



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104254517 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 31

- |  |                                |
|--|--------------------------------|
| (21) 申请号 201380022087. 6                                     | (51) Int. Cl.                  |
| (22) 申请日 2013. 03. 11  | <i>C07C 219/22</i> (2006. 01)  |
| (30) 优先权数据<br>61/609, 543 2012. 03. 12 US                    | <i>A61K 31/185</i> (2006. 01)  |
| (85) PCT国际申请进入国家阶段日<br>2014. 10. 27                          | <i>A61K 31/277</i> (2006. 01)  |
| (86) PCT国际申请的申请数据<br>PCT/CA2013/050178 2013. 03. 11          | <i>A61K 31/426</i> (2006. 01)  |
| (87) PCT国际申请的公布数据<br>W02013/134869 EN 2013. 09. 19           | <i>A61K 31/4402</i> (2006. 01) |
| (71) 申请人 吉卡尔制药公司<br>地址 加拿大魁北克                                | <i>A61K 31/4406</i> (2006. 01) |
| (72) 发明人 J-F·默尼耶 C·K·刘 D·居阿<br>G·比德林斯基 N·斯帕索娃<br>L-D·康坦 M·兰杰 | <i>A61P 29/00</i> (2006. 01)   |
| (74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专<br>利商标事务所 11038<br>代理人 谭玮           | <i>C07C 309/03</i> (2006. 01)  |
|  | <i>C07C 309/28</i> (2006. 01)  |
|  | <i>C07C 327/48</i> (2006. 01)  |
|  | <i>C07D 213/71</i> (2006. 01)  |
|  | <i>C07D 277/36</i> (2006. 01)  |

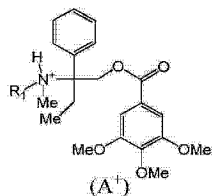
权利要求书4页 说明书35页 附图4页

(54) 发明名称

新的基于磺酸盐的曲美布汀盐

(57) 摘要

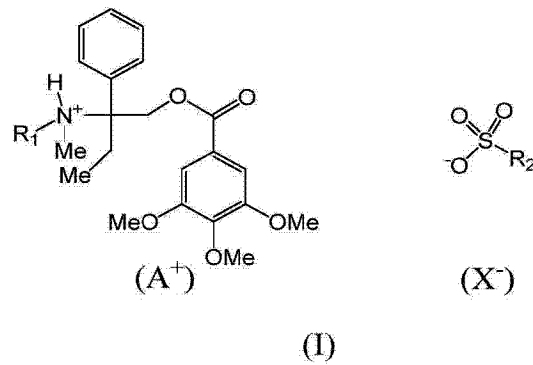
本发明涉及式 I(A<sup>+</sup>X<sup>-</sup>) 的化合物、其非对映异构体、对映异构体或混合物, 包含它们的药物组合物, 及其用于胃肠内窥镜应用和医学成像应用以及用于治疗内脏痛的用途:



(I)

明中定义。

1. 式 I(A<sup>+</sup>X<sup>-</sup>) 的化合物、其非对映异构体、对映异构体或混合物：



其中：

R<sub>1</sub> 是氢或甲基；

R<sub>2</sub> 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基或被取代的或未被取代的炔基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，R<sub>2</sub> 是被取代的或未被取代的芳基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中，R<sub>2</sub> 是未被取代的或被 1-3 个下述基团取代的苯基：C(=S)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、卤素、C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基，其中 R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自独立地是 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基或 C<sub>2-4</sub> 炔基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 X 是苯基磺酸根，其中所述苯基是未被取代的或被 -C(=S)NH<sub>2</sub>、-COOH、Cl、-CN 或 -CH<sub>3</sub> 取代。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R<sub>2</sub> 是被取代的或未被取代的杂芳基。

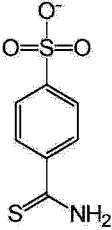
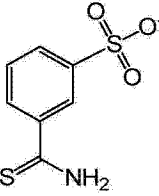
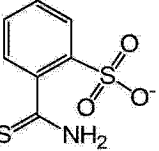
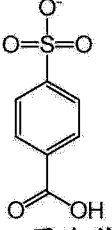
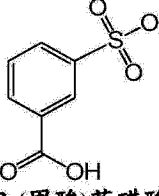
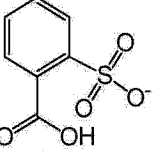
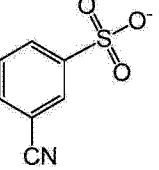
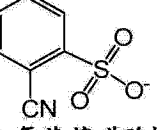
6. 根据权利要求 5 所述的化合物，其中，R<sub>2</sub> 是未被取代的或被 1-2 个下述基团取代的 5 或 6 元杂芳基：C(=S)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、卤素、C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基，其中 R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自独立地是 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基或 C<sub>2-4</sub> 炔基。

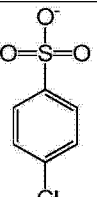
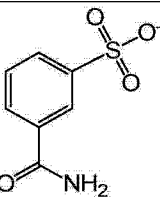
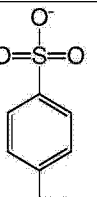
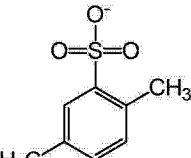
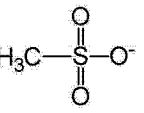
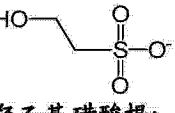

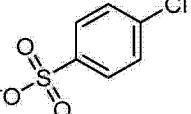
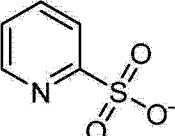
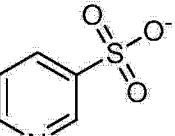
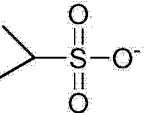
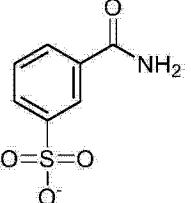
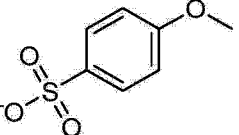
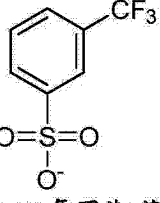
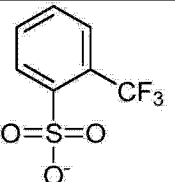
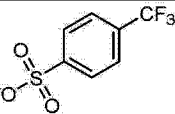
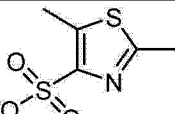
7. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，R<sub>2</sub> 是被取代的或未被取代的烷基。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，R<sub>2</sub> 是未被取代的或被 1-3 个下述基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基：-OH、C(=S)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、卤素、C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物，X 是未被取代的或被 -OH 取代的乙基磺酸根。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 X 是：

 <p>4-硫氨甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>3-硫氨甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>2-硫氨甲酰基苯磺酸根;</p>
 <p>4-(甲酸)苯磺酸根;</p>	 <p>3-(甲酸)苯磺酸根;</p>	 <p>2-(甲酸)苯磺酸根;</p>
	 <p>3-氰基苯磺酸根;</p>	 <p>2-氰基苯磺酸根;</p>

 <p>4-氯苯磺酸根;</p>	 <p>3-氨基甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>对甲苯磺酸根;</p>
 <p>对二甲苯磺酸根;</p>	 <p>甲磺酸根;</p>	 <p>羟乙基磺酸根;</p>
 <p>乙磺酸根;</p>	 <p>4-氯苯磺酸根;</p>	
 <p>2-吡啶磺酸根;</p>	 <p>3-吡啶磺酸根;</p>	 <p>2-丙烷磺酸根;</p>
 <p>3-氨基甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>4-甲氧基苯磺酸根;</p>	 <p>3-(三氟甲基)苯磺酸根;</p>
 <p>2-(三氟甲基)苯磺酸根;</p>	 <p>4-(三氟甲基)苯磺酸根; 或</p>	 <p>2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-磺酸根</p>

11. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 X<sup>-</sup> 是 2- 硫氨基甲酰基苯磺酸根、3- 硫氨基甲酰基苯磺酸根、4- 甲苯磺酸根或 4- 硫氨基甲酰基苯磺酸根。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 X<sup>-</sup> 是 3- 硫氨基甲酰基苯磺酸根。

13. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 X<sup>-</sup> 是 4- 甲苯磺酸根。

14. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中, X<sup>-</sup> 是羟乙基磺酸根、甲磺酸根或乙磺酸根。

15. 根据权利要求 1-14 中的任一项所述的化合物,其中 R<sub>1</sub> 是氢。

16. 根据权利要求 1-14 中的任一项所述的化合物,其中 R<sub>1</sub> 是甲基。

17. 药物组合物,其包含至少一种在权利要求 1-16 中的任一项中要求保护的化合物和药学上可接受的赋形剂或载体。

18. 可在患者中口服、胃肠外或直肠内施用的药物组合物,其包含至少一种在权利要求

1-16 中的任一项中要求保护的化合物和药学上可接受的赋形剂或载体。

19. 用于减轻患者的内脏痛的方法,所述方法包括:给有此需要的患者施用内脏痛减轻量的根据权利要求 17 或 18 所述的药物组合物或至少一种在权利要求 1-16 中的任一项中定义的化合物。

20. 在权利要求 19 中要求保护的方法,其中所述患者正在接受下胃肠道内窥镜检查。

21. 在权利要求 19 中要求保护的方法,其中所述内脏痛是由于胃肠相关疾病引起的。

22. 在权利要求 19 中要求保护的方法,其中所述患者正在接受虚拟结肠镜检查或钡灌肠。

23. 在权利要求 19 中要求保护的方法,其中所述患者正在接受上胃肠道内窥镜检查。

24. 根据权利要求 21 所述的方法,其中所述胃肠相关疾病是溃疡性结肠炎、内痔和/或外痔、放射性直肠炎、肠易激综合征的所有形式或胃肠活动的其它功能紊乱。

25. 在权利要求 1-16 中的任一项中要求保护的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于减轻患者经历的内脏痛。

26. 在权利要求 25 中要求保护的用途,其中所述患者正在接受下胃肠道内窥镜检查。

27. 在权利要求 25 中要求保护的用途,其中所述内脏痛是由于胃肠相关疾病引起的。

28. 在权利要求 25 中要求保护的用途,其中所述患者正在接受虚拟结肠镜检查或钡灌肠。

29. 在权利要求 25 中要求保护的用途,其中所述患者正在接受上胃肠道内窥镜检查。

30. 根据权利要求 27 所述的用途,其中所述内脏痛是由于溃疡性结肠炎、内痔和/或外痔、放射性直肠炎、肠易激综合征的所有形式或胃肠活动的其它功能紊乱引起的。

31. 在权利要求 1-16 中的任一项中要求保护的化合物或在权利要求 17 或 18 中要求保护的组合物用于减轻患者经历的内脏痛的用途。

32. 在权利要求 31 中要求保护的用途,其中所述患者正在接受下胃肠道内窥镜检查。

33. 在权利要求 31 中要求保护的用途,其中所述内脏痛是由于胃肠相关疾病引起的。

34. 在权利要求 31 中要求保护的用途,其中所述患者正在接受虚拟结肠镜检查或钡灌肠。

35. 在权利要求 31 中要求保护的用途,其中所述患者正在接受上胃肠道内窥镜检查。

36. 根据权利要求 33 所述的用途,其中所述内脏痛是由于溃疡性结肠炎、内痔和/或外痔、放射性直肠炎、肠易激综合征的所有形式或胃肠活动的其它功能紊乱。

## 新的基于磺酸盐的曲美布汀盐

### 技术领域

[0001] 本说明书涉及曲美布汀和 N- 单去甲基曲美布汀以及它们的对应立体异构体的新盐, 和它们的用于控制和减轻内脏痛的镇痛性能。这样的盐的目的在于控制和减轻患者经历的内脏痛, 所述患者接受结肠镜检查、乙状结肠镜检查、直肠乙状结肠镜检查、虚拟结肠镜检查 (virtual colonoscopy) 或钡灌肠, 或者遭受胃肠病症, 包括、但不限于, 溃疡性结肠炎、内痔和外痔、放射性直肠炎、肠易激综合征 (IBS) 的所有形式和胃肠活动的其它功能紊乱。

### 背景技术

[0002] 处于它的马来酸盐形式下的曲美布汀 [3, 4, 5- 三甲氧基苯甲酸 2-( 二甲基氨基)-2- 苯基丁基酯] 于 1969 年首次在法国被批准为解痉药, 并且在此后在几个国家中已经面市用于治疗功能性肠障碍, 包括 IBS。

[0003] 还已经报道, 马来酸曲美布汀对大鼠中由局部炎症和应激诱发的直肠痛觉过敏是有效的 [Lacheze 等人 (1998) J. Pharm: Pharmacol. 50:921-928 “Influence of Trimebutine on Inflammation-and Stress-induced Hyperalgesia to Rectal Distension in Rats”]。

[0004] 曲美布汀最初被描述为对  $\mu$ - 和  $\kappa$ - 阿片受体具有微摩尔亲和力的阿片样激动剂 [Roman 等人 (1987) J. Pharm. Pharmacol. 39:404-407 “Interactions of trimebutine with guinea pig opioid receptors”], 并且它的作用中的一些也归因于胃肠肽 (诸如促胃动素) 的释放和其它肽 (包括血管活性的肠肽、胃泌素和高血糖素) 的释放的调节。此外, 曲美布汀会加速胃排空, 诱导肠中的移行运动复合波的过早 III 期, 和调节结肠的收缩活动 [Chaussade S 等人 (1987) Eur J Clin Pharmacol. 32(6) :615-8. “Induction of phase III of the migrating motor complex in human small intestine by trimebutine”]。

[0005] 后来, Roman 等人 (1999) [J. Pharmacol. Exp. Ther. 289:1391-1397 “Pharmacological Properties of Trimebutine and N-Monodesmethyltrimebutine” 证实, 曲美布汀和它的活性代谢物 N- 去甲基曲美布汀的特征在于阻断钠通道的活性, 从而提供显著的局部麻醉活性。在该研究中, N- 去甲基曲美布汀的特征在于比曲美布汀更高的阻断钠通道的活性, 并且 (S)-N- 去甲基曲美布汀似乎是最有活性的立体异构体。但是, 尽管已经观察到药物对钠通道的立体特异性, 其它立体异构体 (包括曲美布汀的立体异构体) 也表现出显著的活性。

[0006] 进一步的研究证实, 曲美布汀对胃肠道的作用由钙拮抗剂样作用介导, 从而抑制细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  在平滑肌细胞中的流入 [Shimada 等人 (1990) J. Gastroenterol. 25:175-179 “Trimebutine maleate has inhibitory effects on the voltage-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  inward current and other membrane currents in intestinal smooth muscle cells”; Nagasaki 等人 (1991) Eur. J. Pharmacol. 195:317-321 “Effects of trimebutine on cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$  and force transitions in intestinal smooth muscle”]。曲美布汀也与钾电流的抑制作用有关, 通过处于静息状态的胃肠平滑肌细胞的膜去极化来诱导收缩 [Nagasaki

等人 (1993) Eur. J. Pharmacol. 235:197-203 “Effect of trimebutine on K<sup>+</sup> current in rabbit ileal smooth muscle cells”。V. Sinniger 等人 (2005) [Life Sciences 77:2927-2941 “Effect of nor-trimebutine on neuronal activation induced by a noxious stimulus or an acute colonic inflammation in the rat”] 报道称, N-去甲基曲美布汀会在脊髓的不同层中减少胸腰段(腹膜刺激)和腰骶段(结肠炎症)中的 Fos 表达。

[0007] 此外, 还已经证实, 曲美布汀会减少由动物的肠腔的膨胀诱发的反射, 并由此调节内脏敏感性 [Delvaux M 等人 (1997) J. Int. Med. Res. 25(5): 225-46. “Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results”]。

[0008] 几个临床研究已经证实, 曲美布汀可有效地减轻腹部疼痛, 如例如在 Ghidini 等人 (1986) [Curr Ther Res 39:541-548 “Single drug treatment for irritable colon: Rociverine versus trimebutine maleate”] 中所报道的。证实了在 300-600mg/天的剂量范围内的曲美布汀可有效地治疗具有功能性肠障碍(特别是 IBS) 的患者中的急性和慢性腹部疼痛。它在呈现出腹部疼痛的儿童中也是有效的。

[0009] 已经证实, 硫化氢 (H<sub>2</sub>S) 释放剂会在内脏痛的模型中表现出镇痛活性 [Distrutti 等人 (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther. 316:325-335 “Evidence that hydrogen sulfide exerts antinociceptive effects in the gastrointestinal tract by activating KATP channels”; Distrutti 等人 (2010) Molecular Pain 6:36 “Hydrogen sulphide induces  $\mu$  opioid receptor-dependent analgesia in a rodent model of visceral pain. PCT/CA2007/001008, “Salts of Trimebutine and N-Desmethyl Trimebutine” 涉及用于治疗胃肠道病症(诸如 IBS) 的硫化氢曲美布汀盐的制备。Distrutti 等人 (2009) [Pharm. Res. 59:319-329 “A nitroarginine derivative of trimebutine (NO<sub>2</sub>-Arg-Trim) attenuates pain induced by colorectal distension in conscious rats”] 报道了使用 L-硝基精氨酸作为抗衡离子制备释放一氧化氮的曲美布汀盐, 其用于减弱遭受结肠直肠膨胀的大鼠经历的疼痛。

