

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480024029.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 9 月 27 日

[11] 公开号 CN 1838951A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

[22] 申请日 2004.10.1

[21] 申请号 200480024029.8

[30] 优先权

[32] 2003.10.3 [33] EP [31] 03103671.8

[86] 国际申请 PCT/EP2004/052392 2004.10.1

[87] 国际公布 WO2005/032547 英 2005.4.14

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.21

[71] 申请人 索尔瓦药物有限公司

地址 荷兰韦斯普

[72] 发明人 J·A·J·登哈尔托赫 S·戴维

D·雅斯朗

G·J·M·范沙伦贝格

H·H·范斯特伊芬贝赫

T·图因斯特拉

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 宁家成

权利要求书 3 页 说明书 14 页

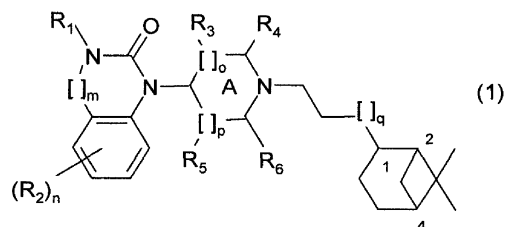
[54] 发明名称

作为人类 ORL1 受体激动剂的双环 [3.1.1]

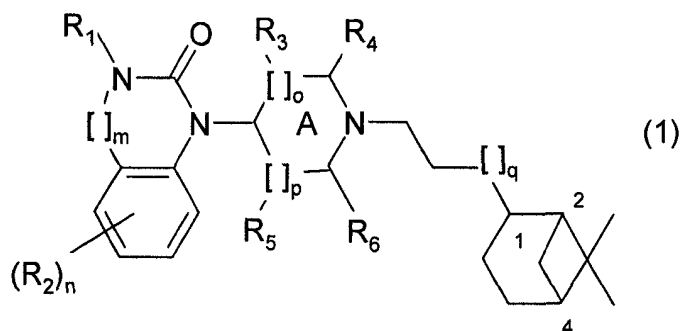
庚烷取代的苯并咪唑酮和喹唑啉酮衍生物

[57] 摘要

本发明涉及一组氢化诺卜醇取代的苯并咪唑酮和喹唑啉酮衍生物，其为人类 ORL1 (伤害感受蛋白) 受体的激动剂。本发明还涉及这些化合物的制备，含有药理学活性量的这些新苯并咪唑酮和喹唑啉酮衍生物中的至少一种作为活性成分的药物组合物，以及这些药物组合物在治疗涉及 ORL1 受体的病症中的用途。本发明涉及通式 (1) 的化合物：图中的符号具有说明书中所给出的含义。



1. 通式(1)的化合物:



其中:

R_1 代表 H, 烷基 (1-6C), 烷基 (1-3C) 环烷基 (3-6C), 烷氧羰基 (2-7C) 或酰基 (2-7C),

$[]_m$ 表示 $-(CH_2)_m-$, 其中 m 是 0 或 1,

R_2 代表卤素, CF_3 , 烷基 (1-6C), 烷基 (1-3C) 环烷基 (3-6C), 苯基, 氨基, 氨基烷基 (1-3C), 烷基 (1-3C) 氨基, 二烷基 (1-3C) 氨基, 氰基, 氰基烷基 (1-3C), 羟基, 羟烷基 (1-3C), (1-3C) 烷氧基, OCF_3 , 酰基 (2-7C), 三氟乙酰基, 氨基羧基, (1-3C) 烷基磺酰基或三氟甲基磺酰基, 和 n 是 0-4 的整数, 条件是当 n 是 2, 3 或 4 时, R_2 取代基可以是相同或不同的,

A 是饱和或部分不饱和的环,

$[]_o$ 和 $[]_p$ 分别代表 $-(CH_2)_o-$ 和 $-(CH_2)_p-$, 条件是当 A 是部分不饱和的环时还可能是 $-CH-$, 且 o 和 p 独立地是 0, 1 或 2,

R_3 , R_4 , R_5 和 R_6 独立地代表氢, 烷基 (1-3C), 烷基 (1-3C)-环烷基 (3-6C), CH_2OH , 或者 (R_3 和 R_5) 或 (R_3 和 R_6) 或 (R_4 和 R_5) 或 (R_4 和 R_6) 一起可以形成 1 到 3 个碳原子的亚烷基桥, 条件是当 o 是 2 时, R_3 是氢, 以及当 p 是 2 时, R_5 是氢,

$[]_q$ 表示 $-(CH_2)_q-$, 其中 q 是 0 到 2 的整数,

其所有的立体异构体, 以及药理学可接受的盐和前体药物, 前体药物是式(1)化合物的衍生物, 其中存在可在给药后容易地除去的基团, 例如脒, 烯胺, 曼尼希碱, 羟基亚甲基衍生物, 0-(酰氧基亚甲基氨基甲酸酯)衍生物, 氨基甲酸酯, 酯, 酰胺或烯氨酮。

