



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I668226 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：107147684

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 12 日

(51)Int. Cl. : C07F9/58 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/12/13 美國

61/915,937

(71)申請人：美商維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：安德森寇里 ANDERSON,COREY (US)；哈迪達-儒雅莎拉 賽賓娜 HADIDA-RUAH,SARA SABINA (US)；葛萊克朱利安 瑪莉安 查爾斯 GOLEC,JULIAN MARIAN CHARLES (GB)；章貝里 ZHANG,BEILI (US)；李勒班哲明 約瑟夫 LITTLER,BENJAMIN JOSEPH (GB)；凱夏瓦茲-修克利阿里 KESHAVARZ-SHOKRI,ALI (US)；埃卡席歐提姆 艾德華 ALCACIO,TIM EDWARD (US)；貝曼丹尼爾 T BELMONT,DANIEL T. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101855210A

審查人員：王宗偉

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：6 共 159 頁

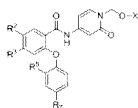
(54)名稱

作為納通道調節劑之吡啶酮醯胺之前藥

PRODRUGS OF PYRIDONE AMIDES USEFUL AS MODULATORS OF SODIUM CHANNELS

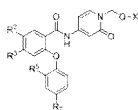
(57)摘要

本發明係關於式 I 之前藥化合物：



I 其中 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^7 及 X 如本文所定義。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物於治療包括疼痛之各種病症之方法。式 I 化合物具有有利溶解性及物理化學特性。

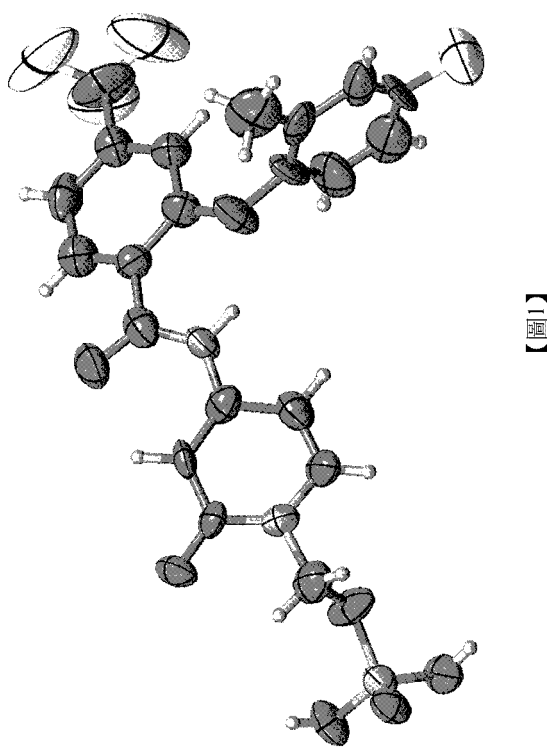
The invention relates to prodrug compounds of formula I:



I wherein R^2 , R^3 , R^5 , R^7 and X are as defined herein. The invention also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising the compounds of the invention and methods of using the compositions in the treatment of various disorders, including pain. The compounds of formula I possess advantageous solubility and physicochemical properties.

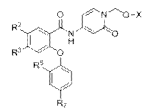
指定代表圖：

符號簡單說明：
無



C218277DA.pdf

特徵化學式：





I668226

【發明摘要】

【中文發明名稱】

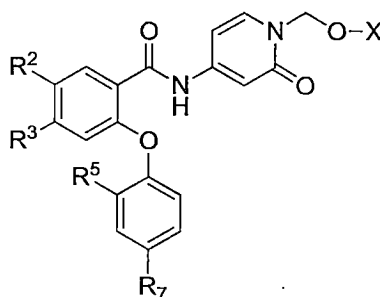
作為納通道調節劑之吡啶酮醯胺之前藥

【英文發明名稱】

PRODRUGS OF PYRIDONE AMIDES USEFUL AS
MODULATORS OF SODIUM CHANNELS

【中文】

本發明係關於式I之前藥化合物：

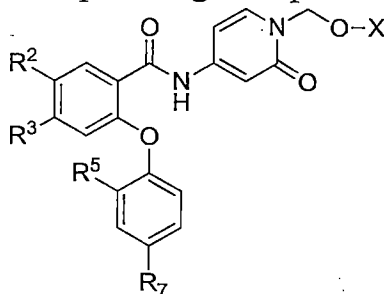


I

其中 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^7 及X如本文所定義。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物於治療包括疼痛之各種病症之方法。式I化合物具有有利溶解性及物理化學特性。

【英文】

The invention relates to prodrug compounds of formula I:



I

wherein R^2 , R^3 , R^5 , R^7 and X are as defined herein. The invention also

provides pharmaceutically acceptable compositions comprising the compounds of the invention and methods of using the compositions in the treatment of various disorders, including pain. The compounds of formula I possess advantageous solubility and physicochemical properties.

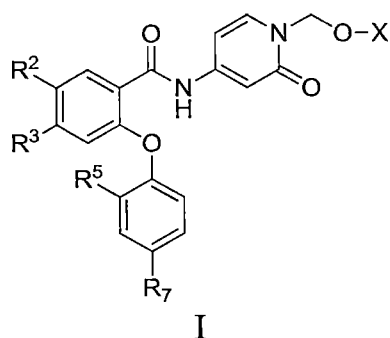
【指定代表圖】

圖 1

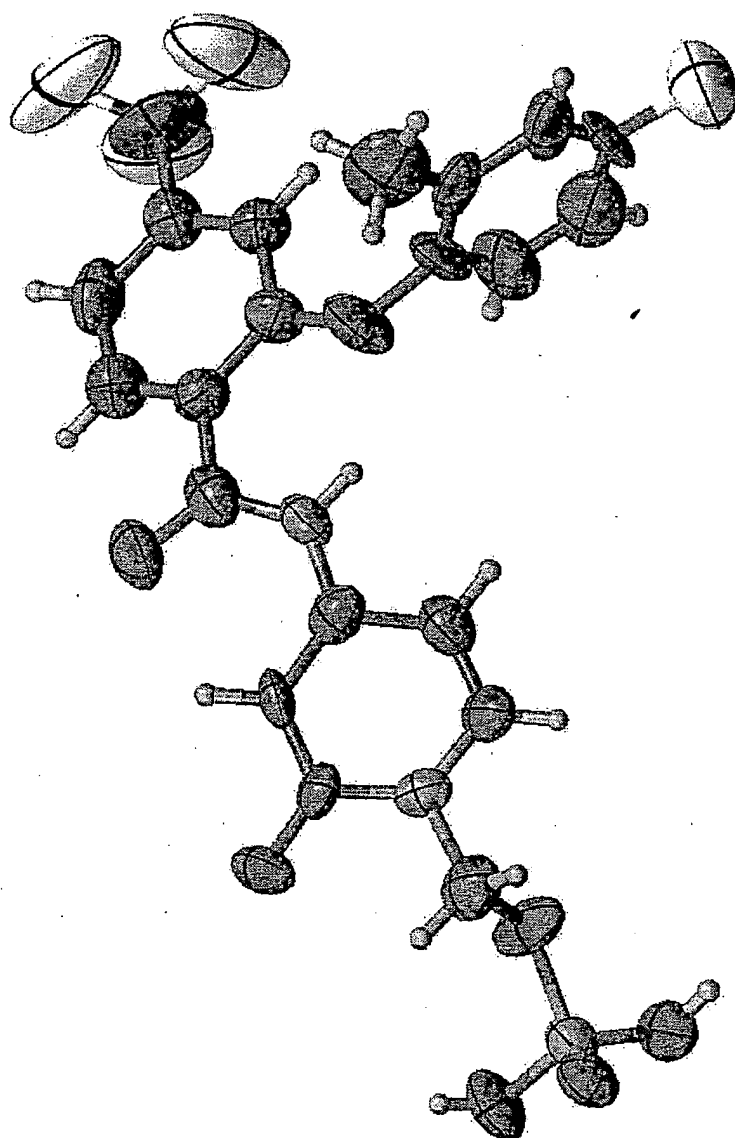
【代表圖之符號簡單說明】

無

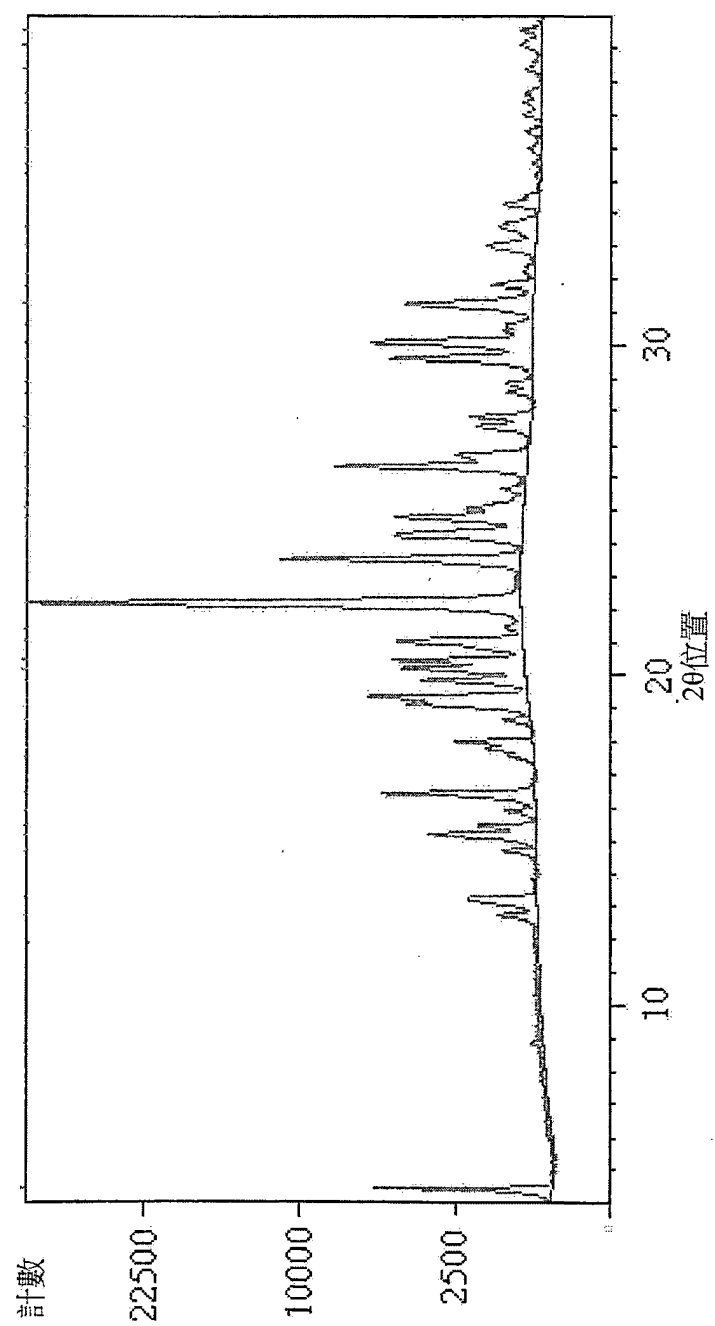
【特徵化學式】



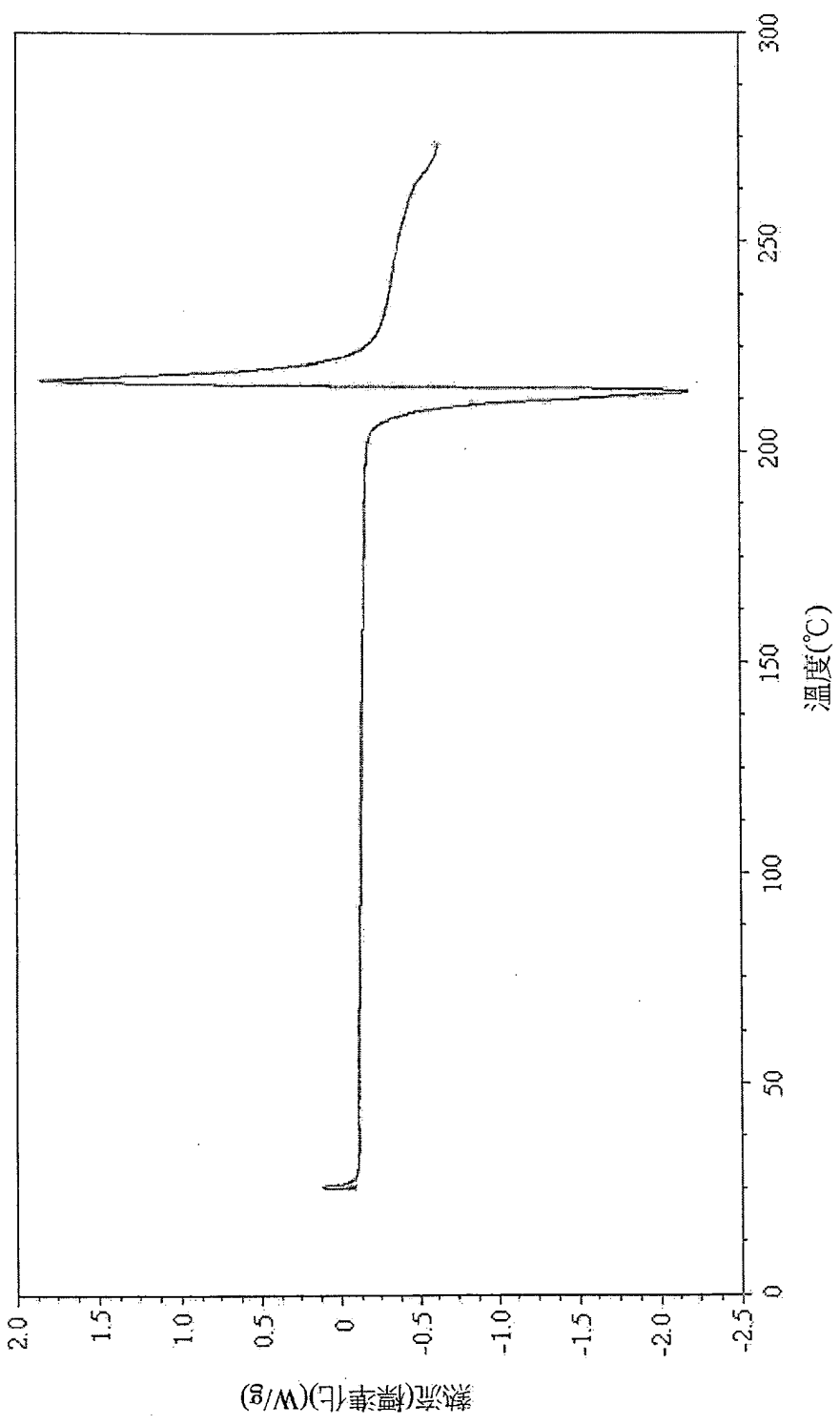
【發明圖式】



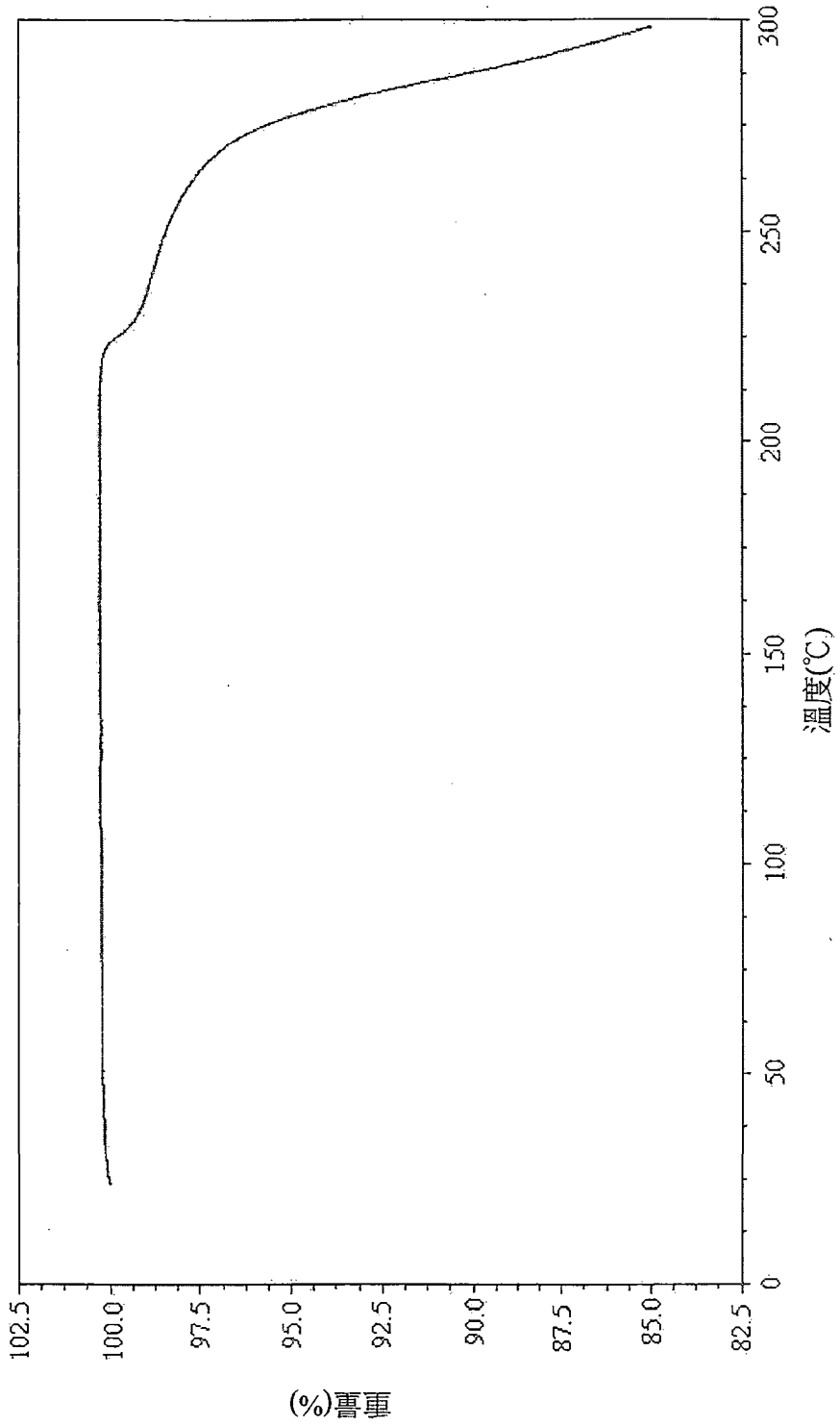
【圖1】



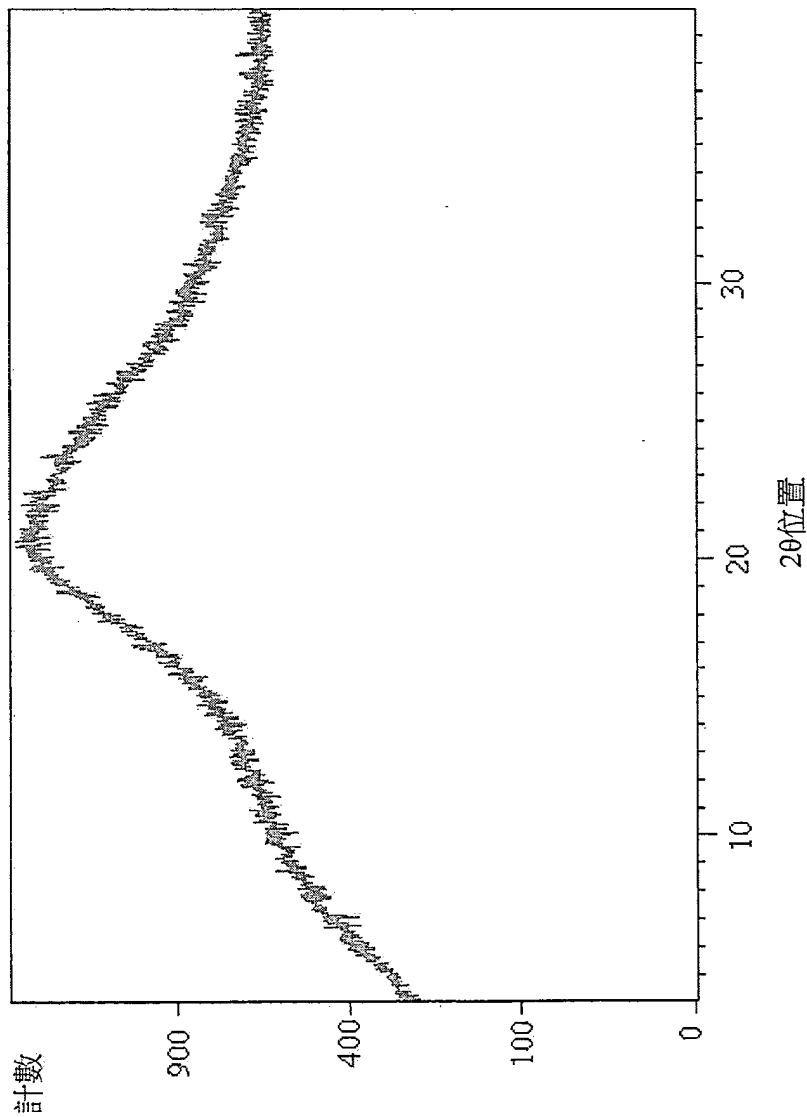
【圖2】



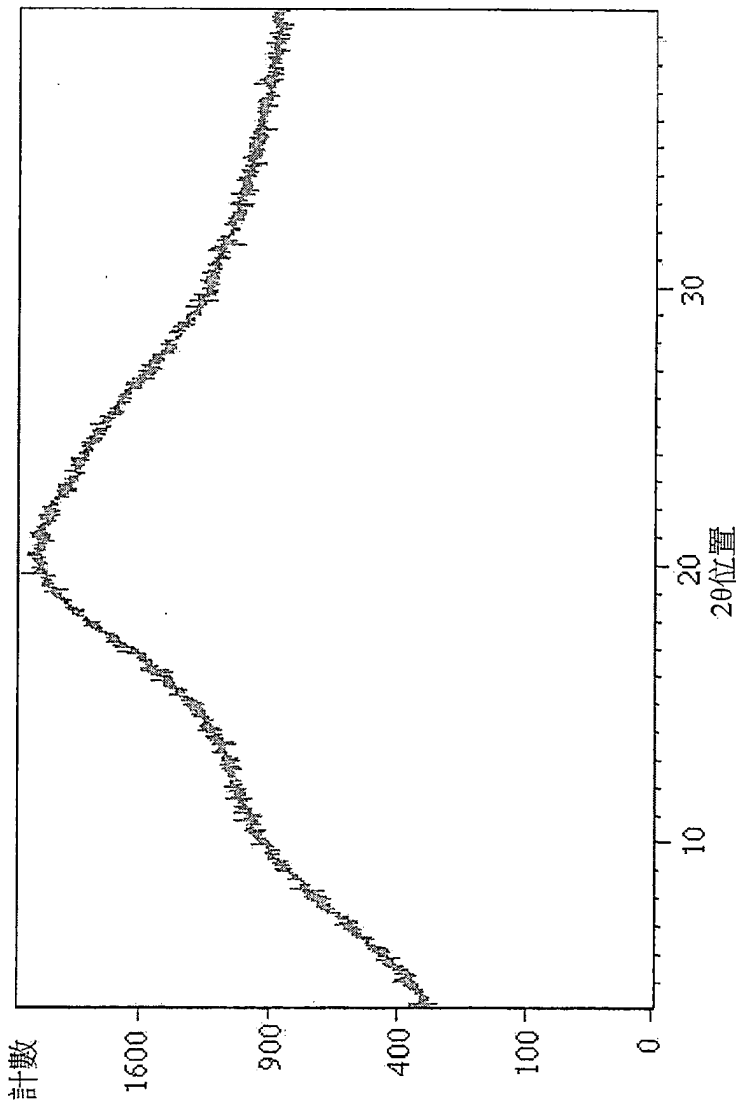
【圖3】



【圖4】



【圖5】



【圖6】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為納通道調節劑之吡啶酮醯胺之前藥

【英文發明名稱】

PRODRUGS OF PYRIDONE AMIDES USEFUL AS
MODULATORS OF SODIUM CHANNELS

【技術領域】

本發明係關於前藥化合物，其醫藥學上可接受之組合物及使用該等化合物及組合物於治療包括疼痛之各種病症之方法。

【先前技術】

疼痛為一種保護機制，其使得健康動物避免組織損傷並防止對受傷組織之進一步損傷。但有多種病狀，其中疼痛持續已超出其適用性，或其中患者將受益於疼痛抑制。神經痛為一種慢性疼痛形式，其由感覺神經損傷引起(Dieleman, J.P.等人, Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. 137(3): 第681-8頁)。神經痛可分成兩類：由對神經之全身性代謝破壞引起之疼痛及由個別神經損傷引起之疼痛。代謝性神經病包括疱疹後神經病、糖尿病性神經病及藥物誘發性神經病。個別神經損傷適應症包括切除術後疼痛、手術後神經損傷性疼痛及神經卡壓性損傷，如神經病性背痛。

電壓閘控之鈉通道(Na_v)在疼痛信號傳導中起關鍵作用。 Na_v 為電信號傳導之關鍵生物介體，因為其為多種可激發細胞類型(例如神經元、骨骼肌細胞、心肌細胞)之動作電位快速上行衝程的主要介體。此等通道在正常生理學中之作用的證據、由鈉通道基因突變所產生之病理學病況、動物模型中之臨床前研究及已知鈉通道調節劑之臨床藥

第 1 頁(發明說明書)

C218277PBX20190124C.docx

理學均指出Nav在疼痛感覺中之中心作用(Rush, A.M.及T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels*. Mol Interv, 2007. 7(4): 第192-5頁); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin Investig Drugs* 17 (12), 第1849-64頁 (2008); Krafte, D. S.及Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr Opin Pharmacol* 8 (1), 第50-56頁 (2008))。Nav為多種可激發細胞類型(例如神經元、骨骼肌細胞、心肌細胞)之動作電位快速上行衝程的主要介體, 因此對於此等細胞中信號傳導之起始很關鍵(Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, 第三版(Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001))。由於Nav在神經元信號之起始及傳播中所起的作用, 故減少Nav電流之拮抗劑可阻止或減少神經信號傳導, 且長期以來, Nav通道已被視為降低觀察到過度興奮性之病狀中之疼痛的可能標靶(Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O.及Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 7 (2), 第144-58頁(2008))。數種臨床上有用之鎮痛劑已鑑別為Nav通道之抑制劑。局部麻醉藥(諸如利多卡因(lidocaine))藉由抑制Nav通道阻斷疼痛, 且已證實有效降低疼痛之其他化合物(諸如卡馬西平(carbamazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)及三環抗抑鬱劑)亦已表明藉由鈉通道抑制起作用(Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain* 6增刊A, 第3-9 (2002)頁; Wang, G. K., Mitchell, J.及Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺

currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* **222** (2), 第79-90頁(2008))。

Nav形成電壓閘控之離子通道超家族之子族且包含命名為Nav1.1-Nav1.9之9種同功異型物。九種同功異型物之組織定位大大不同。Nav1.4為骨骼肌之主要鈉通道且Nav1.5為心肌細胞之主要鈉通道心肌細胞。Nav 1.7、1.8及1.9主要位於周邊神經系統，而Nav 1.1、1.2、1.3及1.6為中樞與周邊神經系統中所見之神經元通道。九種同功異型物之功能特性類似，但其電壓依賴性及動力學特性之細節不同(Catterall, W. A., Goldin, A. L.及Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* **57** (4), 第397 (2005)頁)。

在其發現後，Nav1.8通道立即鑑別為鎮痛之可能靶標(Akopian, A.N., L. Sivilotti及J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. **379**(6562): 第257-62頁)。此後，Nav1.8已展示為維護小神經元中動作電位放電之鈉電流的最顯著載體(Blair, N.T.及B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. **22**(23): 第10277-90頁)。Nav1.8對受損神經元中自發性放電、如驅動神經痛之自發性放電至關重要(Roza, C.等人, The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*,

2003. **550**(第3部分): p. 921-6頁 ; Jarvis, M.F.等人, A-803467, a potent and selective $\text{Na}_v1.8$ sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci. U S A*, 2007. **104**(20): 第8520-5頁 ; Joshi, S.K.等人, Involvement of the TTX-resistant sodium channel $\text{Nav}1.8$ in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. **123**(1-2): 第75-82頁 ; Lai, J.等人, Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, $\text{Na}_v1.8$. *Pain*, 2002. **95**(1-2): 第143-52頁 ; Dong, X.W. 等人, Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $\text{Na}(\text{v})1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. **146**(2): 第812-21頁 ; Huang, H.L.等人, Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol Pain*, 2008. **4**: 第33頁 ; Black, J.A.等人, Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*, 2008. **64**(6): 第644-53頁 ; Coward, K.等人, Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. **85**(1-2): 第41-50頁 ; Yiangou, Y.等人, SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000. **467**(2-3): 第249-52頁 ; Ruangsri, S.等人, Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ($\text{Na}_v1.8$) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J Biol Chem*.