[0010] 对于使用阿片样激动剂治疗与内脏痛有关的胃肠道病症, 存在复兴的兴趣。曲美布汀仍然是目标分子, 并且当与气态介质释放部分组合时, 已经证实了它的有效镇痛作用。尽管如此, 为了治疗诸如应激性肠障碍 (IBS) 等病症, 仍然存在未得到满足的医学需要。应当开发用于药用的更稳定的曲美布汀盐。因此, 非常合乎需要的是, 给患者提供改进的曲美布汀盐衍生物, 其在它们的固态是热力学上稳定的, 并且当施用给人类时, 能够帮助控制和减轻在胃肠道病症(诸如 IBS) 中或在下胃肠道内窥镜检查(诸如结肠镜检查)过程中经历的内脏痛。

## 发明内容

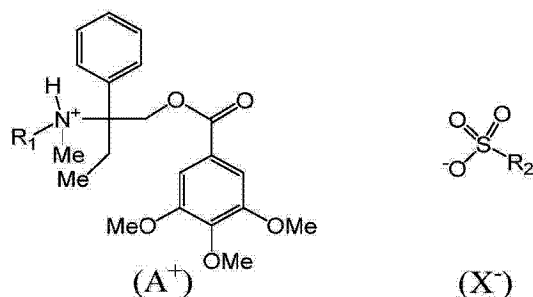
[0011] 本说明书涉及曲美布汀和 N-去甲基曲美布汀盐化合物。

[0012] 本说明书涉及通式 A<sup>+</sup>X<sup>-</sup> 的盐化合物, 其中阳离子 A<sup>+</sup> 是曲美布汀、N-去甲基曲美布汀或它们的立体异构体之一的质子化形式, 且阴离子 X<sup>-</sup> 是磺酸盐 (sulfonate) 衍生物。

[0013] 本说明书的一个方面是式 I (A<sup>+</sup>X<sup>-</sup>) 的化合物、其非对映异构体、对映异构体或混合

物：

[0014]



(I)

[0015] 其中：

[0016]  $R_1$  是氢或甲基；

[0017]  $R_2$  是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基或被取代的或未被取代的炔基。

[0018] 在一个方面，本说明书涉及药物组合物，其包含至少一种如本文中定义的盐化合物和药学上可接受的赋形剂或载体。

[0019] 在另一个方面，本说明书涉及一种用于减轻患者的内脏痛的方法，所述方法包括：给有此需要的患者施用内脏痛减轻量的如本文中定义的药物组合物或至少一种如本文中定义的盐化合物。

[0020] 在另一个方面，本说明书涉及如本文中定义的化合物在制备药物中的用途，所述药物用于减轻患者经历的内脏痛。

[0021] 在另一个方面，本说明书涉及如本文中定义的化合物或组合物用于减轻患者经历的内脏痛的用途。

[0022] 已经证实，乙酸 ( $pK_a \sim 4.8$ )、苯甲酸 ( $pK_a \sim 4.2$ ) 和 4-硫氨基酰基苯甲酸 ( $pK_a \sim 3.3$ ) 在固态以 1:1 摩尔比分别会产生不稳定的曲美布汀盐。当将这样的酸性分子添加给曲美布汀时，在甲醇中观察到质子交换，并且在快速甲醇蒸发以后观察到盐形成。但是，所述盐倾向于随着热和 / 或时间解离，并且转化回单独的曲美布汀和酸性分子。除了曲美布汀的  $\sim 6.25$  的罕见低  $pK_a$  [Nagasaki 等人 (1993) Br. J. Pharmacol. 110:399-403 “Effect of trimebutine on voltage-activated calcium current in rabbit ileal smooth muscle cells”] 以外，在曲美布汀的胺基周围的位阻也使得难以形成盐。

[0023] PCT/CA2007/001008 和 Distrutti 等人 (2009) [Pharm. Res. 59:319-329] 的曲美布汀盐从烷基羧酸或芳基羧酸部分制成。本发明的发明人已经发现，这样的盐在它们的固态不是热力学上稳定的，并且可以在外部刺激（例如热、水分）下随时间解离。一种可接受的药物固体剂型要求使用随时间非常稳定的、理想地热力学上稳定的药物盐，使得不会改变所述药物的物理化学性能和药代动力学性能。

[0024] 在一个方面，除了被良好吸收以外，本说明书的某些盐表现出随时间和随温度的惊人稳定性。

[0025] 在另一个方面，本说明书的某些盐具有改善的镇痛作用，用于控制和减轻在内窥镜操作中或遭受胃肠障碍诱发的疼痛的患者所经历的内脏痛。

[0026] 本说明书涉及新的曲美布汀盐的制备,其中抗衡离子是基于磺酸盐的衍生物。基于磺酸盐的衍生物是它们的磺酸形式的阴离子形式。烷基磺酸、杂芳基磺酸和芳基磺酸衍生物通常具有低于 1 的 pKa。此外,当将吸电子基团添加至芳基磺酸盐衍生物的芳族环时,该 pKa 会降低。曲美布汀和这样的磺酸衍生物之间的 pKa 的差异足够大(超过 5 的 pKa 差异)以形成在固态热力学上稳定的盐。

[0027] 除非在本说明书中另有说明,在本说明书中使用的命名通常遵循在 Nomenclature of Organic Chemistry, A、B、C、D、E、F 和 H 部分, Pergamon Press, Oxford, 1979 中阐述的例子和规则,关于它的示例性的化学结构名称和命名化学结构的规则,通过引用并入本文。

[0028] 单独使用或用作前缀的术语“C<sub>m-n</sub>”或“C<sub>m-n</sub>基团”表示具有 m-n 个碳原子的任意基团。

[0029] 术语“烷基”代表直链、支链或环状烃部分。术语“烯基”和“炔基”代表在链中具有一个或多个双键或三键的直链、支链或环状烃部分。烷基、烯基和炔基的例子包括,但不限于:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基、异己基、新己基、烯丙基、乙烯基(vinyl)、乙炔基(acetylenyl)、乙炔基(ethylenyl)、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基、己三烯基、庚烯基、庚二烯基、庚三烯基、辛烯基、辛二烯基、辛三烯基、辛四烯基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己烯基、环己二烯基和环己基。

[0030] 在指出的情况下,“烷基”、“烯基”和“炔基”可以任选地被取代,诸如在卤代烷基的情况下,其中一个或多个氢原子被卤素替代,例如烷基卤。卤代烷基的例子包括,但不限于:三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、氯甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氯乙基、二氯乙基、氯乙基、氯氟甲基、氯二氟甲基、二氯氟乙基。除了卤素以外,在指出的情况下,烷基、烯基或炔基还可以任选地被例如以下基团取代:氧代、-NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>、-CONR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>、=NO-R<sub>e</sub>、-NR<sub>d</sub>COR<sub>e</sub>、羧基、-C(=NR<sub>d</sub>)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>、叠氮基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯氧基、C<sub>2-6</sub>炔氧基、-N(R<sub>d</sub>)C(=NR<sub>e</sub>)-NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>、羟基、硝基、亚硝基、-N(R<sub>h</sub>)CONR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>a</sub>、-C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)OR<sub>a</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、-CR<sub>a</sub>N=OR<sub>a</sub>和/或-NR<sub>a</sub>COOR<sub>b</sub>,其中R<sub>a</sub>-R<sub>j</sub>各自独立地是H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基或C<sub>2-4</sub>炔基。“烷基”、“烯基”和“炔基”也可以任选地被-OCONR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>取代。“烷基”、“烯基”和“炔基”也可以任选地被-OCONR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>取代。“烷基”、“烯基”和“炔基”也可以任选地被-C(=S)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>取代。

[0031] 本文中使用的“烷基磺酸根(alkylsulfonate)”包含与磺酸根基团连接的烷基、烯基或炔基部分:烷基-S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、烯基-S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>或炔基-S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>。在指出的情况下,烷基、烯基或炔基可以被取代。

[0032] 术语“芳基”代表含有至少一个苯环型环(即,可以是单环或多环)的碳环部分,且在指出的情况下,可以任选地被一个或多个取代基取代。例子包括,但不限于:苯基、甲基苯基、二甲基苯基、氨基苯基、苯胺基、萘基、蒽基、菲基或联苯基。所述芳基可以任选地被例如以下基团取代:卤素、NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>、-CONR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>、-NR<sub>d</sub>COR<sub>e</sub>、羧基、-C(=NR<sub>d</sub>)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>、叠氮基、氰基、-N(R<sub>d</sub>)C(=NR<sub>e</sub>)NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>、羟基、硝基、亚硝基、-N(R<sub>h</sub>)CONR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基(C<sub>26</sub>alkenyl)、C<sub>2-6</sub>炔基(C<sub>26</sub>alkynyl)、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯氧基、C<sub>2-6</sub>炔氧基、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>a</sub>、任选地取代的5-12元杂芳基、任选地取代的6-18元杂芳基、任选地取代的3-12元杂环、任选地取代的4-18元杂环-烷基、-C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)OR<sub>a</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、-CR<sub>a</sub>N=OR<sub>b</sub>和/或-NR<sub>a</sub>COOR<sub>b</sub>、其

中  $R_a-R_j$  各自独立地是  $H$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基 ( $C_{2,4}alkenyl$ ) 或  $C_{2-4}$  炔基 ( $C_{2,4}alkynyl$ )。所述芳基还可以任选地被  $-OCONR_eR_f$  取代。所述芳基还可以任选地被  $-C(=S)NR_dR_e$  取代。

[0033] 本文中使用的“芳基磺酸根 (arylsulfonate)”包含与磺酸根基团连接的芳基部分： $(芳基-S(O)_2O-)$ 。在指出的情况下，所述芳基可以被取代。

[0034] 术语“杂环”代表任选地被取代的、非芳族的、饱和的或部分饱和的环状部分，其中所述环状部分被至少一个选自氧 (O)、硫 (S) 或氮 (N) 的杂原子中断。杂环可以是单环或多环的环。例如，3-12 元杂环是具有 3-12 个环原子的任选地被取代的、非芳族的、饱和的或部分饱和的环状部分，其中至少一个环原子是选自氧 (O)、硫 (S) 或氮 (N) 的杂原子。例子包括、但不限于：氮杂环丁基、二氧杂环戊基、吗啉基、吗啉代、氧杂环丁基、哌嗪基、哌啶基、哌啶子基、环戊吡啶基、环戊噁嗪基、环戊呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基 (tetrahydrothiofuran)、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢噻喃基二氧化物 (dioxide)、噻唑啉基、噁唑啉基、吡喃基、噻喃基、氮杂环丙基、氮杂环庚三烯基 (azepinyl)、二氧氮杂环庚三烯基、二氮杂环庚三烯基、氧杂环丙基、噁嗪基、吡咯烷基、噻喃基、硫杂环戊烷、吡啶烷基、二氧杂环己烷基和咪唑烷基。在指出的情况下，杂环基团可以任选地被例如以下基团取代：卤素、氧代、 $-NR_dR_e$ 、 $CONR_dR_e$ 、 $=NO-R_e$ 、 $-NR_dCOR_e$ 、羧基、 $-C(=NR_d)NR_eR_f$ 、叠氮基、氰基、 $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$ 、羟基、硝基、亚硝基、 $-N(R_h)CONR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{7-12}$  芳烷基、 $C_{6-12}$  芳基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯氧基、 $C_{2-6}$  炔氧基、 $-S(O)_{0-2}R_a$ 、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{7-10}$  芳氧基、 $C_{7-10}$  芳基烷基、 $C_{6-10}$  芳基  $-C_{1-10}$  烷氧基、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-SO_2NR_a$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_bR_c$ 、 $-CR_aN=OR_b$  和 / 或  $-NR_aCOOR_b$ ，其中  $R_a-R_j$  各自独立地是  $H$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基或  $C_{2-4}$  炔基。杂环基团还可以任选地被  $-OCONR_eR_f$  取代。杂环基团还可以任选地被  $-C(=S)NR_dR_e$  取代。

[0035] 术语“杂环-烷基”代表通过烷基、烯基或炔基与邻近原子连接的任选地被取代的杂环基团。应当理解，在 5-18 元杂环-烷基部分中，术语“5-18 元”代表存在于杂环部分中的环原子和存在于烷基、烯基或炔基部分中的碳原子的总数。在指出的情况下，杂环-烷基可以任选地被例如以下基团取代：卤素、氧代、 $-NR_dR_e$ 、 $-CONR_dR_e$ 、 $-C(=S)NR_dR_e$ 、 $-NR_dCOR_e$ 、羧基、 $-C(=NR_d)NR_eR_f$ 、叠氮基、氰基、 $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$ 、羟基、硝基、亚硝基、 $-N(R_h)CONR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯氧基、 $C_{2-6}$  炔氧基、 $-S(O)_{0-2}R_a$ 、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{6-10}$  芳氧基、 $C_{7-10}$  芳基烷基、 $C_{6-10}$  芳基  $-C_{1-10}$  烷氧基、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $=NO-R_e$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_bR_c$ 、 $-CR_aN=OR_b$  和 / 或  $-NR_aCOOR_b$ ，其中  $R_a-R_j$  各自独立地是  $H$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基或  $C_{2-4}$  炔基。杂环-烷基还可以任选地被  $-OCONR_eR_f$  取代。杂环-烷基还可以任选地被  $-C(=S)NR_dR_e$  取代。

[0036] 术语“杂芳基”代表任选地被取代的芳族环状部分，其中所述环状部分被至少一个选自氧 (O)、硫 (S) 或氮 (N) 的杂原子中断。杂芳基可以是单环或多环的环。例如，5-12 元杂芳基是具有 5-12 个环原子的任选地被取代的芳族环状部分，其中至少一个环原子是选自氧 (O)、硫 (S) 或氮 (N) 的杂原子。例子包括、但不限于：二噻二嗪基、呋喃基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁二唑基、二噁唑、噁三唑、噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、噻三唑基、四唑基、噻二唑基、三唑基、噻唑基、噻吩基、四嗪基、噻二嗪基、三嗪基、噻嗪基、呋喃并异噁唑基、咪唑并噻唑基、噻吩并异噻唑基、噻吩并噻唑基、咪唑并吡唑基、吡咯并吡咯基、噻吩并噻吩基、噻二唑并嘧啶基、噻唑并噻嗪基、噻唑并嘧啶基、噻

唑并吡啶基、噁唑并嘧啶基、噁唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、咪唑并吡嗪基、嘌呤基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并氧杂硫杂环戊烯基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二硫杂环戊烯基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡啶基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡啶基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹啶基、异喹啉基、苯并吡喃基、吡啶并噻唑基和吡啶并嘧啶基。在指出的情况下，杂芳基可以任选地被例如以下基团取代：卤素、 $-NR_dR_e$ 、 $-CONR_dR_e$ 、 $-NR_dCOR_e$ 、羧基、 $-C(=NR_d)NR_eR_f$ 、叠氮基、氰基、 $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$ 、羟基、硝基、亚硝基、 $-N(R_h)CONR_iR_j$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯氧基、 $C_{2-6}$  炔氧基、 $-S(O)_{0-2}R_a$ 、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{6-10}$  芳氧基、 $C_{7-10}$  芳基烷基、 $C_{6-10}$  芳基  $-C_{1-10}$  烷氧基、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $N-R_aSO_2NR_bR_c$ 、 $-CR_aN=OR_b$  和 / 或  $-NR_aCOOR_b$ ，其中  $R_a-R_j$  各自独立地是 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基或  $C_{2-4}$  炔基。杂芳基还可以任选地被  $-OCONR_eR_f$  取代。杂芳基还可以任选地被  $-C(=S)NR_dR_e$  取代。

[0037] 术语“杂芳烷基”代表通过烷基、烯基或炔基与邻近原子连接的任选地被取代的杂芳基。

[0038] 术语“烷氧基”、“烯氧基”和“炔氧基”代表分别通过氧原子与邻近原子共价地键合的烷基、烯基或炔基部分。例子包括、但不限于：甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基、异己氧基、三氟甲氧基和新己氧基。术语“芳氧基”代表被氧取代的芳基部分，其中与它取代的分子子的连接点是在氧上。

[0039] 单独使用或用作后缀或前缀的术语“卤代烷基”表示被 1-3 个卤素原子取代或被氟取代至全氟水平的  $C_1-C_6$  烷基。这样的基团的例子包括三氟甲基、四氟乙基、1, 2- 二氯丙基、5- 溴戊基、6- 碘己基。

[0040] 单独使用或用作后缀或前缀的术语“杂环基团”、“杂环部分”、“杂环的”或“杂环”表示，通过从杂环除去一个或多个氢而从其衍生出的残基。

[0041] 单独使用或用作后缀或前缀的术语“杂环基”表示通过从杂环除去一个氢而从其衍生出的单价残基。

[0042] 用作前缀的术语“6 元”表示，具有含有 6 个环原子的环的基团。

[0043] 用作前缀的术语“5 元”表示，具有含有 5 个环原子的环的基团。

[0044] 除了上述的多环杂环以外，杂环包括这样的多环杂环：其中 2 个或更多个环之间的环融合体包括超过一个由两个环共有的键和超过两个由两个环共有的原子。这样的桥连杂环的例子包括奎宁环、二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚烷和 7- 氧杂二环 [2. 2. 1] 庚烷。

[0045] 术语“胺”或“氨基”表示  $-NH_2$ 。

[0046] 术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0047] 用作基团的前缀的术语“卤代”是指，所述基团上的一个或多个氢被一个或多个卤素替代。