2. 权利要求1所述的通式(1)的化合物, 其中

A 是饱和的环,

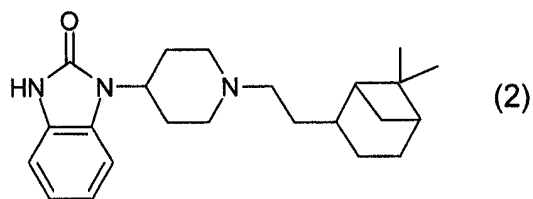
R_1 代表氢, 烷基(1-3C), 或酰基(2-4C),

R_3 , R_4 , R_5 和 R_6 独立地代表氢或烷基(1-3C), 或者(R_3 和 R_5)或(R_3 和 R_6)或(R_4 和 R_5)或(R_4 和 R_6)一起可以形成具有1到3个碳原子的亚烷基桥, 条件是当 o 是2时, R_3 是氢, 和当 p 是2时, R_5 是氢, 且 R_2 , m , n , o , p 和 q 具有权利要求1中所给出的含义。

3. 权利要求1所述的通式(1)的化合物, 其中:

A 是饱和的环, $m=0$, $n=0$ 或 1, $o=1$, $p=1$, $q=0$, $R_1=H$ 或乙酰基, R_2 代表卤素, CF_3 , 烷基(1-3C), 氨基, 羟基, 氰基, OCH_3 或 OCF_3 , R_3 , R_4 , R_5 和 R_6 独立地代表氢或烷基(1-2C), 或者(R_4 和 R_6)一起可以形成具有1到2个碳原子的亚烷基桥。

4. 具有通式(2)的权利要求1所述的化合物和其立体异构体:



5. 药物组合物, 包含药理学活性量的至少一种权利要求1-4中任一项所述的化合物。

6. 用作药物的权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其盐。

7. 权利要求 1-4 中任一项所述的化合物在制备用于治疗涉及 ORL1 受体的障碍,或可以通过那些受体的控制被治疗的障碍的药物组合物中的用途。

8. 权利要求 6 所述的用途,其特征在于所述的病症是急性和慢性疼痛状况,中枢神经系统障碍,尤其是但不局限于改善下列疾病的症状:焦虑和紧张障碍,抑郁,各种形式的癫痫,中风,以认知和记忆的损伤为特征的障碍如阿尔兹海默病,克-雅氏病,亨廷顿病,帕金森病,神经复原(外伤后脑病变);急性脑或脊髓损伤,与物质有关的障碍,包括物质使用障碍(如依赖性和滥用)和物质诱导的障碍(如物质戒除);进食障碍例如神经性厌食症和神经性贪食症,肥胖;胃肠障碍,特别是过敏性肠综合征,炎症性肠病(局限性回肠炎和溃疡性结肠炎),尿路炎症,以水分保持/排泄或盐排泄不平衡为特征的肾障碍;心血管障碍如心肌梗塞,心律失常,高血压,血栓形成,贫血症,动脉硬化,心绞痛,皮肤病如荨麻疹,红斑狼疮和瘙痒;眼科障碍例如青光眼;呼吸障碍,包括咳嗽,慢性阻塞性肺病,支气管炎和囊性纤维化;免疫系统疾病,和病毒感染。

作为人类 ORL1 受体激动剂的双环[3.1.1]庚烷取代的
苯并咪唑酮和喹唑啉酮衍生物

本发明涉及一组氢化诺卜醇取代的苯并咪唑酮和喹唑啉酮衍生物，其为人类 ORL1 (伤害感受蛋白) 受体的激动剂。本发明还涉及这些化合物的制备，含有药理学活性量的这些新苯并咪唑酮和喹唑啉酮衍生物中的至少一种作为活性成分的药物组合物，以及这些药物组合物在治疗涉及 ORL1 受体的病症中的用途。

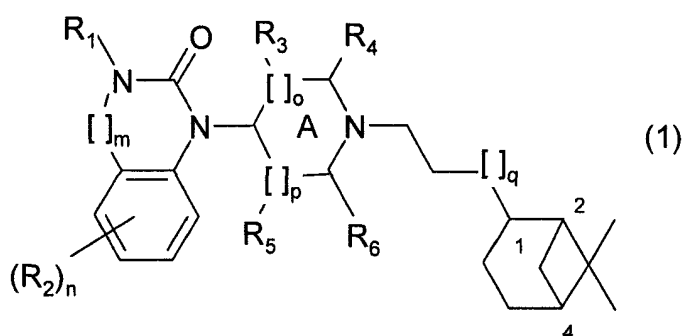
‘类阿片样物质受体 1’ (ORL1) 受体从人类 cDNA 库中鉴别出来。已确定这种 ‘孤儿受体’ 与 μ -、 κ -和 δ -阿片样物质受体具有近的同源性 (Mollereau 等人, FEBS Lett., 341, 33-38, 1994; Bunzow 等人, FEBS Lett., 347, 284-288, 1994)。尽管其与阿片样物质受体具有接近的序列和结构相似性，但传统的阿片样物质受体配体不与 ORL1 受体相互作用。在 1995 年，从脑的提取物中提纯得到了一种 17-氨基酸神经肽，随后其被证明是 G 蛋白耦合的 ORL1 受体的天然配体 (Reinscheid 等人, Science, 270, 792-794, 1995; Meunier 等人, Nature, 377, 532-535, 1995)。这种肽被命名为 orphanin FQ 或伤害感受蛋白，它不与三个传统的阿片样物质受体结合。这些发现引发了对于 ORL1 受体的功能性作用和其新配体的深入研究。这导致了数百篇文献的公开，包括一些综述 (见例如, Grond 等人, Anaesthesist, 51, 996-1005, 2002)，和许多专利申请，其中描述了在药效和选择性 (ORL-1 对 μ -阿片剂) 方面不同的肽和非肽配体。由于 μ -阿片剂受体广泛地分布于全身，缺少选择性可导致一系列不希望的类阿片剂的副作用，例如镇静，呼吸压抑，耐受性和依赖性 (Drug News Perspect, 14, 335, 2001)。六篇与 ORL1 有关的专利申请涉及苯并咪唑酮衍生物：WO 98/54168, WO 99/36421, WO 00/006545, WO 00/08013, WO 01/39775 和 US 20020128288。

