



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108395452 B

(45) 授权公告日 2021.08.03

(21) 申请号 201810375545.9

(22) 申请日 2014.12.12

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 108395452 A

(43) 申请公布日 2018.08.14

(30) 优先权数据  
61/915,937 2013.12.13 US

(62) 分案原申请数据  
201480068225.9 2014.12.12

(73) 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司  
地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 C·安德森 S·S·阿迪达-鲁阿  
J·M·C·格莱克 B·张  
B·J·利特勒  
A·科沙瓦尔兹-舒克立  
T·E·阿尔卡桥 D·T·贝尔蒙特

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

代理人 吴宗颐

(51) Int.Cl.  
C07F 9/58 (2006.01)  
A61K 31/675 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01)  
A61P 25/04 (2006.01)  
A61P 11/14 (2006.01)  
A61P 9/06 (2006.01)  
A61P 13/00 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 105814067 B, 2018.05.18

审查员 何旭东

权利要求书19页 说明书75页 附图3页

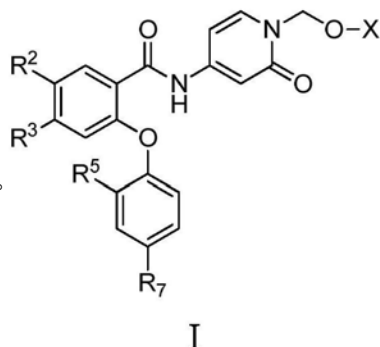
(54) 发明名称

作为钠通道调节剂的吡啶酮酰胺的前药

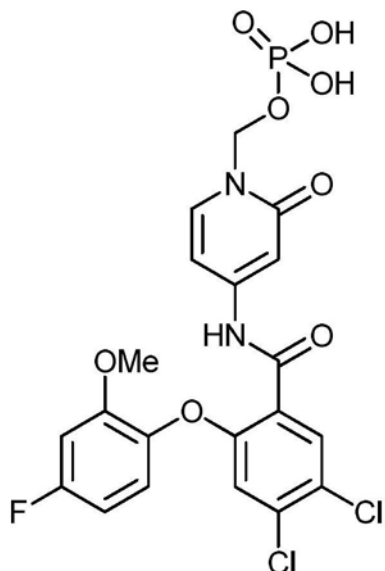
(57) 摘要

本发明涉及作为钠通道调节剂的吡啶酮酰胺的前药。具体地,本发明涉及式I的前药化合物,其中R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>和X如本文所定义。本发明还提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物以及使用该组合物治疗包括疼痛在内的各种疾病的方法。式I的化合物具有优良的溶解度和

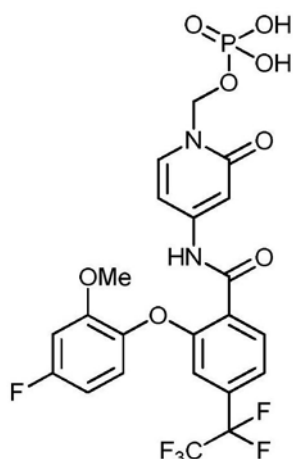
理化性质。



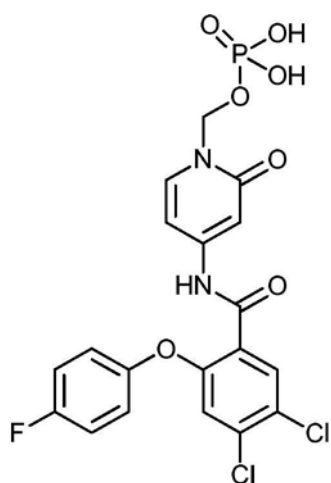
1. 选自下述的化合物的药学上可接受的盐：



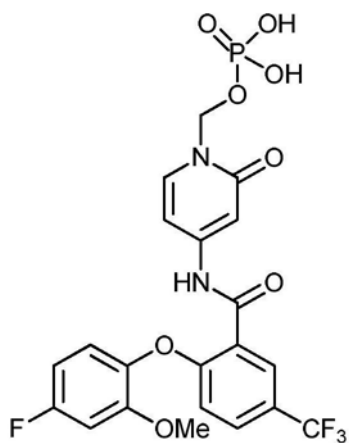
磷酸二氢 (4- (4,5-二氯-2- (4-氟-2-甲氧基苯氧基) 苯甲酰氨基) -2-氧代吡啶-1 (2H)-基) 甲酯；



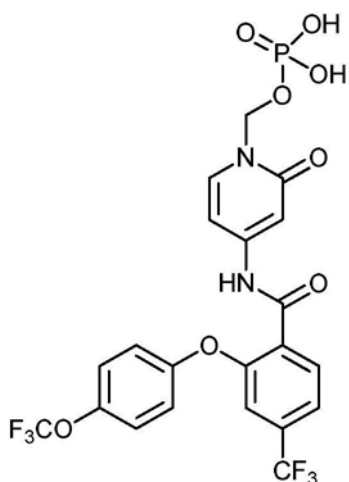
磷酸二氢 (4- (2- (4-氟-2-甲氧基苯氧基) -4- (全氟乙基) 苯甲酰氨基) -2-氧代吡啶-1 (2H)-基) 甲酯；



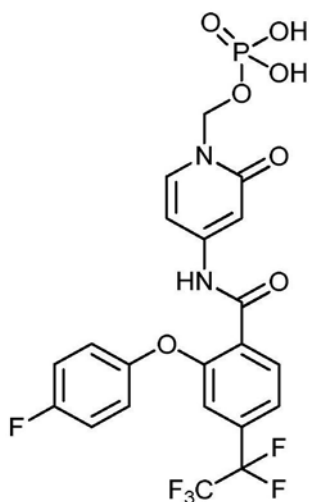
磷酸二氢 (4- (4,5-二氯-2- (4-氟苯氧基) 苯甲酰氨基) -2-氧代吡啶-1 (2H)-基) 甲酯；



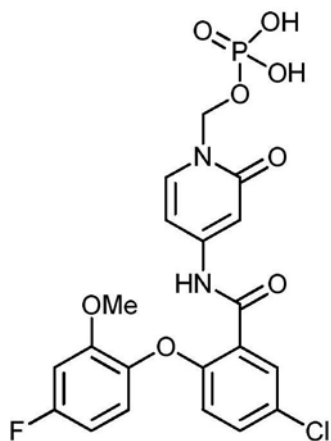
磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯;



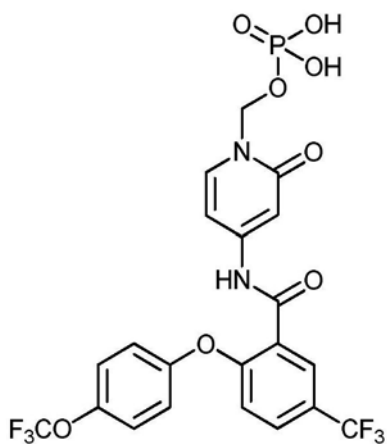
磷酸二氢(2-氧代-4-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-1(2H)-基)甲酯;



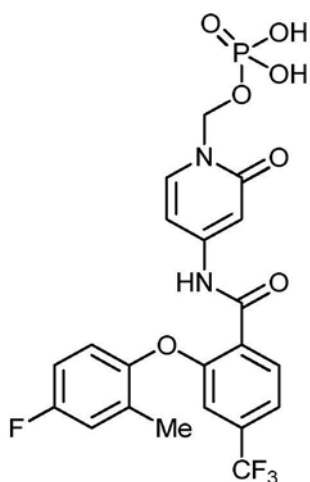
磷酸二氢(4-(2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯;



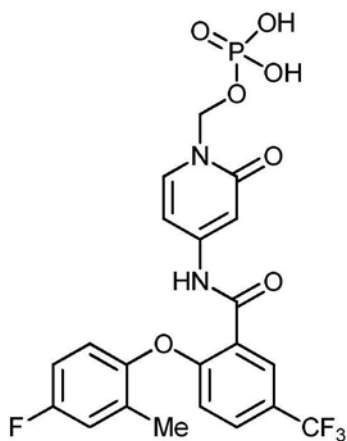
磷酸二氢(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯;



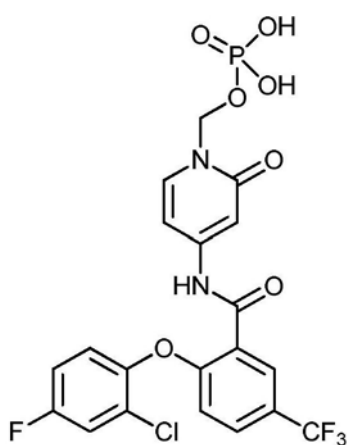
磷酸二氢(2-氧代-4-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-1(2H)-基)甲酯;



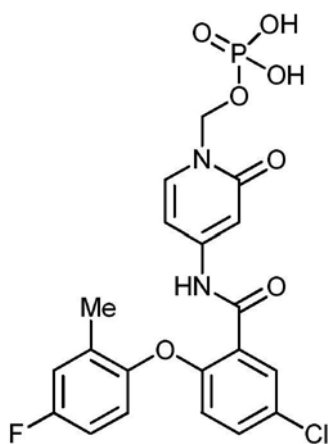
磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯;



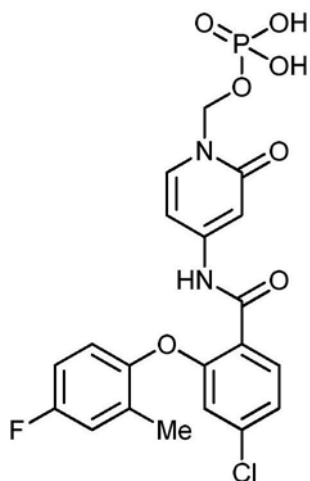
磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯;



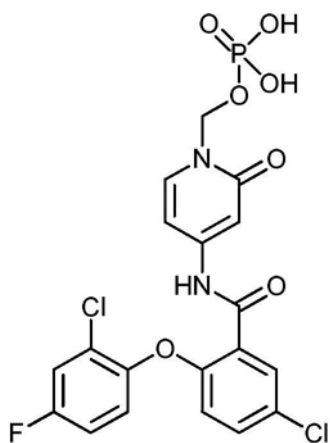
磷酸二氢(4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯;



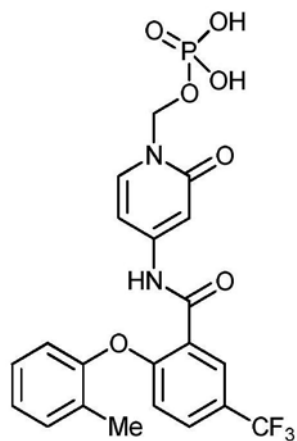
磷酸二氢(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯;



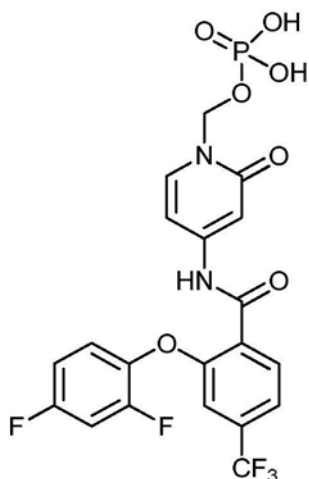
磷酸二氢(4-(4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯;



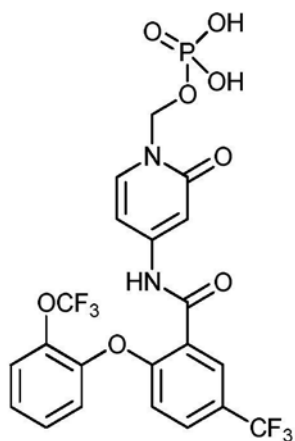
磷酸二氢(4-(5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯;



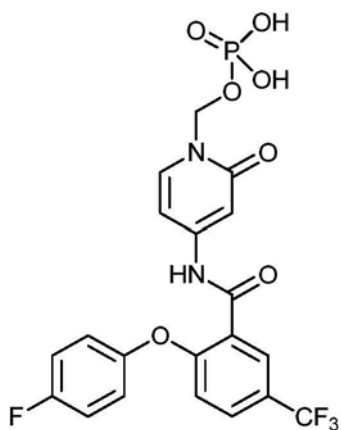
磷酸二氢(2-氧代-4-(2-(邻甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-1(2H)-基)甲酯;



磷酸二氢(4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯;

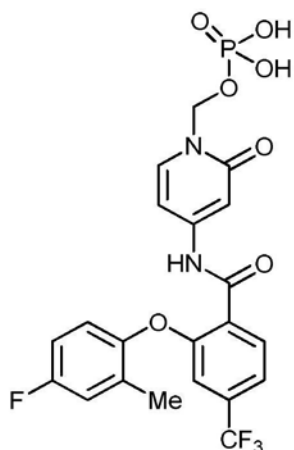


磷酸二氢(2-氧代-4-(2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-1(2H)-基)甲酯;以及



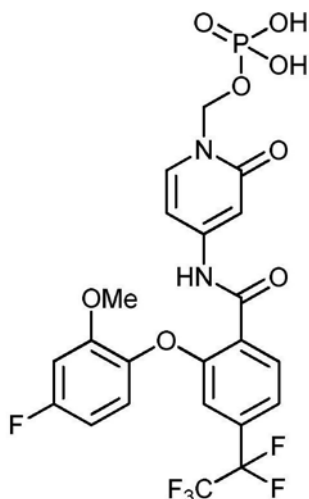
磷酸二氢(4-(2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯。

2. 权利要求1所述的药学上可接受的盐,其中,所述化合物是:



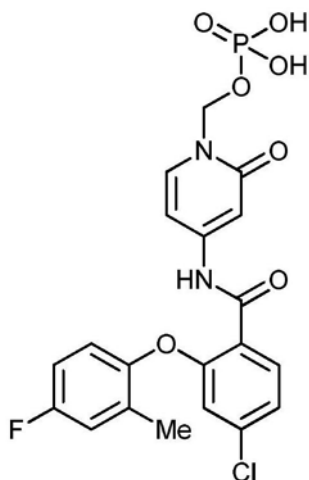
磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯。

3. 权利要求1所述的药学上可接受的盐,其中,所述化合物是:



磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯。

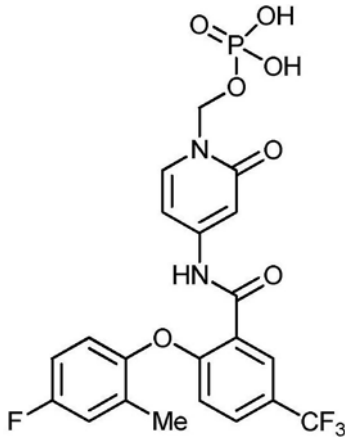
4. 权利要求1所述的药学上可接受的盐,其中,所述化合物是:



磷酸二氢(4-(4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯。

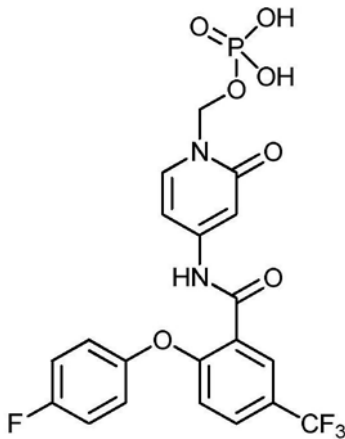


5. 权利要求1所述的药学上可接受的盐,其中,所述化合物是:



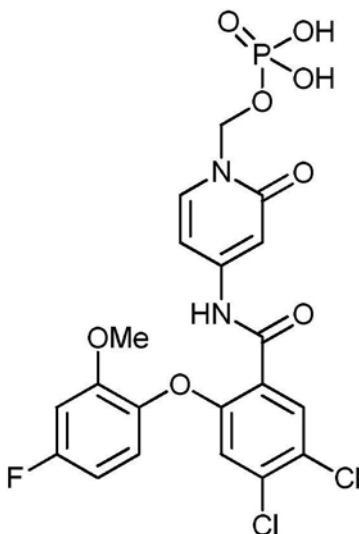
磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯。

6. 权利要求1所述的药学上可接受的盐,其中,所述化合物是:



磷酸二氢(4-(2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯。

7. 权利要求1所述的药学上可接受的盐,其中,所述化合物是:



磷酸二氢(4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-

基)甲酯。

8. 药物组合物,其包含权利要求1-7任一项所述的药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

9. 权利要求1-7任一项所述的药学上可接受的盐在制备用于抑制受试者的电压门控钠通道的药物中的用途。

10. 权利要求9所述的用途,其中所述电压门控钠通道是 $Na_v1.8$ 。

11. 权利要求8所述的药物组合物在制备用于抑制受试者的电压门控钠通道的药物中的用途。

12. 权利要求11所述的用途,其中所述电压门控钠通道是 $Na_v1.8$ 。

13. 权利要求1-7任一项所述的药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的疾病或减轻其严重性的药物中的用途,所述疾病为慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、手术后疼痛、内脏痛、多发性硬化、夏-马-图三氏综合征、失禁、病理性咳嗽、或心率失常。

14. 权利要求13所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的肠痛或减轻其严重性。

15. 权利要求13所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的神经性疼痛或减轻其严重性。

16. 权利要求15所述的用途,其中,所述神经性疼痛包括三叉神经痛。

17. 权利要求15所述的用途,其中,所述神经性疼痛包括特发性小纤维神经病。

18. 权利要求15所述的用途,其中,所述神经性疼痛包括疱疹后神经痛。

19. 权利要求15所述的用途,其中,所述神经性疼痛包括糖尿病性神经病变。

20. 权利要求13所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的肌肉骨骼痛或减轻其严重性。

21. 权利要求20所述的用途,其中,所述肌肉骨骼痛包括骨关节炎痛。

22. 权利要求13所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重性。

23. 权利要求13所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重性。

24. 权利要求13所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的急性疼痛或减轻其严重性。

25. 权利要求24所述的用途,其中,所述急性疼痛包括急性手术后疼痛。

26. 权利要求13所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的手术后疼痛或减轻其严重性。

27. 权利要求13所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的内脏痛或减轻其严重性。

28. 权利要求8所述的药物组合物在制备用于治疗受试者的疾病或减轻其严重性的药物中的用途,所述疾病为慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、手术后疼痛、内脏痛、多发性硬化、夏-马-图三氏综合征、失禁、病理性咳嗽、或心率失常。

29. 权利要求28所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的肠痛或减轻其严重性。

30. 权利要求28所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的神经性疼痛或减轻其严重性。

31. 权利要求30所述的用途,其中,所述神经性疼痛包括三叉神经痛。

32. 权利要求30所述的用途,其中,所述神经性疼痛包括特发性小纤维神经病。

33. 权利要求30所述的用途,其中,所述神经性疼痛包括疱疹后神经痛。

34. 权利要求30所述的用途,其中,所述神经性疼痛包括糖尿病性神经病变。

35. 权利要求28所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的肌肉骨骼痛或减轻其严重性。

36. 权利要求35所述的用途,其中,所述肌肉骨骼痛包括骨关节炎痛。

37. 权利要求28所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重性。

38. 权利要求28所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重性。

39. 权利要求28所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的急性疼痛或减轻其严重性。

40. 权利要求39所述的用途,其中,所述急性疼痛包括急性手术后疼痛。

41. 权利要求28所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的手术后疼痛或减轻其严重性。

42. 权利要求28所述的用途,其中,所述药物用于治疗受试者的内脏痛或减轻其严重性。

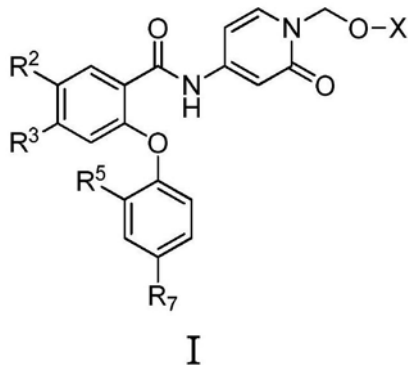
43. 权利要求1-7任一项所述的药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的疾病、病症或障碍或者减轻其严重性的药物中的用途。

44. 权利要求8所述的药物组合物在制备用于治疗受试者的疾病、病症或障碍或者减轻其严重性的药物中的用途。

45. 权利要求13所述的用途,其中,在用所述药学上可接受的盐治疗的同时、之前或之后,施用一种或多种其他治疗剂。

46. 权利要求28所述的用途,其中,在用所述药物组合物治疗的同时、之前或之后,施用一种或多种其他治疗剂。

47. 式I的化合物的制备方法:



其中,在每次出现时独立地:

$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为氢、卤素或 $C_1-C_6$ 烷基,其中所述 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代;

$R^5$ 为氢、卤素、OH或 $C_1-C_6$ 烷基,其中所述 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中所述 $C_1-C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代;

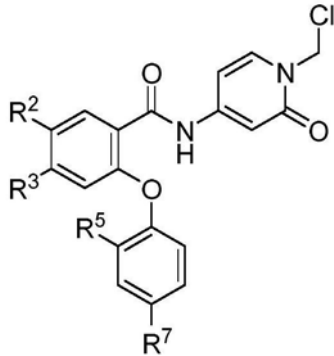
$R^7$ 为氢、卤素或 $C_1-C_6$ 烷基,其中所述 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中所述 $C_1-C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代;且

X为 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ;  $M^+$ 为药学上可接受的单价阳离子;且 $D^{2+}$ 为药学上可接受的二价阳离子;

条件是 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^7$ 不同时为氢;

所述方法包括:

将式B的化合物转化为式I的化合物:

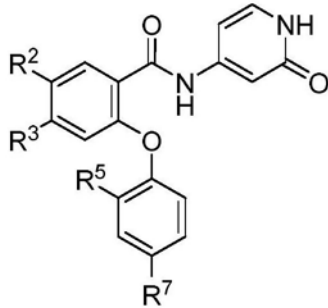


**B**

其中,X为 $P(O)(OH)_2$ ;和

任选地,用 $M^+OH^-$ 或 $D^{2+}(OH^-)_2$ 处理X为 $P(O)(OH)_2$ 的式I的化合物,得到X为 $P(O)(OH)(O^-) \cdot M^+$ 、 $P(O)(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $P(O)(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 的式I的化合物。

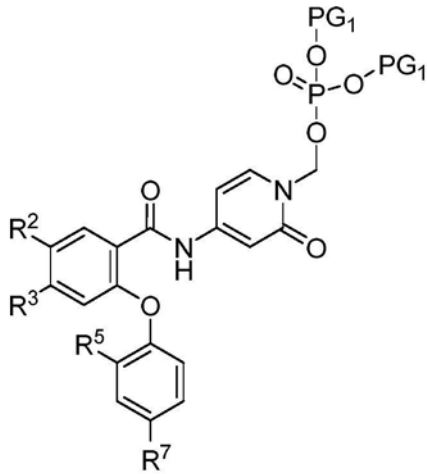
48. 权利要求47所述的方法,还包括用氯甲酸氯甲酯处理式A的化合物:



**A**

得到式B的化合物。

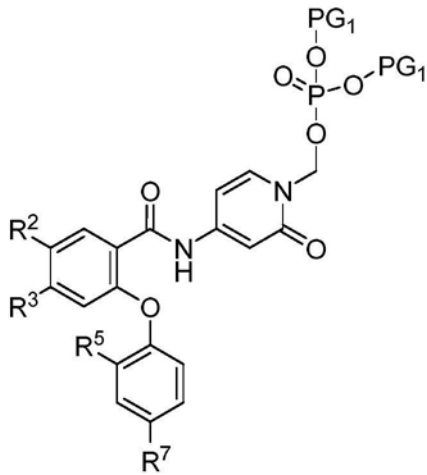
49. 权利要求47所述的方法,其中所述将式B的化合物转化为X是 $P(O)(OH)_2$ 的式I的化合物包括用 $K(PG_1)_2PO_4$ 处理式B的化合物,得到式C的化合物:



**C; 以及**

将式C的化合物脱保护,得到式I的化合物,其中X为P(O)(OH)<sub>2</sub>,且PG<sub>1</sub>是叔丁基。

50. 权利要求48所述的方法,其中所述将式B的化合物转化为X是P(O)(OH)<sub>2</sub>的式I的化合物包括用K(PG<sub>1</sub>)<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>处理式B的化合物,得到式C的化合物:



**C; 以及**

将式C的化合物脱保护,得到式I的化合物,其中X为P(O)(OH)<sub>2</sub>,且PG<sub>1</sub>是叔丁基。

51. 权利要求47-50任一项所述的方法,其中:

R<sup>2</sup>是H;

R<sup>3</sup>是CF<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup>是CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup>是F;且

X是-PO(OH)<sub>2</sub>。

52. 权利要求47-50任一项所述的方法,其中:

R<sup>2</sup>是H;

R<sup>3</sup>是CF<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup>是CH<sub>3</sub>;且

R<sup>7</sup>是F。

53. 权利要求47-50任一项所述的方法,其中:

$R^2$ 是H;

$R^3$ 是 $CF_2CF_3$ ;

$R^5$ 是H;

$R^7$ 是F;且

X是 $-PO(OH)_2$ 。

54. 权利要求47-50任一项所述的方法,其中: $R^2$ 是H;

$R^3$ 是 $CF_2CF_3$ ;

$R^5$ 是H;且

$R^7$ 是F。

55. 权利要求47-50任一项所述的方法,其中:

$R^2$ 是H;

$R^3$ 是Cl;

$R^5$ 是 $CH_3$

$R^7$ 是F;且

X是 $-PO(OH)_2$ 。

56. 权利要求47-50任一项所述的方法,其中:

$R^2$ 是H;

$R^3$ 是Cl;

$R^5$ 是 $CH_3$ ;且

$R^7$ 是F。

57. 权利要求47-50任一项所述的方法,其中:

$R^2$ 是H;

$R^3$ 是 $CF_3$ ;

$R^5$ 是 $CH_3$

$R^7$ 是F;且

X是 $-PO(OH)_2$ 。

58. 权利要求47-50任一项所述的方法,其中:

$R^2$ 是H;

$R^3$ 是 $CF_3$ ;

$R^5$ 是 $CH_3$ ;且

$R^7$ 是F。

59. 权利要求47-50任一项所述的方法,其中:

$R^2$ 是 $CF_3$ ;

$R^3$ 是H;

$R^5$ 是 $CH_3$

$R^7$ 是F;且

X是 $-PO(OH)_2$ 。

60. 权利要求47-50任一项所述的方法,其中:

$R^2$ 是 $CF_3$ ;

$R^3$ 是H;

$R^5$ 是 $CH_3$ ;且

$R^7$ 是F。

61. 权利要求47-50任一项所述的方法,其中:

$R^2$ 是Cl;

$R^3$ 是Cl;

$R^5$ 是 $OCH_3$ ;

$R^7$ 是F;且

X是 $-PO(OH)_2$ 。

62. 权利要求47-50任一项所述的方法,其中:

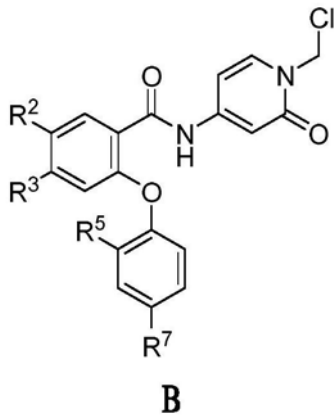
$R^2$ 是Cl;

$R^3$ 是Cl;

$R^5$ 是 $OCH_3$ ;且

$R^7$ 是F。

63. 式B的化合物:



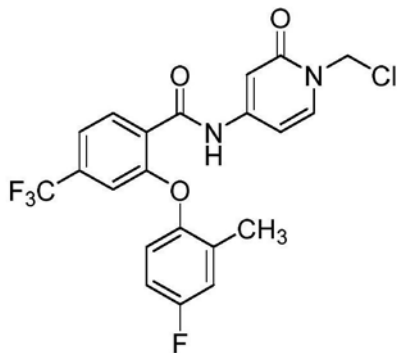
其中,在每次出现时独立地:

$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为氢、卤素或 $C_1-C_6$ 烷基,其中所述 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代;

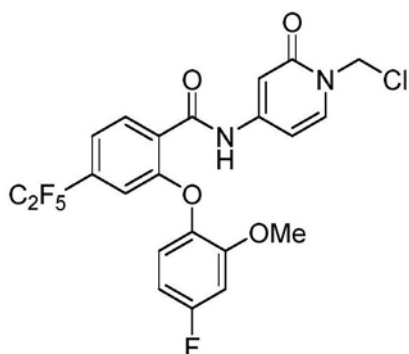
$R^5$ 为氢、卤素、OH或 $C_1-C_6$ 烷基,其中所述 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中所述 $C_1-C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代;且

$R^7$ 为氢、卤素或 $C_1-C_6$ 烷基,其中所述 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中所述 $C_1-C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代。

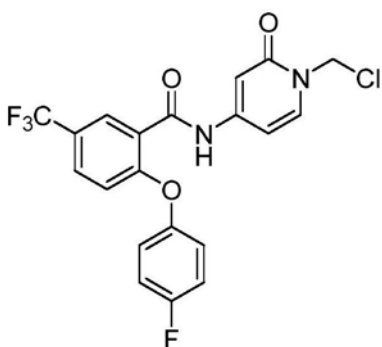
64. 权利要求63所述的化合物,其中所述化合物选自:



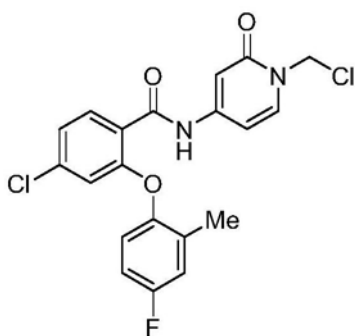
N-[1-(氯甲基)-2-氧代-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;



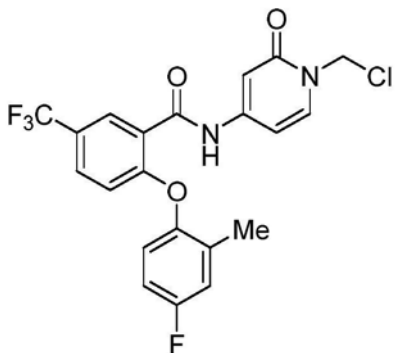
N-(1-(氯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺;



N-(1-(氯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

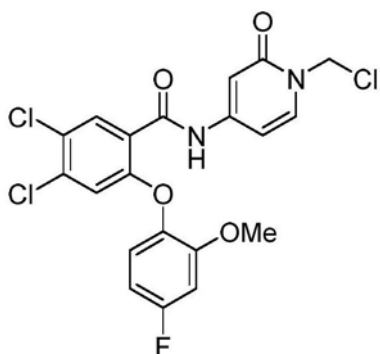


4-氯-N-(1-(氯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰胺;



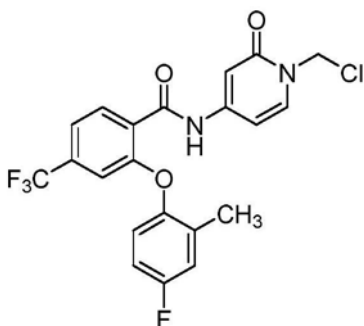


N-(1-(氯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;以及



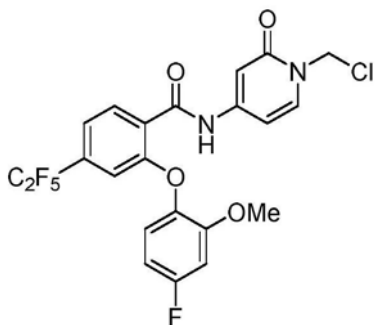
4,5-二氯-N-(1-(氯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺。

65. 权利要求63所述的化合物,其中所述化合物是:



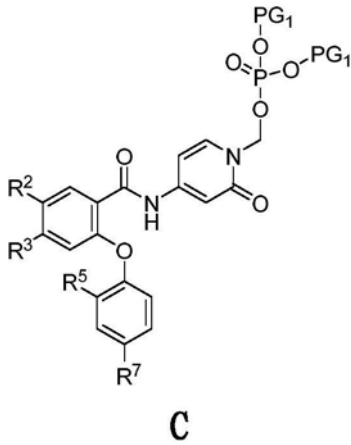
N-[1-(氯甲基)-2-氧代-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺。

66. 权利要求63所述的化合物,其中所述化合物是:



N-(1-(氯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺。

67. 式C的化合物:



其中,在每次出现时独立地:

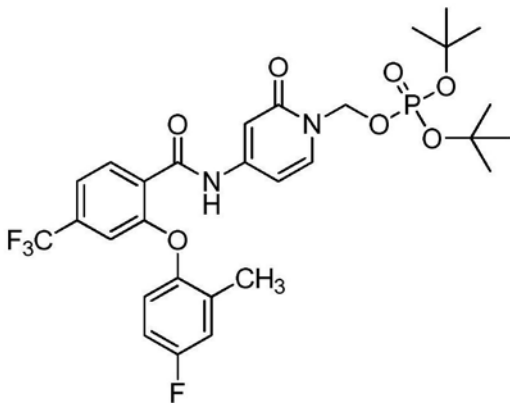
$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为氢、卤素或 $C_1$ - $C_6$ 烷基,其中所述 $C_1$ - $C_6$ 烷基被0-6个卤素取代;

$R^5$ 为氢、卤素、OH或 $C_1$ - $C_6$ 烷基,其中所述 $C_1$ - $C_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中所述 $C_1$ - $C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代;

