

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年7月30日 (30.07.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/151728 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 213/75 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
C07F 9/576 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/073668

(22) 国际申请日: 2020年1月22日 (22.01.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910072432.6 2019年1月25日 (25.01.2019) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 郁楠 (YU, Nan); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。杨方龙 (YANG, Fanglong); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。彭伟 (PENG, Wei); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰 (HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。陶维康 (TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区

东长安街1号东方广场东三办公楼19层程伟 (DavidW.CHENG), Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

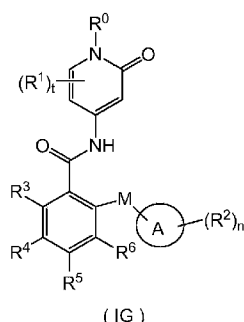
本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) Title: 2-OXO-1,2-DIHYDROPYRIDIN DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND MEDICAL USES THEREOF

(54) 发明名称: 2-氧代-1,2-二氢吡啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

(57) Abstract: The present invention relates to a 2-oxo-1,2-dihydropyridin derivative, a preparation method therefor and the medical uses thereof. Specifically, the present invention relates to the 2-oxo-1,2-dihydropyridin derivative of general formula (IG) or the prodrug thereof, the preparation method therefor, a compound containing the derivative or the prodrug thereof, as well as the uses thereof for inhibiting NaV and the uses thereof in preparing a drug for treating and/or preventing pains and pain-related diseases. Each substituent of general formula (IG) is the same as that defined in the description.



(57) 摘要: 本公开涉及2-氧代-1,2-二氢吡啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地, 本公开涉及通式(IG)所示的2-氧代-1,2-二氢吡啶类衍生物或其前药、其制备方法及其含有该衍生物或其前药的药物组合物, 以及其作为NaV抑制剂的用途和其在制备治疗和/或预防疼痛和疼痛相关疾病的药物中的用途。其中通式(IG)的各取代基与说明书中的定义相同。



WO 2020/151728 A1

2-氧代-1,2-二氢吡啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

5 技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种 2-氧代-1,2-二氢吡啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本公开涉及通式(I)所示的 2-氧代-1,2-二氢吡啶类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物，以及其作为 Na_v 抑制剂的用途和其在制备治疗和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病的药物中的用途。

10

背景技术

疼痛是一种复杂的生理心理活动，是临床上最常见的症状之一。国际疼痛研究协会将疼痛定义为“一种令人不快的感觉和情绪上的感受，伴有实质上的或潜在的组织损伤，它是一种主观感受”。疼痛可以作为一种警戒信号，提醒机体注意潜在的危險，对机体正常的生命活动具有不可或缺的保护作用。同时，疼痛也是一种常见的临床症状，在引发疼痛的外界刺激消失后，强烈或持久的疼痛会造成生理功能的紊乱，严重影响生命体的生活质量。统计数据显示，全世界约五分之一的人患有中度至重度慢性疼痛。

疼痛起源于周围神经系统的伤害感受器。这是一种游离的神经末梢，广泛分布于全身的皮肤、肌肉、关节和内脏组织中，它可以将感受到的热的、机械的或化学的刺激转化为神经冲动（动作电位）并经由传入神经纤维传递到其位于背根神经节（dorsal root ganglia, DRG）的胞体部分，最终传递到高级神经中枢，引起痛觉。而神经元中动作电位的产生和传导又依赖于细胞膜上的电压门控钠离子通道（voltage-gated sodium channels, Na_v ）。当细胞膜去极化时，钠离子通道激活，通道打开，引起钠离子内流，使细胞膜进一步去极化，导致动作电位的产生。因此，抑制异常的钠离子通道活动有助于疼痛的治疗、缓解。

Na_v 是一类跨膜离子通道蛋白。这些蛋白由分子量 260 kD 的 α 亚基和分子量为 30-40 kD 的 β 亚基组成。根据 α 亚基的不同可以分为 9 种亚型， $\text{Na}_v1.1\sim\text{Na}_v1.9$ 。不同亚型表现出不同的组织分布和电生理、药理学特征（Rush A.M., et al. *J. Physiol.* 2007, 579, 1-14）。根据能否被纳摩尔河豚毒素（tetrodotoxin, TTX）有效抑制，钠离子通道被分为 TTX 敏感型（TTX-S）和 TTX 不敏感型（TTX-R）。其中， $\text{Na}_v1.1$ 、 $\text{Na}_v1.2$ 、 $\text{Na}_v1.3$ 和 $\text{Na}_v1.7$ 为 TTX-S 型，编码基因位于人类染色体 2q23-24，它们在神经元中大量表达。 $\text{Na}_v1.5$ 、 $\text{Na}_v1.8$ 和 $\text{Na}_v1.9$ 为 TTX-R 型，编码基因位于人类染色体 3p21-24。其中， $\text{Na}_v1.5$ 主要存在于心肌细胞中， $\text{Na}_v1.8$ 、 $\text{Na}_v1.9$ 存在于外周神经系统（Goldin A.L., et al. *Annu. Rev. Physiol.* 2001, 63, 871-894）。 $\text{Na}_v1.4$

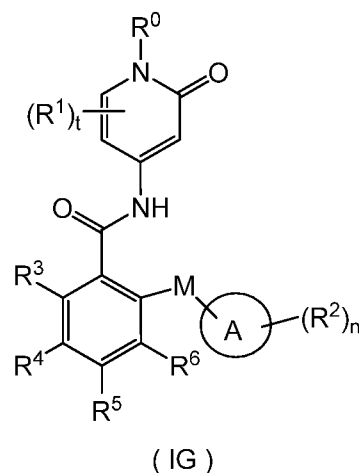
和 $\text{Na}_V1.6$ 都为 TTX-S 型, 分别在骨骼肌和中枢神经系统中大量存在(Fozzard H.A., et al. *Physiol. Rev.* 1996, 76, 887–926)。局部麻醉药利多卡因通过抑制 Na_V 来止痛。而非选择性的 Na_V 抑制剂, 例如拉莫三嗪、拉科酰胺、美西律已经成功地用于治疗慢性疼痛。

5 $\text{Na}_V1.8$ 为 TTX-R 型, 编码基因为 SCN10A , 主要存在于三叉神经节神经元和 DRG 神经元中, 具有慢速失活、迅速恢复的电生理特征(Dib-Hajj S.D., et al. *Annu. Rev. Neurosci.* 2010, 33, 325–347)。在表达 $\text{Na}_V 1.8$ 的神经元内, 动作电位的上升主要由 $\text{Na}_V1.8$ 电流构成。在研究神经性疼痛的一些模型中, 神经损伤会使 $\text{Na}_V1.8$ 在轴突和神经元胞体中的表达水平上升(Sleeper A.A., et al. *J.Neurosci.* 2000, 20, 7279–7289)。
 10 使用 $\text{Na}_V1.8$ 反义寡核苷酸在降低 $\text{Na}_V1.8$ 表达的同时可以明显地缓解疼痛(Yoshimura N., et al. *J.Neurosci.* 2001, 21, 8690-8696)。大鼠爪内注射角叉菜胶(carrageenan)后, DRG 神经元中 $\text{Na}_V1.8$ 的表达有所上升(Tanaka M., et al. *G. NeuroReport* 1998, 9, 967–972)。 $\text{Na}_V1.8$ 敲除小鼠不能表现出正常的内脏炎症痛(Kerr B.J., et al. *NeuroReport* 2001, 12, 3077–3080)。人类的 $\text{Na}_V1.8$ 基因产生功能
 15 增益突变后, 会导致外周神经痛(Faber C.G., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 19444–19449)。根据一系列动物实验以及人类基因证据, 选择性抑制 $\text{Na}_V1.8$ 具有成为新型镇痛疗法的潜力, 可以用于炎性疼痛、神经疼痛、手术后疼痛、癌痛等多种疼痛类型的治疗。

临床中使用的 Na_V 抑制剂由于缺乏亚型选择性, 能够抑制表达在心脏和中枢
 20 神经系统中的钠离子通道, 因此治疗窗口较窄, 应用范围受到限制。 $\text{Na}_V1.8$ 主要分布在外周神经系统, 所以选择性地抑制 $\text{Na}_V1.8$ 可以有效地减少副作用。因此, 有必要开发活性更高, 选择性更好, 药代动力学性质更佳, 副作用更少的 $\text{Na}_V1.8$ 抑制剂。

25 发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(IG)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐,



其中：

R^0 为氢原子或 $-CH_2O-R^x$ ；

M 为 CR^7R^8 或 S 原子；

环 A 为芳基或杂芳基；

5 R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^2 选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

15 R^7 和 R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

或者，所述 R^7 和 R^8 与相连接的碳原子一起形成羰基、环烷基和杂环基，其中所述环烷基和杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

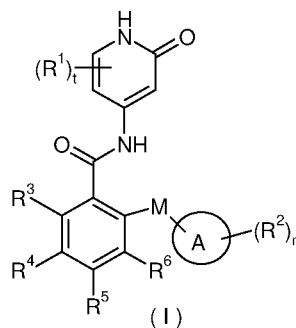
20 R^x 选自氢原子、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O^-Q^+$ 、 $-PO(OR^y)_2$ 、 $-PO(OH)O^-Q^+$ 、 $-PO(O^-)_22Q^+$ 和 $-PO(O^-)_2W^{2+}$ ； Q^+ 为药学上可接受的单价阳离子； W^{2+} 为药学上可接受的二价阳离子；

R^y 为氢原子或烷基；

25 n 为 0、1、2、3、4 或 5；且

t 为 0、1 或 2。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其为通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，



其中：

M 为 CR^7R^8 或 S 原子；

环 A 为芳基或杂芳基；

R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、
5 羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^2 选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、
卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳
基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷
基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、
10 杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧
基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环
基、芳基和杂芳基；

R^7 和 R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代
15 烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

或者，所述 R^7 和 R^8 与相连接的碳原子一起形成羰基、环烷基和杂环基，其中
所述的环烷基和杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、
硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所
取代；

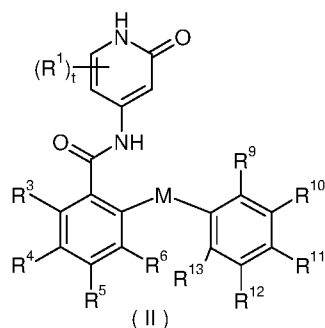
20 n 为 0、1、2、3、4 或 5；且

t 为 0、1 或 2。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、
内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的
盐，其中 R^2 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、
25 氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、
环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、
氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中
的一个或多个取代基所取代。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、
30 内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的
盐，其中环 A 为苯基或吡啶基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、
内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的
盐，进一步为通式(II)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、
35 对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，

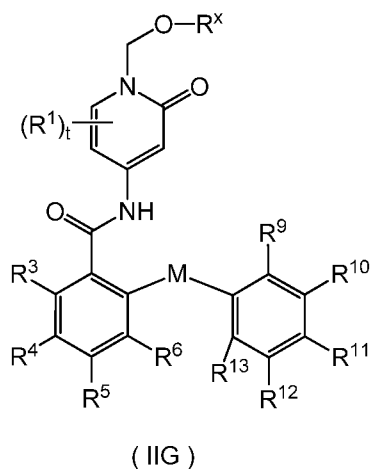


其中：

- R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、
 5 氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、
 羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂
 环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟
 基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或
 多个取代基所取代；且

M 、 R^1 、 $R^3 \sim R^6$ 和 t 如通式(I)化合物中所定义。

- 10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、
 内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的
 盐，进一步为通式(IIIG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、
 对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，



- 15 其中：

- R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、
 氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、
 羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂
 环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟
 20 基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或
 多个取代基所取代；且

R^x 、 M 、 R^1 、 $R^3 \sim R^6$ 和 t 如通式(IG)中所定义。

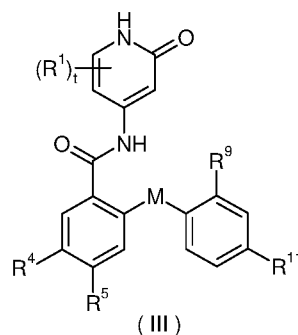
在本公开一些实施方案中,所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基,优选氢原子、卤素和卤代烷基。

5 在本公开一些实施方案中,所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,其中 R^3 和 R^6 为氢原子。

10 在本公开一些实施方案中,所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、环烷基、卤代烷基和卤代烷氧基,优选氢原子、卤素和烷基。

15 在本公开一些实施方案中,所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基,优选氢原子、卤素和烷基。

20 在本公开一些实施方案中,所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,进一步为通式(III)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,

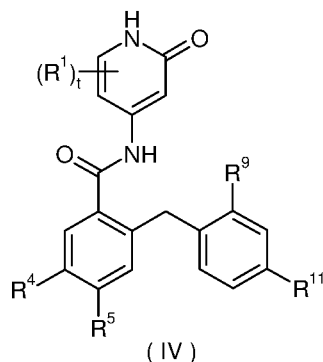


其中:

M 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{11} 和 t 如通式(II)化合物中所定义。

25 在本公开一些实施方案中,所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,其中 M 为 CR^7R^8 ; R^7 和 R^8 如通式(IG)中所定义。

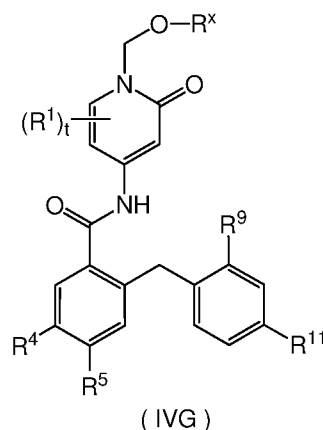
30 在本公开一些实施方案中,所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,进一步为通式(IV)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,



其中：

R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{11} 和 t 如通式(II)化合物中所定义。

- 5 在本公开一些实施方案中，所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，进一步为通式(IVG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，



其中：

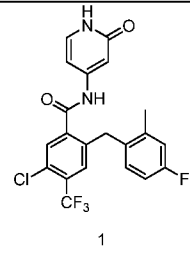
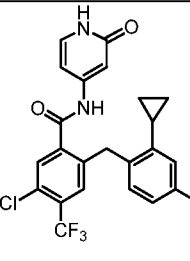
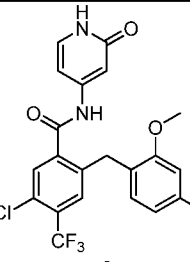
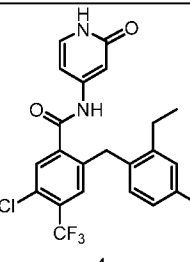
- 10 R^x 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{11} 和 t 如通式(IG)化合物中所定义。