与本发明最接近的现有技术是 WO 01/39775。然而，其中所描述的苯并咪唑酮衍生物似乎不能满足对于有用的基于 ORL1 的治疗剂通常被认为重要的标准。它们的特点在于：

- (1) 温和的药效 (与 ORL1 受体亲合性在 166-1252 nM 的范围内)；
- (2) 没有对 μ -阿片剂受体的选择性 (亲合性在 19-457 nM 的范围)；
- (3) 没有口服后有效性的证据，和
- (4) 没有 CNS-有效性的证据。

令人惊讶地，现已发现在一系列氢化诺卜醇基取代的苯并咪唑酮和喹唑啉酮衍生物中，一组化合物显示出具有非常高的对人类 ORL1 受体的亲合性。而且，这些化合物显示了相对于 μ -阿片剂受体出色的 ORL1 受体选择性，口服给药后可容易地起效并可通过血脑屏障。

本发明涉及通式 (1) 的化合物：



其中：

R_1 代表 H，烷基 (1-6C)，烷基 (1-3C) 环烷基 (3-6C)，烷氧羰基 (2-7C) 或酰基 (2-7C)，

$[]_m$ 表示 $-(CH_2)_m-$ ，其中 m 是 0 或 1，

R_2 代表卤素， CF_3 ，烷基 (1-6C)，烷基 (1-3C) 环烷基 (3-6C)，苯基，氨基，氨基烷基 (1-3C)，烷基 (1-3C) 氨基，二烷基 (1-3C) 氨基，氰基，氰基烷基 (1-3C)，羟基，羟烷基 (1-3C)，(1-3C) 烷氧基， OCF_3 ，酰基 (2-7C)，三氟乙酰基，氨基羧基，(1-3C) 烷基磺酰基或三氟甲基磺酰基，和 n 是 0-4 的整数，条件是当 n 是 2, 3 或 4 时， R_2 取代基可以是相同或不同的，

A 是饱和或部分不饱和的环，

$[]_o$ 和 $[]_p$ 分别代表 $-(CH_2)_o-$ 和 $-(CH_2)_p-$ ，条件是当 A 是部分不饱和的环时还可能是 $-CH-$ ，且 o 和 p 独立地是 0, 1 或 2，

R_3 , R_4 , R_5 和 R_6 独立地代表氢，烷基 (1-3C)，烷基 (1-3C)-环烷基 (3-6C)， CH_2OH ，或者 (R_3 和 R_5) 或 (R_3 和 R_6) 或 (R_4 和 R_5) 或 (R_4 和 R_6) 一起可以形成 1 到 3 个碳原子的亚烷基桥，条件是当 o 是 2 时， R_3 是氢，以及当 p 是 2 时， R_5 是氢，

$[]_q$ 表示 $-(CH_2)_q-$ ，其中 q 是 0 到 2 的整数，

和药理学可接受的盐和其前体药物。

具有式 (1) 的所有化合物，消旋体，非对映体混合物和单独的立体异构体都属于本发明。因此其中在潜在的不对称碳原子上的取代基是 R-构型或 S-构型的化合物都属于本发明。前体药物，即当通过任何已知途径对人给药后代谢为式 (1) 化合物的化合物，也属于本发明。特别地，本发明涉及具有一级或二级氨基或羟基的化合物。这样的化合物可以与有机酸反应得到具有式 (I) 的化合物，其中存在另外的、可在给药后容易地除去的基团，例如但不限于脒，烯胺，曼尼希碱，羟基亚甲基衍生物，O-(酰氧基亚甲基氨基甲酸酯) 衍生物，氨基甲酸酯，酯，酰胺或烯氨酮。前体药物是一种非活性化合物，当被吸收时其转变为活性的形式 (Medicinal Chemistry: Principles and Practice, 1994, ISBN 0-85186-494-5, F. D. King 编, 第 216 页)。

本发明特别涉及具有式 (1) 的化合物，其中：

A 是饱和的环，

R_1 代表氢，烷基 (1-3C)，或酰基 (2-4C)，

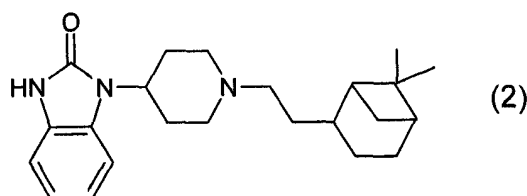
R_3 , R_4 , R_5 和 R_6 独立地代表氢或烷基 (1-3C)，或者 (R_3 和 R_5) 或 (R_3 和 R_6) 或 (R_4 和 R_5) 或 (R_4 和 R_6) 一起可以形成具有 1 到 3 个碳原子的亚烷基桥，条件是当 o 是 2 时， R_3 是氢，和当 p 是 2 时， R_5 是氢，且 R_2 , m, n, o, p 和 q 具有上面所给出的含义。