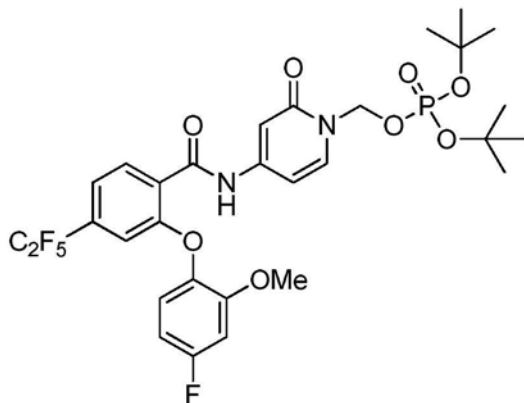
$R^7$ 为氢、卤素或 $C_1$ - $C_6$ 烷基,其中所述 $C_1$ - $C_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中所述 $C_1$ - $C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代;且

$PG_1$ 是叔丁基。

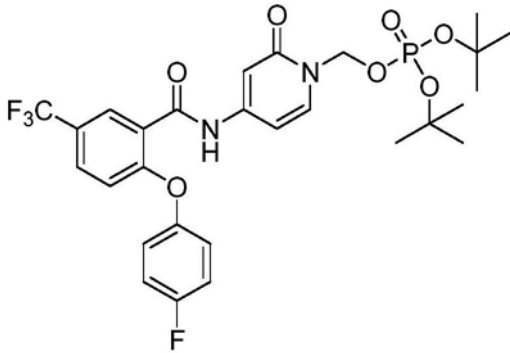
68. 权利要求67所述的化合物,其中所述化合物选自:



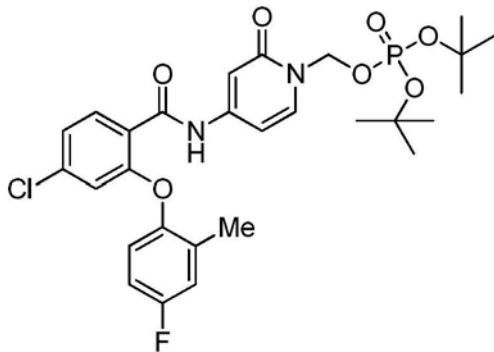
磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯;



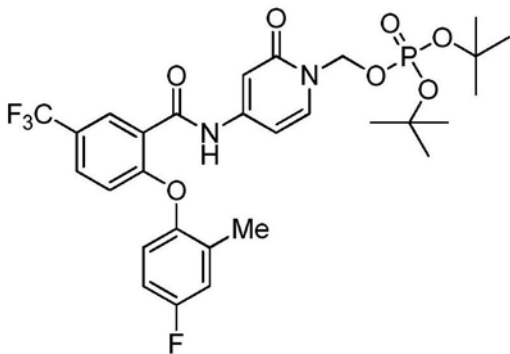
磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯;



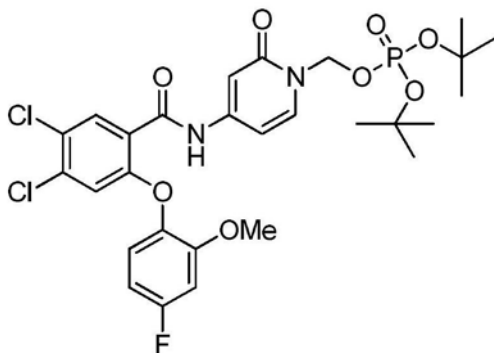
磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯；



磷酸二叔丁基[4-[[4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯；

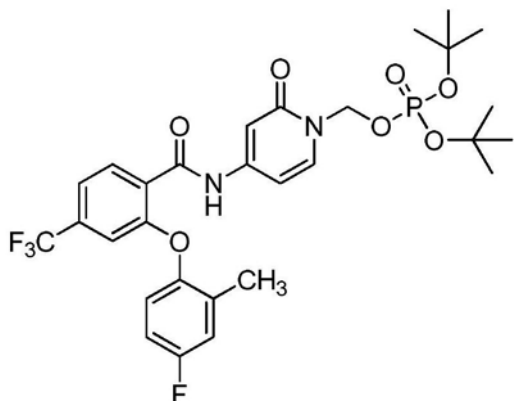


磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯；和



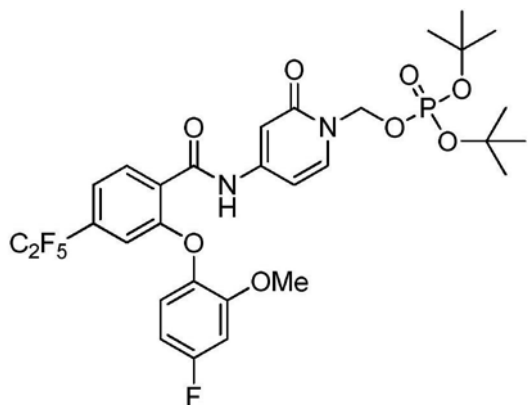
磷酸二叔丁基[4-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯。

69. 权利要求67所述的化合物,其中所述化合物是:



磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯。

70. 权利要求67所述的化合物,其中所述化合物是:



磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯。

## 作为钠通道调节剂的吡啶酮酰胺的前药

[0001] 本申请是同名发明名称的中国专利申请第201480068225.9号的分案申请,原案国际申请号为PCT/US2014/069916,国际申请日为2014年12月12日。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请依据35U.S.C.§119主张2013年12月13日申请的美国临时专利申请第61/915,937号的优先权,将其全部内容引入本文作参考。

### 背景技术

[0004] 疼痛是使健康动物避免组织损害及防止受伤组织的进一步损害的保护机制。然而,存在许多持续疼痛而超出其有用性的情况或患者将从抑制疼痛获得益处。神经性疼痛是一种由对感觉神经的损伤引起的慢性疼痛形式(Dieleman,J.P.等人,Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population.Pain,2008.137(3):第681-688页)。神经性疼痛可分为两类:由对神经的广泛性代谢损害引起的疼痛及由离散神经损伤引起的疼痛。代谢性神经病包括疱疹后神经病、糖尿病性神经病变及药物引起的神经病。离散神经损伤适应症包括截肢术后疼痛、外科手术后的神经损伤疼痛及神经挤压损伤(如神经性背痛)。

[0005] 电压门控型钠通道(Voltage-gated sodium channel,Na<sub>v</sub>)在疼痛信号传导中起关键作用。Na<sub>v</sub>是电信号传导的关键生物媒介,这是因为其是许多可兴奋细胞类型(例如神经元、骨骼肌细胞、心肌细胞)的动作电位的快速上升的主要介质。该通道在正常生理中的作用的证据、由钠通道基因突变造成的病理状态、动物模型中的临床前研究及已知钠通道调节剂的临床药理学均表明Na<sub>v</sub>在痛觉中起重要作用(Rush,A.M.及T.R.Cummins,Painful Research:Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Na<sub>v</sub>1.8 Sodium Channels.Mol Interv,2007.7(4):第192-195页);England,S.,Voltage-gated sodium channels:the search for subtype-selective analgesics.Expert Opin Investig Drugs 17(12),第1849-1864页(2008);Krafte,D.S.及Bannon,A.W.,Sodium channels and nociception:recent concepts and therapeutic opportunities.Curr Opin Pharmacol 8(1),第50-56页(2008))。Na<sub>v</sub>是许多可兴奋细胞类型(例如神经元、骨骼肌细胞、心肌细胞)的动作电位的快速上升的主要介质,且因此对于这些细胞中信号传导的引发极其重要(Hille,Bertil,Ion Channels of Excitable Membranes,第3版(Sinauer Associates公司,Sunderland,MA,2001))。由于Na<sub>v</sub>在神经元信号的起始及传播中所起的作用,减少Na<sub>v</sub>电流的拮抗剂可防止或减少神经信号传导,且Na<sub>v</sub>通道早已视为是在观测到过度兴奋的症状中减少疼痛的可能的靶标(Chahine,M.、Chatelier,A.、Babich,O.及Krupp,J.J.,Voltage-gated sodium channels in neurological disorders.CNS Neurol Disord Drug Targets 7(2),第144-158页(2008))。若干临床上有用的止痛剂已鉴别为Na<sub>v</sub>通道的抑制剂。局部麻醉药(例如利多卡因)通过抑制Na<sub>v</sub>通道来止痛,且已提出其他化合物(例如卡马西平、拉莫三嗪及已证明可有效减少疼痛的三环抗抑郁剂)通过钠通道抑制起作用(Soderpalm,B.,Anticonvulsants:

aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain* 6 Suppl A, 第3-9页 (2002); Wang, G.K., Mitchell, J. 及 Wang, S.Y., Block of persistent late  $\text{Na}^+$  currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 222 (2), 第79-90页 (2008)。

[0006]  $\text{Na}_v$ 形成电压门控型离子通道大家族中的亚家族,并包含9种亚型,特定为 $\text{Na}_v1.1$ 至 $\text{Na}_v1.9$ 。九种亚型的组织定位极其不同。 $\text{Na}_v1.4$ 是骨骼肌的主要钠通道, $\text{Na}_v1.5$ 是心肌细胞的主要钠通道。 $\text{Na}_v1.7$ 、 $\text{Na}_v1.8$ 及 $\text{Na}_v1.9$ 主要定位至外周神经系统,而 $\text{Na}_v1.1$ 、 $\text{Na}_v1.2$ 、 $\text{Na}_v1.3$ 及 $\text{Na}_v1.6$ 为在中枢神经系统及外周神经系统二者中发现的神经元通道。九种亚型的功能性质类似,但它们的电压依赖性及动力学性质的细节不同 (Catterall, W.A., Goldin, A.L. 及 Waxman, S.G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 57 (4), 第397页 (2005))。

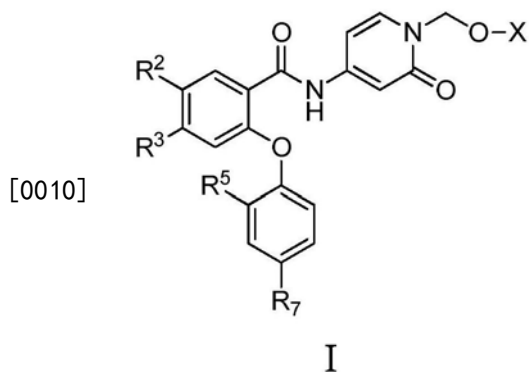
[0007] 发现它们之后,立即鉴别 $\text{Na}_v1.8$ 通道为镇痛的可能靶 (Akopian, A.N., L. Sivilotti 及 J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379 (6562): 第257-262页)。自此,显示 $\text{Na}_v1.8$ 为维持小DRG神经元中的动作电位产生的钠电流的最有意义的载体 (Blair, N.T. 及 B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive  $\text{Na}^+$  current, TTX-resistant  $\text{Na}^+$  current, and  $\text{Ca}^{2+}$  current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. 22 (23): 第10277-10290页)。 $\text{Na}_v1.8$ 对于受损神经元(如驱动神经性疼痛的神经元)中的自发性产生是必要的 (Roza, C. 等人, The tetrodotoxin-resistant  $\text{Na}^+$  channel  $\text{Na}_v1.8$  is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550 (Pt3): 第921-926页; Jarvis, M.F. 等人, A-803467, a potent and selective  $\text{Na}_v1.8$  sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104 (20): 第8520-8525页; Joshi, S.K. 等人, Involvement of the TTX-resistant sodium channel  $\text{Nav}1.8$  in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123 (1-2): 第75-82页; Lai, J. 等人, Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel,  $\text{Na}_v1.8$ . *Pain*, 2002. 95 (1-2): 第143-152页; Dong, X.W. 等人, Small interfering RNA-mediated selective knockdown of  $\text{Na}_v1.8$  tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146 (2): 第812-821页; Huang, H.L. 等人, Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol Pain*, 2008. 4: 第33页; Black, J.A. 等人, Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*, 2008. 64 (6): 第644-653页; Coward, K. 等人, Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85 (1-2): 第41-50; Yiangou, Y. 等人, SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory

nerves. FEBS Lett, 2000. 467 (2-3) : 第249-252页; Ruangsri, S. 等人, Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ( $\text{Na}_v1.8$ ) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. J Biol Chem. 286 (46) : 第39836-39847页)。表达  $\text{Na}_v1.8$  的小 DRG 神经元包括对于疼痛信号传导甚为重要的痛觉感受器。 $\text{Na}_v1.8$  是调节背根神经节的小神经元中的大振幅动作电位的主要通道 (Blair, N.T. 及 B.P.Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX) -sensitive  $\text{Na}^+$  current, TTX-resistant  $\text{Na}^+$  current, and  $\text{Ca}^{2+}$  current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J Neurosci., 2002. 22 (23) : 第10277-10290页)。 $\text{Na}_v1.8$  对于痛觉感受器中的快速重复动作电位及受损神经元的自发性活动是必要的。(Choi, J.S. 及 S.G.Waxman, Physiological interactions between  $\text{Na}_v1.7$  and  $\text{Na}_v1.8$  sodium channels: a computer simulation study. J Neurophysiol. 106 (6) : 第3173-3184页; Renganathan, M., T.R.Cummins 及 S.G.Waxman, Contribution of  $\text{Na}_v1.8$  sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. J Neurophysiol., 2001. 86 (2) : 第629-640页; Roza, C. 等人, The tetrodotoxin-resistant  $\text{Na}^+$  channel  $\text{Na}_v1.8$  is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J Physiol., 2003. 550 (Pt3) : 第921-926页)。在去极化或受损 DRG 神经元中,  $\text{Na}_v1.8$  似乎为过度兴奋的主要驱动物 (Rush, A.M. 等人, A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. Proc Natl Acad Sci USA, 2006. 103 (21) : 第8245-8250页)。在一些动物疼痛模型中, 已显示  $\text{Na}_v1.8$  mRNA 表达水平在 DRG 中增加 (Sun, W. 等人, Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. Brain. 135 (Pt2) : 第359-375页; Strickland, I.T. 等人, Changes in the expression of  $\text{Na}_v1.7$ ,  $\text{Na}_v1.8$  and  $\text{Na}_v1.9$  in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. Eur J Pain, 2008. 12 (5) : 第564-572页; Qiu, F. 等人, Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels  $\text{Na}_v1.8$  and  $\text{Na}_v1.9$  within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. Neurosci. Lett. 512 (2) : 第61-66页)。

[0008] 已知的  $\text{Na}_v$  抑制剂的主要缺点是其治疗窗带较差, 这可能是因为其缺乏亚型选择性的结果。由于  $\text{Na}_v1.8$  主要局限于感受疼痛的神经元, 故选择性  $\text{Na}_v1.8$  阻断剂不太可能诱导非选择性  $\text{Na}_v$  阻断剂所常见的不良反应。因此, 本领域仍然需要研发其他的  $\text{Na}_v$  通道拮抗剂, 优选更具  $\text{Na}_v1.8$  选择性、更有效且更具有提高的代谢稳定性、增加的溶解度和更少的副作用的  $\text{Na}_v$  通道拮抗剂。

## 发明内容

[0009] 业已发现, 本发明化合物及其药学上可接受的盐及组合物适用作电压门控钠通道抑制剂。该化合物具有通式 I:



[0011] 其中在每次出现时独立地：

[0012]  $R^2$ 和 $R^3$ 独立地为氢、卤素或 $C_1-C_6$ 烷基，其中该 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代；

[0013]  $R^5$ 为氢、卤素、OH或 $C_1-C_6$ 烷基，其中该 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中该 $C_1-C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代；

[0014]  $R^7$ 为氢、卤素或 $C_1-C_6$ 烷基，其中该 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中该 $C_1-C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代；且

[0015] X为 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； $M^+$ 为药学上可接受的单价阳离子；且 $D^{2+}$ 为药学上可接受的二价阳离子；

[0016] 其条件是 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^7$ 不同时为氢。

[0017] 本发明还涉及磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯(“化合物9”)的新的固体形式。在一个实施方式中，本发明提供化合物9的固体形式B，其通过X射线粉末衍射图(XRPD)表征，该X射线粉末衍射在使用 $Cu K\alpha$ 辐射测量时在自约4至约40度 $2\theta$ 收集XRPD时包含至少3个选自下组的大约峰位置(度数 $2\theta \pm 0.2$ ): 4.4、12.7、13.3、14.7、15.2、16.4、18.0、19.1、19.3、19.9、20.2、20.5、21.0、22.2、23.5、24.2、24.8、26.3、29.6、30.1及31.3。固体形式B还可通过如使用 $Cu K\alpha$ 辐射测量的X射线粉末衍射图表征，其基本上类似于图2且由差示扫描量热法测量的、的吸热峰的起始温度在约210 $^{\circ}C$ ，其中温度以每分钟约10 $^{\circ}C$ 扫描。本申请还提供一种制备化合物9的晶型B的方法，其通过将游离化合物9的固体物质悬浮于包含水、有机溶剂或有机溶剂/水混合物的溶剂系统中并分离固体来达成。在另一实施方式中，本发明提供化合物9的无定形式C，其通过与图5基本上类似的X射线粉末衍射图(XRPD)表征。在另一实施方式中，本发明提供一种化合物9的无定形式C的喷雾干燥分散液，其通过基本上类似于图6的X射线粉末衍射图(XRPD)表征。

[0018] 除本文所提供的化合物以外，本发明还提供药学上可接受的组合物，其包括式I的化合物及药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。

[0019] 在另一实施方式中，本发明涉及一种药物组合物，其包括式I的化合物、药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂，以及治疗剂。

[0020] 在另一实施方式中，本发明涉及一种治疗或减轻受试者的各种疾病、障碍或病症的严重性的方法，该疾病、障碍或病症包括(但不限于)慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、多发性硬化、夏-马-图三氏综合征、失禁、病理性咳嗽或心率失常，其包括施用给受试者治疗有效量的式I的化合物。

[0021] 在另一实施方式中，本发明涉及一种治疗或减轻受试者的各种疾病、障碍或病症



的严重性的方法,该疾病、障碍或病症包括(但不限于)慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、多发性硬化、夏-马-图三氏综合征、失禁、病理性咳嗽或心率失常,其包括施用给受试者治疗有效量的式I的化合物和其他治疗剂。

### 附图说明

[0022] 图1为磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B的一个对称独立分子的热椭圆图。

[0023] 图2显示磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的固体形式B的X射线粉末衍射图。

[0024] 图3显示磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的固体形式B的DSC(差示扫描量热法)热分析图。

[0025] 图4显示磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的固体形式B的TGA(热重分析)热分析图。

[0026] 图5显示磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的固体纯无定形形式C的X射线粉末衍射图。

[0027] 图6显示来自磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的喷雾干燥分散液的无定形形式C的X射线粉末衍射图。

### 具体实施方式

[0028] 本发明的式I的化合物为其各自的母体化合物的前药。因此,施用前药后所显示的活性主要归因于由前药裂解产生的母体化合物的存在。

[0029] 本发明还涉及磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯(“化合物9”)的新的固体形式。在一个实施方式中,本发明提供化合物9的游离晶型(形式B)。在另一实施方式中,本发明提供一种制备化合物9的固体形式B的方法。在另一实施方式中,本发明提供化合物9的无定形形式(形式C)。在另一具体实例中,本发明提供一种制备化合物9的无定形形式C的方法。

[0030] 术语“前药”是指作为药物前体的化合物,其在施用及吸收后在活体内通过一些代谢过程释放药物。一般而言,前药所具有的生物活性小于其母体药物。前药还可改良母体药物的物理特性及/或其还可改良总体药物功效,例如通过控制药物的吸收、血液含量、代谢分布及细胞吸收而减小药物的毒性及不期望的作用。

[0031] 术语“母体化合物”或“母体药物”是指在施用前药后通过代谢过程或分解代谢过程的酶促作用或通过化学过程释放的生物活性实体。母体化合物还可以为用于制备其相应前药的起始物质。

[0032] 由 $M^+$ 定义的单价阳离子包括铵(例如 $N(R^9)_4$ ,其中 $R^9$ 为H或 $C_1-C_4$ 烷基)、碱金属离子(例如钠、锂及钾离子)、二环己胺离子及N-甲基-D-还原葡萄糖胺离子。由 $D^{2+}$ 定义的二价阳离子包括碱土金属离子,例如钙及镁离子,以及二价铝离子。还包括氨基酸阳离子,例如精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的单价或二价离子。若 $M^+$ 为单价阳离子,则应了解,若存在定义 $2M^+$ ,则各 $M^+$ 可相同或不同。另外,同样应了解,若存在定义 $2M^+$ ,则可能实际上存在二价阳离子 $D^{2+}$ 。

此外,碱性含氮基团可被例如以下的试剂季铵化:低级烷基卤化物,例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物;硫酸二烷酯,如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯;硫酸二戊酯;长链卤化物,例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物;芳烷基卤化物,如苯甲基溴化物等。

[0033] 本发明的前药及固体形式的特征为具有意外高的水溶性。这样的溶解度有助于施用较高剂量的前药,使得每单位剂量的载药量增大。

[0034] 出于本发明的目的,化学元素根据元素周期表,CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版来鉴别。另外,有机化学的一般原理描述于“Organic Chemistry,” Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999,及“March’s Advanced Organic Chemistry,”第5版,编辑:Smith, M.B. 及 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, 该文献的全部内容引入本文作参考。

[0035] 本领域技术人员应认识到,本发明所预期的取代基的组合是可形成稳定或化学上可行的化合物的那些组合。本文所用的术语“稳定”是指如下化合物:在出于本文所述的一个或多个目的而处于生产、检测、优选其回收、纯化及使用的条件下,其并不发生实质性变化。在一些实施例中,稳定化合物或化学上可行的化合物是如下化合物:其在40°C或更低的温度下、在不存在水分或其他化学反应条件下保持至少一周时,不发生实质性改变。

[0036] 本文所用的术语“烷基”是指直链(即非支链)或支链的取代或未取代的烃链,其完全饱和或含有一或多个不饱和单元。适合的烷基包括(但不限于)直链或支链的、且取代或未取代的烷基。

[0037] 本文所用的术语“卤素”或“卤基”是指F、Cl、Br或I。

[0038] 本文所用的短语“至多”是0或等于或小于该词语后面的数的任一整数。例如,“至多4”是指0、1、2、3及4中的任一者。

[0039] 在术语的定义中,例如R<sup>7</sup>,当CH<sub>2</sub>单元,或可互换地,亚甲基单元可被-O-替代时,其意欲包括任何CH<sub>2</sub>单元,包括在末端甲基中的CH<sub>2</sub>。例如,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH在C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的定义内,其中至多两个非相邻CH<sub>2</sub>单元可被-O-替代,因为末端甲基的CH<sub>2</sub>单元已经被-O-替代。

[0040] 除非另有说明,本文所描绘的结构还意欲包括该结构的所有异构体(例如对映异构体、立体异构体及几何(或构象))形式;例如,每一不对称中心的R及S构型,(Z)和(E)双键异构体,以及(Z)和(E)构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、立体异构体及几何(或构象)异构体的混合物均属于本发明范围内。除非另有说明,本发明化合物的所有互变异构体形式均属于本发明范围内。因此,本发明的范围内包括式I化合物的互变异构体。若适当,该结构还包括式I及式I'的化合物或盐的两性离子形式。

[0041] 另外,除非另有说明,本文所描绘的结构还意欲包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集或同位素标记的原子的化合物。同位素标记的化合物可具有一个或多个被具有自然界中常见的原子质量或质量数的原子替代的原子。式I的化合物中所存在的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素,例如(但不限于)<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>35</sup>S及<sup>18</sup>F。某些同位素标记的式I的化合物除用作治疗剂以外还可在药物及/或基质组织分布分析中用作分析工具或在其他生物分析中用作探针。在本发明的一实施方式中,考虑到易于检测性,可使用氚化(例如<sup>3</sup>H)及碳-14(例如<sup>14</sup>C)同位素。在本发明的另一实施方式中,用例如氘(例如<sup>2</sup>H)等较重的同位素替代一个或多个氢原子可提供某些治疗优势。

[0042] 在一个实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为H。在另一实施方式中, $R^2$ 为卤素。在另一实施方式中, $R^2$ 为Cl。在另一实施方式中, $R^2$ 为F。在另一实施方式中, $R^2$ 为 $C_1-C_6$ 烷基,其中该 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代。在另一实施方式中, $R^2$ 为 $CF_3$ 。在另一实施方式中, $R^2$ 为H、Cl或 $CF_3$ 。

[0043] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为H。在另一实施方式中, $R^3$ 为卤素。在另一实施方式中, $R^3$ 为Cl。在另一实施方式中, $R^3$ 为 $C_1-C_6$ 烷基,其中该 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代。在另一实施方式中, $R^3$ 为 $CF_3$ 。在另一实施方式中, $R^3$ 为 $CF_2CF_3$ 。

[0044] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^5$ 为H。在另一实施方式中, $R^5$ 为卤素。在另一实施方式中, $R^5$ 为Cl。在另一实施方式中, $R^5$ 为F。在另一实施方式中, $R^5$ 为 $C_1-C_6$ 烷基。在另一实施方式中, $R^5$ 为 $CH_3$ 。在另一实施方式中, $R^5$ 为 $C_1-C_6$ 烷基,其中该 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代,其中该 $C_1-C_6$ 烷基的一个 $CH_2$ 单元被-O-替代。在另一实施方式中, $R^5$ 为 $OCH_3$ 。在另一实施方式中, $R^5$ 为OH。在另一实施方式中, $R^5$ 为 $OCF_3$ 。

[0045] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^7$ 为H。在另一实施方式中, $R^7$ 为卤素。在另一实施方式中, $R^7$ 为F。在另一实施方式中, $R^7$ 为 $C_1-C_6$ 烷基,其中该 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代,其中该 $C_1-C_6$ 烷基的两个非相邻 $CH_2$ 单元被-O-替代。在另一实施方式中, $R^7$ 为 $OCH_3$ 。在另一实施方式中, $R^7$ 为 $OCF_3$ 。

[0046] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ;或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ;  $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 或 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 或 $Ba^{2+}$ 。

[0047] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $Li^+$ 。在一个实施方式中,X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $Na^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $K^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。在另一实施方式中,X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 为 $CH_3$ 基团。在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $Li^+$ 。在一个实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $Na^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $K^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 为 $CH_3$ 基团。

[0048] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 或 $Ba^{2+}$ 。在一个实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Ca^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Ba^{2+}$ 。

[0049] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(OH)_2$ 。

[0050] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为Cl, $R^3$ 为Cl, $R^5$ 为 $OCH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(OH)_2$ 。

[0051] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为Cl, $R^3$ 为Cl, $R^5$ 为 $OCH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 或 $N(R^9)_4^+$ ,其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。

[0052] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为Cl, $R^3$ 为Cl, $R^5$ 为 $OCH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(OH)O^-M^+$ , $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 或 $N(R^9)_4^+$ ,其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。

[0053] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为 $CF_2CF_3$ , $R^5$ 为 $OCH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(OH)_2$ 。

[0054] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为 $CF_2CF_3$ , $R^5$ 为 $OCH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 或 $N(R^9)_4^+$ ,其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。

[0055] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为 $CF_2CF_3$ , $R^5$ 为 $OCH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(OH)O^-M^+$ , $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 或 $N(R^9)_4^+$ ,其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。

[0056] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为 $CF_3$ , $R^5$ 为 $CH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(OH)_2$ 。

[0057] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为 $CF_3$ , $R^5$ 为 $CH_3$ , $R^7$ 为F,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 。在另一实施方式中, $M^+$ 为 $Li^+$ 。在另一实施方式中, $M^+$ 为 $Na^+$ 。

[0058] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为 $CF_3$ , $R^5$ 为 $CH_3$ , $R^7$ 为F,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 或 $Ba^{2+}$ 。在一个实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Ca^{2+}$ 。

[0059] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为 $CF_3$ , $R^5$ 为 $CH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(OH)_2$ 。

[0060] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为 $CF_3$ , $R^5$ 为 $CH_3$ , $R^7$ 为F,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 。在另一实施方式中, $M^+$ 为 $Li^+$ 。在另一实施方式中, $M^+$ 为 $Na^+$ 。

[0061] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为 $CF_3$ , $R^5$ 为 $CH_3$ , $R^7$ 为F,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 或 $Ba^{2+}$ 。在一个实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Ca^{2+}$ 。

[0062] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为Cl, $R^5$ 为 $CH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(OH)_2$ 。

[0063] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为Cl, $R^5$ 为 $CH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 或 $N(R^9)_4^+$ ,其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。

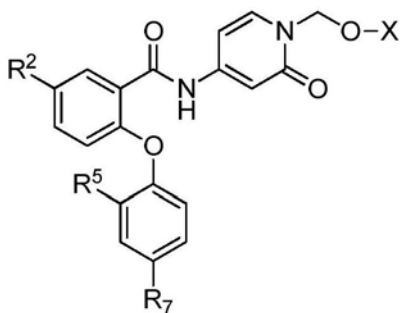
[0064] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为Cl, $R^5$ 为 $CH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(OH)O^-M^+$ , $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 或 $N(R^9)_4^+$ 其中,各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。

[0065] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为 $CF_3$ , $R^5$ 为 $CH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(OH)_2$ 。

[0066] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为 $CF_3$ , $R^7$ 为F,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 。在另一实施方式中, $M^+$ 为 $Li^+$ 。在另一实施方式中, $M^+$ 为 $Na^+$ 。

[0067] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为 $CF_3$ , $R^7$ 为F,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 或 $Ba^{2+}$ 。在一个实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Ca^{2+}$ 。

[0068] 在另一实施方式中,本发明提供一种式I-A的化合物,



[0069]

I-A

[0070] 其中在每次出现时独立地：

[0071]  $R^2$ 为卤素或 $C_1$ - $C_6$ 烷基，其中该 $C_1$ - $C_6$ 烷基被0-6个卤素取代；

[0072]  $R^5$ 为卤素、OH或 $C_1$ - $C_6$ 烷基，其中该 $C_1$ - $C_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中该 $C_1$ - $C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代；

[0073]  $R^7$ 为卤素或 $C_1$ - $C_6$ 烷基，其中该 $C_1$ - $C_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中该 $C_1$ - $C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代；且

[0074] X为 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ； $M^+$ 为药学上可接受的单价阳离子；且 $D^{2+}$ 为药学上可接受的二价阳离子。

[0075] 在另一实施方式中，本发明提供式I-A的化合物和附加定义，其中 $R^2$ 为卤素。在另一实施方式中， $R^2$ 为Cl。在另一实施方式中， $R^2$ 为F。在另一实施方式中， $R^2$ 为 $C_1$ - $C_6$ 烷基，其中该 $C_1$ - $C_6$ 烷基被0-6个卤素取代。在另一实施方式中， $R^2$ 为 $CF_3$ 。在另一实施方式中， $R^2$ 为Cl或 $CF_3$ 。

[0076] 在另一实施方式中，本发明提供式I-A的化合物和附加定义，其中 $R^5$ 为卤素。在另一实施方式中， $R^5$ 为Cl。在另一实施方式中， $R^5$ 为F。在另一实施方式中， $R^5$ 为 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在另一实施方式中， $R^5$ 为 $CH_3$ 。在另一实施方式中， $R^5$ 为 $C_1$ - $C_6$ 烷基，其中该 $C_1$ - $C_6$ 烷基被0-6个卤素取代，其中该 $C_1$ - $C_6$ 烷基的一个 $CH_2$ 单元被-O-替代。在另一实施方式中， $R^5$ 为 $OCH_3$ 。在另一实施方式中， $R^5$ 为OH。在另一实施方式中， $R^5$ 为 $OCF_3$ 。在另一实施方式中， $R^5$ 为F、Cl、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、OH或 $OCF_3$ 。

[0077] 在另一实施方式中，本发明提供式I-A的化合物和附加定义，其中 $R^7$ 为卤素。在另一实施方式中， $R^7$ 为F。在另一实施方式中， $R^7$ 为 $C_1$ - $C_6$ 烷基，其中该 $C_1$ - $C_6$ 烷基被0-6个卤素取代其中该 $C_1$ - $C_6$ 烷基的两个非相邻 $CH_2$ 单元被-O-替代。在另一实施方式中， $R^7$ 为 $OCH_3$ 。在另一实施方式中， $R^7$ 为 $OCF_3$ 。在另一实施方式中， $R^7$ 为F、 $OCH_3$ 或 $OCF_3$ 。

[0078] 在另一实施方式中，本发明提供式I-A的化合物和附加定义，其中X为 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ；其中 $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 或 $K^+$ ，且其中 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 或 $Ca^{2+}$ 。

[0079] 在另一实施方式中，本发明提供式I-A的化合物和附加定义，其中 $R^2$ 为 $CF_3$ ， $R^5$ 为Cl、 $OCH_3$ 或 $CH_3$ ，且 $R^7$ 为F。在一个实施方式中， $R^2$ 为 $CF_3$ ， $R^5$ 为Cl，且 $R^7$ 为F。在另一实施方式中， $R^2$ 为 $CF_3$ ， $R^5$ 为 $OCH_3$ ，且 $R^7$ 为F。在另一实施方式中， $R^2$ 为 $CF_3$ ， $R^5$ 为 $CH_3$ ，且 $R^7$ 为F。

[0080] 在另一实施方式中，本发明提供式I-A的化合物和附加定义，其中 $R^2$ 为 $CF_3$ ， $R^5$ 为Cl、 $OCH_3$ 或 $CH_3$ ， $R^7$ 为F，且X为 $-PO(OH)_2$ 。在一个实施方式中， $R^2$ 为 $CF_3$ ， $R^5$ 为Cl， $R^7$ 为F，且X为 $-PO(OH)_2$ 。在另一实施方式中， $R^2$ 为 $CF_3$ ， $R^5$ 为 $OCH_3$ ， $R^7$ 为F，且X为 $-PO(OH)_2$ 。在另一实施方式中， $R^2$ 为 $CF_3$ ， $R^5$ 为 $CH_3$ ， $R^7$ 为F，且X为 $-PO(OH)_2$ 。

[0081] 在另一实施方式中,本发明提供式I-A的化合物和附加定义,其中X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ;或 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ;  $\text{M}^+$ 为 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 或 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ;其中各 $\text{R}^9$ 独立地为H或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 或 $\text{Ba}^{2+}$ 。

