

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02816982.4

A61K 31/40

A61K 31/44

C07D207/06

C07D207/20

C07D207/26

C07D401/04

A61P 25/04

[43] 公开日 2005 年 5 月 4 日

[11] 公开号 CN 1612732A

[22] 申请日 2002.8.29 [21] 申请号 02816982.4

[30] 优先权

[32] 2001.8.29 [33] US [31] 60/315,530

[86] 国际申请 PCT/US2002/027936 2002.8.29

[87] 国际公布 WO2003/018004 英 2003.3.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.27

[71] 申请人 恩德制药公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 R·史密斯·卡里斯

F·S·卡鲁索 P·克鲁克斯

K·J·凯拉 校迎宪

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 唐晓峰

C07D207/22

C07D209/96

权利要求书 13 页 说明书 27 页 附图 14 页

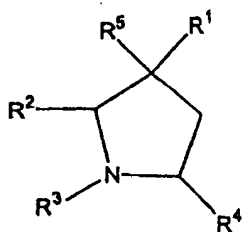
[54] 发明名称 止痛剂和使用方法

[57] 摘要

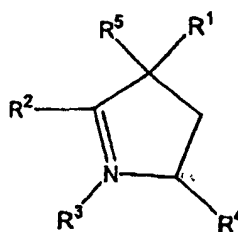
诱导止痛和/或抑制滥用性物质滥用的方法包括
d-美沙酮代谢产物或它们的结构类似物的给药。 d
-美沙酮代谢产物 EMDP 和 EDDP 和它们的结构类
似物可以被制成适合的药物组合物,用于对患者给
药。 本发明包括该方法本身、某些结构类似物和按
照该方法所使用的药物组合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、诱导止痛的方法，包含对患者给以止痛诱导量的组合物，该组合物包含选自式 I 和式 II 之一的化合物和其药学上可接受的盐：



式 I



式 II

其中式 I 和 II 包括所有可能的几何异构形式、外消旋形式、非对映异构形式和对映异构形式，其中：

R^1 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烯基、芳基和氮杂芳族基团；

R^2 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基，式 I 中， R^2 还可以选自 $O=$ 或 $HN=$ ；

R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基和芳基- (C_1-C_6) 烷基；

R^4 选自 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基；

R^5 是芳基或氮杂芳族基团，并且可以包括与 R^1 连接的键，得到共轭的环系。

2、权利要求 1 的方法，其中 R^1 选自由芳基和氮杂芳族基团组成的组，各自具有 1-5 个取代基，取代基独立地选自由氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基、芳基- (C_1-C_6) 烷基、N-甲氨基、N,N-二甲氨基、羧酸根、 (C_1-C_3) 烷基羧酸根、醛、乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、氰基、氨基、N-甲氨基甲基、N,N-二甲氨基甲基、酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙酰基、丙酰基、甲酰基、苯甲酰基、硫酸根、甲基硫酸根、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、巯基、甲巯基、乙巯基、丙巯基、氟、氯、溴、碘、三氟

甲基、炔丙基、硝基、氨甲酰基、脲基、叠氮基、异氰酸根、硫代异氰酸根、羟基氨基和亚硝基组成的组。

3、权利要求1的方法，其中 R^5 选自由芳基和氮杂芳族基团组成的组，各自具有1-5个取代基，取代基独立地选自由氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基、芳基- (C_1-C_6) 烷基、N-甲氨基、N,N-二甲氨基、羧酸根、 (C_1-C_3) 烷基羧酸根、醛、乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、氰基、氨甲基、N-甲氨基甲基、N,N-二甲氨基甲基、酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙酰基、丙酰基、甲酰基、苯甲酰基、硫酸根、甲基硫酸根、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、巯基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、炔丙基、硝基、氨甲酰基、脲基、叠氮基、异氰酸根、硫代异氰酸根、羟基氨基和亚硝基组成的组。

4、权利要求1的方法，其中 R^3 是甲基或乙基。

5、权利要求1的方法，其中所述化合物选自下组：

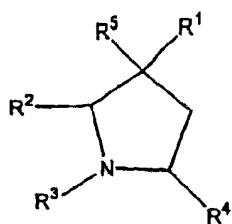
X	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	式
C	苯基	CH_2CH_3	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	CH_2CH_3	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	CH_2CH_3	CH_3	CH_3	苯基	I
C	苯基	CH_2CH_3	CH_3	CH_3	苯基	I
C	苯基	=O	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	=O	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	=O	CH_3	CH_3	苯基	I
C	苯基	=O	CH_3	CH_3	苯基	I
C	苯基	=NH	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	=NH	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	=N CH_3	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	=N CH_3	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	-C CH_3CH_2	H	CH_3	苯基	II
C	苯基	-C CH_3CH_2	CH_3	CH_3	苯基	II

C	苯基	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	CH_3	苯基	II
C	苯基	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	CH_3	苯基	II
C	苯基	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	CH_3	苯基	II
C	苯基	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	CH_3	苯基	II
C	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	苯基	II
C	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	苯基	II
C	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	苯基	II
C	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	苯基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	苯基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	吡啶基	II
N	吡啶基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	吡啶基	II
N	苯基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	吡啶基	II
N	吡啶基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	吡啶基	II
N	苯基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	吡啶基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	4-氯-3-吡啶基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	苯基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	吡啶基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	4-氯-3-吡啶基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II

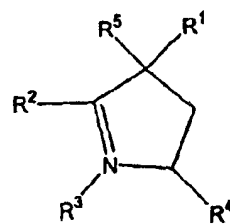
6、权利要求1的方法，其中所述止痛诱导量的组合物足以阻滞烟碱受体，从而诱导止痛。

7、制止滥用性物质滥用的方法，包含对患者给以滥用制止量的组

合物,该组合物包含选自式 I 和式 II 之一的化合物和其药学上可接受的盐:



式 I



式 II

其中式 I 和 II 包括所有可能的几何异构形式、外消旋形式、非对映异构形式和对映异构形式, 其中:

R^1 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烯基、芳基和氮杂芳族基团;

R^2 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基, 式 I 中, R^2 还可以选自 $O=$ 或 $HN=$;

R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基和芳基- (C_1-C_6) 烷基;

R^4 选自 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基;

R^5 是芳基或氮杂芳族基团, 并且可以包括与 R^1 连接的键, 得到共轭的环系。

8、权利要求 7 的方法, 其中 R^1 选自由芳基和氮杂芳族基团组成的组, 各自具有 1-5 个取代基, 取代基独立地选自由氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基、芳基- (C_1-C_6) 烷基、N-甲氨基、N,N-二甲氨基、羧酸根、 (C_1-C_3) 烷基羧酸根、醛、乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、氰基、氨基、N-甲氨基甲基、N,N-二甲氨基甲基、甲酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙酰基、丙酰基、甲酰基、苯甲酰基、硫酸根、甲基硫酸根、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、巯基、甲巯基、乙巯基、丙巯基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、炔丙基、硝基、氨基甲酰基、脲基、叠氮基、异氰酸根、硫代异氰酸根、羟基氨基和亚硝基组成的组。

9、权利要求7的方法，其中 R^6 选自由芳基和氮杂芳族基团组成的组，各自具有1-5个取代基，取代基独立地选自由氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基、芳基- (C_1-C_6) 烷基、N-甲氨基、N,N-二甲氨基、羧酸根、 (C_1-C_3) 烷基羧酸根、醛、乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、氰基、氮甲基、N-甲氨基甲基、N,N-二甲氨基甲基、甲酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙酰基、丙酰基、甲酰基、苯甲酰基、硫酸根、甲基硫酸根、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、巯基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、炔丙基、硝基、氮甲酰基、脲基、叠氮基、异氰酸根、硫代异氰酸根、羟基氨基和亚硝基组成的组。

10、权利要求7的方法，其中 R^3 是甲基或乙基。

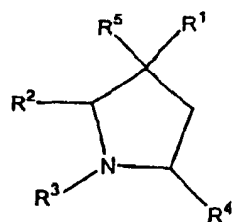
11、权利要求7的方法，其中所述化合物选自下组：

X	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	式
C	苯基	CH_2CH_3	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	CH_2CH_3	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	CH_2CH_3	CH_3	CH_3	苯基	I
C	苯基	CH_2CH_3	CH_3	CH_3	苯基	I
C	苯基	=O	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	=O	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	=O	CH_3	CH_3	苯基	I
C	苯基	=O	CH_3	CH_3	苯基	I
C	苯基	=NH	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	=NH	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	=N CH_3	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	=N CH_3	H	CH_3	苯基	I
C	苯基	-C CH_3CH_2	H	CH_3	苯基	II
C	苯基	-C CH_3CH_2	CH_3	CH_3	苯基	II
C	苯基	-CH(CH_3) $_2$	H	CH_3	苯基	II
C	苯基	-CH(CH_3) $_2$	CH_3	CH_3	苯基	II

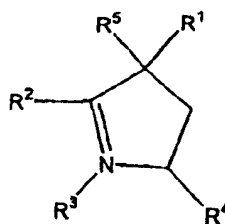
C	苯基	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	CH_3	苯基	II
C	苯基	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	CH_3	苯基	II
C	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	苯基	II
C	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	苯基	II
C	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	苯基	II
C	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	苯基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	苯基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	吡啶基	II
N	吡啶基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	吡啶基	II
N	苯基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	吡啶基	II
N	吡啶基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	吡啶基	II
N	苯基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	吡啶基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	4-氯-3-吡啶基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	苯基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	吡啶基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II
N	4-氯-3-吡啶基	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	4-氯-3-吡啶基	II

12、权利要求 7 的方法，其中所述选自式 I 和式 II 之一的化合物和药学上可接受的盐的量足以阻滞烟碱受体，从而制止滥用性物质的滥用。

13、选自由式 I 和式 II 组成的组的化合物和其药学上可接受的盐：



式 I



式 II

其中式 I 和 II 包括所有可能的几何异构形式、外消旋形式、非对映异构形式和对映异构形式，其中：

R^1 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烯基、芳基和氮杂芳族基团；

R^2 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基，式 I 中， R^2 还可以选自 $O=$ 或 $HN=$ ；

R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基和芳基- (C_1-C_6) 烷基；

R^4 选自 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基；和

R^5 是芳基或氮杂芳族基团，并且可以构成与 R^1 连接的键，得到共轭的环系，除式 II 化合物外，其中 $R^5=R^1$ =苯基， R_2 是乙基， R_4 是 H，以及 R_3 是 H 或 CH_3 。

14、权利要求 13 的化合物，其中 R^1 选自由芳基和氮杂芳族基团组成的组，各自具有 1-5 个取代基，取代基独立地选自由氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基、芳基- (C_1-C_6) 烷基、N-甲氨基、N,N-二甲氨基、羧酸根、 (C_1-C_3) 烷基羧酸根、醛、乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、氟基、氟甲基、N-甲氨基甲基、N,N-二甲氨基甲基、酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙酰基、丙酰基、甲酰基、苯甲酰基、硫酸根、甲基硫酸根、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、巯基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、炔丙基、硝基、氨基甲酰基、脲基、叠氮基、异氰酸根、硫代异氰酸根、羟基氨基和亚硝基组成的组。

15、权利要求 13 的化合物，其中 R^5 选自由芳基和氮杂芳族基团组成的组，各自具有 1-5 个取代基，取代基独立地选自由氢、 (C_1-C_6)

烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₂-C₆)烯基、芳基、芳基-(C₁-C₆)烷基、N-甲基氨基、N,N-二甲氨基、羧酸根、(C₁-C₃)烷基羧酸根、醛、乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、氰基、氨基、N-甲基氨基、N,N-二甲氨基、酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙酰基、丙酰基、甲酰基、苯甲酰基、硫酸根、甲基硫酸根、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、巯基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、炔丙基、硝基、氨基甲酰基、脲基、叠氮基、异氰酸根、硫代异氰酸根、羟基氨基和亚硝基组成的组。

16、权利要求 13 的化合物，其中 R³ 是甲基或乙基。

17、权利要求 13 的化合物，其中所述化合物选自下组：

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	式
C	苯基	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	苯基	I
C	苯基	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=O	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=O	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=O	CH ₃	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=O	CH ₃	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=NH	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=NH	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=NCH ₃	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=NCH ₃	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	-CCH ₃ CH ₂	H	CH ₃	苯基	II
C	苯基	-CCH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	苯基	II
C	苯基	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	苯基	II
C	苯基	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	苯基	II
C	苯基	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	苯基	II
C	苯基	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	苯基	II

C	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	苯基	II
C	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	苯基	II
C	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	苯基	II
C	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	苯基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	苯基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	吡啶基	II
N	吡啶基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	吡啶基	II
N	苯基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	吡啶基	II
N	吡啶基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	吡啶基	II
N	苯基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	吡啶基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	4-氯-3-吡啶基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	苯基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	吡啶基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	4-氯-3-吡啶基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II

18、根据权利要求 13 的化合物，其中所述类似物是药学上可接受的盐的形式。

19、权利要求 18 的化合物，其中所述药学上可接受的盐是无机酸加成盐、有机酸加成盐、酸性氨基酸的盐和水合物或其与醇和其他溶剂的溶剂化物。

20、权利要求 19 的化合物，其中所述类似物是无机酸加成盐，选自由盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐组成的组。

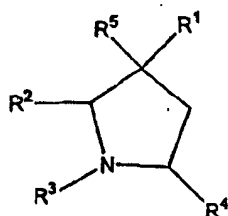
21、权利要求 19 的化合物，其中所述类似物是有机酸加成盐，选自由乙酸盐、半乳糖二酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、羟乙酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、水杨酸盐、对-甲苯磺酸盐、苯磺酸盐和抗坏血酸盐组成的组。

22、权利要求 19 的化合物，其中所述类似物是酸性氨基酸的盐，选自由天冬氨酸盐和谷氨酸盐组成的组。

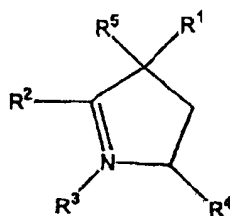
23、药物组合物，包含：

药学上可接受的试剂；和

选自式 I 和式 II 之一的化合物和其药学上可接受的盐：



式 I



式 II

其中式 I 和 II 包括所有可能的几何异构形式、外消旋形式、非对映异构形式和对映异构形式，其中：

R^1 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烯基、芳基和氮杂芳族基团；

R^2 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基，式 I 中， R^2 还可以选自 $O=$ 或 $HN=$ ；

R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基和芳基- (C_1-C_6) 烷基；

R^4 选自 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基；

R^5 是芳基或氮杂芳族基团，并且可以构成与 R^1 连接的键，得到共轭的环系；

其中所述量足以诱导止痛和/或制止滥用性物质的滥用。

24、权利要求 23 的组合物，其中 R^1 选自由芳基和氮杂芳族基团组成的组，各自具有 1-5 个取代基，取代基独立地选自由氢、 (C_1-C_6)

烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₂-C₆)烯基、芳基、芳基-(C₁-C₆)烷基、N-甲氨基、N,N-二甲氨基、羧酸根、(C₁-C₃)烷基羧酸根、醛、乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、氰基、氨基、N-甲氨基甲基、N,N-二甲氨基甲基、酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙酰基、丙酰基、甲酰基、苯甲酰基、硫酸根、甲基硫酸根、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、巯基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、炔丙基、硝基、氨基甲酰基、脲基、叠氮基、异氰酸根、硫代异氰酸根、羟基氨基和亚硝基组成的组。

25、权利要求 23 的组合物，其中 R⁵ 选自由芳基和氮杂芳族基团组成的组，各自具有 1-5 个取代基，取代基独立地选自由氢、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₂-C₆)烯基、芳基、芳基-(C₁-C₆)烷基、N-甲氨基、N,N-二甲氨基、羧酸根、(C₁-C₃)烷基羧酸根、醛、乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、氰基、氨基、N-甲氨基甲基、N,N-二甲氨基甲基、酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙酰基、丙酰基、甲酰基、苯甲酰基、硫酸根、甲基硫酸根、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、巯基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、炔丙基、硝基、氨基甲酰基、脲基、叠氮基、异氰酸根、硫代异氰酸根、羟基氨基和亚硝基组成的组。

26、权利要求 23 的组合物，其中 R³ 是甲基或乙基。

27、权利要求 23 的组合物，其中所述化合物选自下组：

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	式
C	苯基	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	苯基	I
C	苯基	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=O	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=O	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=O	CH ₃	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=O	CH ₃	CH ₃	苯基	I

C	苯基	=NH	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=NH	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=NCH ₃	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	=NCH ₃	H	CH ₃	苯基	I
C	苯基	-CCH ₃ CH ₂	H	CH ₃	苯基	II
C	苯基	-CCH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	苯基	II
C	苯基	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	苯基	II
C	苯基	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	苯基	II
C	苯基	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	苯基	II
C	苯基	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	苯基	II
C	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	苯基	II
C	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	苯基	II
C	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	苯基	II
C	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	苯基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	苯基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	吡啶基	II
N	吡啶基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	吡啶基	II
N	苯基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	吡啶基	II
N	吡啶基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	吡啶基	II
N	苯基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	吡啶基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II

N	4-氯-3-吡啶基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	苯基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	吡啶基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II
N	4-氯-3-吡啶基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II

28、根据权利要求 23 的药物组合物，其中所述类似物是药学上可接受的盐的形式。

29、权利要求 28 的药物组合物，其中所述药学上可接受的盐是无机酸加成盐、有机酸加成盐、酸性氨基酸的盐和水合物或其与醇和其他溶剂的溶剂化物。

30、权利要求 29 的药物组合物，其中所述类似物是无机酸加成盐，选自由盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐组成的组。

31、权利要求 29 的药物组合物，其中所述类似物是有机酸加成盐，选自由乙酸盐、半乳糖二酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、羟乙酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、水杨酸盐、对-甲苯磺酸盐、苯磺酸盐和抗坏血酸盐组成的组。

32、权利要求 29 的药物组合物，其中所述类似物是酸性氨基酸的盐，选自由天冬氨酸盐和谷氨酸盐组成的组。

止痛剂和使用方法

相关申请的交叉参考

本申请要求保护 2001 年 8 月 29 日提交的美国临时申请 No. 60/315,530 的优先权，其全文引用在此作为参考。

发明领域

本发明涉及 d-美沙酮代谢产物和它们的类似物以及它们用于诱导止痛和/或用于抑制滥用性物质滥用的方法，例如阿片类、可卡因、烟碱等。

相关领域的说明

疼痛和疼痛减轻的研究已经清楚地揭示，疼痛减轻的发展并非单一的途径。很多不同的疼痛来源及其减轻都是已知的和可疑的。为此，科学家不断寻找更多的、不同的和更好的治疗疼痛和减少与之有关的副作用的途径。

烟碱样乙酰胆碱受体广泛分布于中枢和外周神经系统，在那里它们介导内源性乙酰胆碱以及烟碱与其他烟碱样激动剂的作用。它们经常与主神经递质系统的细胞体和轴突缔合，烟碱样激动剂被认为通过这些受体发挥作用，促进大量神经递质的释放，例如多巴胺、去甲肾上腺素、 γ -氨基丁酸、乙酰胆碱和谷氨酸盐(关于评论，参见 Wonnacott, 1997)，以及某些垂体激素的释放(Andersson et al., 1983; Sharp et al., 1987; Flores et al., 1989; Hulihan-Giblin et al., 1990)。多种神经递质和激素的释放很可能有助于烟碱的不同效应，有时是相对立的效应。例如，去甲肾上腺素的释放通常与兴奋有关，而 γ -氨基丁酸系统的刺激与镇静有关。

在大约 70 年前第一次检查了烟碱作为止痛剂的可能性(Davis et al., 1932)，但是它对止痛的剂量-响应关系得出较差的治疗指数，这不利于它的开发。最近发现了地棘蛙素的止痛性质，它是一种有力的

烟碱样激动剂，是由 Daly 和同事从厄瓜多尔青蛙皮肤中分离的 (Spande et al., 1992)，已经重新引起人们对作用于烟碱受体的药物的止痛可能性的兴趣 (Bannon et al., 1998; Flores and Hargreaves, 1998; Flores, 2000)。

有可能一种以上的神经递质系统在止痛中扮演重要角色。例如，美沙酮是一种合成的 μ -阿片激动剂，具有与吗啡相似的止痛性质 (Kristensen et al., 1995)，也可用于阿片成瘾的治疗。(±)-美沙酮的大部分吗啡样止痛性质归因于(-)-对映体，因为(+)-对映体的阿片性质要弱得多 (Scott et al., 1948; Smits and Myers, 1974; Horng et al., 1976)。不过，(+)-美沙酮在有些实验模型中的确显示止痛效力 (Shimoyama et al., 1997; Davis and Inturrisi, 1999)，这也似乎削弱了吗啡耐受性的发展 (Davis and Inturrisi, 1999)。

除了对阿片受体的激动作用以外，美沙酮竞争 NMDA 受体通道内的 [^{3} H] MK801 结合位点，阻滞 NMDA 受体介导的反应 (Ebert et al., 1995)；此外，美沙酮的两种对映体对 [^{3} H] MK801 结合位点几乎是同等效力的 (Gorman et al., 1997)。若干阻滞 NMDA 受体的药物，例如 MK801、苯环利定、右甲吗喃和 dextrorphan，也阻滞神经元烟碱受体 (Ramoa et al., 1990; Amador and Dani, 1991; Hernandez et al., 2000)。烟碱受体和 NMDA 受体在疼痛途径中都有牵连，并且是经历疼痛感觉的可能机理。因此，发明人检查了美沙酮、其代谢产物和结构类似物 (图 1) 对神经元烟碱受体的效应。

除了参与疼痛减轻以外，最近已经发现某些烟碱受体可以在限制滥用行为中扮演角色。

可能被滥用的物质包括阿片类、脱氧麻黄碱、致幻剂、精神病治疗剂、可卡因和其他。有些滥用性物质是敏锐的和普遍的。也许最普遍的之一是烟碱，见于烟草产品中。本文所用的术语“滥用性物质”表示任何可能引起滥用的物质，产生依赖性或者诱发寻求药物的行为。

在针对 d-美沙酮及其代谢产物 EMDP 和 EDDP 的研究期间，发明人发现 EMDP 和 EDDP 及其新颖的类似物诱导止痛，可以独立或同时用于

制止一种或多种上述滥用性物质的滥用。

发明概述

诱导止痛和/或抑制滥用性物质滥用的方法包括 EMDP、EDDP 和其新颖的类似物的给药。本发明的化合物可以掺入适合的药物组合物中，用于对患者给药。本发明包括新颖的化合物、诱导止痛和/或抑制滥用性物质滥用的方法和用在该方法中的药物组合物。

附图的简要说明

图 1 描绘美沙酮、EMDP、EDDP、类似物和美加明的化学结构。

图 2 描绘美沙酮与烟碱对 $^{86}\text{Rb}^+$ 从 $\text{KX}\alpha 3\beta 4\text{R}2$ 细胞中溢出的影响。

图 3 描绘美沙酮及其两种对映体对烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 从 $\text{KX}\alpha 3\beta 4\text{R}2$ 细胞中溢出的抑制作用。

