-NO₂、卤素、-CN、-C₁₋₄ 卤代烷基、-C₁₋₄ 卤代烷氧基、-C(O)N(R^J)₂、-NR^JC(O)R^J、-SO₂R^J、-SO₂N(R^J)₂、-NR^JSO₂R^J、-NR^JCON(R^J)₂、-NR^JCO₂R^J、-COR^J、-OCOR^J、-OCON(R^J)₂、-SOR^J、-NR^JSO₂N(R^J)₂、-COCOR^J、-COCH₂COR^J、-OP(O)(OR^J)₂、-P(O)(OR^J)₂、-PO(OR^J)(R^J)、-P(O)(R^J)₂、或 -OP(O)(R^J)₂; 其中

[0334] R^J 为氢或未取代的 C₁₋₆ 脂族基;

[0335] R³ 和 R⁴ 各自独立地为 Q-R^X;

[0336] Q 为键或为 C₁₋₆ 脂族链, 其中 Q 的至多 3 个亚甲基单元任选和独立地被以下基团代替: -NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHCO-、-NRCO-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-NHC(O)NH-、-NRC(O)NH-、-NHC(O)NR-、-NRC(O)NR、-OC(O)NH-、-OC(O)NR-、-NHSO₂NH-、-NRSO₂NH-、-NHSO₂NR-、-NRSO₂NR-、-SO- 或 -SO₂-; 其中

[0337] Q 任选被 1-3 个独立的 R^Q 取代；

[0338] R^X 各自独立地选自 $-R'$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{SOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}')(\text{R}')$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')_2$ 、或 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}')_2$ ；

[0339] R 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 脂族基，其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： $-\text{R}^T$ 、 $-\text{T}-\text{Ar}^1$ 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^T$ 、 $-\text{SR}^T$ 、 $-\text{N}(\text{R}^T)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^T$ 、 $-\text{COR}^T$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^T)_2$ 、 $-\text{OCOR}^T$ 、 $-\text{NR}^T\text{COR}^T$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^T$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^T)_2$ 、或 $-\text{NR}^T\text{SO}_2\text{R}^T$ ；其中

[0340] 各 R^T 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；或者

[0341] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^T 基团与各基团所连接的原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环，其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子；其中所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： $-\text{R}^R$ 、 $-\text{T}-\text{Ar}^1$ 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^R$ 、 $-\text{SR}^R$ 、 $-\text{N}(\text{R}^R)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^R$ 、 $-\text{COR}^R$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^R)_2$ 、 $-\text{OCOR}^R$ 、 $-\text{NR}^R\text{COR}^R$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^R$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^R)_2$ 、或 $-\text{NR}^R\text{SO}_2\text{R}^R$ ；其中

[0342] 各 R^R 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

[0343] T 为 $(\text{CH}_2)_w$ ；

[0344] w 为 0-2；

[0345] Ar^1 选自 3-8 元饱和或部分不饱和的环、5-6 元芳环、具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 3-7 元杂环，具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 5-6 元杂芳环，或具有 0-5 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环系统；其中

[0346] Ar^1 任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： $-\text{R}^W$ 、氧代、硫代、 $-\text{CO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{OR}^W$ 、 $-\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{SR}^W$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{NR}^W\text{C}(\text{O})\text{R}^W$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{NR}^W\text{SO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{NR}^W\text{CON}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{NR}^W\text{CO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{COR}^W$ 、 $-\text{OCOR}^W$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{SOR}^W$ 、 $-\text{NR}^W\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{COCOR}^W$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^W$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^W)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^W)_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^W)(\text{R}^W)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^W)_2$ 、或 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^W)_2$ ；其中

[0347] R^W 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

[0348] R^Q 选自卤素、 $-\text{R}^S$ 、 $-\text{N}(\text{R}^S)_2$ 、 $-\text{SR}^S$ 、 $-\text{OR}^S$ 、 C_{3-10} 脂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基、氧代、硫代、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^S$ 、 $-\text{COR}^S$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^S$ 或 $-\text{NR}^S\text{C}(\text{O})\text{R}^S$ ；其中

[0349] R^S 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；或者

[0350] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^Q 或两个 R^S 基团、或 R^Q 基团和 R^S 基团的任意组合，与各基团所连接的一个或多个原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环；各环具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子；其中任意所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： R^0 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{SR}^0$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{COR}^0$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{OCOR}^0$ 、 $-\text{NR}^0\text{COR}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、或 $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{R}^0$ ；其中

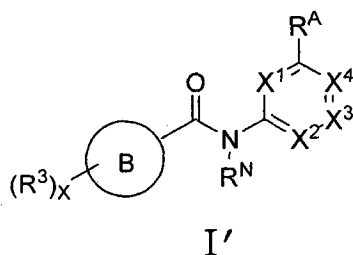
[0351] R^0 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

[0352] R' 各自独立地选自氢或 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳环、或具有 3-10 个环原子的杂环, 或者其中 R 和 R' 与它们所连接的一个或多个原子一起、或 2 个 R' 与它们所连接的原子一起, 形成 5-8 元环烷基、杂环基、芳基、或杂芳环, 其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子; 其中所述 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、杂芳环或杂环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: R^I 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^I$ 、 $-SR^I$ 、 $-N(R^I)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^I$ 、 $-COR^I$ 、 $-CONHR^I$ 、 $-OCOR^I$ 、 $-NR^I COR^I$ 、 $-SO_2R^I$ 、 $-SO_2N(R^I)_2$ 、或 $-NR^I SO_2R^I$; 其中

[0353] R^I 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基。

[0354] 在另一个实施方案中, 本发明提供式 I' 的化合物:

[0355]



[0356] 或其药学可接受的盐, 其中:

[0357] 环 B 为 5-6 元单环杂芳环, 其具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子, 其中环 B 任选被至多 x 个 R^3 取代;

[0358] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自独立地为氮或 $C-R^4$, 条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 不同时都是氮;

[0359] R^A 选自 $SO_2N(R^2)_2$ 或 $NR^2SO_2R^1$;

[0360] R^1 为 C_{1-6} 脂族基, 其中除了与氮或氧原子相连的原子以外的至多 2 个原子任选被 O、S、 NR^N 、或 $C(O)$ 代替;

[0361] 各 R^2 独立地为氢、或 C_{1-6} 脂族基, 其中除了与氮原子相连的原子以外的至多 2 个碳原子任选被 O、S、 NR^N 、或 $C(O)$ 代替;

[0362] x 为 0-4;

[0363] R^N 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 脂族基, 其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: $-R^J$ 、氧代、硫代、 $-CO_2R^J$ 、 $-OR^J$ 、 $-N(R^J)_2$ 、 $-SR^J$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-C(O)N(R^J)_2$ 、 $-NR^J C(O)R^J$ 、 $-SO_2R^J$ 、 $-SO_2N(R^J)_2$ 、 $-NR^J SO_2R^J$ 、 $-NR^J CON(R^J)_2$ 、 $-NR^J CO_2R^J$ 、 $-COR^J$ 、 $-OCOR^J$ 、 $-OCON(R^J)_2$ 、 $-SOR^J$ 、 $-NR^J SO_2N(R^J)_2$ 、 $-COCOR^J$ 、 $-COCH_2COR^J$ 、 $-OP(O)(OR^J)_2$ 、 $-P(O)(OR^J)_2$ 、 $-PO(OR^J)(R^J)$ 、 $-P(O)(R^J)_2$ 、或 $-OP(O)(R^J)_2$; 其中

[0364] R^J 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基;

[0365] R^3 和 R^4 各自独立地为 $Q-R^X$;

[0366] Q 为键或为 C_{1-6} 脂族链, 其中 Q 的至多 3 个亚甲基单元任选和独立地被以下基团代替: $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NRC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NRSO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$; 其中

[0367] Q 任选被 1-3 个独立的 R^Q 取代;

[0368] R^X 各自独立地选自 $-R'$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')$ 、 $-NR' C$

(O)R'、-NR' C(O)N(R')₂、-NR' CO₂R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-NR' SO₂R'、-NR' SO₂N(R')₂、-C(O)C(O)R'、-C(O)CH₂C(O)R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-PO(OR')(R')、-P(O)(R')₂、或 -OP(O)(R')₂；

[0369] R各自独立地选自氢或C₁₋₆脂族基，其任选被1-3个独立的以下取代基取代：-R^T、-T-Ar¹、卤素、氧代、硫代、-OR^T、-SR^T、-N(R^T)₂、-NO₂、-C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄卤代烷氧基、-CN、-CO₂R^T、-COR^T、-CON(R^T)₂、-OCOR^T、-NR^TCOR^T、-SO₂R^T、-SO₂N(R^T)₂、或 -NR^TSO₂R^T；其中

[0370] 各R^T独立地为氢或未取代的C₁₋₆脂族基；或者

[0371] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个R^T基团与各基团所连接的原子一起任选地形成3-8元饱和或部分不饱和的单环、或5-6元单环芳环，其具有0-3个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子；其中所述单环任选被1-3个独立的以下取代基取代：-R^R、-T-Ar¹、卤素、氧代、硫代、-OR^R、-SR^R、-N(R^R)₂、-NO₂、-C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄卤代烷氧基、-CN、-CO₂R^R、-COR^R、-CON(R^R)₂、-OCOR^R、-NR^RCOR^R、-SO₂R^R、-SO₂N(R^R)₂、或 -NR^RSO₂R^R；其中

[0372] 各R^R独立地为氢或未取代的C₁₋₆脂族基；

[0373] T为(CH₂)_w；

[0374] w为0-2；

[0375] Ar¹选自3-8元饱和或部分不饱和的环、5-6元芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的3-7元杂环，具有1-3个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的5-6元杂芳环，或具有0-5个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的8-12元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环系统；其中

[0376] Ar¹任选被1-3个独立的以下取代基取代：-R^W、氧代、硫代、-CO₂R^W、-OR^W、-N(R^W)₂、-SR^W、-NO₂、卤素、-CN、-C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄卤代烷氧基、-C(O)N(R^W)₂、-NR^WC(O)R^W、-SO₂R^W、-SO₂N(R^W)₂、-NR^WSO₂R^W、-NR^WCON(R^W)₂、-NR^WCO₂R^W、-COR^W、-OCOR^W、-CON(R^W)₂、-SOR^W、-NR^WSO₂N(R^W)₂、-COCOR^W、-COCH₂COR^W、-OP(O)(OR^W)₂、-P(O)(OR^W)₂、-PO(OR^W)(R^W)、-P(O)(R^W)₂、或 -OP(O)(R^W)₂；其中

[0377] R^W为氢或未取代的C₁₋₆脂族基；

[0378] R^Q选自卤素、-R^S、-N(R^S)₂、-SR^S、-OR^S、C₃₋₁₀脂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、5-10元杂环基、氧代、硫代、-C₁₋₄卤代烷氧基、-C₁₋₄卤代烷基、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-CO₂R^S、-COR^S、-OC(O)R^S或 -NR^SC(O)R^S；其中

[0379] R^S为氢或未取代的C₁₋₆脂族基；或者

[0380] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个R^Q或两个R^S基团、或R^Q基团和R^S基团的任意组合，与各基团所连接的一个或多个原子一起任选地形成3-8元饱和或部分不饱和的单环、或5-6元单环芳环；各环具有0-3个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子；其中任意所述单环任选被1-3个独立的以下取代基取代：R⁰、卤素、氧代、硫代、-OR⁰、-SR⁰、-N(R⁰)₂、-NO₂、-C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄卤代烷氧基、-CN、-CO₂R⁰、-COR⁰、-CON(R⁰)₂、-OCOR⁰、-NR⁰COR⁰、-SO₂R⁰、-SO₂N(R⁰)₂、或 -NR⁰SO₂R⁰；其中

[0381] R⁰为氢或未取代的C₁₋₆脂族基；

[0382] R'各自独立地选自氢或C₁₋₈脂族基、C₆₋₁₀芳基、具有5-10个环原子的杂芳环、或具有3-10个环原子的杂环，或者其中R和R'与它们所连接的一个或多个原子一起、或2

个 R' 与它们所连接的原子一起,形成 5-8 元环烷基、杂环基、芳基、或杂芳环,其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子;其中所述 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、杂芳环或杂环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: R^I 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^I$ 、 $-SR^I$ 、 $-N(R^I)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^I$ 、 $-COR^I$ 、 $-CONHR^I$ 、 $-OCOR^I$ 、 $-NR^ICOR^I$ 、 $-SO_2R^I$ 、 $-SO_2N(R^I)_2$ 、或 $-NR^ISO_2R^I$;其中

[0383] R^I 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基;但是

[0384] 条件是排除以下化合物:

[0385] 1. 3-(4-氯-3-甲基-异噁唑-5-基氨基磺酰基)-噻吩-2-甲酸(3-甲磺酰基氨基-2,4,6-三甲基-苯基)-酰胺[以及 1. 的三氟乙酸盐];

[0386] 2. 2-甲基-吡啶-3,5-二甲酸 5-[(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-酰胺]3-[[4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-酰胺];

[0387] 3. 2-甲基-吡啶-3,5-二甲酸 5-[(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-酰胺]3-[[4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯基]-酰胺];

[0388] 4. 2-(4-氟-苄基氨基)-N-(3-甲磺酰基氨基-5-三氟甲基-苯基)-烟酰胺;

[0389] 5. N-(3-甲磺酰基氨基-5-三氟甲基-苯基)-2-[(2-甲基氨基-嘧啶-4-基甲基)-氨基]-烟酰胺;

[0390] 6. N-(3-甲磺酰基氨基-5-三氟甲基-苯基)-2-[(吡啶-4-基甲基)-氨基]-烟酰胺;

[0391] 7. 5-氯-吡啶-2-甲酸{5-甲磺酰基氨基-2-[4-(2-氧代-哌啶-1-基)-苯基氨基甲酰基]-苯基}-酰胺;

[0392] 8. 3-(4-氯-3-甲基-异噁唑-5-基氨基磺酰基)-噻吩-2-甲酸(3-甲磺酰基氨基-2,4,6-三甲基-苯基)-酰胺;

[0393] 9. 3,5-吡啶二甲酰胺,N5-[5-(1,1-二甲基乙基)-2-甲氧基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-2-甲基-N3-[4-(2-吡啶基甲氧基)苯基]-;

[0394] 10. 3,5-吡啶二甲酰胺,N5-[5-(1,1-二甲基乙基)-2-甲氧基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-2-甲基-N3-[4-(4-吡啶基甲氧基)苯基]-;

[0395] 11. 2-呋喃甲酰胺,N-[3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-N-[1-(2-苯基乙基)-4-哌啶基]-,乙烷二酸盐(1:1);

[0396] 12. 2-呋喃甲酰胺,N-[3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-N-[1-(2-苯基乙基)-4-哌啶基]-;

[0397] 13. 1H-吡咯-3-甲酰胺,2,5-二甲基-N-[3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]-;

[0398] 14. 4-噻唑甲酰胺,N-[3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-2-[[3-(4-吗啉基)丙基](2-噻吩基羰基)氨基]-;

[0399] 15. 3-吡啶甲酰胺,N-[3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-2-[(4-吡啶基甲基)硫]-;

[0400] 16. 3-呋喃甲酰胺,N-[4-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基]-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-;

[0401] 17. 3-噻吩甲酰胺,N-[4-甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-;

[0402] 18. 4-异噁唑甲酰胺,5-甲基-N-[4-甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-3-苯

基-;

[0403] 19. 1,2,3- 噻二唑-5- 甲酰胺,4- 甲基-N-[4- 甲基-3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基]-;

[0404] 20. 4- 异噁唑甲酰胺,3,5- 二甲基-N-[4- 甲基-3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基];

[0405] 21. 2- 呋喃甲酰胺,N-[3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基]-;

[0406] 22. 3- 吡啶甲酰胺,N-[3-[(甲磺酰基) 氨基]-5-(三氟甲基) 苯基]-2-[(4- 吡啶基甲基) 氨基]-;

[0407] 23. 3- 吡啶甲酰胺,2-[[[2-(甲基氨基)-4- 吡啶基] 甲基] 氨基]-N-[3-[(甲磺酰基) 氨基]-5-(三氟甲基) 苯基]-;

[0408] 24. 3- 吡啶甲酰胺,2-[[[2-(甲基氨基)-4- 嘧啶基] 甲基] 氨基]-N-[3-[(甲磺酰基) 氨基]-5-(三氟甲基) 苯基]-;

[0409] 25. 3- 吡啶甲酰胺,2-[[2-(甲氧基-4- 吡啶基) 甲基] 氨基]-N-[3-[(甲磺酰基) 氨基]-5-(三氟甲基) 苯基];

[0410] 26. 3- 吡啶甲酰胺,2-(1H- 吡唑-6- 基氨基)-N-[3-[(甲磺酰基) 氨基]-5-(三氟甲基) 苯基]-;

[0411] 27. 2- 噻吩甲酰胺,N-[4- 甲基-3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基]-;

[0412] 28. 3- 吡啶甲酰胺,2-[[4- 氟苯基] 甲基] 氨基]-N-[3-[(甲磺酰基) 氨基]-5-(三氟甲基) 苯基]-;

[0413] 29. 1H- 吡唑-4- 甲酰胺,1-(4- 氯苯基)-N-[3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基]-5-(三氟甲基)-;

[0414] 30. 2- 吡啶甲酰胺,5- 氯-N-[5-[(甲磺酰基) 氨基]-2-[[4-(2- 氧代-1- 哌啶基) 苯基] 氨基] 羰基] 苯基]-;

[0415] 31. 2- 噻吩甲酰胺,3-[[3,4- 二甲基-5- 异噁唑基) 氨基] 磺酰基]-N-[2,4,6- 三甲基-3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基]-;

[0416] 32. 2- 噻吩甲酰胺,3-(4- 氯-3- 甲基-5- 异噁唑基)-N-[2,4,6- 三甲基-3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基]-;

[0417] 33. 2- 噻吩甲酰胺,3-[[4,5- 二甲基-3- 异噁唑基) 氨基] 磺酰基]-N-[2,4,6- 三甲基-3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基]-;

[0418] 34. 2- 噻吩甲酰胺,3-[[3- 甲氧基吡嗪基) 氨基] 磺酰基]-N-[2,4,6- 三甲基-3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基]-,单钠盐;

[0419] 35. 2- 噻吩甲酰胺,3-[(2,1,3- 苯并噻二唑-5- 基氨基) 磺酰基]-N-[2,4,6- 三甲基-3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基]-,单钠盐;

[0420] 36. 2- 噻吩甲酰胺,3-[[4,5- 二甲基-3- 异噁唑基) 氨基] 磺酰基]-N-[2,4,6- 三甲基-3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基]-,单钠盐;

[0421] 37. 2- 噻吩甲酰胺,3-[[4- 氯-3- 甲基-5- 异噁唑基) 氨基] 磺酰基]-N-[2,4,6- 三甲基-3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基]-,单钠盐;

[0422] 38. 3- 呋喃甲酰胺,N-[4-2-[(1- 甲基乙基) 氨基] 乙氧基]-3-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基]-,单盐酸盐;

[0423] 39. 2- 噻吩甲酰胺,3-[[3- 甲氧基-2- 吡嗪基) 氨基] 磺酰基]-N-[2,4,6- 三甲

基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-;

[0424] 40. 2-噻吩甲酰胺,3-[(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-;

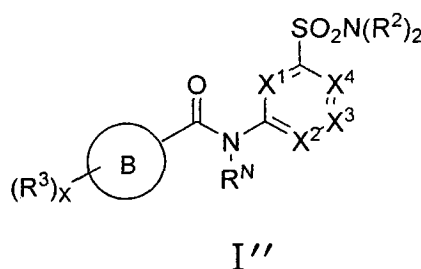
[0425] 41. 2-噻吩甲酰胺,3-[(3,4-二甲基-5-异噻唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-,单钠盐;

[0426] 42. 2-噻吩甲酰胺,3-[(4-氯-5-甲基-3-异噻唑基)氨基]磺酰基]-N-[2,4,6-三甲基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-;和

[0427] 43. 1H-吡唑-3-甲酰胺,N-[3-[(丁基磺酰基)氨基]苯基]-4-[(3-乙基-4,5-二甲基-2(3H)-亚噻唑基)亚乙基]-4,5-二氢-5-氧代-1-(四氢-1,1-二氧化-3-噻吩基)-。

[0428] 在另一个实施方案中,本发明提供式 I'' 的化合物:

[0429]



[0430] 或其药学可接受的盐,其中:

[0431] 环 B 为 5-6 元单环杂芳环,其具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子,其中环 B 任选被至多 x 个 R³ 取代;

[0432] X¹、X²、X³ 和 X⁴ 各自独立地为氮或 C-R⁴,条件是 X¹、X²、X³ 和 X⁴ 不同时都是氮;

[0433] 各 R² 独立地为氢、或 C₁₋₆ 脂族基,其中除了与氮原子相连的原子以外的至多 2 个碳原子任选被 O、S、NR^N、或 C(O) 代替;

[0434] x 为 0-4;

[0435] R^N 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 脂族基,其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代:-R^J、氧代、硫代、-CO₂R^J、-OR^J、-N(R^J)₂、-SR^J、-NO₂、卤素、-CN、-C₁₋₄ 卤代烷基、-C₁₋₄ 卤代烷氧基、-C(O)N(R^J)₂、-NR^JC(O)R^J、-SO₂R^J、-SO₂N(R^J)₂、-NR^JSO₂R^J、-NR^JCON(R^J)₂、-NR^JCO₂R^J、-COR^J、-OCOR^J、-OCON(R^J)₂、-SOR^J、-NR^JSO₂N(R^J)₂、-COCOR^J、-COCH₂COR^J、-OP(O)(OR^J)₂、-P(O)(OR^J)₂、-PO(OR^J)(R^J)、-P(O)(R^J)₂、或 -OP(O)(R^J)₂;其中

[0436] R^J 为氢或未取代的 C₁₋₆ 脂族基;

[0437] R³ 和 R⁴ 各自独立地为 Q-R^X;

[0438] Q 为键或为 C₁₋₆ 脂族链,其中 Q 的至多 3 个亚甲基单元任选和独立地被以下基团代替:-NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHCO-、-NRCO-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-NHC(O)NH-、-NRC(O)NH-、-NHC(O)NR-、-NRC(O)NR、-OC(O)NH-、-OC(O)NR-、-NHSO₂NH-、-NRSO₂NH-、-NHSO₂NR-、-NRSO₂NR-、-SO- 或 -SO₂-;其中

[0439] Q 任选被 1-3 个独立的 R^Q 取代;

[0440] R^X 各自独立地选自 -R'、卤素、-NO₂、-CN、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-NR' C

$(O)R'$ 、 $-NR'$ 、 $C(O)N(R')$ ₂、 $-NR'$ 、 CO_2R' 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')$ ₂、 $-OC(O)N(R')$ ₂、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')$ ₂、 $-NR'$ 、 SO_2R' 、 $-NR'$ 、 $SO_2N(R')$ ₂、 $-C(O)C(O)R'$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R'$ 、 $-OP(O)(OR')$ ₂、 $-P(O)(OR')$ ₂、 $-PO(OR')(R')$ 、 $-P(O)(R')$ ₂、或 $-OP(O)(R')$ ₂;

[0441] R 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 脂族基, 其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: $-R^T$ 、 $-T-Ar^1$ 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^T$ 、 $-SR^T$ 、 $-N(R^T)$ ₂、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^T$ 、 $-COR^T$ 、 $-CON(R^T)$ ₂、 $-OCOR^T$ 、 $-NR^T COR^T$ 、 $-SO_2R^T$ 、 $-SO_2N(R^T)$ ₂、或 $-NR^T SO_2R^T$; 其中

