

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03820197.6

[51] Int. Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 5 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 100390168C

[22] 申请日 2003.8.25 [21] 申请号 03820197.6

[30] 优先权

[32] 2002.8.30 [33] DE [31] 10240818.1

[86] 国际申请 PCT/EP2003/009390 2003.8.25

[87] 国际公布 WO2004/024725 德 2004.3.25

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.25

[73] 专利权人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

[72] 发明人 H·-H·亨尼斯 C·松德尔曼

H·布施曼 B·松德尔曼

[56] 参考文献

WO0202554A 2002.1.10

US4784998A 1988.11.15

WO0104116A 2001.1.18

审查员 周 宇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 李连涛

权利要求书 6 页 说明书 32 页

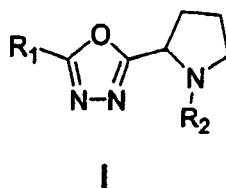
[54] 发明名称

2-吡咯烷-2-基-[1,3,4]-噁二唑衍生物和其作为抗抑郁药的用途

[57] 摘要

本发明涉及取代的 2-吡咯烷-2-基-[1,3,4]-噁二唑衍生物,用于生产该衍生物的方法,含有所述化合物的药剂,所述物质用于制备优选治疗抑郁症的药物的用途,和治疗抑郁症的方法。

1. 通式I的取代的2-吡咯烷-2-基-[1,3,4]-噁二唑衍生物



其中

R_1 代表芳基或杂芳基,

R_2 代表H, SO_2R^3 或 COR^4 ;

R^3 和 R^4 各自独立地代表 C_{1-10} 烷基, C_{3-10} 环烷基, $(C_{1-6}$ 烷基)- C_{3-10} 环烷基, 芳基, $(C_{1-6}$ 烷基)-芳基, 杂环基, 具有3-10个碳原子的羧酸酯基, 二甲基酰胺或 NR^5R^6 ,

R^5 和 R^6 各自独立地代表H或芳基;

其中

所述“芳基”表示选自包括苯基、萘基、菲基、蒽基和联苯基的基团, 并且是未取代的或被 C_{1-6} 烷基, F, Cl, Br, I, CF_3 , O-烷基, OCF_3 , 苯基, CN和/或 NO_2 单取代的或相同或不同多取代的;

所述“杂环基”选自具有1个杂原子或2、3、4或5个相同或不同杂原子的单环五、六或七元有机基团, 其中杂原子是氮、氧和/或硫, 和其苯并缩合类似物, 并且是未取代的或被 C_{1-6} 烷基, F, Cl, Br, I, CF_3 , O-烷基, OCF_3 , 苯基, CN和/或 NO_2 单取代的或相同或不同多取代的取代的;

所述“杂芳基”基团的定义为具有上述杂环基定义, 并且其中至少一个环中含有杂原子的杂环是杂芳香的。

2. 按照权利要求1的化合物, 其特征在于

R_1 代表芳基或杂芳基, 其中

芳基代表未取代的苯基或被F, Cl, O-烷基或苯基取代的苯基, 和杂芳基代表吡啶基或噻吩基,

R_2 代表H, SO_2R^3 或 COR^4 , 其中

R^3 和 R^4 各自独立地代表 C_{1-10} 烷基, C_{3-10} 环烷基, $(C_{1-6}$ 烷基)- C_{3-10} 环烷

基, 芳基, (C₁₋₆烷基)-芳基, 杂环基, 具有3-10个碳原子的羧酸酯基, 二甲基酰胺或NR⁵R⁶, 其中

C₁₋₁₀烷基代表甲基, 丙基, 丁基, 丁烯基, 异丁基, 戊基, 戊-3-基, 庚-3-基, 庚-4-基, 2, 2-二甲丙基, CH₂OCH₃, CH₂O(CH₂)₂OCH₃, 或CH(苄基)NSO₂C₆H₄CH₃,

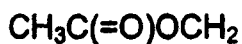
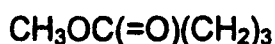
C₃₋₁₀环烷基代表环丙基, 环丁基, 环戊基, 金刚烷-1-基, 2-苯基-环丙基或4, 7, 7-三甲基-2-氧杂-二环[2. 2. 1]庚-3-酮-1-基, (C₁₋₆烷基)-C₃₋₁₀环烷基代表CH₂-环戊基, (CH₂)₂-环戊基或7, 7-二甲基-1-甲基-二环[2. 2. 1]庚-2-酮,

芳基代表苯基, 苄基或萘基, 其是未取代的、被下列取代基单取代的或相同或不同多取代的: 苯基, NO₂, C₁₋₆烷基, 其中碳原子链被一个或多个杂原子N、O或S、优选O所任选间隔, O-烷基, CO₂-烷基, C(=O)C₁₋₆烷基, CH₂OC(=O)C₆H₅, F, Cl, Br, N(CH₃)₂, OCF₃, CF₃, SCHF₂, SCF₃或(C=O)CH₃,

(C₁₋₆烷基)-芳基代表3, 4-二甲氧基苯基-CH₂, 4-氯苯基-CH₂, 苯基-CH=CH, 苄基-OCH₂, 苯基-(CH₂)₂, 2-溴苯基-CH₂, 1-苯基-丙基, 2-氯苯基-CH=CH, 3-三氟甲基-苯基-CH=CH, 苯氧基CH₂, 苯氧基(CH₂)₃或苯氧基CH(CH₃),

杂环基代表吡啶基, 异噁唑, 噻吩基, 呋喃基, 三唑, 苯并噁二唑, 噻二唑, 吡唑或异噻啉, 其是未取代的、被下列取代基单取代的或相同或不同多取代的: Cl, C₁₋₆烷基, 苯基, 其中苯基也是未取代的或由下列取代基单取代的或相同或不同多取代的: Cl或C₁₋₆烷基, CF₃, C(=O)CF₃或SCH₃,

具有3-10个碳原子的羧酸酯基代表



和 R^5 和 R^6 各自独立地代表H或芳基,其中芳基代表苄基或苯基,其是分别被F、Cl、O-烷基、CN、 CF_3 或 OCF_3 单取代的或相同的或不同多取代的。

3. 按照权利要求1或2的化合物,其特征在于 R_1 代表苯基,二苯基-4-基,3-甲氧基苯基,4-氯苯基,2-氯苯基,吡啶-3-基,吡啶-4-基或噻吩-2-基,

R_2 代表H, SO_2R^3 或 COR^4 , 其中

R^3 和 R^4 各自独立地代表 $CH_3CH_2OCO(CH_2)_2-$, 2,4-二甲氧基-苯基, 2-氯-吡啶-3-基, 2-氯-吡啶-4-基, 7,7-二甲基-1-甲基-二环[2.2.1]庚-2-酮, 3-二甲基-氨基-苯基, 3,4-二甲氧基-苯基, 2,5-二甲氧基-苯基, 4-氯-苯基, $-CH(苄基)NSO_2C_6H_4CH_3$, 4,5-二氯-噻吩-2-基, 2,4,6-三甲基苯基, 4-氯-苯氧基甲基, $C_6H_5CH=CH-$, 5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-基, 2,4-二氯苯基, 2,6-二氯苯基, 4-溴-苯基, 4-乙氧基-苯基, 4-三氟甲氧基苯基-苯基, 2,5-二-三氟甲基-苯基, 1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基, 3-甲氧基-苯基, 2-甲基-6-三氟甲基-吡啶-3-基, 4-三氟甲基硫烷基-苯基, 2,2,2-三氟-1-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基-乙酮或 NR^5R^6 , 其中 R^5 和 R^6 各自独立地代表H或3-甲氧基苯基, 4-甲氧基苯基, 4-乙氧基苯基, 2,5-二甲氧基-苯基, 2,5-二氯苯基, 2,5-二氟苯基, 4-氟苄基, 4-氯-3-三氟甲基-苯基, 4-三氟甲氧基-苯基或3-氟基苯基。

