



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1922189 B

(45) 授权公告日 2010.06.16

(21) 申请号 200480042036.0

(22) 申请日 2004.12.21

(30) 优先权数据

10360792.7 2003.12.23 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.08.23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2004/014539 2004.12.21

(87) PCT申请的公布数据

W02005/066183 DE 2005.07.21

(73) 专利权人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

(72) 发明人 C·欣泽 B·宗德尔曼 H·希克

B·亨克尔 W·恩格尔伯格

S·奥伯贝尔施 E·弗里德里希斯

S·弗罗尔曼 B·-Y·克格尔

K·林茨 B·默拉 D·绍恩德斯

W·施勒德 H·宗南谢因

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 温宏艳 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 495/10 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

(56) 对比文件

EP 0466548 A, 1992.01.15, 全文.

EP 1142587 A, 2001.10.10, 全文.

审查员 李跃然

权利要求书 4 页 说明书 21 页

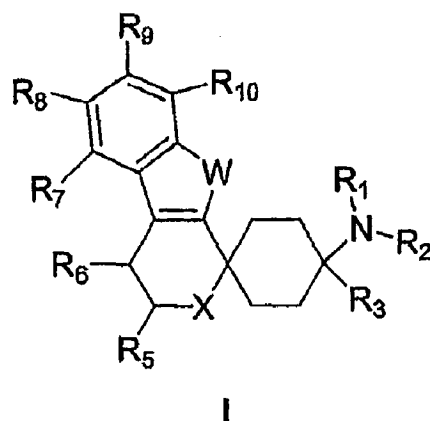
(54) 发明名称

对 ORL1 受体具有亲合力的螺环环己烷衍生物

(57) 摘要

本发明涉及螺环环己烷衍生物、其制备方法、包含所说化合物的药物以及这些螺环环己烷衍生物用于制备药物的应用。

1. 通式 I 的螺环环己烷衍生物,其呈外消旋体;对映体、非对映体、对映体或非对映体或各对映体或非对映体的混合物;或者,碱和 / 或生理学可接受酸或阳离子的盐形式,



其中

R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H 或饱和的未被取代的 C_{1-5} 烷基;

R^3 选自吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和吡唑基;

W 表示 NH、O 或 S;

R^5 表示 H;

R^6 表示 H;

R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 彼此独立地表示 H、F、Cl、Br 或 I;

X 表示 O 或 NR^{17} , 其中 R^{17} 表示 H 或 COR^{12} , R^{12} 表示饱和的未被取代的 C_{1-5} 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的螺环环己烷衍生物,其特征在于

R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的螺环环己烷衍生物,其特征在于, R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 彼此独立地表示 H 或 F。

4. 如权利要求 1 所述的螺环环己烷衍生物,其特征在于

W 表示 NH 或 S, 和 X 表示 O 或 NR^{17} ,

其中 R^{17} 表示 H 或 COR^{12} , R^{12} 表示各自饱和的未被取代的 C_{1-5} 烷基;

R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H 或未被取代的 C_{1-4} 烷基。

5. 如权利要求 1 所述的螺环环己烷衍生物,其特征在于, R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H 或 CH_3 , 其中 R^1 和 R^2 不同时表示 H。

6. 如权利要求 1 所述的螺环环己烷衍生物,其特征在于,

W 表示 NH, 和 X 表示 O;

R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H 或未被取代的 C_{1-4} 烷基。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的螺环环己烷衍生物,其特征在于, R^3 表示噻吩基或吡啶基。

8. 如权利要求 1 或 2 所述的螺环环己烷衍生物,其特征在于,

基团 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 表示 H,

或者

基团 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的一个表示 F、Cl、Br 或 I, 而其它基团表示 H,

或者

基团 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的两个彼此独立地表示 F、Cl、Br 或 I, 而其它基团表示 H。

9. 如权利要求 1 所述的螺环环己烷衍生物,其特征在于, R^1 和 R^2 表示 CH_3 , 和 R^3 表示噻吩基或吡啶基。

10. 如权利要求 1 或 2 所述的螺环环己烷衍生物,其特征在于 W 表示 NH, X 表示 O。

11. 如权利要求 1 所述的螺环环己烷衍生物,其选自

1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-3,4-二氢-1H-2,9-二氮杂-芴,

2-乙酰基-1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-3,4-二氢-1H-2,9-二氮杂芴,

1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-3,4-二氢-1H-2-氧杂-9-硫杂芴柠檬酸盐,

1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶半柠檬酸盐,其为极性较低的非对映异构体,

1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶柠檬酸盐,其为极性较高的非对映异构体,

1,1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶二甲磺酸盐,其为极性较高的非对映体,

1,1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶柠檬酸盐,其为极性较低的非对映体,

1,1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶半柠檬酸盐,其为极性较低的非对映体,

1,1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶柠檬酸盐,其为极性较高的非对映体,

1,1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吡啶半柠檬酸盐,其为极性较低的非对映体,

1,1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吡啶柠檬酸盐,其为极性较高的非对映体,

1,1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吡啶二甲磺酸盐,其为极性较高的非对映体,

1,1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吡啶半柠檬酸盐,其为极性较低的非对映体,

1,1-[3-甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶柠檬酸盐,

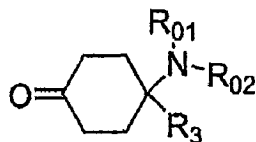
1,1-[3-甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吡啶柠檬酸盐,

1,1-[3-甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶柠檬酸盐,

1,1-[3-甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吡啶柠檬酸盐。

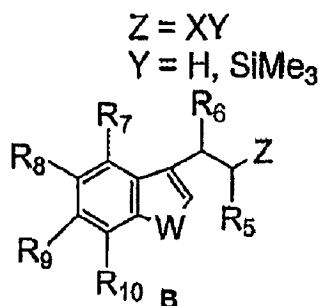
12. 一种用于制备如权利要求 1 至 11 中任意一项所述的螺环环己烷衍生物的方法,其特征在于,通过加入酸或酸的三甲基甲硅烷基酯,而使其中基团 R^{01} 和 R^{02} 具有 R^2 所给出的

含义的通式 A 的离析物



A

在选自二氯乙烷、二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙醚或硝基甲烷的适宜的溶剂中与通式 B 的离析物进行反应，

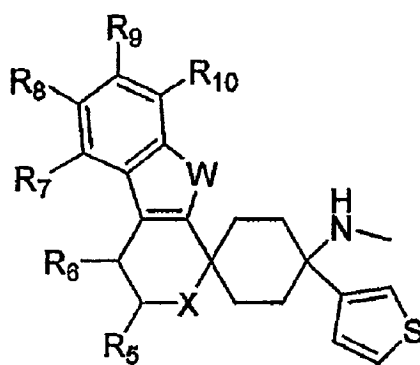


B

其中基团 R²-R³、R⁵-R¹⁰、X 和 W 具有权利要求 1 中所给出的含义。

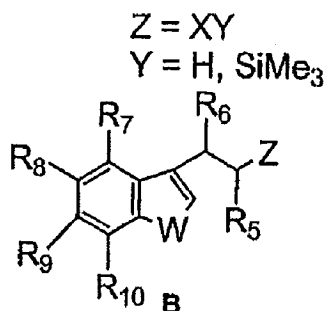
13. 一种用于制备如权利要求 1 所述的螺环环己烷衍生物的方法，其中 X 表示 NR¹⁷ 和 R¹⁷ 表示 COR¹²，其特征在于，通过加入碱来使其中 X 表示 NH 的螺环环己烷衍生物与酸酐或酰基氯进行反应。

14. 一种用于制备通式 Ib 的螺环环己烷衍生物的方法，



Ib

其特征在于，将噻吩-3-基-乙腈与丙烯酸酯或 3-溴丙酸酯进行反应，皂化，脱羧，用保护基团进行保护，通过皂化将腈基转化成羧酸，然后转化成异氰酸酯，然后与还原剂进行反应，并且在通过加入酸或酸的三甲基甲硅烷基酯，在选自二氯乙烷、二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙醚或硝基甲烷的适宜的溶剂中除去保护基团后，与通式 B 的离析物进行反应，



B

其中基团 R^5-R^{10} 、X 和 W 具有权利要求 1 中所给出的含义。

15. 药物组合物,其包含至少一种如权利要求 1 至 11 中任意一项所述的螺环环己烷衍生物,并包含适宜的添加剂和 / 或助剂。

16. 如权利要求 1 至 11 中任意一项所述的螺环环己烷衍生物在制备用于治疗疼痛的药物组合物中的应用,其中所说的螺环环己烷衍生物任选地为其外消旋体、纯立体异构体,其可以为任何混合比例 ;或者以其酸或其碱或其盐的形式。

17. 如权利要求 1 至 11 中任意一项所述的螺环环己烷衍生物在制备用于肌肉松弛或麻醉的药物组合物中的应用。

对 ORL1 受体具有亲合力的螺环环己烷衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及螺环环己烷衍生物、其制备方法、包含这些化合物的药物组合物以及这些螺环环己烷衍生物用于制备药物组合物的应用。

背景技术

[0002] 十七肽痛敏肽是 ORL1 (阿片 (opioid) 受体样) - 受体的内源性配体 (Meunier 等人, Nature 377, 1995, S. 532-535), 其属于阿片受体族, 发现其位于脑和脊髓的许多区域中并对 ORL1 受体具有高亲合力。该 ORL1- 受体与 μ 、 κ 和 δ 阿片受体同源, 并且该痛敏肽的氨基酸序列明显与已知阿片样肽的序列相似。痛敏肽诱导的受体的活化通过与 $G_{i/o}$ - 蛋白偶合而抑制了腺嘌呤核苷酸环化酶 (Meunier 等人, Nature 377, 1995, 第 532-535 页)。

[0003] 在脑血管中 (intercerebroventricular) 应用后, 痛敏肽在各种动物模型中表现出 pronociceptive 和痛觉过敏活性 (Rein-scheid 等人, Science 270, 1995, S. 792-794)。这些结果可以用其抑制了应激反应诱导的痛觉缺失来进行解释 (Mogil 等人, Neuroscience 75, 1996, S. 333-337)。在这种前后关系中, 还证明了痛敏肽的抗焦虑活 (Jenck 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858)。

[0004] 另一方面, 痛敏肽抗感受伤害 (antinociceptive) 的作用也在各种动物模型中得到了证明, 特别是在鞘内应用得到了证明。痛敏肽在各种疼痛模型, 例如在小鼠的尾巴轻弹试验中具有抗感受伤害的作用 (King 等人, Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116)。在神经性疼痛模型中, 也探测到了痛敏肽的抗感受伤害作用, 并且因为在脊神经轴索显微外科手术 (axotomy) 后痛敏肽的效力增加, 所以其特别有益。其与常规的阿片样物质相反, 常规阿片样物质的效力在这些情况下降低 (Abdulla 和 Smith, J. Neurosci., 18, 1998, 第 9685-9694 页)。

