



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102340992 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 05

(21) 申请号 201080010070. 5

A61P 35/18 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 02. 05

A61P 25/24 (2006. 01)

A61P 25/28 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/151, 167 2009. 02. 09 US

(56) 对比文件

US 2002183306 A1, 2002. 12. 05,

US 2006270713 A1, 2006. 11. 30,

US 6362201 B1, 2002. 03. 26,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 09. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/023344 2010. 02. 05

审查员 吴斌

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/091268 EN 2010. 08. 12

(73) 专利权人 桑诺维恩药品公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 邵黎明 马建国

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 章蕾

(51) Int. Cl.

C07D 409/12 (2006. 01)

A61K 31/137 (2006. 01)

A61K 31/40 (2006. 01)

权利要求书7页 说明书56页

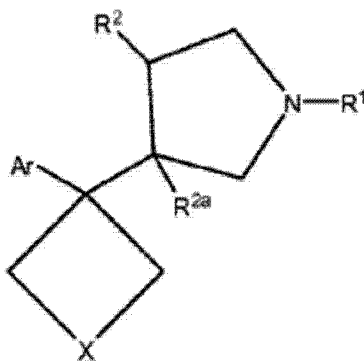
(54) 发明名称

吡咯烷三重再摄取抑制剂

(57) 摘要

在不同的实施方式中, 本发明提供环烷基吡咯烷化合物及其在包括中枢神经系统 (CNS) 紊乱, 如忧郁症、焦虑症、精神分裂症和睡眠障碍的各种疾病、病症和综合症的治疗和 / 或预防中的应用方法, 以及它们的合成方法。本发明还涉及含有本发明化合物的药物组合物, 以及抑制内源性单胺 (如多巴胺、血清素和去甲肾上腺素) 从突触间隙再摄取的方法和调节一种或多种单胺转运体的方法。

1. 一种具有以下式的化合物：



或其药学可接受的盐、对映异构体或非对映异构体，其中 R^1 选自 H 和 C_1-C_3 烷基；

R^2 和 R^{2a} 独立地选自 H 和 OR^3

其中

R^3 是 H；

Ar 选自被至少一个卤素取代的苯基和未取代的萘基；以及 X 选自：

$-CH_2-$ ； $-CH_2CH_2-$ ；以及 $-CH_2ZCH_2-$

其中

Z 选自：



其中

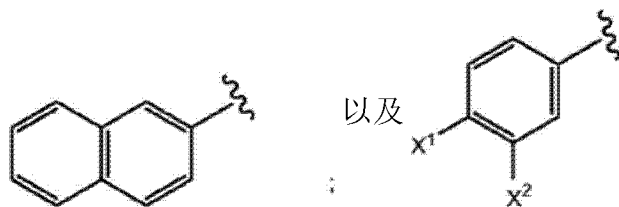
R^4 和 R^5 独立地选自 H 和 OR^6

其中

R^6 选自 H 和 C_1-C_3 烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐、对映异构体或非对映异构体，其中所述至少一个卤素为氯。

3. 根据权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐、对映异构体或非对映异构体，其中 Ar 具有选自：

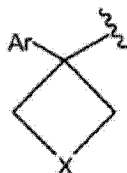


的式，

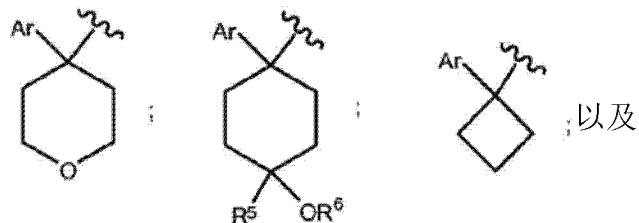
其中

X^1 和 X^2 独立地选自 H 和卤素，附带条件是 X^1 和 X^2 的至少一个为卤素。

4. 根据权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐、对映异构体或非对映异构体，其中：

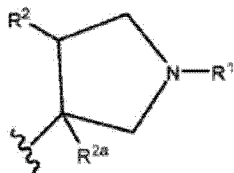


具有选自：

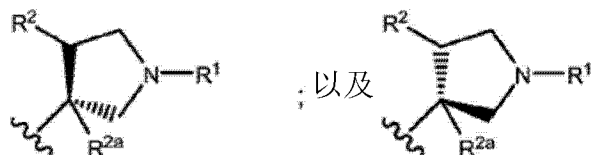


的式。

5. 根据权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中：



具有选自：

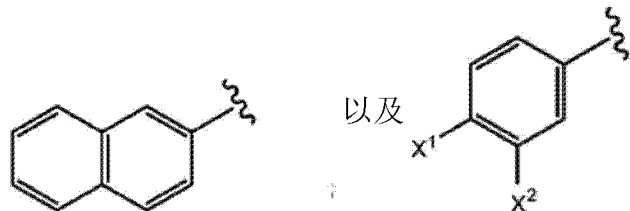


的式。

6. 根据权利要求 3 的化合物或其药学可接受的盐、对映异构体或非对映异构体，其中 X^1 和 X^2 的每个独立地为卤素。

7. 根据权利要求 6 的化合物或其药学可接受的盐，其中 X^1 和 X^2 的每个为 Cl。

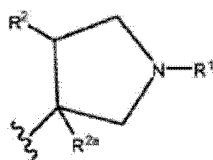
8. 根据权利要求 4 或 5 的化合物或其药学可接受的盐，其中 Ar 选自：



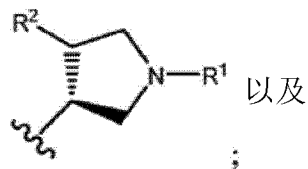
其中

X^1 和 X^2 独立地选自 H 和卤素，附带条件是 X^1 和 X^2 的至少一个为卤素。

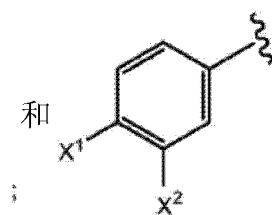
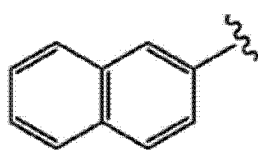
9. 根据权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中：



具有式：



Ar 具有选自：

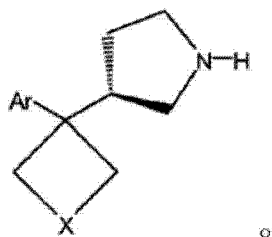


的式，

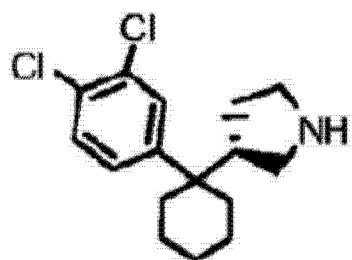
其中

X^1 和 X^2 独立地选自 H 和卤素，附带条件是 X^1 和 X^2 的至少一个为卤素。

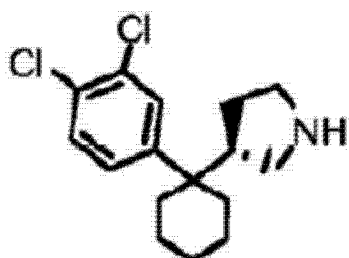
10. 根据权利要求 9 的化合物或其药学可接受的盐，其中所述化合物具有式：



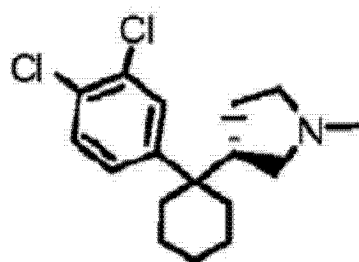
11. 根据权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，该化合物选自：



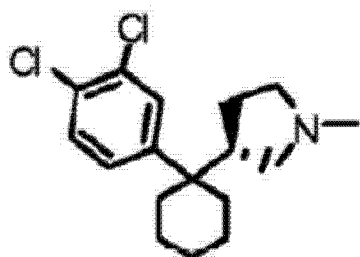
,



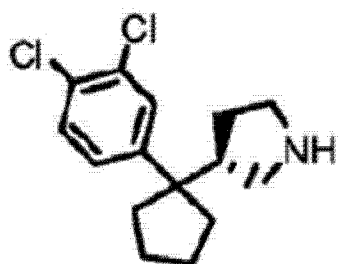
,



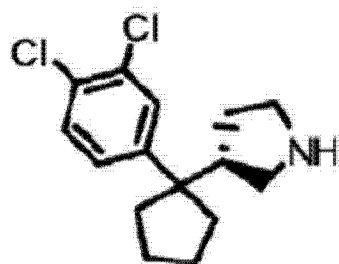
,



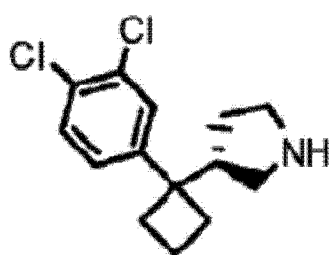
,



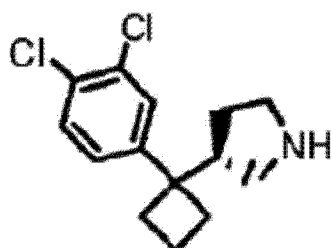
,



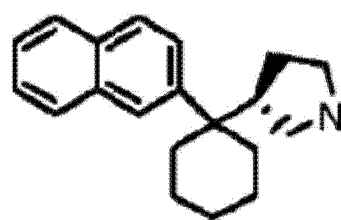
,



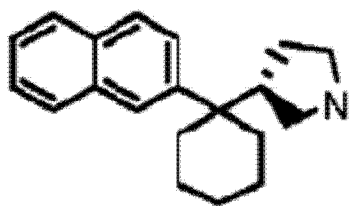
,



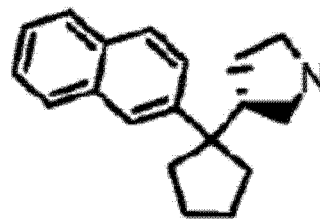
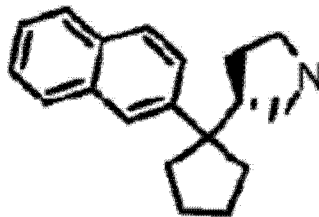
,



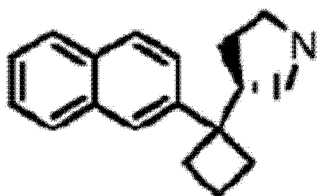
,



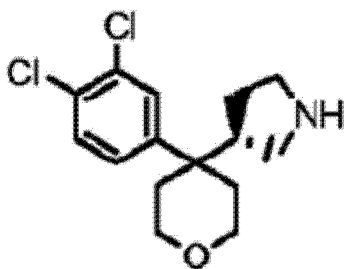
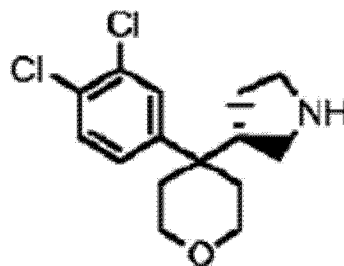
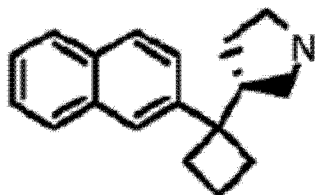
3



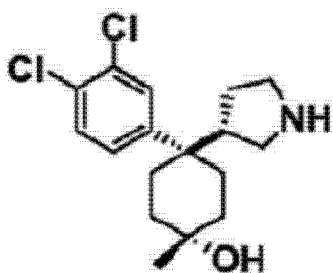
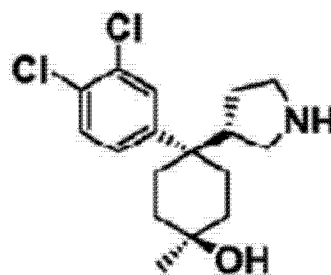
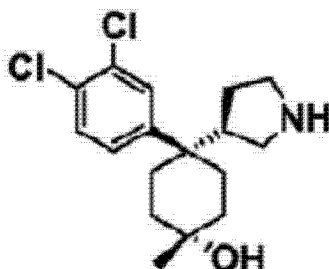
3



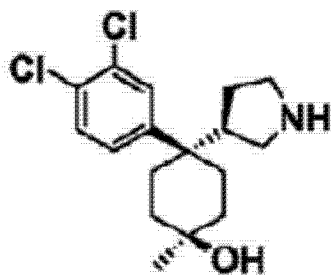
9



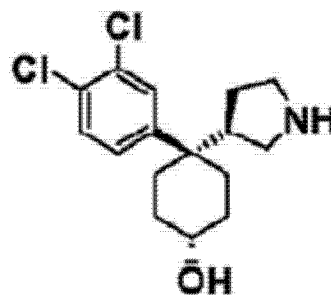
3



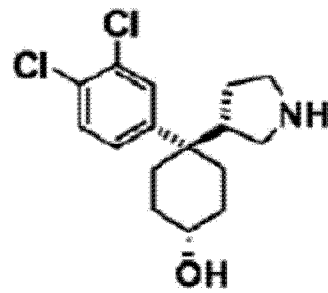
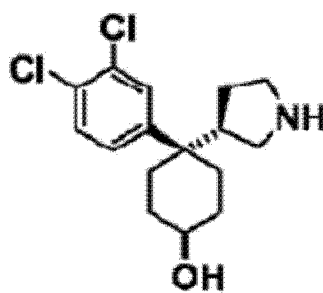
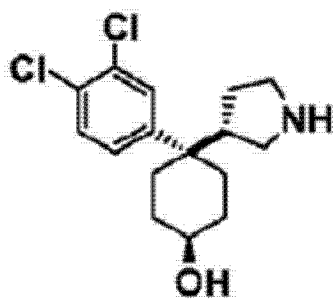
9



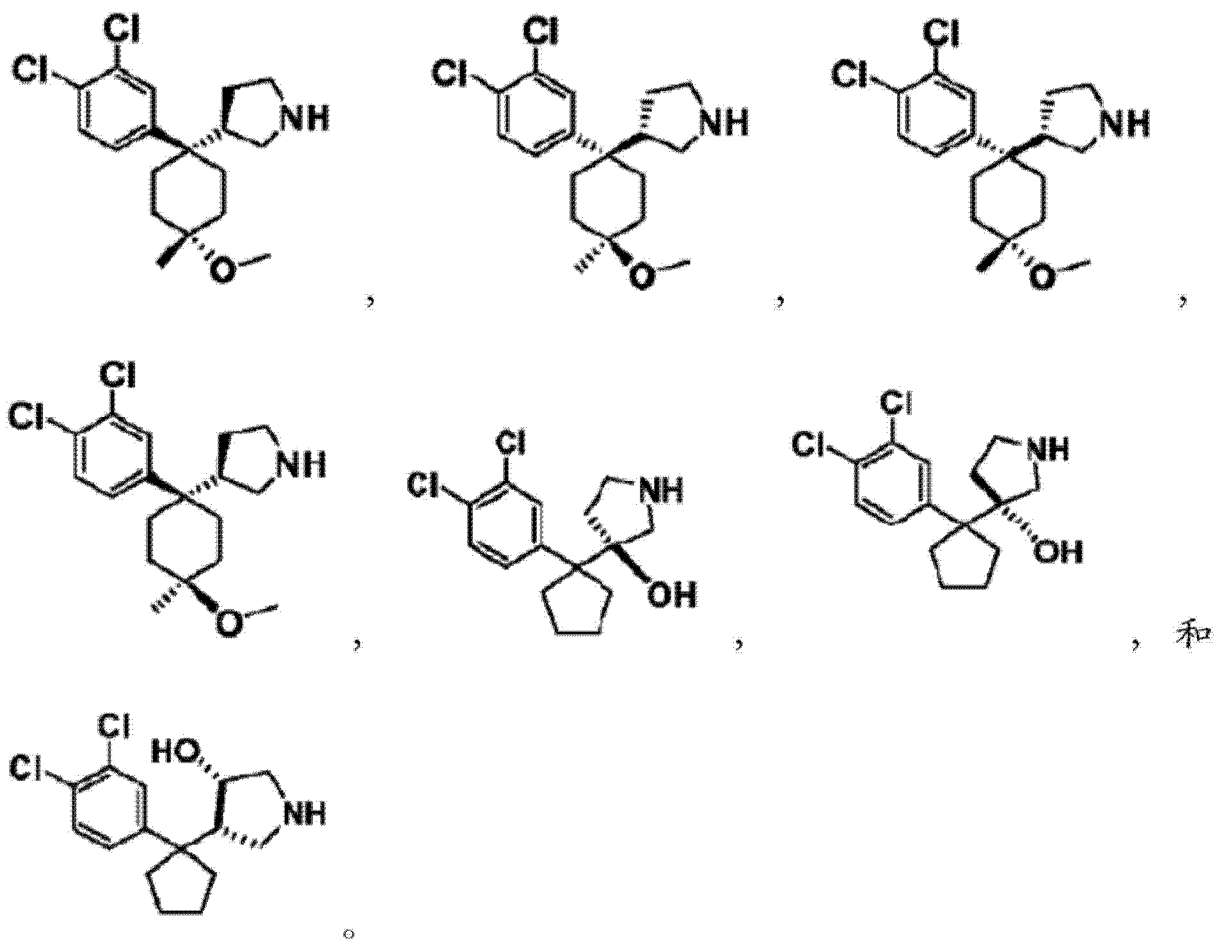
2



3



3



12. 一种药物组合物,其包含权利要求 1-11 任一项的化合物或其药学可接受的盐和药学上可接受的载体。

13. 权利要求 1-11 任一项的化合物或其药学可接受的盐在制备用于抑制单胺转运体配体结合至单胺转运体的药物中的用途。

14. 权利要求 1-11 任一项的化合物或其药学可接受的盐在制备用于抑制至少一种单胺转运体活性的药物中的用途。

15. 权利要求 13 或 14 的用途,其中所述单胺转运体选自血清素转运体(SERT)、多巴胺转运体(DAT)、去甲肾上腺素转运体(NET) 及其组合。

16. 权利要求 14 的用途,其中所述化合物抑制至少两种不同的单胺转运体的活性。

17. 权利要求 1-11 任一项的化合物或其药学可接受的盐在制备用于抑制细胞对至少一种单胺的摄取的药物中的用途。

18. 权利要求 17 的用途,其中所述单胺选自血清素、多巴胺、去甲肾上腺素及其组合。

19. 权利要求 17 的用途,其中所述化合物抑制至少两种不同的单胺的摄取。

20. 权利要求 17 的用途,其中所述细胞为神经元细胞。

21. 权利要求 1-11 任一项的化合物或其药学可接受的盐在制备用于通过抑制至少一种单胺转运体的活性来治疗哺乳动物对象中的抑郁症的药物中的用途。

22. 权利要求 21 的用途,其中所述哺乳动物对象为人类。

23. 权利要求 21 的用途,其中所述化合物抑制至少两种不同的单胺转运体的活性。

24. 权利要求 1-11 任一项的化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗对象中的中

中枢神经系统紊乱的药物中的用途。

25. 权利要求 24 的用途,其中所述对象为人类。

26. 权利要求 24 的用途,其中所述中枢神经系统紊乱选自抑郁症、认知障碍、纤维肌痛、疼痛、睡眠紊乱、注意力不集中(ADD)、注意力缺失过动症(ADHD)、不宁腿综合症、精神分裂症、焦虑症、强迫症、创伤后应激障碍、经前烦躁不安症以及神经退行性疾病。

27. 根据权利要求 26 的用途,其中所述抑郁症选自重度抑郁症(MDD)、单相抑郁、双相障碍、季节性情感障碍(SAD)和心境恶劣。

28. 根据权利要求 26 的用途,其中所述神经退行性疾病为帕金森氏症。

29. 根据权利要求 26 的用途,其中所述睡眠紊乱为睡眠呼吸暂停。

30. 根据权利要求 26 的用途,其中所述疼痛为神经性疼痛。

吡咯烷三重再摄取抑制剂

[0001] 本申请要求 2009 年 2 月 9 日提交的申请号为 61/151,167 的美国临时专利的优先权,出于各种目的,该临时专利披露文本的全部内容以引用方式合并入本申请中。

技术领域

[0002] 在不同的实施方式中,本发明涉及用于治疗中枢神经系统 (CNS) 紊乱的化合物和组合物。

[0003] 发明背景

[0004] 精神疾病是大脑的病理疾病,以导致认知、情绪、心境或情感的可识别的症状为特点。这些疾病在症状的严重程度、持续时间和功能障碍方面可能会有所不同。精神疾病困扰全球数百万的人,由于丧失生产力和依靠扶养,导致巨大的身心痛苦和经济负担。

[0005] 在过去的几十年,治疗精神疾病的药理剂的使用已大大增加,这主要是由于在神经科学和分子生物学两方面的研究取得进展。此外,化学家们在创造有针对性地改正伴随心境紊乱的生物化学变化的、具有较少副作用且是更有效的治疗剂的化合物方面已经变得越来越有经验。

[0006] 然而,尽管已取得诸多进步,许多精神疾病采用当前的药剂仍未得到治疗或者治疗不足。此外,当前的许多药剂与无关乎精神疾病的分子靶点相互作用。这种无区别性的结合会导致副作用,这些副作用会极大地影响治疗的总体效果。在某些情况下,副作用是如此严重,以至于需要中止治疗。

[0007] 抑郁症是一种情感障碍,其发病机制不能以任何单一的原因或理论来解释。其特点是情绪持续低落或对周围事物的兴趣降低,并伴随着至少一种下列症状:精力和积极性降低,注意力难以集中,睡眠和食欲改变,以及有时候,有自杀意念 (American Psychiatric Association:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第 4 版。Washington, American Psychiatric Association,1994)。重度抑郁症的发病率和死亡率高,自杀率为 10-25% (Kaplan H I, Sadock B J (编辑):Synopsis of Psychiatry. Baltimore, Williams&Wilkins,1998, p. 866)。本发明的化合物也可用于减少通常与抑郁症相伴随的疲劳 (参见,例如 " Bupropion augmentation in the treatment of chronic fatigue syndrome with coexistent major depression episode" Schonfeldt-Lecuona 等人, Pharmacopsychiatry 39(4):152-4, 2006; " Dysthymia:clinical picture, extent of overlap with chronic fatigue syndrome, neuropharmacological considerations, and new therapeutic vistas " Brunello 等人, J. Affect. Disord. 52(1-3): 275-90, 1999; " Chronic fatigue syndrome and seasonal affective disorder: comorbidity, diagnostic overlap, and implications for treatment" Terman 等人, Am. J. Med. 105(3A):115S-124S, 1998.)。

[0008] 抑郁症被认为缘于去甲肾上腺素或血清素系统功能障碍,更具体地,缘于功能重要的肾上腺素或血清素受体上缺乏某些神经递质 (NT)。

[0009] 神经递质与特定受体相互作用,从而产生影响。神经递质 (包括去甲肾上腺素

(NE) 和 / 或血清素 (5- 羟色胺或者 5-HT)) 在大脑神经元中合成并储存在囊泡中。一旦有神经冲动, NT 便被释放到突触间隙, 在那里它们与各种突触后受体相互作用。5-HT 和 / 或 NE 的突触水平的区域不足被认为关乎抑郁、失眠和注意力问题的病因。

[0010] 去甲肾上腺素参与调节觉醒、睡梦和心境。去甲肾上腺素通过收缩血管和增加心率也能有助于调节血压。

[0011] 血清素 (5-HT) 与各种紊乱的病因或治疗有牵扯。研究最广泛的 5-HT 影响是对 CNS 的那些影响。5-HT 的功能很多, 包括对食欲、睡眠、记忆和学习、温度调节、心境、行为 (包括性行为 and 致幻行为)、心血管功能、平滑肌收缩以及内分泌调节的控制。次要地, 5-HT 似乎在血小板的动态平衡和胃肠道的蠕动中发挥了重要作用。5-HT 的作用由三大机制终止: 扩散; 代谢; 以及再摄取。5-HT 作用终止的主要机制是通过突触前膜再摄取。5-HT 作用于各种突触后受体后, 通过涉及特定的膜转运体的摄取机制, 以与其他生物胺的方式类似的方式, 将 5-HT 从突触间隙移回神经末端。选择性抑制该摄取的药剂使得 5-HT 在突触后受体的浓度增加, 并已发现这些药剂有助于治疗各种精神疾病, 特别是抑郁症。

[0012] 多年来抑郁症的治疗方法涉及通过抑制 NE 和 5-HT 的代谢 (例如单胺氧化酶抑制剂) 或再摄取 (例如三环抗抑郁药或选择性血清素再摄取抑制剂 (SSRI)) 增加 NE 和 5-HT 水平的药剂的使用。

[0013] 在美国有二十多个批准市售的抗抑郁药物。目前可得的经典的三环抗抑郁药 (TCA) 主要阻碍 NE 的摄取, 也不同程度地阻碍 5-HT 的摄取, 取决于它们是仲胺还是叔胺。与仲胺 (如地昔帕明) 相比, 叔胺 (如米帕明和阿米替林) 对 5-HT 摄取的抑制比对儿茶酚胺摄取的抑制更具选择性。

[0014] 已将选择性血清素再摄取抑制剂作为潜在的抗抑郁药进行研究。氟西汀 (PROZAC[®])、舍曲林 (ZOLOFT[®]) 和帕罗西汀 (PAXIL[®]) 是目前美国市场上 SSRI 的三个例子。这些药剂并不具有比 TCA 更好的疗效, 它们一般也不会更快地起效; 但是, 它们确实有引起副作用较少的优点。这三个 SSRI 中, 帕罗西汀是最有效力的 5-HT 摄取抑制剂, 氟西汀的效力则最小。关于 5-HT 对 NE 的摄取, 舍曲林最具选择性, 氟西汀的选择性最小。氟西汀和舍曲林产生活性代谢物, 而帕罗西汀则代谢为非活性的代谢物。SSRI 一般只影响血清素的摄取, 而对各类包括毒蕈碱、肾上腺素、多巴胺和组胺受体的受体系统则显示很少或根本没有亲和力。