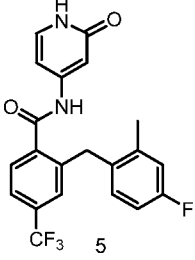
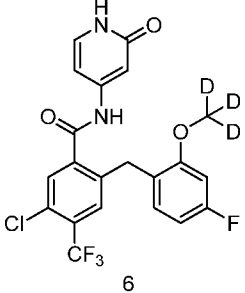
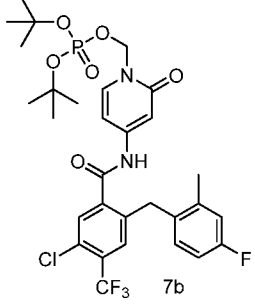
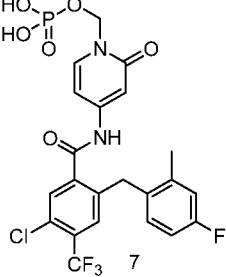
在本公开一些实施方案中，所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 R^1 为氢原子。

- 15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 R^4 为卤素，优选为氯；且 R^5 为卤代烷基，优选为三氟甲基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 R^x 为 $-PO(OH)_2$ 。

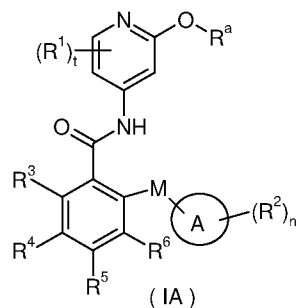
- 20 通式(I)的典型化合物，包括但不限于：

实施例 编号	化合物结构与命名
1	 <p style="text-align: center;">1</p> <p style="text-align: center;">5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 1</p>
2	 <p style="text-align: center;">2</p> <p style="text-align: center;">5-氯-2-(2-环丙基-4-氟苄基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 2</p>
3	 <p style="text-align: center;">3</p> <p style="text-align: center;">5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苄基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 3</p>
4	 <p style="text-align: center;">4</p> <p style="text-align: center;">5-氯-2-(2-乙基-4-氟苄基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 4</p>

5	
	2-(4-氟-2-甲基苄基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 5
6	
	5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- <i>d</i> ₃)苄基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 6
7b	
	((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2 <i>H</i>)-基)甲基)磷酸二叔丁酯 7b
7	
	(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2 <i>H</i>)-基)甲基磷酸二氢酯 7

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐。

本公开另一方面提供一种通式(IA)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，



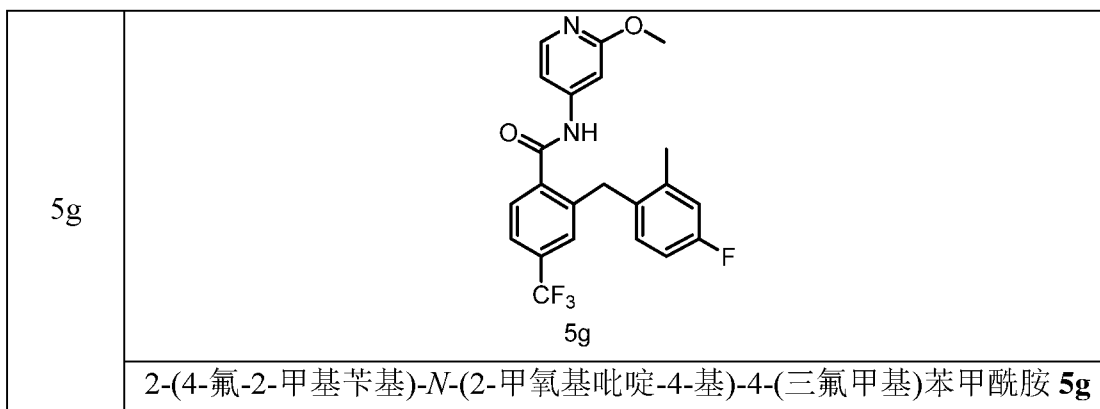
其中：

R^a 为烷基，优选为甲基；

M、环 A、 R^1 ~ R^6 、n 和 t 如通式(I)化合物中所定义。通式(IA)化合物为制备
5 通式(I)化合物的中间体。

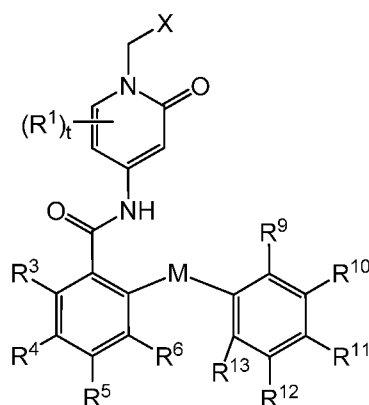
通式(IA)的典型化合物，包括但不限于：

实施 例编 号	化合物结构与命名
1i	<p style="text-align: center;">1i</p> <p style="text-align: center;">5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 1i</p>
2f	<p style="text-align: center;">2f</p> <p style="text-align: center;">5-氯-2-(2-环丙基-4-氟苄基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 2f</p>



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐。

本公开另一方面提供一种通式(IIGA)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，



(IIGA)

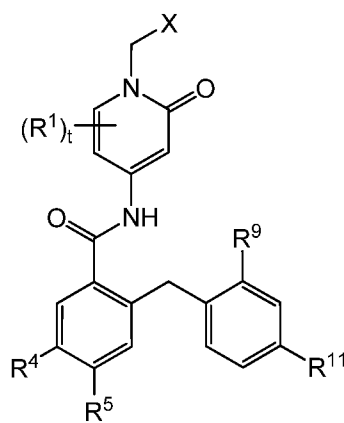
5

其中：

X 为卤素；优选为 Cl；且

M、R¹、R³~R⁶、R⁹~R¹³ 和 t 如通式(IIG)化合物中所定义。通式(IIGA)化合物为制备通式(IIG)化合物的中间体。

10 本公开另一方面提供一种通式(IVGA)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，



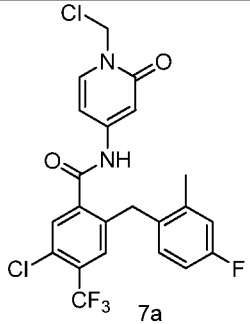
(IVGA)

其中：

X 为卤素；优选为 Cl；

R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{11} 和 t 如通式(IVG)化合物中所定义。通式(IVGA)化合物为制备通式(IVG)化合物的中间体。

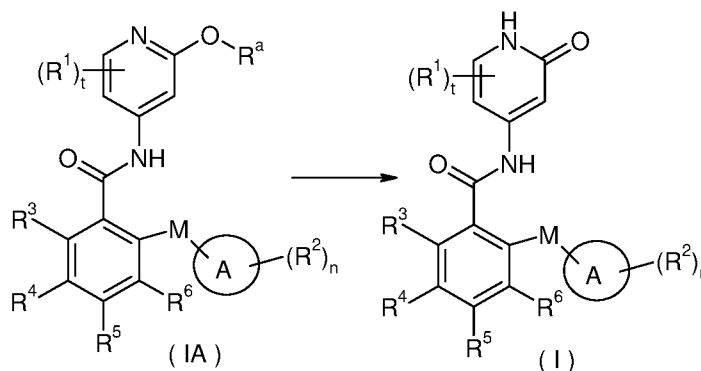
5 通式(IIGA)或通式(IVGA)的典型化合物，包括但不限于：

实施例编号	化合物结构与命名
7a	
	5-氯-N-(1-(氯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 7a

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的

10 盐的方法，该方法包括：



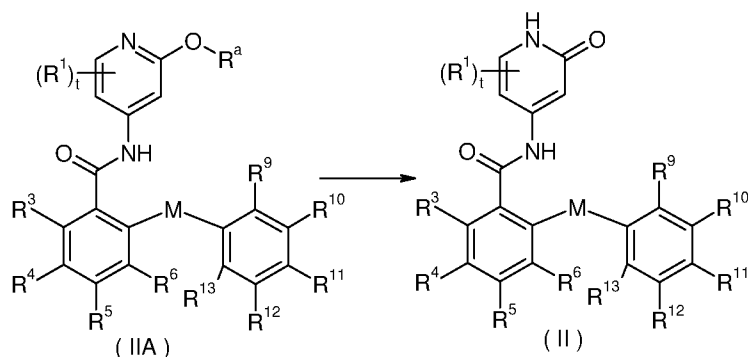
由通式(IA)化合物反应得到通式(I)化合物；

其中：

R^a 为烷基，优选为甲基；且

15 M、环 A、 R^1 ~ R^6 、 n 和 t 如通式(I)化合物中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物的或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐方法，该方法包括：



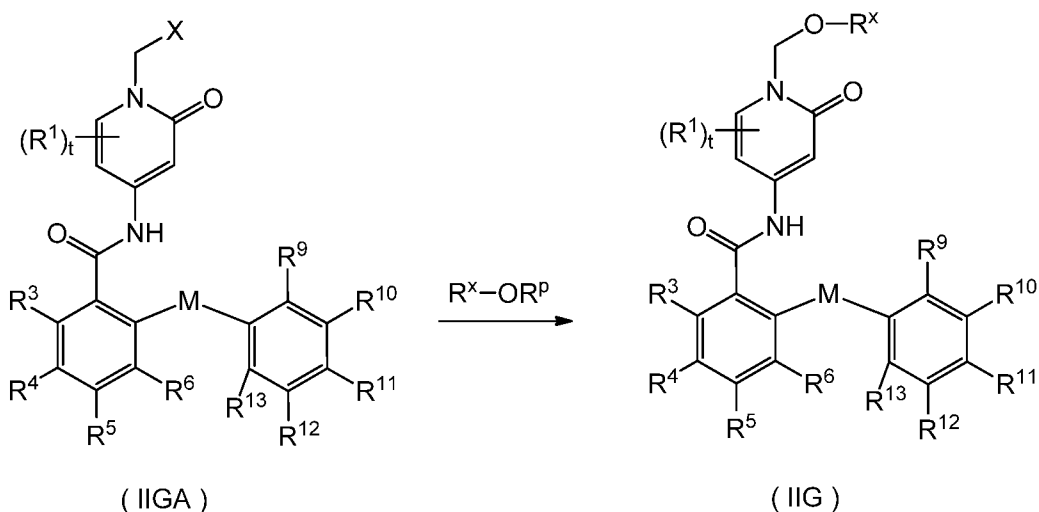
由通式(IIA)化合物反应得到通式(II)化合物；

其中：

R^a 为烷基，优选为甲基；且

5 M 、 R^1 、 R^3 ~ R^6 、 R^9 ~ R^{13} 和 t 如通式(II)化合物中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIIG)所示的化合物的或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐方法，该方法包括：



10 通式(IIGA)化合物与 R^x-OR^p 反应得到通式(IIIG)化合物；

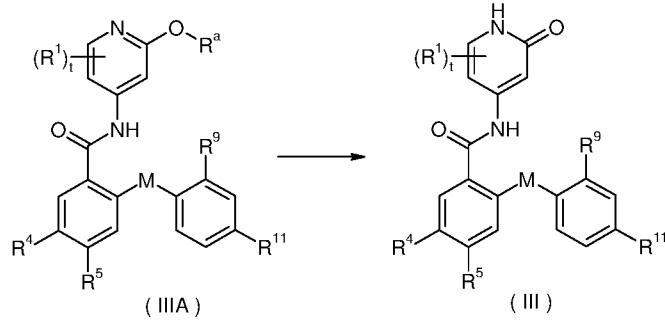
其中：

X 为卤素；优选为 Cl ；

R^p 为氢原子或 Q^+ ； Q^+ 为药学上可接受的单价阳离子，优选为 K^+ ；且

M 、 R^x 、 R^1 、 R^3 ~ R^6 、 R^9 ~ R^{13} 和 t 如通式(IIIG)化合物中所定义。

15 本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物的或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐方法，该方法包括：



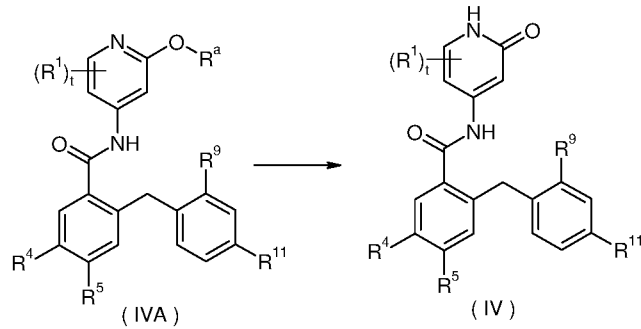
由通式(III A)化合物反应得到通式(III)化合物;

其中:

R^a 为烷基, 优选为甲基; 且

5 M、R¹、R⁴、R⁵、R⁹、R¹¹ 和 t 如通式(III)化合物中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV)所示的化合物的或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐方法, 该方法包括:



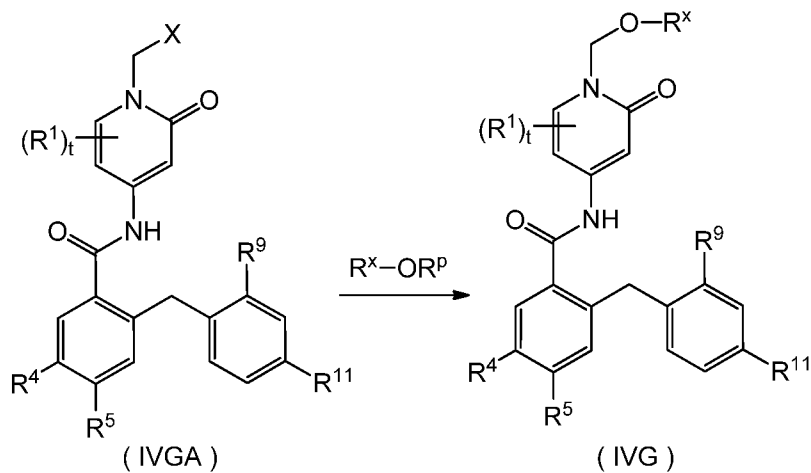
10 由通式(IV A)化合物反应得到通式(IV)化合物;

其中:

R^a 为烷基, 优选为甲基;

R¹、R⁴、R⁵、R⁹、R¹¹ 和 t 如通式(IV)化合物中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV G)所示的化合物的或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐方法, 该方法包括:



通式(IVGA)化合物与 R^x-OR^p 反应得到通式(IVG)化合物;

其中:

X为卤素;优选为Cl;

