



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105492430 B

(45)授权公告日 2017.10.10

(21)申请号 201480025258.5

专利权人 泽农医药公司

(22)申请日 2014.03.14

(72)发明人 C-A·陈 S·乔杜里

(65)同一申请的已公布的文献号

C·M·德恩哈特 S·孙

申请公布号 CN 105492430 A

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(43)申请公布日 2016.04.13

代理人 郭杰

(66)本国优先权数据

(51)Int.Cl.

PCT/CN2013/072689 2013.03.15 CN

G07D 261/20(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(56)对比文件

2015.11.04

US 5580982 A, 1996.12.03,

(86)PCT国际申请的申请数据

CN 1162957 A, 1997.10.22,

PCT/US2014/029004 2014.03.14

CN 1578775 A, 2005.02.09,

(87)PCT国际申请的公布数据

WO 2012007868 A2, 2012.01.19,

WO2014/144545 EN 2014.09.18

US 20060229454 A1, 2006.10.12,

WO 2012007869 A2, 2012.01.19,

(73)专利权人 基因泰克公司

审查员 赵冬梅

地址 美国加利福尼亚州

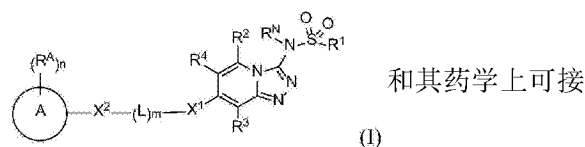
权利要求书9页 说明书101页

(54)发明名称

取代的苯并噁唑及其使用方法

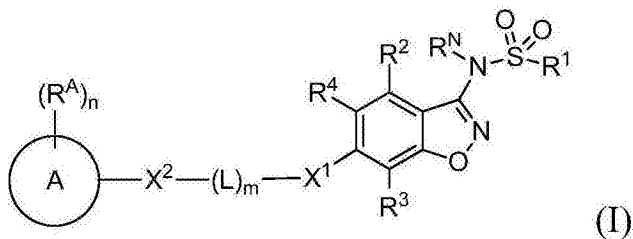
(57)摘要

本发明提供具有以下通式的化合物:



受的盐,以及含有此类化合物的组合物及使用此类化合物和组合物的方法,其中变量RA、下标n、环A、X²、L、下标m、X¹、R¹、R²、R³、R⁴和R^N具有如本文所述的含义。

1. 一种式I化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 为 C_{1-8} 烷基或 C_{3-12} 碳环;并且其中 R^1 的脂族部分任选地被1至5个选自由以下组成的组的 R^{R1} 取代基取代: $-(X^{R1})_0OR^{R1a}$,其中 X^{R1} 选自由以下组成的组: C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 杂亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基;其中 R^{R1a} 为 C_{1-8} 烷基;

R^N 为氢;

R^2 和 R^3 各自独立地为H;

R^4 选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-8} 烷基和 C_{3-8} 碳环;

L为选自由以下组成的组的连接基团: C_{1-4} 亚烷基;

所述下标m表示整数0或1;

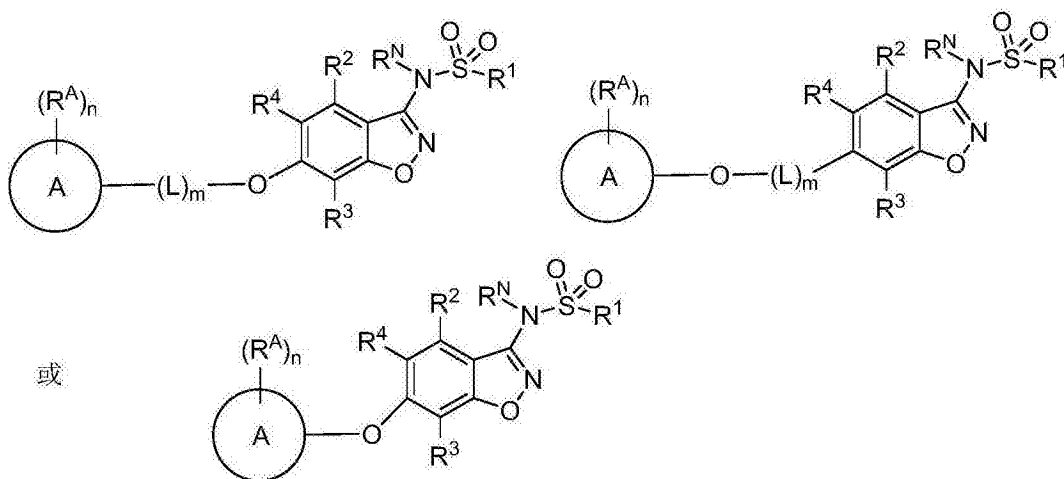
X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:不存在和-O-,并且其中如果所述下标m为0,则 X^1 或 X^2 中的一个不存在;

所述下标n是0至5的整数;

A选自由以下组成的组: C_{3-20} 碳环、 C_{3-20} 杂环、芳基和杂芳基,其中所述芳基为苯基或1,2,3,4-四氢萘基,且所述杂芳基为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基;并且

R^A 选自由以下组成的组: C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、F、Cl、Br、I、杂芳基和 $-(X^{RA})_0OR^{A1}$,其中所述杂芳基为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基,其中 X^{RA} 选自由以下组成的组: C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 杂亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基;其中 R^{A1} 独立地选自由以下组成的组: C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 卤代烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有下式:

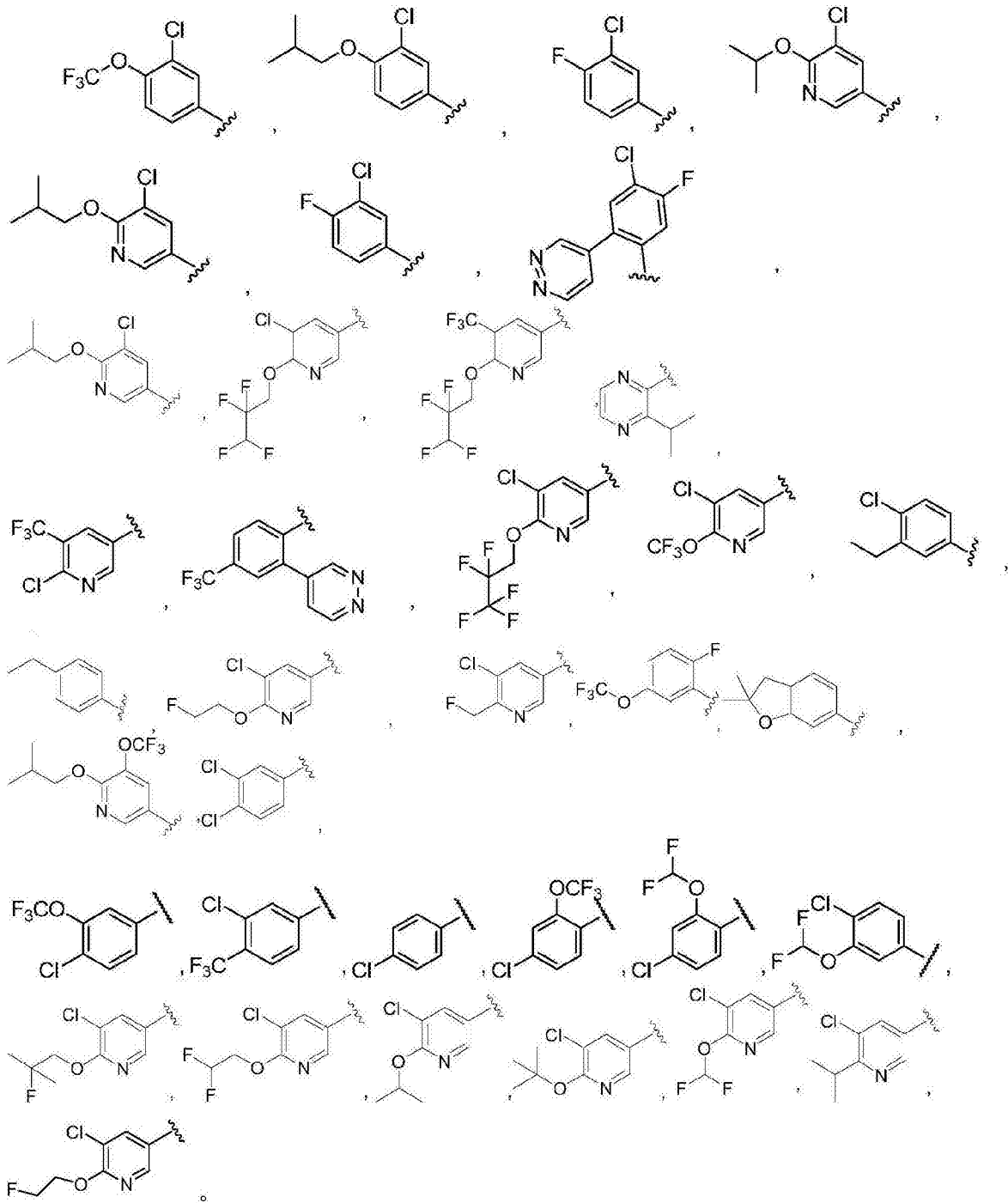


3. 如权利要求1所述的化合物,其中 R^4 为F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 碳环。

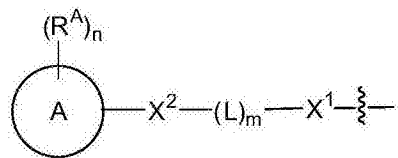
4. 如权利要求1所述的化合物,其中 R^4 为Cl或 C_{3-8} 碳环。

5. 如权利要求1所述的化合物,其中 R^4 为Cl或环丙基。

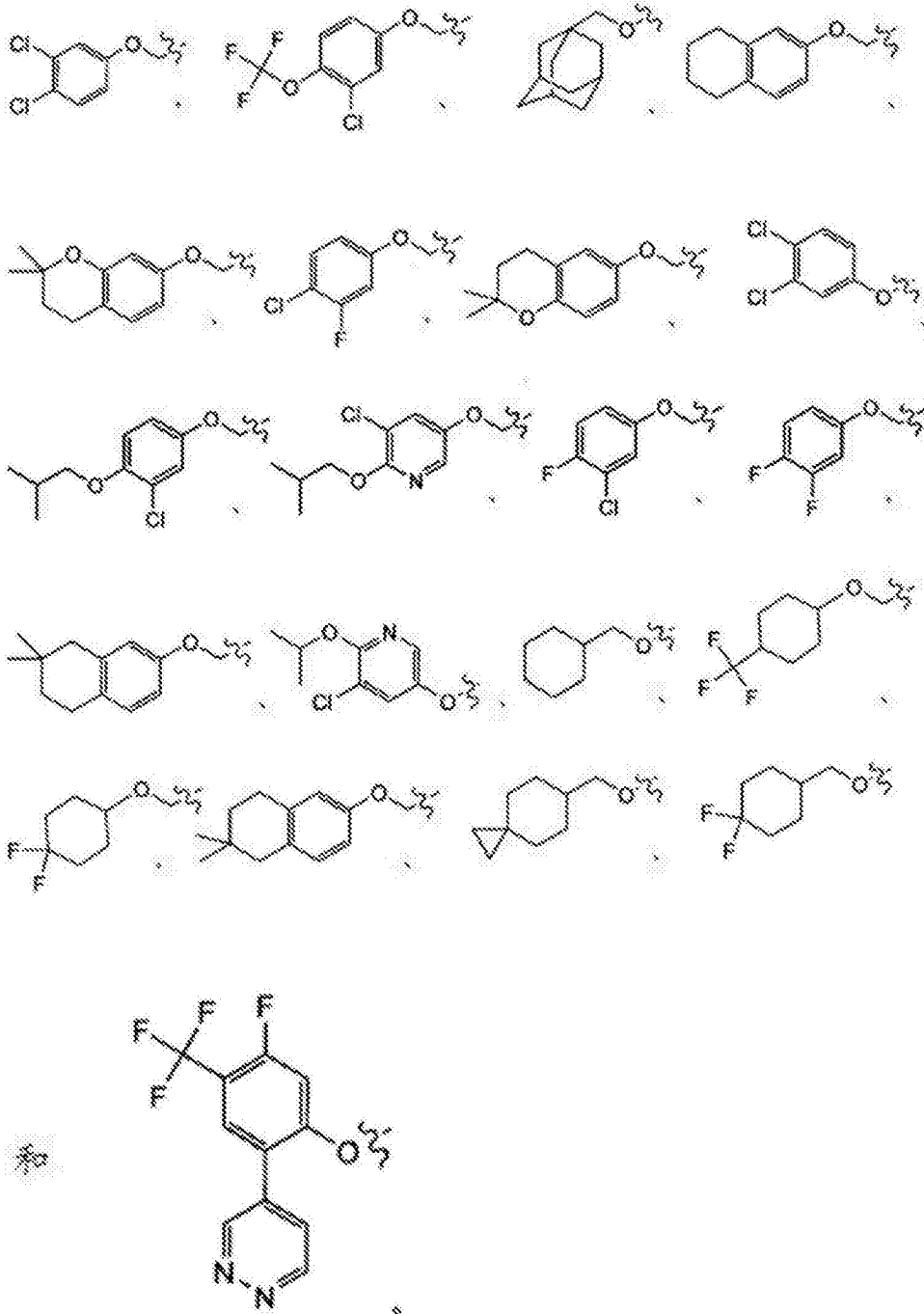
6. 如权利要求1所述的化合物,其中R¹为甲基、环丙基、或2-甲氧基乙基。
7. 如权利要求1所述的化合物,其中X¹为-O-;X²不存在;所述下标m为1;并且-(L)-是选自以下组成的组的基团:C₁₋₄亚烷基。
8. 如权利要求1所述的化合物,其中X¹为-O-;X²不存在;所述下标m为1;并且-(L)-选自以下组成的组:-CH₂-、-C(H)(CH₃)-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-、-C(H)(CH₃)-C(H₂)-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-CH₂-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-。
9. 如权利要求8所述的化合物,其中X¹为-O-;所述下标m为1且-(L)-为-CH₂-或-CH₂-CH₂-。
10. 如权利要求1所述的化合物,其中X¹不存在;X²为-O-;所述下标m为1;并且-(L)-选自以下组成的组:-C(H)₂-、-C(H)(CH₃)-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-、-C(H)(CH₃)-C(H₂)-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-CH₂-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-。
11. 如权利要求1所述的化合物,其中X¹和X²不存在;所述下标m为1;并且-(L)-选自以下组成的组:-C(H)₂-、-C(H)(CH₃)-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-、-C(H)(CH₃)-C(H₂)-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-CH₂-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-。
12. 如权利要求1所述的化合物,其中m为0;X¹选自-O-;并且X²不存在。
13. 如权利要求1所述的化合物,其中A是选自以下组成的组的环:环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、金刚烷、二环[2.1.1]己烷、二环[2.2.2]辛烷、二环[2.2.1]庚烷、二环[3.1.1]庚烷、二环[3.2.1]辛烷、二环[4.1.1]辛烷、二环[3.3.1]壬烷和1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基萘、1,2,3,4-四氢异喹啉、立方烷、螺[2,5]辛烷、四氢化萘和色满。
14. 如权利要求13所述的化合物,其中环A是选自以下组成的组的环:环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、金刚烷、立方烷、二环[2.2.2]辛烷、二环[3.1.1]庚烷、二环[2.2.1]庚烷、螺[2,5]辛烷、四氢化萘和色满。
15. 如权利要求1所述的化合物,其中环A选自以下组成的组:



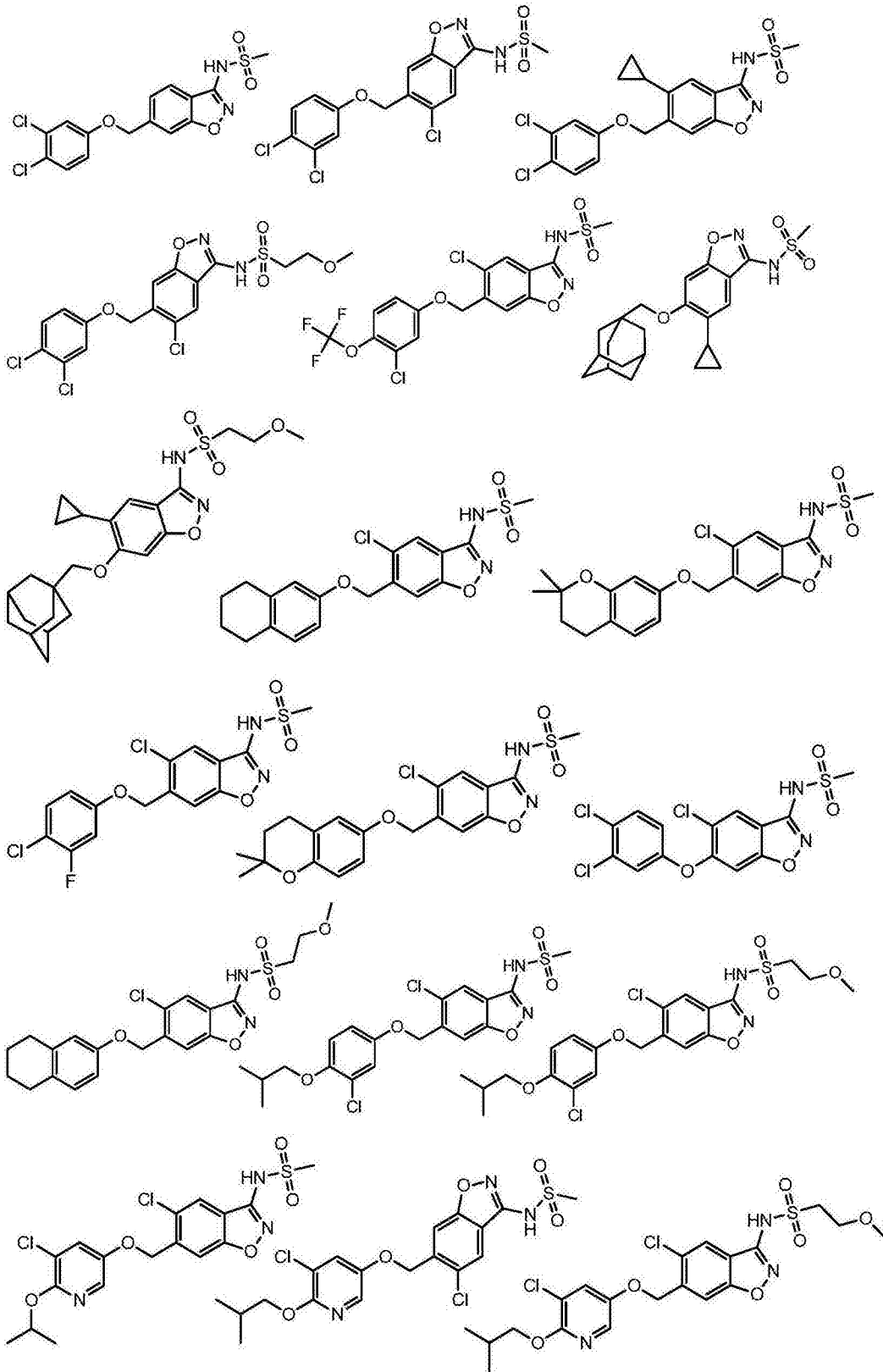
22. 如权利要求1所述的化合物,其中

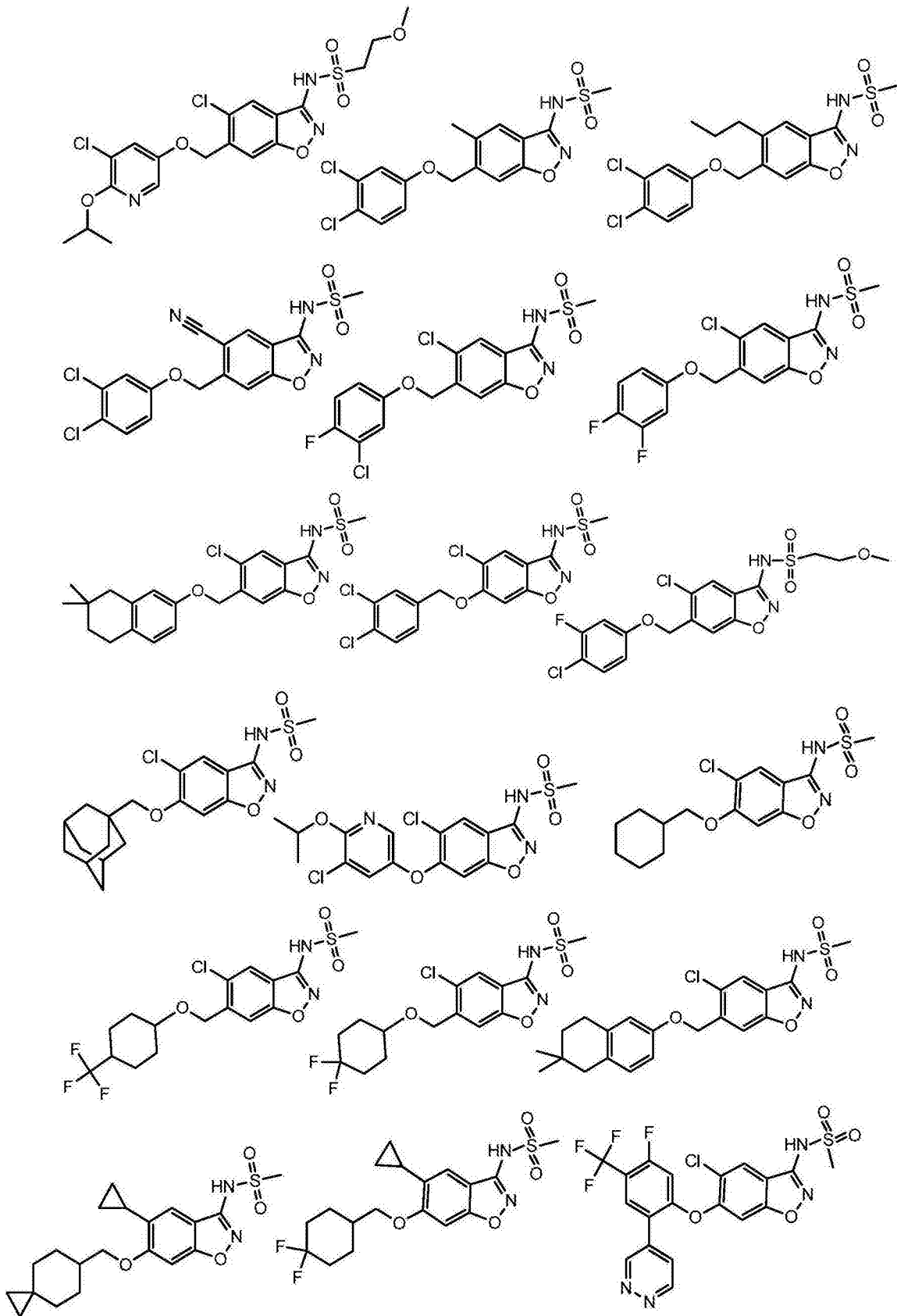


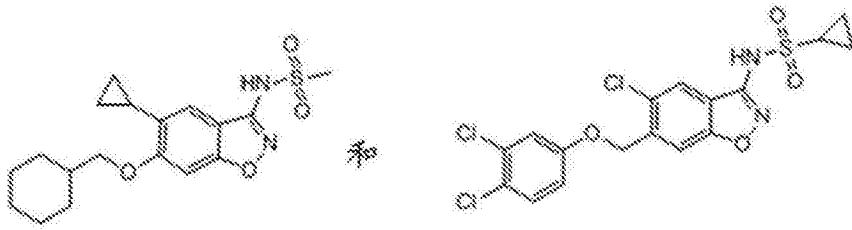
选自:



23. 如权利要求1所述的化合物,其选自由以下组成的组:







24. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-23中任一项所述的式I化合物、或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

25. 如权利要求1-23中任一项所述的式I化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中选自由疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸疾病和精神疾病及其组合组成的组的疾病或病状的药物中的用途。

26. 如权利要求25所述的用途,其中所述疾病或病状选自由以下组成的组:神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、术后疼痛、分娩疼痛、产痛、神经源性膀胱障碍、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、外周介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、外周神经损伤或其组合。

27. 如权利要求25所述的用途,其中所述疾病或病状选自由以下组成的组:与HIV相关的疼痛、HIV治疗诱导的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏感性、结节病、肠易激综合征、克罗恩病、与多发性硬化相关的疼痛、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、糖尿病性神经病变、外周神经病变、关节炎、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热症、囊性纤维化、假性醛固酮增多症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退症、双相抑郁、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关疾病、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、家族性直肠疼痛、癌症、癫痫、部分性和全身性强直发作、不宁腿综合征、心律失常、纤维肌痛、由中风或神经创伤引起的局部缺血状态下的神经保护、快速心律失常、心房纤颤和心室纤颤。

28. 如权利要求25所述的用途,其中所述疾病或病状选自由以下组成的组:类风湿性关节炎和骨关节炎。

29. 如权利要求1-23中任一项所述的式I化合物或其药学上可接受的盐在制备用于通过抑制离子流穿过哺乳动物中的电压依赖性钠通道治疗所述哺乳动物中的疼痛的药物中的用途。

30. 如权利要求1-23中任一项所述的式I化合物或其药学上可接受的盐在制备用于减少离子流穿过哺乳动物细胞中的电压依赖性钠通道的药物中的用途。

31. 如权利要求1-23中任一项所述的式I化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中的瘙痒症的药物中的用途。

32. 如权利要求1-23中任一项所述的式I化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中的癌症的药物中的用途。

33. 如权利要求1-23中任一项所述的式I化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗但并不预防哺乳动物中的疼痛的药物中的用途。

34. 如权利要求33所述的用途,其中所述疼痛选自由以下组成的组:神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、术后疼痛、分娩疼痛、产痛、神经源性膀胱障碍、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、外周介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢

性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、外周神经损伤或其组合。

35. 如权利要求33所述的用途,其中所述疼痛与选自由以下组成的组的疾病或病状相关:HIV、HIV治疗诱导的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏感性、结节病、肠易激综合征、克罗恩病、与多发性硬化相关的疼痛、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、糖尿病性神经病变、外周神经病变、关节炎、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热症、囊性纤维化、假性醛固酮增多症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退症、双相抑郁、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关疾病、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、家族性直肠疼痛、癌症、癫痫、部分性和全身性强直发作、不宁腿综合征、心律失常、纤维肌痛、由中风或神经创伤引起的局部缺血状态下的神经保护、快速心律失常、心房纤颤和心室纤颤。

36. 如权利要求33所述的用途,其中所述疼痛与选自由以下组成的组的疾病或病状相关:类风湿性关节炎和骨关节炎。

37. 如权利要求1-23中任一项所述的式I化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防动物中的疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸疾病、或精神疾病、或其组合的药物中的用途。

取代的苯并噁唑及其使用方法

发明领域

[0001] 本发明涉及可用于哺乳动物中治疗和/或预防的有机化合物,并且特别涉及可用于治疗钠通道-介导的疾病或病状,诸如疼痛以及与钠通道的调节相关的其它疾病和病状的钠通道(例如,NAV1.7)的抑制剂。

[0002] 引发神经、肌肉和其它电可兴奋细胞中的动作电位的跨膜蛋白电压门控钠通道,为正常的感觉、情感、思想和运动的必须组分(Catterall, W.A., Nature (2001), 第409卷,第988-990页)。这些通道由高度处理的 α 亚基组成, α 亚基与辅助性 β 亚基缔合。形成孔的 α 亚基对于通道功能是充足的,但是通道门控的动力学和电压依赖性部分由 β 亚基修饰(Goldin等, Neuron (2000), 第28卷,第365-368页)。电生理学记录、生化纯化以及分子克隆已经鉴定十种不同的钠通道 α 亚基和四种 β 亚基(Yu, F.H.等, Sci. STKE (2004), 253;和Yu, F.H.等, Neurosci. (2003), 20:7577-85)。

[0003] 当穿过可兴奋细胞质膜的电压去极化(电压依赖性门控)时,钠通道的标志包括迅速激活和失活以及钠离子穿过蛋白结构固有的传导孔的有效且选择性传导(Sato, C.等, Nature (2001), 409:1047-1051)。在负的膜电位或超极化膜电位处,钠通道闭合。在膜去极化之后,钠通道迅速打开,然后失活。通道仅在开启状态传导电流,并且,一旦失活,不得不回至静息状态,在它们重新开启之前,膜超极化是相当重要的。不同的钠通道亚型在它们激活和失活的电压范围内以及其激活和失活动力学中变化。

[0004] 已经对钠通道的蛋白家族进行了广泛研究并且示出参与许多重要的身体功能。在该领域中的研究已经鉴定出在通道功能和活性中产生主要变化的 α 亚基的变体,该变化可最终导致主要的病理生理学病状。该蛋白家族的成员表示为NaV1.x,其中x=1至9。NaV1.1和NaV1.2在大脑中高度表达(Raymond, C.K.等, J. Biol. Chem. (2004), 279(44):46234-41)并且对正常的大脑功能是极其重要的。人类中NaV1.1的一些功能缺失突变导致癫痫,显然是因为许多这些通道在抑制性神经元中表达(Yu, F.H.等, Nat Neurosci (2006), 9(9), 1142-9)。因此,阻断CNS中的NaV1.1可能产生相反效果,因为其可产生超兴奋性。然而,NaV1.1也在周围神经系统表达并且阻断可能获得止痛活性。

[0005] NaV1.3主要在胎儿的中枢神经系统中表达。其在周围神经系统中以极低的水平表达或根本不表达,但是在神经系统损伤之后,在大鼠的背角感觉神经元中表达上调(Hains, B.D.等, J. Neurosci. (2003), 23(26):8881-92)。因此,在神经损伤之后,其为用于治疗疼痛的可诱导靶标。

[0006] NaV1.4主要在骨骼肌中表达(Raymond, C.K.等, 同前)。已经示出该基因的突变对肌肉功能(包括麻痹)具有深远影响(Tamaoka A., Intern. Med. (2003), (9):769-70)。

[0007] NaV1.5主要在心肌细胞中表达(Raymond, C.K.等, 同前),包括心房、心室、窦房结、房室结和心脏浦肯野(Purkinje)纤维。心脏动作电位的迅速上升(upstroke)和通过心脏组织的迅速脉冲传导是由于NaV1.5的开启。NaV1.5功能的异常可导致多种心律失常的形成。人类NaV1.5的突变导致多种心律失常综合征,包括,例如,长QT3(LQT3)、布鲁加综合征(BS)、遗传性心脏传导缺陷、突发性夜间猝死综合征(SUNDS)和婴儿猝死综合征(SIDS)

(Liu, H. 等, *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), 3 (3):173-9)。已经将钠通道阻断剂治疗广泛用于治疗心律失常。

[0008] NaV1.6为遍及中枢神经系统和周围神经系统中发现的广泛分布的电压门控钠通道。其在有髓神经元的郎氏(Ranvier)结中以高密度表达(Caldwell, J. H. 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2000), 97 (10):5616-20)。

[0009] NaV1.7为由基因SCN9A编码的河豚毒素敏感性电压门控钠通道。人类NaV1.7首次克隆自神经内分泌细胞(Klugbauer, N. 等, 1995 *EMBO J.*, 14 (6):1084-90.) , 并且大鼠NaV1.7克隆自嗜铬细胞瘤PC12细胞系(Toledo-Aral, J. J. 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1997), 94:1527-1532)和克隆自大鼠背根神经节(Sangameswaran, L. 等, (1997), *J. Biol. Chem.*, 272 (23):14805-9)。NaV1.7主要在周围神经系统,特别是伤害感受器和嗅觉神经元以及交感神经神经元中表达。已经示出NaV1.7的抑制或阻断产生止痛活性。在主要为疼痛的感觉神经元的亚型中敲除NaV1.7表达产生对炎性疼痛的抗性(Nassar等, 同前)。同样地,人类中功能突变的缺失导致先天性痛觉丧失(CIP),其中个体对炎性疼痛和神经性疼痛均具有抗性(Cox, J. J. 等, *Nature* (2006); 444:894-898; Goldberg, Y. P. 等, *Clin. Genet.* (2007); 71:311-319)。相反地,已经在两种人类可遗传的疼痛病状,原发性红斑性肢痛症和家族性直肠痛中建立NaV1.7功能突变的获得(Yang, Y. 等, *J. Med. Genet.* (2004), 41 (3):171-4)。另外,对通道门控的时间和电压依赖性具有非常微弱作用的单核苷酸多态性(R1150W)对疼痛知觉具有大的作用(Estacion, M. 等, 2009. *Ann Neurol* 66:862-6; Reimann, F. 等, *Proc Natl Acad Sci U S A* (2010), 107:5148-53)。约10%的患有多种疼痛病状的患者具有赋予对疼痛较大敏感性的等位基因并且因此更可能响应于NaV1.7的阻断。因为NaV1.7在感觉神经元和交感神经神经元两者中表达,所以可以预期增强的疼痛知觉将伴有心血管异常诸如高血压,但是未报道相关性。因此,CIP突变和SNP分析均表明人类疼痛响应对NaV1.7电流的变化比自主神经功能的干扰更加敏感。

[0010] NaV1.8主要在周围神经系统的感觉神经节,诸如背根神经节中表达(Raymond, C. K. 等, 同前)。不存在针对NaV1.8鉴定的产生改变的疼痛响应的人类突变。NaV1.8不同于大多数神经元NaV,因为其对通过河豚毒素的阻断不敏感。因此,可用河豚毒素分离通过该通道携带的电流。这些研究已经示出在一些背根神经节神经元中大部分的总钠电流为NaV1.8(Blair, N. T. 等, *J Neurosci* (2002), 22:10277-90)。敲低大鼠中的NaV1.8已经通过使用反义DNA或小干扰RNA实现并且在脊神经结扎和慢性压迫性损伤模型中实现神经性疼痛的几乎完全逆转(Dong, X. W. 等, *Neuroscience* (2007), 146:812-21; Lai J. 等. *Pain* (2002), 95:143-52)。因此,基于该NaV同种型的有限的组织分布和通过敲低通道表达产生的止痛活性,NaV1.8被认为是用于止痛剂的有希望的靶标。

[0011] NaV1.9也为主要在背根神经节神经元中表达的河豚毒素不敏感的钠通道(Dib-Hajj, S. D. 等(参见Dib-Hajj, S. D. 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95 (15):8963-8)。其也在肠神经元,特别是肠肌丛中表达(Rugiero, F. 等, *J Neurosci* (2003), 23:2715-25)。该NaV同种型的有限的组织分布表明它可以是用于止痛剂的有用的靶标(Lai, J. 等, 同前; Wood, J. N. 等, 同前; Chung, J. M. 等, 同前)。敲除NaV1.9导致对一些形式的炎性疼痛产生抗性(Amaya, F. 等, *J Neurosci* (2006), 26:12852-60; Priest, B. T等, *Proc Natl Acad Sci U S A* (2005), 102:9382-7)。

[0012] 该密切相关的蛋白家族长期以来已被认为是用于治疗性干预的靶标。通过各种各样的药理学药剂靶向钠通道。这些包括神经毒素、抗心律失常药、抗惊厥药和局部麻醉剂 (England, S. 等, *Future Med Chem* (2010), 2:775-90; Termin, A. 等, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2008), 43:43-60)。作用于钠通道的所有当前的药理学药剂在 α 亚基上具有受体位点。已经鉴定神经毒素的至少六个不同受体位点以及局部麻醉剂和相关药物的一个受体位点 (Cestèle, S. 等, *Biochimie* (2000), 第82卷, 第883-892页)。

[0013] 小分子钠通道阻断剂或局部麻醉剂和相关抗癫痫药以及抗心律失常药与位于钠通道的孔的内腔中的重叠受体位点相互作用 (Catterall, W. A., *Neuron* (2000), 26:13-25)。来自四个结构域中的至少三个的S6区段中的氨基酸残基有助于该复杂的药物受体位点, 其中IVS6区段起主要作用。这些区域为高度保守的并且因此至今已知的大多数钠通道阻断剂与相似效能的所有通道亚型相互作用。然而, 可能已经产生用于治疗癫痫 (例如, 拉莫崔宁 (lamotrigine)、苯妥英和卡马西平) 和某些心律失常 (例如, 利多卡因、妥卡尼和美西律) 的具有治疗选择性和充足的治疗窗的钠通道阻断剂。然而, 这些阻断剂的效能和治疗指数并不是最佳的并且这些化合物在多种治疗领域中具有有限的可用性, 在治疗领域中钠通道阻断剂将为理想上合适的。

[0014] 已经示出钠通道阻断剂可用于治疗疼痛, 包括急性疼痛、慢性疼痛、炎性疼痛和/或神经性疼痛 (参见, 例如, Wood, J. N. 等, *J. Neurobiol.* (2004), 61 (1), 55-71。临床前证据显示钠通道阻断剂可抑制周围感觉神经元和中枢感觉神经元的神经元放电, 并且正是经由该机制它们被认为可用于缓解疼痛。在一些情况下, 异常放电或异位放电可源于损伤的或以其它方式致敏的神经元。例如, 已经示出钠通道可在轴突损伤位点处的周围神经中积聚并且可以以异位放电的发生器发挥作用 (Devor 等, *J. Neurosci.* (1993), 132:1976)。也已经在炎性疼痛的动物模型中示出钠通道表达和兴奋性的变化, 其中用促炎材料 (CFA, 卡拉胶) 治疗促进疼痛相关的行为并与钠通道亚基渐增的表达相关 (Gould 等, *Brain Res.*, (1999), 824 (2):296-99; Black 等, *Pain* (2004), 108 (3):237-47)。因此, 钠通道的表达水平或分布的改变可以对神经元兴奋性和疼痛相关的行为具有主要影响。

[0015] 已知的钠通道阻断剂利多卡因的受控输注指示药物对神经性疼痛有效, 但是具有窄的治疗指数。同样地, 可口服利用的局部麻醉剂美西律具有剂量限制性副作用 (Wallace, M. S. 等, *Reg. Anesth. Pain Med.* (2000), 25:459-67)。靶向电压门控钠通道的药物发现的主要焦点已经在用于改善治疗指数的策略上。一种主要的策略为鉴定旨在优先地阻断 NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9 和/或 NaV1.3 的选择性钠通道阻断剂。这些为优先在感觉神经元中表达并且不可能参与生成任何剂量限制性副作用的钠通道同种型。例如, 存在 NaV1.5 的阻断将为致心律失常性的关注, 使得钠通道阻断剂对 NaV1.5 的选择性被认为是非常可取的。此外, 编码 NaV1.1 的 SCN1A 基因的几乎 700 个突变已经在患有婴儿严重肌阵挛性癫痫 (SMEI) 的患者中得到鉴定, 使其成为人类癫痫中最常见的突变基因。半数这些突变导致蛋白截短 (Meisler, M. H. 等, *The Journal of Physiology* (2010), 588:1841-8)。因此, 钠通道阻断剂对 NaV1.1 的选择性也是可取的。

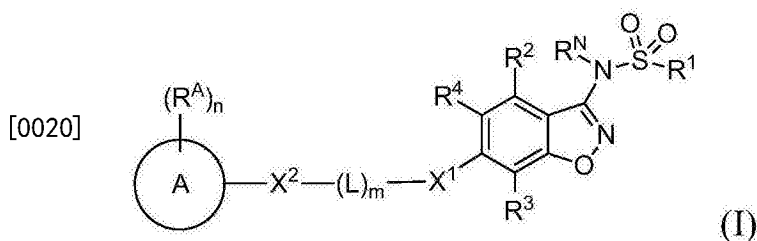
[0016] 除了鉴定选择性钠通道阻断剂的策略以外, 存在鉴定用于治疗神经性疼痛的治疗剂的持续策略。通过使用最初批准为抗惊厥药, 诸如加巴喷丁, 并且最近为普瑞巴林的药物在治疗神经性疼痛症状中存在某些程度的成功。然而, 用于神经性疼痛的药物治疗通常具

有多种原因的有限的成功:镇静,特别是首次研发成抗惊厥药或抗抑郁药的药物,上瘾或快速耐受,特别是通过鸦片剂,或者缺乏功效,特别是通过NSAID和抗炎剂。因此,仍存在探索用于神经性疼痛的新型治疗形式的大量需求,神经性疼痛包括但不限于疱疹后神经痛、三叉神经痛、糖尿病神经病变、慢性下背疼痛、幻肢痛和由于癌症和化疗的疼痛、慢性骨盆疼痛、复杂的局部疼痛综合征以及相关的神经痛。

[0017] 存在用于治疗疼痛的当前在临床上具有最小的副作用的有限数量的有效的钠通道阻断剂。也存在对有效地治疗神经性疼痛和与病理状态相关的其它钠通道并且不含由于在伤害感受中未牵涉的阻断钠通道的副作用的未满足的药物需要。本发明提供了满足这些关键需求的方法。

[0018] 发明概述

[0019] 一方面本发明提供新型化合物。在此类化合物的第一实施方案(实施方案1;简称为“E1”)中本发明提供式I化合物:



[0021] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0022] R^1 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-12} 碳环、C连接的 C_{2-11} 杂环或 $-NR^{1A}R^{1B}$,其中 R^{1A} 和 R^{1B} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(6-10元芳基)- $(X^{R1})_{0-1}$ -、(5-10元杂芳基)- $(X^{R1})_{0-1}$ -、并且其中 R^{1A} 和 R^{1B} 任选地组合以形成任选地包含1个选自N、O和S的额外杂原子作为环顶点的3至8元杂环并且苯或吡啶环任选地与其稠合; X^{R1} 选自由以下组成的组: C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 杂亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基;并且其中 R^1 的脂族和芳族部分任选地被1至5个选自由以下组成的组的 R^{R1} 取代基取代: C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、氧代($=O$)、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、- $(X^{1R})_{0-1}NR^{R1a}R^{R1b}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}OR^{R1a}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}SR^{R1a}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)OR^{R1c}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、- $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、- $(X^{1R})_{0-1}C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、- $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}C(=O)OR^{R1a}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}OC(=O)R^{R1a}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ 、- $(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{R1c}$ 、- $(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、- $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 和- $(X^{1R})_{0-1}N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$,其中 X^{1R} 选自由以下组成的组: C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 杂亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基;其中 R^{R1a} 和 R^{R1b} 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 碳环、苯基、苄基、 C_{5-6} 杂芳基和 C_{2-7} 杂环; R^{R1c} 选自由以下组成的组: C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 碳环、苯基、苄基、 C_{5-6} 杂芳基和 C_{2-7} 杂环;

[0023] R^N 为氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

[0024] R^2 和 R^3 各自独立地选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷氧基;

[0025] R^4 选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 碳环、 C_{2-7} 杂环、苯基和包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基,其中所述5-6元杂芳基进一步任选地被1至3个选自以下的 R^5 取代基取代:F、Cl、Br、I、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤

代烷基和C₁₋₄烷氧基；

[0026] L为选自由以下组成的组的连接基团：C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基、C₂₋₄亚炔基和C₁₋₄杂亚烷基，其中L任选地被1至3个选自由以下组成的组的R^L取代基取代：=O、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄酰基；

[0027] 下标m表示整数0或1；

[0028] X¹和X²各自独立地选自由以下组成的组：不存在、-O-、-S(O)-、-S(O)₂-和-N(R^X)-，其中R^X为H、C₁₋₈烷基、C₁₋₈酰基或-S(O)₂(C₁₋₈烷基)，并且其中如果下标m为0，则X¹或X²中的一个不存在；