[0082] 在另一实施方式中,本发明提供式I-A的化合物和附加定义,其中X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{Li}^+$ 。在一个实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{Na}^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{K}^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ;其中各 $\text{R}^9$ 独立地为H或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ;其中各 $\text{R}^9$ 为 $\text{CH}_3$ 基团。

[0083] 在另一实施方式中,本发明提供式I-A的化合物和附加定义,其中X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{Li}^+$ 。在一个实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{Na}^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{K}^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ;其中各 $\text{R}^9$ 独立地为H或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ;其中各 $\text{R}^9$ 为 $\text{CH}_3$ 基团。

[0084] 在另一实施方式中,本发明提供式I-A的化合物和附加定义,其中X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 或 $\text{Ba}^{2+}$ 。在一个实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Ca}^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Ba}^{2+}$ 。

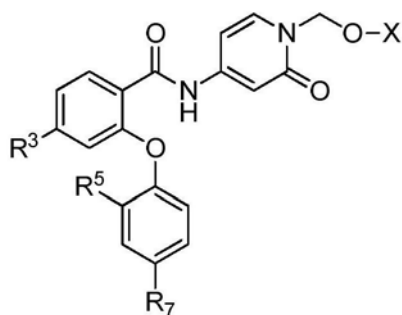
[0085] 在另一实施方式中,本发明提供式I-A的化合物和附加定义,其中X为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

[0086] 在另一实施方式中,本发明提供式I-A的化合物和附加定义,其中 $\text{R}^2$ 为 $\text{CF}_3$ , $\text{R}^5$ 为 $\text{CH}_3$ , $\text{R}^7$ 为F,且X为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

[0087] 在另一实施方式中,本发明提供式I-A的化合物和附加定义,其中 $\text{R}^2$ 为 $\text{CF}_3$ , $\text{R}^5$ 为 $\text{CH}_3$ , $\text{R}^7$ 为F,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ , $\text{M}^+$ 为 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 。在另一实施方式中, $\text{M}^+$ 为 $\text{Li}^+$ 。在另一实施方式中, $\text{M}^+$ 为 $\text{Na}^+$ 。

[0088] 在另一实施方式中,本发明提供式I-A的化合物和附加定义,其中 $\text{R}^2$ 为 $\text{CF}_3$ , $\text{R}^5$ 为 $\text{CH}_3$ , $\text{R}^7$ 为F,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 或 $\text{Ba}^{2+}$ 。在一个实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Ca}^{2+}$ 。

[0089] 在另一实施方式中,本发明提供一种式I-B的化合物,



[0090]

I-B

[0091] 其中在每次出现时独立地:

[0092]  $\text{R}^3$ 为卤素或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基,其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基被0-6个卤素取代;

[0093]  $\text{R}^5$ 为卤素、OH或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基,其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基的至多两个非相邻 $\text{CH}_2$ 单元可被-O-替代;

[0094]  $\text{R}^7$ 为卤素或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基,其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基的至多两个非相邻 $\text{CH}_2$ 单元可被-O-替代;且

[0095] X为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 或 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ； $\text{M}^+$ 为药学上可接受的单价阳离子；且 $\text{D}^{2+}$ 为药学上可接受的二价阳离子。

[0096] 在另一实施方式中，本发明提供式I-B的化合物和附加定义，其中 $\text{R}^3$ 为卤素。在另一实施方式中， $\text{R}^3$ 为Cl。在另一实施方式中， $\text{R}^3$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基，其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基被0-6个卤素取代。在另一实施方式中， $\text{R}^3$ 为 $\text{CF}_3$ 。在另一实施方式中， $\text{R}^3$ 为 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

[0097] 在另一实施方式中，本发明提供式I-B的化合物和附加定义，其中 $\text{R}^5$ 为卤素。在另一实施方式中， $\text{R}^5$ 为Cl。在另一实施方式中， $\text{R}^5$ 为F。在另一实施方式中， $\text{R}^5$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基。在另一实施方式中， $\text{R}^5$ 为 $\text{CH}_3$ 。在另一实施方式中， $\text{R}^5$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基，其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基被0-6个卤素取代，其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基的一个 $\text{CH}_2$ 单元被-O-替代。在另一实施方式中， $\text{R}^5$ 为 $\text{OCH}_3$ 。在另一实施方式中， $\text{R}^5$ 为OH。在另一实施方式中， $\text{R}^5$ 为 $\text{OCF}_3$ 。

[0098] 在另一实施方式中，本发明提供式I-B的化合物和附加定义，其中 $\text{R}^7$ 为卤素。在另一实施方式中， $\text{R}^7$ 为F。在另一实施方式中， $\text{R}^7$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基，其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基被0-6个卤素取代，其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基的两个非相邻 $\text{CH}_2$ 单元被-O-替代。在另一实施方式中， $\text{R}^7$ 为 $\text{OCH}_3$ 。在另一实施方式中， $\text{R}^7$ 为 $\text{OCF}_3$ 。

[0099] 在另一实施方式中，本发明提供式I-B的化合物和附加定义，其中X为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 或 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ；其中 $\text{M}^+$ 为 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 或 $\text{K}^+$ ，且其中 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 或 $\text{Ca}^{2+}$ 。

[0100] 在另一实施方式中，本发明提供式I-B的化合物和附加定义，其中 $\text{R}^3$ 为 $\text{CF}_3$ ， $\text{R}^5$ 为F或 $\text{CH}_3$ ，且 $\text{R}^7$ 为F。在一个实施方式中， $\text{R}^3$ 为Cl， $\text{R}^5$ 为 $\text{CH}_3$ ，且 $\text{R}^7$ 为F。在另一实施方式中， $\text{R}^3$ 为 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ， $\text{R}^5$ 为 $\text{OCH}_3$ ，且 $\text{R}^7$ 为F。

[0101] 在另一实施方式中，本发明提供式I-B的化合物和附加定义，其中 $\text{R}^3$ 为 $\text{CF}_3$ ， $\text{R}^5$ 为F或 $\text{CH}_3$ ， $\text{R}^7$ 为F，且X为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。在一个实施方式中， $\text{R}^3$ 为Cl， $\text{R}^5$ 为 $\text{CH}_3$ ， $\text{R}^7$ 为F，且X为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。在另一实施方式中， $\text{R}^3$ 为 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ， $\text{R}^5$ 为 $\text{OCH}_3$ ， $\text{R}^7$ 为F，且X为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

[0102] 在另一实施方式中，本发明提供式I-B的化合物和附加定义，其中X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ；或 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ； $\text{M}^+$ 为 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 或 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 $\text{R}^9$ 独立地为H或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基，且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 或 $\text{Ba}^{2+}$ 。

[0103] 在另一实施方式中，本发明提供式I-B的化合物和附加定义，其中X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 $\text{M}^+$ 为 $\text{Li}^+$ 。在一个实施方式中，X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 $\text{M}^+$ 为 $\text{Na}^+$ 。在另一实施方式中，X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 $\text{M}^+$ 为 $\text{K}^+$ 。在另一实施方式中，X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 $\text{M}^+$ 为 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 $\text{R}^9$ 独立地为H或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基。在另一实施方式中，X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ，且 $\text{M}^+$ 为 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 $\text{R}^9$ 为 $\text{CH}_3$ 基团。

[0104] 在另一实施方式中，本发明提供式I-B的化合物和附加定义，其中X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ，且 $\text{M}^+$ 为 $\text{Li}^+$ 。在一个实施方式中，X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ，且 $\text{M}^+$ 为 $\text{Na}^+$ 。在另一实施方式中，X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ，且 $\text{M}^+$ 为 $\text{K}^+$ 。在另一实施方式中，X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ，且 $\text{M}^+$ 为 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 $\text{R}^9$ 独立地为H或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基。在另一实施方式中，X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ，且 $\text{M}^+$ 为 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ；其中各 $\text{R}^9$ 为 $\text{CH}_3$ 基团。

[0105] 在另一实施方式中，本发明提供式I-B的化合物和附加定义，其中X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ，且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 或 $\text{Ba}^{2+}$ 。在一个实施方式中，X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ，且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 。在另一实施方式中，X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ，且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Ca}^{2+}$ 。在另一实施方式中，X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ，且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Ba}^{2+}$ 。

[0106] 在另一实施方式中，本发明提供式I-B的化合物和附加定义，其中X为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

[0107] 在另一实施方式中，本发明提供式I-B的化合物和附加定义，其中 $\text{R}^3$ 为 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ， $\text{R}^5$ 为

OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为F, 且X为-PO(OH)<sub>2</sub>。

[0108] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-B的化合物和附加定义, 其中R<sup>3</sup>为CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R<sup>5</sup>为OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为F, 且X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · 2M<sup>+</sup>, M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>, 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0109] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-B的化合物和附加定义, 其中R<sup>3</sup>为CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R<sup>5</sup>为OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为F, 且X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>, 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0110] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-B的化合物和附加定义, 其中R<sup>3</sup>为CF<sub>3</sub>, R<sup>5</sup>为CH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为F, 且X为-PO(OH)<sub>2</sub>。

[0111] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-B的化合物和附加定义, 其中R<sup>3</sup>为CF<sub>3</sub>, R<sup>5</sup>为CH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为F, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · 2M<sup>+</sup>, M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>。在另一实施方式中, M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>。在另一实施方式中, M<sup>+</sup>为Na<sup>+</sup>。

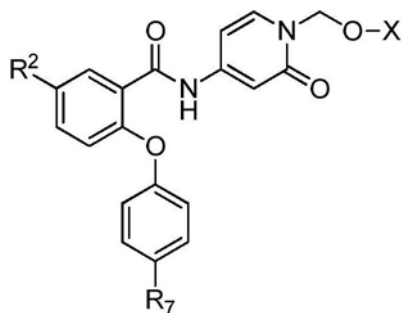
[0112] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-B的化合物和附加定义, 其中R<sup>3</sup>为CF<sub>3</sub>, R<sup>5</sup>为CH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为F, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>或Ba<sup>2+</sup>。在一个实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Mg<sup>2+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Ca<sup>2+</sup>。

[0113] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-B的化合物和附加定义, 其中R<sup>3</sup>为Cl, R<sup>5</sup>为CH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为F, 且X为-PO(OH)<sub>2</sub>。

[0114] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-B的化合物和附加定义, 其中R<sup>3</sup>为Cl, R<sup>5</sup>为CH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为F, 且X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · 2M<sup>+</sup>, M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>, 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0115] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-B的化合物和附加定义, 其中R<sup>3</sup>为Cl, R<sup>5</sup>为CH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为F, 且X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>, 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0116] 在另一实施方式中, 本发明提供一种式I-C的化合物,



[0117]

I-C

[0118] 其中在每次出现时独立地:

[0119] R<sup>2</sup>为卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基被0-6个卤素取代;

[0120] R<sup>7</sup>为卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基被0-6个卤素取代且其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的至多两个非相邻CH<sub>2</sub>单元可被-O-替代; 且

[0121] X为-PO(OH)<sub>2</sub>、-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · 2M<sup>+</sup>或-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · D<sup>2+</sup>; M<sup>+</sup>为药学上可接受的单价阳离子; 且D<sup>2+</sup>为药学上可接受的二价阳离子。

[0122] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-C的化合物和附加定义, 其中R<sup>2</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基被0-6个卤素取代。在另一实施方式中, R<sup>2</sup>为CF<sub>3</sub>。

[0123] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-C的化合物和附加定义, 其中R<sup>7</sup>为卤素。在一个实施方式中, R<sup>7</sup>为F。在另一实施方式中, R<sup>7</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基被0-6个卤素取



代且其中该 $C_1-C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代。在一个实施方式中, $R^7$ 为 $OCF_3$ 。

[0124] 在另一实施方式中,本发明提供式I-C的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ;其中 $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 或 $K^+$ ,且其中 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 或 $Ca^{2+}$ 。

[0125] 在另一实施方式中,本发明提供式I-C的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为 $CF_3$ ,且 $R^7$ 为F或 $OCF_3$ 。

[0126] 在另一实施方式中,本发明提供式I-C的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为 $CF_3$ , $R^7$ 为F或 $OCF_3$ ,且X为 $-PO(OH)_2$ 。

[0127] 在另一实施方式中,本发明提供式I-C的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ;  $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 或 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 或 $Ba^{2+}$ 。

[0128] 在另一实施方式中,本发明提供式I-C的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $Li^+$ 。在一个实施方式中,X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $Na^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $K^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。在另一实施方式中,X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 为 $CH_3$ 基团。

[0129] 在另一实施方式中,本发明提供式I-C的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $Li^+$ 。在一个实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $Na^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $K^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 为 $CH_3$ 基团。

[0130] 在另一实施方式中,本发明提供式I-C的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 或 $Ba^{2+}$ 。在一个实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Ca^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Ba^{2+}$ 。

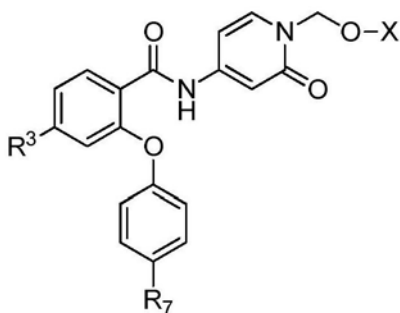
[0131] 在另一实施方式中,本发明提供式I-C的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(OH)_2$ 。

[0132] 在另一实施方式中,本发明提供式I-C的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为 $CF_3$ , $R^5$ 为 $CH_3$ , $R^7$ 为F,且X为 $-PO(OH)_2$ 。

[0133] 在另一实施方式中,本发明提供式I-C的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为 $CF_3$ , $R^7$ 为F,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 。在另一实施方式中, $M^+$ 为 $Li^+$ 。在另一实施方式中, $M^+$ 为 $Na^+$ 。

[0134] 在另一实施方式中,本发明提供式I-C的化合物和附加定义,其中 $R^2$ 为 $CF_3$ , $R^7$ 为F,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 或 $Ba^{2+}$ 。在一个实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,且 $D^{2+}$ 为 $Ca^{2+}$ 。

[0135] 在另一实施方式中,本发明提供一种式I-D的化合物,



[0136]

I-D

[0137] 其中在每次出现时独立地:

[0138]  $R^3$ 为卤素或 $C_1-C_6$ 烷基,其中该 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代;

[0139]  $R^7$ 为卤素或 $C_1-C_6$ 烷基,其中该 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中该 $C_1-C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代;且

[0140] X为 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ;  $M^+$ 为药学上可接受的单价阳离子;且 $D^{2+}$ 为药学上可接受的二价阳离子。

[0141] 在另一实施方式中,本发明提供式I-D的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为 $C_1-C_6$ 烷基,其中该 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代。在另一实施方式中, $R^3$ 为 $CF_3$ 。在另一实施方式中, $R^3$ 为 $CF_2CF_3$ 。

[0142] 在另一实施方式中,本发明提供式I-D的化合物和附加定义,其中 $R^7$ 为卤素。在一个实施方式中, $R^7$ 为F。在另一实施方式中, $R^7$ 为 $C_1-C_6$ 烷基,其中该 $C_1-C_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中该 $C_1-C_6$ 烷基的至多两个非相邻 $CH_2$ 单元可被-O-替代。在一个实施方式中, $R^7$ 为 $OCF_3$ 。

[0143] 在另一实施方式中,本发明提供式I-D的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ;其中 $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 或 $K^+$ ,且其中 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 或 $Ca^{2+}$ 。

[0144] 在另一实施方式中,本发明提供式I-D的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为 $CF_3$ ,且 $R^7$ 为 $CF_3$ 。在另一实施方式中, $R^3$ 为 $CF_2CF_3$ ,且 $R^7$ 为F。

[0145] 在另一实施方式中,本发明提供式I-D的化合物和附加定义,其中 $R^3$ 为 $CF_3$ 、 $R^7$ 为 $CF_3$ ,且X为 $-PO(OH)_2$ 。在另一实施方式中, $R^3$ 为 $CF_2CF_3$ 、 $R^7$ 为F,且X为 $-PO(OH)_2$ 。

[0146] 在另一实施方式中,本发明提供式I-D的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(OH)O^-M^+$ 、 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ;或 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ;  $M^+$ 为 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 或 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基,且 $D^{2+}$ 为 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 或 $Ba^{2+}$ 。

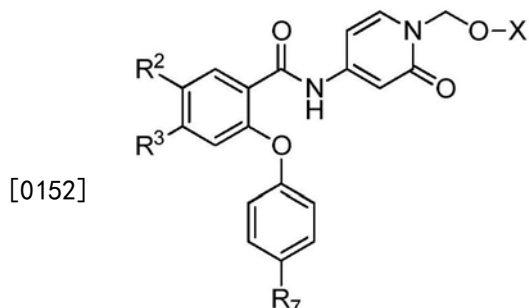
[0147] 在另一实施方式中,本发明提供式I-D的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $Li^+$ 。在一个实施方式中,X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $Na^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $K^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。在另一实施方式中,X为 $-PO(OH)O^-M^+$ ,且 $M^+$ 为 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 为 $CH_3$ 基团。

[0148] 在另一实施方式中,本发明提供式I-D的化合物和附加定义,其中X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $Li^+$ 。在一个实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $Na^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $K^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。在另一实施方式中,X为 $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,且 $M^+$ 为 $N(R^9)_4^+$ ;其中各 $R^9$ 为 $CH_3$ 基团。

[0149] 在另一实施方式中,本发明提供式I-D的化合物和附加定义,其中X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 或 $\text{Ba}^{2+}$ 。在一个实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Ca}^{2+}$ 。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Ba}^{2+}$ 。

[0150] 在另一实施方式中,本发明提供式I-D的化合物和附加定义,其中X为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

[0151] 在另一实施方式中,本发明提供一种式I-E的化合物,



I-E

[0153] 其中在每次出现时独立地:

[0154]  $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 独立地为卤素或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基,其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基被0-6个卤素取代;

[0155]  $\text{R}^7$ 为卤素或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基,其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基被0-6个卤素取代且其中该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基的至多两个非相邻 $\text{CH}_2$ 单元可被-O-替代;且

[0156] X为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 或 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ;  $\text{M}^+$ 为药学上可接受的单价阳离子;且 $\text{D}^{2+}$ 为药学上可接受的二价阳离子。

[0157] 在另一实施方式中,本发明提供式I-E的化合物和附加定义,其中 $\text{R}^2$ 为卤素。在另一实施方式中, $\text{R}^2$ 为Cl。

[0158] 在另一实施方式中,本发明提供式I-E的化合物和附加定义,其中 $\text{R}^3$ 为卤素。在另一实施方式中, $\text{R}^3$ 为Cl。

[0159] 在另一实施方式中,本发明提供式I-E的化合物和附加定义,其中 $\text{R}^7$ 为卤素。在一个实施方式中, $\text{R}^7$ 为F。

[0160] 在另一实施方式中,本发明提供式I-E的化合物和附加定义,其中X为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 或 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ;其中 $\text{M}^+$ 为 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 或 $\text{K}^+$ ,且其中 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 或 $\text{Ca}^{2+}$ 。

[0161] 在另一实施方式中,本发明提供式I-E的化合物和附加定义,其中 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 为Cl,且 $\text{R}^7$ 为F。

[0162] 在另一实施方式中,本发明提供式I-E的化合物和附加定义,其中 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 为Cl, $\text{R}^7$ 为F,且X为 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

[0163] 在另一实施方式中,本发明提供式I-E的化合物和附加定义,其中X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 、或 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ ;  $\text{M}^+$ 为 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 或 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ;其中各 $\text{R}^9$ 独立地为H或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基,且 $\text{D}^{2+}$ 为 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 或 $\text{Ba}^{2+}$ 。

[0164] 在另一实施方式中,本发明提供式I-E的化合物和附加定义,其中X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{Li}^+$ 。在一个实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{Na}^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{K}^+$ 。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ;其中各 $\text{R}^9$ 独立地为H或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基。在另一实施方式中,X为 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,且 $\text{M}^+$ 为 $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ;其中各 $\text{R}^9$ 为 $\text{CH}_3$ 基团。

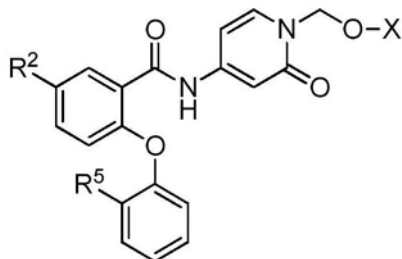
[0165] 在另一实施方式中,本发明提供式I-E的化合物和附加定义,其中X为 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}$

<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>。在一个实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为Na<sup>+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为K<sup>+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 其中各R<sup>9</sup>为CH<sub>3</sub>基团。

[0166] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-E的化合物和附加定义, 其中X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>或Ba<sup>2+</sup>。在一个实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Mg<sup>2+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Ca<sup>2+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Ba<sup>2+</sup>。

[0167] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-E的化合物和附加定义, 其中X为-PO(OH)<sub>2</sub>。

[0168] 在另一实施方式中, 本发明提供一种式I-F的化合物,



[0169]

I-F

[0170] 其中在每次出现时独立地:

[0171] R<sup>2</sup>为卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基被0-6个卤素取代;

[0172] R<sup>5</sup>为卤素、OH或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基被0-6个卤素取代且其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的至多两个非相邻CH<sub>2</sub>单元可被-O-替代; 且

[0173] X为-PO(OH)<sub>2</sub>、-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>或-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>; M<sup>+</sup>为药学上可接受的单价阳离子; 且D<sup>2+</sup>为药学上可接受的二价阳离子。

[0174] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-F的化合物和附加定义, 其中R<sup>2</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基被0-6个卤素取代。在另一实施方式中, R<sup>2</sup>为CF<sub>3</sub>。

[0175] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-F的化合物和附加定义, 其中R<sup>5</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基被0-6个卤素取代且其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的至多两个非相邻CH<sub>2</sub>单元可被-O-替代。在一个实施方式中, R<sup>5</sup>为CH<sub>3</sub>。在另一实施方式中, R<sup>5</sup>为OCF<sub>3</sub>。

[0176] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-F的化合物和附加定义, 其中X为-PO(OH)<sub>2</sub>、-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>或-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>; 其中M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>或K<sup>+</sup>, 且其中D<sup>2+</sup>为Mg<sup>2+</sup>或Ca<sup>2+</sup>。

[0177] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-F的化合物和附加定义, 其中R<sup>2</sup>为CF<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为CH<sub>3</sub>或OCF<sub>3</sub>, 且X为-PO(OH)<sub>2</sub>。

[0178] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-F的化合物和附加定义, 其中X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>; 或-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>; M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 且D<sup>2+</sup>为Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>或Ba<sup>2+</sup>。

[0179] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-F的化合物和附加定义, 其中X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>。在一个实施方式中, X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为Na<sup>+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为K<sup>+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在另一实施方式中, X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 其中各R<sup>9</sup>为CH<sub>3</sub>基团。

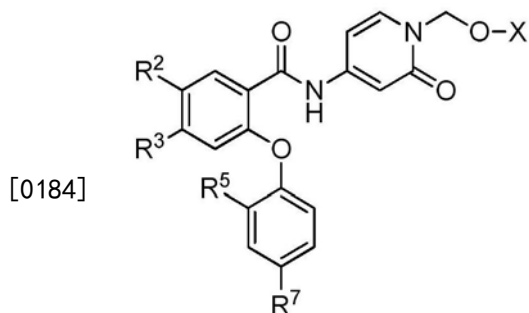
[0180] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-F的化合物和附加定义, 其中X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M

<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>。在一个实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为Na<sup>+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为K<sup>+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 其中各R<sup>9</sup>为CH<sub>3</sub>基团。

[0181] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-F的化合物和附加定义, 其中X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>或Ba<sup>2+</sup>。在一个实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Mg<sup>2+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Ca<sup>2+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Ba<sup>2+</sup>。

[0182] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-F的化合物和附加定义, 其中X为-PO(OH)<sub>2</sub>。

[0183] 在另一实施方式中, 本发明提供一种式I-G的化合物



I-G

[0185] 其中在每次出现时独立地:

[0186] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地为卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基被0-6个卤素取代;

[0187] R<sup>5</sup>为卤素、OH或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基被0-6个卤素取代且其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的至多两个非相邻CH<sub>2</sub>单元可被-O-替代;

[0188] R<sup>7</sup>为卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基被0-6个卤素取代且其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的至多两个非相邻CH<sub>2</sub>单元可被-O-替代; 且

[0189] X为-PO(OH)<sub>2</sub>、-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>或-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>; M<sup>+</sup>为药学上可接受的单价阳离子; 且D<sup>2+</sup>为药学上可接受的二价阳离子。

[0190] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中R<sup>2</sup>为卤素。在另一实施方式中, R<sup>2</sup>为Cl。

[0191] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中R<sup>3</sup>为卤素。在另一实施方式中, R<sup>3</sup>为Cl。

[0192] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中R<sup>5</sup>为卤素。在另一实施方式中, R<sup>5</sup>为Cl。在另一实施方式中, R<sup>5</sup>为F。在另一实施方式中, R<sup>5</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在另一实施方式中, R<sup>5</sup>为CH<sub>3</sub>。在另一实施方式中, R<sup>5</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基被0-6个卤素取代, 其中该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的一个CH<sub>2</sub>单元被-O-替代。在另一实施方式中, R<sup>5</sup>为OCH<sub>3</sub>。在另一实施方式中, R<sup>5</sup>为OH。在另一实施方式中, R<sup>5</sup>为OCF<sub>3</sub>。

[0193] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中R<sup>7</sup>为卤素。在一个实施方式中, R<sup>7</sup>为F。

[0194] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中X为-PO(OH)<sub>2</sub>、-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>或-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>; 其中M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>或K<sup>+</sup>, 且其中D<sup>2+</sup>为Mg<sup>2+</sup>或Ca<sup>2+</sup>。

[0195] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>为Cl, R<sup>5</sup>为

OCH<sub>3</sub>, 且R<sup>7</sup>为F。

[0196] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>为C1, R<sup>7</sup>为F、R<sup>5</sup>为OCH<sub>3</sub>, 且X为-PO(OH)<sub>2</sub>。

[0197] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>; 或-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>; M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 且D<sup>2+</sup>为Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>或Ba<sup>2+</sup>。

[0198] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>。在一个实施方式中, X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为Na<sup>+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为K<sup>+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在另一实施方式中, X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 其中各R<sup>9</sup>为CH<sub>3</sub>基团。

[0199] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>。在一个实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为Na<sup>+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为K<sup>+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>, 且M<sup>+</sup>为N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 其中各R<sup>9</sup>为CH<sub>3</sub>基团。

[0200] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>或Ba<sup>2+</sup>。在一个实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Mg<sup>2+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Ca<sup>2+</sup>。在另一实施方式中, X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·D<sup>2+</sup>, 且D<sup>2+</sup>为Ba<sup>2+</sup>。

[0201] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中X为-PO(OH)<sub>2</sub>。

[0202] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中R<sup>2</sup>为C1, R<sup>3</sup>为C1, R<sup>5</sup>为OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为F, 且X为-PO(OH)<sub>2</sub>。

[0203] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中R<sup>2</sup>为C1, R<sup>3</sup>为C1, R<sup>5</sup>为OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为F, 且X为-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>·2M<sup>+</sup>、M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>, 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0204] 在另一实施方式中, 本发明提供式I-G的化合物和附加定义, 其中R<sup>2</sup>为C1, R<sup>3</sup>为C1, R<sup>5</sup>为OCH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup>为F, 且X为-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, M<sup>+</sup>为Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>, 其中各R<sup>9</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0205] 在另一实施方式中, 本发明提供磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的固体形式。

[0206] 在一个实施方式中, 本发明提供化合物9的游离晶型B。

[0207] 在一个实施方式中, 本发明提供磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B。

[0208] 在另一实施方式中, 本发明提供磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B, 其通过X射线粉末衍射图(XRPD)表征, 该X射线粉末衍射在使用Cu K<sub>α</sub>辐射测量时在自约4至约40度2θ收集XRPD时包含至少3个选自下组的大约峰位置(度数2θ±0.2): 4.4、15.2、16.4、18.0、19.1、19.3、19.9、20.2、20.5、21.0、22.2、23.5、24.2、24.8、26.3、29.6、30.1及31.3。

[0209] 在另一实施方式中, 本发明提供磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B, 其通过X射线粉末衍射图(XRPD)

表征,该X射线粉末衍射在使用Cu K<sub>α</sub>辐射测量时在自约4至约40度2θ收集XRPD时包含至少3个选自下组的大约峰位置(度数2θ±0.2):19.3、22.2、23.5、26.3及30.1。

[0210] 在另一实施方式中,本发明提供磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B,其通过由Cu K<sub>α</sub>辐射测量的、基本上类似于图2的X射线粉末衍射图表征。

[0211] 在另一实施方式中,本发明提供磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B,其进一步通过由差示扫描量热法测量的、起始温度在约210°C下的吸热峰表征,其中温度以每分钟约10°C扫描。

[0212] 在另一实施方式中,本发明提供一种制备化合物9的固体形式B的方法。

[0213] 在另一实施方式中,本发明提供一种制备化合物9的晶型B的方法。

[0214] 在方法的一个实施方式中,化合物9的基本上纯的固体形式B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机溶剂、有机溶剂的混合物、或有机溶剂与水的混合物在适合温度下接触、搅拌至多4周并分离固体来制备。

[0215] 在方法的另一实施方式中,化合物9的基本上纯的固体形式B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与水在适合温度下接触、搅拌至多4周并分离固体来制备。

[0216] 在方法的另一实施方式中,化合物9的基本上纯的固体形式B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与醇溶剂在室温下接触、搅拌至多4周并分离固体来制备。在另一实施方式中,醇溶剂包含甲醇、乙醇或异丙醇。

[0217] 在方法的另一实施方式中,化合物9的基本上纯的固体形式B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机酯溶剂在室温下接触、搅拌至多4周并分离固体来制备。在一个实施方式中,有机酯溶剂包含乙酸乙酯或乙酸异丙酯。

[0218] 在方法的另一实施方式中,化合物9的基本上纯的固体形式B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机溶剂在室温下接触、搅拌至多4周并分离固体来制备。在一个实施方式中,有机溶剂包含乙腈、丙酮、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃或甲乙酮。

[0219] 在另一实施方式中,化合物9的基本上纯的固体形式B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机溶剂和水的混合物在室温下接触、搅拌至多4周并分离固体来制备。在一个实施方式中,有机溶剂/水混合物包含THF/水、丙酮/水、或醇/水。在一个实施方式中,醇/水混合物的醇包含甲醇、乙醇或异丙醇。

[0220] 在另一实施方式中,化合物9的基本上纯的固体形式B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机溶剂和水的混合物在室温下接触、搅拌至多4周并分离固体来制备。

[0221] 在另一实施方式中,化合物9的基本上纯的固体形式B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机溶剂和水的混合物在高温下接触、搅拌至多4周并分离固体来制备。在另一实施方式中,化合物9的基本上纯的固体形式B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机溶剂和水的混合物在回流下接触、搅拌至多24小时并分离固体来制备。在一个实施方式中,有机溶剂/水混合物包含THF/水、丙酮/水、或醇/水。在一个实施方式中,有机溶剂/水混合物包含丙酮/水。在另一实施方式中,有机溶剂/水混合物包含THF/水。

[0222] 在另一实施方式中,化合物9的基本上纯的固体形式B可自无定形的或结晶的化合

物9通过使化合物暴露于大气条件至多4周并分离固体来制备。

[0223] 在方法的一个实施方式中,化合物9的基本上纯的晶型B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机溶剂、有机溶剂的混合物、或有机溶剂与水的混合物在适合温度下接触、搅拌至多4周且分离结晶固体来制备。

[0224] 在方法的另一实施方式中,化合物9的基本上纯的晶型B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与水在适合温度下接触、搅拌至多4周且分离结晶固体来制备。

[0225] 在方法的另一实施方式中,化合物9的基本上纯的晶型B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与醇溶剂在室温下接触、搅拌至多4周且分离结晶固体来制备。在另一实施方式中,醇溶剂包含甲醇、乙醇或异丙醇。

[0226] 在方法的另一实施方式中,化合物9的基本上纯的晶型B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机酯溶剂在室温下接触、搅拌至多4周且分离结晶固体来制备。在一个实施方式中,有机酯溶剂包含乙酸乙酯或乙酸异丙酯。

[0227] 在方法的另一实施方式中,化合物9的基本上纯的晶型B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机溶剂在室温下接触、搅拌至多4周且分离结晶固体来制备。在一个实施方式中,有机溶剂包含乙腈、丙酮、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃或甲乙酮。

[0228] 在另一实施方式中,化合物9的基本上纯的晶型B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机溶剂和水的混合物在室温下接触、搅拌至多4周且分离结晶固体来制备。在一个实施方式中,有机溶剂/水混合物包含THF/水、丙酮/水、或醇/水。在一个实施方式中,醇/水混合物的醇包含甲醇、乙醇或异丙醇。

[0229] 在另一实施方式中,化合物9的基本上纯的晶型B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机溶剂和水的混合物在室温下接触、搅拌至多4周且分离结晶固体来制备。

[0230] 在另一实施方式中,化合物9的基本上纯的晶型B可能自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机溶剂和水的混合物在高温下接触、搅拌至多4周并分离固体来制备。在另一实施方式中,化合物9的基本上纯的晶型B可自无定形的或结晶的化合物9通过使该化合物与有机溶剂和水的混合物在回流下接触、搅拌至多24小时且分离结晶固体来制备。在一个实施方式中,有机溶剂/水混合物包含THF/水、丙酮/水、或醇/水。在一个实施方式中,有机溶剂/水混合物包含丙酮/水。在另一实施方式中,有机溶剂/水混合物包含THF/水。

