

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03824990.1

[51] Int. Cl.

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 235/00 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100402529C

[22] 申请日 2003.9.5 [21] 申请号 03824990.1

[30] 优先权

[32] 2002.9.9 [33] US [31] 60/409,134

[86] 国际申请 PCT/US2003/027956 2003.9.5

[87] 国际公布 WO2004/022558 英 2004.3.18

[85] 进入国家阶段日期 2005.5.8

[73] 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 K·巴蒂斯塔 G·比南

P·J·康诺利 A·B·赖茨

T·摩甘罗斯 M·斯科特

S·A·米德莱顿 M·奥尔西尼

[56] 参考文献

WO0107050A 2001.2.1

WO0006545A 2000.2.10

EP0997464A 2000.5.3

审查员 蔡 雷

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

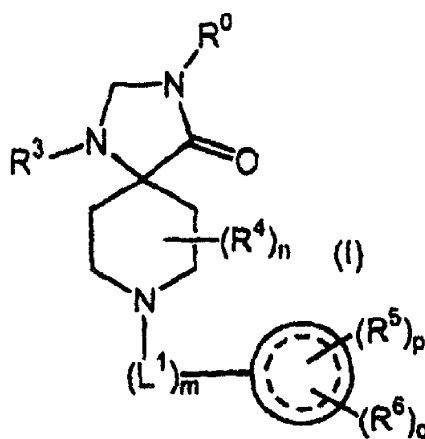
权利要求书 21 页 说明书 199 页

[54] 发明名称

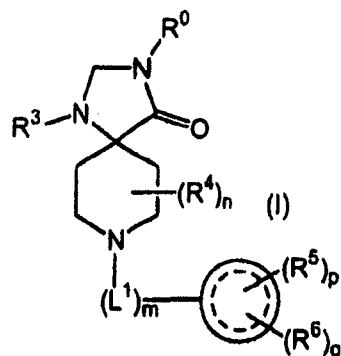
用于治疗 ORL-1 受体介导疾病的羟基烷基取代的 1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的羟基烷基取代的 1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮的通式衍生物: 其中所有变量如本文定义, 用于治疗 ORL-1G-蛋白偶联受体介导疾病和病症。更详细地讲, 本发明化合物用于治疗如焦虑、抑郁症、恐慌、躁狂症、痴呆、双相性精神障碍、物质滥用、神经病性痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏头痛、哮喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癫痫、高血压、肥胖症、进食障碍疾病、瘾癖、糖尿病、心律失常、过敏性肠综合征、节段性回肠炎、尿失禁、肾上腺失调、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力不集中的过度反应症(ADHD)、阿尔茨海默病等疾病和病症, 用于改善认知或记忆和用于情绪稳定。

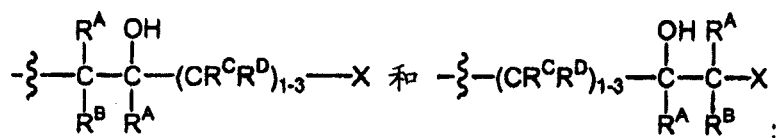


1. 一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,



其中

R^0 选自



R^{A} 和 R^{B} 各自独立选自氢;

R^{C} 和 R^{D} 各自独立选自氢;

X 选自 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 和 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4} \text{ 烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$; 其中 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4} \text{ 烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 的烷基部分任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羧基、羟基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基或 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$;

R^1 和 R^2 各自独立选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基羰基、环烷基、环烷基- C_{1-4} 烷基、部分不饱和碳环基、部分不饱和碳环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂环烷基、杂环烷基- C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -环烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -芳 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(部分不饱和碳环基)、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -杂环烷基; 其中单独或作为取代基一部分的所述 C_{1-8} 烷基、环烷基、部分不饱和碳环基、芳基、芳 C_{1-8} 烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、

羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $N(R^E)-C(O)C(CH_3)_3$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R^E)-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(R^E)-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、芳基、芳氧基、环烷基、杂芳基、芳基取代的杂芳基氨基磺酰基或 C_{1-6} 烷基硫基；

或者当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时， R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成杂芳基或杂环烷基；其中所述杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂环烷基、二(C_{1-6})烷基氨基-羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- $N(R^E)$ -或芳氨基- C_{1-4} 烷基；其中所述芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基或杂环烷基取代基任选进一步被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、苯基或取代的苯基；其中所述苯基上的取代基为一个或多个独立选自以下的取代基：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$ ；

R^3 选自任选被一个或多个独立选自卤素的取代基取代的芳基；

n 为 0；

m 为 0-1 的整数；

L^1 选自 C_{1-6} 烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个至两个独立选自以下的取代基取代：羟基、氟、 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；



选自环烷基、部分不饱和碳环基、芳基、杂芳基和杂环烷基；

p 为 0-5 的整数；

R^5 选自卤素、 C_{1-6} 烷基和三氟甲基；

q 为 0-1 的整数；

R^6 选自 $-(L^2)_{0-1}-R^7$;

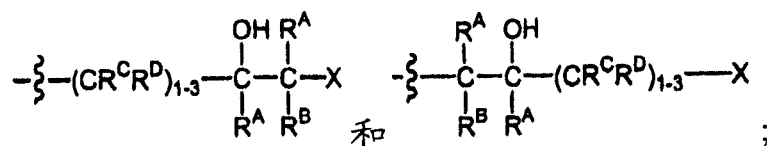
L^2 选自 $-C_{1-6}$ 烷基-、 $-C_{2-4}$ 烯基-、 $-C_{2-6}$ 炔基-、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)-、 $-C_{1-6}$ 烷基- $O-$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $S-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基-、 $-S-C_{1-6}$ 烷基-、 $-O-C_{2-6}$ 烷基- $O-$ 、 $-S-C_{2-6}$ 烷基- $S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}$ 烷基)-、 $-NH-SO_2-$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)- SO_2- 、 $-C(O)-O-$ 和 $-OC(O)-$;

R^7 选自芳基和杂芳基; 其中所述芳基和杂芳基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羟基、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-SO_2-N(R^E)_2$ 和 $-C(O)-N(R^E)_2$;

各 R^E 独立选自氢和 C_{1-4} 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^0 选自



R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 各自独立选自氢;

X 选自 $-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 和 $-S-(C_{2-4}$ 烷基)- NR^1R^2 ; 其中 $-S-(C_{2-4}$ 烷基)- NR^1R^2 的烷基部分任选被一至两个独立选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基或羧基;

R^1 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基、杂环烷基-烷基、环烷基-烷基、 $C(O)-C_{1-4}$ 烷基和 $-C(O)-$ 杂芳基;

其中单独或作为取代基一部分的所述 C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被一至三个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $N(R^E)-C(O)OC(CH_3)_3$ 、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、杂芳基、环烷基、1-苯基-吡唑-2-基-氨基磺酰基或 C_{1-4} 烷硫基;

R^2 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、环烷基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、部分不饱和碳环基、部分不饱和碳环基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂环烷基、杂环烷基- C_{1-4} 烷基、-C(O)- C_{1-4} 烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-芳 C_{1-4} 烷基、C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、-C(O)O-环烷基和-C(OO)- C_{1-4} 烷基;

其中单独或作为取代基一部分的所述 C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、部分不饱和碳环基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被一至三个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2$ - C_{1-4} 烷基、 $(CH_3)_3COC(O)-N(R^E)-C_{1-4}$ 烷基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、杂芳基、环烷基、1-苯基取代的杂芳基-氨基磺酰基、-C(O)- C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷硫基;

或者, 当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时, R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成杂芳基或杂环烷基;

其中所述杂芳基或杂环烷基任选被一至三个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、苯基、芳 C_{1-4} 烷基、杂环烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基-羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基或苯基氨基- C_{1-4} 烷基;

其中所述杂芳基或杂环烷基上的苯基或芳 C_{1-4} 烷基取代基任选被一个或两个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 或取代的苯基; 其中所述苯基上的取代基为一至三个独立选自卤素的取代基;

R^3 选自任选被一个或多个独立选自卤素的取代基取代的芳基;

n 为 0;

L^1 为 C_{1-4} 烷基; 其中所述 C_{1-4} 烷基任选被一个至两个独立选自以下的取代基取代: 羟基、氟、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

R^5 选自卤素、 C_{1-4} 烷基和三氟甲基；

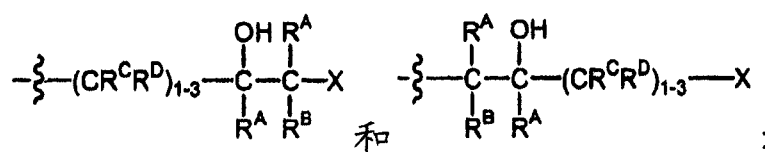
L^2 选自 $-C_{1-4}$ 烷基-、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^E)-$ 、 $-C(O)O-$ 和 $-OC(O)-$ ；

R^7 选自芳基和杂芳基；其中所述芳基和杂芳基任选被一至两个独立选自以下的取代基取代：羟基、羧基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、三氟甲基、三氟甲氧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基；

各 R^E 独立选自氢和 C_{1-4} 烷基。

3. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R^0 选自



R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 各自为氢；

X 选自 $-NR^1 R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 和 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1 R^2$ ；其中 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1 R^2$ 的烷基部分任选被羧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基取代；

R^1 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、芳 C_{1-4} 烷基和 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基；

其中单独或作为取代基一部分的所述 C_{1-4} 烷基或芳基任选被一至二个独立选自以下的取代基取代：羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 或 $N(R^E)-C(O)OC(CH_3)_3$ ；

R^2 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、部分不饱和碳环基、部分不饱和碳环基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂环烷基、杂环烷基- C_{1-4} 烷基、环烷基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)$ 芳 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)$ -杂芳基、 $-C(OO)$ -环烷基和 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基；

其中单独或作为取代基一部分的所述 C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、部分不饱和碳环基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被一至三个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $(CH_3)_3CO-C(O)-$

$N(R^E)$ - C_{1-4} 烷基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、杂芳基、环烷基、1-苯基-吡唑-2-基-氨基磺酰基或 C_{1-4} 烷硫基;

各 R^E 独立选自氢和 C_{1-4} 烷基;

或者, 当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时, R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成选自杂环烷基和杂芳基的基团;

其中所述杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苯基、芳 C_{1-4} 烷基、杂环烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基-羰基、叔丁氧基羰基氨基或苯基氨基- C_{1-4} 烷基;

其中所述苯基或芳 C_{1-4} 烷基取代基任选被一个或两个独立选自氯、三氟甲基或氯苯基的取代基取代;

R^3 为任选被一个或多个独立选自卤素的取代基取代的芳基;

n 为 0;

L^1 为 C_{1-4} 烷基;

R^5 选自卤素、 C_{1-4} 烷基和三氟甲基;

R^6 为 $-(L^2)_0-R^7$;

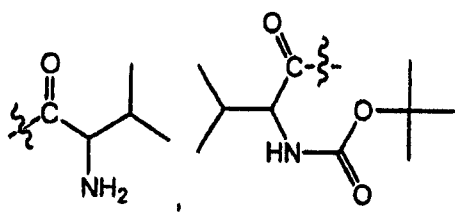
R^7 选自芳基和杂芳基。

4. 权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

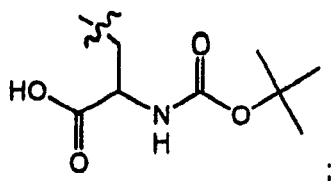
R^0 选自 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-X$ 和 $-CH_2-CH_2-CH(OH)-CH_2-X$;

X 选自 $-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S-CH_2CH(CO_2H)-NH-C(O)-CH_3$ 和 $-S-CH_2CH(CO_2H)-NH-C(O)O-C(CH_3)_3$;

R^1 选自氢、甲基、乙基、正丙基、正丁基、叔丁基、氨基-正丙基、二甲氨基乙基、苄基、苯乙基、4-甲基-苄基、

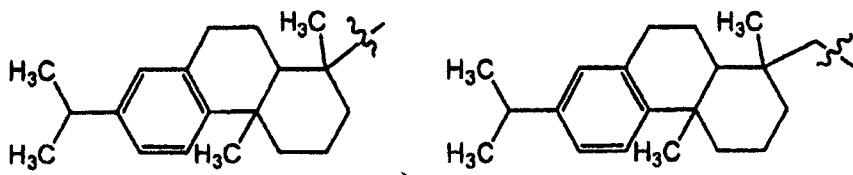


2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基、3-甲基-苯基、乙氧基-羰基-甲基、2-氨基-2-甲氧基羰基-乙基、叔丁氧基羰基和



R^2 选自氢、甲基、甲氧基、乙基、羧甲基、乙氧基羰基甲基、2,2,2-三氟乙基、乙氧基、二甲氨基乙基、叔丁氧基羰基氨基-乙基、正丁基、叔丁基、正丙基、3-羟基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、甲氨基-正丙基、二甲氨基-正丙基、二(正丁基)氨基-正丙基、叔丁氧基羰基氨基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、叔丁氧基羰基、环丙基、苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2-氨基苯基、4-联苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-氨基磺酰基)-苯基、4-环己基苯基、4-(氨基乙基)苯基、4-(叔丁氧基羰基氨基-乙基)-苯基、-CH(CH₃)-苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲氧羰基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-羧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)苄基、4-(二甲氨基)苄基、2-苯基乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基苯基)乙基、3-(4-吗啉基)-正丙基、2-(4-吗啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金刚烷基、1-金刚烷基-甲基、(2,5-二甲氧基-2,5-二氢-呋喃-2-基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-

二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、6-甲硫基-2-吡啶基-羰基、噻吩基-甲基、2-噻吩基乙基、4-吡啶基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亚甲基二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亚甲基二氧基苯基)乙基、1-苯基-2-(叔丁氧基羰基)乙基、-C(O)-C(OCH₃)(CF₃)-苯基、-C(O)O-(2-异丙基-5-甲基-环己基)、1-(4-乙氧羰基-哌啶基)、2-(3H-咪唑-4-基)乙基、2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)、2-呋喃基-甲基、



2S-羟基-S-环戊基-甲基、2S-羟基-S-环己基-甲基、2S-羟基-S-环庚基-甲基、2-苯氧基-乙基、2-(2-吡啶基)-乙基、2-(6-氟-2-吡啶基)乙基和2-苯基-环丙基;

或者,当R¹和R²两者与相同氮原子相连时,R¹和R²与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团:1-吗啉基、1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪基)、1-(4-哌啶基-哌啶基)、1-(4-吡咯烷基-哌啶基)、1-(4-苯基-哌啶基)、1-(3-羟基-哌啶基)、1-(4-羟基-哌啶基)、1-(3-羟甲基-哌啶基)、1-(3,5-二甲基-哌啶基)、1-(4-二甲氨基-哌啶基)、1-(4-(3,4-亚甲基二氧基苯基甲基)-哌嗪基)、1-(3-(二乙氨基羰基)-哌啶基)、1-(4-叔丁氧羰基氨基-哌啶基)、1-(2,3-二氢-1H-吡咯基)、1-(4-[(4-氟苯基)-苯基-甲基]-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)、1-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、4-(2,6-二甲基-吗啉基)、1-(4-苄基-哌嗪基)、1-吡咯烷基、1-(2,3-二氢-吡咯烷基)、1-(3-羟基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-羟基-吡咯烷基)、1-哌啶基、1-(3-乙氧羰基-哌啶基)、1-(4-乙氧羰基-哌啶基)、1-咪唑基、1-(2-(苯基氨基-甲基)-N-吡咯烷基)、1-(3-(R)-二甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-羟基-吡咯烷基)、1-(3,4-二羟基-2,5-二-羟甲基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-乙基氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-甲氨基-吡咯烷基)、

1-(3-(N-甲基-N-叔丁氧基羰基-氨基)-吡咯烷基)或 1-(2-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-5-羧基-1,2,4-三唑基);

R^3 选自苯基和 4-氟苯基;

L^1 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

 选自环辛基、1-二氢茺基、R-1-二氢茺基、S-1-二氢茺基、环己基、苯基、1-萘基、2-萘基、1,2,3,4-四氢-萘基、2-噻吩基、苯并噻吩基、4,5,6,7-四氢-苯并噻吩基、双环[3.1.1]庚烯-2-基、双环[3.1.1]庚基和(3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-1-基;

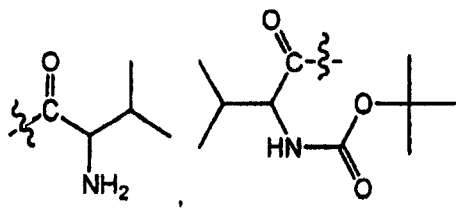
R^5 选自氯、甲基、正丙基和三氟甲基;

R^7 选自苯基和 2-噻吩基。

5. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

X 选自 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SR}^1$ 和 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$;

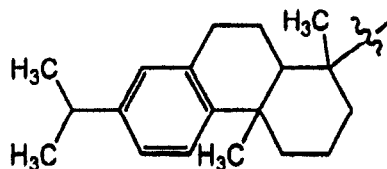
R^1 选自氢、甲基、乙基、正丙基、正丁基、叔丁基、二甲氨基乙基、苄基、苄乙基、



3-甲基-苄基、2-(3,4-二甲氧基苄基)-乙基、乙氧基羰基-甲基、二甲氨基-乙基和 2-氨基-2-甲氧基羰基-乙基;

R^2 选自氢、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基羰基-甲基、2,2,2-三氟乙基、乙氧基、二甲氨基乙基、正丁基、叔丁基、正丙基、二(正丁基)氨基-正丙基、3-苄基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、环丙基、苄基、4-氟苄基、4-甲基苄基、2-氨基苄基、4-(叔丁氧基羰基氨基-乙基)-苄基、3,4-二甲氧基苄基、4-联苄基、2-乙氧基苄基、4-((1-苄基-吡唑-2-基)-氨基磺酰基)-苄基、4-(氨基乙基)-苄基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基

基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲氧羰基-苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-羧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)-苄基、2-苄乙基、2-(4-溴苄基)乙基、2-(3-甲氧基苄基)乙基、2-(4-甲氧基苄基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苄基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基-苄基)乙基、3-(4-吗啉基)-正丙基、2-(4-吗啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、金刚烷基、1-金刚烷基-甲基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氢-呋喃基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、噻吩基甲基、2-噻吩基乙基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)甲基、2-(3,4-亚甲基二氧基苄基)乙基、2-呋喃基-甲基、



2S-羟基-S-环戊基-甲基、2S-羟基-S-环己基-甲基、2S-羟基-S-环庚基-甲基、2-苯氧基-乙基和 2-(6-氟-2-吡啶基)-乙基；

或者，当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时， R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团：1-(4-(3-三氟甲基-苄基)-哌嗪基)、1-(4-苄基-哌啶基)、1-(4-哌啶基-哌啶基)、1-(4-(3,4-亚甲基二氧基苄基-甲基)-哌嗪基)、1-(3-(二乙基氨基羰基)-哌啶基)、1-(4-[(4-氯苄基)-苄基甲基]-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)、1-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、4-(2,6-二甲基-吗啉基)、1-(4-苄基-哌嗪基)、1-吗啉基、1-吡咯烷基、1-(2,3-二氢-吡咯烷基)、1-

哌啶基、1-(3,5-二甲基-哌啶基)、1-(3-羟甲基-哌啶基)、1-(3-乙氧羰基-哌啶基)、1-(4-(乙氧羰基)-哌啶基)、1-咪唑基和 1-(2-(苯基氨基-甲基)-N-吡咯烷基);

L^1 选自 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;



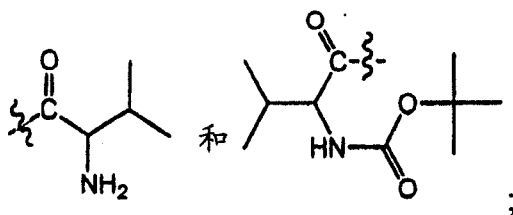
选自环辛基、1-二氢茺基、R-1-二氢茺基、S-1-二氢茺基、环己基、苯基、1-萘基和(3a-S)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-1基;

P 为 0-2 的整数;

R^7 为 2-噻吩基。

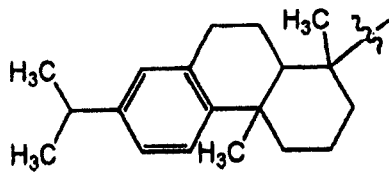
6. 权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^1 选自氢、甲基、乙基、正丙基、正丁基、叔丁基、二甲氨基乙基、苄基、苯乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、二甲氨基-乙基、乙氧羰基-甲基、



R^2 选自氢、甲基、甲氧基、乙基、乙氧羰基-甲基、乙氧基、二甲氨基乙基、正丁基、正丙基、二(正丁基)氨基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、环丙基、苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、2-氨基苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-(叔丁氧基羰基氨基-乙基)-苯基、4-联苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-氨基磺酰基)-苯基、4-(氨基乙基)-苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲氧羰基-苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氟苄基、3,4-二氟苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4,5-

三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)-苄基、2-苄基乙基、2-(4-溴苄基)乙基、2-(3-甲氧基苄基)乙基、2-(4-甲氧基苄基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苄基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基-苄基)乙基、3-(4-吗啉基)-正丙基、2-(4-吗啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金刚烷基、1-金刚烷基-甲基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氢-呋喃基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、噻吩基甲基、2-噻吩基乙基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)甲基、2-(3,4-亚甲基二氧基苄基)乙基、2-呋喃基-甲基、



2S-羟基-S-环戊基-甲基、2S-羟基-S-环己基-甲基、2S-羟基-S-环庚基-甲基和2-苯氧基-乙基;

或者,当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时, R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团: 1-(4-(3-三氟甲基-苄基)-哌嗪基)、1-(4-苄基-哌啶基)、1-(4-哌啶基-哌啶基)、1-(4-(3,4-亚甲基二氧基苄基-甲基)-哌嗪基)、1-(3-(二乙基氨基羰基)-哌啶基)、1-(4-[(4-氯苄基)-苄基甲基]-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)、1-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、4-(2,6-二甲基-吗啉基)、1-(4-苄基-哌嗪基)、1-(3,5-二甲基-哌啶基)、1-(3-羟甲基-哌啶基)、1-(3-乙氧羰基-哌啶基)、1-(4-(乙氧羰基)-哌啶基)、1-哌啶基、1-吗啉基、1-吡咯烷基、1-咪唑基、1-(2,3-二氢-吡咯烷基)和 1-(2-(苄基氨基-甲基)-N-吡咯烷基);

P 为 0-1 的整数;

R^5 选自甲基、正丙基和三氟甲基。

7. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R^0 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{X}$;

X 为 $-\text{NR}^1\text{R}^2$;

R^1 选自氢、2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基、1-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基和氨基-正丙基;

R^2 选自氢、甲基、正丁基、3-羟基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、甲氨基-正丙基、二甲氨基-正丙基、叔丁氧基羰基氨基-正丙基、N-甲基-N-叔丁氧基羰基-氨基-乙基、3-硝基苄基、4-甲氧羰基-苄基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -苄基、4-吡啶基、1-(4-乙氧羰基-哌啶基)和 2-(3H-咪唑-4-基)-乙基;

或者，当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时， R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团：2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、1-(4-[(4-氟苯基)-苯基-甲基]-哌嗪基)、1-吡咯烷基、1-(3-羟基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-羟基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-羟基-吡咯烷基)、1-(4-羟基-哌啶基)、1-(3-(R)-二甲氨基-吡咯烷基)、1-(4-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-乙基氨基-吡咯烷基)、1-(4-二甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(N-甲基-N-叔丁氧基羰基-氨基-吡咯烷基)或 1-(2-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-5-羧基-1,2,4-三唑基);

R^3 选自苯基和 4-氟苯基;

L^1 选自 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;



选自环辛基、1-萘基、1-二氢萘基、R-1-二氢萘基、S-1-二氢萘基、双环[3.1.1]庚烯-2-基、双环[3.1.1]庚基和(3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-1 基;

P 为 0-1 的整数;

R^5 为甲基;

q 为 0。

8. 权利要求 7 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R^1 选自氢、1-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基和氨基-正丙基；

R^2 选自氢、甲基、正丁基、3-羟基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、甲氨基-正丙基、二甲氨基-正丙基、N-甲基-N-叔丁氧基羰基-氨基-乙基、3-硝基苄基、4-甲氧羰基-苄基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -苯基、4-吡啶基和 2-(3H-咪唑-4-基)-乙基；

或者，当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时， R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团：2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-哌嗪基)、1-吡咯烷基、1-(3-羟基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-羟基-吡咯烷基)、1-(4-羟基-哌啶基)、1-(3-(R)-二甲氨基-吡咯烷基)、1-(4-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-乙基氨基-吡咯烷基)、1-(4-二甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(N-甲基-N-叔丁氧基羰基-氨基-吡咯烷基)或 1-(2-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-5-羧基-1,2,4-三唑基)；



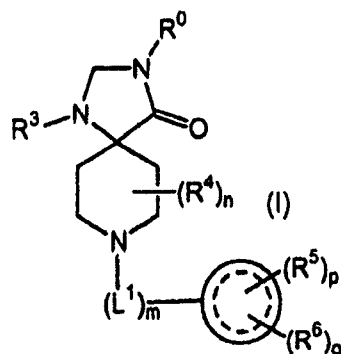
选自环辛基、1-萘基、1-二氢萘基、R-1-二氢萘基、S-1-二氢萘基、双环[3.1.1]庚烯-2-基、双环[3.1.1]庚基和(3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-1-基。

9. 权利要求 1 的化合物，所述化合物选自下列化合物及其药学上可接受的盐：

- 1) 8-(R)-二氢萘-1-基-3-(3-氨基-2-(S)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；
- 2) 8-(R)-二氢萘-1-基-3-(3-氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；
- 3) 8-(R)-二氢萘-1-基-3-(3-二甲氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；

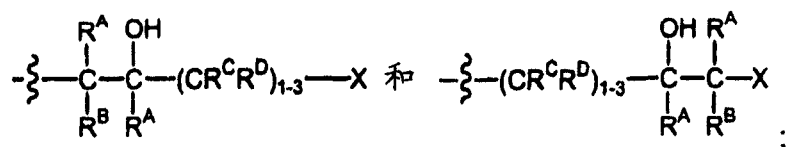
- 基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮;
- 4) 3-(3-氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮;
- 5) 3-(3-二甲氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮;
- 6) 8-(R)-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羟基-3-(3-羟甲基-哌啶-1-基)-丙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮;
- 7) 3-(3-氨基-2-(R)-羟基-丙基)-8-环辛基-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮;
- 8) 3-(3-氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-1-(S)-(3aS)-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-1-基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮;
- 9) 1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羟基-3-(3-羟基-丙氨基)-丙基]-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮;
- 10) 1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羟基-3-(3-甲氨基-丙氨基)-丙基]-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮;
- 11) 3-[3-(3-二甲氨基-丙氨基)-2-(R)-羟基-丙基]-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮。

10. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物具有下式(I)的结构:



其中

R^0 选自



R^{A} 和 R^{B} 各自独立选自氢;

R^{C} 和 R^{D} 各自独立选自氢;

X 选自 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4} \text{ 烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$; 其中 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4} \text{ 烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 的烷基部分任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羧基、羟基、羧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基或 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$;

R^1 和 R^2 各自独立选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、环烷基、环烷基- C_{1-4} 烷基、部分不饱和碳环基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂环烷基、杂环烷基- C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -杂芳基和 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环烷基; 其中单独或作为取代基一部分的所述 C_{1-8} 烷基、环烷基、部分不饱和碳环基、芳基、芳 C_{1-8} 烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $\text{N}(\text{R}^{\text{E}})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{E}})_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{N}(\text{R}^{\text{E}})-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、芳基、芳氧基、环烷基、杂芳基、芳基取代的杂芳基氨基磺酰基或 C_{1-6} 烷硫基;

或者, 当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时, R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成杂芳基或杂环烷基; 其中所述杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $\text{N}(\text{R}^{\text{E}})_2$ 、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂环烷基、二(C_{1-6})烷基氨基-羰基、叔丁氧基羰基或芳氨基- C_{1-4} 烷基; 其中所述芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基或杂环烷基取代基任选进一步被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $\text{N}(\text{R}^{\text{E}})_2$ 或取代的苯基; 其中所述苯基上的取代基为一个或多个独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、羧基、

C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$;

R^3 选自任选被一个或多个独立选自卤素的取代基取代的芳基;

n 为 0;

m 为 0-1 的整数;

L^1 选自 C_{1-6} 烷基; 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个至两个独立选自以下的取代基取代: 羟基、氟、 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;



选自环烷基、部分不饱和碳环基、芳基、杂芳基和杂环烷基;

p 为 0-5 的整数;

R^5 选自卤素、 C_{1-6} 烷基和三氟甲基;

q 为 0-1 的整数;

R^6 选自 $-(L^2)_{0-1}-R^7$;

L^2 选自 $-C_{1-6}$ 烷基-、 $-C_{2-4}$ 烯基-、 $-C_{2-6}$ 炔基-、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)-、 $-C_{1-6}$ 烷基- $O-$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $S-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基-、 $-S-C_{1-6}$ 烷基-、 $-O-C_{2-6}$ 烷基- $O-$ 、 $-S-C_{2-6}$ 烷基- $S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}$ 烷基)-、 $-NH-SO_2-$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)- SO_2- 、 $-C(O)-O-$ 和 $-O-C(O)-$;

R^7 选自芳基和杂芳基; 其中所述芳基和杂芳基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羟基、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-SO_2-N(R^E)_2$ 和 $-C(O)-N(R^E)_2$;

各 R^E 独立选自氢和 C_{1-4} 烷基。

11. 药用组合物, 所述组合物包含药学上可接受的载体和权利要求 1 的化合物。

12. 药用组合物, 所述组合物通过混合权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体制备。

13. 制备药用组合物的方法, 所述方法包括混合权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体。

14. 权利要求 1 的化合物在制备用于在有需要的患者中治疗 ORL-1 受体介导的疾病的药物中的用途。

15. 权利要求 14 的用途, 其中所述 ORL-1 受体介导疾病选自: 焦虑、抑郁症、恐慌、躁狂症、痴呆、双相性精神障碍、物质滥用、神经病性痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏头痛、哮喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癫痫、高血压、肥胖症、进食障碍疾病、瘾癖、糖尿病、心律失常、过敏性肠综合征、节段性回肠炎、尿失禁、肾上腺失调、注意力缺陷障碍、注意力不集中的过度反应症、阿尔茨海默病、改善认知、提高记忆和情绪稳定。

16. 权利要求 11 的组合物在制备用于在有需要的患者中治疗 ORL-1 受体介导的疾病的药物中的用途。

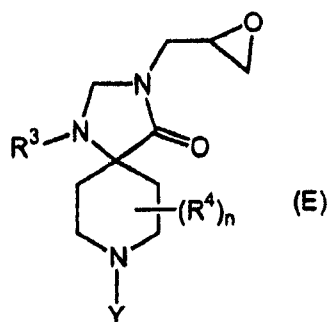
17. 权利要求 1 的化合物在制备用于在有需要的患者中治疗选自以下病症的药物中的用途: 焦虑、抑郁症、恐慌、躁狂症、痴呆、双相性精神障碍、物质滥用、神经病性痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏头痛、哮喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癫痫、高血压、肥胖症、进食障碍疾病、瘾癖、糖尿病、心律失常、过敏性肠综合征、节段性回肠炎、尿失禁、肾上腺失调、注意力缺陷障碍、注意力不集中的过度反应症、阿尔茨海默病、改善认知、提高记忆和情绪稳定。

18. 权利要求 7 的化合物在制备用于在有需要的患者中治疗选自以下病症的药物中的用途: 焦虑、抑郁症、恐慌、躁狂症、痴呆、双相性精神障碍、物质滥用、神经病性痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏头痛、哮喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癫痫、高血压、肥胖症、进食障碍疾病、瘾癖、糖尿病、心律失常、过敏性肠综合征、节段性回肠炎、尿失禁、肾上腺失调、注意力缺陷障碍、注意力不集中的过度反应症、阿尔茨海默病、改善认知、提高记忆和情绪稳定。

19. 权利要求 1 的化合物在制备用于在有需要的患者中治疗(a)焦虑、(b)抑郁症、(c)恐慌、(d)躁狂症、(e)痴呆、(f)双相性精神障碍、(g)

物质滥用、(h)神经病性痛、(i)急性疼痛、(j)慢性疼痛、(k)偏头痛、(l)哮喘、(m)咳嗽、(n)精神病、(o)精神分裂症、(p)癫痫、(q)高血压、(r)肥胖症、(s)进食障碍疾病、(t)瘾癖、(u)糖尿病、(v)心律失常、(w)过敏性肠综合征、(x)节段性回肠炎、(y)尿失禁、(z)肾上腺失调、(aa)注意力缺陷障碍、(bb)注意力不集中的过度反应症、(cc)阿尔茨海默病和用于(dd)改善认知、(ee)提高记忆或(ff)情绪稳定的药物中的用途。

20. 一种式(E)化合物或其药学上可接受的盐:

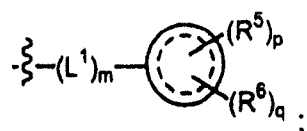


其中

R^3 选自任选被一个或多个独立选自卤素的取代基取代的芳基;

n 为 0 的整数;

Y 选自



m 为 0-1 的整数;

L^1 选自 C_{1-6} 烷基; 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个至两个独立选自以下的取代基取代: 羟基、氟、 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

 选自环烷基、部分不饱和碳环基、芳基、杂芳基和杂环烷基;

p 为 0-5 的整数;

R^5 选自羟基、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、氰基、 NR^1R^2 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷氧基

羰基、 $-\text{SO}-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$ 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$;

q 为 0-1 的整数;

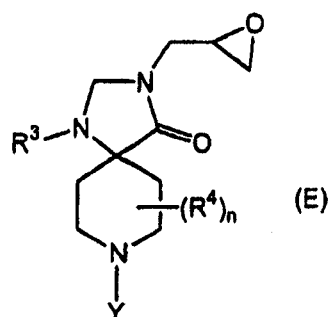
R^6 选自 $-(\text{L}^2)_{0-1}-\text{R}^7$;

L^2 选自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基-、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{O}-$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烷基- $\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{2-6}$ 烷基- $\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)- SO_2- 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 和 $-\text{OC}(\text{O})-$;

R^7 选自芳基、部分不饱和碳环基、环烷基、杂芳基和杂环烷基;
其中所述芳基、部分不饱和碳环基、环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羟基、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、氰基、 $\text{N}(\text{R}^E)_2$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^E)_2$ 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^E)_2$;

各 R^E 独立选自氢和 C_{1-4} 烷基。

21. 一种式(E)化合物或其药学上可接受的盐:

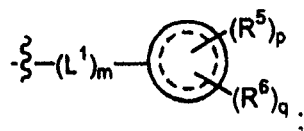


其中

R^3 选自任选被一个或多个独立选自卤素的取代基取代的芳基;

n 为 0 的整数;

Y 选自



m 为 0-1 的整数;

L^1 选自 C_{1-6} 烷基; 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个至两个独立选自

以下的取代基取代：羟基、氟、C₁₋₆烷基、氟代C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基；

 选自环烷基、部分不饱和碳环基、芳基、杂芳基和杂环烷基；

p 为 0-5 的整数；

R⁵ 选自羟基、羧基、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、硝基、氰基、NR¹R²、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷氧基羰基、-SO-NR¹R²、-SO₂-NR¹R²和-C(O)-NR¹R²；

q 为 0-1 的整数；

R⁶ 选自-(L²)₀₋₁-R⁷；

L² 选自-C₁₋₆烷基-、-C₂₋₄烯基-、-C₂₋₆炔基-、-O-、-S-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、-C₁₋₆烷基-O-、-C₁₋₆烷基-S-、-O-C₁₋₆烷基-、-S-C₁₋₆烷基-、-O-C₂₋₆烷基-O-、-S-C₂₋₆烷基-S-、-SO₂-、-SO₂NH-、-SO₂N(C₁₋₄烷基)-、-NH-SO₂-、-N(C₁₋₄烷基)-SO₂-、-C(O)-O-和-OC(O)-；

R⁷ 选自芳基、部分不饱和碳环基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；其中所述芳基、部分不饱和碳环基、环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：羟基、羧基、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷氧基羰基、-SO₂-N(R^E)₂和-C(O)-N(R^E)₂；

各 R^E 独立选自氢和 C₁₋₄烷基。

用于治疗 ORL-1 受体介导疾病的
羟基烷基取代的 1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮衍生物

相关申请的交叉参考

· 本申请要求 2002 年 9 月 9 日递交的美国临时申请 60/409,134 的权益，该申请通过引用整体结合至本文中。

发明领域

本发明涉及新的用于治疗 ORL-1 G-蛋白偶联受体介导疾病和病症的羟基烷基取代的 1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮衍生物。更详细地讲，本发明化合物用于治疗如焦虑、抑郁症、恐慌、躁狂症、痴呆、双相性精神障碍、物质滥用、神经病性痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏头痛、哮喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癫痫、高血压、肥胖症、进食障碍疾病、癲癇、糖尿病、心律失常、过敏性肠综合征、节段性回肠炎、尿失禁、肾上腺失调、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力不集中的过度反应症(ADHD)、阿尔茨海默病等疾病和病症和用于改善认知或记忆以及用于情绪稳定。

发明背景

ORL-1(孤独阿片样物质受体)G-蛋白偶联受体，又称痛敏肽(nociceptin)受体，于 1994 年首次报道，是基于其与典型 δ -(OP-1)、 μ -(OP-3)和 κ -(OP-2)阿片样物质受体的同源性发现的。ORL-1 G-蛋白偶联受体与阿片样物质配体结合的亲和力不强。ORL-1 的氨基酸序列与全部阿片样物质受体有 47%的相同，在跨膜结构域有 64%相同(Nature, 1995, 377, 532)。

ORL-1 内源配体，又称痛敏肽，为强碱性的 17 个氨基酸肽，于

1995 年从组织提取物中分离得到。因为当注射到小鼠大脑中时增加了对疼痛的敏感性，所以它称为痛敏肽，又因为其末端苯丙氨酸(F)和谷氨酰胺(Q)残基分别与肽上 N-和 C-末端侧面相连接，所以又称为孤啡肽 FQ(OFQ) (WO97/07212)。

痛敏肽与 ORL-1 受体结合导致 cAMP 合成抑制、电压控制钙通道抑制和钾传导激活。在体内，痛敏肽有时产生各种与阿片样物质相反的药理作用，包括痛觉过敏和抑制吗啡诱导的镇痛。缺少痛敏肽受体的突变小鼠在学习和记忆方面有很好的表现。这些突变小鼠对疼痛刺激也有正常反应。

ORL-1 受体在人体内广泛分布/表达，包括在大脑和脊髓内。在脊髓内，ORL-1 受体存在于后角和前角，且在后角表层发现前体 mRNA，伤害性感受器初级传入神经纤维终止。因此，ORL-1 在脊髓伤害感受传送方面起重要作用。最近的研究证实了这一点，其中当小鼠经 i.c.v. 注射给予痛敏肽时，导致痛觉过敏和运动活性降低(*Brit. J. Pharmacol.* 2000, 129, 1261.)。

Ito 等在 EP 0997464 中公开了作为 ORL-1 受体激动剂的 1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮化合物，作为镇痛药等用于哺乳动物患者。

Hohlweg 等在 PCT 公布 WO 01/36418 中公开了对阿片样物质受体亚型具有高亲和力的三氮杂螺癸酮用于治疗偏头痛、非胰岛素依赖性糖尿病、脓毒病、炎症、失禁和/或血管舒缩障碍。

Tulshian 等在 PCT 公布 WO00/06545 中公开了痛敏肽受体 ORL-1 的高亲和力配体和所述化合物作为痛敏肽受体抑制剂用于治疗疼痛、焦虑、咳嗽、哮喘、抑郁症和酒精滥用的用途。

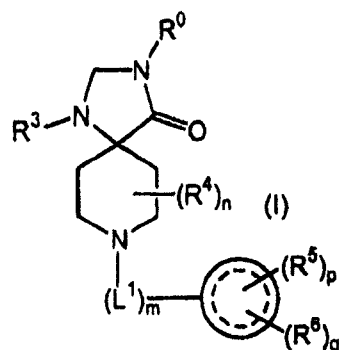
Higgins 等于 2000 年 6 月 24-28 日在英国 Brighton 召开的欧洲神经科学论坛 2000 布告 077.22 中公开了 8-[(1R,3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉(phenalen)-1-基]-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮用作认知增强剂。

现在，我们描述新的小分子 ORL-1 受体调节剂，用于治疗 ORL-

1 受体介导疾病和病症, 如焦虑、抑郁症、恐慌、躁狂症、痴呆、双相性精神障碍、物质滥用、神经病性痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏头痛、哮喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癫痫、高血压、肥胖症、进食障碍疾病、瘾癖、糖尿病、心律失常、过敏性肠综合征、节段性回肠炎、尿失禁、肾上腺失调、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力不集中的过度反应症(ADHD)、阿尔茨海默病, 用于改善认知或记忆和用于情绪稳定。

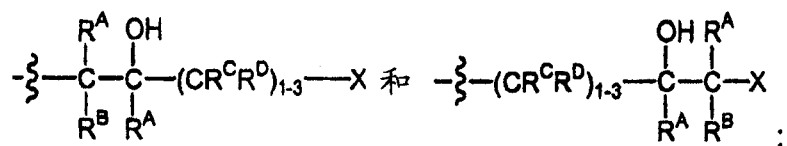
发明概述

本发明涉及通式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



其中

R^0 选自



R^A 和 R^B 各自独立选自氢和 C_{1-4} 烷基;

R^C 和 R^D 各自独立选自氢、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基或杂环烷基; 其中芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基或杂环烷基取代基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$;

各 R^E 独立选自氢和 C_{1-4} 烷基;

X 选自 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)-NR^1R^2$ 、 $-NR^1-C(O)-R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SOR^1$ 、

$-\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4} \text{ 烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4} \text{ 烷基})-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 和 $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$ ；其中 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4} \text{ 烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}-(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 或 $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 基团的烷基部分任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：羧基、羟基、羧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基或 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ ；

R^1 和 R^2 各自独立选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基羰基、环烷基、环烷基- C_{1-4} 烷基、部分不饱和碳环基、部分不饱和碳环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂环烷基、杂环烷基- C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -环烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -芳 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(部分不饱和碳环基)、 $\text{C}(\text{O})$ -杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -杂环烷基；其中单独或作为取代基一部分的 C_{1-8} 烷基、环烷基、部分不饱和碳环基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $\text{N}(\text{R}^E)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^E)_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{N}(\text{R}^E)-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{N}(\text{R}^E)-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $-\text{N}(\text{R}^E)-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、芳基、芳氧基、环烷基、杂芳基、芳基取代的杂芳基氨基磺酰基或 C_{1-6} 烷基硫基；

或者当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时， R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成杂芳基或杂环烷基；其中杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $\text{N}(\text{R}^E)_2$ 、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂环烷基、二(C_{1-6})烷基氨基-羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- $\text{N}(\text{R}^E)$ -或芳氨基- C_{1-4} 烷基；其中芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基或杂环烷基取代基任选进一步被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $\text{N}(\text{R}^E)_2$ 、苯基

或取代的苯基；其中苯基上的取代基为一个或多个独立选自以下的取代基：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$ ；

R^3 选自芳基、芳 C_{1-6} 烷基和杂芳基；其中芳基、芳 C_{1-6} 烷基或杂芳基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$ ；

n 为0-2的整数；

R^4 选自羟基、 C_{1-4} 烷基和羟基取代的 C_{1-4} 烷基；

m 为0-1的整数；

L^1 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 烯基；其中 C_{3-6} 烯基的双键与氮原子连接位点间隔至少一个碳原子；且其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 烯基任选被一个至两个独立选自以下的取代基取代：羟基、氟、 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；



选自环烷基、部分不饱和碳环基、芳基、杂芳基和杂环烷基；

p 为0-5的整数；

R^5 选自羟基、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、氰基、 NR^1R^2 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-SO-NR^1R^2$ 、 $-SO_2-NR^1R^2$ 和 $-C(O)-NR^1R^2$ ；

q 为0-1的整数；

R^6 选自 $-(L^2)_{0-1}-R^7$ ；

L^2 选自 $-C_{1-6}$ 烷基-、 $-C_{2-4}$ 烯基-、 $-C_{2-6}$ 炔基-、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)-、 $-C_{1-6}$ 烷基- $O-$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $S-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基-、 $-S-C_{1-6}$ 烷基-、 $-O-C_{2-6}$ 烷基- $O-$ 、 $-S-C_{2-6}$ 烷基- $S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}$ 烷基)-、 $-NH-SO_2-$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)- SO_2- 、 $-C(O)-O-$ 和 $-O-C(O)-$ ；

R^7 选自芳基、部分不饱和碳环基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；其中芳基、部分不饱和碳环基、环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一

个或多个独立选自以下的取代基取代：羟基、羧基、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷氧基羰基、-SO₂-N(R^E)₂和-C(O)-N(R^E)₂。

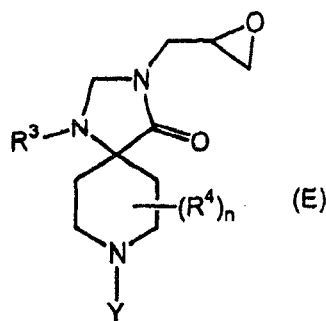
本发明举例说明一种包含药学上可接受的载体和任何上述化合物的药用组合物。本发明的例证为通过混合任何上述化合物和药学上可接受的载体制备的药用组合物。本发明举例说明一种制备药用组合物的方法，所述方法包括混合任何上述化合物和药学上可接受的载体。

本发明举例说明一种在有需要的患者中治疗 ORL-1 受体介导疾病和病症的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的任何上述化合物或药用组合物。

本发明的一个实例为一种在有需要的患者中治疗选自焦虑、抑郁症、恐慌、躁狂症、痴呆、双相性精神障碍、物质滥用、神经病性痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏头痛、哮喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癫痫、高血压、肥胖症、进食障碍疾病、瘾癖、糖尿病、心律失常、过敏性肠综合征、节段性回肠炎、尿失禁、肾上腺失调、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力不集中的过度反应症(ADHD)、阿尔茨海默病的病症，用于改善认知或记忆和用于情绪稳定的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的任何上述化合物或药用组合物。

本发明的另一个实例为任何本文所述化合物在制备用于治疗有需要患者的(a)焦虑、(b)抑郁症、(c)恐慌、(d)躁狂症、(e)痴呆、(f)双相性精神障碍、(g)物质滥用、(h)神经病性痛、(i)急性疼痛、(j)慢性疼痛、(k)偏头痛、(l)哮喘、(m)咳嗽、(n)精神病、(o)精神分裂症、(p)癫痫、(q)高血压、(r)肥胖症、(s)进食障碍疾病、(t)瘾癖、(u)糖尿病、(v)心律失常、(w)过敏性肠综合征、(x)节段性回肠炎、(y)尿失禁、(z)肾上腺失调、(aa)注意力缺陷障碍(ADD)、(bb)注意力不集中的过度反应症(ADHD)、(cc)阿尔茨海默病和用于(dd)改善认知、(ee)提高记忆以及(ff)情绪稳定的药物中的用途。

本发明还涉及一种式(E)化合物或其药学上可接受的盐:



其中

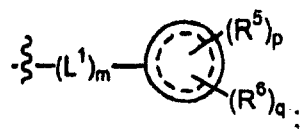
R^3 选自芳基、芳 C_{1-6} 烷基和杂芳基; 其中芳基、芳 C_{1-6} 烷基或杂芳基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$;

