(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109153659 A
(43)申请公布日 2019.01.04

(21)申请号 201680086008.1

(22)申请日 2016.05.31

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.11.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2016/005763 2016.05.31

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/209322 KO 2017.12.07

(71)申请人 翰林大学产学研合作团队
地址 韩国江原道
申请人 YD生命科学株式会社

(72)发明人 徐洪源 林淳成 朴洙贤 郑承俊 黄承焕 李载宁 崔钟吉 金哉润 姜范九 李汉圭

(74)专利代理机构 北京超凡志成知识产权代理事务所(普通合伙) 11371
代理人 孙辉 王晖

(51)Int.Cl.
C07D 307/36(2006.01)
C07D 333/16(2006.01)
C07D 207/333(2006.01)
A61K 31/34(2006.01)
A61K 31/381(2006.01)
A61K 31/40(2006.01)

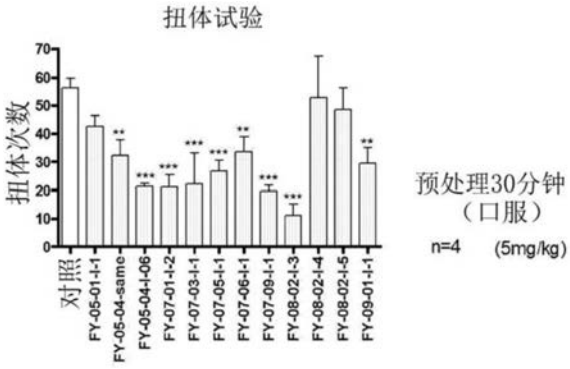
权利要求书2页 说明书23页 附图11页

(54)发明名称

五元杂环衍生物、其制备方法及包含其的药剂学组合物

(57)摘要

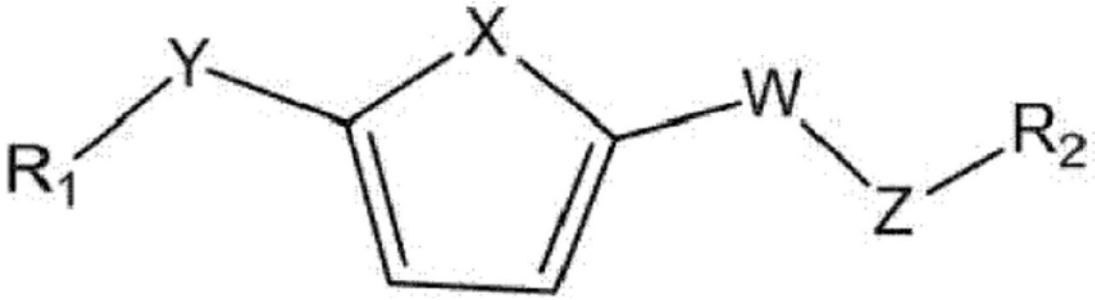
本发明涉及一种具有镇痛效果的五元杂环化合物及包含该衍生物的药剂学组合物。更具体而言，本发明涉及一种副作用少且包括神经性疼痛在内广泛具有镇痛效果的五元杂环化合物的制备方法及包含其的药剂学组合物。



CN 109153659 A

1.化学式1的化合物或其药学上可接受的盐，

[化学式1]



所述化学式中，

X为O、S或NH；

Y选自由-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-及不被置换或被置换的线型或分支型的C_1-C_6亚烷基组成的组；

R_1和R_2分别独立地选自由H、-NR'R"、-C(O)NR'R"、-OR_3、卤素、不被置换或被置换的线型或分支型的C_1-C_{10}烷基、不被置换或被置换的C_2-C_{10}烯基、不被置换或被置换的C_3-C_{20}环烷基、不被置换或被置换的C_6-C_{20}芳基、不被置换或被置换的C_3-C_{20}杂环基、不被置换或被置换的C_5-C_{12}杂芳基、C_1-C_6烷基C_5-C_{12}杂芳基组成的组；

R_3为H或者线型或分支型的C_1-C_6烷基；

W选自由化学键、-C(O)-NH-、-NH-C(O)-及-C_1-C_6亚烷基-NR'R"组成的组；

Z为化学键或者线型或分支型的C_1-C_{10}亚烷基；

R'和R"分别独立地选自由H、不被置换或被置换的线型或分支型的C_1-C_6烷基、C_3-C_{12}环烷基、不被置换或被置换的5至12元的杂环基、C_2-C_6烯基、C_6-C_{12}芳基、C_1-C_6烷基C_6-C_{12}芳基、不被置换或被置换的5至12元的杂芳基、C_1-C_6烷基C_5-C_{12}杂芳基、C_1-C_6烷基磺酰基、C_6-C_{12}芳基磺酰基、C_6-C_{20}芳基磺酰氨基、巯基、羟基(C1-C10)烷基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_{10}烷基、羟基C_1-C_{10}烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、-COOH、-CHO、-CN、-C_1-C_6烷基羰基、-C_1-C_6烷基氧羰基、一或二C_1-C_6烷基氨甲酰基组成的组；

R'和R"能够与N一起形成饱和或不饱和的3至6元环，所述环还能够置换成C_6-C_{20}芳基或C_5-C_{12}杂芳基，或与这些一起形成稠环，

其中，被置换的烷基、被置换的烯基、被置换的环烷基、被置换的芳基、被置换的杂环基及被置换的杂芳基是指所述烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基及杂芳基分别独立地被置换为选自由C_1-C_{10}烷基、C_3-C_{12}环烷基、C_2-C_{10}烯基、C_6-C_{20}芳基、(C_1-C_6)烷基(C_6-C_{12})芳基、C_5-C_{12}杂芳基、C_1-C_6烷基磺酰基、C_6-C_{12}芳基磺酰基、C_6-C_{20}芳基磺酰氨基、C_1-C_6烷基硫代、巯基、羟基(C1-C10)烷基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{20}芳基氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_{10})烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、-NO_2、卤素、-COOH、-CHO、-CN、-C_1-C_6烷基羰基、-C_1-C_6烷基氧羰基、-CONR'R"、-NR'R"、N-羟基氨甲酰基及一或二C_1-C_{10}烷基氨甲酰基组成的组中的一个以上的取代基。

2.根据权利要求1所述的化学式1的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，X为O。

3.根据权利要求1所述的化学式1的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，Y为-C(O)-。

4.根据权利要求1所述的化学式1的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，

X为O；

Y为-C(O)-；

R_1为不被置换或被置换的C_6-C_{20}芳基、不被置换或被置换的C_5-C_{12}杂芳基或-NR'R"，其中，R'和R"如权利要求1所定义。

5.权利要求1至权利要求4中任一项所述的化学式1的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，

W为-C(O)-NH-或者线型或分支型的C_1-C_{10}亚烷基；

Z为化学键或者线型或分支型的C_1-C_{10}亚烷基；

R_2为-NR'R"、-C(O)NR'R"、-C_1-C_6烷基氧羰基、-COOH、C_6-C_{20}芳基、不被置换或被置换的C_3-C_{20}杂环基、不被置换或被置换的C_5-C_{12}杂芳基，其中，R'和R"如权利要求1所定义。

6.根据权利要求5所述的化学式1的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，

W为-C(O)-NH-；

Z为线型或分支型的C_1-C_{10}亚烷基；

R_2为-NR'R"、-C(O)NR'R"、-C_1-C_6烷基氧羰基、-COOH、C_6-C_{20}芳基、不被置换或被置换的C_3-C_{20}杂环基、不被置换或被置换的C_5-C_{12}杂芳基；

R'和R"为H或线型或分支型的C_1-C_6烷基。

7.化学式1的化合物或其药学上可接受的盐，

所述化学式1的化合物为权利要求1所述的化学式1的化合物，且选自以下的化合物：

5-苯甲酰-N-(3-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺、5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺、N^2-羟基-N^5-(2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)呋喃-2,5-二甲酰胺、5-(((2-羟基乙基)(2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)甲基)呋喃-2-羧酸、N^2-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-N^5-羟基呋喃-2,5-二甲酰胺、N^2-(苄氧基)-N^5-(3-氧代-3-(喹啉-6-基氨基)丙基)呋喃-2,5-二甲酰胺、5-苯甲酰-N-(4-(羟基氨基)-4-氧代丁基)呋喃-2-甲酰胺、N^2-(3-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-氧代丙基)-N^5-羟基呋喃-2,5-二甲酰胺、1-(5-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙酮、1-(5-(((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)甲基)呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙酮以及2,2,2-三氟-1-(5-(((2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)甲基)呋喃-2-基)乙酮。

8.一种药剂学组合物，其包含权利要求1所述的化学式1的化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗或减轻神经性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、腹痛、牙痛、生理痛、腰痛、肩周炎疼痛、带状疱疹、三叉神经痛、癌症疼痛、糖尿病性神经病变、手术后疼痛、偏头痛及关节痛。

五元杂环衍生物、其制备方法及包含其的药剂学组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种具有镇痛效果的五元杂环化合物及包含该衍生物的药剂学组合物。更具体而言，本发明涉及一种副作用少且包括神经病变性疼痛在内广泛地具有镇痛效果的五元杂环化合物的制备方法及包含其的药剂学组合物。

背景技术

[0002] 目前，作为镇痛剂，主要使用阿司匹林或泰诺林等消炎镇痛剂，在剧烈疼痛的情况下，大多使用吗啡类药物。确认到作为近年来研发的新型疼痛抑制剂，作为喷雾型麻醉性镇痛剂研发的疼痛治疗剂专业研发公司标枪制药(Javelin Pharmaceuticals)的鼻腔内吗啡喷雾剂“利洛敏(Rylomine)”在晚期二期临床中，对中度至重度的手术后疼痛的治疗表现出与静脉注射吗啡旗鼓相当的镇痛效果，在中国，上海兴隆生物技术制药公司研发出对因胃、肠、乳房、肺、肾脏相关的癌症引起的疼痛有效的新药“阿奇列斯”。另外，爱尔兰制药公司埃朗(Elan)研发出从海蜗牛毒素萃取成分的新型镇痛剂“齐考诺肽(Prialt)”，并在英国最先进行市场销售。

[0003] 在韩国，对于作为非麻醉性镇痛剂研发的辣椒素拮抗物质，有2004年2月与德国的跨国制药企业施瓦茨制药共同研究及签订许可协议的实例。

[0004] 关于慢性恶性肿瘤性疼痛，随着社会高龄化，退行性关节炎和腰痛相关疾病患者呈每年增加的趋势，但是吗啡等现有的阿片制剂因具有麻药作用因此限制一般人使用，疼痛本身被视为疾病，对此的关注比任何时候都高，因此预计今后对疼痛缓和剂的需要将大幅增加，极大地需要研发对于现有镇痛剂无反应的疼痛的镇痛剂。

[0005] 另外，报道了很多对现有麻醉性及非麻醉性镇痛剂无反应的疼痛患者，且已知镇痛效果相对大的现有阿片类似制剂因其麻醉性和严重的副作用问题其使用被限制，因此欲研发没有这种麻醉性和副作用的新型的具有镇痛抑制功效的天然资源。

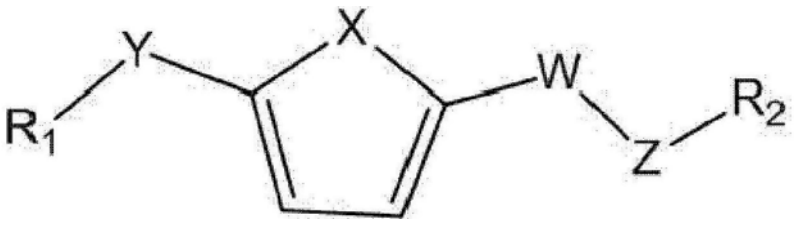
[0006] 迄今为止，作为镇痛剂使用乙胺苯酚和阿司匹林等，但这些应向成人以一日约1g至4g的高剂量给药，因此存在肠胃障碍、过敏及肝中毒等副作用。因此，迫切地需要研发新的镇痛剂，所述镇痛剂即使以低剂量用药，镇痛效果也优秀且无副作用。

发明内容

[0007] 所要解决的技术问题

[0008] 本发明的一实施方案包含下述化学式1的化合物或其药学上可接受的盐：

[0009] [化学式1]

[0010] 

[0011] 所述化学式中，X为O、S或NH；Y选自由-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-及不被置换或被置换的线型或分支型的C_1-C_6亚烷基组成的组；R_1和R_2分别独立地选自由H、-NR'R"、-C(O)NR'R"、-OR_3、卤素、不被置换或被置换的线型或分支型的C_1-C_{10}烷基、不被置换或被置换的C_2-C_{10}烯基、不被置换或被置换的C_3-C_{20}环烷基、不被置换或被置换的C_6-C_{20}芳基、不被置换或被置换的C_3-C_{20}杂环基、不被置换或被置换的C_5-C_{12}杂芳基及C_1-C_6烷基C_5-C_{12}杂芳基组成的组；R_3为H或者线型或分支型的C_1-C_6烷基；W选自由化学键、-C(O)-NH-、-NH-C(O)-及-C_1-C_6亚烷基-NR'R"组成的组；Z为化学键或者线型或分支型的C_1-C_{10}亚烷基；R'和R"为分别独立地选自由H、不被置换或被置换的线型或分支型的C_1-C_6烷基、C_3-C_{12}环烷基、不被置换或被置换的5至12元的杂环基、C_2-C_6烯基、C_6-C_{12}芳基、C_1-C_6烷基C_6-C_{12}芳基、不被置换或被置换的5至12元的杂芳基、C_1-C_6烷基C_5-C_{12}杂芳基、C_1-C_6烷基磺酰基、C_6-C_{12}芳基磺酰基、C_6-C_{20}芳基磺酰氨基、巯基、羟基(C_1-C_{10})烷基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_{10}烷基、羟基C_1-C_{10}烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、-COOH、-CHO、-CN、-C_1-C_6烷基羰基、-C_1-C_6烷基氧羰基、一或二C_1-C_6烷基氨甲酰基组成的组，R'和R"可与N一起形成饱和或不饱和的3元至6元环，所述环还可置换成C_6-C_{20}芳基或C_5-C_{12}杂芳基，或与这些一起形成稠环，其中，被置换的烷基、被置换的烯基、被置换的环烷基、被置换的芳基、被置换的杂环基及被置换的杂芳基意味着所述烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基及杂芳基分别独立地被置换为选自由C_1-C_{10}烷基、C_3-C_{12}环烷基、C_2-C_{10}烯基、C_6-C_{20}芳基、(C_1-C_6)烷基(C_6-C_{12})芳基、C_5-C_{12}杂芳基、C_1-C_6烷基磺酰基、C_6-C_{12}芳基磺酰基、C_6-C_{20}芳基磺酰氨基、C_1-C_6烷基硫代、巯基、羟基(C_1-C_{10})烷基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{20}芳基氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_{10})烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、-NO_2、卤素、-COOH、-CHO、-CN、-C_1-C_6烷基羰基、-C_1-C_6烷基氧羰基、-CONR'R"、-NR'R"、N-羟基氨甲酰基及一或二C_1-C_{10}烷基氨甲酰基组成的组的一个以上的取代基。

[0012] 本发明的另一实施方案包括一种药剂学组合物，所述药剂学组合物包含化学式1的化合物、其水合物或药学上可接受的盐，用于治疗或减轻神经性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、腹痛、牙痛、生理痛、腰痛、肩周炎疼痛、带状疱疹、三叉神经痛、癌症疼痛、糖尿病性神经病变、手术后疼痛、偏头痛及关节痛。

[0013] 本发明的又一实施方案包括治疗具有伴有严重疼痛的患者症状或减轻疼痛的方法。所述方法包括以治疗有效量将化学式1的化合物、其水合物或药学上可接受的盐给药至患者。

[0014] 本发明的又一实施方案包括化学式1的化合物、或其水合物或药学上可接受的盐的麻醉用途。

[0015] 本发明的又一实施方案包括化学式1的化合物、或其水合物或药学上可接受的盐的制备方法。

[0016] 课题的解决手段

[0017] 以下，参照本发明的特定实施方案来进行详细地记载，其例子以所附的结构式和化学式例示。本发明将与列举的实施方案一同记载，其包括权利要求书所定义的本发明的范畴内可包含的所有备选方案、变形及等同物。本领域技术人员将认识到与本说明书中记载的类似或等同的许多方法及合成所使用的试剂等，这些可用于本发明的实施。

[0018] 定义

[0019] 本文所使用的术语“烷基”是指饱和线型或支链一价烃基，此时，烷基可独立地被

临时置换为本申请所记载的一个以上的取代基。在一例子中，烷基具有1至18个(C_1-C_{18})的碳原子。在另一例子中，烷基可具有C_1-C_{12}、C_1-C_{10}、C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4或C_1-C_3的碳原子。对于烷基的例子，可包括：甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、1-戊基、2-戊基(-CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-CH(CH_2CH_3)$_2$)、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基及1-辛基。

