



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110520129 A

(43)申请公布日 2019. 11. 29

(21)申请号 201880025273.8

(22)申请日 2018.02.15

(30)优先权数据

62/460,407 2017.02.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.10.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/018312 2018.02.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/152293 EN 2018.08.23

(71)申请人 特维娜有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 艾梅·科伦比·斯皮尔施内德

丹尼斯·S·山下

菲利普·迈克尔·皮蒂斯

迈克尔·约翰·霍金斯 刘国栋

塔玛拉·安·米斯可斯基·多伯特

凯瑟琳·C·K·袁

罗伯特·勃波·卡格博

罗伯特·杰森·赫尔

唐纳·罗梅罗

(74)专利代理机构 深圳永慧知识产权代理事务
所(普通合伙) 44378

代理人 黄鑫

(51)Int.Cl.

A61K 31/501(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

C07D 401/14(2006.01)

权利要求书8页 说明书53页 附图28页

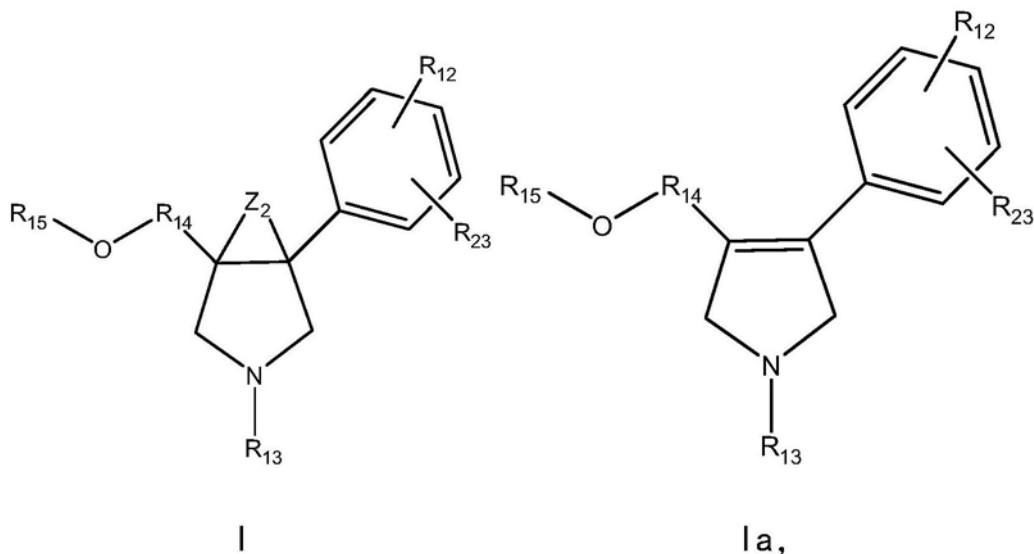
(54)发明名称

含有5元氮杂杂环的 δ 阿片受体调节化合物
及其使用和制备方法

(57)摘要

本发明的实施方案部分地涉及用于有偏倚和/或无偏倚地调节 δ 阿片受体的活性的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,和/或用于治疗疼痛、偏头痛、头痛、抑郁症、帕金森病、焦虑症和/或膀胱过度活动症以及本文所述的其他病症和病状或其任何组合的方法。

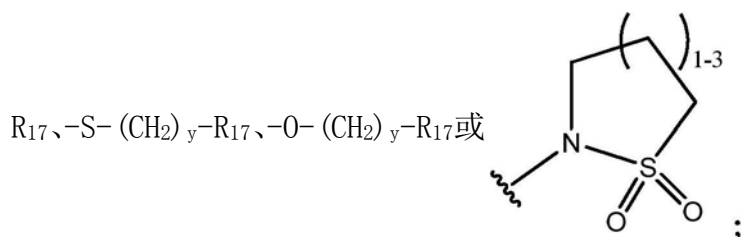
1.一种具有式I或Ia的化合物



或其药学上可接受的盐,其中:

-Z₂-不存在或者-Z₂-为C₁-C₃烷基:

R_{12} 为H、卤代基、 $-SO_2C_1-C_6$ 烷基、 $-OCF_3$ 、 $-OR_{16}$ 、 $-NR_{33}S(=O)_2R_{22}$ 、 $-(CH_2)_y-R_{17}$ 、 $-NH-(CH_2)_y-$



R₂₃为H、-SO₂C₁-C₆烷基、-OCF₃、卤代基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的磺酰胺、任选取代的环状磺酰胺或C(=O)R₈;

或者R₁₂和R₂₃形成与苯环稠合的杂环；

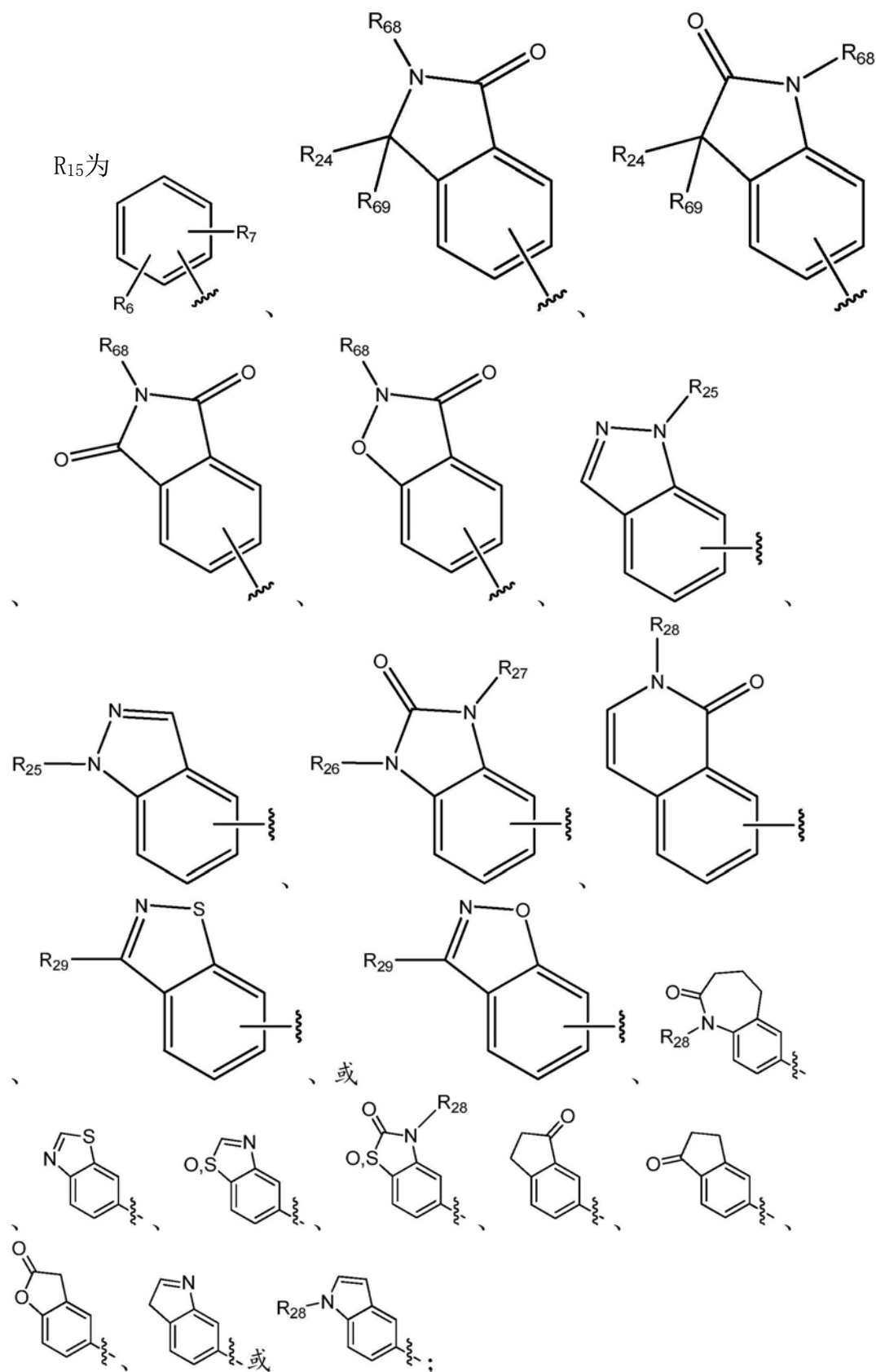
R₈各自独立地为H、卤代基、C₁-C₆卤代烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-OR_{8A}、S(O)₂R_{8B}、-(CH₂)_pR_{8C}、任选取代的杂环、或任选取代的C₁-C₆支链或非支链烷基、或-(CH₂)_iOR₉,其中R_{8A}、R_{8B}、R_{8C}独立地为H、任选取代的芳基、任选取代的C₁-C₆卤代烷基、-NR₂₀R₂₁、任选取代的C₁-C₆支链或非支链烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、-(CH₂)_qR_{8D}、任选取代的环烷基、-OH、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌啶基,其中R_{8D}独立地为H、-C(=O)R_{8E}、任选取代的C₁-C₆卤代烷基、任选取代的氮、任选取代的C₁-C₆支链或非支链烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环、-OH、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的苯基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的咪唑烷基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌啶基;

R_{8E}为苯基或C1-C6支链或非支链烷基；

R₁₃为保护基、C(=O)OR_{81b}、H、任选取代的芳基、任选取代的C₁-C₆卤代烷基、-R₂₀R₂₁、任选取代的C₁-C₈支链或非支链烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆卤代烯基任选取代的C₂-C₆卤代烯基、-(CH₂)_nR₁₉、任选取代的环烷基包括但不限于环丙基、任选取代的C₁-C₆烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、任选取代的吡啶基、任选取代的哌啶基

或C₃-C₆环醚;其中R_{81b}为H或任选取代的支链或非支链C₁-C₆烷基;

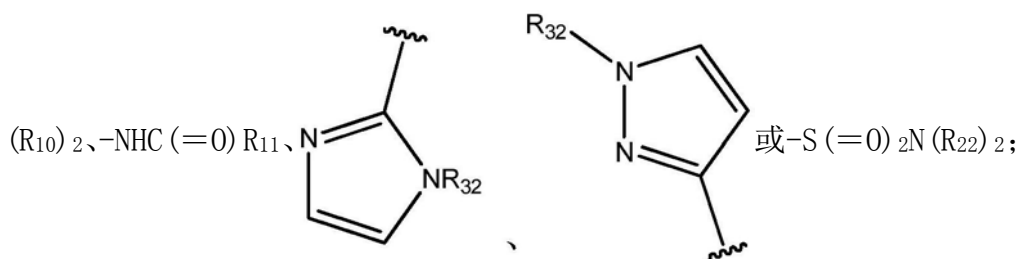
R₁₄为任选取代的C₁-C₆支链或非支链烷基;



R₁₆为任选取代的C₁-C₆支链或非支链烷基、-CH₂CH₂OMe或-CH₂CH₂R₇₁,其中R₇₁为杂芳基或

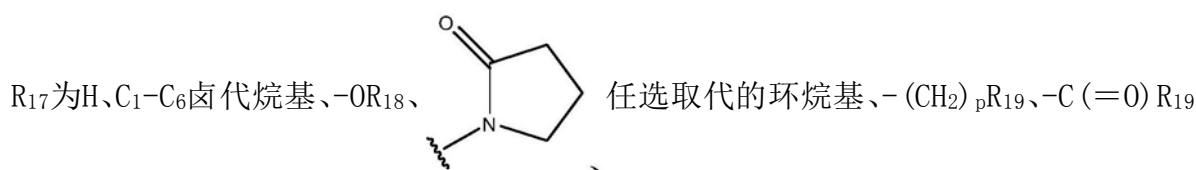
杂环；

R_6 和 R_7 各自独立地为H、卤代基、氰基、任选取代的咪唑、任选取代的吡唑、 $-C(=O)N$



R_{10} 各自独立地为H或任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基；

R_{11} 为任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基；



或任选取代的杂环；

R_{18} 为H、任选取代的芳基、任选取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、 $-(CH_2)_vR_{19}$ 、任选取代的环烷基、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌啶基；

R_{19} 各自独立地为H、任选取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌啶基、任选取代的吡咯烷基、或任选取代的咪唑烷基；

R_{20} 和 R_{21} 各自独立地为H、任选取代的芳基、任选取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、 $-(CH_2)_wR_{19}$ 、任选取代的环烷基、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌啶基；或者 R_{20} 和 R_{21} 一起形成5-10元的任选取代的杂环或5-10元的任选取代的杂芳基，其具有与 R_{20} 和 R_{21} 键合的原子；

R_{22} 各自独立地为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R_{24} 为H、卤代基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R_{68} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R_{69} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基，或者 R_{24} 或 R_{69} 形成 C_3 - C_6 环烷基，其包括与 R_{24} 或 R_{69} 结合的碳；

R_{25} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R_{26} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R_{27} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R_{28} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R_{29} 为H、 $-NR_{20}R_{21}$ 、或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

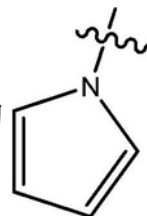
R_{33} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

n 为0-6的整数；

y为0-6的整数；
p为0-6的整数；
v为0-6的整数；并且
每个w为0-6的整数。

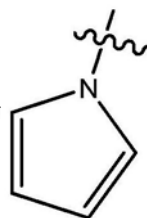
2. 如权利要求1所述的化合物，其中R₁₉为任选取代的C₁-C₆支链或非支链烷基、-CH₂R₇₂或-CH₂CH₂R₇₂，其中R₇₂为任选取代的芳基、任选取代的酮、任选取代的C₃-C₆环烷基、或任选取代的杂芳基。

3. 如权利要求2所述的化合物，其中R₇₂为任选取代的



基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆卤代烯基、环丙基、卤素取代的环丙基、苯基、-C(=O)R_{XA}，其中R_{XA}为任选取代的苯基、或任选取代的C₁-C₆支链或非支链烷基。

4. 如权利要求2所述的化合物，其中R₇₂为任选取代的

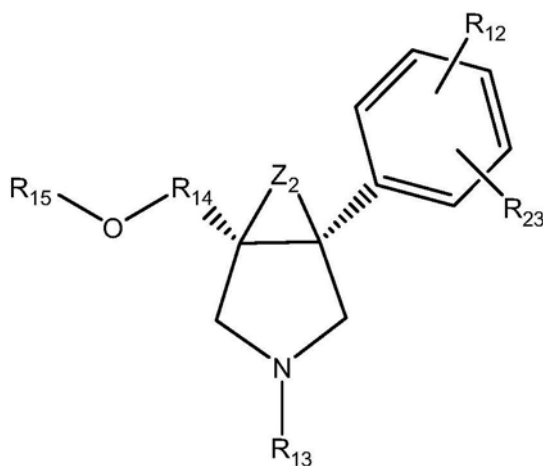


5. 如权利要求2所述的化合物，其中R₇₂为环丙基。

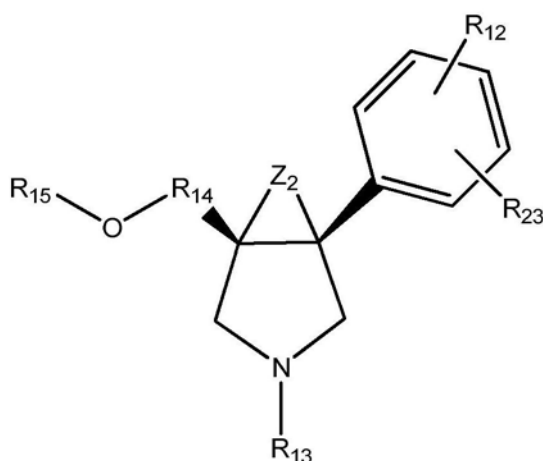
6. 如权利要求2所述的化合物，其中R₇₂为二氟代环丙基。

7. 如权利要求2所述的化合物，其中R₇₂为2,2-二氟代环丙基。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式Ib或Ic的式，



Ib, 或

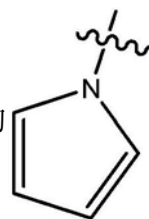


Ic.

9. 如权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₁₃为H。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₁₃为任选取代的C₂-C₆卤代烯基、任选取代的C₁-C₆支链或非支链烷基、-CH₂R₇₂或-CH₂CH₂R₇₂, 其中R₇₂为任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆卤代烯基、任选取代的芳基、任选取代的酮、任选取代的环烷基、或任选取代的杂芳基。

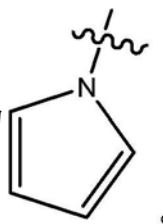
11. 如权利要求10所述的化合物, 其中R₇₂为任选取代的



任选取代的C₂-C₆烯

基、任选取代的C₂-C₆卤代烯基、环丙基、卤素取代的环丙基、苯基、-C(=O)R_{XA}, 其中R_{XA}为任选取代的苯基、或任选取代的C₁-C₆支链或非支链烷基。

12. 如权利要求10所述的化合物, 其中R₇₂为



13. 如权利要求10所述的化合物, 其中R₇₂为环丙基。

14. 如权利要求10所述的化合物, 其中R₇₂为二氟代环丙基。

15. 如权利要求10所述的化合物, 其中R₇₂为2,2-二氟代环丙基。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₁₂为H。

17. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₁₂为卤代基。

18. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₁₂为-OR₁₆、任选取代的磺酰胺或任选取代的环状磺酰胺。

19. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₁₂为-

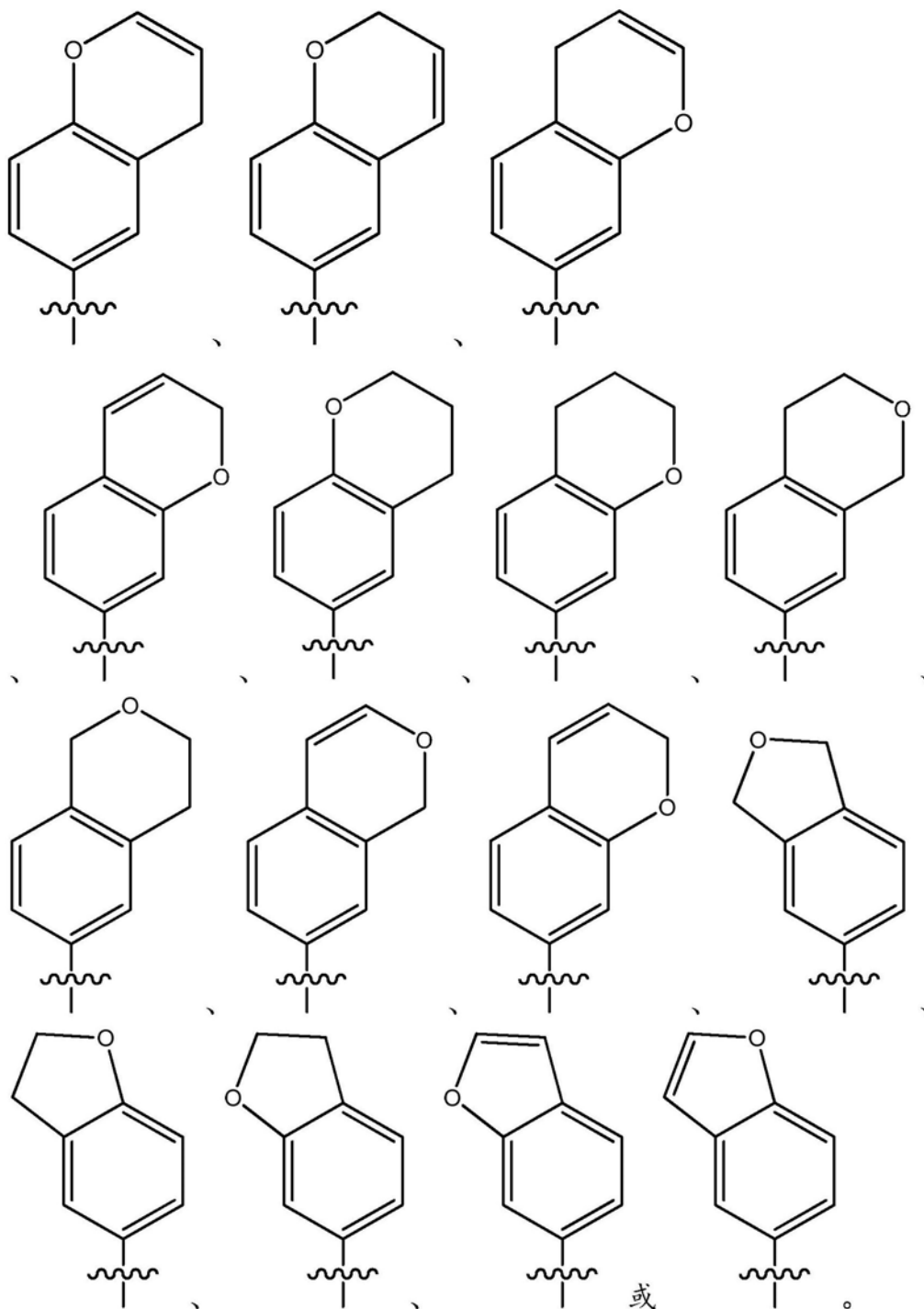
NHSO₂CH₃。

20. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁₂为H或卤代基。

21. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁₂和R₂₃形成与苯环稠合的杂环。

22. 如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述稠环结构是任选取代的苯并呋喃或苯并吡喃。

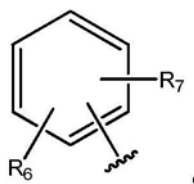
23. 如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述稠环具有下式:



24. 如权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁₄为任选取

代的C₁-C₆支链或非支链烷基。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₁₅为



26. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₆为H并且R₇为氰基。

27. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₆为卤代基并且R₇为氰基。

28. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₆为卤代基并且R₇为-C(=O)N(R₁₀)₂。

29. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₆为H并且R₇为-C(=O)N(R₁₀)₂。

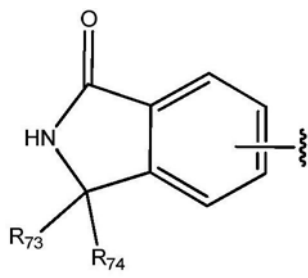
30. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₆为H并且R₇为-NHC(=O)R₁₁。

31. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₆为H并且R₇为-SO₂NHR₂₂。

32. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₆为H并且R₇为任选取代的咪唑。

33. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₆为H并且R₇为卤代基。

34. 如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₁₅为



其中R₇₃和R₇₄各自独立地为H或C₁-C₆烷基, 或者R₇₃和R₇₄形成C₃-C₆环

烷基, 其包括与R₇₃和R₇₄结合的碳。

35. 如权利要求1-34中任一项所述的方法, 其中Z₂不存在。

36. 如权利要求1-35中任一项所述的方法, 其中Z₂为C₁-C₃烷基。

37. 如权利要求1-36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自由本文所述的化合物组成的组, 其包括但不限于图1中所示的一种或多种化合物。

38. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自由本文所述的化合物组成的组, 其包括但不限于图1或者实施例中所示的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐。

39. 一种药物组合物, 其包含如权利要求1-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

40. 一种在受试者中治疗或预防疼痛、神经性疼痛、偏头痛、头痛、抑郁症、PTSD、焦虑症、膀胱过度活动症的方法，其包括向所述受试者施用一种或多种如权利要求1-38中任一项所述的化合物或其盐或者包含一种或多种如权利要求1-38中任一项所述的化合物或其盐的药物组合物。

41. 如权利要求34所述的方法，其中所述受试者施对其有需要的受试者。

42. 一种制备如权利要求1-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的方法，所述方法包括根据本文所述的方案中的一种或多种制备化合物。

含有5元氮杂杂环的 δ 阿片受体调节化合物及其使用和制备方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年2月17日提交的美国临时申请第62/460,407号的优先权,所述美国临时申请的全部内容以引用方式并入本文。

[0003] 关于政府权利

[0004] 本发明是根据美国国立卫生研究院授予的批准号5U01NS074480-02在政府支持下进行的。政府对本发明享有某些权利。

技术领域

[0005] 本文公开的实施方案部分地涉及用于调节 δ 阿片受体的活性的化合物或其药学上可接受的盐,和/或用于治疗 and/或预防疼痛(例如,神经性疼痛)、偏头痛(例如,发作性、慢性或急性偏头痛)、头痛(例如,发作性、慢性或急性头痛)、抑郁症、帕金森病、PTSD、焦虑症、和/或膀胱过度活动症或其任何组合的方法。

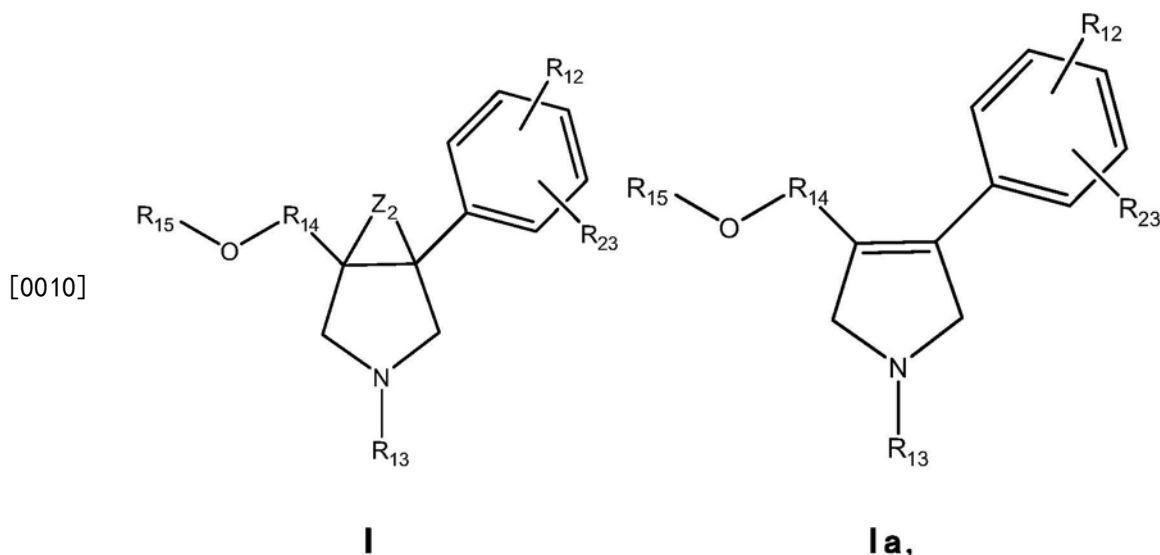
背景技术

[0006] 阿片受体(OR)介导吗啡和吗啡样阿片类药物(包括大多数临床镇痛药)的作用。已经描述了三种分子上和药理学上不同的阿片受体类型: δ 、 κ 和 μ 。此外,每种类型都被认为具有子类型。所有这三种阿片受体类型似乎都在细胞水平上具有相同的功能机制。例如,阿片受体的某些活化引起腺苷酸环化酶的抑制,并募集 β 抑制蛋白。

[0007] 长期以来, δ 阿片受体(DOR)作为针对多种CNS病症的潜在非成瘾性治疗的靶标而受到关注。最近的证据表明,DOR活化可能有益于治疗偏头痛、神经性疼痛、帕金森病、抑郁症、焦虑症和若干种其他适应症。然而,一些DOR激动剂在临床前物种中引起癫痫,这阻碍了靶向DOR的选择性药物的开发。因此,需要鉴定用于治疗这些和其他病状的DOR调节剂。本文所述的本发明的实施方案满足这些需要和其他需要。

[0008] 发明概述

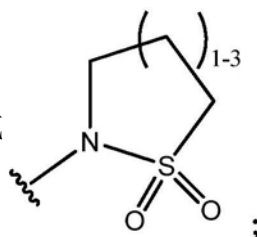
[0009] 在一些实施方案中,提供了具有式I或Ia的化合物,



[0011] 或其药学上可接受的盐,其中: $-Z_2-$ 不存在或者 $-Z_2-$ 为 C_1-C_3 烷基;

[0012] R_{12} 为H、卤代基、 $-SO_2C_1-C_6$ 烷基、 $-OCF_3$ 、 $-OR_{16}$ 、 $-NR_{33}S(=O)_2R_{22}$ 、 $-(CH_2)_y-R_{17}$ 、 $-NH-$

$(CH_2)_y-R_{17}$ 、 $-S-(CH_2)_y-R_{17}$ 、 $-O-(CH_2)_y-R_{17}$ 或



[0013] R_{23} 为H、 $-SO_2C_1-C_6$ 烷基、 $-OCF_3$ 、卤代基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的磺酰胺、任选取代的环状磺酰胺或 $C(=O)R_8$;

[0014] 或者 R_{12} 和 R_{23} 形成与苯环稠合的杂环;

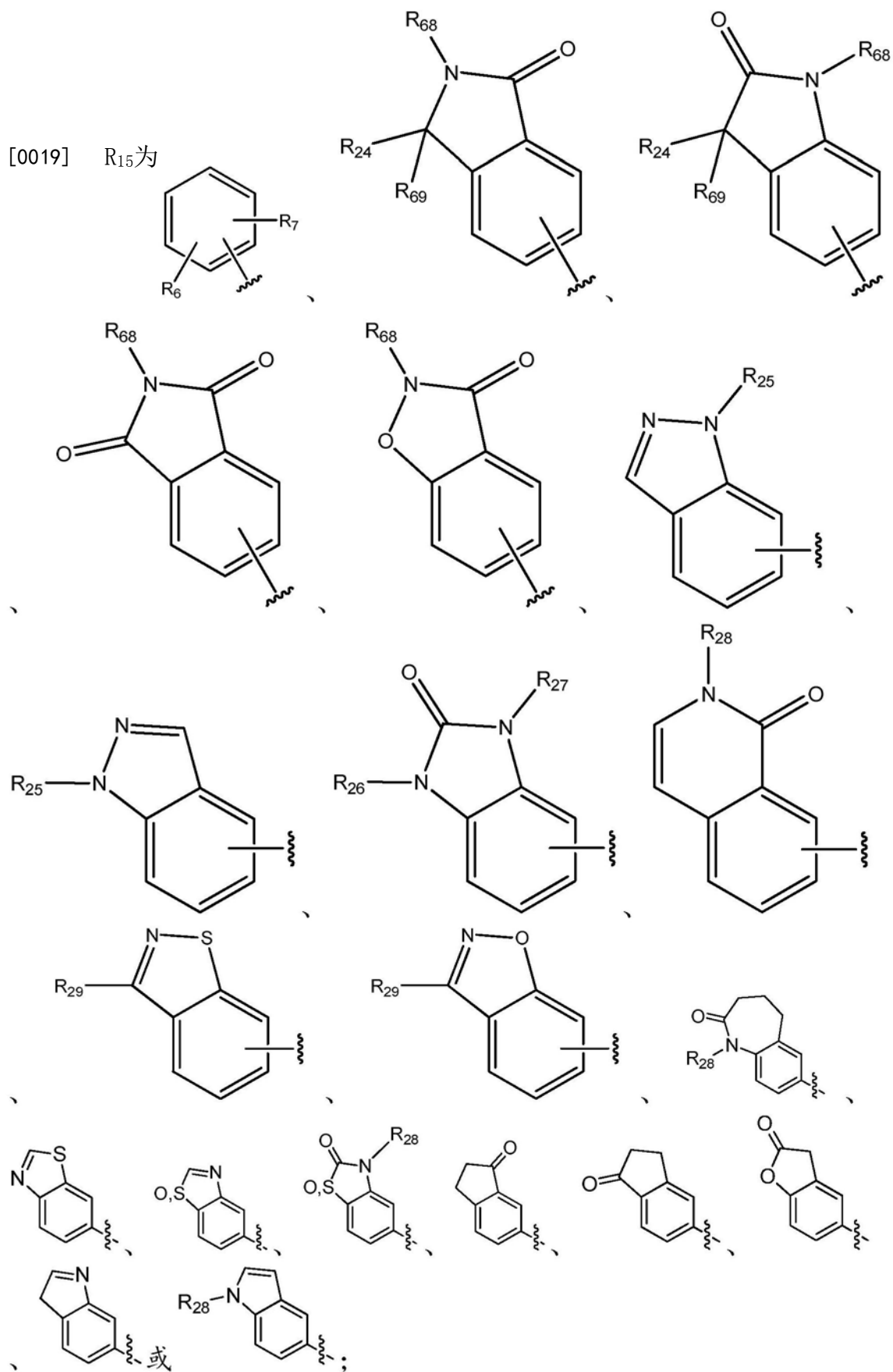
[0015] R_8 各自独立地为H、卤代基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-OR_{8A}$ 、 $S(O)_2R_{8B}$ 、 $-(CH_2)_pR_{8C}$ 、任选取代的杂环、或任选取代的 C_1-C_6 支链或非支链烷基、或 $-(CH_2)_iOR_9$,其中 R_{8A} 、 R_{8B} 、 R_{8C} 独立地为H、任选取代的芳基、任选取代的 C_1-C_6 卤代烷基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、任选取代的 C_1-C_6 支链或非支链烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、 $-(CH_2)_qR_{8D}$ 、任选取代的环烷基、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌啶基,其中 R_{8D} 独立地为H、 $-C(=O)R_{8E}$ 、任选取代的 C_1-C_6 卤代烷基、任选取代的氮、任选取代的 C_1-C_6 支链或非支链烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的苯基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的咪唑烷基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌啶基;