[0231] 在另一实施方式中,化合物9的基本上纯的晶型B可自无定形的或结晶的化合物9通过使化合物暴露于大气条件至多4周并分离固体来制备。

[0232] 化合物9的晶型B可通过在约214°C下的宽的吸热峰、继而在约217°C下的放热峰来鉴别。吸热峰的起始温度为210°C。本领域技术人员应认识到,吸热的峰和起始温度及吸热可根据实验条件而变化。化合物9的晶型B还可通过基本上如表1及图2中所示的X射线粉末衍射图来鉴别,其中XRPD图使用配备有Cu X射线管源的粉末衍射仪测量。用Cu  $K_{\alpha 1}$ 放射线照射样品,且自约4至约40°的 $2\theta$ 收集XRPD数据。本领域技术人员应了解,XRPD峰的相对强度可根据所测试的样品的取向以及所用仪器的类型及设置而显著变化,以至于本文所包括的XRPD迹线的强度在某种程度上仅为说明性的而不欲用于绝对比较。

[0233] 图2为自约4至约40度的 $2\theta$ 收集的化合物9的晶型B的X射线粉末衍射图。将对应于X



射线粉末衍射图的相对强度大于或等于5%的峰列于表1中。

[0234] 图3显示化合物9的晶型B的DSC热分析图,其显示在约214°C下的宽的吸热峰、继而在约217°C下的放热峰。吸热峰的起始温度为210°C。本领域技术人员应认识到,吸热的峰及起始温度可根据实验条件而变化。图3中的数据通过如下方法收集:向铝盘中称量约1-2mg样品,使用具有任一销孔盖的盖子将该铝盘卷曲。用50mL/min氮气流以10°C/分钟的加热速率自25°C至图中所标明的温度扫描DSC样品。以2或3°C/分钟的变速,将在调制的DSC (MDSC) 下操作的样品每60秒调制+和-1°C。通过TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE) 收集并分析数据。

[0235] 图4为化合物9的晶型B的TGA (热重分析) 热分析图,其显示在约218°C下开始重量减轻且以10°C/分钟的加热速率自室温至约300°C扫描。

[0236] 在一个实施方式中,本发明提供磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的固体形式B。

[0237] 在一个实施方式中,本发明提供磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B。

[0238] 在另一实施方式中,磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B通过X射线粉末衍射图(XRPD)表征,该X射线粉末衍射图在使用Cu K<sub>α</sub>辐射测量时在自约4至约40度2θ收集XRPD时包含至少3个选自下组的大约峰位置(度数2θ±0.2):4.4、12.7、13.3、14.7、15.2、16.4、18.0、19.1、19.3、19.9、20.2、20.5、21.0、22.2、23.5、24.2、24.8、26.3、29.6、30.1及31.3。

[0239] 在另一实施方式中,磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B通过X射线粉末衍射图(XRPD)表征,该X射线粉末衍射图在使用Cu K<sub>α</sub>辐射测量时在自约4至约40度2θ收集XRPD时包含至少3个选自下组的大约峰位置(度数2θ±0.2):4.4、16.4、19.3、22.2、23.5、26.3、29.6及30.1。

[0240] 在另一实施方式中,磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B通过由使用CuKα辐射测量的、基本上类似于图2的X射线粉末衍射图表征。

[0241] 在另一实施方式中,磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B进一步通过由差示扫描量热法测量的、起始温度在约210°C下的吸热峰表征,其中温度以每分钟2-3°C扫描。

[0242] 在另一实施方式中,本发明提供一种制备化合物9的晶型B的方法,其包括将游离形式的固体物质悬浮于包含一种或多种有机溶剂或一种或多种有机溶剂与水的混合物的溶剂系统中并分离固体。

[0243] 在另一实施方式中,本发明提供一种制备化合物9的固体形式B的方法,其包括使化合物9与水、有机溶剂、有机溶剂的混合物、或有机溶剂与水的混合物在适合温度下接触、搅拌至多4周并分离固体。

[0244] 在另一实施方式中,本发明提供一种制备化合物9的晶型B的方法,其包括由反应混合物加或不加晶型B的晶种而直接结晶。在一个实施方式中,直接结晶由最终的脱保护步骤形成,其中花费适当的时间将化合物20在具有适当的酸性试剂的适当的溶剂混合物中加热至适当的温度。在一个实施方式中,适当的有机溶剂混合物为水和乙腈,适当的酸性试剂

为乙酸,适当的温度为50℃至100℃,且适当的时间为10分钟至240分钟。

[0245] 在一个实施方式中,直接结晶法包含用乙腈(1.23L)、乙酸(616ml)、水(616ml)处理3L烧瓶中的磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(123.2g,196mmole),并在搅拌下在70℃加热1.1小时,然后用少量磷酸二氢4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B的晶种处理混合物,使混合物在70℃搅拌直至混浊,然后停止加热,使混合物冷却至室温。搅拌过夜后,通过过滤收集结晶固体并在真空烘箱中干燥至恒重,得到84.0g的磷酸二氢4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B。

[0246] 在另一实施方式中,在5℃/干燥、40℃/干燥、25℃且相对湿度至多60%,及40℃且相对湿度至多75%下,晶型B在化学及物理上稳定至少一个月。在另一实施方式中,在如下所述的所有条件下晶型B在化学及物理上稳定至少3个月:包括(但不限于)敞开盘在40℃、40℃且相对湿度至多75%、25℃且相对湿度至多60%,及密封盘在5℃使用干燥器。化学及物理上稳定是指在X射线粉末衍射及HPLC杂质谱上未观察到变化(例如,小于0.2%的变化),且样品的物理外观未观察到变化。

[0247] 表1.磷酸二氢4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的晶型B的XRPD图峰

[0248]

峰编号	位置[°2θ]	相对强度[%]
1	4.43	13.6
2	12.74	2.3
3	13.29	4.5
4	14.70	1.9
5	15.19	8.6
6	16.42	13.9
7	17.99	5.3
8	19.12	10.4
9	19.34	15.8
10	19.85	8.8
11	20.19	11.1
12	20.45	12.3
13	21.03	11.2
14	22.20	100.0
15	23.52	30.6
16	24.21	11.5
17	24.81	11.7
18	26.33	21.2
19	29.59	13.1
20	30.05	15.8
21	31.28	10.5

[0249] 在一个实施方式中,本发明提供磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯的无定形式C。

[0250] 在另一实施方式中,化合物9的无定形式C通过使用Cu K<sub>α</sub>辐射的X射线粉末衍射图(XRPD)表征,通过不具有可辩别的衍射峰的宽卤基表征。

[0251] 在另一实施方式中,本发明提供一种制备化合物9的无定形式C的方法,其包括在存在或不存在共聚物下将化合物9的溶液喷雾干燥。

[0252] 在一个实施方式中,本申请提供一种制备化合物9的固体形式C的方法。在一些实施方式中,在通过例如使用旋转蒸发器蒸发一些溶剂而浓缩溶液后,从溶剂或溶液中沉淀后收集无定形物质。或者,向混合物中添加第二溶剂可使形式C沉淀。

[0253] 可使用本领域技术人员已知的任何方法将化合物9转化为无定形的固体形式C。无定形的化合物9可通过不存在晶型特征性衍射图来表征。部分无定形式C的X射线粉末衍射可仍缺乏晶型的特征性特征,因为来自样品的结晶部分的衍射峰与噪声相比太弱而不能观察到。图5为化合物9的无定形式X的X射线粉末衍射图。

[0254] 在一个实施方式中,化合物9的无定形式C可通过将化合物在适当溶剂中的溶液喷雾干燥来制备。喷雾干燥是本领域熟知的且常用于干燥热敏性物质,例如药物。喷雾干燥还提供可相当良好地再现的一致粒子分布。可使用任何气体来干燥粉末,但通常使用空气。若物质对空气敏感,则可使用惰性气体,例如氮气或氩气。转化化合物的溶液、浆液、悬浮液或乳液以产生固体粉末的任何方法可适用于化合物9的无定形式C。

[0255] 在一个实施方式中,化合物9于极性溶剂中的溶液可使用配备有冷凝器的纳米喷雾干燥器喷雾干燥。入口温度可保持在70°C-120°C。

[0256] 应了解,除具有XRPD、DSC、TGA及本文所述的其他特征以外,化合物9的晶型B及化合物9的无定形的固体形式C还可具有其他未描述的特征,例如(但不限于)存在水或一或多个溶剂分子。

[0257] X射线粉末衍射图(XRPD):在室温下在铜辐射(1.54060 Å)下使用PANalytical的X-pert Pro衍射仪进行粉末X-射线衍射测量。入射束光学仪器包含可变发散狭缝以确保样品上及衍射光束侧的恒定的照射长度,使用快速线性固态检测仪,其有效长度以扫描模式测量为2.12度2θ。将粉末样品封装于零背景的硅支架的凹入区域上,且进行旋转以达成更佳统计。自4-40度2θ测量对称扫描,步长为0.017度,且扫描步长时间为15.5秒。

[0258] 差示扫描量热法(DSC):

[0259] 使用Discovery DSC差示扫描量热计(TA Instruments,New Castle,DE)在物质的样品上进行DSC。使用钢校准该仪器。向铝盘中称量约1-2mg样品,使用具有任一销孔盖的盖将该铝盘卷曲。用50mL/min氮气流以10°C/分钟的加热速率自25°C至图中标明的温度扫描DSC样品。以2或3°C/分钟的变速将在调制的DSC(MDSC)下操作的样品每60秒调制+及-1°C。通过TRIOS(TA Instruments,New Castle,DE)收集并分析数据。

[0260] 热重分析(TGA):

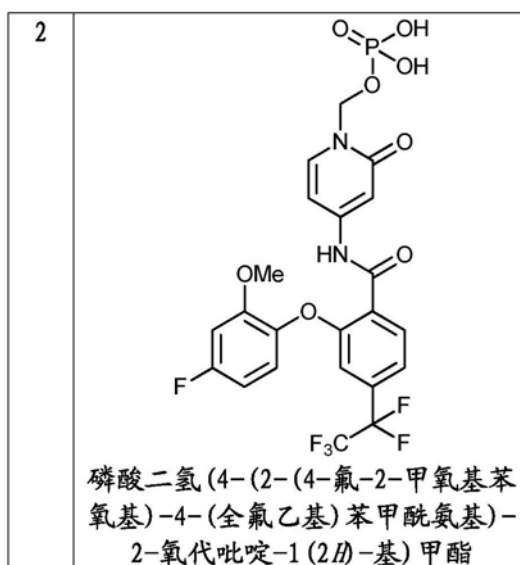
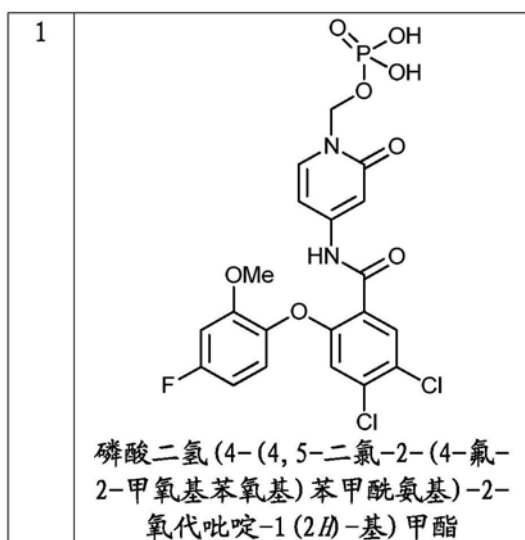
[0261] 使用Model Discovery TGA热重量分析仪(TA Instruments,New Castle,DE)进行TGA测量。以10°C/分钟的加热速率自室温至图中标明的温度扫描重量为约2-5mg的样品。通过TRIOS软件(TA Instruments,New Castle,DE)收集并分析数据。

[0262] 本发明中,化合物名称使用Cambridge Soft/Chem Office 2010的

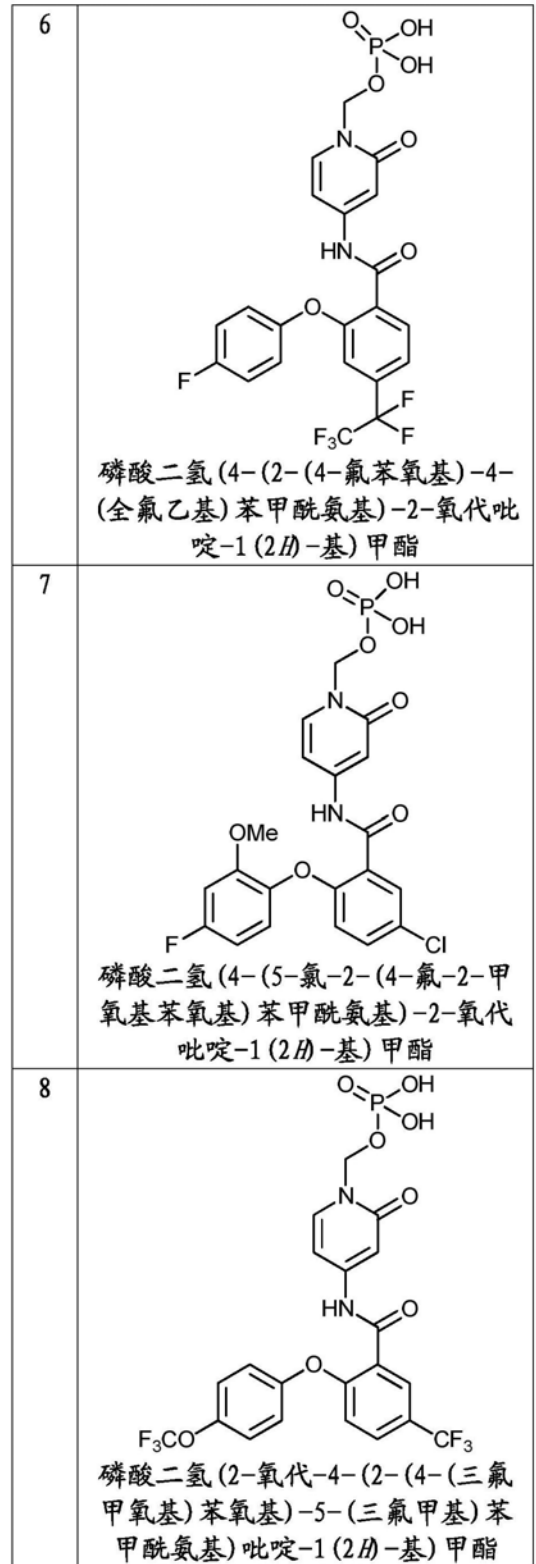
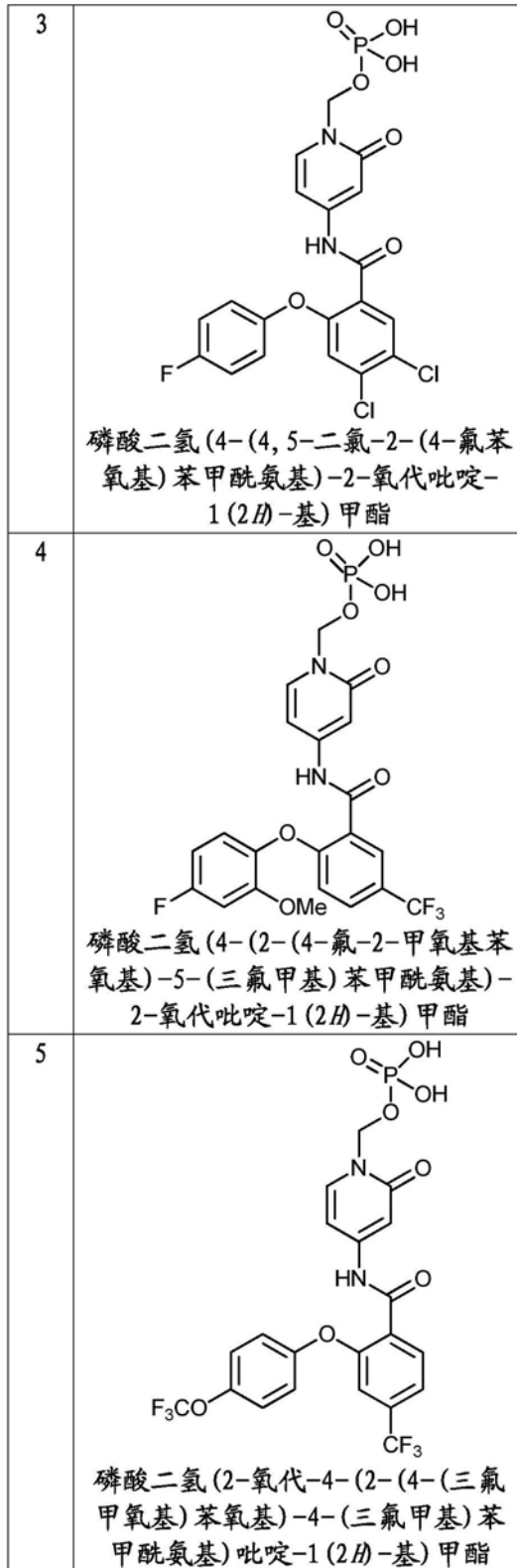
ChemBioDrawUltra 12.0版产生。

[0263] 表2化合物编号、结构及化学物质名称

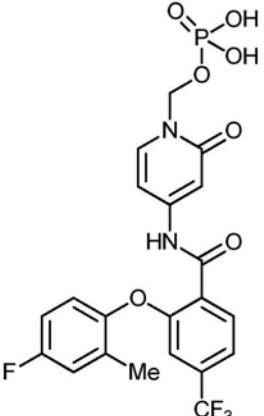
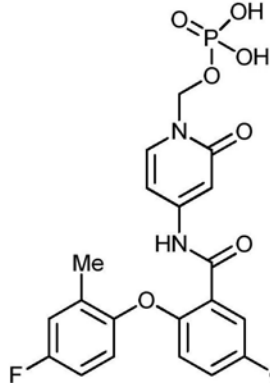
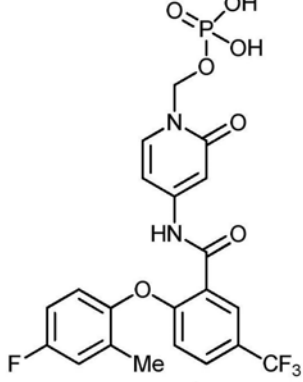
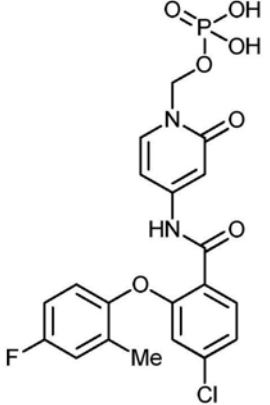
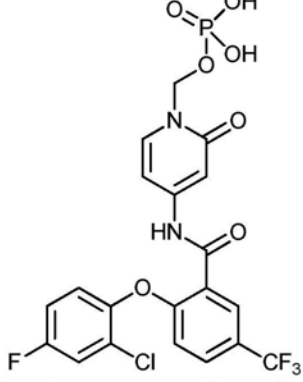
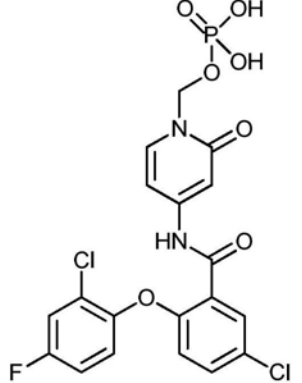
[0264]

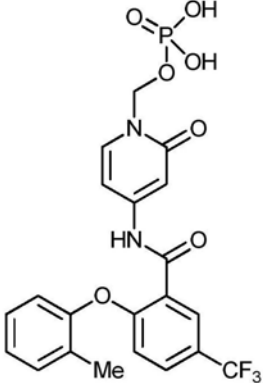
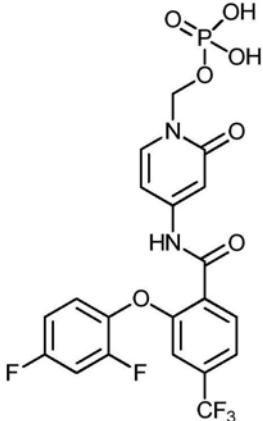
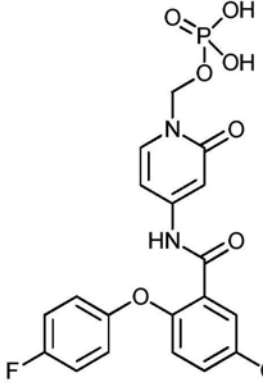
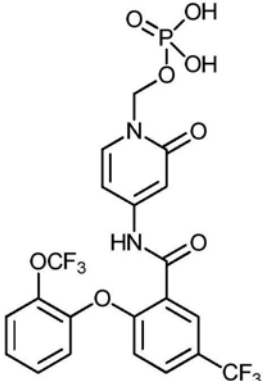


[0265]



[0266]

<p>9</p>	 <p>磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>	<p>12</p>	 <p>磷酸二氢(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>
<p>10</p>	 <p>磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>	<p>13</p>	 <p>磷酸二氢(4-(4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>
<p>11</p>	 <p>磷酸二氢(4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>	<p>14</p>	 <p>磷酸二氢(4-(5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>

15	 <p>磷酸二氢(2-氧代-4-(2-(邻甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>	磷酸二氢(2-氧代-4-(2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-1(2 <i>H</i> )-基)甲酯
16	 <p>磷酸二氢(4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>	18  <p>磷酸二氢(4-(2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2<i>H</i>)-基)甲酯</p>
17		

[0267]

[0268] 在一个实施方式中,化合物为磷酸二氢(4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其药学上可接受的盐。

[0269] 在另一实施方式中,化合物为磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其药学上可接受的盐。

[0270] 在另一实施方式中,化合物为磷酸二氢(4-(4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)甲酯或其药学上可接受的盐。

[0271] 在另一实施方式中,化合物为磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟

甲基) 苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0272] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(2-氧代-4-(2-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰氨基) 吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0273] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(4-(2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0274] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0275] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(2-氧代-4-(2-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰氨基) 吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0276] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0277] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0278] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0279] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(4-(5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基) 苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0280] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(4-(4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基) 苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0281] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(4-(5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基) 苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0282] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(2-氧代-4-(2-(邻甲苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰氨基) 吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0283] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0284] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(2-氧代-4-(2-(2-(三氟甲氧基) 苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰氨基) 吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0285] 在另一实施方式中, 化合物为磷酸二氢(4-(2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲酯或其药学上可接受的盐。

[0286] 组合物、用途、制剂、给药和其他药剂

[0287] 药学上可接受的组合物

[0288] 如本文所论述, 本发明提供作为电压门控型钠通道的抑制剂的化合物, 且因此本发明化合物可用于治疗包括但不限于以下的疾病、障碍及病症: 慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、原发性疼痛、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁、病理性咳嗽或心律失常。相应地, 在本发明的另一实施方式中, 提供药学上可接受的组合物, 其中该组合物包含任一本文所阐述的化合物, 且任选包含药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。在某些实施方式中, 该组合物任选进一步包含一种或多种其他治疗剂。

[0289] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适于与人类和低等动物组



织接触使用而无过高毒性、刺激性、过敏反应等且与合理益处/风险比相称的那些盐。“药学上可接受的盐”意指本发明的任一如下之无毒盐：其在向接受者给予后能够直接或间接提供本发明化合物或其抑制活性代谢物或残余物。本文所用的术语“其抑制活性代谢物或残余物”意指其代谢物或残余物也是电压门控型钠通道的抑制剂。

[0290] 药学上可接受的盐为本领域内所熟知。例如，S.M. Berge 等人在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细阐述的药学上可接受的盐，该文献以引用方式并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适宜无机和有机酸和碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是无机酸（例如，盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸）或有机酸（例如，乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸）或通过使用本领域内所用的其他方法（例如，离子交换）与氨基形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐及  $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$  盐。本发明还涵盖本文所公开化合物的任一碱性含氮基团的季铵化。可通过这样的季铵化获得水或油可溶性或可分散性产物。代表性碱金属盐或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。若适当，其他药学上可接受的盐包括无毒铵、季铵及胺阳离子，其是使用例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根及芳基磺酸根等抗衡离子形成的。

[0291] 如本文所述，本发明的药学上可接受的组合物额外包含药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂，如本文所使用，其包括适于所期望的特定剂型的任一种及所有溶剂、稀释剂或其他液体赋形剂、分散液或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E.W. Martin (Mack Publishing 公司, Easton, Pa., 1980) 公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体及制备其的已知技术。任何常用载体介质的使用均涵盖于本发明范围内，除非该常用载体介质与本发明化合物不兼容，例如产生任何不期望的生物学效应或另外以有害方式与药学上可接受的组合物中的任何其他组分相互作用。一些可用作药学上可接受的载体的材料的实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白（例如，人类血清白蛋白）、缓冲物质（例如，磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾）、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质（例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁）、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂、糖（例如，乳糖、葡萄糖及蔗糖）；淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素及醋酸纤维素；黄蓍胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；油，例如花生油、棉籽油；红花油；芝麻油；橄榄油；玉米油及大豆油；二醇；例如丙二醇或聚乙二醇；酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐水；格氏试剂；乙醇及磷酸盐缓冲溶液，以等无毒

相容性润滑剂(例如,月桂基硫酸钠及硬脂酸镁),以及根据制剂者的判断,该组合物中还可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂及芳香剂、防腐剂及抗氧化剂。

[0292] 在另一实施方式中,本发明的特征为包含本发明化合物及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0293] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种药物组合物,其包含治疗有效量的式I的化合物及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0294] 化合物及药学上可接受的组合物的用途

[0295] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种抑制受试者的电压门控钠通道的方法,其包括施用给受试者式I的化合物或其药物组合物。在另一实施方式中,电压门控钠通道为Nav1.8。

[0296] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种治疗受试者的如下疾病或减轻其严重性的方法:慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、多发性硬化、夏-马-图三氏综合征、失禁、病理性咳嗽或心率失常,其包括施用给受试者有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物。

[0297] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种治疗受试者的肠痛或减轻其严重性的方法,其中肠痛包括炎性肠病、克罗恩病疼痛或间质性膀胱炎疼痛,其中该方法包括施用有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物。

[0298] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种治疗受试者的神经性疼痛或减轻其严重性的方法,其中神经性疼痛包括疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病、三叉神经痛、灼口综合症、截肢术后疼痛、幻痛、痛性神经瘤、创伤性神经瘤、摩顿氏神经瘤(Morton's neuroma)、神经挤压损伤、椎管狭窄、腕管综合症、神经根痛、坐骨神经痛;神经撕脱伤、臂丛撕脱伤、复杂性区域疼痛综合症、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、脊髓损伤后疼痛、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉自主神经性头痛,其中该方法包括施用有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物。

[0299] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种治疗受试者的肌肉骨骼痛或减轻其严重性的方法,其中肌肉骨骼痛包括骨关节炎痛、背痛、冷痛(cold pain)、烧伤痛或牙痛,其中该方法包括施用有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物。

[0300] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重性的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎痛或外阴痛,其中该方法包括施用有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物。

[0301] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重性的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎痛,其中该方法包括施用有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物。

[0302] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重性的方法,其中特发性疼痛包括纤维肌痛,其中该方法包括施用有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物。

[0303] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其严重性的方法,其中该方法包括施用有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物。

[0304] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种方法,其中受试者用一种或多种在用有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物治疗的同时、之前或之后施用的其他治疗剂治疗。

[0305] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种抑制受试者的电压门控钠通道的方法,其包括施用给受试者有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物。在另一实施方式中,电压门控钠通道为 $Na_v1.8$ 。

[0306] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种抑制生物样品中电压门控钠通道的方法,其使生物样品与有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物接触。在另一实施方式中,电压门控钠通道为 $Na_v1.8$ 。

[0307] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种治疗受试者的如下疾病或减轻其严重性的方法:急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹神经痛、全身性神经痛、癫痫、癫痫症状、神经变性疾病、精神病、焦虑症、抑郁症、双相型情感障碍、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合症、失禁、病理性咳嗽、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、激痛、顽固性疼痛、伤害性疼痛、穿透性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、大脑局部缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化、紧张引起的心绞痛、运动引起的心绞痛、心悸、高血压或异常胃肠活动,所述方法包括施用有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物。

[0308] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种治疗受试者的如下疾病或减轻其严重性的方法:股骨癌疼痛、非恶性慢性骨痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊管狭窄、神经性腰痛、肌筋膜痛综合症、纤维肌痛、颞下颌关节痛、慢性内脏痛、腹痛、胰痛、IBS疼痛、慢性和急性头痛、偏头痛、紧张性头痛、丛集性头痛、慢性和急性神经性疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、HIV相关性神经病、三叉神经痛、夏-马-图三氏神经病、遗传性感觉和自主神经性神经病、外周神经损伤、痛性神经瘤、异位近端和远端放电、神经根病、化学疗法引起的神经性疼痛、放射疗法引起的神经性疼痛、乳房截肢术后疼痛、中枢性疼痛、脊髓损伤疼痛、中风后疼痛、丘脑疼痛、复杂性区域疼痛综合症、幻痛、顽固性疼痛、急性疼痛、急性手术后疼痛、急性肌肉骨骼痛、关节疼痛、机械性腰背部痛、颈痛、肌腱炎、损伤/运动疼痛、急性内脏痛、肾盂肾炎、阑尾炎、胆囊炎、肠梗阻、疝、胸痛、心脏疼痛、骨盆痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、产痛、剖腹产痛、急性炎性疼痛、烧伤痛、外伤疼痛、急性间歇性疼痛、子宫内膜异位症、急性带状疱疹疼痛、镰状细胞贫血症、急性胰腺炎、穿透性疼痛、口面疼痛、窦炎疼痛、牙痛、多发性硬化症(MS)疼痛、抑郁症疼痛、麻风病疼痛、贝切特病疼痛、痛性肥胖症、静脉炎疼痛、格-巴二氏综合症疼痛、大腿和活动脚趾疼痛、Haglund综合症、红斑性肢痛病、法布里病疼痛、膀胱及泌尿生殖器疾病、尿失禁、病理性咳嗽、膀胱功能亢进、膀胱疼痛综合症、间质性膀胱炎(IC)、前列腺炎、I型复杂性区域疼痛综合症(CRPS)、II型复杂性区域疼痛综合症(CRPS)、广泛性疼痛、阵发性剧痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛引起的疼痛,所述方法包括施用有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物。

[0309] 在另一实施方式中,本发明的特征为一种治疗受试者的神经性疼痛或减轻其严重性的方法,其包括施用有效量的式I化合物或式I化合物的药物组合物。在一个实施方式中,神经性疼痛选自疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、痛性HIV相关性感觉神经病、三叉神经痛、

灼口综合症、截肢术后疼痛、幻痛、痛性神经瘤、创伤性神经瘤、Morton神经瘤、神经挤压损伤、椎管狭窄、腕管综合症、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱伤、臂丛撕裂、复杂性区域疼痛综合症、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、脊髓损伤后疼痛、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉自主神经性头痛。

[0310] 药物制备

[0311] 在一个实施方式中,本发明的特征为式I的化合物或式I化合物的药物组合物在制备用于抑制电压门控钠通道的药物中的用途。在另一实施方式中,电压门控钠通道为 $\text{Na}_v1.8$ 。

[0312] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物或式I化合物的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗受试者的如下疾病或减轻其严重性的药物:慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、特发性疼痛、多发性硬化、夏-马-图三氏综合征、失禁、病理性咳嗽或心率失常。

[0313] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物或式I化合物的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗受试者的肠痛或减轻其严重性的药物,其中肠痛包括炎性肠病、克罗恩病疼痛或间质性膀胱炎疼痛。

[0314] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物或式I化合物的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗受试者的神经性疼痛或减轻其严重性的药物,其中神经性疼痛包括疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病、三叉神经痛、灼口综合症、截肢术后疼痛、幻痛、痛性神经瘤;创伤性神经瘤、Morton神经瘤、神经挤压损伤、椎管狭窄、腕管综合症、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱伤、臂丛撕脱伤、复杂性区域疼痛综合症、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、脊髓损伤后疼痛、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉自主神经性病变。

[0315] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物或式I化合物的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗受试者的肌肉骨骼痛或减轻其严重性的药物,其中肌肉骨骼痛包括骨关节炎痛、背痛、冷痛、烧伤痛或牙痛。

[0316] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物或式I化合物的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重性的药物,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎痛或外阴痛。

[0317] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物或式I化合物的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重性的药物,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎痛。

[0318] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物或式I化合物的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重性的药物,其中特发性疼痛包括纤维肌痛。

[0319] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物或式I化合物的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其严重性的药物。

[0320] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物或式I化合物的药物组合物的用途,其用于制备与在用本发明化合物或药物组合物治疗的同时、之前或之后施用的一种或多种其他治疗剂组合的药物。

[0321] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物或式I化合物的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗如下疾病或减轻其严重性的药物:急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹神经痛、全身性神经痛、癫痫、癫痫症状、神经变性疾病、精神病、焦虑症、抑郁症、双相型情感障碍、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合症、失禁、病理性咳嗽、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、激痛、顽固性疼痛、伤害性疼痛、穿透性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、大脑局部缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化、紧张引起的心绞痛、运动引起的心绞痛、心悸、高血压或异常胃肠活动。