[0442] 各 R^T 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基; 或者

[0443] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^T 基团与各基团所连接的原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环, 其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子; 其中所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: $-R^R$ 、 $-T-Ar^1$ 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^R$ 、 $-SR^R$ 、 $-N(R^R)$ ₂、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^R$ 、 $-COR^R$ 、 $-CON(R^R)$ ₂、 $-OCOR^R$ 、 $-NR^R COR^R$ 、 $-SO_2R^R$ 、 $-SO_2N(R^R)$ ₂、或 $-NR^R SO_2R^R$; 其中

[0444] 各 R^R 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基;

[0445] T 为 $(CH_2)_w$;

[0446] w 为 0-2;

[0447] Ar^1 选自 3-8 元饱和或部分不饱和的环、5-6 元芳环、具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 3-7 元杂环, 具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 5-6 元杂芳环, 或具有 0-5 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环系统; 其中

[0448] Ar^1 任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: $-R^W$ 、氧代、硫代、 $-CO_2R^W$ 、 $-OR^W$ 、 $-N(R^W)$ ₂、 $-SR^W$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-C(O)N(R^W)$ ₂、 $-NR^W C(O)R^W$ 、 $-SO_2R^W$ 、 $-SO_2N(R^W)$ ₂、 $-NR^W SO_2R^W$ 、 $-NR^W CON(R^W)$ ₂、 $-NR^W CO_2R^W$ 、 $-COR^W$ 、 $-OCOR^W$ 、 $-CON(R^W)$ ₂、 $-SOR^W$ 、 $-NR^W SO_2N(R^W)$ ₂、 $-COCOR^W$ 、 $-COCH_2COR^W$ 、 $-OP(O)(OR^W)$ ₂、 $-P(O)(OR^W)$ ₂、 $-PO(OR^W)(R^W)$ 、 $-P(O)(R^W)$ ₂、或 $-OP(O)(R^W)$ ₂; 其中

[0449] R^W 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基;

[0450] R^Q 选自卤素、 $-R^S$ 、 $-N(R^S)$ ₂、 $-SR^S$ 、 $-OR^S$ 、 C_{3-10} 脂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基、氧代、硫代、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CO_2R^S$ 、 $-COR^S$ 、 $-OC(O)R^S$ 或 $-NR^S C(O)R^S$; 其中

[0451] R^S 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基; 或者

[0452] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^Q 或两个 R^S 基团、或 R^Q 基团和 R^S 基团的任意组合, 与各基团所连接的一个或多个原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环; 各环具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子; 其中任意所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: R^0 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^0$ 、 $-SR^0$ 、 $-N(R^0)$ ₂、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-COR^0$ 、 $-CON(R^0)$ ₂、 $-OCOR^0$ 、 $-NR^0 COR^0$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^0)$ ₂、或 $-NR^0 SO_2R^0$; 其中

[0453] R^0 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基;

[0454] R' 各自独立地选自氢或 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳环、或具有 3-10 个环原子的杂环, 或者其中 R 和 R' 与它们所连接的一个或多个原子一起、或 2

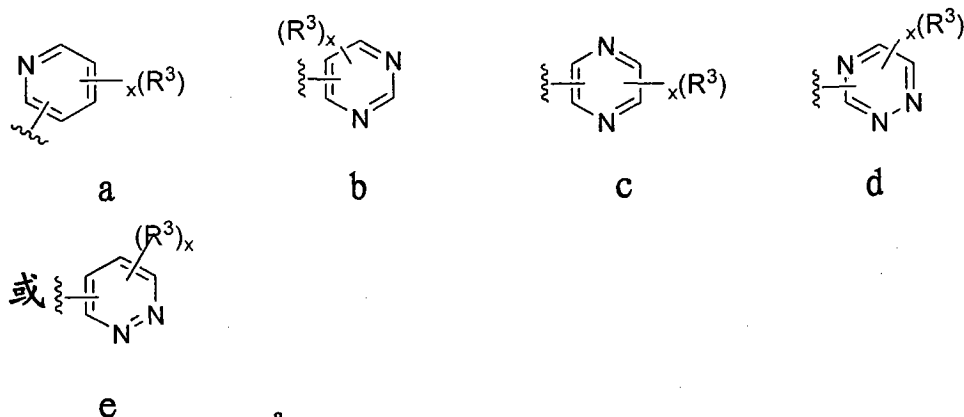
个 R' 与它们所连接的原子一起, 形成 5-8 元环烷基、杂环基、芳基、或杂芳环, 其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子; 其中所述 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、杂芳环或杂环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: R^I 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^I$ 、 $-SR^I$ 、 $-N(R^I)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^I$ 、 $-COR^I$ 、 $-CONHR^I$ 、 $-OCOR^I$ 、 $-NR^ICOR^I$ 、 $-SO_2R^I$ 、 $-SO_2N(R^I)_2$ 、或 $-NR^ISO_2R^I$; 其中

[0455] R^I 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基。

[0456] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的一些实施方案中, 环 B 是任选被取代的 6 元杂芳环。

[0457] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的一些实施方案中, 环 B 选自:

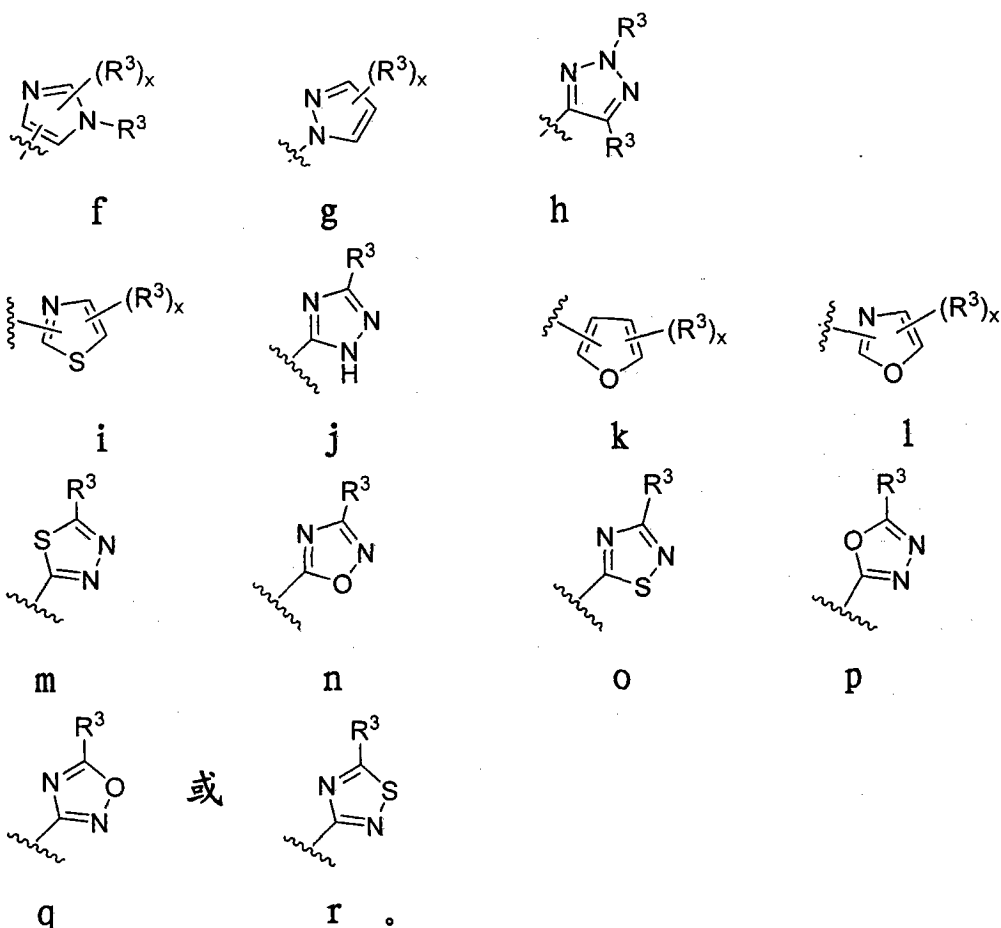
[0458]



[0459] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的一些实施方案中, 环 B 是任选被取代的 5 元杂芳环。

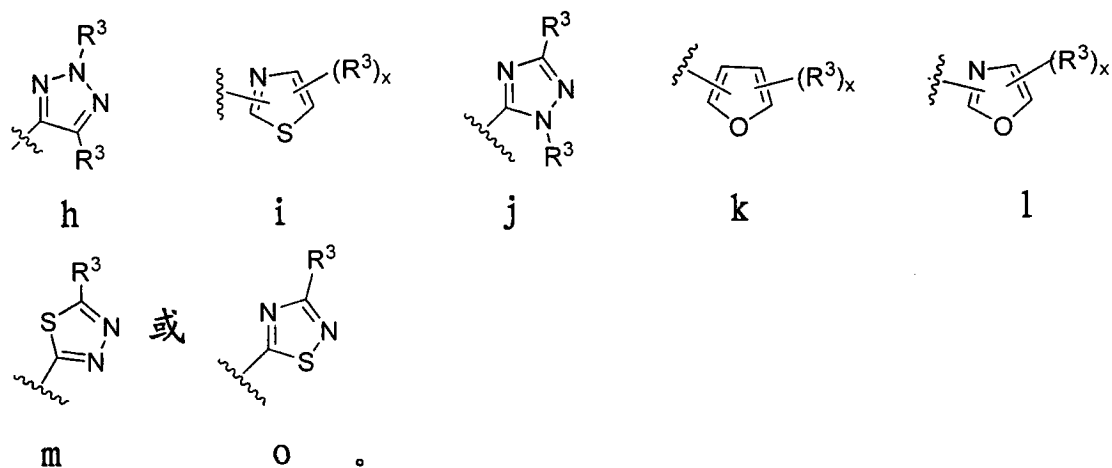
[0460] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的一些实施方案中, 环 B 选自:

[0461]



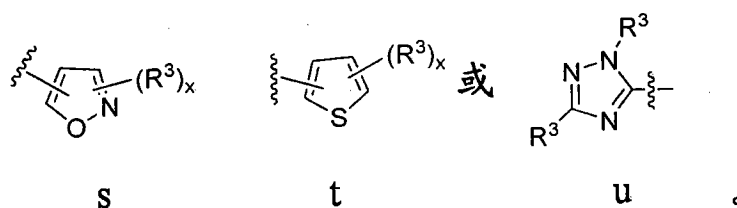
[0462] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的一些实施方案中, 环 B 选自:

[0463]



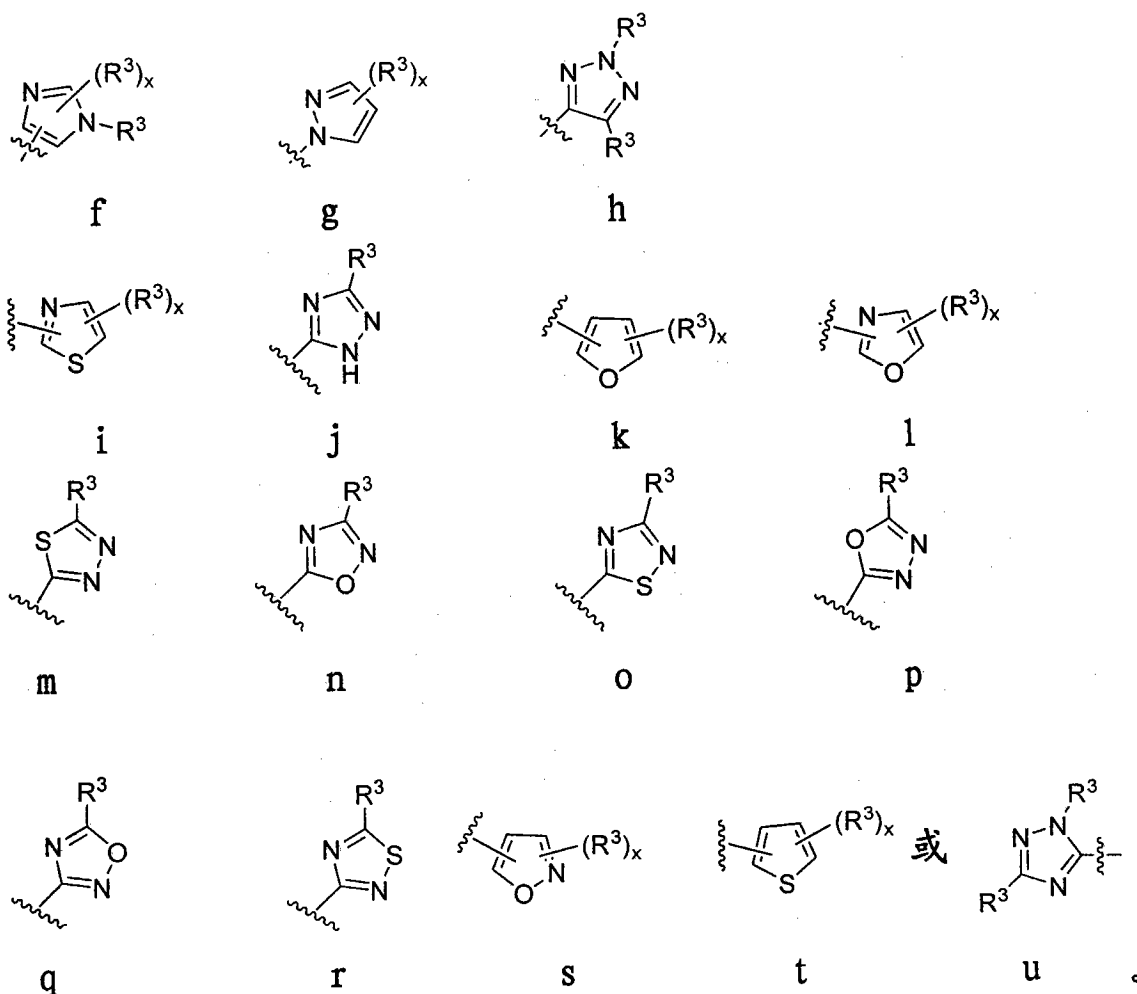
[0464] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的其它实施方案中, 环 B 选自:

[0465]



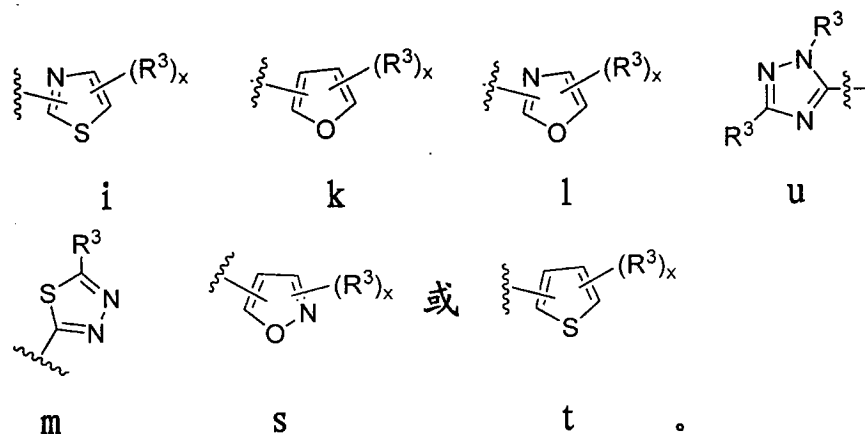
[0466] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的其它实施方案中, 环 B 选自:

[0467]



[0468] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的其它实施方案中, 环 B 选自:

[0469]



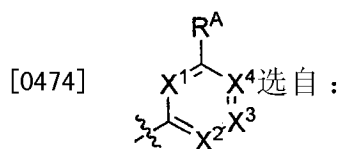
[0470] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的一些实施方案中, x 为 1-3。

[0471] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的一些实施方案中, x 为 1-3, 且各 R^3 独立地选自氢、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、或任选被取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 脂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基、芳烷基、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、或 $-S(O)_2N(R')_2$ 。

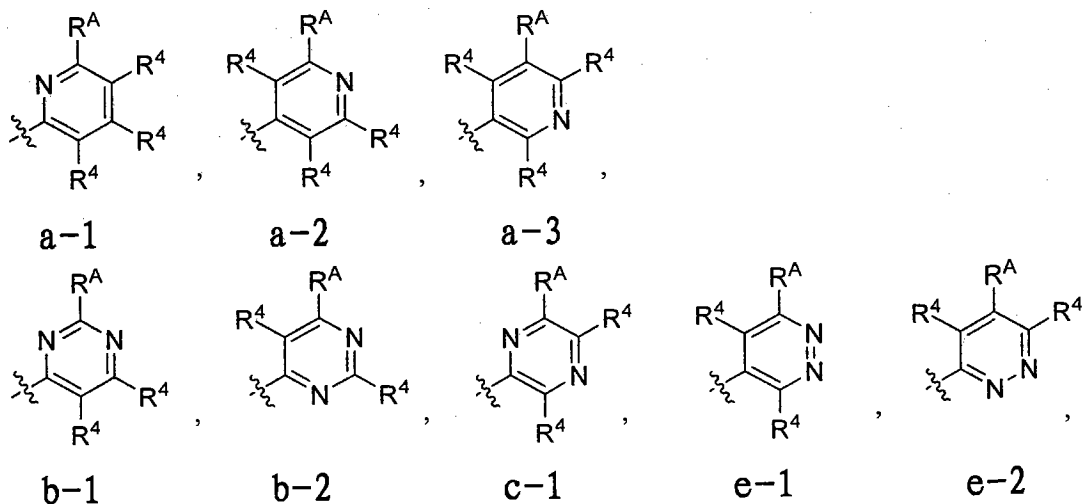
[0472] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的一些实施方案中, x 为 1-2, 且各 R^3 为甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基或任选被取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元

杂芳基、4-7 元杂环基或芳烷基。

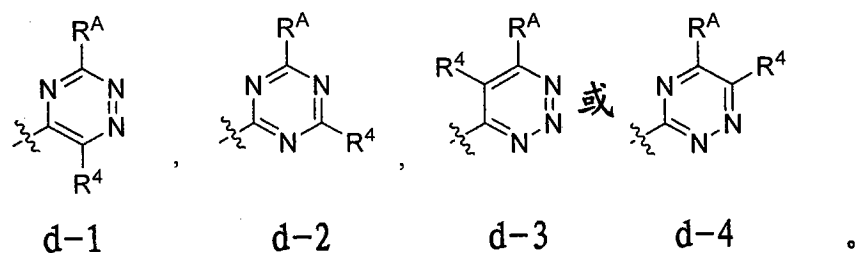
[0473] 在式 I 或 I' 的化合物的一些实施方案中, 基团



[0475]

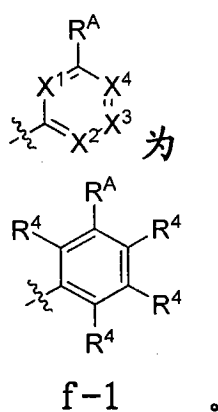


[0476]

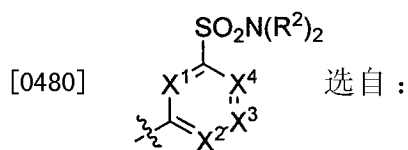


[0477] 在式 I 或 I' 的化合物的其它实施方案中, 基团

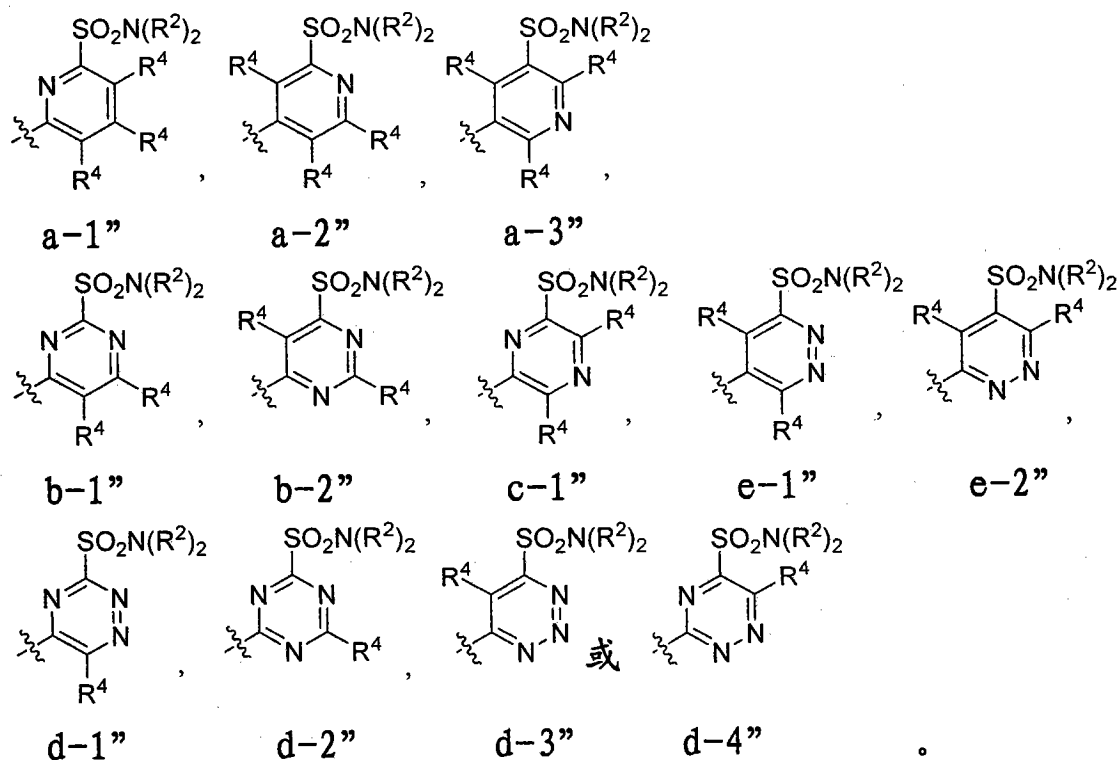
[0478]



[0479] 在式 I'' 的化合物的一些实施方案中, 基团

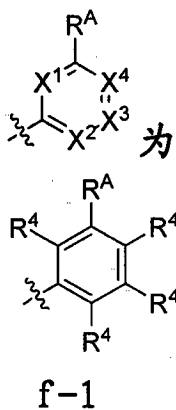


[0481]



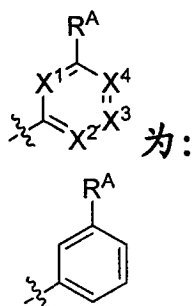
[0482] 在式 I 或 I' 的化合物的其它实施方案中, 基团

[0483]



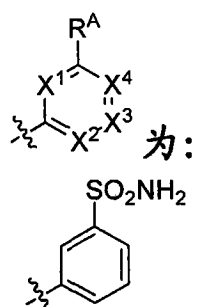
[0484] 在式 I 或 I' 的化合物的其它实施方案中, 基团

[0485]



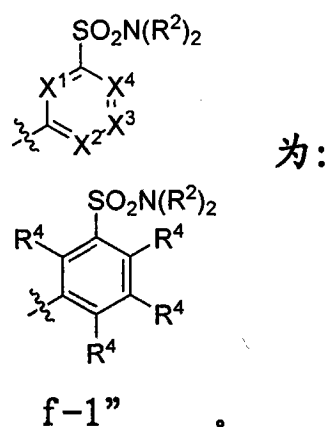
[0486] 在式 I 或 I' 的化合物的其它实施方案中, 基团

[0487]