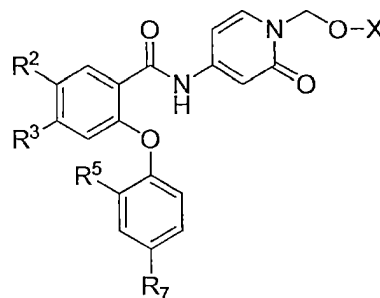
286(46): 第39836-47頁)。表現Nav1.8之小DRG神經元包括對疼痛信號傳導關鍵之疼痛感受器。Nav1.8為介導背根神經節之小神經元中大幅度動作電位的主要通道(Blair, N.T.及B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. **22**(23): 第10277-90頁)。Nav1.8為疼痛感受器中快速反覆動作電位及受損神經元之自發性活動所必需。(Choi, J.S.及S.G. Waxman, Physiological interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation study. *J Neurophysiol.* **106**(6): 第3173-84頁；Renganathan, M., T.R. Cummins及S.G. Waxman, Contribution of Nav1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol.*, 2001. **86**(2): 第629-40頁；Roza, C.等人, The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol.*, 2003. **550**(第3部分): 第921-6頁)。在去極化或受損DRG神經元中，Nav1.8似乎為過度興奮性之主要驅動者(Rush, A.M.等人, A single sodium channel mutation produces hyper-or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006. **103**(21): 第8245-50頁)。在一些動物疼痛模型中，已展示DRG中Nav1.8 mRNA表現量增加(Sun, W.等人, Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*. **135**(第2部分): 第359-75頁；Strickland, I.T.等人, Changes in the expression of Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in a

distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur J Pain*, 2008. **12**(5): 第564-72頁；Qiu, F.等人, Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $\text{Na}_v1.8$ and $\text{Na}_v1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.* **512**(2): 第61-6頁)。

已知 Na_v 抑制劑之主要缺點為其不良治療窗，且其很可能為其缺乏同功異構物選擇性之結果。因為 $\text{Na}_v1.8$ 主要限於感覺疼痛之神經元，故選擇性 $\text{Na}_v1.8$ 阻斷劑不太可能誘發非選擇性 Na_v 阻斷劑共有之不良事件。因此，仍需要開發其他 Na_v 通道拮抗劑，較佳更具 $\text{Na}_v1.8$ 選擇性且更有效並且具有增加之代謝穩定性、增加之溶解性及較少副作用的 Na_v 通道拮抗劑。

【發明內容】

現已發現本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽及組合物適用作電壓閘控之鈉通道的抑制劑。此等化合物具有通式I：



I

其中在每次出現時獨立地：

R^2 及 R^3 獨立地為氫、鹵素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基經0-6個鹵素取代；

R^5 為氫、鹵素、OH或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基經0-6個鹵素

取代且其中該C₁-C₆烷基之至多兩個非鄰接CH₂單元可經-O-置換；

R⁷為氫、鹵素或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基經0-6個鹵素取代且其中該C₁-C₆烷基之至多兩個非鄰接CH₂單元可經-O-置換；且

X為-PO(OH)₂、-PO(OH)O⁻M⁺、-PO(O⁻)₂•2M⁺或-PO(O⁻)₂•D²⁺；M⁺為醫藥學上可接受之單價陽離子；且D²⁺為醫藥學上可接受之二價陽離子；

其限制條件為R²、R³、R⁵及R⁷不同時為氫。

本發明亦關於磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯(「化合物9」)之新穎固體形式。在一個實施例中，本發明提供化合物9之固體形式B，其藉由X射線粉末繞射(XRPD)表徵，該X射線粉末繞射在使用Cu K_α輻射量測時在自約4至約40度2θ收集XPRD時包含至少三個選自由以下組成之群的大約峰位置(2θ度數±0.2)：4.4、12.7、13.3、14.7、15.2、16.4、18.0、19.1、19.3、19.9、20.2、20.5、21.0、22.2、23.5、24.2、24.8、26.3、29.6、30.1及31.3。固體形式B亦可藉由如使用Cu K_α輻射量測之X射線粉末繞射圖表徵，其實質上類似於圖2且如差示掃描熱量測定所量測吸熱峰起始溫度在約210°C下，其中溫度以每分鐘約10°C掃描。本申請案亦提供一種製備化合物9之結晶形式B的方法，其藉由將游離化合物9之固體物質懸浮於包含水、有機溶劑或有機溶劑/水混合物之溶劑系統中且分離固體來達成。在另一實施例中，本發明提供化合物9之非晶形式C，其藉由實質上類似於圖5之X射線粉末繞射(XRPD)表徵。在另一實施例中，本發明提供一種化合物9之非晶形式C的噴霧乾燥分散液，其藉由實質上類似於圖6之X射線粉末繞射

(XRPD)表徵。

除本文所提供之化合物以外，本發明進一步提供醫藥學上可接受之組合物，其包含式I化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

在另一實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含式I化合物、醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑；及另一治療劑。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療或減輕個體之各種疾病、病症及病狀之嚴重性的方法，該等疾病、病症及病狀包括(但不限於)慢性疼痛、腸痛、神經痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症痛、特發性疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁、病理性咳嗽或心律不整，其包含投與個體治療有效量之式I化合物。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療或減輕個體之各種疾病、病症及病狀之嚴重性的方法，該等疾病、病症及病狀包括(但不限於)慢性疼痛、腸痛、神經痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症痛、特發性疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽或心律不整，其包含投與個體治療有效量之式I化合物及另一治療劑。

【圖式簡單說明】

圖1為磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯之結晶形式B的一個對稱獨立分子的熱橢球圖。

圖2展示磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯

胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之固體形式B的X射線粉末繞射圖。

圖3展示磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之固體形式B的DSC(差示掃描熱量測定)熱分析圖。

圖4展示磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之固體形式B的TGA(熱解重量分析)熱分析圖。

圖5展示磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之固體純非晶形式C的X射線粉末繞射圖。

圖6展示來自磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之噴霧乾燥分散液的非晶形式C的X射線粉末繞射圖。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案依據35 U.S.C. § 119主張2013年12月13日申請之美國臨時專利申請案第61/915,937號的權益，其全部內容以引用的方式併入本文中。

本發明之式I化合物為其各別母體化合物之前藥。因此，投與前藥後所展現之活性主要歸因於由前藥裂解產生之母體化合物的存在。

本發明亦關於磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯(「化合物9」)之新穎固體

形式。在一個實施例中，本發明提供化合物9之游離結晶形式(形式B)。在另一實施例中，本發明提供一種製備化合物9之固體形式B的方法。在另一實施例中，本發明提供化合物9之非晶形式(形式C)。在另一具體實例中，本發明提供一種製備化合物9之非晶形式C的方法。

術語「前藥」指作為藥物前驅物之化合物，其在投與及吸收後在活體內經由一些代謝過程釋放藥物。一般而言，前藥所具有之生物活性小於其母體藥物。前藥亦可改良母體藥物之物理特性及/或其亦可改良總體藥物功效，例如藉由控制藥物吸收、血液含量、代謝分佈及細胞吸收而減小藥物之毒性及非所需作用。

術語「母體化合物」或「母體藥物」指在投與前藥後經由代謝過程或分解代謝過程之酶促作用或經由化學過程釋放之生物活性實體。母體化合物亦可為用於製備其相應前藥之起始物質。

由 M^+ 定義之單價陽離子包括銨(例如 $N(R^9)_4$ ，其中 R^9 為H或 C_1 - C_4 烷基)、鹼金屬離子(諸如鈉、鋰及鉀離子)、二環己胺離子及N-甲基-D-還原葡萄糖胺離子。由 D^{2+} 定義之二價陽離子包括鹼土金屬離子，諸如鈣及鎂離子，以及二價鋁離子。亦包括胺基酸陽離子，諸如精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等之單價或二價離子。若 M^+ 為單價陽離子，則應瞭解若存在定義 $2M^+$ ，則各 M^+ 可相同或不同。另外，同樣應瞭解若存在定義 $2M^+$ ，則可能實際上存在二階陽離子 D^{2+} 。此外，鹼性含氮基團可經諸如以下之試劑四級銨化：低碳烷基鹵化物，諸如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷酯，如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯；硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，諸如癸基、月桂

基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，如苯甲基溴化物及其他。

本發明之前藥及固體形式之特徵為具有意外高之水溶性。此溶解性有助於投與較高劑量之前藥，使得每單位劑量之藥物負載量較大。

出於本發明的目的，化學元素根據元素週期表，CAS版本，Handbook of Chemistry and Physics, 第75版來鑑別。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry,」 Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 及「March's Advanced Organic Chemistry,」 第5版，編輯：Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，該文獻之全部內容以引用的方式併入本文中。

一般熟習此項技術者應認識到，本發明預見之取代基組合為彼等可形成穩定或化學上可行化合物之組合。如本文所用之術語「穩定」係指在經受允許其製造、偵測且較佳允許其回收、純化及用於本文所揭示之一或多個目的之條件時實質上不改變之化合物。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行化合物為在不存在水分或其他化學反應條件下於40°C或40°C以下之溫度下保存至少一週時實質上不改變之化合物。

如本文所用之術語「烷基」意謂直鏈(亦即非分支鏈)或分支鏈經取代或未經取代之烴鏈，其完全飽和或含有一或多個不飽和單元。適合烷基包括(但不限於)直鏈或分支鏈且經取代或未經取代之烷基。

如本文所用之術語「鹵素」或「鹵基」意謂F、Cl、Br或I。

如本文所用之短語「至多」係指0或等於或小於該短語後之數字的任何整數。舉例而言，「至多4」意謂0、1、2、3及4中之任一者。

在術語之定義中，例如 R^7 ，當 CH_2 單元，或可互換地，亞甲基單元可經-O-置換時，其意欲包括任何 CH_2 單元，包括在末端甲基中的 CH_2 。舉例而言， $CH_2CH_2CH_2OH$ 在 C_1 - C_6 烷基之定義內，其中至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換，因為末端甲基之單元已經-O-置換。

除非另外說明，否則本文所述之結構亦意欲包括該結構之所有異構形式(例如，對映異構體、非對映異構體及幾何異構體(或構形異構體))形式，例如各不對稱中心之R及S構型，(Z)及(E)雙鍵異構體及(Z)及(E)構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構體、非對映異構體及幾何異構體(或構形異構體)混合物屬於本發明之範疇。除非另外說明，否則本發明化合物之所有互變異構形式均屬於本發明之範疇。由此，式I化合物之互變異構體包括在本發明之範疇內。適當時，該等結構亦包括該等式之化合物或鹽的兩性離子形式。

另外，除非另外說明，否則本文所描繪之結構亦意欲包括僅因一或多個經同位素增濃或經同位素標記之原子存在而不同的化合物。經同位素標記之化合物的一或多個原子可經具有天然存在之原子質量或質量數的原子置換。式I化合物中所存在之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯，諸如(但不限於) 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 及 ^{18}F 。除適用作治療劑以外，某些經同位素標記之式I化合物亦適用於藥物及/或物質組織分佈分析、適用作分析工具或適用作其他生物分析中之探針。在本發明之一個態樣中，氘化(例如 3H)

及碳-14(例如 ^{14}C)同位素由於其易於偵測而適用。在本發明之另一態樣中，用較重同位素(諸如氘，例如 ^2H)置換一或多個氫原子可獲得某些治療優點。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^2 為H。在另一實施例中， R^2 為鹵素。在另一實施例中， R^2 為Cl。在另一實施例中， R^2 為F。在另一實施例中， R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基經0-6個鹵素取代。在另一實施例中， R^2 為 CF_3 。在另一實施例中， R^2 為H、Cl或 CF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^3 為H。在另一實施例中， R^3 為鹵素。在另一實施例中， R^3 為Cl。在另一實施例中， R^3 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基經0-6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 為 CF_3 。在另一實施例中， R^3 為 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^5 為H。在另一實施例中， R^5 為鹵素。在另一實施例中， R^5 為Cl。在另一實施例中， R^5 為F。在另一實施例中， R^5 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在另一實施例中， R^5 為 CH_3 。在另一實施例中， R^5 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基經0-6個鹵素取代，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基之一個 CH_2 單元經-O-置換。在另一實施例中， R^5 為 OCH_3 。在另一實施例中， R^5 為OH。在另一實施例中， R^5 為 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^7 為H。在另一實施例中， R^7 為鹵素。在另一實施例中， R^7 為F。在另一實施例中， R^7 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基經0-6個鹵素取代，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基之兩個相鄰 CH_2 單元經-O-置換。在另一實施例中， R^7 為

OCH₃。在另一實施例中，R⁷為OCF₃。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中X為-PO(OH)O⁻M⁺、-PO(O⁻)₂•2M⁺；或-PO(O⁻)₂•D²⁺；M⁺為Li⁺、Na⁺、K⁺或N(R⁹)₄⁺；其中各R⁹獨立地為H或C₁-C₄烷基，且D²⁺為Mg²⁺、Ca²⁺或Ba²⁺。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中X為-PO(OH)O⁻M⁺，且M⁺為Li⁺。在一個實施例中，X為-PO(OH)O⁻M⁺，且M⁺為Na⁺。在另一實施例中，X為-PO(OH)O⁻M⁺，且M⁺為K⁺。在另一實施例中，X為-PO(OH)O⁻M⁺，且M⁺為N(R⁹)₄⁺；其中各R⁹獨立地為H或C₁-C₄烷基。在另一實施例中，X為-PO(OH)O⁻M⁺，且M⁺為N(R⁹)₄⁺；其中各R⁹為CH₃基團。在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中X為-PO(O⁻)₂•2M⁺，且M⁺為Li⁺。在一個實施例中，X為-PO(O⁻)₂•2M⁺，且M⁺為Na⁺。在另一實施例中，X為-PO(O⁻)₂•2M⁺，且M⁺為K⁺。在另一實施例中，X為-PO(O⁻)₂•2M⁺，且M⁺為N(R⁹)₄⁺；其中各R⁹獨立地為H或C₁-C₄烷基。在另一實施例中，X為-PO(O⁻)₂•2M⁺，且M⁺為N(R⁹)₄⁺；其中各R⁹為CH₃基團。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中X為-PO(O⁻)₂•D²⁺，且D²⁺為Mg²⁺、Ca²⁺或Ba²⁺。在一個實施例中，X為-PO(O⁻)₂•D²⁺，且D²⁺為Mg²⁺。在另一實施例中，X為-PO(O⁻)₂•D²⁺，且D²⁺為Ca²⁺。在另一實施例中，X為-PO(O⁻)₂•D²⁺，且D²⁺為Ba²⁺。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中X為-PO(OH)₂。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中R²為

Cl, R^3 為 Cl, R^5 為 OCH_3 , R^7 為 F, 且 X 為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中, 本發明提供式 I 化合物及隨附定義, 其中 R^2 為 Cl, R^3 為 Cl, R^5 為 OCH_3 , R^7 為 F, 且 X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$, 其中各 R^9 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中, 本發明提供式 I 化合物及隨附定義, 其中 R^2 為 Cl, R^3 為 Cl, R^5 為 OCH_3 , R^7 為 F, 且 X 為 $-PO(OH)O^-M^+$, M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$, 其中各 R^9 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中, 本發明提供式 I 化合物及隨附定義, 其中 R^3 為 CF_2CF_3 , R^5 為 OCH_3 , R^7 為 F, 且 X 為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中, 本發明提供式 I 化合物及隨附定義, 其中 R^3 為 CF_2CF_3 , R^5 為 OCH_3 , R^7 為 F, 且 X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$, 其中各 R^9 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中, 本發明提供式 I 化合物及隨附定義, 其中 R^3 為 CF_2CF_3 , R^5 為 OCH_3 , R^7 為 F, 且 X 為 $-PO(OH)O^-M^+$, M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$, 其中各 R^9 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中, 本發明提供式 I 化合物及隨附定義, 其中 R^3 為 CF_3 , R^5 為 CH_3 , R^7 為 F, 且 X 為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中, 本發明提供式 I 化合物及隨附定義, 其中 R^3 為 CF_3 , R^5 為 CH_3 , R^7 為 F, X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 。在另一實施例中, M^+ 為 Li^+ 。在另一實施例中, M^+ 為 Na^+ 。

在另一實施例中, 本發明提供式 I 化合物及隨附定義, 其中 R^3 為 CF_3 , R^5 為 CH_3 , R^7 為 F, X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, 且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。在一個實施例中, X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, 且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 。在另一實

施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ca^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^2 為 CF_3 ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為 F ，且X為 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^2 為 CF_3 ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為 F ，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ， M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 。在另一實施例中， M^+ 為 Li^+ 。在另一實施例中， M^+ 為 Na^+ 。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^2 為 CF_3 ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為 F ，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。在一個實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ca^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^3 為 Cl ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為 F ，且X為 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^3 為 Cl ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為 F ，且X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ， M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ，其中各 R^9 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

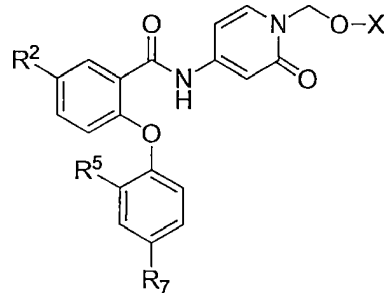
在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^3 為 Cl ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為 F ，且X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^- \text{M}^+$ ， M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 其中，各 R^9 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^2 為 CF_3 ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為 F ，且X為 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^2 為 CF_3 ， R^7 為 F ，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ， M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 。在另一實施例中， M^+ 為 Li^+ 。在另一實施例中， M^+ 為 Na^+ 。

在另一實施例中，本發明提供式I化合物及隨附定義，其中 R^2 為 CF_3 ， R^7 為F，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。在一個實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 。在另一實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ca^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供一種式I-A化合物：



I-A

其中在每次出現時獨立地：

R^2 為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

R^5 為鹵素、OH或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；

R^7 為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；且

X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為醫藥學上可接受之單價陽離子；且 D^{2+} 為醫藥學上可接受之二價陽離子。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 R^2 為鹵素。在另一實施例中， R^2 為Cl。在另一實施例中， R^2 為F。在另一實施例中， R^2 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代。在另一實施例中， R^2 為 CF_3 。在另一實施例中， R^2 為Cl或 CF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 R^5 為鹵素。在另一實施例中， R^5 為Cl。在另一實施例中， R^5 為F。在另一實施例中， R^5 為 C_1 - C_6 烷基。在另一實施例中， R^5 為 $-CH_3$ 。在另一實施例中， R^5 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元經-O-置換。在另一實施例中， R^5 為 OCH_3 。在另一實施例中， R^5 為OH。在另一實施例中， R^5 為 OCF_3 。在另一實施例中， R^5 為F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、OH或 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 R^7 為鹵素。在另一實施例中， R^7 為F。在另一實施例中， R^7 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之兩個相鄰 CH_2 單元經-O-置換。在另一實施例中， R^7 為 OCH_3 。在另一實施例中， R^7 為 OCF_3 。在另一實施例中， R^7 為F、 OCH_3 或 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ ； $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ；其中 M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+ ，且其中 D^{2+} 為 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 R^2 為 CF_3 ， R^5 為Cl， OCH_3 或 CH_3 ，且 R^7 為F。在一個實施例中， R^2 為 CF_3 ， R^5 為Cl，且 R^7 為F。在另一實施例中， R^2 為 CF_3 ， R^5 為 OCH_3 ，且 R^7 為F。在另一實施例中， R^2 為 CF_3 ， R^5 為 CH_3 ，且 R^7 為F。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 R^2 為 CF_3 ， R^5 為Cl， OCH_3 或 CH_3 ， R^7 為F，且X為 $-PO(OH)_2$ 。在一個實施例中， R^2 為 CF_3 ， R^5 為Cl， R^7 為F，且X為 $-PO(OH)_2$ 。在另一實施例中， R^2 為 CF_3 ， R^5 為 OCH_3 ， R^7 為F，且X為 $-PO(OH)_2$ 。在另一實施例

中， R^2 為 CF_3 ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為 F ，且 X 為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 X 為 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ；或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 X 為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 Li^+ 。在一個實施例中， X 為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 Na^+ 。在另一實施例中， X 為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 K^+ 。在另一實施例中， X 為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。在另一實施例中， X 為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 為 CH_3 基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 Li^+ 。在一個實施例中， X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 Na^+ 。在另一實施例中， X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 K^+ 。在另一實施例中， X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。在另一實施例中， X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 為 CH_3 基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。在一個實施例中， X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 。在另一實施例中， X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ca^{2+} 。在另一實施例中， X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ba^{2+} 。

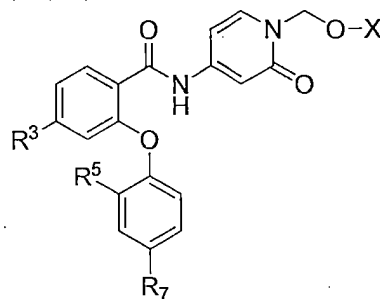
在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 X 為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 R^2 為 CF_3 ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為F，且X為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 R^2 為 CF_3 ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為F，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ， M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 。在另一實施例中， M^+ 為 Li^+ 。在另一實施例中， M^+ 為 Na^+ 。

在另一實施例中，本發明提供式I-A化合物及隨附定義，其中 R^2 為 CF_3 ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為F，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。在一個實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 。在另一實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ca^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供一種式I-B化合物



I-B

其中在每次出現時獨立地：

R^3 為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

R^5 為鹵素、OH或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；

R^7 為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；且

X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為醫藥學上可接受之單價陽離子；且 D^{2+} 為醫藥學上可接受之二價陽

離子。

在另一實施例中，本發明提供式I-B化合物及隨附定義，其中 R^3 為鹵素。在另一實施例中， R^3 為Cl。在另一實施例中， R^3 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 為 CF_3 。在另一實施例中， R^3 為 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I-B化合物及隨附定義，其中 R^5 為鹵素。在另一實施例中， R^5 為Cl。在另一實施例中， R^5 為F。在另一實施例中， R^5 為 C_1 - C_6 烷基。在另一實施例中， R^5 為 CH_3 。在另一實施例中， R^5 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元經-O-置換。在另一實施例中， R^5 為 OCH_3 。在另一實施例中， R^5 為OH。在另一實施例中， R^5 為 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I-B化合物及隨附定義，其中 R^7 為鹵素。在另一實施例中， R^7 為F。在另一實施例中， R^7 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之兩個相鄰 CH_2 單元經-O-置換。在另一實施例中， R^7 為 OCH_3 。在另一實施例中， R^7 為 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I-B化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ ； $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ；其中 M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+ ，且其中 D^{2+} 為 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-B化合物及隨附定義，其中 R^3 為 CF_3 ， R^5 為F或 CH_3 ，且 R^7 為F。在一個實施例中， R^3 為Cl， R^5 為 CH_3 ，且 R^7 為F。在另一實施例中， R^3 為 CF_2CF_3 ， R^5 為 OCH_3 ，且 R^7 為F。

在另一實施例中，本發明提供式I-B化合物及隨附定義，其中 R^3 為 CF_3 ， R^5 為F或 CH_3 ， R^7 為F，且X為 $-PO(OH)_2$ 。在一個實施例中， R^3 為Cl， R^5 為 CH_3 ， R^7 為F，且X為 $-PO(OH)_2$ 。在另一實施例中， R^3 為 CF_2CF_3 ， R^5 為 OCH_3 ， R^7 為F，且X為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I-B化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ， $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ；或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-B化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 Li^+ 。在一個實施例中，X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 Na^+ 。在另一實施例中，X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 K^+ 。在另一實施例中，X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基。在另一實施例中，X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 為 CH_3 基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-B化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 Li^+ 。在一個實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 Na^+ 。在另一實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 K^+ 。在另一實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基。在另一實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 為 CH_3 基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-B化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。在一個實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 。在另一實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且

D^{2+} 為 Ca^{2+} 。在另一實施例中，X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ba^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式 I-B 化合物及隨附定義，其中 X 為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式 I-B 化合物及隨附定義，其中 R^3 為 CF_2CF_3 ， R^5 為 OCH_3 ， R^7 為 F，且 X 為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式 I-B 化合物及隨附定義，其中 R^3 為 CF_2CF_3 ， R^5 為 OCH_3 ， R^7 為 F，且 X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ， M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$ ，其中各 R^9 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中，本發明提供式 I-B 化合物及隨附定義，其中 R^3 為 CF_2CF_3 ， R^5 為 OCH_3 ， R^7 為 F，且 X 為 $-PO(OH)O^-M^+$ ， M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$ ，其中各 R^9 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中，本發明提供式 I-B 化合物及隨附定義，其中 R^3 為 CF_3 ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為 F，且 X 為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式 I-B 化合物及隨附定義，其中 R^3 為 CF_3 ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為 F，X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ， M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 。

在另一實施例中， M^+ 為 Li^+ 。在另一實施例中， M^+ 為 Na^+ 。

在另一實施例中，本發明提供式 I-B 化合物及隨附定義，其中 R^3 為 CF_3 ， R^5 為 CH_3 ， R^7 為 F，X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。在一個實施例中，X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 。在另一實施例中，X 為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ca^{2+} 。

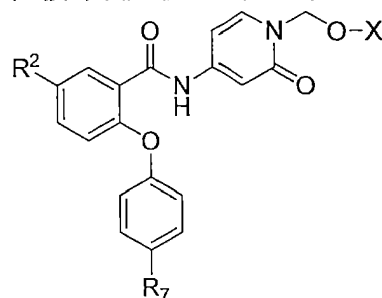
在另一實施例中，本發明提供式 I-B 化合物及隨附定義，其中 R^3 為 Cl， R^5 為 CH_3 ， R^7 為 F，且 X 為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式 I-B 化合物及隨附定義，其中 R^3

為Cl， R^5 為 CH_3 ， R^7 為F，且X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ， M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$ ，其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中，本發明提供式I-B化合物及隨附定義，其中 R^3 為Cl， R^5 為 CH_3 ， R^7 為F，且X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ， M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$ ，其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中，本發明提供一種式I-C化合物



I-C

其中在每次出現時獨立地：

R^2 為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

R^7 為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；且

X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為醫藥學上可接受之單價陽離子；且 D^{2+} 為醫藥學上可接受之二價陽離子。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中 R^2 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代。在另一實施例中， R^2 為 CF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中 R^7 為鹵素。在一個實施例中， R^7 為F。在另一實施例中， R^7 為 C_1 - C_6 烷

基，其中該C₁-C₆烷基經0-6個鹵素取代且其中該C₁-C₆烷基之至多兩個非鄰接CH₂單元可經-O-置換。在一個實施例中，R⁷為OCF₃。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中X為-PO(OH)₂、-PO(OH)O⁻M⁺；-PO(O⁻)₂•2M⁺或-PO(O⁻)₂•D²⁺；其中M⁺為Li⁺、Na⁺或K⁺，且其中D²⁺為Mg²⁺或Ca²⁺。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中R²為CF₃，且R⁷為F或OCF₃。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中R²為CF₃，R⁷為F或OCF₃，且X為-PO(OH)₂。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中X為-PO(OH)O⁻M⁺、-PO(O⁻)₂•2M⁺；或-PO(O⁻)₂•D²⁺；M⁺為Li⁺、Na⁺、K⁺或N(R⁹)₄⁺；其中各R⁹獨立地為H或C₁-C₄烷基，且D²⁺為Mg²⁺、Ca²⁺或Ba²⁺。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中X為-PO(OH)O⁻M⁺，且M⁺為Li⁺。在一個實施例中，X為-PO(OH)O⁻M⁺，且M⁺為Na⁺。在另一實施例中，X為-PO(OH)O⁻M⁺，且M⁺為K⁺。在另一實施例中，X為-PO(OH)O⁻M⁺，且M⁺為N(R⁹)₄⁺；其中各R⁹獨立地為H或C₁-C₄烷基。在另一實施例中，X為-PO(OH)O⁻M⁺，且M⁺為N(R⁹)₄⁺；其中各R⁹為CH₃基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中X為-PO(O⁻)₂•2M⁺，且M⁺為Li⁺。在一個實施例中，X為-PO(O⁻)₂•2M⁺，且M⁺為Na⁺。在另一實施例中，X為-PO(O⁻)₂•2M⁺，且M⁺為K⁺。在另一實施例中，X為-PO(O⁻)₂•2M⁺，且M⁺為N(R⁹)₄⁺；其中各R⁹獨立地為

H或C₁-C₄烷基。在另一實施例中，X為-PO(O⁻)₂•2M⁺，且M⁺為N(R⁹)₄⁺；其中各R⁹為CH₃基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中X為-PO(O⁻)₂•D²⁺，且D²⁺為Mg²⁺、Ca²⁺或Ba²⁺。在一個實施例中，X為-PO(O⁻)₂•D²⁺，且D²⁺為Mg²⁺。在另一實施例中，X為-PO(O⁻)₂•D²⁺，且D²⁺為Ca²⁺。在另一實施例中，X為-PO(O⁻)₂•D²⁺，且D²⁺為Ba²⁺。

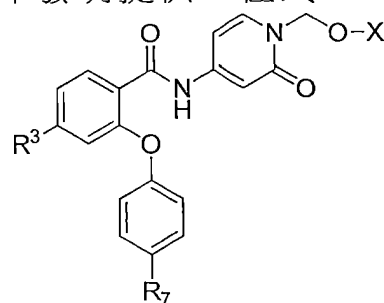
在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中X為-PO(OH)₂。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中R²為CF₃，R⁵為CH₃，R⁷為F，且X為-PO(OH)₂。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中R²為CF₃，R⁷為F，X為-PO(O⁻)₂•2M⁺，M⁺為Li⁺、Na⁺、K⁺。在另一實施例中，M⁺為Li⁺。在另一實施例中，M⁺為Na⁺。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及隨附定義，其中R²為CF₃，R⁷為F、X為-PO(O⁻)₂•D²⁺，且D²⁺為Mg²⁺、Ca²⁺或Ba²⁺。在一個實施例中，X為-PO(O⁻)₂•D²⁺，且D²⁺為Mg²⁺。在另一實施例中，X為-PO(O⁻)₂•D²⁺，且D²⁺為Ca²⁺。

在另一實施例中，本發明提供一種式I-D化合物



I-D

其中在每次出現時獨立地：

R^3 為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

R^7 為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；且

X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為醫藥學上可接受之單價陽離子；且 D^{2+} 為醫藥學上可接受之二價陽離子。

在另一實施例中，本發明提供式I-D化合物及隨附定義，其中 R^3 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 為 CF_3 。在另一實施例中， R^3 為 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I-D化合物及隨附定義，其中 R^7 為鹵素。在一個實施例中， R^7 為F。在另一實施例中， R^7 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換。在一個實施例中， R^7 為 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I-D化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ ； $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ；其中 M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+ ，且其中 D^{2+} 為 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-D化合物及隨附定義，其中 R^3 為 CF_3 ，且 R^7 為 CF_3 。在另一實施例中， R^3 為 CF_2CF_3 ，且 R^7 為F。