[0020] 本申请所使用的术语“烯基”指称一个以上的不饱和位置，即包含碳-碳双键的线型或支链一价烃基，此时，烯基可独立地临时置换为本文所定义的一个以上的取代基，包括具有“顺式”和“反式”取向，或不同地，“E”和“Z”取向的基团。在一例子中，烯基具有2至18个碳原子(C_2-C_{18})。在另一例子中，烯基可具有C_2-C_{12}、C_2-C_{10}、C_2-C_8、C_2-C_6或C_2-C_3的碳原子。对于这些例子，可非限制性地包括：乙烯基(ethenyl)或乙烯基(vinyl)、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基及六-1,3-二烯基。

[0021] 本申请所使用的术语“环烷基”指称非芳香族、饱和或部分不饱和烃环基，所述环烷基可临时独立地置换为本申请所记载的一个以上的取代基。在一例子中，所述环烷基可具有3至20个碳原子(C_3-C_{20})。在另一例子中，环烷基可具有C_3-C_8、C_3-C_{10}、C_5-C_{10}或C_3-C_{20}的碳原子。在另一例子中，作为单环，环烷基可具有C_3-C_4、C_3-C_6或C_5-C_6的碳原子。在又一例子中，作为双环，环烷基可具有C_7-C_{12}的碳原子。单环环烷基的例子包括：环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一基及环十二基。具有7至12个环原子的双环环烷基，可非限制性地包括[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]环系。例示性地，被交联的双环环烷基可非限制性地包括双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷及双环[3.2.2]壬烷。

[0022] 本申请所使用的术语“芳基”是指临时独立地被置换为本申请所记载的一个以上的取代基的环状芳香族烃基。在一例子中，芳基具有6至20个碳原子(C_6-C_{20})。在又一例子中，芳基可具有C_6-C_9的碳原子。在又一例子中，芳基为C_6芳基。芳基可包括稠合的非芳香族或包含部分饱和环的芳香族环的双环基。例示性芳基非限制性地包括：苯基、萘基、蒽基、茚基、二氢茚基、1,2-二氢萘基及1,2,3,4-四氢萘。在一例子中，芳基包括苯基。被置换的苯基或被置换的芳基意味着选自本申请所明示的组中的1、2、3、4或5个，例如被置换为1至2、1至3或1至4个取代基的苯基或芳基。在一例子中，芳基上的任意的取代基选自卤素(F、Cl、Br及I)、羟基、受保护的羟基、氰基、硝基、烷基(例如，C_1-C_6烷基)、烷氧基(例如，C_1-C_6烷氧基)、苄氧基、羧基、受保护的羧基、羧基甲基、受保护的羧基甲基、羟基甲基、受保护的羟基甲基、氨基甲基、受保护的氨基甲基、三氟甲基、烷基磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基烷基、芳基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基烷基、杂环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基烷基、杂环基、芳基或特定的另一基团。这些取代基上，一个以上的次甲基(CH)和/或亚甲(CH_2)基可依次置换为如上所示的类似的基团。另外，稠合的芳基环以烷基被置换的相同的方式任意地，例如可置换为1、2或3个本申请所特定的取代基。

[0023] 在本申请中，相互交换使用本申请所使用的术语“杂环”、“杂环基”及“杂环的”，其

是指(i)饱和或部分地不饱和环状基(即,环内具有一个以上的双键和/或三键)(“杂环烷基”),或(ii)芳香族环状基(“杂芳基”),在各种情况下,一个以上的环原子为独立地选自氮、氧、磷及硫磺的杂原子,其余环原子为碳。杂环基可临时置换为下述记载的一个以上的取代基。在一实施方案中,杂环基包括具有1至9个碳环元(C_1-C_9)的单环或双环,其余环原子为选自N、O、S及P的杂原子。在另一例子中,杂环基包括具有C_1-C_5、C_3-C_5或C_4-C_5的碳原子的单环或双环,其余环原子为选自N、O、S及P的杂原子。在特定实施方案中,杂环基包括独立地选自N、O、S及P的含一个以上的杂原子的3至12元环、3至10元环、3至7元环或3至6元环。在另一例子中,杂环基包括独立地选自N、O、S及P的含一个以上的杂原子的单环3-、4-、5-、6-或7-元环。另外,在另一实施方案中,杂环基包括独立地选自N、O、S及P的含一个以上的杂原子的双-或多聚-环状、螺环状或桥状的4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-或12元环系。对于双环系的例子,非限制性地包括[3,5]、[4,5]、[5,5]、[3,6]、[4,6]、[5,6]或[6,6]系。桥状的环系的例子,非限制性地包括[2.2.1]、[2.2.2]、[3.2.2]及[4.1.0]排列,具有选自N、O、S及P的1至3个杂原子。另外,在另一实施方案中,杂环基包括具有选自N、O、S及P的1至4个杂原子的螺环状基。杂环基可以为碳-连接或杂原子-连接的基团。“杂环基”包括稠合于环烷基的杂环基或稠合有芳基的杂环基。

[0024] 术语“杂芳基”指称芳香族碳环状基团,此时,一个以上的环原子为独立地选自氮、氧及硫磺的杂原子,其余环原子为碳。杂芳基可临时置换为本申请所记载的一个以上的取代基。在一例子中,杂芳基含1至9个碳环原子(C_1-C_9)。在另一例子中,杂芳基具有C_1-C_5、C_3-C_5或C_4-C_5的碳原子。在一实施方案中,例示性杂芳基包括含独立地选自氮、氧及硫磺的一个以上的杂原子的5至12元环、5至10元环、5至6元环或单环芳香族5-、6-及7-元环。在又一实施方案中,例示性杂芳基包括10个以下的碳原子,或者,在又一实施例中包括9个碳原子的环系,此时,一个以上的芳香族环含独立地选自氮、氧及硫磺的一个以上的杂原子。“杂芳基”包括芳基、环烷基或稠合为另一杂环基的杂芳基。杂芳基的例子、非限制性地包括吡啶基、咪唑基、咪唑吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻唑基、恶唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲哚嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、恶二唑基、三唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、苯丙恶唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基及呋喃并吡啶基。

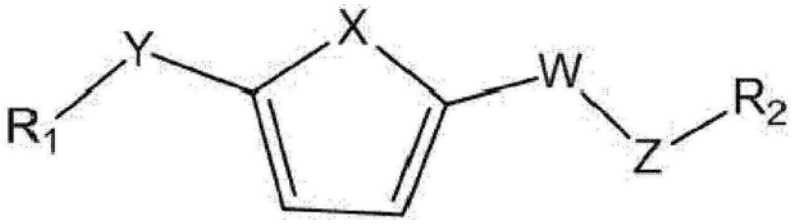
[0025] 本说明书中所使用的“药学上可接受的盐”的表述是指化学式1的化合物的药学上可接受的有机或无机盐。例示的盐包括硫磺酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、重硫磺酸盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、重酒石酸盐、抗坏血酸盐、丁二酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯并酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、p-甲苯磺酸盐及双羟萘酸盐(即,1,1’-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘酚酸盐)),但并不限定于此。药学上可接受的盐可伴随包含如醋酸盐离子、丁二酸盐离子或其它抗衡离子的其它分子。抗衡离子可以为使母体(parent)化合物上的电荷稳定化的任意的有机或无机残基。进而,药学上可接受的盐在其结构上可具有带一个以上的电荷的原子。带多个电荷的原子为药学上可接受的盐的一部的情况下,可具有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可具有带一个以上的电荷的原子和/或一个以上的抗衡离子。

[0026] 除非另有记载，术语“本发明的化合物”包括化学式1的化合物或其立体同分异构体、互变同分异构体、溶剂化物、前体药物及盐(例如，药学上可接受的盐)。除非另有记载，本文所图示的结构意味着仅在一个以上的同位元素富集原子存在下还包括不同的化合物。例如，一个以上的氢原子取代为双键氢或三重氢，或一个以上的碳原子取代为13C-至14C-碳原子的化学式1的化合物在本发明的范畴内。

[0027] 在一实施方案中，提供用于治疗或减轻患有与慢性恶性肿瘤、退行性关节炎、腰痛相关疾病等的患者的疼痛的化学式1的化合物、其水合物或药学上可接受的盐及药剂学组合物。

[0028] 本发明的一实施方案包括下述化学式1的化合物或其药学上可接受的盐：

[0029] [化学式1]

[0030] 

[0031] 在所述式中，X为O、S或NH；Y选自由-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-及不被置换或被置换的线型或分支型的C_1-C_6亚烷基组成的组；R_1和R_2分别独立地选自由H、-NR’R”、-C(O)NR’R”、-OR_3、卤素、不被置换或被置换的线型或分支型的C_1-C_{10}烷基、不被置换或被置换的C_2-C_{10}烯基、不被置换或被置换的C_3-C_{20}环烷基、不被置换或被置换的C_6-C_{20}芳基、不被置换或被置换的C_3-C_{20}杂环基、不被置换或被置换的C_5-C_{12}杂芳基、C_1-C_6烷基C_5-C_{12}杂芳基组成的群；R_3为H或线型或分支型的C_1-C_6烷基；W选自由化学键、-C(O)-NH-、-NH-C(O)-及-C_1-C_6亚烷基-NR’R”组成的组；Z为化学键或者线型或分支型的C_1-C_{10}亚烷基；R’和R”分别独立地选自由H、不被置换或被置换的线型或分支型的C_1-C_6烷基、C_3-C_{12}环烷基、不被置换或被置换的5至12元的杂环基、C_2-C_6烯基、C_6-C_{12}芳基、C_1-C_6烷基C_6-C_{12}芳基、不被置换或被置换的5至12元的杂芳基、C_1-C_6烷基C_5-C_{12}杂芳基、C_1-C_6烷基磺酰基、C_6-C_{12}芳基磺酰基、C_6-C_{20}芳基磺酰氨基、巯基、羟基(C_1-C_{10})烷基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_{10}烷基、羟基C_1-C_{10}烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、-COOH、-CHO、-CN、-C_1-C_6烷基羰基、-C_1-C_6烷基氧羰基及一或二C_1-C_6烷基氨甲酰基组成的组，R’和R”可与N一同形成为饱和或不饱和的3元至6元环，所述环还可置换为C_6-C_{20}芳基或C_5-C_{12}杂芳基，或与这些一起形成稠环。

[0032] 本发明的一具体例子中，X为O。

[0033] 本发明的一具体例子中，Y为-C(O)-。

[0034] 本发明的一具体例子中，X为O；Y为-C(O)-；R_1为不被置换或被置换的C_6-C_{20}芳基，不被置换或被置换的C_5-C_{12}杂芳基或者-NR’R”，其中，R’及R”如所述化学式1中定义。

[0035] 本发明的一具体例子中，W为-C(O)-NH-或线型或分支型的C_1-C_{10}亚烷基；Z为化学键或者线型或分支型的C_1-C_{10}亚烷基；R_2为-NR’R”、-C(O)N R’R”、-C_1-C_6烷基氧羰基、-COOH、C_6-C_{20}芳基、不被置换或被置换的C_3-C_{20}杂环基或者不被置换或被置换的C_5-C_{12}杂芳基，其中，R’和R”如所述化学式1中所定义。

[0036] 本发明的一具体例子中，W为-C(O)-NH-；Z为线型或分支型的C_1-C_{10}亚烷基；R_2为-NR’R”、-C(O)NR’R”、-C_1-C_6烷基氧羰基、-COOH、C_6-C_{20}芳基、不被置换或被置换的C_3-C_{20}杂环

基或者不被置换或被置换的C_5-C_{12}杂芳基，R'及R"为H或者线型或分支型的C_1-C_6烷基。

[0037] 本发明的优选具体例子中，被置换的烷基、被置换的烯基、被置换的环烷基、被置换的芳基、被置换的杂环基及被置换的杂芳基意味着所述烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基及杂芳基分别独立地被置换为选自由C_1-C_{10}烷基、C_3-C_{12}环烷基、C_2-C_{10}烯基、C_6-C_{20}芳基、(C_1-C_6)烷基(C_6-C_{12})芳基、C_5-C_{12}杂芳基、C_1-C_6烷基磺酰基、C_6-C_{12}芳基磺酰基、C_6-C_{20}芳基磺酰氨基、C_1-C_6烷基硫代、巯基、羟基(C_1-C_{10})烷基、-OH、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{20}芳基氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_{10})烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、-NO_2、卤素、-COOH、-CHO、-CN、-C_1-C_6烷基羰基、-C_1-C_6烷基氧羰基、-CONR'R"、-NR'R"、N-羟基氨甲酰基及一或二C_1-C_{10}烷基氨甲酰基组成的组的一个以上的取代基。

[0038] 本发明的化学式1的化合物含非手性或手性中心，可以以不同的立体同分异构体形态存在。非限制性地，除了部分立体同分异构体和对映体以外，其混合物，例如旨在包括外消旋混合物的化学式1的化合物的所有立体同分异构体形成本发明的一部分。另外，本发明包括所有几何同分异构体和位置同分异构体。例如，化学式1的化合物包括双键或稠环的情况下，除了顺式-和反式-形态以外，其混合物也包含在本发明的范围。

[0039] 本发明的化合物不仅是以非溶剂化的形式存在，与药学上可接受的溶剂，例如水和乙醇等一起以溶剂化的形式存在，本发明旨在包括溶剂化的形式和非溶剂化的形式。

[0040] 本发明的又一实施方案包括一种药剂学组合物，所述药剂学组合物包含化学式1的化合物、其水合物或药学上可接受的盐及药学上可接受的载体、辅助剂或赋形体。

[0041] 本发明的另一实施方案包括一种药剂学组合物，所述药剂学组合物包含化学式1的化合物、其水合物或药学上可接受的盐，用于治疗或减轻神经性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、腹痛、牙痛、生理痛、腰痛、肩周炎疼痛、带状疱疹、三叉神经痛、癌症疼痛、糖尿病性神经病变、手术后疼痛、偏头痛及关节痛。

[0042] 本发明的又一实施方案包括治疗伴随严重疼痛的患者的症状或减轻疼痛的方法。所述方法包括将化学式1的化合物、其水合物或药学上可接受的盐以治疗有效量给予患者。

[0043] 本发明的又一实施方案包括化学式1的化合物、其水合物或药学上可接受的盐的麻醉用途。

[0044] 本申请的药剂学组合物可以以多种口服或非口服形态形成制剂。口服制剂例如有，片剂、丸剂、硬软胶囊、液剂、悬浊剂、乳化剂、浆剂及颗粒剂等，这些制剂除有效成分之外，含有稀释剂(例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素及/或甘氨酸)和润滑剂(例如二氧化硅、滑石、硬脂酸及其镁或钙盐及/或聚乙二醇)。片剂还可含如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮的结合剂，根据情况，可含有淀粉、琼胶、海藻酸或与其钠盐相同的崩解剂或沸腾混合物和/或吸收剂、着色剂、香料及甜味剂。所述制剂可通过常规混合、颗粒化或包衣方法制备。另外，非口服制剂的代表制剂优选为作为注射制剂的等渗水溶液或悬浊液。所述组合物可被灭菌，和/或含有防腐剂、稳定化剂、保湿剂、乳化促进剂、用于调节渗透压的盐及/或缓冲剂等的辅助剂和其它在治疗上有效的物质，并且可通过常规方法制备。

[0045] 本发明的化学式1的化合物可以以任意适于需治疗症状的途径进行给药。合适的途径包括口服、非口服(例如，皮下、肌肉内、静脉内、动脉内、皮内、硬膜内及硬膜外)、透皮、直肠、鼻腔、局部(例如，颊侧和舌下)、阴道、腹腔内、肺内及鼻内给药。局部疼痛治疗中，可

以将化合物以病变内给药的方式进行给药，例如灌注或移植前通过接触抑制剂和移植物来进行给药。可知优选的途径为能够根据受益人的症状等而变化。

[0046] 一例子中，按服用剂量以非口服给药的本发明的化合物的药学性有效量为，每天患者体重的约0.01-100mg/kg，或约0.1至20mg/kg的范围，所使用的化合物的典型初期范围为0.3至15mg/kg/日。

[0047] 又一实施方案中，口服单位制剂，例如片剂和胶囊优选含约5至约100mg的本发明的化合物。向患者给药的剂量可以为化学式1的化合物的约5mg至约1000mg的范围。一般的剂量可以为化学式1的化合物的约5mg至约300mg。剂量根据所含特定化合物的吸收、分布、代谢及排出的药代动力学及药效学性性质，可以以一日一次(QID)、一日两次(BID)或更频繁给药。另外，毒性因子可影响给药量和给药方案。另外，口服时，丸剂、胶囊或片剂可在特定时间内每天或更少次数地给药。可用多种治疗周期重复该方案。

