

血管紧张素 II 受体拮抗剂及其用于治疗周围神经病理性疼痛的用途

技术领域

本发明涉及血管紧张素 II 2 型(AT₂)受体拮抗剂及其用于预防或治疗周围神经病理性疼痛及相关病症的用途。

背景技术

肾素-血管紧张素系统(RAS)在神经保护和神经再生中发挥重要作用,可调节动脉血压和离子体内稳态。AngII 有两种主要受体, AngII 1 型受体(AT₁R)和 AngII 2 型受体(AT₂R)。AT₁R 和 AT₂R 都是七次跨膜受体,与 Ang II 具有相似的亲和力。在大鼠脑中, AngII 受体主要是 AT₂ 受体亚型。AT₂ 受体特异性拮抗剂在治疗各种脑血管、认知和中枢神经系统(CNS)疾病中是有价值的。此外,在神经元肿瘤细胞和转化的人神经细胞中发现 AT₂ 受体。AT₂ 受体还涉及神经元组织的分化和再生以及骨质的维持。AT₂R 表达在受损的神经和侵入性免疫细胞中,与神经系统疼痛相关。

国际疼痛学会将神经病理性疼痛定义为由躯体感觉系统的损伤或者疾病而导致的疼痛(Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain[J]. Pain, 2011,152(10):2204-2205)。根据损伤或者疾病的解剖位置可以分为周围神经病理性疼痛(peripherally-induced neuropathic pain, pNP)和中枢神经病理性疼痛(Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations[J]. Arch Neurol, 2003,60:1524-1534)。

根据国际疾病分类(International Classification of Disease 11th version, ICD-11),周围神经病理性疼痛是指由于外周感觉神经系统损伤或疾病而导致的慢性疼痛。周围神经病理性疼痛可以分为5个亚型:三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、痛性神经根病变。(慢性神经病理性疼痛,中国疼痛医学杂志 Chinese Journal of Pain Medicine 2021, 27(7))。

周围神经病理性疼痛在临床中较常见,常见综合征包括痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征(腕管综合征等)、颅神经痛、术后或创伤后神经病理性疼痛、化疗相关性神经病理性疼痛,以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。

周围神经发生损伤病变导致 pNP 后,病程持续时间长,临床表现复杂,如感觉受损、运动障碍、自主神经功能紊乱,相应的神经支配区域的疼痛症状,疼痛可为自发性、持续性疼痛或阵发性疼痛此外,病人可出现肌肉痉挛、僵硬、无力和萎缩等症状。查体可见肌张力下降、肌肉萎缩以及腱反射的减弱、消失、感觉异常等。即使原有病因去除、损伤愈合或得到有效控制,但疼痛仍迁延持续,严重影响病人生活质量,并伴发情感障碍(周围神经病理性疼痛中国专家共识编委会. 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识. 中国疼痛医学杂志. 2020, 26(05): 321-328)。临床特征包括:自发疼痛、痛觉超敏、痛觉过敏、感觉异常。

痛性糖尿病周围神经病变(painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN)是糖尿病最常见的慢性并发症。16%的糖尿病病人受其影响,许多病人未被诊断(12.5%)和未经治疗(39%)。2013年,我国2型糖尿病患病率高达10.4%,据此推算,约2200万病人受PDPN困扰。

带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)也是常见的一种 pNP,年发病率为3.9~42.0/10万。9%~34%的带状疱疹病人会发生 PHN。我国城市医院皮肤科、神经科和疼痛科就诊≥40岁病人中,带状疱疹的总体患病率为7.7%,PHN的总体患病率为2.3%,两者患病率均有随年龄增加而逐渐升高的趋势。

三叉神经痛是临床常见的颅神经疾病,患病率为182人/10万,年发病率为3~5/10万,多发生于成年及老年人,高峰年龄在48~59岁。

因此,周围神经病理性疼痛对患者情感和社会经济影响深远,而现有治疗药物和治疗方法的疗效有限,副作用比较大,因此,pNP存在重大的未满足的医疗需求。

具体而言,药物是 pNP 目前主要治疗手段,但是当前的药物治疗效果有限,且有安全性风险。缓解慢性周围神经病理性疼痛最常用的药物是阿片类药物、抗惊厥药和抗抑郁药。阿片类药物对急性疼痛有效,但由于滥用风险高和潜在的严重不良反应,它们对于慢性的周围神经病理性疼痛的治疗选择有限。加巴喷丁、普瑞巴林等抗惊厥药和三环类抗抑郁药则有明显的中枢副作用。

目前临床上治疗周围神经病理性疼痛(pNP)应用最广的中枢镇痛药是加巴喷丁、普瑞巴林。大量临床数据显示加巴喷丁、普瑞巴林有明显的中枢性副作用。疲劳和头晕是这类药物最常见的副作用,其他副作用还包括头痛、焦虑以及与消化系统相关的恶心、便秘、气胀和胃痛等。临床上镇痛效果较好的阿片类镇痛药,其严重副作用是呼吸抑制和成瘾性,此外还有恶心、呕吐、头晕。

因此,本领域仍然需要更有效的、副作用更少的治疗周围神经病理性疼痛的药物,而本发明在很大程度上解决了该需求。

发明内容

本发明提供了用作 AT₂ 受体拮抗剂的化合物，其具有对 AT₂ 受体的优异的抑制活性、更好的物理化学性质(例如溶解度、物理和/或化学稳定性)、改善的药物代谢动力学性质(例如改善的生物利用度、合适的半衰期和作用持续时间)、改善的安全性(较低的毒性和/或较少的副作用、较宽的治疗窗)等更优异的性质。

本发明特别提供了 AT₂ 受体拮抗剂化合物在预防或治疗周围神经病理性疼痛(pNP)中的用途。

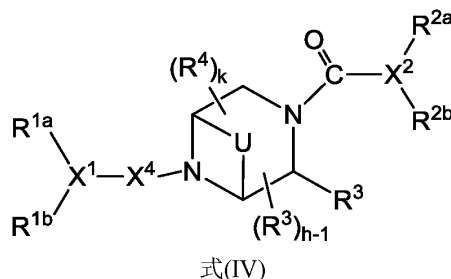
本发明的机理是，由于 AngII 作用于 AT₂ 受体，在受损神经的皮肤/周围巨噬细胞产生活性氧自由基(ROS)等炎症因子，ROS 作用于背根神经节，引起背根神经节神经元的钙离子内流而产生痛觉超敏反应。AT₂ 受体拮抗剂可减少巨噬细胞在疼痛部位的募集，抑制巨噬细胞内 AT₂ 受体的高表达，通过抑制 AT₂ 受体从而抑制活性氧/氮的产生，进而抑制疼痛信号传导。本发明从周围神经系统的免疫细胞发挥镇痛作用，而不是通过中枢神经系统起作用，因而避免了以往药物带来的中枢副作用。

因此，更具体而言，本发明提供了作为 AT₂ 受体拮抗剂的化合物在预防或治疗与巨噬细胞相关的周围神经病理性疼痛，特别是预防或治疗与巨噬细胞的募集/聚集相关的周围神经病理性疼痛、与巨噬细胞中 AT₂ 受体的高表达相关的周围神经病理性疼痛和/或与巨噬细胞产生的活性氧/氮水平升高相关的周围神经病理性疼痛中的用途。

发明人发现，在分离的小鼠腹腔巨噬细胞中进行评估 AT₂ 受体拮抗剂对血管紧张素 II (AngII) 诱导的活性氧自由基生成影响的试验，结果表明，AT₂ 受体拮抗剂可通过抑制 AT₂ 受体而降低 AngII 引起的小鼠巨噬细胞活性氧(ROS)的上升。而且，体内药效研究显示，利用上述机制，AT₂ 受体拮抗剂产生了较好的镇痛作用，在大鼠糖尿病足痛模型、大鼠坐骨神经慢性压迫模型、大鼠脊神经结扎模型、小鼠坐骨神经分支损伤模型中，AT₂ 受体拮抗剂均有显著的镇痛作用。

因此，第一方面，本申请提供了以下的 AT₂ 受体拮抗剂化合物的实施方案：

1. 化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述化合物具有式(IV)的结构：



其中：

U 为 C₁₋₃ 亚烷基；

R^{1a} 选自：C₂₋₈ 烯基和 C₂₋₈ 炔基，其中所述 C₂₋₈ 烯基和 C₂₋₈ 炔基各自被 1 个 C₆₋₁₀ 芳基或 5-14 元杂芳基取代；C₆₋₁₀ 芳基；-C₁₋₆ 亚烷基-饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基；-C₁₋₆ 亚烷基-饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基；-C₁₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基；以及 -C₁₋₆ 亚烷基-(5-14 元杂芳基)；

R^{1b} 不存在，或者选自：H；任选地被 1、2、3 或更多个 R¹³ 取代的 C₁₋₈ 烷基；饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基；C₆₋₁₀ 芳基；-C₁₋₆ 亚烷基-饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基；以及 -C₁₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基；

X¹ 不存在或为 CR¹⁰ 或 N；

X⁴ 选自：C(=O)；以及 -O-C(=O)- 和 -S-C(=O)-，其中 O 和 S 与 X¹ 连接；

R^{2a} 为 C₆₋₁₀ 芳基；

R^{2b} 为 C₆₋₁₀ 芳基；

X² 为 CR¹⁰ 或 N；

R³ 为 -C(=O)OR¹¹；

R⁴ 为 H；

R¹⁰ 在每次出现时选自 H、-OR¹¹、-SR¹¹ 和 C₁₋₆ 烷基；

R¹¹ 和 R¹² 在每次出现时各自独立地为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

h 和 k 各自独立地是 1；

上述亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基在每次出现时各自任选地被 1、2、3 或更多个 R¹³ 取代；

所述 R¹³ 在每次出现时独立地选自：卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、-OR¹¹、-SR¹¹、-P(O)R¹¹R¹² 和 -NR¹¹R¹²，并且其中关于取代基 R¹³ 所述的烷基、亚烷基、芳基和杂芳基任选地进一步被 1、2、3 或更多个独立地选自卤素和 C₁₋₆ 烷基的取代基取代。

2. 实施方案1的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中：

R^{13} 在每次出现时独立地选自：卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-14元杂芳基、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 和 $-NR^{11}R^{12}$ ，并且其中关于取代基 R^{13} 所述的烷基、芳基和杂芳基任选地进一步被1、2、3或更多个独立地选自卤素和 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

3. 实施方案1的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中U为亚甲基或亚乙基。

4. 实施方案1的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^3 为 $-COOH$ 。

5. 实施方案1的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{10} 在每次出现时独立地为：H、 C_{1-4} 烷基、OH或SH。

6. 实施方案1的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时各自独立地选自H和 C_{1-4} 烷基。

7. 实施方案1的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{13} 在每次出现时独立地选自：F、Cl、Br、I、氨基、氰基、硝基；任选地被1、2、3或更多个独立地选自卤素的取代基取代的 C_{1-4} 烷基； C_{5-7} 环烷基；各自任选地被1、2、3或更多个独立地选自卤素、OH、氨基、氰基和 C_{1-4} 烷基的取代基取代的苯基、5-6元杂芳基和9-10元杂芳基；其中 R^{11} 为任选地被1、2、3或更多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基的 $-OR^{11}$ ；其中 R^{11} 为任选地被1、2、3或更多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基的 $-SR^{11}$ ；以及其中 R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地为任选地被1、2、3或更多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基的 $-NR^{11}R^{12}$ 或 $-P(O)R^{11}R^{12}$ 。

8. 实施方案1的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{13} 在每次出现时独立地为选自：F、Cl、Br、I、氨基、氰基、硝基；任选地被1、2、3个F或Cl取代的 C_{1-4} 烷基；其中 R^{11} 为任选地被1、2、3个F或Cl取代的 C_{1-3} 烷基的 $-OR^{11}$ ；其中 R^{11} 为任选地被1、2、3个F或Cl取代的 C_{1-3} 烷基的 $-SR^{11}$ ；其中 R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地为 C_{1-3} 烷基的 $-NR^{11}R^{12}$ 或 $-P(O)R^{11}R^{12}$ ；各自任选地被1、2、3或更多个独立地选自F、Cl、Br、I和甲基的取代基取代的苯基、5-6元杂芳基和9-10元杂芳基。

9. 实施方案8的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述 C_{1-3} 烷基为甲基、乙基、丙基或异丙基。

10. 实施方案1的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中：

R^{1a} 选自： C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基，其中所述 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自被1个苯基或5-10元杂芳基取代；苯基； $-C_{1-3}$ 亚烷基- C_{3-7} 环烷基； $-C_{1-3}$ 亚烷基-(5-7元单环杂环基)； $-C_{1-3}$ 亚烷基-(8-10元苯并稠杂环基)； $-C_{1-3}$ 亚烷基-苯基；以及 $-C_{1-3}$ 亚烷基-(5-10元杂芳基)；

R^{1b} 不存在，或者选自：H； C_{1-6} 烷基； C_{3-7} 环烷基；苯基； $-C_{1-3}$ 亚烷基- C_{3-7} 环烷基；以及 $-C_{1-3}$ 亚烷基-苯基；以及

上述烷基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基在每次出现时各自任选地被1、2、3或更多个如实施方案1所定义的 R^{13} 取代。

11. 实施方案10的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1a} 选自苯基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- C_{3-7} 环烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基-苯基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基-(5-7元单环杂环基)、 $-C_{1-3}$ 亚烷基-(9-10元苯并稠杂环基)、 $-C_{1-3}$ 亚烷基-(5-6元杂芳基)以及 $-C_{1-3}$ 亚烷基-(9-10元杂芳基)，它们中的每一个任选地被1、2、3或更多个 R^{13} 取代。

12. 实施方案11的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{13} 选自 C_{1-4} 烷基-O-；卤素；以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素的取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

13. 实施方案11的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 X^4 为 $C(=O)$ 。

14. 实施方案10的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中：

R^{1a} 选自：

C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基，所述 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自被1个苯基、5-6元杂芳基或9-10元杂芳基取代，所述苯基、5-6元杂芳基和9-10元杂芳基各自任选地被1、2或3个独立地选自F、Cl、Br、I和 C_{1-4} 烷基的取代基取代；

任选被 1、2 或 3 个独立地选自 F、Cl、Br、I 和 C₁₋₄ 烷基的取代基取代的苯基；和
-C₁₋₃ 亚烷基-苯基、-C₁₋₃ 亚烷基-(5 至 6 元杂芳基)和-C₁₋₃ 亚烷基-(9 至 10 元杂芳基)，其中所述亚烷基在每次出现时任选地被一个-NR¹¹R¹²取代，并且所述苯基、5 至 6 元杂芳基和 9 至 10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自 F、Cl、Br、I 和 C₁₋₄ 烷基的取代基取代；

R^{1b} 不存在；

X¹ 不存在；并且

X⁴ 为 C(=O)或-O-C(=O)-。

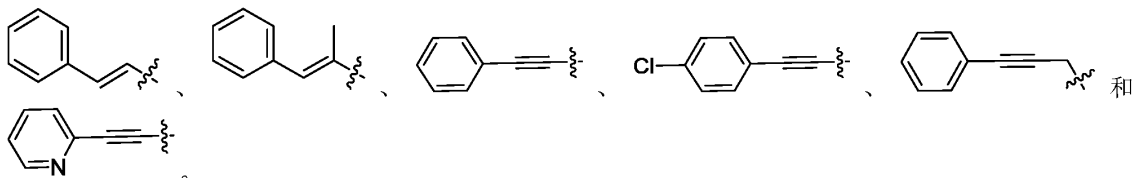
15. 实施方案 10 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述 C₁₋₆ 烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基。

16. 实施方案 14 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述 C₂₋₆ 烯基是乙烯基、1-丙烯基或 2-丙烯基。

17. 实施方案 14 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述 C₂₋₆ 炔基是乙烯基、1-丙炔基或 2-丙炔基。

18. 实施方案 14 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R¹³ 是苯基、吡啶基、呋喃基或咪唑基，所述苯基、吡啶基、呋喃基或咪唑基任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 F、Cl、Br 和甲基的取代基取代。

19. 实施方案 18 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1a} 选自：



20. 实施方案 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中：

R^{1a} 为选自下列的基团：任选取代的苯基，-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-(任选取代的 C₃₋₇ 环烷基)，-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-(任选取代的 5-7 元单环杂环基)，-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-(任选取代的 8-10 元苯并稠合杂环基)，-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-任选取代的苯基，以及-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-(任选取代的 5-10 元杂芳基)；

R^{1b} 选自 H、任选地被 1、2、3 或更多个 R¹³ 取代的 C₁₋₈ 烷基；饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基；C₆₋₁₀ 芳基；-C₁₋₆ 亚烷基-饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基；和-C₁₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基；

X¹ 是 CR¹⁰ 或 N；

X⁴ 是 C(=O)；

其中所述“任选取代的”是指被 1、2、3 或更多个 R¹³ 取代；以及

R¹³ 如实施方案 1 中所定义。

21. 实施方案 20 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1b} 为选自下列的基团：H、任选取代的 C₁₋₄ 烷基，任选取代的 C₃₋₇ 环烷基，任选取代的苯基，-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-(任选取代的 C₃₋₇ 环烷基)，以及-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-任选取代的苯基；

其中所述“任选取代的”是指被 1、2、3 或更多个 R¹³ 取代。

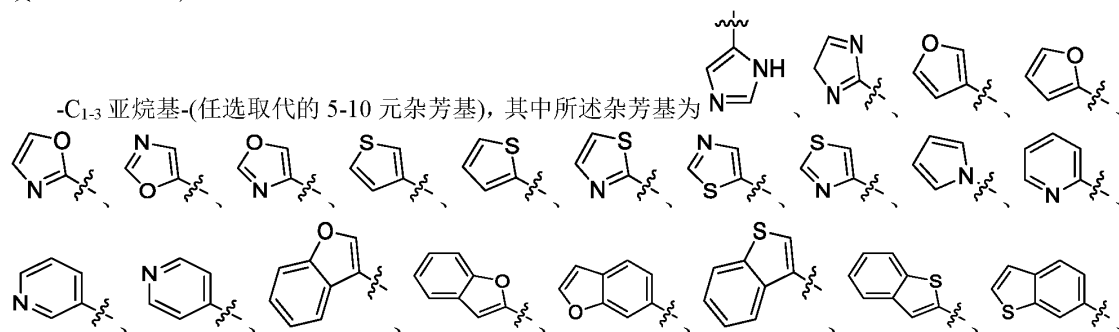
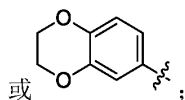
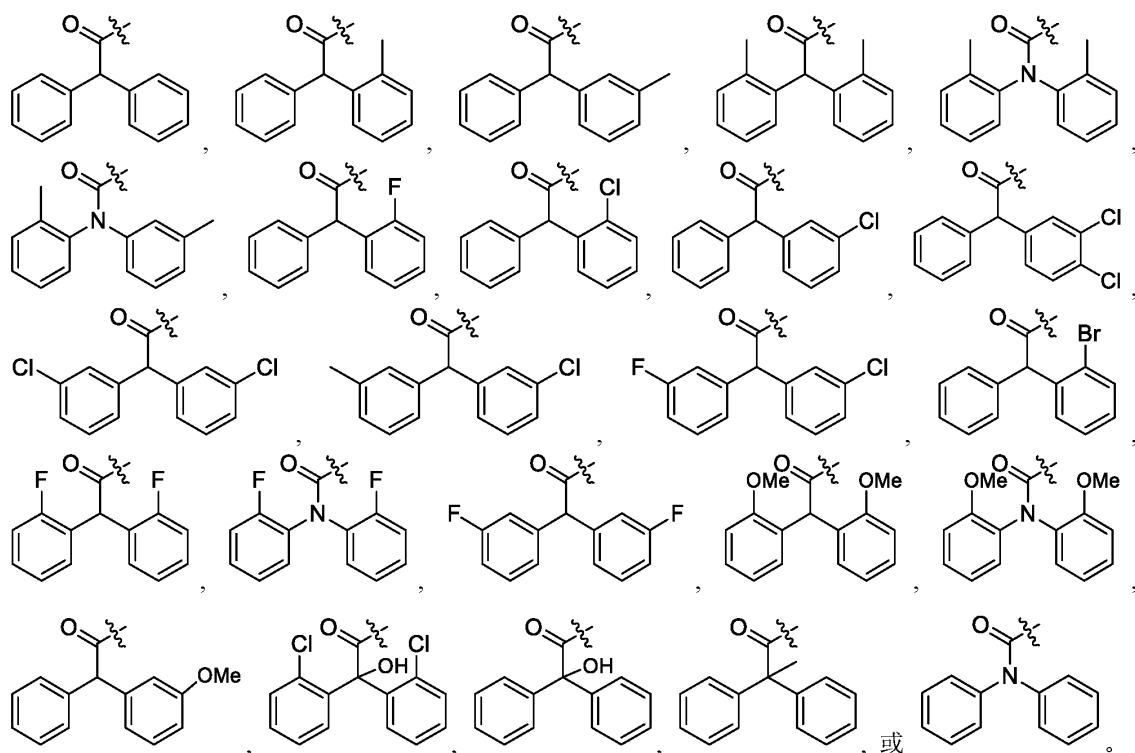
22. 实施方案 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中：

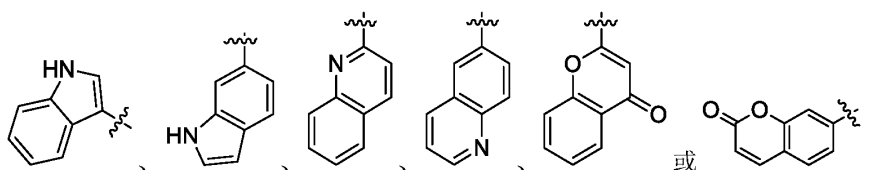
R^{2a} 是任选取代的苯基；和/或

R^{2b} 是任选取代的苯基；

其中所述“任选取代的”是指被 1、2、3 或更多个 R¹³ 取代。

23. 实施方案 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述化合物具有式(II)的结构：





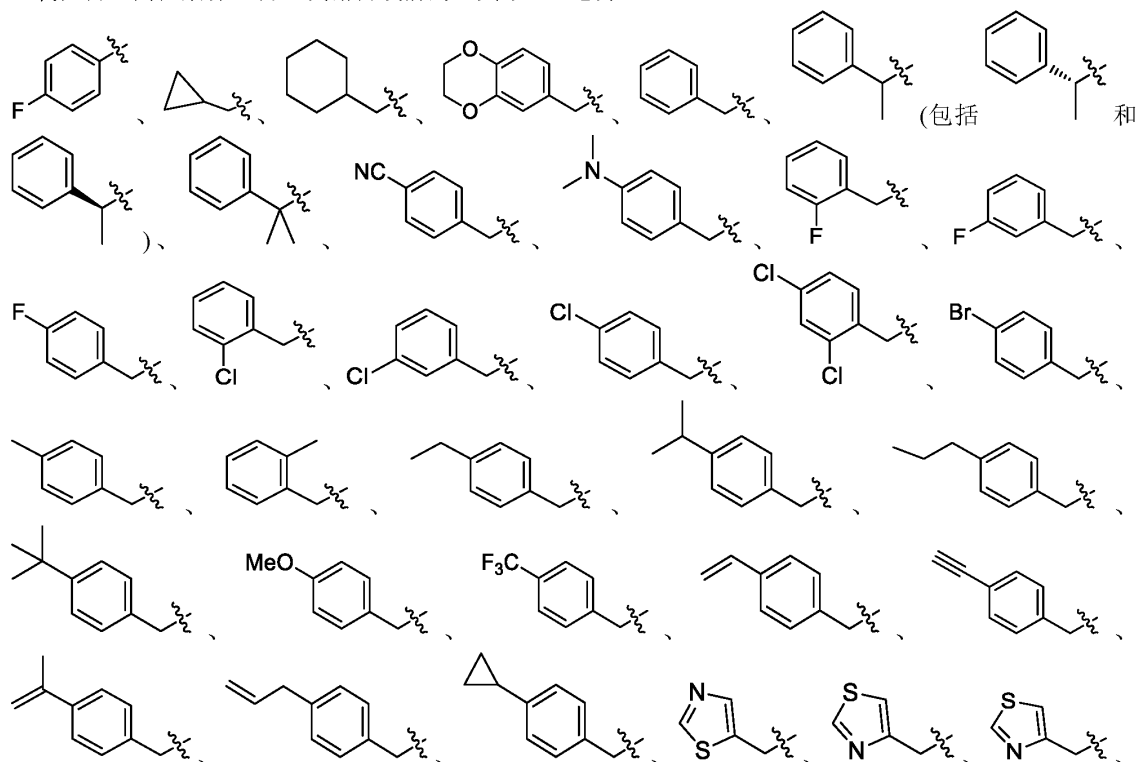
29. 根据实施方案 20 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药, 其中 R^{13} 选自: 卤素; 其中 R^{11} 是任选地被 1、2、3 或更多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基的-OR¹¹; 氰基; C_{3-7} 环烷基; 任选地被 1、2、3 或更多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基; 其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基的-NR¹¹R¹²; 和其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为任选地被 1、2、3 或更多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基的-P(O)R¹¹R¹²。

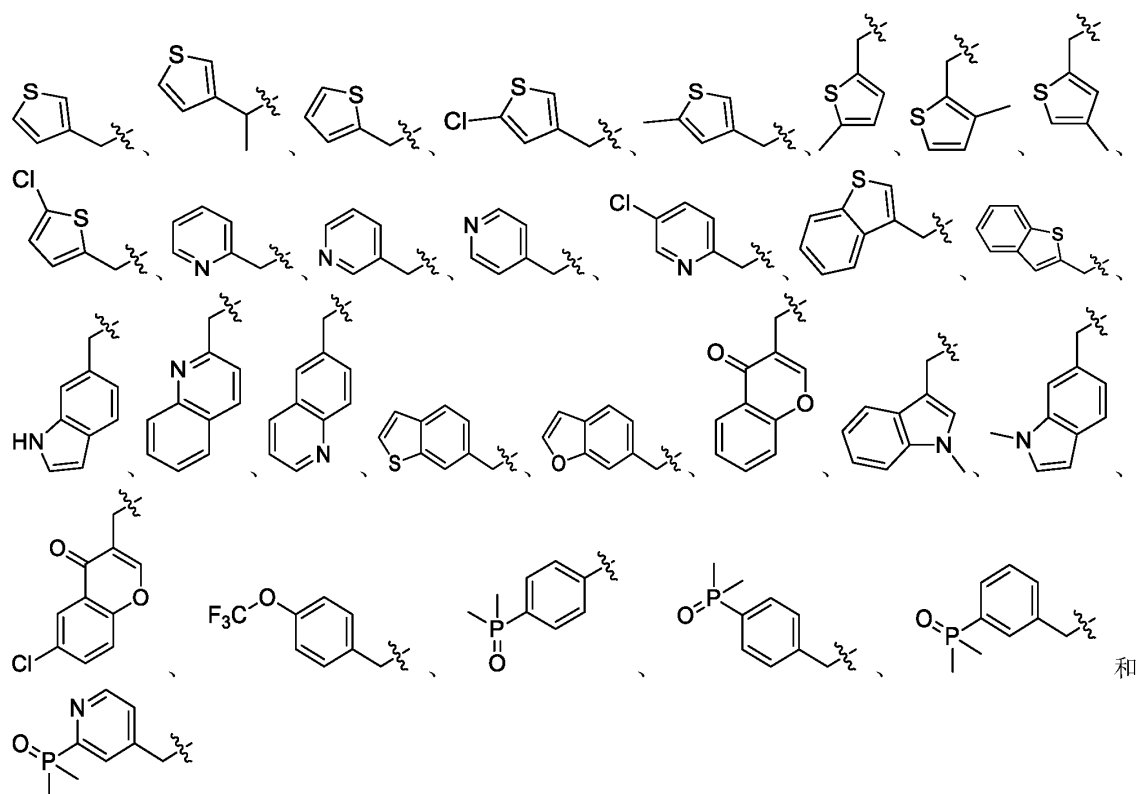
30. 根据实施方案 20 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药, 其中 R^{13} 选自: 卤素; 其中 R^{11} 是任选地被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代的 C_{1-3} 烷基的-OR¹¹; 氰基; C_{3-7} 环烷基; 任选地被 1、2、3 或更多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基; 其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 H 和甲基的-NR¹¹R¹²; 和其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为任选地被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代的 C_{1-3} 烷基的-P(O)R¹¹R¹²。

31. 根据实施方案 20 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药, 其中 R^{13} 选自: F、Cl、Br、OH、-OC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基; 任选地被 1、2、3 或更多个 F、Cl 或 Br 取代的 C_{1-4} 烷基; 和其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为甲基、乙基、丙基或异丙基的-P(O)R¹¹R¹²。

32. 根据实施方案 20 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药, 其中 R^{13} 选自: F、Cl、Br、-OCH₃、-N(CH₃)₂、氰基、环丙基、乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基和 CF₃; 和其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为甲基的-P(O)R¹¹R¹²。

33. 根据实施方案 20 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药, 其中 R^{1a} 选自:





34. 实施方案 21 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1b} 选自：H、任选取代的 C₁₋₄ 烷基、任选取代 C₃₋₇ 环烷基、任选取代的苯基、-C₁₋₃ 亚烷基-(任选取代的 C₃₋₇ 环烷基)和-C₁₋₃ 亚烷任选取代苯基。

35. 实施方案 21 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1b} 选自：

H、苯基；

任选取代的 C₁₋₄ 烷基，其中所述烷基为甲基、乙基或异丙基；

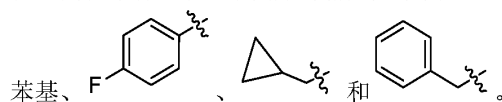
任选取代的 C₃₋₇ 环烷基和-C₁₋₃ 亚烷基-(C₃₋₇ 环烷基)，其中所述环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；和

-C₁₋₃ 亚烷基-苯基。

36. 实施方案 21 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R¹³ 选自卤素和 C₁₋₄ 烷基。

37. 实施方案 21 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R¹³ 选自 F、Cl、Br 和甲基。

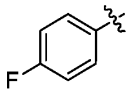
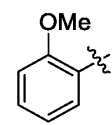
38. 实施方案 21 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1b} 选自 H、甲基、乙基、异丙基、CF₃CH₂、环丙基、



39. 实施方案 22 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R¹³ 选自卤素和-OR¹¹，并且其中 R¹¹ 选自 C₁₋₄ 烷基。

40. 实施方案 22 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R¹³ 选自 F、Cl、Br 和-OCH₃。

41. 实施方案 22 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物

物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 各自选自苯基、、。
 42. 实施方案 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中：
 U 为亚乙基；

R^{1a} 选自：-C₁₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基；以及 -C₁₋₆ 亚烷基-(5-14 元杂芳基)；

R^{1b} 选自：C₁₋₈ 烷基；饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基；以及 -C₁₋₆ 亚烷基-饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基；