[0016] R_{8E} 为苯基或 C_1-C_6 支链或非支链烷基;

[0017] R_{13} 为保护基、 $C(=O)OR_{81b}$ 、H、任选取代的芳基、任选取代的 C_1-C_6 卤代烷基、 $-R_{20}R_{21}$ 、任选取代的 C_1-C_8 支链或非支链烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 卤代烯基任选取代的 C_2-C_6 卤代烯基、 $-(CH_2)_nR_{19}$ 、任选取代的环烷基包括但不限于环丙基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、任选取代的吡啶基、任选取代的哌啶基或 C_3-C_6 环醚;其中 R_{81b} 为H或任选取代的支链或非支链 C_1-C_6 烷基;

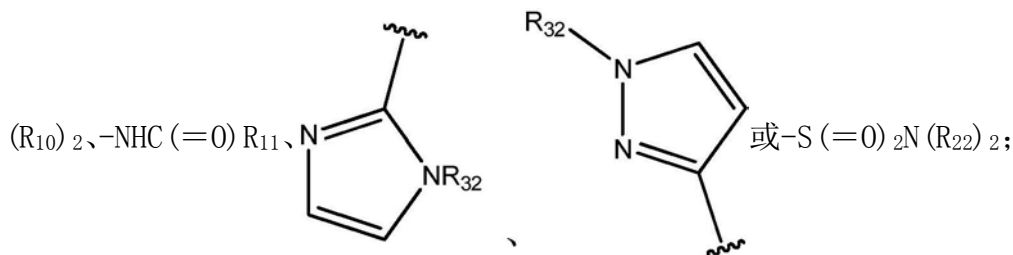
[0018] R_{14} 为任选取代的 C_1-C_6 支链或非支链烷基;

[0019] R₁₅为



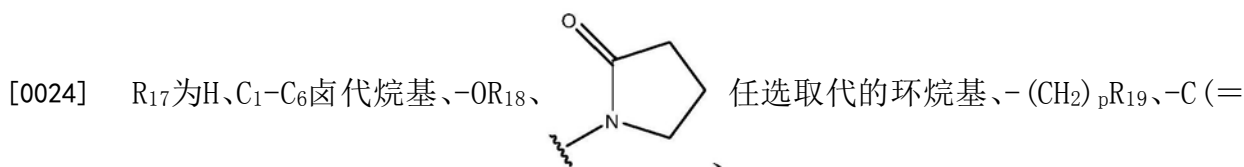
[0020] R₁₆为任选取代的C₁-C₆支链或非支链烷基、-CH₂CH₂OMe或-CH₂CH₂R₇₁,其中R₇₁为杂芳基或杂环;

[0021] R_6 和 R_7 各自独立地为H、卤代基、氰基、任选取代的咪唑、任选取代的吡唑、 $-C(=O)N$



[0022] R_{10} 各自独立地为H或任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基;

[0023] R_{11} 为任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基;



O) R_{19} 或任选取代的杂环;

[0025] R_{18} 为H、任选取代的芳基、任选取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、 $-(CH_2)_vR_{19}$ 、任选取代的环烷基、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌啉基;

[0026] R_{19} 各自独立地为H、任选取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌啉基、任选取代的吡咯烷基、或任选取代的咪唑烷基;

[0027] R_{20} 和 R_{21} 各自独立地为H、任选取代的芳基、任选取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、 $-(CH_2)_wR_{19}$ 、任选取代的环烷基、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌啉基;或者 R_{20} 和 R_{21} 一起形成5-10元的任选取代的杂环或5-10元的任选取代的杂芳基,其具有与 R_{20} 和 R_{21} 键合的原子;

[0028] R_{22} 各自独立地为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0029] R_{24} 为H、卤代基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0030] R_{68} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0031] R_{69} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基,或者 R_{24} 或 R_{69} 形成 C_3 - C_6 环烷基,其包括与 R_{24} 或 R_{69} 键合的碳;

[0032] R_{25} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0033] R_{26} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0034] R_{27} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0035] R_{28} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0036] R_{29} 为H、 $-NR_{20}R_{21}$ 、或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0037] R_{33} 为H或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0038] n 为0-6的整数;

[0039] y 为0-6的整数;

[0040] p为0-6的整数；

[0041] v为0-6的整数；并且

[0042] 每个w为0-6的整数。

[0043] 在一些实施方案中，提供了一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0044] 在一些实施方案中，本发明主题提供药物组合物，其包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0045] 在一些实施方案中，本发明提供药物组合物，其包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0046] 在一些实施方案中，本发明的实施方案提供了在受试者中治疗或预防疼痛、偏头痛(例如，发作性、慢性或急性偏头痛)、头痛(例如，发作性、慢性或急性头痛)、抑郁症、焦虑症和/或膀胱过度活动症的方法。在一些实施方案中，所述方法包括向受试者施用一种或多种本文所述的化合物或其盐，或者包含一种或多种本文所述的化合物或其盐的药物组合物。在一些实施方案中，提供了预防偏头痛或头痛的方法。在一些实施方案中，提供了用于在受试者中治疗以下疾病的方法：重度抑郁症、难治性焦虑症、创伤后应激障碍、神经性疼痛(包括糖尿病性周围神经病、疱疹后神经痛、化疗诱导的神经性疼痛、预防化学疗法诱导的神经病、预防化疗诱导的神经性疼痛、三叉神经痛)、炎性疼痛(包括骨关节炎、类风湿性关节炎)、瑞特综合征、自闭症谱系障碍、偏头痛、丛集性头痛、急性流产治疗、预防急性间歇性偏头痛、预防慢性偏头痛、治疗发作性和慢性丛集性头痛、预防发作性和慢性丛集性头痛、腓骨肌萎缩症、创伤性脑损伤、纤维肌痛、中风、急性缺血综合征、缺血/再灌注损伤、药物滥用干预和/或治疗酗酒。在一些实施方案中，所述方法包括向受试者施用一种或多种本文所述的化合物或其盐，或者包含一种或多种本文所述的化合物或其盐的药物组合物。在一些实施方案中，所述受试者是哺乳动物。在一些实施方案中，所述受试者是对其有需要的受试者。

附图说明

[0047] 图1示出了根据实施例制备的化合物，其包括LCMS数据。

[0048] 图2示出了本文所述的化合物和实施例中提及的体外数据。

具体实施方式

[0049] 除非另外定义，否则所有技术性和科学性术语具有与所公开的实施方案所属领域中的普通技术人员通常所理解的相同的含义。

[0050] 除非上下文另外清楚地指明，否则如本文所用，术语“一个/种(a/an)”意指“至少一个/种”或“一个/种或多个/种”。

[0051] 如本文所用，术语“约”意指数值是近似值，并且小的变化不会显著影响所公开的实施方案的实践。在使用数值限制的情况下，除非上下文另外指明，否则“约”意指数值可变化 $\pm 10\%$ 并且仍然在所公开的实施方案的范围内。

[0052] 如本文所用，术语“酰氨基”意指被酰基取代的氨基(例如， $-O-C(=O)-H$ 或 $-O-C(=O)-\text{烷基}$)。酰氨基的实例是 $-NHC(=O)H$ 或 $-NHC(=O)CH_3$ 。术语“低级酰氨基”是指被低级酰

基取代的氨基(例如, $-O-C(=O)-H$ 或 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基)。低级酰氨基的实例是 $-NHC(=O)H$ 或 $-NHC(=O)CH_3$ 。

[0053] 如本文所用,术语“烯基”意指具有一个或多个碳-碳双键和2-20个碳原子的直链或支链烷基,其包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。在一些实施方案中,烯基链的长度为2至10个碳原子,长度为2至8个碳原子,长度为2至6个碳原子,或长度为2至4个碳原子。

[0054] 术语“烷氧基”、“苯氧基”、“苯甲氧基”和“嘧啶基氧基”分别是指通过氧原子键合的各自任选取代的烷基、苯基、苄基或嘧啶基。例如,术语“烷氧基”意指1-20个碳原子的直链或支链 $-O-$ 烷基,其包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基等。在一些实施方案中,烷氧基链的长度为1至10个碳原子,长度为1至8个碳原子,长度为1至6个碳原子,长度为1至4个碳原子,长度为2至10个碳原子,长度为2至8个碳原子,长度为2至6个碳原子,或长度为2至4个碳原子。

[0055] 如本文所用,术语“烷基”意指直链或支链的饱和烃基。烷基可以含有1至20、2至20、1至10、2至10、1至8、2至8、1至6、2至6、1至4、2至4、1至3、或2或3个碳原子。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、叔丁基、异丁基)、戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2-甲基-1-戊基、2,2-二甲基-1-丙基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基等。

[0056] 如本文所用,术语“烷基氨基”意指被具有1至6个碳原子的烷基取代的氨基。烷基氨基的实例是 $-NHCH_2CH_3$ 。

[0057] 如本文所用,术语“亚烷基(alkylene)”或“亚烷基(alkylenyl)”是指二价烷基连接基团。亚烷基的实例是亚甲基($-CH_2-$)。

[0058] 如本文所用,术语“烷硫基”意指具有1至6个碳原子的 $-S-$ 烷基。烷硫基的实例是 $-SCH_2CH_3$ 。

[0059] 如本文所用,术语“炔基”意指具有一个或多个碳-碳三键和2-20个碳原子的直链或支链烷基,其包括但不限于乙炔、1-丙炔、2-丙炔等。在一些实施方案中,炔基链的长度2至10个碳原子,长度为2至8个碳原子,长度为2至6个碳原子,或长度为2至4个碳原子。

[0060] 如本文所用,术语“肼基”意指 $-C(=NH)NH_2$ 。

[0061] 如本文所用,术语“氨基”意指 $-NH_2$ 。

[0062] 如本文所用,术语“氨基烷氧基”意指被氨基取代的烷氧基。氨基烷氧基的实例是 $-OCH_2CH_2NH_2$ 。

[0063] 如本文所用,术语“氨基烷基”意指被氨基取代的烷基。氨基烷基的实例是 $-CH_2CH_2NH_2$ 。

[0064] 如本文所用,术语“氨基磺酰基”意指 $-S(=O)_2NH_2$ 。

[0065] 如本文所用,术语“氨基烷硫基”意指被氨基取代的烷硫基。氨基烷硫基的实例是 $-SCH_2CH_2NH_2$ 。

[0066] 如本文所用,术语“两亲性的”意指具有离散的疏水性和亲水性区域的三维结构。

两亲性化合物合适地具有疏水性和亲水性元素二者的存在。

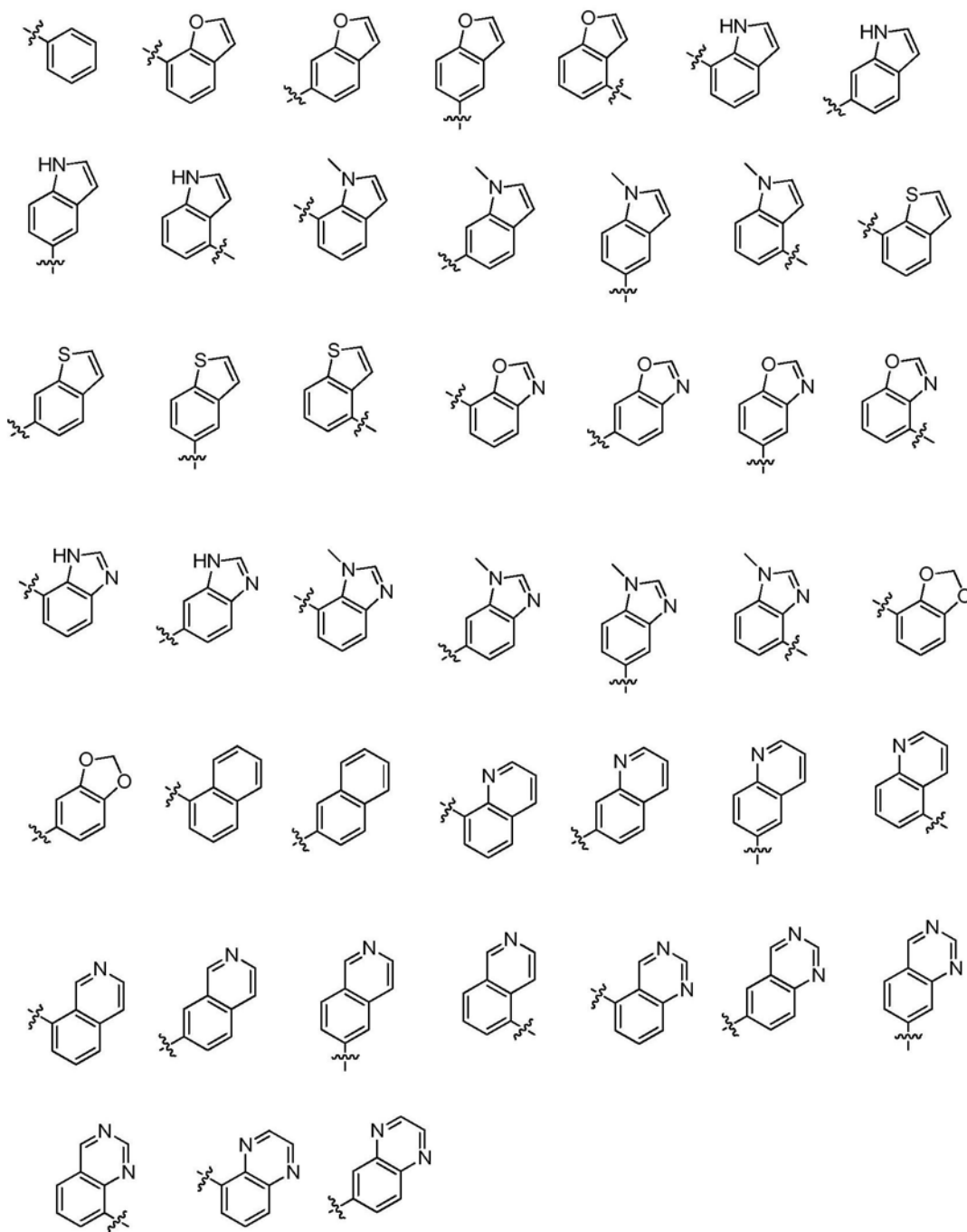
[0067] 如本文中所用,术语“动物”包括但不限于人和非人脊椎动物,诸如野生动物、家养动物和农场动物。

[0068] 如本文所用,术语“拮抗 (antagonize)”或“拮抗 (antagonizing)”意指减少或完全消除作用,诸如 δ 阿片受体的活性。

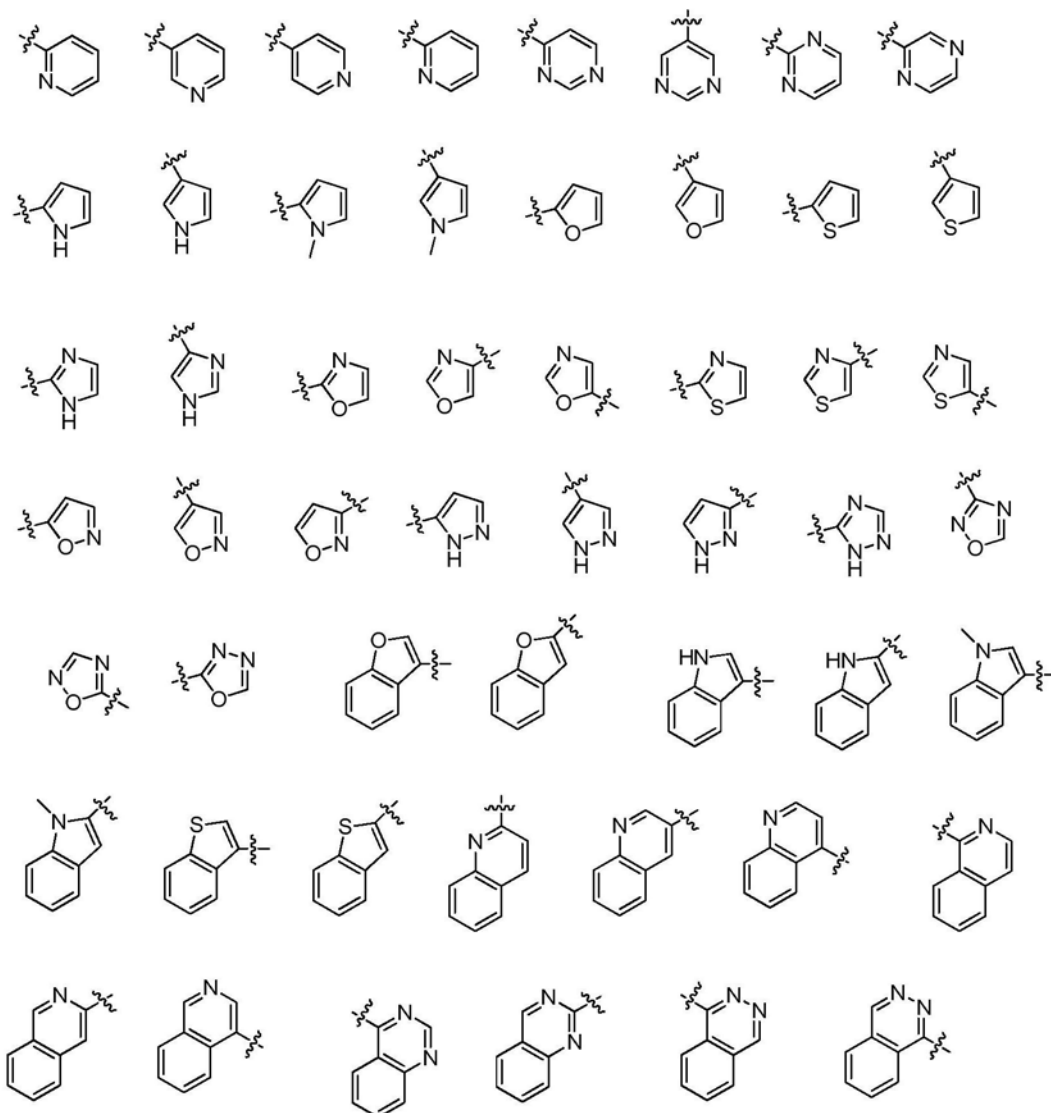
[0069] 如本文所用,化合物的短语“抗受体有效量”可通过化合物的抗受体有效性来测量。在一些实施方案中,抗受体有效量抑制受体活性至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%。在一些实施方案中,“抗受体有效量”也是“治疗有效量”,由此化合物减少或消除 δ 阿片受体的至少一种作用。在一些实施方案中,所述作用是 β 抑制蛋白作用。在一些实施方案中,所述作用是G蛋白介导的作用。

[0070] 如本文所用,术语“芳基”意指单环、双环或多环(例如,具有2、3或4个稠环)芳烃。在一些实施方案中,芳基具有6至20个碳原子或6至10个碳原子。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、茛满基、茛基、四氢萘基等。芳基的实例包括但不限于:

[0071]



[0072]

[0073] 如本文所用,术语“芳基烷基”意指被芳基取代的C₁₋₆烷基。

[0074] 如本文所用,术语“芳基氨基”意指被芳基取代的氨基。芳基氨基的实例是-NH(苯基)。

[0075] 如本文所用,术语“亚芳基”意指芳基连接基团,即在分子中将一个基团与另一个基团连接的芳基。

[0076] 如本文所用,术语“癌症”意指与恶性肿瘤的引发或进展以及转移相关的一系列病理症状。

[0077] 如本文所用,术语“氨基甲酰”意指-C(=O)-NH₂。

[0078] 如本文所用,术语“碳环”意指5元或6元的饱和或不饱和的环,其任选地含有O、S或N原子作为环的一部分。碳环的实例包括但不限于环戊基、环己基、环戊-1,3-二烯、苯基和上述杂环中的任一种。

[0079] 如本文所用,术语“载体”意指与化合物一起施用的稀释剂、佐剂或赋形剂。药物载体可以是液体,诸如水和油,其包括石油、动物、植物或者合成来源的那些油,诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药物载体还可以是盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、尿素等。另外可使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。

[0080] 如本文所用,术语“化合物”意指本文所述的化合物的所有立体异构体、互变异构体和同位素。

[0081] 如本文所用,术语“包含 (comprising)” (以及包含 (comprising) 的任何形式诸如“包含 (comprise)”、“包含 (comprises)”和“包含 (comprised)”、“具有 (having)” (以及具有 (having) 的任何形式诸如“具有 (have)”和“具有 (has)”、“包括 (including)” (以及包括 (including) 的任何形式诸如“包括 (includes)”和“包括 (include)”或“含有 (containing)” (以及含有 (containing) 的任何形式诸如“含有 (contains)”和“含有 (contain)”)是包含性的或开放式的,并且不排除另外的未提到的要素或方法步骤。

[0082] 如本文所用,术语“接触”意指在体外系统或体内系统中将两个要素聚集在一起。例如, δ 阿片化合物与个体或患者或者细胞的 δ 阿片受体“接触”包括将化合物施用于个体或患者 (诸如人),以及例如将化合物引入含有细胞或纯化制备剂的样品中,所述细胞或纯化制备剂含有 δ 阿片受体。

[0083] 如本文所用,术语“氰基”意指-CN。

[0084] 如本文所用,术语“环烷基”意指非芳族环烃,其包括含有最多20个成环碳原子的环化烷基、烯基和炔基。环烷基可包括单环或多环系统,诸如稠环系统、桥环系统和螺环系统。在一些实施方案中,多环系统包括2、3或4个稠环。环烷基可含有3至15、3至10、3至8、3至6、4至6、3至5、或5或6个成环碳原子。环烷基的成环碳原子可任选被氧代基或硫离子基取代。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降莰烷基 (norpinyl)、降莰烷基 (norbornyl)、金刚烷基等。环烷基的定义中还包括具有与环烷基环稠合 (具有与环烷基环共用的键) 的一个或多个芳族环的部分,例如戊烷、戊烯、己烷等的苯并衍生物或噻吩基衍生物 (例如,2,3-二氢-1H-茚-1-基或1H-茚-2 (3H)-酮-1-基)。

[0085] 如本文所用,术语“环烷基烷基”是指被环烷基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0086] 如本文所用,术语“二烷基氨基”是意指被各自具有1至6个碳原子的两个烷基取代的氨基。

[0087] 如本文所用,术语“重氮氨基”意指 $-N(NH_2)_2$ 。

[0088] 如本文所用,术语“表面两亲性 (facially amphiphilic)”或“表面两亲性 (facial amphiphilicity)”意指具有极性 (亲水性) 和非极性 (疏水性) 侧链的化合物,其采用导致极性和非极性侧链分离成结构或分子的相对面或分隔区域的构象。

[0089] 如本文所用,术语“胍基”意指 $-NH(=NH)NH_2$ 。

[0090] 如本文所用,术语“卤代基”意指卤素基团,其包括但不限于氟代基、氯代基、溴代基和碘代基。

[0091] 如本文所用,术语“卤代烷氧基”意指-O-卤代烷基。卤代烷氧基的实例是 OCF_3 。

[0092] 如本文所用,术语“卤代烷基”意指具有一个或多个卤素取代基的 C_{1-6} 烷基。卤代烷基的实例包括但不限于 CF_3 、 C_2F_5 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 、 CH_2CF_3 等。

[0093] 如本文所用,术语“杂芳基”意指具有至多20个成环原子 (例如,C) 并且具有至少一个杂原子环成员 (成环原子,诸如硫、氧或氮) 的芳族杂环。在一些实施方案中,杂芳基具有至少一个或多个杂原子成环原子,其各自独立地为硫、氧或氮。在一些实施方案中,杂芳基具有3至20个成环原子、3至10个成环原子、3至6个成环原子或3至5个成环原子。在一些实施

方案中,杂芳基含有2至14个碳原子、2至7个碳原子或5或6个碳原子。在一些实施方案中,杂芳基具有1至4个杂原子、1至3个杂原子或1或2个杂原子。杂芳基包括单环和多环(例如,具有2、3或4个稠环)系统。杂芳基的示例包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基(诸如吡唑-3-基)、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吡喃基、噁二唑基、异噁唑基、三唑基、噻蒎基(thianthrenyl)、吡唑基、吡唑基、异吡唑基、异苯并呋喃基、苯并噻唑基、吨基(xanthenyl)、2H-吡咯基、吡咯基、3H-吡唑基、4H-噻吩基、酞嗪基、蔡啶基、噻吩基、菲啶基、吡啶基、吡啶基(perimidinyl)、菲咯啉基、吩嗪基(phenazinyl)、异噻唑基、吩噻嗪基、异噻唑基、呋喃基、吩噻嗪基(phenoxazinyl)等。合适的杂芳基包括1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、5-氨基-1,2,4-三唑、咪唑、噁唑、异噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、3-氨基-1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、吡啶和2-氨基吡啶。

[0094] 如本文所用,术语“杂芳基烷基”意指被杂芳基取代的C₁₋₆烷基。

[0095] 如本文所用,术语“杂芳基氨基”意指被杂芳基取代的氨基。杂芳基氨基的实例是-NH-(2-吡啶基)。

[0096] 如本文所用,术语“亚杂芳基”意指杂芳基连接基团,即在分子中将一个基团与另一个基团连接的杂芳基。

[0097] 如本文所用,术语“杂环(heterocycle)”或“杂环(heterocyclic ring)”是指5元至7元的单环或双环或者7元至10元的双环杂环系统,所述系统的任何环可以是饱和的或不饱和的并且由碳原子和选自N、O和S的一至三个杂原子组成,并且其中N和S杂原子可任选地被氧化并且N杂原子可任选被季铵化,并且所述系统包括任何双环基团,其中上文定义的杂环中的任一个与苯环稠合。特别可用的是含有一个氧或硫、一至三个氮原子、或者与一个或两个氮原子结合的一个氧或硫的环。杂环可以连接在任何杂原子或碳原子上,这导致产生稳定的结构。杂环基团的实例包括但不限于哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂环庚基、氮杂环庚基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑基、咪唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑基、异噁唑基、异噁唑基、吗啉基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑基、吡唑基、噻吩基、异噻吩基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷和噁二唑基。吗啉代基与吗啉基相同。

[0098] 如本文所用,术语“杂环烷基”意指具有最多20个成环原子的非芳族杂环,其包括环化的烷基、烯基和炔基,其中一个或多个成环碳原子被杂原子(诸如O、N或S原子)替代。杂环烷基可以是单环或多环的(例如,稠合系统、桥联系统或螺环系统)。在一些实施方案中,杂环烷基具有1至20个碳原子或3至20个碳原子。在一些实施方案中,杂环烷基含有3至14个成环原子、3至7个成环原子或5至6个成环原子。在一些实施方案中,杂环烷基具有1至4个杂原子、1至3个杂原子或1或2个杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至2个三键。杂环烷基的实例包括但不限于吗啉代基、硫代吗啉代基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烯、

苯并-1,4-二噁烷、哌啶基、吡咯烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、吡咯烷-2-酮-3-基等。此外,杂环烷基的成环碳原子和杂原子可任选地被氧代基或硫离子基取代。例如,成环S原子可被1或2个氧代基取代(形成S(O)或S(O)₂)。又例如,成环C原子可被氧代基取代(形成羰基)。杂环烷基的定义中还包括具有与非芳族杂环稠合(具有与非芳族杂环共用的键)的一个或多个芳环的部分,其包括但不限于吡啶基、噻吩基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二酰亚胺基和杂环的苯并衍生物诸如吡啶、异吡啶、4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基、5,6-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-7(4H)-酮-5-基、异吡啶啉-1-酮-3-基和3,4-二氢异噻啉-1(2H)-酮-3-基。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可任选地被氧代基或硫离子基取代。

[0099] 如本文所用,术语“杂环烷基烷基”是指被杂环烷基取代的C₁₋₆烷基。

[0100] 如本文所用,术语“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”意指-OH基团。

[0101] 如本文所用,术语“羟基烷基(hydroxyalkyl)”或“羟基烷基(hydroxylalkyl)”意指被羟基取代的烷基。羟基烷基的实例包括但不限于,-CH₂OH和-CH₂CH₂OH。

[0102] 如本文所用,术语“个体”或“患者”可互换使用,意指任何动物,包括哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物(诸如人)。

[0103] 如本文所用,短语“抑制活性”,诸如酶活性或受体活性,意指将酶或受体(诸如δ阿片受体)的活性降低任何可测量的量。

[0104] 如本文所用,短语“对其有需要的”意指已经鉴定出动物或哺乳动物需要特定的方法或治疗。在一些实施方案中,所述鉴定可以通过任何诊断手段。在本文所述的任何方法和治疗中,动物或哺乳动物可以是对其有需要的。在一些实施方案中,动物或哺乳动物处于其中特定疾病、病症或病状流行的环境中或将前往其中特定疾病、病症或病状流行的环境。

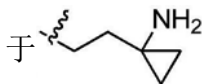
[0105] 如本文所用,短语“原位可胶凝的”意指不仅涵盖在与眼睛接触时或在眼睛外部与泪液接触时形成凝胶的低粘度液体,而且还涵盖在施用与眼睛后表现出显著增加的粘度或凝胶刚度的更粘性的液体,诸如半流体和触变凝胶。