其中各 R^E 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基;

n 为 0-2 的整数;

R^4 选自羟基、 C_{1-4} 烷基和羟基取代的 C_{1-4} 烷基;

Y 选自氢、 C_{1-4} 烷基、叔丁氧基羰基和



m 为 0-1 的整数;

L^1 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 烯基; 其中 C_{3-6} 烯基中的双键与氮原子连接位点间隔至少一个碳原子; 且其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 烯基任选被一个至两个独立选自以下的取代基取代: 羟基、氟、 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;



选自环烷基、部分不饱和碳环基、芳基、杂芳基和杂环烷基;

p 为 0-5 的整数;

R^5 选自羟基、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_1

$_6$ 烷氧基、硝基、氰基、 NR^1R^2 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-\text{SO}-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$ 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$;

q 为 0-1 的整数;

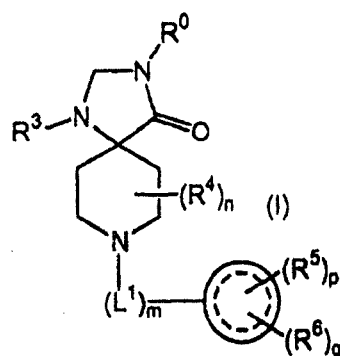
R^6 选自 $-(\text{L}^2)_{0-1}-\text{R}^7$;

L^2 选自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基-、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{O}-$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烷基- $\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{2-6}$ 烷基- $\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)- SO_2- 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 和 $-\text{OC}(\text{O})-$;

R^7 选自芳基、部分不饱和碳环基、环烷基、杂芳基和杂环烷基; 其中芳基、部分不饱和碳环基、环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羟基、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、氰基、 $\text{N}(\text{R}^E)_2$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^E)_2$ 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^E)_2$ 。

发明详述

本发明提供用于治疗 ORL-1 受体介导疾病和病症的羟基烷基取代的 1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮衍生物。更详细地讲, 本发明化合物为通式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

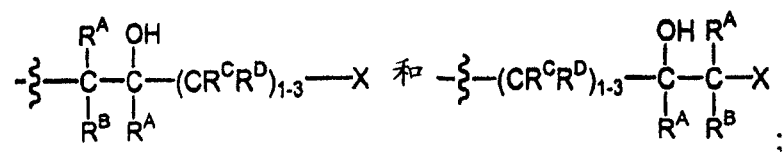


其中 R^0 、 R^3 、 n 、 R^4 、 m 、 L^1 、、 p 、 R^5 、 q 和 R^6 如本文所定义。式(I)化合物用于治疗 ORL-1 受体介导疾病。式(I)化合物还用于治疗与肾上腺相关的疾病。

更详细地讲, 式(I)化合物用于治疗焦虑、抑郁症、恐慌、躁狂症、痴呆、双相性精神障碍、物质滥用、神经病性痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏头痛、哮喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癫痫、高血压、肥胖症、进食障碍疾病、瘾癖、糖尿病、心律失常、过敏性肠综合征、节段性回肠炎、尿失禁、肾上腺失调、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力不集中的过度反应症(ADHD)、阿尔茨海默病, 用于改善认知或记忆和用于情绪稳定。式(I)化合物优选用于治疗焦虑、抑郁症、物质滥用、神经病性痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏头痛、咳嗽、高血压、心律失常、过敏性肠综合征和节段性回肠炎。

在本发明的一个实施方案中为式(I)化合物及其药学上可接受的盐, 其中

R^0 选自



R^A 和 R^B 各自独立选自氢和 C_{1-4} 烷基;

R^C 和 R^D 各自独立选自氢、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基或杂环烷基; 其中芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基或杂环烷基取代基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$;

各 R^E 独立选自氢和 C_{1-4} 烷基;

X 选自 $-NR^1 R^2$ 、 $-C(O)-NR^1 R^2$ 、 $-NR^1-C(O)-R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SOR^1$ 、 $-SO_2 R^1$ 、 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1 R^2$ 、 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1-C(O)O-C(CH_3)_3$ 、 $-SO-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1 R^2$ 和 $-SO_2-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1 R^2$; 其中 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1 R^2$ 、 $-SO-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1 R^2$ 或 $-SO_2-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1 R^2$ 基团的烷基部分任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羧基、羟基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基或 $-CONR^1 R^2$;

R^1 和 R^2 各自独立选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、环烷基、环烷基- C_{1-4} 烷基、部分不饱和碳环基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂环烷基、杂环烷基- C_{1-4} 烷基、-C(O)- C_{1-6} 烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-芳 C_{1-4} 烷基、-C(O)-杂芳基和 -C(O)-杂环烷基；其中单独或作为取代基一部分的 C_{1-8} 烷基、环烷基、部分不饱和碳环基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、C(O)- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2$ - C_{1-4} 烷基、 $N(R^E)$ -C(O)C(CH₃)₃、芳基、芳氧基、环烷基、杂芳基、芳基取代的杂芳基氨基磺酰基或 C_{1-6} 烷基硫基；

或者当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时， R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成杂芳基或杂环烷基；其中杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂环烷基、二(C_{1-6})烷基氨基-羰基、叔丁氧基羰基或芳氨基- C_{1-4} 烷基；其中芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基或杂环烷基取代基任选进一步被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 或取代的苯基；其中苯基上的取代基为一个或多个独立选自以下的取代基：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$ ；

R^3 选自芳基、芳 C_{1-6} 烷基和杂芳基；其中芳基、芳 C_{1-6} 烷基或杂芳基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$ ；

n 为 0-2 的整数；

R^4 选自羟基、 C_{1-4} 烷基和羟基取代的 C_{1-4} 烷基；

m 为 0-1 的整数；

L^1 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 烯基；其中 C_{3-6} 烯基的双键与氮原子连接位点间隔至少一个碳原子；且其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 烯基任选被一个至两个独立选自以下的取代基取代：羟基、氟、 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；



选自环烷基、部分不饱和碳环基、芳基、杂芳基和杂环烷基；

p 为 0-5 的整数；

R^5 选自羟基、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、氰基、 NR^1R^2 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-SO-NR^1R^2$ 、 $-SO_2-NR^1R^2$ 和 $-C(O)-NR^1R^2$ ；

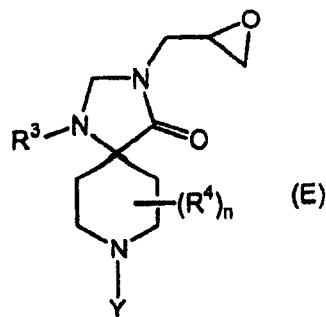
q 为 0-1 的整数；

R^6 选自 $-(L^2)_{0-1}-R^7$ ；

L^2 选自 $-C_{1-6}$ 烷基-、 $-C_{2-4}$ 烯基-、 $-C_{2-6}$ 炔基-、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)-、 $-C_{1-6}$ 烷基- $O-$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $S-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基-、 $-S-C_{1-6}$ 烷基-、 $-O-C_{2-6}$ 烷基- $O-$ 、 $-S-C_{2-6}$ 烷基- $S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}$ 烷基)-、 $-NH-SO_2-$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)- SO_2- 、 $-C(O)-O-$ 和 $-O-C(O)-$ ；

R^7 选自芳基、部分不饱和碳环基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；其中芳基、部分不饱和碳环基、环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：羟基、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-SO_2-N(R^E)_2$ 和 $-C(O)-N(R^E)_2$ 。

在本发明的一个实施方案中为式(E)化合物或其药学上可接受的盐：



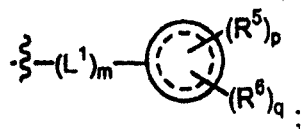
其中 R^3 、 n 、 R^4 和 Y 如本文所定义。式(E)化合物用作制备式(I)化合物的中间体。

在本发明的一个实施方案中为式(E)化合物及其药学上可接受的盐，其中 R^3 选自芳基、芳 C_{1-6} 烷基和杂芳基；其中芳基、芳 C_{1-6} 烷基或杂芳基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$ ；其中各 R^E 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基；

n 为 0-2 的整数；

R^4 选自羟基、 C_{1-4} 烷基和羟基取代的 C_{1-4} 烷基；

Y 选自氢、 C_{1-4} 烷基、叔丁氧基羰基和



m 为 0-1 的整数；

L^1 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 烯基；其中 C_{3-6} 烯基的双键与氮原子连接位点间隔至少一个碳原子；且其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 烯基任选被一个至两个独立选自羟基、氟、 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；



选自环烷基、部分不饱和碳环基、芳基、杂芳基和杂环烷基；

p 为 0-5 的整数；

R^5 选自羟基、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、氰基、

NR^1R^2 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-\text{SO}-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$ 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$;

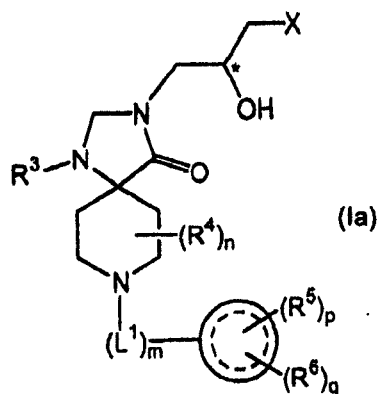
q 为 0-1 的整数;

R^6 选自 $-(\text{L}^2)_{0-1}-\text{R}^7$;

L^2 选自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基-、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{O}-$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烷基- $\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{2-6}$ 烷基- $\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)- SO_2- 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 和 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;

R^7 选自芳基、部分不饱和碳环基、环烷基、杂芳基和杂环烷基; 其中芳基、部分不饱和碳环基、环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自羟基、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、氰基、 $\text{N}(\text{R}^E)_2$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^E)_2$ 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^E)_2$ 的取代基取代。

在本发明的一个实施方案中为式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

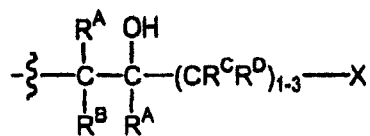


其中 X 、 R^3 、 n 、 R^4 、 M 、 L^1 、、 p 、 R^5 、 q 和 R^6 如本文所定义。式(I)化合物用于治疗 ORL-1 受体介导疾病。

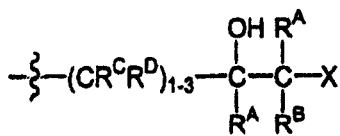
在本发明的一个实施方案中为式(I)化合物, 其中所述化合物与 ORL-1 受体之间的结合比所述化合物与 μ 阿片样物质(OP-3)受体之间的结合强 10 倍。在本发明的另一个实施方案中为式(I)化合物, 其中所

述化合物与 ORL-1 受体之间的结合比所述化合物与 μ 阿片样物质(OP-3)受体之间的结合强 100 倍, 优选强 500 倍, 更优选强 1000 倍。

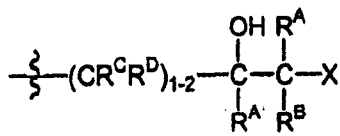
在本发明的一个实施方案中为式(I)化合物, 其中所述化合物测得的对 ORL-1 受体的 IC_{50} 小于或等于约 100nM, 优选小于或等于约 50nM。在本发明的另一个实施方案中为式(I)化合物, 其中所述化合物测得的对 ORL-1 受体的 K_i 小于或等于约 100nM, 优选小于或等于约 50nM。



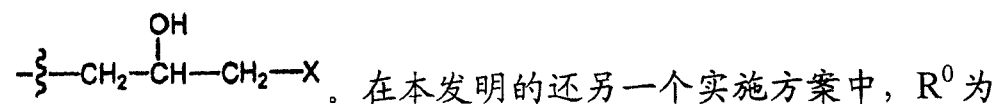
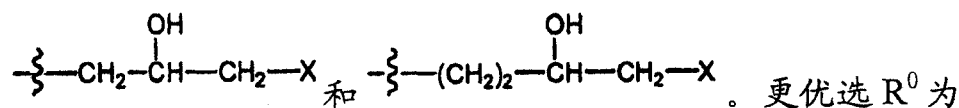
在本发明的一个实施方案中, R^0 为 $-\zeta-C(R^B)(R^A)-C(OH)(R^A)-X$ 。在本



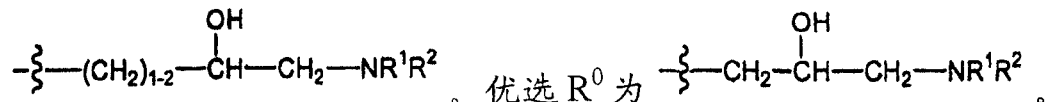
发明的另一个实施方案中, R^0 为 $-\zeta-(CR^C R^D)_{1,3}-C(R^A)(R^B)-C(OH)(R^A)-X$ 。在本发明的还



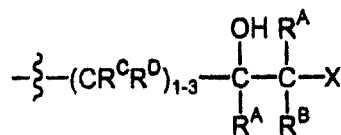
另一个实施方案中, R^0 为 $-\zeta-(CR^C R^D)_{1,2}-C(R^A)(R^B)-C(OH)(R^A)-X$ 。优选 R^0 选自



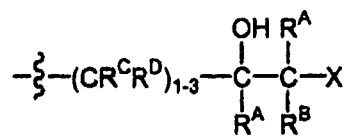
。在本发明的还另一个实施方案中, R^0 为



。优选 R^0 为 $-\zeta-CH_2-CH(OH)-CH_2-NR^1 R^2$ 。



在本发明的一个实施方案中, $-\zeta-(CR^C R^D)_{1,3}-C(R^A)(R^B)-C(OH)(R^A)-X$ 基团上的羟基



为 R 立体构型。在本发明的另一个实施方案中,

基团上的羟基为 S 立体构型。

在本发明的一个实施方案中, R^A 和 R^B 各自独立选自氢、甲基和乙基, 优选 R^A 和 R^B 各自为氢。在本发明的另一个实施方案中, R^C 和 R^D 各自独立选自氢和 C_{1-4} 烷基, 优选 R^C 和 R^D 各自为氢。在本发明的还另一个实施方案中, R^E 选自氢、甲基和乙基, 优选 R^E 为氢。

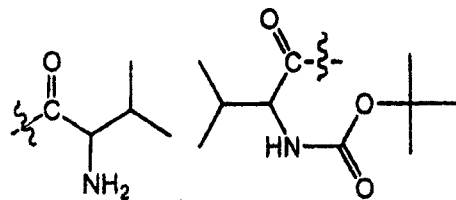
在本发明的一个实施方案中, X 选自 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)-NR^1R^2$ 、 $-NR^1-C(O)-R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SO-R^1$ 、 $-SO_2-R^1$ 、 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$ 、 $-SO-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$ 、 $-SO_2-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$, 其中 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$ 、 $-S-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1-C(O)O-C(CH_3)_3$ 、 $-SO-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$ 或 $-SO_2-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$ 基团的烷基部分任选被一个至两个独立选自 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基或羧基的取代基取代。优选 X 选自 $-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1-C(O)O-C(CH_3)_3$ 、 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$, 其中 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$ 或 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1-C(O)O-C(CH_3)_3$ 基团的烷基部分任选被羧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基取代。更优选 X 选自 $-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S-CH_2CH(CO_2H)-NH-C(O)-CH_3$ 和 $-S-CH_2CH(CO_2H)-NH-C(O)O-C(CH_3)_3$ 。还更优选 X 选自 $-NR^1R^2$ 、 $-SR^1$ 和 $-S-CH_2CH(CO_2H)-NH-C(O)-CH_3$ 。

在本发明的一个实施方案中, R^1 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基、杂环烷基-烷基、环烷基-烷基、 $C(O)-C_{1-4}$ 烷基和 $-C(O)-$ 杂芳基; 其中单独或作为取代基一部分的 C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被一个至三个独立选自卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $N(R^E)-C(O)OC(CH_3)_3$ 、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、杂芳基、环烷基、1-苯基-吡唑-2-基-氨基磺酰基或 C_{1-4} 烷硫基的取代基取代。在本发明的一个实施方案中, 优选 R^1 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基、杂环烷基-烷基、环烷基-烷基、 $C(O)-C_{1-4}$ 烷基和 $-C(O)-$ 杂芳基; 其中单独或作为取代基一部分的 C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷

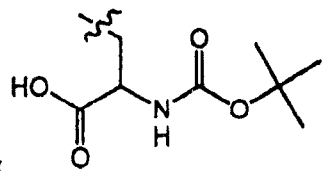
基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被一个至三个独立选自卤素、羧基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2$ - C_{1-4} 烷基、 $N(R^E)$ - $C(O)OC(CH_3)_3$ 、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、杂芳基、环烷基、1-苯基-吡唑-2-基-氨基磺酰基或 C_{1-4} 烷硫基的取代基取代。

在本发明的另一个实施方案中， R^1 选自氢、 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基和 $C(O)$ - C_{1-4} 烷基；其中单独或作为取代基一部分的 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷基或芳基任选被一个至二个独立选自羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2$ - C_{1-4} 烷基或 $N(R^E)$ - $C(O)OC(CH_3)_3$ 的取代基取代。优选 R^1 选自氢、 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷基和 $C(O)$ - C_{1-4} 烷基；其中单独或作为取代基一部分的 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷基或芳基任选被一个至二个独立选自羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2$ - C_{1-4} 烷基或 $N(R^E)$ - $C(O)OC(CH_3)_3$ 的取代基取代。

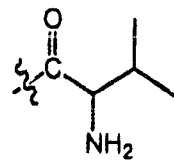
在本发明的另一个实施方案中， R^1 选自氢、甲基、乙基、正丙基、正丁基、叔丁基、氨基-正丙基、二甲基氨基乙基、苄基、苯乙基、4-



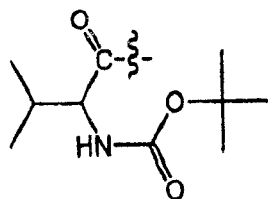
甲基-苄基、2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基、3-甲基苯基、2-氨基-2-甲氧羰基-乙基、乙氧基-羰基-甲基、叔丁



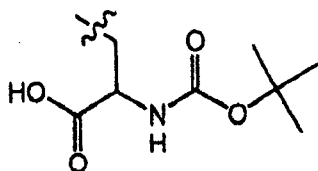
氧基羰基和。优选 R^1 选自氢、甲基、正丙基、正



丁基、叔丁基、二甲基氨基乙基、苄基、4-甲基-苄基、

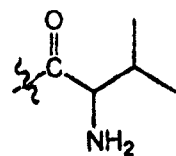


、2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基、3-甲基苯基、2-氨基-

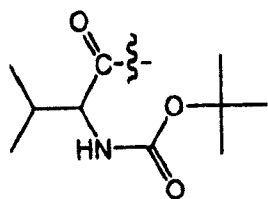


2-甲氧羰基-乙基和

在本发明的另一个实施方案中， R^1 选自氢、甲基、乙基、正丙基、

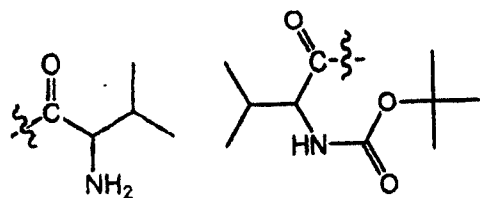


正丁基、叔丁基、二甲基氨基乙基、苄基、苯乙基、



、3-甲基-苯基、2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基、乙氧基-

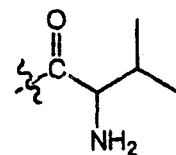
羰基-甲基、二甲基氨基-乙基和2-氨基-2-甲氧羰基-乙基。优选 R^1 选自氢、甲基、乙基、正丙基、正丁基、叔丁基、二甲基氨基乙基、苄基、



、3-甲基-苯基和2-氨基-2-甲氧羰基-乙

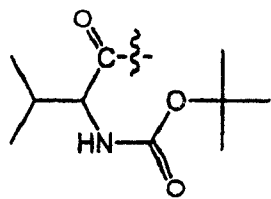
基。

在本发明的还另一个实施方案中， R^1 选自氢、甲基、乙基、正丙基、正丁基、叔丁基、二甲基氨基乙基、苄基、苯乙基、2-(3,4-二甲

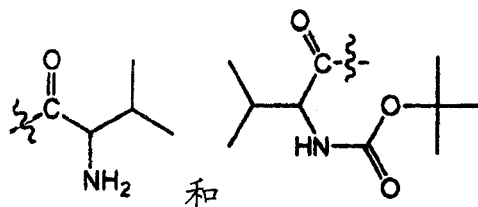


氧基苯基)-乙基、二甲基氨基-乙基、乙氧基-羰基-甲基、

和



。优选 R^1 选自氢、甲基、乙基、正丙基、正丁基、



叔丁基、二甲基氨基乙基、苄基、

在本发明的另一个实施方案中, R^1 选自氢、叔丁氧基羰基、2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基、1-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基和氨基-正丙基。在本发明的还另一个实施方案中, R^1 选自氢、叔丁氧基羰基和氨基-正丙基。

在本发明的一个实施方案中, R^2 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、环烷基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、部分不饱和碳环基、部分不饱和碳环基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂环烷基、杂环烷基- C_{1-4} 烷基、-C(O)- C_{1-4} 烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-芳 C_{1-4} 烷基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、-C(O)O-环烷基和-C(OO)- C_{1-4} 烷基; 其中单独或作为取代基一部分的 C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、部分不饱和碳环基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被一个至三个独立选自卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2$ - C_{1-4} 烷基、 $(CH_3)_3COC(O)-N(R^E)-C_{1-4}$ 烷基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、杂芳基、环烷基、1-苯基取代的杂芳基-氨基磺酰基、-C(O)- C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷硫基的取代基取代。优选 R^2 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、部分不饱和碳环基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂环烷基、杂环烷基- C_{1-4} 烷基、-C(O)- C_{1-4} 烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-芳 C_{1-4} 烷基、-C(O)-杂芳基和-C(O)-杂环烷基; 其中单独或作为取代基一部分的 C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、部分不饱和碳环基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被一个至三个独立选自

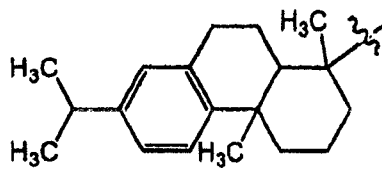
卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 烷基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、杂芳基、环烷基、1-苯基取代的杂芳基-氨基磺酰基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 烷硫基的取代基取代。

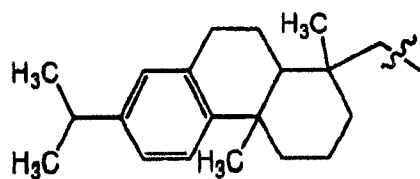
在本发明的一个实施方案中， R^2 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、部分不饱和碳环基、部分不饱和碳环基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、杂环烷基、杂环烷基- C_{1-4} 烷基、环烷基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-$ 芳 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-$ 杂芳基、 $-C(OO)-$ 环烷基和 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基；其中单独或作为取代基一部分的 C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、部分不饱和碳环基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被一个至三个独立选自卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $(CH_3)_3CO-C(O)-N(R^E)-C_{1-4}$ 烷基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、杂芳基、环烷基、1-苯基-吡唑-2-基-氨基磺酰基或 C_{1-4} 烷硫基的取代基取代。优选 R^2 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、芳 C_{1-4} 烷氧基、部分不饱和碳环基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基、杂环烷基-烷基、环烷基-烷基和 $-C(O)-$ 杂芳基；其中单独或作为取代基一部分的 C_{1-4} 烷基、芳基、芳 C_{1-4} 烷基、部分不饱和碳环基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被一个至三个独立选自卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 烷基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、杂芳基、环烷基、1-苯基-吡唑-2-基-氨基磺酰基或 C_{1-4} 烷硫基的取代基取代。

在本发明的一个实施方案中， R^2 选自氢、甲基、甲氧基、乙基、羧基-甲基、乙氧羰基甲基、2,2,2-三氟乙基(trifluoroethyl)、乙氧基、二甲氨基乙基、叔丁氧基羰基氨基-乙基、正丁基、叔丁基、正丙基、3-羟基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、甲氨基-正丙基、二甲氨基-正丙基、二(正丁基)氨基-正丙基、叔丁氧基羰基氨基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、叔丁氧基羰基、环丙基、苯基、4-氟苯基、4-甲

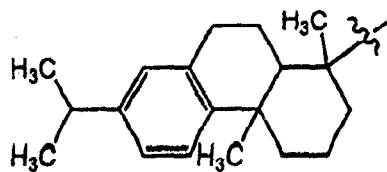
基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2-氨基苯基、4-联苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-氨基磺酰基)-苯基、4-环己基苯基、4-(氨基乙基)苯基、4-(叔丁氧基羰基氨基-乙基)-苯基、-CH(CH₃)-苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲氧羰基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-羧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)苄基、4-(二甲氨基)苄基、2-苯乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基苯基)乙基、3-(4-吗啉基)-正丙基、2-(4-吗啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金刚烷基、1-金刚烷基-甲基、(2,5-二甲氧基-2,5-二氢-呋喃-2-基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、6-甲硫基-2-吡啶基-羰基、噻吩基-甲基、2-噻吩基乙基、4-吡啶基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亚甲基二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亚甲基二氧基苯基)乙基、1-苯基-2-(叔丁氧基羰基)乙基、-C(O)-C(OCH₃)(CF₃)-苯基、-C(O)O-(2-异丙基-5-甲基-环己基)、1-(4-乙氧羰基-哌啶基)、2-(3H-咪唑-4-基)乙基、2-(1,2,3,4-

四氢-异喹啉基)、2-呋喃基-甲基、



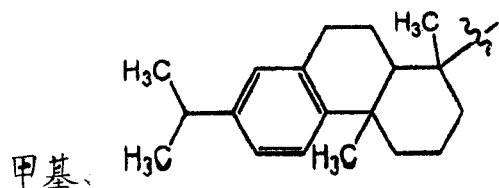


、2S-羟基-S-环戊基-甲基、2S-羟基-S-环己基-甲基、2S-羟基-S-环庚基-甲基、2-苯氧基-乙基、2-(2-吡啶基)-乙基、2-(6-氟-2-吡啶基)乙基和2-苯基-环丙基。优选R²选自氢、甲基、甲氧基、乙基、羧基-甲基、乙氧羰基甲基、2,2,2-三氟乙基、乙氧基、二甲氨基乙基、正丁基、叔丁基、正丙基、二(正丁基)氨基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、苯基、4-联苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-氨基磺酰基)-苯基、4-环己基苯基、4-(氨基乙基)苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲氧羰基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氟苄基、3,4-二氟苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-羧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)苄基、4-(二甲氨基)苄基、2-苄乙基、2-(4-溴苄基)乙基、2-(3-甲氧基苄基)乙基、2-(4-甲氧基苄基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苄基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基苄基)乙基、3-(4-吗啉基)-正丙基、2-(4-吗啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金刚烷基、1-金刚烷基-甲基、(2,5-二甲氧基-2,5-二氢-呋喃-2-基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、6-甲硫基-2-吡啶基-羧基、2-噻吩基乙基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亚甲基二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亚甲基二氧基苯基)乙基、1-苯基-2-(叔丁氧基羰基)乙基、2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)、2-呋喃基-甲基、

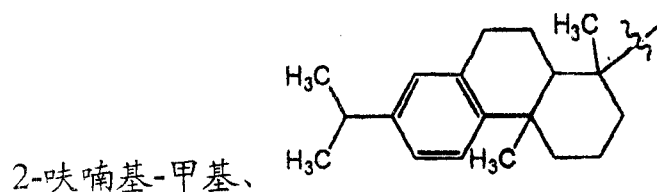


、2S-羟基-S-环戊基-甲基、2S-羟基-S-环己基-甲基、2S-羟基-S-环庚基-甲基、2-苯氧基-乙基、2-(2-吡啶基)-乙基、2-(6-氟-2-吡啶基)乙基和2-苯基-环丙基。

在本发明的一个实施方案中， R^2 选自氢、甲基、甲氧基、乙基、乙氧羰基-甲基、2,2,2-三氟乙基、乙氧基、二甲氨基乙基、正丁基、叔丁基、正丙基、二(正丁基)氨基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、环丙基、苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、2-氨基苯基、4-(叔丁氧基羰基氨基-乙基)-苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-联苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-氨基磺酰基)-苯基、4-(氨基乙基)-苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲氧羰基-苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-羧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)-苄基、2-苯乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基-苯基)乙基、3-(4-吗啉基)-正丙基、2-(4-吗啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、金刚烷基、1-金刚烷基-甲基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氢-呋喃基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、噻吩基甲基、2-噻吩基乙基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亚甲基二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亚甲基二氧基苯基)乙基、2-呋喃基-



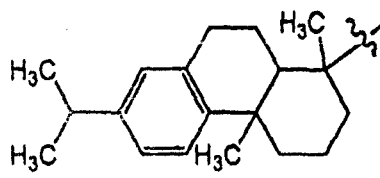
甲基、2S-羟基-S-环戊基-甲基、2S-羟基-S-环己基-甲基、2S-羟基-S-环庚基-甲基、2-苯氧基-乙基和2-(6-氟-2-吡啶基)-乙基。还优选R²选自氢、甲基、甲氧基、乙基、乙氧羰基-甲基、2,2,2-三氟乙基、乙氧基、二甲氨基乙基、正丁基、叔丁基、正丙基、二(正丁基)氨基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、苯基、4-联苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-氨基磺酰基)-苯基、4-(氨基乙基)-苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲氧羰基-苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-羧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)-苄基、2-苄乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基-苯基)乙基、3-(4-吗啉基)-正丙基、2-(4-吗啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、金刚烷基、1-金刚烷基-甲基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氢-呋喃基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、2-噻吩基乙基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亚甲基二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亚甲基二氧基苯基)乙基、



2-呋喃基-甲基、2S-羟基-S-环戊基-甲基、

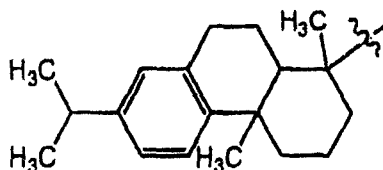
2S-羟基-S-环己基-甲基、2S-羟基-S-环庚基-甲基、2-苯氧基-乙基和 2-(6-氟-2-吡啶基)-乙基。

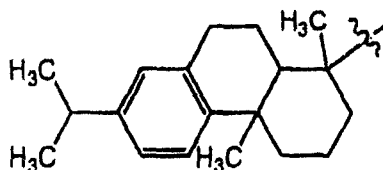
在本发明的一个实施方案中, R^2 选自氢、甲基、甲氧基、乙基、乙氧羰基-甲基、乙氧基、二甲氨基乙基、正丁基、正丙基、二(正丁基)氨基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、环丙基、苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、2-氨基苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-(叔丁氧基羰基氨基-乙基)-苯基、4-联苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)氨基磺酰基)-苯基、4-(氨基乙基)-苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲氧羰基-苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)-苄基、2-苯基乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基-苯基)乙基、3-(4-吗啉基)-正丙基、2-(4-吗啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金刚烷基、1-金刚烷基-甲基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氢-呋喃基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、噻吩基甲基、2-噻吩基乙基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亚甲基二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亚甲基二



氧基苯基)乙基、2-呋喃基-甲基、
S-环戊基-甲基、2S-羟基-S-环己基-甲基、2S-羟基-S-环庚基-甲基和 2-

苯氧基-乙基。优选 R^2 选自氢、甲基、甲氧基、乙基、乙氧羰基-甲基、乙氧基、二甲氨基乙基、正丁基、正丙基、二(正丁基)氨基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、4-联苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-氨基磺酰基)-苯基、4-(氨基乙基)-苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲氧羰基-苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)-苄基、2-苯基乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基-苯基)乙基、3-(4-吗啉基)-正丙基、2-(4-吗啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金刚烷基、1-金刚烷基-甲基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氢-呋喃基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、2-噻吩基乙基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亚甲基二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亚甲基二



氧基苯基)乙基、2-呋喃基-甲基、、2S-羟基-S-环戊基-甲基、2S-羟基-S-环己基-甲基、2S-羟基-S-环庚基-甲基和 2-苯氧基-乙基。

在本发明的一个实施方案中， R^2 选自氢、甲基、正丁基、3-羟基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、甲氨基-正丙基、二甲氨基-正丙基、叔丁氧基羰基氨基-正丙基、N-甲基-N-叔丁氧基羰基-氨基-乙基、3-硝基苄

基、4-甲氧羰基-苄基、-CH(CH₃)-苯基、4-吡啶基、1-(4-乙氧羰基-哌啶基)和2-(3H-咪唑-4-基)-乙基。

优选 R² 选自氢、甲基、正丁基、3-羟基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、甲氨基-正丙基、二甲氨基-正丙基、N-甲基-N-叔丁氧基羰基-氨基-乙基、3-硝基苄基、4-甲氧羰基-苄基、-CH(CH₃)-苯基、4-吡啶基和2-(3H-咪唑-4-基)-乙基。

在本发明的一个实施方案中，当 R¹ 和 R² 两者与相同氮原子相连时，R¹ 和 R² 与它们相连的氮原子一起形成杂芳基或杂环烷基；其中杂芳基或杂环烷基任选被一个至三个独立选自卤素、羟基、羧基、C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、苯基、芳 C₁₋₄ 烷基、杂环烷基、二(C₁₋₄ 烷基)氨基-羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基氨基或苯基氨基-C₁₋₄ 烷基的取代基取代；其中杂芳基或杂环烷基上的苯基或芳 C₁₋₄ 烷基取代基任选被一个或两个独立选自卤素、羟基、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂ 或取代苯基的取代基取代；其中苯基上的取代基为一个至三个独立选自卤素的取代基。优选当 R¹ 和 R² 两者与相同氮原子相连时，R¹ 和 R² 与它们相连的氮原子一起形成杂芳基或杂环烷基；其中杂芳基或杂环烷基任选被一个至三个独立选自卤素、羟基、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、苯基、芳 C₁₋₄ 烷基、杂环烷基、二(C₁₋₄ 烷基)氨基-羰基或苯基氨基-C₁₋₄ 烷基的取代基取代；其中杂芳基或杂环烷基上的苯基或芳 C₁₋₄ 烷基取代基任选被一个或两个独立选自卤素、羟基、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂ 或取代苯基的取代基取代；其中苯基上的取代基为一个至三个独立选自卤素的取代基。

在本发明的一个实施方案中，当 R¹ 和 R² 两者与相同氮原子相连时，R¹ 和 R² 与它们相连的氮原子一起形成选自杂环烷基或杂芳基的基团；其中杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自羟基、羧基、

C₁₋₄烷基、羟基取代的 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、苯基、芳 C₁₋₄烷基、杂环烷基、C₁₋₄烷氧基羰基、氨基、C₁₋₄烷氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基-羰基、叔丁氧基羰基、叔丁氧基羰基氨基或苯基氨基-C₁₋₄烷基的取代基取代；其中苯基或芳 C₁₋₄烷基取代基任选被一个或两个独立选自氯、三氟甲基或氯苯基的取代基取代。优选当 R¹ 和 R² 两者与相同氮原子相连时，R¹ 和 R² 与它们相连的氮原子一起形成选自杂环烷基和杂芳基的基团；其中杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、苯基、芳 C₁₋₄烷基、杂环烷基、C₁₋₄烷氧基羰基、二(C₁₋₄烷基)氨基-羰基或苯基氨基-C₁₋₄烷基的取代基取代；其中苯基或芳 C₁₋₄烷基取代基任选被一个或两个独立选自三氟甲基或氯苯基的取代基取代。

在本发明的一个实施方案中，当 R¹ 和 R² 两者与相同氮原子相连时，R¹ 和 R² 与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团：1-吗啉基、1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪基)、1-(4-哌啶基-哌啶基)、1-(4-吡咯烷基-哌啶基)、1-(4-苯基-哌啶基)、1-(3-羟基-哌啶基)、1-(4-羟基-哌啶基)、1-(3-羟甲基-哌啶基)、1-(3,5-二甲基-哌啶基)、1-(4-二甲氨基-哌啶基)、1-(4-(3,4-亚甲基二氧基苯基甲基)-哌嗪基)、1-(3-(二乙基氨基羰基)-哌啶基)、1-(4-叔丁氧基羰基氨基-哌啶基)、1-(2,3-二氢-1H-吡咯基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)、1-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、4-(2,6-二甲基-吗啉基)、1-(4-苄基-哌嗪基)、1-吡咯烷基、1-(2,3-二氢-吡咯烷基)、1-(3-羟基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-羟基-吡咯烷基)、1-哌啶基、1-(3-乙氧羰基-哌啶基)、1-(4-乙氧羰基-哌啶基)、1-咪唑基、1-(2-(苯基氨基-甲基)-N-吡咯烷基)、1-(3-(R)-二甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-羟基-吡咯烷基)、1-(3,4-二羟基-2,5-二羟甲基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-乙基氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(N-甲基-N-叔丁氧基羰基-氨基)-吡咯烷基)或

1-(2-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-5-羧基-1,2,4-三唑基)。优选当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时, R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团: 1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪基)、1-(4-哌啶基-哌啶基)、1-(4-(3,4-亚甲基二氧基苯基-甲基)-哌嗪基)、1-(3-(二乙氨基羧基)-哌啶基)、1-(2,3-二氢-1H-吡咯基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)、1-(4-叔丁氧基羧基-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、4-(2,6-二甲基-吗啉基)、1-(4-苄基-哌嗪基)、1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-(4-乙氧羧基-哌啶基)、1-咪唑基和 1-(2-(苯基氨基-甲基)-N-吡咯烷基)。

在本发明的一个实施方案中, 当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时, R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团: 1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪基)、1-(4-苯基-哌啶基)、1-(4-哌啶基-哌啶基)、1-(4-(3,4-亚甲基二氧基苯基-甲基)-哌嗪基)、1-(3-(二乙氨基羧基)-哌啶基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)、1-(4-叔丁氧基羧基-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、4-(2,6-二甲基-吗啉基)、1-(4-苄基-哌嗪基)、1-吗啉基、1-吡咯烷基、1-(2,3-二氢-吡咯烷基)、1-哌啶基、1-(3,5-二甲基-哌啶基)、1-(3-羟甲基-哌啶基)、1-(3-乙氧羧基-哌啶基)、1-(4-(乙氧羧基)-哌啶基)、1-咪唑基和 1-(2-(苯基氨基-甲基)-N-吡咯烷基)。优选当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时, R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团: 1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪基)、1-(4-哌啶基-哌啶基)、1-(4-(3,4-亚甲基二氧基苯基-甲基)-哌嗪基)、1-(3-(二乙氨基羧基)-哌啶基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)、1-(4-叔丁氧基羧基-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、4-(2,6-二甲基-吗啉基)、1-(4-苄基-哌嗪基)、1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-(4-(乙氧羧基)-哌啶基)、1-咪唑基和 1-(2-(苯基氨基-甲基)-N-吡咯烷基)。

在本发明的一个实施方案中, 当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时, R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团: 1-(4-(3-

三氟甲基-苯基)-哌嗪基)、1-(4-苯基-哌啶基)、1-(4-哌啶基-哌啶基)、1-(4-(3,4-亚甲基二氧基苯基-甲基)-哌嗪基)、1-(3-(二乙氧基羰基)-哌啶基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基甲基]-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)、1-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、4-(2,6-二甲基-吗啉基)、1-(4-苄基-哌嗪基)、1-(3,5-二甲基-哌啶基)、1-(3-羟甲基-哌啶基)、1-(3-乙氧羰基-哌啶基)、1-(4-(乙氧羰基)-哌啶基)、1-哌啶基、1-吗啉基、1-吡咯烷基、1-咪唑基、1-(2,3-二氢-吡咯烷基)和1-(2-(苯基氨基-甲基)-N-吡咯烷基)。优选当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时, R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团: 1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪基)、1-(4-哌啶基-哌啶基)、1-(4-(3,4-亚甲基二氧基苯基-甲基)-哌嗪基)、1-(3-(二乙氧基羰基)-哌啶基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基甲基]-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)、1-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪基)、2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、4-(2,6-二甲基-吗啉基)、1-(4-苄基-哌嗪基)、1-(4-(乙氧羰基)-哌啶基)、1-哌啶基、1-咪唑基和1-(2-(苯基氨基-甲基)-N-吡咯烷基)。

在本发明的一个实施方案中, 当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时, R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团: 2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-哌嗪基)、1-吡咯烷基、1-(3-羟基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-羟基-吡咯烷基)、1-(4-羟基-哌啶基)、1-(3-(R)-二甲氨基-吡咯烷基)、1-(4-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-乙基氨基-吡咯烷基)、1-(4-二甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(N-甲基-N-叔丁氧基羰基-氨基-吡咯烷基)或 1-(2-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-5-羧基-1,2,4-三唑基)。

优选当 R^1 和 R^2 两者与相同氮原子相连时, R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成选自以下的基团: 2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-哌嗪基)、1-吡咯烷基、1-(3-羟基-吡

咯烷基)、1-(3-(R)-羟基-吡咯烷基)、1-(4-羟基-哌啶基)、1-(3-(R)-二甲氨基-吡咯烷基)、1-(4-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(R)-甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(S)-乙基氨基-吡咯烷基)、1-(4-二甲氨基-吡咯烷基)、1-(3-(N-甲基-N-叔丁氧基羰基-氨基-吡咯烷基)或 1-(2-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-5-羧基-1,2,4-三唑基)。

在本发明的一个实施方案中, n 为 0-1 的整数, 优选 n 为 0。在本发明的一个实施方案中 m 为 0。在本发明的另一个实施方案中 m 为 1。

在本发明的一个实施方案中, p 为 0-2 的整数, 优选 p 为 0-1 的整数。在本发明的一个实施方案中 q 为 0。在本发明的另一个实施方案中 q 为 1。

在本发明的一个实施方案中, R^3 选自芳基和芳 C_{1-4} 烷基; 其中芳基或芳 C_{1-4} 烷基任选被一个至三个独立选自卤素、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$ 的取代基取代。优选 R^3 为芳基; 其中芳基任选被一个或多个独立选自卤素的取代基取代。更优选 R^3 选自苯基和 4-氟苯基。

在本发明的一个实施方案中, L^1 为 C_{1-4} 烷基; 其中 C_{1-4} 烷基任选被一个至两个独立选自羟基、氟、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代。优选 L^1 为未取代的 C_{1-4} 烷基。更优选 L^1 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 和 $-CH_2CH_2-$ 。还更优选 L^1 为 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$;



在本发明的一个实施方案中,  选自部分不饱和碳环基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基。



在本发明的另一个实施方案中,  选自环辛基、1-二氢萘基、R-1-二氢萘基、S-1-二氢萘基、环己基、苯基、1-萘基、2-萘基、1,2,3,4-四氢-萘基、2-噻吩基、苯并噻吩基、4,5,6,7-四氢-苯并噻吩基、双环[3.1.1]

庚烯-2-基、双环[3.1.1]庚基和(3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-1基。

优选  选自环辛基、1-二氢茚基、R-1-二氢茚基、S-1-二氢茚基、环己基、苯基、1-萘基、2-萘基、2-噻吩基和(3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-1基。

在本发明的另一个实施方案中， 选自环辛基、1-二氢茚基、R-1-二氢茚基、S-1-二氢茚基、环己基、苯基、1-萘基和(3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-2-基。

在本发明的另一个实施方案中， 选自环辛基、1-萘基、1-二氢茚基、R-1-二氢茚基、S-1-二氢茚基、双环[3.1.1]庚烯-2-基和(3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-1基。

在本发明的一个实施方案中， R^5 选自羟基、羧基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-SO-N(R^E)_2$ 、 $-SO_2-N(R^E)_2$ 和 $-C(O)-N(R^E)_2$ 。

在本发明的另一个实施方案中， R^5 选自卤素、 C_{1-4} 烷基和三氟甲基。优选 R^5 选自氯、甲基、正丙基和三氟甲基。

在本发明的另一个实施方案中， R^5 选自甲基、正丙基、氯和三氟甲基。优选 R^5 选自甲基、正丙基和三氟甲基。更优选 R^5 选自甲基和正丙基。在本发明的还另一个实施方案中， R^5 为甲基。

在本发明的一个实施方案中 R^6 为 $-(L^2)_0-R^7$ 。在本发明的另一个实施方案中， R^6 为 $-(L^2)_1-R^7$ 且 L^2 选自 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^E)-$ 、 $-C(O)O-$ 和 $-O-C(O)-$ 。

在本发明的一个实施方案中， R^7 选自环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基；其中芳基、杂芳基或杂环烷基任选被一个至两个独立选自羟基、羧基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、三氟甲基、三氟甲氧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基的取代基取代。优选 R^7 选自芳基

和杂芳基。更优选 R^7 选自苯基和 2-噻吩基。还更优选 R^7 为 2-噻吩基。

在本发明的一个实施方案中，式(I)化合物选自下列化合物及其药学上可接受的盐：

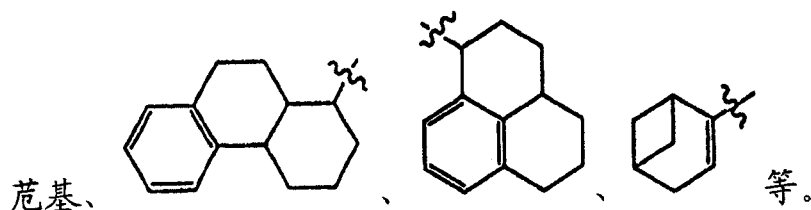
- 1) 8-(R)-二氢茚-1-基-3-(3-氨基-2-(S)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；
- 2) 8-(R)-二氢茚-1-基-3-(3-氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；
- 3) 8-(R)-二氢茚-1-基-3-(3-二甲氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；
- 4) 3-(3-氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；
- 5) 3-(3-二甲氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；
- 6) 8-(R)-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羟基-3-(3-羟甲基-哌啶-1-基)-丙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；
- 7) 3-(3-氨基-2-(R)-羟基-丙基)-8-环辛基-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；
- 8) 3-(3-氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-1-(S)-(3aS)-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-1-基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；
- 9) 1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羟基-3-(3-羟基-丙氨基)-丙基]-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；
- 10) 1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羟基-3-(3-甲氨基-丙氨基)-丙基]-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮；
- 11) 3-[3-(3-二甲氨基-丙氨基)-2-(R)-羟基-丙基]-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮。

关于式(E)化合物，在本发明的一个实施方案中，Y 选自氢、 C_{1-4} 烷基和叔丁氧基羰基，优选 C_{1-4} 烷基或叔丁氧基羰基，更优选乙基。

除非另外说明, 否则本文使用的术语“酰基”将指由有机酸除去羟基形成的基团。合适的实例包括乙酰基、苯甲酰基等。

除非另外说明, 否则本文使用的术语“环烷基”将指任何稳定的三至十四元单环、双环、三环或基于桥碳的饱和环系统, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基、双环[3.1.1]庚基等。

除非另外说明, 否则本文使用的术语“碳环基”将指四至十四元、优选五至十三元、更优选五至十元的单环、双环或三环的基于碳的环结构。类似地, 除非另外说明, 否则术语“部分不饱和碳环基”将指任何五至十四元、优选五至十三元、更优选五至十元的单环、双环或三环的包含至少一个不饱和键(双键或三键)的基于碳的环结构。部分不饱和碳环基的合适实例包括 1,2,3,4-四氢萘基、环己烯-1-基、1-二氢