更特别地，本发明涉及具有式 (1) 的化合物，其中：

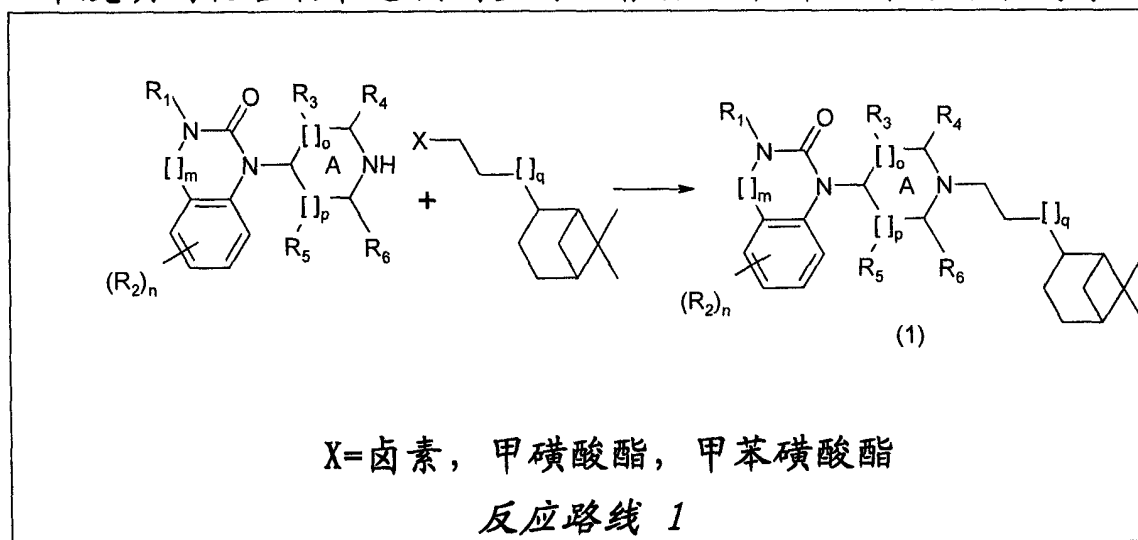
A 是饱和的环， $m=0$ ， $n=0$ 或 1， $o=1$ ， $p=1$ ， $q=0$ ， $R_1=H$ 或乙酰基， R_2 代表卤素， CF_3 ，烷基 (1-3C)，氨基，羟基，氰基， OCH_3 或 OCF_3 ， R_3 ,

R_4 , R_5 和 R_6 独立地代表氢或烷基(1-2C), 或者(R_4 和 R_6)一起可以形成具有 1 到 2 个碳原子的亚烷基桥。

更优选的是具有式(2)的化合物和其所有立体异构体。



本发明的化合物和它们的盐可以根据以下所述的通用路线得到。



该通用路线的原料化合物是如下得到的：

苯并咪唑酮 ($m=0$) 可以根据描述于 J. Med. Chem., 30, 814-819, 1987 和 WO 99/36421 (Pfizer) 中的方法合成。喹唑啉酮 ($m=1$) 可以根据 Chem. Pharm. Bull., 33, 1116-1128, 1985 合成。

具有离去基团 X (卤素, 甲磺酸酯, 甲苯磺酸酯) 的氢化诺卜醇衍生物可以由相应的醇按照标准方法合成。相应的醇可以如下合成：

- 对于 $q=0$ 的顺式类似物, 由 (-)- β -蒎烯开始合成, 如 J. Amer. Chem. Soc., 68, 638, 1946 和 US 专利 2,427,343 和 2,427,345 所述

- 对于 $q=0$ 的反式类似物,由反式-桃金娘烷醇开始合成,如 Bull. Soc. Chim. Fr., 196, 1958 所述,或通过一种略作改变的方法(醇的溴化,氰基替代,转化为乙基酯和还原成所需要的醇)合成