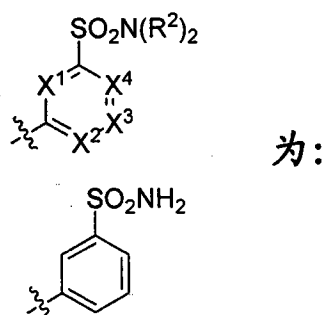
[0488] 在式 I'' 的化合物的其它实施方案中, 基团

[0489]



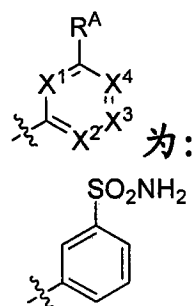
[0490] 在式 I'' 的化合物的其它实施方案中, 基团

[0491]

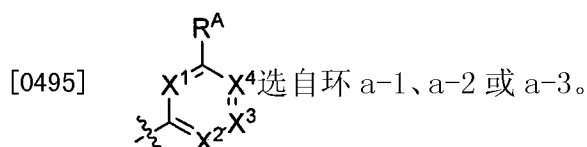


[0492] 在式 I 或 I' 的化合物的其它实施方案中, 基团

[0493]



[0494] 在式 I 或 I' 的化合物的一些实施方案中, 基团



[0496] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的一些实施方案中,当存在时,各 R⁴ 为氢。

[0497] 在式 I、I' 或 I'' 的化合物的其它实施方案中,当存在时,各 R⁴ 独立地选自氢、卤素、CN、NO₂、或任选被取代的选自以下的基团: C₁₋₆ 脂族基、芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基、芳烷基、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NR'COR'、-CON(R')₂、或 -S(O)₂N(R')₂。

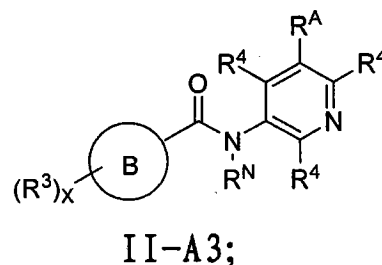
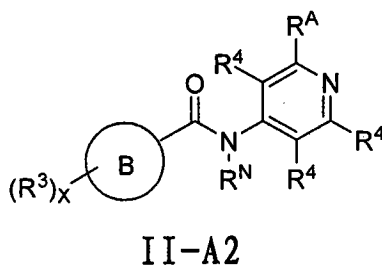
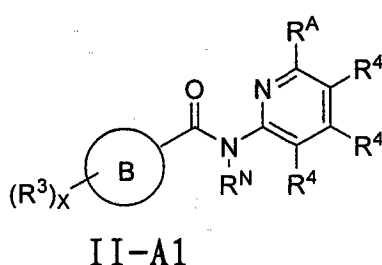
[0498] 在式 I 的化合物的一些实施方案中, R^A 选自 SO₂N(R²)₂ 或 SO₂R¹。在式 I 的化合物的其它实施方案中, R^A 为 SO₂R¹, 且 R¹ 为 C₁₋₆ 烷基。

[0499] 在式 I' 的化合物的一些实施方案中, R^A 为 SO₂N(R²)₂, 且两个 R² 都是氢。

[0500] 在式 I'' 的化合物的其它实施方案中,在 SO₂N(R²)₂ 中,两个 R² 都是氢。

[0501] 在本发明的其它实施方案中,化合物具有式 II-A1、II-A2 或 II-A3 的结构:

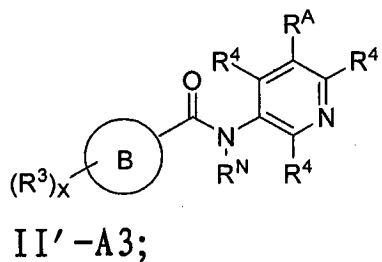
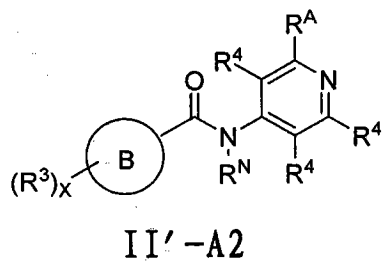
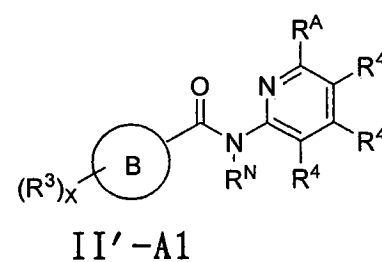
[0502]



[0503] 或其药学可接受的盐,其中 x、R³、R⁴、R^N、R^A 和环 B 如本文对式 I 的化合物所定义。

[0504] 在本发明的其它实施方案中,化合物具有式 II'-A1、II'-A2 或 II'-A3 的结构:

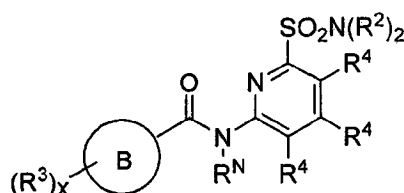
[0505]



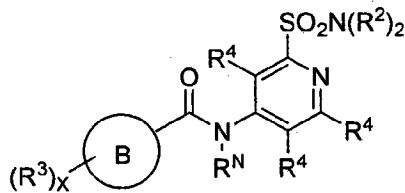
[0506] 或其药学可接受的盐,其中 x、R³、R⁴、R^N、R^A 和环 B 如本文对式 I' 的化合物所定义。

[0507] 在本发明的其它实施方案中,化合物具有式 II''-A1、II''-A2 或 II''-A3 的结构:

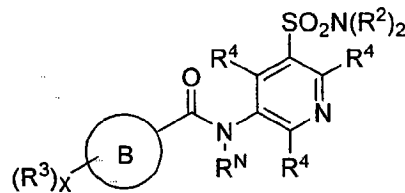
[0508]



II''-A1



II''-A2

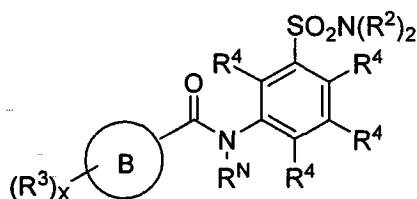


II''-A3;

[0509] 或其药学可接受的盐,其中 x 、 R^3 、 R^4 、 R^N 和环 B 如本文对式 I'' 的化合物所定义。

[0510] 在本发明的其它实施方案中,化合物具有式 II'' -A4 的结构:

[0511]



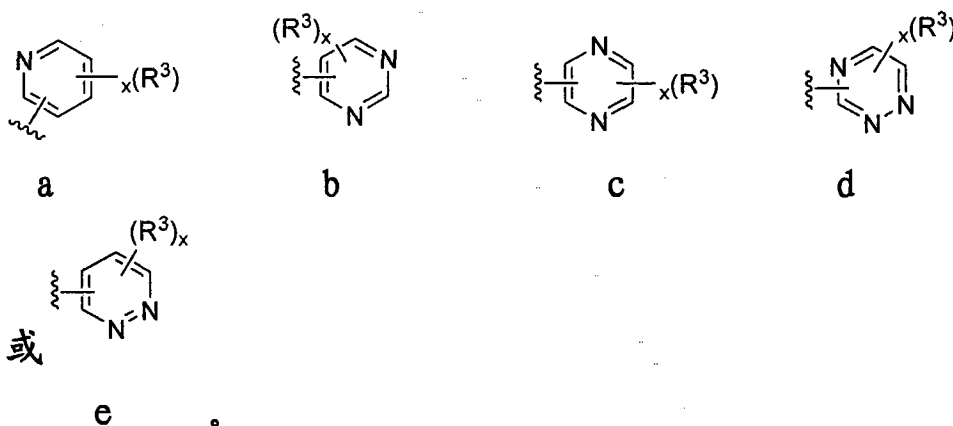
II''-A4;

[0512] 或其药学可接受的盐,其中 x 、 R^3 、 R^4 、 R^N 和环 B 如本文对式 I'' 的化合物所定义。

[0513] 在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物的一些实施方案中,环 B 是任选被取代的 6 元杂芳环。

[0514] 在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物的一些实施方案中,环 B 选自:

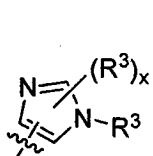
[0515]



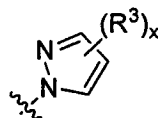
[0516] 在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物的一些实施方案中,环 B 是任选被取代的 5 元杂芳环。

[0517] 在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物的一些实施方案中,环 B 选自:

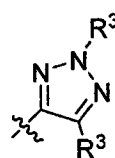
[0518]



f

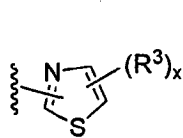


g

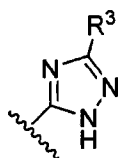


h

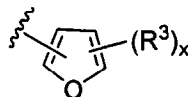
[0519]



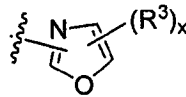
i



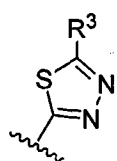
j



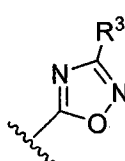
k



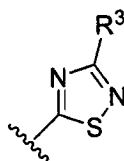
l



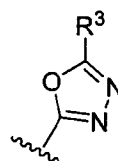
m



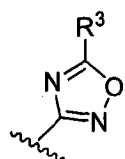
n



o

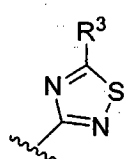


p



q

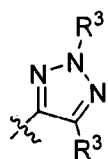
或



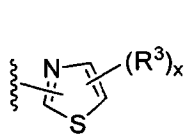
r

[0520] 在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物的一些实施方案中,环 B 选自:

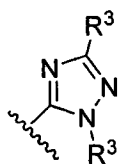
[0521]



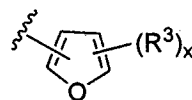
h



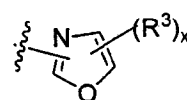
i



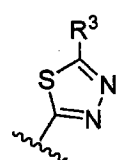
j



k

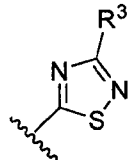


l



m

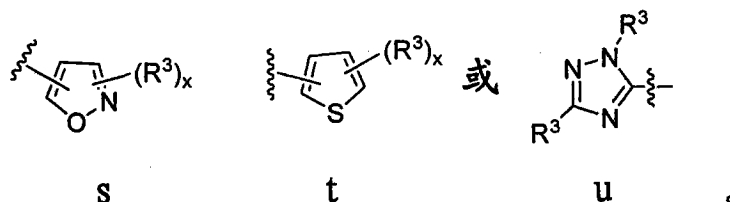
或



o

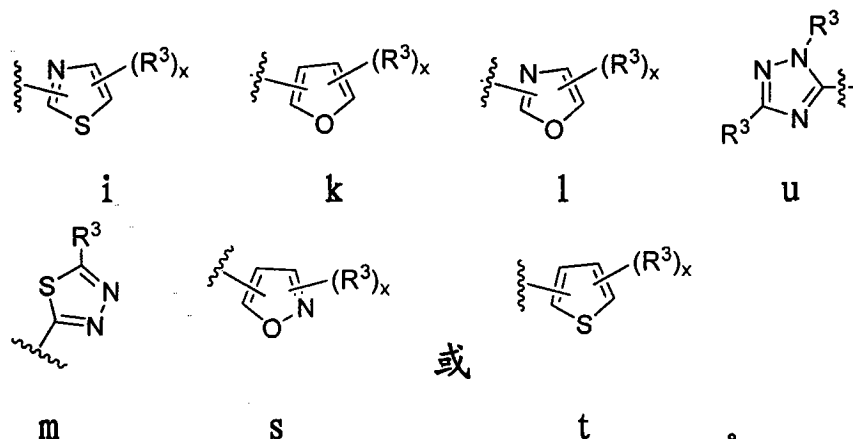
[0522] 在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物的其它实施方案中,环 B 选自:

[0523]



[0524] 在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物的其它实施方案中,环 B 选自:

[0525]



[0526] 在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物的一些实施方案中,x 为 1-3。在其它实施方案中,x 为 1-3,且各 R³ 独立地选自氢、卤素、CN、CF₃、NO₂、或任选被取代的选自以下的基团:C₁₋₆ 脂族基、C₁₋₆ 脂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基、芳烷基、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂R'、或 -S(O)₂N(R')₂。在其它实施方案中,x 为 1-2,且各 R³ 为甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基或任选被取代的选自以下的基团:C₁₋₆ 脂族基、C₆₋₁₀ 芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基或芳烷基。

[0527] 在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物的一些实施方案中,各 R⁴,当存在时,为氢。在其它实施方案中,各 R⁴,当存在时,独立地选自氢、卤素、CN、NO₂、或任选被取代的选自以下的基团:C₁₋₆ 脂族基、芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基、芳烷基、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NR'COR'、-CON(R')₂、或 -S(O)₂N(R')₂。

[0528] 在式 II-A1、II-A2 或 II-A3 的化合物的一些实施方案中,R^A 选自 SO₂N(R²)₂ 或 SO₂R¹。

[0529] 在式 II-A1、II-A2 或 II-A3 的化合物的一些实施方案中,R^A 为 SO₂N(R²)₂,且两个 R² 都是氢。

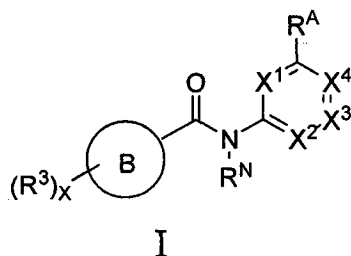
[0530] 在式 II-A1、II-A2 或 II-A3 的化合物的一些实施方案中,R^A 为 SO₂R¹,且 R¹ 为 C₁₋₆ 烷基。

[0531] 在式 II' -A1、II' -A2、II' -A3 的化合物的一些实施方案中,R^A 为 SO₂N(R²)₂,且两个 R² 都是氢。

[0532] 在式 II'' -A4 的化合物的一些实施方案中,在 SO₂N(R²)₂ 中,两个 R² 都是氢。

[0533] 在一些实施方案中,本发明提供调节钠通道的方法,所述方法包括如下步骤:使所述通道接触式 I 的化合物:

[0534]



[0535] 或其药学可接受的盐,其中:

[0536] 环 B 为 5-6 元单环杂芳环,其具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子,其中环 B 任选被至多 x 个 R³ 取代;

[0537] X¹、X²、X³ 和 X⁴ 各自独立地为氮或 C-R⁴,条件是 X¹、X²、X³ 和 X⁴ 不同时都是氮;

[0538] Rᵃ 选自 SO₂N(R²)₂、SO₂R¹、NR²SO₂R¹;

[0539] R¹ 为 C₁-₆ 脂族基,其中除了与氮或氧原子相连的原子以外的至多 2 个原子任选被 O、S、NRⁿ、或 C(O) 代替;

[0540] 各 R² 独立地为氢、或 C₁-₆ 脂族基,其中除了与氮原子相连的原子以外的至多 2 个碳原子任选被 O、S、NRⁿ、或 C(O) 代替;

[0541] x 为 0-4;

[0542] Rⁿ 各自独立地选自氢或 C₁-₆ 脂族基,其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: -Rʲ、氧代、硫代、-CO₂Rʲ、-ORʲ、-N(Rʲ)₂、-SRʲ、-NO₂、卤素、-CN、-C₁-₄ 卤代烷基、-C₁-₄ 卤代烷氧基、-C(O)N(Rʲ)₂、-NRʲC(O)Rʲ、-SO₂Rʲ、-SO₂N(Rʲ)₂、-NRʲSO₂Rʲ、-NRʲCON(Rʲ)₂、-NRʲCO₂Rʲ、-CORʲ、-OCORʲ、-OCON(Rʲ)₂、-SORʲ、-NRʲSO₂N(Rʲ)₂、-COCORʲ、-COCH₂CORʲ、-OP(O)(ORʲ)₂、-P(O)(ORʲ)₂、-PO(ORʲ)(Rʲ)、-P(O)(Rʲ)₂、或 -OP(O)(Rʲ)₂;其中

[0543] Rʲ 为氢或未取代的 C₁-₆ 脂族基;

[0544] R³ 和 R⁴ 各自独立地为 Q-Rˣ;

[0545] Q 为键或为 C₁-₆ 脂族链,其中 Q 的至多 3 个亚甲基单元任选和独立地被以下基团代替: -NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHCO-、-NRCO-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-NHC(O)NH-、-NRC(O)NH-、-NHC(O)NR-、-NRC(O)NR、-OC(O)NH-、-OC(O)NR-、-NHSO₂NH-、-NRSO₂NH-、-NHSO₂NR-、-NRSO₂NR-、-SO- 或 -SO₂-;其中

[0546] Q 任选被 1-3 个独立的 Rᵃ 取代;

[0547] Rˣ 各自独立地选自 -R'、卤素、-NO₂、-CN、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-NR' C(O)R'、-NR' C(O)N(R')₂、-NR' CO₂R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-NR' SO₂R'、-NR' SO₂N(R')₂、-C(O)C(O)R'、-C(O)CH₂C(O)R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-PO(OR')(R')、-P(O)(R')₂、或 -OP(O)(R')₂;

[0548] R 各自独立地选自氢或 C₁-₆ 脂族基,其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代: -Rᵀ、-T-Ar¹、卤素、氧代、硫代、-ORᵀ、-SRᵀ、-N(Rᵀ)₂、-NO₂、-C₁-₄ 卤代烷基、-C₁-₄ 卤代烷氧基、-CN、-CO₂Rᵀ、-CORᵀ、-CON(Rᵀ)₂、-OCORᵀ、-NRᵀCORᵀ、-SO₂Rᵀ、-SO₂N(Rᵀ)₂、或 -NRᵀSO₂Rᵀ;其中

[0549] 各 R^T 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;或者

[0550] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^T 基团与各基团所连接的原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环,其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子 ;其中所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : $-R^R$ 、 $-T-Ar^1$ 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^R$ 、 $-SR^R$ 、 $-N(R^R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^R$ 、 $-COR^R$ 、 $-CON(R^R)_2$ 、 $-OCOR^R$ 、 $-NR^RCOR^R$ 、 $-SO_2R^R$ 、 $-SO_2N(R^R)_2$ 、或 $-NR^RSO_2R^R$;其中

[0551] 各 R^R 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;

[0552] T 为 $(CH_2)_w$;

[0553] w 为 0-2 ;

[0554] Ar^1 选自 3-8 元饱和或部分不饱和的环、5-6 元芳环、具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 3-7 元杂环,具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 5-6 元杂芳环,或具有 0-5 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环系统 ;其中

[0555] Ar^1 任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : $-R^W$ 、氧代、硫代、 $-CO_2R^W$ 、 $-OR^W$ 、 $-N(R^W)_2$ 、 $-SR^W$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-C(O)N(R^W)_2$ 、 $-NR^WC(O)R^W$ 、 $-SO_2R^W$ 、 $-SO_2N(R^W)_2$ 、 $-NR^WSO_2R^W$ 、 $-NR^WCON(R^W)_2$ 、 $-NR^WCO_2R^W$ 、 $-COR^W$ 、 $-OCOR^W$ 、 $-OCON(R^W)_2$ 、 $-SOR^W$ 、 $-NR^WSO_2N(R^W)_2$ 、 $-COCOR^W$ 、 $-COCH_2COR^W$ 、 $-OP(O)(OR^W)_2$ 、 $-P(O)(OR^W)_2$ 、 $-PO(OR^W)(R^W)$ 、 $-P(O)(R^W)_2$ 、或 $-OP(O)(R^W)_2$;其中

[0556] R^W 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;

[0557] R^Q 选自卤素、 $-R^S$ 、 $-N(R^S)_2$ 、 $-SR^S$ 、 $-OR^S$ 、 C_{3-10} 脂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基、氧代、硫代、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CO_2R^S$ 、 $-COR^S$ 、 $-OC(O)R^S$ 或 $-NR^SC(O)R^S$;其中

[0558] R^S 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;或者

[0559] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^Q 或两个 R^S 基团、或 R^Q 基团和 R^S 基团的任意组合,与各基团所连接的一个或多个原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环 ;各环具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子 ;其中任意所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : R^0 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^0$ 、 $-SR^0$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-COR^0$ 、 $-CON(R^0)_2$ 、 $-OCOR^0$ 、 $-NR^0COR^0$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、或 $-NR^0SO_2R^0$;其中

[0560] R^0 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;

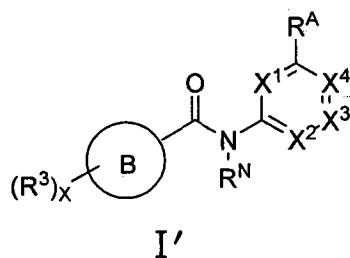
[0561] R' 各自独立地选自氢或 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳环、或具有 3-10 个环原子的杂环,或者其中 R 和 R' 与它们所连接的一个或多个原子一起、或 2 个 R' 与它们所连接的原子一起,形成 5-8 元环烷基、杂环基、芳基、或杂芳环,其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子 ;其中所述 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、杂芳环或杂环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : R^I 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^I$ 、 $-SR^I$ 、 $-N(R^I)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^I$ 、 $-COR^I$ 、 $-CONHR^I$ 、 $-OCOR^I$ 、 $-NR^ICOR^I$ 、 $-SO_2R^I$ 、 $-SO_2N(R^I)_2$ 、或 $-NR^ISO_2R^I$;其中

[0562] R^I 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基。

[0563] 在一些实施方案中,本发明提供调节钠通道的方法,所述方法包括如下步骤 :使所

述通道接触式 I' 的化合物：

[0564]



[0565] 或其药学可接受的盐,其中：

[0566] 环 B 为 5-6 元单环杂芳环,其具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子,其中环 B 任选被至多 x 个 R³ 取代；

[0567] X¹、X²、X³ 和 X⁴ 各自独立地为氮或 C-R⁴,条件是 X¹、X²、X³ 和 X⁴ 不同时都是氮；

[0568] R^A 选自 SO₂N(R²)₂ 或 NR²SO₂R¹；

[0569] R¹ 为 C₁₋₆ 脂族基,其中除了与氮或氧原子相连的原子以外的至多 2 个原子任选被 O、S、NR^N、或 C(O) 代替；

[0570] 各 R² 独立地为氢、或 C₁₋₆ 脂族基,其中除了与氮原子相连的原子以外的至多 2 个碳原子任选被 O、S、NR^N、或 C(O) 代替；

[0571] x 为 0-4；

[0572] R^N 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 脂族基,其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代：-R^J、氧代、硫代、-CO₂R^J、-OR^J、-N(R^J)₂、-SR^J、-NO₂、卤素、-CN、-C₁₋₄ 卤代烷基、-C₁₋₄ 卤代烷氧基、-C(O)N(R^J)₂、-NR^JC(O)R^J、-SO₂R^J、-SO₂N(R^J)₂、-NR^JSO₂R^J、-NR^JCON(R^J)₂、-NR^JCO₂R^J、-COR^J、-OCOR^J、-OCON(R^J)₂、-SOR^J、-NR^JSO₂N(R^J)₂、-COCOR^J、-COCH₂COR^J、-OP(O)(OR^J)₂、-P(O)(OR^J)₂、-PO(OR^J)(R^J)、-P(O)(R^J)₂、或 -OP(O)(R^J)₂；其中