[0048] 对特定患者的剂量标准可根据患者的体重、年龄、性别、健康状态、饮食、给药时间、给药方法、排泄、药剂混合及疾病的严重程度而改变。

[0049] 发明效果

[0050] 本发明提供一种包含五元杂环衍生物的药剂学组合物，所述五元杂环衍生物副作用少，作为非麻醉性镇痛剂，具有优秀的镇痛效果。

[0051] 另外，本发明提供一种具有优秀的镇痛效果的五元杂环衍生物的制备方法。

附图说明

[0052] 图1至图5是五元杂环衍生物的口服实验结果(扭体试验，w rithing test)。

[0053] 图6至图9是五元杂环衍生物的口服实验结果(福尔马林试验)。

[0054] 图10至图15是用长春新碱诱发的神经性疼痛样本中按浓度和时间示出五元杂环衍生物的镇痛效果的图表。

[0055] 图16是5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺的酸度系数(pKa)测定结果。

[0056] 图17是5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺的溶解度(Solubility)测定结果。

[0057] 图18是示出5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺对TTX-抗性Na通道的影响的图表。

[0058] 图19是对一日一次以0.1mg/kg将长春新碱(Vincristine)进行腹腔注射7日而诱发神经病变的神经病变性动物样本，以40至80mg/kg的浓度将各化合物进行口服，之后30、60、120分钟后通过甩尾试验(tail-flick test)测定镇痛程度的图表。

[0059] 图20是对一日一次以0.1mg/kg将长春新碱(Vincristine)进行腹腔注射7日而诱发神经病变的神经病变性动物样本，以40至80mg/kg的浓度将各化合物进行口服，之后30、60、120分钟后通过测痛试验(Von-frey test)测定镇痛程度的图表。

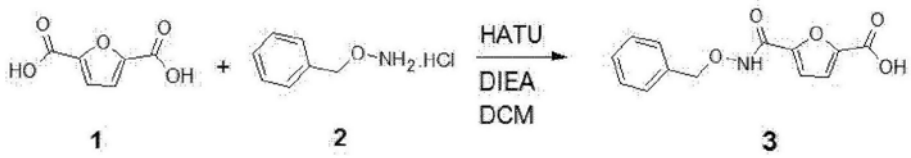
具体实施方式

[0060] 以下，根据下述实施例，对本发明进行更详细的说明。只是，下述实施例仅用于例示本发明，本发明的范围并非仅限定于此。

[0061] 五元杂环衍生物的合成

[0062] 实施例1:五元杂环衍生物的合成(FY-05-01-I-1)

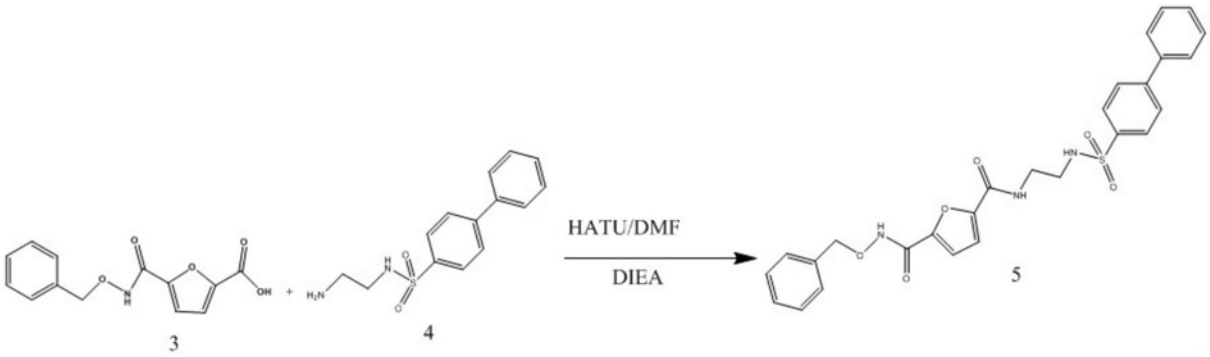
[0063] 步骤1:

[0064] 

1 2 3

[0065] 将呋喃-2,5-二羧酸(化合物1)(8g,0.05mol,1.0eq)、氧基苄胺盐酸盐(化合物2)(8g,0.05mol,1.0eq)及2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)(25.46g,0.067mol,1.3eq)溶于二氯甲烷(DCM)(100mL),在N_2下慢慢地添加N,N-二异丙基乙胺(DIEA),并在室温(RT)下搅拌两小时。用水对反应混合物进行冷却。水溶性溶液用DCM(100mL×2)进行多次萃取。用水洗涤所收集的有机层,用无水N a_2SO_4进行干燥及浓缩,残余物用填充硅胶(MeOH/DCM=1/100)的快速色谱提纯,得到白色固体的化合物3(11.4g,85.6%)。

[0066] 步骤2:

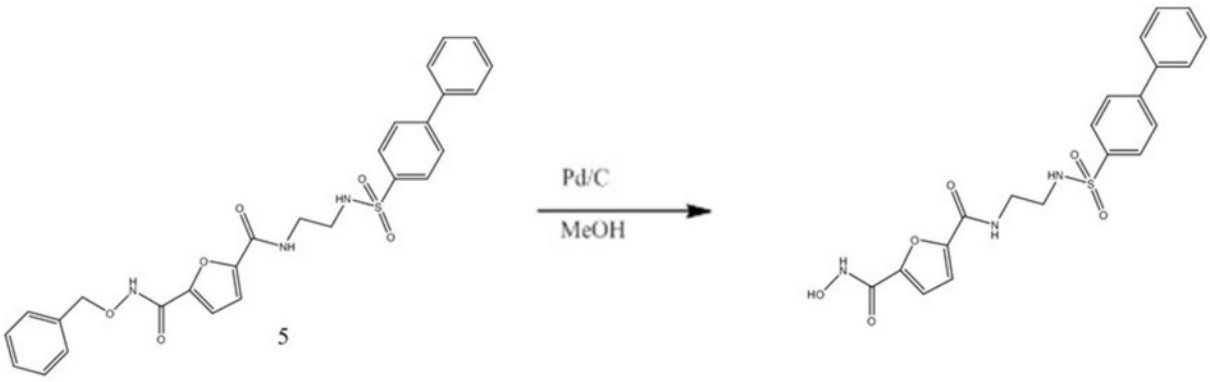
[0067] 

3 4 5

[0068] 将HATU(450mg,1.15mmol,1.0eq)、化合物4(275mg,1.37mmol,1.2eq)及化合物3(300mg,1.15mmol,1.0eq)溶于二甲基甲酰胺(DMF)(10mL)而得到溶液,在N_2下将DIEA(0.6mL)慢慢地添加至所述溶液,并在RT下搅拌一晚。对反应混合物进行浓缩,用水稀释褐色油状残余物。用乙酸乙酯(EA)(50mL×2)对水溶性溶液进行多次萃取。用水洗涤所收集的有机层,用无水Na_2SO_4进行干燥及浓缩,残余物用填充硅胶(PE/EA=1/10)的快速色谱提纯,得到粉红色固体的化合物5(400mg,78%)。

[0069] 步骤3:

[0070]

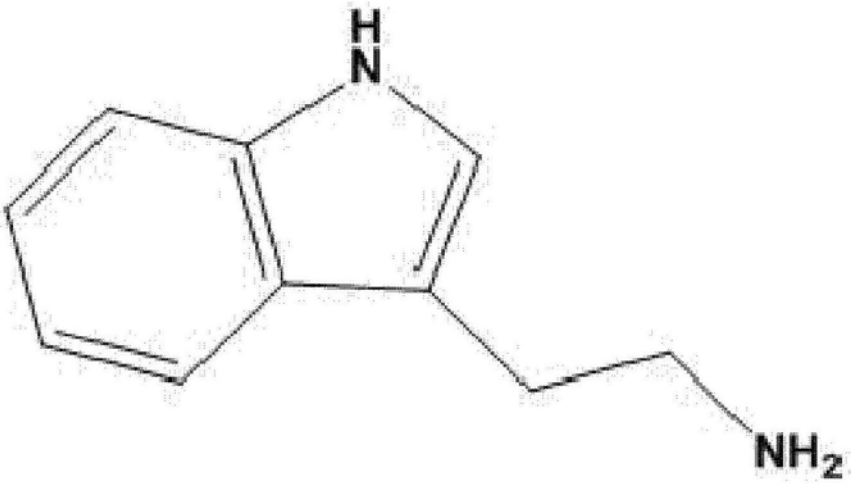


[0071] 将Pd/C添加至MeOH的化合物5的溶液中，在H_2下且50℃下搅拌一晚。对反应混合物进行过滤及浓缩，得到未提纯残余物。用制备型高效液相色谱(prep-HPLC)对残余物进行提纯，得到白色固体的目标化合物(36mg，11％)。

[0072] 实施例2：N^2-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-N^5-羟基呋喃-2,5-二甲酰胺的制备(FY-07-05-I-1B)

[0073] 除了在实施例1的步骤2中加入下述化合物6(500mg，3.1mmol，1.0eq)来代替化合物4并使其反应之外，使用与实施例1相同的方法得到目标化合物。

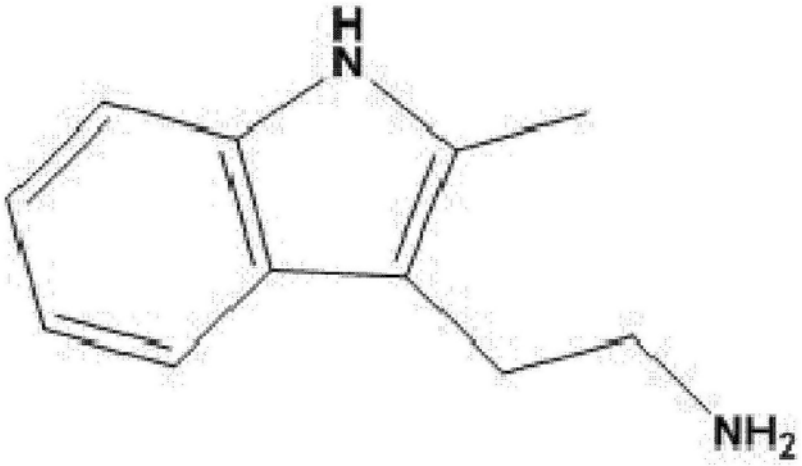
[0074] <化合物6>

[0075] 

[0076] 实施例3：N^2-羟基-N^5-(2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)呋喃-2,5-二甲酰胺(FY-07-03-I-1)

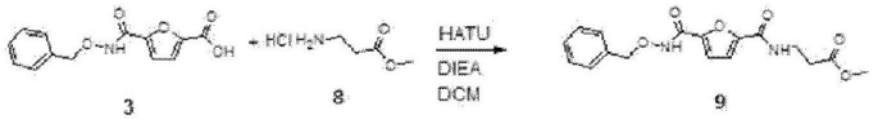
[0077] 除了在实施例1的步骤2中加入下述化合物7来代替化合物4并使其反应之外，使用与实施例1相同的方法得到目标化合物。

[0078] <化合物7>

[0079] 

[0080] 实施例4:N^2-(3-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-氧代丙基)-N^5-羟基呋喃-2,5-二甲酰胺(FY-11-03-I-1)

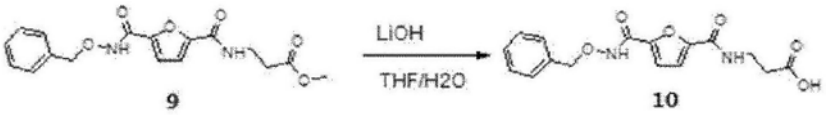
[0081] 步骤1:

[0082] 

3 8 9

[0083] 将5-[N-(苯基甲氧基)氨甲酰基]呋喃-2-羧酸(化合物3)(7.5g,28mm ol,1.0eq)、3-氨基丙酸甲酯盐酸盐(化合物8)(4.0g,28mmol,1.0eq)及HATU(13.8g,36.4mmol,1.3eq)溶于DCM(100mL),在N_2下慢慢地添加DIEA(7.2g,56mmol,2.0eq),并在RT下搅拌一晚。用水对反应混合物进行冷却。水溶性溶液用DCM(100mL×2)进行多次萃取。用水洗涤所收集的有机层,用无水Na_2SO_4进行干燥及浓缩,残余物用填充硅胶(MeOH/DCM=1/50)的快速色谱提纯,得到无色油状化合物9(11.4g,85.6%)。

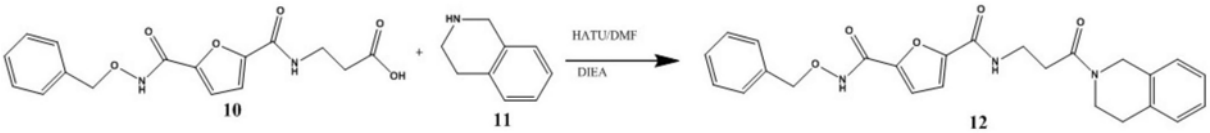
[0084] 步骤2:

[0085] 

9 10

[0086] 将化合物9(2g,5.8mmol,1.0eq)溶于冷却至0℃的四氢呋喃(THF)/H2O(1:1,20mL)而得到溶液,将LiOH·H_2O(0.47g,12mmol,2.0eq)添加至所述溶液,并在室温下搅拌一晚。对反应混合物进行浓缩,冷却残余物,用pH<6的1N HCl进行酸化,用DCM进行萃取。得到黄色油状生成物10(1.1g,57%)。

[0087] 步骤3:

[0088] 

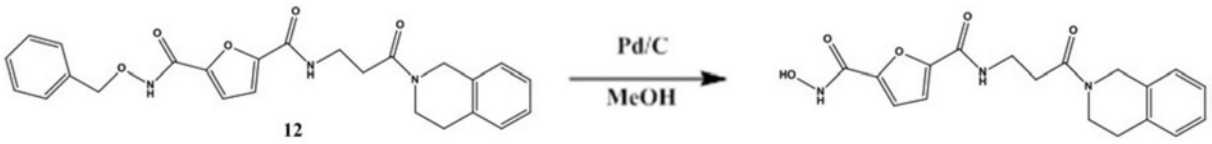
10 11 12

[0089] 将HATU(570mg,1.5mmol,1.55eq)、化合物11及化合物10(300mg,0.9mmol,1.0eq)溶于DMF(10mL)而得到溶液,在N_2下将DIEA(0.6mL)慢慢地添加至所述溶液,并在RT下搅拌一晚。对反应混合物进行浓缩,用水稀释褐色的油残余物。水溶性溶液用EA(50mL×2)进行多次萃取。用水洗涤所收集的有机层,用无水Na2SO4进行干燥及浓缩,残余物用填充硅胶

(PE/EA＝1/10)的快速色谱提纯,从而得到灰色固体的化合物12(190mg,45％)。

[0090] 步骤4:

[0091]



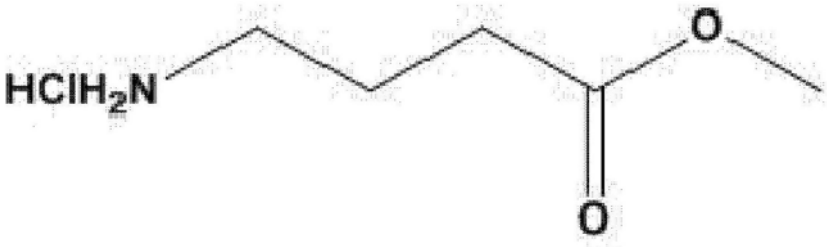
[0092] 将化合物7(140mg,0.3mmol,1.0eq)溶于MeOH(20mL)而得到溶液,将Pd/C添加至所述溶液,反应物在H_2下且50℃下搅拌一晚。对反应物进行过滤及浓缩,得到未提纯残余物。用制备型高效液相色谱(prep-HP LC)对残余物进行提纯,得到灰色固体的目标化合物(8mg,7％)。

[0093] 实施例5:N^2-(苄氧基)-N^5-(3-氧代-3-(喹啉-6-基氨基)丙基)呋喃-2,5-二甲酰胺(FY-10-01-I-2)

[0094] 除了在实施例4的步骤1中加入3-氨基丁酸甲酯盐酸盐来代替3-氨基丙酸甲酯盐酸盐,在步骤3中加入下述化合物13来代替化合物11并使其反应之外,使用与实施例4相同的方法得到目标化合物。

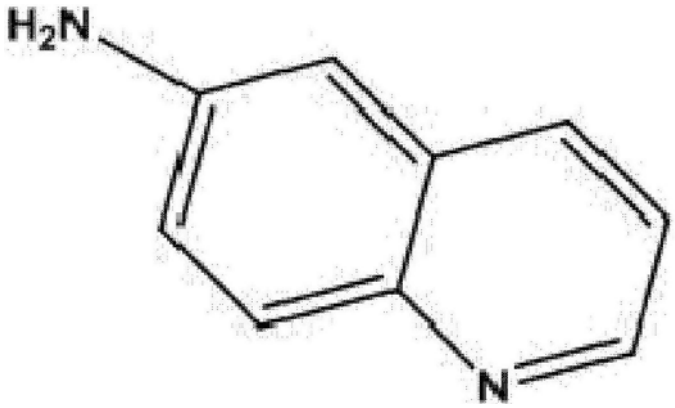
[0095] <3-氨基丁酸甲酯盐酸盐(Methyl 3-aminobutanoate hydrochloride)>