[0106] 如本文所用,短语“X至Y的整数”意指包括端值的任何整数。例如,短语“X至Y的整数”意指1、2、3、4或5。

[0107] 如本文所用,术语“分离的”意指本文所述的化合物与(a)天然来源(诸如植物或细胞)或(b)合成有机化学反应混合物(例如通过传统技术)的其他组分分离。

[0108] 如本文所用,术语“哺乳动物”意指啮齿动物(即,小鼠、大鼠或豚鼠)、猴、猫、狗、牛、马、猪或人。在一些实施方案中,所述哺乳动物为人类。

[0109] 如本文所用,术语“N-烷基”是指被胺基取代的烷基链。非限制性实例包括但不限于



含1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3或1-2个碳。

[0110] 如本文所用,术语“硝基”意指-NO₂。

[0111] 如本文所用,术语“n元的”,其中n是整数,通常描述部分中成环原子的数目,其中成环原子的数目是n。例如,吡啶是6元杂芳基环的实例,并且噻吩是5元杂芳基环的实例。

[0112] 如本文所用,短语“眼科上可接受的”意指对治疗的眼睛或其功能或者对所治疗的受试者的一般健康没有持久的有害作用。然而,应当认识到,局部眼科施用药物的瞬时作用

(诸如轻微刺激或“刺痛”感觉)是常见的,并且此类瞬时作用的存在与所讨论的组合物、制剂或成分(例如赋形剂)是如本文所定义的“眼科上可接受的”并不矛盾。

[0113] 如本文所用,短语“任选取代的”意指所述取代是任选的,并且因此包括未取代的和取代的原子和部分两者。“取代的”原子或部分表示指定原子或部分上的任何氢都可用来自指定的取代基组中的选择替代,条件是不超过指定原子或部分的正常化合价并且所述取代产生稳定的化合物。例如,如果甲基是任选取代的,则碳原子上的3个氢原子可被取代基取代。

[0114] 如本文所用,短语“药学上可接受的”意指在合理的医学判断范围内适用于与人和动物的组织接触的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。在一些实施方案中,“药学上可接受的”意指由联邦监管机构或州政府批准的或者在美国药典或其他一般认可的药典上列出的,用于动物并且更具体地用于人。

[0115] 如本文所用,短语“药学上可接受的盐”包括但不限于酸性或碱性基团的盐。本质上是碱性的化合物能够与各种无机酸和有机酸形成多种盐。可用于制备此类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的那些酸,所述无毒酸加成盐即含有药理学上可接受的阴离子的盐,其包括但不限于,硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸二氢盐、异烟酸盐、硼酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐(glucaronate)、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、对甲苯磺酸盐、碳酸氢盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、萘二磺酸盐(napsydisylate)、甲苯磺酸盐(tosylate)、苯磺酸盐(besylate)、正磷酸盐(orthophosphate)、三氟乙酸盐以及双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。除了以上提到的酸之外,包含氨基部分的化合物可与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本质上是酸性的化合物能够与各种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。此类盐的实例包括但不限于碱金属或碱土金属盐,并且特别是钙、镁、铵、钠、锂、锌、钾和铁盐。本发明还包括本文所述的化合物的季铵盐,其中所述化合物具有一个或多个叔胺部分。

[0116] 如本文所用,术语“苯基”意指-C₆H₅。苯基可以是未取代的或被一个、两个或三个合适的取代基取代的。

[0117] 如本文所用,术语“前药”意指已知直接作用药物的衍生物,所述衍生物与药物相比具有增强的递送特性和治疗价值,并通过酶促或化学过程转化成活性药物。

[0118] 如本文所用,术语“纯化的”意指当分离时,以分离物的重量计,分离物含有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的本文所述的化合物。

[0119] 如本文所用,短语“季铵盐”意指具有一个或多个叔胺部分的所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物中的叔胺部分中的至少一个通过将叔胺部分通过烷基化(例如甲基化或乙基化)转化为季铵阳离子(并且所述阳离子通过阴离子诸如Cl⁻、CH₃COO⁻和CF₃COO⁻来平衡)进行修饰。

[0120] 如本文所用,术语“缩氨基脲”意指=NNHC(=O)NH₂。

[0121] 如本文所用,短语“增溶剂”意指导致形成药物的胶束溶液或真溶液的试剂。

[0122] 如本文所用,术语“溶液/悬浮液”意指液体组合物,其中活性剂的第一部分存在于溶液中,并且活性剂的第二部分以微粒形式存在,悬浮于液体基质中。

[0123] 如本文所用,短语“基本上分离的”意指至少部分或基本上与其形成或检测到的环境分离的化合物。

[0124] 如本文所用,短语“合适的取代基”或“取代基”意指不会使本文所述的化合物或用于制备所述化合物的中间体的合成效用或药理学效用无效的基团。合适的取代基的实例包括但不限于: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 C_5 - C_6 芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_5 杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_5 - C_6 芳氧基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代基、卤代基、卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_8 烷基)、 $-N$ (C_1 - C_8 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (C_6 芳基)、 $-N$ (C_5 - C_6 芳基) $_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CO$ (C_1 - C_6 烷基)、 $-CO$ ((C_5 - C_6) 芳基)、 $-CO_2$ ((C_1 - C_6) 烷基) 和 $-CO_2$ ((C_5 - C_6) 芳基)。基于本文所述的化合物的稳定性以及药理学和合成活性,本领域的技术人员可容易地选择合适的取代基。

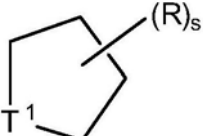
[0125] 如本文所用,短语“治疗有效量”意指研究者、兽医、医师或其他临床医生在组织、系统、动物、个体或人中寻求的引起生物或医药反应的活性化合物或药剂的量。治疗效果取决于所治疗的病症或所需的生物效果。因此,治疗效果可以是与病症相关的症状的严重程度的降低和/或病症进展的抑制(部分或完全抑制),或者病症或副作用的改进的治疗、愈合、消除或改善。引起治疗反应所需的量可以基于受试者的年龄、健康、体重和性别来确定。还可以基于对受试者对治疗的反应的监测来确定最佳量。

[0126] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗的(treated)”或“治疗(treating)”意指治疗性治疗,其中目标是为了减慢(减少)不希望的生理病状、病症或疾病,或者是为了获得有益的或所需的临床结果。出于本发明的目的,有益的或所需的临床结果包括但不限于:症状的减轻;病状、病症或疾病的程度减小;病状、病症或疾病的稳定状态(即,没有恶化);病状、病症或疾病进展的发作延迟或减慢;病状、病症或疾病状态的改善或缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测到还是不可检测到;至少一个可测量的物理参数,不一定是患者可辨别的参数的改善;病状、病症或疾病的提高或改进。治疗包括在没有过度水平的副作用的情况下引出临床上显著的反应。治疗可包括与不接受治疗时的预期存活相比延长的存活。因此,“疼痛的治疗”或“治疗疼痛”意指减轻或改善与疼痛或本文所述的任何其他病状相关的任何原发现象或继发症状的活性。

[0127] 如本文所用,术语“脲基”意指 $-NHC(=O)-NH_2$ 。

[0128] 在本说明书的各个地方,化合物的取代基可以组或范围的形式公开。具体旨在,实施方案包括此类组和范围的成员的各个及每个单个的子组合。例如,术语“ C_{1-6} 烷基”具体旨在单独地公开甲基、乙基、丙基、 C_4 烷基、 C_5 烷基和 C_6 烷基。

[0129] 对于变量出现不止一次的化合物而言,每个变量都可以是选自限定所述变量的马库什(Markush)组的不同部分。例如,当描述结构具有同时存在于同一化合物上的两个R基团时,两个R基团可以表示选自针对R定义的马库什组的不同部分。在另一个实例中,当任

地多个取代基指定为呈例如  形式时,则应当理解取代基R可以在环上出现s

次,并且R在每次出现时都可以是不同的部分。此外,在上述实例中,其中变量 T^1 被定义为包括氢,诸如当 T^1 是 CH_2 、 NH 等时,任何H都可以被取代基替代。

[0130] 还应当理解,为清楚起见,在单独的实施方案的上下文中描述的本文所述的某些特征也可以在单一实施方案中以组合形式提供。反之,为简洁起见,在单一实施方案的上下文中描述的各种特征也可单独或以任何合适的子组合形式提供。

[0131] 应当理解,本发明包括本发明的化合物的立体异构体、非对映异构体和光学立体异构体以及其混合物在适用时的用途。此外,应当理解,本发明的化合物的立体异构体、非对映异构体和光学立体异构体及其混合物在本发明的范围内。作为非限制性实例,所述混合物可以是外消旋物,或者所述混合物可包含与另一种立体异构体的不等比例的一种特定立体异构体。此外,化合物可作为基本上纯的立体异构体、非对映异构体和光学立体异构体(诸如差向异构体)提供。

[0132] 本文所述的化合物可为不对称的(例如具有一个或多个立体中心)。除非另外指明,否则所有立体异构体(诸如对映异构体和非对映异构体)都包括在本发明的范围内。可以光学活性形式或消旋形式分离含有不对称取代的碳原子的化合物。由光学活性起始材料制备光学活性形式的方法是本领域中已知的,诸如通过消旋混合物的拆分或通过立体选择性合成。烯烃的许多几何异构体、C=N双键等也可存在于本文所述的化合物中,并且所有此类稳定异构体均涵盖在本发明中。化合物的顺式和反式几何异构体也包括在本发明的范围内,并且可作为异构体的混合物或作为分离的异构形式进行分离。当能够立体异构或几何异构的化合物以其结构或名称指定而不提及特定的R/S或顺式/反式构型时,意图涵盖所有此类异构体。

[0133] 化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域已知的许多方法中的任一种进行,所述方法包括例如手性HPLC、使用手性拆分酸的分级重结晶,所述手性拆分酸是光学活性的成盐有机酸。用于分级重结晶方法的合适的拆分剂包括但不限于光学活性酸,诸如D型和L型的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、杏仁酸、苹果酸、乳酸或各种光学活性樟脑磺酸诸如 β -樟脑磺酸。适用于分级结晶方法的其他拆分剂包括但不限于 α -甲基-苄基-胺的立体异构纯形式(例如,S和R形式或非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨酸、去甲麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等。外消旋混合物的拆分也可通过在装填有光学活性拆分剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上洗脱来进行。合适的洗脱溶剂组合物可由本领域的技术人员确定。

[0134] 化合物还可包括互变异构形式。互变异构形式由单键与相邻双键交换与伴随的质子迁移共同产生。互变异构形式包括质子转移互变异构体,其为具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。质子异变互变异构体的示例包括但不限于,酮-烯醇对、酰胺-酰亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、酰胺-酰亚胺酸对、烯胺-亚胺对,以及其中质子可占据杂环系统中的两个或更多个位置的环状形式,其包括但不限于1H-和3H-咪唑,1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑,1H-和2H-异吡啶以及1H-和2H-吡啶。互变异构形式可处于平衡状态或通过适当取代而在空间上锁定为一种形式。

[0135] 化合物还包括水合物和溶剂化物,以及无水和非溶剂化形式。

[0136] 化合物也可包括存在于中间体或最终化合物中的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。例如,氢的同位素包括氘和氚。

[0137] 在一些实施方案中,化合物或其盐基本上分离的。部分分离可以包括(例如)富含本发明化合物的组合物。基本上分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少

约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本发明的化合物或其盐的组合物。分离化合物和其盐的方法在本领域中为常规的。

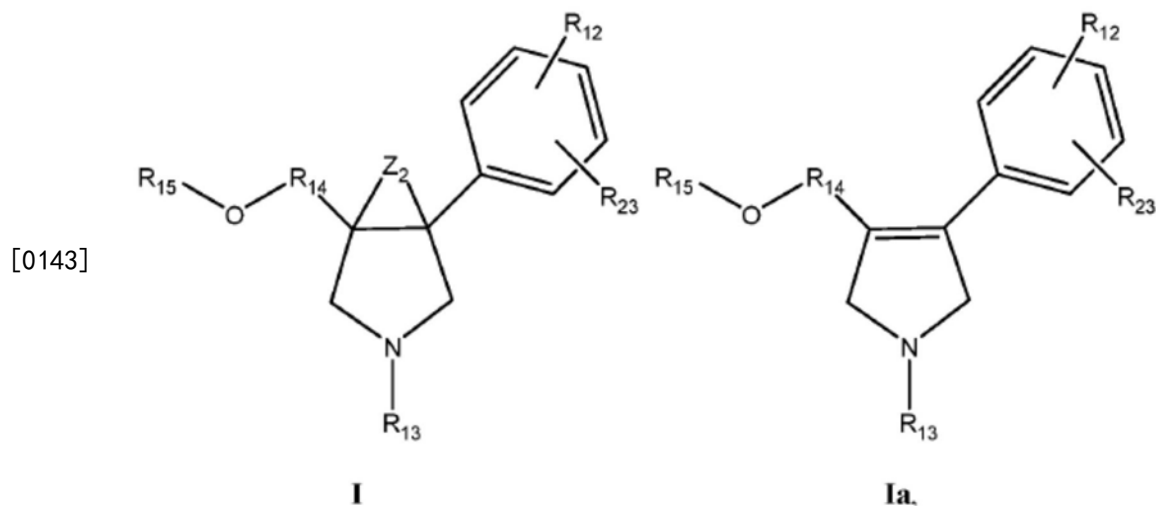
[0138] 尽管所公开的化合物是合适的,但是可以将其他官能团结合到化合物中,期望得到类似的结果。特别地,预计硫代酰胺和硫酯具有非常类似的性质。芳族环之间的距离可影响化合物的几何模式,并且这种距离可通过引入不同长度的脂族链来改变,所述脂族链可以是任选取代的或者可以包含氨基酸、二甲酸或二胺。通过用具有额外原子的替代物替代酰胺键,也可改变化合物内单体之间的距离和相对取向。因此,用二羰基替代羰基改变了单体之间的距离和二羰基单元对于采用两个羰基部分的反排列并改变化合物的周期性的倾向性。均苯四酸酐表示简单的酰胺键的再一替代方案,其可以改变化合物的构象和物理性质。现代固相有机化学方法 (E. Atherton和R.C. Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach IRL Press Oxford 1989) 现在允许合成分子量接近5,000道尔顿的均分散化合物。其他取代模式同样有效。

[0139] 所述化合物还包括称为前药的衍生物。

[0140] 含有胺官能团的化合物也可形成N-氧化物。本文提及的含有胺官能团的化合物还包括N-氧化物。在化合物含有若干个胺官能团的情况下,可以氧化一个或多于一个氮原子以形成N-氧化物。N-氧化物的实例包括叔胺的N-氧化物或含氮杂环的氮原子。N-氧化物可通过用氧化剂(诸如过氧化氢或过酸(例如过氧甲酸))处理对应的胺来形成(参见, Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 第4版, Wiley Interscience)。

[0141] 提供了各种化合物及其盐的实施方案。在没有具体叙述变量的情况下,除非另有说明或由上下文指示,否则所述变量可以是本文所述的任何选项。

[0142] 在一些实施方案中,提供了具有式I、Ia的化合物或其药学上可接受的盐:

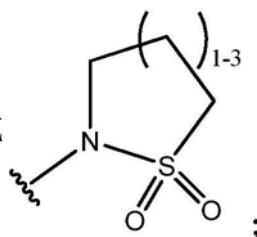


[0144] 其中:

[0145] $-Z_2-$ 不存在或者 $-Z_2-$ 为 C_1-C_3 烷基;

[0146] R_{12} 为H、 $-SO_2C_1-C_6$ 烷基、 $-OCF_3$ 、卤代基、 $-OR_{16}$ 、 $-NR_{33}S(=O)_2R_{22}$ 、 $-(CH_2)_y-R_{17}$ 、 $-NH-$

$(\text{CH}_2)_y\text{-R}_{17}$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_y\text{-R}_{17}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_y\text{-R}_{17}$ 或



[0147] R_{23} 为H、 $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、卤代基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选取代的磺酰胺、任选取代的环状磺酰胺或 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$;

[0148] 或者其中 R_{12} 和 R_{23} 形成与苯环稠合的杂环;

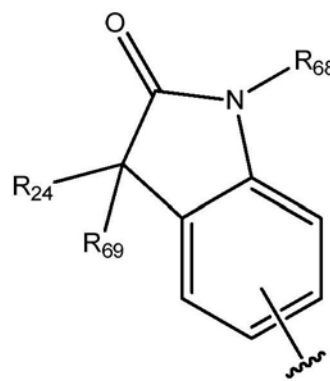
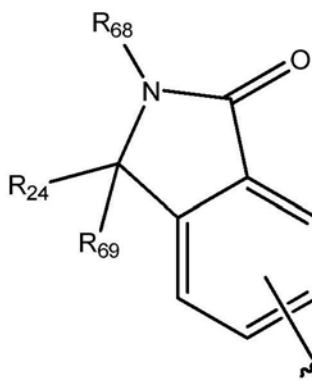
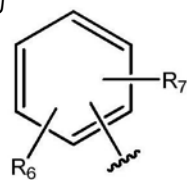
[0149] R_8 各自独立地为H、卤代基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OR}_{8A}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{8B}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{R}_{8C}$ 、任选取代的杂环、或任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 支链或非支链烷基、或 $-(\text{CH}_2)_i\text{OR}_9$, 其中 R_{8A} 、 R_{8B} 、 R_{8C} 独立地为H、任选取代的芳基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $-\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 支链或非支链烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-(\text{CH}_2)_q\text{R}_{8D}$ 、任选取代的环烷基、 $-\text{OH}$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌啶基, 其中 R_{8D} 独立地为H、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{8E}$ 、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、任选取代的氮、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 支链或非支链烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环、 $-\text{OH}$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的苯基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的咪唑烷基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌啶基;

[0150] R_{8E} 为苯基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 支链或非支链烷基;

[0151] R_{13} 为保护基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{81b}$ 、H、任选取代的芳基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $-\text{R}_{20}\text{R}_{21}$ 、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 支链或非支链烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 卤代烯基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{19}$ 、任选取代的环烷基包括但不限于环丙基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、任选取代的吡啶基、任选取代的哌啶基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环醚; 其中 R_{81b} 为H或任选取代的支链或非支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

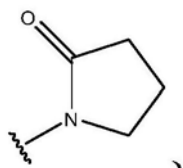
[0152] R_{14} 为任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 支链或非支链烷基;

[0153] R_{15} 为



[0158] R_{11} 为任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基；

[0159] R_{17} 为H、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-OR_{18}$ 、



任选取代的环烷基、 $-(CH_2)_pR_{19}$ 、 $-C(=$

0) R_{19} 或任选取代的杂环；

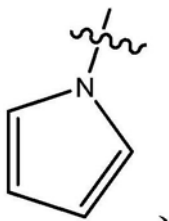
[0160] R_{18} 为H、任选取代的芳基、任选取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、 $-(CH_2)_vR_{19}$ 、任选取代的环烷基、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌啶基；

[0161] R_{19} 各自独立地为H、任选取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌啶基、任选取代的吡咯烷基、或任选取代的咪唑烷基；

[0162] 在一些实施方案中， R_{81b} 为叔丁基。

[0163] 在一些实施方案中， R_{13} 为任选取代的 C_2 - C_6 卤代烯基、任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基、 $-CH_2R_{72}$ 或 $-CH_2CH_2R_{72}$ ，其中 R_{72} 为任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 卤代烯基、任选取代的芳基、任选取代的酮、任选取代的环烷基、或任选取代的杂芳基。在一些实施方

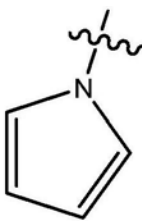
案中，其中 R_{72} 为任选取代的



任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 卤代烯基、

环丙基、卤素取代的环丙基、苯基、 $-C(=O)R_{XA}$ ，其中 R_{XA} 为任选取代的苯基、或任选取代的 C_1 -

C_6 支链或非支链烷基。在一些实施方案中， R_{72} 为



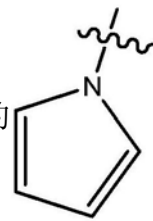
在一些实施方案中， R_{72} 为环丙

基。在一些实施方案中， R_{72} 为二氟代环丙基。在一些实施方案中， R_{72} 为2,2-二氟代环丙基。

在一些实施方案中， R_{72} 为 $-C=CF_2$ 。

[0164] 在一些实施方案中， R_{19} 为任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基、 $-CH_2R_{72}$ 或 $-CH_2CH_2R_{72}$ ，其中 R_{72} 如本文或其他地方所定义的，或者为任选取代的芳基、任选取代的酮、任

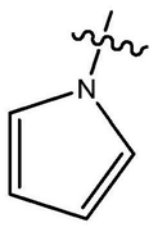
选取代的 C_3 - C_6 环烷基、或任选取代的杂芳基。其中 R_{72} 为任选取代的



任选取代的

C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 卤代烯基、环丙基、卤素取代的环丙基、苯基、 $-C(=O)R_{XA}$ ，其中 R_{XA} 为任选取代的苯基、或任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基。

[0165] 在一些实施方案中, R_{72} 为



在一些实施方案中, R_{72} 为环丙基。在一些实

施方案中, R_{72} 为二氟代环丙基。在一些实施方案中, R_{72} 为 2,2-二氟代环丙基。在一些实施方案中, R_{72} 为 $-C=CF_2$ 。

[0166] R_{20} 和 R_{21} 各自独立地为 H、任选取代的芳基、任选取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_6 支链或非支链烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、 $-(CH_2)_w R_{19}$ 、任选取代的环烷基、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的吡咯啉基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌啶基; 或者 R_{20} 和 R_{21} 一起形成 5-10 元的任选取代的杂环或 5-10 元的任选取代的杂芳基, 其具有与 R_{20} 和 R_{21} 键合的原子;

[0167] R_{22} 各自独立地为 H 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0168] R_{24} 为 H、卤代基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0169] R_{68} 为 H 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0170] R_{69} 为 H 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基, 或者 R_{24} 或 R_{69} 形成 C_3 - C_6 环烷基, 其包括与 R_{24} 或 R_{69} 结合的碳;

[0171] R_{25} 为 H 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0172] R_{26} 为 H 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0173] R_{27} 为 H 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0174] R_{28} 为 H 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0175] R_{29} 为 H、 $-NR_{20}R_{21}$ 、或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0176] R_{33} 为 H 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0177] n 为 0-6 的整数;

[0178] y 为 0-6 的整数;

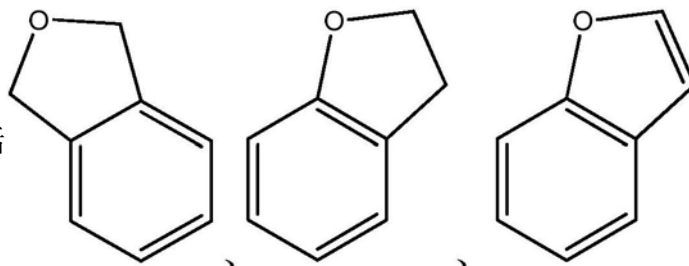
[0179] p 为 0-6 的整数;

[0180] v 为 0-6 的整数; 并且

[0181] 每个 w 为 0-6 的整数。

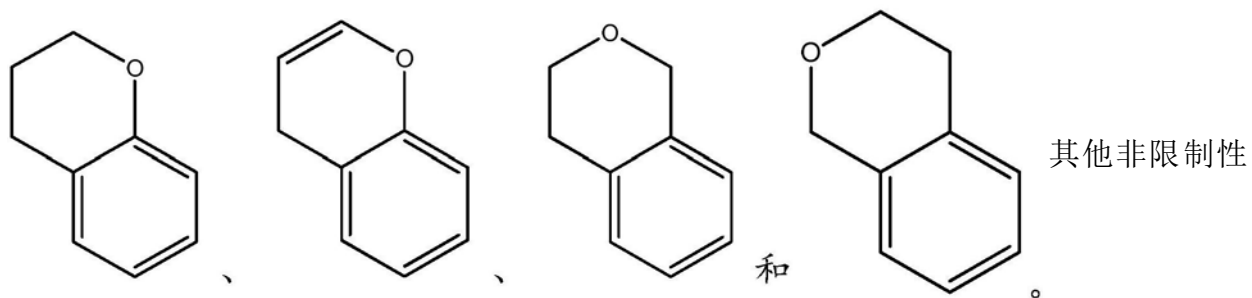
[0182] 如本文所用, 短语“ R_{12} 和 R_{23} 形成与苯环稠合的杂环”是指产生稠环结构的结构。这

种结构的非限制性实例包括

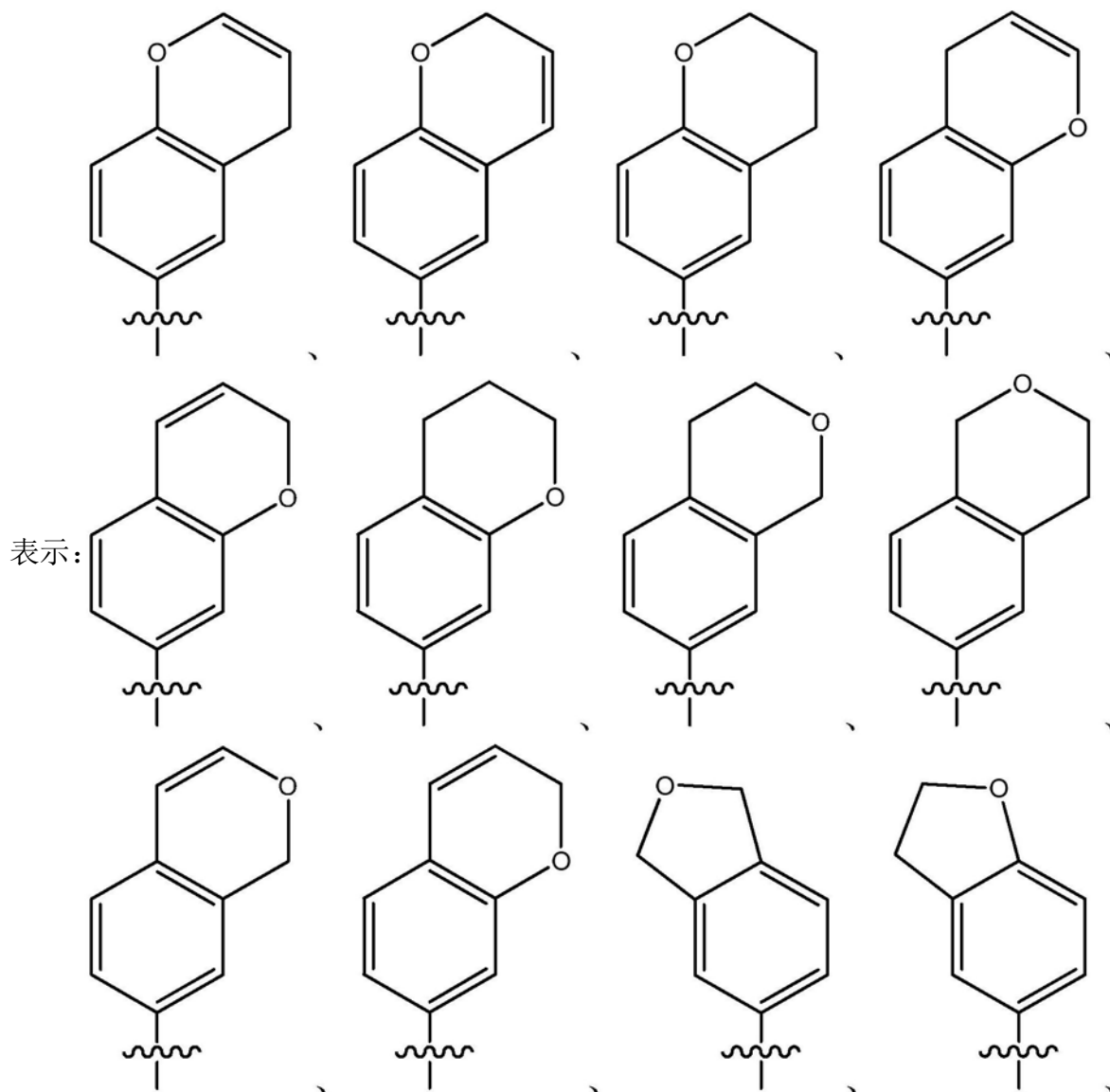


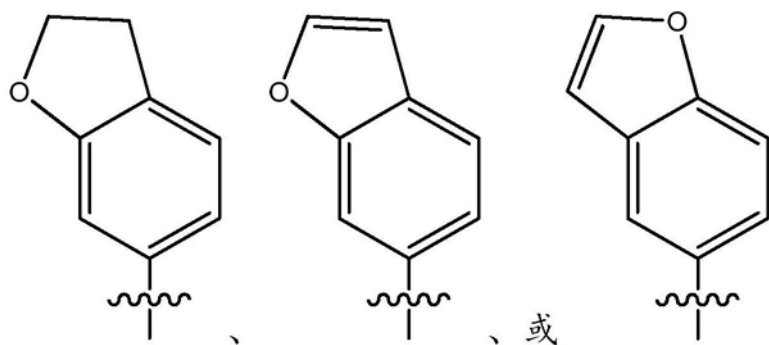
等。在一些

实施方案中, 稠环是本文所示的具有或不具有氧的 6 元环。在一些实施方案中, 稠环是芳族。在一些实施方案中, 稠环不是芳族。例如, 稠环可以形成结构, 其包括但不限于



实例包括苯并呋喃和苯并吡喃。所述结构也可以使用以下式在上下文中与剩余化合物一起

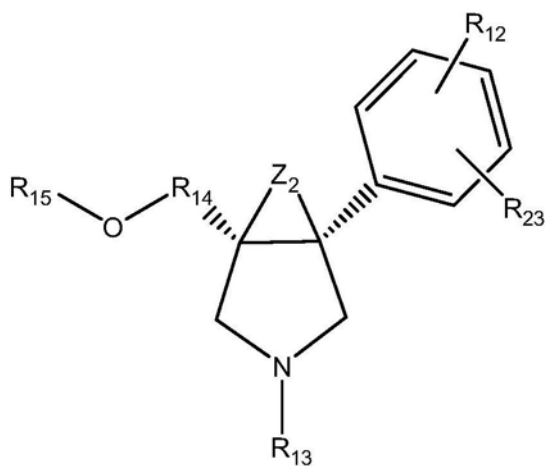




这些是非限制性实例。此类结构

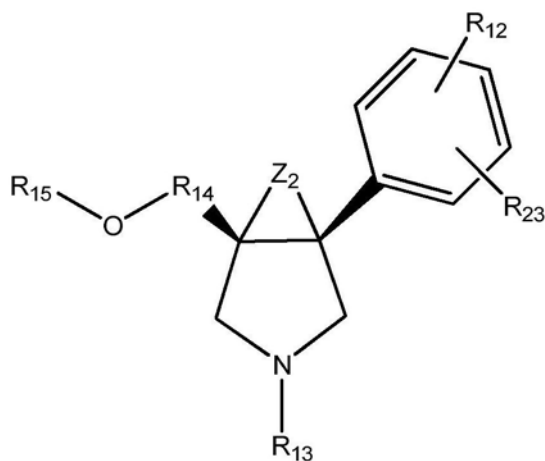
的实例也在图1中示出。耦合的位置可像杂原子一样改变。例如，本实例中所示的氧原子也可以是氮。此外，环结构可被取代。