在另一實施例中，本發明提供式I-D化合物及隨附定義，其中 R^3 為 CF_3 、 R^7 為 CF_3 ，且X為 $-PO(OH)_2$ 。在另一實施例中， R^3 為 CF_2CF_3 、 R^7 為F，且X為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I-D化合物及隨附定義，其中X

為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ ；或 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ ； M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。

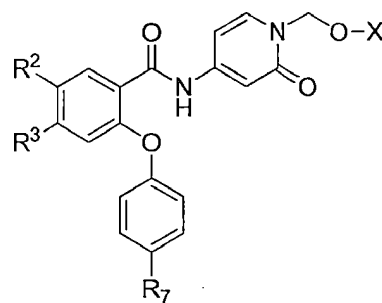
在另一實施例中，本發明提供式I-D化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 Li^+ 。在一個實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 Na^+ 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 K^+ 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 為 CH_3 基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-D化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 Li^+ 。在一個實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 Na^+ 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 K^+ 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 為 CH_3 基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-D化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。在一個實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ca^{2+} 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ba^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-D化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供一種式I-E化合物



I-E

其中在每次出現時獨立地：

R^2 及 R^3 獨立地為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

R^7 為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；且

X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為醫藥學上可接受之單價陽離子；且 D^{2+} 為醫藥學上可接受之二價陽離子。

在另一實施例中，本發明提供式I-E化合物及隨附定義，其中 R^2 為鹵素。在另一實施例中， R^2 為Cl。

在另一實施例中，本發明提供式I-E化合物及隨附定義，其中 R^3 為鹵素。在另一實施例中， R^3 為Cl。

在另一實施例中，本發明提供式I-E化合物及隨附定義，其中 R^7 為鹵素。在一個實施例中， R^7 為F。

在另一實施例中，本發明提供式I-E化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ ； $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ；其中 M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+ ，且其中 D^{2+} 為 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-E化合物及隨附定義，其中 R^2

及 R^3 為Cl，且 R^7 為F。

在另一實施例中，本發明提供式I-E化合物及隨附定義，其中 R^2 及 R^3 為Cl， R^7 為F，且X為 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I-E化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ ；或 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ ； M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。

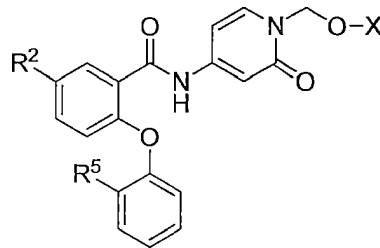
在另一實施例中，本發明提供式I-E化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 Li^+ 。在一個實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 Na^+ 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 K^+ 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 為 CH_3 基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-E化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 Li^+ 。在一個實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 Na^+ 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 K^+ 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 為 CH_3 基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-E化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。在一個實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ca^{2+} 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ba^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-E化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供一種式I-F化合物



I-F

其中在每次出現時獨立地：

R^2 為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

R^5 為鹵素、OH或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；且

X為 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 或 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ； M^+ 為醫藥學上可接受之單價陽離子；且 D^{2+} 為醫藥學上可接受之二價陽離子。

在另一實施例中，本發明提供式I-F化合物及隨附定義，其中 R^2 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代。在另一實施例中， R^2 為 CF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I-F化合物及隨附定義，其中 R^5 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換。在一個實施例中， R^5 為 CH_3 。在另一實施例中， R^5 為 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I-F化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ； $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 或 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ；其中 M^+ 為

Li^+ 、 Na^+ 或 K^+ ，且其中 D^{2+} 為 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-F化合物及隨附定義，其中 R^2 為 CF_3 ， R^7 為 CH_3 或 OCF_3 ，且X為 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I-F化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ；或 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ； M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。

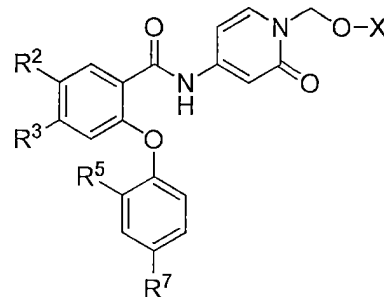
在另一實施例中，本發明提供式I-F化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 Li^+ 。在一個實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 Na^+ 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 K^+ 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 為 CH_3 基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-F化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 Li^+ 。在一個實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 Na^+ 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 K^+ 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ，且 M^+ 為 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 R^9 為 CH_3 基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-F化合物及隨附定義，其中X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。在一個實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ca^{2+} 。在另一實施例中，X為 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ba^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-F化合物及隨附定義，其中X為-PO(OH)₂。

在另一實施例中，本發明提供一種式I-G化合物



I-G

其中在每次出現時獨立地：

R²及R³獨立地為鹵素或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基經0-6個鹵素取代；

R⁵為鹵素、OH或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基經0-6個鹵素取代且其中該C₁-C₆烷基之至多兩個非鄰接CH₂單元可經-O-置換；

R⁷為鹵素或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基經0-6個鹵素取代且其中該C₁-C₆烷基之至多兩個非鄰接CH₂單元可經-O-置換；且

X為-PO(OH)₂、-PO(OH)O⁻M⁺、-PO(O⁻)₂•2M⁺或-PO(O⁻)₂•D²⁺；M⁺為醫藥學上可接受之單價陽離子；且D²⁺為醫藥學上可接受之二價陽離子。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中R²為鹵素。在另一實施例中，R²為Cl。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中R³為鹵素。在另一實施例中，R³為Cl。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中R⁵

為鹵素。在另一實施例中， R^5 為Cl。在另一實施例中， R^5 為F。在另一實施例中， R^5 為 C_1 - C_6 烷基。在另一實施例中， R^5 為 $-CH_3$ 。在另一實施例中， R^5 為 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元經-O-置換。在另一實施例中， R^5 為 OCH_3 。在另一實施例中， R^5 為OH。在另一實施例中， R^5 為 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中 R^7 為鹵素。在一個實施例中， R^7 為F。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ ； $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ；其中 M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+ ，且其中 D^{2+} 為 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中 R^2 及 R^3 為Cl， R^5 為 OCH_3 ，且 R^7 為F。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中 R^2 及 R^3 為Cl， R^7 為F、 R^5 為 OCH_3 ，且X為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ；或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 Li^+ 。在一個實施例中，X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 Na^+ 。在另一實施例中，X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 K^+ 。在另一實施例中，X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基。在另一實施例中，X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ，且 M^+ 為

$N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 為 CH_3 基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 Li^+ 。在一個實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 Na^+ 。在另一實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 K^+ 。在另一實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基。在另一實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ，且 M^+ 為 $N(R^9)_4^+$ ；其中各 R^9 為 CH_3 基團。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Ba^{2+} 。在一個實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 。在另一實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ca^{2+} 。在另一實施例中，X為 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ，且 D^{2+} 為 Ba^{2+} 。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中X為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中 R^2 為Cl， R^3 為Cl， R^5 為 OCH_3 ， R^7 為F，且X為 $-PO(OH)_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中 R^2 為Cl， R^3 為Cl， R^5 為 OCH_3 ， R^7 為F，且X為 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 、 M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$ ，其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中，本發明提供式I-G化合物及隨附定義，其中 R^2 為Cl， R^3 為Cl， R^5 為 OCH_3 ， R^7 為F，且X為 $-PO(OH)O^-M^+$ ， M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 $N(R^9)_4^+$ ，其中各 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中，本發明提供磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯之固體形

式。

在一個實施例中，本發明提供化合物9之游離結晶形式B。

在一個實施例中，本發明提供磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯之結晶形式B。

在另一實施例中，本發明提供磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯之結晶形式B，其藉由X射線粉末繞射圖(XRPD)表徵，該X射線粉末繞射在使用Cu K α 輻射量測時在自約4至約40度2 θ 收集XPRD時包含至少三個選自由以下組成之群的大約峰位置(2 θ 度數 \pm 0.2)：4.4、15.2、16.4、18.0、19.1、19.3、19.9、20.2、20.5、21.0、22.2、23.5、24.2、24.8、26.3、29.6、30.1及31.3。

在另一實施例中，本發明提供磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯之結晶形式B，其藉由X射線粉末繞射圖(XRPD)表徵，該X射線粉末繞射在使用Cu K α 輻射量測時在自約4至約40度2 θ 收集XPRD時包含至少三個選自由以下組成之群的大約峰位置(2 θ 度數 \pm 0.2)：19.3、22.2、23.5、26.3及30.1。

在另一實施例中，本發明提供磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯之結晶形式B，其藉由如藉由Cu K α 輻射量測、實質上類似於圖2之X射線粉末繞射圖表徵。

在另一實施例中，本發明提供磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧

基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之結晶形式B，其進一步藉由如藉由差示掃描熱量測定所量測起始溫度在約210°C下之吸熱峰表徵，其中溫度以每分鐘約10°C掃描。

在另一實施例中，本發明提供一種製備化合物9之固體形式B的方法。

在另一實施例中，本發明提供一種製備化合物9之結晶形式B的方法。

在該方法之一個實施例中，化合物9之實質上純固體形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機溶劑、有機溶劑之混合物或有機溶劑與水之混合物在適合溫度下接觸、攪拌多達4週且分離固體來製備。

在方法之另一實施例中，化合物9之實質上純固體形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與水在適合溫度下接觸、攪拌多達4週且分離固體來製備。

在方法之另一實施例中，化合物9之實質上純固體形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與醇溶劑在室溫下接觸、攪拌多達4週且分離固體來製備。在另一實施例中，醇溶劑包含甲醇、乙醇或異丙醇。

在方法之另一實施例中，化合物9之實質上純固體形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機酯溶劑在室溫下接觸、攪拌多達4週且分離固體來製備。在一個實施例中，有機酯溶劑包含乙酸乙酯或乙酸異丙酯。

在方法之另一實施例中，化合物9之實質上純固體形式B可自非

晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機溶劑在室溫下接觸、攪拌多達4週且分離固體來製備。在一個實施例中，有機溶劑包含乙腈、丙酮、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃或甲基乙基酮。

在另一實施例中，化合物9之實質上純固體形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機溶劑及水之混合物在室溫下接觸、攪拌多達4週且分離固體來製備。在一個實施例中，有機溶劑/水混合物包含THF/水、丙酮/水或醇/水。在一個實施例中，醇/水混合物之醇包含甲醇、乙醇或異丙醇。

在另一實施例中，化合物9之實質上純固體形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機溶劑及水之混合物在室溫下接觸、攪拌多達4週且分離固體來製備。

在另一實施例中，化合物9之實質上純固體形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機溶劑及水之混合物在高溫下接觸、攪拌多達4週且分離固體來製備。在另一實施例中，化合物9之實質上純固體形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機溶劑及水之混合物在回流下接觸、攪拌多達24小時且分離固體來製備。在一個實施例中，有機溶劑/水混合物包含THF/水、丙酮/水或醇/水。在一個實施例中，有機溶劑/水混合物包含丙酮/水。在另一實施例中，有機溶劑/水混合物包含THF/水。

在另一實施例中，化合物9之實質上純固體形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使化合物暴露於大氣條件多達4週且分離固體來製備。

在方法之一個實施例中，化合物9之實質上純結晶形式B可自非

晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機溶劑、有機溶劑之混合物或有機溶劑與水之混合物在適合溫度下接觸、攪拌多達4週且分離結晶固體來製備。

在方法之另一實施例中，化合物9之實質上純結晶形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與水在適合溫度下接觸、攪拌多達4週且分離結晶固體來製備。

在方法之另一實施例中，化合物9之實質上純結晶形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與醇溶劑在室溫下接觸、攪拌多達4週且分離結晶固體來製備。在另一實施例中，醇溶劑包含甲醇、乙醇或異丙醇。

在方法之另一實施例中，化合物9之實質上純結晶形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機酯溶劑在室溫下接觸、攪拌多達4週且分離結晶固體來製備。在一個實施例中，有機酯溶劑包含乙酸乙酯或乙酸異丙酯。

在方法之另一實施例中，化合物9之實質上純結晶形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機溶劑在室溫下接觸、攪拌多達4週且分離結晶固體來製備。在一個實施例中，有機溶劑包含乙腈、丙酮、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃或甲基乙基酮。

在另一實施例中，化合物9之實質上純結晶形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機溶劑及水之混合物在室溫下接觸、攪拌多達4週且分離結晶固體來製備。在一個實施例中，有機溶劑/水混合物包含THF/水、丙酮/水或醇/水。在一個實施例中，醇/水混合物之醇包含甲醇、乙醇或異丙醇。

在另一實施例中，化合物9之實質上純結晶形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機溶劑及水之混合物在室溫下接觸、攪拌多達4週且分離結晶固體來製備。

在另一實施例中，化合物9之實質上純結晶形式B可能自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機溶劑及水之混合物在高溫下接觸、攪拌多達4週且分離固體來製備。在另一實施例中，化合物9之實質上純結晶形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使該化合物與有機溶劑及水之混合物在回流下接觸、攪拌多達24小時且分離結晶固體來製備。在一個實施例中，有機溶劑/水混合物包含THF/水、丙酮/水或醇/水。在一個實施例中，有機溶劑/水混合物包含丙酮/水。在另一實施例中，有機溶劑/水混合物包含THF/水。

在另一實施例中，化合物9之實質上純結晶形式B可自非晶形或結晶化合物9藉由使化合物暴露於大氣條件多達4週且分離固體來製備。

化合物9之結晶形式B可藉由在約214°C下之寬吸熱繼而在約217°C下之發熱峰鑑別。吸熱峰之起始溫度為210°C。熟習此項技術之人士應認識到吸熱之峰及起始溫度及吸熱可視實驗條件而變化。化合物9之結晶形式B亦可藉由基本上如表1及圖2中所示之X射線粉末繞射圖鑑別，其中XRPD圖使用配備有Cu X射線管源之粉末繞射儀量測。用Cu K α_1 照射樣品且自約4至約40°之2 θ 收集XRPD資料。熟習此項技術者應瞭解XPRD峰之相對強度會視所測試之樣品之取向以及所用儀器之類型及設置而顯著變化，以至於本文所包括之XPRD跡線之強度在某種程度上僅為說明性的而不欲用於絕對比較。

圖2為自約4至約40度之 2θ 收集之化合物9之結晶形式B的X射線粉末繞射圖。對應於X射線粉末繞射圖之相對強度大於或等於5%之峰列於表1中。

圖3展示化合物9之結晶形式B的DSC熱分析圖，其展現在約214℃下之寬吸熱峰繼而在約217℃下之發熱峰。吸熱峰之起始溫度為210℃。熟習此項技術之人士應認識到吸熱之峰及起始溫度可視實驗條件而變化。圖3中之資料收集如下：向鋁盤中稱量約1-2 mg樣品，使用具有任一銷孔蓋之蓋將該鋁盤折蓋。用50 mL/min氮氣流以10℃/分鐘之加熱速率自25℃至圖中所表明之溫度掃描DSC樣品。以2或3℃/分鐘之勻變速率將在調製DSC(MDSC)下操作之樣品每60秒調製+及-1℃。藉由TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE)收集且分析資料。

圖4為化合物9之結晶形式B的TGA(熱解重量分析)熱分析圖，其展現在約218℃下開始重量減輕且以10℃/分鐘之加熱速率自室溫至約300℃掃描。

在一個實施例中，本發明提供磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯之固體形式B。

在一個實施例中，本發明提供磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯之結晶形式B。

在另一實施例中，磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯之結晶形式B藉由X射線粉末繞射圖(XPRD)表徵，該X射線粉末繞射圖在使用Cu K_{α} 輻射量測

時在自約4至約40度 2θ 收集XPRD時包含至少三個選自由以下組成之群的大約峰位置(2θ 度數 ± 0.2)：4.4、12.7、13.3、14.7、15.2、16.4、18.0、19.1、19.3、19.9、20.2、20.5、21.0、22.2、23.5、24.2、24.8、26.3、29.6、30.1及31.3。

在另一實施例中，磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之結晶形式B藉由X射線粉末繞射圖(XPRD)表徵，該X射線粉末繞射圖在使用Cu K α 輻射量測時在自約4至約40度 2θ 收集XPRD時包含至少三個選自由以下組成之群的大約峰位置(2θ 度數 ± 0.2)：4.4、16.4、19.3、22.2、23.5、26.3、29.6及30.1。

在另一實施例中，磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之結晶形式B藉由如使用Cu K α 輻射量測實質上類似於圖2之X射線粉末繞射圖表徵。

在另一實施例中，磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之結晶形式B進一步藉由如差示掃描熱量測定所量測起始溫度在約210°C下之吸熱峰表徵，其中溫度以每分鐘2-3°C掃描。

在另一實施例中，本發明提供一種製備化合物9之結晶形式B的方法，其包含將游離形式之固體物質懸浮於包含一或多種有機溶劑或一或多種有機溶劑與水之混合物的溶劑系統中且分離固體。

在另一實施例中，本發明提供一種製備化合物9之固體形式B的方法，其包含使化合物9與水、有機溶劑、有機溶劑之混合物或有機溶劑與水之混合物在適合溫度接觸，攪拌多達4週及分離固體。

在另一實施例中，本發明提供一種製備化合物9之結晶形式B的方法，其包含由反應混合物加或不加形式B晶種而直接結晶。在一個實施例中，直接結晶係由最終去除保護基步驟，其中化合物20在具有適合酸性試劑之適合溶劑混合物中加熱至適合溫度經歷適合時間。在一個實施例中，適合有機溶劑混合物為水及乙腈，適合酸性試劑為乙酸，適合溫度為50℃至100℃之間且適合時間為10分鐘至240分鐘。

在一個實施例中，直接結晶方法包含用乙腈(1.23 L)、乙酸(616 ml)、水(616 ml)處理3公升燒瓶中之磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(123.2 g, 196 mmole)且在攪拌下在70℃加熱1.1小時，隨後用少量磷酸二氫4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之形式B晶種處理混合物，使混合物在70℃攪拌直至混濁，隨後關閉熱且使混合物冷卻至室溫。攪拌隔夜後，藉由過濾收集結晶固體且在真空烘箱中乾燥至恆重，得到84.0公克磷酸二氫4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之結晶形式B。

在另一實施例中，在5℃/乾燥、40℃/乾燥、25℃且相對濕度高達60%，及40℃且相對濕度高達75%下，結晶形式B在化學及物理上穩定至少一個月。在另一實施例中，在如下所有條件中，結晶形式B在化學及物理上穩定至少三個月，包括(但不限於)敞開盤在40℃、40℃且相對濕度高達75%、25℃且相對濕度高達60%，及密封盤在5℃使用乾燥器。化學及物理上穩定意謂在X射線粉末繞射及HPLC雜質譜上未觀察到變化(例如小於0.2%變化)且樣品之物理外觀未觀察到變

化。

表1.磷酸二氫4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之結晶形式B的XRPD圖峰

峰編號	位置 [°2θ]	相對強度 [%]
1	4.43	13.6
2	12.74	2.3
3	13.29	4.5
4	14.70	1.9
5	15.19	8.6
6	16.42	13.9
7	17.99	5.3
8	19.12	10.4
9	19.34	15.8
10	19.85	8.8
11	20.19	11.1
12	20.45	12.3
13	21.03	11.2
14	22.20	100.0
15	23.52	30.6
16	24.21	11.5
17	24.81	11.7
18	26.33	21.2
19	29.59	13.1
20	30.05	15.8
21	31.28	10.5

在一個實施例中，本發明提供磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之非晶形式C。

在另一實施例中，化合物9之非晶形式C藉由使用Cu K α 輻射之X射線粉末繞射圖(XPRD)表徵，藉由無可辯別之繞射峰的寬鹵基表徵。

在另一實施例中，本發明提供一種製備化合物9之非晶形式C的方法，其包含在存在或不存在共聚物下將化合物9之溶液噴霧乾燥。

在一個實施例中，本申請案提供一種製備化合物9之固體形式C的方法。在一些實施例中，在藉由例如使用旋轉蒸發器蒸發一些溶劑

濃縮溶液後自溶劑或溶液沈澱後收集非晶形物質。或者，向混合物中添加第二溶劑可使形式C沈澱。

可使用熟習此項技術者已知之任何方法將化合物9轉化為非晶形固體形式C。非晶形化合物9可藉由不存在結晶形式特徵性繞射圖案來表徵。部分非晶形式C之X射線粉末繞射可仍缺乏結晶形式之特徵性特徵，因為來自樣品之結晶部分的繞射峰可能過弱而相較於雜訊不能觀察到。圖5為化合物9之非晶形式X的X射線粉末繞射圖。

在一個實施例中，化合物9之非晶形式C可藉由將化合物在適當溶劑中之溶液噴霧乾燥來製備。噴霧乾燥在此項技術中為熟知的且常用於乾燥熱敏感性物質，諸如醫藥藥物。噴霧乾燥亦提供可相當良好地再現的一致粒子分佈。可使用任何氣體來乾燥粉末，但通常使用空氣。若物質對空氣敏感，則可使用惰性氣體，諸如氮氣或氬氣。轉化化合物之溶液、漿液、懸浮液或乳液以產生固體粉末的任何方法可適用於化合物9之非晶形式C。

在一個實施例中，化合物9於極性溶劑中之溶液可使用配備有冷凝器之奈米噴霧乾燥器噴霧乾燥。入口溫度可保持在70°C -120°C。

應瞭解，除具有XRPD、DSC、TGA及本文所述之其他特徵以外，化合物9之結晶形式B及化合物9之非晶形固體形式C亦可具有其他未描述之特徵，諸如(但不限於)存在水或一或多個溶劑分子。

X射線粉末繞射(XRPD)：在室溫下在銅輻射(1.54060 Å)下使用PANalytical之X-pert Pro繞射儀進行粉末x射線繞射量測。入射光束包含可變發散狹縫以確保樣品上及繞射光束側之恆定照射長度，使用快速線性固態偵測器，有效長度以掃描模式量測為2.12度之2 θ 。將粉末樣

品封裝於零本底矽固持器之凹入區域上，且進行旋轉以達成更佳統計。
自4-40度2 θ 量測對稱掃描，步長為0.017度，且掃描步長時間為15.5秒。

差示掃描熱量測定(DSC)：

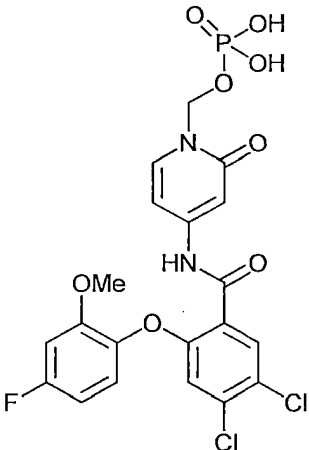
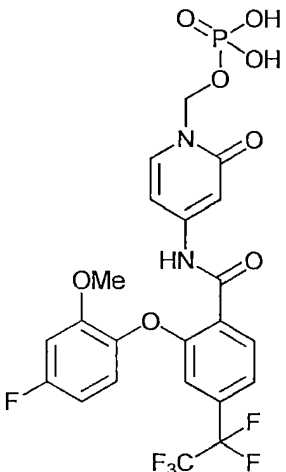
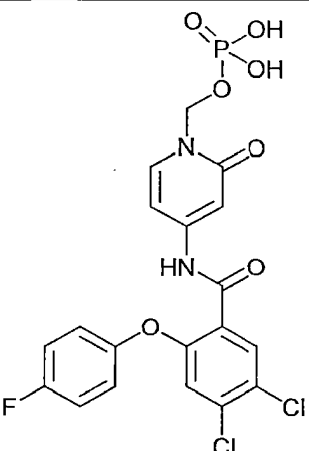
使用Discovery DSC差示掃描量熱計(TA Instruments, New Castle, DE)在物質之樣品上執行DSC。使用鋼校準該儀器。向鋁盤中稱量約1-2 mg樣品，使用具有任一銷孔蓋之蓋將該鋁盤折蓋。用50 mL/min氮氣流以10°C /分鐘之加熱速率自25°C至圖中所表明之溫度掃描DSC樣品。以2或3°C /分鐘之勻變速率將在調製DSC(MDSC)下操作之樣品每60秒調製+及-1°C。藉由TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE)收集且分析資料。

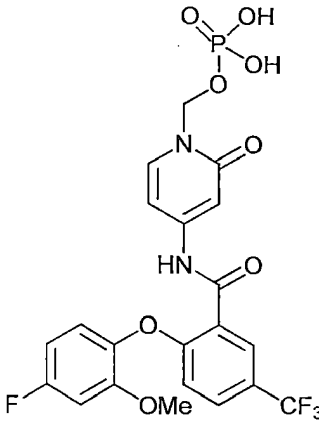
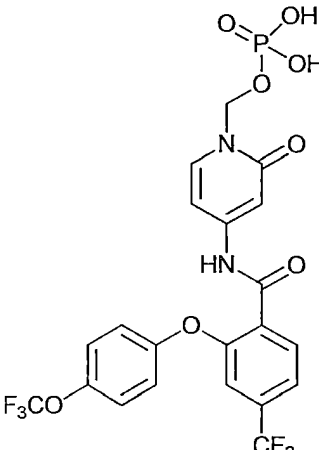
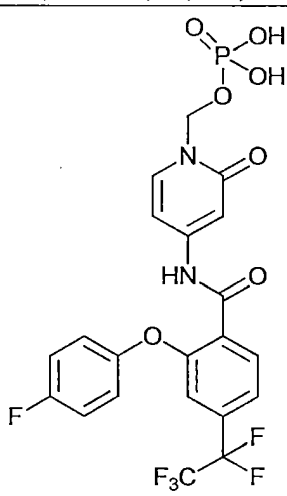
熱解重量分析(TGA)：

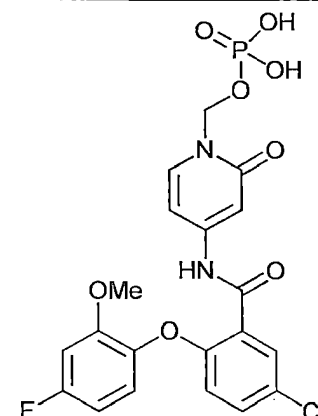
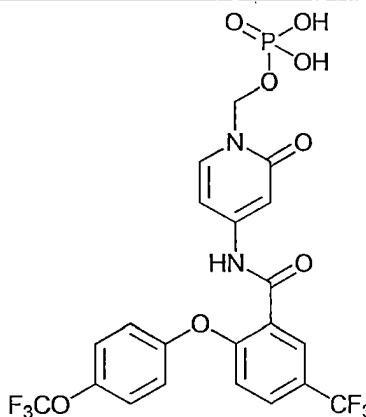
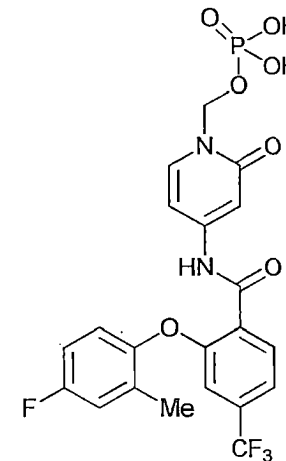
使用Model Discovery TGA熱重量分析儀(TA Instruments, New Castle, DE)進行TGA量測。以10°C /分鐘之加熱速率自室溫至圖中所表明之溫度掃描重量為約2-5 mg之樣品。藉由TRIOS軟體(TA Instruments, New Castle, DE)收集且分析資料。

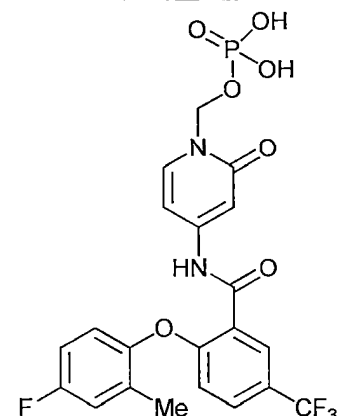
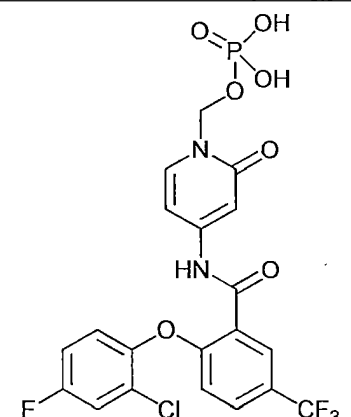
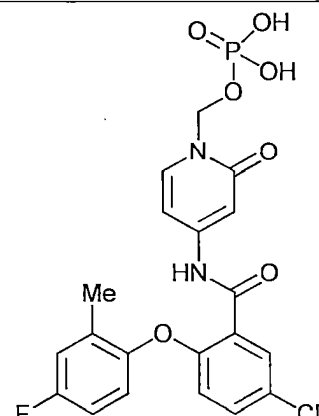
在本發明中，化合物名稱使用Cambridge Soft/Chem Office 2010之ChemBioDrawUltra 12.0版產生。