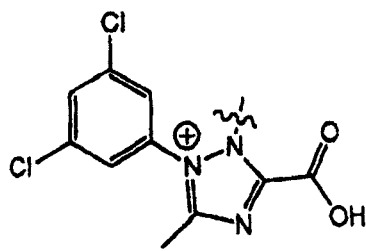


除非另外说明, 否则本文使用的“杂芳基”将表示任何五至七元、优选五至六元单环芳环结构, 其包含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子, 任选含有一至三个另外的独立选自 O、N 和 S 的杂原子; 或九至十元双环芳环结构, 其含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子, 任选含有一至四个另外的独立选自 O、N 和 S 的杂原子。杂芳基可连接在环的任何杂原子或碳原子上, 以使所得结果为稳定结构。

合适的杂芳基实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡喃基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、异二氢吡啶基、吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、茶啶基、蝶啶基等。优选的

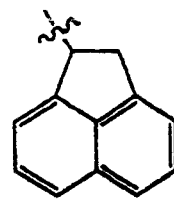
杂芳基包括噻吩基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、吲哚基和喹啉基。

本领域技术人员将认识到当其中杂芳基含有一个或多个氮原子时，所述杂芳基可任选为或在四取代形式的取代基内，例如为下式取代基 1-(2-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-5-羧基-1,2,4-三唑基)



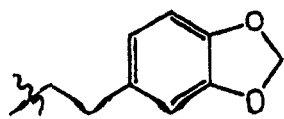
本文使用的术语“杂环烷基”将表示任何五至七元、优选五至六元单环、饱和或部分不饱和环结构，其含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子，任选含一至三个另外的、独立选自 O、N 和 S 的杂原子；或九至十元饱和、部分不饱和或部分芳族双环环系统，其含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子，任选含一至四个另外的、独立选自 O、N 和 S 的杂原子。杂环烷基可连接在环的任何杂原子或碳原子上，以使所得结果为稳定结构。

合适的杂环烷基实例包括但不限于吡咯啉基、吡咯烷基、二氧杂环戊烷基(dioxalanyl)、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、二噁烷基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、三噻烷基、二氢吲哚基、苯并吡喃基、3,4-亚甲基二氧基苯基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基等。优选的杂环烷基包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基、3,4-亚甲基二氧基苯基和 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚因(dioxepine)。

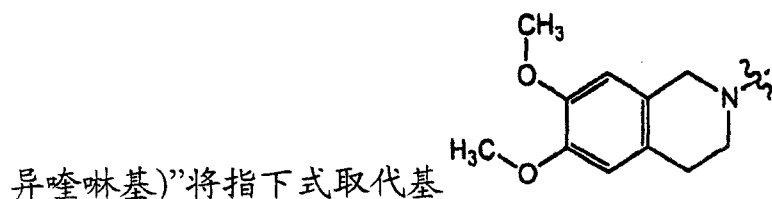


本文使用的名称“1-二氢茚基”将指下式取代基。本

文使用的名称“2-(3,4-亚甲基二氧基苯基)乙基”将指下式取代基



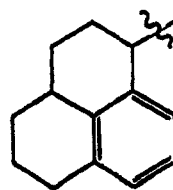
。本文使用的名称“2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-



异喹啉基)”将指下式取代基

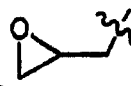
。本文使用的名称

“2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-1-基)”将指下式取代基



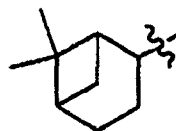
。本

文使用的名称“环氧乙基-甲基”将指下式取代基



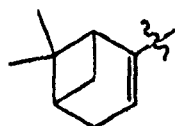
。本文使用的

名称“6,6-二甲基-双环[3,1,1]庚基”将指下式取代基



。本文

使用的名称“6,6-二甲基-双环[3,1,1]庚-2-烯基”将指下式取代基

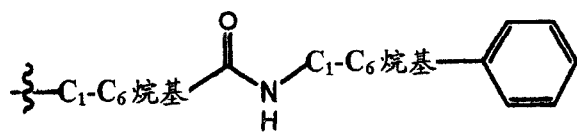


本文使用的符号“*”将表示立构(stereogenic)中心的存在。

当具体基团为“取代的”时(例如烷基、芳基、碳环基、杂环烷基、杂芳基),该基团可具有独立选自所列取代基中的一个或多个取代基,优选一至五个取代基,更优选一至三个取代基,最优选一至两个取代基。

关于取代基,术语“独立”指当可能有多于一个这类取代基时,这些取代基相互之间可相同或不同。

在用于整个说明书中的标准命名原则下,首先描述指定侧链的末端部分,接着描述邻近连接位点的官能团。因此,例如,“苯基 C₁-C₆烷基氨基羰基 C₁-C₆烷基”取代基指下式基团



用于本说明书、特别是用于流程和实施例的缩写如下所示:

AcCN=乙腈

BINAP=2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘基

Boc=叔丁氧基羰基

CBz=苄氧基羰基($C_6H_5-CH_2-O-C(O)-$)

DAMGO=Tyr-D-Ala-Gly-N-甲基-Phe-Gly-醇

DCC= N,N-二环己基碳二亚胺

DCE=二氯乙烷

DCM= 二氯甲烷

DIPEA 或 DIEA= 二异丙基乙胺

DMF= N,N-二甲基甲酰胺

DME= 1,2-二甲氧基乙烷

DMSO=二甲基亚砷

DPDPE=Tyr-D-Pen-Gly-p-氯-Phe-D-Pen[双硫桥:2-5]

EDCI= 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

EDTA =乙二胺四乙酸

EGTA =乙二醇-O,O'-二(2-氨基乙基)-N,N,N',N'-四乙酸

EtOAc =乙酸乙酯

Fmoc=9-芴基甲氧羰基

HBTU=六氟磷酸 O-(1H-苯并三唑-1-基)N,N,N',N'-四甲基脲鎓

Hex=己烷

HPLC=高压液相色谱

KO-t-Bu=叔丁醇钾

LiHMDS= 二(三甲硅烷基)氨基化锂

mCPBA=间-氯过苯甲酸

MeCN = 乙腈

Ms = 甲磺酰基

μ W = 微波

NaHMDS = 二(三甲硅烷基)氨基化钠

NatBuO 或 tBuONa = 叔丁醇钠

NMP = N-甲基-2-吡咯烷酮

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = 三(二亚苄基丙酮)合二钯(0)

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ = 醋酸钯(II)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ = 四(三苯基膦)合钯(0)

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ = 二氯二(三苯基膦)合钯(0)

$\text{P}(\text{tBu})_3$ = 三叔丁基膦

PEI = 聚乙亚胺

TEA 或 Et_3N = 三乙胺

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氢呋喃

TLC = 薄层层析

TNE 缓冲液 = 50mM 三 HCl(pH7.4)+5mM EDTA+150mM NaCl

Tris HCl = 三[羟甲基]氨基甲基盐酸盐

Ts = 甲苯磺酰基或对-甲苯磺酰基

U69593 = (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-甲基-N-7-(1-吡咯烷基)-1-氧杂螺[4,5]癸-8-基]苯乙酰胺

除非另外说明, 否则本文使用的术语“进食障碍疾病”将指与饮食相关的任何疾病。合适的实例包括但不限于神经性食欲缺乏、食欲过盛、暴食、嗜食物癖等。

除非另外说明, 否则本文使用的术语“肾上腺失调”将指肾上腺介导的疾病。合适的实例包括但不限于库欣综合征、阿狄森病等。

本文使用的术语“患者”指动物, 优选哺乳动物, 最优选人类, 其为或已经为治疗、观察或试验的对象。

本文使用的术语“治疗有效量”指在组织系统、动物或人引起生物或药物反应的活性化合物或药物的量，而这正是研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在寻求的，包括缓解所治疗疾病或障碍的症状。

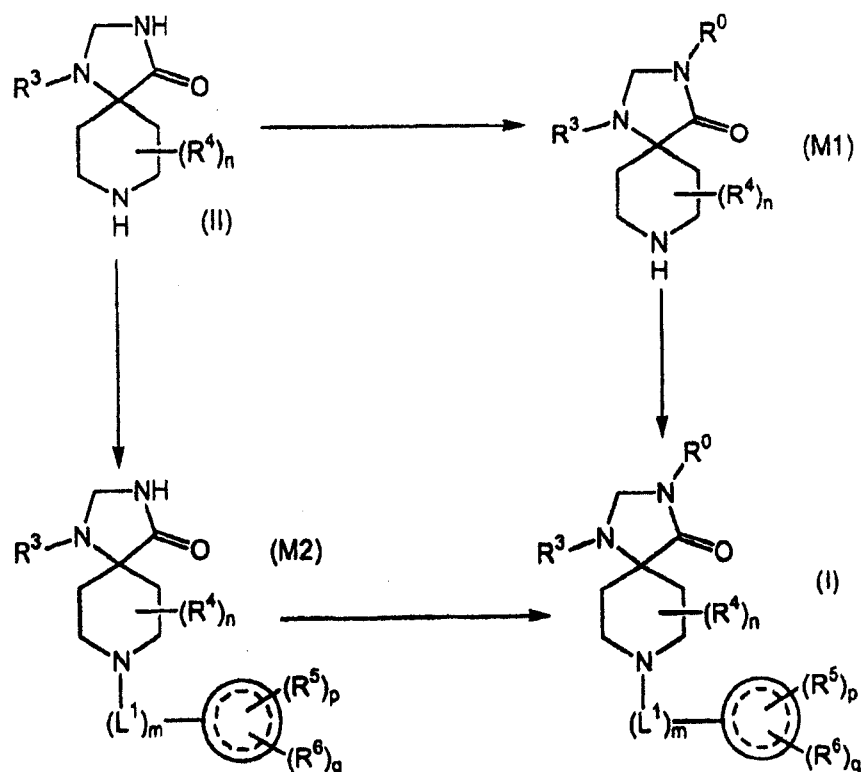
本文使用的术语“组合物”意指包括包含规定量的特定成分的产品，以及任何由规定量的特定成分的组合直接或间接产生的产品。

为用于医药，本发明化合物的盐指无毒的“药学上可接受的盐”。然而，其他盐可用于制备本发明化合物或制备其药学上可接受的盐。化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐，它们可由例如将该化合物溶液与药学上可接受的酸溶液混合来形成，这些酸例如有盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。而且，当本发明化合物带有酸性部分时，其合适的药学上可接受的盐可包括碱金属盐，如钠盐或钾盐；碱土金属盐，如钙盐或镁盐；以及与合适的有机配体形成的盐，如季铵盐。因此，代表性药学上可接受的盐包括下列盐：

乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、樟磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰对氨基苯磺酸盐、己基间苯二酚盐、哈胺青霉素 G、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基苯甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、双羧萘酸盐(扑酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三乙碘化物和戊酸盐。

本发明式(I)化合物可按本文更详细描述的方法制备。更具体地

讲, 式(I)化合物可通过流程 1 所示的式(M1)或(M2)中间体来制备。



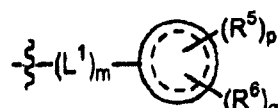
流程 1

更具体地讲, 适当取代的式(II)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应生成式(M1)化合物, 然后该式(M1)化合物进一步反应生成相应的式(I)化合物。

或者, 式(II)化合物反应生成相应的式(M2)化合物, 该式(M2)化合物进一步反应生成相应的式(I)化合物。

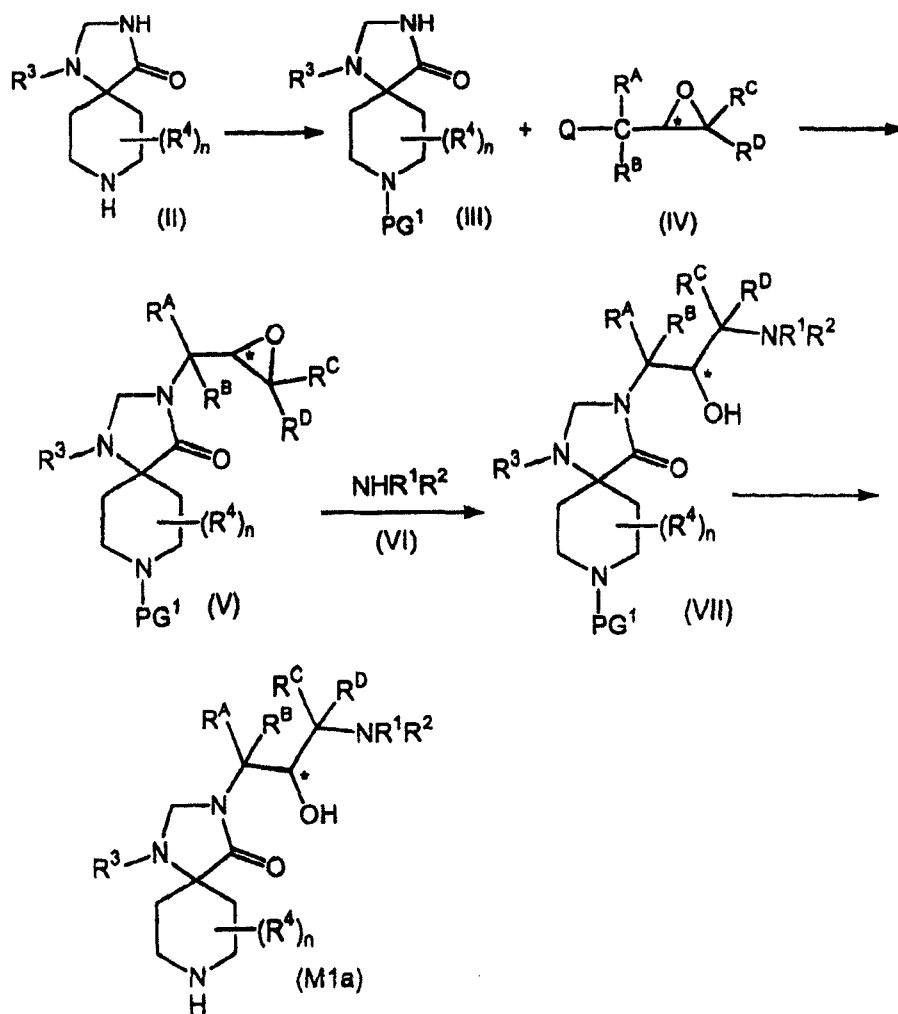
本领域技术人员将认识到上述流程所示方法, 更特别是在式(II)化合物形成式(M1)化合物的反应中, 1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮母核 8 位上的 N 原子优选由已知方法、用已知保护基保护, 所述保护基例如有 BOC、Fmoc、CBz、苯甲酰基、二苯甲基等。本领域技术人员还将认识到当式(M1)化合物的制备采用保护基时, 在式(M1)化合物反应生成式(I)化合物之前, 保护基通过已知方法脱保护。

本领域技术人员将认识到, 下述流程 2-7 所示的方法将 R^0 或分子“顶部”取代基部分连接到母核结构上, 而在流程 8-14 中将



或分子“底部”取代基部分连接到母核结构上。本领域技术人员还将认识到所述顶部和底部取代基部分可以任何顺序连接到式(I)化合物上,进而生成所需产物。

其中 R^0 为 $-CR^A R^B-CH(OH)-CR^C R^D-X$ 和 X 为 $NR^1 R^2$ 的式(M1)化合物可按流程2所示的方法、通过适当取代的式(II)化合物制备。



流程2

相应地,适当取代的式(II)化合物将通过已知方法、用适当的保护基 PG^1 如叔丁氧基羰基(BOC)、CBz、Fmoc、二苯甲基、三苯甲基、4-甲氧基苄基、苯甲酰基等保护,以生成相应的式(III)化合物。

式(III)化合物与适当取代的式(IV)化合物(其中 Q 为如 Cl 、 Br 、 I 、

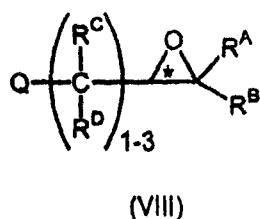
甲苯磺酸根、甲磺酸根等合适的离去基团,为已知化合物或由已知方法制备的化合物)在如 NaH、KO-t-Bu、K₂CO₃、NaHMDS、LiHMDS 等碱存在下,于如 NMP、DMF、THF 等有机溶剂中反应,生成相应的式(V)化合物。

式(V)化合物与适当取代的式(VI)胺(已知化合物或由已知方法制备的化合物)于如乙醇、乙腈、甲醇、异丙醇等有机溶剂中反应,生成相应的式(VII)化合物。

式(VII)化合物通过已知方法脱保护,生成相应的式(M1a)化合物。

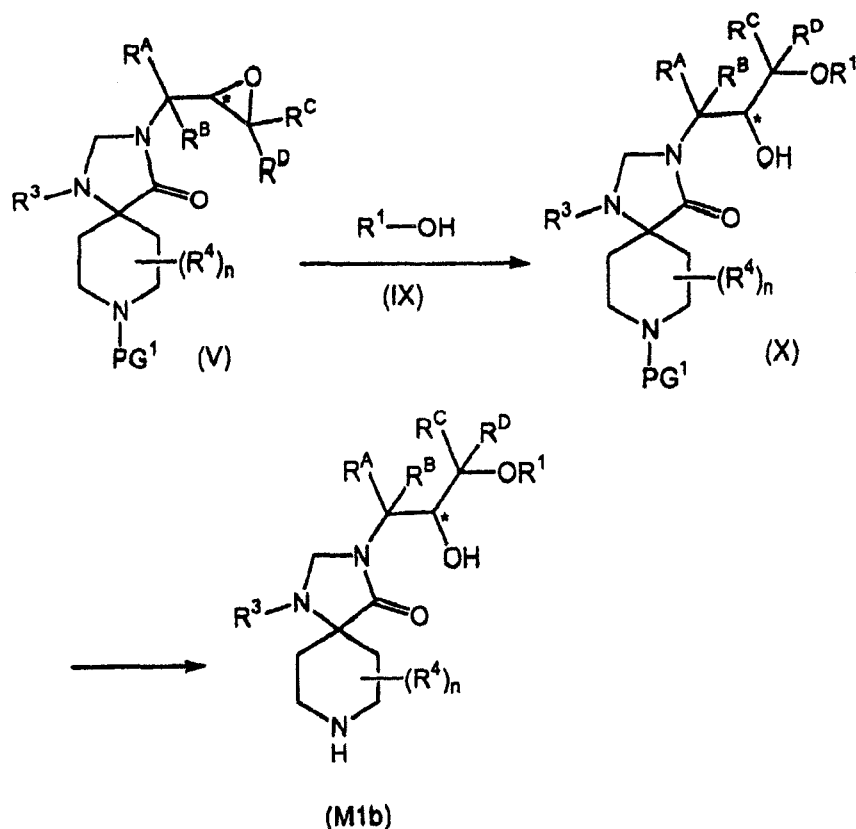
本领域技术人员将认识到,在按上述流程 2 制备式(I)化合物和式(M1a)化合物时(即环氧乙基由适当取代的式(VI)化合物打开的反应),羟基的立体构型将通过式(IV)化合物的立体构型来确定,并基于化学命名原则用 R 或 S 来命名立体中心。因此,例如,上述流程 2 所示方法中, R¹、R²、R^A、R^B、R^C 和 R^D 各自为氢,式(IV)化合物为 2-(R)-氯甲基-环氧乙烷,于是式(M1a)化合物的羟基将为 R 构型。

其中 R⁰ 为
$$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{R}^A \\ | \quad | \\ -\text{C}-\text{C}-\text{X} \\ | \quad | \\ \text{R}^A \quad \text{R}^B \end{array}$$
 的式(M1a)化合物可类似地按上述流程 2 所示方法、由适当取代的式(VIII)化合物取代制备,



其中 Q 为如前化合物(IV)所定义的合适离去基团,为已知化合物或由已知方法制备的化合物。

其中 X 为 -O-R¹ 的式(M1)化合物可按流程 3 所示方法、由适当取代的式(V)化合物制备。

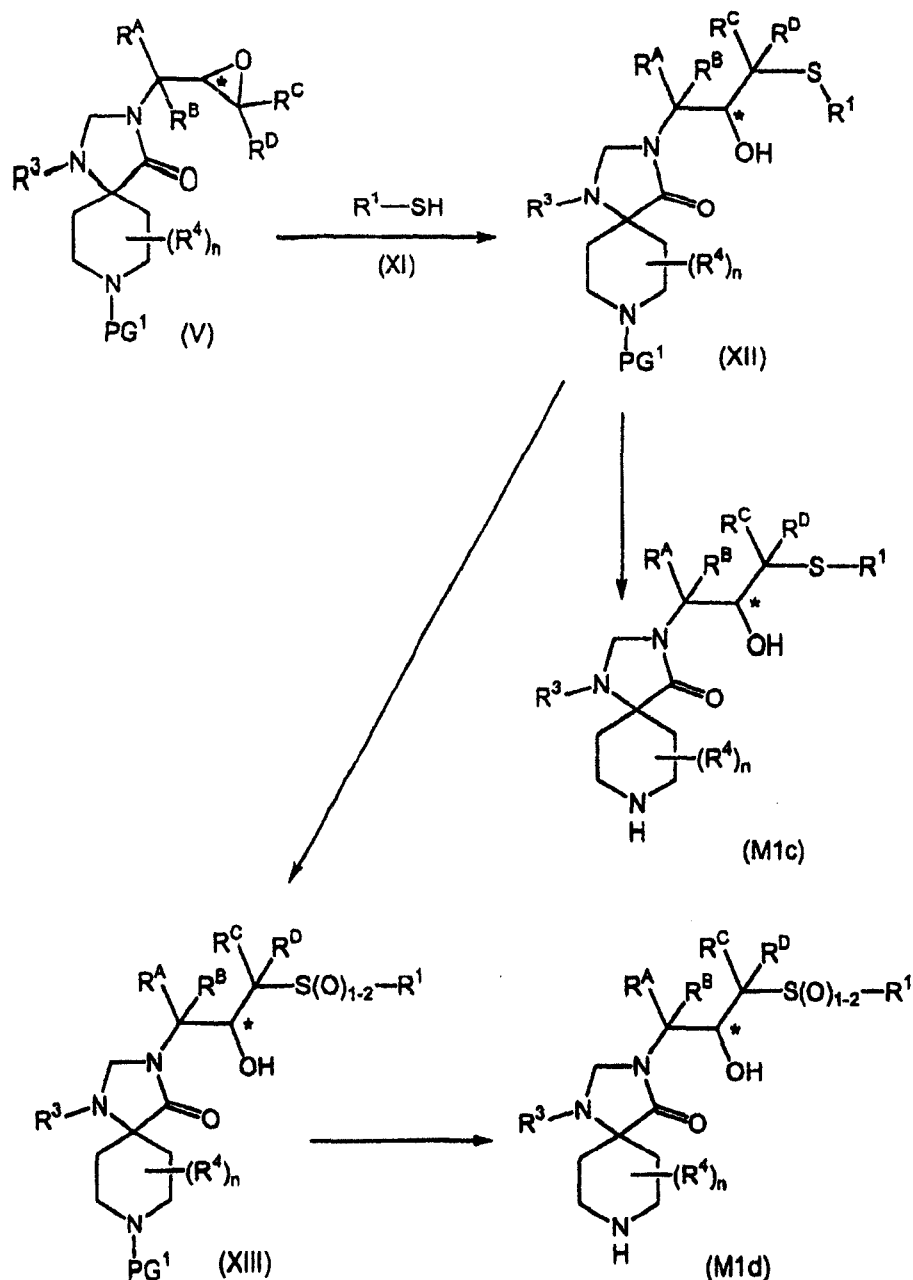


流程 3

相应地, 适当取代的式(V)化合物在如 NaH、KH、三甲硅烷基氨基化钠、TEA、DIPEA 等碱的存在下, 其中碱的用量等于或大于约一摩尔当量, 于如 THF、NMP、DMF 等有机溶剂中, 与适当取代的式(IX)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 生成相应的式(X)化合物。

式(X)化合物通过已知方法脱保护, 生成相应的式(M1b)化合物。

其中的 X 选自 -S-R¹、-SO-R¹ 或 -SO₂-R¹ 的式(M1)化合物可按流程 4 所示方法由适当取代的式(V)化合物制备。



流程 4

相应地, 适当取代的式(V)化合物在如 TEA、DIPEA 等碱的存在下, 于如乙醇、甲醇、NMP 等质子溶剂或其混合物中, 优选在约室温至约 100℃范围的提高的温度, 更优选在约 50℃至约 100℃温度, 与适当取代的式(XI)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 生成相应的式(XII)化合物。

式(XII)化合物通过已知方法脱保护, 生成相应的式(M1c)化合物, 其中 X 为-S-R¹。

或者, 式(XII)化合物按已知方法, 用如过氧化氢、mCPBA 等氧化剂氧化, 生成相应的式(XIII)化合物。

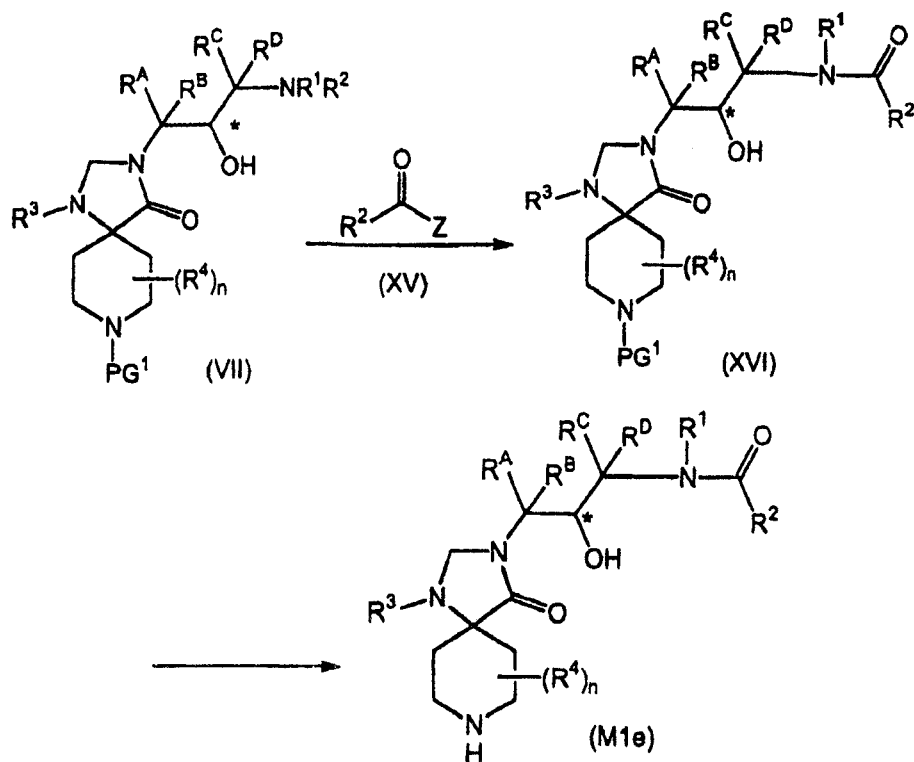
式(XIII)化合物通过已知方法脱保护, 生成相应的式(M1d)化合物, 其中 X 为 $-\text{SO}-\text{R}^1$ 或 $-\text{SO}_2-\text{R}^1$ 。

本领域技术人员将认识到在上述流程 4 所描述的方法中, 1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮 8 位 N 原子上的 PG^1 保护基不是必须的(但有可能更好), 因为即使在 N 原子缺少保护的情况下, 所述反应也将生成所需化合物。

本领域技术人员将认识到, 其中的 X 选自 $-\text{S}-(\text{烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}-(\text{烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 或 $-\text{SO}_2-(\text{烷基})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 的式(M1)化合物可按上述流程 4 所示方法, 类似地通过适当取代的式(XIV)化合物(式(XI)化合物的已知化合物或由已知方法制备的化合物)取代制备



其中的 X 为 $-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ 的式(M1)化合物可按流程 5 所示方法制备。

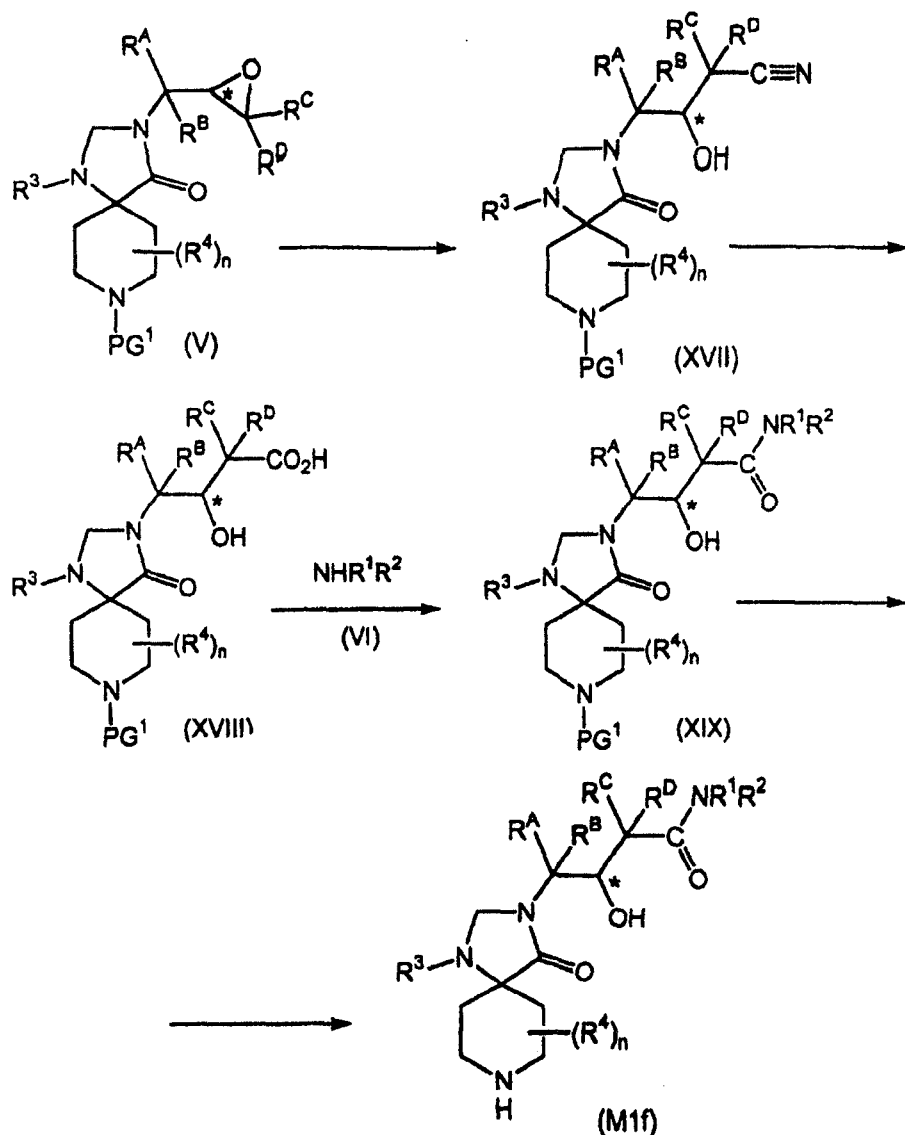


流程 5

相应地, 其中的 R^1 为氢的适当取代的式(VII)化合物在如 TEA、DIPEA、吡啶等碱的存在下, 其中碱的用量等于或大于约一摩尔当量, 于如 THF、DMF、NMP、DCM 等有机溶剂中, 优选在室温下, 与其中的 Z 为 Cl、Br 或 OH 的适当取代的式(XV)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 生成相应的式(XVI)化合物。其中式(XV)化合物中 Z 为 OH; 式(VII)化合物在如 HBTU、DCC 等偶联剂的存在下, 与式(XV)化合物反应。

式(XVI)化合物通过已知方法脱保护, 生成相应的式(M1e)化合物。

其中的 X 为 $-C(O)-NR^1NR^2$ 的式(M1)化合物可按流程 6 所示方法制备。



流程 6

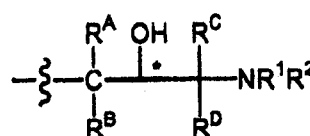
相应地,适当取代的式(V)化合物在如甲醇-水等共溶剂中,优选在室温下与氰化钾反应,生成相应的式(XVII)化合物。

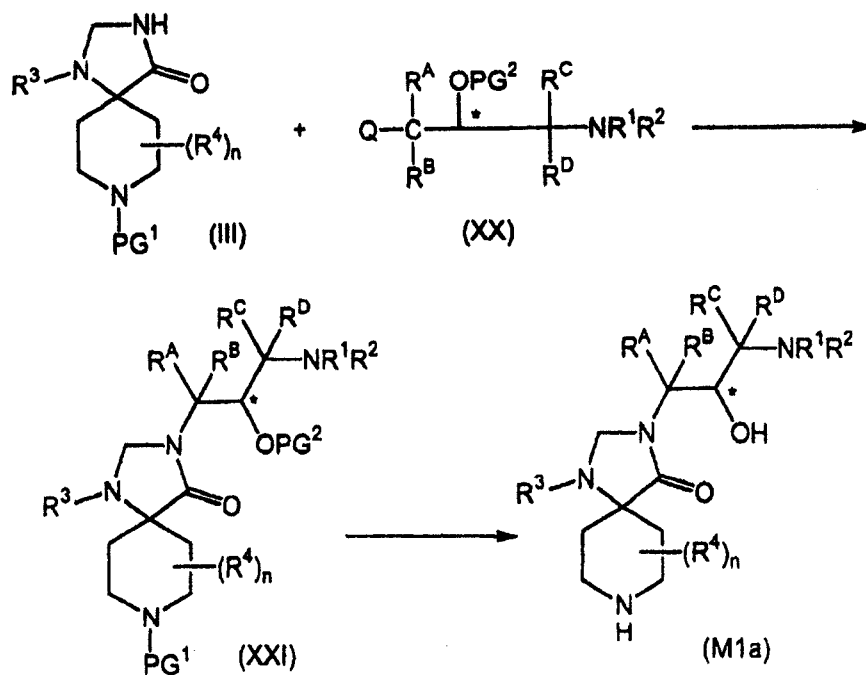
式(XVII)化合物与如 KOH、NaOH 等碱反应或与如 H_2SO_4 、HCl、等酸反应,或与 $AlCl_3$ 存在下的 $NaBH_4$ 反应,生成相应的式(XVIII)化合物。

式(XVIII)化合物在如 DCC、EDCI 等偶联剂的存在下,在如 CH_2Cl_2 、THF、DMF 等有机溶剂中,与适当取代的式(VI)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应,生成相应的式(XIX)化合物。

式(XIX)化合物通过已知方法脱保护,生成相应的式(M1f)化合物。

或者,式(XVII)化合物在如乙酸、 H_2SO_4 、 HCl 等酸的存在下,与适当取代的醇(式 $\text{R}^1\text{-OH}$ 化合物,已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应,生成相应的其中 X 为 C(O)NHR^1 的式(M1)化合物。本领域技术人员将认识到,其中的 X 为 $\text{C(O)N(R}^1)_2$ 的式(M1)化合物可在如 H_2SO_4 、 HCl 等酸的存在下,类似地通过式(XVII)化合物与适当取代的式 $\text{R}^1\text{-OH}$ 醇反应来制备,其中式 $\text{R}^1\text{-OH}$ 醇过量。

或者,其中 R^0 为  的式(M1a)化合物可按流程7所示方法制备。



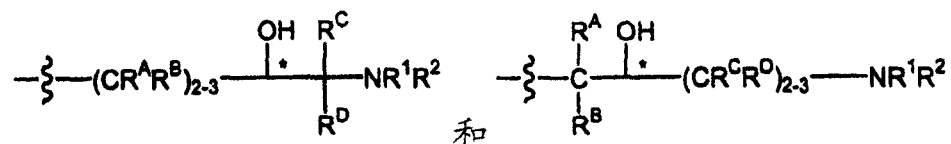
流程 7

相应地,适当取代的式(III)化合物在如 NaH 、 KO-t-Bu 、 K_2CO_3 、 NaHMDS 、 LiHMDS 等碱的存在下,于如 NMP 、 DMF 、 THF 等有机溶剂中,与适当取代的式(XX)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物,其中 Q 为如 Cl 、 Br 、 I 、甲苯磺酸根、甲磺酸根等合适的离

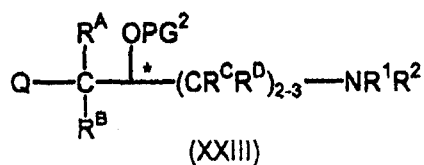
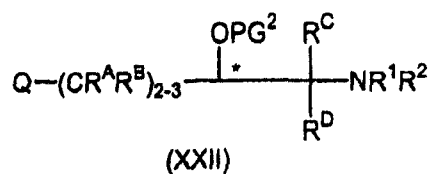
去基团, PG^2 为如苄基、酰基等合适的保护基)反应, 生成相应的式(XXI)化合物。

式(XXI)化合物通过已知方法脱保护, 生成相应的式(M1a)化合物。本领域技术人员将认识到, 式(XXI)化合物上的保护基 PG^1 和 PG^2 可通过已知方法以任何顺序同时或依次除去。

本领域技术人员将认识到, 其中 R^0 选自



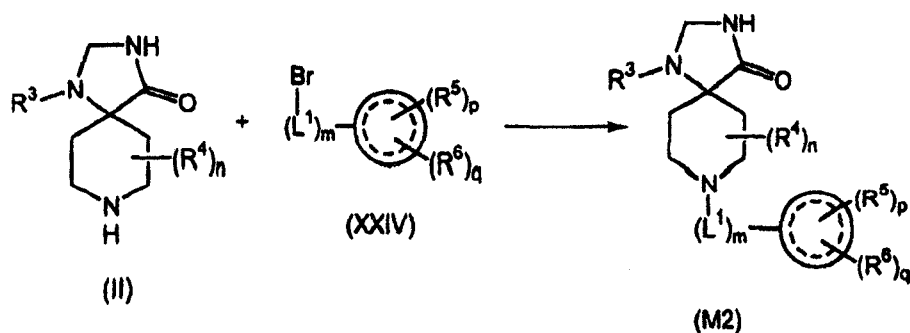
的式(M1)化合物可按上述流程7所示方法类似地制备, 分别选择式(XX)化合物的适当取代的式(XXII)化合物或式(XXIII)化合物



并进行取代。

本领域技术人员将认识到, 上述流程 2-7 所示方法可类似地应用于式(I)化合物的制备, 该式(I)化合物由式(II)化合物的适当取代的式(M2)化合物取代来制备。

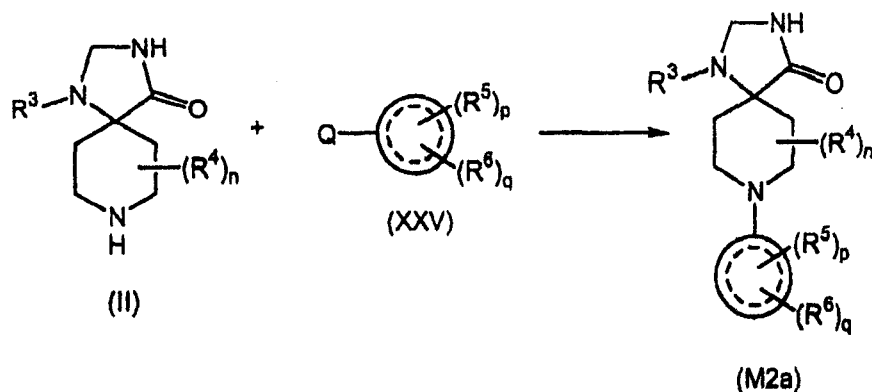
其中 m 为 0-1 的整数的式(M2)化合物, 条件是当  为芳基或杂芳基时 m 为 1, 可按流程 8 所示方法制备。



流程 8

相应地,适当取代的式(II)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)在如 TEA、DIPEA、吡啶、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 等碱的存在下,其中碱的用量等于或大于约一摩尔当量,于如 DMF、DMSO、NMP 等有机溶剂中,与适当取代的式(XXIV)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应,生成相应的式(M2)化合物。

其中 m 为 0 且  为芳基或杂芳基的式(M2)化合物可按流程 9 所示方法制备。

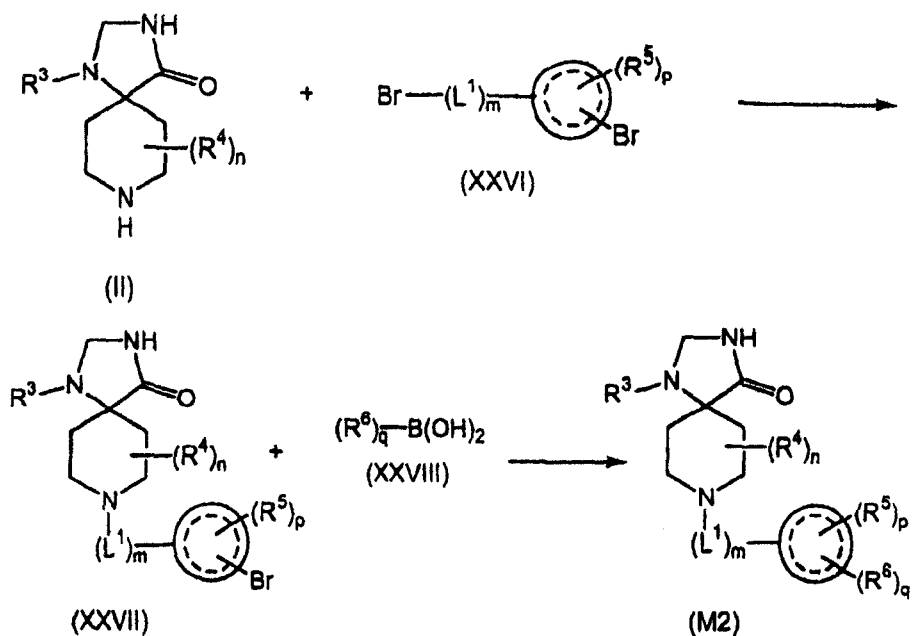


流程 9

相应地,适当取代的式(II)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)在如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等催化剂的存在下,于如 BINAP、 $\text{P}(\text{tBu})_3$ 等膦配体的存在下,在如 Na_2CO_3 、 tBuONa 等碱的存在下,于如甲苯、二噁烷等有机溶剂中,优选在约 30°C 至约 120°C 范围的提高温度,与适当取代的式(XXV)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物,其中 Q 为如 Cl 、 Br 、 I 、三氟甲磺酸根等合适的离去基团)反

应, 生成相应的式(M2a)化合物。

或者, 式(M2)化合物可按流程 10 所示方法制备。



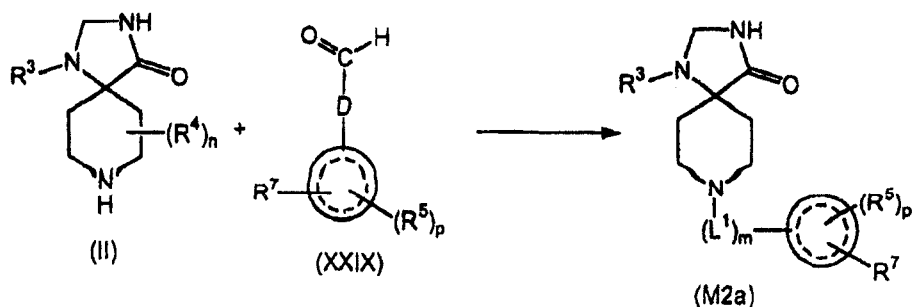
流程 10

相应地, 适当取代的式(II)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)在如 TEA、DIPEA、吡啶、Na₂CO₃、K₂CO₃ 等碱的存在下, 其中碱的用量等于或大于约一摩尔当量, 于如 DMF、DMSO、NMP 等有机溶剂中, 与适当取代的式(XXVI)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 生成相应的式(XXVII)化合物。

式(XXVII)化合物在如 Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂ 等催化剂的存在下, 在如 Na₂CO₃、K₃PO₄ 等碱的存在下, 于如甲苯、DME、DMF 等非质子有机溶剂或其混合物中或如甲苯/乙醇等混合物中, 与适当取代的硼酸(式(XXVIII)化合物, 已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 生成相应的式(M2)化合物。

本领域技术人员将认识到, 对式(XXVI)化合物来说, Br 也可由 I 或三氟甲磺酸酯基替代。

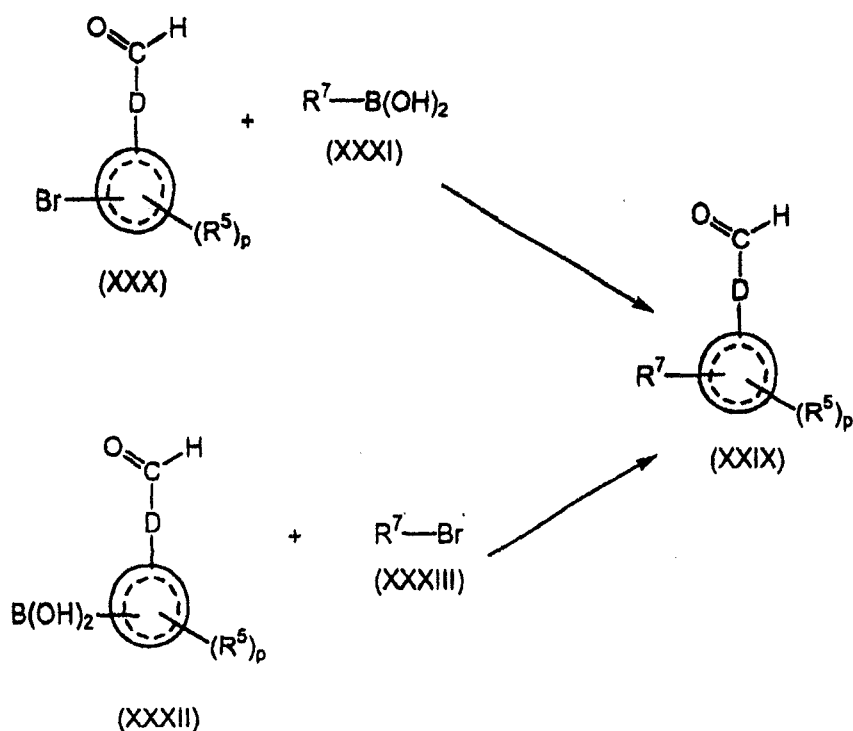
其中 m 为 1, L¹ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 烯基, R⁶ 为 (L²)₀-R⁷ 且 R⁷ 为芳基或杂芳基的式(M2)化合物, 可按流程 11 所示方法制备。



流程 11

相应地, 适当取代的式(II)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)在如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠等还原剂的存在下, 在如乙酸等酸的存在下, 于如 DCE、THF、乙腈等有机溶剂中, 与适当取代的醛(式(XXIX)化合物, 其中 D 为 C₁₋₅ 烷基或 C₂₋₅ 烯基, 为已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 生成相应的式(M2a)化合物。