[0183] 在一些实施方案中，式I的化合物或其药学上可接受的盐具有式Ib或Ic的式



Ib 或

[0184]



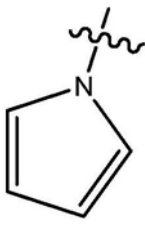
Ic,

[0185] 在式I、Ia、Ib或Ic的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R₁₂为H。

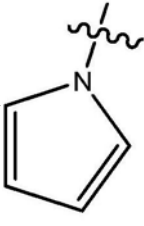
[0186] 在化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R₁₃为H。在一些实施方案中，R₁₃为任选取代的C₁-C₆支链或非支链烷基。在一些实施方案中，取代基为芳基或杂芳基，其也可进一步被取代。在一些实施方案中，R₁₃为-CH₂R₇₂或-CH₂CH₂R₇₂，其中R₇₂为任选取代的芳

基、任选取代的酮、任选取代的C₃-C₆环烷基、或任选取代的杂芳基。

[0187] 在一些实施方案中, R₇₂为任选取代的吡咯烷基或任选取代的咪唑烷基。在一些实

施方案中, R₇₂为任选取代的  环丙基、卤素取代的环丙基、任选取代的C₂-C₆烯基、

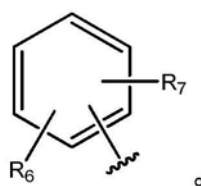
任选取代的C₂-C₆卤代烯基、或苯基、-C(=O)R_{XA}, 其中R_{XA}为任选取代的苯基、或任选取代的

C₁-C₆支链或非支链烷基。在一些实施方案中, R₇₂为  在一些实施方案中, R₇₂为二

氟代环丙基。在一些实施方案中, R₇₂为2,2-二氟代环丙基。

[0188] 在一些实施方案中, R₁₂为H。在一些实施方案中, R₁₂为卤代基。在一些实施方案中, R₁₂为-OR₁₆。在一些实施方案中, R₁₂为-NHSO₂CH₃。在一些实施方案中, R₁₄为任选取代的C₁-C₆支链或非支链烷基。

[0189] 在式I、Ia、Ib、Ic的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R₁₅为



[0190] 在式I、Ia、Ib或Ic的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R₆为H并且R₇为氰基。

[0191] 在式I、Ia、Ib或Ic的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R₆为卤代基并且R₇为氰基。

[0192] 在式I、Ia、Ib或Ic的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R₆为卤代基并且R₇为-C(=O)N(R₁₀)₂。

[0193] 在式I、Ia、Ib或Ic的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R₆为H并且R₇为-C(=O)N(R₁₀)₂。

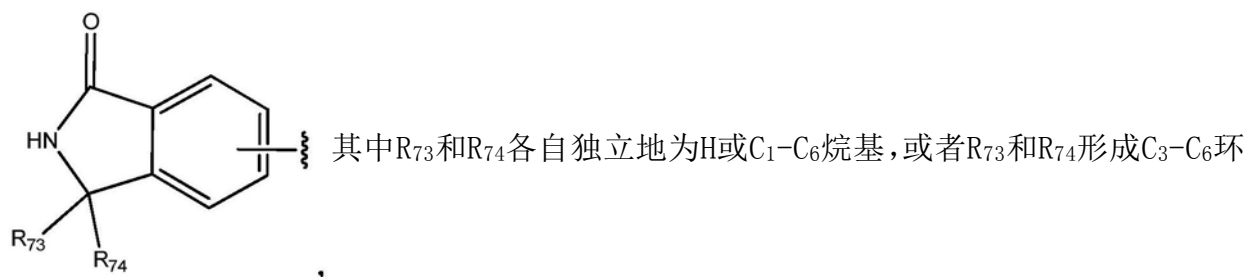
[0194] 在式I、Ia、Ib或Ic的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R₆为H并且R₇为-NHC(=O)R₁₁。

[0195] 在式I、Ia、Ib或Ic的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R₆为H并且R₇为-SO₂NHR₂₂。

[0196] 在式I、Ia、Ib或Ic的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R₆为H并且R₇为任选取代的咪唑。

[0197] 在式I、Ia、Ib或Ic的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R₆为H并且R₇为卤代基。

[0198] 在式I、Ia、Ib或Ic的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R₁₅为



烷基,其包括与 R_{73} 和 R_{74} 结合的碳。

[0199] 在式I、Ia、Ib或Ic的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,所述化合物选自由本文所述的化合物组成的组。

[0200] 本文所述的化合物可根据任何方法制备。本文提供了用于制备本文所述的化合物的方法的实例。本领域的技术人员可修改程序以产生本公开中未具体示例的化合物,而无需过度实验。

[0201] 在一些实施方案中,所述化合物或其盐选自图1或本文(包括但不限于本公开的实施例部分)所述的化合物。

[0202] 尽管本文所述的化合物示出在某些原子周围具有特定的立体化学,诸如顺式或反式,但化合物也可以相反的取向制成或制成外消旋混合物。

[0203] 在一些实施方案中,本发明的实施方案提供了药物组合物,其包含本文所述的任何化合物的化合物或其药学上的盐。

[0204] 本文所述的化合物可以根据本文和实施例所述的方法制成。本文所述的方法可以基于本文所需和所述的化合物进行调整。在一些实施方案中,所述方法根据以下方案进行,其中Q和L是如本文所示和所述的取代基,并且基于本公开对于本领域的技术人员而言将是显而易见的。在一些实施方案中,本方法可用于制成一种或多种如本文所述的化合物,并且对于本领域的技术人员而言将是显而易见的,所述化合物可根据本文所述的方法制成。

[0205] 在一些实施方案中,所述化合物根据本文(包括但不限于本公开的实施例部分)所述的方案制成。可改变条件和温度,或者可根据本文所述的实施例进行合成。本文所述的方案是非限制性合成方案,并且可以修改合成路线,这对于阅读本说明书的本领域的技术人员而言将是显而易见的。

[0206] 所述化合物可用于调节 δ 阿片受体。因此,在一些实施方案中,所述化合物可称为 δ 阿片受体调节化合物。

[0207] 尽管上表或实施例部分中的化合物在某些原子周围示出具有特定的立体化学,诸如顺式或反式,但化合物也可以相反的取向制成或制成外消旋混合物。

[0208] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含本文所述任何化合物的化合物或其药学上的盐。

[0209] 本文所述的化合物可以根据本文和实施例所述的方法制成。本文所述的方法可以基于本文所需和所述的化合物进行调整。在一些实施方案中,所述方法根据以下方案进行,其中Q和L是如本文所示和所述的取代基,并且基于本公开对于本领域的技术人员而言将是显而易见的。在一些实施方案中,本方法可用于制成一种或多种如本文所述的化合物,并且对于本领域的技术人员而言将是显而易见的,所述化合物可根据本文所述的方法制

成。

[0210] 在一些实施方案中,所述化合物根据实施例中所述的方案制成。所述方案可用于制备本文所述的化合物和组合物。可改变条件和温度,或者可根据本文所述的实施例进行合成,其中基于所合成的化合物可以容易地看出修改。

[0211] 可改变条件和温度,诸如本文所述的实施例中所示。这些方案是非限制性合成方案,并且可以修改合成路线,这对于阅读本说明书的本领域的技术人员而言将是显而易见的。

[0212] 本文所述的化合物可以任何常规方式通过它们在其中具有活性的任何途径进行施用。施用可以是全身性的、局部的或口服的。例如,施用可以是但不限于肠胃外、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、透皮、口服、颊面、舌下、或眼部途径、或阴道内、通过吸入、通过贮库注射、或通过植入。施用方式可取决于待靶向或待治疗的病状或疾病。临床医生可根据临床医生已知的方法选择或调整具体的施用途径的选择,以获得所需的临床反应。

[0213] 在一些实施方案中,可能需要将一种或多种化合物或其药学上可接受的盐局部施用于需要治疗的区域。这可通过以下实现,例如但不限于通过在外科手术期间局部输注、局部涂敷(例如在外科手术之后与伤口敷料结合)、通过注射、借助于导管、借助于栓剂或借助于植入物,其中所述植入物是多孔、非多孔或凝胶状材料,其包括膜(如硅橡胶膜)或纤维。

[0214] 本文所述的化合物可单独施用或与其他药物组合(同时或连续)施用。例如,所述化合物可与其他镇痛药、抗抑郁药、抗焦虑化合物、抗膀胱过度活动化合物、用于治疗帕金森的化合物等组合施用。在一些实施方案中,所述化合物可与其他PTSD治疗剂组合施用。其他药物或药剂的实例是本领域的技术人员已知的,并且包括但不限于本文所述的那些。

[0215] 施用的手段和方法是本领域已知的,并且技术人员可以参考各种药理学参考指导(参见例如,Modern Pharmaceuticals,Banker和Rhodes,Marcel Dekker,Inc.(1979);以及Goodman&Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics,第6版MacMillan Publishing Co.,New York(1980))。

[0216] 待施用的化合物的量是治疗有效的量。将要施用的剂量取决于所治疗的受试者的特性,例如,所治疗的具体动物、年龄、体重、健康状况、同时治疗的类型(如果有的话)和治疗频率,并且可由本领域技术人员(例如,临床医师)容易地确定。可根据上述因素使用和调节(即,增加或减少)鱼精蛋白的标准剂量。临床医生可根据临床医生已知的方法选择或调整或滴定具体的给药方案的选择,以获得所需的临床反应。

[0217] 本文所述的化合物在治疗和/或预防特定疾病、病状或病症中有效的量将取决于疾病、病状或病症的性质和程度,并且可通过标准临床技术来确定。此外,可任选地采用体外或体内测定以帮助鉴定最佳剂量范围。组合物中待采用的精确剂量还将取决于施用途径以及病症的严重程度,并且应根据执业医师的判断和每位患者的情况来决定。然而,口服施用的合适剂量范围一般为约0.001毫克至约200毫克/千克体重、约0.01毫克至约100毫克/千克体重、约0.01毫克至约70毫克/千克体重、约0.1毫克至约50毫克/千克体重、0.5毫克至约20毫克/千克体重或约1毫克至约10毫克/千克体重。在一些实施方案中,口服剂量为约5毫克/千克体重。

[0218] 在一些实施方案中,静脉内(i.v.)施用的合适剂量范围为约0.01mg至约500mg/kg体重、约0.1mg至约100mg/kg体重、约1mg至约50mg/kg体重或约10mg至约35mg/kg体重。其他

施用方式的合适剂量范围可基于本领域的技术人员已知的前述剂量来计算。例如,鼻内施用、经粘膜施用、皮内施用、肌肉内施用、腹膜内施用、皮下施用、硬膜外施用、舌下施用、脑内施用、阴道内施用、透皮施用或通过吸入施用的推荐剂量范围为约0.001mg至约200mg/kg体重、约0.01mg至约100mg/kg体重、约0.1mg至约50mg/kg体重或约1mg至约20mg/kg体重。有效剂量可从由体外或动物模型测试系统得到的剂量-反应曲线外推而来。此类动物模型和系统在本领域中是熟知的。

[0219] 本文所述的化合物可被配制用于通过注射(诸如通过推注或连续输注)进行肠胃外施用。化合物可在约15分钟至约24小时的时间段内通过皮下连续输注来施用。注射制剂可以单位剂型来呈现,诸如在安瓿或多剂量容器中,其中任选地加入防腐剂。组合物可采用诸如于油性或水性媒剂中的混悬液、溶液或乳液等形式,并且可含有配制剂,如混悬剂、稳定剂和/或分散剂。在一些实施方案中,可注射剂呈皮下或肌肉内注射的短效、长效形式或植入物和球丸形式。在一些实施方案中,肠胃外剂型呈溶液、悬浮液、乳液或干粉的形式。

[0220] 对于口服施用,本文所述的化合物可通过将化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体组合来配制。此类载体使得化合物能够被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、乳液、液体、凝胶、糖浆、扁囊剂(caches)、球丸、粉末、颗粒剂、浆液、锭剂、水性或油性悬浮液等,用于由待治疗的患者的口服摄入。用于口服使用的药物制备剂可通过以下获得:例如,加入固体赋形剂,任选地研磨所得混合物,并且(如果需要)在加入合适的助剂之后,加工颗粒剂的混合物以获得片剂或糖衣丸核芯。合适的赋形剂包括(但不限于)填充剂,如糖,包括但不限于乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可加入崩解剂,诸如但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐(诸如海藻酸钠)。

[0221] 口服施用的组合物可含有一种或多种任选的试剂以提供药学上适口的制备剂,所述试剂例如,甜味剂,诸如果糖、阿斯巴甜或糖精;调味剂,诸如薄荷、冬青油或樱桃;着色剂;以及防腐剂。此外,在呈片剂或丸剂形式的情况下,可对组合物进行包衣以在胃肠道内延迟崩解和吸收,从而在延长的时间段内提供持续作用。包围渗透活性驱动化合物的选择透过性膜也适用于口服施用的化合物。口服组合物可包括标准媒介物,诸如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。此类媒介物合适地为药用级。

[0222] 糖衣丸核芯可具有合适涂层。出于此目的,可使用浓集的糖溶液,所述糖溶液可任选含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇、和/或二氧化钛、漆溶液、以及适合的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料加入到片剂或糖衣丸包衣中以用于鉴别或表征不同的活性化合物剂量组合。

[0223] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合型胶囊(push-fit capsule)以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨糖醇)制成的软密封型胶囊。所述推入-配合型胶囊可以含有与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁以及任选地稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮于合适液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可添加稳定剂。

[0224] 对于颊面施用,组合物可采用诸如以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0225] 对于通过吸入施用,本文所述的化合物可在使用合适的推进剂(诸如,二氯代二氟

代甲烷、三氯代氟代甲烷、二氯代四氟代乙烷、二氧化碳或其他合适的气体)的情况下通过加压包装或喷雾器以气溶胶喷雾的形式进行递送。在加压气溶胶的情况下,剂量单位可通过提供阀以递送计量的量来确定。可配制含有化合物和合适的粉末基质(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物的用于在吸入器或吹入器中使用的胶囊和诸如明胶的药筒。

[0226] 本文所述的化合物还可被配制成直肠组合物,诸如含有常规栓剂基质(诸如可可脂或其他甘油酯)的诸如栓剂或保留灌肠剂。本文所述的化合物还可被配制成阴道组合物,诸如阴道乳膏、栓剂、阴道栓、阴道环和子宫内装置。

[0227] 在透皮施用中,所述化合物可应用于膏药,或可通过随后提供给生物体的透皮、治疗性系统来应用。在一些实施方案中,所述化合物存在于乳膏、溶液、粉末、流体乳液、流体悬浮液、半固体、膏剂、糊剂、凝胶、凝胶剂和泡沫中,或者存在于含有以上任一种的贴剂中。

[0228] 本文所述的化合物还可被配制为贮库制备剂。这些长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射来施用。贮库注射可约1至约6个月或更长时间间隔来施用。因此,例如,所述化合物可与合适的聚合物材料或疏水性材料一起配制(例如配制为在可接受的油中的乳液)或与离子交换树脂一起配制,或者配制为微溶的衍生物,例如,配制为微溶盐。

[0229] 在一些实施方案中,所述化合物可在控释系统中递送。在一个实施方案中,可使用泵(参见Langer,如上;Sefton,CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.,1987,14,201;Buchwald等,Surgery,1980,88,507;Saudek等,N.Engl.J.Med.,1989,321,574)。在一些实施方案中,可使用聚合物材料(参见Medical Applications of Controlled Release,Langer和Wise(编),CRC Pres.,Boca Raton,Fla.(1974);Controlled Drug Bioavailability,Drug Product Design and Performance,Smolen和Ball(编),Wiley,New York(1984);Ranger等,J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.,1983,23,61;还参见Levy等,Science,1985,228,190;During等,Ann.Neurol.,1989,25,351;Howard等,J.Neurosurg.,1989,71,105)。在又一实施方案中,控释系统可放置在邻近本文所述的化合物的靶标(诸如肝脏)处,因此仅需要全身剂量的一部分(参见例如,Goodson,Medical Applications of Controlled Release,同上,第2卷,第115-138页(1984))。可使用Langer,Science,1990,249,1527-1533的综述中讨论的其他控释系统。

[0230] 在本领域中还已知,化合物可与药学上可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水性媒介物、水溶性媒介物、乳化剂、缓冲剂、湿润剂、保湿液、增溶剂、防腐剂等一起包含于此类制剂中。药物组合物还可包含合适的固相或胶相载体或赋形剂。此类载体或赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物(诸如聚乙二醇)。在一些实施方案中,本文所述的化合物可与药剂一起使用,所述药剂包括但不限于局部镇痛药(例如,利多卡因)、屏障装置(例如,Gelclair)或冲洗剂(例如,Caphosol)。

[0231] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可在囊泡(特别是脂质体)中递送(参见,Langer,Science,1990,249,1527-1533;Treat等,Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer,Lopez-Berestein和Fidler(编),Liss,New York,第353-365页(1989);Lopez-Berestein,ibid.,第317-327页;总体上参见ibid.)。

[0232] 合适的组合物包括但不限于口服非吸收组合物。合适的组合物还包括但不限于盐

水、水、环糊精溶液和pH 3-9的缓冲溶液。

[0233] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可与许多赋形剂一起配制,所述赋形剂包括但不限于纯化水、丙二醇、PEG 400、甘油、DMA、乙醇、苯甲醇、柠檬酸/柠檬酸钠(pH 3)、柠檬酸/柠檬酸钠(pH 5)、三(羟甲基)氨基甲烷HCl(pH 7.0)、0.9%盐水和1.2%盐水、以及其任何组合。在一些实施方案中,赋形剂选自丙二醇、纯净水和甘油。

[0234] 在一些实施方案中,可将制剂冻干成固体并在使用前例如用水重构。

[0235] 当施用于哺乳动物(例如,施用于动物用于兽医用途或施用于人用于临床用途)时,所述化合物可以分离的形式来施用。

[0236] 当施用于人时,所述化合物可以是无菌的。当静脉内施用具有式I的化合物时,水是合适的载体。盐水溶液和右旋糖水溶液以及甘油溶液也可用作液体载体,特别是用于可注射溶液。适合的药物载体还包括赋形剂,诸如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂乳粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。如果需要,本组合物还可含有少量润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。

[0237] 本文所述的组合物可采用以下形式:溶液、悬浮液、乳液、片剂、丸剂、球丸、胶囊、含有液体的胶囊、粉末、缓释制剂、栓剂、气溶胶、喷雾剂、悬浮液或适合使用的任何其他形式。Remington's Pharmaceutical Sciences, A.R. Gennaro (编) Mack Publishing Co中描述了合适的药物载体的实例。

[0238] 在一些实施方案中,所述化合物根据常规程序配制为适于向人施用的药物组合物。通常,化合物是无菌等渗水性缓冲液中的溶液。必要时,组合物还可包含增溶剂。用于静脉内施用的组合物可任选地包含局部麻醉剂(诸如利多卡因)以减轻注射部位的疼痛。一般来说,所述成分单独或混合在一起以单位剂型(例如作为干燥冻干粉末或无水浓缩物)提供于指示活性剂的量的密闭容器(如安瓿或药囊)中。在化合物将通过输注施用的情况下,其可以例如用含有无菌药用级水或盐水的输注瓶来分配。当化合物通过注射施用,可提供注射用无菌水或盐水的安瓿使得成分可在施用之前进行混合。

[0239] 药物组合物可呈单位剂型。在这种形式中,组合物可被分成含有适量活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制备剂,所述包装含有离散量的制备剂,例如在小瓶或安瓿中的包装片剂、胶囊和粉末。单位剂型还可以是胶囊、扁囊剂、或片剂本身,或者它可以是适当数量的任何这些包装形式。

[0240] 在一些实施方案中,本发明的组合物呈液体形式,其中活性剂(即,本文公开的表面两亲性聚合物或低聚物中的一种)存在于溶液、悬浮液中,或作为乳液或溶液/悬浮液存在。在一些实施方案中,液体组合物呈凝胶形式。在其他实施方案中,液体组合物是水性的。在其他实施方案中,所述组合物呈软膏的形式。

[0241] 在一些实施方案中,所述组合物呈固体制品的形式。例如,在一些实施方案中,眼科用组合物是固体制品,其可以插入眼睛中的合适位置,诸如眼睛和眼睑之间或结膜囊中,所述组合物在其中释放活性,如在以下中所述:美国专利号3,863,633;美国专利号3,867,519;美国专利号3,868,445;美国专利号3,960,150;美国专利号3,963,025;美国专利号4,186,184;美国专利号4,303,637;美国专利号5,443,505;和美国专利号5,869,079。通常是从这种制品中通过淋洗角膜表面的泪液释放到角膜,或直接释放到角膜本身,所述固体制品通常与角膜本身紧密接触。适于以这种方式植入眼睛中的固体制品一般主要由聚合物组

成,并且可以是可生物侵蚀的或不可生物侵蚀的。可用于根据本发明制备携带抗微生物的表面两亲性聚合物或低聚物活性剂中的一种或多种的眼植入物的可生物侵蚀的聚合物包括但不限于脂族聚酯(诸如聚(乙交酯)、聚(丙交酯)、聚(ϵ -己内酯)、聚(羟基丁酸酯)和聚(羟基戊酸酯)的聚合物和共聚物)、聚氨基酸、聚原酸酯、聚酐、脂族聚碳酸酯和聚醚内酯。合适的不可生物侵蚀的聚合物包括有机硅弹性体。

[0242] 本文所述的组合物可含有防腐剂。合适的防腐剂包括但不限于含汞物质,诸如苯汞盐(例如乙酸苯汞、硼酸苯汞和硝酸苯汞)和硫柳汞;稳定化的二氧化氯;季铵化合物,诸如苯扎氯铵、十六烷基三甲基溴化铵和十六烷基氯化吡啶鎓;咪唑烷基脲;对羟基苯甲酸酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯及其盐;苯氧基乙醇;氯代苯氧基乙醇;苯氧基丙醇;氯代丁醇;氯甲酚;苯乙醇;EDTA二钠;以及山梨酸及其盐。

[0243] 任选地,一种或多种稳定剂可包含在组合物中,以在需要时增强化学稳定性。合适的稳定剂包括但不限于螯合剂或络合剂,例如钙络合剂乙二胺四乙酸(EDTA)。例如,适当量的EDTA或其盐(例如二钠盐)可包含在组合物中,以络合过量的钙离子并防止在储存期间形成凝胶。EDTA或其盐可适当地以约0.01%至约0.5%的量包含在内。在含有除EDTA之外的防腐剂的那些实施方案中,EDTA或其盐,更具体地是EDTA二钠,可以约0.025重量%至约0.1重量%的量存在。

[0244] 一种或多种抗氧化剂也可包含在组合物中。合适的抗氧化剂包括但不限于抗坏血酸、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钠、乙酰半胱氨酸、聚季铵盐-1、苯扎氯铵、硫柳汞、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯乙醇、乙二胺四乙酸二钠、山梨酸或本领域的技术人员已知的其他试剂。此类防腐剂通常以约0.001重量%至约1.0重量%的含量使用。

[0245] 在一些实施方案中,化合物至少部分地通过可接受的增溶剂来增溶。某些可接受的非离子表面活性剂(例如,聚山梨醇酯80)可用作增溶剂,眼科上可接受的二醇、聚乙二醇(例如,聚乙二醇400(PEG-400))和二醇醚也可用作增溶剂。

[0246] 用于溶液和溶液/悬浮液组合物的合适的增溶剂是环糊精。合适的环糊精可选自 α -环糊精、 β -环糊精、

[0247] γ -环糊精、烷基环糊精(例如,甲基- β -环糊精、二甲基- β -环糊精、二乙基- β -环糊精)、羟烷基环糊精(例如,羟乙基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精)、羧基-烷基环糊精(例如,羧甲基- β -环糊精)、磺烷基醚环糊精(例如,磺丁基醚- β -环糊精)等。在Rajewski等, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1996, 85, 1155-1159中综述了环糊精的眼科应用。

[0248] 在一些实施方案中,所述组合物任选地含有悬浮剂。例如,在其中组合物是水性悬浮液或溶液/悬浮液的那些实施方案中,组合物可含有一种或多种聚合物作为悬浮剂。可用的聚合物包括但不限于水溶性聚合物,诸如纤维素聚合物(例如,羟丙基甲基纤维素)和水不溶性聚合物(例如,交联的含羧基的聚合物)。

[0249] 一种或多种可接受的pH调节剂和/或缓冲剂可包含在组合物中,所述pH调节剂和/或缓冲剂包括酸,诸如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱,诸如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟甲基氨基甲烷;和缓冲液,诸如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。此类酸、碱和缓冲剂以将组合物的pH维持在可接受范围内所需的量包含在内。

[0250] 一种或多种可接受的盐可以使组合物的重重量克分子渗透浓度达到可接受范围所需的量包含在本发明的组合物中。此类盐包括但不限于具有钠、钾或铵阳离子和氯、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐。在一些实施方案中，盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。在一些实施方案中，所述盐是氯化钠。

[0251] 任选地，一种或多种可接受的表面活性剂，优选非离子表面活性剂或共溶剂，包含在组合物中，以增强组合物的组分的溶解度、或赋予物理稳定性、或用于其他目的。合适的非离子表面活性剂包括但不限于聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油，例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油；和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚，例如辛苯聚醇10，辛苯聚醇40；聚山梨醇酯20、60和80；聚氧乙烯/聚氧丙烯表面活性剂(例如，**Pluronic®**F-68、F84和P-103)；环糊精；或本领域的技术人员已知的其他试剂。通常，此类共溶剂或表面活性剂以约0.01重量%至约2重量%的含量在组合物中使用。

[0252] 本发明还提供了药物包装或试剂盒，其包含填充有一种或多种本文所述的化合物的一个或多个容器。任选地，与所述容器相关的可以是由管制医药或生物产品的制造、使用或销售的政府机构开具的呈表格形式的报告书，所述报告书反映了由制造、使用或销售机构对于向人施用治疗本文所述的病状、疾病或病症的批准。在一些实施方案中，所述试剂盒含有多于一种的本文所述的化合物。在一些实施方案中，所述试剂盒包含呈单一可注射剂型的本文所述的化合物，诸如可注射装置(诸如带针头的注射器)内的单一剂量。

[0253] 已发现 δ 阿片受体的调节是脑病症的治疗靶标。(Trends Pharmacol Sci.2011年32月;10(10):581-90.Epub 2011Sep 17)。具体地，临床前数据已证实 δ 阿片受体活化可减轻持久性疼痛并改进负面情绪状态。(同上)。还发现 δ 阿片受体调节化合物具有抗焦虑活性。(J Pharmacol Exp Ther.2011Jul;338(1):195-204.Epub 2011Mar 28.)。因此，本文所述的化合物可用于治疗脑病症，诸如抑郁症、帕金森病或焦虑症。所述化合物也可用于治疗疼痛。所述化合物还可用于治疗膀胱过度活动症。

[0254] 本发明还提供了在受试者中治疗以下疾病的方法：疼痛(包括但不限于神经性疼痛)、偏头痛(慢性或急性偏头痛)、头痛(例如，发作性、慢性、急性、丛集性头痛等)、帕金森病、抑郁症、难治性抑郁症、焦虑症、膀胱过度活动症、包括但不限于重度抑郁症、治疗抵抗性焦虑症、创伤后应激障碍、神经性疼痛(包括糖尿病性周围神经病、疱疹后神经痛、化疗诱导的神经性疼痛、预防化学疗法诱导的神经病、预防化疗诱导的神经性疼痛、三叉神经痛)、炎性疼痛(包括骨关节炎、类风湿性关节炎)、瑞特综合征、自闭症谱系障碍、偏头痛、丛集性头痛、急性流产治疗、预防急性间歇性偏头痛、预防慢性偏头痛、治疗发作性和慢性丛集性头痛、预防发作性和慢性丛集性头痛、腓骨肌萎缩症、创伤性脑损伤、纤维肌痛、中风、急性缺血综合征、缺血/再灌注损伤、药物滥用干预和/或治疗酗酒，所述方法包括向受试者施用一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或者其药物组合物。在一些实施方案中，所述受试者是对此类治疗有需要的受试者。如本文所述，在一些实施方案中，所述受试者是哺乳动物，诸如但不限于人。

[0255] 本发明还提供了一种或多种上述化合物或其药学上可接受的盐，或者包含一种或多种上述化合物的药物组合物，其用于在受试者(诸如哺乳动物或人)中治疗以下疾病的方法：疼痛(包括但不限于神经性疼痛)、偏头痛(慢性或急性偏头痛)、头痛(例如，发作性、慢

性、急性、丛集性头痛等)、帕金森病、抑郁症、难治性抑郁症、焦虑症、膀胱过度活动症、包括但不限于重度抑郁症、治疗抵抗性焦虑症、创伤后应激障碍、神经性疼痛(包括糖尿病性周围神经病、疱疹后神经痛、化疗诱导的神经性疼痛、预防化学疗法诱导的神经病、预防化疗诱导的神经性疼痛、三叉神经痛)、炎性疼痛(包括骨关节炎、类风湿性关节炎)、瑞特综合征、自闭症谱系障碍、偏头痛、丛集性头痛、急性流产治疗、预防急性间歇性偏头痛、预防慢性偏头痛、治疗发作性和慢性丛集性头痛、预防发作性和慢性丛集性头痛、腓骨肌萎缩症、创伤性脑损伤、纤维肌痛、中风、急性缺血综合征、缺血/再灌注损伤、药物滥用干预和/或治疗酗酒。在一些实施方案中,所述化合物用于在对其有需要的受试者(例如,哺乳动物或人和本文所述的其他受试者)中治疗以下疾病的方法:疼痛(包括但不限于神经性疼痛)、偏头痛(慢性或急性偏头痛)、头痛(例如,发作性、慢性、急性、丛集性头痛等)、帕金森病、抑郁症、难治性抑郁症、焦虑症、膀胱过度活动症、包括但不限于重度抑郁症、治疗抵抗性焦虑症、创伤后应激障碍、神经性疼痛(包括糖尿病性周围神经病、疱疹后神经痛、化疗诱导的神经性疼痛、预防化学疗法诱导的神经病、预防化疗诱导的神经性疼痛、三叉神经痛)、炎性疼痛(包括骨关节炎、类风湿性关节炎)、瑞特综合征、自闭症谱系障碍、偏头痛、丛集性头痛、急性流产治疗、预防急性间歇性偏头痛、预防慢性偏头痛、治疗发作性和慢性丛集性头痛、预防发作性和慢性丛集性头痛、腓骨肌萎缩症、创伤性脑损伤、纤维肌痛、中风、急性缺血综合征、缺血/再灌注损伤、药物滥用干预和/或治疗酗酒。

