

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/44



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02812169.4

A61K 31/48 A61K 31/415  
A61K 31/445 C07D211/04  
C07D211/06 C07D235/24  
C07D401/04 C07D401/06  
C07D403/04 C07D403/06  
C07D471/02 C07D498/02

[43] 公开日 2005年1月5日

[11] 公开号 CN 1561211A

[22] 申请日 2002.4.18 [21] 申请号 02812169.4

[30] 优先权

[32] 2001.4.18 [33] US [31] 60/284,666

[32] 2001.4.18 [33] US [31] 60/284,667

[32] 2001.4.18 [33] US [31] 60/284,669

[32] 2001.4.18 [33] US [31] 60/284,668

[86] 国际申请 PCT/US2002/012351 2002.4.18

[87] 国际公布 WO2002/085357 英 2002.10.31

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.18

[71] 申请人 欧罗赛铁克股份有限公司

地址 卢森堡卢森堡市

[72] 发明人 孙 群 R·R·格希林 D·开尔

陈正明 S·维克多里

J·怀特海德

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

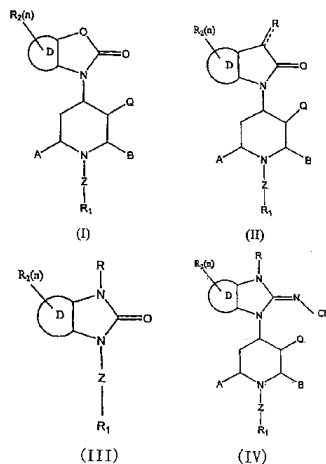
代理人 周承泽

权利要求书 33 页 说明书 79 页

[54] 发明名称 伤害感受肽类似物

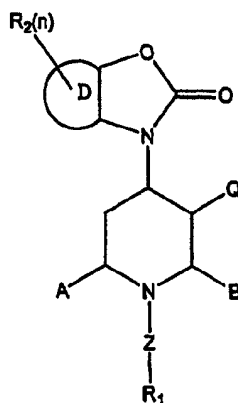
[57] 摘要

式(I), (II), (III)或(IV)的化合物, 其中, Z, A, B, C, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Q 和 n 如这里所描述。



ISSN 1008-4274

## 1. 式(I)的化合物:



(I)

5

其中

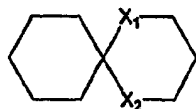
D 是 5-8 元环烷基, 5-8 元杂环或六元芳基或杂芳基;

n 是 0-3 的整数;

A, B 和 Q 分别是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ ,  
 10  $-NHSO_2$ , 羟基  $C_{1-10}$  烷基-, 氨羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 酰氨  
 基-, 酰氨基烷基-, 酰胺, 磺酰氨基  $C_{1-10}$  烷基-或 A-B 可以一起形成  $C_{2-6}$  桥或 B-Q  
 可以一起形成  $C_{3-7}$  桥或 A-Q 可以一起形成  $C_{1-5}$  桥;

Z 选自键, 直链或支链  $C_{1-6}$  亚烷基,  $-NH-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2N(CH_3)-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  
 15  $-CH_2CONH-$ ,  $-NHCH_2CO-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-COCH_2-$ ,  $-CH_2COCH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH=$ ,  $-O-$  和  
 $-HC=CH-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被一个或多个低级烷基, 羟基, 卤素或烷氧  
 基取代;

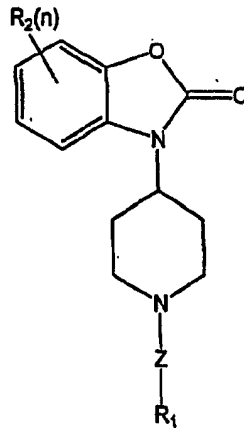
$R_1$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$   
 环烷基氨基-,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基, 氰基  $C_{1-10}$  烷基-, 氰基  $C_{3-10}$  环烷基-,  $NH_2SO_2-$ ,  
 20  $NH_2SO_2C_{1-4}$  烷基-,  $NH_2SOC_{1-4}$  烷基-, 氨羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-,  
 苄基,  $C_{3-12}$  环链烯基-, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统,  
 和式(V)的螺环系:



(V)

其中,  $X_1$  和  $X_2$  分别选自  $NH$ ,  $O$ ,  $S$  和  $CH_2$ ; 且其中所述  $R_1$  的烷基, 环烷基, 链

- 烯基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-或苄基任选地被 1-3 个选自卤素, 羟基,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 氰基,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基  $C_{1-10}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 五元杂芳  $C_{0-4}$  烷基-, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,
- 5  $C_{1-10}$  烷基-,  $C_{1-10}$  烷氧基-和氰基的取代基取代; 且其中所述  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统或式(V)的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 苯基, 苄基, 苄氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苄氧基或苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;
- 10  $W_1$  是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ , 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨基-或五元杂芳环任选地被 1-3 个低级烷基取代;  
 $V_1$  是 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 苄基或苯基;  
 $R_2$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基-和卤素, 所述烷基或环烷基任选地被氧代, 氨基, 烷基氨基或二烷基氨基取代;
- 15 或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。
2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中, D 是苯基或含有 1-3 个氮原子的六元杂芳基。
3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中,  $ZR_1$  是环己基乙基-, 环己基甲基-, 环戊基甲基-, 二甲基环己基甲基-, 苄乙基-, 吡咯基三氟乙基-, 噻吩基三氟乙基-,  
 20 吡啶基乙基-, 环戊基-, 环己基-, 甲氧基环己基-, 四氢吡喃基-, 丙基哌啶基-, 吲哚基甲基-, 吡啶基戊基-, 噻啶基乙基-, 苯基三氟乙基-, 羟基己基-, 甲氧基己基-, 异丙氧基丁基-, 己基-或氧杂环辛基丙基-。
4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中,  $ZR_1$  是  $-CH_2COOV_1$ , 四唑甲基-, 氰基甲基-,  
 25  $NH_2SO_2$  甲基-,  $NH_2SO$  甲基-, 氨羰基甲基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基甲基-或二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基甲基-。
5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中,  $ZR_1$  是 3, 3 二苯基丙基任选地在丙基的第 3 个碳上被  $-COOV_1$ , 四唑基  $C_{0-4}$  烷基-, 氰基-, 氨羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-或二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-取代。
6. 式 (IA) 的化合物:



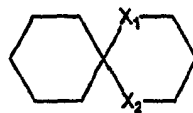
(IA)

其中,

$n$  是 0-3 的整数;

- 5  $Z$  选自键,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  和  $-\text{HC}=\text{CH}-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被低级烷基, 卤素, 羟基或烷氧基取代;

- $R_1$  选自氢,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基,  $\text{C}_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $\text{C}_{1-10}$  烷基氨基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基氨基, 苄基,  $\text{C}_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂-单环,  
10 杂-二环系统和式 (V) 的螺环系:



(V)

其中,  $X_1$  和  $X_2$  分别选自  $\text{NH}$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  和  $\text{CH}_2$ ;

- 其中所述烷基, 环烷基, 链烯基,  $\text{C}_{1-10}$  烷基氨基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基氨基或苄基任选  
15 地被 1-3 个选自卤素,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 氰基, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

- 其中所述  $\text{C}_{3-12}$  环烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂-  
20 单环, 杂-二环系统和式 (II) 的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 苯基, 苄基, 苄氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苄氧基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

$R_2$  选自氢,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基和卤素, 所述烷基任选地被氧代基团取代;

或其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求6所述的化合物, 其中,  $R_1$ 是选自甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基和己基的烷基。

8. 如权利要求6所述的化合物, 其中,  $R_1$ 是选自环己基, 环庚基, 环辛基, 环壬基, 环癸基和降冰片基的环烷基。

9. 如权利要求6所述的化合物, 其中,  $R_1$ 是四氢萘基, 十氢萘基或二苯并环庚基。

10. 如权利要求6所述的化合物, 其中,  $R_1$ 是苯基或苄基。

11. 如权利要求6所述的化合物, 其中,  $R_1$ 是二环芳环。

12. 如权利要求11所述的化合物, 其中所述二环芳环是茛基, 喹啉或萘基。

13. 如权利要求6所述的化合物, 其中,  $Z$ 是键, 甲基或乙基。

14. 如权利要求6所述的化合物, 其中,  $n$ 是0。

15. 如权利要求6所述的化合物, 其中,  $X_1$ 和 $X_2$ 都是0。

16. 选自以下物质的化合物:

3-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(萘-1-基-甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(*p*-苄基苄基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(*p*-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(*p*-氰基苄基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(3, 3-二苯基丙基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-[4, 4-二-(4-氟苯基)丁基]-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(1, 2, 3, 4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(10, 11-二氢-5H-二苯并[a, d]-环庚-5-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(4-丙基-环己基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(十氢-2-萘基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(3, 3-二甲基-1, 5-二噁螺环[5.5]十一烷-9-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-[4-(1-甲基乙基)-环己基]-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(1, 3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;  
 3-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮; 和  
 或其药学上可接受的盐。

17. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有权利要求 1 所述的化合物  
 5 和至少一种药学上可接受的赋形剂。

18. 一种治疗疼痛的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用  
 有效量的权利要求1所述的镇痛化合物。

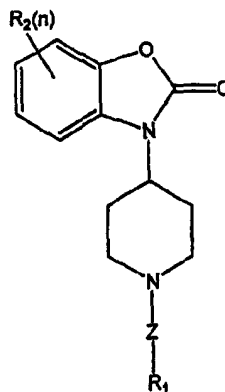
19. 一种调节ORL1受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此  
 需要的患者施用有效量的权利要求1所述的化合物。

10 20. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有权利要求6所述的化合物和  
 至少一种药学上可接受的赋形剂。

21. 一种治疗疼痛的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用  
 有效量的权利要求6所述的镇痛化合物。

15 22. 一种调节ORL1受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此  
 需要的患者施用有效量的权利要求6所述的化合物。

23. 式 (IA) 的化合物:



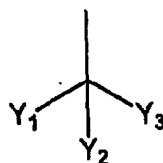
(IA)

其中,

20  $R_2$ 选自氢,  $C_{1-10}$ 烷基,  $C_{3-12}$ 环烷基和卤素, 所述烷基任选地被氧代基团取代;

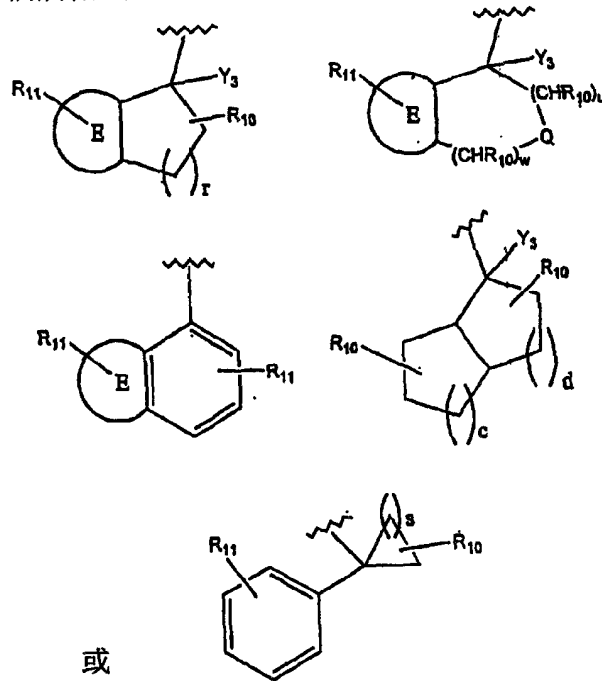
$n$  是 0-3 的整数;

$ZR_1$  是下列



其中,

$Y_1$  是  $R_3$ -( $C_1$ - $C_{12}$ )烷基,  $R_4$ -芳基,  $R_5$ -杂芳基,  $R_6$ -( $C_3$ - $C_{12}$ )环-烷基,  $R_7$ -( $C_3$ - $C_7$ )杂环烷基,  $-\text{CO}_2$ ( $C_1$ - $C_6$ )烷基, CN 或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ;  $Y_2$  是氢或  $Y_1$ ;  $Y_3$  是氢或( $C_1$ - $C_6$ )烷基; 或  $Y_1$ ,  $Y_2$  和  $Y_3$ , 和它们所附的碳原子一起形成以下结构:



或

5

其中,  $r$  是 0-3;  $w$  和  $u$  分别为 0-3, 只要  $w$  和  $u$  的和是 1-3;  $c$  和  $d$  分别是 1 或 2;  $s$  是 1 to 5; 和环 E 是稠化的  $R_4$ -苯基或  $R_5$ -杂芳环;

$R_{10}$  是独立选自 H, ( $C_1$ - $C_6$ )烷基,  $-\text{OR}_8$ ,  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $\text{OR}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$  和  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $\text{NR}_8\text{R}_9$  的 1-3 个取代基;

10  $R_{11}$  是独立选自  $R_{10}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $\text{NO}_2$  和卤素的 1-3 个取代基, 或者相邻环碳原子上的  $R_{11}$  取代基可以一起形成亚甲二氧基或亚乙基二氧环;

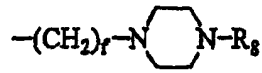
$R_8$  和  $R_9$  分别选自氢, ( $C_1$ - $C_6$ )烷基, ( $C_3$ - $C_{12}$ )环烷基, 芳基和芳基( $C_1$ - $C_6$ )烷基;

$R_3$  是独立选自 H,  $R_4$ -芳基,  $R_6$ -( $C_3$ - $C_{12}$ )环烷基,  $R_5$ -杂芳基,  $R_7$ -( $C_3$ - $C_7$ )杂环烷基,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{OR}_{12}$  和  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{12}$  的 1-3 个取代基;

15  $R_6$  是独立选自 H, ( $C_1$ - $C_6$ )烷基,  $R_4$ -芳基,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{OR}_{12}$  和  $-\text{SR}_{12}$  的 1-3 个取代基;

$R_4$  是 1-3 个取代基, 所述取代基独立选自氢, 卤素, ( $C_1$ - $C_6$ )烷基,  $R_{13}$ -芳基, ( $C_3$ - $C_{12}$ )环烷基,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $\text{OR}_8$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}_8$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{14})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_8$ ,  $-\text{SOR}_8$ ,  $-\text{SR}_8$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_9\text{COR}_8$ ,  
20  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{COCF}_3$ ,  $-\text{OCOR}_8$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}_8$ ,  $-\text{COOR}_8$ ,  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-(C_1-C_6)$

烷基-NHCOCF<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NHCONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
烷基和



其中, f 是 0-6; 或者相邻环碳原子上的 R<sub>4</sub> 取代基可以一起形成亚甲二氧基或  
5 亚乙基二氧环;

R<sub>5</sub> 是独立选自氢, 卤素, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, R<sub>13</sub>-芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)环烷基, -CN, -CF<sub>3</sub>,  
-OR<sub>8</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-OR<sub>8</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>,  
-NO<sub>2</sub>, -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>8</sub>, -COR<sub>8</sub>, -OCOR<sub>8</sub>, -OCO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>和-COOR<sub>8</sub>的 1-3 个取代基;

R<sub>7</sub> 是 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, -OR<sub>8</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-OR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

10 R<sub>12</sub> 是 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, R<sub>4</sub>-芳基, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-OR<sub>8</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
烷基-SR<sub>8</sub>, 或芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sub>13</sub> 是独立选自 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基和卤素的 1-3 个取代基;

R<sub>14</sub> 是独立选自 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和 R<sub>13</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-;

或其药学上可接受的盐。

15 24. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有权利要求 23 所述的化合物  
和至少一种药学上可接受的赋形剂。

25. 一种治疗疼痛的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用  
有效量的权利要求23所述的镇痛化合物。

20 26. 一种调节ORL1受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此  
需要的患者施用有效量的权利要求23所述的化合物。

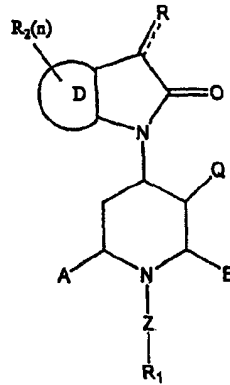
27. 一种调节阿片样物质受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括  
对由此需要的患者施用有效量的权利要求1所述的化合物。

28. 一种调节阿片样物质受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括  
对由此需要的患者施用有效量的权利要求6所述的化合物。

25 29. 一种调节阿片样物质受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括  
对由此需要的患者施用有效量的权利要求23所述的化合物。

30. 式(II)的化合物:





(II)

其中,

虚线表示任选的双键;

- 5 R 是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基-,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基-,  $C_{1-10}$  链烯基,  $C_{1-10}$  亚烷基, 氧代, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{1-10}$  烷基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基-, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{1-10}$  烷氧基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷氧基-,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-SO_2N(V_1)_2$ , 羟基  $C_{1-10}$  烷基-, 羟基  $C_{3-10}$  环烷基-, 氰基  $C_{1-10}$  烷基-, 氰基  $C_{3-10}$  环烷基-,  $-CON(V_1)_2$ ,  $NH_2SO_2C_{1-4}$  烷基-,  $NH_2SOC_{1-4}$  烷基-, 磺酰氨基  $C_{1-10}$  烷基-, 二氨基烷基-,  $-磺酰基 C_{1-4}$  烷基, 六元杂环, 六元杂芳环, 六元杂环  $C_{1-4}$  烷基-, 六元杂芳  $C_{1-4}$  烷基-, 六元芳环, 六元芳  $C_{1-4}$  烷基-, 任选地被氧代或硫代取代的五元杂环, 任选地被氧代或硫代取代的五元杂芳环, 五元杂环  $C_{1-4}$  烷基-, 五元杂芳  $C_{1-4}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}(=NH)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHC(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 其中,  $W_1$  是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ , 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨基-或五元杂芳环任选地被 1-3 个低级烷基取代;
- 10
- 15

其中, 每个  $V_1$  独立选自 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 苄基和苯基;

$n$  是 0-3 的整数;

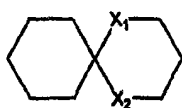
- 20 D 是 5-8 元环烷基, 5-8 元杂环或六元芳基或杂芳基;

$n$  是 0-3 的整数;

- A, B 和 Q 分别是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $C_{1-10}$  链烯基,  $C_{1-10}$  亚烷基, 氧代,  $-CH_2OH$ ,  $-NHSO_2$ , 羟基  $C_{1-10}$  烷基-, 氨基-,  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 酰氨基-, 酰氨基烷基-, 酰胺, 磺酰氨基  $C_{1-10}$  烷基-或 A-B 可以一起形成  $C_{2-6}$  桥或 B-Q 可以一起形成  $C_{3-7}$  桥或 A-Q 可以一起形成  $C_{1-5}$  桥;
- 25

Z 选自键, 直链或支链  $C_{1-6}$  亚烷基,  $-NH-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2N(CH_3)-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-NHCH_2CO-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-COCH_2-$ ,  $-CH_2COCH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH=$ ,  $-O-$  和  $-HC=CH-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被一个或多个低级烷基, 羟基, 卤素或烷氧基取代;

- 5  $R_1$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基, 氰基  $C_{1-10}$  烷基-, 氰基  $C_{3-10}$  环烷基-,  $NH_2SO_2-$ ,  $NH_2SO_2C_{1-4}$  烷基-,  $NH_2SOC_{1-4}$  烷基-, 氨基-,  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 苄基,  $C_{3-12}$  环链烯基-, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统和式(V)的螺环系:



(V)

- 其中,  $X_1$  和  $X_2$  分别选自  $NH$ ,  $O$ ,  $S$  和  $CH_2$ ; 且其中所述  $R_1$  的烷基, 环烷基, 链烯基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-或苄基任选地被 1-3 个选自卤素, 羟基,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 氰基,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基  $C_{1-10}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 五元杂芳  $C_{0-4}$  烷基-, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基-,  $C_{1-10}$  烷氧基-和氰基的取代基取代; 且其中所述  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统或式(V)的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 苯基, 苄基, 苄氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苄氧基或苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;
- 15
- 20

$R_2$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基-和卤素, 所述烷基或环烷基任选地被氧代, 氨基, 烷基氨基或二烷基氨基取代;

或其药学上可接受的盐及其溶剂化物。

- 25 31. 如权利要求 30 所述的化合物, 其中, D 是苯基或含有 1-3 个氮原子的六元杂芳基。

32. 如权利要求 30 所述的化合物, 其中, R 选自  $-CH_2C=ONH_2$ ,  $-C(NH)NH_2$ , 吡啶基甲基, 环戊基, 环己基, 呋喃甲基,  $-C=OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHC=OCH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2NHSO_2CH_3$ , 呋喃羰基-, 甲基吡咯羰基-, 二唑羰基-, 吡咯甲基-, 三氟乙基-, 羟基乙基-, 氰基甲基-, 氧代-咪唑甲基-和二唑甲基-。
- 30

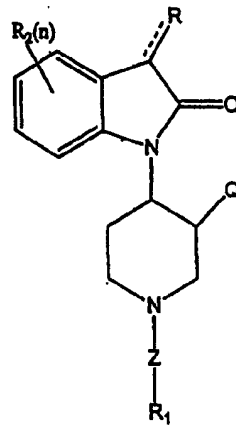
33. 如权利要求 30 所述的化合物, 其中,  $ZR_1$  选自环己基乙基-, 环己基甲基-,

环戊基甲基-, 二甲基环己基甲基-, 苯乙基-, 吡咯基三氟乙基-, 噻吩基三氟乙基-, 吡啶基乙基-, 环戊基-, 环己基-, 甲氧基环己基-, 四氢吡喃基-, 丙基哌啶基-, 吲哚基甲基-, 吡啶基戊基-, 噻唑基乙基-, 苯基三氟乙基-, 羟基己基-, 甲氧基己基-, 异丙氧基丁基-, 己基-或氧杂环辛基丙基-。

- 5 34. 如权利要求 30 所述的化合物, 其中, 至少  $ZR_1$  或 R 之一选自  $-\text{CH}_2\text{COOV}_1$ , 四唑甲基-, 氰基甲基-,  $\text{NH}_2\text{SO}_2$  甲基-,  $\text{NH}_2\text{SO}$  甲基-, 氨基羰基甲基-,  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基羰基甲基-或二  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基羰基甲基-。

35. 如权利要求30所述的化合物, 其中,  $ZR_1$ 是3, 3 二苯基丙基任选地在丙基的第3个碳上被  $-\text{COOV}_1$ , 四唑基  $\text{C}_{0-4}$  烷基-, 氰基-, 氨基羰基-,  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基羰基-或二  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基羰基-取代。
- 10

36. 式 (IIA) 的化合物:



(IIA)

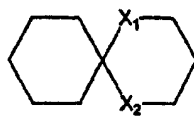
其中,

- 15 虚线表示任意的双键;

Z 选自键,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 和  $-\text{HC}=\text{CH}-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被低级烷基, 卤素, 羟基或烷氧基取代;

- R和Q相同或不同, 分别选自氢, 卤素,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{1-10}$  链烯基,  $\text{C}_{1-10}$  亚烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基和氧代;
- 20

$R_1$  选自氢,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基,  $\text{C}_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $\text{C}_{1-10}$  烷基氨基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基氨基, 苄基,  $\text{C}_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂单环, 二环系统和式 (V) 的螺环系:



## (V)

其中,  $X_1$  和  $X_2$  分别选自 NH, O, S 和  $CH_2$ ;

其中所述烷基, 环烷基, 链烯基,  $C_{1-10}$  烷基氨基,  $C_{3-12}$  环烷基氨基或苄基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 氰基, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

其中所述  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统和式(II)的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 苯基, 苄基, 苯氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苯氧基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

$R_2$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基和卤素, 所述烷基任选地被氧代基团取代; 或其药学上可接受的盐。

37. 如权利要求36所述的化合物, 其中, Q是氢或甲基。

38. 如权利要求36所述的化合物, 其中, R是氢, 甲基, 乙基或亚乙基。

39. 如权利要求36所述的化合物, 其中,  $R_1$  是选自甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基和己基的烷基。

40. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中,  $R_1$  是选自环己基, 环庚基, 环辛基, 环壬基, 环癸基和降冰片基的环烷基。

41. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中,  $R_1$  是四氢萘基, 十氢萘基或二苯并环庚基。

42. 如权利要求36所述的化合物, 其中,  $R_1$  是苯基或苄基。

43. 如权利要求36所述的化合物, 其中,  $R_1$  是二环芳环。

44. 如权利要求43所述的化合物, 其中所述二环芳环是茛基, 喹啉或萘基。

45. 如权利要求36所述的化合物, 其中, Z是键, 甲基或乙基。

46. 如权利要求36所述的化合物, 其中, n是0。

47. 如权利要求36所述的化合物, 其中,  $X_1$  和  $X_2$  都是O。

48. 如权利要求36所述的化合物, 其中, 虚线是双键。

49. 选自以下物质的化合物:

3-亚乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;

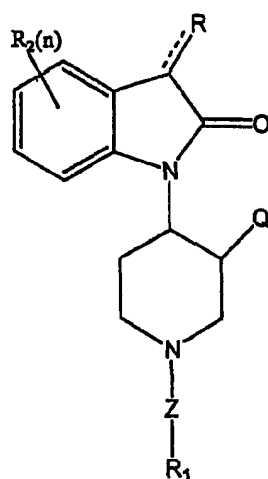
3-亚乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;

3-亚乙基-1-[1-(1,2,3,4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-

酮；

- 3-亚乙基-1-[1-(1, 3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 3-亚乙基-1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 3-亚乙基-1-[1-(*p*-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 5 3-亚乙基-1-[1-(苄基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 3-亚乙基-1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 3-亚乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 3-亚乙基-1-[1-(3, 3-二苯基丙基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 3-亚乙基-1-[1-(*p*-氰基苄基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 10 3-乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 3-乙基-1-[1-[4-(1-甲基乙基)-环己基]-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 酮；  
 3-乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 3-乙基-1-[1-(1, 2, 3, 4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 15 3-乙基-1-[1-(十氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 3-乙基-1-[1-(1, 3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 3-乙基-1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 3-乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 1-[1-(萘-1-基-甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 20 1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 1-[1-(*p*-苄基苄基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 1-[1-(3, 3-二(苯基)丙基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 1-[1-(*p*-氰基苄基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 1-[1-(*p*-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 25 1-[1-(1, 2, 3, 4-四氢萘-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 1-[1-(1, 3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 30 1-[1-(苄基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 1-[1-(4-丙基-环己基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；  
 1-[1-(5-甲基己-2-基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮；

- 1-[1-(十氢-2-萘基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(4-(1-甲基乙基)-环己基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(环辛基甲基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 5 1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 3-乙基-1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 3-乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 10 3-乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 3-乙基-1-[1-[4-(1-甲基乙基)环己基]-3-甲基-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 3-乙基-1-[1-(十氢-2-萘基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 15 及其药学上可接受的盐。
50. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有权利要求 30 所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。
51. 一种治疗疼痛的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求30所述的镇痛化合物。
- 20 52. 一种调节ORL1受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求30所述的化合物。
53. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有权利要求36所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。
54. 一种治疗疼痛的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求36所述的镇痛化合物。
- 25 55. 一种调节ORL1受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求36所述的化合物。
56. 式 (IIA) 的化合物:



(IIA)

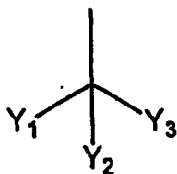
其中,

虚线表示任选的双键;

- 5 R和Q相同或不同, 分别选自氢, 卤素,  $C_{1-10}$ 烷基,  $C_{1-10}$ 链烯基,  $C_{1-10}$ 亚烷基,  $C_{3-12}$ 环烷基,  $C_{1-10}$ 烷氧基和氧代;

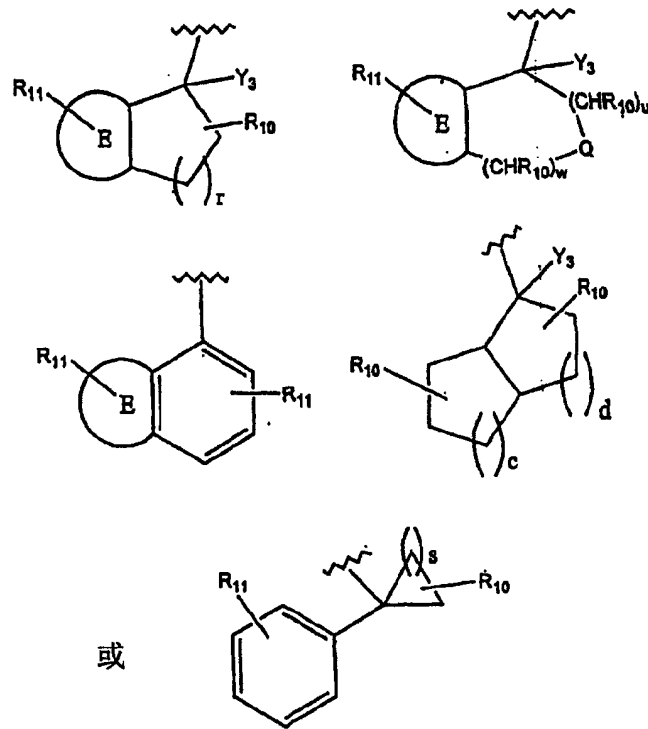
$R_2$ 选自氢,  $C_{1-10}$ 烷基,  $C_{3-12}$ 环烷基和卤素, 所述烷基任选地被氧代基团取代;

$ZR_1$ 是下列



- 10 其中,

$Y_1$ 是  $R_3-(C_1-C_{12})$ 烷基,  $R_4$ -芳基,  $R_5$ -杂芳基,  $R_6-(C_3-C_{12})$ 环-烷基,  $R_7-(C_3-C_7)$ 杂环烷基,  $-CO_2(C_1-C_6)$ 烷基, CN 或  $-C(O)NR_8R_9$ ;  $Y_2$ 是氢或  $Y_1$ ;  $Y_3$ 是氢或  $(C_1-C_6)$ 烷基; 或  $Y_1$ ,  $Y_2$ 和  $Y_3$ , 和它们所附的碳原子一起形成以下结构:



其中,  $r$  是 0-3;  $w$  和  $u$  分别为 0-3, 只要  $w$  和  $u$  的和是 1-3;  $c$  和  $d$  分别是 1 或 2;  $s$  是 1 to 5; 和环 E 是稠化的  $R_4$ -苯基或  $R_5$ -杂芳环;

$R_{10}$  是独立选自 H,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $-OR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR_8$ ,  $-NR_8R_9$  和  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR_8R_9$  的 1-3 个取代基;

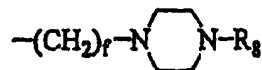
$R_{11}$  是独立选自  $R_{10}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $NO_2$  和卤素的 1-3 个取代基, 或者相邻环碳原子上的  $R_{11}$  取代基可以一起形成亚甲二氧基或亚乙基二氧环;

$R_8$  和  $R_9$  分别选自氢,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_3-C_{12})$  环烷基, 芳基和芳基  $(C_1-C_6)$  烷基;

$R_3$  是独立选自 H,  $R_4$ -芳基,  $R_6$ - $(C_3-C_{12})$  环烷基,  $R_5$ -杂芳基,  $R_7$ - $(C_3-C_7)$  杂环烷基,  $-NR_8R_9$ ,  $-OR_{12}$  和  $-S(O)_{0-2}R_{12}$  的 1-3 个取代基;

$R_6$  是独立选自 H,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $R_4$ -芳基,  $-NR_8R_9$ ,  $-OR_{12}$  和  $-SR_{12}$  的 1-3 个取代基;

$R_4$  是 1-3 个取代基, 所述取代基独立选自氢, 卤素,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $R_{13}$ -芳基,  $(C_3-C_{12})$  环烷基,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR_8$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR_8R_9$ ,  $-NHSO_2R_8$ ,  $-SO_2N(R_{14})_2$ ,  $-SO_2R_8$ ,  $-SOR_8$ ,  $-SR_8$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR_8R_9$ ,  $-NR_9COR_8$ ,  $-COR_8$ ,  $-COCF_3$ ,  $-OCOR_8$ ,  $-OCO_2R_8$ ,  $-COOR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NHCOOC(CH_3)_3$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NHCOCF_3$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NHSO_2$ - $(C_1-C_6)$  烷基,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NHCONH$ - $(C_1-C_6)$ -烷基和





其中,  $f$  是 0-6; 或者相邻环碳原子上的  $R_4$  取代基可以一起形成亚甲二氧基或亚乙基二氧环;

$R_5$  是独立选自氢, 卤素,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $R_{13}$ -芳基,  $(C_3-C_{12})$  环烷基,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR_8$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR_8R_9$ ,  $-NHSO_2R_8$ ,  $-SO_2N(R_{14})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR_8R_9$ ,  $-NR_9COR_8$ ,  $-COR_8$ ,  $-OCOR_8$ ,  $-OCO_2R_8$  和  $-COOR_8$  的 1-3 个取代基;

$R_7$  是 H,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $-OR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR_8$ ,  $-NR_8R_9$  或  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR_8R_9$ ;

$R_{12}$  是 H,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $R_4$ -芳基,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR_8R_9$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $SR_8$ , 或芳基  $(C_1-C_6)$  烷基;

$R_{13}$  是独立选自 H,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_1-C_6)$  烷氧基和卤素的 1-3 个取代基;

$R_{14}$  独立选自 H,  $(C_1-C_6)$  烷基和  $R_{13}-C_6H_4-CH_2-$ ;

或其药学上可接受的盐。

57. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有权利要求 56 所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

58. 一种治疗疼痛的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 56 所述的镇痛化合物。

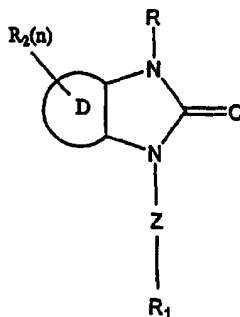
59. 一种调节 ORL1 受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 56 所述的化合物。

60. 一种调节阿片样物质受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 30 所述的化合物。

61. 一种调节阿片样物质受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 36 所述的化合物。

62. 一种调节阿片样物质受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 56 所述的化合物。

63. 式 (III) 的化合物:



(III)

其中,  $R$  是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基-,  $C_{1-10}$  烷氧基,

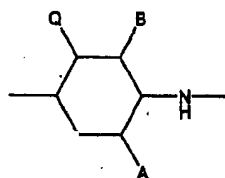
- $C_{3-12}$  环烷氧基-, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{1-10}$  烷基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基-, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{1-10}$  烷氧基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷氧基-,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-SO_2N(V_1)_2$ , 羟基  $C_{1-10}$  烷基-, 羟基  $C_{3-10}$  环烷基-, 氰基  $C_{1-10}$  烷基-, 氰基  $C_{3-10}$  环烷基-,  $-CON(V_1)_2$ ,
- 5  $NH_2SO_2C_{1-4}$  烷基-,  $NH_2SOC_{1-4}$  烷基-, 磺酰氨基  $C_{1-10}$  烷基-, 二氨基烷基-, -磺酰基  $C_{1-4}$  烷基, 六元杂环, 六元杂芳环, 六元杂环  $C_{1-4}$  烷基-, 六元杂芳  $C_{1-4}$  烷基-, 六元芳环, 六元芳  $C_{1-4}$  烷基-, 任选地被氧代或硫代取代的五元杂环, 任选地被氧代或硫代取代的五元杂芳环, 五元杂环  $C_{1-4}$  烷基-, 五元杂芳  $C_{1-4}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}(=NH)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHC(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 其中,  $W_1$  是氢,  $C_{1-10}$
- 10 烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ , 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨基-或五元杂芳环任选地被 1-3 个低级烷基取代;

其中各个  $V_1$  独立选自 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 苄基和苯基;

$n$  是 0-3 的整数;

D 是 5-8 元环烷基, 5-8 元杂环或六元芳基或杂芳基;

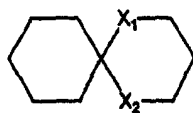
- 15 Z 选自键, 直链或支链  $C_{1-6}$  亚烷基,  $-NH-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2N(CH_3)-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-NHCH_2CO-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-COCH_2-$ ,  $-CH_2COCH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH=$ ,  $-O-$  和  $-HC=CH-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被一个或多个低级烷基, 羟基, 卤素或烷氧基取代; 或 Z 是式 (VI) 的环烷基氨基系统:



- 20 (VI)

其中, A, B 和 Q 分别是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ ,  $-NHSO_2$ , 羟基  $C_{1-10}$  烷基-, 氨基-,  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 酰氨基-, 酰氨基烷基-, 酰胺, 磺酰氨基  $C_{1-10}$  烷基-或 A-B 可以一起形成  $C_{2-6}$  桥或 B-Q 可以一起形成  $C_{3-7}$  桥或 A-Q 可以一起形成  $C_{1-5}$  桥;

- 25  $R_1$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基, 氰基  $C_{1-10}$  烷基-, 氰基  $C_{3-10}$  环烷基-,  $NH_2SO_2-$ ,  $NH_2SO_2C_{1-4}$  烷基-,  $NH_2SOC_{1-4}$  烷基-, 氨基-,  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 苄基,  $C_{3-12}$  环链烯基-, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统和式 (V) 的螺环系:



(V)

其中,  $X_1$  和  $X_2$  分别选自 NH, O, S 和  $CH_2$ ; 且其中所述  $R_1$  的烷基, 环烷基, 链烯基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-或苄基任选地被 1-3 个选自卤素, 羟基,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 氰基,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基  $C_{1-10}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 五元杂芳  $C_{0-4}$  烷基-, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基-,  $C_{1-10}$  烷氧基-和氰基的取代基取代; 且其中所述  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统或式 (V) 的螺环系  
10 任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 苯基, 苄基, 苄氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苄氧基或苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

$R_2$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基-和卤素, 所述烷基或环烷基任选地被氧代, 氨基, 烷基氨基或二烷基氨基取代;

15 或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

64. 如权利要求 63 所述的化合物, 其中, D 是苯基或含有 1-3 个氮原子的六元杂芳基。

65. 如权利要求 63 所述的化合物, 其中, R 选自  $-CH_2C=ONH_2$ ,  $-C(NH)NH_2$ , 吡啶基甲基, 环戊基, 环己基, 呋喃甲基,  $-C=OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHC=OCH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2NHSO_2CH_3$ , 呋喃羰基-, 甲基吡咯羰基-, 二唑羰基-, 吡咯甲基-, 三氟乙基-, 羟基乙基-, 氰基甲基-, 氧代-噁唑甲基-和二唑甲基-。  
20

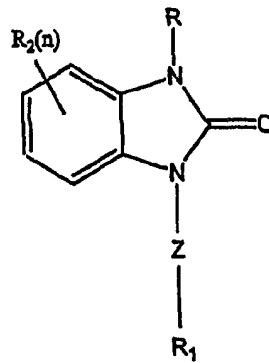
66. 如权利要求 63 所述的化合物, 其中,  $ZR_1$  选自环己基乙基-, 环己基甲基-, 环戊基甲基-, 二甲基环己基甲基-, 苄乙基-, 吡咯基三氟乙基-, 噻吩基三氟乙基-, 吡啶基乙基-, 环戊基-, 环己基-, 甲氧基环己基-, 四氢吡喃基-, 丙基哌啶基-, 吡啶基甲基-, 吡啶基戊基-, 噻唑基乙基-, 苯基三氟乙基-, 羟基己基-, 甲氧基己基-, 异丙氧基丁基-, 己基-或氧杂环辛基丙基-。  
25

67. 如权利要求 63 所述的化合物, 其中, 至少  $ZR_1$  或 R 之一选自  $-CH_2COOV_1$ , 四唑甲基-, 氰基甲基-,  $NH_2SO_2$  甲基-,  $NH_2SO$  甲基-, 氨基羰基甲基-,  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基甲基-或二  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基甲基-。  
30

68. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中,  $ZR_1$  是 3, 3 二苯基丙基任选地在丙基的第 3 个碳上被  $-COOV_1$ , 四唑基  $C_{0-4}$  烷基-, 氰基-, 氨基羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基-或二  $C_{1-4}$

烷基氨基羰基-取代。

69. 式(IIIA)的化合物:

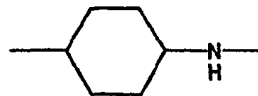


(IIIA)

5 其中,

n 是 0-3 的整数;

Z 选自键,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{HC}=\text{CH}-$ , 以及式(VI)的环烷基氨基系统:

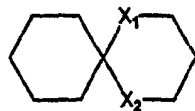


(VI)

其中碳和/或氮原子未取代或被低级烷基, 卤素, 羟基, 苯基, 苄基, 或烷氧基取代;

R 选自氢,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基和  $\text{C}_{3-12}$  环烷基;

15  $\text{R}_1$  选自氢,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基,  $\text{C}_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $\text{C}_{1-10}$  烷基氨基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基氨基, 苄基,  $\text{C}_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂单环, 杂二环系统和式(V)的螺环系:



(V)

20 其中,  $\text{X}_1$  和  $\text{X}_2$  分别选自  $\text{NH}$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  和  $\text{CH}_2$ ;

其中所述烷基, 环烷基, 链烯基,  $\text{C}_{1-10}$  烷基氨基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基氨基或苄基任选地被 1-3 个选自卤素,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 氰基, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $\text{C}_{1-10}$

烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

其中所述  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂单环, 杂二环系统和式(V)的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 苯基, 苄基, 苯氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苯氧基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

$R_2$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基和卤素, 所述烷基任选地被氧代基团取代; 或其药学上可接受的盐。

70. 如权利要求69所述的化合物, 其中,  $R_1$  是选自甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基和己基的烷基。

71. 如权利要求 69 所述的化合物, 其中,  $R_1$  是选自环己基, 环庚基, 环辛基, 环壬基, 环癸基和降冰片基的环烷基。

72. 如权利要求 69 所述的化合物, 其中,  $R_1$  是四氢萘基, 十氢萘基或二苯并环庚基。

73. 如权利要求69所述的化合物, 其中,  $R_1$  是苯基或苄基。

74. 如权利要求69所述的化合物, 其中,  $R_1$  是二环芳环。

75. 如权利要求74所述的化合物, 其中, 所述二环芳环是茛基, 喹啉或萘基。

76. 如权利要求69所述的化合物, 其中,  $Z$  是键, 甲基或乙基。

77. 如权利要求 69 所述的化合物, 其中,  $n$  是 0。

78. 如权利要求69所述的化合物, 其中,  $X_1$  和  $X_2$  都是 O。

79. 如权利要求69所述的化合物, 其中,  $Z$  是式(VI)的环烷基氨基系统。

80. 选自下列物质的化合物:

3-乙基-1-(*p*-苄基苄基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

3-乙基-1-(5-甲基己-2-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

3-乙基-1-(4-丙基环己基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

3-乙基-1-(十氢-2-萘基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

3-乙基-1-(萘-2-基-甲基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-(*p*-苄氧基苄基)-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-苄基-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(苄基氨基)-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

3-乙基-1-(萘基甲基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

3-乙基-1-[5-(3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-

酮;

1-[4-[(萘-2-基-甲基)乙基氨基]-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(降冰片烷-2-基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[[4-(1-甲基乙基)-环己基]氨基]-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-

5 酮;

1-[4-[(十氢-2-萘基)氨基]-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(乙基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(苄基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(茛-2-基)苄基氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

10 1-[4-[(环辛基甲基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(萘-2-基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(*p*-苄氧基苄基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(环辛基甲基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(十氢-2-萘基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

15 1-[4-(苄基氨基)-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(二苄基氨基)-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(*p*-苯基苄基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

20 1-[4-[(1,2,3,4-四氢萘基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(4-丙基-环己基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(5-甲基己-2-基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

25 1-[4-[(十氢-2-萘基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(环辛基氨基)-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(二氢化茛-2-基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

30 1-[4-[(4-苯基-环己基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(5-甲基己-2-基)氨基]-环己基]-7-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-

2-酮; 和

其药学上可接受的盐。

81. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有权利要求 63 所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

5 82. 一种治疗疼痛的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求63所述的镇痛化合物。

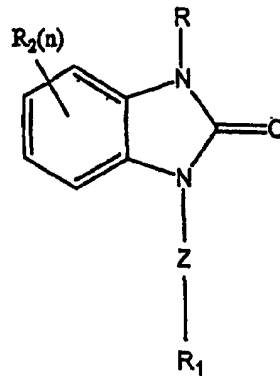
83. 一种调节ORL1受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求63所述的化合物。

84. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有权利要求69所述的化合物  
10 和至少一种药学上可接受的赋形剂。

85. 一种治疗疼痛的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求69所述的镇痛化合物。

86. 一种调节ORL1受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求69所述的化合物。

15 87. 式(IIIA)的化合物:



(IIIA)

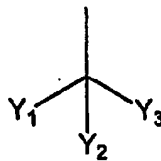
其中,

n 是 0-3 的整数;

20 R 选自氢, C<sub>1-10</sub> 烷基, C<sub>1-10</sub> 烷氧基和 C<sub>3-12</sub> 环烷基;

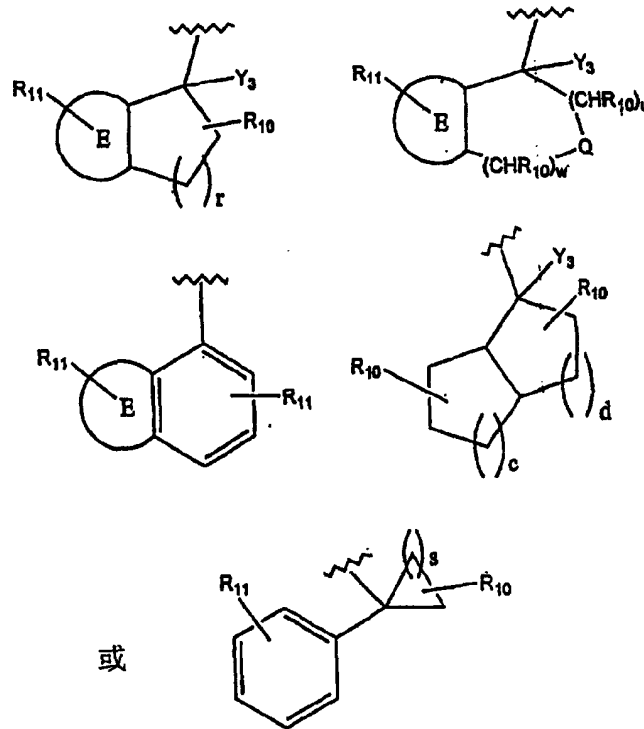
R<sub>2</sub>选自氢, C<sub>1-10</sub>烷基, C<sub>3-12</sub>环烷基和卤素, 所述烷基任选地被氧代基团取代;

ZR<sub>1</sub>是下列



其中,

$Y_1$  是  $R_3$ -( $C_1$ - $C_{12}$ )烷基,  $R_4$ -芳基,  $R_5$ -杂芳基,  $R_6$ -( $C_3$ - $C_{12}$ )环-烷基,  $R_7$ -( $C_3$ - $C_7$ )杂环烷基,  $-CO_2$ ( $C_1$ - $C_6$ )烷基, CN 或  $-C(O)NR_8R_9$ ;  $Y_2$  是氢或  $Y_1$ ;  $Y_3$  是氢或 ( $C_1$ - $C_6$ )烷基; 或  $Y_1$ ,  $Y_2$  和  $Y_3$ , 和它们所附的碳原子一起形成以下结构:



5

其中,  $r$  是 0-3;  $w$  和  $u$  分别为 0-3, 只要  $w$  和  $u$  的和是 1-3;  $c$  和  $d$  分别是 1 或 2;  $s$  是 1 to 5; 和环 E 是稠化的  $R_4$ -苯基或  $R_5$ -杂芳环;

$R_{10}$  是独立选自 H, ( $C_1$ - $C_6$ )烷基,  $-OR_8$ ,  $-(C_1$ - $C_6$ )烷基- $OR_8$ ,  $-NR_8R_9$  和  $-(C_1$ - $C_6$ )烷基- $NR_8R_9$  的 1-3 个取代基;

10  $R_{11}$  是独立选自  $R_{10}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $NO_2$  和卤素的 1-3 个取代基, 或者相邻环碳原子上的  $R_{11}$  取代基可以一起形成亚甲二氧基或亚乙基二氧环;

$R_8$  和  $R_9$  分别选自氢, ( $C_1$ - $C_6$ )烷基, ( $C_3$ - $C_{12}$ )环烷基, 芳基和芳基( $C_1$ - $C_6$ )烷基;

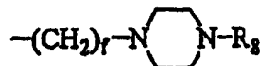
$R_3$  是独立选自 H,  $R_4$ -芳基,  $R_6$ -( $C_3$ - $C_{12}$ )环烷基,  $R_5$ -杂芳基,  $R_7$ -( $C_3$ - $C_7$ )杂环烷基,  $-NR_8R_9$ ,  $-OR_{12}$  和  $-S(O)_{0-2}R_{12}$  的 1-3 个取代基;

15  $R_6$  是独立选自 H, ( $C_1$ - $C_6$ )烷基,  $R_4$ -芳基,  $-NR_8R_9$ ,  $-OR_{12}$  和  $-SR_{12}$  的 1-3 个取代基;

$R_4$  是 1-3 个取代基, 所述取代基独立选自氢, 卤素, ( $C_1$ - $C_6$ )烷基,  $R_{13}$ -芳基, ( $C_3$ - $C_{12}$ )环烷基,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OR_8$ ,  $-(C_1$ - $C_6$ )烷基- $OR_8$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-(C_1$ - $C_6$ )烷基- $NR_8R_9$ ,  $-NHSO_2R_8$ ,  $-SO_2N(R_{14})_2$ ,  $-SO_2R_8$ ,  $-SOR_8$ ,  $-SR_8$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR_8R_9$ ,  $-NR_9COR_8$ ,



-COR<sub>8</sub>, -COCF<sub>3</sub>, -OCOR<sub>8</sub>, -OCO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -COOR<sub>8</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NHCOCF<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NHCONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基和



- 5 其中, f 是 0-6; 或者相邻环碳原子上的 R<sub>4</sub> 取代基可以一起形成亚甲二氧基或亚乙基二氧环;

R<sub>5</sub> 是独立选自氢, 卤素, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, R<sub>13</sub>-芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)环烷基, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>8</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-OR<sub>8</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>8</sub>, -COR<sub>8</sub>, -OCOR<sub>8</sub>, -OCO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>和-COOR<sub>8</sub>的 1-3 个取代基;

- 10 R<sub>7</sub> 是 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, -OR<sub>8</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-OR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;  
R<sub>12</sub> 是 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, R<sub>4</sub>-芳基, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-OR<sub>8</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-SR<sub>8</sub>, 或芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sub>13</sub> 是独立选自 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基和卤素的 1-3 个取代基;

R<sub>14</sub> 独立选自 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和 R<sub>13</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-;

- 15 或其药学上可接受的盐。

88. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有权利要求 87 所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

89. 一种治疗疼痛的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 87 所述的镇痛化合物。

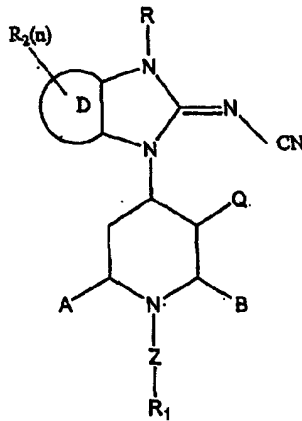
- 20 90. 一种调节 ORL1 受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 87 所述的化合物。

91. 一种调节阿片样物质受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 63 所述的化合物。

- 25 92. 一种调节阿片样物质受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 69 所述的化合物。

93. 一种调节阿片样物质受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 87 所述的化合物。

94. 式 (IV) 的化合物:



(IV)

其中, R 是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基-,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基-, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{1-10}$  烷基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基-, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{1-10}$  烷氧基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷氧基-,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-SO_2N(V_1)_2$ , 羟基  $C_{1-10}$  烷基-, 羟基  $C_{3-10}$  环烷基-, 氰基  $C_{1-10}$  烷基-, 氰基  $C_{3-10}$  环烷基-,  $-CON(V_1)_2$ ,  $NH_2SO_2C_{1-4}$  烷基-,  $NH_2SOC_{1-4}$  烷基-, 磺酰氨基  $C_{1-10}$  烷基-, 二氨基烷基-,  $-磺酰基 C_{1-4}$  烷基, 六元杂环, 六元杂芳环, 六元杂环  $C_{1-4}$  烷基-, 六元杂芳  $C_{1-4}$  烷基-, 六元芳环, 六元芳  $C_{1-4}$  烷基-, 任选地被氧代或硫代取代的五元杂环, 任选地被氧代或硫代取代的五元杂芳环, 五元杂环  $C_{1-4}$  烷基-, 五元杂芳  $C_{1-4}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}(=NH)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHC(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 其中,  $W_1$  是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ , 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨基-或五元杂芳环任选地被 1-3 个低级烷基取代;

其中各个  $V_1$  独立选自 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 苄基和苯基;

D 是 5-8 元环烷基, 5-8 元杂环或六元芳基或杂芳基;

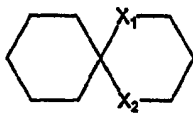
n 是 0-3 的整数;

A, B 和 Q 分别是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ ,  $-NHSO_2$ , 羟基  $C_{1-10}$  烷基-, 氨羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 酰氨基-, 酰氨基烷基-, 酰胺, 磺酰氨基  $C_{1-10}$  烷基-或 A-B 可以一起形成  $C_{2-6}$  桥或 B-Q 可以一起形成  $C_{3-7}$  桥或 A-Q 可以一起形成  $C_{1-5}$  桥;

Z 选自键, 直链或支链  $C_{1-6}$  亚烷基,  $-NH-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2N(CH_3)-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-NHCH_2CO-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-COCH_2-$ ,  $-CH_2COCH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH=$ ,  $-O-$  和  $-HC=CH-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被一个或多个低级烷基, 羟基, 卤素或烷氧基取代;

$R_1$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基, 氰基  $C_{1-10}$  烷基-, 氰基  $C_{3-10}$  环烷基-,  $NH_2SO_2$ -,  $NH_2SO_2C_{1-4}$  烷基-,  $NH_2SOC_{1-4}$  烷基-, 氨羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 苄基,  $C_{3-12}$  环链烯基-, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统

5 和式(V)的螺环系:



(V)

其中,  $X_1$  和  $X_2$  分别选自 NH, O, S 和  $CH_2$ ; 且其中所述  $R_1$  的烷基, 环烷基, 链烯基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-或苄基任选地被 1-3 个选自卤素, 羟基,

10  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 氰基,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基  $C_{1-10}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 五元杂芳  $C_{0-4}$  烷基-, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基-,  $C_{1-10}$  烷氧基-和氰基的取代基取代; 且其中所述  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统或式(V)的螺环系

15 任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 苯基, 苄基, 苄氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苄氧基或苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

$R_2$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基-和卤素, 所述烷基或环烷基任选地被氧代, 氨基, 烷基氨基或二烷基氨基取代;

20 或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

95. 如权利要求 94 所述的化合物, 其中, D 是苯基或含有 1-3 个氮原子的六元杂芳基。

96. 如权利要求 94 所述的化合物, 其中, R 选自  $-CH_2C=ONH_2$ ,  $-C(NH)NH_2$ , 吡啶基甲基, 环戊基, 环己基, 呋喃甲基,  $-C(=O)OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHC(=O)OCH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,

25  $CH_2CH_2NHSO_2CH_3$ , 呋喃羰基-, 甲基吡咯羰基-, 二唑羰基-, 吡咯甲基-, 三氟乙基-, 羟基乙基-, 氰基甲基-, 氧代-噁唑甲基-和二唑甲基-。

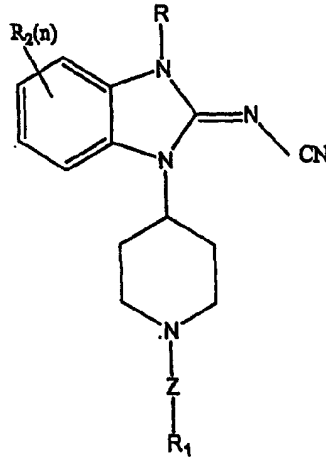
97. 如权利要求 94 所述的化合物, 其中,  $ZR_1$  是环己基乙基-, 环己基甲基-, 环戊基甲基-, 二甲基环己基甲基-, 苄乙基-, 吡咯基三氟乙基-, 噻吩基三氟乙基-, 吡啶基乙基-, 环戊基-, 环己基-, 甲氧基环己基-, 四氢吡喃基-, 丙基哌啶基-

30 -, 吡啶基甲基-, 吡啶基戊基-, 噻唑基乙基-, 苯基三氟乙基-, 羟基己基-, 甲氧基己基-, 异丙氧基丁基-, 己基-或氧杂环辛基丙基-。

98. 如权利要求 94 所述的化合物, 其中, 至少  $ZR_1$  或 R 其中之一选自  $-CH_2COOV_1$ , 四唑甲基-, 氰基甲基-,  $NH_2SO_2$  甲基-,  $NH_2SO$  甲基-, 氨基羰基甲基-,  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基甲基-或二  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基甲基-。

99. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中,  $ZR_1$  是 3, 3 二苯基丙基任选地在丙基的  
5 第 3 个碳上被  $-COOV_1$ , 四唑基  $C_{0-4}$  烷基-, 氰基-, 氨基羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基-或二  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基-取代。

100. 式 (IVA) 的化合物:



(IVA)

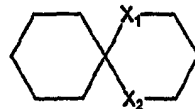
10 其中,

n 是 0-3 的整数;

Z 选自键,  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2N(CH_3)-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-NHCH_2CO-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-COCH_2-$ ,  $-CH_2COCH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH=$ 和  $-HC=CH-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被低级烷基, 卤素, 羟基或烷氧基取代;

15 R 选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和  $C_{3-12}$  环烷基;

$R_1$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $C_{1-10}$  烷基氨基,  $C_{3-12}$  环烷基氨基, 苄基,  $C_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂单环, 杂二环系统和式 (V) 的螺环系:



(V)

20

其中,  $X_1$  和  $X_2$  分别选自 NH, O, S 和  $CH_2$ ;

其中所述烷基, 环烷基, 链烯基,  $C_{1-10}$  烷基氨基,  $C_{3-12}$  环烷基氨基或苄基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 氰基, 苯基, 苄

基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

5 其中所述  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂单环, 杂二环系统和式 (V) 的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 苯基, 苄基, 苯氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苯氧基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

$R_2$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基和卤素, 所述烷基任选地被氧代基团取代; 或其药学上可接受的盐。

10 101. 如权利要求 100 所述的化合物, 其中,  $R_1$  是选自甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基和己基的烷基。

102. 如权利要求 100 所述的化合物, 其中,  $R_1$  是选自环己基, 环庚基, 环辛基, 环壬基, 环癸基和降冰片基的环烷基。

15 103. 如权利要求 100 所述的化合物, 其中,  $R_1$  是四氢萘基, 十氢萘基或二苯并环庚基。

104. 如权利要求 100 所述的化合物, 其中,  $R_1$  是苯基或苄基。

105. 如权利要求 100 所述的化合物, 其中,  $R_1$  是二环芳环。

106. 如权利要求 105 所述的化合物, 其中, 所述二环芳环是茛基, 喹啉或萘基。

107. 如权利要求 100 所述的化合物, 其中,  $Z$  是键, 甲基或乙基。

20 108. 如权利要求 100 所述的化合物, 其中,  $n$  是 0。

109. 如权利要求 100 所述的化合物, 其中,  $X_1$  和  $X_2$  都是 0。

110. 选自以下物质的化合物

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(*p*-苯基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

25 2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(*p*-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

30 2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-[4-(2-丙基)-环己基]-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

- 2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(十氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]-环庚-5-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(1,2,3,4-四氢萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(1,3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑; 和  
或其药学上可接受的盐。
111. 选自以下物质的化合物:
- 2-氰基亚氨基-3-(2-羟基)乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-甲氧羰基甲基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-氰基甲基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-丁基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-(2-甲烷磺酰胺)乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-乙酰氨基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-羧甲基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;
- 2-氰基亚氨基-3-(2-二甲基氨基)乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-

2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-1-[1-(环辛基)-3-羟基甲基-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-7-氮杂苯并咪唑;

5 2-氰基亚氨基-1-[1-(环辛基)-2,6-乙醇-4-酮-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑; 和

或其药学上可接受的盐及其溶剂化物。

112. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有权利要求 94 所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

10 113. 一种治疗疼痛的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求94所述的镇痛化合物。

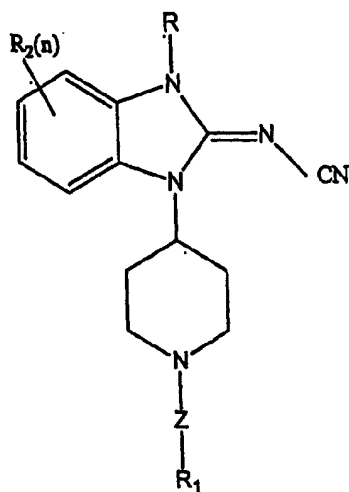
114. 一种调节ORL1受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求94所述的化合物。

15 115. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有权利要求100所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

116. 一种治疗疼痛的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求100所述的镇痛化合物。

117. 一种调节ORL1受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求100所述的化合物。

20 118. 式 (IVA) 的化合物:



(IVA)

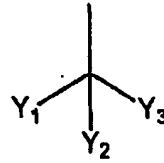
其中,

n 是 0-3 的整数;

R 选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和  $C_{3-12}$  环烷基;

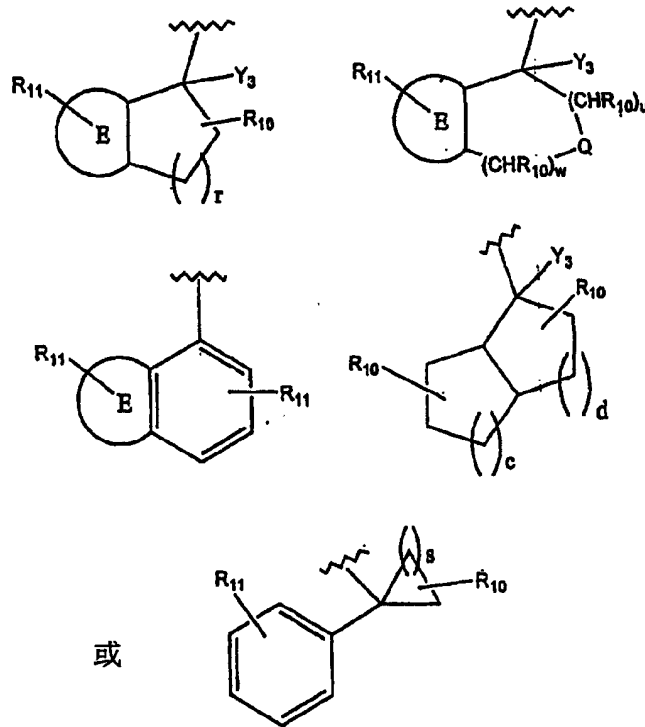
$R_2$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基和卤素, 所述烷基任选地被氧代基团取代;

$ZR_1$  是下列



5 其中,

$Y_1$  是  $R_3$ - $(C_1-C_{12})$  烷基,  $R_4$ -芳基,  $R_5$ -杂芳基,  $R_6$ - $(C_3-C_{12})$  环-烷基,  $R_7$ - $(C_3-C_7)$  杂环烷基,  $-CO_2$  ( $C_1-C_6$ ) 烷基, CN 或  $-C(O)NR_8R_9$ ;  $Y_2$  是氢或  $Y_1$ ;  $Y_3$  是氢或  $(C_1-C_6)$  烷基; 或  $Y_1$ ,  $Y_2$  和  $Y_3$ , 和它们所附的碳原子一起形成以下结构:



10 其中,  $r$  是 0-3;  $w$  和  $u$  分别为 0-3, 只要  $w$  和  $u$  的和是 1-3;  $c$  和  $d$  分别是 1 或 2;  $s$  是 1 to 5; 和环 E 是稠化的  $R_4$ -苯基或  $R_5$ -杂芳环;

$R_{10}$  是独立选自 H,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $-OR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR_8$ ,  $-NR_8R_9$  和  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR_8R_9$  的 1-3 个取代基;

$R_{11}$  是独立选自  $R_{10}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $NO_2$  和卤素的 1-3 个取代基, 或者相邻环碳原子上的  $R_{11}$  取代基可以一起形成亚甲二氧基或亚乙基二氧环;

$R_8$  和  $R_9$  分别选自氢,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_3-C_{12})$  环烷基, 芳基和芳基  $(C_1-C_6)$  烷基;

$R_3$  是独立选自 H,  $R_4$ -芳基,  $R_6$ - $(C_3-C_{12})$  环烷基,  $R_5$ -杂芳基,  $R_7$ - $(C_3-C_7)$  杂环



烷基,  $-\text{NR}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $-\text{OR}_{12}$  和  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{12}$  的 1-3 个取代基;

$\text{R}_6$  是独立选自 H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基,  $\text{R}_4$ -芳基,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{OR}_{12}$  和  $-\text{SR}_{12}$  的 1-3 个取代基;

$\text{R}_4$  是 1-3 个取代基, 所述取代基独立选自氢, 卤素,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基,  $\text{R}_{13}$ -芳基,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$  环烷基,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{OR}_8$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}_8$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{14})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_8$ ,  $-\text{SOR}_8$ ,  $-\text{SR}_8$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_9\text{COR}_8$ ,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{COCF}_3$ ,  $-\text{OCOR}_8$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}_8$ ,  $-\text{COOR}_8$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{NHCOCF}_3$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{NHSO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{NHCONH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基和



其中,  $f$  是 0-6; 或者相邻环碳原子上的  $\text{R}_4$  取代基可以一起形成亚甲二氧基或亚乙基二氧环;

$\text{R}_5$  是独立选自氢, 卤素,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基,  $\text{R}_{13}$ -芳基,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$  环烷基,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{OR}_8$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}_8$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{14})_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_9\text{COR}_8$ ,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{OCOR}_8$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}_8$  和  $-\text{COOR}_8$  的 1-3 个取代基;

$\text{R}_7$  是 H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基,  $-\text{OR}_8$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{OR}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$  或  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{NR}_8\text{R}_9$ ;

$\text{R}_{12}$  是 H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基,  $\text{R}_4$ -芳基,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{OR}_8$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{SR}_8$ , 或芳基  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基;

$\text{R}_{13}$  是独立选自 H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基和卤素的 1-3 个取代基;

$\text{R}_{14}$  独立选自 H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基和  $\text{R}_{13}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ ;

或其药学上可接受的盐。

119. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有权利要求 118 所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

120. 一种治疗疼痛的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 118 所述的镇痛化合物。

121. 一种调节 ORL1 受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 118 所述的化合物。

122. 一种调节阿片样物质受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 94 所述的化合物。

123. 一种调节阿片样物质受体药理学响应的方法, 其特征在于, 所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求 100 所述的化合物。

---

124. 一种调节阿片样物质受体药理学响应的方法，其特征在于，所述方法包括对由此需要的患者施用有效量的权利要求118所述的化合物。

## 伤害感受肽类似物

本申请要求提交于 2001 年 4 月 18 日的美国临时申请序列号 60/284, 666; 60/284, 667; 60/284, 668; 60/284, 669 号的优先权, 在此将这些公开并入以供参考。

### 发明背景

慢性疼痛是造成残疾的主要原因并是造成数的痛苦的原因。成功治疗急性和慢性疼痛是医生采用优选药物阿片样镇痛药的主要目的。

直到最近, 才证明中枢神经系统(CNS)中主要有三类阿片样物质受体, 且每类都有亚型受体。这些受体类型被称为  $\mu$ ,  $\delta$  和  $\kappa$ 。尽管在体内不是内源的, 但鸦片剂对这些受体有高的亲和力, 随后的研究是为了鉴定并分离这些受体的内源配体。这些配体被称为脑啡肽、内啡肽和强啡肽。

最近的实验已经鉴定了编码对已知受体类型具有高度同源性的阿片样物质受体样(ORL1)受体的 cDNA。仅仅根据结构将这种新发现的受体归为阿片样物质受体, 但这种受体没有显示药理学同源性。最初证明, 对  $\mu$ ,  $\delta$  和  $\kappa$  受体有高亲和性的非选择性配体对 ORL1 有低亲和性。这一特征, 以及尚未发现内源配体的事实, 产生了“孤独受体”这一术语。

随后的研究导致分离 ORL1 受体的内源配体并确定其结构。这种配体是一种与阿片样肽家族成员结构类似的 17 个氨基酸肽。

ORL1 受体的发现为新型化合物的发现提供了机会, 这种化合物可用于控制疼痛或受这种受体调节的综合症。

这里引用的所有文件, 包括国外都全文并入以供参考。

### 本发明的目的和概述

根据本发明的某些实施方案, 其目的是提供对 ORL1 受体具有亲和力的新型化合物。

本发明某些实施方案的目的是提供对 ORL1 受体和一种或多种  $\mu$ ,  $\delta$  或  $\kappa$  受体中的具有亲和力的新型化合物。

本发明某些实施方案的目的是提供通过施用对 ORL1 受体具有亲和力的化合物来治疗慢性或急性疼痛的新型化合物。

本发明某些实施方案的目的是提供新型化合物，它对  $\mu$ 、 $\delta$  和  $\kappa$  受体的拮抗活性远大于现有的化合物，如吗啡。

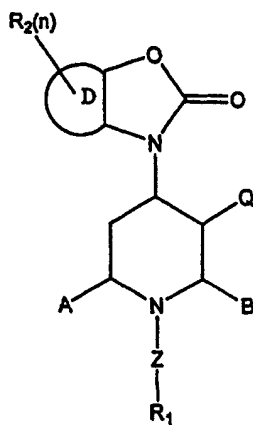
本发明某些实施方案的目的是提供通过施用对  $\mu$ 、 $\delta$  和  $\kappa$  受体的拮抗活性远大于现有的化合物的化合物来治疗慢性和急性疼痛的方法。

本发明某些实施方案的目的是提供通过施用非-阿片样物质化合物来治疗慢性和急性疼痛的方法，这种化合物对  $\mu$ 、 $\delta$  和  $\kappa$  受体具有拮抗活性且产生的副作用小于现有的化合物。

本发明某些实施方案的目的是提供化合物，所述化合物可有效用作镇痛药、消炎药、利尿药、麻醉药和神经保护剂、抗高血压药、抗焦虑药；食欲控制剂；听力调节剂；止咳药、抗哮喘药、运动活动力调节剂、学习和记忆调节剂、神经递质和激素释放调节剂、肾功能调节剂、抗抑郁药、治疗由于阿尔茨海默病或其它痴呆病症造成的记忆丧失的药剂、抗癫痫药、抗惊厥药、治疗酒精或成瘾药物脱瘾的药剂、控制水平衡(water balance)的药剂、控制钠排泄的药剂和控制动脉血压紊乱的药剂，以及施用所述化合物的方法。

本发明的化合物可在中枢和/或外周有效调节一种或多种阿片样物质受体 (ORL-1,  $\mu$ ,  $\delta$  和  $\kappa$ ) 的药效响应。这种响应可认为是化合物刺激(激动剂)或抑制(拮抗剂)一种或多种受体的结果。某些化合物可刺激一种受体(如,  $\mu$  激动剂)并抑制不同的受体(如, ORL-1 拮抗剂)。

通过以下详细描述可显见本发明的其它目的和优点。本发明在某些实施方案中包括具有通式(I)的化合物:



(I)

其中

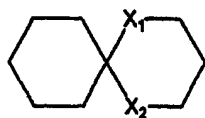
D 是 5-8 元环烷基, 5-8 元杂环或六元芳基或杂芳基;

n 是 0-3 的整数;

A, B 和 Q 分别是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ ,  $-NHSO_2$ , 羟基  $C_{1-10}$  烷基-, 氨羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 酰氨基-, 酰氨基烷基-, 酰胺, 磺酰氨基  $C_{1-10}$  烷基-或 A-B 可以一起形成  $C_{2-6}$  桥或 B-Q 可以一起形成  $C_{3-7}$  桥或 A-Q 可以一起形成  $C_{1-5}$  桥;

Z 选自键, 直链或支链  $C_{1-6}$  亚烷基,  $-NH-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2N(CH_3)-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-NHCH_2CO-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-COCH_2-$ ,  $-CH_2COCH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH=$ ,  $-O-$  和  $-HC=CH-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被一个或多个低级烷基, 羟基, 卤素或烷氧基取代;

$R_1$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基, 氰基  $C_{1-10}$  烷基-, 氰基  $C_{3-10}$  环烷基-,  $NH_2SO_2-$ ,  $NH_2SO_2C_{1-4}$  烷基-,  $NH_2SOC_{1-4}$  烷基-, 氨羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 苄基,  $C_{3-12}$  环链烯基-, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统, 和式 (V) 的螺环系:



(V)

其中,  $X_1$  和  $X_2$  分别选自 NH, O, S 和  $CH_2$ ; 且其中所述  $R_1$  的烷基, 环烷基, 链烯基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-或苄基任选地被 1-3 个选自卤素, 羟基,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 氰基,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基  $C_{1-10}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 五元杂芳  $C_{0-4}$  烷基-, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基-,  $C_{1-10}$  烷氧基-和氰基的取代基取代; 且其中所述  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统或式 (V) 的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 苯基, 苄基, 苯氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苯氧基或苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

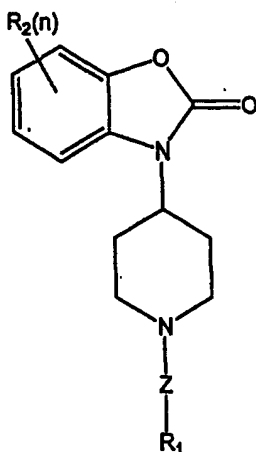
$W_1$  是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ , 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨基-或五元杂芳环任选地被 1-3 个低级烷基取代;

$V_1$  是 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 苄基或苯基;

$R_2$ 选自氢,  $C_{1-10}$ 烷基,  $C_{3-12}$ 环烷基-和卤素, 所述烷基或环烷基任选地被氧代, 氨基, 烷基氨基或二烷基氨基取代;

以及其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

本发明在某些实施方案中包括具有如下通式 (IA) 的化合物:



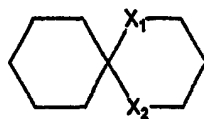
(IA)

其中,

$n$  是 0-3 的整数;

$Z$  选自键,  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2N(CH_3)-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-NHCH_2CO-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-COCH_2-$ ,  $-CH_2COCH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH=$ 和 $-HC=CH-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被低级烷基, 卤素, 羟基或烷氧基取代;

$R_1$  选自氢,  $C_{1-10}$ 烷基,  $C_{3-12}$ 环烷基,  $C_{2-10}$ 链烯基, 氨基,  $C_{1-10}$ 烷基氨基,  $C_{3-12}$ 环烷基氨基, 苄基,  $C_{3-12}$ 环链烯基, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统和式 (V) 的螺环系:



(V)

其中,  $X_1$  和  $X_2$  分别选自 NH, O, S 和  $CH_2$ ;

其中所述单环芳基优选为苯基;

其中所述二环芳基优选为萘基;

其中所述烷基, 环烷基, 链烯基,  $C_{1-10}$ 烷基氨基,  $C_{3-12}$ 环烷基氨基或苄基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$ 烷基,  $C_{1-10}$ 烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 氰基, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$ 烷基,  $C_{1-10}$ 烷氧基和氰基的取代基取代;

其中所述  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统和式(V)的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 苯基, 苄基, 苯氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苯氧基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

$R_2$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基和卤素, 所述烷基任选地被氧代基团取代; 以及其药学上可接受的盐和其溶剂合物。

在某些优选的式(I)的实施方案中, D 是苯基或含有 1-3 个氮原子的六元杂芳基。

在某些优选的式(I)或式(IA)的实施方案中,  $R_1$  烷基是甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基或己基。

在某些优选的式(I)或式(IA)的实施方案中,  $R_1$  环烷基是环己基, 环庚基, 环辛基, 环壬基, 环癸基或降冰片基。

在其它优选的式(I)或式(IA)的实施方案中,  $R_1$  二环系统是萘基。在其它优选的式(I)或式(IA)的实施方案中,  $R_1$  二环系统是四氢萘基或十氢萘基, 且  $R_1$  三环系统是二苯并环庚基。在其它优选的实施方案中,  $R_1$  是苯基或苄基。

在其它优选的式(I)或式(IA)的实施方案中,  $R_1$  二环芳环是 10 元环, 优选喹啉或萘基。

在其它优选的式(I)或式(IA)的实施方案中,  $R_1$  二环芳环是 9 元环, 优选茛基。

在某些式(I)或式(IA)的实施方案中, Z 是键, 甲基或乙基。

在某些式(I)或式(IA)的实施方案中, Z 基团被最大限度地取代, 即在 Z 基团上没有任何氢取代基。例如, 如果 Z 基团是  $-CH_2-$ , 用两个甲基进行取代便可从 Z 基团上除去氢。

在其它优选的式(I)或式(IA)的实施方案中, n 是 0。

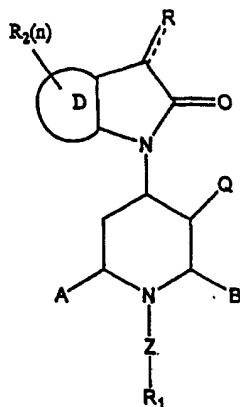
在某些式(I)或式(IA)的实施方案中,  $X_1$  和  $X_2$  都是 0。

在某些式(I)的实施方案中,  $ZR_1$  是环己基乙基-, 环己基甲基-, 环戊基甲基-, 二甲基环己基甲基-, 苯乙基-, 吡咯基三氟乙基-, 噻吩基三氟乙基-, 吡啶基乙基-, 环戊基-, 环己基-, 甲氧基环己基-, 四氢吡喃基-, 丙基哌啶基-, 吡啶基甲基-, 吡啶基戊基-, 噻唑基乙基-, 苯基三氟乙基-, 羟基己基-, 甲氧基己基-, 异丙氧基丁基-, 己基-或氧杂环辛基丙基(oxocanylpropyl)-。

在某些式(I)的实施方案中,  $ZR_1$  是  $-CH_2COOV_1$ , 四唑甲基-, 氰基甲基-,  $NH_2SO_2$  甲基-,  $NH_2SO$  甲基-, 氨基羰基甲基-,  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基甲基-或二  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基甲基-。

在某些式(I)的实施方案中,  $ZR_1$  是 3,3-二苯基丙基任选地在丙基的第3个碳上被  $-COOV_1$ , 四唑基  $C_{0-4}$  烷基-, 氰基-, 氨基-,  $C_{1-4}$  烷基氨基-或二  $C_{1-4}$  烷基氨基-取代。

本发明在一些实施方案中包含具有通式(II)的化合物:



(II)

其中,

虚线表示任选的双键;

R 是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基-,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基-,  $C_{1-10}$  链烯基,  $C_{1-10}$  亚烷基, 氧代, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{1-10}$  烷基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基-, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{1-10}$  烷氧基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷氧基-,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-SO_2N(V_1)_2$ , 羟基  $C_{1-10}$  烷基-, 羟基  $C_{3-10}$  环烷基-, 氰基  $C_{1-10}$  烷基-, 氰基  $C_{3-10}$  环烷基-,  $-CON(V_1)_2$ ,  $NH_2SO_2C_{1-4}$  烷基-,  $NH_2SOC_{1-4}$  烷基-, 磺酰氨基  $C_{1-10}$  烷基-, 二氨基烷基-,  $-磺酰基 C_{1-4}$  烷基, 六元杂环, 六元杂芳环, 六元杂环  $C_{1-4}$  烷基-, 六元杂芳  $C_{1-4}$  烷基-, 六元芳环, 六元芳  $C_{1-4}$  烷基-, 任选地被氧代或硫代取代的五元杂环, 任选地被氧代或硫代取代的五元杂芳环, 五元杂环  $C_{1-4}$  烷基-, 五元杂芳  $C_{1-4}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}(=NH)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHC(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 其中,  $W_1$  是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ , 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨基-或五元杂芳环任选地被 1-3 个低级烷基取代;

其中, 每个  $V_1$  独立选自 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 苄基和苯基;

n 是 0-3 的整数;

D 是 5-8 元环烷基, 5-8 元杂环或六元芳基或杂芳基;

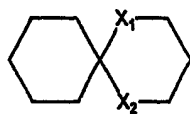
n 是 0-3 的整数;



A, B 和 Q 分别是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $C_{1-10}$  链烯基,  $C_{1-10}$  亚烷基, 氧代,  $-CH_2OH$ ,  $-NHSO_2$ , 羟基  $C_{1-10}$  烷基-, 氨羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 酰氨基-, 酰氨基烷基-, 酰胺, 磺酰氨基  $C_{1-10}$  烷基-或 A-B 可以一起形成  $C_{2-6}$  桥或 B-Q 可以一起形成  $C_{3-7}$  桥或 A-Q 可以一起形成  $C_{1-5}$  桥;

Z 选自键, 直链或支链  $C_{1-6}$  亚烷基,  $-NH-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2N(CH_3)-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-NHCH_2CO-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-COCH_2-$ ,  $-CH_2COCH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH=$ ,  $-O-$  和  $-HC=CH-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被一个或多个低级烷基, 羟基, 卤素或烷氧基取代;

$R_1$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基, 氰基  $C_{1-10}$  烷基-, 氰基  $C_{3-10}$  环烷基-,  $NH_2SO_2-$ ,  $NH_2SO_2C_{1-4}$  烷基-,  $NH_2SOC_{1-4}$  烷基-, 氨羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 苄基,  $C_{3-12}$  环链烯基-, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统和式 (V) 的螺环系:



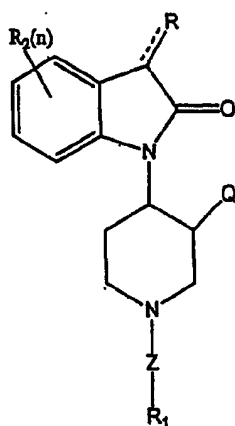
(V)

其中,  $X_1$  和  $X_2$  分别选自 NH, O, S 和  $CH_2$ ; 且其中所述  $R_1$  的烷基, 环烷基, 链烯基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-或苄基任选地被 1-3 个选自卤素, 羟基,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 氰基,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基  $C_{1-10}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 五元杂芳  $C_{0-4}$  烷基-, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基-,  $C_{1-10}$  烷氧基-和氰基的取代基取代; 且其中所述  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统或式 (V) 的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 苯基, 苄基, 苄氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苄氧基或苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

$R_2$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基-和卤素, 所述烷基或环烷基任选地被氧代, 氨基, 烷基氨基或二烷基氨基取代;

以及其药学上可接受的盐及其溶剂化物。

本发明在一些实施方案中包含具有通式 (IIA) 的化合物:



(IIA)

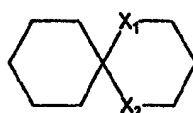
其中,

虚线表示任意的双键;

Z 选自键,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ , 和  $-\text{HC}=\text{CH}-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被低级烷基, 卤素, 羟基或烷氧基取代;

R和Q相同或不同, 各选自氢, 卤素,  $\text{C}_{1-10}$ 烷基,  $\text{C}_{1-10}$ 链烯基,  $\text{C}_{1-10}$ 亚烷基,  $\text{C}_{3-12}$ 环烷基,  $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基和氧代;

$\text{R}_1$  选自氢,  $\text{C}_{1-10}$ 烷基,  $\text{C}_{3-12}$ 环烷基,  $\text{C}_{2-10}$ 链烯基, 氨基,  $\text{C}_{1-10}$ 烷基氨基,  $\text{C}_{3-12}$ 环烷基氨基, 苄基,  $\text{C}_{3-12}$ 环链烯基, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂单环, 二环系统和式(V)的螺环系:



(V)

其中,  $\text{X}_1$  和  $\text{X}_2$  分别选自  $\text{NH}$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  和  $\text{CH}_2$ ;

其中所述单环芳基优选为苯基;

其中所述二环芳基优选为萘基;

其中所述烷基, 环烷基, 链烯基,  $\text{C}_{1-10}$ 烷基氨基,  $\text{C}_{3-12}$ 环烷基氨基或苄基任选地被 1-3 个选自卤素,  $\text{C}_{1-10}$ 烷基,  $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 氰基, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $\text{C}_{1-10}$ 烷基,  $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基和氰基的取代基取代;

其中所述  $\text{C}_{3-12}$ 环烷基,  $\text{C}_{3-12}$ 环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂单环, 杂-二环系统和式(II)的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素,  $\text{C}_{1-10}$ 烷基,  $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 苯基, 苄基, 苯氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述

苯基, 苄基, 苯氧基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

$R_2$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基和卤素, 所述烷基任选地被氧代基团取代; 以及其药学上可接受的盐。

在某些优选的实施方案中, 式 (II) 或 (IIA) 的 Q 是氢或甲基。

在某些优选的实施方案中, 式 (II) 或 (IIA) 的 R 是氢, 甲基, 乙基或亚乙基。

在某些优选的式 (II) 的实施方案中, D 是苯基或含有 1-3 个氮原子的六元杂芳基。

在某些优选的式 (II) 或 (IIA) 的实施方案中,  $R_1$  烷基是甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基或己基。

在某些优选的式 (II) 或 (IIA) 的实施方案中,  $R_1$  环烷基是环己基, 环庚基, 环辛基, 环壬基, 环癸基或降冰片基。

在其它优选的式 (II) 或 (IIA) 的实施方案中,  $R_1$  二环系统是萘基。在其它优选的式 (II) 或 (IIA) 的实施方案中,  $R_1$  二环系统是四氢萘基或十氢萘基,  $R_1$  三环系统是二苯并环庚基。在其它优选的实施方案中,  $R_1$  是苯基或苄基。

在其它优选的式 (II) 或 (IIA) 的实施方案中,  $R_1$  二环芳环是 10 元环, 优选喹啉或萘基。

在其它优选式 (II) 或 (IIA) 的实施方案中,  $R_1$  二环芳环是 9 元环, 优选茛基。

在某些式 (II) 或 (IIA) 的实施方案中, Z 是键, 甲基或乙基。

在某些式 (II) 或 (IIA) 的实施方案中, Z 基团被最大限度地取代, 即在 Z 基团上没有任何氢取代基。例如, 如果 Z 基团是  $-CH_2-$ , 用两个甲基进行取代便可从 Z 基团上除去氢。

在其它优选的式 (II) 或 (IIA) 的实施方案中, n 是 0。

在某些式 (II) 或 (IIA) 的实施方案中,  $X_1$  和  $X_2$  都是 0。

在其它优选的实施方案中, 虚线是双键。

在某些式 (II) 的实施方案中, R 是  $-CH_2C(=O)NH_2$ ,  $-C(NH)NH_2$ , 吡啶基甲基, 环戊基, 环己基, 呋喃甲基,  $-C(=O)CH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2NHSO_2CH_3$ , 呋喃羰基-, 甲基吡咯羰基-, 二唑羰基-, 吡咯甲基-, 三氟乙基-, 羟基乙基-, 氰基甲基-, 氧代-噁唑甲基-或二唑甲基-。

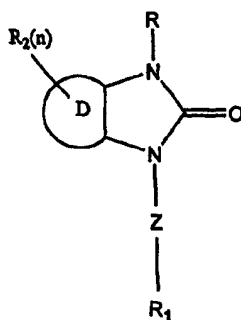
在某些式 (II) 的实施方案中,  $ZR_1$  是环己基乙基-, 环己基甲基-, 环戊基甲基-, 二甲基环己基甲基-, 苄基-, 吡咯基三氟乙基-, 噻吩基三氟乙基-, 吡啶基乙基-, 环戊基-, 环己基-, 甲氧基环己基-, 四氢吡喃基-, 丙基哌啶基-, 吡啶基甲基-

-, 吡唑基戊基-, 噻唑基乙基-, 苯基三氟乙基-, 羟基己基-, 甲氧基己基-, 异丙氧基丁基-, 己基或氧杂环辛基丙基-。

在某些式(II)的实施方案中, 至少  $ZR_1$  或  $R$  其中之一是  $-CH_2COOV_1$ , 四唑甲基-, 氰基甲基-,  $NH_2SO_2$  甲基-,  $NH_2SO$  甲基-, 氨羰基甲基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基甲基-或二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基甲基-。

在某些式(II)的实施方案中,  $ZR_1$  是 3, 3 二苯基丙基任选地在丙基的第 3 个碳上被  $-COOV_1$ , 四唑基  $C_{0-4}$  烷基-, 氰基-, 氨羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-或二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-取代。

本发明在一些实施方案中包含具有通式(III)的化合物:



(III)

其中,  $R$  是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基-,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基-, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{1-10}$  烷基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基-, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{1-10}$  烷氧基, 被 1-3 个卤素取代的  $C_{3-12}$  环烷氧基-,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-SO_2N(V_1)_2$ , 羟基  $C_{1-10}$  烷基-, 羟基  $C_{3-10}$  环烷基-, 氰基  $C_{1-10}$  烷基-, 氰基  $C_{3-10}$  环烷基-,  $-CON(V_1)_2$ ,  $NH_2SO_2C_{1-4}$  烷基-,  $NH_2SOC_{1-4}$  烷基-, 磺酰氨基  $C_{1-10}$  烷基-, 二氨基烷基-,  $-磺酰基 C_{1-4}$  烷基, 六元杂环, 六元杂芳环, 六元杂环  $C_{1-4}$  烷基-, 六元杂芳  $C_{1-4}$  烷基-, 六元芳环, 六元芳  $C_{1-4}$  烷基-, 任选地被氧代或硫代取代的五元杂环, 任选地被氧代或硫代取代的五元杂芳环, 五元杂环  $C_{1-4}$  烷基-, 五元杂芳  $C_{1-4}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}(=NH)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHC(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 其中,  $W_1$  是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ , 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨基-或五元杂芳环任选地被 1-3 个低级烷基取代;

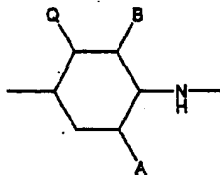
其中各个  $V_1$  独立选自 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 苄基和苯基;

$n$  是 0-3 的整数;

$D$  是 5-8 元环烷基, 5-8 元杂环或六元芳基或杂芳基;

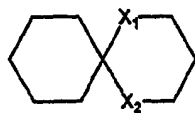
$Z$  选自键, 直链或支链  $C_{1-6}$  亚烷基,  $-NH-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2N(CH_3)-$ ,  $-NHCH_2-$ ,

$-\text{CH}_2\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ,  $-\text{O}-$ 和  $-\text{HC}=\text{CH}-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被一个或多个低级烷基, 羟基, 卤素或烷氧基取代; 或 Z 是式 (VI) 的环烷基氨基系统:



其中, A, B 和 Q 分别是氢,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷氧基,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NHSO}_2$ , 羟基  $\text{C}_{1-10}$  烷基-, 氨羰基-,  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨羰基-, 二  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨羰基-, 酰氨基-, 酰氨基烷基-, 酰胺, 磺酰氨基  $\text{C}_{1-10}$  烷基-或 A-B 可以一起形成  $\text{C}_{2-6}$  桥或 B-Q 可以一起形成  $\text{C}_{3-7}$  桥或 A-Q 可以一起形成  $\text{C}_{1-5}$  桥;

$\text{R}_1$  选自氢,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基,  $\text{C}_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $\text{C}_{1-10}$  烷基氨基-,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基氨基-,  $-\text{COOV}_1$ ,  $-\text{C}_{1-4}\text{COOV}_1$ , 氰基, 氰基  $\text{C}_{1-10}$  烷基-, 氰基  $\text{C}_{3-10}$  环烷基-,  $\text{NH}_2\text{SO}_2-$ ,  $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$  烷基-,  $\text{NH}_2\text{SOC}_{1-4}$  烷基-, 氨羰基-,  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨羰基-, 二  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨羰基-, 苄基,  $\text{C}_{3-12}$  环链烯基-, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统和式 (V) 的螺环系:

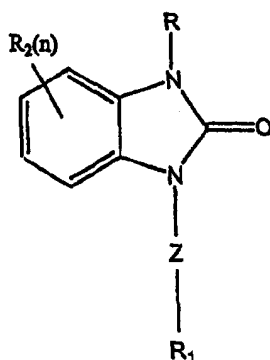


其中,  $\text{X}_1$  和  $\text{X}_2$  分别选自 NH, O, S 和  $\text{CH}_2$ ; 且其中所述  $\text{R}_1$  的烷基, 环烷基, 链烯基,  $\text{C}_{1-10}$  烷基氨基-,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基氨基-或苄基任选地被 1-3 个选自卤素, 羟基,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 氰基,  $-\text{COOV}_1$ ,  $-\text{C}_{1-4}\text{COOV}_1$ , 氰基  $\text{C}_{1-10}$  烷基-,  $-\text{C}_{1-5}(=\text{O})\text{W}_1$ ,  $-\text{C}_{1-5}\text{NHS}(=\text{O})_2\text{W}_1$ ,  $-\text{C}_{1-5}\text{NHS}(=\text{O})\text{W}_1$ , 五元杂芳  $\text{C}_{0-4}$  烷基-, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $\text{C}_{1-10}$  烷基-,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基-和氰基的取代基取代; 且其中所述  $\text{C}_{3-12}$  环烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统或式 (V) 的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 苯基, 苄基, 苄氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苄氧基或苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

$\text{R}_2$  选自氢,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基-和卤素, 所述烷基或环烷基任选地被氧化, 氨基, 烷基氨基或二烷基氨基取代;

以及其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

本发明在一些实施方案中包含具有通式(IIIA)的化合物:

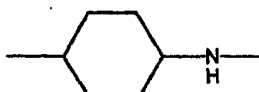


(IIIA)

其中,

n 是 0-3 的整数;

Z 选自键,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ,  $-\text{HC}=\text{CH}-$ , 以及式(VI)的环烷基氨基系统:

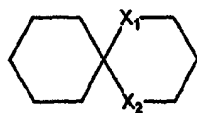


(VI)

其中碳和/或氮原子未取代或被低级烷基, 卤素, 羟基, 苯基, 苄基, 或烷氧基取代;

R 选自氢,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基和  $\text{C}_{3-12}$  环烷基;

$\text{R}_1$  选自氢,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基,  $\text{C}_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $\text{C}_{1-10}$  烷基氨基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基氨基, 苄基,  $\text{C}_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂单环, 杂二环系统和式(V)的螺环系:



(V)

其中,  $\text{X}_1$  和  $\text{X}_2$  分别选自  $\text{NH}$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  和  $\text{CH}_2$ ;

其中所述单环芳基优选为苯基;

其中所述二环芳基优选为萘基;

其中所述烷基, 环烷基, 链烯基,  $\text{C}_{1-10}$  烷基氨基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基氨基或苄基任选

地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 氰基, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

其中所述  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环链烯基, 单环、二环或三环芳基, 杂芳环, 杂单环, 杂二环系统和式(V)的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 苯基, 苄基, 苄氧基和苄氧基的取代基取代, 其中所述苯基, 苄基, 苄氧基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代;

$R_2$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基和卤素, 所述烷基任选地被氧代基团取代;

以及其药学上可接受的盐。

在某些式(III)优选的实施方案中, D 是苯基或含有 1-3 个氮原子的六元杂芳基。

在某些式(III)或(IIIA)的优选的实施方案中,  $R_1$  烷基是甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基或己基。

在某些优选的式(III)或(IIIA)的实施方案中,  $R_1$  环烷基是环己基, 环庚基, 环辛基, 环壬基, 环癸基或降冰片基。

在其它优选的式(III)或(IIIA)的实施方案中,  $R_1$  二环系统是萘基。在其它式(III)或(IIIA)的优选的实施方案中,  $R_1$  二环系统是四氢萘基或十氢萘基,  $R_1$  三环系统是二苯并环庚基。在其它优选的实施方案中,  $R_1$  是苯基或苄基。

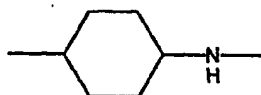
在其它优选的式(III)或(IIIA)的实施方案中,  $R_1$  二环芳环是 10 元环, 优选喹啉或萘基。

在其它优选的式(III)或(IIIA)的实施方案中,  $R_1$  二环芳环是 9 元环, 优选茚基。

在某些式(III)或(IIIA)的实施方案中, Z 是键, 甲基或乙基。

在某些式(III)或(IIIA)的实施方案中, Z 基团被最大限度地取代, 即在 Z 基团上没有任何氢取代基。例如, 如果 Z 基团是  $-CH_2-$ , 用两个甲基进行取代便可从 Z 基团上除去氢。

在某些式(III)或(IIIA)的实施方案中, Z 是式(VI)的环烷基氨基系统:



(VI)

其中, 氮原子任选地被  $C_{1-3}$  烷基, 苯基或苄基取代。

在其它式(III)或(IIIA)的优选的实施方案中, n 是 0。

在某些式(III)或(IIIA)的实施方案中,  $X_1$  和  $X_2$  都是 0。

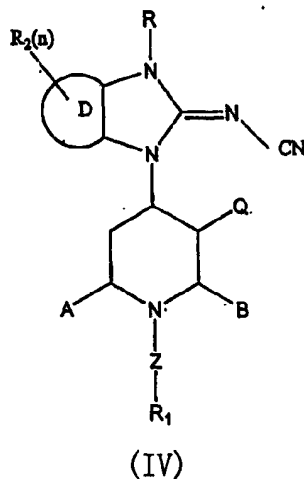
在某些式(III)的实施方案中, R 是  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ , 吡啶基甲基, 环戊基, 环己基, 呋喃甲基,  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ , 呋喃羰基-, 甲基吡咯羰基-, 二唑羰基-, 吡咯甲基-, 三氟乙基-, 羟基乙基-, 氰基甲基-, 氧代-噁唑甲基-或二唑甲基-。

在某些式(III)的实施方案中,  $\text{ZR}_1$  是环己基乙基-, 环己基甲基-, 环戊基甲基-, 二甲基环己基甲基-, 苄乙基-, 吡咯基三氟乙基-, 噁吩基三氟乙基-, 吡啶基乙基-, 环戊基-, 环己基-, 甲氧基环己基-, 四氢吡喃基-, 丙基哌啶基-, 吲哚基甲基-, 吡啶基戊基-, 噁唑基乙基-, 苯基三氟乙基-, 羟基己基-, 甲氧基己基-, 异丙氧基丁基-, 己基-或氧杂环辛基丙基-。

在某些式(III)的实施方案中, 至少  $\text{ZR}_1$  或 R 其中之一是  $-\text{CH}_2\text{COOV}_1$ , 四唑甲基-, 氰基甲基-,  $\text{NH}_2\text{SO}_2$  甲基-,  $\text{NH}_2\text{SO}$  甲基-, 氨基羰基甲基-,  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基羰基甲基-或二  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基羰基甲基-。

在某些式(III)的实施方案中,  $\text{ZR}_1$  是 3, 3 二苯基丙基任选地在丙基的第 3 个碳上被  $-\text{COOV}_1$ , 四唑基  $\text{C}_{0-4}$  烷基-, 氰基-, 氨基羰基-,  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基羰基-或二  $\text{C}_{1-4}$  烷基氨基羰基-取代。

本发明在一些实施方案中包含具有通式(IV)的化合物:



其中, R 是氢,  $\text{C}_{1-10}$  烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷基  $\text{C}_{1-4}$  烷基-,  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基,  $\text{C}_{3-12}$  环烷氧基-, 被 1-3 个卤素取代的  $\text{C}_{1-10}$  烷基, 被 1-3 个卤素取代的  $\text{C}_{3-12}$  环烷基, 被 1-3 个卤素取代的  $\text{C}_{3-12}$  环烷基  $\text{C}_{1-4}$  烷基-, 被 1-3 个卤素取代的  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基, 被 1-3 个卤素取代的  $\text{C}_{3-12}$  环烷氧基-,  $-\text{COOV}_1$ ,  $-\text{C}_{1-4}\text{COOV}_1$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{V}_1)_2$ , 羟基  $\text{C}_{1-10}$  烷基-, 羟基  $\text{C}_{3-10}$  环烷基-, 氰基  $\text{C}_{1-10}$  烷基-, 氰基  $\text{C}_{3-10}$  环烷基-,  $-\text{CON}(\text{V}_1)_2$ ,  $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$  烷基-,  $\text{NH}_2\text{SOC}_{1-4}$  烷基-, 磺酰氨基  $\text{C}_{1-10}$  烷基-, 二氨基烷基-, 磺酰基  $\text{C}_{1-4}$



烷基, 六元杂环, 六元杂芳环, 六元杂环  $C_{1-4}$  烷基-, 六元杂芳  $C_{1-4}$  烷基-, 六元芳环, 六元芳  $C_{1-4}$  烷基-, 任选地被氧代或硫代取代的五元杂环, 任选地被氧代或硫代取代的五元杂芳环, 五元杂环  $C_{1-4}$  烷基-, 五元杂芳  $C_{1-4}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}(=NH)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHC(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 其中,  $W_1$  是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ , 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨基-或五元杂芳环任选地被 1-3 个低级烷基取代;

其中各个  $V_1$  独立选自 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 苄基和苯基;

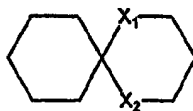
D 是 5-8 元环烷基, 5-8 元杂环或六元芳基或杂芳基;

n 是 0-3 的整数;

A, B 和 Q 分别是氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基,  $C_{3-12}$  环烷氧基,  $-CH_2OH$ ,  $-NHSO_2$ , 羟基  $C_{1-10}$  烷基-, 氨羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 酰氨基-, 酰氨基烷基-, 酰胺, 磺酰氨基  $C_{1-10}$  烷基-或 A-B 可以一起形成  $C_{2-6}$  桥或 B-Q 可以一起形成  $C_{3-7}$  桥或 A-Q 可以一起形成  $C_{1-5}$  桥;

Z 选自键, 直链或支链  $C_{1-6}$  亚烷基,  $-NH-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2N(CH_3)-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-NHCH_2CO-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-COCH_2-$ ,  $-CH_2COCH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH=$ ,  $-O-$  和  $-HC=CH-$ , 其中碳和/或氮原子未取代或被一个或多个低级烷基, 羟基, 卤素或烷氧基取代;

$R_1$  选自氢,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{2-10}$  链烯基, 氨基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基, 氰基  $C_{1-10}$  烷基-, 氰基  $C_{3-10}$  环烷基-,  $NH_2SO_2-$ ,  $NH_2SO_2C_{1-4}$  烷基-,  $NH_2SOC_{1-4}$  烷基-, 氨羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 二  $C_{1-4}$  烷基氨羰基-, 苄基,  $C_{3-12}$  环链烯基-, 单环、二环或三环芳基或杂芳环, 杂-单环, 杂-二环系统和式 (V) 的螺环系:



(V)

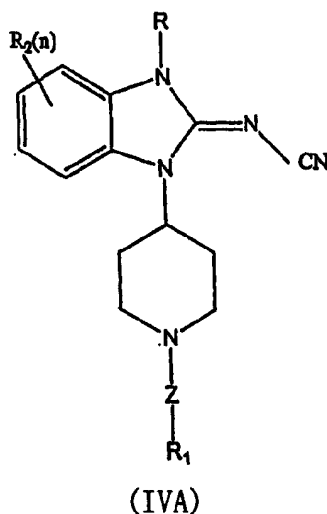
其中,  $X_1$  和  $X_2$  分别选自 NH, O, S 和  $CH_2$ ; 且其中所述  $R_1$  的烷基, 环烷基, 链烯基,  $C_{1-10}$  烷基氨基-,  $C_{3-12}$  环烷基氨基-或苄基任选地被 1-3 个选自卤素, 羟基,  $C_{1-10}$  烷基,  $C_{1-10}$  烷氧基, 硝基, 三氟甲基-, 氰基,  $-COOV_1$ ,  $-C_{1-4}COOV_1$ , 氰基  $C_{1-10}$  烷基-,  $-C_{1-5}(=O)W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ ,  $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ , 五元杂芳  $C_{0-4}$  烷基-, 苯基, 苄基, 苄氧基的取代基取代, 所述苯基, 苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素,  $C_{1-10}$  烷基-,  $C_{1-10}$  烷氧基-和氰基的取代基取代; 且其中所述  $C_{3-12}$  环烷基,  $C_{3-12}$  环链

烯基，单环、二环或三环芳基，杂芳环，杂-单环，杂-二环系统或式(V)的螺环系任选地被1-3个选自卤素， $C_{1-10}$ 烷基， $C_{1-10}$ 烷氧基，硝基，三氟甲基-，苯基，苄基，苯氧基和苄氧基的取代基取代，其中所述苯基，苄基，苯氧基或苄氧基任选地被1-3个选自卤素， $C_{1-10}$ 烷基， $C_{1-10}$ 烷氧基和氰基的取代基取代；

$R_2$ 选自氢， $C_{1-10}$ 烷基， $C_{3-12}$ 环烷基-和卤素，所述烷基或环烷基任选地被氧代，氨基，烷基氨基或二烷基氨基取代；

以及其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

本发明在一些实施方案中包含具有通式(IVA)的化合物：



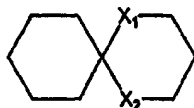
其中，

$n$  是 0-3 的整数；

$Z$  选自键， $-CH_2-$ ， $-NH-$ ， $-CH_2O-$ ， $-CH_2CH_2-$ ， $-CH_2NH-$ ， $-CH_2N(CH_3)-$ ， $-NHCH_2-$ ， $-CH_2CONH-$ ， $-NHCH_2CO-$ ， $-CH_2CO-$ ， $-COCH_2-$ ， $-CH_2COCH_2-$ ， $-CH(CH_3)-$ ， $-CH=$ 和 $-HC=CH-$ ，其中碳和/或氮原子未取代或被低级烷基，卤素，羟基或烷氧基取代；

$R$  选自氢， $C_{1-10}$ 烷基， $C_{1-10}$ 烷氧基和 $C_{3-12}$ 环烷基；

$R_1$  选自氢， $C_{1-10}$ 烷基， $C_{3-12}$ 环烷基， $C_{2-10}$ 链烯基，氨基， $C_{1-10}$ 烷基氨基， $C_{3-12}$ 环烷基氨基，苄基， $C_{3-12}$ 环链烯基，单环、二环或三环芳基或杂芳环，杂单环，杂二环系统和式(V)的螺环系：



(V)

其中， $X_1$ 和 $X_2$ 分别选自NH，O，S和 $CH_2$ ；

其中所述单环芳基优选为苯基；

其中所述二环芳基优选为萘基；

其中所述烷基，环烷基，链烯基， $C_{1-10}$  烷基氨基， $C_{3-12}$  环烷基氨基或苄基任选地被 1-3 个选自卤素， $C_{1-10}$  烷基， $C_{1-10}$  烷氧基，硝基，三氟甲基，氰基，苯基，苄基，苄氧基的取代基取代，所述苯基，苄基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素， $C_{1-10}$  烷基， $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代；

其中所述  $C_{3-12}$  环烷基， $C_{3-12}$  环链烯基，单环、二环或三环芳基，杂芳环，杂单环，杂二环系统和式 (V) 的螺环系任选地被 1-3 个选自卤素， $C_{1-10}$  烷基， $C_{1-10}$  烷氧基，硝基，三氟甲基，苯基，苄基，苄氧基和苄氧基的取代基取代，其中所述苯基，苄基，苄氧基和苄氧基任选地被 1-3 个选自卤素， $C_{1-10}$  烷基， $C_{1-10}$  烷氧基和氰基的取代基取代；

$R_2$  选自氢， $C_{1-10}$  烷基， $C_{3-12}$  环烷基和卤素，所述烷基任选地被氧代基团取代；  
以及其药学上可接受的盐。

在某些优选的式 (IV) 的实施方案中，D 是苯基或含有 1-3 个氮原子的六元杂芳基。

在某些优选的式 (IV) 或 (IVA) 的实施方案中， $R_1$  烷基是甲基，乙基，丙基，丁基，戊基或己基。

在某些优选的式 (IV) 或 (IVA) 的实施方案中， $R_1$  环烷基是环己基，环庚基，环辛基，环壬基，环癸基或降冰片基。

在其它优选的式 (IV) 或 (IVA) 的实施方案中， $R_1$  二环系统是萘基。在其它优选的式 (IV) 或 (IVA) 的实施方案中， $R_1$  二环系统是四氢萘基或十氢萘基和  $R_1$  三环系统是二苯并环庚基。在其它优选的实施方案中， $R_1$  是苯基或苄基。

在其它优选的式 (IV) 或 (IVA) 的实施方案中， $R_1$  二环芳环是 10 元环，优选喹啉或萘基。

在其它优选的式 (IV) 或 (IVA) 的实施方案中， $R_1$  二环芳环是 9 元环，优选茚基。

在某些式 (IV) 或 (IVA) 的实施方案中，Z 是键，甲基或乙基。

在某些式 (IV) 或 (IVA) 的实施方案中，Z 基团被最大限度地取代，即在 Z 基团上没有任何氢取代基。例如，如果 Z 基团是  $-CH_2-$ ，用两个甲基进行取代便可从 Z 基团上除去氢。

在其它优选的式 (IV) 或 (IVA) 的实施方案中，n 是 0。

在某些式 (IV) 或 (IVA) 的实施方案中， $X_1$  和  $X_2$  都是 0。

在某些式 (IV) 的实施方案中，R 是  $-CH_2C=ONH_2$ ， $-C(NH)NH_2$ ，吡啶基甲基，环戊基，环己基，呋喃甲基， $-C=OCH_3$ ， $-CH_2CH_2NHC=OCH_3$ ， $-SO_2CH_3$ ， $CH_2CH_2NHSO_2CH_3$ ，呋

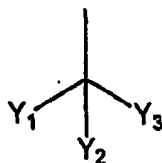
喃羰基-, 甲基吡咯羰基-, 二唑羰基-, 吡咯甲基-, 三氟乙基-, 羟基乙基-, 氰基甲基-, 氧代-噁唑甲基-或二唑甲基-。

在某些式(IV)的实施方案中,  $ZR_1$  是环己基乙基-, 环己基甲基-, 环戊基甲基-, 二甲基环己基甲基-, 苯乙基-, 吡咯基三氟乙基-, 噻吩基三氟乙基-, 吡啶基乙基-, 环戊基-, 环己基-, 甲氧基环己基-, 四氢吡喃基-, 丙基哌啶基-, 吲哚基甲基-, 吡啶基戊基-, 噻唑基乙基-, 苯基三氟乙基-, 羟基己基-, 甲氧基己基-, 异丙氧基丁基-, 己基-或氧杂环辛基丙基-。

在某些式(IV)的实施方案中, 至少  $ZR_1$  或 R 其中之一是  $-CH_2COOV_1$ , 四唑甲基-, 氰基甲基-,  $NH_2SO_2$  甲基-,  $NH_2SO$  甲基-, 氨基羰基甲基-,  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基甲基-或二  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基甲基-。

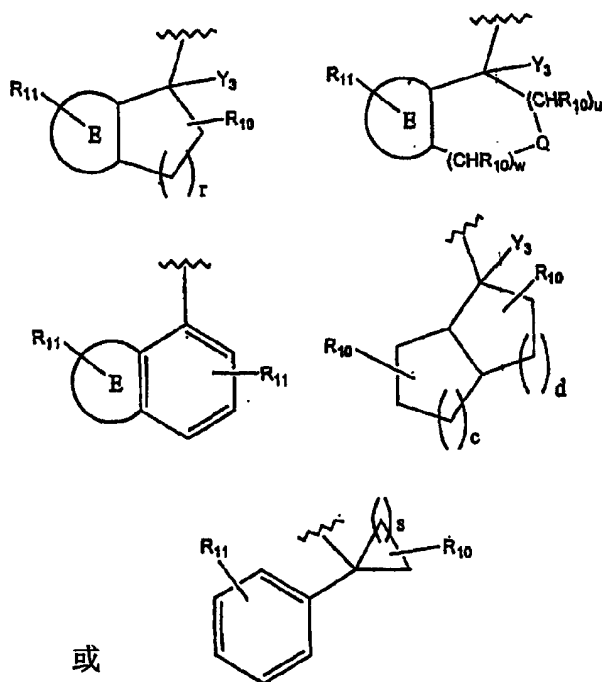
在某些式(IV)的实施方案中,  $ZR_1$  是 3, 3 二苯基丙基任选地在丙基的第 3 个碳上被  $-COOV_1$ , 四唑基  $C_{0-4}$  烷基-, 氰基-, 氨基羰基-,  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基-或二  $C_{1-4}$  烷基氨基羰基-取代。

在式(I), (IA), (II), (IIA), (III), (IIIA), (IV)和(IVA)的其它实施方案中,  $ZR_1$  可以是以下



其中,

$Y_1$  是  $R_3-(C_1-C_{12})$  烷基,  $R_4$ -芳基,  $R_5$ -杂芳基,  $R_6-(C_3-C_{12})$  环-烷基,  $R_7-(C_3-C_7)$  杂环烷基,  $-CO_2(C_1-C_6)$  烷基, CN 或  $-C(O)NR_8R_9$ ;  $Y_2$  是氢或  $Y_1$ ;  $Y_3$  是氢或  $(C_1-C_6)$  烷基; 或  $Y_1$ ,  $Y_2$  和  $Y_3$ , 和它们所附的碳原子一起形成以下结构之一:



其中,  $r$  是 0-3;  $w$  和  $u$  分别为 0-3, 只要  $w$  和  $u$  的和是 1-3;  $c$  和  $d$  分别是 1 或 2;  $s$  是 1 to 5; 和环 E 是稠化的  $R_4$ -苯基或  $R_5$ -杂芳环;

$R_{10}$  是独立选自 H,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $-OR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR_8$ ,  $-NR_8R_9$  和  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR_8R_9$  的 1-3 个取代基;

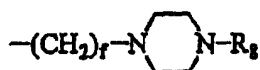
$R_{11}$  是独立选自  $R_{10}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $NO_2$  和卤素的 1-3 个取代基, 或者相邻环碳原子上的  $R_{11}$  取代基可以一起形成亚甲二氧基或亚乙基二氧环;

$R_8$  和  $R_9$  分别选自氢,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_3-C_{12})$  环烷基, 芳基和芳基  $(C_1-C_6)$  烷基;

$R_3$  是独立选自 H,  $R_4$ -芳基,  $R_6$ - $(C_3-C_{12})$  环烷基,  $R_5$ -杂芳基,  $R_7$ - $(C_3-C_7)$  杂环烷基,  $-NR_8R_9$ ,  $-OR_{12}$  和  $-S(O)_{0-2}R_{12}$  的 1-3 个取代基;

$R_6$  是独立选自 H,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $R_4$ -芳基,  $-NR_8R_9$ ,  $-OR_{12}$  和  $-SR_{12}$  的 1-3 个取代基;

$R_4$  是 1-3 个取代基, 所述取代基独立选自氢, 卤素,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $R_{13}$ -芳基,  $(C_3-C_{12})$  环烷基,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR_8$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR_8R_9$ ,  $-NHSO_2R_8$ ,  $-SO_2N(R_{14})_2$ ,  $-SO_2R_8$ ,  $-SOR_8$ ,  $-SR_8$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR_8R_9$ ,  $-NR_9COR_8$ ,  $-COR_8$ ,  $-COCF_3$ ,  $-OCOR_8$ ,  $-OCO_2R_8$ ,  $-COOR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NHCOOC(CH_3)_3$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NHCOCF_3$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NHSO_2$ - $(C_1-C_6)$  烷基,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NHCONH$ - $(C_1-C_6)$ -烷基和



其中,  $f$  是 0-6; 或者相邻环碳原子上的  $R_4$  取代基可以一起形成亚甲二氧基或亚乙基二氧环;

$R_5$  是独立选自氢, 卤素,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $R_{13}$ -芳基,  $(C_3-C_{12})$  环烷基,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR_8$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR_8R_9$ ,  $-NHSO_2R_8$ ,  $-SO_2N(R_{14})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR_8R_9$ ,  $-NR_9COR_8$ ,  $-COR_8$ ,  $-OCOR_8$ ,  $-OCO_2R_8$  和  $-COOR_8$  的 1-3 个取代基;

$R_7$  是 H,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $-OR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR_8$ ,  $-NR_8R_9$  或  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR_8R_9$ ;

$R_{12}$  是 H,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $R_4$ -芳基,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR_8$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR_8R_9$ ,  $-(C_1-C_6)$  烷基- $SR_8$ , 或芳基  $(C_1-C_6)$  烷基;

$R_{13}$  是独立选自 H,  $(C_1-C_6)$  烷基,  $(C_1-C_6)$  烷氧基和卤素的 1-3 个取代基;

$R_{14}$  独立选自 H,  $(C_1-C_6)$  烷基和  $R_{13}-C_6H_4-CH_2-$ 。

当用在这里时, 术语“烷基”是指具有一个根和 1-10 个碳原子的直链或支链的饱和脂肪族烃基。烷基的例子包括甲基, 丙基, 异丙基, 丁基, 正-丁基, 异丁基, 仲-丁基, 叔-丁基和戊基。支链烷基是指一个或多个烷基, 如甲基, 乙基或丙基, 取代线性烷基链的  $-CH_2-$  基团中的一个或两个氢。术语“低级烷基”是指 1-3 个碳原子的烷基。

术语“烷氧基”是指与氧基团结合的如上定义的“烷基”。

术语“环烷基”是指具有一个根和 1-12 个碳原子的非芳香性单环或多环烃环系统。单环环烷基环的例子包括环丙基, 环戊基和环己基。多环环烷基环的例子包括金刚烷基和降冰片基。

术语“链烯基”是指具有一个根和 2-10 个碳原子的含有碳-碳双键的直链或支链脂肪族烃基。“支链”链烯基是指一个或多个烷基, 如甲基, 乙基或丙基, 取代线性链烯基链中  $-CH_2-$  或  $-CH=$  上的一个或两个氢。链烯基包括乙烯基, 1-和 2-丙烯基, 1-, 2-和 3-丁烯基, 3-甲基丁-2-烯基, 2-丙烯基, 庚烯基, 辛烯基和癸烯基。

术语“环链烯基”是指具有一个根和 3-12 个碳原子的含有碳-碳双键的非芳香性单环或多环烃环系统。单环环链烯基环的例子包括环丙烯基, 环戊烯基, 环己烯基或环庚烯基。多环环链烯基环的例子是降冰片烯基。

术语“芳基”是指含有 1、2 或 3 个环并含有一个根的碳环芳环系统, 这些可以悬挂或稠合的方式连接在一起。芳基的例子包括苯基, 萘基和蒽基。

术语“杂环”是指在环中有一个或多个杂原子(碳以外的原子)并含有一个根的环状化合物。环可以是饱和、部分饱和或不饱和的, 且所述杂原子可选自氮, 硫和氧。饱和的杂环根的例子包括饱和的含有 1-4 个氮原子的 3-6 元杂-单环基团, 如吡咯烷基, 咪唑烷基, 哌啶基, 哌嗪基; 饱和的含有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的 3-6 元

杂-单环基团, 如吗啉基; 饱和的含有1-2个硫原子和1-3个氧原子的3-6元杂-单环基团, 如噻唑烷基。部分饱和的杂环根的例子包括二氢噻吩, 二氢吡喃和二氢呋喃。其它杂环基团可以是被杂原子取代的7-10元碳环, 如氧杂环辛基和硫杂环辛基(thiocanyl)。当杂原子是硫时, 硫可以是二氧化硫, 如硫杂环辛基二氧化物(thiocanyldioxide)。

术语“杂芳基”是指不饱和的杂环基, 其中“杂环”如上所述。杂芳基的例子包括不饱和的含有1-4个氮原子的3-6元杂-单环基团, 如吡咯基, 吡啶基, 嘧啶基和吡嗪基; 不饱和的含有1-5个氮原子的稠合杂环基团, 如吲哚基, 喹啉基和异喹啉基; 不饱和的含有一个氧原子的3-6元杂-单环基团, 如呋喃基; 不饱和的含有一个硫原子的3-6元杂-单环基团, 如噻吩基; 不饱和的含有1-2个氧原子和1-3个氮原子的3-6元杂-单环基团, 如噁唑基; 不饱和的含有1-2个氧原子和1-3的氮原子的稠合的杂环基团, 如苯并噁唑基; 不饱和的含有1-2个硫原子和1-3个氮原子的3-6元杂-单环基团, 如噻唑基; 以及不饱和的含有1-2个硫原子和1-3个氮原子的稠合的杂环基团, 如苯并噻唑基。术语“杂芳基”还包括不饱和的杂环基, 其中, “杂环”如上所述, 其中, 所述杂环基团与芳基稠合, 其中的芳基如上所述。稠合的根的例子包括苯并呋喃, 苯并间苯并二噁唑(benzdioxole)和苯并噻吩。

当用在这里时, 术语“杂环  $C_{1-4}$  烷基”, “杂芳  $C_{1-4}$  烷基”等是指与  $C_{1-4}$  烷基根键合的环状结构。

这里所述的所有环状结构都可附在任何可能的结合点, 这些结合点是精通此领域的技术人员已知的。

当用在这里时, 术语“患者”包括人或动物, 如宠物或家畜。

当用在这里时, 术语“卤素”包括氟、溴、氯、碘或砷(alabamide)。

这里揭示的本发明是指包括所述化合物的所有的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐包括但不限于金属盐如钠盐, 钾盐, 铯盐等; 碱土金属盐如钙盐, 镁盐等; 有机胺盐如三乙胺盐, 吡啶盐, 甲基吡啶盐, 乙醇胺盐, 三乙醇胺盐, 二环己胺盐, N, N'-二苄基乙二胺盐等; 无机酸盐如氯化物, 氢溴化物, 硫酸盐, 磷酸盐等; 有机酸盐如甲酸盐, 乙酸盐, 三氟乙酸盐, 马来酸盐, 延胡索酸盐, 酒石酸盐等; 磺酸盐如甲烷磺酸盐, 苯磺酸盐, 对-甲苯磺酸盐等; 氨基酸盐如精氨酸盐, 天冬氨酸盐, 谷氨酸盐等。这里揭示的本发明是指还包括所述化合物的所有前药。前药被认为在体内释放活性母体药物的任何共价结合的载体。

这里揭示的本发明是指还包括所述化合物的体内代谢产物。例如, 这种产物可由所施用的化合物经过氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等作用产生的, 主要是由

于酶过程。因此，本发明包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触一段足以产生其代谢产物的时间而制得的化合物。这种产物通常通过以下方法鉴定：制备放射性标记的本发明的化合物，在肠胃外将可测剂量的这种化合物施用于动物，如大鼠，小鼠，豚鼠，猪，猴或人，使充足的代谢时间出现并从尿液、血液或其它生物样品中分离其转化产物。

这里揭示的本发明还包括被同位素标记的所示化合物，标记是用有不同原子质量或原子质量数的原子替代一个或多个原子。可掺入所示化合物的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，例如分别是 $^2\text{H}$ ， $^3\text{H}$ ， $^{13}\text{C}$ ， $^{14}\text{C}$ ， $^{15}\text{N}$ ， $^{18}\text{O}$ ， $^{17}\text{O}$ ， $^{31}\text{P}$ ， $^{32}\text{P}$ ， $^{35}\text{S}$ ， $^{18}\text{F}$ 和 $^{36}\text{Cl}$ 。这里所示的一些化合物可含有一个或多个不对称中心，因此产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构体形式。本发明还包括其所有可能的形式以及它们的外消旋和拆分形式以及它们的混合物。当这里所述的化合物含有烯族双键或其它几何不对称中心时，除非另有说明，是用来包括 E 和 Z 几何异构体。所有的互补异构体都包括在本发明内，当用在这里时，术语“立体异构体”通常是指各种分子的所有异构体，它们仅在原子的空间取向上不同。它包括对映异构体和有一个以上手性中心的化合物的异构体，它们相互不成镜像（非对映异构体）。

术语“手性中心”是指连有四个不同基团的碳原子。

术语“对映异构体”或“对映异构体的”是指与其镜像不重叠因而具有光学活性的分子，其中，所述对映异构体在一个方向上绕偏振光平面旋转，其镜像在相对方向上绕偏振光平面旋转。

术语“外消旋的”是指等量的对映异构体的混合物，它没有光学活性。

术语“拆分”是指将一个分子两种对映异构形式之一分离或集中或除去。

在这里使用与 ORL-1 受体有关的术语“调节”是指在受试者中通过(1)抑制或活化受体，或(2)直接或间接影响受体活性的正常调节来介导药效响应(如镇痛)。可介导受体活性的化合物包括激动剂，拮抗剂，激动剂/拮抗剂的混合物以及直接或间接影响受体活性调节的化合物。

某些优选的式(I)和(IA)的化合物包括：

3-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮；

3-[1-(萘-1-基-甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮；

3-[1-(*p*-苯基苄基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮；

3-[1-(*p*-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮；

3-[1-(*p*-氰基苄基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮；



3-[1-(3, 3-二苯基丙基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;  
 3-[1-[4, 4-二-(4-氟苯基)丁基]-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;  
 3-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;  
 3-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;  
 3-[1-(1, 2, 3, 4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;  
 3-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;  
 3-[1-(10, 11-二氢-5H-二苯并[a, d]-环庚-5-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;  
 3-[1-(4-丙基-环己基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;  
 3-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;  
 3-[1-(十氢-2-萘基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;  
 3-[1-(3, 3-二甲基-1, 5-二噁螺环[5.5]十一烷-9-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-[4-(1-甲基乙基)-环己基]-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(1, 3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮;

3-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮; 和

其药学上可接受的盐及其溶剂化物。

某些优选的式(II)和(IIA)的化合物包括:

3-亚乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
 3-亚乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
 3-亚乙基-1-[1-(1, 2, 3, 4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
 3-亚乙基-1-[1-(1, 3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
 3-亚乙基-1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
 3-亚乙基-1-[1-(*p*-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
 3-亚乙基-1-[1-(苄基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
 3-亚乙基-1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
 3-亚乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
 3-亚乙基-1-[1-(3, 3-二苯基丙基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
 3-亚乙基-1-[1-(*p*-氰基苄基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
 3-乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
 3-乙基-1-[1-[4-(1-甲基乙基)-环己基]-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-

酮;

- 3-乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 3-乙基-1-[1-(1,2,3,4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 3-乙基-1-[1-(十氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 3-乙基-1-[1-(1,3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 3-乙基-1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 3-乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(萘-1-基-甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(*p*-苯基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(*p*-氰基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(*p*-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(1,3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(苄基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(4-丙基-环己基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(5-甲基己-2-基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(十氢-2-萘基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(4-(1-甲基乙基)-环己基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-

酮;

- 1-[1-(环辛基甲基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- 3-乙基-1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;

酮;

- 3-乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-

酮;

3-乙基-1-[1-[4-(1-甲基乙基)环己基]-3-甲基-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;

3-乙基-1-[1-(十氢-2-萘基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;  
和

其药学上可接受的盐及其溶剂化物。

某些优选的式(III)和(IIIA)的化合物包括:

3-乙基-1-(*p*-苯基苄基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

3-乙基-1-(5-甲基己-2-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

3-乙基-1-(4-丙基环己基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

3-乙基-1-(十氢-2-萘基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

3-乙基-1-(萘-2-基-甲基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-(*p*-苄氧基苄基)-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-苄基-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(苄基氨基)-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

3-乙基-1-(萘基甲基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

3-乙基-1-[5-(3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(萘-2-基-甲基)乙基氨基]-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(降冰片烷-2-基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[4-(1-甲基乙基)-环己基]氨基]-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(十氢-2-萘基)氨基]-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(乙基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(苄基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(二氢化茛-2-基)苄基氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(环辛基甲基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(萘-2-基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(*p*-苄氧基苄基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(环辛基甲基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(十氢-2-萘基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(苄基氨基)-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(二苄基氨基)-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(*p*-苄基苄基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(1,2,3,4-四氢萘基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(4-丙基-环己基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(5-甲基己-2-基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(十氢-2-萘基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(环辛基氨基)-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(二氢化茛-2-基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(4-苄基-环己基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(5-甲基己-2-基)氨基]-环己基]-7-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮; 和

或其药学上可接受的盐及其溶剂化物。

其它优选的式(IV)和(IVA)的化合物包括:

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(*p*-苄基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(*p*-苄氧基苄基)-4-哌啶基] 1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基] 1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-[4-(2-丙基)-环己基]-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(十氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]-环庚-5-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(1,2,3,4-四氢萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(1,3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑; 和

其药学上可接受的盐及其溶剂化物。

其它优选的式(V)的化合物包括:

2-氰基亚氨基-3-(2-羟基)乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-甲氧羰基甲基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-氰基甲基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-丁基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-(2-甲烷磺酰胺)乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-乙酰氨基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-羧甲基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-3-(2-二甲基氨基)乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-1-[1-(环辛基)-3-羟基甲基-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪

唑；

2-氰基亚氨基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-7-氮杂苯并咪唑；

2-氰基亚氨基-1-[1-(环辛基)-2,6-乙醇-4-酮-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑；和

其药学上可接受的盐及其溶剂化物。

本发明还提供了任一所述化合物在制备用于治疗受阿片样物质受体，如 ORL-1 受体，调节的疼痛或其它疾病状态的药物中的应用。

### 发明详述

本发明的化合物可以给需要调节阿片样物质和 OPL1 受体的任何人服用。服用方式可以口服或局部用药，通过栓剂、吸入或者肠道外用药。

本发明还包括上述化合物的所有药学上可接受的盐。本领域的技术人员认识，本发明所述化合物的酸加合盐可以通过各种已知的方法使所述化合物和合适的酸反应来制备。

可以使用各种口服剂型，包括固体形式如药片、凝胶帽 (gelcap)、胶囊、囊片、颗粒剂锭剂和散粉，以及液体形式如乳液、溶液和悬浮液。本发明的化合物可以单独服用或者和本领域的那些技术人员已知的各种药学上可接受的载体和赋形剂一起使用，包括但不限于稀释剂、悬浮剂、增溶剂、粘合剂、崩解剂、防腐剂、着色剂和润滑剂等。

当本发明的化合物掺入口服药片中时，这种药片可以被压缩、药片研磨、上肠溶衣、包糖衣、包薄膜、多次压缩或多次分层。液体口服剂型包括水性和非水性溶液、乳液、悬浮液和溶液和/或由非泡腾颗粒重新形成的含有合适溶剂、防腐剂、乳化剂、悬浮剂、稀释剂、甜味剂、着色剂和增香剂的悬浮液。当本发明的化合物通过肠道外注射时，它们可以呈例如等渗压的无菌溶液形式。或者，当本发明的化合物被吸入时，它们可以配制成干燥的气溶胶，或者配制成水溶液或部分为水溶液。

此外，当本发明的化合物掺入口服剂型中时，这种剂型可以立即将所述化合物释放到胃肠道中，或者通过胃肠道进行控释和/或缓释。本领域的那些技术人员熟知各种控释制剂和/或缓释制剂，并可以和本发明所述的制剂一起使用。所述控释和/或缓释可以通过例如口服剂型上的涂层或通过本发明的化合物掺入控释基质和/或缓释基质中。

在《药物赋形剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients)，美国药学会(1986)中描述了可以用于配制口服剂型的药学上可接受的载体和赋形剂的

具体例子。在《药物剂型：片剂》(Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets) (Lieberman, Lachman and Schwartz 编著)第2版 Marcel Dekker, Inc. 出版中描述了制备固体口服剂型的技术和组合物。在《Remington 药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences) (Arthur Osol 编, ), 1553B1593 (1980)中也描述了用于制备药片(压制和模制)、胶囊(硬和软凝胶)和药丸的技术和组合物。在《药物剂型：分散系统》(Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems), (Lieberman, Rieger and Banker, 编著)Marcel Dekker, Inc. 出版中描述了制备液体口服剂型的技术和组合物。

当本发明的化合物通过注射(例如, 连续输注或推注)进行肠胃外给药时, 用于肠胃外给药的制剂可是呈油状或水性载体中的悬浮液、溶液、乳液形式, 这种制剂还可以包含药学上必需的添加剂, 如稳定剂、悬浮剂、分散剂等。本发明的化合物可以成粉末状, 用于重新形成可注射制剂。

在某些实施方式中, 本发明的化合物可以和至少一种其它的治疗剂联合使用。治疗剂包括但不限于  $\mu$ -阿片样物质激动剂; 非-阿片样物质镇痛药; 非类固醇消炎药; Cox-II 抑制剂; 止吐剂;  $\beta$ -肾上腺素能阻滞剂; 抗惊厥药; 抗抑郁药;  $Ca^{2+}$ -通道阻断剂; 抗癌剂以及它们的混合物。

在某些实施方式中, 本发明的化合物可以和  $\mu$ -阿片样物质激动剂混合配制成药物剂型。在本发明制剂中包含的  $\mu$ -阿片样物质激动剂包括但不限于阿芬太尼, 烯丙罗定, 阿法罗定, 阿尼利定, 苜基吗啡, 贝齐米特, 丁丙诺啡, 布托啡诺, 氯尼他素, 可待因, 地素吗啡, 右吗拉胺, 地佐辛, 地恩丙胺, 二乙酰吗啡, 双氢可待因, 双氢吗啡, 地美沙朵, 地美庚醇, 二甲噻丁, 吗苯丁酯, 地匹哌酮, 依地佐辛, 依索庚啉, 乙甲噻丁, 乙基吗啡, 依托尼秦芬太奴, 海洛因, 氢可酮, 氢吗啡酮, 羟哌替啶, 异美沙酮, 凯托米酮, 左啡诺, 左芬啡烷, 洛芬太尼, 哌替啶, 美普他酚, 美他佐辛, 美沙酮, 麦托朋, 吗啡, 麦罗啡, 纳布啡, 那碎因, 尼可吗啡, 去甲左啡诺, 去甲美沙酮, 纳洛芬, 去甲吗啡, 诺匹哌酮, 鸦片, 羟考酮, 羟吗啡酮, 阿片全碱, 戊唑辛, 苯吗庚酮, 非诺啡烷, 苯唑星, 苯哌利定, 匹米诺定, 哌肟米特, 普罗庚啉, 普鲁米多, 丙哌利定, 丙吡兰, 丙氧芬, 舒芬太尼, 替利定, 曲马多, 其药学上可接受的盐 以及它们的混合物。

在某些优选的实施方式中, 所述  $\mu$ -阿片样物质激动剂选自可待因, 氢吗啡酮, 氢可酮, 羟考酮, 双氢可待因, 双氢吗啡, 吗啡, 曲马多, 羟吗啡酮, 其药学上可接受的盐以及它们的混合物。

在本发明另一实施方式中, 所述药剂包含用于治疗疼痛和/或炎症的 Cox-II 抑

制剂和 5-脂氧化酶抑制剂的混合物。在美国专利 No. 6,136,839 中描述了合适的 Cox-II 抑制剂和 5-脂氧化酶抑制剂以及它们的混合物，这里全部引入作为参考。抑制剂包括但不限于罗非昔布(Vioxx)，塞来昔布(Celebrex)，DUP-697，氟舒胺，美洛昔康，6-MNA，L-745337，萘丁美酮，尼美舒利，NS-398，SC-5766，T-614，L-768277，GR-253035，JTE-522，RS-57067-000，SC-58125，SC-078，PD-138387，NS-398，氟舒胺，D-1367，SC-5766，PD-164387，依托里昔布，伐地昔布和帕瑞昔布或其药学上可接受的盐，其对映异构体或互变异构体。

本发明的化合物也可以和非-阿片样物质镇痛药例如非类固醇消炎药一起混合成剂型，它包括阿斯匹林，布洛芬，双氯芬酸，萘普生，苯恶洛芬，氟比洛芬，非诺洛芬，氟布芬，酮洛芬，吲哚洛芬，吡罗洛芬，卡洛芬，奥沙普秦，普拉昔洛芬，莫罗洛芬，三噁洛芬，舒洛芬，氨基洛芬，噻洛芬酸，氟洛芬，布氯酸，茚甲新，舒林酸，托美丁，氯苯酰二甲基吡咯乙酸，二氢氧二苯并硫杂，齐多美辛，阿西美辛，芬替酸，环氯茚酸，oxpinac，甲灭酸，甲氯芬那酸，氟芬那酸，尼氟酸托芬那酸，二氟尼柳，氟苯柳，吡罗昔康，舒多昔康或伊索昔康，其药学上可接受的盐及其混合物。本发明剂型中包括的其它合适的非-阿片样物质镇痛药包括但不限于以下镇痛药、解热药和非类固醇消炎药类的化学物质：水杨酸衍生物，包括阿斯匹林，水杨酸钠，胆碱镁三水杨酸盐，双水杨酸，二氟尼柳，水杨基水杨酸，柳氮胺吡啶和奥沙拉嗪；对-氨基苯酚衍生物包括醋氨酚；吲哚和茚乙酸，包括茚甲新，舒林酸和依托度酸；杂芳基乙酸，包括托美丁，双氯芬酸和酮咯酸；邻-氨基苯甲酸(芬那酸)，包括甲灭酸和甲氯芬那酸；烯醇酸，包括 oxicams(吡罗昔康，替诺昔康)和吡唑烷二酮(二苯丁唑酮，oxyphenthartazone)；和 alkanones，包括萘丁美酮。本发明所用药物内包括的 NSAID 的详细描述可见 Paul A. Insel “用于治疗痛风的镇痛药和消炎剂及药物” 刊于 Goodman & Gilman 的《治疗学的药理基础》(The Pharmacological Basis of Therapeutics)，617-57(Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon 编，第 9 版，1996)，和 Glen R. Hanson “镇痛药、解热药和消炎药” 刊于 Remington:《药学的科学和实践》(The Science and Practice of Pharmacy) 第 II 卷，1196-1221(A. R. Gennaro 编，第 19 版 1995)，这里全部引入作为参考。

在某些实施方式中，本发明的化合物可以和抗偏头痛药一起混合，配制成药物剂型。抗偏头痛药包括但不限于阿吡必利，双氢麦角胺，多拉司琼，麦角可宁碱，麦角异可宁碱，麦角隐亭，麦角，麦角胺，醋酸氟美烯酮，二甲替嗪，利舒脲，洛美利嗪，美西麦角奥昔托隆，苯噻啶以及它们的混合物。



也可以使用其它治疗剂如止吐药作为助剂来降低任何潜在的副作用。合适的止吐药包括但不限于用氧氯普胺, 多潘立酮, 普鲁氯嗪, 异丙嗪, 氯丙嗪, 曲美苳胺, 昂丹司琼, 格拉司琼, 羟嗪, 乙酰亮氨酸单乙醇胺 (acetyl-leucine monoethanolamine), 阿立必利, 阿扎司琼, 苯喹胺, 氨醇醋茶碱, 溴必利, 布克力嗪, 氯波必利, 赛克利嗪, 乘晕宁, 地芬尼多, 多拉司琼, 美其敏, 每沙拉妥, 美托哌丙嗪, 大麻隆, 奥昔喷地, 匹哌马嗪, 东莨菪碱, 舒必利, 四氢大麻醇, 硫乙拉嗪, 硫丙拉嗪, 托烷司琼以及它们的混合物。

在某些实施方式中, 本发明的化合物可以和  $\beta$ -肾上腺素能阻滞剂混合, 配制成药物剂型。合适的  $\beta$ -肾上腺素能阻滞剂包括但不限于醋丁洛尔, 阿普洛尔, amosulabol, 阿罗洛尔, 阿替洛尔, 苯呋洛尔, 倍他洛尔, 倍凡洛尔, 比索洛尔, 波吲洛尔, 布库洛尔, 布非洛尔, 丁呋洛尔, 布尼洛尔, 布拉洛尔, 盐酸布替君, 丁非洛尔, 卡拉洛尔, 卡替洛尔, 卡维地洛, 赛利洛尔, 塞他洛尔, 氯拉洛尔, 地来洛尔, 依泮洛尔, 艾司洛尔, 茛诺洛尔, 拉贝洛尔, 左布诺洛尔, 甲吲洛尔, 美替洛尔, 美托洛尔, 莫普洛尔, 纳多洛尔, 萘呋洛尔, 奈必洛尔, 硝苯洛尔, 尼普地洛, 氧烯洛尔, 喷布洛尔, 心得乐, 醋氨心安, 普罗纳赛洛, 心得安, 心得怡, 硫氧洛尔, 他林洛尔, 特他洛尔, 替利洛尔, 噻吗洛尔, 托利洛尔和希苯洛尔。

在某些实施方式中, 本发明的化合物可以和抗惊厥药混合, 配制成药物剂型。合适的抗惊厥药包括但不限于乙酰苯丁酰脲, 阿布妥因, 阿洛双酮, 氨鲁米特, 4-氨基-3-羟丁酸, 苯乳胺, 苄氯丙酰胺, 布拉氨基酯, 溴化钙, 氨甲酰氮草, 桂溴胺, 氯美噻唑, 氯硝西洋, 癸氧酰胺, 地沙双酮, 二甲双酮, 去氧苯妥英, 依特比妥, 依沙双酮, 乙琥胺, 乙苯妥英, 非尔氨基酯, 氟苯乙砒, 加巴喷丁, 5-羟基色氨酸, 拉莫三嗪, 溴化镁, 硫酸镁, 美芬妥英, 甲苯比妥, 美沙比妥, 美替妥英, 甲琥胺, 5-甲基-5-(3-菲基)-乙内酯, 3-甲基-5-苯基乙内酰脲, 那可比妥, 尼美西洋, 硝基安定, 奥卡西平, 甲乙双酮, 苯乙酰胺, 苯二乙巴比妥, 苯丁酰胺, 苯巴比妥, 苯琥胺, 苯基甲基巴比妥酸, 苯妥英, 苯噻妥英钠, 溴化钾, 普瑞巴林, 普里米酮, 普鲁加比, 溴化钠, 茄属 (solanum), 溴化锶, 琥氯非尼, 硫噻嗪, 替群妥英, 噻加宾, 托吡酯, 三甲双酮, 丙戊酸, 丙戊酰胺, 氨基烯酸和唑尼沙胺。

在某些实施方式中, 本发明的化合物可以和抗抑郁药混合, 配制成药物剂型。合适的抗抑郁药包括但不限于苯奈达林, 卡罗沙酮, 西酞普兰, 二甲沙生, 芬咖明, 吲达品, 盐酸茛洛嗪, 奈福泮, 诺米芬辛, 羟色氨酸, 奥昔哌汀, 帕罗西汀, 舍曲林, 硫西新, 曲唑酮, 苯莫辛, 异丙氯胍, 异烟酰异丙胍, 异恶唑胍, 烟胍酰胺, 奥她莫辛, 苯乙胍, 可替宁, 罗利普令, 咯利普兰, 马普替林, 美曲吲哚, 米安色

林, 米氮平, 阿地唑仑, 阿密曲替林, 氧阿米替林, 阿莫沙平, 布替林, 氯米帕明, 地美替林, 地昔帕明, 二苯西平, 二甲他林, 度硫平, 多虑平, 氟西嗪, 丙咪嗪, 丙咪嗪正-氧化物, 伊普吲哚, 洛菲帕明, 美利曲辛, 美他帕明, 去甲替林, 诺昔替林, 奥匹哌醇, 苯噻啶, 丙吡西平, 普罗替林, 奎纽帕明, 噻奈普汀, 曲米帕明, 阿屈非尼, 苯乃静, 安非他酮, 布他西丁, 地奥沙屈, 度洛西汀, 依托哌酮, 非巴氨酯, 非莫西汀, 氯苯己基戊二醇, 氟西汀, 氟伏沙明, 血卟啉, 金丝桃素, 苯基六氢吡啶甲醇乙酸酯, 美地沙明, 米那普仑, 米那普令, 吗氯贝胺, 奈法唑酮, 奥沙氟生, 吡贝拉林, 普罗林坦, 吡啶琥醇, 利坦色林, 罗克吲哚, 氯化铷, 舒必利, 坦度螺酮, 托扎啉酮, 托芬那辛, 托洛沙酮, 强内心百乐明, 左旋色氨酸, 文拉法辛, 维洛沙秦和齐美定。

在某些实施方式中, 本发明的化合物可以和  $Ca^{2+}$ 通道阻断剂混合, 配制成药物剂型。合适的  $Ca^{2+}$ 通道阻断剂包括但不限于苜普地尔, clentiazem, 地尔硫草, 芬地林, 戈洛帕米, 米贝拉地尔, 甲基乙烯胺, 司莫地尔, 特罗地林, 戊脉安, 氨氯地平, 阿雷地平, 巴尼地平, 贝尼地平, 西尼地平, 依福地平, 依高地平, 非洛地平, 伊拉地平, 拉西地平, 乐卡地平, 马尼地平, 尼卡地平, 硝苯地平, 尼伐地平, 尼莫地平, 尼索地平, 尼群地平, 桂利嗪, 氟桂利嗪, 利多氟嗪, 洛美利嗪, 苜环烷, 依他苯酮, 泛托法隆和哌克昔林。

在某些实施方式中, 本发明的化合物可以和抗癌药混合, 配制成药物剂型。合适的抗癌药包括, 但不限于阿西维辛; 阿柔比星; 盐酸阿考达唑; 阿克罗宁; 阿多来新; 阿地白介素; 六甲蜜胺; 安波霉素; 醋酸阿美萸醌; 氨鲁米特; 安吡啶; 阿那曲唑; 安曲霉素; 天冬酰胺酶; 曲林霉素; 阿扎胞苷; 阿扎替派; 含氮霉素; 巴马司他; 苯佐替派; 比卡鲁胺; 盐酸必桑郡(bisantrene hydrochloride); 双奈法德二甲磺酸盐甲磺酸盐; 比折来新; 硫酸博来霉素; 布喹那钠; 溴匹立明; 白消安; 放线菌素 C; 卡普唑酮; 卡醋胺; 卡贝替姆; 卡铂; 亚硝脲氮芥; 盐酸卡柔比星; 卡折来新; 西地芬戈; 苯丁酸氮芥; 西罗霉素; 顺铂; 克拉曲滨; 克立那托甲磺酸盐(crisnatol mesylate); 环磷酰胺; 阿糖胞苷; 达卡巴嗪; 放线菌素 D; 盐酸柔红霉素; 地西他滨; 右奥马铂; 地扎胍宁; 地扎胍宁甲磺酸盐; 地吡酮; 多西他赛; 阿霉素; 盐酸阿霉素; 屈洛昔芬; 屈洛昔芬柠檬酸盐; 屈他雄酮丙酸盐; 偶氮霉素; 依达曲沙; 盐酸依氟鸟氨酸; 依沙芦星; 恩洛铂; 恩普氨酯; 依匹哌啶; 盐酸表柔比星; 厄布洛唑; 盐酸依索比星; 雌莫司汀; 雌莫司汀磷酸盐钠; 依他硝唑; 依托泊甙; 依托泊甙磷酸盐; 艾托卜宁; 盐酸法倔唑; 法扎拉滨; 芬维 A 胺; 氮尿苷; 氟达拉滨磷酸盐; 氟尿嘧啶; 氟西他滨; 磷喹酮; 福司曲星钠; 吉西他滨; 盐酸吉

西他滨; 羟基脲; 盐酸伊达比星; 异环磷酰胺; 伊莫福新; 白介素 2 (包括重组白介素 2 或 rIL2), 干扰素  $\alpha$ -2a; 干扰素  $\alpha$ -2b; 干扰素  $\alpha$ -n1; 干扰素  $\alpha$ -n3; 干扰素  $\beta$ -1a; 干扰素  $\gamma$ -1b; 异丙铂; 盐酸伊立替康; 醋酸兰瑞肽; 来曲唑; 醋酸亮丙瑞林; 盐酸利阿唑; 洛美曲索钠; 洛莫司汀; 盐酸洛索萘醌; 马索罗酚; 美登素 I; 盐酸氮芥; 醋酸甲地孕酮; 醋酸美仑孕酮; 美法仑; 美诺立尔; 巯基嘌呤; 氨甲喋呤; 氨甲喋呤钠; 氯苯氨啉; 美妥替派; 米丁度胺; 米特卡辛; 丝裂红素; 米托洁林; 丝裂马菌素; 丝裂霉素; 米托司培; 米托坦; 盐酸米托萘醌; 霉酚酸; 诺考达唑; 诺加霉素; 奥马铂; 奥昔舒仑; 紫衫醇; 培门冬酶; 培利霉素; 奈莫司汀; 硫酸培洛霉素; 培磷酰胺; 哌泊溴烷; 哌泊舒凡; 盐酸吡罗萘醌; 普卡霉素; 普洛美坦; 卞吩姆钠; 泊非霉素; 波尼莫司汀; 盐酸丙卡巴肼; 嘌呤霉素; 盐酸嘌呤霉素; 吡唑咪喃菌素; 利波腺苷; 罗谷亚胺; 沙芬戈; 盐酸沙芬戈; 司莫司汀; 辛曲秦; 斯帕磷酸钠; 稀疏霉素; 盐酸锗螺胺; 螺莫司汀; 螺铂; 链黑菌素; 链佐星; 磺氯苯脲; 他利霉素; 替可加兰钠; 替加氟; 盐酸替洛萘醌; 替莫泊芬; 替尼泊忒; 替罗昔隆; 鞣内酪; 硫唑鸟嘌呤; 硫鸟嘌呤; 噻替派; 磺唑咪啉; 替拉扎明; 托瑞米芬柠檬酸盐; 醋酸曲托龙; 曲西立滨磷酸盐; 三甲曲沙; 三甲曲沙葡萄糖醛酸; 曲普瑞林; 盐酸妥布氯唑; 乌拉莫司汀; 乌瑞替派; 伐普肽; 维替泊芬; 硫酸长春碱; 硫酸长春新碱; 长春地辛; 硫酸长春地辛; 硫酸长春匹定; 硫酸长春甘酯; 硫酸长春罗新; 长春瑞宾酒石酸盐; 硫酸长春罗定; 硫酸长春利定; 伏氯唑; 折尼铂; 净司他丁; 盐酸佐柔比星。其他的抗癌药包括, 但不限于 20-表-1, 25 二羟维生素 D3 (20-epi-1, 25 dihydroxyvitamin D3); 5-乙炔尿嘧啶; 阿比特龙; 阿柔比星; acylfulvene; adecyphenol; 阿多来新; 阿地白介素; ALL-TK 拮抗剂; 六甲蜜胺; 氨莫司汀; amidox; 氨磷汀; 基酮戊酸; 氨柔比星; 安吡啶; 阿那格雷; 阿那曲唑; 雄茸交酯; 血管发生抑制剂; 拮抗剂 D; 拮抗剂 G; 安雷利克斯; 抗-背根化形态发生蛋白-1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1); 抗雄激素, 前列腺癌; 抗雌激素; 抗瘤酮 (antineoplaston); 反义寡核苷酸; 蛎肠菌素甘氨酸盐; 细胞凋亡基因调节剂; 细胞凋亡调节剂; 外尿酸; ara-CDP-DL-PTBA; 精氨酸脱氨酸; asulacrine; 阿他美坦; 阿莫司汀; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; 阿扎司琼; 重氮毒素; 重氮酪氨酸; 浆果赤霉素 III 衍生物; balanol; 巴马司他; BCR/ABL 拮抗剂; 苯并二氢卟吩; 苯甲酰星形孢菌素;  $\beta$ -内酰胺衍生物;  $\beta$ -alethine; betaclamycin B; 桦木酸; bFGF 抑制剂; 比卡鲁胺; 必桑郡; bisaziridinylspermine; 双奈法德; bistratene A; 比折来新; breflate; 溴匹立明; 布度钛; buthionine sulfoximine; 卡泊三醇; 抑激酶素 C; 喜树碱衍生物;

canarypox IL-2; 卡培他滨; 羧酰胺-氨基三唑; 羧酰氨基三唑 CaRest M3; CARN 700; 软骨衍生的抑制剂; 卡折来新; 酪蛋白激酶抑制剂(ICOS); 粟精胺; 杀菌肽 B; 西曲瑞克; chlorIns; 氯喹啉磺胺; 西卡前列素; 顺式-卟啉; 克拉曲滨; 氯米芬类似物; 克霉唑; collismycin A; collismycin B; combretastatin A4; combretastatin 类似物; conagenin; crambescidin 816; 克立那托; cryptophycin 8; cryptophycin A 衍生物; curacin A; 环戊蒽醌(cyclopentantraquinones); cycloplata; cypemycin; 阿糖胞苷酯(ocfosfate); 细胞溶解因子; 细胞抑制素达昔单抗; 地西他滨; 脱氢海鞘环肽 B; 地洛瑞林; 地塞美松; dexifosfamide; 右雷佐生; 右维拉帕米; 地吡醌; 海鞘环肽 B; didox; 二乙基去甲精胺; 二氢-5-氮胺苷; 二氢紫杉醇, 9-; 二噁霉素; 苯基苯螺莫司汀; 多西他赛; docosanol; 多拉司琼; 去氧氟尿苷; 屈洛昔芬; 屈大麻酚; duocarmycin SA; 依布硒; 依考莫司汀; 依地福新; 依决洛单抗; 依氟鸟氨酸; 榄烯; 乙嘧替氟; 表柔比星; 依立雄胺; 雌莫司汀类似物; 雌激素激动剂; 雌激素拮抗剂; 依他硝唑; 依托泊甙磷酸盐; 依西美坦; 法倔唑; 法扎拉滨; 芬维 A 胺; 非格司亭; 非那雄胺; 黄酮吡醇; 氟噻司汀; 氟甾酮; 氟达拉滨; 盐酸氟柔红霉素(fluorodaunorubicin hydrochloride); 福酚美克; 氟美坦; 福司曲星; 福莫司汀; 钆替沙林(gadolinium texaphyrin); 硝酸镓; 加洛他滨; 加尼瑞克; 白明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘抑制剂; hepsulfam; 调蛋白(herregulin); 六亚甲基二乙酰胺; 金丝桃素; 伊班磷酸; 伊达比星; 艾多昔芬; 伊决孟酮; 伊莫福新; 伊洛马司他; 咪唑吡啶酮; 咪喹莫特; 免疫增强药肽; 胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素类; 白介素类; 碘苄胍; 磺阿霉素; 呋喃戊酮醇, 4-; 伊罗普拉; 伊索拉定; isobengazole; isohomohalicondrin B; 伊他司琼; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N 三乙酸盐; 兰瑞肽; leinamycin; 来格司亭; 硫酸香菇多糖(lentinan sulfate); leptolstatin; 来曲唑; 白血病抑制因子; 白血球  $\alpha$  干扰素; 亮丙瑞林+雌激素+孕酮; 亮丙瑞林; 左旋咪唑; 利阿唑; 线性的聚胺类似物; 亲脂的二糖肽; 亲脂的铂化合物; lissoclinamide 7; 洛铂; 蚯蚓磷脂; 洛美曲索; 氯尼达明; 洛索蒽醌; 洛伐他汀; 洛索立宾; 勒托替康; texaphyrin 镧(lutetium texaphyrin); lysofylline; 裂解肽; 美坦新; 甘露糖抑制素 A; 马力马司他; 马索罗酚; 脉丝平; 竹桃溶素抑制剂; 基质金属蛋白酶抑制剂; 美诺立尔; merbarone; 美替瑞林; 甲硫氨酸酶; 甲氧氯普胺; MIF 抑制剂; mifepristone; 米替福新; 米立司亭; 错配的双链 RNA; 米托胍脲; 二溴卫矛醇; 丝裂霉素类似物; 米托萘胺; 丝裂霉素成纤维细胞生长因子-皂草素; 米托蒽醌; 莫法罗汀; 莫拉司亭; 单克隆抗体, 人绒

促性素; 单磷酸基脂 A+分枝杆菌细胞壁骨骼; 莫哌达醇; 多抗药性基因抑制剂; 基于多肿瘤抑制基因-1 的治疗; 芥末抗癌剂; mycaperoxide B; 分枝杆菌细胞壁提取物; myriaporone; N-乙酰地那林; N-取代的苯甲酰胺; 那法瑞林; nagrestip; 纳洛酮+戊唑辛; napavin; naphterpin; 那托司亭; 奈达铂; 奈莫柔比星; 奈立膦酸; 中性内肽酶; 尼鲁米特; 尼沙霉素; 一氧化氮调节子; 硝基氧抗氧剂; nitrullyn; 06-苄基鸟嘌呤; 奥曲肽; okicenone; 寡核苷酸; 奥那司酮; 昂丹司琼; 昂丹司琼; oracin; 口服细胞因子诱导物; 奥马铂; 奥沙特隆; 奥沙利铂; oxaunomycin; 紫衫醇; 紫衫醇类似物; 紫衫醇衍生物; 派劳胺; 棕榈酰根霉素; 帕米磷酸; 人参三醇; 帕诺米芬; parabactin; 帕折普汀; 培门冬酶; 培得星; 戊聚糖聚硫酸钠; 喷司他丁; pentrozole; 全氟溴烷; 培磷酰胺; 紫苏子醇; 吩嗪霉素; 乙酸苯酯; 磷酸抑制剂; picibanil; 盐酸毛果芸香碱; 吡柔比星; 吡曲克辛; placetin A; placetin B; 纤溶酶原激活药抑制剂; 铂复合物; 铂混合; 铂-三胺复合物; 吡吩姆钠; 泊非霉素; 强体松; 丙基-二-吡啶酮; 前列腺素 J2; 蛋白酶体抑制剂; 基于 A 蛋白的免疫调节物; 蛋白激酶 C 抑制剂; 蛋白激酶 C 抑制剂, 微藻; 蛋白质的酪氨酸磷酸抑制剂; 嘌呤核苷磷酸化抑制剂; 红紫素; 吡啶啉吡啶; 吡哆基化的血红素 聚氧乙烯结合物; raf 拮抗剂; 雷替曲塞; 雷莫司琼; ras 法尼基蛋白质转移酶抑制剂; ras 抑制剂; ras-GAP 抑制剂; 去甲基化瑞替普汀; 铈关于 186 依替膦酸钠; 根霉素; 核酶; RII 视黄酰胺; 罗谷亚胺; rohitukine; 罗莫肽; 罗喹美克; rubiginone B1; ruboxyl; 沙芬戈; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; 沙格司亭; Sdi 1 个拟态的; 司莫司汀老年化得自抑制剂 1; 感觉寡核苷酸; 信号转导抑制剂; 信号转导调节子; 单一链抗原结合蛋白质; 西佐喃; 索布佐生; 硼卡钠; 苯基乙酸钠; solverol; 生长调节素结合蛋白质; 索钠明; 斯帕磷酸; spicamycin D; 螺莫司汀; 斯耐潘定; 海绵抑制素 1; 鲨胺; 干细胞抑制剂; 干细胞分裂抑制剂; stipiamide; 溶基质素; 抑制剂; sulfinosine; 超活性血管活性肠肽拮抗剂; suradista; 苏拉明; 豌豆素; 合成物质糖胺聚糖; 他莫司汀; 他莫昔芬甲碘化物; 牛磺莫司汀; 他扎罗汀; 替可加兰钠; 替加氟; tellurapyrylium; 端粒酶抑制剂; 替莫泊芬; 替莫唑胺; 替尼泊忒; 四氯癸氧化物; tetrazomine; thaliblastine; 硫代珊瑚精; 凝血细胞生成素; 凝血细胞生成素模拟物; 胸腺法新; 促胸腺生成素受体激动剂; 胸腺曲南; 甲状腺刺激激素; 锡乙基初红紫素; 替拉扎明; 环戊二烯钛二氯化物; topsentin; 托瑞米芬; 多能干细胞因子; 翻译抑制剂; 维 A 酸; 三乙酰尿苷; 曲西立滨; 三甲曲沙; 曲普瑞林; 托烷司琼; 妥罗雄脲; 酪氨酸激酶抑制剂; tyrphostins; UBC 抑制剂; 乌苯美司; 窦衍生的生长因子; 尿激酶受体拮抗剂;

伐普肽; variolin B; 载体系统, 红血球基因疗法; 维拉雷锁; veramine; verdins; 维替泊芬; 长春瑞宾; vinxaltine; vitaxin; 伏氯唑; 扎诺特隆; 折尼铂; 亚苄维 C; 和净司他丁 stimalamer。

本发明的化合物和其它治疗剂可以起叠加作用, 或者更优选是起协同作用。在优选的实施方式中, 服用包含本发明化合物的组合物的同时可以服用另一种治疗剂, 它可以是和所述包含本发明化合物的组合物相同的组合物部分或者不同的组合物。在另一实施方式中, 包含本发明化合物的组合物在服用另一种治疗剂之前或之后服用。

当通过口腔、胃肠外或者局部途径给哺乳动物给药时, 患者每天单独服用本发明化合物的剂量或者作为分剂量约为 0.01-3000mg/kg/体重, 优选约为 0.01-1000mg/kg 体重。但是, 根据治疗对象的体重和身体条件(例如, 肝脏和肾脏功能)、治疗的疼痛程度、症状的严重程度、给药的途径、剂量间隔的频率、存在的任何有害副作用和使用的具体化合物等必定然出现变化。

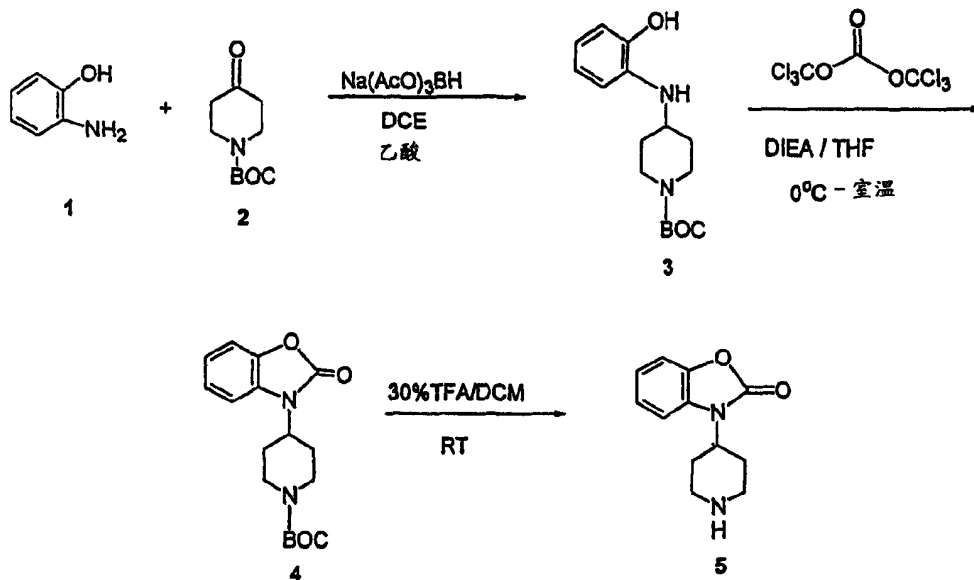
本发明的化合物对人类 ORL-1 受体的结合亲和性  $K_i$  优选约为 500nM 或以下、100nM 或以下、50nM 或以下、20nM 或以下, 或者 5nM 或以下。如下所述, 本领域的技术人员可以通过使用来自表达人类阿片样物质受体样受体 (ORL-1) 的重组 HEK-293 细胞的膜进行试验来测量结合亲和性  $K_i$ 。

以下实施例说明本发明的各种情况, 并不是以任何方式限制所述权利要求书。

## 实施例 1

合成苯并咪唑首基。

按以下步骤合成本发明的首基：

步骤：

在 50 mL 二氯乙烷的 1 (1.09 g, 10 毫摩尔)、2 (1.99 g, 10 毫摩尔) 和乙酸 (0.60 g, 10 毫摩尔) 的混合物中加入三乙酸基氢硼化钠 (2.97 g, 14 毫摩尔)。在室温将混合物搅拌过夜。通过 C 盐过滤混合物，并加入 1 N NaOH (50 mL) 终止反应。分离有机层，并用 EtOAc (2 x 30 mL) 提取水层。用  $K_2CO_3$  干燥混合有机层，过滤并在真空中蒸发得到粗制的褐色固体 3 (2.75 g, 产率：94%)。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): d 1.20-1.60 (m, 11H), 2.00 (dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 6.60-6.85 (m, 4H)。

在 200 mL THF 中的粗产物 3 (12.0 g, 40 毫摩尔) 和 DIEA (20.8 mL, 120 毫摩尔) 的冰冷却溶液中加入在 200 mL THF 中的三光气 (4.32 g, 14.4 毫摩尔) 溶液。加完之后，移开冰浴并在室温下搅拌混合物过夜。滤去固体，并在真空中蒸发滤液。将残留的褐色油状物溶解在 EtOAc 中，并用饱和的  $K_2CO_3$  水溶液洗涤。用  $K_2CO_3$  干燥有机相，过滤并在真空中蒸发得到红色油状物，用 5%  $Et_3N$ 、25% EtOAc 和 70% 己烷并通过二氧化硅凝胶柱进行洗提来过滤油状物。混合所选的级分，并在真空中进行蒸发得到褐色固体，将其从 EtOAc 结晶出来得到纯产物 4 (10.0 g, 78% 产率)。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): d 1.50 (s, 9H), 1.85 (d, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 4.20-4.45 (m, 3H), 7.00-7.25 (m, 4H)。

在室温下搅拌在 30% TFA/二氯甲烷(25 mL)中的 4(4.0 g, 17.2 毫摩尔)溶液 3 小时。在真空中蒸发溶剂, 并在油状残留物中加入饱和  $K_2CO_3$  水溶液。用二氯甲烷(3 x 50 mL)提取所得混合物。用  $K_2CO_3$  干燥混合的有机提取物, 过滤并在真空中蒸发得到粗产物。在二氧化硅凝胶上进行色谱法, 用 10%  $Et_3N$ 、60%  $EtOAc$  和 30% 己烷的混合物进行洗脱, 得到黄色固体 5(1.82 g, 66% 产率)。

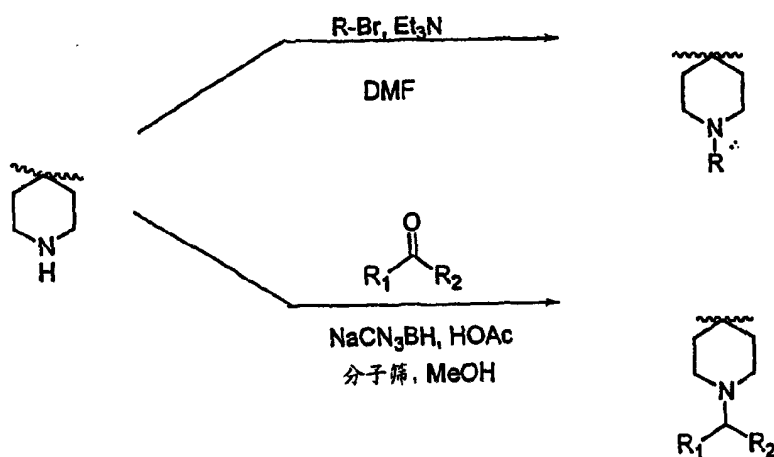
MS:  $m/z$  450

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.75–2.10(m, 3H), 2.30(d, 2H), 2.80(m, 2H), 3.20(m, 2H), 4.25(m, 1H), 7.00–7.25(m, 4H)。

## 实施例 2

### 连接尾基

按以下步骤将尾基连接到所述首基上:



### 烷基化的一般步骤:

在胺(1 当量)和三乙胺(1 当量)的二甲基甲酰胺溶液中一次性加入 1 当量烷基溴或者烷基氯。搅拌混合物并在  $80^\circ C$  加热过夜。TLC 指示反应完成。通过加入水接着使用 1N  $NaOH$  将 pH 调至 10 来终止反应。用  $Et_2O$  提取混合物 2 次。用碳酸钾干燥混合的有机提取物, 并蒸发溶剂, 之后使用色谱法得到纯产物。

### 还原性胺化的一般步骤:

在含甲醇的酮或醛(1 当量)、胺(1 当量)和乙酸(1 当量)的混合物中一次性加入氰基硼化钠(1.4 当量)。在室温将混合物搅拌过夜。TLC 指示反应完成。通过加入水接着使用 1N  $NaOH$  将 pH 调至 10 来终止反应。用  $Et_2O$  提取混合物 2 次。用碳酸钾干燥混合的有机提取物, 并蒸发溶剂, 之后使用色谱法得到纯产物。



使用所述一般步骤通过连接所述尾基来制备以下化合物:

3-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

3-[1-(萘-1-基-甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

3-[1-(*p*-苯基苄基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

3-[1-(*p*-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

3-[1-(*p*-氰基苄基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

MS:  $m/z$  334.4(M+1)

3-[1-(3,3-二苯基丙基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

3-[1-[4,4-二-(4-氟苯基)丁基]-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

MS:  $m/z$  463.6(M+1)。

3-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

3-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

LC: 100%

MS:  $m/z$  343.6(M+1)。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25(m, 2H), 1.40-1.7(m, 17H), 2.10(m, 4H), 3.10(m, 2H), 4.20(m, 1H), 7.10-7.20(4H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.02, 26.87, 27.55, 29.27, 31.23, 35.31, 53.39, 53.70, 66.28, 110.45, 110.51, 122.45, 123.96, 130.45, 143.08, 154.51。

3-[1-(1,2,3,4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

LC: 100%

MS: 349.6(M+1)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.70(m, 1H), 2.00(b, 2H), 2.10(b, 1H), 2.40(m, 4H), 2.90(m, 5H), 3.10(m, 2H), 4.20(m, 1H), 7.10-7.30(m, 8H)。

3-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

LC: 100%

MS: 317.4(M+1)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90(d, 6H), 1.00(d, 3H), 1.20(m, 3H), 1.50-1.60(m, 4H), 1.80(m, 2H), 2.20-2.60(m, 5H), 2.90(b, 2H), 4.2(m, 1H), 6.90-7.30(m, 4H)。

3-[1-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]-环庚-5-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

LC: 96.4%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 1.80 (dd, 2H), 2.00 (dt, 2H), 2.30 (dq, 2H), 2.80-2.95 (m, 4H), 4.01 (s, 1H), 4.05-4.22 (m, 3H), 7.05-7.25 (m, 12H)。

3-[1-(4-丙基-环己基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

MS: m/z 343.0

3-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

LC: 97%

MS: m/z 313.41 (M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 0.90 (m, 1H), 1.30-2.50 (m, 17H), 3.20 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.90-7.30 (m, 4H)。

3-[1-(十氢-2-萘基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

MS:m/z 355.4

3-[1-(3,3-二甲基-1,5-二恶螺环[5.5]十一烷-9-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

MS: m/z 401.3

3-[1-[4-(1-甲基乙基)-环己基]-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

MS: m/z 343.0

3-[1-(1,3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 335.4 (M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 1.90 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.10-3.40 (m, 6H), 4.20 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 8H)。

3-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 329.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 1.40-2.00 (m, 16H), 2.40-2.65 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.10-7.40 (m, 4H)。

通过类似技术可以合成本发明通式(I)或(IA)范围内的其它化合物。

### 实施例 3

使用以下检测方法获得在优选化合物 ORL1 受体处的伤害感受肽 (Nociceptin) 亲和力:

通过将细胞溶解在冰冷却的低渗缓冲液 (2.5mM  $\text{MgCl}_2$ , 50mM HEPES, pH

7.4) (10ml/10cm 平皿), 接着用组织磨碎器/聚四氟乙烯研杵进行匀浆, 制备来自表达人类阿片样物质受体样的受体(ORL-1)的重组 HEK-293 细胞的膜(受体生物学)。通过在 4°C 下以 30,000x 进行离心 15 分钟来收集膜, 并将沉淀再悬浮在低渗缓冲液中, 最终浓度为 1-3mg/ml。使用 BioRad 蛋白质检测试剂, 并以牛血清蛋白作为标准确定蛋白质浓度。将所述 ORL-1 受体膜的等分储存在 -80°C 下。

如下所述进行功能 SGTPgS 结合测定。通过继续向冰上的结合缓冲液(100mM NaCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、20mM HEPES, pH7.4)中加入最终浓度为 0.066 mg/ml 的 ORL-1 膜蛋白质、10mg/ml 皂角苷、3mM GDP 和 0.20nM [<sup>35</sup>S]GTPgS 来制备 ORL-1 膜溶液。将制备的膜溶液(190ml/孔)转移到 96 浅孔聚丙烯平板中, 其中含有在 DMSO 中制得的 10ml 浓缩 20x 的激动剂原液。平板在室温下振动温育 30 分钟。通过使用 96-孔组织采集器(Brandel)在 96 孔 Unifilter GF/B 过滤板(Packard)上快速过滤来终止所述反应, 接着用 200ml 冰冷却结合缓冲液(10mM Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH7.4)洗涤滤液三次。随后在 50°C 下干燥所述过滤板 2-3 小时。加入 50ml/孔闪烁混合试剂(scintillation cocktail)(BetaScint, Wallac), 平板在 Packard·Top-Count 中以每孔 1 分钟计数。

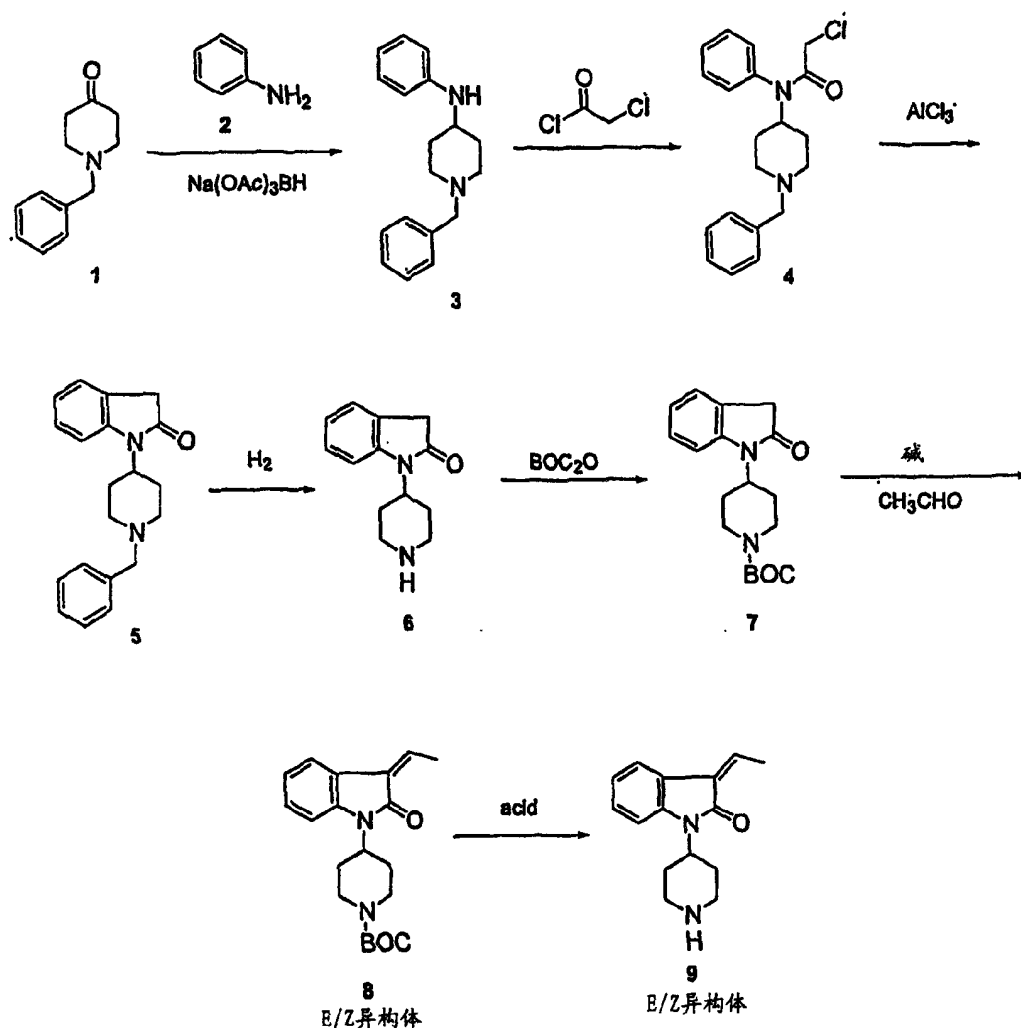
在 GraphPad PRISMO, v3.0 中使用符合函数的曲线来分析数据, 结果列于下表 1 中:

表 1  
伤害感受肽亲和力

化合物	计算 Ki (nM)
3-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	3030
3-[1-(萘-1-基-甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	370
3-[1-( <i>p</i> -苯基苄基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	>10,000
3-[1-( <i>p</i> -苄氧基苄基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	2173
3-[1-( <i>p</i> -氰基苄基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	>10,000
3-[1-(3,3-二苯基丙基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	726
3-[1-[4,4-二-(4-氟苯基)丁基]-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	3070
3-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	7087
3-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	64
3-[1-(1,2,3,4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	93
3-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	60
3-[1-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]-环庚-5-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	>10,000
3-[1-(3,3-二甲基-1,5-二恶螺环[5.5]十一烷-9-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	>10,000
3-[1-(1,3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	512
3-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	16

## 实施例 4

## 合成取代的吲哚首基



步骤：含 500 mL 二氯乙烷的 **2** (23.3 g, 0.25 mol)、**1** (47.3 g, 0.25 mol)、乙酸 (15 g, 0.25 mol) 和分子筛 (15g) 的混合物中一次性加入三乙酸氢硼化钠 (74.2 g, 0.35 mol)，并将混合物搅拌过夜。滤去分子筛，并加入 1 N NaOH (500 mL) 终止反应。分离有机层，并用 EtOAc (2 x 300 mL) 提取水层。用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  干燥混合的有机提取物，过滤并在真空下蒸发溶剂，得到褐色固体的粗产物 **3**，它可以直接用于下一步。

化合物 **3**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.50 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.20 (bt, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.70 (t, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H)。

在含 500ml 二氯甲烷的粗产物 **3** (0.25 mol, 假设产率为 100%) 和 DIEA (48.4 g,

0.38 mol)的冰冷却溶液中滴加氯乙酰基氯(42.4 g, 0.375 mol)。加完之后, 移开冰浴, 并将反应混合物搅拌过夜。在真空中除去溶剂, 残留物溶于二氯甲烷中。使用饱和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液洗涤有机相, 并用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 干燥, 过滤并在真空中除去溶剂得到褐色胶, 它可以通过二氧化硅凝胶柱进行过滤, 用 10% Et<sub>3</sub>N、40% EtOAc 和 50% 己烷的混合物洗脱。混合所选的级分并在真空中蒸发溶剂得到褐色固体, 从 EtOAc 中进一步结晶得到 42.2 g 的产物 4(49.2%, 2步)。

#### 化合物 4

<sup>1</sup>H NMR(DMSO): d 1.22 (m, 2H), 1.70(b, 2H), 2.00(t, 2H), 2.80(b, 2H), 3.40(s, 2H), 3.80(s, 2H), 4.40 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 7H), 7.45 (m, 3H)。

在烧瓶中通过快速搅拌来混合 4(42.2 g, 0.12 mol)和 AlCl<sub>3</sub>(49.2 g, 0.369 mol)的混合物。然后在 130°C 下的油浴中加热混合物。在几分钟内, 所述固体熔解, 变成黑色液体, 并伴随气体产生。在加热 1 小时之后, 稍微冷却反应混合物, 并在不动的同时将其倒入含有 500 mL 冰水的烧杯中。碱化所述溶液并用二氯甲烷提取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤并在真空中蒸发得到黑色油状物, 它可以通过二氧化硅凝胶柱进行过滤用 10% Et<sub>3</sub>N、40% EtOAc 和 50% 己烷的混合物洗脱。混合所选的级分并在真空中蒸发溶剂, 得到红色油状物 5, 它可以固化形成浅色固体(22.0 g, 58.5%)。

#### 化合物 5

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): d 1.70 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.55(s, 2H), 3.60(s, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.00-7.40 (m, 9H)。

在含 35ml 甲醇的产物 5(16.0 g, 0.052 mol)溶液中加入 Pd(OH)<sub>2</sub>(4.0 g)。在室温下, 50 psi 下氢化所得悬浮液 12 小时。并通过 C 盐垫板过滤所述溶液, 并使用甲醇(2 x 20 mL)洗涤所述垫板。在真空中蒸发溶剂得到白色固体 6 (11.2 g, 100%)。

#### 化合物 6

LC: 100%

MS: m/z 217(M+1)。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): d 1.75 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.50(s, 2H), 4.33(m, 1H), 7.00-7.30(m, 4H)

在含 50 mL 二氯甲烷的产物 6 (8.0 g, 37.0 毫摩尔) 溶液中加入 Et<sub>3</sub>N (4.07 g, 40.7 毫摩尔) 和 BOC 酐 (8.87 g, 40.7 毫摩尔)。搅拌 3 小时之后, 加入饱和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液, 并分离层。用萃取水相。用二氯甲烷 (2×50mL) 提取水相。用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 干燥混合的有机相, 过滤并在真空中蒸发得到褐色油状物, 它可以通过二氧化硅凝胶柱进行过滤用 10% Et<sub>3</sub>N、40% EtOAc 和 50% 己烷的混合物洗脱。混合所选的级分并在真空中蒸发溶剂得到乳白色固体 7 (8.50 g, 73%)。

#### 化合物 7

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 1.50 (m, 9H), 1.70 (m 2H), 2.20-2.50 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.20-4.50 (m, 3H), 6.90-7.60 (m, 5H)。

在含 150 mL 甲醇中的 7 (6.0 g, 19.0 毫摩尔) 和乙酸钠 (2.58 g, 19.0 毫摩尔) 混合物中加入乙醛 (1.67 g, 38.0 毫摩尔)。回流混合物 2 小时。在真空中蒸发溶剂得到黑色油状物, 它可以通过二氧化硅凝胶柱进行过滤用 10% Et<sub>3</sub>N、40% EtOAc 和 50% 己烷的混合物洗脱。混合所选的级分并在真空中蒸发溶剂, 得到红色油状物 8 (5.90 g, 91%)。

#### 化合物 8

LC: 比率为 2: 1 的两种异构体。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): (两种异构体的混合物) d 1.50 (m, 9H), 1.70 (m 2H), 2.20-2.50 (m, 6H), 2.60-3.00 (m, 2H), 4.20-4.50 (m, 3H), 6.90-7.60 (m, 5H)。

在含 30% TFA/二氯甲烷 (100 mL) 的产物 8 (5.90 g, 17.2 毫摩尔) 的溶液在室温下搅拌 3 小时。在真空中蒸发溶剂, 并在油状残留物中加入饱和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液。用二氯甲烷 (3 x 150 mL) 萃取所得混合物。用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 干燥混合的有机提取物, 过滤并在真空中蒸发得到粗产物。在二氧化硅凝胶上进行色谱法, 用 10% Et<sub>3</sub>N、60% EtOAc 和 30% 己烷的混合物洗脱, 得到黄色泡沫 9 (E/Z 异构体) (3.60 g, 82%)。

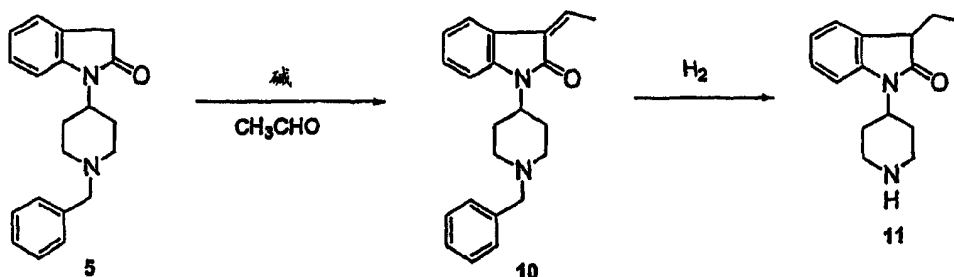
#### 化合物 9

LC: 比率为 2: 1 的两种异构体。

MS: m/z 243.1 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): (两种异构体的混合物) d 0.85 (m, 1H), 1.50-2.00 (m, 4H), 2.20-2.50 (m, 5H), 2.60 (m, 1H), 3.10-3.50 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 6.90-7.60 (m, 5H)。

## 实施例 5



在含 150 mL 甲醇的 5 (5.50 g, 18 毫摩尔) 和乙酸钠 (2.45 g, 18 毫摩尔) 混合物中加入乙醛 (1.58 g, 36 毫摩尔)。回流混合物 2 小时。在真空中蒸发溶剂得到黑色油状物，它可以通过二氧化硅凝胶柱进行过滤用 10%  $\text{Et}_3\text{N}$ 、40%  $\text{EtOAc}$  和 50% 己烷的混合物洗脱。混合所选的级分并在真空中蒸发溶剂，得到红色油状物 10 (5.90 g, 98%)。

## 化合物 10

LC：比率为 2:1 的两种异构体。

MS:  $m/z$  333.2 ( $M+1$ )。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.70 (m, 2H), 2.17 (m) [2H], 2.30 (d, 3H), 2.50 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.00–7.40 (m, 9H), 7.6 (d, 1H)。

在含 30 mL 甲醇的产物 10 (5.90 g, 17.7 毫摩尔) 溶液中加入  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (3.0 g)。在室温下，50 psi 下氢化所得悬浮液 12 小时。通过 C 盐垫板过滤溶液，并使用甲醇 (2 x 20 mL) 洗涤所述垫板。在真空中蒸发溶剂得到白色固体，它可以通过二氧化硅凝胶柱进行过滤用 10% 甲醇和 90%  $\text{EtOAc}$  的混合物洗脱来纯化，得到灰白色固体 11 (2.02 g, 50%)。

## 化合物 11

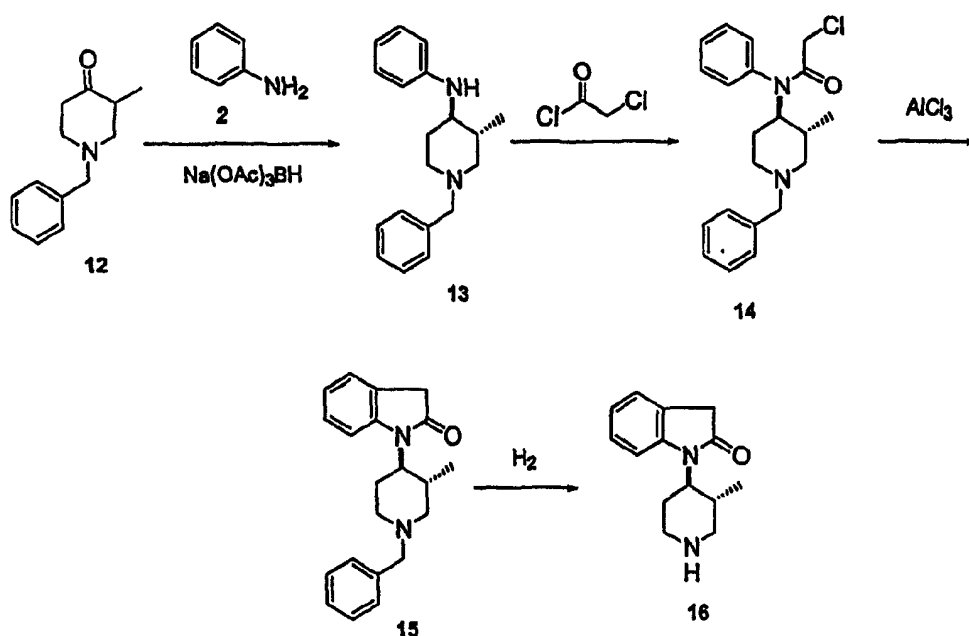
LC: 97%

MS:  $m/z$  245.2 ( $M+1$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.85 (t, 3H), 1.26 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.15–7.30 (m, 3H)。



## 实施例 6



步骤:

以制备 6 类似的方法制备化合物 16。

化合物 13

LC: 89.4%

MS:  $m/z$  281.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (反式和顺式的混合物) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.95 (m, 3H), 1.50–2.75 (m, 5H), 2.80–3.20 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (次要)+3.70 (主要) (两个 s, 2H), 6.55–6.80 (m, 2H), 7.05–7.45 (m, 8H)。

化合物 14

MS:  $m/z$  357.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (反式和顺式的混合物) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.10 (m, 3H), 1.40–4.20 (m, 11H), 4.40 (m, 1H), 7.05–7.50 (m, 1 OH)。

化合物 15

LC: 90.0%

MS:  $m/z$  321.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (d, 3H), 1.75 (m, 1H), 2.10 (dt, 1H), 2.25 (b, 1H),

2.30 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.37 (m, 4H)。

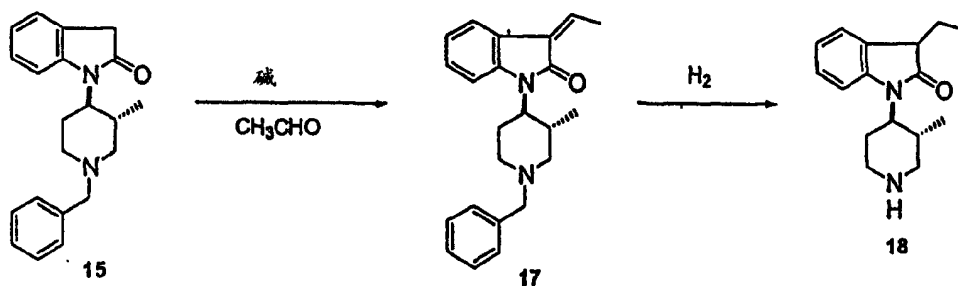
化合物 16

LC: 92.5%

MS: m/z 231.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d d 1.20 (d, 3H), 1.75 (m, 1H), 2.10 (dt, 1H), 2.25 (b, 1H), 2.30 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.37 (m, 4H)。

实施例 7



步骤:

以制备 11 类似的方式制备化合物 18。

化合物 17

MS: m/z 347.3 (M+1)

化合物 18

LC: 82.6%

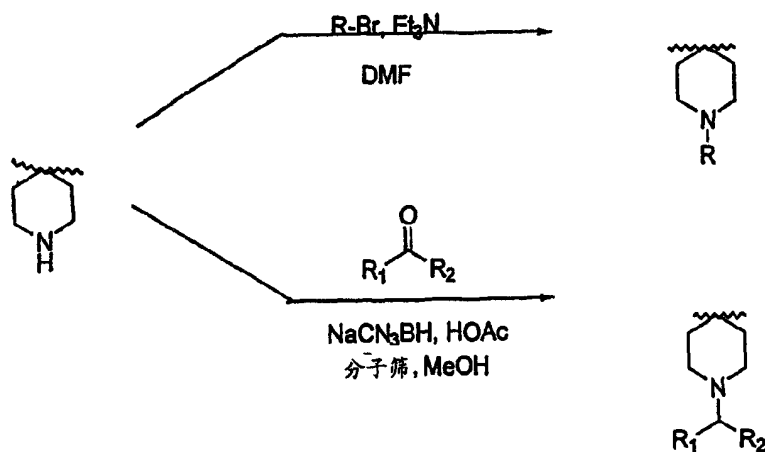
MS: m/z 259.3 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.80 (t, 3H), 1.20 (d, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.25 (m, 2H)。

### 实施例 8

#### 连接尾基

按以下步骤将尾基连接到所述首基上：



#### 烷基化的一般步骤：

在胺(1 当量)和三乙胺(1 当量)的二甲基甲酰胺溶液中一次性加入 1 当量烷基溴或者烷基氯。搅拌混合物并在 80℃下加热过夜。TLC 指示反应完成。通过加入水接着使用 1N NaOH 将 pH 调至 10 来终止反应。用 Et<sub>2</sub>O 提取混合物 2 次。用碳酸钾干燥混合的有机提取物，并蒸发溶剂，之后使用色谱法得到纯产物。

#### 还原性胺化的一般步骤：

在含甲醇的酮或醛(1 当量)、胺(1 当量)和乙酸(1 当量)的混合物中一次性加入氰基氢硼化钠(1.4 当量)。在室温将混合物搅拌过夜。TLC 指示反应完成。通过加入水接着使用 1N NaOH 将 pH 调至 10 来终止反应。用 Et<sub>2</sub>O 提取混合物 2 次。用碳酸钾干燥混合的有机提取物，并蒸发溶剂，之后使用色谱法得到纯产物。

使用所述一般步骤通过连接所述尾基来制备以下化合物：

1-[1-(萘-1-基-甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 357.2 (M+1)。

1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 357.3 (M+1)。

1-[1-(对-苯基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 383.2 (M+1)。

1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 98.7%

MS: m/z 411.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.65 (bd, 2H), 2.05 (bt, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 3.02 (bd, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.01 (t, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.15–7.35 (m, 13H)。

1-[1-(对-氰基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 332.2 (M+1)。

1-[1-(对-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 413.3 (M+1)

1-[1-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 100% MS: m/z 347.5 (M+1)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.70 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.40 (m, 4H), 2.90–3.00 (m, 5H), 3.10 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 7.00–7.30 (m, 8H)。

1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 315.4 (M+1)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.90 (m, 6H), 1.00 (m, 3H), 1.20 (m, 3H), 1.5–1.8 (m, 2H), 2.2–2.6 (m, 5H), 2.90 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.90–7.30 (m, 4H)。

1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 97%

MS: m/z 311.41 (M+1)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.90 (m, 1H), 1.30–2.00 (m, 7H), 2.10–2.30 (m, 5H), 3.20 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.90–7.30 (m, 4H)。

1-[1-(1,3-二氢茚-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 332.4 (M+1)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.80 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.10–3.40 (m, 5H), 3.60 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.10–7.30 (m, 8H)。

1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 97%

MS: m/z 341.50 (M+1)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.25 (m, 3H), 1.4–1.7 (m, 14H), 2.10 (m, 4H), 2.50 (m,

2H), 3.10(m, 2H), 3.60(s, 2H), 4.3(m, 1H), 7.10-7.20(m, 4H);

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 23.07, 26.04, 26.89, 27.56, 28.63, 31.27, 32.00, 35.30, 36.33, 46.63, 50.65, 54.06, 66.47, 110.90, 122.17, 124.90, 125.26, 127.94, 144.25, 175.31。

3-乙基-1-[1-(1,2,3,4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 375.3(M+1)。

3-乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 369.2(M+1)。

3-乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 100%

MS : m/z 342.4 (M+1)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 0.80(t, 3H), 0.90(m, 6H), 1.00(m, 3H), 1.20(m, 3H), 1.5-1.8(m, 2H), 2.2-2.6(m, 5H), 2.90(m, 2H), 3.40(m, 1H), 4.3(m, 1H), 6.90-7.30(m, 4H)。

3-乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 339.41(M+1)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 0.80(m, 3H), 0.90(m, 1H), 1.30-1.45(m, 5H), 1.50-2.05(m, 8H), 2.10(m, 1H), 2.20(m, 2H), 2.50(m, 2H), 3.10(m, 2H), 3.40(m, 1H), 4.3(m, 1H), 6.90-7.30(m, 4H)。

3-乙基-1-[1-(十氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 381.3(M+1)。

3-乙基-1-[1-[4-(1-甲基乙基)-环己基]-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 369.3(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 0.88(t, 3H), 0.92(d, 6H), 1.17(m, 1H), 1.40(m, 2H), 1.50-1.70(m, 9H), 2.05(m, 2H), 2.25(m, 2H), 2.32-2.55(m, 3H), 3.15(b, 2H), 3.43(t, 1H), 4.35(m, 1H), 7.05(t, 1H), 7.22(d, 1H), 7.28(m, 2H)。

3-乙基-1-[1-(1,3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 361.2(M+1)。

3-乙基-1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC :97%

MS: m/z 369.50(M+1)。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.80(t, 3H), 1.25(m, 3H), 1.4-1.7(m, 14H), 2.10 (m, 6H), 2.50(m, 2H), 3.10(m, 2H), 3.40(m, 1H), 4.3(m, 1H), 7.10-7.20(m, 4H)。

3-亚乙基-1-[1-(苜基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 333.2(M+1)

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.70(m, 2H), 2.15(dt, 2H), 2.28(d, 3H), 2.47(m, 2H), 3.05(b, 2H), 3.57(s, 2H), 4.34(m, 1H), 7.02(t, 1H), 7.08-7.40(m, 8H), 7.58(d, 1H)。

3-亚乙基-1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 405.2

3-亚乙基-1-[1-(3,3-二苯基丙基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: >97%(两种异构体混合)。

MS: m/z 437.5 (M+1)。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.70-1.80(m, 3H), 2, 10(m, 2H), 2, .20-2.40(m, 8H), 3.10 (m, 2H), 4.10(m, 1H), 4.3(m, 1H), 7.00-7.30(m, 15H)。

3-亚乙基-1-[1-(对-氰基苜基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: >97%(两种异构体混合)。

MS: m/z 358.5 (M+1)。

$^1\text{H}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.80(m, 4H), 2.10-2.60(m, 5H), 3.10(m, 2H), 3.70(s, 2H), 4.3(m, 1H), 6.90-7.60(m, 8H)。

3-亚乙基-1-[1-(对-苜氧基苜基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

MS: m/z 405.2。

3-亚乙基-1-[1-(1,2,3,4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: >97%(两种异构体混合)。

MS: m/z 373.5(M+1)。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.70-3.10(m, 18H), 4.3(m, 1H), 7.00-7.30(m, 9H)。

3-亚乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: >97%(两种异构体混合)。

MS: m/z 367.5 (M+1)。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.90(m, 1H), 1.30-2.00(m, 7H), 2.10-2.30(m, 5H), 3.20(m, 2H), 3.60(s, 2H), 4.3(m, 1H), 6.90-7.30(m, 5H)。

3-亚乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: >97%(两种异构体混合)。

MS:  $m/z$  341.4 (M+1)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.90-2.6 (m, 24H), 2.90 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.90-7.30 (m, 5H)。

3-亚乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: >97% (两种异构体混合)。

MS:  $m/z$  337.41 (M+1)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.90 (m, 1H), 1.30-2.50 (m, 17H), 3.10 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.90-7.30 (m, 5H)。

3-亚乙基-1-[1-(1,3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: >97% (两种异构体混合)。

MS:  $m/z$  359.4 (M+1)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.80-3.10 (m, 17H), 4.20 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 9H)。

3-亚乙基-1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: >97% (两种异构体混合)。

MS:  $m/z$  367.50 (M+1)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.25 (m, 3H), 1.4-1.7 (m, 21H), 2.10-2.50 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.90-7.60 (m, 5H)。

1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 100%

MS:  $m/z$  425.3 (M+1)

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.20 (d, 3H), 1.69 (bd, 1H), 1.95 (dt, 1H), 2.13-2.30 (m, 5H), 2.72 (bd, 1H), 2.98 (bd, 1H), 3.15 (dq, 1H), 3.50 (s, 2H), 4.03 (dt, 1H), 4.12 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.10-7.30 (m, 12H)。

1-[1-(苄基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 100%

MS:  $m/z$  321.2 (M+1)

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.20 (d, 3H), 1.70 (m, 1H), 2.10 (dt, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.35 (dd, 1H), 2.78 (d, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.20 (dq, 1H), 3.51 (m, 4H), 4.10 (dt, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.38 (m, 4H)。

1-[1-(4-丙基-环己基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 96.2%

MS:  $m/z$  355.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.85(m, 3H), 1.15(m, 3H), 1.22-1.85(m, 13H), 2.05-2.90(m, 6H), 2.95-3.20(m, 2H), 3.50(s, 2H), 4.05(m, 1H), 7.00(m, 2H), 7.22(m, 2H)。

1-[1-(5-甲基己-2-基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 329.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.85(m, 9H), 1.15(m, 3H), 1.20-1.75(m, 6H), 2.25(m, 1H), 2.45-2.75(m, 4H), 2.88(m, 1H), 3.10(m, 1H), 3.50(s, 2H), 4.05(m, 1H), 6.98(m, 2H), 7.25(m, 2H)。

1-[1-(十氢-2-萘基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 95.3%

MS: m/z 367.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.11(d, 3H), 1.16-1.85(m, 16H), 2.20(m, 1H), 2.35(m, 2H), 2.52(m, 2H), 2.75(m, 1H), 3.02(m, 2H), 3.50(s, 2H), 4.05(m, 1H), 6.96(m, 2H), 7.20(m, 2H)。

1-[1-(4-(1-甲基乙基)-环己基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 96.1%

MS: m/z 355.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.80(m, 6H), 1.15(m, 3H), 1.22-1.48(m, 3H), 1.50-1.90(m, 6H), 2.15-2.90(m, 4H), 2.95-3.25(m, 2H), 3.50(s, 2H), 4.10(m, 1H), 6.95(m, 2H), 7.22(m, 2H)。

1-[1-(环辛基甲基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 355.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.12(d, 3H), 1.15-1.75(m, 16H), 1.92-2.10(m, 3H), 2.20(m, 2H), 2.73(m, 1H), 3.00(m, 1H), 3.12(dq, 1H), 3.50(s, 2H), 4.05(dt, 1H), 6.99(m, 2H), 7.20(m, 2H)。

3-乙基-1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 96.3%

MS: m/z 453.3 (M+1)



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d(2t, 3H), 1.18(d, 3H), 1.70(m, 1H), 1.90-2.05(m, 3H), 2.12-2.30(m, 5H), 7.73(m, 1H), 2.97(bd, 1H), 3.10-3.30(m, 1H), 3.38(t, 1H), 3.90-4.05(m, 1H), 4.12(q, 1H), 6.90-7.00(2d, 1H), 7.02(t, 1H), 7.12-7.32(m, 12H)。

3-乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-L, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮  
LC: 93.2%

MS:m/z 383.3 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.75-0.95(m, 6H), 1.05-1.20(m, 5H), 1.20-1.35(m, 4H), 1.35-1.75(m, 6H), 1.75-1.90(m, 2H), 1.95-2.05(m, 2H), 2.15-2.45(m, 3H), 2.55(d, 0.5H), 2.75(d, 0.5H), 2.95-3.15(m, 2H), 3.38(t, 1H), 3.90-4.10(m, 1H), 6.90-7.05(2H), 7.20-7.25(m, 2H)。

3-乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮;

LC: 92.3%

MS: m/z 357.4 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.75-0.95(m, 10H), 1.10(d, 3H), 1.15-1.40(m, 3H), 1.40-1.75(m, 4H), 1.97-2.10(m, 2H), 2.20(m, 1H), 2.43-2.75(m, 4H), 2.80-2.95(m, 1H), 3.00-3.25(m, 1H), 3.40(t, 1H), 3.90-4.10(m, 1H), 6.90-7.05(m, 2H), 7.25(m, 2H)。

3-乙基-1-[1-(4-(L-甲基乙基)环己基)-3-甲基-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 94.7%

MS: m/z 383.4 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.75-1.05(m, 8H), 1.10-1.50(m, 7H), 1.50-1.90(m, 7H), 1.90-2.10(m, 2H), 2.15-2.43(m, 3H), 2.55(d, 0.5H), 2.75(d, 0.5H), 2.90-3.25(m, 3H), 3.40(t, 1H), 3.90-4.10(m, 1H), 6.90-7.01(m, 2H), 7.25(m, 2H)。

3-乙基-1-[1-(十氢-2-萘基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1, 3-二氢-2H-吡啶-2-酮

LC: 94.3%

MS: m/z 395.3 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.75-1.90(2t, 3H), 1.10(d, 3H), 1.15-1.90(m, 15H), 2.00(m, 2H), 2.20(bs, 1H), 2.40(m, 2H), 2.45-2.60(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.90-3.20(m, 2H), 3.40(bs, 1H), 3.90-4.15(m, 1H), 6.90-7.05(m, 2H), 7.25(m,

2H)。

通过类似技术可以合成本发明通式(II)或(IIA)范围内的其它化合物。

#### 实施例 9

使用以下检测方法获得在优选化合物 ORL1 受体处的伤害感受肽亲和力：

通过将细胞溶解在冰冷却的低渗缓冲液 (2.5mM MgCl<sub>2</sub>, 50mM HEPES, pH 7.4) (10ml/10cm 平皿)，接着用组织磨碎器/聚四氟乙烯研杵进行匀浆，制备来自表达人类阿片样物质受体样受体 (ORL-1) 的重组 HEK-293 细胞的膜 (受体生物学)。通过在 4℃ 下以 30,000xg 进行离心 15 分钟来收集膜，并将沉淀再悬浮在低渗缓冲液中，最终浓度为 1-3mg/ml。使用 BioRad 蛋白质检测试剂，并以牛血清蛋白作为标准确定蛋白质浓度。将所述 ORL-1 受体膜的等分储存在 -80℃ 下。

如下所述进行功能 SGTPgS 结合测定。通过继续向冰上的结合缓冲液 (100mM NaCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、20mM HEPES, pH7.4) 中加入最终浓度为 0.066 mg/ml 的 ORL-1 薄膜蛋白质、10mg/ml 皂角苷、3mM GDP 和 0.20nM [<sup>35</sup>S]GTPgS 来制备 ORL-1 膜溶液。将制备的膜溶液 (190ml/孔) 转移到 96 浅孔聚丙烯平板中，其中含有在 DMSO 中制得的 10ml 浓缩 20x 的激动剂原液。平板在室温下振动温育 30 分钟。通过使用 96-孔组织采集器 (Brandel) 在 96 孔 Unifilter GF/B 过滤板 (Packard) 上快速过滤来终止所述反应，接着用 200ml 冰冷却结合缓冲液 (10mM Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH7.4) 洗涤滤液三次。随后在 50℃ 下干燥所述过滤板 2-3 小时。加入 50ml/孔闪烁混合试剂 (BetaScint, Wallac)，平板在 Packard Top-Count 中以每孔 1 分钟计数。

在 GraphPad PRISMO, v3.0 中使用符合函数的曲线来分析数据，结果列于下表 2 中：

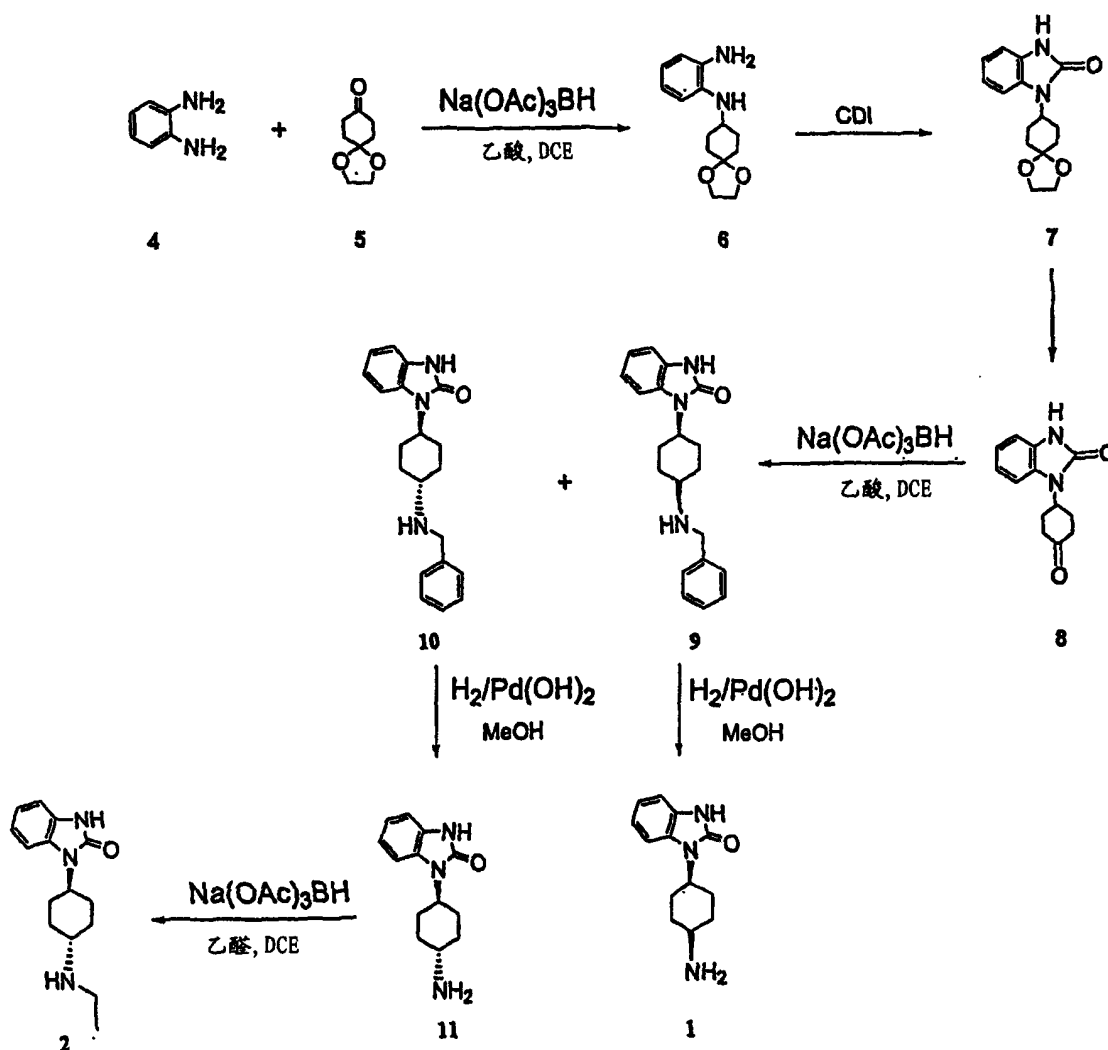
表 2  
伤害感受肽亲和力

化合物	计算 Ki (nM)
3-亚乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	11.1
3-亚乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	19
3-亚乙基-1-[1-(1,2,3,4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	16.7
3-亚乙基-1-[1-(1,3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	20.7
3-亚乙基-1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	630
3-亚乙基-1-[1-(对-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	516
3-亚乙基-1-[1-(苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	1854
3-亚乙基-1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	22.3
3-亚乙基-1-[1-(3,3-二苯基丙基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	100.7
3-亚乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	922
3-亚乙基-1-[1-(对-氰基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	7652
3-乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	4
3-乙基-1-[1-[4-(1-甲基乙基)-环己基]-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	0.86
3-乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	40
3-乙基-1-[1-(1,2,3,4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	124
3-乙基-1-[1-(十氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	3.6
3-乙基-1-[1-(1,3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	43
3-乙基-1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	9
3-乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	82.7
1-[1-(萘-1-基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	92
1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	107
1-[1-(对-苯基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	1362
1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	12.5
1-[1-(对-氰基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	1267
1-[1-(对-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	32
1-[1-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	28.7
1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	7.4
1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	215
1-[1-(1,3-二氢茛-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	18.7
1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	54.3
1-[1-(苄基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	>10,000
1-[1-(4-丙基-环己基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮	2435

1-[1-(5-甲基己-2-基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮	4335
1-[1-(十氢-2-萘基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮	366
1-[1-(4-(1-甲基乙基)-环己基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮	167
1-[1-(环辛基甲基)-3-(甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮	189

### 实施例 10

合成某些首基:



流程 1:

步骤:

在含 500 ml 二氯乙烷的 4(21.6 g, 0.2 摩尔)、5(15.6 g, 0.1 摩尔)、乙酸(6 g, 0.1 摩尔)混合物中一次性加入 29.7 g 三乙酸基氢硼化钠(0.14 mol, 1.4 当量)。在 30 分钟到 1 小时内产生气体。搅拌混合物过夜。TLC 指示反应完成。并加入 1N NaOH(500 ml)终止反应。分离有机层,并用 EtOAc(300 ml x2)萃取所述水层。

用碳酸钾干燥混合的有机提取物，并蒸发溶剂得到红色油状物，上柱过滤(5% Et<sub>3</sub>N、25% EtOAc 和 70%己烷)，得到 14g 呈白色固体的产物 6(54%)。

#### 化合物 6

MS: m/z 249.3 (M+1)。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): d 1.50-1.90 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.95 (s, 4H), 6.60-6.80 (m, 4H)。

在含 50 ml 乙腈的 13.5 g 6(54.4 毫摩尔)的溶液中一次性加入 11.02 g 羰基二咪唑。搅拌混合物过夜。过滤从溶液中沉淀出的固体，并用水和 TBME 洗涤得到 7.5 g 产物。蒸发过滤液，并将原料溶于 EtOAc 中，用水和饱和碳酸钾溶液洗涤。用碳酸钾干燥所述有机物。蒸发溶剂得到第二批粉红色的固体，上柱过滤(10% Et<sub>3</sub>N、40% EtOAc 和 50%己烷)，得到另外 4.5 g 产物 7(81 %，混合)。

#### 化合物 7

MS: m/z 274.7(M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 1.50-1.90(m, 7H), 2.50(m, 2H), 4.00 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.25 (m, 1H)。

在回流下搅拌 7(7.5 g, 27.4 毫摩尔)和 8.26 g PPTS 在 50 ml 丙酮和 H<sub>2</sub>O(10:1)中的混合物过夜。将混合物冷却到室温，并蒸发丙酮。在所述混合物中加入水来引发结晶，得到 3 g 产物 8(47.4%)。

#### 化合物 8

MS: m/z 231(M+1)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 2.20 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 7.10 (m, 4H), 9.5(br, 1H)。

将 10.3 g 三乙酰基氢硼化钠(47.1 毫摩尔, 1.4 当量)一次性加入含 150ml=氯乙烷的 8(7.75 g, 33.65 毫摩尔)、苄胺(3.61 g, 33.65 毫摩尔)和乙酸(2.0 g, 33.65 毫摩尔)的混合物中。在 30 分钟到 1 小时内产生气体。搅拌混合物过夜。TLC 指示反应完成。并加入 1N NaOH(500 ml)终止反应。分离有机层，并用 EtOAc(300 ml x2)萃取水层。用碳酸钾干燥混合的有机提取物，并蒸发溶剂得到褐色固体，上柱过滤(从 5% Et<sub>3</sub>N、25% EtOAc 和 70%己烷到 10% Et<sub>3</sub>N、40% EtOAc 和 50% 己烷)，得到 4.7 g 呈白色固体的产物 10 (53.4%)和呈白色固体的 3.01 g 产物 9 (34.2%)。

## 化合物 9

MS: m/z 322 (M+1)。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.40(m, 2H), 1.80–2.35(m, 6H), 2.70(m, 1H), 3.86(s, 2H), 4.30(m, 1H), 7.10–7.50(m, 9H), 9.6(br, 1H)。

## 化合物 10

MS: m/z 322 (M+1)

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.60(m, 4H), 1.90(m, 2H), 2.60(m, 2H), 3.10(m, 1H), 3.84(s, 2H), 4.50(m, 1H), 7.10–7.50(m, 9H), 9.6(br, 1H)。

将 2 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  加入含有 4.7 g 化合物 10 的 30 ml 甲醇溶液中。在室温下, 50 psi 下氢化所得的悬浮液。TLC 指示所述反应过夜完成。通过 C 盐垫板来过滤溶液, 除去催化剂。用甲醇(20ml)洗涤所述 C 盐两次。混合有机物, 并除去溶剂得到白色固体, 通过色谱法进行纯化(10% MeOH、90% EtOAc), 得到灰白色产物 11(1.79 g, 50.7%)。

## 化合物 11

MS: m/z 232 (M+1),

$^1\text{H}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.50–1.85(m, 8H), 2.60(m, 2H), 4.30(m, 1H), 7.10(m, 3H), 7.30(m, 1H)。

将 2.2 g 三乙酸基氢硼化钠(10.36 毫摩尔, 1.4 当量)一次性加入含 50 ml 二氯乙烷的 11(1.7 g, 7.4 毫摩尔)、乙醛(0.33 g, 7.4 毫摩尔)混合物中。在 30 分钟到 1 小时内产生气体。搅拌混合物过夜。TLC 指示反应完成。并加入 1N NaOH(500 ml)终止反应。分离有机层, 并用 EtOAc (300 ml x2)萃取所述水层。用碳酸钾干燥混合的有机提取物, 并蒸发溶剂得到褐色油状物, 通过色谱法纯化(10% Et3N、40% EtOAc 和 50% 己烷), 得到 1.5g 呈粘稠油状物的产物 2, 将其从 TBME 中重结晶, 得到白色固体(78%)。

## 化合物 2

MS : m/z 259.7 (M+1)

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.15(t, 3H), 1.50–1.95 (m, 6H), 2.40–2.75 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 4.35 (m; 1H), 7.10 (m, 3H), 7.35 (m, 1H)。

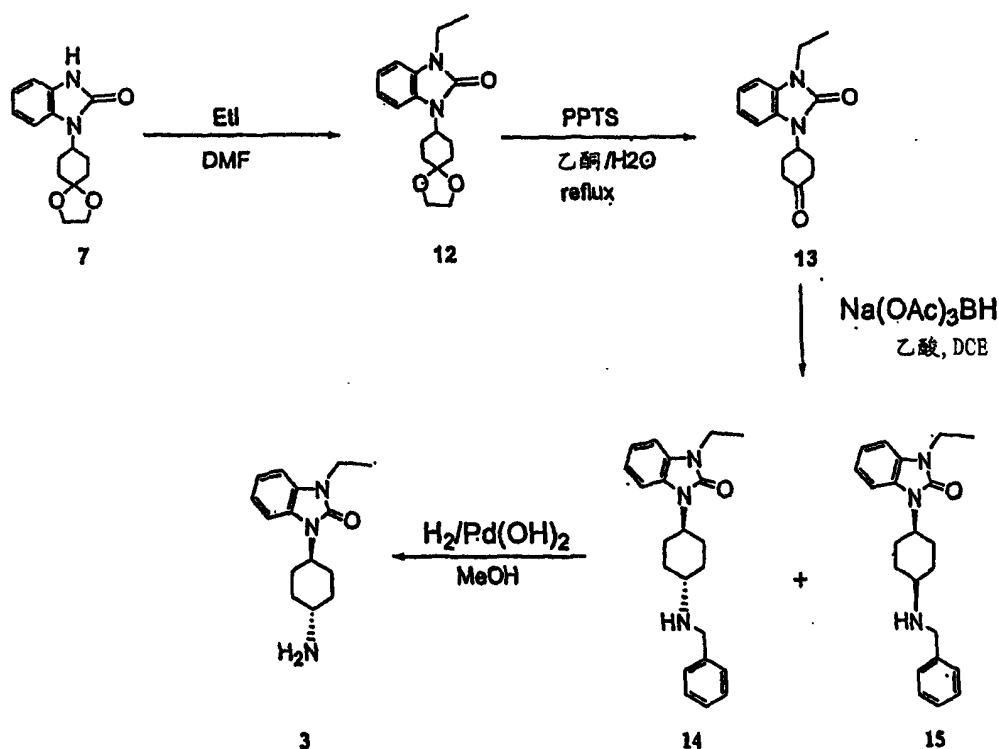
将 1.5 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  加入含有 3.01 g 化合物 9 的 30 ml 甲醇溶液中。在室温下，50 psi 下氢化所得的悬浮液。TLC 指示所述反应过夜完成。通过 C 盐垫板来过滤溶液，除去催化剂。用甲醇(20ml)洗涤所述 C 盐两次。混合有机物，并除去溶剂得到白色固体，通过色谱法进行纯化(10% MeOH、90% EtOAc)，得到灰白色产物 1 (1.68 g, 77.4%)。

化合物 1

MS :  $m/z$  232(M+1)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.50(m, 2H), 1.90-2.35 (m, 6H), 3.00(m, LH), 4.30 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 4H)。

反应途径 2:



步骤：

通过 THF 洗涤约 2.5 g 的 NaH 两次，悬浮在 100 ml DMF 中，然后将 8.15g 的产物 7(38 毫摩尔)加入所述混合物中。产生气体，5 分钟之后，加入 7.13g 乙基碘(45.7 毫摩尔)。搅拌混合物过夜。LC/MS 指示原料被完全消耗。冷却所述反应，并往混合物中加入水，所述产物从溶液中沉淀出。通过过滤收集结晶，得到 9.7g 产物 12(84.7%)。

化合物 12

MS:  $m/z$  303.3 (M+1)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.30 (t, 3H), 1.70–1.90 (m, 6H), 2.50 (m, 2H), 3.85–4.00 (m, 6H), 4.50 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.25 (m, 1H)。

将含 50 ml 丙酮和  $\text{H}_2\text{O}$  (10: 1) 的 12 (9.7 g, 32.2 毫摩尔) 和 9.72 g PPTS 混合物回流过夜。将所述混合物冷却至室温, 并蒸发丙酮。在所述混合物中加入水来引发结晶, 得到 6.85g 产物 13 (82.3%)。

#### 化合物 13

MS: m/z [259(M+1)]。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.35 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.60 (m, 6H), 3.95 (q, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.10 (m, 4H)。

将 7.86 g of 三乙酸基氢硼化钠 (37.1 毫摩尔, 1.4 当量) 一次性加入含 150ml 二氯乙烷的 13 (6.85 g, 26.5 毫摩尔)、苜胺 (2.84 g, 26.5 毫摩尔)、乙酸 (1.59 g, 26.5 毫摩尔) 混合物中。在 30 分钟到 1 小时内产生气体。搅拌混合物过夜。TLC 指示反应完成。加入 1N NaOH (500 ml) 终止反应。分离有机层, 并用 EtOAc (300 ml x2) 萃取所述水层。用碳酸钾干燥混合的有机提取物, 并蒸发溶剂得到褐色固体, 上柱过滤 (从 5% Et<sub>3</sub>N, 25% EtOAc 和 70% 己烷到 10% Et<sub>3</sub>N、40% EtOAc 和 50% 己烷), 得到 1.52g 呈白色固体的产物 14, 和 1.08g 呈白色固体的产物 15。

#### 化合物 14

MS: m/z 350 (M+1)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.35 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.95 (ddd, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.00–7.50 (m, 9H)。

#### 化合物 15

MS: m/z 350 (M+1)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.35 (m, 5H), 1.90 (m, 2H), 2.10–2.35 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.95 (ddd, 2H), 4.40 (m, 1H), 7.00–7.50 (m, 9H)。

将 0.3 g  $\text{PD}(\text{OH})_2$  加入含有 0.5 g 化合物 14 的 20 ml 甲醇中。在室温下, 50 psi 下氢化所得的悬浮液 12 小时。TLC 指示所述反应过夜完成。通过 C 盐垫板来过滤所述溶液, 除去所述催化剂。用甲醇 (20ml) 洗涤所述 C 盐两次。混合所述有机物,



并除去溶剂得到白色固体，通过色谱法进行纯化(10% MeOH、90% EtOAc)，得到灰白色产物 3(300 mg, 50%)。

化合物 3

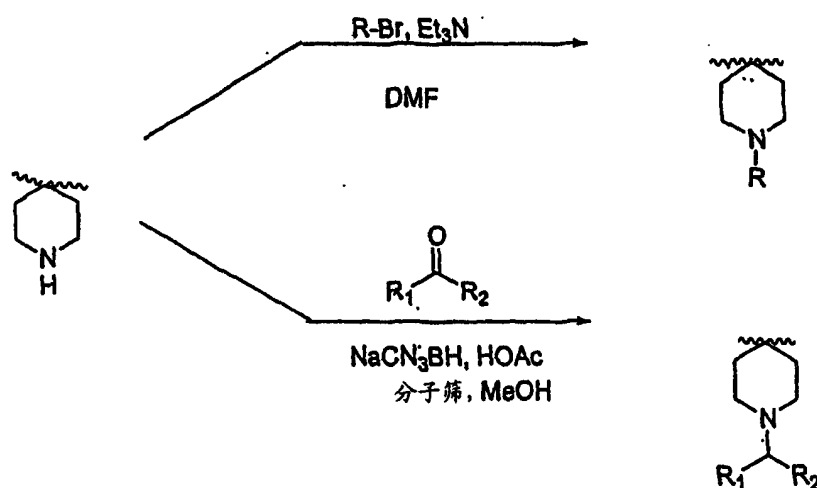
MS:  $m/z$  232(M+1)。

$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.35(t, 3H), 1.50–1.85 (m, 8H); 2.60(m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.95(ddd, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.10. (m, 3H), 7.30(m, 1H)。

实施例 11

连接尾基

按以下步骤将尾基连接到首基上:



烷化的一般步骤:

在胺(1 当量)和三乙胺(1 当量)的二甲基甲酰胺溶液中一次性加入 1 当量烷基溴或者烷基氯。搅拌混合物并在 80℃下加热过夜。TLC 指示所述反应完成。通过加入水接着使用 1N NaOH 将 pH 调至 10 来终止反应。用  $\text{Et}_2\text{O}$  提取混合物 2 次。用碳酸钾干燥混合的有机提取物，并蒸发溶剂，之后使用色谱法得到纯产物。

还原性胺化的一般步骤:

在含甲醇中的酮或醛(1 当量)、胺(1 当量)和乙酸(1 当量)的混合物中一次性加入氰基氢硼化钠(1.4 当量)。在室温将混合物搅拌过夜。TLC 指示所述反应完成。通过加入水接着使用 1N NaOH 将 pH 调至 10 来终止反应。用  $\text{Et}_2\text{O}$  提取混合物 2 次。用碳酸钾干燥混合的有机提取物，并蒸发溶剂，之后使用色谱法得到纯产物。

使用所述一般步骤通过连接所述尾基来制备以下化合物:

1-[4-(苄基氨基)-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-(苄基氨基)-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

1-[4-[(萘-2-基-甲基)乙基氨基]-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

MS: m/z 400.2 (M+1)

1-[4-(苾-2-基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

MS: m/z 326.3 (M+1)

1-[4-[[4-(1-甲基乙基)-环己基]氨基]-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

MS: m/z 356.4 (M+1)

1-[4-[(十氢-2-萘基)氨基]-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

MS : m/z 368.2 (M+1)

1-[4-(乙基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

1-[4-(苜基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

1-[4-(苜基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

1-[4-[(茛-2-基)苜基氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

MS: m/z 466.3 (M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 1.30 (t, 3H), 1.50-1.75 (m, 2H), 1.90 (b, 2H), 2.02 (b, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.99 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.90 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 6.95-7.45 (m, 13H)。

1-[4-[(环辛基甲基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 99%

MS: m/z 384.5

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 1.40-1.90 (m, 24H), 2.30 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.90 (ddd, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 1H)。

1-[4-[(萘-2-基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 97%

MS: m/z 399

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 1.50 (t, 3H), 1.80 (m, 5H), 2.0 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.90 (m, 4H)。

1-[4-[(对苜氧基苜基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 97%

MS: m/z 455

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 1.40 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.90 (m, 3H), 2.60 (m, 4H),

3.10(m, 1H), 3.80(s, 2H), 4.0(m, 2H), 4.50(m, 1H), 5.10(s, 2H), 7.10(m, 6H), 7.50(m, 6H), 7.90(m, 1H)。

1-[4-[(环辛基甲基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 99%

MS: m/z 369

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 1.40(t, 3H), 1.70(m, 5H), 1.90(m, 12H), 2.10(m, 3H), 2.40(m, 2H), 2.50(d, 2H), 3.30(m, 1H), 3.90(m, 2H), 4.20(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.30(m, 3H)。

1-[4-[(十氢-2-萘基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 99%

MS: m/z 395

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : d 1.40(t, 3H), 1.70(m, 3H), 1.80(m, 3H), 1.90(m, 12H), 2.20(m, 2H), 2.30(m, 3H), 2.50(q, 2H), 3.10(m, 1H), 3.90(m, 2H), 4.20(m, 1H), 4.30(m, 1H), 7.0(m, 1H), 7.30(m, 3H)。

1-[4-[(对-苯基苄基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 440.8(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{MeOH-d}_4)$ : d 1.75(m, 2H), 2.00(m, 2H), 2.40-2.55(m, 4H), 3.35-3.52(m, 2H), 4.35(s, 2H), 7.40(m, 2H), 7.59(t, 2H), 7.60-7.72(m, 6H), 7.78(d, 2H)。

1-[4-[[1,2,3,4-四氢萘基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 93.9%

MS: m/z 405.7(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{MeOH-d}_4)$ : d 1.70(m, 2H), 1.85(m, 1H), 2.02(m, 2H), 2.39(b, 3H), 2.50(m, 2H), 2.90(m, 1H), 3.00(b, 2H), 3.35(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.72(b, 1H), 4.35(m, 1H), 7.15(b, 4H), 7.40(d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.65(d, 1H)。

1-[4-[(4-丙基-环己基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 399.6(M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ ): d 0.95 (t, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.20-1.60 (m, 6H), 1.70 (b, 5H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.30 (b, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (d, 1H)。

1-[4-[(5-甲基己-2-基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 373.5 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ ): d 0.95 (d, 6H), 1.25-1.40 (m, 5H), 1.50-1.75 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.95 (b, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 2H), 3.35-3.55 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.70 (d, 1H)。

1-[4-[(十氢-2-萘基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 411.7 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ ): d 0.90-2.10 (m, 18H), 2.10-2.50 (m, 5H), 2.82 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.70 (d, 1H)。

1-[4-(环辛基氨基)-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC : 95.4%

MS: m/z 385.7 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ ): d 1.50-2.10 (m, 13H), 2.30 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 3H), 2.80-2.95 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.70 (d, 1H)。

1-[4-[(茛-2-基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 391.6 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ ): d 1.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 4.30-4.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H)。

1-[4-(苜基氨基)-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 100%

MS : m/z 399.5 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ ): d 1.40-1.85 (m, 15H), 2.00 (m, 4H), 2.25-2.50 (m, 4H),

2.93(d, 2H), 3.30(m, 1H), 4.30(m, 1H), 7.36(d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.65(d, 1H)。

1-[4-[(4-苯基-环己基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 433.7 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(MeOH-d<sub>4</sub>): d 1.65(m, 2H), 1.85-2.20(m, 8H), 2.25-2.50(m, 5H), 3.90(m, 1H), 3.50(m, 2H), 3.58(m, 1H), 4.30(m, 1H), 7.15-7.40(m, 6H), 7.60(s, 1H), 7.65(d, 1H)。

1-[4-(二苄基氨基)-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 100%

MS: m/z 455.6 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(MeOH-d<sub>4</sub>): d 2.00-2.25(m, 4H), 2.40(m, 4H), 3.52(m, 2H), 4.25-4.65(m, 4H), 7.30(d, 1H), 7.45-7.58(m, 10H), 7.60(s, 1H), 7.65(d, 1H)。

1-[4-[(5-甲基己-2-基)氨基]-环己基]-7-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

LC: 99.1%

MS : m/z 373.3(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(MeOH-d<sub>4</sub>): d 0.95(d, 6H), 1.30(d, 3H), 1.45-1.68(m, 5H), 1.75(m, 1H), 2.00(m, 2H), 2.18-2.32(m, 3H), 2.60(m, 2H), 3.20-3.40(m, 2H), 4.30(m, 1H), 7.05-7.20(m, 3H)。

通过类似技术可以合成本发明通式(III)或(IIIA)范围内的其它化合物。

## 实施例 12

使用以下检测方法获得在优选化合物 ORL1 受体处的伤害感受肽亲和力:

通过将细胞溶解在冰冷却的低渗缓冲液(2.5mM MgCl<sub>2</sub>, 50mM HEPES, pH 7.4)(10ml/10cm 平皿),接着用组织磨碎器/聚四氟乙烯研杵进行匀浆,制备来自表达人类阿片样物质受体样受体(ORL-1)的重组 HEK-293 细胞的膜(受体生物学)。通过在 4°C 下以 30,000xg 进行离心 15 分钟来收集膜,并将沉淀再悬浮在低渗缓冲液中,最终浓度为 1-3mg/ml。使用 BioRad 蛋白质检测试剂,并以牛血清蛋白作为标准确定蛋白质浓度。将所述 ORL-1 受体膜的等分储存在-80°C 下。

如下所述进行功能 SGTPgS 结合测定。通过继续向冰上的结合缓冲液(100mM

NaCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、20mM HEPES, pH7.4) 中加入最终浓度为 0.066 mg/ml 的 ORL-1 膜蛋白质、10mg/ml 皂角苷、3mM GDP 和 0.20nM [<sup>35</sup>S]GTPγS 来制备 ORL-1 膜溶液。将制备的膜溶液(190ml/孔)转移到 96 浅孔聚丙烯平板中,其中含有在 DMSO 中制得的 10ml 浓缩 20x 的激动剂原液平板。在室温下振动温育 30 分钟。通过使用 96-孔组织采集器(Brandel)在 96 孔 Unifilter GF/B 过滤平板(Packard)上快速过滤来终止所述反应,接着用 200ml 冰冷却结合缓冲液(10mM Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH7.4) 洗涤三次。随后在 50℃ 下干燥所述过滤板 2-3 小时。加入 50ml/孔闪烁混合试剂(BetaScinit, Wallac), 平板在 Packard Top-Count 中以每孔 1 分钟计数。

在 GraphPad PRISMO, v3.0 中使用符合函数的曲线来分析数据, 将结果列于下表 1 中:

表 3  
伤害感受肽亲和力

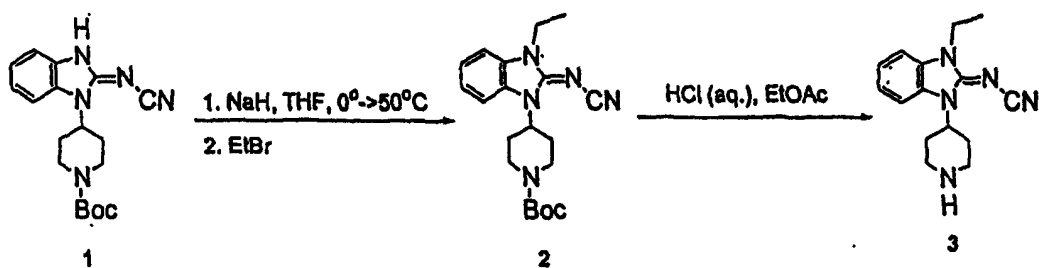
化合物	计算 Ki (nM)
3-乙基-1-(对-苄基苄基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	509
3-乙基-1-(5-甲基己-2-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	23
3-乙基-1-(4-丙基环己基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	68
3-乙基-1-(十氢-2-萘基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	1.6
3-乙基-1-(萘-2-基-甲基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	198
1-(对苄氧基苄基)-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	438
1-苄基-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	296
1-[4-(苄基氨基)-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	反式:112 顺式:>10,000
3-乙基-1-(萘基甲基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	39
3-乙基-1-[5-(3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	148
1-[4-[(萘-2-基-甲基)乙基氨基]-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	3598
1-[4-(苄-2-基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000
1-[4-[[4-(1-甲基乙基)-环己基]氨基]-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000
1-[4-(十氢-2-萘基)氨基]-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000

1-[4-(乙基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	9179
1-[4-(苄基氨基)-环己基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	反式:273 顺式:>10000
1-[4-[(茛-2-基)苄基氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000
1-[4-[(环辛基甲基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	115
1-[4-[(萘-2-基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	961
1-[4-[(对苄氧基苄基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	2935
1-[4-[(环辛基甲基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	286
1-[4-[(十氢-2-萘基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	288
1-[4-(苄基氨基)-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000
1-[4-(二苄基氨基)-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000
1-[4-[(对-苄基苄基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000
1-[4-[(1,2,3,4-四氢萘基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000
1-[4-[(4-丙基-环己基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000
1-[4-[(5-甲基己-2-基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000
1-[4-[(十氢-2-萘基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000
1-[4-(环辛基氨基)-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000
1-[4-[(茛-2-基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000
1-[4-[(4-苄基-环己基)氨基]-环己基]-5-氨基甲酰基-1,3-二氢-2H-苯	>10000

并咪唑-2-酮	
1-[4-[(5-甲基己-2-基)氨基]-环己基]-7-氨基甲酰-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	>10000

### 实施例 13

#### 合成取代的苯并咪唑首基



#### 步骤:

用干燥的戊烷洗涤 60%悬浮在矿物油中的氢化钠(0.67 g, 16.7 毫摩尔), 然后在  $N_2$  下悬浮在 80ml 干燥的 THF 中。加入化合物 1(欧洲专利 0029707)(3.80 g, 11.1 毫摩尔), 在室温下搅拌所述混合物 15 分钟, 然后加温至  $50^\circ C$ 。加入乙基溴(1.06 mL, 13.3 毫摩尔), 并在  $50^\circ C$  下搅拌所得混合物 18 小时。TLC( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ : MeOH 96: 4)表明所述反应完成约 40%。加入氢化钠(0.67 g)和乙基溴(1.06ml)。在  $50^\circ C$  再加热 24 小时之后, 所述反应混合物冷却至室温, 并加入水来终止反应。分离各层, 并用乙酸乙酯(1x)萃取水层。用碳酸氢钠水溶液(1x)洗涤所述混合的有机提取物, 并用  $MgSO_4$  干燥, 蒸发所述溶剂来制得呈黄色固体的粗产物。用二乙醚研磨, 得到呈白色固体的纯产物 2(3.38 g, 82%)。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): d 1.45-1.55 (m, 12H), 1.82 (bs, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 4.30 (bs, 2H), 4.41 (q, 2H), 4.82 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 4H)。

将 25 mL 乙酸乙酯和浓 HCl 的 1: 1 混合物加入含 10ml 乙酸乙酯的 2 (3.60 g, 9.74 毫摩尔) 的溶液中。在室温下剧烈搅拌所述混合物 2 小时。并蒸干。使用 50 mL 甲醇和氨水 10: 1 的混合物中和所述残留物, 再次蒸干。将所述残留物悬浮在 100 mL MeOH 和  $CH_2Cl_2$  的 1: 1 混合物中, 过滤并将所述过滤液蒸干, 留下灰白色固体。使用  $CH_2Cl_2$ : MeOH:  $NH_3$  (300:10: 1) 进行洗脱, 在二氧化硅凝胶上进行急骤层析, 得到呈白色结晶固体的纯产物 3(1.98 g, 76%)。

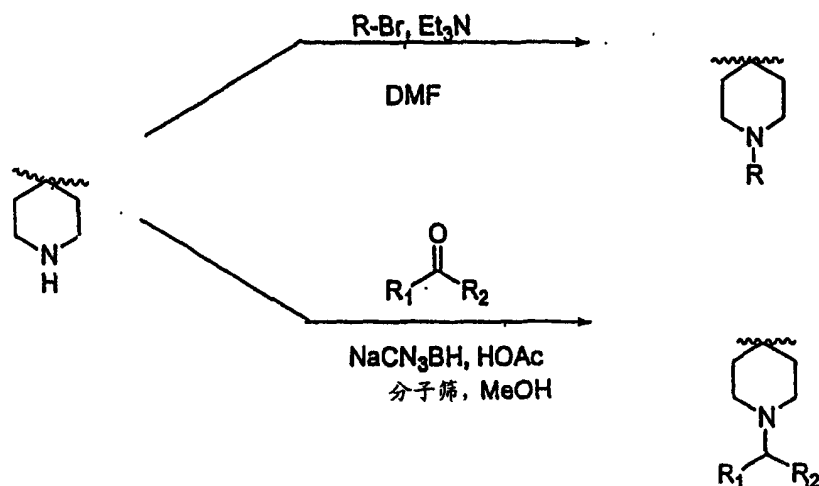
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): d 1.45 (t, 3H), 1.82 (bs, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 3H), 7.45 (d, 1H)。



### 实施例 14

#### 连接尾基

按以下步骤将尾基连接到首基上：



#### 烷化的一般步骤：

在胺(1 当量)和三乙胺(1 当量)的二甲基甲酰胺溶液中一次性加入 1 当量烷基溴或者烷基氯。搅拌混合物并在 80°C 下加热过夜。TLC 指示所述反应完成。通过加入水接着使用 1N NaOH 将 pH 调至 10 来终止反应。用 Et<sub>2</sub>O 提取混合物 2 次。用碳酸钾干燥混合的有机提取物，并蒸发溶剂，之后使用色谱法得到纯产物。

#### 还原性胺化的一般步骤：

在含甲醇的酮或醛(1 当量)、胺(1 当量)和乙酸(1 当量)的混合物中一次性加入氰基氢硼化钠(1.4 当量)。在室温将混合物搅拌过夜 TLC 指示所述反应完成。通过加入水接着使用 1N NaOH 将 pH 调至 10 来终止反应。用 Et<sub>2</sub>O 提取混合物 2 次。用碳酸钾干燥混合的有机提取物，并蒸发溶剂，之后使用色谱法得到纯产物。

使用所述一般步骤通过连接所述尾基来制备以下化合物：

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(对-苯基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.50 (t, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.48 (q, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.15–7.70 (m, 13H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(对-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 96.5%

MS: m/z 466.5 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.55(t, 3H), 1.82(m, 2H), 2.25(m, 2H), 2.50(m, 2H), 3.10(m, 2H), 3.55(s, 2H), 4.48(q, 2H), 4.78(m, 1H), 5.20(s, 2H), 7.00(d, 2H), 7.15-7.65(m, 11H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 93.9%

MS: m/z

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.55(t, 3H), 1.80(m, 2H), 2.30(t, 2H), 2.52(m, 2H), 3.18(bd, 2H), 3.78(s, 2H), 4.50(q, 2H), 4.80(m, 1H), 7.20-7.90(m, 11H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

MS: m/z 394.4(M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.90-2.28(m, 21H), 3.10(m, 4H), 3.62(m, 2H), 4.42(q, [2H], 5.15(m, 1H), 7.20(d, 1H), 7.30(m, 1H), 7.50(t, 1H), 7.80(b, 1H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-[4-(2-丙基)-环己基]-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 100%

MS: m/z 394.5(M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.90(d, 3H), 0.98(d, 3H), 1.15-2.35(m, 14H), 3.10(m, 5H), 3.70(m, 2H), 3.92(bs, 1H), 4.40(q, 2H), 5.20(m, 1H), 7.20(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.52(t, 1H), 7.80(m, 1H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(十氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 93.9%

MS: m/z 406.6 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.25-2.35(m, 24H), 1.15(m, 4H), 3.60(m, 2H), 4.40(m, 2H), 4.20(m, 1H), 7.20-7.80(m, 4H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 100%

MS: m/z 380.3(M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.50-1.80 (m, 13H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 3.05 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.42 (q, 2H), 5.15 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.78 (m, 1H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(10, 11-二氢-5H-二苯并[a, d]-环庚-5-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 94.5%

MS: m/z 462.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.40 (t, 3H), 1.70 (bs, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.95 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.32 (q, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.00-7.32 (m, 12H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

MS: m/z 464.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.40 (t, 3H), 1.73 (bs, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.18-2.45 (m, 6H), 2.98 (B, 2H), 3.93 (t, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 13H), 7.40 (d, 1H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(1,2,3,4-四氢萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 94.0%

MS: m/z 400.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.30-1.70 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.85 (m, 4H), 3. [10] (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.71 (m, 1H), 7.00-7.60 (m, 8H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 94.9%

MS: m/z 368.3 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.85 (d, 6H), 0.95 (d, 3H), 1.12-1.65 (m, 8H), 1.80 (m, 2H), 2.27-2.60 (m, 5H), 2.85 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.08-7.30 (m, 3H), 7.45 (m, 1H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC:99.2%

MS: m/z 364.7(M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.10-2.10(m, 13H), 2.35(m, 1H), 2.50-2.70(m, 3H), 2.70-2.90(m, 3H), 3.50(m, 2H), 4.50(q, 2H), 4.80(m, 1H), 7.35(m, 2H), 7.48(m, 1H), 7.75(m, 1H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(1,3-二氢茚-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 92.1 %

MS: m/z 386.2(M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.42(t, 3H), 1.82(m, 2H), 2.21(m, 2H), 2.43(m, 2H), 2.88(m, 2H), 3.02-3.19(m, 4H), 3.23(m, 1H), 4.38(q, 2H), 4.80(m, 1H), 7.08-7.30(m, 7H), 7.45(D, 1H)。

2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 100%

MS: m/z 394.7 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH): d 1.35-2.00(m, 20H), 2.60-2.85(m, 6H), 3.40(m, 2H), 2.52(q, 2H), 4.90(m, 1H), 7.35(m, 2H), 7.48(m, 1H), 7.70(m, 1H)。

2-氰基亚氨基-3-(2-羟基)乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 100%

MS: m/z 396.3(M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 7.52(dt, 1H), 7.45(dt, 1H), 7.21(m, 2H), 4.97(t, 1H), 4.55(m, 1H), 4.38(t, 2H), 3.76(q, 2H), 2.88(m, 2H), 2.61(bt, 1H), 2.33(m, 4H), 1.76-1.37(m, 16H)。

2-氰基亚氨基-3-甲氧羰基甲基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC : 98.3%

MS: m/z 424.2(M+1)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 7.56(dd, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.25(m, 2H), 5.26(s, 2H), 4.56(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.34(m, 2H), 2.78(m, 2H), 2.62(bt, 1H), 2.32(m, 4H), 1.80-1.35(m, 16H)。

2-氰基亚氨基-3-氰基甲基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 100%

MS: m/z 391.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7.60(m, 2H), 7.31(m, 2H), 5.48(s, 2H), 4.77 9m, 1H), 3.33(d, 2H), 2.88(m, 2H), 2.62(bt, 1H), 2.33(m, 4H), 1.86-1.37 (m, 16H)。

2-氰基亚氨基-3-丁基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 95.4%

MS: m/z 352.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7.58(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.24(m, 2H), 6.55(s, 2H), 4.59(m, LH), 4.34(t, 2H), 2.97(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.55(m, 2H), 2.38(m, 2H), 1.80-1.30(m, 18H), 0.90(t, 3H)。

2-氰基亚氨基-3-(2-甲烷磺酰胺)乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-] 苯并咪唑

LC: 100%

MS: m/z 473.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7.53(dd, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.23(m, 2H), 4.60(m, 1H), 4.35(t, 2H), 3.37(t, 2H), 2.87(m, 2H), 2.82(s, 3H), 2.60(bt, 1H), 2.31(m, 4H), 1.76-1.37(m, 15H)。

2-氰基亚氨基-3-乙酰氨基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 100%

MS: m/z 409.2 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7.75(s, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.37(s, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.20(m, 2H), 4.96(s, 2H), 4.55(m, 1H), 3.33(d, 2H), 2.88(m, 2H), 2.62(bt, 1H), 2.30(m, 4H), 1.80-1.37(m, 15H)。

2-氰基亚氨基-3-羧基甲基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

LC: 97.5%

MS: m/z 409.9(M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7.45(dd, 1H), 7.14(m, 3H), 4.57(s, 2H), 4.50(m, 1H), 2.87(m, 2H), 2.61(bt, 1H), 2.33(m, 4H), 1.75-1.37(m, 15H)。

2-氰基亚氨基-3-(2-二甲基氨基)乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-] 苯并咪唑

LC: 100%

MS: m/z 423.3(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 7.60-6.96 (m, 4H), 6.54(2H, s), 4.65 (m, 1H), 4.40(t, 2H), 3.90(t, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 3H), 2.56-2.37 (m, 4H), 1.85-1.35 (m, 15H)。

2-氰基亚氨基-1-[1-(环辛基)-3-羟基甲基-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

2-氰基亚氨基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-7-氮杂苯并咪唑;

2-氰基亚氨基-1-[1-(环辛基)-2,6-乙醇-4-酮-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

通过类似技术可以合成本发明通式(IV)或(IVA)范围内的其它化合物。

#### 实施例 15

使用以下检测方法获得在优选化合物 ORL1 受体处的伤害感受肽亲和力:

通过将细胞溶解在冰冷冷却的低渗缓冲液(2.5mM MgCl<sub>2</sub>, 50mM HEPES, pH 7.4)(10ml/10cm 平皿),接着用组织磨碎器/聚四氟乙烯研杵进行匀浆,制备来自表达人类阿片样物质受体样受体(ORL-1)的重组 HEK-293 细胞的膜(受体生物学)。通过在 4°C 下以 30,000xg 进行离心 15 分钟来收集膜,并将小丸再悬浮在低渗缓冲液中,最终浓度为 1-3mg/ml。使用 BioRad 蛋白质检测试剂,并以牛血清蛋白作为标准确定蛋白质浓度。将所述 ORL-1 受体膜的等分储存在-80°C 下。

如下所述进行功能 SGTPgS 结合测定。通过继续向冰上的结合缓冲液(100mM NaCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、20mM HEPES, pH7.4)中加入最终浓度为 0.066 mg/ml 的 ORL-1 膜蛋白质、10mg/ml 皂角苷、3mM GDP 和 0.20nM[<sup>35</sup>S]GTPgS 来制备 ORL-1 膜溶液。将制备的薄膜溶液(190ml/孔)转移到 96 浅孔聚丙烯平板中,其中含有在 DMSO 中制得的 10ml 浓缩 20x 的激动剂原液。平板在室温下振动温育 30 分钟。通过使用 96-孔组织采集器(Brandel)在 96 孔 Unifilter GF/B 过滤板(Packard)上快速过滤来终止所述反应,接着用 200ml 冰冷冷却结合缓冲液(10mM Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH7.4)洗涤滤液三次。随后在 50°C 下干燥所述过滤板 2-3 小时。加入 50ml/孔闪烁混合试剂(BetaScinit, Wallac),平板在 Packard Top-Count 中以每孔 1 分钟计数。

在 GraphPad PRISMO, v3.0 中使用符合函数的曲线来分析数据,并将结果列于

下表 4 中:

表 45  
伤害感受肽亲和力

化合物	计算 Ki (nM)
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(对-苯基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	5558
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(对-苄氧基苄基)-4-哌啶基] 1,3-二氢-2H-苯并咪唑	1660
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基] 1,3-二氢-2H-苯并咪唑	882
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	241
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-[4-(2-丙基)-环己基]-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	6.9
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(十氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	6.6
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	5.57
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(10,11-二氢-5H-苯并[a,d]-环庚-5-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	>10,000
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(3,3-二(苯基)丙基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	80
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(1,2,3,4-四氢萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	157
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	76
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	323
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(1,3-二氢茚-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	89
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(环辛基甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	7.1
2-氰基亚氨基-3-(2-羟基)乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	6.4
2-氰基亚氨基-3-甲氧羰基甲基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	3.3
2-氰基亚氨基-3-氰基甲基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	.97
2-氰基亚氨基-3-丁基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	1.36
2-氰基亚氨基-3-(2-甲烷磺酰胺)乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-	78

苯并咪唑	
2-氰基亚氨基-3-乙酰氨基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	11
2-氰基亚氨基-3-羧基甲基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	201
2-氰基亚氨基-3-(2-二甲基氨基)乙基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	18
2-氰基亚氨基-1-[1-(环辛基)-3-羟基甲基-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	473
2-氰基亚氨基-1-[1-(环辛基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-7-氮杂苯并咪唑	3743
2-氰基亚氨基-1-[1-(环辛基)-2,6-乙醇-4-酮-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	19

### 实施例 16

按以下测定方法获得化合物在 $\mu$ 受体处的亲和力:

通过继续向冰上的结合缓冲液(100mM NaCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、20mM HEPES, pH7.4)中加入最终浓度为 0.075 $\mu$ g/ $\mu$ l 所需膜蛋白质、10 $\mu$ g/ml 皂角苷、3 $\mu$ M GDP 和 0.20nM [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S 来制备 Mu 阿片样物质受体膜溶液。制备的膜溶液(190ml/孔)转移到 96 浅孔聚丙烯平板中,其中含有在 DMSO 中制得的 10 $\mu$ l 浓缩 20x 的激动剂原液。平板在室温下振动温育 30 分钟。通过使用 96-孔组织采集器(Brandel)在 96 孔 Unifilter GF/B 过滤板(Packard)上快速过滤来终止所述反应,接着用 200ml 冰冷却结合缓冲液(10mM Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH7.4)洗涤三次。之后在 50 $^{\circ}$ C 下干燥所述过滤板 2-3 小时。加入 50 $\mu$ l/孔闪烁混合试剂(BetaScinit, Wallac), 平板在 Packard Top-Count 中以每孔 1 分钟计微。

在 GraphPad PRISM™, v3.0 中使用符合函数的曲线来分析数据, 结果列于下表 5 中:



表 5  
Mu 受体亲和力

化合物	计算 Ki (nM)
3-[1-(萘-1-基-甲基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	340
3-[1-(3,3-二苯基丙基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	726
3-[1-(1,2,3,4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	343
3-[1-(4-丙基-环己基)-4-哌啶基]-2H-苯并噁唑-2-酮	145
3-亚乙基-1-[1-(1,2,3,4-四氢-2-萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮	23.3
3-亚乙基-1-[1-(萘-2-基-甲基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮	137
3-亚乙基-1-[1-(对-苄氧基苄基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮	1150
3-亚乙基-1-[1-(3,3-二苯基丙基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮	24
1-[4-[(萘-2-基)氨基]-环己基]-3-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	2.1
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(4-丙基环己基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	46
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(1,2,3,4-四氢萘基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	458
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(5-甲基己-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	15
2-氰基亚氨基-3-乙基-1-[1-(降冰片烷-2-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑	1653