[0573] R^J 为氢或未取代的 C₁₋₆ 脂族基；

[0574] R³ 和 R⁴ 各自独立地为 Q-R^X；

[0575] Q 为键或为 C₁₋₆ 脂族链,其中 Q 的至多 3 个亚甲基单元任选和独立地被以下基团代替：-NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHCO-、-NRCO-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-NHC(O)NH-、-NRC(O)NH-、-NHC(O)NR-、-NRC(O)NR、-OC(O)NH-、-OC(O)NR-、-NHSO₂NH-、-NRSO₂NH-、-NHSO₂NR-、-NRSO₂NR-、-SO- 或 -SO₂-；其中

[0576] Q 任选被 1-3 个独立的 R^Q 取代；

[0577] R^X 各自独立地选自 -R'、卤素、-NO₂、-CN、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-NR' C(O)R'、-NR' C(O)N(R')₂、-NR' CO₂R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-NR' SO₂R'、-NR' SO₂N(R')₂、-C(O)C(O)R'、-C(O)CH₂C(O)R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-PO(OR')(R')、-P(O)(R')₂、或 -OP(O)(R')₂；

[0578] R 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 脂族基,其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代：-R^T、-T-Ar¹、卤素、氧代、硫代、-OR^T、-SR^T、-N(R^T)₂、-NO₂、-C₁₋₄ 卤代烷基、-C₁₋₄ 卤代烷氧基、-CN、-CO₂R^T、-COR^T、-CON(R^T)₂、-OCOR^T、-NR^TCOR^T、-SO₂R^T、-SO₂N(R^T)₂、或 -NR^TSO₂R^T；其中

[0579] 各 R^T 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;或者

[0580] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^T 基团与各基团所连接的原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环,其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子 ;其中所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : $-R^R$ 、 $-T-Ar^1$ 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^R$ 、 $-SR^R$ 、 $-N(R^R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^R$ 、 $-COR^R$ 、 $-CON(R^R)_2$ 、 $-OCOR^R$ 、 $-NR^RCOR^R$ 、 $-SO_2R^R$ 、 $-SO_2N(R^R)_2$ 、或 $-NR^RSO_2R^R$;其中

[0581] 各 R^R 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;

[0582] T 为 $(CH_2)_w$;

[0583] w 为 0-2 ;

[0584] Ar^1 选自 3-8 元饱和或部分不饱和的环、5-6 元芳环、具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 3-7 元杂环,具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 5-6 元杂芳环,或具有 0-5 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环系统 ;其中

[0585] Ar^1 任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : $-R^W$ 、氧代、硫代、 $-CO_2R^W$ 、 $-OR^W$ 、 $-N(R^W)_2$ 、 $-SR^W$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-C(O)N(R^W)_2$ 、 $-NR^WC(O)R^W$ 、 $-SO_2R^W$ 、 $-SO_2N(R^W)_2$ 、 $-NR^WSO_2R^W$ 、 $-NR^WCON(R^W)_2$ 、 $-NR^WCO_2R^W$ 、 $-COR^W$ 、 $-OCOR^W$ 、 $-OCON(R^W)_2$ 、 $-SOR^W$ 、 $-NR^WSO_2N(R^W)_2$ 、 $-COCOR^W$ 、 $-COCH_2COR^W$ 、 $-OP(O)(OR^W)_2$ 、 $-P(O)(OR^W)_2$ 、 $-PO(OR^W)(R^W)$ 、 $-P(O)(R^W)_2$ 、或 $-OP(O)(R^W)_2$;其中

[0586] R^W 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;

[0587] R^Q 选自卤素、 $-R^S$ 、 $-N(R^S)_2$ 、 $-SR^S$ 、 $-OR^S$ 、 C_{3-10} 脂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基、氧代、硫代、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CO_2R^S$ 、 $-COR^S$ 、 $-OC(O)R^S$ 或 $-NR^SC(O)R^S$;其中

[0588] R^S 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;或者

[0589] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^Q 或两个 R^S 基团、或 R^Q 基团和 R^S 基团的任意组合,与各基团所连接的一个或多个原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环 ;各环具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子 ;其中任意所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : R^0 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^0$ 、 $-SR^0$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-COR^0$ 、 $-CON(R^0)_2$ 、 $-OCOR^0$ 、 $-NR^0COR^0$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、或 $-NR^0SO_2R^0$;其中

[0590] R^0 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;

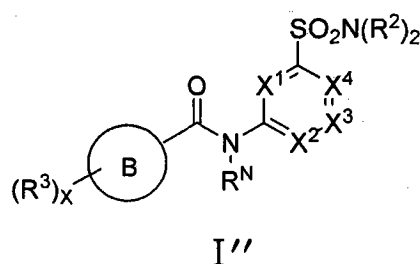
[0591] R' 各自独立地选自氢或 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳环、或具有 3-10 个环原子的杂环,或者其中 R 和 R' 与它们所连接的一个或多个原子一起、或 2 个 R' 与它们所连接的原子一起,形成 5-8 元环烷基、杂环基、芳基、或杂芳环,其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子 ;其中所述 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、杂芳环或杂环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代 : R^I 、卤素、氧代、硫代、 $-OR^I$ 、 $-SR^I$ 、 $-N(R^I)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^I$ 、 $-COR^I$ 、 $-CONHR^I$ 、 $-OCOR^I$ 、 $-NR^ICOR^I$ 、 $-SO_2R^I$ 、 $-SO_2N(R^I)_2$ 、或 $-NR^ISO_2R^I$;其中

[0592] R^I 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基。

[0593] 在其它的实施方案中,本发明提供调节钠通道的方法,所述方法包括如下步骤 :使

所述通道接触式 I'' 的化合物：

[0594]



[0595] 或其药学可接受的盐,其中：

[0596] 环 B 为 5-6 元单环杂芳环,其具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子,其中环 B 任选被至多 x 个 R³ 取代；

[0597] X¹、X²、X³ 和 X⁴ 各自独立地为氮或 C-R⁴,条件是 X¹、X²、X³ 和 X⁴ 不同时都是氮；

[0598] 各 R² 独立地为氢、或 C₁₋₆ 脂族基,其中除了与氮原子相连的原子以外的至多 2 个碳原子任选被 O、S、NR^N、或 C(O) 代替；

[0599] x 为 0-4；

[0600] R^N 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 脂族基,其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代：-R^J、氧代、硫代、-CO₂R^J、-OR^J、-N(R^J)₂、-SR^J、-NO₂、卤素、-CN、-C₁₋₄ 卤代烷基、-C₁₋₄ 卤代烷氧基、-C(O)N(R^J)₂、-NR^JC(O)R^J、-SO₂R^J、-SO₂N(R^J)₂、-NR^JSO₂R^J、-NR^JCON(R^J)₂、-NR^JCO₂R^J、-COR^J、-OCOR^J、-OCON(R^J)₂、-SOR^J、-NR^JSO₂N(R^J)₂、-COCOR^J、-COCH₂COR^J、-OP(O)(OR^J)₂、-P(O)(OR^J)₂、-PO(OR^J)(R^J)、-P(O)(R^J)₂、或 -OP(O)(R^J)₂；其中

[0601] R^J 为氢或未取代的 C₁₋₆ 脂族基；

[0602] R³ 和 R⁴ 各自独立地为 Q-R^X；

[0603] Q 为键或为 C₁₋₆ 脂族链,其中 Q 的至多 3 个亚甲基单元任选和独立地被以下基团代替：-NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHCO-、-NRCO-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-NHC(O)NH-、-NRC(O)NH-、-NHC(O)NR-、-NRC(O)NR、-OC(O)NH-、-OC(O)NR-、-NHSO₂NH-、-NRSO₂NH-、-NHSO₂NR-、-NRSO₂NR-、-SO- 或 -SO₂-；其中

[0604] Q 任选被 1-3 个独立的 R^Q 取代；

[0605] R^X 各自独立地选自 -R'、卤素、-NO₂、-CN、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'CO₂R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂、-C(O)C(O)R'、-C(O)CH₂C(O)R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-PO(OR')(R')、-P(O)(R')₂、或 -OP(O)(R')₂；

[0606] R 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 脂族基,其任选被 1-3 个独立的以下取代基取代：-R^T、-T-Ar¹、卤素、氧代、硫代、-OR^T、-SR^T、-N(R^T)₂、-NO₂、-C₁₋₄ 卤代烷基、-C₁₋₄ 卤代烷氧基、-CN、-CO₂R^T、-COR^T、-CON(R^T)₂、-OCOR^T、-NR^TCOR^T、-SO₂R^T、-SO₂N(R^T)₂、或 -NR^TSO₂R^T；其中

[0607] 各 R^T 独立地为氢或未取代的 C₁₋₆ 脂族基；或者

[0608] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^T 基团与各基团所连接的原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环,其具有 0-3 个独立地选自

氮、氧、或硫的杂原子；其中所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： $-\text{R}^{\text{R}}$ 、 $-\text{T}-\text{Ar}^1$ 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{R}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{R}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{R}})_2$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{R}}\text{COR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{R}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{R}})_2$ 、或 $-\text{NR}^{\text{R}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{R}}$ ；其中

[0609] 各 R^{R} 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

[0610] T 为 $(\text{CH}_2)_w$ ；

[0611] w 为 0-2；

[0612] Ar^1 选自 3-8 元饱和或部分不饱和的环、5-6 元芳环、具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 3-7 元杂环，具有 1-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 5-6 元杂芳环，或具有 0-5 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环系统；其中

[0613] Ar^1 任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： $-\text{R}^{\text{W}}$ 、氧代、硫代、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{CON}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{SOR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{COCOR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^{\text{W}})(\text{R}^{\text{W}})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、或 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{\text{W}})_2$ ；其中

[0614] R^{W} 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

[0615] R^{Q} 选自卤素、 $-\text{R}^{\text{S}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{S}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{S}}$ 、 C_{3-10} 脂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基、氧代、硫代、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{S}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{S}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{S}}$ 或 $-\text{NR}^{\text{S}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}}$ ；其中

[0616] R^{S} 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；或者

[0617] 在相同取代基或不同取代基上的任意两个 R^{Q} 或两个 R^{S} 基团、或 R^{Q} 基团和 R^{S} 基团的任意组合，与各基团所连接的一个或多个原子一起任选地形成 3-8 元饱和或部分不饱和的单环、或 5-6 元单环芳环；各环具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子；其中任意所述单环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： R^0 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{SR}^0$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{COR}^0$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{OCOR}^0$ 、 $-\text{NR}^0\text{COR}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、或 $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{R}^0$ ；其中

[0618] R^0 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

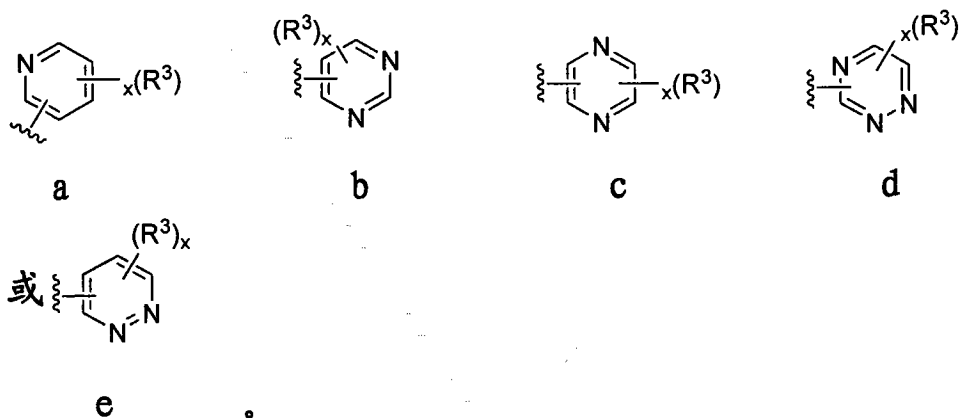
[0619] R' 各自独立地选自氢或 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳环、或具有 3-10 个环原子的杂环，或者其中 R 和 R' 与它们所连接的一个或多个原子一起、或 2 个 R' 与它们所连接的原子一起，形成 5-8 元环烷基、杂环基、芳基、或杂芳环，其具有 0-3 个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子；其中所述 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、杂芳环或杂环任选被 1-3 个独立的以下取代基取代： R^{I} 、卤素、氧代、硫代、 $-\text{OR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{I}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{I}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{CONHR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{I}}\text{COR}^{\text{I}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{I}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{I}})_2$ 、或 $-\text{NR}^{\text{I}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{I}}$ ；其中

[0620] R^{I} 为氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基。

[0621] 在所述方法的式 I、I'、或 I'' 的一些实施方案中，环 B 是任选被取代的 6 元杂芳环。

[0622] 在所述方法的式 I、I'、或 I'' 的一些实施方案中，环 B 选自：

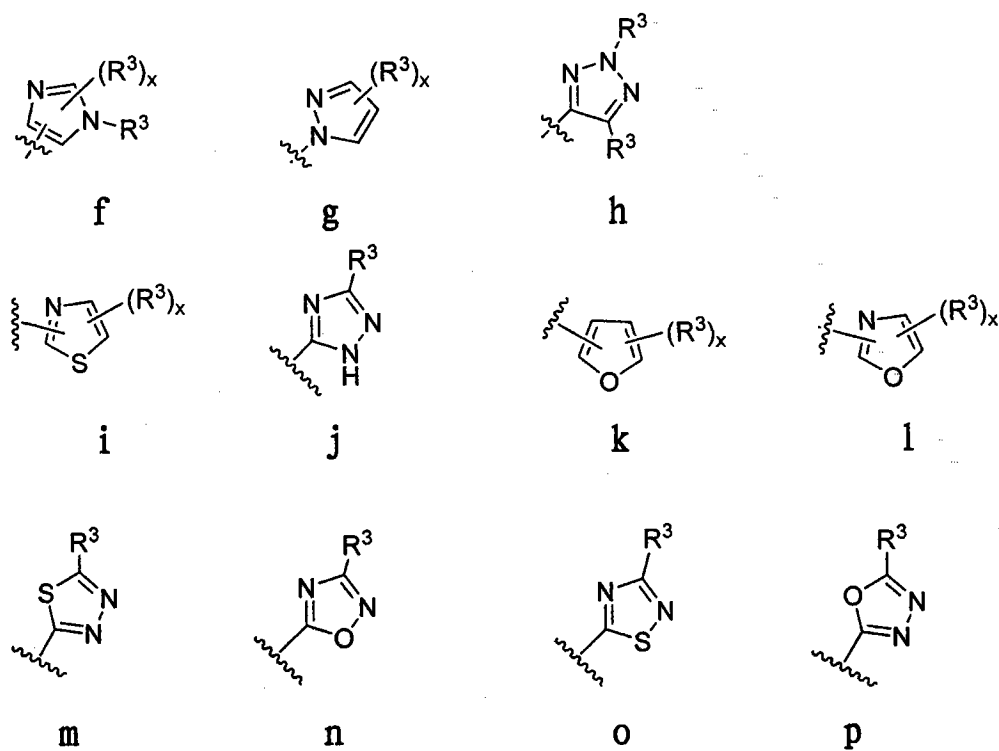
[0623]



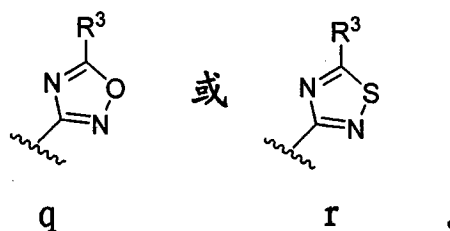
[0624] 在所述方法的式 I、I'、或 I'' 的一些实施方案中,环 B 是任选被取代的 5 元杂芳环。

[0625] 在所述方法的式 I、I'、或 I'' 的一些实施方案中,环 B 选自:

[0626]

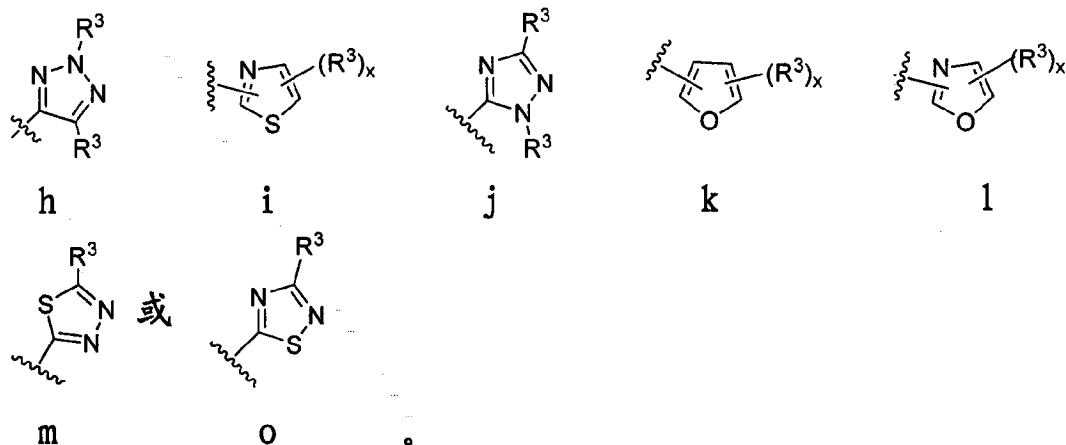


[0627]



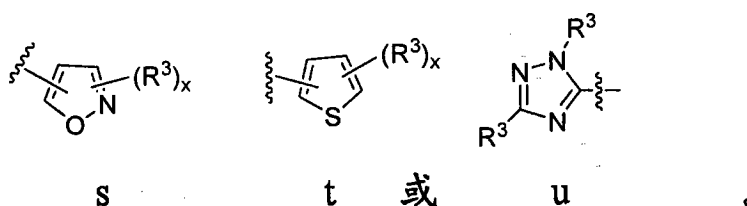
[0628] 在所述方法的式 I、I'、或 I'' 的一些实施方案中,环 B 选自:

[0629]



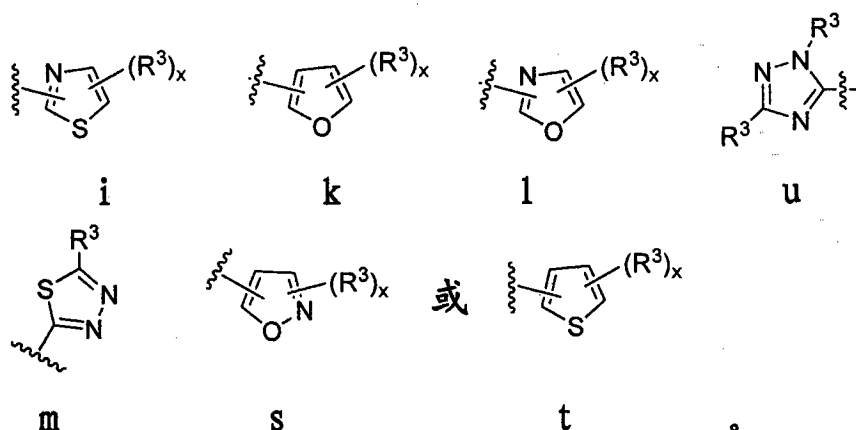
[0630] 在所述方法的式 I、I'、或 I'' 的其它实施方案中, 环 B 选自:

[0631]



[0632] 在所述方法的式 I、I'、或 I'' 的其它实施方案中, 环 B 选自:

[0633]

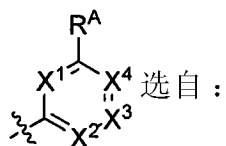


[0634] 在所述方法的式 I、I'、或 I'' 的一些实施方案中, x 为 1-3。在其它实施方案中, x 为 1-3, 且各 R³ 独立地选自氢、卤素、CN、CF₃、NO₂、或任选被取代的选自以下的基团: C₁₋₆ 脂族基、C₁₋₆ 脂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基、芳烷基、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂R'、或 -S(O)₂N(R')₂。

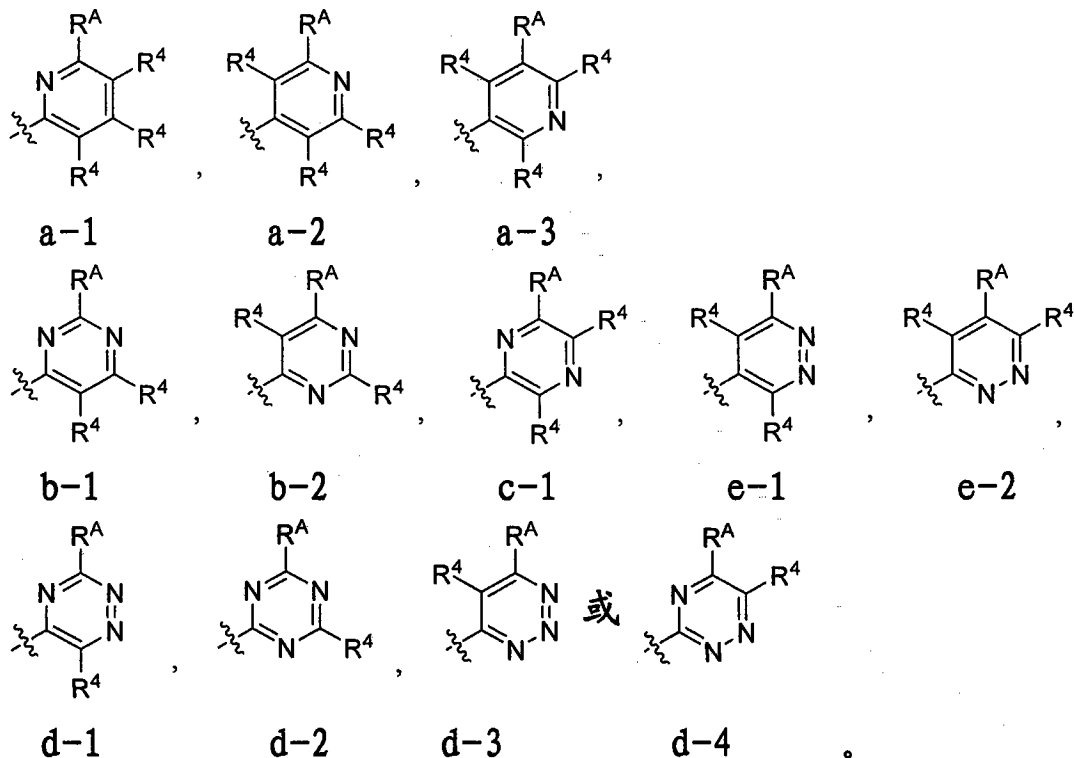
[0635] 在所述方法的式 I、I'、或 I'' 的一些实施方案中, x 为 1-2, 且各 R³ 为甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基或任选被取代的选自以下的基团: C₁₋₆ 脂族基、C₆₋₁₀ 芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基或芳烷基。

[0636] 在所述方法的式 I 或 I' 的一些实施方案中, 基团

[0637]

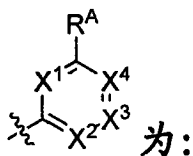


[0638]

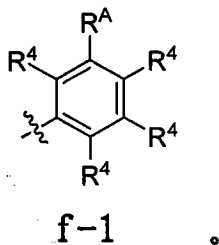


[0639] 在式 I 或 I' 的化合物的其它实施方案中,基团

[0640]

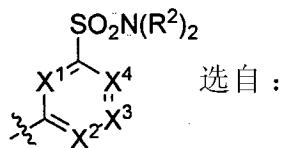


[0641]

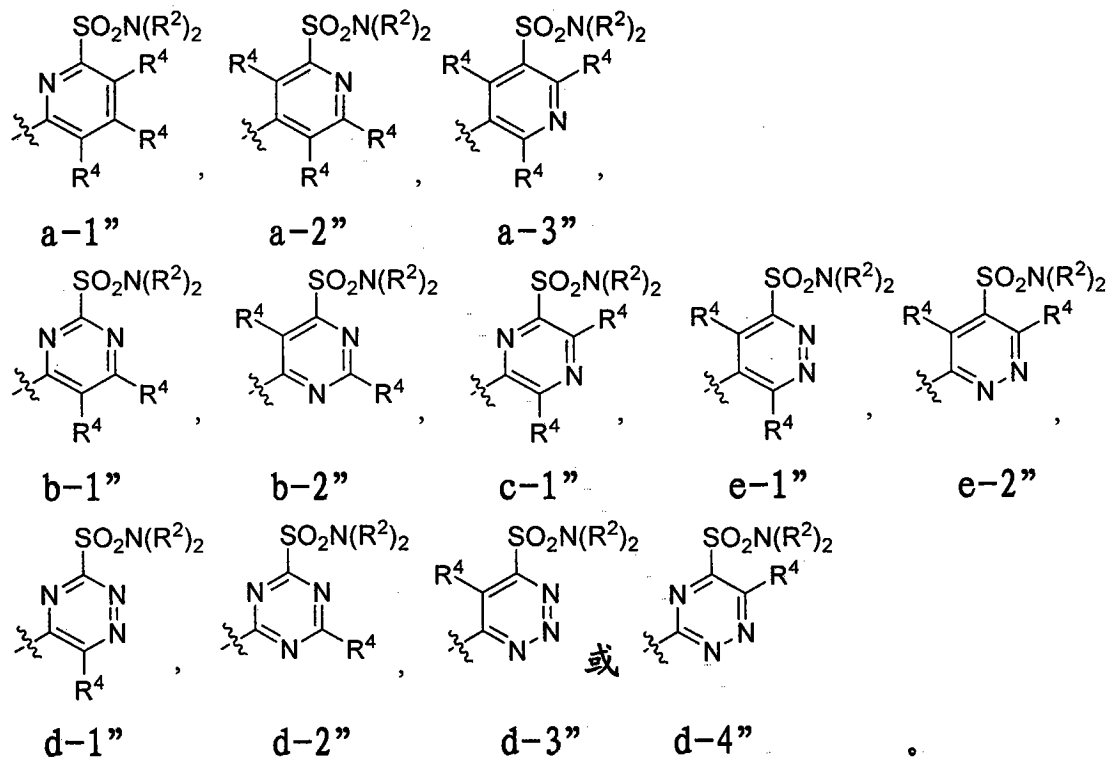


[0642] 在所述方法的式 I'' 的一些实施方案中,基团

[0643]

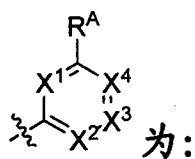


[0644]



[0645] 在所述方法的式 I 或 I' 的其它的实施方案中, 基团

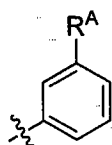
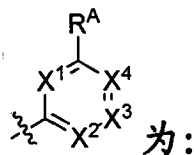
[0646]



f-1 .