图 4 描绘美沙酮对 $\text{KX}\alpha 3\beta 4\text{R}2$ 细胞膜匀浆产物中 $[^3\text{H}]$ EB 结合位点的竞争作用。

图 5 描绘美沙酮对烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 从 $\text{KX}\alpha 3\beta 4\text{R}2$ 细胞中溢出的非竞争性抑制作用。

图 6 描绘美沙酮、(+)-EDDP、LAAM 和美加明对烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 从 $\text{KX}\alpha 3\beta 4\text{R}2$ 细胞中溢出的抑制作用对比。

图 7 描绘 (+)-EDDP 和 LAAM 对烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 从 $\text{KX}\alpha 3\beta 4\text{R}2$ 细胞中溢出的非竞争性抑制作用。

图 8 是制备根据本发明的各种化合物的合成反应流程图。

图 9 是制备根据本发明的各种化合物的另一合成反应流程图。

图 10 显示 EDDP 的止痛效果。

图 11 描绘 EDDP 的样本电流抑制作用。

图 12 描绘浓度响应曲线。

图 13 比较用 MK-801、d-美沙酮和 R(+)-EDDP 处理后海马体中谷氨酸盐刺激的儿茶酚胺释放。

图 14 比较用 MK-801、d-美沙酮和 R(+)-EDDP 处理后纹状体中谷氨酸盐刺激的儿茶酚胺释放。

详细说明

定义

本说明书中，对“代谢产物”或“d-美沙酮代谢产物”的简称表示如下所定义的 EDDP 和 EMDP 及其药学上可接受的盐，另有指示除外。

术语“(+) - 美沙酮”表示 S-(+) - 美沙酮盐酸盐；术语“(-) - 美沙酮”表示 R-(-) - 美沙酮盐酸盐；术语“LAAM”表示 (-) - α - 乙酰基美沙酮盐酸盐；术语“(+) - EDDP”表示 R-(+) - 2-乙基-1,5-二甲基-3,3-二苯基吡咯啉鎓高氯酸盐；术语“(-) - EDDP”表示 S-(-) - 2-乙基-1,5-二甲基-3,3-二苯基吡咯啉鎓高氯酸盐；术语“(+) - EMDP”表示 R-(+) - 2-乙基-5-甲基-3,3-二苯基-1-吡咯啉盐酸盐；术语“(-) - EMDP”表示 S-(-) - 2-乙基-5-甲基-3,3-二苯基-1-吡咯啉盐酸盐；术语“EMDP”表示 (+) - EMDP、(-) - EMDP 或其混合物；术语“EDDP”表示 (+) - EDDP、(-) - EDDP 或其混合物。

尽管与 d-美沙酮有结构上的相似性，EMDP 和 EDDP 及其类似物具有不同于 d-美沙酮的性质。图 13 和 14 通过比较 MK-801、d-美沙酮和 (+) - EDDP 对谷氨酸盐刺激的大鼠脑海马体和纹状体切片中儿茶酚胺释放的影响，证明了这一点。海马体和纹状体都是重要的和得到充分研究的脑解剖区域。海马体与学习和记忆功能有关，而纹状体与运动功能有联系。向切片加载 [^3H] 去甲肾上腺素或 [^3H] 多巴胺，然后在有或没有 MK-801、d-美沙酮或 (+) - EDDP 的存在下暴露于 1mM 谷氨酸盐达 2 分钟。在没有谷氨酸盐的存在下测量基线释放。这些结果表明，(+) - EDDP 在生理学上不同于 d-美沙酮、即阿片阻滞剂，和 MK-801、即 NMDA 阻滞剂。这种差异表现在剂量向右侧偏移，正如在图 13 和 14 中所见到的。仅 10 μM d-美沙酮或 MK-801 即实现儿茶酚胺释放的部分阻滞，而 (+) - EDDP 直至 100 μM 也没有见到效果。

发明人相信，但不限于该理论，本发明化合物在诱导止痛和/或抑制滥用上的成功在于它们阻滞烟碱受体的能力。不过应当注意，其他位点的结合或阻滞也可能有助于该效果。

测量了 d-美沙酮和本发明化合物对在人胚胎肾 293 细胞中稳定表达的 $\alpha 3\beta 4$ 神经元烟碱受体的作用。这些化合物是有力的烟碱受体阻滞

剂。本文所公开的化合物有一种属于已有报道的最有力的烟碱受体阻滞剂。

美沙酮和相关药物对 nAChRs 的影响

实验工艺

材料和药物。组织培养基、抗生素和血清来自 Invitrogen (Carlsbad, CA)。[³H] (±)-地棘蛙素和 [⁸⁶Rb] 氯化铷 (⁸⁶Rb⁺) 来自 PerkinElmer Life Science Products (Boston, MA)。所有其他化学品均购自 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)，另有规定除外。(±)-美沙酮盐酸盐 (美沙酮)、S-(+)-美沙酮盐酸盐 ((+)-美沙酮) 和 R-(-)-美沙酮盐酸盐 ((-)-美沙酮) 来自 Sigma/RBI (Natick, MA)。下列化合物通过 National Institute on Drug Abuse 来自 Research Triangle Institute (Research Triangle Park, NC): (-)-α-乙酰基美沙酮盐酸盐 (LAAM, 美沙酮类似物); R-(+)-2-乙基-1,5-二甲基-3,3-二苯基吡咯啉鎓高氯酸盐 ((+)-EDDP, 美沙酮代谢产物); S-(-)-2-乙基-1,5-二甲基-3,3-二苯基吡咯啉鎓高氯酸盐 ((-)-EDDP, 美沙酮代谢产物); R-(+)-2-乙基-5-甲基-3,3-二苯基-1-吡咯啉盐酸盐 ((+)-EMDP, 美沙酮代谢产物); S-(-)-2-乙基-5-甲基-3,3-二苯基-1-吡咯啉盐酸盐 ((-)-EMDP, 美沙酮代谢产物); (+)-α-丙氧芬盐酸盐 (美沙酮类似物); 和 (+)-α-N-去甲丙氧芬马来酸盐 (丙氧芬代谢产物)。这里所使用的美沙酮、EMDP、EDDP 和若干类似物以及美加明的结构如图 1 所示, 美加明是一种熟知的烟碱通道阻滞剂。

细胞培养。预先将人胚胎肾 293 细胞用大鼠 α3 和 β4 nAChR 亚单位基因稳定地共同转染, 建立 KXα3β4R2 细胞系 (Xiao et al., 1998)。在加湿恒温箱内, 在 37°C 和 5% CO₂ 下, 在最低必需培养基中供养细胞, 培养基补充有 10% 胎牛血清、100 单位/ml 青霉素 G、100mg/ml 链霉素和 0.7mg/ml 遗传霉素 (G418)。

⁸⁶Rb⁺ 溢出测定。利用 ⁸⁶Rb⁺ 溢出测定法测量在转染细胞中表达的 nAChRs 的功能, 如前人所述 (Xiao et al., 1998)。简而言之, 将选

择生长基中的细胞平板接种在涂有聚(D-赖氨酸)的24孔平板内。使平板接种后的细胞在37°C下生长18至24小时,达到70至95%的融合率。然后在含有 $^{86}\text{Rb}^+$ (2 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$)的生长基中将细胞在37°C下培育4小时(0.5ml/孔)。然后抽吸负载混合物,将细胞用缓冲液(15mM HEPES, 140mM NaCl, 2mM KCl, 1mM MgSO_4 , 1.8mM CaCl, 11mM 葡萄糖, pH 7.4; 1ml/孔)洗涤三次,分别为30秒、5分和30秒。然后向每孔加入1ml缓冲液,含有或者没有供试化合物。培育2分钟后,收集测定缓冲液,测量从细胞中释放的 $^{86}\text{Rb}^+$ 。然后向每孔加入1ml 100mM NaOH,使细胞溶解,收集溶胞产物,测定在溢出测定结束时细胞中的 $^{86}\text{Rb}^+$ 量。借助液体闪烁计数测量测定样本和溶胞产物的放射性。计算总的负载(cpm),为每孔测定样本与溶胞产物的总和。 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出量以所负载的 $^{86}\text{Rb}^+$ 百分比表示。受刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出被定义为在有和没有烟碱存在下的溢出之差。

按两种不同的方式利用拮抗剂进行实验。为了获得 IC_{50} 值,构建抑制曲线,其中在测定法中包括不同浓度的拮抗剂,以抑制受100mM烟碱刺激的溢出。就拮抗剂阻滞机理的测定而言,在有或没有拮抗剂的存在下构建受体被烟碱活化的浓度-响应曲线。最大烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出(E_{max})被定义为在烟碱存在下的最大溢出与基础溢出之差。借助非线性最小平方回归分析测定 EC_{50} 、 E_{max} 和 IC_{50} 值(GraphPad, San Diego, CA)。

配体结合研究。在配体结合研究中测定化合物竞争nAChRs的激动剂识别位点的能力,如前人所述(Houghtling et al., 1995; Xiao et al., 1998)。简而言之,将膜制备物与 $[^3\text{H}]$ EB在24°C下培育4小时。借助用0.5%聚环乙亚胺处理过的Whatman GF/C滤器的真空过滤,分离所结合的和游离的配体。借助液体闪烁计数测量保留在滤器上的放射性。分别在有和没有(-)-烟碱(300 μM)的存在下测定总的结合和非特异性结合。特异性结合被定义为总结合与非特异性结合之差。通过培育一系列浓度的每种化合物与单一浓度的 $[^3\text{H}]$ EB,生成结合曲线。借助非线性最小平方回归分析测定结合抑制曲线的 IC_{50} 和 K_i 值。

结果

美沙酮对 $^{86}\text{Rb}^+$ 从 $\text{KX}\alpha 3\beta 4\text{R}2$ 细胞中溢出的影响。图 2。美沙酮与烟碱对 $^{86}\text{Rb}^+$ 从 $\text{KX}\alpha 3\beta 4\text{R}2$ 细胞中溢出的影响。如实验工艺下所述测量 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出。向细胞加载 $^{86}\text{Rb}^+$ ，然后暴露于单独的缓冲液（测量基础释放）或者含有所示浓度美沙酮的缓冲液达 2 分钟。100 μM 烟碱或 100 μM 烟碱加 200 μM 美沙酮。 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出反应以所负载的 $^{86}\text{Rb}^+$ 百分比表示。图 2 所示数据是四次独立测定的平均 $\pm$ 标准误差。如图 2 所示，在高达 1mM 的浓度下，美沙酮没有增加 $^{86}\text{Rb}^+$ 从 $\text{KX}\alpha 3\beta 4\text{R}2$ 细胞中溢出。不过在平行的测定中，100 μM 烟碱刺激了大约 10 倍于基础水平的 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出，这种刺激作用完全被 200 μM 美沙酮所阻滞。因而证明了美沙酮对 $\alpha 3\beta 4$ 的阻滞。

美沙酮及其对映体在抑制烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 从 $\text{KX}\alpha 3\beta 4\text{R}2$ 细胞中溢出的效力。通过在递增浓度化合物的存在下测量受 100 μM 烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出，检查外消旋美沙酮及其对映体作为 nAChRs 拮抗剂的效力。向细胞加载 $^{86}\text{Rb}^+$ ，然后在有或没有所示浓度外消旋美沙酮或美沙酮对映体之一的存在下暴露于单独的缓冲液（基础释放）或者含有 100 μM 烟碱的缓冲液达 2 分钟。 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出以所负载的 $^{86}\text{Rb}^+$ 百分比表示，对照值被定义为在没有美沙酮的存在下受 100 μM 烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出。图 3 所示抑制曲线来自单一的实验，测量一式四份。参见表 1 关于 IC_{50} 值的平均与标准误差。如图 3 所述，外消旋美沙酮可能以浓度依赖性方式抑制烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出， IC_{50} 大约 2 μM 。而且，(+)-美沙酮和 (-)-美沙酮抑制这些受体功能的效力是相似的（图 3，表 1）。