- 对于 $q=1$ 或 2 的顺式和反式类似物,通过如 $q=0$ 的反式类似物合成所述的一轮或两轮类似的同系化方法,由反式-桃金娘烷醇合成。

药学可接受的盐可以用本领域熟知的标准方法得到,例如通过将本发明的化合物与适宜的酸,例如无机酸如盐酸,或有机酸混合。

通式(1)的本发明化合物及其盐具有 ORL1 激动剂活性。它们可用于治疗其中涉及 ORL1 受体的病症,或可以通过 ORL1 受体的控制来治疗的病症。例如可用于急性和慢性疼痛状况,中枢神经系统障碍,尤其是但不局限于改善下列疾病的症状:焦虑和紧张障碍,抑郁,各种形式的癫痫,中风,以认知和记忆的损伤为特征的障碍如阿尔兹海默病,克-雅氏病,亨廷顿病,帕金森病,神经复原(外伤后脑病变);急性脑或脊髓损伤,与物质有关的障碍,包括物质使用障碍(如依赖性和滥用)和物质诱导的障碍(如物质戒除);进食障碍例如神经性厌食症和神经性贪食症,肥胖;胃肠障碍,特别是过敏性肠综合征,炎症性肠病(局限性回肠炎和溃疡性结肠炎),尿路炎症,以水分保持/排泄或盐排泄不平衡为特征的肾障碍;心血管障碍如心肌梗塞,心律失常,高血压症,血栓形成,贫血症,动脉硬化,心绞痛,皮肤病如荨麻疹,红斑狼疮和瘙痒;眼科障碍例如青光眼;呼吸障碍,包括咳嗽,慢性阻塞性肺病,支气管炎和囊性纤维化;免疫系统疾病,和病毒感染。

本发明化合物的体外和体内 ORL1 受体激动剂性质使用以下所述的方法确定。

与人类 ORL1 受体的亲合性

所述化合物对人类 ORL1 受体的亲合性用 Ardati 等人, Mol. Pharmacol., 51, 816, 1997 所述的体外受体结合试验确定。简要地说,膜制备物是由人的 ORL1 受体在其中被稳定地表达的 CHO(中国仓鼠卵巢)细胞得到的。将膜用 [3 H]-伤害感受蛋白在没有试验化合物存在或在适宜的缓冲液中稀释成不同浓度的试验化合物存在下培养。

非特异性的结合定义为在 10^{-6} M 伤害感受蛋白存在下的残留结合。通过 Packard GF/B 玻璃纤维过滤器过滤, 使用 Packard 细胞收集器, 用冰冷的缓冲液洗涤数次, 进行结合放射性与游离放射性的分离。用闪烁计数器 (Topcount, Packard), 使用液体闪烁混合剂 (Microscint 0, Packard) 测定结合放射性。将测定的放射性对置换的试验化合物浓度做图, 并通过四参数逻辑回归计算置换曲线, 得到 IC_{50} 值, 即 50% 的放射性配体被置换时的替换化合物浓度。亲合性 pK_i 值通过用放射性配体浓度校正 IC_{50} 值计算, 且其对人的 ORL1 受体的亲合性按照 Cheng-Prusoff 方程式计算:

$$pK_i = -\log (IC_{50} / (1 + S/K_d))$$

其中 IC_{50} 如上所述, S 为试验中所使用的 $[^3H]$ -伤害感受蛋白浓度, 以 mol/L 表示 (典型地 0.2 nM), 而 K_d 为 $[^3H]$ -伤害感受蛋白与人 ORL1 受体 (0.4 nM) 的平衡离解常数。

本发明的化合物在如上所述的结合试验中具有对 ORL1 受体的高亲合性。该性质使它们可用于治疗其中涉及 ORL1 受体的病症, 或可通过这些受体的控制来治疗的病症。

与 μ -阿片剂受体的亲合性

化合物与 μ -阿片剂受体的亲合性用 Childers 等人, Eur. J. Pharm, 55, 11, 1979 所述的体外受体结合试验确定。简要地说, 膜制备物由人的 μ -阿片剂受体在其中被稳定地表达的 CHO-细胞得到, 并用 $[^3H]$ -纳洛酮在没有试验化合物存在或在适宜的缓冲液中稀释成 10 μ M 往下至 0.1 nM 的浓度范围的试验化合物存在下培养。非特异性的结合定义为在 10^{-7} M 酒石酸利瓦洛凡存在下的残留结合。如上所述进行结合放射性与游离放射性的分离, 且化合物的亲合性以类似方式, 用 1nM 的 $[^3H]$ -纳洛酮浓度 (S) 和 1.3 nM 的 K_d 值计算。

在如上所述的结合试验中, 本发明的大部分化合物具有低的 μ -阿片剂受体亲合性: 典型地比它们与 ORL1 受体的亲合性低 100 倍。因此它们不会引起不希望的、已知用阿片剂例如吗啡会发生的副作用。

体外 ORL1 受体激动活性

G 蛋白耦合的 ORL1 受体的活化会抑制腺苷酸环化酶的活性并降低第二信使 cAMP 的细胞内浓度。使用 Jenck 等人, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 97, 4938-4943, 2000 所描述的试验方法测定所述化合物在 ORL1 受体上的活性。它们被证明是有效的激动剂, 其 pEC_{50} -值与它们的 pK_i 值相匹配。

体内 ORL1 受体激动活性

在如 Molewijk 等人, Psychopharmacology, 117, 32-40, 1995 中所描述的有条件的超声损伤发声方法中, 腹膜内和/或口服给药后本发明的化合物显示出具有高的活性。这不仅证明了所述化合物在口服给药后具有良好的生物利用度, 而且证明它们可通过血脑屏障。在此试验中, 肽伤害感受蛋白也是活性的, 但需要直接在脑中给药(通过脑室内注射)才能证明其作用。

具体的合成实施例

实施例 1 的合成(见以下的表):