[0096]



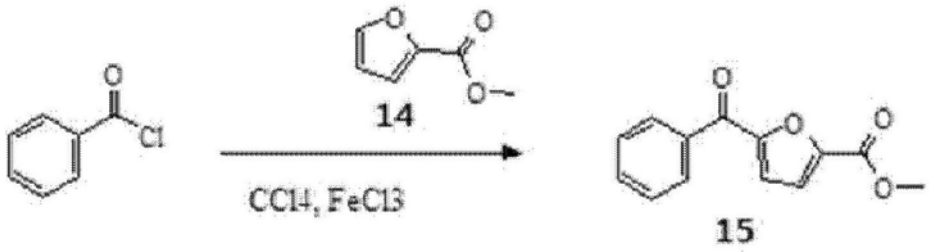
[0097] <化合物13>

[0098]



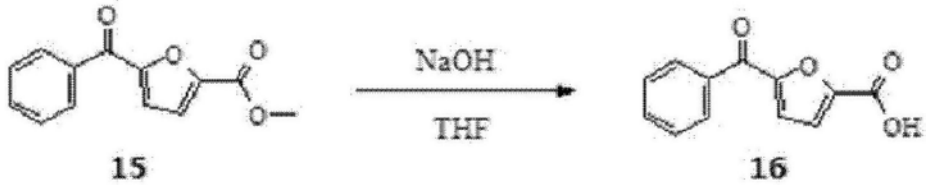
[0099] 实施例6:5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺(FY-05-04-I-06)

[0100] 步骤1:

[0101] 

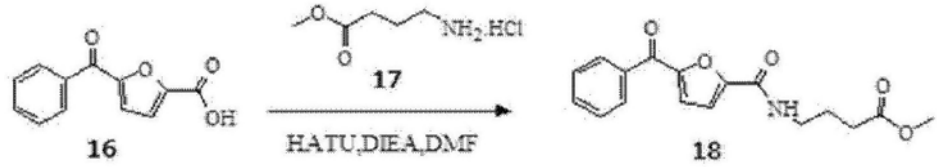
[0102] 将FeCl(50mg,3.1mmol,1％eq)和苯甲酰氯(4g,31mmol,1.0eq)溶于CCl_4(160mL)而得到溶液,在N_2下将化合物14(4.438g,37.2mmol,1.2eq)慢慢地添加至所述溶液,并回流搅拌两日。用水对反应混合物进行冷却。水溶性溶液用DCM(50mL×2)进行多次萃取。用水洗涤所收集的有机层,用无水Na_2SO_4进行干燥及浓缩,残余物用填充硅胶(PE/EA＝20/1)的色谱提纯,得到黄色固体的化合物15(2.9g,40％)。

[0103] 步骤2:

[0104] 

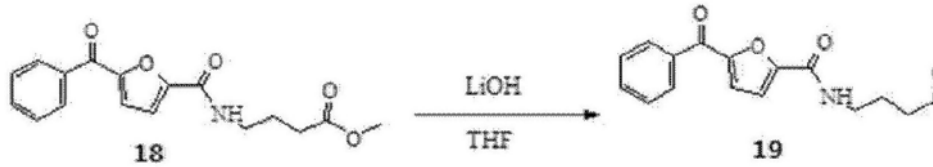
[0105] 将化合物15(2.9g,10mmol,1.0eq)溶于冷却至0℃的THF(30mL)而得到溶液,将NaOH·H_2O(1.2g,30mmol,3eq)添加至所述溶液,并在常温下搅拌一晚。对反应混合物进行浓缩,冷却残余物,用pH<6的1N HCl进行酸化,用EA(30mL×3)进行萃取。用水洗涤所收集的有机层,用无水Na_2SO_4进行干燥及浓缩,残余物用填充硅胶(PE/EA＝20/1)的色谱提纯,得到灰色固体的化合物16(2.2g,81.5％)。

[0106] 步骤3:

[0107] 

[0108] 将DIEA(11.05ml,18.06mmol,3.0eq)、HATU(7.62g,6.02mmol,3.0eq)、化合物17(3g,6.02mmol,1eq)及化合物16(4.4g,6.02mmol,1.0eq)溶于DMF(250mL),并在RT下搅拌一晚。用水稀释反应混合物。水溶性溶液用EA(50mL×2)进行多次萃取。用水洗涤所收集的有机层,用无水Na2SO_4进行干燥及浓缩,残余物用填充硅胶(PE/EA＝2/1)的色谱提纯,从而得到黄色固体的化合物18(3.2g,50％)。

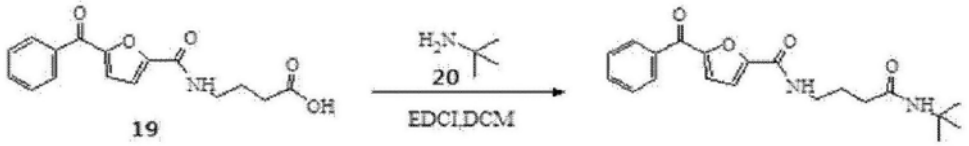
[0109] 步骤4:

[0110] 

[0111] 将化合物18(3.2g,9.66mmol,1.0eq)溶于冷却至0℃的THF(50mL)而得到溶液,将LiOH·H_2O(1.2g,27mmol,3eq)添加至所述溶液,并在常温下搅拌一晚。对反应混合物进行浓缩,洗涤残余物,用pH<6的1NHCl进行酸化,得到未提纯残余物。残余物用填充硅胶(DCM/

MeOH＝6/1)的色谱提纯,得到黄色固体的化合物19(2.6g,85%)。

[0112] 步骤5:

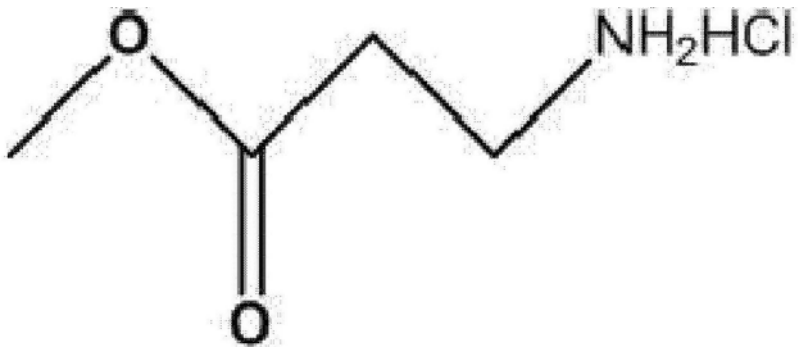
[0113] 

[0114] 将碳化二亚胺(EDCI)(191mg,1.98mmol,3eq)、化合物20(73mg,0.99mmol,1.5eq)及化合物19(200mg,0.66mmol,1.0eq)溶于DCM(10mL),并在RT下搅拌一晚。对反应混合物进行浓缩,用水稀释残余物。水溶性溶液用EA(30mL×2)进行多次萃取。用水洗涤所收集的有机层,用无水Na_2SO_4进行干燥及浓缩,残余物用制备型高效液相色谱(prep-HPLC)进行提纯,得到白色固体的目标化合物(100mg)。

[0115] 实施例7:5-苯甲酰-N-(3-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺(FY-05-04-I-04)

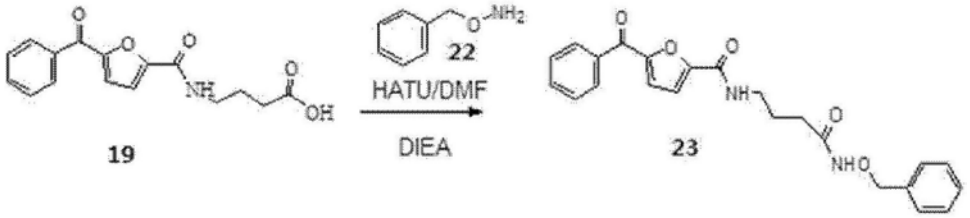
[0116] 除了在实施例6的步骤4中加入下述化合物21来代替化合物17并使其反应之外,使用与实施例6相同的方法得到目标化合物。

[0117] <化合物21>

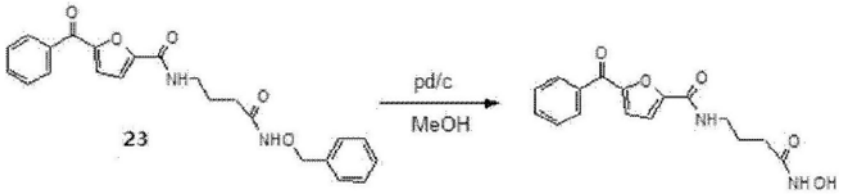
[0118] 

[0119] 实施例8:5-苯甲酰-N-(4-(羟基氨基)-4-氧代丁基)呋喃-2-甲酰胺(FY-10-02-I-2)

[0120] 步骤1:

[0121] 

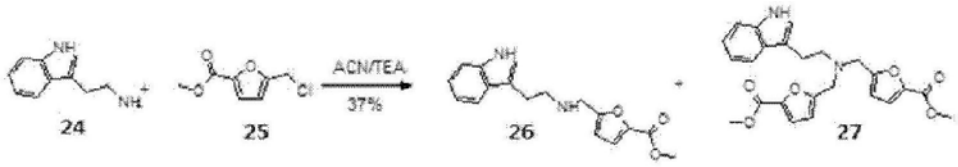
[0122] 将HATU(251mg,0.66mmol,1.0eq)、化合物22(97.4mg,0.79mmol,1.2eq)及化合物19(200mg,0.66mmol,1.0eq)溶于DMF(10mL)而得到溶液,在N_2下将DIEA(255mg,1.98mmol,3eq)慢慢地添加至所述溶液,并在RT下搅拌一晚。对反应混合物进行浓缩,用水稀释残余物。水溶性溶液用EA(30mL×2)进行多次萃取。用水洗涤所收集的有机层,用无水Na_2SO_4进行干燥及浓缩,残余物用填充硅胶(PE/EA＝1/2)的快速色谱提纯,得到无色油状化合物23(400mg,100%)。

[0123] 

[0124] 将化合物23溶于MeOH而得到溶液，将Pd/C添加至所述溶液，在H_2下且RT下搅拌一晚。对反应混合物进行过滤及浓缩，得到未提纯残余物。用制备型高效液相色谱(prep-HPLC)对残余物进行提纯，得到白色固体的目标化合物(80mg，11％)。

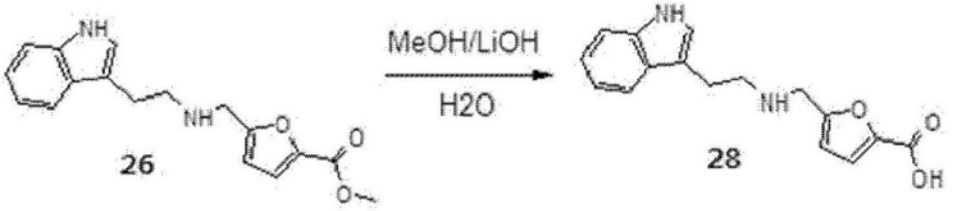
[0125] 实施例9:5-(((2-羟基乙基)(2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)甲基)呋喃-2-羧酸(FY-07-05-I-1A)

[0126] 步骤1：

[0127] 

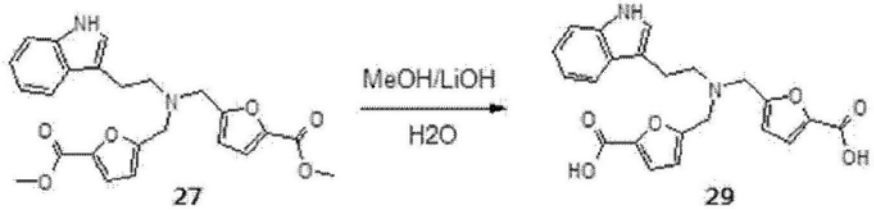
[0128] 将化合物24(500mg，3.1mmol，1.0eq)及化合物25(650mg，3.7mmol，1.2eq)溶于乙腈(ACN)(50mL)而得到溶液，在N_2下将三乙醇胺(TEA)(1.3mL)慢慢地添加至所述溶液，并在RT下搅拌一晚。对反应混合物进行浓缩，用水稀释褐色的油残余物。水溶性溶液用EA(100mL×2)进行多次萃取。用水洗涤所收集的有机层，用无水Na_2SO_4进行干燥及浓缩，残余物用填充硅胶(PE/EA＝5/1)的快速色谱提纯，得到无色油状化合物27(100mg，7.4％)和化合物26(350mg，37％)。

[0129] 步骤2：

[0130] 

[0131] 将化合物26(80mg，0.5mmol，1.0eq)溶于冷却至0℃的MeOH/H2O(2:1，15mL)而得到溶液，将LiOH·H_2O(30mg，0.7mmol，1.5eq)添加至所述溶液，并在室温下搅拌一晚。对反应混合物进行浓缩，洗涤残余物并用pH<6的1N HCl进行酸化，浓缩而得到未提纯残余物。用制备型高效液相色谱(prep-HPLC)对残余物进行提纯，得到白色固体的化合物28(140mg，97％)。

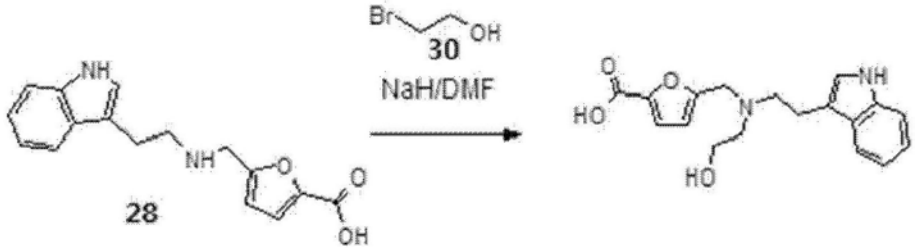
[0132] 步骤3：

[0133] 

[0134] 将化合物27(80mg，0.5mmol，1.0eq)溶于冷却至0℃的MeOH/H_2O(2:1，8mL)而得到溶液，将LiOH·H2O(30mg，0.7mmol，3.0eq)添加至所述溶液，并在室温下搅拌一晚。对反应

混合物进行浓缩，洗涤残余物并用pH<6的1N HCl进行酸化，浓缩而得到未提纯残余物。用制备型高效液相色谱(prep-HPLC)对残余物进行提纯，得到白色固体的化合物29(57mg，76％)。

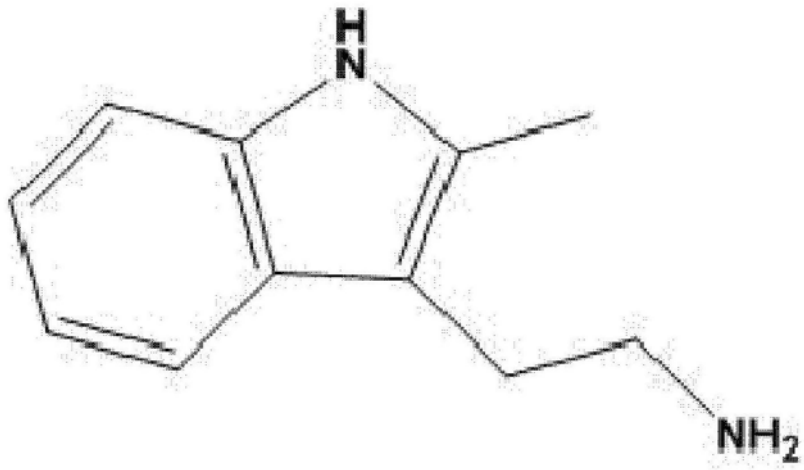
[0135] 步骤4：

[0136] 

[0137] 将NaH(12mg，0.5mmol，1.5eq)和化合物28(100mg，0.3mmol，1.0eq)溶于DMF而得到溶液，在N_2下将化合物30(65mg，0.5mmol，1.5eq)溶于DMF的溶液慢慢地添加至所述溶液，并在在RT下搅拌一晚。用水稀释反应混合物，浓缩而得到未提纯残余物。用制备型高效液相色谱(prep-HPLC)对残余物进行提纯，得到白色固体的目标化合物(20mg，18.2％)。