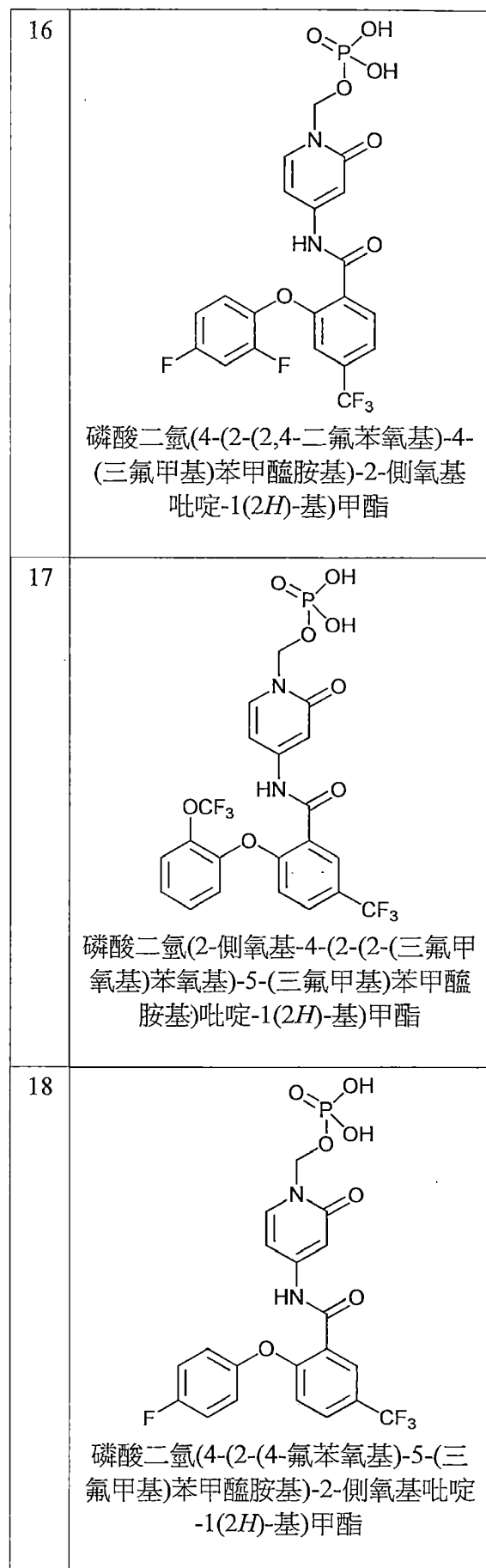
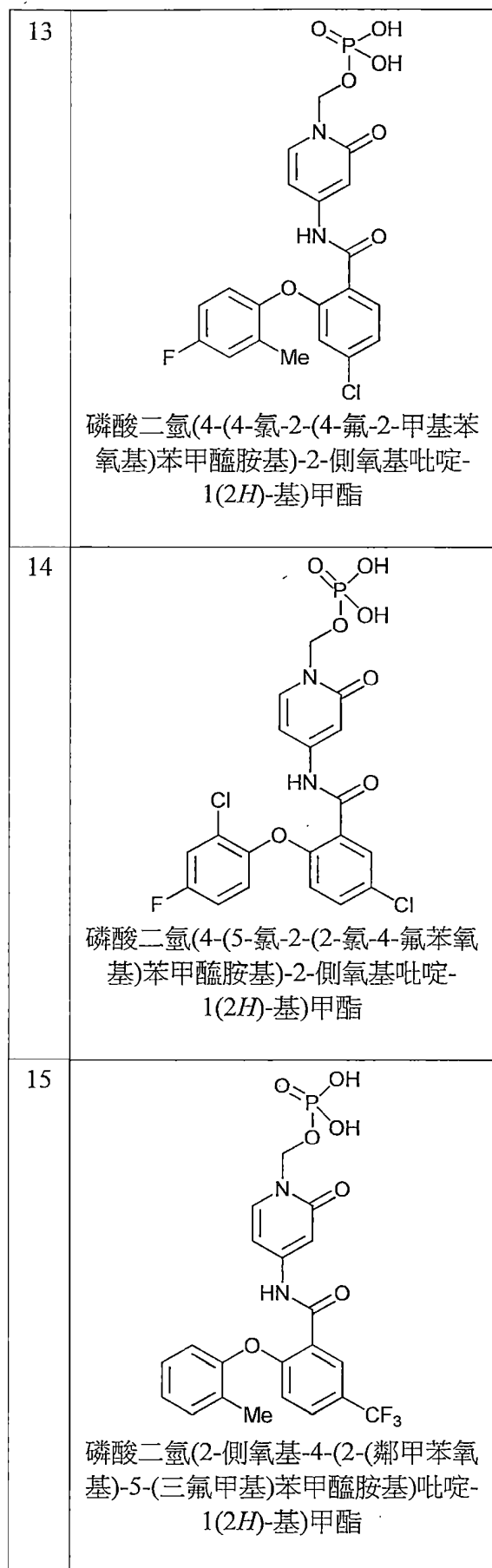
表2化合物編號、結構及化學物質名稱

1	 <p>磷酸二氫(4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>
2	 <p>磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>
3	 <p>磷酸二氫(4-(4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>

4	 <p>磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>
5	 <p>磷酸二氫(2-側氧基-4-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>
6	 <p>磷酸二氫(4-(2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>

7	 <p>磷酸二氫(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>
8	 <p>磷酸二氫(2-側氧基-4-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>
9	 <p>磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>

10	 <p>磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>
11	 <p>磷酸二氫(4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>
12	 <p>磷酸二氫(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>



在一個實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(2-側氧基-4-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(2-側氧基-4-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(2-側氧基-4-(2-(鄰甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶-1(2H)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯或其醫藥學上可

接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(2-側氧基-4-(2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物為磷酸二氫(4-(2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其醫藥學上可接受之鹽。

組合物、用途、調配物、投藥及其他藥劑

醫藥學上可接受之組合物

如本文中所論述，本發明提供作為電壓閘控之鈉通道之抑制劑的化合物，因此本發明化合物適用於治療如下疾病、病症及病狀，其包括(但不限於)慢性疼痛、腸痛、神經痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症痛、特發性疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽或心律不整。因此，在本發明之另一態樣中，提供醫藥學上可接受之組合物，其中此等組合物包含任一本文所述化合物，且視情況包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在某些實施例中，此等組合物視情況進一步包含一或多種其他治療劑。

術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂如下鹽，在合理醫學判斷範疇內其適用於接觸人類及低等動物之組織而無不當毒性、刺激性、過敏反應及其類似作用，且符合合理受益/風險比。「醫藥學上可接受之鹽」意謂本發明之任何無毒性鹽，其在向接受者投與後能夠直接或間接提供本發明化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物。如本文所用之術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂其代謝物或殘餘物亦為電壓閘

控之鈉通道的抑制劑。

醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用的方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括彼等衍生自適合無機及有機酸及鹼之鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸或有機酸形成之鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸，該等有機酸諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸；或藉由使用此項技術中使用的諸如離子交換之其他方法形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、褐藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似物。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽以及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦預見本文中所揭示化合物之任何鹼性含氮基團之四級銨化。可藉由該季銨化作用獲得水溶性或油溶性或可由水或油分散之產物。代表性鹼金

屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及其類似物。適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括無毒銨、四級銨及使用相對離子形成之胺陽離子，該等相對離子為諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根。

如本文所描述，本發明之醫藥學上可接受之組合物另外包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑，其如本文所使用，包括適合於所要特定劑型之任何及所有溶劑、稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等張劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及其類似物。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第十六版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)揭示用於調配醫藥學上可接受之組合物的各種載劑及其已知製備技術。除非任何習知載劑介質均不與本發明化合物相容，諸如因產生任何不當生物作用，或另外與醫藥學上可接受之組合物的任何其他組分以有害方式相互作用，否則預期其使用在本發明之範圍內。可充當醫藥學上可接受之載劑之材料的某些實例包括(但不限於)離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；諸如人血清白蛋白之血清蛋白；諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀之緩衝物質；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠狀二氧化矽、三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物；羊毛脂；糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及醋酸纖維素；粉末狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油劑，諸

如花生油、棉花子油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇或聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質之水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液；以及其他無毒相容性潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；以及著色劑；釋放劑；塗層劑；甜味劑；調味劑及芳香劑，根據調配者之判斷，防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之式I化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑或媒劑。

化合物及醫藥學上可接受之組合物之用途

在另一態樣中，本發明提供一種抑制個體之電壓閘控之鈉通道的方法，其包含投與個體式I化合物或其醫藥組合物。在另一態樣中，電壓閘控之鈉通道為Nav1.8。

在另一態樣中，本發明提供一種治療或減輕個體之如下疾病之嚴重性的方法：慢性疼痛、腸痛、神經痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症痛、特發性疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽或心律不整，其包含投與個體有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種治療或減輕個體之腸痛之嚴重性的方法，其中腸痛包含發炎性腸病痛、克羅恩氏病痛(Crohn's disease pain)或間質性膀胱炎痛，其中該方法包含投與有效量之式I化

合物或式I化合物之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種治療或減輕個體之神經痛之嚴重性的方法，其中神經痛包含疱疹後神經痛、糖尿病性神經痛、疼痛性HIV相關感覺神經病、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、切除術後疼痛、幻痛、疼痛性神經瘤、創傷性神經瘤、摩頓氏神經瘤(Morton's neuroma)、神經卡壓性損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根痛、坐骨神經痛；神經撕裂性損傷、臂神經叢撕裂性損傷、複雜區域疼痛症候群、藥物療法誘發性神經痛、癌症化學療法誘發性神經痛、抗反轉錄病毒療法誘發性神經痛、脊髓損傷後疼痛、特發性小纖維神經病、特發性感覺神經病或三叉自主神經性頭痛，其中該方法包含投與有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種治療或減輕個體之肌肉骨骼痛之嚴重性的方法，其中肌肉骨骼痛包含骨關節炎痛、背痛、寒性疼痛、灼熱性疼痛或牙痛，其中該方法包含投與有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種治療或減輕個體之發炎性疼痛之嚴重性的方法，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎痛或外陰疼痛，其中該方法包含投與有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種治療或減輕個體之發炎性疼痛之嚴重性的方法，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎痛，其中該方法包含投與有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種治療或減輕個體之特發性疼痛

之嚴重性的方法，其中特發性疼痛包含肌肉纖維疼痛，其中該方法包含投與有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種治療或減輕個體之病理性咳嗽之嚴重性的方法，其中該方法包含投與有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種方法，其中個體用一或多種在用有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物治療同時、之前或之後投與的其他治療劑治療。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制個體之電壓閘控之鈉通道的方法，其包含投與個體有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物。在另一態樣中，電壓閘控之鈉通道為Nav1.8。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制生物樣品中電壓閘控之鈉通道的方法，其接觸使生物樣品與有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物接觸。在另一態樣中，電壓閘控之鈉通道為Nav1.8。

在另一態樣中，本發明提供一種治療或減輕個體之如下疾病之嚴重性的方法：急性疼痛、慢性疼痛、神經痛、發炎性疼痛、關節炎、偏頭痛、叢集性頭痛、三叉神經痛、疱疹性神經痛、一般神經痛、癲癇、癲癇病狀、神經退化性疾病、精神病、焦慮、抑鬱、雙極症、肌強直、心律不整、運動障礙、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化、大腸急躁症、失禁、病理性咳嗽、內臟痛、骨關節炎痛、疱疹後遺神經痛、糖尿病性神經病、神經根痛、坐骨神經痛、背痛、頭痛、頸痛、嚴重疼痛、難治性疼痛、感受傷害性疼痛、爆發性疼痛、手術後疼痛、癌症痛、中風、大腦缺血、創傷性腦損傷、肌肉萎

縮性側索硬化、應力誘發性絞痛、運動誘發性絞痛、心悸、高血壓或異常胃腸活動，其包含投與有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種治療或減輕個體之如下疾病之嚴重性的方法：股骨癌痛、非惡性慢性骨痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、脊椎狹窄、神經病性下背痛、肌筋膜疼痛症候群；肌肉纖維疼痛、顳下頷關節痛、慢性內臟痛、腹痛、胰臟痛、IBS疼痛、慢性及急性頭痛；偏頭痛、緊張性頭痛、叢集性頭痛、慢性及急性神經痛、疱疹後神經痛、糖尿病性神經病、HIV相關之神經病、三叉神經痛、恰克-馬利杜斯神經病、遺傳性感覺神經病、周邊神經損傷、疼痛性神經瘤、異位近端及遠端放電；神經根病變、化學療法誘發性神經痛、放射線療法誘發性神經痛、乳房切除術後疼痛、中樞神經痛、脊髓損傷痛、中風後疼痛、丘腦痛、複雜區域疼痛症候群、幻痛、難治性疼痛、急性疼痛、急性術後疼痛、急性肌肉骨骼痛、關節痛、機械下背痛、頸痛、肌腱炎、損傷痛、運動痛、急性內臟痛、腎盂腎炎、闌尾炎、膽囊炎、腸梗阻、疝氣、胸痛、心肌痛；骨盆痛、腎絞痛、急性產科疼痛、勞動痛；剖腹產痛、急性發炎性疼痛、灼熱性疼痛、外傷痛、急性間歇性疼痛、子宮內膜異位、急性帶狀疱疹痛、鎌狀細胞貧血、急性胰臟炎、爆發性疼痛、口頷面痛、竇炎痛、牙痛、多發性硬化(MS)痛、抑鬱痛、麻風痛、白塞氏病(Behcet's disease)痛、痛性肥胖症、靜脈炎痛、格林-巴利痛(Guillain-Barre pain)、腿痛趾動病；黑格隆德症候群、紅斑性肢痛、法布里病(Fabry's disease)痛、膀胱及泌尿生殖疾病、尿失禁、病理性咳嗽、膀胱機能亢進、疼痛性膀

胱症候群、間質性膀胱炎(IC)、前列腺炎、複雜區域疼痛症候群(CRPS)I型、複雜區域疼痛症候群(CRPS)II型、廣泛疼痛、突發性極度疼痛、搔癢症、耳鳴或絞痛誘發性疼痛，其包含投與有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種治療或減輕個體之神經痛之嚴重性的方法，其包含投與有效量之式I化合物或式I化合物之醫藥組合物。在一個態樣中，神經痛係選自疱疹後神經痛、糖尿病性神經痛、疼痛性HIV相關感覺神經病、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、切除術後疼痛、幻痛、疼痛性神經瘤、創傷性神經瘤、摩頓氏神經瘤、神經卡壓損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根疼痛、坐骨神經痛、神經撕裂性損傷、臂神經叢撕裂、複雜區域疼痛症候群、藥物療法誘發性神經痛、癌症化學療法誘發性神經痛、抗反轉錄病毒療法誘發性神經痛、脊髓損傷後疼痛、特發性小纖維神經病、特發性感覺神經病或三叉自主神經性頭痛。

製造藥劑

在一個態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於抑制電壓閘控之鈉通道的藥物。在另一態樣中，電壓閘控之鈉通道為 $\text{Nav}1.8$ 。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或減輕個體之如下疾病之嚴重性的藥物：慢性疼痛、腸痛、神經痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症痛、特發性疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽或心律不整。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或減輕個體之腸痛之嚴重性的藥物，其中腸痛包含發炎性腸病痛、克羅恩氏病痛或間質性膀胱炎痛。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或減輕個體之神經痛之嚴重性的藥物，其中神經痛包含疱疹後神經痛、糖尿病性神經痛、疼痛性HIV相關感覺神經病、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、切除術後疼痛、幻痛、疼痛性神經瘤；創傷性神經瘤、摩頓氏神經瘤、神經卡壓性損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根痛、坐骨神經痛、神經撕裂性損傷、臂神經叢撕裂性損傷、複雜區域疼痛症候群、藥物療法誘發性神經痛、癌症化學療法誘發性神經痛、抗反轉錄病毒療法誘發性神經痛、脊髓損傷後疼痛、特發性小纖維神經病、特發性感覺神經病或三叉自主神經性病變。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或減輕個體之肌肉骨骼痛之嚴重性的藥物，其中肌肉骨骼痛包含骨關節炎痛、背痛、寒性疼痛、灼熱性疼痛或牙痛。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或減輕個體之發炎性疼痛之嚴重性的藥物，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎痛或外陰疼痛。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或減輕個體之發炎性疼痛之嚴重性的藥物，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎痛。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或減輕個體之特發性疼痛之嚴重性的藥物，其中特發性疼痛包含肌肉纖維疼痛。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或減輕個體之病理性咳嗽之嚴重性的藥物。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造與一或多種在用該化合物或醫藥組合物治療同時、之前或之後投與之其他治療劑組合的藥物。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或減輕如下疾病之嚴重性的藥物：急性疼痛、慢性疼痛、神經痛、發炎性疼痛、關節炎、偏頭痛、叢集性頭痛、三叉神經痛、疱疹性神經痛、一般神經痛、癲癇、癲癇病狀、神經退化性疾病、精神病、焦慮、抑鬱、雙極症、肌強直、心律不整、運動障礙、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化、大腸急躁症、失禁、病理性咳嗽、內臟痛、骨關節炎痛、疱疹後遺神經痛、糖尿病性神經病、神經根痛、坐骨神經痛、背痛、頭痛、頸痛、嚴重疼痛、難治性疼痛、感受傷害性疼痛、爆發性疼痛、手術後疼痛、癌症痛、中風、大腦缺血、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化、應力誘發性絞痛、運動誘發性絞痛、心悸、高血壓或異常胃腸活動。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或減輕如下疾病之嚴重性的藥物：股骨癌痛、非惡性慢性骨痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、脊椎狹窄、神

經病性下背痛、肌筋膜疼痛症候群；肌肉纖維疼痛、顫下頷關節痛、慢性內臟痛、腹痛、胰臟痛、IBS疼痛、慢性及急性頭痛、偏頭痛、緊張性頭痛、叢集性頭痛、慢性及急性神經痛、疱疹後神經痛、糖尿病性神經病、HIV相關之神經病、三叉神經痛、恰克-馬利杜斯神經病、遺傳性感覺神經病、周邊神經損傷、疼痛性神經瘤、異位近端及遠端放電、神經根病變、化學療法誘發性神經痛、放射線療法誘發性神經痛、乳房切除術後疼痛、中樞神經痛、脊髓損傷痛、中風後疼痛、丘腦痛、複雜區域疼痛症候群、幻痛、難治性疼痛、急性疼痛、急性術後疼痛、急性肌肉骨骼痛、關節痛、機械下背痛、頸痛、肌腱炎、損傷痛、運動痛、急性內臟痛、腎盂腎炎、闌尾炎、膽囊炎、腸梗阻、疝氣、胸痛、心肌痛、骨盆痛、腎絞痛、急性產科疼痛、勞動痛、剖腹產痛、急性發炎性疼痛、灼熱性疼痛、外傷痛、急性間歇性疼痛、子宮內膜異位、急性帶狀疱疹痛、鎌狀細胞貧血、急性胰臟炎、爆發性疼痛、口頷面痛、竇炎痛、牙痛、多發性硬化(MS)痛、抑鬱痛、麻風痛、白塞氏病痛、痛性肥胖症、靜脈炎痛、格林-巴利痛、腿痛趾動病、黑格隆德症候群、紅斑性肢痛、法布里病痛、膀胱及泌尿生殖疾病、尿失禁、病理性咳嗽、膀胱機能亢進、疼痛性膀胱症候群、間質性膀胱炎(IC)、前列腺炎、複雜區域疼痛症候群(CRPS)I型、複雜區域疼痛症候群(CRPS)II型、廣泛疼痛、突發性極度疼痛、搔癢症、耳鳴或絞痛誘發性疼痛。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或式I化合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或減輕神經痛之嚴重性的藥物。在一個態樣中，神經痛係選自疱疹後神經痛、糖尿病性神經痛、疼痛性HIV

相關感覺神經病、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、切除術後疼痛、幻痛、疼痛性神經瘤、創傷性神經瘤、摩頓氏神經瘤、神經卡壓損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根疼痛、坐骨神經痛、神經撕裂性損傷、臂神經叢撕裂、複雜區域疼痛症候群、藥物療法誘發性神經痛、癌症化學療法誘發性神經痛、抗反轉錄病毒療法誘發性神經痛、脊髓損傷後疼痛、特發性小纖維神經病、特發性感覺神經病或三叉自主神經性頭痛。

投與醫藥學上可接受之組合物。

在本發明之某些實施例中，化合物或醫藥學上可接受之組合物的「有效量」為有效治療或減輕如下疾病中之一或多者之嚴重性的量：慢性疼痛、腸痛、神經痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症痛、特發性疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽或心律不整。

本發明方法之化合物及組合物可使用對治療或減輕本文所述之疼痛或非疼痛性疾病中之一或多者之嚴重性有效的任何量及任何投藥路徑投與。所需之確切量將隨個體之不同視個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重性、特定藥劑、其投藥模式及其類似因素而變化。本發明化合物較佳以劑量單位形式調配以易於劑量之投藥及均一性。如本文中所使用，表述「劑量單位形式」係指適用於待治療個體之藥劑的物理上個別單位。然而，應瞭解本發明之化合物及組合物之總日用量將由主治醫師在合理醫學判斷之範疇內確定。用於任何特定個體或生物體之特定有效劑量將取決於各種因素，包括所治療之病症及病症之嚴重性；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；個體之年

齡、體重、一般健康狀況、性別及膳食；所用特定化合物之投藥時間、投藥路徑及排泄速率；治療持續時間；與所用特定化合物組合使用或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文中所使用，術語「個體」或「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如由粉末、軟膏或滴劑)、經頰、以口服或經鼻噴霧形式或其類似路徑向人類及其他動物投與，此投藥方式視待治療感染之嚴重性而定。在某些實施例中，本發明化合物可以每日每公斤個體體重約0.01毫克至約50毫克且較佳每公斤個體體重約1毫克至約25毫克每日一或多次經口或非經腸投與以獲得所要治療效應。

用於口服的液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳劑、微膠囊、溶液、懸浮液、糖漿和酏劑。除活性化合物外，液體劑型可含有通常用於該項技術中之惰性稀釋劑，例如，水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯，及其混合物。除了惰性稀釋劑，口服組合物也可包括助劑，例如，潤濕劑、乳化及懸浮劑、甜味劑、調味劑和加香劑。

可根據已知技術使用適合分散劑或潤濕劑及懸浮劑製備可注射製劑，例如無菌可注射水性或油質懸浮液。無菌可注射製劑亦可為無

毒、非腸胃給藥可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可使用水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。出於本發明之目的，可使用任何溫和不揮發性油，包括合成甘油單酯及甘油二酯。此外，在製備注射劑時使用脂肪酸，例如油酸。

可對可注射調配物進行滅菌，例如，藉由經細菌截留過濾器過濾，或藉由併入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑，該等組合物可在使用前溶解於或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

為延長本發明化合物之作用，通常需要減慢來自皮下或肌肉內注射之化合物的吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來達成。化合物之吸收率則取決於其溶解率，溶解率又可能取決於晶體尺寸及結晶形式。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來達成非經腸投與之化合物的延遲吸收。可注射儲槽形式藉由在可生物降解聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微膠囊基質來製備。視化合物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制化合物釋放之速率。其他可生物降解之聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物覆埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲槽式可注射調配物。

用於經直腸或經陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與在環境溫度下為固體，但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融並釋放活性化合物之適合非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備。

用於口服之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末和顆粒。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或a)填充劑或擴充劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)保濕劑，諸如甘油，d)崩解劑，諸如瓊脂，碳酸鈣、土豆或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)阻溶劑，諸如石蠟，f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物，g)潤濕劑，諸如十六醇及單硬脂酸甘油酯，h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土，及i)潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

亦可使用類似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑，該等膠囊使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒的固體劑型可經製備而具有包衣及外殼，諸如腸溶衣及醫藥調配技術中所熟知的其他包衣。其可視情況含有遮光劑且亦可具有使其僅或較佳在腸道某個部分視情況以延遲方式釋放活性成分的組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中的填充劑。

活性化合物亦可呈具有如上所述之一或多種賦形劑之微囊封形式。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒的固體劑型可經製備而具有包衣及外殼，諸如腸溶衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中所熟知的

其他包衣。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。在通常實踐中，此類劑型亦可包含惰性稀釋劑之外的其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，所述劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有遮光劑且亦可具有使其僅或較佳在腸道某個部分視情況以延遲方式釋放活性成分的組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗液、凝膠、粉末、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。在無菌條件下，將活性化合物與醫藥學上可接受之載劑及任何所需防腐劑或可能需要之緩衝劑混合。在本發明之範疇內亦涵蓋眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑。另外，本發明涵蓋使用經皮貼片，其具有向身體受控地傳遞化合物之附加優點。此類劑型藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製備。亦可使用吸收強化劑來增加化合物穿過皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

如上文一般描述，本發明化合物適用作電壓閘控之鈉通道的抑制劑。在一個實施例中，本發明之化合物及組合物為 $\text{Na}_v1.8$ 之抑制劑，因此，在不受任何特定理論限制之情況下，該等化合物及組合物尤其適用於治療或減輕疾病、病狀或病症之嚴重性，其中在該疾病、病狀或病症中涉及 $\text{Na}_v1.8$ 之活化或機能亢進。當特定疾病、病狀或病症中涉及 $\text{Na}_v1.8$ 機能亢進活化或機能亢進時，該疾病、病狀或病症亦可稱為「 $\text{Na}_v1.8$ 介導之疾病、病狀或病症」。因此，在另一態樣中，

本發明提供一種治療或減輕疾病、病狀或病症之嚴重性的方法，其中在該疾病病況中涉及 $\text{Na}_v1.8$ 之活化或機能亢進。

在本發明中用作 $\text{Na}_v1.8$ 之抑制劑的化合物的活性可根據本文實例中一般描述之方法或根據一般技術者可利用之方法分析。

其他治療劑

亦應瞭解，本發明之化合物及醫藥學上可接受之組合物可用於組合療法中，亦即該等化合物及醫藥學上可接受之組合物可在一或多種其他所需治療劑或醫學程序同時、之前或之後投與。用於組合方案之特定療法(治療劑或程序)組合應考慮所要治療劑及/或程序之相容性及欲達成之所要治療效果。亦應瞭解，所用療法可對相同病症達成所要效果(例如本發明化合物可與用於治療相同病症之其他藥劑同時投與)，或其可達成不同效果(例如控制任何不良效應)。如本文所用，通常投與以治療或預防特定疾病或病狀之其他治療劑稱作「適合於所治療之疾病或病狀」。舉例而言，例示性其他治療劑包括(但不限於)非類鴉片鎮痛劑(吲哚，諸如依託度酸(Etodolac)、吲哚美辛(Indomethacin)、舒林酸(Sulindac)、托美丁(Tolmetin)；萘基烷酮，諸如萘丁美酮(Nabumetone)；昔康，諸如吡羅昔康(Piroxicam)；對胺基酚衍生物，諸如對乙醯胺基酚(Acetaminophen)；丙酸，諸如非諾洛芬(Fenoprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、酮基布洛芬(Ketoprofen)、萘普生(Naproxen)、萘普生鈉、奧沙普嗪(Oxaprozin)；水楊酸鹽，諸如阿司匹林(Aspirin)、三水楊酸膽鹼鎂、二氟尼柳(Diflunisal)；芬那酯，諸如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(Mefenamic acid)；及吡唑，諸如苯基丁氮酮

(Phenylbutazone))；或類鴉片(麻醉劑)促進劑(諸如可待因(Codeine)、芬太尼(Fentanyl)、氫嗎啡酮(Hydromorphone)、左啡諾(Levorphanol)、麥啉(Meperidine)、美沙酮(Methadone)、嗎啡鹼(Morphine)、羥考酮(Oxycodone)、羥嗎啡酮(Oxymorphone)、丙氧吩(Propoxyphene)、丁基原啡因(Buprenorphine)、布托啡諾(Butorphanol)、地佐辛(Dezocine)、納布啡(Nalbuphine)及戊唑星(Pentazocine))。另外，非藥物鎮痛劑方法可與投與一或多種本發明化合物聯合使用。舉例而言，亦可使用麻醉學(脊椎內輸注、神經阻滯)、神經外科(CNS路徑之神經鬆解術)、神經刺激(經皮電神經刺激、背柱刺激)、理療學(物理療法、矯形裝置、透熱法)或心理學(認知方法-催眠術、生物反饋或行為方法)方法。其他適當治療劑或方法通常描述於The Merck Manual, 第十九版, 編輯:Robert S. Porter及Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2011 及 the Food and Drug Administration website, www.fda.gov中，其全部內容以引用的方式併入本文中。

在另一實施例中，其他適當治療劑係選自以下：

(1)類鴉片鎮痛劑，例如嗎啡鹼、海洛英(heroin)、氫嗎啡酮、羥嗎啡酮、左啡諾、萊瓦洛芬(levallorphan)、美沙酮、麥啉、芬太尼、可卡因(cocaine)、可待因、二氫可待因(dihydrocodeine)、羥考酮、氫可酮(hydrocodone)、丙氧吩、納美芬(nalmefene)、納洛芬(nalorphine)、納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、丁基原啡因、布托啡諾、納布啡或戊唑星；

(2)非類固醇消炎藥(NSAID)，例如阿司匹林、雙氯芬酸

(diclofenac)、地夫西納(diflusal)、依託度酸、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬、氟苯沙酸(flufenisal)、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、甲氯芬那酸、甲滅酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、蔡丁美酮、蔡普生、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、奧沙拉秦(olsalazine)、噁丙嗪(oxaprozin)、苯基丁氮酮、吡羅昔康、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸、托美汀(tolmetin)或佐美酸(zomepirac)；

(3)巴比妥酸鹽鎮靜劑，例如異戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁比妥(butabarbital)、布他比妥(butabital)、甲苯比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、酚巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、塞米樂(theamylal)或硫噴妥(thiopental)；

(4)具有鎮靜作用之苯并二氮呋，例如氯二氮環氧化物(chlordiazepoxide)、氯氮(clorazepate)、地西泮(diazepam)、氟西泮(flurazepam)、勞拉西泮(lorazepam)、奧沙西泮(oxazepam)、替馬西泮(temazepam)或三唑侖(triazolam)；

(5)具有鎮靜作用之組胺(H₁)拮抗劑，例如苯海拉明(diphenhydramine)、比拉明(pyrimilamine)、普魯米近(promethazine)、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)或氯環嗪(chlorcyclizine)；

(6)鎮靜劑，諸如格魯米特(glutethimide)、安寧(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)或氯醛比林(dichloralphenazone)；

(7) 骨骼肌鬆弛劑，例如氯苯胺丁酸(baclofen)、卡立普多(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、環苯紫林(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)或鄰甲苯海拉明(orphenadrine)；

(8) NMDA受體拮抗劑，例如右甲嗎喃(dextromethorphan，(+)-3-羥基-N-甲基嗎啡喃)或其代謝物右羥嗎喃(dextrorphan，(+)-3-羥基-N-甲基嗎啡喃)、氯胺酮(ketamine)、美金剛(memantine)、吡咯并喹啉奎寧、順-4-(麟醯基甲基)-2-哌啶甲酸、布地品(budipine)、EN-3231(MorphiDex®)，嗎啡與右甲嗎喃之組合調配物、托吡酯(topiramate)、奈拉麥仙(neramexane)或派辛夫特(perzinfotel) (包括NR2B拮抗劑)，例如艾芬地爾(ifenprodil)、曲索羅地(traxoprodil)或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羥基-1-哌啶基]-1-羥基乙基-3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮；