[0322] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物或式I化合物的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗如下疾病或减轻其严重性的药物:股骨癌疼痛、非恶性慢性骨痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊管狭窄、神经性腰痛、肌筋膜痛综合症、纤维肌痛、颞下颌关节痛、慢性内脏痛、腹痛、胰痛、IBS疼痛、慢性和急性头痛、偏头痛、紧张性头痛、丛集性头痛、慢性和急性神经性疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、HIV相关性神经病、三叉神经痛、夏-马-图三氏神经病、遗传性感觉和自主神经性神经病、外周神经损伤、痛性神经瘤、异位近端和远端放电、神经根病、化学疗法引起的神经性疼痛、放射疗法引起的神经性疼痛、乳房截肢术后疼痛、中枢性疼痛、脊髓损伤疼痛、中风后疼痛、丘脑疼痛、复杂性区域疼痛综合症、幻痛、顽固性疼痛、急性疼痛、急性手术后疼痛、急性肌肉骨骼痛、关节疼痛、机械性腰背部痛、颈痛、肌腱炎、损伤/运动疼痛、急性内脏痛、肾盂肾炎、阑尾炎、胆囊炎、肠梗阻、疝、胸痛、心脏疼痛、骨盆痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、产痛、剖腹产痛、急性炎性疼痛、烧伤痛、外伤疼痛、急性间歇性疼痛、子宫内膜异位症、急性带状疱疹疼痛、镰状细胞贫血症、急性胰腺炎、穿透性疼痛、口面疼痛、窦炎疼痛、牙痛、多发性硬化症(MS)疼痛、抑郁症疼痛、麻风病疼痛、贝切特病疼痛、痛性肥胖症、静脉炎疼痛、格-巴二氏综合症疼痛、大腿和活动脚趾疼痛、Haglund综合症、红斑性肢痛病、法布里病疼痛、膀胱及泌尿生殖器疾病、尿失禁、病理性咳嗽、膀胱功能亢进、膀胱疼痛综合症、间质性膀胱炎(IC)、前列腺炎、I型复杂性区域疼痛综合症(CRPS)、II型复杂性区域疼痛综合症(CRPS)、广泛性疼痛、阵发性剧痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛引起的疼痛。

[0323] 在另一实施方式中,本发明提供式I的化合物或式I化合物的药物组合物的用途,其用于制备用于治疗神经性疼痛或减轻其严重性的药物。在一个实施方式中,神经性疼痛选自疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、痛性HIV相关性感觉神经病、三叉神经痛、灼口综合症、截肢术后疼痛、幻痛、痛性神经瘤、创伤性神经瘤、Morton神经瘤、神经挤压损伤、椎管狭窄、腕管综合症、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱伤、臂丛撕裂、复杂性区域疼痛综合症、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、脊髓损伤后疼痛、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉自主神经性头痛。

[0324] 药学上可接受的组合物的施用

[0325] 在本发明的某些实施方式中,化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是可有效治疗慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、原发性疼痛、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁、病理性咳嗽或心律失常中的一种或多种或减轻其严重性的量。

[0326] 根据本发明方法,该化合物及组合物可使用有效治疗一种或多种本文中所列举的疼痛或非疼痛疾病或减轻其严重性的任何量和任何给药途径给药。所需确切量可随个体而变化,取决于个体的物种、年龄及一般状况、感染的严重性、特定药物、其给药模式等。本发明化合物优选配制为剂量单位形式以便于给药和统一剂量。本文所使用的表述“剂量单位形式”是指适于欲治疗患者的药剂的物理离散单位。然而,应了解,本发明化合物及组合物的总日用量可由主治医生在合理医学判断范围内决定。任意特定个体或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的疾病以及疾病的严重性;所用具体化合物的活性;所用具体组合物;个体的年龄、体重、一般健康状况、性别及饮食;所用具体化合物的给药时间、给药途径及排泄速率;治疗持续时间;与所用具体化合物组合或同时使用的药物;及药学领域中众所周知的类似因素。本文所用的术语“个体”或“患者”意指动物,优选哺乳动物,最优选人类。

[0327] 视所治疗的感染的严重性而定,本发明的药学上可接受的组合物可以通过以下方式向人类等动物给予:口服、经直肠、胃肠外、经脑池内、经阴道内、经腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏或滴剂)、经口腔(如口服喷雾或鼻喷雾)等。在某些实例中,本发明化合物可以约0.01mg/kg个体体重/天到约50mg/kg个体体重/天、优选约1mg/kg个体体重/天到约25mg/kg个体体重/天的剂量水平,每天一或多次口服或剂量胃肠外给药,以获得期望的治疗效应。

[0328] 用于口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆及酞剂。除活性化合物外,液体剂型可含有本领域内常用的惰性稀释剂(例如水或其他溶剂)、增溶剂及乳化剂,例如,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体地为棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇及山梨糖醇酐的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包括佐剂,例如,润湿剂、乳化剂及悬浮剂、甜味剂、矫味剂及芳香剂。

[0329] 可根据已知技术使用适宜分散剂或润湿剂及悬浮剂来配制注射剂,例如,无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌注射剂还可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的赋形剂及溶剂尤其为水、格氏溶液、U.S.P. 及等渗氯化钠溶液。另外,通常采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用包括合成单甘油酯或二甘油酯的任何温和不挥发性油。另外,在注射剂中可使用例如油酸等脂肪酸。

[0330] 注射剂可例如通过经细菌截留过滤器过滤或通过引入灭菌剂来进行灭菌,该灭菌剂呈可在使用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[0331] 为延长本发明化合物的效应,通常期望从皮下或肌肉注射来减缓该化合物的吸收。这可以通过使用具有较差水溶性的晶体或无定形材料的液体悬浮液来实现。因此,化合物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率进而可取决于晶体大小及晶型。或者,通过将化合物溶解或悬浮于油性赋形剂中来实现胃肠外给药化合物形式的延迟吸收。通过在生物可降解聚合物(例如,聚丙交酯-乙交酯)中形成化合物的微囊基质来制备可注射的储库形式。视化合物与聚合物的比及所用特定聚合物的性质而定,可控制化合物的释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。还可通过将化合物装入与身体组织兼容的脂质体或微乳液中来制备储库型注射剂。

[0332] 用于直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂,其可通过将本发明化合物与适宜的无刺激性赋形剂或载体(例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合来制备,该赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体,因此其可在直肠或阴道腔内融化并释放活性化合物。

[0333] 口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂及颗粒。在该固体剂型中,活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体(例如,柠檬酸钠或磷酸二钙)及/或以下物质混合:a)填充剂或增量剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及硅胶,b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯胶,c)保湿剂,例如甘油,d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐及碳酸钠,e)溶液阻滞剂,例如石蜡,f)吸收促进剂,例如季铵化合物,g)润湿剂,例如鲸蜡醇及甘油单硬脂酸酯,h)吸收剂,例如高岭土及膨润土,及i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂及丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0334] 在使用例如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子聚乙二醇等赋形剂的软明胶胶囊及硬明胶胶囊中,还可采用类似类型的固体组合物作为填充剂。片剂、糖衣片、胶囊、丸剂及颗粒的固体剂型可使用包衣及包壳制备,例如肠溶包衣及药物制剂领域中熟知的其他包衣。该剂型可任选含有遮光剂且还可为任选以延迟方式仅(或优先)在肠道的某一部分中释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质及蜡。在使用例如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬明胶胶囊中,还可采用相似类型的固体组合物作为填充剂。

[0335] 活性化合物还可呈具有一种或多种上述赋形剂的微囊化形式。片剂、糖衣片、胶囊、丸剂及颗粒的固体剂型可使用包衣及包壳来制备,例如肠溶包衣、控释包衣及药物制剂领域中熟知的其他包衣。在该固体剂型中,可将活性化合物与至少一种惰性稀释剂(例如,蔗糖、乳糖或淀粉)混合。该剂型除惰性稀释剂以外还可以像通常实践那样包含其他物质,例如压片润滑剂等压片助剂(例如硬脂酸镁及微晶纤维素)。在胶囊、片剂及丸剂的情况下,该剂型还可包含缓冲剂。该剂型可任选含有遮光剂且还可为任选以延迟方式仅(或优先)在肠道的某一部分中释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质及蜡。

[0336] 用于局部或经皮给药本发明化合物的剂型包含软膏、糊剂、乳剂、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。根据需要,可在无菌条件下将活性成分与药学上可接受的载体及任何需要的防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂及滴眼剂也涵盖于本发明范围内。另外,本发明涵盖使用经皮贴片,其具有向身体提供化合物的受控递送的额外优点。该剂型可通过将化合物溶解或分散于适当介质中制得。还可使用吸收促进剂来增加该化合物经过皮肤的通量。速率可通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0337] 如上文所概述,本发明化合物可用作电压门控型钠通道的抑制剂。在一实例中,本发明的化合物及组合物为 $\text{Na}_v1.8$ 的抑制剂,因此,不希望受任何特定理论限制,本发明的化合物及组合物特别用于治疗疾病、病症或障碍(其中该疾病、病症或障碍涉及 $\text{Na}_v1.8$ 的激活或活性过高)或减轻其严重性。当特定的疾病、病症或障碍中涉及 $\text{Na}_v1.8$ 的激活或活性过高时,该疾病、病症或障碍还可称为“ $\text{Na}_v1.8$ 介导的疾病、病症或障碍”。因此,在另一实施方式中,本发明提供治疗疾病、病症或障碍或减轻其严重性的方法,其中该疾病状态涉及 $\text{Na}_v1.8$

的激活或活性过高。

[0338] 本发明中用作 $\text{Na}_v1.8$ 抑制剂的化合物的活性可根据本文实例中概述的方法或根据本领域技术人员可利用的方法分析。

[0339] 其他治疗剂

[0340] 还应理解,本发明的化合物及药学上可接受的组合物可用于组合疗法,即,该化合物及药学上可接受的组合物可与一种或多种其他期望的治疗剂或医学操作同时、之前或之后给予。在组合方案中使用的特定疗法(治疗剂或操作)组合将考虑期望治疗剂及/或操作的相容性及想要达成的期望的治疗效果。还应理解,所用疗法可对相同疾病达成期望效果(例如,本发明化合物可与用于治疗相同疾病的另一药剂同时给药),或它们可达成不同效果(例如,控制任何不良效应)。如本文中所使用的,将通常给药以治疗或预防特定疾病或病症的其他治疗剂看作“适于被治疗的疾病或病症”。例如,实例性的其他治疗剂包括但不限于:非阿片样镇痛药(吡啶类,例如依托度酸、吡啶美辛、舒林酸、托美丁;萘基烷酮类,例如萘丁美酮;昔康类,例如吡罗昔康;对氨基苯酚衍生物,例如醋氨酚;丙酸类,例如非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘普生、萘普生钠、奥沙普秦;水杨酸盐类,例如阿司匹林、三水杨酸胆碱镁、二氟尼柳;芬那酸,例如甲氯芬那酸、甲芬那酸;及吡唑类,例如保泰松);或阿片样物质(麻醉药)激动剂(例如可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶、美沙酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、右丙氧芬、丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、纳布啡及喷他佐辛)。另外,非药物镇痛方法可以与给药一种或多种本发明化合物联合使用。例如,也可以使用麻醉(脊柱内输注、神经阻断术)、神经外科(CNS通路的神经松解术)、神经刺激术(经皮电刺激神经疗法、脊柱刺激)、理疗(物理疗法、矫正装置、透热疗法)或心理学(认知方法-催眠术、生物反馈或行为方法)方法。其他适当的治疗剂或方法概述于The Merck Manual,第19版,Robert S.Porter和Justin L.Kaplan,Merck Sharp&Dohme公司(即Merck&Co.公司的子公司),2011,“食品和药品管理局”的网站www.fda.gov中,其全部内容以引用方式并入本文。

[0341] 在另一实例中,其他适当的治疗药选自如下:

[0342] (1) 阿片类镇痛药,例如吗啡、海洛因、氢吗啡酮、羟吗啡酮、左啡诺、左洛啡烷、美沙酮、哌替啶、芬太尼、可卡因、可待因、双氢可待因、羟可酮、氢可酮、丙氧芬、纳美芬、烯丙吗啡、纳洛酮、纳曲酮、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡或喷他佐辛;

[0343] (2) 非甾体类抗炎药(NSAID),例如阿司匹林、双氯芬那、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吡啶美辛、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、奥沙拉秦、奥沙普秦、保泰松、吡罗昔康、柳氮磺胺吡啶、舒林酸、托美丁或佐美酸;

[0344] (3) 巴比妥盐镇静剂,例如异戊巴比妥、阿普比妥、仲丁比妥、布他比妥、甲苯比妥、美沙比妥、美索比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥、他布比妥、硫戊巴比妥或硫喷妥钠;

[0345] (4) 具有镇静剂作用的苯二氮杂 $\text{革}$ ,例如氯氮 $\text{革}$ 、氯拉 $\text{革}$ 酸、地西洋、氟西洋、劳拉西洋、奥沙西洋、替马西洋或三唑仑;

[0346] (5) 具有镇静剂作用的组胺( $\text{H}_1$ )拮抗剂,例如苯海拉明、吡拉明、异丙嗪、氯苯那敏或氯环利嗪;

[0347] (6) 镇静剂,例如格鲁米特、甲丙氨酯、甲喹酮或氯醛比林;

[0348] (7) 骨骼肌松弛剂,例如巴氯芬、卡立普多、氯唑沙宗、环苯扎林、美索巴莫或奥芬



那君；

[0349] (8) NMDA受体拮抗剂,例如右美沙芬((+)-3-羟基-N-甲基吗啡烷)或其代谢物右啡烷((+)-3-羟基-N-甲基吗啡烷)、氯胺酮、美金刚、吡咯并喹啉奎宁、顺式-4-(膦酰基甲基)-2-哌啶甲酸、布他品、EN-3231(**MorphiDex®**)、吗啡与右美沙芬的组合制剂)、托吡酯、奈拉美生或培净福太,包括NR2B拮抗剂,例如艾芬地尔、曲索罗地或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-羟乙基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮}；

[0350] (9)  $\alpha$ -肾上腺素能药,例如多沙唑嗪、坦洛新、可乐定、胍法辛、右美托咪定、莫达非尼或4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉；

[0351] (10) 三环抗抑郁剂,例如地昔帕明、丙咪嗪、阿米替林或去甲替林；

[0352] (11) 抗惊厥药,例如卡马西平(**Tegretol®**)、拉莫三嗪、托吡酯、拉科沙胺(**Vimpat®**)或丙戊酸盐；

[0353] (12) 速激肽(NK)拮抗剂,具体可举出,NK-3、NK-2或NK-1拮抗剂,例如( $\alpha$ R,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮杂环辛并[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)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-吗啶基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞吡坦、拉奈匹坦、达匹坦或3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶(2S,3S)；

[0354] (13) 毒蕈碱拮抗剂,例如奥昔布宁、托特罗定、丙哌维林、曲司氯铵、达非那新、索非那新、替米维林及异丙托铵；

[0355] (14) COX-2选择性抑制剂,例如塞来昔布、罗非昔布、帕瑞考布、伐地考昔、地拉考昔、艾托考昔或鲁米考昔；

[0356] (15) 煤焦油镇痛药,具体可举出扑热息痛；

[0357] (16) 安定药,例如氟哌利多、氯丙嗪、氟哌啶醇、奋乃静、硫利哒嗪、美索达嗪、三氟拉嗪、氟奋乃静、氯氮平、奥氮平、利培酮、齐拉西酮、喹硫平、舍吡啶、阿立哌唑、索奈哌唑、布南色林、伊潘立酮、哌罗匹隆、雷氯必利、佐替平、联苯芦诺、阿塞那平、鲁拉西酮、氨磺必利、Balaperidone、帕林多尔、依利色林、奥沙奈坦、利莫那班、美兰纳坦、**Miraxion®**或沙立佐坦；

[0358] (17) 野香草受体激动剂(例如树脂毒素或Civamide)或拮抗剂(例如辣椒平,GRC-15300)；

[0359] (18)  $\beta$ -肾上腺素能药,例如普萘洛尔；

[0360] (19) 局部麻醉剂,例如美西律；

[0361] (20) 皮质类固醇,例如地塞米松；

[0362] (21) 5-HT受体激动剂或拮抗剂,具体可举出5-HT<sub>1B/1D</sub>激动剂,例如依来曲普坦、舒马普坦、那拉曲坦、佐米曲普坦或利扎曲普坦；

[0363] (22) 5-HT<sub>2A</sub>受体拮抗剂,例如R(+)- $\alpha$ -(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇(MDL-100907)；

[0364] (23) 胆碱性(烟碱)镇痛药,例如异丙克兰(TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-

3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-氮杂环丁基甲氧基)-2-氯吡啶(ABT-594)或烟碱;

[0365] (24) **曲马多®(Tramadol®)**、曲马多ER(Ul tram **ER®**)、他喷他多ER(**Nucynta®**);

[0366] (25) PDE5抑制剂,例如5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非)、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]咪唑-1,4-二酮(IC-351或他达拉非)、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非)、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲酰胺、3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺酰胺;

[0367] (26)  $\alpha$ -2- $\delta$ 配体,例如加巴喷丁(**Neurontin®**)、加巴喷丁GR(**Gralise®**)、加巴喷丁酯(**Horizant®**)、普瑞巴林(**Lyrica®**)、3-甲基加巴喷丁、(1[ $\alpha$ ],3[ $\alpha$ ],5[ $\alpha$ ])-(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)-脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-庚酸及(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-辛酸;

[0368] (27) 大麻素,例如KHK-6188;

[0369] (28) 亲代谢性谷氨酸盐亚型1受体(mGluR1)拮抗剂;

[0370] (29) 5-羟色胺再摄取抑制剂,例如舍曲林、舍曲林代谢物去甲基舍曲林、氟西汀、诺氟西汀(氟西汀去甲基代谢物)、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、依他普仑、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、萘法唑酮、西文氯胺及曲唑酮;

[0371] (30) 去甲肾上腺素(正肾上腺素)再吸收抑制剂,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、米色安林、安非他酮、安非他酮代谢物羟基安非他酮、诺米芬辛及维洛沙秦(**Vivalan®**),尤其可举出选择性去甲肾上腺素再吸收抑制剂,例如瑞波西汀,具体地可举出(S,S)-瑞波西汀;

[0372] (31) 5-羟色胺-去甲肾上腺素双重再吸收抑制剂,例如文拉法辛、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(**Cymbalta®**)、米那普仑及丙咪嗪;

[0373] (32) 诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) 抑制剂, 例如 S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-L-高半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)-氨基]乙基]-4,4-二氧化-L-半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、(2S,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚酸、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-S-氯-S-吡啶甲腈; 2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-4-氯苯甲腈、(2S,4R)-2-氨基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-5-噻唑丁醇、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-6-(三氟甲基)-3-吡啶甲腈、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-5-氯苯甲腈、N-[4-[2-(3-氯苄基氨基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒、NXN-462 或胍基乙基二硫化物;

[0374] (33) 乙酰胆碱酯酶抑制剂, 例如多奈哌齐;

[0375] (34) 前列腺素 E2 亚型 4 (EP4) 拮抗剂, 例如 N-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基)氨基)-羰基]-4-甲基苯磺酰胺或 4-[(15)-1-([5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基)氨基)乙基]苯甲酸;

[0376] (35) 白三烯 B4 拮抗剂; 例如 1-(3-联苯-4-基甲基-4-羟基-色满-7-基)-环戊烷甲酸 (CP-105696)、5-[2-(2-羧乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧基苯氧基]-戊酸 (ONO-4057) 或 DPC-11870;

[0377] (36) 5-脂氧合酶抑制剂, 例如齐留通、6-[3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基]]苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹诺酮 (ZD-2138) 或 2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌 (CV-6504);

[0378] (37) 钠通道阻断剂, 例如利多卡因、利多卡因加丁卡因乳膏 (ZRS-201) 或乙酸艾司利卡西平;

[0379] (38)  $\text{Na}_v1.7$  阻断剂, 例如 XEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893, 以及例如公开在如下文献中的那些  $\text{Na}_v1.7$  阻断剂: W02011/140425; W02012/106499; W02012/112743; W02012/125613、W02012/116440、W02011026240、US8883840、US8466188 或 PCT/US2013/21535, 将这些各申请的全部内容在此引入本文作参考。

[0380] (38a)  $\text{Na}_v1.7$  阻断剂, 例如 (2-苯甲基螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酰基]-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丁氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮、1-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙氧基]丙-2-醇、(4-丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]- (5-异丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、5-[2-甲基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙酰基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯基]吡啶-2-甲腈、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并

[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异戊氧基吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异戊氧基吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[(3S)-2,3-二甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲酰基]螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[1'-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[2-甲基-6-(1-甲基环丙烷羰基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮、4-溴-N-(4-溴苯基)-3-[(1-甲基-2-氧代-4-哌啶基)氨磺酰基]苯甲酰胺或(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮。

[0381] (39) Na<sub>v</sub>1.8 阻断剂, 例如 PF-04531083、PF-06372865, 以及例如公开于如下所述的文献中的 Na<sub>v</sub>1.8 阻断剂: W02008/135826、W02006/011050、W02013/061205、US20130303535、W02013131018、US8466188、W02013114250、W02014/1280808、W02014/120815 及 W02014/120820, 将这些各申请的全部内容在此引入本文作参考。

[0382] (39a) Na<sub>v</sub>1.8 阻断剂, 例如 4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺、2-((5-氟-2-羟基苯甲基) 氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(邻甲苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲氧基) 苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺, 在一个实施方式中, 化合物为 3-(4-

氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)喹啉-2-甲酰胺、3-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺、3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺、3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲酰胺)吡啶甲酸、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺、3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺、N-(3-氨基磺酰基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰胺、N-(3-氨基磺酰基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲酰胺、3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺、5-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲酰胺)吡啶甲酸、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)喹啉-2-甲酰胺、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-4-基)喹啉-2-甲酰胺、3-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺、N-(3-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲酰胺、N-(4-氨基甲酰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲酰胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲酰胺)苯甲酸、N-(4-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲酰胺、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺)苯甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(4-(四叔丁基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(二氟甲基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)苯甲酰胺、2,4-二氯-6-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)苯甲酰胺、2,4-二氯-6-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-4,6-双

(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)苯甲酰胺、5-氟-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-氰基-N-(3-氨基磺酰基苯基)苯甲酰胺或N-(3-氨基磺酰基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺。

[0383] (40) 组合的 $Na_v1.7$ 及 $Na_v1.8$ 阻断剂,例如DSP-2230或BL-1021;

[0384] (41) 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂,例如昂丹司琼;

[0385] (42) TPRV1受体激动剂,例如辣椒素(**NeurogesX®**、**Qutenza®**);及其药学上可接受的盐及溶剂合物;

[0386] (43) 烟碱性受体拮抗剂,例如伐尼克兰;

[0387] (44) N型钙通道拮抗剂,例如Z-160;

[0388] (45) 神经生长因子拮抗剂,例如他尼珠单抗;

[0389] (46) 内肽酶刺激剂,例如Senrebotase;

[0390] (47) 血管紧张素I I型拮抗剂,例如EMA-401;

[0391] 在一实例中,其他适当的治疗剂选自V-116517、普瑞巴林、控释普瑞巴林、依佐加滨(Ezogabine) (**Potiga®**)、氯胺酮/阿米替林局部乳膏(**Amiket®**)、AVP-923、吡仑帕奈(E-2007)、拉非酰胺、经皮布比卡因(**Eladur®**)、CNV1014802、JNJ-10234094(卡立氨酯)、BMS-954561或ARC-4558。

[0392] 在另一实施方式中,其他适当治疗剂选自N-(6-氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基)乙酰胺;N-(6-氨基-5-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺;或3-((4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)氧杂环丁烷-3-胺。

[0393] 存在于本发明组合物中的其他治疗剂的量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中正常给药的量。存在于本文所述组合物中的其他治疗剂的量将在包含该药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中所正常存在量的约10%至100%的范围。

[0394] 还可将本发明化合物或其药学上可接受的组合物并入用于包覆可植入医疗器械(例如假肢、人工瓣膜、人造血管、支架及导管)的组合物中。因此,在另一实施方式中,本发明包括用于涂覆可植入装置的组合物,该组合物包含上文所概述并在本文中以类别和亚类阐述的本发明化合物及适于涂覆该可植入装置的载体。在又一实施方式中,本发明包括涂覆有组合物的可植入装置,该组合物包含上文所概述并在本文中以类别和亚类阐述的本发明化合物及适于涂覆该可植入装置的载体。适宜的涂层及被包覆的可植入装置的一般制备记载于美国专利6099562;5886026;及5304121中。涂层通常是生物相容性聚合材料,例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯及其混合物。该涂层可任选进一步被氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的适宜顶涂层覆盖以使该组合物具有控释特性。

[0395] 本发明的另一实施方式涉及抑制受试者的 $Na_v1.8$ 活性,该方法包括施用给受试者

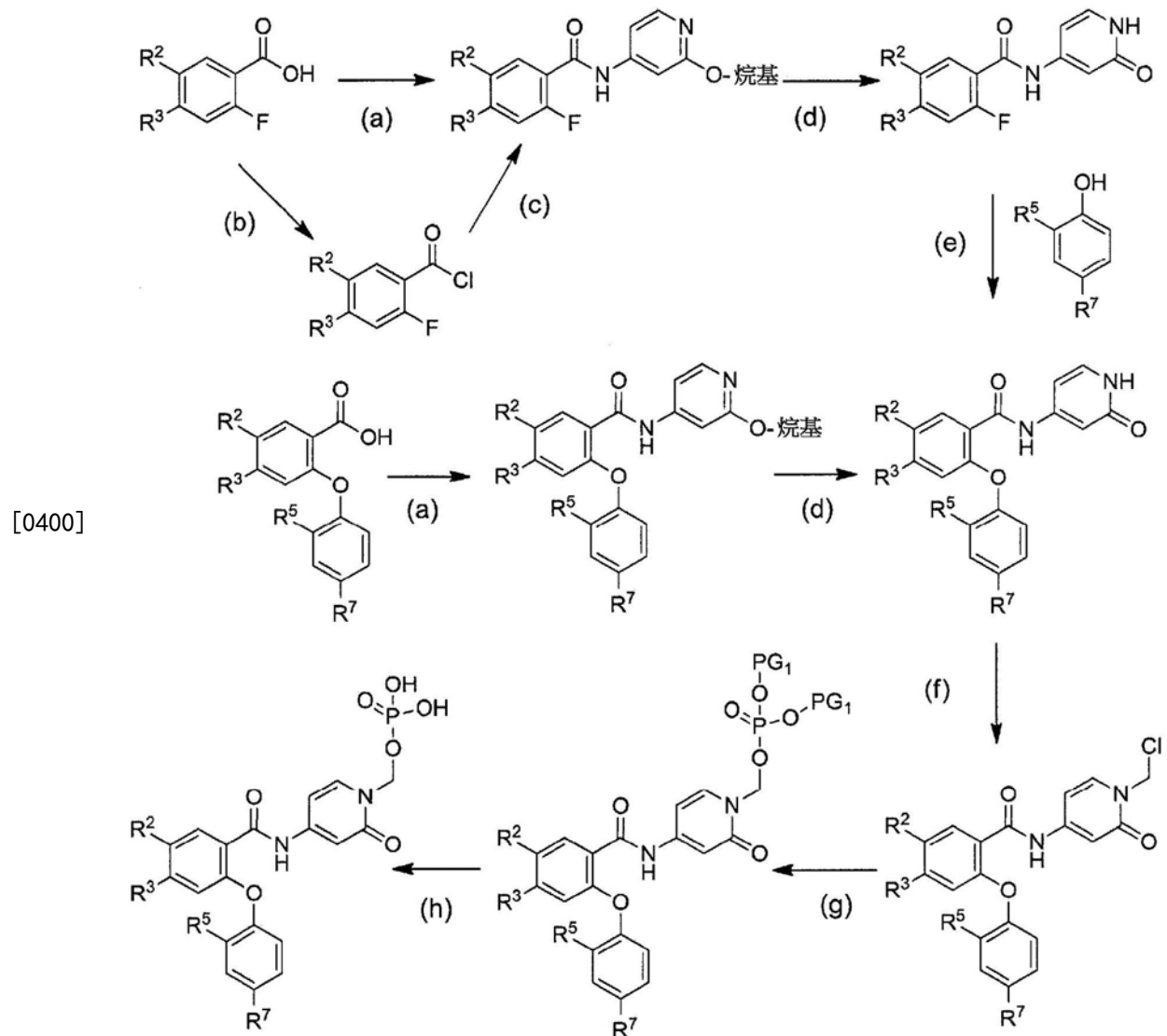
式I的化合物或包含该化合物的组合物。本发明的另一实施方式涉及抑制生物样品中的 $\text{Na}_v1.8$ 活性,该方法包括使该生物样品与式I的化合物或包含该化合物的组合物接触。本文所用的术语“生物样品”包括(但不限于)细胞培养物或其提取物;由哺乳动物获得的活组织检查材料或其提取物;且血液、唾液、尿、粪便、精液、眼泪或其他体液或其提取物。

[0396] 抑制生物样品中的 $\text{Na}_v1.8$ 活性适用于本领域技术人员已知的多种目的。此类目的实例包括(但不限于)研究生物学和病理学现象中的钠通道、以及比较评估新的钠通道抑制剂。

[0397] 反应方案及实施例

[0398] 本发明化合物可容易地使用以下方法来制备。下文反应方案1中例示了制备本发明化合物的一般方法。

[0399] 反应方案1:式I化合物的制备,其中X为 $\text{P}(O)(\text{OH})_2$ :

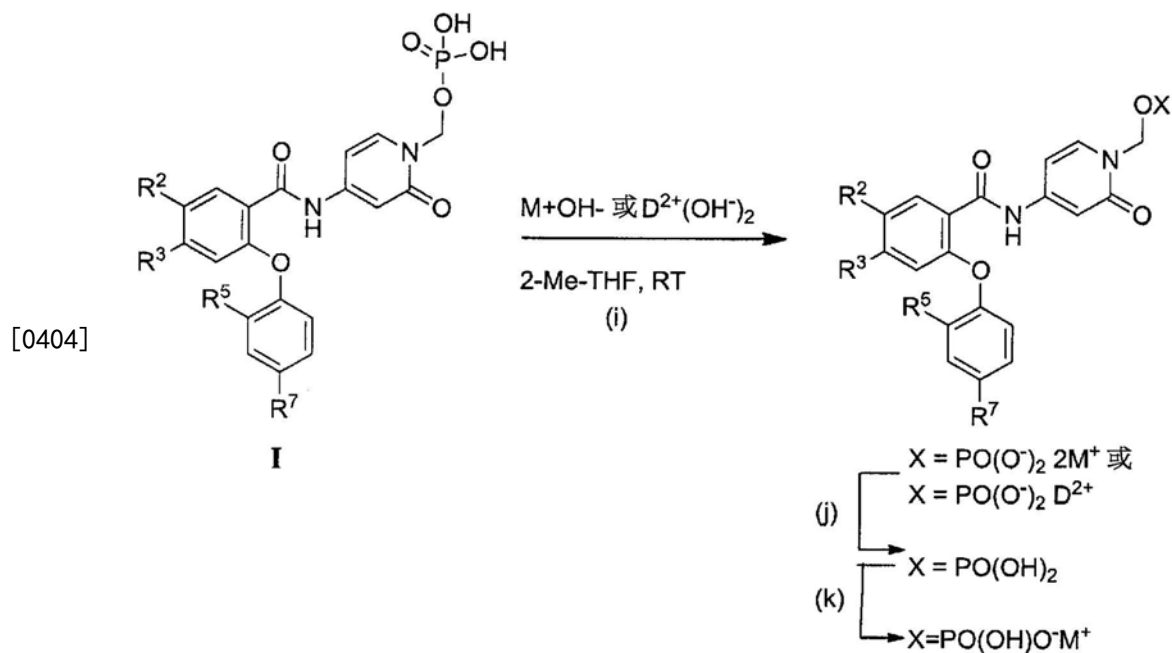


[0401] a) 烷氧基吡啶-4-胺(即2-甲氧基吡啶-4-胺)、偶合剂(即HATU、EDCI、HOBT)、碱(即N-甲基吗啉、 $\text{Et}_3\text{N}$ )、溶剂(即DMF、二氯甲烷);(b)  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ 、DMF于溶剂(即二氯甲烷)中的溶液;(c) 2-甲氧基吡啶-4-胺、碱(即吡啶)、溶剂(即二氯甲烷、DMF);(d) TMSI或HBr、溶剂(即乙腈或乙酸);(e) 碱(即 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ )、溶剂(即DMF、NMP、二噁烷)、热;(f)

C1CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl、溶剂(即CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、DMF)；(g) 磷酸化试剂(即K(PG<sub>1</sub>)<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 包括K(t-Bu)<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>等)、(n-Bu)<sub>4</sub>NI、溶剂(即DMF)、碱(例如DIPEA)、热(即70℃)；(h) HOAc、H<sub>2</sub>O、溶剂(即CH<sub>3</sub>CN)、热(即70℃)。

[0402] 本领域技术人员应认识到,以上反应方案1中的步骤(f)及(g)可不分离中间体氯化物而合并成单个的步骤。

[0403] 反应方案1A:式I的化合物的制备,其中X为P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>2M<sup>+</sup>, X为P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>D<sup>2+</sup>或X为P(O)(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>:



[0405] (i) M<sup>+</sup>OH<sup>-</sup>或D<sup>2+</sup>(OH<sup>-</sup>)<sub>2</sub>、2-MeTHF；(j) H<sup>+</sup>水溶液；(k) M<sup>+</sup>OH<sup>-</sup>水溶液

[0406] 式I化合物的盐可如反应方案1A中所示制备。在步骤(i)中,用M<sup>+</sup>OH<sup>-</sup>或D<sup>2+</sup>(OH<sup>-</sup>)<sub>2</sub>处理的化合物I的溶液提供化合物的双阴离子形式(X = -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> • 2M<sup>+</sup>或-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>D<sup>2+</sup>)。化合物的游离酸形式(X = PO(OH)<sub>2</sub>)可通过用酸的水溶液处理双阴离子形式而获得。化合物的单阴离子形式(X = PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>)可通过用1当量的M<sup>+</sup>OH<sup>-</sup>处理游离酸形式来制备。