X^1 为 N； X^4 为 C(=O)； X^2 为 N； R^{2a} 和 R^{2b} 均为苯基；

R^3 为 -C(=O)OH；

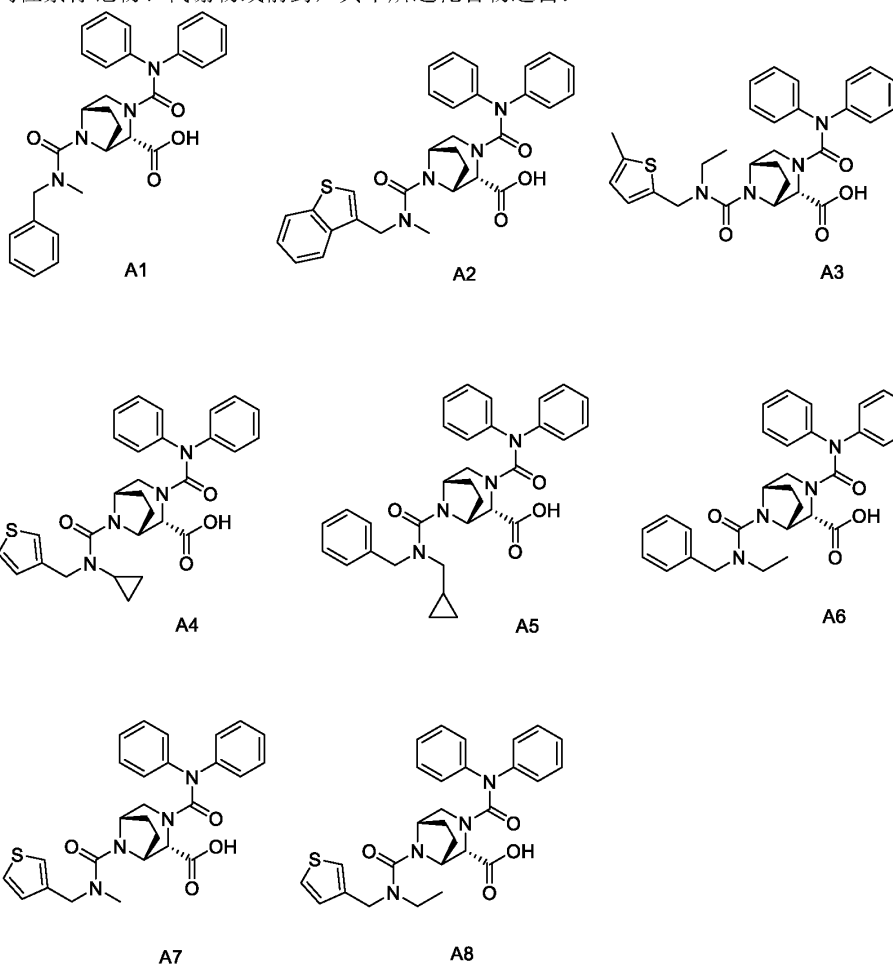
R^4 为 H；

h 和 k 各自独立地是 1；且

上述环烷基、芳基和杂芳基在每次出现时各自任选地被 1 个 R^{13} 取代；所述 R^{13} 为 C₁₋₆ 烷基；

优选地，所述 C₆₋₁₀ 芳基为苯基，所述饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基为环丙基，且所述 5-14 元杂芳基为噻吩基或苯并噻吩基。

43. 实施方案 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述化合物选自：



上述化合物 A1 到 A8 与下文的实施例化合物对应关系如下：A1=C112、A2=C246、A3=C202、A4=C196、A5=C154、A6=C155、A7=C184、A8=C207。

第二方面，本申请提供了以下实施方案，它们涉及如第一方面所述的化合物在制备治疗疾病的药物中

的用途。

44. 实施方案 1 至 43 中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药在制备用于预防或治疗周围神经病理性疼痛的药物中的用途。

45. 实施方案 1 至 43 中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药在制备用于预防或治疗与巨噬细胞相关的周围神经病理性疼痛的药物中的用途。

46. 实施方案 44 或 45 的用途，其中所述药物用于预防或治疗与巨噬细胞的募集/聚集相关的周围神经病理性疼痛。

47. 实施方案 44 或 45 的用途，其中所述药物用于预防或治疗与巨噬细胞中 AT2 受体的高表达相关的周围神经病理性疼痛。

48. 实施方案 44 或 45 的用途，其中所述药物用于预防或治疗与巨噬细胞产生的活性氧/氮水平升高相关的周围神经病理性疼痛。

49. 实施方案 44-48 任一项的用途，其中所述药物用于预防或治疗继发性神经病变导致的周围神经病理性疼痛。

50. 实施方案 49 的用途，其中所述继发性神经病变包括：糖尿病性神经病变；带状疱疹相关神经病；尿毒症相关神经病；淀粉样变性神经病；HIV 感觉神经病；遗传性运动和感觉神经病；遗传性感觉神经病变；遗传性感觉和自主神经病；伴有溃疡损毁的遗传性神经病；吠喃妥因神经病；腊肠样肿胀神经病；由营养缺乏引起的神经病；由肾衰竭引起的神经病和复杂区域疼痛综合征；由重复活动（如打字或在装配线上工作）引起的神经病变；由抗反转录病毒药物（例如扎西他滨和去羟肌苷）、抗生素（例如甲硝唑和异烟肼）、金化合物、化疗药物（例如长春新碱）、醇、铅、砷、汞和有机磷酸酯杀虫剂引起的外周神经病变；以及与感染过程相关的外周神经病变（如吉兰-巴雷综合征）。

51. 实施方案 44-50 任一项的用途，其中所述药物用于预防或治疗选自下列的病症或与其相关的症状：三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、或痛性神经根病变。

51a. 实施方案 44-50 任一项的用途，其中所述药物用于预防或治疗选自下列的病症或与其相关的症状：术后神经痛、三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、或痛性神经根病变。

52. 实施方案 44-50 任一项的用途，其中所述药物用于预防或治疗选自下列的病症或与其相关的症状：痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征（腕管综合征等）、颅神经痛、术后或创伤后神经病理性疼痛、化疗相关性神经病理性疼痛，以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。

52a. 实施方案 44-50 任一项的用途，其中所述药物用于预防或治疗选自下列的病症或与其相关的症状：痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征（腕管综合征等）、颅神经痛、术后或创伤后神经病理性疼痛（包括慢性术后神经痛）、化疗相关性神经病理性疼痛，以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。

第三方面，本申请提供了以下实施方案，它们涉及治疗疾病的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如第一方面所述的化合物。

53. 一种预防或治疗周围神经病理性疼痛的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的实施方案 1 至 43 中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药。

54. 一种预防或治疗与巨噬细胞相关的周围神经病理性疼痛的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的实施方案 1 至 43 中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药。

55. 实施方案 53 或 54 的方法，其中所述疾病为与巨噬细胞的募集/聚集相关的周围神经病理性疼痛。

56. 实施方案 53 或 54 的方法，其中所述疾病为与巨噬细胞中 AT2 受体的高表达相关的周围神经病理性疼痛。

57. 实施方案 53 或 54 的方法，其中所述疾病为与巨噬细胞产生的活性氧/氮水平升高相关的周围神经病理性疼痛。

58. 实施方案 53-57 任一项的方法，其中所述疾病为继发性神经病变导致的周围神经病理性疼痛。

59. 实施方案 58 的方法，其中所述继发性神经病变包括：糖尿病性神经病变；带状疱疹相关神经病；尿毒症相关神经病；淀粉样变性神经病；HIV 感觉神经病；遗传性运动和感觉神经病；遗传性感觉神经病

变；遗传性感觉和自主神经病；伴有溃疡损毁的遗传性神经病；呋喃妥因神经病；腊肠样肿胀神经病；由营养缺乏引起的神经病；由肾衰竭引起的神经病和复杂区域疼痛综合征；由重复活动（如打字或在装配线上工作）引起的神经病变；由抗反转录病毒药物（例如扎西他滨和去羟肌苷）、抗生素（例如甲硝唑和异烟肼）、金化合物、化疗药物（例如长春新碱）、醇、铅、砷、汞和有机磷酸酯杀虫剂引起的外周神经病变；以及与感染过程相关的外周神经病变（如吉兰-巴雷综合征）。

60. 实施方案 53-59 任一项的方法，其中所述疾病为选自下列的病症或与其相关的症状：三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、或痛性神经根病变。

60a. 实施方案 53-59 任一项的方法，其中所述疾病为选自下列的病症或与其相关的症状：术后神经痛、三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、或痛性神经根病变。

61. 实施方案 53-59 任一项的方法，其中所述疾病为选自下列的病症或与其相关的症状：痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征（腕管综合征等）、颅神经痛、术后或创伤后神经病理理性疼痛、化疗相关性神经病理理性疼痛，以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。

61a. 实施方案 53-59 任一项的方法，其中所述疾病为选自下列的病症或与其相关的症状：痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征（腕管综合征等）、颅神经痛、术后或创伤后神经病理理性疼痛（包括慢性术后神经痛）、化疗相关性神经病理理性疼痛，以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。

第四方面，本申请提供了以下实施方案，它们涉及用于治疗疾病的如第一方面所述的化合物。

62. 实施方案 1 至 43 中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，用于预防或治疗周围神经病理理性疼痛。

63. 实施方案 1 至 43 中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，用于预防或治疗与巨噬细胞相关的周围神经病理理性疼痛。

64. 实施方案 62 或 63 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，用于预防或治疗与巨噬细胞的募集/聚集相关的周围神经病理理性疼痛。

65. 实施方案 62 或 63 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，用于预防或治疗与巨噬细胞中 AT2 受体的高表达相关的周围神经病理理性疼痛。

66. 实施方案 62 或 63 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，用于预防或治疗与巨噬细胞产生的活性氧/氮水平升高相关的周围神经病理理性疼痛。

67. 实施方案 62-66 任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，用于预防或治疗继发性神经病变导致的周围神经病理理性疼痛。

68. 实施方案 67 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述继发性神经病变包括：糖尿病性神经病变；带状疱疹相关神经病；尿毒症相关神经病；淀粉样变性神经病；HIV 感觉神经病；遗传性运动和感觉神经病；遗传性感觉神经病变；遗传性感觉和自主神经病；伴有溃疡损毁的遗传性神经病；呋喃妥因神经病；腊肠样肿胀神经病；由营养缺乏引起的神经病；由肾衰竭引起的神经病和复杂区域疼痛综合征；由重复活动（如打字或在装配线上工作）引起的神经病变；由抗反转录病毒药物（例如扎西他滨和去羟肌苷）、抗生素（例如甲硝唑和异烟肼）、金化合物、化疗药物（例如长春新碱）、醇、铅、砷、汞和有机磷酸酯杀虫剂引起的外周神经病变；以及与感染过程相关的外周神经病变（如吉兰-巴雷综合征）。

69. 实施方案 62-68 任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，用于预防或治疗选自下列的病症或与其相关的症状：三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、或痛性神经根病变。

69a. 实施方案 62-68 任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，用于预防或治疗选自下列的病症或与其相关的症状：术后神经痛、三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、或痛性神经根病变。

70. 实施方案 62-68 任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合

物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，用于预防或治疗选自下列的病症或与其相关的症状：痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征（腕管综合征等）、颅神经痛、术后或创伤后神经病理性疼痛、化疗相关性神经病理性疼痛，以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。

70a. 实施方案 62-68 任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，用于预防或治疗选自下列的病症或与其相关的症状：痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征（腕管综合征等）、颅神经痛、术后或创伤后神经病理性疼痛（包括慢性术后神经痛）、化疗相关性神经病理性疼痛，以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。

发明详述

定义

除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术，包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解，但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。

如本文中所使用，术语“亚烷基”表示饱和二价烃基，优选表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的饱和二价烃基，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基。

如本文中所使用，术语“烷基”定义为线性或支化的饱和脂肪族烃。在一些实施方案中，烷基具有 1 至 12 个碳原子，特别是 1 至 8 个（“C₁₋₈ 烷基”），例如 1 至 6 个碳原子（“C₁₋₆ 烷基”）、1 至 4 个碳原子（“C₁₋₄ 烷基”），更特别地具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子。例如，如本文中所使用，术语“C₁₋₈ 烷基”指 1 至 8 个碳原子的线性或支化的基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或 1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基、1-辛基等)，其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基如卤素取代(此时该基团被称作“卤代烷基”) (例如 CH₂F、CHF₂、CF₃、CCl₃、C₂F₅、C₂Cl₅、CH₂CF₃、CH₂Cl 或 -CH₂CH₂CF₃ 等)。术语“C₁₋₄ 烷基”指 1 至 4 个碳原子的线性或支化的脂肪族烃链(即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

如本文中所使用，术语“烯基”意指线性的或支化的单价烃基，其包含一个双键，且具有 2-8 个碳原子（“C₂₋₈ 烯基”，例如“C₂₋₆ 烯基”）。所述烯基为例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基、庚烯基和辛烯基。当本发明的化合物含有亚烯基时，所述化合物可以纯 E (异侧(entgegen))形式、纯 Z (同侧(zusammen))形式或其任意混合物形式存在。

如本文中所使用，术语“炔基”表示包含一个或多个三键的单价烃基，其优选具有 2、3、4、5 或 6、7 或 8 个碳原子，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基等。

如本文中所使用，术语“亚环烷基”、“环烷基”和“环”是指具有例如 3-10 个(适合地具有 3-8 个，更适合地具有 3-6 个，例如 5-6 或 5-7 个)环碳原子的饱和(即，“亚环烷基”和“环烷基”)或不饱和的(即在环内具有一个或多个双键和/或三键)单环或多环烃环，其包括但不限于(亚)环丙基(环)、(亚)环丁基(环)、(亚)环戊基(环)、(亚)环己基(环)、(亚)环庚基(环)、(亚)环辛基(环)、(亚)环壬基(环)、(亚)环癸基(环)等。

如本文中所使用，术语“杂环基”、“亚杂环基”和“杂环”是指具有例如 3-10 个(适合地具有 3-8 个，更适合地具有 3-6 个；或者，适合地具有 8-10 个，更适合地具有 9 或 10 个)环原子、其中至少一个环原子是选自 N、O 和 S 的杂原子且其余环原子是 C 的饱和(即，杂环烷基)或部分不饱和的(即在环内具有一个或多个双键和/或三键)单环或双环基团。例如，“3-10 元(亚)杂环(基)”是具有 2-9 个(如 2、3、4、5、6、7、8 或 9 个)环碳原子和独立地选自 N、O 和 S 的一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子的饱和或部分不饱和单环或双环(亚)杂环(基)。单环亚杂环基和杂环(基)的实例包括但不限于：(亚)环氧乙烷基、(亚)氮丙啶基、(亚)氮杂环丁基(azetidiny)、(亚)氧杂环丁基(oxetanyl)、(亚)四氢呋喃基、(亚)二氧杂环戊烯基(dioxoliny)、(亚)吡咯烷基、(亚)吡咯烷酮基、(亚)咪唑烷基、(亚)吡唑烷基、(亚)吡咯啉基、(亚)四氢吡喃基、(亚)哌啶基、(亚)吗啉基、(亚)二噻烷基(dithianyl)、(亚)硫吗啉基、(亚)哌嗪基或(亚)三噻烷基(trithianyl)。单环杂环(基)的其他实例包括但不限于：四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基(例如吡咯烷-1-基)、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-氧硫杂环戊烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基(例如吗啉代)、硫代吗啉基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、1,3-噁嗪烷基(1,3-oxazinane)、1,3-噻嗪烷基(1,3-thiazinane)、六氢嘧啶基、1,3-

氧硫杂环己烷基(1,3-oxathiane)、1,4-氧硫杂环己烷基(1,4-oxathiane)、1,3-二氮杂环庚烷基(1,3-diazepane)、1,4-二氮杂环庚烷基(1,4-diazepane)、1,3-氧杂氮杂环庚烷基(1,3-oxazepane)、1,3-硫杂氮杂环庚烷基(1,3-thiazepane)。双环的亚杂环基和杂环(基)包括螺环系统、稠合(例如, 苯并稠合的)系统或桥连系统。苯并稠合的亚杂环基和杂环(基)是指与苯稠合的上文所述的单环亚杂环基和杂环(基), 例如具有3-6个(适合地具有4-6个, 更适合的具有5-6个)环原子、其中1个、2个、3个或4个环原子是选自N、O和S的杂原子且其余环原子是C的饱和或部分不饱和的单环基团的苯并衍生物(即, “7-10元苯并稠合(亚)杂环(基)”), 包括例如

(亚)2,3-二氢苯并呋喃基()、(亚)1,3-二氢异苯并呋喃基()、(亚)2,3-二氢苯并[c]噻吩基()、(亚)1,3-二氢苯并[c]噻吩基()、(亚)二氢吲哚基()、(亚)二氢异吲哚基()、(亚)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基()、(亚)苯并[d][1,3]二硫杂环戊烯基()、(亚)苯并[d][1,3]氧硫杂环戊烯基()、(亚)3H-苯并[c][1,2]氧硫杂环戊烯基()、(亚)3H-苯并[d][1,2]氧硫杂环戊烯基()、(亚)2,3-二氢苯并[d]噻唑基()、(亚)2,3-二氢苯并[d]噻唑基()、(亚)2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基()、(亚)2,3-二氢苯并[d]异噻唑基()、(亚)2,3-二氢苯并[d]异噻唑基()、(亚)1,3-二氢苯并[c]异噻唑基()、(亚)1,3-二氢苯并[c]异噻唑基()、(亚)2,3-二氢-1H-吲哚基()、(亚)色满基()、(亚)2H-色烯基()、(亚)4H-色烯基()、(亚)二氢苯并噻喃基()、(亚)2H-色烯基(2H-thiochromene, )、(亚)4H-苯并硫吡喃(4H-thiochromene, )、(亚)1,2,3,4,4a,8a-六氢喹啉基()、(亚)1,2,4a,8a-四氢喹啉基()、(亚)1,4,4a,8a-四氢喹啉基()、(亚)1,2,3,4,4a,8a-六氢异喹啉基()、(亚)1,2,3,4,4a,8a-六氢喹啉基()、(亚)1,4,4a,8a-四氢喹啉基()、(亚)1,2,3,4,4a,8a-六氢喹啉基()、(亚)3,4,4a,8a-四氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪基()、(亚)3,4,4a,8a-四氢-2H-苯并[c][1,3]噻嗪基()、(亚)2,4,4a,8a-四氢-1H-苯并[d][1,3]噻嗪基()、(亚)3,4,4a,8a-四氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪基()、(亚)3,4,4a,8a-四氢-2H-苯并[c][1,3]噻嗪基()和2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基()。所述桥连系统包括例如8-氮杂螺[4.5]癸烷、3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷等。亚杂环基和杂环(基)可任选地被一个或多个(例如1个、2个、3个或4个)适合的取代基取代。

如本文中所使用, 术语“(亚)芳基”和“芳环”指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或稠合环多环芳族基团。

例如,如本文中所使用,术语“C₆₋₁₀(亚)芳基”和“C₆₋₁₀芳环”意指含有6至10个碳原子的芳族基团,诸如(亚)苯基(苯环)或(亚)萘基(萘环)。(亚)芳基和芳环任选地被1或多个(诸如1至3个)适合的取代基(例如卤素、-OH、-CN、-NO₂、C₁₋₆烷基等)取代。

如本文中所使用,术语“(亚)杂芳基”和“杂芳环”指单环、双环或三环芳族环系,其具有5、6、8、9、10、11、12、13或14个环原子,特别是1或2或3或4或5或6或9或10个碳原子,且其包含至少一个可以相同或不同的杂原子(所述杂原子是例如氧、氮或硫),并且,另外在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地,“(亚)杂芳基”或“杂芳环”选自(亚)噻吩基、(亚)呋喃基、(亚)吡咯基、(亚)噁唑基、(亚)噻唑基、(亚)咪唑基、(亚)吡唑基(例如1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基和5-吡唑基)、(亚)异噁唑基、(亚)异噻唑基、(亚)噁二唑基、(亚)三唑基、(亚)四唑基(例如1-四唑基或5-四唑基)、(亚)噻二唑基等,以及它们的苯并衍生物;或(亚)吡啶基、(亚)哒嗪基、(亚)嘧啶基、(亚)吡嗪基、(亚)三嗪基等,以及它们的苯并衍生物。“(亚)杂芳基”或“杂芳环”的其他实例还包括吡咯并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基和嘌呤基等。

如本文中所使用,术语“芳烷基”优选表示芳基或杂芳基取代的烷基,其中所述芳基、杂芳基和烷基如本文中所定义。通常,所述芳基可具有6-14个碳原子,所述杂芳基可具有5-14个环原子,并且所述烷基可具有1-6个碳原子。示例性芳烷基包括但不限于苄基、苯基乙基、苯基丙基、苯基丁基。

如本文中所使用,术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括F、Cl、Br或I。

如本文中所使用,术语“含氮杂环”指饱和或不饱和的单环或双环基团,其在环中具有2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个碳原子和至少一个氮原子,其还可任选地包含一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)选自N、O、C=O、S、S=O和S(=O)₂的环成员,其通过所述含氮杂环中的氮原子以及任一其余环原子与分子的其余部分连接,所述含氮杂环任选地为苯并稠合的,并且优选通过所述含氮杂环中的氮原子以及所稠合的苯环中的任一碳原子与分子的其余部分连接。

术语“取代”指所指定的原子上一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)氢被从所指出的基团的选择代替,条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

如果取代基被描述为“任选地被取代”,则取代基可(1)未被取代或(2)被取代。如果取代基的碳被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代,则碳上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可单独和/或一起被独立地选择的任选的取代基替代。如果取代基的氮被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代,则氮上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可各自被独立地选择的任选的取代基替代。

如果取代基被描述为“独立地选自”一组,则各取代基独立于另一者被选择。因此,各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。

如本文中所使用,术语“一个或多个”意指在合理条件下的1个或超过1个,例如2个、3个、4个、5个或10个。

除非指明,否则如本文中所使用,取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

当取代基的键显示为穿过环中连接两个原子的键时,则这样的取代基可键连至该可取代的环中的任一成环原子,包括在所述可取代的环为桥环的情况下,桥上可用的原子。

本发明还包括所有药理学上可接受的同位素标记的化合物,其与本发明的化合物相同,除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含入本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如氕(²H)、氘(³H));碳的同位素(例如¹¹C、¹³C及¹⁴C);氯的同位素(例如³⁶Cl);氟的同位素(例如¹⁸F);碘的同位素(例如¹²³I及¹²⁵I);氮的同位素(例如¹³N及¹⁵N);氧的同位素(例如¹⁵O、¹⁷O及¹⁸O);磷的同位素(例如³²P);及硫的同位素(例如³⁵S)。某些同位素标记的本发明的化合物(例如掺入放射性同位素的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究(例如分析)中。放射性同位素氚(即³H)及碳-14(即¹⁴C)因易于掺入且容易检测而特别可用于该目的。用正电子发射同位素(例如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及¹³N)进行取代可在正电子发射断层显像术(PET)研究中用于检验底物受体占据情况。被同位素标记的本发明的化合物可通过与描述于随附路线和/或实施例及制备中的那些类似的方法通过使用适当的被同位素标记的试剂代替之前采用的非标记的试剂来制备。本发明的药理学上可接受的溶剂合物包括其中结晶溶剂可被同位素取代的那些,例如, D₂O、丙酮-*d*₆或DMSO-*d*₆。

术语“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)不对称中心的化合物中,其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地,本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。要理解,本申请的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、

97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

本文中可使用实线(——)、实楔形(▴)或虚楔形(▾)描绘本发明的化合物的碳-碳键。使用实线以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明,包括该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如,特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实或虚楔形以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明,存在所示的立体异构体。当存在于外消旋混合物中时,使用实及虚楔形以定义相对立体化学,而非绝对立体化学。除非另外指明,否则本发明的化合物意欲可以立体异构体(其包括顺式及反式异构体、光学异构体(例如 R 及 S 对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体及其混合物)的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象,且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。

本发明涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物,其可为单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。

还应当理解,本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗,或适当时,以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中,药学上可接受的衍生物包括但不限于,药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、N-氧化物、代谢物或前药,在将它们向需要其的患者给药后,能够直接或间接提供本发明的化合物或其代谢物或残余物。因此,当在本文中提及“本发明的化合物”时,也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。

适合的酸加成盐由形成药学可接受盐的酸来形成。实例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己氨磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐(naphthylate)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖二酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐及昔萘酸盐(xinofate)。

适合的碱加成盐由形成药学可接受盐的碱来形成。实例包括铝盐、精氨酸盐、苄星青霉素盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐及锌盐。

适合的盐的综述参见 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。用于制备本发明的化合物的药学上可接受的盐的方法为本领域技术人员已知的。

如本文中所使用,术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯,其包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明的化合物可以溶剂合物(优选水合物)的形式存在,其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂,特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

本领域技术人员会理解,由于氮需要可用的孤对电子来氧化成氧化物,因此并非所有的含氮杂环都能够形成 N-氧化物;本领域技术人员会识别能够形成 N-氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还会认识到叔胺能够形成 N-氧化物。用于制备杂环和叔胺的 N-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的,包括用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸(MCPBA)、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷(dioxirane)如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺。这些用于制备 N-氧化物的方法已在文献中得到广泛描述和综述,参见例如: T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750; A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press; 以及 G. W. H. Cheeseman 和 E. S. G. Werstiuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press。

在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物,即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、酶解等产生。因此,本发明包括本发明的化合物的代谢物,包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药,其为自身可具有较小药理学活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物,其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。关于前药的使用的其他信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, 第14卷, ACS Symposium Series (T. Higuchi 及 V. Stella)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety)” (例如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中,保护在任何有关

分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如，在 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 中所述的那些保护基，这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除保护基。

术语“约”是指在所述数值的 $\pm 10\%$ 范围内，优选 $\pm 5\%$ 范围内，更优选 $\pm 2\%$ 范围内。

药物组合物 and 治疗方法

在一些实施方案中，本发明提供药物组合物，其包含预防或治疗有效量的上文所述的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药以及一种或多种药学上可接受的载体，所述药物组合物优选为固体制剂、半固体制剂、液体制剂或气态制剂。在一些实施方案中，所述药物组合物还可包含一种或多种其它治疗剂。

在一些实施方案中，本发明提供上文所述的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药或者本发明的药物组合物在制备用作血管紧张素 II 2 型(AT₂)受体拮抗剂的药物中的用途。

在一些实施方案中，本发明提供上文所述的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药或者本发明的药物组合物，其用作血管紧张素 II 2 型(AT₂)受体拮抗剂。

在一些实施方案中，本发明提供预防或治疗 AT₂ 受体介导的病症或与其相关的症状的方法，所述方法包括向需要其的个体给药有效量的上文所述的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药或者本发明的药物组合物。

在一些实施方案中，所述的疾病为周围神经病理性疼痛。

在一些实施方案中，其中所述的疾病是与巨噬细胞的募集/聚集相关的周围神经病理性疼痛。

在一些实施方案中，其中所述疾病为与巨噬细胞中 AT₂ 受体的高表达相关的周围神经病理性疼痛。

在一些实施方案中，其中所述疾病为与巨噬细胞产生的活性氧/氮水平升高相关的周围神经病理性疼痛。

在一些实施方案中，其中所述疾病为继发性神经病变导致的周围神经病理性疼痛。

在一些实施方案中，其中所述继发性神经病变包括：糖尿病性神经病变；带状疱疹相关神经病；尿毒症相关神经病；淀粉样变性神经病；HIV 感觉神经病；遗传性运动和感觉神经病；遗传性感觉神经病变；遗传性感觉和自主神经病；伴有溃疡损毁的遗传性神经病；吠喃妥因神经病；腊肠样肿胀神经病；由营养缺乏引起的神经病；由肾衰竭引起的神经病和复杂区域疼痛综合征；由重复活动（如打字或在装配线上工作）引起的神经病变；由抗反转录病毒药物（例如扎西他滨和去羟肌苷）、抗生素（例如甲硝唑和异烟肼）、金化合物、化疗药物（例如长春新碱）、醇、铅、砷、汞和有机磷酸酯杀虫剂引起的外周神经病变；以及与感染过程相关的外周神经病变（如吉兰-巴雷综合征）。

在一些实施方案中，其中所述疾病为选自下列的病症或与其相关的症状：三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、或痛性神经根病变。

在一些实施方案中，其中所述疾病为选自下列的病症或与其相关的症状：术后神经痛、三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、或痛性神经根病变。

在一些实施方案中，其中所述疾病为选自下列的病症或与其相关的症状：痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征（腕管综合征等）、颅神经痛、术后或创伤后神经病理性疼痛、化疗相关性神经病理性疼痛，以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。

在一些实施方案中，其中所述疾病为选自下列的病症或与其相关的症状：痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征（腕管综合征等）、颅神经痛、术后或创伤后神经病理性疼痛（例如慢性术后神经痛）、化疗相关性神经病理性疼痛，以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。

本发明中“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物，并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。

在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体包括但不限于无菌液体，例如水和油，包括那些石油、动物、植物或合成来源的油，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当所述药物组合物通过静脉内给药时，水是示例性载体。还可以使用生理盐水和葡萄糖及甘油水溶液作为液体载体，特别是用于注射液。适合的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽糖、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。所述组合物还可以视需要包含少量的湿润剂、乳化剂或 pH 缓冲剂。口服制剂可以包含标准载体，如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂

酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。适合的药学上可接受的载体的实例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences (1990)中所述。

本发明的药物组合物可以系统地作用和/或局部地作用。为此目的，它们可以适合的途径给药，例如通过注射(如静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌肉注射，包括滴注)或经皮给药；或通过口服、含服、经鼻、透粘膜、局部、以眼用制剂的形式或通过吸入给药。

对于这些给药途径，可以适合的剂型给药本发明的药物组合物。

所述剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、锭剂、硬糖剂、散剂、喷雾剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏剂、水性混悬剂、可注射溶液剂、酞剂、糖浆剂。

如本文中所使用的术语“有效量”指被给药后会在一定程度上缓解所治疗病症的一或多种症状的化合物的量。

可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如，可给药单次推注，可随时间给药数个分剂量，或可如治疗情况的急需所表明而按比例减少或增加剂量。要注意，剂量值可随要减轻的病况的类型及严重性而变化，且可包括单次或多次剂量。要进一步理解，对于任何特定个体，具体的给药方案应根据个体需要及给药组合物或监督组合物的给药的人员的专业判断来随时间调整。

所给药的本发明的化合物的量会取决于所治疗的个体、病症或病况的严重性、给药的速率、化合物的处置及处方医师的判断。一般而言，有效剂量在每日每kg体重约0.0001至约50 mg，例如约0.01至约10 mg/kg/日(单次或分次给药)。对70 kg的人而言，这会合计为约0.007 mg/日至约3500 mg/日，例如约0.7 mg/日至约700 mg/日。在一些情况下，不高于前述范围的下限的剂量水平可以是足够的，而在其它情况下，仍可在不引起任何有害副作用的情况下采用较大剂量，条件是首先将所述较大剂量分成数个较小剂量以在一整天中给药。

在一些实施方案中，所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药以每日约1 ng/kg至约200 mg/kg、约1 µg/kg至约100 mg/kg或者约1 mg/kg至约50 mg/kg的量给药，例如以每单位剂量约1 µg/kg、约10 µg/kg、约25 µg/kg、约50 µg/kg、约75 µg/kg、约100 µg/kg、约125 µg/kg、约150 µg/kg、约175 µg/kg、约200 µg/kg、约225 µg/kg、约250 µg/kg、约275 µg/kg、约300 µg/kg、约325 µg/kg、约350 µg/kg、约375 µg/kg、约400 µg/kg、约425 µg/kg、约450 µg/kg、约475 µg/kg、约500 µg/kg、约525 µg/kg、约550 µg/kg、约575 µg/kg、约600 µg/kg、约625 µg/kg、约650 µg/kg、约675 µg/kg、约700 µg/kg、约725 µg/kg、约750 µg/kg、约775 µg/kg、约800 µg/kg、约825 µg/kg、约850 µg/kg、约875 µg/kg、约900 µg/kg、约925 µg/kg、约950 µg/kg、约975 µg/kg、约1 mg/kg、约5 mg/kg、约10 mg/kg、约15 mg/kg、约20 mg/kg、约25 mg/kg、约30 mg/kg、约35 mg/kg、约40 mg/kg、约45 mg/kg、约50 mg/kg、约60 mg/kg、约70 mg/kg、约80 mg/kg、约90 mg/kg、约100 mg/kg、约125 mg/kg、约150 mg/kg、约175 mg/kg、约200 mg/kg体重的量给药。

在一些实施方案中，将所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药的每日剂量一次性给予或分两次、三次或四次给予。

在一些实施方案中，将所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药连续给药至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少30天、至少35天、至少40天、至少45天或至少50天。

在一些实施方案中，将所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记的化合物、代谢物或前药给药一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)疗程，其中每个疗程持续至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少30天、至少35天、至少40天、至少45天或至少50天；并且每两个疗程之间间隔0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10天、两周、三周或四周。

本发明的化合物在药物组合物中的含量或用量可以是0.005 mg/日至约5000 mg/日的量，适合地是0.01 mg至约2000 mg，优选1-1500 mg，优选1-1200 mg，优选1-1000 mg，优选1-600 mg，1-500 mg，1-400 mg，1-300 mg，1-200 mg，1-150 mg，1-100 mg或者1-50 mg，例如约0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、

100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1550、1600、1650、1700、1750、1800、1850、1900、1950、2000、2500、3000、3500、4000、4500 或 5000 mg/日的量给药。等。

除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗(treating)”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状。