步骤 1. 将(-)-顺式氢化诺卜醇(20 克, 0.12 摩尔)和三乙胺(41.6 毫升, 0.30 摩尔)在二氯甲烷(150 毫升)中的溶液冷却到 0℃, 并在冰冷却下滴加甲磺酰氯(11.2 毫升, 0.15 摩尔)在二氯甲烷(50 毫升)中的溶液。在室温下搅拌 16 小时后, 加入 HCl 溶液(1N, 100 毫升)。将水层用 70 毫升二氯甲烷洗涤两次, 将合并的有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。得到甲磺酸酯, 为橙黄色油状产物(27.7 克, 11 摩尔, 收率 92%)。

步骤 2. 将搅拌的 4-(1-苯并咪唑酮)哌啶(ACROS, 6.51 克, 30 毫摩尔), 先前反应步骤得到的甲磺酸酯(8.9 克, 36 毫摩尔), 碳酸钾(16.8 克, 120 毫摩尔)和碘化钠(5.4 克, 36 毫摩尔)在甲基乙基酮(800 毫升)中的溶液在 N_2 保护下在 80℃ 加热 16 小时。将反应混合物真空浓缩后, 加入二氯甲烷(500 毫升)和 $NaHCO_3$ 水溶液(5%, 300 毫升)。将水层用二氯甲烷(80 毫升 2 次)洗涤, 将合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥并

真空浓缩。粗产品通过柱色谱(硅胶)纯化,用二氯甲烷:甲醇:氨(94.5:5:0.5)的混合物作为洗脱液。将真空浓缩后得到的纯产物(7.5克,20毫摩尔,产率68%)溶于HCl的无水乙醇溶液(60毫升)中。将得到的溶液在30℃下真空浓缩,给出实施例1的HCl盐(8.25克,20毫摩尔,定量的产率),为白色无定形固体, M^+ 为368 m/z,熔点为167-174℃。

实施例43的合成

步骤1. 在 N_2 气氛下,将三苯基膦(116克,0.44摩尔)溶于乙腈(1升)中并在冰浴中冷却。滴加溴(22.5毫升,0.44摩尔)。将该放热反应的温度维持在10℃以下。加料完成后除去冰浴,并慢慢地加入溶在250毫升乙腈中的(-)-反式-桃金娘烷醇(68.8克,0.44摩尔,Aldrich)。加料完成后,将浅黄色溶液用Dean-Stark装置回流3小时,由分水器除去约200毫升溶剂。将得到的反应混合物真空浓缩。将粗产品通过柱色谱(硅胶)纯化,用二氯甲烷-乙醚混合物(1:1 v/v)作为洗脱液。得到纯产物,为浅黄色油状物(87.8克,41毫摩尔,收率93%)。

步骤2. 将得到的桃金娘烷基溴(87.8g,0.41摩尔)溶于1升二甲基甲酰胺中。加入氰化钠(40克,0.81摩尔),并将混合物在回流下搅拌5小时。冷却后,将混合物用水(3升)稀释,并用甲基叔丁基醚(3次,1.5升)提取。将有机层用盐水(300毫升)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。将粗产品通过柱色谱(硅胶)纯化,用二氯甲烷-庚烷混合物(1:1 v/v)作为洗脱液。得到纯产物,为无色液体(52.4克,0.32摩尔,收率78%)。

步骤3. 在冰浴冷却下,将硫酸(190毫升)滴加到500毫升乙醇中。将得到的桃金娘烷基氰化物(52.4克,0.32摩尔)在乙醇(100毫升)中的溶液加入其中,并将混合物回流搅拌16小时。冷却并加入1.5升水后,将混合物用1.5升甲基叔丁基醚提取三次。将有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(1升)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。得到粗品酯(54.2克,0.26摩尔,收率81%),为几乎无色的液体。

步骤 4. 将先前反应步骤中得到的酯(54.2 克, 0.26 摩尔)加入到氯化铝锂(20 克, 0.52 摩尔)在四氢呋喃(1 升)中的悬浮液中。加料完成后, 将混合物回流 1 小时。在冰浴中冷却后, 小心地加入 1 升 HCl 水溶液(1N)。加料完成后, 将混合物进一步用 1 升水稀释, 并用 1.5 升甲基叔丁基醚提取三次。将有机层用盐水(250 毫升)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。将粗品混合物通过 Kugelrohr 蒸馏纯化(在 3.10^{-2} 毫巴下 bp 为 85°C), 得到 35 克(0.17 摩尔, 65%) (-)-反式氢化诺卜醇, 为无色油状物。

步骤 5. 将所制备的 (-)-反式氢化诺卜醇(5 克, 28 毫摩尔)和三乙胺(9.4 毫升, 68 毫摩尔)在二氯甲烷(50 毫升)中的溶液冷却到 0°C 。在冰冷却下, 滴加甲磺酰氯(2.7 毫升, 35 毫摩尔)在二氯甲烷(13 毫升)中的溶液。在室温下搅拌 16 小时后, 加入 HCl 溶液(1N, 50 毫升)。将水层用二氯甲烷(30 毫升 2 次)洗涤, 将合并的有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。将甲磺酸酯通过柱色谱(硅胶)纯化, 用二氯甲烷-甲醇(90:10)的混合物作为洗脱液。得到纯产物, 为无色液体(5.6 克, 23 毫摩尔, 收率 81 %)。