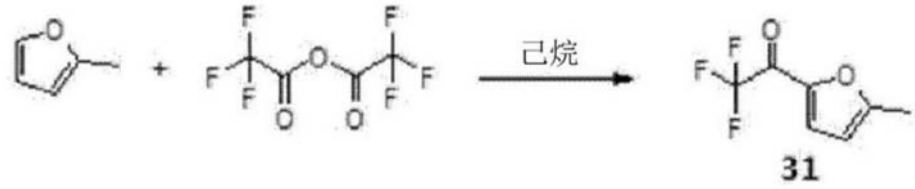
[0138] 除了在所述反应的步骤1中加入以下的化合物7来代替化合物24并使其反应之外，与实施例9相同地制备而得到目标化合物5-(((2-羟基乙基)(2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)甲基)呋喃-2-羧酸(FY-07-05-I-1A)。

[0139] <化合物7>

[0140] 

[0141] 实施例10：1-(5-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙酮(FY-07-07-I-1)

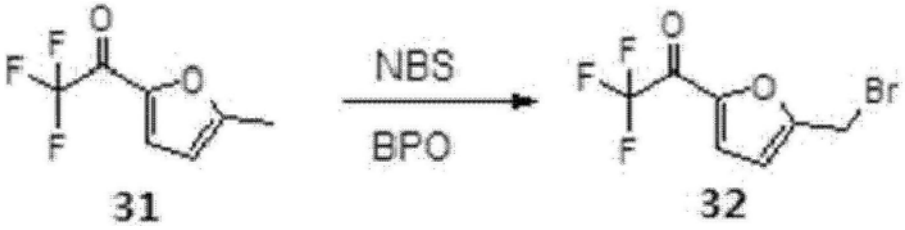
[0142] 步骤1：

[0143] 

[0144] 2-甲基呋喃(11.0g，134mmol，1eq)溶于己烷而得到溶液，将2,2,2-三氟乙酰-2,2,2-三氟乙酸盐优选以滴定(drop)的方式添加至所述溶液，在0℃的温度下保持。添加后，在相同的温度下对反应物搅拌两小时。用冰水对反应混合物进行冷却。用EA进行萃取，用饱和水性$NaHCO_3$洗涤，之后用盐水(brine)及水洗涤，用$MgSO_4$干燥。未提纯的橙色的油不进行进

一步提纯就用于下一步骤。

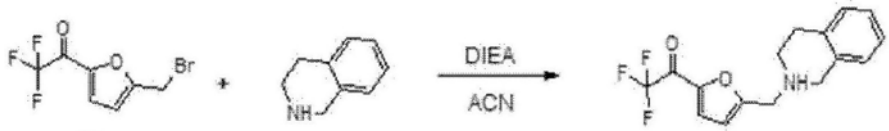
[0145] 步骤2：

[0146] 

31 32

[0147] 将2,2,2-三氟-1-(5-甲基(2-呋喃基))乙烷-1-酮(15g,84.2mmol,1eq)、N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)(15g,84.2mmol,1eq)及过氧化二苯甲酰(BPO)(1.1g,4.2mmol,0.05eq)溶于CCl_4,将反应混合物回流一晚并搅拌。过滤反应溶液,使过滤物凝聚并进行收集。反应得到的未提纯物用色谱(EA/PE＝1:50～1:20)分离,从而得到橙色的油(17g,78.8%)。

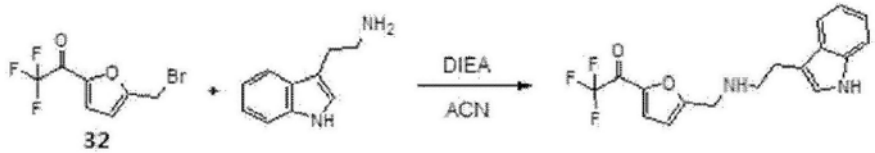
[0148] 步骤3：

[0149] 

32

[0150] 将1,2,3,4-四氢异喹啉(125mg,0.94mmol,0.95eq)和DIEA(260mg,2.0mmol,2.0eq)溶于3mL的ACN。将1-[5-(溴甲基)(2-呋喃基)]-2,2,2-三氟乙烷-1-酮(250mg,0.97mmol,1.0eq)溶于2mL的ACN的溶液慢慢地添加至所述溶液。将反应混合物搅拌一小时。用水对反应混合物进行冷却,用DCM进行萃取,用盐水(brine)及水进行洗涤,用$MgSO_4$干燥,并进行浓缩。反应得到的未提纯物用制备型高效液相色谱(prep-HPLC)进行提纯,得到白色固体的目标化合物(132.8mg,86.8%)。

[0151] 实施例11:1-(5-(((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)甲基)呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙酮(FY-07-07-I-2)

[0152] 

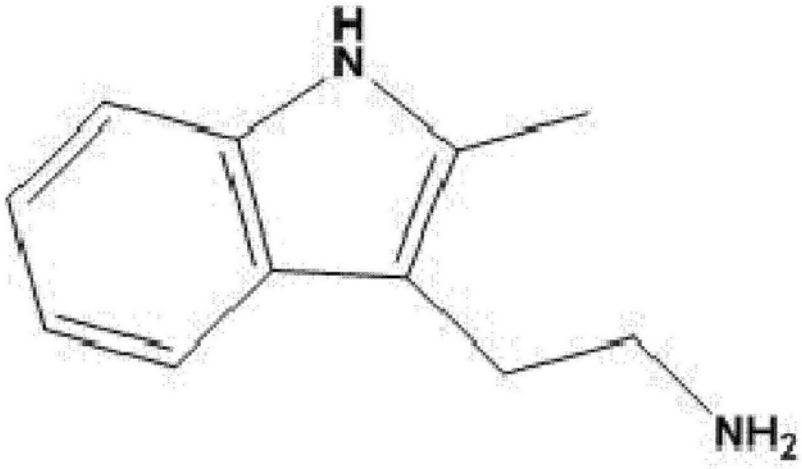
32

[0153] 将2-吲哚-3-基乙基胺(155mg,0.97mmol,1.0eq)和DIEA(260mg,2.0mmol,2.0eq)溶于3mL的ACN而得到溶液。将1-[5-(溴乙基)(2-呋喃基)]-2,2,2-三氟乙烷-1-酮(250mg,0.97mmol,1.0eq)溶于2mL的ACN的溶液慢慢地添加至所述溶液。将反应混合物搅拌一小时。用水对反应混合物进行冷却,用DCM进行萃取,用盐水(brine)及水进行洗涤,用$MgSO_4$干燥,并进行浓缩。反应得到的未提纯液用制备型高效液相色谱(prep-HPLC)进行提纯,得到褐色固体的目标化合物(33.2mg,10.2%)。

[0154] 实施例12:2,2,2-三氟-1-(5-(((2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)甲基)呋喃-2-基)乙酮(FY-07-09-I-1)

[0155] 除了在实施例11的制备步骤中加入下述化合物7来代替2-吲哚-3-基乙基胺之外,与实施例11相同地制备而得到目标化合物。

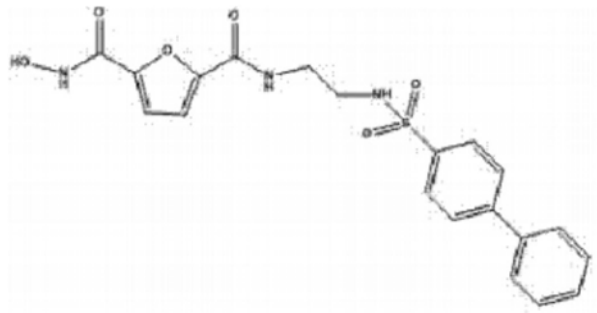
[0156] <化合物7>

[0157] 

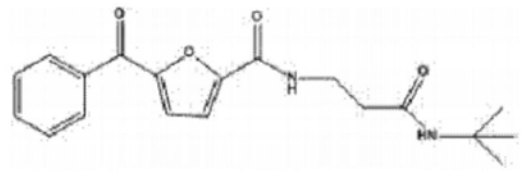
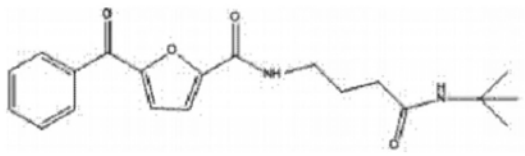
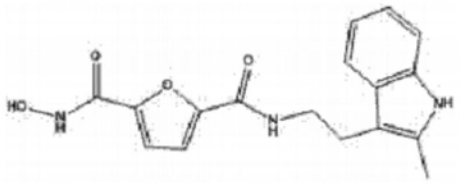
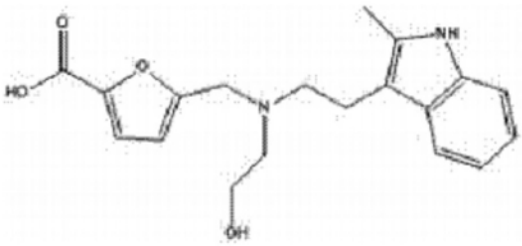
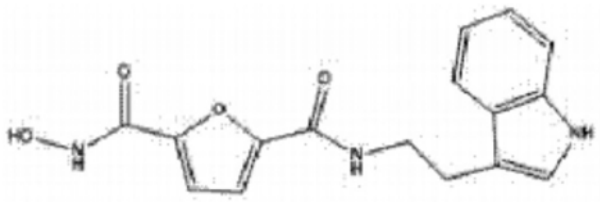
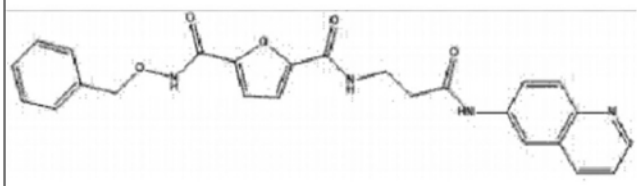
[0158] [表1]

[0159] 合成的五元杂环衍生物

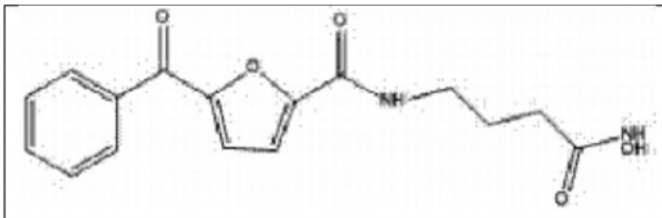
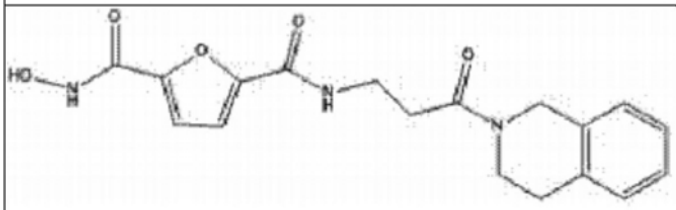
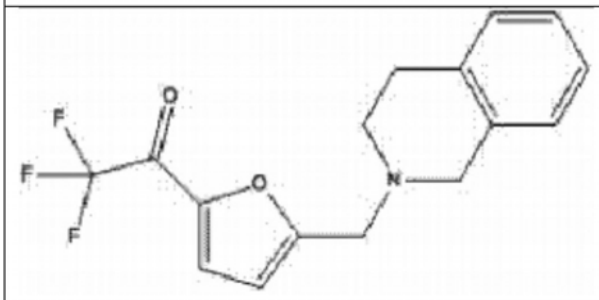
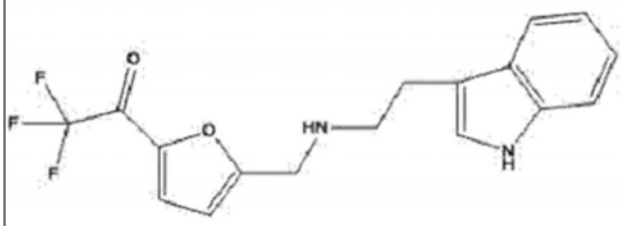
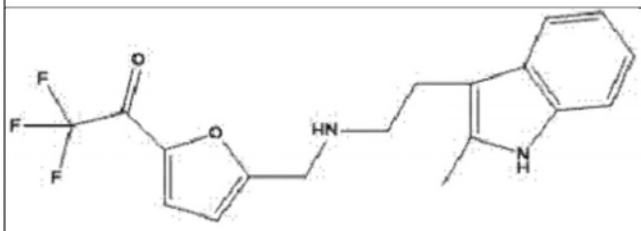
[0160]

	FY-05-01-Ⅰ-1	

[0161]

	FY-05-04-Ⅰ-04	5-苯甲酰-N-(3-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺
	FY-05-04-Ⅰ-06	5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺
	FY-07-03-Ⅰ-1	N^2-羟基-N^5-(2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)呋喃-2,5-二甲酰胺
	FY-07-05-Ⅰ-1A	5-(((2-羟基乙基)(2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)甲基)呋喃-2-羧酸
	FY-07-05-Ⅰ-1B	N^2-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-N^5-羟基呋喃-2,5-二甲酰胺
	FY-10-01-Ⅰ-2	N^2-(苄氧基)-N^5-(3-氧代-3-(喹啉-6-基氨基)丙基)呋喃-2,5-二甲酰胺

[0162]

	FY-10-02-Ⅰ-2	5-苯甲酰-N-(4-(羟基氨基)-4-氧代丁基)呋喃-2-甲酰胺
	FY-11-03-Ⅰ-1	N^2-(3-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-氧代丙基)-N^5-羟基呋喃-2,5-二甲酰胺
	FY-07-07-Ⅰ-1	1-(5-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙酮
	FY-07-07-Ⅰ-2	1-(5-(((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)甲基)呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙酮
	FY-07-09-Ⅰ-1	2,2,2-三氟-1-(5-(((2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)甲基)呋喃-2-基)乙酮

[0163] [表2]

[0164] 合成的五元杂环衍生物的分析材料

[0165]

	分子量	质谱数据	总数(mg)	HPLC纯度(%)
FY-05-01-I-1	428.8	429.8	4	93.6
FY-05-04-I-04	341.9	342.9	85.5	99.7

FY-05-04-I-06	356	357	77	90.7
FY-07-03-I-1	326.9	327.9	22	98.6
FY-07-05-I-1A	341.9	342.9	13.5	94
FY-07-05-I-1B	311.3	312.3	16	93.4
FY-10-01-I-2	458.5	-	-	-
FY-10-02-I-2	316.3	304.9	41.3	91.7
FY-11-03-I-1	357.1	358.1	21	95.13
FY-07-07-I-1	308.9	309.9	132.8	99.5
FY-07-07-I-2	336.1	337.1	33.2	99.5
FY-07-09-I-1	349.8	350.8	8.8	93.7

[0166] 实验例1:合成的五元杂环衍生物的扭体(writhing)抑制试验

[0167] 对4周龄ICR小鼠(体重约25g)将本发明的五元杂环衍生物进行口服、脊髓腔、脑室内给药。接着,将1%醋酸0.25ml注射至小鼠的腹腔之后,调查30分钟扭体反应(writhing response)。此时,作为对照组,使用未注射本发明的五元杂环衍生物的小鼠,进行相同的试验。

[0168] 图1至图5是本发明的五元杂环衍生物的口服实验结果(writhing test)。将本发明的五元杂环衍生物以1mg/kg至5mg/kg的浓度对小鼠进行口服,30分钟后,将1%醋酸进行腹腔注射来进行writhing test的结果,确认到表现出显著的镇痛效果。

[0169] 实验例2:合成的五元杂环衍生物的福尔马林试验

[0170] 对4周龄ICR小鼠(体重约25g)将本发明的五元杂环衍生物进行口服、脊髓腔、脑室内给药。之后经过30分钟时,将5%福尔马林水溶液注射至各小鼠的后足底之后,测定最初5分钟内的第一期及20至40分钟的第二期小鼠表现出舔足底或摇晃足底等疼痛反应的时间。此时,作为对照组,使用未注射本发明的五元杂环衍生物的小鼠,来进行相同的试验。

[0171] 图6至图8是五元杂环衍生物的口服实验结果(福尔马林试验)。将五元杂环衍生物以5mg/kg的浓度对小鼠进行口服30分钟后,将5%福尔马林注射至小鼠的左足底来进行实验的结果,确认到在第一(1st)期和第二(2nd)期(phase)均表现出镇痛效果。

[0172] 图9是将本发明的五元杂环衍生物以1mg/kg的浓度对小鼠进行口服30分钟后,将5%福尔马林注射至小鼠的左足底来进行实验的结果,确认到在1st和2nd phase均表现出镇痛效果。

[0173] 图10至图15是用长春新碱诱发的神经性疼痛样本中,按时间示出本发明的五元杂环衍生物的镇痛效果的图表。参照所述图表,确认到本发明的五元杂环衍生物对神经性疼痛具有浓度依赖性的镇痛效果,能够确认到从30分钟开始表现出显著的镇痛效果,在60分钟和90分钟表现出优异的镇痛效果。

[0174] 实验例3:5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺(FY-05-04-I-06)的基础物性评价