[0048] 在某些实施方案中，本说明书的一种或多种化合物可以作为两种或更多种非对映异构体（也称为“非对映的异构体”）或对映异构体存在。使用一种或多种在本说明书中描述的方法或其它已知方法，可以分离这两种或更多种非对映异构体或对映异构体，尽管不可以查明或确定这些非对映异构体或对映异构体的绝对结构和构型。为了鉴别和 / 或彼此

区分这些非对映异构体或对映异构体,可以使用诸如“异构体 1”、“异构体 2”、“非对映的异构体 1”、“非对映的异构体 2”或“对映异构体 1”、“对映异构体 2”等命名来指代分离的异构体。

[0049] 本说明书的一个方面提供了式 I(A<sup>+</sup>X<sup>-</sup>) 的化合物、其非对映异构体、对映异构体或混合物,其中下述实施方案单独存在或组合存在,如果适用的话:

[0050] 在一个方面, X<sup>-</sup> 是被取代的或未被取代的芳基磺酸根。

[0051] 在一个方面, X<sup>-</sup> 是在施用给患者以后能够释放出硫化氢的硫氨甲酰基芳基磺酸根。

[0052] 在一个方面, R<sub>2</sub> 是被取代的或未被取代的芳基。

[0053] 在一个方面, R<sub>2</sub> 是未被取代的或被 1-3 个 C(=S)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、卤素、C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基取代的苯基。

[0054] 在一个方面, X 是苯基磺酸根,其中所述苯基是未被取代的或被 -C(=S)NH<sub>2</sub>、-COOH、Cl、-CN 或 -CH<sub>3</sub> 取代。

[0055] 在一个方面, R<sub>2</sub> 是被取代的或未被取代的杂芳基。

[0056] 在一个方面, R<sub>2</sub> 是未被取代的或被 1-2 个 C(=S)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、卤素、C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基取代的 5 或 6 元杂芳基。

[0057] 在一个方面, X<sup>-</sup> 是 2-硫氨甲酰基苯磺酸根、3-硫氨甲酰基苯磺酸根、4-硫氨甲酰基苯磺酸根、2-氰基苯磺酸根、3-氰基苯磺酸根、2-(甲酸)苯磺酸根、3-(甲酸)苯磺酸根、4-(甲酸)苯磺酸根、4-氯苯磺酸根、2-氨甲酰基苯磺酸根、3-氨甲酰基苯磺酸根、4-氨甲酰基苯磺酸根、对甲苯磺酸根或对二甲苯磺酸根。

[0058] 在一个方面, X<sup>-</sup> 是 2-硫氨甲酰基苯磺酸根、3-硫氨甲酰基苯磺酸根、4-硫氨甲酰基苯磺酸根、2-氰基苯磺酸根、3-氰基苯磺酸根、2-(甲酸)苯磺酸根、3-(甲酸)苯磺酸根、4-(甲酸)苯磺酸根、4-氯苯磺酸根、3-氨甲酰基苯磺酸根、对甲苯磺酸根或对二甲苯磺酸根。

[0059] 在一个方面, X<sup>-</sup> 是 2-硫氨甲酰基苯磺酸根、3-硫氨甲酰基苯磺酸根或 4-硫氨甲酰基苯磺酸根。

[0060] 在一个方面, R<sub>2</sub> 是被取代的或未被取代的烷基。

[0061] 在一个方面, R<sub>2</sub> 是未被取代的或被 1-3 个 -OH、C(=S)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-CN、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、卤素、C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基。

[0062] 在一个方面, X<sup>-</sup> 是被取代的或未被取代的烷基磺酸根、烯基磺酸根或炔基磺酸根。

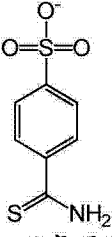
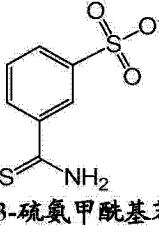

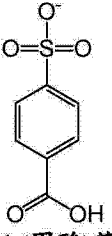
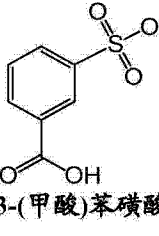

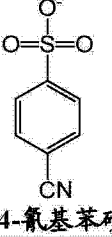

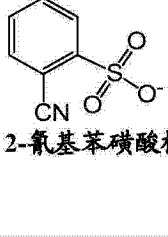
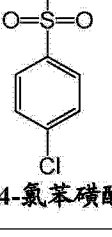

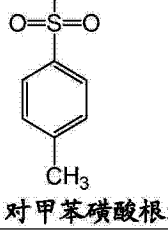
[0063] 在一个方面, X 是甲基磺酸根,其中所述甲基是未被取代的或被 -OH 取代。

[0064] 在一个方面, X 是未被取代的或被 -OH 取代的乙基磺酸根。

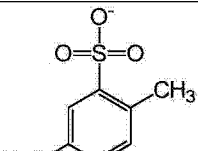
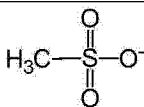
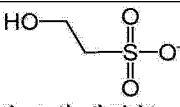
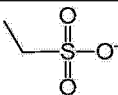
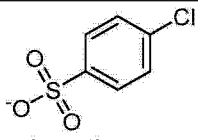
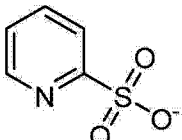
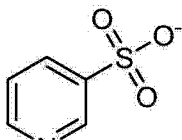
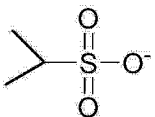
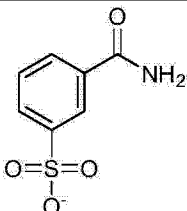
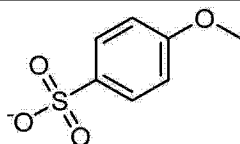
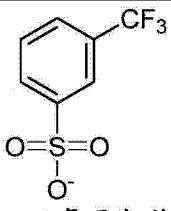
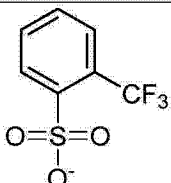
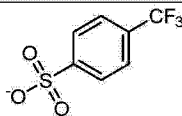
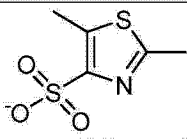
[0065] 在一个方面, X<sup>-</sup> 是羟乙基磺酸根、甲磺酸根或乙磺酸根。

[0066] 在一个方面, X 是:

[0067]

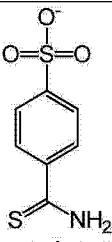
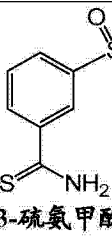
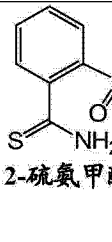
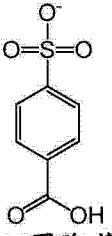
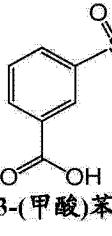
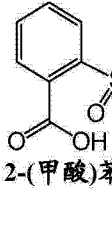
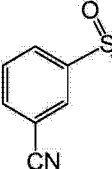
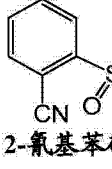
 <p>4-硫氨甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>3-硫氨甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>2-硫氨甲酰基苯磺酸根;</p>
 <p>4-(甲酸)苯磺酸根;</p>	 <p>3-(甲酸)苯磺酸根;</p>	 <p>2-(甲酸)苯磺酸根;</p>
 <p>4-氰基苯磺酸根;</p>	 <p>3-氰基苯磺酸根;</p>	 <p>2-氰基苯磺酸根;</p>
 <p>4-氯苯磺酸根;</p>	 <p>3-氨甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>对甲苯磺酸根;</p>

[0068]

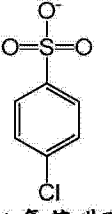
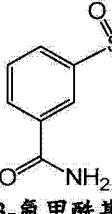
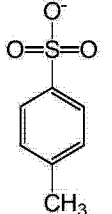
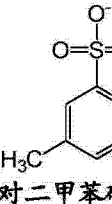
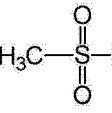
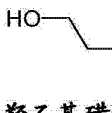
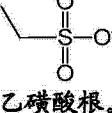
 <p>对二甲苯磺酸根;</p>	 <p>甲磺酸根;</p>	 <p>羟乙基磺酸根;</p>
 <p>乙磺酸根;</p>	 <p>4-氯苯磺酸根;</p>	
 <p>2-吡啶磺酸根;</p>	 <p>3-吡啶磺酸根;</p>	 <p>2-丙烷磺酸根;</p>
 <p>3-氨甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>4-甲氧基苯磺酸根;</p>	 <p>3-(三氟甲基)苯磺酸根;</p>
 <p>2-(三氟甲基)苯磺酸根;</p>	 <p>4-(三氟甲基)苯磺酸根; 或</p>	 <p>2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-磺酸根。</p>

[0069] 在一个方面, X 是:

[0070]

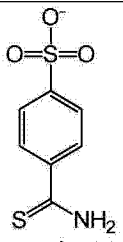


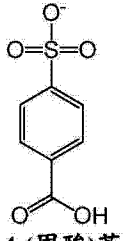
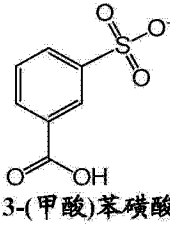

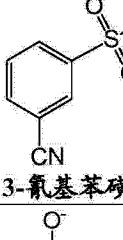
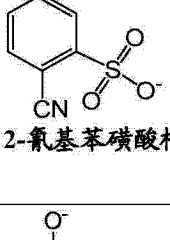

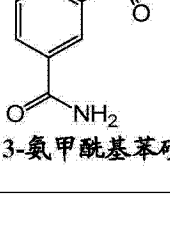
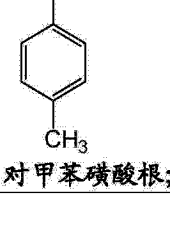
 <p>4-硫氨甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>3-硫氨甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>2-硫氨甲酰基苯磺酸根;</p>
 <p>4-(甲酸)苯磺酸根;</p>	 <p>3-(甲酸)苯磺酸根;</p>	 <p>2-(甲酸)苯磺酸根;</p>
 <p>CN</p>		 <p>2-氰基苯磺酸根;</p>

[0071]

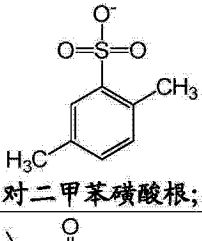
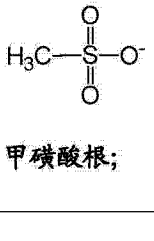
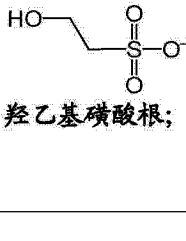
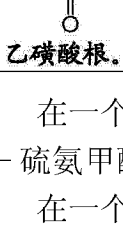
<p>3-氟基苯磺酸根;</p>		
 <p>4-氯苯磺酸根;</p>	 <p>3-氟甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>对甲苯磺酸根;</p>
 <p>对二甲苯磺酸根;</p>	 <p>甲磺酸根;</p>	 <p>羟乙基磺酸根; 或</p>
 <p>乙磺酸根。</p>		

[0072] 在一个方面, X 是 :

[0073]

 <p>4-硫氨甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>3-硫氨甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>2-硫氨甲酰基苯磺酸根;</p>
 <p>4-(甲酸)苯磺酸根;</p>	 <p>3-(甲酸)苯磺酸根;</p>	 <p>2-(甲酸)苯磺酸根;</p>
 <p>3-氰基苯磺酸根;</p>		 <p>2-氰基苯磺酸根;</p>
 <p>4-氯苯磺酸根;</p>	 <p>3-氨甲酰基苯磺酸根;</p>	 <p>对甲苯磺酸根;</p>

[0074]

 <p>对二甲苯磺酸根;</p>	 <p>甲磺酸根;</p>	 <p>羟乙基磺酸根; 或</p>
 <p>乙磺酸根。</p>		

[0075] 在一个方面, X<sup>-</sup> 是 2- 硫氨甲酰基苯磺酸根、3- 硫氨甲酰基苯磺酸根、4- 甲苯磺酸根或 4- 硫氨甲酰基苯磺酸根。

[0076] 在一个方面, X<sup>-</sup> 是 3- 硫氨甲酰基苯磺酸根。

[0077] 在一个方面, X<sup>-</sup> 是 4- 甲苯磺酸根。

[0078] 在一个方面, X<sup>-</sup> 是羟乙基磺酸根、甲磺酸根或乙磺酸根。

[0079] 在一个方面, R<sub>1</sub> 是氢。

[0080] 在一个方面, R<sub>1</sub> 是甲基。

[0081] 在一个方面, R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自独立地是 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基或 C<sub>2-4</sub> 炔基。

[0082] 在一个方面, R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自独立地是 H 或甲基。

[0083] 在一个方面,  $R_a$  和  $R_b$  是 H。

[0084] 本说明书的一个方面是如本文中定义的式 I ( $A^+X^-$ ) 的化合物、其非对映异构体、对映异构体或混合物, 其中所述化合物是呈晶体形式。

[0085] 本说明书的一个方面是如本文中定义的式 I ( $A^+X^-$ ) 的化合物、其非对映异构体、对映异构体或混合物, 其中所述化合物是呈无定形形式。

[0086] 在一个方面, 提供了一种药物组合物, 其包含至少一种如本文中定义的化合物和药学上可接受的赋形剂或载体。

[0087] 在一个方面, 提供了一种药物组合物, 其可在患者中口服、胃肠外或直肠内施用, 其包含至少一种如本文中定义的化合物和药学上可接受的赋形剂或载体。

[0088] 在一个方面, 提供了一种用于减轻患者的内脏痛的方法, 所述方法包括: 施用内脏痛减轻量的如本文中定义的药物组合物或至少一种如本文中定义的化合物。

[0089] 在一个方面, 提供了如本文中定义的化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于减轻患者经历的内脏痛。

[0090] 在一个方面, 提供了如本文中定义的化合物或药物组合物用于减轻患者经历的内脏痛的用途。

[0091] 在一个方面, 所述患者正在接受下胃肠道内窥镜检查。

[0092] 在一个方面, 所述患者正在接受上胃肠道内窥镜检查。

[0093] 在一个方面, 所述患者正在接受虚拟结肠镜检查或钡灌肠。

[0094] 在一个方面, 所述内脏痛是由于胃肠相关疾病引起的。

[0095] 在一个方面, 所述胃肠疾病 (也称为胃肠障碍) 是 IBS 的所有形式、便秘、功能性胃肠道病症、胃食管回流病、功能性胃灼热、消化不良、内脏痛、胃肌轻瘫、慢性肠假性梗阻、结肠假性梗阻、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、内痔和 / 或外痔、放射性直肠炎或胃肠活动的其它功能紊乱。

[0096] 在一个方面, 所述胃肠相关疾病是溃疡性结肠炎 (UC)、内痔和 / 或外痔、放射性直肠炎、IBS 的所有形式或胃肠活动的其它功能紊乱。

[0097] 在一个方面, 所述胃肠相关疾病是溃疡性结肠炎 (UC)、内痔和 / 或外痔、放射性直肠炎或 IBS 的所有形式。

[0098] 根据本说明书的一个方面, 提供了一种合成式 I 的磺酸衍生物的方法, 所述磺酸衍生物包括、但不限于氰基苯磺酸、硫氨基酰基苯磺酸、噻唑磺酸、吡啶基磺酸、三氟苯磺酸、甲氧基磺酸, 它们都可以单独添加给曲美布汀以形成热力学上稳定的盐。

[0099] 根据本说明书的一个方面, 提供了一种使用不同的烷基磺酸、杂芳基磺酸和芳基磺酸衍生物制备曲美布汀或式 I 的 N- 去甲基曲美布汀盐的方法, 所述衍生物包括、但不限于甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、对甲苯磺酸、对二甲苯磺酸、4- 氯磺酸、2- 吡啶基磺酸、3- 吡啶基磺酸、4- 羧基磺酸、3- 氰基苯磺酸、4- 甲氧基苯磺酸、4- 三氟甲基苯磺酸、3- 三氟甲基苯磺酸、2- 三氟甲基苯磺酸、2, 4- 二甲基 -1-3- 噻唑 -5- 磺酸、2- 硫氨基酰基苯磺酸、3- 硫氨基酰基苯磺酸和 4- 硫氨基酰基苯磺酸, 它们都可以单独添加给曲美布汀以形成热力学上稳定的盐。

[0100] 根据本说明书的一个方面, 提供了一种使用不同的烷基磺酸和芳基磺酸衍生物制备曲美布汀盐的方法, 所述衍生物包括、但不限于甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、对甲苯磺酸、

对二甲苯磺酸、2-氰基苯磺酸、3-氰基苯磺酸、2-硫氨甲酰基苯磺酸、3-硫氨甲酰基苯磺酸和4-硫氨甲酰基苯磺酸,它们都可以单独添加给曲美布汀以形成热力学上稳定的盐。

[0101] 根据本说明书的一个方面,提供了一种使用不同的芳基磺酸衍生物制备释放硫化氢的曲美布汀或N-去甲基曲美布汀盐的方法,所述衍生物包括、但不限于2-硫氨甲酰基苯磺酸、3-硫氨甲酰基苯磺酸和4-硫氨甲酰基苯磺酸,它们都可以添加给曲美布汀以形成热力学上稳定的盐。