R^p 为氢原子或 Q^+ ; Q^+ 为药学上可接受的单价阳离子,优选为 K^+ ;且

5 R^x 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{11} 和t如通式(IVG)化合物中所定义。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物,其含有如上所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

10 本公开还涉及一种制备上述药物组合物的方法,其包括将如上所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂相混合。

本公开还涉及一种如上所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,或如上所述的药物组合物在制备抑制受试者电压门控钠离子通道的药物中的用途。其中所述的电压门控钠离子通道优选为 $Nav1.8$ 。

20 本公开还涉及一种如上所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,或如上所述的药物组合物在制备用于治疗/或减轻疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁或心律失常的药物中的用途。所述的疼痛优选选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、手术后疼痛、内脏痛、肠痛和特发性疼痛。

25 本公开还涉及一种抑制受试者电压门控钠离子通道的方法,该方法包括向需要其的患者施用本公开如上所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,或如上所述的药物组合物。所述的电压门控钠离子通道优选为 $Nav1.8$ 。

30 本公开还涉及一种治疗和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁或心律失常的药物的方法,该方法包括向需要其的患者施用本公开如上所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,或如上所述的药物组合物。所述的疼痛优选选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、手术后疼痛、内脏痛、肠痛和特发性疼痛。

35 本公开还涉及一种通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐,或如上所述的药物组合物,其用作药物。

本公开还涉及一种通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐,或如上所述的药物组合物,其用作抑制受试者电压门控钠通道的药物。所述的电压门控钠离子通道优选为 $Na_v1.8$ 。

- 5 本公开还涉及一种通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐,或如上所述的药物组合物,其用于治疗 and/或减轻疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁或心律失常。其中所述的疼痛优选选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、手术后疼痛、内脏痛、
- 10 肠痛和特发性疼痛。

- 本公开中所述的神经性疼痛优选选自三叉神经痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、痛性HIV相关性感觉神经痛、灼伤综合症、截肢术后疼痛、脊髓损伤后疼痛、幻痛、痛性神经瘤、创伤性神经瘤、莫顿(Morton)神经瘤、神经挤压损伤、脊
- 15 管狭窄、腕管综合症、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱伤、臂丛撕脱伤、复杂性区域疼痛综合征、药物治疗引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、特发性小纤维神经病变、特发性感觉神经痛和三叉自主神经性头痛。

本公开中所述的肌肉骨骼痛优选选自骨关节炎疼痛、背痛、冷痛、灼烧疼痛和牙痛。

- 20 本公开中所述的肠痛优选选自发炎性肠病疼痛、克罗恩病疼痛和间质性膀胱炎疼痛。

本公开中所述的炎性疼痛优选选自类风湿性关节炎疼痛和外阴痛。

本公开中所述的特发性疼痛优选选自纤维肌痛。

- 本公开治疗方法中所用化合物或组合物的剂量通常将随疾病的严重性、患者
- 25 的体重和化合物的相对功效而改变。不过,作为一般性指导,合适的单位剂量可以是0.1~1000mg。

本公开的药物组合物除活性化合物外,可含有一种或多种辅料,所述辅料选自以下成分:填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同,组合物可含有0.1至99重量%的活性化合物。

- 30 含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式,例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊,或糖浆剂或酞剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物,此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分:甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药
- 35 用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂,造粒剂和崩解剂和润滑剂。这些片

剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

5 水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂，分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油或矿物油中配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

通过加入水可使适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂可说明上述的例子。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

15 本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂或偏酯。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。

本公开的药物组合物可以是用于肌肉和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

30 如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但不限于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

本申请提供了一种如通式(IG)所示的新型结构的 Na_v 抑制剂或其前药，其对 $\text{Nav}1.8$ 通道活性具有明显的抑制效果，特别是通式(IG)中 R^4 为卤素， R^5 为卤代烷基时，整个分子的生物活性有显著提高。

术语定义

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羧基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

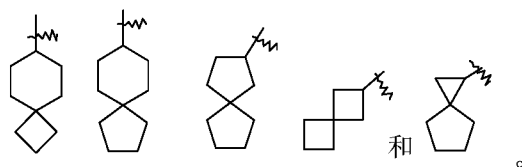
术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基如上所定义。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羧基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子(例如 3、4、5 或 6 个碳原子)，最优选包含 5 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性

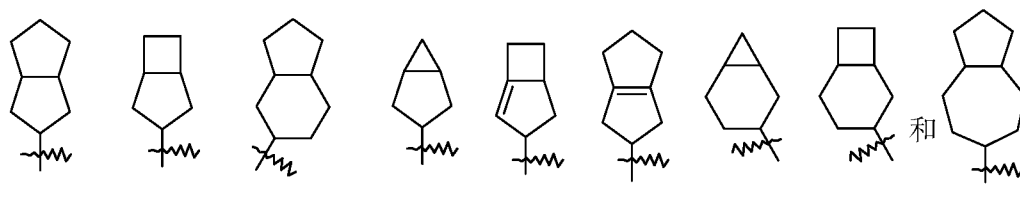
实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。

- 5 优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



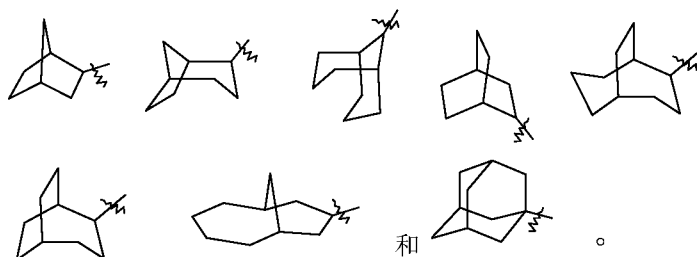
- 10 术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



15

术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三

- 20 环。桥环烷基的非限制性实例包括：



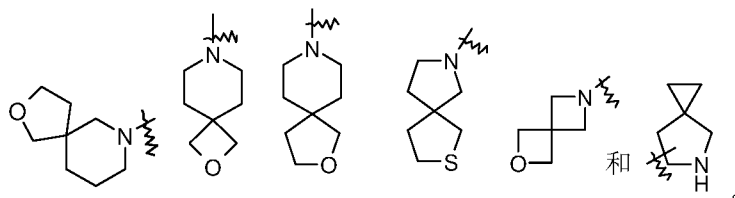
所述环烷基环包括如上所述的环烷基(包括单环、螺环、稠环和桥环)稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茛满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等；优选苯基并环戊基、四氢萘基。

- 25 环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以

下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

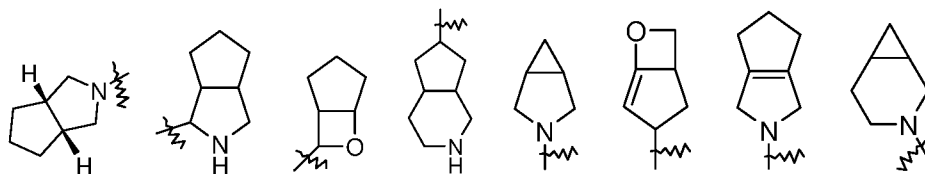
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；最优选包含 3 至 8 个环原子，其中 1~3 个是杂原子；最优选包含 5 至 6 个环原子，其中 1~2 或 1~3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等，优选四氢吡喃基、哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

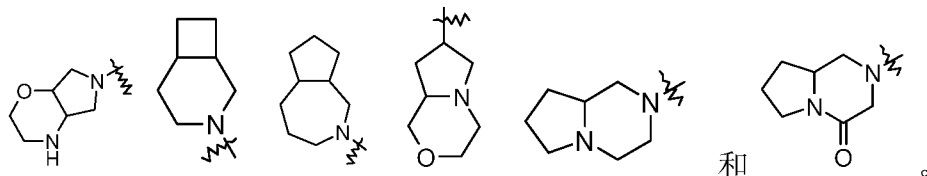
术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



20

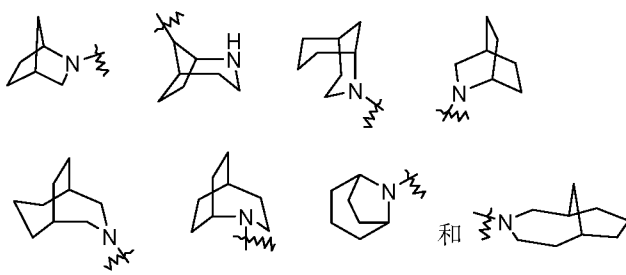
术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：





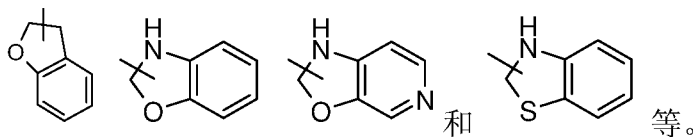
术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：

5



所述杂环基环包括如上所述的杂环基(包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：

10

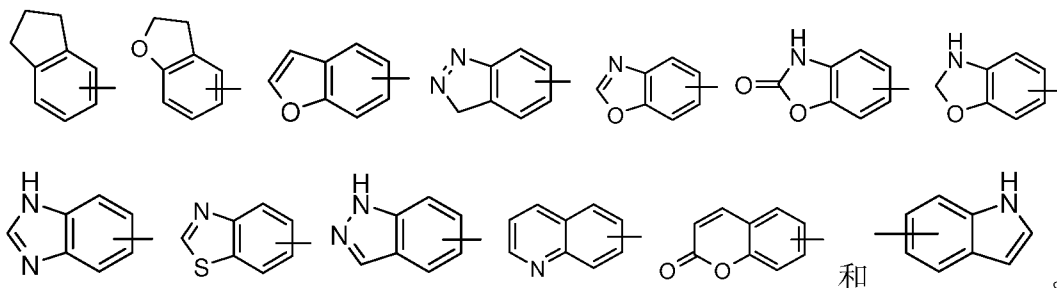


杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

15

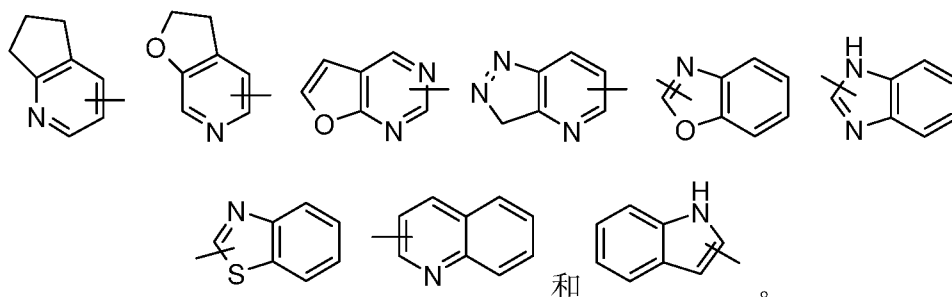
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：

20



芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

- 5 术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，含 1 至 3 个杂原子；更优选为 5 元或 6 元，含 1 至 2 个杂原子；优选例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基和哒嗪基等，优选为哒嗪基和吡啶基；更优选吡啶基。所述杂芳基环包括如上所述的杂芳基环稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



- 15 杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、氧代基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

- 20 术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

术语“氘代烷氧基”指烷氧基被一个或多个氘原子取代，其中烷氧基如上所定义。

- 25 术语“环烷基烷基”指烷基被一个或多个环烷基取代，其中环烷基和烷基如上所定义。

术语“杂环基烷基”指烷基被一个或多个杂环基取代，其中杂环基和烷基如上所定义。

- 30 术语“芳基烷基”指烷基被一个或多个芳基取代，其中芳基和烷基如上所定义。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“羰基”指 C=O。

术语“氨基”指 -NH₂。

术语“氰基”指 -CN。

术语“硝基”指 -NO₂。

5 术语“羧基”指 -C(O)OH。

术语“羧酸酯基”指 -C(O)O(烷基)或 -C(O)O(环烷基)，其中烷基、环烷基如上所定义。

术语“酰卤”指含有 -C(O)- 卤素的基团的化合物。

术语“药学上可接受的单价阳离子”(Q⁺)包括(例如 N(R^y)₄，其中 R^y 为 H 或 C₁-C₄ 烷基)、碱金属离子(例如钾、钠及锂离子)、二环己胺离子及 N-甲基 D-还原葡萄糖胺离子。

术语“药学上可接受的二价阳离子”(W²⁺)包括碱土金属离子，例如钙及镁离子，以及二价铝离子。还包括氨基酸阳离子，例如精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的单价或二价离子。药学上可接受的二价阳离子(W²⁺)可以被两个药学上可接受的单价阳离子(Q⁺)替换。

本公开的化合物还可包含其同位素衍生物。术语“同位素衍生物”指结构不同仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如，具有本公开的结构，除了用“氘”或“氚”代替氢，或者用 ¹⁸F-氟标记(¹⁸F 同位素)代替氟，或者用 ¹¹C-，¹³C-，或者 ¹⁴C-富集的碳(¹¹C-，¹³C-，或者 ¹⁴C-碳标记；¹¹C-，¹³C-，或者 ¹⁴C-同位素)代替碳原子的化合物处于本公开的范围。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针，或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂，或者作为药效学、药动学或受体研究的示踪剂。

本公开的化合物还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

- 5 “可药用的盐”是指本公开化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

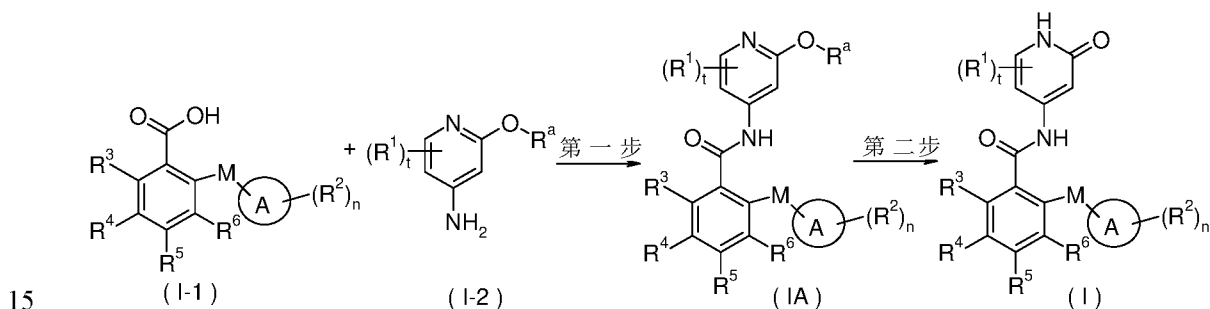
本公开提供了一种具有通式(I)结构的新型 Na_v 抑制剂，具有此类结构的化合物对 $\text{Na}_v1.8$ 具有优异的抑制效果。