式(XXIX)化合物可按流程 12 所示方法制备。



流程 12

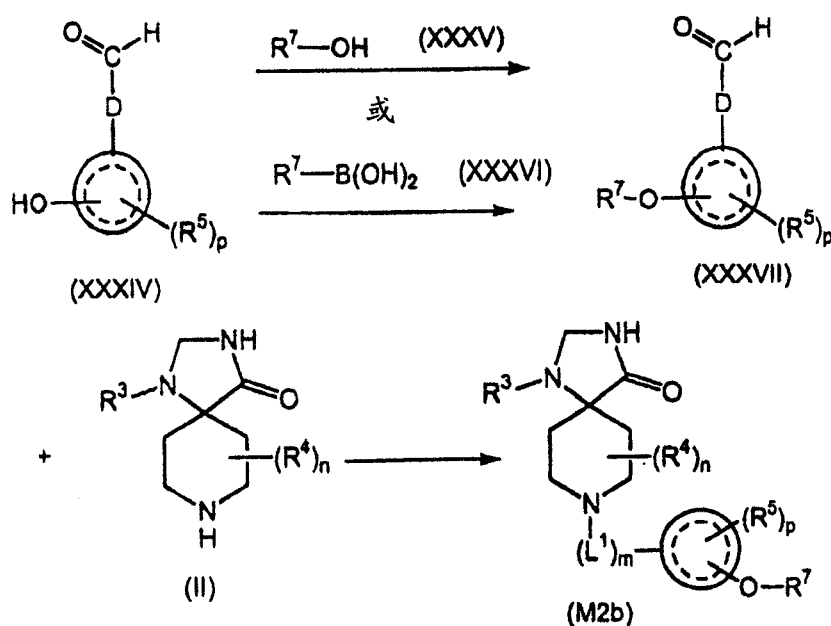
相应地, 其中 D 为 C₁₋₅ 烷基或 C₂₋₅ 烯基的适当取代的式(XXX)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)在如 Pd(PPh₃)₄、

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 等催化剂的存在下, 在如 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 K_3PO_4 等碱的存在下, 于如甲苯、甲苯/乙醇、DME、DMF、苯等非质子有机溶剂或其混合物中, 与适当取代的硼酸(式(XXXI)化合物, 已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 生成相应的式(XXIX)化合物。

或者, 其中 D 为 C_{1-5} 烷基或 C_{2-5} 烯基的适当取代的式(XXXII)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)在如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 等催化剂的存在下, 在水性 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 等碱的存在下, 于如 DME、DMF、甲苯、苯等有机溶剂中, 与适当取代的式(XXXIII)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 生成相应的式(XXIX)化合物。

本领域技术人员将认识到, 对式(XXXI)和/或式(XXXIII)化合物来说, Br 或者可由 I 或三氟甲磺酸酯基替代。

其中 q 为 1, R^6 为 $(\text{L}^2)_1\text{-R}^7$ 和 L^2 为 -O- 的式(M2)化合物可按流程 13 所示方法制备。



流程 13

相应地, 其中 D 为 C_{1-5} 烷基或 C_{2-5} 烯基的适当取代的式(XXXIV)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)在三丁基膦、三苯基膦、二苯基-2-吡啶基膦等活化剂的存在下, 于如苯、THF、DCM 等

无水有机溶剂中, (通过 Mitsunobu 反应)在如 1,1'-(偶氮二羰基)二吡啶、二乙基偶氮二羧酸酯、二异丙基偶氮二羧酸酯等脱水剂的存在下, 与适当取代的醇(式(XXXV)化合物, 已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 生成相应的式(XXXVII)化合物。

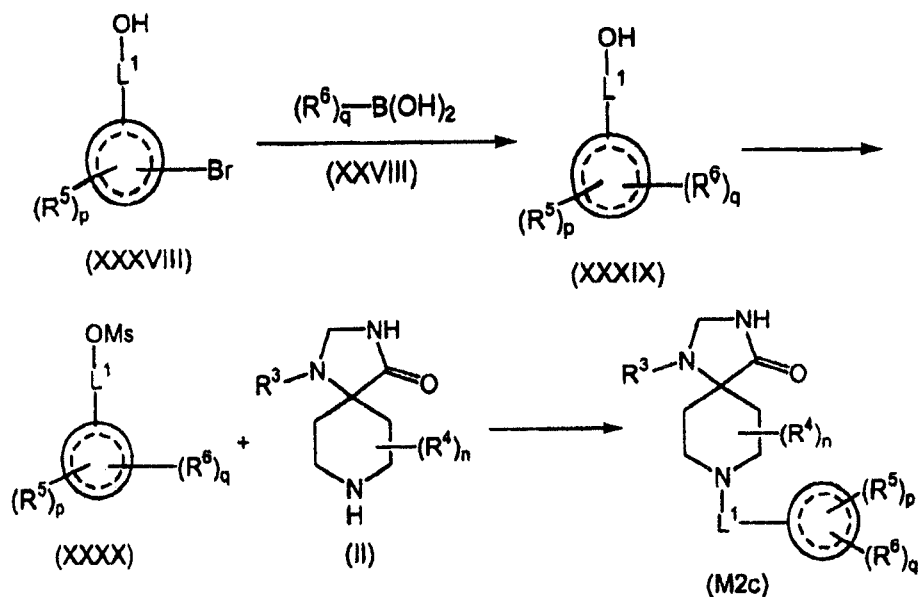
或者, 式(XXXVII)化合物可在如 K_2CO_3 、碳酸钠、碳酸氢钠等碱的存在下, 于如 $(CH_3)_2NCOCH_3$ 、DMF、DMSO 等偶极非质子溶剂中, 通过将式(XXXIV)化合物与式(XXXV)化合物反应来制备, 其中式(XXXV)化合物中的羟基(OH)由氟、溴或三氟甲磺酸酯基替换。

或者, 式(XXXIV)化合物在如醋酸铜(II)等催化剂的存在下, 在如 TEA、吡啶等碱的存在下, 在分子筛、优选 4 埃分子筛的存在下, 于如 DCM、DCE 等有机溶剂中, 优选在室温下, 与适当取代的硼酸(式(XXXVI)化合物, 已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 生成相应的式(XXXVII)化合物。

式(XXXVII)化合物在如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠等还原剂的存在下, 于如 DCE、THF、乙腈等有机溶剂中, 与适当取代的式(II)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 生成相应的式(M2b)化合物。

本领域技术人员将认识到, 其中 L^2 为-S-的式(M2)化合物可按上述所示方法类似地制备, 通过适当选择并用 Cl 或 Br 取代适当取代的起始原料(例如式(XXXIV)化合物中的 OH 的取代)和式(XXXV)化合物的适当取代的式 R^7-SH 化合物的取代, 按已知方法优选在铜催化剂的存在下进行。然后, 硫基可按已知方法, 用如过氧化氢、mCPBA 等合适的氧化剂进一步氧化, 生成其中 L^2 选自-SO-或-SO₂-的相应化合物。

其中 R^6 为 $-L^2-R^7$ 和 L^2 为 C₂₋₄ 烯基的式(M2)化合物可按流程 14 所示方法制备。



流程 14

相应地,适当取代的式(XXXVIII)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)在如 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 等催化剂的存在下,在如 $NaHCO_3$ 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 等碱的存在下,与适当取代的硼酸(式(XXVIII)化合物,已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应,生成相应的式(XXXIX)化合物。

式(XXXIX)化合物在如 TEA、DIPEA、N-甲基吗啉等有机碱的存在下,于如 DCM、THF、乙腈、 $CHCl_3$ 等质子溶剂中,与已知化合物甲磺酰氯反应,生成相应的式(XXXX)化合物,其中 Ms 为甲磺酰基。

式(XXXX)化合物在如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠等还原剂的存在下,于如 DCM、DCE、THF、甲醇、乙腈等有机溶剂中,与适当取代的式(II)化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应,生成相应的式(M2c)化合物。

本领域技术人员将认识到,上述流程 8-14 所示方法可类似地应用于式(I)化合物的制备,式(I)化合物由式(II)化合物的适当取代的式(M1)化合物进行取代来制备。

当含有至少一个手性中心时,本发明化合物可相应地以对映异构体存在。当化合物含有两个或多个手性中心时,它们可以非对映异构

体另外存在。可理解所有这些异构体及其混合物都包括在本发明范围内。而且，一些结晶形态的化合物可以多晶型物存在，且这些多晶型物同样包括在本发明范围内。另外，一些化合物可与水(即水合物)或普通有机溶剂形成溶剂化物，且这些溶剂化物也将包括在本发明范围内。

当本发明化合物制备方法生成立体异构体混合物时，这些异构体可通过如制备色谱法的常规技术分离。化合物可制备成外消旋体，或单独的对映异构体可通过对映有择(enantiospecific)合成制备或通过拆分制备。例如，化合物可通过标准技术拆分成其成分对映异构体，如与(-)-二-对甲苯甲酰-D-酒石酸和/或(+)-二-对甲苯甲酰-L-酒石酸等光学活性酸成盐形成非对映异构对，然后分级结晶并再产生游离碱。化合物也可通过形成非对映异构酯或酰胺，然后层析分离并除去手性助剂来分开。或者，化合物可用手性 HPLC 柱分开。

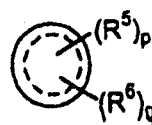
在本发明化合物任何制备过程中，可能必需和/或需要保护所涉及的任何分子的敏感基团或反应性基团。这可通过常规保护基实现，如在 *Protective Groups in Organic Chemistry*, J.F.W. McOmie 编辑, Plenum 出版社, 1973; 及 T.W.Green & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 中描述的那些保护基。保护基可在适当的后续步骤用本领域已知方法除去。

本发明在其范围内包括本发明化合物的前药。一般而言，这些前药将为这些化合物的功能性衍生物，在体内可容易地转变成所需化合物。因此，在发明的治疗方法中，术语“给予”将包括用具体公开的化合物治疗描述的各种疾病，或用可能未具体公开但给予患者后在体内转变成具体化合物的化合物治疗。例如，在 *Design of Prodrugs*, 编辑 H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中描述了选择和制备合适的前药衍生物的常规方法。

按照本文所述方法制备了列于表 1-8 中的本发明的代表性化合物。在下表中，有*的一列将定义表头通式结构中以“*”号表示的键

的立体化学构型。除“R”和“S”标示外，外消旋混合物将以术语“Rac”

表示。除非另以“R”或“S”标示，否则



为外消旋。在 $(L^1)_m$ 一列中，“不存在”将指 m 为 0。

表 1

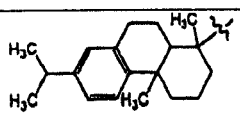
序号	*	R2	R3	$(L^1)_m$	
1	S	2-(4-吗啉基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
2	R	3,4-二甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
3	R	3,5-二(三氟甲基)苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
4	R	2-(4-咪唑基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
5	R	4-溴苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
6	R	3,4-二甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
7	S	2,4-二氟苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
8	S	2,4-二甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
9	S	4-联苯基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
10	S	2-乙氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
11	S	2-苯乙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
12	S	2,5-二氟苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
13	S	2-(5-溴吡啶基)	4-氟苯基	CH ₂	环辛基

14	S	2-甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
15	S	4-溴苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
16	S	3,5-二(三氟甲基)苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
17	S	1-金刚烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
18	S	3-甲基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
19	S	2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氢-呋喃基)-甲基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
20	S	3-溴苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
21	S	3-氯苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
22	S	3,4-二甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
23	S	4-硝基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
24	S	4-吡啶基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
25	S	3,5-二甲氧基-苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
26	S	2-(2-噻吩基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
27	S	2-甲基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
28	S	2-(4-咪唑基)-乙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
29	S	4-三氟甲基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
30	S	2-(4-溴苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
31	S	2,4-二氯苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
32	S	3-吡啶基甲基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
33	S	3-三氟甲基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
34	S	2-(4-甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
35	S	3-甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
36	S	4-吡啶基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
38	S	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
39	S	2-吡啶基甲基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基

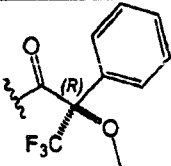
40	S	1-萘基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
41	S	4-甲基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
42	S	2-(3,5-二甲基-吡啶基)	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
43	S	3,4,5-三甲氧基-苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
44	S	2-溴苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
45	S	2,3-二甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
46	S	3,4-二氯苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
47	R	2-(4-吗啉基)乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
48	S	2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
49	S	2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	不存在	4-正丙基-环己基
50	S	2-(4-吗啉基)乙基	4-氟苯基	CH ₂ CH ₂	苯基
51	S	2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂ CH ₂	苯基
52	Rac	2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基	苯基	不存在	1-二氢萘基
53	R	2-(4-吗啉基)乙基	苯基	不存在	1-二氢萘基
251	S	2-(4-吗啉基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-萘基
253	S	2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-萘基
254	S	2-(3,4-亚甲基二氧基苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-萘基
255	S	2-(2-硝基-4,5-二甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-萘基
259	S	2-(4-吗啉基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	2-萘基
261	S	2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	2-萘基
262	S	2-(3,4-亚甲基二氧基苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	2-萘基

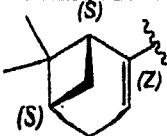
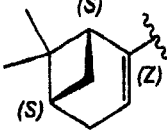
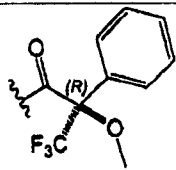
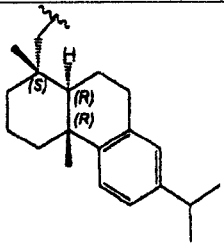
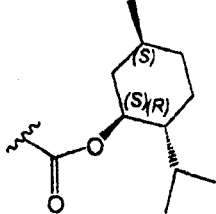
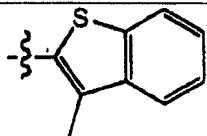
265	S	2-(4-吗啉基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	4-氟苯基
267	R	2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	4-氟苯基
268	R	2-(3,4-亚甲基二氧基苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	4-氟苯基
269	R	2-(2-硝基-4,5-二甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	4-氟苯基
271	R	2-(3,4-亚甲基二氧基苯基)乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
276	S	2-(2-硝基-4,5-二甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
279	S	1-(叔丁氧基-羰基)-2-苯基乙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
281	S	2-乙氧基-苯基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
282	S	4-((1-苯基-吡唑-2-基)-氨基磺酰基)苯基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
285	S	4-环己基-苯基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
292	S	2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	5-苯基-2-噻吩基
293	S	2-(4-吗啉基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	5-苯基-2-噻吩基
298	R	2-(4-吗啉基)乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
300	R	2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
307	S	3,4-二甲氧基-苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
308	S	4-硝基苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
309	S	2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
310	S	4-联苯基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
311	S	2-呋喃基甲基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
312	S	3-碘苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
314	S	3,4-二氟苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基

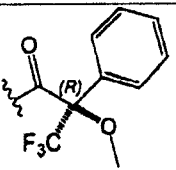
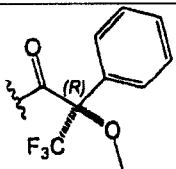
315	S	3-溴苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
316	S	4-氟苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
317	S	4-甲氧基苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
318	S	2-甲氧基苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
319	S	3,5-二(三氟甲基)苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
320	S	3,4,5-三甲氧基苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
321	S	3-氟苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
322	S	3-甲氧基苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
323	S	2-(4-甲氧基-苄基)乙基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
324	S	3,5-二甲氧基苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
325	S	4-甲基-苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
326	S	3-(苄基)-正丙基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
327	S	4-吡啶基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
328	S	4-三氟甲氧基苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
329	S	2-(苄氧基)乙基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
330	S	2-甲基-苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
331	S	2,3-二甲氧基苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
338	S	3-二(正丁基)氨基-正丙基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
341	S	2-苄基乙基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
342	S	2,5-二氟-苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
343	S	3,4-二氯-苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
344	S	3-三氟甲基苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
345	S	苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
346	S	2-氟-苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
347	S	4-三氟甲基苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
348	S	4-甲氧羰基苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
349	S	2,4-二甲氧基苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基
350	S	3-氯苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢苄基

351	S	3-乙氧基苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
352	S	4-溴苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
353	S	3-甲基苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
354	S	4-氟苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
355	S	2-溴苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
356	S	2-(3,4-亚甲基二氧基苄基)乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
358	S	2,4-二氟苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
365	S	2-(4-溴苄基)乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
366	S	3-吡啶基-甲基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
367	S	2,4,6-三甲氧基苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
368	S	2,4-二氯苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
370	S	3-硝基苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
371	S	1-萘基-甲基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
372	S	2-(2-噻吩基)乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
373	S	2-三氟甲基苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
385	R	2-(3,4-二甲氧基-苄基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
386	S	2-(3,4-二甲氧基-苄基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
387	R	2-(4-吗啉基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
374	S		4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
375	S	2-(4,6-二甲基)-吡啶基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
376	S	4-吡啶基-甲基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
378	R	2-吡啶基-甲基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
379	R	4-吡啶基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
380	R	3-(6-甲氧基-吡啶基)	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
381	R	3-吡啶基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基

383	R	2-(5-甲基-吡啶基)	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
390	R	2-(3,4-亚甲基二氧 基苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
392	R	4-甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
393	R	4-吡啶基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
396	S	2-(4-吗啉基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
398	S	4-甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
418	S	2-(3,4-亚甲基二氧 基苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
419	S	2-吡啶基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
420	R	H	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
421	R	2-吡啶基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
422	S	H	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
424	S	H	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
425	R	甲基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
426	R	H	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基
427	R	甲基	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基
430	S	H	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基
431	S	甲基	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基
437	S	甲基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
438	R	H	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
443	S	甲氧基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
444	S	乙氧基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
446	R	2-(3,4-亚甲基二氧 基苯基)乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
448	S	2-苯氧基乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
451	S	4-(1-苯基-2-吡唑-氮 基磺酰基)苯基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
452	S	4-羧基-苄基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
453	S	H	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
454	S	正丁基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基

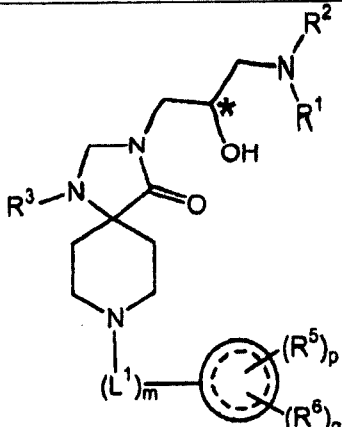
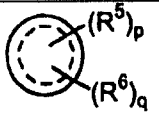
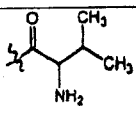
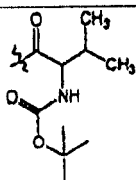
458	S	苯基	4-氟苯基	CH ₂	2-三氟甲基-6-氟-苯基
461	R	2-(2-硝基-4,5-二甲氧基-苯基)乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
463	S	苄氧基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
464	R	4-(氨基乙基)-苯基	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基
600	S	苯基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
601	R	4-(叔丁氧基羰基-氨基-乙基)-苯基	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基
602	S	4-氟苯基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
603	S	3,4-(二甲氧基)-苯基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
604	S	4-(甲基)-苯基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
605	R	2-(氨基乙基)-苯基	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基
606	S	1-环丙基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
607	S	1-金刚烷基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-二-三氟甲基-苯基
608	S	4-吡啶基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-二-三氟甲基-苯基
609	S	1-(3-吡啶基)-甲基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-二-三氟甲基-苯基
610	S	3-二(正丁基)氨基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-二-三氟甲基-苯基
611	R	1-(3-吡啶基)-甲基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
612	S	1-(4-吡啶基)-甲基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
613	S	1-(3-吡啶基)-甲基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
614	S	1-(2-噻吩基)-甲基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
615	R		4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
616	S	H	4-氟苯基	不存在	环辛基

617	S	4-吡啶基	4-氟苯基	不存在	环辛基
618	S	4-吡啶基	4-氟苯基	CH ₂	
619	S	H	4-氟苯基	CH ₂	
620	R	H	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
621	R	4-吡啶基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
622	S		4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
623	R	H	4-氟苯基	不存在	环辛基
624	R	正丁基	4-氟苯基	不存在	环辛基
625	R	3-硝基苄基	4-氟苯基	不存在	环辛基
626	R		4-氟苯基	不存在	环辛基
627	R	4-吡啶基	4-氟苯基	不存在	环辛基
628	R	4-甲氧基羰基-苄基	4-氟苯基	不存在	环辛基
629	R	1-[2-(3H-咪唑-4-基)-乙基]	4-氟苯基	不存在	环辛基
630	-		4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
631	R	C(O)O-叔丁基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
632	R	H	4-氟苯基	CH(CH ₃)	

633	S	二甲基氨基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
634	S	3-羟基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
635	R	3-羟基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
636	R	二甲基氨基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
637	S	3-羟基-正丙基	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基
638	S	二甲基氨基-正丙基	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基
639	R	3-羟基-正丙基	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基
640	R	H	苯基	不存在	1S-(3a-S)- 2,3,3a,4,5,6-六氢 -1H-非那啉-1-基
641	S	3-甲氧基-正丙基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
642	S	3-羟基-正丙基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
643	R	3-羟基-正丙基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
644	R	3-甲氧基-正丙基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
645	R		4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
646	S		4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
647	R	二甲基氨基-正丙基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
648	S	甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
649	S	3-羟基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
650	S	3-甲氧基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
651	R	3-羟基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
652	R	3-甲氧基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
653	S	二甲基氨基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
654	S	甲基氨基-正丙基	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基
655	S	甲基氨基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
656	R	甲基氨基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
657	R	甲基氨基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基

658	S	甲基氨基-正丙基	苯基	不存在	1S-(3a-S)- 2,3,3a,4,5,6-六氢 -1H-非那啉-1-基
659	S	H	苯基	不存在	1S-(3a-S)- 2,3,3a,4,5,6-六氢 -1H-非那啉-1-基
660	R	甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
661	R	甲基氨基-乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
662	R	1-(4-乙氧基羰基-哌 啶基)	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
663	R		4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基
664	R	甲基氨基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	
665	R	叔丁氧基羰基-氨基 -正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
666	R	二甲氨基-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
667	R	N-甲基-N-叔丁氧基 羰基-氨基-乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)

表 2

						
序号	*	R¹	R²	R³	(L¹)ₘ	
54	S	正丁基	苄基	苯基	不存在	(3a-S)-2,3,3a,4,5,6-六 氢-1H-非那啉-2-基
55	S	乙基	4-甲基-苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
56	S	叔丁基	苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
57	S	乙基	4-甲基-苄基	4-氟苯基	不存在	4-正丙基环己基
58	S	乙基	4-甲基-苄基	4-氟苯基	CH₂ CH₂	苯基
59	S	叔丁基	苄基	4-氟苯基	不存在	4-正丙基环己基
60	S	叔丁基	苄基	4-氟苯基	CH₂ CH₂	苯基
61	Rac	乙基	4-甲基-苄基	苯基	不存在	1-二氢茚基
62	Rac	叔丁基	苄基	苯基	不存在	1-二氢茚基
63	S	2-(二甲基氨基) 乙基	苄基	4-氟苯基	CH₂	环辛基
64	S	正丁基	苄基	4-氟苯基	CH₂	环辛基
65	S	苄基	2-苄基-乙基	4-氟苯基	CH₂	环辛基
78	S		4-甲基-苄基	4-氟苯基	CH₂	环辛基
79	S		4-甲基-苄基	4-氟苯基	CH₂	环辛基
250	S	叔丁基	苄基	4-氟苯基	CH₂	1-萘基
252	S	乙基	4-甲基-苄基	4-氟苯基	CH₂	1-萘基
256	S	甲基	2-(3,4-二甲	4-氟苯基	CH₂	1-萘基

			氧基-苯基) 乙基			
258	S	乙基	4-甲基-苄基	4-氟苯基	CH ₂	2-萘基
260	S	叔丁基	苄基	4-氟苯基	CH ₂	2-萘基
263	S	甲基	2-(3,4-二甲 氧基-苯基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	2-萘基
264	S	乙基	4-甲基苄基	4-氟苯基	CH ₂	4-氟苯基
266	S	叔丁基	苄基	4-氟苯基	CH ₂	4-氟苯基
270	S	甲基	2-(3,4-二甲 氧基-苯基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	4-氟苯基
275	S	甲基	2-(3,4-二甲 氧基-苯基) 乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
280	S	正丁基	苄基	4-氟苯基	CH ₂	2,3,4,5,6- 五甲基-苯基
283	S	甲基	3-(2-吡啶 基)-正丙基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
289	S	苄基	(1S,2S)-1-羟 基-环戊-2- 基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
290	S	苄基	(1S,2S)-1-羟 基-环己-2- 基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
291	S	苄基	(1S,2S)-1-羟 基-环庚-2- 基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
294	S	乙基	4-甲基苄基	4-氟苯基	CH ₂	5-苯基-2-噻吩基
295	Rac	甲基	2-(3,4-二甲 氧基-苯基) 乙基	苯基	不存在	1-二氢萘基
299	R	叔丁基	苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
305	R	甲基	2-(3,4-二甲 氧基-苯基) 乙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基

313	S	苄基	2-苄基乙基	4-氟苄基	不存在	1-二氢茚基
339	R	甲基	2-(3,4-二甲 氧基-苄基) 乙基	4-氟苄基	不存在	R-1-二氢茚基
340	R	甲基	2-(3,4-二甲 氧基-苄基) 乙基	4-氟苄基	不存在	S-1-二氢茚基
362	S	苄基	苄基	4-氟苄基	不存在	1-二氢茚基
364	S	甲基	2-(2-吡啶 基)乙基	4-氟苄基	不存在	1-二氢茚基
389	R	叔丁基	苄基	4-氟苄基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
391	R	甲基	2-(3,4-二甲 氧基-苄基) 乙基	4-氟苄基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
394	S	乙基	4-甲基苄基	4-氟苄基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
395	S	叔丁基	苄基	4-氟苄基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
399	S	甲基	2-(3,4-二甲 氧基-苄基) 乙基	4-氟苄基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
423	R	甲基	甲基	4-氟苄基	不存在	R-1-二氢茚基
428	R	甲基	甲基	4-氟苄基	不存在	S-1-二氢茚基
429	R	甲基	乙基	4-氟苄基	不存在	S-1-二氢茚基
432	S	甲基	甲基	4-氟苄基	不存在	S-1-二氢茚基
433	S	甲基	乙基	4-氟苄基	不存在	S-1-二氢茚基
434	R	甲基	乙基	4-氟苄基	不存在	R-1-二氢茚基
435	S	甲基	甲基	4-氟苄基	不存在	R-1-二氢茚基
436	S	甲基	乙基	4-氟苄基	不存在	R-1-二氢茚基
439	S	甲基	甲基	4-氟苄基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
440	S	甲基	乙基	4-氟苄基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
441	R	甲基	甲基	4-氟苄基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
442	R	甲基	乙基	4-氟苄基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
455	S	4-甲基苄基	6-甲硫基-2- 吡啶基-碳 基	4-氟苄基	CH ₂	环辛基
456	S	正丁基	苄基	4-氟苄基	CH ₂	2-三氟甲基-6-氯-苄 基

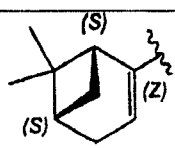
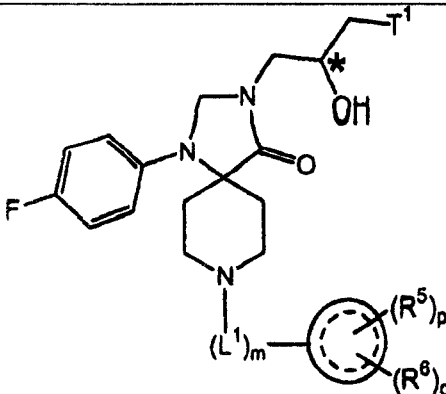
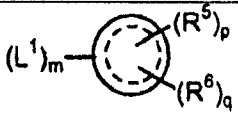
457	S	甲基	2-(3,4-二甲 氧基-苯基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	2-三氟甲基-6-氟-苯 基
459	S	苄基	2-(二甲基- 氨基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	2-三氟甲基-6-氟-苯 基
462	R	乙基	4-甲基苄基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
668	S	乙基	苯基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
669	S	甲基	苯基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
670	S	乙氧基-羰 基-甲基	苄基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-二-三氟甲基-苯 基
671	S	正丁基	苄基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-二-三氟甲基-苯 基
672	S	1-苯基-乙基	苄基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-二-三氟甲基-苯 基
673	S	2-(3,4-二甲 氧基-苯基) 乙基	甲基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-二-三氟甲基-苯 基
674	S	(二甲基-氮 基)-乙基	苄基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-二-三氟甲基-苯 基
675	S	2-(3,4-二甲 氧基-苯基) 乙基	甲基	4-氟苯基	不存在	环辛基
676	S	苄基	正丁基	4-氟苯基	不存在	环辛基
677	S	苄基	正丁基	4-氟苯基	CH ₂	
678	R	2-(3,4-二甲 氧基-苯基) 乙基	甲基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
679	S	叔丁氧羰基	甲基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
680	S	叔丁氧羰基	甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
681	R	氨基-正丙 基	甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)

表 3

			
序号	*	T ¹ (NR ¹ R ² 一起)	
66	S	1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪基)	环辛基-甲基
67	S	1-(4-哌啶基-哌啶基)	环辛基-甲基
68	S	1-(4-(3,4-亚甲基二氧基苯基-甲基)-哌嗪基)	环辛基-甲基
69	S	1-(3-(二乙基氨基羰基)-哌啶基)	环辛基-甲基
70	S	1-(2,3-二氢-1H-吡咯基)	环辛基-甲基
71	S	1-(4-[(4-氯苯基)-苯基甲基]-哌嗪基)	环辛基-甲基
72	S	2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)	环辛基-甲基
73	S	1-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪基)	环辛基-甲基
74	S	2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)	环辛基-甲基
75	S	4-(2,6-二甲基-吗啉基)	环辛基-甲基
76	S	1-(4-苄基-哌嗪基)	环辛基-甲基
115	S	2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)	2-(2-(2-噻吩基)-苯基)乙基
160	R	1-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪基)	2-(2-(2-噻吩基)-苯基)乙基
165	S	1-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪基)	2-(2-(2-噻吩基)-苯基)乙基
166	S	2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)	2-(2-(2-噻吩基)-苯基)乙基
181	R	2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)	2-(2-(2-噻吩基)-苯基)乙基
183	R	1-吡咯烷基	2-(2-(2-噻吩基)-苯基)乙基
188	R	1-(4-乙氧基羰基-哌啶基)	2-(2-(2-噻吩基)-苯基)乙基
257	S	2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)	2-(2-(2-噻吩基)-苯基)乙基
284	S	1-(2S-(苯基氨基-甲基)-吡咯烷基)	环辛基-甲基
682	S	2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉基)	3,5-二-三氟甲基-苄基
683	S	1-[4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪基]	3,5-二-三氟甲基-苄基
684	S	1-(4-乙氧基羰基-哌啶基)	3,5-二-三氟甲基-苄基

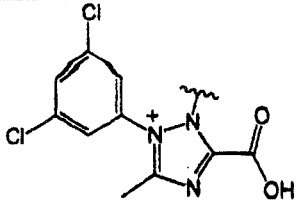
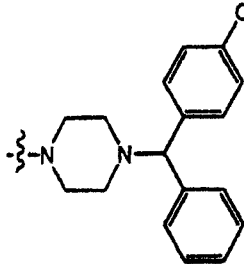
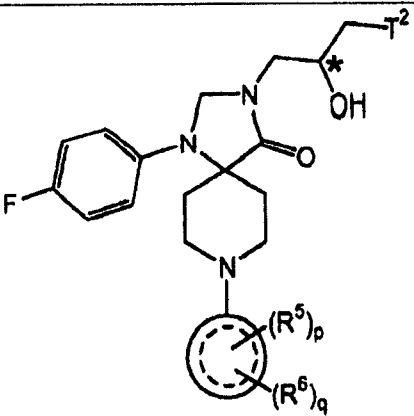
685	S	1-(2,3-二氯-吡咯烷基)	3,5-二-三氟甲基-苄基
686	S	3-(二乙基氨基羰基)-哌啶基	3,5-二-三氟甲基-苄基
687	S		环辛基
688	R	1-(3,4-二羟基-2,5-二-羟甲基-吡咯烷基)	环辛基
689	R	2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)	环辛基
690	R		环辛基

表 4

			
序号	*	T ² (NR ¹ R ² 一起)	
296	R	2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)	1-二氢茚基
332	S	1-(4-苄基-哌嗪基)	1-二氢茚基
333	S	1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪基)	1-二氢茚基
334	S	1-(4-(1-哌啶基)-哌啶基)	1-二氢茚基
335	S	1-(4-(3,4-亚甲基二氧基苯基-甲基)哌嗪基)	1-二氢茚基
336	S	1-(3-(二乙基氨基羰基)-哌啶基)	1-二氢茚基
337	S	1-(4-[(4-氯苯基)-苯基甲基]哌嗪基)	1-二氢茚基
360	S	1-(4-乙氧羰基-哌啶基)	1-二氢茚基
377	S	2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)	1-二氢茚基
382	R	1-咪唑基	1-二氢茚基
388	S	2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)	1-(8-甲基-萘基)
445	R	2-(1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-异喹啉基)	1-二氢茚基
465	S	1-哌啶基	R-1-二氢茚基
691	S	1-吗啉基	R-1-二氢茚基
692	S	1-吡咯烷基	R-1-二氢茚基
693	R	1-(4-乙氧羰基-哌啶基)	R-1-二氢茚基
694	R	1-(4-苯基-哌啶基)	R-1-二氢茚基
695	R	1-(3-羟基甲基-哌啶基)	R-1-二氢茚基
696	R	1-(3-乙氧羰基-哌啶基)	R-1-二氢茚基
697	R	1-哌啶基	R-1-二氢茚基

698	R	1-吡咯烷基	R-1-二氢茈萘基
699	S	1-(3,5-二甲基-哌啶基)	R-1-二氢茈萘基
700	S	1-(4-苯基-哌啶基)	R-1-二氢茈萘基
701	S	1-(4-乙氧羰基-哌啶基)	R-1-二氢茈萘基
702	S	1-(3-羟基甲基-哌啶基)	R-1-二氢茈萘基
703	R	1-(3,5-二甲基-哌啶基)	R-1-二氢茈萘基
704	S	1-吡咯烷基	1-(8-甲基-萘基)
705	R	1-吡咯烷基	1-(8-甲基-萘基)
706	R	1-(3-(R)-羟基-吡咯烷基)	1-(8-甲基-萘基)
707	R	1-(3-羟基-哌啶基)	1-(8-甲基-萘基)
708	R	1-(3-(R)-二甲基氨基-吡咯烷基)	1-(8-甲基-萘基)
709	R	1-(4-羟基-哌啶基)	1-(8-甲基-萘基)
710	R	1-(3-(R)-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷基)	1-(8-甲基-萘基)
711	R	1-(4-叔丁氧基羰基氨基-哌啶基)	1-(8-甲基-萘基)
712	R	1-(3-羟基-吡咯烷基)	1-(8-甲基-萘基)
713	R	1-(4-吡咯烷基-哌啶基)	1-(8-甲基-萘基)
714	R	1-(3-(S)-羟基-吡咯烷基)	1-(8-甲基-萘基)
715	R	1-((3-(S)-乙基氨基)吡咯烷基)	1-(8-甲基-萘基)
716	R	1-(3-(R)-氨基-吡咯烷基)	1-(8-甲基-萘基)
717	R	1-(3-(S)-氨基-吡咯烷基)	1-(8-甲基-萘基)
718	R	1-(4-二甲基氨基-哌啶基)	1-(8-甲基-萘基)
719	R	1-(3-(R)-甲基氨基-吡咯烷基)	1-(8-甲基-萘基)
720	R	1-(3-(S)-甲基氨基-吡咯烷基)	1-(8-甲基-萘基)
721	R	1-(3-(N-甲基-N-叔丁氧基羰基-氨基)-吡咯烷基)	1-(8-甲基-萘基)

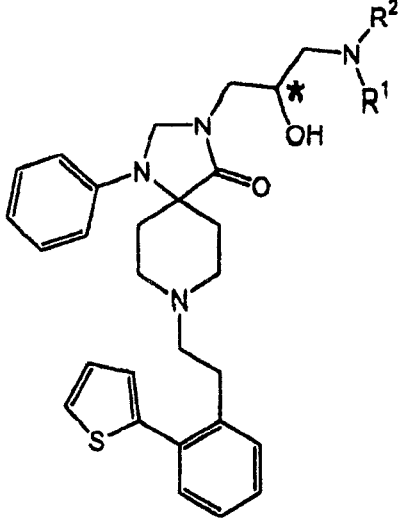
表 5

序号	*	R³	(L¹)ₘ	
100	R	4-氟苯基	CH₂	环辛基
101	S	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
102	R	4-氟苯基	CH₂ CH₂	苯基
103	R	4-氟苯基	不存在	4-正丙基-环己基
104	Rac	苯基	不存在	1-二氢茚基
179	R	苯基	CH₂CH₂	2-(2-噻吩基)-苯基
447	R	4-氟苯基	CH₂	环辛基

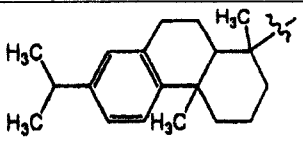
表 6

序号	*	X	R³	(L¹)ₘ	
105	R	2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙氧基	4-氟苯基	CH₂	环辛基
106	R	2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙氧基	苯基	CH₂CH₂	2-(2-噻吩基)-苯基
107	R	3-甲基苯基硫基	苯基	CH₂CH₂	2-(2-噻吩基)-苯基
108	R	3-甲基苯基硫基	4-氟苯基	CH₂	环辛基
178	S		苯基	CH₂CH₂	2-(2-噻吩基)-苯基
460	R		4-氟苯基	CH₂	环辛基

表 7

			
序号	*	R ¹	R ²
110	Rac	H	3-(4-吗啉基)-正丙基
111	S	H	3-(4-吗啉基)-正丙基
112	R	H	3-(4-吗啉基)-正丙基
113	S	H	3-氯苄基
114	S	H	2-乙氧基苄基
116	S	H	(2,5-二甲氧基-2,5-二氢-呋喃-2-基)-甲基
117	S	正丁基	苄基
118	S	H	2,5-二氟苄基
119	S	H	2-苯基-乙基
120	S	H	2-(5-溴-吡啶基)
121	S	H	3-碘苄基
122	S	H	2,2,2-三氟乙基
123	S	H	3-硝基苄基
124	S	H	3,4-二氟苄基
125	S	H	3-溴苄基
126	S	H	4-氯苄基
127	S	H	4-甲氧基苄基
128	S	H	3,4,5-三甲氧基苄基
129	S	H	2-(2-噻吩基)乙基
130	S	H	3-甲基苄基

131	S	H	2-甲氧基苄基
132	S	H	苄基
133	S	H	4-溴苄基
134	S	H	3,5-二(三氟甲基)苄基
135	S	H	2-(3-甲氧基苄基)乙基
136	S	苄基	2-苄基乙基
137	R	H	2-溴苄基
138	R	H	2-(4-溴苄基)乙基
139	R	H	4-(N,N-二甲基氨基)苄基
140	R	H	4-甲基苄基
141	R	H	2-甲基苄基
142	R	H	2-(6-氟-2-吡啶基)乙基
143	R	H	3-氟苄基
144	R	H	3-甲氧基苄基
145	R	H	2-(4-甲氧基苄基)乙基
146	R	H	2-三氟甲基苄基
147	R	H	2-(4-咪唑基)乙基
148	R	H	3,5-二甲氧基苄基
149	R	H	叔丁基
150	R	H	2-吡啶基-甲基
151	R	H	2-(3,4-二甲氧基苄基)乙基
152	R	H	2-氟苄基
153	R	H	3-三氟甲基苄基
154	R	H	4-吡啶基
155	R	H	4-三氟甲氧基苄基
156	R	H	2-苯氧基-乙基
157	R	H	1-萘基-甲基
158	R	H	4-氟苄基
159	R	H	4-三氟甲基苄基
161	R	H	4-吡啶基-甲基
162	R	H	2,4-二氟苄基

163	S	H	
164	S	苄基	苄基
167	S	H	1-(3,4-亚甲基二氧基苄基)甲基
168	S	苄基	乙氧羰基甲基
169	S	H	2-苄基-环丙基
170	S	H	4-甲氧羰基苄基
171	S	苄基	2-(N,N-二甲基氨基)乙基
173	S	甲基	苄基
174	S	乙基	苄基
175	R	苄基	羧基甲基
176	R	苄基	2-(N,N-二甲基氨基)乙基
177	R	正丁基	苄基
180	R	H	2-苄基-环丙基
182	R	H	4-甲氧羰基苄基
187	R	H	2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氢-咪唑-2-基)-甲基
189	R	H	2,4-二甲氧基苄基
190	R	H	4-联苄基
191	R	苄基	乙氧羰基甲基
192	R	H	4-甲氧基苄基
193	S	H	2-甲基苄基
194	S	H	3,5-二甲氧基苄基
197	S	H	4-吡啶基
198	S	H	2,4-二氯苄基
203	S	H	3,4-二甲氧基苄基
204	R	H	4-溴苄基
205	R	H	3-甲基苄基
206	R	H	2-(2-噻吩基)-乙基
208	S	H	3-硝基苄基
209	S	H	2-溴苄基
210	S	H	2-(4-咪唑基)-乙基

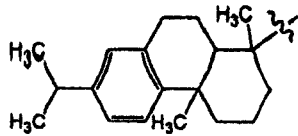
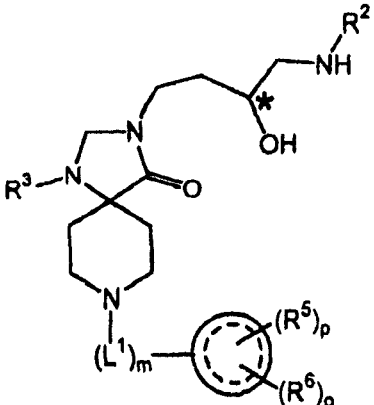
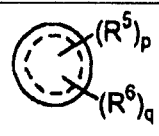
211	S	H	2-(苯氧基)-乙基
215	S	H	2,3-二甲氧基苄基
216	S	H	
217	S	H	金刚烷基
218	S	H	正丙基
219	S	正丙基	正丙基
220	S	苄基	苄基
224	S	H	3-甲氧基苄基
225	S	H	3-吡啶基-甲基
227	S	H	2,4-二氟苄基
228	R	H	2-甲氧基苄基
229	S	H	3-(苯基)-正丙基
230	S	苄基	2-苄基乙基

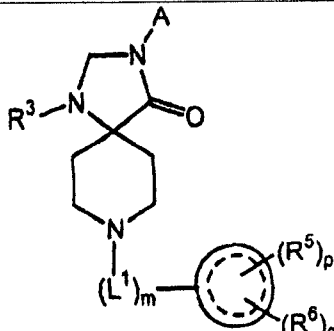
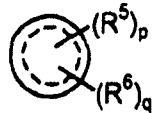
表 8

					
序号	*	R ²	R ³	(L ¹) _m	
722	S	H	4-氟苄基	不存在	R-1-二氢苄基

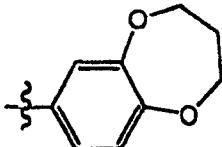
在本发明化合物制备中有代表性的中间体列于表 9 和表 10。表 9 中，未标出 A 列中环氧乙基-甲基立体构型时，环氧乙基-甲基以消旋

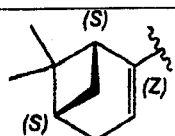
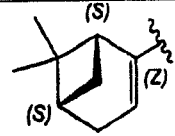
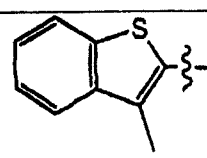
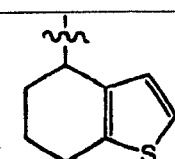
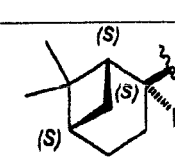
体出现。

表 9

				
序号	A	R ³	(L ¹) _m	
500	H	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
501	H	4-氟苯基	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂	苯基
502	H	4-氟苯基	CH ₂ CH ₃	
503	H	4-氟苯基	CH ₂ CH ₂	苯基
504	H	4-氟苯基	不存在	4-正丙基-环己基
505	H	4-氟苯基	C(O)O-叔丁基	
506	H	4-氟苯基	CH ₂	2-萘基
507	H	4-氟苯基	CH ₂	1-萘基
508	H	4-氟苯基	CH ₂	4-氟苯基
521	H	4-氟苯基	CH ₂	4-喹啉基
522	H	4-氟苯基	CH ₂	8-喹啉基
544	H	4-氟苯基	不存在	1,3,4-三氢-2-萘基
546	H	4-氟苯基	CH ₂	5-苯基-2-噻吩基
547	H	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
548	H	4-氟苯基	CH ₂	1-(4-甲基-萘基)
549	H	4-氟苯基	不存在	2-羟基-环庚基
551	H	4-氟苯基	CH ₂	1-(2-甲基-萘基)
555	H	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢茚基
556	H	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢茚基

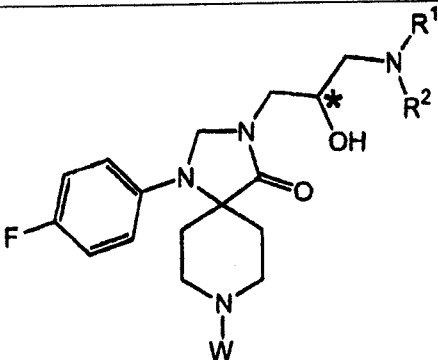
509	环氧乙基-甲基	苯基	不存在	1-二氢茚基
510	R-环氧乙基-甲基	4-氟苯基	不存在	4-正丙基-环己基
511	R-环氧乙基-甲基	4-氟苯基	CH ₂ CH ₂	苯基
512	环氧乙基-甲基	4-氟苯基	不存在	1-二氢茚基
513	R-环氧乙基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	4-氟苯基
514	R-环氧乙基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-萘基
516	R-环氧乙基-甲基	4-氟苯基	C(O)O-叔丁基	不存在
517	S-环氧乙基-甲基	4-氟苯基	C(O)O-叔丁基	不存在
518	环氧乙基-甲基	苯基	CH ₂ CH ₂	2-(2-噻吩基)苯基
519	S-环氧乙基-甲基	苯基	CH ₂ CH ₂	2-(2-噻吩基)苯基
520	R-环氧乙基-甲基	苯基	CH ₂ CH ₂	2-(2-噻吩基)苯基
540	R-环氧乙基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
541	R-环氧乙基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	5-苯基-2-噻吩基
542	S-环氧乙基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	2-萘基
543	S-环氧乙基-甲基	4-氟苯基	CH ₂ CH ₃	不存在
550	S-环氧乙基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)

552	甲氧基-羰基- 甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
553	R-环氧乙基- 甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
554	R-2,3-二羟基- 正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-萘基)
564	S-环氧乙基- 甲基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢萘基
565	R-环氧乙基- 甲基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢萘基
566	S-环氧乙基- 甲基	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢萘基
567	R-环氧乙基- 甲基	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢萘基
568	2R-羟基-3-乙 氧基-正丙基	4-氟苯基	不存在	1-二氢萘基
569	2R-羟基-3-乙 氧基-正丙基	4-氟苯基	不存在	S-1-二氢萘基
570	2S-羟基-3-乙 氧基-正丙基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢萘基
571	2R-羟基-3-乙 氧基-正丙基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢萘基
572	H	4-氟苯基	CH ₂	
573	H	4-氟苯基	CH ₂	3-(2H)苯并吡喃基
576	环氧乙基-甲 基	苯基	不存在	1-二氢萘基
578	R-环氧乙基- 甲基	4-氟苯基	CH ₂	2-三氟甲基-6-氟- 苯基
579	3-氟-2S-羟基- 正丙基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢萘基