[0102] 根据本说明书的一个方面,它涉及新的曲美布汀盐,其中所述抗衡离子(阴离子, X<sup>-</sup>)选自下述的烷基磺酸盐、杂芳基和芳基磺酸盐衍生物之一:甲磺酸根、乙磺酸根、羟乙基磺酸根、对甲苯磺酸根、对二甲苯磺酸根、4-氯磺酸根、2-吡啶基磺酸根、3-吡啶基磺酸根、4-羧基磺酸根、3-氰基苯磺酸根、4-甲氧基苯磺酸根、4-三氟甲基苯磺酸根、3-三氟甲基苯磺酸根、2-三氟甲基苯磺酸根、2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-磺酸根、2-硫氨甲酰基苯磺酸根、3-硫氨甲酰基苯磺酸和4-硫氨甲酰基苯磺酸根。

[0103] 根据本说明书的一个方面,提供了新的曲美布汀盐其中所述抗衡离子(阴离子 X<sup>-</sup>)选自下述的烷基磺酸盐和芳基磺酸盐衍生物之一:甲磺酸根、乙磺酸根、羟乙基磺酸根、对甲苯磺酸根(被称作甲苯磺酸根)、对二甲苯磺酸根、4-氯苯磺酸根、2-氰基苯磺酸根、3-氰基苯磺酸根、3-氨甲酰基苯磺酸根、2-硫氨甲酰基苯磺酸根、3-硫氨甲酰基苯磺酸根和4-硫氨甲酰基苯磺酸根。

[0104] 根据本说明书的一个方面,提供了新的能够在体内释放硫化氢的曲美布汀或N-去甲基曲美布汀盐,其中所述抗衡离子(阴离子 X<sup>-</sup>)选自下述的芳基磺酸盐衍生物之一:2-硫氨甲酰基苯磺酸根、3-硫氨甲酰基苯磺酸根和4-硫氨甲酰基苯磺酸根。

[0105] 根据本说明书的一个方面,提供了新的能够在体内释放硫化氢的曲美布汀盐,其中所述抗衡离子(阴离子)选自下述的芳基磺酸盐衍生物之一:2-硫氨甲酰基苯磺酸根、3-硫氨甲酰基苯磺酸根和4-硫氨甲酰基苯磺酸根。

[0106] 根据本说明书的一个方面,提供了3-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀盐和4-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀盐用于进一步研究以评估性能的用途。在一个或多个下述测定中试验了每种化合物:(1)啮齿动物(小鼠和大鼠)和(2)非啮齿动物物种(犬)中的毒理学评价,(3)体外Caco-2渗透性,(4)在肝细胞上的体外代谢,和(5)在生物流体中的体外稳定性。

[0107] 根据本说明书的一个方面,3-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀可以作为镇痛药物用在人类中,所述镇痛药物用于内窥镜应用诸如胃镜检查、结肠镜检查 and 乙状结肠镜检查,用于医学成像操作诸如钡灌肠和虚拟结肠镜检查,和用于治疗胃肠道病症,诸如痔疮、溃疡性结肠炎和IBS。

[0108] 本领域技术人员将理解,所述化合物可以以不同的多晶型形式存在。如本领域已知的,多形性(polymorphism)是化合物的结晶成为超过一种不同结晶性的或“多晶型的”物质的能力。多晶型物是化合物的一种固体晶体相,处于固态的该化合物分子具有至少两种不同的排列或多晶型形式。任意既定化合物的多晶型形式由相同化学式或组成决定,并且在化学结构以及晶体结构上是两种不同的化学化合物。

[0109] 本领域技术人员将进一步理解,根据本说明书的化合物可以以不同的溶剂合物形式(例如水合物)存在。当溶剂分子在结晶过程中掺入化合物分子的晶体晶格结构中时,

也可以形成曲美布汀化合物的溶剂合物。

[0110] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员所通常理解的含义。另外,所述的材料、方法和实施例仅仅是示例性的,无意成为限制性的。

[0111] 为了本说明书的目的,根据 Periodic Table of the Elements, CAS 版, Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版,鉴别化学元素。另外,有机化学的一般原理描述在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, 和“March's Advanced Organic Chemistry”, 第 5 版, 编著:Smith, M. B. 和 March, J., John Wiley & Sons, New York:2001。

[0112] 另外,除非另有说明,否则本文中描述的曲美布汀化合物也意图包括仅在有一个或多个同位素富集的原子存在下有所不同的化合物。例如,在本说明书的范围内包括这样的曲美布汀化合物:其中一个或多个氢原子被氘或氚替代,或一个或多个碳原子被富含  $^{13}\text{C}$  或  $^{14}\text{C}$  的碳替代,或一个或多个硫原子被  $^{35}\text{S}$  替代。这样的化合物可用作,例如,分析工具、生物学测定中的探针或具有改善的治疗特性的化合物。

[0113] 本文中使用的术语内脏痛表示由浆液 (serous) 表面的炎症、内脏的膨胀和周围神经的炎症或挤压造成的疼痛。内脏痛的例子包括、但不限于:腹部疼痛、胸痛、骨盆痛(包括外阴痛以及与分娩或月经有关的疼痛)和/或与炎性肠病、IBS、神经源性膀胱、间质性膀胱炎、胆囊炎、胰腺炎和泌尿道感染有关的疼痛。在一个方面,内脏痛是胃肠痛。在一个方面,内脏痛与炎性肠病或 IBS 有关。

[0114] 应当理解,用于治疗所需的曲美布汀化合物的量将不仅随所选择的特定化合物而变化,而且随施用途径、需要治疗的病症的性质以及患者的年龄和状况而变化,并且最终由主治医师决定。但是,一般而言,合适的剂量将是在约 1 至约 30mg/kg 体重/天的范围内,例如在 4-18mg/kg/天的范围内,或者例如在 8-14mg/kg/天的范围内。假定 70-kg 的人,这样的剂量范围将代表约 70mg 至约 2,100mg 的每日剂量,例如,在 280-1,260mg/天的每日剂量范围内,或者例如,在 560-980mg/天的每日剂量范围内。作为另一个例子,每日剂量范围也可以是 280-1,800mg/天,或者例如,在 560-1,500mg/天的每日剂量范围内。

[0115] 期望的剂量可以方便地以单剂量形式或者作为以适当的间隔施用的分份剂量(例如作为每天的 2、3、4 或更多剂)存在。

[0116] 曲美布汀化合物方便地在单位剂型中施用;例如每个单位剂型含有 25-750mg、50-600mg、方便地 75-450mg、最方便地 125-360mg 活性成分。在一个实施方案中,曲美布汀化合物方便地在 250mg 的单位剂型中施用。

[0117] 当曲美布汀化合物或其药学上可接受的盐与第二种治疗剂(包括、但不限于抗焦虑药物如苯并二氮杂<sup>䄀</sup>(例如咪达唑仑)、阿片样镇痛药物如芬太尼或哌替啶、或解痉药如丁基东莨菪碱)联合使用时,每种化合物的剂量可以与单独使用所述化合物时的剂量相同或不同。本领域技术人员将容易地理解适当的剂量。

[0118] 在可能的情况下,就用于治疗而言,曲美布汀化合物可以作为粗化学试剂施用,优选的是,将所述活性成分提供为药物组合物。本说明书因而进一步提供了一种药物组合物,其包含本说明书的曲美布汀化合物、以及一种或多种药学上可接受的载体和任选的其它治疗性的和/或预防性的成分。所述载体必须是“可接受的”,其含义是,与制剂的其它成分相

容,且对其接受者无害。

[0119] 药物组合物包括适合用于口服、直肠、鼻、局部(包括含服和舌下)、透皮、阴道或胃肠外(包括肌内、皮下和静脉内)施用的那些,或呈适合用于通过吸入或吹入施用的形式。在适当时,可以将组合物方便地以离散剂量单元形式呈现,并且可以通过药剂领域众所周知的任意方法制备。所有方法包括以下步骤:使活性剂与液体载体或精细粉碎的固体载体或两者结合,然后,如果必要的话,使产品成形为期望的组合物。

[0120] 适合用于口服施用的药物组合物可以方便地呈现为:离散单元,诸如胶囊剂、扁囊剂或片剂,各自含有预定量的活性成分;粉末或颗粒;溶液、混悬剂或乳剂。所述活性成分还可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂存在。用于口服施用的片剂和胶囊剂可以含有常规赋形剂诸如粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂或润湿剂。可以根据本领域众所周知的方法将片剂包衣。口服的液体制剂可以是例如水性或油性混悬剂、溶液、乳剂、糖浆剂或酞剂的形式,或者可以作为在使用前用水或其它合适的媒介物配制的干燥产品存在。这样的液体制剂可以含有常规添加剂诸如助悬剂、乳化剂、非水性的媒介物(其可以包括食用油)或防腐剂。

[0121] 曲美布汀化合物还可以配制成用于胃肠外施用(例如,通过注射,例如快速推注或连续输注),并且可以以单元剂量形式存在于安瓿、预充注射器、小体积输注液中或含有添加的防腐剂的多剂量容器中。所述组合物可以采取诸如在油性或水性媒介物中的混悬剂、溶液或乳剂等的形式,并且可以含有配制剂,诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。可替换地,所述活性成分可以呈粉末形式,通过无菌固体的无菌分离或者通过从溶液低压冻干获得,在使用前用合适的媒介物(例如无菌的、无热原的水)配制。

[0122] 就局部施用给表皮而言,曲美布汀化合物可以配制为软膏剂、乳膏剂或洗剂,或者配制为透皮贴剂。这样的透皮贴剂可以含有穿透促进剂诸如芳樟醇、香芹酚、麝香草酚、柠檬醛、薄荷醇和 *t*-茴香脑。软膏剂和乳膏剂可以例如用水性或油性基质配制,并加入合适的增稠剂和/或胶凝剂。洗剂可以用水性或油性基质配制,并且通常还将含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂或着色剂。

[0123] 适合用于在口腔中局部施用的组合物包括:锭剂,其包含在调味基质(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶)中的活性成分;软锭剂,其包含在惰性基质(诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中的活性成分;和漱口剂,其包含在合适的液体载体中的活性成分。

[0124] 适合用于直肠施用的药物组合物(其中载体为固体)例如呈现为单元剂量栓剂。合适的载体包括可可脂和本领域常用的其它物质,并且可以如下方便地形成栓剂:将活性化合物与软化或熔化的载体混合,接着在模具中冷却和成形。

[0125] 适合用于阴道施用的组合物可以呈现为子宫托(pessaries)、卫生栓(tampons)、乳膏剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂,其除了含有活性成分以外还含有本领域已知适当的载体。

[0126] 就鼻内施用而言,所述化合物或组合可以用作液体喷雾剂或可分散粉末或呈滴剂的形式。滴剂可以用水性或非水性基质配制,并且还包含一种或多种分散剂、增溶剂或助悬剂。液体喷雾剂方便地从增压包递送。

[0127] 就吸入施用而言,方便地从吹入器、喷雾器或增压包或其它适宜递送气溶胶喷雾剂的装置递送所述化合物或组合。增压包可以包含合适的推进剂诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。在增压气溶胶的情况下,通过提供阀

门来递送计量的量,可以确定剂量单元。

[0128] 可替换地,就吸入或吹入施用而言,所述化合物或组合可以采取干粉组合物的形式,例如化合物与合适的粉末基质(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。粉末组合物可以以单元剂量形式存在,例如在胶囊或药筒中,或者例如在明胶或泡罩包中,可以借助于吸入器或吹入器从其施用粉末。

#### 附图说明

[0129] 图 1 显示了含有多晶型物 A 和 B 的不同批次的实施例 20 的 X-射线粉末衍射。

[0130] 图 2 显示了含有在几批化合物上收集的多晶型物 A、B 和 C 的不同批次的实施例 22 的 X-射线粉末衍射。

[0131] 图 3 :口服施用 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀(实施例 20)以后曲美布汀的 PK 曲线。

[0132] 图 4 :口服施用 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀(实施例 20)以后 3- 硫氨甲酰基苯磺酸盐的 PK 曲线。

[0133] 图 5 :口服施用 4- 甲苯磺酸曲美布汀(实施例 22)以后曲美布汀的 PK 曲线。

[0134] 图 6:3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀(实施例 20)在小鼠肌电图结肠直肠膨胀诱导的疼痛模型中的体内效力曲线。

#### 具体实施方式

[0135] 下述实施例仅仅是本说明书的实施方案的示例,并且不以任何方式限于本公开内容的其它部分。

[0136] 缩写

[0137] “d”是指双峰。

[0138] “DCM”是指二氯甲烷。

[0139] “dd”是指双重双重峰。

[0140] “DMSO”是指二甲基亚砜。

[0141] “DMSO-d<sub>6</sub>”是指二甲基亚砜 -d<sub>6</sub>。

[0142] “DSC”是指示差扫描量热法。

[0143] “ESI”是指电喷射电离。

[0144] “Et”是指乙基。

[0145] “EtOAc”是指乙酸乙酯。

[0146] “EtOH”是指乙醇。

[0147] “Ex”是指实施例。

[0148] “g”是指克。

[0149] “hr”是指小时。

[0150] “<sup>1</sup>H NMR”是指质子核磁共振。

[0151] “HPLC”是指高效液相色谱法。

[0152] “IBS”是指肠易激综合征。

[0153] “IPA”是指异丙醇。

- [0154] “L”是指升。
- [0155] “LC”是指液相色谱法。
- [0156] “LCMS”是指液相色谱法 / 质谱法。
- [0157] “m”是指多重峰。
- [0158] “M”是指摩尔。
- [0159] “mL”是指毫升。
- [0160] “ $\mu$  L”是指微升。
- [0161] “Me”是指甲基。
- [0162] “MeCN”是指乙腈。
- [0163] “MeOH”是指甲醇。
- [0164] “mg”是指毫克。
- [0165] “MHz”是指兆赫。
- [0166] “min”是指分钟。
- [0167] “mm”是指毫米。
- [0168] “ $\mu$  m”是指微米。
- [0169] “mmol”是指毫摩尔。
- [0170] “mol”是指摩尔。
- [0171] “MRM”是指多重反应监测。
- [0172] “MS”是指质谱法。
- [0173] “MS/MS”和“M2”是指串联质谱法。
- [0174] “ $P_{app}$ ”是指渗透系数。
- [0175] “PK”是指药代动力学。
- [0176] “ $pK_a$ ”是指在对数标度中的酸解离常数。
- [0177] “ppm”是指百万份数。
- [0178] “Pr”是指丙基。
- [0179] “q”是指四重峰。
- [0180] “qt”是指五重峰。
- [0181] “rpm”是指每分钟的转数。
- [0182] “ $R_t$ ”是指保留时间 (HPLC)。
- [0183] “s”是指单峰。
- [0184] “t”是指三重峰。
- [0185] “THF”是指四氢呋喃
- [0186] “UV”是指紫外线。
- [0187] “VMR”是指内脏运动应答。
- [0188] “vol”是指体积。
- [0189] “w/w”是指重量 / 重量。
- [0190] 化合物制备
- [0191] 下面的实施例例证了式 I (A<sup>1</sup>X<sup>-</sup>) 的化合物的制备和用于制备这样的化合物的中间体。预见到,有机合成领域的技术人员在单独地或者与本领域的一般知识结合地阅读这些

实施例以后,可以根据需要改造和应用所述方法。本领域的一般知识包括,例如:

[0192] ●讨论各种有机合成反应的参考文献,包括有机化学的教科书,例如, *Advanced Organic Chemistry*, March 4th ed, McGraw Hill(1992); 和 *Organic Synthesis*, Smith, McGraw Hill, (1994)。它们还包括,例如, R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 第2版, Wiley-VCH:New York(1999); F. A. Carey; R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 第2版, Plenum Press:New York(1984); L. S. Hegeudus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 第2版, University Science Books:Mill Valley, CA(1994); L. A. Paquette, 编, *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley:New York(1994); A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, CW. Rees, 编, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Pergamon Press:Oxford, UK(1995); G. Wilkinson; F. G. A. Stone; E. W. Abel, 编, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press:Oxford, UK(1982); B. M. Trost; I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press:Oxford, UK(1991); A. R. Katritzky, CW. Rees 编, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press:Oxford, UK(1984); A. R. Katritzky; CW. Rees, E. F. V. Scriven, 编, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon Press:Oxford, UK(1996); C. Hansen; P. G. Sammes; J. B. Taylor, 编, *Comprehensive Medicinal Chemistry*:Pergamon Press:Oxford, UK(1990)。另外,合成方法和有关的课题的重复出现的综述包括: *Organic Reactions*, John Wiley:New York; *Organic Syntheses*; John Wiley:New York; *The Total Synthesis of Natural Products*, John Wiley:New York; *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley:New York; *Annual Reports in Organic Synthesis*, Academic Press:San Diego CA; 和 *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), Thieme:Stuttgart, Germany。

[0193] ●讨论杂环化学的参考文献包括,例如, *Heterocyclic Chemistry*, J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, 第3版, Cheapman and Hall, 第189-225页(1995); 和 *Heterocyclic Chemistry*, T. L. Gilchrist, 第2版 Longman Scientific and Technical, 第248-282页(1992)。

[0194] ●合成转化的数据库,包括化学文摘,其可以使用 CAS Online 或 SciFinder 进行检索; 和 *Handbuch der Organischen Chemie* (Beilstein) 其可以使用 SpotFire 进行检索。