本公开化合物的合成方法

- 10 为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

方案一

本公开通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法，包括以下步骤：



其中：

R^a 为烷基，优选为甲基；

M、环 A、 $\text{R}^1\sim\text{R}^6$ 、n 和 t 如通式(I)化合物中所定义。

- 20 第一步，通式(I-1)化合物和通式(I-2)化合物在碱性条件下，在氯化试剂的存在下，发生反应得到通式(IA)化合物；

第二步，通式(IA)化合物在酸性条件下，反应得到通式(I)化合物。

所述氯化试剂包括但不限于三氯氧磷、三氯化磷、二氯亚砷和五氯化磷，优选三氯氧磷。

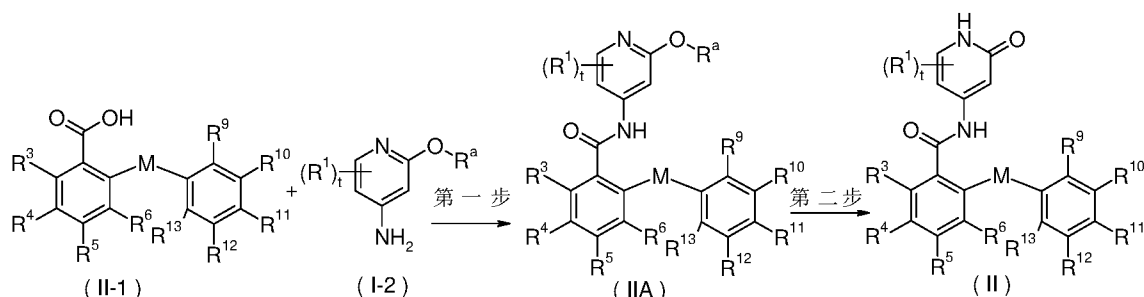
- 25 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于吡啶、六氢吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠和叔丁醇钾，所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、醋酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

提供酸性条件的试剂包括但不限于吡啶氢溴酸盐、氢溴酸、乙酸、盐酸、硝酸、磷酸、对苯甲磺酸、三氟乙酸和硫酸，优选吡啶氢溴酸盐。

上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：乙酸、三氟乙酸、甲醇、乙醇、乙腈、吡啶、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案二

- 5 本公开通式(II)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法，包括以下步骤：



其中：

- 10 R^a 为烷基，优选为甲基；

M 、 R^1 、 R^3 ~ R^6 、 R^9 ~ R^{13} 和 t 如通式(II)化合物中所定义。

第一步，通式(II-1)化合物和通式(I-2)化合物在碱性条件下，在氯化试剂的存在下，发生反应得到通式(IIA)化合物；

第二步，通式(IIA)化合物在酸性条件下，反应得到通式(II)化合物。

- 15 所述氯化试剂包括但不限于三氯氧磷、三氯化磷、二氯亚砷和五氯化磷，优选三氯氧磷。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于吡啶、六氢吡啶、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠和叔丁醇钾，所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、醋酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

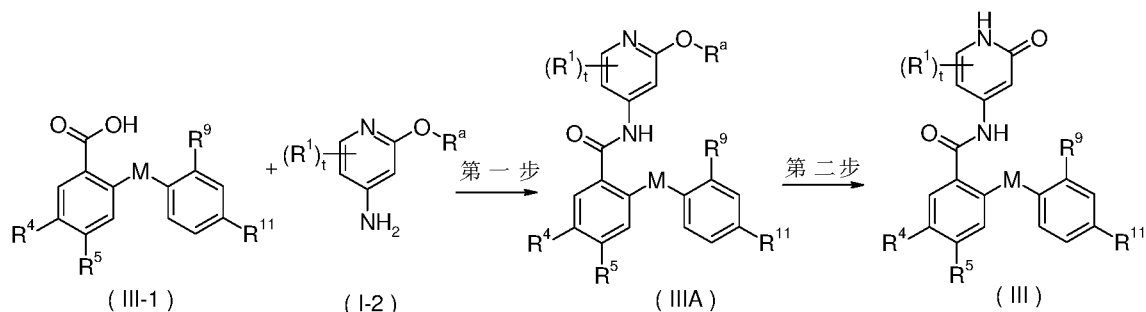
提供酸性条件的试剂包括但不限于吡啶氢溴酸盐、氢溴酸、乙酸、盐酸、硝酸、磷酸、对苯甲磺酸、三氟乙酸和硫酸，优选吡啶氢溴酸盐。

上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：乙酸、三氟乙酸、甲醇、乙醇、乙腈、吡啶、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺及其混合物。

25

方案三

本公开通式(III)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法，包括以下步骤：



其中：

R^a 为烷基，优选为甲基；

5 M、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{11} 和 t 如通式(III)化合物中所定义。

第一步，通式(III-1)化合物和通式(I-2)化合物在碱性条件下，在氯化试剂的存在下，发生反应得到通式(IIIA)化合物；

第二步，通式(IIIA)化合物在酸性条件下，反应得到通式(III)化合物。

10 所述氯化试剂包括但不限于三氯氧磷、三氯化磷、二氯亚砷和五氯化磷，优选三氯氧磷。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于吡啶、六氢吡啶、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠和叔丁醇钾，所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、醋酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

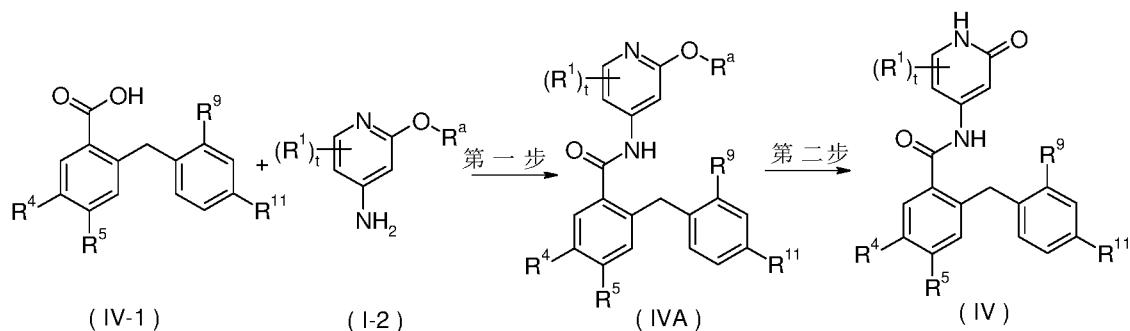
15 提供酸性条件的试剂包括但不限于吡啶氢溴酸盐、氢溴酸、乙酸、盐酸、硝酸、磷酸、对苯甲磺酸、三氟乙酸和硫酸，优选吡啶氢溴酸盐。

上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：乙酸、三氟乙酸、甲醇、乙醇、乙腈、吡啶、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺及其混合物。

20

方案四

本公开通式(IV)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法，包括以下步骤：



25

其中：

R^a 为烷基，优选为甲基；

R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{11} 和 t 如通式(IV)化合物中所定义。

第一步, 通式(IV-1)化合物和通式(I-2)化合物在碱性条件下, 在氯化试剂的存在下, 发生反应得到通式(IVA)化合物;

第二步, 通式(IVA)化合物在酸性条件下, 反应得到通式(IV)化合物。

5 所述氯化试剂包括但不限于三氯氧磷、三氯化磷、二氯亚砷和五氯化磷, 优选三氯氧磷。

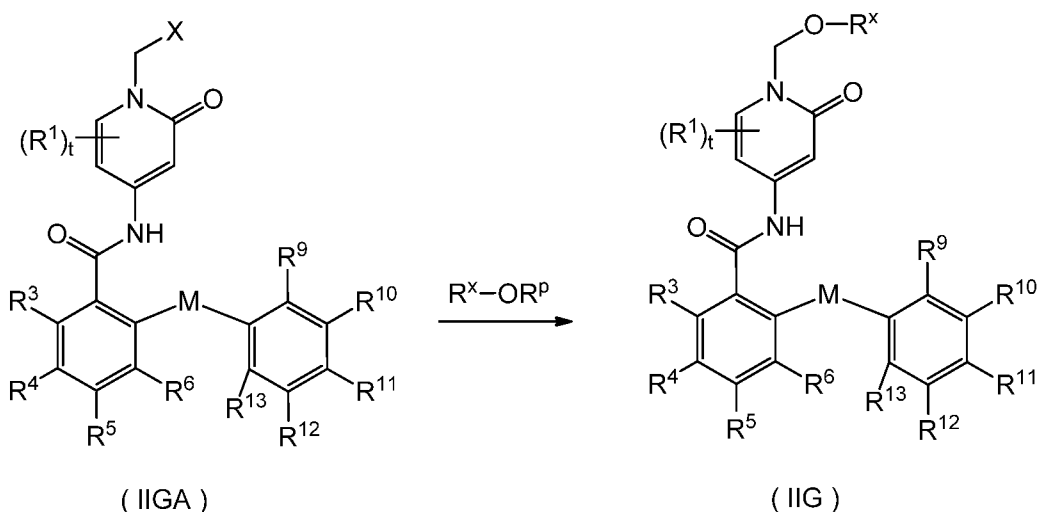
提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于吡啶、六氢吡啶、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠和叔丁醇钾, 所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、醋酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

提供酸性条件的试剂包括但不限于吡啶氢溴酸盐、氢溴酸、乙酸、盐酸、硝酸、磷酸、对苯甲磺酸、三氟乙酸和硫酸, 优选吡啶氢溴酸盐。

上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 乙酸、三氟乙酸、甲醇、乙醇、乙腈、吡啶、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案五

本公开通式(IIG)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法, 包括以下步骤:



20

通式(IIGA)化合物与 R^x-OR^p 在相转移催化剂(优选为四丁基碘化铵)存在下, 反应得到通式(IIG)化合物; 当 R^x 为磷酸酯(优选为磷酸叔丁酯)时, 可进一步在弱酸性(优选为乙酸)条件下水解得到最终化合物,

其中:

25

X 为卤素; 优选为 Cl;

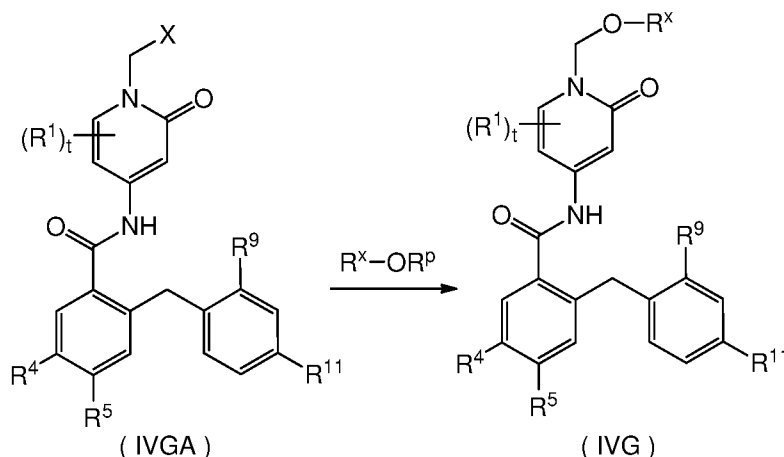
R^p 为氢原子或 Q^+ ; Q^+ 为药学上可接受的单价阳离子, 优选为 K^+ ;

M、 R^x 、 R^1 、 R^3 ~ R^6 、 R^9 ~ R^{13} 和 t 如通式(IIG)化合物中所定义。

上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 乙酸、三氟乙酸、甲醇、乙醇、乙腈、吡啶、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案六

- 5 本公开通式(IVG)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法, 包括以下步骤:



- 10 通式(IVGA)化合物与 R^x-OR^p 在相转移催化剂(优选为四丁基碘化铵)存在下, 反应得到通式(IVG)化合物; 当 R^x 为磷酸酯(优选为磷酸叔丁酯)时, 可进一步在弱酸性(优选为乙酸)条件下水解得到最终化合物,

其中:

X 为卤素; 优选为 Cl;

R^p 为氢原子或 Q^+ ; Q^+ 为药学上可接受的单价阳离子, 优选为 K^+ ;

- 15 R^x 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{11} 和 t 如通式(IVG)化合物中所定义。

上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 乙酸、三氟乙酸、甲醇、乙醇、乙腈、吡啶、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺及其混合物。

20 具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开, 但这些实施例并非限制着本公开的范围。

实施例

- 25 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商: Agilent, MS 型号: 6110/6120 Quadrupole MS)。

waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商: waters, MS 型号: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector) THERMO Ultimate 3000- Q Exactive (生产商: THERMO, MS 型号: THERMO Q Exactive)。

5 高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高压液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

10 CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法 (TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

15 激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明, 反应能够均在氩气氛或氮气气氛下进行。

20 氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

25 微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

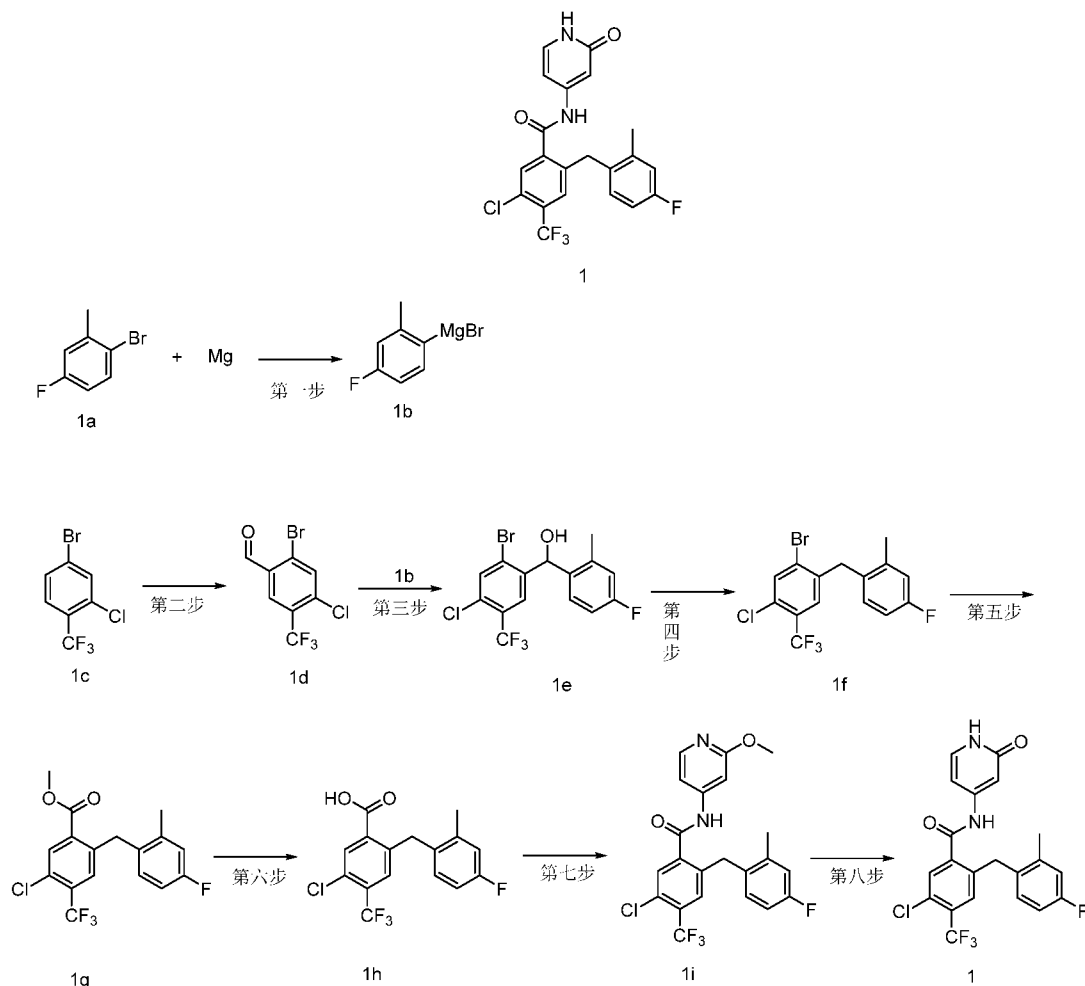
实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20°C~30°C。