(9) α -腎上腺素激導藥劑，例如多沙唑啉(doxazosin)、他蘇洛辛(tamsulosin)、可樂定(clonidine)、胍法辛(guanfacine)、地滅米丁(dexmetatomidine)、莫達非尼(modafinil)或4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉；

(10) 三環抗抑鬱劑，例如地昔帕明(desipramine)、丙咪嗪(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)或去甲替林(nortriptyline)；

(11) 抗驚厥藥，例如卡馬西平(carbamazepine，Tegretol®)、拉莫三嗪(lamotrigine)、托吡酯(topiramate)、拉科醯胺(lacosamide，Vimpat®)或丙戊酸鹽(valproate)；

(12) 速激肽(NK)拮抗劑，尤其NK-3、NK-2或NK-1拮抗劑，例如

(α R,9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮吡[2,1-g][1,7]-喹啉-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-嗎啉基]-甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦(aprepitant)、蘭比特(lanepitant)、達比特(dapitant)或3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基胺基]-2-苯基哌啶(2S,3S)；

(13)蕈毒鹼拮抗劑，例如氧基羥丁寧(oxybutynin)、托特羅定(tolterodine)、丙哌維林(propiverine)、曲司氯銨(tropium chloride)、達非那新(darifenacin)、素立芬新(solifenacin)、替米維林(temiverine)及異丙托銨(ipratropium)；

(14) COX-2選擇性抑制劑，例如塞來昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、德拉昔布(deracoxib)、依託昔布(etoricoxib)或盧米羅可(lumiracoxib)；

(15)煤焦油鎮痛劑，尤其撲熱息痛(paracetamol)；

(16)精神抑制劑，諸如氟哌利多(droperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、羥哌氯丙嗪(perphenazine)、甲硫噻嗪(thioridazine)、美索達嗪(mesoridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、氟非那嗪(fluphenazine)、氯氮平(clozapine)、奧氮平(olanzapine)、理思必妥(risperidone)、齊哌西酮(ziprasidone)、奎硫平(quetiapine)、色亭吲哚爾(sertindole)、阿立哌唑(aripiprazole)、索納哌唑(sonopiprazole)、布龍色林(blonanserin)、伊洛培酮(iloperidone)、哌羅匹隆(perospirone)、奎丙靈(raclopride)、佐替平(zotepine)、比氟諾西(bifeprunox)、阿森那平(asenapine)、魯拉

西酮(lurasidone)、阿咪舒必利(amisulpride)、巴拉里酮(balaperidone)、巴林多(palindore)、依利色林(eplivanserin)、奧沙奈坦(osanetant)、利莫那班(rimonabant)、麥克林坦(meclinertant)、Miraxion®或撒利左坦(sarizotan)；

(17)香草精類受體促效劑(例如樹脂氟瑞辛(resiniferatoxin)或珠卡塞辛(civamide))或拮抗劑(例如辣椒平(capsazepine)、GRC-15300)；

(18) β -腎上腺素，諸如普萘洛爾(propranolol)；

(19)局部麻醉劑，諸如美西律(mexiletine)；

(20)皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)；

(21) 5-HT受體促效劑或拮抗劑，尤其為5-HT_{1B/1D}促效劑，諸如依來曲普坦(eletriptan)、舒馬普坦(sumatriptan)、那拉曲坦(naratriptan)、佐米曲坦(zolmitriptan)或利紮曲普坦(rizatriptan)；

(22)5-HT_{2A}受體拮抗劑，諸如R(+)- α -(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇(MDL-100907)；

(23)膽鹼激導性(菸鹼)鎮痛劑，諸如依普克林(ispronicline)(TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-吡啶基甲氧基)-2-氯吡啶(ABT-594)或菸鹼；

(24) Tramadol®、曲馬多ER (Tramadol ER, Ultram ER®)、他噴他多ER (Tapentadol ER, Nucynta®)；

(25) PDE5抑制劑，諸如5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基-磺醯基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非(sildenafil))、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-6-(3,4-亞甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351或他達

拉非(tadalafil)、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺醯基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非(vardenafil))、5-(5-乙醯基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-吡啶基)-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙醯基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-異丙基-3-吡啶基)-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苯甲基)胺基]-2-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲醯胺、3-(1-甲基-7-側氧基-3-丙基-6,7-二氫-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺醯胺；

(26) α -2- δ 配體，諸如加巴噴丁(gabapentin，Neurontin®)、加巴噴丁GR(Gralise®)、加巴噴丁、艾納卡比(enacarbil，Horizant®)、普瑞巴林(pregabalin，Lyrica®)、加巴噴丁3-甲酯、(1[α],3[α],5[α]) (3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯胺酸、(2S,4S)-4-(3-氟苯甲基)-脯胺酸、[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-胺基甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基-庚酸及(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基-辛酸；

(27)類大麻酚，諸如KHK-6188；

(28)代謝型麩胺酸酯次型1受體(mGluR1)拮抗劑；

(29)血清素再吸收抑制劑，諸如舍曲林(sertraline)、舍曲林代謝物去甲基舍曲林、氟西汀(fluxetine)、正氟西汀(norfluxetine) (氟西汀去甲基代謝物)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕羅西汀(paroxetine)、西它普蘭(citalopram)、西它普蘭代謝物去甲基西它普蘭、依地普蘭(escitalopram)、d,l- 氟 苯 丙 胺 (d,l-fenfluramine)、非 莫 西 汀(femoxetine)、依夫西汀(ifoxetine)、氰基多沙必(cyanodothiepin)、立替西汀(litoxetine)、達泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、塞瑞拉明(cericlamine)及曲唑酮(trazodone)；

(30)去甲腎上腺素(正腎上腺素)再吸收抑制劑，諸如麥普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、羥丙替林(oxaprotiline)、非唑拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米安色林(mianserin)、丁胺苯丙酮(bupropion)、丁胺苯丙酮代謝物羥基丁胺苯丙酮、諾米芬辛(nomifensine)及維洛沙嗪(viloxazine)(Vivalan®)，尤其為選擇性去甲腎上腺素再吸收抑制劑，諸如瑞波西汀(reboxetine)，尤其為(S,S)-瑞波西汀；

(31)雙血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑，諸如文拉法辛(venlafaxine)、文拉法辛代謝物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代謝物去甲基氯米帕明、度洛西汀(duloxetine，Cymbalta®)、米那普侖(milnacipran)及丙咪嗪(imipramine)；

(32)誘導性氧化氮合成酶(iNOS)抑制劑，諸如S-[2-[(1-亞胺基乙

基)胺基]乙基]-L-高半胱胺酸、S-[2-[(1-亞胺基乙基)-胺基]乙基]-4,4-二側氧基-L-半胱胺酸、S-[2-[(1-亞胺基乙基)胺基]乙基]-2-甲基-L-半胱胺酸、(2S,5Z)-2-胺基-2-甲基-7-[(1-亞胺基乙基)胺基]-5-庚烯酸、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫基]-S-氯-S-吡啶甲腈；2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-4-氯苯甲腈、(2S,4R)-2-胺基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫基]-5-噻唑丁醇、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶甲腈、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-5-氯苯甲腈、N-[4-[2-(3-氯苯甲基胺基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒、NXN-462或二硫化胍基乙基；

(33)乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如多奈哌齊(donepezil)；

(34)前列腺素E2次型4(EP4)拮抗劑，諸如N-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基)胺基)-羰基]-4-甲基苯磺醯胺或4-[(15)-1-({[5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}胺基)乙基]苯甲酸；

(35)白三烯B4拮抗劑，諸如1-(3-聯苯-4-基甲基-4-羥基-吡-7-基)-環戊烷甲酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧基苯氧基]-戊酸(ONO-4057)或DPC-11870；

(36)5-脂肪加氧酶抑制劑，諸如齊留通(zileuton)、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-吡喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹啉酮(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504)；

(37)鈉通道阻斷劑，諸如利多卡因、利多卡因加四卡因(tetracaine)乳膏(ZRS-201)或乙酸艾司利卡西平(eslicarbazepine

acetate)；

(38)Na_v1.7阻斷劑，諸如XEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893，及諸如如下文獻中所揭示之Na_v1.7阻斷劑：WO2011/140425；WO2012/106499；WO2012/112743；WO2012/125613、WO2012/116440、WO2011026240、US8883840、US8466188或PCT/US2013/21535，各申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

(38a) Na_v1.7阻斷劑，諸如(2-苯甲基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲醯基]-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-異丁氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮、1-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙氧基]丙-2-醇、(4-丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(5-異丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮、(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、5-[2-甲基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯基]吡啶-2-甲腈、(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、

2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異戊氧基吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異戊氧基吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[(3S)-2,3-二甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[1'-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮、(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮、4-溴-N-(4-溴苯基)-3-[(1-甲基-2-側氧基-4-哌啶基)胺磺醯基]苯甲醯胺或(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮。

(39)Na_v1.8阻斷劑，諸如PF-04531083、PF-06372865，及諸如如下文獻中所揭示之Na_v1.8阻斷劑：WO2008/135826、WO2006/011050、WO2013/061205、US20130303535、WO2013131018、

US8466188、WO2013114250、WO2014/1280808、WO2014/120815及WO2014/120820，各申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

(39a) $\text{Na}_v1.8$ 阻斷劑，諸如4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、2-((5-氟-2-羥基苯甲基)氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(鄰甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧

基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺，在一個實施例中，化合物為3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(甲磺醯基)苯基)喹啉-2-甲醯胺、3-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-2-甲醯胺、3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-2-甲醯胺、3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-2-甲醯胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲醯胺基)吡啶甲酸、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-3-甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-3-甲醯胺、3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-2-甲醯胺、N-(3-胺磺醯基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺、N-(3-胺磺醯基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲醯胺、3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-2-甲醯胺、5-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲醯胺基)吡啶甲酸、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)喹啉-2-甲醯胺、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-4-基)喹啉-2-甲醯胺、3-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-2-甲醯胺、N-(3-氟基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲醯胺、N-(4-胺甲醯基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲醯胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲醯胺基)苯甲酸、N-(4-氟基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲醯胺、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙

基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(4-(四丁基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-6-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(二氟甲基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、4,5-二氯-2-(4-氟-2-

甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2,4-二氯-6-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2,4-二氯-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、5-氟-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-氟基-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺或N-(3-胺磺醯基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺。

(40)組合之Nav1.7及Nav1.8阻斷劑，諸如DSP-2230或BL-1021；

(41)5-HT3拮抗劑，諸如昂丹司瓊(ondansetron)；

(42)TPRV 1受體促效劑，諸如辣椒鹼(capsaicin，NeurogesX®，Qutenza®)；及其醫藥學上可接受之鹽及溶合物；

(43)菸鹼受體拮抗劑，諸如伐侖克林(varenicline)；

(44)N型鈣通道拮抗劑，諸如Z-160；

(45)神經生長因子拮抗劑，諸如他尼珠單抗(tanezumab)；

(46)內肽酶刺激劑，諸如森瑞博太(senrebotase)；

(47)血管緊張素II拮抗劑，諸如EMA-401；

在一個實施例中，其他適當治療劑係選自V-116517、普瑞巴林

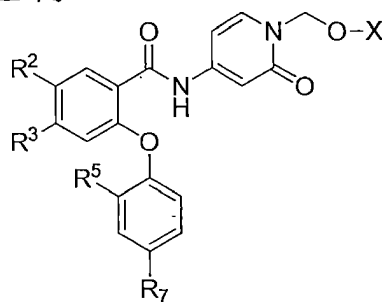
(Pregbalin)、控制釋放之普瑞巴林、依佐加濱(Ezogabine, Potiga®)、氯胺酮(Ketamine)/阿米替林(amitriptyline)局部用乳膏(Amiket®)、AVP-923、派拉帕尼(Perampanel, E-2007)、拉菲奈米(Ralfinamide)、經皮布比卡因(bupivacaine, Eladur®)、CNV1014802、JNJ-10234094(卡立胺酯(Carisbamate))、BMS-954561或ARC-4558。

在另一實施例中，其他適當治療劑係選自N-(6-胺基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基)乙醯胺；N-(6-胺基-5-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺；或3-((4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)氧雜環丁烷-3-胺。

存在於本發明組合物中之其他治療劑的量不超過通常投與之包含該治療劑作為唯一活性劑的組合物中的量。本文所揭示組合物中其他治療劑之量將在包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量的約10%至100%範圍內。

本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物亦可併入用以塗佈可植入式醫學裝置(諸如假體、人造瓣膜、血管移植物、血管支架及導管)之組合物中。因此，在另一態樣中，本發明包括一種用於塗佈可植入式裝置之組合物，其包含如上文及本文類別及子類中一般描述之本發明化合物及適用於塗佈該可植入式裝置之載劑。在又另一態樣中，本發明包括一種可植入式裝置，其塗佈有包含如上文及本文類別及子類中一般描述之本發明化合物及適用於塗佈該可植入式裝置之載劑的組合物。適合塗層及經塗佈可植入裝置之一般製備描述於美國專利6,099,562；5,886,026；及5,304,121中。塗層通常為生物相容性聚合材料，諸如水凝膠聚合物、聚甲基二矽氧烷、聚己內酯、聚乙二

熊樣1：一種式I化合物，



I

C218277PBX20190124C.docx

R^5 為氫、鹵素、OH或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之多至兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；

R^7 為氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之多至兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；及

X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為醫藥學上可接受之單價陽離子；及 D^{2+} 為醫藥學上可接受之二價陽離子；

限制條件為 R^2 、 R^3 、 R^5 及 R^7 不同時為氫。

態樣2：如態樣1之化合物，其中 R^2 為氫、Cl或 CF_3 。

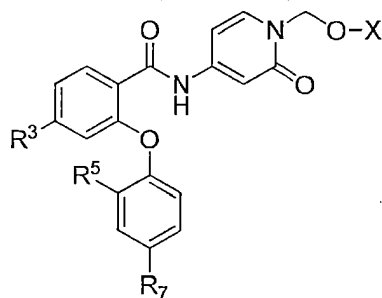
態樣3：如態樣1或2之化合物，其中 R^3 為氫、Cl、 CF_3 或 CF_2CF_3 。

態樣4：如態樣1至3中任一項之化合物，其中 R^5 為氫、Cl、F、 CH_3 、 OCH_3 或 OCF_3 。

態樣5：如態樣1至4中任一項之化合物，其中 R^7 為氫、氟或 OCF_3 。

態樣6：如態樣1至5中任一項之化合物，其中X為 $-PO(OH)_2$ 。

態樣7：如態樣1之化合物，其中該化合物具有式I-B：



I-B

其中在每次出現時獨立地：

R^3 為鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

R^5 為鹵素、OH或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1-C_6 烷基之多至兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；

R^7 為鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1-C_6 烷基之多至兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；及

X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為醫藥學上可接受之單價陽離子；及 D^{2+} 為醫藥學上可接受之二價陽離子。

態樣8：如態樣7之化合物，其中 R^3 為 CF_3 、Cl或 CF_2CF_3 。

態樣9：如態樣7或8之化合物，其中 R^5 為F、 CH_3 或 OCH_3 。

態樣10：如態樣7至9中任一項之化合物，其中 R^7 為F。

態樣11：如態樣7至10中任一項之化合物，其中X為 $-PO(OH)_2$ 。

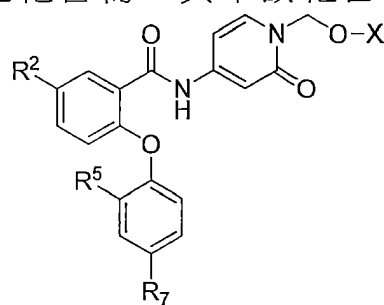
態樣12：如態樣7至10中任一項之化合物，其中X為 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+ ；且 D^{2+} 為 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 。

態樣13：如態樣7之化合物，其中該化合物為磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基(oxo)吡啶-1(2H)-基)甲酯。

態樣14：如態樣7之化合物，其中該化合物為磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯。

態樣15：如態樣7之化合物，其中該化合物為磷酸二氫(4-(4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯。

態樣16：如態樣1之化合物，其中該化合物具有式**I-A**



I-A

其中在每次出現時獨立地：

R^2 為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

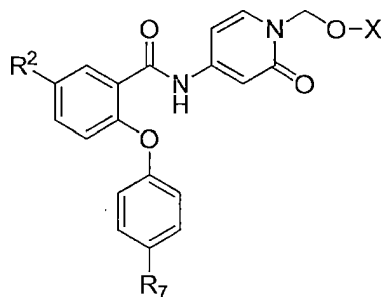
R^5 為鹵素、OH或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之多至兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；

R^7 為鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之多至兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；及

X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為醫藥學上可接受之單價陽離子；及 D^{2+} 為醫藥學上可接受之二價陽離子。

態樣17：如態樣16之化合物，其中該化合物為磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯。

態樣18：如態樣1之化合物，其中該化合物具有式**I-C**



I-C

第 87 頁(發明說明書)

其中在每次出現時獨立地：

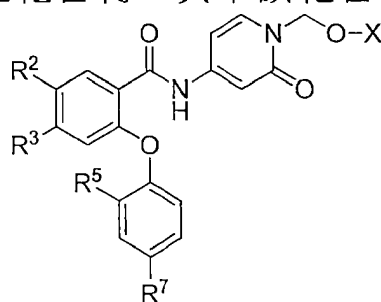
R^2 為鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

R^7 為鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1-C_6 烷基之多至兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；及

X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為醫藥學上可接受之單價陽離子；及 D^{2+} 為醫藥學上可接受之二價陽離子。

態樣19：如態樣18之化合物，其中該化合物為磷酸二氫(4-(2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯。

態樣20：如態樣1之化合物，其中該化合物具有式I-G



I-G

其中在每次出現時獨立地：

R^2 及 R^3 獨立地為鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

R^5 為鹵素、OH或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1-C_6 烷基之多至兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；

R^7 為鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1-C_6 烷基之多至兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；及

X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+

為醫藥學上可接受之單價陽離子；及 D^{2+} 為醫藥學上可接受之二價陽離子。

態樣21：如態樣20之化合物，其中該化合物為磷酸二氫(4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯。

態樣22：一種磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之非晶形式C。

態樣23：如態樣22之非晶形式C，其X射線粉末繞射圖如藉由Cu K_{α} 輻射量測實質上類似於圖5。

態樣24：一種磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯之結晶形式B。

態樣25：如態樣24之結晶形式B，其X射線粉末繞射圖(XRPD)在使用Cu K_{α} 輻射量測時當自約4至約40度 2θ 收集XPRD時包含至少三個選自由以下組成之群的大約峰位置(2θ 度 ± 0.2)：4.4、15.2、16.4、18.0、19.1、19.3、19.9、20.2、20.5、21.0、22.2、23.5、24.2、24.8、26.3、29.6、30.1及31.3。

態樣26：如態樣24之結晶形式B，其X射線粉末繞射圖(XRPD)在使用Cu K_{α} 輻射量測時當自約4至約40度 2θ 收集XPRD時包含至少三個選自由以下組成之群的大約峰位置(2θ 度 ± 0.2)：19.3、22.2、23.5、26.3及30.1。

態樣27：如態樣24之結晶形式B，其X射線粉末繞射圖如藉由Cu K_{α} 輻射量測實質上類似於圖2。

態樣28：如態樣25至27中任一項之結晶形式B，其進一步如藉由

差示掃描熱量測定法所量測具有起始溫度在約210℃之吸熱峰，其中溫度以每分鐘約10℃掃描。

態樣29：一種製備如態樣24之結晶形式B的方法，其包含使磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯與水、有機溶劑、有機溶劑之混合物或有機溶劑與水之混合物在適合溫度接觸，攪拌多達4週及分離固體。

態樣30：一種醫藥組合物，其包含如態樣1至21中任一項之化合物、如態樣22或23之非晶形式C或如態樣24至28中任一項之結晶形式B及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

態樣31：一種抑制個體之電壓閘控之鈉通道的方法，其包含投與該個體如態樣1至21中任一項之化合物、如態樣22或23之非晶形式C、如態樣24至28中任一項之結晶形式B或如態樣30之醫藥組合物。

態樣32：如態樣31之方法，其中該電壓閘控之鈉通道為Na_v1.8。

態樣33：一種治療個體如下疾病或減輕其嚴重性的方法：慢性疼痛、腸痛、神經痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症痛、特發性疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁、病理性咳嗽或心律不整，其包含投與該個體有效量之如態樣1至21中任一項之化合物、如態樣22或23之非晶形式C、如態樣24至28中任一項之結晶形式B或如態樣30之醫藥組合物。

態樣34：如態樣33之方法，其中腸痛包含發炎性腸病痛、克羅恩氏病(Crohn's disease)痛或間質性膀胱炎痛。

態樣35：如態樣33之方法，其中神經痛包含疱疹後神經痛、糖

尿病性神經痛、疼痛性HIV相關感覺神經病、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、切除術後疼痛、幻痛、疼痛性神經瘤、創傷性神經瘤、摩頓氏神經瘤(Morton's neuroma)、神經卡壓(nerve entrapment)損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根疼痛、坐骨神經痛、神經撕裂性(avulsion)損傷、臂神經叢(brachial plexus)撕裂性損傷、複雜區域疼痛症候群、藥物療法誘發性神經痛、癌症化學療法誘發性神經痛、抗反轉錄病毒療法誘發性神經痛、脊髓損傷後疼痛、特發性小纖維神經病、特發性感覺神經病或三叉自主神經性頭痛(trigeminal autonomic cephalalgia)。

態樣36：如態樣33之方法，其中神經痛包含三叉神經痛。

態樣37：如態樣33之方法，其中肌肉骨骼痛包含骨關節炎痛、背痛、寒性疼痛、灼熱性疼痛或牙痛。

態樣38：如態樣33之方法，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎痛。

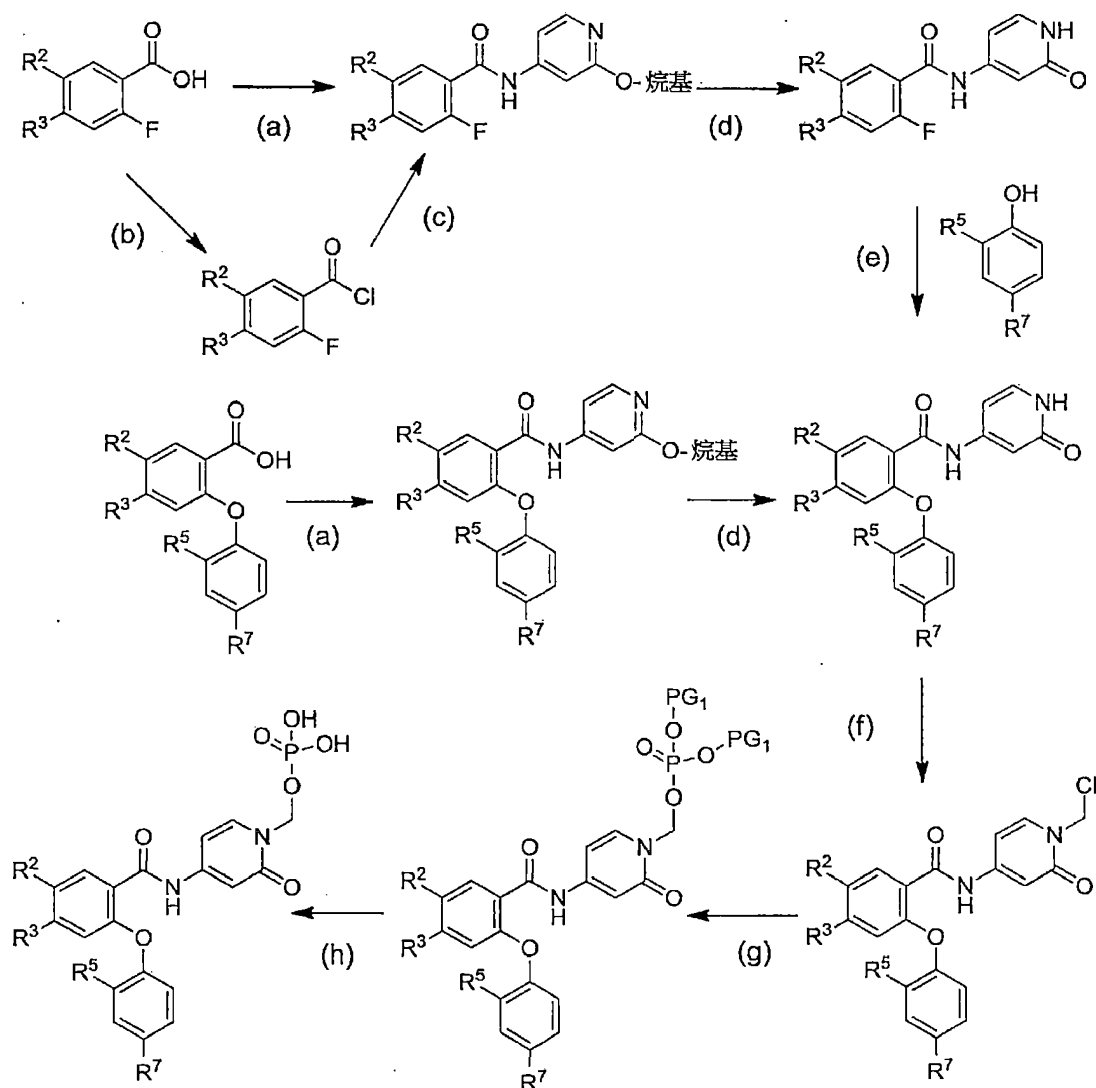
態樣39：如態樣33之方法，其中特發性疼痛包含肌肉纖維疼痛。

態樣40：如態樣33之方法，其中該個體在用該化合物、非晶形式C、結晶形式B或醫藥組合物治療之同時、之前或之後投與一或多種其他治療劑治療。

流程及實例

本發明化合物可容易地使用以下方法來製備。以下流程1中說明製備本發明化合物之通用方法。

流程1：製備式I化合物，其中X為P(O)(OH)₂：

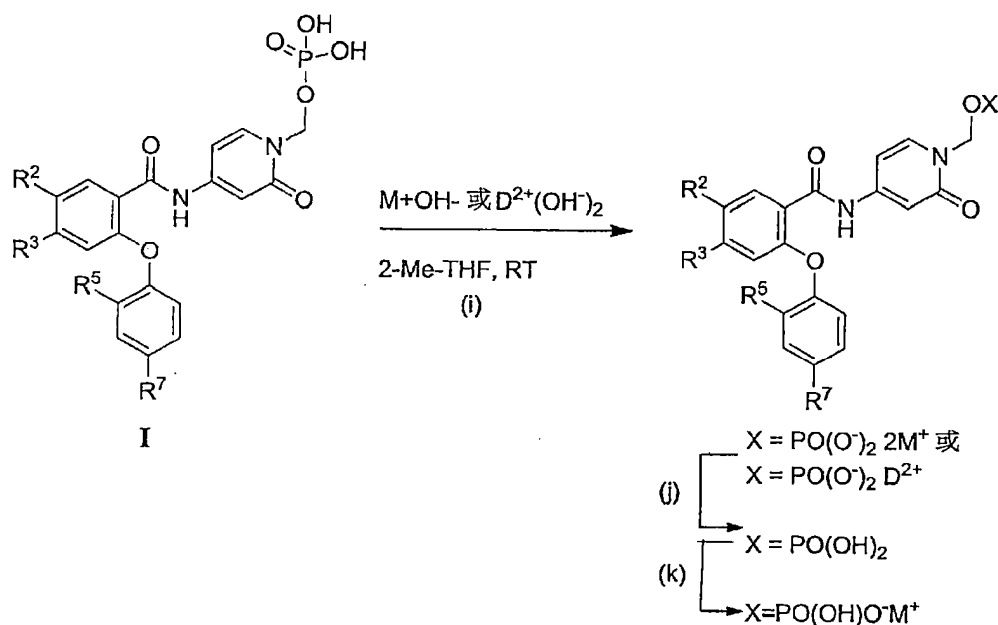


a) 烷氧基吡啶-4-胺 (亦即 2-甲氧基吡啶-4-胺)、偶合劑 (亦即 HATU、EDCI、HOBT)、鹼 (亦即 N-甲基嗎啉、Et₃N)、溶劑 (亦即 DMF、二氯甲烷)；(b) SO₂Cl₂、DMF 於溶劑 (亦即二氯甲烷) 中之溶液；(c) 2-甲氧基吡啶-4-胺、鹼 (亦即吡啶)、溶劑 (亦即二氯甲烷、DMF)；(d) TMSI 或 HBr、溶劑 (亦即乙腈或乙酸)；(e) 鹼 (亦即 Cs₂CO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、NaHCO₃)、溶劑 (亦即 DMF、NMP、二噁烷)、熱；(f) ClCO₂CH₂Cl、溶劑 (亦即 CH₂Cl₂、DMF)；(g) 磷酸化試劑 (亦即 K(PG₁)₂PO₄，包括 K(t-Bu)₂PO₄ 及類似物)、(n-Bu)₄NI、溶劑 (亦即 DMF)、鹼 (例如 DIPEA)、熱 (亦即 70°C)；(h) HOAc、H₂O、溶劑 (亦

即CH₃CN)、熱(亦即70°C)。

熟習此項技術者應認識到以上流程1中之步驟(f)及(g)可不分離中間物氯化物合併成單個步驟。

流程1A：製備式I化合物，其中X為P(O)(O⁻)₂2M⁺，X為P(O)(O⁻)₂D²⁺或X為P(O)(OH)O⁻M⁺：



(i) M⁺OH⁻或D²⁺(OH⁻)₂、2-MeTHF；(j) H⁺水溶液；(k) M⁺OH⁻水溶液

式I化合物之鹽可如流程1A中所示製備。在步驟(i)中，用M⁺OH⁻或D²⁺(OH⁻)₂處理之化合物I之溶液提供化合物之雙陰離子形式(X = PO(O⁻)₂•2M⁺或-PO(O⁻)₂D²⁺)。化合物之游離酸形式(X = PO(OH)₂)可藉由用酸之水溶液處理雙陰離子形式而獲得。化合物之單陰離子形式(X = PO(OH)O⁻M⁺)可藉由用1當量M⁺OH⁻處理游離酸形式來製備。