步骤 6. 将搅拌的 4-(1-苯并咪唑酮)哌啶(ACROS, 1.8 克, 8.3 毫摩尔), 先前反应步骤中得到的甲磺酸酯(2.5 克, 10 毫摩尔), 碳酸钾(4.7 克, 34 毫摩尔)和碘化钠(1.5 克, 10 毫摩尔)在甲基乙基酮(300 毫升)中的溶液在 N_2 保护下在 80°C 加热 16 小时。将反应混合物真空浓缩后, 加入二异丙基醚(300 毫升)。过滤出得到的浅黄色沉淀, 用石油醚(100 毫升)洗涤并真空干燥。将沉淀再一次溶于回流的乙醚(300 毫升)中, 过滤除去原始的材料。通过过滤收集冷却后得到的沉淀, 并真空干燥, 得到 1.85 克(5 毫摩尔, 收率 61%)的纯产物, 为白色无定形固体, 其 M^+ 为 368 m/z, 熔程为 $220-239^\circ\text{C}$ 。

实施例 17 的合成

步骤 1. 将 3-氟-4-硝基甲苯(Aldrich, 4.65 克, 30 毫摩尔), 4-氨基-1-苄基哌啶(Aldrich, 6.1 毫升, 30 毫摩尔), K_2CO_3 (6.63 克,

48 毫摩尔)在二甲基甲酰胺(50 毫升)中的溶液在 N_2 保护下于 $65^\circ C$ 搅拌 18 小时。冷却到室温后,将混合物倾倒入水(200 毫升)-二氯甲烷(350 毫升)中。将水层用二氯甲烷(70 毫升 2 次)提取,并将合并的有机层用水洗涤(50 毫升两次),用 $MgSO_4$ 干燥,并真空浓缩。将得到的粗产品通过柱色谱(硅胶)纯化,用二氯甲烷-甲醇(97:3)的混合物作为洗脱液。真空浓缩后,得到纯产物,为黄色油状物(9.1 克,28 毫摩尔,收率 93%)。

步骤 2. 将一份 Raney-镍(Aldrich R 2800[7440-02-0], 大约 600 毫克)用 96%乙醇洗涤(10 毫升两次),随后在 N_2 保护下加入到得自先前反应步骤的产物(9.1 克,28 毫摩尔)在 96%乙醇(200 毫升)中的溶液中。将溶液在室温下和 1 大气压的压力下氢化 18 小时。随后将混合物用 Hyflo 过滤,用 96%乙醇洗涤(100 毫升,3 次),并将滤液真空浓缩,与乙酸乙酯共蒸发两次,得到还原的产物,为紫色油状物(8.3 克,28 毫摩尔,收率 100%)。

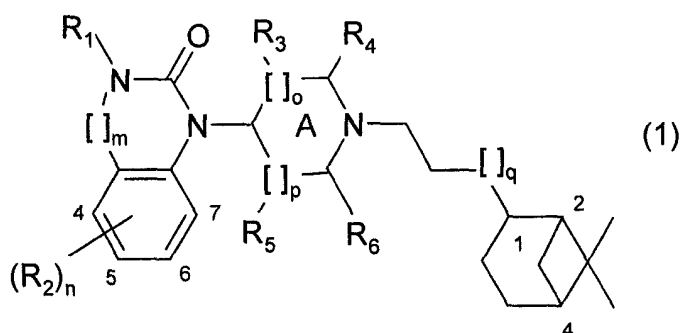
步骤 3. 在室温下,在氮气保护下,向搅拌着的得自前述步骤的产物(8.3 克,28 毫摩尔)在乙腈(100 毫升)中的溶液中加入一份 1,1'-羰基二咪唑(ACROS, 6.5 克,40 毫摩尔)。在 5 分钟时开始形成沉淀,并不断增加直到 3 小时,过滤收集沉淀,用乙腈(20 毫升)和二异丙基醚(100 毫升)洗涤,并真空干燥。将粗产品(5.5 克)通过柱色谱(硅胶)纯化,用二氯甲烷-甲醇(95:5)的混合物作为洗脱液。真空浓缩后,得到纯产物,为白色固体(5.0 克,15 毫摩尔,收率 55%)。

步骤 4. 在 N_2 气氛下,向搅拌着的 5.0 克(15 毫摩尔)得自前述步骤的产物在 300 毫升甲醇中的溶液中,加入 1N 的 HCl 乙醇溶液(通过将 1.22 克(15 毫摩尔)乙酰氯溶在 50 毫升无水乙醇中来制备)。加入 10% Pd/C(大约 500 毫克)后,将混合物在室温下和 1 大气压的压力下氢化 2.5 小时。随后将混合物用 Hyflo 过滤,用甲醇洗涤(100 毫升 2 次),并将滤液真空浓缩,得到 4.15 克(15 毫摩尔,收率 100%)产物,为白色固体。