580	S-环氧乙基- 甲基	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
581	H	苯基	CH ₂ CH ₂	2-(2-噻吩基)-苯基
582.	H	4-氟苯基	CH ₂	环辛基
583	H	4-氟苯基	CH ₂	2,3,4,5,6-五甲基- 苯基
584	R-环氧乙基- 甲基	4-氟苯基	CH ₂	2,3,4,5,6-五甲基- 苯基
723	R-环氧乙基- 乙基	4-氟苯基	不存在	R-1-二氢萘基
725	R-环氧乙基- 甲基	4-氟苯基	CH ₂	2,3,4,5,6-五甲基苯 基
726	H	4-氟苯基	CH ₂	
727	R-环氧乙基- 甲基	4-氟苯基	CH ₂	
728	H	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基-1,2,3,4- 四氢-萘基)
729	H	4-氟苯基	CH(CH ₃)	
730	H	4-氟苯基	不存在	
731	S-环氧乙基- 甲基	4-氟苯基	不存在	环辛基
732	H	4-氟苯基	CH ₂	
733	H	4-氟苯基	CH ₂	1-[(8-甲氧基)-萘 基]

734	H	4-氟苄基	CH ₂	1-[(8-羟甲基)-萘基]
735	H	4-氟苄基	不存在	环辛基

表 10

				
序号	*	R ¹	R ²	w
523	R	乙基	4-甲基苄基	H
524	R	H	2-(4-吗啉基)-乙基	H
525	R	叔丁基	苄基	H
526	R	H	2-(3,4-二甲氧基-苄基)-乙基	H
527	R	H	2-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-乙基	H
528	R	H	2-(2-硝基-4,5-二甲氧基-苄基)-乙基	H
529	S	乙基	4-甲基苄基	H
530	S	H	2-(4-吗啉基)-乙基	H
531	S	叔丁基	苄基	H
532	S	H	2-(3,4-二甲氧基-苄基)-乙基	H
533	S	H	2-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-乙基	H
534	S	H	2-(2-硝基-4,5-二甲氧基-苄基)-乙基	H
535	S	乙基	4-甲基苄基	叔丁氧羰基
536	R	乙基	4-甲基苄基	乙基
537	R	H	2-(4-吗啉基)-乙基	乙基
538	R	叔丁基	苄基	乙基
539	R	H	2-(3,4-二甲氧基-苄基)-乙基	乙基

上表 1-10 列举的代表性的本发明化合物的分子量用微质量台式 LC-电喷雾质谱仪、化学电离质谱仪 HP5989A 或安捷伦 LC/MSD 电喷雾质谱仪测量，结果列于表 11。

表 11

ID#	Theor. MW	M/e[MH+]
1	559.77	560.8
2	596.78	597.7
3	672.73	673.6
4	540.72	541.7
5	615.63	617.9
6	610.81	611.8
7	572.71	573.3

8	596.78	597.5
9	598.8	599.5
10	580.78	581.5
11	550.76	551.5
12	572.71	573.5
13	602.60	604.3
14	566.76	567.5
15	615.60	617.4
16	672.73	673.5
17	594.85	595.5
18	550.76	551.5
19	588.76	589.5
20	615.63	617.4
21	571.18	571.5
22	596.78	597.5
23	581.73	582.5
24	537.72	538.4
25	596.78	597.2
26	556.79	557.4
27	550.76	552.4
28	540.72	541.5
29	604.73	605.5
30	629.65	630.5
31	605.62	607.3
32	537.72	538.4
33	604.73	605.4
34	566.76	567.5
35	566.76	567.7
36	523.69	523.9
38	610.81	611.5
39	537.72	538.5
40	586.79	587.4
41	550.76	551.4
42	551.75	551.5
43	626.81	627.4
44	615.63	616.4
45	596.78	597.3
46	605.62	607.4
47	587.70	588.3
48	638.70	639.3
49	610.81	611.4
50	539.63	540.3
51	590.74	591.3
52	621.00	622.0
53	569.00	570.0
54	620.88	621.5
55	606.70	607.3
56	620.80	621.3

57	578.81	579.5
58	558.74	559.3
59	592.84	593.4
60	572.77	573.3
61	588.00	589.0
62	602.00	603.0
63	607.28	608.3
64	592.84	593.5
65	640.88	641.5
66	659.81	660.1
67	597.86	598.2
68	649.85	650.1
69	613.86	614.3
70	498.68	499.5
71	716.38	717.4
72	562.77	563.5
73	615.83	616.4
74	622.82	623.2
75	544.75	545.4
76	605.84	606.2
78	649.89	650.2
79	750.01	751.5
100	592.77	593.8
101	620.70	621.3
102	572.70	573.3
103	592.77	593.3
104	602.70	603.0
105	611.79	612.4
106	655.86	656.4
107	597.84	598.4
108	553.78	554.6
110	617.85	618.3
111	617.85	618.3
112	617.85	618.3
113	615.24	615.3
114	624.85	625.3
115	606.83	607.3
116	632.82	633.3
117	636.90	637.4
118	616.78	617.3
119	594.80	595.3
120	646.65	648.2
121	706.68	707.2
122	572.69	573.3
123	625.79	626.3
124	616.77	617.3
125	659.68	661.2
126	615.30	615.3

127	610.82	611.3
128	670.87	671.3
129	600.85	601.2
130	594.82	595.3
131	610.82	611.3
132	580.79	581.2
133	659.69	661.2
134	716.79	717.2
135	624.85	625.3
136	684.94	685.3
137	659.69	661.2
138	673.72	675.3
139	623.86	624.4
140	594.82	595.4
141	594.82	595.4
142	651.85	652.3
143	598.78	599.3
144	610.82	611.3
145	624.85	625.3
146	648.80	649.3
147	584.76	585.3
148	640.85	641.3
149	546.77	547.3
150	581.78	582.3
151	654.87	655.5
152	598.78	599.3
153	648.79	649.3
154	567.75	568.3
155	664.79	665.3
156	610.82	611.3
157	630.85	631.3
158	598.78	599.3
159	648.80	649.3
160	659.89	660.4
161	581.78	582.3
162	649.68	651.1
163	759.11	759.1
164	670.82	671.4
165	659.89	660.5
166	666.88	667.4
167	624.80	625.4
168	666.88	667.4
169	606.83	607.5
170	638.83	639.4
171	651.92	653.0
173	594.80	595.8
174	608.85	609.9
175	638.83	639.6

176	651.92	652.9
177	636.90	637.6
178	694.91	695.8
179	636.90	637.6
180	606.83	607.9
181	666.88	667.8
182	638.83	639.8
183	544.76	545.7
187	632.82	633.9
188	630.85	631.9
189	640.85	641.9
190	642.86	643.8
191	666.88	667.8
192	610.82	611.9
193	594.82	595.8
194	640.85	641.9
197	567.75	568.8
198	649.68	651.6
203	640.85	641.7
204	659.69	662.0
205	594.82	595.9
206	600.85	601.7
208	625.79	626.8
209	659.69	661.2
210	584.79	585.8
211	610.82	611.8
215	640.85	641.7
216	759.11	759.7
217	638.92	639.8
218	532.75	533.6
219	574.83	575.9
220	670.92	671.7
224	610.82	611.8
225	581.78	582.7
227	616.78	617.7
228	610.82	611.8
229	608.85	609.7
230	684.94	685.7
250	608.79	609.3
251	575.72	576.3
252	594.76	595.3
253	626.76	627.3
254	610.72	611.2
255	671.76	672.3
256	640.79	641.4
257	638.77	639.3
258	594.76	595.3
259	575.72	576.3

260	608.79	609.3
261	626.76	627.3
262	610.72	611.2
263	640.78	641.4
264	579.15	579.3
265	560.10	560.2
266	593.17	593.3
267	611.15	691.2
268	595.10	595.2
269	656.14	656.2
270	625.17	625.3
271	622.72	623.2
275	652.80	653.4
276	683.79	684.3
279	650.88	651.3
280	628.88	629.2
281	566.77	567.5
282	743.95	744.1
283	565.75	566.4
284	605.85	605.9
285	604.86	605.3
289	634.89	635.3
290	648.91	649.2
291	662.94	663.3
292	658.84	659.2
293	607.80	608.3
294	626.84	627.3
295	634.82	635.4
296	650.80	651.3
298	587.74	588.3
299	620.82	621.4
300	638.79	639.3
305	652.82	653.3
307	624.76	625.3
308	609.71	610.3
309	619.79	620.3
310	626.78	627.3
311	554.67	555.4
312	690.61	691.2
313	668.86	669.3
314	600.69	601.3
315	643.61	643.6
316	599.15	599.2
317	594.74	595.3
318	594.74	595.3
319	700.71	701.2
320	654.79	655.3
321	582.70	583.3

322	594.74	595.3
323	608.76	609.3
324	624.76	625.3
325	578.74	579.3
326	592.76	593.4
327	551.67	552.3
328	648.71	649.3
329	594.74	595.3
330	578.74	579.0
331	624.76	625.3
332	633.82	634.3
333	687.79	688.3
334	625.84	626.4
335	677.83	678.3
336	641.84	642.5
337	744.36	744.3
338	643.90	644.4
339	652.82	653.4
340	652.82	653.4
341	578.74	579.3
342	600.69	601.3
343	633.60	633.2
344	632.71	634.0
345	564.71	565.3
346	582.70	583.3
347	632.71	634.0
348	622.75	623.2
349	624.76	625.3
350	599.15	599.2
351	608.76	609.3
352	643.10	643.2
353	578.74	579.3
354	584.72	583.3
355	643.61	645.2
356	608.72	609.0
358	600.69	601.0
360	614.77	615.0
362	654.84	655.3
364	593.75	594.2
365	657.63	659.2
366	565.70	566.2
367	654.79	655.3
368	633.60	635.2
370	609.71	610.3
371	614.77	615.3
372	584.76	595.3
373	632.71	633.3
374	743.03	743.6

375	579.72	580.3
376	565.70	566.2
377	650.80	651.3
378	551.67	552.2
379	551.67	552.2
380	581.70	582.2
381	551.67	552.3
382	525.63	526.2
383	565.70	566.2
385	640.81	641.4
386	640.81	641.4
387	589.76	590.4
388	652.82	653.4
389	622.83	623.4
390	624.76	625.3
391	654.83	655.3
392	596.75	597.3
393	553.69	554.2
394	608.81	609.4
395	622.83	623.4
396	589.76	590.4
398	596.75	597.3
399	654.83	655.3
418	624.76	625.3
419	551.67	552.3
420	474.58	475.2
421	551.67	552.3
422	476.6	477.3
423	502.64	503.3
424	474.58	475.2
425	488.61	489.3
426	474.58	475.2
427	488.61	489.3
428	502.64	503.3
429	516.66	517.3
430	474.58	475.2
431	488.61	489.3
432	502.64	503.3
433	516.66	517.3
434	516.66	517.3
435	502.64	503.3
436	516.66	517.3
437	488.61	489.3
438	476.6	477.3
439	504.65	505.4
440	518.68	519.3
441	504.65	505.4
442	518.68	519.3

443	504.61	505.2
444	518.64	519.3
445	650.80	651.3
446	622.75	623.2
447	592.78	593.4
448	594.74	595.3
451	743.95	744.1
452	580.75	581.5
453	446.61	447.9
454	502.72	503.2
455	701.95	702.0
456	661.19	662.5
457	693.19	694.0
458	591.05	592.0
459	676.20	677.4
460	564.77	565.2
461	683.79	684.3
462	606.79	607.3
463	580.71	581.3
464	593.75	594.3
465	542.70	543.3
500	401.49	402.2
501	367.47	368.2
502	277.34	278.2
503	353.44	354.2
504	373.52	374.2
505	349.41	372.0
506	389.48	390.1
507	389.48	390.1
508	373.86	374.1
509	439.56	440.2
510	409.51	410.2
511	429.58	430.3
512	457.55	458.3
513	429.93	430.2
514	445.54	446.3
516	405.47	428.3
517	405.47	428.3
518	473.65	474.1
519	473.65	474.1
520	473.65	474.1
521	390.45	391.2
522	390.45	391.0
523	454.58	455.0
524	435.54	436.0
525	468.61	469.0
526	486.58	487.0
527	470.54	471.0

528	531.58	532.0
529	454.48	544.0
530	435.54	436.0
531	468.61	469.0
532	486.58	488.0
533	470.54	471.0
534	531.58	532.0
535	554.70	555.3
536	482.65	483.3
537	463.60	464.3
538	496.67	497.4
539	514.65	515.2
540	429.58	430.5
541	477.61	478.2
542	445.54	446.3
543	333.41	334.2
544	379.48	380.2
546	421.54	422.1
547	403.50	404.2
548	403.50	404.2
549	361.46	362.3
550	459.57	460.2
551	403.50	404.2
552	475.57	476.2
553	459.57	460.2
554	477.58	478.2
555	401.49	402.1
556	401.49	402.1
564	457.55	458.3
565	457.55	458.3
566	457.55	458.3
567	457.55	548.3
568	503.62	504.3
569	503.62	504.3
570	503.62	504.3
571	503.62	504.3
572	411.48	412.2
573	393.47	394.2
576	439.56	458.3
578	497.92	498.9
579	494.01	494.2
581	417.58	418.1
582	373.52	374.1
583	409.55	410.5
584	465.62	466.1
600	550.68	551.7
601	693.87	694.9
602	568.67	569.7

603	610.74	611.7
604	564.71	565.7
605	593.75	594.8
606	514.65	515.7
607	696.76	697.8
608	625.59	626.6
609	639.62	640.6
610	717.82	718.8
611	565.7	566.7
612	565.7	566.7
613	565.7	566.7
614	570.73	571.7
615	692.76	693.8
616	432.59	433.6
617	509.67	510.7
618	533.7	534.7
619	456.61	457.6
620	446.61	447.6
621	523.7	524.7
622	692.76	693.8
623	432.59	433.6
624	488.69	489.7
625	567.71	568.7
626	701.03	702.0
627	509.67	510.7
628	580.75	581.8
629	526.7	527.7
630	658.86	659.9
631	576.72	577.7
632	496.65	497.7
633	531.76	532.8
634	504.69	505.7
635	504.69	505.7
636	531.76	532.8
637	532.66	533.7
638	559.73	560.7
639	532.73	533.7
640	474.65	475.7
641	546.69	547.7
642	532.66	533.7
643	532.66	533.7
644	546.69	547.7
645	690.74	691.7
646	690.74	691.7
647	559.73	560.7
648	490.63	491.6
649	534.68	535.7
650	548.71	549.7

651	534.68	535.7
652	235.13	236.1
653	430.5	431.5
654	545.71	546.7
655	547.72	548.7
656	547.72	548.7
657	517.74	518.7
658	545.77	546.8
659	474.65	475.7
660	490.63	491.6
661	533.7	534.7
662	631.8	632.8
663	578.74	579.7
664	529.75	530.8
665	633.81	634.8
666	561.75	562.8
667	633.80	634.2
668	578.74	579.7
669	564.71	565.7
670	724.73	725.7
671	694.74	695.7
672	742.79	743.8
673	726.74	727.7
674	709.76	710.8
675	610.82	611.8
676	578.82	579.8
677	602.84	603.8
678	564.74	565.7
679	645.82	646.8
680	647.84	648.8
681	547.72	548.7
682	664.67	665.7
683	761.71	762.7
684	688.69	689.7
685	600.58	601.6
686	715.76	716.8
687	688.66	689.7
688	578.73	579.7
689	608.8	609.8
690	702.36	703.4
691	544.68	545.7
692	528.68	529.7
693	614.77	615.8
694	618.8	619.8
695	572.73	573.7
696	614.77	615.8
697	542.7	543.7
698	528.68	529.7

699	570.76	571.8
700	618.8	619.8
701	614.77	615.8
702	572.73	573.7
703	570.76	571.8
704	530.69	531.7
705	530.69	531.7
706	546.69	547.7
707	560.72	561.7
708	573.76	574.8
709	560.72	561.7
710	645.82	646.8
711	659.85	660.9
712	546.69	547.7
713	613.83	614.8
714	546.60	647.7
715	573.76	574.8
716	545.71	546.7
717	545.71	546.7
718	587.79	588.8
719	559.73	560.7
720	559.73	560.7
721	659.85	660.9
722	488.61	489.6
723	471.58	472.6
725	465.62	466.6
726	383.51	384.5
727	439.58	440.6
728	407.54	408.5
729	423.56	424.6
730	385.51	386.5
731	415.56	416.6
732	385.53	386.4
733	433.53	434.5
734	419.5	420.5
735	359.49	360.5

本发明也提供包含一种或多种与药学上可接受的载体结合的本发明化合物的药用组合物。优选这些组合物为单位剂型，如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、无菌肠胃外溶液剂或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射装置或栓剂；用于肠胃外口服给药、鼻内给药、舌下或直肠给药、或经吸入或吹入给药。或者，组合物可以适用于每周一次或每月一次给药的形式存在；活性化合物的不溶性盐例如癸酸盐可适合提供用于肌肉注射的贮存制剂。对制备像片剂这样的固体组合物，将主要活性成分与像玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶这样的常

规制片组分的药用载体以及如水这样的其他药用稀释剂混合，以形成含有本发明化合物或其药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预制剂组合物。当指这些预制剂组合物均匀时，意味着活性成分均匀地分散在组合物中，以便该组合物可容易分成如片剂、丸剂和胶囊剂这样的相等有效的剂型。所述固体预制剂组合物于是分成含有 5mg 至约 1000mg 本发明活性成分的上述类型的单位剂型。新组合物的片剂或丸剂可包衣或另外组合成提供长效优势的剂型。例如，片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分，后者包裹覆盖前者。这两种组分通过肠溶层隔离，所述肠溶层起到防止在胃中崩解的作用，进而使内部组分完全进入十二指肠或延迟药物释放。多种材料可用于这类肠溶层或包衣，这类材料包括如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素等多种聚合酸材料。

可加入本发明新组合物用于口服或注射给药的液体形式包括水溶液剂、适当调味的糖浆剂、水性或油性混悬剂和用如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油这样的食用油调味的乳剂，以及酞剂和类似药用溶媒。适用于水性混悬剂的分散剂或悬浮剂包括如黄芪胶、阿拉伯胶、藻酸盐、右旋糖酐、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶这样的合成胶和天然胶。

本发明中描述的治疗 ORL-1 受体介导疾病的方法也可用包含本文定义的任何化合物和药学上可接受载体的药用组合物来进行。所述药用组合物可含约 1mg-1000mg、优选约 10-500mg 的所述化合物，并且可组合成任何适用于所选给药方式的形式。载体包括必须的和惰性的药用赋形剂，包括但不限于粘结剂、悬浮剂、润滑剂、调味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣材料。适用于口服给药的组合物包括固体形式，如丸剂、片剂、胶囊性片剂、胶囊剂(各自包括即释、定时释放和缓释制剂)、颗粒剂和散剂；以及液体形式，如溶液剂、糖浆剂、酞剂、乳剂和混悬剂。用于肠胃外给药的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

本发明化合物最好以单日剂量给药，或可将每日总剂量分成每日两次、三次或四次的分剂量给药。而且，本发明化合物可通过局部使用合适的鼻内容媒经鼻内形式给药，或通过本领域那些普通技术人员熟知的透皮贴剂给药。以透皮释放系统形式给药时，给药方案中给药将当然是连续的而不是间断的。

例如，当以片剂或胶囊剂形式口服给药时，活性药物成分可与如乙醇、甘油、水等口服、无毒的药学上可接受的惰性载体组合。此外，如果希望或必须，合适的粘结剂、润滑剂、崩解剂和着色剂也可加到混合物中。合适的粘结剂包括但不限于淀粉、明胶、如葡萄糖或 β -乳糖的天然糖、玉米甜味剂、如阿拉伯胶、黄芪胶的天然和合成胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

所述液体形式可包括适当调味的例如合成和天然胶的悬浮剂或分散剂，如黄芪胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等。对肠胃外给药，要求无菌混悬剂及溶液剂。静脉给药要求一般含有合适防腐剂的等渗制剂。

本发明化合物也可以例如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体的脂质体释放系统形式给药。脂质体可由如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱等各种磷脂形成。

本发明化合物也可通过本领域那些普通技术人员熟知的透皮贴剂给药。当以透皮释放系统形式给药时，给药方案的给药当然将是连续的而不是间断的。

本发明化合物也可通过用单克隆抗体作为单独载体与所述化合物分子连接来释放。本发明化合物也可与作为靶向给药载体的可溶性聚合物连接。这类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羧丙基甲基丙烯酰胺苯酚、聚羧乙基天门冬酰胺苯酚或棕榈酰残基取代的聚乙基-eneoxidepolylysine。而且，本发明化合物可与一类可生物降解的聚合物连接，用于药物的控制释放，例如，聚乙酸、聚 ϵ -己内酯、

聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联或水凝胶的两性嵌段共聚物。

本发明化合物可以任何前述组合物给药，并且当需要治疗 ORL-1 受体介导疾病时，需按照本领域确立的剂量方案给药。

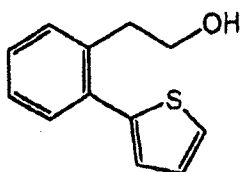
所述产物的每成人每天日剂量可在 1-1000mg 的宽范围内变化。对于口服给药，所述组合物优选以含 0.5、1.0、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、250 和 500 毫克剂量活性成分的片剂形式提供给需要治疗的患者用于症状调节。所述药物的有效量通常以每天约 0.01mg/Kg 体重至约 30 mg/Kg 体重的剂量水平供给。优选该范围为每天约 0.1 mg/Kg 体重至约 10 mg/Kg 体重，特别为每天约 0.5 mg/Kg 体重至约 10 mg/Kg 体重。所述化合物可根据每天 1-4 次的方案给药。

给药的最佳剂量可容易地由本领域那些技术人员确定，而且将随所用具体化合物、给药方式、制剂规格及病情的严重程度变化。另外，包括患者年龄、体重、饮食和给药时间在内的与被治疗的具体患者相关的因素将导致需要调整剂量。

以下实施例将有助于理解本发明，但无意且不应以任何方式理解为限定本发明的权利要求。

实施例 1

2-噻吩基苯基-2-乙醇



将 3-溴苯乙醇(4ml, 29.8mmol)溶解于 1,2-二甲氧基乙烷(225 ml)中，并于室温下与四(三苯基膦)合钯[0](2.6g, 2.25mmol)混合。然后将该反应混合物加入到 2-噻吩基-硼酸(12.6 g, 99mmol)和 1N NaHCO₃(90 ml)的溶液中。在氮气气氛中反应混合物加热回流 48 小时。反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用 MgSO₄ 干燥，通过二氧化硅

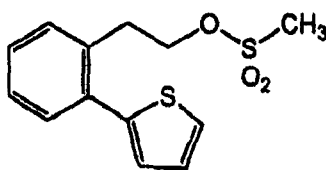
塞过滤并真空蒸去溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(30% EtOAc/己烷), 得到油状标题化合物。

MS (化学电离) = 221 (M+NH₄)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.3 (t, 1H), 3.0 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 7.0-7.4 (m, 7H)

实施例 2

甲磺酸 2-(2-噻吩-2-基-苯基)-乙基酯



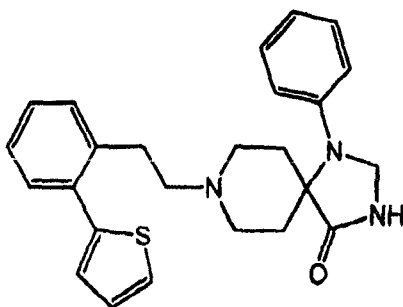
将 2-噻吩基苯基乙醇(13.6 mmol)和三乙胺(2.4 ml, 17.1 mmol)溶解于二氯甲烷(50 ml)中。然后缓慢加入甲磺酰氯(1.1 ml, 14 mmol)。于室温下搅拌该反应混合物 1.5 小时。该反应混合物小心地在水和二氯甲烷中分配。所得有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空蒸去溶剂, 得到标题化合物, 该标题化合物未进一步纯化即使用。

MS (化学电离) = 300 (M+NH₄), 283 (MH⁺), 187,

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.8 (s, 3H), 3.2 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H)

实施例 3

1-苯基-8-[2-(2-噻吩-2-基-苯基)-乙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮化合物#581



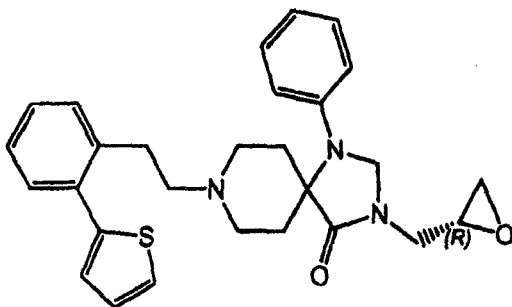
将甲磺酸 2-(2-噻吩-2-基-苯基)-乙基酯(23.14 mmol)与 1-苯基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(5.08g, 22 mmol)和 DIPEA(5.11ml, 27.8 mmol)于反应管中、在 NMP(100mL)中混合, 密封反应管并加热至 70 °C 过夜。该反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸去溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(5%甲醇/ CH_2Cl_2), 得到固体标题化合物。

MS (电喷雾) = 418.1 (MH^+), 313.0

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.5 (d, 2H), 2.4 (m, 4 H), 2.6 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.7-6.8 (m, 3H), 7.1-7.4 (m, 8H), 7.6 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)

实施例 4

(R)-3-环氧乙基甲基-1-苯基-8-[2-(2-噻吩-2-基-苯基)-乙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#520



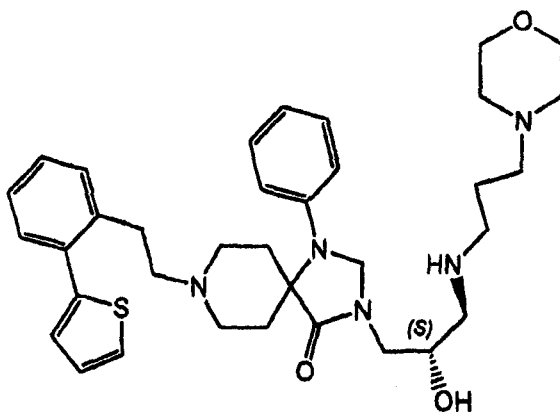
将 1-苯基-8-[2-(2-噻吩-2-基-苯基)-乙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.7g, 1.68 mmol)溶解于 NMP(50 mL)。然后向该混合物中加入氢化钠(以 60%的浓度储存在矿物油中, 0.1, 2.52 mmol), 搅拌该反应混合物 1 小时。然后向反应混合物中加入 S-(+)-表氯醇(0.15 mL, 1.9 mmol)。于室温下搅拌该反应混合物过夜。该反应混合物在饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯中分配。有机层然后用水分配。所得有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸去溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(80% EtOAc/hex), 得到油状标题化合物。

MS (电喷雾) = 474.1 (MH^+)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.6 (t, 2H), 2.5-3.0 (m, 12H), 3.1-3.2 (m, 2H), 4.05 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 9H).

实施例 5

3-[2-(S)-羟基-3-(3-吗啉-4-基-丙氨基)-丙基]-1-苯基-8-[2-(2-噻吩-2-基-苯基)-乙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#111



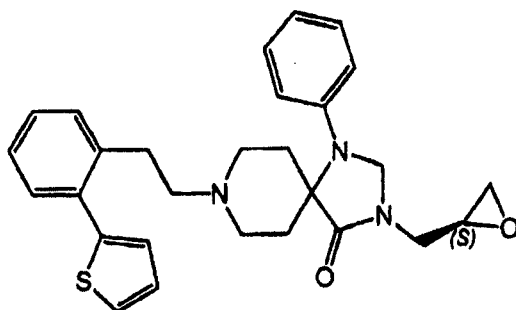
将 3-(R)-环氧乙基甲基-1-苯基-8-[2-(2-噻吩-2-基-苯基)-乙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.1g, 0.21 mmol)溶解于无水乙醇(2 mL)中, 与 N-3-氨基丙基吗啉(90 μ l, 0.63 mmol)混合并加热至 70 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。蒸去溶剂, 所得残渣经反相层析(AcCN/水)纯化, 得到标题化合物的固体三氟醋酸盐。

MS (电喷雾)= 618.3 (MH $^{+}$)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.0 (d, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.72-2.88 (m, 2H), 3.0-4.3 (m, 23H), 4.8-5.05 (m, 6H), 6.8-7.5 (m, 12H).

实施例 6

(S)-3-环氧乙基甲基-1-苯基-8-[2-(2-噻吩基-苯基)-乙基]-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮 化合物#519



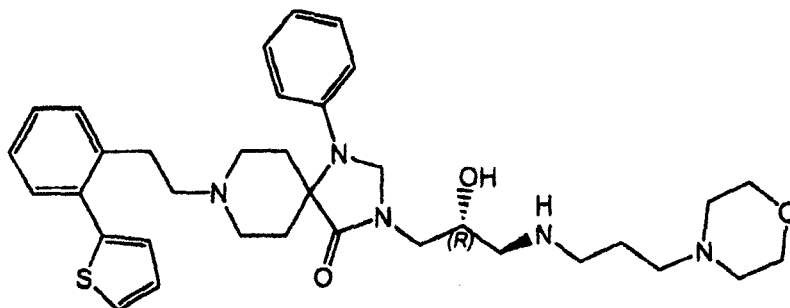
1-苯基-8-[2-(2-噻吩基-苯基)-乙基]-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮 (0.13g, 0.3mmol)溶解于 NMP(10mL)中。然后向该混合物中加入氢化钠(以 60%的浓度储存在矿物油中, 31mg, 0.8 mmol), 搅拌该反应混合物 1 小时。然后向反应混合物中加入 R-(-)-表氯醇(927 μ L, 0.35mmol), 于室温下搅拌该反应混合物过夜。该反应混合物在饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯中分配。然后有机层用水分配。所得有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸去溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(80% EtOAc/己烷), 得到油状标题化合物。

MS (电喷雾) = 474.1 (MH⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.65 (t, 2H), 2.0 (q, 1H), 2.4 (t, 1H), 2.5-3.0 (m, 11H), 3.2 (m, 1H), 3.3(t, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.0 (m, 1h), 7.15-7.4 (m, 9H).

实施例 7

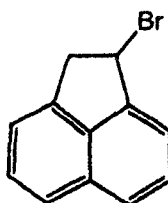
3-[2-(R)-羟基-3-(3-吗啉-4-基-丙氨基)-丙基]-1-苯基-8-[2-(2-噻吩-2-基-苯基)-乙基]-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮 化合物#112



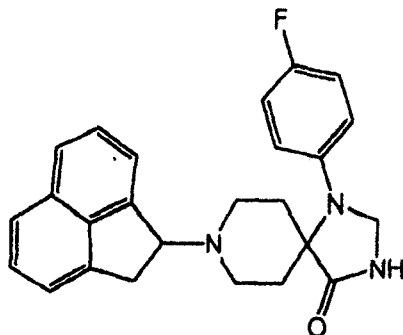
将 3-(S)-环氧乙基甲基-1-苯基-8-[2-(2-噻吩-2-基-苯基)-乙基]-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮(0.13g, 0.27 mmol)溶解于无水乙醇(2 mL)中,与 N-3-氨基丙基吗啉(100 μ l, 0.68 mmol)混合并加热至 70℃搅拌过夜。蒸去溶剂,所得残渣经反相层析(乙腈/水)纯化,得到标题化合物的固体三氟醋酸盐。

MS (电喷雾) = 618.3 (MH⁺)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.0 (d, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.75-2.9 (m, 2H), 3.0-4.3 (m, 23H), 4.8-5.05 (m, 6H), 6.8-7.5 (m, 12H).

实施例 81-溴-二氢茚

二氢茚-1-醇(88 mmol)溶解于乙醚(150 mL)中并冷却至 0℃。然后在氮气气氛中缓慢加入三溴化磷(3.2 mL, 35 mmol)。于室温下搅拌反应混合物 30 分钟,然后冷却至 0℃。该反应混合物在水和乙醚中分配。所得有机层用 Na₂SO₄干燥,过滤并真空蒸去溶剂,得到黄色固体的标题化合物。

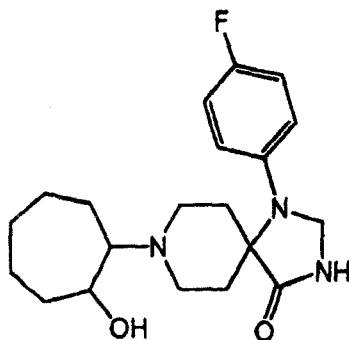
实施例 98-二氢茚-1-基-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮化合物#500

1-溴-二氢茚(20.5g, 87.9mmol)和 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮(9.15 g, 36.6mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(190 mL)中。然后加入碳酸钾(15.15 g, 110mmol), 在氮气气氛、室温下搅拌反应混合物 18 小时。该反应混合物在水和乙醚中分配。从有机层中沉淀得到灰白色固体的标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.66 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.53-7.49 (2H, m), 7.43 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.04-6.94 (4H, m), 6.67 (1H, br, s), 4.95 (1H, br, s), 4.66-4.63 (2H, m), 3.51 (1H, d), 3.34 (1H, dd $J = 7.6$ and 17.5 Hz), 3.13-2.94 (2H, m), 2.83 (1H, br, s), 2.43 (1H, br, a), 2.24 (1H, m), 1.80-1.66 (3H, m)

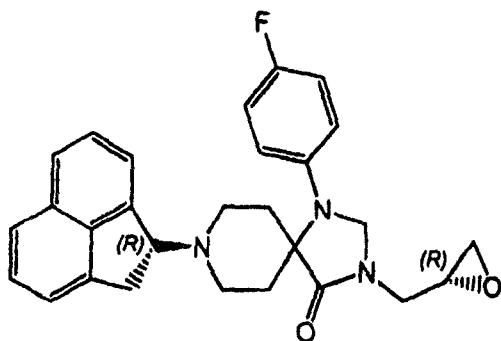
MS (ES^+) m/z 402.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

手性拆分: 上述制备的外消旋体用 CHIRALCEL OD-H 柱拆分, 甲醇为流动相, 得到两个纯对映异构体 R(保留时间=6.174 分钟, $ee>99\%$)和 S(保留时间=10.175 分钟, $ee>99\%$)。

实施例 101-(4-氟苯基)-8-(2-羟基-环庚基)-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮化合物#549

在氮气气氛中将 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮(0.15 g, 0.6mmol)溶解于二氯甲烷(1 mL)和 1,2-二氯甲烷(0.25 mL)。然后于 0℃ 将反应混合物缓慢地加到 1.9M 三乙基铝的甲苯溶液中(0.315 mL, 0.6mmol)。于室温搅拌 30 分钟后,缓慢地向该反应混合物中加入 8-ox-双环[5.1.0]辛烷(68mg, 0.6mmol)的二氯甲烷(16 mL)溶液。在氮气气氛中、于室温下搅拌反应混合物 13 天,然后在 1N NaOH 和 DCM 中分配。所得有机层用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并真空蒸去溶剂,得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(2%甲醇/DCM),得到油状标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.05-6.88 (4H, m), 4.69 (s, 2H), 3.44-3.31 (2H, m), 2.96-2.88 (1H, m), 2.73-2.69 (1H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.42-2.17 (3H, m), 2.11-2.02 (1H, m), 1.94-1.87 (1H, m), 1.78 (1H, d), 1.72-1.19 (11H, m)
MS (ES⁺) m/z 362.3 (M + H)⁺.

实施例 11(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-(R)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#556

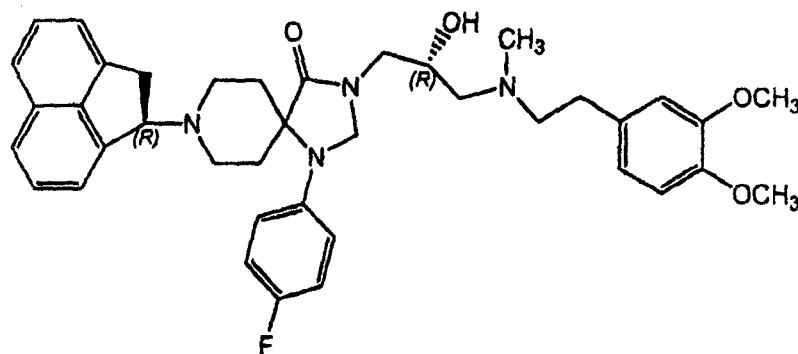
(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(1.5 g, 3.736mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(10.0 mL)中。然后在氮气气氛中、于 0℃向该反应混合物中加入氢化钠(以 60%的浓度储存在矿物油中, 0.195g, 4.856 mmol)。于 0℃搅拌该反应混合物 40 分钟, 然后升温至室温。向反应混合物中加入 S-表氯醇(0.87mL, 11.208mmol)。在氮气气氛中、于室温下搅拌该反应混合物 18 小时, 该反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸去溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(1.5%甲醇/二氯甲烷), 得到泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.65 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.54-7.49 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.05-6.93 (4H, m), 4.95 (1H, dd, $J = 3.4$ and 7.8 Hz), 4.77-4.74 (1H, m), 4.66-4.64 (1H, m), 4.0 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 3.56-3.32 (2H, m), 3.21-3.03 (4H, m), 2.83-2.80 (2H, m), 2.59-2.55 (1H, m), 2.46-2.30 (2H, m), 2.27-2.21 (1H, m), 1.77-1.60 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 458.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 12

(R)-8-二氢茚-1-基-3-(3-{[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-氨基}-
基)-(R)-2-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮

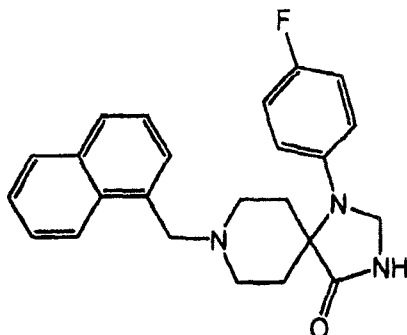
化合物#339

8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(1.5 g, 3.28mmol)、[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-胺盐酸盐(2.3 g, 9.92mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(5 mL, 28.7 mmol)溶解于乙醇(40 mL)中。于 80℃加热该反应混合物 18 小时, 然后冷却至室温并真空蒸去溶剂, 得到油状物。该油状物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用 Na₂SO₄干燥, 过滤并真空蒸去溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(2% [2.0M 甲醇氨溶液]/二氯甲烷), 得到泡沫状标题化合物。

手性拆分: 非对映异构体用 CHIRALCEL OD-H 柱分离, 甲醇为流动相, 得到两个纯非对映异构体 R、R 和 R、S。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.65 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.54-7.50 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.27-7.25 (1H, m), 7.04-6.92 (4H, m), 6.77-6.64 (3H, m), 4.97-4.94 (1H, m), 4.79-4.71 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.58-3.51 (3H, m), 3.38-3.02 (5H, m), 2.84-2.80 (1H, m), 2.77-2.53 (4H, m), 2.49-2.26 (7H, m), 1.76-1.59 (2H, m)

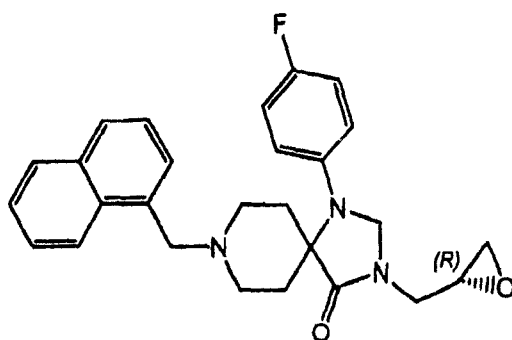
MS (ES⁺) m/z 653.4 (M + H)⁺.

实施例 131-(4-氟-苯基)-8-萘-1-基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮化合物#507

1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(1.0 g, 4.01mmol)和萘-1-甲醛(0.75g, 4.81mmol)溶解于干燥的四氢呋喃(60 mL)中。然后在氮气气氛中、于 0℃向该反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.27g, 6.01mmol), 并于室温搅拌该反应混合物 18 小时。该反应混合物在 1N NaOH 和乙酸乙酯中分配。所得有机层用盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空蒸去溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(3% 甲醇/二氯甲烷), 得到固体的标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.36 (1H, m), 7.87-7.75 (2H, m), 7.56-7.37 (4H, m), 6.99-6.85 (4H, m), 4.67 (2H, s), 3.97 (2H, s), 2.91-2.83 (4H, m), 2.42-2.31 (2H, m), 1.75-1.71 (2H, m)

MS (ES⁺) *m/z* 390.1 (M + H)⁺.

实施例 141-(4-氟-苯基)-8-萘-1-基甲基-(R)-3-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#514

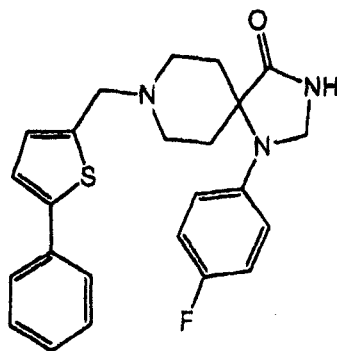
(R)-1-(4-氟-苯基)-8-萘-1-基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.218g, 0.559mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(2.2 mL)中。然后在氮气气氛中、于 0℃向该反应混合物中加入氯化钠(以 60%的浓度储存在矿物油中, 30mg, 0.727 mmol), 于 0℃搅拌该反应混合物 40 分钟。然后于 0℃向反应混合物中加入 S-表氯醇(0.13mL, 1.679mmol)。在氮气气氛中、于室温下搅拌该反应混合物 18 小时, 该反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸去溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(2%甲醇/二氯甲烷), 得到固体的标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38-8.35 (1H, m), 7.87-7.75 (2H, m), 7.56-7.37 (4H, m), 6.99-6.86 (4H, m), 4.78-4.65 (2H, m), 4.08-3.97 (3H, m), 3.21-3.12 (2H, m), 2.95-2.82 (5H, m), 2.61-2.59 (1H, m), 2.40-2.30 (2H, m), 1.72-1.59 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 446.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 15

1-(4-氟-苯基)-8-(5-苯基-噻吩-2-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#546



1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.15g, 0.601mmol)和 5-苯基-噻吩基-2-甲醛(0.136g, 0.722mmol)溶解于干燥的四氢呋喃(12 mL)中。然后在氮气气氛中、于 0℃向该反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.192g, 0.902 mmol), 于室温搅拌该反应混合物 18 小时。该反应混合物在 1N NaOH 和乙酸乙酯中分配。所得有机层用盐水洗涤, 硫

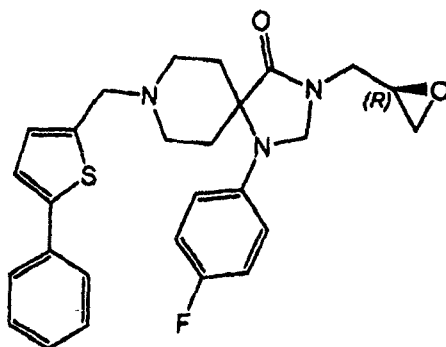
酸钠干燥，过滤并真空蒸去溶剂，得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(2%甲醇/二氯甲烷)，得到固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.56 (2H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 7.05-6.92 (4H, m), 6.87 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.26 (1H, br s), 4.67 (2H, s), 3.75 (2H, s), 2.87-2.78 (4H, m), 2.40-2.30 (2H, m), 1.76 (2H, d, $J = 14.1$ Hz)

MS (ES^+) m/z 422.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 16

(R)-1-(4-氟-苯基)-3-环氧乙基甲基-8-(5-苯基-噻吩-2-基-甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#541



1-(4-氟-苯基)-8-(5-苯基-噻吩-2-基-甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮(0.105g, 0.249mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(2.5 mL)中。然后在氮气气氛中、于 0℃向该反应混合物中加入氢化钠(以 60%的浓度储存在矿物油中, 13mg, 0.323 mmol), 于 0℃搅拌该反应混合物 40 分钟。然后于 0℃向反应混合物中加入 S-表氯醇(0.058mL, 0.747mmol)。在氮气气氛中、于室温下搅拌该反应混合物 18 小时, 该反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸去溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(2%甲醇/二氯甲烷), 得到固体的标题化合物。

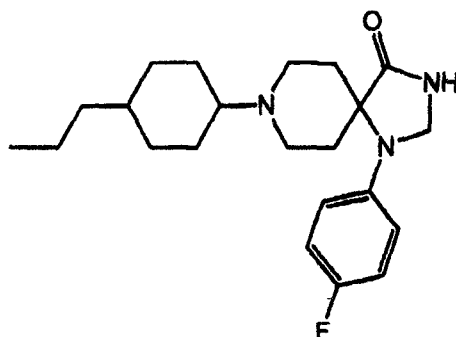
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.55 (2H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.05-6.92 (4H, m), 6.87 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.06-3.99 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.20-3.13 (2H, m), 2.95-2.82 (3H, m), 2.60-2.58 (1H, m), 2.38-2.30 (2H, m), 1.75-1.67 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 478.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 17

1-(4-氟-苯基)-8-(4-丙基-环己基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮

化合物#504



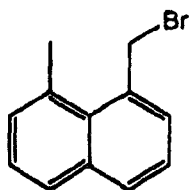
1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.25g, 1.00mmol)溶解于干燥的甲苯(10mL)中。然后向该反应混合物中加入 4-丙基-环己酮(0.14g, 1.00mmol)和粉末状分子筛 4A(0.5g), 并在氮气气氛中回流 18 小时。该反应混合物冷却至室温并用硅藻土过滤。硅藻土滤饼用干燥的二氯甲烷洗涤, 合并滤液并真空蒸干。残渣溶解于干燥的四氢呋喃(4mL)和干燥的甲醇(0.5 mL)中。然后向该溶液中加入氰基硼氢化钠(21mg), 用几滴冰醋酸调节溶液 pH 至 pH4, 在氮气气氛中、于室温下搅拌该反应混合物 48 小时。该反应混合物在 1N NaOH 和乙酸乙酯中分配。所得有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(2-4%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱), 得到标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.02-6.93 (4H, m), 6.54 (1H, br d, $J = 9.1$ Hz), 4.67 (2H, s), 3.05-2.70 (4H, m), 2.38-2.15 (3H, m), 1.9-1.11 (15H, m), 0.94-0.84 (3H, m)

MS (ES^+) m/z 374.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

实施例 18

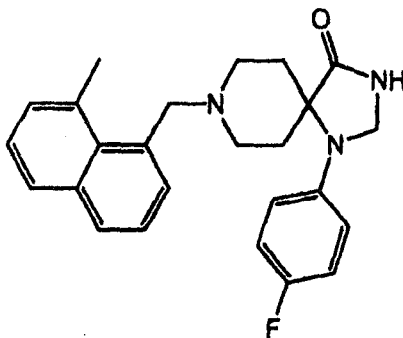
1-溴甲基-8-甲基-萘



1,8-二甲基-萘(1.30g, 8.32mmol)溶解于干燥的四氯化碳(80mL)中。向反应混合物中加入 N-溴代琥珀酰亚胺(1.39g, 7.82mmol)及过氧化二苯甲酰(6mg, 催化剂), 反应混合物在氮气气氛中回流 6 小时。该反应混合物冷却至室温, 有沉淀析出, 过滤分离出沉淀。滤液真空蒸发, 得到固体标题化合物, 所得标题化合物未进一步纯化而在下步反应中使用。

实施例 19

1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮化合物#547



1-溴甲基-8-甲基-萘(1.72g, 7.31mmol)及 1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(1.29g, 5.17mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)中。加入碳酸钾(2.4g, 15.52mmol)及碘化钾(0.02g), 在氮气气氛中、

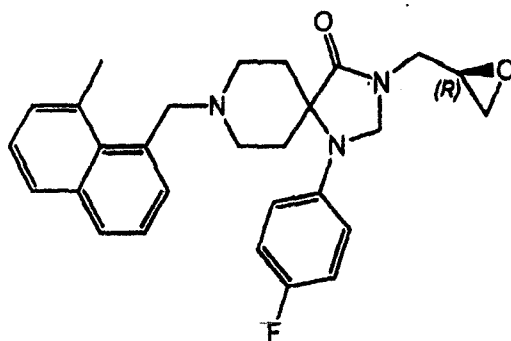
于 30℃ 下搅拌该反应混合物 18 小时。该反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到固体粗品。该固体粗品用乙醚重结晶, 得到固体标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.76 (1H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.39-7.30 (4H, m), 6.98-6.92 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 6.24 (1H, br s), 4.66 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.12 (3H, s), 2.86-2.78 (4H, m), 2.33-2.23 (2H, m), 1.72 (2H, d, *J* = 14.1 Hz)

MS (ES⁺) *m/z* 404.2 (*M* + *H*)⁺.

