

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年10月8日 (08.10.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/199683 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 207/08 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/128925

(22) 国际申请日: 2019年12月27日 (27.12.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910269825.6 2019年4月4日 (04.04.2019) CN

(71) 申请人: 上海海雁医药科技有限公司 (SHANGHAI HAIYAN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区李冰路67弄8号, Shanghai 201203 (CN)。 扬子江药业集团有限公司 (YANGTZE RIVER PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省泰州市高港区扬子江南路1号, Jiangsu 225321 (CN)。

(72) 发明人: 周福生 (ZHOU, Fusheng); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区李冰路67弄8号, Shanghai 201203 (CN)。 谢婧 (XIE, Jing); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区李冰路67弄8号, Shanghai 201203 (CN)。 赵金柱 (ZHAO, Jinzhu); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区李冰路67弄8号, Shanghai 201203 (CN)。 黄栋 (HUANG, Dong); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区李冰路67弄8号, Shanghai 201203 (CN)。 许峰 (XU, Feng); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区李冰路67弄8号, Shanghai 201203 (CN)。 沈思达 (SHEN, Sida); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区李冰路67弄8号,

Shanghai 201203 (CN)。 兰炯 (LAN, Jiong); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区李冰路67弄8号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 广州华进联合专利商标代理有限公司 (ADVANCE CHINA IP LAW OFFICE); 中国广东省广州市天河区珠江东路6号4501房(部位: 自编01-03和08-12单元)(仅限办公用途), Guangdong 510623 (CN)。

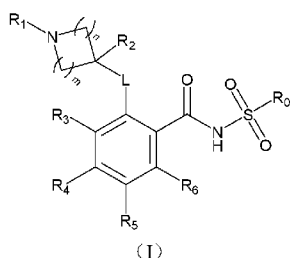
(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA,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

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: NITROGEN HETEROCYCLE SUBSTITUTED SULFONYLBENZAMIDE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF IN MEDICINE

(54) 发明名称: 氮杂环取代的磺酰基苯甲酰胺衍生物、其制法与医药上的用途



(57) Abstract: A nitrogen heterocycle substituted sulfonamide derivative, a preparation method therefor and use thereof in medicine are involved. Specifically, a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, a stereoisomer, a solvent compound or a prodrug thereof, and a preparation method therefor and use thereof are disclosed.

(57) 摘要: 涉及氮杂环取代的磺酰基苯甲酰胺衍生物、其制法与医药上的用途。具体地, 公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化合物或前药, 及其制备方法和应用。



WO 2020/199683 A1

氮杂环取代的磺酰基苯甲酰胺衍生物、其制法与医药上的用途

技术领域

本发明属于医药技术领域。具体地，本发明特别涉及一种氮杂环取代的磺酰基苯甲酰胺衍生物及其制备方法和作为钠离子通道（特别是 Nav1.7）抑制剂的应用，以及由其制备的药物组合物和药用组合物。

背景技术

最近，英国的 Cox 等在 Nature 上首次报道了编码电压门控 Nav1.7 通道的 SCN9A 基因突变导致遗传个体无痛症的出人意料研究结果。该遗传突变的个体先天失去痛觉，但机体的其它功能完全正常，此外最近的研究表明，表达在 DRG 神经元的电压门控 Nav1.7 通道参与痛信号的产生并发挥控制痛觉信号传入的闸门功能。该研究提示 Nav1.7 通道可能会成为选择性治疗疼痛并无副作用的药物靶点。

Nav1.7 (PN1, SCN9A) VGSC 对河豚毒素的阻断敏感，其主要表达于末梢交感神经元和感觉神经元。SCN9A 基因已由多种物种（包括人类、大鼠及兔）复制，并且显示人与大鼠基因之间的氨基酸有约 90% 的一致性。

越来越多的身体证据表明 Nav1.7 在多种疼痛状态（包括急性、慢性、炎性和/或神经性疼痛）中扮演重要的角色，在人类中，Nav1.7 蛋白质积累于神经瘤，特别是引起疼痛的神经瘤。Nav1.7 功能增加的突变（不论是遗传性或偶发性）已被认为涉及原发性红斑性肢痛（一种特征为四肢的灼痛和发炎的疾病），和突发性极度疼痛症。有关非选择性钠通道阻断剂利多卡因和美西律可缓和遗传性红斑性肢痛的症状，以及卡马西平可有效地减低 PEPD 的侵袭的次数和严重度的报道结果与上述观察相一致。Nav1.7 在疼痛中扮演的角色的其他证据可见于 SCN9A 基因的功能丧失的突变的显型。后续的研究已显示会导致 SCN9A 基因的功能丧失与 CIP 显型的许多不同的突变。

由于 Nav1.7 特异地在 DRG 感觉神经元表达而不在心肌细胞和中枢神经系统等其它组织表达，因此研发其特异阻断剂用于治疗慢性痛，不仅可能提高疗效，且副作用也会大大减少，并且 Nav1.7 离子通道的选择性抑制剂几乎可用于各种疼痛的治疗。

此外，该蛋白家族的成员之一的 Nav1.5 和 Nav1.2 也是重要的一类离子型通道，Nav1.5 主要在心肌细胞中表达 (Raymond, C. K. 等, op.cit.)，包括心房、心室、窦房结、房室结和心脏浦肯野纤维。心脏动作电位的迅速升支和通过心脏组织的迅速脉冲传导由于 Nav1.5 的开启。Nav1.5 功能的异常可导致多种心律失常的形成。人体 Nav1.5 的突变导致多种心律不齐综合征，包括，例如，长 QT3 (LQT3)、Brugada 综合征 (BS)、遗传性心脏传导缺陷、突发性猝死综合征 (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。因此抑制 Nav1.5 通道会产生心脏毒性。此外 Nav1.2 在大脑中高度表达 (Raymond, C.K.

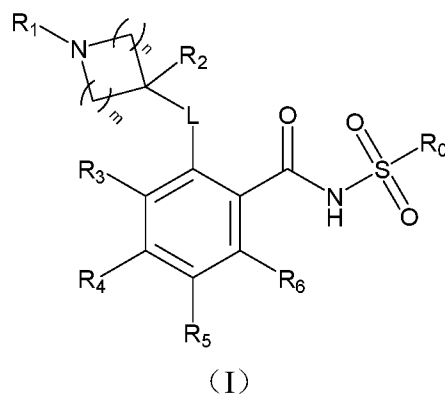
等, J. Biol. Chem. (2004), 279 (44): 46234-41) 并且对正常的大脑功能是重要的。因此抑制 Nav1.2 通道会对大脑产生抑制毒性。

因此, 鉴于目前可用药剂有限的效力和不可接受的副作用, 迫切需要开发更加安全有效的镇痛药, 使其具有较高功效和较少副作用。而 Nav1.7 离子通道是开发无成瘾性镇痛药物的重要靶标, 开发具有 Nav1.7 离子通道高度选择性且具有良好药代动力学特征的抑制剂十分必要。

发明内容

本发明的目的是提供一种 Nav1.7 离子通道选择性抑制剂及其在医药上应用。

10 本发明第一方面, 提供一种式 (I) 所示的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药:



式中,

15 R_0 为 C_{1-10} 烷基或 $NR_{a0}R_{b0}$;

R_1 为任选取代的 5 至 6 元单环杂芳基或 C_{6-10} 芳基; 其中所述任选取代是指未取代的或被 1、2 或 3 个选自下组的取代基取代: 卤素、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基或 $-O-(CH_2)_q-R_a$; 其中 R_a 为氢、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 $NR_{a0}R_{b0}$ 、 C_{3-8} 环烷基或任选取代的 4 至 6 元饱和单杂环;

20 R_2 为氢、羟基、氰基或 C_{1-10} 烷基;

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地为氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基或 C_{3-8} 环烷基;

L 为一个键、O、NH、 $-(CH_2)_p-$ 或 $-O-(CH_2)_p-$;

n 为 0、1 或 2;

25 m 为 1、2 或 3;

p、q 各自独立地为 1、2 或 3;

R_{a0} 、 R_{b0} 各自独立地为氢或 C_{1-8} 烷基;

30 在另一优选例中, 式 (I) 中, 所述 4 至 6 元饱和单杂环选自: 氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1, 1-二氧化物或四氢吡喃。

在另一优选例中，式 (I) 中，所述 5 至 6 元单环杂芳基选自：噻吩环、N-烷基吡咯环、呋喃环、噻唑环、咪唑环、噁唑环、吡咯环、吡唑环、三唑环、四唑环、异噁唑环、噁二唑环、噻二唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环或吡嗪环。

在另一优选例中，式 (I) 中，所述 C₆₋₁₀ 芳基为苯基。

5 在另一优选例中，式 (I) 中，R₂ 为氢或 C₁₋₁₀ 烷基。

在另一优选例中，式 (I) 中，R₃、R₄、R₅、R₆ 各自独立地为氢、卤素（优选为氟或氯）或 C₃₋₈ 环烷基（优选为 C₃₋₆ 环烷基）。

在另一优选例中，式 (I) 中，R₃、R₆ 为氢。


10 在另一优选例中，式 (I) 中，R₃、R₆ 为氢，且 R₄、R₅ 各自独立地为氢、卤素（优选为氟或氯）或 C₃₋₈ 环烷基（优选为 C₃₋₆ 环烷基）。

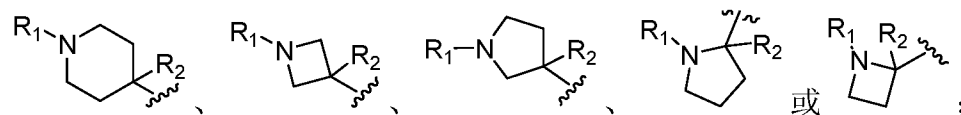
在另一优选例中，式 (I) 中，R₁ 为任选取代的吡啶或苯基；其中所述任选取代是指未取代的或被 1、2 或 3 个选自下组的取代基取代：卤素、C₁₋₁₀ 烷基、卤代 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、卤代 C₁₋₁₀ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基或 -O-(CH₂)_q-R_a；其中 R_a 为 C₁₋₁₀ 烷基或卤代 C₁₋₁₀ 烷基，q 为 1、2 或 3。

15 在另一优选例中，式 (I) 中，n 为 1 或 2；m 为 1 或 2。

在另一优选例中，式 (I) 中，n 为 0；m 为 2 或 3。

在另一优选例中，式 (I) 中，L 为 O 或 -O-(CH₂)_p，p 为 1、2 或 3。

在另一优选例中，式 (I) 中，结构  选自如下结构：



20 其中，R₁、R₂ 如上述所定义。

在另一优选例中，式 (I) 中，所述化合物为选自实施例 1-35 的化合物。

本发明第二方面提供了一种药物组合物，所述组合物包括本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药；以及药学可接受的载体。

25 本发明第三方面提供了如本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药，或本发明第二方面所述药物组合物在制备治疗疾病或病症的药物中的应用。

在另一优选例中，所述疾病或病症选自疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸系统疾病、精神疾病或其组合。