步骤 5. 将搅拌着的得自前述步骤的产物(4.15 克,15 毫摩尔),

得自实施例 1 步骤 1 的甲磺酸酯(8.9 克, 16 毫摩尔), 碳酸钾(10.4 克, 75 毫摩尔)和碘化钠(2.4 克, 16 毫摩尔)在甲基乙基酮(250 毫升)中的溶液在 N_2 保护下在 $80^\circ C$ 加热 16 小时。将反应混合物真空浓缩后, 加入二氯甲烷(500 毫升)和 $NaHCO_3$ 水溶液(5%, 300 毫升)。将水层用二氯甲烷洗涤(80 毫升 2 次), 将合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 并真空浓缩。将粗产品通过柱色谱(硅胶)纯化, 用二氯甲烷-甲醇-氨(92: 7.5: 0.5)的混合物作为洗脱液。真空浓缩后, 得到纯产物(5.0 克, 13 毫摩尔), 为油状物。向此油中加入 100 毫升二异丙基醚并在室温下搅拌 30 分钟后, 产物作为白色固体沉淀出来。通过过滤收集固体并真空干燥, 得到 3.3 克产物(8.6 毫摩尔, 收率 57 %), M^+ 为 382 m/z , 熔点为 $214-217^\circ C$ 。

通过这些和相当的方法, 合成了 45 个具体的实例。它们是用来进一步更详细地举例说明本发明, 因此不应被认为以任何方式限制本发明的范围。在以下的表中提供了这些化合物的结构信息, 它们都由通式(1)所代表。



取代方式													立体构型		
nr	R_1	m	R_2	n	A	o	p	R_3	R_4	R_5	R_6	q	1	2	4

1	H	0	-	0	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
2	H	1	-	0	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
3	CH ₃	0	-	0	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
4	CH ₃	1	-	0	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
5	H	0	4-F	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
6	H	0	5-F	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
7	H	0	6-F	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
8	H	0	7-F	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
9	H	0	5-CF ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
10	H	0	6-CF ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
11	H	0	4-Cl	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
12	H	0	5-Cl	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
13	H	0	6-Cl	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
14	H	0	7-Cl	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
15	H	0	4-CH ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
16	H	0	5-CH ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
17	H	0	6-CH ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
18	H	0	7-CH ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
19	H	0	4-OCH ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
20	H	0	5-OCH ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
21	H	0	6-OCH ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
22	H	0	6-OH	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
23	H	0	6-NHCOCH ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
24	H	0	6-CN	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
25	H	0	6-CH ₂ CN	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
26	H	0	6-SO ₂ CH ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
27	H	0	6-SO ₂ CF ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
28	H	0	6-COCH ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S

29	H	0	6-COCF ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
30	H	0	6-CONH ₂	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
31	H	0	6-OCF ₃	1	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
32	H	0	6,7-F	2	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
33	H	0	4-F, 6-OCH ₃	2	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
34	H	0	4-CH ₃ , 6-OCH ₃	2	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
35	H	0	-	0	不饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	S	S
36	H	0	-	0	饱和	1	0	H	H	H	H	0	S	S	S
37	H	0	-	0	饱和	0	0	H	H	H	H	0	S	S	S
38	H	0	-	0	饱和	1	1	CH ₃	H	H	H	0	S	S	S
39	H	0	-	0	饱和	1	1	H	CH ₃	H	H	0	S	S	S
40	H	0	-	0	饱和	1	1	H	H	H	CH ₃	0	S	S	S
41	H	0	-	0	饱和	1	1	H	H	CH ₃	H	0	S	S	S
42	H	0	-	0	饱和	1	1	H	-CH ₂ -CH ₂ -		H	0	S	S	S
43	H	0	-	0	饱和	1	1	H	H	H	H	0	R	S	S
44	H	0	-	0	饱和	1	1	H	H	H	H	1	S	S	S
45	H	0	-	0	饱和	1	1	H	H	H	H	1	R	S	S
46	H	0	-	0	饱和	1	1	H	H	H	H	0	R	R	R
47	H	0	-	0	饱和	1	1	H	H	H	H	0	S	R	R
nr	R ₁	m	R ₂	n	A	o	p	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	q	1	2	4
取代方式													立体构型		

用于动物研究的化合物的制剂实施例

制剂实施例 1：

对于口服 (p.o) 给药：向在玻璃管中的所需要量 (0.5-5 毫克) 的实施例 1 固体中加入一些玻璃珠，并将固体涡旋碾磨 2 分钟。加入 1 毫升 1% 的甲基纤维素和 2% (v/v) 的 Poloxamer 188 (Lutrol F68) 水溶

液后，将化合物通过涡旋悬浮 10 分钟。用几滴 NaOH 水溶液 (0.1N) 调节 pH 值为 7。将悬浮液中残存的颗粒进一步用超声波浴悬浮。

对于腹膜内 (i. p) 给药：向在玻璃管中的所需要量 (0.5-15 毫克) 的实施例 1 固体中加入一些玻璃珠，并将固体涡旋研磨 2 分钟。加入 1 毫升 1% 甲基纤维素和 5% 甘露糖醇的水溶液后，将化合物涡旋悬浮 10 分钟。最后调节 pH 值至 7。

药理学数据

	亲合性		体外激动活性	体内激动活性	
	ORL1	μ -阿片剂	cAMP 试验	C. U. D. V. *	
				i. p.	p. o.
实施例	pK_i	pK_i	pEC_{50}	ED_{50}	ED_{50}
				mg/kg	mg/kg
1	8.4	7.2	8.6	1.4	6.0
2	7.8	7.3	8.5	7.4	

*CUDV = 有条件的超声损伤发声方法；

i. p. = 腹膜内给药； p. o. = (经口) 口服给药。