4. 选自下列的取代的2-吡咯烷-2-基-[1,3,4]-噁二唑衍生物:

4-氧代-4-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丁酸乙酯

(2,4-二甲氧基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

(2-氯-吡啶-3-基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

7,7-二甲基-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-磺酰基甲基]-二环[2.2.1]庚-2-酮

(3-二甲基-苯基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

2-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-

2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮

[2-(5-联苯基-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(4-氯-苯基)-甲酮

N-{1-苄基-2-氧代-2-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙基}-4-甲基-苄基磺酰胺

4-{5-[1-(4, 5-二氯-噻吩-2-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑-2-基}-吡啶

3-{5-[1-(2, 5-二甲氧基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑-2-基}-吡啶

2-(2-氟-苯基)-5-[1-(2, 4, 6-三甲基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑

2-(4-氯-苯氧基)-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮

3-苯基-1-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丙烯酮

(5-甲基-2-苯基-[1, 2, 3]三唑-4-基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

3-{5-[1-(2, 4-二氟-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑-2-基}-吡啶

(4-溴-苯基)-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮

(2-氟-吡啶-4-基)-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮

(2, 6-二氟-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

(4-乙氧基-苯基)-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

3-{5-[1-(4-三氟甲氧基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑-2-基}-吡啶

(2, 5-二-三氟甲基-苯基)-{2-[5-(4-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮

(2, 5-二-三氟甲基-苯基)-[2-(5-噻吩-2-基-[1, 3, 4]噁二唑-

2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-[2-(5-吡啶基-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)吡咯烷-1-基]-甲酮

(2,3-二氟-苯基)-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基]-甲酮

(2-甲基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

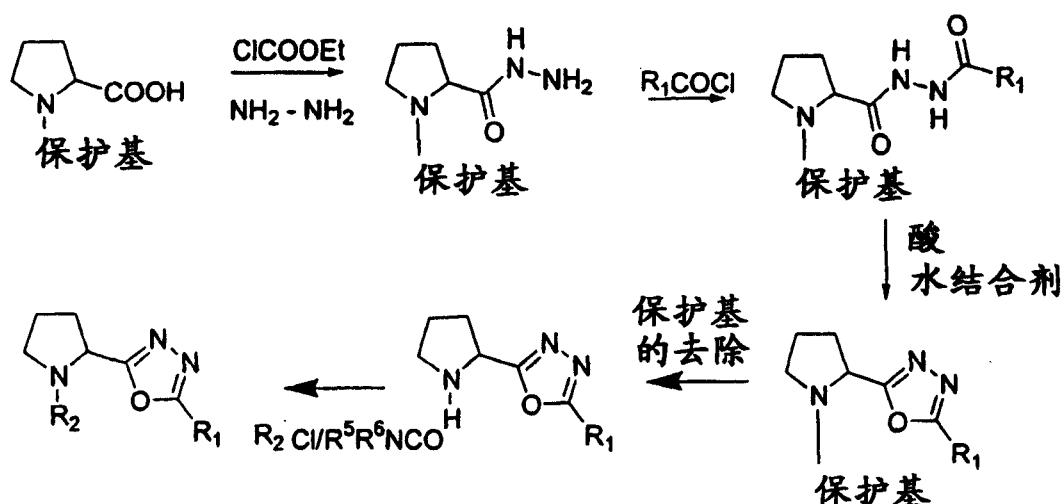
[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基](4-三氟甲基硫烷基-苯基)-甲酮

2,2,2-三氟-1-{7-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-磺酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-乙酮

1-{2-[5-(3-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-3-环戊基-丙-1-酮

1-{2-[5-(3-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-戊-1-酮

5. 按照权利要求1-4的任一项的通式I的取代的2-吡咯烷-2-基-[1,3,4]-噁二唑衍生物的制备方法, 其特征在于使用以下合成模式:



6. 含有至少一种权利要求1-4任一项的通式I的化合物作为活性组分和任选生理学可接受的助剂的药物组合物。

7. 按照权利要求6的药物组合物, 其用于抗疼痛。

-
8. 按照权利要求6的药物组合物，其用于治疗或预防抑郁症。
 9. 按照权利要求6的药物组合物，其用于焦虑症。
 10. 按照权利要求1-4的任一项的至少一种通式I的化合物在制备抗痛的药物组合物中的用途。

2-吡咯烷-2-基-[1, 3, 4]-噁二唑衍生物

和其作为抗抑郁药的用途

技术领域

本发明涉及取代的2-吡咯烷-2-基-[1, 3, 4]-噁二唑衍生物, 用于生产该衍生物的方法, 含有所述化合物的药物组合物, 所述物质用于制备优选治疗抑郁症的药物的用途, 和治疗抑郁症的方法。

背景技术

抑郁症是一种情感作用病症, 其中以压抑综合症为主, 抑郁症与压抑的情绪有关或表现出伤心气质。用于治疗抗抑郁药还是用于疼痛治疗的重要的助剂(van Schayck等人, MMP 1998, 第21卷 第10期, 304-313; Jung等人, J. Gen. Intern. Med. 1997, 12/6, 384-389; Onghena 和Van Houdenhove, Pain 1992, 49, 205-219; Feuerstein, Der Schmerz 1997, 11, 213-226; Rowbotham, The Pain Medicine Journal Club 1997, 3/3, 119-122), 尤其可用于慢性疼痛病症, 因为长期的疼痛烦扰会导致患者压抑的情绪。在患有癌症的疼痛病人中这尤其是常见的情形(Berard, Int. Med. J. 1996, 3/4, 257-259)。因为以前没有具有临床相关的抗压抑活性组分的止痛药, 必须向镇痛药剂中加入抗抑郁药作为药物补充。由于患有慢性疼痛的患者常常需要大量不同的药品, 所以额外的抗抑郁药剂进一步增加了机体的负担。由于这个缘故并为了增加适应性, 一种具有抗压抑活性组分的止痛有效的物质可能特别有益。

抗压抑效果的基础是血清素再摄取的抑制作用。由文献可得知各种取代的2-吡咯烷-2-基-[1, 3, 4]-噁二唑衍生物。它们全部的共同点是它们可用于神经元疾病的治疗。

取代的2-吡咯烷-2-基-[1, 3, 4]-噁二唑衍生物的合成已由Borg等人作出了描述(J. Org. Chem. 1995, 60, 3112-3120), 使用天然的氨基酸作为原料并进行二酰基胍的脱水, 和通过Brain等人的方法(Synlett 2001, No. 3, 382-384), 在微波条件下用聚苯乙烯承载的脱水试剂进行1, 2-二酰基胍的环化脱水作用。这些合成是固相合成。

WO 01/04116描述了合成用于治疗 and 预防神经元疾病的吡咯烷或哌啶衍生物的另一方法。

JP 2001247569还描述了吡咯烷或哌啶衍生物的制备和它们用于

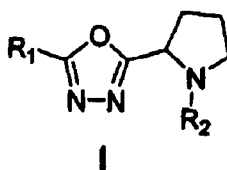
预防和/或治疗伴有神经或神经变性损害的疾病的用途。

发明内容

本发明的目的是提供一种全新结构类别的有效止痛物质，该物质还特别适合于治疗抑郁症和/或焦虑症。

人们令人吃惊地发现通式I的取代的2-吡咯烷-2-基-[1,3,4]-噁二唑衍生物具有显著的抗抑郁和镇痛作用。

因此本发明涉及通式I的取代的2-吡咯烷-2-基-[1,3,4]-噁二唑衍生物。



其中

R_1 代表芳基或杂芳基，

R_2 代表H， SO_2R^3 或 COR^4 ；其中

R^3 和 R^4 各自独立地代表 C_{1-10} 烷基， C_{3-10} 环烷基， $(C_{1-6}$ 烷基)- C_{3-10} 环烷基，芳基， $(C_{1-6}$ 烷基)-芳基，杂环基，具有3-10个碳原子的羧酸酯基团，二甲基酰胺或 NR^5R^6 ，其中