[0005] 在另外一些生理学和病理生理学过程的调节中也涉及该 ORL1- 受体。其特别是包括学习和记忆力 (Manabe 等人, Nature, 394, 1997, 第 577-581 页)、**Hörvermögen** (Nishi 等人, EMBO J., 16, 1997, 第 1858-1864 页) 和许多其它过程。Calo 等人的一篇概要 (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261-1283) 对 ORL1- 受体在其中起一定作用或者十分可能在其中起一定作用的一些适应征或生物学过程进行了综述。可提及的特别是有: 镇痛、刺激和调节营养物吸收、对 μ - 激动剂如吗啡的作用、治疗戒断综合征、降低阿片样物质成瘾的可能性、抗焦虑 (anxiolysis)、调节运动活性、记忆病症、癫痫; 调节神经递质, 特别是谷氨酸盐、血清素和多巴胺释放、以及因此导致的神经变性疾病; 影响心血管系统、触发勃起、利尿、抗尿钠排泄、电解质平衡、动脉血压、水潴留病症、肠能动性 (腹泻)、呼吸道的松弛作用、排尿反射 (尿失禁)。还讨论了激动剂和拮抗剂作为消瘦剂、镇痛剂 (当与阿片样物质 (Opioid) 联合给药时也是作为镇痛剂) 或益智药 (Nootropika) 的应用。

[0006] 与 ORL1 受体结合并活化或抑制该受体的这些化合物相应地具有不同的可能应用。但是, 除这种受体外, 阿片受体如 μ - 受体, 还有这些阿片受体的其它亚型, 即 δ 和 κ 在疼痛领域并且在上述其它适应征中的治疗中也起着显著作用。因此, 希望所说的化合物

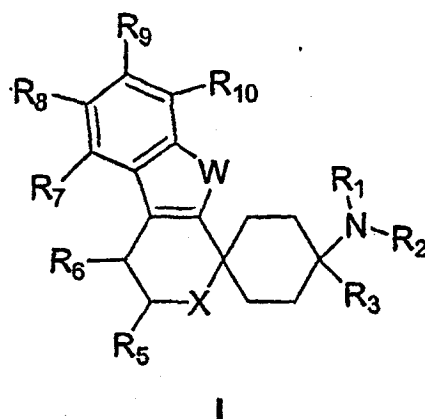
对这些阿片受体也有作用。

发明内容

[0007] 本发明的目的是提供作用于痛敏肽 (Nociceptin)/ORL1 受体系统并因此适宜用于药物组合物的药物组合物, 所适宜用于的药物组合物特别是适用于治疗现有技术中与这种系统有关的各种疾病和用于其中所提及的适应征。

[0008] 本发明还涉及通式 I 的螺环环己烷衍生物,

[0009]



[0010] 其中

[0011] R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H; CHO; 各自饱和或不饱和、支链或无支链的、被单或多取代或未被取代的 C_{1-5} 烷基; 各自饱和或不饱和、被单或多取代或未被取代的 C_{3-8} 环烷基; 或各自被单或多取代或未被取代的与 C_{1-3} 烷基结合的芳基、 C_{3-8} 环烷基或杂芳基,

[0012] 或者基团 R^1 和 R^2 一起表示 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$,

[0013] 其中 R^{11} 表示 H; 各自饱和或不饱和、支链或无支链的、被单或多取代或未被取代的 C_{1-5} 烷基; 各自饱和或不饱和、被单取代或多取代或未被取代的 C_{3-8} 环烷基; 各自被单取代或多取代或未被取代的芳基或杂芳基; 各自被单取代或多取代或未被取代的与 C_{1-3} 烷基结合的芳基、 C_{3-8} 环烷基或杂芳基;

[0014] R^3 表示各自未被取代或者被单取代或多取代的杂芳基或 C_{1-3} 杂芳基;

[0015] W 表示 NR^4 、O 或 S,

[0016] 和

[0017] R^4 表示 H; 饱和或不饱和、支链或无支链的、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基; 各自被取代或未被取代的芳基或杂芳基; 各自被单取代或多取代或未被取代的与 C_{1-3} 烷基结合的芳基、杂芳基或环烷基; COR^{12} ; SO_2R^{12} ,

[0018] 其中 R^{12} 表示 H; 各自饱和或不饱和、支链或无支链的、被单取代或多取代或者未被取代的 C_{1-5} 烷基; 各自饱和或不饱和、被单取代或多取代或者未被取代的 C_{3-8} 环烷基; 各自被单取代或多取代或者未被取代的芳基或杂芳基; 或者各自被单取代或多取代或未被取代的与 C_{1-3} 烷基结合的芳基、 C_{3-8} 环烷基或杂芳基; OR^{13} ; $NR^{14}R^{15}$;

[0019] R^5 表示 = O; H; 饱和或不饱和、支链或无支链的、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基; $COOR^{13}$ 、 $CONR^{13}$ 、 OR^{13} ; 饱和或不饱和、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{3-8} 环

烷基；未被取代或者被单取代或多取代的芳基或杂芳基；或者未被取代或者被单取代或多取代的与 C_{1-3} 烷基结合的芳基、 C_{3-8} 环烷基或杂芳基；

[0020] R^6 表示 H；F、Cl、 NO_2 、 CF_3 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 SO_2OR^{13} 、CN、 $COOR^{13}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ ；饱和或不饱和、支链或无支链的、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基；饱和或不饱和、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{3-8} 环烷基；未被取代或者被单取代或多取代的芳基或者杂芳基；或者未被取代或者被单取代或多取代的与 C_{1-3} 烷基结合的芳基、 C_{3-8} 环烷基或杂芳基；

[0021] 或者 R^5 和 R^6 一起表示 $(CH_2)_n$ ，其中 $n = 2, 3, 4, 5$ 或 6 ，其中各氢原子还可以被 F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、 OR^{13} 、CN 或 C_{1-5} 烷基代替；

[0022] R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 彼此独立地表示 H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 SO_2OR^{13} 、CN、 $COOR^{13}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ ；未被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基、 C_{3-8} 环烷基；未被取代或者被单取代或多取代的芳基或者杂芳基；或者未被取代或者被单取代或多取代的与 C_{1-3} 烷基结合的芳基、 C_{3-8} 环烷基或杂芳基；

[0023] 其中 R^{13} 表示 H；各自饱和或不饱和、支链或无支链的、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基；各自饱和或不饱和、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{3-8} 环烷基；未被取代或者被单取代或多取代的芳基或者杂芳基；或者未被取代或者被单取代或多取代的与 C_{1-3} 烷基结合的芳基、 C_{3-8} 环烷基或杂芳基；

[0024] R^{14} 和 R^{15} 彼此独立地表示 H；各自饱和或不饱和、支链或无支链的、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基；或者各自饱和或不饱和、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{3-8} 环烷基；未被取代或者被单取代或多取代的芳基或者杂芳基；或者未被取代或者被单取代或多取代的与 C_{1-3} 烷基结合的芳基、 C_{3-8} 环烷基或杂芳基，

[0025] 或者 R^{14} 和 R^{15} 一起形成 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{16}CH_2CH_2$ 或者 $(CH_2)_{3-6}$ ，

[0026] 其中 R^{16} 表示 H；饱和或不饱和、支链或无支链的、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基；

[0027] X 表示 O、S、SO、 SO_2 或 NR^{17} ；

[0028] R^{17} 表示 H；饱和或不饱和、支链或无支链的 C_{1-5} 烷基； COR^{12} 或 SO_2R^{12} ，

[0029] 其可以为外消旋体；对映体、非对映体、对映体或非对映体或各对映体或非对映体的混合物；碱和 / 或生理学可接受的酸或阳离子的盐的形式。

[0030] 当将各种基团例如 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 结合到一起时，和当将其取代基上的基团，如 OR^{13} 、 SR^{13} 、 SO_2R^{13} 或 $COOR^{13}$ 结合到一起时，对于一种物质中两种或多种基团，例如 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 而言，推定取代基例如 R^{13} 具有不同的含义。

[0031] 本发明的化合物对 ORL1 受体表现出良好的结合性，并且对其它阿片受体也具有良好的结合性。

[0032] 本发明的术语“ C_{1-5} 烷基”和“ C_{1-3} 烷基”包括具有 1、2、3、4 或 5 个碳原子或 1、2 或 3 个碳原子的无环的饱和或不饱和的烃基，其可以是支链或直链的并且可以未被取代或者被单或多取代，即 C_{1-5} 链烷基、 C_{2-5} 链烯基和 C_{2-5} 链炔基或 C_{1-3} 链烷基、 C_{2-3} 链烯基和 C_{2-3} 链炔基。链烯基具有至少一个 C-C 双键，链炔基具有至少一个 C-C 三键。烷基有利地选自甲基、乙基、正-丙基、2-丙基、正-丁基、异-丁基、仲-丁基、叔-丁基、正-戊基、异-戊基、新-戊基、正-己基、2-己基；乙烯基 (Ethylenyl) (乙烯基)、乙炔基、丙烯基 ($-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-C(=CH_2)-CH_3$)、丙炔基 ($-CH-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$)、1,1-二甲基乙基、

1,1-二甲基丙基、丁烯基、丁炔基、戊烯基和戊炔基。

[0033] 对于本发明的目的而言,术语“环烷基”或“C₃₋₈环烷基”表示具有3、4、5、6、7或8个碳原子的环状烃,其中所说的烃可以是饱和或不饱和的(但是不是芳族的)、未被取代或者被单取代或多取代。对于环烷基而言,该术语也包括饱和或不饱和的(但是不是芳族的)环烷基,其中一个或两个碳原子可以被杂原子S、N或O所代替。C₃₋₈环烷基有利地选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基,并且还可选自四氢吡喃基、二噁烷基、二氧戊环基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡唑啉酮基(pyrazolinonyl)和吡咯烷基。

[0034] 术语(CH₂)₃₋₆指的是-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-和CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-。

[0035] 根据本发明,术语“芳基”表示包含至少一个芳族环,但是在仅一个的环中没有杂原子的碳环环系,尤其是苯基、萘基和菲基、荧蒽基、茛基、茛满基和四氢化萘基。所说的芳基还可以与另外的饱和、(部分)不饱和或芳族环系稠合。各芳基可以未被取代或者被单取代或多取代,其中所说的芳基取代基可以相同或不同并且可位于该芳基任何或可能的位置上。特别有利的是苯基或萘基。

[0036] 术语“杂芳基”表示包含至少1个,还可以任选地包含2、3、4或5个杂原子的5-、6-或7-员环状芳族基团,其中所说的杂原子可以相同或不同并且所说的杂环可以未被取代或者被单取代或多取代;在杂环被取代的情况中,其取代基可以相同或不同并且可以位于所说杂芳基任何和可能位置上。该杂环还可以是二环或多环系统的一部分。优选的杂原子是氮、氧和硫。该杂芳基优选地选自吡咯基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基(thienylthiopenyl)、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并二氧戊环基、苯并二噁烷基、酞嗪基(phthalazinyl)、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡喃基、吡啶基、吡嗪基、吡喃基、吡啶基、吡嗪基(indoliziny)、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吩嗪基、吩嗪基或噻二唑基,其中可以通过该杂芳基任何和可能的环成员完成与通式结构I化合物的键合。

[0037] 根据本发明,在涉及“烷基”时,术语“被取代的”指的是一个或多个氢原子被F、Cl、Br、I、-CN、NH₂、NH-烷基、NH-芳基、NH-杂芳基、NH-环烷基、NH-烷基-芳基、NH-烷基-杂芳基、NH-烷基-OH、N(烷基)₂、N(烷基-芳基)₂、N(烷基-杂芳基)₂、N(环烷基)₂、N(烷基-OH)₂、NO₂、SH、S-烷基、S-芳基、S-杂芳基、S-烷基-芳基、S-烷基-杂芳基、S-环烷基、S-烷基-OH、S-烷基-SH、OH、O-烷基、O-芳基、O-杂芳基、O-烷基-芳基、O-烷基-杂芳基、O-环烷基、O-烷基-OH、CHO、C(=O)C₁₋₆烷基、C(=S)C₁₋₆烷基、C(=O)芳基、C(=S)芳基、C(=O)C₁₋₆烷基-芳基、C(=S)C₁₋₆烷基-芳基、C(=O)-杂芳基、C(=S)-杂芳基、C(=O)-环烷基、C(=S)-环烷基、CO₂H、CO₂-烷基、CO₂-烷基-芳基、C(=O)NH₂、C(=O)NH-烷基、C(=O)NH-芳基、C(=O)NH-环烷基、C(=O)N(烷基)₂、C(=O)N(烷基-芳基)₂、C(=O)N(烷基-杂芳基)₂、C(=O)N(环烷基)₂、SO-烷基、SO₂-烷基、SO₂NH₂、SO₃H、PO(O-C₁₋₆-烷基)₂、Si(C₁₋₆烷基)₃、Si(C₃₋₈环烷基)₃、Si(CH₂-C₃₋₈环烷基)₃、Si(苯基)₃、环烷基、芳基或杂芳基所取代,其中被多取代的基团意味着该基团在不同或相同的原子上被取代多次例如两次或三次,例如在相同的C原子上被取代三次,例如在CF₃或-CH₂CF₃的情况中,或者可以在不同的位置上进行取代,例如在-CH(OH)-CH=CH-CHCl₂的情况中。

多次取代可以用相同的取代基或不同的取代基来进行。该取代基又可以任选地被取代；因此，-O- 烷基还尤其是包括 -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH。

[0038] 根据本发明，在涉及“芳基”、“杂芳基”或“环烷基”时，“被单取代或多取代”指的是该环系的一个原子或者任选地不同原子上的一个或多个氢原子被 F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NH- 烷基、NH- 芳基、NH- 杂芳基、NH- 烷基-芳基、NH- 烷基-杂芳基、NH- 环烷基、NH- 烷基-OH、N(烷基)₂、N(烷基-芳基)₂、N(烷基-杂芳基)₂、N(环烷基)₂、N(烷基-OH)₂、NO₂、SH、S- 烷基、S- 环烷基、S- 芳基、S- 杂芳基、S- 烷基-芳基、S- 烷基-杂芳基、S- 环烷基、S- 烷基-OH、S- 烷基-SH、OH、O- 烷基、O- 环烷基、O- 芳基、O- 杂芳基、O- 烷基-芳基、O- 烷基-杂芳基、O- 环烷基、O- 烷基-OH、CHO、C(=O)C₁₋₆ 烷基、C(=S)C₁₋₆ 烷基、C(=O) 芳基、C(=S) 芳基、C(=O)C₁₋₆ 烷基-芳基、C(=S)C₁₋₆ 烷基-芳基、C(=O)-杂芳基、C(=S)-杂芳基、C(=O)-环烷基、C(=S)-环烷基、CO₂H、CO₂- 烷基、CO₂- 烷基-芳基、C(=O)NH₂、C(=O)NH- 烷基、C(=O)NH 芳基、C(=O)NH- 环烷基、C(=O)N(烷基)₂、C(=O)N(烷基-芳基)₂、C(=O)N(烷基-杂芳基)₂、C(=O)N(环烷基)₂、S(O)- 烷基、S(O)- 芳基、SO₂- 烷基、SO₂- 芳基、SO₂NH₂、SO₃H、CF₃、= O、= S；烷基、环烷基、芳基和 / 或杂芳基单或多取代，例如二、三、四或五取代（其中该取代基又可以任选地被取代）。在这里，多取代可以用相同或不同的取代基来进行。

[0039] 术语“盐”指的是其中其呈现或带有离子形式并且与抗衡离子（阳离子或阴离子）偶合或者位于溶液中的本发明活性成分的任何形式。其还包括所说活性成分与其它分子和离子形成的复合体，特别是通过离子相互作用进行络合所形成的复合体。其特别指的是（并且其也是本发明优选的实施方案）生理学可接受的盐，特别是与阳离子或碱形成的生理学可接受的盐以及包含阴离子或酸的生理学可接受的盐或者与生理学可接受的酸或生理学可接受的阳离子形成的盐。

[0040] 根据本发明，术语“与阴离子或酸形成的生理学可接受的盐”指的是至少一种阳离子形式的本发明的化合物（其通常被质子化，例如在氮上被质子化）与至少一种阴离子（其是生理学可接受的，当用于人和 / 或哺乳动物时尤其如此）形成的盐。根据本发明，其特别指的是与生理学可接受的酸形成的盐，即各活性成分与无机酸或有机酸形成的盐，其是生理学上可接受的 - 当用于人和 / 或哺乳动物时尤其如此。特定酸的生理学可接受盐的实例有下列盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、杏仁酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸、糖质酸、癸二酸单甲酯、5- 氧代 - 脯氨酸、己烷 -1- 磺酸、烟酸、2-、3- 或 4- 氨基苯甲酸、2,4,6- 三甲基 - 苯甲酸、α - 硫辛酸、乙酰甘氨酸、马尿酸和 / 或天门冬氨酸的盐。特别优选盐酸盐、柠檬酸盐和半柠檬酸盐。

[0041] 根据本发明，术语“与生理学可接受的酸形成的盐”指的是各活性成分与生理学可接受的无机或有机酸 - 当用于人和 / 或哺乳动物时尤其如此 - 形成的盐。特别优选盐酸盐和柠檬酸盐。生理学可接受的酸的实例包括：盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、杏仁酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸、糖质酸、癸二酸单甲酯、5- 氧代 - 脯氨酸、己烷 -1- 磺酸、烟酸、2-、3- 或 4- 氨基苯甲酸、2,4,6- 三甲基 - 苯甲酸、α - 硫辛酸、乙酰甘氨酸、乙酰水杨酸、马尿酸和 / 或天门冬氨酸。

[0042] 根据本发明，术语“与阳离子或碱形成的生理学可接受的盐”指的是至少一种阴离子形式的本发明的化合物（通常为（去质子化）酸）与至少一种生理学可接受的（当用于

人和 / 或哺乳动物时尤其如此) 阳离子 (优选无机阳离子) 形成的盐。优选碱金属和碱土金属的盐, 并且还优选铵盐, 但是特别优选的是 (单) 或 (二) 钠盐、(单) 或 (二) 钾盐、镁或钙盐。

[0043] 根据本发明, 术语“与生理学可接受的阳离子形成的盐”指的是至少一种阴离子形式的各化合物与至少一种生理学可接受 (当用于人和 / 或哺乳动物时尤其如此) 的无机阳离子形成的盐。特别优选碱金属和碱土金属的盐, 还优选铵盐, 特别优选 (单) 或 (二) 钠盐、(单) 或 (二) 钾盐、镁或钙盐。

[0044] 在本发明螺环环己烷衍生物一个优选的实施方案中,

[0045] R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H ; 各自饱和或不饱和、支链或无支链的、被单或多取代或未被取代的 C_{1-2} 烷基 ; 其各自被单取代或多取代或未被取代 ;

[0046] 或者基团 R^1 和 R^2 一起表示 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ 。

[0047] 在本发明螺环环己烷衍生物另一个优选的实施方案中,

[0048] R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H ; 支链或无支链、饱和或不饱和的、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基、或者 CHO,

[0049] R^3 表示未被取代或者被单取代或多取代的杂芳基,

[0050] R^5 表示 H、支链或无支链、被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基、 $COOR^{13}$,

[0051] R^6 表示 H 或 C_{1-5} 烷基,

[0052] R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 彼此独立地表示 H ; 支链或无支链、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基 ; F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $NHCH_3$ 或 $N(CH_3)_2$ 或 NO_2 。

[0053] 根据本发明, 还优选通式 I 的螺环环己烷衍生物, 其中

[0054] W 表示 NR^4 、O 或 S, 和 X 表示 O、S、SO、 SO_2 或 NR^{17} , 优选 O 或 NR^{17} ,

[0055] R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H ; 支链或无支链、被单取代或多取代或者未被取代的 C_{1-4} - 烷基 ; 或 CHO,

[0056] R^3 表示未被取代或者被单取代或多取代的杂芳基,

[0057] R^4 表示 H ; 被单取代或多取代或者未被取代的 C_{1-3} 烷基 ; $CO(CH_2)_mH$, 其中 $m = 0$ 至 2, 和 / 或

[0058] R^5 和 R^6 各自表示 H, 和 / 或

[0059] R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 彼此独立地表示 H ; 各自为支链或无支链、饱和或不饱和的、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基、 OC_{1-3} - 烷基 ; F、Cl、Br、I、 CF_3 、OH、SH、 SCH_3 、 OCH_3 、 NH_2 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $NHCH_3$ 或 $N(CH_3)_2$ 或 NO_2 。

[0060] 其中特别优选其中 W 表示 NR^4 和 X 表示 O 的化合物。

[0061] 在本发明螺环环己烷衍生物一个特别优选的实施方案中,

[0062] R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H 或 CH_3 , 其中 R^1 和 R^2 不同时代表 H。

[0063] 在本发明螺环环己烷衍生物一个特别优选的实施方案中,

[0064] R^3 表示噻吩基或吡啶基。

[0065] 在本发明螺环环己烷衍生物一个更优选的实施方案中,

[0066] 基团 R^5 表示 H、 CH_3 、 $COOCH_3$ 或 CH_2OH ,

[0067] 基团 R^6 表示 H

[0068] R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 彼此独立地表示 H ; 支链或无支链、未被取代或者被单取代或多取

代的 C_{1-5} 烷基 ;F、Cl、Br、I、 CF_3 、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $NHCH_3$ 或 $N(CH_3)_2$ 或 NO_2 ,

[0069] 优选地,

[0070] 基团 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 表示 H ;或者

[0071] 基团 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个表示 H ;支链或无支链、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基 ;F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 或 $N(CH_3)_2$ 或 NO_2 , 而其它基团是 H,

[0072] 或者基团 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的两个彼此独立地表示 H ;支链或无支链、未被取代或者被单取代或多取代的 C_{1-5} 烷基 ;F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 或 $N(CH_3)_2$ 或 NO_2 , 而且其它基团是 H。

[0073] 还特别优选其中 W 表示 NR^4 , X 表示 O 和 R^4 表示 H、 CH_3 、 C_2H_5 、乙酰基、苯基、苄基或 COR^{12} , 特别是 H 的化合物。

[0074] 在本发明螺环环己烷衍生物一个特别优选的实施方案中,

[0075] R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H 或 CH_3 , 特别是 CH_3 ,

[0076] R^3 表示吡啶基或噻吩基,

[0077] 和 / 或基团 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 表示 H 和基团 R^8 表示 H 或 F。

[0078] 更特别优选的是选自下面化合物的螺环环己烷衍生物 :

[0079] 1,1-[3- 二甲基氨基 -3-(吡啶 -2- 基) 亚戊基]-3,4- 二氢 -1H-2,9- 二氮杂芴 ;

[0080] 2- 乙酰基 -1,1-[3- 二甲基氨基 -3-(吡啶 -2- 基) 亚戊基]-3,4- 二氢 -1H-2,9- 二氮杂芴 ;

[0081] 1,1-[3- 二甲基氨基 -3-(吡啶 -2- 基) 亚戊基]-3,4- 二氢 -1H-2- 氧杂 -9- 硫杂芴 ;

[0082] 1,1-[3- 二甲基氨基 -3-(吡啶 -2- 基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶半柠檬酸盐, 极性较低的非对映异构体 ;

[0083] 1,1-[3- 二甲基氨基 -3-(吡啶 -2- 基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶柠檬酸盐, 极性较高的非对映异构体 ;

[0084] 1,1-[3- 二甲基氨基 -3-(2- 噻吩基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶二甲磺酸盐 ;极性较高的非对映体 ;

[0085] 1,1-[3- 二甲基氨基 -3-(2- 噻吩基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶柠檬酸盐 ;极性较低的非对映体 ;

[0086] 1,1-[3- 二甲基氨基 -3-(3- 噻吩基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶半柠檬酸盐 ;极性较低的非对映体 ;

[0087] 1,1-[3- 二甲基氨基 -3-(3- 噻吩基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶柠檬酸盐 ;极性较高的非对映体 ;

[0088] 1,1-[3- 二甲基氨基 -3-(2- 噻吩基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b]-6- 氟吡啶半柠檬酸盐 ;极性较低的非对映体 ;

[0089] 1,1-[3- 二甲基氨基 -3-(2- 噻吩基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b]-6- 氟吡啶柠檬酸盐 ;极性较高的非对映体 ;

[0090] 1,1-[3- 二甲基氨基 -3-(3- 噻吩基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b]-6- 氟吡啶二甲磺酸盐 ;极性较高的非对映体 ;

[0091] 1,1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吲哚半柠檬酸盐;极性较低的非对映体;

[0092] 1,1-[3-甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吲哚柠檬酸盐;

[0093] 1,1-[3-甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吲哚柠檬酸盐;

[0094] 1,1-[3-甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吲哚柠檬酸盐;

[0095] 1,1-[3-甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吲哚柠檬酸盐,

[0096] 还任选这些化合物的混合物。

[0097] 本发明的物质作用于例如与各种疾病有关的 ORL1 受体,从而其适宜作为药物组合物中的药物活性成分。因此,本发明还涉及包含至少一种本发明的螺环环己烷衍生物和任选的适宜的添加剂和/或助剂和/或任选的另外的活性成分的药物组合物。

[0098] 除至少一种本发明的螺环环己烷衍生物外,本发明的药物组合物还任选地包含适宜的添加剂和/或助剂,其也被称为赋形剂、填充剂、溶剂、稀释剂、染料和/或粘合剂并且可以以注射溶液、滴剂或糖浆形式的液体药物制剂、以颗粒、片剂、丸剂、贴剂、胶囊、硬膏剂/喷雾硬膏剂或气雾剂形式的半固体药物制剂形式来进行给药。助剂等物质以及其所用数量的选择取决于该药物制剂是被口服、经口、胃肠外、静脉内、腹膜内、皮内、肌内、鼻内、向颊、直肠给药还是被局部给药,例如被局部给药于皮肤、粘膜或眼睛。片剂、糖锭剂、胶囊、颗粒、滴剂、果汁和糖浆形式的药物制剂适于胃肠外应用、局部和吸入应用溶液、混悬液、可以容易地进行重组的元水制剂和喷雾。任选地加入了用于促进穿透皮肤的物质的以储库、以被溶解形式或硬膏剂形式的本发明的螺环环己烷衍生物是适于经皮应用的制剂。可以被口服给药或经皮给药的制剂形式可以缓慢地释放本发明的螺环环己烷衍生物。本发明的螺环环己烷衍生物还可以以胃肠外长效储库如植入物或被植入的泵的形式被给药。原则上还可以向本发明的药物制剂中加入本领域技术人员已知的另外的活性成分。

[0099] 被给药于患者的活性成分的数量随着患者的体重、应用方法、适应征和疾病的严重程度而进行变化。通常应用 0.00005 至 50mg/kg,优选 0.001 至 0.5mg/kg 至少一种本发明的螺环环己烷衍生物。

[0100] 对于本发明上述所有形式的药物组合物而言,除至少一种螺环环己烷衍生物外,该药物组合物还特别优选地包含另外的活性成分,特别是阿片样物质,优选强效阿片样物质,特别是吗啡,或者麻醉剂,优选环己烯巴比妥或氟烷。

[0101] 在该药物组合物优选的形式中,本发明所包含的螺环环己烷衍生物是以纯非对映体和/或对映体、外消旋体或非对映体和/或对映体的非等摩尔或等摩尔混合物的形式存在的。

[0102] 如现有技术中所介绍的那样,特别是已经确定了在出现疼痛时有 ORL1-受体的参与。因此,本发明的螺环环己烷衍生物可用于制备治疗疼痛,特别是急性、神经性或慢性疼痛的药物组合物。

[0103] 因此,本发明还涉及本发明的螺环环己烷衍生物用于制备治疗疼痛,特别是急性、

内脏性、神经性或慢性疼痛的药物组合物的应用。

[0104] 在药理学研究中已经发现本发明的化合物特别适用于治疗阿片样物质滥用,但是也可用作肌肉松弛药或麻醉剂。因此,本发明还涉及本发明的螺环环己烷衍生物用于制备治疗戒断症状、醇和 / 或毒品和 / 或药品滥用和 / 或依赖性的药物组合物、用作肌肉松弛药或麻醉剂、用于与阿片样镇痛剂或麻醉剂在治疗时联合给药用于治疗戒断症状和 / 或用于降低阿片样物质成瘾性可能性的应用。

[0105] 本发明还涉及本发明的螺环环己烷衍生物用于制备用来治疗焦虑、应激和与应激有关的综合征、抑郁、癫痫、阿耳茨海默氏病、老年痴呆、一般的认识力机能障碍、学习和记忆力病症 (作为益智药) (Nootropikum)、性机能障碍、心血管疾病、低血压、高血压、耳鸣、瘙痒症、偏头痛、耳聋、肠能动性不足、营养物吸收受损、厌食症、肥胖、运动病症、腹泻、恶病质、尿失禁、或用作抗惊厥剂、用于利尿或抗尿钠排泄、抗焦虑 (anxiolysis)、用于调节运动活性和用于调节神经递质释放和治疗与其有关的神经变性疾病的药物的应用。

[0106] 其中,如果所用的螺环环己烷衍生物为纯非对映体和 / 或对映体、外消旋体或非对映体和 / 或对映体的非等摩尔或等摩尔混合物的形式时,其优选地为本发明的一种应用。

[0107] 本发明还涉及一种通过施用治疗有效剂量的本发明的螺环环己烷衍生物或本发明的药物来对需要对疼痛,特别是慢性疼痛进行治疗的非人的哺乳动物或人进行治疗的方法,特别是对一种所说的适应征进行治疗的方法。

[0108] 本发明还涉及一种如下面的说明书和实施例所详细描述的准备本发明的螺环环己烷衍生物的方法。在这里特别是适合的是一种在下文被称为主要方法的用于制备本发明螺环环己烷衍生物的方法,其包括下面的步骤,

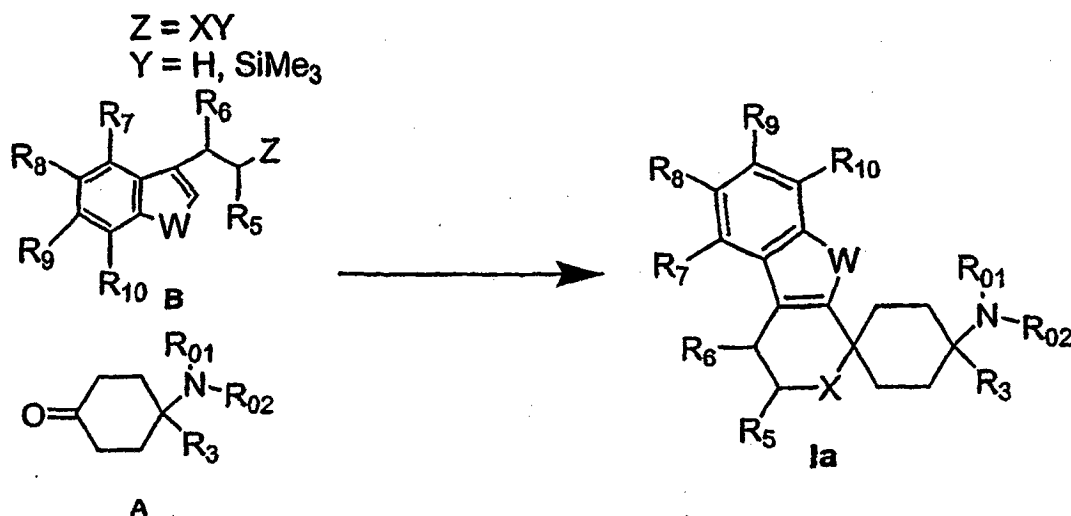
[0109] 其中

[0110] X、W、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 具有本发明式 I 化合物中所给出的含义,

[0111] 和

[0112] R⁰¹ 和 R⁰² 具有本发明式 I 化合物中对 R¹ 和 R² 所给出的含义,并且此外,其还可以彼此独立地表示一种保护基团:

[0113]



[0114] 为了制备通式 Ia 的化合物,加入酸或其三甲基甲硅烷基酯,例如三氟甲磺酸三甲

基甲硅烷基酯、醋酸、磷酸、甲磺酸或三氟醋酸,在适宜的溶剂,例如二氯乙烷、二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙醚或硝基甲烷中将通式 A 的酮与通式 B 的杂芳族化合物进行反应。

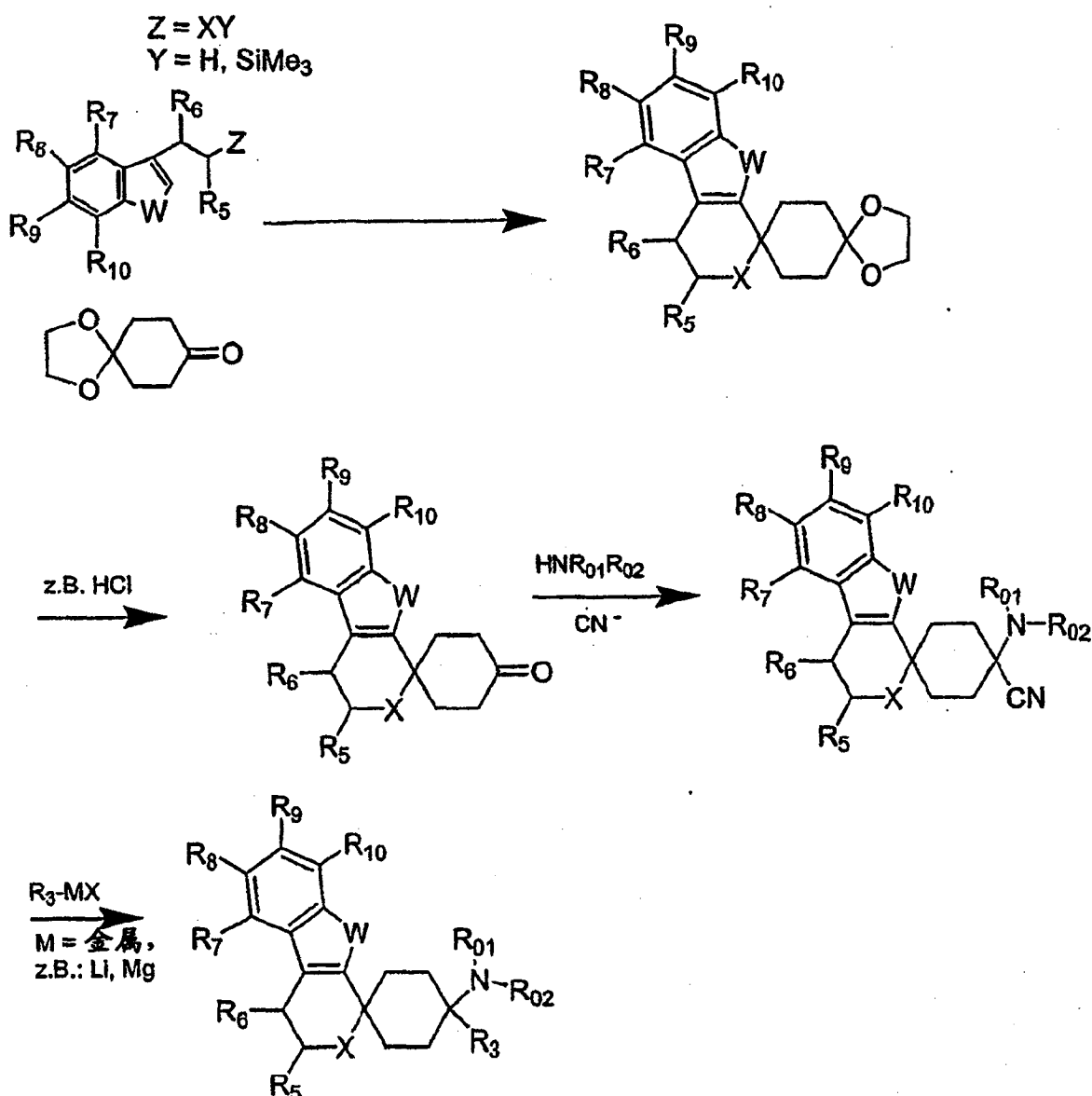
[0115] 可以从文献中获知适宜 4-氨基环己酮的制备方法 (Lednicer 等人, J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430 ; WO 0290317 ; US 4065573)。

[0116] 或者,其可以按照下面的路线来进行制备,其中 X、W、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 具有本发明式 I 化合物所给出的含义,

[0117] 和

[0118] R⁰¹ 和 R⁰² 具有本发明式 I 化合物中对于 R¹ 和 R² 所给出的含义,并且此外,还可彼此独立地表示一种保护基团。

[0119]



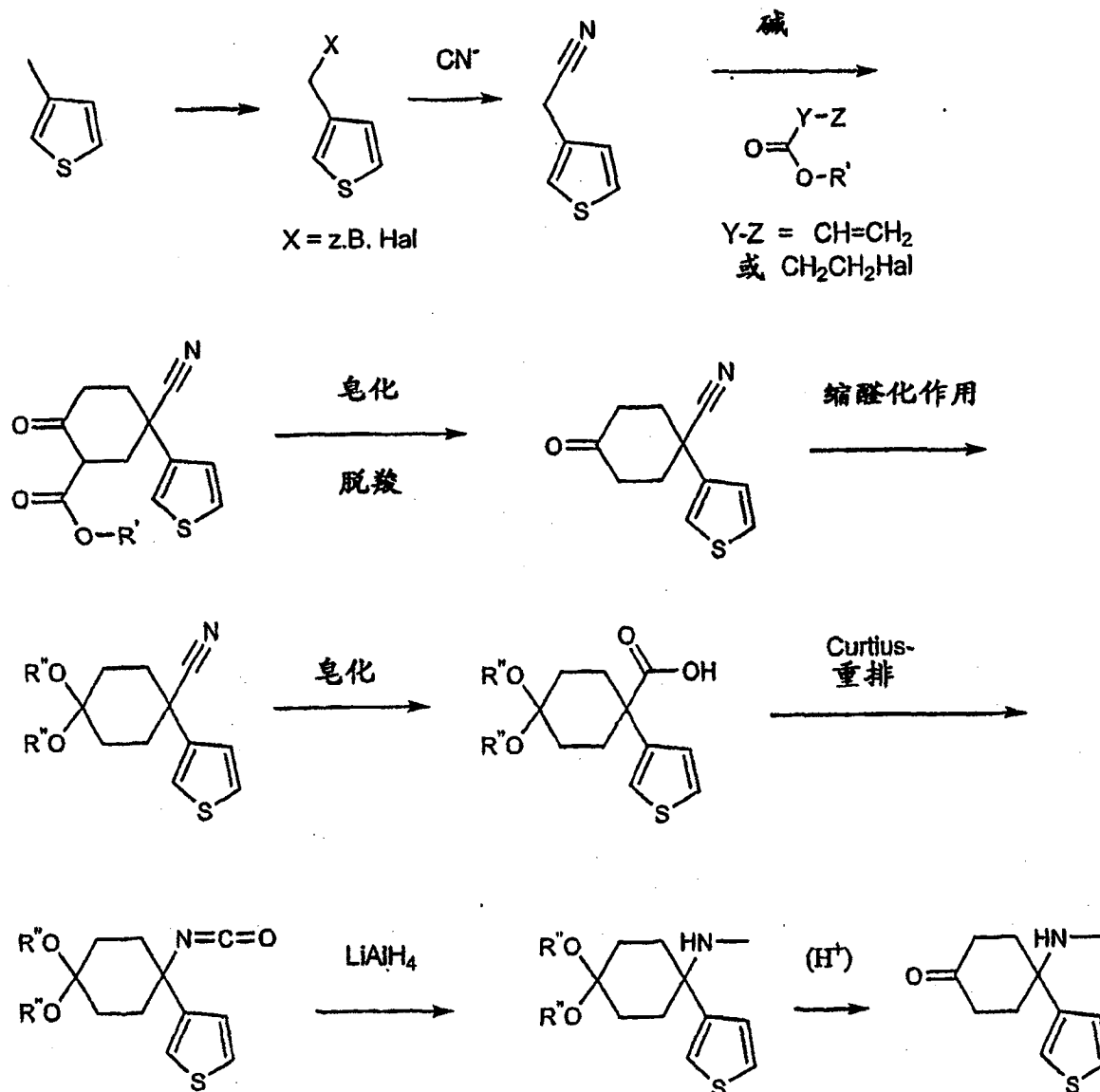
[0120] 其中 X 表示 NR¹⁷ 和 R¹⁷ 表示 COR¹² 或 SO₂R¹² 的通式 I 的螺环环己烷衍生物可以通过加入碱,例如三乙胺将其中 X 表示 NH 的通式 I 的螺环环己烷衍生物与酸酐或酰基氯进行反应来获得。该反应优选地是用微波辐射进行的。

[0121] 其中 X 表示 SO 或 SO₂ 的通式 I 的螺环环己烷衍生物可以通过将其中 X 表示 S 的

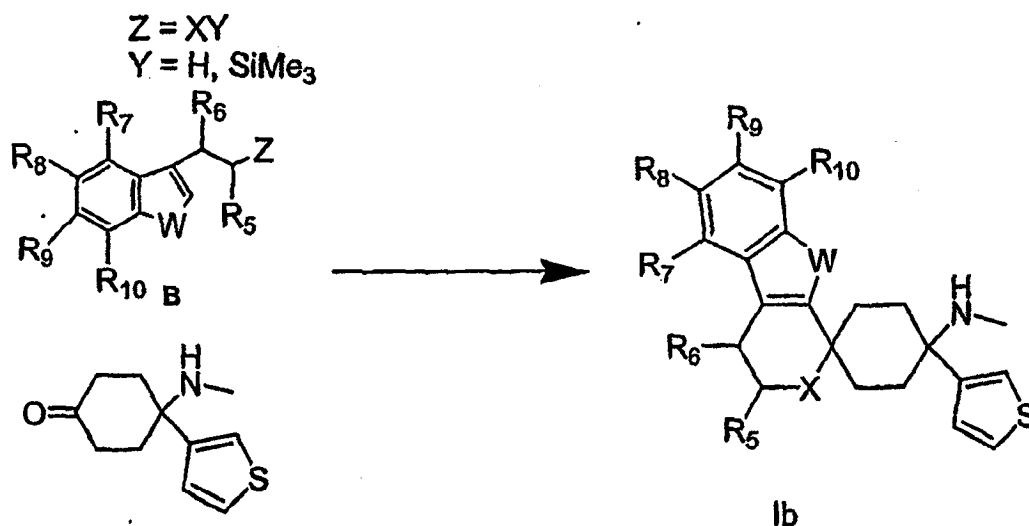
通式 I 的螺环环己烷衍生物与氧化剂, 例如 H_2O_2 进行反应来获得。

[0122] 其中 R^3 表示 3-噻吩基和 R^1 表示 CH_3 以及 R^2 表示 H 的螺环环己烷衍生物可以按照下面的描述来进行制备, 其中 R' 和 R'' 彼此独立地表示一种保护基团:

[0123]



[0124]



[0125] 对于这种方法而言,用本领域技术人员已知的方法,例如通过加入引发剂如例如过氧化苯甲酰并任选地进行加热用 N- 溴代琥珀酰亚胺在惰性溶剂如例如苯中进行溴化来向 3- 甲基噻吩的甲基上引入一种离去基团如例如卤素,优选溴。

[0126] 用氰化物源如例如氰化钠,例如在存在季铵盐如例如溴化四丁基铵的情况下,任选地在加热的情况下将所得的产物,例如 3- 溴甲基 - 噻吩转化成相应的腈。

[0127] 使所得的噻吩 -3- 基 - 乙腈在存在丙烯酸酯或 3- 溴丙酸酯的情况下与过量,优选 2, 3mol 当量 3- 溴丙酸乙酯进行反应,该反应是在存在碱,例如氨基化钠的情况下,在非质子传递溶剂,例如甲苯中进行的,并且可任选地对其进行加热。

[0128] 可以将所得的 5- 氰基 -2- 氧代 -5- 噻吩 -3- 基 - 环己烷羧酸酯用本领域技术人员所熟知的方法皂化,优选地通过在浓盐酸和冰醋酸的混合物中在回流下加热将其脱羧。

[0129] 可以用本领域技术人员已知的方法用保护基团对所得的 4- 氧代 -1- 噻吩 -3- 基 - 环己烷腈的酮基进行保护,例如可以通过缩醛化作用来进行,特别优选地是通过将其转化成亚乙基二氧基保护基,更特别优选地是通过将该酮在甲苯中在存在乙二醇和酸催化剂例如对 - 甲苯磺酸的情况下加热(优选地在回流下加热)来进行的。

[0130] 可以通过用本领域技术人员已知的方法对该腈基进行皂化来将所得的 8- 噻吩 -3- 基 -1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 腈转化成相应的羧酸,例如可以在碱性介质中,优选地用氢氧化钠在乙二醇中在回流下来进行这种转化。可以用本领域技术人员已知的方法将所得的 8- 噻吩 -3- 基 -1,4- 二氧杂 - 螺环 [4.5] 癸 -8- 羧酸转化成相应的异氰酸酯,优选地通过以 Curtius 重排发生的反应来进行转化。优选地用叠氮磷酸二苯酯在存在三乙胺的情况下在茴香醚中在加热至回流下将该羧酸转化成所说的异氰酸酯。

[0131] 可以将所得的 8- 异氰酸根合 -8- 噻吩 -3- 基 -1,4- 二氧杂 - 螺环 [4.5] 癸烷转化成相应的甲基氨基化合物,例如可以用氢化锂铝在非质子传递溶剂,优选四氢呋喃中进行转化。可以通过酸催化将所得的甲基 -(8- 噻吩 -3- 基 -1,4- 二氧杂 - 螺环 [4.5] 癸 -8- 基) 胺去保护,从而得到 4- 甲基氨基 -4- 噻吩 -3- 基 - 环己酮,然后使其例如与通式 B 的化合物进行反应,从而得到螺环环己烷衍生物。