30 在另一优选例中，所述疾病或病症选自与 HIV 相关的疼痛、HIV 治疗诱导的神经病变、三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏感、结节病、肠易激综合征、g 罗恩病、与多发性硬化 (MS) 有关的疼痛、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、糖尿病性神经病变、周围神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、突发性张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热、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、双相抑郁症、焦虑症、精神分裂症、钠通道毒素相关病症、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、局部和全身强直性发作、不宁腿综合征、心律失常、纤维肌痛、在由中风或神经损伤导致的缺血性疾病状态下的神经保护、快速性心律失常、心房颤动和心室颤动。

5 在另一优选例中，所述疼痛选自神经性疼痛、炎性疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、手术后疼痛、生产疼痛、分娩疼痛、牙痛、慢性疼痛、持续性疼痛、外周介导的疼痛、中枢介导的疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、周围神经损伤、三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、急性疼痛、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、家族性直肠疼痛或纤维肌痛或其组合。

10 本发明第四方面提供了一种治疗哺乳动物疾病或病症的方法，所述方法包括给需要的对象（如哺乳动物）施用治疗有效量的本发明第一方面所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药，或本发明第二方面所述的药物组合物。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文（如实施例）中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

20 本发明人经过广泛而深入的研究，意外地发现了本发明的氮杂环取代的磺酰基苯甲酰胺衍生物对 Nav1.7 具有较高的抑制活性，有望开发成用于广泛疼痛的治疗的药物。在此基础上，发明人完成了本发明。

术语定义

如本文所用，“C₁₋₁₀ 烷基”指包含 1 至 10 个碳原子的直链和支链的饱和的脂族烃基，如下定义类似；更优选为 C₁₋₈ 烷基，非限制性的例子包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1, 1-二甲基丙基、1, 2-二甲基丙基、2, 2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1, 1, 2-三甲基丙基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2, 3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2, 3-二甲基戊基、2, 4-二甲基戊基、2, 2-二甲基戊基、3, 3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2, 3-二甲基己基、2, 4-二甲基己基、2, 5-二甲基己基、2, 2-二甲基己基、3, 3-二甲基己基、4, 4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2, 2-二乙基戊基、正癸基、3, 3-二乙基己基、2, 2-二乙基己基，及其各种支链异构体等；更优选为 C₁₋₆ 烷基，最优选为 C₁₋₃ 烷基。

35 如本文所用，“C₁₋₁₀ 烷氧基”指-O-（C₁₋₁₀ 烷基），其中烷基的定义如上所述。优选 C₁₋₈ 烷氧基，更优选 C₁₋₆ 烷氧基，最优选 C₁₋₃ 烷氧基。非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧

基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、戊氧基等。

如本文所用,“C₃₋₈环烷氧基”指-O-(C₃₋₈环烷基),其中环烷基的定义如上所述。优选C₃₋₆环烷氧基。非限制性实施例包含环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

如本文所用,“卤素”指氟、氯、溴或碘。

5 如本文所用,“卤代”指基团中一个或多个(如1、2、3、4或5个)氢被卤素所取代。

例如,“卤代C₁₋₁₀烷基”指烷基被一个或多个(如1、2、3、4或5个)卤素取代,其中烷基的定义如上所述。优选为卤代C₁₋₈烷基,更优选为卤代C₁₋₆烷基,最优选为卤代C₁₋₃烷基。卤代C₁₋₁₀烷基的例子包括(但不限于)一氯乙基、二氯甲基、1,2-二氯乙基、一溴乙基、一氟乙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基等。

10 又例如,“卤代C₁₋₁₀烷氧基”指烷氧基被一个或多个(如1、2、3、4或5个)卤素取代,其中烷氧基的定义如上所述。优选为卤代C₁₋₈烷氧基,更优选为卤代C₁₋₆烷氧基,最优选为卤代C₁₋₃烷氧基。包括(但不限于)三氟甲氧基、三氟乙氧基、一氟甲氧基、一氟乙氧基、二氟甲氧基、二氟乙氧基等。

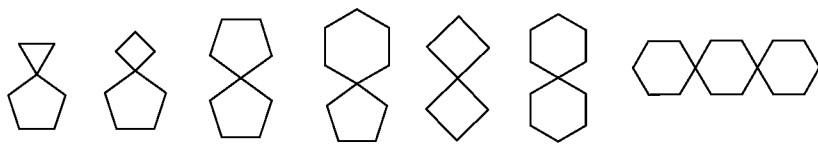
又例如,“卤代C₃₋₈环烷基”指环烷基被一个或多个(如1、2、3、4或5个)卤素取代,其中环烷基的定义如上所述。优选为卤代C₃₋₆环烷基。包括(但不限于)三氟环丙基、一氟环丙基、一氟环己基、二氟环丙基、二氟环己基等。

15 如本文所用,“氘代C₁₋₈烷基”指烷基被一个或多个(如1、2、3、4或5个)氘原子取代,其中烷基的定义如上所述。优选为氘代C₁₋₆烷基,更优选为氘代C₁₋₃烷基。氘代C₁₋₂₀烷基的例子包括(但不限于)单氘代甲基、单氘代乙基、二氘代甲基、二氘代乙基、三氘代甲基、三氘代乙基等。

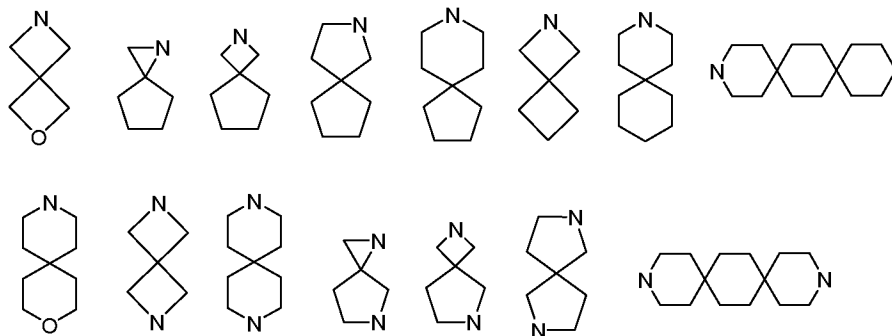
如本文所用,“一个键”指由其连接的两个基团通过一个共价键连接。

25 如本文所用,“环烷基”指饱和或部分不饱和单环环状烃基,“C₃₋₈环烷基”是指包含3至8个碳原子的环烃基,可优选为C₃₋₆环烷基,定义类似;环烷基的非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等,优选环丙基、环戊基、环己烯基。

如本文所用,“螺环”是指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环的数目将螺环分为双螺环或多螺环,优选为双螺环。更优选为4元/5元、5元/5元或5元/6元双螺环。例如:

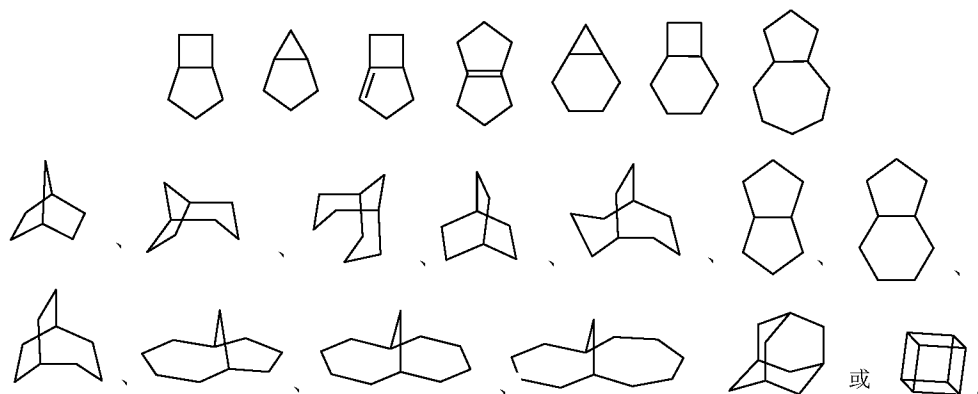


30 如本文所用,“螺杂环”指单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环烃,其中一个或两个环原子选自氮、氧或S(O)_n(其中n是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环的数目将螺杂环分为双螺杂环或多螺杂环,优选双螺杂环。更优选为4元/5元、5元/5元或5元/6元双螺杂环。例如:



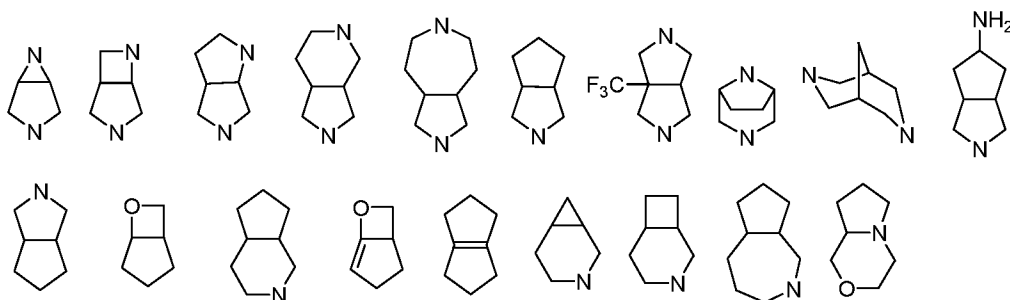
如本文所用，“桥环”是指共用两个或两个以上碳原子的多环基团，共用的碳原子称为桥头碳，两个桥头碳之间可以是碳链，也可以是一个键，称为桥。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为双环或三环桥环。例如：

5



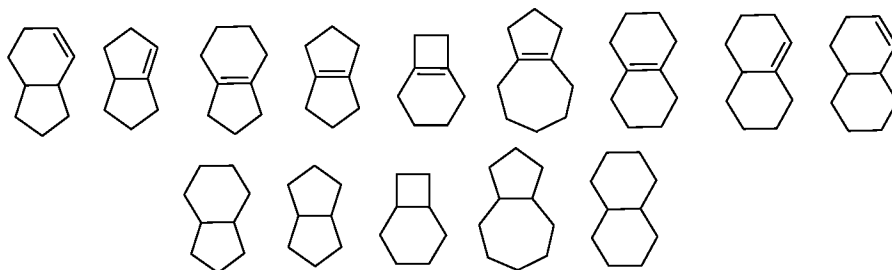
如本文所用，“桥杂环”指共用两个或两个以上原子的多环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_n$ (其中 n 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为双环或三环桥杂环。例如：

10



如本文所用，“8 至 10 元双环”是指含 8 至 10 个环原子的含两个环的桥环，双环可为饱和全碳双环或部分不饱和的全碳双环，8 至 10 元双环的实例包括(但不限于)：

15



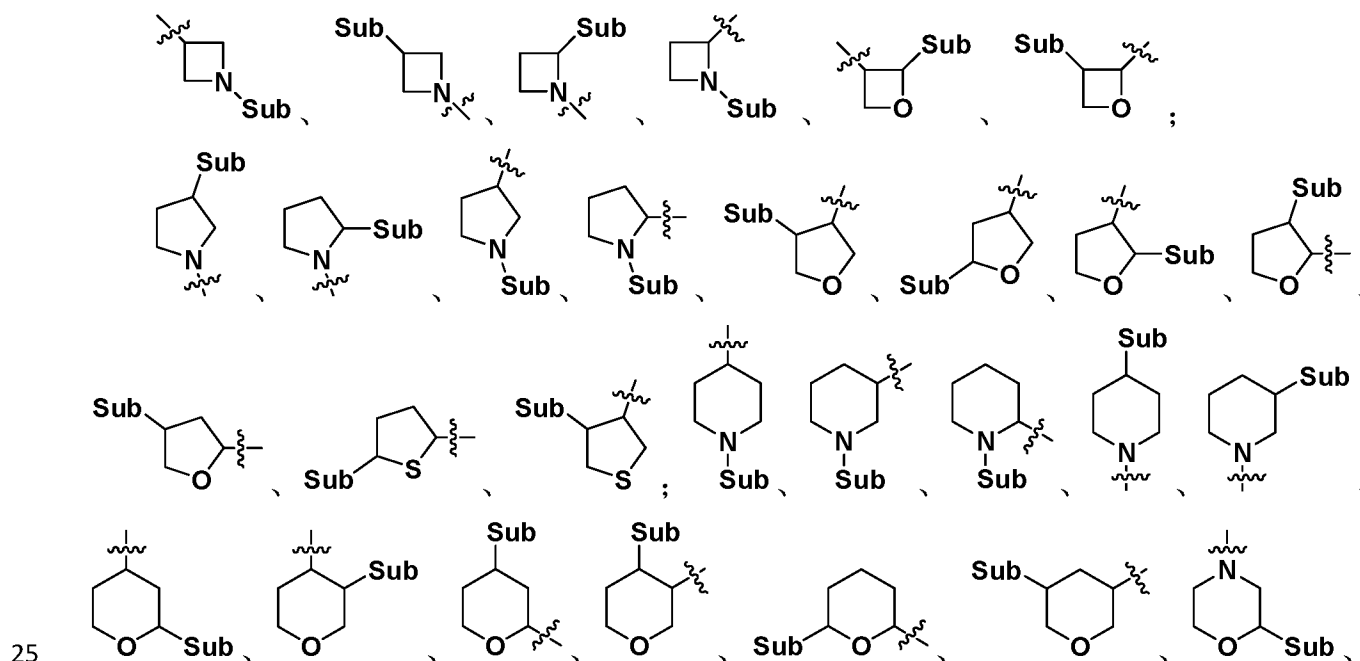
如本文所用，“8 至 10 元双杂环”是指含 8 至 10 个环原子的含两个环的桥杂环，其中 1、

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

如本文所用，本文任一基团可以是取代的或未取代的。上述基团被取代时，取代基优选为 1 至 5 个以下基团，独立地选自 CN、卤素、C₁₋₁₀ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基，更优选为 C₁₋₃ 烷基)、C₁₋₁₀ 烷氧基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基，更优选为 C₁₋₃ 烷氧基)、卤代 C₁₋₈ 烷基(优选为卤代 C₁₋₆ 烷基，更优选为卤代 C₁₋₃ 烷基)、C₃₋₈ 环烷基(优选为 C₃₋₆ 环烷基)、卤代 C₁₋₈ 烷氧基(优选为卤代 C₁₋₆ 烷氧基，更优选为卤代 C₁₋₃ 烷氧基)、C₁₋₈ 烷基取代的胺基、胺基、卤代 C₁₋₈ 烷基取代的胺基、乙酰基、羧基、羧甲基、羧乙基、羧基、硝基、C₆₋₁₀ 芳基(优选苯基)、C₃₋₈ 环烷氧基(优选为 C₃₋₆ 环烷氧基)、C₂₋₁₀ 烯基(优选为 C₂₋₆ 烯基，更优选为 C₂₋₄ 烯基)、C₂₋₁₀ 炔基(优选为 C₂₋₆ 炔基，更优选为 C₂₋₄ 炔基)、-CONR_{a0}R_{b0}、-C(O)OC₁₋₁₀ 烷基(优选为-C(O)OC₁₋₆ 烷基，更优选为-C(O)OC₁₋₃ 烷基)、-CHO、-OC(O)C₁₋₁₀ 烷基(优选为-OC(O)C₁₋₆ 烷基，更优选为-OC(O)C₁₋₃ 烷基)、-SO₂C₁₋₁₀ 烷基(优选为-SO₂C₁₋₆ 烷基，更优选为-SO₂C₁₋₃ 烷基)、-SO₂C₆₋₁₀ 芳基(优选为-SO₂C₆ 芳基，如-SO₂-苯基)、-COC₆₋₁₀ 芳基(优选为-COC₆ 芳基，如-CO-苯基)、4 至 6 元饱和或不饱和单杂环、4 至 6 元饱和或不饱和单环、5 至 6 元单环杂芳基环、8 至 10 元双环杂芳基环、螺环、螺杂环、桥环或桥杂环，其中 R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基。

本文以上所述的各类取代基团其自身也是可以被本文所描述的基团取代。

本文所述的 4 至 6 元（5 至 6 元）饱和单杂环被取代时，取代基的位置可处在它们可能的化学位置，示例性的单杂环的代表性的取代情况如下所示：



与一种或多种药用载体形成适合的剂型施用。这些剂型适用于口服、直肠给药、局部给药、口内给药以及其他非胃肠道施用(例如,皮下、肌肉、静脉等)。例如,适合口服给药的剂型包括胶囊、片剂、颗粒剂以及糖浆等。这些制剂中包含的本发明的化合物可以是固体粉末或颗粒;水性或非水性液体中的溶液或是混悬液;油包水或水包油的乳剂等。上述剂型可由
5 活性化合物与一种或多种载体或辅料经由通用的药剂学方法制成。上述的载体需要与活性化合物或其他辅料兼容。对于固体制剂,常用的无毒载体包括但不限于甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、纤维素、葡萄糖、蔗糖等。用于液体制剂的载体包括水、生理盐水、葡萄糖水溶液、乙二醇和聚乙二醇等。活性化合物可与上述载体形成溶液或是混悬液。

本发明的组合物以符合医学实践规范的方式配制,定量和给药。给予化合物的“治疗有效
10 量”由要治疗的具体病症、治疗的个体、病症的起因、药物的靶点以及给药方式等因素决定。

如本文所用,“治疗有效量”是指将引起个体的生物学或医学响应,例如降低或抑制酶或蛋白质活性或改善症状、缓解病症、减缓或延迟疾病进程或预防疾病等的本发明化合物的量。

本发明的药物组合物中含有的本发明化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体的治疗有效量优选为 0.1mg-5g/kg(体重)。

如本文所用,“药学可接受的载体”是指无毒、惰性、固态、半固态的物质或液体灌装机、
15 稀释剂、封装材料或辅助制剂或任何类型辅料,其与患者相兼容,最好为哺乳动物,更优选为人,其适合将活性试剂输送到目标靶点而不终止试剂的活性。

如本文所用,“患者”是指一种动物,最好为哺乳动物,更好的为人。术语“哺乳动物”是指温血脊椎类哺乳动物,包括如猫、狗、兔、熊、狐狸、狼、猴子、鹿、鼠、猪和人类。

如本文所用,“治疗”是指减轻、延缓进展、衰减、预防,或维持现有疾病或病症(例如癌
20 症)。治疗还包括将疾病或病症的一个或多个症状治愈、预防其发展或减轻到某种程度。

制备方法

下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件如 Sambrook 等人,分子克隆:
25 实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的条件,或按照制造厂商所建议的条件。

除非另行定义,本文所用的术语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或同等的方法及材料皆可应用于本发明中。

本发明的式(I)化合物可根据具体化合物结构的不同,参照下列实施例中的示例性制备方法通过多种合成操作容易地进行制备,这些操作是所属领域技术人员熟练掌握的。制备过
30 程中所使用的试剂和原料化合物均可市购得到,或本领域技术人员根据所设计的不同化合物结构参考已知方法制备得到。

与现有技术相比,本发明的主要优点在于:

本发明系列化合物结构新颖并具有较高的 Nav1.7 抑制活性和 Nav1.7 选择抑制活性。本
35 发明系列化合物是具有统计学意义的抑制冷刺激痛觉超敏的效果。本发明系列化合物不仅具有明显的药代吸收效果和良好的生物利用度,而且具有明显的代谢稳定性,因此有望开发成

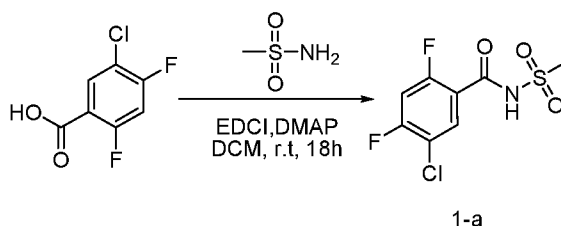
用于广泛疼痛治疗的药物。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用来限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。除非另行定义，本文所用的术语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或同等的方法及材料皆可应用于本发明中。

如本文所用，DMB 为 2, 4-二甲氧基苄基，THF 为四氢呋喃，EA 为乙酸乙酯，PE 为石油醚，Ac₂O 为乙酸酐，NBS 为 N-溴代琥珀酰亚胺，DCM 为二氯甲烷，AIBN 为偶氮二异丁腈，Pd (dppf) Cl₂ 为 1, 1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯，TFA 为三氟乙酸，TBSCl 为叔丁基二甲基氯硅烷，NCS 为 N-氯代丁二酰亚胺，DHP 为二氢吡喃，LiAlH₄ 为氢化铝锂，PMB 为对甲氧基苄基，LiHMDS 为二(三甲基硅基)氨基锂，Pd₂(dba)₃ 为三(二亚苄基丙酮)二钯，RuPhos 为 2-二环己基磷-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯，DMAP 为 4-二甲氨基吡啶，THP 为四氢吡喃，n-BuLi 为正丁基锂，TMsOTf 为三氟甲磺酸三甲基硅酯，TEBAC 为三乙基苄基氯化铵，HATU 为 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N, N, N', N'-四甲基脒六氟磷酸酯，DMF 为二甲基甲酰胺，DMSO 为二甲基亚砷，DIEA 为 N, N-二异丙基乙胺，BINAP 为 (2R, 3S)-2, 2'-双二苯膦基-1, 1'-联萘。

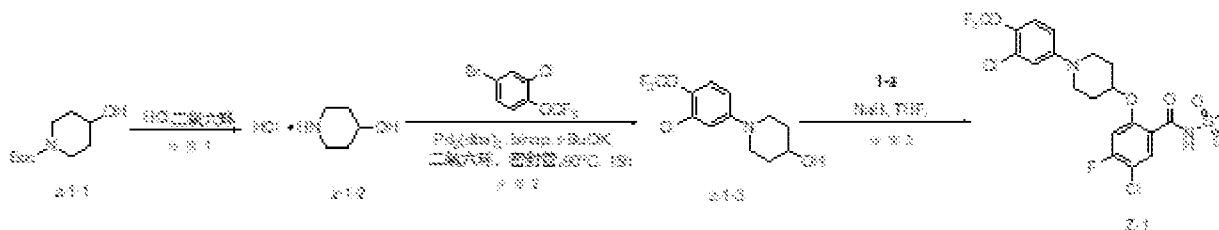
如本文所用，室温是指约为 20-25℃。

化合物 1-a 的制备



在 N₂ 保护条件下，将 5-氯-2,4-二氟苯甲酸(7.8g, 0.041mol) 溶解在无水二氯甲烷(100mL) 中，加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(11.65g, 0.061mmol)，DMAP(11.07 g, 0.090mmol)。混合物在室温搅拌 10 分钟，加入甲基磺酰胺(4.82g, 0.061mol)。混合物在室温搅拌 18 小时。向反应液中加 150 毫升水，混合物在室温搅拌 0.5h，分出水相。水相用 1N HCl 水溶液调 pH 至 3 后，用二氯甲烷(3 x 100mL)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(200mL)洗，硫酸钠干燥，40℃ 旋干。粗品过柱(100-200 目硅胶)，淋洗液为石油醚：乙酸乙酯(1: 1)，得到白色固体 1-a (3.8g, 35%)。MS m/z(ESI):270[M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ12.41(s, 1H), 8.00(t, J=7.6Hz, 1H), 7.74(t, J=10.0 Hz, 1H), 3.37(s, 3H)。

实施例 1 5-氯-2-(1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-基氧基)-4-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺(Z-1)的制备

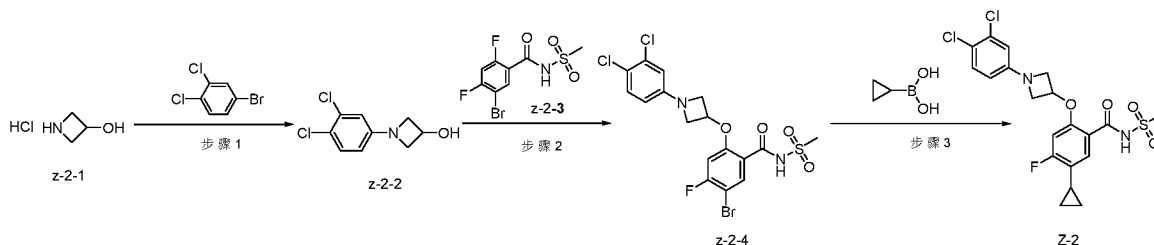


步骤 1: 向 50mL 圆底烧瓶中加入 z-1-1 (614mg, 3.05mmol, 1.0eq), 7mL 1,4-二氧六环, 室温下逐滴加入 4M HCl/1,4-二氧六环溶液 (3mL, 12mmol, 3.93eq), 室温搅拌过夜, 旋蒸浓缩除去溶剂, 得到白色固体 z-1-2(414mg, 98.6%), 直接用于下一步反应。MS m/z(ESI): N/A。

5 步骤 2: 向 50mL 封管中加入 4-溴-2-氯-1-(三氟甲氧基)苯 (206mg, 0.748mmol, 1.0eq), z-1-2 (152mg, 1.105mmol, 1.48eq), Pd₂dba₃ (66mg, 0.072mmol, 0.1eq), binap(90mg, 0.145mmol, 0.19eq), 叔丁醇钾 (253mg, 2.255mmol, 3.01eq) 和 10mL 1,4-二氧六环, 用 Ar₂ 鼓泡脱气 5min, 油浴升温至 90°C, 搅拌反应 15h。停止反应, 反应液用硅藻土垫滤, 滤液浓缩, combiflash 过柱纯化 (0-30%乙酸乙酯/石油醚), 得到黄色油状物 z-1-3 (94mg, 42.5%)。MS m/z(ESI):
10 296.0[M+H]⁺。

步骤 3: 向 50mL 圆底烧瓶中加入 z-1-3 (54mg, 0.183mmol, 1.2eq), 3mL THF, 置于冰浴下冷却, 加入 NaH (18mg, 60%, 0.45mmol, 2.96eq), 搅拌 0.5h, 加入 1-a (41mg, 0.152mmol, 1.0eq), 室温搅拌过夜。加入 20mL 水, 用 1M HCl 调节 pH=5-6, 用乙酸乙酯萃取 (20mL x 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物用制备型高效液相色谱纯化得到白色固体
15 Z-1 (16mg, 19.3%)。MS m/z(ESI): 545.1[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.69(s, 1H), 7.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.44(d, J=11.6Hz, 1H), 7.34(dd, J₁=9.2Hz, J₂=1.0Hz, 1H), 7.16(d, J=2.8Hz, 1H), 6.99(dd, J₁=9.2Hz, J₂=3.2Hz, 1H), 4.75(m, 1H), 3.52(m, 2H), 3.27(m, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。

20 实施例 2 5-环丙基-2-(1-(3,4-二氯苯基)氮杂环丁烷-3-基氧基)-4-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺 (Z-2) 的制备



步骤 1: 向 100mL 圆底烧瓶中加入 3,4-二氯溴苯 (1g, 4.46mmol, 1.0eq), z-2-1 (977mg, 8.92mmol, 2eq), Pd₂dba₃ (259mg, 0.45mmol, 0.1eq), binap(280mg, 0.45mmol, 0.1eq), 叔丁醇钾 (1g, 8.92mmol, 2.0eq) 和 20mL 1,4-二氧六环, 用 Ar₂ 气球置换三次并保护, 油浴升温
25 至 100°C, 搅拌反应 15h。停止反应, 反应液倒入 50mL 水中, 用二氯甲烷萃取 (50mL x 2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, combiflash 过柱纯化, 得到黄色固体 z-2-2 (400mg, 41.3%)。MS m/z(ESI): 218.0[M+H]⁺。

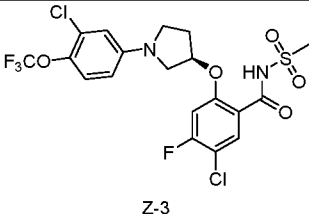
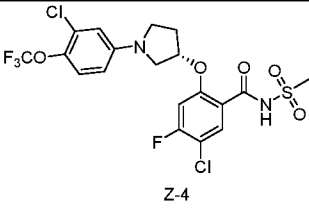
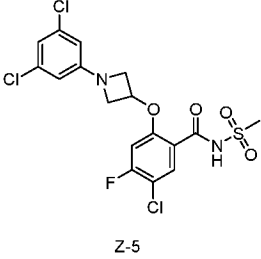
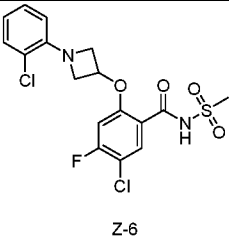
步骤 2: 向 100mL 圆底烧瓶中加入 z-2-2 (350mg, 1.6mmol), 15mL THF, 置于冰浴下

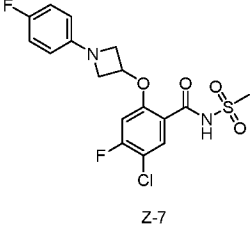
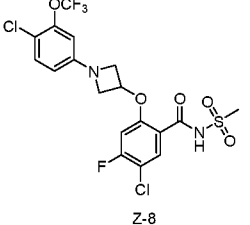
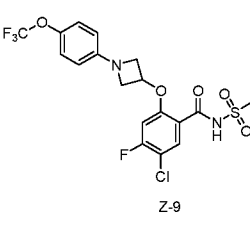
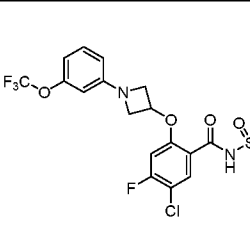
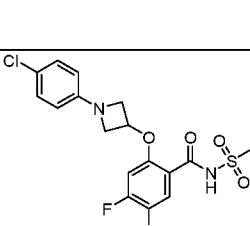
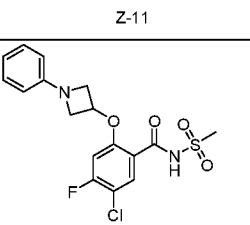
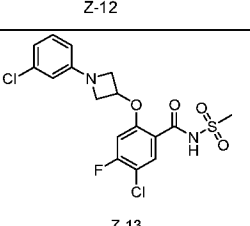
冷却，缓慢加入 NaH (200mg, 60%, 4.8mmol, 3eq)，加完后冰浴下搅拌反应 10min，再加入 z-2-3 (500mg, 1.6mmol, 1.0eq)，冰浴下搅拌反应 1h。反应液倒入 50mL 冰水中，用乙酸乙酯萃取 (50mL x 2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，combiflash 过柱纯化，得到黄色固体 z-2-4 (200mg, 24.3%)。MS m/z(ESI): 511.0[M+H]⁺。

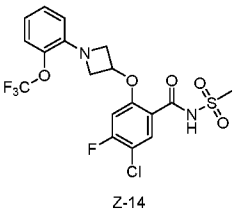
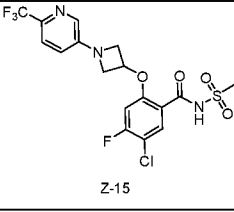
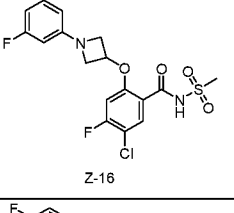
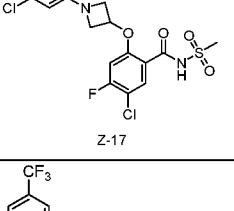
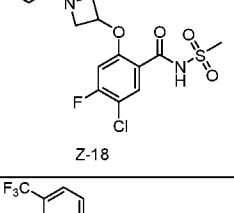
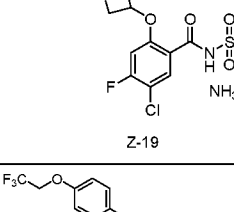
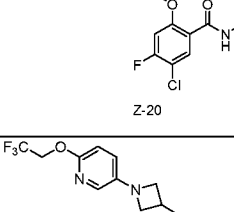
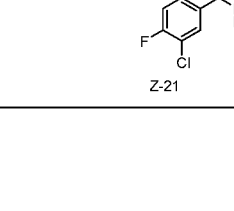
- 5 步骤 3: 向 100mL 圆底烧瓶中加入 z-2-4 (200mg, 0.39mmol, 1.0eq)，环丙基硼酸 (67mg, 0.78mmol, 2eq)，Pd₂(dppf)Cl₂ (29mg, 0.04mmol, 0.1eq)，碳酸铯 (254mg, 0.78mmol, 2eq)，10mL 1,4-二氧六环和 1mL 水，用 Ar₂ 气球置换三次并保护，油浴升温至 100°C，搅拌反应 15h。停止反应，反应液倒入 50mL 水中，用二氯甲烷萃取 (50mL x 2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残留物用制备型高效液相色谱纯化得到白色固体 Z-2 (36mg, 36%)。MS m/z(ESI): 473.0[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.19(d, J=7.6Hz, 1H), 7.16(d, J=6.8Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.53 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.44(dd, J₁=7.2Hz, J₂=2.0Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。

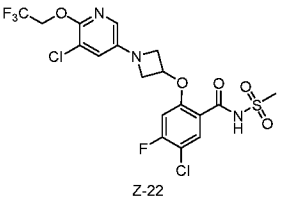
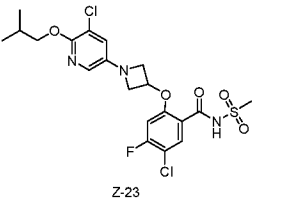
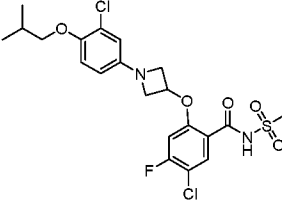
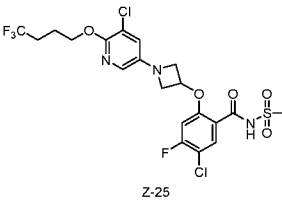
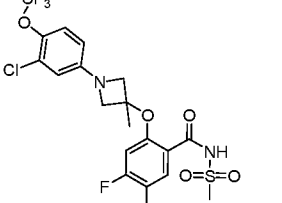
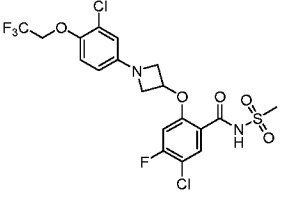
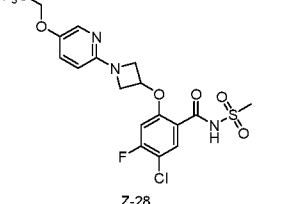
实施例 3-32

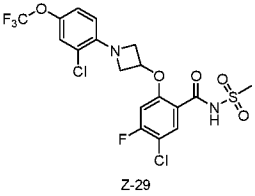
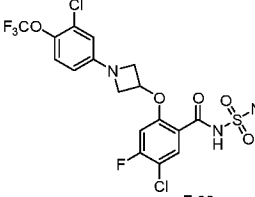
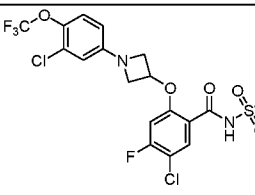
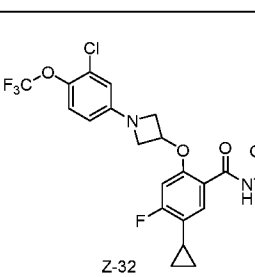
- 15 化合物 Z-5 至 Z-32 可参照实施例 2 的方法进行制备。

编号	结构	¹ H NMR 或 MS
实施例 3	 Z-3	MS m/z(ESI): 531.0[M+1] ⁺
实施例 4	 Z-4	MS m/z(ESI): 531.0[M+1] ⁺
实施例 5	 Z-5	MS m/z(ESI): 467.0[M+1] ⁺
实施例 6	 Z-6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.65(d, 1H, J=10.5Hz), 7.24(m, 2H), 7.03(d, 1H, J=14.5Hz), 6.78(m, 1H), 6.69(d, 1H, J=10Hz), 5.11(m, 1H), 4.51(t, 2H, J=11Hz), 3.94(m, 2H), 3.04(t, 3H). MS m/z(ESI): 432.9 [M+1] ⁺ ;

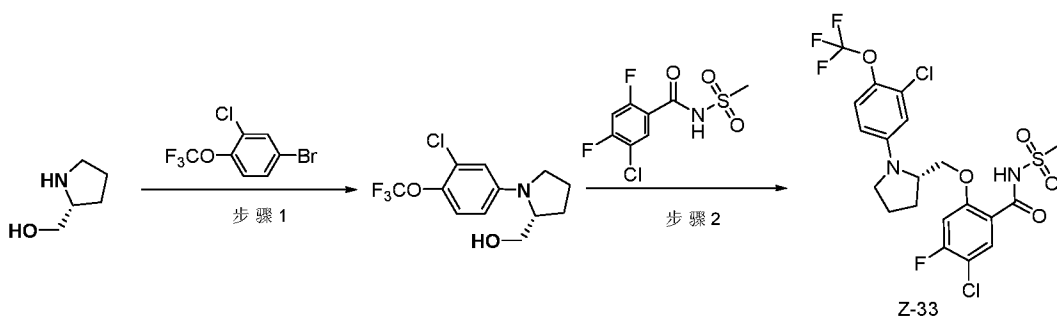
实施例 7	 <p style="text-align: center;">Z-7</p>	MS m/z(ESI): 417.0[M+1] ⁺
实施例 8	 <p style="text-align: center;">Z-8</p>	MS m/z(ESI): 517.0[M+1] ⁺
实施例 9	 <p style="text-align: center;">Z-9</p>	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): = 11.90 (br. s., 1 H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2 H), 7.09 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1 H), 6.49 - 6.62 (m, 2 H), 5.12 - 5.27 (m, 1 H), 4.28 - 4.42 (m, 2 H), 3.85 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.1 Hz, 2 H), 3.21 ppm (s, 3 H) MS m/z(ESI): 483.0[M+1] ⁺
实施例 10	 <p style="text-align: center;">Z-10</p>	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): = 11.91 (br. s., 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.29 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 7.11 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1 H), 6.65 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 6.52 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.6 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.17 - 5.30 (m, 1 H), 4.39 (dd, <i>J</i> =8.4, 6.4 Hz, 2 H), 3.88 (dd, <i>J</i> =8.8, 4.0 Hz, 2 H), 3.28 ppm (s, 3H) MS m/z(ESI): 483.0[M+1] ⁺
实施例 11	 <p style="text-align: center;">Z-11</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.65(d, 1H, <i>J</i> =10.5Hz), 7.24(m, 2H), 7.03(d, 1H, <i>J</i> =14.5Hz), 6.78(m, 1H), 6.69(d, 1H, <i>J</i> =10Hz), 5.11(m, 1H), 4.51(t, 2H, <i>J</i> =11Hz), 3.94(m, 2H), 3.04(s, 3H). MS m/z(ESI): 432.9 [M+1] ⁺
实施例 12	 <p style="text-align: center;">Z-12</p>	MS m/z(ESI): 399.0[M+1] ⁺
实施例 13	 <p style="text-align: center;">Z-13</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.65(d, 1H, <i>J</i> =8.5Hz), 7.20(t, 1H, <i>J</i> =8.5Hz), 7.09(d, 1H, <i>J</i> =11Hz), 6.72(t, 1H, <i>J</i> =8Hz), 6.55(s, 1H), 6.46(m, 1H), 5.21(m, 1H), 4.36(t, 2H, <i>J</i> =8.5Hz), 3.86(m, 2H), 3.26(s, 3H). MS m/z(ESI): 432.9 [M+1] ⁺

实施例 14	 <p>Z-14</p>	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 11.86 (br. s., 1 H), 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.30 (m, 2 H), 7.17 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 6.82 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 5.08 - 5.26 (m, 1 H), 4.41 - 4.57 (m, 2 H), 3.95 (dd, $J=8.7, 4.3$ Hz, 2 H), 3.25 ppm (s, 3H) MS m/z(ESI): 483.0[M+1] ⁺
实施例 15	 <p>Z-15</p>	MS m/z(ESI): 468.0[M+1] ⁺
实施例 16	 <p>Z-16</p>	MS m/z(ESI): 435.0[M+1] ⁺
实施例 17	 <p>Z-17</p>	MS m/z(ESI): 451.0[M+1] ⁺
实施例 18	 <p>Z-18</p>	MS m/z(ESI): 468.0[M+1] ⁺
实施例 19	 <p>Z-19</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 7.60 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J=6.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 4.41 (dd, $J=6.8$ Hz, 2.4 Hz, 2H), 3.95 (dd, $J=3.6$ Hz, 9.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H).
实施例 20	 <p>Z-20</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 11.89 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.23-5.17 (m, 1H), 4.62 (q, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.77 (dd, $J=4.4$ Hz, 8.4 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H).
实施例 21	 <p>Z-21</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 11.89 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.13-7.09 (s, 2H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.87 (q, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.37-4.33 (m, 2H), 3.83 (dd, $J=4.4$ Hz, 8.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H).

实施例 22	 <p style="text-align: center;">Z-22</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.43 – 4.31 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H). MS (ESI) 532.0 [M+H] ⁺
实施例 23	 <p style="text-align: center;">Z-23</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 2H), 4.00 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.01 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H). MS (ESI) 506.0 [M+H] ⁺
实施例 24	 <p style="text-align: center;">Z-24</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.89 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 3.79 – 3.68 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H). MS (ESI) 505.0 [M+H] ⁺
实施例 25	 <p style="text-align: center;">Z-25</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 11.88 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 4.0 Hz, 8.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H).
实施例 26	 <p style="text-align: center;">Z-26</p>	MS m/z(ESI): 531.0[M+1] ⁺
实施例 27	 <p style="text-align: center;">Z-27</p>	MS m/z(ESI):530.8[M+1] ⁺
实施例 28	 <p style="text-align: center;">Z-28</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.96(d, 1H, J=3Hz), 7.71(d, 1H, J=8.5Hz), 7.42(m, 1H), 7.07(d, 1H, J=11Hz), 6.51(d, 1H, J=9Hz), 5.19(m, 1H), 4.70(m, 2H), 4.39(m, 2H), 3.90(m, 2H), 3.18(s, 3H). MS m/z(ESI):498.0 [M+1] ⁺

实施例 29	 <p style="text-align: center;">Z-29</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.64(d, 1H, J=9Hz), 7.38(d, 1H, J=2Hz), 7.23(d, 1H, J=9Hz), 7.03(d, 1H, J=11.5Hz), 6.75(d, 1H, J=9Hz), 5.11(m, 1H), 4.54(t, 2H, J=9Hz), 3.99(m, 2H), 3.31(s, 3H). MS m/z(ESI):517.0 [M+1] ⁺ ;
实施例 30	 <p style="text-align: center;">Z-30</p>	MS m/z(ESI): 546.0[M+1] ⁺
实施例 31	 <p style="text-align: center;">Z-31</p>	MS m/z(ESI): 517.0[M+1] ⁺
实施例 32	 <p style="text-align: center;">Z-32</p>	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.17 (dd, J = 14.2, 9.1 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 5.15 – 4.98 (m, 1H), 4.37 – 4.28 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 8.4, 4.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 1H), 0.96 – 0.84 (m, 2H), 0.74 – 0.57 (m, 2H). MS (ESI) 523.0[M+H] ⁺

实施例 33 5-氯-2-((1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺 (Z-33) 的制备



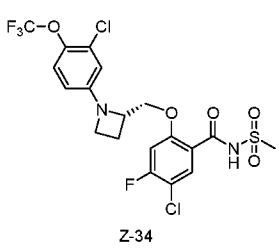
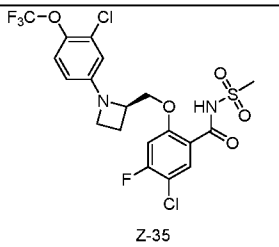
步骤 1: 将 (R) - 吡咯烷-2-基甲醇 (275mg, 2.723mmol), 4-溴-2-氯-1-(三氟甲氧基)苯 (500mg, 1.815mmol), Pd₂(dba)₃ (164.8mg, 0.180mmol), BINAP (224.2mg, 0.36mmol), t-BuOK (407.3mg, 3.63mmol) 加入到干燥 1,4-二氧六环 (15ml) 中, 混合物升温至 90℃ 搅拌过夜, 混合物经 LC-MS 检测后, 减压浓缩, 残余物经 Combiflash (流动相 PE:EA=1:19-1:9) 纯化后得黄色油状物 (R) - (1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲醇 (184mg, 产率 34.3%)。MS (ESI) 296.0[M+H]⁺。

10 步骤 2: 将 (R) - (1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲醇 (150mg, 0.508mmol) 加入到 DMF (5ml) 中, 再加入 NaH (61mg, 1.524mmol), 搅拌几分钟后加入 5-氯-2,4-二氟

-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺 (137mg, 0.508mmol), 混合物搅拌过夜。混合物经 LC-MS 检测后, 减压浓缩, 残余物经 Combiflash (流动相 PE:EA=1: 9-1:4) 纯化后得化合物 Z-33 (170mg, 收率 51.8%), MS (ESI) 545.0[M+H]⁺。

实施例 34、35

5 化合物 Z-34 和 Z-35 可参照实施例 33 的方法进行制备。

编号	结构	¹ H NMR 或 MS
实施例 34	 <p>Z-34</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.80 (s, 1H), 7.66 (dr. s, 1H), 7.35 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.82 (dr. s, 1H), 6.67 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.29 (br. s, 2H), 3.98 (q, J= 7.2 Hz, 1H), 3.65 (q, J= 8.0 Hz, 1H), 3.13-3.10 (m, 3H), 2.43-2.37 (m, 2H).
实施例 35	 <p>Z-35</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.79 (s, 1H), 7.75 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.71-6.68 (m, 2H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 2H).

电生理学测定

测试例 1 hNav1.7 通道的手动膜片钳实验

膜片电压钳电生理学可以直接测量并定量电压门控钠通道 (各种 Nav) 的电流阻断并可以测定阻断的时间和电压依赖, 其已被解释为对钠通道的静息、开放和失活状态的结合差异来反映化合物的抑制或激活效应(Hille, B., Journal of General Physiology(1977), 69: 497-515)。

本发明代表性的化合物采用手动膜片钳实验进行, 本研究的目的是应用手动膜片钳的方法在转染特定离子通道的稳定细胞株上测试化合物对该离子通道电流的作用。其使用的稳定细胞株 CHO-hNav1.7 来自 Genionics 公司。

15 手动膜片钳实验方案如下:

(一) 溶液及化合物的配制: 采用全细胞膜片钳技术记录 hNav1.7 电流。实验中, 细胞外液的组成成分 (mM): HEPES: 5, NaCl: 40, KCl: 3, CaCl₂: 1, MgCl₂: 1, CdCl₂: 0.1, TEA-Cl: 20。用 NaOH 调节 pH 值至 7.3, 同时用蔗糖调节渗透压至 310-320 mOsm, 过滤后 4°C 保存。细胞内液的组成成分 (mM): HEPES: 10, NaCl: 10, CsOH: 5, CsF: 140, EGTA: 1。用 CsOH 调节 pH 值至 7.3, 同时用蔗糖调节渗透压至 280-290 mOsm, 过滤后 -20°C 保存。

20 阳性对照药和待测化合物先溶于 100% DMSO (Sigma-Aldrich, D2650, 配置成一定浓度 (100nM, 1000nM) 的储备溶液。实验前用 DMSO 将上述储备溶液进行系列稀释, 然后再用细胞外液进一步稀释得到所需浓度的测试溶液。细胞外液中 DMSO 最终浓度不超过 0.30%。

25 (二) 手动膜片钳实验: 取细胞悬液加于 35mm 的培养皿中, 置于倒置显微镜载物台上。待细胞贴壁后, 用细胞外液灌流, 流速为 1-2 mL/min。玻璃微电极由微电极拉制仪两步拉制,

其入水电阻值为 2-5 MΩ。通过 Digidata 1440 (Molecular Devices) 和 pCLAMP 软件 (10.2 版, Molecular Devices) A/D-D/A 数模转换, 进行刺激发放及信号采集; 膜片钳放大器 (Multiclamp 700B, Molecular Devices) 放大信号, 滤波为 4 KHz。

在 hNav1.7 手动膜片钳实验中运用两种不同的电压刺激程序。

- 5 一种是失活刺激程序, 钳制电位设置在相对应通道的 $V_{1/2}$, 即大约 50% 的通道处于失活状态。接着给予电压至 -120mV, 持续 50ms。然后去极化至 -10mV, 持续 20ms 引出钠电流, 最后回到钳制电位。这种刺激程序也可以称之为通道状态依赖的电压刺激程序。

- 10 另一种是非失活刺激程序, 保持钳制电位在 -120mV, 给予电压刺激至 -10mV, 持续 20ms 引出钠电流, 最后回到钳制电位。也就是说在该种刺激程序条件下, 所有的通道都没有经历过失活状态, 而是直接从静息状态进行激活。

上述两种电压刺激程序的时间间隔均为 10s。化合物的抑制效应通过加药前后的电流变化来进行计算, 而 IC_{50} 数值由 Hill 方程进行拟合所得。如果化合物在上述两种不同的电压刺激下显示出对通道效应有一定倍数的差异, 那么该化合物对该通道是具有状态依赖性的。

数据分析

- 15 将每一个药物浓度作用后的电流和空白对照电流标准化 (化合物峰拖尾电流/对照物峰拖尾电流), 然后计算每一个药物浓度对应的抑制率 ($1 - (\text{化合物峰拖尾电流} / \text{对照物峰拖尾电流})$)。对每一个浓度计算平均数和标准误差, 并用以下的方程计算每种化合物的半抑制浓度:

$$\text{抑制率} = 1 / (1 + (IC_{50} / c)^h)$$

- 20 用以上方程对剂量依赖效应进行非线性拟合, 其中 c 代表药物浓度, IC_{50} 为的半抑制浓度, h 代表希尔系数。曲线拟合以及 IC_{50} 的计算利用 IGOR 软件完成。结果见表 1。

表 1 本发明代表性化合物在两种浓度下对 Nav1.7 的抑制率

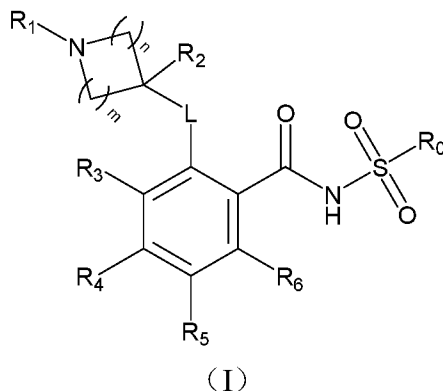
化合物	100nM (%)	1000nM (%)	化合物	100nM (%)	1000nM (%)
Z-5	70.48	89.21	Z-6	70.60	98.40
Z-7	82.75	92.36	Z-14	72.27	94.64
Z-31	73.24	91.42	Z-33	60.47	81.47

从表 1 可以看出, 本发明代表性化合物对 Nav1.7 具有较高的抑制活性。

- 25 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考, 就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解, 在阅读了本发明的上述讲授内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权利要求书

1.一种式(I)所示的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药:



5

式中,

R_0 为 C_{1-10} 烷基或 $NR_{a0}R_{b0}$;

R_1 为任选取代的 5 至 6 元单环杂芳基或 C_{6-10} 芳基; 其中所述任选取代是指未取代的或被 1、2 或 3 个选自下组的取代基取代: 卤素、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基或 $-O-(CH_2)_q-R_a$; 其中 R_a 为氢、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 $NR_{a0}R_{b0}$ 、 C_{3-8} 环烷基或任选取代的 4 至 6 元饱和单杂环;

R_2 为氢、羟基、氰基或 C_{1-10} 烷基;

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地为氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基或 C_{3-8} 环烷基;

15 L 为一个键、O、NH、 $-(CH_2)_p-$ 或 $-O-(CH_2)_p-$;

n 为 0、1 或 2;

m 为 1、2 或 3;

p 、 q 各自独立地为 1、2 或 3;

R_{a0} 、 R_{b0} 各自独立地为氢或 C_{1-8} 烷基;

20 2.如权利要求 1 所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药,其特征在于, R_2 为氢或 C_{1-10} 烷基。

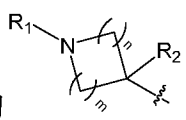
3.如权利要求 1 所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药,其特征在于, R_3 、 R_6 为氢,且 R_4 、 R_5 各自独立地为氢、卤素(优选为氟或氯)或 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基)。

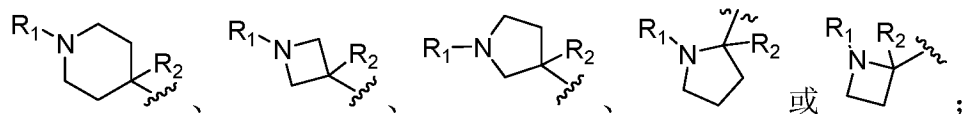
25 4.如权利要求 1 所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药,其特征在于, n 为 1 或 2; m 为 1 或 2。

5.如权利要求 1 所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药,其特征在于, n 为 0; m 为 2 或 3。

30 6.如权利要求 1 所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药,其特征在于, L 为 O 或 $-O-(CH_2)_p-$, p 为 1、2 或 3。

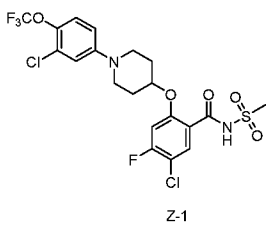
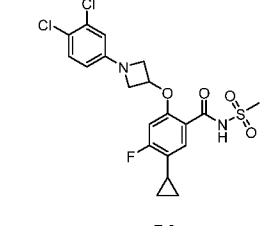
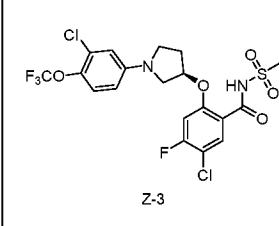
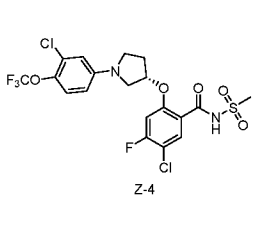
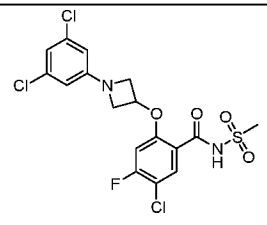
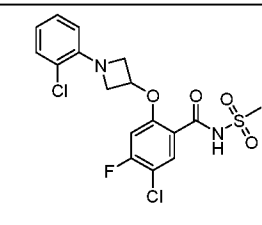
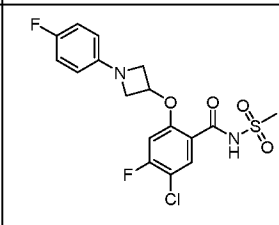
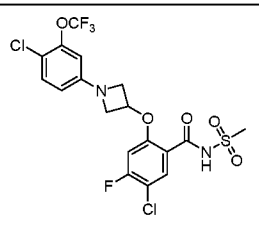
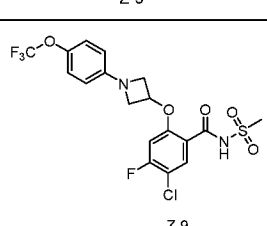
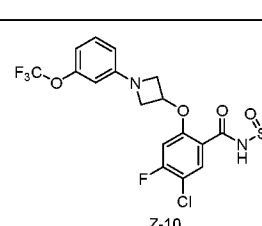
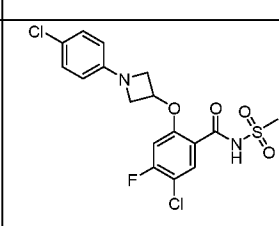
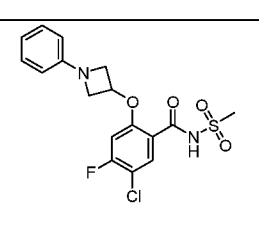
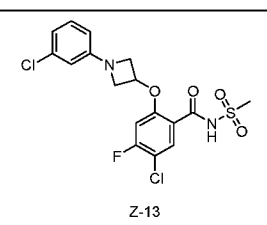
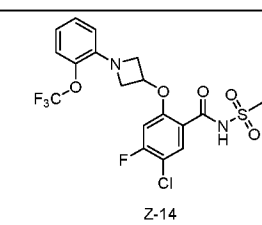
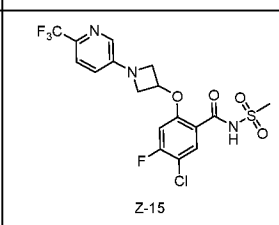
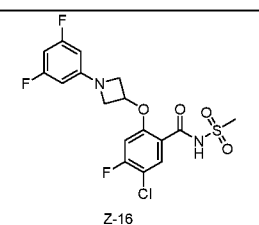
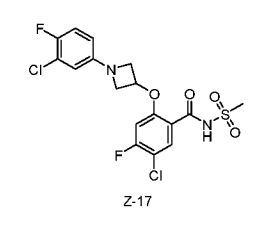
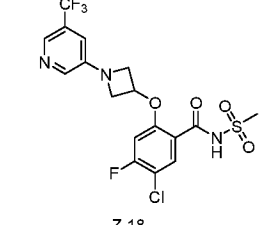
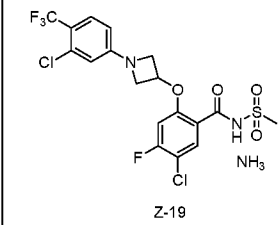
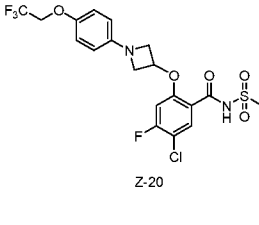
7.如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药，

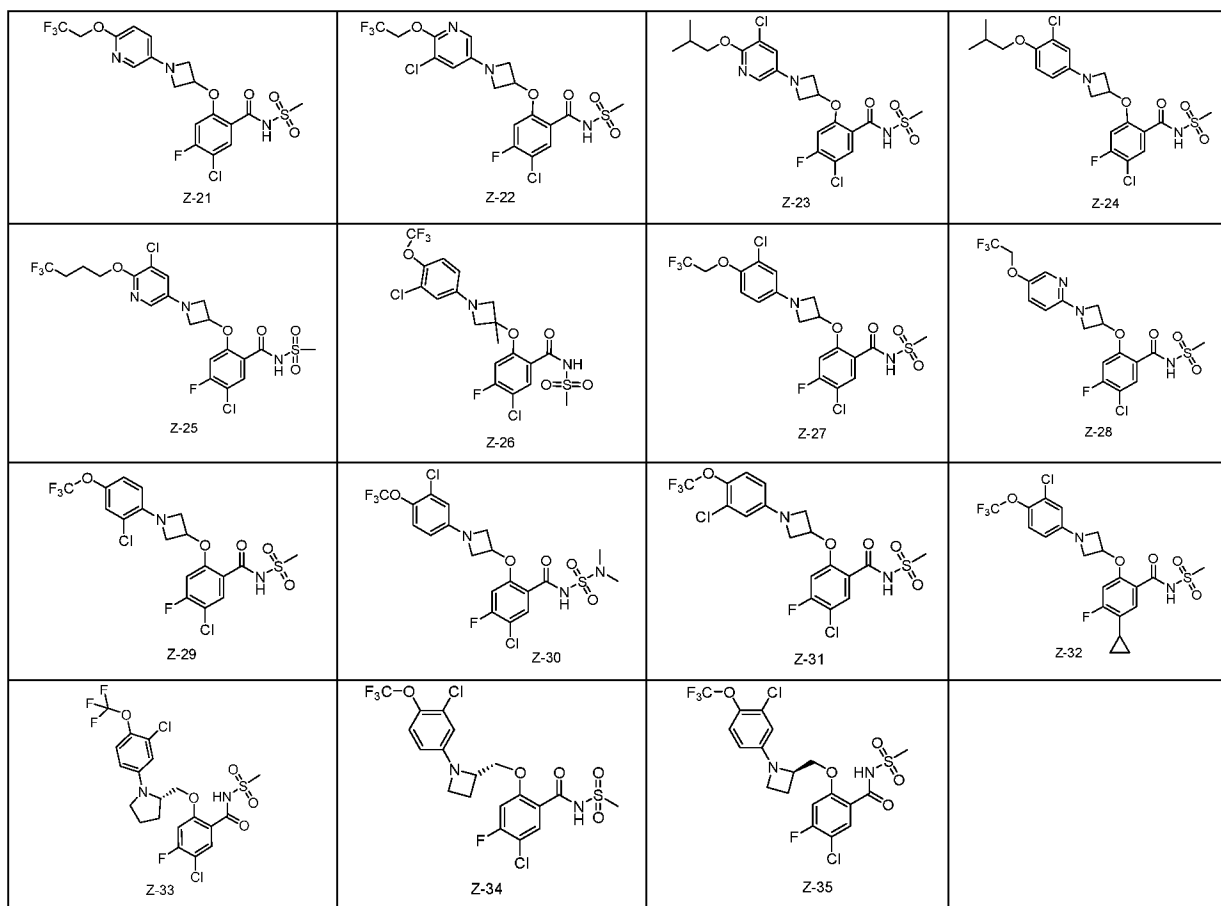
其特征在于，结构  选自如下结构：



其中，R₁、R₂如上述所定义。

5 8.如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药，其特征在于，所述化合物为选自实施例 1-35 的化合物，具体选自如下结构：

 Z-1	 Z-2	 Z-3	 Z-4
 Z-5	 Z-6	 Z-7	 Z-8
 Z-9	 Z-10	 Z-11	 Z-12
 Z-13	 Z-14	 Z-15	 Z-16
 Z-17	 Z-18	 Z-19	 Z-20



9. 一种药物组合物，所述组合物包括权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药；以及药学可接受的载体。

10. 如权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药，或如权利要求 9 所述药物组合物在制备治疗疾病或病症的药物中的应用，
5 所述疾病或病症选自疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸系统疾病、精神疾病或其组合。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/128925

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 207/08(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, WPI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT, GOOGLE SCHOLAR: Nav1.7, inhibit?, sulfonamides, 钠离子通道抑制, 磺酰胺, 结构检索, structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017133591 A1 (SHANGHAI HAIYAN PHARMACEUTICAL TECH CO., LTD. et al.) 10 August 2017 (2017-08-10) description, page 2, line 5 to page 12, line 15, embodiment 80, and page 44, table 1	1-10
Y	DIMAURO, E. F. et al. "Application of a Parallel Synthetic Strategy in the Discovery of Biaryl Acyl Sulfonamides as Efficient and Selective Nav1.7 Inhibitors" <i>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY</i> , Vol. 59, 21 July 2016 (2016-07-21), page 7819, table 1	1-10
A	WO 2015051043 A1 (AMGEN, INC.) 09 April 2015 (2015-04-09) description, paragraphs 0009-00102	1-10
A	CN 109574927 A (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 05 April 2019 (2019-04-05) description, paragraphs 0008-0097	1-10
A	WO 2018081384 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 03 May 2018 (2018-05-03) description, page 4, line 25 to page 28, line 4	1-10
A	CN 101883760 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 10 November 2010 (2010-11-10) description, paragraphs 0027-0694	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 March 2020		Date of mailing of the international search report 27 March 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/128925

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2017002017 A1 (GENENTECH, INC. et al.) 05 January 2017 (2017-01-05) description, paragraphs 0019-0101	1-10
A	CN 107835805 A (GENENTECH, INC. et al.) 23 March 2018 (2018-03-23) description, paragraphs 0019-0024	1-10
A	CN 107108517 A (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 August 2017 (2017-08-29) description, paragraphs 0021-0406	1-10
A	WO 2012007877 A2 (PFIZER LIMITED et al.) 19 January 2012 (2012-01-19) description, page 4, paragraph 1 to page 10, paragraph 3	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/128925

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017133591	A1	10 August 2017	AU	2017215697	A1	05 July 2018
				US	2019023654	A1	24 January 2019
				JP	2019505508	A	28 February 2019
				CN	108430969	A	21 August 2018
				EP	3412653	A1	12 December 2018
				CA	3011169	A1	10 August 2017
				KR	20180086259	A	30 July 2018
WO	2015051043	A1	09 April 2015	US	9663508	B2	30 May 2017
				US	2016214971	A1	28 July 2016
CN	109574927	A	05 April 2019	WO	2019062848	A1	04 April 2019
WO	2018081384	A1	03 May 2018	EP	3532462	A1	04 September 2019
				JP	2019536764	A	19 December 2019
				KR	20190067895	A	17 June 2019
				CN	110088093	A	02 August 2019
CN	101883760	A	10 November 2010	EP	2227453	A2	15 September 2010
				AU	2008310660	A1	16 April 2009
				MX	2010003866	A	01 June 2010
				NZ	584475	A	27 July 2012
				JP	2011500598	A	06 January 2011
				EP	2227453	B1	09 March 2016
				CA	2701946	A1	16 April 2009
				US	2009099233	A1	16 April 2009
				WO	2009049180	A2	16 April 2009
				WO	2009049180	A3	28 May 2009
				JP	5555169	B2	23 July 2014
				US	8519137	B2	27 August 2013
				US	2017002017	A1	05 January 2017
CN	104718188	A	17 June 2015				
JP	2015518863	A	06 July 2015				
EA	026393	B1	28 April 2017				
US	9771376	B2	26 September 2017				
HK	1209100	A1	24 March 2016				
MX	2014014234	A	07 May 2015				
US	2015224071	A1	13 August 2015				
BR	112014029161	A2	27 June 2017				
PE	20150400	A1	27 March 2015				
SG	11201408284V	A	27 February 2015				
US	8952169	B2	10 February 2015				
IL	235846	A	01 February 2015				
WO	2013177224	A1	28 November 2013				
US	2013317000	A1	28 November 2013				
ZA	201409334	B	28 September 2016				
HK	1206711	A1	15 January 2016				
US	2013317001	A1	28 November 2013				
PH	12014502597	A1	02 February 2015				
AR	091112	A1	14 January 2015				
KR	101719893	B1	24 March 2017				
IL	235846	D0	01 February 2015				
IN	2574MUN2014	A	24 July 2015				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/128925