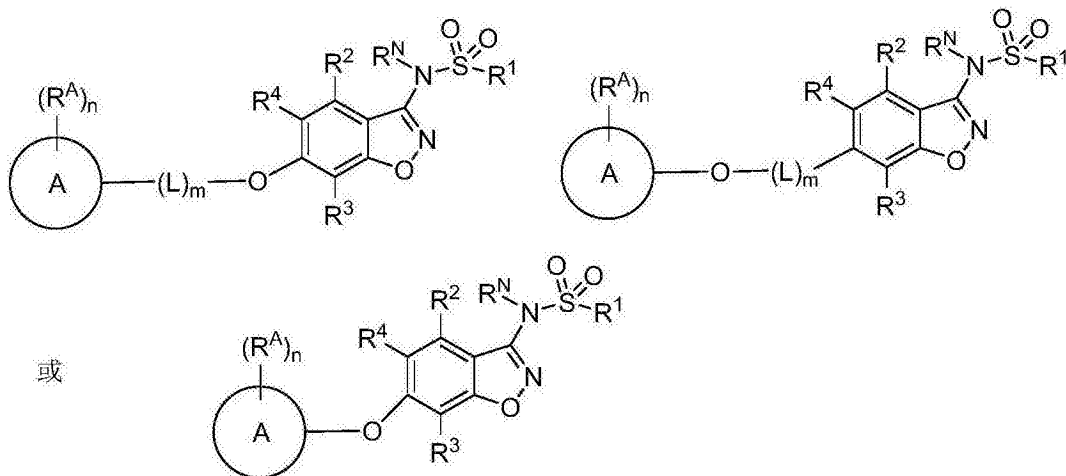
[0029] 下标n是0至5的整数；

[0030] A选自由以下组成的组：氢、C₃-C₂₀碳环、C₃-C₂₀杂环、芳基和杂芳基，其中如果A为氢，则下标n为0；并且

[0031] R^A选自由以下组成的组：C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、碳环、杂环、杂芳基、-(X^{RA})₀₋₁NR^{A1}R^{A2}、-(X^{RA})₀₋₁OR^{A1}、-(X^{RA})₀₋₁SR^{A1}、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})C(=O)OR^{A3}、-(X^{RA})₀₋₁OC(=O)N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})C(=O)R^{A2}、-(X^{RA})₀₋₁C(=O)OR^{A1}、-(X^{RA})₀₋₁OC(=O)R^{A1}、-P(=O)(OR^{A1})(OR^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁S(O)₁₋₂R^{A3}、-(X^{RA})₀₋₁S(O)₁₋₂N(R^{A1})(R^{A2})、-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})S(O)₁₋₂N(R^{A1})(R^{A2})和-(X^{RA})₀₋₁N(R^{A1})S(O)₁₋₂(R^{A3})，其中X^{RA}选自由以下组成的组：C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄杂亚烷基、C₂₋₄亚烯基和C₂₋₄亚炔基；其中R^{A1}和R^{A2}独立地选自由以下组成的组：氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈碳环、四氢化萘、苯基、苄基、C₅₋₆杂芳基和C₂₋₇杂环；R^{A3}选自由以下组成的组：C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₈碳环、四氢化萘、苯基、苄基、C₅₋₆杂芳基和C₂₋₇杂环；并且其中R^A取代基的脂族和芳族部分任选地被1至5个选自以下的R^{RA}取代基取代：F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄(卤代)烷基-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(卤代)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-N(H)-C(=O)-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-C(=O)O-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷基氨基、C₁₋₄二烷基氨基、C₃₋₆碳环、C₃₋₆环烷氧基、C₂₋₅杂环烷氧基和四氢化萘。

[0032] 本发明化合物的第一实施方案的其他实施方案(E2-E30)在下面描述。

[0033] E2-E1的化合物，其中该化合物具有下式



[0035] E3-E1或E2的化合物，其中R²和R³各自为H。

[0036] E4 E1、E2或E3的化合物，其中R⁴为F、Cl、Br、I、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基或C₃₋₈碳环。

[0037] E5 E1、E2或E3的化合物，其中R⁴为Cl或C₃₋₈碳环。

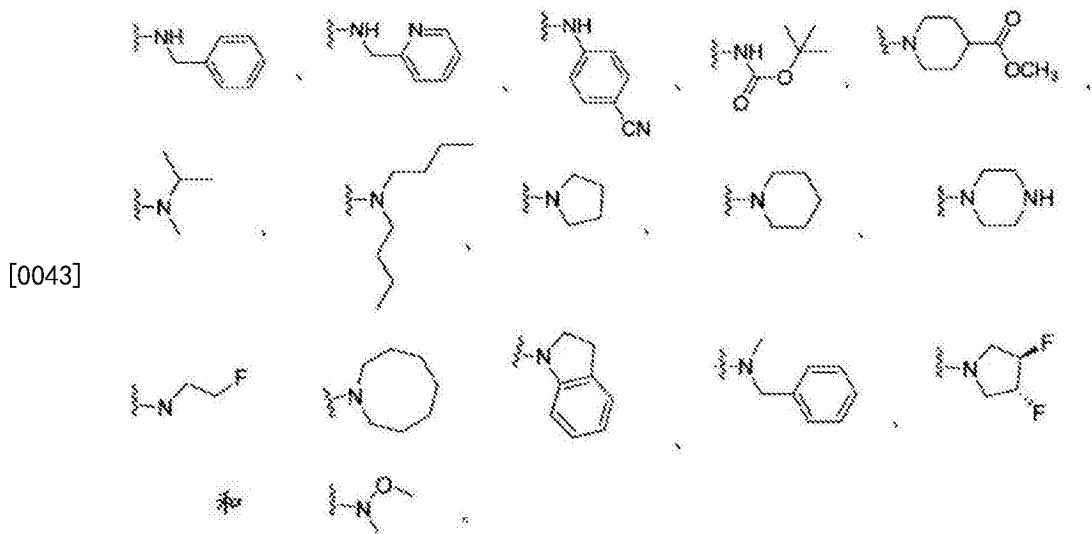
[0038] E6 E1、E2或E3的化合物，其中R⁴为Cl或C₃₋₈环丙基。

[0039] E7 E1、E2、E3、E4、E5或E6的化合物，其中R¹为C₁₋₈烷基或C₃₋₁₂碳环，其中R¹的脂族部分任选地被1至5个R¹取代基取代。

[0040] E8 E7的化合物，其中R¹的脂族部分任选地被-(X^{1R})₀₋₁OR^{1a}取代。

[0041] E9 E7的化合物，其中R¹为甲基、环丙基、或2-甲氧基乙基。

[0042] E10 E1、E2、E3、E4、E5或E6的化合物，其中R¹选自由以下组成的组：-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、



[0044] E11 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9或E10的化合物，其中X¹为-O-或-N(H)-；X²不存在；下标m为1；并且-(L)-是任选取代的选自由以下组成的组的基团：C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基或C₂₋₄亚炔基。

[0045] E12 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9或E10的化合物，其中X¹为-O-或-N(H)-；X²不存在；下标m为1；并且-(L)-选自由以下组成的组：-CH₂-、-C(=O)-、-C(H)(CH₃)-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-、-C(H)(CH₃)-C(H₂)-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-CH₂-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-。

[0046] E13 E12的化合物，其中X¹为-O-；下标m为1；并且-(L)-为-CH₂-或-CH₂-CH₂-。

[0047] E14 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9或E10的化合物，其中X¹不存在；X²为-O-或-N(H)-；下标m为1；并且-(L)-选自由以下组成的组：-C(H)₂-、-C(=O)-、-C(H)(CH₃)-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-、-C(H)(CH₃)-C(H₂)-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-CH₂-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-。

[0048] E15 E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9或E10的化合物，其中X¹和X²不存在；下标m为1；并且-(L)-选自由以下组成的组：-C(H)₂-、-C(=O)-、-C(H)(CH₃)-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-、-C(H)(CH₃)-C(H₂)-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-C(H)(CH₃)-CH₂-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-。

[0049] E16 E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9或E10的化合物，其中X¹和X²不存在；下标m为1；并且-(L)-是任选取代的C₁₋₄杂亚烷基。

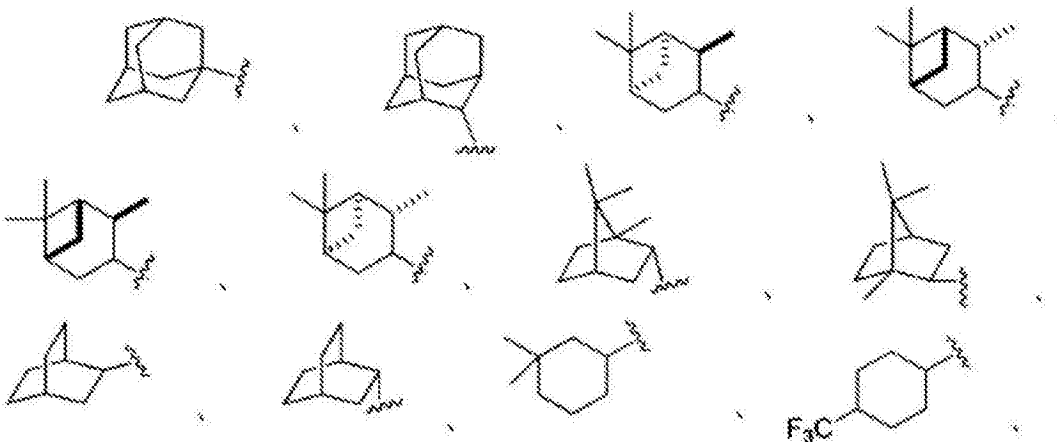
[0050] E17 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9或E10的化合物，其中m为0；X¹选自-O-和-N

(H) -; 和 X^2 不存在。

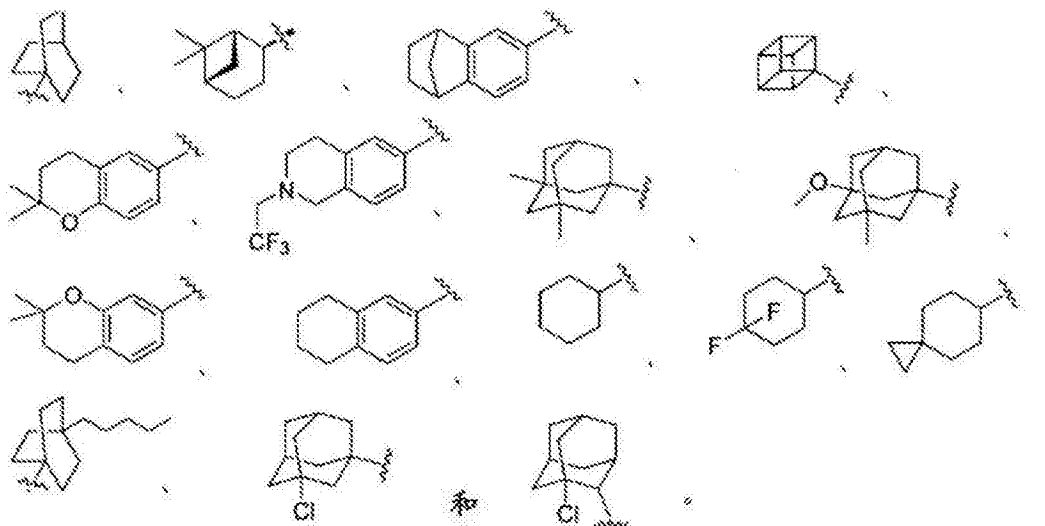
[0051] E18 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16或E17的化合物,其中A是任选取代的选自由以下组成的组的环:环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、金刚烷、二环[2.1.1]己烷、二环[2.2.2]辛烷、二环[2.2.1]庚烷、二环[3.1.1]庚烷、二环[3.2.1]辛烷、二环[4.1.1]辛烷、二环[3.3.1]壬烷和1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基萘、1,2,3,4-四氢异喹啉和色满。

[0052] E19 E18的化合物,其中环A是任选取代的选自由以下组成的组的环:环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、金刚烷、立方烷、二环[2.2.2]辛烷、二环[3.1.1]庚烷、二环[2.2.1]庚烷、螺[2,5]辛烷、四氢化萘和色满。

[0053] E20 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16或E17的化合物,其中环A选自由以下组成的组:

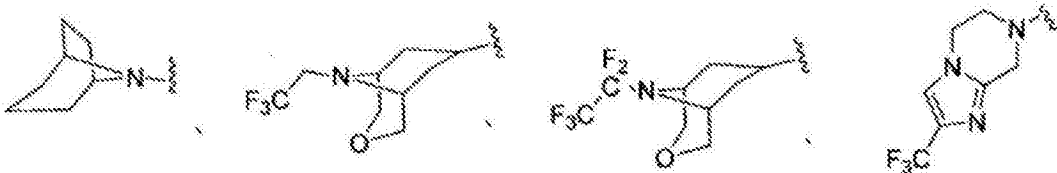


[0054]



[0055] E21 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16或E17的化合物,其中环A是任选取代的选自由以下组成的组的环:氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、高哌啶、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷、3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷、(1s,4s)-7-氮杂二环[2.2.1]庚烷、(1R,4S)-5-氮杂二环[2.1.1]己烷、7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-a]吡嗪和奎宁环。

[0056] E22 E17的化合物,其中A选自由以下组成的组:



[0057]



[0058] E23 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E20或E21的化合物，其中 R^A 选自由以下组成的组： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-5} 碳环、 C_{2-4} 杂环、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、 C_{1-4} 烷氧基、-C(=O)-N(R^{A1})(R^{A2})和-N(R^{A1})(R^{A2})。

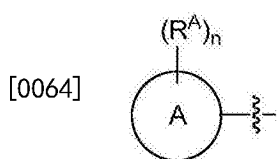
[0059] E24 E23的化合物，其中 R^A 为甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、乙基、五氟乙基、环丙基、-F、Cl、-OH、-NH₂或-CN。

[0060] E25 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16或E17的化合物，其中A选自由以下组成的组：苯、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、苯并噻唑、吲哚、喹啉、异喹啉、喹唑啉、苯并噁唑、苯并咪唑、吡咯并吡啶、二氢苯并呋喃、二氢化茚和吲哚啉。

[0061] E26 E26的化合物，其中 R^A 选自由以下组成的组： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-5} 碳环、3-5元杂环、 C_{1-4} 卤代烷氧基、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、 C_{1-4} 烷氧基、-(X^{RA})₀₋₁OR^{A1}、-C(=O)-N(R^{A1})(R^{A2})和-N(R^{A1})(R^{A2})，其中 R^A 的所述脂族部分任选地被1至5个选自F、Cl、Br和I的 R^A 取代基取代。

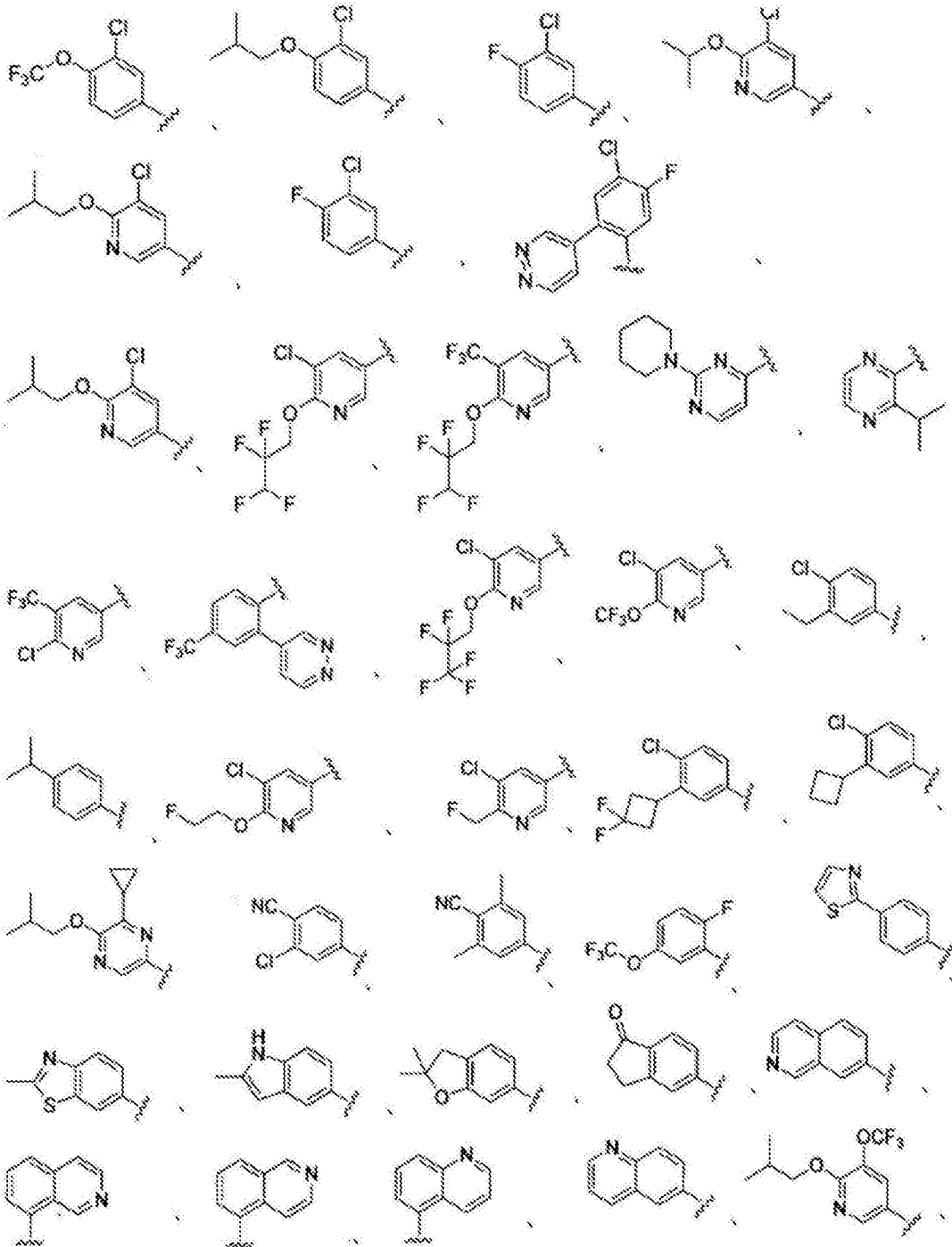
[0062] E27 E26的化合物，其中 R^A 为甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、乙基、五氟乙基、环丙基、正丙氧基、异丙氧基、仲丁基氧基、正丁基氧基、叔丁基氧基、-F、Cl、-OH、-NH₂或-CN。

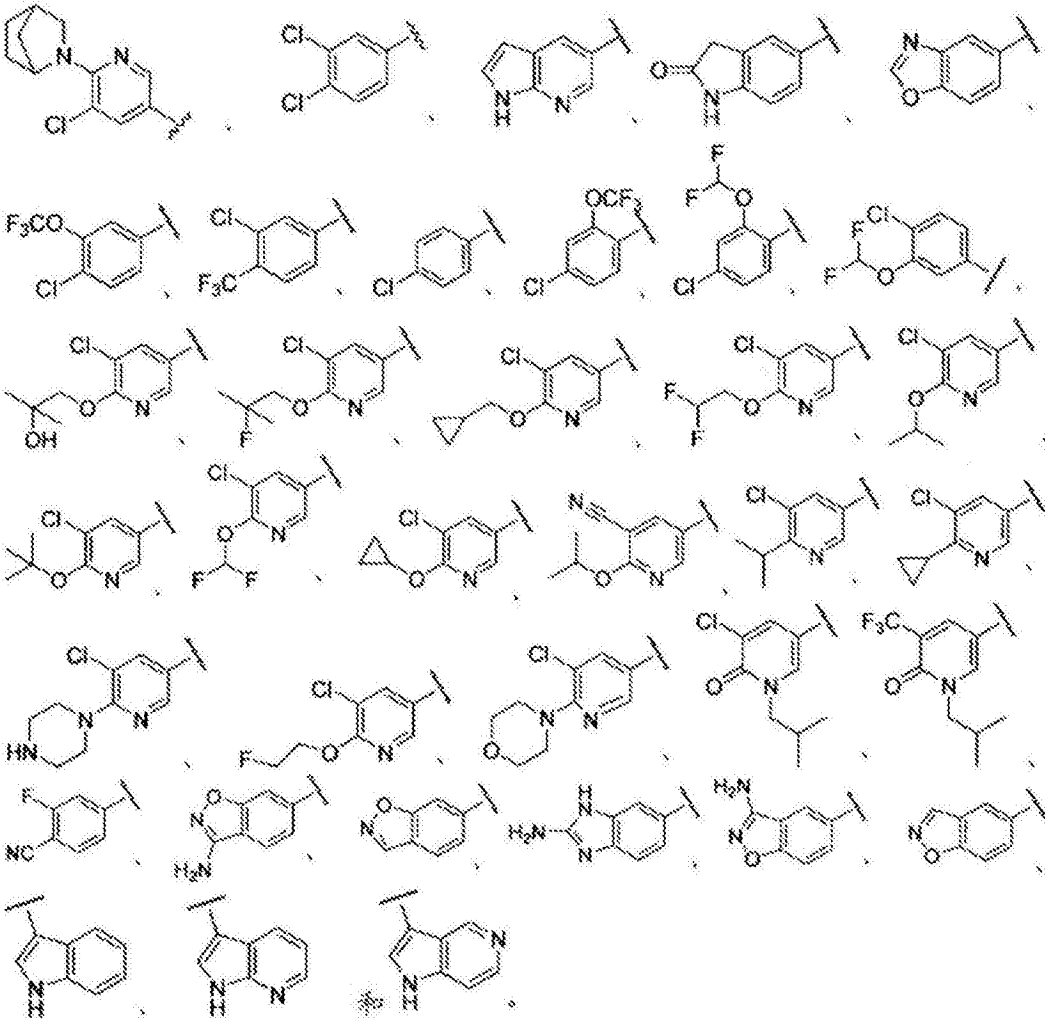
[0063] E28 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16或E17的化合物，其中



[0065] 选自：

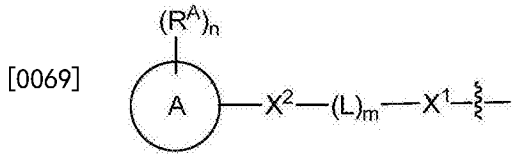
[0066]



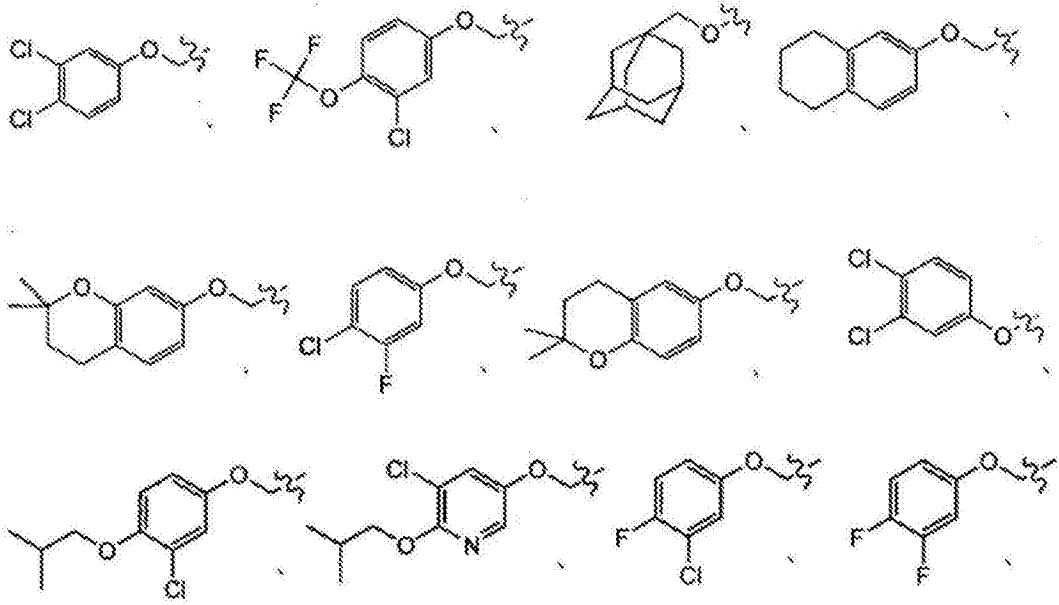


[0067]

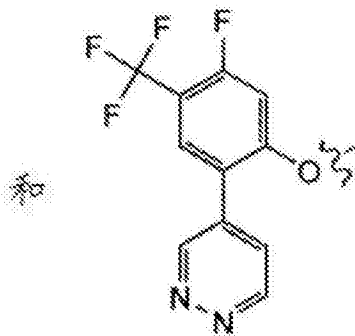
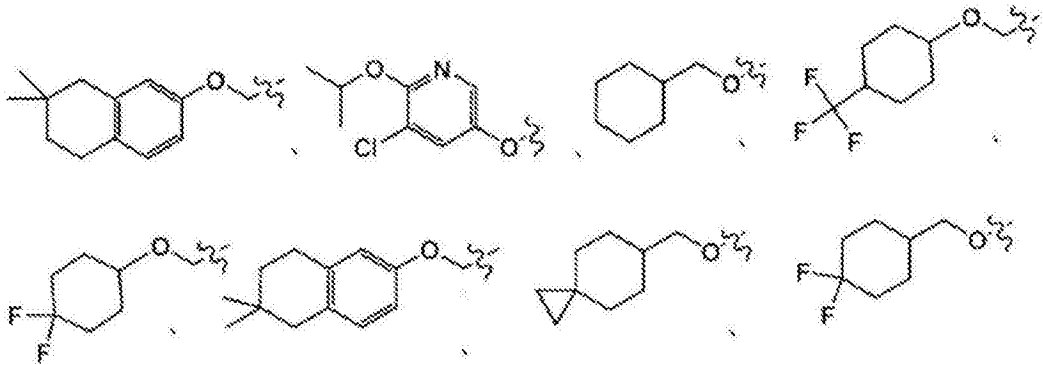
[0068] E29 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9或E10的化合物，其中：



[0070] 选自：



[0071]



[0072] E30 E1的化合物,其选自由本文实施例中制备的化合物。

[0073] 在另一方面,本发明提供包含式I化合物或其任何实施方案以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0074] 在本发明的另一方面,本发明提供治疗哺乳动物的选自由疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸疾病和精神疾病及其组合组成的组的疾病或病状的方法,此类疾病或病状可包括神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、术后疼痛、分娩疼痛、产痛、神经源性膀胱障碍、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、外周介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、外周神经损伤或其

组合。此类疾病或病状可包括与HIV相关的疼痛、HIV治疗诱导的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛(eudynia)、热敏感性、结节病(tosarcoidosis)、肠易激综合征、克罗恩病、与多发性硬化(MS)相关的疼痛、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、糖尿病性神经病变、外周神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热症、囊性纤维化、假性醛固酮增多症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退症、双相抑郁、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关疾病、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、家族性直肠疼痛、癌症、癫痫、部分性和全身性强直发作、不宁腿综合征、心律失常、纤维肌痛、由中风或神经创伤引起的局部缺血状态下的神经保护、快速心律失常、心房纤颤和心室纤颤。

[0075] 在本发明的另一方面,本发明提供了通过抑制离子流穿过哺乳动物中的电压依赖性钠通道治疗哺乳动物中的疼痛的方法,其中该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其任何实施方案。

[0076] 在本发明的另一方面,本发明提供减少离子流穿过哺乳动物细胞中的电压依赖性钠通道的方法,其中该方法包括将细胞与式I化合物或其任何实施方案相接触。

[0077] 在本发明的另一方面,本发明提供治疗哺乳动物中的瘙痒症的方法,其中该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其任何实施方案。

[0078] 在本发明的另一方面,本发明提供治疗哺乳动物中的癌症的方法,其中该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其任何实施方案。

[0079] 在本发明的另一方面,本发明提供治疗但不预防哺乳动物中的疼痛的方法,其中该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其任何实施方案。在此类方法中,疼痛可包括神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、术后疼痛、分娩疼痛、产痛、神经源性膀胱障碍、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、外周介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、外周神经损伤或其组合。在此类方法中,疼痛可包括与选自以下组成的组的疾病或病状相关的疼痛:HIV、HIV治疗诱导的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏感性、结节病、肠易激综合征、克罗恩病、与多发性硬化(MS)相关的疼痛、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、糖尿病性神经病变、外周神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热症、囊性纤维化、假性醛固酮增多症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退症、双相抑郁、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关疾病、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、家族性直肠疼痛、癌症、癫痫、部分性和全身性强直发作、不宁腿综合征、心律失常、纤维肌痛、由中风或神经创伤引起的局部缺血状态下的神经保护、快速心律失常、心房纤颤和心室纤颤。

[0080] 在本发明的另一方面,本发明提供用于治疗或预防疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸疾病和精神疾病及其组合的方法,该方法包括施用有效量的本发明化合物。

[0081] 在本发明的另一方面,本发明提供式I化合物或其任何实施方案或作为用于治疗选自由疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸疾病和精神疾病、或其组合组成的组的疾病和病症的药剂的用途。

[0082] 在本发明的另一方面,本发明提供任何式I化合物或其实施方案用于制造用于治疗选自由疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸疾病和精神疾病、或其组合组成的组的疾病和病症

的药剂的用途

[0083] 发明详述

[0084] 定义

[0085] 如本文所使用,术语“烷基,”自身或作为另一取代基的部分,意指(除非另外说明)具有指定碳原子数目的直链或支链烃基(即, C_{1-8} 意指一至八个碳)。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。术语“烯基”是指具有一个或多个双键的不饱和烷基。类似地,术语“炔基”是指具有一个或多个三键的不饱和烷基。此类不饱和烷基的实例包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及高级同系物和异构体。术语“杂烷基,”自身或与另一术语组合,意指(除非另外说明)由规定数目的碳原子和一至三个选自O、N、Si和S组成的组的杂原子组成的稳定的直链或支链烃基,并且其中氮和硫原子可任选地被氧化并且氮杂原子可任选地被季铵化。可将杂原子O、N和S置于杂烷基的任何内部位置。可将杂原子Si置于杂烷基的任何位置处,包括烷基连接于分子的剩余部分的位置。“杂烷基”可含有高达三个不饱和单元,并且还包括单卤代和多卤代变体或其组合。实例包括 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 和 $-CH=CH=N(CH_3)-CH_3$ 。多达两个杂原子可为连续的,诸如,例如, $-CH_2-NH-OCH_3$ 和 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 。

[0086] 术语“亚烷基”自身或作为另一取代基的部分意指来源于烷烃(包括支链烷烃)的二价基团,如通过 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 和 $-CH(CH_2)CH_2CH_2-$ 所例证。通常,烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子,其中具有10个或更少碳原子的那些基团在本发明中为优选的。“亚烯基”和“亚炔基”是指分别具有双键和三键的“亚烷基”的不饱和形式。“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”也意在包括单卤代和多卤代变体。

[0087] 术语“杂亚烷基”自身或作为另一取代基的部分意指来源于杂烷基的饱和或不饱和或多不饱和的二价基团,如通过 $-CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2-$ 和 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=C(H)CH_2-O-CH_2-$ 和 $-S-CH_2-C\equiv C-$ 所例证。对于杂亚烷基,杂原子也可占据链末端的一端或两端(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。术语“杂亚烷基”也意在包括单卤代和多卤代变体。

[0088] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷基硫基”,以其常规意义使用并且是指经由氧原子(“氧基”)、氨基(“氨基”)或硫基连接于分子的剩余部分的那些烷基,并且还包括其单卤代和多卤代变体。另外,对于二烷基氨基,烷基部分可相同或不同。

[0089] 术语“卤代”或“卤素”,自身或作为另一取代基的部分,意指(除非另外说明)氟、氯、溴或碘原子。术语“(卤代)烷基”意在包括“烷基”和“卤代烷基”取代基。另外,术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“ C_{1-4} 卤代烷基”意在包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基、二氟甲基等。

[0090] 如本文所使用的术语“芳基”是指全碳单芳族环或全碳多稠环系,其中至少一个环为芳族。例如,在某些实施方案中,芳基具有6至20个碳原子、6至14个碳原子、或6至12个碳原子。芳基包括苯基。芳基也包括具有约9至20个碳原子的多稠环系(例如,包含2、3或4个环的环系),其中至少一个环为芳族并且其中另一个环可以为芳族或不为芳族(即,碳环)。此

类多稠环系任选地被多稠环系的任何碳环部分上的一个或多个(例如,1、2或3个)氧代基取代。多稠环系的环可在化合价需要允许时经由稠合键、螺键和桥接键彼此连接。应理解,如上文定义的多稠环系的连接点可位于环系的任何位置处,包括环的芳族或碳环部分。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、茛基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘基、蒽基等。

[0091] 术语“碳环”或“碳环基”是指具有3至7个碳原子的单个饱和的(即,环烷基)或单个部分不饱和的(例如,环烯基、环烷二烯基等)全碳环(即,(C₃-C₇)碳环)。术语“碳环”或“碳环基”也包括多个稠合的、饱和的和部分不饱和的全碳环系(例如,包含2、3或4个碳环的环系)。因此,碳环包括多环碳环诸如双环碳环(例如,具有约6至12个碳原子的双环碳环诸如二环[3.1.0]己烷和二环[2.1.1]己烷),和多环碳环(例如,具有多达约20个碳原子的三环和四环碳环)。多稠环系的环可在化合价需要允许时经由稠合键、螺键和桥接键彼此连接。例如,多环碳环可经由单碳原子彼此连接以形成螺连接(例如,螺戊烷、螺[4,5]癸烷等),经由两个相邻碳原子彼此连接以形成稠合的连接(例如,碳环诸如十氢化萘、3,3-二甲基-1-氯丁烷(norsabinane)、降萘烷(norcarane))或经由两个非相邻碳原子彼此连接以形成桥接的连接(例如,降冰片烷、二环[2.2.2]辛烷等)。“碳环”或“碳环基”也可任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)氧代基取代。碳环的非限制性实例包括环丙基、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、二环[2.2.1]庚烷、蒎烷、金刚烷、降冰片烯、螺环C₅₋₁₂烷烃和1-环己-3-烯基。

[0092] 如本文所使用的术语“杂芳基”是指在环中具有至少一个非碳原子的芳族单环,其中该原子选自由氧、氮和硫组成的组;“杂芳基”也包括具有至少一个此类芳族环的多稠环系,该多稠环系进一步在下文描述。因此,“杂芳基”包括具有约1至6个碳原子和约1-4个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的芳族单环。硫和氮原子也可以氧化形式存在,条件是该环为芳族的。示例性杂芳基环系包括但不限于吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。“杂芳基”也包括多稠环系(例如,包含2、3或4个环的环系),其中如上文定义的杂芳基与一个或多个选自杂芳基(以形成,例如萘基诸如1,8-萘基)、杂环(以形成,例如1,2,3,4-四氢化萘基诸如1,2,3,4-四氢-1,8-萘基)、碳环(以形成,例如5,6,7,8-四氢喹啉基)和芳基(以形成,例如吡啶基)的环稠合以形成多稠环系。因此,杂芳基(芳族单环或多稠环系)在杂芳基环内具有约1-20个碳原子和约1-6个杂原子。此类多稠环系可任选地被稠环的碳环或杂环部分上的一个或多个(例如,1、2、3或4个)氧代基取代。多稠环系的环可在化合价需要允许时经由稠合键、螺键和桥接键彼此连接。应理解,多稠环系的单环可以相对于彼此的任意次序连接。还应理解,多稠环系的连接点(如上文对于杂芳基所定义)可位于多稠环系的任何位置处,包括多稠环系的杂芳基、杂环、芳基或碳环部分。还应理解,杂芳基或杂芳基多稠环系的连接点可位于包括碳原子和杂原子(例如氮)的杂芳基或杂芳基多稠环系的任何适合的原子处。示例性杂芳基包括但不限于吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、噁吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、硫茛基(thianaphthyl)、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基-4(3H)-酮、三唑基、4,5,6,7-四氢-1H-吡啶和3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶。

[0093] 如本文所使用的术语“杂环基”或“杂环”是指在环中具有至少一个非碳原子的单

个饱和的或部分不饱和的环,其中该原子选自由氧、氮和硫组成的组;术语也包括具有至少一个此类饱和的或部分不饱和的环的多稠环系,该多稠环系在下文进一步描述。因此,术语包括在环中具有约1至6个碳原子和约1至3个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的单个饱和的或部分不饱和的环(例如,3、4、5、6或7-元环)。该环可被一个或多个(例如,1、2或3个)氧代基取代并且硫和氮原子也可以其氧化形式存在。示例性杂环包括但不限于氮杂环丁基、四氢呋喃基和哌啶基。术语“杂环”也包括多稠环系(例如,包含2、3或4个环的环系),其中单个杂环(如上文定义的)可与一个或多个选自杂环(以形成例如1,8-十氢萘啶基)、碳环(以形成例如十氢喹啉基)和芳基的基团稠合以形成多稠环系。因此,杂环(单个饱和的或单个部分不饱和的环或多稠环系)具有在杂环内的约2-20个碳原子和1-6个杂原子。此类多稠环系可任选地被多稠环系的碳环或杂环部分上的一个或多个(例如,1、2、3或4个)氧代基取代。多稠环系的环可在化合价需要允许时经由稠合键、螺键和桥接键彼此连接。应理解,多稠环系的单环可以相对于彼此的任意次序连接。还应理解,多稠环系的连接点(如上文对于杂环所定义)可位于多稠环系的任何位置处,包括环的杂环、芳基和碳环部分。还应理解,杂环或杂环多稠环系的连接点可位于杂环或杂环多稠环系的任何适合的原子处,包括碳原子和杂原子(例如氮)。示例性杂环包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、二氢噁唑基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并噁嗪基、二氢噁唑基、色满基、1,2-二氢吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,4-苯并二噁烷基、螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉基]-3'-酮、异吲哚啉基-1-酮、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、咪唑烷-2-酮N-甲基哌啶、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、1,4-二噁烷、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、吡喃、3-吡咯啉、硫代吡喃、吡喃酮、四氢噻吩、奎宁环、莨菪烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷、(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.2]辛烷和吡咯烷-2-酮。

[0094] 以上术语(例如,“烷基”、“芳基”和“杂芳基”),在一些实施方案中,将包括指示基团的取代形式和未取代形式两者。每种类型的基团的优选取代基提供于下文中。

[0095] 烷基(包括经常被称为亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、碳环和杂环的那些基团)的取代基可为多种基团,包括但不限于,-卤素、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''C(O)NR'R''、-NR''C(O)₂R'、-NHC(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NHC(NH₂)=NR'、-NR''C(NR'R'')=N-CN、-NR''C(NR'R'')=NOR'、-NHC(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''、-NR''S(O)₂NR'R''、-CN、-NO₂、-(CH₂)₁₋₄-OR'、-(CH₂)₁₋₄-NR'R''、-(CH₂)₁₋₄-SR'、-(CH₂)₁₋₄-SiR'R''R'''、-(CH₂)₁₋₄-OC(O)R'、-(CH₂)₁₋₄-C(O)R'、-(CH₂)₁₋₄-CO₂R'、-(CH₂)₁₋₄-CONR'R''。数值范围为零至(2m'+1),其中m'为此类基团中的碳原子的总数目。R'、R''和R'''各自独立地指代包括,例如,氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的杂烷基、未取代的芳基、被1-3个卤素取代的芳基、未取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆硫代烷氧基或未取代的芳基-C₁₋₄烷基、未取代的杂芳基、取代的杂芳基等的基团。当R'和R''连接于相同氮原子时,它们可与氮原子组合以形成3-、4-、5-、6-或7-元环。例如,-NR'R''意在包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。用于烷基(包括杂烷基、亚烷基)的其它取代基包括例如,=O、=NR'、=N-OR'、=N-CN、=NH,其中R'包括如上所述的取代基。


[0096] 类似地,芳基和杂芳基的取代基为变化的并且通常选自以下基团,包括但不限

于, -卤素、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R''、-SR'、-R'、-CN、-NO₂、-CO₂R'、-CONR'R''、-C(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)₂R'、-NR'C(O)NR'R''、-NHC(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NHC(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''、-N₃、全氟-C₁₋₄烷基和全氟-C₁₋₄烷基、-(CH₂)₁₋₄-OR'、-(CH₂)₁₋₄-NR'R''、-(CH₂)₁₋₄-SR'、-(CH₂)₁₋₄-SiR'R''、-(CH₂)₁₋₄-OC(O)R'、-(CH₂)₁₋₄-C(O)R'、-(CH₂)₁₋₄-CO₂R'、-(CH₂)₁₋₄-CONR'R''，数值范围为零至芳族环系上开放化合价的总数目；并且其中R'、R''和R'''独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆碳环、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、未取代的芳基和杂芳基、(未取代的芳基)-C₁₋₄烷基以及未取代的芳氧基-C₁₋₄烷基。其它合适的取代基包括通过来自1-4个碳原子的亚烷基系链连接至环原子的每种上述芳基取代基。当芳基或杂芳基的取代基含有亚烷基连接基团(例如, -(CH₂)₁₋₄-NR'R'')时, 亚烷基连接基团也包括卤基变体。例如, 当用作取代基的部分时, 连接基团“-(CH₂)₁₋₄-”意在包括二氟亚甲基、1,2-二氟亚乙基等。

[0097] 如本文所使用, 术语“杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

[0098] 如本文所使用, 术语“手性”是指具有镜像配偶体(mirror image partner)的不可重迭特性的分子, 而术语“非手性”是指其镜像配偶体可重迭的分子。

[0099] 如本文所使用, 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成但是关于原子或基团的空间排列不同的化合物。

[0100] 如本文所使用, 在化学结构中, 与键相交的波浪线“”指示键的附连点, 其在化学结构中的波浪键与分子的其余部分相交。

[0101] 如本文所使用, 术语“C-连接的”意指术语描述的基团通过环碳原子连接于分子的剩余部分。

[0102] 如本文所使用, 术语“N-连接的”意指术语描述的基团通过环氮原子连接于分子的剩余部分。

[0103] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心且其分子并非彼此镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质, 例如, 熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体混合物可在高分辨率分析程序(诸如电泳和色谱法)下进行分离。

[0104] “对映异构体”是指彼此为不重迭性镜像的化合物的两种立体异构体。

[0105] 本文使用的立体化学的定义和惯例通常遵循S.P.Parker编辑, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 以及 Eliel, E. 和 Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本发明化合物可含有不对称中心或手性中心, 并且因此以不同的立体异构形式存在。预期包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体以及其混合物例如外消旋混合物的本发明化合物的所有立体异构形式, 形成本发明的一部分。许多有机化合物以光学活性形式存在, 即, 它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物时, 前缀D和L或R和S用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物的平面偏振光的旋转标记, 其中(-)或l意指化合物为左旋的。前缀为(+)或d的化合物为右旋的。对于给定的化学结构, 除了彼此互为镜像以外, 这些立体异构体是相同的。还可以将特定的立体异构体称为对映异构体, 并且此类异构体的混合物经常被称为对映异构体混合物。50:50的对映异构体混合物被称为外消旋混合物或外消旋物, 它们可在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性的情况下产生。术语“外消旋混合物”

和“外消旋物”是指无光学活性的两种对映体物质的等摩尔混合物。

[0106] 如本文所使用,术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指经由低能量屏障可相互转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子异变互变异构体)包括经由质子迁移的互变,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组而相互转化。

[0107] 如本文所使用,术语“溶剂化物”是指一种或多种溶剂分子与本发明化合物的缔合或复合。形成溶剂化物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指溶剂分子为水的情况下的复合物。

[0108] 如本文所使用,术语“保护基团”是指通常用于阻断或保护化合物上特定官能团的取代基。例如,“氨基-保护基团”为连接于氨基的阻断或保护化合物中的氨基官能度的取代基。合适的氨基-保护基团包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(CBZ)和9-芴基亚甲氧基羰基(Fmoc)。类似地,“羟基-保护基团”是指阻断或保护羟基官能度的羟基的取代基。合适的保护基团包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基-保护基团”是指阻断或保护羧基官能度的羧基的取代基。常见的羧基-保护基团包括苄基磺酰基、氰乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(二苯基膦)-乙基、硝基乙基等。对于保护基团及其用途的一般描述,参见P.G.M.Wuts和T.W.Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 2006。

[0109] 如本文所使用,术语“哺乳动物”包括但不限于人、小鼠、大鼠、豚鼠、猴、犬、猫、马、牛、猪和羊。

[0110] 如本文所使用,术语“药学上可接受的盐”意在包括用相对无毒的酸或碱制备(这取决于本文所述的化合物上发现的特定取代基)的活性化合物的盐。当本发明化合物含有相对酸性官能团时,可通过将此类化合物的中性形式与足量的纯的或在合适的惰性溶剂中的所需碱接触获得碱加成盐。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺(包括取代的胺、环胺、天然存在的胺等)的盐,诸如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、哈胺、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。当本发明化合物含有相对碱性官能团时,可通过将此类化合物的中性形式与足量的纯的或在合适的惰性溶剂中的所需酸接触获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等的那些以及衍生自相对无毒的有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲烷磺酸等的盐。还包括氨基酸诸如精氨酸等的盐以及有机酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见,例如, Berge, S.M. 等, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19)。本发明的某些特定化合物含有使得化合物转化成碱加成盐或酸加成盐的碱性官能团和酸性官能团。