[0407] 实施例

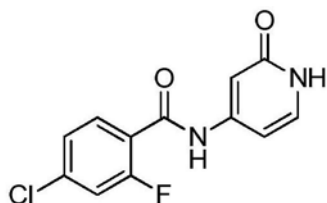
[0408] 一般方法:以在诸如二甲亚砜-d<sub>6</sub>(DMSO)等适当氘化溶剂中的溶液形式获得<sup>1</sup>H NMR(400MHz)及<sup>31</sup>P NMR(162MHz)谱。使用Applied Biosystems API EX LC/MS系统获得质谱(MS)。通过反相HPLC使用来自Phenomenex的Kinetix C18柱(50×2.1mm, 1.7μm粒子)(pn: 00B-4475-AN)及经3分钟1-99%的流动相B的双梯度操作来测定化合物的纯度及滞留时间。流动相A = H<sub>2</sub>O(0.05%CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H)。流动相B = CH<sub>3</sub>CN(0.05%CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H)。流速 = 2mL/min, 注射体积 = 3μL, 且柱温度 = 50℃。使用具有230-400目的粒度的硅胶-60进行硅胶色谱。吡啶、二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈(ACN)、甲醇(MeOH)及1,4-二噁烷来自Baker或Aldrich, 在一些情况下, 这些试剂保持在干氮下的Aldrich Sure-Seal瓶中。除非另有说明, 所有反应均进行磁力搅拌。HATU表示(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐)。

[0409] 实施例1

[0410] 4-氯-2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺的制备



[0411]



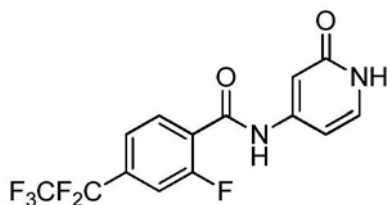
[0412] 在室温下搅拌4-氯-2-氟-苯甲酸(7.0g,40.10mmol)、HATU(15.25g,40.10mmol)、2-甲氧基吡啶-4-胺(4.98g,40.10mmol)及Et<sub>3</sub>N(22.4mL,160.4mmol)于二氯甲烷(63.0mL)中的溶液过夜。通过柱色谱用乙酸乙酯于己烷中的梯度(0-50%)洗脱来纯化粗混合物,得到呈白色固体状的4-氯-2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)苯甲酰胺(4.35g,39%)。ESI-MS m/z计算值280.04,实测值281.3(M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:1.31分钟(3分钟操作)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.80(s,1H),8.09(m,1H),7.73(t,J=8.0Hz,1H),7.66(dd,J=10.1,1.9Hz,1H),7.46(dd,J=8.3,1.9Hz,1H),7.21(m,2H),3.84(s,3H) ppm。

[0413] 向4-氯-2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)苯甲酰胺(4.35g,15.50mmol)于乙腈(145.0mL)中的溶液中添加TMSI(8.8mL,62.0mmol)。在50℃下搅拌反应物过夜。蒸发乙腈且用乙酸乙酯研磨粗固体。通过过滤分离固体且用乙酸乙酯洗涤,得到4-氯-2-氟-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺(3.8g,92%)。ESI-MS m/z计算值266.02,实测值267.1(M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:1.23分钟(3分钟操作)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.86(s,1H),7.73(t,J=8.0Hz,1H),7.68(dd,J=10.1,1.9Hz,1H),7.60(d,J=7.1Hz,1H),7.47(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),7.11(d,J=2.0Hz,1H),6.71(dd,J=7.1,2.1Hz,1H) ppm。

[0414] 实施例2

[0415] 2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺的制备

[0416]



[0417] 在0℃下将4-溴-2-氟-苯甲酰氯(2g,8.42mmol)于二氯甲烷(10.0mL)中的溶液逐滴添加至2-甲氧基吡啶-4-胺(1.0g,8.42mmol)、吡啶(2.0mL,25.27mmol)及二氯甲烷(40.0mL)的混合物中。使混合物升温至室温并在该温度下搅拌过夜。将混合物倒入1N HCl(200mL)及二氯甲烷(200mL)中。分离各层并用硫酸钠干燥有机层,过滤并在减压下浓缩,得到呈灰白色固体状的4-溴-2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)苯甲酰胺(1.2g,44%)。ESI-MS m/z计算值323.99,实测值325.1(M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:1.37分钟(3分钟操作)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.80(s,1H),8.11-8.06(m,1H),7.79(dd,J=9.8,1.7Hz,1H),7.68-7.62(m,1H),7.59(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),7.23-7.18(m,2H),3.84(s,3H) ppm。

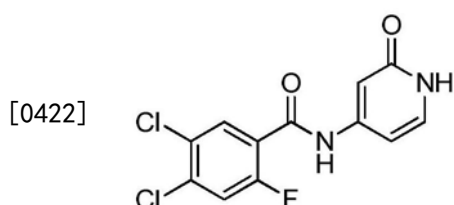
[0418] 向加压容器中的4-溴-2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)苯甲酰胺(800mg,2.46mmol)及铜(1.6g,24.61mmol)于DMSO(15mL)中的搅拌溶液中鼓泡入1,1,1,2,2-五氟-2-碘-乙烷(4.1g,16.47mmol)。密封容器并在120℃下加热16小时。用水稀释反应混合物并通过硅胶塞过滤,然后用乙酸乙酯(4×)萃取。合并有机相,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且蒸发至干,得到粗混合物,通过柱色谱使用乙酸乙酯于己烷中的梯度(0-40%)来纯化,得到呈灰白色固体状的2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酰胺(200mg,

22%)。ESI-MS  $m/z$  计算值364.06, 实测值365.3 (M+1)<sup>+</sup>; 滞留时间: 1.39分钟 (3分钟操作)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.98 (s, 1H), 8.11 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.95 (dd, J=7.4Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm。

[0419] 在100℃下搅拌2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酰胺 (200mg, 0.55mmol) 于HBr的乙酸溶液 (1.3mL 33w/v%, 5.49mmol) 中的溶液2小时, 此时添加1ml HBr的乙酸溶液 (33w/v%) 并在100℃下搅拌混合物4小时, 然后冷却至室温。用水稀释反应混合物, 形成沉淀物。将沉淀滤出, 用水 (2×)、冷的甲基叔丁基醚洗涤并在真空下干燥, 得到呈淡灰色固体状的2-氟-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酰胺 (138mg, 72%)。ESI-MS  $m/z$  计算值350.05, 实测值351.3 (M+1)<sup>+</sup>; 滞留时间: 1.3分钟 (3分钟操作)。

[0420] 实施例3

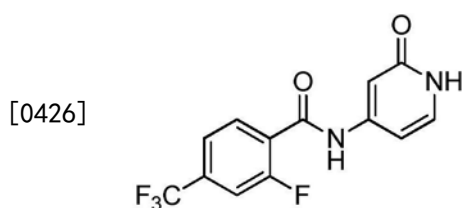
[0421] 4,5-二氯-2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺的制备



[0423] 在室温下搅拌2-甲氧基吡啶-4-胺 (186.2mg, 1.5mmol)、4,5-二氯-2-氟-苯甲酸 (285.1mg, 1.36mmol)、HATU (622.4mg, 1.64mmol) 及N-甲基吗啉 (299.9 $\mu$ L, 2.73mmol) 于DMF (3mL) 中的溶液16小时。将反应混合物倒入水中且用乙酸乙酯 (3×) 萃取。合并有机相, 用水 (3×)、盐水洗涤且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 通过短硅胶塞过滤且蒸发至干。将物质溶解于HBr (乙酸溶液) (6.689mL 33w/v%, 27.28mmol) 中并在95℃下搅拌16小时。冷却溶液至室温, 过滤并依次用水 (2×) 及乙醚 (2×) 洗涤固体产物, 在真空下干燥, 得到呈灰白色固体状的4,5-二氯-2-氟-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺 (250mg, 61%)。ESI-MS  $m/z$  计算值299.99, 实测值301.3 (M+1)<sup>+</sup>; 滞留时间: 1.16分钟 (3分钟操作)。

[0424] 实施例4

[0425] 2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (19) 的制备



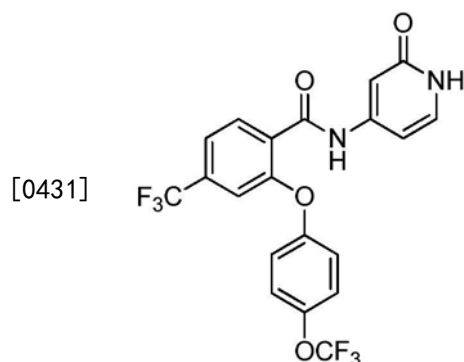
[0427] 在0℃下将2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰氯 (25.0g, 110.3mmol) 于二氯甲烷 (125.0mL) 中的溶液逐滴添加至2-甲氧基吡啶-4-胺 (13.7g, 110.3mmol)、吡啶 (26.8mL, 330.9mmol) 及二氯甲烷 (500.0mL) 的混合物中。使混合物升温至室温并在该温度下搅拌过夜。将混合物倒入1N HCl (200mL) 及二氯甲烷 (200mL) 中。分离各层并用硫酸钠干燥有机层, 过滤并在减压下浓缩。将产物在己烷中制成浆液, 倾析己烷并在减压下干燥产物, 得到呈乳膏状固体形式的2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (25.7g, 74%)。ESI-MS  $m/z$  计算值314.07, 实测值315.3 (M+1)<sup>+</sup>; 滞留时间: 1.49分钟 (3分钟操作)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.96 (s, 1H), 8.15-8.04 (m, 1H), 8.00-7.85 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.1Hz,

1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm。

[0428] 向2-氟-N-(2-甲氧基-4-吡啶基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(1.00g, 3.18mmol)于乙酸(6.0mL)中的溶液中添加HBr(33%乙酸溶液)(3.9mL 33w/v%, 15.91mmol)并在100℃下搅拌混合物6小时。再添加HBr(2mL, 33%乙酸溶液)并在室温下搅拌混合物过夜。然后在混合物冷却至室温前在100℃下加热2小时。使该混合物分配于乙酸乙酯与水之间。分离各层且用乙酸乙酯(3×)萃取水层。用水及盐水(2×)洗涤经合并的有机相,用硫酸钠脱水,过滤并在减压下浓缩。将固体在甲基叔丁基醚中制成浆液且过滤,得到2-氟-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(19)(731mg, 76%)。ESI-MS m/z计算值301.05, 实测值301.3 (M+1)<sup>+</sup>; 滞留时间: 1.35分钟(3分钟操作)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.33 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.81 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.41 (dd, J=7.2, 2.1Hz, 1H) ppm。

[0429] 实施例5

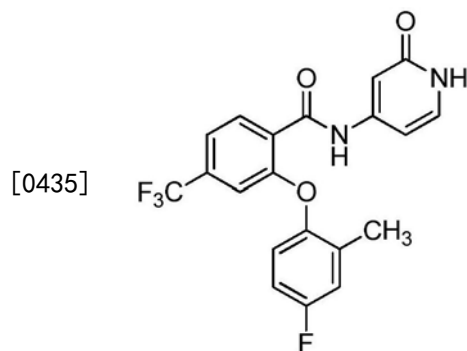
[0430] N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(5a)的制备



[0432] 将Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(651.6mg, 2mmol)添加至2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(60.0mg, 0.2mmol)及4-(三氟甲氧基)酚(259.1μL, 2mmol)于DMF(1mL)中的溶液中并在100℃下搅拌反应物1小时。过滤反应物,通过反相HPLC使用乙腈于水中的梯度(10-99%)且使用HCl作为改性剂进行纯化,得到N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(5a)(25.7mg, 28%)。ESI-MS m/z计算值458.07, 实测值459.5 (M+1)<sup>+</sup>; 滞留时间: 1.80分钟(3分钟操作)。

[0433] 实施例6

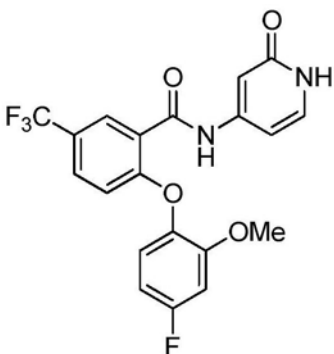
[0434] 2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(9a)的制备



[0436] 在100℃下加热2-氟-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺(13.6g,45.30mmol)、4-氟-2-甲基-酚(17.1g,135.9mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (44.28g,135.9mmol)和DMF(340.0mL)的混合物1.5小时。冷却混合物至室温且倒入水(500mL)中。剧烈搅拌混合物30分钟,然后将其过滤。将固体用水(250mL)洗涤且用甲基叔丁基醚(200mL)制成浆液。过滤混合物,用己烷( $2 \times 400\text{mL}$ )制成浆液并在真空下干燥滤液,得到呈固体状的2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(9a)(13.1g,70%)。ESI-MS  $m/z$ 计算值406.09,实测值407.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>;滞留时间:1.73分钟(3分钟操作)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.28(s,1H),10.63(s,1H),7.84(d, $J=7.8\text{Hz}$ ,1H),7.60(d, $J=7.1\text{Hz}$ ,1H),7.31(d, $J=7.2\text{Hz}$ ,1H),7.26-7.20(m,1H),7.14-7.06(m,2H),7.00-6.95(m,1H),6.75(d, $J=1.8\text{Hz}$ ,1H),6.38(dd, $J=7.2,2.1\text{Hz}$ ,1H),2.16(s,3H)ppm。

[0437] 实施例7

[0438] 2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(4a)的制备



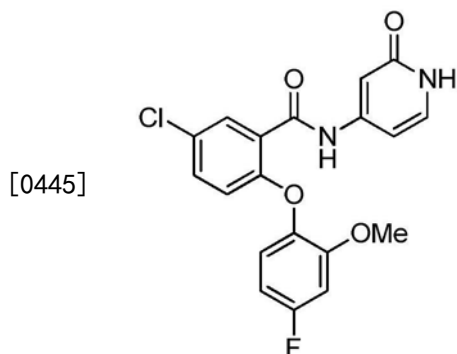
[0440] 将 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (651.6mg,2.0mmol)添加至2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(60.0mg,0.2mmol)及4-氟-3-甲氧基酚(228 $\mu\text{l}$ ,2.0mmol)于DMF(1mL)中的溶液中并在100℃下搅拌反应物1小时。过滤反应物,通过反相HPLC使用乙腈于水中的梯度(10-99%)且使用HCl作为改性剂纯化,得到2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(4a)(67.9mg,80%)。ESI-MS  $m/z$ 计算值422.09,实测值423.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>;滞留时间:1.56分钟(3分钟操作)。

[0441] 根据以上对于母化合物4a所述操作类似的操作,从2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺和下述的醇制备以下化合物。

化合物编号	产物	醇
18a	2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺	4-氟苯酚
15a	N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(邻甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺	2-甲基酚
11a	2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺	2-氯-4-氟-酚
10a	2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺	4-氟-2-甲基-酚
8a	N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺	4-(三氟甲氧基)酚
17a	N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺	2-(三氟甲氧基)酚

[0443] 实施例8

[0444] 5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺 (7a) 的制备



[0446] 将 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (879.9mg, 2.7mmol) 添加至2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-氯苯甲酰胺 (72.0mg, 0.27mmol) 及4-氟-3-甲氧基酚 (307.7 $\mu\text{l}$ , 2.7mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液中并在100 $^\circ\text{C}$ 下搅拌反应物1小时。过滤反应物,通过反相HPLC使用乙腈于水中的梯度(10-99%)且使用HCl作为改性剂纯化,得到5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺 (7a) (31.8mg, 30%)。ESI-MS  $m/z$ 计算值388.06,实测值389.10 ( $M+1$ ) $^+$ ;滞留时间:1.52分钟(3分钟操作)。

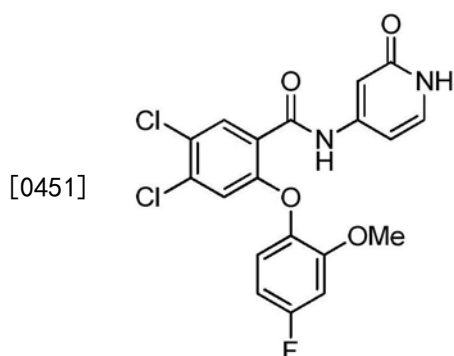
[0447] 根据以上对于母化合物7a所述操作类似的操作,从5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧

基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺和下述的醇制备以下化合物。

化合物编号	产物	醇
[0448] 12a	5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺	4-氟-2-甲基-酚
14a	5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺	2-氯-4-氟-酚

[0449] 实施例9

[0450] 4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺 (1a) 的制备



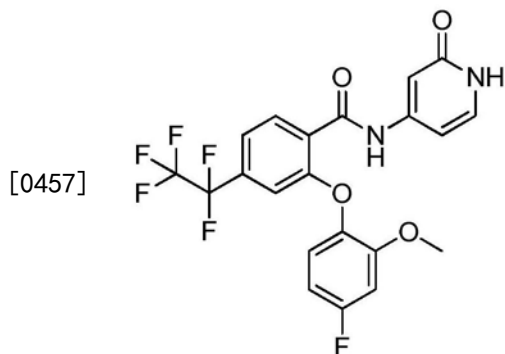
[0452] 将 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (97.7mg, 0.3mmol) 添加至4,5-二氯-2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺 (30.1mg, 0.1mmol) 及4-氟-3-甲氧基酚 (42.6mg, 0.3mmol) 于NMP (0.5mL) 中的溶液中并在90℃下搅拌反应物2小时。过滤反应物,通过反相HPLC使用乙腈于水中的梯度 (1-99%) 且使用HCl作为改性剂纯化,得到4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺 (1a) (13.2mg, 30%)。ESI-MS $m/z$ 计算值422.02,实测值423.3 (M+1)<sup>+</sup>; 滞留时间:1.57分钟 (3分钟操作)。

[0453] 根据以上对于母化合物1a所述操作类似的操作,从4,5-二氯-2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺和下述的醇制备以下化合物。

化合物编号	产物	醇
[0454] 3a	4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺	4-氟苯酚

[0455] 实施例10

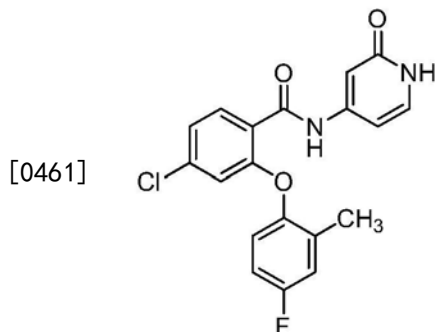
[0456] 2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺 (2a) 的制备



[0458] 将 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (69.8mg, 0.21mmol) 添加至2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺 (25mg, 0.07mmol) 及4-氟-2-甲氧基酚 (24.4 $\mu\text{L}$ , 0.2mmol) 于NMP (0.3mL) 中的溶液中并在100 $^\circ\text{C}$ 下搅拌反应物45分钟。将反应混合物倒入水:乙酸乙酯 (9:1) 中。振荡混合物且滤出固体,用乙醚洗涤,然后用乙酸乙酯研磨且干燥,得到期望产物。过滤母液且用乙酸乙酯洗涤,得到第二批物质。合并两批固体并在真空下干燥,得到呈白色固体状的2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酰胺 (2a) (15.4mg, 45%)。ESI-MS  $m/z$  计算值472.08, 实测值473.3 (M+1) $^+$ ; 滞留时间:1.62分钟。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.32 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J=10.7, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (dd,  $J=11.3, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.73 (s, 3H) ppm。

[0459] 实施例11

[0460] 4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺 (13a) 的制备

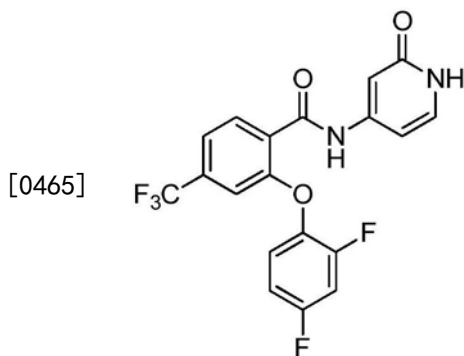


[0462] 向4-氯-2-氟-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺 (500mg, 1.87mmol) 于NMP (5mL) 中的溶液中添加4-氟-2-甲基-酚 (709.5mg, 5.62mmol) 及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.83g, 5.62mmol) 并在90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌反应混合物2小时。将反应混合物倒入水中且用乙酸乙酯 (3 $\times$ ) 萃取。合并有机相,用3NNaOH (3 $\times$ )、水、盐水洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 且蒸发至干。通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈褐色固体状的4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺 (13a) (300mg, 43%)。ESI-MS  $m/z$  计算值372.07, 实测值373.1 (M+1) $^+$ ; 滞留时间:1.5分钟 (3分钟操作)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.25 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (dd,  $J=7.9, 1.6\text{Hz}$ , 2H), 7.21 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 6.75 (dd,  $J=5.1, 1.8\text{Hz}$ , 2H), 6.38 (dd,  $J=7.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 2.16 (s, 3H) ppm。

[0463] 实施例12

[0464] 2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

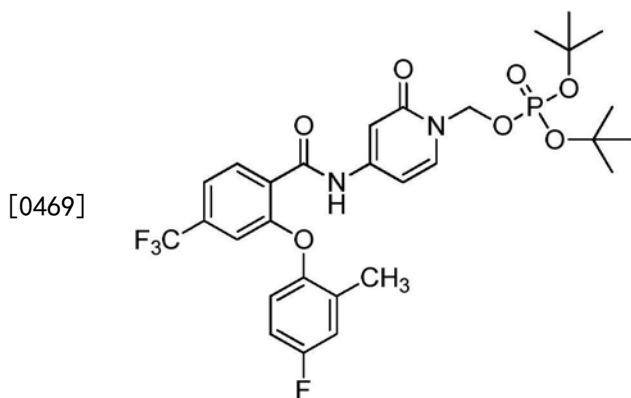
(16a)的制备



[0466] 向2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(30mg, 0.1mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加2,4-二氟苯酚(130mg, 1.0mmol)及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (325.8mg, 1.0mmol)并在100℃下搅拌反应混合物1小时。冷却反应物至25℃,过滤并通过逆相色谱法使用乙腈于水中的梯度(10-99%)且使用HCl作为改性剂纯化,得到2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(16)。ESI-MS  $m/z$ 计算值410.07,实测值411.2(M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:1.55分钟(3分钟操作)。

[0467] 实施例13

[0468] N-[1-(氯甲基)-2-氧代-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(20)的制备



[0470] 在室温下搅拌2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(9a)(406.3mg, 1.0mmol)及氯甲酸氯甲酯(106.7 $\mu\text{L}$ , 1.2mmol)于二氯甲烷(3.5mL)及N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL)中的溶液4小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且蒸发至干,得到N-[1-(氯甲基)-2-氧代-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺,其不经进一步纯化而直接用于下一步骤中。ESI-MS  $m/z$ 计算值454.07,实测值455(M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:0.73分钟(1分钟操作)。

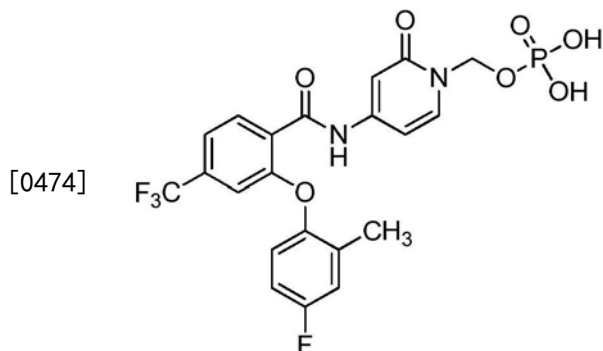
[0471] 将来自上述步骤的粗N-[1-(氯甲基)-2-氧代-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺溶解于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中。添加二叔丁氧基磷酰氧基钾(496.6mg, 2.0mmol)及碘化四丁铵(36.94mg, 0.10mmol)并在70℃下搅拌反应混合物4小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物,且依次用水及盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且蒸发至干。通过柱色谱(40g硅胶,50-100%EtOAc的己烷溶液)纯化该物质,收集具有产物的级分且



蒸发,得到呈黄色油状的磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(20)(280mg,45%),其不经进一步纯化而直接用于下一步骤中。ESI-MS  $m/z$ 计算值628.20,实测值629(M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:0.76分钟(1分钟操作)。

[0472] 实施例14

[0473] 磷酸二氢[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(9)的制备



[0475] 在70℃下搅拌磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(20)(50mg,0.080mmol)于乙腈(1mL)、H<sub>2</sub>O(1mL)及乙酸(1mL)中的溶液3小时,然后蒸发至干。然后将该物质与乙腈(3×)一起共蒸发,用乙腈研磨,过滤,用乙腈洗涤且干燥,得到呈白色固体状的磷酸二氢[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(9)(20mg,49%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.49(s,2H),10.77(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=7.6Hz,2H),7.27-7.19(m,1H),7.11(dd,J=10.9,7.6Hz,2H),6.98(s,1H),6.90(d,J=2.0Hz,1H),6.43(dd,J=7.5,2.1Hz,1H),5.53(d,J=9.7Hz,2H),2.16(s,3H)ppm。<sup>31</sup>P NMR(162MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-85%<sub>3</sub>H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液作为内标-0ppm) δ-1.76(t,J=9.6Hz,1H)。

[0476] 根据以下操作进一步纯化该物质。向磷酸二氢[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(9)(30.00mg,0.05810mmol)于异丙醇(600.0μL)中的搅拌悬浮液中添加甲醇(300.0μL),从而使物质变成溶液。添加NaOH(14.52μL 4M,0.058mmol),从而产生白色沉淀物,并在室温下搅拌混合物30分钟。然后冷却反应混合物至0℃,过滤,用冷的异丙醇洗涤并在真空下干燥,得到呈白色固体状的磷酸二氢[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(9)。ESI-MS  $m/z$ 计算值516.07,实测值517.0(M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:0.57分钟(1分钟UPLC操作)。

[0477] 实施例15

[0478] 磷酸二氢[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(9)的替代性制备

[0479] 在65℃下在真空下使2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺单水合物(9a)(6.0g,14.7mmol)的样品脱水。在室温下搅拌无水2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(9a)(5.0g,12.31mmol)及N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)于二氯甲烷(50.0mL)中的溶液,添加氯甲酸氯甲酯(1.64ml,18.46mmol)并在室温下搅拌溶液1小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且蒸发至干。通过柱色谱(40g硅

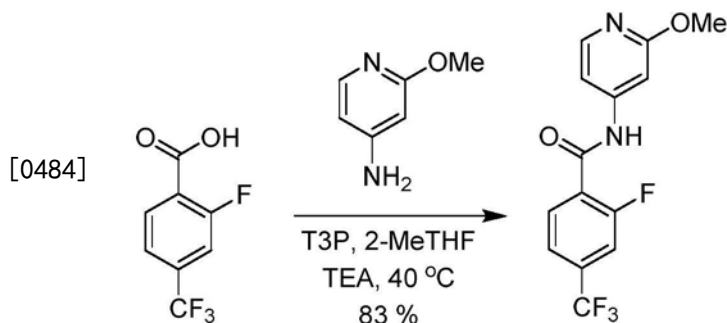
胶, 20-100% EtOAc 的己烷溶液) 纯化所得油状物, 收集产物级分且蒸发, 得到 N-[1-(氯甲基)-2-氧代-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺 (3.26g, 7.168mmol), 将其不经进一步纯化而直接用于下一步骤中。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.83 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, J=7.7, 2.0Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.50 (dd, J=7.6, 2.3Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm。

[0480] 在 70°C 下搅拌 N-[1-(氯甲基)-2-氧代-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺 (500mg, 1.1mmol)、二叔丁氧基磷酰氧基钾 (409.2mg, 1.65mmol)、碘化四丁铵 (20.3mg, 0.05mmol) 及二异丙基乙胺 (191.4μL, 1.1mmol) 于乙腈 (10.0ml) 中的混合物 1 小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用水及盐水洗涤, 且蒸发有机层至干燥。通过柱色谱 (4g 硅胶, 25-100% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗物质, 收集产物级分且蒸发, 得到呈淡琥珀色固体状的磷酸二叔丁基 [4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基] 甲酯 (20) (390mg, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.83 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, J=7.7, 2.0Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.50 (dd, J=7.6, 2.3Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm。

[0481] 在 70°C 下搅拌磷酸二叔丁基 [4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基] 甲酯 (20) (350mg, 0.557mmol) 于乙腈 (7mL)、乙酸 (7mL) 及 H<sub>2</sub>O (7mL) 中的溶液且依次进行脱保护反应及 HPLC。1.5 小时后完成脱保护。部分浓缩反应混合物以移除大多数乙腈, 然后添加甲苯 (100ml) 且蒸发混合物以共沸移除水及乙酸。向所得悬浮液中添加庚烷 (10ml), 蒸馏悬浮液至 2-3 体积 (1ml)。添加庚烷 (2ml), 在室温下进一步搅拌悬浮液且过滤。在真空中干燥所收集的固体, 得到呈灰白色结晶固体状的磷酸二氢 [4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基] 甲酯 (9) (254mg, 88.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.52 (s, 2H), 10.77 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.09 (dd, J=10.9, 7.6Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.43 (dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.53 (d, J=9.7Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm。<sup>31</sup>P NMR (162MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -2.35 (t, J=9.6Hz, 1H) ppm。

[0482] 实施例 15A

[0483] 2-氟-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺的制备

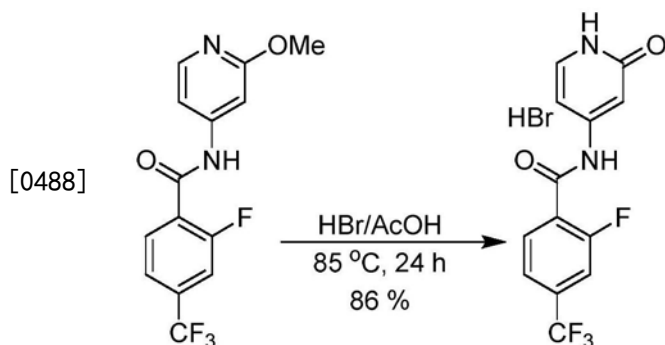


[0485] 50L 带夹套的玻璃反应器中安装 N<sub>2</sub> 入口、机械搅拌器及冷凝器。将搅拌器设定成 150rpm 且夹套温度设定在 40°C 下, 将 2-Me-THF (6.000L, 3.0vol)、2-氟-4-(三氟甲基) 苯甲酸 (2000g, 9.610mol)、2-甲氧基吡啶-4-胺 (1.278kg, 10.09mol) 及 TEA (2.917kg, 4.018L,

28.83mol) 添加至反应器中, 从而产生略混浊的淡琥珀色溶液。将反应器转换为反应控制且加热至35℃。向溶液中经30-45分钟添加T3P的2-Me-THF溶液(9.176kg, 9.176L 50w/w%, 14.42mol), 从而产生淡琥珀色溶液。2小时后, 通过HPLC分析判定反应完全(1剩余<2%)。用水(1.000L, 0.5vol) 淬灭反应物, 其通过加料漏斗经10分钟的时间添加以控制放热淬灭反应。然后用2-Me-THF(8.000L, 4.0vol) 及水(8.000L, 4.0vol) 稀释混合物并在30-40℃下搅拌30分钟。停止搅拌后, 使各层分离且移除水层。用10%NaOH水溶液(6.000L, 3.0vol) 洗涤有机层, 搅拌从而产生乳液。添加盐水(500.0mL, 0.25vol) 且搅拌混合物约5分钟。分离各层且移除水层。再用盐水(10.00L, 5.0vol) 洗涤有机层, 且排出水层。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 通过硅藻土(Celite) 过滤。用2-Me-THF(4.000L, 2.0vol) 洗涤滤饼且拉吸干燥。将滤液转移至旋转蒸发器, 并在40℃的浴温及150mbar的压力下开始溶剂的部分蒸馏, 从而在混合物中形成固体。在部分蒸馏期间分批添加环己烷(10.00L, 5.0vol)。停止蒸馏, 将反应混合物(约8L) 在旋转蒸发器上制成浆液, 且将浴温降至室温。过滤混合物, 用环己烷(2.000L, 1.0vol) 洗涤滤饼并在氮气层下拉吸干燥, 得到淡黄色固体。将固体自漏斗用勺舀出并在真空中干燥(40℃, <30mbar, 旋转蒸发器), 得到呈灰白色的精细固体状的2-氟-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺(2,501g, 7.959mol, 83%)。

[0486] 实施例15B

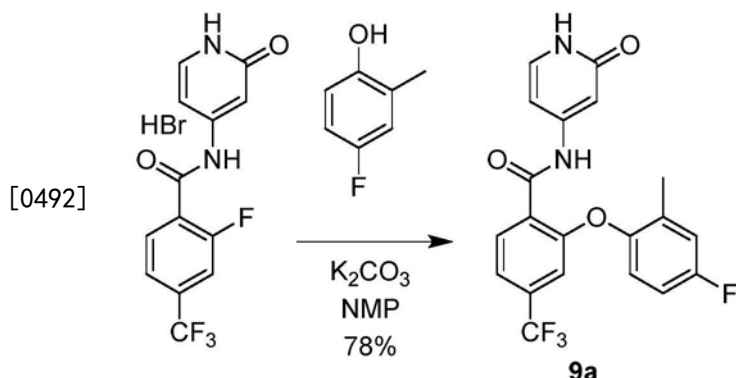
[0487] 2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺氢溴酸盐的制备