如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

在一些实施方案中，本发明的药物组合物还可以包含一种或多种另外的治疗剂或预防剂。

附图说明

图 1 通过不同处理组的 ROS 荧光强度显示了 AT2R 拮抗剂对 AngII 诱导小鼠腹腔巨噬细胞活性氧自由基生成的影响。注：###p<0.001 与 Control 组比较，***p<0.001 与 AngII (0.2 μM)组比较。

图 2 显示了在 AT2R 拮抗剂对高脂高糖饲料结合 STZ 诱导大鼠糖尿病足痛模型药效试验中的各组动物不同给药时间点的 50%PWT 变化。

图 3 显示了 AT2R 拮抗剂在 SD 大鼠脊神经结扎模型诱导的痛觉超敏试验中的效果。

图 4 显示了 AT2R 拮抗剂在大鼠坐骨神经慢性压迫损伤模型中的药效评价结果。

图 5 显示了在 AT2R 拮抗剂对小鼠坐骨神经分支损伤模型(SNI)的药效试验中，各组 SNI 小鼠爪回缩阈值 PWT (Mean±SD，***p<0.001，与对应时间点的溶媒(Vehicle)组比较)。

图 6 显示了 SNI 小鼠坐骨神经损伤侧与非损伤侧的 AT2R(AKA: AGTR2)与 F4/80 共染巨噬细胞典型图(Bar = 20μm)。

图 7 显示 SNI 小鼠坐骨神经损伤侧的 AT2R 和 F4/80 巨噬细胞共染的荧光强度，注：***p<0.001，与溶媒(Vehicle)组比较。

图 8 显示 SNI 模型小鼠坐骨神经非损伤侧的 AT2R 和 F4/80 共染巨噬细胞的荧光强度，注：***p<0.001，与溶媒(Vehicle)组比较。

图 9 显示了 SNI 小鼠损伤侧 DRG 的 TRPA1 免疫荧光染色典型图(Bar = 20μm)。

图 10 显示了 SNI 小鼠损伤侧 DRG 神经元的 TRPA1 平均荧光强度 (***p<0.001，与溶媒组比较)。

图 11 显示了与正常对照组(Con)小鼠相比，SNI 组小鼠坐骨神经损伤侧的 TRPA1 表达量明显增加；在 SNI 小鼠模型中，与生理盐水处理组相比，A1 200mg/kg 处理组降低了 TRPA1 的水平，基本达到正常对照组的 TRPA1 表达水平。

图 12 显示了 A1、PD123319、Olodanrigan 对 R264.7 细胞中由于 AngII 激活的 AT2R 的抑制作用。

图 13 显示了 A1、PD123319、Olodanrigan 对 R264.7 细胞上清液中由于 AngII 激动引起的炎症因子升高的抑制作用。

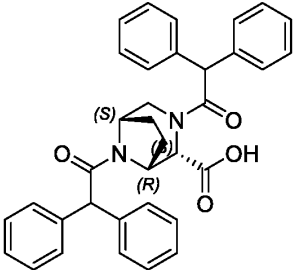
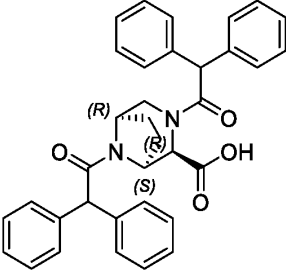
图 14 显示了 A1、PD123319、Olodanrigan 抑制 TRPA1 和 TRPV1 的蛋白表达和 mRNA 转录。

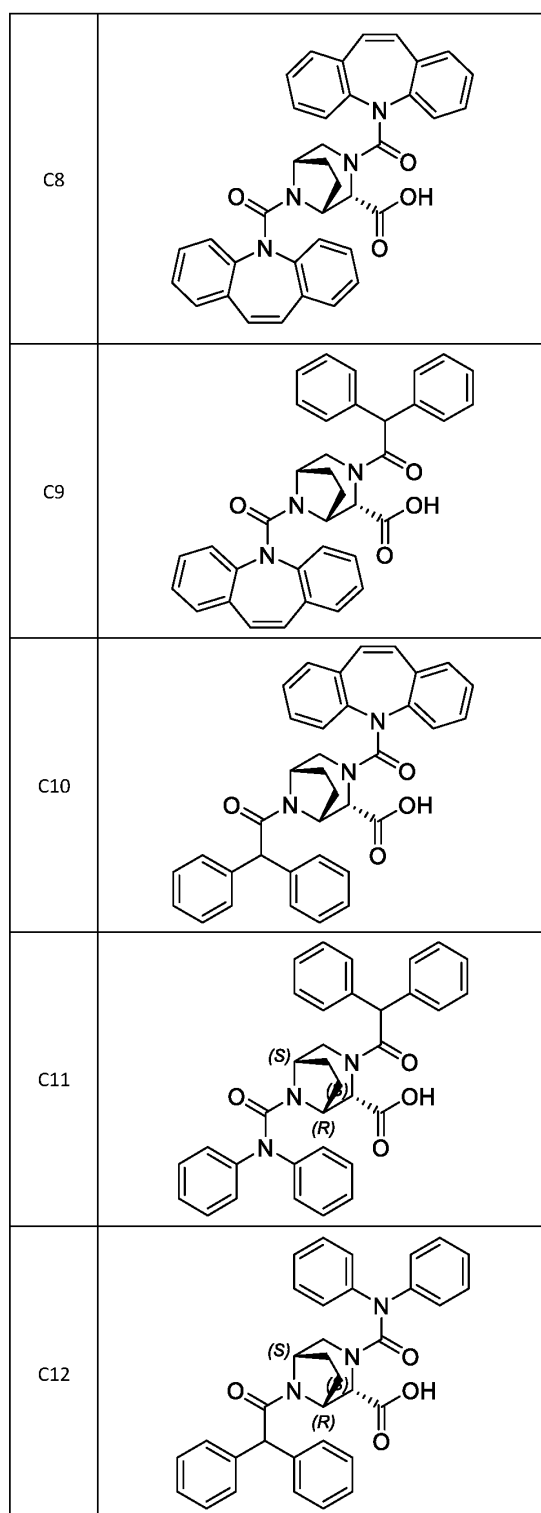
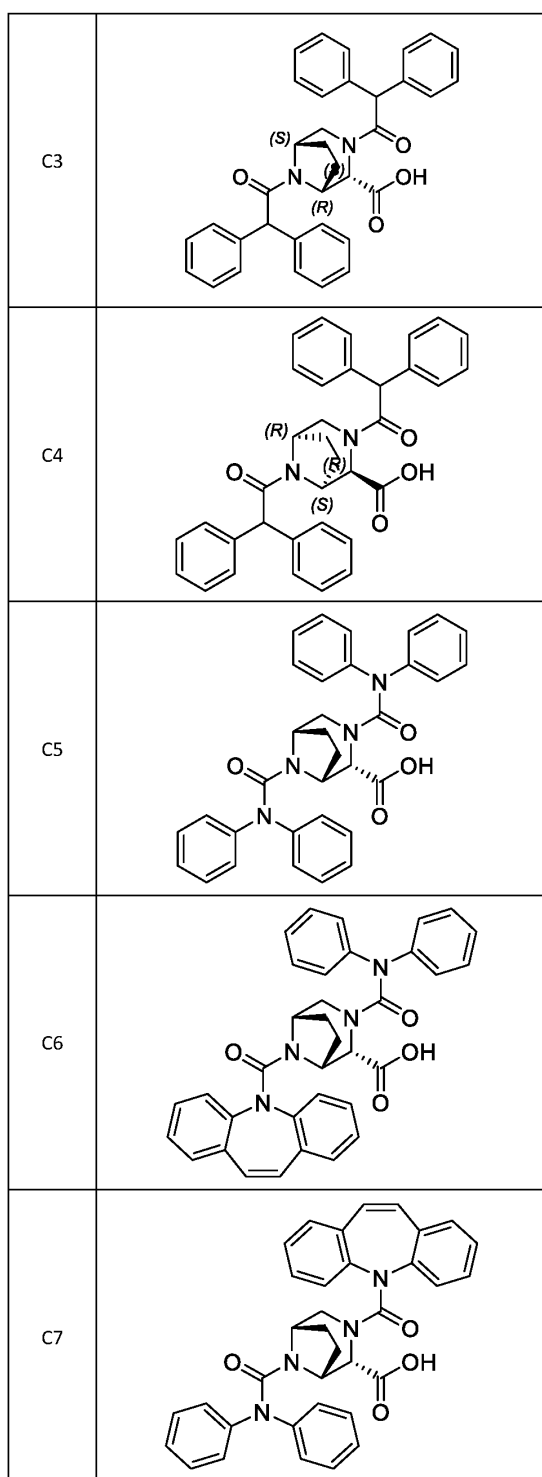
图 15 显示了体外细胞毒性结果，证明 A1 对 RAW264.7 和 HT22 细胞没有细胞毒性。

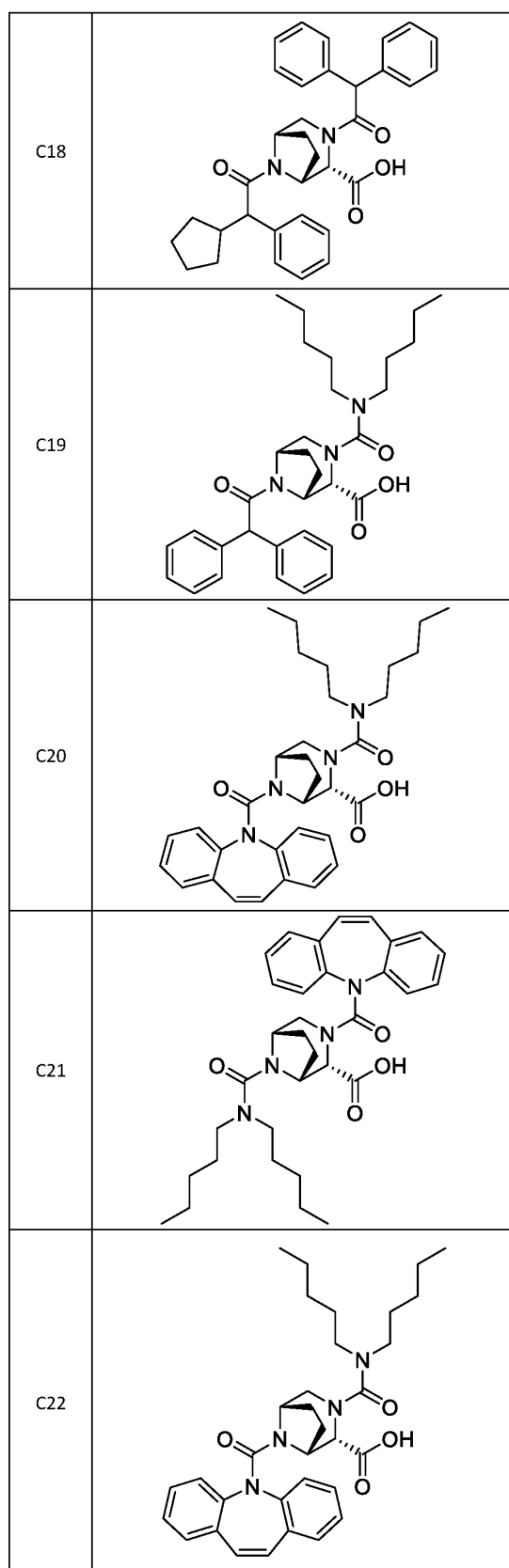
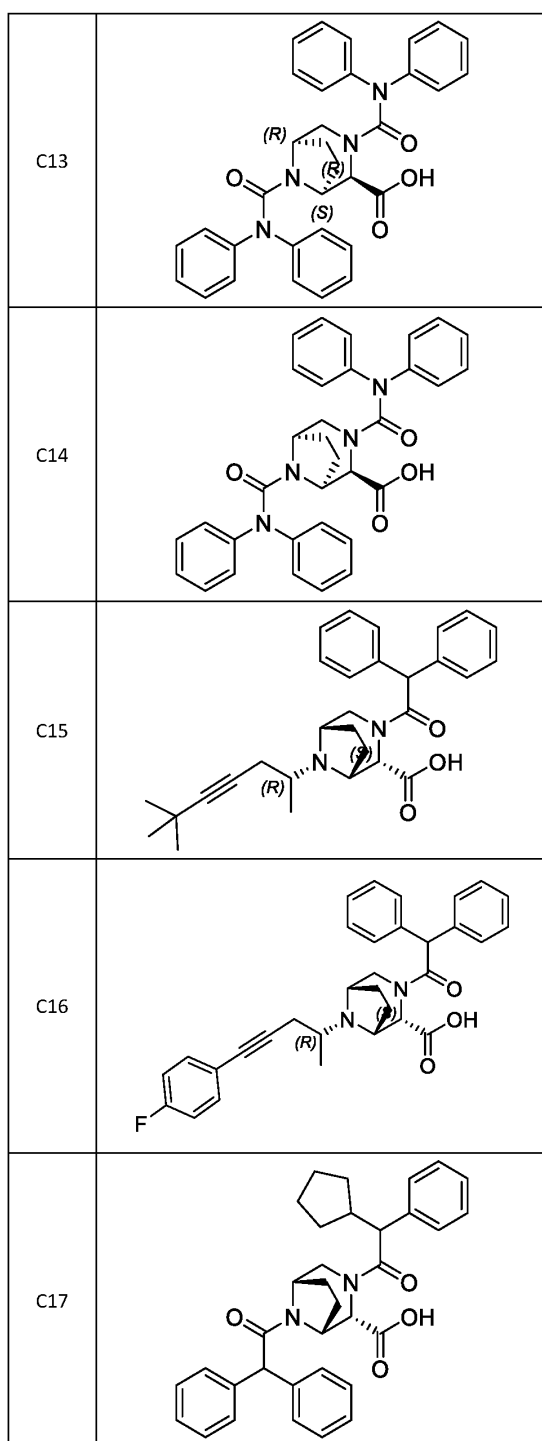
具体实施方式

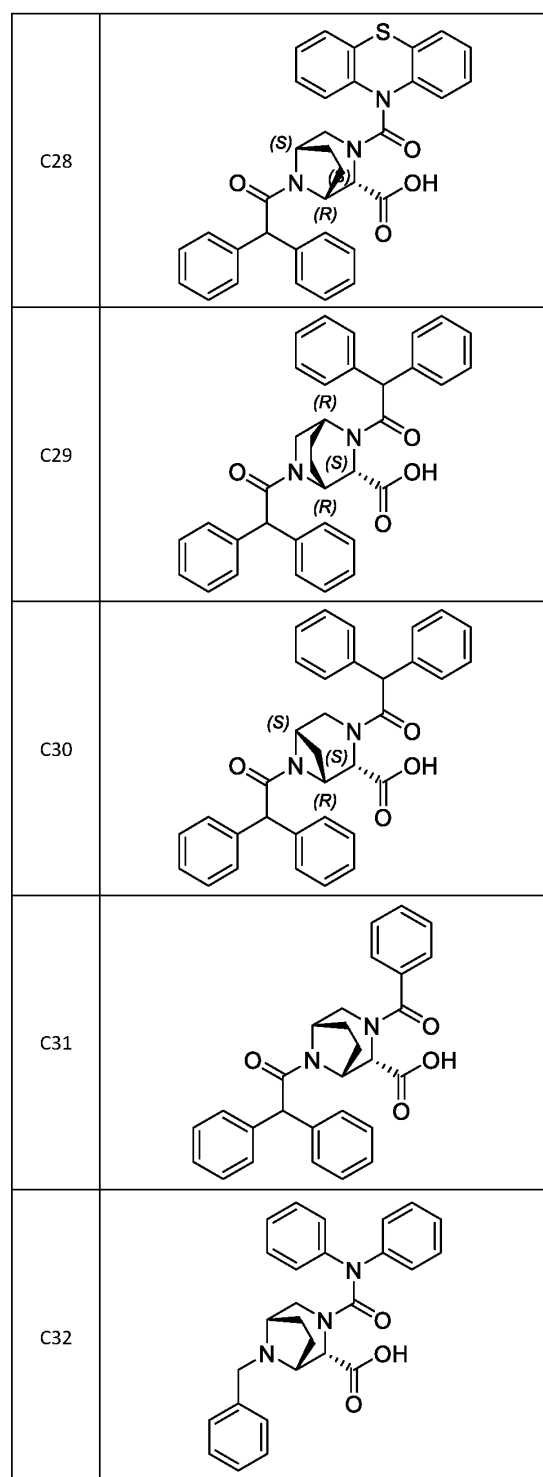
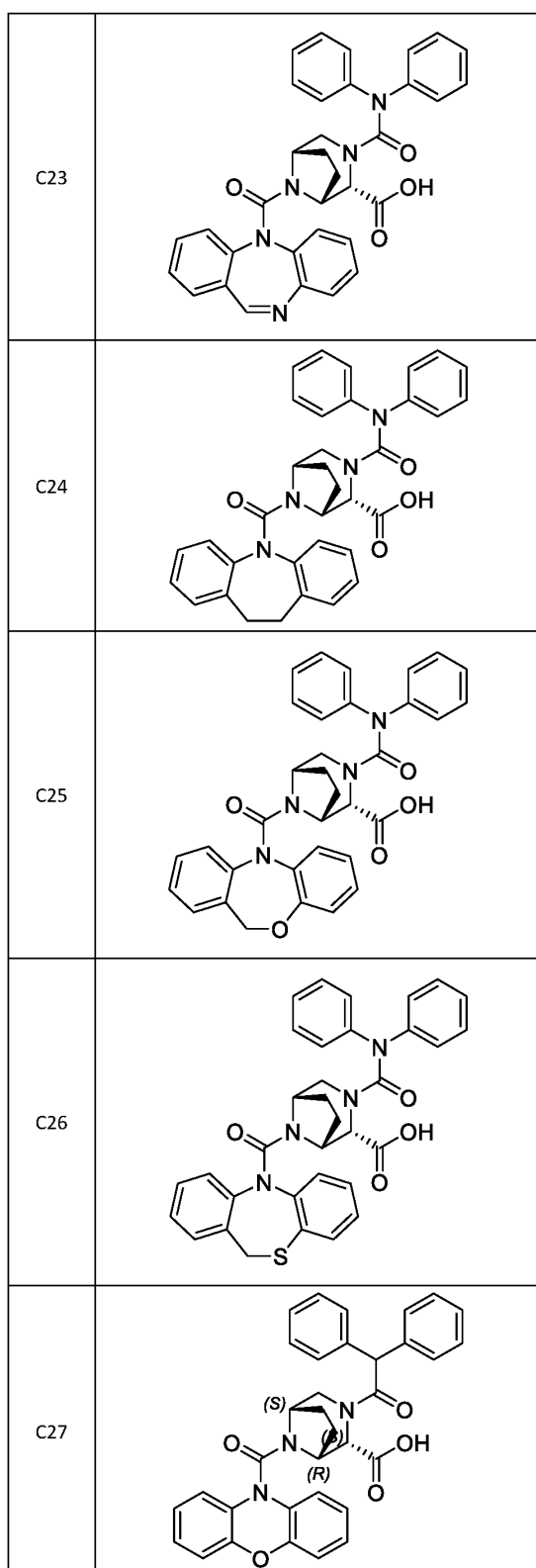
化合物实施例

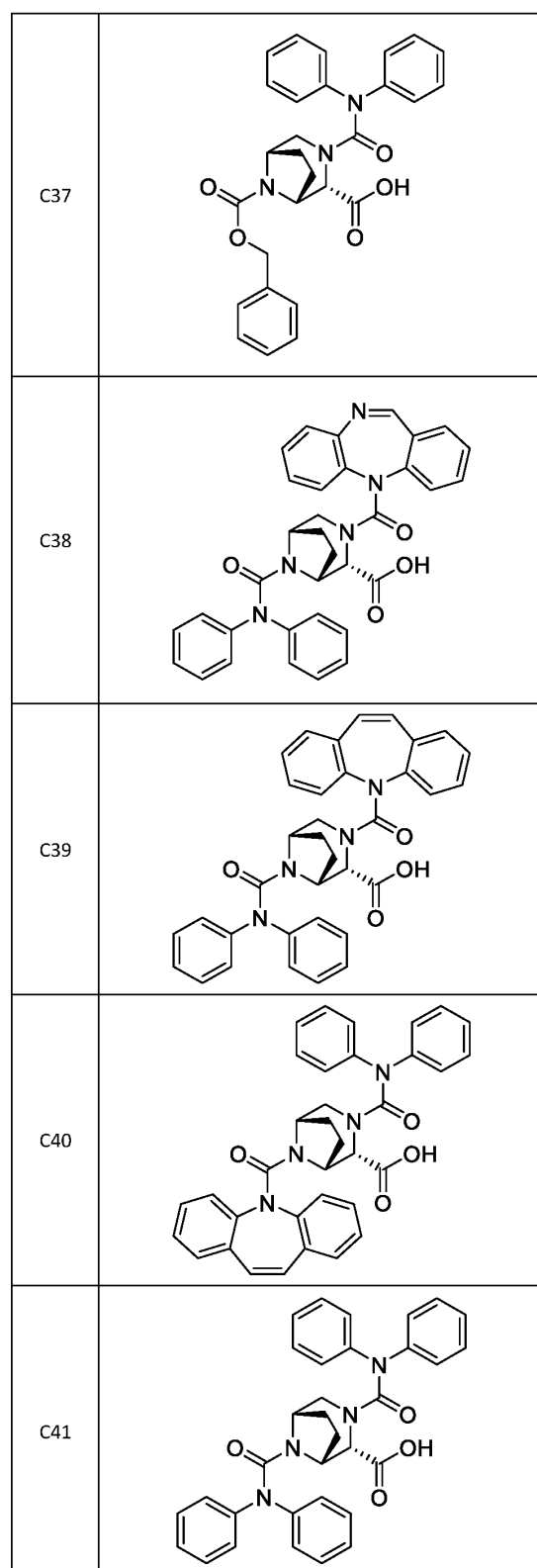
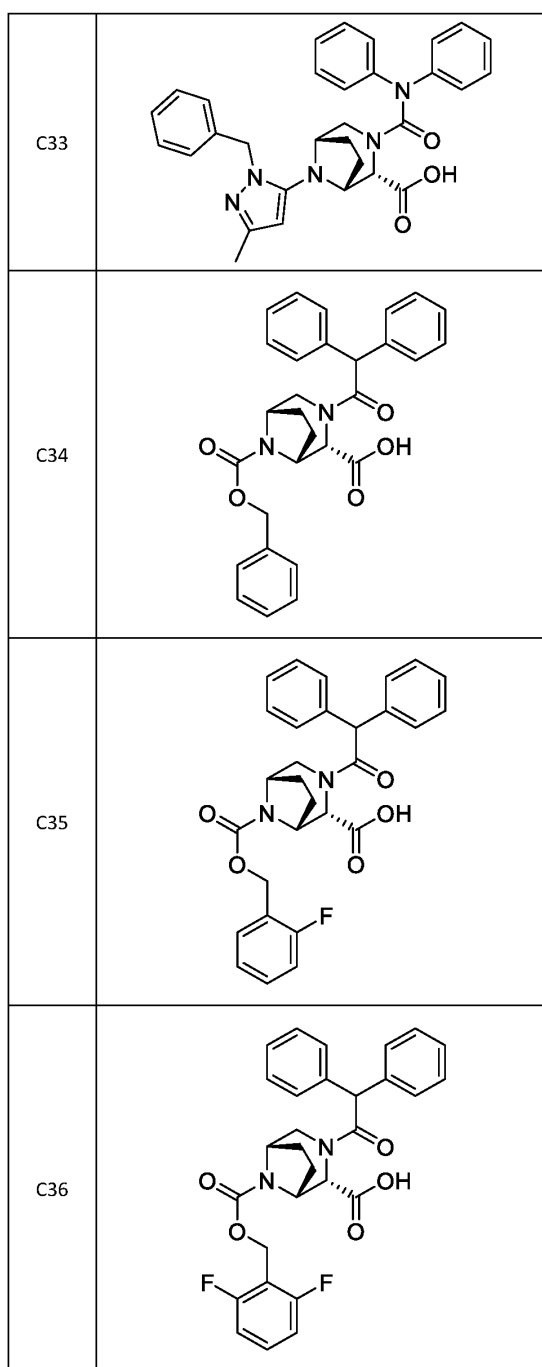
本申请提供了以下的现有技术中已知的化合物，其制备和鉴定公开于 WO2019179515A1 的实施例部分。此处将 WO2019179515A1 的全部实施例内容引入本文作为参考。

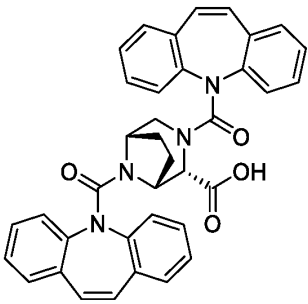
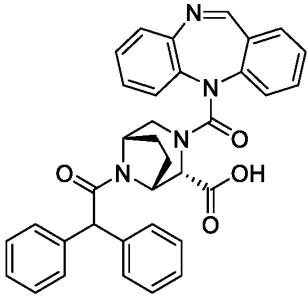
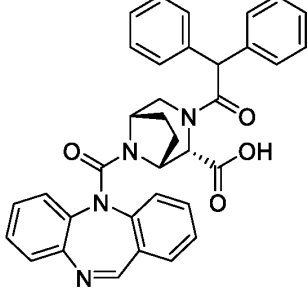
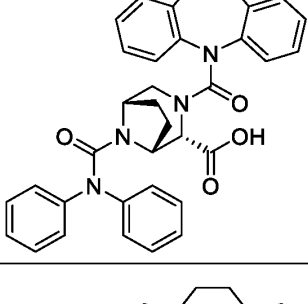
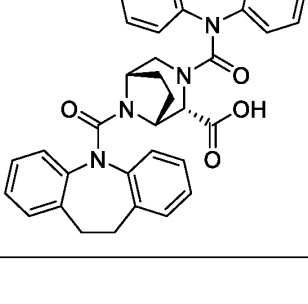
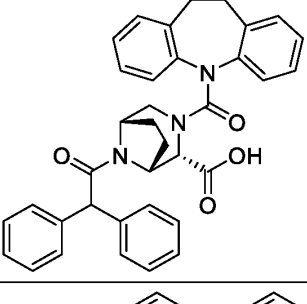
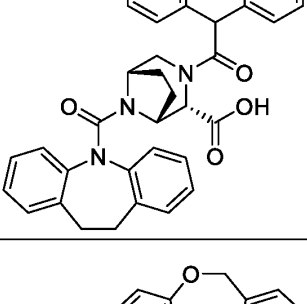
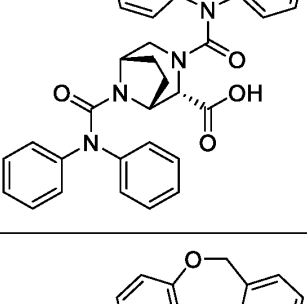
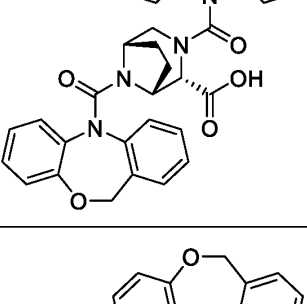
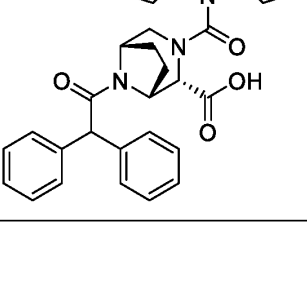
编号	结构
C1	
C2	

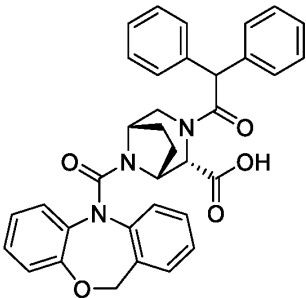
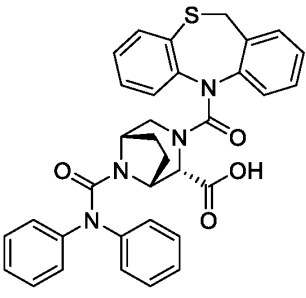
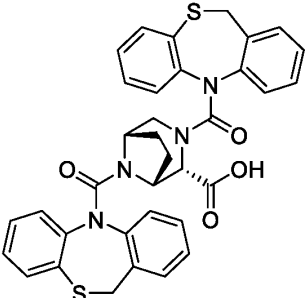
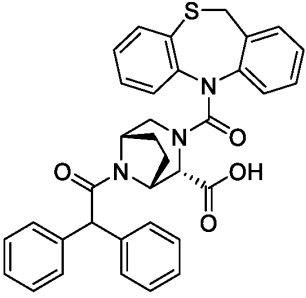
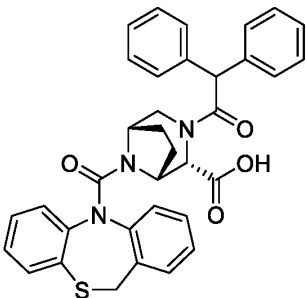
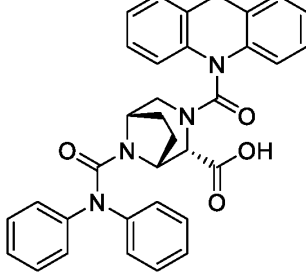
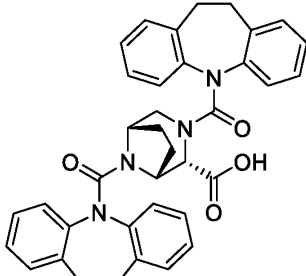
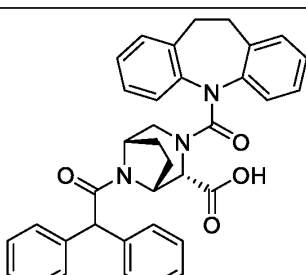
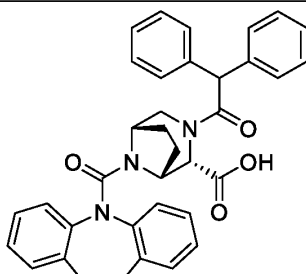
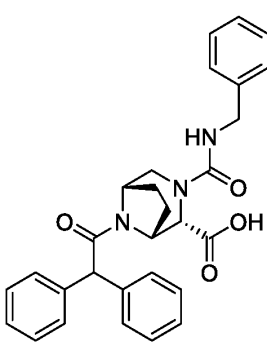


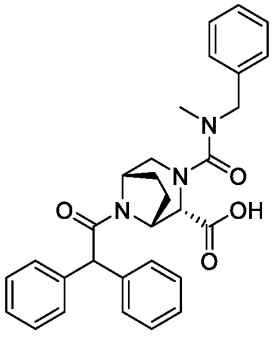
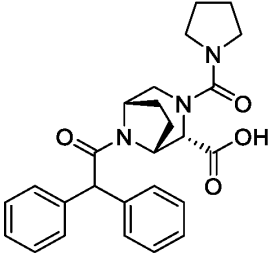
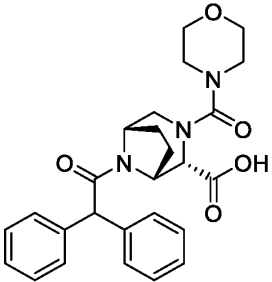
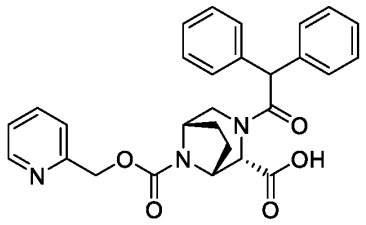
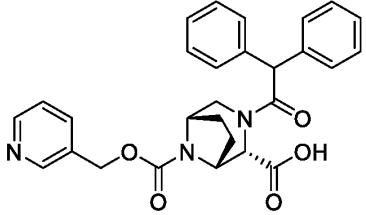
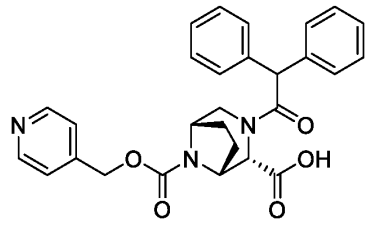
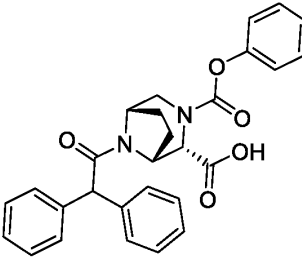
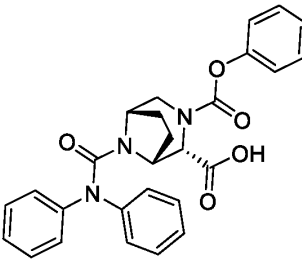
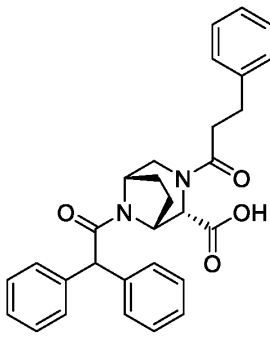
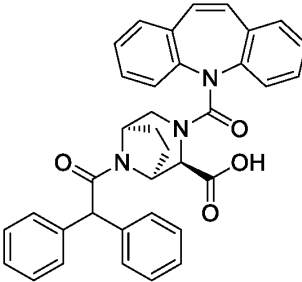


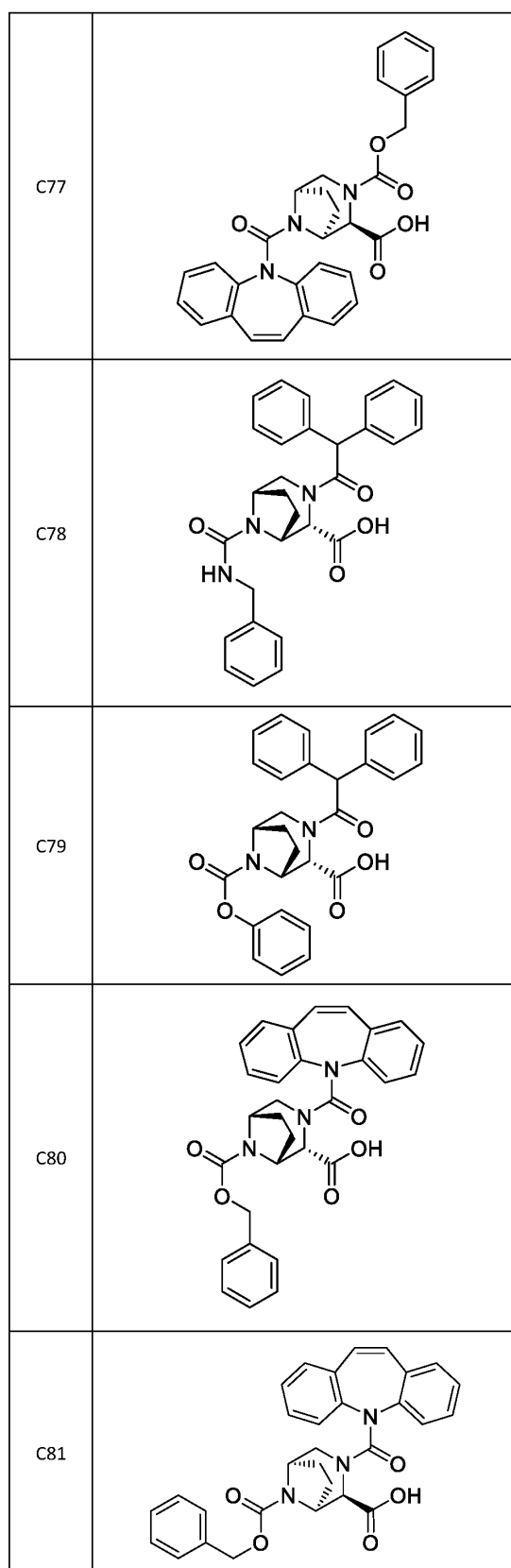
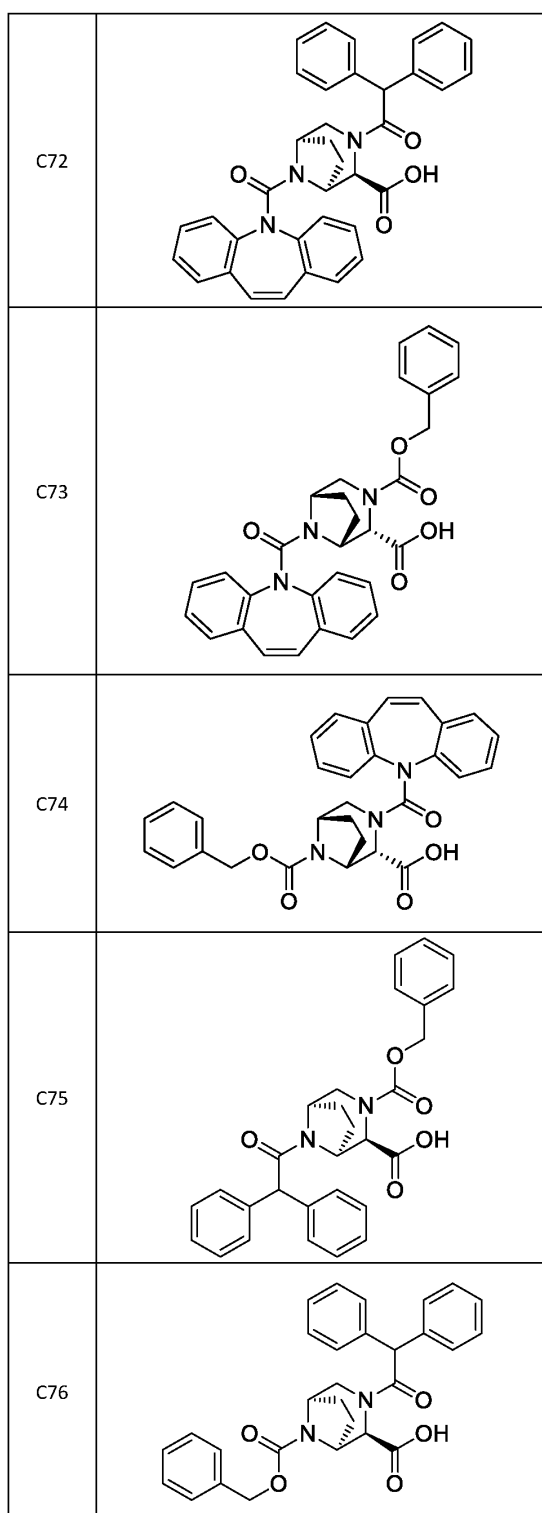


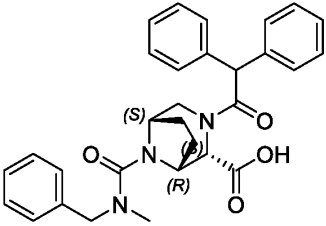
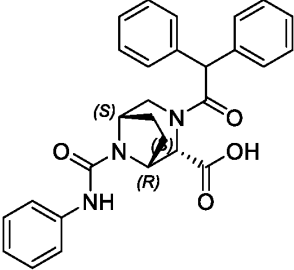
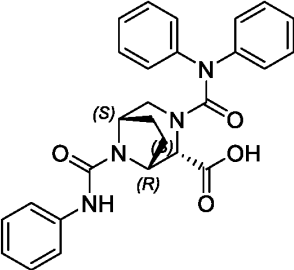
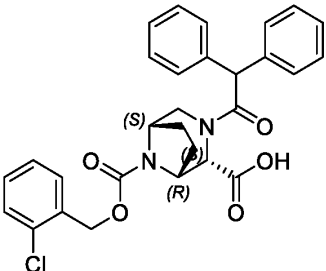
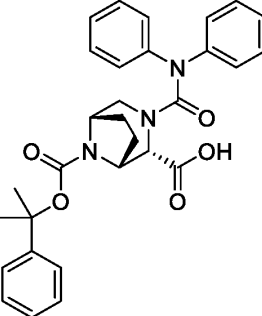
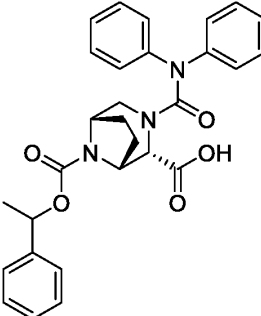
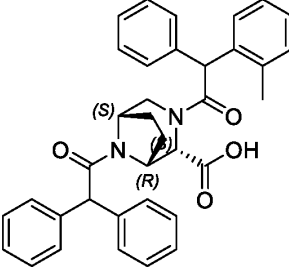
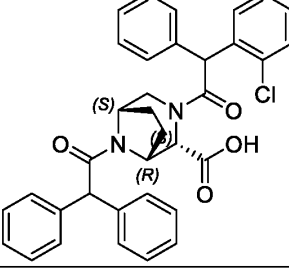
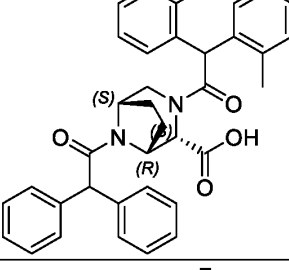
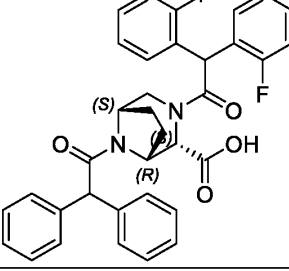


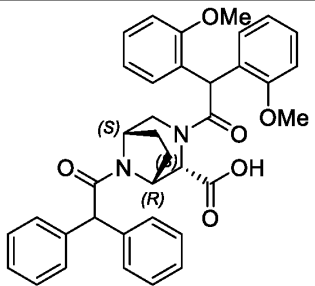
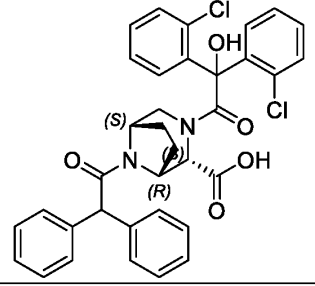
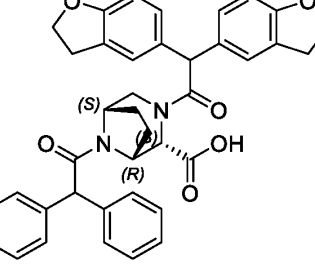
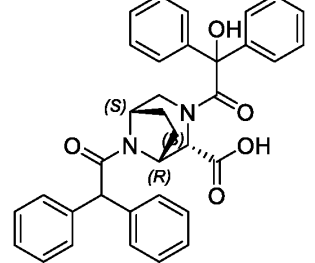
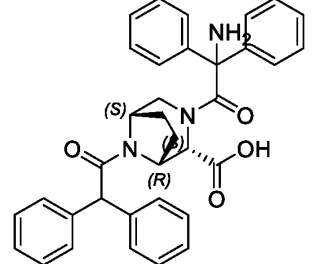
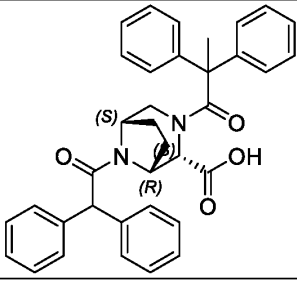
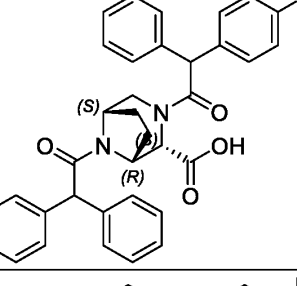
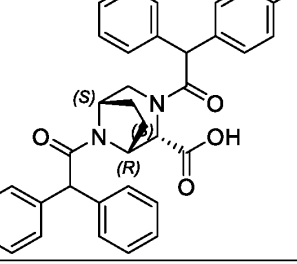
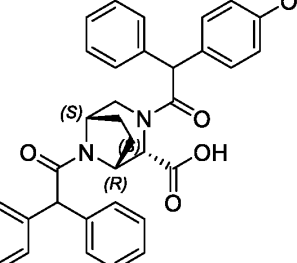
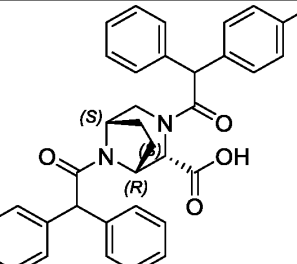
C42	
C43	
C44	
C45	
C46	
C47	
C48	
C49	
C50	
C51	

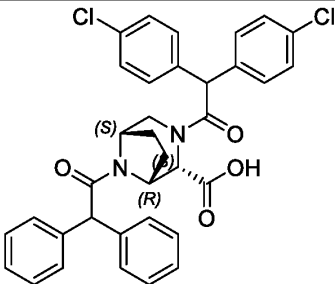
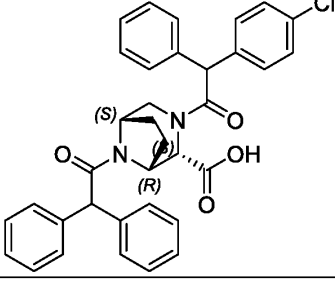
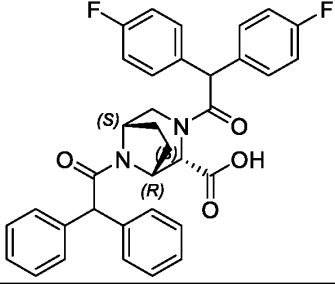
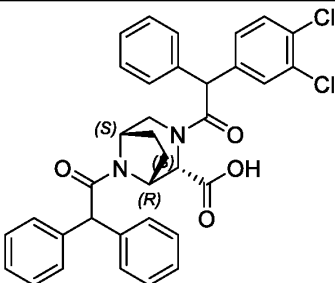
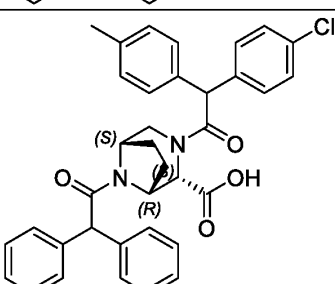
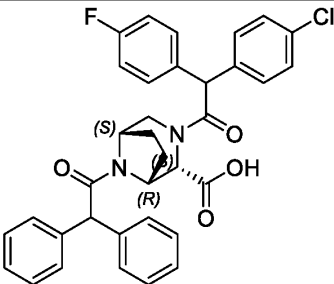
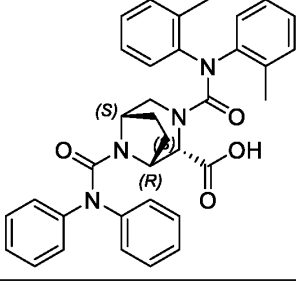
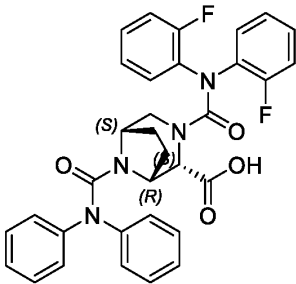
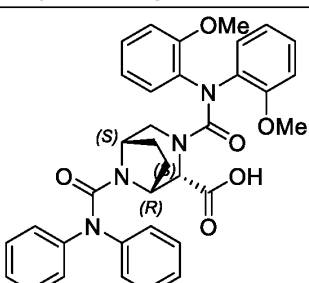
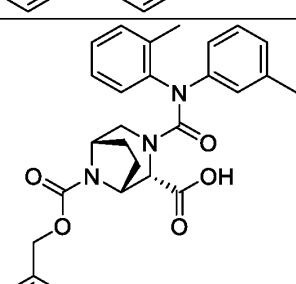
C52	
C53	
C54	
C55	
C56	
C57	
C58	
C59	
C60	
C61	

C62	
C63	
C64	
C65	
C66	
C67	
C68	
C69	
C70	
C71	

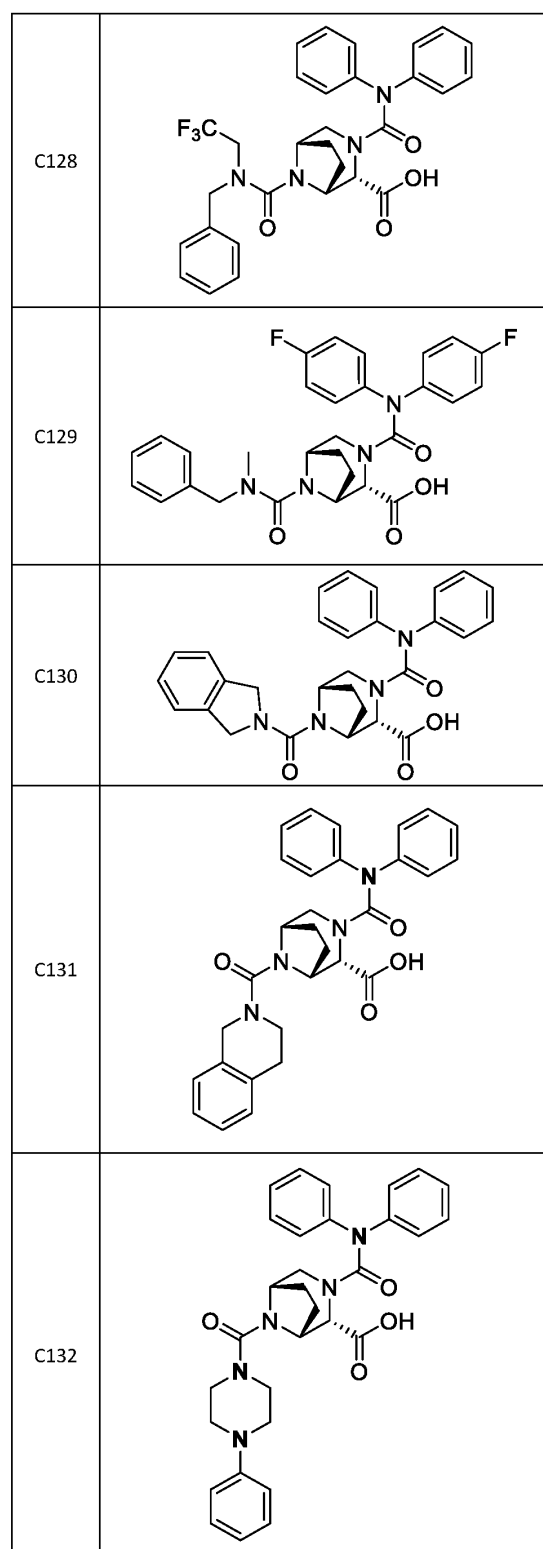
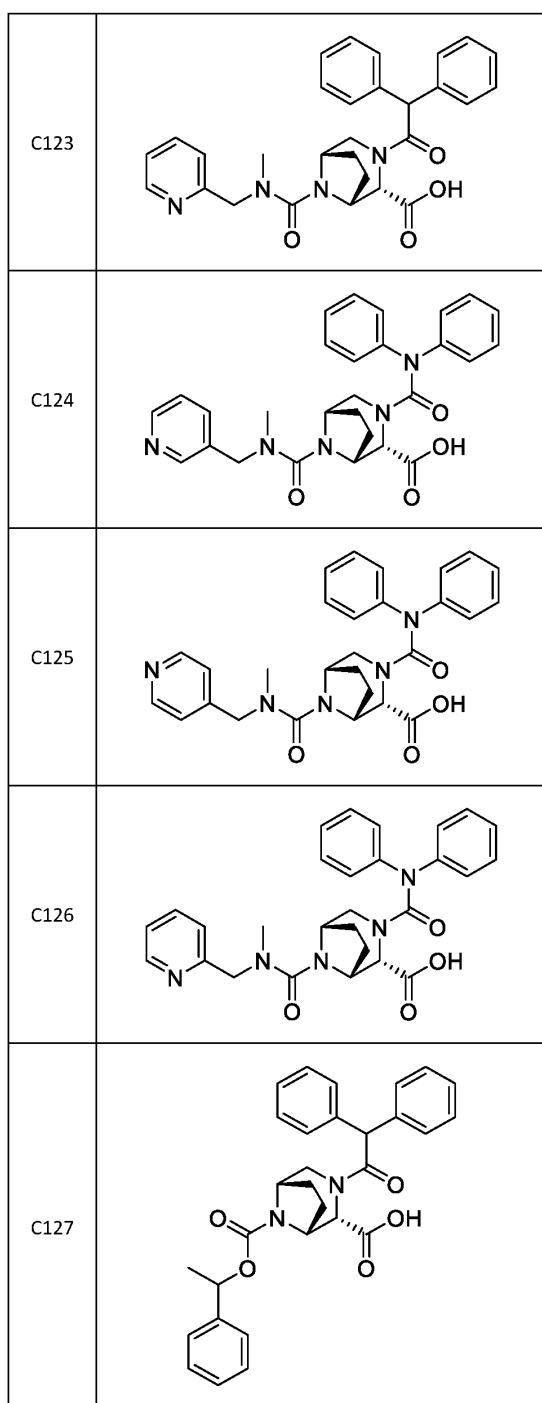


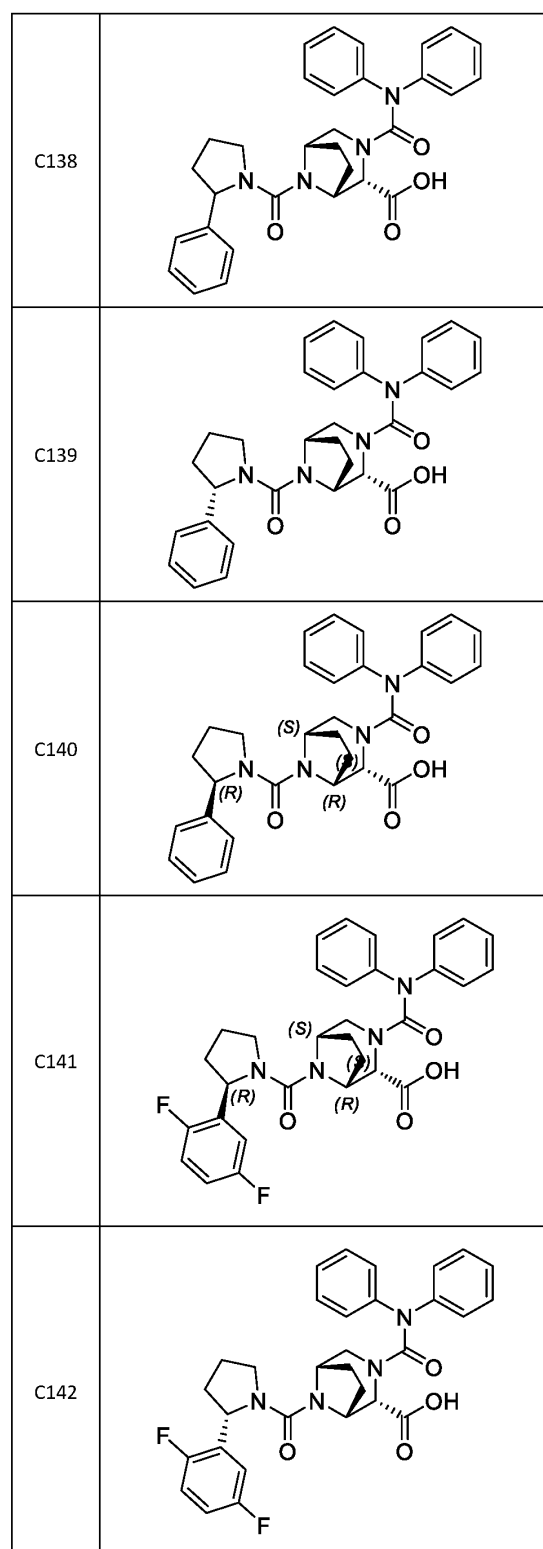
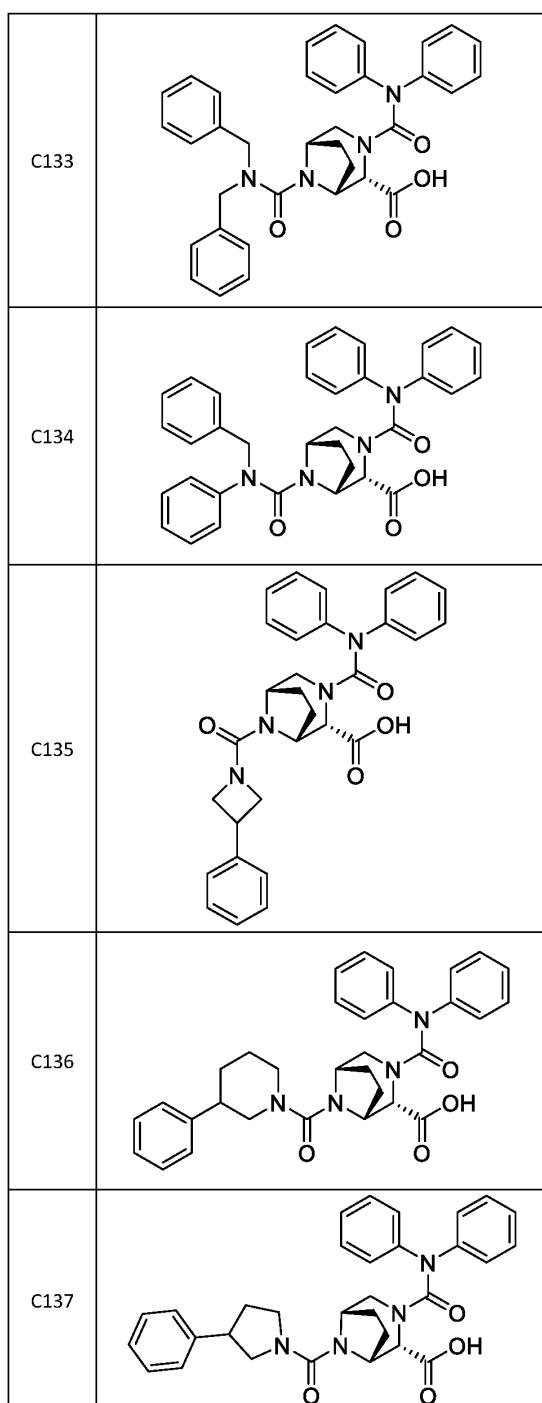
C82	
C83	
C84	
C85	
C86	
C87	
C88	
C89	
C90	
C91	

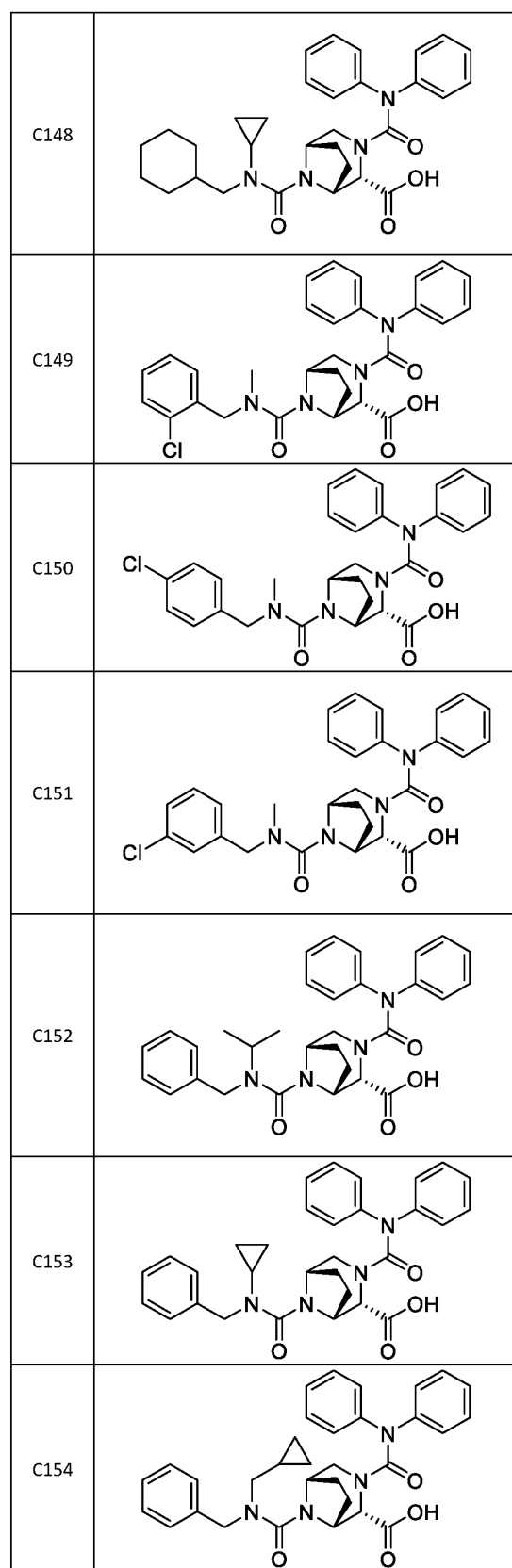
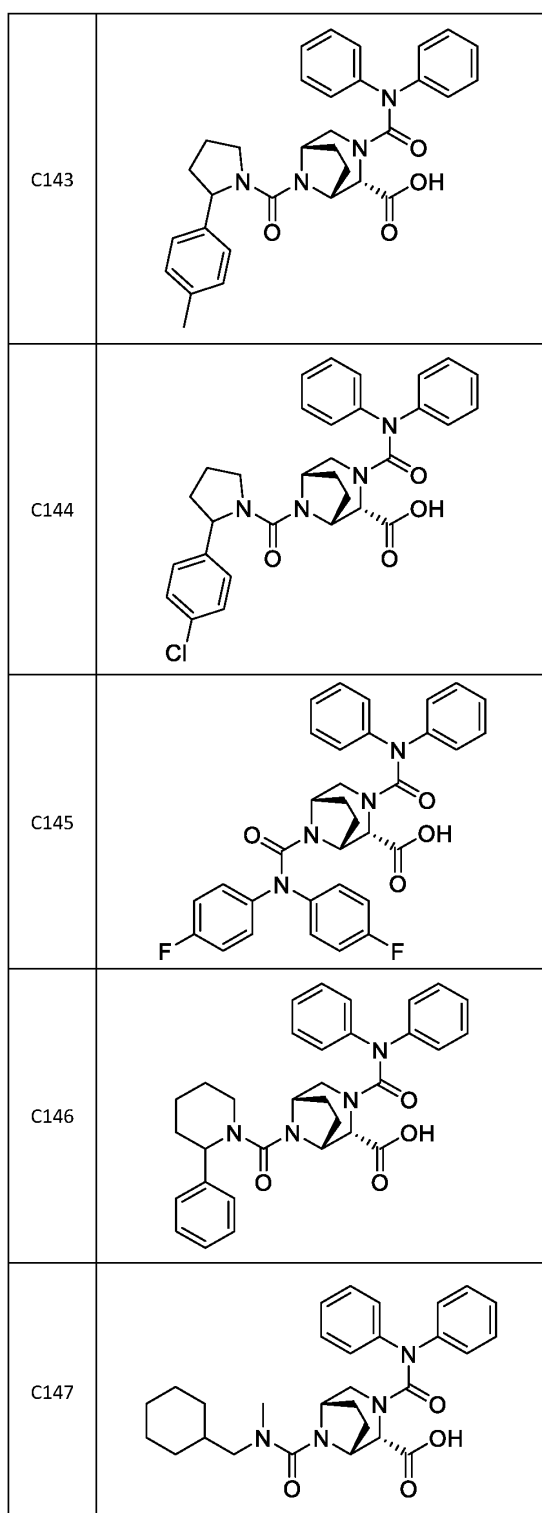
C92	
C93	
C94	
C95	
C96	
C97	
C98	
C99	
C100	
C101	

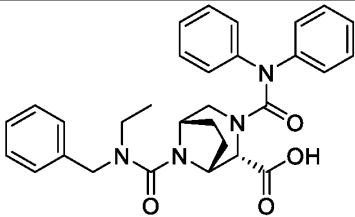
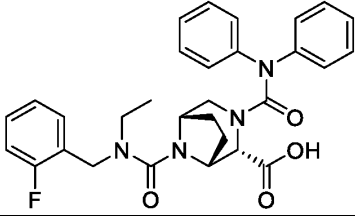
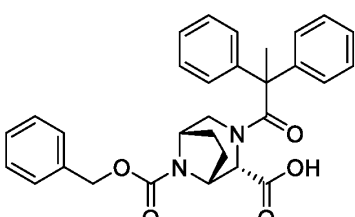
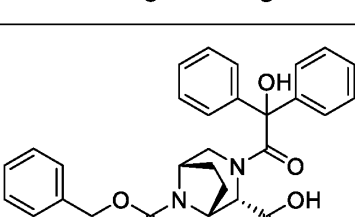
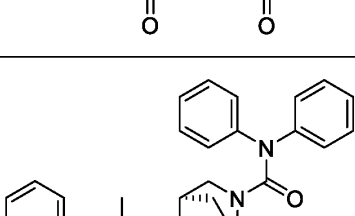
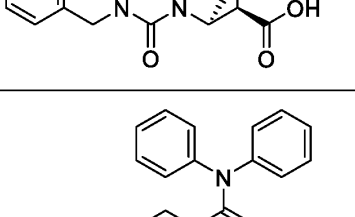
C102	
C103	
C104	
C105	
C106	
C107	
C108	
C109	
C110	
C111	

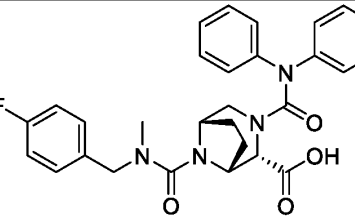
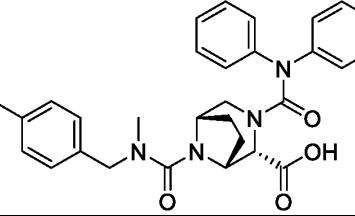
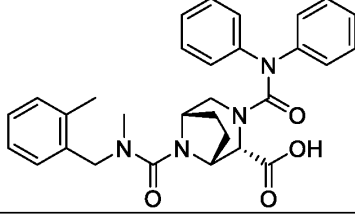
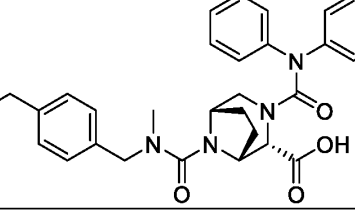
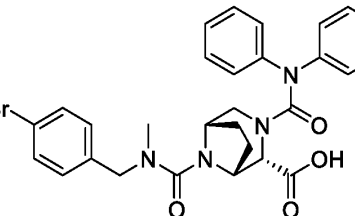
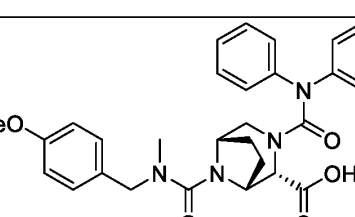
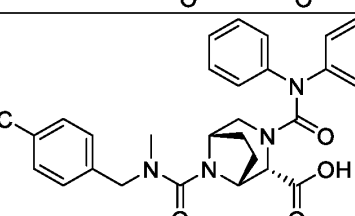
C112	
C113	
C114	
C115	
C116	
C117	
C118	
C119	
C120	
C121	
C122	

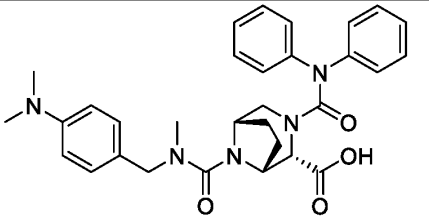
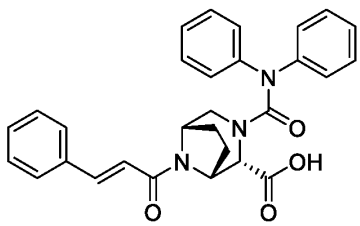
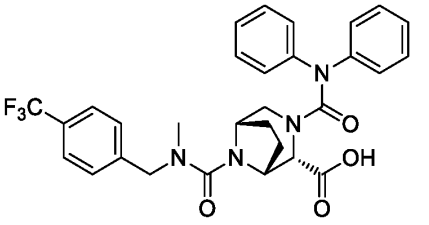
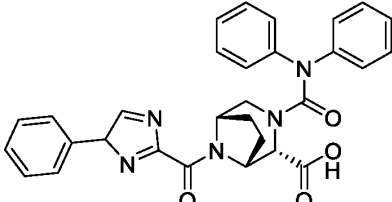
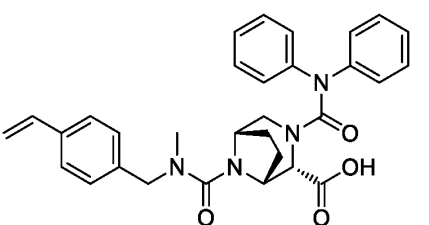
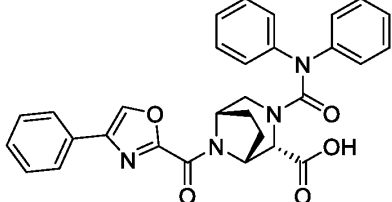
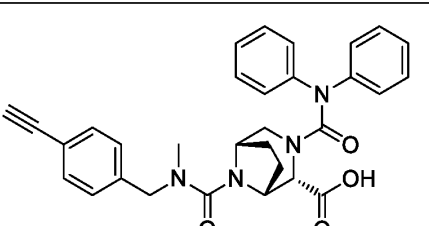
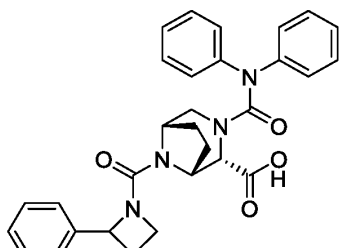
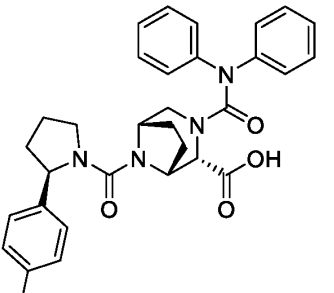
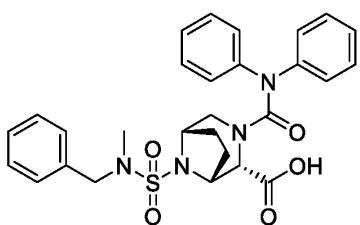
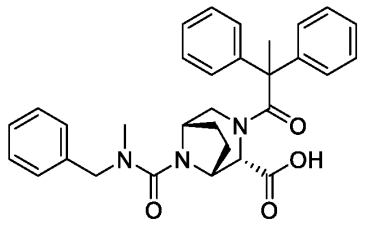
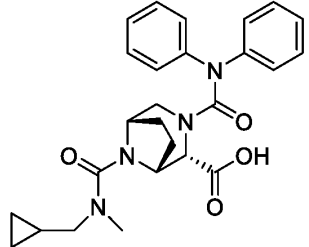


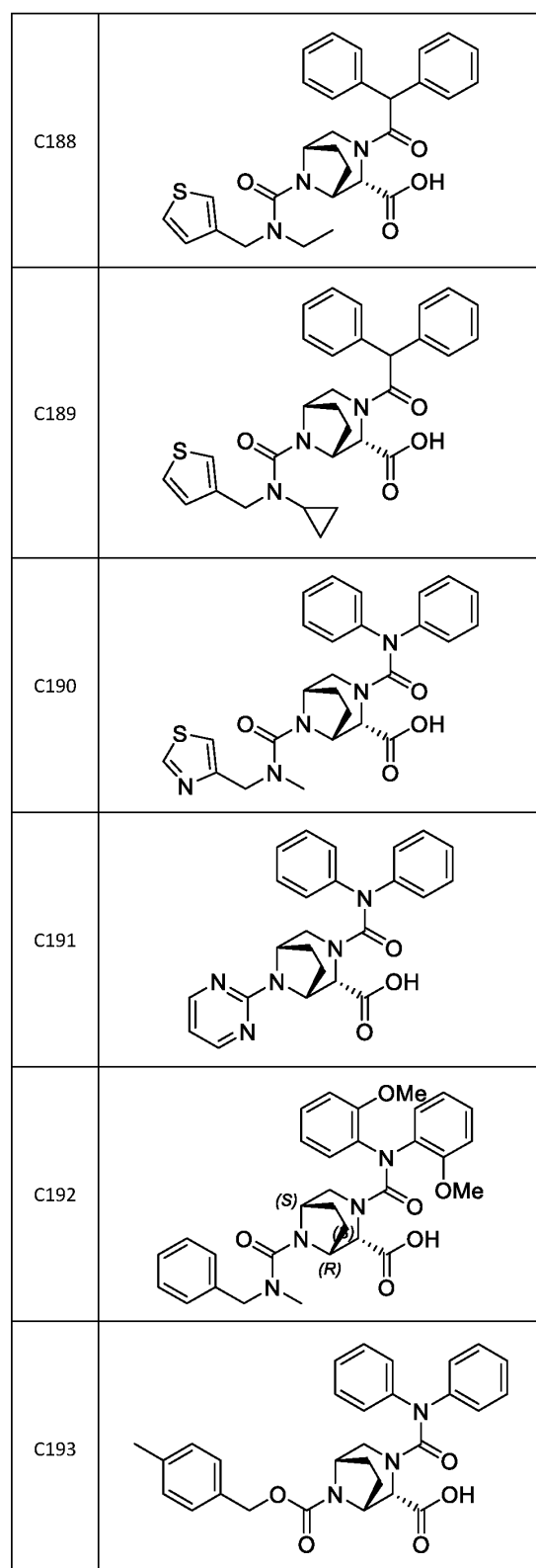
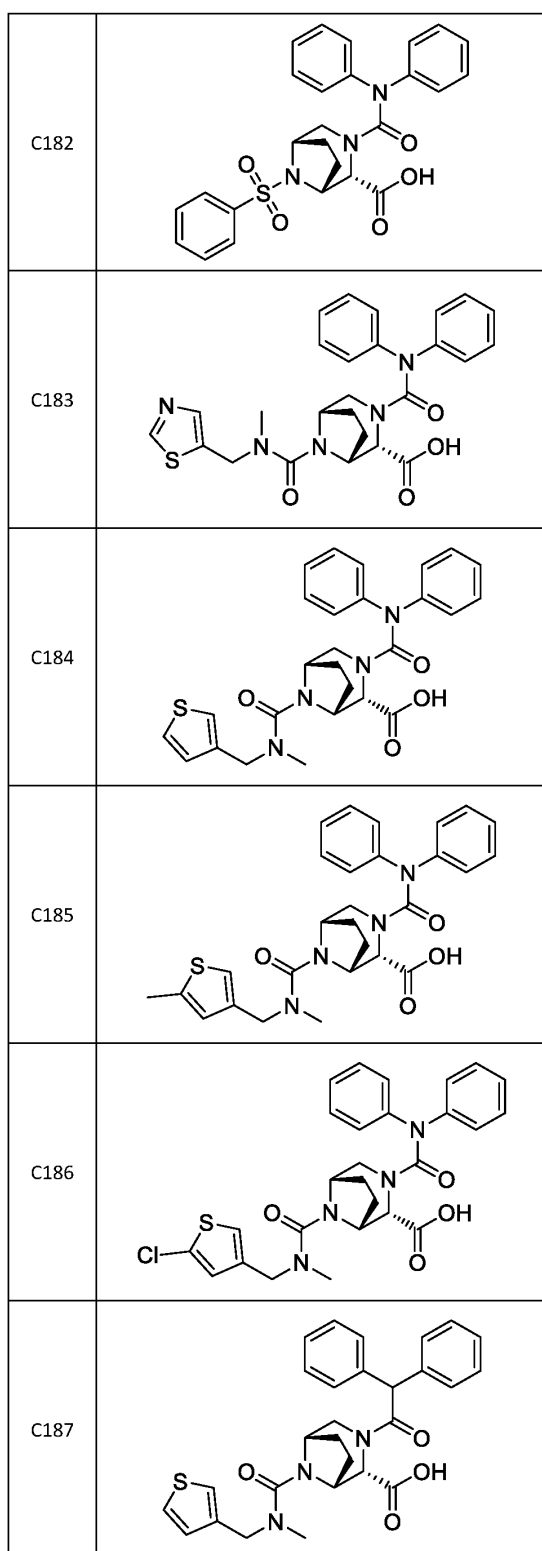


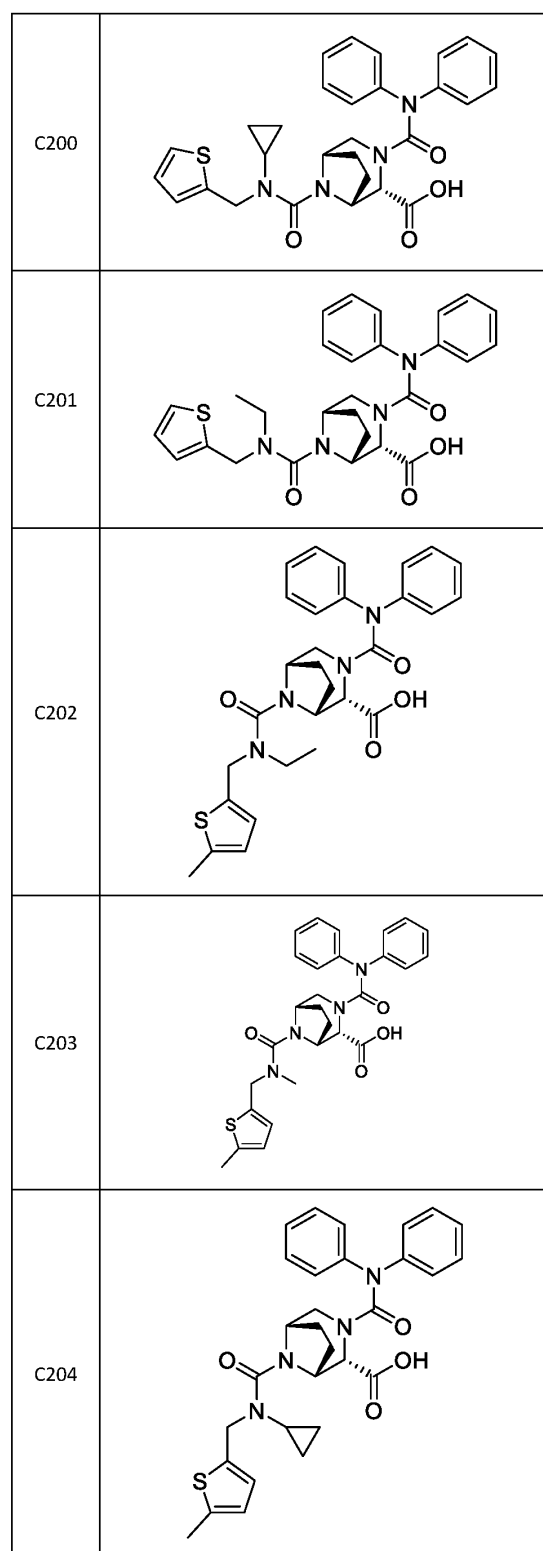
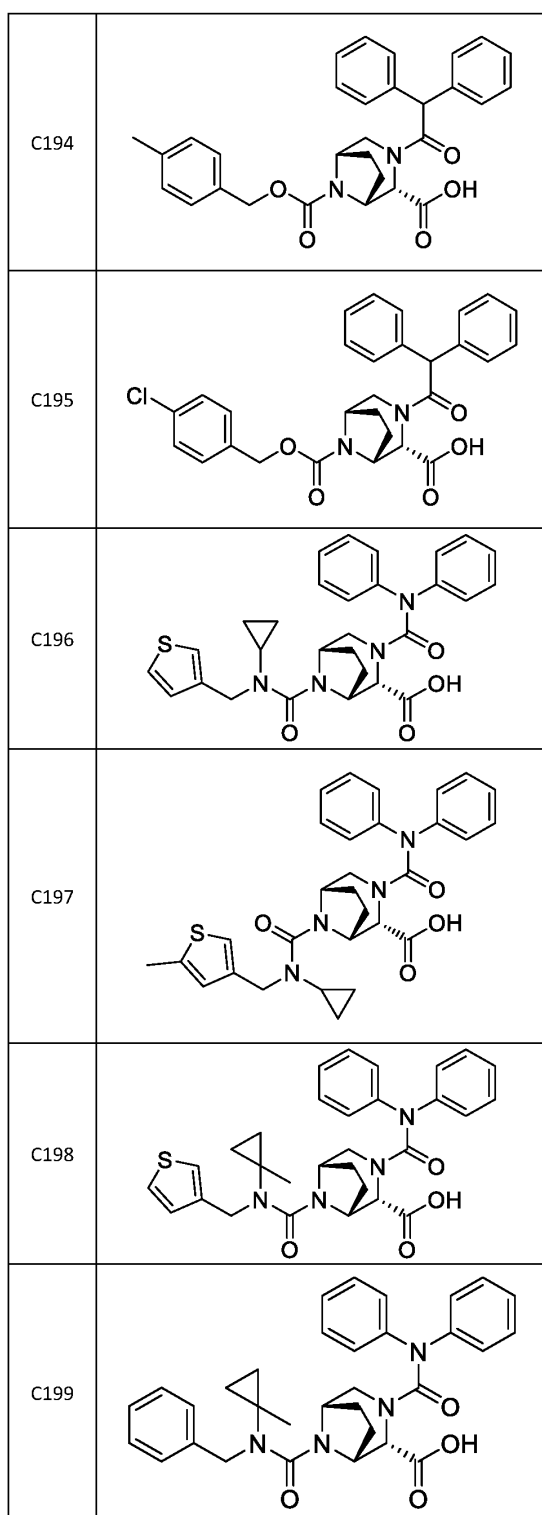


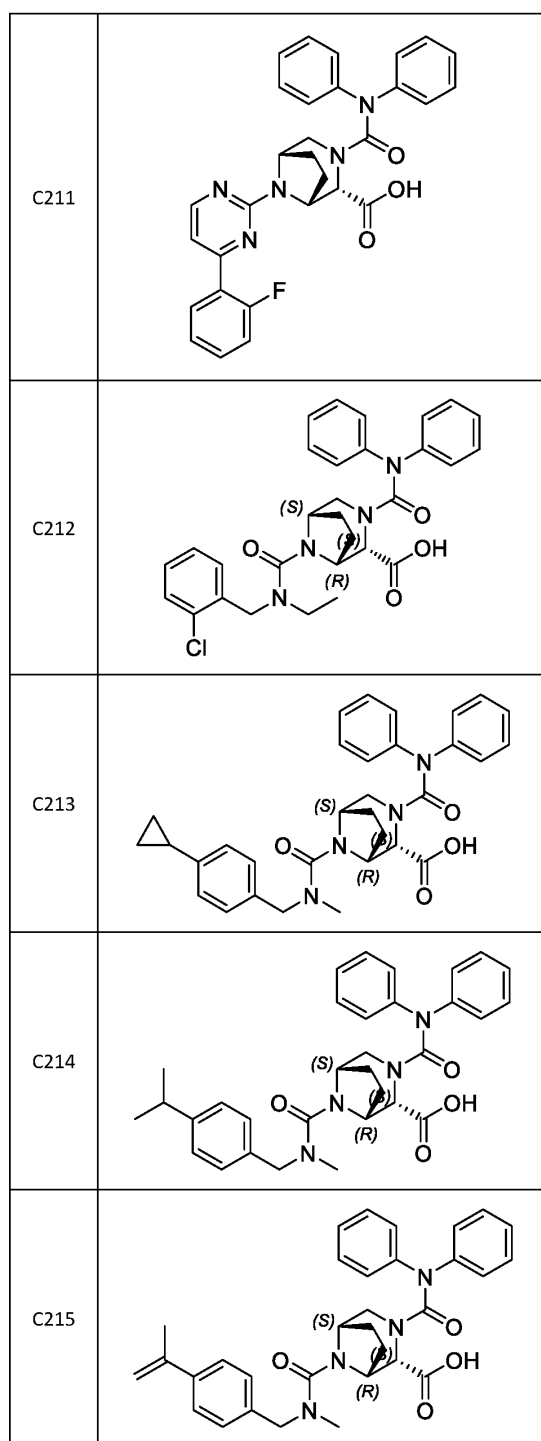
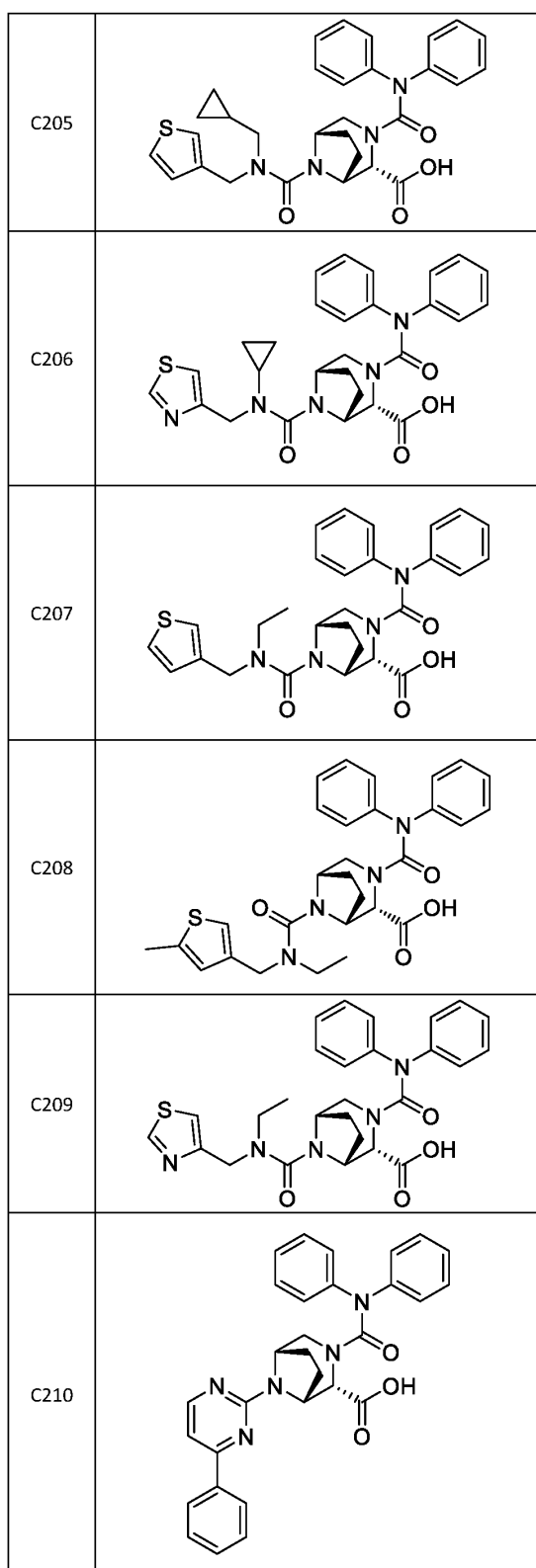
C155	
C156	
C157	
C158	
C159	
C160	

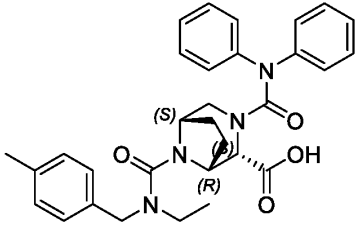
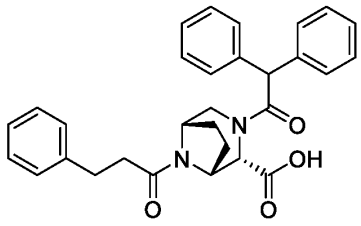
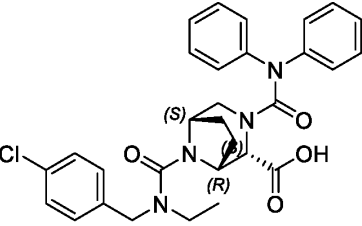
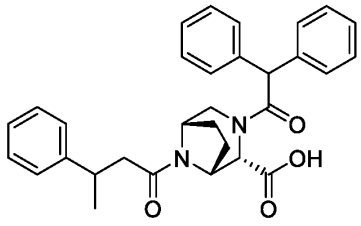
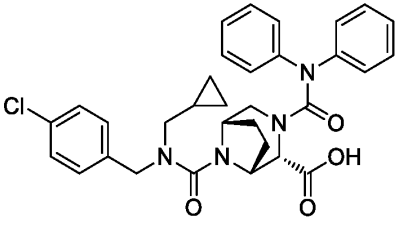
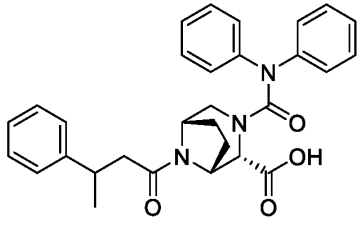
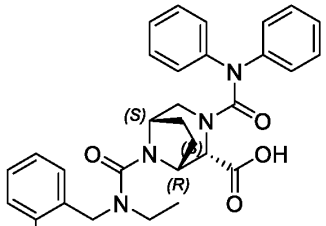
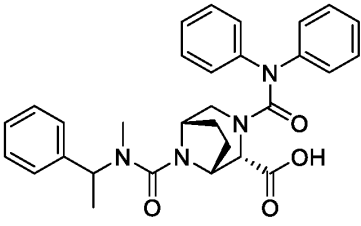
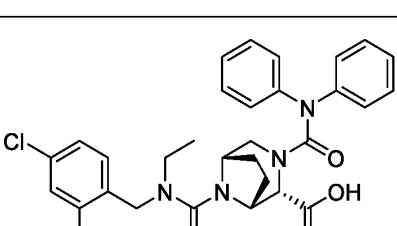
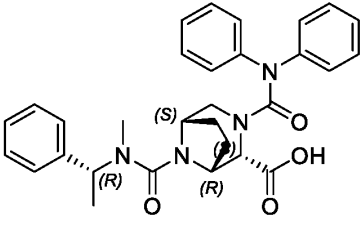
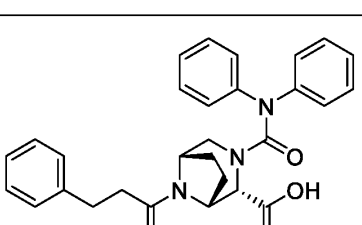
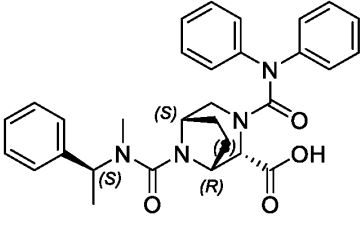
C161	
C162	
C163	
C164	
C165	
C166	
C167	

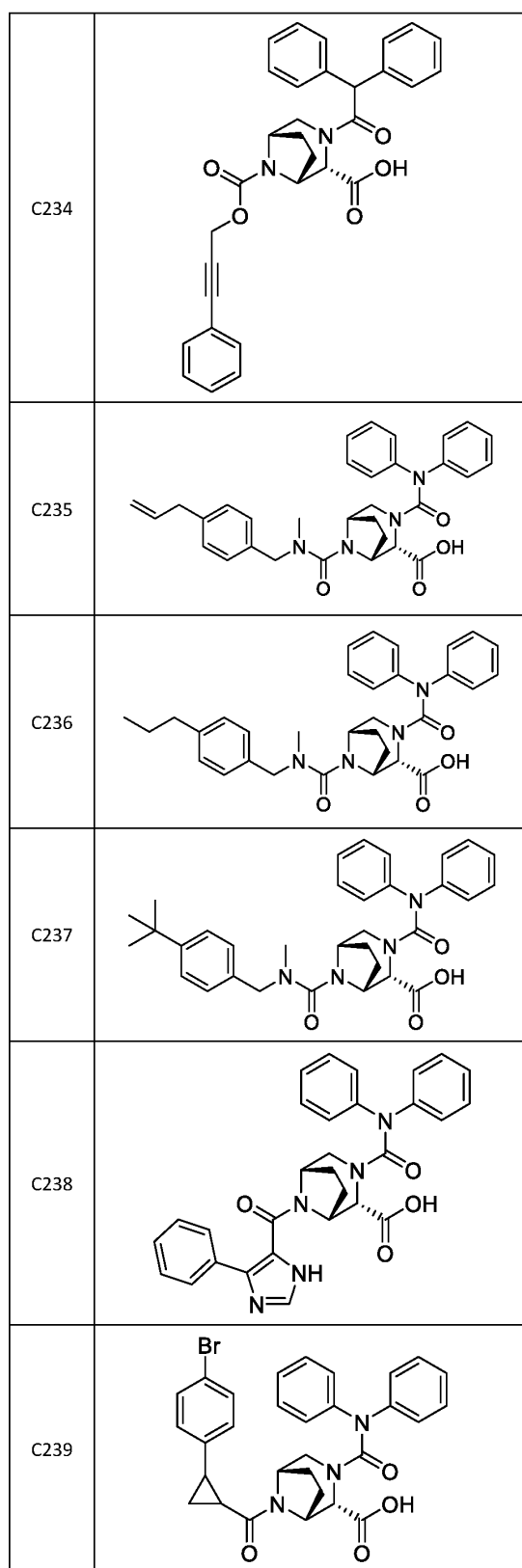
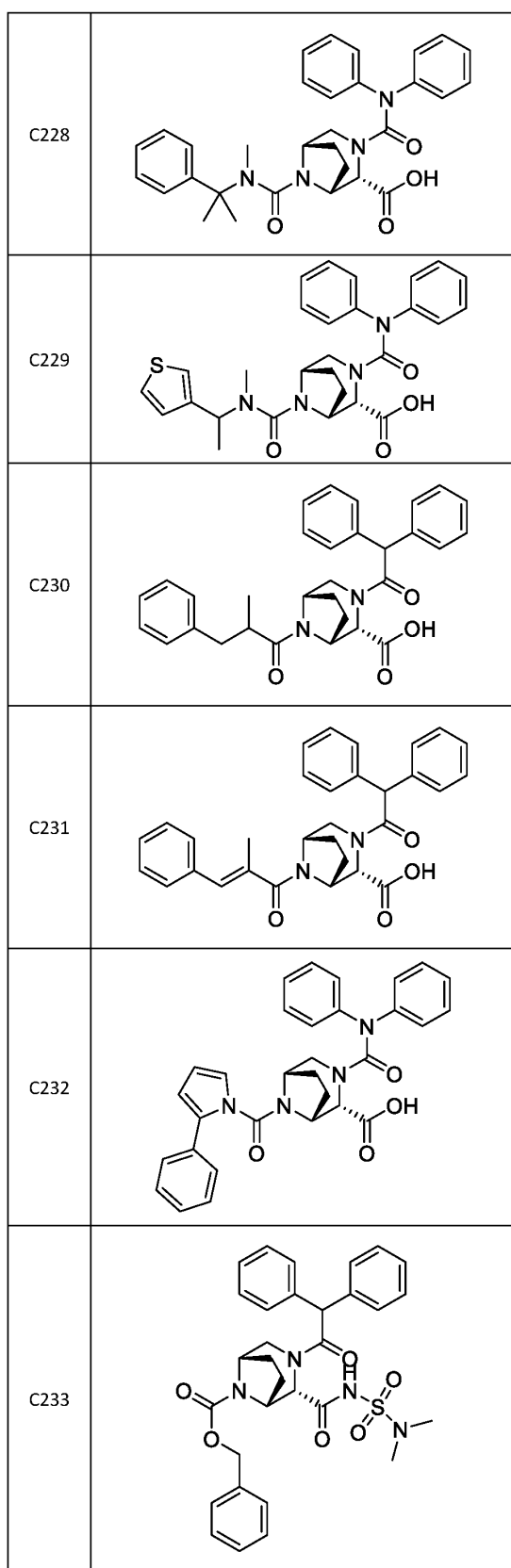
C168		C174	
C169		C177	
C170		C178	
C171		C179	
C172		C180	
C173		C181	

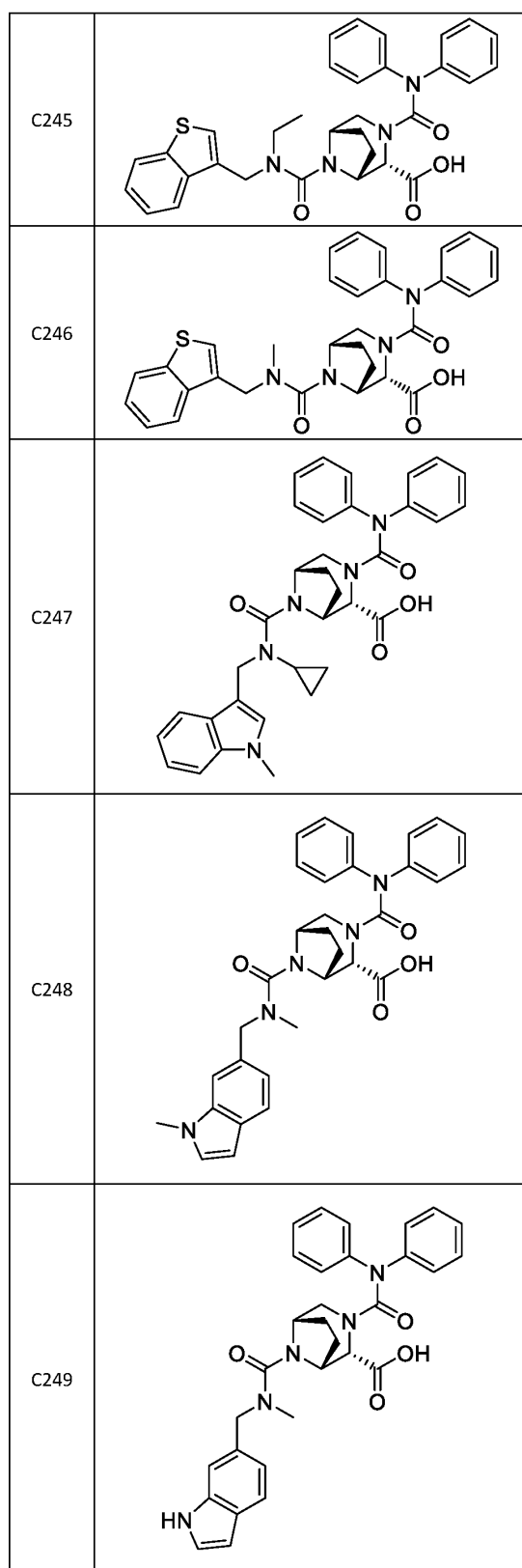
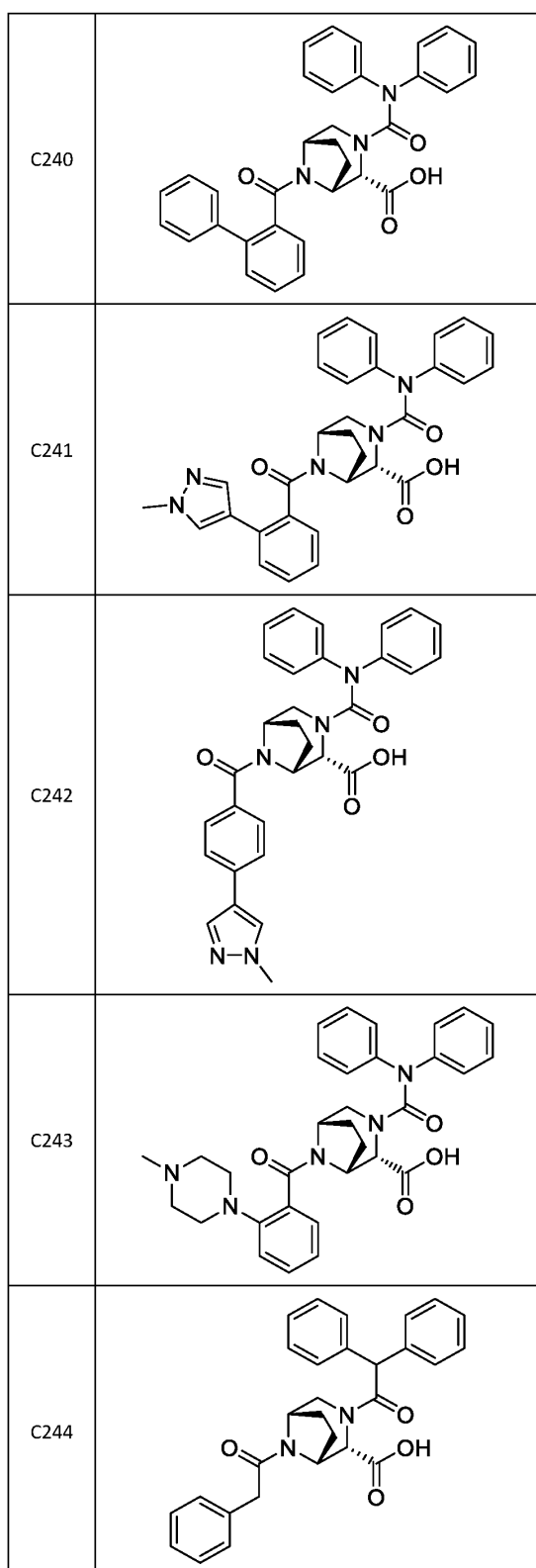


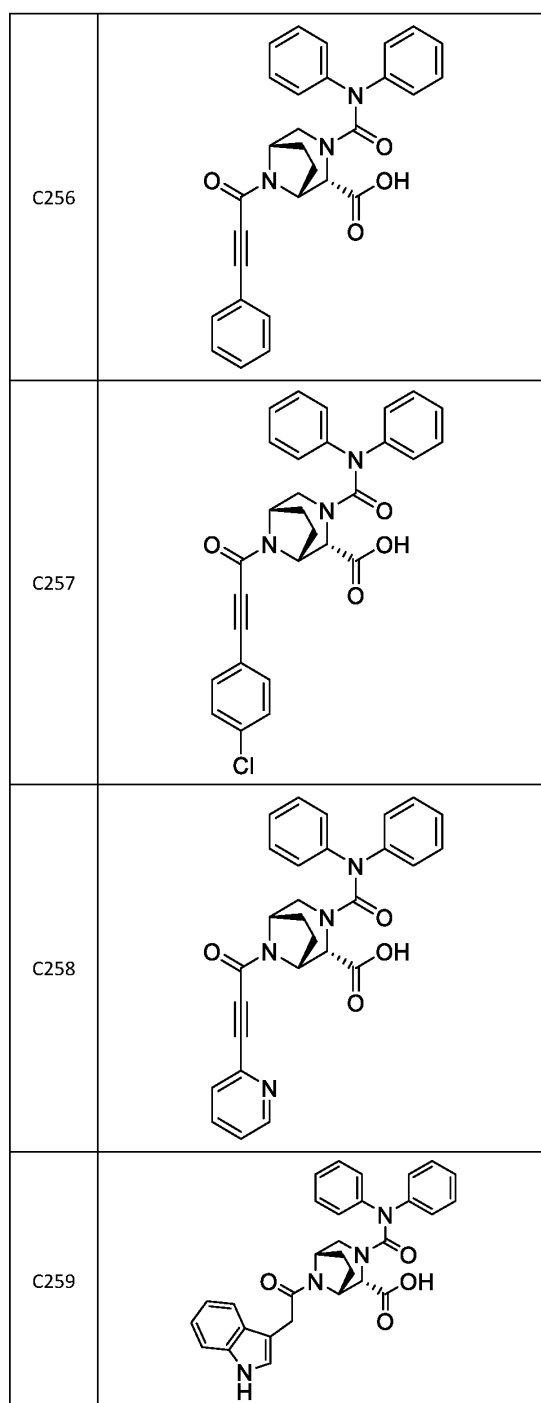
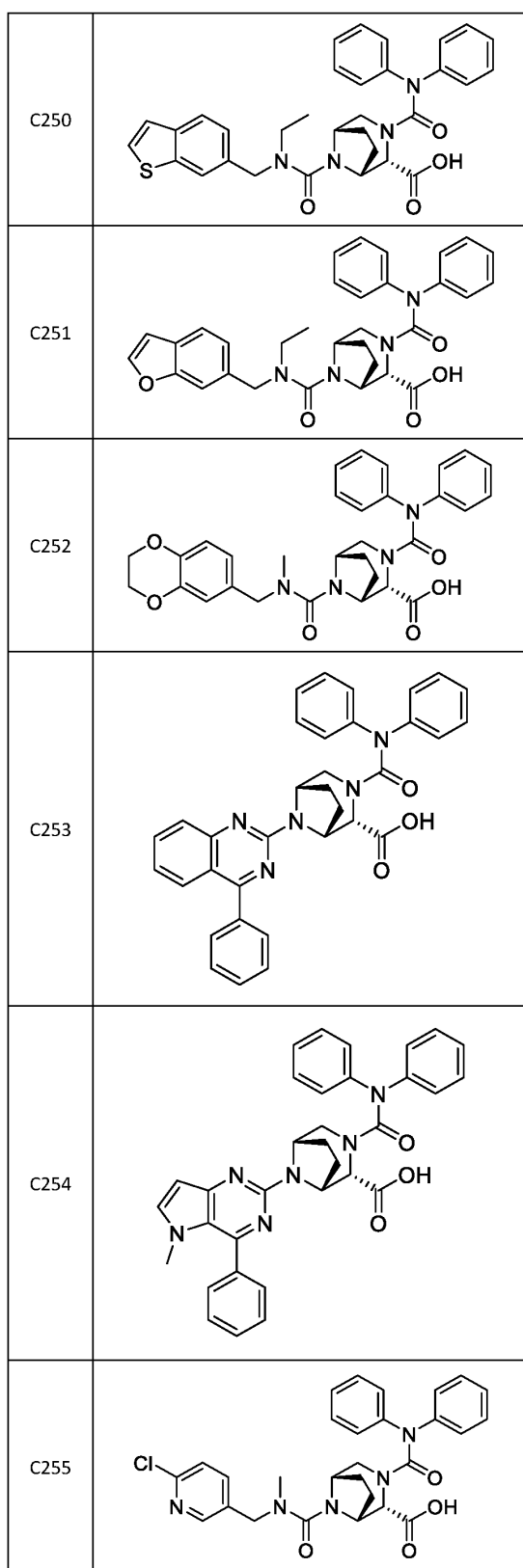


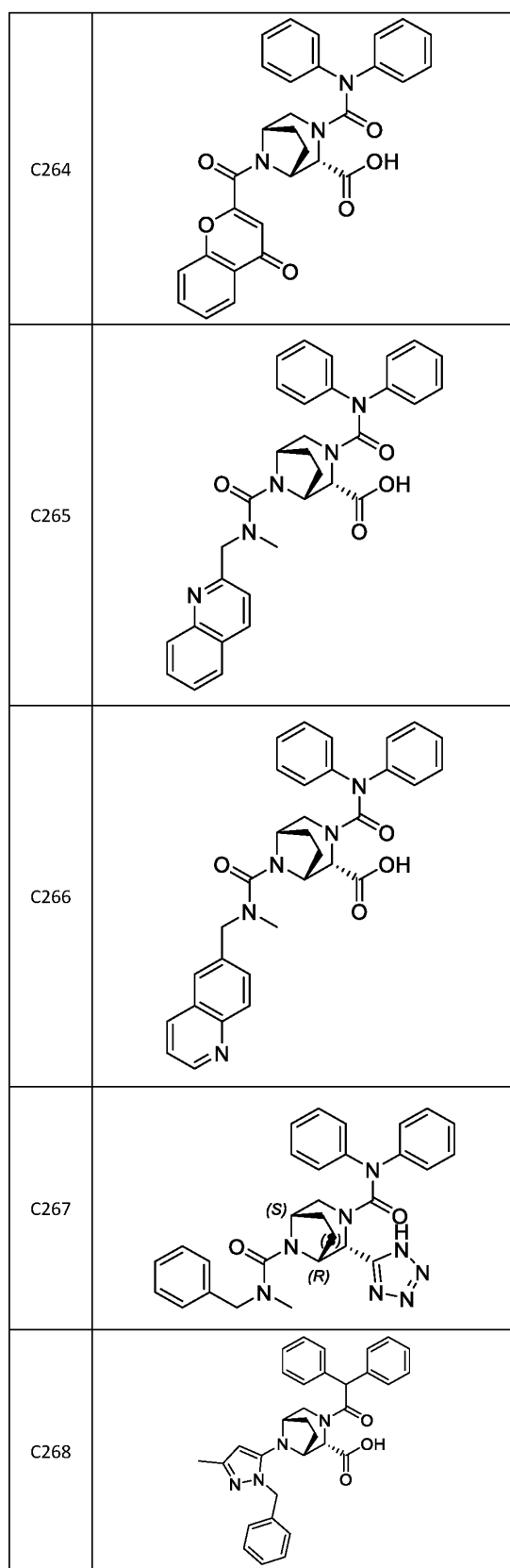
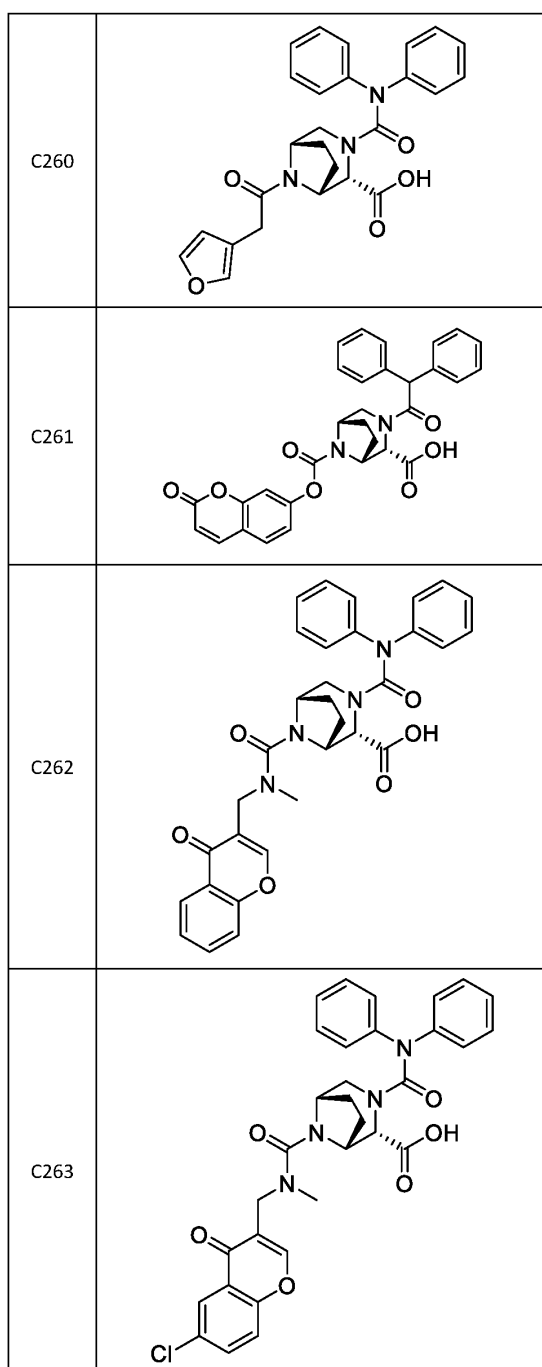


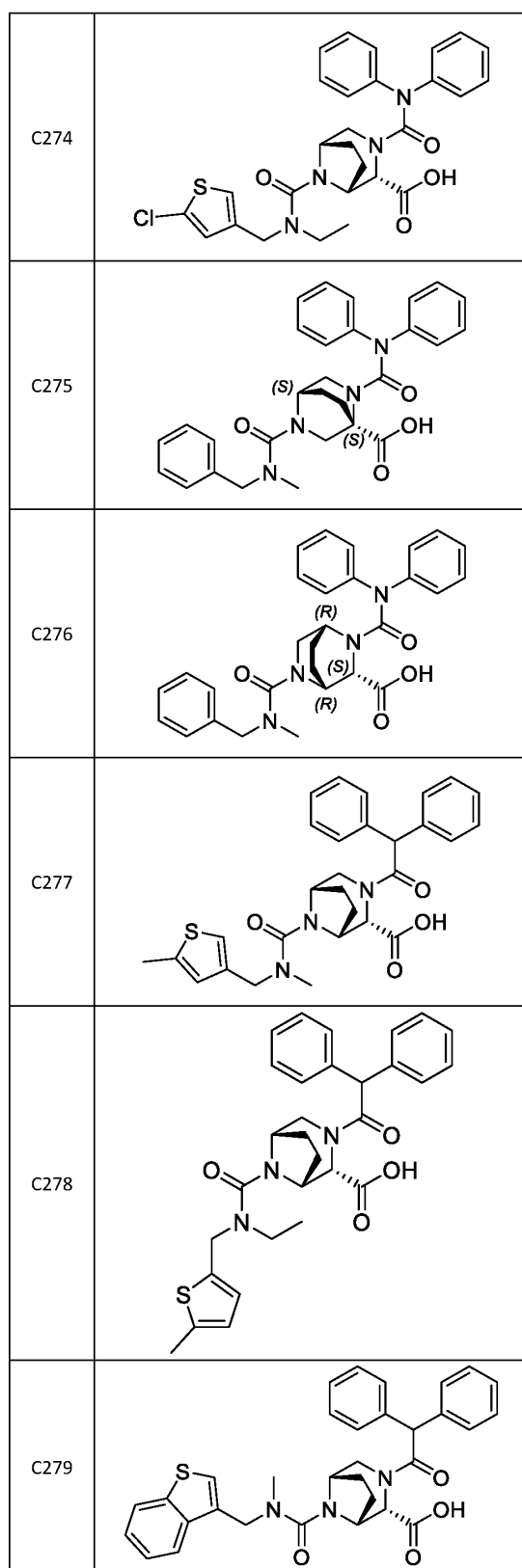
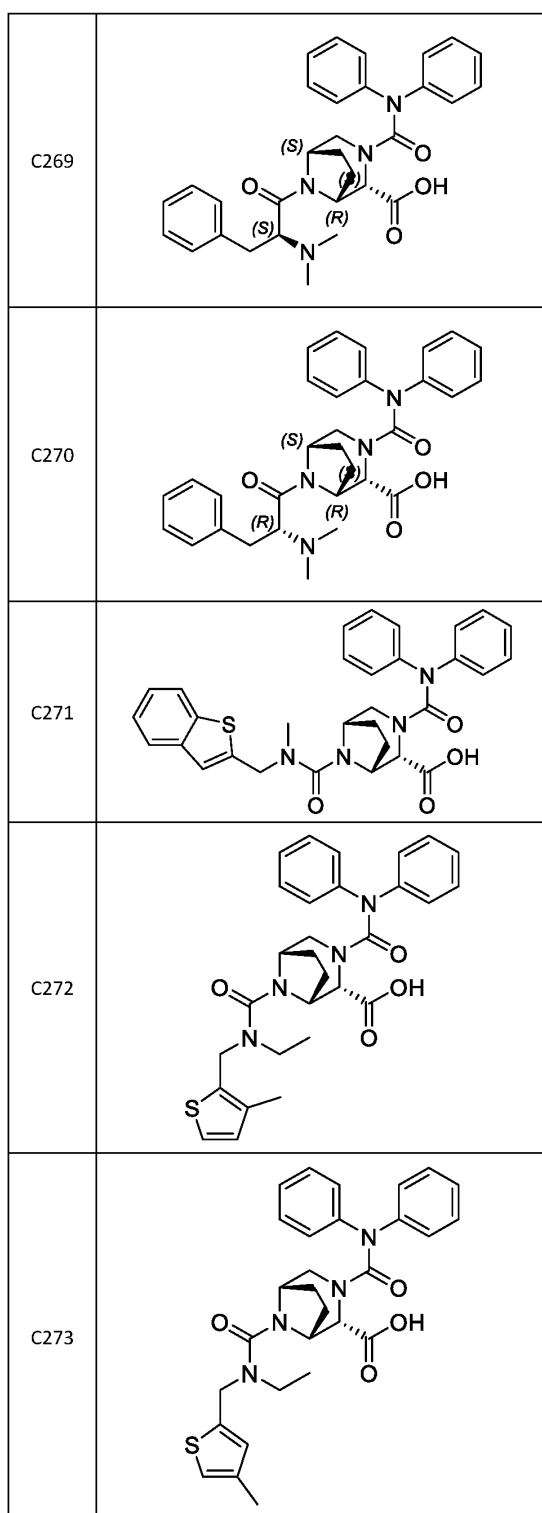
C216		C222	
C217		C223	
C218		C224	
C219		C225	
C220		C226	
C221		C227	



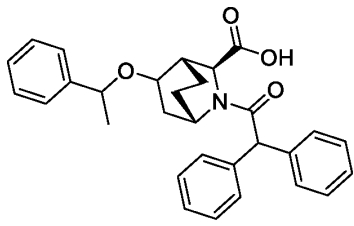
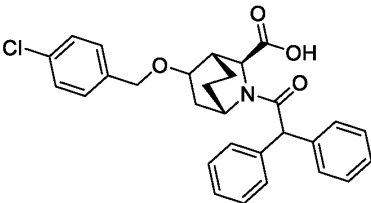
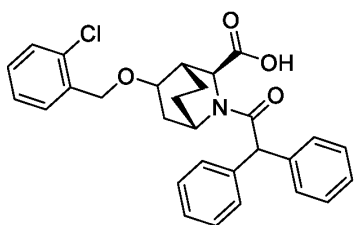
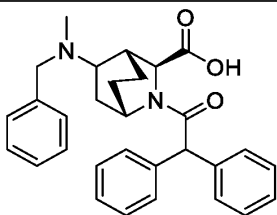
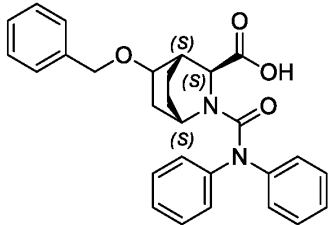
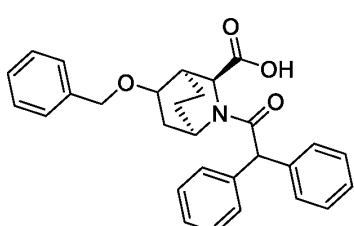
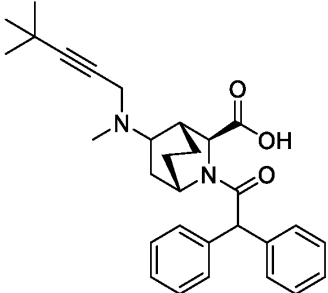
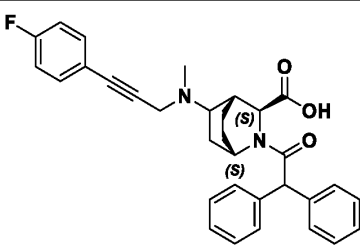
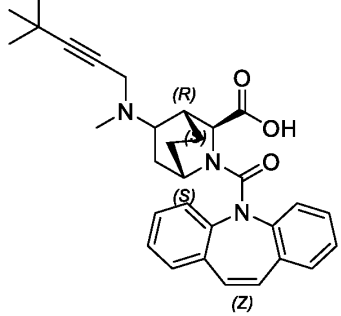
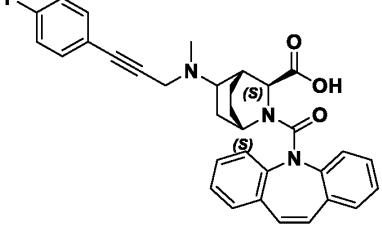
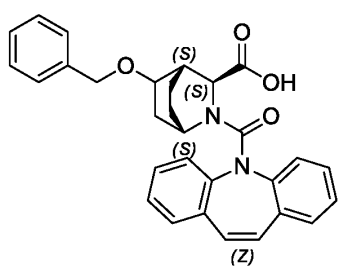


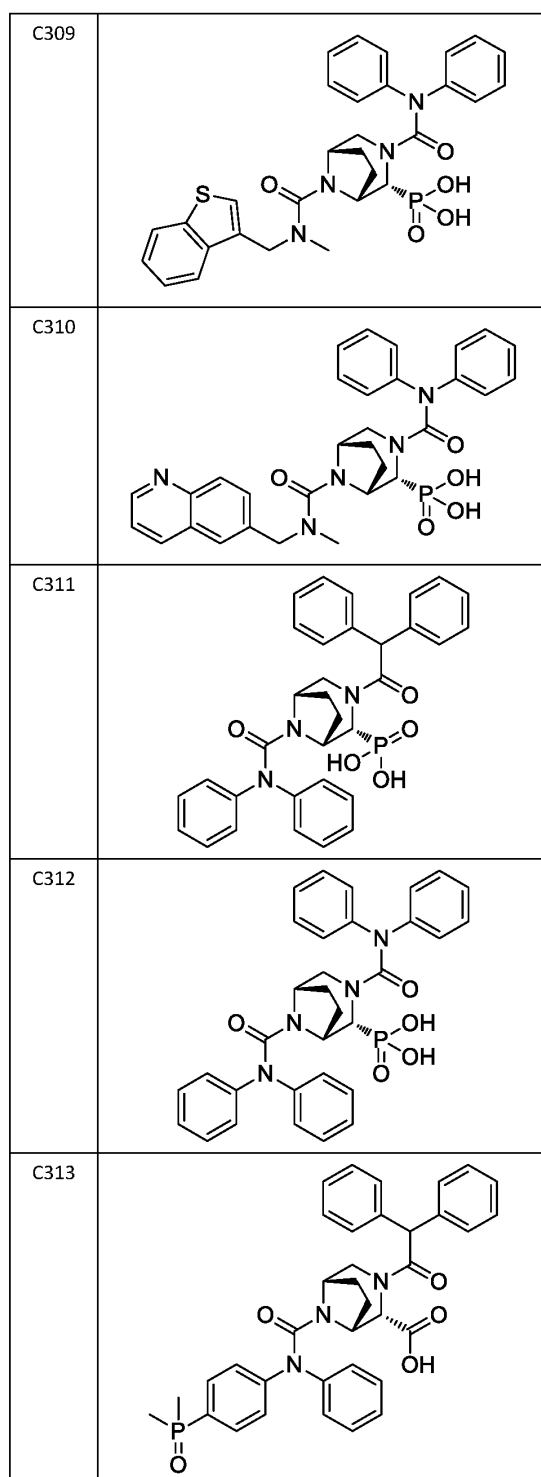
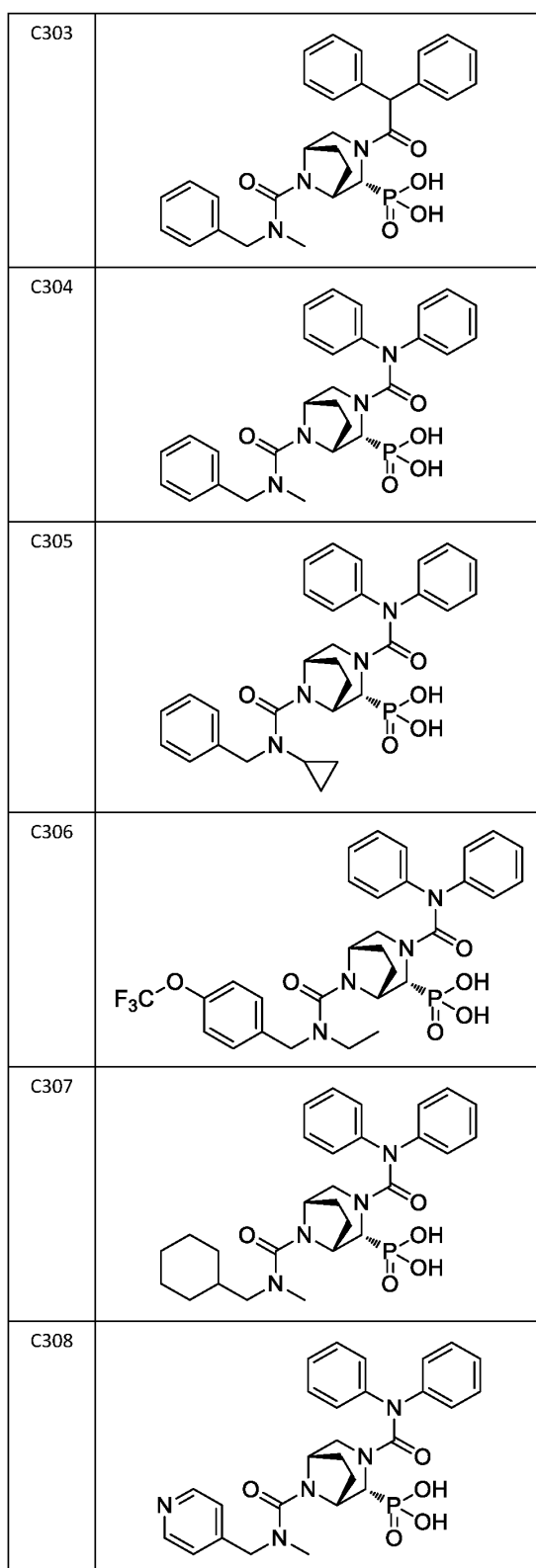


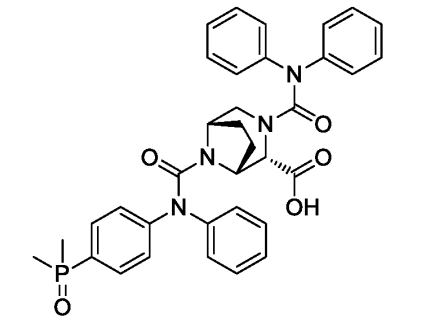
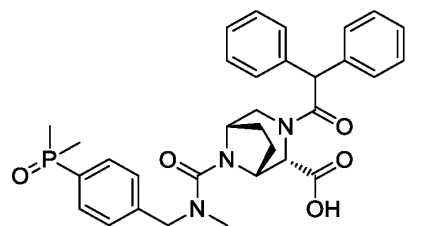
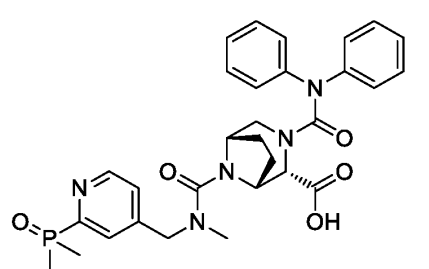
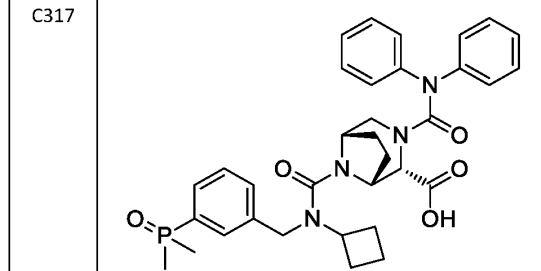
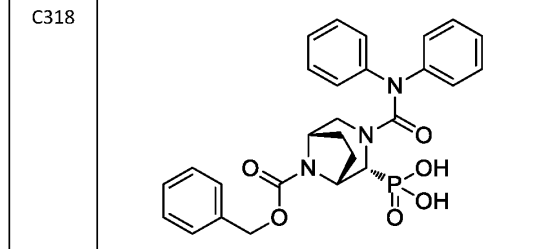
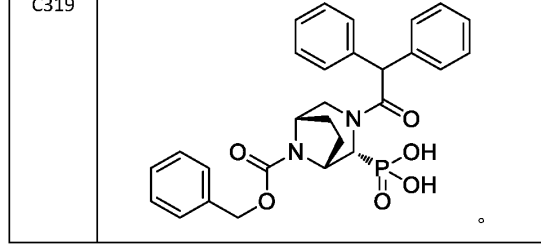




C280	
C281	
C282	
C283	
C284	
C285	
C286	
C287	
C288	
C289	
C290	
C291	

C292	
C293	
C294	
C295	
C296	
C297	
C298	
C299	
C300	
C301	
C302	



C314	
C315	
C316	
C317	
C318	
C319	

生物学实施例

在以下生物学测试中，所使用的化合物A1到A8与实施例化合物的编号对应关系如下：A1=C112、A2=C246、A3=C202、A4=C196、A5=C154、A6=C155、A7=C184、A8=C207。需要说明的是，化合物A1到A8是作为示例性化合物用于以下测试，并不意味着本发明仅限于所述化合物A1到A8。

实施例1：AT2R拮抗剂对AngII诱导小鼠腹腔巨噬细胞活性氧自由基生成的影响

1.1 试验目的

小鼠腹腔巨噬细胞表达血管紧张素II 2型受体（AT2R），血管紧张素II(AngII)作为AT2R的配体，可通过结合AT2R受体诱导小鼠腹腔巨噬细胞产生的活性氧自由基（ROS）上升。本实验评估AT2R拮抗剂通过抑制小鼠腹腔巨噬细胞AT2R受体而抑制AngII诱导的小鼠腹腔巨噬细胞的ROS产生。

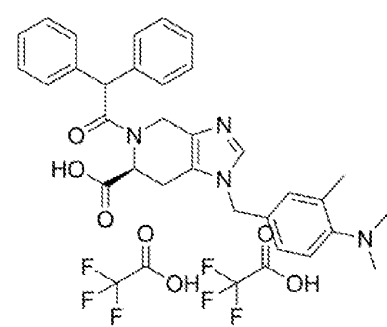
1.2 仪器设备

名称	厂家/型号
电子天平	赛多利斯（德国）/MSA225S-1CE-DI
涡旋混合器	Wiggins / QL-901
-80℃ 冰箱	Thermo / 88500V
-20℃ 冰箱	海尔 / BD-226W
-4℃ 冰箱	海尔/ SC-350
-4℃ 冰箱	海尔/ SC-340
倒置显微镜	Zeiss/primover iLED
细胞分析仪	Countstar/IC1000

高内涵仪器	PerkinElmer/Opera Phenix
高速冷冻离心机	Thermo/Sorvall ST 8R
智能恒温水浴锅	北京长风仪器仪表公司/HW.SY11-KP3
生物安全柜	Thermo/1388
CO ₂ 培养箱	Thermo/HERAcell150i

1.3 试验方法

6周龄C57BL/6雄性小鼠安乐死后，用腹腔注射无酚红培养基的方法取小鼠原代腹腔巨噬细胞，离心后悬浮至RPMI1640+5%FBS（含50 ng/μl GM-CSF）培养基中，在37℃、5%CO₂培养箱中培养2天后，将上述巨噬细胞种于96孔板中，经24小时贴壁后，经活性氧ROS指示剂DCFH-DA染色后巨噬细胞经如下处理：分别为1）空白溶剂组；2）单独AngII（0.2 μM）处理组；3）PD123319合并AngII组（PD(1μM)+AngII(0.2μM)）：PD123319与AngII共处理0.5小时；4）A1合并AngII组（A1(0.5μM)+AngII(0.2μM)）：A1(0.5μM)与AngII共处理0.5小时；5）A1合并AngII组（A1(5μM)+AngII(0.2μM)）：A1(5μM)与AngII共处理0.5小时，通过荧光实时扫描测定各组巨噬细胞活性氧ROS的产生水平。



PD123319 二-三氟乙酸盐（购买自MCE，批号：14354）

1.4 数据统计

使用Excel软件收集数据。使用Prism 6.01(Graph pad software, Inc.)软件分析数据（单因素方差分析）将每组实验结果进行统计学分析，比较各组之间有无统计学差异，p<0.05具有统计学差异。

1.5 实验结果

图1显示了不同处理组的ROS荧光强度，###p<0.001 与Control组比较，***p<0.001 与 AngII (0.2 μM)组比较。与空白溶剂对照组相比，AngII处理后巨噬细胞产生活性氧的水平显著上升（p<0.05）。与AngII处理组相比，A1 (0.5μM)合并AngII（0.2 μM）组以及A1 (5μM)合并AngII（0.2 μM）组可显著降低AngII 引起的活性氧升高（p<0.05）。因此A1浓度为0.5 μM和5 μM均可抑制AngII引起的活性氧升高。

实施例2：AT2R拮抗剂对高脂高糖饲料结合STZ诱导大鼠糖尿病足痛模型药效试验

2.1 试验目的

本试验通过高脂高糖饲料饲喂结合腹腔注射链尿佐菌素（STZ）建立大鼠糖尿病足痛模型，研究AT2R拮抗剂对大鼠糖尿病引起的外周神经痛的缓解作用。

2.2 试验设备

序号	名称	生产厂家	位置	型号	机构编号
1	药品冷藏冰箱	中科美菱	D3供试品储存间1206	YC-520L	EMO-08-07

2	医用-20℃冰箱	Panasonic	D3供试品储存间1206	MDF-339	EMO-08-11
3	十万分之一电子天平	Sartorius	D3天平间1215	Secura 125- 1CN	EMO-10-07
4	百分之一电子天平	Sartorius	D4二楼动物饲养间	HY2002T	EMO-10-10

2.3 试验动物

种属：SD大鼠；
等级：SPF级；
购入动物数量和性别：220只，全雄性；
入组动物数量和性别：70只，全雄性；
来源：北京维通利华实验动物技术有限公司；
许可证号：SCXK（京）2016-0006；
合格证号：110011211105511316；
IACUC批准号：IACUC-202104-r-001。

2.4 试验方法

适应性饲养一周，高脂高糖饲料饲喂大鼠4周后，对大鼠进行1次足底Von Frey纤维丝测痛，筛选出大于10 g的动物。禁食不禁水16小时，单次腹腔注射40 mg/kg（动物体重220-250 g）或50 mg/kg（动物体重180-220 g）STZ。72小时后检测随机血糖值，血糖值≥16.7 mmol/L为糖尿病模型造模成功。对糖尿病造模成功的大鼠每周进行1次足底Von Frey纤维丝测痛训练，4或5周后，选出50%PWT值在1-6 g范围内动物，即为糖尿病足痛动物。根据给药前的痛阈值随机分为7组：对照溶剂（ddH₂O）、加巴喷丁100 mg/kg、A1（12.5, 25, 50, 100 和200 mg/kg），10只/组，给药体积10 mL/kg，经口灌胃进行给药。在给药后2、4和6小时进行Von Frey纤维丝测痛，根据大鼠50% PWT变化情况评价药效。

50%PWT值，公式为： $50\% \text{ g threshold} = (10^{[X_f + k\delta]})/10000$

其中X_f=测试最终使用的Von Frey尼龙丝Log值；k=正/负反应模式值；δ=尼龙丝刺激之间的平均差Log值，这里为常数0.224。

2.5 统计分析

实验所获数据采用EXCEL和Graph Pad Prism 8进行数据统计分析。

所有计量资料以Mean ± SEM表示，采用Graph Pad Prism 8软件对不同组别动物给药前后的参数进行绘图，采用Two-way Anova法对不同给药组间和同一组别内不同测痛时间点PWT 50%值的差异进行分析比较。

2.5 实验结果

图2显示了各组动物不同给药时间点的50%PWT变化。将动物按照痛阈值进行随机分组，给药前0小时各组间50%PWT分散均匀，无显著性差异。与溶媒对照组相比，加巴喷丁100 mg/kg和A1 100 mg/kg组、A1 200 mg/kg组在给药后2、4和6小时可显著缓解糖尿病引起的外周神经痛；A1 50 mg/kg组和A1 25 mg/kg组在给药后4、6小时可显著缓解糖尿病引起的外周神经痛；A1 12.5 mg/kg组在给药后6小时可显著缓解糖尿病引起的外周神经痛。因此，在本试验体系下，A1在12.5、25、50、100 和200 mg/kg剂量均能显著缓解高脂高糖饲料饲喂结合腹腔注射STZ建立的大鼠糖尿病足痛模型动物的外周神经痛。

实施例3：AT2R拮抗剂对大鼠脊神经结扎模型（SNL）的药效试验

3.1 本试验的目的是用机械痛觉超敏法评价AT2R拮抗剂在SD大鼠脊神经结扎模型中的药效作用。

3.2 试验设备

名称	产品编号/型号	供应商/制造商
Touch-Test Sensory Evaluator	58011	North Coast
手术刀	4-310	Miltex
眼科剪	Y00030	上海金钟医疗器械有限公司
眼用镊	JD1020	上海医疗器械（集团）有限公司
热珠灭菌器	steri 250	Keller

3.3 试验动物

种属： Sprague-Dawley大鼠；
等级： SPF级；
入组动物数量和性别： 100只， 雄性；
来源： 上海斯莱克实验动物有限责任公司；
许可证号： SCXK(沪)2017-0005；
合格证号： 20170005023847；
IACUC协议： GP02-021-2019v1.0。

3.4 试验过程

腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)使SD大鼠完全麻醉。对动物腰部手术区域剃毛，使用碘伏和70%乙醇对皮肤消毒三遍。待皮肤干燥后开始手术，手术过程执行无菌操作。分离左侧脊神经L5和L6，使用6-0丝线紧结扎，缝合伤口，完成大鼠SNL模型制作。

术后第11天，将动物放在实验环境中适应,15分钟/天，连续适应3天。

术后第13天，对大鼠进行机械痛觉超敏基础值测定，将没有表现出机械痛觉超敏的动物（缩脚阈值大于5g）和缩脚阈值小于0.5g的动物剔除后，按照基础缩脚阈值随机分为10组：溶剂对照组（ddH2O）、Olodanrigan 200 mg/kg、A1 200 mg/kg、A2 200 mg/kg、A3 200 mg/kg、A4 200 mg/kg、A5 200 mg/kg 、A6 200 mg/kg 、A7 200 mg/kg 、A8 200 mg/kg， 10只/组，5 mL/kg灌胃给药。

术后第14天，给药前0小时，给药后2，4和6小时后，用Von Frey纤维丝进行机械痛觉超敏测试。机械痛觉超敏在大鼠行为学测试中表述为缩脚阈值（PWT），按照如下公式计算：

$$50\% \text{反应阈值(g)} = (10^{(Xf+k\delta)})/10,000$$

Xf = 测试中使用的最终测试纤维值，k = 表值(Chaplan et al. 1994, page 62)，δ = 平均差

3.5 统计分析

使用Excel软件收集数据。使用Prism 6.01(Graph pad software, Inc.)软件分析数据（双因素方差分析附加Bonferroni多重比较检验）。

3.6 试验结果

图3显示AT2R拮抗剂在SD大鼠脊神经结扎模型诱导的痛觉超敏试验中的效果。给药前一天对所有模型大鼠进行机械痛觉超敏缩脚阈值(PWT)基础值测试，各测试组PWT值均无显著性差异。术后第14天给药后，与溶剂对照组相比，Olodanrigan 200mg/kg给药后2 h，A1 200mg/kg、A6 200mg/kg、A7 200mg/kg给药后2h和4h，均能显著抑制大鼠脊神经结扎诱导的机械痛觉超敏。

实施例4： AT2R拮抗剂对大鼠坐骨神经压迫模型(CCI)的药效试验

4.1 本试验的目的是用机械痛觉超敏法评估AT2R拮抗剂在SD大鼠坐骨神经压迫模型中的药效作用。

4.2 试验设备

名称	产品编号/型号	供应商/制造商
Touch-Test Sensory Evaluator	58011	North Coast
手术刀	4-310	Miltex
眼科剪	Y00030	上海金钟医疗器械有限公司
眼用镊	JD1020	上海医疗器械（集团）有限公司
热珠灭菌器	steri 250	Keller

4.3 试验动物

种属： Sprague-Dawley大鼠；
等级： SPF级；
入组动物数量和性别： 32只，雄性；
来源：上海斯莱克实验动物有限责任公司；
许可证号： SCXK(沪)2017-0005；
合格证号： 20170005025163；
IACUC协议： GP02-021-2019v1.0。

4.4 试验过程

腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)使SD大鼠完全麻醉。对动物腰部手术区域剃毛，使用碘伏和70%乙醇对皮肤消毒三遍。待皮肤干燥后开始手术，手术过程执行无菌操作。分离左侧坐骨神经，在坐骨神经分叉上游大约7 mm的位置，使用4-0铬制肠线松结扎四道，间距约为1 mm，缝合伤口，完成大鼠CCI模型制作。

术后第11天，将动物放在实验环境中适应,15分钟/天，连续适应3天。

术后第13天，对大鼠进行机械痛觉超敏基础值测定，将没有表现出机械痛觉超敏的动物（缩脚阈值大于5g）和缩脚阈值小于0.5g的动物剔除后，按照基础缩脚阈值随机分为5组：溶媒对照组（ddH2O），Olodanrigan 200 mg/kg，A3 100 mg/kg，A1 200 mg/kg，8只/组，5 mL/kg灌胃给药。

术后第14天，给药前0小时，给药后2，4和6小时后，用Von Frey纤维丝进行机械痛觉超敏测试。机械痛觉超敏在大鼠行为学测试中表述为缩脚阈值（PWT），按照如下公式计算：

$$50\% \text{ 反应阈值(g)} = (10^{(Xf+k\delta)})/10,000$$

Xf= 测试中使用的最终测试纤维值，k= 表值(Chaplan et al. 1994, page 62)，δ= 平均差

4.5 统计分析

使用Excel软件收集数据。使用Prism 6.01(Graph pad software, Inc.)软件分析数据（双因素方差分析附加Bonferroni多重比较检验）。

4.6 试验结果

图4显示AT2R拮抗剂对大鼠坐骨神经慢性压迫损伤模型的药效评价。与溶剂对照组相比，A3 100mg/kg给药后2 h和4 h，A1 200 mg/kg给药后2 h，能显著抑制大鼠坐骨神经压迫引起的机械痛觉超敏。Olodanrigan 200 mg/kg给药后2 h和4 h均不能抑制大鼠坐骨神经压迫诱导的机械痛觉超敏。

实施例5：AT2R拮抗剂对小鼠坐骨神经分支损伤模型的药效试验**5.1 试验目的：**

采用Von Frey电子测痛仪，评估AT2R拮抗剂对小鼠坐骨神经分支损伤模型(SNI)的镇痛作用，并且研究AT2R拮抗剂对小鼠SNI模型巨噬细胞上AT2R受体和F4/80共染的影响，以及对背根神经节(DRG)神经元的瞬时受体电位离子通道亚基1 (TRPA1) 表达的影响。

5.2 试验仪器

电子测痛仪 (IITC, 2392)，小动物麻醉机 (R510-29)，激光共聚焦显微镜 (Zeiss, LSM710)，冰冻切片机 (ThermoFisher, NX70)。

5.3 试验动物

品系：C57BL/6 小鼠

周龄：4-6周

性别：雄性

体重：14-20克

购入动物数量：70

实验动物提供商：湖南斯莱克景达实验动物有限公司

生产许可证号：SCXK (湘) 2019-0004

5.4 体内试验过程

1) 吸入异氟烷使小鼠完全麻醉，俯卧位固定于手术台上充分暴露侧臀区，左后支剃除体毛并酒精擦拭消毒，手术过程执行无菌操作。SNI手术组：于股骨平行坐骨神经方向剪开小鼠皮肤，暴露坐骨神经干，直至暴露出胫神经、腓总神经和腓肠神经。小鼠用医用吸收缝线(8-0)将胫神经、腓总神经紧结扎，然后在胫神经和腓总神经结扎部位至远端神经处剪断一段神经 (约2-4mm)，保证腓肠神经完整，逐层缝合肌肉、表皮，完成小鼠SNI模型制作。

2) 术后第9天，将动物放在实验环境中适应，15分钟/天，连续适应3天。

3) 术后第11天进行PWT检测，剔除PWT异常的动物 (PWT均值>4g或<1g)，按照小鼠体重和PWT值随机分为5组 (SNI模型组)：溶剂对照组 (灭菌注射用水)、Gabapentin 50 mg/kg、A1 50 mg/kg、A1 100 mg/kg、A1 200 mg/kg，12只/组，10 mL/kg灌胃给药。

4) 术后第12天，给药前0 h、给药后2、4 h采用VonFrey电子测痛仪测试缩爪阈值。动物置于特制疼痛检测多单元金属网笼内，适应环境30分钟。待动物适应测试环境后，用电子测痛仪 (Electronic von Frey Anesthesiometer, IITC Life Science Inc.) 刺激小鼠手术侧的后肢脚掌一侧，持续增加压力直至小鼠出现明显的缩足反应，电子测痛仪记录此时读数即为机械疼痛反应的阈值，以g为检测单位，重复检测6次。然后取平均值作为最终检测指标。

5.5 组织取材和免疫荧光染色过程

1) 测痛完毕后，将Vehicle组、A1 50 mg/kg、A1 100 mg/kg、A1 200 mg/kg前6只小鼠用小动物麻醉机 (R510-29) 吸入异氟烷麻醉后颈椎脱臼安乐死，取动物损伤侧及非损伤侧坐骨神经、损伤侧DRG至4%多聚甲醛溶液中固定。

2) 将固定后的损伤侧坐骨神经、非损伤侧坐骨神经、以及损伤侧背根神经节分别组织脱水、冰冻包埋、切片备用；

3) 免疫荧光染色过程如下：

组织切片用PBS洗3次，每次5min；用0.3% Triton-X100 PBS孵育20min；PBS洗3次，每次5min；山羊血清室温封闭1h；

然后一抗 (AT2R: Rabbit, (LSBio, LS-A1322)；TRPA1: Rabbit, (Invitrogen, PA1-46159)；F4/80: Rat, (abcam, ab6640)) 用抗体稀释液 (新赛美生物, Lot: 20220824) 按照1: 200比例稀释，

4℃孵育过夜；然后PBS洗3次，每次5min；

然后二抗（Goat Anti-Rabbit (Alexa Fluor® 594) (abcam, ab150080); Goat Anti-Rabbit (Alexa Fluor® 594) (abcam, ab150080); Goat Anti-Rat (AlexaFluor® 488) (abcam, ab150165)）用抗体稀释液（新赛美生物, Lot: 20220824）按照1: 2000比例稀释，室温孵育30min；然后PBS洗3次，每次5min；

使用含DAPI的封片液进行封片，共聚焦显微镜（徕卡显微系统, DCM8）拍照，用Image J的Find Maxima功能计数坐骨神经组织中巨噬细胞的AT2R与F4/80共染细胞数量，利用Image J统计DRG神经元细胞的TRPA1荧光强度。

4) 免疫组织化学

从-80℃的冰箱中取出切片，用4%多聚甲醛在4℃下固定10分钟，并用1×PBS冲洗三次。使用特定的阻断缓冲液阻断内源性过氧化物酶活性10分钟，然后用1×PBS进行三次额外洗涤。随后，用正常山羊血清溶液阻断切片30分钟。一抗4℃孵育过夜，第二天二抗室温孵育1小时。最后用AEC试剂和苏木精溶液对切片进行染色。用于免疫组织化学染色的TRPA1抗体（orb374201, 1:2000, Biorbyt, UK）、TRPV1 抗体（orb645490, 1:2000, Biorbyt, UK）和抗兔抗体（1:1000）。显微图像使用徕卡显微系统显微镜拍摄，并用Image-Pro Plus软件处理。

5.6 数据统计

实验结果以“均值±标准差”表示。各组数据采用GraphPad Prism 8.0软件包进行数据统计，根据实验采用单因素方差分析法(One-way ANOVA)或双因素方差分析法(Two-way ANOVA)，比较各组之间有无统计学差异， $p < 0.05$ 具有统计学差异。

5.7 体内试验结果

小鼠SNI模型灌胃给药2h和4h后，与溶媒对照组相比，A1 50mg/kg给药后4 h，A1 100 mg/kg给药后2 h和4 h，A1 200 mg/kg给药后2 h和4 h，均能显著抑制小鼠坐骨神经损伤诱导的机械痛觉超敏。Gabapentin 50 mg/kg给药后2 h和4 h能抑制小鼠坐骨神经损伤诱导的机械痛觉超敏。图5显示了各组SNI小鼠爪回缩阈值PWT (Mean±SD, *** $p < 0.001$, 与对应时间点的Vehicle组比较)。

5.8 免疫荧光染色实验结果

图6显示了SNI小鼠坐骨神经损伤侧与非损伤侧的AT2R(AKA: AGTR2)与F4/80共染巨噬细胞典型图(Bar = 20μm)。

图7显示SNI小鼠坐骨神经损伤侧的AT2R和F4/80巨噬细胞共染的荧光强度，结果提示与溶媒对照组相比，在坐骨神经损伤侧，A1 100 mg/kg、A1 200 mg/kg均能显著降低坐骨神经损伤处AT2R和F4/80共染巨噬细胞数量。图8显示SNI模型小鼠坐骨神经非损伤侧的AT2R和F4/80共染巨噬细胞的荧光强度，结果提示在坐骨神经非损伤侧，各实验组AT2R和F4/80共染巨噬细胞数量均较低且各组间的AT2R和F4/80共染细胞数无显著差异。结果说明，坐骨神经损伤侧比非损伤侧募集了更多的周围巨噬细胞，AT2R拮抗剂A1灌胃给药100 mg/kg和200 mg/kg时，可以显著降低周围巨噬细胞的数量和AT2R表达量。

图9显示了SNI小鼠损伤侧DRG的TRPA1免疫荧光染色典型图(Bar = 20μm)，图10显示了SNI小鼠损伤侧DRG神经元的TRPA1平均荧光强度，结果提示与溶媒对照组相比，A1 100 mg/kg、A1 200 mg/kg均能显著降低DRG神经元中TRPA1的表达。

5.9 免疫组织化学实验结果

图11结果显示，与正常对照组小鼠相比，SNI小鼠坐骨神经损伤侧的TRPA1表达量显著增加；在SNI小鼠模型中，与生理盐水处理组相比，A1 200mg/kg处理组降低了TRPA1的水平，基本达到正常对照组的TRPA1表达水平。

实施例6：细胞水平的功能试验

6.1 试验目的：评估A1在细胞水平对AT2R以及对神经元离子通道表达的影响。

6.2 细胞培养

巨噬细胞RAW264.7来源于北京协和医学院细胞资源中心，小鼠海马神经元HT22（CL-0697）由Procell生命科学技术有限公司友好提供。

RAW264.7细胞在加了10%FBS的DMEM培养基中，37°C培养，当细胞密度达到70%时，可以开展实验。RAW264.7细胞经过不同组处理之后，收集上清液，4°C和1000 离心去除细胞沉淀，上清液加入HT22细胞在加了10%FBS的DMEM培养基中，37°C共培养。

6.3 实验方法

AT2R水平方法：当RAW264.7细胞培养达到70%密度时，加入Ang II（10, 30, 50, 100, 和200 nM），阴性对照组加入等体积的生理盐水，处理24h之后，收集细胞提取蛋白和RNA，评估AT2R表达水平。

A1对AT2R受体的抑制实验方法：当RAW264.7细胞培养达到70%密度时，加入一定浓度AngII和相应浓度的A1（10, 30, 50, 100, 和200 nM），阴性对照组加入等体积的生理盐水（不加AngII），处理24h之后，收集细胞提取蛋白和RNA，评估AT2R表达水平。进一步地，选择一个合适的浓度，当RAW264.7细胞培养达到70%密度时，加入一定浓度AngII和一定浓度的A1、PD123319和 Olodanrigan，阴性对照组加入等体积的生理盐水（不加AngII），处理24h之后，收集细胞提取蛋白和RNA，评估AT2R表达水平。

ELISA：RAW264.7细胞经过生理盐水（阴性对照组）、AngII、AngII+A1、AngII+PD123319和AngII+Olodanrigan 处理24h之后，收集上清液，4°C和1000 离心去除细胞沉淀，用ELISA kit，在450nm波长下确定样品浓度。用离心后的上清液检测肿瘤坏死因子TNF- α (货号：ml002095, Shanghai Enzyme-linked Biotechnology, 中国)、IL-1 (货号ml001816, Shanghai Enzyme-linked Biotechnology, 中国)、5-羟色胺(5-HT) (货号 ml001891, Shanghai Enzyme-linked Biotechnology, 中国)、IL-8 (货号 ml063162, Shanghai Enzyme-linked Biotechnology, 中国)、白三烯 (LT) (货号 ml057907, Shanghai Enzyme-linked Biotechnology, 中国)、和缓激肽 (BK) (cat. no. ml063348, Shanghai Enzyme-linked Biotechnology, 中国)的浓度。

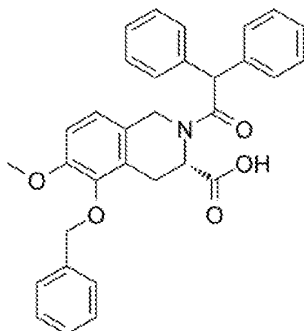
蛋白质免疫印记（WB）：1）不同组处理后的RAW264.7和HT22细胞用裂解缓冲液（每毫升裂解缓冲液中含有10 μ L PMSF（100x）和10 μ L磷酸蛋白酶抑制剂）提取蛋白质。2）随后在冰上裂解30分钟，在4°C下以12,000rpm离心10分钟，收集总蛋白。3）使用BCA蛋白测定试剂盒（Thermo Fisher Scientific）定量裂解液中的蛋白质含量。等量蛋白质进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE），然后转移到PVDF膜上。4）用5%脱脂牛奶在室温下封闭膜1小时，然后用一抗在4°C下孵育过夜。5）孵育后，将膜进行TBST洗涤，然后暴露于辣根过氧化物酶（HRP）偶联的山羊抗小鼠IgG（1：10000稀释；Zsbio，北京，中国）或山羊抗兔IgG（1：10000稀释；Zsbio）在室温下再放置一个小时。6）信号检测采用增强型化学发光（ECL）系统，图像分析使用image - pro Plus 6.0版软件。

实时荧光PCR（RT-PCR）：不同组处理后的RAW264.7和HT22细胞用Trizol (Invitrogen, 15596-026) 提取RNA，然后通过FastKing cDNA First-Strand Synthesis Kit (Tiangen, KR116)将提取的RNA反转录合成cDNA。使用iQ5™多色实时PCR检测系统（Bio-Rad, Hercules, CA, USA），以GAPDH作为标准基因来确定mRNA水平的差异。

RT-PCR体系和条件：10 μ L 2X TransStart Green qPCR SuperMix (TransGen Biotech, 北京, 中国), 3 μ L cDNA模板, 2 μ L 引物（1 μ mol/L）和5 μ L ddH₂O(不含核酸酶)。RT-PCR程序首先在95°C下进行初始变性2分钟，然后扩增40个循环：95°C下变性15秒，60°C下退火/延伸30秒。

6.4 CCK-8实验

收集处于对数生长期时的RAW264.7和HT22细胞，胰蛋白酶消化离心制备单细胞悬液。用细胞计数板测定悬液中的细胞数。随后，以每孔 2×10^3 细胞的密度将细胞悬液接种于96孔板中。在刺激后0、12、24和48小时，每孔补充10 μ L CCK-8溶液，在37°C下孵育1至4小时。最后用分光光度计测定450nm处的吸光度。



Olodanrigan, 来源厂家: MCE, 货号: HY-13106

6.5 统计分析

用GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA) 进行统计分析。所有数据以平均值 $\pm$ SD呈现。在所有实验中, 确定正态和对数正态值。当符合正态分布时, 采用双因素方差分析计算统计显著性。否则, 采用t检验计算统计学显著性。P<0.05为差异有统计学意义。

6.6 结果:

图12显示了A1对R264.7细胞中由于AngII激活的AT2R的抑制作用。提示A1能够显著抑制AT2R的表达, 图12A、B、C的WB和RT-PCR显示, 与阴性对照相比, AngII在10、30、50、100、200 nM下, 浓度依赖性提高RAW264.7细胞的AT2R蛋白表达水平和mRNA水平。图12的D、E、F的WB和RT-PCR显示, 与阴性对照相比, AngII处理增加了AT2R的表达, 但A1在10、30、50、100、200 nM浓度下, 剂量依赖性抑制了RAW264.7细胞AT2R的表达。图12G、H、I的WB和RT-PCR显示, 与阴性对照相比, AngII处理增加了AT2R的表达, A1、PD12319、Olodanrigan处理后均抑制了AT2R的表达。

图13显示, A1降低了R264.7细胞上清液中由于AngII激动引起的炎症因子的升高。结果显示A1能够降低AngII刺激RAW264.7细胞介导的细胞炎症因子的升高, 这些炎症因子包括TNF- α 、IL-1、5-HT、IL-8、LT、BK。

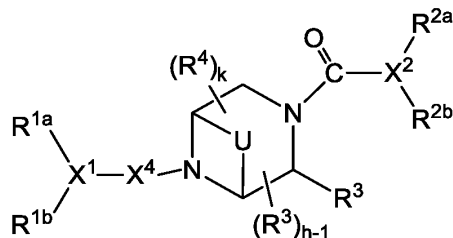
图14显示, A1抑制TRPA1和TRPV1的蛋白表达和mRNA转录。图14A显示HT22神经元的细胞裂解液的蛋白质免疫印记 (TRPA1和TRPV1); 图14 B、C显示定量分析不同处理组TRPA1的蛋白表达量和mRNA转录水平; 图14 D、E定量分析不同处理组TRPV1的蛋白表达量和mRNA转录水平; 图14F显示不同处理组HT22神经元上清液中ATP的浓度。*p<0.05, ***p<0.001, ****p<0.0001。结果提示, 在HT22神经元和巨噬细胞R264.7上清液共孵育条件下, A1处理可降低TRPA1和TRPV1的蛋白表达和mRNA转录。

图15显示, 体外细胞毒性结果显示, A1对RAW264.7和HT22没有细胞毒性, 不会抑制神经元活性。

除本文中描述的那些实施方案外, 根据前述描述, 本发明的各种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体并入本文作为参考。

权 利 要 求

1. 化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述化合物具有式(IV)的结构：



式(IV)

其中：

U 为 C₁₋₃ 亚烷基；

R^{1a} 选自：C₂₋₈ 烯基和 C₂₋₈ 炔基，其中所述 C₂₋₈ 烯基和 C₂₋₈ 炔基各自被 1 个 C₆₋₁₀ 芳基或 5-14 元杂芳基取代；C₆₋₁₀ 芳基；-C₁₋₆ 亚烷基-饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基；-C₁₋₆ 亚烷基-饱和或部分不饱和的 3-10 元杂环基；-C₁₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基；以及 -C₁₋₆ 亚烷基-(5-14 元杂芳基)；

R^{1b} 不存在，或者选自：H；任选地被 1、2、3 或更多个 R¹³ 取代的 C₁₋₈ 烷基；饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基；C₆₋₁₀ 芳基；-C₁₋₆ 亚烷基-饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基；以及 -C₁₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基；

X¹ 不存在或为 CR¹⁰ 或 N；

X⁴ 选自：C(=O)；以及 -O-C(=O)- 和 -S-C(=O)-，其中 O 和 S 与 X¹ 连接；

R^{2a} 为 C₆₋₁₀ 芳基；

R^{2b} 为 C₆₋₁₀ 芳基；

X² 为 CR¹⁰ 或 N；

R³ 为 -C(=O)OR¹¹；

R⁴ 为 H；

R¹⁰ 在每次出现时选自 H、-OR¹¹、-SR¹¹ 和 C₁₋₆ 烷基；

R¹¹ 和 R¹² 在每次出现时各自独立地为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

h 和 k 各自独立地是 1；

上述亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基在每次出现时各自任选地被 1、2、3 或更多个 R¹³ 取代；

所述 R¹³ 在每次出现时独立地选自：卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、-OR¹¹、-SR¹¹、-P(O)R¹¹R¹² 和 -NR¹¹R¹²，并且其中关于取代基 R¹³ 所述的烷基、亚烷基、芳基和杂芳基任选地进一步被 1、2、3 或更多个独立地选自卤素和 C₁₋₆ 烷基的取代基取代。

2. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中：

R¹³ 在每次出现时独立地选自：卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、-OR¹¹、-SR¹¹ 和 -NR¹¹R¹²，并且其中关于取代基 R¹³ 所述的烷基、芳基和杂芳基任选地进一步被 1、2、3 或更多个独立地选自卤素和 C₁₋₆ 烷基的取代基取代。

3. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 U 为亚甲基或亚乙基。

4. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R³ 为 -COOH。

5. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R¹⁰ 在每次出现时独立地为：H、C₁₋₄ 烷基、OH 或 SH。

6. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R¹¹ 和 R¹² 在每次出现时各自独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基。

7. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{13} 在每次出现时独立地选自：F、Cl、Br、I、氨基、氰基、硝基；任选地被 1、2、3 或更多个独立地选自卤素的取代基取代的 C_{1-4} 烷基； C_{5-7} 环烷基；各自任选地被 1、2、3 或更多个独立地选自卤素、OH、氨基、氰基和 C_{1-4} 烷基的取代基取代的苯基、5-6 元杂芳基和 9-10 元杂芳基；其中 R^{11} 为任选地被 1、2、3 或更多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基的-OR¹¹；其中 R^{11} 为任选地被 1、2、3 或更多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基的-SR¹¹；以及其中 R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地为任选地被 1、2、3 或更多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基的-NR¹¹R¹² 或-P(O)R¹¹R¹²。

8. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{13} 在每次出现时独立地为选自：F、Cl、Br、I、氨基、氰基、硝基；任选地被 1、2、3 个 F 或 Cl 取代的 C_{1-4} 烷基；其中 R^{11} 为任选地被 1、2、3 个 F 或 Cl 取代的 C_{1-3} 烷基的-OR¹¹；其中 R^{11} 为任选地被 1、2、3 个 F 或 Cl 取代的 C_{1-3} 烷基的-SR¹¹；其中 R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地为 C_{1-3} 烷基的-NR¹¹R¹² 或-P(O)R¹¹R¹²；各自任选地被 1、2、3 或更多个独立地选自 F、Cl、Br、I 和甲基的取代基取代的苯基、5-6 元杂芳基和 9-10 元杂芳基。

9. 权利要求 8 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述 C_{1-3} 烷基为甲基、乙基、丙基或异丙基。

10. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中：

R^{1a} 选自： C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基，其中所述 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自被 1 个苯基或 5-10 元杂芳基取代；苯基；- C_{1-3} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基；- C_{1-3} 亚烷基-(5-7 元单环杂环基)；- C_{1-3} 亚烷基-(8-10 元苯并稠合杂环基)；- C_{1-3} 亚烷基-苯基；以及- C_{1-3} 亚烷基-(5-10 元杂芳基)；

R^{1b} 不存在，或者选自：H； C_{1-6} 烷基； C_{3-7} 环烷基；苯基；- C_{1-3} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基；以及- C_{1-3} 亚烷基-苯基；以及

上述烷基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基在每次出现时各自任选地被 1、2、3 或更多个如权利要求 1 所定义的 R^{13} 取代。

11. 权利要求 10 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1a} 选自苯基、- C_{1-3} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基、- C_{1-3} 亚烷基-苯基、- C_{1-3} 亚烷基-(5-7 元单环杂环基)、- C_{1-3} 亚烷基-(9-10 元苯并稠合杂环基)、- C_{1-3} 亚烷基-(5-6 元杂芳基)以及- C_{1-3} 亚烷基-(9-10 元杂芳基)，它们中的每一个任选地被 1、2、3 或更多个 R^{13} 取代。

12. 权利要求 11 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{13} 选自 C_{1-4} 烷基-O-；卤素；以及任选地被 1、2 或 3 个独立地选自卤素的取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

13. 权利要求 11 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 X^4 为 C(=O)。

14. 权利要求 10 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中：

R^{1a} 选自：

C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基，所述 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自被 1 个苯基、5-6 元杂芳基或 9-10 元杂芳基取代，所述苯基、5-6 元杂芳基和 9-10 元杂芳基各自任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 F、Cl、Br、I 和 C_{1-4} 烷基的取代基取代；

任选被 1、2 或 3 个独立地选自 F、Cl、Br、I 和 C_{1-4} 烷基的取代基取代的苯基；和

- C_{1-3} 亚烷基-苯基、- C_{1-3} 亚烷基-(5 至 6 元杂芳基)和- C_{1-3} 亚烷基-(9 至 10 元杂芳基)，其中所述亚烷基在每次出现时任选地被一个-NR¹¹R¹² 取代，并且所述苯基、5 至 6 元杂芳基和 9 至 10 元杂芳基各自任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 F、Cl、Br、I 和 C_{1-4} 烷基的取代基取代；

R^{1b} 不存在；

X^1 不存在；并且

X^4 为 C(=O)或-O-C(=O)-。

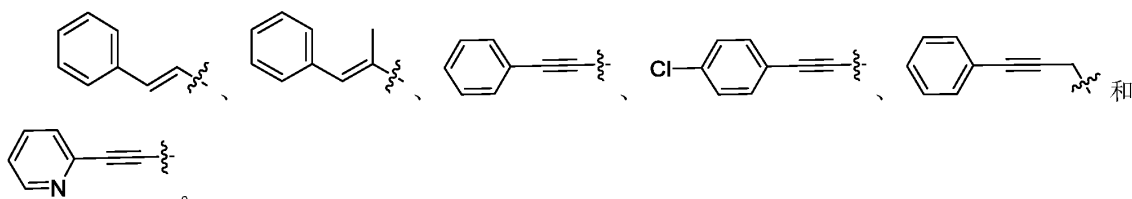
15. 权利要求 10 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述 C₁₋₆ 烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基。

16. 权利要求 14 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述 C₂₋₆ 烯基是乙烯基、1-丙烯基或 2-丙烯基。

17. 权利要求 14 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述 C₂₋₆ 炔基是乙烯基、1-丙炔基或 2-丙炔基。

18. 权利要求 14 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R¹³ 是苯基、吡啶基、呋喃基或咪唑基，所述苯基、吡啶基、呋喃基或咪唑基任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 F、Cl、Br 和甲基的取代基取代。

19. 权利要求 18 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1a} 选自：



20. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中：

R^{1a} 为选自下列的基团：任选取代的苯基，-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-(任选取代的 C₃₋₇ 环烷基)，-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-(任选取代的 5-7 元单环杂环基)，-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-(任选取代的 8-10 元苯并稠合杂环基)，-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-任选取代的苯基，以及-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-(任选取代的 5-10 元杂芳基)；

R^{1b} 选自 H、任选地被 1、2、3 或更多个 R¹³ 取代的 C₁₋₈ 烷基；饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基；C₆₋₁₀ 芳基；-C₁₋₆ 亚烷基-饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₀ 环烷基；和-C₁₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基；

X¹ 是 CR¹⁰ 或 N；

X⁴ 是 C(=O)；

其中所述“任选取代的”是指被 1、2、3 或更多个 R¹³ 取代；以及

R¹³ 如权利要求 1 中所定义。

21. 权利要求 20 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1b} 为选自下列的基团：H、任选取代的 C₁₋₄ 烷基，任选取代的 C₃₋₇ 环烷基，任选取代的苯基，-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-(任选取代的 C₃₋₇ 环烷基)，以及-任选取代的 C₁₋₃ 亚烷基-任选取代的苯基；

其中所述“任选取代的”是指被 1、2、3 或更多个 R¹³ 取代。

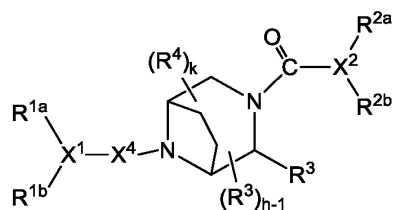
22. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中：

R^{2a} 是任选取代的苯基；和/或

R^{2b} 是任选取代的苯基；

其中所述“任选取代的”是指被 1、2、3 或更多个 R¹³ 取代。

23. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述化合物具有式(II)的结构：

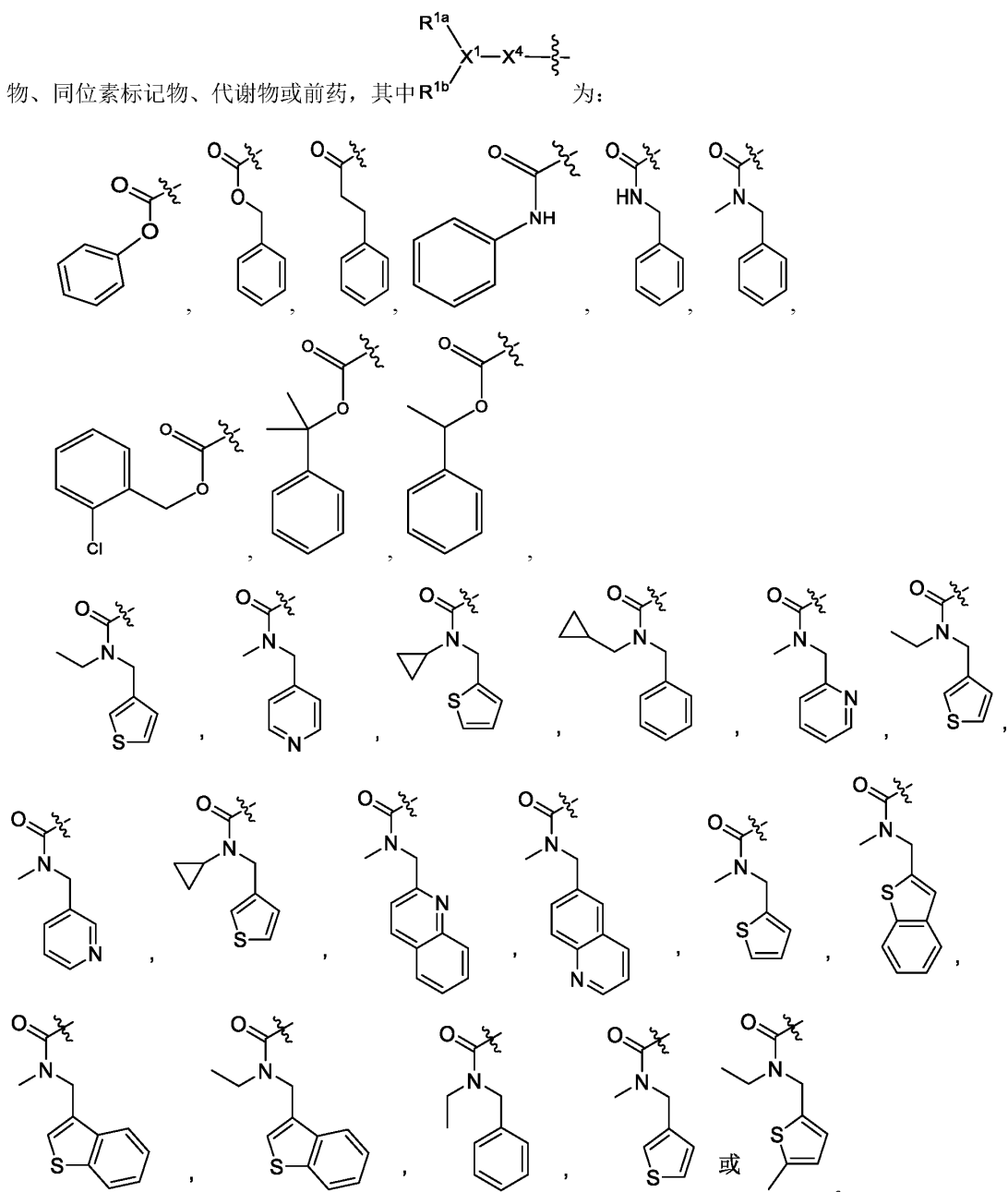


式(II)

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 X^1 、 X^4 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 X^2 、 R^3 、 R^4 、 h 和 k 如权利要求 1 中所定义。

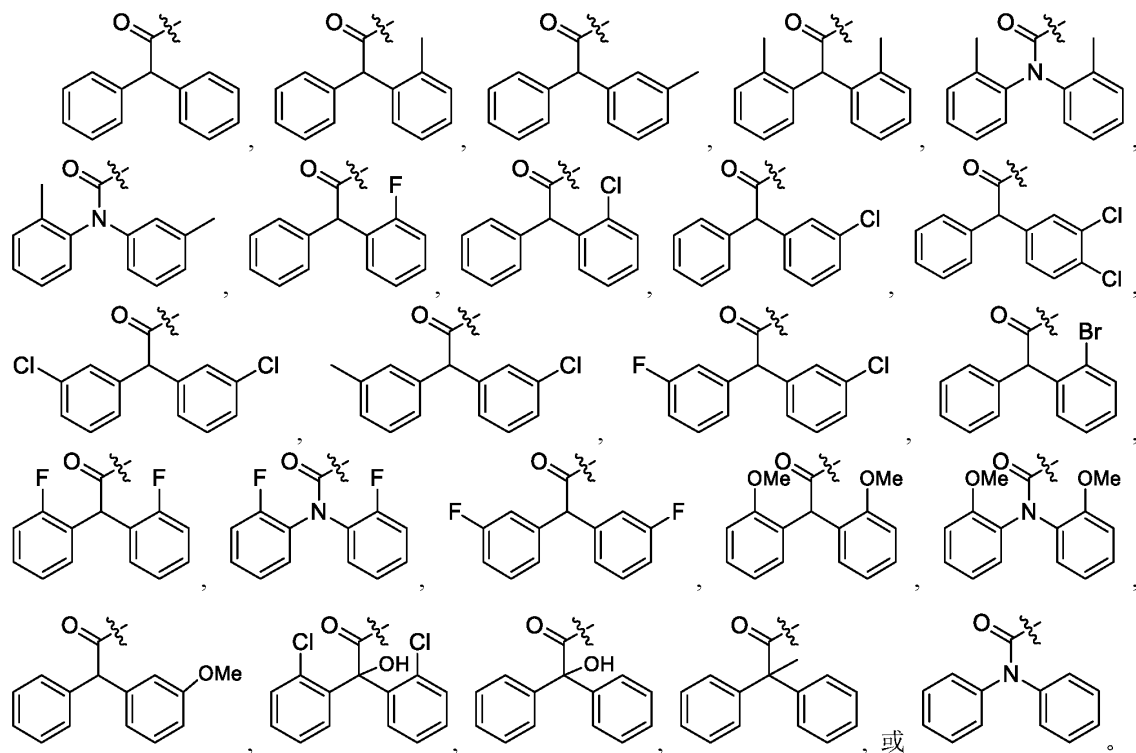
24. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化

物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1b} 为：



25. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物

物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{2a} 为：



26. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{10} 是 H 或甲基。

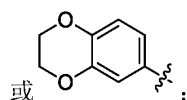
27. 权利要求 20 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1a} 选自任选取代的苯基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基-(任选取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $-C_{1-3}$ 亚烷基-(任选取代的 5-至 7-元单环杂环基)、 $-C_{1-3}$ 亚烷基-(任选取代的 8 至 10 元苯并稠合杂环基)、 $-C_{1-3}$ 亚烷基-任选取代的苯基、和 $-C_{1-3}$ 亚烷基-(任选取代的 5 至 10 元杂芳基)。

28. 权利要求 20 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1a} 是选自：

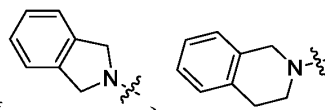
任选取代的苯基；

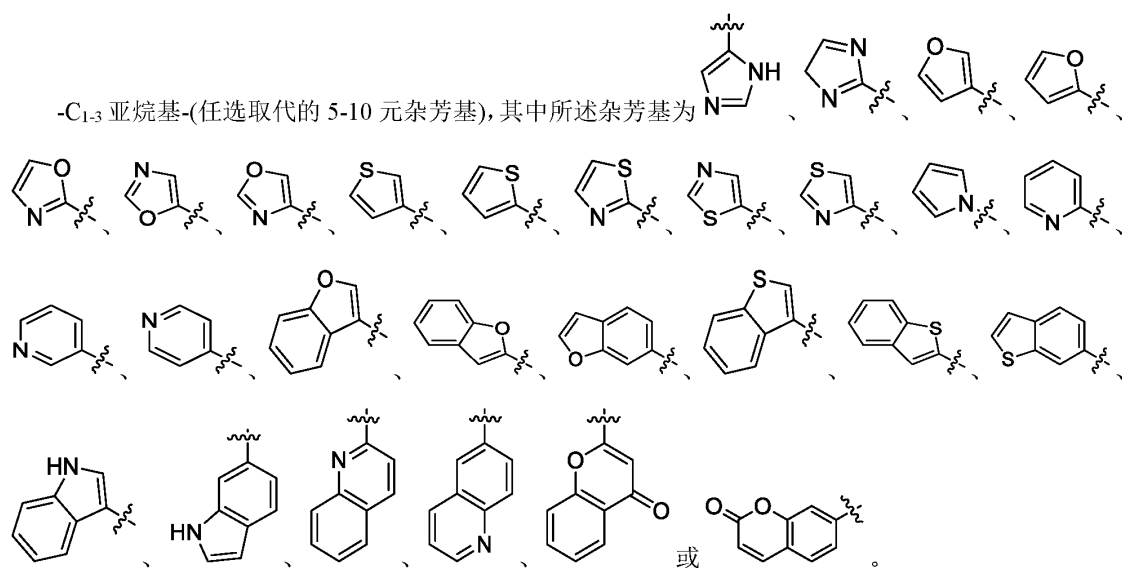
$-C_{1-3}$ 亚烷基-(任选取代的 C_{3-7} 环烷基)，其中所述环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

$-C_{1-3}$ 亚烷基-(任选取代的 8-10 元苯并稠合杂环基)，其中所述杂环基是



或





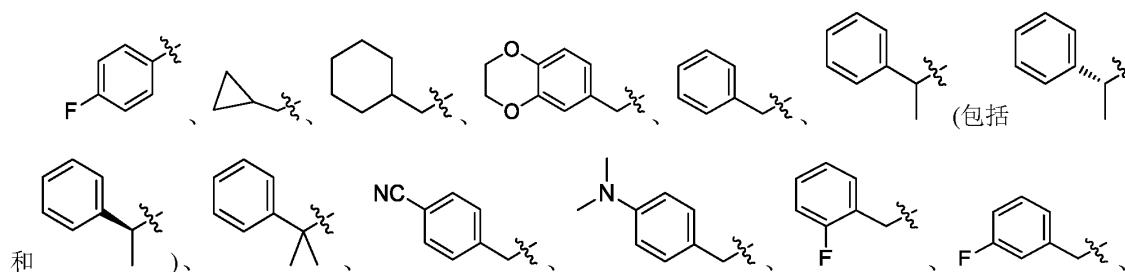
29. 权利要求 20 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药, 其中 R¹³ 选自: 卤素; 其中 R¹¹ 是任选地被 1、2、3 或更多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基的-OR¹¹; 氰基; C₃₋₇ 环烷基; 任选地被 1、2、3 或更多个卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基和 C₂₋₄ 炔基; 其中 R¹¹ 和 R¹² 各自独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基的-NR¹¹R¹²; 和其中 R¹¹ 和 R¹² 各自独立地为任选地被 1、2、3 或更多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基的-P(O)R¹¹R¹²。

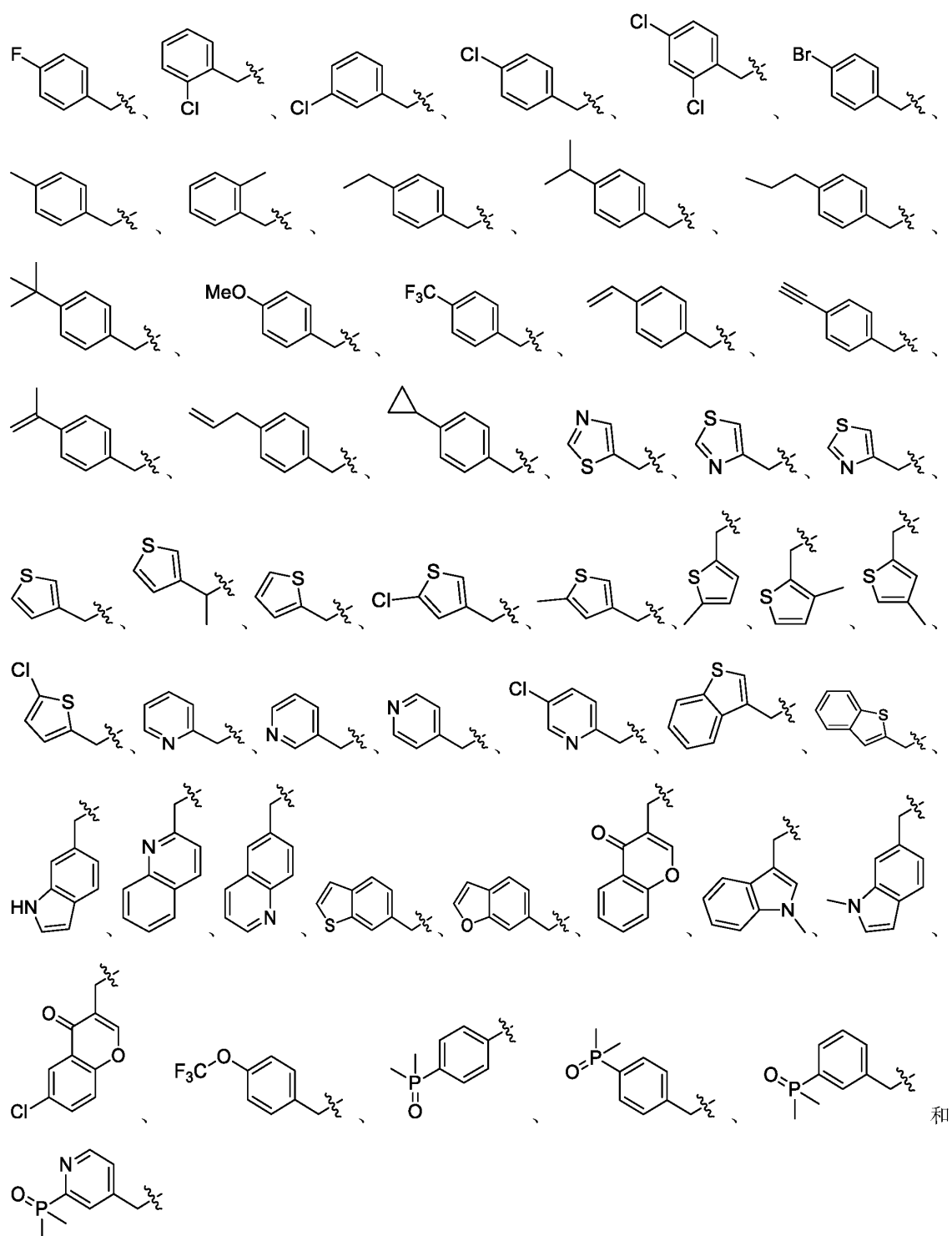
30. 权利要求 20 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药, 其中 R¹³ 选自: 卤素; 其中 R¹¹ 是任选被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代的 C₁₋₃ 烷基的-OR¹¹; 氰基; C₃₋₇ 环烷基; 任选被 1、2、3 或更多个卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基和 C₂₋₄ 炔基; 其中 R¹¹ 和 R¹² 各自独立地选自 H 和甲基的-NR¹¹R¹²; 和其中 R¹¹ 和 R¹² 各自独立地为任选地被 1、2 或 3 个 F 或 Cl 取代的 C₁₋₃ 烷基的-P(O)R¹¹R¹²。

31. 权利要求 20 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药, 其中 R¹³ 选自: F、Cl、Br、OH、-OC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₄ 烯基和 C₂₋₄ 炔基; 任选地被 1、2、3 或更多个 F、Cl 或 Br 取代的 C₁₋₄ 烷基; 和其中 R¹¹ 和 R¹² 各自独立地为甲基、乙基、丙基或异丙基的-P(O)R¹¹R¹²。

32. 权利要求 20 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药, 其中 R¹³ 选自: F、Cl、Br、-OCH₃、-N(CH₃)₂、氰基、环丙基、乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基和 CF₃; 和其中 R¹¹ 和 R¹² 各自独立地为甲基的-P(O)R¹¹R¹²。

33. 权利要求 20 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药, 其中 R^{1a} 选自:





34. 权利要求 21 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1b} 选自：H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代 C_{3-7} 环烷基、任选取代的苯基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基-(任选取代的 C_{3-7} -环烷基)和 $-C_{1-3}$ 亚烷任选取代苯基。

35. 权利要求 21 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1b} 选自：

H、苯基；

任选取代的 C_{1-4} 烷基，其中所述烷基为甲基、乙基或异丙基；

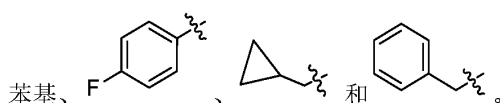
任选取代的 C_{3-7} 环烷基和 $-C_{1-3}$ 亚烷基- $(C_{3-7}$ 环烷基)，其中所述环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；和

$-C_{1-3}$ 亚烷基-苯基。

36. 权利要求 21 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{13} 选自卤素和 C_{1-4} 烷基。

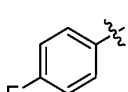
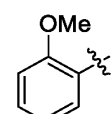
37. 权利要求 21 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{13} 选自 F、Cl、Br 和甲基。

38. 权利要求 21 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{1b} 选自 H、甲基、乙基、异丙基、 CF_3CH_2 、环丙基、



39. 权利要求 22 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{13} 选自卤素和 $-OR^{11}$ ，并且其中 R^{11} 选自 C_{1-4} 烷基。

40. 权利要求 22 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{13} 选自 F、Cl、Br 和 $-OCH_3$ 。

41. 权利要求 22 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 各自选自苯基、、。

42. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中：

U 为亚乙基；

R^{1a} 选自： $-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{6-10} 芳基；以及 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(5-14 元杂芳基)；

R^{1b} 选自： C_{1-8} 烷基；饱和的 C_{3-10} 环烷基；以及 $-C_{1-6}$ 亚烷基-饱和的 C_{3-10} 环烷基；

X^1 为 N； X^4 为 $C(=O)$ ； X^2 为 N； R^{2a} 和 R^{2b} 均为苯基；

R^3 为 $-C(=O)OH$ ；

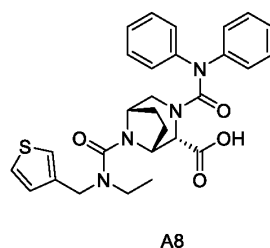
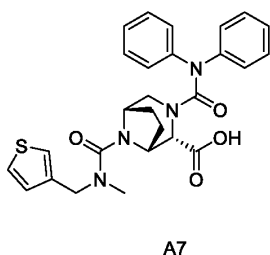
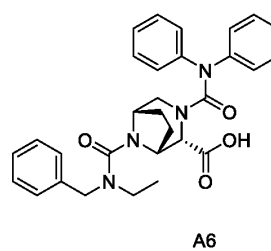
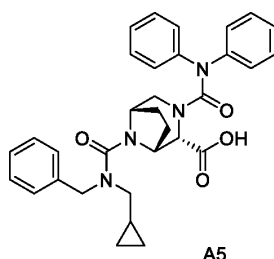
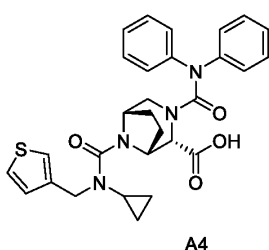
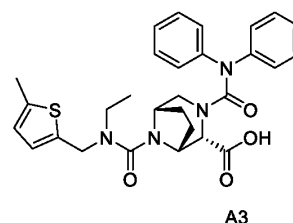
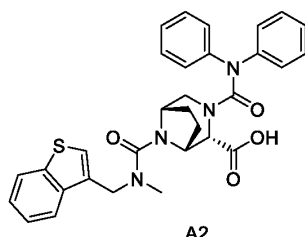
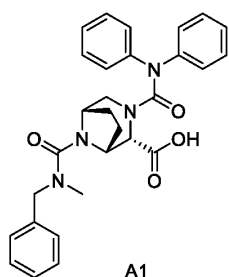
R^4 为 H；

h 和 k 各自独立地是 1；且

上述环烷基、芳基和杂芳基在每次出现时各自任选地被 1 个 R^{13} 取代；所述 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基；

优选地，所述 C_{6-10} 芳基为苯基，所述饱和的 C_{3-10} 环烷基为环丙基，且所述 5-14 元杂芳基为噻吩基或苯并噻吩基。

43. 权利要求 1 的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，其中所述化合物选自：



44. 权利要求 1 至 43 中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药在制备用于预防或治疗周围神经病理性疼痛的药物中的用途。

45. 权利要求 1 至 43 中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药在制备用于预防或治疗与巨噬细胞相关的周围神经病理性疼痛的药物中的用途。

46. 权利要求 44 或 45 的用途，其中所述药物用于预防或治疗与巨噬细胞的募集/聚集相关的周围神经病理性疼痛。

47. 权利要求 44 或 45 的用途，其中所述药物用于预防或治疗与巨噬细胞中 AT2 受体的高表达相关的周围神经病理性疼痛。

48. 权利要求 44 或 45 的用途，其中所述药物用于预防或治疗与巨噬细胞产生的活性氧/氮水平升高相关的周围神经病理性疼痛。

49. 权利要求 44-48 任一项的用途，其中所述药物用于预防或治疗继发性神经病变导致的周围神经病理性疼痛。

50. 权利要求 49 的用途，其中所述继发性神经病变包括：糖尿病性神经病变；带状疱疹相关神经病；尿毒症相关神经病；淀粉样变性神经病；HIV 感觉神经病；遗传性运动和感觉神经病；遗传性感觉神经病变；遗传性感觉和自主神经病；伴有溃疡损毁的遗传性神经病；呋喃妥因神经病；腊肠样肿胀神经病；由营养缺乏引起的神经病；由肾衰竭引起的神经病和复杂区域疼痛综合征；由重复活动（如打字或在装配线上工作）引起的神经病变；由抗反转录病毒药物（例如扎西他滨和去羟肌苷）、抗生素（例如甲硝唑和异

烟肼)、金化合物、化疗药物(例如长春新碱)、醇、铅、砷、汞和有机磷酸酯杀虫剂引起的外周神经病变;以及与感染过程相关的外周神经病变(如吉兰-巴雷综合征)。

51. 权利要求 44-50 任一项的用途,其中所述药物用于预防或治疗选自下列的病症或与其相关的症状:三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、或痛性神经根病变。

52. 权利要求 44-50 任一项的用途,其中所述药物用于预防或治疗选自下列的病症或与其相关的症状:痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征(腕管综合征等)、颅神经痛、术后或创伤后神经病理性疼痛、化疗相关性神经病理性疼痛,以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。

53. 一种预防或治疗周围神经病理性疼痛的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的权利要求 1 至 43 中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药。

54. 一种预防或治疗与巨噬细胞相关的周围神经病理性疼痛的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的权利要求 1 至 43 中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药。

55. 权利要求 53 或 54 的方法,其中所述疾病为与巨噬细胞的募集/聚集相关的周围神经病理性疼痛。

56. 权利要求 53 或 54 的方法,其中所述疾病为与巨噬细胞中 AT2 受体的高表达相关的周围神经病理性疼痛。

57. 权利要求 53 或 54 的方法,其中所述疾病为与巨噬细胞产生的活性氧/氮水平升高相关的周围神经病理性疼痛。

58. 权利要求 53-57 任一项的方法,其中所述疾病为继发性神经病变导致的周围神经病理性疼痛。

59. 权利要求 58 的方法,其中所述继发性神经病变包括:糖尿病性神经病变;带状疱疹相关神经病;尿毒症相关神经病;淀粉样变性神经病;HIV 感觉神经病;遗传性运动和感觉神经病;遗传性感觉神经病变;遗传性感觉和自主神经病;伴有溃疡损毁的遗传性神经病;吠喃妥因神经病;腊肠样肿胀神经病;由营养缺乏引起的神经病;由肾衰竭引起的神经病和复杂区域疼痛综合征;由重复活动(如打字或在装配线上工作)引起的神经病变;由抗反转录病毒药物(例如扎西他滨和去羟肌苷)、抗生素(例如甲硝唑和异烟肼)、金化合物、化疗药物(例如长春新碱)、醇、铅、砷、汞和有机磷酸酯杀虫剂引起的外周神经病变;以及与感染过程相关的外周神经病变(如吉兰-巴雷综合征)。

60. 权利要求 53-59 任一项的方法,其中所述疾病为选自下列的病症或与其相关的症状:三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、或痛性神经根病变。

61. 权利要求 53-59 任一项的方法,其中所述疾病为选自下列的病症或与其相关的症状:痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征(腕管综合征等)、颅神经痛、术后或创伤后神经病理性疼痛、化疗相关性神经病理性疼痛,以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。

62. 权利要求 1 至 43 中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、N-氧化物、同位素标记物、代谢物或前药,用于预防或治疗周围神经病理性疼痛。

63. 权利要求 44-50 任一项的用途,其中所述药物用于预防或治疗选自下列的病症或与其相关的症状:术后神经痛、三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、或痛性神经根病变。

64. 权利要求 44-50 任一项的用途,其中所述药物用于预防或治疗选自下列的病症或与其相关的症状:痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征(腕管综合征等)、颅神经痛、术后或创伤后神经病理性疼痛(包括慢性术后神经痛)、化疗相关性神经病理性疼痛,以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。

65. 权利要求 53-59 任一项的方法,其中所述疾病为选自下列的病症或与其相关的症状:术后神经痛、三叉神经痛、周围神经损伤后的慢性神经病理性疼痛、痛性多发神经病变、带状疱疹后神经痛、或痛性神经根病变。

66. 权利要求 53-59 任一项的方法,其中所述疾病为选自下列的病症或与其相关的症状:痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、周围神经卡压综合征(腕管综合征等)、颅神经痛、术后或创伤后神

经病理性疼痛（包括慢性术后神经痛）、化疗相关性神经病理性疼痛，以及 HIV(人类免疫缺陷病毒)痛性感觉神经病变。