[0256] 本发明还提供一种或多种上述化合物或其药学上可接受的盐,或者包含一种或多种上述化合物的药物组合物,其用于制造用于在诸如本文所述的受试者中治疗以下疾病的方法的药物:疼痛(包括但不限于神经性疼痛)、偏头痛(慢性或急性偏头痛)、头痛(例如,发作性、慢性、急性、丛集性头痛等)、帕金森病、抑郁症、难治性抑郁症、焦虑症、膀胱过度活动症、包括但不限于重度抑郁症、治疗抵抗性焦虑症、创伤后应激障碍、神经性疼痛(包括糖尿病性周围神经病、疱疹后神经痛、化疗诱导的神经性疼痛、预防化学疗法诱导的神经病、预防化疗诱导的神经性疼痛、三叉神经痛)、炎性疼痛(包括骨关节炎、类风湿性关节炎)、瑞特综合征、自闭症谱系障碍、偏头痛、丛集性头痛、急性流产治疗、预防急性间歇性偏头痛、预防慢性偏头痛、治疗发作性和慢性丛集性头痛、预防发作性和慢性丛集性头痛、腓骨肌萎缩症、创伤性脑损伤、纤维肌痛、中风、急性缺血综合征、缺血/再灌注损伤、药物滥用干预和/或治疗酗酒。在一些实施方案中,所述哺乳动物是对其有需要的哺乳动物。

[0257] 本发明还提供了一种或多种上述化合物或其药学上可接受的盐,或者包含一种或多种上述化合物的药物组合物在调节 δ 阿片受体中的用途。在一些实施方案中,所述化合物、其药学上可接受的盐或者其药物组合物调节 δ 阿片受体的 β 抑制蛋白调节途径。在一些实施方案中,所述化合物、其药学上可接受的盐或者其药物组合物调节 δ 阿片受体的G蛋白调节途径。

[0258] 如本文所用,“调节”可以指特定活性的抑制或增强。例如, δ 阿片受体的调节可以指G蛋白介导的 δ 阿片受体途径的抑制和/或活化。在一些实施方案中,调节是指 β 抑制蛋白介导的 δ 阿片受体途径的抑制和/或活化。 δ 阿片受体的活性可通过包括但不限于本文所述的方法的任何方法进行测量。

[0259] 本文所述的化合物是 δ 阿片受体(DOR)的激动剂或拮抗剂。可使用本领域已知的用于检测DOR介导的信号传导或DOR活性或者此类信号传导/活性的不存在的任何测定来测量

所述化合物刺激或抑制DOR介导的信号传导的能力。“DOR活性”是指DOR转导信号的能力。通过将DOR(或嵌合DOR)偶联至下游效应子(诸如腺苷酸环化酶),可以例如在异源性细胞中测量此类活性。

[0260] 如本文所用,“天然配体诱导的活性”是指DOR通过DOR的天然配体的活化。可使用任意数量的测量DOR活性的端值来评估活性。

[0261] 一般来说,用于测试调节DOR介导的信号转导的化合物的测定包括确定间接或直接受DOR影响(例如功能、物理或化学影响)的任何参数。

[0262] 将包含用潜在活化剂、抑制剂或调节剂处理的DOR的样品或测定与不含抑制剂、活化剂或调节剂的对照样品进行比较,以检查抑制程度。指定对照样品(未用抑制剂处理)的相对OR活性值为100%。当OR活性值相对于对照为约80%、50%或25%时,实现了DOR的抑制。当DOR活性值相对于对照(未用活化剂处理)为110%、150%或200%-500%(即相对于对照高二至五倍)或1000%-3000%或更高时,实现了DOR的活化。

[0263] 所述化合物对DOR功能的影响可通过检查上述任何参数来测量。影响DOR活性的任何合适的生理变化可用于评估化合物对DOR和天然配体介导的DOR活性的影响。当使用完整细胞或动物确定功能结果时,还可测量多种作用,诸如细胞内第二信使(诸如cAMP)的变化。

[0264] 在一些实施方案中,所述化合物或其盐选择性地抑制 β 抑制蛋白介导的 δ 阿片受体途径。在一些实施方案中,所述化合物或其盐选择性地抑制cAMP介导的 δ 阿片受体途径。在一些实施方案中,所述化合物或其盐选择性地活化 β 抑制蛋白介导的 δ 阿片受体途径。在一些实施方案中,所述化合物或其盐选择性地活化cAMP介导的 δ 阿片受体途径。

[0265] 可使用如本文所述的重组或天然存在的DOR多肽来测试DOR活性的调节剂。蛋白质可被分离,在细胞中表达,在来源于细胞的膜中表达,在组织中或在动物中表达。例如,神经元细胞、免疫系统的细胞、转化细胞或膜可用于测试上述GPCR多肽。调节使用本文所述的体外或体内测定中的一种来测试。还可使用嵌合分子在体外用可溶性或固态反应来检查信号转导,所述嵌合分子诸如与异源性信号转导结构域共价连接的受体的细胞外结构域,或与受体的跨膜结构域和/或细胞质结构域共价连接的异源性细胞外结构域。此外,目标蛋白质的配体结合结构域可在体外用于可溶性或固态反应,以测定配体结合。

[0266] 可以多种形式测试与DOR、结构域或嵌合蛋白结合的配体。结合可以在溶液中、双层膜中、附着于固相、在脂质单层中或在囊泡中进行。例如,在测定中,天然配体与其受体的结合是在候选调节剂(诸如本文所述的化合物)存在下测量的。或者,可在天然配体的存在下测量候选调节剂的结合。通常,使用测量化合物与天然配体竞争与受体结合的能力的竞争性测定。可通过测量例如光谱特性(例如,荧光、吸光度、折射率)的变化、流体动力学(例如,形状)变化或者色谱性质或溶解度性质的变化来测试结合。

[0267] 还可使用涉及 β 抑制蛋白募集的测定来测量化合物的活性。 β 抑制蛋白用作调节蛋白,其分布在未活化细胞的整个细胞质中。与适当的DOR结合的配体与 β 抑制蛋白从细胞质向细胞表面的重新分布相关,其中所述 β 抑制蛋白与DOR相关。因此,可通过监测细胞表面的 β 抑制蛋白募集来评估受体活化以及候选调节剂对配体诱导的受体活化的影响。这通常通过将标记的 β 抑制蛋白融合蛋白(例如, β 抑制蛋白-绿色荧光蛋白(GFP))转染到细胞中并使用共聚焦显微镜监测其分布来进行(参见例如,Groarke等,J.Biol.Chem.274(33):23263-23269(1999))。

[0268] 可用于评价活细胞中DOR-蛋白质相互作用的另一种技术涉及生物发光共振能量转移(BRET)。关于BRET的详细讨论可见于Kroeger等,J.Biol.Chem.,276(16):12736-43(2001)。

[0269] 其他测定可涉及确定受体的活性,所述受体在通过配体结合进行活化时,通过活化或抑制下游效应子(诸如腺苷酸环化酶),导致细胞内环核苷酸(例如,cAMP)的水平变化。在一个实施方案中,可使用免疫测定来测量细胞内cAMP的变化。Offermanns和Simon,J.Biol.Chem.270:15175-15180(1995)中所述的方法可用于确定cAMP的水平。此外,Felley-Bosco等,Am.J.Resp.Cell and Mol.Biol.11:159-164(1994)中所述的方法可用于确定cGMP的水平。此外,用于测量cAMP的测定试剂盒描述于美国专利号4,115,538,所述专利以引用方式并入本文。

[0270] 在另一个实施方案中,可测量转录水平以评估测试化合物对配体诱导的信号转导的影响。将含有目标蛋白质的宿主细胞在天然配体存在下与测试化合物接触足够的时间以实现任何相互作用,并且然后测量基因表达的水平。实现此类相互作用的时间量可凭经验来确定,诸如通过运行时间过程并测量作为时间的函数的转录水平来确定。转录量可通过使用本领域的技术人员已知的任何合适的方法来测量。例如,可使用northern印迹检测目标蛋白质的mRNA表达,或者可使用免疫测定来鉴定它们的多肽产物。或者,可使用如美国专利号5,436,128中所述的使用报告基因的基于转录的测定,所述专利以引用方式并入本文。报告基因可以是例如氯霉素乙酰转移酶、萤火虫荧光素酶、细菌荧光素酶、 β -半乳糖苷酶和碱性磷酸酶。此外,目标蛋白质可通过附着于第二报告基因(诸如绿色荧光蛋白)而用作间接报告基因(参见例如,Mistili和Spector,Nature Biotechnology15:961-964(1997))。

[0271] 然后将转录量与不存在测试化合物时相同细胞中的转录量进行比较,或者可将其与缺乏目标蛋白质的基本上相同的细胞中的转录量进行比较。基本上相同的细胞可以来源于相同细胞,其制备重组细胞,但是未通过引入异源性DNA而进行修饰。转录量的任何差异都表明测试化合物以某种方式改变了目标蛋白质的活性。

[0272] 还可使用另外的测定。例如,化合物的活性可在基于细胞的测定中进行测量。例如,可将编码 δ 阿片受体的核酸分子(登录号NP_000902)掺入表达载体中并转染或转化到细胞中。在一些实施方案中,表达载体是质粒或病毒。在一些实施方案中,核酸分子的表达可操作地连接到启动子。启动子可以是组成型的或响应于药物或其他反应元件,使得可以控制表达。表达载体的类型并不重要,并且可使用适用于细胞类型的任何表达载体。在一些实施方案中,质粒是pCMV-ProLink。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,细胞是中国仓鼠卵巢(CHO-1)细胞。在一些实施方案中,细胞是EA-抑制蛋白亲本系CHO-1细胞,其可购自DiscoverX Corporation(Fremont,CA)。受体的表达可以是稳定的,使得可以选择稳定的细胞系。可对常规方法进行稳定表达受体细胞系的选择,诸如选择在G418(遗传霉素)下的表达。受体的表达也可以是瞬时的。

[0273] 在细胞中表达受体之后,可在适当的细胞板中的适当培养基中培养所述细胞。可将细胞例如以5000-10000个细胞/孔接种在384孔板中。在一些实施方案中,细胞以约1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000或10000个细胞/孔进行接种。所述板可具有任何数量的孔,并且可对应地修改细胞的数量。

[0274] 在一些实施方案中,为了测量受体介导的cAMP活性,可通过测量细胞内cAMP的变

化来确定反应。cAMP可通过任何已知的方法或试剂盒来测量。可使用的试剂盒的实例包括但不限于基于时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 的CisBio HTRF cAMP HiRange试剂盒 (目录号62AM6PEJ)。可使化合物 (例如, 测试或对照化合物) 与细胞接触一段时间, 并且然后测量cAMP。

[0275] 在一些实施方案中, 测量化合物对受体的 β 抑制蛋白活性的影响。所述活性可通过任何方法或试剂盒来测量。例如, 使用DiscoverX β 抑制蛋白PathHunter检测试剂盒 (目录号93-0001) 来确定 β 抑制蛋白的募集或活性。在本系统中, β 抑制蛋白与 β -乳糖苷酶的N-末端缺失突变体 (称为EA的酶受体) 融合, 并且目标GPCR与较小的 (42个氨基酸) 弱互补片段 (称为ProLink™) 融合。在稳定表达这些融合蛋白的细胞中, 配体刺激导致 β 抑制蛋白与ProLink标记的GPCR的相互作用, 从而迫使两个 β 半乳糖苷酶片段互补并导致形成将底物转化为可检测信号的功能性酶。增强这种活性的化合物将导致功能性酶的增加以及可检测信号的增加。抑制这种活性的化合物将降低可检测信号。化合物也可能对 β 抑制蛋白募集没有影响。

[0276] 本发明还提供了一种或多种上述化合物或其药学上可接受的盐或者包含一种或多种上述化合物的药物组合物在受试者或对其有需要的受试者 (诸如本文所述的那些受试者) 中治疗以下疾病的方法中的用途: 疼痛 (包括但不限于神经性疼痛)、偏头痛 (慢性或急性偏头痛)、头痛 (例如, 发作性、慢性、急性、丛集性头痛等)、帕金森病、抑郁症、难治性抑郁症、焦虑症、膀胱过度活动症、包括但不限于重度抑郁症、治疗抵抗性焦虑症、创伤后应激障碍、神经性疼痛 (包括糖尿病性周围神经病、疱疹后神经痛、化疗诱导的神经性疼痛、预防化学疗法诱导的神经病、预防化疗诱导的神经性疼痛、三叉神经痛)、炎性疼痛 (包括骨关节炎、类风湿性关节炎)、瑞特综合征、自闭症谱系障碍、偏头痛、丛集性头痛、急性流产治疗、预防急性间歇性偏头痛、预防慢性偏头痛、治疗发作性和慢性丛集性头痛、预防发作性和慢性丛集性头痛、腓骨肌萎缩症、创伤性脑损伤、纤维肌痛、中风、急性缺血综合征、缺血/再灌注损伤、药物滥用干预和/或治疗酗酒。

[0277] 在本文所述的应用中具有效用的任何药物可用于与如上所述的组合物的共同治疗、共同施用或共同配制。此类另外的药物包括用于帕金森的药物, 诸如但不限于左旋多巴、卡比多巴/儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂 (例如, 恩他卡朋或托卡朋)、多巴胺激动剂、罗匹尼罗、溴隐亭、普拉克索、单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) (例如, 雷沙吉兰或司来吉兰)、抗胆碱能药 (例如苯托品或苯海索) 和金刚烷胺。用于膀胱过度活动症的药物的实例包括但不限于托特罗定 (Detrol)、奥昔布宁 (Ditropan)、奥昔布宁皮肤贴剂 (Oxytrol)、曲司氯胺 (Sanctura)、索利那新 (Vesicare) 和达利那新 (Enblex)。用于治疗抑郁症和/或焦虑症的药物的实例包括但不限于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI), 诸如氟西汀 (Prozac)、帕罗西汀 (Paxil) 和舍曲林 (Zoloft); 三环和四环类抗抑郁药, 诸如多塞平 (Sinequan) 和去甲替林 (Aventyl、Pamelor); 其他抗抑郁药, 诸如安非他酮 (Wellbutrin、Wellbutrin SR)、米氮平 (Remeron)、和曲唑酮、和文拉法辛 (Effexor、Effexor XR); 单胺氧化酶抑制剂 (MAOI), 诸如异卡波肼 (Marplan)、硫酸苯乙肼 (Nardil)、和司来吉兰 (Emsam)、Ativan、Celexa、Cymbalta、Klonopin、Lexapro、Luvox CR、Norpramin、Paxil、Remeron、Tofranil、Valium和Xanax。

[0278] 疼痛药物的实例包括但不限于非甾体抗炎剂、阿片类药物、非麻醉性镇痛药、局部

镇痛药、局部麻醉药。合适的非甾族抗炎剂的实例包括但不限于,前列腺素H合成酶抑制剂(Cos I或Cox II),也称为环氧合酶I型和II型抑制剂,诸如双氯芬酸、氟比洛芬、酮咯酸、舒洛芬、奈帕芬胺、氨芬酸、吲哚美辛、萘普生、布洛芬、溴芬酸、酮洛芬、甲氯芬那酸、吡罗昔康、舒林酸、甲灭酸(mefanamic acid)、二氟尼柳(diflusal)、奥沙普嗪、托美汀、非诺洛芬、苯恶洛芬、萘布美酮(nabumetone)、依托度酸、保泰松、阿司匹林、羟基保泰松、替诺昔康和卡洛芬;环氧合酶II型选择性抑制剂,诸如万络、塞来昔布、依托度酸;PAF拮抗剂,诸如阿帕泛、贝帕泛、米诺帕泛(minopafant)、纽帕泛和莫地帕泛;PDE IV抑制剂,诸如西洛司特、托巴茶碱、咯利普兰、非明司特、吡拉米司特、西潘茶碱和罗氟司特;细胞因子产生的抑制剂,诸如NFkB转录因子的抑制剂;或本领域的技术人员已知的其他抗炎剂。疼痛药物的其他实例包括但不限于对乙酰氨基酚、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、氢可酮、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶、美沙酮、吗啡、纳布啡、氧可酮、羟吗啡酮、喷他佐辛、丙氧芬、曲马多、布他比妥、辣椒素、苯佐卡因、狄步卡因、丙胺卡因和利多卡因。

[0279] 所述另外的药物可与一种或多种本文所述的化合物在共同治疗(包括共同配制)中一起施用。

[0280] 在一些实施方案中,监测疾病或病症对治疗的反应,并且如果需要,根据这种监测调整治疗方案。

[0281] 施用频率通常使得在清醒时间期间的隔(例如,一次给药与下一次给药之间的时间段)为约2至约12小时、约3至约8小时或约4至约6小时。本领域的技术人员将理解,适当的给药间隔在某种程度上取决于所选组合物能够将化合物在受试者和/或靶组织中的浓度维持在例如EC₅₀(调节受体活性90%的化合物的最小浓度)之上的时间长度。理想地,所述浓度保持在EC₅₀之上持续至少100%的给药间隔。在无法实现的情况下,希望浓度应保持在EC₅₀之上持续至少约60%的给药间隔,或者应保持在EC₅₀之上持续至少约40%的给药间隔。

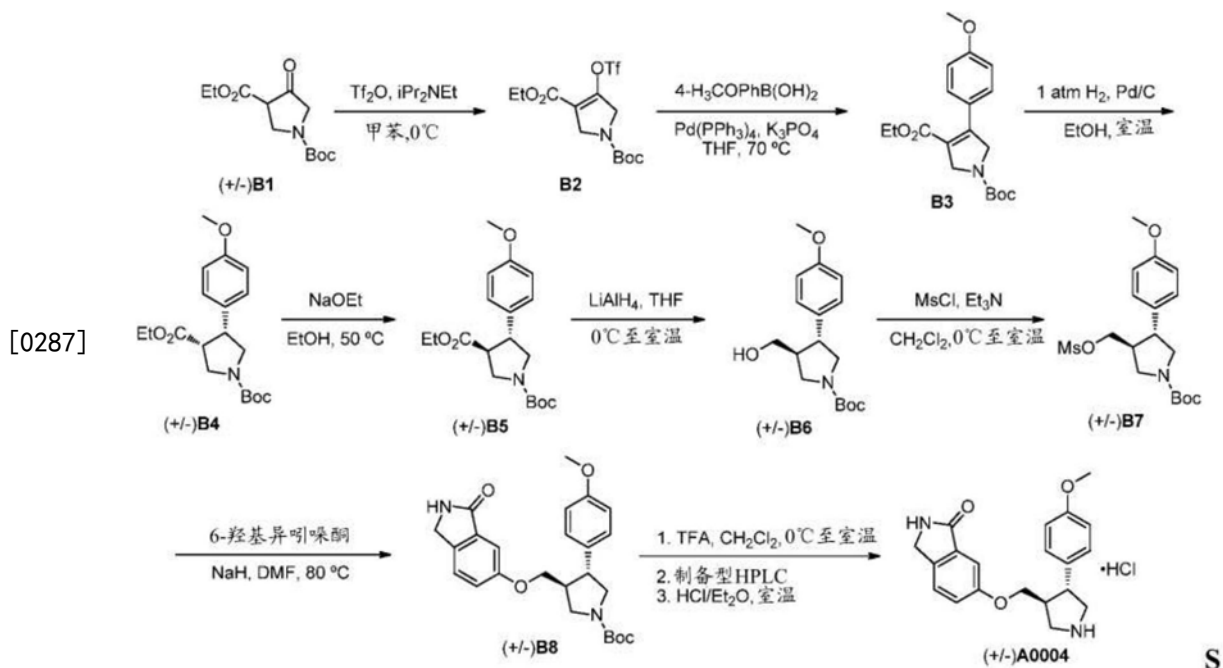
[0282] 为了可以更有效地理解本文公开的本发明,下文提供了实施例。应理解,这些实施例仅出于说明性目的且不应解释为以任何方式限制本发明。在这些实施例中,可能存在分子克隆反应和所述的其他标准重组DNA技术,并且这些技术用可商购获得的试剂根据Maniatis等,Molecular Cloning-A Laboratory Manual,第2版,Cold Spring Harbor Press (1989)中所述的方法进行,除非另有说明。

[0283] 实施例

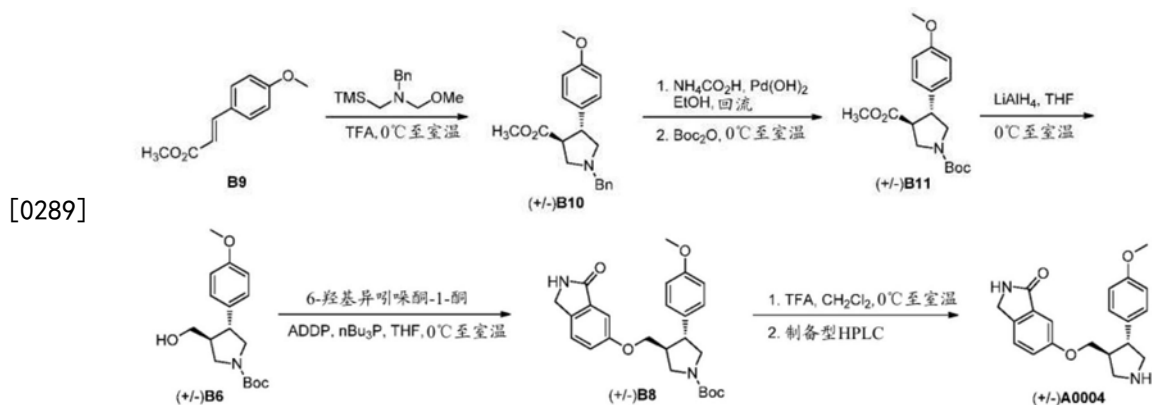
[0284] 实施例1:根据以下方案和方法制备化合物。还可以修改所述方法以得到所述化合物,并且因此,所述实施例不应被解释为制备一种或多种本文所述化合物的唯一方法。

[0285] 一般程序B1:反式-3,4-吡咯烷N-H类似物的制备

[0286] 方案1



[0288] 方案2



[0290] (+/-)-6-[[反式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]-异吲哚啉-1-酮盐酸盐 [(+/-)-A004] 的制备, 方案1

[0291] 4-[[[(三氟代甲基)磺酰基]氧基]-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯 (B2)

[0292] 在0°C下在氮气下向在无水甲苯(95mL)中的可商购获得的(+/-)-4-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯[(+/-)-B1, 5.0g, 19.4mmol)和N,N-二异丙基乙胺(5.1mL, 29.2mmol)的混合物中分批加入三氟代甲磺酸酐(3.8mL, 23.1mmol), 之后将混合物缓慢温热至室温, 搅拌总共12小时。在减压下除去滤液溶剂, 以得到作为棕色油状物的粗4-[[[(三氟代甲基)磺酰基]氧基]-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯 (B2) (7.8g), 其不经纯化即适用于下一步骤: LCMS (M+H) 390。

[0293] 4-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯 (B3)

[0294] 在室温下在氮气下向在无水THF(120mL)中的粗4-[[[(三氟代甲基)磺酰基]氧基]-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯 (B2, 7.8g, 粗)、4-甲氧基苯基硼酸(4.0g, 26.0mmol)和磷酸钾(6.4g, 30.1mmol)的脱气混合物中加入四(三苯基膦)钯(463mg, 0.40mmol), 之后将混合物加热至70°C并搅拌12小时。冷却混合物, 在减压下除去溶剂, 并将

残余物通过硅胶快速柱色谱法进行纯化,用己烷/乙酸乙酯(9:1)洗脱,以得到作为深黄色油状物的4-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(B3)(4.2g, 62%,经两个步骤):LCMS (M+H) 348。

[0295] (+/-)-顺式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯[(+/-)B4]

[0296] 在室温下在氮气下将在无水乙醇(150mL)中的4-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(B3,4.2g,12.1mmol)和10%碳载钯(50%润湿,2.5g)的混合物换成氢气氛(气球),之后将混合物搅拌12小时。将气氛换成氮气,将混合物用二氯甲烷(150mL)稀释,并且通过硅藻土塞在减压下过滤除去固体,用二氯甲烷(50mL)洗脱。在减压下除去有机萃取溶剂以得到作为浅黄色油状物的(+/-)-顺式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯[(+/-)B4](3.2g,76%):LCMS (M+H) 350。

[0297] (+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯[(+/-)B5]

[0298] 在室温下在氮气下向在无水乙醇(20mL)中的(+/-)-顺式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯[(+/-)B4,3.2g,9.2mmol]的溶液中加入乙醇钠(10mL,在乙醇中的21重量%的溶液),之后将混合物加热至50℃并搅拌12小时。将混合物冷却至0℃,用0.5M HCl(3mL)处理,并用乙酸乙酯萃取(3x 100mL)。将合并的有机萃取物用盐水溶液(70mL)洗涤,并在减压下除去溶剂,以得到作为浅棕色油状物的粗(+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯[(+/-)B5](3.1g),其不经纯化即适用于下一步骤:LCMS (M+H) 350。

[0299] (+/-)-反式-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B6]

[0300] 在0℃下在氮气下向在无水THF(30mL)中的粗(+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯[(+/-)B5,3.1g,粗]的溶液中滴加氢化锂铝(10mL,10mmol,在四氢呋喃中1M),之后将混合物缓慢温热至室温,搅拌总共12小时。将混合物冷却至0℃并用水(2mL)和之后的1N氢氧化钠溶液(2mL)缓慢处理,并且再搅拌1小时。在减压下通过过滤除去固体,并且在减压下除去滤液溶剂。将残余物通过硅胶快速柱色谱法进行纯化,用己烷/乙酸乙酯(2:3)洗脱,以得到作为浅黄色油状物的(+/-)-反式-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B6](2.15g,79%,经两个步骤):LCMS (M+H) 308。

[0301] (+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-3-[(甲基磺酰基)氧基]-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B7]

[0302] 在0℃下在氮气下向在无水二氯甲烷(35mL)中的(+/-)-反式-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B6,2.2g,7.2mmol]和三乙胺(2.0mL,14.2mmol)的溶液中滴加甲磺酰氯(1.1mL,11.0mmol),之后将混合物缓慢温热至室温,搅拌总共12小时。将混合物用盐水溶液(100mL)处理,并用乙酸乙酯萃取(2x 150mL)。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去溶剂,以得到作为黄色油状物的(+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-3-[(甲基磺酰基)氧基]-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B7](1.2g, 44%),其不经纯化即适用于下一步骤:LCMS (M+H) 386。

[0303] (+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-3-[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B8]

[0304] 在室温下在氮气下向在无水DMF(17mL)中的6-羟基异吲哚啉-1-酮(232mg, 1.6mmol)和(+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-3-[(甲基磺酰基)氧基]甲基吡咯烷-1-甲酸

叔丁酯[(+/-)B7,200mg,0.58mmol]的溶液中加入氢化钠(61mg,1.6mmol,在矿物油中的60%的分散体),之后将混合物加热至80℃并搅拌12小时。将冷却的混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,并在减压下通过过滤除去固体。在减压下除去滤液溶剂,并且将残余物通过硅胶快速柱色谱法进行纯化,用二氯甲烷/甲醇(9:1)洗脱,以得到作为黄色油状物的粗(+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-3-[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B8](205mg),其不经纯化即适用于下一步骤:LCMS (M+H) 439。

[0305] (+/-)-6-[[反式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]-异吲哚啉-1-酮盐酸盐[(+/-)A004]

[0306] 在0℃下在氮气下向在无水二氯甲烷(10mL)中的(+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-3-[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B8,205mg,粗]的溶液中滴加三氟乙酸(10mL),之后将混合物缓慢温热至室温,搅拌总共5小时。在减压下除去溶剂,并且将残余物溶解在甲醇中,用于通过反相制备型HPLC纯化,用在乙腈/水中的0.05%TFA(梯度为2%至60%,Phenomenex Luna柱)洗脱。将分离的残余物用HCl(2mL,在乙醚中2M)酸化,用乙腈/水稀释并冻干,以得到作为白色固体的(+/-)-6-[[反式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮盐酸盐[(+/-)A004](35mg,18%,经两个步骤):LCMS (M+H) 339;¹H NMR(500MHz,CD₃OD) δ7.46(d,J=8.0Hz,1H),7.29-7.25(m,3H),7.17(dd,J=5.0,2.0Hz,1H),6.94(d,J=9.0Hz,2H),4.38(s,2H),4.11(dd,J=10.0,4.0Hz,1H),4.02-3.99(m,1H),3.82-3.74(m,5H),3.52-3.31(m,3H),2.92-2.83(m,1H)。

[0307] (+/-)-6-[[反式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]-异吲哚啉-1-酮盐酸盐[(+/-)A004]的替代性制备,方案2

[0308] (+/-)-反式-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯[(+/-)B10]

[0309] 在0℃下在氮气下向在三氟乙酸(300mL)和无水甲苯(100mL)中的可商购获得的(E)-3-(4-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯(B9,4.9g,25.5mmol)的溶液中滴加在无水甲苯(10mL)中的可商购获得的N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基甲基)苄胺(9.8mL,38.3mmol)的溶液,之后将混合物加热至70℃并搅拌12小时。冷却混合物,在减压下除去溶剂,并且将残余物通过硅胶快速柱色谱法进行纯化,用己烷/乙酸乙酯(9:1)洗脱,以得到作为无色油状物的(+/-)-反式-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯[(+/-)B10](4.9g,59%):LCMS (M+H) 326。

[0310] (+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯[(+/-)B11]

[0311] 将在乙醇(80mL)中的(+/-)-反式-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯[(+/-)B10,4.8g,14.7mmol]、20%碳载氢氧化钡(1.2g)和甲酸铵(1.8g,28.5mmol)的混合物在氮气下加热至70℃持续2小时。将混合物冷却至室温,并通过硅藻土塞在减压下过滤除去固体,用乙醇(20mL)洗脱。将滤液溶液冷却至0℃,并且加入二碳酸二叔丁酯(4.8g,27.1mmol),之后将混合物温热至室温,搅拌总共12小时。在减压下除去溶剂,并将残余物通过硅胶快速柱色谱法进行纯化,用己烷/乙酸乙酯(4:1)洗脱,以得到作为无色油状物的(+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯[(+/-)B11](3.4g,70%):LCMS (M+H) 336。

[0312] (+/-)-反式-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B6]。

[0313] 根据一般程序A1方案1来制备,以得到作为灰白色固体的(+/-)-反式-3-(羟甲

基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B6](2.5g,58%):LCMS(M+H)308。

[0314] (+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-3-{[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B8]