表 1 列举了美沙酮对映体和本发明化合物对烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 从 $\text{KX}\alpha 3\beta 4\text{R}2$ 细胞中溢出的抑制性质。从抑制曲线计算 IC_{50} 值，其中利用 100 μM 烟碱刺激 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出，如实验工艺下所述。包括美加明供对比，它是标准的 nAChR 拮抗剂。所示数据是三至六次独立测量的平均 $\pm$ 标准误差。

美沙酮对 nAChR 激动剂结合位点的低亲合性。检查了美沙酮竞争 $\text{KX}\alpha 3\beta 4\text{R}2$ 细胞膜中被 [^3H] EB 标记的 $\alpha 3\beta 4$ 受体激动剂识别位点的能

力。如实验工艺下所述, 使用 323pM [^3H] EB 进行结合测定。烟碱的 K_i 值为 559nM。不能估计美沙酮和美加明的 K_i 值, 因为即使使用最高的浓度 (1mM), 抑制率仍然小于 50%。如图 4 所示, 美沙酮不会有效地竞争 [^3H] EB 结合位点。显示美加明供对比。因而, 即使使用最高的浓度 (1mM), 美沙酮也抑制少于 50% 的 [^3H] EB 与 $\alpha 3\beta 4$ 受体结合。这相当于美加明的弱结合效力。在作为阳性对照而进行的平行测定中, 烟碱有效地竞争 $\alpha 3\beta 4$ 受体的激动剂结合位点, 得到离解常数 (K_i) 为 560nM, 与这些细胞中以前所报道的数值相似 (Xiao et al., 1998)。美沙酮对 $\alpha 3\beta 4$ 受体激动剂识别位点的亲合性非常低, 与它阻滞受体功能的效力之高 (IC_{50} 约 2 μM) 形成反差, 这提示了受体拮抗作用的非竞争性机理。

表 1

药物	IC_{50}
(+)-美沙酮	μM
(-)-美沙酮	1.9 ± 0.2
(+)-美沙酮	2.5 ± 0.2
(-)-美沙酮	2.0 ± 0.3
(+)-EDDP	0.4 ± 0.2
(-)-EDDP $^{\alpha}$	$0.4 \pm 0.1^{\alpha}$
(+)-EMDP	5.8 ± 1.0
(-)-EMDP	6.3 ± 0.7
丙氧芬	2.7 ± 0.4
去甲丙氧芬	1.8 ± 0.1
LAAM	2.5 ± 0.4
美加明	1.1 ± 0.2
右甲吗喃	8.9 ± 1.1
dextrorphan	29.6 ± 5.7
美加明	1.0 ± 0.04
MK-801	26.6 ± 9.6

$\alpha(-)$ -EDDP 的 IC_{50} 值显著低于美加明 ($p < 0.02$)。

美沙酮对 nAChR 功能的非竞争性阻滞。为了最终鉴定美沙酮的受体阻滞类型，我们检查了它对受烟碱活化的受体浓度-响应曲线的影响。如实验工艺下所述测量 $^{86}Rb^+$ 溢出。向细胞加载 $^{86}Rb^+$ ，然后在有或没有（对照） $1\mu M$ 美沙酮的存在下暴露于含有递增浓度烟碱的缓冲液达 2 分钟。计算 $^{86}Rb^+$ 溢出，为所负载的 $^{86}Rb^+$ 百分比， E_{max} 被定义为在没有美沙酮存在下的最大响应。所示曲线来自单一的实验，测量一式四份。在没有和有美沙酮存在下的 EC_{50} 值分别为 28.8 ± 1.2 和 $21.3 \pm 2.1\mu M$ （来自四次独立实验的平均 $\pm$ 标准误差）。在 $1\mu M$ 美沙酮存在下的 E_{max} 值（平均 $\pm$ 标准误差）为对照值的 $63 \pm 2\%$ 。在美沙酮存在下的 EC_{max} ($p < 0.05$) 和 E_{max} ($p < 0.01$) 都显著不同于对照值。如图 5 所示，在 $1\mu M$ 美沙酮的存在下，受烟碱刺激的最大 $^{86}Rb^+$ 溢出 (E_{max}) 显著减少了，但是烟碱的 EC_{50} 仅有微小改变，如果有的话。该结果表明，事实上美沙酮的确主要通过非竞争性机理阻滞 $\alpha3\beta4$ nAChR 功能。

美沙酮代谢产物和结构类似物对 $^{86}Rb^+$ 从 KX $\alpha3\beta4R2$ 细胞中溢出的抑制效应。我们测试了七种与美沙酮有关的化合物，包括它的代谢产物和结构类似物，测试它们对 $^{86}Rb^+$ 从 KX $\alpha3\beta4R2$ 细胞中溢出的激动剂效应和拮抗剂效应。在高达 $100\mu M$ 的浓度下，这些化合物没有一个增加 $^{86}Rb^+$ 溢出（数据未显示）。

美沙酮和相关药物对 nAChRs 的影响

不过，这里所测试的所有化合物都是相对有力的烟碱刺激的 $^{86}Rb^+$ 溢出阻滞剂（见表 1）。因而，长效美沙酮类似物 LAAM 以及丙氧芬和去甲丙氧芬在阻滞这种 $\alpha3\beta4$ 受体介导的反应中大约是与美沙酮等效的。美沙酮代谢产物 EDDP 甚至是更有力的；事实上，EDDP 似乎是已有报道的最有力的 nAChR 拮抗剂之一，大约五倍于美沙酮，大约两倍于美加明（图 6，表 1）。此外，象美沙酮一样，代谢产物的两种对映体在阻滞 $\alpha3\beta4$ nAChR 上是等效的（表 1），不过在这些研究中， $(-)$ -EDDP 与美加明之间的 IC_{50} 值差异是统计学上显著的 ($p < 0.02$)，而 $(+)$ -EDDP 则不然 ($0.05 < p < 0.1$)。

图 6 显示美沙酮、(+)-EDDP、LAAM 和美加明对烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 从 KX α 3 β 4R2 细胞中溢出的抑制作用对比。如实验工艺下所述测量 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出。向细胞加载 $^{86}\text{Rb}^+$ ，然后在有或没有所示浓度外消旋美沙酮、(+)-EDDP、LAAM 或美加明的存在下暴露于单独的缓冲液（基础释放）或者含有 100 μM 烟碱的缓冲液达 2 分钟。 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出以所负载的 $^{86}\text{Rb}^+$ 百分比表示，对照值被定义为在没有美沙酮的存在下受 100 μM 烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出。

美沙酮代谢产物和结构类似物对 nAChR 功能的非竞争性阻滞。这里所检查的化合物没有一个有效地竞争 [^3H] EB 结合位点，提示了象美沙酮一样，它们经由非竞争性机理阻滞受体功能。为了更直接地检查这一点，检查了(+)-EDDP 和 LAAM 对受烟碱活化的受体浓度-响应曲线的影响。如实验工艺下所述测量 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出。向细胞加载 $^{86}\text{Rb}^+$ ，然后在有或没有（对照）0.5 μM EDDP 或 3 μM LAAM 的存在下暴露于含有递增浓度烟碱的缓冲液达 2 分钟。计算 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出，为所负载的 $^{86}\text{Rb}^+$ 百分比， EC_{50} 被定义为在没有拮抗剂存在下的最大响应。所示曲线来自单一的实验，测量一式四份。在 0.5 μM (+)-EDDP 的存在下和在 3 μM LAAM 的存在下，烟碱刺激的对照细胞 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出的 EC_{50} 值分别为对照的 28.2 ± 1.5 、 25.5 ± 1.5 和 $18.8 \pm 1.4 \mu\text{M}^*$ 。在 0.5 μM (+)-EDDP 和 3 μM LAAM 的存在下， E_{max} 值分别为对照的 $60 \pm 3\%^{**}$ 和 $44 \pm 5\%^{**}$ 。数值是平均 $\pm$ 标准误差，来自三次独立的实验。显著不同于对照值的树脂分别用 $*p < 0.05$ 和 $^{**}p < 0.01$ 表示。如图 7 所示，这些化合物都充当 α 3 β 4 烟碱受体的非竞争性阻滞剂。

讨论

我们研究了美沙酮及其代谢产物以及美沙酮的三种结构类似物对在 KX α 3 β 4R2 细胞中稳定表达的大鼠 α 3 β 4 nAChRs 功能的影响。所有这些化合物都以浓度依赖性方式抑制烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出，与美加明相比，效力是相当高的。确切而言，美沙酮的主要氧化代谢产物 EDDP 是已有报道的最有力的烟碱拮抗剂之一， IC_{50} 约 0.4 μM 。

在美沙酮、EDDP 和 LAMM 的存在下，受体介导的最大响应有明显

降低，而烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出的 EC_{50} 值没有实质性改变，这清楚地表明了这些化合物阻滞 nAChR 的非竞争性机理。美沙酮、其代谢产物和其结构类似物都没有有效地竞争 $[^3\text{H}]$ EB 结合位点，后者代表该受体的激动剂识别位点，这一观察结果也与非竞争性机理是一致的。总之，这些数据表明，所有这些化合物最有可能在 $\alpha 3\beta 4$ nAChR 通道内阻滞。在美沙酮和 LAAM 的存在下，烟碱刺激的 $^{86}\text{Rb}^+$ 溢出的 EC_{50} 值似乎还有轻微的但是统计学上显著的降低，暗示了这些药物可能实际上增加烟碱对该受体的效力。尽管烟碱 EC_{50} 值的微小差异极有可能代表了统计学上的人为现象，不过我们不能排除变构效应。

美沙酮及其代谢产物的 (+)-和 (-)-对映体在阻滞 nAChR 上是等效的。这与美沙酮对阿片受体的激动作用相反，后者几乎完全归因于它的 (-)-对映体。因此，美沙酮及其代谢产物的 (+)-对映体的高效力应当可以阻滞烟碱受体，而没有必要刺激阿片受体。这可以继而允许这些 (+)-对映体用在这样的状况中，其中阻滞神经元烟碱受体可能是有益的。例如，受体被美加明阻滞据报道有助于戒烟 (Rose et al., 1994, 1998)，最有力的美沙酮代谢产物大约是美加明效力的两倍。另外，烟碱受体被认为在有些止痛途径中扮演可能很重要的角色 (Flores, 2000)。尽管止痛经常与烟碱激动剂有关，这些作用也没有得到完全的认识，有可能烟碱拮抗剂也能有助于止痛 (Hamann and Martin, 1992)。如果这对美沙酮及其代谢产物而言也是如此，它们通过烟碱机理的止痛效果也许将是受阿片受体介导的止痛机理的补充。在面临阿片耐受性和/或上限效应的问题时，这一点将是特别有用的。事实上，阻滞 NMDA 和烟碱受体的右甲吗喃和 (+)-美沙酮据报道都削弱了吗啡止痛耐受性的发展 (Elliott et al., 1994; Davis and Inturrisi, 1999)。

单一剂量之后的血浆美沙酮浓度大约是 $0.25\mu\text{M}$ (Inturrisi and Verebely, 1972)，长期服用美沙酮的患者的稳态浓度可以超过 $1\mu\text{M}$ (de Vos et al., 1995; Alburges et al., 1996; Dyer et al., 1999)。在这些浓度下，可以预期美沙酮产生显著的 $\alpha 3\beta 4$ 烟碱受体阻滞。更有力的 EDDP 的稳态血浆浓度通常要低得多，但是在美沙酮给药之后的峰

浓度可以达到 0.2 μ M (de Vos et al., 1995).