实施例 20

1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-3-(R)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#553



1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]-癸-4-酮(0.91g, 2.25mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(10.5 mL)中。然后在氮气气氛中、于 0℃ 向该反应混合物中加入氢化钠(以 60% 的浓度储存在矿物油中, 117mg, 2.93 mmol), 于 0℃ 搅拌该反应混合物 1 小时, 然后升温至室温。然后向反应混合物中加入 S-表氯醇(0.53mL, 6.76mmol)。在氮气气氛中、于室温下搅拌该反应混合物 18 小时, 该反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(2.5% 甲醇/二氯甲烷), 得到泡沫状标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.39-7.30 (4H, m), 6.99-6.92 (2H, m), 6.88-6.83 (2H, m), 4.76 (1H, d, *J* = 4.8 Hz),

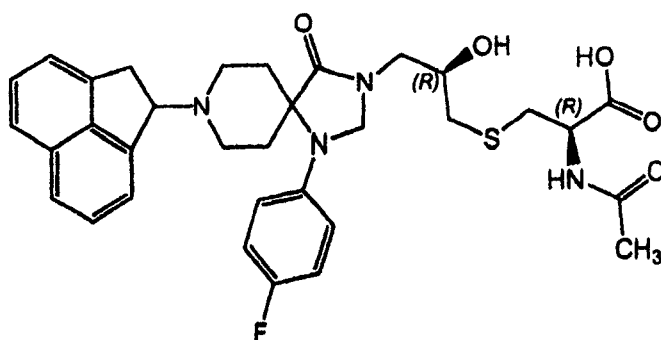
4.64 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.0 (2H, s), 3.21-3.11 (6H, m), 2.86-2.78 (5H, m),

2.60-2.58 (1H, m), 2.30-2.22 (2H, m), 1.70-1.62 (2H, m)

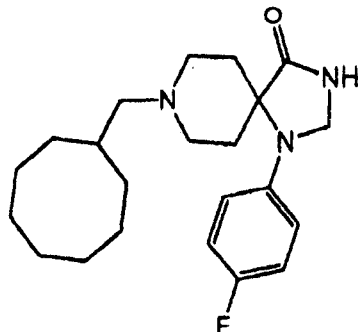
MS (ES^+) m/z 460.2 ($M + H$) $^+$.

实施例 21

3-{3-[8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-3-基]-2-(R)-羟基-丙基硫基}-2-乙酰氨基-(R)-丙酸 化合物#100



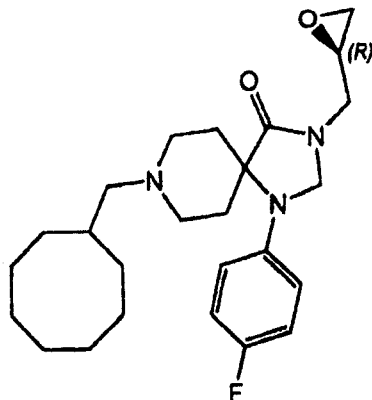
8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-(R)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.022g, 0.048mmol)及 N-乙酰基-L-半胱氨酸(0.03g, 0.184mmol)溶解于乙醇(1mL)中。于 80℃加热该反应混合物 18 小时, 然后冷却至室温并真空蒸发溶剂, 得到油状物。该油状物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经制备 TLC 板纯化(10%甲醇/二氯甲烷), 得到油状标题化合物。

实施例 228-环辛基甲基-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮化合物#582

按 kawamoto, H.等在 *Tetrahedron* 2001, 57, 981-986 中描述的方法合成的环辛醛(0.676g, 4.8mmol)与 1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(1g, 4mmol)在四氢呋喃(无水, 100mL)中反应, 于 0℃加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.2g, 6mmol)。于室温搅拌该反应混合物过夜。有机层在 1N NaOH、水和盐水中分配。所得有机层用 Na₂SO₄ 干燥并过滤, 得到澄清残渣。所得残渣经闪式层析纯化, 得到白色粉末状标题化合物。

MS (电喷雾) = 374.1 (MH⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.1-1.9 (m, 15H), 2.1 (d, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.7 (d, 4H), 3.3 (d, 2H), 4.7 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 4H).

实施例 238-环辛基甲基-1-(4-氟-苯基)-(R)-3-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#540

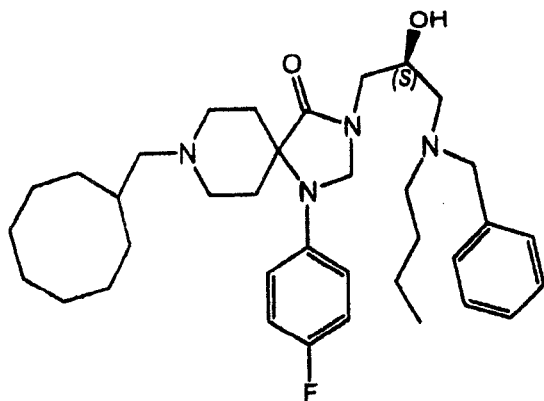
8-环辛基甲基-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(4.3g, 8mmol)溶解于 NMP(150mL)中并于 0℃搅拌。向该反应混合物中加入氢化钠(以 60%的浓度储存在矿物油中, 0.75g, 18.7 mmol), 然后于 0℃再搅拌 30 分钟。加入 S-(+)-表氯醇(1.88mL, 24mmol), 于室温下搅拌反应混合物过夜。该反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发溶剂, 得到油状标题化合物。

MS (电喷雾) = 430.5 (MH⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.1-1.9 (m, 17H), 2.15 (d, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.5-2.85 (m, 4H), 3.1 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.8-7.0(m, 4H)

实施例 24

3-[3-(苄基-丁基-氨基)-2-(S)-羟基-丙基]-8-环辛基甲基-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#64



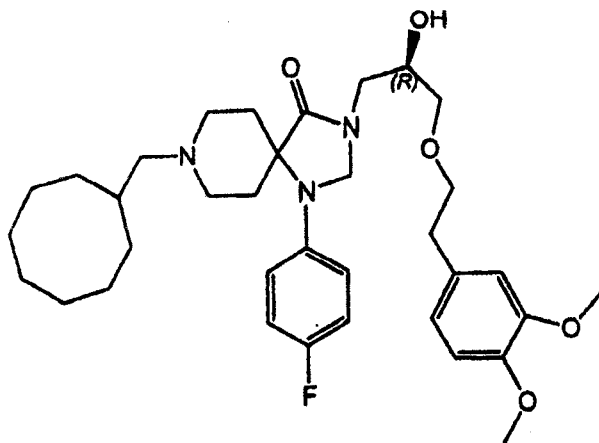
环辛基甲基-1-(4-氟-苯基)-3-(R)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(3.4g, 8mmol)溶解于无水乙醇(75mL)中,与 N-丁基苄胺(3.1mL, 17.6mmol)混合并回流加热过夜。蒸去溶剂,所得残渣柱层析纯化(5% MeOH/CH₂Cl₂),得到油状游离碱。该油状物(2.2g, 3.7mmol)溶解于乙醚(10mL)中并于 0℃ 与 HCl(11mL, [1M 乙醚溶液])反应。过滤收集所得结晶并用乙醇重结晶,得到 1g 白色粉末状标题化合物。

MS (电喷雾) = 593.5 (MH⁺), 592.6

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.1 (m, 3H), 1.3-1.9 (m, 15H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.9-3.6 (m, 14H), 3.65-3.8 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.3-4.3 (m, 3H), 4.8 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4-7.7 (m, 5H)

实施例 25

8-环辛基甲基-3-{3-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙氧基]-2-(R)-羟基-丙基}-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#105



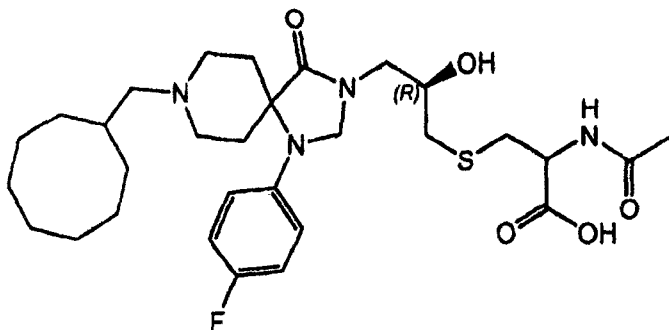
3,4-二甲氧基苯乙醇溶解于 NMP(2mL)中并搅拌 30 分钟。加入 NaH(60%分散于油中)并且搅拌该混合物 30 分钟。加入 8-环辛基甲基-1-(4-氟-苯基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 (0.2g,0.46mmol)并于室温搅拌反应混合物过夜。该反应混合物在饱和 NaHCO₃ 和乙酸乙酯中分配。所得有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到粗品。该粗品经反相层析纯化(AcCN/水), 得到固体标题化合物的三氟醋酸盐。

MS (电喷雾) = 612.1 (MH⁺), 522.0, 402.2

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.3-1.8 (m, 14H), 2.0-2.1 (m, 4H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.8 (t, 2H), 3.0 (d, 2H), 3.35-3.8 (m, 13H), 3.9 (m, 4H), 4.7 (m, 2H), 6.8 (m, 3H), 7.1 (m, 4H)

实施例 26

2-乙酰氨基-3-{3-[8-环辛基甲基-1-(4-氟-苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-3-基]-2-(R)-羟基-丙基硫基}-丙酸 化合物#100

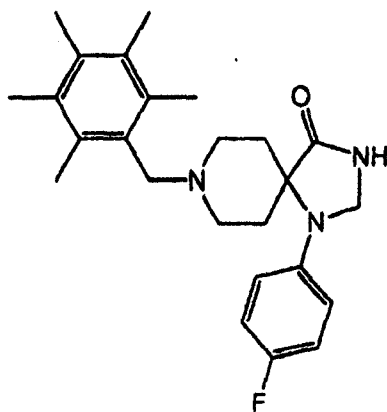


1-(4-氟苯基)-3R-环氧乙基-甲基-8-环辛基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.06g, 0.14mmol)溶解于无水乙醇(1mL)中, 与 N-乙酰基半胱氨酸(68mg, 0.42mmol)混合并于 70℃加热过夜。蒸去溶剂, 所得残渣经反相层析纯化(AcCN/水), 得到固体标题化合物的三氟醋酸盐。

MS (电喷雾) = 593.8 (MH⁺)。

实施例 27

1-(4-氟苯基)-8-戊甲基苯基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#583



戊甲基苯甲醛(4g, 23mmol, 市售)在四氢呋喃(无水, 250 mL)中与 1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(5.5g, 20 mmol)反应, 于 0℃加入三乙酰氧基硼氢化钠(8.2g, 42 mmol)。于室温搅拌该反应混合物过夜。有机层在 1N NaOH、水和盐水中分配。所得有机层用 Na₂SO₄

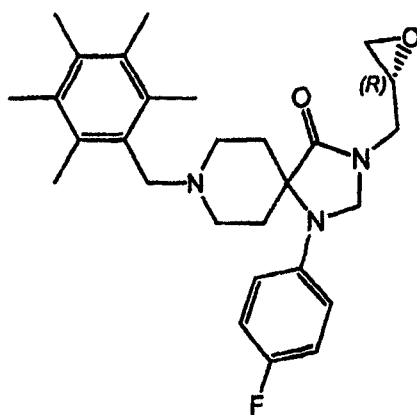
干燥并过滤，得到白色粉末状标题化合物。

MS (电喷雾) = 410.5 (MH⁺), 250.0

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.6 (d, 2H), 2.2-2.3 (m, 17 H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (t, 2H), 8.65 (s, 1H).

实施例 28

1-(4-氟-苯基)-3R-环氧乙基甲基-8-戊甲基苯基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#584

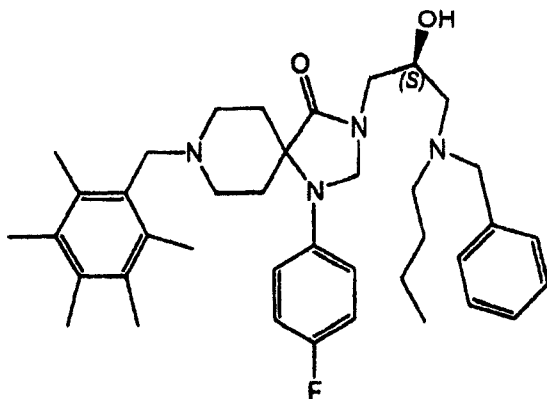


1-(4-氟-苯基)-8-戊甲基苯基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.6g, 1.46mmol)溶解于 NMP(5mL)中并于室温搅拌。加入氢化钠(以 60%的浓度储存在矿物油中, 0.11g, 1.6 mmol), 然后再搅拌混合物 30 分钟。加入 S-(+)-表氯醇(0.3mL, 3.2mmol), 反应混合物于室温下搅拌过夜。该反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用 Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂, 得到油状标题化合物。

MS (电喷雾) = 466.1 (MH⁺)

实施例 29

3-[3-(苄基-丁基-氨基)-2-(S)-羟基-丙基]-1-(4-氟苯基)-8-戊甲基苯基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#280



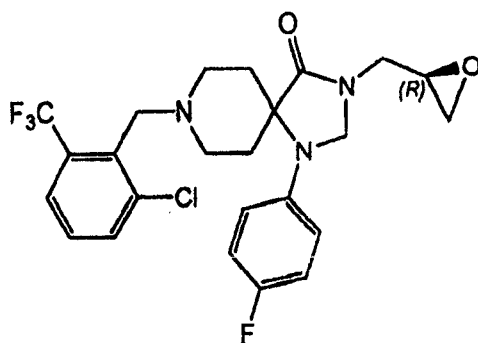
1-(4-氟-苯基)-3R-环氧乙基甲基-8-戊甲基苯基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.1g, 0.21mmol)溶解于无水乙醇(75mL)中, 与 N-丁基苄胺(0.1mL, 0.6mmol)混合并加热回流过夜。蒸去溶剂, 所得残渣经反相层析纯化(AcCN/水), 得到油状标题化合物。

MS (电喷雾) = 629.2 (MH⁺), 468.9, 315.3, 311.9, 161.1

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.0 (m, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.25 (d, 9H), 2.3(s, 6H), 3.2 (m, 3H), 3.4 (m, 4H), 3.9 (m, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.4 (m, 4H), 4.8 (m, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.5 (m, 9H).

实施例 30

8-(2-氯-6-三氟甲基-苄基)-1-(4-氟-苯基)-3R-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#578



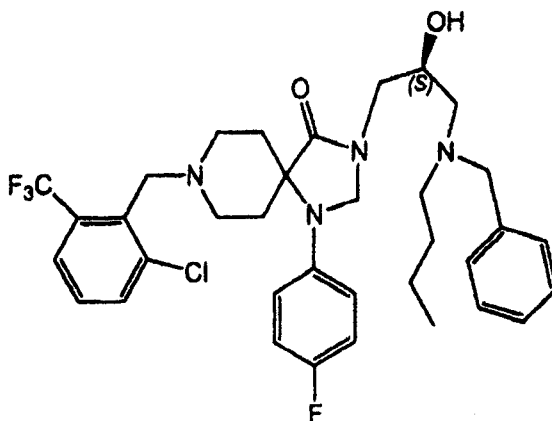
8-(2-氯-6-三氟甲基-苄基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-

酮(0.3g, 0.68mmol)溶解于 NMP(20mL)中并于室温搅拌。加入氢化钠(以60%的浓度储存在矿物油中, 0.066g, 0.95mmol), 然后再搅拌 30 分钟。加入 S-(+)-表氯醇(0.14mL, 1.5mmol), 反应混合物于室温下搅拌过夜。该反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发溶剂, 得到油状标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.6 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (bt, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.8 (s, 2H), 4.0 (d, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.8 (d, 2H), 6.8 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.6 (t, 2H).

实施例 31

3-[3-(苄基-丁基-氨基)-2-(S)-羟基-丙基]-8-(2-氯-6-三氟甲基-苄基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#456

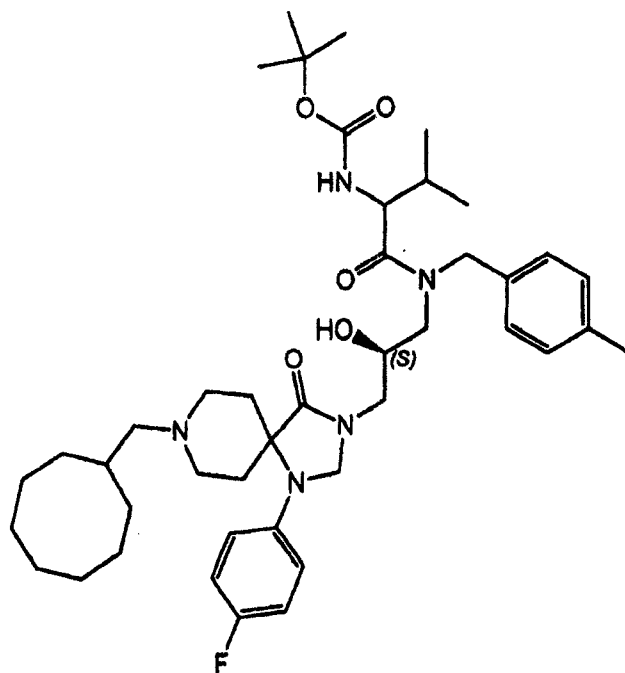


8-(2-氯-6-三氟甲基-苄基)-1-(4-氟-苯基)-3(R)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.05g, 0.1mmol)溶解于无水乙醇(0.5mL)中, 与 N-丁基苄胺(0.05mL, 0.4mmol)混合并加热回流过夜。蒸去溶剂, 所得残渣经反相柱层析纯化(AcCN/水), 得到油状标题化合物。

MS(电喷雾)= 661.0 (MH⁺), 571.1, 331.4

实施例 32

{1-[{3-[8-环辛基甲基-1-(4-氟-苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-3-基]-2-(S)-羟基-丙基}-(4-甲基-苄基)-氨基甲酰基]-2-甲基-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 化合物#79

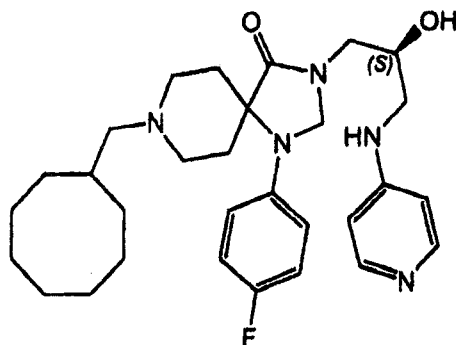


8-环辛基甲基-1-(4-氟-苯基)-3-[2-羟基-3-(4-甲基-苄基氨基)-丙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.05g, 0.091mmol)溶解于 DMF(1mL)中, 与 BocD-缬氨酸(0.02g, 0.091mmol)、HBTU(0.035g, 0.09mmol)及二异丙基乙胺(0.1mL)混合并于室温搅拌过夜。该反应混合物在饱和 NaHCO_3 和乙酸乙酯中分配。所得有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到油状标题化合物。

MS (电喷雾) = 751.5 (MH^+), 749.8, 373.6, 372.8, 203.1, 171.1

实施例 33

8-环辛基甲基-1-(4-氟-苯基)-3-[2-(S)-羟基-3-(吡啶-4-基氨基)-丙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#36

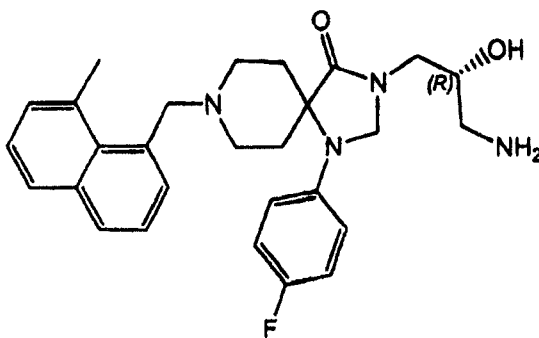


环辛基甲基-1-(4-氟-苯基)-3-(R)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.5g, 1.16mmol)溶解于无水乙醇(1mL)中, 与 4-氨基吡啶(0.5mL, 5.3mmol)混合并加热回流过夜。蒸去溶剂, 所得残渣经反相柱层析纯化(乙腈/水), 得到油状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.35 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 13 H), 1.9 (s, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 3.1 (d, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1(m, 4H), 8.1(d, 2H).

实施例 34

3-(3-氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萆-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#438



1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萆-1-基甲基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.06g, 0.13mmol)溶解于乙醇(2mL)和甲醇(0.4 mL)中。然后向该溶液中加入浓氢氧化铵(1mL), 于 40℃、在压力瓶中

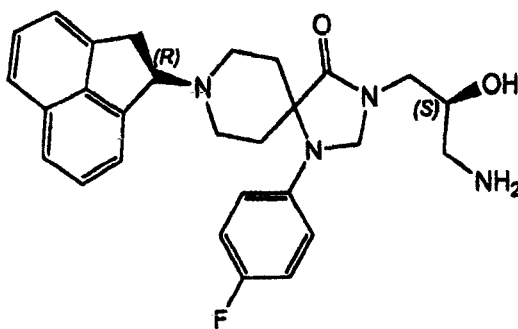
搅拌该反应混合物 2 小时。真空蒸发溶剂，得到油状粗品。所得油状粗品经闪式层析纯化(5.0%氨 2.0 M 甲醇/二氯甲烷溶液)，得到泡沫状标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.37-7.30 (4H, m), 6.97-6.91 (2H, m), 6.87-6.83 (2H, m), 4.74 (2H, s), 4.0 (2H, s), 3.79-3.74 (1H, m), 3.57-3.52 (1H, m), 3.41-3.36 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.91-2.74 (4H, m), 2.66-2.61 (1H, m), 2.30-2.23 (2H, m), 1.66 (2H, d, $J = 13.7$ Hz)

MS (ES^+) m/z 477.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 35

(R)-8-二氢茚-1-基-3-(3-氨基-2-羟基-(S)-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#424



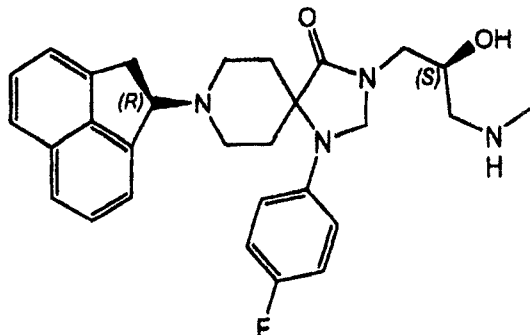
(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3(R)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.514g, 1.123mmol)溶解于乙醇(16mL)中。然后向该溶液中加入浓氢氧化铵(8mL)，于 40℃、在压力瓶中搅拌该反应混合物 2 个半小时。真空蒸发溶剂，得到泡沫状标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.65 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52-7.49 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.03-6.94 (4H, m), 4.97-4.94 (1H, m), 4.76-4.72 (2H, m), 3.74 (1H, br s), 3.55-3.48 (2H, m), 3.38-3.32 (2H, m), 3.16-3.03 (2H, m), 2.88-2.82 (2H, m), 2.59 (1H, br s), 2.44-2.41 (2H, m), 2.31-2.24 (1H, m), 1.76-1.62 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 475.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 36

(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-(2-羟基-3-甲基-(S)-丙基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#437



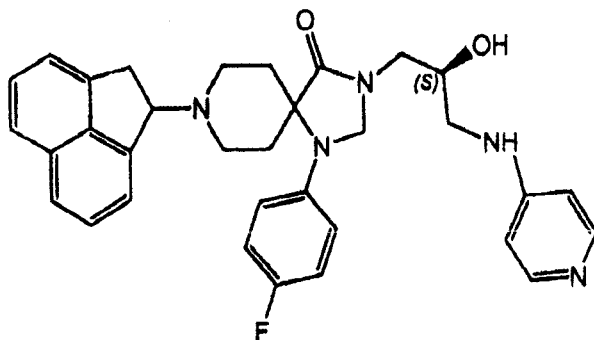
(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-(R)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.045g, 0.098mmol)溶解于乙醇(2mL)中。然后向该溶液中加入 2.0 M 甲胺 THF(1mL)溶液, 于 40℃、在压力瓶中搅拌该反应混合物 2 个半小时。真空蒸发溶剂, 得到泡沫状标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.53-7.49 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.26-7.24 (1H, m), 7.03-6.94 (4H, m), 4.96-4.93 (1H, m), 4.78-4.73 (2H, m), 3.86-3.83 (1H, m), 3.55-3.47 (2H, m), 3.37-3.30 (2H, m), 3.16-2.99 (2H, m), 2.87-2.79 (2H, m), 2.70-2.66 (1H, m), 2.52-2.23 (6H, m), 1.75-1.61 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 489.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 37

8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-[2-羟基-3-(吡啶-4-基氨基)-丙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#327

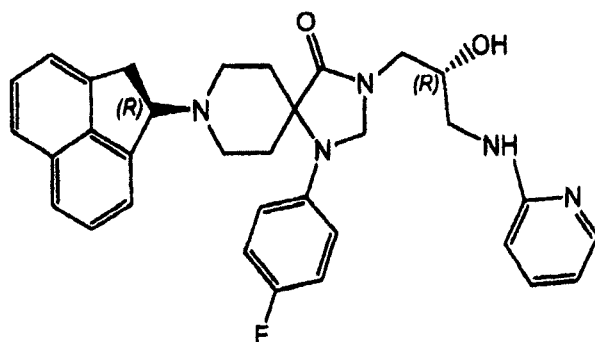


8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-(R)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺

[4,5]癸-4-酮(0.100g, 0.21mmol)溶解于无水乙醇(0.5mL)中, 与 4-氨基吡啶(0.2mL)混合并加热至回流过夜。蒸去溶剂, 所得残渣经反相层析纯化(MeCN/水), 得到油状标题化合物。

实施例 38

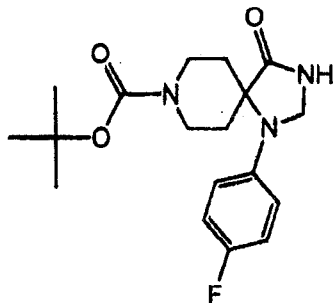
(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-[2-羟基-3-(吡啶-2-基氨基)-(R)-丙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#421



氨基钠(0.0085g, 0.21mmol)及 2-氨基吡啶(0.0165g, 0.17mmol)悬浮于甲苯(0.25mL)和苯(0.15mL)中。然后向该反应混合物中加入(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.100g, 0.21mmol)。该混合物在氮气中回流过夜, 冷却至室温并用盐水和二氯甲烷分配。所得有机层用盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥并过滤, 真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。所得油状粗品经闪式层析纯化(3.25%氨 2.0 M 甲醇/二氯甲烷溶液), 得到油状标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.96 (1H, m), 7.69-7.65 (1H, m), 7.60 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.53-7.51 (2H, m), 7.47-7.40 (1H, m), 7.28-7.26 (1H, m), 7.03-6.92 (4H, m), 6.66-6.47 (3H, m), 5.08-5.04 (1H, m), 4.98-4.94 (1H, m), 4.79-4.73 (2H, m), 4.0-3.94 (1H, m), 3.72-3.61 (2H, m), 3.57-3.49 (1H, m), 3.40-3.28 (2H, m), 3.14-3.02 (2H, m), 2.85-2.81 (1H, m), 2.44-2.26 (3H, m), 1.74-1.25 (2H, m)

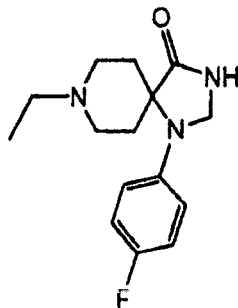
MS (ES⁺) *m/z* 552.3 (M + H)⁺.

实施例 391-(4-氟-苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸烷-8-甲酸叔丁基酯化合物#535

二碳酸二-叔丁基酯(2.2g, 10.0mmol)及 1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(2.5g, 10.0mmol)溶解于二噁烷(50mL)和水(100mL)中。然后加入碳酸氢钠(1.7g, 20mmol), 在氮气气氛中、于室温下搅拌该反应混合物 18 小时。该反应混合物真空浓缩并在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥并过滤, 真空蒸发溶剂, 得到固体。所得固体用热乙酸乙酯重结晶, 得到白色固体标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (1H, br s), 7.0-6.95 (2H, m), 6.82-6.77 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.08-3.8 (2H, m), 3.65-3.40 (2H, m), 2.35-2.15 (2H, m), 1.8-1.65 (2H, m), 1.48 (9H, s)

MS (ES^+) m/z 372.1 (MNa^+).

实施例 408-乙基-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#536

2-碘乙烷(0.47g, 3.0mmol)及 1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.6g, 2.4mmol)溶解于乙腈(15mL)中。然后加入碳酸钾(0.66g,

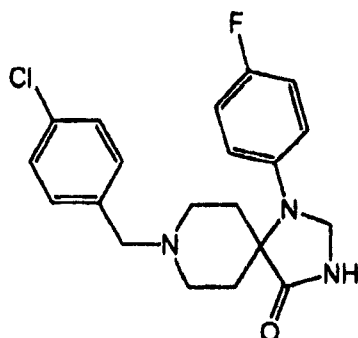
4.8mmol), 在氮气气氛中、于室温下搅拌该反应混合物 18 小时。该反应混合物在水和乙醚中分配。所得有机层用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥并过滤, 真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。所得油状粗品经闪式层析纯化(30-50%乙酸乙酯/己烷), 得到油状标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.03-6.93 (4H, m), 6.46 (1H, br s), 4.67 (2H, s), 2.82-2.69 (4H, m), 2.48 (2H, q), 2.31-2.21 (2H, m), 1.81-1.76 (2H, m), 1.08 (3H, t)
MS (ES^+) m/z 278.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 41

8-(4-氯-苄基)-1-(4-氟-苄基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物

#508

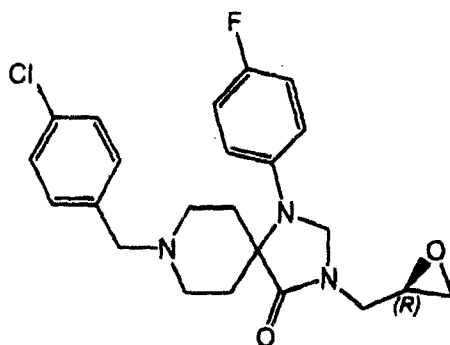


1-(4-氟-苄基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(3.0g, 12.03mmol)及 4-氯-苯甲醛(2.03g, 14.44mmol)溶解于干燥的四氢呋喃(120mL)中。然后氮气气氛中、于 0℃ 下加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.82g, 18.05mmol), 并于室温搅拌该反应混合物 18 小时。该反应混合物在 1N NaOH 和乙酸乙酯中分配。所得有机层用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥并过滤, 真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。所得油状粗品经闪式层析纯化(3.5%甲醇/二氯甲烷), 得到白色泡沫状标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.15 (4H, m), 7.01-6.87 (4H, m), 4.63 (2H, s), 3.47 (2H, s), 2.78-2.65 (4H, m), 2.31-2.0 (2H, m), 1.73-1.68 (2H, m)
MS (ES^+) m/z 374.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 42

8-(4-氯-苄基)-1-(4-氟-苄基)-3(R)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#513



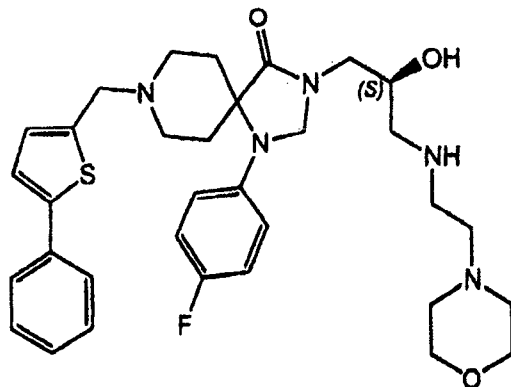
8-(4-氯-苄基)-1-(4-氟-苄基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.220g, 0.588mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(2.2mL)中。然后在氮气气氛中、于 0℃下向该反应混合物中加入氢化钠(以 60%的浓度储存在矿物油中, 31mg, 0.765mmol), 并于 0℃搅拌该反应混合物 40 分钟。然后于 0℃向该反应混合物中加入 S-表氯醇(0.14mL, 1.765mmol)。在氮气气氛中、于室温下搅拌该反应混合物 18 小时, 并在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用盐水洗涤, Na₂SO₄干燥并过滤, 真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。所得油状粗品经闪式层析纯化(2%甲醇/二氯甲烷), 得到泡沫状标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.26 (4H, m), 7.04-6.91 (4H, m), 4.77 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.66 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.06-3.99 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.20-3.14 (2H, m), 2.85-2.68 (5H, m), 2.60-2.58 (1H, m), 2.33-2.23 (2H, m), 1.73-1.60 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 430.2 (M + H)⁺.

实施例 43

1-(4-氟-苯基)-3-(S)-[2-羟基-3-(2-吗啉-4-基-乙氨基)-丙基]-8-(5-苯基-噻吩-2-基-甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#293



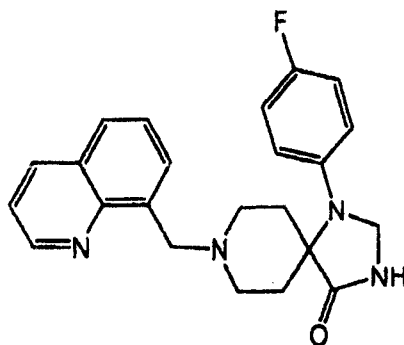
(R)-1-(4-氟-苯基)-3-环氧乙基甲基-8-(5-苯基-噻吩-2-基-甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.02g, 0.041mmol)溶解于无水乙醇(1mL)中, 与 2-吗啉-4-基-乙胺(16.3mg, 0.125mmol)混合并于搅拌下 70℃加热过夜。蒸去溶剂, 所得残渣经闪式层析纯化(9%甲醇/二氯甲烷), 得到油状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.56 (2H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.28-7.25 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.04-6.91 (3H, m), 6.87 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 4.80-4.76 (2H, m), 3.86-3.69 (6H, m), 3.61-3.55 (1H, m), 3.36-3.29 (1H, m), 2.85-2.71 (7H, m), 2.58-2.32 (10H, m), 1.72 (2H, d, $J = 13.7$ Hz)

MS (ES^+) m/z 608.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

实施例 44

1-(4-氟-苯基)-8-喹啉-8-基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#522



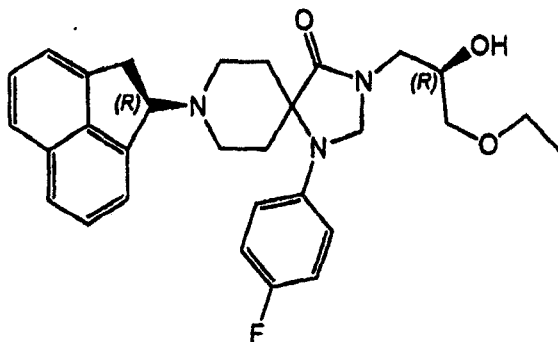
1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.15g, 0.601mmol)及喹啉-8-甲醛(0.113g, 0.722mmol)溶解于干燥的四氢呋喃(12mL)中。然后氮气气氛中、于 0℃下向反应混合物加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.192g, 0.902mmol), 并于室温搅拌该反应混合物 18 小时。该反应混合物在 1N NaOH 和乙酸乙酯中分配。所得有机层用盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥并过滤, 真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。所得油状粗品经闪式层析纯化(5%甲醇/二氯甲烷), 得到白色固体标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.93-8.91 (1H, m), 8.14 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.89 (1H, br s), 7.71 (1H, m), 7.55 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.41-7.38 (1H, m), 7.05-7.01 (4H, m), 6.79 (1H, br s), 4.69 (2H, s), 4.35 (2H, s), 3.01-2.90 (4H, m), 2.41 (2H, br s), 1.80 (2H, d, *J* = 13.8 Hz)

MS (ES⁺) *m/z* 391.0 (M + H)⁺.

实施例 45

(R)-8-二氢茚-1-基-3-(R)-(3-乙氧基-2-羟基-丙基-1-(4-氟-苯基))-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#571



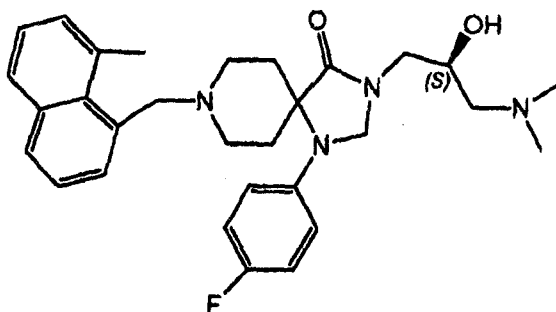
(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-(R)-环氧乙基-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.084g, 0.183mmol)溶解于乙醇(4mL)中。于 80℃加热该反应混合物 18 小时, 然后冷却至室温, 真空蒸发溶剂, 得到油状物。该油状物在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用 Na₂SO₄ 干燥并过滤, 真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。所得油状粗品经闪式层析纯化(4%[2.0 M 甲醇氨溶液]/二氯甲烷), 得到油状标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.66 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.54-7.50 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.27-7.25 (1H, m), 7.05-6.90 (4H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.77-4.71 (2H, m), 4.03-3.98 (1H, m), 3.57-3.31 (8H, m), 3.16-3.01 (3H, m), 2.88-2.85 (1H, m), 2.43 (2H, br s), 2.32-2.24 (1H, m), 1.77-1.62 (2H, m), 1.18 (3H, t);

MS (ES^+) m/z 504.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 46

3-[3-(乙基-甲基-氨基)-2-羟基-(S)-丙基]-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#440



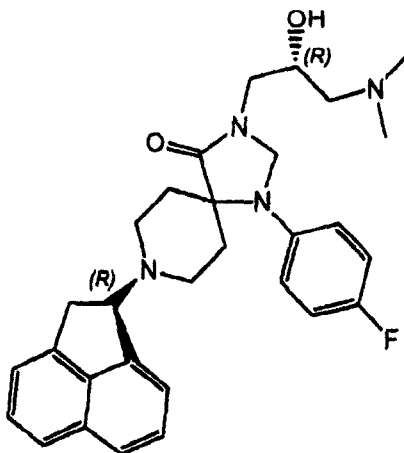
1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-3-(R)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.02g, 0.043mmol)溶解于乙醇(2mL)中。然后向该溶液中加入 N-甲基乙胺(0.2mL), 于 40℃、在压力瓶中搅拌该反应混合物 3 小时。真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(5.0%氨 2.0 M 甲醇/二氯甲烷溶液), 得到油状标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.96-6.91 (2H, m), 6.88-6.84 (2H, m), 4.82-4.75 (2H, m), 4.08-3.98 (3H, m), 3.61-3.57 (1H, m), 3.34-3.29 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.83-2.54 (8H, m), 2.44 (3H, s), 2.32-2.23 (2H, m), 1.68-1.63 (2H, m); 1.15 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)

MS (ES^+) m/z 519.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 47

(R)-二氢茚-1-基-3-(3-(二甲基氨基)-2-羟基-(R)-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#423



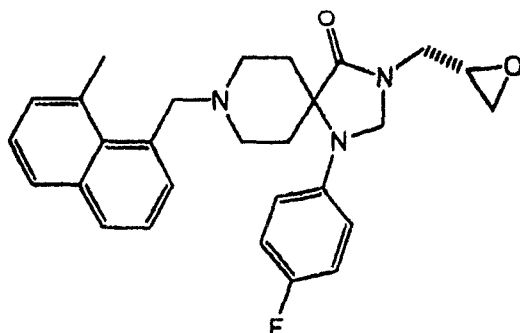
(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.057g, 0.124mmol)溶解于乙醇(2mL)中。然后向该溶液中加入 2.0 M 二甲胺 THF(1mL)溶液, 于 40℃、在压力瓶中搅拌该反应混合物 2.5 小时。真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(6.0%氨 2.0 M 甲醇/二氯甲烷溶液), 得到泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.65 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52-7.49 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.26-7.25 (1H, m), 7.03-6.94 (4H, m), 4.97-4.94 (1H, m), 4.83-4.80 (2H, m), 4.77-4.75 (1H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 3.60-3.03 (7H, m), 2.85-2.82 (1H, m), 2.49-2.42 (2H, m), 2.32-2.24 (8H, m), 1.75-1.62 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 503.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 48

1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#550



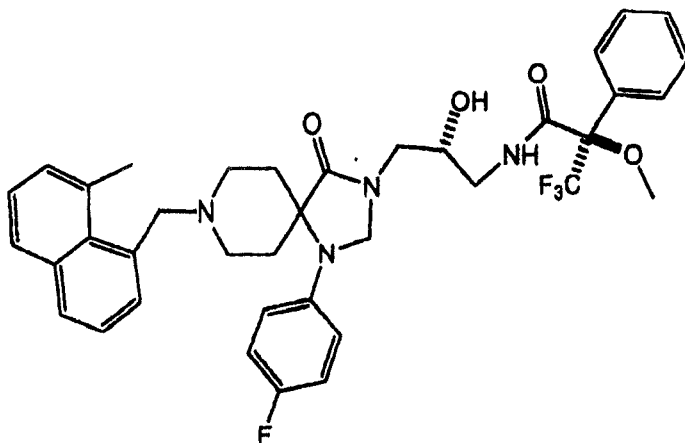
1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]-癸-4-酮(2.0g, 4.95mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(25.0mL)中。然后于 0℃、在氮气气氛中向该反应混合物中加入氢化钠(以 60%的浓度储存在矿物油中, 238mg, 5.94mmol), 并于 0℃搅拌该反应混合物 1 小时。然后于 0℃向该反应混合物中加入(2R)-(-)-缩水甘油基-3-硝基苯磺酸酯(1.54g, 5.94mmol)。于 0℃搅拌该反应混合物 1 小时, 然后在室温下、于氮气气氛中搅拌 18 小时, 并在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用盐水洗涤, Na₂SO₄干燥并过滤, 真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。所得油状粗品经闪式层析纯化(2.5%甲醇/二氯甲烷), 得到泡沫状标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.76 (1H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.38-7.31 (4H, m), 6.99-6.91 (2H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 4.76 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.01 (2H, s), 3.20-3.11 (6H, m), 2.86-2.77 (5H, m), 2.61-2.59 (1H, m), 2.31-2.21 (2H, m), 1.69-1.63 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 460.2 (M + H)⁺.

实施例 49

3,3,3-三氟-N-{3-[1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-3-基]-2-(R)-羟基-丙基}-2-甲氧基-2-苯基-(R)-丙酰胺 化合物#615



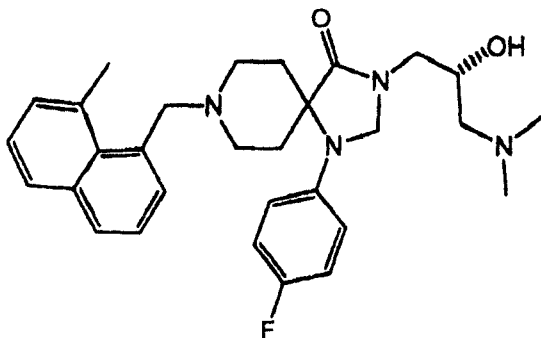
3-(3-氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.0118g, 0.024mmol)溶解于二氯甲烷(1.0mL)和吡啶(0.15mL)中。然后于 0℃、在氮气气氛中向该反应混合物中加入(S)-(+)-α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯基乙酰氯(8.7mg, 0.034mmol)。于 0℃搅拌该反应混合物 1 小时, 然后真空蒸发溶剂, 得到泡沫状粗品。所得泡沫状粗品溶解于乙酸乙酯中, 并先后用 0.5N HCl 水溶液洗涤两次, NaHCO₃ 水溶液洗涤两次, 盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥并过滤, 真空蒸发溶剂, 得到白色泡沫状物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.64-7.61 (1H, m), 7.56-7.54 (2H, m), 7.42-7.40 (3H, m), 7.39-7.30 (3H, m), 6.97-6.93 (2H, m), 6.87-6.83 (2H, m), 4.70 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.64 (1H, d, J = 4.9 Hz), 3.99 (3H, s), 4.01 (1H, s), 3.60-3.54 (1H, m), 3.45-3.32 (5H, m), 3.1 (3H, s), 2.82-2.74 (4H, m), 2.24-2.20 (2H, m), 1.70-1.63 (4H, m)

MS (ES⁺) m/z 693.0 (M + H)⁺.