30 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷/甲醇体系, B: 正己烷/乙酸乙酯体系, C: 石油醚/乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

35 5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **1**



第一步

(4-氟-2-甲基苯基)溴化镁 **1b**

- 5 将打磨光亮的镁条(760 mg, 31.7 mmol, 药), 剪碎, 加入四氢呋喃(80 mL)中, 氩气保护。室温下, 滴入三甲基氯硅烷 (345 mg, 3.17 mmol, 韶远科技(上海)有限公司)。加入 1-溴-4-氟-2-甲基苯 **1a** (1.5 g, 7.9 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 加热引发反应后, 再加入化合物 **1a** (4.5 g, 23.7 mmol, 韶远科技(上海)有限公司)。加热 45°C 反应 1 小时, 镁条全部消失, 形成灰色均匀液体, 得到标题化合物 **1b** 溶液 (0.4 M, 80 mL), 产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

第二步

2-溴-4-氯-5-(三氟甲基)苯甲醛 **1d**

- 15 将四氢呋喃(100 mL)和六甲基二硅基胺基锂(1M, 120 mL, 120 mmol, 泰坦化学)在氩气保护冷却至-78°C。滴加 4-溴-2-氯-1-(三氟甲基)苯 **1c** (25 g, 96.36 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 保持低温反应 2 小时。滴加 *N,N*-二甲基甲酰胺(14.1g, 192.9 mmol, 百灵威科技有限公司), 逐渐升至室温反应 16 小时。加入水, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **1d** (3.14 g), 产率: 28%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.87 (s, 1H)。

第三步

2-溴-4-氯-5-(三氟甲基)苯基(4-氟-2-甲基苯基)甲醇 **1e**

将化合物 **1d** (900 mg, 3.13 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL), 滴加现制的化合物 **1b** 溶液(7.97 mmol, 19.92 mL), 室温反应 1 小时。加入饱和氯化铵溶液, 乙酸乙酯萃取(10 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **1e** (900 mg), 产率 72%。

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.0-7.03 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 2.5 (s, 3H)。

10

第四步

1-溴-5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-4-(三氟甲基)苯 **1f**

将化合物 **1e** (4 g, 10.1 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL), 冷却至 0℃加入三氟醋酸(10 mL, 泰坦化学), 滴加三乙基硅烷(6 mL, 韶远科技(上海)有限公司), 0℃反应 1 小时。加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(10 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **1f** (3.2 g), 产率 83%。

15

第五步

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 **1g**

将化合物 **1f** (3.3 g, 8.64 mmol)溶于甲醇 (60 mL)。加入醋酸钯(388.31 mg, 1.73 mmol, 百灵威科技有限公司), 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(960 mg, 1.73 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 三乙胺(2.63 g, 25.94 mmol, 国药集团化学试剂有限公司)。反应体系连接一氧化碳气球, 60℃反应 16 小时。硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **1g** (2.2 g), 为白色固体, 产率 71%。

25

MS m/z (ESI): 359.1[M-1]。

第六步

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酸 **1h**

将化合物 **1g** (2.2g, 6.1 mmol)溶于甲醇(40 mL)和水(20 mL)中, 加入氢氧化钠溶液(5M, 6 mL, 30 mmol, 国药集团化学试剂有限公司), 升温至 40℃反应 3 小时。冷却, 4M 盐酸调节 pH 为 2, 二氯甲烷萃取(10 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 得标题粗品化合物 **1h** (2.1 g), 产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

30

MS m/z (ESI): 345.1[M-1]。

第七步

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **1i**

35

化合物 **1h** (1.1 g, 3.17mmol)溶于吡啶(20 mL), 冷却至-20℃, 滴加三氯氧磷

(4.86 g, 31.7 mmol, 国药集团化学试剂有限公司)。滴加完毕, 再加入 4-氨基-2-甲氧基吡啶(788 mg, 6.34 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), -20°C 反应半小时。反应液倒入冰水, 二氯甲烷萃取($10\text{ mL}\times 3$), 滤液减压浓缩, 得粗品标题化合物 **1i** (1.4 g), 产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

5 MS m/z (ESI): 451.2 [M-1]。

第八步

5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-*N*-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **1**

将化合物 **1i** (1.4g, 3.1mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺, 加入吡啶氢溴酸盐(2.5 g, 15.7 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 升温至 100°C , 反应 1.5 小时。冷却, 过滤, 10 滤液用高效液相色谱制备(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈)纯化, 得到标题化合物 **1** (1 g), 产率 74%。

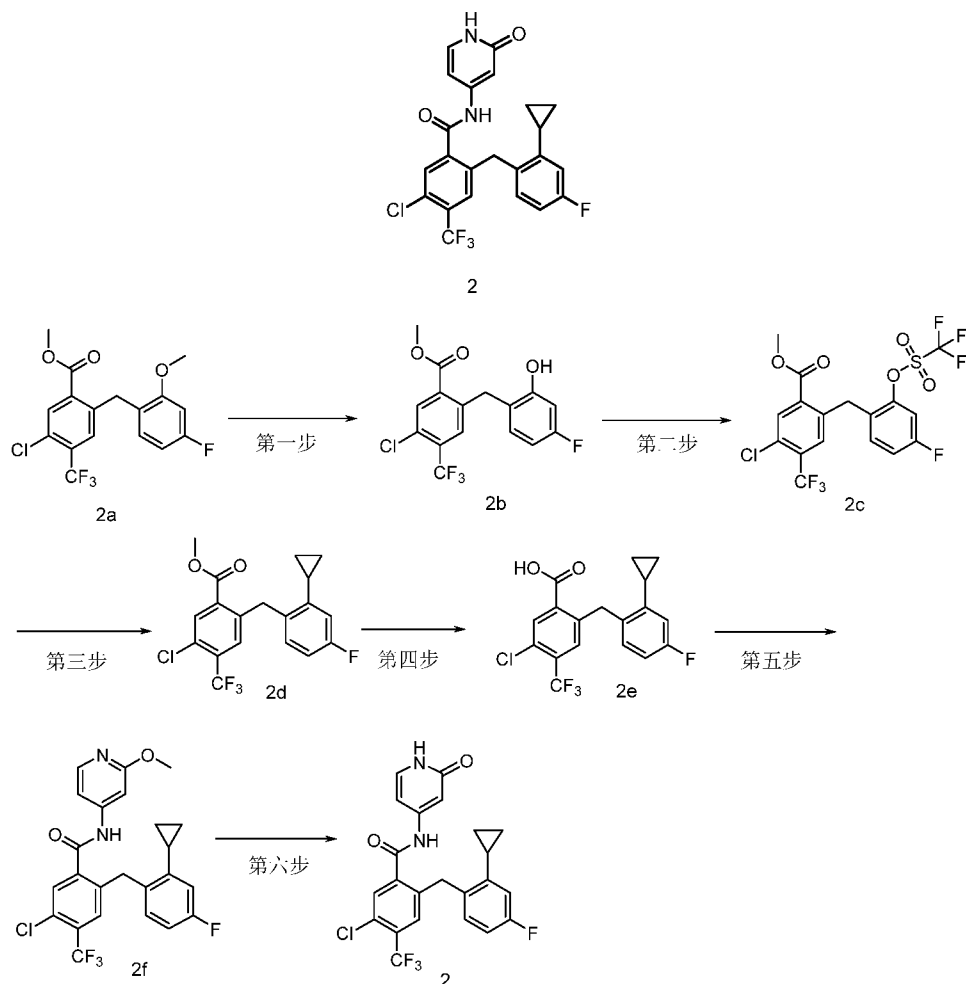
MS m/z (ESI): 439.1[M+1]。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.88-6.98 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)。

15

实施例 2

5-氯-2-(2-环丙基-4-氟苄基)-*N*-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **2**



第一步

5-氯-2-(4-氟-2-羟基苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 **2b**

采用实施例 1 的合成路线, 将第一步原料 4-氟-2-甲基溴苯替换为化合物 4-氟-2-甲氧基溴苯, 制得 5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 **2a** (250 mg)。将化合物 **2a** (250 mg, 0.66 mmol) 溶于四氢呋喃, 冰水浴冷却, 滴加三溴化硼 (3.33 g, 13.3 mmol, 国药集团化学试剂有限公司), 室温下反应过夜。加入甲醇反应, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **2b** (120 mg), 产率: 50%。

第二步

5-氯-2-(4-氟-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 **2c**

冰浴下, 将化合物 **2b** (120 mg, 0.33 mmol) 和 *N*-苄基双(三氟甲烷磺酸亚胺) (178 mg, 0.49 mmol, 韶远科技(上海)有限公司) 溶于二氯甲烷(3 mL)和乙腈(3 mL)的混合溶剂(v/v=1/1)。加入碳酸铯(216 mg, 0.66 mmol), 升至室温反应 3 小时。减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **2c** (130 mg), 产率: 79%。

第三步

5-氯-2-(2-环丙基-4-氟苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 **2d**

将化合物 **2c** (130 mg, 0.26 mmol) 溶于甲苯(5 mL), 加入四三苯基膦钨(32 mg, 0.03 mmol, 百灵威科技有限公司), 氟化钾(60 mg, 1.03 mmol, 国药集团化学试剂有限公司), 溴化钾(44 mg, 0.37 mmol, 国药集团化学试剂有限公司)和环丙基硼酸(44 mg, 0.51 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 充入氩气, 置于微波反应器中, 100°C 反应 1 小时。减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **2d** (120 mg), 产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

第四步

5-氯-2-(2-环丙基-4-氟苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酸 **2e**

将化合物 **2d** (120 mg, 0.31 mmol) 溶于甲醇(4 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化钠 (25 mg, 0.625 mmol), 升温至 40°C 反应 3 小时。冷却, 用稀盐酸调节至 pH=2, 二氯甲烷萃取(10 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品标题化合物 **2e** (115 mg), 产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

第五步

5-氯-2-(2-环丙基-4-氟苄基)-*N*-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **2f**

化合物 **2e** (115 mg, 0.31 mmol) 溶于吡啶(3 mL), 冷却至 -20°C, 滴加三氯氧磷 (142 mg, 0.93 mmol, 国药集团化学试剂有限公司)。滴加完毕, 再加入 4-氨基-2-甲氧基吡啶(77 mg, 0.62 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), -20°C 反应半小时。反应液倒入冰水, 二氯甲烷萃取(10 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品标题化合物 **2f** (143 mg), 产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

第六步

5-氯-2-(2-环丙基-4-氟苄基)-*N*-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **2**

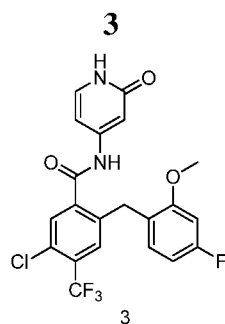
将化合物 **2f** (143mg, 0.3 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺,加入吡啶氢溴酸盐(300 mg, 1.89 mmol, 韶远科技(上海)有限公司),升温至 100°C,反应 1.5 小时。冷却, 5 过滤,滤液用高效液相色谱制备(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈)纯化,得到标题化合物 **2** (30 mg)。

MS *m/z* (ESI): 463.1[M-1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39-7.40 (m, 1H), 6.98-6.99 (m, 2H), 6.80-6.81 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.63-6.65 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 1.79 (m, 1H), 10 0.84-0.87 (m, 2H), 0.57-0.59 (m, 2H)。

实施例 3

5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苄基)-*N*-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



15

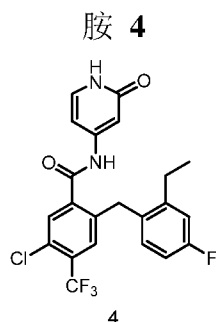
采用实施例 **1** 的合成路线,将第一步原料 1-溴-4-氟-2-甲基苯替换为 1-溴-4-氟-2-甲氧基苯,制得标题化合物 **3** (150 mg)。

MS *m/z* (ESI): 455.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.69 (s, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.70-6.66 (m, 2H), 6.55-6.51 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.69 (s, 3H)。 20