还应当注意, (+)-美沙酮阻滞 NMDA 受体通道的效力与对烟碱受体的作用相似, 不过略低 (Gorman et al., 1997; Stringer et al., 2000). 美沙酮阻滞 NMDA 受体也与它的止痛作用有联系 (Shimoyama et al., 1997; Davis and Inturrisi, 1999), 特别是与它治疗慢性和/或神经病性疼痛的潜在有用性有联系 (Elliott et al., 1995; Hewitt, 2000; Stringer et al., 2000). 另外, 美沙酮对吗啡耐受性可能的弱化作用可能牵涉 NMDA 受体 (Gorman et al., 1997; Davis and Inturrisi, 1999). 不过在这一点上, EDDP 和 (+)-美沙酮对烟碱受体的阻滞也可能直接有助于止痛作用, 甚至直接有助于吗啡耐受性的弱化作用. 因而, 有可能美沙酮及其代谢产物影响三种不同的与止痛途径和阿片耐受性有关的神经传递系统.

因此, 本发明的化合物通过与通道阻滞一致的非竞争性机理阻滞 $\alpha 3 \beta 4$ 烟碱胆碱能受体. 美沙酮及其代谢产物的 (+)-和 (-)-对映体都是有活性的; 因此, 这些化合物、特别是 EDDP 的 (+)-对映体在阻滞烟碱受体中的高效力应当可以使它们用作烟碱受体的探针, 而不会影响阿片受体.

化合物

在描述化合物时, 使用下列定义, 它们各自包括其所有可能的几何异构形式、外消旋形式、非对映异构形式和对映异构形式.

术语烷基包括支链和直链的、饱和和不饱和的、取代和未取代的烷基. 烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等.

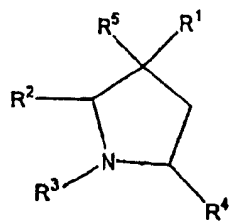
术语烯基表示烯属不饱和烃基, 直链或支链的, 它可以是取代的或未取代的.

术语炔基表示具有 1 或 2 个炔键的直链或支链烃基, 它可以是取代的或未取代的.

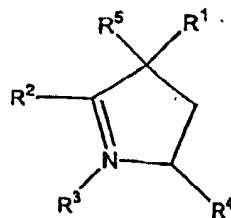
术语芳基表示苯基, 它可以被 1-5 个取代基取代.

术语氮杂芳族基团表示含有 1-3 个氮原子的芳族环, 它可以被 1-5 个取代基取代.

这些化合物的通用结构如下式 I 和 II 所示, 包括其所有可能的几何异构形式、外消旋形式、非对映异构形式和对映异构形式:



式 I



式 II

其中:

R^1 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烯基和具有 1-5 个取代基的芳基或氮杂芳族基团, 取代基独立地选自由氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基、芳基- (C_1-C_6) 烷基、N-甲氨基、N,N-二甲氨基、羧酸根、 (C_1-C_3) 烷基羧酸根、醛、乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、氰基、氨基、N-甲氨基甲基、N,N-二甲氨基甲基、甲酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙酰基、丙酰基、甲酰基、苯甲酰基、硫酸根、甲基硫酸根、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、巯基、甲巯基、乙巯基、丙巯基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、炔丙基、硝基、氨基甲酰基、脲基、叠氮基、异氰酸根、硫代异氰酸根、羟基氨基和亚硝基组成的组;

R^2 是氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基, 式 I 中, R^2 还可以选自 $O=$ 或 $HN=$;

R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基和芳基- (C_1-C_6) 烷基; 优选地, R^3 是甲基或乙基;

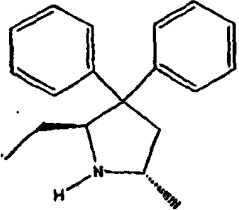
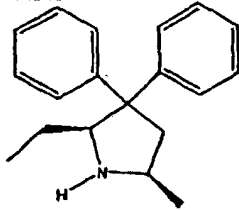
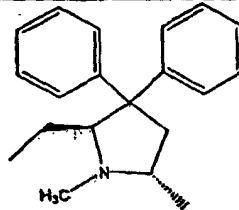
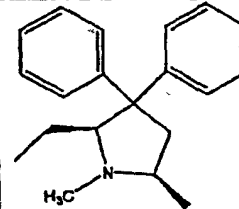
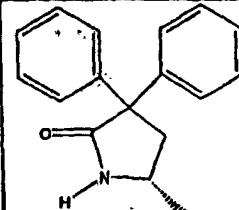
R^4 是 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基;

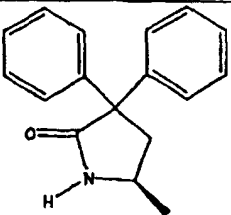
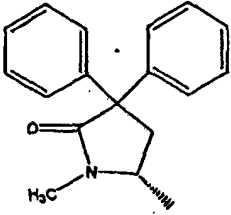
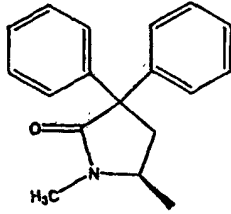
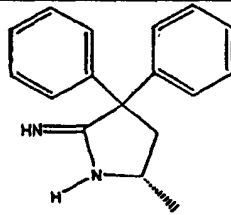
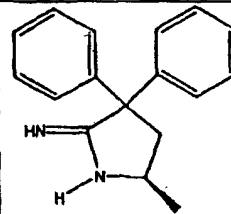
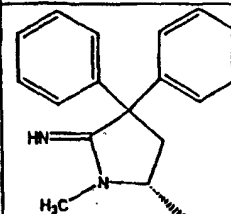
R^5 是具有 1-5 个取代基的芳基或氮杂芳族基团, 取代基独立地选自由氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基、芳基- (C_1-C_6) 烷基、N-甲氨基、N,N-二甲氨基、羧酸根、 (C_1-C_3) 烷基羧酸根、醛、乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、氰基、氨基、N-甲氨基甲基、N,N-二甲氨基甲基、甲酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙

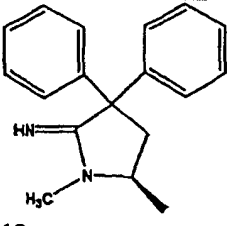
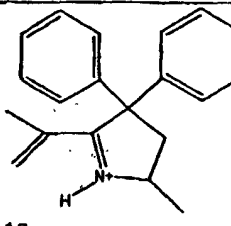
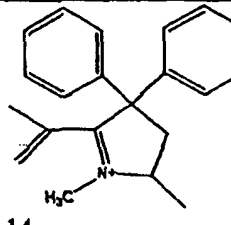
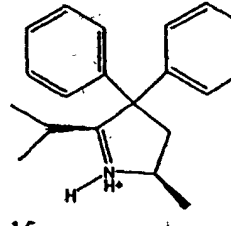
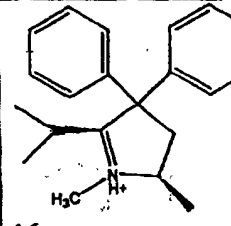
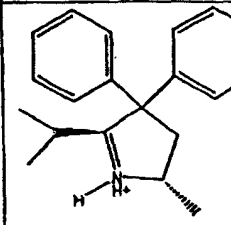
酰基、丙酰基、甲酰基、苯甲酰基、硫酸根、甲基硫酸根、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、巯基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、炔丙基、硝基、氨基甲酰基、脒基、叠氮基、异氰酸根、硫代异氰酸根、羟基氨基和亚硝基组成的组，并且可以构成与 R^1 连接的键，得到共轭的环系。

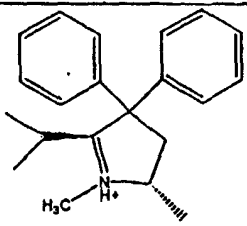
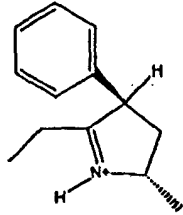
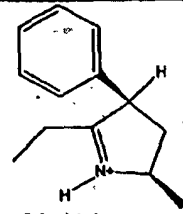
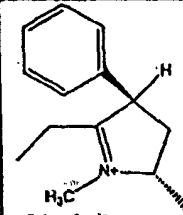
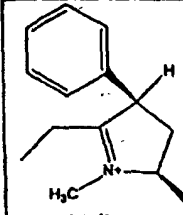
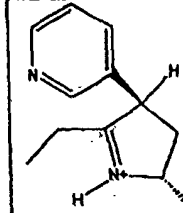
化合物可以是药学上可接受的盐的形式，包括但不限于无机酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐；有机酸加成盐，例如乙酸盐、半乳糖二酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、羟乙酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、水杨酸盐、对-甲苯磺酸盐、苯磺酸盐和抗坏血酸盐；酸性氨基酸的盐，例如天冬氨酸盐和谷氨酸盐；盐在有些情况下可以是水合物或与醇和其他溶剂的溶剂化物。盐形式可以这样制备，将适当的胺与酸混合在常规溶剂中，溶剂中含有或者没有醇或水。

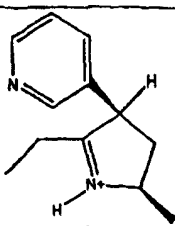
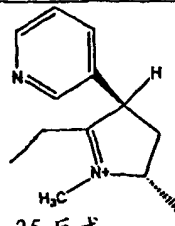
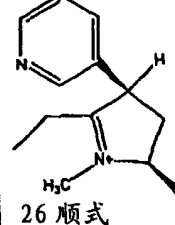
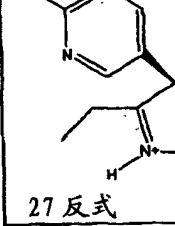
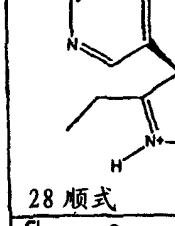
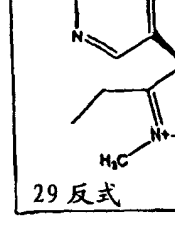
更具体而言，涵盖下列化合物：

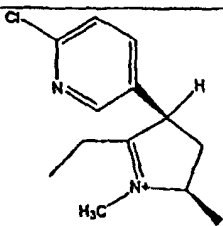
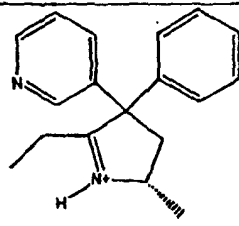
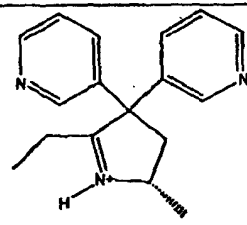
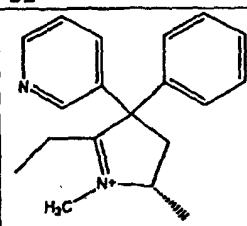
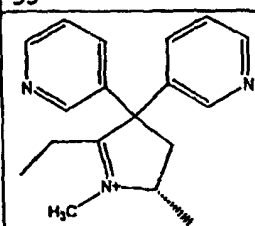
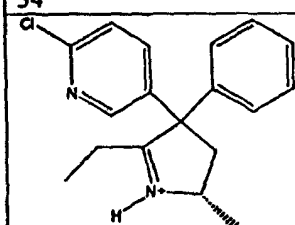
结构	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	式/系列
 1 (反式)	C	苯基	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	苯基	I/1
 2 (顺式)	C	苯基	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	苯基	I/1
 3 (反式)	C	苯基	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	苯基	I/1
 4 (反式)	C	苯基	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	苯基	I/1
 5	C	苯基	=O	H	CH ₃	苯基	I/1