[0015] 除了治疗抑郁症, SSRI 的其他几个潜在的治疗应用已得到研究。它们包括对阿尔茨海默氏病、过激行为、经前综合症、糖尿病神经病变、慢性疼痛、纤维肌痛和酗酒的治疗。例如, 氟西汀被批准用于治疗强迫症 (OCD)。特别重要的观察是, 5-HT 通过增加膳食引起的饱腹感以及减少饥饿的方式减少摄食量, 而不会产生与苯丙胺类药物相关的滥用倾向的行为影响。因此, SSRI 在治疗肥胖方面的用途引起了人们的兴趣。

[0016] 文拉法辛 (EFFEXOR[®]) 是双重再摄取抗抑郁药, 它与经典的 TCA 和 SSRI 在化学和药理方面不同, 因为它是作为一种 5-HT 和 NE 摄取的强效抑制剂发挥作用。无论是文拉法辛还是其主要代谢产物对于肾上腺素 α -1 受体都没有显著的亲和力。文拉法辛的疗效与 TCA 的相当, 而其良性的副作用谱 (side effect profile) 与 SSRI 的类似。

[0017] 多巴胺 (DA) 被假定在精神病和某些神经退行性疾病, 如帕金森氏症中发挥重要的作用, 其中多巴胺能神经元的不足被认为是根本的病理。多巴胺会影响控制运动、情绪反

应以及体验快乐和痛苦的能力的大脑处理。DA 的调节在我们的心理和身体健康方面起着至关重要的作用。某些药物通过防止 DA 的再摄取,在突触中留下更多的 DA 的方式增加 DA 的浓度。一个例子是哌醋甲酯(RITALIN[®]),用于有疗效地治疗儿童运动机能亢进和精神分裂症症候。多巴胺异常被认为是急性精神分裂症中所见的某些核心注意力异常的根源。

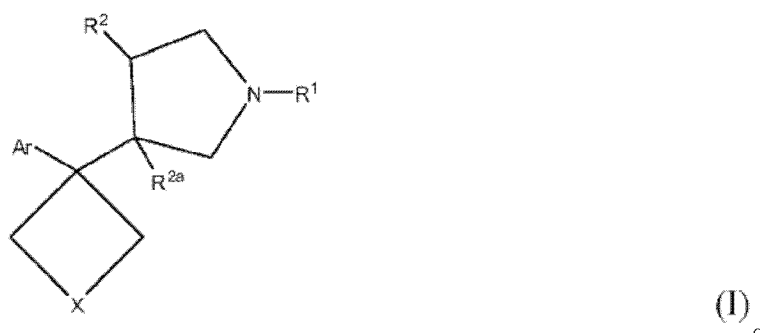
[0018] 治疗的滞后性与这些药物的使用有关。患者必须服用一种药物至少三 (3) 周,才能获得临床上有意义的症状缓解。此外,相当多的患者对目前的治疗没有一点反应。例如,目前估计,高达百分之三十 (30%) 的抑郁症临床诊断病例对所有形式的药物治疗有抗药性。

发明内容

[0019] 在不同的实施方式中,本发明涉及新颖环烷基胺类化合物及其盐。它进一步涉及到新颖药物组合物及其在如下疾病中的治疗用途:CNS 紊乱和其他疾病,如抑郁症(如重度抑郁症、双相障碍)、纤维肌痛、疼痛(例如神经性疼痛)、睡眠呼吸暂停、注意力不集中(ADD)、注意力缺失过动症(ADHD)、不宁腿综合症、精神分裂症、焦虑症、强迫症、创伤后应激障碍、季节性情感障碍(SAD)、经前烦躁不安症以及神经退行性疾病(如帕金森氏症、阿尔茨海默氏症)和癫痫。

[0020] 本发明的示例性化合物具有根据式(I)的结构:

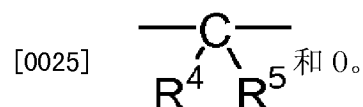
[0021]



[0022] 在式 I 中,符号 R^1 表示 H, C_1-C_3 取代或未取代的烷基或 C_1-C_3 取代或未取代的杂烷基。符号 R^2 和 R^{2a} 独立地表示 H, C_1-C_3 取代或未取代的烷基, C_1-C_3 取代或未取代的杂烷基或 OR^3 。 R^3 选自 H, C_1-C_3 取代或未取代的烷基和 C_1-C_3 取代或未取代的杂烷基。Ar 为芳基。本发明的化合物中使用的示例性 Ar 基团为取代或未取代的萘基以及取代或未取代的苯基。符号 X 表示:

[0023] $-CH_2-$; $-CH_2CH_2-$; 或者 $-CH_2ZCH_2-$

[0024] 其中 Z 选自



[0026] R^4 和 R^5 独立地表示 H, C_1-C_3 取代或未取代的烷基, C_1-C_3 取代或未取代的杂烷基或者 OR^6 。 R^6 为 H, C_1-C_3 取代或未取代的烷基或者 C_1-C_3 取代或未取代的杂烷基。

[0027] 上述化合物的任何盐、溶剂化物、对映体、非对映体、消旋混合物、对映体富集混合物和对映体纯形式均落在本发明的范围内。在一示例性实施方式中,本发明提供根据式 I

化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、对映体、非对映体、消旋混合物、对映体富集混合物或者对映体纯形式。

[0028] 在一示例性实施方式中,本发明提供包括本发明化合物(或其药学上可接受的盐、溶剂化物等)和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0029] 本发明还提供一种使用根据式 I 的化合物的方法。例如,本发明提供一种抑制单胺转运体配体结合至单胺转运体(如血清素转运体、多巴胺转运体和去甲肾上腺素转运体)的方法。示例性方法包括使单胺转运体和本发明的化合物相接触。在一示例性实施方式中,单胺转运体配体为单胺,如血清素、多巴胺和去甲肾上腺素。

[0030] 在不同的实施方式中,本发明提供一种抑制至少一种单胺转运体,如血清素转运体、多巴胺转运体和去甲肾上腺素转运体活性的方法。示例性方法包括使单胺转运体和本发明的化合物相接触。

[0031] 此外,在一示例性实施方式中,本发明提供一种抑制细胞对至少一种单胺,如血清素、多巴胺和去甲肾上腺素的摄取的方法。示例性方法包括使细胞与本发明的化合物相接触。在一示例性实施方式中,细胞为脑细胞,如神经元细胞或神经胶质细胞。

[0032] 在不同的实施方式中,本发明提供一种通过抑制至少一种单胺转运体的活性来治疗抑郁症的方法。该方法包括向哺乳动物对象施用本发明的化合物。本发明的示例性化合物抑制至少两种不同的单胺转运体的活性。在一个示例性实施方式中,该哺乳动物对象是人类。

[0033] 本发明还提供一种治疗中枢神经系统紊乱的方法。该方法包括向有需要的对象施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一示例性实施方式中,该对象为人类。

[0034] 本发明的其他实施方式、目的和优点在下面的详细说明中阐明。发明的详细说明

[0035] I. 定义

[0036] 术语“烷基”,其本身或作为另一个取代基的一部分,除非另有说明,指具有指定数目的碳原子(即 C₁-C₁₀ 指一至十个碳)的直链或支链,或环烷基,或其组合,其可完全饱和、单或多不饱和并可包括二价和多价基。饱和烷基的例子包括但不限于如下基团:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基,例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同族物和异构体。不饱和烷基是具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的例子包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和 3-丙炔基、3-丁炔基和更高的同族物和异构体。术语“烷基”,除非另有说明,可选地包括下文更详细地定义的那些烷基衍生物,如“杂烷基”。限于烃基基团的烷基基团被称为“同烷基”(homoalkyl)。

[0037] 术语“亚烃基”,其本身或作为另一个取代基的一部分,指通过例如但不限于 -CH₂CH₂CH₂CH₂- 由烷烃衍生来的二价基,并进一步包括下文描述为“杂亚烃基”的那些基团。通常情况下,烷基(或亚烃基)基团会有 1 至 24 个碳原子,本发明优选那些具有 10 个或更少的碳原子的基团。“低级烷基”或“低级亚烃基”是一种短链烷基或亚烃基基团,一般有八个或更少的碳原子。

[0038] 术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)按照其传统意义使用,并指那些分别通过氧原子、氨基或硫原子连接到分子其余部分的烷基。

[0039] 术语“杂烷基”，独自或与另一术语结合使用，除非另有说明，指稳定的直链或支链，或环烷基，或其组合，其由指定数目的碳原子和至少一个选自氧、氮、硅和硫的杂原子组成，而其中的氮和硫原子可以可选地被氧化且氮杂原子可以可选地被季铵化。杂原子氧、氮、硫和硅可放置在杂烷基的任何内部位置或者烷基与分子其余部分的连接位置。例子包括但不限于， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ， $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。最多两个杂原子可以是连续的，例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。同样，术语“杂亚烷基”，其本身或作为另一个取代基的一部分，指通过例如但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 由杂烷基衍生来的二价基。对于杂亚烷基基团，杂原子也可以占用任一个或两个链末端（例如亚烷基氧、亚烷基二氧、亚烷基氮、亚烷基二氮等）。进一步，对于亚烷基和杂亚烷基连接基团，连接基团的式的书写方向并不隐含连接基团的取向。例如，公式 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 既表示 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 也表示 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 。

[0040] 术语“环烷基”和“杂环烷基”，独自或与其他术语结合使用分别表示，除非另有说明，环状的“烷基”和“杂烷基”。此外，对于杂环烷基，杂原子可以占用杂环与分子其余部分的连接位置。环烷基的例子包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的例子包括但不限于 1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基，等等。

[0041] 术语“卤素”，其本身或作为另一个取代基的一部分，指，除非另有说明，氟、氯、溴或碘原子。此外，术语，如“卤烷基”，意在包括单卤烷基和多卤烷基。例如，术语“卤 (C_1-C_4) 烷基”意在包括但不限于三氟甲基、2,2,2-三氟代乙酯、4-氯丁基、3-溴丙基，等等。

[0042] 术语“芳基”指，除非另有说明，多元不饱和、芳香族取代基，其可为单环或为稠合或共价相连的多环（优选 1 至 3 个环）。术语“杂芳基”指包含一至四个选自氮、氧、硫、硅和硼的杂原子的芳基（或环），其中氮和硫原子可选地被氧化，而氮原子可选地被季铵化。杂芳基可以通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基和杂芳基基团的非限制性例子包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡啶基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-咪唑基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上述指出的芳基和杂芳基环体系的每一个的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

[0043] 为了简便起见，术语“芳基”当与其他术语（例如芳氧基、芳硫基、芳烷基）结合使用时，可选地包括上述定义的芳基环和杂芳基环两者。因此，术语“芳烷基”可以包括那些其中芳基连接至烷基的基（例如苯甲基、苯乙基、吡啶甲基等），包括那些其中碳原子（例如亚甲基基团）已被例如，氧原子（例如苯氧甲基、2-吡啶氧甲基、3-(1-萘基氧基)丙基，等等）取代的烷基基团。

[0044] 上述术语中的每个（例如，“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”）可选地包括取代和未取代两种形式的指定的基。每种类型的基的优选取代基在下文中提供。

[0045] 烷基和杂烷基基（包括那些通常被称为亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的基团）的取代基统称为“烷基基团取代基”，它们可以是选自但不限于如下的多种基团中的一个或多个：取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环烷基、 $-O R'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR' R''$ 、 $-SR'$ 、- 卤素、 $-SiR' R'' R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR' R''$ 、 $-OC(O)NR' R''$ 、 $-NR'' C(O)R'$ 、 $-NR' -C(O)NR'' R'''$ 、 $-NR'' C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR' R'' R''')$ 、 $=NR'' R''$ 、 $-NR-C(NR' R'')$ 、 $=NR'' R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR' R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ ，其数目从零至 $(2m' + 1)$ ，其中 m' 是这类基中碳原子的总数目。 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 每个优选独立地指氢、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基（例如，以 1-3 个卤素取代的芳基）、取代或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基基团或者芳烷基基团。当本发明的化合物包括一个以上的 R 基团，例如，当一个以上 R 基团出现时，这些基团中的每个独立地选为 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 基团中的每个。当 R' 和 R'' 连接到相同的氮原子时，它们可与氮原子结合，形成 5 元、6 元或 7 元环。例如， $-NR' R''$ 意在包括但不限于 1- 吡咯烷基和 4- 吗啉基。从取代基的上述讨论，本领域的技术人员可理解术语“烷基”意在包括含有结合至非氢基团，如卤烷基（例如， $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$ ）和酰基（例如， $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ ，等等）的碳原子的基团。

[0046] 与描述为烷基基的取代基类似，芳基和杂芳基基团的取代基统称为“芳基基团取代基”。这些取代基选自，例如：取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环烷基、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR' R''$ 、 $-SR'$ 、- 卤素、 $-SiR' R'' R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR' R''$ 、 $-OC(O)NR' R''$ 、 $-NR'' C(O)R'$ 、 $-NR' -C(O)NR'' R'''$ 、 $-NR'' C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR' R'' R''')$ 、 $=NR'' R''$ 、 $-NR-C(NR' R'')$ 、 $=NR'' R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR' R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟代 (C_1-C_4) 烷氧基和氟代 (C_1-C_4) 烷基，其数目从零至芳香环体系上开放原子价 (open valence) 的总数目；且其中 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 优选独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。当本发明的化合物包括一个以上的 R 基团，例如，当一个以上 R 基团出现时，这些基团中的每个独立地选为 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 基团中的每个。

[0047] 芳基或杂芳基环相邻原子上的取代基中的两个可以可选地被式 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 的取代基替代，其中 T 和 U 独立地为 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 或单键，而 q 为从 0 到 3 的整数。或者，芳基或杂芳基环相邻原子上的取代基中的两个可以可选地被式 $-A-(CH_2)_r-D-$ 的取代基替代，其中 A 和 D 独立地为 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 或单键，而 r 为从 1 到 4 的整数。这样形成的新环的单键之一可以可选地由双键取代。或者，芳基或杂芳基环相邻原子上的取代基中的两个可以可选地被式 $-(CRR')_s-X''-(C R'' R''')$ 的取代基替代，其中 s 和 d 独立地为从 0 到 3 的整数，而 X'' 为 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'-$ 。取代基 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 优选独立地选自氢或取代或未取代的 (C_1-C_6) 烷基。

[0048] 如本文所用，术语“芳基”描述了含有羰基残基 $C(O)R$ 的取代基。R 的示例性种类包括 H、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或

未取代的杂环烷基。

[0049] 如本文所用,术语“稠环体系”指至少两个环,其中每个环与另一个环共有至少 2 个原子。“稠环体系”可包括芳香以及非芳香环。“稠环体系”的例子是萘、吲哚、喹啉、色原烯,等等。

[0050] 如本文所用,术语“杂原子”包括氧 (O)、氮 (N)、硫 (S)、硅 (Si) 和硼 (B)。

[0051] 符号“R”是表示选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环烷基基团的取代基基团的通用缩写。

[0052] 本文所用的短语“治疗有效量”指化合物或包括本发明化合物的组合物的、以适用于任何医学治疗的合理的利益 / 风险比率产生一些理想的治疗效果 (例如,通过抑制单胺从哺乳动物突触间隙的摄取,从而调节被治疗的有机体中相关途径的生物学后果) 的有效量。

[0053] 短语“药学上可接受的”用于本文指那些在合理的医疗判断的范围内,适合人类和动物使用且没有过多毒性、刺激性、过敏性反应或其他的问题或并发症,且利益 / 风险比合理相称的化合物、材料、组合物和 / 或剂型。

[0054] 本文所用的短语“药学上可接受的载体”指任何药学上可接受的材料,其可以是液体或固体的。示例性载体包括赋形剂、稀释剂、添加剂、液体和固体填料、辅料、溶剂、溶剂封装材料。从与制剂的其他成分相容且对患者无害的意义上说,每个载体必须是“可接受的”。可作为药学上可接受的载体的材料的一些非限制性例子包括:(1) 糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2) 淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3) 纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4) 粉状黄蓍胶;(5) 麦芽;(6) 明胶;(7) 滑石粉;(8) 辅料,如可可脂和栓剂蜡;(9) 油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10) 乙二醇,如丙二醇;(11) 多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙烯乙二醇;(12) 酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13) 琼脂;(14) 缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15) 褐藻酸;(16) 无热原水;(17) 等渗盐水;(18) 林格氏液;(19) 酒精;(20) pH 缓冲液;(21) 聚酯,聚碳酸酯和 / 或聚酸酐;以及 (22) 药物制剂中使用的其他非毒性相容物质。

[0055] 如本文阐明,本发明化合物的某些实施方式可含有碱性官能团,如氨基或烷氨基,或酸性官能团,如羧酸或磺酸,因此能够分别用药学上可接受的酸或碱形成药学上可接受的盐。就此而言,术语“药学上可接受的盐”指本发明的化合物的相对无毒、无机和有机酸加成盐。这些盐可以在给药赋形剂或者剂型制造工艺中原位制备,或通过使本发明的游离碱形式的纯化化合物分别与适当的有机或无机酸反应,在随后的纯化过程中分离如此形成的盐的方式制备。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、醋酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、棕榈酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、茶酯酸盐、甲磺酸盐、羟基马来酸盐、苯乙酸盐、谷氨酸盐、葡庚糖酸盐、水杨酸盐、磺胺酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、甲基磺酸盐、乙烷二磺酸盐、草酸盐、异硫磺酸盐、乳糖盐和月桂磺酸盐,等等。当本发明的化合物包括酸性基团,适当的盐可从取代或未取代的烷基、杂烷基和芳胺形成。参见,例如,Berge 等人。(1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19。

[0056] 术语“药学上可接受的盐”包括以相对无毒的酸或碱（取决于本文所述的化合物上发现的特定的取代基）制备的活性化合物的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的官能，通过单纯地或在合适的惰性溶剂中使中性形式的这种化合物与足够量的所需碱接触可以获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的例子包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基酸盐或镁盐，或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能，通过单纯地或在合适的惰性溶剂中使中性形式的这种化合物与足够量的所需酸接触可以获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的例子包括那些从无机酸（如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、双氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸或磷酸等）衍生来的盐，以及从相对无毒的有机酸（如醋酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲基磺酸等）衍生来的盐。还包括氨基酸（如精氨酸等）盐和有机酸（如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等）盐（参见，例如 Berge 等人，*Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1977)）。本发明的某些特定化合物含有碱性和酸性两种官能，允许化合物转化为碱或酸加成盐。

[0057] 中性形式的化合物优选通过使盐与碱或酸相接触并以传统方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式与各类盐形式在某些物理性质方面（如在极性溶剂中的溶解度）不同，但除此之外，盐与化合物的母体形式在实现本发明方面是等同的。

[0058] 除了盐形式，本发明提供前体药物形式的化合物。本文所述的化合物的前体药物是那些在生理条件下随时经历化学变化以提供本发明化合物的化合物。此外，在体外环境中通过化学或生化方法可将前体药物转化为本发明的化合物。例如，当被放置在具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储液囊中时，前体药物可以慢慢转化为本发明的化合物。

[0059] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式，包括水合形式存在。一般情况下，溶剂化形式等同于非溶剂化形式并被包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以多晶或无定形的形式存在。一般情况下，对于本发明设想的用途而言，所有的物理形式是等同的并拟在本发明的范围内。“化合物或化合物的药学上可接受的盐或溶剂”中的“或”意指包含在内的意思，因为同时是盐和溶剂的材料包含在内。

[0060] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子（光学中心）或双键；消旋体、非对映体、几何异构体和个体异构体 (individual isomer) 包含在本发明的范围内。光学活性 (R)- 和 (S)- 异构体可使用手性合成单体或手性试剂制备，或使用传统的技术拆分。当本文所述的化合物包含烯属双键或其他几何不对称的中心，除另有指明外，该化合物意在包括 E 和 Z 几何异构体。同样，所有的互变异构体形式也欲包括在内。

[0061] 本文所用的消旋、双部分消旋 (ambiscalemic) 和部分消旋或对映体纯化合物的图示取自 Maehr, J. *Chem. Ed.*, 62:114-120 (1985)：实心楔形和虚线楔形用来表示手性元素的绝对构型；波浪线表示对它代表的键可能产生的任何立体化学的含义予以否认；粗实线和粗虚线是表示所示的相对构型但不蕴含任何绝对立体化学的几何描述符；且楔形轮廓和点线或虚线表示不确定的绝对构型的对映体纯化合物。

[0062] 如本文所用，术语“对映体富集”或“非对映体富集”指具有大于约 50%，优选大于约 70%，更优选大于约 90% 的对映体过量 (ee) 或非对映体过量 (de) 的化合物。一般地，特别优选高于约 90% 的对映体或非对映体纯度，如那些具有大于约 95%、大于约 97% 以及大于约 99% 的 ee 或者 de 的组合物。

[0063] 术语“对映体过量”和“非对映体过量”在本文互换使用。具有单一立体中心的化合物据称存在于“对映体过量”中，而那些具有至少两个立体中心的化合物据称存在于“非对映体过量”中。

[0064] 例如，术语“对映体过量”在本领域中熟知并定义如下：

[0065]

$$ee_a = \left(\frac{a \text{ 浓度} - b \text{ 浓度}}{a \text{ 浓度} + b \text{ 浓度}} \right) \times 100$$

[0066] 术语“对映体过量”与较老的术语“光学纯度”相关联，因为两者都是对同一现象的量度。ee 的值为从 0 到 100 的数字，零为消旋而 100 为对映体纯。在过去可能被称为 98% 光学纯度的化合物现在更精确地以 96% ee 来表示。90% ee 反映了在所讨论的材料中，95% 为一种对映体，5% 为其他。

[0067] 本发明的化合物在构成这种化合物的一个或更多的原子上也可能包含非自然比例的原子同位素。例如，化合物可以放射性同位素，例如氚 (^3H)、碘-125 (^{125}I) 或碳-14 (^{14}C) 示踪。本发明化合物的所有同位素变种，不论具有放射性与否，意在包含在本发明的范围内。

[0068] 术语“单胺转运体配体”指任何结合到单胺转运体的化合物。配体包括内源性单胺，其为给定的单胺转运体以及药物分子和其他化合物（如已知结合到特定的单胺转运体的合成分子）的自然配体。在一个实施例中，配体包括放射性同位素，如氚或以其他方式（如荧光）标记。为给定的单胺转运体选择适当的配体在本领域技术人员的能力范围内。例如，多巴胺转运体的已知配体包括多巴胺和 WIN35428，血清素转运体的已知配体包括 5-羟色胺（血清素）和西酞普兰，而去甲肾上腺素转运体的配体包括去甲肾上腺素和尼索西汀。

[0069] 术语“中枢神经系统紊乱”指哺乳动物的中枢神经系统的任何异常情况。中枢神经系统紊乱包括神经退行性疾病（如阿尔茨海默氏症和帕金森氏症）、神经精神疾病（如精神分裂症）、焦虑症、睡眠障碍、抑郁症、痴呆症、运动障碍、精神病、酗酒、创伤后应激障碍，等等。“中枢神经系统紊乱”还包括与紊乱相关的任何疾病，如记忆丧失和 / 或认知丧失。例如，一种治疗神经退行性疾病的方法还包括治疗或预防这种疾病的神经元功能特点的丧失。“中枢神经系统紊乱”还包括任何至少部分地牵扯单胺类（如去甲肾上腺素）的信号转导通路（例如，心血管疾病）的疾病或病症。

[0070] 术语“神经紊乱”指哺乳动物的中枢或外周神经系统的任何疾病。术语“神经紊乱”包括神经退行性疾病（如阿尔茨海默氏症、帕金森氏症和肌萎缩性脊髓侧索硬化症）、神经精神疾病（如精神分裂症和焦虑症，如广泛性焦虑症）。示例性神经紊乱包括 MLS（小脑共济失调）、亨廷顿氏病、唐氏综合症、多发梗塞性痴呆、癫痫持续状态、挫伤损伤（如脊髓损伤和颅脑损伤）、病毒感染引起的神经退行性疾病（如艾滋病、脑炎）、癫痫、良性健忘症、闭合性颅脑损伤、睡眠障碍、抑郁症（如双相障碍）、痴呆、运动障碍、精神病、酗酒、创伤后应激障碍，等等。“神经紊乱”还包括与紊乱相关的任何疾病。例如，一种治疗神经退行性疾病的方法包括治疗与神经退行性疾病相关的记忆丧失和 / 或认知丧失的方法。这种方法还包括治疗或预防神经退行性疾病的神经元功能特点的丧失。

[0071] “疼痛”是一种不愉快的感觉和情绪体验。疼痛的分类基于持续时间、病因或病理生理、机制、强度和症状。本文使用的术语“疼痛”指所有类别的疼痛，包括根据刺激或

神经反应描述的疼痛,例如躯体疼痛(针对有害刺激的正常的神经反应)和神经性疼痛(损伤或变异的感觉传导通路的异常反应,往往没有明确的有害输入);按时间分类的疼痛,例如,慢性疼痛和急性疼痛;根据其严重性分类的疼痛,如轻度、中度或重度;以及作为疾病状态或综合症的症状或后果的疼痛,如炎症性疼痛、癌症疼痛、艾滋病痛、关节病、偏头痛、三叉神经痛、心肌缺血和糖尿病神经病变(参见,例如 Harrison' s Principles of Internal Medicine, pp. 93-98(Wilson 等人,编辑,1991 年第 12 版);Williams 等人, J. of Med. Chem. 42 :1481-1485(1999),每个的全部内容以引用方式合并入本文中)。“疼痛”也意在包括混合病因疼痛、双机制疼痛、痛觉异常、灼痛、中枢性疼痛、感觉过敏(hyperesthesia)、感觉过度(hyperpathia)、感觉障碍和痛觉过敏。

[0072] 如上文所述的“躯体”疼痛指针对有害刺激(例如,创伤或疾病,如外伤、烧伤、感染、炎症或癌症等病情)的正常的神经反应,并且包括皮肤性(如源于皮肤、肌肉或关节的)疼痛和内脏性(如源于器官的)疼痛。

[0073] “神经性疼痛”是神经系统遭受损害所引起的一类异质性神经系统疾病群。如上文所述的“神经性”疼痛指外周和/或中枢感觉传导通路遭受的损伤或其功能障碍引起的疼痛,以及神经系统功能障碍引起的疼痛(其中疼痛的发生或持续通常没有明显的有害输入)。这包括与外周神经病变以及中枢神经性疼痛相关的疼痛。外周神经痛的常见类型包括:糖尿病神经病变(DN 或 DPN)、疱疹后神经痛(PHN)和三叉神经痛(TGN)。涉及到大脑或脊髓损伤的中枢神经性疼痛可随着中风、脊髓损伤且由于多发性硬化症而发生。