[0175] (1)pKa

[0176] pKa测试是将2-10mg的试料溶于1mL的HPLC级MeOH之后,添加0.1N NaOH和1～10uL的0.1N HCL并测定pH的变化。其结果如图16所示,测定处pKa值为12.1。

[0177] (2)溶解度(Solubility)

[0178] 溶解度测定是将10mg的对象化合物试料溶于1mL的HPLC级MeOH，以1.0、0.5、0.25、0.05、0.01mg/mL浓度稀释后，用高效液相色谱(HPL C)测定含量来求出标准曲线(standard curve)，将10mg的各化合物溶于1mL的蒸馏水中，实施一小时超声波处理(sonication)，进行离心分离(13,000rpm×20min)，对其100uL的上清液和900uL的蒸馏水进行混合，制备成最终浓度为1mg/mL，确认HPLC的结果来测定溶解度。

[0179] 其结果，如图17所示，5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺(FY-05-04-I-06)的Solubility测定为0.07g/L。

[0180] (3)Log P和渗透率(permeability)测定

[0181] 如下述表3测定Log P及渗透性。

[0182] [表3]

[0183] FY-504的Log P及渗透性

[0184]

化合物	FY-504	注释
Log P	1.45 （XH+：0.89） （中性 X：1.45）	亲脂性
渗透性	-4.35±0.0321 （水平：中等）	高：-0.407< 中等：-4.07~-4.87 低：-4.87>

[0185] (4)In sillico ADME(pre ADME)

[0186] 使用在韩国研发的虚拟筛选(virtual screening)程序即PRE-ADME(http://preadmet.bmdrc.org/index.php)，仅确认药物的吸收及分布情况。其结果如下述表4。

[0187] [表4]

[0188] 药物的吸收剂分布

[0189]

Pre-AD		值	
		参考	FY-504（FY-05-04-Ⅰ-06）
吸收	人体肠道吸收（HIA，%）	≥50	93.6
	体外 Caco-2 细胞 渗透性（nm/秒）	≥4	11.4
	体外 MDCK 细胞 渗透性（nm/秒）	≥25	77.9
分布	体外皮肤渗透性（logKp，cm/小时）	-	-2.53
	体外血浆蛋白结合（%）	≤90	62.7
	体外血脑屏障渗透（C 大脑/C 血液）	≤0.1	0.18

[0190] 实验例4：测定5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺(FY-

05-04-I-06)对电压门控Na通道(voltage-gated Na channel)影响的效果

[0191] Na通道(Na channel)的α亚单元(subunit)大致分为河豚毒素-敏感型(TTX-sensitive)和河豚毒素-抗性Na通道(TTX-resistant Na channel),在该实验中,选择已知疼痛神经细胞的小的(直径<30μm)神经细胞来进行记录。TTX-敏感型NA通道(TTX-sensitive Na channel)分为NaV 1.1、1.2、1.3、1.4、1.6及1.7,TTX-敏感型NA通道(TTX-resistant Na channel)分为NaV1.5、1.8及1.9,尤其NaV 1.8在许多论文中已知与神经性疼痛具有密切的关联。

[0192] 为了评价对TTX-抗性Na通道(TTX-resistant Na channel)的阻断功效,确认不同浓度对Na通道(Na channel)的阻断效果,其结果,确认到在低浓度的100pM下也完全阻断Na电流的效果,在10pM下观察到阻断Na电流的50%左右(图18)。实施5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺(FY-05-04-I-06)对TTX-敏感型NA通道(TTX-sensitive Na channel)的功效评价的结果,确认到5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺(FY-05-04-I-06)对TTX-敏感型(TTX-sensitive)Na电流无影响(n=3)。结果,确认到抑制在神经性疼痛的信号传递中重要的TTX-抗性Na通道(TTX-resistant Na channel)。

[0193] 结果,5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺(FY-05-04-I-06)的化合物结构为与目前研发出的TTX-r Nav结构整体完全不同的物质组,称为新型化合物,目前所确认到的对TTX-r Nav的IC50值为10pM以下,比目前竞争公司正在研发的Nav Blocker优秀1000倍。

[0194] 实验例5:在长春新碱神经病变样本中5-苯甲酰-N-(4-(叔丁基氨基)-3-氧代丙基)呋喃-2-甲酰胺(FY-05-04-I-06)的效果测定

[0195] 1)长春新碱神经病变样本

[0196] 以一日一次0.1mg/kg将长春新碱进行腹腔注射7日而诱发神经病变。给药第4日开始出现神经性疼痛的症状,第7日时表现出显著的疼痛。通过Tail-flick test和Von-frey test测定神经性疼痛的程度(Junzo et al.,2005)。

[0197] 2)Tail-flick test

[0198] 将小鼠放在仪器(Machine)上,测定加热而引起尾巴的躲避反应来测定镇痛效果。调整强度以反应时间为3～4秒,截止时间(cut off time)定为约10秒(防止小鼠尾巴的组织损伤)。

[0199] 对一日一次以0.1mg/kg将长春新碱进行腹腔注射7日而诱发神经病变的神经病变性动物样本,以40至80mg/kg的浓度进行各个化合物的口服,之后30、60、120分钟后,通过tail-flick test测定镇痛程度,其结果示于图19。确认到FY-504在30分钟时间段表现出63%的镇痛效果,60分钟时间段表现出127%的镇痛效果,FY-504H(20%)在30分钟时间段表现出36%的镇痛效果、60分钟时间段表现出82%的镇痛效果、120分钟时间段表现出80%的镇痛效果,A-42在30分钟时间段表现出50%的镇痛效果、60分钟时间段表现出100%的镇痛效果、120分钟时间段表现出100%的镇痛效果,A-42D在30分钟时间段表现出57%的镇痛效果、60分钟时间段表现出100%的镇痛效果、120分钟时间段表现出60%的镇痛效果,A-43在30分钟时间段表现出50%的镇痛效果、60分钟时间段表现出82%的镇痛效果、120分钟时间段表现出50%的镇痛效果,3U在30分钟时间段表现出50%的镇痛效果、60分钟时间段表

现出64％的镇痛效果、120分钟时间段表现出50％的镇痛效果。

[0200] 3)Von Frey filament test

[0201] 将实验小鼠放在由金属铁网(网间隔,0.5cm×0.5cm)构成的地面上,并放入透明的亚克力箱(8×8×24cm)内之后,使其适应15分钟,以避免环境变化引起的压力。若小鼠因适应而活动等变得安静,则利用粘贴有压力范围为0.356-18g的Von Frey纤维丝(Semmes-Weinstein monofilaments,Stoelting,Wood Dale,IL,USA)的刺激器将纤维丝通过铁网间隙施加到规定(左侧)足底并记录表现出爪子的疼痛躲避反应的重量。将纤维丝垂直接触于左侧足底,保持5-6秒,从足底拿开时,若立即蜷缩或小鼠出现迅速躲避反应或舔足底,则视为表现出良性反应(Kimetal.,2004)。

[0202] 对一日一次以0.1mg/kg将长春新碱进行腹腔注射7日而诱发神经病变的神经病变性动物样本,以40至80mg/kg浓度进行各个本发明的化合物的口服,之后30、60、120分钟后,通过Von-frey test测定镇痛程度,其结果示于图20。确认到FY-504在30分钟时间段表现出54％的镇痛效果、60分钟时间段表现出56％的镇痛效果,FY-504H(20％)在30分钟时间段表现出19％的镇痛效果,60分钟时34％的镇痛效果、120分钟时间段表现出27％的镇痛效果,A-42在30分钟时间段表现出16％的镇痛效果、60分钟时间段表现出34％的镇痛效果、120分钟时间段表现出35％的镇痛效果,A-42D在30分钟时间段表现出8％的镇痛效果、60分钟时间段表现出15％的镇痛效果、120分钟时间段表现出16％的镇痛效果,A-43在30分钟时间段表现出23％的镇痛效果、60分钟时间段表现出26％的镇痛效果、120分钟时间段表现出23％的镇痛效果,3U在30分钟时间段表现出16％的镇痛效果、60分钟时间段表现出37％的镇痛效果、120分钟时间段表现出23％的镇痛效果。

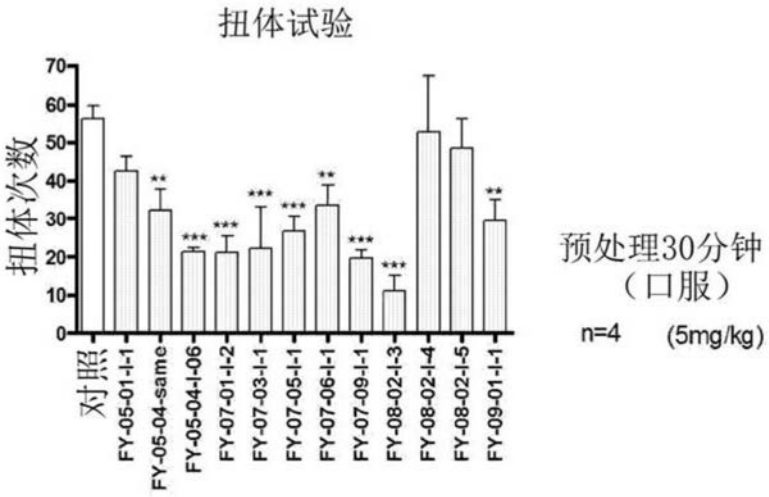

扭体试验
扭体次数
70
60
50
40
30
20
10
0
对照
FY-05-01-I-1
FY-05-04-same
FY-05-04-I-06
FY-07-01-I-2
FY-07-03-I-1
FY-07-05-I-1
FY-07-06-I-1
FY-07-09-I-1
FY-08-02-I-3
FY-08-02-I-4
FY-08-02-I-5
FY-09-01-I-1
预处理30分钟
（口服）
n=4 (5mg/kg)

图1

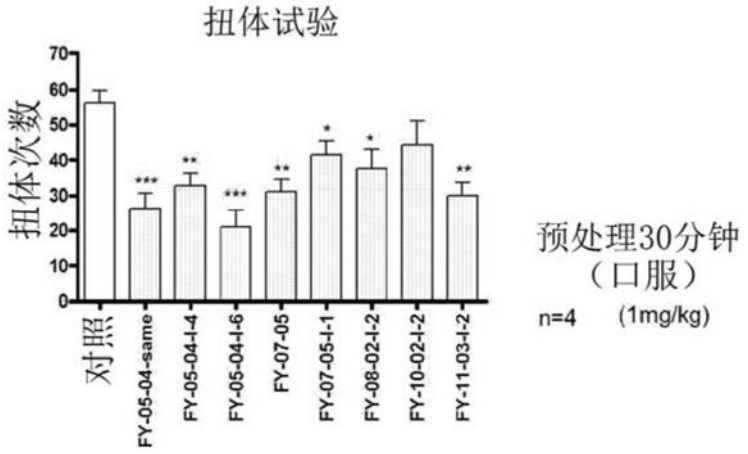

扭体试验
扭体次数
70
60
50
40
30
20
10
0
对照
FY-05-04-same
FY-05-04-I-4
FY-05-04-I-6
FY-07-05
FY-07-05-I-1
FY-08-02-I-2
FY-10-02-I-2
FY-11-03-I-2
预处理30分钟
（口服）
n=4 (1mg/kg)

图2

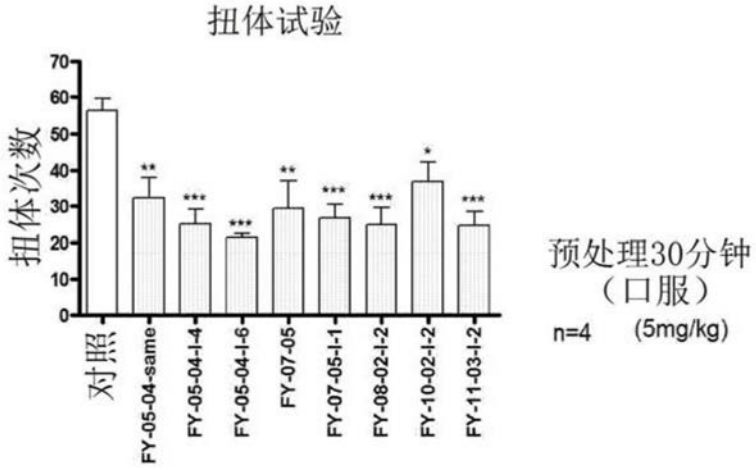

扭体试验
扭体次数
70
60
50
40
30
20
10
0
对照
FY-05-04-same
FY-05-04-I-4
FY-05-04-I-6
FY-07-05
FY-07-05-I-1
FY-08-02-I-2
FY-10-02-I-2
FY-11-03-I-2
预处理30分钟
（口服）
n=4 (5mg/kg)

图3

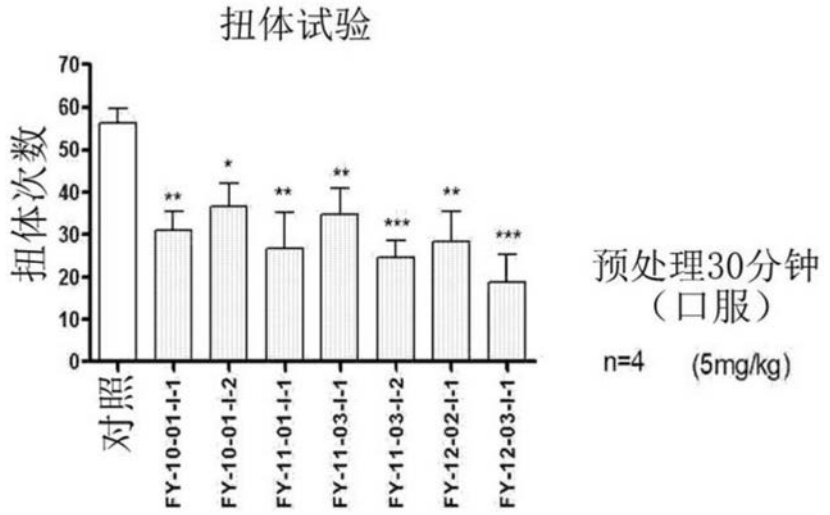

扭体试验
扭体次数
70
60
50
40
30
20
10
0
对照
FY-10-01-I-1
FY-10-01-I-2
FY-11-01-I-1
FY-11-03-I-1
FY-11-03-I-2
FY-12-02-I-1
FY-12-03-I-1
预处理30分钟
（口服）
n=4 (5mg/kg)

图4

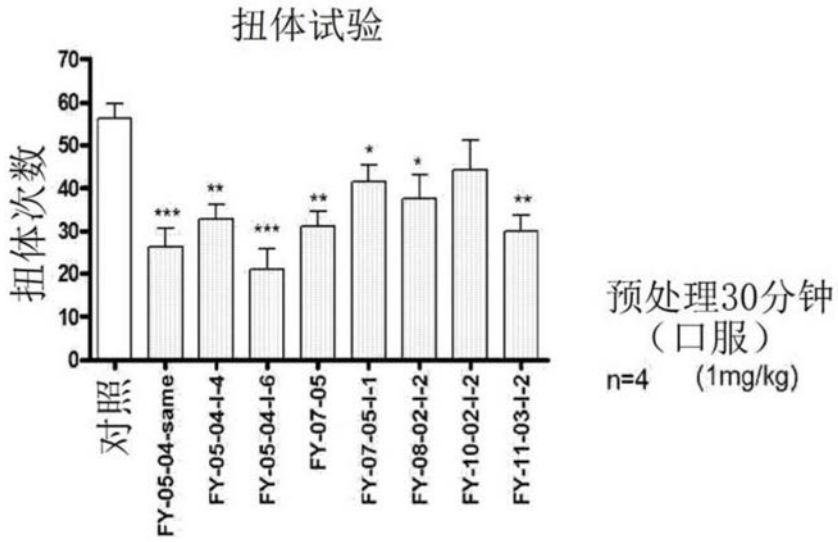

扭体试验
扭体次数
70
60
50
40
30
20
10
0
对照
FY-05-04-same
FY-05-04-I-4
FY-05-04-I-6
FY-07-05
FY-07-05-I-1
FY-08-02-I-2
FY-10-02-I-2
FY-11-03-I-2
预处理30分钟
（口服）
n=4 (1mg/kg)