[0489] 向50L安装有N<sub>2</sub>入口及机械搅拌器装置的带夹套的玻璃反应器中添加AcOH(17.50L, 7.0vol) 及2-氟-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺(2500g, 7.956mol), 且搅拌所得混合物。添加HBr的H<sub>2</sub>OAc溶液(5.853kg, 3.928L 33w/w%, 23.87mol), 从而引起温和的放热且产生淡琥珀色溶液。随着添加更多HBr, 溶液变成较暗的琥珀。经约30分钟将反应混合物的温度增加至温和的回流(70℃, 内部温度), 从而产生大量气体(MeBr、HBr)。然后经1.5小时将反应混合物的内部温度增至85℃, 并在85℃的温度下继续搅拌过夜。通过HPLC分析监测反应进程直至完成, 其在约16小时后完成(相对于产物2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺氢溴酸盐, 2-氟-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺剩余<1%)。经30分钟将反应混合物的内部温度自85℃降至50℃, 然后添加甲苯(7.500L, 3.0vol)。继续搅拌10-15分钟。然后将反应混合物的内部温度降至20℃, 并在此温度下搅拌混合物1-2小时。然后过滤反应混合物, 用甲苯(7.500L, 3.0vol) 洗涤湿滤饼且拉吸干燥。将固体物质自过滤器用勺舀出并在真空中干燥(40℃, 10-25mbar, 旋转蒸发器), 得到呈白色结晶固体状的2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺氢溴酸盐(2609g, 6.846mol, 86%)。

[0490] 实施例15C

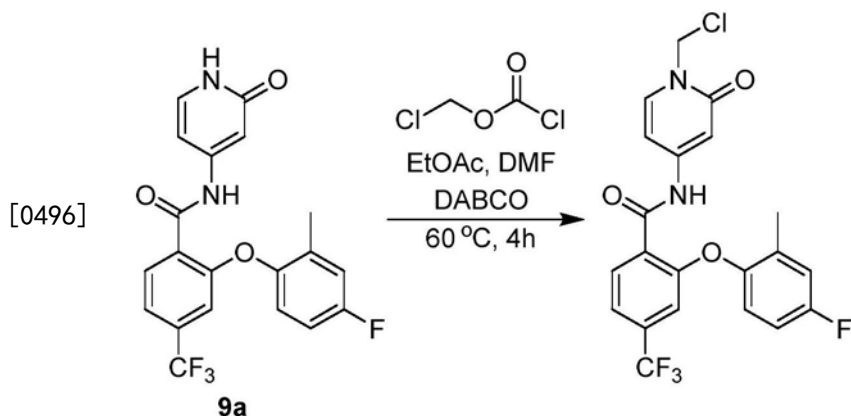
[0491] 2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(9a)的制备



[0493] 向50L安装有N<sub>2</sub>入口及机械搅拌器的带夹套的玻璃反应器中添加1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)(3.75L)。搅拌溶液,添加2-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺氢溴酸盐(1500.2g,3.94mol,1.0eq)且用NMP(1L)冲洗,且将夹套温度调节至35℃。然后经10分钟逐份添加碳酸钾(1631.9g,11.8mol,3.0eq,325目),期间反应温度增至40℃。用4-氟-2-甲基苯酚(5,546.1g,4.33mol,1.1eq,AKScientific)于NMP(2.25L)中的溶液在搅拌下处理所得悬浮液,然后用NMP(0.75L)冲洗加料漏斗,得到橙色悬浮液。经30分钟将夹套温度升至61℃并在氮气下搅拌悬浮液过夜,此时通过HPLC分析判定反应完全。向反应混合物中添加2-甲基四氢呋喃(15L)及水(15L)且搅拌混合物直至所有固体溶解。停止搅拌,排出橙色水层,并在搅拌及约52℃的夹套温度下用水(7.5L)洗涤有机层。重复4次水溶液洗涤操作(3×7.5L水洗涤,然后1×4.5L水洗涤)。在50.8℃的夹套温度下搅拌所得有机浆液,且添加乙酸异丙酯(6L,SigmaAldrich)。经30分钟将夹套温度逐渐降至20℃,且搅拌浆液过夜,然后通过过滤收集所沉淀的固体。使所收集的固体返回反应器,在搅拌约2小时下在乙酸异丙酯中制成浆液,然后过滤,用乙酸异丙酯(1.5L)冲洗并在65℃下在真空中干燥,得到1253.1g(78%)呈灰白色固体状的2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(9a)。

[0494] 实施例15D

[0495] N-(1-(氯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺的制备

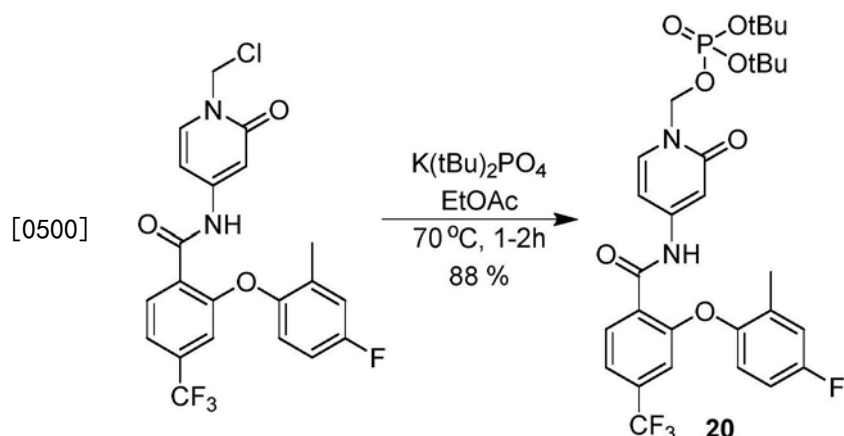


[0497] 在氮气下,向50L安装有N<sub>2</sub>入口及机械搅拌器且夹套温度设定在20℃下的带夹套

的玻璃反应器中添加2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(9a,2482.0g,6.11mol,1.0eq)。在100rpm下搅拌下依次添加乙酸乙酯(25L)及1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)(342.6g,3.05mol,0.5eq)且DMF(1.25L,Sigma-Aldrich)。然后经30分钟添加氯甲酸氯甲酯(815ml,9.16mol,1.5eq)。添加氯甲酸氯甲酯完成时,经30分钟将夹套温度逐渐升至60℃。在约60℃下搅拌所得黄色浆液3小时,此时通过HPLC分析判定反应完全。经20分钟将夹套温度逐渐降至15℃,然后通过经10分钟缓慢添加水(500ml)淬灭反应物。再添加水并在115rpm下搅拌混合物15分钟。停止搅拌,丢弃水层,且依次用水(5L)及NaHCO<sub>3</sub>(137g)于水(620ml)中的饱和溶液洗涤有机层。将有机层用5g N-(1-(氯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(7)作为晶种,并在旋转蒸发器(40℃,真空)中部分浓缩所得浆液(移除18.5L有机相)。在室温下在氮气气氛下储存所得悬浮液过夜,期间其他物质自溶液结晶出。用庚烷冲洗剩余溶剂,根据需要添加更多庚烷以维持体积在10L。在室温下在旋转蒸发器上搅拌浓稠悬浮液45分钟,然后通过过滤收集固体。用庚烷(2.5L)洗涤灰白色固体,然后在真空中干燥(40℃,完全室内真空),得到2409g(87%)呈灰白色结晶固体状的N-(1-(氯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺。

[0498] 实施例15E

[0499] 磷酸二叔丁基((4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)酯(20)的制备

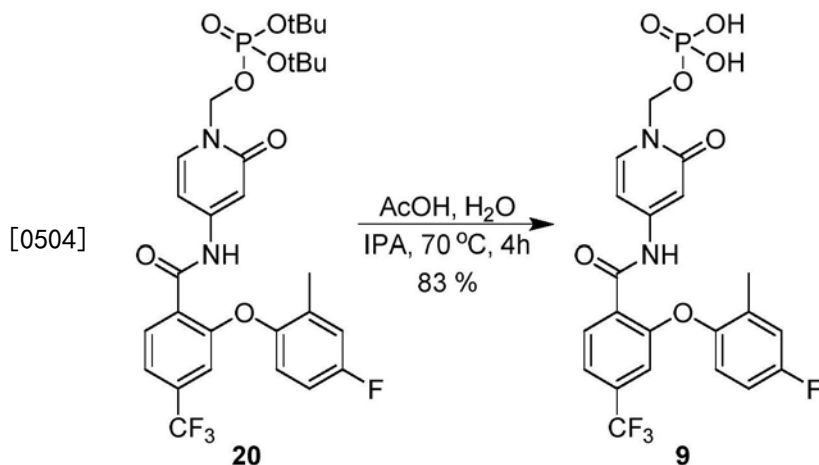


[0501] 在氮气下向50L安装有N<sub>2</sub>入口及机械搅拌器且夹套温度设定在41℃下的带夹套的玻璃反应器中添加N-(1-(氯甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(1199.5g,2.64mol,1.0eq)。在搅拌下添加乙酸乙酯(12L),得到悬浮液。向混合物中依次添加二叔丁基磷酸钾(792.7g,95%纯度,3.03mol,1.15eq)及TBAI(9.7g,0.026mol,0.01eq),且经20分钟将夹套温度逐渐升至71℃。搅拌所得凝胶状悬浮液4.5小时,此时HPLC分析表明反应完全。经15分钟将夹套温度逐渐升至30℃,然后在搅拌下添加水(6L)。将水层排出,然后用水两次洗涤有机层(1×3.6L,然后1×2.4L)。在40℃下使用旋转蒸发器浓缩有机层至3.0-3.5体积。添加庚烷(1.8L)作为反溶剂,然后关闭旋转蒸发器的溶液加热器,使混合物冷却至室温并在40rpm下搅拌过夜。通过过滤收集固体,用庚烷(1.2L)冲洗,然后在45℃下在真空中干燥,得到1417.7g(88%)呈淡琥珀色结晶固体状的磷酸二叔丁基((4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1

(2H)-基)甲基)酯(20)。

[0502] 实施例15F

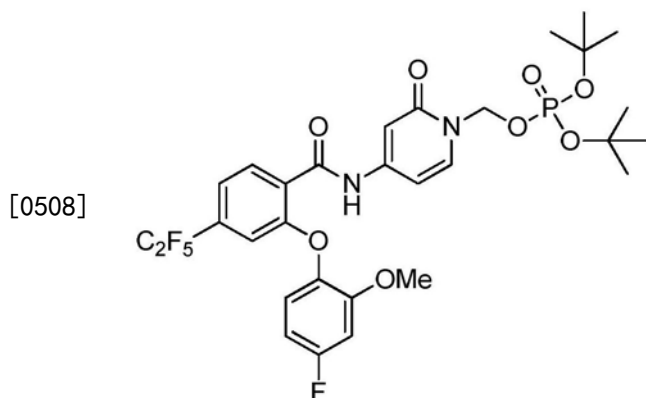
[0503] 磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯(9)的制备



[0505] 向72L安装有N<sub>2</sub>入口及机械搅拌器且夹套温度设定在40℃下的带夹套的玻璃反应器中添加磷酸二叔丁基((4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)酯(20,2820.9g,4.49mol,1.0eq)及异丙醇(25.4L,9.0体积)。在200rpm下搅拌混合物且添加乙酸(14.1L,5.0体积),得到澄清溶液。精致过滤澄清溶液且转移至50L在100rpm下搅拌的带夹套的玻璃反应器系统中。添加水(5.6L)且经20分钟将夹套温度逐渐升至71℃。搅拌且加热4.5小时后,HPLC分析表明反应完全。经3小时将夹套温度逐渐降至19℃,且产物开始自溶液结晶。通过过滤收集固体,用丙酮(5L)冲洗。将固体添加返回反应器容器,添加丙酮(8.5L),经10分钟将夹套温度逐渐升至45℃且搅拌悬浮液。40分钟后,经30分钟将夹套温度逐渐升至20℃,并通过过滤收集结晶固体,用丙酮(5L)冲洗并在50℃下在真空中干燥,得到1917.7g(83%)呈白色结晶固体状的磷酸二氢(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯(9)白色固体。

[0506] 实施例15G

[0507] N-[1-(氯甲基)-2-氧代-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(21)的制备

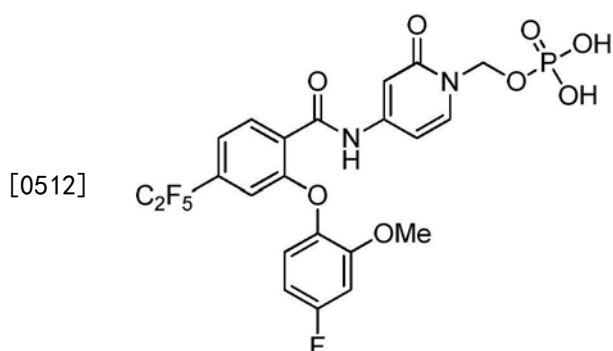


[0509] 在室温下搅拌2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酰胺(2a)(99.9mg,0.2115mmol)及氯甲酸氯甲酯(32.73mg,22.04μL,

0.2538mmol) 于DCM (900 $\mu$ L) 和DMF (100 $\mu$ L) 中的溶液4小时(气体释放)。用EtOAc稀释反应混合物,用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液、盐水洗涤有机相,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且蒸发至干。将残余物溶解于DMF (999 $\mu$ L) 中,添加二叔丁氧基磷酰氧基钾(105.0mg, 0.4230mmol) 及碘化四丁铵(7.81mg, 0.021mmol) 并在70 $^{\circ}$ C下搅拌反应混合物4小时。冷却反应混合物,用水稀释且用EtOAc (3 $\times$ ) 萃取。合并有机相,依次用水及盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且蒸发至干。通过柱色谱(4g硅胶;0-100%EtOAc的己烷溶液) 纯化,得到呈透明油状的磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基) 苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(21) (35mg, 0.05039mmol, 23.8%)。ESI-MS  $m/z$  计算值694.18787, 实测值695.4 (M+1)<sup>+</sup>; 滞留时间: 0.78。

[0510] 实施例15H

[0511] N-[1-(氯甲基)-2-氧代-4-吡啶基]-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺(2) 的制备

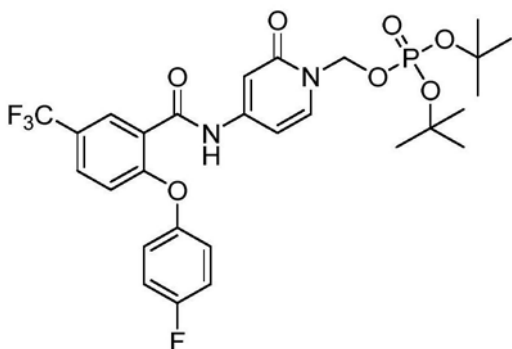


[0513] 使磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基) 苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(21) (35mg, 0.05039mmol) 于CH<sub>3</sub>CN (700.0 $\mu$ L)、水 (700.0 $\mu$ L) 及AcOH (700.0 $\mu$ L) 中的溶液回流1小时,然后蒸发至干。然后将该物质与CH<sub>3</sub>CN (3 $\times$ ) 一起共蒸发,用CH<sub>3</sub>CN研磨,用CH<sub>3</sub>CN洗涤且干燥,得到呈白色固体状的磷酸二氢[4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基) 苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(2) (13mg, 0.02210mmol, 43.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 10.72 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 7.16 (dd, J=10.7, 2.9Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (dd, J=7.6, 2.2Hz, 1H), 5.54 (d, J=9.7Hz, 2H), 3.74 (s, 3H) ppm。<sup>31</sup>P NMR (162MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液作为内标-0ppm)  $\delta$ -1.93 (t, J=9.7Hz, 1H) ppm。

[0514] 实施例15I

[0515] 磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(22) 的制备

[0516]

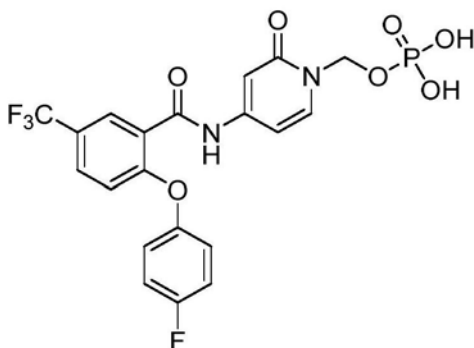


[0517] 在室温下搅拌2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(18a)(98mg,0.2498mmol)及氯甲酸氯甲酯(38.66mg,26.39 $\mu$ L,0.2998mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)且DMF(100 $\mu$ L)中的溶液4小时(气体释放)。用EtOAc稀释反应混合物,用NaHCO<sub>3</sub>饱和和水溶液、盐水洗涤有机相,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且蒸发至干。将残余物溶解于DMF(1mL)中,添加二叔丁氧基磷酰氧基钾(124.0mg,0.4996mmol)及碘化四丁铵(9.227mg,0.02498mmol)并在70 $^{\circ}$ C下搅拌反应混合物4小时。冷却反应混合物,用水稀释且用EtOAc(3 $\times$ )萃取。合并有机层,依次用水及盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且蒸发至干。通过柱色谱(4g硅胶;0-100%EtOAc的Hex溶液)纯化,得到呈透明油状的磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(22)(67mg,0.1090mmol,43.7%)。ESI-MS m/z计算值614.1805,实测值615.5(M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:0.73分钟。

[0518] 实施例15J

[0519] 磷酸二氢[4-[[2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(18)的制备

[0520]

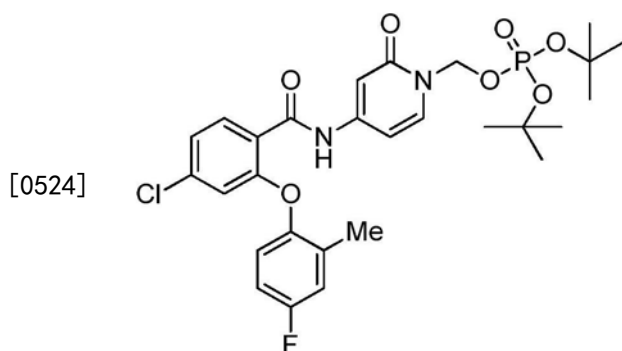


[0521] 使磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(22)(67mg,0.1090mmol)于CH<sub>3</sub>CN(1.340mL)、水(1.340mL)及AcOH(1.340mL)中的溶液回流1小时,然后蒸发至干。然后使该物质与CH<sub>3</sub>CN(3 $\times$ )一起共蒸发,用CH<sub>3</sub>CN研磨,过滤,用CH<sub>3</sub>CN洗涤且干燥,得到呈白色固体状的磷酸二氢[4-[[2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(18)(32mg,0.06052mmol,55.5%)。ESI-MS m/z计算值502.0553,实测值503.4(M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:1.39分钟。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  10.70(s,1H),8.00(d,J=2.4Hz,1H),7.83(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.61(d,J=7.6Hz,1H),7.35-7.23(m,4H),7.00(d,J=8.7Hz,1H),6.91(d,J=2.2Hz,1H),6.45(dd,J=7.6,2.3Hz,1H),5.53(d,J=9.7Hz,2H)ppm。<sup>31</sup>P NMR(162MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-85% $H_3PO_4$ 水溶液作为内标-0ppm) $\delta$ -2.11(t,J=9.6Hz)ppm。

[0522] 实施例15K



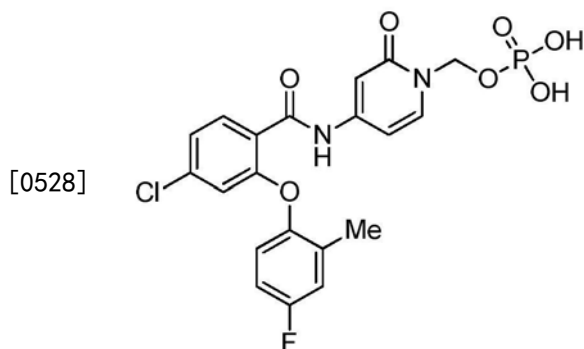
[0523] 磷酸二叔丁基[4-[[4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(23)的制备



[0525] 向4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺(13a)(99mg, 0.2656mmol)及氯甲酸氯甲酯(82.19mg, 55.35 $\mu$ L, 0.6374mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加DMF(0.2mL)及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5mL)并在室温下搅拌2小时。用EtOAc稀释反应混合物,用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液、盐水洗涤有机相,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且蒸发至干。将残余物溶解于DMF(1mL)中,添加二叔丁氧基磷酰氧基钾(263.7mg, 1.062mmol)及碘化四丁铵(9.810mg, 0.02656mmol)并在70 $^{\circ}$ C下搅拌反应混合物4小时。冷却反应混合物,用水稀释且用EtOAc(3 $\times$ )萃取。合并有机相,依次用水及盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且蒸发至干。通过柱色谱(12g硅胶;0-100%EtOAc的Hex溶液)纯化,得到呈透明泡沫状的磷酸二叔丁基[4-[[4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(23)(35mg, 0.05882mmol, 22.2%)。ESI-MS m/z计算值594.1698,实测值595.5(M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:0.77分钟。

[0526] 实施例15L

[0527] 磷酸二氢[4-[[4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(13)的制备



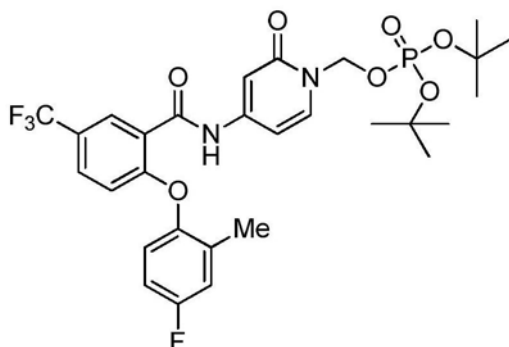
[0529] 在90 $^{\circ}$ C下加热磷酸二叔丁基[4-[[4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(23)(35mg, 0.05882mmol)于CH<sub>3</sub>CN(700.0 $\mu$ L)、水(700.0 $\mu$ L)及AcOH(0.7mL, 12.31mmol)中的溶液20分钟,然后蒸发且与CH<sub>3</sub>CN(3 $\times$ )一起共蒸发。用CH<sub>3</sub>CN研磨该物质,过滤,用CH<sub>3</sub>CN洗涤且干燥,得到呈白色固体状的磷酸二氢[4-[[4-氯-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(13)(13mg, 0.02558mmol, 43.5%)。ESI-MS m/z计算值482.0446,实测值483.4(M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:1.41分钟。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 10.59(s, 1H), 7.66(d, J=8.2Hz, 1H), 7.60(d, J=7.5Hz, 1H), 7.30(dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 7.21(d, J=9.3Hz, 1H), 7.16-7.05(m, 2H), 6.89(d, J=2.3Hz, 1H), 6.74(d, J=2.0Hz, 1H), 6.44(dd, J=7.6, 2.3Hz, 1H), 5.51(d, J=9.7Hz, 2H), 2.16(s, 3H) ppm。<sup>31</sup>P

NMR (162MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液作为内标-0ppm) δ-2.15 (t, J=9.7Hz) ppm。

[0530] 实施例15M

[0531] 磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(24)的制备

[0532]

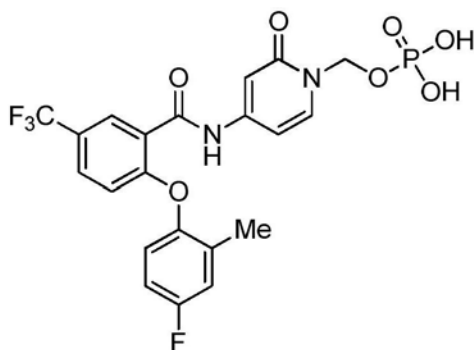


[0533] 向2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(10a) (102mg, 0.2510mmol) 及氯甲酸氯甲酯 (77.67mg, 52.30μL, 0.6024mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 中的溶液中添加DMF (200μL) 并在室温下搅拌反应混合物1小时。此时,再添加氯甲酸氯甲酯 (77.67mg, 52.30μL, 0.6024mmol) 且加热反应混合物至70℃经历25分钟。用EtOAc稀释反应混合物,用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液、盐水洗涤有机相,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且蒸发至干。将残余物溶解于DMF (3mL) 中,添加二叔丁氧基磷酰氧基钾 (249.3mg, 1.004mmol) 及碘化四丁铵 (9.271mg, 0.02510mmol) 并在70℃下搅拌反应混合物4小时。冷却反应混合物,用水稀释且用EtOAc (3×) 萃取。合并有机层,依次用水及盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且蒸发至干。通过柱色谱(12g硅胶;0-100%EtOAc的Hex溶液)纯化,得到呈透明玻璃状的磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(24) (23mg, 0.03659mmol, 14.6%)。ESI-MS m/z计算值628.19617,实测值629.5 (M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:0.78分钟。

[0534] 实施例15N

[0535] 磷酸二氢[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(10)的制备

[0536]

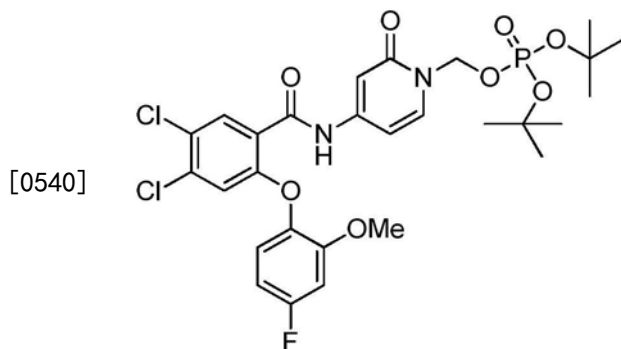


[0537] 在90℃下加热磷酸二叔丁基[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(24) (23mg, 0.03659mmol) 于CH<sub>3</sub>CN (460.0μL)、水 (460.0μL) 及AcOH (460.0μL) 中的溶液15分钟,然后蒸发且与CH<sub>3</sub>CN (3×) 一起共蒸发。用CH<sub>3</sub>CN研磨该物质,过滤,用CH<sub>3</sub>CN洗涤且干燥,得到呈白色固体状的磷酸二氢[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(10) (6mg,

0.01104mmol, 30.2%)。ESI-MS  $m/z$  计算值516.0709, 实测值517.4 (M+1)<sup>+</sup>; 滞留时间: 1.45 分钟。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.14 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J=8.8, 2.2$ Hz, 1H), 8.05 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J=9.5, 3.1$ Hz, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.35 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 7.26 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J=7.6, 2.4$ Hz, 1H), 5.95 (d,  $J=9.8$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H) ppm。<sup>31</sup>P NMR (162MHz, DMSO- $d_6$ -85% $H_3PO_4$ 水溶液作为内标-0ppm)  $\delta$ -2.17 (t,  $J=9.7$ Hz) ppm。

[0538] 实施例150

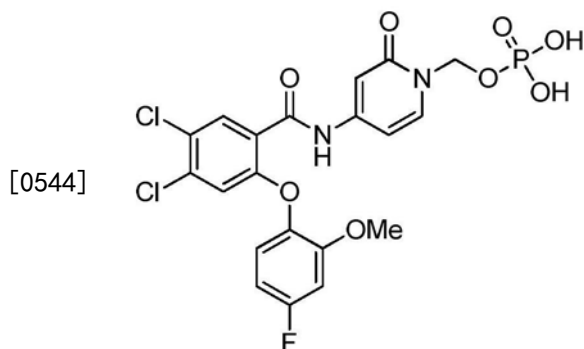
[0539] 磷酸二叔丁基[4-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(25)制备



[0541] 向4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺(1a) (101mg, 0.2386mmol) 及氯甲酸氯甲酯(36.92mg, 24.86 $\mu$ L, 0.2863mmol) 于 $CH_2Cl_2$  (2mL) 中的溶液中添加DMF (200 $\mu$ L) 并在室温下搅拌反应混合物1小时。此时, 添加THF (1mL) 继而再添加氯甲酸氯甲酯(36.92mg, 24.86 $\mu$ L, 0.2863mmol) 并在室温下搅拌反应混合物1小时。再添加DMF (1mL) 及氯甲酸氯甲酯(36.92mg, 24.86 $\mu$ L, 0.2863mmol) 且加热反应混合物至70 $^{\circ}C$  经历15分钟。用EtOAc稀释反应混合物, 用 $NaHCO_3$ 饱和水溶液、盐水洗涤有机相, 经 $Na_2SO_4$ 干燥且蒸发至干。将残余物溶解于DMF (1.010mL)、二叔丁氧基磷酰氧基钾(118.5mg, 0.4772mmol) 及碘化四丁铵(8.813mg, 0.02386mmol) 中并在70 $^{\circ}C$  下搅拌反应混合物4小时。冷却反应混合物, 用水稀释且用EtOAc (3 $\times$ ) 萃取。合并有机层, 依次用水及盐水洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥且蒸发至干。通过柱色谱(12g硅胶; 0-100%EtOAc的Hex溶液) 纯化, 得到呈透明玻璃状的磷酸二叔丁基[4-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(25) (40mg, 0.06197mmol, 26.0%)。ESI-MS  $m/z$  计算值644.12573, 实测值647.3 (M+1)<sup>+</sup>; 滞留时间: 0.81分钟

[0542] 实施例15P

[0543] 磷酸二氢[4-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(1)的制备



[0545] 在90℃下加热磷酸二叔丁基[4-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(40mg,0.06197mmol)于CH<sub>3</sub>CN(800.0μL)、水(800.0μL)及AcOH(800μL,14.07mmol)中的溶液15分钟,然后蒸发且与CH<sub>3</sub>CN(3×)一起共蒸发。用CH<sub>3</sub>CN研磨该物质,过滤,用CH<sub>3</sub>CN洗涤且干燥,得到呈白色固体状的磷酸二氢[4-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲酰基]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲酯(1)(19mg,0.03385mmol,54.6%)。ESI-MS m/z计算值532.00055,实测值533.3(M+1)<sup>+</sup>;滞留时间:1.5分钟。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.58(s,1H),7.91(s,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.27(dd,J=8.9,5.8Hz,1H),7.13(dd,J=10.7,3.0Hz,1H),6.90(d,J=2.3Hz,1H),6.86(s,1H),6.86-6.81(m,1H),6.44(dd,J=7.6,2.4Hz,1H),5.52(d,J=9.7Hz,2H),3.76(s,3H)ppm。<sup>31</sup>P NMR(162MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-85%<sup>3</sup>H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液作为内标-0ppm) δ-2.12(t,J=9.4Hz)ppm。

[0546] 化合物3-8、11、12及14-17可使用上文对于制备化合物1、2、9、10、13及18所述操作类似的操作制备。

[0547] 实施例15Q

[0548] 如下制备具有50%HPMCAS的化合物9的喷雾干燥分散液。将化合物9(14g)添加至烧杯(1000ml)中,进一步添加400mL THF/H<sub>2</sub>O(95:5)及100mL MeOH。搅拌该物质1小时,得到略混浊的溶液。在各自的容器中,将14g的HF级的乙酸丁二酸羟丙甲基纤维素(HPMCAS-HF)溶解于100mL THF中且搅拌混合物15分钟。合并两种溶液,并持续搅拌下使用具有如下参数的Buchi Mini喷雾干燥器进行喷雾干燥:

[0549] T入口(设定点) 78℃

	T出口(起始)	38℃
	T出口(结束)	35℃
	氮气压力	75 psi
	抽吸器	100 %
[0550]	泵	20 %
	转子流量计	60 mm
	过滤器压力	-50mbar
	冷凝器温度	-5℃
	操作时间	3小时

[0551] 回收约18.2g喷雾干燥分散液形式的化合物9的无定形形式C(65%产率)。喷雾干燥分散液中化合物9的无定形形式C通过XRPD(图5)和DSC确定,其显示96℃的玻璃化转变温度。

[0552] 化合物9的纯的无定形形式C通过根据如上文所述的条件喷雾干燥分散液但不添加HPMCAS聚合物来制备。喷雾干燥分散液中化合物9的纯的无定形形式C通过XRPD(图6)确定。

[0553] 化合物9的晶型B的结构通过单晶X射线衍射分析(图1)确定。在配备有密封管Cu K<sub>α</sub>源(Cu K<sub>α</sub>辐射,  $\gamma = 1.54178 \text{ \AA}$ )及Apex II CCD检测仪的Bruker Apex II衍射仪上获得单晶衍射数据。选择0.01×0.05×0.05mm尺寸的无色盘状晶体进行数据收集。获得分隔于倒晶格空间中的三批40个框,提供定向矩阵及初始晶胞参数。在完成数据收集后,基于完全数据集,获得最终晶胞参数并进行精修。

[0554] 使用1.0°步长,对于各低角度框使用60秒暴露且对于各高角度框使用120秒暴露,获得倒晶格空间的衍射数据集,分辨率为0.84Å。在数据收集后观测晶体未显示分解迹象。

[0555] 使用Bruker Apex软件收集数据、精修且精简。使用SHELXS97(Sheldrick,1990)程序解析结构,且使用SHELXL97(Sheldrick,1997)程序精修结构。晶体显示具有P2<sub>1</sub>/c空间群的单斜晶胞。晶胞参数为 $a = 20.194(9) \text{ \AA}$ ,  $b = 9.205(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 11.956(5) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 95.213(8)^\circ$ 。体积=2213.4(17) Å<sup>3</sup>。高角度反射弱,从而产生高R因子9.8%。然而,该结构为有序的且该结构中存在一个对称独立分子。

[0556] 表3.化合物及中间体的分析数据

[0557]

化合物编号	LCMS滞留时间(分钟)	MS (M+1)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)
1	1.50	533.3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.58 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm
1a	1.57	423.3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.27 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm
2	1.54	583.4	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.72 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H) ppm
2a	1.62	473.3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.32 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm
3a	1.53	393.1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.32 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H) ppm
4a	1.56	423.2	
5a	1.8	459.5	
6a	1.59	443.5	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H) ppm
7a	1.52	389.1	
8a	1.93	459.3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.29 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H),

[0558]

化合物编号	LCMS滞留时间(分钟)	MS (M+1)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)
			7.58-7.40 (m, 2H), 7.40-7.21 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm
9	1.79	407.1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.27 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm
9a	1.79	407.1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.27 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm
10	1.45	517.4	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.14 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H) ppm
10a	1.6	407.2	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.77 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H) ppm
11a	1.57	427.2	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.29 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm
12a	1.57	373.1	
13	1.41	483.4	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.59 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm.
13a	1.57	373.2	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.48 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3