[0111] 化合物的中性形式可通过将盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而再

生。化合物的母体形式在某些物理性质,诸如在极性溶剂中的溶解度方面不同于各种盐形式,但是为了本发明的目的盐等同于化合物的母体形式。

[0112] 除了盐形式,本发明提供了呈前药形式的化合物。如本文所使用,术语“前药”是指在生理条件下易于经历化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外,可将前药通过化学或生化方法在离体环境中转化成本发明化合物。例如,当置于含有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时,前药可缓慢地转化成本发明化合物。

[0113] 本发明的前药包括这样的化合物,其中氨基酸残基或两种或更多种(例如,两种、三种或四种)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键共价键合至本发明化合物的游离氨基、羟基或羧基团。氨基酸残基包括但不限于通常由三个字母符号指定的20种天然存在的氨基酸以及还包括磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链素(demosine)、异锁链素、 γ -羧基谷氨酸、马尿酸、八氢吡啶-2-羧酸、抑胃酶氨酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸、青霉胺、鸟氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基-丙氨酸、对苯甲酰基苯丙氨酸、苯基甘氨酸、炔丙基甘氨酸、肌氨酸、蛋氨酸砷和叔丁基甘氨酸。

[0114] 还涵盖了其它类型的前药。例如,本发明化合物的游离羧基可衍生为酰胺或烷基酯。作为另一实例,包含游离羟基的本发明化合物可通过将羟基转化成诸如,但不限于磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯或磷酸基氧基甲基氧基羰基的基团而衍生为前药,如 Fleisher, D. 等, (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115 中概述。还包括羟基和氨基的氨基甲酸酯前药,如为碳酸酯前药、羟基的磺酸酯和硫酸酯。还涵盖以(酰基氧基)甲基和(酰基氧基)乙醚的羟基的衍生化,其中酰基可为任选地被包括但不限于醚、胺和羧基官能团的基团取代的烷基酯,或其中酰基为如上所述的氨基酸酯。这种类型的前药描述于 *J. Med. Chem.*, (1996), 39:10。更具体的实例包括用诸如 (C_{1-6}) 烷酰基氧基甲基、1- $((C_{1-6})$ 烷酰基氧基) 乙基、1-甲基-1- $((C_{1-6})$ 烷酰基氧基) 乙基、 (C_{1-6}) 烷氧基羰基氧基甲基、N- (C_{1-6}) 烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰、 (C_{1-6}) 烷酰基、 α -氨基 (C_{1-4}) 烷酰基、芳基酰基和 α -氨基酰基或 α -氨基酰基- α -氨基酰基的基团替换醇基的氢原子,其中每个 α -氨基酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_{1-6})烷基)_2$ 或糖基(得自碳水化合物的半缩醛形式的羟基的去除的基团)。

[0115] 前药衍生物的其它实例,参见,例如,a) *Design of Prodrugs*, 由 H. Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985) 和 *Methods in Enzymology*, 第42卷, 第309-396页, 由 K. Widder 等编辑 (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, 由 Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑, 第5章“Design and Application of Prodrugs”, H. Bundgaard, 第113-191页 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8: 1-38 (1992); d) H. Bundgaard 等, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); 和 e) N. Kakeya 等, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984), 其每一篇通过引用明确地并入本文。

[0116] 另外,本发明提供了本发明化合物的代谢物。如本文所使用,“代谢物”是指通过指定化合物或其盐的体内代谢产生的产物。此类产物可通过施用化合物的例如氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱酯、酶裂解等而产生。

[0117] 代谢物通常通过以下鉴定:制备本发明化合物的放射性标记(例如, ^{14}C 或 3H)同位

素,将其以可检测的剂量(例如,大于约0.5mg/kg)胃肠外施用至诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子的动物或至人,使代谢发生充足的时间(通常约30秒至30个小时)并从尿、血液或其它生物样品中分离其转化产物。这些产物容易地分离因为它们为标记的(其它通过使用能够结合代谢物中幸存的表位的抗体分离)。代谢物结构以常规方式,例如,通过MS、LC/MS或NMR分析确定。通常,代谢物的分析以与本领域技术人员熟知的常规药物代谢研究相同的方式进行。只要它们未在体内发现,代谢物就可用于本发明化合物的治疗剂量的诊断测定。

[0118] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在。通常,溶剂化形式等同于非溶剂化形式并且旨在涵盖在本发明范围内。本发明的某些化合物可以多个结晶形式或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本发明所涵盖的用途而言是等同的并旨在落入本发明的范围内。

[0119] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋物、非对映异构体、几何异构体、区域异构体和各异构体(例如,单独的对映异构体)均旨在涵盖在本发明的范围内。

[0120] 本发明化合物还可在组成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,本发明还包括与本文所叙述的那些相同,但事实上一个或多个原子被具有与通常在自然界发现的原子的主要原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子置换的经同位素标记的本发明的变体。如所指定的任何特定原子或元素的所有同位素都被考虑在本发明化合物及其用途的范围内。可掺入本发明化合物的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如 ^2H (“D”)、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。本发明的某些同位素标记的化合物(例如,用 ^3H 或 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氘化(即 ^3H)同位素及碳-14(即 ^{14}C)同位素是有用的,因为它们易于制备和检测。另外,经较重同位素诸如氘(即 ^2H)取代可提供由较大的代谢稳定性产生的某些治疗优势(如体内半衰期延长或剂量需要减少),并且因此在一些情况下可能是优选的。诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及 ^{18}F 的正电子发射同位素可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以检查底物受体占有率。经同位素标记的本发明化合物一般可通过遵循与本文下面的方案和/或实施例中所公开的程序类似的程序,通过用经同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂来制备。

[0121] 术语“治疗(treat)”和“治疗(treatment)”是指治疗性治疗和/或预防性治疗或防止性措施,其中目标为预防或减缓(减轻)不希望的生理变化或病症,诸如,例如,癌症的形成或扩散。为了本发明的目的,有益的或期望的临床结果包括但不限于,症状的减轻、疾病或病症程度的减小、稳定的(即,不恶化)疾病或病症状态、疾病进展的延迟或减慢、疾病状态或病症的改善或减轻以及缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗”还可意指相比于如果不接受治疗的预期生存,延长生存。需要治疗的那些包括已经患有疾病或病症的那些,以及易患疾病或病症的那些或将预防疾病或病症的那些。

[0122] 短语“治疗有效量”或“有效量”意指(i)治疗或预防特定的疾病、病状或病症、(ii)减少、改善或消除特定的疾病、病状或病症的一个或多个症状或(iii)防止或延迟本文描述的特定的疾病、病状或病症的一个或多个症状的发作的本发明化合物的量。对于癌症治疗,功效可(例如)通过评估疾病进展的时间(TTP)和/或确定反应率(RR)测量。

[0123] 术语“生物利用率”是指施用于患者的给定药物量的全身利用率(即,血液/血浆水

平)。生物利用率为指示时间(速率)和由施用的剂型达到体循环的药物的总量(程度)的测量的绝对术语。

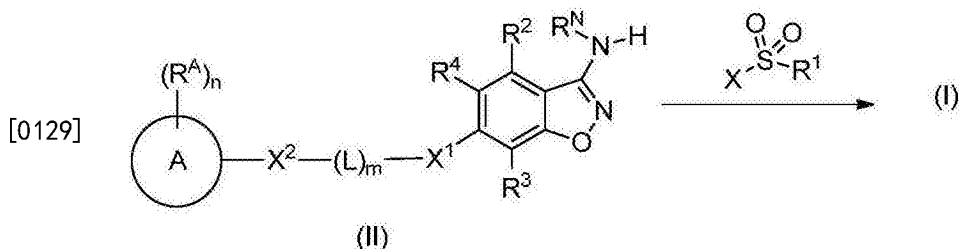
[0124] A. 化合物

[0125] 在另一个实施方案中,化合物选自本文实施例中描述的式I化合物及其盐。

[0126] 化合物的合成

[0127] 式(I)化合物可通过方案1中所示的方法制备。

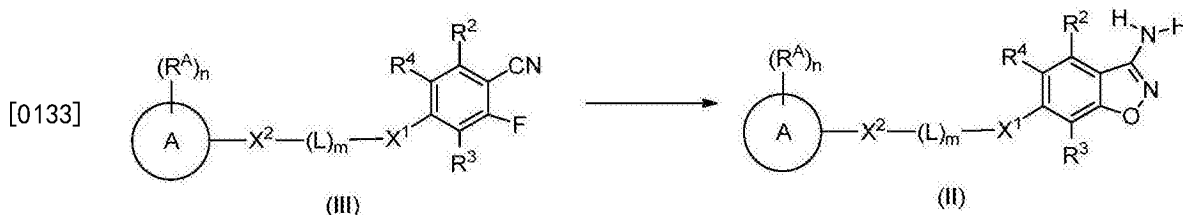
[0128] 方案1



[0130] 式I化合物可通过用磺酰化试剂例如式X-SO₂-R¹的试剂(其中X为适合的离去基团诸如氯)处理式II的胺来制备以提供式I化合物。因此,本发明还提供新型的式II的胺,其是可用于制备相应的式I的磺酰胺的中间体。本发明还提供用于制备式I化合物的方法,其包括用相应的磺酰化试剂处理相应的式II的胺以提供式I化合物。

[0131] 式II的中间体胺(其中R^N为H)可如方案2中所述通过用N-羟基乙酰胺处理式III的氰基氟化物来制备。

[0132] 方案2



[0134] 式II的胺(其中R^N为H)是可使用标准技术转化成式I化合物的通用中间体。因此,本发明也提供新型的式II的胺(其中R^N为H)以及新型的式III化合物,其是用于制备相应的式I磺酰胺的有用中间体。本发明也提供用于制备式II化合物(其中R^N为H)的方法,其包括用N-羟基乙酰胺处理相应的式III的胺以提供式II化合物。

[0135] B. 药物组合物和施用

[0136] 除了上文提供的一种或多种化合物(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、同位素、药学上可接受的盐或前药),本发明还提供了包含式I化合物或和其实施方案以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的组合物和药剂。本发明的组合物可用于选择性抑制患者(例如,人)中的NaV1.7。

[0137] 如本文所使用,术语“组合物”意欲涵盖包含规定量的规定成分的产品,以及直接或间接源于规定量的规定成分的组合的任何产品。短语“药学上可接受的”意指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂中的其它成分相容并且对其受者无害。

[0138] 在一个实施方案中,本发明提供了包含式I化合物或其实施方案(和其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、同位素、药学上可接受的盐或其前药)以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物(或药剂)。在另一实施方案中,本发明

提供了制备包含本发明化合物的组合物(或药剂)。在另一实施方案中,本发明提供了将式I化合物或其实施方案以及包含式I化合物或其实施方案的组合物施用于有需要的患者(例如,人类患者)。

[0139] 以符合良好医疗实践的方式配制、给药和施用组合物。在此背景下考虑的因素包括受治疗的具体病症、受治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床病状、病症的起因、药剂的递送部位、施用方法、施用时程以及从业医生已知的其它因素。待施用化合物的有效量将由此类考虑因素决定,并且是防止或治疗不希望的疾病或病症(诸如例如,疼痛)所需的抑制NaV1.7活性所必需的最低量。例如,此量可能低于对正常细胞或作为整体的哺乳动物有毒的量。

[0140] 在一个实例中,每剂量胃肠外施用的本发明化合物的治疗有效量的范围将为约0.01-100mg/kg,或者约如,0.1至20mg/kg患者体重/天,其中所用化合物的典型初始范围为0.3至15mg/kg/天。在某些实施方案中,给定的日剂量为单一的日剂量或一天二至六次的分开的剂量或呈缓释形式。就70kg成人而言,总的日剂量通常将为约7mg至约1,400mg。可以调节该给药方案以提供最佳的治疗响应。可以以每天1至4次,优选每天一次或两次的方案施用化合物。

[0141] 本发明化合物可以以任何便利的施用形式被施用,例如,片剂、粉末剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、增甜剂、填充剂和另外的活性剂。

[0142] 本发明化合物可以通过任何合适的方式施用,包括口服、局部(包括颊部和舌下)、直肠、阴道、透皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮肤内、鞘内和硬膜外以及鼻内,并且,如果需要用于局部治疗,病灶内施用。肠胃外输注包括肌肉内、静脉内、动脉内、腹膜内、大脑内、眼内、病灶内或皮下施用。

[0143] 包含式I化合物或其实施方案的组合物通常根据作为药物组合物的标准药学实践配制。典型的制剂通过将本发明化合物与稀释剂、载体或赋形剂混合制备。合适的稀释剂、载体和赋形剂对于本领域技术人员为熟知的并且详细描述于如,Ansel,Howard C.等,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等,Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005。制剂还可以包括缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、增甜剂、芳香剂、调味剂、稀释剂和其它已知的添加剂中的一种或多种以提供药物(即,本发明化合物或其药物组合物)的精致外观或帮助制造药物产品(即,药剂)。

[0144] 合适的载体、稀释剂和赋形剂为本领域技术人员熟知的并且包括诸如以下的物质:碳水化合物、蜡、水溶性和/或水溶胀性聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。所用的具体载体、稀释剂或赋形剂将取决于应用本发明化合物的方式及目的。溶剂一般是基于本领域技术人员认为施用给哺乳动物安全(GRAS)的溶剂来选择。通常,安全溶剂为无毒水性溶剂,诸如水及可溶于水或可与水混溶的其它无毒溶剂。合适的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(如PEG 400、PEG 300)等以及它们的混合物。制剂还可以包括一种

或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、增甜剂、芳香剂、调味剂和其它已知的添加剂以提供药物(即,本发明化合物或其药物组合物)的精致外观或帮助制造药物产品(即,药剂)。

[0145] 可接受的稀释剂、载体、赋形剂和稳定剂在所使用剂量和浓度下对接受者无毒性,并且包括:诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸的缓冲剂;包括抗坏血酸和甲硫氨酸的抗氧化剂;防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六烃季铵;氯化苄甲烃铵、氯化苄乙氧铵;苯酚、丁醇或苄醇;诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯的对羟基苯甲酸烷基酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;及间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白的蛋白质;诸如聚乙烯吡咯烷酮的亲水性聚合物;诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸的氨基酸;单糖、二糖及其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;诸如EDTA的螯合剂;诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇的糖类;诸如钠的成盐平衡离子;金属络合物(例如Zn-蛋白络合物);和/或诸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)的非离子表面活性剂。本发明的活性药物成分(例如,式I化合物或其实施方案)也可包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中、包埋在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊)中或包埋在粗乳剂中。此类技术公开于Remington:The Science and Practice of Pharmacy:Remington the Science and Practice of Pharmacy(2005),第21版,Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia,PA。

[0146] 可制备本发明化合物(例如,式I化合物或其实施方案)的缓释制剂。缓释制剂的合适实例包括含有式I化合物或其实施方案的固体疏水性聚合物的半透性基质,该基质呈成形制品,如薄膜或微胶囊的形式。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇)、聚交酯(美国专利号3,773,919)、L-谷氨酸和 γ -乙基-L-谷氨酰胺的共聚物(Sidman等,Biopolymers 22:547,1983)、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等,J.Biomed.Mater.Res.15:167,1981)、诸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和乙酸亮丙瑞林组成的可注射微球)等可降解的乳酸-乙醇酸共聚物和聚-D(-)-3-羟基丁酸(EP 133,988A)。缓释组合物还包括脂质体包埋的化合物,其可通过自身已知的方法制备(Epstein等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.82:3688,1985;Hwang等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.77:4030,1980;美国专利号4,485,045和4,544,545;以及EP 102,324A)。通常,脂质体为小的(约200-800埃)单层类型,其中脂质含量为大于约30摩尔%的胆固醇,调节选定的比例用于最佳治疗。

[0147] 制剂包括适合于本文详述的施用途径的制剂。制剂可方便地以单位剂型呈现并且可通过制药领域熟知的任何方法制备。技术和制剂通常见于Remington:The Science and Practice of Pharmacy:Remington the Science and Practice of Pharmacy(2005),第21版,Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia,PA。此类方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。

[0148] 通常,制剂通过如下方式制备:使活性成分与液体载体、稀释剂或赋形剂或细粉状固体载体、稀释剂或赋形剂或两者均匀且精细地缔合,然后如果需要,使产物成形。典型的制剂通过将本发明化合物与载体、稀释剂或赋形剂混合来制备。可使用常规溶解及混合程

序制备制剂。例如,将散装原料药(即本发明化合物或化合物的稳定化形式(如与环糊精衍生物或其它已知络合剂的络合物)在存在一种或多种上述赋形剂的情况下溶解于合适的溶剂中。通常将本发明化合物配制成药物剂型以使药物的剂量易于控制并且使患者能够依从指定方案。

[0149] 在一个实例中,式I化合物或其实施方案可以通过在环境温度下在适当的pH下并且以所需纯度与生理学上可接受的载体(即,在采用至草本制剂施用形式的剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合来进行配制。制剂的pH主要取决于化合物的具体用途及浓度,但优选在约3至约8的任何范围内。在一个实例中,式I化合物(或其实施方案)配制成pH为5的乙酸盐缓冲液。在另一实施方案中,式I化合物或其实施方案为无菌的。可以将化合物储存,例如,为固体或无定形组合物,为冻干制剂或为水溶液。

[0150] 可将适合于口服施用的本发明化合物(例如,式I化合物或其实施方案)的制剂制备成离散单元诸如丸剂、胶囊、扁囊剂或片剂,它们各自含有预定量的本发明化合物。

[0151] 压制片剂可通过在合适的机器中压制任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合的呈自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分来制备。可通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状活性成分的混合物制成模制片剂。可任选地为片剂包衣或刻痕并且任选地配制以便提供其中的活性成分的缓释或控释。

[0152] 可制备片剂、锭剂、糖锭剂、水性或油性混悬剂、分散性粉末剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊剂(例如,明胶胶囊剂)、糖浆剂或酏剂用于口服用途。旨在用于口服使用的本发明(例如,式I化合物或其实施方案)化合物的制剂可根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法制备,并且此类组合物可含有包括以下的一种或多种剂:甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,以便提供可口的制剂。含有适合于制造片剂的与无毒药理学上可接受的赋形剂配混的活性成分的片剂是可接受的。这些赋形剂可为,例如,惰性稀释剂,诸如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,诸如玉米淀粉或海藻酸;粘结剂,诸如淀粉、明胶或阿拉伯树胶;以及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可为未包衣的,或者它们可通过已知技术(包括微型胶囊)包衣以延缓在胃肠道中的崩解和吸收,并从而在更长的时间内提供持久的作用。例如,可采用诸如单独或与蜡一起的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的延时材料。

[0153] 合适的口服施用形式的实例为含有约1mg、5mg、10mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、150mg、250mg、300mg和500mg的本发明化合物与约90-30mg无水乳糖、约5-40mg交联羧甲基纤维素钠、约5-30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30和约1-10mg硬脂酸镁混合的片剂。粉末状成分首先一起混合,然后与PVP溶液混合。可使用常规设备将所得组合物干燥、制粒、与硬脂酸镁混合并压缩成片剂形式。气溶胶制剂的实例可通过以下制备:将本发明化合物,例如5-400mg,溶解于合适的缓冲溶液,如磷酸盐缓冲液,如果需要的话加入张力调节剂(tonicifier),如盐诸如氯化钠。可以如使用0.2微米的过滤器过滤溶液以去除杂质和污染物。

[0154] 为治疗眼部或其它外部组织,如嘴部和皮肤,可将制剂作为含有例如0.075至20% w/w量的一种(多种)活性成分的局部软膏剂或霜剂施用。当配制成软膏剂时,活性成分可与石蜡基料或水混溶性软膏剂基料一起使用。可选地,可将活性成分与水包油霜剂基料一起配制成霜剂。如果需要,霜剂基料的水相可包括多元醇,即,具有两个或更多个羟基的醇,诸

如丙二醇、丁烷1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)以及它们的混合物。局部制剂可理想地包括增强活性成分穿过皮肤或其它受感染区域的吸收或渗透的化合物。此类皮肤渗透增强剂的实例包括二甲亚砷及相关类似物。

[0155] 本发明乳剂的油相可由已知的成分以已知的方式构成。虽然油相可仅包含乳化剂,但它理想地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。优选地,亲水性乳化剂可与用作稳定剂的亲脂性乳化剂一起包括在内。还优选包括油和脂肪两者。总之,一种(多种)乳化剂与或不与一种(多种)稳定剂一起组成所谓的乳化蜡,并且该蜡与油和脂肪一起组成所谓的乳化软膏剂基料,该乳化软膏剂基料形成霜剂制剂的油性分散相。适用于本发明制剂中的乳化剂和乳液稳定剂包括Tween® 60、Span® 80、十六醇十八醇混合物、苾醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。

[0156] 在局部施用的一方面,期望将根据本发明的有效量的药物组合物施用至靶标区域,例如,皮肤表面,粘膜等,它们邻近于待治疗的周围神经元。该量范围通常将为约0.0001mg至约1g本发明化合物/施用,这取决于待治疗的区域,是否用途为诊断性、预防性或治疗性的,症状的严重度以及采用的局部媒介物的性质。优选的局部制剂为软膏剂,其中每cc的软膏剂基料使用约0.001至约50mg活性成分。可将药物组合物配制成透皮组合物或透皮递送装置(“贴剂”)。此类组合物包括,例如,背衬、活性化合物储库、控制膜、衬垫和接触粘合剂。可以使用此类透皮贴剂以提供连续的脉冲或需要时按需递送本发明化合物。

[0157] 本发明化合物(例如,式I化合物或其实施方案)的水性混悬剂含有与适合于制造水性混悬剂的赋形剂混合的活性物质。此类赋形剂包括助悬剂,诸如羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯胶,以及分散剂或湿润剂诸如天然存在的磷脂(例如,卵磷脂)、氧化烯与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物(例如,十七亚乙基氧基鲸蜡醇)、氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。水性混悬剂还可含有一种或多种防腐剂诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂以及一或多种甜味剂诸如蔗糖或糖精。

[0158] 本发明化合物(例如,式I化合物或其实施方案)的制剂可呈无菌可注射制剂形式,诸如无菌可注射水性混悬剂或油性混悬剂。可使用上文已经提及的那些合适的分散剂或润湿剂以及悬浮剂根据已知的领域配制该混悬剂。无菌可注射制剂也可为在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬剂,诸如1,3-丁二醇的溶液或制备成冻干粉末。可采用的可接受媒介物和溶剂为水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。此外,可将无菌不挥发性油方便地用作溶剂或悬浮介质。为此,可采用任何温和和不挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。此外,脂肪酸诸如油酸也可同样地用于制备可注射剂。

[0159] 可与载体物质组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主和特殊施用模式。例如,意欲供人经口施用的定时释放制剂可含有与适当且方便量的载体物质混合的约1至1000mg活性物质,该载体物质的量可在总组合物的约5%至约95%(重量:重量)之间变化。可制备药物组合物以提供可容易测量的施用量。例如,意欲用于静脉输注的水溶液可含有约3至500 μ g的活性成分/毫升溶液以便以约30毫升/小时的速率产生合适的

输注体积。

[0160] 适用于胃肠外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和赋予制剂与预期受者血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混悬剂,其可包括悬浮剂和增稠剂。

[0161] 适合于局部施用至眼部的制剂还包括滴眼剂,其中活性成分溶解于或悬浮于合适的载体中,特别是用于活性成分的水溶剂。活性成分优选以约0.5至20%w/w,例如约0.5至10%w/w,例如约1.5%w/w的浓度存在于此类制剂中。

[0162] 适合于局部施用于口的制剂包括在调味基质(通常为蔗糖和阿拉伯树胶或黄耆胶)中包含活性成分的糖锭剂;在惰性基质(诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯树胶)中包含活性成分的糖果锭剂;和在合适的液体载体中包含活性成分的漱口水。

[0163] 用于直肠施用的制剂可呈现为具有合适基料(包含例如可可油或水杨酸盐)的栓剂。

[0164] 适合于肺内或鼻施用的制剂具有例如0.1至500微米范围内的粒度(包括在0.1微米与500微米之间的范围内的粒度,增量为微米,诸如0.5微米、1微米、30微米、35微米等),其通过经由鼻通道快速吸入或通过经口吸入以达到肺泡囊来进行施用。合适的制剂包括活性成分的水溶液或油溶液。适合于气溶胶或干粉施用的制剂可根据常规方法制备并且可用其它治疗剂(诸如如下文所述迄今用于病症的治疗的化合物)递送。

[0165] 可将制剂包装在单位剂量或多剂量容器,例如密封安瓿和小瓶中,并且可将其储存在冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在临用前添加无菌注射用液体载体,例如水。临时注射液和混悬剂是由先前所述的种类的无菌粉末、颗粒剂和片剂制备。优选的单位剂量制剂为含有如上文所述的日剂量或单位日亚剂量或其合适分量的活性成分的那些。

[0166] 当结合靶标位于大脑时,本发明的某些实施方案提供了式I化合物(或其实施方案)以穿过血脑屏障。某些神经变性疾病与血脑屏障的渗透性增加相关,使得式I化合物(或其实施方案)可容易地被引入大脑。当血脑屏障保持完整时,存在若干领域已知的方法用于将分子运输穿过血脑屏障,包括但不限于物理方法、基于脂质的方法以及基于受体和通道的方法。

[0167] 将式I化合物(或其实施方案)运输穿过血脑屏障的物理方法包括但不限于完全规避血脑屏障或通过血脑屏障中产生开口。

[0168] 规避方法包括但不限于直接注入大脑(参见,例如,Papanastassiou等, *Gene Therapy* 9:398-406, 2002)、间质输注/对流增强的递送(参见,例如, Bobo等, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:2076-2080, 1994)以及在大脑中植入递送装置(参见,例如, Gill等, *Nature Med.* 9:589-595, 2003; 和 *Gliadel WafersTM*, Guildford. Pharmaceutical)。在屏障中产生开口的方法包括但不限于超声(参见,例如,美国专利公开号2002/0038086)、渗透压(例如,通过施用高渗的甘露醇(Neuwelt, E.A., *Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation*, 第1卷和第2卷, Plenum Press, N.Y., 1989))以及通过例如,缓激肽或透化剂(permeabilizer) A-7的透化作用(参见,例如,美国专利号5,112,596、5,268,164、5,506,206和5,686,416)。

[0169] 将式I化合物(或其实施方案)运输穿过血脑屏障的基于脂质的方法包括但不限于将式I化合物(或其实施方案)包封在脂质体中,该脂质体偶联至结合于血脑屏障的血管内

皮上的受体的抗体结合片段(参见,例如,美国专利申请公开号2002/0025313)以及将式I化合物(或其实施方案)包衣于低密度脂蛋白颗粒(参见,例如,美国专利申请公开号2004/0204354)或载脂蛋白E(参见,例如,美国专利申请公开号2004/0131692)。

[0170] 将式I化合物(或其实施方案)运输穿过血脑屏障的基于受体和通道的方法包括但不限于使用糖皮质激素阻断剂以增加血脑屏障的渗透性(参见,例如,美国专利申请公开号2002/0065259、2003/0162695和2005/0124533);激活钾通道(参见,例如,美国专利申请公开号2005/0089473),抑制ABC药物转运蛋白(参见,例如,美国专利申请公开号2003/0073713);将式I化合物(或其实施方案)用转铁蛋白包衣以及调节一个或多个转铁蛋白受体的活性(参见,例如,美国专利申请公开号2003/0129186)和使抗体阳离子化(参见,例如,美国专利号5,004,697)。

[0171] 对于大脑内使用,在某些实施方案中,可通过输注至CNS的储液室连续施用化合物,尽管弹丸注射是可以接受的。可将抑制剂施用至大脑的心室或以其它方式引入至CNS或脑脊液。可通过使用留置导管和连续的施用装置诸如泵进行施用或可通过移植如,缓释媒介物的大脑内移植来施用。更具体地说,可通过长期植入的套管或在渗透性微型泵的帮助下长期输注来注射抑制剂。皮下用泵为可用的,其将蛋白质通过小的管递送至脑室。通过皮肤可再充满高度精密的泵并且可在没有外科手术干预的情况下设置它们的递送速率。合适的施用方案和涉及皮下用泵装置或通过完全植入的药物递送系统的连续脑室内输注的递送系统的实例为用于施用多巴胺、多巴胺激动剂和阿尔茨海默氏病患者的胆碱能激动剂以及帕金森病的动物模型的那些,如Harbaugh, J. Neural Transm. 增刊24:271, 1987; 和DeYebenes等, Mov. Disord. 2:143, 1987所述。

[0172] 以与良好的医疗实践一致的方式配制、给药和施用本发明使用的式I化合物(或其实施方案)。在此背景下考虑的因素包括受治疗的具体病症、受治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床病状、病症的起因、药剂的递送部位、施用方法、施用时程以及从业医生已知的其它因素。式I化合物(或其实施方案)不需要,但是与当前使用的一种或多种药剂任选配制以预防或治疗讨论中的病症。此类其它药剂的有效量取决于制剂中存在的本发明化合物的量、病症或治疗的类型和以上讨论的其它因素。

[0173] 这些通常以与本文所述的相同剂量和施用途径使用,或本文所述的约1至99%的剂量使用或以经验上/临床上确定的适当的任何剂量或任何途径使用。

[0174] 为了预防或治疗疾病,式I化合物(或其实施方案)(当单独使用或与其它药剂组合使用时)的适当剂量将取决于待治疗疾病的类型、化合物的性质、疾病的严重度和病程、是否用于预防性或治疗性目的施用化合物、先前治疗、患者的临床病史和对化合物的响应以及主治医师的判断。将化合物一次或在一系列治疗期间适当地施用于患者。取决于疾病类型和疾病严重度,例如,无论通过一次或多次单独施用或通过连续输注,约 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $15\text{mg}/\text{kg}$ (例如, $0.1\text{mg}/\text{kg}$ – $10\text{mg}/\text{kg}$)的化合物可为施用于患者的初始候选剂量。一种典型的日剂量范围可以为约 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $100\text{mg}/\text{kg}$ 或更多,这取决于以上提及的因素。对于若干天或更长期间的重复施用(取决于病状),通常将会持续治疗直至出现疾病症状的所需抑制。式I化合物(或其实施方案)的一种示例性剂量范围将为约 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $10\text{mg}/\text{kg}$ 。因此,可以将约 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2.0\text{mg}/\text{kg}$ 、 $4.0\text{mg}/\text{kg}$ 或 $10\text{mg}/\text{kg}$ (或其任何组合)的一种或多种剂量施用于患者。可以间歇地施用此类剂量,例如,每周或每三周(例如,使得患者接受约两剂量至约二十剂

量,或,例如约六剂量的抗体)。可以施用初始较高的负载剂量,随后施用一种或多种较低剂量。示例性的给药方案包括施用药约4mg/kg的初始负载剂量,随后化合物的约2mg/kg的每周维持剂量。然而,其它给药方案可能为有用的。本治疗的进程易于通过常规技术和测定监控。

[0175] 其它典型的日剂量范围可以为,例如,约1g/kg至高达100mg/kg或更高(例如,约1 μ g/kg至1mg/kg、约1 μ g/kg至约5mg/kg、约1mg/kg至10mg/kg、约5mg/kg至约200mg/kg、约50mg/kg至约150mg/mg、约100mg/kg至约500mg/kg、约100mg/kg至约400mg/kg和约200mg/kg至约400mg/kg),这取决于以上提及的因素。通常,临床医生将施用化合物直至达到改善或最佳地,消除导致所治疗的疾病或病状的一种或多种症状的剂量。本治疗的进程易于通过常规测定监控。本文提供的一种或多种药剂可以同时施用或在不同时间施用(例如,在施用第二药剂之前施用一种药剂)。可以使用不同的技术(例如,一种药剂可以口服施用,而第二药剂经由肌肉注射或鼻内施用)将一种或多种药剂施用于受试者。可以施用一种或多种药剂使得一种或多种药剂在受试者中同时具有药理效应。或者,可以施用一种或多种药剂,使得在施用一种或多种其次施用的药剂(例如,1、2、3或4种其次施用的药剂)之前首先施用的药剂的药理活性过期。

[0176] C. 治疗的适应症和方法

[0177] 本发明化合物通过电压依赖性钠通道调节、优选抑制哺乳动物(例如,人)中的离子流。任何此类调节(无论其为部分或完全抑制或预防离子流)在本文有时被称为“阻断”并且相应的化合物被称为“阻断剂”或“抑制剂”。通常,本发明化合物通过抑制钠通道的电压依赖性活性向下调节钠通道活性和/或通过预防钠通道活性诸如离子流减少或防止钠离子流穿过细胞膜。

[0178] 本发明化合物抑制离子流穿过电压依赖性钠通道。在一方面,化合物为钠通道的状态调节剂或频率依赖性调节剂,其对静止/闭合状态具有低亲和力,而对失活状态具有高亲和力。不受任何特定理论的束缚,认为这些化合物可能和位于与描述的其它状态依赖性钠通道阻断剂相似的通道的钠传导孔隙的内腔中的重叠位点相互作用(Cestèle, S.等,同前)。这些化合物也可能与内腔外部的位点相互作用并对钠离子传导穿过通道孔隙具有变构效应。

[0179] 任何这些影响可能是最终对于由这些化合物提供的全部治疗性益处的原因。

[0180] 因此,本发明化合物为钠通道阻断剂并且因此可用于治疗哺乳动物(例如人)和其它生物体中的疾病和病状,包括为异常电压依赖性钠通道生物活性的结果或可以通过调节电压依赖性钠通道生物活性而改善的所有那些疾病和病状。具体地说,本发明化合物,即,式(I)化合物以及实施方案和(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、同位素、药学上可接受的盐或前药)可用于治疗哺乳动物(例如,人)中的疾病和病状,该疾病和病状为异常电压依赖性NaV1.7生物活性的结果或可以通过调节(优选抑制)NaV1.7生物活性而改善。在某些方面,本发明化合物选择性抑制NaV1.7超过NaV1.5。

[0181] 如本文所定义,钠通道-介导的疾病或病状是指哺乳动物(优选为人)中的疾病或病状,该疾病或病状在调节钠通道后得到改善并且包括但不限于:疼痛,中枢神经病状诸如癫痫、焦虑、抑郁和双相疾病;心血管病状诸如心律失常、心房颤动和心室颤动;神经肌肉病状诸如不宁腿综合征和肌肉麻痹或破伤风;对中风、神经创伤和多发性硬化的神经保护;以

及通道病变诸如红斑肢痛症(erythromyalgia)和家族性直肠痛综合征。

[0182] 在一方面,本发明涉及化合物、药物组合物以及使用该化合物和药物组合物通过向需要此类治疗的哺乳动物(例如人)施用有效量的钠通道阻断剂调节剂(特别是抑制剂)用于治疗哺乳动物(优选为人)中的钠通道-介导的疾病并且优选与以下相关的疾病和病状的方法:疼痛,中枢神经病状诸如癫痫、焦虑、抑郁和双相疾病;心血管病状诸如心律失常、心房颤动和心室颤动;神经肌肉病状诸如不宁腿综合征和肌肉麻痹或破伤风;对中风、神经创伤和多发性硬化的神经保护;以及通道病变诸如红斑肢痛症和家族性直肠痛综合征。

[0183] 钠通道-介导的疾病或病状还包括与HIV相关的疼痛、HIV治疗诱导的神经病变、三叉神经痛、舌咽神经痛、神经病继发性至转移性浸润、痛性肥胖病、丘脑损伤、高血压、自身免疫疾病、哮喘、药瘾(例如,鸦片剂、苯并二氮杂卓、苯丙胺、可卡因、酒精、丁烷吸入)、阿尔茨海默氏病、痴呆、年龄相关的记忆缺陷、科萨科夫综合征、再狭窄、泌尿功能障碍、失禁、帕金森病、脑血管缺血、神经症、胃肠道疾病、镰状细胞性贫血、移植排斥、心力衰竭、心肌梗死、再灌注损伤、间歇性跛行、心绞痛、痉挛、呼吸障碍、大脑缺血或心肌缺血、长QT综合征、儿茶酚胺能敏感性多形性室性心动过速(Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia)、眼科疾病、痉挛状态、痉挛性截瘫、肌病、重症肌无力、先天性副肌强直、高钾性周期性麻痹、低钾性周期性麻痹、秃发、焦虑病症、精神障碍、躁狂症、偏执狂、季节性情感障碍、惊恐障碍、强迫症(OCD)、恐怖症、孤独症、亚斯伯格综合征、雷特氏症、崩解症、注意力缺陷症、攻击性、冲动控制障碍、血栓症、子痫前期、充血性心力衰竭、心脏停搏、Freidrich共济失调、脊髓小脑性共济失调(Spinocerebellar ataxia)、脊髓病、神经根病、系统性红斑狼疮、肉芽肿病、橄榄-桥脑-小脑萎缩(olivo-ponto-cerebellar atrophy)、脊髓小脑性共济失调(spinocerebellar ataxia)、发作性共济失调、肌纤维颤搐、进行性苍白球萎缩(progressive pallidal atrophy)、进行性核上麻痹和痉挛状态、外伤性脑损伤、脑水肿、脑积水损伤、脊髓损伤、神经性厌食、易饿病、普拉德-威利综合征、肥胖、视神经炎、白内障、视网膜出血、缺血性视网膜病变、色素性视网膜炎、急性和慢性青光眼、黄斑变性、视网膜动脉闭塞、舞蹈症、亨廷顿舞蹈症、脑水肿、直肠炎、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏感性、结节病、肠易激综合征、图雷特氏综合征、莱施-蔡恩二氏综合征、布鲁格达氏综合征(Brugado syndrome)、利德尔综合征、克罗恩病、多发性硬化和与多发性硬化相关的疼痛(MS)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、弥漫性硬化、糖尿病性神经病变、外周神经病变、腓骨侧肌肉萎缩综合征(charcot marie tooth syndrome)、关节炎、风湿性关节炎、骨关节炎、软骨钙化症、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、肌强直性营养不良、肌营养不良症、恶性高热症、囊性纤维化、假性醛固酮增多症、横纹肌溶解症、心理缺陷、甲状腺功能减退症、双相抑郁、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关的疾病、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、直肠疼痛、癌症、癫痫、局部和全身性强直性发作、发热性惊厥、失神型发作(轻癫痫)、肌阵挛性发作、失张力发作、阵挛性发作、伦格综合征(Lennox Gastaut)、韦斯特综合征(婴儿性痉挛)、多重耐药性发作(multiresistant seizures)、发作预防(抗癫痫发生(anti-epileptogenic))、家族性地中海热综合征、痛风、不宁腿综合征、心律失常、纤维肌痛、由中风或神经创伤引起的局部缺血病状下的神经保护、快速-心律失常、心房纤颤和心室纤颤以及作为全身或局部麻醉。

[0184] 如本文所使用,术语“疼痛”是指所有类别的疼痛并且被认为包括但不限于:神经

性疼痛、炎性疼痛、伤害性疼痛、特发性疼痛、神经痛、口面疼痛、烧灼痛、口灼伤综合征、躯体痛、内脏痛、面肌疼痛、牙痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术痛、术后疼痛、分娩疼痛、产痛、慢性区域性疼痛综合征 (CRPS)、反射交感性营养不良、臂丛撕脱伤、神经源性膀胱障碍、急性疼痛 (例如, 肌骨骼和术后疼痛)、慢性疼痛、持续性疼痛、外周介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、家族性偏瘫性偏头痛、与头痛相关的病状、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、外周神经损伤、中风后的疼痛、丘脑损伤、神经根病、HIV疼痛、疱疹后疼痛、非心源性胸痛、肠易激综合征以及与肠道疾病和消化不良相关的疼痛及其组合。

[0185] 此外, 钠通道阻断剂具有除了疼痛之外的临床用途。本发明因此还涉及化合物、药物组合物以及使用化合物和药物组合物用于治疗诸如癌症和瘙痒症 (痒) 的疾病或病状的方法。

[0186] 瘙痒症, 通常被称为痒, 为常见的皮肤病学病状。虽然瘙痒症的确切起因是复杂的并且未完全清楚, 但是长期以来存在痒牵涉与介导疼痛的那些相似的感觉神经元, 特别是C纤维的证据 (Schmelz, M. 等, *J. Neurosci.* (1997), 17:8003-8)。具体地说, 据信穿过电压门控钠通道的钠内流对于传播来自皮肤的痒感觉是必需的。痒脉冲的传递产生引起搔抓的欲望或反射的不愉快的感觉。

[0187] 引起痒的多种原因和电途径为已知。在人类中, 可通过组胺或PAR-2激动剂诸如蠶豆蛋白酶 (mucunain) 引起瘙痒, 该激动剂激活C纤维的独特群体 (Namer, B. 等, *J. Neurophysiol.* (2008), 100:2062-9)。已知多种神经营养肽介导动物模型中的痒 (Wang, H. 和Yosipovitch, G., *International Journal of Dermatology* (2010), 49:1-11)。也可通过鸦片剂引起痒, 这为来自疼痛响应的独特药理学证据。

[0188] 在痒和疼痛响应之间存在复杂的相互作用, 其部分由来自皮肤的重叠的感觉输入引起 (Ikoma, A. 等, *Arch. Dermatol.* (2003), 139:1475-8) 并且也来自疼痛和瘙痒两者的不同的病因学。疼痛响应可通过增强中枢致敏使痒加剧或产生抑制痛苦的搔抓。当疼痛响应不存在时, 诸如疱疹后痒, 发生特别严重的慢性发痒形式 (Oaklander, A.L. 等, *Pain* (2002), 96:9-12)。

[0189] 本发明化合物也可用于治疗瘙痒症。用电压门控钠通道, 特别是NaV1.7的抑制剂治疗痒的基本原理如下:

[0190] 1) 感觉嘌呤能兴奋剂 (pruritinergetic stimulant) 的C纤维中电活性的传播需要钠进入穿过电压门控钠通道。

[0191] 2) NaV1.7在人类皮肤中的C纤维和角质形成细胞中表达 (Zhao, P. 等, *Pain* (2008), 139:90-105)。

[0192] 3) 获得引起红斑性肢痛症的NaV1.7 (L858F) 的功能突变也引起慢性发痒 (Li, Y. 等, *Clinical and Experimental Dermatology* (2009), 34:e313-e4)。

[0193] 4) 可通过用钠通道阻断剂, 诸如局部麻醉剂利多卡因治疗缓解慢性发痒 (Oaklander, A.L. 等, *Pain* (2002), 96:9-12; Villamil, A.G. 等, *The American Journal of Medicine* (2005), 118:1160-3)。在这些报道中, 当静脉内或局部 (Lidoderm贴剂) 施用, 利多卡因为有效的。当全身施用时在达到血浆浓度处, 利多卡因可具有多个活性, 但当局部施用时, 血浆浓度仅为约1 μ M (药物评估和研究中心NDA 20-612)。在这些浓度下, 利多卡因对于钠通道阻断为选择性的并且抑制C纤维中的自发性电活性和动物模型中的疼痛响应

(Xiao, W.H., 和 Bennett, G.J.. Pain (2008), 137:218-28)。痒或皮肤刺激的类型包括但不限于:

[0194] a) 牛皮癣瘙痒症、由于血液透析 (hemodialysis) 的痒、水因性瘙痒症 (aquagenic pruritus) 以及由皮肤病引起的发痒 (例如, 接触性皮炎)、系统性病症、神经病变、精神性因素或其混合物;

[0195] b) 由过敏反应、虫咬、过敏症引起的痒 (例如, 干性皮肤、痤疮、湿疹、银屑病)、炎性病状或损伤;

[0196] c) 与外阴前庭炎相关的痒; 以及

[0197] d) 来自施用另一治疗剂诸如, 例如, 抗生素、抗病毒药和抗组胺的皮肤刺激或炎性作用。

[0198] 本发明化合物也可用于治疗哺乳动物 (优选为人) 中的某些癌症, 诸如激素敏感性癌症, 诸如前列腺癌 (腺癌)、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌和甲状腺瘤形成。已经证实电压门控钠通道在前列腺癌细胞和乳腺癌细胞中表达。作为人类乳腺癌的转移过程中的不可分割的部分的新生 NaV1.5 发生上调并且可用作转移表型和治疗靶标两者的新颖标记 (Clin. Cancer Res. (2005), 8月1日; 11 (15):5381-9)。电压门控钠通道 α -亚基 (尤其是 NaV1.7) 的功能表达与体外前列腺癌 (CaP) 的强的转移潜力相关。使用对钠通道 α 亚基特异的抗体, 电压门控钠通道 α -亚基免疫染色在前列腺组织中为明显的并且在 CaP 对比非 CaP 患者中显著更强 (Prostate Cancer Prostatic Dis., 2005; 8 (3):266-73)。还参见 Diss, J.K.J. 等, Mol. Cell. Neurosci. (2008), 37:537-547 和 Kis-Toth, K. 等, The Journal of Immunology (2011), 187:1273-1280。