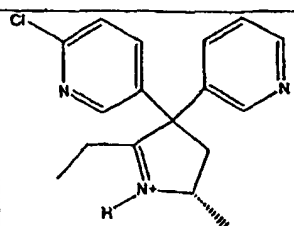
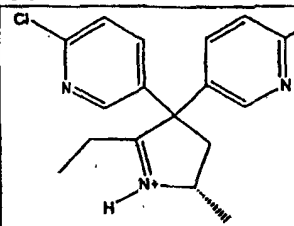
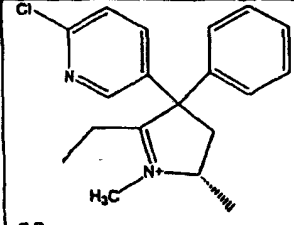
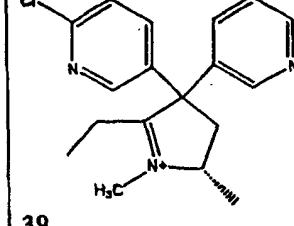
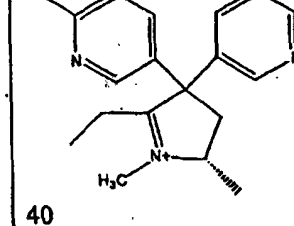
结构	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	式/系列
 6	C	苯基	=O	H	CH ₃	苯基	I/1
 7	C	苯基	=O	CH ₃	CH ₃	苯基	I/1
 8	C	苯基	=O	CH ₃	CH ₃	苯基	I/1
 9	C	苯基	=NH	H	CH ₃	苯基	I/1
 10	C	苯基	=NH	H	CH ₃	苯基	I/1
 11	C	苯基	=NCH ₃	H	CH ₃	苯基	I/1

结构	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	式/系列
 12	C	苯基	=NCH ₃	H	CH ₃	苯基	I/1
 13	C	苯基	-CCH ₃ CH ₂	H	CH ₃	苯基	IV/1
 14	C	苯基	-CCH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	苯基	II/1
 15	C	苯基	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	苯基	II/1
 16	C	苯基	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	苯基	II/1
 17	C	苯基	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	苯基	II/1

结构	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	式/系列
 18	C	苯基	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	苯基	II/1
 19 反式	C	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	苯基	II/2
 20 顺式	C	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	苯基	II/2
 21 反式	C	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	苯基	II/2
 22 顺式	C	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	苯基	II/2
 23 反式	N	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	3-吡啶基	II/2

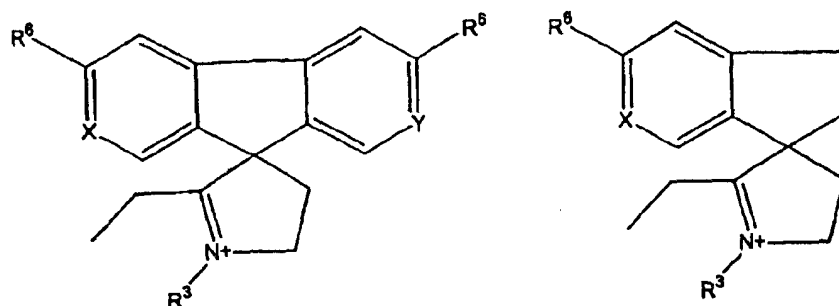
结构	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	式/系列
 24 顺式	N	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	3-吡啶基	II/2
 25 反式	N	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-吡啶基	II/2
 26 顺式	N	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-吡啶基	II/2
 27 反式	N	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II/2
 28 顺式	N	H	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II/2
 29 反式	N	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯-3-吡啶基	II/2

结构	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	式/系列
 30 顺式	N	H	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯- 3-吡啶基	II/2
 31	N	苯基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	吡啶基	II/1
 32	N	吡啶基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	吡啶基	II/1
 33	N	苯基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	吡啶基	II/1
 34	N	吡啶基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	吡啶基	II/1
 35	N	苯基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯- 3-吡啶基	II/1

结构	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	式/系列
 36	N	吡啶基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯- 3- 吡啶基	II/1
 37	N	4-氯- 3- 吡啶基	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	4-氯- 3- 吡啶基	II/1
 38	N	苯基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯- 3- 吡啶基	II/1
 39	N	吡啶基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯- 3- 吡啶基	II/1
 40	N	4-氯- 3- 吡啶基	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-氯- 3- 吡啶基	II/1

* =N 表示五元环中在 R³ 与携带 R² 的碳原子之间存在双键。

还可以使用其中 R^5 与 R^1 键合的化合物, 例如下述那些, 通过上述化合物合成的简单改变即可制备。



其中

X 和 Y 独立地选自自由 C 和 N 组成的组;

R^3 是如上所述的;

R^6 独立地选自自由氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、芳基、芳基- (C_1-C_6) 烷基、N-甲氨基、N,N-二甲氨基、羧酸根、 (C_1-C_3) 烷基羧酸根、醛、乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、氰基、氨基、N-甲氨基甲基、N,N-二甲氨基甲基、甲酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙酰基、丙酰基、甲酰基、苯甲酰基、硫酸根、甲基硫酸根、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、巯基、甲巯基、乙巯基、丙巯基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、炔丙基、硝基、氨基甲酰基、脲基、叠氨基、异氰酸根、硫代异氰酸根、羟基氨基组成的组。

示范性合成

图 8 和 9 显示一些示范性合成反应, 可以用于制备这些化合物。在合成中所公开的化合物包括所有可能的几何异构形式、外消旋形式、非对映异构形式和对映异构形式, 另有注明除外。括号内所列举的结构对应于上表中所列举的那些。本领域技术人员将认识到, 这些化合物可以借助其他合成反应生成, 对这些合成的简单改变将制得相似的产物, 所有这些均被视为属于本发明的范围。

系列 1

图 8 显示基本的合成反应, 制得化合物(f) (结构 9 和 10)。首先, 将溴苯(a)或溴杂环——其中 X 是任意位置的杂原子——与 CH_3CN 和

KNH_2 混合在液氨中, 得到 (b)。然后在 $105 - 110^\circ\text{C}$ 下与第二种溴苯或杂环——其中 Y 是任意位置的杂原子, 与 X 是独立选择的——和 Br_2 混合, 得到二苯基氯化物 (c)。然后使该产物在碱性溶液中与亚叔丁基甲氧基化物反应, 得到化合物 (d)。使化合物 (d) 与 SOCl_2 和氨反应, 生成化合物 (f), 为脒基类似物。本领域技术人员将认识到, 按照这种合成, 借助相似的方法可以简单地制备化合物 11 和 12 和其他。

化合物 (g) 和 (j) 的合成

使化合物 (f) 进一步与 1.2N HCl 和 NaNO_2 反应约 1 小时, 得到化合物 (g) (结构 5 和 6)。该混合物与 LAH/THF 反应得到化合物 (j), 它们也可以用在本文所公开的方法中。

化合物 (h) 和 (k) 的合成

开始于上述终止于化合物 (g) 的反应, 进一步与 CH_3I 的反应用甲基取代五元环的氮, 得到化合物 (h) (结构 7 和 8)。使该混合物与 LAH/THF 反应得到化合物 (k)。

化合物 (i)、(l)、(m)、(n)、(o) 和 (p) 的合成

继续生成化合物 (h) 的反应, 进一步与 EtLi 反应, 打开双键氧, 得到化合物 (i) (结构 33 和 34)。化合物 (i) 是其他三条反应链的基础。

使化合物 (i) 与 MCPBA 和 CHCl_3 在 0°C 下反应 12 小时, 生成化合物 (l)。然后使其与 NaBH_4 反应, 生成化合物 (m) (结构 1 和 2)。

使化合物 (i) 与 NaBH_4 反应, 生成化合物 (n) (结构 3 和 4)。

使化合物 (i) 与 HCHO 和 CH_3OH 反应, 生成化合物 (o) (结构 14), 然后与 H_2 和 Pd-C 反应, 得到化合物 (p) (结构 16 和 18)。

系列 2

第二系列的合成反应等同于第一系列, 但是省略混合第二种溴苯 (b_2) 或溴杂环的第二步。从而制备相似的单苯基化合物。图 9 阐述第二系列的合成反应。平行于系列 1 的化合物用下标 2 表示。

止痛和滥用的制止

为了确认关于本发明化合物事实上的确具有止痛效果的怀疑, 发

明人利用小鼠进行了实验。图 10 显示对纯系成年 Swiss-Webster 小鼠所进行的实验的结果。向小鼠大脑内给以 EDDP 的每种对映体, 剂量 $40\mu\text{g}$ 。利用温水撤尾伤害感受测定法监测动物的基线敏感性, 监测撤尾潜伏期作为止痛的量度。结果证明, 撤尾潜伏期因 EDDP 对映体给药而延长了。因而, 显然 d-美沙酮代谢产物 EDDP 具有显著的止痛效果。同样, 预期代谢产物 EMDP 和 EDDP 与 EMDP 的结构类似物都是如此。图 11 和 12 阐述 EDDP 浓度对抑制烟碱活化电流的影响, 这是止痛效果的解释之一。

正如上面所详细讨论的, 发明人相信 d-美沙酮代谢产物和它们的类似物阻滞烟碱 $\alpha 3\beta 4$ 受体。最近, 已经报道 $\alpha 3\beta 4$ 阻滞剂右甲吗喃和 dextrorphan 实际上制止滥用性物质的滥用。Glick 等报道了当暴露于 $5 - 30\text{mg/kg}$ 这些特异性 $\alpha 3\beta 4$ 阻滞剂时, 大鼠自我服用吗啡、脱氧麻黄碱和烟碱都减少了。Glick SD, Maisonneuve IM, Dickinson HA, Kitchen BA; Comparative effects of dextromethorphan and dextrorphan on morphine, methamphetamine, and nicotine self-administration in rats; Eur J Pharmacol. 2001 Jun 22; 422 (1-3): 87-90。由于发现了 d-美沙酮代谢产物和它们的结构类似物是 $\alpha 3\beta 4$ 阻滞剂, 本发明人认为 d-美沙酮代谢产物和它们的类似物也具有这类制止效果。

发明人不希望受此理论所限, 但是相信 d-美沙酮代谢产物或结构类似物干扰滥用性物质的奖赏组分 (reward component)。奖赏组分经常被认为是具有欣快效果的, 诱发寻求药物的行为。d-美沙酮代谢产物或结构类似物的给药干扰这些效果, 其结果是制止滥用。这类给药将有助于戒烟和制止更多核心物质的滥用。

因此, d-美沙酮代谢产物或它们的结构类似物的给药实际上能够终止滥用性物质的滥用, 从阿片类到烟碱。

给药

本发明的化合物可以按有效量或有效剂量对患者给药, 以减轻疼痛和/或制止滥用性物质的滥用。在另一种实施方式中, 在单一的药物

组合物中将化合物与滥用性物质联合给药，特别是阿片类或其他止痛剂。在这种方案中，本发明的化合物有助于止痛效果，还制止相伴化合物的滥用。因而，患者受益于化合物的加和止痛效果，同时获得减少滥用可能性的加和益处。在另一种实施方式中，将本发明的化合物独立于滥用性物质给药，以诱导止痛。在另一种实施方式中，化合物的独立给药起到制止单独给药的滥用性物质的滥用的作用。