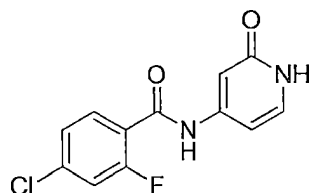
實例

通用方法：以適當氘化溶劑(諸如二甲亞砜-d₆(DMSO-d₆))中之溶液形式獲得¹H NMR (400 MHz)及³¹P NMR (162 MHz)譜。使用Applied

Biosystems API EX LC/MS系統獲得質譜(MS)。藉由逆相HPLC使用來自Phenomenex之Kinetix C18管柱(50×2.1 mm, 1.7 μm粒子) (pn: 00B-4475-AN)及經3分鐘1-99%移動相B之雙梯度操作來測定化合物純度及滯留時間。移動相A = H₂O (0.05 % CF₃CO₂H)。移動相B = CH₃CN (0.05 % CF₃CO₂H)。流速= 2 mL/min, 注射體積= 3 μL, 且管柱溫度= 50°C。使用具有230-400目之粒度的矽膠-60執行矽膠層析。吡啶、二氯甲烷(CH₂Cl₂)、四氫呋喃(THF)、二甲基甲醯胺(DMF)、乙腈(ACN)、甲醇 (MeOH)及1,4-二噁烷來自Baker或Aldrich, 且在一些情形下試劑為保存在無水氮氣下之Aldrich Sure-Seal瓶。除非另作說明, 否則磁性攪拌所有反應物。HATU表示(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘-3-氧化物六氟磷酸鹽)。

實例1

製備4-氯-2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺



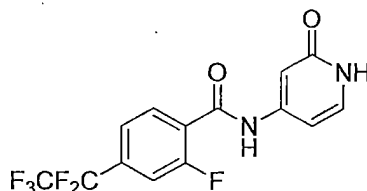
在室溫下攪拌4-氯-2-氟-苯甲酸(7.0 g, 40.10 mmol)、HATU(15.25 g, 40.10 mmol)、2-甲氧基吡啶-4-胺(4.98 g, 40.10 mmol)及Et₃N(22.4 mL, 160.4 mmol)於二氯甲烷(63.0 mL)中之溶液隔夜。藉由管柱層析用乙酸乙酯於己烷中之梯度(0-50%)溶離來純化粗混合物, 得到呈白色固體狀之4-氯-2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)苯甲醯胺(4.35 g, 39%)。ESI-MS m/z 計算值 280.04, 實驗值 281.3 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.31分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66

(dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm。

向 4-氯-2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)苯甲醯胺 (4.35 g, 15.50 mmol) 於乙腈 (145.0 mL) 中之溶液中添加 TMSI (8.8 mL, 62.0 mmol)。在 50°C 下攪拌反應物隔夜。蒸發乙腈且用乙酸乙酯濕磨粗固體。藉由過濾分離固體且用乙酸乙酯洗滌，得到 4-氯-2-氟-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)苯甲醯胺 (3.8 g, 92%)。ESI-MS m/z 計算值 266.02, 實驗值 267.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.23 分鐘 (3 分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 7.1, 2.1$ Hz, 1H) ppm。

實例 2

製備 2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺



在 0°C 下將 4-溴-2-氟-苯甲醯氯 (2 g, 8.42 mmol) 於二氯甲烷 (10.0 mL) 中之溶液逐滴添加至 2-甲氧基吡啶-4-胺 (1.0 g, 8.42 mmol)、吡啶 (2.0 mL, 25.27 mmol) 及二氯甲烷 (40.0 mL) 之混合物中。使混合物升溫至室溫且在該溫度下攪拌隔夜。將混合物倒入 1 N HCl (200 mL) 及二氯甲烷 (200 mL) 中。分離各層且經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之 4-溴-2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)苯甲醯胺 (1.2 g, 44%)。ESI-MS m/z 計算值 323.99, 實驗值 325.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.37 分鐘 (3 分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm。

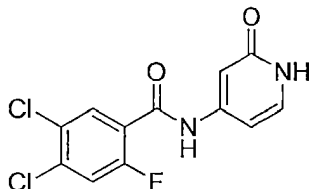
向壓力容器中之4-溴-2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)苯甲醯胺(800 mg, 2.46 mmol)及銅(1.6 g, 24.61 mmol)於DMSO(15 mL)中之攪拌溶液中鼓入1,1,1,2,2-五氟-2-碘-乙烷(4.1 g, 16.47 mmol)。密封容器且在120°C下加熱16小時。用水稀釋反應混合物且經由矽膠塞過濾，隨後用乙酸乙酯(4 \times)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發至乾燥，得到粗混合物，藉由管柱層析使用乙酸乙酯於己烷中之梯度(0-40%)來純化，得到呈灰白色固體狀之2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯胺(200 mg, 22%)。ESI-MS m/z 計算值364.06，實驗值365.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.39分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm。

在100°C下攪拌2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯胺(200 mg, 0.55 mmol)於HBr之乙酸溶液(1.3 mL 33 w/v%, 5.49 mmol)中之溶液2小時，此時添加1 mL HBr之乙酸溶液(33 w/v%)且在100°C下攪拌混合物4小時，隨後冷卻至室溫。用水稀釋反應混合物且形成沈澱物。將沈澱濾出，用水(2 \times)、冷甲基-第三丁醚洗滌且在真空下乾燥，得到呈淡灰色固體狀之2-氟-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯胺(138 mg, 72%)。ESI-MS m/z 計算值350.05，實驗值351.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.3分鐘(3分鐘操

作)。

實例3

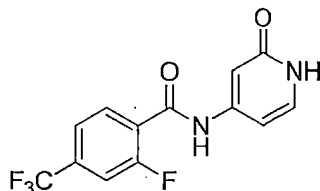
製備4,5-二氯-2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺



在室溫下攪拌2-甲氧基吡啶-4-胺(186.2 mg, 1.5 mmol)、4,5-二氯-2-氟-苯甲酸(285.1 mg, 1.36 mmol)、HATU(622.4 mg, 1.64 mmol)及N-甲基嗎啉(299.9 μ L, 2.73 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液16小時。將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯(3 \times)萃取。合併有機相，用水(3 \times)、鹽水洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥，經由短矽膠塞過濾且蒸發至乾燥。將物質溶解於HBr(乙酸溶液) (6.689 mL 33 w/v%, 27.28 mmol)中且在95 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌16小時。冷卻溶液至室溫，過濾且依序用水(2 \times)及乙醚(2 \times)洗滌固體產物且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4,5-二氯-2-氟-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)苯甲醯胺 (250 mg, 61%)。ESI-MS m/z計算值299.99, 實驗值301.3 ($\text{M}+1$) $^{+}$ ；滯留時間: 1.16分鐘(3分鐘操作)。

實例4

製備2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(19)



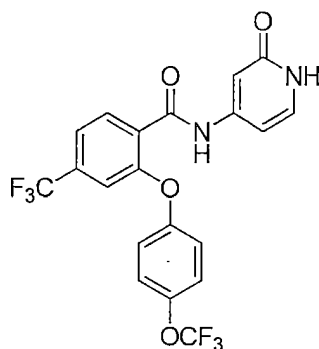
在0 $^{\circ}\text{C}$ 下將2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯氯(25.0 g, 110.3 mmol)於二氯甲烷(125.0 mL)中之溶液逐滴添加至2-甲氧基吡啶-4-胺(13.7 g,

110.3 mmol)、吡啶(26.8 mL, 330.9 mmol)及二氯甲烷(500.0 mL)之混合物中。使混合物升溫至室溫且在該溫度下攪拌隔夜。將混合物倒入 1 N HCl (200 mL)及二氯甲烷(200 mL)中。分離各層且經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。將產物在己烷中製成漿液，傾析己烷且在減壓下乾燥產物，得到呈乳膏狀固體形式之2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(25.7 g, 74%)。ESI-MS m/z 計算值 314.07, 實驗值 315.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.49分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.15-8.04 (m, 1H), 8.00-7.85 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm。

向2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(1.00 g, 3.18 mmol)於乙酸(6.0 mL)中之溶液中添加HBr (33%乙酸溶液) (3.9 mL 33w/v%, 15.91 mmol)且在100°C下攪拌混合物6小時。再添加HBr(2 mL, 33%乙酸溶液)且在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後在混合物冷卻至室溫前在100°C下加熱2小時。使該混合物分配於乙酸乙酯與水之間。分離各層且用乙酸乙酯(3×)萃取水層。用水及鹽水(2×)洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮。將固體在甲基-第三丁醚中製成漿液且過濾，得到2-氟-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(**19**) (731 mg, 76%)。ESI-MS m/z 計算值 301.05, 實驗值 301.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.35分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm。

實例5

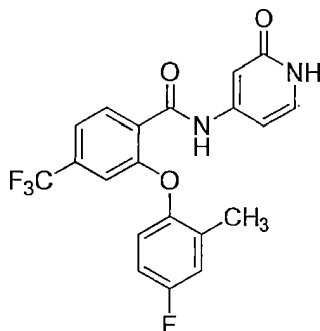
製備N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(**5a**)



將 Cs_2CO_3 (651.6 mg, 2 mmol)添加至2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(60.0 mg, 0.2 mmol)及4-(三氟甲氧基)酚(259.1 μL , 2 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中且在 100°C 下攪拌反應物1小時。過濾反應物且藉由逆相HPLC使用乙腈於水中之梯度(10-99%)且使用HCl作為改質劑純化，得到N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(**5a**) (25.7 mg, 28%)。ESI-MS m/z 計算值458.07，實驗值459.5 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間: 1.80分鐘(3分鐘操作)。

實例6

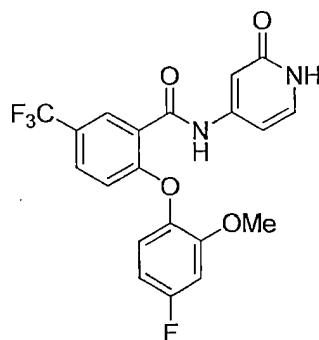
製備2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(**9a**)



在100℃下加熱2-氟-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)-苯甲醯胺(13.6 g, 45.30 mmol)、4-氟-2-甲基-酚(17.1 g, 135.9 mmol)、Cs₂CO₃(44.28 g, 135.9 mmol)及DMF(340.0 mL)之混合物1.5小時。冷卻混合物至室溫且倒入水(500 mL)中。劇烈攪拌混合物30分鐘，隨後將其過濾。將固體用水(250 mL)洗滌且用甲基第三丁醚(200 mL)製成漿液。過濾混合物，用己烷(2×400 mL)製成漿液且在真空下乾燥濾液，得到呈固體狀之2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(**9a**) (13.1 g, 70 %)。ESI-MS *m/z*計算值406.09, 實驗值407.5 (M+1)⁺；滯留時間：1.73分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm。

實例7

製備2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺(**4a**)



將Cs₂CO₃(651.6 mg, 2.0 mmol)添加至2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺(60.0 mg, 0.2 mmol)及4-氟-3-甲氧基酚 (228 μl, 2.0 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中且在100℃下攪拌

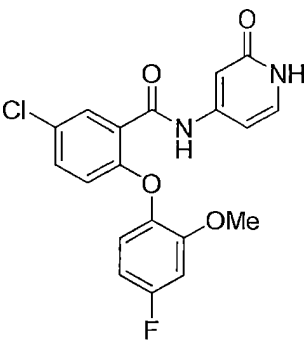
反應物1小時。過濾反應物且藉由逆相HPLC使用乙腈於水中之梯度(10-99%)且使用HCl作為改質劑純化，得到2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺(4a) (67.9 mg，80%)。ESI-MS m/z計算值422.09，實驗值423.2 (M+1)⁺；滯留時間: 1.56分鐘(3分鐘操作)。

遵循以上對於母化合物4a所述之類似程序自2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺及以下醇製備以下化合物。

化合物編號	產物	醇
18a	2-(4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺	4-氟酚
15a	N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(鄰甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺	2-甲基酚
11a	2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺	2-氯-4-氟-酚
10a	2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺	4-氟-2-甲基-酚
8a	N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺	4-(三氟甲氧基)酚
17a	N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺	2-(三氟甲氧基)酚

實例 8

製備 5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(7a)



將Cs₂CO₃(879.9 mg，2.7 mmol)添加至2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫

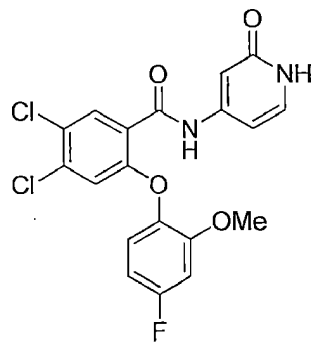
吡啶-4-基)-5-氯苯甲醯胺(72.0 mg，0.27 mmol)及4-氟-3-甲氧基酚(307.7 μl，2.7 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中且在100℃下攪拌反應物1小時。過濾反應物且藉由逆相HPLC使用乙腈於水中之梯度(10-99%)且使用HCl作為改質劑純化，得到5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(7a) (31.8 mg，30%)。ESI-MS m/z計算值388.06，實驗值389.10 (M+1)⁺；滯留時間: 1.52分鐘(3分鐘操作)。

遵循以上對於母化合物7a所述之類似程序自5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺及以下醇製備以下化合物。

化合物編號	產物	醇
12a	5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺	4-氟-2-甲基-酚
14a	5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺	2-氯-4-氟-酚

實例9

製備4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(1a)



將Cs₂CO₃(97.7 mg，0.3 mmol)添加至4,5-二氯-2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(30.1 mg，0.1 mmol)及4-氟-3-甲氧基酚(42.6 mg，0.3 mmol)於NMP(0.5 mL)中之溶液中且在90℃下攪拌反應

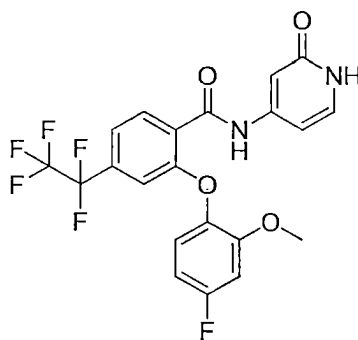
物2小時。過濾反應物且藉由逆相HPLC使用乙腈於水中之梯度(1-99%)且使用HCl作為改質劑純化，得到4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(**1a**) (13.2 mg, 30%)。ESI-MS m/z 計算值422.02，實驗值423.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.57分鐘(3分鐘操作)。

遵循以上對於母化合物**1a**所述之類似程序自4,5-二氯-2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺及以下醇製備以下化合物。

化合物編號	產物	醇
3a	4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺	4-氟酚

實例10

製備2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺(**2a**)

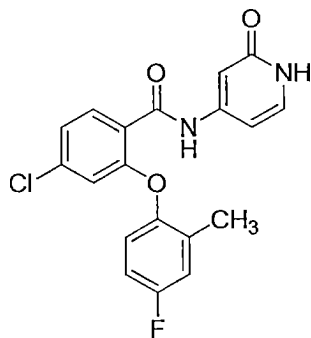


將Cs₂CO₃(69.8 mg, 0.21 mmol)添加至2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺(25 mg, 0.07 mmol)及4-氟-2-甲氧基酚(24.4 μ L, 0.2 mmol)於NMP(0.3 mL)中之溶液中且在100°C下攪拌反應物45分鐘。將反應混合物倒入水:乙酸乙酯(9:1)中。振盪混合物且濾出固體，用乙醚洗滌，隨後用乙酸乙酯濕磨且乾燥，得到所要產物。過濾母液且用乙酸乙酯洗滌，得到第二批物質。合併兩批固體且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-N-

(2-側氧基-1*H*-吡啶-4-基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯胺(**2a**) (15.4 mg, 45%)。ESI-MS m/z 計算值472.08, 實驗值473.3 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.62分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 10.7, 2.8$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 11.3, 5.7$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm。

實例11

製備4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-*N*-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(**13a**)

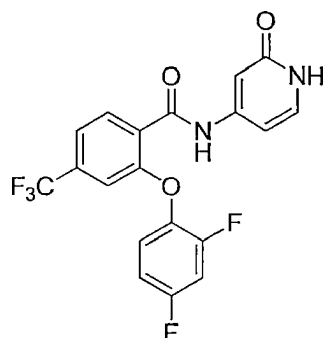


向4-氯-2-氟-*N*-(2-側氧基-1*H*-吡啶-4-基)苯甲醯胺(500 mg, 1.87 mmol)於NMP (5 mL)中之溶液中添加4-氟-2-甲基-酚(709.5 mg, 5.62 mmol)及Cs₂CO₃(1.83 g, 5.62 mmol)且在90℃下攪拌反應混合物2小時。將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯(3×)萃取。合併有機相, 用3 N NaOH(3×)、水、鹽水洗滌, 乾燥(Na₂SO₄)且蒸發至乾燥。藉由矽膠管柱層析純化, 得到呈褐色固體狀之4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-*N*-(2-側氧基-1*H*-吡啶-4-基)苯甲醯胺(**13a**) (300 mg, 43%)。ESI-MS m/z 計算值372.07, 實驗值373.1 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.5分鐘(3分鐘操作)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz,

1H), 7.09 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 6.75 (dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz, 2H), 6.38 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm。

實例12

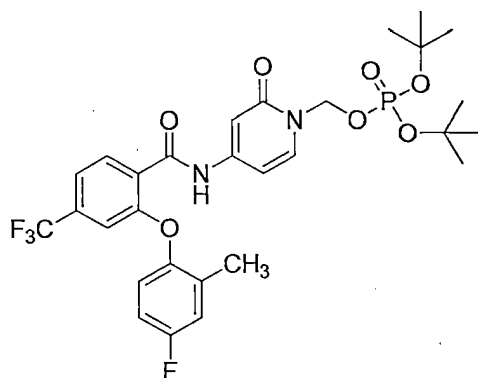
製備2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(**16a**)



向2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺 (30 mg, 0.1 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加2,4-二氟酚(130 mg, 1.0 mmol)及 Cs_2CO_3 (325.8 mg, 1.0 mmol)且在100°C下攪拌反應混合物1小時。冷卻反應物至25°C, 過濾且藉由逆相層析法使用乙腈於水中之梯度(10-99%)且使用HCl作為改質劑純化, 得到2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(**16**)。ESI-MS m/z 計算值410.07, 實驗值411.2 ($M+1$)+; 滯留時間: 1.55分鐘(3分鐘操作)。

實例13

製備N-[1-(氯甲基)-2-側氧基-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(**20**)



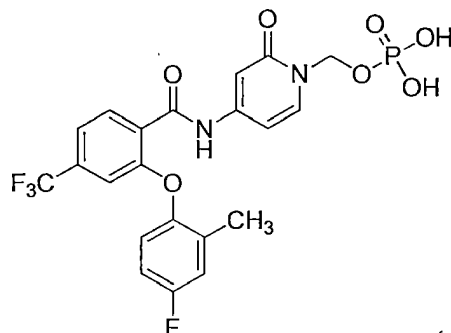
在室溫下攪拌2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(**9a**) (406.3 mg, 1.0 mmol)及氯甲酸氯甲酯(106.7 μ L, 1.2 mmol)於二氯甲烷(3.5 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之溶液4小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和水碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且蒸發至乾燥得到N-[1-(氯甲基)-2-側氧基-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺，其不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值454.07，實驗值455 ($M+1$)⁺；滯留時間: 0.73分鐘(1分鐘操作)。

將來自前述步驟之粗N-[1-(氯甲基)-2-側氧基-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中。添加二第三丁氧基磷醯氧基鉀(496.6 mg, 2.0 mmol)及碘化四丁銨(36.94 mg, 0.10 mmol)且在70 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應混合物4小時。隨後用乙酸乙酯稀釋反應混合物且依序用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由管柱層析(40 g矽膠，50-100% EtOAc之己烷溶液)純化該物質，彙集具有產物之溶離份且蒸發，得到呈黃色油狀之磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**20**) (280 mg, 45%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值628.20，實驗值629

(M+1)⁺；滯留時間：0.76分鐘(1分鐘操作)。

實例14

製備磷酸二氫[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(9)



在70℃下攪拌磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(20) (50 mg, 0.080 mmol)於乙腈(1 mL)、H₂O (1 mL)及乙酸(1 mL)中之溶液3小時，隨後蒸發至乾燥。隨後將該物質與乙腈(3×)一起共蒸發，用乙腈濕磨，過濾，用乙腈洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之磷酸二氫[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(9) (20 mg, 49%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 2H), 10.77 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 10.9, 7.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm。 ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆-85% H₃PO₄水溶液作為內標-0 ppm) δ-1.76 (t, J = 9.6 Hz, 1H)。

根據以下程序進一步純化該物質。向磷酸二氫[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(9) (30.00 mg, 0.05810 mmol)於異丙醇(600.0 μL)中之攪拌懸浮液中添加

甲醇(300.0 μL)，從而使物質變成溶液。添加NaOH (14.52 μL 4 M，0.058 mmol)，從而產生白色沈澱物，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。隨後冷卻反應混合物至0°C，過濾，用冷異丙醇洗滌且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之磷酸二氫[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(9)。ESI-MS m/z 計算值516.07，實驗值517.0 (M+1)+；滯留時間：0.57分鐘(1分鐘UPLC操作)。

實例15

磷酸二氫[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(9)之替代性製備

在65°C下在真空下乾燥2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺單水合物(9a) (6.0 g，14.7 mmol)之樣品。在室溫下攪拌無水2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(9a) (5.0 g，12.31 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(10.0 mL)於二氯甲烷(50.0 mL)中之溶液，添加氯甲酸氯甲酯(1.64 mL，18.46 mmol)且在室溫下攪拌溶液一小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由管柱層析(40 g矽膠，20-100% EtOAc之己烷溶液)純化所得油狀物，彙集產物溶離份且蒸發，得到N-[1-(氯甲基)-2-側氧基-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(3.26g，7.168 mmol)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H),

7.10 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 7.6, 2.3$ Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm。

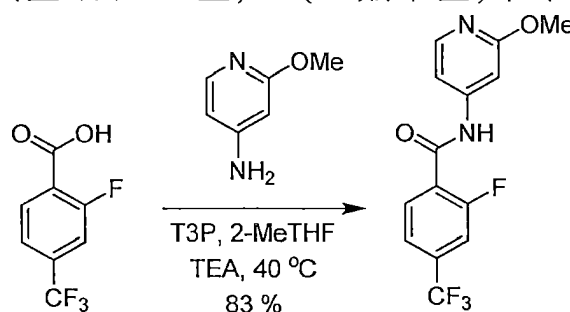
在70℃下攪拌N-[1-(氯甲基)-2-側氧基-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(500 mg, 1.1 mmol)、二第三丁氧基磷醯氧基鉀(409.2 mg, 1.65 mmol)、碘化四丁銨(20.3 mg, 0.05 mmol)及二異丙基乙胺(191.4 μ L, 1.1 mmol)於乙腈(10.0 ml)中之混合物一小時。隨後用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，且蒸發有機層至乾燥。藉由管柱層析(4 g矽膠，25-100%EtOAc之己烷溶液)純化粗物質，彙集產物溶離份且蒸發得到呈淡琥珀色固體狀之磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**20**) (390 mg, 56%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 7.6, 2.3$ Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm。

在70℃下攪拌磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**20**) (350 mg, 0.557 mmol)於乙腈(7 mL)、乙酸(7 mL)及H₂O (7 mL)中之溶液且依序進行去除保護基反應及HPLC。1.5小時後完成去除保護基。部分濃縮反應混合物以移除大多數乙腈，隨後添加甲苯(100 mL)且蒸發混合物以共沸移除水及乙酸。向所得懸浮液中添加庚烷(10 mL)且蒸餾懸浮液至2-3體積(1 mL)。添加庚烷(2 mL)，在室溫下進一步攪拌懸浮液且過濾。在真空中乾燥所收集之固體，得到呈灰白色結晶固體狀之磷酸二氫

[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(9) (254 mg, 88.4 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 2H), 10.77 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 10.9, 7.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm。 ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ-2.35 (t, J = 9.6 Hz, 1H) ppm。

實例15A

製備2-氟-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

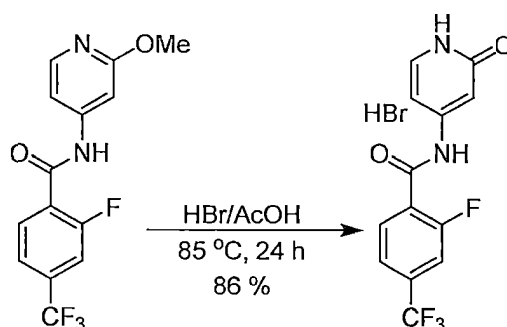


50公升有夾套玻璃反應器安裝有N₂入口、機械攪拌器及冷凝器。將攪拌器設定成150 rpm且夾套溫度設定在40℃下，將2-Me-THF (6.000 L, 3.0 vol)、2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(2000 g, 9.610 mol)、2-甲氧基吡啶-4-胺(1.278 kg, 10.09 mol)及TEA (2.917 kg, 4.018 L, 28.83 mol)添加至反應器中，從而產生略混濁淡琥珀色溶液。將反應器轉換為反應控制且加熱至35℃。向溶液中經30-45分鐘添加T3P之2-Me-THF溶液(9.176 kg, 9.176 L 50 w/w%, 14.42 mol)，從而產生淡琥珀色溶液。2小時後，藉由HPLC分析判定反應完全(1剩餘<2%)。用水(1.000 L, 0.5 vol)淬滅反應物，其經由加料漏斗經10分鐘之時段添加以控制發熱淬滅反應。隨後用2-Me-THF (8.000 L, 4.0 vol)及水(8.000

L, 4.0 vol)稀釋混合物且在30-40℃下攪拌30分鐘。停止攪拌後，使各層分離且移除水層。用10% NaOH水溶液(6.000 L, 3.0 vol)洗滌有機層，攪拌從而產生乳液。添加鹽水(500.0 mL, 0.25 vol)且攪拌混合物約5分鐘。分離各層且移除水層。再用鹽水(10.00 L, 5.0 vol)洗滌有機層，且排出水層。經Na₂SO₄乾燥有機層，經由矽藻土(Celite)過濾。用2-Me-THF (4.000 L, 2.0 vol)洗滌濾餅且拉吸乾燥。將濾液轉移至旋轉蒸發器，且在40℃之浴溫及150毫巴之壓力下開始溶劑之部分蒸餾，從而在混合物中形成固體。在部分蒸餾期間分批添加環己烷(10.00 L, 5.0 vol)。停止蒸餾，將反應混合物(約8公升)在旋轉蒸發器上製成漿液，且將浴溫降至室溫。過濾混合物，用環己烷(2.000 L, 1.0 vol)洗滌濾餅且在氮氣層下拉吸乾燥，得到淡黃色固體。將固體自漏斗挖出且在真空中乾燥(40℃, <30毫巴，旋轉蒸發器)，得到呈灰白色精細固體狀之2-氟-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(2,501 g, 7.959 mol, 83%)。

實例15B

製備2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺氫溴酸鹽

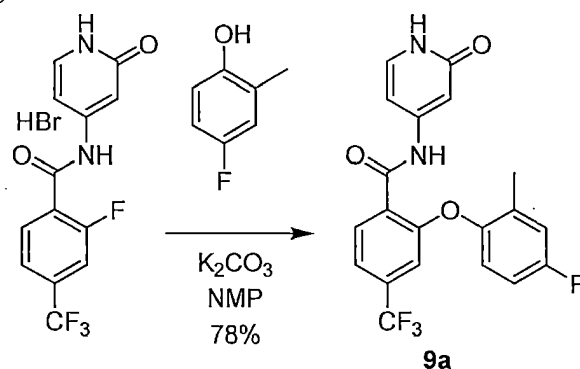


向50公升安裝有N₂入口及機械攪拌器裝置之有夾套玻璃反應器中添加AcOH (17.50 L, 7.0 vol)及2-氟-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三

氟甲基)苯甲醯胺(2500 g, 7.956 mol), 且攪拌所得混合物。添加HBr之HOAc溶液(5.853 kg, 3.928 L 33 w/w%, 23.87 mol), 從而引起生溫 and 發熱且產生淡琥珀色溶液。隨著添加更多HBr, 溶液變成較暗琥珀。經約30分鐘將反應混合物之溫度增加至溫和回流(70°C, 內部溫度), 從而產生大量氣體(MeBr、HBr)。隨後經1.5小時將反應混合物之內部溫度增至85°C, 且在85°C之溫度下繼續攪拌隔夜。藉由HPLC分析監測反應進程直至完成, 其在約16小時後達成(相對於產物2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺氫溴酸鹽, 2-氟-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺剩餘<1%)。經30分鐘將反應混合物之內部溫度自85°C降至50°C, 隨後添加甲苯(7.500 L, 3.0 vol)。繼續攪拌10-15分鐘。隨後將反應混合物之內部溫度降至20°C, 且在此溫度下攪拌混合物1-2小時。隨後過濾反應混合物, 用甲苯(7.500 L, 3.0 vol)洗滌濕濾餅且拉吸乾燥。將固體物質自過濾器挖出且在真空中乾燥(40°C, 10-25毫巴, 旋轉蒸發器), 得到呈白色結晶固體狀之2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺氫溴酸鹽(2609 g, 6.846 mol, 86%)。

實例15C

製備2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(9a)