[0199] 在考虑上文中, 在一个实施方案中, 本发明提供了用于治疗哺乳动物或保护哺乳动物免于患上钠通道-介导的疾病 (特别是疼痛) 的方法, 其包括向有需要的哺乳动物 (特别是人) 施用治疗有效量的本发明化合物或包含治疗有效量的本发明化合物的药物组合物, 其中该化合物调节一个或多个电压依赖性钠通道的活性。

[0200] 本发明的另一实施方案为治疗哺乳动物 (优选为人) 的疾病或病状的方法, 其中该疾病或病状选自疼痛、抑郁、心血管疾病、呼吸疾病和精神疾病及其组合, 并且其中该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物, 如上所述的, 作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药或包含治疗有效量的本发明化合物, 如上所述的, 作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的实施方案。

[0201] 本实施方案的一个实施方案为其中该疾病或病状选自神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术痛、术后疼痛、分娩疼痛、产痛、神经源性膀胱障碍、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、外周介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、外周神经损伤及其组合。

[0202] 本实施方案的另一实施方案为其中该疾病或病状选自与 HIV 相关的疼痛、HIV 治疗诱导的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏感性、结节病、肠易激综合征、克罗恩病、与多发性硬化相关的疼痛 (MS)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (ALS)、糖尿病性神经病变、外周神经病变、关节炎、风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、

肌无力综合征、肌强直、恶性高热症、囊性纤维化、假性醛固酮增多症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退症、双相抑郁、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关的疾病、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、家族性直肠痛、癌症、癫痫、局部和全身性强直性发作、不宁腿综合征、心律失常、纤维肌痛、由中风或神经创伤引起的局部缺血病状下的神经保护、快速心律失常、心房纤颤和心室纤颤。

[0203] 本发明的另一实施方案为治疗但并不预防哺乳动物中疼痛的方法，其中该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物，如上所述的，作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，或包含治疗有效量的本发明化合物，如上所述的，作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0204] 本实施方案的一个实施方案为一种方法，其中疼痛选自神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术痛、术后疼痛、分娩疼痛、产痛、牙痛、慢性疼痛、持续性疼痛、外周介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、外周神经损伤、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、家族性直肠痛或纤维肌痛及其组合。

[0205] 本实施方案的另一实施方案为一种方法，其中疼痛与选自以下的疾病或病状相关：HIV、HIV治疗诱导的神经病变、热敏感性、结节病、肠易激综合征、克罗恩病、多发性硬化、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、糖尿病性神经病变、外周神经病变，风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、阵发性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热症、囊性纤维化、假性醛固酮增多症、横纹肌溶解症、甲状腺功能减退症、双相抑郁、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关的疾病、神经源性膀胱障碍、溃疡性结肠炎、癌症、癫痫、局部和全身性强直性发作、不宁腿综合征、心律失常、由中风或神经创伤引起的局部缺血病状、快速心律失常、心房纤颤和心室纤颤。

[0206] 本发明的另一实施方案为通过抑制离子流穿过哺乳动物中的电压依赖性钠通道治疗哺乳动物(优选为人)的疼痛的方法，其中该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物，如上所述的，作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，或包含治疗有效量的本发明化合物，如上所述的，作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的实施方案。

[0207] 本发明的另一实施方案为治疗哺乳动物(优选为人)的瘙痒症的方法，其中该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物，如上所述的，作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，或包含治疗有效量的本发明化合物，如上所述的，作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的实施方案。

[0208] 本发明的另一实施方案为治疗哺乳动物(优选为人)的癌症的方法，其中该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物，如上所述的，作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，或包含治疗有效量的本发明化合物，如上所述的，作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其

混合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的实施方案。

[0209] 本发明的另一实施方案为减少离子流穿过哺乳动物细胞中的电压依赖性钠通道的方法,其中该方法包括将细胞与本发明化合物,如上所述的,作为其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的实施方案相接触。

[0210] 本发明的另一实施方案为选择性抑制哺乳动物的第二电压门控钠通道上的第一电压门控钠通道的方法,其中该方法包括向哺乳动物施用抑制量的式(I)化合物或式(I)化合物的实施方案。

[0211] 本发明的另一实施方案为选择性抑制哺乳动物或哺乳动物细胞中的NaV1.7(与NaV1.5相比)的方法,其中该方法包括向有需要的哺乳动物施用抑制量的式(I)化合物或其实施方案的实施方案。

[0212] 对每个与治疗哺乳动物的疾病和病状相关的上述实施方案,本发明还相关地涵盖了用作治疗此类疾病和病状的药剂的式I化合物或其实施方案。

[0213] 对每个与治疗哺乳动物的疾病和病状相关的上述实施方案,本发明还相关地涵盖了式I化合物或其实施方案用于制造用于治疗此类疾病和病状的药剂的用途。

[0214] 本发明的另一实施方案为将式(I)化合物用作确定测试化合物在调节电压依赖性钠通道的功效的体外或体内测定的标准或对照的方法。

[0215] 在本发明的另一实施方案中,式(I)化合物为被具有不同原子质量或质量数的原子替换的在其中具有一个或多个原子的同位素标记的。此类同位素标记的(即,放射性标记的)式(I)化合物被认为在本发明的范围内。可掺入至式(I)化合物的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如但不限于²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I和¹²⁵I。通过表征,例如,钠通道上的作用位点或作用方式或至钠通道(特别是NaV1.7)上的药学上重要的作用位点的结合亲和力,这些同位素标记的化合物将可用于帮助确定或测量化合物的有效性。某些经同位素标记的式(I)化合物(例如,掺入放射性同位素的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚,即³H和碳-14,即,¹⁴C,特别用于该目的,基于它们易于掺入以及迅速的检测方法。

[0216] 经较重同位素诸如氘(即²H)取代可以提供由较大的代谢稳定性产生的某些治疗优势,例如,体内半衰期延长或剂量需要减少,并且因此在一些情况下可能是优选的。

[0217] 诸如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及¹³N的正电子发射同位素取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究用于检查底物受体占有率。经同位素标记的式(I)化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过使用适当的同位素标记的试剂代替先前使用的未标记的试剂与如下文列出的在实施例中描述的那些类似的方法制备。

[0218] 测试化合物

[0219] 本发明化合物在介导(特别是抑制)钠通道离子流的评估可使用下文描述的测定来确定。或者,化合物在治疗人类的病状和疾病中的评估可以在行业标准动物模型中建立以用于显示出化合物在治疗疼痛中的功效。已经开发了人神经性疼痛病状的动物模型,其在一段持续时间内产生可通过感觉测试评价的可复现感觉缺陷(异常性疼痛、痛觉过敏和自发痛)。通过建立存在的机械、化学和温度诱导的异常性疼痛和痛觉过敏的程度,可模仿

人类中观察到的若干生理病状,允许评价药物治疗。

[0220] 在外周神经损伤的大鼠模型中,损伤神经中的异位活性对应于疼痛的行为体征。在这些模型中,钠通道阻断剂和局部麻醉剂利多卡因的静脉内施用可在不会影响一般行为和运动功能的浓度下抑制异位活性并逆转触觉异常性疼痛(Mao, J.和Chen, L.L, Pain (2000), 87:7-17)。将在这些大鼠模型中有效的剂量异速生长尺度律(Allometric scaling)转化为与在人类中示出有效的那些相似的剂量(Tanelian, D.L.和Brose, W.G., Anesthesiology (1991), 74(5):949-951)。此外, Lidoderm®, 以皮肤贴剂的形式施用的利多卡因, 为当前FDA批准的用于疹后神经痛的治疗(Devers, A.和Glaler, B.S., Clin. J. Pain (2000), 16(3):205-8)。

[0221] 本发明易于提供许多不同的方式用于鉴定可用作治疗剂的钠通道调节剂。钠通道调节剂的鉴定可使用多种体外和体内测定,例如,测量电流、测量膜电位、测量离子流(例如,钠或胍盐)、测量钠浓度、测量第二信使和转录水平,以及使用如,电压敏感染料、放射性示踪物和膜片钳电生理学进行评估。

[0222] 一种此类方案牵涉筛选能够调节钠通道活性的化学剂,从而鉴定其为调节剂。

[0223] 在Bean等, J. General Physiology (1983), 83:613-642和Leuwer, M.等, Br. J. Pharmacol (2004), 141(1):47-54中描述的典型测定使用膜片钳技术以研究通道的行为。此类技术对于本领域技术人员来说是已知的,并且可以使用当前技术研制成用于评价化合物调节钠通道行为的能力的低通量测定或中等通量测定。

[0224] 测试化合物的通量为选择待使用的筛选测定中重要的考虑因素。在一些策略中,其中待测试数十万的化合物,使用低通量方式是不可取的。然而,在其它情况下,鉴定有限数目的化合物之间的重要差异低通量是令人满意的。通常合并测定类型以鉴定特定的钠通道调节化合物将是必要的。

[0225] 使用膜片钳技术的电生理学测定被公认为用于钠通道化合物相互作用的详细表征的黄金标准并且如Bean等,同前和Leuwer, M.等,同前所述。存在手工的低通量筛选(LTS)方法,该方法可每天比较2-10种化合物;最近研发的系统用于每天自动化中等通量筛选(MTS) 20-50种贴剂(即化合物);以及来自Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA)的技术,该技术允许每天自动化高通量筛选(HTS) 1000-3000种贴剂(即化合物)。

[0226] 一种自动化膜片钳系统采用平面电极技术以加速药物发现的速率。平面电极能够实现高阻抗、细胞粘附的密封随后稳定的、低噪的全细胞记录,其与常规记录相当。合适的仪器为PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc., Union City, CA)。对多种细胞系和培养技术(其包括贴壁细胞以及在悬浮液中自发生长的细胞)的密封成功率和稳定性进行了分级。可使稳定表达高水平的相关钠离子通道的永生化细胞(如HEK和CHO)适应高密度悬浮培养。

[0227] 可选择允许研究人员鉴定阻断通道的特定状态,诸如开启状态、闭合状态或静息状态,或阻断从开启状态至闭合状态、闭合状态至静息状态或静息状态至开启状态的过渡的化合物的其它测定。本领域技术人员一般熟悉此类测定。

[0228] 也可用结合测定。设计包括获得自Evotec OAI集团公司(Hamburg, Germany)的基于传统放射性过滤器的结合测定或基于共聚焦的荧光系统,其两者均为HTS。

[0229] 也可使用放射性流量测定。在本测定中,用藜芦定或乌头碱刺激通道打开并用毒

素保持在稳定开启状态,并且通过其防止离子流入的能力鉴定通道阻断剂。该测定可使用放射性 22 [Na]和 14 [C]胍离子作为示踪物。活细胞中的FlashPlate&Cytostar-T板避免分离步骤并适合于HTS。闪烁板技术还已经将该方法推进至HTS适合性。由于该测定的功能方面,所以信息量相当好。

[0230] 然而另一形式使用获得自Molecular Dynamics (Amersham Biosciences的一个部门,Piscataway,NJ)的FLIPR系统膜电位试剂盒(HTS)测量重分布的膜电位。该方法受限于缓慢的膜电位变化。一些问题可能来自化合物的荧光背景。测试化合物也可能直接影响细胞膜的流动性并导致细胞内染料浓度增加。另外,由于该测定的功能方面,信息量相当好。

[0231] 可使用钠染料以测量钠离子流入通过通道的速率或数量。关于可能的通道阻断剂,这种类型的测定提供非常高的信息量。该测定为功能性的并且将直接测量 Na^+ 流入。CoroNa Red、SBFI和/或钠绿(sodium green)(Molecular Probes,Inc.Eugene OR)可用于测量 Na^+ 流入;全部为 Na^+ 响应性染料。它们可与FLIPR仪器组合使用。这些染料在筛选中的用途先前未在文献中进行描述。在本形式中,也有可能使用钙染料。

[0232] 在另一测定中,基于FRET的电压传感器用于测量测试化合物直接阻断 Na^+ 流入的能力。商业上可获得的HTS系统包括VIPRTM II FRET系统(Life Technologies,或Aurora Biosciences Corporation,San Diego,CA,Vertex Pharmaceuticals,Inc.的一个部门),其可以与FRET染料结合使用,也获得自Aurora Biosciences。该测定测量对电压变化的亚秒响应。不存在对通道功能的修饰剂的需要。该测定测量去极化和超极化,并提供用于定量的比率计量输出。该测定的稍微不太昂贵的MTS版本利用与来自Aurora Biosciences的FRET染料结合的FLEXstationTM(Molecular Devices Corporation)。本文公开的测试化合物的其它方法对于本领域技术人员也是轻易知道的和可得的。

[0233] 如此鉴定的调节剂然后在多种体内模型中进行测试以便确定它们是否减轻疼痛,特别是慢性疼痛或其它病状诸如癌症和瘙痒症(痒)而具有最小的不良事件。以下生物测定部分中所述的测定可用于评估本发明化合物的生物活性。

[0234] 通常,本发明化合物的功效以其 IC_{50} 值(“抑制浓度-50%”)表达,其为在特定时段内实现50%的靶标钠通道活性抑制所需的化合物的量的量度。例如,本发明的代表性化合物已经在本文所述的膜片电压钳 $\text{NaV}1.7$ 电生理学测定中显示出 IC_{50} 的范围为小于100纳摩尔至小于10微摩尔。

[0235] 在本发明的另一方面,出于比较目的,可将本发明化合物作为示例性药剂用于体外或体内研究中发现也可用于治疗或保护免患本文公开的各种疾病的其它化合物。

[0236] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或哺乳动物(优选人)中的 $\text{NaV}1.1$ 、 $\text{NaV}1.2$ 、 $\text{NaV}1.3$ 、 $\text{NaV}1.4$ 、 $\text{NaV}1.5$ 、 $\text{NaV}1.6$ 、 $\text{NaV}1.7$ 、 $\text{NaV}1.8$ 或 $\text{NaV}1.9$ 活性,优选 $\text{NaV}1.7$ 活性,该方法包括将式(I)化合物或包含式(I)化合物的药物组合物施用于哺乳动物(优选为人)或将生物样品与式(I)化合物或包含式(I)化合物的药物组合物相接触。术语“生物样品”,如本文所使用,包括但不限于细胞培养物或其提取物;获得自哺乳动物或其提取物的活组织检查材料;以及血液、唾液、尿、粪便、精液、眼泪或其它体液或其提取物。

[0237] 生物样品中 $\text{NaV}1.1$ 、 $\text{NaV}1.2$ 、 $\text{NaV}1.3$ 、 $\text{NaV}1.4$ 、 $\text{NaV}1.5$ 、 $\text{NaV}1.6$ 、 $\text{NaV}1.7$ 、 $\text{NaV}1.8$ 或 $\text{NaV}1.9$ 活性的抑制可用于本领域技术人员已知的多种目的。此类目的的实例包括但不限于生物和病理现象中钠离子通道的研究;以及新的钠离子通道抑制剂的比较性评价。

[0238] 本发明化合物(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、同位素、药学上可接受的盐或前药)和/或本文描述的包含药学上可接受的赋形剂和本发明的一种或多种化合物的药物组合物可用于制备哺乳动物中钠通道-介导的疾病或病状的治疗的药剂。

[0239] D. 组合治疗

[0240] 在治疗钠通道-介导的疾病和病状中,可以将本发明化合物与本发明的一种或多种其它化合物或一种或多种其它治疗剂或如其任何组合有效地组合。例如,本发明化合物可以与其它治疗剂组合同时施用、顺序施用或分别施用,包括但不限于:

[0241] • 鸦片剂镇痛剂,例如,吗啡、海洛因、可卡因、氧化吗啡、羟甲左吗喃、烯丙左吗喃、羟考酮、可待因、双氢可待因、丙氧芬、纳美芬、芬太尼、二氢可待因酮、氢吗啡酮、美利皮定(meripidine)、美沙酮、烯丙吗啡、纳洛酮、纳曲酮、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡和喷他佐辛;

[0242] • 非鸦片剂镇痛剂,例如,乙酰美尼芬(acetomeniphen)、水杨酸盐(例如,阿司匹林);

[0243] • 非甾体抗炎药物(NSAID),例如,布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、塞来昔布、双氯芬酸、氟苯水杨酸(diflusal)、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、硝基氟吡洛芬(nitroflurbiprofen)、奥沙拉秦、奥沙普秦、苯基丁氮酮、吡罗昔康、柳氮磺胺吡啶、苏灵大、甲苯酰吡啶乙酸和佐美酸;

[0244] • 抗惊厥药,例如,卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、丙戊酸盐、托吡酯、加巴喷丁和普瑞巴林;

[0245] • 抗抑郁药诸如三环抗抑郁药,例如,阿米替林、氯米帕明、去甲丙咪嗪(despramine)、丙米嗪和去甲替林;

[0246] • COX-2选择性抑制剂,例如,塞来昔布、罗非考昔、帕瑞考昔、伐地考昔、地拉考昔(deracoxib)、依托考昔和鲁米考昔;

[0247] • α -肾上腺素能药物,例如,多沙唑嗪、坦洛新、可乐定、胍法辛、地塞托咪定(dexmetatomidine)、莫达非尼和4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲氧基亚磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉;

[0248] • 巴比妥酸盐镇静药,例如,异戊巴比妥、阿普比妥、仲丁巴比妥、布他比妥(butabital)、甲苯比妥、美沙比妥、美索比妥、戊巴比妥、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥、他布比妥、硫戊巴比妥(theamylal)和硫喷妥;

[0249] • 速激肽(NK)拮抗剂,特别是NK-3、NK-2或NK-1拮抗剂,例如,(α R,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮杂环辛四烯并(diazocino)[2,1-g][1,7]-萘啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[2R,3S]-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苄基]乙氧基-3-(4-氟苄基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦、拉奈匹坦、达匹坦或3-[[2-甲氧基5-(三氟甲氧基)苄基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶(2S,3S);

[0250] • 煤焦油镇痛剂,特别是对乙酰氨基酚;

[0251] • 血清素再摄取抑制剂,例如,帕罗西汀、舍曲林、诺氟(氟西汀去甲基代谢物)、代

谢物去甲基舍曲林、³氟伏沙明、帕罗西汀、西酞普兰、西酞普兰代谢物去甲基西酞普兰、依地普仑、d,1-芬氟拉明、非莫西汀、伊福西汀、氰基度硫平(cyanodothiepin)、利托西汀、达泊西汀、奈法唑酮、西文氯胺、曲唑酮和氟西汀；

[0252] • 去甲肾上腺素(降肾上腺素)再摄取抑制剂,例如,马普替林、洛非帕明、米氮平、羟丙替林、非唑拉明、托莫西汀、米安色林、安非他酮(bupropion)、安非他酮代谢物羟基安非他酮、诺米芬辛和维洛沙秦(Vivalan®),特别是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂诸如瑞波西汀,特别是(S,S)-瑞波西汀和文拉法辛度洛西汀精神安定药镇静药/抗焦虑剂;

[0253] • 双重血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂,诸如文拉法辛、文拉法辛代谢物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明、氯米帕明代谢物去甲基氯米帕明、度洛西汀、米那普仑和丙咪嗪;

[0254] • 乙酰胆碱酯酶抑制剂抑制剂诸如多奈哌齐;

[0255] • 5-HT₃拮抗剂诸如昂丹司琼;

[0256] • 促代谢性谷氨酸受体(mGluR)拮抗剂;

[0257] • 局部麻醉剂诸如美西律和利多卡因;

[0258] • 皮质类固醇诸如地塞米松;

[0259] • 抗心律失常药,例如,美西律和苯妥英;

[0260] • 毒蕈碱拮抗剂,例如,托特罗定、丙哌维林、曲司氯铵(tropium chloride)、达非那新、索利那辛、替米维林和异丙托铵;

[0261] • 大麻酚类;

[0262] • 辣椒素受体激动剂(例如,仙人掌毒素(resiniferatoxin))或拮抗剂(例如,辣椒平);

[0263] • 镇静药,例如,格鲁米特、甲丙氨酯、甲喹酮和氯醛比林;

[0264] • 抗焦虑剂诸如苯并二氮杂卓,

[0265] • 抗抑郁药诸如米氮平,

[0266] • 局部药剂(例如,利多卡因、辣椒素和树脂非洛素(resiniferotoxin));

[0267] • 肌肉松弛药诸如苯并二氮杂卓、巴氯芬、卡立普多、氯唑沙宗、环苯扎林、美索巴莫和奥芬那君(orphenadine);

[0268] • 抗组胺或H₁拮抗剂;

[0269] • NMDA受体拮抗剂;

[0270] • 5-HT受体激动剂/拮抗剂;

[0271] • PDEV抑制剂;

[0272] • **Tramadol®**;

[0273] • 胆碱能(烟碱)镇痛剂;

[0274] • α -2- δ 配体;

[0275] • 前列腺素E₂亚型拮抗剂;

[0276] • 白三烯B₄拮抗剂;

[0277] • 5-脂氧合酶抑制剂;以及

[0278] • 5-HT₃拮抗剂。

[0279] 可以使用此类组合治疗和/或预防的钠通道-介导的疾病和病状包括但不限于疼痛,中枢和周围神经介导的急性、慢性、神经性以及以下相关的其它疾病:疼痛和其它中

枢神经病症诸如癫痫、焦虑、抑郁和双相疾病；或心血管病症诸如心律失常、心房纤颤和心室纤颤；神经肌肉病症诸如不宁腿综合征和肌肉麻痹或破伤风；对中风、神经创伤和多发性硬化的神经保护；以及通道病变诸如红斑肢痛症和家族性直肠痛综合征。

[0280] 如本文所用“组合”是指本发明的一种或多种化合物与本发明的一种或多种其它化合物或一种或多种另外的治疗剂的任何混合物或排列物。除非上下文清楚说明，否则“组合”可以包括将本发明化合物与一种或多种治疗剂同时递送或顺序递送。除非上下文清楚说明，否则“组合”可以包括本发明化合物与另一治疗剂的剂量形式。除非上下文清楚说明，否则“组合”可以包括本发明化合物与另一治疗剂的施用途径。除非上下文清楚说明，否则“组合”可以包括本发明化合物与另一治疗剂的制剂。剂量形式、施用途径和药物组合物包括但不限于本文描述的那些。

[0281] 通过参考以下实施例将更充分地理解本发明。然而，不应将实施例理解为限制本发明的范围。

实施例

[0282] 这些实施例用于给技术人员制备和使用本发明化合物、组合物以及方法提供指导。尽管描述了本发明的具体实施方案，但是技术人员将理解可在不脱离本发明精神和范围的情况下进行各种变化和修饰。

[0283] 实施例中描述的化学反应可容易地被修改以制备许多本发明的其它化合物，并且用于制备本发明化合物的替代方法被认为在本发明的范围内。例如，可通过对本领域技术人员显而易见的修改，例如，通过适当地保护干扰基团，通过利用本领域已知的其它合适的试剂，例如，通过适当地保护干扰基团，通过利用本领域已知的其它合适的试剂而不是描述的那些，和/或通过对反应条件进行常规修改成功地进行根据本发明的非示例性化合物的合成。

[0284] 在以下实施例中，除非另外指出，否则所有温度以摄氏度列出。商购可获得的试剂购自供应商诸如Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI或Maybridge并且除非另外指出，否则无需进一步纯化即使用。通常在氮气或氩气的正压下或在具有干燥管(除非另外说明)的无水溶剂中进行以下所列的反应，并且反应烧瓶通常配有橡胶隔片用于经由注射器引入底物和试剂。玻璃器皿经烘箱干燥和/或加热干燥。使用三甲基甲硅烷(TMS)或残留的非氘化溶剂峰作为参考标准在氘化的 CDCl_3 、 d_6 -DMSO、 CH_3OD 或 d_6 -丙酮溶剂溶液(以ppm报道)中获得 ^1H NMR光谱。当报道峰多重性时，使用以下缩写：s(单峰)，d(双峰)，t(三重峰)，q(四重峰)，m(多重峰)，br(变宽)，dd(双峰的双峰)，dt(三重峰的双峰)。耦合常数，当给出时，以Hz(赫兹)报告。

[0285] 用于描述试剂、反应条件或设备的所有缩写旨在与“标准缩写和首字母缩写列表”中所列的定义相一致。使用ChemDraw命名程序的结构命名特征获得本发明的分离化合物的化学名称。

[0286] 分析条件

[0287] LCMS分析方法

[0288] 最终化合物使用LC/MS条件的结合(利用在214nm和254nm监测的UV检测器，和以ESI+离子化模式质谱法扫描110-800amu)进行分析。

[0289] LC/MS方法A:柱:XBridge C18,4.6×50mm,3.5um;流动相:A水(10mM碳酸氢铵),B CH₃CN;梯度:8.0分钟内5%~95%B;流速:1.2mL/分钟;烘箱温度40℃。

[0290] LC/MS方法B:柱:XBridge C18,4.6×50mm,3.5um;流动相:A水(0.1%氨),B CH₃CN;梯度:8.0分钟内5%~95%B;流速:1.2mL/分钟;烘箱温度40℃。

[0291] LC/MS方法C:柱:XBridge C18,4.6×50mm,3.5um;流动相:A水(0.1%TFA),B CH₃CN;梯度:8.0分钟内5%~95%B;流速:1.2mL/分钟;烘箱温度40℃

[0292] 缩写

[0293] MeCN 乙腈

[0294] EtOAc 乙酸乙酯

[0295] DCE 二氯乙烷

[0296] DCM 二氯甲烷

[0297] DIPEA 二异丙基乙胺

[0298] DME 乙二醇二甲基醚

[0299] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0300] DMSO 二甲亚砜

[0301] HCl 盐酸

[0302] HPLC 高压液相色谱

[0303] LCMS 液相色谱质谱法

[0304] MeOH 甲醇

[0305] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮

[0306] RPHPLC 反相高压液相色谱

[0307] RT 保留时间

[0308] sat. 饱和

[0309] SGC 硅胶柱色谱

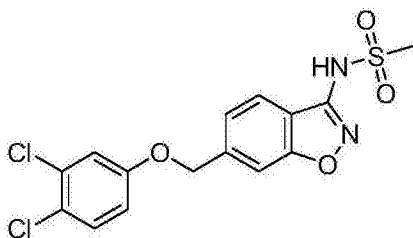
[0310] SCX-2 具有化学键合的丙基磺酸官能团的Isolute®硅基吸附剂

[0311] NH₂柱 具有化学键合的氨基丙基官能团的Isolute®硅基吸附剂

[0312] THF 四氢呋喃

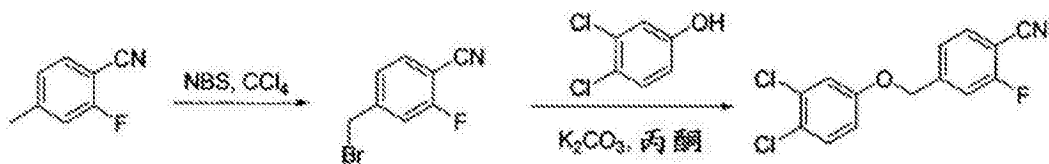
[0313] 实施例1

[0314]

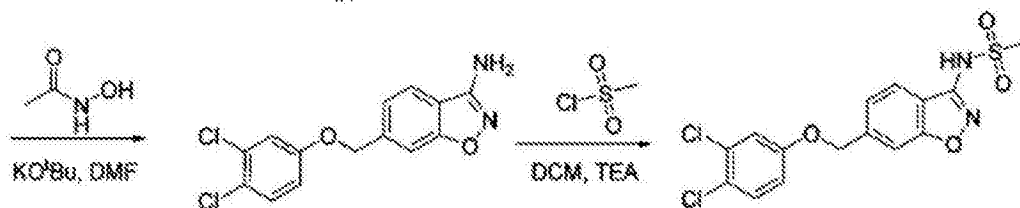


[0315] N-(6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

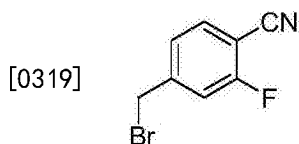
[0316] 合成方案



[0317]



[0318] 步骤1

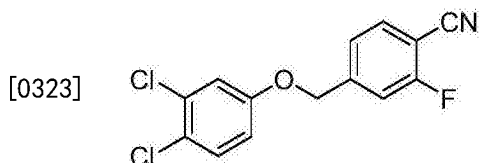


[0319]

[0320] 4-(溴甲基)-2-氟苄腈

[0321] 将2-氟-4-甲基苄腈 (0.500g, 3.7mmol)、N-溴琥珀酰亚胺 (0.725g, 4.1mmol) 和过氧化苯甲酰 (0.05g) 于 CCl_4 (20mL) 中的混合物在 90°C 搅拌 18 小时。将混合物用 DCM (20ml) 和水 (20ml) 稀释。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且蒸发以提供为黄色固体的粗产物 (0.6g, 76%)。粗产物不经进一步纯化用于下一步骤。

[0322] 步骤2

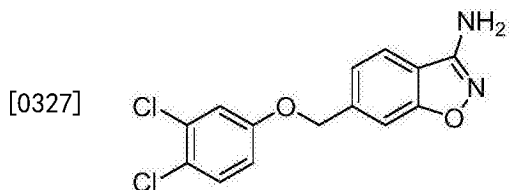


[0323]

[0324] 4-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-2-氟苄腈

[0325] 将碳酸钾 (180mg, 1.30mmol) 和 3,4-二氯苯酚 (168mg, 1.03mmol) 加入至 4-(溴甲基)-2-氟苄腈 (200mg, 0.94mmol) 于丙酮 (20mL) 中的混合物。在 30°C 搅拌 4h 后, 混合物用 EtOAc 萃取 (50mL \times 3)。将合并的有机层用盐水洗涤且经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且通过硅胶柱 (用石油醚/乙酸乙酯 = 8/1 洗脱) 纯化以得到为白色固体的期望产物 (180mg, 64%)。

[0326] 步骤3



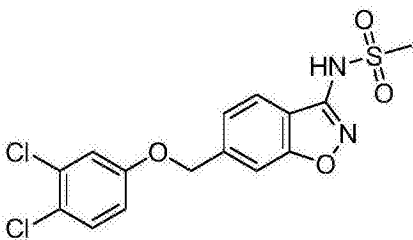
[0327]

[0328] 6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0329] 将 N-羟基乙酰胺 (51mg, 0.68mmol) 和叔丁醇钾 (76mg, 0.68mmol) 于 DMF (10mL) 中的混合物在室温搅拌 1h, 然后加入 4-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-2-氟苄腈 (100mg, 0.34mmol)。在室温搅拌 3h 后, 混合物用 EtOAc 萃取 (20mL \times 3)。将合并的有机层用盐水洗涤且经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且蒸发以得到为黄色固体的粗产物 (45mg, 85%)。LCMS (ESI) m/z : 309.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0330] 步骤4

[0331]

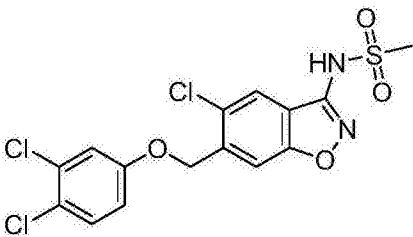


[0332] N-(6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0333] 将6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(45mg, 0.15mmol)、三乙胺(5.0mL)和甲磺酰氯(25mg, 0.22mmol)于DCM(15mL)中的混合物在室温搅拌3h。用饱和NaHCO₃(150mL)淬灭反应且混合物用EtOAc萃取(20mL×3)。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发以得到粗产物。残余物通过反相combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的MeCN)纯化以提供为白色固体的目标化合物(22mg, 39%)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.08min, m/z:386.7 [M+H]⁺。¹H-NMR(500MHz, MeOH-d₄): δ7.75(d, J=8.5Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.31(d, J=9.0Hz, 2H), 7.13(d, J=2.5Hz, 1H), 6.90-6.88(m, 1H), 5.16(s, 2H), 3.17(s, 3H)。

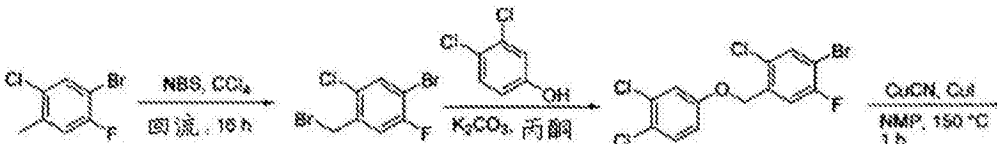
[0334] 实施例2

[0335]

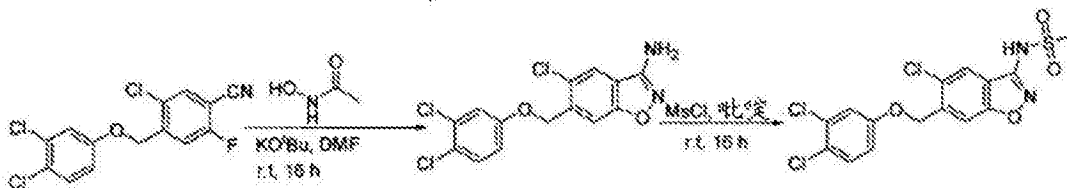


[0336] N-(5-氯-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0337] 合成方案

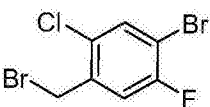


[0338]



[0339] 步骤1

[0340]

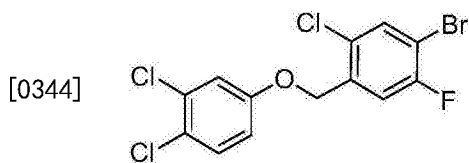


[0341] 1-溴-4-(溴甲基)-5-氯-2-氟苯

[0342] 将1-溴-5-氯-2-氟-4-甲基苯(500mg, 2.3mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(481mg, 2.7mmol)和偶氮二异丁腈(38mg, 0.23mmol)于CCl₄(10mL)中的混合物在90℃搅拌16h。混合物用DCM(20mL)和水(20mL)稀释。分离有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤且蒸发以得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱(用石油醚/乙酸乙酯=50/1洗脱)纯化以得到为固体的1-溴-4-(溴甲

基)-5-氯-2-氟苯(324mg, 47%)。

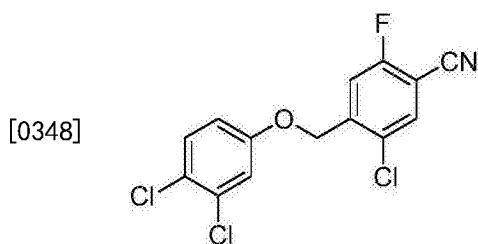
[0343] 步骤2



[0345] 1-溴-5-氯-4-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-2-氟苯

[0346] 将碳酸钾(414mg, 3.0mmol)和3,4-二氯苯酚(194mg, 1.2mmol)加入至1-溴-4-(溴甲基)-5-氯-2-氟苯(300mg, 1.0mmol)于丙酮(10mL)中的混合物。在50℃搅拌4h后,过滤反应混合物并浓缩。残余物通过硅胶柱(用石油醚/乙酸乙酯=10/1洗脱)纯化以得到为白色固体的1-溴-5-氯-4-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-2-氟苯(240mg, 64%)。

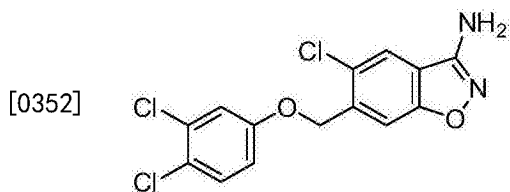
[0347] 步骤3



[0349] 5-氯-4-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-2-氟苄腈

[0350] 将10ml微波小瓶装入1-溴-5-氯-4-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-2-氟苯(384mg, 0.58mmol)、氧化亚铜(I)(104mg, 1.16mmol)、碘化亚铜(I)(11mg, 0.058mmol)和NMP(3mL)。用微波在150℃辐照4h后,将混合物浓缩且通过反相combiflash(40%-80%于0.1%NH₄HCO₃中的MeCN)纯化以得到为灰白色固体的目标化合物(90mg, 52%)。

[0351] 步骤4

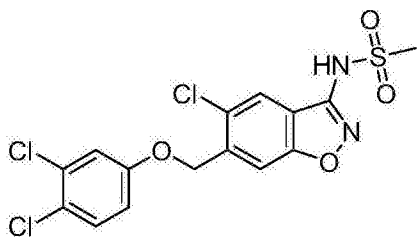


[0353] 5-氯-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0354] 向N-羟基乙酰胺(35mg, 0.45mmol)于无水DMF(2mL)中的混合物加入叔丁醇钾(50mg, 0.45mmol)。将混合物在室温搅拌30min,然后加入5-氯-4-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-2-氟苄腈(50mg, 0.15mmol)。在室温再搅拌16h后,将混合物浓缩且通过反相combiflash(20%-60%于0.1%NH₄HCO₃中的MeCN)纯化以得到为白色固体的5-氯-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(42mg, 81%收率)。LCMS (ESI) m/z: 343.0 [M+H]⁺。

[0355] 步骤5

[0356]

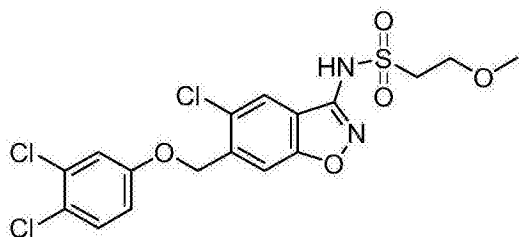


[0357] N-(5-氯-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0358] 在0℃将甲磺酰氯(0.14mmol, 16mg)滴加至5-氯-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(42mg, 0.12mmol)于无水吡啶(2mL)中的混合物。在室温搅拌16h后,将混合物浓缩且通过反相combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的MeCN)纯化以得到为白色固体的目标化合物(14.1mg, 20%收率)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.58min, m/z:420.9[M+H]⁺; ¹H-NMR(500MHz, MeOD-d₄): δ7.85(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.46(d, J=9.0Hz, 1H), 7.27(d, J=3.0Hz, 1H), 7.05-7.02(m, 1H), 5.27(s, 2H), 3.10(s, 3H)。

[0359] 实施例3

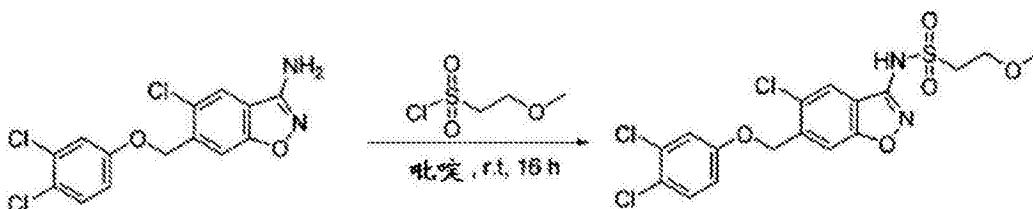
[0360]



[0361] N-(5-氯-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基乙烷磺酰胺

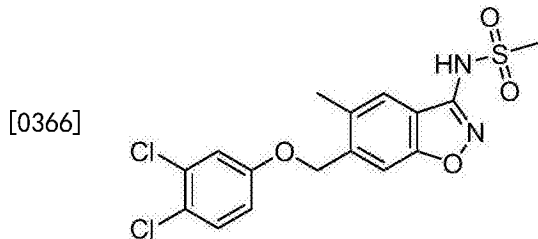
[0362] 合成方案

[0363]



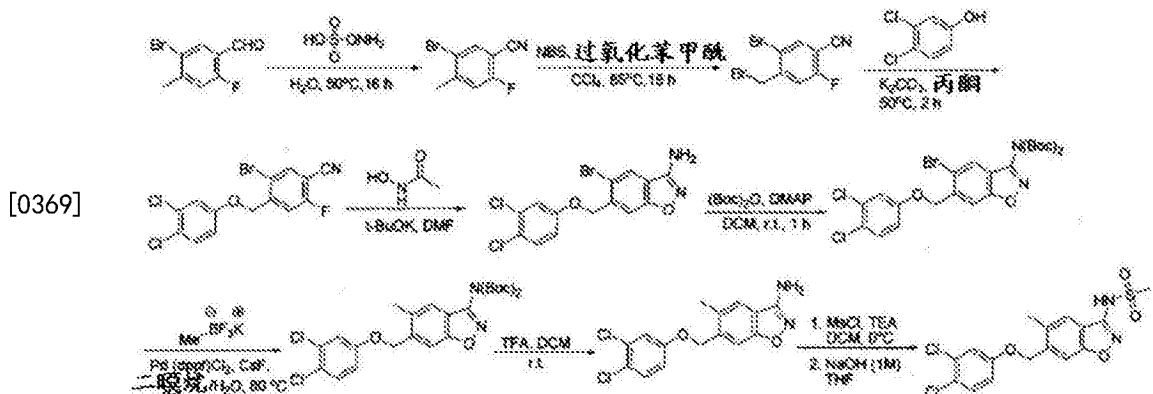
[0364] 在0℃将2-甲氧基乙烷磺酰氯(0.14mmol, 22mg)滴加至5-氯-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(42mg, 0.12mmol)于无水吡啶(2mL)中的混合物。在室温搅拌16h后,将混合物浓缩且通过反相combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的MeCN)纯化以得到为白色固体的目标化合物(17.5mg, 32%)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.60min, m/z:465.0[M+H]⁺; ¹H-NMR(500MHz, MeOD-d₄): δ7.87(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.47(d, J=8.5Hz, 1H), 7.28(d, J=3.0Hz, 1H), 7.05-7.03(m, 1H), 5.28(s, 2H), 3.82(t, J=14Hz, 2H), 3.59(t, J=14Hz, 2H), 3.33(s, 3H)。

[0365] 实施例4

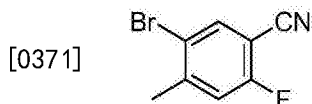


[0367] N-(6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-5-甲基苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0368] 合成方案



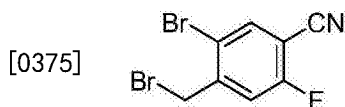
[0370] 步骤1



[0372] 5-溴-2-氟-4-甲基苄腈

[0373] 向5-溴-2-氟-4-甲基苯甲醛 (2.17g, 10mmol) 于H₂O (70mL) 中的混合物加入氨基氧基磺酸 (1.98g, 17.5mmol)。在50℃搅拌16h后,将反应冷却至室温且过滤以得到为白色固体的5-溴-2-氟-4-甲基苄腈 (1.96g, 80%)。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ7.77 (d, J=6Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)。

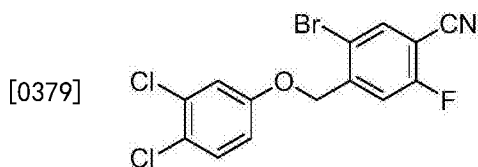
[0374] 步骤2



[0376] 5-溴-4-(溴甲基)-2-氟苄腈

[0377] 将5-溴-2-氟-4-甲基苄腈 (170mg, 0.79mmol)、N-溴琥珀酰亚胺 (148mg, 0.83mmol) 和过氧化苯甲酰 (6mg, 0.02mmol) 于CCl₄ (2mL) 中的混合物在85℃搅拌16h。除去溶剂且残余物通过硅胶色谱 (用石油醚/EtOAc = 20/1洗脱) 纯化以提供为白色固体的5-溴-4-(溴甲基)-2-氟苄腈 (100mg, 43%)。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ7.84 (d, J=6Hz, 1H), 7.38 (d, J=9Hz, 1H), 4.53 (s, 2H)。

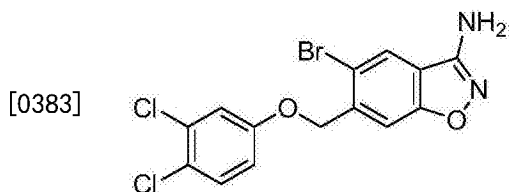
[0378] 步骤3



[0380] 5-溴-4-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-2-氟苄腈

[0381] 将5-溴-4-(溴甲基)-2-氟苄腈(306mg, 1.9mmol)、3,4-二氯苯酚(500mg, 1.7mmol)和碳酸钾(706mg, 5.1mmol)于丙酮·(6mL)中的混合物在50℃搅拌2h。用H₂O(10mL)淬灭反应且用乙酸乙酯萃取(5mL×4)。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,且真空浓缩以提供为白色固体的5-溴-4-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-2-氟苄腈(675mg, 89%收率)。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ7.84(d, J=6Hz, 1H), 7.49(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.10(d, J=2.5Hz, 1H), 6.86-6.83(m, 1H), 5.07(s, 2H)。