[0195] 下述化合物制备实施例中的所有起始原料都是商购可得的或描述在文献中。将空气和水分敏感的液体和溶液经由注射器或插管转移,并穿过橡胶隔片引入反应容器中。除非另外指出,否则不经进一步纯化地使用试剂和溶剂。

[0196] 术语“在减压下浓缩”和“在减压下蒸发”或“在真空中浓缩”表示在大约 15mm Hg 使用 Buchi 旋转蒸发器。

[0197] 在 Varian Gemini 2000 300 MHz 上记录  $^1\text{H}$  NMR 谱。

[0198] 使用示差扫描量热仪 (DSC) 测量熔点,记录在 DSC Setaram 131 上。

[0199] X-射线粉末衍射 (XRPD): 在以下条件下用 Siemens D-5000 衍射仪分析样品:

[0200] ●在环境条件下使用硅零点背景试样架(低容量试样架)分析每个样品。

[0201] ●用 Si-Sol-X 检测器在 3-60 度的  $2\theta$  进行分析。

[0202] ●步长  $0.01^\circ$  ,步时间 1 秒

[0203] ● Tube Co K $\alpha$  1, 2, 各自 1mm 的分散狭缝和接收, 检测器狭缝 0.1mm。

[0204] 一般规程 1

[0205] 磺酰氯衍生物向磺酸衍生物的转变

[0206] 在室温, 将 1 摩尔当量的磺酰氯衍生物溶解在 10 体积的四氢呋喃 (THF) 和 2.1 摩尔当量的吡啶中。将溶液冷却至接近  $0^\circ\text{C}$ , 并将 1 体积的水加入溶液中。将溶液剧烈搅拌约 2 小时, 并将其温热至室温。然后, 在减压下除去溶剂, 并将残余的水 (如果存在的话) 通过使用乙醇 (大约 3 体积) 共沸蒸馏来除去。在该阶段, 用 1 摩尔当量的盐酸吡啶鎓 (pyridinium hydrochloride) 得到磺酸吡啶鎓。加入 4 体积的乙醇, 随后过滤, 得到纯的磺酸吡啶鎓。然后使用 **Amberlyst®15** 除去残余吡啶。

[0207] 将磺酸吡啶鎓 (5g) 溶解在 12 体积的加入了 **Amberlyst®15** (15g) 的甲醇中。将混合物在室温搅拌 2 小时。通过过滤并用 6 体积的甲醇冲洗, 除去 **Amberlyst®15**。如果在滤液溶液中发现了残余吡啶, 可以重复该最后一步操作。滤液含有磺酸衍生物。所述磺酸衍生物可以保持在甲醇溶液中用于立即使用, 或可以通过在减压下浓缩甲醇溶液来分离用于贮存。

[0208] 一般规程 2

[0209] 磺酸盐衍生物向磺酸衍生物的转变

[0210] 将大约 5g 磺酸盐 (钠、钾或吡啶鎓) 溶解在 12 体积的向其中加入了 **Amberlyst®15** (15g) 的甲醇中。将混合物在环境温度搅拌 2 小时。通过过滤除去 **Amberlyst®15**, 并用 6 体积的甲醇冲洗。将该最后一步操作重复另外一次。滤液含有磺酸衍生物。将磺酸衍生物保持在甲醇溶液中。所述磺酸衍生物可以保持在甲醇溶液中用于立即使用, 或可以通过在减压下浓缩甲醇溶液来分离用于贮存。

[0211] 实施例 1

[0212] 3- 硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓的合成

[0213] 步骤 A :3- 氰基苯磺酸吡啶鎓的合成

[0214] 在室温将 3- 氰基苯磺酰氯 (100g, 0.496mol) 溶解在 THF (1.00L) 和吡啶 (82.2mL, 1.02mol) 的混合物中。将溶液冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 并将水 (50mL) 加入溶液中。将混合物剧烈搅拌 2 小时, 并放置温热至室温。然后减压浓缩混合物, 并通过使用乙醇 ( $2 \times 1000\text{mL}$ ) 共沸蒸馏来除去残余水。加入乙醇 (400mL), 随后过滤, 得到标题化合物 (78g, 60% 收率), 作为具有大于 95% 的纯度的固体。 $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.58 (t, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.92-7.95 (m, 2H), 8.10 (t, 2H), 8.64 (t, 1H), 8.96 (d, 2H)。

[0215] 步骤 B :3- 硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓的合成

[0216] 将 3- 氰基苯磺酸吡啶鎓 (130g, 0.496mol) 分散在乙醇 (520mL) 中, 并将悬浮液缓慢地转移至  $\text{P}_2\text{S}_5$  (441g, 1.98mol) 在乙醇 (880mL) 和己烷类 (750mL) 的混合物中的溶液中 [注: 使用乙醇 (200mL) 冲洗烧瓶和完成转移]。然后将混合物在室温搅拌 16 小时。通过过滤来回收 3- 硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓 (125g, 85% 收率), 作为具有大于 95% 的纯度的固体。 $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.37 (t, 1H), 7.45 (dd, 2H), 8.09 (t, 2H), 8.19 (t, 1H), 8.62

(t, 1H), 8.95(d, 2H), 9.59(s, 1H), 9.89(s, 1H)。

[0217] 实施例 2

[0218] 4- 硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓的合成

[0219] 按照与实施例 1 所述的规程类似的规程,用 4- 氰基苯磺酸吡啶鎓替代 3- 氰基苯磺酸吡啶鎓,完成 4- 硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓的制备。

[0220]  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.60(dd, 2H), 7.82(dd, 2H), 8.08(t, 2H), 8.61(t, 1H), 8.94(dd, 2H), 9.53(s, 1H), 9.90(s, 1H)。

[0221] 一般规程 3

[0222] 使用磺酸衍生物制备曲美布汀盐

[0223] 将大约 6.5g 曲美布汀加入磺酸衍生物在甲醇中的溶液(1 摩尔当量)中,并在室温搅拌 1 小时。将混合物在减压下浓缩,并将丙酮(60mL)加入残余物中。然后将混合物在减压下浓缩,并将另外 60mL 丙酮加入残余物中。将溶液冷却至 0-5°C 保持大约 2 小时。标题化合物结晶,并将固体通过过滤进行回收,用冷丙酮洗涤,并在氮气氛下放在 50°C 烘箱中保持 16 小时。

[0224] 一般规程 4

[0225] 从磺酸衍生物开始制备曲美布汀盐

[0226] 将曲美布汀(1.93g, 5.0mmol)和 5.0mmol 磺酸加入 50ml 圆底烧瓶中。加入 MeOH(20mL),并将混合物在室温搅拌 1 小时。将得到的溶液分成 6 等份,并转移至圆底烧瓶,然后在减压下浓缩每个烧瓶。然后使用下述方案之一处理每种残余物:

[0227] ● 方案 A :加入 MeOH(5mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0228] ● 方案 B :加入 MeOH(5mL)和水(1mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0229] ● 方案 C :加入 EtOH(5mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0230] ● 方案 D :加入 IPA(5mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0231] ● 方案 E :加入丙酮(5mL),并搅拌混合物以得到溶液。

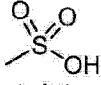
[0232] ● 方案 F :加入丙酮(5mL)和水(1mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0233] 然后将每种溶液转移进瓶中,并保持开放使溶剂在室温(18-25°C)蒸发,直到观察到晶体形成。然后将固体通过过滤进行回收,用溶剂洗涤,并在机械真空下干燥。

[0234] 使用一般规程 4 来制备下面列出的实施例 3-9。对于基于目测检查会提供最大量晶体的条件,报告数据,尽管尝试的其它条件可能已经产生晶体。除非另外指出,否则结晶提供超过 80%收率。

[0235] 表 1

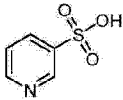
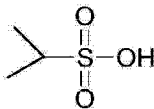
[0236]

实施例	起始原料(条件)	抗衡离子名称和结构	熔点 (DSC 峰)	<sup>1</sup> H NMR
3	甲烷磺酸(方案 E)	 甲磺酸	181 °C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.72( <i>br</i> , 1H); 7.68 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H); 7.48-7.64( <i>m</i> , 3H), 7.23 ( <i>s</i> , 2H); 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H); 4.89 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 3.83 ( <i>s</i> , 6H); 3.75 ( <i>s</i> , 3H); 2.86 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H); 2.67 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H); 2.40-2.55 ( <i>m</i> , 1H); 2.30-2.40 ( <i>m</i> , 1H); 2.33 ( <i>s</i> , 3H); 0.75 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)

[0237]

实施例	起始原料(条件)	抗衡离子名称和结构	熔点 (DSC 峰)	<sup>1</sup> H NMR
4	对二甲苯磺酸(方案 A)	 对二甲苯磺酸	143 °C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.67( <i>br</i> , 1H); 7.67 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H); 7.48-7.62 ( <i>m</i> , 4H), 7.25 ( <i>s</i> , 2H); 7.00 ( <i>s</i> , 2H); 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 4.89 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 3.82 ( <i>s</i> , 6H); 3.75 ( <i>s</i> , 3H); 2.86 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H); 2.67 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H); 2.40-2.55 ( <i>m</i> , 1H); 2.46 ( <i>s</i> , 3H); 2.30-2.40 ( <i>m</i> , 1H); 2.24 ( <i>s</i> , 3H); 0.75 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
5	4-氯苯磺酸(方案 E)	 4-氯苯磺酸	131 °C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.62( <i>br</i> , 1H); 7.67 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H); 7.50-7.65 ( <i>m</i> , 5H); 7.35-7.42 ( <i>m</i> , 2H); 7.24 ( <i>s</i> , 2H), 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H); 4.89 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 3.83 ( <i>s</i> , 6H); 3.75 ( <i>s</i> , 3H); 2.86 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H); 2.67 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H); 2.40-2.55 ( <i>m</i> , 1H); 2.25-2.40 ( <i>m</i> , 1H); 0.76 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
6	乙磺酸(方案 E)	抗衡离子  乙磺酸	184 °C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.62( <i>br</i> , 1H); 7.69 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H); 7.50-7.65( <i>m</i> , 3H), 7.25 ( <i>s</i> , 2H); 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.2 Hz 1H); 4.89 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 3.83 ( <i>s</i> , 6H); 3.75 ( <i>s</i> , 3H); 2.86 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H); 2.68 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H); 2.45-2.60 ( <i>m</i> , 1H); 2.30-2.40 ( <i>m</i> , 3H); 1.06 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); 0.76 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
7	2-吡啶磺酸(方案 D)	 2-吡啶磺酸	131 °C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.67( <i>br</i> , 1H); 7.67 ( <i>dt</i> , <i>J</i> <sub>1</sub> = 6.6 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 0.6 Hz 1H); 7.82 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H); 7.74 ( <i>d</i> , <i>J</i> <sub>1</sub> = 7.5 Hz, 1H); 7.68 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H); 7.50-7.64 ( <i>m</i> , 3H); 7.33-7.38 ( <i>m</i> , 1H); 7.24 ( <i>s</i> , 2H), 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H); 4.89 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 3.82 ( <i>s</i> , 6H); 3.75 ( <i>s</i> , 3H); 2.87 ( <i>br</i> , <i>s</i> , 3H); 2.70 ( <i>br</i> , <i>s</i> , 3H); 2.40-2.55 ( <i>m</i> , 1H); 2.25-2.40 ( <i>m</i> , 1H); 0.75 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

[0238]

实施例	起始原料(条件)	抗衡离子名称和结构	熔点 (DSC 峰)	<sup>1</sup> H NMR
8	3-吡啶磺酸 (方案 D)	 3-吡啶磺酸	119°C, 143°C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.64( <i>br</i> , 1H); 8.77 ( <i>s</i> , 1H); 8.53 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H); 7.96 ( <i>dt</i> , <i>J</i> <sub>1</sub> = 7.8 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 1.8 Hz, 1H); 7.67 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H); 7.50-7.62 ( <i>m</i> , 3H); 7.38 ( <i>dd</i> , <i>J</i> <sub>1</sub> = 6.9 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 4.5 Hz, 1H); 7.24 ( <i>s</i> , 2H), 5.25 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H); 4.89 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 3.82 ( <i>s</i> , 6H); 3.76 ( <i>s</i> , 3H); 2.60-3.00 ( <i>br</i> , <i>s</i> , 6H); 2.40-2.55 ( <i>m</i> , 1H); 2.25-2.40 ( <i>m</i> , 1H); 0.75 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
9	2-丙烷磺酸 (方案 C)	 2-丙烷磺酸	136°C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.72( <i>br</i> , 1H); 7.69 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H); 7.50-7.62( <i>m</i> , 3H), 7.24 ( <i>s</i> , 2H); 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H); 4.89 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H); 3.83 ( <i>s</i> , 6H); 3.75 ( <i>s</i> , 3H); 2.86 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H); 2.68 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H); 2.40-2.55 ( <i>m</i> , 2H); 2.25-2.40 ( <i>m</i> , 1H); 1.06 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H); 0.76 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

[0239] 注:对于一般规程 4-6,晶体通常在蒸发的前 14 天内出现。但是,对于一些实施例,当可能时,使样品结晶延长的时间段(6-9 个月)。

[0240] 一般规程 5

[0241] 从钠、钾或磺酸吡啶鎓衍生物开始制备曲美布汀盐

[0242] 向磺酸钠(5.0mmol)在 MeOH(20mL)中的溶液中,加入 **Amberlyst®15**,并将混合物在室温搅拌 1 小时。通过在硅藻土(**Celite®**)上真空过滤除去树脂,并用 MeOH(5mL)洗涤。将该过程重复 1 次。使得到的混合物穿过 0.45 μ 过滤器,然后加入曲美布汀(1.93g, 5.0mmol),并将混合物在室温搅拌 1 小时。将得到的溶液分成 6 等份,并转移至圆底烧瓶,然后在减压下浓缩每个烧瓶。然后使用下述方案之一处理每种残余物:

[0243] ●方案 A:MeOH(5mL)加入,并搅拌混合物以得到溶液。

[0244] ●方案 B:加入 MeOH(5mL)和水(1mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0245] ●方案 C:加入 EtOH(5mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0246] ●方案 D:加入 IPA(5mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0247] ●方案 E:加入丙酮(5mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0248] ●方案 F:加入丙酮(5mL)和水(1mL),并搅拌混合物以得到溶液。

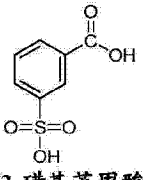
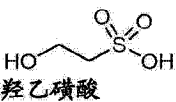
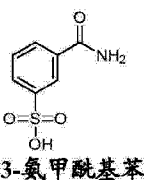
[0249] 然后将每种溶液转移进瓶中,并保持开放使溶剂在室温(18-25°C)蒸发,直到观察到晶体形成。然后将固体通过过滤进行回收,用溶剂洗涤,并在机械真空下干燥。

[0250] 使用一般规程 5 来制备下面列出的实施例 10-12。对于基于目测检查会提供最大量晶体的条件,报告数据,尽管尝试的其它条件可能已经产生晶体。除非另外指出,否则结

晶提供超过 80% 收率。

[0251] 表 2

[0252]

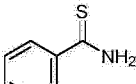
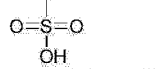
实施例	起始原料	抗衡离子名称和结构	熔点 (DSC 峰)	<sup>1</sup> H NMR
10	3-磺基苯甲酸钠盐 (方案 A)	 3-磺基苯甲酸	120, 173 °C (在 MeOH 中得到的晶体)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.62( <i>br</i> , 1H); 7.88 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 7.5 Hz <i>J</i> <sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H); 7.86 (dt, <i>J</i> <sub>1</sub> = 7.8 Hz <i>J</i> <sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H); 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H); 7.52-7.61 (m, 4H), 7.46 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H); 7.24 (s, 2H); 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.8 Hz 1H); 4.89 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H); 3.83 (s, 6H); 3.76 (s, 3H); 2.86 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H); 2.67 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H); 2.40-2.55 (m, 1H); 2.30-2.40 (m, 1H); 0.76 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
11	羟乙磺酸钠盐 (方案 E)	 羟乙磺酸	164 °C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.62( <i>br</i> , 1H); 7.67 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H); 7.50-7.65(m, 3H), 7.24 (s, 2H); 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.2 Hz 1H); 4.89 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 3.83 (s, 6H); 3.75 (s, 3H); 3.62 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H); 2.85 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 3H); 2.66 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H); 2.61 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H); 2.40-2.55 (m, 1H); 2.30-2.40 (m, 1H); 0.76 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
12	3-氨甲酰基苯磺酸钾盐 (方案 A)	 3-氨甲酰基苯磺酸	223 °C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.75( <i>br</i> , 1H); 9.19( <i>br</i> , 1H); 8.16 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H); 8.08 ( <i>br</i> , s, 1H); 7.82 (dt, <i>J</i> <sub>1</sub> = 7.5 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 1.5 Hz, 1H); 7.76 (dt, <i>J</i> <sub>1</sub> = 7.8 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 1.5 Hz, 1H); 7.57-7.70 (m, 3H), 7.44-7.56 ( <i>m</i> , 3H); 7.41 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H); 7.24 (s, 1H); 4.87 (d, <i>J</i> = 12.9, 1H); 4.43 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H); 3.80 (s, 6H); 3.74 (s, 3H); 2.20-2.80 (m, 8H); 0.72 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).