R^5 和 R^6 各自独立地代表H或芳基。

优选在按照式I的化合物中

R_1 代表芳基或杂芳基，其中

芳基代表未取代的苯基或被F，Cl，O-烷基或苯基取代的苯基和

杂芳基代表吡啶基或噻吩基，

R_2 代表H， SO_2R^3 或 COR^4 ，其中

R^3 和 R^4 各自独立地代表 C_{1-10} 烷基， C_{3-10} 环烷基， $(C_{1-6}$ 烷基)- C_{3-10} 环烷基，芳基， $(C_{1-6}$ 烷基)-芳基，杂环基，具有3-10个碳原子的羧酸酯基团，二甲基酰胺或 NR^5R^6 ，其中

C_{1-10} 烷基代表甲基，丙基，丁基，丁烯基，异丁基，戊基，戊-3-基，庚-3-基，庚-4-基，2,2-二甲丙基， CH_2OCH_3 ， $CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ ，或 CH (苄基) $NSO_2C_6H_4CH_3$ ，

C_{3-10} 环烷基代表环丙基，环丁基，环戊基，金刚烷-1-基，2-苯基-

环丙基或4,7,7-三甲基-2-氧杂-二环[2.2.1]庚-3-酮-1-基,

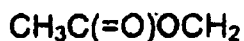
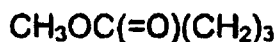
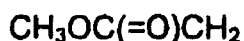
(C₁₋₆烷基)-C₃₋₁₀环烷基代表CH₂-环戊基, (CH₂)₂-环戊基或7,7-二甲基-1-甲基-二环[2.2.1]庚-2-酮,

芳基代表苯基, 苄基或苢基, 其是未取代的、被下列取代基单取代的或相同或不同多取代的: 苯基, NO₂, C₁₋₆烷基, 其中碳原子链被一个或多个杂原子N、O或S、优选O所任选间隔, O-烷基, CO₂-烷基, C(=O)C₁₋₆烷基, CH₂OC(=O)C₆H₅, F, Cl, Br, N(CH₃)₂, OCF₃, CF₃, SCHF₂, SCF₃或(C=O)CH₃,

(C₁₋₆烷基)-芳基代表3,4-二甲氧基苯基-CH₂, 4-氯苯基-CH₂, 苯基-CH=CH, 苄基-OCH₂, 苢基-(CH₂)₂, 2-溴苢基-CH₂, 1-苢基-丙基, 2-氯苢基-CH=CH, 3-三氟甲基-苢基-CH=CH, 苢氧基-CH₂, 苢氧基-(CH₂)₂, 或苢氧基CH(CH₃),

杂环基代表吡啶基, 异噁唑, 噻吩基, 呋喃基, 三唑, 苯并噁二唑, 噻二唑, 吡唑或异噻啉, 其是未取代的、被下列取代基单取代的或相同或不同多取代的: Cl, C₁₋₆烷基, 苢基, 其中苢基也可是未取代的或由下列取代基单取代的或相同或不同多取代的: Cl或C₁₋₆烷基, CF₃, C(=O)CF₃或SCH₃,

具有3-10个碳原子的羧酸酯基团代表



和

R⁵和R⁶各自独立地代表H或芳基, 其中

芳基代表苄基或苢基, 其是分别被F、Cl、O-烷基、CN、CF₃或OCF₃单取代的或由这些相同的或不同的取代基多取代的。

特别优选式I的化合物, 其中

R_1 代表苯基, 联苯基-4-基, 3-甲氧基苯基, 4-氯苯基, 2-氟苯基, 吡啶-3-基, 吡啶-4-基或噻吩-2-基,

R_2 代表H, SO_2R^3 或 COR^4 , 其中

R^3 和 R^4 各自独立地代表 $CH_3CH_2OCO(CH_2)_2-$, 2,4-二甲氧基-苯基, 2-氯-吡啶-3-基, 2-氯-吡啶-4-基, 7,7-二甲基-1-甲基-二环[2.2.1]庚-2-酮, 3-二甲基-氨基-苯基, 3,4-二甲氧基-苯基, 2,5-二甲氧基-苯基, 4-氯-苯基, $-CH(\text{苄基})NSO_2C_6H_4CH_3$, 4,5-二氯-噻吩-2-基, 2,4,6-三甲基苯基, 4-氯-苯氧基甲基; $C_6H_5CH=CH-$, 5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-基, 2,4-二氟苯基, 2,6-二氟苯基, 4-溴-苯基, 4-乙氧基-苯基, 4-三氟甲氧基-苯基, 2,5-二三氟甲基-苯基, 1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基, 3-甲氧基-苯基, 2-甲基-6-三氟甲基-吡啶-3-基, 4-三氟甲基硫烷基-苯基, 2,2,2-三氟-1-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基-乙酮或 NR^5R^6 , 其中 R^5 和 R^6 各自独立地代表H或3-甲氧基苯基, 4-甲氧基苯基, 4-乙氧基苯基, 2,5-二甲氧基-苯基, 2,5-二氯苯基, 2,5-二氟苯基, 4-氯苄基, 4-氯-3-三氟甲基-苯基, 4-三氟甲氧基-苯基或3-氟基苯基。

特别优选的是下列取代的2-吡咯烷-2-基-[1,3,4]噁二唑衍生物:

4-氧代-4-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丁酸乙酯

(2,4-二甲氧基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

(2-氯-吡啶-3-基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

7,7-二甲基-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-磺酰基甲基]-二环[2.2.1]庚-2-酮

(3-二甲基氨基-苯基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

2-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮

[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(4-氯-苯基)-甲酮

N-{1-苄基-2-氧代-2-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙基}-4-甲基-苄基磺酰胺

4-{5-[1-(4,5-二氯-噻吩-2-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶

3-{5-[1-(2,5-二甲氧基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶

2-(2-氟-苄基)-5-[1-(2,4,6-三甲基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑

2-(4-氯-苄氧基)-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮

3-苄基-1-[2-(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丙烯酮(propenone)

(5-甲基-2-苄基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

3-{5-[1-(2,4-二氯-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶

(4-溴-苄基)-[2-[5-(3-甲氧基-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基]-甲酮

(2-氯-吡啶-4-基)-{2-[5-(3-甲氧基-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮

(2,6-二氯-苄基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

(4-乙氧基-苄基)-[2-(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

3-{5-[1-(4-三氟甲氧基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶

(2,5-二三氟甲基-苄基)-{2-[5-(4-氯-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮

(2,5-二三氟甲基-苄基)-[2-(5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

(1-苄基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

(2, 3-二氟-苯基)-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮

(2-甲基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(4-三氟甲基硫烷基-苯基)-甲酮

2, 2, 2-三氟-1-{7-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-磺酰基]-3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-乙酮