图5

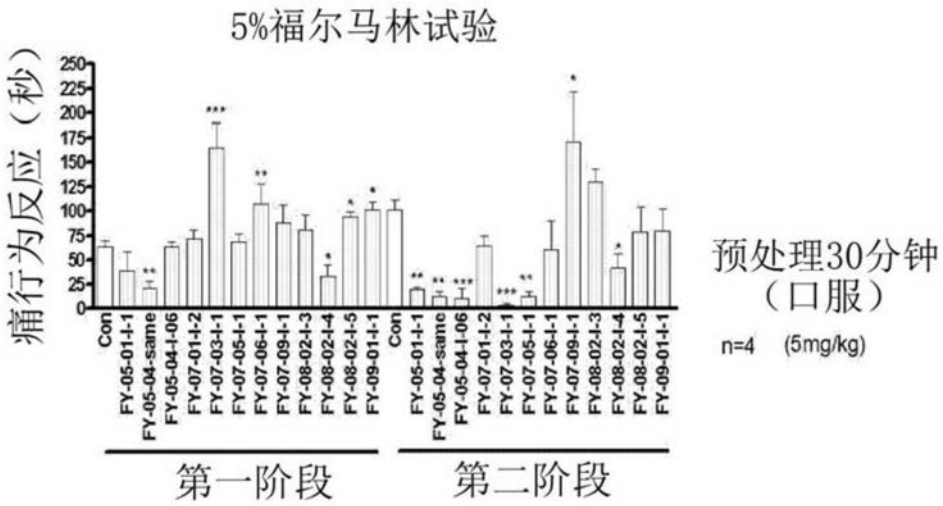

5%福尔马林试验
痛行为反应（秒）
预处理30分钟
（口服）
n=4 (5mg/kg)
Con
FY-05-01-I-1
FY-05-04-same
FY-05-04-I-06
FY-07-01-I-2
FY-07-03-I-1
FY-07-05-I-1
FY-07-06-I-1
FY-07-09-I-1
FY-08-02-I-3
FY-08-02-I-4
FY-08-02-I-5
FY-09-01-I-1
第一阶段
第二阶段

图6

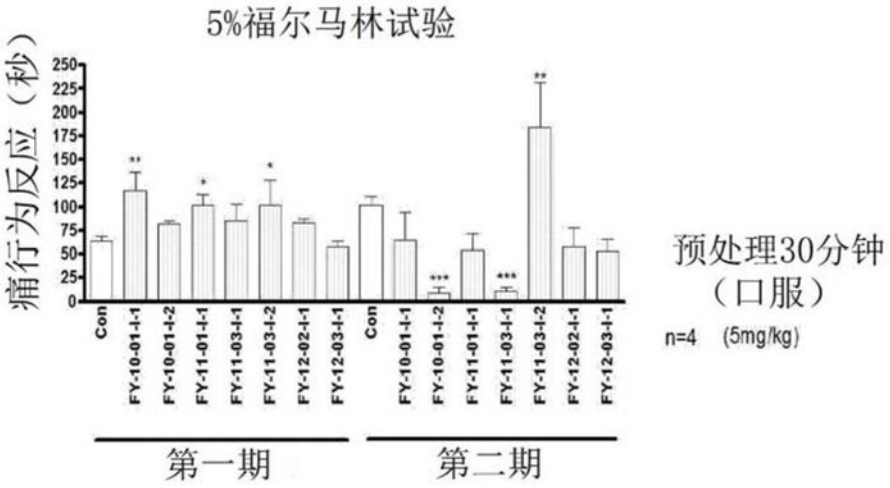

5%福尔马林试验
痛行为反应（秒）
预处理30分钟
（口服）
n=4 (5mg/kg)
Con
FY-10-01-I-1
FY-10-01-I-2
FY-11-01-I-1
FY-11-01-I-2
FY-11-03-I-1
FY-11-03-I-2
FY-12-02-I-1
FY-12-03-I-1
第一期
第二期

图7

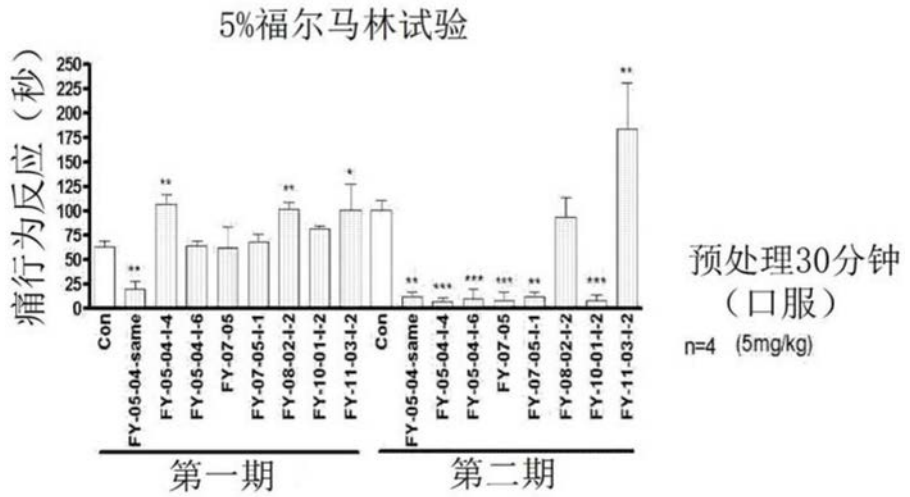

5%福尔马林试验
痛行为反应（秒）
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
Con
FY-05-04-same
FY-05-04-I-4
FY-05-04-I-6
FY-07-05
FY-07-05-I-1
FY-08-02-I-2
FY-10-01-I-2
FY-11-03-I-2
第一期
第二期
预处理30分钟
（口服）
n=4 (5mg/kg)

图8

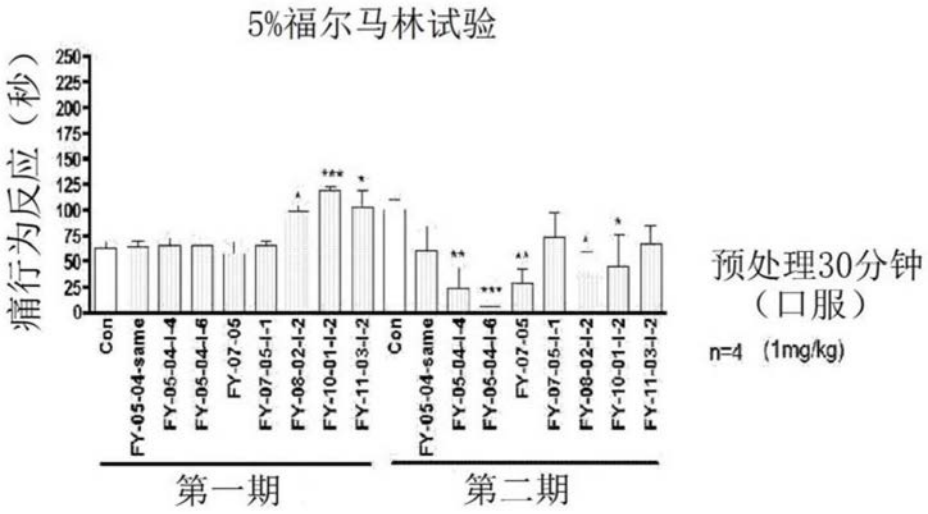

5%福尔马林试验
痛行为反应（秒）
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
Con
FY-05-04-same
FY-05-04-I-4
FY-05-04-I-6
FY-07-05
FY-07-05-I-1
FY-08-02-I-2
FY-10-01-I-2
FY-11-03-I-2
第一期
第二期
预处理30分钟
（口服）
n=4 (1mg/kg)

图9

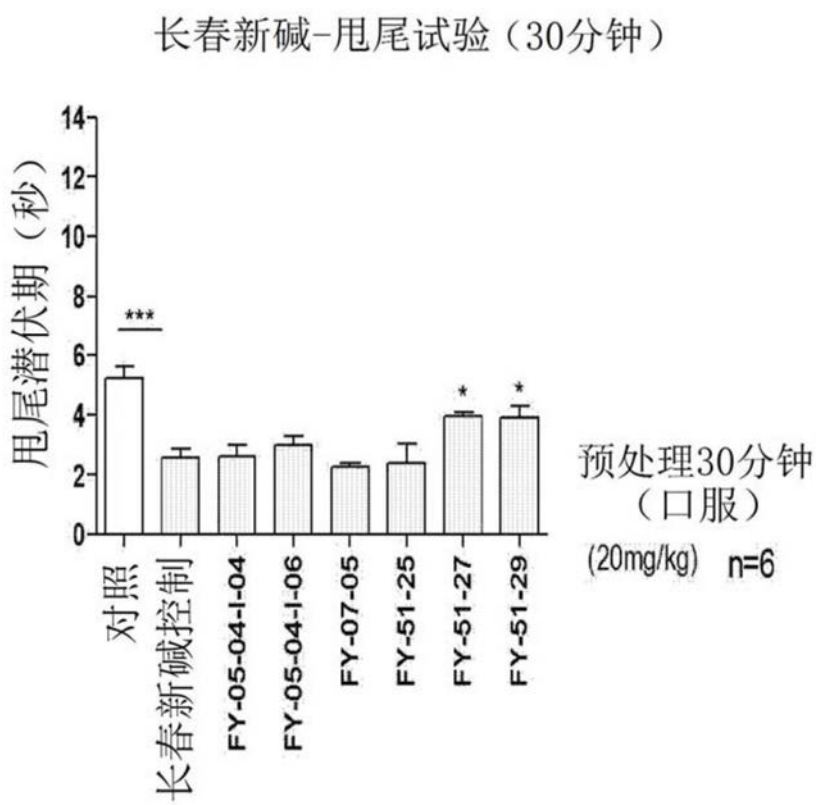

长春新碱-甩尾试验（30分钟）
甩尾潜伏期（秒）
14
12
10
8
6
4
2
0
***
*
*
对照
长春新碱控制
FY-05-04-I-04
FY-05-04-I-06
FY-07-05
FY-51-25
FY-51-27
FY-51-29
预处理30分钟
（口服）
(20mg/kg) n=6

图10

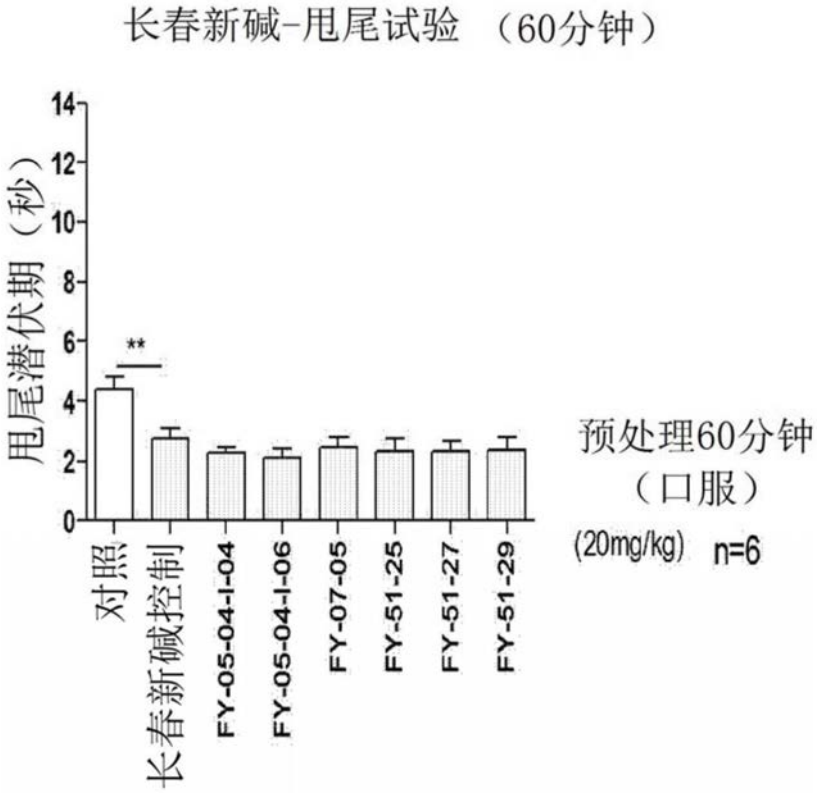

长春新碱-甩尾试验 （60分钟）
甩尾潜伏期（秒）
14
12
10
8
6
4
2
0
**
对照
长春新碱控制
FY-05-04-I-04
FY-05-04-I-06
FY-07-05
FY-51-25
FY-51-27
FY-51-29
预处理60分钟
（口服）
(20mg/kg) n=6

图11

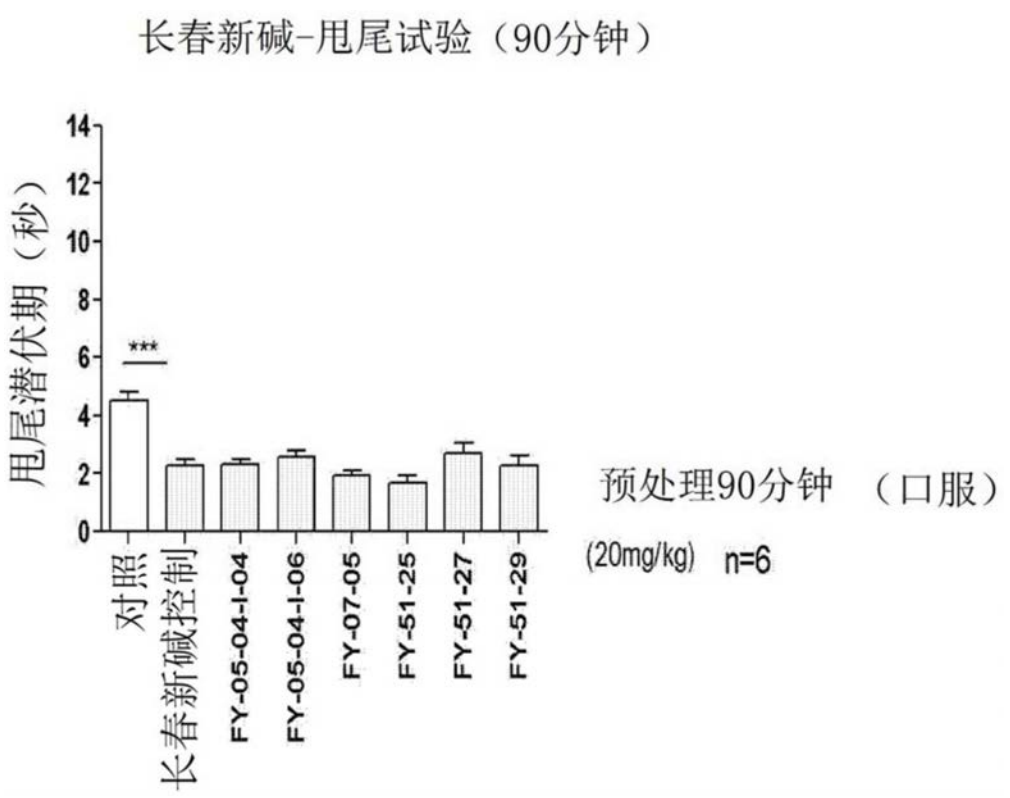

长春新碱-甩尾试验（90分钟）
甩尾潜伏期（秒）
14
12
10
8
6
4
2
0
***
对照
长春新碱控制
FY-05-04-I-04
FY-05-04-I-06
FY-07-05
FY-51-25
FY-51-27
FY-51-29
预处理90分钟 （口服）
(20mg/kg) n=6

图12

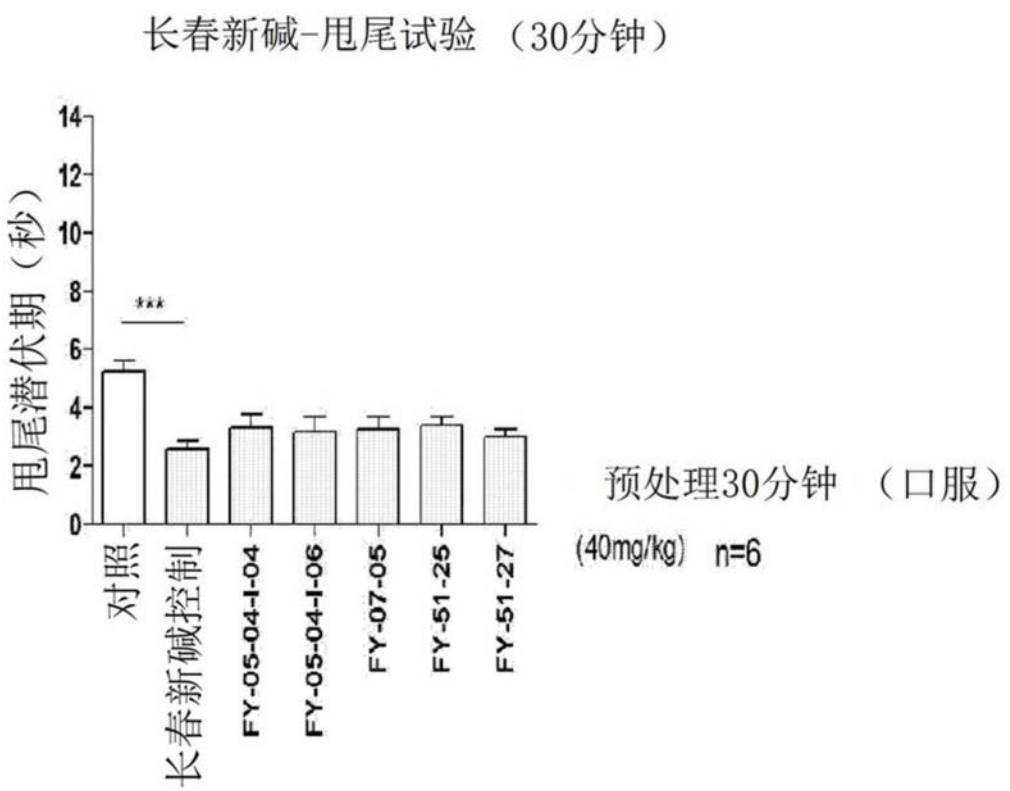

长春新碱-甩尾试验 （30分钟）
甩尾潜伏期（秒）
14
12
10
8
6
4
2
0
***
对照
长春新碱控制
FY-05-04-I-04
FY-05-04-I-06
FY-07-05
FY-51-25
FY-51-27
预处理30分钟 （口服）
(40mg/kg) n=6