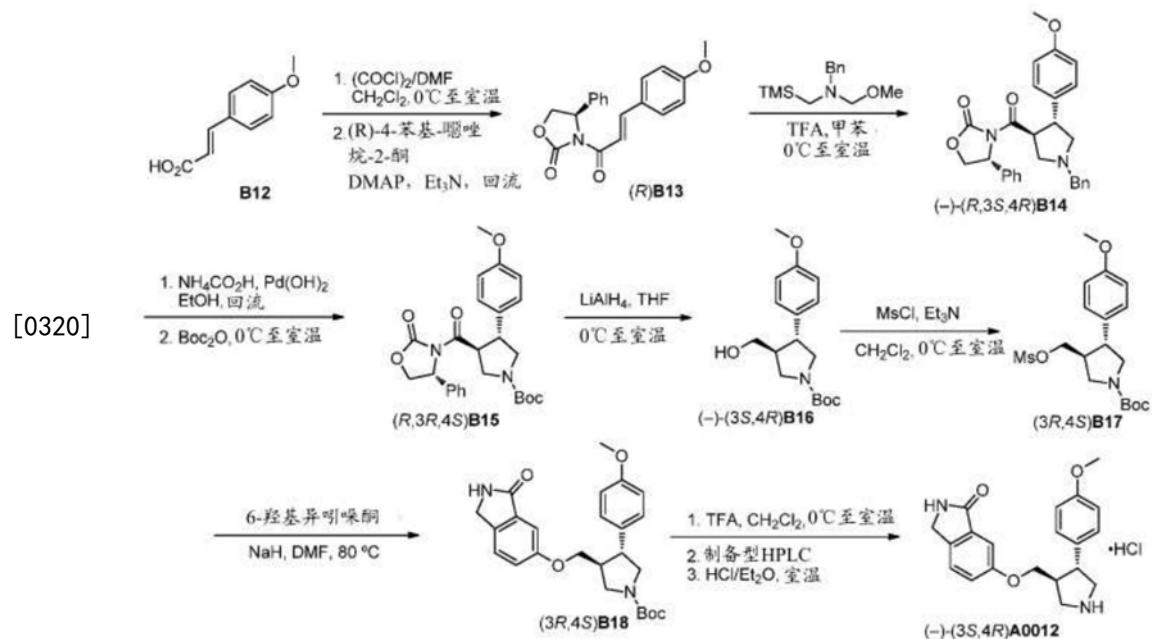
[0315] 在0℃下在氮气下向在无水四氢呋喃(12mL)中的(+/-)-反式-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B6,160mg,0.52mmol]、6-羟基异吲哚酮(82mg,0.55mmol)和三丁基磷(0.37mL,1.5mmol)的溶液中加入1,1'-(偶氮二甲酰)二哌啶(252mg,1.0mmol),之后将混合物缓慢温热至室温,搅拌总共12小时。将混合物用乙醚(60mL)处理,并在减压下通过过滤除去固体。在减压下除去滤液溶剂,并且将残余物通过硅胶快速柱色谱法进行纯化,用二氯甲烷/甲醇(9:1)洗脱,以得到作为白色固体的(+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-3-{[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B8](110mg,48%):LCMS(M+H)439。

[0316] (+/-)-6-{[反式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-异吲哚啉-1-酮盐酸盐[(+/-)A004]

[0317] 根据一般程序B1方案1来制备,以得到作为白色固体的[(+/-)A004](78mg,92%):LCMS(M+H)339;¹H NMR(500MHz,CD₃OD)δ7.46(d,J=8.0Hz,1H),7.29-7.25(m,3H),7.17(dd,J=5.0,2.0Hz,1H),6.94(d,J=9.0Hz,2H),4.38(s,2H),4.11(dd,J=10.0,4.0Hz,1H),4.02-3.99(m,1H),3.82-3.74(m,5H),3.52-3.31(m,3H),2.92-2.83(m,1H)。

[0318] 一般程序B2:反式-3,4-吡咯烷N-H类似物的非对称制备

[0319] 方案3



[0321] (-)-(3S,4R)-6-[[4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]-异吲哚啉-1-酮盐酸盐[(-)-(3S,4R)A0012]的制备,方案3

[0322] (R,E)-3-[3-(4-甲氧基苯基)丙烯酰基]-4-苯基噁唑烷-2-酮[(R)B13]

[0323] 在0℃下在氮气下向在无水二氯甲烷(80mL)中的可商购获得的(E)-3-(4-甲氧基苯基)丙烯酸(B12,5.0g,28.1mmol)的混合物中滴加草酰氯(4.7mL,56.1mmol)之后加入无水DMF(0.5mL)。将混合物缓慢温热至室温,搅拌总共3小时。加入(R)-4-苯基-恶唑烷-2-酮

(4.6g, 28.1mmol) 和 DMAP (100mg), 接着加入三乙胺 (5.3mL, 36.5mmol), 并且将混合物加热至 50℃, 搅拌 12 小时。将混合物冷却至室温, 在减压下除去溶剂, 并且将残余物用乙醚研磨, 以得到作为浅黄色固体的 (R,E)-3-[3-(4-甲氧基苯基) 丙烯酰基]-4-苯基噁唑烷-2-酮 [(R) B13] (8.9g, 98%): LCMS (M+H) 324。

[0324] (-)-(R)-3-[(3S,4R)-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基) 吡咯烷-3-羰基]-4-苯基噁唑烷-2-酮 [(-)-(R,3S,4R) B14]

[0325] 根据一般程序 B1 方案 2 来制备, 以得到作为灰白色固体的 (-)-(R)-3-[(3S,4R)-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基) 吡咯烷-3-羰基]-4-苯基噁唑烷-2-酮 [(-)-(R,3S,4R) B14] (1.6g, 28%): LCMS (M+H) 457; $[\alpha]_D^{25} = -152.0^\circ$ (c=0.05, 氯仿)。

[0326] (3R,4S)-3-(4-甲氧基苯基)-4-[(R)-2-氧代基-4-苯基噁唑烷-3-羰基] 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(R,3R,4S) B15]

[0327] 根据一般程序 B1 方案 2 来制备, 以得到作为白色固体的 (3R,4S)-3-(4-甲氧基苯基)-4-[(R)-2-氧代基-4-苯基噁唑烷-3-羰基] 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(-)-(R,3R,4S) B15] (977mg, 79%): LCMS (M+H) 467。

[0328] (-)-(3R,4S)-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(-)-(3S,4R) B16]

[0329] 根据一般程序 B1 方案 1 来制备, 以得到作为无色油状物的 (-)-(3R,4S)-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(-)-(3S,4R) B16] (342mg, 74%): LCMS (M+H) 308; $[\alpha]_D^{25} = -50.0^\circ$ (c=0.05, 二氯甲烷)。

[0330] (3R,4S)-4-(4-甲氧基苯基)-3-[[(甲基磺酰基) 氧基]-甲基] 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(3R,4S) B17]

[0331] 根据一般程序 B1 方案 1 来制备, 以得到作为琥珀色油状物的粗 (3R,4S)-4-(4-甲氧基苯基)-3-[[(甲基磺酰基) 氧基]-甲基] 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(3R,4S) B17] (200mg), 其不经纯化即用于下一步骤: LCMS (M+H) 386。

[0332] (3R,4S)-4-(4-甲氧基苯基)-3-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基] 甲基] 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(3R,4S) B18]

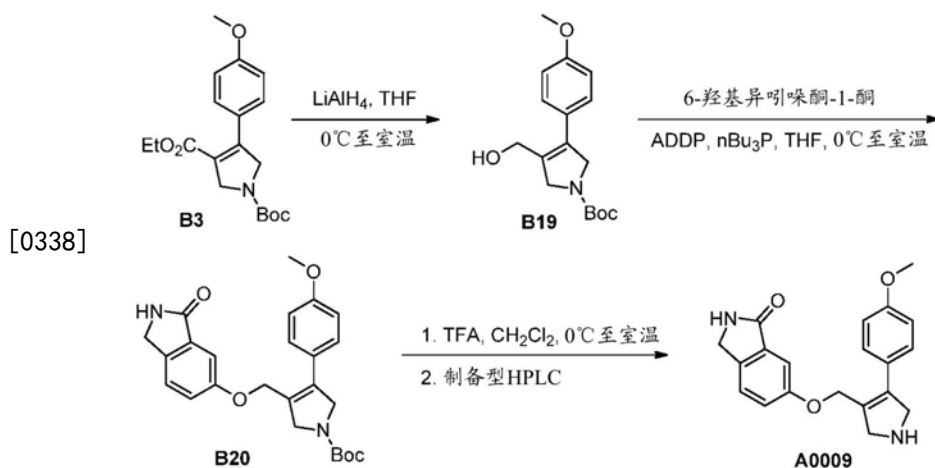
[0333] 根据一般程序 B1 方案来制备, 以得到作为琥珀色油状物的 (3R,4S)-4-(4-甲氧基苯基)-3-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基] 甲基] 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(3R,4S) B18] (165mg, 34%, 经两个步骤): LCMS (M+H) 439。

[0334] (-)-(3S,4R)-6-[[4-(4-甲氧基苯基) 吡咯烷-3-基] 甲氧基]-异吲哚啉-1-酮盐酸盐 [(-)-(3S,4R) A0012]。

[0335] 根据一般程序 B1 方案 1 来制备, 以得到作为灰白色固体的 (-)-(3S,4R)-6-[[4-(4-甲氧基苯基) 吡咯烷-3-基] 甲氧基]-异吲哚啉-1-酮盐酸盐 [(-)-(3S,4R) A0012] (48mg, 42%): LCMS (M+H) 339; $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.17 (dd, J=5.0, 2.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.11 (dd, J=10.0, 4.0Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 5H), 3.52-3.31 (m, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H); $[\alpha]_D^{25} = -100.0^\circ$ (c=0.05, 甲醇)。

[0336] 一般程序 B3: 3,4-二氢吡咯 N-H 类似物的制备

[0337] 方案 4



[0339] 6-([4-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]甲氧基)异吲哚啉-1-酮 (A0009) 的制备, 方案4

[0340] 3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (B19)。

[0341] 根据一般程序B1方案1来制备, 以得到作为黄色油状物的3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (B19) (1.4g, 67%): LCMS (M+H) 306。

[0342] 3-(4-甲氧基苯基)-4-[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (B20)

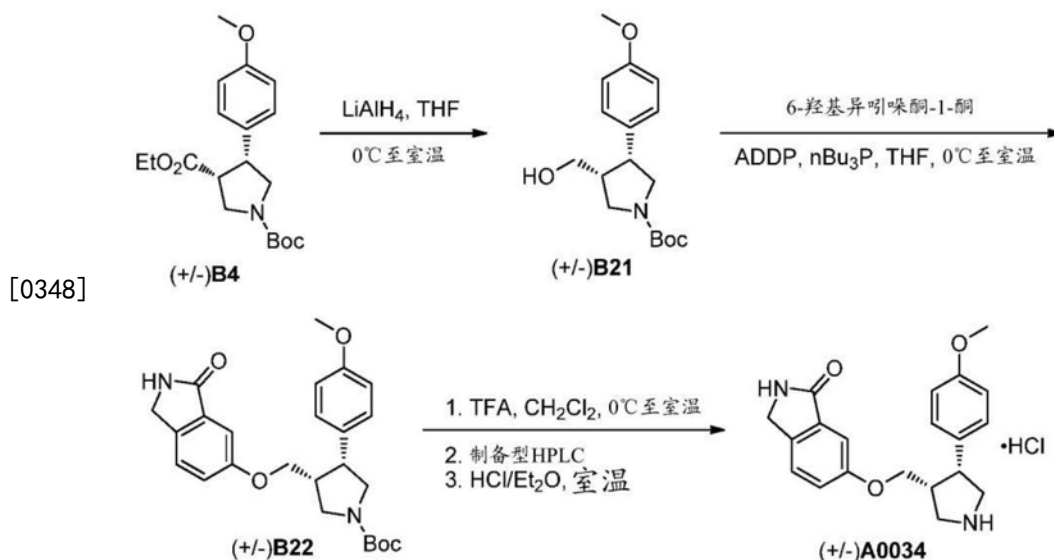
[0343] 根据一般程序B1方案2来制备, 以得到作为浅黄色油状物的3-(4-甲氧基苯基)-4-[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (B20) (120mg, 50%): LCMS (M+H) 437。

[0344] 6-([4-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-yl]甲氧基)异吲哚啉-1-酮 (A0009)

[0345] 根据一般程序B1方案1来制备, 以得到作为棕褐色固体的6-([4-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-yl]甲氧基)异吲哚啉-1-酮 (A0009) (62mg, 79%): LCMS (M+H) 337; ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.48 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.89-4.87 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.39-4.37 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)。

[0346] 一般程序B4: 顺式-3,4-吡咯烷类似物的制备

[0347] 方案5



[0349] (+/-)-6-{[顺式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮盐酸盐 [(+/-) A0034] 的制备

[0350] (+/-)-顺式-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(+/-) B21]

[0351] 根据一般程序B1方案1来制备,以得到作为灰白色固体的 (+/-)-顺式-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(+/-) B21] (3.6g, 69%): LCMS (M+H) 308。

[0352] (+/-)-顺式-4-(4-甲氧基苯基)-3-{[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(+/-) B22]

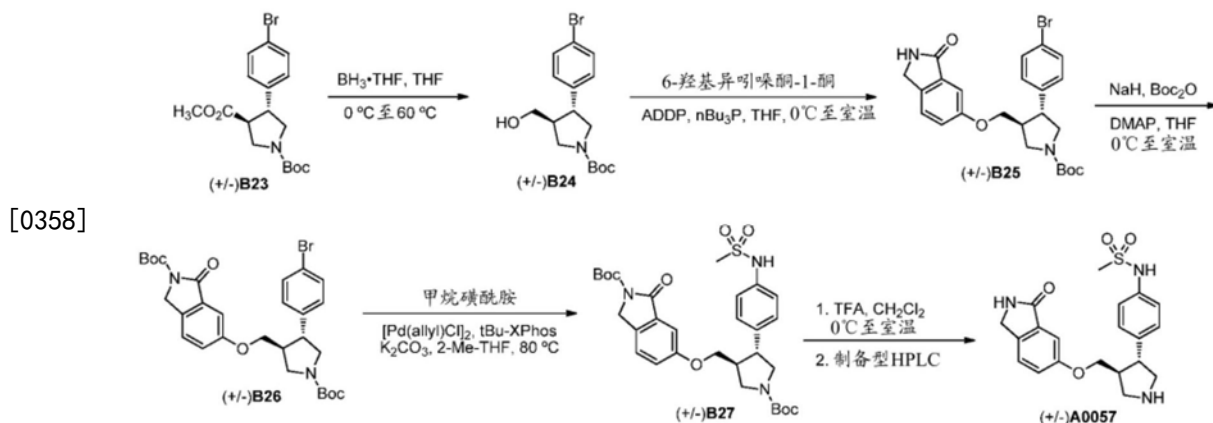
[0353] 根据一般程序B1方案2来制备,以得到作为黄色油状物的 (+/-)-顺式-4-(4-甲氧基苯基)-3-{[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(+/-) B22] (121mg, 53%): LCMS (M+H) 439。

[0354] (+/-)-6-{[顺式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮盐酸盐 [(+/-) A0034]

[0355] 根据一般程序B1方案1来制备,以得到作为灰白色固体的 (+/-)-6-{[顺式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮盐酸盐 [(+/-) A0034] (51mg, 55%): LCMS (M+H) 339; ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.46 (dd, $J=8.0, 0.5\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.86 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.89-3.79 (m, 3H), 3.74-3.69 (m, 6H), 3.62 (dd, $J=12.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.04-3.01 (m, 1H)。

[0356] 一般程序B5:氮取代的3,4-吡咯烷N-H类似物的制备

[0357] 方案6



[0359] (+/-)-N-(4-(反式-4-[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基)吡咯烷-3-基)苯基)甲烷磺酰胺[(+/-)A0057]的制备,方案6

[0360] (+/-)-反式-3-(4-溴代苯基)-4-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B24]

[0361] 在0℃下在氮气下向在无水THF(70mL)中的(+/-)-反式-4-(4-溴代苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯[(+/-)B23,1.4g,3.8mmol]的溶液中滴加硼烷-THF加合物(7.5mL,7.5mmol,在四氢呋喃中1M),之后将混合物温热至60℃,搅拌总共12小时。将混合物冷却至室温并用水(2mL)缓慢处理,并且在减压下通过过滤除去固体。在减压下除去滤液溶剂,并且将残余物通过硅胶快速柱色谱法进行纯化,用己烷/乙酸乙酯(2:3)洗脱,以得到作为无色固体的(+/-)-反式-3-(4-溴代苯基)-4-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B24](1.0g,77%):LCMS(M+H)356。

[0362] (+/-)-反式-3-(4-溴代苯基)-4-[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B25]

[0363] 根据一般程序B1方案2来制备,以得到作为无色油状物的(+/-)-反式-3-(4-溴代苯基)-4-[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B25](1.1g,81%):LCMS(M+H)487。

[0364] (+/-)-6-[(反式-4-(4-溴代苯基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲氧基]-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯[(+/-)B26]

[0365] 在0℃下在氮气下向在无水THF(40mL)中的氢化钠(173mg,4.5mmol,在矿物油中的60%的分散体)的悬浮液中加入在无水THF(10mL)中的(+/-)-反式-3-(4-溴代苯基)-4-[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(+/-)B25,1.1g,2.3mmol]的溶液,之后将混合物搅拌5分钟。接着加入二碳酸二叔丁酯(738mg,3.4mmol),之后加入4-二甲基氨基吡啶(50mg,0.42mmol),之后将混合物温热至室温,搅拌总共2小时。加入水(0.5mL)并且在减压下除去溶剂。将残余物通过硅胶快速柱色谱法进行纯化,用己烷/乙酸乙酯(梯度从1:1至0:100)洗脱,以得到作为灰白色固体的(+/-)-6-[(反式-4-(4-溴代苯基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲氧基]-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯[(+/-)B26](940mg,72%):LCMS(M+H)587。

[0366] (+/-)-6-[(反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)苯基)吡咯烷-3-基)甲氧基]-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯[(+/-)B27]

[0367] 将在无水2-甲基四氢呋喃(3mL)中的(+/-)-6-[(反式-4-(4-溴代苯基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲氧基]-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯[(+/-)B26,100mg,

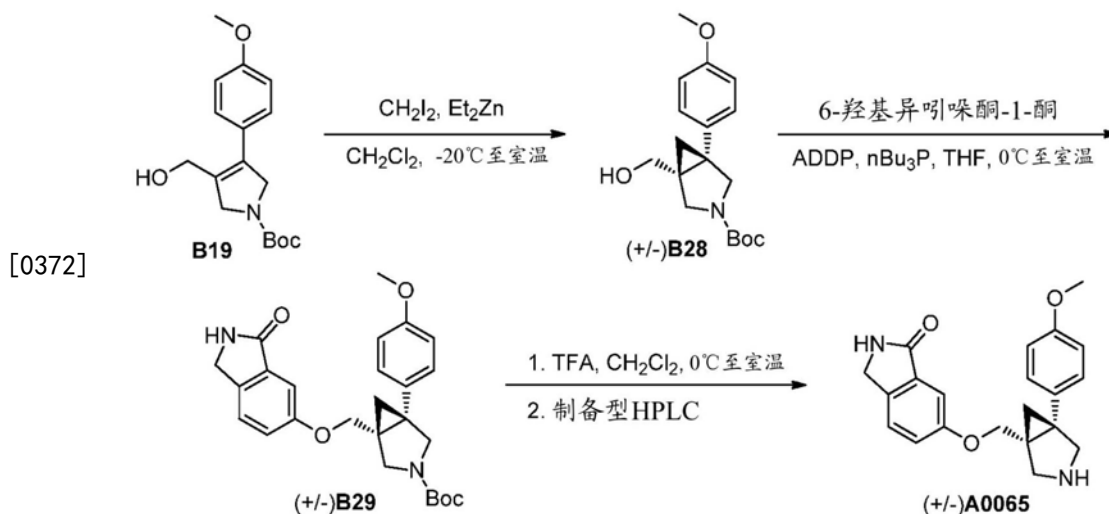
0.17mmol]、甲烷磺酰胺 (24mg, 0.26mmol)、氯化烯丙基钯 (II) 二聚体 (4.0mg, 5mol%)、2-二叔丁基膦基-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (tBu-XPhos, 15mg, 20mol%) 和碳酸钾 (70mg, 0.51mmol) 的混合物在氮气下加热至 80℃ 持续 3 小时。将冷却的混合物用乙酸乙酯 (70mL) 稀释, 并且在减压下通过硅藻土过滤除去固体, 用乙酸乙酯 (20mL) 洗脱。在减压下除去滤液溶剂, 并且将残余物通过反相制备型 HPLC 进行纯化, 用在乙腈/水中的 0.05% TFA 的溶液洗脱 (梯度为 2% 至 60%, Phenomenex Luna 柱), 以得到作为黄色油状物的 (+/-)-6-[[反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯 [(+/-) B27] (79mg, 77%): LCMS (M+H) 602。

[0368] (+/-)-N-(4-(反式-4-[[3-氧代异吲哚啉-5-基]氧基]甲基)吡咯烷-3-基)苯基)甲烷磺酰胺 [(+/-) A0057]

[0369] 根据一般程序 B1 方案 1 来制备, 以得到作为灰白色固体的 (+/-)-N-(4-(反式-4-[[3-氧代异吲哚啉-5-基]氧基]甲基)吡咯烷-3-基)苯基)甲烷磺酰胺 [(+/-) A0057] (46mg, 87%): LCMS (M+H) 402, ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.15 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.14-4.11 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.94-2.88 (m, 1H)。

[0370] 一般程序 B6: 顺式-环丙基稠合的 3, 4-吡咯烷 N-H 类似物的制备

[0371] 方案 7



[0373] (+/-)-6-[[5-(4-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮 [(+/-) A0065] 的制备, 方案 7

[0374] (+/-)-1-(羟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯 [(+/-) B28]

[0375] 在 0℃ 下在氮气下, 在 1 小时内向在无水二氯甲烷 (20mL) 中的二乙基锌 (24.0mL, 24.0mmol, 在己烷中的 1M 的溶液) 的溶液中滴加二碘甲烷 (4.0mL, 49.3mmol), 之后将混合物冷却至 -20℃。滴加在无水二氯甲烷 (5mL) 中的 3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-2, 5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (B19, 900mg, 2.95mmol, 如一般程序 B3 中所述的来制备) 的溶液, 之后将混合物缓慢温热至室温, 搅拌总共 12 小时。将混合物用饱和氯化铵溶液 (10mL) 缓慢处理, 并用二氯甲烷 (100mL) 萃取, 接着用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。将有机萃取物合并, 并在减

压下除去溶剂。将残余物通过硅胶快速柱色谱法进行纯化,用己烷/乙酸乙酯(2:3)洗脱,以得到作为棕褐色固体的(+/-)-1-(羟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯[(+/-)B28](460mg,49%):LCMS (M+H) 320。

[0376] (+/-)-1-(4-甲氧基苯基)-5-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基] 甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯[(+/-)B29]

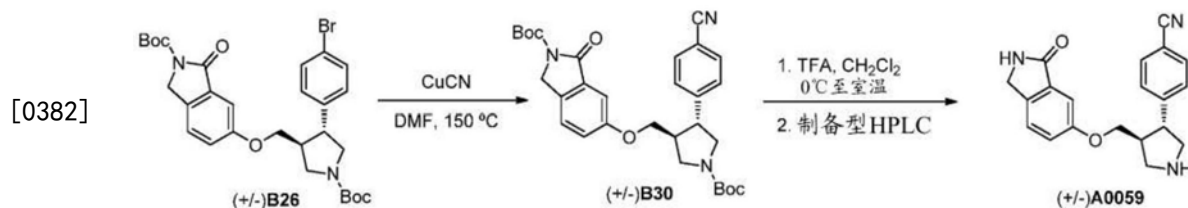
[0377] 根据一般程序B1方案2来制备,以得到作为黄色油状物的(+/-)-1-(4-甲氧基苯基)-5-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基] 甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯[(+/-)B29](160mg,55%):LCMS (M+H) 451。

[0378] (+/-)-6-[[5-(4-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮[(+/-)A0065]

[0379] 根据一般程序B1方案1来制备,以得到作为白色固体的(+/-)-6-[[5-(4-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮[(+/-)A0065](85mg,69%):LCMS (M+H) 351;¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.45-7.32 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (d, J=10.5Hz, 1H), 3.91 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.78-3.64 (m, 7H), 1.53 (d, J=6.9Hz, 1H), 1.29 (d, J=6.9Hz, 1H)。

[0380] 一般程序B7:碳取代的3,4-吡咯烷N-H类似物的制备

[0381] 方案8



[0383] (+/-)-4-(反式-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基] 甲基]吡咯烷-3-基) 苯甲腈[(+/-)A0059]的制备,方案8

[0384] (+/-)-6-[[反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氰基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯[(+/-)B30]

[0385] 将在无水DMF (3mL) 中的(+/-)-6-[[反式-4-(4-溴代苯基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基]甲氧基]-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯[(+/-)B26, 60mg, 0.10mmol]和氰化铜(I) (20mg, 0.22mmol) 的混合物在氮气下加热至150°C持续4小时。将冷却的混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,并且在减压下通过硅藻土过滤除去固体,用乙酸乙酯(20mL)洗脱。在减压下除去滤液溶剂,并且将残余物通过反相制备型HPLC进行纯化,用在乙腈/水中的0.05% TFA的溶液洗脱(梯度为2%至60%, Phenomenex Luna柱),以得到作为黄色油状物的(+/-)-6-[[反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氰基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]-1-氧代异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯[(+/-)B30](41mg, 76%):LCMS (M+H) 534。

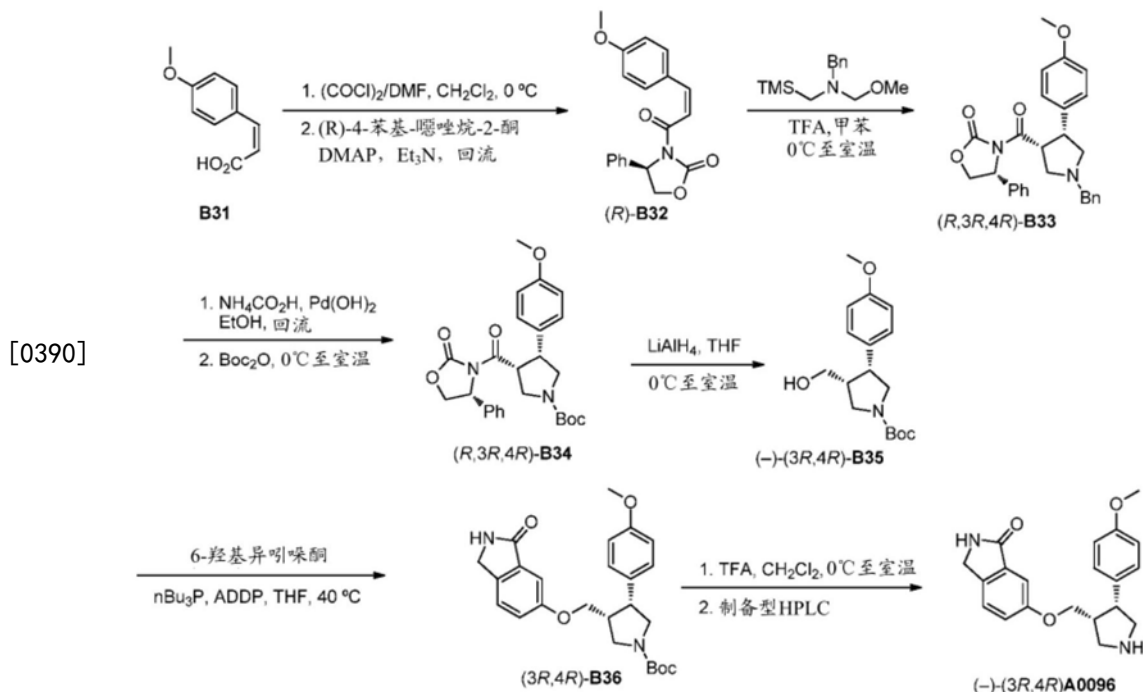
[0386] (+/-)-4-(反式-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基] 甲基]吡咯烷-3-基) 苯甲腈[(+/-)A0059]

[0387] 根据一般程序B1方案1来制备,以得到作为灰白色固体的(+/-)-4-(反式-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基] 甲基]吡咯烷-3-基) 苯甲腈[(+/-)A0059](12mg, 48%):LCMS (M+H) 334,¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.45 (d, J=

8.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (dd, J=9.5, 4.5Hz, 1H), 4.06 (dd, J=10.0, 5.5Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 1H)。

[0388] 一般程序B8:顺式-3,4-吡咯烷N-H类似物的非对称制备

[0389] 方案9



[0391] (-)-6-{[顺式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-异吲哚啉-1-酮盐酸盐 [(-) A0096]的制备

[0392] (R,Z)-3-[3-(4-甲氧基苯基)丙烯酰基]-4-苯基噁唑烷-2-酮[(R) B32]

[0393] 根据一般程序B2方案3来制备,以得到作为灰白色固体的(R,Z)-3-[3-(4-甲氧基苯基)丙烯酰基]-4-苯基噁唑烷-2-酮[(R) B32] (2.1g, 88%):LCMS (M+H) 324。

[0394] (R)-3-[(3R,4R)-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-羰基]-4-苯基噁唑烷-2-酮[(R,3R,4R) B33]

[0395] 根据一般程序B2方案3来制备,以得到作为灰白色固体的(R)-3-[(3R,4R)-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-羰基]-4-苯基噁唑烷-2-酮[(R,3R,4R) B33] (1.15g, 39%):LCMS (M+H) 457。

[0396] ((3R,4R)-3-(4-甲氧基苯基)-4-[(R)-2-氧代基-4-苯基噁唑烷-3-羰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(R,3R,4R) B34]

[0397] 根据一般程序B2方案3来制备,以得到作为无色油状物的((3R,4R)-3-(4-甲氧基苯基)-4-[(R)-2-氧代基-4-苯基噁唑烷-3-羰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(R,3R,4R) B34] (280mg, 45%):LCMS (M+H) 467。

[0398] (3R,4R)-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(3R,4R) B35]

[0399] 根据一般程序B1方案1来制备,以得到作为棕褐色油状物的(3R,4R)-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(3R,4R) B35] (80mg, 53%):LCMS (M+H) 308。

[0400] (3R,4R)-4-(4-甲氧基苯基)-3-{[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-

甲酸叔丁酯[(3R,4R)B36]