1-{2-[5-(3-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-3-环戊基-丙-1-酮

1-{2-[5-(3-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-戊-1-酮

具体实施方式

按照本发明的术语“烷基”、“C₁₋₁₀烷基”和“C₁₋₆烷基”，包括具有1到10个(即1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9或10个)个(如在C₁₋₁₀烷基的情况下)或1到6个(即1, 2, 3, 4, 5或6个)(如在C₁₋₆烷基的情况下)碳原子的无环的饱和或不饱和烃基，其可以是支链或直链的，和未取代的、或单取代的或相同或不同多取代的，即C₁₋₁₀、C₁₋₆烷基(alkanyls)，C₂₋₁₀、C₂₋₆链烯基和C₂₋₁₀、C₂₋₆炔基。“链烯基”具有至少一个C-C双键，“炔基”具有至少一个C-C三键。烷基优选选自包括下列基团的组：甲基，乙基，正丙基，2-丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，异戊基，新戊基，正己基，2-己基，N-庚基，正辛基，N-壬基，N-癸基；乙烯基(乙烯基)，乙炔基，丙烯基(-CH₂CH=CH₂，-CH=CH-CH₃，-C(=CH₂)-CH₃)，丙炔基(-CH₂-C≡CH，-C≡C-CH₃)，丁烯基，丁炔基，戊烯基，戊炔基，己烯基，己炔基，辛烯基和辛炔基。按照本发明“烷基”还指原子团，其中碳原子链任选被一个或多个杂原子N、O或S间隔，优选被O间隔。

按照本发明，“C₃₋₁₀环烷基”(或“环烷基”)表示具有3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的环状的饱和或不饱和烃基，其中每一个基团可以是未取代的或单取代的或相同或不同多取代的，和任选苯并缩合的。还可以包括双、三或多环环系。举例来说，环烷基代表环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基和环辛基和代表金刚烷基和二环[2.2.1]庚基。

对本发明来说,术语“芳基”表示选自包括苯基、萘基、菲基、蒽基和联苯基的基团,并且是未取代的或单取代的或相同或不同多取代的。芳基优选未取代的或单取代的或相同或不同多取代的苯基、1-萘基或2-萘基。

术语“杂环基”代表单环或多环的有机基团,其中至少一个环含有1个杂原子或2、3、4或5个相同或不同的杂原子,其选自N、O和S,该基团是饱和或不饱和的,和未取代的、或单取代的、或相同或不同多取代的。按照本发明杂环基基团的例子是具有1个杂原子或2、3、4或5个相同或不同杂原子的单环五、六或七元有机基团,其中杂原子是氮、氧和/或硫,和其苯并缩合类似物。

“杂芳基”基团形成了杂环基的下位基团,是其中至少一个环中含有杂原子(s)的杂环,是杂芳香的,每个杂芳基可以是未取代的、或单取代的或相同或不同多取代的。按照本发明杂环基的例子是吡咯烷基,哌啶基和吗啉基。

杂芳基的例子是吡咯基,呋喃基,噻吩基,噻二唑基,三唑基,异噁唑基,异噻啉,吡唑基,咪唑基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基,吡啶基和噁二唑基和其苯并缩合类似物(例如苯并噁二唑基)。全部这些基团分别可以是未取代的或取代的。

用于本发明的术语“(C₁₋₆烷基)-C₃₋₁₀环烷基”和“(C₁₋₆烷基)-芳基”是指环烷基或芳基是通过C₁₋₆烷基连接到被其取代的化合物上的。

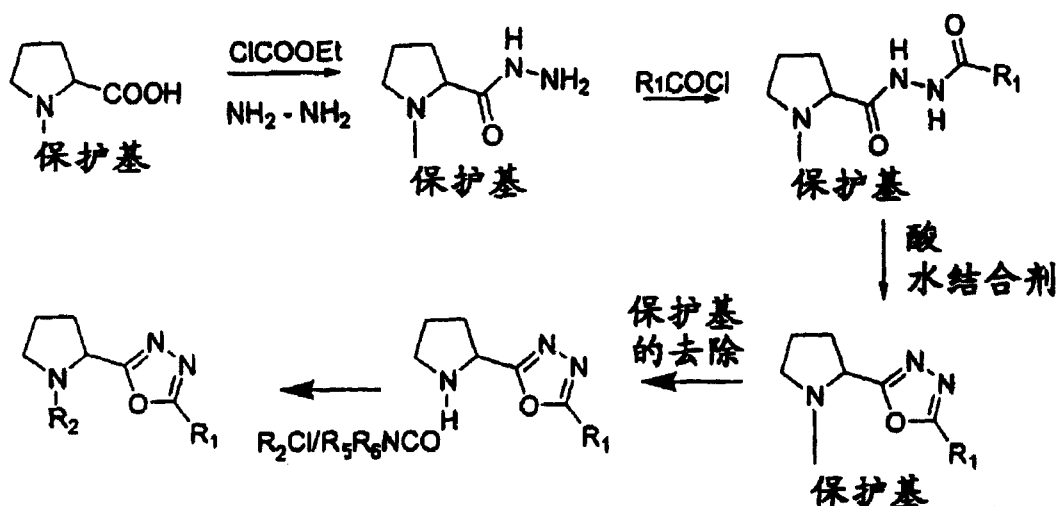
按照本发明与“烷基”、“烷烃基”、“链烯基”、“炔基”和“环烷基”有关的术语“取代的”表示一个或多个氢原子被下列基团单一或双重取代:例如F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-烷基, NH-芳基, NH-烷基-芳基, NH-杂环基, N(烷基)₂, N(烷基-芳基)₂, N-烷基-N-芳基, NO₂, OH, 酮基基团, O-烷基, O-芳基, O-烷基-芳基, C(=O)C₁₋₆烷基, C(=O)芳基, C(=O)C₁₋₆烷基-芳基, C(=O)-杂环基, CO₂H, CO₂-烷基, CO₂-烷基-芳基, C(=O)NH₂, C(=O)NH-烷基, C(=O)NH-芳基, C(=O)NH-杂环基, C(=O)N(烷基)₂, C(=O)N(烷基-芳基)₂, 环烷基, 芳基或杂环基, 多重取代或者在不同的原子或者在相同的原子上进行,例如双重或三重取代。多重取代可以用相同的取代基或者不同的取代基来进行。还可以用磺酰胺进行取代。

按照本发明,对于“芳基”、“杂环基”和“杂芳基”,“取代

的”是指用适宜的取代基单一或者多重取代,例如双重、三重或者四重取代环系中的一个或多个氢原子。如果这些与“芳基”、“杂环基”或“杂芳基”有关的合适的取代基的含义在说明书的其它地方或在权利要求书中没有给出定义,则合适的取代基是F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-烷基, NH-芳基, NH-烷基-芳基, NH-杂环基, N(烷基)₂, N(烷基-芳基)₂, NO₂, SH, S-烷基, OH, O-烷基, O-环烷基, O-芳基, O-烷基-芳基, O-杂环基, CHO, C(=O)C₁₋₆烷基, C(=O)CF₃, C(=O)芳基, C(=O)-C₁₋₆烷基-芳基, CO₂H, CO₂-烷基, -烷基-CO₂-芳基, C(=O)NH₂, C(=O)NH-烷基, C(=O)NH-芳基, C(=O)NH-杂环基, C(=O)N(烷基)₂, SO₂NH₂, SO₂H, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, SCF₃, SCHF₂, 烷基, 环烷基, 芳基和/或杂环基; 在一个原子上或任选在不同的原子上(其中取代基本身也可以任选被取代)。多重取代在这里可以用相同的取代基或者不同的取代基来进行。对于芳基和杂环基特别优选的取代基是C₁₋₆烷基, F, Cl, Br, I, CF₃, O-烷基, OCF₃, 苯基, CN和/或NO₂。

用于本发明的“苯并缩合”是指将苯环缩合到不同的环上。

本发明还涉及一种制备通式I的取代的2-吡咯烷-2-基-[1, 3, 4]-噁二唑衍生物的方法。按照本发明的物质是用下列合成模式来制备的:



为了制备按照本发明的取代的2-吡咯烷-2-基-[1, 3, 4]-噁二唑衍生物, 将Boc-脯氨酸与氯甲酸乙酯和肼在合适的溶剂, 例如THF(四氢呋喃)中反应。产物酰肼在合适的溶剂, 例如THF中与酰基氯反应, 形成二酰基酰肼。为了使环闭合, 将酸和脱水试剂, 例如P₂O₅、CH₃SO₃H、

吡啶和/或 SOCl_2 加入到二酰基酰肼中。

闭环反应后，去除保护基，将产物与酰基氯或异氰酸酯反应，得到按照本发明的通式I的化合物。

按照本发明的通式I的取代的2-吡咯烷-2-基-[1, 3, 4]-噁二唑衍生物在毒理学上是安全的，为此其在药物组合物中作为药物活性组分是合适的。

本发明为此还涉及含有至少一种按照本发明的通式I的取代的2-吡咯烷-2-基-[1, 3, 4]-噁二唑衍生物和任选生理学可接受的助剂的药物组合物。

优选按照本发明的药物组合物适合于抗疼痛和适合于治疗或预防抑郁症，尿失禁，腹泻，瘙痒，酒精、毒品和/或药品依赖症，恶心和呕吐，适合于焦虑症，提高警觉和/或增加性欲。

本发明还涉及至少一种通式I的取代的2-吡咯烷-2-基-[1, 3, 4]-噁二唑衍生物在制备用于抗疼痛和用于治疗或预防抑郁症，尿失禁，腹泻，瘙痒，酒精、毒品与/或药品依赖症，恶心和呕吐，用于焦虑症，提高警觉和/或增加性欲的药物组合物中的用途。

本发明还涉及一种用于治疗抑郁症的方法，其中使用了按照本发明的化合物。

按照本发明的药物组合物可以以液体、半固体或固体药物形式存在，例如以注射液、滴、汁液、糖浆、喷雾剂、悬浮液、片剂、贴片、胶囊、硬膏剂、栓剂、油膏、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、乳剂、气雾剂的形式，或以多颗粒的形式，例如以丸剂或粒剂的形式，并还可以照此形式给药。

除含有至少一种按照本发明的通式I的取代的2-吡咯烷-2-基-[1, 3, 4]-噁二唑衍生物之外，按照本发明的药物组合物通常进一步地含有优选选自下列的生理学可接受的药物助剂：赋形剂，填料，溶剂，稀释剂，表面活性剂，着色剂，防腐剂，爆破剂，润滑剂，调味剂和粘合剂。

生理学可接受的助剂和其用量的选择取决于药物组合物是否以下列方式给药：口服，皮下，胃肠外，静脉内，腹膜内，皮内，肌肉内，鼻内，脸颊，直肠或局部给药，例如对于皮肤、粘膜或眼的感染。

以片剂，糖衣丸，胶囊，粒剂，丸剂，滴剂，汁液和糖浆形式的

制剂适合于口服；液剂，悬浮液，易于加水还原的干燥制剂和喷雾剂适合于以肠胃外、局部和吸入的方式给药。以沉积物、溶解的形式或硬膏剂的形式，任选添加了促进皮肤渗透的试剂的按照本发明的通式I的化合物是合适的经皮给药制剂。口服或经皮的合适的制剂形式还可以延迟释放按照本发明的通式I的化合物。

按照本发明的药物组合物是用本领域技术人员已知的常规手段、装置、方法和工艺制备的，如例如在A. R. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), 尤其在第8部分, 第76-93章中所述。在这里包括文献的相应描述作为参考，并构成公开的一部分。

按照本发明的通式I的相应化合物对患者的给药量是可以改变的，并取决于，例如，患者的重量或年龄和给药方法、适应症和疾病的严重度。通常使用0.005-500毫克/千克、优选0.05-5毫克/千克患者体重的至少一种按照本发明的通式I的取代的2-吡咯烷-2-基-[1, 3, 4]-噁二唑衍生物。

尽管按照本发明的化合物归入到了申请JP 2001247569的广泛通式中，但在该申请中并没有明确这些化合物，它们不属于其中的优选化合物范围。其中所描述的化合物适于延长神经延展度，因此适合于治疗和/或预防以下疾病，比如糖尿病性神经病症，神经病，隔断神经，神经破坏性疾病，比如ALS或多发性脑硬化，阿尔茨海默氏病，Parkinson's疾病，慢性舞蹈病或脊柱带损伤。

相反，用于有效止痛的按照本发明的化合物具有明显的抗压抑作用。

实施例

实施例编号	按照本发明的化合物
1	4-{5-[1-(4-硝基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶
2	3-氧代-3-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙酯
3	4-{5-1-(2,4,6-三甲基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶
4	4-氧代-4-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丁酸乙酯
5	(2,4-二甲氧基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]甲酮
6	(2-氯-吡啶-3-基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)吡咯烷-1-基]-甲酮
7	7,7-二甲基-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-磺酰基甲基]-二环[2.2.1]庚-2-酮
8	1-[2-(5-吡啶基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丁-1-酮
9	[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(4-甲氧基-苯基)-甲酮
10	2-[1-(3-氯-4-氟-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑
11	3-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-异噁唑-4-基-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
12	(3-二甲基氨基-苯基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
13	2-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮
14	[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(4-氯-苯基)-甲酮

15	4-{5-[1-(4-氯-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶
16	4-{5-[1-(4-甲氧基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶
17	异噁唑-5-基-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
18	4-{5-[1-(丁烷-1-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶
19	2-(2-甲氧基-乙氧基)-1-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-乙酮
20	环丁基-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
21	N-{1-苄基-2-氧代-2-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙基}-4-甲基-苄基磺酰胺
22	4-{5-[1-(4,5-二氯-噻吩-2-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶
23	1-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮
24	1-{2-[5-(2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-2-甲氧基-乙酮
25	(2-氟-吡啶-4-基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
26	[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮
27	(4-溴-苯基)-{2-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
28	5-{2-[5-(2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-5-氧代-戊酸甲酯
29	[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-[3-(2-氟-苯基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮

30	3-[5-[1-(2,5-二甲氧基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡啶
31	(2-甲基硫烷基-吡啶-3-基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
32	2-苄基-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮
33	3-氧代-3-[2-(5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丙酸乙酯
34	(3-二甲基氨基-苄基)-[2-[5-(3-甲氧基-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基]-甲酮
35	乙酸2-氧代-2-[2-(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酯
36	(4-乙氧基-苄基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
37	2-(2,5-二甲氧基-苄基)-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮
38	3-氧代-3-[2-(5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丙酸甲酯
39	(2-乙氧基-苄基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
40	3-[5-(1-苄基磺酰基-吡咯烷-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡啶
41	2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-磺酸二甲基酰胺
42	4,7,7-三甲基-1-[2-(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-羰基]-2-氧杂-二环[2.2.1]庚-3-酮
43	[2-[5-(3-甲氧基-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基]-(4-三氟甲氧基-苄基)-甲酮
44	[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-噻吩-2-基-甲酮

45	[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-邻甲基-甲酮
46	1-{2-[5-(4-氯-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-2-甲氧基-乙酮
47	5-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-5-氧代-戊酸甲酯
48	3-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-3-氧代-丙酸甲酯
49	联苯基-4-基-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
50	(2-氯-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
51	(2-氯-吡啶-3-基)-[2-(5-噻吩-2-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
52	1-[2-(5-噻吩-2-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丁-1-酮
53	乙酸1, 1-二甲基-2-氧代-2-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酯
54	[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-对-甲基-甲酮
55	(2, 3-二甲基-苯基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
56	2-环戊基-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮
57	3-{5-[1-(3-氯-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑-2-基}-吡啶
58	1-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-戊-1-酮
59	1-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-4, 7, 7-三甲基-2-氧杂-二环[2. 2. 1]庚-3-酮