[0253] 注:对于一般规程 4-6, 晶体通常在蒸发的前 14 天内出现。但是, 对于一些实施例, 当可能时, 使样品结晶延长的时间段 (6-9 个月)。

[0254] 按照一般规程 5, 通过用 N-去甲基-曲美布汀替代曲美布汀, 制备实施例 13。对于基于目测检查会提供最大量晶体的条件, 报告数据, 尽管尝试的其它条件可能已经产生晶体。除非另外指出, 否则结晶提供超过 80% 收率。

[0255] 表 3

[0256]

实施例	起始原料 (条件)	抗衡离子名称 和结构	熔点 (DSC 峰)	<sup>1</sup> H NMR
13	3-硫氨甲酰基苯 磺酸吡啶鎓 (方案 A)	  3-硫氨甲酰基苯 磺酸	209 °C	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ9.35 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.27 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 2.87 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.68 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H), 0.77 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

[0257] 注:对于一般规程 4-6,晶体通常在蒸发的前 14 天内出现。但是,对于一些实施例,当可能时,使样品结晶延长的时间段(6-9 个月)。

[0258] 一般规程 6

[0259] 从磺酰氯衍生物开始制备曲美布汀盐

[0260] 向磺酰氯衍生物(0.025mmol)在 THF(20mL)中的溶液中,加入吡啶(0.05mmol)。将溶液冷却至 0-5 °C 并加入水(1mL)。将反应混合物放置温热至室温,搅拌 2 小时,然后在减压下浓缩。向残余物中加入 EtOH(20mL),并在减压下浓缩混合物。然后将 EtOH(10)加入残余物中,并在大多数试验中得到悬浮液。将固体通过真空过滤进行收集并干燥。以 50% w/w 和更高的收率得到磺酸吡啶鎓盐中间体。如果没有晶体形成,将溶液直接与 Amberlyst-15 一起使用,而不分离磺酸吡啶鎓盐。

[0261] 然后将固体(磺酸吡啶鎓)溶解在 MeOH(20mL)中,并加入 **Amberlyst®15**。

将混合物在室温搅拌 1 小时,然后通过硅藻土(**Celite®**)上过滤来除去树脂,并用 MeOH(5mL)洗涤。使得到的混合物穿过 0.45 μ M 过滤器,然后加入曲美布汀(相对于磺酸吡啶鎓中间体为 1 当量),并将混合物在室温搅拌 1 小时。将得到的溶液分成 6 等份,并转移至圆底烧瓶,然后在减压下浓缩每个烧瓶。然后使用下述方案之一处理每种残余物:

[0262] ● 方案 A:加入 MeOH(5mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0263] ● 方案 B:加入 MeOH(5mL)和水(1mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0264] ● 方案 C:加入 EtOH(5mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0265] ● 方案 D:加入 IPA(5mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0266] ● 方案 E:加入丙酮(5mL),并搅拌混合物以得到溶液。

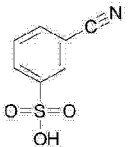
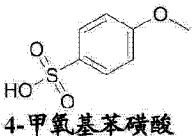
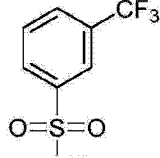
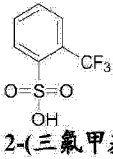
[0267] ● 方案 F:加入丙酮(5mL)和水(1mL),并搅拌混合物以得到溶液。

[0268] 然后将每种溶液转移进瓶中,并保持开放使溶剂在室温(18-25 °C)蒸发,直到观察到晶体形成。然后将固体通过过滤进行回收,用溶剂洗涤,并在机械真空下干燥。


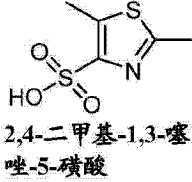
[0269] 使用一般规程 6 来制备下面列出的实施例 14-19。对于基于目测检查会提供大量晶体的条件,报告数据,尽管尝试的其它条件可能已经产生晶体。除非另外指出,否则结晶提供超过 80%收率。

[0270] 表 4

[0271]

实施例	起始原料(条件)	抗衡离子名称和结构	熔点(DSC 峰)	<sup>1</sup> H NMR
14	3-氰基苯磺酸 (方案 F)	 3-氰基苯磺酸	129°C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.61( <i>br</i> , 1H); 7.90 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H); 7.79 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H); 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H); 7.54-7.62 (m, 4H), 7.24 (s, 2H); 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 4.89 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 3.83 (s, 6H); 3.76 (s, 3H); 2.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3 H); 2.67 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H); 2.40-2.55 (m, 1H); 2.30-2.40 (m, 1H); 0.76 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
15	4-甲氧基苯磺酰氯 (方案 A)	 4-甲氧基苯磺酸	165°C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.63( <i>br</i> , 1H); 7.67 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H); 7.48-7.61 (m, 5H); 7.24 (s, 2H), 6.84 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H); 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.8 Hz 1H); 4.89 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 3.82 (s, 6H); 3.76 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 2.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H); 2.67 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H); 2.40-2.55 (m, 1H); 2.20-2.40 (m, 1H); 0.76 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
16	3-(三氟甲基)苯磺酰氯 (方案 E)	 3-(三氟甲基)苯磺酸	107 和 139°C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.62( <i>br</i> , 1H); 7.85-7.90 (m, 2H); 7.54-7.72 (m, 7H); 7.25 (s, 2H); 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H); 4.89 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H); 3.83 (s, 6H); 3.76 (s, 3H); 2.86 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H); 2.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H); 2.40-2.55 (m, 1H); 2.30-2.40 (m, 1H); 0.76 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
17	2-(三氟甲基)苯磺酰氯 (方案 D)	 2-(三氟甲基)苯磺酸	129°C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.61( <i>br</i> , 1H); 8.07 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H); 7.63-7.70 (m, 3H); 7.40-7.65 (m, 5H); 7.24 (s, 2H), 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H); 4.88 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 3.82 (s, 6H); 3.75 (s, 3H); 2.86 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H); 2.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H); 2.40-2.55 (m, 1H); 2.25-2.40 (m, 1H); 0.76 (t, <i>J</i> = 7.2, Hz, 3H).

[0272]

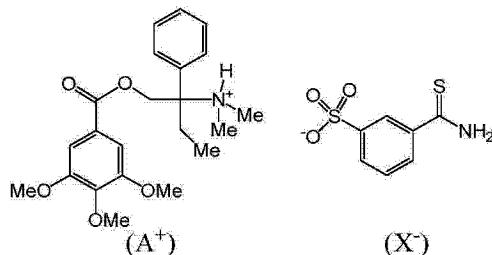
实施例	起始原料(条件)	抗衡离子名称和结构	熔点(DSC 峰)	<sup>1</sup> H NMR
18	4-(三氟甲基)苯磺酰氯 (方案 D)	 4-(三氟甲基)苯磺酸	121°C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.61( <i>br</i> , 1H); 7.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); 7.69 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 4H); 7.50-7.64 (m, 3H); 7.24 (s, 2H), 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 4.88 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H); 3.83 (s, 6H); 3.75 (s, 3H); 2.86 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H); 2.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H); 2.40-2.55 (m, 1H); 2.25-2.40 (m, 1H); 0.76 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
19	2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-磺酰氯	 2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-磺酸	155°C	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> S(O)CD <sub>3</sub> ) δ 9.61( <i>br</i> , 1H); 7.67 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H); 7.50-7.62 (m, 3H); 7.24 (s, 2H), 5.27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H); 4.88 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H); 3.83 (s, 6H); 3.76 (s, 3H); 2.86 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H); 2.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H); 2.40-2.55 (m, 1H); 2.51 (s, 3H); 2.25-2.40 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 0.76 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).

[0273] 注:对于一般规程 4-6,晶体通常在蒸发的前 14 天内出现。但是,对于一些实施例,当可能时,使样品结晶延长的时间段(6-9 个月)。

[0274] 实施例 20

[0275] 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀盐的合成。

[0276]



[0277] 将 3- 硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓(实施例 1, 100g, 0.337mol) 溶解在加入了 **Amberlyst®15** (200g) 的甲醇(600mL) 中。将混合物在室温搅拌 2 小时,然后将树脂通过过滤除去,并用甲醇(大约 600mL) 冲洗。重复该最后一步使用 **Amberlyst®15** 的操作,直到所有残余的痕量吡啶从滤液中消失(通过  $^1\text{H-NMR}$  监测)。已经除去所有痕量的吡啶以后,不经进一步表征地使用含有 3- 硫氨甲酰基苯磺酸的滤液。

[0278] 将曲美布汀(130.6g, 0.337mol) 加入含有 3- 硫氨甲酰基苯磺酸的甲醇溶液中,并将混合物在室温搅拌 1 小时。然后将混合物在减压下浓缩至大约 1L 的体积,然后冷却至  $0-5^\circ\text{C}$ ,并在该温度保持约 2 小时。标题产物结晶,并通过过滤回收为固体。固体使用冷甲醇(300mL) 洗涤,并在氮气氛下在约  $50^\circ\text{C}$  的烘箱中放置 16 小时,得到具有大于 95% 的纯度的标题化合物(173g, 85% 收率)。

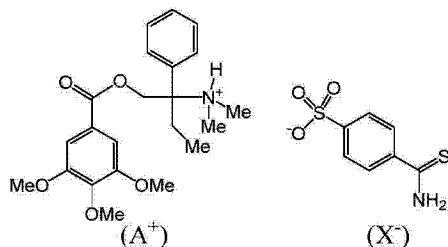
[0279] 熔点(通过示差扫描量热法(DSC), 温度增速为  $7^\circ\text{C}/\text{min}$ ):  $183^\circ\text{C}$

[0280]  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.35(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.57(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.77(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.72(d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.68(m, 2H), 7.53-7.60(m, 3H), 7.36(t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.25(s, 2H), 5.27(d,  $J = 13.4\text{Hz}$ , 1H), 4.90(d,  $J = 13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.83(s, 6H), 3.76(s, 3H), 2.87(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 3H), 2.68(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 3H), 2.45-2.51(m, 1H), 2.33-2.39(m, 1H), 0.77(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0281] 实施例 21

[0282] 4- 硫氨甲酰基苯磺酸盐的合成

[0283]



[0284] 向 4- 硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓(实施例 2, 0.5g, 1.69mmol) 在 MeOH(15mL) 中的溶液中,加入 **Amberlyst®15**。将混合物在室温搅拌 1 小时,然后将树脂通过在硅藻

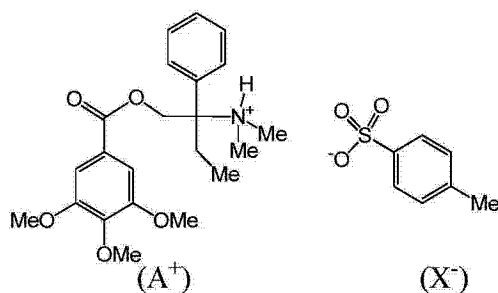
土 (**Celite®**) 上过滤除去,并用 MeOH(5mL) 洗涤。然后将 **Amberlyst®15** 加入合并的滤液中,并将混合物搅拌 1 小时。将树脂通过在硅藻土 (**Celite®**) 上过滤除去,并用 MeOH(5mL) 洗涤。然后使合并的滤液穿过 0.45  $\mu$  过滤纸 (Buchner 真空过滤),然后将曲美布汀 (0.642g, 1.66mmol) 加入滤液中。将混合物搅拌 1 小时,然后在减压下浓缩。然后将残余物溶解在水 (30mL) 和 EtOH(10mL) 的混合物中。然后将得到的混合物在减压下浓缩至 25-30mL 的体积,冷冻 (使用在  $-78^{\circ}\text{C}$  的丙酮-干冰浴),然后低压冻干以产生 (0.97g, 97%) 作为固体的 4- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀。

[0285] 熔点 (通过示差扫描量热法 (DSC), 温度增速为  $7^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ):  $121^{\circ}\text{C}$

[0286] 实施例 22

[0287] 4- 甲苯磺酸曲美布汀盐的合成

[0288]



[0289] 在 3-L 烧瓶中,加入曲美布汀 (240g, 0.619mol), 随后加入 EtOH(1.2L)。将混合物在  $40-50^{\circ}\text{C}$  范围内的温度搅拌 1 小时。然后,在  $40-60^{\circ}\text{C}$  范围内的温度,缓慢地加入对甲苯磺酸一水合物 (117.8g, 0.619mol) 在 EtOH(480mL) 中的溶液。然后将溶液加热至  $70-75^{\circ}\text{C}$  保持 1 小时,然后冷却至  $60-65^{\circ}\text{C}$ ,并接种对甲苯磺酸曲美布汀盐。然后将混合物在室温冷却并搅拌 18 小时。然后将沉淀物使用布氏漏斗回收,用 EtOH(480mL) 洗涤,然后在机械真空下在  $40^{\circ}\text{C}$  干燥,得到作为固体的标题化合物 (319.5g, 92% 收率)。

[0290]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{S}(0)\text{CD}_3$ )  $\delta$  **9.65** (br, 1H); 7.67 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H); 7.54-7.61 (m, 3H); 7.47 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H); 7.25 (s, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H); 5.27 (d,  $J = 13.5\text{Hz}$ , 1H); 4.89 (d,  $J = 13.5\text{Hz}$ , 1H); 3.82 (s, 6H); 3.76 (s, 3H); 2.85 (d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 3H); 2.67 (d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 3H); 2.40-2.55 (m, 1H); 2.30-2.40 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 0.76 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H)。

[0291] 熔点 (通过示差扫描量热法 (DSC), 温度增速为  $7^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ): 已经观察到标题化合物的 3 种多晶型物:  $123^{\circ}\text{C}$ 、 $139^{\circ}\text{C}$ 、 $173^{\circ}\text{C}$ 。

[0292] 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀盐 (实施例 20) 的多形性

[0293] 鉴别了 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀 (实施例 21) 的 2 种不同的多晶型物。多晶型物 A 得自在丙酮和甲醇的混合物中的结晶,而多晶型物 B 得自在纯甲醇中的结晶。基于熔点差异,多晶型物 B 在热力学上比多晶型物 A 更稳定。多晶型物 A 在约  $128^{\circ}\text{C}$  熔化,而多晶型物 B 在约  $180^{\circ}\text{C}$  熔化。图 1 显示了含有多晶型物 A 和 B 的不同批次的 X- 射线粉末衍射。

[0294] 4- 甲苯磺酸曲美布汀盐的多形性

[0295] 鉴别了对甲苯磺酸曲美布汀（实施例 22）的 3 种不同的多晶型物。多晶型物 A 和 B 得自在 IPA 中的结晶。多晶型物 B 得自在纯乙醇中的结晶。多晶型物 C 也在纯乙醇中得到。基于熔点差异，多晶型物 C 在热力学上比多晶型物 A 和 B 更稳定。多晶型物 A 在约 123°C 熔化，多晶型物 B 在约 142°C 熔化，多晶型物 C 在约 173°C 熔化。图 7 显示了含有 4- 甲苯磺酸曲美布汀盐的不同批次的 X- 射线粉末衍射，显示了多晶型物 A、B 和 C。

[0296] 3- 硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓和 4- 硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓在不同生理溶液中的稳定性

[0297] 将 3- 硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓和 4- 硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓（100 μ M）分别在 37°C 在模拟胃液（pH 1.2；不含胃蛋白酶）中温育多达 60min，在模拟的肠液（pH 6.8，不含 procreatin）中温育多达 180min，和在乙酸盐缓冲液（pH 5）中温育多达 180min。在 0、30、60、120 和 180min 的时间点，取出 10 μ L 样品的等分试样，并加入含有 1 μ M 内部标准品（拉贝洛尔）的管形瓶中，在 25:75 乙腈：水的混合物中。通过 HPLC-MS/MS (ESI-, MRM) 分析样品，以监测它的抗衡离子随时间的消失。数据提示，抗衡离子 3- 硫氨甲酰基苯磺酸根和 4- 硫氨甲酰基苯磺酸根在这些介质中在整个周期中分别是稳定的。

[0298] 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀在大鼠、犬和人肝的肝细胞中的体外代谢

[0299] 使用人、犬和大鼠肝细胞，用 3- 硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓和 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀进行了化合物的代谢稳定性的评价。根据细胞提供者的推荐方案，将冷冻保存的人、犬和大鼠肝细胞（Celsis-IVT；n = 10 合并的供体）融化。然后将细胞稀释至 100 万活细胞 /mL，铺板在 96- 孔板（100 μ L/ 孔）中，并在 95:5O<sub>2</sub>:CO<sub>2</sub> 气氛下在 37°C 预温育 20min。加入试验化合物（10 μ M；1 μ L 1mM 储备溶液（95:5 乙腈 /DMSO）/ 孔）以后，在盖上盖的情况下将细胞在 95:5 的 O<sub>2</sub>:CO<sub>2</sub> 气氛下在 37°C 温育至多 120min。在 0、15、60 和 120min 的时间点，加入 100 μ L 含有内部标准品（1 μ M 拉贝洛尔）的乙腈以淬灭温育物，并将平板离心（5min；15K rpm）。将上清液用水 1:2 稀释，并通过 HPLC-MS/MS (ESI-) 进行分析。使用 MS2 扫描模式替代 MRM 模式，以便手工地提取以下 2 种潜在代谢物的提取离子流（Extracted Ion Current, EIC）：3- 氰基苯磺酸盐和 3- 磺基苯甲酸钠。在该温育过程中，3- 硫氨甲酰基苯磺酸盐在与得自 3 个物种的肝细胞一起温育过程中保持完整，没有观察到代谢物。阳性对照（包括曲美布汀）证实，肝细胞是有活性的且能够代谢曲美布汀。