[0074] 神经性疼痛的常见临床特点包括感觉丧失、痛觉异常(非伤害性刺激产生疼痛)、痛觉过敏和感觉过度(延迟的感觉、累积作用和痛苦的余留感觉)。疼痛往往是伤害性和神经性类型的组合,例如机械性脊椎疼痛和神经根病或脊髓病。

[0075] “急性疼痛”是对通常与侵入性手术、外伤和疾病相关的有毒化学、热或机械性刺激做出的正常的预料到的生理反应。它一般是有时间限制,并可能被视为对产生组织损伤和/或有这种危险的刺激做出的适当的反应。如上所述的“急性疼痛”指以短的持续时间或突然发作为特点的疼痛。

[0076] “慢性疼痛”发生在很多疾病中,例如外伤、恶性肿瘤和慢性炎症性疾病,如类风湿关节炎。慢性疼痛一般持续时间超过 6 个月左右。此外,慢性疼痛的强度可能与有害刺激或潜在过程(underlying process)的强度不相称。如上所述的“慢性疼痛”指与慢性疾病有关的疼痛,或潜在的疾病治愈或者创伤愈合后仍持续而且往往比潜在过程的预计更激烈的疼痛。它可能会频繁复发。

[0077] “炎症性疼痛”是对组织损伤以及由此产生的炎症过程做出反应的疼痛。炎症性疼痛具有适应性,因其会引发促进愈合的生理反应。然而,炎症也可能会影响神经功能。炎症介质包括由 COX2 酶、缓激肽和其他物质诱发的 PGE₂,其结合至疼痛传导神经元上的受体并改变它们的功能,提高其兴奋性,从而提高痛觉。许多慢性疼痛具有炎症成分。如上所述的“炎症性疼痛”是指作为炎症或免疫系统紊乱的症状或后果而产生的疼痛。

[0078] 如上所述的“内脏性疼痛”指位于内部器官的疼痛。

[0079] 如上所述的“混合病因”疼痛指包括炎症和神经性成分两者的疼痛。

[0080] 如上所述的“双机制”疼痛指由外周敏化和中枢敏化两者放大并保持的疼痛。

[0081] 如上所述的“灼痛”指创伤性神经病变后持续灼烧、痛觉超敏和感觉过度的综合

症,常伴随着血管舒缩和泌汗功能障碍以及以后的营养变化。

[0082] 如上所述的“中枢性”疼痛指由中枢神经系统中原发病灶或功能障碍引起的疼痛。

[0083] 如上所述的“感觉过敏”指对刺激的敏感性增加,但不包括特殊的感受。

[0084] 如上所述的“感觉过度”指疼痛综合症,以对刺激,特别是对重复性的刺激有异常疼痛的反应,以及增加的阈值为特点。它可能会与痛觉超敏、感觉过敏、痛觉过敏或感觉障碍一起发生。

[0085] 如上所述的“感觉障碍”指不愉快的异常感觉,无论是自发或诱发。感觉障碍的特殊情况包括痛觉过敏和痛觉超敏。

[0086] 如上所述的“痛觉过敏”指对正常疼痛刺激的反应增加。它反映了对阈上刺激增加的疼痛。

[0087] 如上所述的“痛觉超敏”指由通常不会引起疼痛的刺激引发的疼痛。

[0088] 术语“抽搐”指 CNS 紊乱并与“癫痫”互换使用,虽然有许多类型的癫痫,其中一些有微弱或轻微症状而非抽搐。所有类型的癫痫可能都由大脑内混乱和突然的电活动引起。当一个人的身体迅速且不受控制地抖动,便是抽搐。抽搐的时候,人的肌肉反复收缩和放松。如果一个人的癫痫反复发作且无可以确定的根本病因,那么就说这个人患有羊癫疯。

[0089] 术语“抑郁症”包括所有形式的抑郁症,其包括重度抑郁症 (MDD)、双相障碍、季节性情感障碍 (SAD) 和心境恶劣。“重度抑郁症”在本文与“单相抑郁症”和“重郁症”互换使用。“抑郁症”还包括通常与抑郁有关的任何疾病,如各种形式的疲劳 (例如慢性疲劳综合症) 和认知缺陷。

[0090] II. 引言

[0091] 开发有效治疗方法的战略之一是使用同时抑制多个生物胺,如血清素 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 和多巴胺 (DA) 的再摄取的广谱化合物 (如抗抑郁药)。这种途径的理由基于临床和临床前的证据,证据显示多巴胺功能的不足与抑郁症的核心症状快感缺乏相关联。Baldessarini, R.J., " Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania, in Goodman and Gilman' s The Pharmacological Basis of Therapeutics 431-459 (1996 年第 9 版) Hardman 等人编辑。

[0092] 本发明选定的化合物和组合物的一个示例性优势是它们能够通过抑制至少两个或三个神经递质 (如 NE、5-HT 和 DA) 从突触间隙的 (再) 摄取来提高其突触可用性。Skolnick 及其同事就一批临床前证据做了报告,表明同时提高 DA、NE 和 5-HT 的突触可用性的抗抑郁药的治疗情况 (therapeutic profile) 与仅抑制 NE 和 / 或 5-HT 的化合物不同。Skolnick, P. 等人, " Antidepressant-like actions of DOV-21,947: a " triple " reuptake inhibitor, " Eur. J. Pharm. 2003, 461, 103。

[0093] 例如,据 Skolnick 及其同事报告,一种化合物 DOV 21,947 ((+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷) 抑制表达相应的重组人转运体的人类胚胎肾细胞 (HEK293) 中血清素、去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取 (IC_{50} 值分别为 12、23 和 96nM)。Skolnick, P. 等人, " Antidepressant-like actions of DOV-21,947: a " triple " reuptake inhibitor, " Eur. J. Pharm. 2003, 461, 99。此外, DOV 21,947 减少了 (大鼠) 强迫游泳实验中不动的持续时间,也降低了悬尾实验中不动的剂量依赖性。在例如专利号为 6,372,919 的美国专利中有关新型三重再摄取抑制剂 (例如 DOV 21,947) 的

临床前数据中可以发现更多的证据,在所述专利中,DOV 21,947 被披露对去甲肾上腺素和血清素摄取位点比消旋化合物 ((+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷) 有显著更大的亲和力。

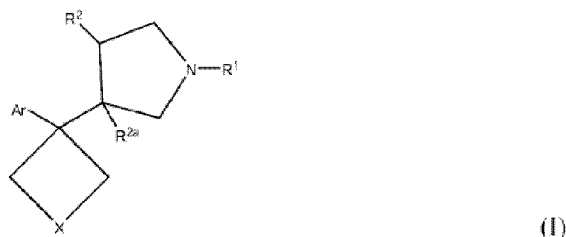
[0094] 综观来说,化合物(如 DOV 21,947) 的临床前数据表明双重或三重再摄取抑制剂形成临床上 CNS(如抑郁症) 和其他疾病新的治疗方法的基础。

[0095] III. 组合物

[0096] A. 吡咯烷环烷基胺

[0097] 在一示例性实施方式中,本发明提供一种具有根据式(I):

[0098]

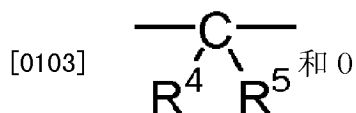


[0099] 的结构的化合物。

[0100] 在式 I 中,符号 R¹ 表示 H, C₁-C₃ 取代或未取代的烷基或 C₁-C₃ 取代或未取代的杂烷基。符号 R² 和 R²ᵃ 独立地表示 H, C₁-C₃ 取代或未取代的烷基, C₁-C₃ 取代或未取代的杂烷基或 OR³。R³ 选自 H, C₁-C₃ 取代或未取代的烷基和 C₁-C₃ 取代或未取代的杂烷基。Ar 为芳基,特别地选自取代或未取代的萘基和取代或未取代的苯基。符号 X 表示:

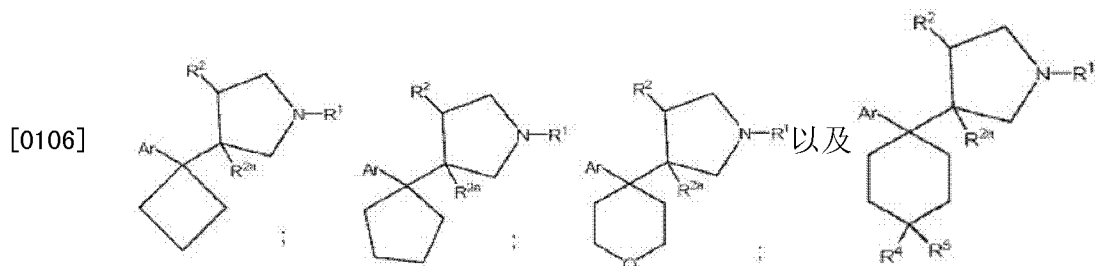
[0101] -CH₂-; -CH₂CH₂-; 或者 -CH₂ZCH₂-

[0102] 其中 Z 选自



[0104] R⁴ 和 R⁵ 独立地表示 H, C₁-C₃ 取代或未取代的烷基, C₁-C₃ 取代或未取代的杂烷基或者 OR⁶。R⁶ 为 H, C₁-C₃ 取代或未取代的烷基或者 C₁-C₃ 取代或未取代的杂烷基。

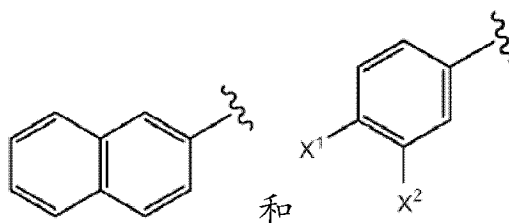
[0105] 本发明的示例性化合物包括:



[0107] 在不同的实施方式中,Ar 选自取代或未取代的苯基以及取代或未取代的萘基。在一示例性实施方式中,Ar 是由至少一个卤素取代的苯基或 Ar 是未被取代的萘基。苯基团可以任何卤素部分取代;然而,在一个实施方式中,它由至少一个氯部分取代。

[0108] 在一示例性实施方式中,Ar 具有选自:

[0109]

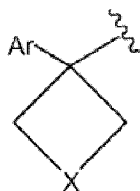


[0110] 的式

[0111] 其中 X¹ 和 X² 独立地选自 H 和卤素。在本发明的示例性化合物中, X¹ 和 X² 的至少一个为卤素。

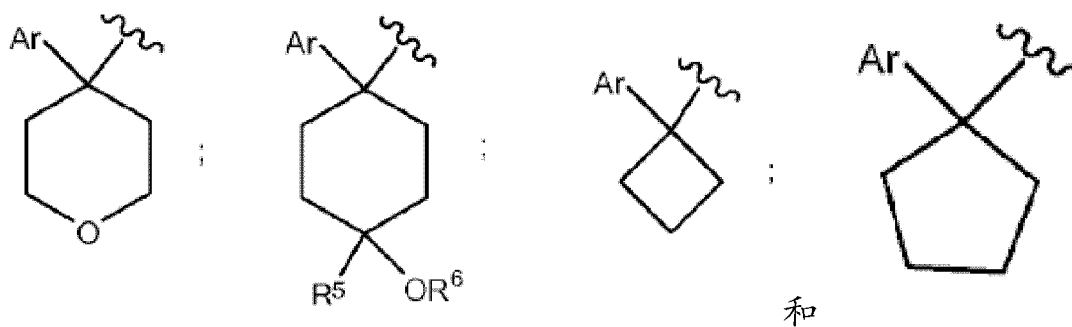
[0112] 在某些实施方式中, 本发明提供根据式 I 的化合物, 其中部分:

[0113]



[0114] 具有选自:

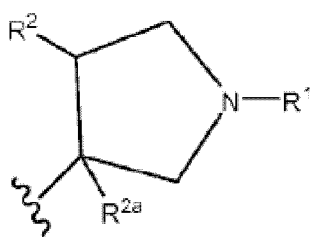
[0115]



[0116] 的式。

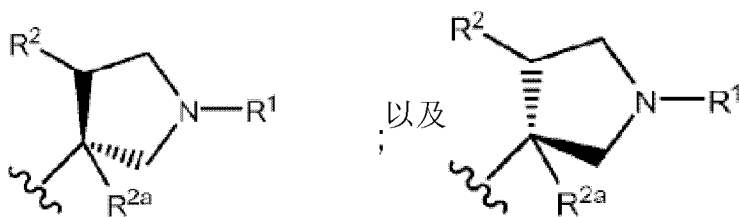
[0117] 在不同的示例性实施方式中, 本发明提供根据式 I 的化合物, 其中部分:

[0118]



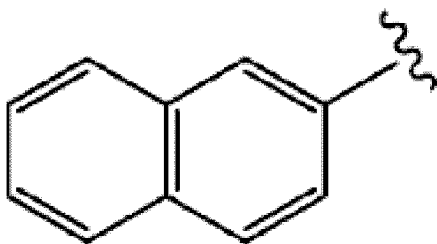
[0119] 具有选自:

[0120]

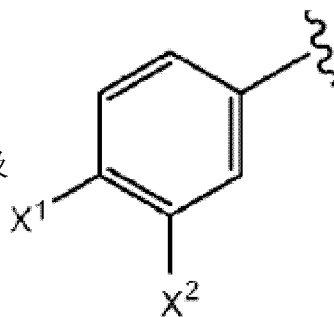


[0121] 的式, 而且 Ar 具有选自:

[0122]



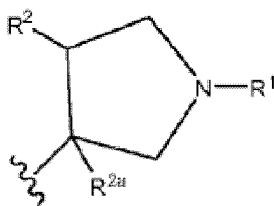
以及



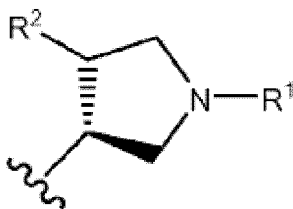
[0123] 的式。

[0124] 在一示例性实施方式中,本发明提供根据式 I 的化合物,其中部分:

[0125]



[0126] 具有式:



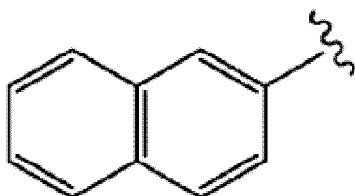
[0127]

且

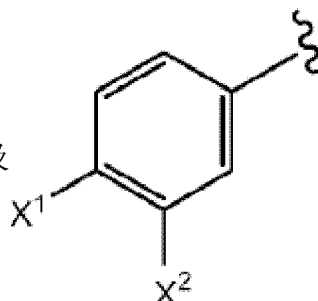
;

[0128] Ar 具有选自:

[0129]



以及



;

[0130] 的式。

[0131] 本发明的示例性化合物包括胺部分(例如,伯氨基、仲氨基或叔氨基),就这点而论,通过使化合物(例如游离碱)与酸接触,其可以被转化成盐形式。在一示例性实施方式中,生成盐形式以将油性或粘性化合物转化为固体物质以便处理起来更加容易。在另一示例性实施方式中,将本发明化合物的游离碱转化为相应的盐增加化合物在水介质中的溶解度,这可以影响生物学特性,如生物利用度、药代动力学和药效学。因此,本发明化合物的任何盐形式,如药学上可接受的盐,包括无机酸盐(如盐酸盐)或有机酸盐都在本发明的范围之内。本发明化合物的任何前体药物也在本发明的范围之内。例如, R^3 和 R^4 为任何在体内裂解以产生胺(如伯胺或仲胺)的基团。

[0132] B. 包括立体异构体的组合物

[0133] 本发明的化合物可包含一个或多个立体中心,并可以特定的几何或立体异构体形

式存在。化合物可以是手性的、消旋的或存在于包括一个或多个立体异构体的组合物中。本发明包括本发明化合物的任何对映体、非对映体、消旋混合物、对映体富集的混合物和非对映体富集的混合物以及任何（基本上）对映体或非对映体纯形式。本发明设想顺式和反式异构体、(-) 对映体和 (+) 对映体、(D)- 异构体、(L)- 异构体均落在本发明的范围内。在取代基（如烷基基团）中可存在额外的不对称碳原子。所有的这类异构体及其混合物拟包含在本发明中。

[0134] 如果，例如，需要本发明化合物的特定对映体，可以通过不对称合成或通过利用手性助剂衍生化来制备，其中产生的非对映体混合物被分离而辅助基团被裂解以提供所需的纯对映体。或者，当分子中含有一个碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基），非对映体盐可以适当的光学活性酸或碱形成，然后通过本领域所知的分离结晶或色谱手段拆分由此形成的非对映体，随后回收纯对映体。此外，常通过采用手性、固定相的色谱法，可选地结合化学衍生化（例如从胺形成氨基甲酸酯）实现对映体和非对映体的分离。

[0135] 因此，在一个实施方式中，本发明提供包括第一立体异构体和本发明化合物的至少一个额外的立体异构体的组合物。该第一立体异构体可以至少约 80%、优选约 90%、更优选约 95% 的非对映体或对映体过量而存在。在一特别优选的实施方式中，该第一立体异构体以至少约 96%、至少约 97%、至少约 98%、至少约 99% 或至少约 99.5% 的非对映体或对映体过量而存在。对映体或非对映体过量可相对于恰好一个其他立体异构体来确定或可相对于至少两个其他立体异构体的总和来确定。在一示例性实施方式中，对映体或非对映体过量可相对于存在于混合物中的所有其他可检测出的立体异构体来确定。如果立体异构体在分析混合物中的浓度可以使用常见的分析方法（如手性 HPLC）测定，这类立体异构体便是可检测出的。

[0136] C. 化合物的合成

[0137] 1. 概述

[0138] 本发明的化合物可以合成消旋混合物、顺式和反式异构体混合物或两个或两个以上的非对映体混合物。立体异构体可在适当的合成阶段，例如，通过手性柱色谱法（如 HPLC）分离以提供对映体 / 非对映体富集或者对映体或非对映体纯形式的各自的立体异构体。基于 MR 耦合方式，可选地结合文献值可进行顺式和反式排列。通过从已知构型的手性前体进行合成或者通过利用结晶材料的 X 射线结晶测定法可以进行绝对构型测定。

[0139] 根据环烷基环上含胺侧链和取代基的相对构型定义顺式和反式构型。当存在多个取代基时，使用高次（IUPAC）取代基来测定顺式和反式构型。

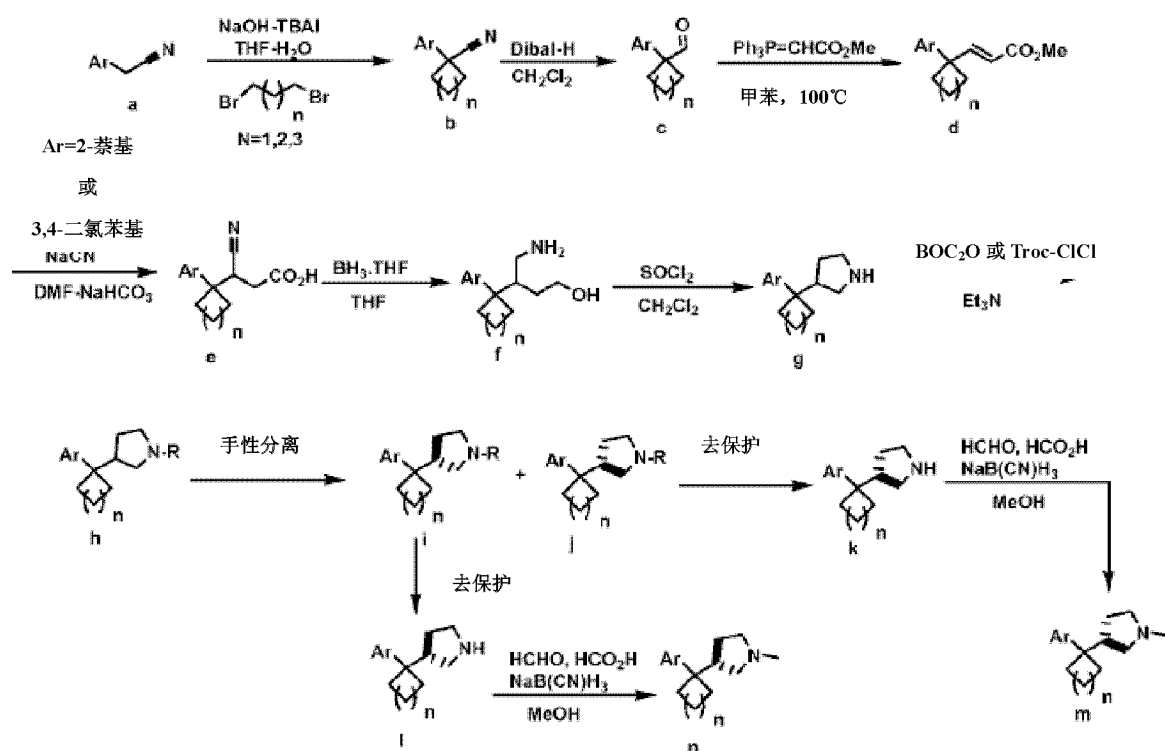
[0140] 本发明的化合物可根据本文所包含的各项方案合成。选择取代方案中所示的示例性试剂的合适的替代试剂以合成期望的本发明的化合物在本领域技术人员的能力范围之内。必要时省略或添加合成步骤也在本领域技术人员的能力范围之内。作为一个非限制性的实施例，本文提出的方案中 Ar 选自取代或未取代的萘基和取代或未取代的苯基。在一示例性实施方式中，Ar 是 3,4- 二氯苯基。

[0141] 2. 吡咯烷基环烷基胺的一般合成

[0142] 在一个实施方式中，本发明的化合物从方案 1 如下所示的相应的腈 a 合成。

[0143] 方案 1：

[0144]

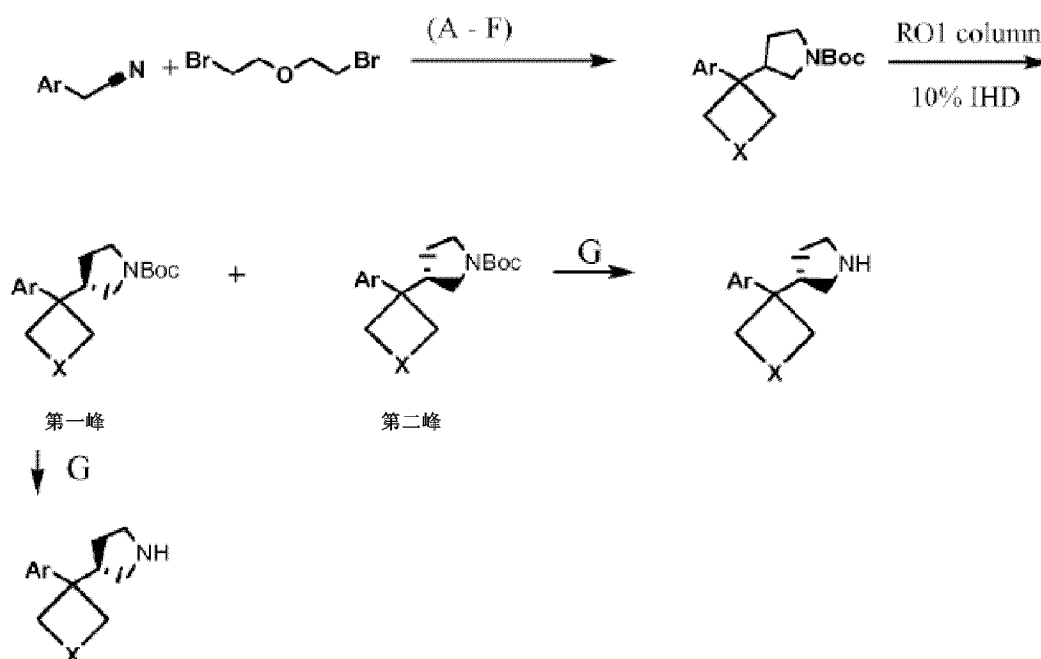


[0145] 第一步,以二溴烷基或杂烷基试剂对腈 a 进行烷基化,形成相应的环烷基腈 b,环烷基腈 b 被还原为醛 c。醛 Wittig 底物 c 转化为酯 d,随后转化为羧酸-腈 e。腈和羧酸基团分别被还原为相应的胺和乙醇部分 (f),而吡咯烷 g 则通过环化该底物形成。吡咯烷胺被保护为 N-Boc 或 N-Troc 部分,形成化合物 h,该化合物通过手性色谱法被分离为其对映体 i 和 j。对映体被去保护,形成 k 和 l,其被可选地 N-烷基化,分别提供 n 和 m。

[0146] 本发明化合物的立体异构体混合物通过使用本领域认可的方法(包括但不限于手性色谱法)被拆分、纯化或在一个立体异构体中富集。方案 2 中说明使用 R01 柱的示例性富集步骤:

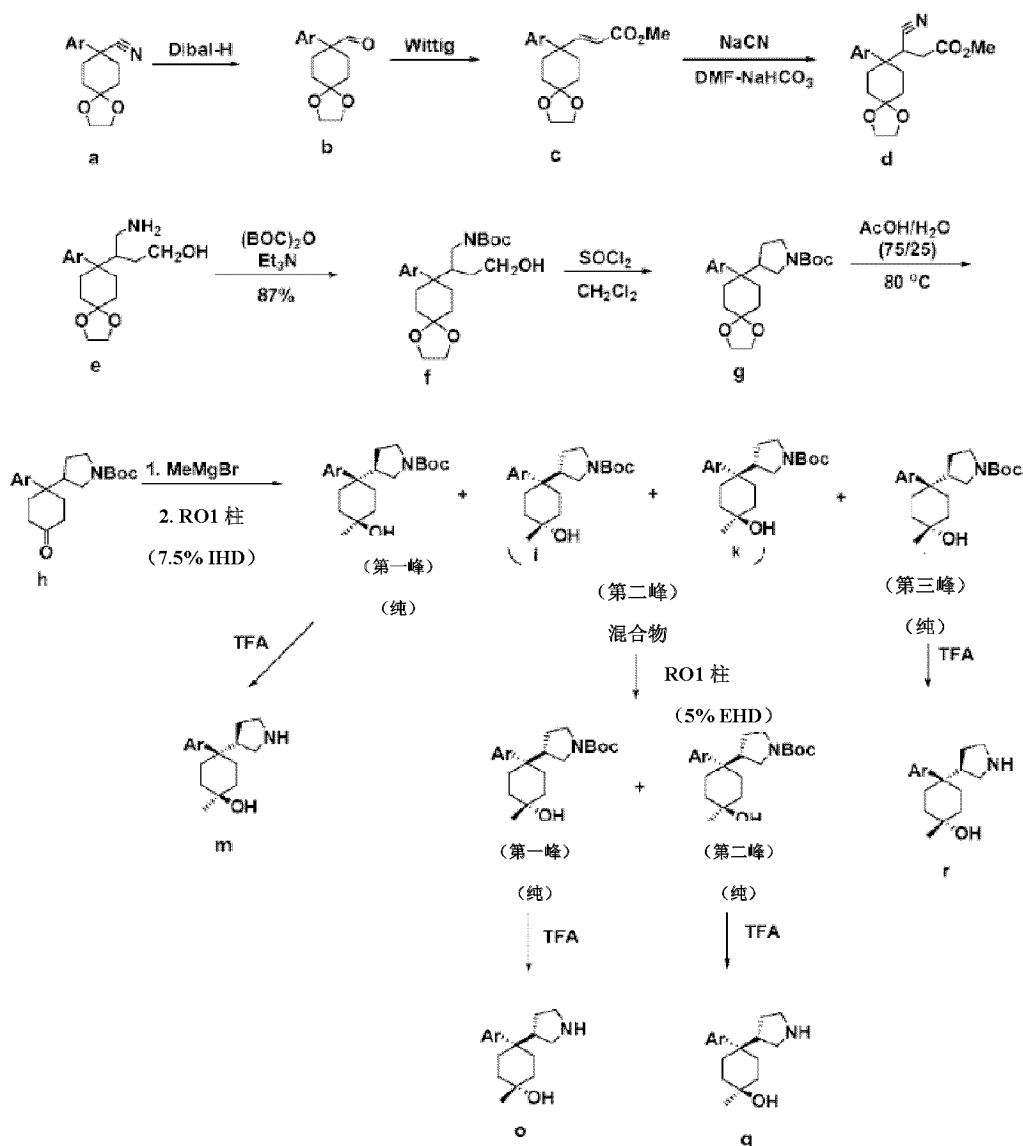
[0147] 方案 2

[0148]



[0149] 方案 3

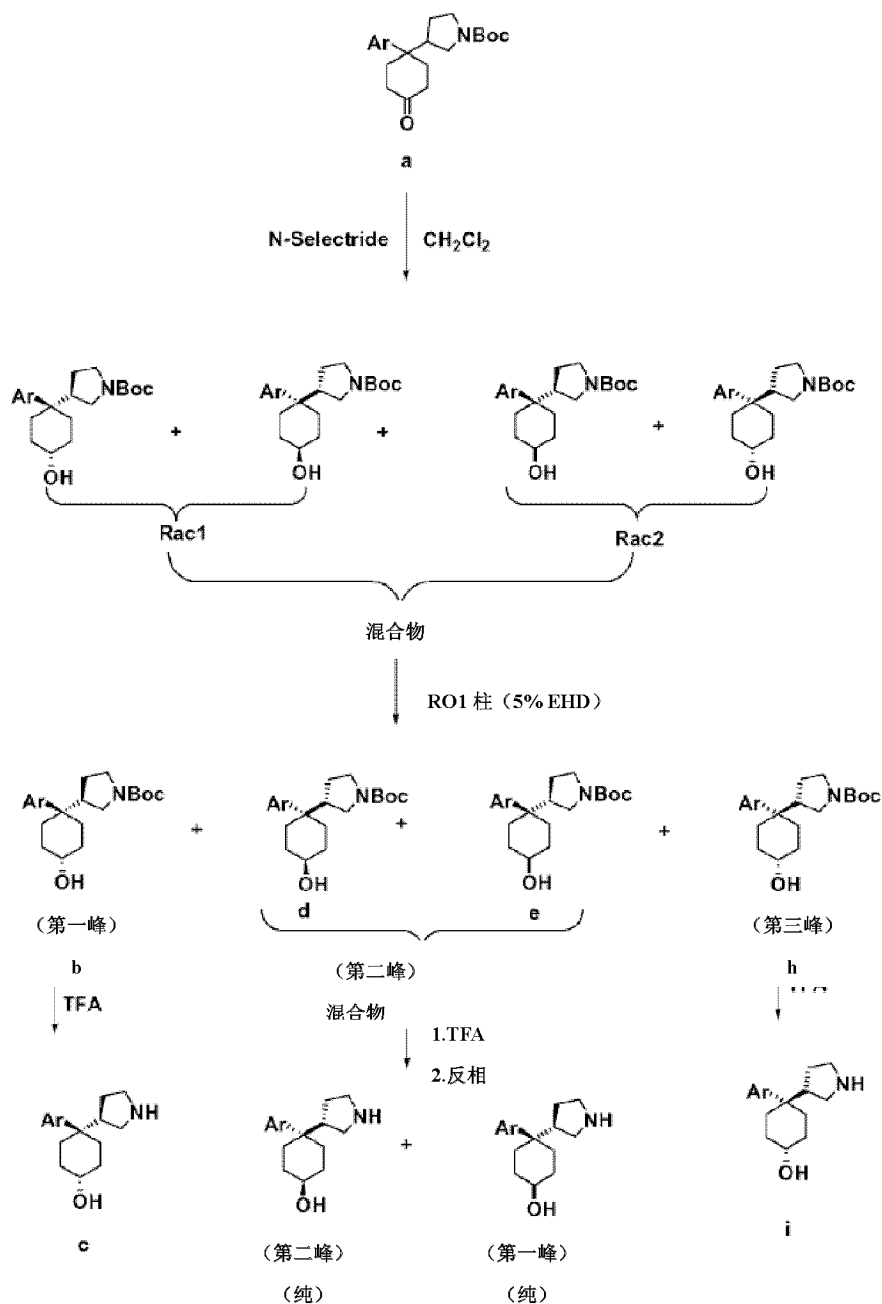
[0150]



[0151] 方案 3 提供了本发明被取代的环己基化合物的合成和纯化示例性路线。由此,受保护的氰基环己酮 **a** 通过 Dibal 的作用被还原为相应的醛 **b**, 形成 Wittig 底物, 其随后被转化为不饱和酯 **c**。c 的双键被转化为相应的腈 **d**, 而腈和酯部分分别被还原为相应的胺和乙醇部分, 形成 **e**。e 的胺部分被保护为 Boc 基团, 形成的化合物 **f** 环化形成吡咯烷基化合物 **g**。化合物 **g** 的掩蔽酮被去保护, 形成 **h**, **h** 通过甲基溴化镁的作用转化为被取代的环己基衍生物 **i**。产生的立体异构体混合物使用 RO1 柱进行拆分。第一峰包含通过去除 Boc 部分而被去保护的纯 **i**。第二峰包括两种化合物 **j** 和 **k**, 其通过重送至 RO1 柱被进一步拆分, 提供 **n** 和 **p**, **n** 和 **p** 随后通过去除 Boc 基团被去保护, 分别产生 **o** 和 **q**。来自第一色谱的第三峰提供纯 **l**, 纯 **l** 被去保护形成 **r**。

[0152] 方案 4

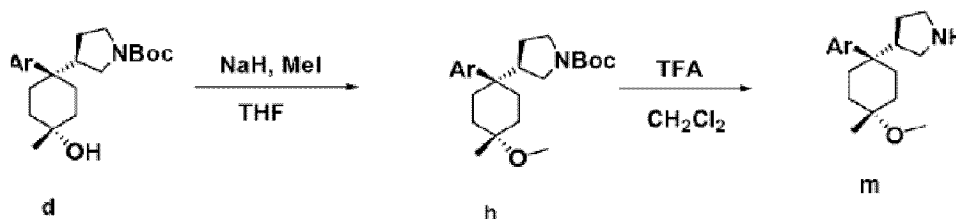
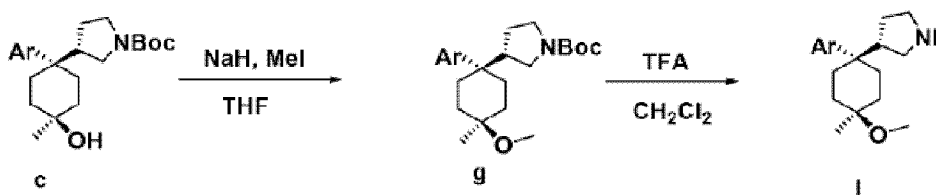
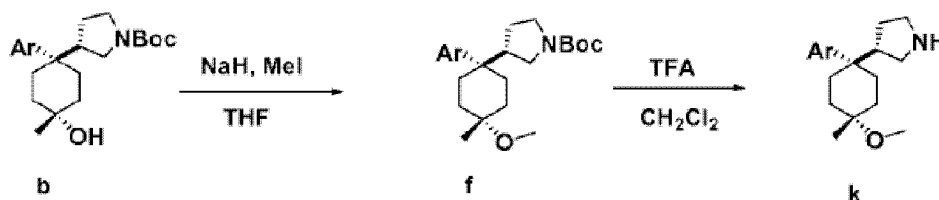
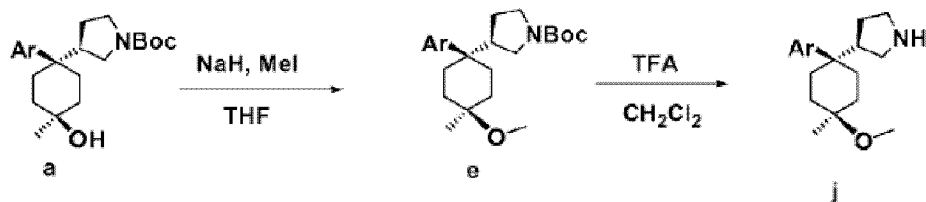
[0153]



[0154] 方案 4 中显示了本发明各种立体异构体拆分的示例性路线。被保护的吡咯烷酮 **a** 被还原为相应的环己醇的两个消旋混合物, 该混合物通过使用 RO1 柱被拆分为包含纯 **b** 的第一峰、包含 **d** 和 **e** 混合物的第二峰以及包含纯 **h** 的第三峰。第一和第三峰 **b** 和 **h** 中化合物的 N-Boc 部分分别被裂解, 提供 **c** 和 **i**。第二峰中的化合物被去保护并进行反相色谱分析, 提供纯 **f** 和 **g**。

[0155] 方案 5

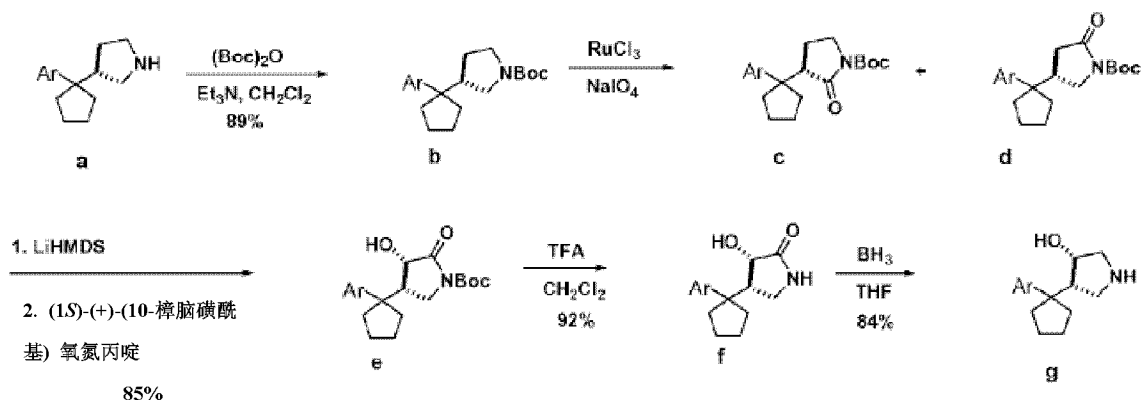
[0156]



[0157] 方案 5 中,用甲基碘对 a、b、c 和 d 的每个进行 O-烷基化,产生的乙醚被去保护以形成化合物 j、k、l 和 m。

[0158] 方案 6

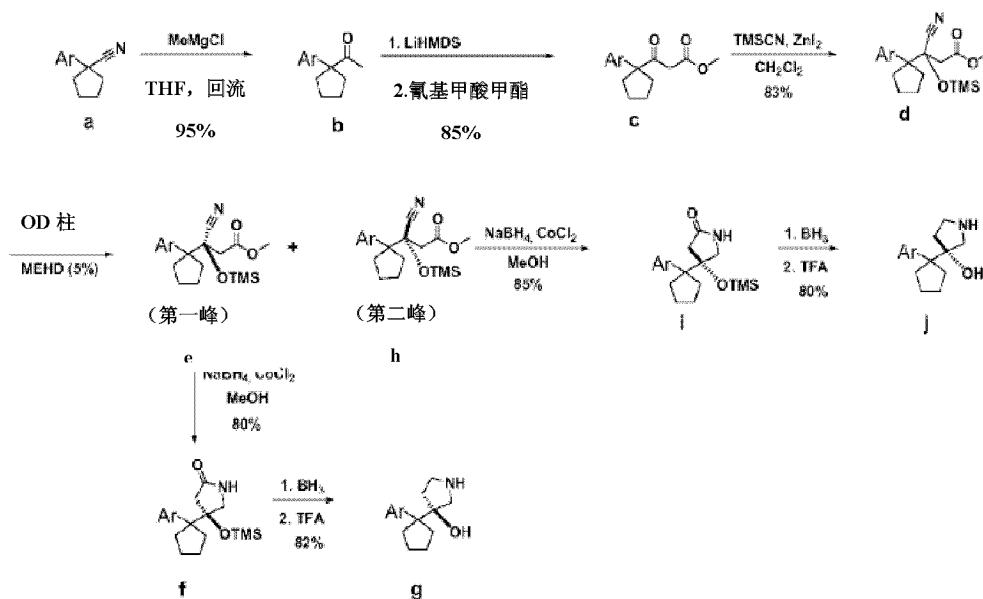
[0159]



[0160] 在方案 6 中, N-H 吡咯烷酮 **a** 被保护为 N-Boc 衍生物 (**b**), 而该化合物被氧化成相应的 N-被保护的內酰胺 **c** 和 **d**。该內酰胺在 α 位置被羟基化成內酰胺羰基部分, 形成 **e**, **e** 通过去除 Boc 被去保护以提供 **f**, **f** 通过 BH₃ 的作用被还原去羰基化, 提供 **g**。

[0161] 方案 7

[0162]

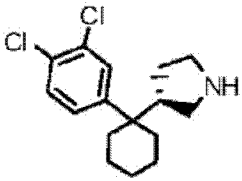
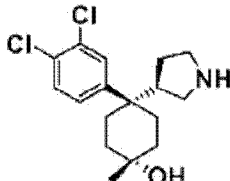
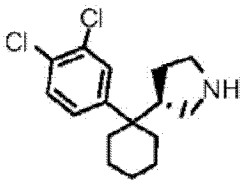
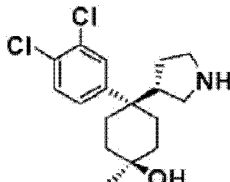
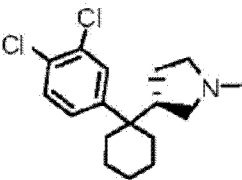
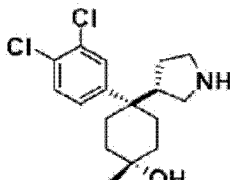
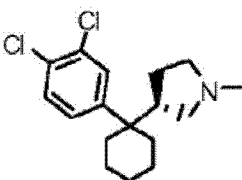
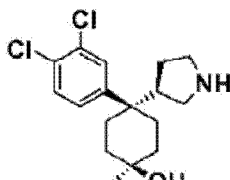
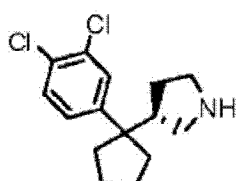
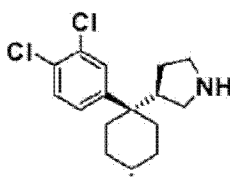
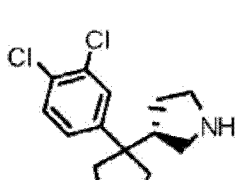
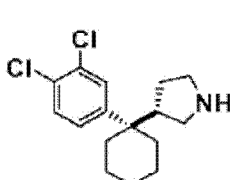


[0163] 在方案 7 中,环戊腈 **a** 转化为相应的酮 **b**, **b** 被同系化为相应的亚甲基甲酯 **c**。 **c** 的酮羰基转化为相应的腈从而形成化合物 **d**。 **d** 的立体化学混合物拆分成含 **e** 和 **h** 的峰。来自这些峰的化合物通过两步反应形成化合物 **g** 和 **h**。

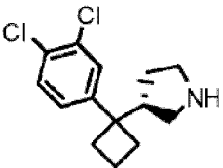
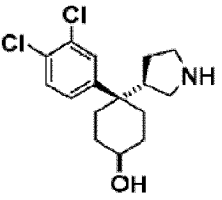
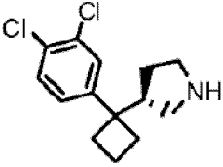
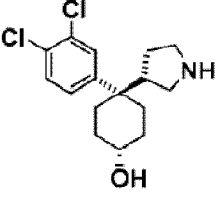
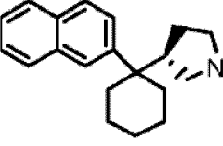
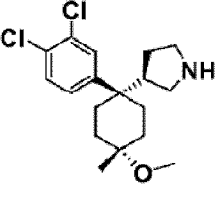
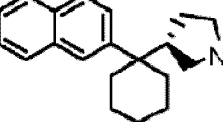
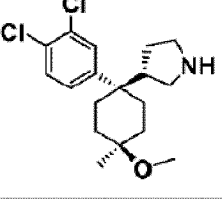
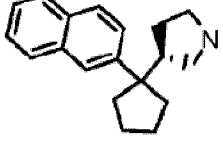
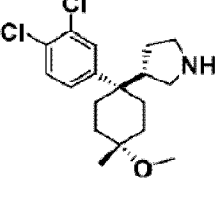
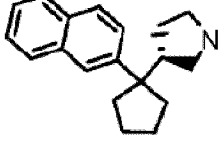
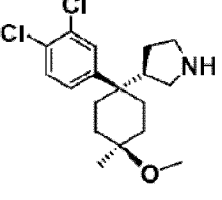
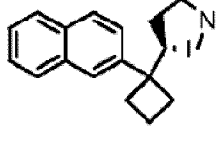
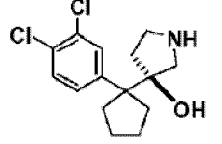
[0164] 表 1 列出根据本文阐明的方法制备的本发明的示例性化合物。

[0165] 表 1 示例性化合物

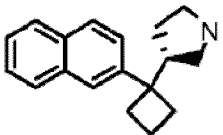
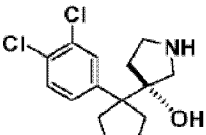
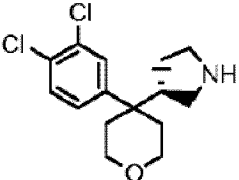
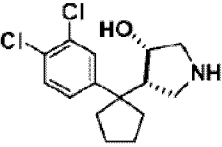
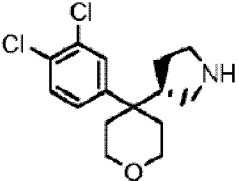
[0166]

化合物 序号	结构	化合物序 号	结构
<u>1</u>		<u>17</u>	
<u>2</u>		<u>18</u>	
<u>3</u>		<u>19</u>	
<u>4</u>		<u>20</u>	
<u>5</u>		<u>21</u>	
<u>6</u>		<u>22</u>	

[0167]

<u>7</u>		<u>23</u>	
<u>8</u>		<u>24</u>	
<u>9</u>		<u>25</u>	
<u>10</u>		<u>26</u>	
<u>11</u>		<u>27</u>	
<u>12</u>		<u>28</u>	
<u>13</u>		<u>29</u>	

[0168]

<u>14</u>		<u>30</u>	
<u>15</u>		<u>31</u>	
<u>16</u>			

[0169] D. 药物组合物

[0170] 本发明还提供包括本发明化合物（如式（I）化合物）或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一个药学上可接受的载体的药物组合物。

[0171] 如下详细描述，本发明的药物组合物可专门配制为以固体或液体形式给药，包括那些适于以下的组合物：口服，如片剂、兽用顿服药（水或非水溶液或混悬液），肠胃外给药（包括静脉内和肌内）或硬膜外注射，例如无菌溶液或混悬液，或缓释剂。本发明的药物组合物也可专门配制为经皮给药。

[0172] 本发明的药物组合物可口腔内给药、肠胃外给药、皮下给药、经皮给药、经鼻给药或者通过肛门栓剂给药。本发明的药物组合物也可使用受控给药设备给药。

[0173] 本发明的药剂包括那些适合口服和肠胃外给药，尤其是肌内、静脉内和皮下给药的药剂。药剂可以方便地以单位剂型形式呈现并可以药学领域熟知的任何方法制备。可与载体材料相结合产生单一剂型形式的活性成分的量因正在接受治疗的主体和特定的给药模式的不同而不同。可与载体材料相结合产生单一剂型形式的活性成分的量一般是产生治疗作用但对患者没有毒性的化合物的量。一般来说，以百分之百计，该活性成分的量范围从约 1% 至约 99%。

[0174] 在某些实施方式中，本发明的药剂包括选自环糊精、脂质体、胶束形成剂（例如胆汁酸）和聚合物载体（例如聚酯和聚酸酐）的辅料；以及本发明的化合物。在某些实施方式中，上述药剂使得本发明的化合物口服生物可用。

[0175] 制备这些药剂或组合物的方法包括将本发明的化合物与载体和可选地一种或多种配合助剂结合的步骤。在一般情况下，通过将本发明的化合物与液体载体或极细的固体载体或两者统一并密切结合，然后，如有必要，进行产品成型来制备药剂。

[0176] 本发明适合口服的药剂可以是胶囊、扁囊、丸剂、片剂、囊片、含片（使用加味底物，通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶）、粉末、颗粒的形式；或作为一种水或非水液体的溶液或混悬液；或作为一种水包油或油包水乳化液；或作为酞剂或糖浆；或作为锭剂（使用惰性底料，如明胶和甘油；或蔗糖和阿拉伯胶），每个包含预定量的本发明化合物作为活性成分。本发明的化合物也可作为丸剂、药糖剂或药贴给药。

[0177] 在适合口服的本发明的固体剂型（胶囊、片剂、囊片、丸剂、糖衣丸、粉末、颗粒等等）中，活性成分与一种或多种药学上可接受的载体（如柠檬酸钠或磷酸氢钙）和/或下列中的任何混合：(1) 填充剂或增量剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸；(2) 粘结剂，例如羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(3) 保温剂，如甘油；(4) 崩解剂，如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(5) 溶解延缓剂，如石蜡；(6) 吸收促进剂，如季铵盐化合物；(7) 润湿剂，例如十六烷醇、单硬脂酸甘油酯和非离子型表面活性剂；(8) 吸收剂，如高岭土和膨润土；(9) 润滑剂，如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体的聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物；以及(10) 着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，药物组合物还可包括缓冲剂。相似类型的固体组合物也可以用于使用诸如乳糖或牛奶糖等辅料以及超高分子量聚乙烯乙二醇等的软壳和硬壳胶囊中作为填充剂。

[0178] 片剂可以可选地以一种或多种辅助剂通过压缩或成型制作。压缩片可使用粘合剂（例如明胶或羟丙基甲基纤维素）、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂（例如羧基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠）、表面活性或分散剂制备。模压片可通过在合适的机器中模压用惰性液体稀释剂蘸湿的粉状化合物的混合物来制作。

[0179] 本发明药物组合物的片剂和其他固体剂型，如糖衣丸、胶囊、丸剂、颗粒可以可选地用涂层和外壳，如肠溶衣和制药领域中熟知的其他涂层取得或制备。通过使用，例如不同比例的以提供所需释放度的羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、脂质体和/或微球体，它们也可以配制为在其中提供活性成分缓慢或受控的释放。它们可以配制为迅速释放，例如冻干。在使用前，它们可通过，例如通过阻菌过滤器过滤，或通过引入可溶于无菌水的无菌固体组合物形式的灭菌剂或其他一些无菌注射介质的方式即刻消毒。这些组合物也可以可选地包含乳浊剂并且是这样的组合物：它们仅仅或优选地在胃肠道的某些部分中可选地以延迟方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的例子包括高分子物质和蜡。活性成分还可以是，如果合适，具有一种或多种以上所述的辅料的微囊剂型。

[0180] 本发明化合物的口服液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳、溶液、混悬液、糖浆和酞剂。除了活性成分，液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶剂；溶解剂和乳化剂，如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苯甲酸苄酯、苯甲醇、丙二醇、1,3-丁二醇、油（特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和山梨醇脂肪酸酯；及其混合物。

[0181] 除了惰性稀释剂，口服组合物也可以包括佐剂，如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、增味剂、染色剂、加香剂和防腐剂。

[0182] 除了活性化合物，混悬液可含有助悬剂（例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨糖醇和山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶）以及它们的混合物。

[0183] 适合肠胃外给药的本发明的药物组合物包括一种或多种本发明的化合物结合有

一种或多种药学上可接受的无菌等渗水溶液或非水溶液、分散液、混悬液或乳液，或使用前即可重构为无菌注射溶液或分散液的无菌粉末，其可包含糖、酒精、抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂、助悬剂或增稠剂或使得药剂与预期接受人的血液等渗的溶质。