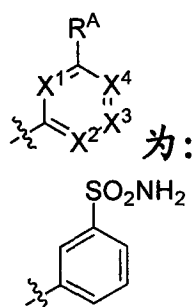
[0647] 在所述方法的式 I 或 I' 的其它的实施方案中, 基团

[0648]



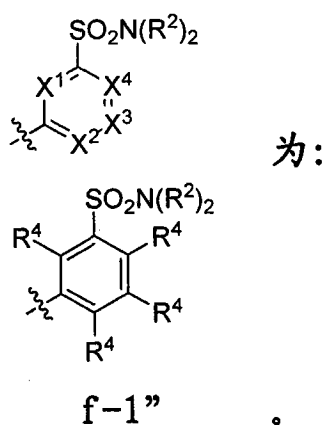
[0649] 在所述方法的式 I 或 I' 的其它实施方案中, 基团

[0650]



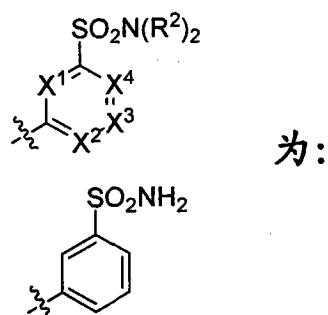
[0651] 在所述方法的式 I'' 的其它的实施方案中, 基团

[0652]



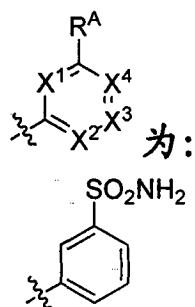
[0653] 在所述方法的式 I'' 的其它的实施方案中, 基团

[0654]

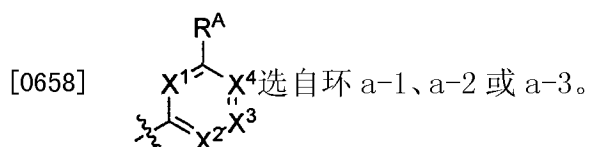


[0655] 在所述方法的式 I 或 I' 的其它实施方案中, 基团

[0656]



[0657] 在所述方法的式 I、I'、或 I'' 的一些实施方案中, 基团



[0659] 在所述方法的式 I、I'、或 I'' 的一些实施方案中,各 R⁴,当存在时,为氢。在其它实施方案中,各 R⁴,当存在时,独立地选自氢、卤素、CN、NO₂、或任选被取代的选自以下的基团: C₁₋₆ 脂族基、芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基、芳烷基、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NR'COR'、-CON(R')₂、或 -S(O)₂N(R')₂。

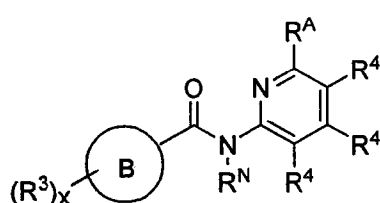
[0660] 在所述方法的式 I 的一些实施方案中, R^A 选自 SO₂N(R²)₂ 或 SO₂R¹。

[0661] 在所述方法的式 I 或 I' 的一些实施方案中, R^A 为 SO₂R¹, R¹ 为 C₁₋₆ 烷基。在所述方法的式 I 或 I' 的其它实施方案中, R^A 为 SO₂N(R²)₂, 且两个 R² 都是氢。

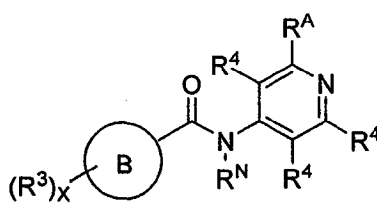
[0662] 在所述方法的式 I'' 的一些实施方案中,在 SO₂N(R²)₂ 中,两个 R² 都是氢。

[0663] 在本发明方法的其它实施方案中,化合物具有式 II-A1、II-A2 或 II-A3 的结构:

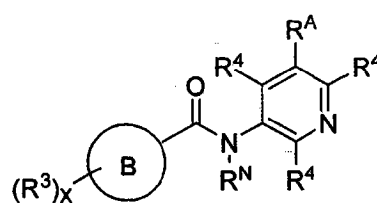
[0664]



II-A1



II-A2

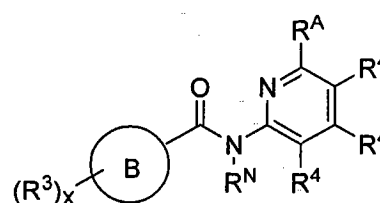


II-A3;

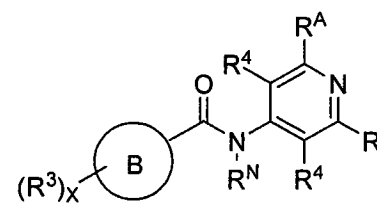
[0665] 或其药学可接受的盐,其中 x、R³、R⁴、R^N、R^A 和环 B 如本文对式 I 的化合物所定义。

[0666] 在本发明方法的其它实施方案中,化合物具有式 II'-A1、II'-A2 或 II'-A3 的结构:

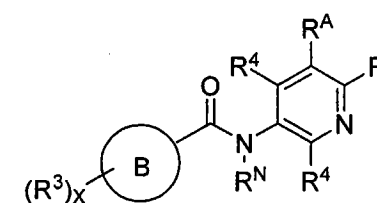
[0667]



II'-A1



II'-A2

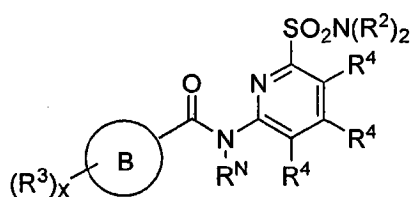


II'-A3;

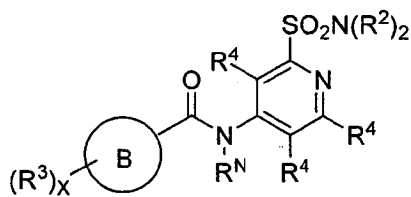
[0668] 或其药学可接受的盐,其中 x、R³、R⁴、R^N、R^A 和环 B 如本文对式 I' 的化合物所定义。

[0669] 在本发明方法的其它实施方案中,化合物具有式 II''-A1、II''-A2 或 II''-A3 的结构:

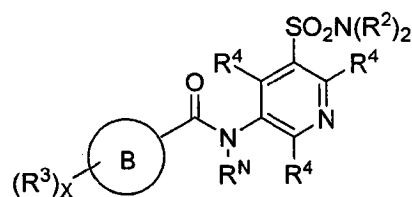
[0670]



II''-A1



II''-A2

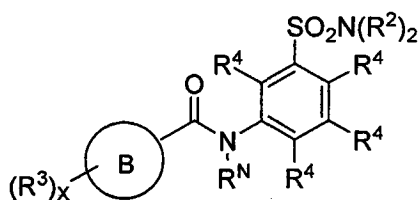


II''-A3;

[0671] 或其药学可接受的盐,其中 x 、 R^3 、 R^4 、 R^N 和环 B 如本文对式 I'' 的化合物所定义。

[0672] 在本发明方法的其它实施方案中,化合物具有式 II''-A4 的结构:

[0673]



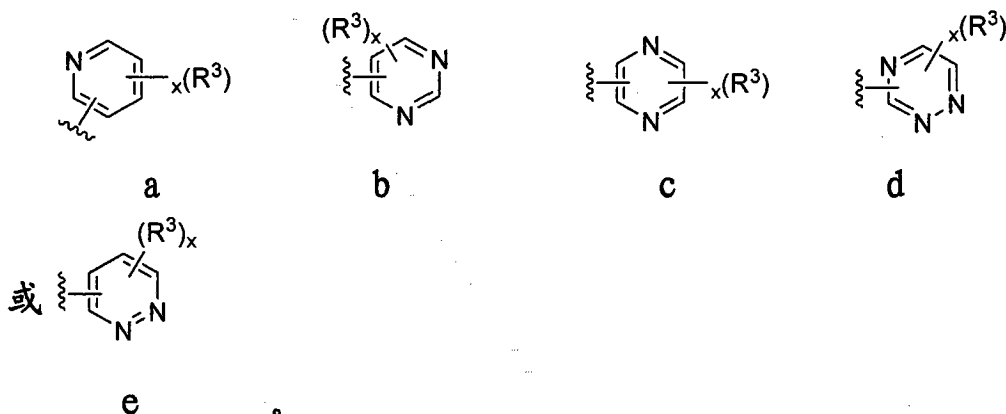
II''-A4;

[0674] 或其药学可接受的盐,其中 x 、 R^3 、 R^4 、 R^N 和环 B 如本文对式 I'' 的化合物所定义。

[0675] 在本发明方法的一些实施方案中,在式 II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II''-A1、II''-A2、II''-A3 或 II''-A4 的化合物中,环 B 是任选被取代的 6 元杂芳环。

[0676] 在本发明方法的一些实施方案中,在式 II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II''-A1、II''-A2、II''-A3 或 II''-A4 的化合物中,环 B 选自:

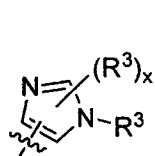
[0677]



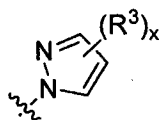
[0678] 在本发明方法的一些实施方案中,在式 II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II''-A1、II''-A2、II''-A3 或 II''-A4 的化合物中,环 B 是任选被取代的 5 元杂芳环。

[0679] 在本发明方法的一些实施方案中,在式 II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II''-A1、II''-A2、II''-A3 或 II''-A4 的化合物中,环 B 选自:

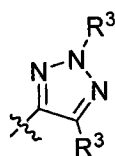
[0680]



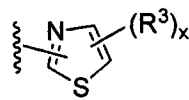
f



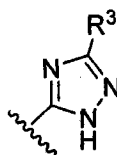
g



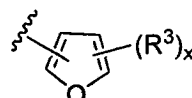
h



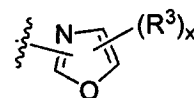
i



j

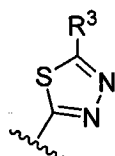


k

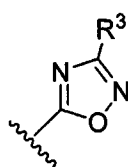


l

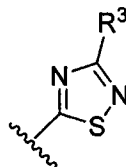
[0681]



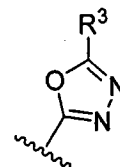
m



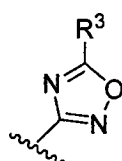
n



o

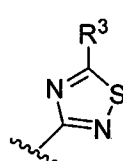


p



q

或

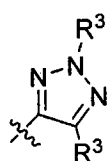


r

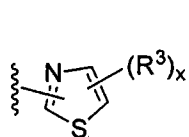
。

[0682] 在本发明方法的一些实施方案中,在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物中,环 B 选自:

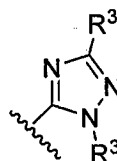
[0683]



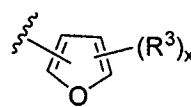
h



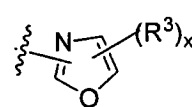
i



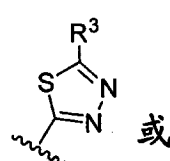
j



k

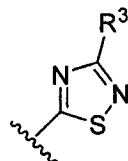


l



m

或



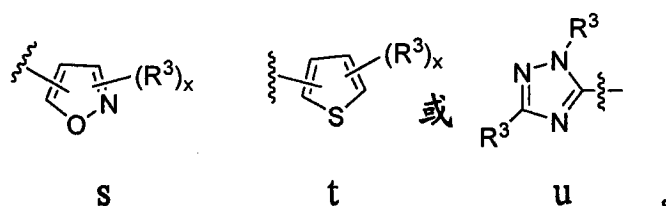
o

。

[0684] 在本发明方法的其它实施方案中,在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、

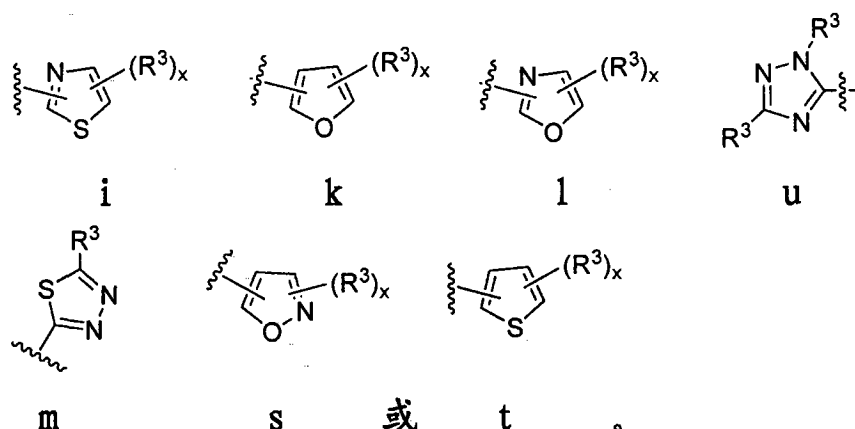
II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物中,环 B 选自:

[0685]



[0686] 在本发明方法的其它实施方案中,在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物中,环 B 选自:

[0687]



[0688] 在本发明方法的一些实施方案中,在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物中, x 为 1-3。在其它实施方案中, x 为 1-3,且各 R^3 独立地选自氢、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、或任选被取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 脂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基、芳烷基、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、或 $-S(O)_2N(R')_2$ 。在其它实施方案中, x 为 1-2,且各 R^3 为甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基或任选被取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基或芳烷基。

[0689] 在本发明方法的一些实施方案中,在式 II-A1、II-A2、II-A3、II' -A1、II' -A2、II' -A3、II'' -A1、II'' -A2、II'' -A3 或 II'' -A4 的化合物中,各 R^4 ,当存在时,为氢。在其它实施方案中,各 R^4 ,当存在时,独立地选自氢、卤素、CN、 NO_2 、或任选被取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族基、芳基、5-6 元杂芳基、4-7 元杂环基、芳烷基、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NR'COR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、或 $-S(O)_2N(R')_2$ 。

[0690] 在本发明方法的一些实施方案中,在式 II-A1、II-A2 或 II-A3 的化合物中, R^A 选自 $SO_2N(R^2)_2$ 或 SO_2R^1 。

[0691] 在本发明方法的一些实施方案中,在式 II-A1、II-A2 或 II-A3 的化合物中, R^A 为 $SO_2N(R^2)_2$,且两个 R^2 都是氢。

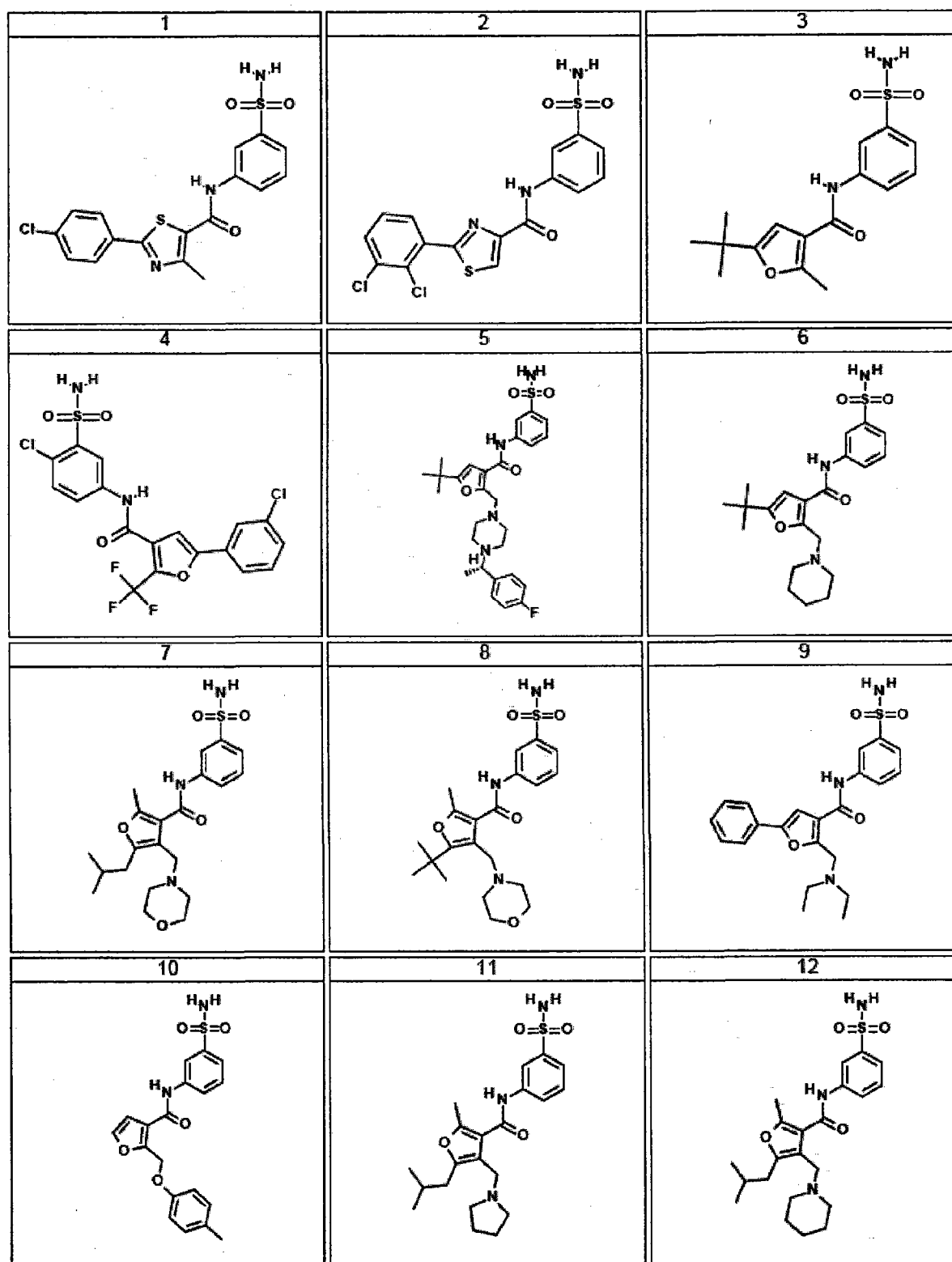
[0692] 在本发明方法的一些实施方案中,在式 II-A1、II-A2 或 II-A3 的化合物中, R^A 为 SO_2R^1 ,且 R^1 为 C_{1-6} 烷基。

[0693] 在本发明方法的一些实施方案中,在式 II' -A1、II' -A2 或 II' -A3 的化合物中, R^A 为 $SO_2N(R^2)_2$, 且两个 R^2 都是氢。