实施例 50

3-(3-二甲氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#441



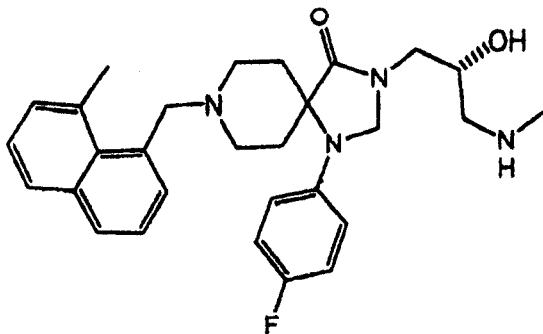
1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.035g, 0.07mmol)溶解于乙醇(2mL)中。然后向该溶液中加入 2.0 M 二甲胺甲醇溶液(1.0mL, 2.0 mmol), 于 45℃、在压力瓶中搅拌该反应混合物 3 小时。真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(5.0%氨 2.0 M 甲醇/二氯甲烷溶液), 得到泡沫状标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.31 (4H, m), 6.96-6.91 (2H, m), 6.88-6.84 (2H, m), 4.80 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.01 (2H, m), 3.95-3.87 (1H, m), 3.62-3.58 (1H, m), 3.31-3.26 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.86-2.78 (6H, m), 2.36-2.22 (9H, m), 1.68-1.63 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 505.4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 51

1-(4-氟-苯基)-3-(2-(R)-羟基-3-甲氨基-丙基)-8-(8-甲基-萆-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#660



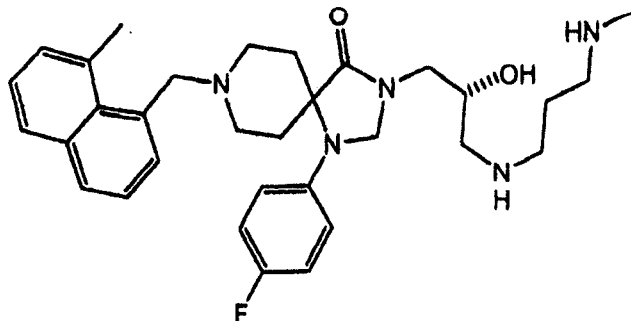
1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萆-1-基甲基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.05g, 0.109mmol)溶解于甲醇(3mL)中。然后向该溶液中加入 2.0 M 甲胺甲醇溶液(1.0mL, 2.0 mmol), 于 40℃、在压力瓶中搅拌该反应混合物 3 小时。真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(5.0%氨 2.0 M 甲醇/二氯甲烷溶液), 得到泡沫状标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.31 (4H, m), 6.96-6.91 (2H, m), 6.88-6.84 (2H, m), 4.80 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.00 (2H, m), 3.97-3.86 (1H, m), 3.58-3.53 (1H, m), 3.43-3.35 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.84-2.69 (7H, m), 2.56-2.49 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.31-2.24 (2H, m), 1.67-1.64 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 491.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 52

1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羟基-3-(3-甲氨基-丙氨基)-丙基]-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#656



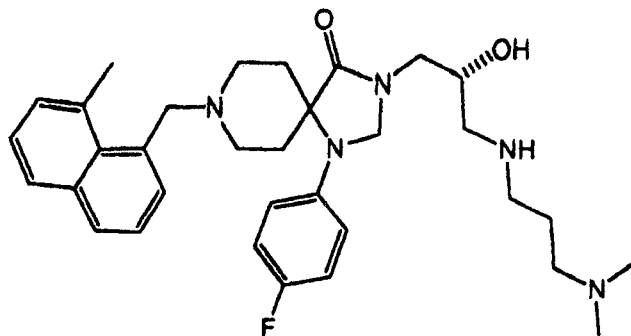
1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.035g, 0.07mmol)溶解于甲醇(4mL)中。然后向该溶液中加入 N-甲基-1,3-丙二胺(0.027 g, 0.35 mmol), 于 45℃、在压力瓶中搅拌该反应混合物 12 小时。真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(5.0%氨 2.0 M 甲醇/二氯甲烷溶液), 得到泡沫状标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.95-6.91 (2H, m), 6.87-6.84 (2H, m), 4.80 (1H, d, $J = 5.05$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 5.05$ Hz), 4.00 (2H, s), 3.96-3.89 (1H, m), 3.58-3.54 (1H, m), 3.32-3.30 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.85-2.77 (6H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.49-2.12 (10H, m), 1.68-1.63 (4H, m)

MS (ES^+) m/z 548.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 53

3-[3-(3-二甲氨基-丙氨基)-2-(R)-羟基-丙基]-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#666



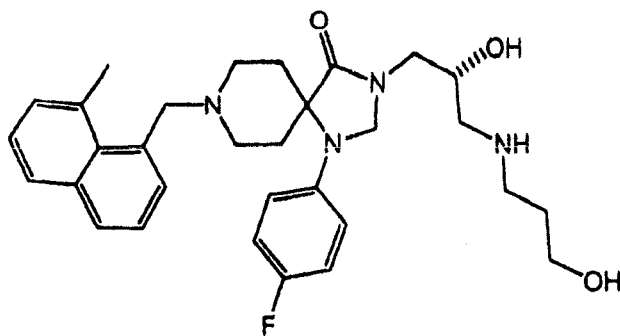
1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.037g, 0.07mmol)溶解于乙醇(2mL)中。然后向该溶液中加入二甲氨基丙胺(0.03 g, 0.3 mmol), 于 45℃、在压力瓶中搅拌该反应混合物 12 小时。真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(5.0%氨 2.0 M 甲醇/二氯甲烷溶液), 得到泡沫状标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.97-6.90 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 4.78-4.73 (2H, m), 4.00 (2H, s), 3.96-3.82 (1H, m), 3.59-3.53 (1H, m), 3.37-3.30 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.86-2.50 (9H, m), 2.35-2.11 (11H, m), 1.68-1.59 (4H, m)

MS (ES^+) m/z 562.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 54

1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羟基-3-(3-羟基-丙氨基)-丙基]-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#651

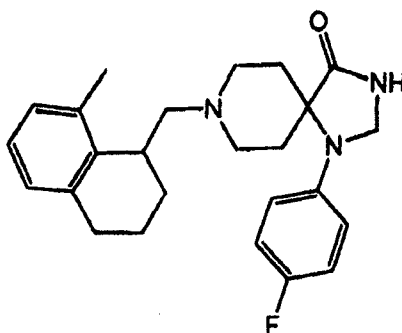


1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(1.16g, 2.5mmol)溶解于甲醇(20mL)中。然后向该溶液中加入 3-氨基-1-丙醇(0.375 g, 5.0mmol), 于 40℃、在压力瓶中搅拌该反应混合物 12 小时。真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(5.0%氨 2.0 M 甲醇/二氯甲烷溶液), 得到泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.97-6.90 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 4.74-4.70 (2H, m), 3.99 (2H, s), 3.96-3.90 (1H, m), 3.81-3.77 (2H, m), 3.47-3.42 (3H, m), 3.11 (3H, s), 2.91-2.56 (10H, m), 2.30-2.20 (2H, m), 1.76-1.63 (4H, m)
MS (ES^+) m/z 535.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 55

11-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-1,2,3,4-四氢-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#728



步骤 A:

8-甲基-1,2,3,4-四氢-萘-1-甲酸(*J. Org. Chem.* 1982, 47, 2590-2593)(0.066g, 0.34mmol)溶解于四氢呋喃(3mL)。然后于 0℃向该溶液中加入 1.0 M 硼烷-二甲硫醚络合物的二氯甲烷溶液(0.7mL, 0.69mmol)。于室温搅拌该反应混合物 15 分钟, 回流 2 小时, 然后冷却至 0℃并用甲醇猝灭。然后真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。所得油状粗品在水和乙醚中分配。所得有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到(8-甲基-1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-甲醇油状粗品, 该产物直

接用于下步反应。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05-6.92 (3H, m), 3.70-3.59 (2H, m), 3.15-3.10 (1H, m), 2.83-2.71 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.21-2.16 (1H, m), 1.95-1.83 (1H, m), 1.79-1.67 (2H, m), 1.52 (1H, br s)

步骤 B:

(8-甲基-1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-甲醇(0.03g, 0.17mmol)溶解于二氯甲烷(0.5mL)。然后向该溶液中加入 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并二氧杂环戊烯 (benziodoxol)-3(1H)-酮, 也称为 Dess-Martin periodinane(0.087g, 0.20mmol)。搅拌该反应混合物 2 小时, 然后在饱和硫代硫酸盐水溶液和二氯甲烷中分配。所得有机层用饱和硫代硫酸盐水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到固体 8-甲基-1,2,3,4-四氢-萘-1-甲醛。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.13-6.99 (3H, m), 3.74-3.72 (1H, m), 2.81-2.77 (2H, m), 2.37-2.31 (1H, m), 2.2 (3H, s), 1.95-1.61 (3H, m).

步骤 C:

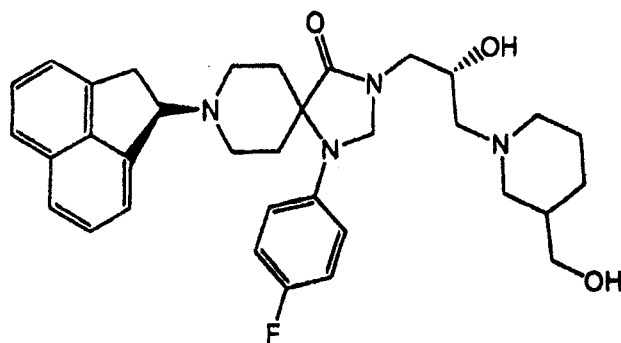
1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.035g, 0.14mmol)及 8-甲基-1,2,3,4-四氢-萘-1-甲醛(0.03g, 0.17mmol)溶解于干燥四氢呋喃(2mL)和干燥二氯甲烷(0.5mL)中。然后于 0°C 、在氮气气氛中向该反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.045g, 0.21mmol), 并于室温搅拌该反应混合物 18 小时。然后该反应混合物在 1N NaOH 和乙酸乙酯中分配。所得有机层用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(5.0%甲醇/二氯甲烷), 得到油状标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06-6.90 (7H, m), 6.56 (1H, br s), 4.68 (2H, s), 3.12-2.33 (12H, m), 1.91-1.53 (6H, m), 1.25-1.21 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 408.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 56

(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-[2-羟基-3-(3-羟甲基-哌啶-1-基)-(R)-丙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#695



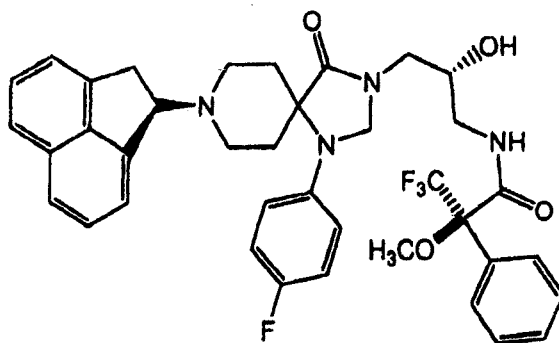
(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.02g, 0.04mmol)溶解于乙醇(1.5mL)中。然后向该溶液中加入 3-哌啶甲醇(0.01g, 0.08mmol), 于 60℃、在压力瓶中搅拌该反应混合物 12 小时。真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(6.0%氨 2.0 M 甲醇/二氯甲烷溶液), 得到泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.49 (4H, m), 7.46-7.41 (1H, m), 7.26-7.25 (1H, m), 7.04-6.95 (4H, m), 4.97-4.94 (1H, m), 4.81-4.74 (2H, m), 3.97-3.90 (1H, m), 3.58-1.6 (27H, m)

MS (ES^+) m/z 573.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 57

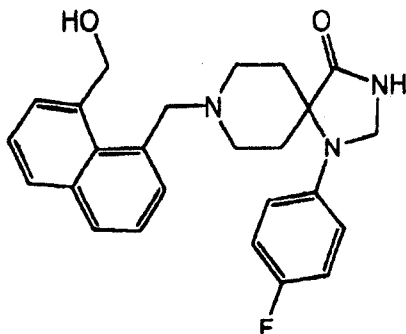
N-{3-[(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-3-基]-2-羟基-(R)-丙基}-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-(R)-丙酰胺
化合物#645



(R)-8-二氢茚-1-基-3-(3-氨基-2-羟基-(R)-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.02g, 0.042mmol)溶解于二氯甲烷(3mL)和吡啶(0.3mL)中。然后于 0℃、在氮气气氛中向该反应混合物中加入(S)-(+)-α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯基乙酰氯(13.8mg, 0.055mmol)。于 0℃搅拌该反应混合物 1 小时, 然后真空蒸发溶剂, 得到泡沫状粗品。所得泡沫状粗品溶解于乙酸乙酯中, 并先后用 0.5N HCl 水溶液洗涤两次, NaHCO₃ 水溶液洗涤两次, 盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到白色泡沫状标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.59 (3H, m), 7.55-7.39 (8H, m), 7.03-6.99 (2H, m), 6.98-6.93 (2H, m), 4.95-4.92 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.65 (1H, d, J = 4.9 Hz), 3.99-3.97 (1H, s), 3.76 (1H, s), 3.57-3.29 (5H, m), 3.08-3.00 (2H, m), 2.79-2.76 (1H, m), 2.46-2.37 (1H, m), 2.37-2.29 (1H, m), 2.24-2.16 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.74-1.60 (4H, m)

MS (ES⁺) m/z 691.3 (M + H)⁺.

实施例 581-(4-氟-苯基)-8-(8-羟甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#734

步骤 A:

[8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-萘-1-基]-甲醇(*Aust. J. Chem.* 1996, 49, 793-800)(0.2g, 0.66mmol)溶解于二氯甲烷(8mL)。然后向该溶液中加入 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并二氧杂环戊烯-3(1H)-酮, 也称为 Dess-Martin periodinane(0.56g, 1.32mmol)。搅拌该反应混合物 1 小时, 然后在饱和硫代硫酸盐水溶液和二氯甲烷中分配。所得有机层用饱和硫代硫酸盐水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(6.0%氨 2.0 M 甲醇/二氯甲烷溶液), 得到澄清油状 8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-萘-1-甲醛。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.73 (1H, s), 8.05-7.98 (2H, m), 7.86-7.84 (1H, m), 7.65-7.63 (1H, m), 7.55-7.48 (2H, m), 5.07 (2H, s), 0.83 (9H, s), 0.01 (6H, s)

步骤 B:

1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.056g, 0.22mmol)及 8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-萘-1-甲醛(0.067g, 0.22mmol)溶解于干燥 1,2-二氯乙烷(5mL)中。向该反应混合物中加入粉碎的 4A 分子筛(0.028g), 及催化量的冰醋酸。于室温搅拌该反应混合物 1 小时, 然后

于室温、在氮气气氛中向该反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.071g, 0.33mmol), 并于室温搅拌该反应混合物 18 小时。然后该反应混合物在水和二氯甲烷中分配。所得有机层用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经半制备 HPLC 纯化(0.5%TFA 水溶液/乙腈), 得到 8-[8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-萘-1-基甲基]-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮粗品, 所得产物直接用于下步反应。

步骤 C:

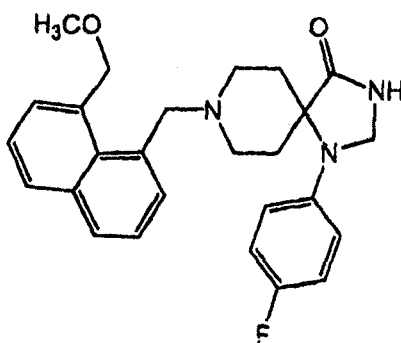
向步骤 B 中制备的中间体粗品中加入乙腈(5mL)和 5%TFA 水溶液(5mL)。于室温搅拌该反应混合物 6 小时。真空蒸发溶剂, 得到固体标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (1H, br s), 7.86-7.81 (2H, m), 7.53-7.51 (1H, m), 7.43-7.33 (3H, m), 6.98-6.92 (2H, m), 6.84-6.79 (2H, m), 6.55 (1H, s), 5.12 (2H, br s), 4.66 (2H, s), 4.33 (1H, br s), 3.03-2.93 (4H, m), 2.38-2.31 (2H, m), 1.79-1.75 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 420.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 59

1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲氧基甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#733



步骤 A:

(8-甲氧基甲基-萘-1-基)-甲醇(*Tetrahedron Lett.* 1997; 38, 8161-

8164)(0.36g, 1.8mmol)溶解于二氯甲烷(10mL)。然后向该溶液中加入1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并二氧杂环戊烯-3(1H)-酮,也称为Dess-Martin periodinane(1.5g, 3.6mmol)。搅拌该反应混合物1小时,然后在饱和硫代硫酸盐水溶液和二氯甲烷中分配。所得有机层用饱和硫代硫酸盐水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, Na₂SO₄干燥,过滤并真空蒸发溶剂,得到8-甲氧基甲基-萘-1-甲醛粗品,所得产物直接用于下步反应。

步骤 B:

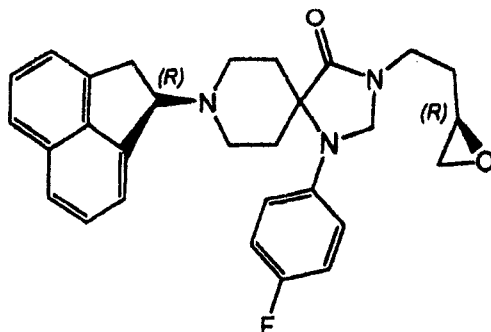
1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.45g, 1.8mmol)及8-甲氧基甲基-萘-1-甲醛粗品(0.35g, 1.8mmol)溶解于干燥二氯甲烷(25mL)、干燥1,2-二氯乙烷(5mL)和冰醋酸(0.5mL)中。于室温搅拌该反应混合物1小时。然后于室温、在氮气气氛中向该反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.57g, 2.7mmol),并于室温搅拌该反应混合物4天。然后该反应混合物在水和二氯甲烷中分配。所得有机层用盐水洗涤, Na₂SO₄干燥,过滤并真空蒸发溶剂,得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(40%乙酸乙酯/己烷),得到固体标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.80 (2H, m), 7.60-7.58 (1H, m), 7.49-7.37 (3H, m), 6.94-6.83 (4H, m), 6.12 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.10 (2H, s), 3.38 (3H, s), 2.91-2.81 (4H, m), 2.30-2.23 (2H, m), 1.73-1.70 (2H, m)

MS (ES⁺) *m/z* 434.2 (M + H)⁺.

实施例 60

(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-(2-(R)-环氧乙基-乙基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#723



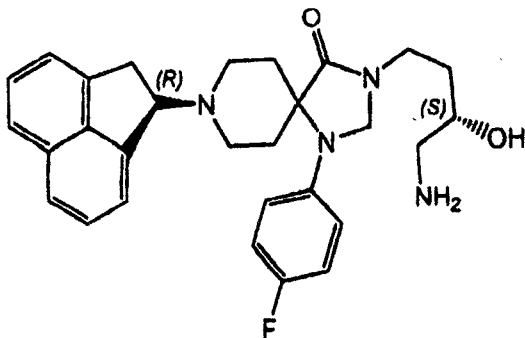
(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 (0.25g, 0.62mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中。然后于 0℃、在氮气气氛中向该反应混合物中加入氢化钠(以 60%的浓度储存在矿物油中, 0.03g, 0.80mmol)。于 0℃搅拌该反应混合物 30 分钟。然后于 0℃向该反应混合物中加入 2-(R)-(2-溴-乙基)-环氧乙烷(0.14g, 0.93mmol)。于 0℃、在氮气气氛中搅拌该反应混合物 1 小时, 然后在室温下搅拌 18 小时, 并在水和乙酸乙酯中分配。所得有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。所得油状粗品经闪式层析纯化(6%甲醇/二氯甲烷), 得到泡沫状标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.65 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.54-7.50 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.04-6.93 (4H, m), 4.95 (1H, dd, J = 3.4 and 7.8 Hz), 4.64 (2H, dd, J = 4.3 and 10.7 Hz), 3.64-3.50 (3H, m), 3.38-3.31 (1H, m), 3.19-3.03 (2H, m), 2.97-2.92 (1H, m), 2.83-2.80 (1H, m), 2.75-2.73 (1H, m), 2.48-2.39 (3H, m), 2.29-2.21 (1H, m), 2.03-1.95 (1H, m), 1.75-1.62 (3H, m)

MS (ES⁺) m/z 472.2 (M + H)⁺.

实施例 61

(R)-8-二氢茚-1-基-3-(4-氨基-3-(S)-羟基-丁基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#722



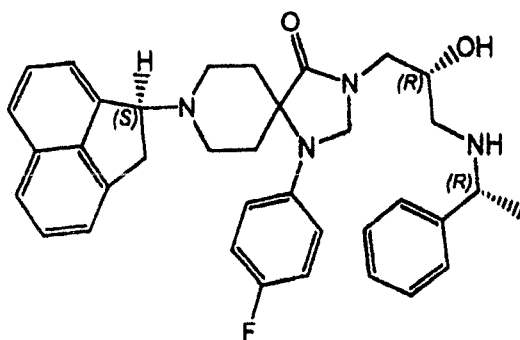
(R)-8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-(2-(R)-(环氧乙基-乙基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.03g, 0.06mmol)溶解于乙醇(1.0mL)中。然后向该溶液中加入浓氢氧化铵(1.0mL), 于 40℃、在压力瓶中搅拌该反应混合物 7 小时。真空蒸发溶剂, 得到油状粗品。该油状粗品经闪式层析纯化(6.0%氨 2.0 M 甲醇/二氯甲烷溶液), 得到泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.65 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.54-7.50 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.04-6.93 (4H, m), 4.96-4.94 (1H, m), 4.64 (2H, dd, $J = 4.3$ and 10.7 Hz), 3.86-3.76 (1H, m), 3.57-3.45 (2H, m), 3.39-2.98 (4H, m), 2.85-2.76 (2H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.52-2.40 (2H, m), 2.32-2.24 (1H, m), 2.10-1.90 (3H, m), 1.76-1.51 (4H, m)

MS (ES^+) m/z 489.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

实施例 62

8-(S)-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羟基-3-(1-苯基-乙氨基)-丙基]-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#663

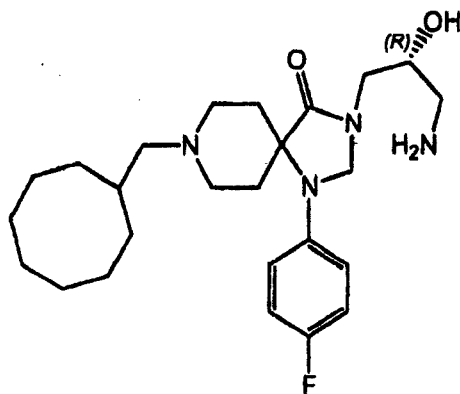


8-二氢茚-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.45g, 0.98mmol)及 R-(+)- α -甲基苄基胺(0.178g, 1.47mmol)溶解于乙醇(3mL)中。于 120℃加热该反应混合物并微波处理 600 秒。真空蒸发溶剂, 得到油状物。该油状粗品经闪式层析纯化(80%乙酸乙酯/庚烷), 得到固体标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (1H, t), 7.60 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.50-7.54 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.44 (1H, t), 7.07-7.28 (6H, m), 6.8-7.0 (4H, m), 4.9 (1H, m), 4.6 (2H, s), 3.8 (2H, m), 3.25-3.55 (5H, m), 2.95-3.1 (2H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 2.6 (1H, m), 2.1-2.4 (5H, m), 1.5 (2H, m), 1.3 (3H, d)
MS (ES^+) m/z 579.2 (MH^+), 427.2

实施例 63

3-(3-氨基-2-(R)-羟基-丙基)-8-环辛基甲基-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#620



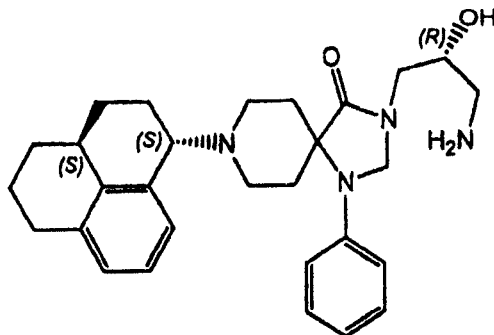
环辛基甲基-1-(4-氟-苯基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(0.71g, 1.65mmol)溶解于无水乙醇(5mL)中, 与氢氧化铵(2mL, 14.4mmol)混合并加热至 120℃, 然后微波处理 600 秒。蒸去溶剂, 所得残渣经柱层析纯化(80%乙酸乙酯/庚烷), 得到油状标题化合物。

MS (电喷雾) = 447.4 (MH^+)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.1-1.3 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 16 H), 2.1 (d, 2H), 2.2-2.38 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 5H), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 6.8-7.0 (m, 4H).

实施例 64

3-(3-氨基-2-(R)-羟基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-1-基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮二盐酸盐 化合物#640



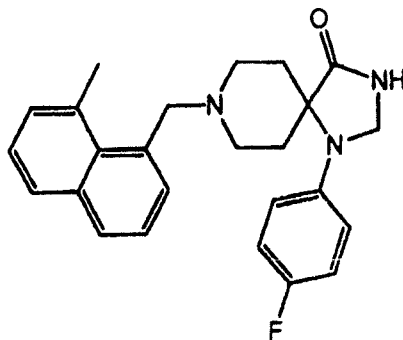
1-(4-氟-苯基)-8-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那啉-1-基)-3-(S)-环氧乙基甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(60mg, 0.131mmol)溶解于无水乙醇(1mL)中, 与氢氧化铵(0.3mL)混合并加热至 120℃, 然后微波处理 480 秒。蒸去溶剂, 所得残渣溶于乙酸乙酯, 然后用 HCl 乙醚溶液(1M, 1mL)处理, 得到固体标题化合物。

MS (电喷雾) = 475.2 (MH⁺), 305.1

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.9-1.0 (m, 1H), 1.1-1.5 (m, 5H) 1.7-1.8 (m, 1H), 2.0-2.25 (m, 6H), 2.3-2.7 (m, 4H), 2.7-3.2 (m, 7H), 3.32-3.7 (m, 2H), 3.85-4.2 (m, 2H), 4.9 (m, 2H), 6.9-7.4 (m, 8H)

实施例 65

1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮 化合物#547



步骤 A: (8-羟基甲基-萘-1-基)-甲醇

于室温、在氮气下向装备有热电偶、顶部搅拌器、2 升加料漏斗及冷凝器的 12 升 4 颈瓶中装入 1,8-萘二甲酸酐(200g, 1.0mol)的甲苯(2.5L)溶液。在 1.5 小时内, 通过加料漏斗加入 DIBAL-H(1.5 M 甲苯溶液, 2.664 L, 4 mol), 同时搅拌该反应混合物。然后该溶液于 95℃加热过夜, 然后冷却至 15℃, 缓慢地用乙酸乙酯(2.2L)和水(2L)稀释, 接着加入浓盐酸(320mL)。于室温搅拌所得混悬液 30 分钟, 过滤, 并在过滤器上空气干燥 2 小时。所得产物中加入 95%乙醇(1.2L), 于 70℃搅拌 2 小时并过滤, 得到潮湿固体, 该潮湿固体在过滤器上空气干燥过夜, 然后于 70℃真空烘箱干燥, 得到固体(8-羟基甲基-萘-1-基)-甲醇。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (2H, dd, $J = 1.3$ and 8.2 Hz), 7.61 (2H, dd, $J = 1.0$ and 7.0 Hz), 7.46-7.42 (2H, m), 5.22 (2H, s), 4.82 (4H, s).

步骤 B: 1H,3H-苯并[de]异苯并吡喃

向装备有顶部搅拌器、冷凝器及热电偶的 1 升 3 颈瓶中装入(8-羟基甲基-萘-1-基)-甲醇(33.0g, 0.175mol)、浓磷酸(225mL)和水(5mL)。于 140℃搅拌该反应混合物 3 小时, 冷却至室温, 用二氯甲烷(800mL)稀释并转移至 2 升分液漏斗中。有机层用水和饱和 NaHCO_3 洗涤后, 用 MgSO_4 干燥并蒸发, 得到固体 1H,3H-苯并[de]异苯并吡喃。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.96-6.92 (2H, m), 6.62-6.58 (2H, m), 6.39-6.37 (2H, m), 4.17 (3H, s).

步骤 C: (8-甲基-萘-1-基)-甲醇(见 *Tetrahedron*, 2000, 56, 8375-8382)

向装备有顶部搅拌器、热电偶、冷凝器、氮气插管及 1 升加料漏斗的 3 升 4 颈瓶中装入钾(30g, 0.764mol)和 THF(1L)。加热该金属混悬液至 60℃持续 30 分钟, 然后室温下搅拌。向反应混合物中加入萘(2g, 0.015mol), 该混悬液于室温搅拌 10 分钟, 然后冷却至 -20℃, 得到兰色混悬液。1H,3H-苯并[de]异苯并吡喃(26g, 0.153mol)的

THF(500mL)溶液通过加料漏斗缓慢地加入,以使反应温度不超过-15℃。于-20℃搅拌5小时后,该混悬液从冷浴中移出,搅拌升温至0℃,然后停止搅拌放置(金属钾析出)。倾出溶液,冷却剩余的钾并小心地在氮气中、用异丙醇(IPA)分解。在氮气中小心地用水(20mL)处理倾出的溶液,并继续搅拌20分钟。再加入水和醚,分离有机层。水层用CH₂Cl₂萃取,合并有机层,用MgSO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物。所得粗产物经闪式层析纯化(7.5/2.5 己烷/EtOAc),得到固体8-甲基-1-萘甲醇。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.82-7.80 (1H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.52-7.50 (1H, m), 7.41-7.32 (3H, m), 5.17 (2H, bs), 3.01 (3H, s).

步骤D: 8-甲基-萘-1-甲醛

向装备有顶部搅拌器、冷凝器、热电偶的1升4颈瓶中装入8-甲基-1-萘甲醇(18.5g, 0.107mol)的CH₂Cl₂(500mL)溶液,并在氮气中、于室温搅拌。小心地加入固体Mn(IV)O₂(61g, 0.7mol)并于室温搅拌3小时,然后于40℃搅拌6小时并于室温搅拌过夜。用CH₂Cl₂(500mL)稀释该反应混合物,过滤,滤液用1N HCl洗涤并用MgSO₄干燥。所得粗产物经硅胶层析纯化(8/2 己烷/乙酸乙酯),得到固体8-甲基-萘-1-甲醛。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (1H, s), 8.04 (1H, dd, *J* = 1.3 and 8.1 Hz), 7.96 (1H, dd, *J* = 1.4 and 7.1 Hz), 7.82-7.73 (1H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.49-7.44 (2H, m), 2.82 (3H, s)

步骤E: 1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮

在氮气中、向装备有顶部搅拌器和热电偶的1升3颈瓶中装入8-甲基-萘-1-甲醛(13.75g, 0.08mol)、1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮(21.5g, 0.085mol)的CH₂Cl₂(500mL)溶液。搅拌20分钟后,加入HOAc(1mL),接着小心地加入固体NaBH(OAc)₃(33.4g, 0.157mol)。

于室温搅拌该混合物 16 小时(混悬液成为溶液)。然后 50℃温热 2 小时, 冷却至室温并用 0.5 N NaOH(50mL)处理, 搅拌 10 分钟, 然后用 CH₂Cl₂(100mL)稀释。分离有机层并用 MgSO₄ 干燥。蒸去溶剂, 所得残渣悬浮于乙醚中, 搅拌 20 分钟, 过滤并于 60℃真空烘箱干燥, 得到白色固体 1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-4-酮。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.76 (1H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.39-7.30 (4H, m), 6.98-6.92 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 6.24 (1H, br s), 4.66 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.12 (3H, s), 2.86-2.78 (4H, m), 2.33-2.23 (2H, m), 1.72 (2H, d, *J* = 14.1 Hz);

MS (ES⁺) *m/z* 404.2 (*M* + H)⁺.

元素分析

计算值: C: 69.26%, H: 7.06%, N: 11.34%, F: 3.91%, H₂O : 1.85%

实测值: C: 68.96%, H: 6.83%, N: 11.38%, F: 4.00%, H₂O : 0.58%

实施例 66

表达 ORL-1、δ、κ 或 μ 受体的细胞制备

HEK293 细胞用痛敏肽受体(ORL-1, 人 mRNA GenBank#AF348323)或任何阿片样物质受体亚型δ(δ, 人 mRNA GenBank#U07882)、κ(κ, 人 mRNA GenBank#U17298)及μ(μ, 人 mRNA GenBank#L29301)转染。所用载体为 pCi-neo(G418 系列)。该转染用下述方法通过 LipofectAMINE 2000(Life Technologies 目录编号#11668-019)实现。

转染前一天, 以每孔 2×10^5 细胞接种在 24 孔板上, 在 0.5ml 正常生长培养基(MEM+EBSS+NEAA+10%BCS)中。每种准备两孔和一孔无 DNA 对照。转染的每一孔中, 0.8μg DNA 稀释加入到 50μl(总体积)OPTI-MEM I 还原血清培养基(Life Technologies 目录编号#51985-034)中。转染的每一孔中, 2μl LipofectAMINE2000(LF2000)稀释加入到 50μl(总体积)OPTI-MEM I 培养基, 并于室温温育 5 分钟。合并稀释的 DNA 及 LF2000, 并于室温温育 20 分钟。从每孔中吸出生长培养基

并替换成 1ml OPTI-MEM I。向每孔中加入总量 100 μ l 的 DNA-LF2000 复合物,并轻轻地旋转混合。该板于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 中温育 5 小时。从转染的每孔中吸出 OPTI-MEM I 培养基并替换成 1ml 生长培养基。该板再用恒温箱温育 24 小时。胰蛋白酶化各孔并向 100mm 组织培养皿(每孔 2 皿)中加入细胞。该培养皿温育 24 小时。从每皿中吸出培养基并替换成含 400 μ g/ml Geneticin(G418)选择性抗生素的生长培养基。该板每 3-4 天检查一次。

大约 3 周后出现明显的菌落。再一周后,每皿中约 100 菌落中的 48 个再次培养至 1 孔中,两个 24 孔板中每一个含 1 ml 选择性培养基/孔。

合并的各孔扩展到 6 孔板中,然后到 T25 瓶和 T75 瓶中。除去生长不好的细胞系。由各细胞系制备膜,并通过受体结合测试来确定受体活性。

实施例 67

ORL-1 受体亲和力检测方法

痛敏肽受体结合测试可检测 ¹²⁵I-Tyr¹⁴-痛敏肽(2200Ci/mmol, New England Nuclear)与人 HEK293 细胞膜上的痛敏肽受体(ORL-1)之间的结合。

HEK293 细胞膜(按 Pulito, V. L.等, 2000, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 294, 224-229 描述的方法制备)除所用缓冲液为 50 mM Tris-HCl pH7.8、5 mM MgCl₂ 和 1 mM EGTA 外),以 1 μ g/孔加到 PEI 处理的 WGA 闪板(Flash Plates) (New England Nuclear),在 50 mM Tris-HCl pH7.8、5 mM MgCl₂ 和 1 mM EGTA 的结合缓冲液中。¹²⁵I-Tyr¹⁴-痛敏肽以 0.5nM 的最终浓度加入,体积用结合缓冲液调节至 50 μ l。于室温温育板 2 小时,吸去反应液,并用 200 μ l 结合缓冲液洗涤孔两次,然后注入 200 μ l 结合缓冲液。然后密封该板并用 Packard Top Count 计数以确定结合至膜的放射活性。

各受试化合物都以几种浓度测定其总结合率(%inh)，其 IC_{50} (50%的结合被抑制时的浓度)由 $X = \text{浓度的对数}$ 对 $Y = \text{响应的图示}$ 确定，采用下列计算：

$$Y = (\text{最小值}) + \frac{(\text{最大值} - \text{最小值})}{(1 + 10^{\log(EC_{50} - X)})}$$

对于一些受试化合物， K_i 值用下列计算式确定：

K_i 值用 Graphpad Prizm 软件计算，其中

$$K_i = (IC_{50}) / ([\text{放射配体}] / K_d)$$

对于 ORL-1 结合， K_d 为 0.5nM。所用[放射配体]与 K_d 相同。

代表性的本发明化合物与 HEK 细胞系中 ORL-1 受体的结合能力，以放射标记的痛敏肽作为可替换的配体，按上述方法测定，其结果列于表 12。(注意：对测试过多于一化合物的，列于表 12 中的值为平均值)

表 12

序号	ORL-1 IC ₅₀ (nM)	ORL-1 KI (nM)
1	8.10	
2	8.49	
3	173.0	
4	3.63	
5	20.1	
6	4.66	
7	13.4	
8	4.86	
9	233.0	
10	10.5	
11	22.3	
12	21.0	
13	10.6	
14	25.2	
15	31.8	
16	122.0	
17	10.8	
18	10.3	
19	15.0	
20	15.8	
21	9.22	
22	20.7	
23	80.5	
24	34.8	
25	33.0	

26	20.3	
27	11.0	
28	7.74	
29	121.0	
30	23.2	
31	44.5	
32	13.7	
33	95.3	
34	26.9	
35	30.3	
36	8.73	
38	8.88	
39	149.0	
40	9.40	
41	8.32	
42	19.2	
43	19.9	
44	43.1	
45	6.45	
46	16.2	
47	0.86	
48	1.28	
49	14.8	
50	298.0	
51	259.0	
52	0.48	
53	0.47	
54	3.03	
55	2.75	
56	4.70	
57	20.0	
58	476.0	
59	94.5	
60	396.0	
61	1.09	
62	0.78	
63	19.2	
64	33.9	
65	88.5	
66	39.2	
67	12.2	
68	10.4	
69	20.5	
70	72.9	
71	59.3	
72	82.6	
73	14.0	
74	8.08	

75	21.1	
76	16.1	
78	18.0	
79	18.2	
100	4.10	
101	1.79	
102	199.0	
103	18.5	
104	0.72	
105	81.6	
106	55.4	
107	57.7	
108	36.9	
110	45.0	
111	25.2	
112	18.0	
113	27.4	
114	15.1	
115	14.0	
116	17.0	
117	99.7	
119	2.8	
121	39.9	
122	32.4	
123	61.2	
124	41.6	
125	44.1	
126	38.6	
127	61.0	
128	38.6	
129	160.0	
130	48.8	
131	17.0	
132	33.9	
133	108.0	
134	329.0	
135	17.3	
136	1330.0	
137	101.0	
138	31.9	
139	139.0	
140	108.0	
141	26.0	
142	49.9	
143	39.7	
144	40.0	
145	12.8	
146	85.6	

147	34.3	
148	81.1	
149	40.9	
150	28.5	
151	10.9	
152	37.6	
153	60.4	
154	6.96	
155	98.9	
156	21.8	
157	43.5	
158	41.9	
159	298.0	
160	53.5	
161	90.7	
162	48.0	
163	539.0	
164	252.0	
165	54.5	
166	52.2	
167	45.5	
168	151.0	
169	219.0	
170	>10,000	
171	19.9	
173	31.8	
174	68.7	
175	86.3	
176	51.3	
177	166.0	
178	62.2	
179	33.0	
180	116.0	
181	67.3	
182	7.7	
183	40.0	
187	17.1	
188	7.1	
189	7.6	
190	41.0	
191	10.7	
192	4.2	
193	14.0	
194	7.00	
197	2.00	
198	46.0	
203	1.3	
204	30.9	

205	17.5	
206	8.0	
208	10.7	
209	33.00	
210	3.10	
211	2.90	
215	9.35	
217	12.7	
218	6.6	
219	6.6	
220	100.0	
224	9.00	
225	7.3	
227	25.0	
228	3.3	
229	7.6	
230	105.0	
250	59.7	
251	10.5	
252	35.2	
253	20.4	
254	16.3	
255	66.5	
256	23.5	
257	14.9	
258	343.0	
259	199.0	
260	560.0	
261	54.1	
262	182.0	
263	86.7	
264	283.0	
265	366.0	
266	471.0	
267	178.0	
268	147.0	
269	157.0	
270	148.0	
271	0.70	
275	1.19	
276	7.97	
280	118.0	
281	8.90	
282	6.35	
283	13.9	
284	7.86	
285	78.3	
289	7.05	

290	14.2	
291	17.5	
292	462.5	
293	279.0	
294	1360.0	
295	0.52	
296	1.78	
298	0.87	
299	3.06	
300	0.89	
305	0.996	
307	2.22	
308	1.99	
309	0.36	
310	10.7	
311	0.83	
312	1.16	
313	6.03	
314	1.37	
315	0.78	
316	1.01	
317	1.06	
318	0.87	
319	3.44	
320	1.70	
321	0.65	
322	0.51	
323	0.82	
324	2.51	
325	1.64	
326	0.74	
327	0.23	
328	4.55	
329	2.02	
330	0.91	
331	0.90	
332	0.41	
333	1.68	
334	0.53	
335	0.40	
336	0.50	
337	1.40	
338	0.82	
339	0.75	
340	0.12	
341	0.30	
342	135.0	
343	1.05	

344	1.92	
345	0.24	
346	0.72	
347	2.72	
348	0.66	
349	0.90	
350	0.58	
351	0.81	
352	1.55	
353	0.42	
354	0.92	
355	2.13	
356	0.57	
358	0.10	
360	0.25	
362	2.37	
364	1.67	
365	1.30	
366	1.59	
367	4.05	
368	5.54	
370	2.10	
371	2.96	
372	1.13	
373	3.48	
374	20.9	
375	3.93	
376	0.85	
377	0.82	
378	0.56	
379	0.17	
380	1.03	
381	0.28	
382	0.80	
383	0.32	
385	135.0	
386	111.0	
387	37.8	
388	30.5	
389	106.0	
390	69.7	
391	51.5	
392	121.0	
393	6.68	
394	198.0	
395	130.0	
396	23.1	
398	77.5	

399	65.8	
418	79.5	
419	1.17	
420	0.33	
421	0.26	
422	13.6	
423	0.34	
424	0.23	
425	1.01	
426	2.19	
427	3.23	
428	2.48	
429	2.53	
430	2.64	
431	2.07	
432	3.41	
433	1.95	
434	1.02	
435	0.78	
436	0.99	
437	1.24	
438	49.6	
439	34.2	
440	22.7	
441	70.5	
442	27.4	
443	1.19	
444	1.18	
445	1.78	
446	1.98	
447	17.9	
448	2.02	
451	6.35	
452	29.0	
453	39.4	
454	4.71	
455	183.0	
456	462.0	
457	377.0	
458	35.9	
459	128.0	
460	42.7	
461	1.32	
462	1.54	
463	1.44	
464	0.81	
465	0.16	
500	0.74	

501	567.0	
502	3920.0	
503	563.0	
504	39.3	
505	9770	
506	403.8	
507	23.9	
508	383.0	
509	0.36	
510	165.0	
511	35.7	
512	1.02	
513	254.0	
514	20.8	
516	>10,000	
517	>10,000	
518	19.0	
519	24.4	
520	84.0	
521	>10,000	
522	213.4	
523	>10,000	
524	>10,000	
525	>10,000	
526	>10,000	
527	>10,000	
528	>10,000	
529	>10,000	
530	>10,000	
531	>10,000	
532	>10,000	
533	>10,000	
534	>10,000	
535	5720	
536	4300	
537	569.	
538	>10,000	
539	>10,000	
541	897	
542	283	
543	2640	
544	204.0	
546	3530	
547	42.6	
548	132.0	
549	1220	
550	13.5	
551	37.4	

552	92.0	
553	11.0	
554	80.4	
555	0.25	
556	1.27	
564	0.22	
565	0.38	
566	0.77	
567	1.41	
568	1.36	
569	0.83	
570	0.24	
571	0.23	
572	5600	
573	896	
576	0.46	
578	164.0	
579	0.83	
581	9.00	
582	40.00	
600	1.11	
601	7.59	
602	1.11	
603	1.98	
604	2.06	
605	0.81	
606	1.03	
607	3.05	
608	10.00	
609	10.00	
610	10.00	
611	0.37	
612	1.85	
613	0.83	
614	1.69	
616		17.95
617		5.83
618		6.23
619		30.21
620		6.16
621		5.05
623		19.77
624		5.83
625		5.50
626		158.30
627		4.66
628		20.21
629		19.58

633		18.87
634		6.49
635		4.80
636		6.08
637		2.26
638		4.30
639		0.11
640		0.61
641		0.28
642		0.43
643		0.47
644		0.42
647		0.44
648		320.4
649		35.44
650		21.43
651		5.87
652		17.34
653		177.1
654		1.10
655		26.55
656		8.17
657		2.18
658		0.32
659		0.75
660		19.2
661		25.74
662		29.86
663		1.60
664		117.90
665		44.36
666		8.02
667		0.04
668	3.25	
669	1.40	
670	10.00	
671	10.00	
672	10.00	
673	10.00	
674	10.00	
675		25.49
677		56.99
678		6.73
679		0.53
680		115.7
681		7.54
682	10.00	
683	10.00	

684	10.00	
685	10.00	
686	10.00	
687		18.68
688		76.33
689		25.05
690		23.51
691	0.35	
692		0.48
693	0.37	
694	0.46	
695	0.19	
696	0.29	
697	0.34	
698	0.26	
699	0.55	
700	0.94	
701	0.52	
702	0.84	
703	0.72	
704		20.11
705		11.78
706		15.04
707		13.72
708		9.42
709		17.45
710		23.32
711		17.87
712		27.59
713		4.87
714		27.61
715		5.16
716		5.76
717		5.25
718		4.41
719		4.34
720		5.21
721		17.62
722	0.57	
723	0.88	
726		10.58
727		75.12
728		104.9
729		476.6
733		3.77
734		72.8

实施例 68

过滤结合测试: ORL-1、 μ 、 κ 及 δ 阿片样物质受体

用于测定代表性受试化合物与 ORL-1、 δ 、 κ 及 μ 阿片样物质受体

结合的测试,通过适当选择和取代细胞膜和放射标记配体类似地进行。下列细胞膜和配体分别用于测定各阿片样物质受体结合。

ORL-1(痛敏肽) 1 μ g/孔的 3C4 细胞系膜和 0.5nM 最终浓度的 125 I-痛敏肽

δ 阿片样物质: 1 μ g/孔的 2D4 细胞系膜和最终浓度为 2.44nM DPDPE- 3 H 配体

μ 阿片样物质: 5 μ g/孔的 1D4 细胞系膜和最终浓度为 0.8993nM DAMGO- 3 H 配体

κ 阿片样物质: 7 μ g/孔的 2C2 细胞系膜和最终浓度为 2.76nM U-69,593- 3 H 配体

将膜和配体稀释,使 25 μ l 加入量释放到上述每孔中所必须的量。膜和配体用 1 $\times$ ORL-1 缓冲液稀释。该 ORL-1 缓冲液由 50 mM Tris-HCl pH7.4、5 mM MgCl₂ 和 1 mM EGTA 组成。各受试化合物均用 100%DMSO 在 100 μ M-10pM(半-对数曲线)浓度范围内稀释。向 96 孔板的每孔中加入 25 μ l 细胞膜(如上所列)、1 μ l 稀释过的受试化合物及 25 μ l 标记配体,该标记配体(如上所列)按需要用于 μ 、 δ 、 κ 或 ORL-1 阿片样物质受体。

于室温、在旋转混合器中温育该板 2 小时。该板用 GF/C 滤板过滤,滤板预先用 0.03%聚乙烯亚胺(polyethyleneimine)湿润,用 Filtermate 196 装置(Packard)过滤。然后该板在过滤装置中用 ORL-1 缓冲液洗涤 6 次,并于 50 $^{\circ}$ C 真空烘箱干燥 1 小时。

然后向每孔中加入 25 μ l Microscint 20 (Packard)(以溶解结合的放射活性物质),并采用为具体受试放射配体/阿片样物质受体优化的计数参数,使用 Packard TopCount 计数器,每孔计数 1 分钟。计算各反应中放射活性配体相对于 DMSO 对照的最大结合(非抑制)百分率。绘出曲线并用 Graphpad Prizm 软件(v3.0)确定 Ki 值。Ki 值用下列公式通过 Graphpad Prizm 软件计算,

$$K_i = (IC_{50}) / (1 + [\text{放射配体}] / K_d)$$

ORL-1 的 K_d 值为 0.5nM, μ 的为 0.8993nM, κ 的为 2.76 nM, 而 δ 的为 2.44 nM。注意: [放射配体]/(放射配体浓度)与 K_d 相等。

用上述方法、细胞膜和配体测试了本发明代表性化合物与 μ 、 κ 和 δ 阿片样物质受体的结合, 其结果列于表 13。下列数值为 IC_{50} 测定值, 除非其后注明 K_i , 这表示所列数值为 K_i 测定值。(注意: 对测试过多于一次的化合物, 列于表 13 中的值为平均值)

表 13

序号	δ $IC_{50}(\mu M)$	κ $IC_{50}(\mu M)$	μ $IC_{50}(\mu M)$
1	>10	0.13	0.62
2	>10	0.19	1.20
3	9.16	0.44	4.05
4	>10	0.11	0.16
5	>10	0.12	0.78
6	>10	0.23	0.42
7	7.11	0.13	1.38