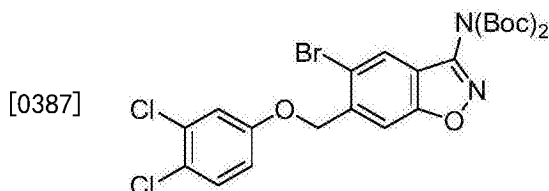
[0382] 步骤4



[0384] 5-溴-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0385] 向N-羟基乙酰胺(60mg, 0.8mmol)于无水DMF(2mL)中的溶液加入叔丁醇钾(90mg, 0.8mmol)且将反应混合物在30℃搅拌0.5h。然后加入5-溴-4-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-2-氟苄腈(100mg, 0.27mmol)且将混合物在30℃再搅拌2h。所得混合物直接通过反相 combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到为白色固体的目标化合物(66mg, 63%)。LCMS(ESI)m/z: 386.9[M+H]⁺; ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ7.78(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.38(d, J=9.0Hz, 1H), 7.12(d, J=3.0Hz, 1H), 6.88-6.86(m, 1H), 5.17(s, 2H), 4.38(br s, 2H)。

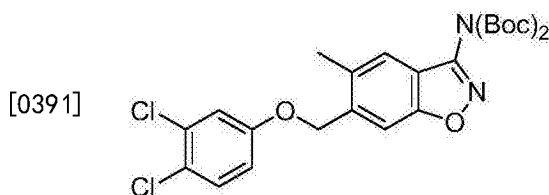
[0386] 步骤5



[0388] N-[5-溴-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)-羰基]氨基甲酸叔丁酯

[0389] 向5-溴-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(592mg, 1.52mmol)和二碳酸叔丁酯(673mg, 3.05mmol)于DCM(10mL)中的溶液加入DMAP(36mg, 0.305mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。除去溶剂且残余物通过硅胶柱(用石油醚/乙酸乙酯=5/1洗脱)纯化以提供为油状物的目标产物(641mg, 72%)。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ7.83(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.38(d, J=8.5Hz, 1H), 7.14(d, J=3.0Hz, 1H), 6.91-6.88(m, 1H), 5.19(s, 2H), 1.44(s, 18H)。

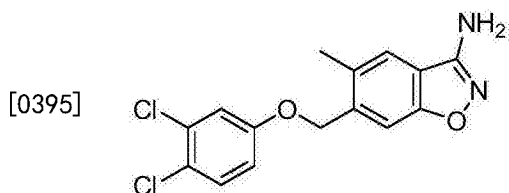
[0390] 步骤6



[0392] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[6-(3,4-二氯苯氧基甲基)-5-甲基-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0393] 向N-[5-溴-6-(3,4-二氯苯氧基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.51mmol)和甲基三氟硼酸钾(81mg, 0.66mmol)于二噁烷(6mL)和H₂O(0.3mL)中的混合物加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(62mg, 0.076mmol)和氟化铯(271mg, 1.78mmol),然后在80℃搅拌16h。通过硅藻土过滤反应且用乙酸乙酯稀释。浓缩滤液且残余物通过反相combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以提供目标化合物(117mg, 45%)。LCMS(ESI)m/z:367.0[M-156+H]⁺。

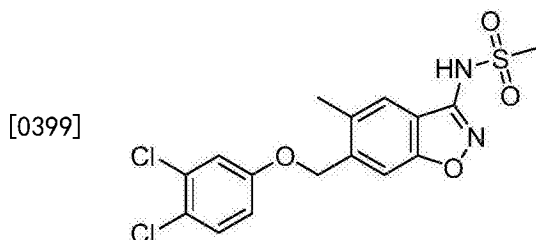
[0394] 步骤7



[0396] 6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-5-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺

[0397] 向N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[6-(3,4-二氯苯氧基甲基)-5-甲基-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(117mg, 0.23mmol)于DCM(4mL)中的溶液加入三氟乙酸(2mL)。将反应混合物在室温搅拌2h,然后加入饱和Na₂CO₃(5mL)且用DCM萃取(4mL×2)。干燥合并的有机层(Na₂SO₄),过滤且真空浓缩以提供粗油产物(80mg, 95%)。粗产物不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z:323.0[M+H]⁺。

[0398] 步骤8

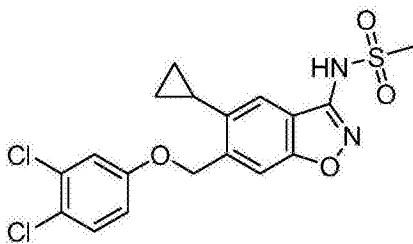


[0400] N-(6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-5-甲基苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0401] 在0℃将甲磺酰氯(0.74mmol, 85mg)滴加至6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-5-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺(80mg, 0.25mmol, 粗品)和三乙胺(76mg, 0.75mmol)于DCM(2mL)中的溶液。在室温搅拌2h后,在真空下除去溶剂。将残余物溶解于THF(2mL)和NaOH(1M, 1.0mL)中。在室温搅拌2h后,加入HCl(1M)以调节pH至6;反应混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释且用水(3mL)、盐水(3mL)洗涤且经Na₂SO₄干燥。除去溶剂且残余物通过反相combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到为白色固体的目标化合物(25mg, 39%)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.36min,m/z:401.0[M+H]⁺; ¹H-NMR(500MHz, MeOD-d₄): δ7.47(s, 1H), 7.33-7.31(m, 2H), 7.14(d, J=2.5Hz, 1H), 6.92-6.89(m, 1H), 5.07(s, 2H), 2.98(s, 3H), 2.32(s, 3H)。

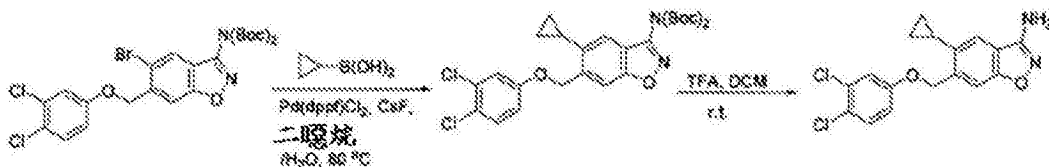
[0402] 实施例5

[0403]

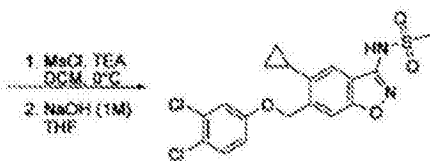


[0404] N-(5-环丙基-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0405] 合成方案

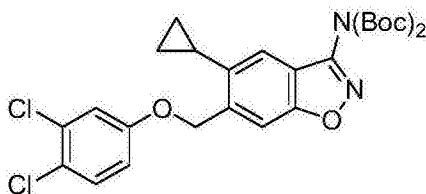


[0406]



[0407] 步骤1

[0408]

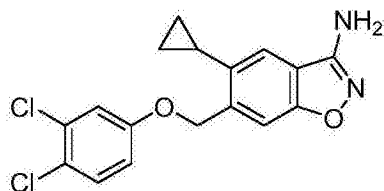


[0409] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-环丙基-6-(3,4-二氯苯氧基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0410] 向N-[5-溴-6-(3,4-二氯苯氧基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.34mmol)和环丙基硼酸(59mg, 0.68mmol)于二噁烷(6mL)和H₂O(0.3mL)中的混合物加入[1,1'-双(二苯基-膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(42mg, 0.05mmol)和氟化铯(180mg, 1.19mmol)。在90℃搅拌16h后,通过硅藻土过滤混合物且浓缩滤液。残余物通过反相combi flash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以提供目标化合物(170mg, 91%)。LCMS(ESI)m/z: 393.0 [M-156+H]⁺。

[0411] 步骤2

[0412]

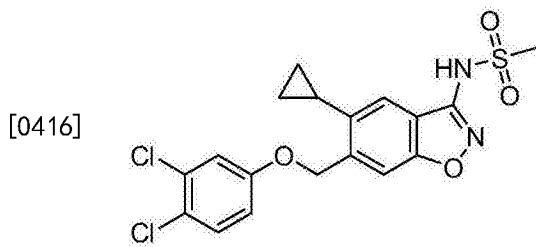


[0413] 5-环丙基-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0414] 向N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-环丙基-6-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(170mg, 0.31mmol)于DCM(6mL)中的溶液加入三氟乙酸(2mL)。在室温搅拌2h后,用饱和Na₂CO₃(5mL)淬灭反应且用DCM萃取(5mL×2)。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以提供目标化合物(102mg, 95%)。粗产物不经进一步纯化用于下一

步骤。LCMS (ESI) :m/z:349.0 [M+H]⁺。

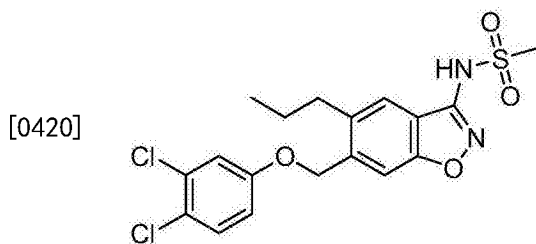
[0415] 步骤3



[0417] N-(5-环丙基-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苄基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

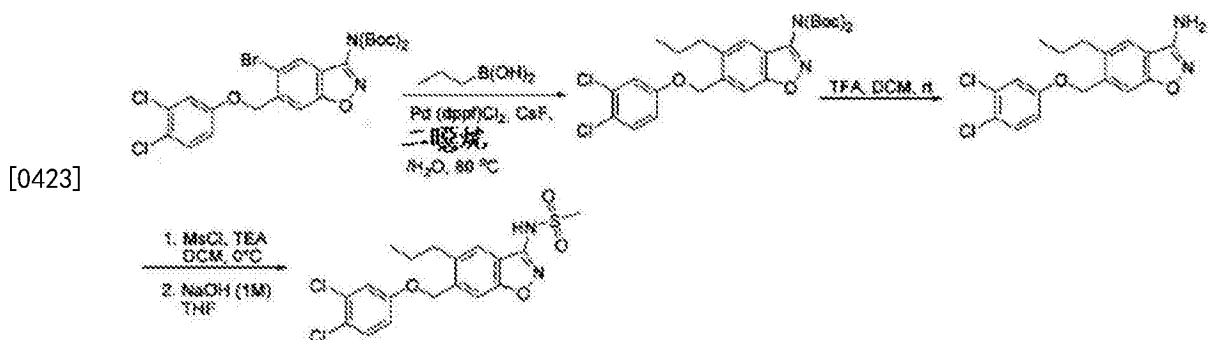
[0418] 在0℃将甲磺酰氯(92mg,0.8mmol)滴加至5-环丙基-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苄基)苯并[d]异噁唑-3-胺(140mg,0.4mmol,粗品)和三乙胺(122mg,1.2mmol)于DCM(3mL)中的溶液。在室温搅拌2h后,在真空下除去溶剂。将残余物溶解于THF(2mL)和NaOH(1M,3mL)中。在室温搅拌2h后,加入HCl(1M)以调节pH至6;反应混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释且用水(3mL)、盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥。除去溶剂且残余物通过反相combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到为白色固体的目标化合物(64mg,37%)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.59min,m/z:427.0 [M+H]⁺;¹H-NMR(500MHz,MeOD-d₄):δ7.56(d,J=9Hz,1H),7.44-7.42(m,2H),7.21(s,1H),6.92-6.89(m,1H),5.38(s,2H),2.83(s,3H),2.03(m,1H),0.91(m,2H),0.65(m,2H)。

[0419] 实施例6

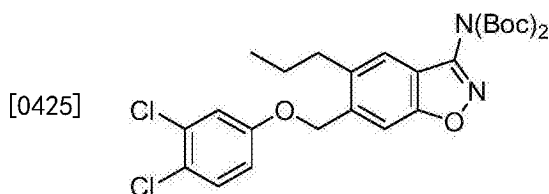


[0421] N-(6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-5-丙基苄基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0422] 合成方案



[0424] 步骤1

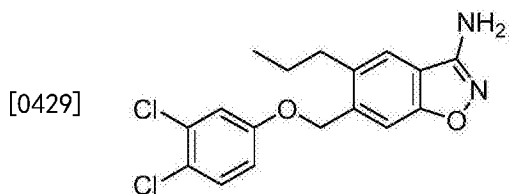


[0426] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[6-(3,4-二氯苯氧基甲基)-5-丙基-1,2-苯并噁唑-3-

基]氨基甲酸叔丁酯

[0427] 向N-[5-溴-6-(3,4-二氯苯氧基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.34mmol)和丙基硼酸(60mg,0.68mmol)于二噁烷(6mL)和H₂O(0.3mL)中的混合物加入[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)(42mg,0.05mmol)和氟化铯(180mg,1.19mmol)。在90℃搅拌16h后,通过硅藻土过滤混合物且浓缩滤液。残余物通过反相combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到油产物(50mg,27%)。LCMS(ESI)m/z:395.0[M-156+H]⁺。

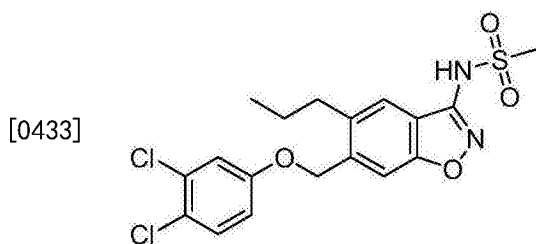
[0428] 步骤2



[0430] 6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-5-丙基苯并[d]异噁唑-3-胺

[0431] 向N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[6-(3,4-二氯苯氧基甲基)-5-丙基-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.09mmol)于DCM(2mL)中的溶液加入三氟乙酸(1mL)。在室温搅拌2h后,通过饱和Na₂CO₃(3mL)淬灭反应且用DCM萃取(2mL×2)。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以提供粗油产物(28mg,90%)。粗产物不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z:351.0[M+H]⁺。

[0432] 步骤3

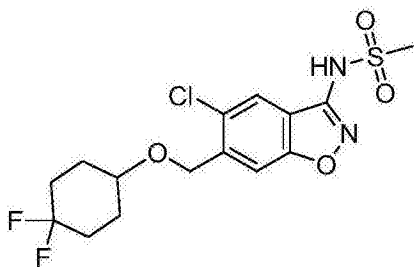


[0434] N-(6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-5-丙基苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0435] 在0℃将甲磺酰氯(19mg,0.16mmol)滴加至6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-5-丙基苯并[d]异噁唑-3-胺(28mg,0.08mmol,粗品)和三乙胺(24mg,0.24mmol)于DCM(1mL)中的溶液。在室温搅拌2h后,在真空下除去溶剂。将残余物溶解于THF(1mL)和NaOH(1M,2mL)中。在室温搅拌2h后,加入HCl(1M)以调节pH至6;反应混合物用乙酸乙酯(5mL)稀释且用水(3mL)、盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥。除去溶剂且残余物通过反相combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到为白色固体的目标化合物(10mg,29%)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.68min,m/z:428.9[M+H]⁺; ¹H-NMR(500MHz,MeOD-d₄):δ7.57-7.55(m,3H),7.44(d,J=3Hz,1H),7.12-7.10(m,1H),5.25(s,2H),3.04(s,3H),2.70-2.67(m,2H),1.65-1.63(m,2H),0.94(t,J=10Hz,3H)。

[0436] 实施例7

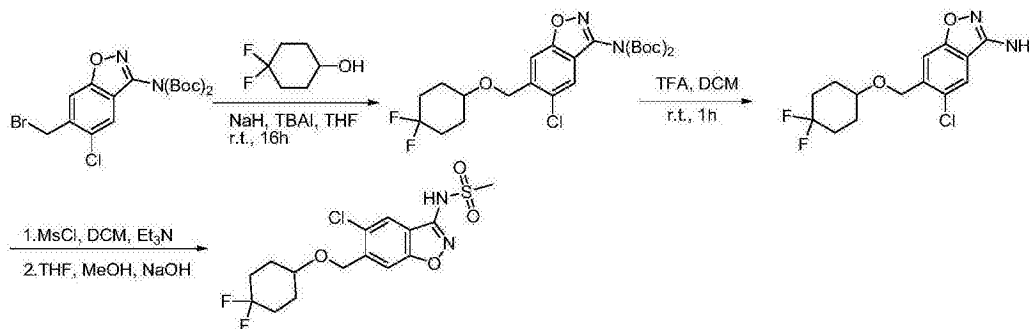
[0437]



[0438] N-((5-氯-6-((4,4-二氟环己基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

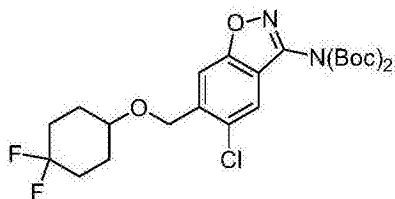
[0439] 合成方案

[0440]



[0441] 步骤1

[0442]

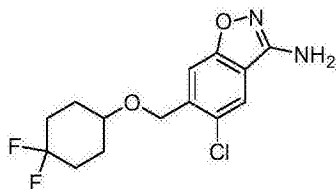


[0443] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-((5-氯-6-((4,4-二氟环己基)氧基)甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0444] 在0℃将4,4-二氟环己醇(240mg 1.6mmol)于干燥THF(10mL)中的混合物加入氢化钠(64mg,1.6mmol,60%)。在室温搅拌1h后,加入于干燥THF(3mL)和TBAI(4mg 0.01mmol)中的N-[[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(184mg0.40mmol)。在室温搅拌16h后,通过水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取(30mL×3),经无水Na₂SO₄干燥,浓缩且通过硅胶柱色谱(用10/1至3/1的石油醚/EtOAc洗脱)纯化以得到N-[(叔丁氧基)羰基]-N-((5-氯-6-((4,4-二氟环己基)氧基)甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,60%)。LCMS(ESI)m/z:361.0[M-156+H]⁺。

[0445] 步骤2

[0446]

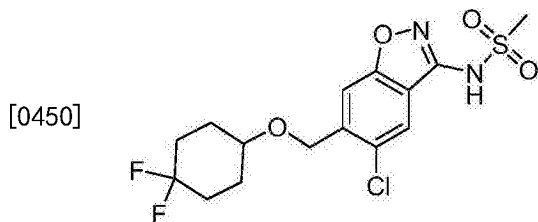


[0447] 5-氯-6-((4,4-二氟环己基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0448] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-((5-氯-6-((4,4-二氟环己基)氧基)甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.23mmol)于TFA(5.0mL)和DCM(5.0mL)中的溶液在室温搅拌1h。通过饱和NaHCO₃水溶液淬灭反应且用DCM萃取(30mL×2)。合并的有机层经Na₂SO₄

干燥,过滤并浓缩以得到为固体的5-氯-6-((4,4-二氟-环己基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(90mg,粗品),其不经纯化即可用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 317.0 $[M+H]^+$ 。

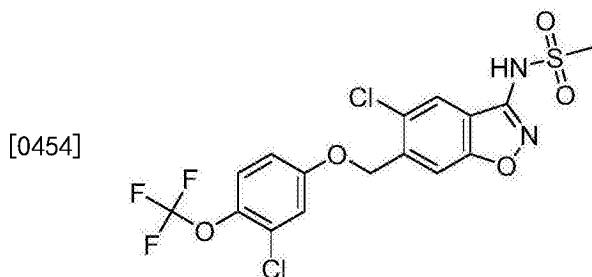
[0449] 步骤3



[0451] N-(5-氯-6-((4,4-二氟环己基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

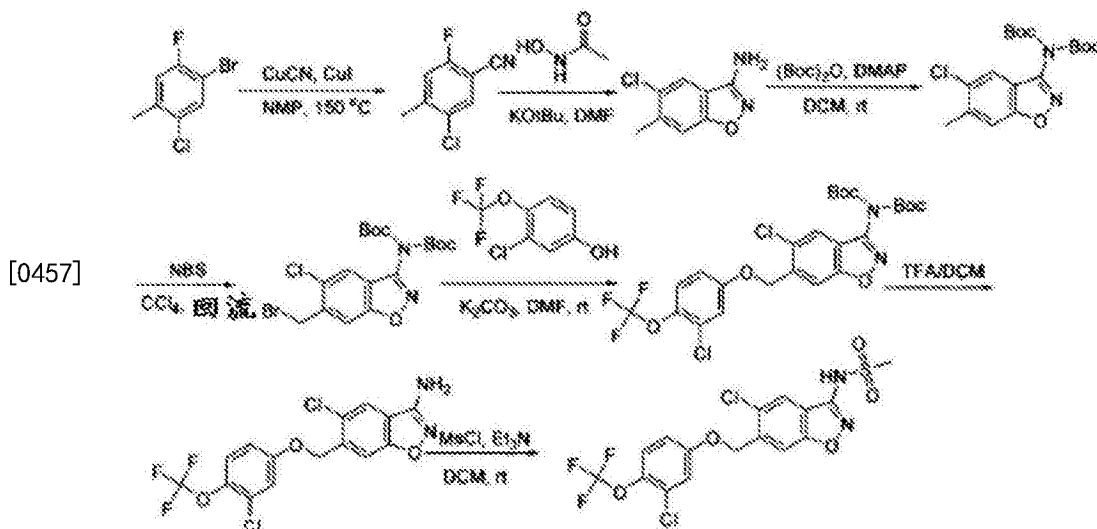
[0452] 向5-氯-6-((4,4-二氟环己基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(90mg,粗品)于DCM(6mL)中的溶液加入甲磺酰氯(48mg,0.42mmol)和三乙胺(84mg,0.84mmol)。在室温搅拌1h后,真空除去溶剂且将粗产物溶解于THF/CH₃OH(4mL/1mL)中,然后加入氢氧化钠水溶液(2mL,1.0M)。将混合物在室温搅拌1h且用EtOAc萃取(20mL×3)。将合并的有机层浓缩且通过反相prep-HPLC纯化以提供为白色固体的N-(5-氯-6-((4,4-二氟环己基氧基)-甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺(42mg,两步步骤收率:47%)。(LCMS (ESI)方法A:RT=4.81min, m/z :395.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR(500MHz,MeOD-d₄): δ 7.81(s,1H),7.60(s,1H),4.72(s,2H),3.78-3.77(m,1H),3.16(s,3H)2.15-2.09(m,2H),1.96-1.90(m,6H)。

[0453] 实施例8

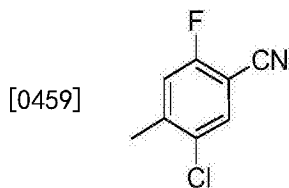


[0455] N-(5-氯-6-((3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0456] 合成方案



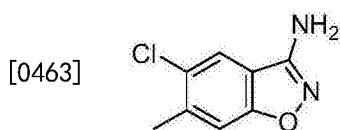
[0458] 步骤1



[0460] 5-氯-2-氟-4-甲基苯腈

[0461] 将1-溴-5-氯-2-氟-4-甲基苯 (5.0g, 23mmol)、氰化亚铜(I) (4.0g, 45mmol) 和碘化亚铜(I) (8.6g, 45mmol) 于NMP (50mL) 中的混合物在140℃加热过夜。在冷却至室温后, 过滤混合物且滤液用水稀释 (100mL) 并用乙酸乙酯萃取 (100mL×3)。将合并的有机层用水 (100mL) 洗涤且经Na₂SO₄干燥。除去溶剂且残余物通过SGC (用石油醚/EtOAc=10/1洗脱) 纯化以提供为白色固体的5-氯-2-氟-4-甲基苯腈 (1.7g, 45%收率)。

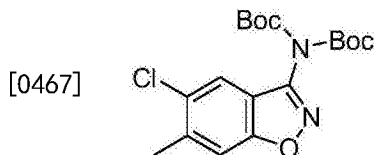
[0462] 步骤2



[0464] 5-氯-6-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺

[0465] 将叔丁醇钾 (2.0g, 18mmol) 加入至N-羟基乙酰胺 (1.3g, 18mmol) 于DMF (20mL) 中的溶液。在室温搅拌30min后, 加入5-氯-2-氟-4-甲基苯腈 (1.0g, 5.9mmol) 且将混合物在50℃再搅拌12h。在冷却至室温后, 通过水 (100mL) 淬灭反应且用EtOAc萃取 (100mL×3)。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤且经无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂以得到为固体的5-氯-6-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺 (1g, 粗品), 其不经纯化即可用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 183.7 [M+H]⁺。

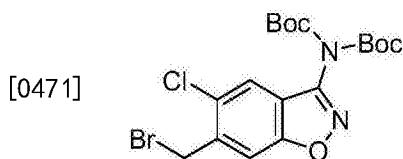
[0466] 步骤3



[0468] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-甲基-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0469] 将5-氯-6-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺 (1.0g, 5.5mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液加入二碳酸二叔丁酯 (3.0g, 14mmol) 和催化量的N,N-二甲基吡啶-4-胺。在25℃搅拌16h后, 将混合物浓缩至约5mL, 用己烷处理且过滤以得到为白色固体的N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-甲基-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.6g, 76%)。LCMS (ESI) m/z: 227.1 [M-156+H]⁺, ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ7.53 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.42 (s, 18H)。

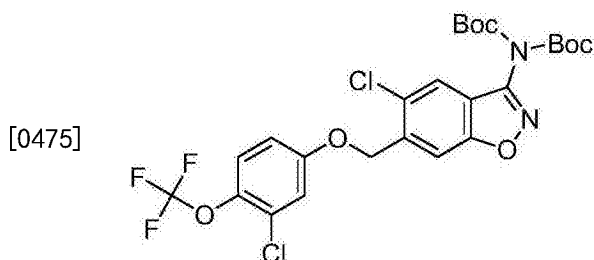
[0470] 步骤4



[0472] N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯

[0473] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-甲基-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.26mmol)于CCl₄(2mL)中的溶液加入N-溴琥珀酰亚胺(51mg,0.29mmol)和2,2-偶氮双(2-甲基丙腈)(4mg,0.026mmol)。将反应混合物加热至回流3h,然后冷却至室温。真空除去溶剂且通过SGC(用石油醚/EtOAc=10/1洗脱)纯化以提供为白色固体的N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,84%)。LCMS(ESI)m/z:305.0[M-156+H]⁺。

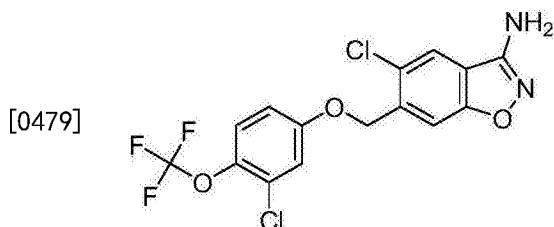
[0474] 步骤5



[0476] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-氯-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0477] 将N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.22mmol)于DMF(2mL)中的溶液加入3-氯-4-(三氟甲氧基)苯酚(55mg,0.26mmol)和碳酸钾(61mg,0.44mmol)。在25℃搅拌16h后,混合物用水(10mL)稀释且用EtOAc萃取(10mL×3)。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供为油状物的N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-氯-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,粗品),其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z:437.0[M-156+H]⁺。

[0478] 步骤6

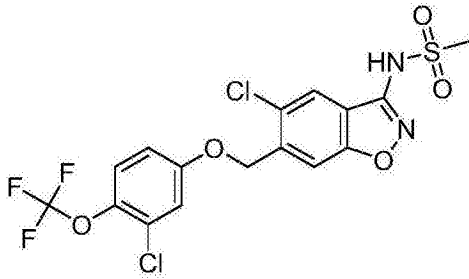


[0480] 5-氯-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺

[0481] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-氯-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.17mmol)于DCM(2mL)中的溶液加入三氟乙酸(1mL)。在室温搅拌2h后,除去溶剂并将粗产物溶解于EtOAc(10mL)中。有机层用碳酸氢钠水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过CombiFlash(0-70%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以提供为白色固体的5-氯-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺(20mg,30%)。LCMS(ESI):m/z:391.7[M+H]⁺。¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆):8.04(s,1H),7.77(s,1H),7.53(d,J=9.5Hz,1H),7.48(d,J=2.5Hz,1H),7.18(dd,J=9.0Hz,3.0Hz,1H),6.57(s,2H),5.29(s,2H)。

[0482] 步骤7

[0483]

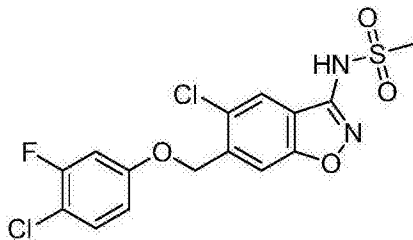


[0484] N-(5-氯-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0485] 向5-氯-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺(20mg, 0.05mmol)于DCM(2mL)中的搅拌溶液加入甲磺酰氯(7mg, 0.06mmol)和三乙胺(10mg, 0.10mmol)。在室温搅拌2h后,真空除去溶剂且将粗产物溶解于THF/CH₃OH(2mL/0.5mL)中。加入氢氧化钠水溶液(0.5mL, 1.0M)且将混合物在25℃搅拌6h,然后用HCl酸化。收集固体且进一步通过CombiFlash(0-45%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以提供为白色固体的N-(5-氯-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基)甲烷磺酰胺(15mg, 63%)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.79min,m/z:470.9[M+H]⁺。¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ8.15(s,1H),7.76(s,2H),7.53(d,J=9.0Hz,1H),7.48(d,J=3.0Hz,1H),7.18(dd,J=9.0Hz,3.0Hz,1H),5.29(s,2H),2.98(s,3H)。

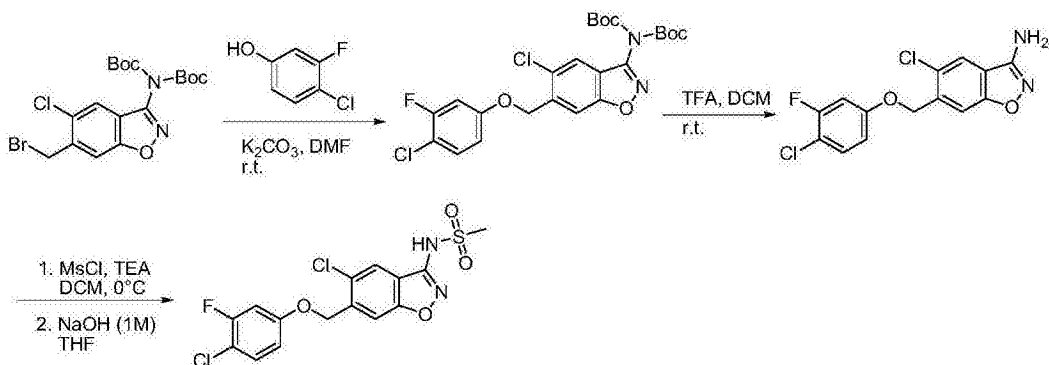
[0486] 实施例9

[0487]



[0488] N-(5-氯-6-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

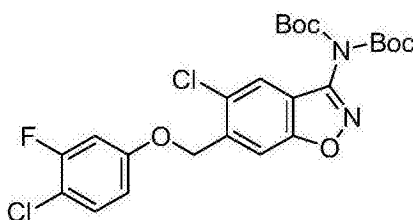
[0489] 合成方案



[0490]

[0491] 步骤1

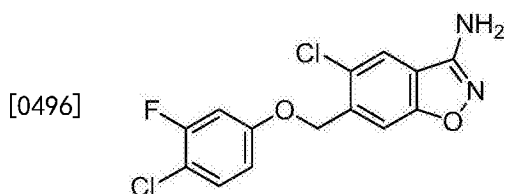
[0492]



[0493] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-氯-6-(4-氯-3-氟苯氧基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0494] 向N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.43mmol)于DMF(5mL)中的溶液加入4-氯-3-氟苯酚(70mg, 0.48mmol)和碳酸钾(180mg, 1.29mmol)。在25℃搅拌16h后,将反应混合物用水(10mL)稀释且用EtOAc萃取(10mL×3)。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供为油状物的目标化合物,其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 370.8 [M-156+H]⁺。

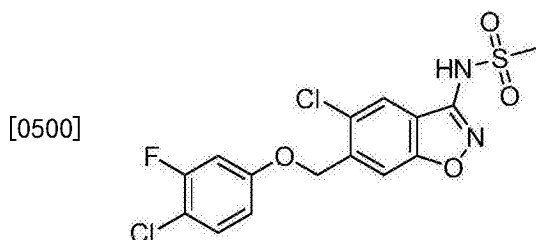
[0495] 步骤2



[0497] 5-氯-6-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0498] 向N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-氯-6-(4-氯-3-氟-苯氧基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(粗品)于DCM(2mL)中的溶液加入三氟乙酸(1mL)。在室温搅拌1h后,真空除去溶剂且将粗产物溶解于EtOAc(10mL)中。有机层用碳酸氢钠水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过CombiFlash(0-70%于0.1% NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以提供为白色固体的5-氯-6-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)-苯并[d]异噁唑-3-胺(130mg, 两个步骤为91%)。LCMS (ESI) :m/z: 326.9 [M+H]⁺。

[0499] 步骤3

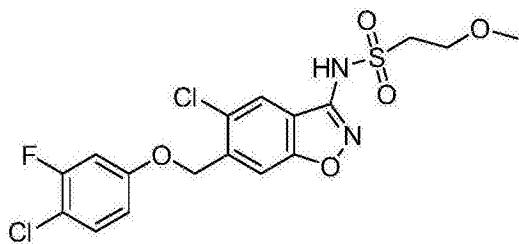


[0501] N-(5-氯-6-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0502] 在0℃将甲磺酰氯(0.52mmol, 59mg)滴加至5-氯-6-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(85mg, 0.26mmol)和三乙胺(79mg, 0.78mmol)于DCM(2mL)中的溶液。在室温搅拌2h后,在真空下除去溶剂并将残余物溶解于THF(2mL)和NaOH(1M, 1.0mL)中。在室温搅拌2h后,加入HCl(1M)以调节pH至6;反应混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释,用水(3mL)、盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过反相combiFlash(20%-50%于0.1% NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到为白色固体的目标化合物(52mg, 50%)。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.28min, m/z: 405.0 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.26 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.80 (s, 3H)。

[0503] 实施例10

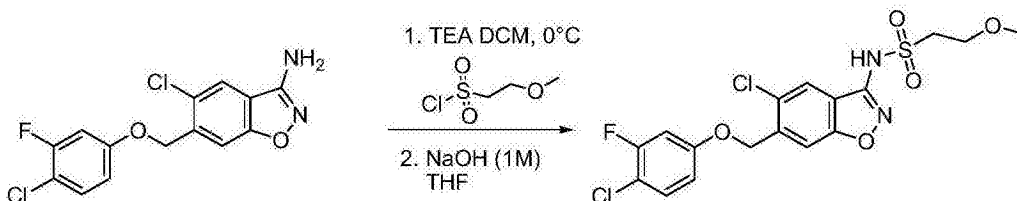
[0504]



[0505] N-(5-氯-6-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基乙烷磺酰胺

[0506] 合成方案

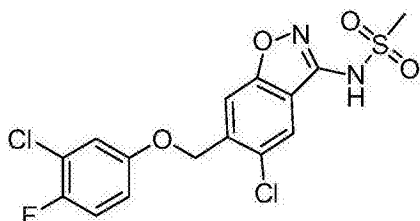
[0507]



[0508] 在0℃将2-甲氧基乙烷磺酰氯(0.52mmol, 82mg)滴加至5-氯-6-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(85mg, 0.26mmol)和三乙胺(79mg, 0.78mmol)于DCM(2mL)中的溶液。在室温搅拌2h后,在真空下除去溶剂并将残余物溶解于THF(2mL)和NaOH(1M, 1.0mL)中。将混合物在室温搅拌2h,然后加入HCl(1M)以调节pH至6。反应混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释,用水(3mL)、盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过反相 combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到为白色固体的目标化合物(23mg, 20%)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.40min,m/z:449.0[M+H]⁺; ¹H-NMR(500MHz, MeOD-d₄) δ8.00(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.05(d, J=11.0Hz, 1H), 6.94(dd, J=8.9, 1.7Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 3.84(t, J=5.8Hz, 2H), 3.71(t, J=5.8Hz, 2H), 3.25(s, 3H)。

[0509] 实施例11

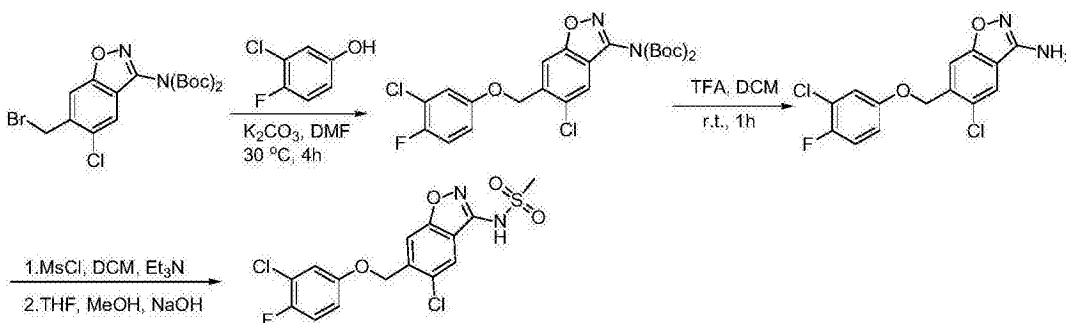
[0510]



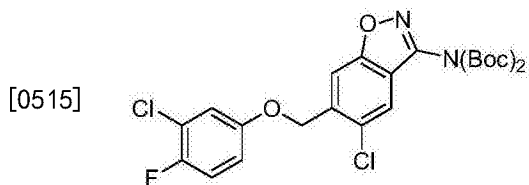
[0511] N-(5-氯-6-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲磺酰胺

[0512] 合成方案

[0513]



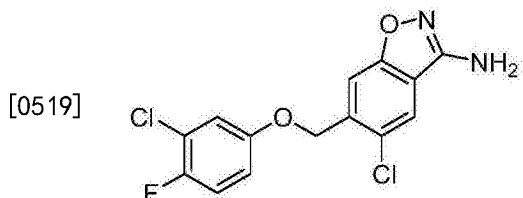
[0514] 步骤1



[0516] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-氯-6-(3-氯-4-氟苯氧基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0517] 将N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)-羰基]氨基甲酸叔丁酯(230mg, 0.50mmol)、3-氯-4-氟苯酚(75mg, 0.50mmol)和碳酸钾(210mg, 1.5mmol)于DMF(6mL)中的混合物在30℃搅拌4h。将混合物过滤并真空浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱(用20/1至3/1的石油醚/乙酸乙酯洗脱)纯化以得到为白色固体的N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-氯-6-(3-氯-4-氟苯氧基-甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(190mg, 73%)。LCMS(ESI)m/z: 370.8 [M-156+H]⁺。

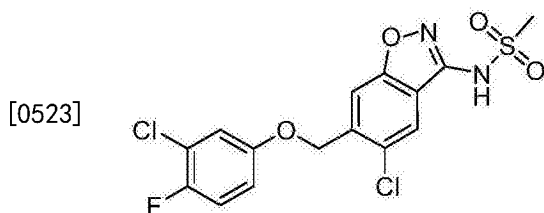
[0518] 步骤2



[0520] 5-氯-6-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0521] 在室温将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-氯-6-(3-氯-4-氟苯氧基-甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(158mg, 0.30mmol)于三氟乙酸(5.0mL)和DCM(5.0mL)中的溶液搅拌1h。通过饱和NaHCO₃水溶液淬灭反应且用DCM萃取(30mL×2)。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到为固体的5-氯-6-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)-苯并[d]异噁唑-3-胺(100mg, 粗品),其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z: 327.0 [M+H]⁺。

[0522] 步骤3

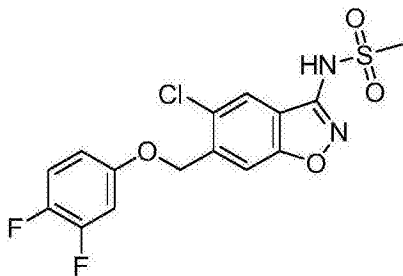


[0524] N-(5-氯-6-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0525] 向5-氯-6-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(100mg, 0.3mmol)于DCM(6mL)中的溶液加入甲磺酰氯(52mg, 0.45mmol)和三乙胺(90mg, 0.90mmol)。在室温搅拌1h后,真空除去溶剂且将粗产物溶解于THF/CH₃OH(4mL/1mL)中。加入氢氧化钠水溶液(2mL, 1.0M)且将反应在室温再搅拌1h。反应混合物用EtOAc萃取(20mL×3)且将合并的有机层浓缩并通过反相prep-HPLC纯化以提供为白色固体的N-(5-氯-6-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺(70mg, 对于两个步骤为59%)。LCMS(ESI)方法A: RT=5.26min, m/z: 405.0 [M+H]⁺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ7.63(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.37-7.35(m, 2H), 7.11-7.08(m, 1H), 6.07(br s, 1H), 5.22(s, 2H), 2.81(s, 3H)。

[0526] 实施例12

[0527]

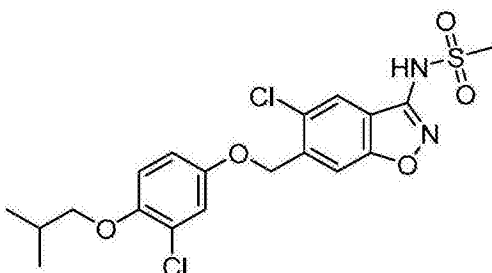


[0528] N-(5-氯-6-((3,4-二氟苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0529] 合成程序于实施例11的相同。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.42min, m/z: 388.8 [M+H]⁺.
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 11.64 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

[0530] 实施例13

[0531]

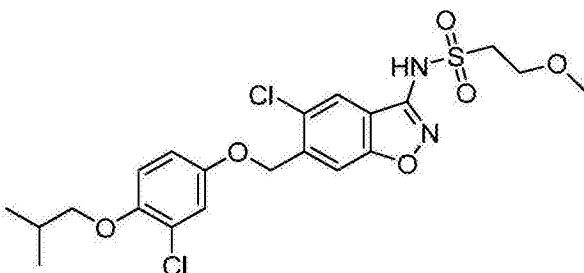


[0532] N-(5-氯-6-((3-氯-4-异丁氧基苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0533] 合成程序与实施例11相同。LCMS (ESI) 方法A: RT=6.13min, m/z: 458.6 [M+H]⁺.
¹H-NMR (500MHz, MeOD-d₄): δ 7.85 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.13 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.78 (d, J=6.5Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.08 (d, J=7.0Hz, 6H).

[0534] 实施例14

[0535]

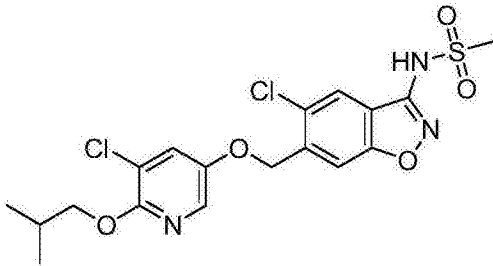


[0536] N-(5-氯-6-((3-氯-4-异丁氧基苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基乙烷磺酰胺

[0537] 合成程序与实施例10和11相同。LCMS (ESI) 方法A: RT=6.19min, m/z: 503.1 [M+H]⁺.
¹H-NMR (500MHz, MeOD-d₄): δ 7.87 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.13 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.84-3.77 (m, 4H), 3.60 (d, J=13.5Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.07 (d, J=7.0Hz, 6H).