实施例 4

5-氯-2-(2-乙基-4-氟苄基)-*N*-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺



25

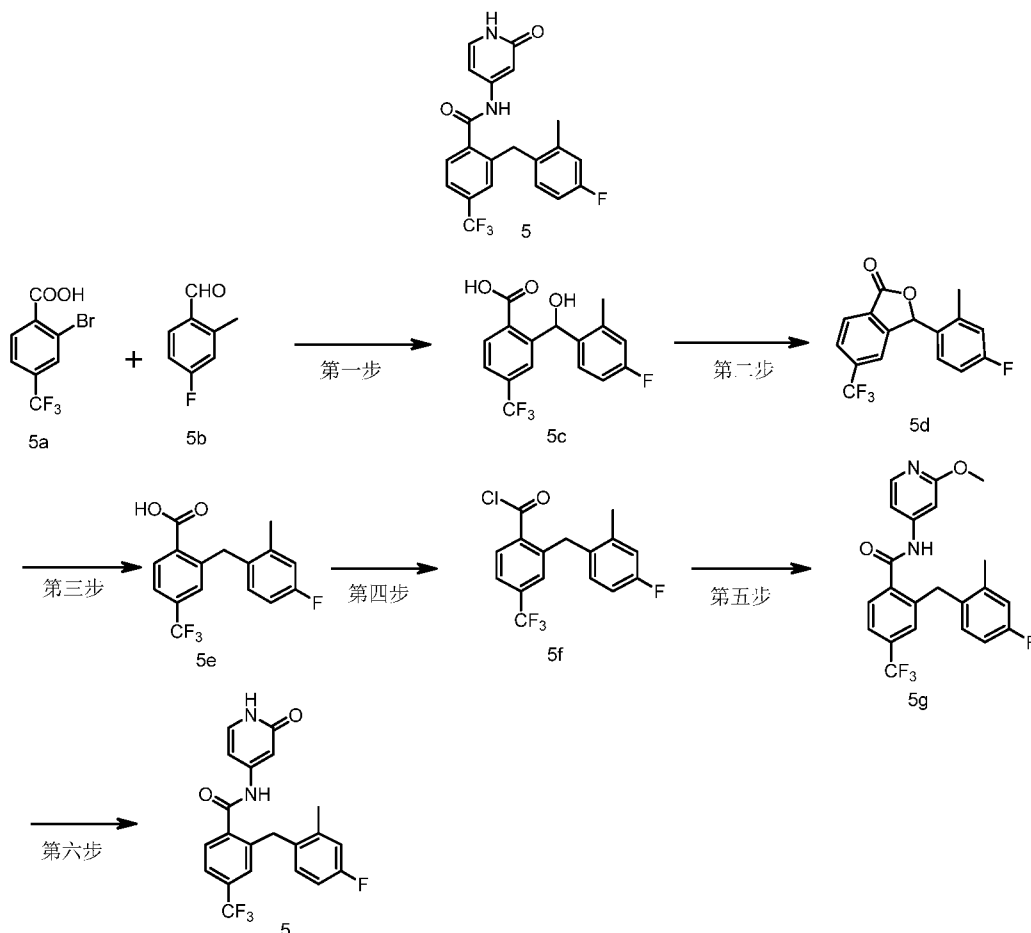
采用实施例 **1** 的合成路线,将第一步原料 1-溴-4-氟-2-甲基苯替换为化合物 1-溴-4-氟-2-乙基苯,制得标题化合物 **4** (50 mg)。

MS *m/z* (ESI):451.2 [M-1]。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.77 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.61-6.63 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.55-2.61 (m, 2H), 1.11-1.14 (m, 3H)。

5

实施例 5

2-(4-氟-2-甲基苄基)-*N*-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **5**

第一步

10

2-((4-氟-2-甲基苄基)(羟基)甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酸 **5c**

将化合物 2-溴-4-(三氟甲基)苯甲酸 **5a** (1 g, 3.72 mmol, 韶远科技(上海)有限公司)溶于四氢呋喃(50 mL), 冷却至 -78°C , 滴加正丁基锂(2.5 M, 6 mL, 14.9 mmol, 百灵威科技有限公司)。保持 -78°C 反应 1 小时, 将 4-氟-2-甲基苯甲醛 **5b** (771 mg, 5.58 mmol, 韶远科技(上海)有限公司)溶于四氢呋喃(10 mL), 滴入上述反应液中。升温至 -20°C , 反应 1 小时。少量甲醇反应, 反应液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **5c** (1 g), 产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

第二步

3-(4-氟-2-甲基苄基)-5-(三氟甲基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 **5d**

将化合物 **5c** (1 g)溶于乙酸(50 mL), 加入氢溴酸(2 mL, 国药集团化学试剂有限公司), 90°C 反应过夜。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 **B** 纯化,

20

得到标题化合物 **5d** (600 mg), 产率 52%。

第三步

2-(4-氟-2-甲基苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酸 **5e**

将醋酸钨(44 mg, 0.2 mmol, 百灵威科技有限公司)和钠氢(78 mg, 3.4 mmol, 国药集团化学试剂有限公司)置于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (1 mL), 氩气保护下, 反应 10 分钟。将化合物 **5d** (310 mg, 1 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(1 mL), 滴入上述的反应液中, 室温反应 2.5 小时。将稀盐酸加入到反应液中, 滤去残渣, 滤液用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **5e** (200 mg), 产率 67%。

10

第四步

2-(4-氟-2-甲基苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氯 **5f**

将化合物 **5e** (100 mg, 0.32 mmol) 溶于氯化亚砷 (2 mL), 80℃反应 2 小时。反应液减压浓缩, 得到标题化合物 **5f** (105 mg), 直接用于下一步反应。

第五步

15

2-(4-氟-2-甲基苄基)-*N*-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **5g**

将化合物 **5f** (105 mg, 0.32 mmol), 4-氨基-4-甲氧基吡啶(79 mg, 0.64 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 吡啶(1 mL)加入二氯甲烷(5 mL)。室温反应过夜, 反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **5g** (130 mg), 产率 97%。

20

第六步

2-(4-氟-2-甲基苄基)-*N*-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **5**

将化合物 **5g** (130 mg, 0.31 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL), 加入溴化氢吡啶(150 mg, 0.94 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 100℃反应 1 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **5** (30 mg), 产率 24%。

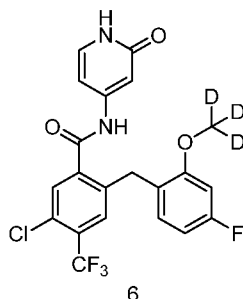
25

MS *m/z* (ESI): 405.0 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (s, 2H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 4.21(s, 2H), 2.19 (s, 3H)。

30

实施例 6



5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*₃)苄基)-*N*-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺
胺 **6**

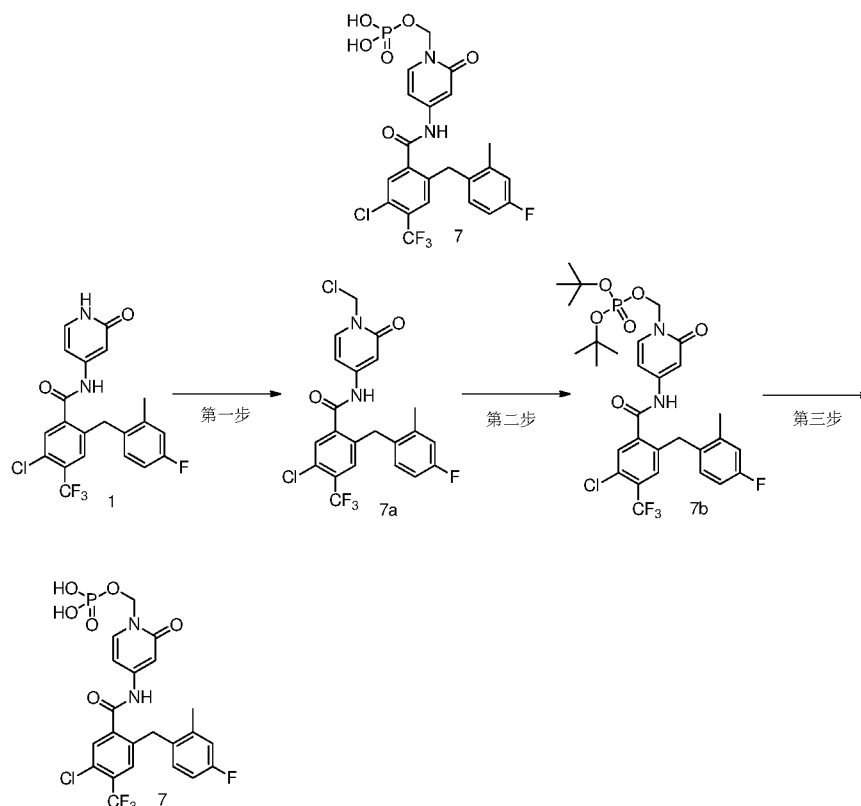
采用实施例 **1** 的合成路线, 将第一步原料 1-溴-4-氟-2-甲基苯替换为 1-溴-4-氟-2-(甲氧基-*d*₃)苄, 制得标题化合物 **6** (20 mg)。

5 MS *m/z* (ESI): 458.1 [M+1]。

实施例 7

(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)甲基磷酸二氢酯 **7**

10



第一步

5-氯-*N*-(1-(氯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **7a**

15 将化合物 **1** (50 mg, 0.11 mmol)和 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(6.40 mg, 0.06 mmol, 韶远科技(上海)有限公司)置于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)和二氯甲烷(15 mL)中。氩气保护下, 滴加氯甲酸氯甲酯(22 mg, 0.17 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 60°C反应 3 小时, 室温搅拌过夜。加入水, 用乙酸乙酯萃取(5 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **7a** (55 mg), 产物不经
20 纯化, 直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 487.0 [M+1]。

第二步

((4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)甲

基) 磷酸二叔丁酯 **7b**

化合物 **7a** (55 mg, 0.11 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL), 加入磷酸二叔丁酯钾盐 (56 mg, 0.22 mmol, 国药集团化学试剂有限公司), 四丁基碘化铵 (3.76 mg, 0.011 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 70°C反应 3 小时。加入水, 用乙酸乙酯萃取(5 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到标题化合物 **7b** 粗品(70 mg), 产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 659.2[M-1]。

第三步

(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苄基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)甲基磷酸二氢酯 **7**

化合物 **7b** (70 mg, 0.1 mmol)溶于乙腈(1 mL), 乙酸(1 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中, 70°C反应 3 小时。反应液减压浓缩, 用高效液相色谱制备(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈)纯化, 得到标题化合物 **7** (15 mg)。

MS m/z (ESI): 548.8[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (br, 2H), 6.76-6.96 (m, 3H), 6.28 (d, 1H), 5.31 (d, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)。

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开, 但这些实施例并非意味着限制本公开的范围。

测试例 1、本公开化合物对 Nav1.8 抑制活性的测定

实验的目的是为了调查化合物在离体实验中对 Nav1.8 离子通道的影响, Nav1.8 离子通道稳定地表达在 HEK293 细胞上。在 Nav1.8 电流稳定后, 比较化合物应用前后 Nav1.8 电流的大小, 可以得到化合物对 Nav1.8 离子通道的影响。

1 实验材料及仪器

- 1) 膜片钳放大器: patch clamp PC-505B(WARNER instruments)/MultiClamp 700A(Axon instrument)
- 2) 数模转换器: Digidata 1440A(Axon CNS)/ Digidata 1550A(Axon instruments)
- 3) 微操控仪: MP-225(SUTTER instrument)
- 4) 倒置显微镜: TL4(Olympus)
- 5) 玻璃微电极拉制仪: PC-10(NARISHIGE)
- 6) 微电极玻璃毛细管: B12024F(武汉微探科学仪器有限公司)
- 7) 二甲基亚砷 (DMSO): D2650(Sigma-Aldrich)
- 8) 河豚毒素(TTX): AF3014(Affix Scientific)

2 实验步骤

2.1 化合物配制

配制细胞内外液的化合物除用于酸碱滴定的 NaOH 和 KOH 外,均从 Sigma (St. Louis, MO) 公司购买。细胞外液(mM)为: NaCl, 137; KCl, 4; CaCl₂, 1.8; MgCl₂, 1; HEPES, 10; 葡萄糖 10; pH 7.4 (NaOH 滴定)。细胞内液(mM)为天冬氨酸, 140; MgCl₂, 2; EGTA 11; HEPES, 10; pH 7.2 (CsOH 滴定)。所有测试化合物和对照化合物溶液均含 1 μ M TTX。

测试化合物的保存浓度为 9mM, 溶于二甲基亚砷(DMSO)。测试当天再溶于细胞外液, 配制成要求浓度。

2.2 手动膜片钳测试过程

1) 化合物配制成指定浓度的溶液后, 按浓度从低到高顺序将药液依次加入各个管道, 并对各个管道进行标记。

2) 将细胞转移到灌流槽中, 电极内施加正压, 将电极尖端接触到细胞, 抽气装置三通阀调成三通状态, 然后对电极施加负压, 使得电极与细胞形成高阻封接。继续施加负压, 使得细胞膜破裂, 形成电流通路。

3) 待细胞破膜电流稳定后, 依次进行不同的浓度的灌注。若电流稳定至少一分钟即可换下一个浓度进行灌注。每个浓度灌注时间不超过五分钟。

4) 清洗灌流槽。按药液浓度从高到低进行冲洗, 每个浓度药液冲洗 20s。最后用细胞外液冲洗 1min。

2.3 测试电压方程(resting)及结果

将细胞钳制在-80 mV, 然后用持续 10 毫秒方波去极化到 10mV, 以得到 Na_v1.8 电流。这一程序每 5 秒重复一次。检测方波引发的最大电流, 待其稳定后, 灌注测试化合物, 当反应稳定后, 计算阻断的强度。

3 数据分析

资料将存于计算机系统做分析。资料采集和分析将用 pCLAMP 10 (Molecular Devices, Union City, CA), 管理人员将审查分析结果。电流稳定指的是电流随时间变化在有限的范围内。电流稳定后的大小用来计算化合物在此溶度的作用。

本公开化合物对 Nav1.8 的抑制活性通过以上的试验进行测定, 测得的 IC₅₀ 值见表 1。

表 1 本公开化合物对 Nav1.8 通道活性抑制的 IC₅₀

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	1.6
2	0.36
3	0.41
4	1.31
5	43.9

结论: 本公开中的化合物对 Nav1.8 通道活性具有明显的抑制效果。

药代动力学评价

测试例 2、本公开化合物的药代动力学测试

1、摘要

以大鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了大鼠灌胃给予实施例3化合物和
5 实施例7化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在大鼠体内的药
代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

实施例3化合物和实施例7化合物。

10 2.2 试验动物

健康成年SD大鼠8只，雌雄各半，平均分成2组，每组4只，购自上海杰思捷实
验动物有限公司。

2.3 药物配制

称取一定量药物，加5%DMSO、5% tween 80和90%生理盐水配制成0.2 mg/mL
15 无色澄明溶液。

2.4 给药

SD大鼠禁食过夜后灌胃给药，给药剂量均为2.0 mg/kg，给药体积均为10.0
mL/kg。

3. 操作

20 大鼠灌胃给药实施例 3 化合物和实施例 7 化合物，于给药前及给药后 0.5, 1.0,
2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0 小时由眼眶采血 0.2 mL，置于肝素化试管中，4℃、
3500 转/分钟离心 10 分钟分离血浆，于-20℃保存，给药后 2 小时进食。