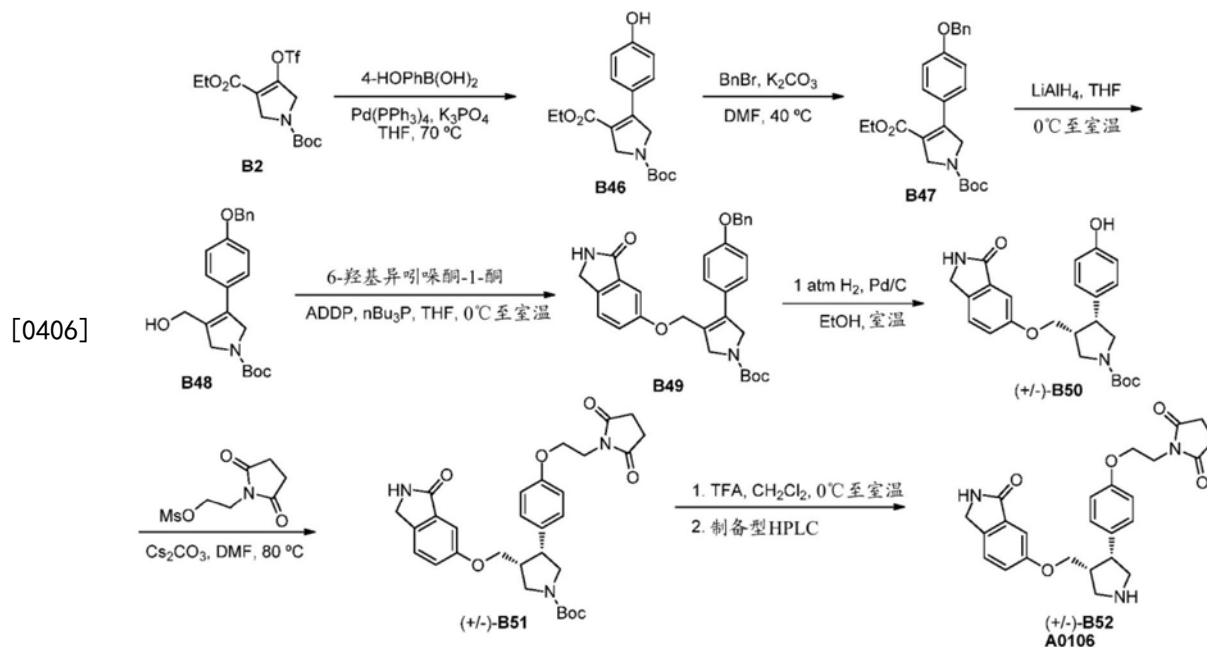
[0401] 根据一般程序B1方案2来制备,以得到作为琥珀色油状物的(3R,4R)-4-(4-甲氧基苯基)-3-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基] 甲基] 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯[(3R,4R)B36](205mg,80%):LCMS (M+H) 439。

[0402] (-)-6-[[顺式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮盐酸盐[(-)A0096]

[0403] 根据一般程序B1方案1来制备,以得到作为灰白色固体的(-)-(3R,4R)-6-[[4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]-异吲哚啉-1-酮盐酸盐[(-)-(3R,4R)A0096](78mg,47%):LCMS (M+H) 339;¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.46 (dd, J=8.0, 0.5Hz, 1H), 7.21 (d, J=6.5Hz, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.86 (d, J=6.5Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.89-3.79 (m, 3H), 3.74-3.69 (m, 6H), 3.62 (dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 3.04-3.01 (m, 1H); $[\alpha]_D^{25} = -68.0^\circ$ (c=0.05, 甲醇)。

[0404] 一般程序B9:氧取代的3,4-吡咯烷N-H类似物的制备

[0405] 方案10



[0407] (+/-)-1-{2-[4-(顺式-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基] 甲基] 吡咯烷-3-基) 苯氧基] 乙基} 吡咯烷-2,5-二酮[(+/-)A0106]的制备

[0408] 4-(4-羟苯基)-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(B37)

[0409] 根据一般程序B1方案1来制备,以得到作为灰白色固体的4-(4-羟苯基)-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(B37)(5.0g,77%):LCMS (M+H) 334。

[0410] 4-[4-(苄氧基)苯基]-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(B38)

[0411] 将在无水DMF(50mL)中的4-(4-羟苯基)-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(B37,5.0g,15.0mmol)、苄基溴(2.7mL,22.5mmol)和碳酸钾(7.3g,22.5mmol)的混合物在氮气下加热到50℃持续12小时。将冷却的混合物用盐水(200mL)处理并用乙酸乙酯萃取(3x 100mL)。将合并的有机萃取物用盐水溶液(70mL)洗涤,并在减压下除去溶剂,以得到作为浅黄色油状物的4-[4-(苄氧基)苯基]-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯

(B38) (4.54g, 71%), 其不经纯化即适用于下一步骤: LCMS (M+H) 424。

[0412] 3-[4-(苄氧基)苯基]-4-(羟甲基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸1-叔丁酯 (B39)

[0413] 根据一般程序B1方案1来制备, 以得到作为白色固体的3-[4-(苄氧基)苯基]-4-(羟甲基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸1-叔丁酯 (B39) (2.0g, 49%): LCMS (M+H) 382。

[0414] 3-[4-(苄氧基)苯基]-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基]甲基]-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸1-叔丁酯 (B40)

[0415] 根据一般程序B1方案来制备, 以得到作为黄色固体的3-[4-(苄氧基)苯基]-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基]甲基]-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸1-叔丁酯 (B40) (754mg, 80%): LCMS (M+H) 513。

[0416] (+/-)-顺式-3-(4-羟苯基)-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(+/-) B41]

[0417] 根据一般程序B1方案1来制备, 以得到作为灰白色固体的 (+/-)-1-顺式-3-(4-羟苯基)-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(+/-) B41] (581mg, 93%): LCMS (M+H) 425。

[0418] (+/-)-顺式-3-{4-[2-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基}-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(+/-) B42]

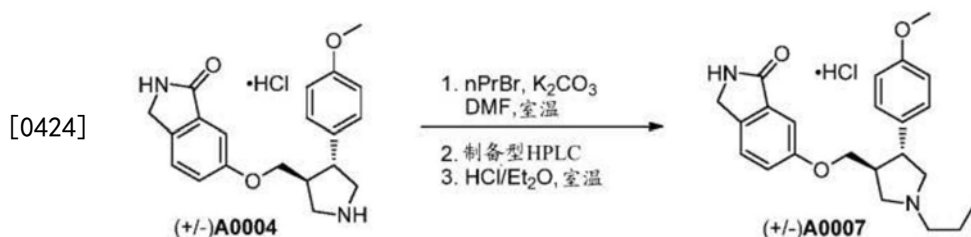
[0419] 将在无水DMF (40mL) 中的 (+/-)-1-顺式-3-(4-羟苯基)-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(+/-) B41, 150mg, 0.35mmol)、2-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)乙基甲烷磺酰胺 (117mg, 0.58mmol) 和碳酸铯 (230mg, 0.71mmol) 的混合物在氮气下加热到80℃持续12小时。将冷却的混合物用盐水 (150mL) 处理并用乙酸乙酯萃取 (3x 100mL)。将合并的有机萃取物用盐水溶液洗涤 (2x 40mL), 在减压下除去溶剂, 并且将残余物通过硅胶快速柱色谱法进行纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (9:1) 洗脱, 以得到作为浅黄色油状物的 (+/-)-1-顺式-3-{4-[2-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基}-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [(+/-) B42] (80mg, 41%): LCMS (M+H) 550。

[0420] (+/-)-1-{2-[4-(顺式-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基]甲基]吡咯烷-3-基)苯氧基]乙基}吡咯烷-2,5-二酮 [(+/-) A0106]

[0421] 根据一般程序B1方案1来制备, 以得到作为灰白色固体的 (+/-)-1-{2-[4-(顺式-4-[[(3-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基]甲基]吡咯烷-3-基)苯氧基]乙基}吡咯烷-2,5-二酮 [(+/-) A0106] (44mg, 66%): LCMS (M+H) 450; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.46 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.90-3.79 (m, 5H), 3.75-3.67 (m, 3H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.66 (s, 4H)。

[0422] 一般程序B10: 3,4-吡咯烷N-烷基类似物的制备

[0423] 方案9



[0425] (+/-)-6-{[反式-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}-异吲哚啉-1-酮盐酸盐[(+/-)A0007]的制备,方案4

[0426] 在室温下在氮气下向在无水DMF (4mL) 中的 (+/-)-6-{[反式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-异吲哚啉-1-酮盐酸盐[(+/-)A0004, 20mg, 0.06mmol) 和碳酸钾 (220mg, 1.69mmol) 的混合物中加入1-溴代丙烷 (0.20mL, 2.2mmol), 之后将混合物搅拌12小时。将混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 并在减压下通过过滤除去固体。在减压下除去滤液溶剂, 并且将残余物通过反相制备型HPLC进行纯化。将粗产物溶解在无水乙腈 (10mL) 中, 用HCl (2.0mL, 在乙醚总的1N的溶液) 处理, 并且在减压下除去溶剂并进一步冻干, 以得到作为白色固体的 (+/-)-6-{[反式-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}-异吲哚啉-1-酮盐酸盐[(+/-)A0007] (5.2mg, 33%): LCMS (M+H) 381; ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ7.48-7.46 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.13-4.06 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74-3.63 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0427] 所有核心(氧取代的3,4-吡咯烷、反式-3,4-吡咯烷、3,4-二氢吡咯、顺式-3,4-吡咯烷、氮取代的3,4-吡咯烷、顺式-环丙基稠合的3,4-吡咯烷、碳取代的3,4-吡咯烷)的N-烷基化如一般程序10方案9中所解释的进行。

[0428] 根据本文所述的方法制备图1中描绘的化合物, 或者通过基于本公开的常规修改来修改所述方案来制备图1中描绘的化合物。如本文所讨论的, 虽然已制备了特定的立体异构体, 但也可以通过修改本文举例说明的方案和方法来制备外消旋体或其他立体异构体。

[0429] 实施例2

[0430] 作为δ阿片受体的调节剂来测试本文所述的化合物。发现所述化合物是受体活性的调节剂。所述化合物中的一些抑制β抑制蛋白途径和G蛋白介导的途径, 而其他化合物会激动或增强β抑制蛋白介导的途径或G蛋白介导的途径。根据本文所述的方法测量活性。还作为μ阿片受体和κ阿片受体的调节剂来测试本文所述的化合物。

[0431] 体外测定

[0432] 在pCMV-ProLink骨架中产生编码δ阿片受体(登录号NP_000902)、μ阿片受体(登录号NP_000905)和κ阿片受体(登录号NP_000903)的质粒, 并转染到来自DiscoverX Corporation的EA抑制蛋白亲本人胚胎肾细胞系(HEK-293)中。随后在G418下选择克隆稳定系。

[0433] 细胞培养和接种

[0434] 细胞系在含有10%胎牛血清(Hyclone目录号SH30071.03)、4mM谷氨酰胺(Cellgro目录号25-005-CI)、150ug/ml潮霉素B(Cellgro目录号30-240-CR)、150ug/ml G418(Cellgro目录号30-234-CR)和50u/50ug青霉素/链霉素(Lonza目录号17-603E)的最低必需培养基中贴壁生长。在测定之前, 用CellStripper(Cellgro目录号25-056-CI)从烧瓶中取出细胞, 重复移液以分散细胞, 并在室温下低速旋转5分钟。然后将细胞以250,000个细胞/ml重悬于生长培养基中, 并以5,000个细胞/孔接种在384孔板(Greiner部件编号784080)中。将板在37°C、5%CO₂下在潮湿的培养箱中温育过夜。

[0435] cAMP测定

[0436] 基于时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET), 通过使用CisBio HTRF cAMP HiRange试剂盒 (目录号62AM6PEJ) 测量细胞内cAMP的变化来确定受体G蛋白介导的反应。除去生长培养基并用含有IBMX (500uM)、NKH-477 (1uM, 水溶性毛喉素衍生物) 和所需浓度的测试或对照化合物的Ham's F12代替。在37°C下温育30分钟之后, 按照指示加入cAMP HiRange试剂盒的组分, 并且在1小时后在BMG PheraStar酶标仪上读板。根据制造商的说明, 将反应测量为665nm/620nm处的荧光比。

[0437] β 抑制蛋白测定

[0438] 使用DiscoverX β 抑制蛋白PathHunter检测试剂盒 (目录号93-0001) 来确定受体介导的 β 抑制蛋白募集。在此系统中, β 抑制蛋白与 β 半乳糖苷酶的N末端缺失突变体 (称为EA的酶受体) 融合, 并且目标GPCR与较小的 (42个氨基酸) 弱互补片段 (称为ProLinkTM) 融合。在稳定表达这些融合蛋白的细胞中, 配体刺激导致 β 抑制蛋白与ProLink标记的GPCR的相互作用, 从而迫使两个 β 半乳糖苷酶片段互补并导致形成将底物转化为可检测信号的功能性酶。除去生长培养基并用含有HEPES (10mM)、IBMX (500uM)、NKH-477 (1uM) 和所需浓度的测试或对照化合物的Ham's F12代替。在37°C下温育60分钟之后, 按照指示加入DiscoverX β 抑制蛋白PathHunter检测试剂盒的组分, 并且在1小时后在BMG PheraStar酶标仪上读板。

[0439] 本文所述的化合物的数据在图2中示出。

[0440] 还收集了一种非选择性激动剂帕罗西汀的体外实验。代表性数据在此示出:

[0441]		hDOR G pEC50	hDOR G Span	hDOR G N	hDOR B pEC50	hDOR B Span	hDOR B N
	帕罗西汀	<6	<100	8	<6	<100	9

[0442] 如数据所示, 发现许多化合物对 δ 阿片受体具有选择性, 这与帕罗西汀的非选择性相反。因此, 本发明所述的化合物提供了能够对 δ 阿片受体具有选择性的意外和令人惊讶的结果。

[0443] 实施例3效治疗抑郁症和焦虑症的化合物

[0444] 评估悬尾测试 (TST) 中的活性:

[0445] 确定下述化合物是有效的, 并在体内模型中评价副作用。

[0446] 使用成年雄性C57小鼠 (6-10周龄, 20-30g, Hilltop Lab, PA) 进行实验。将小鼠4个一组圈养在具有不锈钢网状金属丝盖的标准啮齿动物笼中, 其中温度和光照周期 (上午6:00至下午6:00) 受控。在实验室至少2天的适应期间, 动物可以自由获取食物 (Harlan Teklad Global 18%蛋白质 (Madison, WI)) 和水。根据当前关于实验动物使用和护理的NIH指南以及所有适用的当地、州和联邦法规和指南, 对研究中使用的动物进行处理、饲养和处死 (使用压缩的CO₂)。通过笼号以及通过使用永久性标记物施加到尾部近端的标记来识别动物。组大小 (n=8, 并且因此每项研究30-50只动物) 提供了对治疗效果的可靠估计, 并且这种物种和小鼠品系已被认为适用于药理学研究。

[0447] 为了测量化合物的功效, 使用悬尾测试来测试化合物。悬尾测试是用于评价抗抑郁药物在啮齿动物中的功效的行为测试。在TST中, 将小鼠 (n=8只/组) 尾部悬挂在实验室工作台上约30-50cm的带子上。将小鼠定位成使其尾巴的基部垂直于实验室工作台。每只

小鼠进行1次持续6分钟的试验。不动的总持续时间计算为小鼠不动的时间的百分比。不动的持续时间是测量的主要参数。这由动物不存在包括被动摇摆在内的起始运动的累积时间来计算。当施用抗抑郁药物时,通过各种类型的抗抑郁药物降低了不动性。所述化合物中的一种或多种表现出抗抑郁活性。

[0448] 还测试了所述化合物的副作用。测试的副作用是急性癫痫倾向。在行为测试之前,动物将适应饲养箱至少48小时。将小鼠放置在玻璃罐中(对于小鼠为8cm宽x 17cm高,对于大鼠为17cm宽x 31cm高)。在测试之前的特定时间向动物施用各种剂量的测试化合物。测试药物使用1-2ml/100g注射体积(小鼠)或1-5ml/kg注射体积(大鼠)通过以下途径中的任一种进行施用:皮下(s.c.)、口服(p.o.)、静脉内(i.v.)或腹膜内(i.p.)。静脉内注射体积不超过2ml,并且尾静脉用于注射。注射后立即将动物放置在观察玻璃罐中。对于癫痫样行为的存在,观察动物至少30分钟。所述行为将被评为不存在、轻微或严重。所述化合物中的一种或多种在相关剂量下没有表现出明显的副作用。

[0449] 发现以下化合物在所剂量下在TST模型中有效,但是其他剂量也可能是有效的。本文所述的其他化合物未必测试,但预期能够具有一定程度的功效。

[0450]	化合物	TST 途径	活 性 *TST 剂 量 (mg/kg)
	A0045	sc	≤ 10
	A0073	sc	≤ 30
	A0090	sc	≤ 10
	A0095	sc	≤ 10
	A0105	sc	≤ 10
	A0108	sc	≤ 10
	A0113	sc	≤ 10
	A0116	sc, po	≤ 30
	A0128	sc, po	≤ 30
*与媒介物处理的小鼠相比 $p < 0.05$			

[0451] 有效治疗炎症和疼痛的化合物(假想例)

[0452] 评估通过在小鼠和大鼠中足底注射弗氏完全佐剂产生的触觉异常性疼痛:

[0453] 在行为测试之前,动物适应饲养箱至少48小时。通过足底(皮下注射到后爪的足底表面,i.pl.)注射施用0.10ml弗氏完全佐剂(FCA)来诱导两种啮齿动物物种的炎症。

[0454] 对于小鼠研究,在FCA施用后48小时进行实验。使用一系列冯弗雷(von Frey)单丝法测量触觉异常性疼痛。这些细丝是可弯曲的、可塑性的并且旨在戳穿皮肤而不是穿透皮肤。将动物放置在Plexiglas室(约10cm x 20cm x 25cm)中并使其适应5-10分钟。将室定位在网筛的顶部,使得冯弗雷单丝可以呈现在发炎的后爪的足底表面。使用上/下法(LaBuda和Little,2005,J Neurosci.Methods,144,175)用七根冯弗雷单丝(0.07、0.16、0.4、0.6、1和2克)获得注射后爪的触觉灵敏度的测量值。每次试验将以0.6克的冯弗雷力开始,向后爪递送约1-2秒。如果没有缩回反应,则下一次递送更高的力。如果有反应,则下一次递送更低的力。进行此程序直至在最高力(2克)下没有反应或直至初始反应后施用四个刺激。使用以

下公式计算后爪的50%缩爪阈值： $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ ，其中 $[vFr]$ 是使用的最后一个冯弗雷力， k 是冯弗雷单丝之间的平均间隔（以对数单位表示），并且 y 是取决于缩回反应模式的值（Dixon, Annual Review Pharmacol Toxicol, 1980, 20, 441）。

[0455] 对于大鼠研究，在CFA施用后24小时进行实验。在Randall-Selitto设备中测试大鼠的机械异常性疼痛。将发炎的爪放在基座上，并向爪施加强度递增的尖锐力（0至250克）。当动物试图从力下缩回时，停止测试并记录引起这种意图的力。数据可表示为缩回力的平均克数或最大可能影响的百分比。

[0456] 发现所述化合物在CFA模型中有效。

[0457] 有效治疗偏头痛的化合物（假想例）

[0458] 评估硝酸甘油产生的触觉异常性疼痛：

[0459] 测试化合物在硝酸甘油诱导的偏头痛的啮齿动物模型中的功效。在此模型中，可诱导大鼠和小鼠二者具有与通过腹膜内注射硝酸甘油的偏头痛发作的进展一致的行为反应。在此测试中，向小鼠或大鼠（ $n=8$ 只/组）腹膜内注射10mg/kg的硝酸甘油。90分钟后，向动物皮下给药测试化合物。使用上/下法用七根冯弗雷单丝将获得机械异常性疼痛的测量值。存在一个用于大鼠和小鼠的特定系列。将每根单丝递送至后爪约1-2秒。如果有反应，则下一次将递送更低的力。将会进行此程序直至在最高力下没有反应或直至初始反应后施用四个刺激。将使用以下公式计算后爪的50%缩爪阈值： $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ ，其中 $[vFr]$ 是使用的最后一个冯弗雷力， k 是冯弗雷单丝之间的平均间隔（以对数单位表示），并且 y 是取决于缩回反应模式的值。将进行触觉灵敏度的测试，并且将缩回值指定为每只动物的注射爪的触觉灵敏度（以引起反应所需的力克数表示）。数据表示为从冯弗雷刺激中产生后爪缩回所需的平均克数。发现该化合物有效治疗偏头痛。

[0460] 帕金森病中有效的化合物（假想例）

[0461] 在两种被广泛接受的啮齿动物帕金森病（PD）模型中测试化合物在逆转运动不能和运动迟缓方面的功效；氟哌啶醇诱导的大鼠强直性昏厥[1]和6-OHDA大鼠半侧帕金森病变模型[3]。

[0462] 在氟哌啶醇诱导的强直性昏厥模型中，化合物皮下给药并且在以下测试中测量运动障碍（运动不能/运动迟缓）：“条形测试（bar test）”[1]，其测量大鼠对外部施加的静态姿势的做出反应能力，以及“独轮车（wheelbarrow）”测试的改进“拖曳测试（drag test）”[2]，其测量大鼠使用前肢响应外部施加的动态（拖曳）刺激来平衡其身体姿势的能力。皮下施用化合物并在施用后60分钟之间评价功效。

[0463] 发现所述化合物在氟哌啶醇诱导的强直性昏厥模型中有效。

[0464] 在半病变大鼠6-OHDA模型中，确定化合物对条形测试中对侧前爪的病变和通过拖曳测试测量的踩踏活动的动力学反应的影响。L-DOPA已表明在此模型中在相关剂量下是有效的。此测定检查了逆转PD运动症状（即运动不能/运动迟缓和步态能力）的功效。行为读数将包括条形测试中的不动时间（运动不能）、拖曳测试中的步数（运动不能/运动迟缓）和在旋转杆测试中在杆上花费的时间（总体步态能力、粗大运动行为）。皮下施用化合物并在施用后30分钟与90分钟之间评价功效。

[0465] 发现所述化合物在半病变大鼠6-OHDA模型中是有效的。以上段落中提及的参考文献为：[1] Marti M, Mela F, Guerrini R, Calo G, Bianchi C, Morari M (2004). Blockade of

nociceptin/orphanin FQ transmission in rat substantia nigra reverses haloperidol-induced akinesia and normalizes nigral glutamate release. J Neurochem 91 (6):1501-1504. [2] Mabrouk, O.S., 等, Stimulation of delta opioid receptors located in substantia nigra reticulata but not globus pallidus or striatum restores motor activity in 6-hydroxydopamine lesioned rats: new insights into the role of delta receptors in parkinsonism. Journal of Neurochemistry, 2008. 107 (6): p. 1647-1659. [3] Sanberg, P.R., 等, The catalepsy test: its ups and downs. Behav Neurosci, 1988. 102 (5): p. 748-59.

[0466] 总之,发现本文所述的化合物对 δ 阿片受体具有选择性,并且能够治疗与其相关的病状。已发现本文所述的化合物对各种病状具有活性和有效性。本文所述的实验在方式上是示例性的,并且不旨在也不应该使用它们来限制实施方案的范围。出于其预期目的,每个参考文献、出版物、登录号、专利、文件等的全部内容均以引用方式并入本文。

结构	化合物	名称	计算分子量	LCMS
	A0001	3-[[[(反式)-4-苯基吡咯烷-3-基]甲氧基]苯甲腈	308.37	309.1
	A0002	4-[[[(反式)-4-苯基吡咯烷-3-基]甲氧基]苯甲腈	308.37	309.1
	A0003	2-[[[(反式)-4-苯基吡咯烷-3-基]甲氧基]苯甲腈	308.37	309.1
	A0004	6-[[[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	338.4	339
	A0005	3-[[[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]苯甲酰胺	326.39	327
	A0006	4-[[[(反式)-4-苯基-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基]苯甲酰胺	368.47	369
	A0007	5-[[[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	380.48	381.1

图1

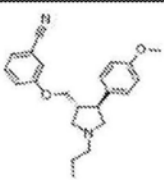
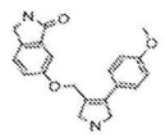
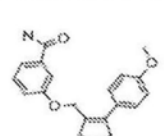
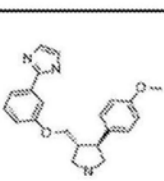
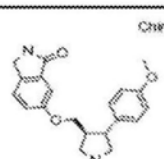
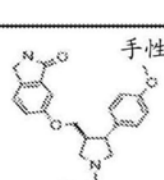
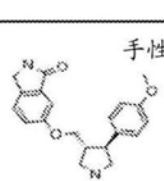
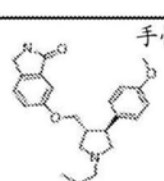
	A0008	4-[[[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基]苯基]苯甲腈	350.45	351.1
	A0009	6-[[4-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	336.38	337
	A0010	3-[[4-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]甲氧基]苯甲酰胺	324.37	325
	A0011	2-(3-[[[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]苯基]-1H-咪唑	349.43	350
	A0012	(-)-6-[[[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	338.4	339
	A0013	6-[[[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	380.48	381.1
	A0014	(+)-6-[[[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	338.4	339
	A0015	(+)-6-[[[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	380.48	381

图1(续)

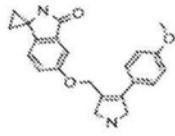
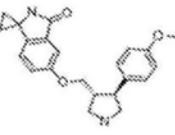
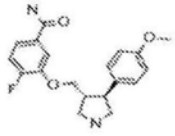
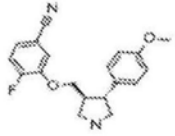
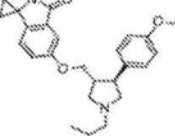
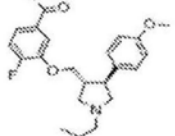
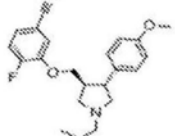
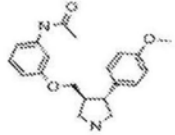
	A0016	5'-{[4-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]甲氧基}-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-异吲哚]-3'-酮	362.42	363
	A0017	5'-{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-异吲哚]-3'-酮	364.44	365
	A0018	4-氟代-3-{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲酰胺	344.38	345
	A0019	4-氟代-3-{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲腈	326.36	327
	A0020	5'-{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-异吲哚]-3'-酮	406.52	407
	A0021	4-氟代-3-{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲酰胺	386.46	387
	A0022	4-氟代-3-{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲腈	368.44	369
	A0023	N-(3-{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基)乙酰胺	340.42	341

图1 (续)

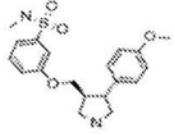
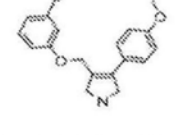
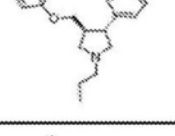
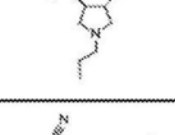
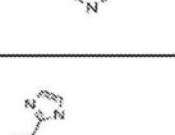
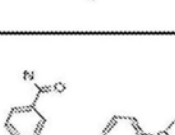
	A0024	3-([(反式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基)-N-甲基苯-1-磺酰胺	376.47	377
	A0025	3-{[4-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]甲氧基}苯甲腈	306.36	307
	A0026	N-(3-([(反式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基)苯基)乙酰胺	382.5	383
	A0027	3-([(反式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基)-N-甲基苯-1-磺酰胺	418.55	419
	A0028	3-{[4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]甲氧基}苯甲腈	348.44	349
	A0029	6-([(反式)-4-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	338.4	339
	A0030	2-(3-([(反式)-4-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基)苯基)-1H-咪唑	349.43	350
	A0031	3-([(反式)-4-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基)苯甲酰胺	326.39	327

图1 (续)

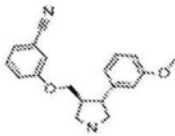
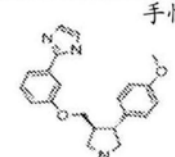
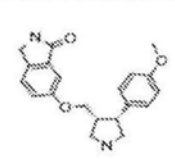
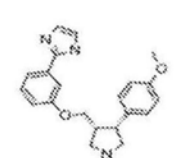
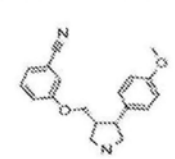
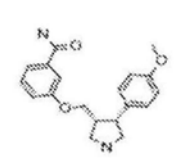
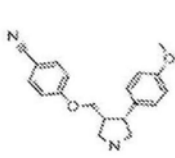
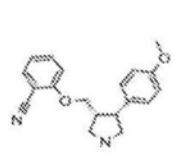
	A0032	3-{[(反式)-4-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲腈	308.37	309
	A0033	(-)-2-(3-{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基)-1H-咪唑	349.43	350
	A0034	6-{[(顺式)-4-(4-(甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	338.4	339
	A0035	2-(3-{[(顺式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基)-1H-咪唑	349.43	350
	A0036	3-{[(顺式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲腈	308.37	309
	A0037	3-{[(顺式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲酰胺	326.39	327
	A0038	4-{[(顺式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲腈	308.37	309
	A0039	2-{[(顺式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲腈	308.37	309

图1 (续)

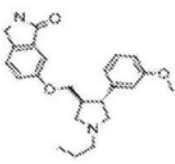
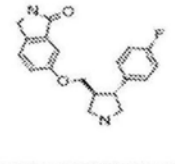
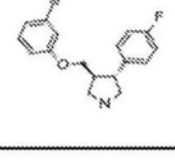
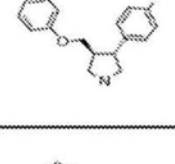
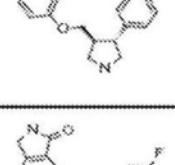
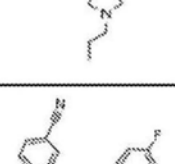
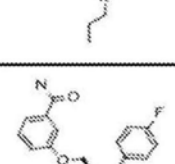
	A0040	(+/-)-6-{[反式-4-(3-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	380.48	381
	A0041	6-{[(反式)-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	326.36	327
	A0042	3-{[(反式)-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲腈	296.34	297
	A0043	3-{[(反式)-4-(氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲酰胺	314.35	315
	A0044	3-{[(反式)-4-(氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲酰胺	337.39	338
	A0045	(+/-)-6-{[反式-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	368.44	369
	A0046	3-{[(反式)-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲腈	338.42	339
	A0047	3-{[(反式)-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲酰胺	356.43	357

图1 (续)

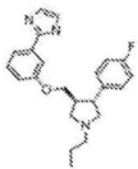
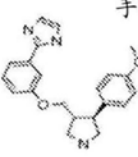
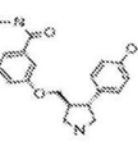
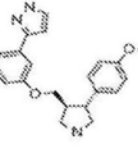
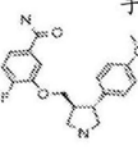
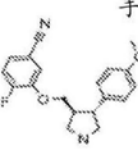
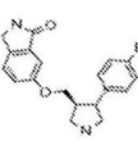
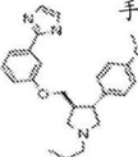
	A0048	2-(3-{{[(反式)-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基]-1H-咪唑	379.47	380
	A0049	(+)-2-(3-{{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基]-1H-咪唑	349.43	350
	A0050	3-{{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-N-甲基苯甲酰胺	340.42	341
	A0051	3-(3-{{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基]-1H-吡唑	349.43	350.1
	A0052	4-氟代-3-{{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲酰胺	344.38	345
	A0053	4-氟代-3-{{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯甲腈	326.36	327
	A0054	6-{{[(反式)-4-(4-溴代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	387.27	388.5
	A0055	(-)-2-(3-{{[(反式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基]-1H-咪唑	391.51	392.1

图1 (续)