[0538] 实施例15

[0539]

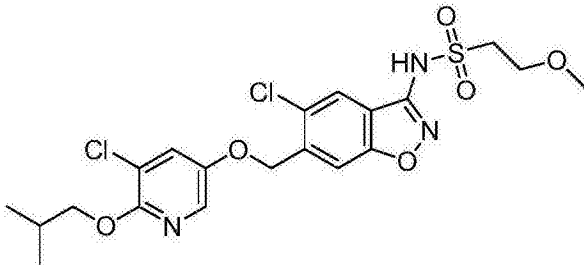


[0540] N-(5-氯-6-((5-氯-6-异丁氧基吡啶-3-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0541] 合成程序与实施例11相同。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.88min, m/z: 460.0 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, MeOD-d₄): δ7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J=3.0Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.09 (d, J=6.5Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0542] 实施例16

[0543]

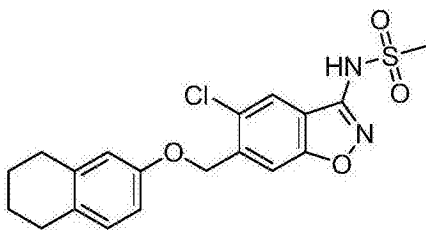


[0544] N-(5-氯-6-((5-氯-6-异丁氧基吡啶-3-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基乙烷磺酰胺

[0545] 合成程序与实施例和11相同。LCMS (ESI) 方法A: RT=6.04min, m/z: 504.0 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, MeOD-d₄): δ7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.10-4.09 (m, 2H), 3.83 (br s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.5Hz, 6H)。

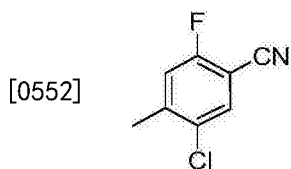
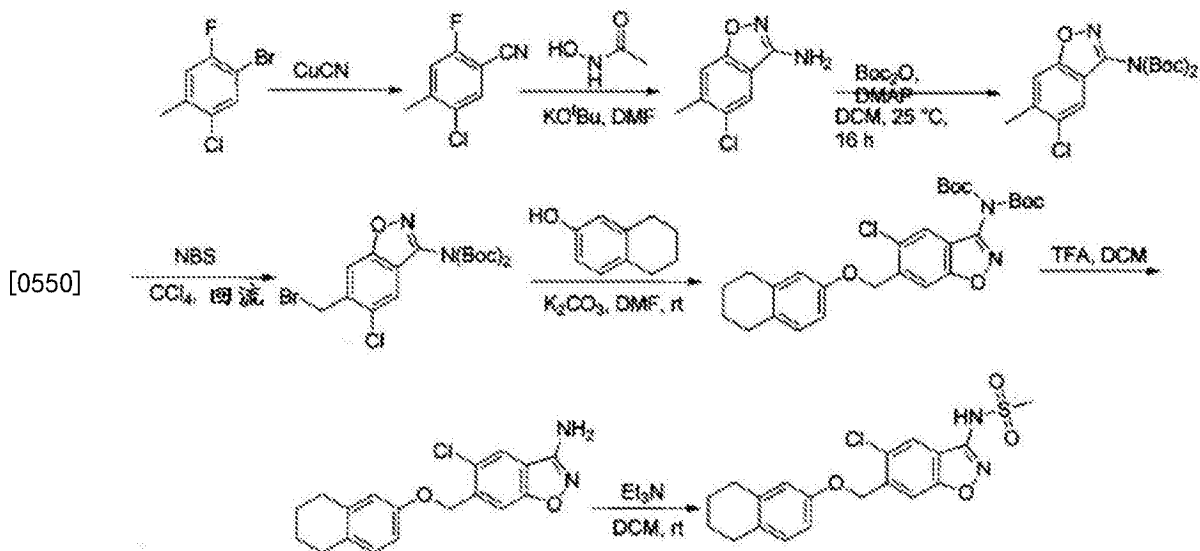
[0546] 实施例17

[0547]



[0548] N-(5-氯-6-((5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

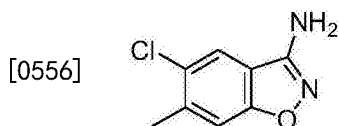
[0549] 合成方案



[0553] 5-氯-2-氟-4-甲基苯腈

[0554] 在140 °C将1-溴-5-氯-2-氟-4-甲基苯(5.0g, 23mmol)、氰化亚铜(I)(4.0g, 45mmol)和碘化亚铜(I)(8.6g, 45mmol)于NMP(50mL)中的混合物加热过夜。在冷却至室温后,过滤混合物且滤液用水稀释(100mL)并用乙酸乙酯萃取(100mL×3)。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过SGC(用石油醚/乙酸乙酯=10/1洗脱)纯化以提供为白色固体的5-氯-2-氟-4-甲基苯腈(1.7g, 45%)。

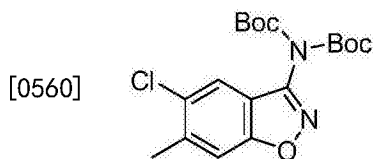
[0555] 步骤2



[0557] 5-氯-6-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺

[0558] 将叔丁醇钾(2.0g, 18mmol)加入至N-羟基乙酰胺(1.3g, 18mmol)于DMF(20mL)中的溶液。将所得的白色悬浮液在室温搅拌30min,然后加入5-氯-2-氟-4-甲基苯腈(1.0g, 5.9mmol)并将混合物在50 °C搅拌12h。在冷却至室温后,加入水(100mL)并用EtOAc萃取(100mL×3)。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到为固体的5-氯-6-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺(1g, 粗品),其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 183.7 [M+H]⁺。

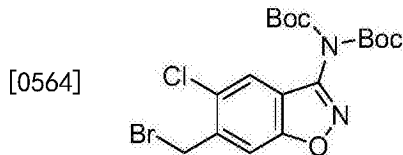
[0559] 步骤3



[0561] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-甲基-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0562] 将5-氯-6-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺(1.0g, 5.5mmol)于DCM(20mL)中的溶液加入二碳酸二叔丁酯(3.0g, 14mmol)和催化量的N,N-二甲基吡啶-4-胺。在25℃搅拌16h后,将混合物真空浓缩至约5mL体积,用己烷处理且过滤以得到为白色固体的N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-甲基-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g, 76%)。LCMS (ESI) m/z: 227.1 [M-156+H]⁺, ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ7.53 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.42 (s, 18H)。

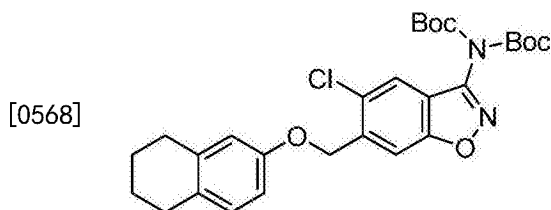
[0563] 步骤4



[0565] N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯

[0566] 向N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-甲基-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.26mmol)于CCl₄(2mL)中的溶液加入N-溴琥珀酰亚胺(51mg, 0.29mmol)和2,2-偶氮双(2-甲基丙腈)(4mg, 0.026mmol)。将反应混合物加热至回流3小时,然后冷却至室温。真空除去溶剂且残余物通过SGC(用石油醚/EtOAc=10/1洗脱)纯化以提供为白色固体的N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(100mg, 84%)。LCMS (ESI) m/z: 305.0 [M-156+H]⁺。

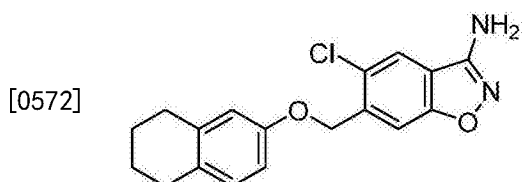
[0567] 步骤5



[0569] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-氯-6-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0570] 向N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.65mmol)于DMF(5mL)中的溶液加入5,6,7,8-四氢萘-2-醇(115mg, 0.78mmol)和碳酸钾(269mg, 1.95mmol)。在25℃搅拌16h后,将混合物用水(10mL)稀释且用EtOAc萃取(10mL×3)。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供为油状物的目标化合物,其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 373.0 [M-156+H]⁺。

[0571] 步骤6



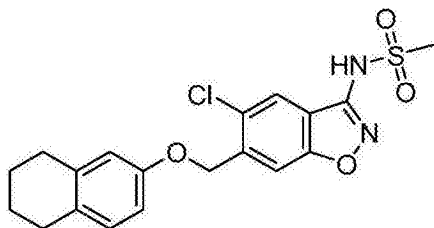
[0573] 5-氯-6-((5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0574] 向N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-氯-6-[(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(粗品)于DCM(2mL)中的溶液加入三氟乙酸(1mL)。在室温搅拌1h后,真空除去溶剂且将粗产物溶解于EtOAc(10mL)中。有机层用碳酸氢钠水溶液

(10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过CombiFlash (0-70%于0.1% NH_4HCO_3 中的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 纯化以提供为白色固体的5-氯-6-((5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基) 甲基) 苯并[d] 异噁唑-3-胺 (150mg, 两个步骤为66%收率)。LCMS (ESI) :m/z: 329.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0575] 步骤7

[0576]

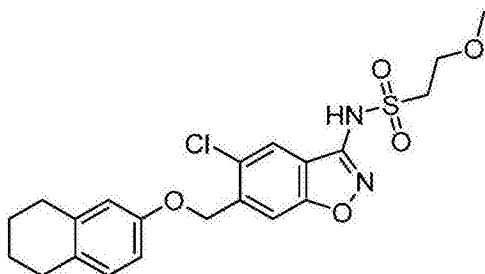


[0577] N-(5-氯-6-((5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基) 甲基) 苯并[d] 异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0578] 向5-氯-6-((5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基) 甲基) 苯并[d] 异噁唑-3-胺 (50mg, 0.15mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液加入甲磺酰氯 (21mg, 0.18mmol) 和三乙胺 (30mg, 0.30mmol)。在室温搅拌2h后, 真空除去溶剂且将粗产物溶解于THF/ CH_3OH (2mL/0.5mL) 中。加入氢氧化钠水溶液 (0.5mL, 1.0M) 且将混合物在25 $^\circ\text{C}$ 搅拌16h然后用HCl酸化。收集固体且通过CombiFlash (0-45%于0.1% NH_4HCO_3 中的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 纯化以提供为白色固体的N-(5-氯-6-((5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基) 甲基) 苯并[d] 异噁唑-3-基) 甲烷磺酰胺 (7.2mg, 12%)。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.78min, m/z: 406.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, MeOD-d_4) : δ 7.73 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.61 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.64 (br s, 2H), 2.59 (br s, 2H), 1.69-1.67 (m, 4H)。

[0579] 实施例18

[0580]

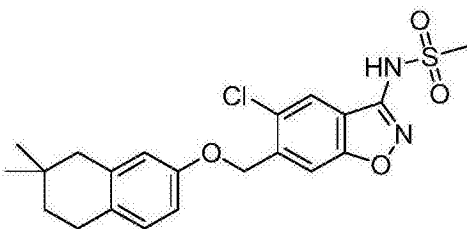


[0581] N-(5-氯-6-((5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基) 甲基) 苯并[d] 异噁唑-3-基)-2-甲氧基乙烷磺酰胺

[0582] 合成程序与实施例17相同。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.90min, m/z: 450.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, MeOD-d_4) : δ 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.73 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.82 (t, J=14Hz, 2H), 3.58 (t, J=14Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.76 (br s, 2H), 2.72 (br s, 2H), 1.81-1.79 (m, 4H)。

[0583] 实施例19

[0584]

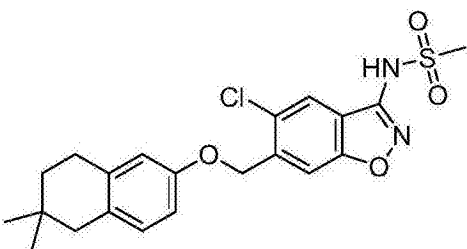


[0585] N-(5-氯-6-((7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢喹-2-基氧基)甲基)苯并[d]-异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0586] 合成程序与实施例17相同。LCMS (ESI) 方法A: RT=6.20min, m/z: 435.0 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, MeOD-d₄): δ 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.71 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.52 (br s, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.00 (s, 6H)。

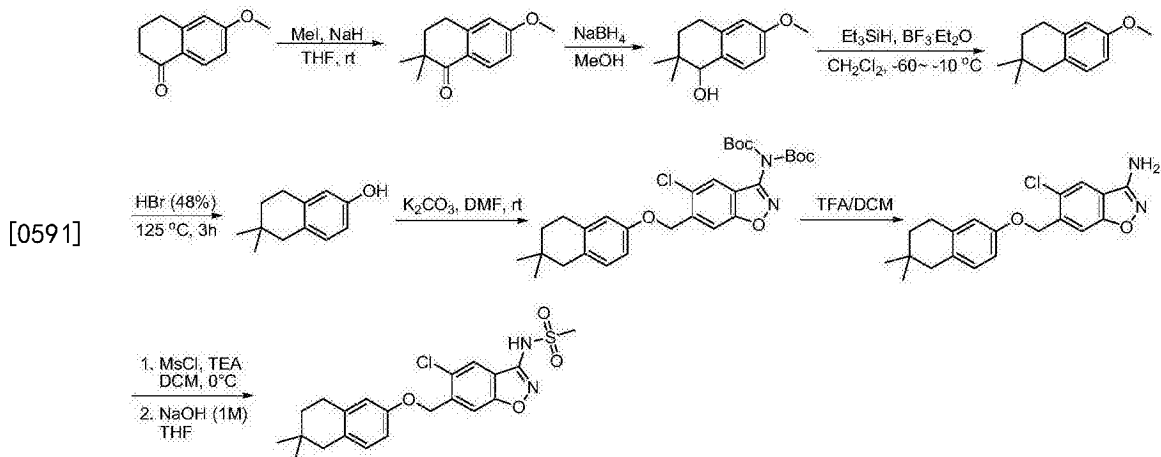
[0587] 实施例20

[0588]



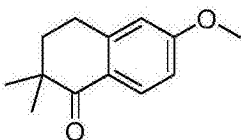
[0589] N-(5-氯-6-((6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢喹-2-基氧基)甲基)苯并[d]-异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0590] 合成方案



[0592] 步骤1

[0593]

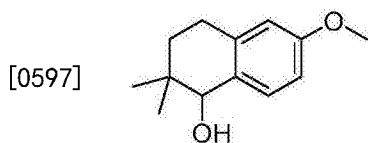


[0594] 6-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氢喹-1(2H)-酮

[0595] 向6-甲氧基-3,4-二氢喹-1(2H)-酮(1.0g, 5.68mmol)于无水THF(7mL)中的溶液加入氢化钠(442mg, 9.6mmol)。在室温搅拌20min后,加入碘甲烷(2.0g, 14.2mmol)且将反应混合物在室温搅拌16h。将反应倾入水(10mL)且用EtOAc萃取(20mL×3)。将合并的有机层用

(20mL) 洗涤且经Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以提供粗油产物1.17g (99%)。LCMS (ESI) m/z: 205.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.02 (d, J=9Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.67 (d, J=2.5Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.95 (t, J=6Hz, 2H), 1.97 (t, J=6Hz, 2H), 1.20 (s, 6H)。

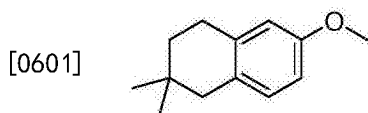
[0596] 步骤2



[0598] 6-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-醇

[0599] 向6-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(1.17g, 5.7mmol)于MeOH(20mL)中的溶液加入四氢硼酸钠(436mg, 11.5mmol)。在室温搅拌2.5h后,将混合物倾入水(5mL)中且用EtOAc萃取(10mL×3)。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱(用石油醚/EtOAc=5/1洗脱)纯化以提供油产物1.3g (99%)。LCMS (ESI) m/z: 189.1 [M-H₂O+H]⁺。

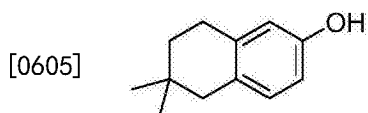
[0600] 步骤3



[0602] 6-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘

[0603] 向冷却的(-60℃)6-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-醇(1.2g, 5.8mmol)于DCM(20mL)中的溶液加入三乙基硅烷(2.8mL, 17.5mmol)和含BF₃的Et₂O(1.44mL, 11.65mmol)。在-10℃搅拌4h,加入饱和K₂CO₃水溶液(30mL)且用DCM萃取(20mL×2)。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以提供粗油产物(736mg, 66%)。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ6.95 (d, J=8Hz, 1H), 6.68-6.63 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.77 (t, J=7Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.53 (1.42, J=7Hz, 2H), 0.96 (s, 6H)。

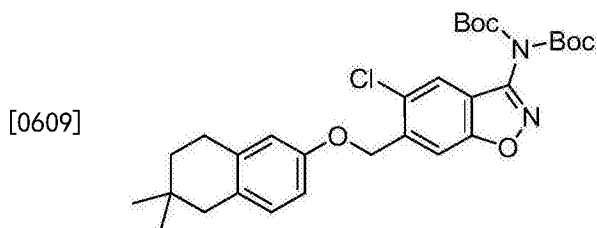
[0604] 步骤4



[0606] 6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇

[0607] 将6-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘(700mg, 3.64mmol)于HBr水溶液(48%, 6mL)中的反应混合物加热至100℃达8小时,然后冷却至室温。将混合物倾入水(10mL)中并用EtOAc萃取(10mL×2)。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以提供粗产物(560mg, 87%)。LCMS (ESI) m/z: 177.1 [M+H]⁺。

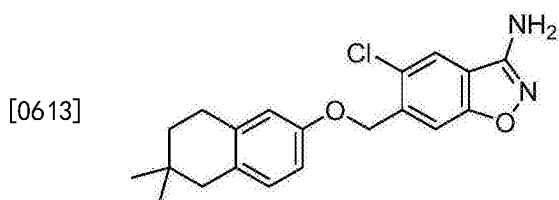
[0608] 步骤5



[0610] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-[[6,6-二甲基-7,8-二氢-5H-萘-2基]-氧基]甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0611] 向N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(131mg, 0.28mmol)于DMF(1mL)中的溶液加入6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇(50mg, 0.28mmol)和碳酸钾(116mg, 0.84mmol)。在30℃搅拌4h后,将混合物倾入水(5mL)和EtOAc(3mL)中。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以提供粗产物(50mg, 32%)。LCMS(ESI)m/z:402[M-156+H]⁺。

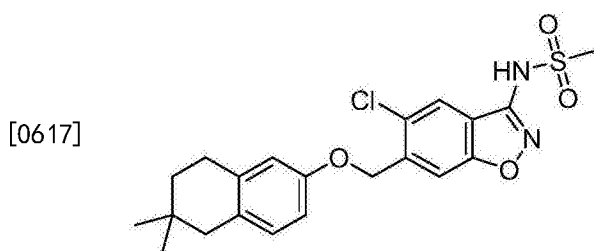
[0612] 步骤6



[0614] 5-氯-6-((6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0615] 向N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-[[6,6-二甲基-7,8-二氢-5H-萘-2基]氧基]甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(粗品)于DCM(1mL)中的溶液加入三氟乙酸(0.5mL)。在室温搅拌1h后,浓缩反应混合物并将粗产物溶解于EtOAc(5mL)中。有机层用碳酸氢钠水溶液(5mL)、盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以提供粗固体产物(30mg, 93%)。LCMS(ESI):m/z:357[M+H]⁺。

[0616] 步骤7

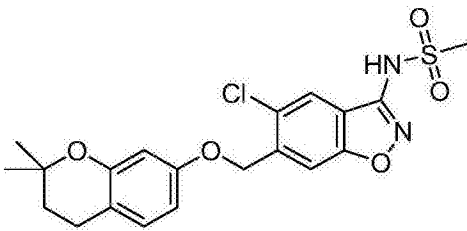


[0618] N-(5-氯-6-((6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)苯并[d]-异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0619] 在0℃将甲磺酰氯(19mg, 0.17mmol)滴加至5-氯-6-((6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(30mg, 0.084mmol, 粗品)和三乙胺(25mg, 0.25mmol)于DCM(1mL)中的溶液。在室温搅拌2h后,在真空下除去溶剂并将残余物溶解于THF(2mL)和NaOH(1M, 1.0mL)中。将混合物在室温搅拌2h,然后加入HCl(1M)以调节pH至6。反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释,用水(3mL)、盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过反相combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到为白色固体的目标化合物(10mg, 27%)。LCMS(ESI)方法A:RT=6.34min,m/z:435.0[M+H]⁺; ¹H-NMR(500MHz, MeOD-d₄):δ7.77(s, 1H), 7.57(s, 1H), 6.85(d, J=7.5Hz, 1H), 6.67-6.66(m, 1H), 5.10(s, 2H), 3.08(s, 3H), 2.70(t, J=7Hz, 2H), 2.36(s, 2H), 1.45(t, J=6.5Hz, 2H), 0.87(s, 6H)。

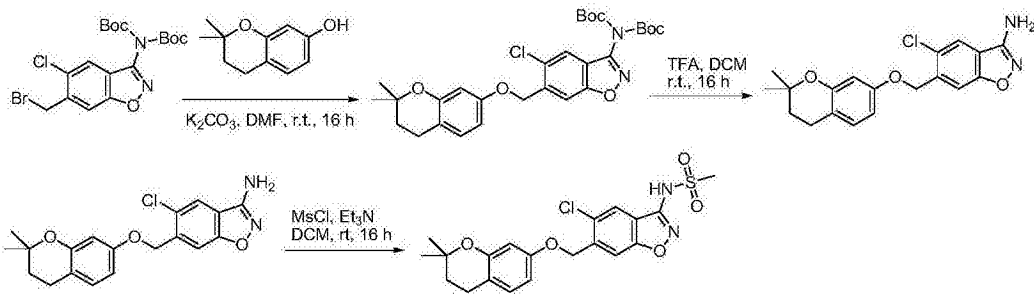
[0620] 实施例21

[0621]

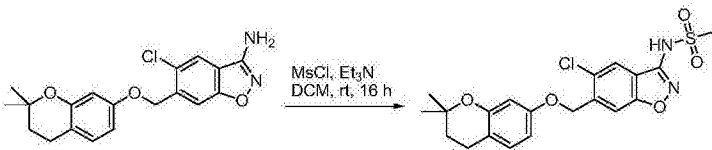


[0622] N-(5-氯-6-((2,2-二甲基色满-7-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0623] 合成方案

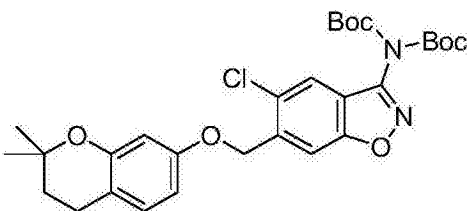


[0624]



[0625] 步骤1

[0626]

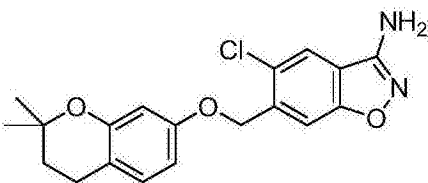


[0627] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-[(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基)氧基]甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0628] 将N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)-羰基]氨基甲酸叔丁酯(230mg, 0.498mmol)、碳酸钾(207mg, 1.50mmol)和2,2-二甲基色满-7-醇(150mg, 0.842mmol)于DMF(20mL)中的混合物在室温搅拌16h。将混合物用EtOAc萃取(50mL×3)且合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物(450mg)。LCMS(ESI) m/z: 403.1 [M+H-100-56]⁺。

[0629] 步骤2

[0630]

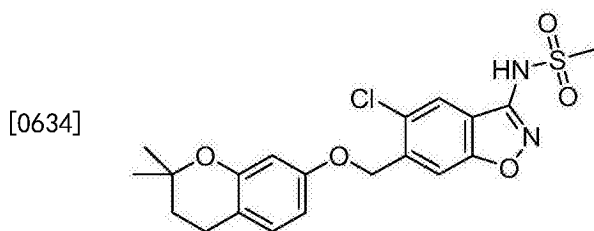


[0631] 5-氯-6-((2,2-二甲基色满-7-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0632] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-[(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基)氧基]甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸酯(450mg, 0.806mmol)和三氟乙酸(5.0mL)于DCM(20mL)中的混合物在室温搅拌16h。加入饱和Na₂CO₃(150mL)以调节pH至9-10且混合物用EtOAc萃取(150mL×5)。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过反相闪速柱(56%-62%于0.5%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到为白色固体的5-氯-6-((2,2-二甲基色满-7-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(150mg, 80%)。LCMS(ESI) m/z:

359.0 [M+H]⁺。

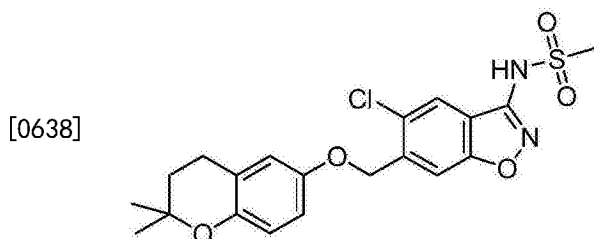
[0633] 步骤3



[0635] N-(5-氯-6-((2,2-二甲基色满-7-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

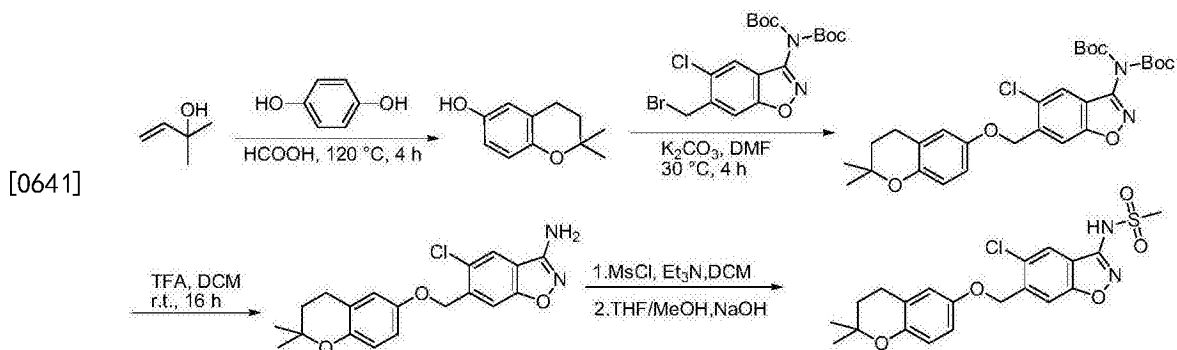
[0636] 将5-氯-6-((2,2-二甲基色满-7-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(50mg, 0.14mmol)和甲磺酰氯(2.2g, 19mmol)于DCM(15mL)中的混合物在室温搅拌3h。将混合物用EtOAc萃取(50mL×3)且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过反相闪速柱(36%-40%于0.5%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到为黄色固体的N-(5-氯-6-((2,2-二甲基色满-7-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺(38.6mg, 63%)。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.58min m/z: 437.1 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, MeOH-d₄): δ 7.83 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.55~6.52 (m, 1H), 6.39 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.75~2.73 (m, 2H), 1.82~1.79 (m, 2H), 1.32 (s, 6H)。

[0637] 实施例22

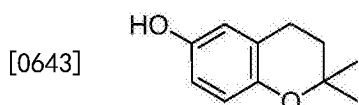


[0639] N-(5-氯-6-((2,2-二甲基色满-6-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0640] 合成方案



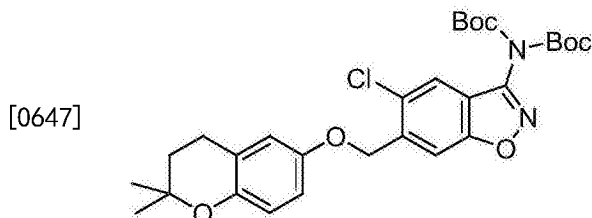
[0642] 步骤1



[0644] 2,2-二甲基色满-6-醇

[0645] 将2-甲基丁-3-烯-2-醇(2.00g, 23.2mmol)、氢醌(5.00g, 45.4mmol)和甲酸(100mL)的混合物在120℃搅拌4h。除去溶剂并加入饱和NaHCO₃水溶液以调节pH至8-9。混合物用EtOAc萃取(150mL×3)并将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过硅胶柱(用35/1至25/1的石油醚/EtOAc洗脱)纯化以提供为灰白色固体的2,2-二甲基色满-6-醇(1.30g, 31%)。LCMS (ESI) m/z: 177.0 [M-H]⁻。

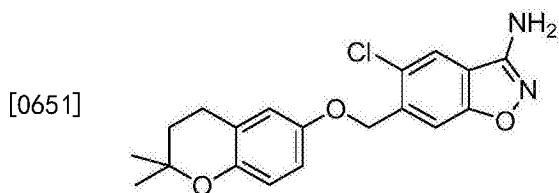
[0646] 步骤2



[0648] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-((2,2-二甲基-3,4-二氢-1-苯并吡喃-6-基)-氧基)甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0649] 将N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)-羰基]氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.433mmol)、K₂CO₃(180mg, 1.30mmol)和2,2-二甲基色满-6-醇(93.0mg, 0.522mmol)于DMF(20mL)中的混合物在30℃搅拌4h。混合物用EtOAc萃取(50mL×3)并将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以在不经进一步纯化的情况下得到粗产物(450mg, 粗品)。LCMS (ESI) m/z: 402.9 [M+H]⁺。

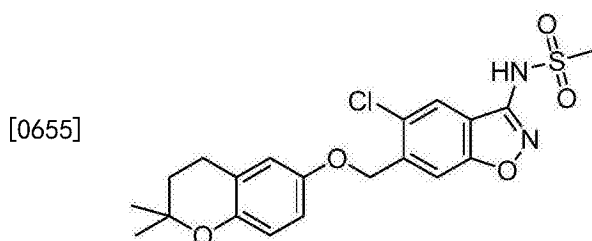
[0650] 步骤3



[0652] 5-氯-6-((2,2-二甲基色满-6-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0653] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-((2,2-二甲基-3,4-二氢-1-苯并吡喃-6-基)氧基)甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(450mg, 0.806mmol)和TFA(10mL)于DCM(20mL)中的混合物在室温搅拌16h。加入饱和Na₂CO₃水溶液(150mL)以调节pH至9-10并将混合物用EtOAc萃取(150mL×5)。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过反相闪速柱(52-56%于0.5%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到为灰白色固体的目标产物(90mg, 58%, 两个步骤)。LCMS (ESI) m/z: 358.9 [M+H]⁺。

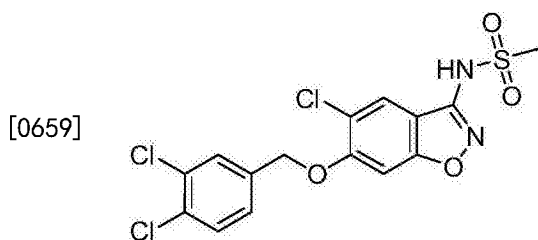
[0654] 步骤4



[0656] N-(5-氯-6-((2,2-二甲基色满-6-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

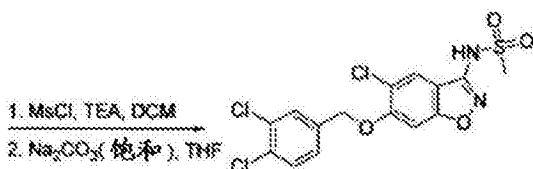
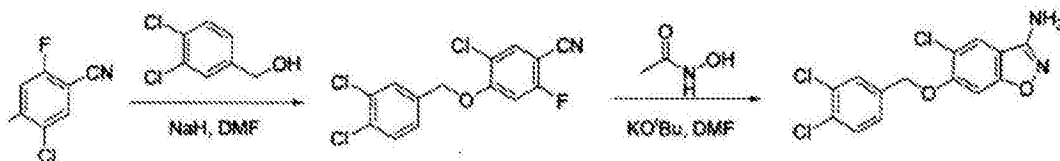
[0657] 将5-氯-6-((2,2-二甲基色满-6-基氧基)甲基)苯并[d]异噻唑-3-胺(45mg, 0.13mmol)、TEA(5.0mL)和甲磺酰氯(2.0g, 17mmol)于DCM(15mL)中的混合物在室温搅拌3h。加入饱和NaHCO₃水溶液(150mL)并将混合物用EtOAc萃取(50mL×3)。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物溶解于THF/MeOH(20/10mL)和NaOH(1.0N, 2.0mL)中,然后在室温搅拌16h。在反应结束时,加入HCl(2.0M, 20mL)并用EtOAc萃取(50mL×3),合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过反相闪速柱(35-42%于0.5%甲酸中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到为白色固体的目标产物(21.0mg,对于两个步骤为38%)。LCMS(ESI)方法A:RT=5.42min,m/z:437.0[M+H]⁺。¹H-NMR(500MHz,MeOH-d₄):δ7.90(s,1H),7.70(s,1H),6.81-6.78(m,2H),6.67(d,J=8.5Hz,1H),5.19(s,2H),3.21(s,3H),2.81-2.78(m,2H),1.82-1.79(m,2H),1.31(s,6H)。

[0658] 实施例23

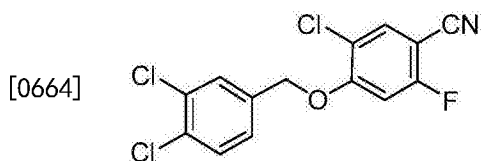


[0660] N-(5-氯-6-(3,4-二氯苄基氧基)苯并[d]异噻唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0661] 合成方案



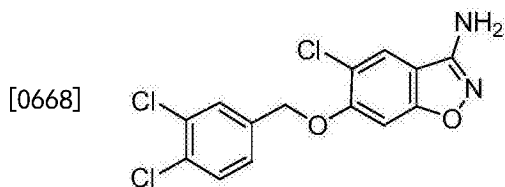
[0664] 步骤1



[0666] 5-氯-4-(3,4-二氯苄基氧基)-2-氟苄腈

[0667] 在0℃向(3,4-二氯苄基)甲醇(350mg,1.98mmol)于DMF(3mL)中的溶液加入氢化钠(60%,80mg,4.00mmol)。在0℃搅拌30分钟后,分批加入5-氯-2,4-二氟苄腈(345mg,1.99mmol)。将反应混合物在室温搅拌6h,通过饱和NH₄Cl(10mL)淬灭并用乙酸乙酯萃取(5mL×3)。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤且真空浓缩以提供为黄色固体的5-氯-4-(3,4-二氯-苄氧基)-2-氟苄腈。残余物不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z:329.9[M-H]⁻。

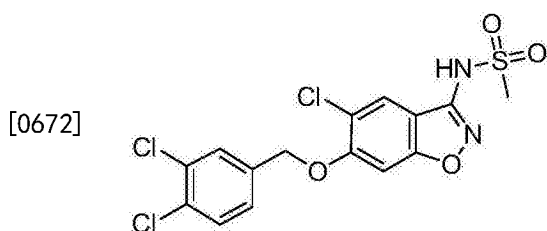
[0668] 步骤2



[0669] 5-氯-6-(3,4-二氯苄基氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0670] 向N-羟基乙酰胺 (35mg, 0.45mmol) 于无水DMF (2mL) 中的混合物加入叔丁醇钾 (50mg, 0.45mmol)。在室温搅拌30min后,加入5-氯-4-(3,4-二氯苄基氧基)-2-氟苄腈 (50mg, 0.15mmol)。将混合物在室温搅拌16h,用水 (5mL) 淬灭并用乙酸乙酯萃取 (5mL×3)。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,浓缩且通过反相combiflash (含20%-60%MeCN/H₂O的0.1%NH₄HCO₃) 纯化以得到为白色固体的5-氯-6-(3,4-二氯苄基氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺 (27mg, 51%)。LCMS (ESI) m/z: 342.9 [M-H]⁻。

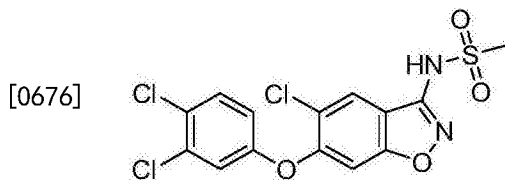
[0671] 步骤3



[0673] N-(5-氯-6-(3,4-二氯苄基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

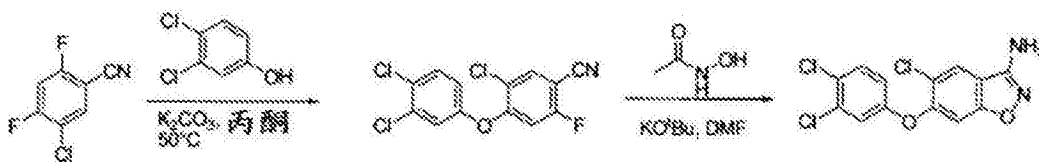
[0674] 在0℃将甲磺酰氯 (8mg, 0.07mmol) 滴加至5-氯-6-(3,4-二氯苄基氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺 (20mg, 0.06mmol) 和三乙胺 (15mg, 0.14mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液。在室温搅拌2h后,真空除去溶剂并将残余物溶解于THF (1mL) 和NaOH (1M, 0.5mL) 中。在室温搅拌2h后,加入HCl (1M) 以调节pH至6;将反应混合物用乙酸乙酯 (15mL) 稀释,用水 (3mL)、盐水 (3mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过反相combiflash (20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的MeCN/H₂O) 纯化以提供为白色固体的目标化合物 (17mg, 68%)。LCMS (ESI) 方法A: RT = 5.42min, m/z: 420.9 [M-H]⁻。¹H-NMR (500MHz, MeOD-d₄): δ 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.13 (s, 3H)。

[0675] 实施例24

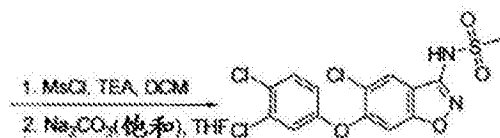


[0677] N-(5-氯-6-(3,4-二氯苄基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

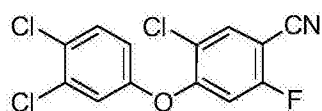
[0678] 合成方案



[0679]



[0680] 步骤1

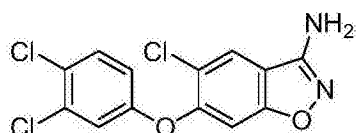


[0681]

[0682] 5-氯-4-(3,4-二氯苯氧基)-2-氟苻腈

[0683] 将5-氯-2,4-二氟苻腈 (345mg, 1.99mmol)、3,4-二氯苯酚 (326mg, 2.00mmol) 和碳酸钾 (552mg, 4.00mmol) 于丙酮 (10mL) 中的混合物在50℃搅拌3h。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤且真空浓缩以提供为黄色固体的5-氯-4-(3,4-二氯苯氧基)-2-氟苻腈。残余物不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 315.8 [M-H]⁻。

[0684] 步骤2

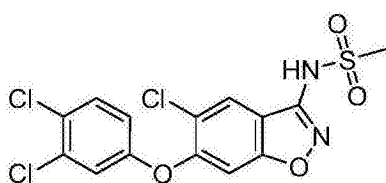


[0685]

[0686] 5-氯-6-(3,4-二氯苯氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0687] 向N-羟基乙酰胺 (45mg, 0.56mmol) 于无水DMF (2mL) 中的混合物加入叔丁醇钾 (62mg, 0.56mmol)。在室温搅拌30min后,加入5-氯-4-(3,4-二氯苯氧基)-2-氟苻腈 (60mg, 0.19mmol)。将混合物在室温搅拌16h,用水 (5mL) 淬灭且用乙酸乙酯萃取 (5mL×3)。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过反相combi flash (20%-60%于0.1% NH₄HCO₃中的MeCN/H₂O) 纯化以提供为白色固体的5-氯-6-(3,4-二氯苯氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺 (37mg, 59%)。LCMS (ESI) m/z: 329.0 [M-H]⁻。

[0688] 步骤3



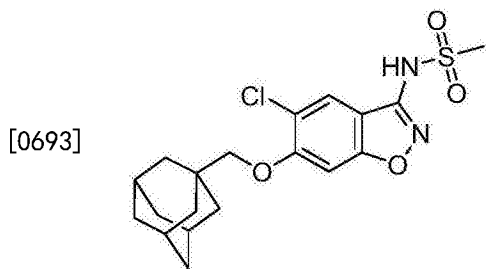
[0689]

[0690] N-(5-氯-6-(3,4-二氯苯氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0691] 在0℃将甲磺酰氯 (12mg, 0.10mmol) 滴加至5-氯-6-(3,4-二氯苯氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺 (33mg, 0.10mmol) 和三乙胺 (22mg, 0.20mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液。在室温搅拌2h后,真空除去溶剂并将残余物溶解于THF (1mL) 和NaOH (1M, 0.5mL) 中。在室温搅拌2h后,加入HCl (1M) 以调节pH至6;反应混合物用乙酸乙酯 (15mL) 稀释,用水 (3mL)、然后盐水 (3mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过反相combi flash (20%-50%于0.1% NH₄HCO₃中的MeCN/H₂O) 纯化以得到为白色固体的目标化合物 (24mg, 60%)。LCMS (ESI) 方法A: RT = 5.40min, m/z: 406.9 [M-H]⁻。¹H-NMR (500MHz, MeOD-d₄): δ 7.92 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5Hz,

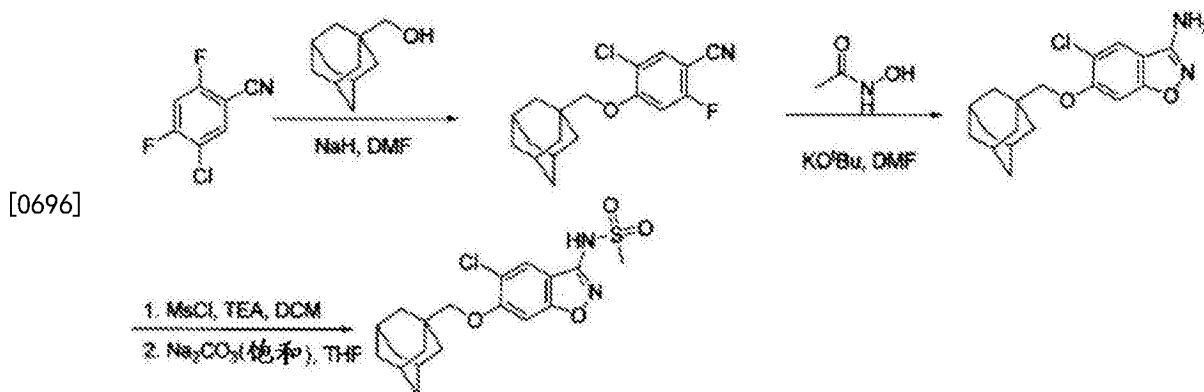
1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.91 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 3.15 (s, 3H).