60	金刚烷-1-基-[2-(5-吡啶-3-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
61	2-(2-氟-苯基)-5-[1-(2, 4, 6-三甲基-苄基磺酰基)吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑
62	[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮
63	2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基磺酰基)吡咯烷-2-基]-5-(2-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑
64	乙酸2-氧代-1-苯基-2-[2-(5-吡啶-3-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酯
65	呋喃-2-基-[2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]吡咯烷-1-基]-甲酮
66	(4-溴-苯基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)吡咯烷-1-基]-甲酮
67	2-(4-氟-苯氧基)-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮
68	4-[5-(1-苄基磺酰基-吡咯烷-2-基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]吡啶
69	呋喃-2-基-[2-(5-噻吩-2-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
70	1-[2-[5-(2-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基]-戊-4-烯-1-酮
71	3-{5-[1-(2-氟-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑-2-基}-吡啶
72	4-{5-[1-(5-氟-噻吩-2-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑-2-基}-吡啶
73	[3-(2-氟-苯基)-5-甲基-异噁唑-4-基]-[2-(5-吡啶-3-基[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
74	(5-甲基-异噁唑-3-基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)吡咯烷-1-基]-甲酮

75	{2-[5-(2-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-五氟苯基-甲酮
76	4-氧代-4-[2-(5-噻吩-2-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丁酸乙酯
77	2-(3-甲氧基-苯基)-5-[1-(4-甲氧基-2, 3, 6-三甲基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑
78	4-[5-[1-(2, 3, 5, 6-四甲基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基][1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡啶
79	1-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-己-1-酮
80	环戊基-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
81	(3-氟-2-氟-苯基)-{2-[5-(2-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
82	2-[1-(4-氟-2, 5-二甲氧基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-5-(4-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑
83	(4-氟-苯基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
84	3-苯基-1-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丙烯酮
85	(5-甲基-2-苯基-[1, 2, 3]三唑-4-基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
86	3-[5-[1-(2, 4-二氟-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡啶
87	2-苄氧基-1-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-乙酮
88	(6-氟-吡啶-3-基)-[2-(5-噻吩-2-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
89	3, 3-二甲基-1-[2-(5-噻吩-2-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丁-1-酮

90	(2-乙氧基-苯基)-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
91	(4-乙基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
92	(4-溴-苯基)-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
93	(5-甲基-异噁唑-3-基)-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
94	(2-氯-吡啶-4-基)-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
95	{2-[5-(2-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-(4-硝基-苯基)-甲酮
96	1-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-3-苯基-丙-1-酮
97	(3-氯-噻吩-2-基)-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
98	2-(2-氟-苯基)-5-[1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑
99	4-{5-[1-(4-丁氧基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑-2-基}-吡啶
100	环丙基-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
101	(2, 6-二氟-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
102	(2, 5-二甲基-咪唑-3-基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
103	2-[2-(5-吡啶-3-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-磺酰基]-苯甲酸甲酯
104	2-乙基-1-[2-(5-噻吩-2-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丁-1-酮

105	(3-二氟甲基硫烷基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲烷
106	苯并[1,2,5]噁二唑-5-基-(2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基)-甲酮
107	3-{5-[1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶
108	4-{5-[1-(3-三氟甲基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶
109	(4-乙氧基-苯基)-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
110	2-(2-溴-苯基)-1-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮
111	[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(4-三氟甲基-苯基)-甲酮
112	2-噻吩-2-基-5-[1-(2,4,6-三甲基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑
113	1-{4-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-磺酰基]-苯基}-乙酮
114	呋喃-2-基-[2-(5-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
115	(3,5-二氟-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
116	[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(4-硝基-苯基)-甲酮
117	(4-氟-苯基)-{2-[5-(2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
118	{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-(4-丙基-苯基)-甲酮
119	(3,4-二氟-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

120	(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
121	2-苯基-1-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮
122	[2-(5-吡啶-3-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(3-三氟甲氧基-苯基)-甲酮
123	(4-氟-苯基)-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
124	(4-丙基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
125	2-苯基-1-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丁-1-酮
126	[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(4-三氟甲氧基-苯基)-甲酮
127	(3-硝基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
128	2-乙基-1-{2-[5-(2-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-丁酮
129	(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
130	1-(2-[5-(2-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基)-2-丙基-戊-1-酮
131	{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-2-苯基-2H-[1, 2, 3]三唑-4-基)-甲酮
132	[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮
133	2-(3-甲氧基-苯基)-1-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮
134	3-{5-[1-(4-三氟甲氧基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1, 3, 4]噁二唑-2-基}-吡啶

135	{2-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-呋喃-2-基-甲酮
136	{2-[5-(2-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-呋喃-2-基-甲酮
137	(4-甲基-3-硝基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
138	(4-甲氧基-苯基)-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
139	(2-氯-吡啶-4-基)-[2-[5-(2-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基]-甲酮
140	(3-溴-苯基)-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
141	2-丙基-1-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-戊-1-酮
142	2-(4-氯-苯基)-5-[1-[4-(1,1-二甲基-丙基)-苄基磺酰基]-吡咯烷-2-基-[1,3,4]噁二唑
143	(3-氯-苯基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
144	(3-氯-4-氟-苯基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
145	(2,6-二氟-3-甲基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
146	(3-氟-4-甲基-苯基)-[2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基]-甲酮
147	{2-[5-(2-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-(4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-基)-甲酮
148	2-噻吩-2-基-5-[1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷-1-基]-[1,3,4]噁二唑
149	{2-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-(3,4-二甲氧基-苯基)-甲酮

150	{2-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-(4-乙基-苯基)-甲酮
151	(4-叔丁基-苯基)-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
152	萘-1-基-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
153	1-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-戊-4-烯-1-酮
154	{2-[5-(2-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-(4-丙基-苯基)-甲酮
155	1-{2-[5-(2-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-3-苯基-丙烯酮
156	1-{2-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-3,3-二甲基-丁-1-酮
157	2-[1-(4-氯-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑
158	金刚烷-1-基-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
159	{2-[5-(2-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-邻甲苯基-甲酮
160	苯并[1,2,5]噁二唑-5-基-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
161	(4-硝基-苯基)-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
162	3-(2-氯-苯基)-1-{2-[5-(2-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-丙烯酮
163	4-{5-[1-(4-乙基-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶
164	(2,5-二三氟甲基-苯基)-{2-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮

165	(2,5-二三氟甲基-苯基)-[2-(5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
166	(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-[2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
167	1-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯酮
168	(2-甲基硫烷基-吡啶-3-基)-[2-(5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
169	(2,5-二甲基-咪唑-3-基)-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
170	{2-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-甲酮
171	(3-氟-苯基)-[2-(5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
172	(4-氟-苯基)-[2-(5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
173	(2,3-二氟-苯基)-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
174	(2-甲基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
175	1-{2-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-2-乙基-丁-1-酮
176	1-{2-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-戊-4-烯-1-酮
177	[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-五氟苯基-甲酮
178	(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[2-(5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
179	1-{2-[5-(2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-4-苯氧基-丁-1-酮