8		0.05	0.83
9		1.40	0.94
10		0.08	0.85
11		0.29	0.82
12		0.20	0.52
13		0.12	0.62
14		0.40	1.20
15		0.33	0.85
16		0.55	1.12
17	>10	0.25	0.65
18	>10	0.28	0.45
19		0.09	0.59
20	>10	0.44	1.28
21	>10	0.32	0.80
22		0.30	0.60
23		0.49	9.20
24	>10	0.75	1.25
25		0.45	1.10
26		0.29	0.79
27		0.03	0.40
28	>10	0.18	0.41
29		0.41	5.41
30	>10	0.71	2.73
31		0.28	2.93
32	>10	0.27	0.45
33		1.16	>10
34		0.27	0.68
35	>10	0.66	0.82
36	1.76	0.23	1.76
38	>10	0.20	0.99
39	>10	3.25	8.83
40	>10	0.40	1.22
41	>10	0.25	2.10
42		0.26	0.54
43		0.32	0.54
44		0.16	1.13
45	1.18	0.10	0.51
46	9.87	0.19	1.32
47	>10	0.09	0.21
48	>10	0.17	0.54
49			0.08
50			1.04
51			0.18
52	4.41	0.05	0.29
53	4.74	0.03	0.07
54	>10	0.11	0.35
55	3.90	0.37	0.60

56	1.25	0.50	0.08
57			0.07
58			1.12
59			0.10
60			0.35
61	0.64	0.08	0.32
62	0.90	0.10	0.06
63	8.78	0.23	3.43
64	7.34	0.24	1.19
65		0.51	0.58
66	5.93	0.13	0.55
67	>10	0.04	0.71
68	>10	0.02	0.26
69	>10	0.04	0.51
70			0.63
71			0.57
72		0.79	1.84
73	>10	0.25	0.68
74	8.02	0.09	0.89
75	>10	0.30	0.98
76	>10	0.02	0.51
78			0.82
79		1.04	3.11
100	>10	0.28	0.23
101	3.93	0.78	0.076
102			0.18
103			0.02
104	0.52	0.08	0.02
105			2.26
106			0.016
107			0.003
108			0.54
115			0.012
116			0.022
117			0.036
124			0.023
127			0.029
129			0.029
130			0.061
131			0.051
132			0.043
133			0.087
137			0.100
138			0.066
139			0.103
140			0.074
142			0.104

143			0.048
144			0.049
145			0.104
146			0.038
147			0.044
148			0.037
149			0.057
152			0.044
153			0.057
155			0.050
156			0.016
158			0.066
159			0.068
160			0.021
161			0.049
164			0.082
165			0.011
166			0.022
167			0.053
168			0.010
169			0.057
171			0.037
173			0.038
174			0.022
175			0.030
176			0.055
177			0.047
178			0.018
179			0.020
180			0.045
181			0.034
183			0.047
192	2.51	0.01	
203	3.08	0.02	0.04
228			0.070
229			0.060
230			0.152
250	>10	0.38	1.20
251	>10	0.45	1.58
252	>10	1.34	3.70
253	2.16	0.40	0.76
254	>10	0.80	2.83
255	>10	0.62	2.49
256	>10	1.18	5.45
257	>10	0.38	0.88
259			0.50
261	>10	0.27	1.56

262			0.85
263			0.59
267			0.77
268			0.95
269			2.49
270			0.41
271	>10	0.07	0.37
275	5.01	0.09	0.45
276	>10	0.70	0.86
280		1.08	2.52
281		0.96	0.58
282		0.77	0.324
283		1.15	3.24
284		0.42	3.20
285		2.69	4.78
289		0.19	1.39
290			0.93
291		0.57	4.56
298	6.06	0.05	0.38
299	>10	1.98	0.43
300	4.84	0.13	0.51
305	8.27	0.171	0.592
307		0.21	0.75
308		0.05	0.20
309		0.09	0.04
310		1.63	1.09
311	1.70	0.28	0.27
312		0.33	0.32
313		0.50	0.33
314		0.16	0.13
315		0.28	0.30
316		0.19	0.49
317		0.22	0.92
318		0.08	0.23
319		0.58	0.32
320		0.12	0.34
321		0.15	0.16
322		0.22	0.13
323		0.10	0.72
324		0.23	0.11
325		0.21	0.73
326		0.01	0.25
327	>10	0.11	0.13
328		0.30	1.03
330	>10	0.48	0.19
331		0.12	0.46
332		0.02	0.08

333		0.39	0.24
334		0.03	0.06
335		0.07	0.13
336		0.04	0.06
337		0.25	0.55
338		0.14	0.74
339	>10	0.18	0.21
340	7.34	0.495	1.29
341	>10	0.29	0.81
342	>10	0.29	0.35
343	2.70	0.42	0.55
344	4.81	0.23	0.55
345	9.27	0.668	0.37
346	1.10	0.14	0.17
347	9.13	0.62	5.4
348	>10	0.93	5.42
349	>10	0.38	1.4
350	3.16	0.078	0.25
351	8.00	0.081	0.38
352	>10	0.27	0.94
353	8.89	0.24	0.47
354	>10	0.15	0.30
355	4.15	0.16	0.18
356	>10	0.08	0.63
358	2.46	0.13	0.17
360	2.51	0.03	0.15
362		0.82	0.20
364		0.18	0.21
365		0.79	1.75
366		0.34	0.26
367		0.36	1.86
368		0.43	1.08
370		0.29	0.35
371		0.73	0.57
372		0.26	0.70
373		1.24	0.37
374		0.73	1.96
376		0.14	0.07
377	2.61	0.093	0.16
378		0.20	0.64
379		0.14	0.16
380		0.23	0.07
381		0.10	0.22
382		0.21	0.15
383		0.06	0.54
386		3.69	>10
388		0.23	>10

389		9.84	7.06
390		1.22	1.79
391		2.18	>10
392		1.39	>10
393		1.04	>10
395		>10	1.10
396		0.81	>10
398	>10	0.25	>10
399		0.75	>10
418	>10	>10	>10
419		0.16	0.13
420	>10	0.42	0.41
421		0.13	0.04
422		>10	>10
423	>1	0.59	0.31
424	0.28	0.60	0.28
425		0.82	0.29
426	>10	1.06	2.74
427		1.45	2.37
428		0.75	0.90
429		0.67	0.80
430	>10	0.89	2.47
431		0.58	1.74
432		0.37	1.00
433		0.42	1.26
434		0.88	0.24
435		0.60	0.22
436		0.83	0.25
437		1.40	0.36
438		>10	>10
439		>10	>10
440		>10	>10
441		>10	>10
442		>10	>10
443		1.75	0.17
444		1.71	0.25
445	>10	0.10	0.06
446	4.12	0.13	0.45
447	0.48		0.48
448		0.17	1.14
451		0.77	0.32
452		1.52	0.57
453		0.39	1.70
454		0.12	0.51
455		0.38	5.16
456		>10	>10
457		9.43	>10

458		1.45	>10
459		3.21	>10
460		0.83	0.90
461	>10	0.25	1.03
462	5.62	0.15	0.12
463		1.77	0.17
464		0.34	2.38
465		0.10	0.38
505	>10	>10	>10
506		0.67	0.529
507	>10	0.277	1.29
508		0.874	0.156
509	0.50	0.11	0.02
510	5.77	0.24	0.69
511	3.91	0.42	0.14
512	0.82	0.98	0.086
513		0.46	0.05
514		0.21	0.26
516		0.77	>10
517		0.45	>10
541	9.28	2.14	0.48
542	>10	0.53	0.16
543	>10	0.71	2.09
544	>10	0.379	0.582
546	>10	2.13	1.29
547	>10	>10	>10
548	>10	0.07	0.54
549	>10	4.37	>10
550	2.61	0.09	0.16
551			1.51
552	>10	1.22	0.066
553	>10	0.75	3.4
554	10.0	9.47	>10
555	0.1	0.56	0.10
556	>10	0.438	0.382
564		0.49	0.04
565		0.41	0.03
566		0.98	0.27
567		1.00	0.17
568		0.72	0.11
569		0.29	0.14
570		0.79	0.05
571	0.05	0.20	0.04
572	3.87	9.85	
573	2.09	7.22	
576	1.4	0.185	0.03
578		>10	2.86

579		2.75	0.17
600		0.49	0.04
601		1.77	0.77
602		0.88	0.07
603		1.32	0.08
604		0.79	0.08
605		0.33	2.38
606		0.58	0.09
607		10.0	10.0
608		10.0	10.0
609		10.0	10.0
610		9.02	10.0
611		0.18	0.05
612		0.44	0.28
613		0.51	0.27
614		1.58	0.56
616	> 5 Ki	0.09 Ki	0.20 Ki
617	> 5 Ki	0.02 Ki	0.09 Ki
618	> 5 Ki	0.04 Ki	0.08 Ki
619	> 5 Ki	0.17 Ki	0.14 Ki
620	> 5 Ki	0.19 Ki	0.28 Ki
621	> 5 Ki	0.02 Ki	0.04 Ki
623	> 5 Ki	0.03 Ki	0.14 Ki
624	> 5 Ki	0.006 Ki	0.07 Ki
625	0.35 Ki	0.003 Ki	0.01 Ki
626	1.45 Ki	0.05 Ki	0.05 Ki
627	> 5 Ki	0.01 Ki	0.06 Ki
628	1.43 Ki	0.008 Ki	0.03 Ki
629	> 5 Ki	0.01 Ki	0.07 Ki
633	> 5 Ki	0.04 Ki	0.44 Ki
634	> 5 Ki	0.03 Ki	0.12 Ki
635	> 5 Ki	0.03 Ki	0.13 Ki
636	3.40 Ki	0.01 Ki	0.23 Ki
637	> 5 Ki	0.08 Ki	0.10 Ki
638	> 5 Ki	0.07 Ki	0.40 Ki
639	1.60 Ki	0.03 Ki	0.01 Ki
640	> 5 Ki	0.21 Ki	0.12 Ki
641	1.58 Ki	0.02 Ki	0.01 Ki
642	3.06 Ki	0.08 Ki	0.02 Ki
643	4.42 Ki	0.04 Ki	0.01 Ki
644	2.28 Ki	0.03 Ki	0.03 Ki
647	> 5 Ki	0.02 Ki	0.05 Ki
648	> 5 Ki	2.87 Ki	5.00 Ki
649	> 5 Ki	0.68 Ki	0.89 Ki
650	> 5 Ki	0.46 Ki	0.74 Ki
651	> 5 Ki	0.31 Ki	0.67 Ki
652	> 5 Ki	0.75 Ki	1.06 Ki

653	> 5 Ki	1.58 Ki	5.00 Ki
654	> 5 Ki	0.06 Ki	0.13 Ki
655	> 5 Ki	0.43 Ki	2.19 Ki
656	> 5 Ki	0.42 Ki	1.52 Ki
657	> 5 Ki	0.04 Ki	0.09 Ki
658	> 5 Ki	0.13 Ki	0.17 Ki
659	> 5 Ki	0.42 Ki	0.13 Ki
660			0.87 Ki
661			0.80 Ki
662			1.60 Ki
663	> 5 Ki	0.018 Ki	0.071 Ki
664	> 5 Ki	0.72 Ki	0.26 Ki
665	> 5 Ki	0.29 Ki	2.71 Ki
666	> 5 Ki	0.14 Ki	2.59 Ki
667	4.14 Ki	0.45 Ki	0.77 Ki
668		1.25	0.19
669		1.36	0.13
670		10.00	10.00
671		10.00	10.00
672		10.00	10.00
673		10.00	10.00
674		10.00	10.00
675	3.10 Ki	0.01 Ki	0.04 Ki
677	0.53 Ki	0.10 Ki	0.08 Ki
678	5.0 Ki	0.04 Ki	0.14 Ki
679	1.52 Ki	0.03 Ki	0.05 Ki
680	> 5 Ki	0.66 Ki	3.02 Ki
681	> 5 Ki	0.58 Ki	0.71 Ki
682		10.00	10.00
683		10.00	10.00
684		5.90	10.00
685		10.00	10.00
686		2.52	10.00
687	0.51 Ki	0.01 Ki	0.01 Ki
688	> 5 Ki	0.16 Ki	0.11 Ki
689	1.46 Ki	0.005 Ki	0.01 Ki
690	1.07 Ki	0.004 Ki	0.03 Ki
691		0.25	0.03
692	3.36 Ki	0.06 Ki	0.02 Ki
693		0.03	0.17
694		0.01	0.85
695		0.16	0.18
696		0.05	0.04
697		0.16	0.20
698		0.19	0.17
699		0.07	0.19
700		0.03	0.92

701		0.05	0.20
702		0.41	0.30
703		0.45	0.11
704	> 5 Ki	0.34 Ki	1.33 Ki
705	> 5 Ki	0.71 Ki	1.50 Ki
706			0.48 Ki
707			0.55 Ki
708			0.49 Ki
709			0.89 Ki
710	> 5 Ki	0.36 Ki	1.09 Ki
711			0.82 Ki
712			1.95 Ki
713			0.23 Ki
714	> 5 Ki		0.59 Ki
715	> 5 Ki	0.15 Ki	0.56 Ki
716	> 5 Ki	0.47 Ki	1.31 Ki
717	> 5 Ki	0.33 Ki	1.32 Ki
718	> 5 Ki	0.03 Ki	0.48 Ki
719	> 5 Ki	0.17 Ki	0.64 Ki
720	> 5 Ki	0.16 Ki	0.57 Ki
721	> 5 Ki	0.17 Ki	0.59 Ki
722		0.44	0.48
723		0.83	0.08
726	0.53 Ki	0.005 Ki	0.04 Ki
727	> 5 Ki	0.21 Ki	0.12 Ki
728	> 5 Ki	0.14 Ki	0.08 Ki
729	0.35 Ki	0.01 Ki	0.003 Ki
733	> 5 Ki	0.07 Ki	0.08 Ki
734	> 5 Ki	1.93 Ki	> 5 Ki

实施例 69

体外试验-过滤结合测试, 多巴胺

该测试用于测定代表性化合物与 D2 受体的结合, 并合适选择和替代细胞膜和放射标记配体。下列细胞膜和配体用于测定各个 D2 受体结合。

多巴胺: 0.4 μ g/孔的膜(来自 cos-7 细胞), 已用克隆的人多巴胺转染, 150 pM 终浓度的螺哌隆-I 125 配体

将膜和配体稀释, 使 25 μ l 加入量释放到上述每孔中所必须的量。膜和配体用 TNE 缓冲液稀释。该 TNE 缓冲液由 50 mM Tris-HCl pH7.4、5 mM EDTA 和 50 mM NaCl 组成。各受试化合物均用 100%DMSO 在 10 μ M-1pM 浓度范围内稀释。向 96 孔板的每孔中加入

140 μ L TNE 缓冲液, 10 μ L DMSO 稀释的受试化合物, 25 μ L 螺哌隆及 25 μ L 膜。

于室温、在旋转混合器中温育该板 1 小时。该板用 GF/C 滤板过滤, 滤板预先用 0.03% 聚乙烯亚胺湿润, 用 Filtermate 196 装置(Packard)过滤。然后该板在过滤装置中用 ORL-1 缓冲液洗涤 6 次, 并于 50 $^{\circ}$ C 真空烘箱干燥 1 小时。

然后向每孔中加入 25 μ L Microscint 20 (Packard)(以溶解结合的放射活性物质), 并采用为具体受试放射配体/阿片样物质受体优化的计数参数, 使用 Packard TopCount 计数器, 每孔计数 1 分钟。计算各反应中结合的放射活性配体相对于 DMSO 对照的最大结合(非抑制)百分率。绘出曲线并用 Graphpad Prizm 软件(v3.0)确定 K_i 值。

本发明代表性化合物按上述方法测试, 其结果列于表 14。

表 14

序号	IC_{50} (nM)
422	2208
424	278.2
426	>10,000
430	>10,000
433	3520
439	2334
440	1517
442	3229
327	387.5

实施例 70

高架十字迷宫实验(EPM)和自发运动活性(SMA)

(Pellow, S., Chopin, P., File, S.E. and Briley, M., *J Neurosci Methods*, (1985) 14, 149-167)

用于 EPM 实验的方法基于啮齿动物对明亮照明的空旷处及高处的自然厌恶以及其天生的趋触性倾向。当被置于高架十字迷宫时, 大鼠具有停留在迷宫封闭式臂上的正常倾向, 而避免在开放臂上冒险。用典型或非典型抗焦虑药处理的动物表现出进入开放臂中所花时间百

分率(%时间)和/或进入百分率(%进入)增加。

自发运动活性(SMA)实验为自动化方法,用于测定受试化合物对空旷场地自发运动活性的影响。药物引起的自发水平或垂直运动活性的降低被认为是镇静的表现。

动物

重 180-200 克的雄性 Long-Evans 罩住的大鼠购自 Charles River Inc (Portage MI)。该大鼠每 4 只一组,于 21-23℃ 环境温度、在 12/12 小时照明/黑暗自动循环房间里,自由饮水和随意进食市售啮齿动物饲料。

EPM 实验装置

各黑色塑料迷宫有两个开放臂及两个从中央以直角延伸 50cm 等长的 40cm 高墙(封闭臂),类似类型的臂各自相反。将各十字迷宫抬高大约离地面 60cm。红外摄像光束穿过各臂的入口处及迷宫中央,监测迷宫中动物的探险行为。将大鼠分组(N=8-12),受试化合物或溶媒以相当于 5mL/Kg 的剂量体积通过管饲经口(p.o.)给予或以 1mL/Kg 剂量体积经腹膜内(i.p.)给予。给药 1 小时(p.o.给药)后或 30 分钟(i.p.给药)后,将大鼠置于朝中央的十字迷宫开放臂上。当大鼠进入该装置中央时,开始十分钟实验。自动进行数据收集。

SMA 实验装置

该实验装置由塑料小卧室(42.0cm 长; 42.0cm 宽和 30.5cm 高)组成,置于主架中央。结构侧安装光电池传感器(由前至后 16 光束,从一边至一边 16 光束)用于监视水平活动。光电池相互之间以直角放置,投射分隔 2.5cm、离地 3cm 的水平方向红外光束以测定水平行为,投射分隔 2.5cm、离地 14cm 的水平方向红外光束以测定垂直行为。将大鼠分组(N=8-12)。受试化合物或溶媒以相当于 5mL/Kg 的剂量体积通过管饲经口(p.o.)给予或以 1mL/Kg 剂量体积经腹膜内(i.p.)给予。p.o.给药

后 50 分钟或 i.p.给药后 20 分钟,将每只大鼠置于单独的塑料小卧室中,记录 10 分钟的自发探险行为。通过统计光束被中断的次数(统计水平和垂直方向)记录大鼠的水平活动及垂直运动。自动进行数据收集和初步数据分析。

联合 SMA/EPM 实验方法

给药后 50 分钟,所有动物都进行 10 分钟的 SMA 实验。完成 SMA 实验后,立即将相同动物置于 EPM 上进行 10 分钟的实验。

受试化合物

将受试化合物溶解于分子量 200(PEG-200)的聚乙二醇中以用于 i.p.给药。将受试化合物混悬于包含 0.5%甲基纤维素的水性溶媒(MC)中用于 p.o.给药。

EPM 数据分析及偏差

用两个参数量化受试化合物 EPM 实验的抗焦虑活性。以 $100 \times (\text{在开放臂上的时间})/(\text{实验总时间})$ 计算大鼠在装置的两个开放臂之一上所用全部时间的百分率(%开放臂时间)。

以 $100 \times (\text{进入开放臂})/(\text{进入开放及封闭臂和中央})$ 计算相对于进入所有臂和中央区域总次数(%进入开放臂),大鼠进入开放臂的次数。

给予受试化合物大鼠的%开放臂时间或%进入开放臂显著大于给予溶媒的大鼠,认为受试化合物有活性。通过单侧 Mann-Whitney T 检验分析药物处理组和溶媒处理组之间数据的统计学意义。如果药物处理组与溶媒处理组相比%开放臂时间和/或%开放臂进入的提高实属偶然的概率小于 5%($p < 0.05$),则认为受试化合物的剂量有效。

作为该实验自动数据收集的一部分,记录进入 EPM 所有臂及中央的总次数。该信息(总进入次数)用作测定 EPM 上自发运动行为。具有镇静活性的化合物降低 EPM 实验中总进入次数。给药大鼠的总进入

次数明显少于给予溶媒的大鼠的总进入次数,认为该受试化合物有镇静活性。通过单侧 Mann-Whitney T 检验分析药物处理组和溶媒处理组之间数据的统计学意义。如果药物处理组与溶媒处理组相比总进入次数提高实属偶然的概率小于 5%($p<0.05$),则认为受试化合物在该剂量下产生镇静作用。

SMA 数据分析及偏差

其水平活动(HA)或垂直活动(VM, 后肢直立)计数明显少于溶媒处理组大鼠,则认为该受试化合物对大鼠有镇静作用。通过单侧方差分析,分析药物处理组和溶媒处理组之间 HA 数据的统计学意义,各组给予溶媒或受试化合物的各剂量。然后与同时进行的溶媒处理组比较,用 Dunnett 的多重比较法检验药物处理组中 HA 计数或 VM 计数平均值的降低($p<0.05$, 1-侧)。如果药物处理组与同时进行的溶媒处理组相比 HA 和/或 VM 的降低实属偶然的概率小于 5%($p<0.05$),则认为受试化合物在该剂量下具有镇静作用。在数据为非正态分布的情况下,使用 Mann-Whitney T 检验。

按上述 EPM 和 SMA 方法测试本发明代表性化合物,其结果列于下表 15-19。用 Mann-Whitney U 检验确定统计学意义($p<0.05$); NS 表示结果无统计学意义。

表 15—EPM 和 SMA 实验结果
急性(30 分钟)腹膜内给予化合物#64(*)

剂量 mg/kg, i.p. (# 动物)	统计	%开放 臂时间 (EPM)	%进入 开放臂 (EPM)	总进入 (EPM)	水平活动 (SMA)	垂直活动 (SMA)
溶媒(PEG- 200) (40)	平均 S.E.M.% 变化	8.92 ±1.65 0.0%	5.50 ±0.86 0.0%	94.8 ±4.11 0.0%	3210 ±158 0.0%	50.0 ±2.82 0.0%
0.03 Mg/Kg (28)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	9.21 ±2.14 3.2% NS	5.92 ±1.17 7.6% NS	95.7 ±2.73 0.95% NS	3259 ±169 1.5% NS	49.8 ±2.37 -0.4% NS
0.1 Mg/Kg (32)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	15.3 ±1.97 71.5% 0.0053	10.6 ±1.17 92.7% 0.0004	95.4 ±3.91 0.63% NS	3845 ±200 19.8% 0.0091	55.7 ±2.72 11.4% NS
0.3 Mg/Kg (32)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	13.7 ±1.96 53.6% 0.0159	7.86 ±0.87 42.9% 0.0146	99.7 ±3.60 5.2% NS	3561 ±181 10.9% NS	58.0 ±2.69 16.0% 0.0270
1 Mg/Kg (32)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	14.0 ±2.11 57.0% 0.0155	7.78 ±0.89 41.4% 0.0099	94.8 ±3.73 0.0% NS	3611 ±184 12.5% NS	53.8 ±1.83 7.6% NS
3 Mg/Kg (28)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	11.2 ±1.86 25.6% NS	7.38 ±1.00 34.2% NS	90.8 ±3.90 -4.2% NS	3449 ±172 7.4% NS	51.1 ±2.14 2.2% NS
10 Mg/Kg (8)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	11.8 ±4.03 32.3% NS	7.36 ±1.85 38.8% NS	86.8 ±6.91 -8.4% NS	2803 ±165 -12.7% NS	46.9 ±3.72 -6.2% NS

(*)化合物#64 在 SMA 和 EPM 试验中也采用口服给药测试其活性, 但发现无效。

表 16—EPM 和 SMA 实验结果

急性(1 小时)口服给药-3 份化合物#422(*): 1 份化合物#438 的混合物

剂量 mg/kg, p.o. (# 动物)	统计	%开放 臂时间 (EPM)	%进入 开放臂 (EPM)	总进入 (EPM)	水平活动 (SMA)	垂直活动 (SMA)
溶媒 (0.5% 甲基纤 维素) (80)	平均 S.E.M.% 变化	9.61 ± 1.04 0.0%	6.59 ± 0.59 0.0%	102.0 ± 3.02 0.0%	3085 ± 129 0.0%	50.7 ± 1.27 0.0%
0.03 Mg/Kg (16)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	7.80 ± 1.82 -18.8% NS	5.53 ± 1.00 -16.1% NS	88.3 ± 5.25 13.4% 0.0235	3307 ± 240 7.2% NS	53.6 ± 2.41 5.7% NS
0.1 Mg/Kg (32)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	11.5 ± 1.97 19.7% NS	7.73 ± 1.04 17.3% NS	101 ± 3.56 -1.0% NS	3467 ± 165 12.4% 0.0077	59.4 ± 2.50 17.2% 0.0011
0.3 Mg/Kg (56)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	12.1 ± 1.38 25.9% NS	7.85 ± 0.64 19.1% 0.0444	98.7 ± 2.26 -3.2% NS	3397 ± 150 10.1% 0.0227	53.7 ± 1.68 5.9% 0.0408
1 Mg/Kg (48)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	14.0 ± 1.68 45.7% 0.0082	9.55 ± 0.75 44.9% 0.0009	99.7 ± 3.34 -2.3% NS	3645 ± 164 18.2% 0.0015	55.7 ± 1.83 9.9% 0.0180
3 Mg/Kg (48)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	14.0 ± 1.44 45.7% 0.0032	8.88 ± 0.70 34.7% 0.0043	102.0 ± 2.23 0.0% NS	3621 ± 188 17.4% 0.0051	55.0 ± 1.81 8.5% 0.0338
10 Mg/Kg (56)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	17.0 ± 1.51 76.9% P<0.0001	10.3 ± 0.77 56.3% P<0.0001	97.6 ± 3.06 -4.3% NS	3207 ± 124 4.0% NS	51.5 ± 1.51 1.6% NS
30 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	10.6 ± 1.55 10.3% NS	8.90 ± 1.16 35.1% 0.0197	80.7 ± 4.20 -20.9% P<0.0001	2741 ± 171 -11.2% NS	46.3 ± 2.39 -8.7% 0.0091

(*)化合物#422 在 SMA 和 EPM 试验中也采用口服给药测试其活性, 但发现无效。

表 17—EPM 和 SMA 实验结果
急性(1 小时)口服给药化合物#424(†)

剂量 mg/kg, p.o. (# 动物)	统计	%开放 臂时间 (EPM)	%进入 开放臂 (EPM)	总进入 (EPM)	水平活动 (SMA)	垂直活动 (SMA)
溶媒(0.5%甲基 纤维素) (24)	平均 S.E.M.% 变化	5.76 ±1.50 0.0%	5.48 ±1.21 0.0%	96.7 ±4.65 0.0%	2881 ±208 0.0%	49.1 ±3.28 0.0%
0.3 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	9.80 ±2.09 70.1% 0.0206	7.33 ±1.09 33.8% NS	90.0 ±4.90 -6.9% NS	3033 ±232 5.3% NS	54.6 ±3.11 11.2% NS
1 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	9.76 ±1.83 69.4% NS	7.49 ±1.28 36.7% NS	91.5 ±3.11 -5.3% NS	2752 ±188 -4.5% NS	50.3 ±3.65 2.4% NS
3 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	10.1 ±1.83 75.3% 0.0426	7.92 ±1.15 44.5% 0.0398	96.3 ±3.43 -0.4% NS	3300 ±145 14.5% 0.0239	56.8 ±2.35 15.7% NS
10 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	7.54 ±1.75 30.9% NS	7.49 ±1.32 36.7% NS	102.6 ±4.63 6.1% NS	2588 ±215 -10.2% NS	44.2 ±3.32 -10.1% NS

(†)化合物#424 在 SMA 和 EPM 试验中也采用腹膜内给药测试其活性, 其结果如下。

在大鼠 EPM 实验中, 以 0.1mg/Kg、0.3 mg/Kg 及 3.0 mg/Kg 剂量给药, 化合物#424 显著增加开放臂时间百分率($p<0.04$), 其活性达到峰值时的剂量为 0.1 mg/Kg 和 3 mg/Kg(与溶媒组相比增加 97.5%)。以 0.1mg/Kg、0.3 mg/Kg、3.0 mg/Kg 及 10.0 mg/Kg 剂量给药, 化合物#424 也显著增加开放臂进入百分率($p<0.03$), 其活性达到峰值时的剂量为 3.0 mg/Kg 和 10.0 mg/Kg(与溶媒组相比分别增加 205%和 237%)。以 1.0mg/Kg、3.0 mg/Kg 及 10.0 mg/Kg 剂量给药, 化合物#424 显著降低进入迷宫各区域的总次数(分别降低 18.6%、60.3%和 76.7%)。

在大鼠 SMA 实验中, 以 3.0mg/Kg 及 10.0 mg/Kg 剂量给药, 化合物#424 显著减少水平活动(分别减少 55%和 83.7%)($p<0.001$; Dunnett 的多重比较检验)。以 1.0mg/Kg、3.0mg/Kg 及 10.0 mg/Kg 剂量给药,

化合物#424 显著减少垂直活动(后肢直立行为)的次数(分别减少17.8%、73.4%和 93.9%)($p<0.05$; Dunnett 氏多重比较检验)。

表 18—EPM 和 SMA 实验结果

急性(1 小时)口服给药化合物#438

剂量 mg/kg, p.o. (# 动物)	统计	%开放 臂时间 (EPM)	%进入 开放臂 (EPM)	总进入 (EPM)	水平活动 (SMA)	垂直活动 (SMA)
溶媒(0.5%甲基 纤维素) (40)	平均 S.E.M.% 变化	8.21 ± 1.18 0.0%	5.78 ± 0.532 0.0%	101.0 ± 3.81 0.0%	3244 ± 168 0.0%	48.7 ± 1.85 0.0%
0.03 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	6.67 ± 1.59 -18.8% NS	5.14 ± 0.984 -11.1% NS	102.0 ± 3.67 1.0% NS	3565 ± 216 9.9% NS	54.8 ± 2.75 12.5% NS
0.1 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	12.1 ± 1.92 47.4% 0.0434	7.77 ± 0.913 34.4% 0.0352	103 ± 3.81 2.0% NS	3435 ± 160 5.9% NS	53.1 ± 2.25 9.0% NS
0.3 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	13.8 ± 1.56 68.1% 0.0038	8.95 ± 0.891 54.8% 0.0010	99.8 ± 3.64 -1.2% NS	3450 ± 155 6.4% NS	51.7 ± 2.36 6.2% NS
1 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	14.8 ± 2.13 80.3% 0.0053	9.95 ± 1.23 72.1% 0.0025	103.0 ± 4.08 2.0% NS	3772 ± 170 16.3% NS	56.6 ± 2.32 16.2% NS
3 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	12.4 ± 1.73 51.0% 0.0170	8.34 ± 1.02 44.3% 0.0336	101.0 ± 4.75 0.0% NS	3502 ± 223 8.0% NS	55.3 ± 2.17 13.6% NS
10 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	8.14 ± 1.30 0.9% 0.3644	6.42 ± 0.856 11.1% NS	94.5 ± 3.41 -6.4% NS	3115 ± 168 -4.0% NS	54.5 ± 1.73 11.9% NS
30 Mg/Kg (7/8)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	3.21 ± 1.76 -60.9% 0.0486	6.65 ± 2.28 15.1% NS	86.3 ± 6.40 -14.6% NS	2730 ± 185 -15.8% NS	45.3 ± 3.34 -7.0% NS

表 19—EPM 和 SMA 实验结果
亚慢性(8 天/每天一次)经口给予化合物#438

剂量 mg/kg, p.o. (# 动物)	统计	%开放 臂时间 (EPM)	%进入 开放臂 (EPM)	总进入 (EPM)	水平活动 (SMA)	垂直活动 (SMA)
溶媒(0.5%甲基 纤维素) (16)	平均 S.E.M.% 变化	7.96 ± 1.87 0.0%	6.53 ± 1.05 0.0%	101.0 ± 4.72 0.0%	3451 ± 196 0.0%	54.6 ± 3.35 0.0%
0.1 Mg/Kg (16)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	17.2 ± 1.84 116.1% 0.0012	9.17 ± 0.931 40.4% 0.0338	102 ± 4.82 1.0% NS	3813 ± 170 10.5% NS	62.9 ± 1.75 15.2% NS
0.3 Mg/Kg (16)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	21.8 ± 1.8 173.9% P<0.0001	11.8 ± 0.891 80.7% 0.0007	99.1 ± 5.56 -1.9% NS	4390 ± 253 27.2% P<0.05	61.1 ± 3.61 11.9% NS
1 Mg/Kg (16)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	15.1 ± 1.96 89.7% 0.0064	9.57 ± 1.12 46.6% 0.0007	99.6 ± 3.42 -1.4% NS	3979 ± 151 15.3% NS	59.5 ± 2.53 9.0% NS
3 Mg/Kg (16)	平均 S.E.M.% 变化 P-值	16.9 ± 2.9 112.3% 0.0047	9.0 ± 1.21 37.8% 0.0367	106.0 ± 4.42 5.0% NS	4253 ± 306 23.2% P<0.05	59.9 ± 3.47 9.7% NS

实施例 71

体内研究-Vogel 大鼠冲突实验

(Vogel, J.R.等, *Psychopharmacology*, (1971), 21, 1)

该行为实验通过确定大鼠被惩罚抑制行为的释放(抑制解除)能力, 评价受试化合物的抗焦虑活性。

方法

试验前雄性成年大鼠禁止 48 小时进水及禁止 24 小时进食。在禁止进水的第一个 24 小时后, 大鼠被置于冲突室训练一段时间; 期间允许大鼠未受惩罚地舔 200 次装有自来水的瓶子。第二天实验接着进行。大鼠通过管饲经口或经腹膜内(i.p.)给予受试化合物。在活性达到峰值的预期时间(i.p.给予的为 30 分钟, 经口给予的为 60 分钟), 将大

鼠置于冲突室，并允许饮水。如果它们不喝，该实验于 5 分钟后结束，认为动物具有 CNS 抑制迹象。从第一次舔开始进行为期 3 分钟的实验。随后，每舔到第 20 次，就通过不锈钢饮水管释放 0.2 秒 0.6 毫安培(RMS)的电击来惩罚。溶媒处理的对照组动物一般每次实验甘愿接受 3-8 次的中值电击。用抗焦虑药物处理的动物明显比对照组动物能忍受更多的电击。Wilcoxon 等级-和检验(Mann-Whitney U 检验)用于测试与同时进行的对照组比较的药物处理组动物中电击次数中值增长 ($p < 0.05$, 单侧)。如果已知抗焦虑药(阳性对照)的作用在同一实验中被检测到，该试验被认为有效。如果在药物处理组和对照组之间忍受电击次数中值有显著差异，认为受试化合物有活性。

化合物#64 及三份化合物#422 和一份化合物 438 的混合物(下表中以“CMPD mix”表示)按上述方法试验，其结果列于下表 20。表中，数量/组表示以所列剂量受试的动物数。平均电击次数%增长为与溶媒比较值。Mann-Whitney U 检验(单侧)p 值 < 0.05 的结果为有统计学意义。

表 20

	剂量 (mg/kg, i.p.)	数量/组	平均电击次数 %增长	P 值
PEG-200(溶媒)	0	25	0	-
化合物 # 64	0.3	8	-10%	0.3294
化合物 # 64	1	24	25%	0.3480
化合物 # 64	3	24	96%	0.0692
化合物 # 64	10	22	150%	0.0002
化合物 # 64	30	8	-26%	0.5000
	剂量 (mg/kg, i.p.)	数量/组	平均电击次数 %增长	P 值
0.5%甲基纤维素(溶媒)	0	17	0	-
CMPD mix	0.3	8	8%	0.3304
CMPD mix	1	8	39%	0.4418
CMPD mix	3	8	47%	0.0425
CMPD mix	10	18	54%	0.1634
CMPD mix	30	12	47%	0.0327

实施例 72

应力诱发高温的体内实验

方法

购买时重 180-200 克的雄性 Long-Evans 罩住的大鼠购自 Charles River Laboratories (Raleigh North Carolina)。大鼠到达后, 分成每 4 只一笼, 于 21-23℃ 环境温度、12/12 小时照明/黑暗自动循环房间里, 自由饮水和随意进食市售啮齿动物饲料, 于丝网笼内隔离 5 天。然后大鼠转移至一般饲养室 1 周适应居住和环境条件, 及 12/12 小时照明/黑暗循环条件。实验前动物禁食过夜(18 小时)。

实验当天, 分组而居的(4 只/组)Long-Evans 罩住的大鼠分成不同的处理组(N=8-32), 0.03-3.0mg/Kg 受试化合物或溶媒通过管饲经口(p.o.)以相当于 5mL/Kg 的剂量体积给予。给予 1 小时后, 记录每只大鼠的基础直肠温度。然后立即将大鼠隔离在铺有 ALPHA-DRY 寝具的鞋盒(shoebox)笼内。隔离后, 记录 15 分钟、30 分钟、45 分钟的直肠温度(即给予受试化合物或溶媒后 1 小时 15 分、1 小时 30 分及 1 小时 45 分)。所有实验均在照明周期内进行。完成行为研究部分后, 用切除器断头处死每只受试动物, 用含有 EDTA 的 5mL 真空(vacutainer)管收集躯干血液并置于冰上。然后以 3800 转/分的转速离心样品 10 分钟, 将血浆取出并置于 Eppendorff 样品管中的干冰上。血浆样品储存于 -80℃, 稍后用于 ACTH、皮质酮及葡萄糖水平的测定。血浆样品来自 Anilytics, Inc.公司用以测定血浆中 ACTH、皮质酮及葡萄糖水平。用 Mann-Whitney U t-检验(单侧)进行行为数据的统计分析, 而用不成对 t-检验(单侧)进行血浆 ACTH、皮质酮及葡萄糖水平分析。

结果

化合物#438 悬浮于含 0.5%(w/v)甲基纤维素(15 厘泊)的水溶媒溶液中。

当以 0.03mg/Kg、0.01 mg/Kg、0.3 mg/Kg、1.0 mg/Kg 及 3.0 mg/Kg

的化合物#438 处理,在上述 SIH 模型中大鼠显示出直肠温度衰减,测定温度及 p 值列于表 21。下表中,缩写“S.E.M.”代表平均标准差,而缩写“N.S.”表示测定的温度差别无任何统计学意义的所示 p 值。

表 21

化合物(剂量)		Temp. °C 0 (基础)	Temp. °C 15 min	Temp. °C 30 min	Temp. °C 45 min
溶媒	平均 S.E.M. P 值	37.4 ±0.12	38.7 ±0.062	38.9 ±0.053	38.9 ±0.049
Cmpd #438 (0.03 mg/kg)	平均 S.E.M. P 值	37.5 ±0.166 NS	38.7 ±0.0707 NS	38.6 ±0.139 0.0188	38.4 ±0.128 0.0018
Cmpd #438 (0.1 Mg/Kg)	平均 S.E.M. P 值	37.2 ±0.119 NS	38.4 ±0.093 0.0139	38.5 ±0.101 0.0011	38.5 ±0.125 0.0098
Cmpd #438 (0.3 Mg/Kg)	平均 S.E.M. P 值	37.4 ±0.121 NS	38.4 ±0.0873 0.0068	38.5 ±0.0782 <0.0001	38.3 ±0.0853 <0.0001
Cmpd #438 (1.0 Mg/Kg)	平均 S.E.M. P 值	37.1 ±0.105 0.0280	38.4 ±0.108 0.0148	38.5 ±0.0856 <0.0001	38.2 ±0.109 <0.0001
Cmpd #438 (3.0 Mg/Kg)	平均 S.E.M. P 值	37.0 ±0.0949 0.0121	38.2 ±0.146 0.0011	38.4 ±0.124 0.0002	38.2 ±0.131 <0.0001

化合物#438 处理的大鼠血浆应力激素水平显示 0.3 mg/Kg 时血浆 ACTH 水平降低 25%, 所计算的降低程度具有统计学意义(p=0.0170)。血浆皮质酮水平的变化无统计学意义。

实施例 73

组织分布测试

方法

购买时重 180-200 克的雄性 Long-Evans 罩住的大鼠购自 Charles River Laboratories (Portage, Michigan)。大鼠到达后, 分成每 4 只一笼, 于 21-23°C 环境温度、12/12 小时照明/黑暗自动循环房间里, 自由饮水和随意进食市售啮齿动物饲料, 于丝网笼内隔离 5 天。然后大鼠转移至一般饲养室 1 周适应居居住和环境条件, 及 12/12 小时照明/黑暗循

环条件。实验前动物禁食过夜(18 小时)。

实验当天, 两只 Long-Evans 罩住的大鼠经口用溶媒(0.5%甲基纤维素)处理, 八只大鼠经口用 10.0mg/Kg 化合物#438 处理。给药后 5 小时, 用切除器断头处死每只受试动物, 收集躯干血液并采集下列组织供分析化合物在下述组织/系统中的分布: (1)脑部, 包括皮层、小脑、下丘脑及海马, (2)心, (3)肺, (4)肾, (5)肝, (6)脾, (7)肾上腺, (8)小肠, (9)大肠, (10)肌肉以及(11)全血和(12)血浆。

全血和血浆样品按下述方法制备供分析用。将 400 μ L 含有 1 μ M 内标(心得安)的乙腈加到 200 μ L 血浆或全血中以沉淀蛋白质。以 5000g 离心样品 5 分钟, 取上清液供 LC-MS 分析用。加入 400 μ L 水以调节样品溶液浓度并防止峰裂分。通过直接向血浆中加入适量储液来制备校准标准溶液, 所收集的血浆样品也同样处理。通过 MRM 检测各受试化合物及内标的特征离子峰来进行 LC-MS 分析。

组织样品按下述方法制备供分析用。如果组织重 1 克或少于 1 克, 用 2mL 乙醇提取各组织样品。如果组织重大于 1 克, 加入乙醇的毫升数等于该组织重量克数的两倍。将提取物离心以使固体沉淀, 所得上清液转移至干净的 Eppendorf 管中。200 μ L 该上清液转移至自动进样瓶, 并加入 20 μ L 含有 1 μ M 内标(心得安)的乙腈供 LC-MS 分析用。用等体积的组织提取物制备校准标准溶液, 组织提取物为 2mL/克, 来自未给药或给溶媒的动物。为了达到低检测限(<1nM), 将脑组织提取物浓缩。为此, 将 20 μ L 1 μ M 心得安的乙腈液加到 700 μ L 提取物中, 并在氮气中吹干。然后再制成 100 μ L 1:1 的乙腈:水溶液, 并进行 LC/MS 分析。由空白提取物制备校准标准溶液, 并与样品同样的方法恰当处理。

以溶媒及化合物#438 处理大鼠的各种样品的测定值分别列于表 22 和表 23。结果以 μ mol/Kg 或 ng/g 报告, 基于提取溶剂/组织比率适当转换样品浓度。这些单位与典型报道血浆的 μ mol/l 或 ng/ml 度量相同, 可用于比较。下至 0.005 μ mol/Kg 的分析物的检测为典型的适用于 LC-

MS 分析。

表 22-溶媒(对照)

	动物 9(溶媒)		动物 10(溶媒)	
	μM	$\mu\text{M/kg}$	μM	$\mu\text{M/kg}$
皮层	0.000	0.000	0.000	0.000
小脑	0.000	0.000	0.000	0.000
下丘脑	0.000	0.000	0.000	0.000
海马	0.000	0.000	0.000	0.000
心	0.000	0.000	0.000	0.000
肺	0.000	0.000	0.000	0.000
肝	0.000	0.000	0.000	0.000
脾	0.000	0.000	0.000	0.000
肾	0.000	0.000	0.000	0.000
肾上腺	0.000	0.000	0.000	0.000
大肠	0.000	0.000	0.000	0.000
小肠	0.011	0.027	0.000	0.000
肌肉	0.000	0.000	0.000	0.000
血浆	0.000		0.000	
全血	0.000		0.000	

表 23-化合物 # 438 组织浓度

	动物 1		动物 2		动物 3	
	μM	$\mu\text{M/kg}$	μM	$\mu\text{M/kg}$	μM	$\mu\text{M/kg}$
皮层	0.0062	0.030	0.0047	0.020	0.0047	0.030
小脑	0.0402	0.161	0.014	0.090	0.0189	0.140
下丘脑	0.0124	0.413	0.0055	0.367	0.0064	0.427
海马	0.0195	0.650	0.0021	0.070	0.0009	0.030
心	2.036	4.072	2.485	5.144	2.346	4.692
肺	5.821	15.119	4.737	12.632	5.153	13.741
肝	6.664	13.257	6.409	12.785	4.632	9.294
脾	9.140	25.389	7.232	17.857	7.163	23.106
肾	3.747	7.546	4.031	8.062	4.123	8.027
肾上腺	0.967	24.175	0.988	28.229	1.289	28.644
大肠	4.518	9.036	12.478	29.019	30.593	59.694
小肠	21.836	53.916	27.120	84.750	17.359	48.219
肌肉	0.919	1.814	0.688	1.371	0.791	1.560
血浆	0.419		0.426		0.360	
全血	0.166		0.147		0.135	
	动物 4		动物 5		动物 6	
	μM	$\mu\text{M/kg}$	μM	$\mu\text{M/kg}$	μM	$\mu\text{M/kg}$
皮层	0.0026	0.0130	0.0038	0.017	0.0023	0.010
小脑	0.0045	0.0350	0.0026	0.019	0.0101	0.067

下丘脑	0.0062	1.2400	0.0030	0.200	0.0036	0.360
海马	0.0140	0.2550	0.005	0.200	0.002	0.010
心	1.664	3.328	1.785	3.471	2.478	4.878
肺	4.361	11.629	3.533	7.438	5.290	20.346
肝	3.879	7.758	4.006	7.861	5.090	10.180
脾	5.207	13.703	6.730	19.229	7.742	26.697
肾	3.841	7.570	3.993	7.791	4.718	9.523
肾上腺	1.088	31.086	1.075	26.875	1.487	59.480
大肠	2.231	6.562	24.916	56.627	9.584	26.622
小肠	13.898	38.077	16.743	41.858	14.131	56.524
肌肉	0.651	1.280	0.917	1.754	0.977	1.954
血浆	0.289		0.183		0.174	
全血	0.088		0.469		0.266	
	动物 7		动物 8			
	μM	$\mu\text{M/kg}$	μM	$\mu\text{M/kg}$		
皮层	0.0055	0.025	0.0139	0.062		
小脑	0.0138	0.095	0.0102	0.068		
下丘脑	0.0101	0.673	0.0027	0.180		
海马	0.0065	0.217	0.0019	0.190		
心	1.572	2.977	2.083	4.261		
肺	5.655	15.930	6.189	11.902		
肝	5.887	10.398	5.677	11.120		
脾	8.062	29.859	9.205	28.766		
肾	4.109	7.645	4.750	8.782		
肾上腺	1.267	42.233	1.946	64.867		
大肠	33.756	68.194	5.070	9.941		
小肠	25.408	72.594	13.018	39.448		
肌肉	0.882	1.707	1.509	3.006		
血浆	0.268		0.470			
全血	0.061		0.093			

实施例 74

口服制剂

作为口服组合物的具体实施方案, 100mg 化合物#438 与粉碎得足够细的乳糖一起配制, 提供总量 580-590mg 以填充 0 号硬胶囊。

虽然上述说明书阐述了本发明的原则, 并且提供了举例说明目的的实施例, 但应理解本发明的实施将包括所有常规变化、调整和/或修改, 并在本权利要求及其等价内容的范围内。