[0300] 不同磺酸根抗衡离子在 Caco-2 细胞层上的渗透性

[0301] 为了估测人肠渗透性和研究潜在药物流出，用 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀、4- 甲苯磺酸曲美布汀和要用在曲美布汀盐中的不同抗衡离子候选物进行 Caco-2 渗透性测定。这样的规程有助于通过测量穿过 Caco-2 细胞（其具有类似于肠上皮细胞的特征）的分子运输速率来理解所述化合物用于口服给药的适合性。在 2- 小时时间段内监测穿过细胞单层在 2 个方向（顶点至基底外侧（A-B）和基底外侧至顶点（B-A））的运输，以便评价流出比，即所述化合物是否会发生显著主动流出的指示。从以下方程式计算渗透系数（P<sub>app</sub>）：  
$$P_{app} = (dQ/dt/C_0 \times A)$$

[0302] 其中 dQ/dt 是穿过细胞的药物渗透速率，C<sub>0</sub> 是在时间零点的供体隔室浓度，且 A 是细胞单层的面积。C<sub>0</sub> 得自在实验开始时施用溶液的分析。使用的分析方法是 LCMS 定量。

[0303] 表 5. 试验的化合物的列表

[0304]

化合物	研究的部分
3-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀 (曲美布汀 m/z: 388; 抗衡离子 m/z: 216)	曲美布汀, 磺酸盐
3-硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓	磺酸根抗衡离子
4-硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓	磺酸根抗衡离子
3-氟基苯磺酸吡啶鎓	磺酸根抗衡离子
3-磺基苯甲酸钠	磺酸根抗衡离子
4-甲苯磺酸曲美布汀 (曲美布汀 m/z: 388)	曲美布汀

[0305] 表 6. Caco-2 双向渗透性结果

[0306]

试验化合物 ID	%回收率		$P_{app}$ ( $\times 10^{-6}$ cm/s)		流出比*	渗透性	显著流出
	A-B	B-A	A-B	B-A			
4-硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓	106	116	< 0.54	< 0.68	ND	低	无
3-硫氨甲酰基苯磺酸吡啶鎓	100	107	0.19	0.32	1.7	低	无
4-甲苯磺酸曲美布汀	58	76	23.9	21.7	0.9	高	无
3-硫氨甲酰基苯磺酸根部分, 作为 3-硫氨甲酰	63	82	0.28	0.33	1.2	低	无

[0307]

基苯磺酸曲美布汀盐的一部分 (抗衡离子 m/z: 216)							
曲美布汀部分, 作为 3-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀盐的一部分(曲美布汀 m/z: 388)	51	62	23.2	24.3	1.0	高	无
3-氟基苯磺酸吡啶鎓	84	72	0.44	0.87	2.0	低	无
3-磺基苯甲酸钠	93	115	0.59	0.59	1.0	低	无

[0308] \* 流出比 =  $(P_{app} B-A) / (P_{app} A-B)$

[0309] 认为  $(P_{app} A-B) < 1.0 \times 10^{-6}$  cm/s 的渗透性较低, 而认为  $(P_{app} A-B) > 1.0 \times 10^{-6}$  cm/s 的渗透性较高。显著流出通常与这些测定条件中的超过 3.0 的流出比和  $(P_{app} B-A) > 1.0 \times 10^{-6}$  cm/s 有关。

[0310] 3-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀和对甲苯磺酸曲美布汀盐的曲美布汀部分表现出高渗透性, 而 3-硫氨甲酰基苯磺酸根部分表现出低渗透性, 从而提示, 它在口服施用以后在体内较差地吸收。单独地评价了不同的抗衡离子, 并且在上表中报告的所有芳基磺酸根部分在 Caco-2 细胞层上具有差渗透性。

[0311] 3-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀在小鼠中腹膜内施用以后的毒理学评价

[0312] 在 6-8 周龄雄性 Balb/C 小鼠中进行化合物的初步毒理学评价。所述动物在 2 小时禁食期以后通过腹膜内 (i. p.) 途径接受 50mg/kg 剂量的溶解在盐水中的 3-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀。施用试验物以后, 每小时观察动物在给药后前 8 小时的临床征象, 并在此后每天观察 2 次, 直到在第 7 天终止。在第 1、2、3 和 7 天确定体重。在给药后 24 小时或在第 7 天, 通过放血处死 3 只小鼠, 并在所有动物中进行肉眼尸检。对腹腔、胸腔和颅腔特别注

意,报告任何罕见观察结果。在接受化合物的任何小鼠中没有观察到死亡和临床征象。体重保持稳定。此外,在动物之间没有发现显著的肉眼可见的所见。结果,3- 硫氨甲酰基苯磺酸盐在以 50mg/kg 的剂量腹膜内施用以后在 小鼠中被良好地耐受。

[0313] 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀在大鼠中口服施用以后的毒理学和 ADME 评价

[0314] 在 250-300g 雄性 Sprague-Dawley 大鼠中进行了化合物的初步毒理学评价。将动物随机化到 3 个给药组 (即通过经口管饲法施用的 250、500 或 1,000mg/kg) 之一中。在施用试验物以后,每小时观察动物在给药后前 8 小时的临床征象,并在此后每天观察 2 次,直到在第 7 天终止。在给药后 24 小时或在第 7 天,通过在全身麻醉下放血处死每组 3 只动物,并在所有动物中进行肉眼尸检。另外,在试验物施用以后立即将所有 3 只已经接受 500mg/kg 剂量并计划在第 7 天处死的大鼠放在各个代谢笼中,以便在 48 小时内收集粪便和尿。最后从每只大鼠收集血液样品,用于血液学和血清化学评价。

[0315] 在接受试验化合物的任何动物中都没有观察到死亡或临床征象。一般而言,当以 250、500 或 1000mg/kg 的单剂量施用给雄性大鼠时,3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀被良好地耐受。在第 7 天处死的动物中仅由微小尸检发现:在少数接受 500 或 1000mg/kg 的动物中的苍白的和 / 或膨大的肺。没有确定该发现的毒理学重要性。尽管观察到某些血清生物化学参数 (例如,淀粉酶、肌酸酐) 相对于对照动物的一些变异,这些变异是微小的、短暂的,并且保持在该物种的正常范围内。没有观察到血液学参数的显著变化。

[0316] 为了更好地理解 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀的生物分布和代谢,在收集自施用了 500mg/kg 化合物的大鼠的尿和粪便中进行该化合物和它的 2 种潜在代谢物 (3- 氰基苯磺酸盐和 3- 磺基苯甲酸盐) 的定量。在适当的尿和粪便样品制备以后,通过 HPLC-MS/MS (ESI-) 以 MRM 模式测定 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀和它的 2 种代谢物。在两种基质 (稀释的空白尿和稀释的空白粪便) 中制备每种分析物的校正曲线。

[0317] 平均而言,得到未变化的 3- 硫氨甲酰基苯磺酸根抗衡离子的拟定量回收,这意味着,在尿和粪便中回收了大多数抗衡离子。尽管如此,在粪便中发现的 3- 氰基苯磺酸盐占施用剂量的约 4%。发现了一些痕量的 3- 磺基苯甲酸盐 (施用剂量的 0.3%)。口服施用的抗衡离子总量的约 80% 存在于粪便中,与此相比,20% 在尿中。该数据强烈地提示,3- 硫氨甲酰基苯磺酸根抗衡离子在体内较差地吸收,并且预见到差口服生物利用度。大多数该分子存在于肠道中,其中代谢物的存在高度地提示, H<sub>2</sub>S 气态介质被释放进胃肠腔中。

[0318] 此外,在雄性和雌性 Sprague Dawley 大鼠中进行了另一个毒理学研究,以便确定 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀在该动物物种中的最高耐受剂量 (MTD)。结果,在 Sprague-Dawley 大鼠中进行了单剂量急性和 7 天范围发现口服毒性研究。在研究的单剂量急性期中,通过经口管饲法将试验物作为单剂量施用给 3 只雄性和 3 只雌性 Sprague-Dawley 大鼠组,每个组接受更高或更低剂量水平,这基于在观察期的前一天中前一组的反应。在范围发现阶段中,通过经口管饲法每天 1 次地给 5 只雄性和 5 只雌性 Sprague-Dawley 大鼠施用 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀连续 7 天。

[0319] 在 7 天治疗期结束后,将所有动物安乐死,并进行肉眼尸检检查 (第 8 天研究)。记录所有存活动物的临床征象 (不健康、行为变化等)。在它们的计划中的尸检之前,对所有存活动物 (单剂量急性和范围发现阶段) 进行临床病理学评价 (血液学、临床化学和凝固参数)。最后从腹主动脉收集血液样品 (同时用异氟烷麻醉)。

[0320] 得到的结果证实,在雄性和雌性大鼠中良好耐受 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀的单剂量高达 2,000mg/kg。不存在死亡和毒性的显著临床征象。但是,在 7 天重复给药方案中,来自 2,000mg/kg 剂量组的 2 只动物分别在重复给药的 3 和 5 天以后死亡。死亡的原因不明,在尸检时不存在肉眼可见的异常。尽管如此,雄性和雌性大鼠在 7 天内良好地耐受 1,000mg/kg,没有毒性的显著临床征象。

[0321] 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀在犬中静脉内和口服施用以后的药代动力学和 ADME 评价

[0322] 为了评价 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀的绝对生物利用度,在 6 只比格犬中进行了体内药理学研究,将所述犬随机化至通过静脉内 (i. v.) 途径施用的 2mg/kg 化合物或通过经口管饲途径 (p. o.) 施用的 10mg/kg。将 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀作为交叉设计施用 1 次,每次施用至少间隔 7 天清除期。在该研究中,评估包括死亡数目检查、临床观察和体重。收集粪便和尿样品直到施用后 48 小时。还在第 1 和 8 天在 10 时间点收集血液样品用于药代动力学评价。药代动力学数据呈现在下面 2 个图中。

[0323] 从毒理学评估观点看,没有报告死亡,没有体重变化,没有任何毒性指示。施用的剂量较低,但是基于关于所述化合物的曲美布汀部分的作用的公开数据,认为是药理学上有活性的。

[0324] 在适当制备尿和粪便样品以后,使用 LC/MS/MS 方法,通过 MRM, ESI- 分析,评估了 3- 硫氨甲酰基苯磺酸根抗衡离子和它的 2 种潜在代谢物 (3- 氰基苯磺酸盐和 3- 磺基苯甲酸盐)。按照相同的规程,在空白粪便匀浆物中制备每种分析物的校正曲线。在口服施用 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀以后,未变化的抗衡离子的平均总回收率是约 61%,在静脉内施用以后为约 72%。

[0325] 在口服施用 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀以后,额外 14.5% 回收率是代谢物 3- 氰基苯磺酸盐,且另外 1.7% 回收率与 3- 磺基苯甲酸盐有关。后者没有在尿中检测出,从而强烈地提示,它排它地在胃肠腔中形成。

[0326] 在静脉内施用 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀以后,额外 4.7% 回收率是代谢物 3- 氰基苯磺酸盐,且另外 0.6% 回收率与 3- 磺基苯甲酸盐有关。该观察强烈地提示,3- 硫氨甲酰基苯磺酸根抗衡离子的转化主要发生在胃肠腔中,主要是在氰基衍生物途径中,并产生 H<sub>2</sub>S 在胃肠道中的原位释放。

[0327] 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀在犬中口服施用以后的毒理学评价

[0328] 在比格犬中进行了第二个毒理学研究,以便确定 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀在该动物物种中的 MTD 以及 7 天剂量范围发现。该研究的目的是:(a) 在作为经口管饲法 (100-2,000mg/kg,直到认为已经达到最高耐受剂量) 施用给 2 只比格犬的 5 个递增剂量以后,确定 MTD,和 (b) 在 2 只比格犬中以 MTD 单次经口管饲施用以后,在 14 天观察期中确定 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀的毒性。

[0329] 对于 MTD 确定而言,通过经口管饲法以递增方式在每次机会中给动物施用化合物 1 次,直到认为已经达到最高耐受剂量。该剂量确定在 2,000mg/kg,即,在动物中施用的最高剂量。在雌性犬中观察到下述临床征象:降低的活动水平,呕吐,排便,微黄色液体粪便稠度,在给药后约 15-20min 发声,减少的呼吸,弱行为,眼部分闭合,和轻微短时震颤。该动物在给药后大约 1 小时恢复至正常活动水平。在给药后大约 30min 几乎没有血液变化。对于

一只雄性犬,临床观察结果限于施用后几分钟内的呕吐。我怀疑该动物由于呕吐没有吸收完整量的制剂。与给药前血压值相比,血压在给药后 30min 稍微下降。总之,比格犬较好地耐受口服地施用的剂量高达 2,000mg/kg 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀。

[0330] 4- 甲苯磺酸曲美布汀 ( 实施例 22) 在大鼠中口服施用以后的药代动力学评价

[0331] 为了评价 4- 甲苯磺酸曲美布汀 ( 实施例 22) 的绝对生物利用度,在 6 只 Sprague-Dawley 大鼠中进行了体内药理学研究,通过经口管饲途径 (p. o.) 给大鼠施用 230-460mg/kg 化合物的单剂量。在该研究中,评估包括死亡数目检查和临床观察。还在 10 时间点收集血液样品用于药代动力学评价。药代动力学数据呈现在图 5 中。

[0332] 从毒理学评估观点看,没有报告死亡,没有体重变化,没有任何毒性指示。施用的剂量较低,但是基于关于所述化合物的曲美布汀部分的作用的公开数据,认为是药理学上有活性的。

[0333] 在适当制备血浆样品以后,使用 LC/MS/MS 方法,通过 MRM,ESI- 分析,评估了曲美布汀、N- 去甲基曲美布汀和 3,4,5- 三甲氧基苯甲酸。使用标准规程,制备每种分析物的校正曲线。

[0334] 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀的适当口服固体剂型的开发

[0335] 直接压制 (direct compression) (DC) 的实施例使用干法掺合直接压制技术制备批次。使用 30 目筛将在下表中的成分 a) 至 e) 过筛,并在 250mlV- 掺合机壳 (PK Blendmaster) 中在 25rpm 混合 5min。将润滑剂 ( 项目 f) 加入掺合机中并在 25rpm 混合 2min。

[0336] 表 :通过直接压制 (DC) 配制生产的批次

[0337]

项目	成分名称	%w/w	mg/单位	g/批次
A	3-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀	20.84	125.0	4.17
B	乳糖一水合物	37.58	225.5	7.52
C	微晶纤维素类型 102	36.08	216.5	7.22
D	淀粉羟乙酸钠	3.00	18.0	0.60
E	胶体二氧化硅	1.50	9.0	0.30
F	硬脂酸镁	1.00	6.0	0.20
芯总计:		100.00	600.0	20.0

[0338] 干法制粒 (DG) 的实施例基于按照下一个表格的击压,使用干法制粒方案制备批次。首先将内相成分 (除了硬脂酸镁以外) 在 30 目筛上过筛,并使用 V- 掺合机在 25rpm 混合 5min。加入颗粒内硬脂酸镁并混合 2min。使用该混合物,使用具有 12mm 圆形标准凹陷工具的水压机 (Carver Model C) 在不同力制备小弹丸。然后使用研钵 / 研棒挤压小弹丸,并穿过 20 目筛 (850 μ m 开口) 过筛。根据干法制粒收率调节外相成分重量。此后,将内相和外相使用 V- 掺合机在 25rpm 混合 2min。

[0339] 表 :通过干法造粒 (DG) 配制生产的批次

[0340]

项目	成分名称	%w/w	mg/单位	g/批次
A	3-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀	20.84	125.0	4.17
B	乳糖一水合物	37.58	225.5	7.52
C	微晶纤维素类型 102	36.58	219.5	7.32
D	淀粉羟乙酸钠	3.00	18.0	0.60
E	胶体二氧化硅	0.50	3.0	0.10
F	硬脂酸镁	0.50	3.0	0.10
G	微晶纤维素类型 102	0.50	3.0	0.10
H	硬脂酸镁	0.50	3.0	0.10
芯总计:		100.00	600.0	20.0

[0341] 湿法制粒 (WG) 使用如在下一个表中所述的湿法制粒方案制备批次。首先将内相成分在 30 目筛上过筛,并使用研钵 / 研棒混合 2min。使用 4.0g 净化水 (基于干重,20%) 作为制粒液体,将掺合物造粒。使用移液器历时大约 1.5min 缓慢地加入水。总制粒时间是 2.5min。将湿物质在烤盘炉 (Thelco 18 型) 中在 50°C 的温度干燥 2 小时。在室温过夜以后,将干燥物质穿过 20 目筛过筛。根据干燥的制粒收率,调节外相成分重量。此后,将内相和外相使用 V- 掺合机在 25rpm 混合 2min。

[0342] 表:通过湿法制粒 (WG) 配制生产的批

[0343]

项目	成分名称	%(w/w)	mg/单位	g/批次
a	3-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀	20.84	125.0	4.17
b	乳糖一水合物	36.58	219.5	7.32
c	微晶纤维素类型 102	36.58	219.5	7.32
d	淀粉羟乙酸钠	3.00	18.0	0.60
e	聚维酮型 K29/32	1.50	9.0	0.30
f	净化水	20.4	未确定	4.01
g	微晶纤维素类型 102	0.50	3.0	0.10
h	硬脂酸镁	1.00	6.0	0.20
芯总计:		100.00	600.0	20.0