[0184] 可用于本发明药物组合物中的合适的水性和非水性载体的例子包括：水、乙醇、多元醇（如甘油、丙二醇、聚乙二醇等）及其合适的混合物、植物油（如橄榄油）和可注射的有机酯（如油酸乙酯）。通过，例如使用涂层材料（如卵磷脂），通过在分散液的情况下保持所需的粒度，以及使用表面活性剂可以保持适当的流动性。

[0185] 这些组合物也可含有佐剂，如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过包含各种抗菌和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚山梨酸等可确保预防微生物对标的化合物的影响。将等渗剂，如糖、氯化钠等包含入组合物也是可取的。此外，通过包含延缓吸收的药剂，如单硬脂酸铝和明胶可以使注射剂型的吸收时间延长。

[0186] 在某些情况下，为了延长药物的效果，需要减缓皮下或肌肉注射药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液态混悬液来实现。此外，药物的吸收率取决于其溶出速率，而其溶出速率可取决于晶体的大小和结晶形式。或者，肠胃外给药的药物形式的延迟吸收通过将此药物溶解或悬浮在油类溶媒中实现。

[0187] 可注射的储存形式通过在可生物降解的聚合物（如聚乳酸-聚乙二醇）中形成目标化合物的微囊基质而制成。根据药物和聚合物比率以及采用的特定聚合物的性质，可以控制药物的释放速度。其他可生物降解的聚合物的例子包括聚（原酸酯）和聚（酸酐）。储存可注射制剂也可通过将药物包埋入与人体组织相容的脂质体或微乳液中制备。以延长作用的片剂形式存在的本发明的药物组合物或单位剂型可包括配制为以过段时间提供药疗的方式释放原料药的压缩片。有许多包含迟发作用片剂的药片类型，其中原料药在给药后一段时间或直至一定的生理条件存在时才释放。重复作用的片剂可形成为定期释放完整的原料药剂量到胃肠液中。此外，可形成不断地释放增量的所含原料药至胃肠液中的缓释片。

[0188] 本发明的化合物也可以通过控释手段或通过本领域的普通技术人员所熟知的给药设备施用。例子包括但不限于专利号为 3,845,770 ;3,916,899 ;3,536,809 ;3,598,123 ; 以及 4,008,719,5,674,533,5,059,595,5,591,767,5,120,548,5,073,543,5,639,476,5,354,556 和 5,733,566 的美国专利（其中每个被纳入本文作为参考）中描述的例子。这种剂型可通过使用，例如羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层膜、微粒、脂质体、微球或其组合以提供不同比例的所需释放度从而用于为一种或多种活性成分提供缓释或控释。本领域的普通技术人员所知的合适的控释制剂（包括本文所述的那些控释制剂）可以很容易地被选择与本发明的化合物一起使用。因此，本发明包括适于口服的单一剂型，例如但不限于适于控释的片剂、胶囊、囊形片、囊片。

[0189] 所有控释的药剂产品有一个共同的目标，即改善药物疗效，使其优于其非受控对等物取得的疗效。理想的情况下，在医学治疗中使用优化设计的控释药剂其特点是采用最少的原料药在最短的时间内治愈或控制病情。控释制剂的优点包括延长药物活性、减少用药频率并提高患者的依从性。此外，控释制剂可以用来影响作用开始的时间或其他特征如血药浓度，从而影响副（如不良）作用的发生。

[0190] 大多数控释制剂设计为最初释放及时产生理想的治疗效果的药量（活性成分），

并逐步和不断地释放其他药量以在延长的时间段内保持这一水平的治疗或预防作用。为了在体内保持这种恒定的药物水平,必须以会取代代谢和排出体外的药量的比率从剂型中释放药物。活性成分的控释可通过各种条件(包括但不限于 pH 值、温度、酶、水或其他生理条件或化合物)促进。

[0191] 本发明的化合物也可配制为透皮、局部和粘膜剂型,该剂型包括但不限于滴眼液、喷雾剂、气雾剂、药膏、洗剂、膏剂、凝胶剂、溶液、乳液、混悬液或本领域技术人员所知的其他剂型。参见,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences,第 16 和 18 版, Mack Publishing, Easton PA(1980&1990); 以及 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,第 4 版, Lea&Febiger, Philadelphia(1985)。透皮剂型包括“药包型”或“基质型”贴剂,其可施用在皮肤上并保留特定的一段时间以允许所需量的活性成分渗透。

[0192] 可用于提供本发明包含的透皮、局部和粘膜剂型的适当的辅料(例如载体和稀释剂)和其他材料为制药领域技术人员所熟知并取决于给定药物组合物或剂型施用的特定组织。

[0193] 根据将要处理的特定组织,在用本发明的活性成分治疗之前、结合此治疗或者此治疗后可使用额外的成分。例如,可使用渗透促进剂协助向组织递送活性成分。

[0194] 药物组合物或剂型的 pH 值或者施用药物组合物或剂型的组织的 pH 值也可进行调整,以改善一种或多种活性成分的递送。同样,溶剂载体的极性、其离子强度或张力(tonicity)可以进行调整,以改善递送。如硬脂酸等的化合物也可以被添加到药物组合物或剂型中,以有利地改变一种或多种活性成分的亲水性或亲油性从而改善递送。在这方面,硬脂酸可以作为制剂的液态溶媒,作为乳化剂或表面活性剂,并作为递送增强剂或渗透增强剂。活性成分的不同的盐、水合物或溶剂化物可用于进一步调整生成的组合物的性质。

[0195] 当本发明的化合物作为药品施用到人和动物时,它们可以单独给药或作为药物组合物(包含例如 0.1 至 99.5% 的活性成分结合药学上可接受的载体)给药。

[0196] 本发明的药剂可以口服和肠胃外给药。它们的给药形式当然适合每个给药路径。例如,它们以片剂或胶囊的形式,通过注射以及通过静脉内给药的方式施用。

[0197] 如本文所用的短语“肠胃外给药”指肠内和局部给药以外的通常通过注射的给药方式,包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹腔内、经气管、皮下、表皮下(subcuticular)、关节内、包膜下、蛛网膜下腔、椎管内和胸骨内注射和输液。

[0198] 选定的剂量水平将取决于多种因素,包括所用的本发明的特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性;所用的特定化合物的给药途径、给药时间、排泄或代谢率;治疗的持续时间;结合所用的特定化合物使用的其他药物、化合物和/或材料;正在接受治疗的患者的年龄、性别、体重、病情、一般健康状况和以前的病史;以及医学领域熟知的类似因素。

[0199] 本领域具有普通技术的医生或兽医可以很容易地确定并开具所需的药物组合物的有效量。例如,医生或兽医开始可以以低于达到理想的治疗效果所需的水平开具药物组合物中所用的本发明化合物的剂量并逐渐增加剂量,直到达到预期的效果。

[0200] 本发明还提供本发明化合物的单位剂型。一般地,单位剂型包括化合物和药学上可接受的载体、稀释剂、辅料等等(如本文所提出的那些或者本领域所知的其他)。在一示例性实施方式中,单位剂量制剂包括约 0.1 至约 7000mg 的本发明的化合物。在不同实施方式中,单位剂量制剂包括 2.5mg 至约 500mg 或者约 5mg 至约 50mg 的本发明的化合物。在

不同的实施方式中,单位剂量包括足够在单位剂量制剂施用的对象中提供抗抑郁活性的剂量。在不同的实施方式中,单位剂量提供足够的活性化合物,以便当单位剂量口服给药时在接受给药的对象中提供抗抑郁活性。

[0201] IV. 方法

[0202] A. 概述

[0203] 本发明还提供使用本发明化合物的方法,这些方法在下文中更详细地阐明。术语“治疗”意在包括疗法、防止(预防)、防止复发和改善急性症状。注意“治疗”指改善症状和解决潜在疾病任一或者两者。在本发明疾病中的许多中,本发明化合物或组合物的给药或许不直接作用于疾病状态,而是作用于一些有害的症状,而该症状的改善能带来期待的疾病状态的大体改善。

[0204] 接受该治疗的患者是需要的任何动物,包括灵长类动物,特别是人类;以及其他哺乳类动物,如马、牛、猪和羊;以及一般的家禽和宠物。

[0205] 一般情况下,本发明化合物合适的每日剂量是有效地产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。这样的有效剂量一般会取决于上述因素。一般地,用于患者的本发明化合物的静脉内、侧脑室和皮下剂量的范围将为每日每公斤体重约 0.005mg 至每公斤体重约 5mg。

[0206] 本发明的化合物和药物组合物可结合其他药剂(例如抗菌药物,如青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类和糖肽以及其他精神药物)给药。因此,联合疗法包括活性化合物的相继、同时和独立的给药,其方式为当随后的药剂给药时,首先给药的药剂的治疗效果并没有完全消失。

[0207] B. 结合至单胺转运体

[0208] 在另一方面,本发明提供一种将本发明的化合物结合至单胺转运体的方法。该方法包括使单胺转运体和本发明的化合物相接触。

[0209] 在仍然另一个方面,本发明提供一种抑制单胺转运体配体结合到单胺转运体(如血清素转运体、多巴胺转运体和去甲肾上腺素转运体)的方法。该方法包括使单胺转运体和本发明的化合物相接触。在一示例性实施方式中,单胺转运体配体为内源性单胺,如血清素、多巴胺或去甲肾上腺素。在另一示例性实施方式中,配体为已知对单胺转运体具有结合亲和力的药物分子或另一小分子。在另一示例性实施方式中,该单胺转运体配体为已知结合至单胺转运体的放射性标记的化合物。

[0210] 在一示例性实施方式中,利用离体结合测定(如本文如下的实施例 7 中所述)显示对配体结合的抑制。在一示例性实施方式中,当与溶媒相比,本发明的化合物对平均结合的抑制率在约 1%和约 100%之间,优选地在约 10%和约 100%之间,更优选地在约 20%和约 90%之间。平均结合的抑制优选为剂量依赖性。

[0211] C. 单胺转运体活性的抑制

[0212] 在仍然另一个方面,本发明提供一种调节(例如抑制、增强)至少一种单胺转运体(如血清素转运体、多巴胺转运体和去甲肾上腺素转运体)的活性的方法。该方法包括使单胺转运体和本发明的化合物相接触。在一示例性实施方式中,通过向对象施用治疗有效量的本发明的化合物,例如根据式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂,使得单胺转运体和本发明的化合物相接触。在一优选的实施例中,对象是人类。在另一示例性实施方式中,该单胺转运体为多巴胺转运体(DAT)、血清素转运体(SERT)或去甲肾上腺素转运

体 (NET)。在另一示例性实施方式中,本发明的化合物抑制至少两种不同的单胺转运体的活性。使用本领域已知的测定法可测得单胺转运体活性的抑制。示例性的测定形式包括体外功能摄取测定。在一示例性实施方式中,功能摄取测定采用表达理想的单胺转运体的合适的细胞系。在另一示例性实施方式中,功能摄取测定利用从适当有机体的脑组织中分离的突触体。或者,单胺转运体活性的抑制可利用本领域已知的受体结合实验,例如利用适当的膜制备进行评估。另一个测定涉及以本发明的化合物以及参考化合物治疗受试对象(如老鼠),然后分离脑组织并对受体占用做离体分析,如本文所述。

[0213] D. 单胺摄取的抑制

[0214] 在仍然另一个方面,本发明提供一种抑制细胞对至少一种单胺(如多巴胺、血清素、去甲肾上腺素)的摄取的方法。该方法包括将细胞与本发明的化合物相接触。在一示例性实施方式中,细胞是脑细胞,如神经元或神经胶质细胞。在一个例子中,单胺摄取抑制发生在体内。在一有机体中,单胺(如多巴胺或血清素)的神经元摄取(也称为再摄取)发生自,例如突触间隙。因此,在一个实施方式中,神经元细胞与哺乳动物的突触间隙相接触。在另一示例性实施方式中,单胺摄取的抑制发生在体外。在这些方法中,细胞可以是脑细胞,如神经元细胞或表达重组的单胺转运体的细胞类型。

[0215] 在一个实施方式中,化合物抑制至少两种不同的单胺的摄取。这可以,例如,通过利用一种同时表达多个不同的单胺转运体(如离体的突触体)的细胞类型而进行的各种体外功能摄取测定来显示,或者可以通过利用两种不同的细胞类型(每种表达不同的单胺转运体,如重组多巴胺转运体)以及适当标记的单胺来显示。当抑制剂(例如本发明的化合物)在如下文所述的功能单胺摄取测定中具有 IC_{50} 在约 0.1nM 和约 10 μ M 之间,优选在约 1nM 和约 1 μ M 之间,更优选在约 1nM 和约 500nM 之间,甚至更优选在约 1nM 和约 100nM 之间时,说明单胺摄取被抑制。

[0216] E. CNS 紊乱的治疗

[0217] 在另一方面,本发明提供一种通过抑制至少一种单胺转运体的活性治疗抑郁症的方法。该方法包括向哺乳动物对象施用本发明化合物。在一示例性实施方式中,该哺乳动物对象是人类。在另一示例性实施方式中,本发明的化合物抑制至少两种不同的单胺转运体的活性。例如,本发明的化合物抑制血清素转运体、多巴胺转运体和去甲肾上腺素转运体中的至少两个的活性。单胺转运体活性的抑制可通过下文所述的功能单胺摄取检测来显示。通过利用适当的抑郁症动物模型,如大鼠强迫游泳实验、小鼠悬尾实验和大鼠自发活动分析可以证实本发明化合物的抗抑郁活性。大鼠强迫游泳实验也适用于对一个以上的单胺转运体具有活性(混合单胺转运体活性)的化合物的分析。例如,游泳活动的增加表明血清素再摄取抑制,而攀爬活动的增加表明去甲肾上腺素再摄取抑制。在一优选的实施方式中,本发明的化合物在可用于测量抗抑郁样活性,例如那些评估不动行为的至少一个动物模型中具有活性。在一示例性实施方式中,当与溶媒相比,本发明的化合物对至少一个动物模型的平均不动行为的抑制率在约 5% 至约 90% 之间,优选在约 10% 至约 70% 之间以及更优选在约 10% 至约 50% 之间时,它们便是具有活性的。

[0218] 在仍然另一方面,本发明提供一种实现抗抑郁样效果的方法。该方法包括向有需要的哺乳动物对象施用治疗有效量的本发明的化合物或组合物,例如根据式 (I) 的化合物,或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。使用疾病动物模型(如本文所描述)可以测量

抗抑郁样效果。

[0219] 在又一方面,本发明提供一种治疗中枢神经系统紊乱的方法。该方法包括向有需要的对象施用治疗有效量的本发明的组合物或化合物,例如根据式(I)的化合物,或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一优选的实施方式中,对象是人类。

[0220] 在另一示例性实施方式中,中枢神经系统紊乱选自抑郁症(例如重度抑郁症、双相障碍、单相障碍、心境恶劣和季节性情感障碍)、认知障碍、纤维肌痛、疼痛(例如神经性疼痛)、睡眠相关的疾病(如睡眠呼吸暂停、失眠症、嗜睡症、猝倒症)(包括那些由精神疾病所导致的睡眠紊乱)、慢性疲劳综合症、注意力不集中(ADD)、注意力缺失过动症(ADHD)、不宁腿综合症、精神分裂症、焦虑症(广泛性焦虑症、社交焦虑症、恐慌症)、强迫症、创伤后应激障碍、季节性情感障碍(SAD)、经前烦躁不安症、绝经后血管舒缩症候群(如热潮红、夜汗)以及神经退行性疾病(如帕金森氏症、阿尔茨海默氏症和肌萎缩性脊髓侧索硬化症)、狂躁疾病、心境恶劣障碍和循环性情绪症。在一优选的实施方式中,CNS紊乱为抑郁症,如重度抑郁症。在一示例性实施方式中,本发明的化合物用于治疗两种共存的疾病/紊乱,如认知缺陷和抑郁症。

[0221] 中枢神经系统紊乱包括大脑功能紊乱,包括但不限于老年痴呆症、阿尔茨海默氏型痴呆、认知、记忆力减退、失忆/遗忘综合症、羊癫疯、意识障碍、昏迷、注意力降低、言语障碍、Lennox 综合症、自闭症以及多动综合症。

[0222] 神经性疼痛包括但不限于疱疹后(或带状疱疹后)神经痛、反射性交感神经营养不良/灼痛或神经创伤、幻肢痛、腕管综合症以及周围神经病变(如糖尿病神经病变或慢性酒精使用引起的神经病变)。

[0223] 可以使用本发明的方法治疗的其他示例性疾病和病症包括:肥胖;偏头疼或偏头痛;尿失禁(包括但不限于尿液不自主流出、尿液滴落或漏尿、应力性尿失禁(SUI)、急迫性尿失禁、用力性尿失禁、反射性尿失禁、被动性尿失禁以及溢出性尿失禁);以及男性或女性性功能障碍(包括但不限于心理和/或生理因素导致的性功能障碍、勃起功能障碍、早泄、阴道干涩、缺乏性兴奋、无法获得性高潮和心理性功能障碍(包括但不限于性欲过抑、性兴奋抑制、女性性高潮受抑制、男性性高潮受抑制、功能性交媾困难、功能性阴道痉挛以及非典型性心理功能障碍))。

[0224] 本发明选定的化合物在小鼠尾悬和自发活动实验中得到评估,实验表明受测化合物显示了抗抑郁样性质(antidepressant-like profile)(即不动的时间显著下降)。施以悬尾实验中有效的剂量,观察表明基准运动活动没有改变或减少,这表明抗抑郁样活性不是缘于一般的刺激作用。

[0225] 本发明选定的化合物在大鼠强迫游泳和自发活动实验中也得到评估。这些化合物所产生的不动行为的减少似乎缘于表明混合转运体活性(即SNRI性质)的游泳和攀爬行为的增多。总之,本发明的受测化合物在至少三个动物模型(小鼠悬尾实验和大鼠自发活动实验以及大鼠强迫游泳实验)中显示了抗抑郁性质。

[0226] 下面提供的实施例阐述了本发明选定的实施方式,但不被阐释为限制其范围。

实施例

[0227] 1. 通用过程

[0228] 下面的实施例中采用如下通用的实验过程（除非另有说明）：所有购得的试剂未经进一步纯化而被使用。无水反应在 N_2 下直火烘干的玻璃器皿中进行。NMR 光谱在氘代氯仿或甲醇- d^4 中于 Varian 400MHz 光谱仪上记录，以三甲基硅烷 (TMS) 作为内标。硅胶柱层析通过使用检测波长为 254nm 的 ISCO Combiflash 系统或使用 ISCO 正相硅胶柱体 (cartridge) 来进行。

[0229] 分析级 HPLC

[0230] 分析级 HPLC 在连接到 Agilent Zorbax RX-C 185 μm , 4.6 $\times$ 250mm 柱的 Hewlett Packard Series 1100 泵上进行，而 Hewlett Packard Series 1100 紫外线/可见光检测器用于检测，检测波长为 214 和 254nm。典型流速 = 1ml/min。采用三种不同的 HPLC 柱和各种洗脱方案。例如，(1) Agilent ZorbaxRX-C 185 μm , 4.6 $\times$ 250mm 柱采用线性梯度。溶剂 A = H_2O w/0.05% TFA，溶剂 B = MeCN w/0.05% TFA。时间 0min = 5% 溶剂 B，时间 4min = 40% 溶剂 B，时间 8min = 100% 溶剂 B，12min = 5% 溶剂 B，20min = 5% 溶剂 B；(2) Phenomenex 3 μ C18 柱采用 5 $\rightarrow$ 100% B (乙腈 /0.1% 甲酸) 和溶剂 A (水 /0.1% 甲酸) 的 3 分钟梯度；(3) Phenomenex 5 μ C18 柱采用 5 $\rightarrow$ 100% B，其中溶剂 B (乙腈 /0.1% 甲酸) 和溶剂 A (水 /0.1% 甲酸) 的 5 分钟梯度。

[0231] 反相 HPLC 纯化

[0232] 反相 HPLC 纯化在 Gilson system 上使用 Phenomenex 5 μ C18 (50 $\times$ 21.2mm) 柱操作。标准的分离方法是：含于溶剂 A (水 /0.1% 甲酸) 的 B (乙腈 /0.1% 甲酸) 从 10% 到 100% 的 10 分钟梯度。粗制样品通常在甲醇中溶解。馏分通过 Genovac 浓缩 (低压离心)。

[0233] GC-MS

[0234] 气相色谱分析在耦合至 Hewlett Packard 5973Series Mass SelectiveDetector 的 Hewlett Packard 6890Series GC System 上以 HP1 柱 (30 米, 0.15 μ 膜厚度) 操作。使用下面的线性温度梯度：100 $^{\circ}C$ 达 5 分钟，然后 20 $^{\circ}C$ /min 至 320 $^{\circ}C$ 。保持在 320 $^{\circ}C$ 达 10 分钟。

[0235] LCMS

[0236] LCMS 在连接至 Micromass Platform LC 的 Agilent 1100Series system 上操作。使用下面的柱和梯度：柱：Luna C18 (2), 3 μm 粒度 30 $\times$ 2.0mm 柱尺寸。流速 = 0.5mL/min，溶剂 A = 含于 95% 水、5% 甲醇的 0.1M NH_4Ac , pH 6.0，溶剂 B = 溶剂 B：含于甲醇的 0.1M NH_4Ac 。含 6 项纪录的线性梯度：时间 0min = 100% 溶剂 A，时间 10min = 100% 溶剂 B，时间 12min = 100% 溶剂 B，时间 12min 10sec = 100% 溶剂 A，时间 14min = 100% 溶剂 A，时间 14min 20sec = 100% 溶剂 A。

[0237] 微波 (μW) 重结晶

[0238] 用搅拌棒把粗制盐 (例如 HCl 盐) 装入微波器皿中。加入重结晶溶剂并在目标温度下在既定的时间内加热该器皿。该器皿在反应器中被冷却至 50 $^{\circ}C$ ，然后移出并允许慢慢冷却至室温。N,N-二甲胺通常在 EtOAc 或 EtOAc : CH_3CN (2 : 1) 中重结晶。N-Me 或伯胺通常在 CH_3CN 中重结晶。在 25 $^{\circ}C$ 下搅拌混合物 18 小时。冷却混合物至 15 $^{\circ}C$ 并用饱和的 NH_4Cl 水溶液 (100mL) 淬灭。生成的混合物被水 (1.2L) 和甲基叔丁基醚 (MTBE) (300mL) 隔开。用 MTBE (200mL) 进一步萃取水层。合并有机层用盐水 (200mL) 清洗，在 $MgSO_4$ (5g) 上干燥并在真空中旋转蒸发为油。在装有己烷-EtOAc (4 : 1) (8.0L) 并以其洗脱的硅胶柱

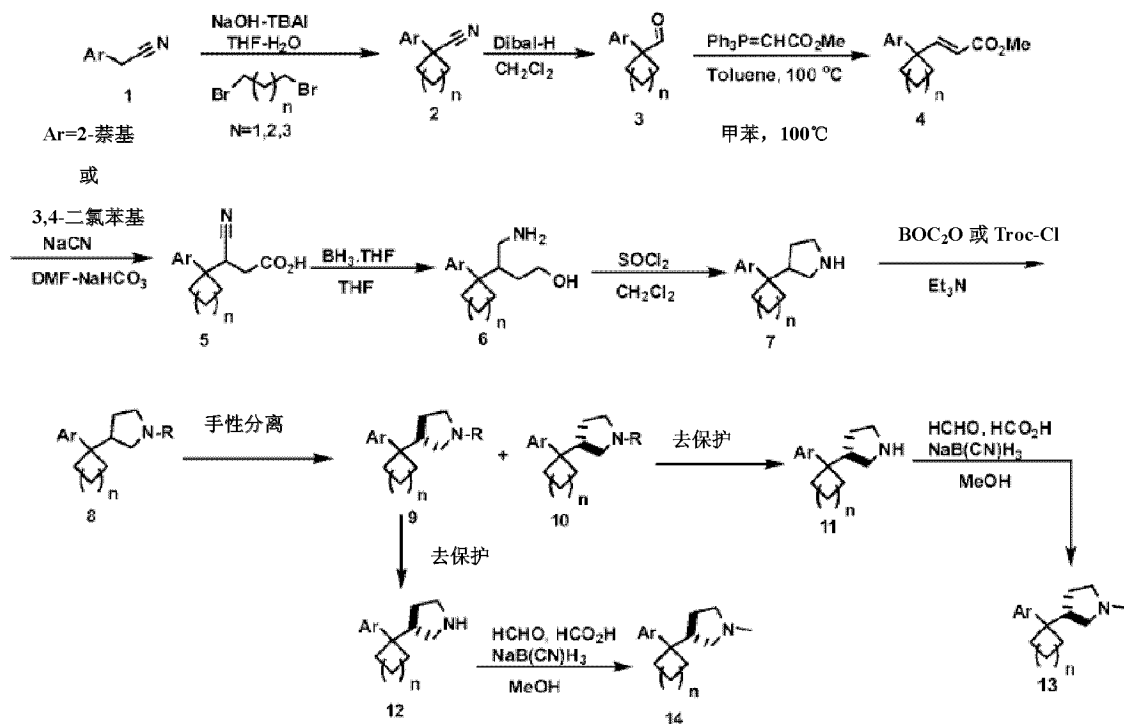
(1.0kg) 上层析该油。薄层色谱法测定的适当的馏分被合并,并在真空中旋转蒸发为油,当抽真空时,该油凝固,提供 27.4g (97.0%) 纯化产品。以这种方式制备适合进一步转化的产品总共 240.2g。

[0239] 实施例 1

[0240] 通用过程:环烷基吡咯烷的合成

[0241] 方案 1:

[0242]



[0243] A:环化反应

[0244] 向 1 (50mmol) 的 THF (200mL)-NaOH (50%, 100mL) 的 0℃ 溶液中加入 TBAI (四丁基碘化铵, 2.0g) 和二溴代烷 (60mmol)。搅拌反应混合物 12 小时,然后浓缩。用二乙醚 (200mL x 3) 萃取产物。干燥并浓缩合并的萃取物。通过硅胶柱层析法 (己烷 / 醋酸乙酯, 梯度: 0/100 至 50/50) 纯化残留物,提供目标产物 (~ 85-95%)。

[0245] B:还原和 Wittig 反应:

[0246] 向 2 (40mmol) 的 -78℃ 的 CH₂Cl₂ (250mL) 溶液中加入 Dibal-H (1.0M 含于己烷, 48mL, 48mmol)。搅拌反应混合物 20 分钟,然后以 MeOH (40mL) 和 HCl (6N, 200mL) 淬灭。用二乙醚 (200mL x 2) 萃取产物。干燥并浓缩合并的萃取物。残留物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0247] 向来自上述反应的残留物的甲苯 (250mL) 溶液中加入 Wittig 试剂 (60mmol)。在 100℃ 下搅拌反应混合物 7 小时,然后浓缩。通过硅胶柱层析法 (己烷 / 醋酸乙酯, 梯度: 0/100 至 60/40) 纯化生成的残留物,提供目标产物 4 (两步 ~ 90%)。

[0248] C:氰化钠加成:

[0249] 向 4 (30mmol) 的 DMF (150mL) 和 NaHCO₃ (饱和, 10mL) 室温下的溶液中加入 NaCN (120mmol)。搅拌反应混合物 16 小时,然后浓缩。用 HCl (4N, 150mL) 酸化生成的残留物。用 CH₂Cl₂ (200mL x 3) 萃取产物。干燥并浓缩合并的萃取物。生成的残留物不经进一

步纯化而用于下一步骤。

[0250] D:硼烷还原反应

[0251] 室温下向来自上述反应的残留物的 THF (150mL) 溶液中加入 BH_3 , THF (1.0M 含于 THF, 200mL, 200mmol)。搅拌反应混合物 14 小时, 然后浓缩。生成的残余物通过 MeOH (100mL) 淬灭。生成的混合物被浓缩并通过硅胶柱层析法 (醋酸乙酯 / MeOH / NH_3 , 梯度: 100/0/2 至 70/30/5) 纯化, 提供目标产物 6 (两步 ~ 79%)。

[0252] F:氨基醇环化:

[0253] 在 0°C 向 6 (10mmol) 的 CH_2Cl_2 (100mL) 溶液中缓慢加入 SOCl_2 (20mmol)。搅拌反应混合物 2 小时, 然后浓缩。在 CH_2Cl_2 (100mL) 中溶解并以 NaOH 溶液 (6N, 10mL) 清洗残留物。分离有机层。用 CH_2Cl_2 (100mL x 2) 萃取水层。干燥并浓缩合并的萃取物。残留物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0254] 用于手性分离的通用方法 F:

[0255] F:用 Boc 基团保护胺以及纯化 (其中 Ar = 萘基, $n = 1, 2, 3$; Ar = 3,4-二氯苯基, $n = 2, 3$):

[0256] 向来自上述反应的 7 (8mmol) 的 CH_2Cl_2 (30mL) 溶液中加入 Et_3N (12mmol) 和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (10mmol)。室温下搅拌反应混合物 2 小时, 然后用 NH_4Cl (饱和, 100mL) 淬灭。分离有机层。用 CH_2Cl_2 (50mL x 2) 萃取水层。干燥并浓缩合并的萃取物。通过硅胶柱层析法 (己烷 / 醋酸乙酯, 梯度: 100/0 至 50/50) 纯化残留物, 提供目标产物 8 (~ 86%)。

[0257] 8 的两个对映体通过手性柱分离; 本发明这些和其他化合物的条件总结在下表中。计划 2 显示了两个对映体的代表性分离以及纯化的对映体的后续脱保护。此表中和贯穿实施例的化合物的序号参考在前的表 1。

[0258] 分离条件

[0259]

化合物	手性柱	洗脱液	对映体
Ar=3,4 二氯苯基 n=3	RO1	iPrOH/庚烷 /DEA=10:90:0.1	<u>1</u> (第一峰) <u>2</u> (第二峰)
Ar=3,4 二氯苯基 n=2	AD	庚烷/iPrOH/ DEA=93/7/0.1	<u>5</u> (第一峰) <u>6</u> (第二峰)
Ar=2-萘基 n=3	AD	庚烷/iPrOH/ DEA=95/5/0.1	<u>9</u> (第一峰) <u>10</u> (第二峰)
Ar=2-萘基 n=2	AD	庚烷/iPrOH/ DEA=90/10/0.1	<u>11</u> (第一峰) <u>12</u> (第二峰)
Ar=2-萘基 n=1	RO1	庚烷/iPrOH/ DEA=90/10/0.1	<u>13</u> (第一峰) <u>14</u> (第二峰)

[0260] G. Boc 基团的去保护

[0261] 向 N-Boc 对映体 (4mmol) 的 CH_2Cl_2 (10mL) 溶液中加入 TFA (3mL)。搅拌反应混合物 20 分钟,然后浓缩。通过反相柱层析法纯化残留物以提供纯对映体。

[0262] H:用 Troc 基团保护胺以及纯化 (其中 Ar = 3,4-二氯苯基, n = 1, R = Troc) :

[0263] 向来自上述反应的 7 (8mmol) 的 CH_2Cl_2 (30mL) 溶液中加入 Et_3N (12mmol) 和 TrocCl (10mmol)。室温下搅拌反应混合物 2 小时,然后用 NH_4Cl (饱和, 100mL) 淬灭。分离有机层。用 CH_2Cl_2 (50mL x 2) 萃取水层。干燥并浓缩合并的萃取物。通过硅胶柱层析法 (己烷 / 醋酸乙酯, 梯度 : 100/0 至 50/50) 纯化残留物, 提供目标产物 8 (~ 90%)。

[0264] 用手性柱 (洗脱液 : 己烷 / iPrOH/DEA = 93/7/0.1) 分离粗制品 8, 提供两个对映体 (第一峰是 N-Troc 保护的 8, 第二峰是 N-Troc 保护的 7)。

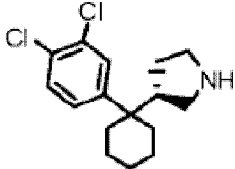
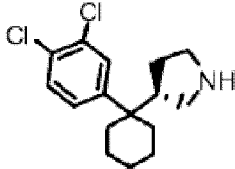
[0265] I : N-Troc 基团的去保护

[0266] 向 N-Troc 对映体 (4mmol) 的 THF (10mL) 溶液中加入 NH_4Cl (饱和, 2mL) 和锌尘 (12mmol)。搅拌反应混合物 2 小时, 然后过滤固体。浓缩滤液。用反相柱层析法纯化残留物以提供纯对映体。

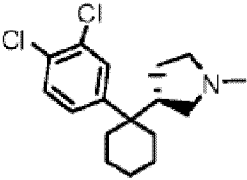
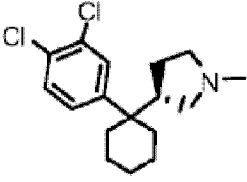
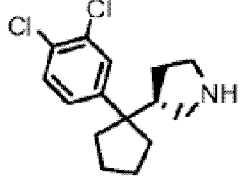
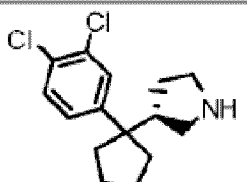
[0267] J : 还原胺化反应 :

[0268] 向胺 11 或 12 (3mmol) 的 MeOH (6mL) 溶液中加入 HCHO (37 % 含于水, 2mL)、 HCO_2H (0.5mL) 和 $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$ (6mmol)。搅拌反应物约 30 分钟, 然后浓缩。用反相柱层析法 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 梯度, 10 分钟内 CH_3CN 从 10% 至 100%) 纯化生成的残留物, 提供纯 13 或 14 (~ 80%)。

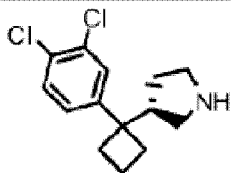
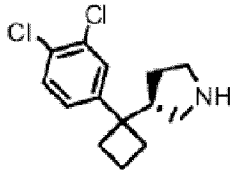
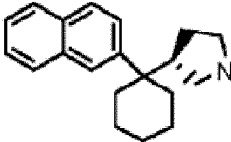
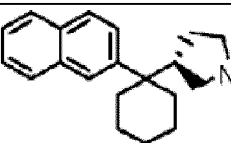
[0269] 表 2
 [0270] 化合物
 [0271]

化合物 序号	结构	通用方法	数据
<u>1</u>		A B C D E F G	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (m, 2 H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.16 (m, 2 H), 2.73 (t, $J=11.6$ Hz, 1 H), 2.42-2.28 (m, 3 H), 1.93-1.88 (m, 1 H), 1.62-1.59 (m, 6 H), 1.32-1.21 (m, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 143.19, 132.45, 130.46, 130.33, 130.11, 128.25, 50.28, 45.46, 44.86, 44.58, 33.80, 33.64, 26.21, 24.96, 21.92; ESI MS+1 m/z 299.
<u>2</u>		A B C D E F G	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (m, 2 H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.16 (m, 2 H), 2.73 (t, $J=11.6$ Hz, 1 H), 2.42-2.28 (m, 3 H), 1.93-1.88 (m, 1 H), 1.62-1.59 (m, 6 H), 1.32-1.21 (m, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 143.19, 132.45, 130.46, 130.33, 130.11, 128.25, 50.28, 45.46, 44.86, 44.58, 33.80, 33.64, 26.21, 24.96, 21.92; ESI MS+1 m/z 299.

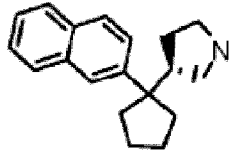
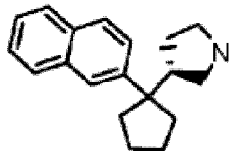
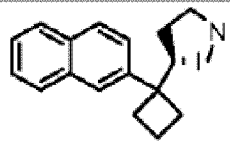
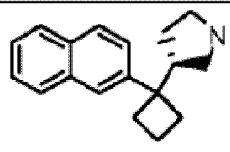
[0272]

<u>3</u>		A B C D E F G J	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J=2.0, 8.8$ Hz, 1 H), 2.7-2.64 (m, 1 H), 2.56 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H), 2.34-2.27 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.24-2.18 (m, 2 H), 2.18-2.13 (m, 1 H), 1.70-1.50 (m, 1 H), 1.38-1.10 (m, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 144.97, 138.85, 132.04, 130.23, 130.08, 128.16, 56.55, 55.61, 50.82, 43.34, 41.33, 33.44, 32.95, 26.45, 25.45, 22.03; ESI MS+1 m/z 312.
<u>4</u>		A B C D E F G J	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J=2.0, 8.8$ Hz, 1 H), 2.7-2.64 (m, 1 H), 2.56 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H), 2.34-2.27 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.24-2.18 (m, 2 H), 2.18-2.13 (m, 1 H), 1.70-1.50 (m, 1 H), 1.38-1.10 (m, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 144.97, 138.85, 132.04, 130.23, 130.08, 128.16, 56.55, 55.61, 50.82, 43.34, 41.33, 33.44, 32.95, 26.45, 25.45, 22.03; ESI MS+1 m/z 312.
<u>5</u>		A B C D E F G	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.32 (dd, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.232-3.28 (m, 2 H), 3.22-3.15 (m, 2 H), 2.75-2.60 (m, 2 H), 2.12-2.05 (m, 2 H), 2.05-1.90 (m, 2 H), 1.85-1.70 (m, 2 H), 1.64-1.50 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 145.82, 132.07, 130.19, 129.82, 130.11, 127.77, 51.39, 47.22, 46.63, 45.09, 35.58, 26.40, 22.70, 22.64; ESI MS+1 m/z 284.
<u>6</u>		A B C D E F G	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.32 (dd, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.232-3.28 (m, 2 H), 3.22-3.15 (m, 2 H), 2.75-2.60 (m, 2 H), 2.12-2.05 (m, 2 H), 2.05-1.90 (m, 2 H), 1.85-1.70 (m, 2 H), 1.64-1.50 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 145.82, 132.07, 130.19, 129.82, 130.11, 127.77, 51.39, 47.22, 46.63, 45.09, 35.58, 26.40, 22.70, 22.64; ESI MS+1 m/z 284.

[0273]

<u>7</u>		A B C D E H I	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 3.30-3.19 (m, 3 H), 2.85-2.71 (m, 2 H), 2.39 (m, 4 H), 2.08-1.89 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 148.94, 132.00, 130.25, 129.80, 128.59, 126.48, 47.63, 46.18, 46.13, 45.16, 31.09, 30.74, 26.01, 15.38; ESI MS+1 <i>m/z</i> 270.
<u>8</u>		A B C D E H I	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 3.30-3.19 (m, 3 H), 2.85-2.71 (m, 2 H), 2.39 (m, 4 H), 2.08-1.89 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 148.94, 132.00, 130.25, 129.80, 128.59, 126.48, 47.63, 46.18, 46.13, 45.16, 31.09, 30.74, 26.01, 15.38; ESI MS+1 <i>m/z</i> 272.
<u>9</u>		A B C D E F G	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92-7.81 (m, 4 H), 7.58-7.52 (m, 1 H), 7.50-7.40 (m, 2 H), 3.28-3.20 (m, 1 H), 3.18-3.02 (m, 2 H), 2.86-2.78 (m, 1 H), 2.60-2.40 (m, 3 H), 2.04-1.94 (m, 1 H), 1.72-1.50 (m, 5 H), 1.40-1.28 (m, 2 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 138.81, 133.79, 132.24, 127.97, 127.88, 127.41, 127.14, 125.96, 125.84, 125.83, 50.69, 45.73, 44.98, 42.72, 34.55, 34.03, 26.38, 23.11, 22.11; ESI MS+1 <i>m/z</i> 279.
<u>10</u>		A B C D E F G	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92-7.81 (m, 4 H), 7.58-7.52 (m, 1 H), 7.50-7.40 (m, 2 H), 3.28-3.20 (m, 1 H), 3.18-3.02 (m, 2 H), 2.86-2.78 (m, 1 H), 2.60-2.40 (m, 3 H), 2.04-1.94 (m, 1 H), 1.72-1.50 (m, 5 H), 1.40-1.28 (m, 2 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 138.81, 133.79, 132.24, 127.97, 127.88, 127.41, 127.14, 125.96, 125.84, 125.83, 50.69, 45.73, 44.98, 42.72, 34.55, 34.03, 26.38, 23.11, 22.11; ESI MS+1 <i>m/z</i> 279.

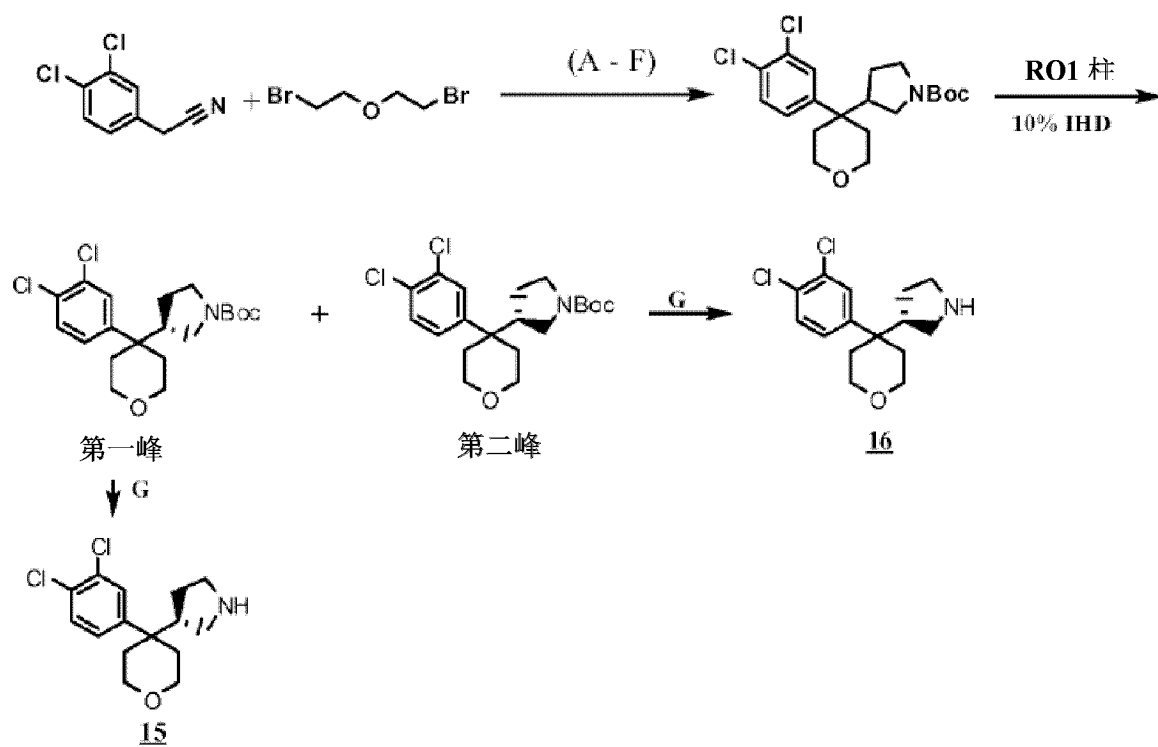
[0274]

<u>11</u>		A B C D E F G	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.91-7.70 (m, 4 H), 7.51-7.41 (m, 3 H), 7.50-7.40 (m, 2 H), 5.0 (broad, 1 H), 3.32-3.24 (m, 1 H), 3.14-3.02 (m, 2 H), 2.82-2.64 (m, 2 H), 2.24-2.14 (m, 2 H), 2.00-1.88 (m, 3 H), 1.80-1.70 (m, 2 H), 1.70-1.50 (m, 3 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 141.82, 133.50, 132.39, 127.92, 127.81, 127.23, 126.21, 126.05, 125.78, 51.58, 46.89, 46.77, 36.17, 35.59, 22.87, 22.82; ESI MS+1 <i>m/z</i> 265.
<u>12</u>		A B C D E F G	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.91-7.70 (m, 4 H), 7.51-7.41 (m, 3 H), 7.50-7.40 (m, 2 H), 5.0 (broad, 1 H), 3.32-3.24 (m, 1 H), 3.14-3.02 (m, 2 H), 2.82-2.64 (m, 2 H), 2.24-2.14 (m, 2 H), 2.00-1.88 (m, 3 H), 1.80-1.70 (m, 2 H), 1.70-1.50 (m, 3 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 141.82, 133.50, 132.39, 127.92, 127.81, 127.23, 126.21, 126.05, 125.78, 51.58, 46.89, 46.77, 36.17, 35.59, 22.87, 22.82; ESI MS+1 <i>m/z</i> 265.
<u>13</u>		A B C D E F G	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84-7.80 (m, 3 H), 7.62 (s, 1 H), 7.48-7.42 (m, 2 H), 7.32-7.29 (m, 1 H), 4.90 (broad, 1 H), 3.30-3.28 (m, 1 H), 3.16-3.13 (m, 2 H), 2.87-2.86 (m, 2 H), 2.60-2.52 (m, 2 H), 2.46-2.41 (m, 2 H), 2.15-2.06 (m, 2 H), 1.96-1.90 (m, 1 H), 1.90-1.71 (m, 1 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 144.69, 133.44, 132.27, 127.90, 127.63, 127.39, 126.12, 125.62, 124.80, 124.77, 47.80, 46.60; ESI MS+1 <i>m/z</i> 252.
<u>14</u>		A B C D E F G	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84-7.80 (m, 3 H), 7.62 (s, 1 H), 7.48-7.42 (m, 2 H), 7.32-7.29 (m, 1 H), 4.90 (broad, 1 H), 3.30-3.28 (m, 1 H), 3.16-3.13 (m, 2 H), 2.87-2.86 (m, 2 H), 2.60-2.52 (m, 2 H), 2.46-2.41 (m, 2 H), 2.15-2.06 (m, 2 H), 1.96-1.90 (m, 1 H), 1.90-1.71 (m, 1 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 144.69, 133.44, 132.27, 127.90, 127.63, 127.39, 126.12, 125.62, 124.80, 124.77, 47.80, 46.60; ESI MS+1 <i>m/z</i> 252.

[0275] 方案 2 阐明了本发明环乙醚吡咯烷（例如 15 和 16）合成的示例性路线。

[0276] 方案 2

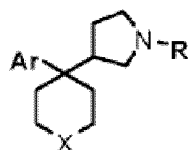
[0277]



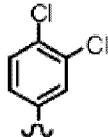
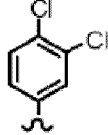
[0278] 表 3 提供了本发明代表性的环乙醚吡咯烷的示例性结构和分析特征。

[0279] 表 3

[0280]

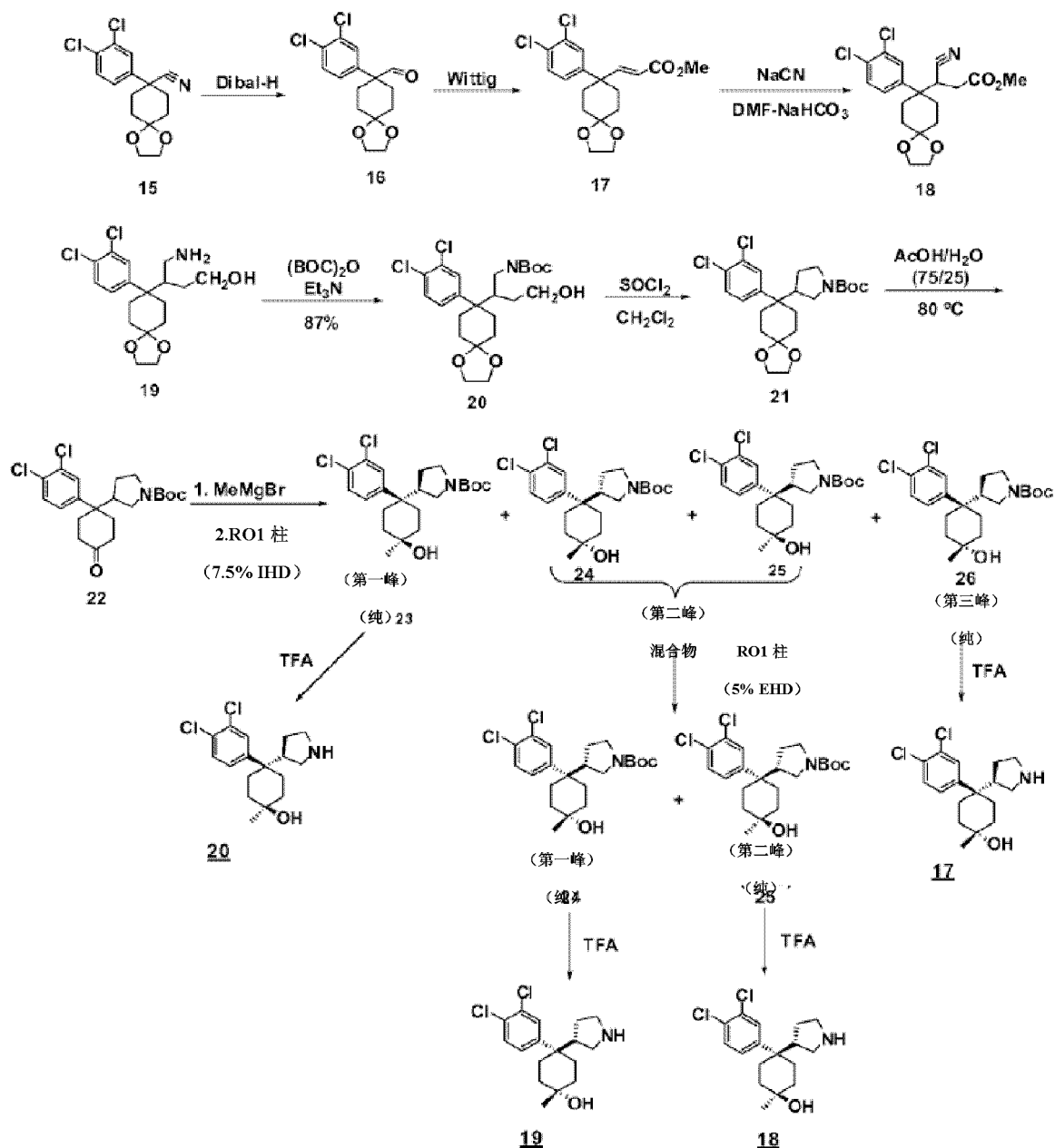


[0281]

化合物 序号	Ar	X	R	通用方 法	数据
<u>15</u>		O	H	A B C D E F G	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.59-7.56 (m, 2 H), 7.36 (d, <i>J</i> =16.8 Hz, 1 H), 3.79 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 2 H), 3.39-3.26 (m, 5 H), 2.76 (t, <i>J</i> =11.6 Hz, 1 H), 2.76 (t, <i>J</i> =11.6 Hz, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 2.32-2.25 (m, 2 H), 1.99-1.89 (m, 3 H), 1.60-1.55 (m, 1 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 141.83, 132.82, 130.79, 130.39, 128.30, 63.83, 63.76, 49.31, 45.33, 45.09, 40.77, 34.02, 33.75, 24.85; ESI MS+1 <i>m/z</i> 300.
<u>16</u>		O	H	A B C D E F G	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.59-7.56 (m, 2 H), 7.36 (d, <i>J</i> =16.8 Hz, 1 H), 3.79 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 2 H), 3.39-3.26 (m, 5 H), 2.76 (t, <i>J</i> =11.6 Hz, 1 H), 2.76 (t, <i>J</i> =11.6 Hz, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 2.32-2.25 (m, 2 H), 1.99-1.89 (m, 3 H), 1.60-1.55 (m, 1 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 141.83, 132.82, 130.79, 130.39, 128.30, 63.83, 63.76, 49.31, 45.33, 45.09, 40.77, 34.02, 33.75, 24.85; ESI MS+1 <i>m/z</i> 300.