[0692] 实施例25

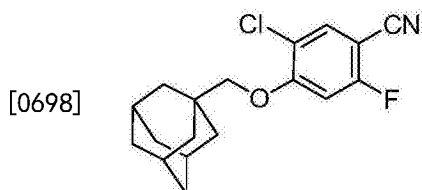


[0694] N-[6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺

[0695] 合成方案



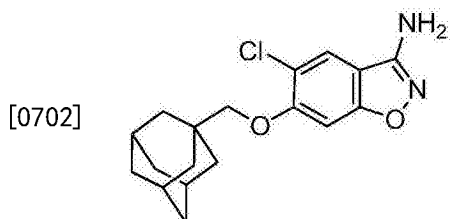
[0697] 步骤1



[0699] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苄腈

[0700] 在0℃向金刚烷-1-基甲醇(192mg, 1.16mmol)于DMF(3mL)中的溶液加入氢化钠(60%, 70mg, 2.32mmol)。在0℃搅拌30分钟后,缓慢加入5-氯-2,4-二氟苄腈(200mg, 1.16mmol)于DMF(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌6h,通过饱和NH₄Cl(10mL)淬灭,并用乙酸乙酯萃取(5mL×3)。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤且真空浓缩以提供为黄色固体的4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苄腈。残余物不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z: 318.0 [M-H]⁻。

[0701] 步骤2

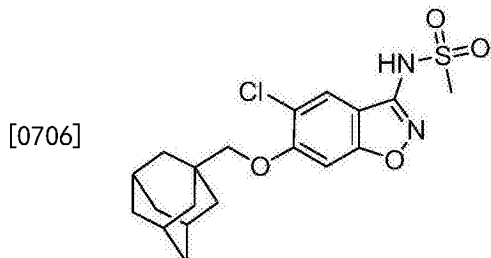


[0703] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-胺

[0704] 向N-羟基乙酰胺(36mg, 0.48mmol)于无水DMF(2mL)中的混合物加入叔丁醇钾

(54mg, 0.48mmol)。在室温搅拌30min后,加入4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-2-氟苄腈(50mg, 0.16mmol)并在室温再搅拌16h。通过水(5mL)淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取(5mL×3)。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过反相combiflash(20%-60%于0.1%NH₄HCO₃中的MeCN/H₂O)纯化以提供为白色固体的6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-胺(21mg, 40%)。LCMS (ESI) m/z: 331.0 [M-H]⁻。

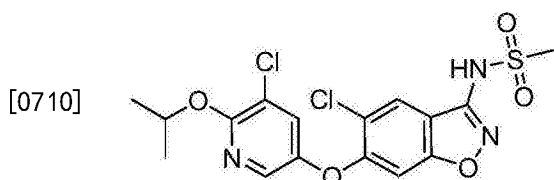
[0705] 步骤3



[0707] N-[6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺

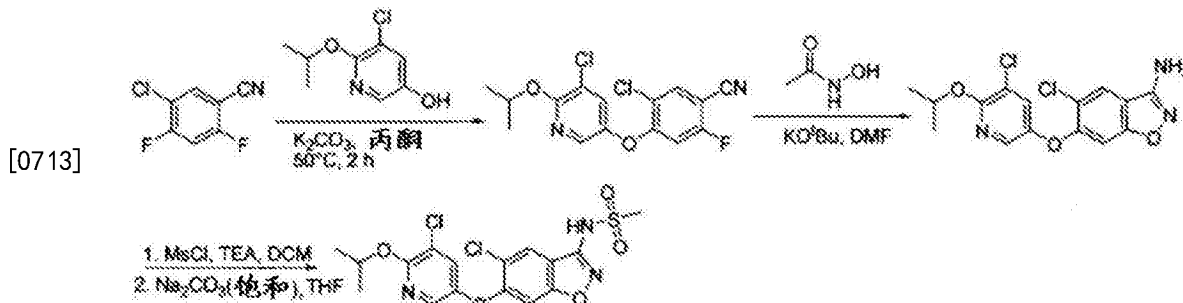
[0708] 在0℃将甲磺酰氯(8mg, 0.07mmol)滴加至5-氯-6-(3,4-二氯苄基氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺(21mg, 0.06mmol)和三乙胺(15mg, 0.14mmol)于DCM(1mL)中的溶液。在室温搅拌2h后,真空除去溶剂并将残余物溶解于THF(1mL)和NaOH(1M, 0.5mL)中。将混合物在室温再搅拌2h,加入HCl(1M)以调节pH至6;反应混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释,用水(3mL)和盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过反相combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的MeCN/H₂O)纯化以提供为白色固体的目标化合物(17mg, 72%)。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.97min, m/z: 410.9 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, MeOD-d₄): δ7.80 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.06 (br s, 3H), 1.86-1.77 (m, 12H)。

[0709] 实施例26

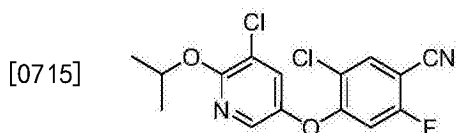


[0711] N-(5-氯-6-(5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0712] 合成方案



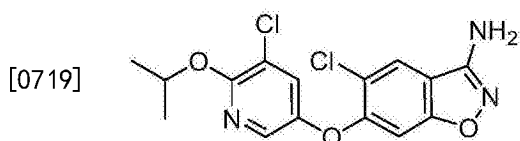
[0714] 步骤1



[0716] 5-氯-4-(5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)-2-氟苄腈

[0717] 将5-氯-2,4-二氟苄腈(52mg, 0.30mmol)、5-氯-6-异丙氧基-吡啶-3-醇(56mg, 0.30mmol)和碳酸钾(125mg, 0.90mmol)于丙酮(10mL)中的混合物在50℃搅拌2h。过滤混合物且真空浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱(用20/1至5/1的石油醚/乙酸乙酯洗脱)纯化以得到为白色固体的5-氯-4-(5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)-2-氟苄腈(75mg, 75%)。LCMS (ESI) m/z: 341.0 [M+H]⁺。

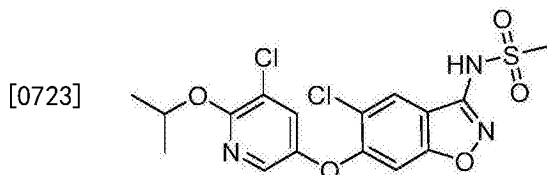
[0718] 步骤2



[0720] 5-氯-6-(5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0721] 向N-羟基乙酰胺(50mg, 0.66mmol)于DMF(4mL)中的溶液加入叔丁醇钾(74mg, 0.66mmol)。将所得白色悬浮液在室温搅拌30min。然后加入5-氯-4-(5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)-2-氟苄腈(75mg, 0.22mmol)并将混合物在50℃搅拌16h。在冷却至室温后,加入水(100mL)并用EtOAc萃取(30mL×3)。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到为固体的5-氯-6-(5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)-苯并[d]异噁唑-3-胺(80mg, 粗品),其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 354.0 [M+H]⁺。

[0722] 步骤3

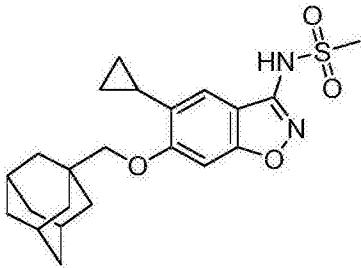


[0724] N-(5-氯-6-(5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0725] 向5-氯-6-(5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺(80mg, 0.23mmol)于DCM(6mL)中的溶液加入甲磺酰氯(40mg, 0.35mmol)和三乙胺(70mg, 0.70mmol)。在室温搅拌1h后,真空除去溶剂且将粗产物溶解于THF(4mL)中,然后加入饱和Na₂CO₃水溶液(4mL)并将混合物在室温搅拌1h。混合物用EtOAc萃取(20mL×3)。浓缩合并的有机层并通过反相prep-HPLC纯化以提供为白色固体的目标化合物(15mg, 对于两个步骤为16%)。(LCMS (ESI) 方法A: RT=5.53min, m/z: 432.0 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.02 (d, J=3Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.34 (d, J=6Hz, 6H)。

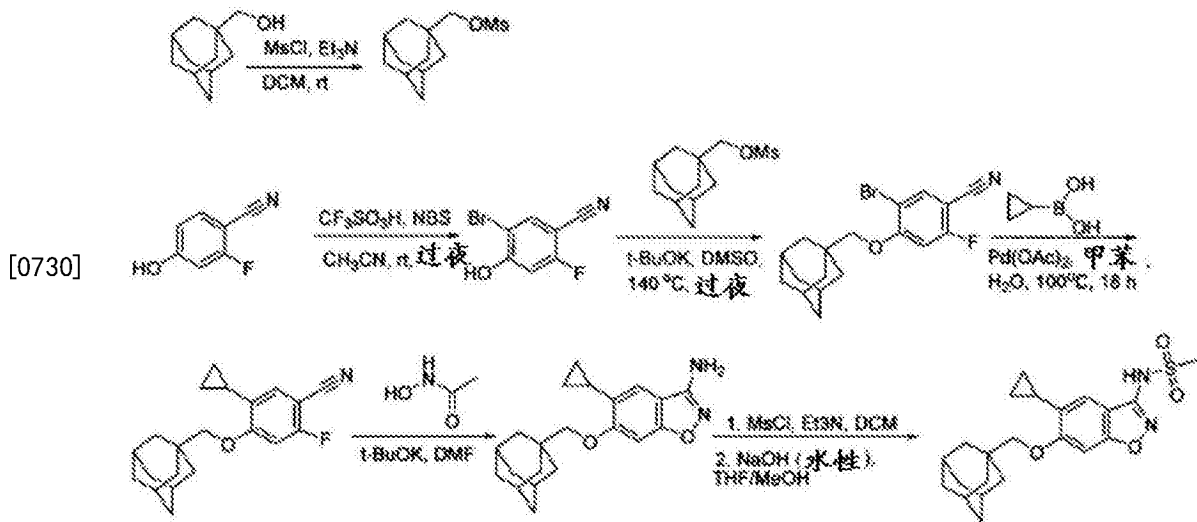
[0726] 实施例27

[0727]

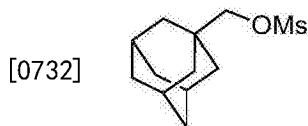


[0728] N-[6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺

[0729] 合成方案



[0731] 步骤1

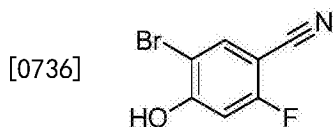


[0732]

[0733] 甲磺酸金刚烷-1-基甲酯

[0734] 向金刚烷-1-基甲醇 (1.0g, 6.1mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液加入甲磺酰氯 (1.0g, 9.0mmol) 和三乙胺 (1.8g, 18mmol)。在室温搅拌过夜后, 将反应混合物用碳酸氢钠水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到为白色固体的甲磺酸金刚烷-1-基甲酯 (1.4g, 96%)。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 3.78 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.75-1.64 (m, 6H), 1.58-1.57 (m, 6H)。

[0735] 步骤2



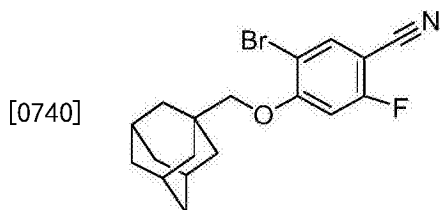
[0736]

[0737] 5-溴-2-氟-4-羟基苯腈

[0738] 在-30°C向2-氟-4-羟基苯腈 (1.0g, 7.3mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液滴加三氟甲磺酸 (1.2g, 8.0mmol)。将溶液在-30°C搅拌10min后, 然后加入N-溴琥珀酰亚胺 (1.8g, 10.2mmol)。在室温搅拌18h后, 通过饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应并用乙酸乙酯萃取 (20mL × 3)。将合并的有机层用盐水洗涤 (20mL), 经无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。所得粗残余物通过SGC (用石油醚/EtOAc=10/1洗脱) 纯化以得到为白色固体的5-溴-2-氟-4-羟基苯

腈 (600mg, 38%)。LCMS (ESI) m/z : 214.1 $[M-H]^+$ 。 1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H)。

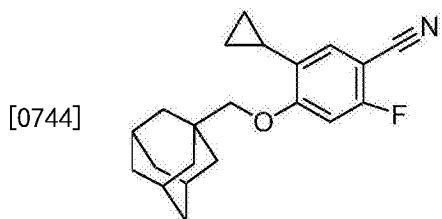
[0739] 步骤3



[0741] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-溴-2-氟苄腈

[0742] 将5-溴-2-氟-4-羟基苄腈 (1.3g, 6.0mmol)、甲磺酸金刚烷-1-基甲酯 (0.98g, 4.0mmol) 和叔丁醇钾 (0.67g, 6.0mmol) 于DMSO (20mL) 中的混合物于密封管中在140℃搅拌12h。将混合物冷却至室温并用水稀释 (30mL), 接着用乙酸乙酯萃取 (30mL×3)。有机层用盐水洗涤 (30mL), 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过SGC (用石油醚/EtOAc=10/1洗脱) 纯化以提供为白色固体的4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-溴-2-氟苄腈 (410mg, 19%)。 1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.80-1.77 (m, 3H), 1.72-1.69 (m, 9H)。

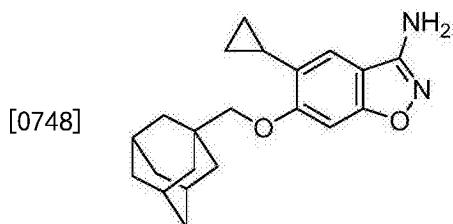
[0743] 步骤4



[0745] 4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苄腈

[0746] 在氮气气氛下向4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-溴-2-氟苄腈 (270mg, 0.74mmol)、环丙基硼酸 (96mg, 1.1mmol)、磷酸钾 (628mg, 3.0mmol) 和三环己基磷四氟硼酸酯 (28mg, 0.074mmol) 于甲苯 (4mL) 和水 (0.2mL) 中的溶液加入乙酸钡 (8mg, 0.037mmol)。将反应混合物加热至100℃达18h, 然后冷却至室温。加入水 (10mL) 并将混合物用乙酸乙酯萃取 (10mL×3), 将合并的有机液用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过SGC (用石油醚/EtOAc=10/1洗脱) 纯化以提供为白色固体的4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苄腈 (110mg, 46%)。 1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.06 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.80-1.77 (m, 3H), 1.71-1.68 (m, 9H), 1.25-1.24 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 2H), 0.60-0.59 (m, 2H)。

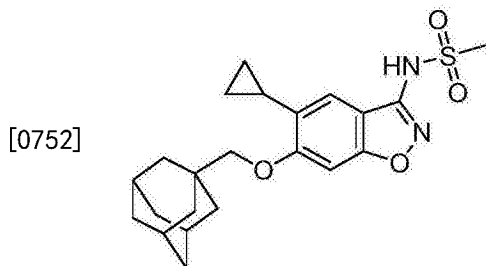
[0747] 步骤5



[0749] 6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-1,2-苯并噁唑-3-胺

[0750] 将叔丁醇钾 (73mg, 0.65mmol) 加入至N-羟基乙酰胺 (48mg, 0.65mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液。将所得白色悬浮液在室温搅拌30min, 然后加入4-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苄腈 (70mg, 0.22mmol) 并将混合物在50℃搅拌12h。在冷却至室温后, 加入水 (10mL) 并将混合物用EtOAc萃取 (10mL×3)。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过CombiFlash (0-80%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O) 纯化以得到为白色固体的6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-1,2-苯并噁唑-3-胺 (40mg, 54%)。LCMS (ESI) m/z: 339.7 [M+H]⁺。

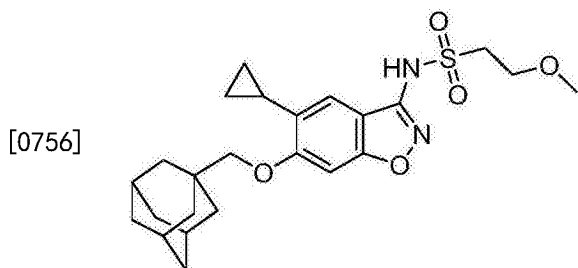
[0751] 步骤6



[0753] N-[6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-1,2-苯并噁唑-3-基] 甲烷磺酰胺

[0754] 向6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-1,2-苯并噁唑-3-胺 (40mg, 0.12mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液加入甲磺酰氯 (20mg, 0.18mmol) 和三乙胺 (36mg, 0.36mmol)。在室温搅拌2h后, 真空除去溶剂并将粗产物溶解于THF/CH₃OH (2mL/0.5mL) 中。加入氢氧化钠水溶液 (0.5mL, 1.0M), 将反应在25℃搅拌过夜。混合物用HCl酸化且固体通过CombiFlash (0-45%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O) 纯化以提供为白色固体的N-[6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-1,2-苯并噁唑-3-基] 甲烷磺酰胺 (20mg, 40%)。LCMS (ESI) 方法A: RT=6.27min, m/z: 417.7 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 11.26 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.75-1.66 (m, 12H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.58-0.55 (m, 2H)。

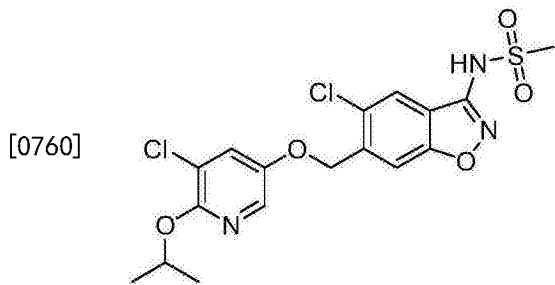
[0755] 实施例28



[0757] N-[6-(金刚烷-1-基甲氧基)-5-环丙基-1,2-苯并噁唑-3-基]-2-甲氧基乙烷-1-磺酰胺

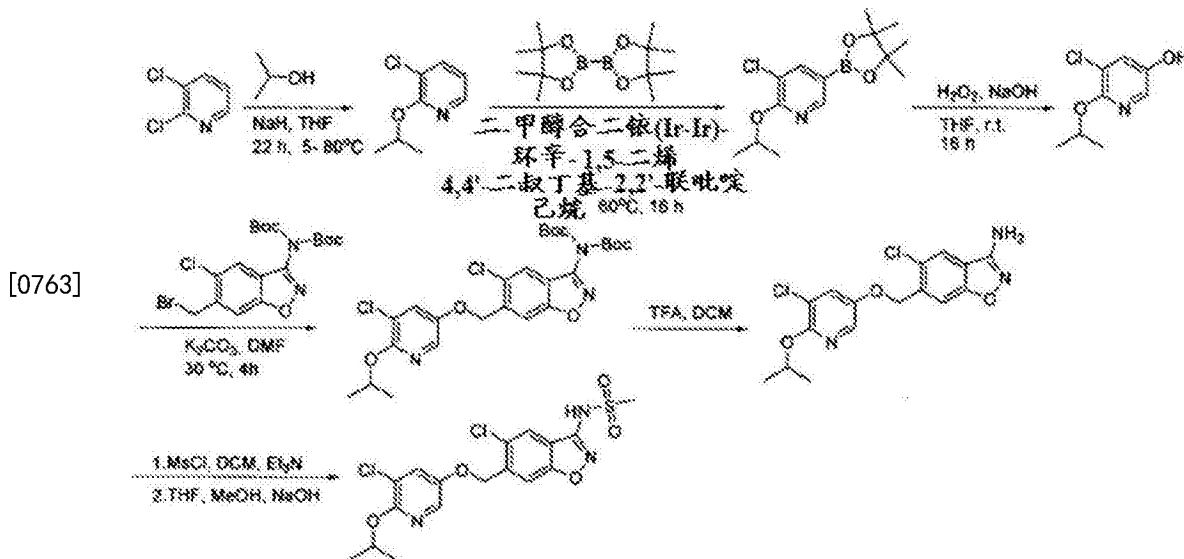
[0758] 合成程序与实施例25相同。LCMS (ESI) 方法A: RT=6.35min, m/z: 461.1 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 11.25 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.70-3.66 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.74-1.66 (m, 12H), 0.95-0.93 (m, 2H), 0.57-0.55 (m, 2H)。

[0759] 实施例29

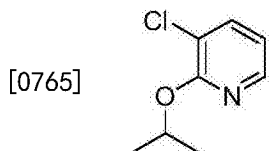


[0761] N-(5-氯-6-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0762] 合成方案



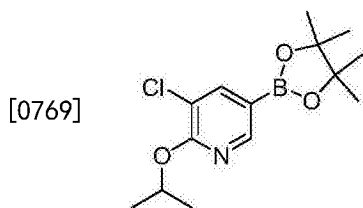
[0764] 步骤1



[0766] 3-氯-2-异丙氧基吡啶

[0767] 在5℃将丙-2-醇(372mg 6.2mmol)于干燥THF(15mL)中的混合物加入氢化钠(60%,250mg,6.2mmol)。将混合物在室温搅拌1h,然后加入含2,3-二氯吡啶(1g 6.8mmol)的干燥THF(5mL)。在80℃搅拌22h后,通过水淬灭反应,用EA萃取(50mL×3)。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱(用石油醚洗脱)纯化以得到3-氯-2-异丙氧基吡啶(400mg,35%)。

[0768] 步骤2

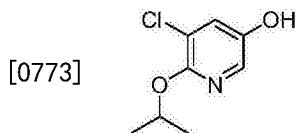


[0770] 3-氯-2-异丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶

[0771] 将3-氯-2-异丙氧基吡啶(400mg,2.35mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,

2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(716mg, 2.82mmol)、二-甲醇合二铱(Ir-Ir)-环辛-1,5-二烯(31mg, 0.047mmol)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(90mg, 0.33mmol)于己烷(10mL)中的混合物在60℃搅拌16h。通过甲醇(2mL)淬灭反应并将所得混合物浓缩以得到为固体的3-氯-2-异丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(500mg, 粗品), 其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 298.1 [M+H]⁺。

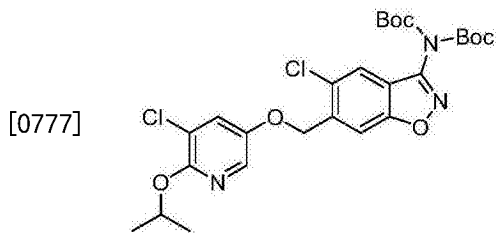
[0772] 步骤3



[0774] 5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-醇

[0775] 将3-氯-2-异丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(500mg, 粗品)、NaOH水溶液(20mL, 2%)、THF(20mL)和过氧化氢(4mL, 30%)中的溶液在室温搅拌16h。将混合物用EtOAc萃取并将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶柱色谱(用10/1至1/1的石油醚/乙酸乙酯洗脱)纯化以得到为白色固体的5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-醇(140mg, 对于两个步骤为32%)。LCMS (ESI) m/z: 188.1 [M+H]⁺。

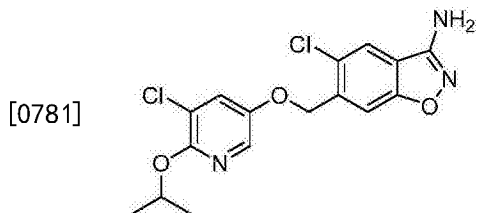
[0776] 步骤4



[0778] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-{(5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基)氧基}甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0779] 将5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-醇(100mg, 0.53mmol)、N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(243mg, 0.53mmol)和碳酸钾(220mg, 1.6mmol)于DMF(8mL)中的混合物在30℃搅拌4h。将混合物过滤并真空浓缩。所得残余物通过SGC(用20/1至3/1的石油醚/乙酸乙酯洗脱)纯化以得到为白色固体的N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-{(5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基)氧基}甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(180mg, 收率: 60%)。LCMS (ESI) m/z: 567.9 [M+H]⁺。

[0780] 步骤5

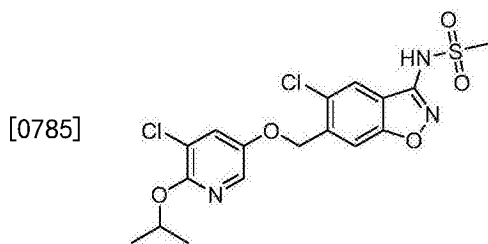


[0782] 5-氯-6-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0783] 将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-6-{(5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基)氧基}甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(180mg, 0.32mmol)于三氟乙酸(6.0mL)和DCM(6.0mL)中的溶液在室温搅拌1h。通过饱和NaHCO₃水溶液淬灭反应且用DCM萃取(20mL×3)。

合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到为固体的5-氯-6-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(200mg,粗品),其不经进一步纯化用于下一步骤。
LCMS (ESI) m/z : 368.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

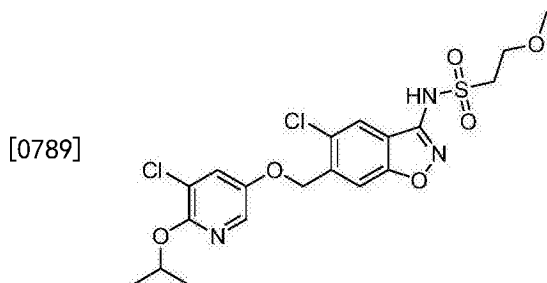
[0784] 步骤6



[0786] N-(5-氯-6-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0787] 向5-氯-6-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)甲基)苯并-[d]异噁唑-3-胺(140mg,粗品)于DCM(8mL)中的溶液加入甲磺酰氯(65mg,0.57mmol)和三乙胺(120mg,1.2mmol)。在室温搅拌1h后,真空除去溶剂并将粗产物溶解于THF/ CH_3OH (4mL/1mL)中。加入氢氧化钠水溶液(2mL,1.0M);将反应混合物在室温搅拌1h,然后用EtOAc萃取(20mL \times 3)。将合并的有机层浓缩且通过反相prep-HPLC纯化以提供为白色固体的N-(5-氯-6-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)甲基)-苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺(80mg,对于两个步骤为84%)。(LCMS (ESI) 方法A: $\text{RT}=5.54\text{min}$, m/z : 446.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.93 (s, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 5.25-5.20 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.39 (d, $J=6\text{Hz}$, 6H)。

[0788] 实施例30

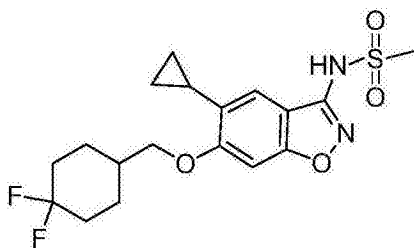


[0790] N-(5-氯-6-((5-氯-6-异丙氧基吡啶-3-基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基乙烷磺酰胺

[0791] 合成程序与实施例29相同。LCMS (ESI) 方法A: $\text{RT}=5.58\text{min}$, m/z : 489.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.85-3.84 (m, 2H), 3.57-3.56 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.37 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H)。

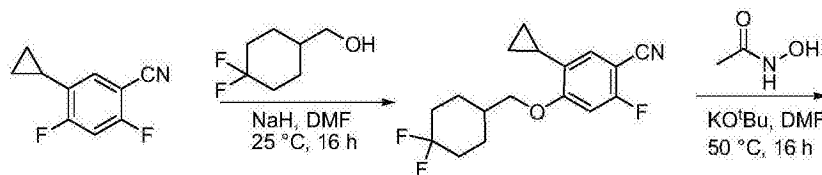
[0792] 实施例31

[0793]

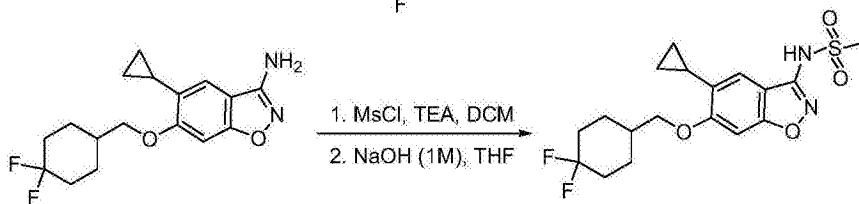


[0794] N-(5-环丙基-6-((4,4-二氟环己基)甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0795] 合成方案

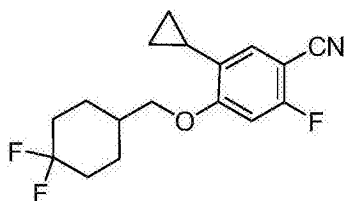


[0796]



[0797] 步骤1

[0798]

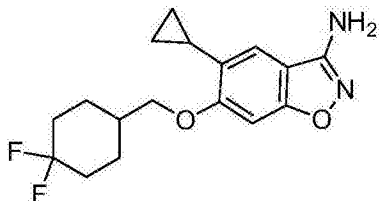


[0799] 5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苄腈

[0800] 向(4,4-二氟环己基)甲醇(126mg, 0.84mmol)于DMF(4mL)中的溶液加入氢化钠(60%) (38mg, 0.95mmol)并将反应混合物在室温搅拌1h。加入5-环丙基-2,4-二氟苄腈(100mg, 0.56mmol)于DMF(1mL)中的溶液并将混合物在25°C搅拌过夜。混合物用水(10mL)稀释且用EtOAc萃取(10mL×3)。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过SGC(用石油醚/EtOAc=10/1洗脱)纯化以提供为油状物的5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苄腈(70mg, 41%收率)。

[0801] 步骤2

[0802]



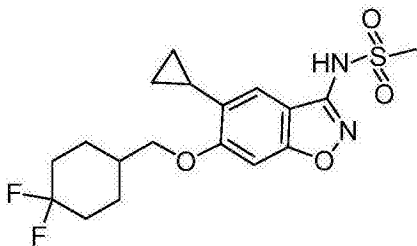
[0803] 5-环丙基-6-((4,4-二氟环己基)甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0804] 将叔丁醇钾(76mg, 0.68mmol)加入至N-羟基乙酰胺(51mg, 0.68mmol)于DMF(3mL)中的溶液。将所得白色悬浮液在室温搅拌30min,然后加入5-环丙基-4-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-2-氟苄腈(70mg, 0.23mmol)并将混合物在50°C搅拌12h。在冷却至室温后,加入水(100mL)并将混合物用EtOAc萃取(100mL×3)。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水

硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过CombiFlash (0-70%于0.1% NH_4HCO_3 中的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 纯化以提供为白色固体的5-环丙基-6-((4,4-二氟-环己基)-甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺 (40mg, 54%)。LCMS (ESI) : m/z :323.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0805] 步骤3

[0806]

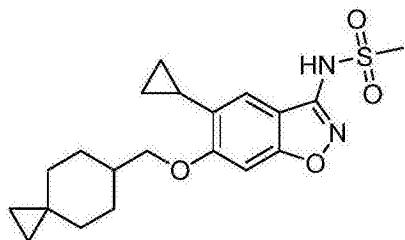


[0807] N-(5-环丙基-6-((4,4-二氟环己基)甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0808] 向5-环丙基-6-((4,4-二氟环己基)甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺 (40mg, 0.12mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液加入甲磺酰氯 (28mg, 0.25mmol) 和三乙胺 (38mg, 0.37mmol)。在室温搅拌2h后,真空除去溶剂并将粗产物溶解于THF/ CH_3OH (2mL/0.5mL) 中。加入氢氧化钠水溶液 (0.5mL, 1.0M) 并将反应在25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜。用HCl酸化且过滤以得到固体。固体通过CombiFlash (0-45%于0.1% NH_4HCO_3 中的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 纯化以提供为白色固体的N-(5-环丙基-6-((4,4-二氟环己基)-甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺 (28mg, 56%)。LCMS (ESI) 方法A: RT=4.96min, m/z :401.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, MeOD-d_4) : δ 7.23 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.87 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 6H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H), 0.84-0.80 (m, 2H), 0.53-0.50 (m, 2H)。

[0809] 实施例32

[0810]

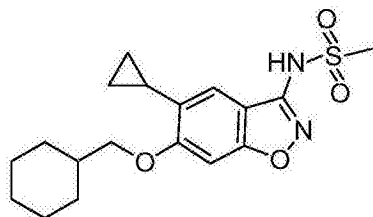


[0811] N-(5-环丙基-6-{螺[2.5]辛-6-基甲氧基}-1,2-苯并噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0812] 合成程序与实施例31相同。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.95min, m/z :391.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, MeOD-d_4) : δ 7.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.72 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.91-1.57 (m, 6H), 1.20-1.16 (m, 2H), 0.77-0.67 (m, 4H), 0.41-0.38 (m, 2H), 0.09-0.01 (m, 4H)。

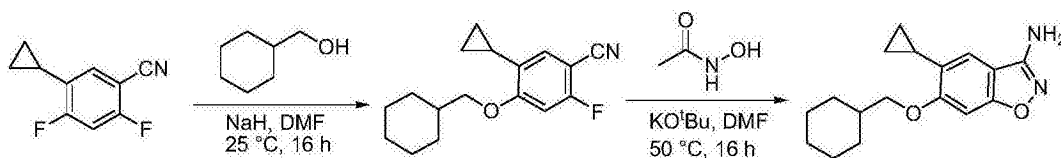
[0813] 实施例33

[0814]

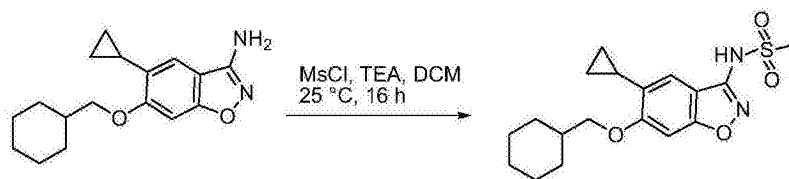


[0815] N-(6-(环己基甲氧基)-5-环丙基苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

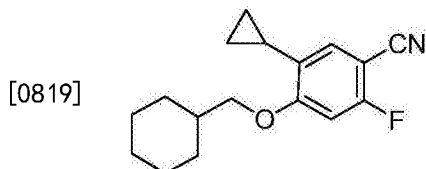
[0816] 合成方案



[0817]



[0818] 步骤1

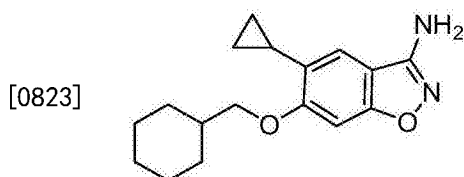


[0819]

[0820] 4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苄腈

[0821] 将环己基甲醇 (64mg, 0.56mmol) 于DMF (10mL) 和氢化钠 (60%, 25mg, 0.63mmol) 中的混合物在0℃搅拌30min, 然后加入含5-环丙基-2,4-二氟苄腈 (100mg, 0.558mmol) 的DMF (10mL)。在25℃搅拌16h后, 加入EtOAc (150mL) 和饱和NaHCO₃ (50mL)。有机层用饱和NaHCO₃ (50mL×3) 洗涤并将合并的有机层用盐水洗涤 (50mL×2), 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以在不经进一步纯化的情况下得到为淡黄色油状物的粗产物 (150mg, 粗品)。

[0822] 步骤2

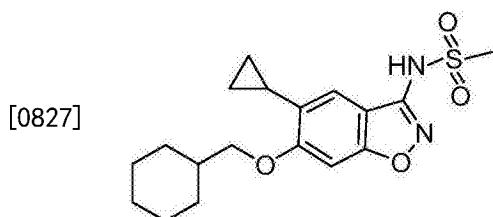


[0823]

[0824] 6-(环己基甲氧基)-5-环丙基苯并[d]异噁唑-3-胺

[0825] 将N-羟基乙酰胺 (124mg, 1.65mmol) 和叔丁醇钾 (159mg, 1.65mmol) 于DMF (20mL) 中的混合物在5℃搅拌30min, 然后加入4-(环己基甲氧基)-5-环丙基-2-氟苄腈 (150mg, 0.549mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液。在50℃搅拌16h后, 加入EtOAc (150mL) 和水 (50mL) 并将有机层用水洗涤 (50mL×3)。将合并的有机层用盐水洗涤 (50mL×2), 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物通过反相闪速柱 (58-61% 于0.1% NH₄HCO₃ 中的CH₃CN/H₂O) 纯化以提供6-(环己基甲氧基)-5-环丙基苯并[d]异噁唑-3-胺 (50mg, 对于两个步骤为31%)。LCMS (ESI) m/z: 287.1 [M+H]⁺。

[0826] 步骤3



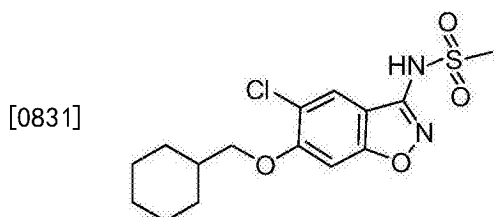
[0827]

[0828] N-(6-(环己基甲氧基)-5-环丙基苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0829] 在25℃将6-(环己基甲氧基)-5-环丙基苯并[d]异噁唑-3-胺 (50mg, 0.17mmol)、三

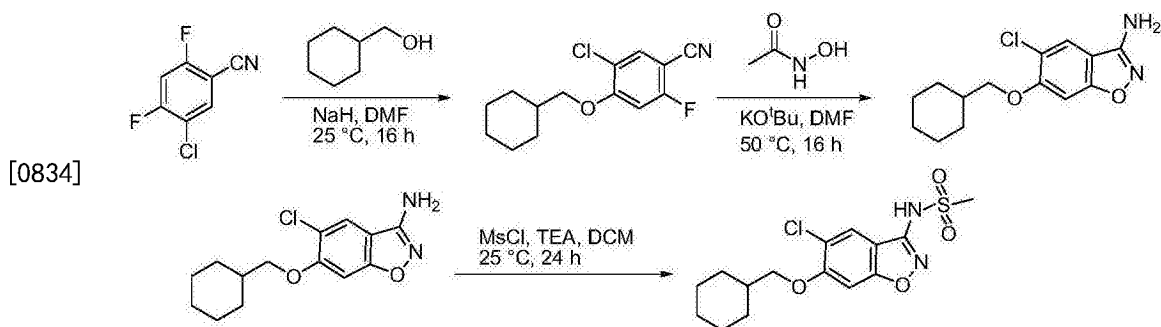
乙胺 (200mg, 1.98mmol) 和甲磺酰氯 (0.1mL, 1.30mmol) 于DCM (15mL) 中的混合物搅拌16h。通过饱和NaHCO₃ (100mL) 淬灭反应, 然后用EtOAc萃取 (50mL × 3)。将合并的有机层用饱和NaHCO₃和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩并通过反相闪速柱 (60–63% 于0.1% NH₄HCO₃ 中的CH₃CN/H₂O) 纯化以得到为灰白色固体的N-(6-(环己基甲氧基)-5-环丙基苯并[d]异噁唑-3-基) 甲烷磺酰胺 (21.0mg, 38%)。LCMS (ESI) m/z: 365.1 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, MeOH-d₄) : δ 7.36 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.92 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.16–2.13 (m, 1H), 1.97–1.89 (m, 3H), 1.84–1.82 (m, 2H), 1.77–1.74 (m, 1H), 1.42–1.35 (m, 2H), 1.32–1.19 (m, 3H), 0.98–0.94 (m, 2H), 0.66–0.63 (m, 2H)。

[0830] 实施例34

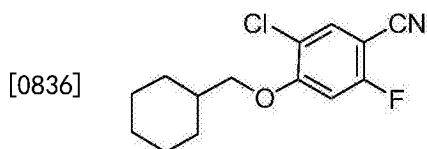


[0832] N-(5-氯-6-(环己基甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基) 甲烷磺酰胺

[0833] 合成方案



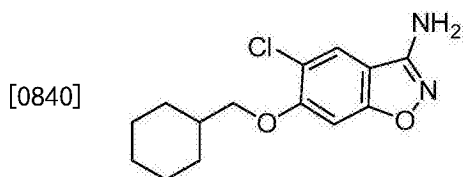
[0835] 步骤1



[0837] 5-氯-4-(环己基甲氧基)-2-氟苯腈

[0838] 将环己基甲醇 (197mg, 1.73mmol) 和氢化钠 (60%, 76mg, 1.9mmol) 于DMF (10mL) 中的混合物在0°C 搅拌30min, 然后加入含5-氯-2,4-二氟苯腈 (300mg, 1.73mmol) 的DMF (10mL)。在25°C 搅拌16h后, 加入EtOAc (150mL) 和饱和NaHCO₃ (50mL)。水相用EtOAc萃取 (50mL × 3) 并将合并的有机层用盐水洗涤 (50mL × 2), 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以在不经进一步纯化的情况下得到为淡黄色油状物的粗产物 (500mg, 粗品)。

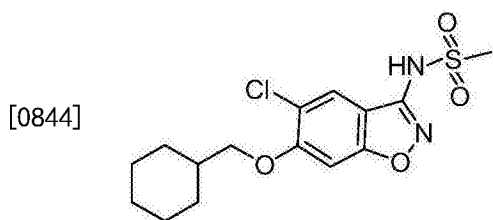
[0839] 步骤2



[0841] 5-氯-6-(环己基甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0842] 将N-羟基乙酰胺(421mg, 5.61mmol)和叔丁醇钾(538mg, 5.60mmol)于DMF(20mL)中的混合物在5℃搅拌30min, 然后加入含5-氯-4-(环己基甲氧基)-2-氟苄腈(500mg, 1.87mmol)的DMF(10mL)。在50℃搅拌16h后, 加入EtOAc(150mL)和水(50mL)。水相用EtOAc萃取(50mL×3)并将合并的有机层用盐水洗涤(50mL×2), 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过反相闪速柱(52-58%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以提供5-氯-6-(环己基甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺(145mg, 30%, 两个步骤)。LCMS (ESI) m/z: 281.0 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆,): δ7.89 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 3.92 (d, J=6.0Hz, 2H), 1.85-1.77 (m, 3H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 1H), 1.12-1.05 (m, 2H)。

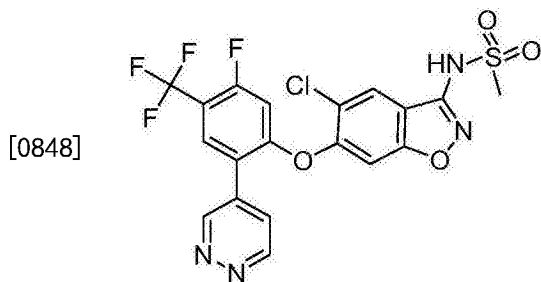
[0843] 步骤3



[0845] N-(5-氯-6-(环己基甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

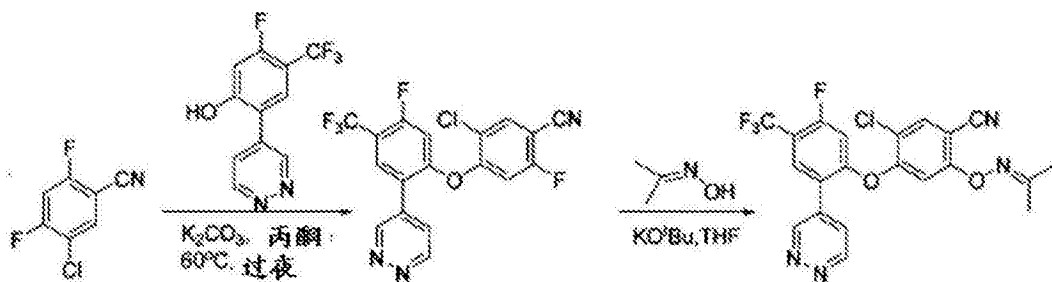
[0846] 将5-氯-6-(环己基甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺(50mg, 0.18mmol)、三乙胺(200mg, 1.98mmol)和甲磺酰氯(0.1mL, 1.30mmol)于DCM(15mL)中的混合物在25℃搅拌24h。通过饱和NaHCO₃水溶液(100mL)淬灭反应并将混合物用EtOAc萃取(50mL×3)。将合并的有机层用饱和NaHCO₃和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物通过反相闪速柱(56-60%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以得到为灰白色固体的N-(5-氯-6-(环己基甲氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺(21.0mg, 38%)。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.41min, m/z: 359.0 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, MeOH-d₄,): δ7.83 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.94 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.95-1.73 (m, 6H), 1.42-1.14 (m, 5H)。

[0847] 实施例35

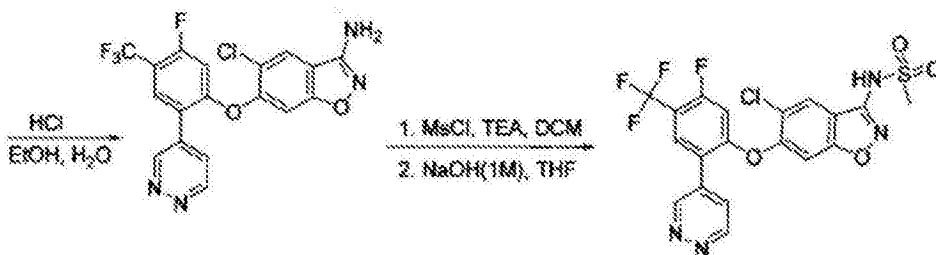


[0849] N-(5-氯-6-(5-氟-2-(哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

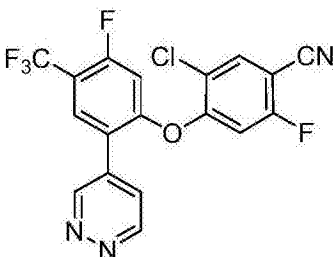
[0850] 合成方案



[0851]



[0852] 步骤1

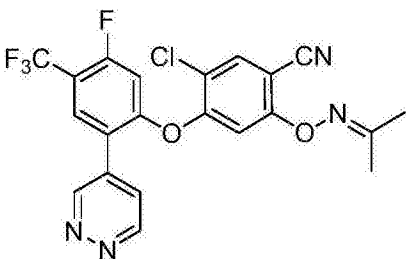


[0853]

[0854] 5-氯-2-氟-4-(5-氟-2-(吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)苄腈

[0855] 将5-氟-2-(吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯酚(200mg, 0.78mmol)、5-氯-2,4-二氟苄腈(268mg, 1.55mmol)和碳酸钾(323mg, 2.34mmol)于丙酮(10mL)中的混合物在60℃加热过夜。在冷却至室温后,过滤混合物并浓缩。残余物通过CombiFlash(0-60%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以提供为白色固体的5-氯-2-氟-4-(5-氟-2-(吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)苄腈(200mg, 62%)。LCMS(ESI): m/z: 411.9 [M+H]⁺。

[0856] 步骤2



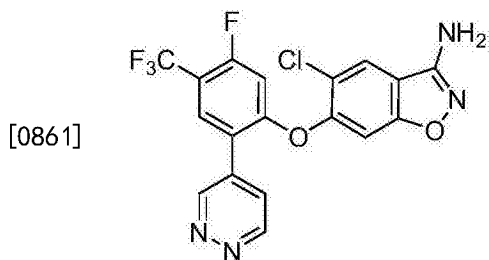
[0857]

[0858] 5-氯-4-(5-氟-2-(吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-(丙-2-亚基氨基氧基)苄腈

[0859] 向叔丁醇钾(9.0mg, 0.080mmol)于THF(1mL)中的溶液一次性加入丙酮肟(6.0g, 0.080mmol)。在室温搅拌20min后,缓慢加入5-氯-2-氟-4-(5-氟-2-(吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)苄腈(30mg, 0.073mmol)并将混合物在60℃搅拌过夜。通过水(1mL)淬灭反应,然后在饱和NaHCO₃溶液(5mL)和乙酸乙酯(20mL)之间分配。有机层用水洗涤(5mL×3)并浓

缩以得到为固体的5-氯-4-(5-氟-2-(吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-(丙-2-亚氨基氨基)苄腈(30mg,粗品),其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 465.0 $[M+H]^+$ 。