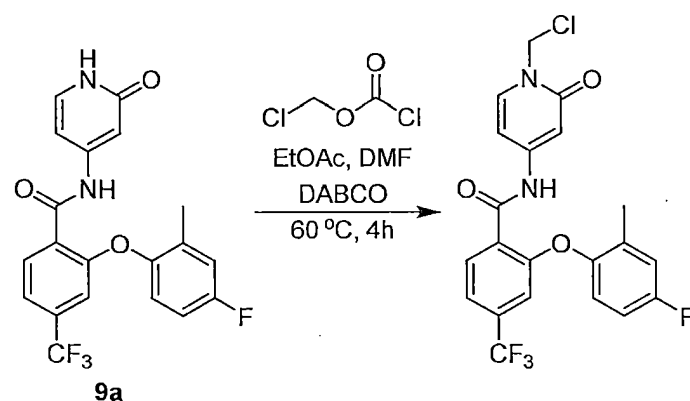


第 112 頁(發明說明書)

向50公升安裝有N₂入口及機械攪拌器之有夾套玻璃反應器中添加1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP) (3.75公升)。攪拌溶液，添加2-氟-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺氫溴酸鹽(1500.2 g，3.94莫耳，1.0 eq)且用NMP(1公升)沖洗，且將夾套溫度調節至35℃。隨後經10分鐘逐份添加碳酸鉀(1631.9 g，11.8莫耳，3.0 eq，325目)，期間反應溫度增至40℃。用4-氟-2-甲基酚(5，546.1 g，4.33莫耳，1.1 eq，AK Scientific)於NMP(2.25公升)中之溶液在攪拌下處理所得懸浮液，隨後用NMP(0.75公升)沖洗加料漏斗，得到橙色懸浮液。經30分鐘將夾套溫度升至61℃且在氮氣下攪拌懸浮液隔夜，此時藉由HPLC分析判定反應完全。向反應混合物中添加2-甲基四氫呋喃(15公升)及水(15公升)且攪拌混合物直至所有固體溶解。停止攪拌，排出橙色水層，且在攪拌及約52℃之夾套溫度下用水(7.5公升)洗滌有機層。重複4次水溶液洗滌程序(3×7.5公升水洗滌，隨後1×4.5公升水洗滌)。在50.8℃之夾套溫度下攪拌所得有機漿液，且添加乙酸異丙酯(6公升，Sigma Aldrich)。經30分鐘將夾套溫度逐漸降至20℃，且攪拌漿液隔夜，隨後藉由過濾收集所沈澱之固體。使所收集之固體返回反應器，在攪拌約2小時下在乙酸異丙酯中製成漿液，隨後過濾，用乙酸異丙酯(1.5公升)沖洗且在65℃下在真空中乾燥，得到1253.1 g(78%)呈灰白色固體狀之2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(9a)。

實例15D

製備N-(1-(氯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

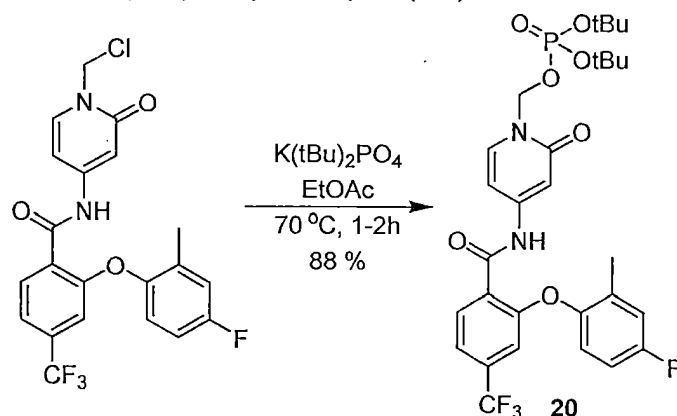


在氮氣下，向50公升安裝有N₂入口及機械攪拌器且夾套溫度設定在20℃下之有夾套玻璃反應器中添加2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(**9a**，2482.0 g，6.11莫耳，1.0 eq)。在100 rpm下攪拌下依序添加乙酸乙酯(25公升)及1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO) (342.6 g，3.05莫耳，0.5 eq)及DMF(1.25公升，Sigma-Aldrich)。隨後經30分鐘添加氯甲酸氯甲酯(815 ml，9.16莫耳，1.5 eq)。添加氯甲酸氯甲酯完成時，經30分鐘將夾套溫度逐漸升至60℃。在約60℃下攪拌所得黃色漿液3小時，此時藉由HPLC分析判定反應完全。經20分鐘將夾套溫度逐漸降至15℃，隨後藉由經10分鐘緩慢添加水(500 ml)淬滅反應物。再添加水且在115 rpm下攪拌混合物15分鐘。停止攪拌，丟棄水層，且依序用水(5公升)及NaHCO₃ (137 g)於水(620 ml)中之飽和溶液洗滌有機層。將有機層用5 g N-(1-(氯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(**7**)作為晶種，且在旋轉蒸發器(40℃，真空)中部分濃縮所得漿液(移除18.5公升有機相)。在室溫下在氮氣氛圍下儲存所得懸浮液隔夜，期間其他物質自溶液結晶出。用庚烷沖洗剩餘溶劑，視需要添加更多庚烷以維持體積在10公升下。在室溫下在旋轉蒸發器上攪拌濃稠懸浮液45分鐘，隨後藉由過濾收集固體。用庚烷

(2.5公升)洗滌灰白色固體，隨後在真空中乾燥(40℃，完全室內真空)，得到2409 g (87%)呈灰白色結晶固體狀之N-(1-(氯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺。

實例 15E

製備磷酸二第三丁基((4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯
胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)酯(20)

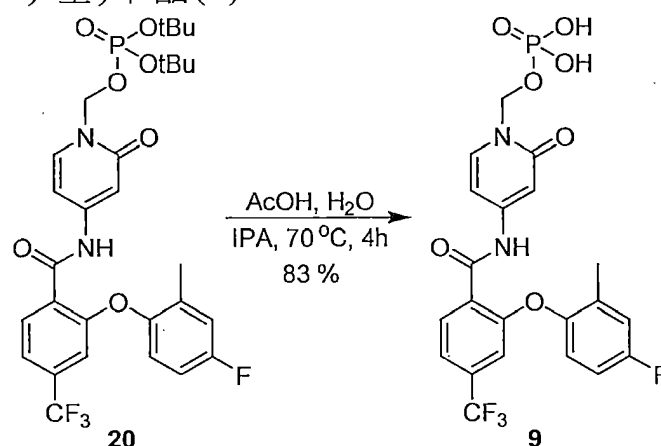


在氮氣下向50公升安裝有N₂入口及機械攪拌器且夾套溫度設定在41℃下之有夾套玻璃反應器中添加N-(1-(氯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(1199.5 g, 2.64莫耳, 1.0 eq)。在攪拌下添加乙酸乙酯(12公升), 得到懸浮液。向混合物中依序添加二第三丁基磷酸鉀(792.7 g, 95%純度, 3.03莫耳, 1.15 eq)及TBAI (9.7 g, 0.026莫耳, 0.01 eq), 且經20分鐘將夾套溫度逐漸升至71℃。攪拌所得凝膠狀懸浮液4.5小時, 此時HPLC分析表明反應完全。經15分鐘將夾套溫度逐漸升至30℃, 隨後在攪拌下添加水(6公升)。將水層排出, 隨後用水兩次洗滌有機層(1×3.6公升, 隨後1×2.4公升)。在40℃下使用旋轉蒸發器濃縮有機層至3.0-3.5體積。添加庚烷(1.8公升)作為反溶劑, 隨後關閉旋轉蒸發器之浴液加熱器, 使混合物冷卻至室溫且在40 rpm下攪拌隔夜。藉由過濾收集固

體，用庚烷(1.2公升)沖洗，隨後在45°C下在真空中乾燥，得到1417.7 g (88%)呈淡琥珀色結晶固體狀之磷酸二第三丁基((4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)酯(20)。

實例15F

製備磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲酯(9)

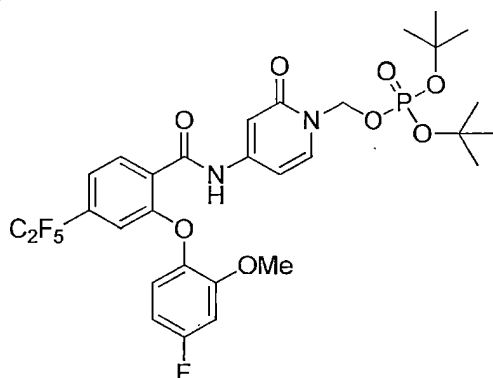


向72公升安裝有N₂入口及機械攪拌器且夾套溫度設定在40°C下之有夾套玻璃反應器中添加磷酸二第三丁基((4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)酯(20，2820.9 g，4.49莫耳，1.0 eq)及異丙醇(25.4公升，9.0體積)。在200 rpm下攪拌混合物且添加乙酸(14.1公升，5.0體積)，得到澄清溶液。精緻過濾澄清溶液且轉移至50公升在100 rpm下攪拌之有夾套玻璃反應器系統中。添加水(5.6公升)且經20分鐘將夾套溫度逐漸升至71°C。攪拌且加熱4.5小時後，HPLC分析表明反應完全。經3小時將夾套溫度逐漸降至19°C，且產物開始自溶液結晶。藉由過濾收集固體，用丙酮(5公升)沖洗。將固體添加返回反應器容器，添加丙酮(8.5公升)，

經10分鐘將夾套溫度逐漸升至45℃且攪拌懸浮液。40分鐘後，經30分鐘將夾套溫度逐漸升至20℃，且藉由過濾收集結晶固體，用丙酮(5公升)沖洗且在50℃下在真空中乾燥，得到1917.7(83%)呈白色結晶固體狀之磷酸二氫(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲酯(9)白色固體。

實例15G

製備N-[1-(氯甲基)-2-側氧基-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三
氟甲基)苯甲醯胺(21)

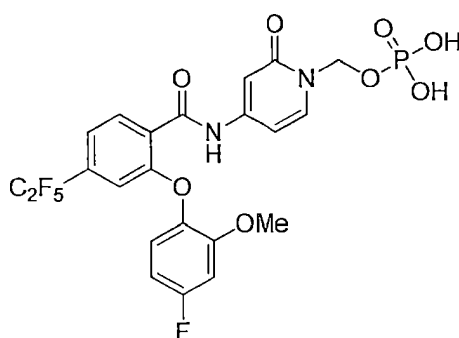


在室溫下攪拌2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯胺(**2a**) (99.9 mg, 0.2115 mmol)及氯甲酸氯甲酯(32.73 mg, 22.04 μ L, 0.2538 mmol)於DCM (900 μ L)及DMF (100 μ L)中之溶液4小時(氣體釋放)。用EtOAc稀釋反應混合物，用NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥且蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於DMF (999 μ L)中，添加二第三丁氧基磷醯氧基鉀(105.0 mg, 0.4230 mmol)及碘化四丁銨(7.81 mg, 0.021 mmol)且在70 °C下攪拌反應混合物4小時。冷卻反應混合物，用水稀釋且用EtOAc (3 \times)萃取。合併有機相，依序用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且蒸發至乾燥。藉由管柱層析(4 g矽膠；0-100% EtOAc之己烷溶液)純化，

得到呈透明油狀之磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(21) (35 mg, 0.05039 mmol, 23.8%)。ESI-MS m/z 計算值694.18787, 實驗值695.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.78。

實例15H

製備N-[1-(氯甲基)-2-側氧基-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(2)

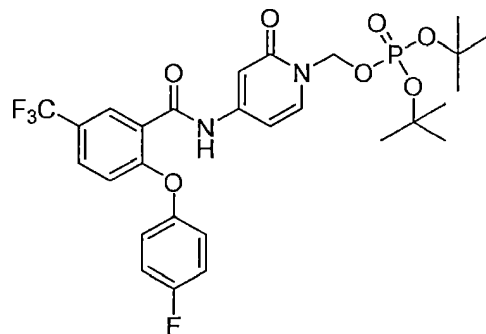


使磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(21)於CH₃CN (700.0 μL)、水(700.0 μL)及AcOH(700.0 μL)中之溶液回流1小時, 隨後蒸發至乾燥。隨後將該物質與CH₃CN (3×)一起共蒸發, 用CH₃CN濕磨, 用CH₃CN洗滌且乾燥, 得到呈白色固體狀之磷酸二氫[4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(2) (13 mg, 0.02210 mmol, 43.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H) ppm。 ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆-85% H₃PO₄水溶液作為內標-0

ppm) δ -1.93 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H) ppm。

實例 15I

磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(22)

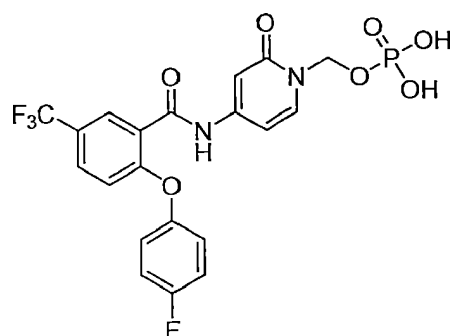


在室溫下攪拌2-(4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺(18a) (98 mg, 0.2498 mmol)及氯甲酸氯甲酯(38.66 mg, 26.39 μ L, 0.2998 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)及DMF(100 μ L)中之溶液4小時(氣體釋放)。用EtOAc稀釋反應混合物，用NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥且蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於DMF (1 mL)中，添加二第三丁氧基磷醯氧基鉀(124.0 mg, 0.4996 mmol)及碘化四丁銨(9.227 mg, 0.02498 mmol)且在70°C下攪拌反應混合物4小時。冷卻反應混合物，用水稀釋且用EtOAc (3 \times)萃取。合併有機層，依序用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且蒸發至乾燥。藉由管柱層析(4 g矽膠；0-100% EtOAc之Hex溶液)純化，得到呈透明油狀之磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(22) (67 mg, 0.1090 mmol, 43.7%)。ESI-MS m/z 計算值614.1805, 實驗值615.5 (M+1)⁺；滯留時間: 0.73分鐘。

實例 15J

磷酸二氫[4-[[2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-

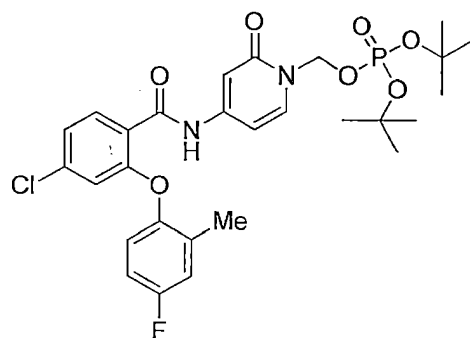
1-吡啶基]甲酯(18)



使磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(22) (67 mg, 0.1090 mmol)於CH₃CN(1.340 mL)、水(1.340 mL)及AcOH (1.340 mL)中之溶液回流1小時，隨後蒸發至乾燥。隨後使該物質與CH₃CN(3×)一起共蒸發，用CH₃CN濕磨，過濾，用CH₃CN洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之磷酸二氫[4-[[2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(18) (32 mg, 0.06052 mmol, 55.5%)。ESI-MS m/z計算值502.0553，實驗值503.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.39分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 9.7 Hz, 2H) ppm。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆-85% H₃PO₄水溶液作為內標-0 ppm) δ-2.11 (t, J = 9.6 Hz) ppm。

實例15K

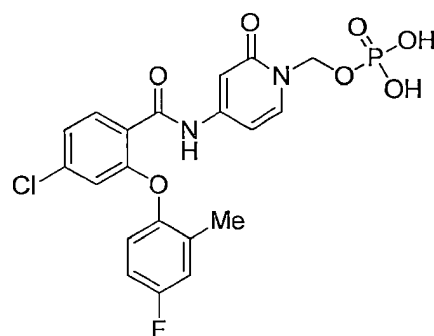
磷酸二第三丁基[4-[[4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(23)



向4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)苯甲醯胺(**13a**) (99 mg, 0.2656 mmol)及氯甲酸氯甲酯(82.19 mg, 55.35 μ L, 0.6374 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加DMF (0.2 mL)及 CH_2Cl_2 (0.5 mL)且在室溫下攪拌2小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用 NaHCO_3 飽和水溶液、鹽水洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於DMF(1 mL)中，添加二第三丁氧基磷醯氧基鉀 (263.7 mg, 1.062 mmol)及碘化四丁銨(9.810 mg, 0.02656 mmol)且在 70°C 下攪拌反應混合物4小時。冷卻反應混合物，用水稀釋且用 EtOAc (3 \times)萃取。合併有機相，依序用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發至乾燥。藉由管柱層析(12 g矽膠；0-100% EtOAc之Hex溶液)純化，得到呈透明泡沫狀之磷酸二第三丁基[4-[[4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**23**) (35 mg, 0.05882 mmol, 22.2%)。ESI-MS m/z 計算值594.1698, 實驗值595.5 ($M+1$) $^+$ ；滯留時間: 0.77分鐘。

實例15L

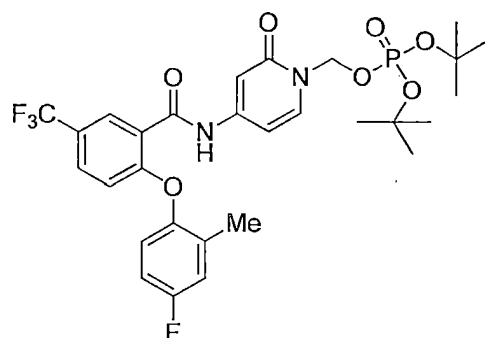
磷酸二氫[4-[[4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**13**)



在90℃下加熱磷酸二第三丁基[4-[[4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**23**) (35 mg, 0.05882 mmol) 於CH₃CN (700.0 μL)、水(700.0 μL)及AcOH (0.7 mL, 12.31 mmol)中之溶液20分鐘，隨後蒸發且與CH₃CN (3×)一起共蒸發。用CH₃CN濕磨該物質，過濾，用CH₃CN洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之磷酸二氫[4-[[4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**13**) (13 mg, 0.02558 mmol, 43.5%)。ESI-MS m/z 計算值482.0446，實驗值483.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.41分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆-85% H₃PO₄水溶液作為內標 -0 ppm) δ -2.15 (t, J = 9.7 Hz) ppm。

實例15M

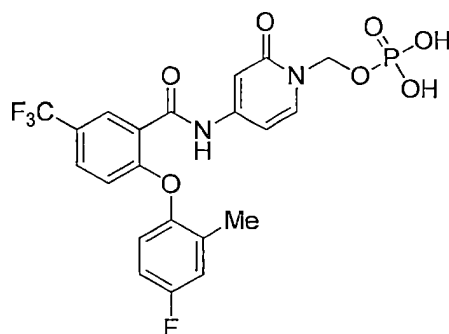
磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**24**)



向2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺(**10a**) (102 mg, 0.2510 mmol)及氯甲酸氯甲酯(77.67 mg, 52.30 μ L, 0.6024 mmol)於CH₂Cl₂ (2 mL)中之溶液中添加DMF (200 μ L)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。此時，再添加氯甲酸氯甲酯(77.67 mg, 52.30 μ L, 0.6024 mmol)且加熱反應混合物至70℃經歷25分鐘。用EtOAc稀釋反應混合物，用NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥且蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於DMF (3 mL)中，添加二第三丁氧基磷醯氧基鉀(249.3 mg, 1.004 mmol)及碘化四丁銨(9.271 mg, 0.02510 mmol)且在70℃下攪拌反應混合物4小時。冷卻反應混合物，用水稀釋且用EtOAc (3×)萃取。合併有機層，依序用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且蒸發至乾燥。藉由管柱層析(12 g矽膠；0-100% EtOAc之Hex溶液)純化，得到呈透明玻璃狀之磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**24**) (23 mg, 0.03659 mmol, 14.6%)。ESI-MS m/z 計算值628.19617, 實驗值629.5 (M+1)+；滯留時間:0.78分鐘

實例15N

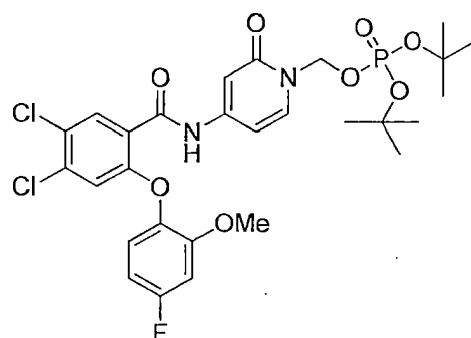
磷酸二氫[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**10**)



在90℃下加熱磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**24**) (23 mg, 0.03659 mmol)於CH₃CN (460.0 μL)、水(460.0 μL)及AcOH (460.0 μL)中之溶液15分鐘，隨後蒸發且與CH₃CN (3×)一起共蒸發。用CH₃CN濕磨該物質，過濾，用CH₃CN洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之磷酸二氫[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**10**) (6 mg, 0.01104 mmol, 30.2%)。ESI-MS m/z計算值516.0709, 實驗值517.4 (M+1)⁺；滯留時間: 1.45分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H) ppm。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆-85% H₃PO₄水溶液作為內標-0 ppm) δ-2.17 (t, J = 9.7 Hz) ppm。

實例150

磷酸二第三丁基[4-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**25**)

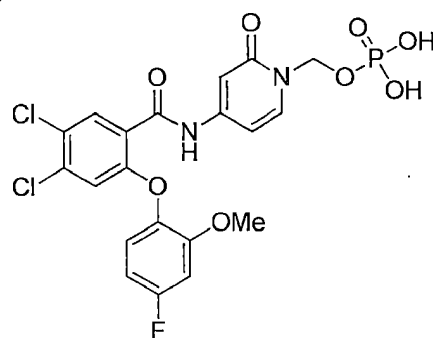


向4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)苯甲醯胺(**1a**) (101 mg, 0.2386 mmol)及氯甲酸氯甲酯(36.92 mg, 24.86 μ L, 0.2863 mmol)於CH₂Cl₂ (2 mL)中之溶液中添加DMF (200 μ L)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。此時，添加THF (1 mL)繼而再添加氯甲酸氯甲酯(36.92 mg, 24.86 μ L, 0.2863 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。再添加DMF (1 mL)及氯甲酸氯甲酯(36.92 mg, 24.86 μ L, 0.2863 mmol)且加熱反應混合物至70℃經歷15分鐘。用EtOAc稀釋反應混合物，用NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥且蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於DMF (1.010 mL)、二第三丁氧基磷醯氧基鉀(118.5 mg, 0.4772 mmol)及碘化四丁銨(8.813 mg, 0.02386 mmol)中且在70℃下攪拌反應混合物4小時。冷卻反應混合物，用水稀釋且用EtOAc (3×)萃取。合併有機層，依序用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且蒸發至乾燥。藉由管柱層析(12 g矽膠；0-100% EtOAc之Hex溶液)純化，得到呈透明玻璃狀之磷酸二第三丁基[4-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(**25**) (40 mg, 0.06197 mmol, 26.0%)。ESI-MS m/z計算值644.12573，實驗值647.3 (M+1)⁺；滯留時間:0.81分鐘

實例15P

磷酸二氫[4-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]-2-側

氧基-1-吡啶基]甲酯(1)



在90℃下加熱磷酸二第三丁基[4-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(40 mg, 0.06197 mmol)於CH₃CN (800.0 μL)、水(800.0 μL)及AcOH (800 μL, 14.07 mmol)中之溶液15分鐘，隨後蒸發且與CH₃CN (3×)一起共蒸發。用CH₃CN濕磨該物質，過濾，用CH₃CN洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之磷酸二氫[4-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯(1) (19 mg, 0.03385 mmol, 54.6%)。ESI-MS m/z計算值532.00055，實驗值533.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.5分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆-85% H₃PO₄水溶液作為內標-0 ppm) δ-2.12 (t, J = 9.4 Hz) ppm。

化合物3-8、11、12及14-17可使用上文對於製備化合物1、2、9、10、13及18所述之類似程序製備。

實例15Q

如下製備具有50% HPMCAS之化合物9的噴霧乾燥分散液。將化

合物9 (14公克)添加至燒杯(1000 ml)中，繼而添加400 mL THF/H₂O (95:5)及100 mL MeOH。攪拌該物質1小時，得到略混濁溶液。在各別容器中，將14公克HF級乙酸丁二酸羥基丙基甲基纖維素(HPMCAS-HF)溶解於100 mL THF中且攪拌混合物15分鐘。組合兩種溶液且在以如下參數使用Buchi Mini噴霧乾燥器進行噴霧乾燥下持續攪拌：

T入口(設定點)	78°C
T出口(起始)	38°C
T出口(結束)	35°C
氮氣壓力	75 psi
吸引器	100 %
泵	20 %
轉子流量計	60 mm
過濾器壓力	-50毫巴
冷凝器溫度	-5°C
操作時間	3小時

回收約18.2 g 噴霧乾燥分散液形式之化合物9非晶形式C (65%產率)。噴霧乾燥分散液中化合物9之非晶形式C藉由XRPD (圖5)及DSC確定，其展示96°C之玻璃轉移溫度。

化合物9之純非晶形式C藉由根據如上文所述之條件噴霧乾燥分散液但不添加HPMCAS聚合物來製備。噴霧乾燥分散液中化合物9之純非晶形式C藉由XRPD (圖6)確定。

化合物9之結晶形式B的結構藉由單晶x射線繞射分析(圖1)確定。在配備有密封管Cu K α 源(Cu K α 輻射， $\gamma=1.54178$ Å)及Apex IICCD偵

測器之 Bruker Apex II 繞射儀上獲得單晶繞射資料。選擇 0.01×0.05×0.05 mm尺寸之無色盤狀晶體進行資料收集。獲得分隔於倒晶格空間中之三批40個框，提供定向矩陣及初始晶胞參數。在完成資料收集後基於完全資料集合獲得最終晶胞參數且進行精修。

使用1.0°步長，對於各低角度框使用60秒暴露且對於各高角度框使用120秒獲得倒晶格空間之繞射資料集合，解析度為0.84Å。在資料收集後觀測晶體未展示分解跡象。

使用 Bruker Apex 軟體收集資料、精修且精簡。使用 SHELXS97(Sheldrick, 1990) 程式解析結構且使用 SHELXL97(Sheldrick, 1997)程式精修結構。晶體展示具有P2₁/c空間群之單斜晶胞。晶格參數為 a = 20.194(9)Å，b = 9.205(4)Å，c = 11.956(5)Å，β = 95.213(8)°。體積=2213.4(17) Å³。高角度反射弱，從而產生高R因子9.8%。然而，該結構為有序的且該結構中存在一個對稱獨立分子。

表3.化合物及中間物之分析資料

化合物 編號	LCMS滯留 時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
1	1.50	533.3	(DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm
1a	1.57	423.3	(DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm
2	1.54	583.4	(DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H) ppm
2a	1.62	473.3	(DMSO-d ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.17 (dd, J =

化合物 編號	LCMS滯留 時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
			10.7, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm
3a	1.53	393.1	(DMSO-d ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H) ppm
4a	1.56	423.2	
5a	1.8	459.5	
6a	1.59	443.5	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H) ppm
7a	1.52	389.1	
8a	1.93	459.3	(DMSO-d ₆) δ 11.29 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.58-7.40 (m, 2H), 7.40-7.21 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm
9	1.79	407.1	(DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm
9a	1.79	407.1	(DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm
10	1.45	517.4	(DMSO-d ₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H) ppm
10a	1.6	407.2	(DMSO-d ₆) δ 11.77 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H) ppm
11a	1.57	427.2	(DMSO-d ₆) δ 11.29 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm
12a	1.57	373.1	
13	1.41	483.4	(DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm
13a	1.57	373.2	(DMSO-d ₆) δ 11.48 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H),

化合物 編號	LCMS滯留 時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
			2.16 (s, 3H) ppm
14a	1.64	393.1	
15a	1.48	359.2	(DMSO-d ₆) δ 11.25 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm
16a	1.55	411.17	
17a	1.83	459.3	(DMSO-d ₆) δ 11.28 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm
18	1.39	503.4	(DMSO-d ₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 9.7 Hz, 2H) ppm
18a	1.72	393.1	(DMSO-d ₆) δ 11.40 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (tdd, J = 6.9, 5.9, 3.4 Hz, 5H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H) ppm

實例16

偵測及量測化合物之Na_v抑制特性的分析

使用電刺激之E-VIPR光學膜電位分析方法

鈉通道為電壓依賴性蛋白質，其可藉由施加電場來誘導膜電壓變化來活化。電刺激儀器及使用方法描述於Ion Channel Assay Methods PCT/US01/21652中，該案以引用的方式併入本文中，且稱為E-VIPR。該儀器包含微量滴定盤處置器、用於激發香豆素染料同時記錄香豆素及氧喹發射之光學系統、波形產生器、電流或電壓控制之放大器及用於將電極插入孔中之裝置。在整合電腦控制下，此儀器將經使用者程式化之電刺激方案傳遞至微量滴定盤之孔中的細胞。根據以下程序(包括試劑及溶液、分析方案及資料分析)進行E-VIPR分析。為簡單起見，該程序以過去時描述，但應瞭解此程序適用於在過去進行之此類分析(若存在)及在將來進行之此類分析(若存在)。

在E-VIPR上分析前24小時，將表現人類Nav1.8之HEK細胞以每孔15,000-20,000個細胞接種於塗佈有聚離胺酸之384孔盤中。使HEK細胞在補充有10% FBS(胎牛血清，合格；GibcoBRL #16140-071)及1% Pen-Strep(青黴素-鏈黴素；GibcoBRL #15140-122)之培養基(準確組成對於各細胞類型及Nav次型為特定的)中生長。使細胞在經排氣有蓋燒瓶中在90%濕度及5% CO₂下生長。

試劑及溶液：

100 mg/mL普洛尼克(Pluronic)F-127(Sigma #P2443)於無水DMSO中之溶液

化合物盤：384孔圓底盤，例如Corning 384孔聚丙稀圓底#3656

細胞盤：經組織培養物處理之384孔盤，例如Greiner #781091-1B

10 mM DiSBAC₆(3) (Aurora #00-100-010)於無水DMSO中之溶液

10 mM CC2-DMPE (Aurora #00-100-008)於無水DMSO中之溶液

200 mM ABSC1之水溶液

浴液1緩衝液：葡萄糖10 mM (1.8 g/L)、氯化鎂(無水)1 mM (0.095 g/L)、氯化鈣2mM (0.222 g/L)、HEPES 10mM (2.38 g/L)、氯化鉀4.5 mM (0.335 g/L)、氯化鈉160 mM (9.35 g/L)。