具体实施方式

[0132] 实施例

[0133] 用下面的实施例来对本发明进行更详细的说明,但是并不是要用这些实施例对本发明的一般理念进行限制。

[0134] 没有对所制得化合物的收率进行优化。

[0135] 所有的温度都是未进行修正的。

[0136] 术语“醚”表示乙醚,“EE”表示乙酸乙酯,“DCM”表示二氯甲烷,“DMF”表示二甲基甲酰胺,“DMSO”表示二甲基亚砜,和“THF”表示四氢呋喃。术语“当量”表示物质用量的当量,“mp”表示熔点或熔化范围,“decomp.”表示分解,“RT”表示室温,“abs.”表示绝对的(无水的),“rac.”表示外消旋的,“conc.”表示浓的,“min”表示分钟,“h”表示小时,“d”表示天,“vol%”表示体积百分比,“m%”表示质量百分比和“M”是以 mol/l 为单位的浓度。

[0137] 用得自 E. Merck, Darmstadt 的硅胶 60 (0.040-0.063mm) 作为柱色谱的固定相。

[0138] 薄层色谱试验是用得自 E. Merck, Darmstadt 的 HPTLC 色谱板,硅胶 60F 254 进行的。

[0139] 用于色谱试验的流动相溶剂的混合比例总是以体积 / 体积为单位给出的。

[0140] 实施例

[0141] 实施例 1 : 1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-3,4-二氢-1H-2,9-二氮杂芴,非对映异构体混合物

[0142] 在氩气下,将 4-二甲基氨基-4-吡啶-2-基环己酮 (4, 37g, 20mmol) 和 2-(1H-吡啶-3-基)-乙胺 (“色胺”, 3, 2g, 20mmol) 溶解于无水 MeOH (200ml) 中。在反应时间为 24h 后,蒸馏掉 MeOH,将黄色的油状残余物混悬于 1,2-二氯乙烷 (200ml) 中,向其中加入三氟醋酸 (20ml) 并将该混合物在 RT 下搅拌 2h。通过用水 (100ml) 进行稀释并用 NaOH (5mol/l) 将其 pH 调至 11 来对该混合物进行后处理。在加入 EE (50ml) 后,在搅拌期间沉淀出一种白色固体并在玻璃料 (frit) 上对其进行抽滤。将该固体用水 (3x 25ml) 洗涤并将其在真空下进行干燥。得到非对映异构体混合物形式的 1,1-(3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基)-3,4-二氢-1H-2,9-二氮杂芴 (4.9g 白色固体, mp 122-125°C)。

[0143] 实施例 2 : 2-乙酰基-1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-3,4-二氢-1H-2,9-二氮杂芴

[0144] 将得自实施例 1 的 1,1-(3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基)-3,4-二氢-1H-2,9-二氮杂芴 (200mg, 0.36mmol) 溶解于吡啶 (5ml) 中,向其中滴加乙酸酐 (acetanhydride) (484 μ l, 5.6mmol) 并将该混合物在 RT 下搅拌 5d。为了对该混合物进行后处理,在旋转蒸发器上蒸馏掉吡啶,将残余物用水 (10ml) 稀释,用 5M NaOH 将其 pH 调至 11 并用 EE (3x10ml) 对其进行萃取。从所合并的有机萃取物中沉淀出一种固体,抽滤,并对其进行干燥。得到 160mg 非对映异构体纯的白色固体。将 150mg (0.37mmol) 该固体溶解于热乙醇 (10ml) 中并使其与同样热的柠檬酸 (72mg, 0.37mmol) 在乙醇 (1ml) 中的溶液进行反应。将该混合物冷却至约 5°C,然后使其静置 4h,随后将其浓缩至干燥。由此以 222mg 的产量得到了 2-乙酰基-1,1-(3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基)-3,4-二氢-1H-2,9-二氮杂芴的柠檬酸盐 (白色泡沫, mp 108-112°C)。

[0145] 实施例 3 : 1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-3,4-二氢-1H-2-氧杂-9-硫杂芴柠檬酸盐

[0146] 在氩气下,将 4-二甲基氨基-4-吡啶-2-基环己酮 (218mg, 1mmol) 和 2-苯并[b]噻吩-2-基乙醇 (178mg, 1mmol) 溶解于 abs. DCM (5ml) 中,向其中加入甲磺酸 (3ml) 并将该混合物在 RT 下搅拌 3d。通过加入冰 (5g) 和水 (30ml) 来对该反应混合物进行后处理。在用碳酸氢钠 (4, 4g, 52mmol) 中和并加入 5M NaOH (1ml) 后,向其中加入 DCM (10ml), 分离出有机相并将水相用 DCM (2x 30ml) 进行萃取。将所合并的有机相干燥,然后浓缩,用硅胶色谱 (45g, 洗脱剂:EE/ 甲醇 10 : 1, 然后将其比例调至 4 : 1, 然后使用甲醇) 对残余物 (375mg) 进行色谱分离。以 143mg (0.377mmol) 的产量得到了白色固体形式的粗产品 (mp 155-168°C), 将其在 50°C 溶解于乙醇 (10ml) 中,加入柠檬酸 (72mg, 0.377mmol), 溶解于温热的乙醇 (3ml) 中,将其在 RT 下搅拌 2h, 然后将其浓缩至 5ml。将沉淀出来的固体抽滤滤出,用乙醇 (2x 1ml) 对其进行洗涤。得到 1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-3,4-二氢-1H-2-氧杂-9-硫杂芴的柠檬酸盐,产量为 179mg (白色固体, mp 189-191°C)。

[0147] 实施例 4: 1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶半柠檬酸盐,极性较低的非对映异构体

[0148] 将 4-二甲基氨基-4-吡啶-2-基环己酮 (654mg, 3mmol) 和 2-(1H-吡啶-3-基)乙醇 (“色醇”, 483mg, 3mmol) 放到 DCM (50ml) 中,在 3min 内将其加入到甲磺酸 (400 μ l, 6, 2mmol) 中并将其在 RT 下搅拌 70h。对于后处理而言,将该反应混合物与 2M NaOH (15ml) 进行反应,将其搅拌 20min,将有机相分离出来并将剩余的水相与二氯甲烷 (3x20ml) 一起振动摇出。将所合并的有机相用水 (2x30ml) 进行洗涤,干燥,过滤和浓缩。将所得的残余物用硅胶 (60g, EE/ 乙醇 2 : 1) 色谱进行处理,以 123mg 的产量得到了目标产物的极性较低的非对映异构体的碱。将 108mg (0.3mmol) 该产物溶解于热乙醇 (15ml) 中,使其与同样热的柠檬酸乙醇溶液 (58mg, 0.3mmol, 1ml) 进行反应并将该混合物在 5°C 下放置 12h。将所得的固体抽滤滤出。从而以 79mg 的产量得到 1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶的极性较低的非对应异构体的半柠檬酸盐 (白色固体, mp 255-260°C)。

[0149] 实施例 5: 1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶柠檬酸盐,极性较高的非对映异构体

[0150] 如实施例 4 所述的那样,也得到 415mg 1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶的极性较高的非对映异构体。将 400mg (1.1mmol) 这种非对映异构体溶解于热乙醇 (12ml) 中并向其中加入热的柠檬酸乙醇溶液 (共计 211mg, 1.1mmol, 2ml)。使该混合物在 5°C 下放置 2h, 然后将其浓缩至干燥。以 612mg 的产量得到了 1,1-[3-二甲基氨基-3-(吡啶-2-基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶极性更高的非对应异构体的柠檬酸盐 (白色玻璃状固体, mp 96-100°C)。

[0151] 实施例 6 1,1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶二甲磺酸盐

[0152] 和

[0153] 实施例 7 1,1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶柠檬酸盐

[0154] 将 4-二甲基氨基-4-(2-噻吩基)-环己酮 (223mg, 1mmol) 和 2-(1H-吡啶-3-基)

乙醇 (161mg, 1mmol) 溶解于无水 DCM 中并向其中加入甲磺酸 (0.071ml, 1.1mmol)。将该混合物在 RT 下搅拌 16h, 由此 1,1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶极性较高的非对映体以二甲磺酸盐形式 (实施例 6) 沉淀出来。以 25% 的收率得到一种淡灰色固体 (117mg; mp 132°C)。

[0155] 将滤液与 1M NaOH (20ml) 进行反应并将其在 RT 下搅拌 16h。将有机相分离出来, 将水相用 DCM 进行萃取并将所合并的有机相浓缩。得到一些物质的混合物, 用色谱法对其进行分离 [硅胶 G (20g); EE/ 甲醇 8 : 1]。以 54% 的收率得到了 1,1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶的极性较低的非对映异构体 (196mg, mp 235-238°C), 并且以 10% 的收率得到了其极性更高的非对映异构体 (38mg)。

[0156] 为了制备其柠檬酸盐, 通过加热使 1,1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶极性较低的非对映异构体 (170mg, 0.46mmol) 溶解于乙醇 (50ml) 中并使其与位于乙醇 (5ml) 中的柠檬酸 (98mg, 0.51mmol) 进行反应。将该混合物在 RT 下搅拌 1h。以 60% 的收率得到了无色化合物形式的柠檬酸盐 (实施例 7) (153mg; mp 222-225°C)。

[0157] 实施例 81, 1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶半柠檬酸盐

[0158] 和

[0159] 实施例 91, 1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶柠檬酸盐

[0160] 将 4-二甲基氨基-4-(3-噻吩基)-环己酮 (223mg, 1mmol) 和 2-(1H-吡啶-3-基)乙醇 (161mg, 1mmol) 溶解于无水 DCM (50ml) 中并使其与甲磺酸 (0.13ml, 2.0mmol) 进行反应。将该混合物在 RT 下搅拌 2d, 以甲磺酸盐的形式沉淀出一定比例 1,1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶极性更高的非对映异构体。将该固体抽滤滤出, 用 DCM 对其进行洗涤, 该固体的收率为 12% (55mg)。使该滤液与 0.5M NaOH (20ml) 进行反应并将其在 RT 下搅拌 2h。在过滤后, 以 38% 的收率得到了 mp 为 291-294°C 的沉淀出的 1,1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶的极性更低的非对映异构体为无色固体 (138mg)。将该滤液的有机相分离出来并将水相用 DCM (2x20ml) 进行萃取。所合并的有机相产生了一种非对映异构体混合物 (184mg, 50%)。在与甲醇 (10ml) 进行反应后, 仅 1,1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶极性更高的非对映异构体 (45mg, 12%, fp. 235-238°C) 被溶解, 残余物为其极性较低的非对映异构体。

[0161] 为了制备其柠檬酸盐, 在 50°C 下进行加热的情况下将 1,1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶 (111mg, 0.3mmol) 极性较低的非对映异构体悬浮于乙醇 (35ml) 中, 使其与位于乙醇 (5ml) 中的柠檬酸 (60mg, 0.31mmol) 进行反应。将该混合物在 RT 下搅拌 16h。将沉淀出来的半柠檬酸盐 (实施例 8) 抽滤滤出并用乙醇 (2x5ml) 对其进行洗涤。以 79% 的收率得到了无色化合物 (110mg; mp 246-250°C)。

[0162] 将极性较高的非对映异构体 (81mg, 0.22mmol) 溶解于乙醇 (20ml) 中, 使其与位于乙醇 (3ml) 中的柠檬酸 (46mg, 0.24mmol) 进行反应并将其在 RT 下搅拌 16h。将该澄清的混

合物浓缩至 3ml, 使其与乙醚 (40ml) 进行反应并将其在室温下搅拌 15min。极性较高的柠檬酸盐以无色固体的形式沉淀出来, 收率为 63% (77mg; mp 245-248°C)。

[0163] 实施例 101, 1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吡啶半柠檬酸盐

[0164] 和

[0165] 实施例 111, 1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吡啶柠檬酸盐

[0166] 将 4-二甲基氨基-4-(2-噻吩基)-环己酮 (223mg, 1mmol) 和 5-氟-2-(1H-吡啶-3-基)乙醇 (179mg, 1mmol) 放置到无水 DCM(50ml) 中并使其与甲磺酸 (0.13ml, 2.0mmol) 进行反应。将该混合物在 RT 下搅拌 20h, 然后使其与 0.5M NaOH(20ml) 进行反应并将其在 RT 下搅拌 2h。将有机相分离出来并将水相用 DCM 进行萃取。由有机相得到了 1, 1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吡啶的非对映异构体混合物 (382mg)。将其用丙-2-醇 (70ml) 重结晶。极性较低的非对映异构体沉淀出来 (165mg, 43%)。在蒸发后, 由滤液中分离出一种非对映异构体混合物 (211mg)。在用色谱法对这种混合物进行分离 [硅胶 G(40g); EE/环己烷 1:1(400ml), EE(400ml), EE/甲醇 4:1(300ml)] 后, 以无色固体形式得到了极性较低的非对映异构体 (67mg, 17%, mp 225-230°C) 和极性较高的非对映异构体 (110mg, 29%, mp 197-202°C)。

[0167] 为了制备其柠檬酸盐, 在加热的情况下将极性较低的非对映异构体 (165mg, 0.43mmol) 混悬于乙醇 (50ml) 中并使其与位于乙醇 (5ml) 中的柠檬酸 (93mg, 0.48mmol) 进行反应。将该混合物在 50°C 下搅拌 30min 和在 RT 下搅拌 16h。将该半柠檬酸盐抽滤滤出并用乙醇对其进行洗涤。以 54% 的收率得到了该无色的化合物 (111mg; mp 199-201°C) (实施例 10)。

[0168] 在 40°C 下, 将极性较高的非对映异构体 (91mg, 0.236mmol) 溶解于乙醇 (15ml) 中, 使其与位于乙醇 (5ml) 中的柠檬酸 (52mg, 0.27mmol) 进行反应并将其在 RT 下搅拌 2h。该溶液浓缩至 3ml, 与乙醚 (40ml) 反应并在 RT 下搅拌 16h。极性更高的半柠檬酸盐以无色固体形式沉淀出来, 收率为 93% (106mg; mp 137-140°C) (实施例 11)。

[0169] 实施例 121, 1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吡啶二甲磺酸盐

[0170] 和

[0171] 实施例 131, 1-[3-二甲基氨基-3-(3-噻吩基)亚戊基]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟吡啶半柠檬酸盐

[0172] 将 4-二甲基氨基-4-(3-噻吩基)-环己酮 (446.6mg, 2mmol) 和 5-氟-2-(1H-吡啶-3-基)乙醇 (394.4mg, 2mmol) 溶解于无水 1,2-二氯乙烷 (30ml) 中并使其与甲磺酸 (0.13ml, 2mmol) 进行反应。将该混合物在 RT 下搅拌 20h。然后, 将沉淀出来的极性较高的非对映异构体的甲磺酸盐抽滤滤出, 用 1,2-二氯乙烷对其进行洗涤。以 76% 的收率得到了淡灰色的固体 (733mg; mp 143-145°C) (实施例 12)。

[0173] 将滤液与 1M NaOH(30ml) 进行反应并将其在 RT 下搅拌 2h。极性较低的非对映异构体以无色固体沉淀出来, 收率为 8% (58, 5mg)。对该滤液进行相分离, 将水相用 DCM 进行萃取。所合并的有机相包含一种非对映异构体混合物 (300.3mg)。

[0174] 为了制备其柠檬酸盐,在将其在 50℃ 下进行加热的情况下,将该非对映异构体混合物 (126mg, 0.33mmol) 混悬于乙醇 (100ml) 中并使其与位于乙醇 (5ml) 中的柠檬酸 (69, 2mg, 0.36mmol) 进行反应。将该混合物在 RT 下搅拌 2h 并将其在 10℃ 下储存一整夜。沉淀出的极性较低的非对映异构体的半柠檬酸盐进行抽滤。以 60% 的收率得到了无色的标题化合物 (94mg ;mp 227-229℃) (实施例 13)。

[0175] 实施例 14, 1-[3- 甲基氨基 -3-(2- 噻吩基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶柠檬酸盐

[0176] 将 4- 甲基氨基 -4- 噻吩 -2- 基 - 环己酮 (418.6mg, 2.0mmol) 和 2-(1H- 吡啶 -3- 基) - 乙醇 (322.4mg, 2.0mmol) 溶解于 50ml DCM 中并迅速将其与三氟甲磺酸 (0.18ml, 2.03mmol) 进行反应。在将其在 RT 下搅拌 20h 后,将该混合物与 20ml 2M NaOH 一起搅拌 20min。将有机相分离出来并将水相用 DCM 进行萃取。将所合并的有机相真空浓缩至干燥并将残余物混悬于 25ml 甲醇中。将无色的固体抽滤滤出,由此以 363mg 的产量 (51%) 得到了 1,1-[3- 甲基氨基 -3-(2- 噻吩基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶。

[0177] 为了制备其柠檬酸盐,将 1,1-[3- 甲基氨基 -3-(2- 噻吩基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶 (352mg, 1.0mmol) 溶解于热甲醇 (30ml) 中并将其与位于热乙醇 (5ml) 中的柠檬酸 (200mg, 1.04mmol) 进行反应。使该混合物在 5℃ 下静置 15h。将沉淀出来的柠檬酸盐抽滤滤出,以 69% 的收率得到了无色的所述化合物 (377mg ;mp 201-203℃) (实施例 14)。

[0178] 实施例 15, 1-[3- 甲基氨基 -3-(2- 噻吩基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b]-6- 氟吡啶柠檬酸盐

[0179] 将 4- 甲基氨基 -4- 噻吩 -2- 基 - 环己酮 (418.6mg, 2.0mmol) 和 2-(5- 氟 -1H- 吡啶 -3- 基) - 乙醇 (358.3mg, 2.0mmol) 溶解于 50ml 中并迅速将其与三氟甲磺酸 (0.18ml, 2.03mmol) 进行反应。在将其在 RT 下搅拌 20h 后,将该混合物与 20ml 2M NaOH 一起搅拌 20min。将有机相分离出来并将水相用 DCM 进行萃取。将所合并的有机相真空浓缩至干燥,将残余物混悬于甲醇中。将无色的固体抽滤滤出,由此以 697mg (94%) 的产量得到了 1,1-[3- 甲基氨基 -3-(2- 噻吩基) 亚戊基]-1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b]-6- 氟吡啶。

[0180] 为了制备其柠檬酸盐,将该螺环醚 (680mg, 1.84mmol) 溶解于热乙醇 (50ml) 中并将其与位于热乙醇 (10ml) 中的柠檬酸 (384mg, 2.0mmol) 进行反应。使该混合物在 5℃ 下静置 15h。将沉淀出来的柠檬酸盐抽滤滤出,以 67% 的收率得到了无色化合物 (694mg ;mp 207-209℃) (实施例 15)。

[0181] 3- 溴甲基 - 噻吩

[0182] 在 90℃ 下,在 90min 内,将 N- 溴代琥珀酰亚胺 (35.6g ;0.20mol) 和过氧化苯甲酰 (0.4g ;0.0013mol) 分批加入到位于无水苯中的 3- 甲基噻吩 (22g ;0.203mol) 和过氧化苯甲酰 (0.4g ;0.0013mol) 的混合物中。在该反应完成 (用薄层色谱来对该反应进行控制) 时,将该混合物冷却至 0℃ 并对其进行过滤。将滤液真空浓缩。得到 34g 3- 溴甲基 - 噻吩 (微红褐色的液体)。

[0183] 噻吩 -3- 基 - 乙腈

[0184] 将氰化钠 (12,03g ;0.25mol) 和催化量溴化四 - 正 - 丁基铵加入到位于二氯甲烷 (175ml) 和水 (50ml) 中的 3- 溴甲基 - 噻吩 (29g ;0.16mol) 混合物中。将该反应混合物在

回流下进行搅拌。在该反应完成（用薄层色谱来对该反应进行控制）时，将有机相分离出来，用水对其进行洗涤（3x 500ml），干燥（硫酸钠）并将其真空浓缩。用柱色谱对其进行纯化（硅胶，用 3% 乙酸乙酯的己烷溶液进行洗脱），得到 9g 噻吩-3-基-乙腈（44%；微红褐色的液体）。

[0185] 5-氰基-2-氧代-5-噻吩-3-基-环己烷甲酸乙酯

[0186] 向溶解于 350ml 甲苯中的噻吩-3-基-乙腈（27.5g；0.22mol）中加入 3-溴丙酸乙酯（96.14g；0.53mol）。然后，在 0 至 10℃ 下，在 1h 内分批向其中加入氨基化钠（74.03g；1.9mol）。然后，将该反应混合物在回流下搅拌约 1h。在该反应完成（用薄层色谱来对该反应进行控制）时，在 0 至 5℃ 下，用冰醋酸/水（500ml；2：1）使过量的氨基化钠分解。将有机相分离出来并用碳酸氢钠溶液（300ml）对其进行中和，干燥（硫酸钠）并将其真空浓缩。得到 40g 5-氰基-2-氧代-5-噻吩-3-基-环己烷甲酸乙酯（黄色液体）。

[0187] 4-氧代-1-噻吩-3-基-环己烷腈

[0188] 在搅拌的情况下将溶解于浓盐酸（200ml）和冰醋酸（400ml）混合物中的 5-氰基-2-氧代-5-噻吩-3-基-环己烷甲酸乙酯（40g；0.14mol）加热约 4 小时加热至回流。在该反应完全（用薄层色谱来对该反应进行控制）时，向其中加入水（100ml）并用氢氧化钠水溶液（200ml）对其进行中和，乙酸乙酯（2x400ml）对其进行萃取。用碳酸氢钠溶液（200ml）和水（100ml）对有机相进行洗涤，干燥（硫酸钠）并将其真空浓缩。用柱色谱进行纯化（硅胶，25% 乙酸乙酯的正己烷溶液），得到 12.5g 4-氧代-1-噻吩-3-基-环己烷腈（42%；淡黄色固体）。

[0189] 8-噻吩-3-基-1,4-二氧杂-螺环[4.5]癸-8-腈

[0190] 将催化量的对-甲苯磺酸和乙二醇（13.3g；0.21mol）加入到被溶解于甲苯（500ml）中的 4-氧代-1-噻吩-3-基-环己烷腈（22g；0.107mol）中。将该反应混合物在回流下搅拌约 2h。在该反应完成（用薄层色谱来对该反应进行控制）时，将甲苯相分离出来，用碳酸氢钠溶液（200ml）对其进行洗涤，干燥（硫酸钠）并将其真空浓缩。得到 25g 8-噻吩-3-基-1,4-二氧杂-螺环[4.5]癸-8-腈（95%；无色固体）。

[0191] 8-噻吩-3-基-1,4-二氧杂-螺环[4.5]癸-8-甲酸

[0192] 向被溶解于乙二醇（226ml）中的 8-噻吩-3-基-1,4-二氧杂-螺环[4.5]癸-8-腈（25g；0.095mol）中加入氢氧化钾（28g；0.5mol）。将该反应混合物在回流下搅拌约 12h。在该反应完成（用薄层色谱来对该反应进行控制）时，用稀盐酸将该反应混合物的 pH 调至约 1。将所得的沉淀滤除并对其进行干燥。得到 15g 8-噻吩-3-基-1,4-二氧杂-螺环[4.5]癸-8-甲酸（55%；淡黄色固体）。

[0193] 8-异氰酸根合-8-噻吩-3-基-1,4-二氧杂-螺环[4.5]癸烷

[0194] 向被溶解于茴香醚（160ml）中的 8-噻吩-3-基-1,4-二氧杂-螺环[4.5]癸-8-甲酸（15g；56mmol）中加入叠氮基磷酸二苯酯（15.4g；56mmol）和三乙胺（5.66g；55mmol）。将该反应混合物在 90 至 100℃ 下加热 2h。在该反应完全（用薄层色谱来对该反应进行控制）时，用柱色谱对所得的混合物进行纯化（硅胶，10% 乙酸乙酯的正己烷溶液）。得到 6g 8-异氰酸根合-8-噻吩-3-基-1,4-二氧杂-螺环[4.5]癸烷（41%；无色液体）。
甲基-(8-噻吩-3-基-1,4-二氧杂-螺环[4.5]癸-8-基)胺

[0195] 在 0 至 5℃ 下，向被溶解于无水 THF（70ml）中的 8-异氰酸根合-8-噻吩-3-基-1,

4- 二氧杂 - 螺环 [4.5] 癸烷 (6g ;22.6mmol) 中分批加入氢化锂铝 (1.7g)。将该反应混合物在回流下搅拌约 1.5h。在该反应完成 (用薄层色谱来对该反应进行控制) 时,用饱和硫酸钠水溶液 (20ml) 消灭掉过量的氢化锂铝。将所形成的沉淀用硅藻土滤出。将滤液浓缩并用乙酸乙酯对其进行萃取 (3x100ml)。将有机相分离出来,干燥 (硫酸钠) 并将其真空浓缩。用柱色谱进行纯化 (硅胶,50% 乙酸乙酯的正己烷溶液),得到 2.5g 甲基 - (8- 噻吩 -3- 基 -1,4- 二氧杂 - 螺环 [4.5] 癸 -8- 基) - 胺 (43% ;低熔点的白色固体)。

[0196] 实施例 16 :1,1-[3- 甲基氨基 -3-(3- 噻吩基) 亚戊基] -1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b] 吡啶柠檬酸盐

[0197] 实施例 16 是与实施例 14 相似地由 4- 甲基氨基 -4- 噻吩 -3- 基环己酮和 2-(1H- 吡啶 -3- 基) - 乙醇进行制备的。

[0198] 实施例 17 :1,1-[3- 甲基氨基 -3-(3- 噻吩基) 亚戊基] -1,3,4,9- 四氢吡喃并 [3,4-b] -6- 氟吡啶柠檬酸盐

[0199] 实施例 17 是与实施例 15 相似地由 4- 甲基氨基 -4- 噻吩 -3- 基环己酮和 2-(5- 氟 -1H- 吡啶 -3- 基) - 乙醇进行制备的。

[0200] 本发明化合物的功效研究

[0201] 测量 ORL1 结合

[0202] 用 ^3H - 痛敏肽 /FQ 孤啡肽,用重组 CHO-ORL1 细胞的膜,在受体结合试验中对通式 I 的环己烷衍生物进行研究。根据 Ardati 等人 (Mol.Pharmacol.,51,1997,第 816-824 页) 所述的方法来实施这种试验系统。 ^3H - 痛敏肽 /FQ 孤啡肽的浓度在该研究中为 0.5nM。在 50mM Hepes,pH7.4,10mM MgCl_2 和 1mM EDTA 中以 20 μg 膜蛋白 /200 μl 批量的数量来进行所说的结合试验。用一些 1mg 份的 WGA-SPA 小珠 (Amersham-Pharmacia, Freiburg),通过将该批量在室温下培养 1 小时,随后在 Trilux 闪烁计数器 (Wallac,Finland) 中对其进行测量来对其与 ORL1 受体的结合来进行测定。用 $c = 1 \mu\text{M}$ 下的纳摩尔 K_i 值或抑制%来表示亲合力,结果如表 1 所示。

[0203] μ - 结合的测量

[0204] 在微量滴定板中在同质批量中测定与人 μ - 阿片受体的受体亲合力。为此,将进行试验的各自被取代的取代环己基 -1,4- 二胺 - 衍生物的系列稀释物用表达人 μ - 阿片受体的 CHO-K1 细胞的受体膜制剂 (得自 NEN, Zaventem, Belgium 的 RB-HOM- 受体膜制剂) (15-40 μg 蛋白 /250 μl 培养批量) 在存在 1nmol/l 放射性配体 [^3H] - 纳洛酮 (Naloxon) (NET719, NEN Zaventem, Belgium) 和 1mg WGA-SPA 小珠 (得自 Amersham/Pharmacia, Freiburg, 德国的小麦胚凝集素 SPA 小珠) 的情况下以 250 μl 的总体积在室温下培养 90 分钟。用 50mmol/l 补加了 0.05% 重量叠氮化钠和 0.06% 重量牛血清白蛋白的 Tris-HCl 作为培养缓冲液。再向其中加入 25 $\mu\text{mol/l}$ 纳洛酮来对非特异性结合进行测定。在 90- 分钟的培养时间结束后,将该微量滴定板在 1000g 下离心 20 分钟并在 β 计数器 (Microbeta-Trilux,PerkinElmer Wallac,Freiburg,德国) 中对其放射活性进行测量。测定在 1 $\mu\text{mol/l}$ 的试验物质浓度下放射性配体由其与人 μ - 阿片受体的结合的置换百分比并将其表示为特异性结合的抑制百分比 (抑制%)。诱导 50% 放射性配体置换的 IC_{50} 抑制浓度有时是以所试验通式 I 化合物不同浓度的置换百分比为基础来进行计算的。通过用 Cheng-Prusoff 方程进行转化来获得试验物质的 K_i 值。

[0205]

实施例序号	ORL1 K _i (nM) 或抑制%	OR μ ₁ -Na1 K _i (nM) 或抑制%
1	1.60	2.80
3	49%	140.00
4	0.49	0.08
5	29%	210.00
6	37%	47%
7	0.56	0.27
8	0.26	0.12
10	0.66	0.09
11	41%	53%
12	59%	150.00
13	0.61	0.08

[0206] 用小鼠尾部轻弹试验进行的镇痛试验

[0207] 将小鼠单独放置到试验笼子中并将其尾部暴露于得自电灯 (tailflick 50/08/1. bc 型, Labtec, Dr. Hess) 的聚光的热通量下。将光密度设定为未进行处理的小鼠从灯接通直至尾部突然弹开的时间为 3 至 5 秒 (疼痛潜伏期)。在给予包含本发明化合物的溶液或各比较溶液之前, 在 5 分钟内对小鼠进行两次预试验, 并以预试验均值的形式来计算这些测量的均值。

[0208] 然后, 将本发明通式 I 化合物的溶液和比较溶液静脉内给药。在各种情况中, 在静脉内给药后 10、20、40 和 60 分钟对疼痛进行测量。根据下面的公式, 以疼痛潜伏期 (可能的最大抗感受伤害作用的%) 增加的形式来对镇痛作用进行测定:

[0209] $[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$

[0210] 在这种公式中, 时间 T_0 是给药前的潜伏时间, 时间 T_1 是给予所说的活性成分组合后的潜伏时间, 时间 T_2 是最长暴露期间 (12 秒)。

[0211]

实施例 序号	尾部轻弹 (小鼠, i. v.) ED ₆₀
7	3.5 μ g/kg
10	0.028mg/kg
13	0.027mg/kg

[0212] 在实施例 7 中观察到对小鼠具有更进一步的作用,其触发了肌肉松弛和麻醉。

[0213] 实施例 7 具有低于纯 μ -阿片样物质(如吗啡)的减少的位置优选性 (**Platzpräferenz**, 参见 Tzschentke, T.M. 1998, Prog. Neurobiol., 56, 613672)。

[0214] 小鼠撤退跳跃 (withdrawal jumping)

[0215] 小鼠的跳跃试验:用 Saelens 等人, 1971 所述的方法来确定物理依赖性的试验。

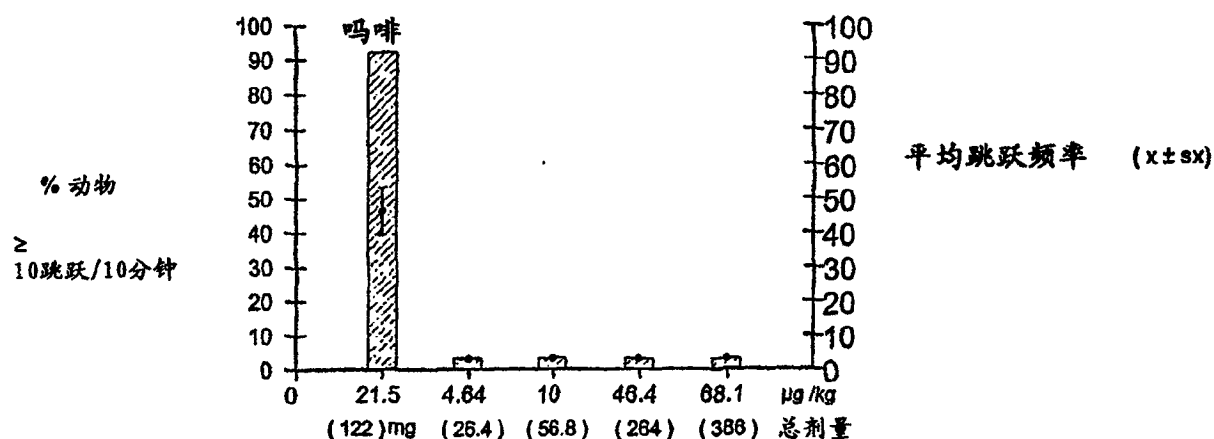
[0216] 在两天内将试验物质总共腹膜应用 7 次。在第一天,在 9:00、10:00、11:00、13:00 和 15:00 点应用五次,在第二天,在 9:00 和 11:00 点时应用。前三次应用是以增加的剂量(给药方案)给予的,剩余的应用是以与第三次的剂量相同的剂量进行的。在用纳洛酮 30mg/kg (i. p.) 最后一次应用该物质后 2 小时促成撤退。其后,立即将动物各自放在透明的观察箱(高 40cm, 直径为 15cm)并在 15 分钟内以各自 5 分钟周期对其跳跃反应进行计数。用一定剂量的吗啡作为比较/标准物。

[0217] 在应用纳洛酮后 0 至 10min 对跳跃数目进行定量。测定每组高于 10 次跳跃/10min 的动物数并将其标记为“阳性动物%”。还计算每组中的平均跳跃频率。每组使用 12 只动物。

[0218] 下图表示对于实施例 7 而言,纳洛酮诱导的撤退跳跃的剂量依赖特性。

[0219] 实施例 7

[0220]



[0221] 完全抑制了撤退跳跃。