化合物编号	LCMS滞留时间(分钟)	MS (M+1)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)
			Hz, 1H), 7.10(m, 2H), 6.83(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.74(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.45(dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 2.16(s, 3H) ppm
14a	1.64	393.1	
15a	1.48	359.2	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.25(s, 1H), 10.48(s, 1H), 7.65(t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29(m, 4H), 7.19(m, 2H), 6.91(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.75(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.38(dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm
16a	1.55	411.1 7	
[0559] 17a	1.83	459.3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.28(s, 1H), 10.63(s, 1H), 8.04(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86(dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.60-7.54(m, 1H), 7.54-7.43(m, 1H), 7.43-7.34(m, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.05(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38(dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm
18	1.39	503.4	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.70(s, 1H), 8.00(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.23(m, 4H), 7.00(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.45(dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.53(d, J = 9.7 Hz, 2H) ppm
18a	1.72	393.1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.40(s, 1H), 10.64(s, 1H), 8.00(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.30(tdd, J = 6.9, 5.9, 3.4 Hz, 5H), 6.99(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.43(dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H) ppm

[0560] 实施例16

[0561] 检测及测量化合物的Na<sub>v</sub>抑制性质的分析

[0562] 利用电刺激的E-VIPR光学膜电势分析方法

[0563] 钠通道为可通过施加电场诱导膜电压变化来激活的电压依赖性蛋白质。电刺激仪器及使用方法阐述于PCT/US01/21652离子通道分析方法中,其以引用方式并入本文并称为E-VIPR。该仪器包含微量滴定板处理器、用于激发香豆素染料且同时记录香豆素及Oxonol1发射的光学系统、波形生成器、电流或电压控制放大器及将电极插入孔中的装置。在整合式计算机控制下,该仪器将用户操作化的电刺激方案传递至微量滴定板的孔内的细胞。根据以下操作(包括试剂及溶液、分析方案及数据分析)进行E-VIPR分析。为简单起见,该操作以过去时描述,但应了解此操作适用于在过去进行的此类分析(若存在)及在将来进行的此类分析(若存在)。

[0564] 在E-VIPR上分析之前24小时,将表达人Nav1.8的HEK细胞以15,000~20,000个细胞/孔接种于384孔聚赖氨酸涂敷板中。使HEK细胞在补充有10%FBS(胎牛血清,优级;GibcoBRL编号16140-071)及1%Pen-Strep(青霉素-链霉素;GibcoBRL编号15140-122)的培养基(确切的组合物特定于每一细胞类型及Na<sub>v</sub>亚型)中生长。使细胞在90%湿度及5%CO<sub>2</sub>中于带有通气帽的烧瓶中生长。



[0565] 试剂及溶液:

[0566] 100mg/mL Pluronic F-127 (Sigma编号P2443), 在无水DMSO中

[0567] 化合物板:384孔圆底板, 例如Corning 384孔聚丙烯圆底编号3656

[0568] 细胞板:384孔组织培养物处理板, 例如Greiner编号781091-1B

[0569] 10mM DiSBAC<sub>6</sub> (3) (Aurora编号00-100-010), 在无水DMSO中

[0570] 10mM CC2-DMPE (Aurora编号00-100-008), 在无水DMSO中

[0571] 200mM ABSC1, 在H<sub>2</sub>O中

[0572] Bath1缓冲液:葡萄糖10mM (1.8g/L)、氯化镁(无水) 1mM (0.095g/L)、氯化钙2mM (0.222g/L)、HEPES 10mM (2.38g/L)、氯化钾4.5mM (0.335g/L)、氯化钠160mM (9.35g/L)。

[0573] 己基染料溶液:Bath1缓冲液+0.5%β-环糊精(临用前制备, Sigma编号C4767)、8μM CC2-DMPE+2.5μM DiSBAC<sub>6</sub> (3)。为制备该溶液, 所添加的10%Pluronic F127储液的体积等于CC2-DMPE+DiSBAC<sub>6</sub> (3)的体积。制备顺序是先混合Pluronic和CC2-DMPE, 然后添加DiSBAC<sub>6</sub> (3)并同时涡旋, 然后添加Bath1+β-环糊精。[0574] 分析方案:

[0575] 1) 将化合物(在纯净DMSO中)预点滴至化合物板中。将赋形剂对照(纯净DMSO)、阳性对照(20mM DMSO储液丁卡因, 在分析中最终为125μM)及测试化合物以在纯净DMSO中160×期望最终浓度添加至每个孔中。最终化合物板体积为80μL(从1μL DMSO点的80倍中间稀释; 在转移至细胞板后为160倍最终稀释)。分析中所有孔的最终DMSO浓度为0.625%。

[0576] 2) 制备己基染料溶液。

[0577] 3) 制备细胞板。在分析当天, 抽吸培养基, 并用100μL的Bath1溶液将细胞洗涤三次, 在每孔中维持25μL剩余体积。

[0578] 4) 将25μL/孔的己基染料溶液分散至细胞板中。在室温或环境条件下培育20分钟至35分钟。

[0579] 5) 将80μL/孔的Bath1分散至化合物板中。添加酸性黄17 (1mM), 将氯化钾从4.5mM变成20mM, 取决于NaV亚型及分析灵敏度。

[0580] 6) 用100μL/孔的Bath1将细胞板洗涤三次, 留下25μL的残余体积。然后将25μL/孔从化合物板转移至细胞板中。在室温/环境条件下培育20分钟至35分钟。

[0581] 7) 在E-VIPR上对板读数。使用电流控制放大器, 以递送10秒的刺激波脉冲及200Hz的扫描速率。实施刺激前记录并持续0.5秒, 以获得未经刺激时的强度基线。刺激波形之后为0.5秒的刺激后记录, 以检查至静态的松弛。

[0582] 数据分析

[0583] 分析数据, 并记录为460nm及580nm通道中所测量的发射强度的标准化比值。将随时间变化的响应记载为使用下式得到的比值:

$$\frac{(\text{强度}_{460 \text{ nm}} - \text{背景}_{460 \text{ nm}})}{(\text{强度}_{580 \text{ nm}} - \text{背景}_{580 \text{ nm}})}$$

[0584]  $R(t) = \frac{(\text{强度}_{460 \text{ nm}} - \text{背景}_{460 \text{ nm}})}{(\text{强度}_{580 \text{ nm}} - \text{背景}_{580 \text{ nm}})}$ 

$$\frac{(\text{强度}_{580 \text{ nm}} - \text{背景}_{580 \text{ nm}})}{(\text{强度}_{580 \text{ nm}} - \text{背景}_{580 \text{ nm}})}$$

[0585] 通过计算初始( $R_i$ )及最终( $R_f$ )比率来进一步简化该数据。该数据为在刺激前时期的一部分或全部时期期间及在刺激时期期间的样品点期间的平均比率数值。然后计算对刺

激的响应 $R=R_f/R_i$ ，并记录为随时间变化。

[0586] 通过在具有期望性质的化合物(例如丁卡因)的存在下(阳性对照)及在药理学药剂的不存在下(阴性对照)实施分析来获得对照反应。如上所述计算对阴性(N)及阳性(P)对照的响应。将化合物拮抗剂活性A定义为：

$$[0587] \quad A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

[0588] 其中R是测试化合物的响应比率。

[0589] 实施例17

[0590] 测试化合物的 $Na_v$ 活性及抑制的电生理学分析

[0591] 使用膜片钳电生理学来评估钠通道阻断剂在背根神经节神经元中的效力及选择性。将大鼠神经元从背根神经节分离，并在NGF (50ng/ml) (培养基由补充有B27、谷氨酸及抗生素的Neurobasal A组成)的存在下维持培养2至10天。目测鉴别小直径神经元(伤害感受器，直径为8 $\mu$ m至12 $\mu$ m)，并用连接至放大器的细尖玻璃电极(Axon Instruments)进行探测。采用“电压钳”模式评价将细胞保持在-60mV的化合物的 $IC_{50}$ 。另外，采用“电流钳”模式测试化合物在阻断因响应电流注入而产生的动作电位中的效力。这些实验的结果有助于界定化合物的效力概况。

[0592] 如使用本文所述的分析测量的且呈现在表4中的本发明的所选化合物及中间体对 $Na_v1.8$ 钠通道具有活性。

[0593] 表4. $Na_v1.8 IC_{50}$ 活性

化合物编号	$Na_v1.8 IC_{50}$ ( $\mu$ M)
1	0.004
1a	0.001
2	0.028
[0594] 2a	0.003
3a	0.006
4a	0.011
5a	0.011
6a	0.012

化合物编号	Na <sub>v</sub> 1.8 IC <sub>50</sub> (μM)
7a	0.013
8a	0.013
9	0.33
9a	0.014
10	0.086
10a	0.017
11a	0.028
[0595] 12a	0.03
13	0.329
13a	0.03
14a	0.037
15a	0.044
16a	0.05
17a	0.051
18	0.457
18a	0.054

[0596] 实施例18

[0597] IonWorks分析.

[0598] 进行此分析以确定本发明化合物对非Na<sub>v</sub>1.8通道的活性。此分析根据以下操作进行。为简单起见,该操作以过去时描述,但应了解,此操作适用于在过去进行的此类分析(若存在)及在将来进行的此类分析(若存在)。使用自动膜片钳系统IonWorks (Molecular Devices Corporation, Inc.) 记录钠电流。从组织培养物中收集表达Na<sub>v</sub>亚型的细胞且以每ml溶液1有0.5-4百万个细胞的方式置于悬浮液中。IonWorks仪器以与传统的膜片钳分析类似的方式(除了以384孔的形式来进行)测量钠电流相应于所施加的电压钳的变化。使用IonWorks,以电压钳模式,通过在添加测试化合物之前和之后将细胞从实验特异性保持电势去极化至约0mV的测试电势,来测定剂量-响应的关系。在测试电势下测量化合物对电流的影响。

[0599] 实施例19

[0600] 水溶性研究

[0601] 根据以下操作测定化合物9及9a的水溶性。在环境条件下通过在振荡床上用水平衡化合物24小时、继而离心且分离饱和溶液,由此测定溶解度数据。在离心前测量各介质的

pH值,并通过HPLC分析饱和溶液。化合物9a在水中的水溶性很低(在pH 6.0时,<0.001mg/ml),而化合物9在水中的水溶性为约0.3mg/ml。

[0602] 表5化合物9及9a的水溶性:

化合物	固体形式	pH值	溶解度 (mg/mL)
9a	晶体	6.0	<0.001
9a	晶体	1.2	<0.001
9	晶体	1	0.002
9	晶体	3	0.11
9	晶体	3.3	0.24
9	晶体	5	0.42
9	晶体	7	0.50
9	晶体	8	2.24

[0604] 实施例20

[0605] 药代动力学研究

[0606] 在下文所述的实验中测定本发明所选化合物的药代动力学参数。如下所述使用一般分析操作和特定实验方案:

[0607] 一般分析操作

[0608] 在下文所述的药代动力学实验中使用以下一般分析操作:

[0609] 样品分析:使用高效液相色谱/联用质谱(HPLC/MS/MS)法测定血浆中化合物9及化合物9a的浓度。在提取前,根据需要,根据剂量水平,使用空白血浆以适当稀释因子稀释血浆样品。通过用乙腈(血浆/乙腈的比率1:25)进行直接蛋白质沉淀,从(经稀释的)血浆中提取化合物9a及化合物9以及内标(IS)(各20 $\mu$ L)。在离心后,将上清液提取物(10 $\mu$ L)注射至LC/MS/MS系统上。HPLC系统包括Phenomenex Synergy Kinetix C8柱(2.6微米,2.0mm直径 $\times$ 75mm长),用由0.1%甲酸水溶液或乙腈溶液组成的梯度流动相洗脱。

[0610] 通过MS/MS用电喷雾电离(ESI)以多反应监测(MRM)模式检测分析物。化合物9a的定量下限(LLoQ)为1至10ng/mL,化合物9的定量下限(LLoQ)为2.5至25ng/mL。化合物9a的分析的线性范围为1或10至10000ng/mL,化合物9的分析的线性范围为2.5或25至10000ng/mL。同一天内及不同天之间的分析精确度在标称值的20%内。同一天内及不同天之间的分析偏差 $\leq$ 20%。

[0611] 药代动力学数据分析:通过非房室药代动力学方法、使用Watson LIMS 7.4SP3版(Thermo Fisher Scientific, Inc., Philadelphia, PA)分析化合物9a及化合物9的血浆浓度-时间曲线。

[0612] 测定关键的药代动力学参数,例如AUC<sub>all</sub>、AUC<sub>extra</sub>、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、Cl、Vss及t<sub>1/2</sub>。

[0613] 统计分析:使用Watson LIMS 7.4 SP3版或Microsoft Excel 2000,计算药代动力学参数的描述性统计数据,包括平均值、标准偏差(SD)。

[0614] 猴经口研究

[0615] 通过管饲法施用给雄性或雌性食蟹猴(每个给药组n=3)10、40、100、300、500、750及1000mg/kg化合物9的单次标称经口剂量。在30%PEG400及10%TPGS水溶液或5%TPGS、5%PVP-K30于50mM柠檬酸盐(pH5)中的溶液中调配化合物9。给药之前使动物空腹过夜,给

药后两小时喂食。给药之前及之后可提供水。

[0616] 在给药前和给药后的0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48及72小时,通过颈动脉导管收集血液样品(各约0.25mL)。将各血液样品收集至管中,将该管保持于湿冰上且含有依地酸钾作为抗凝血剂。分离血浆且储存于约-70℃下直至分析为止。

[0617] 使用液相色谱/联用质谱(LC/MS/MS)法分析血浆样品以测定化合物9a及化合物9的浓度,其中化合物9a的定量下限(LLQ)为1.00至10.0ng/mL,化合物9的定量下限(LLQ)为10.0至25.0ng/mL。对化合物9a的血浆浓度与时间数据进行非房室药代动力学(PK)分析。此分析的结果提供于表7中。对于化合物9,大多数样品的血浆浓度低于LLQ,且不能进行PK分析。

[0618] 表7猴经口研究的药代动力学数据

标称剂量 (mg/kg)	配方	分析物	AUC <sub>extra</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}$ /mL)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
10	30% PEG400/10% TPGS/60%水	化合物 9a	21.5 $\pm$ 13.7	1.13 $\pm$ 0.187	4.67 $\pm$ 3.06	8.57 $\pm$ 2.75
40	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM 柠檬酸盐pH 5	化合物 9a	62.4 $\pm$ 23.8	4.50 $\pm$ 0.51	3.33 $\pm$ 1.15	9.58 $\pm$ 3.91
100	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM 柠檬酸盐pH 5	化合物 9a	49.6 $\pm$ 10.7	3.34 $\pm$ 0.34	4.00 $\pm$ 0.00	7.04 $\pm$ 0.36
300	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM 柠檬酸盐pH 5	化合物 9a	93.4 $\pm$ 22.7	5.77 $\pm$ 1.46	2.67 $\pm$ 1.15	11.6 $\pm$ 2.3
500	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM 柠檬酸盐pH 5	化合物 9a	124 $\pm$ 6.0	5.76 $\pm$ 1.69	6.00 $\pm$ 3.46	9.80 $\pm$ 1.08
750	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM 柠檬酸盐pH 5	化合物 9a	138 $\pm$ 47.3	7.49 $\pm$ 3.13	6.67 $\pm$ 4.62	13.1 $\pm$ 3.1
1000	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM 柠檬酸盐pH 5	化合物 9a	176 $\pm$ 20.7	7.88 $\pm$ 0.80	4.00 $\pm$ 0.00	13.5 $\pm$ 3.1

[0620] 每种剂量水平N=3只猴,平均值 $\pm$ 标准偏差

[0621] 大鼠经口研究

[0622] 通过管饲法施用给雄性及雌性SD大鼠的组(每个给药组n=3)10、100、400、640、1000mg/kg的化合物9(雄性大鼠)及30、100、300、640、1000mg/kg的化合物9(雌性大鼠)的单次标称经口剂量。在30%PEG400及10%TPGS水溶液或5%TPGS、5%PVP-K30于50mM柠檬酸盐(pH5)中的溶液中调配化合物9。使动物在给药之前及之后自由获取食物和水。在给药之前及给药后0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48及72小时,通过颈动脉导管收集血液样品(各约0.25mL)。将各血液样品收集至管中,将该管保持于湿冰上且含有依地酸钾作为抗凝血剂。分离血浆且储存于约-70℃下直至分析为止。

[0623] 使用液相色谱/联用质谱(LC/MS/MS)法分析血浆样品以测定化合物9a及化合物9

的浓度,其中化合物9a的定量下限 (LLOQ) 为1至25ng/mL,化合物9的定量下限 (LLOQ) 为2.5至25ng/mL。对化合物9a的血浆浓度与时间数据进行非房室药代动力学 (PK) 分析。此分析的结果提供于表8中。对于化合物9,大多数样品的血浆浓度低于LLOQ,且不能进行PK分析。

[0624] 表8. 大鼠经口研究的药代动力学数据

性别	标称剂量 (mg/kg)	配方	分析物	AUC <sub>extra</sub> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
雄性	10	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM柠檬酸盐pH 5	化合物9a	3.6 ± 0.24	0.29 ± 0.05	5.33 ± 2.31	3.80 ± 0.73
	100	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM柠檬酸盐pH 5	化合物9a	24.8 ± 4.6	1.67 ± 0.19	8.00 ± 0.00	5.36 ± 2.37
	400	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM柠檬酸盐pH 5	化合物9a	68.6 ± 25.7	3.74 ± 1.25	5.67 ± 4.04	5.20 ± 1.96
	640	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM柠檬酸盐pH 5	化合物9a	74.9 ± 24.1	4.76 ± 0.98	6.00 ± 3.46	6.91 ± 1.84
	1000	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM柠檬酸盐pH 5	化合物9a	88.5 ± 41.0	4.54 ± 0.91	6.67 ± 2.31	7.95 ± 2.24
雌性	30	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM柠檬酸盐pH 5	化合物9a	99.2 ± 6.88	3.33 ± 0.43	6.67 ± 2.31	10.8 ± 1.60
	100	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM柠檬酸盐pH 5	化合物9a	187 ± 17.5	5.82 ± 0.58	12.0 ± 0.00	9.15 ± 0.44
	300	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM柠檬酸盐pH 5	化合物9a	282 ± 74.2	7.90 ± 1.30	10.7 ± ±	13.1 ± 2.65

性别	标称剂量 (mg/kg)	配方	分析物	AUC <sub>extra</sub> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
[0626]						2.31	
	640	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM柠檬酸盐pH 5	化合物9a	324 ± 32.8	10.0 ± 1.45	9.33 ± 2.31	7.51 ± 1.86
	1000	5% TPGS/5% PVP-K30/50 mM柠檬酸盐pH 5	化合物9a	345 ± 69.6	10.6 ± 3.58	13.3 ± 9.24	7.90 ± 3.37

[0627] 每种剂量水平N=3只大鼠,平均值±标准偏差

[0628] 大鼠静脉内研究

[0629] 通过颈静脉导管施用给雄性SD大鼠 (n=3) 1mg/kg的化合物9的单次的标称静脉内推注剂量。在由35%PEG400、15%乙醇、10%二甲基异山梨醇酯和40%的(5%葡聚糖水溶液)组成的DMI赋形剂中调配化合物9。使动物在给药之前及之后自由获取食物和水。在给药之前及给药后5分钟、10分钟、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24小时,通过颈动脉导管收集血液样

品(各约0.25mL)。将各血液样品收集至管中,将该管保持于湿冰上且含有依地酸钾作为抗凝血剂。分离血浆且储存于约-70℃下直至分析为止。

[0630] 使用液相色谱/联用质谱(LC/MS/MS)法分析血浆样品以测定化合物9a及化合物9的浓度,其中化合物9a的定量下限(LL0Q)为1ng/mL,化合物9的定量下限(LL0Q)为2.5ng/mL。对血浆浓度与时间数据进行非房室药代动力学(PK)分析。此分析的结果提供于表9中。对于化合物9,大多数样品的血浆浓度低于LL0Q,且不能进行PK分析。

[0631] 表9. 大鼠静脉内研究的药代动力学数据

剂量 (mg/kg)	配方	分析物	C0 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-11</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-11</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (hr)	Cl (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
1	DMI	化合物9a	0.259	0.592	0.611	2.43	18.7	3.77

[0633] 上述研究结果证实,至少在大鼠和猴中,化合物9在体内转化为化合物9a。

[0634] 如本领域技术人员所理解的,在不背离本发明的范围内可对本文中所阐述的实施方式进行许多修改和改变。本文中所阐述的具体的实施方式和实施例仅作为示例提供。

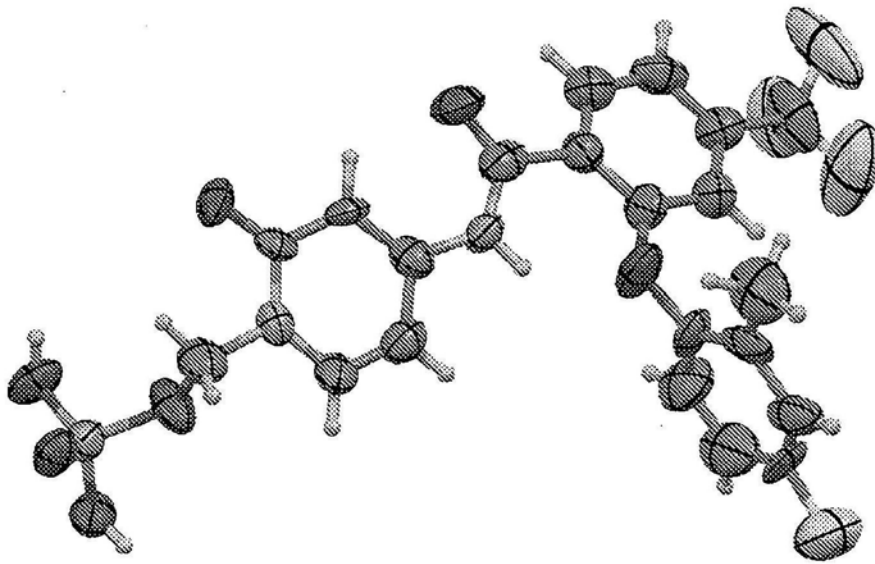


图1

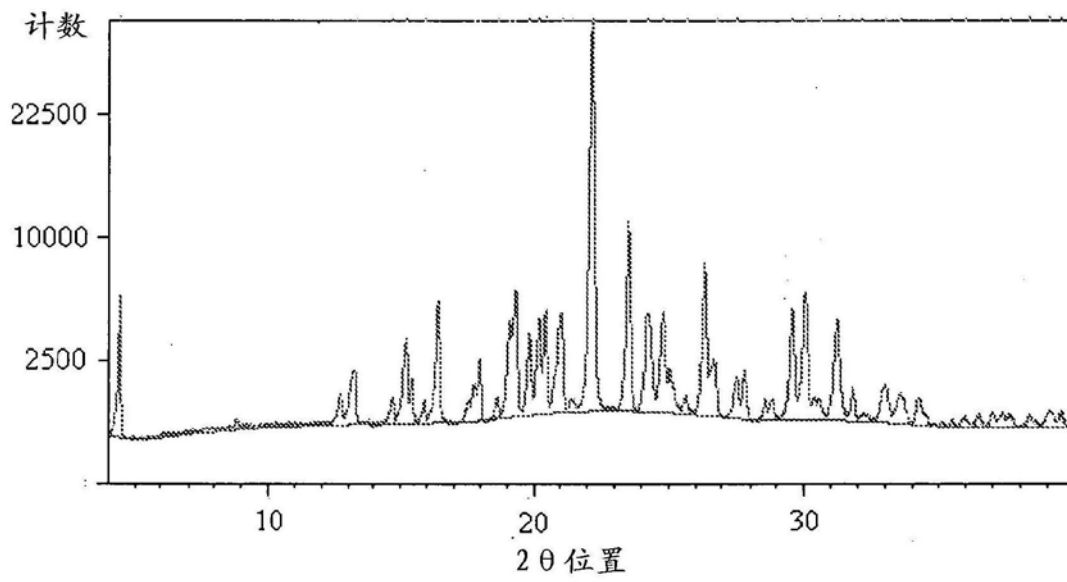


图2



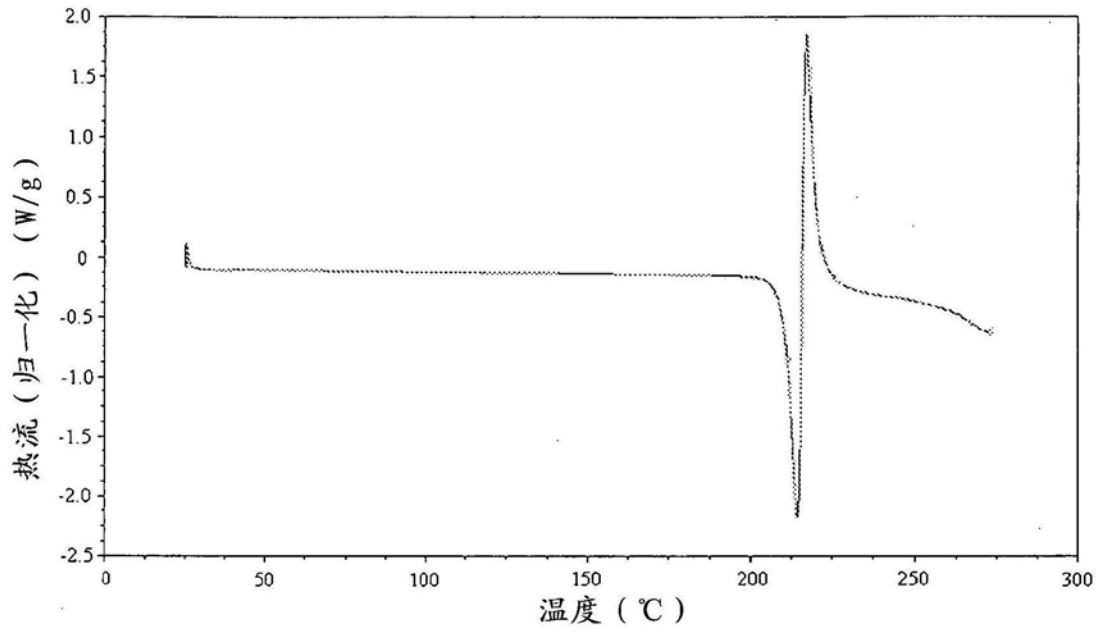


图3

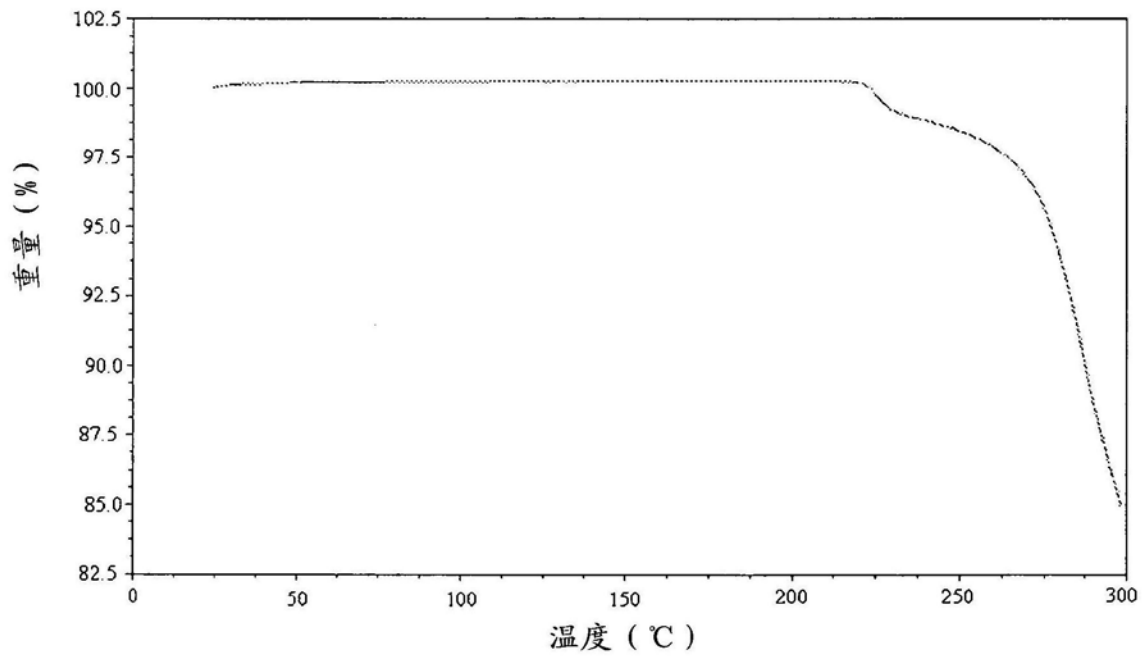


图4

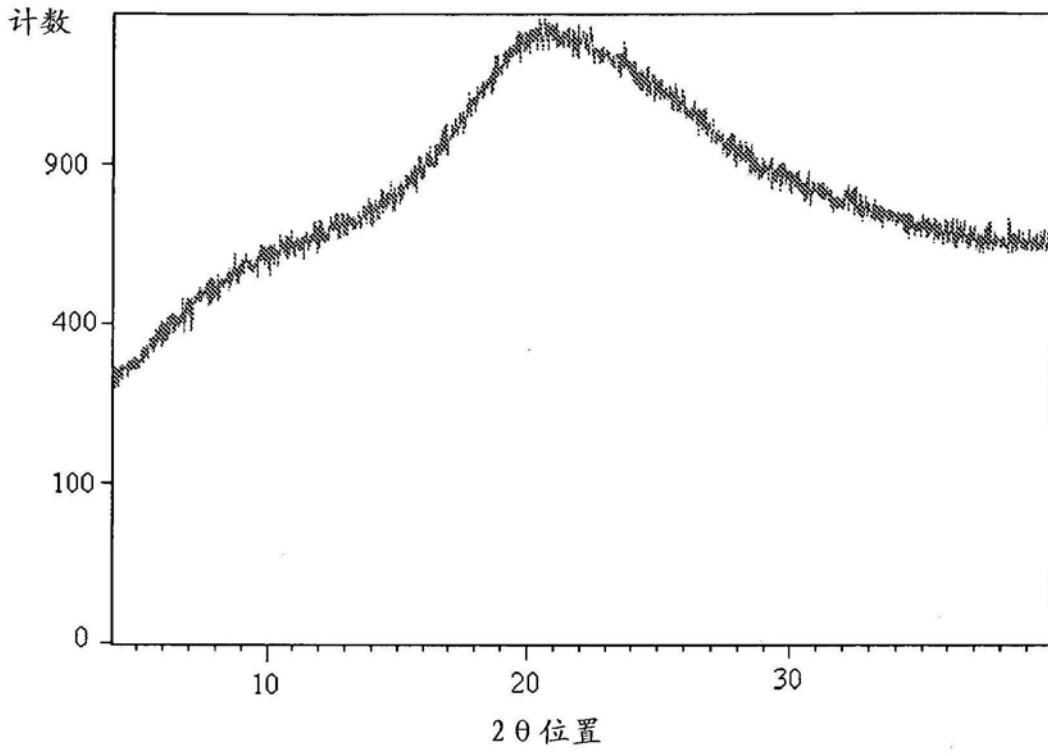


图5

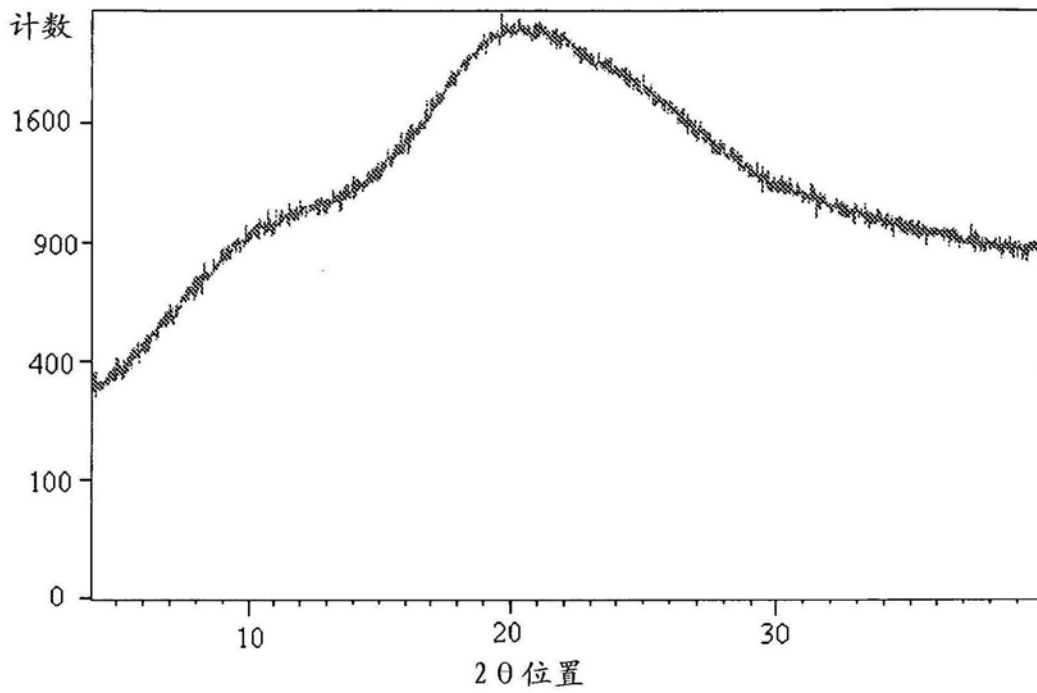


图6