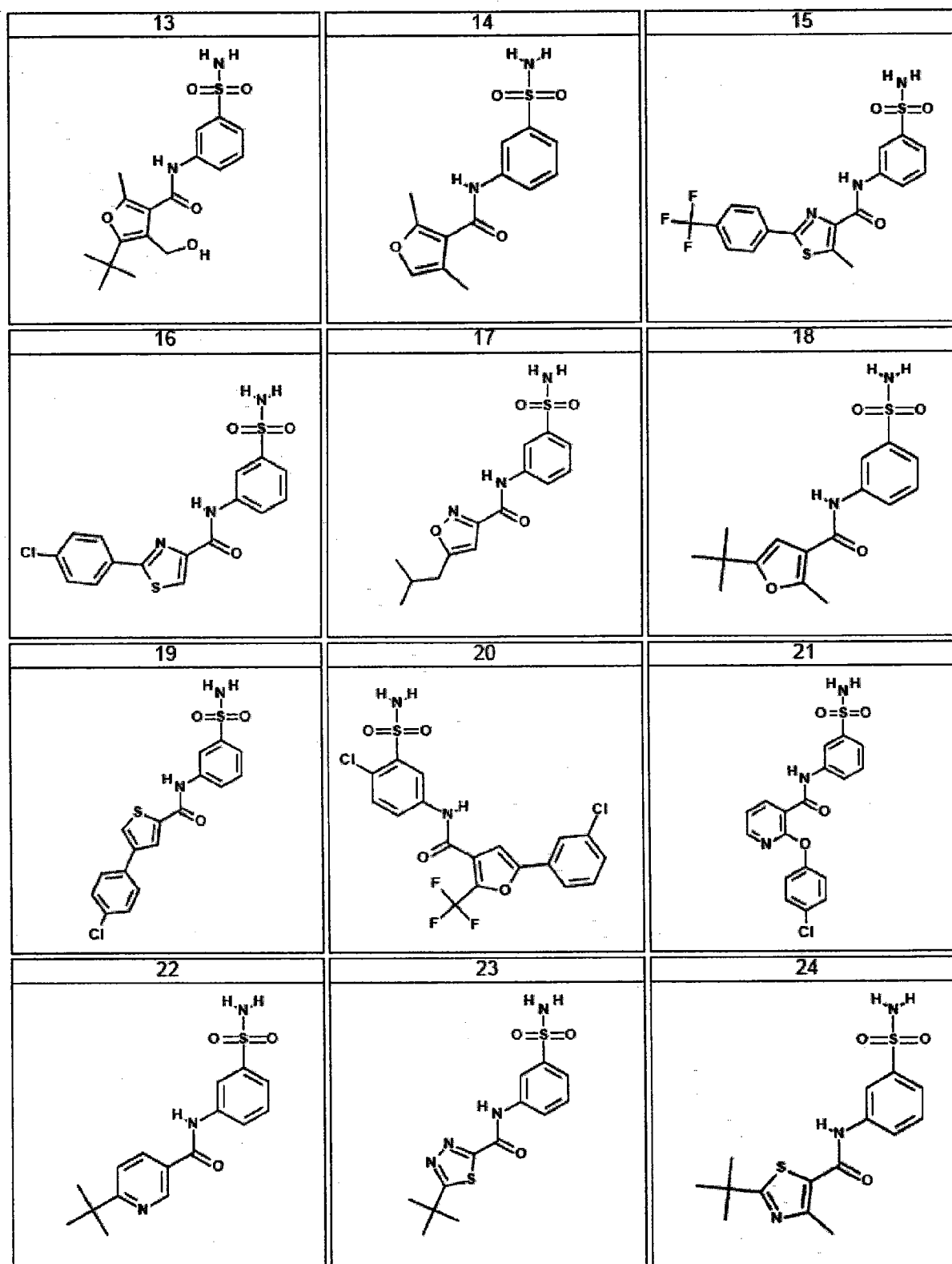
[0694] 在本发明方法的一些实施方案中,在式 II'' -A4 的化合物中,在 $SO_2N(R^2)_2$ 中,两个 R^2 都是氢。

[0695] 表 1: 式 I 的化合物:

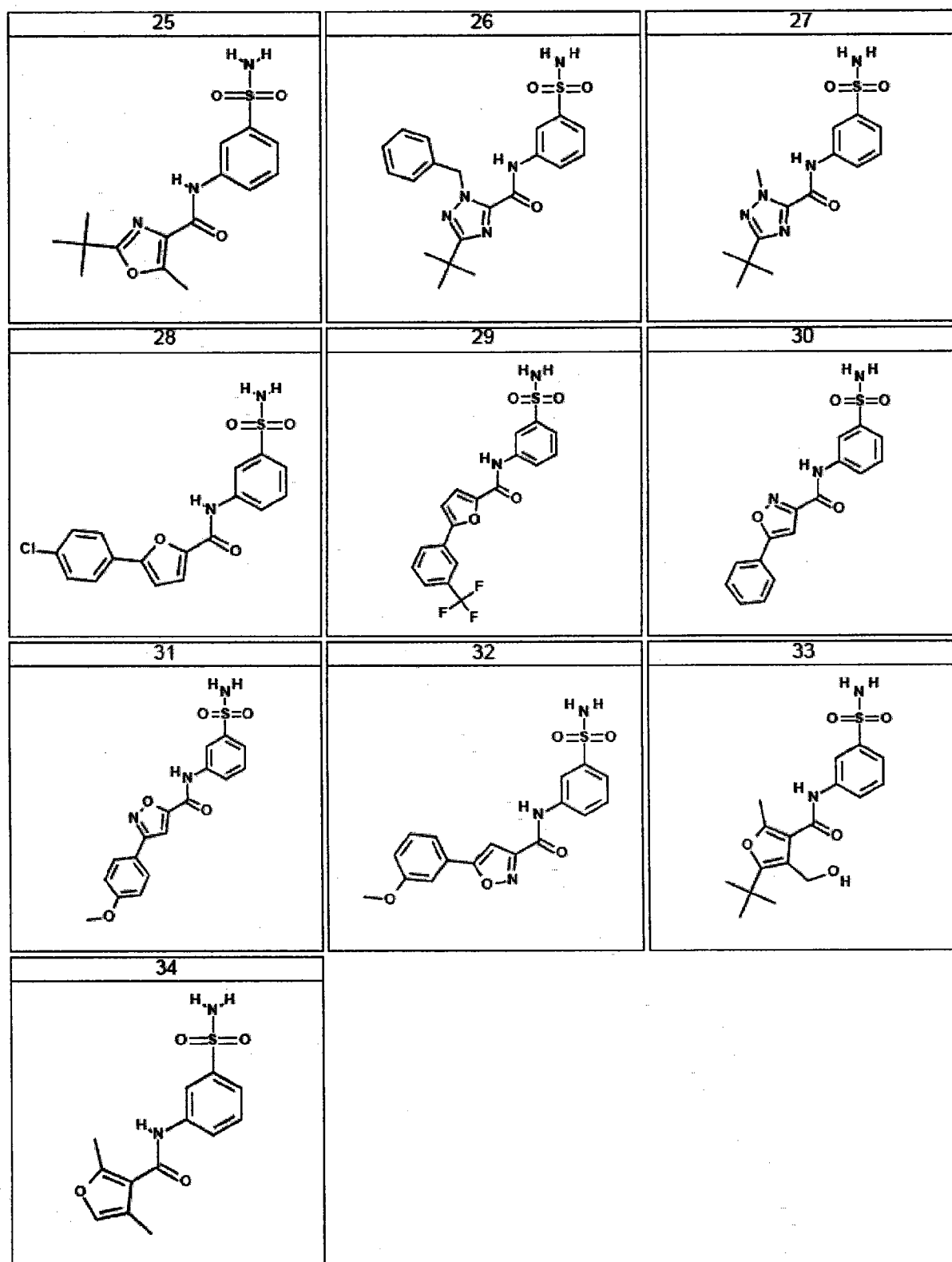
[0696]



[0697]



[0698]



[0699] 本发明化合物的组合物、制剂和施用

[0700] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,包含本文所述的任意式或任意类的任意化合物。在另一个实施方案中,本发明提供包含表 1 的化合物的药物组合物。

[0701] 在另一个实施方案中,该组合物还包含其他治疗剂。

[0702] 根据另一个实施方案,本发明提供一种组合物,该组合物包含本发明的化合物或其药学可接受的衍生物以及药学可接受的载体、助剂或赋形剂。在一个实施方案中,本发明组合物中的化合物的量使得能够有效地、适度地抑制电压-门控钠离子通道。因此本发明的化合物可以用于在生物样本或患者中治疗疾病、障碍和病症,包括但不限于急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经变性疾病、精神障碍例如焦虑症和抑郁症、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征和失禁。优选地,本发明的组合物配制成用于对需要这种组合物的患者给药。最优选地,本发明的组合物配制成用于对患者口服给药。

[0703] 本文所使用的术语“患者”是指动物,优选是指哺乳动物,最优选是指人。

[0704] 同时应当理解,某些本发明的化合物能够以游离或者合适的话以其药学可接受的衍生物的形式存在以用于治疗。根据本发明,药学可接受的衍生物包括但不限于药学可接受的前药、盐、酯、这些酯的盐、或者任意其他加合物或衍生物,其一旦施用于有需要的患者,即能够直接或间接地提供如本文所述的化合物或者其代谢产物或残余物。

[0705] 本文所用的术语“药学可接受的盐”是指以下的盐:其在合理的医学判断范围内适合于与人体和低等动物的组织相接触而没有过度的毒性、刺激性、变态反应等,并具有合理的收益/风险比。“药学可接受的盐”是指本发明化合物的任意无毒性的盐或酯的盐,其一旦施用于接受者,即能够直接或间接地提供本发明的化合物或者其具抑制活性的代谢产物或残余物。

[0706] 药学可接受的盐是本领域公知的。例如, S. M. Berge 等人在 J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19, 1977 中详细描述了药学可接受的盐,通过参考引入本文。本发明化合物的药学可接受的盐包括从适合的无机和有机酸与碱衍生的盐。药学可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸或有机酸形成的氨基盐,或者利用本领域中使用的其他方法例如离子交换法形成的盐,其中无机酸是例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,有机酸是例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸。其他药学可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。由适当的碱产生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 的盐。本发明也包括如本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化产物。通过这类季铵化作用可以得到水或油-可溶或可分散的产物。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。适当的话,其他的药学可接受的盐包括利用抗衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、 C_{1-8} 磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子盐,

[0707] 如上所述,本发明的药学可接受的组合物还包含药学可接受的载体、助剂或赋形剂,本文所用的载体、助剂、赋形剂包括适合于期望的特定剂型的任意的和所有的溶剂、

稀释剂或其他液体赋形剂、分散剂或助悬剂、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。在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 和 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick 和 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York 中, 公开了用于配制药学可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术, 将它们的内容都通过参考引入本文。除了与本发明的化合物不相容(例如产生任何不良的生物学效应或者其它以有害方式与药学可接受的组合物的任何其他组分相互作用)的任何常规载体介质, 其使用都涵盖在本发明的范围内。

[0708] 能够作为药学可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白质(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡类、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、羊毛脂、糖类(例如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(例如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素及其衍生物, 例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素; 粉末黄蓍胶; 麦芽; 明胶; 滑石粉; 赋形剂例如可可脂和栓剂用蜡; 油类例如花生油、棉籽油; 红花油; 芝麻油; 橄榄油; 玉米油和大豆油; 二醇例如丙二醇或聚乙二醇; 酯类, 例如油酸乙酯和月桂酸乙酯; 琼脂; 缓冲剂, 例如氢氧化镁和氢氧化铝; 海藻酸; 无热原的水; 等渗盐水; 林格液; 乙醇; 和磷酸盐缓冲液, 以及其他无毒的可相容的润滑剂, 例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁; 根据制剂人员的判断, 在组合物中也可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0709] 本发明的组合物可经口服、胃肠外、通过吸入型喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道内或通过植入物储库来施用。本文所用的术语“胃肠外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、眼内、肝内、内部创口和颅内注射或输注技术。优选地, 将该组合物经口服、腹膜内或静脉内施用。本发明的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性混悬液。这些混悬液可以根据本领域已知的技术, 使用适当的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液, 例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂为水、林格液和等渗氯化钠溶液。另外, 一般可以使用无菌的不挥发性油作为溶剂或混悬介质。

[0710] 为此, 可以采用任何温和的不挥发性油, 包括合成的甘油单酯或甘油二酯。在注射剂的制备中可以使用脂肪酸, 例如油酸及其甘油酯衍生物, 还可以使用例如天然的药学可接受的油类, 例如橄榄油或蓖麻油, 特别是它们的聚氧乙烯化形式。这些油溶液或混悬液也可以包含长链醇类稀释剂或分散剂, 例如羧甲基纤维素或在药学可接受的剂型包括乳剂和混悬液的配制中常用的类似的分散剂。其他常用的表面活性剂, 例如吐温类、司盘类和其它制备药学可接受的固体、液体或剂型中常用的乳化剂或生物利用度增强剂也可以用于配制目的。

[0711] 本发明的药学可接受的组合物可以以任何口服可接受的剂型来口服, 包括但不限于胶囊、片剂、水性混悬液或溶液。在口服的片剂的情况下, 常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。典型地也加入润滑剂例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式口服, 有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要口服水性混悬液时, 将活性成分与乳化剂和助悬剂混合。如果需要, 也

可以加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0712] 可替代地,本发明的药学可接受的组合物可以以栓剂形式用于直肠给药。这些栓剂可以通过将药物与适当的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下是固体,但在肠温下是液体,因此会在直肠中融化而释放出药物。这种物质包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇类。

[0713] 本发明的药学可接受的组合物也可以局部施用(给药),特别是当治疗的目标包括通过局部施用而容易接近的区域或器官(包括眼、皮肤或下肠道)的疾病时更是如此。用于各区域或器官的适当的局部用制剂是容易制备的。

[0714] 下肠道的局部施用可以通过直肠栓剂(见上)或以适当的灌肠剂来完成。也可以使用局部用透皮贴剂。

[0715] 对于局部使用,该药学可接受的组合物可以配制成包含混悬或溶解于一种或多种载体中的活性组分的适当的软膏。用于局部施用本发明的化合物的载体包括但不限于,矿物油、液体石蜡、白软石蜡、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可替代地,该药学可接受的组合物可以配制成包含混悬或溶解于一种或多种药学可接受的载体中的活性组分的适当的洗剂或乳剂。适当的载体包括但不限于,矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨酯 60、十六烷基酯蜡、十六 / 十八醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0716] 对于眼用,可以将该药学可接受的组合物配制成例如在等渗、pH 经过调节的无菌盐水或其他水溶液中的微粒化混悬液,或优选配制为在等渗、pH 经过调节的无菌盐水或其他水溶液中的溶液,含有或不含有防腐剂例如苯扎氯铵。可替代地,对于眼用,该药学可接受的组合物可以配制到软膏例如凡士林中。本发明的药学可接受的组合物也可以通过鼻用喷雾剂或吸入剂来施用。这样的组合物根据药物制剂领域公知的技术来制备,可以用苯甲醇或其他适当的防腐剂,提高生物利用度的吸收促进剂、氟碳类和 / 或其他常用的增溶剂或分散剂制备成在盐水中的溶液。

[0717] 最优选地,本发明的药学可接受的组合物配制成用于口服。

[0718] 用于口服的液体剂型包括但不限于,药学可接受的乳剂、微乳、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除了活性化合物以外,液体剂型还可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂;增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯,及它们的混合物。除了惰性稀释剂以外,该口服组合物还可以包括助剂,例如湿润剂、乳化剂与助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0719] 可注射制剂(例如无菌可注射的水性或油性混悬液)可以根据已知技术使用适合的分散剂或湿润剂和助悬剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格液, U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。另外,一般使用无菌的不挥发性油作为溶剂或混悬介质。为此,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,在注射剂的制备中也可以使用脂肪酸,例如油酸。

[0720] 可注射制剂可以进行灭菌,例如通过细菌截留性过滤器过滤,或者掺入灭菌固体组合物形式的灭菌剂,其中该灭菌固体组合物可以在使用前溶解或分散在无菌的水或其他

无菌可注射介质中。

[0721] 为了延长本发明化合物的作用,经常需要延缓化合物在皮下或肌内注射后的吸收。这可以利用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬液来实现。化合物的吸收速率取决于它的溶解速率,而后者又取决于晶体大小和晶型。可替代地,将化合物溶解或混悬在油类介质中,实现了胃肠外给药的化合物形式的延迟吸收。可注射的储库型制剂可以通过在生物可降解的聚合物例如聚丙交酯-乙交酯中形成化合物的微囊基质来制备。根据化合物与聚合物的比例和所使用的特定聚合物的性质,可以控制化合物的释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型(长效型)可注射制剂也可以通过将化合物包埋在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0722] 用于直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂,它们可通过将本发明化合物与适当的无刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡混合来制备,所述无刺激性的赋形剂或载体在环境温度下是固体,但是在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化,释放出活性化合物。

[0723] 用于口服的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的药学可接受的赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体例如为柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或 a) 填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸, b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, c) 润湿剂,例如甘油, d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠, e) 溶解延迟剂,例如石蜡, f) 吸附促进剂,例如季铵化合物, g) 湿润剂,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯, h) 吸附剂,例如高岭土和膨润土,和 i) 润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。对于胶囊、片剂和丸剂,这些剂型还可以包含缓冲剂。

[0724] 也可以采用相似类型的固体组合物作为软或硬的填充胶囊中的填充剂,并使用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以制备成具有包衣和外壳,例如肠溶衣和药物制剂领域中公知的其他包衣。它们可以任选地含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在胃肠道的某一部分(任选以延迟的方式)释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。也可以采用相似类型的固体组合物作为软或硬的填充胶囊中的填充剂,并使用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等。

[0725] 活性化合物也可以是微囊包封的形式,并含有一种或多种如上所述的赋形剂。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以制备成带有包衣和外壳,例如肠溶衣、释放控制性包衣和药物制剂领域公知的其他包衣。在这些固体剂型中,可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂,例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。在正常情况下,这些剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。对于胶囊、片剂和丸剂,这些剂型还可以包含缓冲剂。它们可以任选地含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在胃肠道的某一部分(任选以延迟的方式)释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。

[0726] 本发明的化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏剂、糊剂、乳剂(霜剂)、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。根据需要,在无菌条件下将活性组分与药学可接

受的载体和任何需要的防腐剂或缓冲剂混合。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也涵盖在本发明的范围内。另外,本发明涵盖透皮贴剂的使用,它们具有控制化合物向机体递送的附加优点。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。还可以使用吸收增强剂以增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或者将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0727] 本发明的化合物优选配制成单位剂型,以利于给药并保持剂量的均匀性。本文所用的短语“单位剂型”是指适合所要治疗的患者的药物的物理分离单元。但是,应当理解,本发明的化合物和组合物的每日总用量是由主治医师在合理的医学判断范围内确定的。任何特定的患者或生物体的具体有效剂量水平取决于很多因素,包括所要治疗的疾病和疾病的严重程度;所使用的具体化合物的活性;所使用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间、给药途径和所使用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的具体化合物联合或同时使用的药物,以及医学领域公知的类似因素。

[0728] 可以与载体物质混合来生产单个剂型中的组合物的本发明化合物的量各不相同,取决于所治疗的宿主、具体的给药方式。本发明的药学可接受的组合物可经口服、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(以粉剂、软膏剂或滴剂)、面颊、以口用或鼻用喷雾剂等施用于人和其它动物,这取决于所要治疗的感染的严重程度。在某些实施方案中,本发明的化合物可以经口服或胃肠外给药,剂量水平为每天约 0.01mg/kg- 约 50mg/kg、优选约 1mg/kg- 约 25mg/kg 受试者体重,每天给药一次或多次,以获得期望的治疗效果。

[0729] 根据所要治疗或预防的具体病症或疾病,也可以在本发明的组合物中存在治疗或预防该病症时通常会采用的其他治疗剂。在本文中使用时,治疗或预防一种具体疾病或病症时通常会施用的其他治疗剂被认为是“适合所要治疗的疾病或病症的”。

[0730] 其他治疗剂在本发明组合物中的含量不超过通常它在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中的含量。优选地,在本发明公开的组合物中存在的其他治疗剂的含量是其通常在包含该治疗剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的含量的约 50% -100%。

[0731] 本发明的化合物和组合物的用途

[0732] 根据一个实施方案,本发明涉及在生物样品中抑制钠通道活性的方法,包括将所述生物样品与本发明的化合物或包含所述化合物的组合物相接触。本文所用的术语“生物样品”是指活有机体外部的样品,包括但不限于细胞培养物或其提取物;从哺乳动物获得的活组织检查材料或其提取物;以及血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其他体液或其提取物。在生物样品中抑制钠通道活性的作用可用于本领域技术人员已知的多种目的。这类目的的实例包括但不限于生物样品贮存和生物检验。在一个实施方案中,在生物样品中抑制钠通道活性的方法只限于非治疗方法。

[0733] 在一些实施方案中,本发明涉及一种治疗受试者以下疾病或减轻其严重程度的方法:急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经变性疾病、精神障碍如焦虑和抑郁、双相性精神障碍、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头或颈痛、严重或顽固性疼痛、伤害性疼痛、贯穿性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化、应激或运动诱发的心绞痛、心悸、高血压、偏头痛或

异常的胃肠活动,所述方法包括将有效量的本发明的化合物或包含该化合物的药学可接受的组合物施用于有此需要的患者。

[0734] 本文所用的术语“受试者”是指动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0735] 在一些实施方案中,本发明涉及一种治疗急性、慢性、神经性或炎性疼痛或者减轻其严重程度度的方法。

[0736] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种治疗以下疾病或减轻其严重程度度的方法:神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、顽固性疼痛、急性疼痛、手术后疼痛、背痛、耳鸣或癌症疼痛。

[0737] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种治疗以下疾病或减轻其严重程度度的方法:股骨癌疼痛;非恶性慢性骨痛;类风湿性关节炎;骨关节炎;脊管狭窄;神经性腰痛;神经性腰痛;肌筋膜痛综合征;纤维肌痛;颞下颌关节痛;慢性内脏痛,包括腹痛;胰腺疼痛;IBS 疼痛;慢性和急性头痛;偏头痛;紧张性头痛,包括丛集性头痛;慢性和急性神经性疼痛,包括疱疹后神经痛;糖尿病性神经病;HIV-相关的神经病;三叉神经痛;夏-马-图三氏型神经病;遗传性感觉神经病;周围神经损伤;疼痛性神经瘤;异位近端和远端放电;神经根病;化疗诱发的神经性疼痛;放疗诱发的神经性疼痛;乳房切除术后疼痛;中枢性疼痛;脊髓损伤痛;中风后疼痛;丘脑痛;复杂性区域疼痛综合征;幻痛;顽固性疼痛;急性疼痛、急性手术后疼痛;急性肌肉骨骼痛;关节痛;机械性腰背部痛;颈痛;肌腱炎;损伤/运动痛;急性内脏痛,包括腹痛;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠梗阻;疝气等;胸痛,包括心脏疼痛;骨盆痛、肾绞痛、急性产科痛,包括分娩痛;剖宫产痛;急性炎性疼痛、灼伤疼痛和创伤疼痛;急性间歇性疼痛,包括子宫内膜异位症;急性带状疱疹疼痛;镰状细胞贫血病;急性胰腺炎;贯穿性疼痛;或者口面疼痛,包括鼻窦炎痛、牙痛;多发性硬化(MS)疼痛;抑郁中的疼痛;麻风病疼痛;贝切特(Behcet's)病疼痛;痛性肥胖症;静脉炎性痛;格-巴二氏病(Guillain-Barre)疼痛;下肢疼痛和足趾运动症;Haglund 综合征;红斑性肢痛;法布莱(Fabry's)病疼痛;膀胱和泌尿生殖器疾病,包括尿失禁;膀胱活动过度;疼痛性膀胱综合征;间质性膀胱炎(IC);或前列腺炎;I型和II型的复杂性区域性疼痛综合征(CRPS);或心绞痛诱导的疼痛。

[0738] 正如上文所一般描述的,本发明的化合物可用作电压-门控钠离子通道的抑制剂。在一个实施方案中,本发明的化合物和组合物是 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 中的一种或多种的抑制剂,因而不希望受任意特定理论束缚,该化合物和组合物尤其是可用于治疗这样一种疾病、病症或障碍或减轻其严重程度,其中该疾病、病症或障碍与 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 中的一种或多种的活化或活性过高有关。当 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 的活化或活性过高与特定疾病、病症或障碍有关时,该疾病、病症或障碍也可以被称为“NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9-介导的疾病、病症或障碍”。因此,在另一方面,本发明提供一种治疗疾病、病症或障碍或减轻其严重程度度的方法,其中 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 中的一种或多种的活化或活性过高与该疾病状态有关。