测定不同浓度的药物灌胃给药后大鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各
25 时刻的大鼠血浆 25μL，加入内标溶液 30μL，乙腈 200 μL，涡旋混合 5 分钟，离
心 10 分钟 (3600 转/分钟)，血浆样品取上清液 2 μL 进行 LC/MS/MS 分析。

4、药代动力学参数结果

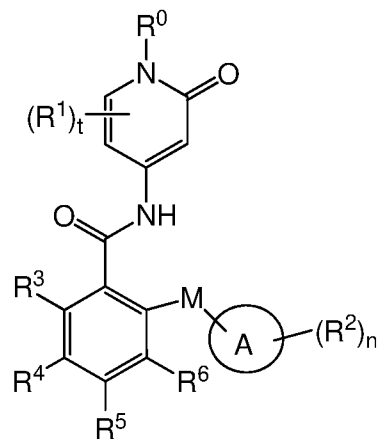
本公开化合物的药代动力学参数如下：

测试化合物	剂量	分析化合物	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间
			C _{max} (ng /mL)	AUC (ng /mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)
实施例 3	2 mpk	实施例 3	125±70	1041±898	2.94±1.67	5.06±2.54
实施例 7	2 mpk	实施例 1	204±132	3409±3510	7.44±7.10	11.4±10.0

结论：上述研究结果证实，在大鼠中，实施例 7 化合物在体内转化为实施例 1
化合物。并且，本公开化合物的药代吸收良好，具有明显的药代动力学优势。

权利要求书:

1. 一种通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,



(IG)

5

其中:

R^0 为氢原子或 $-CH_2O-R^x$;

M 为 CR^7R^8 或 S 原子;

环 A 为芳基或杂芳基;

10

R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^2 选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

15

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

20

R^7 和 R^8 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

或者,所述 R^7 和 R^8 与相连接的碳原子一起形成羰基、环烷基和杂环基,其中所述的环烷基和杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

25

R^x 选自氢原子、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O^+Q^-$ 、 $-PO(OR^y)_2$ 、 $-PO(OH)O^+Q^-$ 、 $-PO(O^-)_22Q^+$ 和 $-PO(O^-)_2W^{2+}$; Q^+ 为药学上可接受的单价阳离子; W^{2+} 为药学上可接受的二价阳

离子；

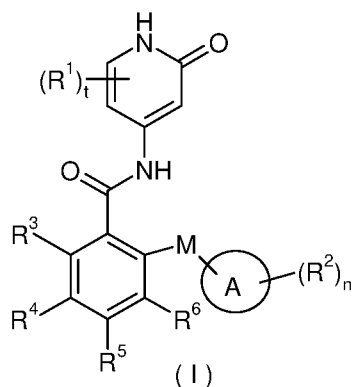
R^y 为氢原子或烷基；

n 为 0、1、2、3、4 或 5；且

t 为 0、1 或 2。

5

2. 根据权利要求 1 所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其为通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，



10

其中：

M 为 CR^7R^8 或 S 原子；

环 A 为芳基或杂芳基；

15 R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

20 R^2 选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

25 R^7 和 R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

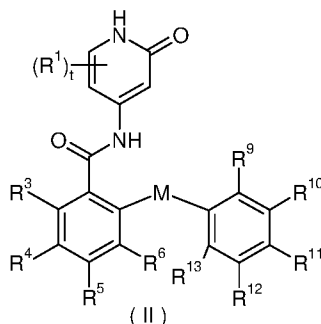
或者，所述 R^7 和 R^8 与相连接的碳原子一起形成羰基、环烷基和杂环基，其中所述的环烷基和杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

30 n 为 0、1、2、3、4 或 5；且

t 为 0、1 或 2。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(IG)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐, 其中环 A 为苯基或吡啶基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式(IG)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐, 其为通式(II)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐,



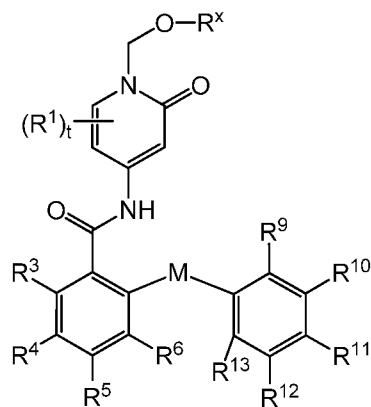
其中:

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代; 且

M 、 R^1 、 R^3 ~ R^6 和 t 如权利要求 1 中所定义。

20

5. 根据权利要求 1 所述的通式(IG)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐, 其为通式(IIG)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐,



(IIIG)

其中：

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、
 氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、
 5 羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂
 环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟
 基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或
 多个取代基所取代；且

R^x 、 M 、 R^1 、 R^3 ~ R^6 和 t 如权利要求 1 中所定义。

10

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异
 构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其
 可药用的盐，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、
 烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基。

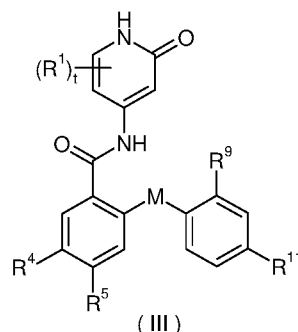
15

7. 根据权利要求 4 至 6 中任一项所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异
 构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其
 可药用的盐，其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同，且各自独立地选自氢原
 子、卤素、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、环烷基、卤代烷基和卤代烷
 20 氧基。

20

8. 根据权利要求 4 所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋
 体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，
 其为通式(III)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构
 25 体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，

25

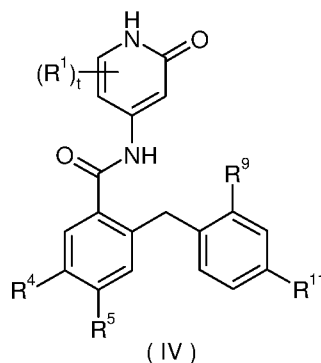


其中：

M、R¹、R⁴、R⁵、R⁹、R¹¹和 t 如权利要求 4 中所定义。

- 5 9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 M 为 CR⁷R⁸；R⁷和 R⁸如权利要求 1 中所定义。

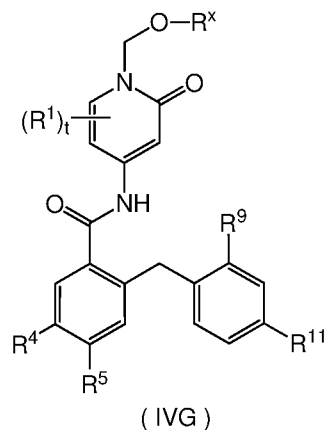
- 10 10. 根据权利要求 1 至 4 和 6 至 9 中任一项所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其为通式(IV)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，



其中：

- 15 R¹、R⁴、R⁵、R⁹、R¹¹和 t 如权利要求 1 中所定义。

- 20 11. 根据权利要求 1 或 5 所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其为通式(IVG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，



其中：

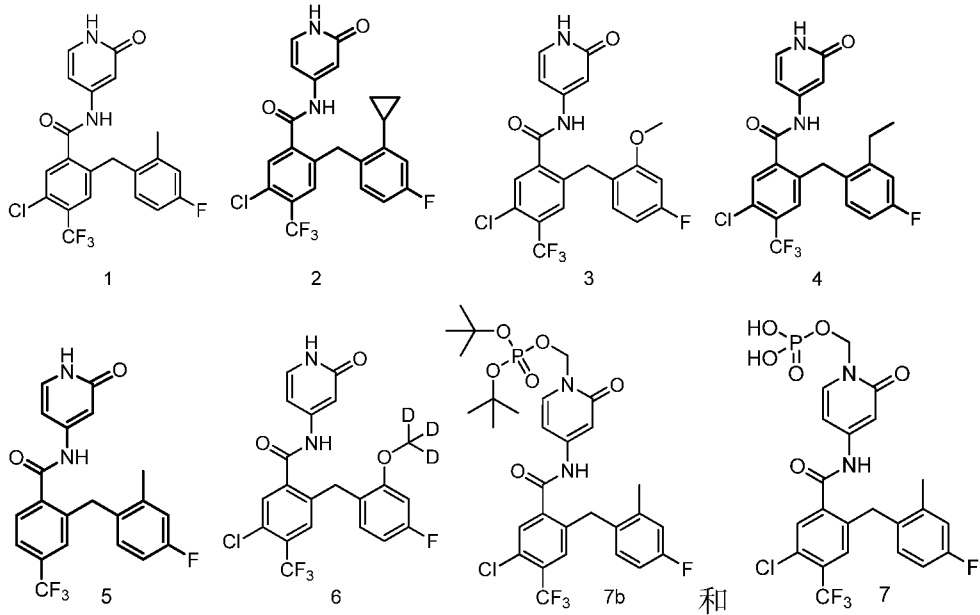
R^x 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{11} 和 t 如权利要求 1 中所定义。

5 12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 R^1 为氢原子。

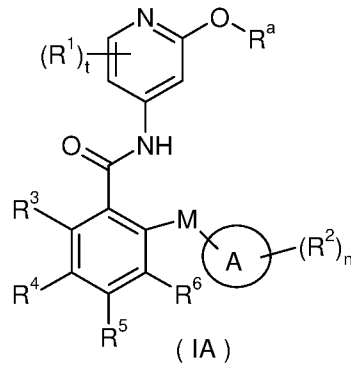
10 13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 R^4 为卤素；且 R^5 为卤代烷基。

15 14. 根据权利要求 1、5 和 11 中任一项所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，其中 R^x 为 $-PO(OH)_2$ 。

15 15. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的通式(IG)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用的盐，所述化合物选自：



16. 一种通式(IA)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐,



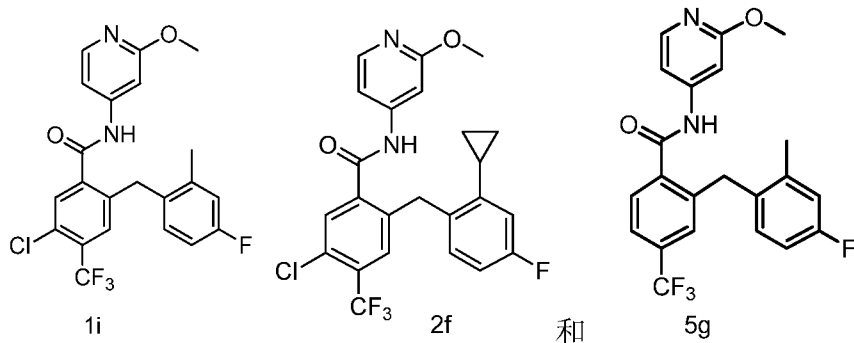
其中:

R^a 为烷基;

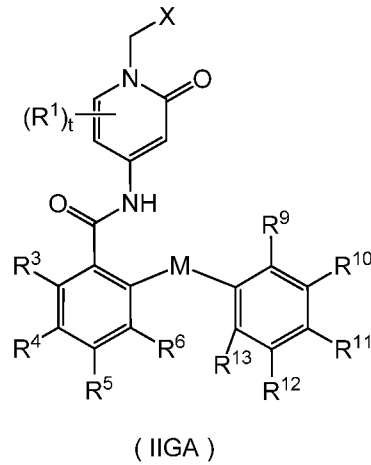
M、环 A、R¹~R⁶、n 和 t 如权利要求 2 中所定义。

10

17. 根据权利要求 16 所述的通式(IA)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐, 所述化合物选自:



18. 一种通式(IIGA)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,

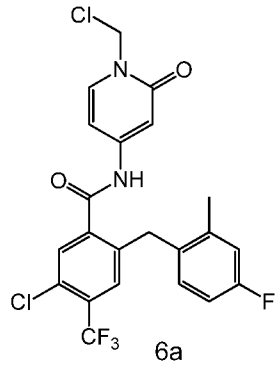


5 其中:

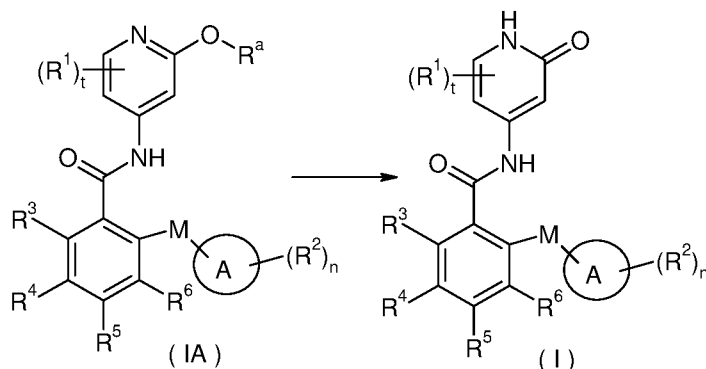
X 为卤素; 优选为 Cl; 且

M、R¹、R³~R⁶、R⁹~R¹³ 和 t 如权利要求 5 中所定义。

19. 根据权利要求 18 所述的通式(IIGA)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,所述化合物选自:



20. 一种制备根据权利要求 2 所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐的方法,该方法包括:



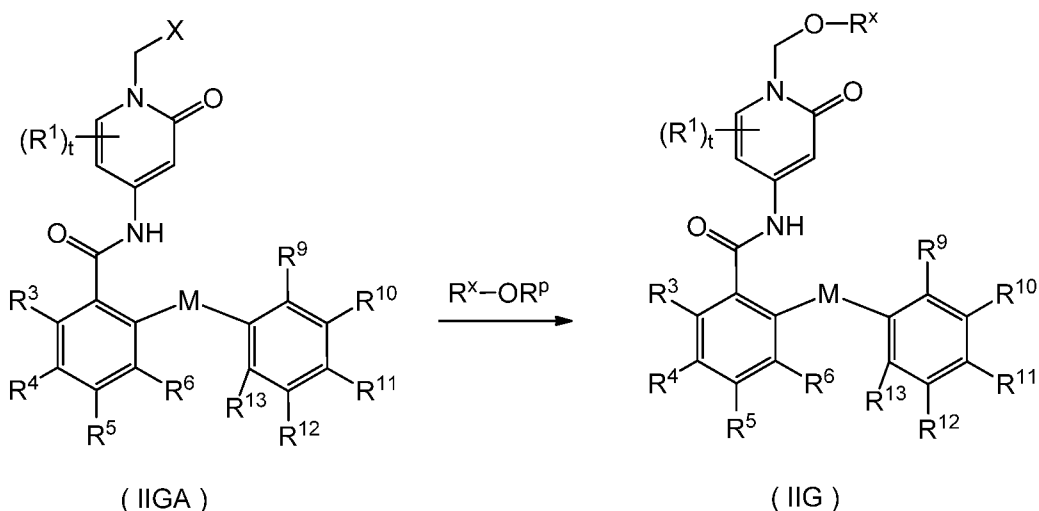
由通式(IA)化合物反应得到通式(I)化合物;