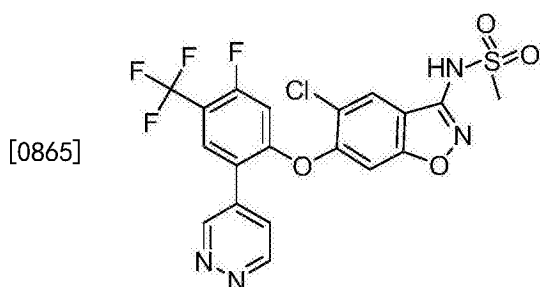
[0860] 步骤3



[0862] 5-氯-6-(5-氟-2-(吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0863] 将粗制5-氯-4-(5-氟-2-(吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-(丙-2-亚氨基氨基)苄腈(30mg, 0.064mmol)用EtOH(1mL)、H₂O(0.7mL)和HCl(12N, 0.3mL)的混合物处理,然后加热至回流2h。在冷却至室温后,将反应混合物用固体碳酸钠和NaOH(1N)碱化。混合物用乙酸乙酯萃取(5mL×3)并将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过CombiFlash(0-60%于0.1%NH₄HCO₃中的CH₃CN/H₂O)纯化以提供为白色固体的5-氯-6-(5-氟-2-(吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d]异噁唑-3-胺(20mg, 74%)。LCMS (ESI) m/z : 424.9 $[M+H]^+$ 。

[0864] 步骤4

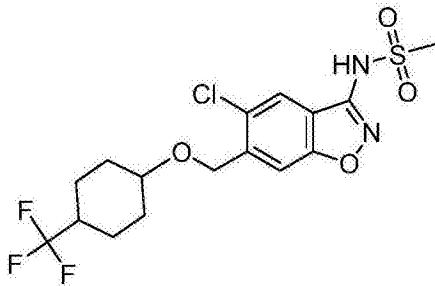


[0866] N-(5-氯-6-(5-氟-2-(吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0867] 向5-氯-6-(5-氟-2-(吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)-苯并[d]异噁唑-3-胺(20mg, 0.047mmol)于DCM(2mL)中的溶液加入甲磺酰氯(8mg, 0.07mmol)和三乙胺(14mg, 0.14mmol)。在室温搅拌2h后,真空除去溶剂并将粗产物溶解于THF/CH₃OH(2mL/0.5mL)中,然后加入氢氧化钠水溶液(0.5mL, 1.0M)。在25℃搅拌过夜后,将混合物用HCl酸化并用EtOAc萃取(10mL×3)。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过CombiFlash(0-55%于0.1%甲酸中的CH₃CN/H₂O)纯化以提供为深黄色固体的N-(5-氯-6-(5-氟-2-(吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)-苯氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺(4mg, 17%)。LCMS (ESI) 方法A: RT=4.72min, m/z : 503.0 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ9.61(s, 1H), 9.38(d, J=2.0Hz, 1H), 8.13(d, J=7.5Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.14(d, J=11.0Hz, 1H), 2.97(s, 3H)。

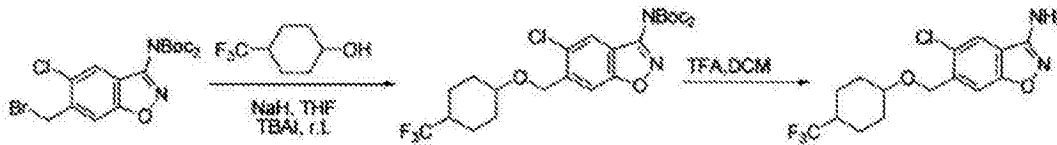
[0868] 实施例36

[0869]

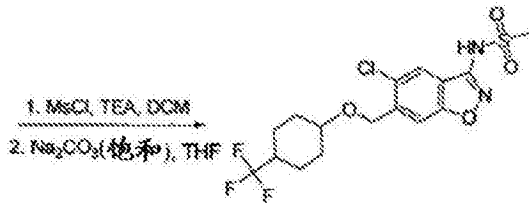


[0870] N-(5-氯-6-((4-(三氟甲基)环己基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺

[0871] 合成方案

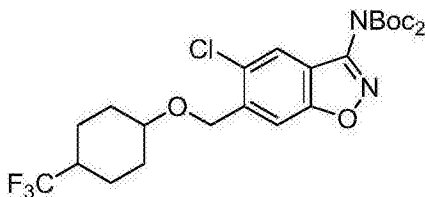


[0872]



[0873] 步骤1

[0874]

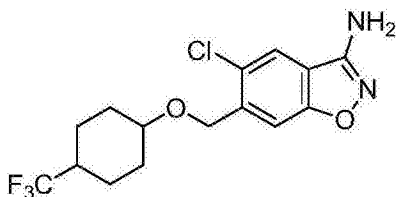


[0875] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-氯-6-((4-(三氟甲基)-环己基)氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0876] 在0℃向4-(三氟甲基)环己醇(37mg, 0.22mmol)于干燥THF(1mL)中的溶液加入氢化钠(60%, 10mg, 0.24mmol)。在0℃搅拌1h后,将所得混合物缓慢地加至N-[6-(溴甲基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.22mmol)和四丁基碘化铵(1mg)于干燥THF(0.5mL)中的混合物。将反应混合物在室温搅拌16h,通过饱和NH₄Cl(5mL)淬灭并用乙酸乙酯萃取(5mL×3)。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过SGC(用石油醚/EtOAc=50/1洗脱)纯化以提供为淡黄色固体的目标化合物(66mg, 55%)。LCMS(ESI)m/z:448.0[M-100]⁺。

[0877] 步骤2

[0878]



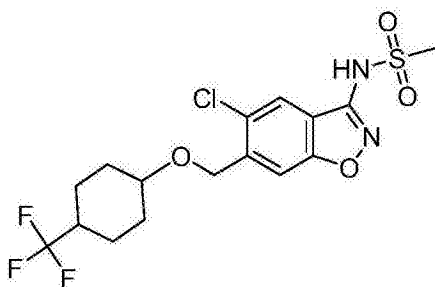
[0879] 5-氯-6-((4-(三氟甲基)环己基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺

[0880] 向N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[5-氯-6-((4-(三氟甲基)-环己基)氧基)甲基]-1,2-

苯并噁唑-3-基]氨基甲酸酯(66mg, 0.12mmol)于DCM(1mL)中的溶液加入三氟乙酸(0.2mL)。在室温搅拌2h后,真空除去溶剂且残余物不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 347.0 [M-H]⁻。

[0881] 步骤3

[0882]

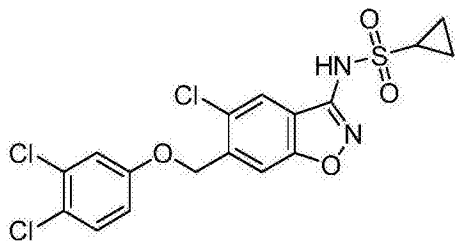


[0883] N-(5-氯-6-((4-(三氟甲基)环己基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺

[0884] 在0℃将甲磺酰氯(8mg, 0.07mmol)滴加至5-氯-6-((4-(三氟甲基)环己基氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(20mg, 0.06mmol)和三乙胺(15mg, 0.14mmol)于DCM(1mL)中的溶液。在室温搅拌2h后,真空除去溶剂并将残余物溶解于THF(1mL)和NaOH(1M, 0.5mL)中。将所得混合物在室温搅拌2h,然后加入HCl(1M)以调节pH至6;将反应混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释,用水(3mL)和盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过反相combiflash(20%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的MeCN/H₂O)纯化以提供为白色固体的目标化合物(17mg, 65%)。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.19min, m/z: 426.9 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, MeOD-d₄): δ7.88-7.87 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 4.77-4.71 (m, 2H), 3.85-3.50 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.30-1.41 (m, 9H)。

[0885] 实施例37

[0886]



[0887] N-(5-氯-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)环丙烷-磺酰胺

[0888] 在-78℃向5-氯-6-((3,4-二氯苯氧基)甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(15mg, 0.044mmol)于干燥THF中的混合物加入LiHMDS(0.05mL, 1M)。在-78℃搅拌10min后,加入环丙烷磺酰氯(12mg, 0.088mmol)并将混合物在室温再搅拌3h。通过水(2mL)淬灭反应,过滤并通过反相Combiflash(30%-50%于0.1%NH₄HCO₃中的MeCN/H₂O)纯化以提供为白色固体的目标化合物(3.3mg, 17%)。LCMS (ESI) 方法A: RT=5.58min, m/z: 448.9 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ7.76 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 1.20 (m, 1H), 1.03-1.02 (m, 2H), 0.80-0.78 (m, 2H)。

[0889] 实施例38

[0890] 电生理学测定(体外测定)

[0891] 膜片电压钳电生理学允许直接测量和定量电压门控钠通道(NaV^s)的阻断,以及允许确定阻断的时间和电压依赖性,这已经被解释为与钠通道的静息状态、开启状态和失

活状态的差异结合(Hille,B.,Journal of General Physiology (1977),69:497-515)。

[0892] 以下的膜片电压钳电生理学研究在本发明的代表性化合物上用含有编码所需的人钠通道 α -亚基的全长cDNA的表达载体永久转染的人胚肾细胞(HEK)进行,该细胞在37°C下在5%CO₂中于含有10%FBS、1%PSG和0.5mg/mL G418的培养基中生长。对于所有研究,用于电生理学(EP)记录的HEK细胞具有小于40的传代数并且在从涂铺时间三天内使用。NaV1.7和NaV1.5cDNA(分别为NM_002977和AC137587;SCN5A)在HEK-293细胞中稳定表达。 β 1亚基在NaV1.7和NaV1.5细胞系中共表达。

[0893] 在全细胞配置中使用PatchXpress自动化电压钳或手动地使用Axopatch 200B(Axon Instruments)或Model 2400(A-M系统)放大器利用膜片钳技术测量钠电流。手动的电压钳方案如下:将硼硅酸盐玻璃微量移液器火抛光至尖端直径,在工作溶液中产生2-4兆欧姆的电阻。将移液器充满由以下组成的溶液:5mM NaCl、10mM CsCl、120mM CsF、0.1mM CaCl₂、2mM MgCl₂、10mM HEPES、10mM EGTA;并用CsOH调节至pH 7.2。外部溶液具有以下组成:140mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl₂、1mM MgCl₂、10mM HEPES;并用NaOH调节至pH 7.4。在一些研究中,通过用胆碱的等摩尔替换减少外部的钠。CsF内部溶液和NaCl外部溶液的渗透压用葡萄糖分别调节至300mOsm/kg和310mOsm/kg。所有记录在环境温度下于体积为150 μ L的水浴室内进行。对照的钠电流在0.5%DMSO中测量。对照和本发明的代表性化合物通过由ALA Scientific Instruments制造的4-夹管阀或8-夹管阀浴灌注系统施加至记录室。

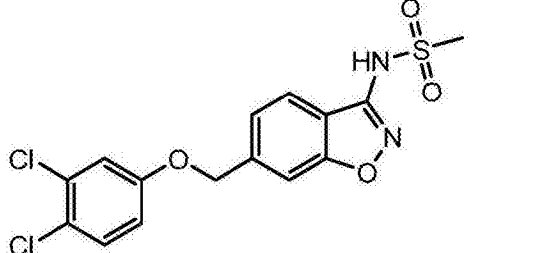
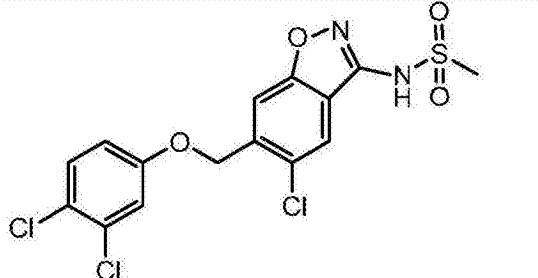
[0894] 用pClamp软件(Axon Instruments)使用Digidata-1322A模拟/数字接口在40kHz取样频率处记录,在5Hz处过滤并储存电流。施加串联电阻补偿(60-80%)。如果电流示出不充分的电压控制(如在逐步激活期间由IV关系判断),则细胞被拒。本研究中的所有统计以平均值 \pm SD给定。

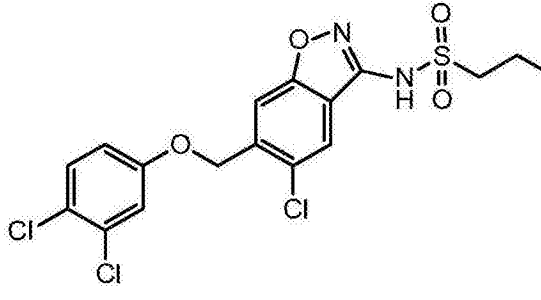
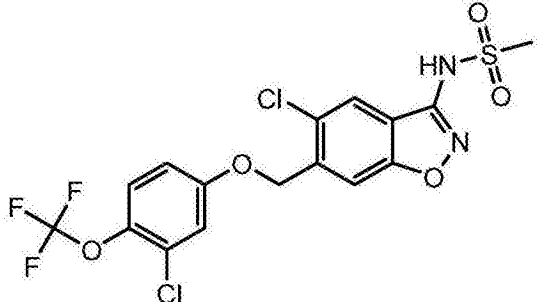
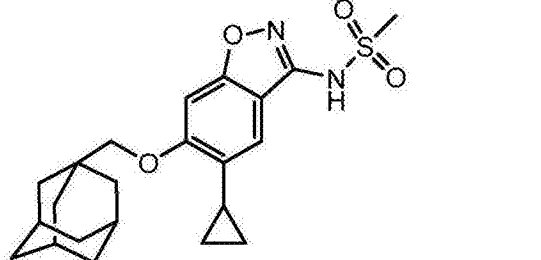
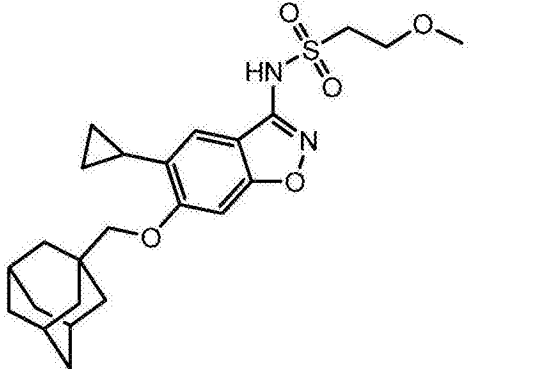
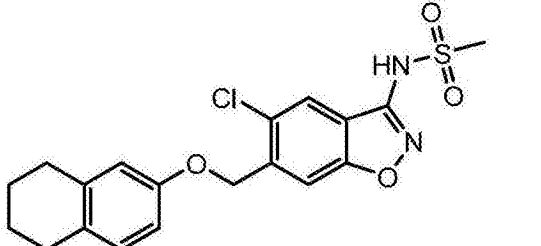
[0895] 将膜电位保持在这样的电压下,其中通道完全失活(对于NaV1.7和NaV1.5两者为-60mV)。将电压然后退回至非常负的(Whold=150mV)电压保持20ms,然后施加测试脉冲以定量化合物阻断。20ms简短的复极化对于不含化合物的通道从快速失活中完全恢复是足够长的,但是结合化合物的通道恢复的比较缓慢使得在该间隔期间可发生可忽略的恢复。在洗掉(wash-on)化合物之后钠电流减少的百分比被认为是钠通道的阻断百分比。

[0896] 当在本模型中测试时,本发明化合物对于NaV1.7的失活状态显示出亲和力(和如下面表1所列的NaV1.5)。

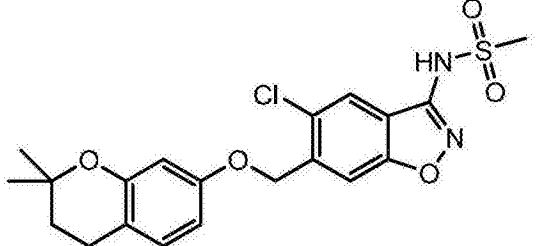
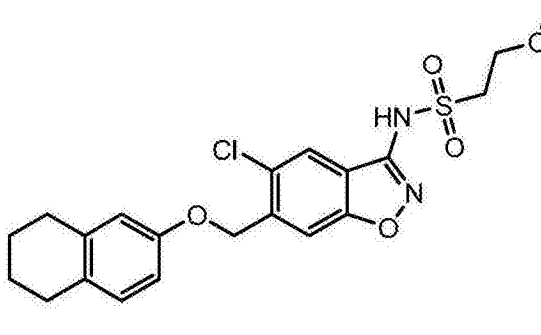
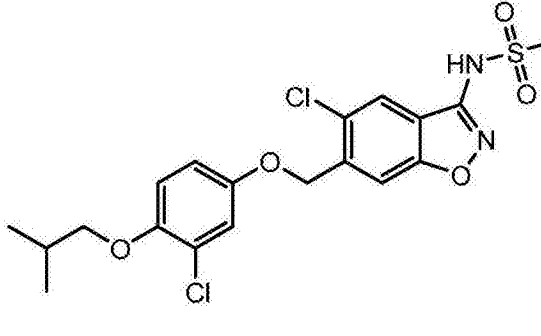
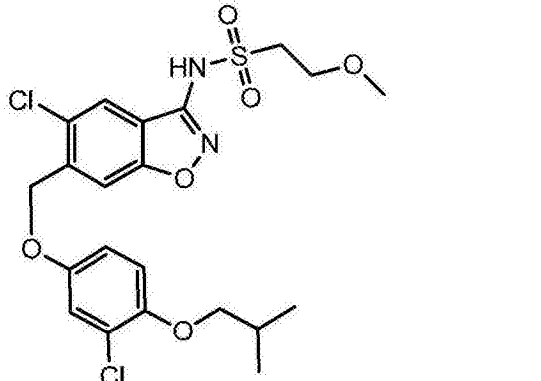
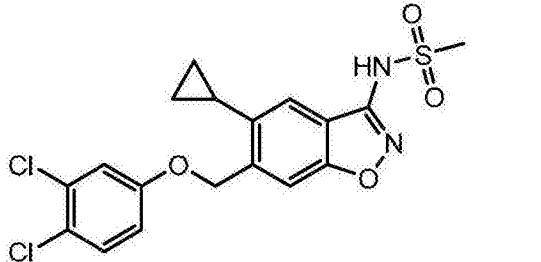
[0897] 表1

[0898]

No	结构	名称	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50)
1		N-[6-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
2		N-[5-氯-6-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	0.0056

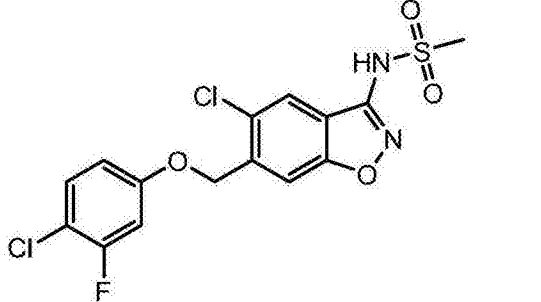
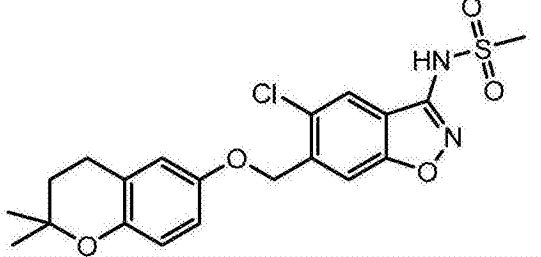
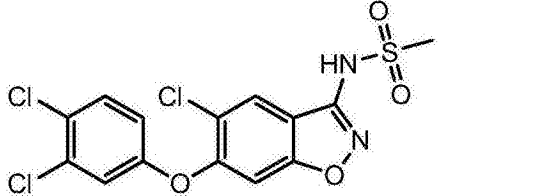
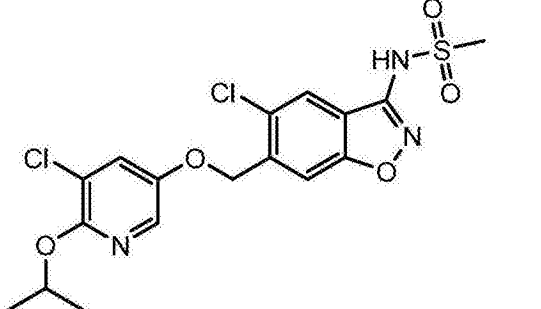
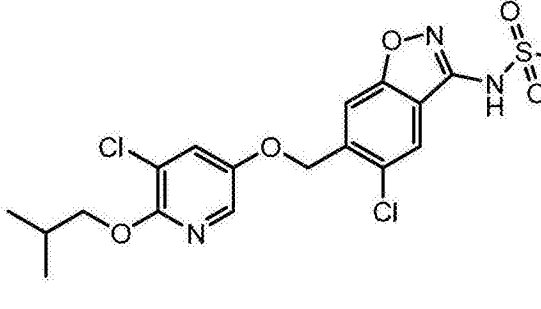
No	结构	名称	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50)
3		N-[5-氯-6-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]-2-甲基乙烷磺酰胺	
4		N-[5-氯-6-[[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
5		N-[6-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	0.0010
6		N-[6-(1-金刚烷基甲氧基)-5-环丙基-1,2-苯并噁唑-3-基]-2-甲氧基-乙烷磺酰胺	
7		N-[5-氯-6-(四氢化萘-6-基氧基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	

[0899]

No	结构	名称	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50)
8		N-[5-氯-6-[(2,2-二甲基色满-7-基)氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
9		N-[5-氯-6-(四氢化荜-6-基氧基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]-2-甲氧基-乙烷磺酰胺	
10		N-[5-氯-6-[(3-氯-4-异丁氧基-苯氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	0.086
11		N-[5-氯-6-[(3-氯-4-异丁氧基-苯氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]-2-甲氧基-乙烷磺酰胺	0.002
12		N-[5-环丙基-6-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	

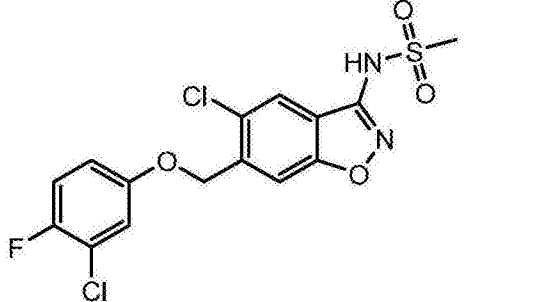
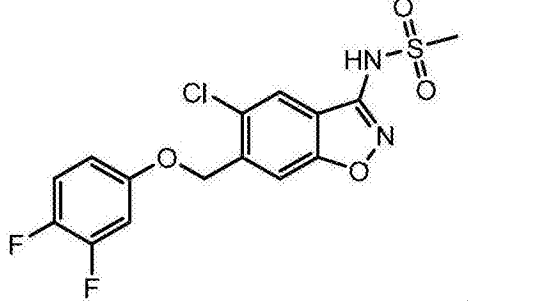
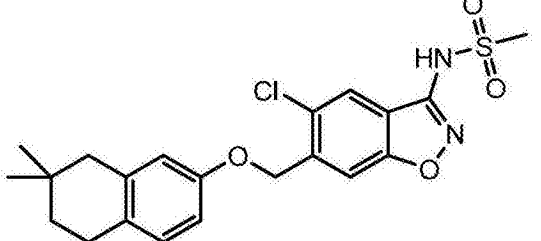
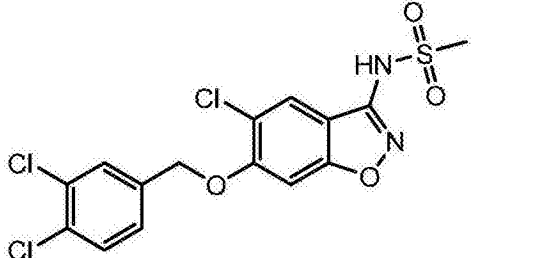
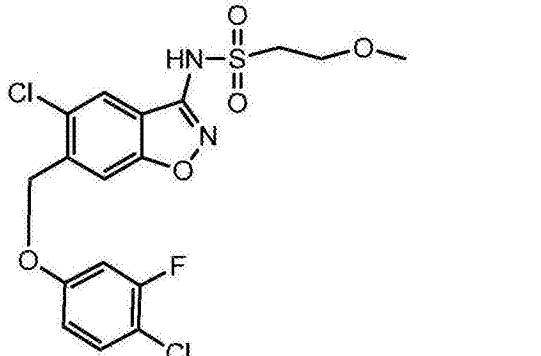
[0900]

[0901]

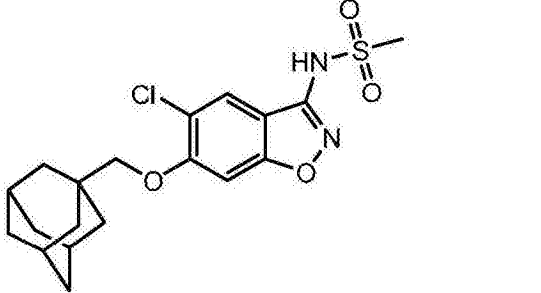
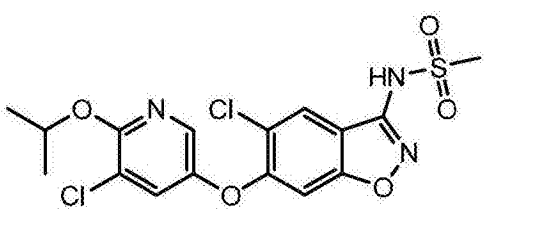
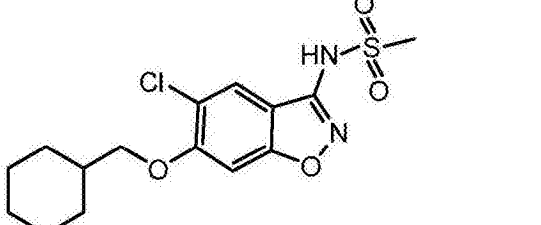
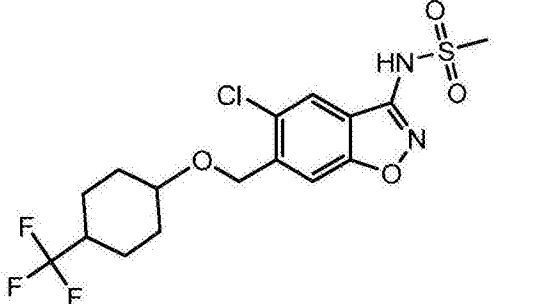
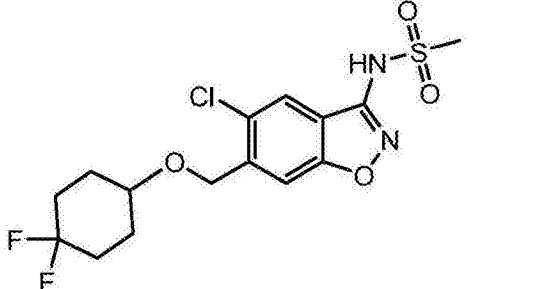
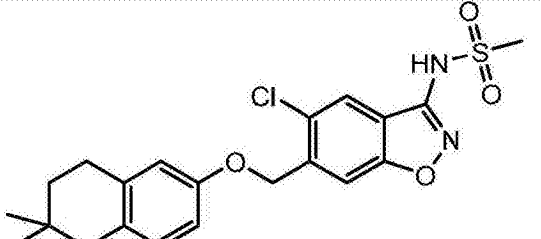
No	结构	名称	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50)
13		N-[5-氯-6-[(4-氯-3-氟-苯氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
14		N-[5-氯-6-[(2,2-二甲基色满-6-基)氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
15		N-[5-氯-6-(3,4-二氯苯氧基)-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
16		N-[5-氯-6-[(5-氯-6-异丙氧基-3-吡啶基)氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	0.013
17		N-[5-氯-6-[(5-氯-6-异丁氧基-3-吡啶基)氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	

No	结构	名称	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50)
18		N-[5-氯-6-[(5-氯-6-异丁氧基-3-吡啶基)氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]-2-甲氧基-乙烷磺酰胺	
19		N-[5-氯-6-[(5-氯-6-异丙氧基-3-吡啶基)氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]-2-甲氧基-乙烷磺酰胺	
20		N-[6-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-5-甲基-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
21		N-[6-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-5-丙基-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
22		N-[5-氰基-6-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	

[0902]

No	结构	名称	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50)
23		N-[5-氯-6-[(3-氯-4-氟-苯氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
24		N-[5-氯-6-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
25		N-[5-氯-6-[(3,3-二甲基四氢化茱-6-基)氧基甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	0.014
26		N-[5-氯-6-[(3,4-二氯苯基)甲氧基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	0.074
27		N-[5-氯-6-[(4-氯-3-氟-苯氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]-2-甲氧基-乙烷磺酰胺	

[0903]

No	结构	名称	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50)
28		N-[6-(1-金刚烷基甲氧基)-5-氯-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
29		N-[5-氯-6-[(5-氯-6-异丙氧基-3-吡啶基)氧基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
30		N-[5-氯-6-(环己基甲氧基)-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
31		N-[5-氯-6-[[4-(三氟甲基)环己氧基]甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
32		N-[5-氯-6-[(4,4-二氟环己氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
33		N-[5-氯-6-[(2,2-二甲基四氢化萘-6-基)氧基]甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	0.01

[0904]

No	结构	名称	EP_PX 293 hNav1.7 (IC50)
34		N-[5-环丙基-6-(螺[2.5]辛-6-基甲氧基)-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
35		N-[5-环丙基-6-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
[0905] 36		N-[5-氯-6-[5-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
37		N-[6-(环己基甲氧基)-5-环丙基-1,2-苯并噁唑-3-基]甲烷磺酰胺	
38		N-[5-氯-6-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]环丙烷磺酰胺	0.003

[0906] 实施例39

[0907] 钠通道阻断剂诱导的镇痛

[0908] 热诱导的甩尾潜伏期测试

[0909] 在本测试中,通过施用本发明化合物产生的镇痛作用可通过小鼠中热诱导的甩尾进行观察。测试包括由具有聚焦光束的投射灯组成的并以单点照射受试小鼠尾部的热源。在40、80、120和160分钟测量并记录在药物治疗前评定的甩尾潜伏期以及响应有害热刺激的甩尾潜伏期,即,从在尾部的背面上施加辐射热至发生甩尾的响应时间。

[0910] 对于该研究的第一部分,将65只动物以每天一次连续两天经历基线甩尾潜伏期的评估。然后将这些动物随机分配到11个不同的处理组中的一个处理组中,包括媒介物对照、吗啡对照并且将9种化合物以30mg/Kg肌肉施用。在剂量施用之后,密切监控动物的毒性症状,包括震颤或癫痫,活动过度,浅的、迅速的或抑制的呼吸以及不能清洁。每种化合物的最佳孵育时间经由回归分析确定。测试化合物的止痛活性表示为最大可能效应的百分比(% MPE)并且使用下式计算:

$$[0911] \quad \% \text{ MPE} = \frac{\text{给药后潜伏期} - \text{给药前潜伏期}}{\text{截止时间(10 s)} - \text{给药前潜伏期}} \times 100\%$$

[0912] 其中:

[0913] 给药后潜伏期=在接受药物之后从热源移除(甩)尾部之前每只动物个体花费的潜伏期时间。

[0914] 给药前潜伏期=在接受药物之前从热源甩开尾部之前每只动物个体花费的潜伏期时间。

[0915] 截止时间(10s)=为暴露于热源的最大时间。

[0916] 急性疼痛(福尔马林测试)

[0917] 将福尔马林测试用作急性疼痛的动物模型。在福尔马林测试中,在实验前一天使动物在树脂玻璃测试室中简单地习惯20分钟。在测试当天,对动物随机注射测试品。在药物施用之后30分钟,将50 μ L 10%福尔马林皮下注射至大鼠左后爪的跖面。在福尔马林施用之后立即开始视频数据采集,持续90分钟。

[0918] 使用Actimatrix Limelight软件获取图像,并将文件保存在*.llii扩展名下,然后将其转化成MPEG-4编码。然后将视频使用行为分析软件“The Observer 5.1”,(版本5.0, Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands)进行分析。通过观察动物行为且依据类型给每种行为评分以及定义行为的时间长短进行视频分析(Dubuisson和Dennis,1977)。评分的行为包括:(1)正常行为,(2)未施加重量于爪上,(3)将爪举起,(4)舔/咬或搔抓爪。抬高、喜好(favoring)、或过度舔、咬和搔抓注射爪指示疼痛响应。如果两只爪在地板上静息而无明显的支持、过度舔、咬或搔抓该注射爪,则指示止痛响应或来自化合物的保护。

[0919] 福尔马林测试数据的分析根据两个因素进行:(1)最大可能抑制效应百分比(MPIE%)和(2)疼痛评分。通过一系列步骤计算%MPIE,其中首先将每只动物的非正常行为(行为1、2、3)的时间长短求和。通过平均媒介物处理组内的所有分数获得媒介物组的单一值。以下计算得到每只动物的MPIE值:

$$[0920] \quad \text{MPIE}(\%) = 100 - [(\text{处理总和}/\text{平均媒介物数值}) \times 100\%]$$

[0921] 疼痛分数由如上所述的加权标度计算。行为的持续时间乘以加权值(响应严重性的等级),并除以观察的总时间长度以确定每只动物的疼痛等级。计算由下式表示:

$$[0922] \quad \text{疼痛等级} = [0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

[0923] CFA诱导的慢性炎性疼痛

[0924] 在本测试中,触觉异常性疼痛用校准的冯弗雷细丝(von Frey filaments)评估。经过对动物饲养设备的一整周环境适应之后,将150 μ L的“弗氏完全佐剂”(CFA)乳液(浓度

为0.5mg/mL的悬浮在油/盐水(1:1)乳液中的CFA)皮下注射至经轻度异氟醚麻醉的大鼠左后爪的跖面。使动物从麻醉中恢复并在施用CFA之后一周评估所有动物的基线热伤害感受阈值和基线机械伤害感受阈值。在实验开始前一天使所有动物习惯实验设备20分钟。将测试品和对照品施用于动物,并且在药物施用之后的限定时间点处测量伤害感受阈值以确定六种可用治疗中的每一种的止痛响应。先前确定使用的时间点以示出每种测试化合物的最高止痛效应。

[0925] 使用Hargreaves测试评估动物的热伤害感受阈值。将动物置于具有加热单元的升高的玻璃平台上的树脂玻璃(Plexiglas)外壳装置中。对于所有测试实验,将玻璃平台恒温控制在大约30°C的温度下。在置于外壳装置之后使动物适应20分钟直至所有探究行为停止。使用226型足底/尾部刺激器止痛计(Plantar/Tail Stimulator Analgesia Meter)(IITC,Woodland Hills,CA)以将来自玻璃平板下的辐射热束施加至后爪的跖面。在所有测试实验期间,将热源的无效强度(idle intensity)和活性强度分别设置成1和45,并且采用20秒的截止时间以防止组织损伤。

[0926] 在Hargreaves测试之后,使用2290型Electrovonfrey麻醉度计(IITC Life Science,Woodland Hills,CA)测量动物对触觉刺激的响应阈值。将动物置于陷入网(mire mesh)表面上的升高的树脂玻璃外壳装置中。在适应10分钟之后,将预校准的冯弗雷毛发以从0.1g毛发开始的升序垂直地施加至动物的两只爪的跖面,并使用足够的力使顶住爪的毛发轻微弯曲。测试继续直至确定具有诱导爪迅速缩回的最小力的毛发或达到大约20g的截止力为止。使用该截止力是因为它代表大约10%的动物体重并且用于防止由于使用较硬的毛发而导致四肢举起,这将改变刺激的性质。

[0927] 伤害感受的手术后模型

[0928] 在该模型中,由爪中的平面内切口引起的痛觉过敏通过以下测量:将渐增的触觉刺激施加至爪直至动物将其爪从施加的刺激中缩回。当动物在经由鼻椎递送的3.5%异氟醚下麻醉时,使用10号解剖刀片在左后爪的跖面上穿透皮肤和筋膜,从最接近足跟边缘0.5cm处开始并向足趾延伸,形成1cm纵向切口。切开后,使用2,3-0无菌缝线将皮肤缝合。将损伤部位用多链丝霉素(Polysporin)和聚烯吡酮磺(Betadine)覆盖。使动物回到它们原来的笼子用于过夜恢复。

[0929] 可使用2290型Electrovonfrey麻醉度计(IITC Life Science,Woodland Hills,CA)测量动物经手术的(同侧的)和未经手术的(对侧的)爪对触觉刺激的缩足阈值。将动物置于陷入网表面上的升高的树脂玻璃外壳装置中。在适应至少10分钟之后,将预校准的冯弗雷毛发以从10g毛发开始的升序垂直地施加至动物的两只爪的跖面,并使用足够的力使顶住爪的毛发轻微弯曲。测试继续直至确定具有诱导爪迅速缩回的最小力的毛发或达到大约20g的截止力为止。使用该截止力因为它代表大约10%的动物体重并且用于防止由于使用较硬的毛发而导致四肢举起,这将改变刺激的性质。

[0930] 神经性疼痛模型;慢性压迫性损伤

[0931] 简而言之,使用10号解剖刀片在动物左后肢的大腿中部水平穿透皮肤和筋膜,形成大约3cm的切口。通过股二头肌的钝器剥离暴露左侧坐骨神经,小心操作以尽量减少出血。使用4-0的不可降解的无菌缝合线沿着坐骨神经以相距1至2mm的间隔系四个松结。该松结的压力需足够紧以使得在放大4倍的解剖显微镜下观察时足以诱发坐骨神经的轻微收

缩。在经假手术的动物中,暴露左侧坐骨神经而无需进一步操作。将抗菌软膏直接施用至伤口,并使用无菌缝合线缝合肌肉。将聚烯吡酮磺施用至肌肉及其周围,随后用手术钳进行皮肤缝合。

[0932] 使用2290型Electrovonfrey麻醉度计(IITC Life Science,Woodland Hills,CA)测量动物对触觉刺激的响应阈值。将动物置于陷入网表面上的升高的树脂玻璃外壳装置中。在适应10分钟之后,将预校准的冯弗雷毛发以从0.1g毛发开始的升序垂直地施加至动物的两只爪的跖面,并使用足够的力使顶住爪的毛发轻微弯曲。测试继续直至确定具有诱导爪迅速缩回的最小力的毛发或达到大约20g的截止力为止。使用该截止力因为它代表大约10%的动物体重并且用于防止由于使用较硬的毛发而导致四肢举起,这将改变刺激的性质。

[0933] 使用Hargreaves测试评估动物的热伤害感受阈值。在测量触觉阈值之后,将动物置于具有加热单元的升高的玻璃平台上的树脂玻璃外壳装置中。对于所有测试实验,将玻璃平台恒温控制在大约24°C至26°C的温度下。在置于外壳装置之后使动物适应10分钟直至所有探究行为停止。使用226型足底/尾部刺激器止痛计(IITC,Woodland Hills,CA)以将来自玻璃平板下的辐射热束施加至后爪的跖面。在所有测试实验期间,将热源的无效强度和活性强度分别设置成1和55,并且使用20秒的截止时间以防止组织损伤。

[0934] 神经性疼痛模型:脊神经结扎

[0935] 将脊神经结扎(SNL)神经性疼痛模型用作神经性疼痛的动物(即,大鼠)模型。在SNL测试中,脊神经L5和L6的腰根紧密结扎以引起神经损伤,这导致形成机械痛觉过敏、机械异常性疼痛和热过敏症。在测试日前两周进行手术以便在动物中完全形成疼痛状态。使用若干脊神经结扎变化以表征本发明化合物的止痛性质。

[0936] L5脊神经的结扎;

[0937] L5和L6脊神经的结扎;

[0938] L5脊神经的结扎和横断;

[0939] L5和L6脊神经的结扎和横断;或

[0940] L4脊神经与以上(1)-(4)中任一种的组的温和刺激。

[0941] 当将动物在经由鼻椎递送的3.5%异氟醚下麻醉时,使用髂后嵴的水平作为切口的中点,仅在背部中线侧面的皮肤中使用10号解剖刀片产生大约2.5cm纵向切口。切开后,将异氟醚重新调整至维持水平(1.5%-2.5%)。在中部骶区中,用解剖刀片,使刀片沿着脊柱侧面(在矢状面中)滑行直至刀片碰到骶骨而形成切口。通过切口引入刀尖并从脊椎移除肌肉和韧带以暴露2-3cm的脊柱。将肌肉和筋膜从脊椎中清除以便定位神经离开脊椎的点。将小的玻璃吊钩置于脊神经的中间并将脊神经从周围组织轻轻地提高。一旦已经分离脊神经,将一小段不可降解的6-0无菌缝线围绕玻璃吊钩顶部的小球缠绕两次并在神经下回传。然后通过系结将脊神经牢固地结扎,确保神经在结的两侧凸起。根据需要可以重复该程序。在一些动物中,可以用小的玻璃吊钩轻轻涂擦L4脊神经(高达20次)以尽量形成神经性疼痛。将抗菌软膏直接施用至切口,并且使用无菌缝合线缝合肌肉。将聚烯吡酮磺施用至肌肉及其周围,随后用手术缝合钉或无菌的不吸收的单丝5-0尼龙缝线进行皮肤缝合。

[0942] 通过将本发明化合物局部施用至动物产生的止痛效应然后可通过测量动物对机械触觉刺激物的爪缩足阈值来观察。这些可以使用如下所述的机械异常性疼痛程序或机械

痛觉过敏程序进行测量。在通过任一方法建立适当的基线测量之后,将本发明化合物的局部制剂施用至同侧的踝和足。然后将动物置于塑料棚中保持15分钟以防止它们舔食该处理区并去除该化合物。将动物置于丙烯酸外壳装置中保持15分钟,然后通过下文所述的任一方法测试同侧爪,并在治疗后0.5、1.0和2.0小时记录响应。

[0943] A. 机械异常性疼痛方法

[0944] 针对手术动物和对照动物的动物对机械止痛的疼痛阈值可使用如下手工校准的冯弗雷细丝在手术后大约14天测量。将动物置于陷入网表面上升高的树脂玻璃外壳装置中。使动物适应新环境20-30分钟。将预校准的冯弗雷毛发以从2.0g毛发开始垂直地施加至动物的同侧爪的跖面,并使用足够的力使顶住爪的毛发轻微弯曲以建立基线测量。将刺激以连续的方式(以升序或降序)呈现直至记下响应的首次变化,这之后记录四次额外响应,总计记录六次响应。将以克测量的六次响应输入如Chaplan, S.R.等, *J. Neurosci. Methods*, 1994年7月; 53(1): 55-63所述的式中,并计算50%缩足阈值。这构成了机械异常性疼痛数值。

[0945] B. 机械痛觉过敏方法

[0946] 动物对触觉刺激的响应阈值使用2290型Electrovonfrey麻醉度计(IITC Life Science, Woodland Hills, CA)测量。将动物置于陷入网表面上的升高的树脂玻璃外壳装置中。在该外壳装置中适应15分钟之后,将冯弗雷毛发垂直地施用至动物的同侧后爪的跖面,并使用足够的力(以克测量)引起爪的卷曲响应。该响应指示从疼痛的刺激中缩回并构成功效端点。将该数据表示为来自以克测量的基线阈值的变化百分比。

[0947] 实施例40

[0948] 用于治疗瘙痒的体内测定

[0949] 可使用啮齿模型通过体内测试评价本发明化合物作为止痒剂的活性。针对外周引起的瘙痒症的一种建立的模型为通过将血清素注射入无毛大鼠的喙背部区(颈)。在血清素注射之前(例如, 2mg/mL, 50 μ L), 可将一剂的本发明化合物通过口服、静脉内或腹膜内途径全身施用或局部施用至固定直径(如18mm)的圆形区域。在给药之后,在局部给药区域内给予血清素注射。在血清素注射之后,通过记录20分钟至1.5小时的视频监控动物行为以及与媒介物处理的动物相比该时间内搔抓的次数。因此,本发明化合物的施用可抑制大鼠中血清素诱导的搔抓。

[0950] 本说明书中提及的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、国外专利、国外专利申请和非专利公开(包括PCT/CN2013/072689)通过引用整体并入本文。

[0951] 尽管为了促进理解已经较详细描述了前述发明,但是将显而易见的是可以在所附权利要求书的范围内实践某些变化和修改。因此,所述的实施方案将被认为是示例性的且是非限制性的,并且本发明并不限于本文给定的详细内容,但是可以在所附权利要求书的范围和等同形式内修改。