[0282] 方案 3

[0283]



[0284] 方案3提供了本发明的环烷基衍生物通过酮前体被取代的示例性路线。通用过程B、C、F、E用于制备化合物21。

[0285] K:酮的选择性去保护。

[0286] 向21(7g, 15.4mmol)含于THF(20mL)和 H_2O (50mL)混合液的溶液中加入AcOH(150mL)。在 80°C 下搅拌反应混合物1.5小时,然后减压浓缩。用硅胶柱层析法(梯度,己烷/醋酸乙酯从100:0至0:100)纯化残留物,提供22(4.69g, 74%)并回收起始原料(1.3g)。

[0287] L:MeMgBr到酮的1,2加成和去保护:

[0288] 以下步骤在方案4中图解说明。向22(4.0g, 9.7mmol)的 -78°C 的THF(40mL)溶液中加入MeMgBr(3M含于二乙醚, 19.4mmol, 6.4mL)。搅拌反应混合物10分钟,然后用饱和 NH_4Cl (20mL)淬灭。产物用 CH_2Cl_2 (100mL $\times$ 3)萃取、干燥并浓缩。然后通过硅胶柱层析法(梯度,己烷/醋酸乙酯从100:0至0:100)纯化残留物,以提供23、24、25、26的混合物(3.6g)。用手性柱(R01, 7.5% IHD)分离混合物。获得对映体23(第一峰)和26(最后

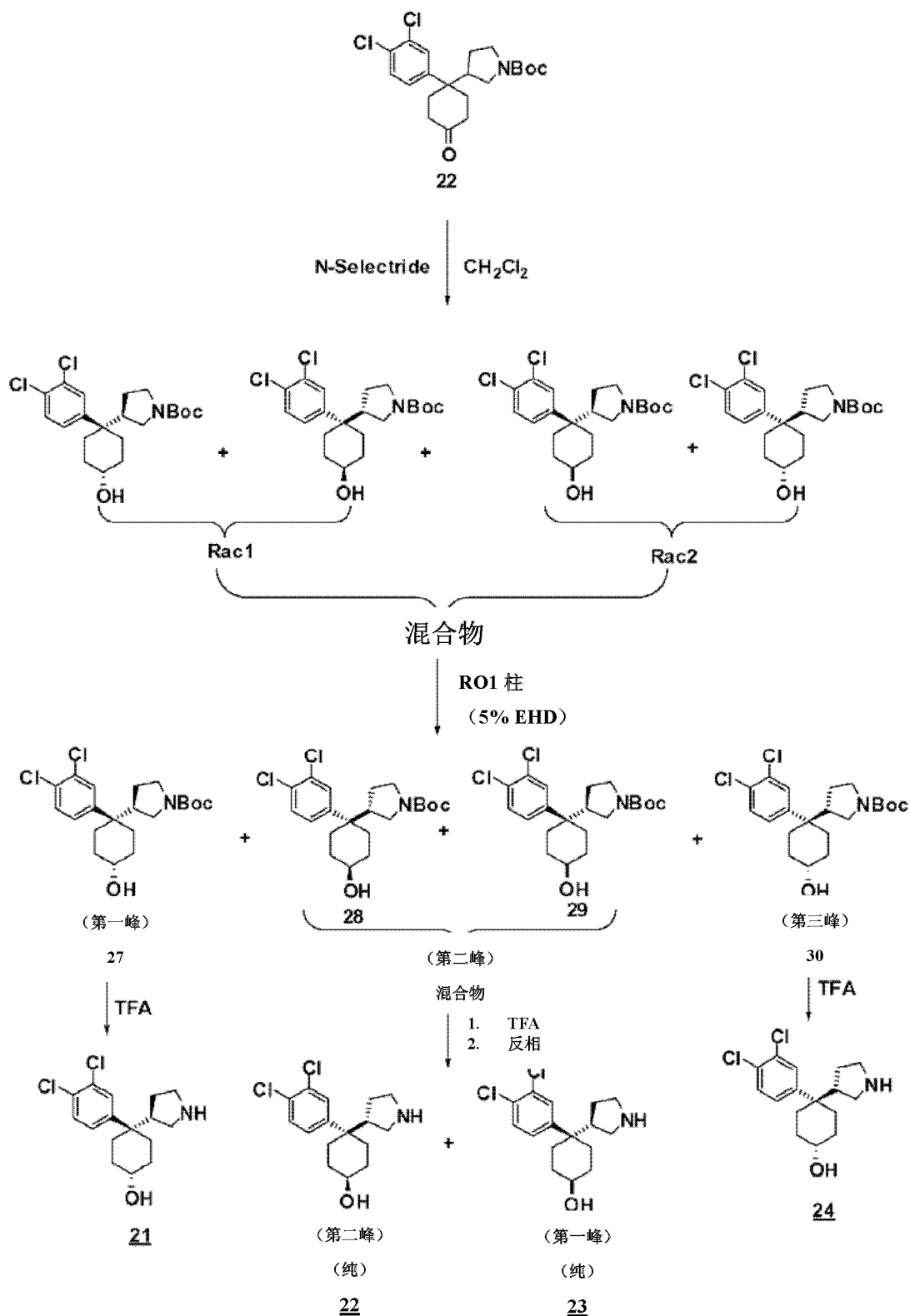
峰)。用手性 R01 柱 (5% EHD 作为洗脱液) 进一步分离 24 和 25 (第二峰) 的混合物, 以提供 24 (第一峰) 和 25 (第二峰)。用 TFA 将 23、24、25、26 中的 N-Boc 基团去保护提供 20、19、18 和 17。

[0289] M: 酮的还原和去保护:

[0290] -78°C 时用含于 CH₂Cl₂ 的 N-Selectride 处理化合物 22, 提供两对消旋化合物 Rac1 和 Rac2 (Rac1 : Rac2 的比率 = 1 : 1.5)。用 R01 (5% EHD 作为洗脱液) 对这四种化合物进行分离, 提供 27 (第一峰)、28 和 29 的混合物 (第二峰) 以及 30 (第三峰)。然后用反相 (MeCN/H₂O, 梯度, 从 5% 的 MeCN 至 100% 的 MeCN) 分离 28 和 29。将 27、28、29、30 中的 N-Boc 基团去保护, 提供化合物 21、22、23 和 24。

[0291] 方案 4

[0292]



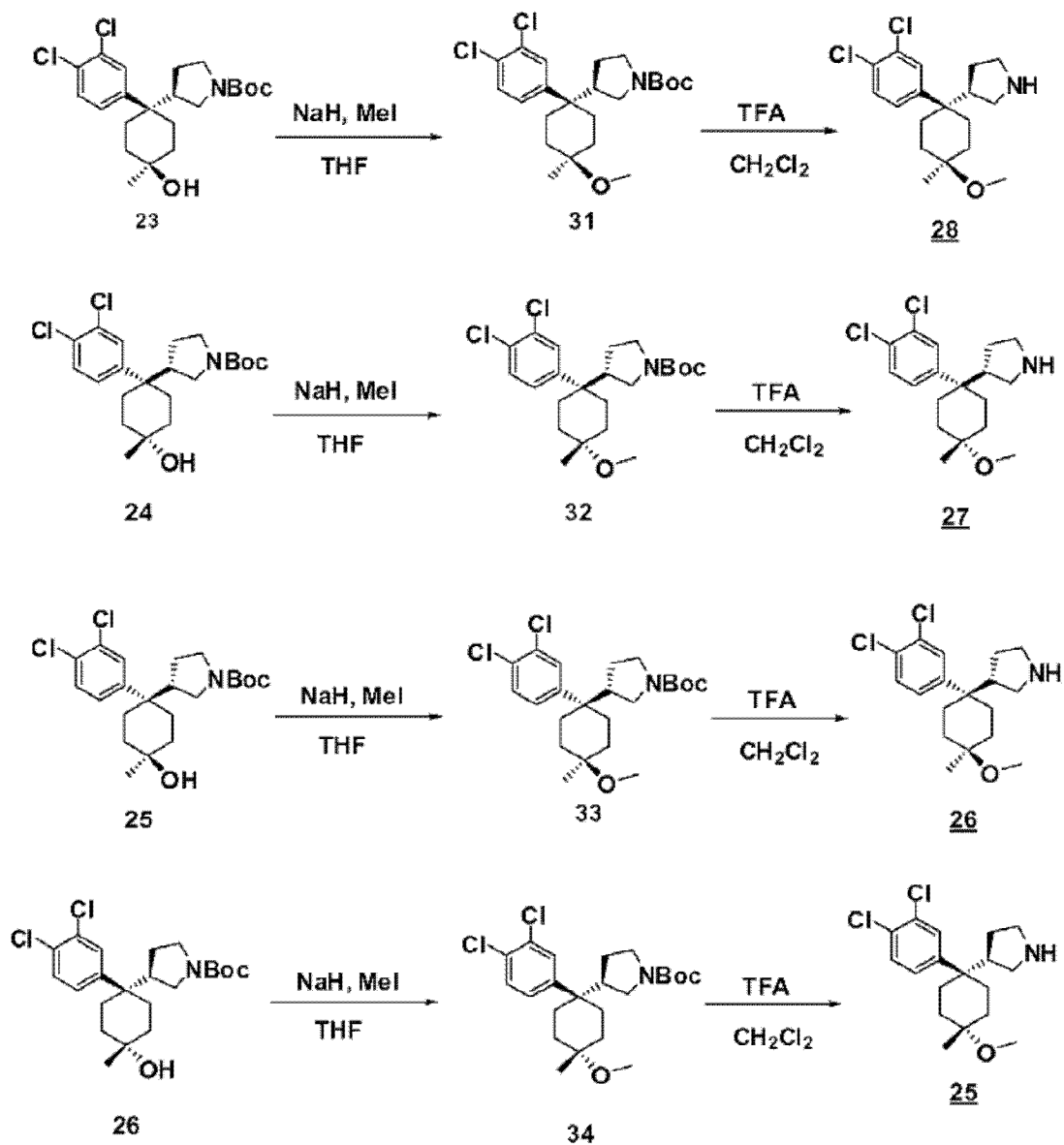
[0293] 方案 4 提供环烷基酮还原和生成的立体异构体混合物拆分的示例性路线。

[0294] N:甲基化和去保护:

[0295] 方案 5 阐明了各种底物甲基化和去保护以形成本发明化合物的示例性路线。用 NaH 和碘甲烷处理化合物 **23**、**24**、**25**、**26** 分别提供了甲基化的化合物 **31**、**32**、**33**、**34**。去除 N-Boc 保护基团提供了 **25**、**26**、**27** 和 **28**。

[0296] 方案 5

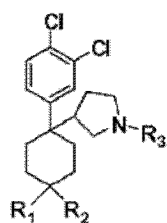
[0297]



[0298] 表 4 阐明本发明示例性化合物的结构、用于合成它们的通用过程以及从这些化合物获取的分析数据。

[0299] 表 4

[0300]



[0301]

化合物 序号	R ₁	R ₂	R ₃	通用 方法	数据
<u>17</u>	Me	OH	H	B C F E K L	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.58-7.54 (m, 2 H), 7.39-7.37 (m, 1 H), 3.21-3.08 (m, 2 H), 2.80-2.70 (m, 1 H), 2.70-2.55 (m, 1 H), 2.40-2.20 (m, 2 H), 2.05-1.85 (m, 2 H), 1.80-1.62 (m, 2 H), 1.62-1.40 (m, 5 H), 1.27 (m, 3 H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO) δ 154.08, 131.59, 130.69, 130.65, 129.27, 129.17, 46.74, 45.99, 45.74, 40.85, 40.62, 39.58, 36.38, 31.99, 31.20, 27.56, 26.69; ESI MS+1 <i>m/z</i> 328.
<u>18</u>	Me	OH	H	B C F E K L	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ Cl ₃) δ 7.58-7.54 (m, 2 H), 7.39-7.37 (m, 1 H), 3.21-3.08 (m, 2 H), 2.80-2.70 (m, 1 H), 2.70-2.55 (m, 1 H), 2.40-2.20 (m, 2 H), 2.05-1.85 (m, 2 H), 1.80-1.62 (m, 2 H), 1.62-1.40 (m, 5 H), 1.27 (m, 3 H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO) δ 154.08, 131.59, 130.69, 130.65, 129.27, 129.17, 46.74, 45.99, 45.74, 40.85, 40.62, 39.58, 36.38, 31.99, 31.20, 27.56, 26.69; ESI MS+1 <i>m/z</i> 328.
<u>19</u>	Me	OH	H	B C F E K L	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (m, 2 H), 7.46 (m, 1 H), 3.30-3.00 (m, 3 H), 2.90-2.70 (m, 1 H), 2.45-2.25 (m, 1 H), 2.20-2.00 (m, 2 H), 2.00-1.80 (m, 3 H), 1.70-1.40 (m, 3 H), 1.16-1.05 (m, 3 H), 1.01 (s, 3 H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO) δ 143.46, 131.91, 131.02, 130.74, 129.55, 129.26, 67.42, 50.53, 45.43, 44.69, 42.52, 40.86, 40.61, 35.24, 31.74, 26.82, 23.56; ESI MS+1 <i>m/z</i> 328.

[0302]

<u>20</u>	Me	OH	H	B C F E K L	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.55 (m, 2 H), 7.46 (m, 1 H), 3.30-3.00 (m, 3 H), 2.90-2.70 (m, 1 H), 2.45-2.25 (m, 1 H), 2.20-2.00 (m, 2 H), 2.00-1.80 (m, 3 H), 1.70-1.40 (m, 3 H), 1.16-1.05 (m, 3 H), 1.01 (s, 3 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 143.46, 131.91, 131.02, 130.74, 129.55, 129.26, 67.42, 50.53, 45.43, 44.69, 42.52, 40.86, 40.61, 35.24, 31.74, 26.82, 23.56; ESI MS+1 <i>m/z</i> 328.
<u>21</u>	H	OH	H	B C F E K M	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.54 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.33 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.0 Hz, 1 H), 5.0 (broad, 2 H), 3.70-3.61 (m, 1 H), 3.61-3.54 (m, 1 H), 3.36-3.35 (m, 1 H), 3.13 (d, <i>J</i> =12.8 Hz, 1 H), 2.43-2.34 (m, 3 H), 2.00-1.96 (m, 1 H), 1.84-1.74 (m, 2 H), 1.74-1.64 (m, 1 H), 1.64-1.55 (m, 3 H), 1.22-1.16 (m, 3 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 143.10, 132.57, 130.51, 130.30, 128.16, 69.97, 60.88, 47.47, 44.46, 41.56, 32.13, 31.06, 30.93, 30.89, 30.56; ESI MS+1 <i>m/z</i> 314.
<u>22</u>	H	OH	H	B C F E K M	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.54 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.33 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.0 Hz, 1 H), 5.0 (broad, 2 H), 3.70-3.61 (m, 1 H), 3.61-3.54 (m, 1 H), 3.36-3.35 (m, 1 H), 3.13 (d, <i>J</i> =12.8 Hz, 1 H), 2.43-2.34 (m, 3 H), 2.00-1.96 (m, 1 H), 1.84-1.74 (m, 2 H), 1.74-1.64 (m, 1 H), 1.64-1.55 (m, 3 H), 1.22-1.16 (m, 3 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 143.10, 132.57, 130.51, 130.30, 128.16, 69.97, 60.88, 47.47, 44.46, 41.56, 32.13, 31.06, 30.93, 30.89, 30.56; ESI MS+1 <i>m/z</i> 314.
<u>23</u>	H	OH	H	B C F E K M	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ Cl) δ 7.45 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.11(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.35-3.05 (m, 2 H), 2.7 (m, 1 H), 2.40-2.20 (m, 2 H), 1.95-1.80 (m, 2 H), 1.80-1.40 (m, 6 H), 1.25-1.18 (m, 1 H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO) δ 143.67, 132.03, 131.14, 130.85, 129.58, 129.36, 69.56, 50.08, 45.47, 44.65, 42.54, 40.90, 39.65, 31.97, 31.88, 25.76; ESI MS+1 <i>m/z</i> 314.

[0303]

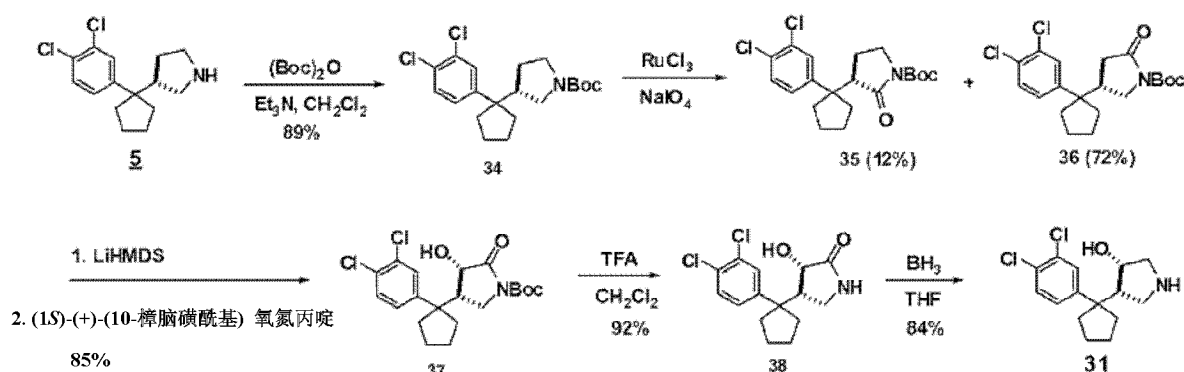
<u>24</u>	H	OH	H	B C F E K M	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ Cl) δ 7.45 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.11(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.35-3.05 (m, 2 H), 2.7 (m, 1 H), 2.40-2.20 (m, 2 H), 1.95-1.80 (m, 2 H), 1.80-1.40 (m, 6 H), 1.25-1.18 (m, 1 H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO) δ 143.67, 132.03, 131.14, 130.85, 129.58, 129.36, 69.56, 50.08, 45.47, 44.65, 42.54, 40.90, 39.65, 31.97, 31.88, 25.76; ESI MS+1 <i>m/z</i> 314.
<u>25</u>	Me	OMe	H	B C F E K N	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ Cl) δ 7.43 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1 H), 7.13 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.4 Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.14-3.00 (m, 2 H), 2.7 (t, <i>J</i> =11.2 Hz, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 2.0-1.90 (m, 3 H), 1.90-1.75 (m, 3 H), 1.75-1.62 (m, 3 H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2 H), 0.95 (s, 3 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ Cl ₃) δ 142.02, 133.23, 131.04, 130.90, 129.81, 127.18, 72.44, 50.97, 48.77, 45.46, 44.60, 42.07, 31.68, 31.54, 28.28,25.49, 24.64; ESI MS+1 <i>m/z</i> 342.
<u>26</u>	Me	OMe	H	B C F E K N	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ Cl) δ 7.43 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1 H), 7.13 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.4 Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.14-3.00 (m, 2 H), 2.7 (t, <i>J</i> =11.2 Hz, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 2.0-1.90 (m, 3 H), 1.90-1.75 (m, 3 H), 1.75-1.62 (m, 3 H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2 H), 0.95 (s, 3 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ Cl ₃) δ 142.02, 133.23, 131.04, 130.90, 129.81, 127.18, 72.44, 50.97, 48.77, 45.46, 44.60, 42.07, 31.68, 31.54, 28.28,25.49, 24.64; ESI MS+1 <i>m/z</i> 342
<u>27</u>	Me	OMe	H	B C F E K N	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84-7.80 (m, 3 H), 7.62 (s, 1 H), 7.48-7.42 (m, 2 H), 7.32-7.29 (m, 1 H), 4.90 (broad, 1 H), 3.30-3.28 (m, 1 H), 3.16-3.13 (m, 2 H), 2.87-2.86 (m, 2 H), 2.60-2.52 (m, 2 H), 2.46-2.41 (m, 2 H), 2.15-2.06 (m, 2 H), 1.96-1.90 (m, 1 H), 1.90-1.71 (m, 1 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 144.69, 133.44, 132.27, 127.90, 127.63, 127.39, 126.12, 125.62, 124.80, 124.77, 47.80, 46.60; ESI MS+1 <i>m/z</i> 252.

[0304]

28	Me	OMe	H	B C F E K N	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84-7.80 (m, 3 H), 7.62 (s, 1 H), 7.48-7.42 (m, 2 H), 7.32-7.29 (m, 1 H), 4.90 (broad, 1 H), 3.30-3.28 (m, 1 H), 3.16-3.13 (m, 2 H), 2.87-2.86 (m, 2 H), 2.60-2.52 (m, 2 H), 2.46-2.41 (m, 2 H), 2.15-2.06 (m, 2 H), 1.96-1.90 (m, 1 H), 1.90-1.71 (m, 1 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CD ₃ OD) δ 144.69, 133.44, 132.27, 127.90, 127.63, 127.39, 126.12, 125.62, 124.80, 124.77, 47.80, 46.60; ESI MS+1 m/z 252.
-----------	----	-----	---	----------------------------	--

[0305] 方案 6

[0306]

[0307] O: RuCl₃-NaIO₄ 氧化反应:

[0308] 方案 6 阐明用钌作为氧化剂对本发明化合物进行氧化的示例性路线。向含于 CH₃CN(100mL) 和 H₂O(5mL) 的化合物 34(3g, 7.8mmol) 中加入 RuCl₃·6H₂O(0.5g) 和 NaIO₄(3.3g, 15.7mmol)。搅拌反应混合物 8 小时, 然后浓缩。用 CH₂Cl₂(3×50mL) 萃取残留物。干燥并浓缩合并的 CH₂Cl₂ 溶液。用硅胶柱层析法(醋酸乙酯/己烷, 梯度, 醋酸乙酯从 0% 到 100%) 纯化残余物, 提供目标产物 36(2.2g, 72%)。

[0309] P: α-羟基化反应:

[0310] 向 36(1.5g, 3.8mmol) 的 -78℃ 的 THF(30mL) 溶液中加入 LiHMDS(1.0M 含于 THF, 5mL, 5.00mmol)。搅拌反应混合物 1 小时, 然后加入 (1S)-(+)-(10-樟脑磺酰基) 氧氮丙啶(5.0mmol) 的 THF(15mL) 溶液, 接着加入 HMPA(1mL)。在 -78℃ 下搅拌反应混合物 2 小时, 然后升温至 -20℃, 然后用饱和 NH₄Cl 溶液(10mL) 淬灭。然后浓缩反应混合物以除去大部分 THF。用 CH₂Cl₂(3×50mL) 萃取产物, 干燥并浓缩合并的 CH₂Cl₂ 萃取物。用硅胶柱层析法(醋酸乙酯/己烷, 梯度, 醋酸乙酯从 0% 到 100%) 纯化残余物, 提供目标产物 37(1.3g, 85%)。

[0311] Q: Boc 基团的去除

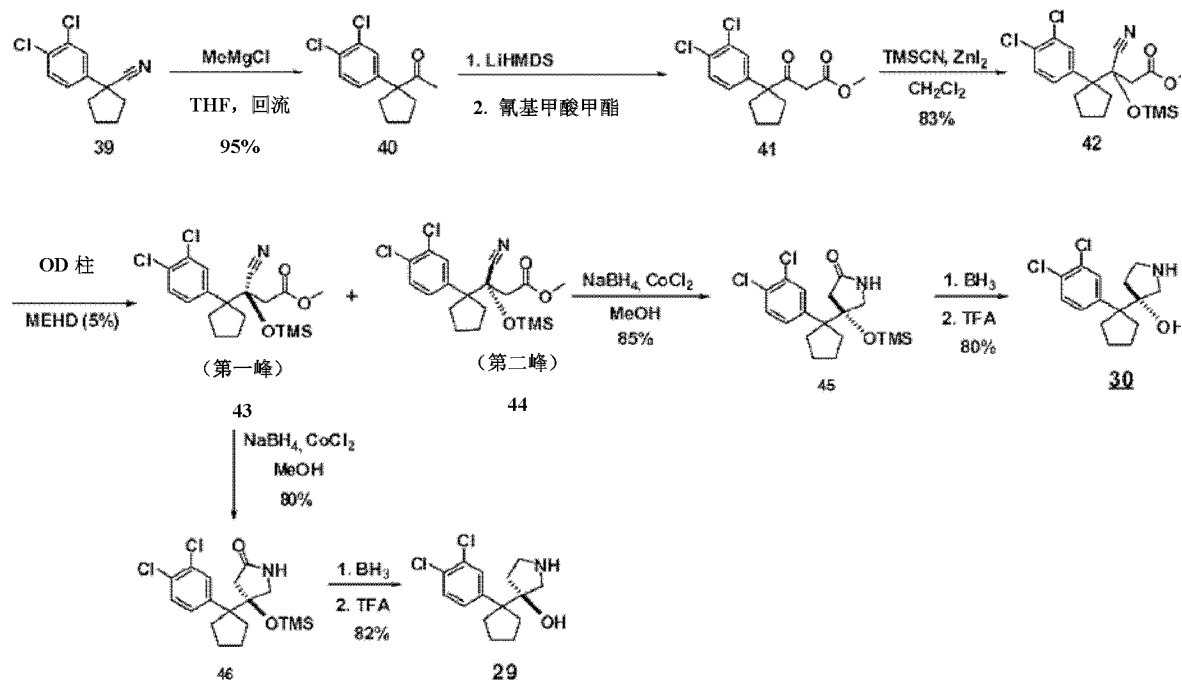
[0312] 向 37(1.0g, 2.4mmol) 的 CH₂Cl₂(15mL) 溶液中加入 TFA(5mL)。搅拌反应混合物 30 分钟, 然后浓缩。将残留物溶解在 CH₂Cl₂(30mL) 中, 用 NaOH(3N, 3mL) 清洗, 干燥并浓缩, 提供 38(0.69g, 92%)。

[0313] R: 内酰胺的硼烷还原:

[0314] 方案 7 提供合成内酰胺以及以硼烷还原该内酰胺的示例性路线。向 38 (0.5g, 1.6mmol) 的 THF 溶液中加入 BH_3 ·THF (1.0M 含于 THF, 6mL, 6mmol)。回流搅拌反应混合物 8 小时, 然后浓缩。将残留物溶解在 MeOH 中并以反相 HPLC 纯化, 提供 31 (0.4g 84%)。

[0315] 方案 7

[0316]



[0317] S: 甲基加成至氰基:

[0318] 向 39 (9g, 37.8mmol) 的 THF (150mL) -10°C 溶液中加入 MeMgCl (3M 含于 THF, 20mL, 60mmol)。回流搅拌反应混合物 5 小时, 然后用 NH_4Cl (20mL) 淬灭。浓缩生成的混合物以除去大部分 THF。然后用 CH_2Cl_2 (2x 100mL) 萃取产物。干燥并浓缩合并的萃取物, 提供 40 (9g, 95%)。

[0319] T: α 羧基化反应:

[0320] 向 40 (9.0g, 35.2mmol) 的 THF -78°C 溶液中加入 LiHMDS (1.0M 含于 THF, 45mL, 45mmol) 和 HMPA (6mL)。搅拌反应混合物 30 分钟, 然后加入 氰基甲酸甲酯 (3.0g, 35.2mmol)。在 -78°C 下搅拌反应混合物 2 小时, 然后在 30 分钟内升温至 -10°C , 然后用 NH_4Cl (20mL) 淬灭。浓缩反应混合物以除去大部分 THF。然后用 CH_2Cl_2 (2x 100mL) 萃取产物。干燥并浓缩合并的萃取物。用硅胶柱层析法 (醋酸乙酯/己烷, 梯度, 醋酸乙酯从 0% 到 100%) 纯化生成的残余物, 提供目标产物 41 (9.4g, 85%)。

[0321] U: 氰基加成到酮和手性分离:

[0322] 向 41 (2.11g, 6.7mmol) 的 CH_2Cl_2 (30mL) 溶液中加入 ZnI_2 (12.8g, 40.2mmol) 和 Me_3SiCN (5.4mL, 3.99g, 40.2mmol)。搅拌反应混合物过夜。过滤无机固体。用饱和 NaHCO_3 清洗滤出液, 干燥并浓缩。用硅胶柱层析法 (醋酸乙酯/己烷, 梯度, 醋酸乙酯从 0% 到 100%) 纯化生成的残留物, 提供目标产物 42 (2.3g, 83%)。

[0323] 通过手性柱 R01 柱以 5% MEHD 作为洗脱液分离 42 (800mg) 的消旋混合物, 提供 43 (第一峰, 300mg) 和 44 (第二峰, 280mg)。

[0324] V: 氰基还原和环化反应:

[0325] 向 43 (300mg, 0.73mmol) 的 MeOH (6mL) 溶液中加入 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.52g, 2.19mmol) 和 NaBH_4 (220mg, 5.84mmol)。搅拌反应混合物 1 小时, 然后浓缩。用 CH_2Cl_2 (3x 30mL) 清洗残留物。干燥并浓缩合并的 CH_2Cl_2 溶液。以反相 HPLC 纯化残留物, 提供 45 (192mg, 85%)。

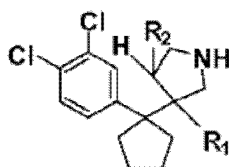
[0326] W: 硼烷还原和 TMS 去保护:

[0327] 向 45 (150mg, 0.47mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入 BH_3 ·THF (1.0M 含于 THF, 4mL, 4.0mmol)。回流加热反应混合物 8 小时, 然后浓缩。用 MeOH (2mL) 对残留物淬灭。去除 MeOH 并加入 CH_2Cl_2 (5mL) 和 TFA (3mL)。搅拌反应混合物 30 分钟, 然后浓缩。以反相 HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 梯度, 在 10 分钟内 MeCN 从 10% 到 100%) 纯化残留物, 提供 30 (112mg, 85%)。

[0328] 接着步骤 V 和 W, 从 43 获得 29。表 5 阐明本发明有代表性化合物的结构, 其中吡咯烷环系统被取代。

[0329] 表 5

[0330]



[0331]

化合物 序号	R ₁	R ₂	通用方法	数据
<u>29</u>	OH	H	S T U V W	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.49 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.27 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.4 Hz, 1 H), 3.36 (m, 3 H), 3.20 (m, 1 H), 3.00 (s, 2H), 2.18 (m, 2 H), 1.98 (m, 3 H), 1.78 (m, 3 H), 1.48 (m, 2 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) 144.50, 133.31, 132.21, 130.91, 129.97, 128.32, 83.66, 56.43, 53.07, 43.57, 34.50, 34.56, 23.99, 23.96; ESI MS+1 <i>m/z</i> 300.
<u>30</u>	OH	H	S T U V W	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.49 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.27 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.4 Hz, 1 H), 3.36 (m, 3 H), 3.20 (m, 1 H), 3.00 (s, 2H), 2.18 (m, 2 H), 1.98 (m, 3 H), 1.78 (m, 3 H), 1.48 (m, 2 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) 144.50, 133.31, 132.21, 130.91, 129.97, 128.32, 83.66, 56.43, 53.07, 43.57, 34.50, 34.56, 23.99, 23.96; ESI MS+1 <i>m/z</i> 300.
<u>31</u>	H	OH	O P Q R	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.37 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.14 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.4 Hz, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 3.09 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 2.67-2.52 (m, 3 H), 2.06-2.02 (m, 1 H), 2.02-1.84 (m, 5 H), 1.87-1.62 (m, 2 H); ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) 143.50, 133.10, 132.41, 130.63, 129.73, 127, 72.21, 55.52, 54.10, 51.75, 47.13, 38.78, 37.09, 35.45, 23.05, 22.97; ESI MS+1 <i>m/z</i> 300.

[0332] 实施例 2

[0333] 体外分析 (单胺摄取测定)

[0334] 测试本发明的化合物对分别从大鼠全脑、下丘脑、纹状体制备的突触体中的血清素 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 和多巴胺 (DA) 的功能性摄取的抑制作用, 和 / 或利用重组人转运体测试本发明的化合物对血清素 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 和多巴胺 (DA) 功能性摄取的抑制作用, 如下文所述。最初按 10 μM 以一式两份地方式测试化合物。为获得充分的抑制曲线, 以 10 种不同浓度进一步以一式两份地方式测试摄取抑制显示为 ≥ 50% 的化合物。然后通过抑制曲线的非线性回归分析测定 IC₅₀ 值 (抑制对照活性 50% 的浓度)。结果总结在如下表 6 中。

[0335] 表 6

[0336]

化合物序号	hSERT (IC ₅₀ nM)	hNET (IC ₅₀ nM)	hDAT (IC ₅₀ nM)
<u>1</u>	++++	+++	++
<u>2</u>	++	++	++
<u>3</u>	+	+	++
<u>4</u>	-	-	+++
<u>5</u>	++	++	++
<u>6</u>	+++	++	++
<u>7</u>	++	++	+++
<u>8</u>	++	++	++
<u>9</u>	+++	+	++
<u>10</u>	++++	++	++
<u>11</u>	++++	+++	+++
<u>12</u>	++++	++++	++
<u>13</u>	++	++	++
<u>14</u>	+++	++	++
<u>15</u>	++	++	++
<u>16</u>	+++	+++	+++
<u>17</u>	+++	+++	++
<u>18</u>	+++	+++	++
<u>19</u>	+++	++	+++
<u>20</u>	+++	++	+++
<u>21</u>	+++	+++	++
<u>22</u>	+++	+++	+++
<u>23</u>	+++	+++	+++
<u>24</u>	++++	++++	+++
<u>25</u>	+++	++	+++
<u>26</u>	++	+++	+++
<u>27</u>	+++	+++	++
<u>28</u>	++	+++	++
<u>29</u>	+++	+++	++
<u>30</u>	++	++	++
<u>31</u>	++	++	++

[0337] +++++ (IC₅₀ < 1nM) ;+++ (IC₅₀ < 10nM) ;++ (IC₅₀ ≤ 100nM) ;+ (100nM < IC₅₀ ≤ 500nM) ;-(IC₅₀ > 500nM)

[0338] 2.1. 大鼠再摄取转运体的血清素功能性摄取测定

[0339] 使用从雄性 Wistar 大鼠皮层分离的置于 0.32M 蔗糖缓冲液中的突触体对 5-HT 摄取进行量化。在受测化合物和 [³H]5- 羟色胺 (血清素 ;0.1 μ Ci/ 点) 存在下, 37°C 时在孔中孵育突触体 (100 μ g 蛋白 / 点) 15 分钟使得它们可以摄取放射性标记的 5-HT。

[0340] 在包含 25mM NaHCO₃、11mM 葡萄糖和 50 μ M 抗坏血酸且 pH 值为 7.4 的 Krebs 缓冲液中制备突触体和 [³H] 血清素。此孵育缓冲液在孵育前进行 5 分钟氧化。在 4°C 时孵育基础对照物 15 分钟, 以避免任何的摄取。该孵育后, 通过 unifilter 96 孔 GFB Packard 板 (其以包含 25mM NaHCO₃ 的 Krebs 缓冲液清洗以消除游离 [³H]- 血清素) 进行过滤从而阻止摄取。然后以采用闪烁液体的微孔板闪烁计数器 (Topcount, Packard) 测量与该 unifilter 上保留的与摄取对应的突触体相关的放射性。在未标记的过量冷配体存在下, 测量非特异性结合。从总结合中减掉非特异性结合获得了特异性结合。

[0341] 参考化合物是米帕明,其以从 10^{-11}M 到 10^{-5}M 的 10 种浓度检测,以获得 IC_{50} 值。参见,Perovics 和 Müller,Arzeim. Forsch. /Drug Res., 45 :1145-1148(1995)。

[0342] 2.2. 人再摄取转运体的血清素功能性摄取测定

[0343] 使用在 HEK-293 细胞中表达的重组人血清素转运体并利用已公布的方法 (Gu H 等人, J. Biol. Chem. 1994, 269(10) :7124-7130) 测定人血清素再摄取转运体的抑制。在测定前,表达人血清素转运体的 HEK-293 细胞被涂覆至板。在 18 至 25°C 下,在 pH 值为 7.1 或 pH 值为 7.4 的改性 HEPES 缓冲液中用细胞预孵育受测化合物和 / 或溶媒 20 分钟,然后加入 65nM [^3H] 血清素进行额外的定时孵育 (10 至 30 分钟)。清洗具有内化 [^3H] 血清素的细胞,使用液体闪烁计数器对摄入细胞的氚量进行计数以确定 [^3H] 血清素的摄取。在包含 $10\text{ }\mu\text{M}$ 氟西汀的对照反应中测量氚的非特异性结合,结果从测定计数中减掉以修正氚的非特异性结合。相对于未抑制的对照反应, [^3H] 血清素摄取减少了 50% 或更多 ($\geq 50\%$),这表明了显著的抑制活性。以 10、1、0.1、0.01 和 $0.001\text{ }\mu\text{M}$ 对化合物进行了筛选。测定的参考化合物是氟西汀,在一个典型的实验中获得它的 IC_{50} 值为 7.1nM 。

[0344] 2.3. 大鼠再摄取转运体的多巴胺功能摄取测定

[0345] 使用于 0.32M 蔗糖缓冲液中从雄性 Wistar 大鼠纹状体分离的突触体对多巴胺摄取进行量化。在受测化合物和 [^3H]-多巴胺 ($0.1\text{ }\mu\text{Ci}$ / 点) 存在下, 37°C 时孵育突触体 ($20\text{ }\mu\text{g}$ 蛋白 / 点) 15 分钟使得它们可以摄取放射性标记的多巴胺。此实验在深孔中进行。

[0346] 在包含 25mM NaHCO_3 、 11mM 葡萄糖和 $50\text{ }\mu\text{M}$ 抗坏血酸且 pH 值为 7.4 的 Krebs 缓冲液中制备突触体和 [^3H]-多巴胺。此孵育缓冲液在孵育前进行 5 分钟氧化。在 4°C 时孵育基础对照物 15 分钟,以避免任何的摄取。该孵育后,通过 unifilter 96 孔 GFB Packard 板 (其以包含 25mM NaHCO_3 的 Krebs 缓冲液清洗以消除游离 [^3H]-多巴胺) 进行过滤从而阻止摄取。然后以采用闪烁液体的微孔板闪烁计数器 (Topcount, Packard) 测量与该 unifilter 上保留的与摄取对应的突触体相关的放射性。

[0347] 参考化合物是 GRB12909,其以从 10^{-11}M 到 10^{-6}M 的 8 种浓度检测,以获得 IC_{50} 值。参见, Jankowsky 等人, J. Neurochem. 1986, 46 :1272-1276)。

[0348] 2.4. 人再摄取转运体的多巴胺功能摄取测定

[0349] 使用在 CHO-K1 或者 HEK-293 细胞中表达的重组人多巴胺转运体并利用已公布的方法 (Pristupa, Z. B. 等人, Mol. Pharmacol. 45 :125-135, 1994) 测定人多巴胺再摄取转运体的抑制。在测定前,表达重组人多巴胺转运体的 CHO-K1 或者 HEK-293 细胞被涂覆至板。在 18 至 25°C 下,在 pH 值为 7.1 或 pH 值为 7.4 的改性 HEPES 缓冲液中用细胞预孵育受测化合物和 / 或溶媒 20 分钟,然后加入 50nM [^3H] 多巴胺进行额外的定时孵育 (10 至 30 分钟)。清洗细胞以去除未内化的 [^3H] 多巴胺,然后将细胞裂解,使用液体闪烁计数器对裂解液中的氚量进行测量以确定 [^3H] 多巴胺的摄取。在包含 $10\text{ }\mu\text{M}$ 诺米芬辛的对照反应中测量氚的非特异性结合,结果从测定计数中减掉以修正氚的非特异性结合。相对于未抑制的对照反应, [^3H] 多巴胺摄取减少了 50% 或更多 ($\geq 50\%$),这表明了显著的抑制活性。以 10、1、0.1、0.01 和 $0.001\text{ }\mu\text{M}$ 对化合物进行了筛选。测定的参考化合物是诺米芬辛,在一个典型的实验中获得它的 IC_{50} 值为 11nM 。

[0350] 2.5. 大鼠再摄取转运体的去甲肾上腺素功能摄取测定

[0351] 使用从雄性 Wistar 大鼠下丘脑分离的置于 0.32M 蔗糖缓冲液中的突触体对去甲

肾上腺素摄取进行量化。在受测化合物和 $[^3\text{H}]$ -去甲肾上腺素 ($0.1 \mu\text{Ci}/\text{点}$) 存在下, 37°C 时孵育突触体 ($100 \mu\text{g}$ 蛋白 / 点) 20 分钟使得它们可以摄取放射性标记的去甲肾上腺素。此实验在深孔中进行。

[0352] 在包含 25mM NaHCO_3 、 11mM 葡萄糖和 $50 \mu\text{M}$ 抗坏血酸且 pH 值为 7.4 的 Krebs 缓冲液中制备突触体和 $[^3\text{H}]$ -去甲肾上腺素。此孵育缓冲液在孵育前进行 5 分钟氧化。在 4°C 时孵育基础对照物 20 分钟, 以避免任何的摄取。该孵育后, 通过 unifilter 96 孔 GFB Packard 板 (其以包含 25mM NaHCO_3 的 Krebs 缓冲液清洗以消除游离 $[^3\text{H}]$ -去甲肾上腺素) 进行过滤从而阻止摄取。然后以采用闪烁液体的微孔板闪烁计数器 (Topcount, Packard) 测量与该 unifilter 上保留的与摄取对应的突触体相关的放射性。

[0353] 参考化合物是普罗替林, 其以从 10^{-11}M 到 10^{-5}M 的 13 种浓度检测, 以获得 IC_{50} 值。参见, Perovics 和 Müller, *Arzeim. Forsch. / Drug Res.*, 45:1145-1148 (1995)。

[0354] 2.6. 人再摄取转运体的去甲肾上腺素功能摄取测定

[0355] 使用在 HEK-293 或者 MDCK 细胞中表达的重组人去甲肾上腺素转运体并利用已公布的方法 (Galli A 等人, *J. Exp. Biol.* 198:2197-2212, 1995) 测定人去甲肾上腺素再摄取转运体的抑制。在测定前, 细胞被涂覆至板。在 18 至 25°C 下, 在 pH 值为 7.1 或 pH 值为 7.4 的改性 HEPES 缓冲液中用细胞预孵育受测化合物和 / 或溶媒 20 分钟。该预孵育之后, 加入 25nM $[^3\text{H}]$ 去甲肾上腺素进行额外的定时孵育 (10 至 20 分钟)。清洗细胞以去除未内化的 $[^3\text{H}]$ 去甲肾上腺素, 然后将细胞裂解, 使用液体闪烁计数器对裂解液中的氚量进行测量以确定 $[^3\text{H}]$ 去甲肾上腺素的摄取。在包含 $10 \mu\text{M}$ 米帕明 (或 $10 \mu\text{M}$ 尼索西汀) 的对照反应中测量氚的非特异性结合, 结果从测定计数中减掉以修正氚的非特异性结合。相对于未抑制的对照反应, $[^3\text{H}]$ 去甲肾上腺素摄取减少了 50% 或更多 ($\geq 50\%$), 这表明了显著的抑制活性。以 10 、 1 、 0.1 、 0.01 和 $0.001 \mu\text{M}$ 对化合物进行了筛选。测定的参考化合物是地昔帕明和尼索西汀, 分别在典型的实验中获得它们的 IC_{50} 值为 1.9nM 和 5.3nM 。

[0356] 在表 6 中, 化合物的序号对应上文实施例中所用的化合物的序号。此外, 在表 6 中使用了如下缩写: SERT (血清素转运体)、NET (去甲肾上腺素转运体) 以及 DAT (多巴胺转运体)。

[0357] 上述结果表明, 本发明的化合物显示出对 NE、DA 和 / 或 5-HT 神经元摄取的强效抑制, 而且与现有的各种治疗药物中所见的效力比较, 其效力更大。例如, 批准且上市的药物的报道效力 (IC_{50} 或 K_i 值) 包括: 氟西汀 (PROZAC[®]), 对人 5-HT 再摄取转运体的抑制为 7nM ; 哌醋甲酯 (RITALIN[®]), 对多巴胺和去甲肾上腺素再摄取转运体的抑制分别为 193nM 和 38nM (Eshleman 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 289:877-885); 阿米替林 (ELAVIL[®]), 对人去甲肾上腺素和血清素再摄取转运体的抑制分别为 63nM 和 67nM ; 以及文拉法辛 (EFFEXOR[®], 所谓的血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)), 对人血清素和去甲肾上腺素再摄取转运体的抑制分别为 145nM 和 1420nM (Vaishnavi 等人, *Biol. Psychiatry.* 2004, 55:320-322)。本发明的化合物显示的 NE、DA 和 / 或 5-HT 神经元摄取的多种抑制使得临床医生能够通过同时并在相同的剂量范围内提升大脑中各种单胺的水平而无需逐步添加单独的药物来更有效地治疗 CNS 紊乱, 包括但不限于情感障碍、脑功能紊乱、焦虑症、神经性疼痛和偏头疼或偏头痛。

[0358] 实施例 3

[0359] 离体结合测定

[0360] 化合物外周给药之后中枢去甲肾上腺素 (NA)、5-HT 和多巴胺 (DA) 转运位点的受体占用分别利用 [³H] 尼索西汀、[³H] 西酞普兰和 [³H]WIN35428 结合进行测定。使用液体闪烁计数来量化放射性。

[0361] 3.1. 方法

[0362] 用溶媒或化合物以口服方式按照 4 个剂量水平对 C57BL/6 小鼠 (25-30g) 给药。治疗 60 分钟后处死小鼠。移除整个大脑且剖出皮层和纹状体,然后冻结在干冰上。以 -20℃ 保存脑组织直到测定的当天。分别冻结来自每个半球的皮层。一个用来测定 NA 转运位点的占用而另一个用来测定 5-HT 转运位点的占用。纹状体被用于测定 DA 转运位点的占用。

[0363] 3.2. 膜的制备

[0364] 在冰冷的测定缓冲液中,使用紧配合的玻璃/Teflon 均质机分别对纹状体或来自每个半球的额叶皮层进行均质化,并立即用于结合测定。

[0365] [³H] 西酞普兰结合至小鼠脑中的 5-HT 转运体 (SERT) 位点

[0366] 在 27℃ 下以 50 μl 单一浓度为 1.3nM 的 [³H] 西酞普兰和 50 μl 缓冲液 (总结合) 或 50 μl 帕罗西汀 (0.5 μM; 非特异性结合) 孵育皮质膜 (400 μl; 相当于 1.25mg 湿重的组织/管) 1 小时。对于每一个动物,用三个管测定总结合并用三个管测定非特异性结合。

[0367] [³H] 尼索西汀结合至小鼠脑中的去甲肾上腺素转运体 (NET) 位点

[0368] 在 4℃ 下以 50 μl 单一浓度为 0.6nM 的 [³H] 尼索西汀和 50 μl 缓冲液 (总结合) 或 50 μl 马咧啉 (1 μM; 非特异性结合) 孵育皮质膜 (400 μl; 相当于 6.0mg 湿重的组织/管) 4 小时。对于每一个动物,用三个管测定总结合并用三个管测定非特异性结合。

[0369] [³H]WIN 35428 结合至小鼠脑中的 DA 转运体 (DAT)

[0370] 在 4℃ 下以 25 μl 单一浓度为 24nM 的 [³H]WIN 35428 和 25 μl 缓冲液 (总结合) 或 25 μl GBR12935 (1 μM; 非特异性结合) 孵育纹状体膜 (200 μl; 相当于 2mg 湿重的组织/管) 2 小时。对于每一个动物,用两个管测定总结合并用两个管测定非特异性结合。

[0371] 真空下通过采用 Skatron 细胞收割机预浸在 0.5% 的 PEI 中的 Skatron11731 过滤器过滤回收膜结合放射线。用冰冷的磷酸盐缓冲液快速清洗过滤器并通过液体闪烁计数 (1ml Packard MV Gold 闪烁器) 测定放射线 (dpm)。

[0372] 3.3. 数据分析

[0373] 从每个动物的平均总结合 (dpm) 减去平均非特异性结合 (dpm) 生成特异性结合 (dpm) 的值。数据被作为平均特异性结合 (dpm) 并作为以 100% 计的溶媒处理的对照物的百分率。

[0374] 3.4. 结果总结

[0375] 为本发明选定的化合物生成离体 SERT、NET 和 DAT 结合/受体占用数据。结果表明,这些化合物表现出不同的 SERT、NET 和 DAT 抑制率。

[0376] 实施例 4

[0377] 体内分析

[0378] 4.1. 大鼠强迫游泳实验

[0379] 检测抗抑郁活性的方法遵循 Porsolt 等人描述 (Eur. J. Pharmacol., 47, 379-391,

1978) 的并由 Lucki 等人修改 (Psychopharm., 121, 66-72, 1995) 的方法。被强迫在其无法逃脱的环境中游泳的大鼠迅速变得不动。抗抑郁药减少不动的时间。此外, 在实验中选择性抑制去甲肾上腺素 (NE) 和血清素 (5-HT) 摄取的抗抑郁药产生不同模式的动态行为。选择性 NE 再摄取抑制剂通过增加攀爬行为而减少不动行为, 而选择性 5-HT 再摄取抑制剂通过增加游泳行为而减少不动行为。

[0380] 实验第一天, 分别将大鼠放置在含 22cm 水 (25℃) 的圆柱体 (高 = 40cm, 直径 = 20cm) 中 15 分钟 (时段 1), 然后, 24 小时后放回水中测试 5 分钟 (时段 2)。录制这两时段并且测量在 5 分钟测试期间不动的持续时间以及游泳和攀爬行为。每组测试 12 只大鼠。实验以盲检方式进行。通常以 3 个剂量 (1-30mg/kg) 评估化合物, 口服给药 2 次: 实验 (时段 2) 前 24 小时以及 30-60 分钟, 并且与溶媒对照组作比较。相同的实验条件下给药的地昔帕明 (20mg/kg i. p.) 被用来作为阳性参考物。

[0381] 通过单因素方差分析 (ANOVA) 分析数据, 适宜时进行事后比较。如果 $p < 0.05$, 认为效果显著。数据都表示为均值和标准误差均值 (s. em.)。受测化合物表现出抗抑郁样作用, 其口服最小有效剂量 (MED) 范围为 10-30mg/kg。这些化合物所产生不动行为的减少似乎缘于表明混合转运体活性 (SNRI 性质) 的游泳和攀爬行为的增多。

[0382] 4.2. 小鼠悬尾实验

[0383] 检测抗抑郁活性的方法遵循 Stéru 等人描述 (Psychopharmacology, 85, 367-370, 1985) 的方法。被悬尾的啮齿类动物迅速变得不动。抗抑郁药减少不动的持续时间。

[0384] 使用与 Stéru 等人开发的设备 (Prog. Neuropsychopharmacol. Exp. Psychiatry, 11, 659-671, 1987) 类似的计算机化设备 (Med-Associates Inc.) 自动记录动物的行为 5 分钟。各组测试十到十二只小鼠。实验以盲检方式进行。通常以 3 个剂量 (1-30mg/kg) 评估化合物, 口服给药 1 次: 实验前 30-60 分钟, 并且与溶媒对照组作比较。相同的实验条件下给药的地昔帕明 (100mg/kg) 被用来作为阳性参考物。

[0385] 通过单因素方差分析 (ANOVA) 分析数据, 适宜时进行事后比较。如果 $p < 0.05$, 认为效果显著。数据都表示为均值和标准误差均值 (s. em.)。结果显示, 受测化合物表现出抗抑郁样性质 (即显著减少的不动时间), 其口服最小有效剂量范围为 3-30mg/kg。

[0386] 4.3. 自发活动

[0387] 为了确保化合物对不动时间的影响无关于对基准运动活动的一般的刺激作用, 使用光电池监视笼 (Med-Associates Inc.) 对自发活动进行了评估。每个实验室配备了红外光光束来测量动物的运动。测量水平和垂直活动。

[0388] 用溶媒或受测化合物对大鼠或小鼠进行预处理, 并放回原笼 (home cage) 中, 接着将它们分别放置在运动笼 (locomotor cage) 中, 并以 5 分钟的时间间隔对活动进行长达 60 分钟的监测。

[0389] 通过单因素方差分析 (ANOVA) 分析数据, 适宜时进行事后比较。如果 $p < 0.05$, 认为效果显著。数据都表示为均值和标准误差均值 (s. em.)。施以悬尾实验中有效的剂量, 观察表明基准运动活动没有改变或减少, 这表明抗抑郁样活性不是缘于一般的刺激作用。

[0390] 实施例披露的特定的实施方式意在说明本发明的几个方面而非对本发明范围的限制, 而且任何功能性等同的实施方式都在本发明的范围内。事实上, 除了本文所显示的和所述的之外, 对本发明进行的各种修改对本领域的技术人员而言都将是显而易见的, 而

且该种修改欲落在所附权利要求的范围之内。