其中:

R^a为烷基;且

5 M、环A、R¹~R⁶、n和t如权利要求2中所定义。

21. 一种制备根据权利要求5所述的通式(IIG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐的方法,该方法包括:



10

通式(IIGA)化合物与R^x-OR^p反应得到通式(IIG)化合物;

其中:

X为卤素;优选为Cl;

R^p为氢原子或Q⁺;Q⁺为药学上可接受的单价阳离子,优选为K⁺;且

15

M、R^x、R¹、R³~R⁶、R⁹~R¹³和t如权利要求5中所定义。

22. 一种药物组合物,其含有根据权利要求1至15中任一项所述的通式(IG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、
20 稀释剂或赋形剂。

23. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的通式(IG)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐, 或根据权利要求 22 所述的药物组合物在制备抑制受试者电压门控钠离子通道的药物中的用途, 优选地, 所述的电压门控钠离子通道为 $Na_v1.8$ 。

5

24. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的通式(IG)所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其可药用的盐, 或根据权利要求 22 所述的药物组合物在制备治疗和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁或心律失常的药物中的用途, 优选地, 所述的疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、手术后疼痛、内脏痛、肠痛和特发性疼痛。

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/073668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 213/75(2006.01)i; C07F 9/576(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D213/-, C07F9/-, A61K31/-, A61P29/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN); 吡啶酮, 钠离子, 通道, 抑制剂, 疼痛, pyridone, sodium, channel, inhibitor, pain		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105026373 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 04 November 2015 (2015-11-04) abstract, claims 1 and 24-32, description, table 1, paragraphs [0009]-[0012] and [0860]-[0862]	1-24
X	CN 105814067 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 27 July 2016 (2016-07-27) abstract, claims 1 and 30-39, description, table 2, paragraphs [0008]-[0015] and [0398]-[0400]	1, 3, 5-7, 9, 11-24
X	WO 2018213426 A1 (VERTEX PHARM. INC.) 22 November 2018 (2018-11-22) abstract, claims 1 and 6-21, description, paragraphs [0014] and [0015], end embodiments 1-4	1-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 April 2020		Date of mailing of the international search report 22 April 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/073668

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105026373	A	04 November 2015	CN	105026373	B	30 March 2018
				TW	201443019	A	16 November 2014
				AU	2014212509	B2	10 May 2018
				AR	094667	A1	19 August 2015
				RU	2018126184	A	12 March 2019
				RS	56015	B1	29 September 2017
				HR	P20170787	T1	11 August 2017
				SI	2953931	T1	31 August 2017
				AP	201508633	D0	31 July 2015
				US	9393235	B2	19 July 2016
				EP	3239134	A1	01 November 2017
				WO	2014120808	A1	07 August 2014
				EP	2953931	B1	01 March 2017
				US	2015246028	A1	03 September 2015
				PT	2953931	T	14 June 2017
				KR	20150112031	A	06 October 2015
				ES	2626555	T3	25 July 2017
				DK	2953931	T3	06 June 2017
				US	2014213616	A1	31 July 2014
				CY	1119163	T1	14 February 2018
				CA	2898866	A1	07 August 2014
				JP	2018104453	A	05 July 2018
				SG	10201706206P	A	30 August 2017
				AP	201508633	A0	31 July 2015
				CN	108164457	A	15 June 2018
				JP	6389194	B2	12 September 2018
				PL	2953931	T3	29 September 2017
				IL	240195	A	31 October 2019
				MX	2015009602	A	25 November 2015
				RU	2015136795	A	10 March 2017
				UY	35288	A	29 August 2014
				US	9051270	B2	09 June 2015
				PH	12015501661	A1	19 October 2015
				LT	2953931	T	25 July 2017
				HK	1217693	A1	20 January 2017
				PE	20191495	A1	21 October 2019
				AU	2018214105	A1	30 August 2018
				SI	EP2953931	T1	31 August 2017
				JP	2019089861	A	13 June 2019
				TW	201943701	A	16 November 2019
				CL	2015002147	A1	03 June 2016
				US	9758483	B2	12 September 2017
				AU	2014212509	A1	06 August 2015
				WO	2014120808	A8	11 September 2015
				US	2017037009	A1	09 February 2017
				EP	2953931	A1	16 December 2015
				BR	112015018289	A2	18 July 2017
				US	2019248745	A1	15 August 2019
				US	2018016235	A1	18 January 2018
<hr/>							
CN	105814067	A	27 July 2016	PL	3080134	T3	31 January 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/073668

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 9464102 B2	11 October 2016
		AU 2014362255 B2	29 August 2019
		RS 57700 B1	31 December 2018
		CN 105814067 B	18 May 2018
		PT 3080134 T	08 November 2018
		HR P20181563 T1	30 November 2018
		ES 2688590 T3	05 November 2018
		EP 3080134 A1	19 October 2016
		IL 246061 D0	31 July 2016
		US 2016009743 A1	14 January 2016
		US 2019276483 A1	12 September 2019
		AP 201609287 D0	30 June 2016
		US 9163042 B2	20 October 2015
		CA 2931550 A1	18 June 2015
		AU 2019271928 A1	19 December 2019
		CL 2016001400 A1	16 December 2016
		JP 2017504591 A	09 February 2017
		RU 2692766 C1	27 June 2019
		TW I651329 B	21 February 2019
		AU 2014362255 A1	09 June 2016
		SI 3080134 T1	30 November 2018
		PH 12016501028 A1	04 July 2016
		EP 3459958 A1	27 March 2019
		US 2016376295 A1	29 December 2016
		KR 20160098380 A	18 August 2016
		AP 201609287 A0	30 June 2016
		TW I668226 B	11 August 2019
		PE 201611131 A1	29 October 2016
		LT 3080134 T	12 November 2018
		US 2018044361 A1	15 February 2018
		SG 11201604477 S A	28 July 2016
		US 2015166589 A1	18 June 2015
		JP 6463580 B2	06 February 2019
		US 10253054 B2	09 April 2019
		DK 3080134 T3	22 October 2018
		WO 2015089361 A1	18 June 2015
		TW 201920221 A	01 June 2019
		EP 3080134 B1	01 August 2018
		PE 11312016 A1	29 October 2016
		US 9828397 B2	28 November 2017
		CY 1121030 T1	11 December 2019
		JP 2019055974 A	11 April 2019
		CN 108395452 A	14 August 2018
		MX 2016007258 A	04 August 2016
		TW 201609779 A	16 March 2016
WO 2018213426	A1 22 November 2018	CN 110740993 A	31 January 2020
		CA 3063901 A1	22 November 2018
		KR 20200006128 A	17 January 2020
		AU 2018271110 A1	05 December 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/073668

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 213/75(2006.01)i; C07F 9/576(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D213/-, C07F9/-, A61K31/-, A61P29/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): 吡啶酮, 钠离子, 通道, 抑制剂, 疼痛, pyridone, sodium, channel, inhibitor, pain</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 105026373 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2015年 11月 4日 (2015 - 11 - 04) 摘要, 权利要求1、24-32, 说明书表1、第[0009]-[0012]、[0860]-[0862]段</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 105814067 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2016年 7月 27日 (2016 - 07 - 27) 摘要, 权利要求1、30-39, 说明书表2、第[0008]-[0015]、[0398]-[0400]段</td> <td>1, 3, 5-7, 9, 11-24</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018213426 A1 (VERTEX PHARM. INC.) 2018年 11月 22日 (2018 - 11 - 22) 摘要, 权利要求1、6-21, 说明书第[0014]-[0015]段、实施例1-4</td> <td>1-24</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 105026373 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2015年 11月 4日 (2015 - 11 - 04) 摘要, 权利要求1、24-32, 说明书表1、第[0009]-[0012]、[0860]-[0862]段	1-24	X	CN 105814067 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2016年 7月 27日 (2016 - 07 - 27) 摘要, 权利要求1、30-39, 说明书表2、第[0008]-[0015]、[0398]-[0400]段	1, 3, 5-7, 9, 11-24	X	WO 2018213426 A1 (VERTEX PHARM. INC.) 2018年 11月 22日 (2018 - 11 - 22) 摘要, 权利要求1、6-21, 说明书第[0014]-[0015]段、实施例1-4	1-24
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	CN 105026373 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2015年 11月 4日 (2015 - 11 - 04) 摘要, 权利要求1、24-32, 说明书表1、第[0009]-[0012]、[0860]-[0862]段	1-24												
X	CN 105814067 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2016年 7月 27日 (2016 - 07 - 27) 摘要, 权利要求1、30-39, 说明书表2、第[0008]-[0015]、[0398]-[0400]段	1, 3, 5-7, 9, 11-24												
X	WO 2018213426 A1 (VERTEX PHARM. INC.) 2018年 11月 22日 (2018 - 11 - 22) 摘要, 权利要求1、6-21, 说明书第[0014]-[0015]段、实施例1-4	1-24												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 4月 9日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 4月 22日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>刘广宇</p> <p>电话号码 86-(010)-53962142</p>												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/073668

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105026373	A	2015年 11月 4日	CN	105026373	B	2018年 3月 30日
				TW	201443019	A	2014年 11月 16日
				AU	2014212509	B2	2018年 5月 10日
				AR	094667	A1	2015年 8月 19日
				RU	2018126184	A	2019年 3月 12日
				RS	56015	B1	2017年 9月 29日
				HR	P20170787	T1	2017年 8月 11日
				SI	2953931	T1	2017年 8月 31日
				AP	201508633	D0	2015年 7月 31日
				US	9393235	B2	2016年 7月 19日
				EP	3239134	A1	2017年 11月 1日
				WO	2014120808	A1	2014年 8月 7日
				EP	2953931	B1	2017年 3月 1日
				US	2015246028	A1	2015年 9月 3日
				PT	2953931	T	2017年 6月 14日
				KR	20150112031	A	2015年 10月 6日
				ES	2626555	T3	2017年 7月 25日
				DK	2953931	T3	2017年 6月 6日
				US	2014213616	A1	2014年 7月 31日
				CY	1119163	T1	2018年 2月 14日
				CA	2898866	A1	2014年 8月 7日
				JP	2018104453	A	2018年 7月 5日
				SG	10201706206P	A	2017年 8月 30日
				AP	201508633	A0	2015年 7月 31日
				CN	108164457	A	2018年 6月 15日
				JP	6389194	B2	2018年 9月 12日
				PL	2953931	T3	2017年 9月 29日
				IL	240195	A	2019年 10月 31日
				MX	2015009602	A	2015年 11月 25日
				RU	2015136795	A	2017年 3月 10日
				UY	35288	A	2014年 8月 29日
				US	9051270	B2	2015年 6月 9日
				PH	12015501661	A1	2015年 10月 19日
				LT	2953931	T	2017年 7月 25日
				HK	1217693	A1	2017年 1月 20日
				PE	20191495	A1	2019年 10月 21日
				AU	2018214105	A1	2018年 8月 30日
				SI	EP2953931	T1	2017年 8月 31日
				JP	2019089861	A	2019年 6月 13日
				TW	201943701	A	2019年 11月 16日
				CL	2015002147	A1	2016年 6月 3日
				US	9758483	B2	2017年 9月 12日
				AU	2014212509	A1	2015年 8月 6日
				WO	2014120808	A8	2015年 9月 11日
				US	2017037009	A1	2017年 2月 9日
				EP	2953931	A1	2015年 12月 16日
				BR	112015018289	A2	2017年 7月 18日
				US	2019248745	A1	2019年 8月 15日
				US	2018016235	A1	2018年 1月 18日
CN	105814067	A	2016年 7月 27日	PL	3080134	T3	2019年 1月 31日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/073668

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 9464102 B2	2016年 10月 11日
		AU 2014362255 B2	2019年 8月 29日
		RS 57700 B1	2018年 12月 31日
		CN 105814067 B	2018年 5月 18日
		PT 3080134 T	2018年 11月 8日
		HR P20181563 T1	2018年 11月 30日
		ES 2688590 T3	2018年 11月 5日
		EP 3080134 A1	2016年 10月 19日
		IL 246061 D0	2016年 7月 31日
		US 2016009743 A1	2016年 1月 14日
		US 2019276483 A1	2019年 9月 12日
		AP 201609287 D0	2016年 6月 30日
		US 9163042 B2	2015年 10月 20日
		CA 2931550 A1	2015年 6月 18日
		AU 2019271928 A1	2019年 12月 19日
		CL 2016001400 A1	2016年 12月 16日
		JP 2017504591 A	2017年 2月 9日
		RU 2692766 C1	2019年 6月 27日
		TW 1651329 B	2019年 2月 21日
		AU 2014362255 A1	2016年 6月 9日
		SI 3080134 T1	2018年 11月 30日
		PH 12016501028 A1	2016年 7月 4日
		EP 3459958 A1	2019年 3月 27日
		US 2016376295 A1	2016年 12月 29日
		KR 20160098380 A	2016年 8月 18日
		AP 201609287 A0	2016年 6月 30日
		TW 1668226 B	2019年 8月 11日
		PE 201611131 A1	2016年 10月 29日
		LT 3080134 T	2018年 11月 12日
		US 2018044361 A1	2018年 2月 15日
		SG 11201604477S A	2016年 7月 28日
		US 2015166589 A1	2015年 6月 18日
		JP 6463580 B2	2019年 2月 6日
		US 10253054 B2	2019年 4月 9日
		DK 3080134 T3	2018年 10月 22日
		WO 2015089361 A1	2015年 6月 18日
		TW 201920221 A	2019年 6月 1日
		EP 3080134 B1	2018年 8月 1日
		PE 11312016 A1	2016年 10月 29日
		US 9828397 B2	2017年 11月 28日
		CY 1121030 T1	2019年 12月 11日
		JP 2019055974 A	2019年 4月 11日
		CN 108395452 A	2018年 8月 14日
		MX 2016007258 A	2016年 8月 4日
		TW 201609779 A	2016年 3月 16日
W0	2018213426 A1	CN 110740993 A	2020年 1月 31日
		CA 3063901 A1	2018年 11月 22日
		KR 20200006128 A	2020年 1月 17日
		AU 2018271110 A1	2019年 12月 5日