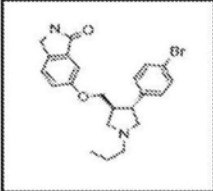
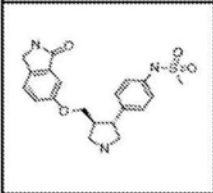
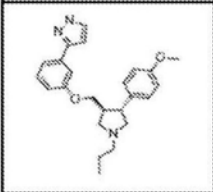
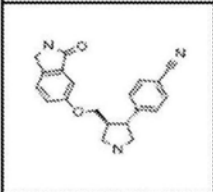
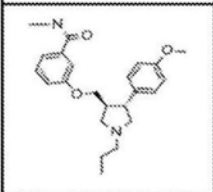
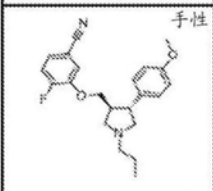
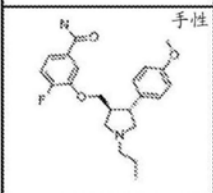
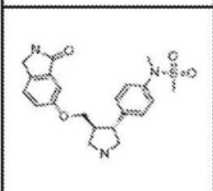
	A0056	6-[[[(反式)-4-(4-溴代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	429.35	430.5
	A0057	N-4-[(反式)-4-[(3-氧代基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氧基]甲基]吡咯烷-3-基]苯基]甲烷磺酰胺	401.48	402.1
	A0058	(+/-)-3-(3-[(反式)-[4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基]苯基)-1H-吡唑	391.51	392
	A0059	(+/-)-(反式)-4-(4-[(3-氧代基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氧基]甲基]吡咯烷-3-基]苯甲腈	333.38	334
	A0060	(+/-)-反式-3-[[4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基]-N-甲基苯甲酰胺	382.5	383
	A0061	(-)-反式-4-氟代-3-[(3S,4R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基]苯甲腈	368.44	369
	A0062	(-)-反式-4-氟代-3-[(3S,4R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基]苯甲酰胺	386.46	369
	A0063	(+/-)-N-甲基-N-[(反式)-4-(4-[(3-氧代基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氧基]甲基]吡咯烷-3-基]苯基]甲烷磺酰胺	415.51	416

图1 (续)

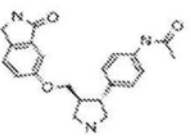
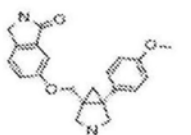
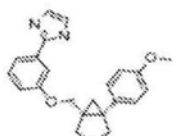
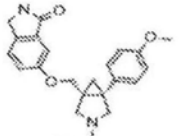
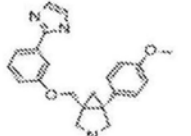
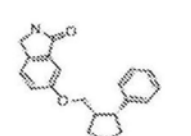
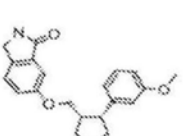
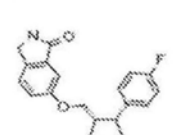
	A0064	(+/-)-反式-N-[4-(4-[(3-氧代基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氧基]甲基)吡咯烷-3-基)苯基]乙酰胺	365.43	366
	A0065	(+/-)-顺式-6-[[5-(4-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3,1,0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	350.41	351
	A0066	(+/-)-顺式-1-[3-(1H-咪唑-2-基)苯氧基甲基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3,1,0]己烷	361.44	362
	A0067	(+/-)-6-[[顺式-5-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-3-氮杂双环[3,1,0]己烷-1-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮	392.49	393
	A0068	(+/-)-1-[[顺式-3-(1H-咪唑-2-基)苯氧基]甲基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-3-氮杂双环[3,1,0]己烷	403.52	404
	A0069	(+/-)-6-[[反式-4-(4-苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮	308.37	309
	A0070	(+/-)-6-[[顺式-4-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮	338.4	339
	A0071	(+/-)-6-[[顺式-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮	326.36	327

图1 (续)

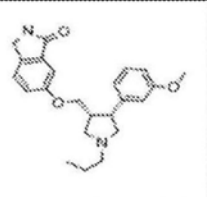
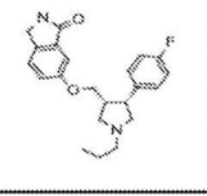
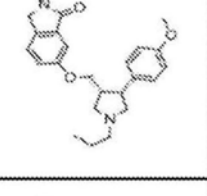
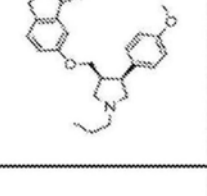
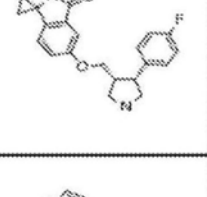
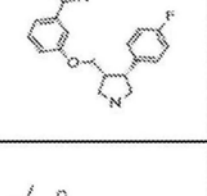
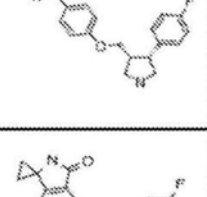
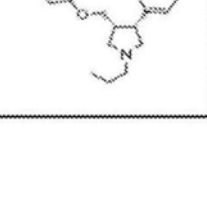
	A0072	(+/-)-6-{[顺式-4-(3-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	380.48	381
	A0073	(+/-)-6-{[顺式-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	368.44	369
	A0074	(-)-6-{[顺式-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	380.48	381
	A0075	(+)-6-{[顺式-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	380.48	381
	A0076	5'-{[(+/-)-顺式-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮	352.4	353
	A0077	(+/-)-2-(3-{[顺式-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基)-1H-咪唑	337.39	338
	A0078	(+/-)-4-{[顺式-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-N-异丙基苯甲酰胺	356.43	357
	A0079	(+/-)-5'-{[顺式-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮	394.48	395

图1 (续)

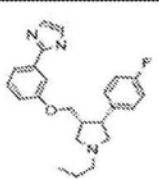
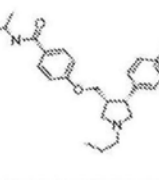
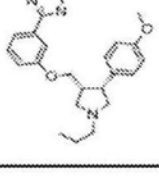
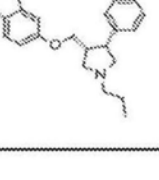
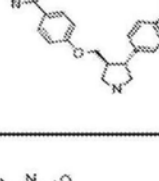
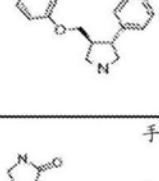
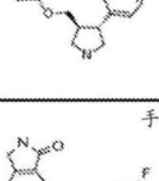
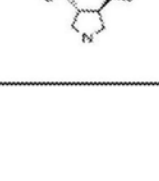
	A0080	(+/-)-2-(3-{{[顺式-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基}-1H-咪唑	379.47	380
	A0081	(+/-)-4-{{[顺式-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}-N-异丙基苯甲酰胺	398.51	399
	A0082	(+/-)-2-(3-{{[顺式-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基}-1H-咪唑	391.51	392
	A0083	(+/-)-6-{{[顺式-4-(4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	380.48	381
	A0084	(+/-)-4-{{[反式-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-N-异丙基苯甲酰胺	356.43	357
	A0085	(+/-)-5'-{{[反式-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮	352.4	353
手性 	A0086	(-)-6-{{[反式-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	326.36	327
手性 	A0087	(+)-6-{{[反式-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	326.36	327

图1 (续)

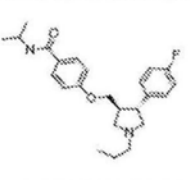
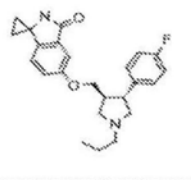
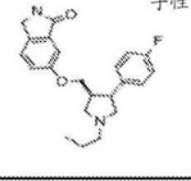
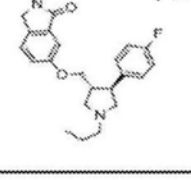
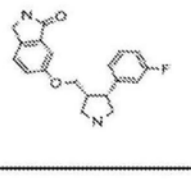
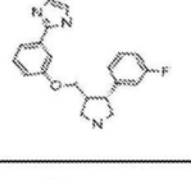
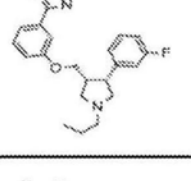
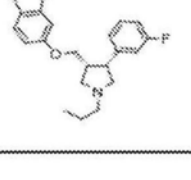
	A0088	(+/-)-4-{[反式-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}-N-异丙基苯甲酰胺	398.51	399
	A0089	(+/-)-5'-{[反式-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮	394.48	395
	A0090	(-)-6-{[反式-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	368.44	369
	A0091	(+)-6-{[反式-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	368.44	369
	A0092	(+/-)-2-(3-{[顺式-4-(3-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基)-1H-咪唑	326.36	327
	A0093	(+/-)-2-(3-{[顺式-4-(3-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基)-1H-咪唑	337.39	338
	A0094	(+/-)-2-(3-{[顺式-4-(3-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基)-1H-咪唑	379.47	380
	A0095	(+/-)-6-{[顺式-4-(3-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	368.44	369

图1 (续)

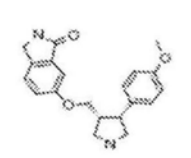
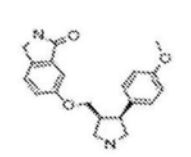
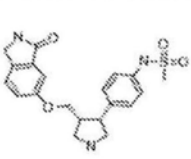
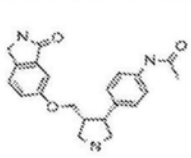
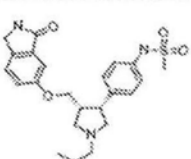
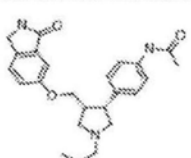
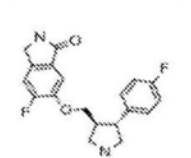
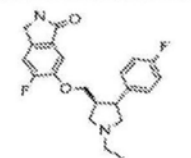
	A0096	(-)-6-{[顺式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	338.4	339
	A0097	(+)-6-{[顺式-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	338.4	339
	A0098	(+/-)-N-(4-(顺式-4-{[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}吡咯烷-3-基)苯基)甲烷磺酰胺	401.48	402
	A0099	(+/-)-N-(4-(顺式-4-{[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}吡咯烷-3-基)苯基)乙酰胺	365.43	366
	A0100	(+/-)-N-(4-(顺式-4-{[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}-1-丙基吡咯烷-3-基)苯基)甲烷磺酰胺	443.56	444
	A0101	(+/-)-N-(4-(顺式-4-{[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}-1-丙基吡咯烷-3-基)苯基)乙酰胺	407.51	408
	A0102	(+/-)-5-氟代-6-{[反式-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	344.36	345
	A0103	(+/-)-5-氟代-6-{[反式-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	386.44	387

图1 (续)

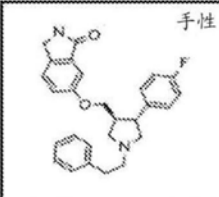
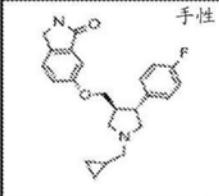
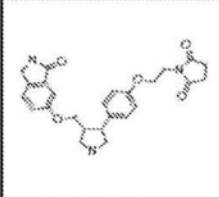
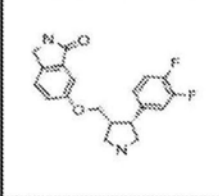
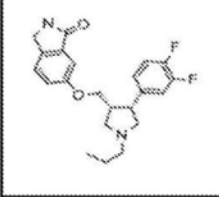
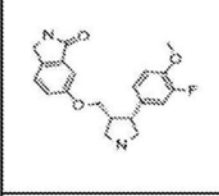
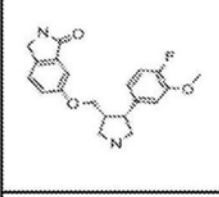
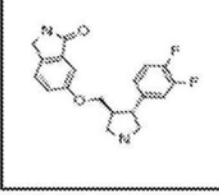
	A0104	(-)-6-[[反式-4-(4-氟代苯基)-1-苯乙基吡咯烷-3-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮	430.51	431
	A0105	(-)-6-[[反式-1-(环丙基甲基)-4-(4-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮	380.46	381
	A0106	(+/-)-1-{2-[4-(顺式-4-[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基)吡咯烷-3-基)苯氧基]乙基}吡咯烷-2,5-二酮	449.5	450
	A0107	(+/-)-6-[[顺式-4-(3,4-二氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮	344.36	345
	A0108	(+/-)-6-[[顺式-4-(3,4-二氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮	386.44	387
	A0109	(+/-)-6-[[顺式-4-(3-氟代-4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮	356.39	357
	A0110	(+/-)-6-[[顺式-4-(4-氟代-3-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮	356.39	357
	A0111	(+/-)-6-[[反式-4-(3,4-二氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基]异吲哚啉-1-酮	344.36	345

图1 (续)

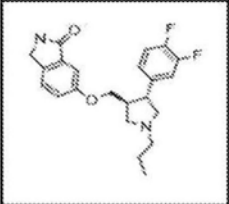
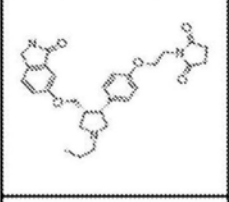
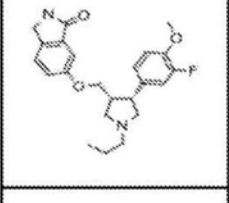
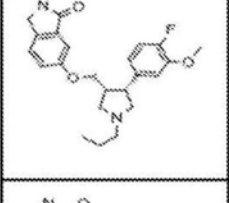
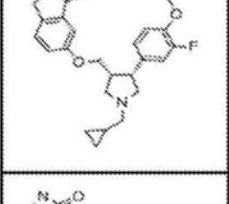
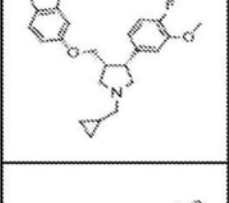
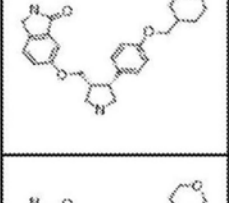
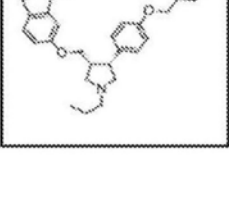
	A0112	(+/-)-6-{[反式-4-(3,4-二氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	386.44	387
	A0113	(+/-)-1-[2-[4-(顺式-4-{[(3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基]甲基}-1-丙基吡咯烷-3-基)苯氧基]乙基]吡咯烷-2,5-二酮	491.58	492
	A0114	(+/-)-6-{[顺式-4-(3-氟代-4-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	398.47	399
	A0115	(+/-)-6-{[顺式-4-(4-氟代-3-甲氧基苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	398.47	399
	A0116	(+/-)-6-{[顺式-1-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	410.48	411
	A0117	(+/-)-6-{[顺式-1-(环丙基甲基)-4-(4-氟代-3-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	410.48	411
	A0118	(+/-)-6-{[顺式-4-(4-{[四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	422.52	423
	A0119	(+/-)-6-{[顺式-1-丙基-4-(4-{[四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	464.6	465

图1 (续)

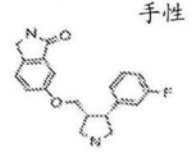
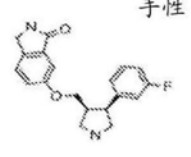
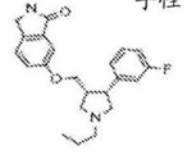
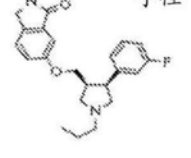
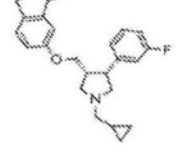
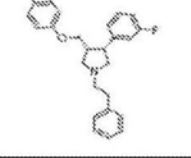
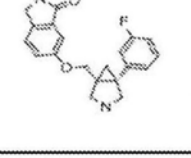
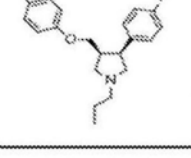
	A0120	(-)-6-{[顺式-4-(3-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	326.36	327
	A0121	(+)-6-{[顺式-4-(3-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	326.36	327
	A0122	(-)-6-{[顺式-4-(3-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	368.44	369
	A0123	(+)-6-{[顺式-4-(3-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	368.44	369
	A0124	(+/-)-6-{[顺式-1-(环丙基甲基)-4-(3-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	380.46	381
	A0125	(+/-)-6-{[顺式-4-(3-氟代苯基)-1-苯乙基吡咯烷-3-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	430.51	431
	A0126	(+/-)-6-{[5-(3-氟代苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基}异吲哚啉-1-酮	338.38	339
	A0127	(+)-6-{[(顺式)-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	368.44	369.1

图1 (续)

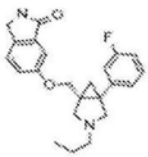
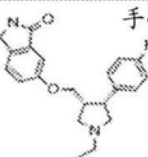
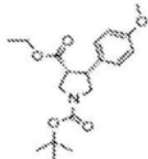
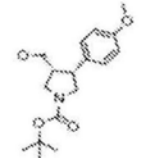
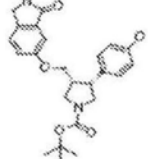
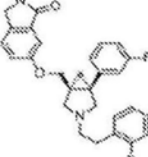
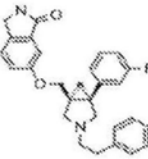
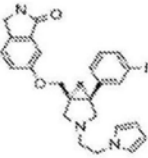
	A0128	6-[[[(顺式)-5-(4-氟代苯基)-3-丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	380.46	381.1
	A0129	(-)-6-[[[(顺式)-4-(4-氟代苯基)-1-丙基吡咯烷-3-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	368.44	369.1
	A0130	(+/-)-顺式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯	349.42	350
	A0131	(+/-)-顺式-3-(羟甲基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	307.38	308
	A0132	(+/-)-顺式-3-(4-羟苯基)-4-[[[(3-氧代基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氧基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	424.49	425
	A0133	6-[[[(顺式)-5-(3-氟代苯基)-3-[2-(2-氟代苯基)乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	460.52	461.2
	A0134	6-[[[(顺式)-5-(3-氟代苯基)-3-(2-苯基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	442.52	443.2
	A0135	6-[[[(顺式)-5-(3-氟代苯基)-3-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	431.5	432.3

图1 (续)

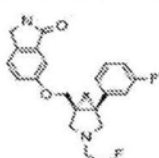
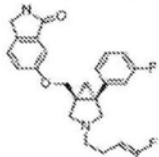
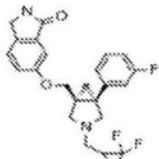
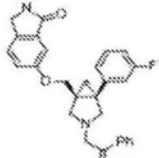
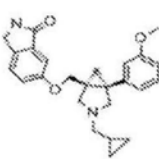
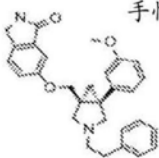
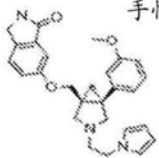
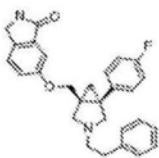
	A0136	6-[[[(顺式)-3-(2-氟代苯基)-5-(3-氟代苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	384.42	385.2
	A0137	6-[[[(顺式)-3-(4,4-二氟代丁-3-烯-1-基)-5-(3-氟代苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	428.45	429.3
	A0138	6-[[[(顺式)-3-[(2,2-二氟代环丙基)甲基]-5-(3-氟代苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	428.45	429.3
	A0139	6-[[[(顺式)-5-(3-氟代苯基)-3-(2-氧代基-2-苯基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	456.51	457.1
	A0140	6-[[[(顺式)-3-(环丙基甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	404.5	405.1
 手性	A0141	6-[[[(顺式)-5-(3-甲氧基苯基)-3-(2-苯基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	454.56	455.15
 手性	A0142	6-[[[(顺式)-5-(3-甲氧基苯基)-3-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	443.54	444.1
	A0143	6-[[[(顺式)-5-(4-氟代苯基)-3-(2-苯基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	442.52	443.1

图1 (续)

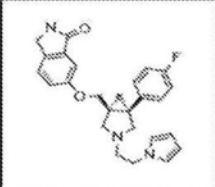
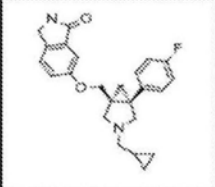
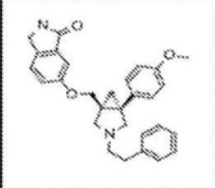
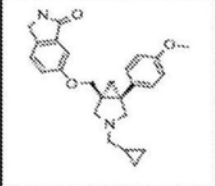
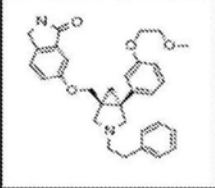
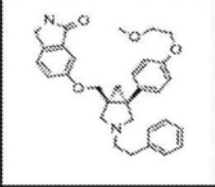
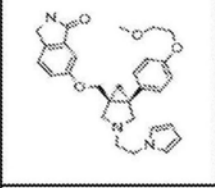
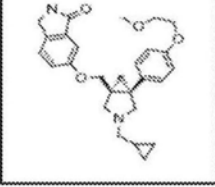
	A0144	6-[[[(顺式)-5-(4-氟代苯基)-3-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	431.5	432.1
	A0145	6-[[[(顺式)-3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	392.47	393.1
	A0146	6-[[[(顺式)-5-(4-甲氧基苯基)-3-(2-苯基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	454.56	455.2
	A0147	6-[[[(顺式)-3-(环丙基甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	404.5	405.2
	A0148	6-[[[(顺式)-5-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-(2-苯基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	498.61	499.2
	A0149	6-[[[(顺式)-5-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-(2-苯基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	498.61	499.2
	A0150	6-[[[(顺式)-5-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	487.59	488.25
	A0151	6-[[[(顺式)-3-(环丙基甲基)-5-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	448.55	449.2

图1(续)

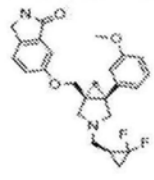
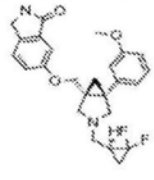
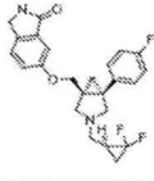
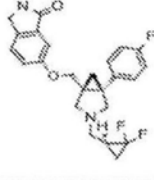
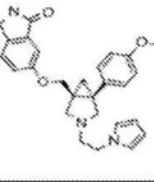
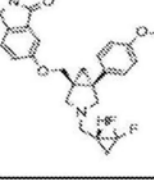
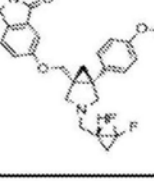
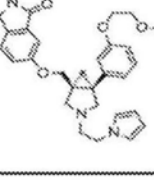
	A0152	6-([(顺式)-3-([2,2-二氟代环丙基]甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	440.48	441.15
	A0153	6-([(顺式)-3-([2,2-二氟代环丙基]甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	440.48	441.15
	A0154	6-([(顺式)-3-([2,2-二氟代环丙基]甲基)-5-(4-氟代苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	428.44	429.1
	A0155	6-([(顺式)-3-([2,2-二氟代环丙基]甲基)-5-(4-氟代苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	428.44	429.1
	A0156	6-([(顺式)-5-(4-甲氧基苯基)-3-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	443.54	444.1
	A0157	6-([(顺式)-3-([2,2-二氟代环丙基]甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	440.48	441.2
	A0158	6-([(顺式)-3-([2,2-二氟代环丙基]甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	440.48	441.15
	A0159	6-([(顺式)-5-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	487.59	488.4

图1(续)

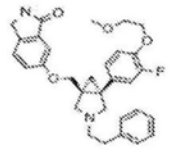
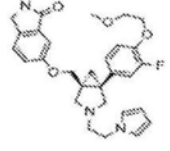
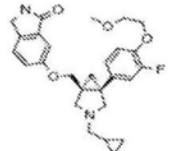
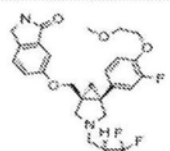
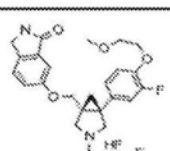
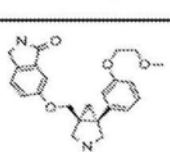
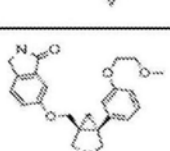
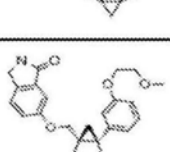
	A0160	6-([(顺式)-5-[3-氟代-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-(2-苯基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	516.6	517.25
	A0161	6-([(顺式)-5-[3-氟代-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	505.58	506.2
	A0162	6-([(顺式)-3-(环丙基甲基)-5-[3-氟代-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	466.54	467.15
	A0163	6-([(顺式)-3-{[2,2-二氟代环丙基]甲基}-5-[3-氟代-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	1005	503.2
	A0164	6-([(顺式)-3-{[2,2-二氟代环丙基]甲基}-5-[3-氟代-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	1005	503.2
	A0165	6-([(顺式)-3-(环丙基甲基)-5-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	448.55	449.3
	A0166	6-([(顺式)-3-{[2,2-二氟代环丙基]甲基}-5-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	969.07	485.2
	A0167	6-([(顺式)-3-{[2,2-二氟代环丙基]甲基}-5-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	969.07	485.2

图1(续)

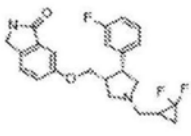
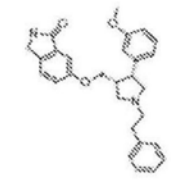
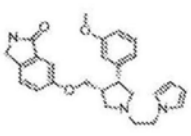
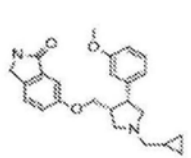
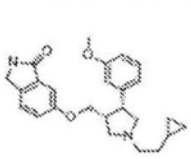
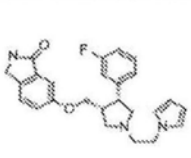
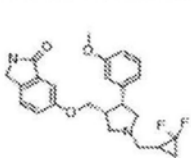
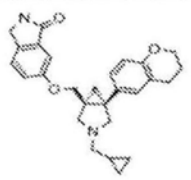
	A0168	6-([(顺式)-1-[(2,2-二氟代环丙基)甲基]-4-(3-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	416.44	417.15
	A0169	6-([(顺式)-4-(3-甲氧基苯基)-1-(2-苯基乙基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	442.55	443.1
	A0170	6-([(顺式)-4-(3-甲氧基苯基)-1-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]吡咯烷-3-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	431.53	432.2
	A0171	6-([(顺式)-1-(环丙基甲基)-4-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	392.49	393.15
	A0172	6-([(顺式)-1-(2-环丙基乙基)-4-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	406.52	407.2
	A0173	6-([(顺式)-4-(3-氟代苯基)-1-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]吡咯烷-3-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	419.49	442.15
	A0174	6-([(顺式)-4-[(2,2-二氟代环丙基)甲基]-4-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	428.47	429.15
	A0175	6-([(顺式)-3-(环丙基甲基)-5-(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	430.54	431.25

图1 (续)

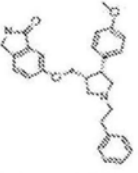
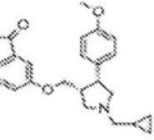
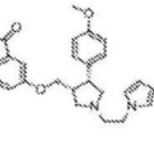
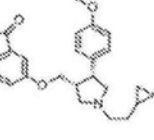
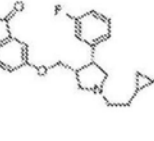
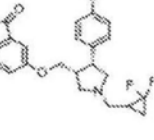
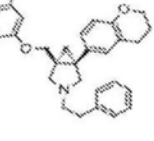
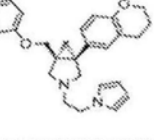
	A0176	6-([(顺式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(2-苯基乙基)吡咯烷-3-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	442.55	443.15
	A0177	6-([(顺式)-1-(环丙基甲基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	392.49	393.15
	A0178	6-([(顺式)-4-(4-甲氧基苯基)-1-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]吡咯烷-3-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	431.53	432.25
	A0179	6-([(顺式)-1-(2-环丙基乙基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	406.52	407.15
	A0180	6-([(顺式)-1-(2-环丙基乙基)-4-(3-氟代苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	394.48	395.2
 手性	A0181	6-([(顺式)-1-[(2,2-二氟代环丙基)甲基]-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	428.47	429.1
 手性	A0182	6-([(顺式)-5-(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)-3-(2-苯基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	480.6	481.15
 手性	A0183	6-([(顺式)-5-(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)-3-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	469.57	470.2

图1(续)

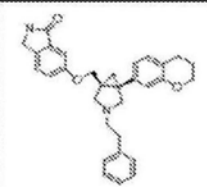
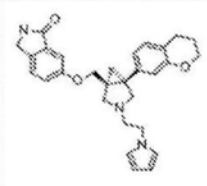
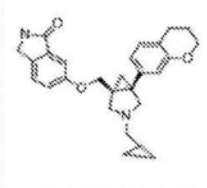
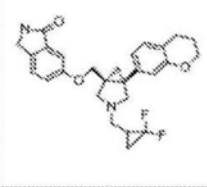
	A0184	6-([(顺式)-5-(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基)-3-(2-苯基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	480.6	481.2
	A0185	6-([(顺式)-5-(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基)-3-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	469.57	470.15
	A0186	6-([(顺式)-3-(环丙基甲基)-5-(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	430.54	431.2
	A0187	6-([(顺式)-3-[(2,2-二氟代环丙基)甲基]-5-(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	466.52	467.15

图1 (续)

化合物	hDOR				hMOR				hKOR			
	G蛋白 pEC ₅₀	G蛋白 %功效	β抑制 蛋白2 pEC ₅₀	β抑制 蛋白2 %功效	G蛋白 pEC ₅₀	G蛋白 %功效	β抑制 蛋白2 pEC ₅₀	β抑制 蛋白2 %功效	G蛋白 pEC ₅₀	G蛋白 %功效	β抑制 蛋白2 pEC ₅₀	β抑制 蛋白2 %功效
A0001	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0002	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0003	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0004	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0005	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0006	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0007	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50
A0008	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0009	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0010	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0011	≥ 7	≥ 50	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0012	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0013	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50
A0014	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0015	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0016	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0017	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0018	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0019	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0020	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0021	≥ 7	≥ 50	≥ 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0022	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0023	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0024	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0025	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0026	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0027	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0028	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0029	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0030	≥ 7	≥ 50	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0031	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0032	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0033	≥ 7	≥ 50	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0034	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0035	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0036	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0037	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0038	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0039	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0040	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0041	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0042	< 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0043	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0044	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0045	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50
A0046	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0047	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0048	≥ 7	≥ 50	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0049	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0050	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0051	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50

图2

图2(续)

A0164	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0165	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0166	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	≥ 50	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0167	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	≥ 50	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0168	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50
A0169	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	< 7	< 50
A0170	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0171	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	≥ 50	N.D.	N.D.	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50
A0172	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	N.D.	N.D.	< 7	< 50	< 7	< 50
A0173	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0174	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	N.D.	N.D.	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50
A0175	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0176	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0177	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	≥ 50	N.D.	N.D.	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50
A0178	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0179	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	< 50	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0180	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
A0181	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
A0182	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
A0183	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
A0184	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
A0185	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
A0186	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
A0187	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

图2(续)