[0739] 在本发明中用作 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8

或 NaV1.9 的抑制剂的化合物的活性可以按照本文实施例所一般描述的方法或者按照本领域普通技术人员可用的方法加以测定。

[0740] 应当理解,本发明的化合物和药学可接受的组合物可以在联合疗法中使用,也就是说,该化合物和药学可接受的组合物可以与一种或多种其他所需治疗剂或治疗程序同时、在其之前或之后给药。用在联合方案中的疗法(治疗剂或治疗程序)的特定组合需要考虑所需治疗剂和/或程序与所要达到的期望的治疗效果的可相容性。还应当理解,所用疗法可以对同一病症达到所需效果(例如,本发明的化合物可以与另一种用于治疗同一病症的药物同时给药),或者它们可以达到不同的效果(例如控制任何不良反应)。本文所用的通常给药用于治疗或预防特定疾病或病症的其他治疗剂被认为是“适合所治疗的疾病或病症的”。例如,示例性的其他治疗剂包括但不限于:非阿片类镇痛药(吲哚类,例如依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁;萘基烷酮类如萘丁美酮;昔康类例如吡罗昔康;对氨基酚衍生物,例如对乙酰氨基酚;丙酸类例如非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘普生、萘普生钠、奥沙普秦;水杨酸类例如阿司匹林、三水杨酸胆碱镁、二氟尼柳;灭酸酯类例如甲氯芬那酸、甲芬那酸;以及吡唑类例如保泰松);或者阿片类(麻醉剂)激动剂(例如可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶、美沙酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、右丙氧芬、丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、纳布啡和喷他佐辛)。另外,与本发明的一种或多种化合物的给药相结合,可以使用非药物的止痛方法。例如,也可以使用麻醉学方法(脊柱内输注,神经阻断)、神经外科手术法(CNS 途径的神经松解术)、神经刺激法(经皮电刺激神经疗法,背柱刺激)、物理疗法(理疗、矫形器械、透热疗法)、或心理学方法(认知方法-催眠、生物反馈或行为疗法)。其他合适的治疗药物或治疗方法一般性地描述于 The Merck Manual, 17 版, Mark H. Beers 和 Robert Berkow 编辑, Merck Research Laboratories, 1999; The Merck Manual, 18 版, Mark H. Beers 和 Robert S. Porter 编辑, Merck Research Laboratories, 2006, 以及美国食品和药品管理局网站, www.fda.gov 中,其全部内容通过引用并入本文。

[0741] 那些其他的药物可以作为多重(剂量)给药方案的一部分,与包含本发明化合物的组合物分别给药。可替代地,那些药物可以是单个剂型的一部分,与本发明的化合物一起混合在单独的组合物中。如果作为多重给药方案的一部分给药,则这两种活性剂可以同时、顺序地或彼此间隔一段时间给药(一般是彼此间隔 5 小时以内)。

[0742] 可以与载体物质混合以生产单个剂型的(在包含如上所述的其他治疗剂的那些组合物中的)本发明的化合物和其他治疗剂二者的量各不相同,取决于所治疗的宿主和具体的给药方式。优选地,本发明的组合物应当这样配制,使得可以施用约 0.01-100mg/kg 体重/天的式 I 的化合物。

[0743] 在包含其他治疗剂的那些组合物中,其他治疗剂和本发明的化合物可以发挥协同作用。因此,在这些组合物中的其他治疗剂的量小于在仅使用该治疗剂的单一治疗中所需的量。在这些组合物中,可以施用剂量为 0.01-100mg/kg 体重/天的其他治疗剂。

[0744] 其他治疗剂在本发明组合物中的含量应不超过通常它在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中的含量。优选地,其他治疗剂在本发明公开的组合物中的量是其通常在包含该治疗剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的含量的约 50%-100%。

[0745] 还可以将本发明的化合物或其药学可接受的组合物掺入到用于涂覆可植入的医疗器械的组合物中,所述可植入的医疗器械例如为假体、人工瓣膜、人造血管、支架和导管。

因此,在另一方面,本发明包括用于涂覆可植入器械的组合物,所述组合物包含如上述一般性描述和在本文的类和小类中所述的本发明化合物、和适于涂覆所述可植入器械的载体。在另一方面,本发明包括涂覆有组合物的可植入器械,所述组合物包含如上述一般性描述和在本文的类和小类中所述的本发明的化合物、和适于涂覆所述可植入器械的载体。适合的涂层和带涂层的可植入器械的一般制备方法描述在美国专利 US6,099,562、US5,886,026 和 US5,304,121 中。涂料通常是生物可相容的聚合材料,例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、及其混合物。涂层可任选地进一步被适合的氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的表层所覆盖,以赋予组合物控释特性。用本发明的化合物涂覆的可植入器械是本发明的另一个实施方案。

[0746] 本发明的另一方面涉及在生物样品或患者中抑制 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 活性,该方法包括对患者给予、或者使所述生物样品接触式 I 的化合物或包含该化合物的组合物。本文所用的术语“生物样品”包括但不限于细胞培养物或其提取物;从哺乳动物获得的活组织检查材料或其提取物;以及血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其他体液或其提取物。

[0747] 在生物样品中抑制 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 活性可用于本领域技术人员已知的多种目的。这类目的的实例包括但不限于,生物样本的储藏、生物学检验、生物学和病理学现象中钠离子通道的研究;以及新的钠离子通道抑制剂的比较评价。在一个实施方案中,在生物样品中抑制钠通道活性的方法只限于非治疗方法。

[0748] 为了可以更充分地理解本文所述的发明,提供下列实施例。应当理解,这些实施例仅用于解释说明的目的,而不应解释为以任何方式限制本发明。

[0749] 本发明化合物的制备

[0750] 以下定义描述在本文中使用的术语和缩写:

[0751]	Ac	乙酰基
[0752]	Bu	丁基
[0753]	Et	乙基
[0754]	Ph	苯基
[0755]	Me	甲基
[0756]	Boc	叔丁氧羰基
[0757]	THF	四氢呋喃
[0758]	DCM	二氯甲烷
[0759]	CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[0760]	EtOAc	乙酸乙酯
[0761]	CH ₃ CN	乙腈
[0762]	EtOH	乙醇
[0763]	MeOH	甲醇
[0764]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0765]	DMSO	二甲亚砜
[0766]	HOAc	乙酸

[0767]	TFA	三氟乙酸
[0768]	BOP	苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐
[0769]	EDC	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0770]	4-DMAP	4-二甲氨基吡啶
[0771]	HATU	N-[(二甲氨基)-1-H-1,2,3-三唑并[4,5,6]-吡
[0772]		啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸酯 N-氧
[0773]		化物
[0774]	SOCl ₂	亚硫酸氯
[0775]	POCl ₃	三氯氧磷
[0776]	Et ₃ N	三乙胺
[0777]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0778]	DIEA	二异丙基乙胺
[0779]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0780]	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
[0781]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0782]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0783]	NaOH	氢氧化钠
[0784]	KOH	氢氧化钾
[0785]	LiOH	氢氧化锂
[0786]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0787]	CuSO ₄	硫酸铜
[0788]	(CuOTf) ₂ • PhH	三氟甲磺酸铜(I) 苯复合物
[0789]	Et ₃ OBf ₄	三乙基氧鎓四氟硼酸盐
[0790]	4Å MS	4 埃分子筛
[0791]	LC/MS	液体色谱 / 质谱
[0792]	HPLC	高效液相色谱
[0793]	hr	小时
[0794]	atm	大气压
[0795]	rt 或 RT	室温

[0796] 本文所用的其他缩写、符号和惯用词与在当代的科学文献中所使用的一样。参见，例如，Janet S. Dodd 编辑，The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2nd Ed., Washington, D. C.: American Chemical Society, 1997, 将其以整体通过参考引入本文。

[0797] 一般合成方法

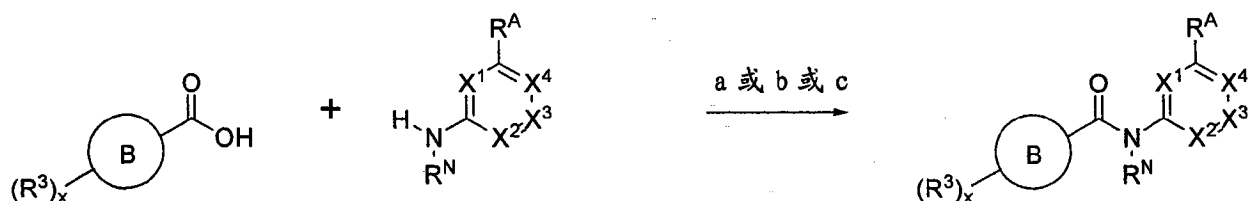
[0798] 一般说来，本发明的化合物可以通过本文中所述的方法或本领域技术人员已知的用于制备类似化合物的方法来制备。为了更完全地理解本文中所述的本发明，提供以下实施例。应该理解，这些实施例只是用于说明性目的，不应看作以任何方式限制本发明。

[0799] 以下的合成路线 A 和 B 举例说明了制备式 I 的化合物的示例性方法。合成路线 A 用于制备本发明表 1 中的化合物 1-4、7-22、24 和 28-34。合成路线 B 用于制备本发明表 1

中的化合物 23。合成路线 C 用于制备本发明表 1 中的化合物 25。合成路线 D 用于制备本发明表 1 中的化合物 26-27。合成路线 E 用于制备本发明表 1 中的化合物 5-6。

[0800] 合成路线 A :

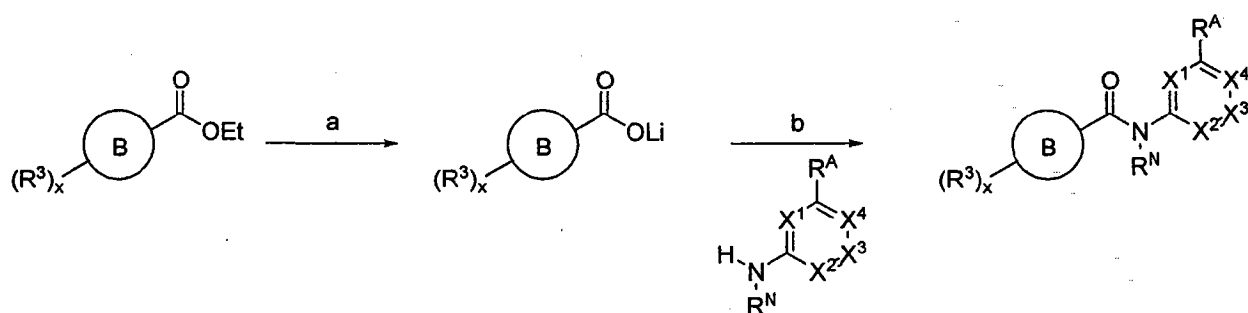
[0801]



[0802] 条件 : (a) i. SOCl_2 , CH_2Cl_2 ; ii. 吡啶 ; (b) HATU, Et_3N , DMF (c) BOP, Et_3N , CH_2Cl_2

[0803] 合成路线 B :

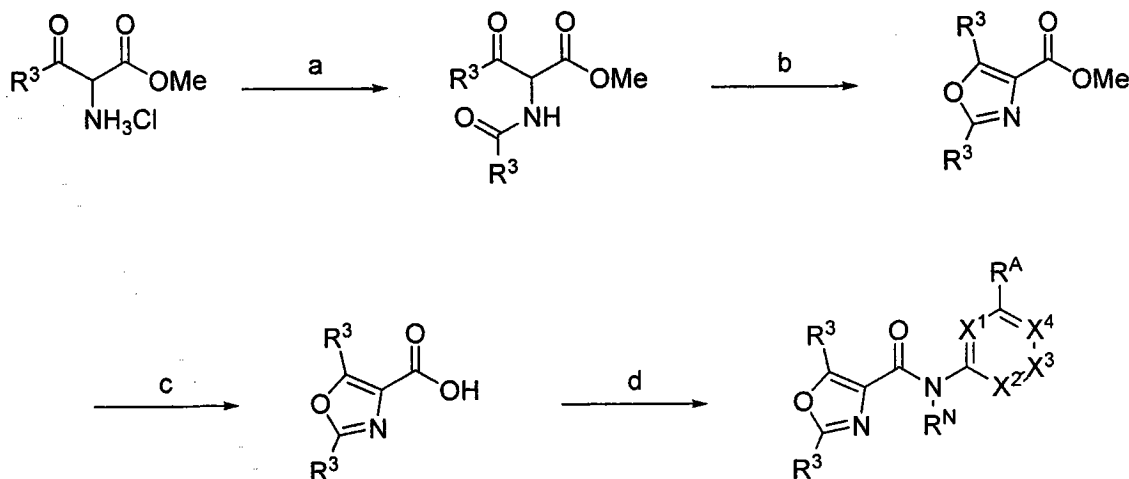
[0804]



[0805] 条件 : (a) LiOH , THF, H_2O ; (b) HATU, Et_3N , DMF

[0806] 合成路线 C :

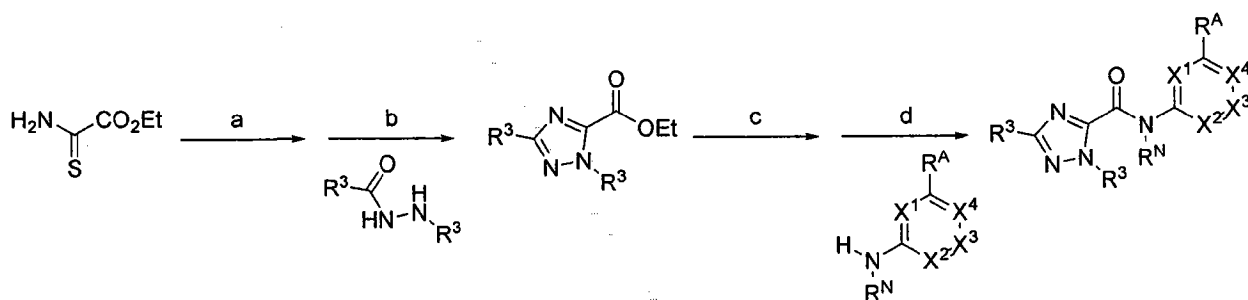
[0807]



[0808] 条件 : (a) $\text{R}^3\text{-OC1}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (b) POCl_3 ; (c) LiOH , THF, H_2O ; (d) HATU, Et_3N , DMF

[0809] 合成路线 D :

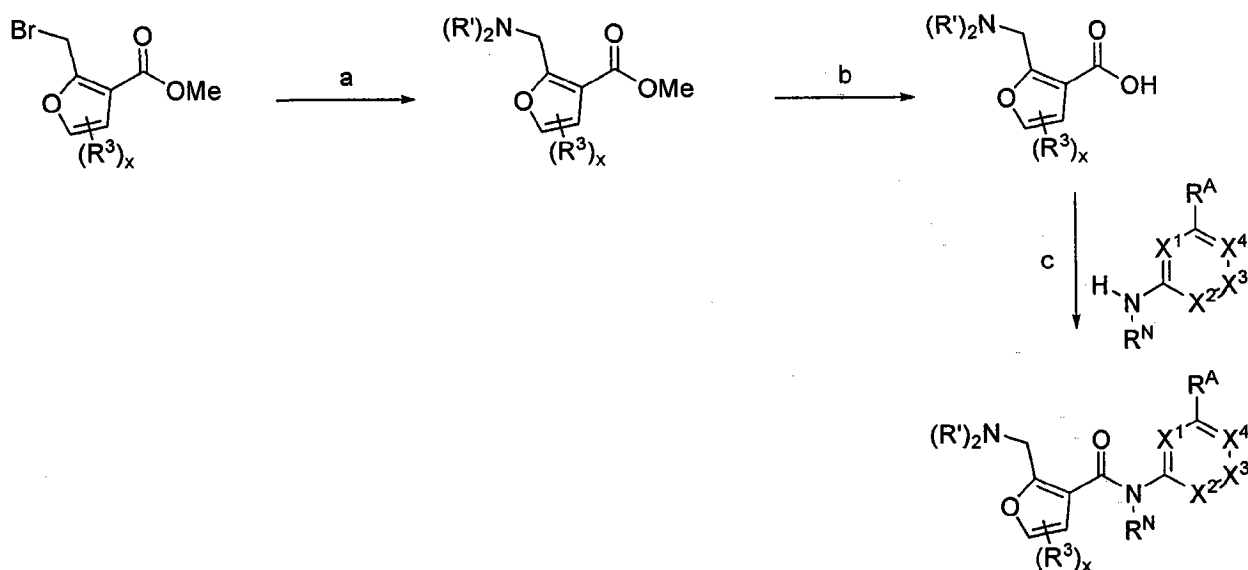
[0810]



[0811] 条件:(a) Et_3OBF_4 , CH_2Cl_2 ; (b) Et_3N , CH_2Cl_2 ; (c) LiOH , THF , H_2O ; (d) HATU , DMF

[0812] 合成路线 E:

[0813]



[0814] 条件:(a) $\text{HN}(\text{R}')_2$, 丙酮; (b) LiOH , THF , H_2O ; (c) HATU , Et_3N , DMF

[0815] 适当的肽偶合剂的实例包括 DCC (二环己基碳二亚胺)、DIC (二异丙基碳二亚胺)、二对甲苯酰碳二亚胺、BDP (1- 苯并三唑二乙基磷酸盐 -1- 环己基 -3- (2- 吗啉基乙基) 碳二亚胺)、EDC (1- (3- 二甲氨基丙基) -3- 乙基 - 碳二亚胺盐酸盐)、氰尿酸氟、氰尿酸氯、TFFH (四甲基氟代脲六氟磷酸酯)、DPPA (叠氮磷酸二苯酯)、BOP (苯并三唑 -1- 基氧基三 (二甲氨基) 磷鎓六氟磷酸酯)、HBTU (O- 苯并三唑 -1- 基 -N,N,N',N' - 四甲基脲六氟磷酸酯)、TBTU (O- 苯并三唑 -1- 基 -N,N,N',N' - 四甲基脲四氟硼酸酯)、TSTU (O- (N- 琥珀酰亚胺) -N,N,N',N' - 四甲基脲四氟硼酸酯)、HATU (N- [(二甲氨基) -1-H-1,2,3- 三唑并 [4,5,6] - 吡啶 -1- 基亚甲基] -N- 甲基甲铵六氟磷酸酯 N- 氧化物)、BOP-Cl (双 (2- 氧代 -3- 噁唑烷基) 次膦酰氯)、PyBOP ((1-H-1,2,3- 苯并三唑 -1- 基氧基) -三 (吡咯烷基) 磷鎓四氟磷酸酯)、BrOP (溴代三 (二甲氨基) 磷鎓六氟磷酸酯)、DEPBT (3- (二乙氧基磷酰氧基) -1,2,3- 苯并三唑 -4 (3H) - 酮)、或 PyBrOP (溴代三 (吡咯烷基) 磷鎓六氟磷酸酯)。可以在酰胺键形成反应中使用的可选的反应试剂包括 DMAP (4- 二甲氨基吡啶) 或活性酯试剂, 例如 HOBT (1- 羟基苯并三唑)、HOAT (1- 羟基 -7- 偶氮苯并三唑)、HOSu (N- 羟基琥珀酰亚胺)、和 HONB (内型 -N- 羟基 -5- 降冰片烯 -2,3- 二甲酰亚胺)。

[0816] 合成实施例

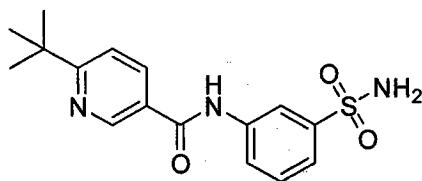
[0817] 一般方法

[0818] 由氘代氯仿 (CDCl_3) 或二甲亚砜- D_6 (DMSO) 溶液得到 ^1H NMR (400MHz) 和 ^{13}C NMR (100MHz) 谱。使用 PEsCiex API-150-EXLC/MS, Shimadzu LC-8A 泵, Gilson 215 自动进样器, Gilson 819 注射模块, 3.0mL/ 分钟的流速, 10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) 梯度, Phenomenex Luna $5\mu\text{m}$ C18 柱 (50x4.60mm), Shimadzu SPD-10A UV/Vis 检测器, Cedex 75 ELSD 检测器, 获得 LC/MS 数据。使用粒径为 230-400 目的硅胶-60 进行硅胶色谱法。吡啶、二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 和四氢呋喃 (THF) 来自干燥氮气下保存的 Aldrich Sure-Seal 瓶。除非另有说明, 对所有反应都进行磁力搅拌。除非另有说明, 所有温度都是指内部反应温度。

[0819] 为了更全面地理解本发明, 列举下列的制备例。这些实施例只是用于说明的目的, 而不应认为是以任何方式限制本发明的范围。

[0820] 6-叔丁基-N-(3-(氨基磺酰基)苯基)吡啶-3-甲酰胺

[0821]

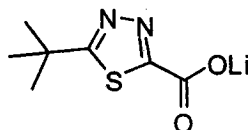


[0822] 将 6-叔丁基吡啶-3-甲酸 (18mg, 0.10mmol) 和 HATU (38mg, 0.10mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液室温搅拌 3 分钟。向该溶液中加入 3-氨基-苯磺酰胺 (17mg, 0.10mmol) 和三乙胺 (28 μL , 0.20mmol)。将反应液室温搅拌 16 小时, 通过制备型反相 HPLC 纯化, 使用 10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) 洗脱, 得到 6-叔丁基-N-(3-(氨基磺酰基)苯基)吡啶-3-甲酰胺。

[0823] LC/MS :m/z 334.3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 在 1.99 分钟时 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0824] 5-叔丁基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸锂

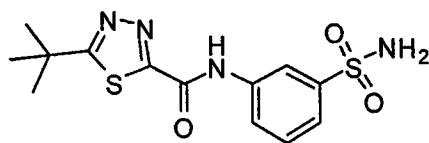
[0825]



[0826] 将 5-叔丁基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯 (0.21g, 1.0mmol) 和氢氧化锂水合物 (42mg, 1.0mmol) 在 THF (2mL) 和水 (2mL) 中的溶液室温搅拌 18 小时。真空除去溶剂, 得到 5-叔丁基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸锂 (0.2g), 为白色固体, 将其不经进一步纯化而使用。

[0827] 5-叔丁基-N-(3-氨基磺酰基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺 (化合物 23)

[0828]



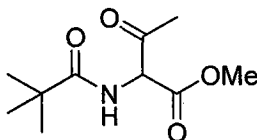
[0829] 将 5-叔丁基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸锂 (0.2g, 1mmol) 和 HATU (0.38g, 1.0mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液室温搅拌 10 分钟, 然后加入 3-氨基-苯磺酰胺 (0.17g, 1.0mmol)。

将反应液搅拌 4 小时,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取液用盐水和水洗涤,用硫酸钠干燥并蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,使用含 0-5% 甲醇的二氯甲烷洗脱,得到 5-叔丁基-N-(3-氨基磺酰基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺(107mg,31%收率)。

[0830] LC/MS :m/z 341.1(M+H)⁺, 在 2.79 分钟时 (10 % -99 % CH₃CN(0.035 % TFA)/H₂O(0.05 % TFA))。

[0831] 3-氧代-2-(新戊酰胺基)丁酸甲酯

[0832]



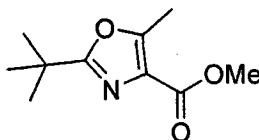
[0833] 将 2-氨基-3-氧代丁酸甲酯盐酸盐 (0.50g,3.0mmol) 的 CH₂Cl₂ (30mL) 溶液在冰浴中冷却。缓慢加入新戊酰氯 (0.37mL,3.0mmol) 和三乙胺 (0.84mL,6.0mmol),使反应缓慢回温至室温而过夜。将反应体系用水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0% -3% MeOH-CH₂Cl₂),得到 3-氧代-2-(新戊酰胺基)丁酸甲酯 (0.48g,74% 收率)。