[0344] 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀 (实施例 20, 多晶型物 B) 的稳定性评估使用加速稳定性方案,评估实施例 20 的长期稳定性。为此目的,将实施例 20 (多晶型物 B) 的样品放在硼硅酸盐管形瓶聚乙烯塑料袋中,密封在铝袋中,并放在含有干燥剂的纤维鼓中。然后使样品处于 40±2°C 和 75±5% 相对湿度 (RH),并在时间 0、1、2、3 和 6 个月使用标准化的 HPLC 方法监测稳定性。6 个月以后,没有观察到降解 (HPLC 纯度 >99.7%)。

[0345] 在小鼠 CRD 诱导的疼痛模型中评价 3- 硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀 (实施例 20) 的镇痛 (antinociceptive) 性能

[0346] 目的是,评价实施例 20 在肌电图结肠直肠膨胀 (CRD) 诱导的疼痛模型中的镇痛作用。本领域的专家公认,该模型的主观性低于大鼠腹部收缩应答 (AWR) 结肠直肠膨胀模型,并且已经用于评估几种新化合物 (包括 IBS 药物) 的镇痛和镇静性能。[Zhuo, M.; Gebhart, G. F. Facilitation and attenuation of a visceral 感受伤害 reflex from the rostroventral medulla in the rat. *Gastroenterology*, 2002, 122:1007-1019; Larsson, M. H.; Rapp, L.; **Lindström**, E. Effect of DSS-induced colitis on visceral sensitivity to colorectal distension in mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 2006, 18, 144-152; Arvidsson, S.; Larsson, M.; Larsson, H.; **Lindström**, E. ;

Martinez, V. J. Pain, 2006, 7, 108-118 ; Jones, R. C. W. ; Gebhart, G. F. Models of Visceral Pain: Colorectal Distension (CRD). Current Protocols in Pharmacology, 2004, 5. 36, DOI: 10.1002/0471141755.ph0536s25. ]

[0347] 在下面提供了使用的实验条件的简要描述：

[0348] [关于方案的完整描述, 参见 : Cenac, N. 等人 J Clin Invest. 2007 ; 117(3) : 636-647]。

[0349] 实验设计: 使用 3 组各 10 只雄性小鼠 (C57B16) : 2 组接受实施例 21 的治疗, 并且 1 组接受它们的媒介物 (0.9% 盐水)。

[0350] 如下分组：

[0351] i. 2 组各 10 只小鼠以 2 种剂量 30 和 60mg/kg 接受实施例 20 的口服施用。

[0352] ii. 1 组 10 只小鼠接受用于施用实施例 20 的媒介物 (PEG 200) 的口服施用。

[0353] 实验方案：

[0354] 在麻醉下在所有组的腹外斜肌肌肉组织中植入电极。在实验当天之前 5 天, 进行电极植入外科手术。实验当天, 在所有动物中如下进行结肠直肠膨胀 (CRD) : 将气球 (10-mm 长) 插入结肠中, 离肛门 5mm。从 0-60mm Hg 开始, 以 15mm Hg 增量, 用温水以逐步方式使气球膨胀。如以前所述 [Al-Chaer 等人, A New Model of Chronic Visceral Hypersensitivity in Adult Rats Induced by Colon Irritation During Postnatal Development. Gastroenterology 2000 ; 119:1276-1285], 在 15、30、45 和 60mm Hg 的压力, 以 5-min 间隔进行 10 秒膨胀阶段 ; 并在那些阶段中进行肌电描记术记录。在对 CRD 的基础感受伤害应答的所有那些测量结束以后, 小鼠组接受它们各自的治疗。在这些治疗以后的不同时间 : 2、4 和 6- 小时, 进行相同的逐步 CRD 系列, 并记录肌电图应答 (VMR, 以毫伏 / 秒)。

[0355] 下面描述了该研究的结果：

[0356] i. 在腹膜内施用实施例 20 或盐水对照之前, 在使用的所有 4 种压力水平, 观察到对结肠直肠膨胀的显著内脏运动应答 (VMR)。此外, 在小鼠中观察到明显的剂量 - 效应应答。根据建立的模型参数, 得到这些初步测量结果, 以验证结肠直肠膨胀的疼痛诱导效应。

[0357] ii. 当将实施例 20 与对照组进行对比时, 在 2 和 4 小时以后存在 VMR 应答的总体下降。在 6 小时存在朝向有效性的趋势, 但是, 该效应没有以高显著性水平在统计上不同于对照组的效应, 从而提示实施例 20 在该模型中的短暂镇痛作用。

[0358] 这些结果表明, 实施例 20 在 VMR 小鼠模型中对结肠直肠膨胀诱导的疼痛发挥显著的镇痛作用。

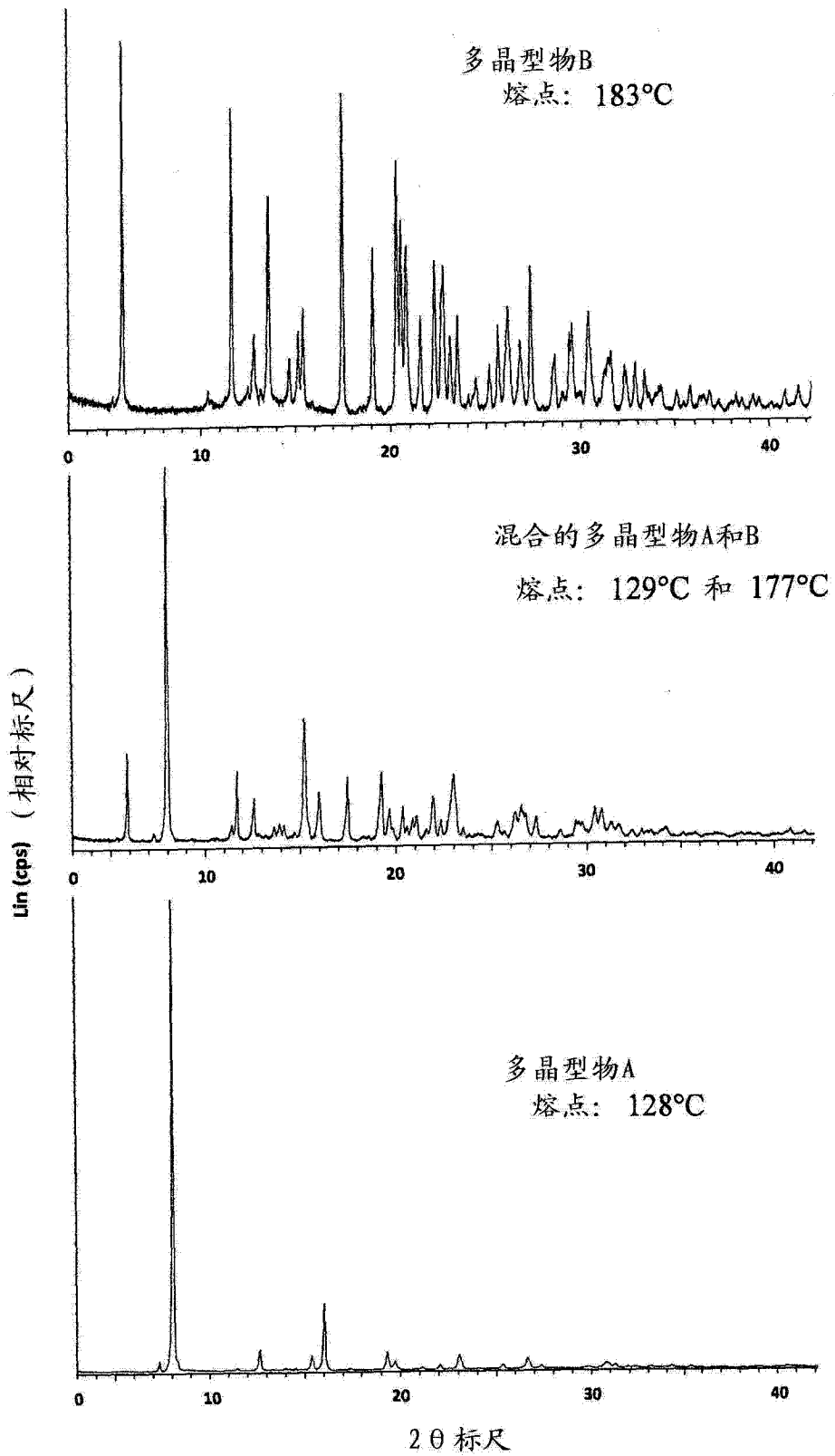


图 1

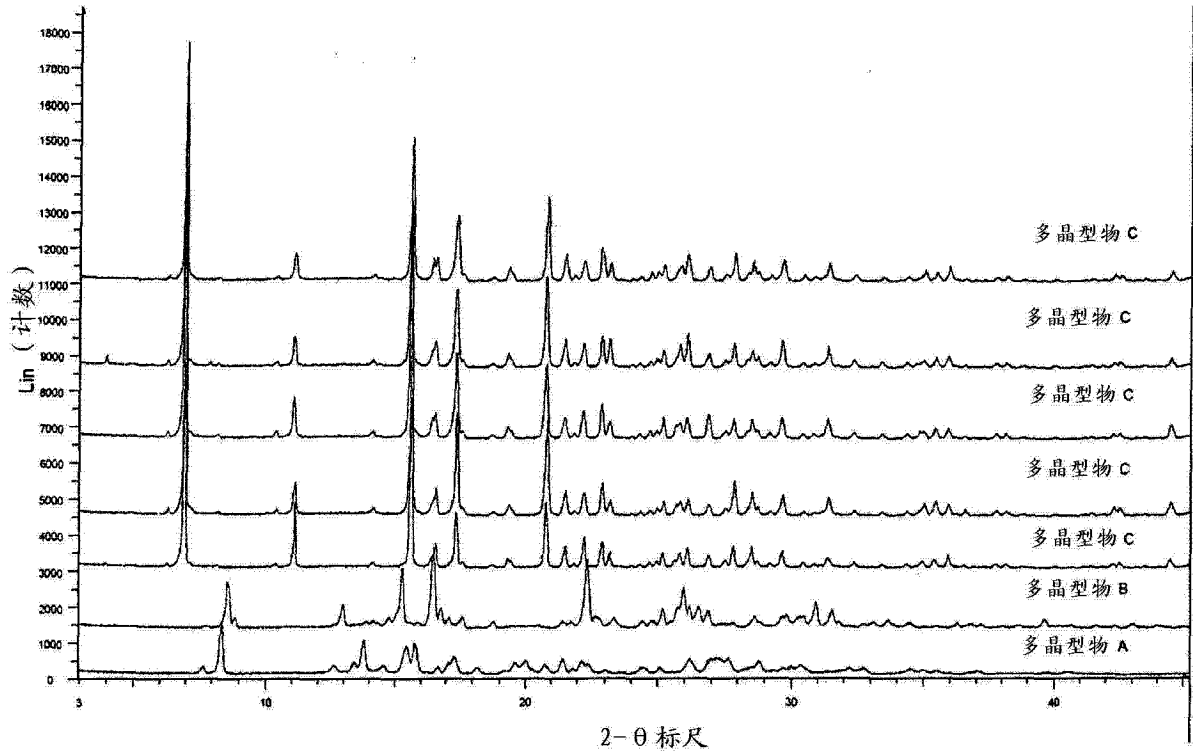


图 2

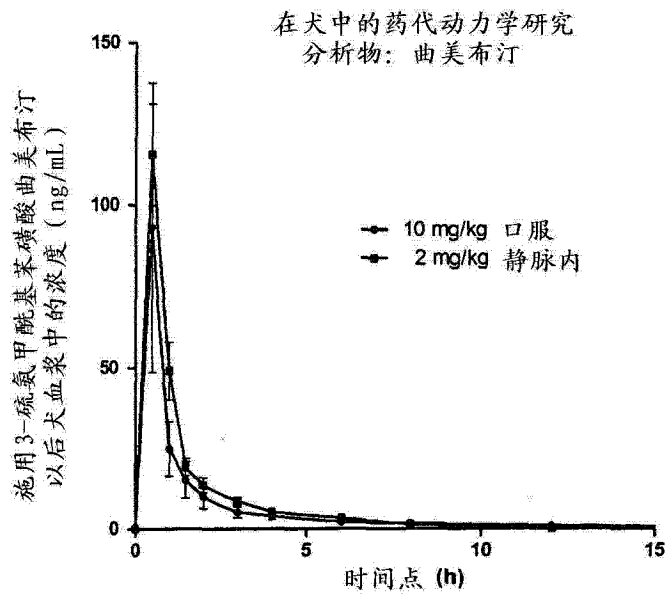


图 3

在比格犬中的药代动力学研究  
分析物: 3-硫氮甲酰基苯磺酸盐

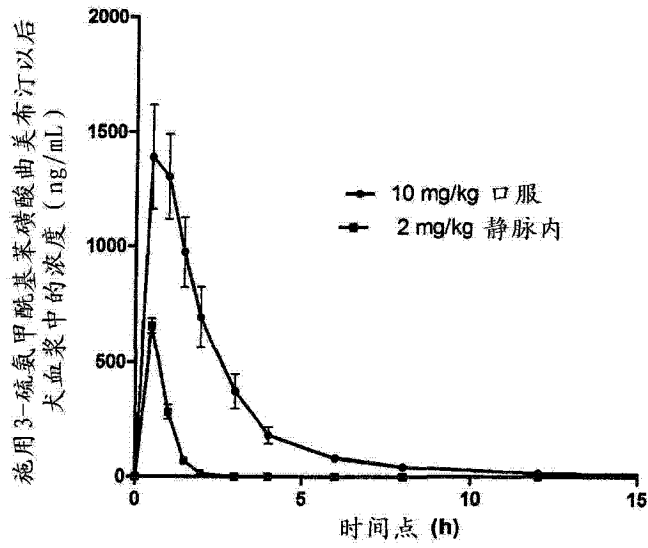


图 4

在Sprague-Dawley大鼠中的  
药代动力学研究  
分析物: 曲美布汀

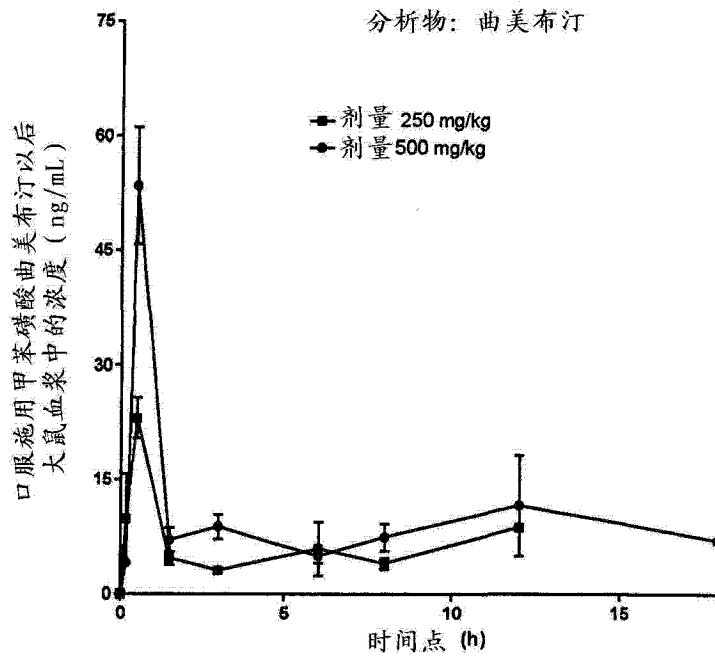
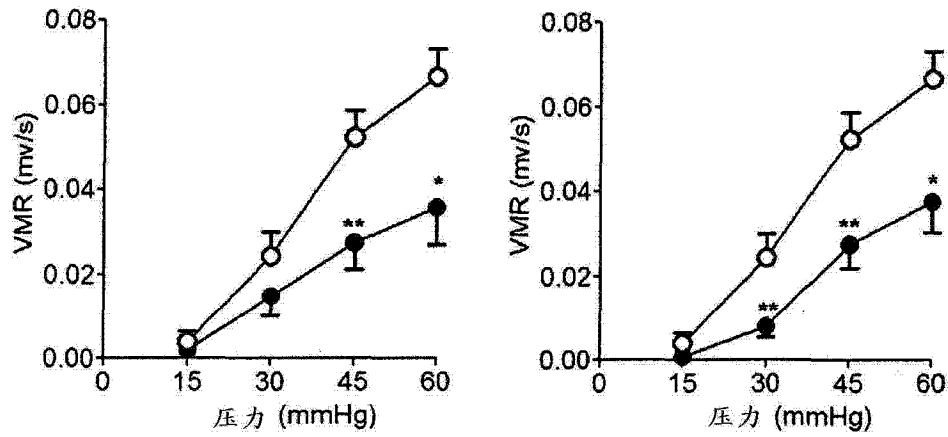


图 5

口服施用以下物质以后4小时，小鼠中对结肠直肠膨胀的应答：

- PEG 200 (白色圆圈, ○)
- 3-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀 (黑色圆圈, ●)



\*P<0.05, \*\*P<0.01 3-硫氨甲酰基苯磺酸曲美布汀相对于PEG200

图 6