“有效量”、“治疗量”或“有效剂量”表示足以引起所需药理作用或治疗效果的量，从而导致病症或障碍的有效预防或治疗。因而，在治疗 CNS 障碍时，化合物的有效量是足以穿过受治疗者血脑屏障以干扰受治疗者大脑中有关受体部位的量。病症或障碍的预防表现为延迟该病症或障碍症状的发生。病症或障碍的治疗表现为减少与该病症或障碍有关的症状，或者改善该病症或障碍症状的复发。

有效剂量可以因各种因素而异，例如患者的状况、障碍症状的严重性、年龄、体重、代谢状态、伴随的药物治疗和药物组合物的给药方式。通常，化合物的有效剂量一般要求按约 0.1 至 500mg/kg 受治疗者体重的量给以化合物。在本发明的一种实施方式中，每天给以约 0.1 至约 300mg/kg 的剂量，没有期限或者直至与该病症或障碍有关的症状停止。优选地，每天给以约 1.0 至 50mg/kg 体重。在肠胃外给药时，所需剂量较小。

本领域技术人员将认识到，本发明的化合物可以与适合的药用成分结合构成药物组合物，用于适当的给药。这类组合物可以把活性成分仅限于本发明的化合物，或者可以可选地包括其他活性成分或多种本发明化合物。

药物组合物

本发明的化合物可用在药物组合物中，用于对哺乳动物全身给药，包括人类，作为单一的成分或者作为主要的或附属的成分，联合任意其他的药物治疗、化学、药物或非药物疗法，或它们的组合。除了化合物以外，根据本发明的药物组合物还可以包括一种或多种药用成分，包括载体、赋形剂、活性剂、填充剂等。

化合物或其药学上可接受的盐或配合物的给药可以即时进行，或者作为单一的剂量，或者间歇地给药，或者按有规律的方式，期限未定，或者连续输注，期限未定，可接受的给药途径包括但不限于口服、颊、鼻内、肺、透皮、直肠、阴道、皮内、鞘内、静脉内、肌内和/或皮下途径。

药物制剂可以采用单元剂型，例如片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、栓剂、无菌的肠胃外溶液或悬液、无菌的非肠胃外溶液或悬液、口服溶液或悬液、水包油型或油包水型乳剂等，含有适量的活性成分。局部用药可以是软膏剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、喷雾剂、灌洗剂等的形式。就口服给药而言，可以利用本发明的化合物制备固体或液体单元剂型。

流体或固体单元剂型容易制成口服给药的。例如，可以将化合物与常规的成分混合，例如磷酸二钙、硅酸铝镁、硬脂酸镁、硫酸钙、淀粉、滑石、乳糖、阿拉伯胶、甲基纤维素和起到药物赋形剂或载体作用的相似材料。可以可选地使用缓释制剂。胶囊剂可以这样配制，将化合物与惰性药物稀释剂混合，将该混合物填充在适当大小的硬明胶胶囊内。如果需要软胶囊剂，可以借助机器将化合物浆液（或其他分散体）与适合的植物油、轻质石油或其他惰性油包封在明胶胶囊内。

悬液、糖浆剂和酏剂可以用于流体单元剂型的口服给药。包括油的流体制剂可以使用油溶性形式。从植物油、例如玉米油、花生油或红花油以及矫味剂、甜味剂和任何防腐剂制备可接受的流体制剂。可以向水加入表面活性剂，形成用于流体剂型的糖浆剂。可以使用水-醇性药物制剂，它具有可接受的甜味剂，例如糖、糖精或生物甜味剂，和矫味剂，为酏剂的形式。

还可以利用本领域标准技术得到用于肠胃外和栓剂给药的药物组合物。这些化合物的另一优选用途是透皮肠胃外药物制剂，用于哺乳动物，例如人类。

上述和其他化合物可以单独存在于药库中，或者是与药物载体组合的形式。出于本发明的目的可接受的药物载体是本领域已知的载体，

它们不会不利地影响药物、宿主或者包含药物释放装置的材料。适合的药物载体包括无菌的水、盐水、葡萄糖、葡萄糖的水或盐水溶液、蓖麻油与环氧乙烷的缩合产物——结合有约 30 至约 35 摩尔环氧乙烷每摩尔蓖麻油——、液体酸、低级链烷醇、油（例如玉米油、花生油、芝麻油等）、乳化剂——例如脂肪酸的一-或二-甘油酯或磷脂（例如卵磷脂等）、二醇、聚亚烷基二醇、在悬浮剂（例如羧甲基纤维素钠）存在下的水性介质、藻酸钠、聚（乙烯吡咯烷酮）等等（单独或者与适合的分散剂联用，例如卵磷脂），或者聚氧乙烯硬脂酸酯等。本发明的载体还可以含有助剂，例如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂等，以及渗透增强剂。