[0834] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.82(bs,1H),5.21(d, J = 6.1Hz,1H),3.82(s,3H),2.39(s,3H),1.24(s,9H) ppm。

[0835] LC/MS :m/z 216.5(M+H)⁺, 在 1.98 分钟时 (10 % -99 % CH₃CN(0.035 % TFA)/H₂O(0.05 % TFA))。

[0836] 2-叔丁基-5-甲基噁唑-4-甲酸甲酯

[0837]



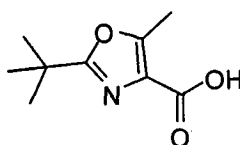
[0838] 将 3-氧代-2-(新戊酰胺基)丁酸甲酯 (0.22g,1.0mmol) 的三氯氧磷 (1.5mL) 溶液在 110℃加热 30 分钟。将反应液在冰浴中冷却,并缓慢添加饱和的 NaHCO₃ 水溶液,直到该混合液呈碱性。将反应液用 CH₂Cl₂ 萃取,并将萃取液用 NaHCO₃ 饱和水溶液和水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0% -40% EtOAc-己烷),得到 2-叔丁基-5-甲基噁唑-4-甲酸甲酯 (44mg,22%收率)。

[0839] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.90(s,3H),2.60(s,3H),1.39(s,9H) ppm。

[0840] LC/MS :m/z 198.3(M+H)⁺, 在 2.83 分钟时 (10 % -99 % CH₃CN(0.035 % TFA)/H₂O(0.05 % TFA))。

[0841] 2-叔丁基-5-甲基噁唑-4-甲酸

[0842]



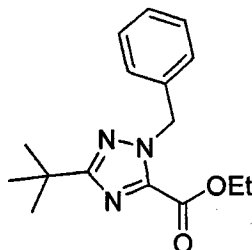
[0843] 将 2-叔丁基-5-甲基噁唑-4-甲酸甲酯 (44mg,0.22mmol) 和氢氧化锂水合物

(47mg, 1.1mmol) 在 THF (1mL) 和水 (1mL) 中的混合物室温搅拌 19 小时。向反应体系中加入 1M HCl_(aq) (1.1mL, 1.1mmol) 和水, 并将反应液用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取液用水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发, 得到 2-叔丁基-5-甲基噁唑-4-甲酸 (40mg, 98% 收率), 为白色固体。

[0844] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.61 (s, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm。

[0845] 5-叔丁基-2-苄基-2H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯

[0846]



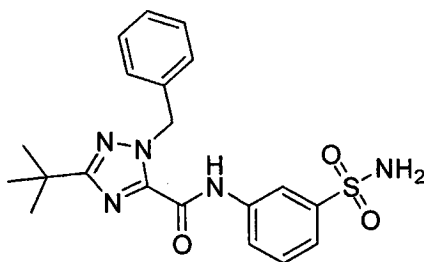
[0847] 将硫代草氨酸乙酯 (0.27g, 2.0mmol) 和三乙基氧鎓四氟硼酸盐 (0.40g, 2.1mmol) 的 CH₂Cl₂ (25mL) 溶液在室温下搅拌 2 小时。将反应液在冰浴中冷却, 并缓慢加入 N'-苄基新戊酰肼 (0.41g, 2.0mmol) 和三乙胺 (0.28mL, 2.0mmol) 的 CH₂Cl₂ (10mL) 溶液。除去冷却浴, 将反应液加热回流 90 分钟。真空除去溶剂, 并将残余物通过硅胶色谱法纯化 (0% -25% EtOAc-己烷), 得到 5-叔丁基-2-苄基-2H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯 (0.23g, 40% 收率)。

[0848] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.28 (m, 5H), 5.73 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.38 (t, J = 7.7Hz, 3H) ppm。

[0849] LC/MS :m/z 288.2 (M+H)⁺, 在 3.51 分钟时 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[0850] 5-叔丁基-2-苄基-N-(3-(氨基磺酰基)苯基)-2H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 (化合物 26)

[0851]

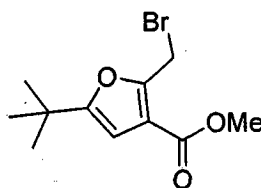


[0852] 将 5-叔丁基-2-苄基-2H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯 (0.10g, 0.35mmol) 和 LiOH·H₂O (29mg, 0.70mmol) 在 THF (1mL) 和 H₂O (1mL) 中的混悬液室温搅拌 2 小时。真空蒸发溶剂, 并向残余物中加入 DMF (2mL) 和 HATU (0.13g, 0.35mmol)。将反应液搅拌 3 分钟, 然后加入 3-氨基-苯磺酰胺 (60mg, 0.35mmol)。将反应液搅拌 3 小时, 用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将有机萃取物用水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0% -5% MeOH-CH₂Cl₂), 得到 5-叔丁基-2-苄基-N-(3-(氨基磺酰基)苯基)-2H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 (16mg, 11% 收率)。

[0853] LC/MS :m/z 414.3 (M+H)⁺, 在 3.46 分钟时 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[0854] 5-叔丁基-2-(溴甲基)呋喃-3-甲酸甲酯

[0855]

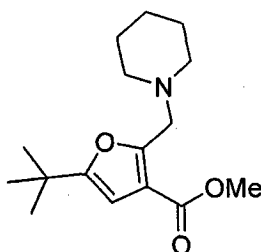


[0856] 将 5-叔丁基-2-甲基呋喃-3-甲酸甲酯 (10.4g, 53mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (9.9g, 55mmol), 和偶氮二异丁腈 (0.1g, 0.6mmol) 在四氯化碳 (100mL) 中的混合物加热回流 1.5 小时。将混悬液冷却到室温, 通过过滤除去琥珀酰亚胺并用四氯化碳漂洗。将合并的滤液蒸干。残余物进行 Kugelrohr 蒸馏 (< 1mbar, 110-120°C), 得到 5-叔丁基-2-(溴甲基)呋喃-3-甲酸甲酯 (14.3g, 98% 收率), 为浅黄色油状物。

[0857] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 6.28 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.28 (s, 9H) ppm。

[0858] 5-叔丁基-2-((哌啶-1-基)甲基)呋喃-3-甲酸甲酯

[0859]



[0860] 将 5-叔丁基-2-(溴甲基)呋喃-3-甲酸甲酯 (0.28g, 1.0mmol) 和哌啶 (99 μL , 1mmol) 的丙酮 (5mL) 溶液室温搅拌 3 天。混合物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。有机萃取物用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0% -50% EtOAc-己烷), 得到 5-叔丁基-2-((哌啶-1-基)甲基)呋喃-3-甲酸甲酯 (41mg, 15% 收率)。

[0861] LC/MS: m/z 280.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 在 2.10 分钟时 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0862] 表 1 的化合物的表征性分析数据如表 2 所示。

[0863] 表 2:

[0864]

化合物编号	LC-MS M+1	LC-RT 分钟
1	408.4	3
2	428.2	3.27
3	337.1	3.25
4	479.1	3.41
5	543.5	2.42
6	420.3	2.45
7	436.1	3.08
8	436.1	3.05
9	428.3	3.13
10	387.3	2.97
11	420.3	2.2
12	434.5	2.27
13	367.3	1.49
14	295.5	1.07
15	442.2	3.12
16	394.2	3.03
17	324.4	2.75

化合物编号	LC-MS M+1	LC-RT 分钟
18	337.1	3.25
19	393.1	3.02
20	479.1	3.41
21	404.2	3.03
22	334.3	1.99
23	341.1	2.79
24	354.1	2.79
25	338.3	3.11
26	414.3	3.46
27	338.3	2.85
28	377.2	3.2
29	411	1.64
30	344.3	1.51
31	374.2	1.52
32	374.1	1.57
33	367.3	1.49
34	295.5	1.07

[0865] 本发明化合物的生物检验

[0866] 检测和测量化合物的 NaV 抑制性质的测定法

[0867] A) 测定化合物的 NaV 抑制性质的光学方法：

[0868] 本发明的化合物可用作电压 - 门控钠离子通道的拮抗剂。如下评估供试化合物的拮抗性质。将表达目标 NaV 的细胞置于微量滴定板中。温育期后, 将细胞用对跨膜电位敏感的荧光染料染色。向微量滴定板加入供试化合物。用化学或电的方法刺激细胞, 以激发来自未阻滞通道的 NaV 依赖性膜电位发生变化, 用跨膜电位 - 敏感性染料检测和测定。拮抗剂以响应刺激的膜电位降低进行检测。光学膜电位测定法采用电压 - 敏感性 FRET 传感器, 其由 Gonzalez 和 Tsien (参见, Gonzalez, J. E. 和 R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69(4):1272-80, 和 Gonzalez, J. E. 和 R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4(4):269-77) 所述, 与测量荧光变化的仪器联用, 例如电压 / 离子探针读数器 (VIPR®) (参见, Gonzalez, J. E., K. Oades 等人, (1999) "Cell-based assays and instrumentation for

screening ion-channel targets" Drug DiscovToday 4(9):431-439)。

[0869]

B) 利用化学刺激的 VIPR® 光学膜电位测定法

[0870] 细胞处理和染料加载

[0871] 1) 在 VIPR 测定前 24 小时, 将内源性表达 NaV1.2 型电压-门控 NaV 的 CHO 细胞接种在 96 孔聚赖氨酸涂覆的培养板中, 每孔 60,000 个细胞。

[0872] 2) 在测定当天, 抽吸培养基, 将细胞用 225 μ L 的 2 号溶液 (BS#2) 洗涤两次。

[0873] 3) 如下制备 15 μ M CC2-DMPE 溶液: 将 5mM 香豆素母液与 10% Pluronic 127 按 1:1 混合, 然后将混合物溶于适当体积的 BS#2 中。

[0874] 4) 从 96 孔板中除去溶液后, 向细胞加载 80 μ L CC2-DMPE 溶液。在室温下, 将平板在暗处温育 30 分钟。

[0875] 5) 在细胞被香豆素染色的同时, 准备 15 μ L Oxonol 的 BS#2 溶液。除了 DiSBAC₂(3) 以外, 该溶液还应当含有 0.75mM ABSC1 和 30 μ L 藜芦定 (由 10mM EtOH 母液制备, Sigma#V-5754)。

[0876] 6) 30 分钟后, 除去 CC2-DMPE, 将细胞用 225 μ L BS#2 洗涤两次。如前所述, 残留体积应为 40 μ L。

[0877] 7) 移除所述溶液后, 向细胞加载 80 μ L 的 DiSBAC₂(3) 溶液, 然后从加药平板向各孔加入供试化合物的 DMSO 溶液, 以达到期望的试验浓度, 充分混合。孔中的体积应该为大约 121 μ L。然后将细胞温育 20-30 分钟。

[0878] 8) 一旦温育完成, 即可采用钠回加方案在 VIPR® 上测定细胞。加 120 μ L 的 1 号溶液, 以刺激 NaV 依赖性去极化。使用 200 μ L 丁卡因作为 NaV 通道完全阻滞的阳性对照。

[0879]

VIPR® 数据的分析:

[0880] Na⁺ 回加分析窗口: 基线 2-7 秒, 最终 15-24 秒。

[0881]

$$\% \text{活性}_{\text{Na}^+} = \frac{\text{信号}_{\text{Na}^+}(\text{测定}) - \text{信号}_{\text{Na}^+}(\text{丁卡因})}{\text{信号}_{\text{Na}^+}(\text{DMSO}) - \text{信号}_{\text{Na}^+}(\text{丁卡因})} * 100\%$$

[0882] 溶液 [mM]

[0883] 1 号溶液: NaCl 160, KCl 4.5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH7.4 (用 NaOH 调节)

[0884] 2 号溶液: TMA-Cl 160, CaCl₂ 0.1, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH7.4 (用 KOH) (最终 K 浓度 ~ 5mM)

[0885] CC2-DMPE: 制备成 5mM DMSO 母液, 贮存在 -20°C 下

[0886] DiSBAC₂(3): 制备成 12mM DMSO 母液, 贮存在 -20°C 下

[0887] ABSC1: 制备成 200mM 蒸馏水母液, 贮存在室温下

[0888] 细胞培养

[0889] 使 CHO 细胞生长在 DMEM (Dulbecco 改良 Eagle 培养基; GibcoBRL#10569-010) 中, 其中补充有 10% FBS (胎牛血清, 合格的; GibcoBRL#16140-071) 和 1% Pen-Strep (青霉素-链霉素; GibcoBRL#15140-122)。使细胞生长在经过排气的带盖烧瓶中, 在 90% 湿度和

10% CO₂ 中生长至 100% 融合。根据计划的需要, 它们通常被胰蛋白酶消化而分裂为 1 : 10 或 1 : 20, 在下一次分裂之前生长 2-3 天。

[0890]

C) 利用电刺激的 VIPR[®] 光学膜电位测定法

[0891] 下面是如何利用光学膜电位法 #2 测定 NaV1.3 抑制活性的实施例。按类似方式在表达目标 NaV 的细胞系中进行其他亚型的测定。

[0892] 将稳定表达 NaV1.3 的 HEK293 细胞铺板到 96 孔微量滴定板中。在适当的温育期后, 如下所述将细胞用电压 - 敏感性染料 CC2-DMPE/DiSBAC₂(3) 染色。

[0893] 试剂:

[0894] 100mg/ml Pluronic F-127 (Sigma#P2443), 在无水 DMSO 中

[0895] 10mM DiSBAC₂(3) (Aurora#00-100-010), 在无水 DMSO 中

[0896] 10mM CC2-DMPE (Aurora#00-100-008), 在无水 DMSO 中

[0897] 200mM ABSC1, 在 H₂O 中

[0898] Hank 氏 平 衡 盐 溶 液 (Hyclone#SH30268.02), 补 充 有 10mM HEPES (Gibco#15630-080)

[0899] 加载方案:

[0900] 2X CC2-DMPE = 20 μM CC2-DMPE: 使 10mM CC2-DMPE 与等体积的 10% Pluronic 混合, 随后在含有 10mM HEPES 的所需量的 HBSS 中涡旋。每个细胞板需要 5ml 的 2X CC2-DMPE。向含有经过洗涤的细胞的孔中加入 50 μL 的 2X CC2-DMPE, 导致最终染色浓度为 10 μM。在室温下, 将细胞在暗处染色 30 分钟。

[0901] 2X DiSBAC₂(3) 和 ABSC1 = 6 μM DiSBAC₂(3) 和 1mM ABSC1: 向 50ml 锥形管中加入所需量的 10mM DiSBAC₂(3), 并与 1 μL 10% Pluronic 混合 (就每 ml 所要制备的溶液而言), 一起涡旋。然后加入 HBSS/HEPES 以制成 2X 溶液。最后加入 ABSC1。

[0902] 2X DiSBAC₂(3) 溶液可以用于使化合物板溶剂化。注意: 化合物板被制成 2X 药物浓度。再次洗涤经过染色的平板, 残留体积为 50 μL。加入 50 μL/孔的 2X DiSBAC₂(3) w/ ABSC1。在室温下, 在暗处染色 30 分钟。

[0903] 所使用的电刺激仪器和方法描述在《离子通道测定方法》PCT/US01/21652 中, 其通过引用并入本文。所述仪器包括微量滴定板处理器、用于激发香豆素染料并同时记录香豆素和 Oxonol 1 发射的光学系统、波形发生器、电流或电压控制的放大器、和用于在孔中插入电极的装置。在整合计算机的控制下, 该仪器对微量滴定板的孔内的细胞执行经过用户编程的电刺激方案。

[0904] 试剂

[0905] 1 号测定缓冲液

[0906] 140mM NaCl, 4.5mM KCl, 2mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 10mM HEPES, 10mM 葡萄糖, pH7.40, 330mOsm

[0907] Pluronic 母液 (1000X): 100mg/ml Pluronic 127, 在无水 DMSO 中

[0908] Oxonol 母液 (3333X): 10mM DiSBAC₂(3), 在无水 DMSO 中

[0909] 香豆素母液 (1000X): 10mM CC2-DMPE, 在无水 DMSO 中

[0910] ABSC1 母液 (400X) :200mM ABSC1, 在水中

[0911] 测定方案

[0912] 1. 向各待测定小孔中插入或使用电极。

[0913] 2. 利用电流控制的放大器递送刺激波脉冲 3 秒钟。进行 2 秒钟的刺激前记录, 以获得未刺激时的强度。进行 5 秒钟的刺激后记录, 以检查松弛至静息状态。

[0914] 数据分析

[0915] 分析数据, 以在 460nm 和 580nm 通道中测量的减去背景的发射强度的标准化比例表示。然后从各测定通道中减去背景强度。背景强度是这样获得的: 在相同的时间内测量经过相同处理的没有细胞存在的测定小孔的发射强度。然后将作为时间函数的响应报告为利用下式求得的比例:

[0916]

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

[0917] 通过计算最初 (R_i) 与最终 (R_f) 之比, 进一步还原数据。它们是在部分或全部刺激前期间和刺激期间的样品点期间的平均比值。然后计算对刺激的响应 $\rho = R_f/R_i$ 。

[0918] 通过在具有所需性质的化合物的存在下 (阳性对照) 和在没有药理学试剂的存在下 (阴性对照) 进行测定来获得对照响应。如上所述计算对阴性对照 (N) 和阳性对照 (P) 的响应。相对于阳性对照和阴性对照的测定孔的活性 A 定义为:

$$[0919] \quad A = \frac{N - R}{N - P}$$

[0920] 供试化合物的 NaV 活性和抑制作用的电生理学测定法

[0921] 利用膜片钳电生理学评估钠通道阻滞剂在背根神经节神经元中的功效和选择性。从背根神经节分离大鼠神经元, 在 NGF (50ng/ml) 的存在下维持培养 2-10 天 (培养基由 Neurobasal A 组成, 其中补充有 B27、谷氨酰胺和抗生素)。肉眼鉴别小直径神经元 (伤害感受器, 直径 8-12 μm), 用连接有放大器 (Axon Instruments) 的细尖玻璃电极探查。维持细胞在 -60mV 下, 利用“电压钳”模式评估化合物的 IC50。另外, 利用“电流钳”模式来测试化合物在阻滞响应于电流注射的动作电位产生中的功效。这些实验的结果有助于确定化合物的功效特征。

[0922] DRG 神经元中的电压钳测定法

[0923] 利用膜片钳技术的全细胞变化, 记录来自 DRG 体细胞的 TTX- 耐受性钠电流。利用 Axopatch 200B 放大器 (Axon Instruments) 和厚壁硼硅玻璃电极 (WPI; 电阻 3-4M Ω) 在室温下 ($\sim 22^\circ\text{C}$) 进行记录。建立全细胞构造后, 在开始记录前用大约 15 分钟使移液管溶液在细胞内平衡。在 2-5kHz 之间低通过滤电流, 在 10kHz 下数字化取样。补偿 60-70% 的串联电阻, 在整个实验期间连续监测。在细胞内的移液管溶液与外部记录溶液之间的液体接界电势 (-7mV) 没有算入数据分析。利用重力驱动的快速灌注系统 (SF-77; Warner Instruments) 向细胞提供供试溶液。

[0924] 在电压钳模式中通过每 60 秒一次, 使细胞从实验特异性的保持电位反复去极化

为 +10mV 的测试电位,测定剂量—响应关系。在进行下一个测试浓度之前,允许阻滞效应达到坪值。

[0925] 溶液

[0926] 细胞内溶液 (mM) :Cs-F(130), NaCl(10), $MgCl_2$ (1), EGTA(1.5), $CaCl_2$ (0.1), HEPES(10), 葡萄糖(2), pH = 7.42, 290mOsm。

[0927] 细胞外溶液 (mM) :NaCl(138), $CaCl_2$ (1.26), KCl(5.33), KH_2PO_4 (0.44), $MgCl_2$ (0.5), $MgSO_4$ (0.41), $NaHCO_3$ (4), Na_2HPO_4 (0.3), 葡萄糖(5.6), HEPES(10), $CdCl_2$ (0.4), $NiCl_2$ (0.1), TTX(0.25×10^{-3})。

[0928] 化合物的 NaV 通道抑制活性的电流钳测定法

[0929] 利用 Multiplamp 700A 放大器 (Axon Inst.) 在全细胞构造中向细胞施用电流钳。向硼硅酸盐移液管 (4-5M Ω) 填充 (mM) :150 葡萄糖酸钾、10NaCl、0.1EGTA、10HEPES、2 $MgCl_2$ (用 KOH 缓冲至 pH7.34)。将细胞浸泡于 (mM) :140NaCl、3KCl、1 $MgCl_2$ 、1 $CaCl_2$ 和 10HEPES。在密封形成之前使移液管电位归零;液体接界电势在获取期间没有校正。在室温下进行记录。

[0930] 如使用上文所述的测定法测定的,本文表 1 的示例性化合物是具有抗一种或多种钠通道活性的。

[0931] 本发明的化合物具有抗 NaV 1.3 通道的活性。

[0932] 所选的本发明化合物的抗 NaV 1.3 通道的活性显示于下表 3 中。表 3 中,字母符号具有以下含义:

[0933] “A”表示 $< 2 \mu M$;“B”表示 $2 \mu M-10 \mu M$;“C”表示 $10 \mu M-20 \mu M$;“D”表示 $> 20 \mu M$ 。

[0934] 表 3

[0935]

化合物编号	IC ₅₀
3	D
4	D
5	C
6	D
7	D
8	D
9	B
10	D
11	C
12	C
13	C
14	D
18	C

化合物编号	IC ₅₀
19	C
20	D
21	D
22	D
23	D
24	D
25	D
26	D
27	D
29	B
33	C
34	D

[0936] 本发明的化合物具有抗 NaV 1.7 通道的活性。

[0937] 所选的本发明化合物的抗 NaV 1.7 通道的活性显示于下表 4 中。表 4 中,字母符号具有以下含义:

[0938] “A”表示 $< 2 \mu M$;“B”表示 $2 \mu M-10 \mu M$;“C”表示 $10 \mu M-20 \mu M$;“D”表示 $> 20 \mu M$ 。

[0939] 表 4

化合物编号	IC ₅₀
3	C
7	B
8	C
9	B
10	D
11	B
12	B
13	C
14	D
18	C

[0940]

化合物编号	IC ₅₀
22	D
23	D
24	D
25	C
29	C
30	C
31	D
32	D
33	C
34	D

[0941] 本发明的化合物具有抗 NaV 1.8 通道的活性。

[0942] 所选的本发明化合物的抗 NaV 1.8 通道的活性显示于下表 5 中。表 5 中, 字母符号具有以下含义:

[0943] “A”表示 $< 2 \mu\text{M}$; “B”表示 $2 \mu\text{M}-10 \mu\text{M}$; “C”表示 $10 \mu\text{M}-20 \mu\text{M}$; “D”表示 $> 20 \mu\text{M}$ 。

[0944] 表 5

化合物编号	IC ₅₀
3	A
6	B
7	C
8	D
9	B
11	C
12	B
13	A
14	D

[0945]

化合物编号	IC ₅₀
18	A
21	D
22	C
23	D
25	C
26	C
33	A
34	D

[0946] 本说明书中引用的所有出版物和专利都通过参考引入本文, 就如同明确和分别地指出每个出版物或专利都通过参考引入本文一样。尽管出于理解清楚的目的, 以说明和举例的方式在前文对本发明进行了一些详述, 但是, 显而易见的是, 本领域普通技术人员根据本发明的教导可以对本发明进行某些变更和修饰, 而不脱离本发明权利要求的主旨或范围。