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				US 2016297754 A1	13 October 2016
				JP 6038297 B2	07 December 2016
				CA 2874621 A1	28 November 2013
				JP 2017057206 A	23 March 2017
				EA 201492166 A1	30 September 2015
				EP 2855428 A1	08 April 2015
				TW 201400446 A	01 January 2014
				US 8933236 B2	13 January 2015
				CN 104718188 B	21 August 2018
				CR 20140578 A	30 April 2015
				KR 20150032534 A	26 March 2015
				CO 7160015 A2	15 January 2015
				CL 2014003181 A1	10 July 2015
				PE 04002015 A1	27 March 2015
CN	107835805	A	23 March 2018	NZ 737536 A	26 April 2019
				KR 20180008761 A	24 January 2018
				BR 112017024853 A2	07 August 2018
				EP 3297989 A1	28 March 2018
				CA 2986045 A1	01 December 2016
				AU 2016268120 A1	30 November 2017
				US 2016340309 A1	24 November 2016
				JP 2018520107 A	26 July 2018
				PH 12017502123 A1	28 May 2018
				PE 5752018 A1	04 April 2018
				TW 201706247 A	16 February 2017
				IL 255565 D0	31 January 2018
				HK 1252567 A1	31 May 2019
				CL 2017002957 A1	16 March 2018
				CO 2017011958 A2	09 February 2018
				CR 20170591 A	07 May 2018
				US 10179767 B2	15 January 2019
				MX 2017014715 A	16 March 2018
				WO 2016191312 A1	01 December 2016
				AR 104731 A1	09 August 2017
CN	107108517	A	29 August 2017	JP 6535760 B2	26 June 2019
				EP 3256449 A4	14 November 2018
				WO 2016129933 A8	04 May 2017
				KR 20160098909 A	19 August 2016
				US 2018297948 A1	18 October 2018
				JP 2019142935 A	29 August 2019
				EP 3256449 A2	20 December 2017
				JP 2018507256 A	15 March 2018
				WO 2016129933 A2	18 August 2016
				WO 2016129933 A3	06 October 2016
WO	2012007877	A2	19 January 2012	CA 2804351 A1	19 January 2012
				WO 2012007877 A3	08 March 2012
				US 2013116285 A1	09 May 2013
				EP 2593433 A2	22 May 2013
				ES 2526541 T3	13 January 2015
				JP 2013532186 A	15 August 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/128925

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 8772343 B2	08 July 2014
		EP 2593433 B1	26 November 2014
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/128925

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 207/08(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, WPI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT, GOOGLE SCHOLAR:Nav1.7, inhibit?, sulfonamides, 钠离子通道抑制, 磺酰胺, 结构检索</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2017133591 A1 (上海海燕医药科技有限公司 等) 2017年 8月 10日 (2017 - 08 - 10) 说明书第2页第5行至第12页第15行, 实施例80, 第44页表1</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>DIMAURO, Erin F. 等. "Application of a Parallel Synthetic Strategy in the Discovery of Biaryl Acyl Sulfonamides as Efficient and Selective Nav1.7 Inhibitors" J. Med. Chem., 第59卷, 2016年 7月 21日 (2016 - 07 - 21), 第7819页表1</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2015051043 A1 (AMGEN, INC.) 2015年 4月 9日 (2015 - 04 - 09) 说明书第0009段至00102段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 109574927 A (浙江海正药业股份有限公司) 2019年 4月 5日 (2019 - 04 - 05) 说明书第0008段至0097段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018081384 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 2018年 5月 3日 (2018 - 05 - 03) 说明书第4页第25行至第28页第4行</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101883760 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2010年 11月 10日 (2010 - 11 - 10) 说明书第0027段至0694段</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	WO 2017133591 A1 (上海海燕医药科技有限公司 等) 2017年 8月 10日 (2017 - 08 - 10) 说明书第2页第5行至第12页第15行, 实施例80, 第44页表1	1-10	Y	DIMAURO, Erin F. 等. "Application of a Parallel Synthetic Strategy in the Discovery of Biaryl Acyl Sulfonamides as Efficient and Selective Nav1.7 Inhibitors" J. Med. Chem., 第59卷, 2016年 7月 21日 (2016 - 07 - 21), 第7819页表1	1-10	A	WO 2015051043 A1 (AMGEN, INC.) 2015年 4月 9日 (2015 - 04 - 09) 说明书第0009段至00102段	1-10	A	CN 109574927 A (浙江海正药业股份有限公司) 2019年 4月 5日 (2019 - 04 - 05) 说明书第0008段至0097段	1-10	A	WO 2018081384 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 2018年 5月 3日 (2018 - 05 - 03) 说明书第4页第25行至第28页第4行	1-10	A	CN 101883760 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2010年 11月 10日 (2010 - 11 - 10) 说明书第0027段至0694段	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
Y	WO 2017133591 A1 (上海海燕医药科技有限公司 等) 2017年 8月 10日 (2017 - 08 - 10) 说明书第2页第5行至第12页第15行, 实施例80, 第44页表1	1-10																					
Y	DIMAURO, Erin F. 等. "Application of a Parallel Synthetic Strategy in the Discovery of Biaryl Acyl Sulfonamides as Efficient and Selective Nav1.7 Inhibitors" J. Med. Chem., 第59卷, 2016年 7月 21日 (2016 - 07 - 21), 第7819页表1	1-10																					
A	WO 2015051043 A1 (AMGEN, INC.) 2015年 4月 9日 (2015 - 04 - 09) 说明书第0009段至00102段	1-10																					
A	CN 109574927 A (浙江海正药业股份有限公司) 2019年 4月 5日 (2019 - 04 - 05) 说明书第0008段至0097段	1-10																					
A	WO 2018081384 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 2018年 5月 3日 (2018 - 05 - 03) 说明书第4页第25行至第28页第4行	1-10																					
A	CN 101883760 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2010年 11月 10日 (2010 - 11 - 10) 说明书第0027段至0694段	1-10																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 3月 13日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 3月 27日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>何奕秋</p> <p>电话号码 86-(10)-53962317</p>																					

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US 2017002017 A1 (GENENTECH, INC. 等) 2017年 1月 5日 (2017 - 01 - 05) 说明书第0019至第0101段	1-10
A	CN 107835805 A (基因泰克公司等) 2018年 3月 23日 (2018 - 03 - 23) 说明书第0019至0024段	1-10
A	CN 107108517 A (株式会社大熊制药) 2017年 8月 29日 (2017 - 08 - 29) 说明书第0021至0406段	1-10
A	WO 2012007877 A2 (PFIZER LIMITED 等) 2012年 1月 19日 (2012 - 01 - 19) 说明书第4页第1段至第10页第3段	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/128925

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2017133591	A1	2017年 8月 10日	AU	2017215697	A1	2018年 7月 5日
				US	2019023654	A1	2019年 1月 24日
				JP	2019505508	A	2019年 2月 28日
				CN	108430969	A	2018年 8月 21日
				EP	3412653	A1	2018年 12月 12日
				CA	3011169	A1	2017年 8月 10日
				KR	20180086259	A	2018年 7月 30日
WO	2015051043	A1	2015年 4月 9日	US	9663508	B2	2017年 5月 30日
				US	2016214971	A1	2016年 7月 28日
CN	109574927	A	2019年 4月 5日	WO	2019062848	A1	2019年 4月 4日
WO	2018081384	A1	2018年 5月 3日	EP	3532462	A1	2019年 9月 4日
				JP	2019536764	A	2019年 12月 19日
				KR	20190067895	A	2019年 6月 17日
				CN	110088093	A	2019年 8月 2日
CN	101883760	A	2010年 11月 10日	EP	2227453	A2	2010年 9月 15日
				AU	2008310660	A1	2009年 4月 16日
				MX	2010003866	A	2010年 6月 1日
				NZ	584475	A	2012年 7月 27日
				JP	2011500598	A	2011年 1月 6日
				EP	2227453	B1	2016年 3月 9日
				CA	2701946	A1	2009年 4月 16日
				US	2009099233	A1	2009年 4月 16日
				WO	2009049180	A2	2009年 4月 16日
				WO	2009049180	A3	2009年 5月 28日
				JP	5555169	B2	2014年 7月 23日
				US	8519137	B2	2013年 8月 27日
				US	2017002017	A1	2017年 1月 5日
CN	104718188	A	2015年 6月 17日				
JP	2015518863	A	2015年 7月 6日				
EA	026393	B1	2017年 4月 28日				
US	9771376	B2	2017年 9月 26日				
HK	1209100	A1	2016年 3月 24日				
MX	2014014234	A	2015年 5月 7日				
US	2015224071	A1	2015年 8月 13日				
BR	112014029161	A2	2017年 6月 27日				
PE	20150400	A1	2015年 3月 27日				
SG	11201408284V	A	2015年 2月 27日				
US	8952169	B2	2015年 2月 10日				
IL	235846	A	2015年 2月 1日				
WO	2013177224	A1	2013年 11月 28日				
US	2013317000	A1	2013年 11月 28日				
ZA	201409334	B	2016年 9月 28日				
HK	1206711	A1	2016年 1月 15日				
US	2013317001	A1	2013年 11月 28日				
PH	12014502597	A1	2015年 2月 2日				
AR	091112	A1	2015年 1月 14日				
KR	101719893	B1	2017年 3月 24日				
IL	235846	D0	2015年 2月 1日				
IN	2574MUN2014	A	2015年 7月 24日				

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/128925

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 2016297754 A1	2016年 10月 13日
		JP 6038297 B2	2016年 12月 7日
		CA 2874621 A1	2013年 11月 28日
		JP 2017057206 A	2017年 3月 23日
		EA 201492166 A1	2015年 9月 30日
		EP 2855428 A1	2015年 4月 8日
		TW 201400446 A	2014年 1月 1日
		US 8933236 B2	2015年 1月 13日
		CN 104718188 B	2018年 8月 21日
		CR 20140578 A	2015年 4月 30日
		KR 20150032534 A	2015年 3月 26日
		CO 7160015 A2	2015年 1月 15日
		CL 2014003181 A1	2015年 7月 10日
		PE 04002015 A1	2015年 3月 27日
CN 107835805 A	2018年 3月 23日	NZ 737536 A	2019年 4月 26日
		KR 20180008761 A	2018年 1月 24日
		BR 112017024853 A2	2018年 8月 7日
		EP 3297989 A1	2018年 3月 28日
		CA 2986045 A1	2016年 12月 1日
		AU 2016268120 A1	2017年 11月 30日
		US 2016340309 A1	2016年 11月 24日
		JP 2018520107 A	2018年 7月 26日
		PH 12017502123 A1	2018年 5月 28日
		PE 5752018 A1	2018年 4月 4日
		TW 201706247 A	2017年 2月 16日
		IL 255565 D0	2018年 1月 31日
		HK 1252567 A1	2019年 5月 31日
		CL 2017002957 A1	2018年 3月 16日
		CO 2017011958 A2	2018年 2月 9日
		CR 20170591 A	2018年 5月 7日
		US 10179767 B2	2019年 1月 15日
		MX 2017014715 A	2018年 3月 16日
		WO 2016191312 A1	2016年 12月 1日
		AR 104731 A1	2017年 8月 9日
CN 107108517 A	2017年 8月 29日	JP 6535760 B2	2019年 6月 26日
		EP 3256449 A4	2018年 11月 14日
		WO 2016129933 A8	2017年 5月 4日
		KR 20160098909 A	2016年 8月 19日
		US 2018297948 A1	2018年 10月 18日
		JP 2019142935 A	2019年 8月 29日
		EP 3256449 A2	2017年 12月 20日
		JP 2018507256 A	2018年 3月 15日
		WO 2016129933 A2	2016年 8月 18日
		WO 2016129933 A3	2016年 10月 6日
WO 2012007877 A2	2012年 1月 19日	CA 2804351 A1	2012年 1月 19日
		WO 2012007877 A3	2012年 3月 8日
		US 2013116285 A1	2013年 5月 9日
		EP 2593433 A2	2013年 5月 22日
		ES 2526541 T3	2015年 1月 13日
		JP 2013532186 A	2013年 8月 15日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/128925

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		US	8772343	B2	2014年 7月 8日
		EP	2593433	B1	2014年 11月 26日
.....					