尽管已经关于其具体方式描述了本发明，不过本领域技术人员将领会到，多种等价方式可以取代本文所述的指定要素，而不背离如下权利要求所述的本发明范围和精神。

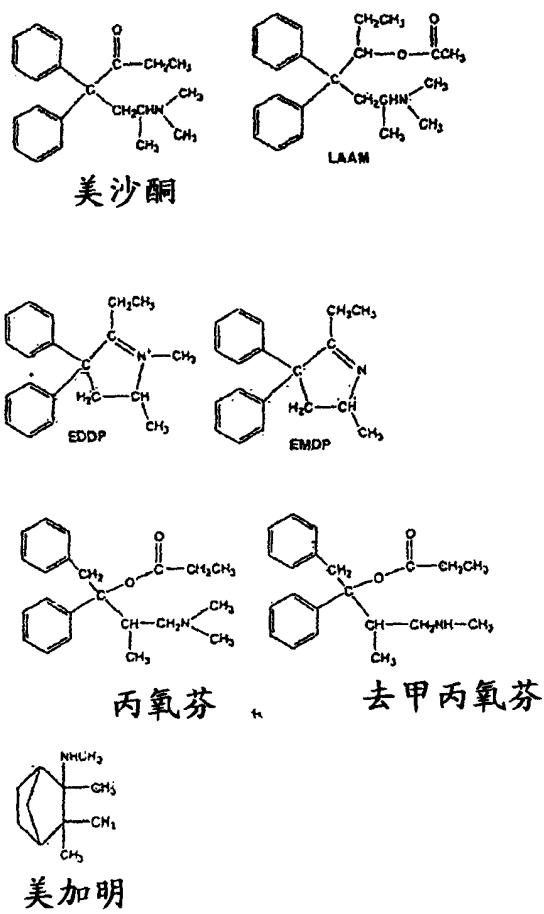


图1

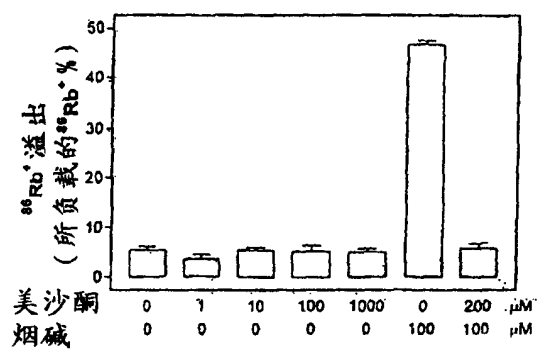


图2

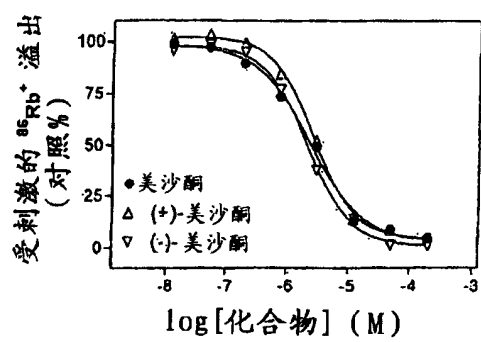


图3

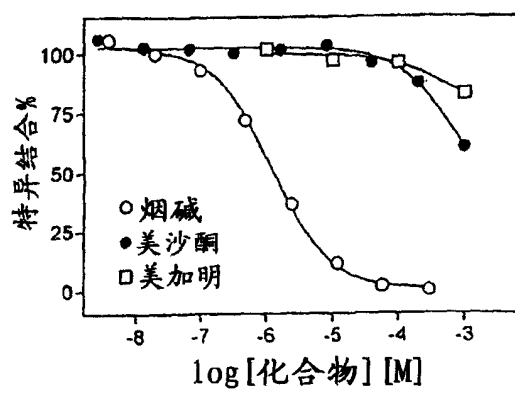


图 4

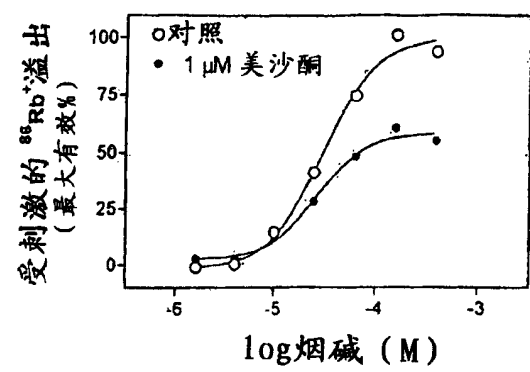


图 5

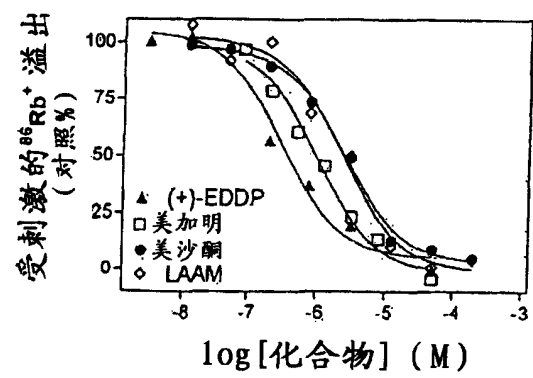


图6

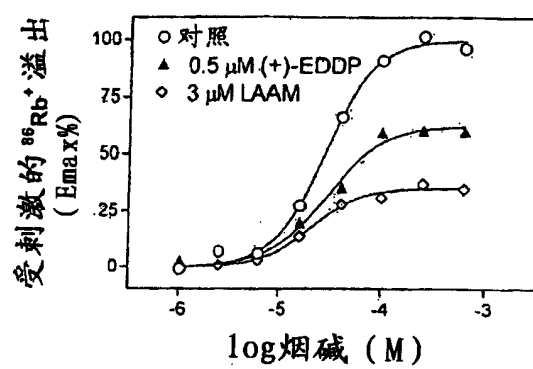


图7

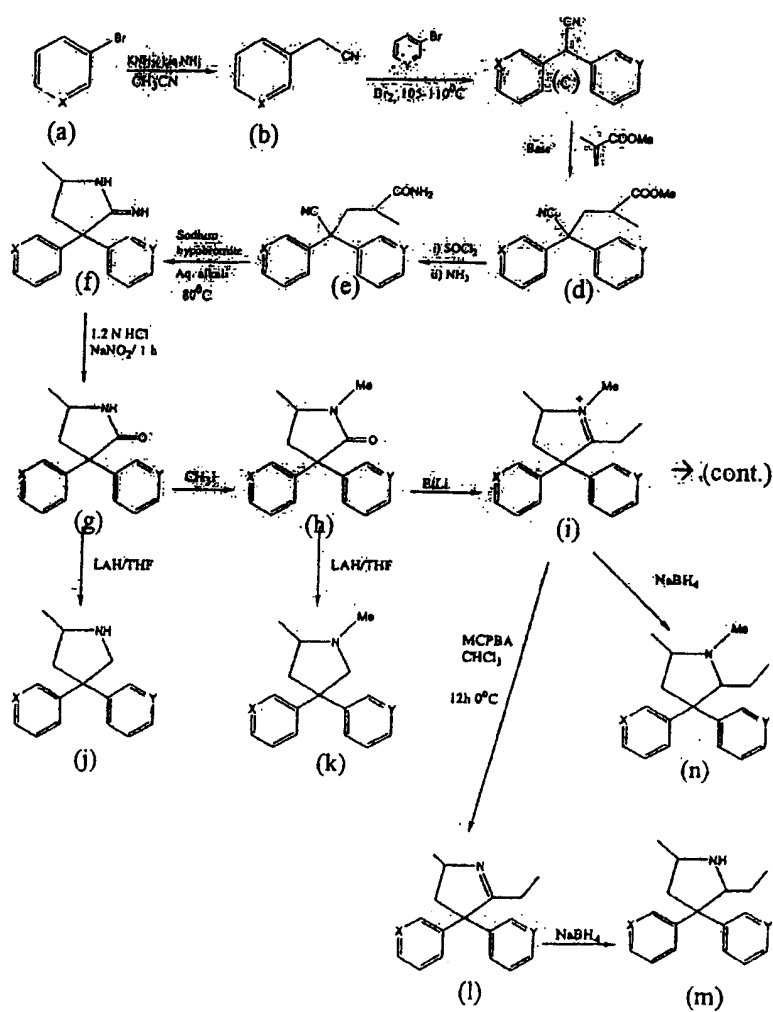


图 8

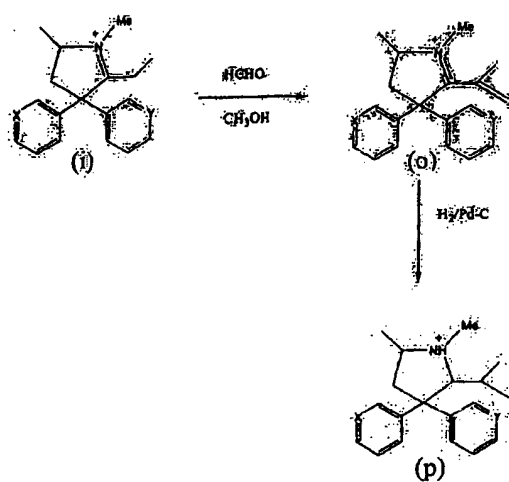


图8 (续)

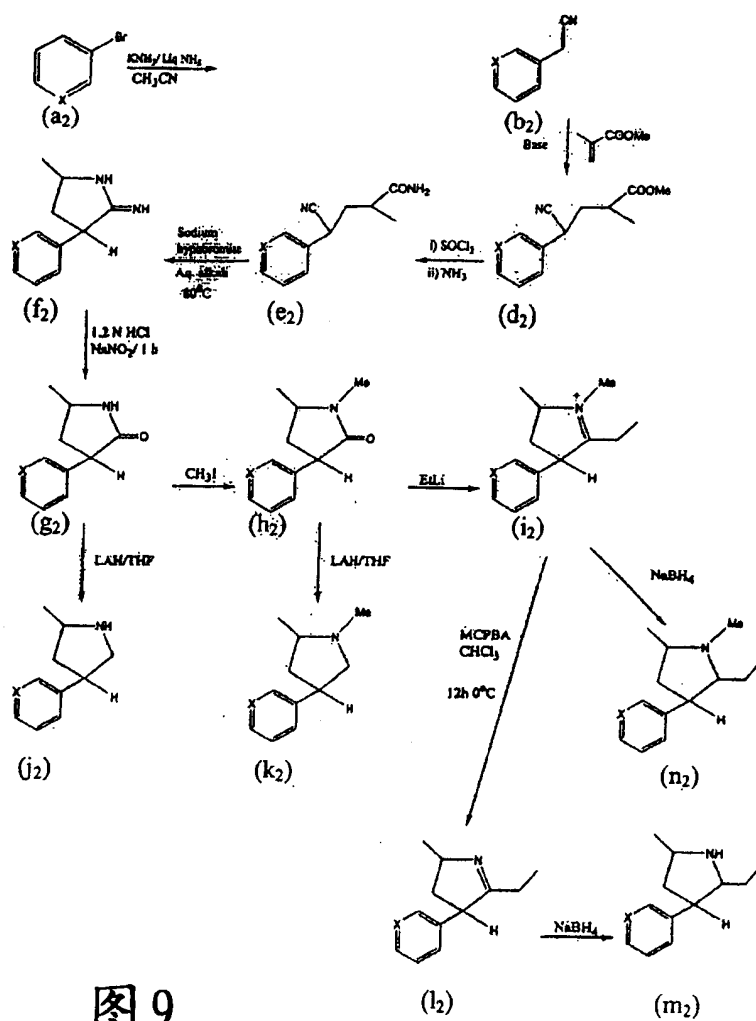


图 9

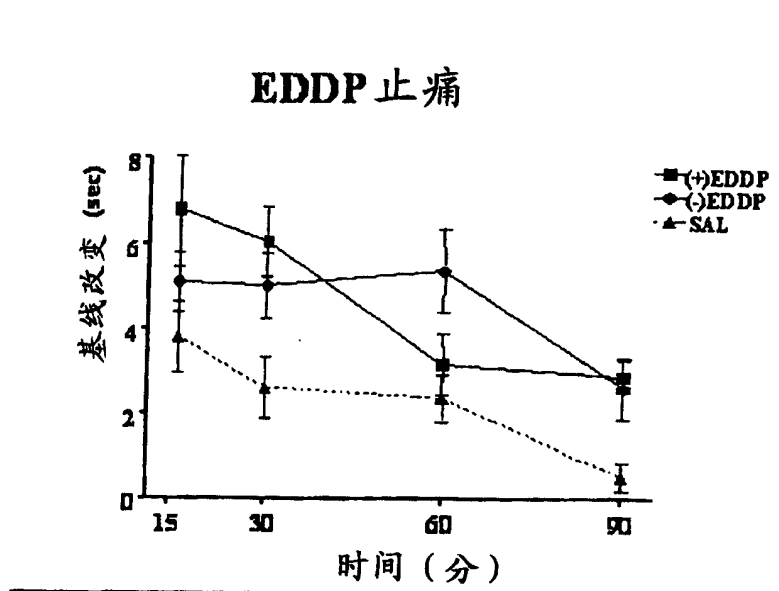


图10

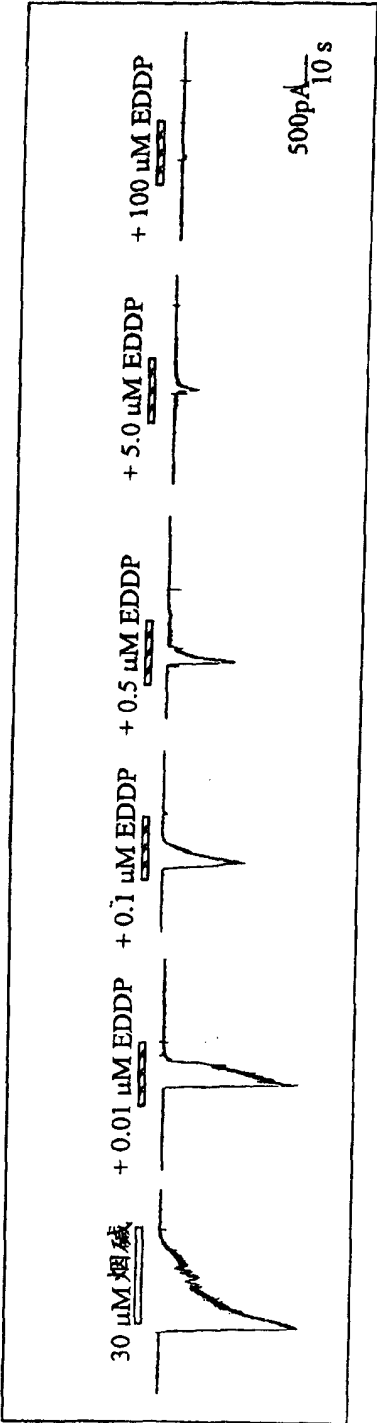


图11

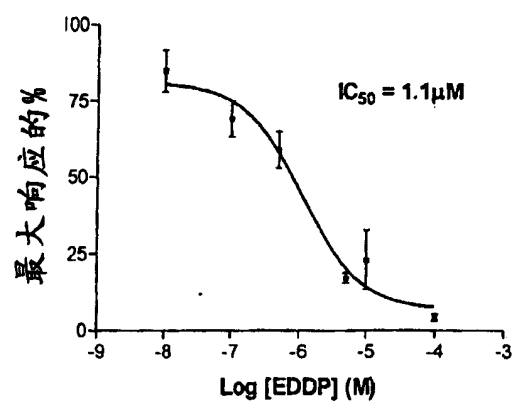


图12

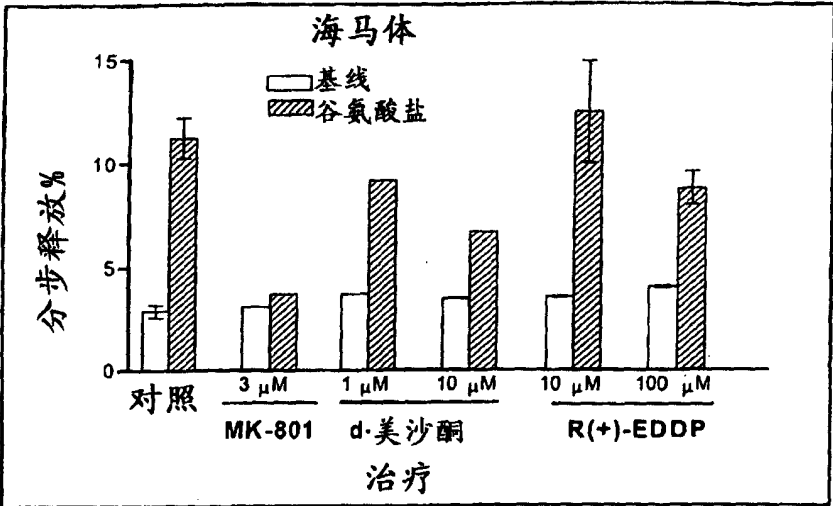


图13

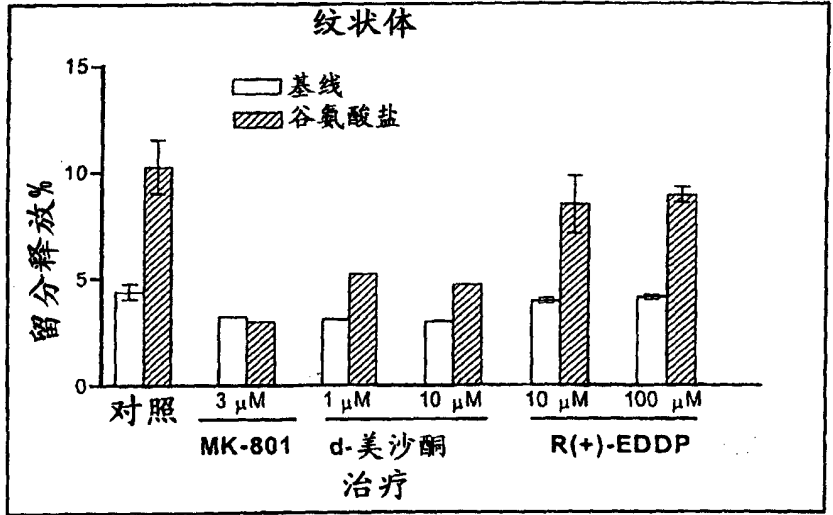


图14