180	[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-{2-[5-(2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
181	[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(4-三氟甲基硫烷基-苯基)-甲酮
182	2,2,2-三氟-1-{7-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-磺酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-乙酮
183	1-[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-乙酮
184	(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
185	(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
186	1-{2-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-2-苯氧基乙酮
187	(2,3-二氟-4-甲基-苯基)-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
188	2-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-磺酰基]-苯甲酸甲酯
189	2-联苯基-4-基-5-{1-[4-(1,1-二甲基-丙基)-苄基磺酰基]-吡咯烷-2-基}-[1,3,4]噁二唑
190	3-环戊基-1-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮
191	3,3-二甲基-1-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丁-1-酮
192	(2-氯-4-硝基-苯基)-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
193	1-[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙酮
194	1-(2-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基)-2-乙基-己-1-酮

195	1-[2-(5-联苯基-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-2-苯基-丁-1-酮
196	(2, 3-二甲基-苯基)-{2-[5-(2-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
197	(2, 5-二三氟甲基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
198	2-(4-氟-苯氧基)-1-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮
199	(2-乙氧基-苯基)-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
200	(5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
201	(4-甲基-[1, 2, 3]噁二唑-5-基)-[2-(5-噁吩-2-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
202	[2-(5-联苯基-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(3, 4-二氟-苯基)-甲酮
203	(4-丙基-苯基)-[2-(5-噁吩-2-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
204	(3, 4-二氟-苯基)-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
205	(3-氟-2-氟-苯基)-[2-(5-噁吩-2-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
206	(2-氟-苯基)-[2-(5-苯基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
207	[2-(5-联苯基-4-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-间甲苯基-甲酮
208	1-{2-[5-(4-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-丁-1-酮
209	{2-[5-(4-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-吡啶-2-基-甲酮

210	[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(4-三氟甲基-苯基)-甲酮
211	2-联苯基-4-基-5-[1-(4-氟-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑
212	1-[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-2-苯氧基乙酮
213	2-苯基-5-[1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑
214	[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(3-三氟甲氧基-苯基)-甲酮
215	[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(4-丙基-苯基)-甲酮
216	苯甲酸2-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-羧基]-苄基酯
217	{2-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-(4-硝基-苯基)-甲酮
218	2-苯氧基1-[2-(5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮
219	2-(4-氟-苯基)-1-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-乙酮
220	[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-甲酮
221	(2,3-二氟-苯基)-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
222	2-联苯基-4-基-5-[1-(3-氟-4-氟-苄基磺酰基)-吡咯烷-2-基]-[1,3,4]噁二唑
223	(3,4-二氟-苯基)-[2-(5-噻吩-2-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
224	1-[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-2-丙基-戊-1-酮

225	(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[2-(5-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
226	(6-氟-2-氟-3-甲基-苯基)-{2-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
227	(2-苯基-环丙基)-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
228	(4-溴-3-甲基-苯基)-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
229	[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(2,3-二甲基-苯基)-甲酮
230	[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(3-氟-苯基)-甲酮
231	[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(2,3-二氟-4-甲基-苯基)-甲酮
232	(2-氟-6-氟-苯基)-{2-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-甲酮
233	[2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-甲酮
234	{2-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-(2,3-二氟-苯基)-甲酮
235	2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-羧酸(4-乙氧基-苯基)-酰胺
236	2-(5-吡啶-3-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-羧酸(2,5-二氟-苯基)-酰胺
237	2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-羧酸4-氟-苄基酰胺
238	2-[5-(2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-羧酸(2,5-二甲氧基-苯基)-酰胺
239	2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-羧酸(2,5-二甲氧基-苯基)-酰胺

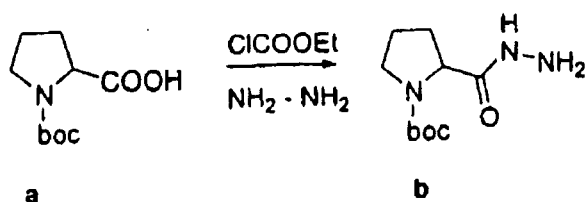
240	2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-羧酸(2,5-二氟-苯基)-酰胺
241	2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-羧酸(3-氟基-苯基)-酰胺
242	2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-羧酸(3-氟基-苯基)-酰胺
243	2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-羧酸(3-氟基-苯基)-酰胺
244	2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-羧酸(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-酰胺
245	2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-羧酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺
246	2-(5-联苯基-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡咯烷-1-羧酸(4-三氟甲氧基-苯基)-酰胺
247	1-{2-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-3-环戊基-丙-1-酮
248	1-{2-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-戊-1-酮

按照本发明的化合物是通过上述所描述的步骤来制备的,可参考下列两个实施例详细地说明:

实施例247:

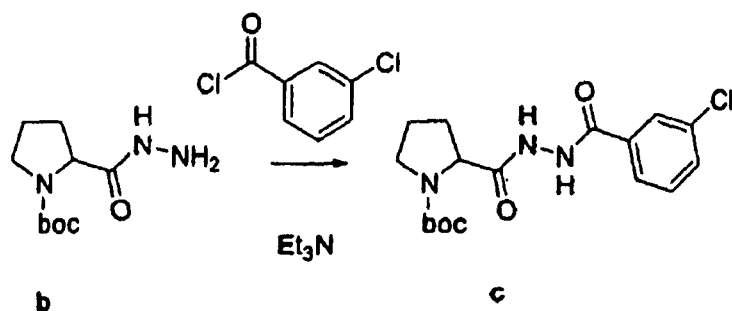
1-{2-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯烷-1-基}-3-环戊基-丙-1-酮

第一步



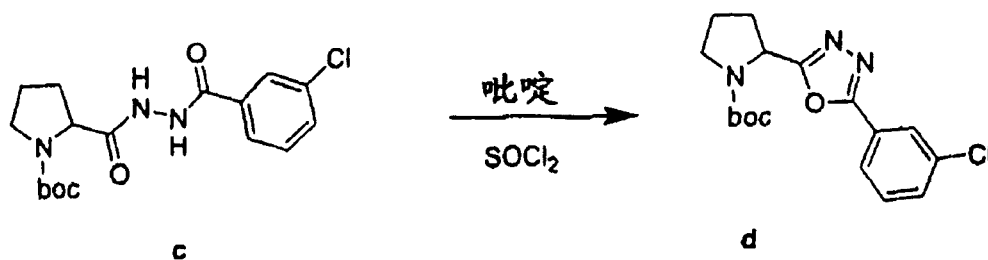
在5分钟之内将在20毫升干燥THF中的氯甲酸乙酯(10.33毫升)溶液滴加到冷却到 -15°C 的在250毫升干燥THF中的Boc-(L)-脯氨酸(23.27克)和15.07毫升三乙胺的搅拌溶液中。将混合物在 -15°C 下进一步的搅拌30分钟。将冷的反应混合物过滤，滤液蒸发至约125 ml的体积，然后在15分钟之内将其滴加到在150 ml干燥THF中的胍一水合物(10.5 ml)的搅拌并冷却(0°C)的溶液中。在 0°C 下将反应混合物进一步的搅拌15分钟，而后在室温下进一步的搅拌2 h。由在烧瓶的底部的乳白色油中倾析出溶液并将其蒸干。粗产品可不经进一步提纯而使用。产率：25.63 g。

第二步:



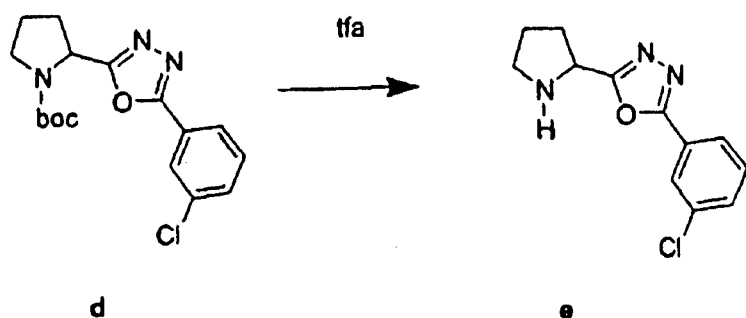
在5分钟之内将在10 ml干燥THF中的11.42ml 3-氯代苯甲酰氯滴加到在180 ml干燥THF中的冷却到 -15°C 的酰肼**b**(18.6 g)和三乙胺(13 ml)的搅拌溶液中。将混合物在 -15°C 下进一步搅拌20分钟，在 0°C 下60分钟，然后在室温下2 h。将反应混合物过滤并将滤液蒸干。将褐色、油状粗产品用硅胶色谱(DCM, 3.75%甲醇)纯化。产率18.67g。

第三步



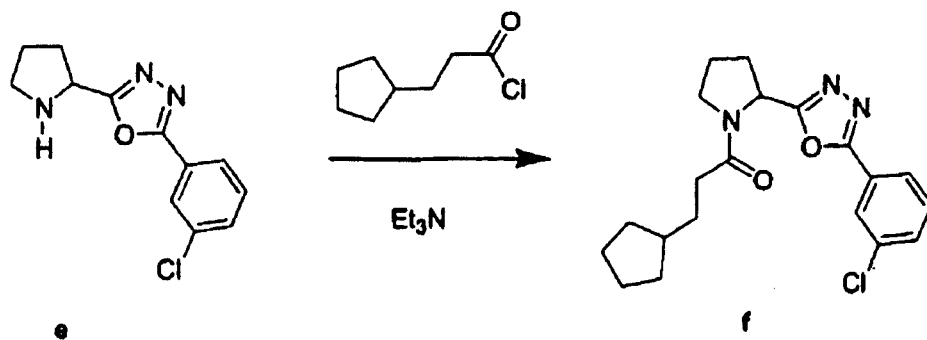
在氮气氛围下在无水乙醚中进行环闭合反应。将6.3 g SOCl_2 滴加到在干燥乙醚中的冷却至0℃的酰肼c (15 g)和8.4 g吡啶的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。将产物盐滤出，并将滤液在0℃下蒸发。将残余物溶于500 ml甲苯中，并在氮气氛围和回流下加热。2 h之后，将溶液蒸干并用硅胶色谱(乙醚)纯化。产率：13 g。

第4步



将13克噁二唑衍生物d溶于25 ml DCM中。在加入5 ml三氟乙酸(Tfa)之后，在氮气氛围下搅拌混合物6天。在进一步的加入10 ml三氟乙酸之后，将反应混合物进一步的搅拌6 h，然后蒸干。加入100 ml饱和 NaHCO_3 水溶液和100 ml DCM，将水相用DCM进一步提取两次。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥，并蒸干。粗产品可不经进一步提纯而使用。产率：10 g。

第5步



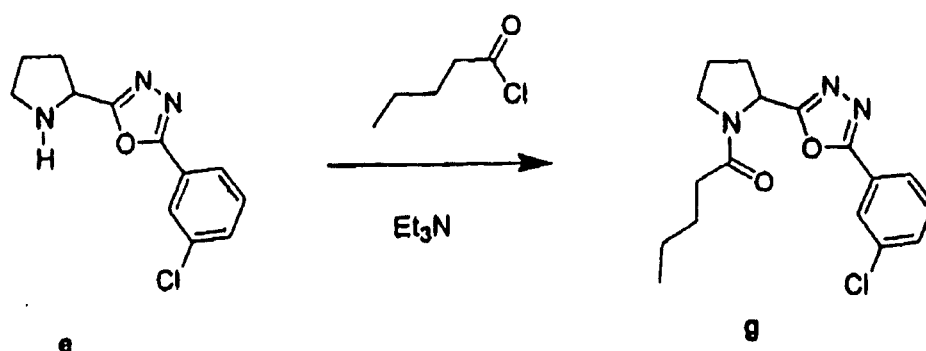
将804毫克噁二唑衍生物e溶于9 ml DCM中。在-20℃下，加入在1 ml DCM中的326 mg三乙胺和517 mg 3-环戊基丙酰氯。将反应混合物在-

20℃下搅拌2小时，然后蒸干。将产物用柱色谱纯化(硅胶，乙酸乙酯/庚烷1:2，然后碱性Allox，乙酸乙酯/庚烷1:2)。产率170 mg。

实施例248:

1-{2-[5-3-氯-苯基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡咯烷-1-基}-戊-1-酮
步骤1-4对应于实施例247的步骤1-4。

第5步



将1.3克噁二唑衍生物e溶于9 ml DCM中。在-20℃下，加入在1 ml DCM中的1 g三乙胺和620 mg 3-戊酰氯。将反应混合物在-20℃下搅拌2小时，然后蒸干。将产物用柱色谱纯化(硅胶，乙酸乙酯/庚烷1:2，然后碱性Allox，乙酸乙酯/庚烷1:2)。产率: 181毫克。

药理学试验

血清素再摄取抑制试验(5HT-摄取抑制)

为了能够进行这些体外研究，由大鼠的脑部位新分离出突触体。将称之为“P2”的部分用于每个实例。按照Gray and Whittaker的规则(E. G. Gray and V. P. Whittaker(1962)J. Anat. 76, 79-88)制备此物质。这些泡状颗粒是从用于5HT摄取的雄性大鼠的脑的髓质+脑桥部位分离出来的。

本方法的详细说明可以在文献中(M. Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand 和 B. Wilffert(1996)Arzneim.-Forsch./Drug Res. 46(III), 11, 1029-1036)找到。

通过举例的方式测定了下列化合物的5HT-摄取抑制作用:

表1

按照实施例编号 的化合物	5HT摄取抑制%
4	72
5	81
6	84
7	64
12	54
13	67
14	69
21	53
22	60
30	60
61	50
67	50
84	61
85	61
86	73
92	58
94	50
101	54
109	54
134	55
164	80
165	76
166	78
173	62
174	61
181	62
182	52

通过试验小鼠扭动来进行止痛效果的研究

止痛效果的研究是通过苯基醌诱发的小鼠扭动来进行的(由I. C. Hendershot和J. Forsaith(1959), J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237 - 240改进)。对此用途使用重量为25-30 g的雄性NMRI小鼠。在将试验用的化合物通过静脉内给药之后10分钟, 以每个小鼠接受0.3 ml 0.02%苯基醌水溶液(苯基苯并醌, Sigma, Deisenhofen; 通过加入5%的乙醇并在45℃的水浴上保存来制备)的物质剂量对10个动物组腹膜内给药。将动物分别放置在观察笼中。在苯基醌给药之后, 用一种按钮式计数器来记录5-20分钟的因疼痛诱发的伸展活动的数目(扭动反应二后肢伸长的躯干伸直)。提供的对照物是只接受了生理食盐溶液的动物。

所有的物质都是在10 mg/kg的标准剂量下试验的。通过一种物质的扭动反应的百分比抑制作用(%抑制作用)是按照下列式子计算的:

$$\%抑制作用 = 100 - \frac{\text{处理的动物的扭动反应}}{\text{对照动物的扭动反应}} * 100$$

对于一些物质来说, 具有95 %置信度范围的扭动反应的ED50值是通过回归分析来计算的, 与同时研究的苯基醌对照组相比较, 从扭动反应中的剂量依赖性降低来进行回归分析(评价程序Martens EDV Service, Eckental)。

所研究的按照本发明的化合物显示了良好的止痛作用。结果概括在下面的表中。

表2

实施例	10 mg/kg静脉内给药的扭动反应的%抑制作用
247	33
248	45