图13

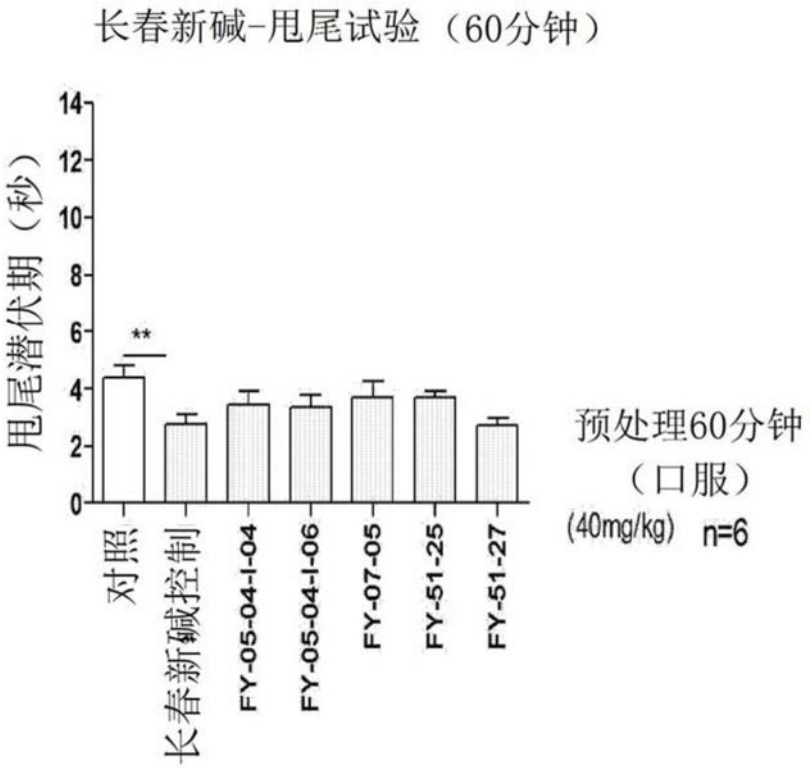

长春新碱-甩尾试验（60分钟）
甩尾潜伏期（秒）
14
12
10
8
6
4
2
0
**
对照
长春新碱控制
FY-05-04-I-04
FY-05-04-I-06
FY-07-05
FY-51-25
FY-51-27
预处理60分钟
（口服）
(40mg/kg) n=6

图14

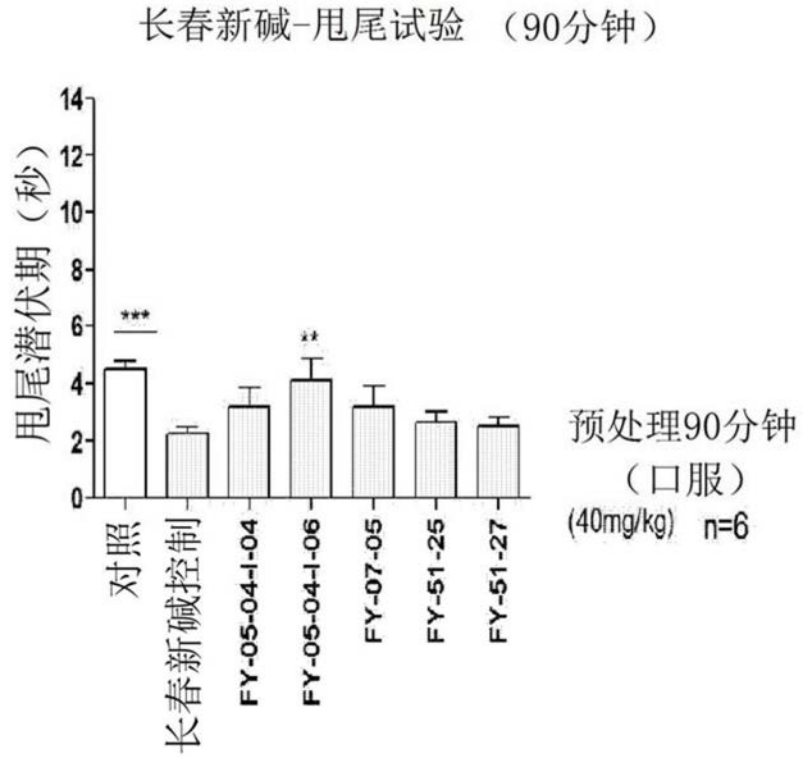

长春新碱-甩尾试验 （90分钟）
甩尾潜伏期（秒）
14
12
10
8
6
4
2
0
***
**
对照
长春新碱控制
FY-05-04-I-04
FY-05-04-I-06
FY-07-05
FY-51-25
FY-51-27
预处理90分钟
（口服）
(40mg/kg) n=6

图15

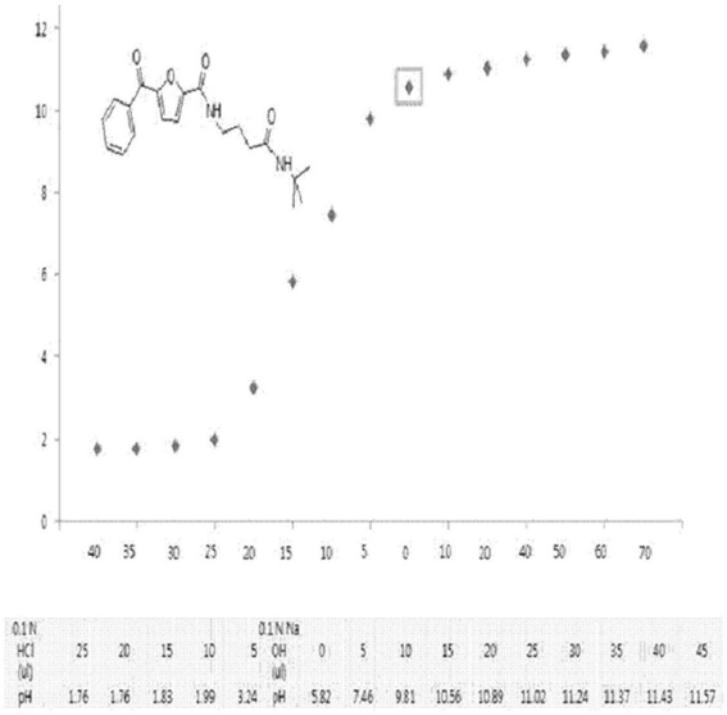

0.1 N HCl (ul) 25 20 15 10 5
0.1 N NaOH (ul) 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45
pH 1.76 1.76 1.83 1.99 3.24 pH 5.82 7.46 9.81 10.56 10.89 11.02 11.24 11.37 11.43 11.57

图16

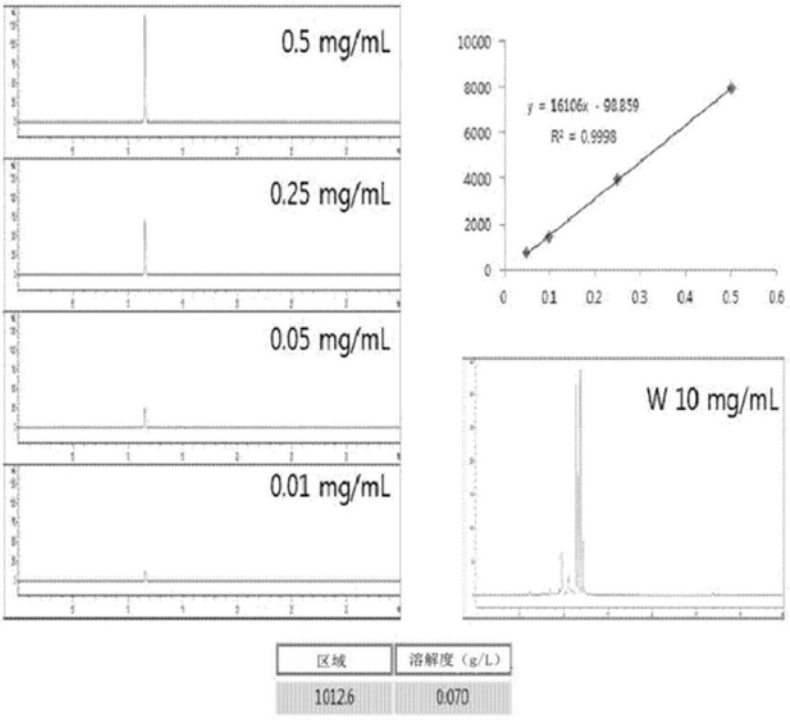

0.5 mg/mL
0.25 mg/mL
0.05 mg/mL
0.01 mg/mL
y = 16106x - 98.859
R² = 0.9998
W 10 mg/mL
区域 溶解度（g/L）
1012.6 0.070

图17

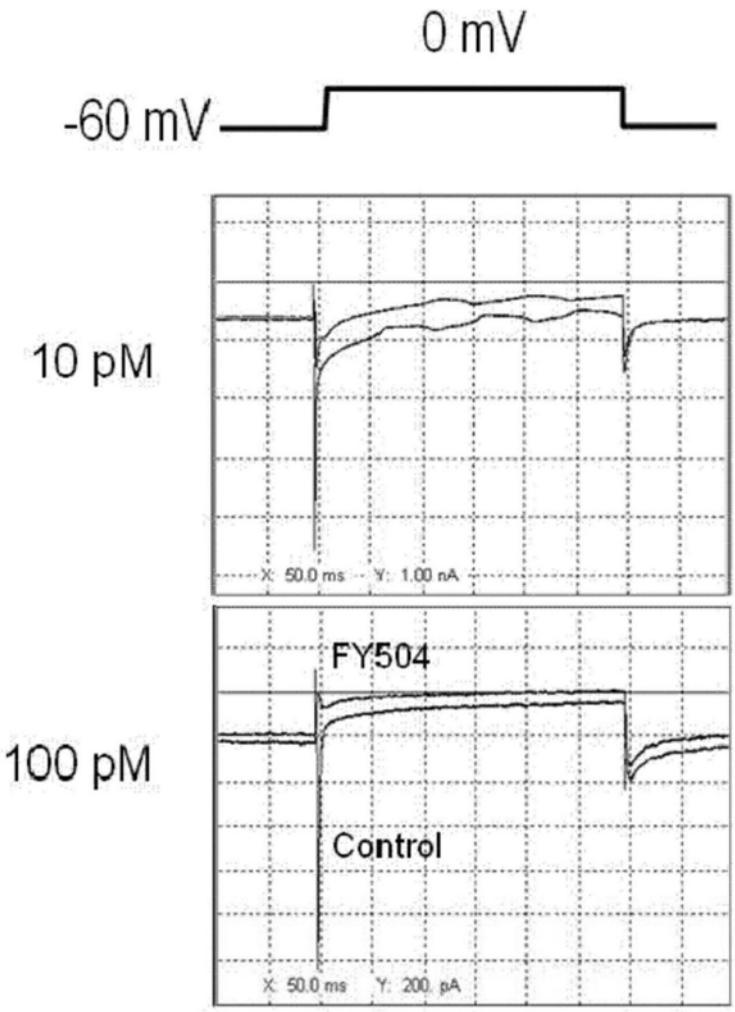

0 mV
-60 mV
10 pM
X: 50.0 ms Y: 1.00 nA
100 pM
FY504
Control
X: 50.0 ms Y: 200. pA

图18

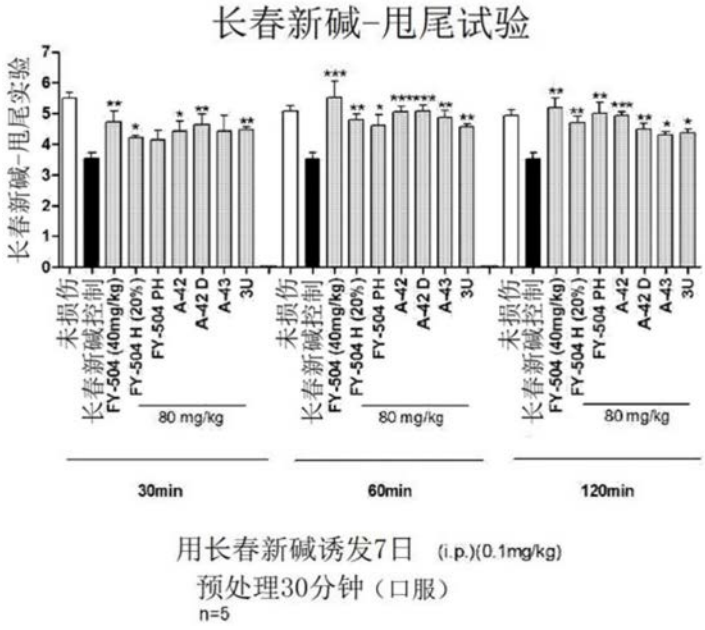
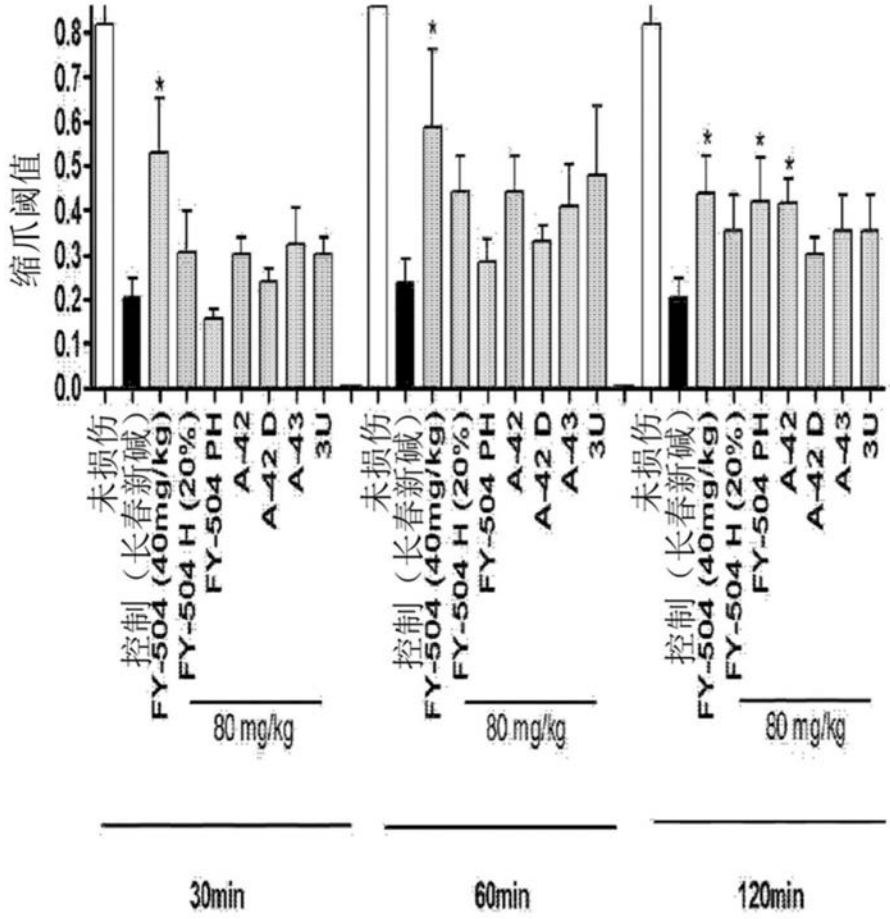

长春新碱-甩尾试验
长春新碱-甩尾实验
未损伤
长春新碱控制
FY-504 (40mg/kg)
FY-504 H (20%)
FY-504 PH
A-42
A-42 D
A-43
3U
80 mg/kg
30min
60min
120min
用长春新碱诱发7日 (i.p.)(0.1mg/kg)
预处理30分钟（口服）
n=5

图19



用长春新碱诱发7日 (i.p.)(0.1mg/kg)

预处理30分钟 （口服）

n=5

图20