己基染料溶液：浴液1緩衝液+0.5% β-環糊精(其在使用前製備，Sigma #C4767)、8 μM CC2-DMPE + 2.5 μM DiSBAC₆(3)。為製備該溶液，添加體積等於CC2-DMPE + DiSBAC₆(3)之體積的10%普洛尼克F127儲備液。製備次序為首先混合普洛尼克與CC2-DMPE，隨後在渦旋下添加DiSBAC₆(3)，接著添加浴液1+β-環糊精。

分析方案：

1)將化合物(於純DMSO中之溶液)預點樣於化合物盤中。將媒劑對照(純DMSO)、陽性對照(20 mM DMSO儲備液四卡因，分析時最終為125 μ M)及測試化合物以於純DMSO中之160 \times 所要最終濃度添加至各孔中。最終化合物盤體積為80 μ L(自1 μ L DMSO斑點獲得80倍中間稀釋度；轉移至細胞盤後獲得160倍最終稀釋度)。分析中所有孔之最終DMSO濃度為0.625%。

2)製備己基染料溶液。

3)製備細胞盤。在分析之日，抽吸培養基且用100 μ L溶液1溶液洗滌細胞三次，各孔中維持25 μ L殘餘體積。

4)將每孔25 μ L己基染4)向細胞盤中每孔施配25 μ L己基染料溶液。在室溫或環境條件下培育20-35分鐘。

5)向化合物盤中每孔施配80 μ L溶液1。添加酸性黃-17 (1 mM)，且視Na_v次型及分析靈敏度而定，氯化鉀自4.5 mM至20 mM變化。

6)每孔用100 μ L溶液1洗滌細胞盤三次，保留25 μ L殘餘體積。接著將每孔25 μ L自化合物盤轉移至細胞盤。在室溫/環境條件下培育20-35分鐘。

7)在E-VIPR上讀取盤。使用電流控制之放大器傳遞刺激波脈衝10秒，且掃描速率為200 Hz。執行刺激前記錄0.5秒以獲得未受刺激之強度基線。刺激波形後為0.5秒刺激後記錄以檢查至靜止狀態之弛豫。

資料分析

對資料進行分析且以460 nm及580 nm通道中所量測之發光強度的標準化比率形式報導。隨時間變化之反應以使用下式獲得之比率形

式報導：

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

藉由計算初始(R_i)及最終(R_f)比率進一步簡化資料。其為部分或全部刺激前期間及刺激期取樣點期間之平均比值。隨後計算對刺激之反應 $R = R_f/R_i$ 且以時間函數形式報導。

藉由在具有所需特性之化合物(陽性對照，諸如四卡因)存在下及在藥理學試劑(陰性對照)不存在下進行分析來獲得對照反應。對陰性(N)及陽性(P)對照之反應如上計算。化合物拮抗劑活性 A 定義為：

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

其中 R 為測試化合物之反應比率。

實例17

測試化合物之 Na_v 活性及抑制的電生理學分析

使用膜片鉗電生理學評定鈉通道阻斷劑在背根節神經元中之功效及選擇性。自背根節分離大鼠神經元且在NGF(50 ng/ml)存在下將其維持在培養液(由補充有B27、麩醯胺酸及抗生素之Neurobasal A組成之培養基)中2至10天。小直徑神經元(疼痛感受器，直徑8-12 μm)以肉眼鑑別且用與放大器(Axon Instrument)相連之精細尖端玻璃電極來探測。使用「電壓鉗」模式經細胞保持在-60 mV下來評定化合物之 IC_{50} 值。此外，採用「電流鉗」模式來測試化合物在對電流注入作出反應而阻斷動作電位產生方面之功效。該等實驗之結果有助於定義化合物之功效概況。

如使用本文所述之分析所量測且如下表4中所呈現，本發明之所選化合物及中間物對 $Na_v1.8$ 鈉通道具有活性。

表4. Na_v1.8 IC₅₀活性

化合物編號	Na _v 1.8 IC ₅₀ (μ M)
1	0.004
1a	0.001
2	0.028
2a	0.003
3a	0.006
4a	0.011
5a	0.011
6a	0.012
7a	0.013
8a	0.013
9	0.33
9a	0.014
10	0.086
10a	0.017
11a	0.028
12a	0.03
13	0.329
13a	0.03
14a	0.037
15a	0.044
16a	0.05
17a	0.051
18	0.457
18a	0.054

實例18

IonWorks分析.執行此分析以確定本發明化合物對非Na_v1.8通道之活性。此分析根據以下程序進行。為簡單起見，該程序以過去時描述，但應瞭解此程序適用於在過去進行之此類分析(若存在)及在將來進行之此類分析(若存在)。使用自動膜片鉗系統IonWorks(Molecular Devices Corporation, Inc.)記錄鈉電流。自組織培養物收集表現Na_v次型之細胞且以每毫升浴液1有0.5-4百萬個細胞置於懸浮液中。IonWorks儀器量測響應於所施加之電壓鉗的鈉電流變化，其類似於傳統膜片箱分析，但為384孔形式。使用IonWorks，藉由在添加測試化合物之前及之後使細胞自實驗特定保持電位去極化至約0 mV之測試

電位以電壓鉗模式確定劑量反應關係。在測試電位下量測化合物對電流之影響。

實例 19

水溶性研究

根據以下程序測定化合物9及9a之水溶性。在環境條件下藉由在震盪床上用水平衡化合物24小時繼而離心且分離飽和溶液來測定溶解性資料。在離心前量測各介質之pH值，且藉由HPLC分析飽和溶液。化合物9a在水中之水溶性很低(在pH 6.0下，<0.001 mg/ml)，而化合物9在水中之水溶性為約0.3 mg/ml。

表5. 化合物9及9a之水溶性：

化合物	固體形式	pH值	溶解度(mg/mL)
9a	結晶	6.0	< 0.001
9a	結晶	1.2	< 0.001
9	結晶	1	0.002
9	結晶	3	0.11
9	結晶	3.3	0.24
9	結晶	5	0.42
9	結晶	7	0.50
9	結晶	8	2.24

實例 20

藥物動力學研究

在下文所述之實驗中測定所選本發明化合物之藥物動力學參數。如下使用通用分析程序及特定實驗方案：

通用分析程序

在下文所述之藥物動力學實驗中使用以下通用分析程序：

樣品分析：使用高效液相層析/聯合質譜(HPLC/MS/MS)法測定血漿中化合物9及化合物9a之濃度。在提取前，視需要視劑量而定使用

空白血漿以適當稀釋因數稀釋血漿樣品。自(經稀釋)血漿藉由用乙腈(血漿/乙腈之比率1:25)進行直接蛋白質沈澱來提取化合物9a及化合物9以及內標(IS) (各20 μ L)。在離心後，將上清液提取物(10 μ L)注射至LC/MS/MS系統上。HPLC系統包括Phenomenex Synergy Kinetix C8管柱，2.6微米，2.0 mm直徑 \times 75 mm長，用由0.1%甲酸水溶液或乙腈溶液組成之梯度移動相溶離。

藉由MS/MS用電噴霧電離(ESI)以多反應監測(MRM)模式偵測分析物。化合物9a之定量下限(LLOQ)為1至10 ng/mL，且化合物9為2.5至25 ng/mL。化合物9a之分析的線性範圍為1或10至10000 ng/mL，且化合物9為2.5或25至10000 ng/mL。同日內及異日間分析精確性在標稱值之20%內。同日內及異日間分析變化性 \leq 20%。

藥物動力學數據分析：藉由非室體藥物動力學方法使用Watson LIMS 7.4 SP3版(Thermo Fisher Scientific, Inc., Philadelphia, PA)分析化合物9a及化合物9之血漿濃度-時間譜。

測定關鍵藥物動力學參數，諸如AUC_{all}、AUC_{extra}、C_{max}、t_{max}、Cl、V_{ss}及t_{1/2}。

統計資料分析：使用Watson LIMS 7.4 SP3版或Microsoft Excel 2000計算藥物動力學參數之說明性統計資料，包括平均值、標準偏差(SD)。

猴經口研究

藉由管飼法投與雄性或雌性食蟹獼猴(每個給藥組n=3)10、40、100、300、500、750及1000 mg/kg化合物9之單次標稱經口劑量。在30% PEG400及10% TPGS水溶液或5% TPGS、5% PVP-K30於50 mM檸

檸檬酸鹽(pH 5)中之溶液中調配化合物9。給藥之前使動物空腹隔夜，且給藥後兩小時餵食。給藥之前及之後可提供水。

給藥之前及給藥後0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48及72小時經由頸動脈導管收集血液樣品(各約0.25 mL)。將各血液樣品收集至管中，將該管保持於濕冰上且含有乙二胺四乙酸鉀作為抗凝血劑。分離血漿且儲存於約-70°C下直至分析為止。

使用液相層析/聯合質譜(LC/MS/MS)法分析血漿樣品以測定化合物9a及化合物9之濃度，其中化合物9a之定量下限(LLOQ)為1.00至10.0 ng/mL，且化合物9為10.0至25.0 ng/mL。對化合物9a之血漿濃度與時間資料進行非室體藥物動力學(PK)分析。此分析之結果提供於表7中。對於化合物9，大多數樣品之血漿濃度低於LLOQ，且不能進行PK分析。

表7.猴經口研究之藥物動力學資料

標稱劑量 (mg/kg)	配方	分析物	AUC _{extra} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
10	30% PEG400/10% TPGS/60% 水	化合物 9a	21.5 ± 13.7	1.13 ± 0.187	4.67 ± 3.06	8.57 ± 2.75
40	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物 9a	62.4 ± 23.8	4.50 ± 0.51	3.33 ± 1.15	9.58 ± 3.91
100	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物 9a	49.6 ± 10.7	3.34 ± 0.34	4.00 ± 0.00	7.04 ± 0.36
300	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物 9a	93.4 ± 22.7	5.77 ± 1.46	2.67 ± 1.15	11.6 ± 2.3
500	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物 9a	124 ± 6.0	5.76 ± 1.69	6.00 ± 3.46	9.80 ± 1.08
750	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物 9a	138 ± 47.3	7.49 ± 3.13	6.67 ± 4.62	13.1 ± 3.1
1000	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物 9a	176 ± 20.7	7.88 ± 0.80	4.00 ± 0.00	13.5 ± 3.1

每種劑量N=3隻猴，平均值±標準偏差

大鼠經口研究

藉由管飼法投與雄性及雌性Sprague Dawley大鼠之組(每個給藥組n=3)10、100、400、640、1000 mg/kg (雄性大鼠)及30、100、300、640、1000 mg/kg 化合物9 (雌性大鼠)之單次標稱經口劑量。在30% PEG400及10% TPGS水溶液或5% TPGS、5% PVP-K30於50 mM檸檬酸鹽(pH 5)中之溶液中調配化合物9。使動物在給藥之前及之後自由獲取食物及水。給藥之前及給藥後0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48及72小時經由頸動脈導管收集血液樣品(各約0.25 mL)。將各血液樣品收集至管中，將該管保持於濕冰上且含有乙二胺四乙酸鉀作為抗凝血劑。分離血漿且儲存於約-70℃下直至分析為止。

使用液相層析/聯合質譜(LC/MS/MS)法分析血漿樣品以測定化合物9a及化合物9之濃度，其中化合物9a之定量下限(LLOQ)為1至25 ng/mL，且化合物9為2.5至25 ng/mL。對化合物9a之血漿濃度與時間資料進行非室體藥物動力學(PK)分析。此分析之結果提供於表8中。對於化合物9，大多數樣品之血漿濃度低於LLOQ，且不能進行PK分析。

表8.大鼠經口研究之藥物動力學資料

性別	標稱劑量 (mg/kg)	配方	分析物	AUC _{extra} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
雄性	10	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物9a	3.6 ± 0.24	0.29 ± 0.05	5.33 ± 2.31	3.80 ± 0.73
	100	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物9a	24.8 ± 4.6	1.67 ± 0.19	8.00 ± 0.00	5.36 ± 2.37
	400	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物9a	68.6 ± 25.7	3.74 ± 1.25	5.67 ± 4.04	5.20 ± 1.96
	640	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物9a	74.9 ± 24.1	4.76 ± 0.98	6.00 ± 3.46	6.91 ± 1.84
	1000	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物9a	88.5 ± 41.0	4.54 ± 0.91	6.67 ± 2.31	7.95 ± 2.24
雌性	30	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物9a	99.2 ± 6.88	3.33 ± 0.43	6.67 ± 2.31	10.8 ± 1.60
	100	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物9a	187 ± 17.5	5.82 ± 0.43	12.0 ± 0.00	9.15 ± 0.00

性別	標稱劑量 (mg/kg)	配方	分析物	AUC _{extra} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
		mM檸檬酸鹽pH 5	9a		0.58	0.00	0.44
	300	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物 9a	282 ± 74.2	7.90 ± 1.30	10.7 ± 2.31	13.1 ± 2.65
	640	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物 9a	324 ± 32.8	10.0 ± 1.45	9.33 ± 2.31	7.51 ± 1.86
	1000	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM檸檬酸鹽pH 5	化合物 9a	345 ± 69.6	10.6 ± 3.58	13.3 ± 9.24	7.90 ± 3.37

每種劑量N=3隻大鼠，平均值±標準偏差

大鼠靜脈內研究

經由頸靜脈導管投與雄性Sprague Dawley大鼠(n=3)1 mg/kg 化合物9之單次標稱靜脈內單次劑量。在由35% PEG400、15%乙醇、10%異山梨糖醇二甲醚及40%(5%聚葡萄糖水溶液)組成之DMI媒劑中調配化合物9。使動物在給藥之前及之後自由獲取食物及水。給藥之前及給藥後5分鐘、10分鐘、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24小時經由頸動脈導管收集血液樣品(各約0.25 mL)。將各血液樣品收集至管中，將該管保持於濕冰上且含有乙二胺四乙酸鉀作為抗凝血劑。分離血漿且儲存於約-70℃下直至分析為止。

使用液相層析/聯合質譜(LC/MS/MS)法分析血漿樣品以測定化合物9a及化合物9之濃度，其中化合物9a之定量下限(LLOQ)為1 ng/mL，且化合物9為2.5 ng/mL。對血漿濃度與時間資料進行非室體藥物動力學(PK)分析。此分析之結果提供於表9中。對於化合物9，大多數樣品之血漿濃度低於LLOQ，且不能進行PK分析。

表9.大鼠靜脈內研究之藥物動力學資料

劑量 (mg/kg)	配方	分析物	C0 (µg/ml)	AUC _{all} (µg*hr/ml)	AUC _{extra} (µg*hr/ml)	t1/2 (hr)	Cl (ml/min/kg)	Vss (L/kg)
1	DMI	化合物9a	0.259	0.592	0.611	2.43	18.7	3.77

上述研究展示，至少在大鼠及猴中，化合物9活體內轉化為化合

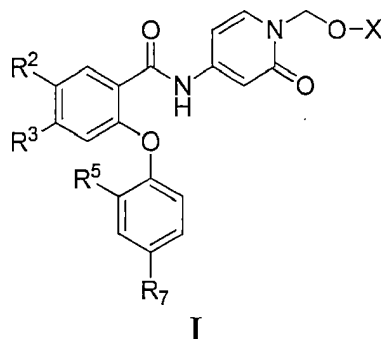
物9a。

可在不背離熟習此項技術者顯而易見之範疇的情況下對本文所述之實施例進行多種修改及改變。本文所述之特定實施例僅作為實例提供。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種製備式I化合物之方法，



其中在每次出現時獨立地：

R^2 及 R^3 獨立地為氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

R^5 為氫、鹵素、OH或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；

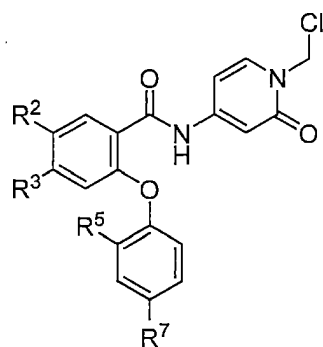
R^7 為氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；及

X為 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； M^+ 為醫藥學上可接受之單價陽離子；及 D^{2+} 為醫藥學上可接受之二價陽離子；

限制條件為 R^2 、 R^3 、 R^5 及 R^7 不同時為氫；

該方法包含：

將式B化合物

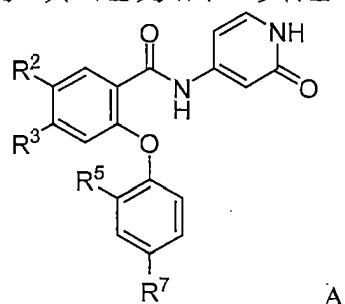


轉換為式I化合物，其中X為 $P(O)(OH)_2$ ；且

視情況以 M^+OH^- 或 $D^{2+}(OH^-)_2$ 處理其中X為 $P(O)(OH)_2$ 之式I化合物以提供其中X為 $PO(OH)(O^-) \cdot M^+$ 、 $PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 之式I化合物。

【第2項】

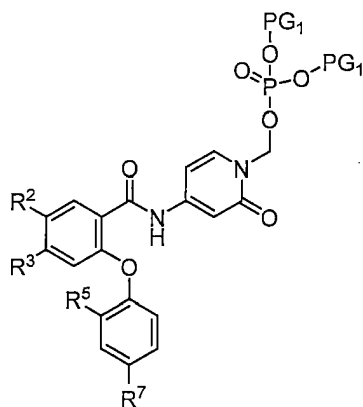
如請求項1之方法，其進一步包含以氯甲酸氯甲酯處理式A化合物



以提供式B化合物。

【第3項】

如請求項1或2之方法，其中該將式B化合物轉換為其中X為 $P(O)(OH)_2$ 之式I化合物包含以 $K(PG_1)_2PO_4$ 處理式B化合物以提供式C化合物



c；及

將式C化合物去除保護基以提供式I化合物，其中X為
 $P(O)(OH)_2$ 。

【第4項】

如請求項3之方法，其中PG₁為第三丁基。

【第5項】

如請求項1或2之方法，其中：

R²為H；

R³為CF₃；

R⁵為CH₃；且

R⁷為F。

【第6項】

如請求項1或2之方法，其中：

R²為H；

R³為CF₂CF₃；

R⁵為H；且

R⁷為F。

【第7項】

如請求項1或2之方法，其中：

R^2 為H；

R^3 為Cl；

R^5 為 CH_3 ；且

R^7 為F。

【第8項】

如請求項1或2之方法，其中：

R^2 為H；

R^3 為 CF_3 ；

R^5 為 CH_3 ；且

R^7 為F。

【第9項】

如請求項1或2之方法，其中：

R^2 為 CF_3 ；

R^3 為H；

R^5 為 CH_3 ；且

R^7 為F。

【第10項】

如請求項1或2之方法，其中：

R^2 為Cl；

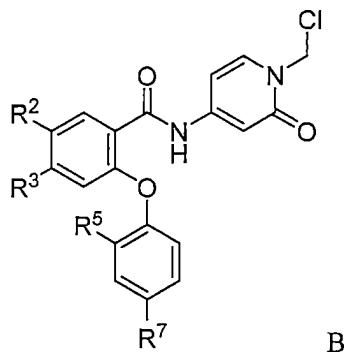
R^3 為Cl；

R^5 為 OCH_3 ；且

R^7 為F。

【第11項】

一種式B化合物，



其中在每次出現時獨立地：

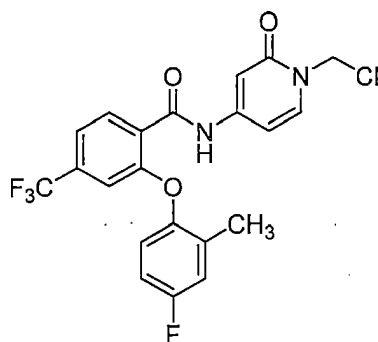
R^2 及 R^3 獨立地為氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

R^5 為氫、鹵素、OH或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；且

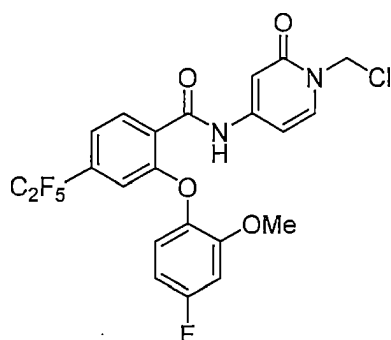
R^7 為氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換。

【第12項】

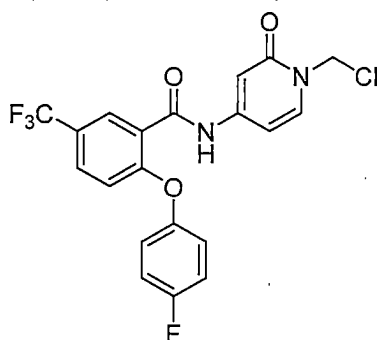
如請求項11之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：



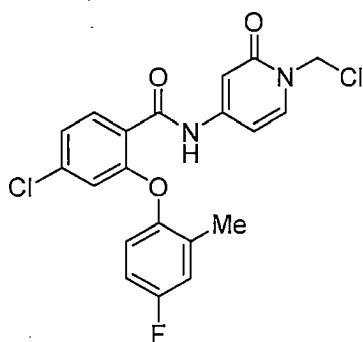
N-[1-(氯甲基)-2-側氧基-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；



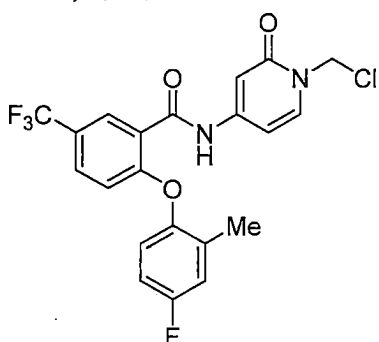
N-(1-(氯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲氧基
苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺；



N-(1-(氯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-氟苯氧基)-5-
(三氟甲基)苯甲醯胺；

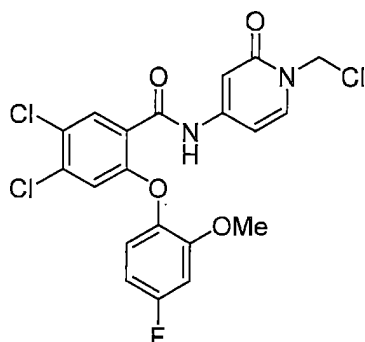


4-氯-N-(1-(氯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲
基苯氧基)苯甲醯胺；



第 6 頁(發明申請專利範圍)

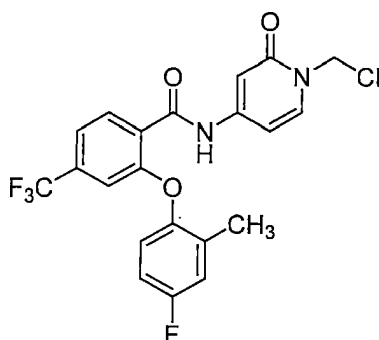
N-(1-(氯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺；及



4,5-二氯-N-(1-(氯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺。

【第13項】

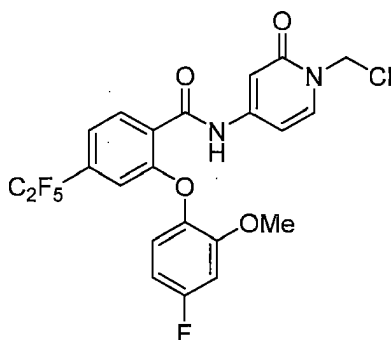
如請求項11之化合物，其中該化合物係：



N-[1-(氯甲基)-2-側氧基-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺。

【第14項】

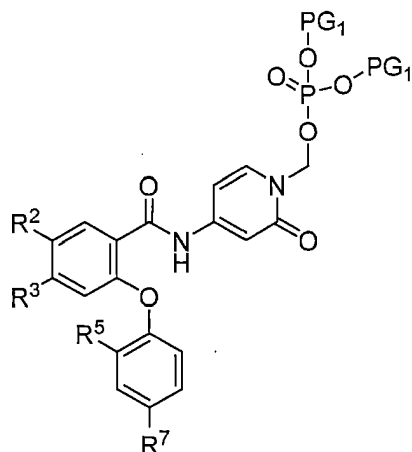
如請求項11之化合物，其中該化合物係：



N-(1-(氯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲氧基
苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺。

【第15項】

一種式C化合物：



其中在每次出現時獨立地：

R^2 及 R^3 獨立地為氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代；

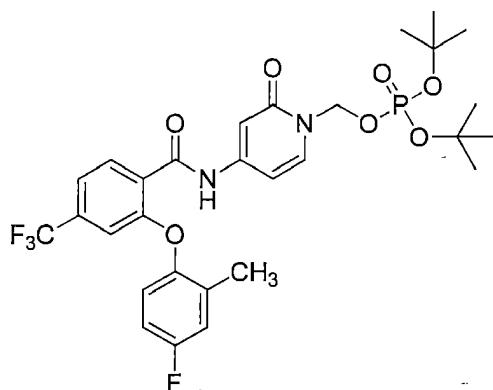
R^5 為氫、鹵素、OH或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；

R^7 為氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基經0-6個鹵素取代且其中該 C_1 - C_6 烷基之至多兩個非鄰接 CH_2 單元可經-O-置換；及

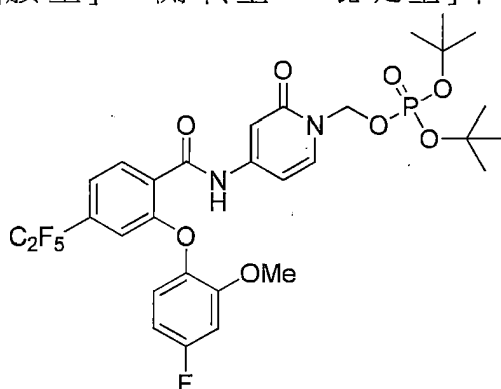
PG_1 為保護基。

【第16項】

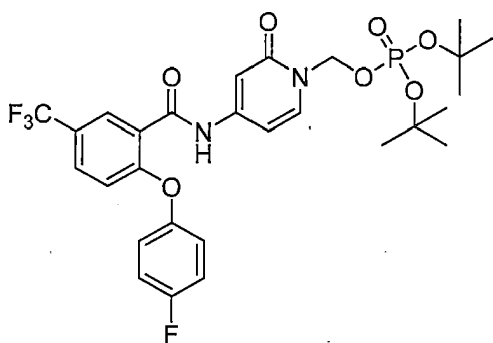
如請求項15之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：



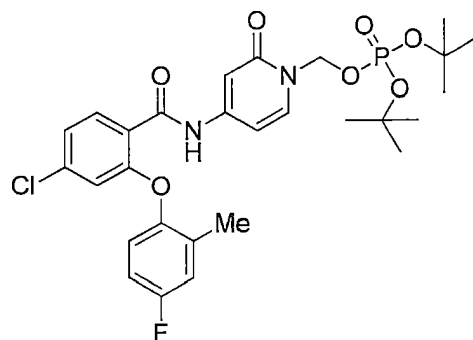
磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯；



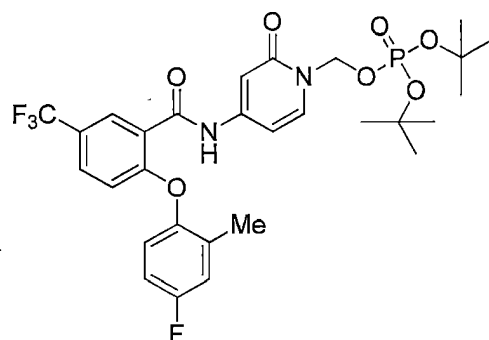
磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯；



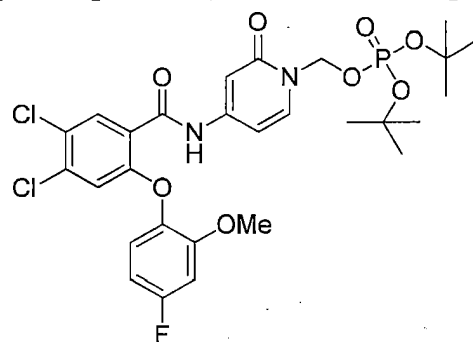
磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯；



磷酸二第三丁基[4-[[4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯；



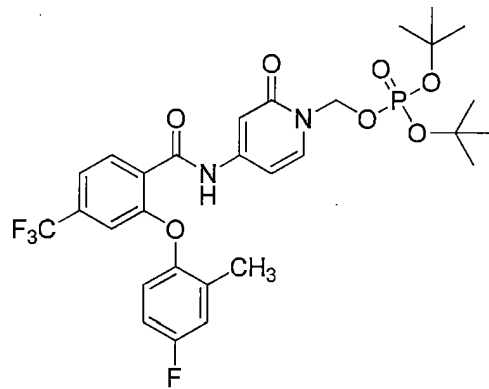
磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯；及



磷酸二第三丁基[4-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯。

【第17項】

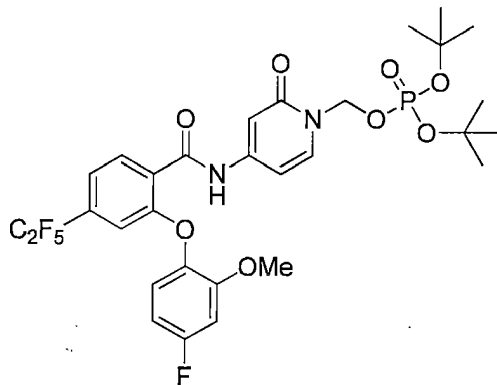
如請求項15之化合物，其中該化合物係：



磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯。

【第18項】

如請求項15之化合物，其中該化合物係：



磷酸二第三丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲酯。