

MAGL 抑制剂及其制备方法、用途

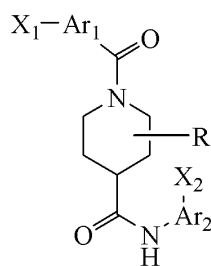
技术领域

本发明涉及药物领域，特别涉及一种 MAGL 抑制剂及其制备方法和用途。

背景领域

单酰基甘油脂肪酶(Monoacylglycerol Lipase, MAGL)是一类促进脂肪分解成甘油和脂肪酸的丝氨酸水解酶，在侵袭性肿瘤细胞和原发性肿瘤细胞内高表达。高水平的MAGL能够通过提高自由脂肪酸的水平来维持肿瘤细胞的高致病性。MAGL已成为抗肿瘤药物研发的重要靶点。

发明内容：



本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐：，其中，R 为 H 或 C₁₋₅ 的烷基，所述 C₁₋₅ 的烷基选自甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，异丁基，新丁基，正戊基，异戊基，新戊基，环戊基或被卤素、羟基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 杂环基、C₃₋₈ 环烷氧基、芳基、杂芳基取代的 C₁₋₅ 的烷基；R 的个数为 0,1,2,3 或 4；

Ar₁、Ar₂ 分别独立地选自 C₅₋₁₈ 的芳基、杂芳基，(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-，(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-(C₆₋₁₀ 芳基)，(5 至 10 元杂芳基)-C₁₋₄ 烷基-(C₆₋₁₀ 芳基)，(C₆₋₁₀ 芳基)-(C₆₋₁₀ 芳基)，(C₆₋₁₀ 芳基)-O-(C₆₋₁₀ 芳基)，(C₆₋₁₀ 芳基)-O-(5 至 10 元杂芳基)，(5 至 10 元杂芳基)-O-(5 至 10 元杂芳基)，(5 至 10 元杂芳基)-(5 至 10 元杂芳基)，取代位置任意；

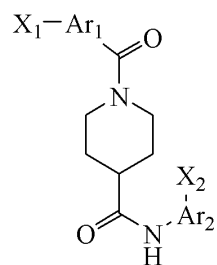
X₁、X₂ 分别独立地选自 H，羟基，羧基，卤素，酰氧基，C₁₋₃ 烷基，C₁₋₃ 烷氧基，C₃₋₈ 环烷基，C₃₋₈ 杂环基，C₃₋₈ 环烷氧基，芳基，杂芳基，被羟基、羧基、卤素、烷基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 杂环基、C₃₋₈ 环烷氧基、芳基、杂芳基中的一种或

多种，取代基位置任意。

在一些实施例中， Ar_1 、 Ar_2 分别独立地选自苯基，C5-18 的芳基、杂芳基，(C6-10 芳基)-(C6-10 芳基)，(C6-10 芳基)-O-(C6-10 芳基)； X_1 、 X_2 分别独立地选自 H，羟基，卤素，C1-3 烷基，C1-3 烷氧基中的一个或多个，取代基位置为任意位置。

在一些实施方案中， Ar_1 、 Ar_2 分别独立地选自苯，萘，二苯醚，吡啶，联苯中的一种或多种取代基，取代位置任意。

上述式 I 化合物或其药学上可接受的盐，所述的 R 取 H，则相应的结构式为



II

，其中， Ar_1 、 Ar_2 分别独立地选自 C₅₋₁₈ 的芳基、杂芳基，(C6-10 芳基)-C1-4 烷基-，(C6-10 芳基)-C1-4 烷基-(C6-10 芳基)，(5 至 10 元杂芳基)-C1-4 烷基-(C6-10 芳基)，(C6-10 芳基)-(C6-10 芳基)，(C6-10 芳基)-O-(C6-10 芳基)，(C6-10 芳基)-O-(5 至 10 元杂芳基)，(5 至 10 元杂芳基)-O-(5 至 10 元杂芳基)，(5 至 10 元杂芳基)-(5 至 10 元杂芳基)，取代位置任意；

X_1 、 X_2 分别独立地选自 H，羟基，羧基，卤素，酰氧基，C₁₋₃ 烷基，C₁₋₃ 烷氧基，C₃₋₈ 环烷基，C₃₋₈ 杂环基，C₃₋₈ 环烷氧基，芳基，杂芳基，被羟基、羧基、卤素、烷基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 杂环基、C₃₋₈ 环烷氧基、芳基、杂芳基中的一种或多种，取代基位置任意。

具体的，所述 Ar_1 、 Ar_2 分别独立地选自 C₅₋₁₈ 的芳基、杂芳基，(C6-10 芳基)-C1-4 烷基，(C6-10 芳基)-C1-4 烷基-(C6-10 芳基)，(5 至 10 元杂芳基)-C1-4 烷基-(C6-10 芳基)，(C6-10 芳基)-(C6-10 芳基)，(C6-10 芳基)-O-(C6-10 芳基)，(C6-10 芳基)-O-(5 至 10 元杂芳基)，(5 至 10 元杂芳基)-O-(5 至 10 元杂芳基)，(5 至 10 元杂芳基)-(5 至 10 元杂芳基)，取代位置任意；

X_1 、 X_2 分别独立地选自 H，羟基，卤素，C₁₋₃ 烷基，C₁₋₃ 烷氧基，C₃₋₈ 杂环基，C₃₋₈ 环烷氧基，被羟基、羧基、卤素、烷基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基中的一种或多种，取代基位置任意。

在一些实施方案中， Ar_1 为苯，萘，二苯醚，联苯中的一种或多种，取代位置任意；

X₁ 为 H, 甲氧基, 羟基, 氟, 氯中的一种或多种, 取代基位置任意;

Ar₂ 为苯;

X₂ 为 H, 甲基, 二甲基, 甲氧基, 羟基, 氟, 氯中的一种或多种, 取代基位置任意。

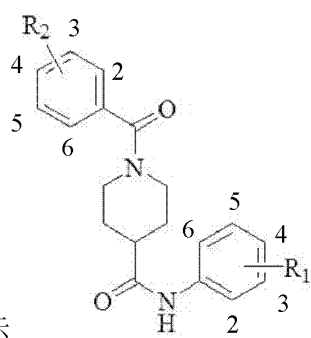
在具体方案中所述 Ar₁ 的取代位置在间位。

在一些实施方案中, 所述 Ar₁ 为苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并恶唑基、吡啶基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基中的一种或多种, 取代位置任意;

X₁ 为 H, 甲基, 甲氧基, 羟基, 氟, 氯, 溴中的一种或多种, 取代基位置任意;

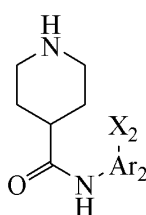
Ar₂ 为苯基, 取代基位置任意;

X₂ 为 H, 甲基, 二甲基, 甲氧基, 羟基, 氟, 氯中的一种或多种, 取代基位置任意。

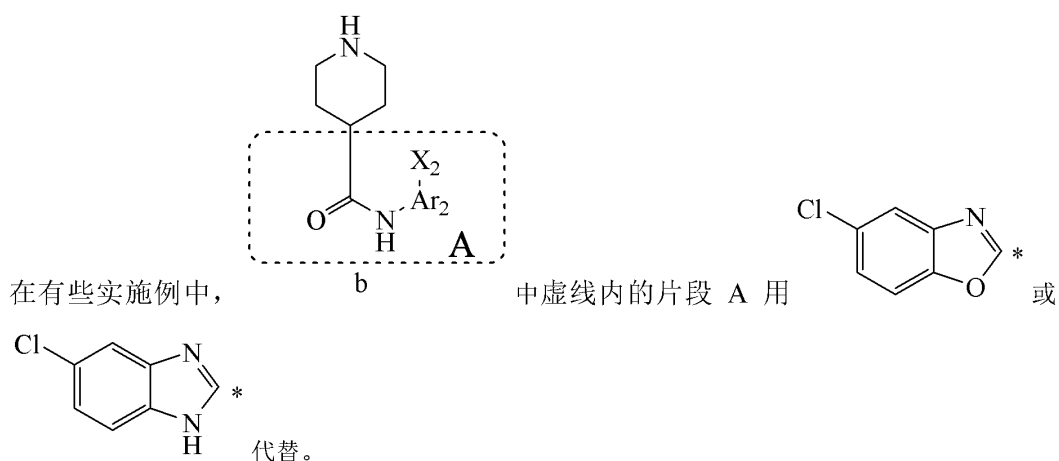


在一些实施例中, 上述式 1 可以限定为式 III, 如下式所示

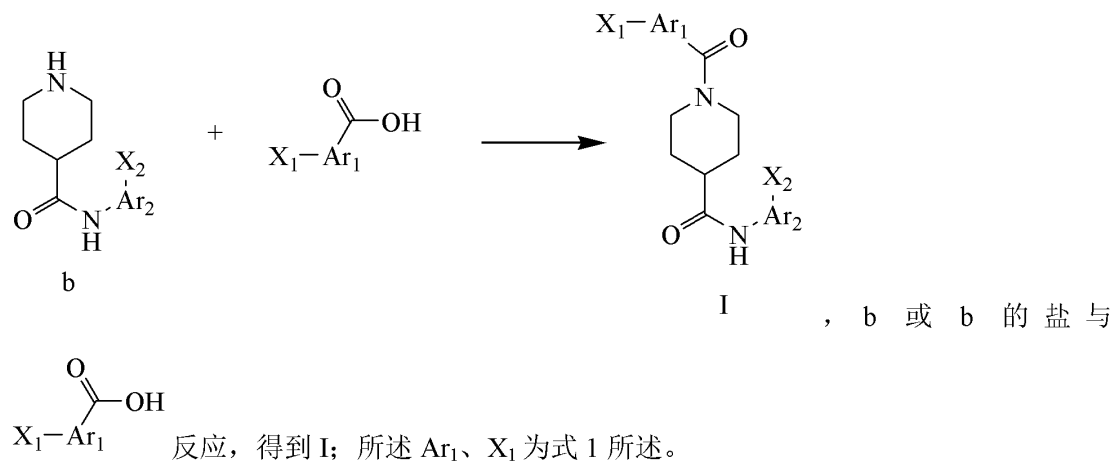
其中, 所述的 R₁ 选自羟基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、甲氧基; R₂ 选自羟基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、苯基、以及被羟基、羟基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、甲氧基取代的芳香基。R₁、R₂ 的个数为 0 或 1 或 2 或 3 或 4; R₁、R₂ 与母核的链接方式不限于单个单键连接。

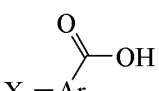


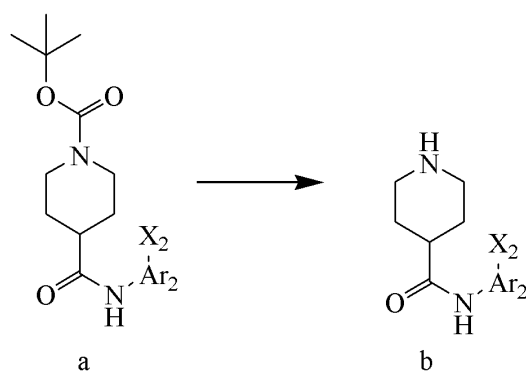
本发明提供一种如式 b 化合物, , 该化合物用于合成式 I 化合物, 其中, 所述 Ar₂、X₂ 为式 1 所述。



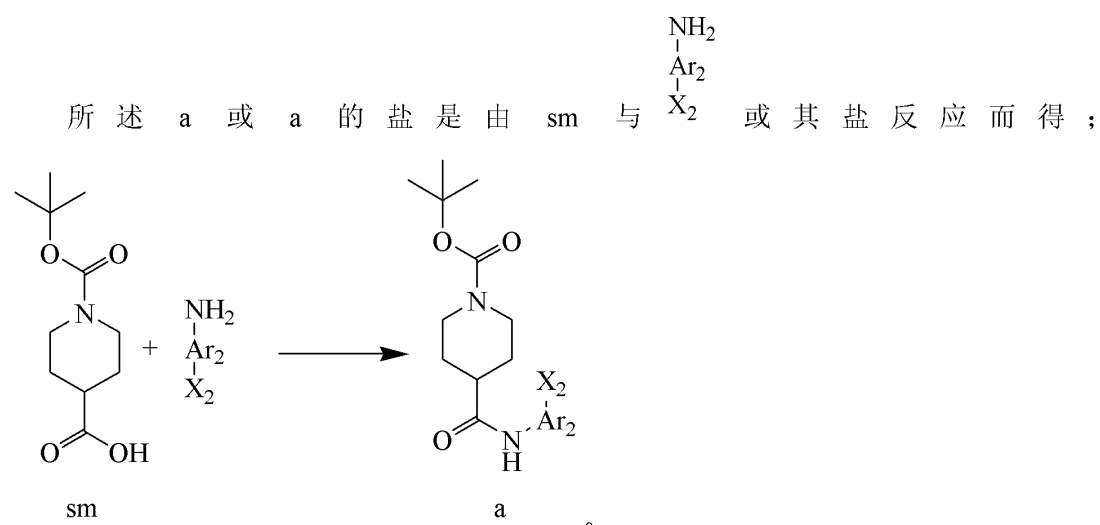
本发明提供一种如式 I 化合物的合成方法，具体步骤如下：



所述 b 或 b 的盐与  反应，得到 I；该步反应中加入缩合剂和碱，更有利于反应进行，所述的缩合剂选自 HBTU、DMC、HOBT、HOBT/EDCI、HATU、HATU/DIEPA、DCC、CDI、异丙基氯甲酸酯；其结构式分别如下：

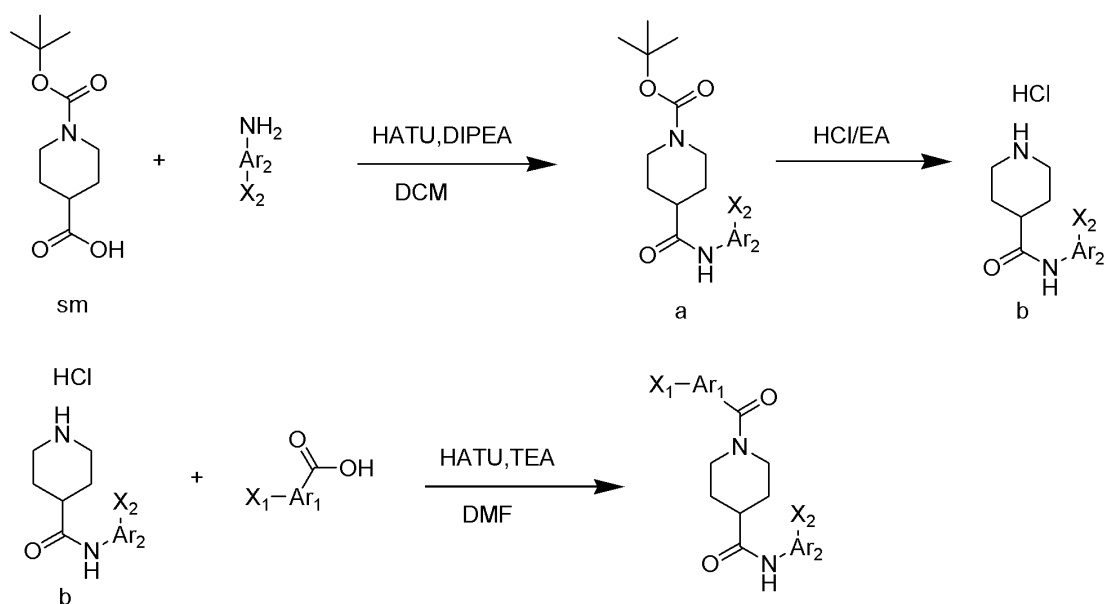


所述 b 或 b 的盐是由 a 脱保护而得；
 的碱为有机碱，如 N, N-二异丙基乙胺（DIPEA）、二乙胺（DEA）或三乙胺（TEA）。



其中，sm 的制备可由现有技术得到，或者由本领域技术人员在现有技术的基础上通过有限次的试验无需付出创造性劳动即可合成得到。该步反应中加入缩合剂和碱，更有利于反应进行，所述的缩合剂选自 HBTU、DMC、HOBT、HOBT/EDCI、HATU、HATU/DIEPA、DCC、CDI、异丙基氯甲酸酯。

在一些具体实施方式中，可以采取以下方法进行：



其中，所述的还原剂优选 NaBH_4 、 KBH_4 、 $\text{NaBH}_4/\text{LiCl}$ 中的至少一种。

未经特别说明，本发明上述或下述的各步反应所选用的溶剂为本领域常规溶剂，其选用原则是溶解反应物但不参与反应，萃取产物或使相应产物在其中结晶与杂质分离，如水、卤代烷烃、烷胺、脂肪烃类、酯类、醇类、芳香烃类、醚类、杂环类溶剂；具体选自，但不限于这些溶剂：甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、乙醚、乙酸乙酯、乙酸、环己烷、二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃、吡啶、二乙胺、三乙胺、二甲基甲酰胺、甲苯及其中至少两种的混合。

本发明所用 **a**, **b** 等编号是为了叙述通式方便采用的编号，它们在具体实施例中可以将其变形为其它编号，如 1,2,3 等，均是方便叙述，不影响其结构式及其反应方程式的实质属于通式及通式反应方程式的表达。本领域技术人员能够判断上述所有合成路线中的各中间体的取代基均根据目标化合物的结构而定。

通式 I 目标化合物通式所涵盖的化合物及其具体物质代表中的手性异构或顺反异构体及异构体间以任何比例的混合物亦涵盖在通式 I 目标化合物通式所涵盖的化合物及其具体物质代表范围内。

关于“取代位置任意”可理解为在价键适宜的情况下的任何一个选择。如在苯环上的取代，可为邻位、间位、对位中的一个或多个；如在芳杂环中的取代，可为 2-、3-、4-、5-位等中的一个或多个。关于取代基的选择，“一个或多个”、“一种或多种”均指所选取取代基的个数，且具体个数为一个、二个、三个、四个……具体的，如“ Ar_1 为苯，取代位置任意， X_1 为氟，氯中的一种或多种，取代基位置任意”包括苯基的邻位（两个）、间位（两个）、对

位（一个）上可以被一个 Cl、两个 Cl、三个 Cl 取代或两个间位被一个 Cl 和一个 F 分别取代或邻位上一个 Cl 而对位上一个 F 取代，依次类推。

未经特别说明，本发明上述或下述的各步反应所选用的溶剂为本领域常规溶剂，其选用原则是溶解反应物但不参与反应，萃取产物或使相应产物在其中结晶与杂质分离，如水、卤代烷烃、烷胺、脂肪烃类、酯类、醇类、芳香烃类、醚类、杂环类溶剂；具体选自，但不限于这些溶剂：甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、乙醚、乙酸乙酯、乙酸、环己烷、二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃、吡啶、二乙胺、三乙胺、二甲基甲酰胺、甲苯及其中至少两种的混合。

未经特别说明，本发明上述或下述的各反应中，当反应物有过量时，反应终止可采用加入可与过量反应物反应的物质进行淬灭反应。如有的实施例中可采用水淬灭或采用饱和氯化铵淬灭。

未经特别说明，本发明上述或下述的各反应中，各步反应中的产物的纯化方式选自萃取、结晶、除溶剂、柱层析；其操作均为本领域常规技术，本领域技术人员能够根据具体情况进行处理。

本发明的通式以及通式合成方法可以衍生出限于这些具体物质，且在本发明的通式和通式合成方法的指导下，本领域技术人员不需要付出创造性劳动即可得到的具体化合物，均在本发明范围内。

虽然本文已经显示和描述了本发明的优选实施方案，但对本领域技术人员显而易见的是，此类实施方案仅通过举例的方式提供。现在，本领域技术人员会想到不背离本发明的许多改变、变化和替代。应理解的是，对本发明所述的本发明实施方案的各种替代可用于实施本发明。所附权利要求旨在限定本发明范围，并且由此覆盖了在这些权利要求范围内的方法和结构及其等同形式。

本发明提供药物组合物，包含上述化合物，即 I 目标化合物通式所涵盖的化合物及其具体物质代表，或其药学上可接受的盐，和一种或多种药学上可接受的药用辅料。

本申请提供了一种药物组合物，其包含本申请所述的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体。所述药物组合物包括但不限于口服剂型、胃肠外给药剂型、外用剂型和直肠给药剂型。所述组合物可以是液体、固体、半固体、凝胶或气溶胶形式。在一些实施方式中，所述药物组合物可以是口服的片剂、胶囊、丸剂、粉剂、缓释制剂、溶液和悬浮液，用于胃肠外注射的无菌溶液、悬浮液或乳液，用于外用的软膏或乳膏，或者用于直肠给药的栓剂。在其它实施方式中，所述药物组合物为适合单次施予精确剂量的单位剂型。

本发明提供了上述所有化合物或其药学上可接受的盐及其药物组合物，其作为单酰基甘油酯酶抑制剂的用途；或其用于制备治疗具有单酰基甘油酯酶代谢途径的病理学特征的疾病或病症的药物的用途。

本发明提供了上述所有化合物或其药学上可接受的盐及其药物组合物用于抑制单酰基甘油酯酶的方法。该方法包括体内和体外抑制单酰基甘油酯酶的方法。还提供了上述所有化合物或其药学上可接受的盐及其药物组合物用于治疗单酰基甘油酯酶介导的疾病或病症的方法。

其中，所述病症选自：代谢紊乱(例如肥胖症)；肾病(例如急性炎症性肾损伤及糖尿病肾病)；呕吐或涌吐(例如化学疗法诱导的呕吐)；恶心(例如难治性恶心或化学疗法诱导的恶心)；进食障碍(例如厌食症或贪食症)；神经病变(例如糖尿病神经病变、糙皮病性神经病变、酒精性神经病变、脚气病神经病变)；神经变性疾病[多发性硬化(MS)、帕金森病(PD)、亨廷顿病、痴呆、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、癫痫、额颞叶痴呆、睡眠障碍、克雅氏病(CJD)或朊病毒病]；精神分裂症；抑郁症；双相障碍；震颤；运动障碍；张力失常；痉挛状态；图雷特氏综合征；戒断综合征[戒酒综合征、抗抑郁药停药综合征、抗精神病药停药综合征、苯并二氮停药综合征、大麻戒断、新生儿戒断、尼古丁戒断或阿片类戒断]；外伤性脑损伤；非外伤性脑损伤；脊髓损伤；癫痫发作；与异常细胞生长或增殖有关的病症[例如良性肿瘤或癌症，例如良性皮肤肿瘤、脑瘤、乳头状瘤、前列腺肿瘤、脑肿瘤(胶质母细胞瘤、髓上皮瘤、髓母细胞瘤、神经母细胞瘤、星形细胞瘤、星形母细胞瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、丛肿瘤、神经上皮瘤、骨髓肿瘤、室管膜母细胞瘤、恶性脑膜瘤、肉瘤病、黑色素瘤、神经鞘瘤)、黑色素瘤、转移性肿瘤、肾癌、膀胱癌、脑癌、胶质母细胞瘤(GBM)、胃肠癌、白血病或血癌]；炎症性疾病[例如阑尾炎、滑囊炎、结肠炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、膀胱炎、皮炎、静脉炎、鼻炎、肌腱炎、扁桃体炎、血管炎、寻常痤疮、慢性前列腺炎、肾小球肾炎、过敏反应、IBS、盆腔炎性疾病、结节病、HIV 脑炎、狂犬病、脑脓肿、神经炎症、中枢神经系统(CNS)炎症]；免疫系统病症(例如移植排斥或乳糖不耐)；创伤后应激障碍(PTSD)；急性应激障碍；惊恐障碍；物质诱导性焦虑；强迫症(OCD)；广场恐怖症；特定恐怖症；社交恐怖症；焦虑症；注意缺陷障碍(ADD)；注意缺陷多动障碍(ADHD)；疼痛[例如急性疼痛；慢性疼痛；炎症性疼痛；内脏痛；手术后疼痛；偏头痛；下腰痛；关节疼痛；腹痛；胸痛；乳房切除术后疼痛综合征；月经疼痛；子宫内膜异位症疼痛；由物理创伤所致的疼痛；头痛；窦性头痛；紧张性头痛、蛛网膜炎、疱疹病毒疼痛、糖尿病性疼痛；由选自以下的病症所致的疼痛：骨关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、

脊椎炎、痛风、阵痛、肌骨骼疾病、皮肤病、牙痛、胃灼热、烧伤、晒伤、蛇咬伤、毒蛇咬伤、蜘蛛咬伤、昆虫叮咬、神经源性膀胱、间质性膀胱炎、尿路感染(UTI)、鼻炎、接触性皮炎/超敏反应、发痒、湿疹、咽炎、黏膜炎、肠炎、肠易激综合征(IBS)、胆囊炎及胰腺炎；神经性疼痛(例如神经性腰痛、复杂性区域疼痛综合征、支柱三叉神经痛、灼性神经痛、中毒性神经病、反射性交感神经营养不良、糖尿病神经病变、化学治疗剂所致的慢性神经病变或坐骨神经痛疼痛)；脱髓鞘病[例如多发性硬化(MS)、德维克氏病、CNS 神经病变、脑桥中央髓鞘溶解、梅毒性脊髓病、脑白质病、脑白质营养不良症、格林-巴利综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多神经病、抗髓磷脂相关糖蛋白(MAG)周围神经病变、夏科-马里-图思病、周围神经病变、脊髓病变、视神经病变、进展性炎症性神经病变、视神经炎、横贯性脊髓炎]；及认知损害[例如与唐氏综合征有关的认知损害；与阿尔茨海默病有关的认知损害；与 PD 有关的认知损害；轻度认知损害(MCI)、痴呆、化学疗法后认知损害(PCCI)、手术后认知功能障碍(POCD)]。

本发明提供 MAGL 抑制剂制备治疗 MAGL 抑制剂相关的疾病药物中的用途。

在一些实施例中，MAGL 抑制剂相关的疾病是疼痛、偏头痛、肠易激综合征或溃疡性结肠炎。

在上述用途中所述疼痛为创伤性疼痛或病理性疼痛。进一步地，所述病理性疼痛为炎性疼痛或内源性疼痛。更进一步地为，生物源性炎症疼痛、化学源性炎症疼痛、血液源性疼痛、免疫源性疼痛、内分泌源性疼痛、代谢性病引起的疼痛、神经源性疼痛或心源性疼痛。

在上述用途中，所述疼痛为短暂性疼痛、急性疼痛或慢性疼痛。

在上述用途中，所述疼痛为神经系统疼痛、心血管系统疼痛、血液系统疼痛、呼吸系统疼痛、消化系统疼痛、内分泌系统疼痛、泌尿系统疼痛、运动系统疼痛或免疫系统疼痛。

在上述用途中，所述偏头痛为普通型偏头痛、典型性偏头痛、丛集性偏头痛。

在上述用途中，所述肠易激综合症为便秘型肠易激综合症、腹泻型肠易激综合症、便秘腹泻交替型肠易激综合症。

本发明 MAGL 抑制剂能够减少醋酸引起的小鼠扭体次数，延长潜伏时间，延长小鼠热板致痛反应的热刺激小鼠痛阈。具有显著的镇痛效果。

在一些实施例中，本发明 MAGL 抑制剂能够显著延长偏头痛模型凝血时间，增加悬尾活动次数，显著升高脑组织中 5-HT 水平。对于偏头痛呈现显著的治疗效果。

本发明 MAGL 抑制剂能够显著降低肠易激综合症模型 AWR 评分、降低结肠及血清中

5-HT 水平。提示对肠易激综合征具有显著的治疗效果。从而证实了该类化合物具有防治肠易激综合症的生物活性。

本发明 MAGL 抑制剂能够显著增加溃疡性结肠炎模型中结肠长度，减少便血总次数，降低 IL-1 含量。

某些化学术语

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本申请主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”都属非限制性描述。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York) 中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/Vis 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本申请的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

本文所用术语“烷基”是指饱和直链或支链的烃。示例性烷基包括，但不限于，1-6、1-4 或 1-3 个碳原子的直链或支链的烃，在本文分别称为 C1-6 烷基、C 1-4 烷基和 C 1-3 烷基。示例性烷基包括，但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基等。

文中所述 C₁₋₄ 烷基，包括 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷基、C₂₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烷基，具体举例包括但

不限于甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 新丁基。

烷氧基即烷基氧基。文中所述 C₁₋₃ 烷氧基, 包含 C₁₋₂ 烷氧基、C₂₋₃ 烷氧基, 具体举例但不限于甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基。

本文所用术语“环烷基”是指饱和的或部分不饱和的烃, 如单环 5-8 元环体系或双环 8-12 元环体系。文中所述 C₃₋₈ 环烷基, 包含 3-8、3-6、4-6、6-8、3-7 或 5-8 个碳, 在本文中称作 C3-8 环烷基、C3-6 环烷基或 C4-6 环烷基只是形式不同, 意义是等同的。示例性的环烷基包括, 但不限于, 环己基、环戊基、环戊烯基、环丁基或环丙基。

如本文所用的术语“杂环基”含有一个或多个杂原子(例如一至三个杂原子, 例如氮、氧和硫)的单环 5-8 元环体系或双环 8-12 元环体系。如本文所述 C₃₋₈ 杂环基表示具有 3 至 8 个原子的单环或多环基团, 其包含 C₃₋₆ 杂环基、C₄₋₈ 杂环基、C₅₋₈ 杂环基、C₄₋₇ 杂环基、C₃₋₇ 杂环基、C₆₋₈ 杂环基; 其具有至少一个含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的环, 其中的环都不是芳香族的。杂环基的实例包括但不限于吗啉基、硫代吗啉基、呋喃基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基和 1,3-二噁烷基。

C₃₋₈ 环烷氧基即环烷基氧基, 其中所述的环烷基同上述环烷基的释义。

本文所用的术语“芳基”是指具有至少一个芳族环的 6 至 12 个碳原子的芳族单或多碳环基团。文中所述 C₆₋₁₀ 芳基, 包含 C₆₋₈ 芳基、C₆₋₁₀ 芳基 C₆₋₉ 芳基、C₇₋₁₀ 芳基、C₈₋₁₀ 芳基、C₆ 芳基、C₇ 芳基、C₈ 芳基、C₉ 芳基、C₁₀ 芳基。具体举例包含但不限于苯基, 一元或多元烃基取代的苯基, 并环戊二烯基, 茚基, 萘基, 甘菊环烃基。其中一元或多元烃基取代的苯基包括但不限于甲基苯基, 乙基苯基, 二甲基苯基, 丙基苯基, 异丙基苯基, 甲基乙基苯基; 三甲基苯基, 丁基苯基, 甲基丙基苯基, 甲基异丙基苯基, 二乙基苯基, 二甲基乙基苯基, 四甲基苯基, 叔丁基苯基, 1,2,3,4-四氢萘基, 1,2-二氢萘基, 茚满基和 1H-茚基。

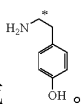
文中所述 C₅₋₁₈ 的芳基包括 C₆₋₁₀ 芳基、C₁₁₋₁₂ 芳基、C₁₃₋₁₅ 芳基以及 C₁₆₋₁₈ 芳基, 如戊基苯基, 甲基丁基苯基, 甲基异丁基苯基, 甲基叔丁基苯基, 乙基丙基苯基, 乙基异丙基苯基, 甲基甲基丙基苯基, 甲基甲基异丙基苯基, 三甲基乙基苯基, 五甲基苯基等。

文中所述杂芳基或杂芳环或“杂芳族基团”是指含有一个或多个杂原子(例如一至三个杂原子, 例如氮、氧和硫)的单环芳族 5-8 元环体系或双环芳族 8-12 元环体系。文中所述 5 至 10 元杂芳基包含 5 至 9 元杂芳基、5 至 8 元杂芳基、5 至 7 元杂芳基、5 至 6 元杂芳基、6 至 10 元杂芳基、6 至 9 元杂芳基、6 至 8 元杂芳基、7 至 10 元杂芳基、7 至 9 元杂芳基、8 至 10 元杂芳基、9 至 10 元杂芳基、5 元杂芳基、6 元杂芳基、7 元杂芳基、8 元杂芳基、

9 元杂芳基、10 元杂芳基。如果可能,所述杂芳基环可通过碳或氮连接至相邻基团。实例包括但不限于:呋喃基、噻吩基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、8-12 元双环杂芳基的实例包括但不限于:苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并[c]噻吩基、异吲哚基、苯并[d]异噁唑基、苯并[c]异噁唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]异噁唑基、苯并[c]异噁唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]咪唑基、和苯并[d][1,2,3]三唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基和咪唑并[1,2- α]吡啶基、哒嗪基、1,2,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、苯并异噁唑基。

本文中所述“苯, 萘……中的一种或多种取代基”或“苯, 萘……中的一种或多种”均是指苯基、萘基……中的一种或二种或三种。

术语“酰氧基”即“酰基氧基”是指基团—O-C(=O)-R; R 选自 H 以及取代或未取代的 C₁₋₅ 的烷基, 所述未取代的 C₁₋₅ 的烷基选自甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 新丁基, 正戊基, 异戊基, 新戊基, 环戊基; 所述取代的 C₁₋₅ 的烷基为被卤素、羟基、氨基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 杂环基、C₃₋₈ 环烷氧基、芳基、杂芳基取代

的 C₁₋₅ 的烷基。在有些实施例中, 所述 R 为正丙基或 。

卤素, 本文所用术语“卤”或“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时, 该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。举例而言, CH₂O 等同于 OCH₂。

本申请所述的“化合物”是指包括所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。本申请化合物可以是不对称的, 例如, 具有一个或多个立体异构体。除非另有说明, 所有立体异构体都包括, 如对映异构体和非对映异构体。本申请的含有不对称取代碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分, 或通过使用手性原料或手性试剂合成。本申请化合物还包括互变异构体形式。互变异构体形式来源于一个单键与相邻的双键交换并一起伴随一个质子的迁移。本申请的化合物还包括所有同位素的原子, 无论是在中间体或最后的化合物。同位素的原子包括具有相同的原子数, 但不同质量数。例如, 氢的同位素包括氘和氚。也就是说, 本申请的化

合物包括部分氢或全部氢(H)被氚(T)和/或氘(D)所替代的化合物；还包括部分或全部 ^{12}C 被 ^{13}C 和/或 ^{14}C 替代的化合物；以及其他同位素（如 N, O, P, S）之间替代的化合物, 如 ^{14}N 与 ^{15}N ; ^{18}O 与 ^{17}O ; ^{31}P 与 ^{32}P ; ^{35}S 与 ^{36}S 等。本文所述化合物可具有一个或多个立体异构中心, 且各个异构中心可以以 R 或 S 构型或其组合的形式存在。类似地, 本文所述化合物可具有一个或多个双键, 且各双键可以以 E(反式)或 Z(顺式)构型或其组合的形式存在。一个特定的立体异构体、结构异构体(regioisomer)、非对映异构体、对映异构体或差向异构体应被理解为包括所有可能的异构体, 如立体异构体、结构异构体、非对映异构体、对映异构体或差向异构体及其混合物。因此, 本文所述化合物包括所有构型上不同的立体异构体、结构异构体、非对映异构体、对映异构体或差向异构体形式以及其相应的混合物。用于转化特定立体异构体或使特定立体异构体保持原状的技术, 以及拆分立体异构体混合物的技术是本领域熟知的, 本领域技术人员能够就具体情况选择适合的方法。参见, 例如 Fumiss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; and Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128。

术语“任选/任意”或“任选地/任意地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生, 该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。

某些药学术语

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括缓解、减轻或改善疾病或病症症状, 抑制疾病或病症, 例如阻止疾病或病症的发展, 缓解疾病或病症, 使疾病或病症好转, 缓解由疾病或病症导致的症状, 或者中止疾病或病症的症状, 预防其它症状, 改善或预防导致症状的潜在代谢原因, 此外, 该术语包含预防的目的。该术语还包括获得治疗效果和/或预防效果。所述治疗效果是指治愈或改善所治疗的潜在疾病。此外, 对与潜在疾病相关的一种或多种生理症状的治愈或改善也是治疗效果, 例如尽管患者可能仍然受到潜在疾病的影响, 但观察到患者情况改善。就预防效果而言, 可向具有患特定疾病风险的患者施用所述组合物, 或者即便尚未做出疾病诊断, 但向出现该疾病的一个或多个生理症状的患者施用所述组合物。

本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种活性物质（如本申请的化合物）的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解, 或生物系统的任何其它所需变化。例如, 用于治疗的“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合

物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、外用和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术,例如在Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。

本文针对制剂、组合物或成分所用术语“可接受的”是指对接受治疗的受试者的一般健康情况没有长期的有害影响。

本文所用术语“药学可接受的”是指不影响本申请化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂),并且相对无毒,即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

本文所用术语“药物组合物”是指本申请的化合物与至少一种药学可接受的物质相混的混合物。所述药学可接受的物质包括但不限于载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂。

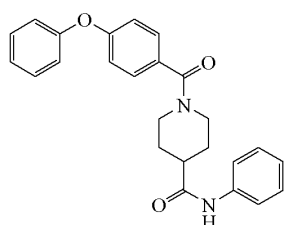
本文所用术语“载体”是指相对无毒的物质,其有助于将本申请的化合物引入到细胞或组织中。

本文所用术语“药学可接受的盐”是指保留了指定化合物的游离酸和游离碱的生物效力,并且在生物学或其它方面上没有不良作用的盐。本申请化合物还包括药学可以接受的盐。药学可接受的盐是指把母体化合物中的碱基基团转换成盐的形式。药学可接受的盐包括,但不仅限于,碱基基团例如胺(氨)基的无机或有机酸盐类。本申请药学可接受的盐可以由母体化合物合成,即母体化合物中的碱性基团与 1-4 当量的酸在一个溶剂系统中反应。合适的盐列举在 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 和 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2(1977)中。

除特别指示外,本申请中的盐指用有机酸/无机酸形成的酸式盐,以及用有机碱/无机碱形成的碱式盐。另外,当通式化合物的碱性官能团是吡啶或咪唑(但不限制于吡啶或咪唑),酸性官能团是羧酸(但不限制于羧酸)时就会形成两性离子(内盐),内盐也包括在本申请中的盐内。

具体实施方式:

本发明的具体化合物代表均可以通过本发明公开的通式合成方法合成出来。下面结合具体的实施方式对本发明做进一步描述，但本发明并不受其限制。且在本发明的通式、通式合成方法及具体的实施方式的指导下，本领域技术人员不需要付出创造性劳动即可得到的其它具体化合物，均在本发明范围内。



实施例 1 MAGLZ-II-01 的合成

中间体 a 的制备:

N-Boc-4 哌啶甲酸 (458.6mg, 2mmol, 1eq) 溶于 15ml DCM, 加入 DIPEA (0.7ml, 4mmol, 2eq), 加入 HATU (912mg, 2.4mmol, 1.2eq), 室温搅拌 10min。加入苯胺 (0.365ml, 4mmol, 2eq), 室温搅拌 12h, 水洗两次, 0.1M 稀盐酸洗两次, 减压蒸馏除去溶剂, 得到中间体 a, 无需纯化。

中间体 b 的制备:

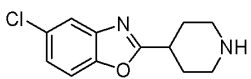
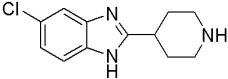
中间体 a 溶于 10ml 乙酸乙酯, 加入 2ml HCl/EA 溶液, 室温搅拌 24h, 析出白色固体, 抽滤, 乙酸乙酯洗涤, 得到中间体 b 白色固体 347.5mg (72.4%)。

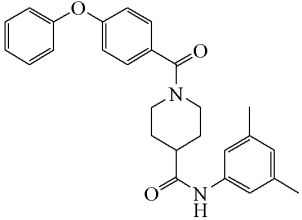
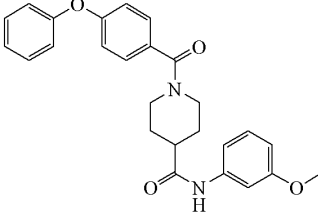
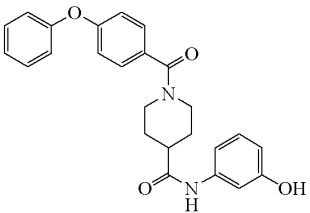
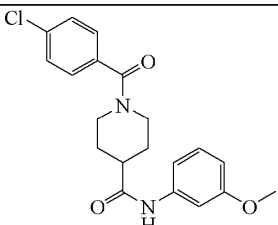
MAGLZ-II-01 的制备:

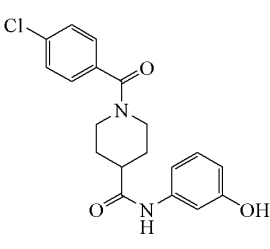
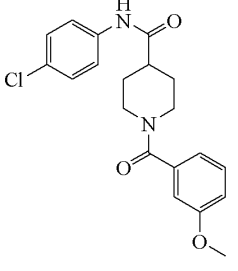
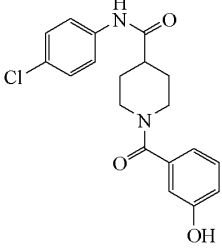
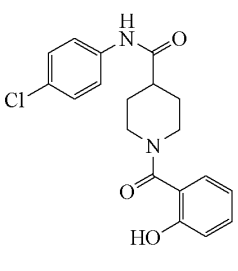
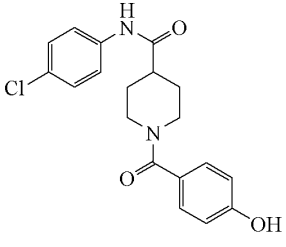
中间体 b (120mg, 0.5mmol, 1.5eq) 溶于 10ml DMF, 加入 TEA (0.23ml, 1.65mmol, 5eq), 室温搅拌 30min, 加入 HATU (152mg, 0.4mmol, 1.2eq), 加入 4-苯氧基苯甲酸 (71.4mg, 0.33mmol, 1eq), 室温搅拌 2h, 反应完全, 在反应液中加入饱和氯化钠溶液, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗 3 次, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 得到目标化合物淡黄色固体 102.4mg (76.8%)。

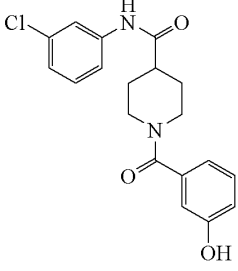
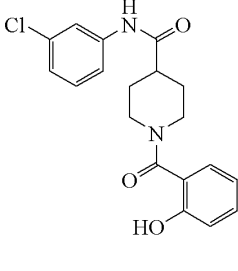
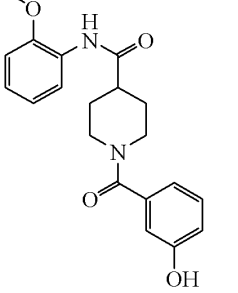
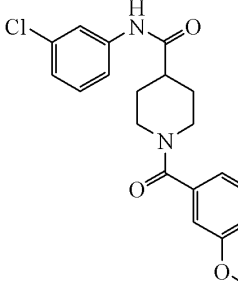
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm): 7.80-7.88(m, 1H), 7.47-7.54(m, 2H), 7.29-7.39(m, 5H), 6.96-7.19(m, 6H), 2.79-3.05(m, 2H), 2.45-2.58(m, 1H), 1.65-2.06(m, 6H)。MS 结果与理论值相当。

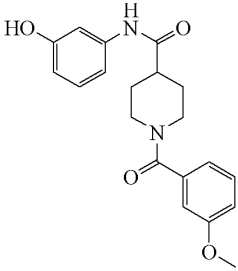
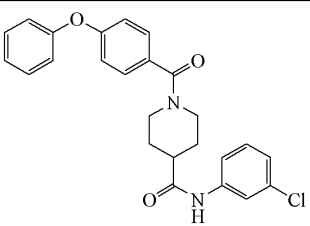
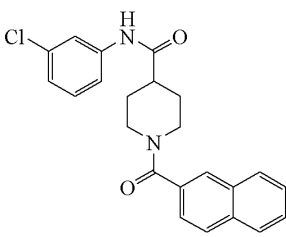
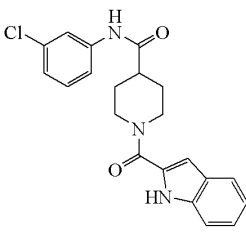
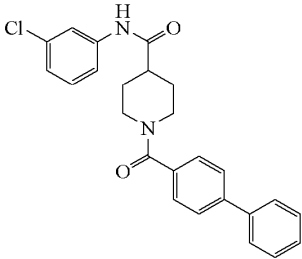
实施例 2-23 制备过程以通式合成方法为基础, 与实施例 1 相似, 其中实施例 22 和 23 中的

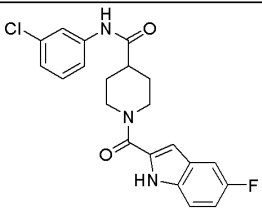
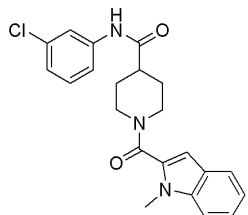
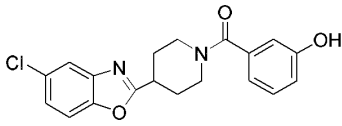
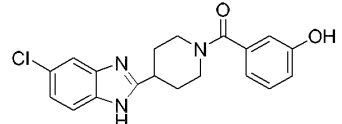
b 更换为  和  ; 各目标产物的 MS 结果均与理论值相当, NMR 结果如下:

编号	目标产物编号	表征数据
实施例 2	 MAGLZ-II-02	^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.32-7.42(m, 4H), 7.11-7.20(m, 3H), 6.95-7.07(m, 4H), 6.74(s, 1H), 2.79-3.05(m, 2H), 2.43-2.56(m, 1H), 2.27(s, 6H), 1.71-2.07(m, 6H).
实施例 3	 MAGLZ-II-03	^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.92 (s, 1H), 7.40-7.47(m, 4H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.07-7.23 (m, 5H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.78-4.68 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.78-3.17 (m, 2H), 2.57-2.68 (m, 1H), 1.74-1.93 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 2H);
实施例 4	 MAGLZ-II-04	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.83(s, 1H), 9.37(s, 1H), 7.40-7.46(m, 4H), 7.17-7.25(m, 2H), 7.08-7.13(m, 2H), 7.00-7.06(m, 3H), 6.93-6.99(m, 1H), 6.38-6.45(m, 1H), 2.88-2.92(m, 1H), 2.68-2.75(m, 3H), 2.56-2.66(m, 1H), 1.75-1.93(m, 2H), 1.50-1.65(m, 2H)
实施例 5	 MAGLZ-II-05	^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.32-7.44(m, 5H), 7.17-7.25(m, 1H), 6.92-6.99(m, 1H), 6.65-6.71(m, 1H), 3.80(s, 3H), 2.73-3.31(m, 4H), 2.46-2.56(m, 1H), 1.78-1.97(m, 4H).

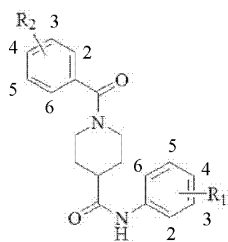
实施例 6	 MAGLZ-II-06	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.82(s, 1H), 9.38(s, 1H), 7.42-7.55(m, 4H), 7.16-7.20(m, 1H), 7.01-7.09(m, 1H), 6.93-6.99(m, 1H), 6.39-6.45(m, 1H), 2.68-2.91(m, 4H), 2.55-2.64(m, 1H), 1.80-2.02(m, 2H), 1.53-1.65(m, 2H).
实施例 7	 MAGLZ-II-07	¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 7.70(s, 1H), 7.42-7.52(m, 2H), 7.21-7.37(m, 3H), 6.92-6.98(m, 2H), 3.81(s, 3H), 2.80-2.99(m, 4H), 2.45-2.55(m, 1H), 1.99-2.12(m, 2H), 1.78-1.89(m, 2H).
实施例 8	 MAGLZ-II-08	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.08(s, 1H), 9.68(s, 1H), 7.60-7.66(m, 2H), 7.32-7.38(m, 2H), 7.20-7.28(m, 1H), 6.73-6.86(m, 3H), 2.67-2.93(m, 3H), 2.57-2.66(m, 1H), 1.68-2.00(m, 3H), 1.52-1.65(m, 2H).
实施例 9	 MAGLZ-II-09	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.02(s, 1H), 9.72(s, 1H), 7.60-7.66(m, 2H), 7.31-7.37(m, 2H), 7.18-7.25(m, 1H), 7.08-7.13(m, 1H), 6.81-6.89(m, 2H), 3.98-4.13(m, 2H), 2.85-2.97(m, 2H), 2.54-2.66(m, 1H), 1.75-1.86(m, 2H), 1.52-1.66(m, 2H).
实施例 10	 MAGLZ-II-10	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.10(s, 1H), 9.87(s, 1H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.33-7.38(m, 2H), 7.23-7.29(m, 2H), 6.77-6.83(m, 2H), 2.86-3.02(m, 2H), 2.54-2.85(m, 3H), 1.77-1.87(m, 2H), 1.52-1.62(m, 2H).

实 施 例 11	 MAGLZ-II-11	¹ H NMR (DMSOd ₆) δ (ppm): 10.08(s,1H), 9.62(s,1H), 7.82(t,1H,J=3Hz), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.32(t, 1H, J=6Hz), 7.24 (t, 1H, J=6Hz), 7.07-7.12(m,1H), 6.74-6.86(m,3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 2.60-2.74 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 2H);
实 施 例 12	 MAGLZ-II-12	¹ H NMR (DMSOd ₆) δ (ppm): 10.15(s,1H),9.79(s,1H),7.835(t,1H,J=1.5Hz),7.42-7.48(m,1H),7.32(t,1H,J=6Hz),7.18-7.26(m,1H),7.06-7.13(m,2H),6.80-6.89(m,2H),2.69-2.89(m,4H),2.55-2.65(m,1H),1.69-1.93(m,2H),1.49-1.67(m,2H).
实 施 例 13	 MAGLZ-II-13	¹ H NMR (DMSOd ₆) δ (ppm): 9.64(s,1H),9.07(s,1H),7.87-8.00(m,1H), 7.24(t,1H,J=7.8Hz),6.99-7.13(m,2H),6.72-6.94(m,4H),3.83(s,3H),2.62-3.16(m,4H),1.43-1.95(m,5H).
实 施 例 14	 MAGLZ-II-14	¹ H NMR (DMSOd ₆) δ (ppm): 10.12(s,1H), 7.83(t,1H,J=1.92Hz),7.43-7.50(m,1H),7.30-7.39(m,2H),7.07-7.11(m,1H),7.00-7.04(m,1H), 6.91-6.96(m,2H), 3.79(s,3H),2.67-3.30(m,4H),2.58-2.67(m,1H), 1.76-1.95(m,2H),1.53-1.66(m,2H).

实 施 例 15	 MAGLZ-II-15	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.68(s, 1H), 9.23(s, 1H), 7.32-7.42(m, 1H), 7.15-7.20(m, 1H), 6.90-7.06(m, 5H), 6.40-6.48(m, 1H), 3.80(s, 3H), 2.68-3.20(m, 4H), 2.56-2.68(m, 1H), 1.76-1.79(m, 2H), 1.54-1.66(m, 2H).
实 施 例 16	 MAGLZ-II-16	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.13(s, 1H), 7.79-7.88(m, 1H), 7.41-7.48(m, 5H), 7.29-7.36(m, 1H), 7.17-7.24(m, 1H), 7.07-7.12(m, 3H), 7.01-7.05(m, 3H), 2.56-3.29(m, 4H), 1.46-1.99(m, 5H)
实 施 例 17	 MAGLZ-II-17	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.14(s, 1H), 7.97-8.04(m, 4H), 7.81-7.87(m, 1H), 7.57-7.62(m, 2H), 7.44-7.54(m, 2H), 7.29-7.38(m, 1H), 7.06-7.14(m, 1H), 3.65-4.66(m, 2H), 2.88-3.22(m, 2H), 2.64-2.71(m, 1H), 1.62-1.97(m, 4H).
实 施 例 18	 MAGLZ-II-18	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.58(s, 1H), 10.17(s, 1H), 7.82-7.88(m, 1H), 7.58-7.65(m, 1H), 7.40-7.50(m, 2H), 7.29-7.37(m, 1H), 7.15-7.23(m, 1H), 7.01-7.13(m, 2H), 6.78-6.82(m, 1H), 4.44-4.58(m, 2H), 3.00-3.26(m, 2H), 2.66-2.74(m, 1H), 1.86-2.00(m, 2H), 1.58-1.74(m, 2H).
实 施 例 19	 MAGLZ-II-19	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.16(s, 1H), 7.83-7.86(m, 1H), 7.69-7.78(m, 4H), 7.47-7.52(m, 4H), 7.37-7.46(m, 2H), 7.33(t, 1H, J=8.04), 7.07-7.13(m, 1H), 3.67-4.61(m, 2H), 2.89-3.16(m, 2H), 2.61-2.69(m, 1H), 1.82-1.99(m, 2H), 1.56-1.69(m, 2H).

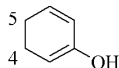
实 施 例 20	 MAGLZ-II-18(a)	$[M+H]^+$ 401.2.
实 施 例 21	 MAGLZ-II-18(c)	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.17 (s, 1H), 7.83-7.87(t, 1H), 7.59-7.65(d, 1H), 7.50-7.56(d, 1H), 7.45-7.49(m, 1H), 7.30-7.37(t, 1H), 7.23-7.30(t, 1H), 7.11-7.14(m, 1H), 7.07-7.11(m, 1H), 6.67(s, 1H), 3.77(s, 3H), 2.63-2.76(m, 2H), 1.98-2.06(s, 1H), 1.85-1.97(d, 2H), 1.57-1.73(m, 2H), 1.15-1.28(m, 2H). MS: $[M+Na]^+$: 418.2.
实 施 例 22	 MAGLZ-II-30	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.68 (s, 1H), 7.83-7.84(d, 1H), 7.73-7.75 (d, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.21-7.25 (t, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.78-6.80 (d, 1H), 6.75-6.76 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.09-3.15 (m, 1H), 2.11-2.15 (m, 2H), 1.75-1.78 (m, 2H); $[M+Na]^+$ 379.1
实 施 例 23	 MAGLZ-II-31	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.56-7.62(t, 1H), 7.50-7.56 (d, 1H), 7.24-7.29 (t, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 3H), 4.50 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.02-3.17 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H); $[M+H]^+$ 356.1

实施例 24-实施例 30 的合成目标产物的描述按照如下结构式为基础:



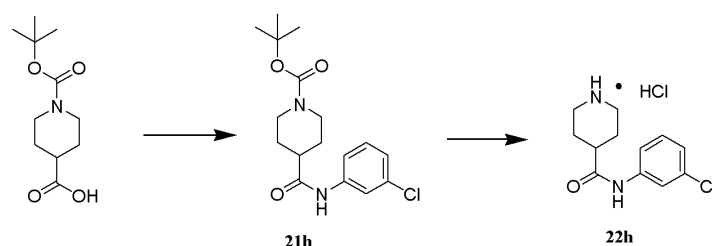
，其中，所述的 R_1 选自羟基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、甲氧基； R_2 选自羟基、羟基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、苯基、以及被羟基、羟基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、甲氧基取代的芳香基。 R_1 、 R_2 的个数为 0 或 1 或 2 或 3 或 4； R_1 、 R_2 与母核的链接方式不限于单键。

实 施 例	化 合 物	R_1	R_2	表 征 数 据
实 施 例 24	MAGLZ-II-20	3-Cl	4-OH	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.12 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 1H), 6.77-6.83 (m, 2H), 2.89-2.90 (m, 2H), 2.73-2.74 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.1
实 施 例 25	MAGLZ-II-21	3-Cl	4-Cl	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.12 (s, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 3.16-3.19 (m, 2H), 2.79-3.11 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 1H), 1.71-1.95 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.08
实 施 例 26	MAGLZ-II-22	3-Cl、 4-Cl	3-OH	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.24 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.47-7.58 (m, 2H), 7.24 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.74-6.80 (m, 2H), 2.88-2.91 (m, 2H), 2.69-2.74 (m, 2H), 2.56-2.67 (m, 1H),

				1.72-1.93 (m, 2H), 1.50-1.63 (m, 2H); [M+H] ⁺ 393.08
实 施 例 27	MAGLZ-II-23	3-Cl、 5-Cl	3-OH	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.27 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 6.72-6.85 (m, 3H), 2.88-2.91 (m, 2H), 2.73-2.74 (m, 2H), 2.56-2.67 (m, 1H), 1.73-1.92 (m, 2H), 1.48-1.63 (m, 2H); [M+H] ⁺ 393.08
实 施 例 28	MAGLZ-II-24	3-Cl、 4-Cl		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.24 (s, 1H), 7.95-8.02 (m, 5H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.61-2.65 (m, 1H), 1.74-1.90 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H); [M+H] ⁺ 427.09
实 施 例 29	MAGLZ-II-25	3-Cl、 5-Cl		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.28 (s, 1H), 7.95-8.00 (m, 4H), 7.68-7.69 (d, 2H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.25-7.26 (t, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.59-2.63 (m, 1H), 1.73-1.91 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 2H); [M+H] ⁺ 427.09
实 施 例 30	MAGLZ-II-26	3-F	3-OH	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.16 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.24 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.73-6.90 (m, 4H), 2.71-3.12 (m, 4H), 2.56-2.68 (m, 1H), 1.73-1.93 (m, 2H), 1.49-1.65 (m, 2H); [M+H] ⁺ 343.15
实 施 例 31	MAGLZ-II-27	3-F、 4-Cl	3-OH	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.30 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.47-7.53 (t, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.21-7.27 (t, 1H), 6.74-6.85 (m, 3H), 2.66-2.89 (m, 4H), 2.63-2.73 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 2H); [M+H] ⁺ 377.10
实 施 例	MAGLZ-II-29	3-Cl		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.13 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.82-7.87 (m, 3H), 7.72-7.75 (d, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.37-7.40

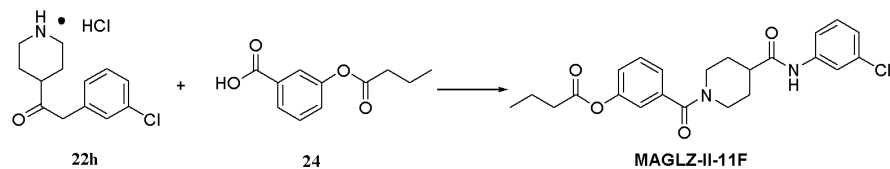
32				(m, 1H), 7.29-7.34 (t, 1H), 7.07-7.15 (m, 3H), 2.64-3.02 (m, 4H), 2.60-2.64 (m, 1H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H); [M+Na] ⁺ 431.12
实施例 33	MAGLZ-II-11(a)	3-Cl	2-F、 5-OH	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.17 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.43-7.45 (d, 1H), 7.29-7.35 (t, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.84-2.89 (d, 2H), 2.68-2.73 (d, 2H), 2.61-2.62 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 4H); [M+Na] ⁺ 399.1

实施例 34 MAGLZ-II-11F 的制备:



原料 N-Boc-4-哌啶甲酸 (**20**) (229.3 mg, 1 mmol) 溶解于 10mL CH_2Cl_2 中, 加入 DIPEA (0.35 mL, 2 mmol)、HATU (456 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌 10 min, 加入 3-氯苯胺 (0.21 mL, 2 mmol), 室温搅拌 6 h, 水洗三次, 10%稀盐酸洗三次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 旋蒸除去 CH_2Cl_2 得到中间体 **21h**, 无需进一步纯化。

将中间体 **21h** 溶解于 10mLEtOAc 中，加入 4 M HCl/EtOAc 溶液（2 mL），室温搅拌 12 h，有白色固体析出，抽滤并用 EtOAc 洗涤滤饼得到中间体 **22h** 白色固体 188.1 mg，收率 68.4%。



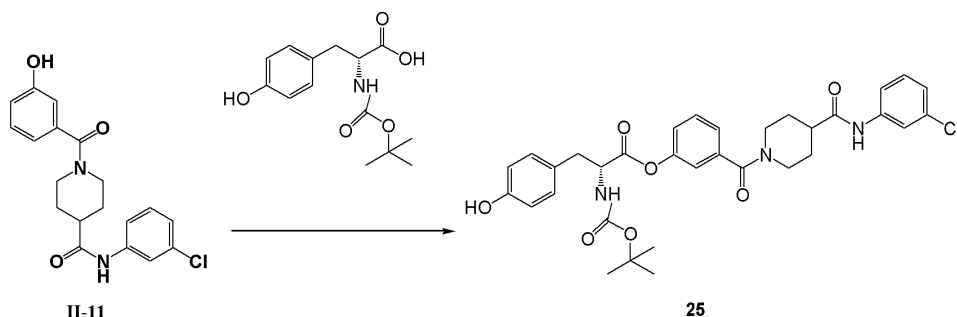
将中间体 **24** (62.5mg, 0.3mmol) 溶于无水 DMF 中, 加入 HATU (136.8mg, 0.36mmol), TEA (151.8mg, 1.5mmol), 常温搅拌 30min, 再加入盐酸盐中间体 **22h** (107.33mg, 0.39mmol),

室温搅拌 12h, 停止反应, 加饱和食盐水, EtOAc 萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗三次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 得到黄色固体 94.9mg, 收率 74.1%。

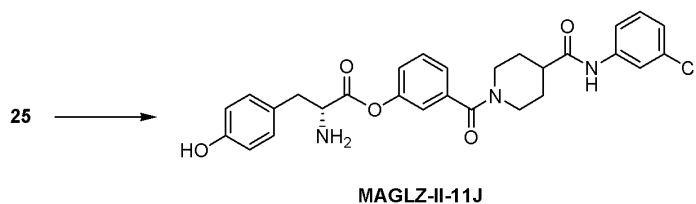
表征数据:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 (s, 1H), 7.40-7.45 (t, 1H), 7.34-7.36 (d, 2H), 7.23-7.28 (d, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.52-2.58 (t, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.59 (s, 4H), 1.24-1.28 (m, 3H), 1.02-1.07 (t, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 451.2。

实施例 35 MAGLZ-II-11J 的合成



将原料 N-Boc-L-酪氨酸 (0.5mmol, 140.5mg) 溶解于 10mL 无水 CH_2Cl_2 中, 加入中间体 **II-11** (179.5mg, 0.5mmol), DMAP (0.1mmol, 12.2mg), 反应冷却至 0°C , 加入溶于 3mL 无水 CH_2Cl_2 中的 DCC (0.55mmol, 113.4mg), 搅拌 10min, 反应升至室温, 室温搅拌 12h, 反应不完全, 停止反应后, 抽滤, 滤液旋干, 加 20mL CH_2Cl_2 , 饱和食盐水洗三次, 无水硫酸钠干燥。柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100:1) 得到中间体 **25** 白色固体 52.6mg, 收率 16.9%。



将中间体 **25** (37mg) 溶解于 10mL EtOAc 中, 加入 4 M HCl/EtOAc 溶液 (2 mL), 室温搅拌 12 h, 有白色固体析出, 抽滤并用 EtOAc 洗涤滤饼得到滤饼, 滤饼加 10mL 碳酸氢钠, EtOAc 萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去 EtOAc,

得到淡白色固体 12mg, 收率 40%。

MAGLZ-II-11J 的表征数据: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.95 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54-7.56(d, 1H), 7.48-7.51 (t, 1H), 7.44-7.46 (d, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.04-7.07 (d, 2H), 6.69-6.71 (d, 2H), 4.40-4.49 (m, 1H), 4.26-4.30 (t, 1H), 4.00-4.06 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.07-3.14 (d, 2H), 2.89-2.98 (d, 2H), 2.60-2.65 (m, 1H), 1.58-1.78 (m, 4H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 544.17。

实施例 36: MAGL 酶分析

采用 Cayman 的 MAGL 抑制剂筛选试剂盒, 根据其说明书, 以 4-硝基苯乙酸的乙醇溶液作为 MAGL 的底物, 底物的终浓度为 236 μM 。96 孔板中每孔加入 150 微升的 1X assay buffer, 10 微升的重组人 MAGL 蛋白, 以及 10 微升的不同浓度的 MAGL inhibitor (1nM-1000nM 间的六个点)。JZL195 (阳性对照抑制剂) 作为阳性对照孔, 室温孵育 5min 后, 每孔加入 10 微升的 MAGL 底物, 将 96 孔震荡 10 秒, 室温下放置 10min, 检测 410nm 的吸光值。其中, 还要设置 100%抑制对照孔 (96 孔板中每孔加入 150 微升的 1X assay buffer, 10 微升的 MAGL, 以及 10 微升的 DMSO, 设置三个复孔), 背景孔 (每孔加入 160 微升的 1X assay buffer 以及 10 微升的 DMSO, 设置三个复孔)。然后采用 graphpad prism 5.0 计算拟合各抑制剂的 IC_{50} 曲线, 具体值见表 2。

表 2 活性数据

化合物编号 MAGLX	IC_{50} (μM)
MAGLZ-II-01	0.045
MAGLZ-II-02	0.027
MAGLZ-II-03	0.749
MAGLZ-II-04	ND
MAGLZ-II-05	4.07
MAGLZ-II-06	1.96
MAGLZ-II-07	0.576
MAGLZ-II-08	1.34
MAGLZ-II-09	10.8

MAGLZ-II-10	0.662
MAGLZ-II-11	0.096
MAGLZ-II-12	ND
MAGLZ-II-13	0.926
MAGLZ-II-14	0.333
MAGLZ-II-15	ND
MAGLZ-II-16	0.018
MAGLZ-II-17	0.015
MAGLZ-II-18	0.670
MAGLZ-II-19	2.82
MAGLZ-II-18 (c)	0.0026
MAGLZ-II-18 (a)	2.15
MAGLZ-II-20	9.92
MAGLZ-II-21	ND
MAGLZ-II-22	1.77
MAGLZ-II-23	4.03
MAGLZ-II-24	0.275
MAGLZ-II-25	0.139
MAGLZ-II-26	12.2
MAGLZ-II-27	2.90
MAGLZ-II-29	0.252
MAGLZ-II-30	0.011
MAGLZ-II-31	ND
MAGLZ-II-11(a)	2.15

MAGLZ-II-11F	0.126
MAGLZ-II-11J	1.60

实施例37 本发明MAGL抑制剂组织分布试验

检测试剂: MAGLZ-II-11、MAGLZ-II-16、MAGLZ-II-17;

试验对象: 小鼠;

给药剂量: 16 mg/kg (制剂浓度: 8 mg/ml);

给药方式: 皮下注射;

取样时间: 给药后 1、2、5 小时后取样;

检测组织: 脑、心、肝、脾、肺、肾、胰腺、血;

实验结果表明:

3 个受试物在检测的脑中都有分布, 其中, MAGLZ-II-16 在脑内的含量最高, MAGLZ-II-17 次之, MAGLZ-II-11 最低(见表 3)。

表 3 组织分布图

时间/h	MAGLZ-II-01	MAGLZ-II-02	MAGLZ-II-11	MAGLZ-II-16	MAGLZ-II-17
1.0	0	0	0	0	2.9
2.0	0.6	1.2	1.6	32.8	9.4
5.0	0.9	3.7	1.3	16.9	4.8

实施例38 本发明 MAGL抑制剂对利血平致小鼠抑郁的作用

1) 基本信息

种属: ICR 小鼠

微生物等级: SPF 级

购入动物数量和性别: 雄性: 75 只, 雌性: 75 只

使用动物数量和性别: 雄性: 75 只, 雌性: 75 只

体重: 接收时 13~18 g

2) 动物分组

组别设计: 每批动物 50 只, 共 3 批; 将每批动物按体重随机分为 5 组: 供试品低、中、

高剂量组、空白对照组和模型组，每批测试一种供试品。

3) 试验方法

3.1 每天一次皮下注射给药，剂量 4、8、16mg/kg，共 6 天。最后一次给药 2h 后，除空白对照组外每只动物皮下注射利血平 4 mg/kg，之后 2 h 测定唤醒、手指接触、畏惧、头部触摸、自主活动、直立、眼睑闭合等指标。

4) 统计分析

数据统计及分析采用 SPSS 17.0 版软件和 office 2016 由计算机完成，数据统计采用 Kruskal-Wallis 检验。如果 Kruskal-Wallis 检验结果显著 ($P \leq 0.05$)，则进一步用 Mann-Whitney U 非参数检验法进行多重比较检验。

5) 结果 见表 4A、4B、4C

表 4A

组别	唤醒	手指接近	头部接触	畏惧	自主活动	直立	眼睑
空白对照组	4±0	4±0	4±0	4±0	4±0	4±0	4±0
模型组	2.2±1.40**	1.2±0.98**	1.4±0.92**	0.2±0.60**	0±0**	0±0**	1.2±1.33**
MAGL-II-11-L	3±1.61	1.6±1.50	1±1.34	0±0	0.8±1.60	0.8±1.60	1.2±0.98
MAGL-II-11-M	2.6±1.56	1.8±1.66	1.8±1.40	0±0	0.8±1.60	0.8±1.60	1.4±1.28
MAGL-II-11-H	3.2±1.33	2±1.79	2.6±1.56	0.2±0.60	1.8±1.66**	1±1.61*	2±1.26

注：模型组与空白组比较：* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；给药组与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

表 4B

组别	唤醒	手指接近	头部接触	畏惧	自主活动	直立	眼睑
空白对照组	4±0	4±0	4±0	4±0	4±0	4±0	4±0
模型组	3.5±1.32**	3.5±1.32**	3.58±1.10**	0.25±0.66**	0.58±0.85**	0±0**	1.83±0.44**
MAGL-II-17-L	4±0	4±0	3.75±0.66	3.5±1.32	0.5±0.87	0.25±0.66	2.25±0.66
MAGL-II-17-M	4±0	4±0	4±0	0±0	1.5±1.66	1±1.41	1±1.00
MAGL-II-17-H	4±0	4±0	3.75±0.66	0±0	0.25±0.66	0±0	0.25±0.66

注：模型组与空白组比较：* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；给药组与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

表 4C

组别	唤醒	手指接近	头部接触	畏惧	自主活动	直立	眼睑
空白对照组	4±0	4±0	4±0	4±0	4±0	4±0	4±0
模型组	1.6±1.2**	1.2±0.98**	0±0**	0±0**	0.2±0.6**	0±0**	0±0**
MAGL-II-16-L	2±0	1.4±0.92	0.4±0.8	0±0	0±0	0±0	0±0
MAGL-II-16-M	1.8±0.6	1.2±0.98	0.8±0.98*	0±0	0.2±0.6	0±0	0±0
MAGL-II-16-H	2±0	1.6±0.8	0.8±0.98*	0±0	0.6±0.6*	0.4±1.2	0±0

注：模型组与空白组比较：* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；给药组与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

5.1) MAGLZ-II-11:

非参数检验

Kruskal-Wallis 检验各指标均有统计学差异 ($P < 0.05$);

比较组间差异

Mann-Whitney U 检验

模型组和空白对照组相比具有统计学差异 ($P < 0.05$), 说明造模结果良好; 低、中剂量组和模型组相比没有统计学差异 ($P > 0.05$); 高剂量组和模型对照组相比自主活动和直立表现出统计学差异 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 指标变化趋势同空白对照组相一致。

5.2) MAGLZ-II-17: Kruskal-Wallis 检验各指标均有统计学差异 ($P < 0.05$); Mann-Whitney U 检验

模型组和空白对照组相比具有统计学差异 ($P < 0.05$), 说明造模结果良好;

低剂量和模型组相比没有统计学差异 ($P > 0.05$);

中剂量组眼睑和模型组相比具有统计学差异 ($P < 0.05$), 但平均值比模型组小, 其它指标没有统计学差异 ($P > 0.05$);

高剂量组眼睑和模型组相比具有统计学差异 ($P < 0.01$), 但平均值比模型组小, 其它指标没有统计学差异 ($P > 0.05$);

5.3) MAGLZ-II-16: Kruskal-Wallis 检验各指标均有统计学差异 ($P < 0.05$); Mann-Whitney U 检验

模型组和空白对照组相比具有统计学差异 ($P < 0.05$), 说明造模结果良好;

低剂量和模型组相比没有统计学差异 ($P > 0.05$);

中剂量组头部接触和模型组相比有统计学差异 ($P < 0.05$), 平均值比模型组大, 与空白对照组趋势变化相同, 其它指标没有统计学差异 ($P > 0.05$);

高剂量组头部接触和自主活动与模型组相比具有统计学差异 ($P < 0.05$), 平均值比模型组大, 与空白对照组趋势变化相同, 其它指标没有统计学差异 ($P > 0.05$)。

6) 结论

6.1) 本试验条件下, MAGLZ-II-11 对利血平致抑郁具有一定的影响作用。

6.2) 本试验条件下, MAGLZ-II-16 对利血平致抑郁具有一定的影响作用。

6.3) 本试验条件下, MAGLZ-II-17 可能具有加强对利血平致抑郁的影响作用。

实施例 39 本发明 MAGL 抑制剂对小鼠强迫游泳和小鼠悬尾模型的作用

1 材料与方法

1.1 实验动物

体重 18~22g 雄性 IC R 小鼠。动物在正常的 12h 光照，12h 黑暗时间表下活动。环境温度和相对湿度分别保持在 $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ 和 $55\pm 5\%$ 。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组和给药方法

7 组实验小鼠，每组 10 只，设为对照组(生理盐水组)，阳性对照组(盐酸氟西汀胶囊，5mg /kg)，5 个 MAGLZ-II 系列给药处理组：分别为 MAGLZ-II-06、MAGLZ-II-07、MAGLZ-II-11、MAGLZ-II-17、MAGLZ-II-18，给药浓度为 5mg /kg。

所有药物通过灌胃以 20mL/kg 体重的剂量使用，1 次/天，持续 10 天。最后一次给药 1h 后，开始进行动物行为学的检测。

1.2.2 小鼠强迫游泳试验

小鼠强迫游泳实验根据 Porsolt (Porsolt R D . Behavioural despair in mice : A primary screening test for antidepressants[J]. Arch. Int. Pharmacodyn. 1977, 229) 建立的方法进行检测。小鼠单独在开放的圆柱形容器(直径 10cm，高 25cm)中强迫游泳，该容器水温 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ ，水深 19cm，每只动物在 6 分钟的过程中保持不动的总时间被记录为不动时间(以秒为单位)。每只小鼠在停止挣扎时被判定为不动，并且在水中保持悬浮不动，只做出必要的动作以保持头部高于水面。不动时间的减少表明具有抗抑郁作用。

1.2.3 小鼠悬尾试验

尾部悬浮试验(TST)根据 Porsolt 等(Porsolt R D , Le Pichon M , Jalfre M . Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments[J]. Nature, 1977, 266(5604):730-732)建立的方法进行检测。使用悬尾夹子，在距离盒子(250mm×250mm×300mm)尾部 10mm，头部距离底部 5cm 处将小鼠分别悬挂在尾部。在具有最小背景的黑暗房间中测试噪声，每只小鼠悬挂 6 分钟，在最后 4 分钟间隔记录不动时间。判定标准是小鼠停止挣扎，完全静止不动。

1.2.4 数据处理

所有数据以 $\bar{x}\pm\text{SD}$ 表示，组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 MAGLZ-II 系列化合物对小鼠强迫游泳行为的影响

MAGLZ-II 系列化合物对小鼠强迫游泳行为影响实验表明阳性对照药盐酸氟西汀、

MAGLZ-II 系列化合物组均能明显缩短小鼠强迫游泳累积不动时间($P<0.05$) (表 5)。

表 5 MAGLZ-II 系列化合物对小鼠强迫游泳行为的影响

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	累计不动时间 (s)
对照组	-	10	136.84±46.69
盐酸氟西汀胶囊	5	10	92.64±29.17**
MAGLZ-II-06	5	10	89.23±46.37*
MAGLZ-II-07	5	10	91.31±41.85*
MAGLZ-II-11	5	10	73.57±27.28**
MAGLZ-II-17	5	10	79.38±41.67**
MAGLZ-II-18	5	10	81.71±38.12**

注：与对照组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

2.2 MAGLZ-II 系列化合物对小鼠悬尾行为的影响

与对照组相比，MAGLZ-II 系列化合物 MAGLZ-II 系列各化合物组能明显缩短悬尾小鼠的累计不动时间($P<0.05$) (表 6)。

表 6 MAGLZ-II 系列化合物对小鼠悬尾行为的影响

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	累计不动时间 (s)
对照组	-	10	132.38±44.51
盐酸氟西汀胶囊	5	10	92.19±23.63**
MAGLZ-II-06	5	10	90.73±30.51*
MAGLZ-II-07	5	10	89.66±31.52*
MAGLZ-II-11	5	10	72.81±23.49**
MAGLZ-II-17	5	10	89.87±29.68**
MAGLZ-II-18	5	10	79.68±25.72**

注：与对照组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

3 讨论

小鼠强迫游泳和小鼠悬尾是较为常用的、经典的抑郁症动物模型。模型所体现出的小鼠绝望、行为扭曲等状态是体外模拟抑郁症的显著特征，同时由于其对抗抑郁药物比较敏感且便于操作，因此是抗抑郁药物常用的筛选模型。本研究采用这两种经典的抑郁动物模型对MAGLZ-II系列化合物的抗抑郁活性进行进一步的评价与验证。结果表明，MAGLZ-II系列化合物能显著缩短小鼠强迫游泳和小鼠悬尾的累积不动时间，表明MAGLZ-II系列化合物具有明确的抗抑郁作用。

实施例 40 本发明 MAGL 抑制剂对醋酸引起的小鼠扭体次数的影响

1. 动物分组及给药

雄性 ICR 小鼠 200 只, (20±2) g, 按体重随机分为 20 组, 每组 10 只, 具体分组情况如下:

模型组: 等体积的 0.5% 羧甲基纤维素钠, ig

阳性对照组: 双氯芬酸钠 10mg/kg, ig

MAGLZ-II-11 低剂量组: 7.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-11 中剂量组: 15 mg/kg, ig

MAGLZ-II-11 高剂量组: 30mg/kg, ig

MAGLZ-II-11a 低剂量组: 7.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-11a 中剂量组: 15 mg/kg, ig

MAGLZ-II-11a 高剂量组: 30mg/kg, ig

MAGLZ-II-18a 低剂量组: 7.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-18a 中剂量组: 15 mg/kg, ig

MAGLZ-II-18a 高剂量组: 30mg/kg, ig

MAGLZ-II-18 低剂量组: 7.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-18 中剂量组: 15 mg/kg, ig

MAGLZ-II-18 高剂量组: 30mg/kg, ig

MAGLZ-II-18c 低剂量组: 7.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-18c 中剂量组: 15 mg/kg, ig

MAGLZ-II-18c 高剂量组: 30mg/kg, ig

MAGLZ-II-10 低剂量组: 7.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-10 中剂量组: 15 mg/kg, ig

MAGLZ-II-10 高剂量组: 30mg/kg, ig

各化合物分别用 0.5% 羧甲基纤维素钠配制成混悬液, 然后按照剂量设定, 各给药组灌胃给药; 模型组灌胃给予等体积 0.5% 羧甲基纤维素钠。

2. 实验方法及数据处理

小鼠腹腔注射醋酸, 引起腹腔深部大面积而较持久的疼痛刺激, 致使小鼠产生扭体反应。各剂量组给药 1h 后, 腹腔注射 0.7% 醋酸生理盐水溶液 0.1ml/10g。

记录腹腔注射醋酸后至开始出现扭体的时间(疼痛潜伏时间)。

记录自注射醋酸致痛后每只小鼠在 20 min 内出现的扭体反应次数，计算各给药组的扭体抑制率。

扭体抑制率=[(对照组扭体次数-药物组扭体次数)/对照组扭体次数]×100%

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS15.0 软件进行方差分析。

3.实验结果

实验结果见表 7。

表 7 本发明 MAGL 抑制剂对醋酸引起的小鼠扭体次数的影响

组别	扭体次数	抑制率 (%)	潜伏时间 (s)
模型组	39.3 ± 12.9	—	226.5 ± 38.2
阳性药组	24.5 ± 12.9*	37.7	358.5 ± 172.7*
MAGLZ-II-18a 低剂量组	24.2 ± 8.5**	38.4	355.5 ± 136.5*
MAGLZ-II-18a 中剂量组	20.8 ± 12.5**	47.1	380.7 ± 130.7**
MAGLZ-II-18a 高剂量组	17.8 ± 11.1***	54.7	422.4 ± 137.9***
MAGLZ-II-11 低剂量组	23.4 ± 11.7**	40.5	379.7 ± 129.3**
MAGLZ-II-11 中剂量组	17.5 ± 9.6***	55.5	408.4 ± 128.2***
MAGLZ-II-11 高剂量组	13.6 ± 13.1***	65.4	467.8 ± 175.6***
MAGLZ-II-11a 低剂量组	22.6 ± 12.0**	42.5	401.2 ± 168.3**
MAGLZ-II-11a 中剂量组	18.6 ± 14.6**	52.7	438.9 ± 230.0**
MAGLZ-II-11a 高剂量组	12.5 ± 9.4***	68.2	488.8 ± 172.0***
MAGLZ-II-18 低剂量组	25.0 ± 13.5*	36.4	318.7 ± 120.2*
MAGLZ-II-18 中剂量组	21.8 ± 12.4**	44.5	381.4 ± 127.1**
MAGLZ-II-18 高剂量组	15.8 ± 15.3**	59.8	410.9 ± 186.5**
MAGLZ-II-18c 低剂量组	28.3 ± 11.9	28.0	263.5 ± 77.7
MAGLZ-II-18c 中剂量组	24.9 ± 12.2*	36.6	312.7 ± 90.9*
MAGLZ-II-18c 高剂量组	19.9 ± 12.2**	49.4	373.6 ± 114.0**

MAGLZ-II-10 低剂量组	34.0 ± 9.1	13.5	235.4 ± 59.6
MAGLZ-II-10 中剂量组	32.8 ± 11.6	16.5	246.2 ± 69.5
MAGLZ-II-10 高剂量组	24.8 ± 11.1*	36.9	306.4 ± 90.2*

与模型组比较, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001。

由表 1 所示的实验结果可知,

与模型组相比, 本发明 MAGLZ-II-11, MAGLZ-II-11a, MAGLZ-II-18a, MAGLZ-II-18c 能够显著减少醋酸引起的小鼠扭体次数, 延长潜伏时间。

实施例 41 本发明 MAGL 抑制剂对小鼠热板致痛反应的影响

将雌性 ICR 小鼠 (20±2) g, 置 55±0.5℃ 的智能热板仪上, 记录小鼠足底接触热板至出现舔后足反应的潜伏期(s)为痛阈指标, 剔除反应潜伏期<5 s 或>30 s 或跳跃的小鼠。

分组及给药同实施例 40。

连续灌胃给药 7 天, 于末次给药后 30、60、90、120 min 时分别测定各给药组小鼠的痛阈 1 次, 痛阈值超过 60 s 者以 60 s 计算。

实验结果见表 8。

表 8 本发明 MAGL 抑制剂对小鼠热板致痛痛阈的影响

组别	给药后不同时间段小鼠的痛阈 (s)			
	30 min	60 min	90 min	120 min
模型组	15.63 ± 7.32	16.85 ± 7.46	15.50 ± 6.11	15.38 ± 6.93
阳性药组	22.32 ± 6.76*	24.34 ± 8.19*	22.64 ± 6.48*	22.52 ± 6.91*
MAGLZ-II-11 低剂量组	37.92 ± 8.83***	44.14 ± 7.56***	45.93 ± 8.38***	43.80 ± 6.12***
MAGLZ-II-11 中剂量组	40.33 ± 8.25***	44.87 ± 5.67***	46.41 ± 5.36***	43.44 ± 5.91***
MAGLZ-II-11 高剂量组	41.43 ± 5.15***	46.16 ± 6.63***	47.22 ± 5.98***	45.49 ± 6.31***
MAGLZ-II-11a 低剂量组	36.18 ± 8.50***	43.17 ± 7.43***	42.83 ± 7.34***	42.16 ± 7.05***
MAGLZ-II-11a 中剂量组	38.16 ± 7.00***	45.47 ± 7.03***	43.71 ± 5.87***	42.34 ± 7.04***
MAGLZ-II-11a 高剂量组	39.45 ± 6.75***	46.56 ± 6.35***	45.42 ± 6.84***	43.73 ± 5.68***
MAGLZ-II-18a 低剂量组	34.62 ± 6.65***	40.29 ± 6.73***	43.98 ± 6.55***	43.56 ± 6.01***
MAGLZ-II-18a 中剂量组	37.51 ± 6.07***	42.42 ± 5.90***	45.86 ± 7.09***	44.38 ± 5.44***
MAGLZ-II-18a 高剂量组	40.86 ± 7.17***	46.29 ± 5.27***	48.70 ± 5.73***	47.04 ± 5.54***

MAGLZ-II-18 低剂量组	26.33 ± 7.52**	26.74 ± 7.05**	27.16 ± 7.32**	26.64 ± 10.03**
MAGLZ-II-18 中剂量组	26.41 ± 7.53**	27.09 ± 7.53**	27.58 ± 7.71**	27.38 ± 9.97**
MAGLZ-II-18 高剂量组	26.73 ± 7.37**	27.22 ± 7.29**	27.86 ± 7.93**	27.62 ± 10.01**
MAGLZ-II-18c 低剂量组	23.98 ± 6.89*	24.75 ± 6.91*	25.16 ± 8.87*	24.28 ± 7.17*
MAGLZ-II-18c 中剂量组	26.82 ± 7.99**	28.52 ± 6.18**	28.66 ± 8.73**	27.88 ± 7.74**
MAGLZ-II-18c 高剂量组	29.23 ± 7.95**	30.24 ± 7.80**	30.66 ± 8.35**	29.87 ± 7.43**
MAGLZ-II-10 低剂量组	16.37 ± 6.00	17.93 ± 5.75	19.24 ± 4.72	19.14 ± 4.63
MAGLZ-II-10 中剂量组	16.67 ± 5.97	18.79 ± 5.95	22.43 ± 5.31	20.60 ± 4.64
MAGLZ-II-10 高剂量组	17.73 ± 6.20	19.77 ± 6.73	25.25 ± 7.01*	24.90 ± 5.73*

与模型组比较，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001。

与模型组相比，本发明 MAGLZ-II-11，MAGLZ-II-11a，MAGLZ-II-18a，MAGLZ-II-18，MAGLZ-II-18c 能够显著延长热刺激小鼠痛阈。

实施例 42 本发明 MAGL 抑制剂对炎性疼痛小鼠的痛阈的影响

雄性 SD 鼠（180±20）g，右后足底注射完全弗氏佐剂 50 μL/只，对照组注射相应体积的 0.5%羧甲基纤维素钠，建立足肿胀炎性疼痛模型。造模后连续给药 7d，每天灌胃 1 次。于给药前、造模后第 1 天、第 3 天、第 7 天分别测量给药后不同时间段小鼠的痛阈（s）。

分组及给药同实施例 40。

表 9 本发明 MAGL 抑制剂对炎性疼痛小鼠的痛阈的影响

组别	给药后不同时间段小鼠的痛阈（s）			
	0 d	1 d	3 d	7 d
对照组	12.67 ± 2.52	13.02 ± 3.03	12.91 ± 2.81	12.88 ± 2.88
模型组	12.56 ± 2.50	5.49 ± 0.94 ^{####}	7.06 ± 0.63 ^{####}	8.27 ± 0.57 ^{####}
阳性药组	12.71 ± 2.55	6.38 ± 0.91*	8.05 ± 1.23*	9.00 ± 0.911*
MAGLZ-II-11 低剂量组	12.94 ± 2.41	7.55 ± 1.29***	9.00 ± 0.73***	10.26 ± 1.08***
MAGLZ-II-11 中剂量组	12.80 ± 2.27	7.73 ± 1.10***	9.47 ± 0.79***	10.93 ± 1.62***
MAGLZ-II-11 高剂量组	12.88 ± 2.27	7.99 ±	9.88 ±	11.26 ±

		0.90***	1.34***	1.82***
MAGLZ-II-11a 低剂量组	12.96 ± 2.44	7.38 ± 1.19***	8.87 ± 0.74***	9.91 ± 1.05***
MAGLZ-II-11a 中剂量组	13.03 ± 2.35	7.58 ± 0.84***	9.30 ± 0.75***	10.66 ± 1.30***
MAGLZ-II-11a 高剂量组	12.97 ± 2.32	7.83 ± 1.01***	9.55 ± 1.58***	11.00 ± 1.61***
MAGLZ-II-18a 低剂量组	12.73 ± 2.43	6.97 ± 0.87**	8.44 ± 1.03**	9.56 ± 0.92**
MAGLZ-II-18a 中剂量组	12.86 ± 2.25	7.26 ± 0.70***	9.01 ± 0.68***	10.37 ± 1.49***
MAGLZ-II-18a 高剂量组	12.85 ± 2.26	7.49 ± 0.79***	9.35 ± 1.2***	10.37 ± 1.59***
MAGLZ-II-18 低剂量组	12.73 ± 2.43*	6.39 ± 0.91*	8.12 ± 1.29*	9.16 ± 1.17*
MAGLZ-II-18 中剂量组	12.86 ± 2.25**	6.62 ± 0.69**	8.24 ± 0.73**	9.51 ± 1.15**
MAGLZ-II-18 高剂量组	12.85 ± 2.26**	6.95 ± 0.85**	8.49 ± 1.15**	9.62 ± 0.93**
MAGLZ-II-18c 低剂量组	12.75 ± 2.46*	6.36 ± 0.89*	7.98 ± 1.21*	8.95 ± 0.67*
MAGLZ-II-18c 中剂量组	12.86 ± 2.07*	6.41 ± 0.91*	8.10 ± 1.30*	8.99 ± 0.92*
MAGLZ-II-18c 高剂量组	12.85 ± 2.09*	6.44 ± 0.92*	8.17 ± 1.14*	9.05 ± 0.84*
MAGLZ-II-10 低剂量组	12.71 ± 2.47	5.59 ± 0.89	7.15 ± 0.59	8.33 ± 0.57
MAGLZ-II-10 中剂量组	12.77 ± 2.48	5.62 ± 0.84	7.18 ± 0.55	8.36 ± 0.59
MAGLZ-II-10 高剂量组	12.93 ± 2.26	5.67 ± 0.93	7.95 ± 0.66*	8.93 ± 0.61*

与模型组比较，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001。

与模型组相比，本发明 MAGLZ-II-11，MAGLZ-II-11a，MAGLZ-II-18a，MAGLZ-II-18，MAGLZ-II-18c 能够显著延长炎性疼痛小鼠痛阈。

实施例 43 本发明 MAGL 抑制剂对早期母婴分离诱导的肠易激综合征大鼠的治疗作用
肠易激综合征 (Irritable Bowel Syndrome IBS): 是一种常见的功能性肠胃道疾病，表

现为慢性腹痛，腹部不适和排便习惯改变，且无明显的肠道病变。本实验主要探讨 MAGL 抑制剂对早期母婴分离诱导的肠易激综合征大鼠的治疗作用。

1.动物分组及给药

SD 大鼠 200 只，(20±2) g，按体重随机分为 20 组，每组 10 只，具体分组情况如下：

空白组：等体积的 0.5%羧甲基纤维素钠，ig

模型组：等体积的 0.5%羧甲基纤维素钠，ig

MAGLZ-II-11 低剂量组：7.5mg/kg，ig

MAGLZ-II-11 中剂量组：15 mg/kg，ig

MAGLZ-II-11 高剂量组：30mg/kg，ig

MAGLZ-II-11a 低剂量组：7.5mg/kg，ig

MAGLZ-II-11a 中剂量组：15 mg/kg，ig

MAGLZ-II-11a 高剂量组：30mg/kg，ig

MAGLZ-II-18a 低剂量组：7.5mg/kg，ig

MAGLZ-II-18a 中剂量组：15 mg/kg，ig

MAGLZ-II-18a 高剂量组：30mg/kg，ig

MAGLZ-II-18 低剂量组：7.5mg/kg，ig

MAGLZ-II-18 中剂量组：15 mg/kg，ig

MAGLZ-II-18 高剂量组：30mg/kg，ig

MAGLZ-II-18c 低剂量组：7.5mg/kg，ig

MAGLZ-II-18c 中剂量组：15 mg/kg，ig

MAGLZ-II-18c 高剂量组：30mg/kg，ig

MAGLZ-II-10 低剂量组：7.5mg/kg，ig

MAGLZ-II-10 中剂量组：15 mg/kg，ig

MAGLZ-II-10 高剂量组：30mg/kg，ig

各化合物分别用 0.5%羧甲基纤维素钠配制成混悬液，然后按照剂量设定，各给药组灌胃给药；模型组灌胃给予等体积 0.5%羧甲基纤维素钠。

2.实验方法及数据处理

SD 新生大鼠出生后，在出生的第 2-21 天，每天将新生的 SD 雄性大鼠与哺乳期母鼠分离 3 小时，即早上 8:30 开始，将哺乳期母鼠从笼中拎出，然后将新生大鼠从笼中移出放入另一单独的笼中，再将此笼转移到隔壁房间，3 小时后，即 11:30，再将新生大鼠返回到最

初的笼中，使其团聚，出生后第 22 天开始断奶，第 30 天进行分笼，直到 60 天分组，给药，共 20 天。

给药期内，进行灌胃给药，每天一次，持续给药 20 天。

实验终点：实验相应检测指标完成后，进行解剖。

检测指标：腹壁撤退反射评分（AWR），检测方法：大鼠于实验前 18 h 禁食，自由饮水，乙醚麻醉大鼠，将涂有石蜡油的气囊插入大鼠结直肠内 4.0 cm，用胶布将肛门外导管固定于大鼠尾根部，导管经三通连接注射器和血压计。将大鼠放入有机玻璃观察箱内（20 cm×12 cm×9 cm）观察，待大鼠苏醒并完全适应环境 30 min 后开始实验。分别给予 20、40、60 mmHg 压力，每次持续扩张 20 s，刺激间隔 4 min，每个压力均重复进行 3 次 AWR 评分。AWR 评分采用单盲法，评分标准：0 分：无明显行为变化；1 分：仅有简单的头部运动；2 分：腹部肌肉开始收缩，但未抬离桌面；3 分：腹肌明显收缩变平或下腹壁抬离桌面；4 分：腹壁拱起或伴身体、骨盆躬起。

实验结束后。解剖、称量体重，麻醉动物，取血，高效液相检测血清中 5-HT 的含量。冰上取脑，预冷 0.5% 羧甲基纤维素钠清洗一下，随后用滤纸吸干，随即置于冻存管中，-20℃ 保存备用，高效液相检测脑组织中 5-HT 的含量。

结肠组织学观察：结肠扩张实验结束后，取大鼠远端结肠（距肛门 5-6cm），进行常规 HE 染色，观察肠壁炎症和损伤情况。

数据以 mean ± SD 呈现，组别之间的差异用 t tests 或 one-way ANOVA 方法统计，P<0.05 认为有显著差异。

3. 实验结果

实验结果见表 10。

表 10 本发明 MAGL 抑制剂对肠易激综合征大鼠 AWR 评分及 5-HT 的影响

组别	数 量	AWR 评分			结肠（μg/mg）	血清（μg/mL）
		20mmHg	40mmHg	60mmHg	5-HT	5-HT
空白组	10	1.93±0.43	2.78±0.35	3.29±0.25	11.78±1.78	28.55±4.03
模型组	10	2.85±0.28 ^{###}	3.53±0.22 ^{###}	3.86±0.13 ^{###}	19.76±2.52 ^{###}	38.73±3.42 ^{###}
MAGLZ-II-18c 低剂量组	10	2.28±0.58 [*]	3.20±0.43 [*]	3.61±0.24 ^{**}	16.84±2.87 [*]	34.2±5.37 [*]
MAGLZ-II-18c 中剂量组	10	1.79±0.23 ^{***}	2.87±0.65 ^{**}	3.27±0.51 ^{**}	14.99±2.90 ^{**}	31.88±4.40 ^{**}
MAGLZ-II-18c	10	1.38±0.51 ^{***}	2.20±0.57 ^{***}	2.96±0.70 ^{***}	14.34±2.40 ^{***}	29.03±5.29 ^{***}

高剂量组						
MAGLZ-II-11a	10	2.12±0.36 ^{***}	3.02±0.53 [*]	3.58±0.26 ^{**}	16.33±2.78 ^{**}	31.76±5.42 ^{**}
低剂量组						
MAGLZ-II-11a	10	1.51±0.43 ^{***}	2.52±0.38 ^{***}	3.27±0.48 ^{**}	14.79±2.73 ^{***}	29.89±5.34 ^{***}
中剂量组						
MAGLZ-II-11a	10	1.23±0.50 ^{***}	2.13±0.48 ^{***}	2.87±0.46 ^{***}	12.65±3.36 ^{***}	24.05±6.17 ^{***}
高剂量组						
MAGLZ-II-10	10	2.87±0.39	3.43±0.30	3.79±0.20	21.44±2.72	36.32±3.14
低剂量组						
MAGLZ-II-10	10	2.83±0.47	3.56±0.22	3.80±0.17	20.97±2.24	38.65±2.68
中剂量组						
MAGLZ-II-10	10	2.89±0.46	3.21±0.35 [*]	3.65±0.17 [*]	18.66±2.38 [*]	33.09±2.31 [*]
高剂量组						
MAGLZ-II-11	10	2.50±0.38 [*]	3.00±0.49 ^{**}	3.60±0.22 ^{**}	16.24±2.34 ^{**}	31.75±5.33 ^{**}
低剂量组						
MAGLZ-II-11	10	2.02±0.57 ^{**}	2.42±0.41 ^{***}	3.03±0.37 ^{***}	14.33±2.10 ^{***}	29.47±4.91 ^{***}
中剂量组						
MAGLZ-II-11	10	1.39±0.30 ^{***}	1.92±0.33 ^{***}	2.86±0.26 ^{***}	12.00±2.93 ^{***}	23.82±6.34 ^{***}
高剂量组						
MAGLZ-II-18	10	2.59±0.33	3.26±0.39	3.65±0.23 [*]	21.91±2.46	35.73±3.32
低剂量组						
MAGLZ-II-18	10	2.29±0.36 ^{**}	3.01±0.40 ^{**}	3.3±0.45 ^{**}	14.89±3.19 ^{**}	29.12±7.05 ^{**}
中剂量组						
MAGLZ-II-18	10	1.87±0.36 ^{***}	2.6±0.54 ^{***}	3.09±0.34 ^{***}	14.33±2.10 ^{***}	30.86±5.28 ^{***}
高剂量组						
MAGLZ-II-18a	10	2.58±0.26 [*]	3.06±0.38 ^{**}	3.50±0.29 ^{**}	16.43±2.15 ^{**}	32.51±5.01 ^{**}
低剂量组						
MAGLZ-II-18a	10	2.35±0.40 ^{**}	3.02±0.51 ^{**}	3.39±0.34 ^{***}	14.64±2.17 ^{***}	30.20±5.59 ^{***}
中剂量组						
MAGLZ-II-18a	10	1.96±0.46 ^{***}	2.60±0.58 ^{***}	3.00±0.54 ^{***}	13.90±1.13 ^{***}	29.44±4.37 ^{***}
高剂量组						

与空白组比较，[#]P<0.05，^{##}P<0.01，^{###}P<0.001；

与模型组比较，^{*}P<0.05，^{**}P<0.01，^{***}P<0.001。

由表 10 所示的实验结果可知，

与模型组相比，本发明 MAGLZ-II-11，MAGLZ-II-11a，MAGLZ-II-18a，MAGLZ-II-18，MAGLZ-II-18c 能够显著降低 AWR 评分、降低结肠及血清中 5-HT 水

平。

实施例 44 本发明 MAGL 抑制剂对利血平致小鼠偏头痛的影响

1. 动物分组及给药

雄性 ICR 小鼠 210 只, (20±2) g, 按体重随机分为 21 组, 每组 10 只, 具体分组情况如下:

空白组: 等体积的 0.5% 羧甲基纤维素钠, ig

模型组: 等体积的 0.5% 羧甲基纤维素钠, ig

阳性对照组: 佐米曲普坦 0.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-11 低剂量组: 7.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-11 中剂量组: 15 mg/kg, ig

MAGLZ-II-11 高剂量组: 30mg/kg, ig

MAGLZ-II-11a 低剂量组: 7.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-11a 中剂量组: 15 mg/kg, ig

MAGLZ-II-11a 高剂量组: 30mg/kg, ig

MAGLZ-II-18a 低剂量组: 7.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-18a 中剂量组: 15 mg/kg, ig

MAGLZ-II-18a 高剂量组: 30mg/kg, ig

MAGLZ-II-18 低剂量组: 7.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-18 中剂量组: 15 mg/kg, ig

MAGLZ-II-18 高剂量组: 30mg/kg, ig

MAGLZ-II-18c 低剂量组: 7.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-18c 中剂量组: 15 mg/kg, ig

MAGLZ-II-18c 高剂量组: 30mg/kg, ig

MAGLZ-II-10 低剂量组: 7.5mg/kg, ig

MAGLZ-II-10 中剂量组: 15 mg/kg, ig

MAGLZ-II-10 高剂量组: 30mg/kg, ig

各化合物分别用 0.5% 羧甲基纤维素钠配制成混悬液, 然后按照剂量设定, 各给药组灌胃给药; 模型组灌胃给予等体积 0.5% 羧甲基纤维素钠。

2. 实验方法及数据处理

除空白对照组皮下注射生理盐水外, 其余各组均皮下注射利血平溶液 (0.2 mg/kg), 共

计 10 天, 若注射利血平后小鼠出现闭目、蜷伏少动、腹泻、进食量少、弓背等典型的利血平化症状时, 则认为造模成功。

于造模后第 5 天开始, 空白对照组和模型组均给予溶媒灌胃, 其余各组分别给予对应药物和剂量进行灌胃, 连续给药 10 天, 于末次给药 1 小时后, 称重, 眼内眦取血检测凝血时间; 取全血, 冰上取脑, -20°C 保存用于后续实验。

实验终点: 造模给药时间持续 10 天, 第 10 天末次给药 1 小时后进行检测, 取血, 实验结束。

检测指标: 实验开始后, 称量小鼠体重, 两天一次;

行为学检测: 悬尾活动, 于实验第 9 天, 距小鼠尾部 1cm 处用胶布粘合, 钢针穿过胶布, 挂入暗箱中, 使小鼠呈倒挂状, 观察 2min 内小鼠挣扎的次数 (小鼠由倒挂向上翻转的总次数)。

末次给药 1 小时后, 称重; 毛细管取眼内眦血检测凝血时间;

取血, 高效液相检测血清中 5-HT 的含量。冰上取脑, 预冷 0.5% 羧甲基纤维素钠清洗一下, 随后用滤纸吸干, 随即置于冻存管中, -20°C 保存备用, 高效液相检测脑组织中 5-HT 的含量。

5-HT 检测方法为: 样本采用 10% 高氯酸溶液 1:1 沉淀, 离心后取上清检测。色谱条件: 色谱柱为 SHIMADZU VP-ODS C_{18} 柱 (250*4.6mm, 5 μm), 流动相为甲醇-0.01mol/L 的醋酸钾缓冲液 (10:90, V/V, 用 0.2mol/L 柠檬酸调 PH 至 4.00) 等度洗脱, 柱温 25°C , 流速 1.00ml/min, 检测波长 275nm。

数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 呈现, 组别之间的差异用 t tests 或 one-way ANOVA 方法统计, $P < 0.05$ 认为有显著差异。

3. 实验结果

实验结果见下表 11-13。

表 11 本发明 MAGL 抑制剂对凝血时间的影响

分组	给药量	凝血时间 (S)
正常组	-	352.50 ± 37.48
模型组	-	$115.38 \pm 24.05^{***}$
佐米曲普坦	0.5 mg/kg	$185.12 \pm 38.86^{###}$
MAGLZ-II-18a 低剂量组	7.5 mg/kg	137.25 ± 67.22
MAGLZ-II-18a 中剂量组	15 mg/kg	$191.50 \pm 63.66^{##}$

MAGLZ-II-18a 高剂量组	30 mg/kg	252.25 ± 30.99 ^{###}
MAGLZ-II-11 低剂量组	7.5 mg/kg	222.5 ± 35.52 ^{###}
MAGLZ-II-11 中剂量组	15 mg/kg	326.88 ± 45.9 ^{###}
MAGLZ-II-11 高剂量组	30 mg/kg	336.88 ± 33.09 ^{###}
MAGLZ-II-10 低剂量组	7.5 mg/kg	113.25 ± 23.31
MAGLZ-II-10 中剂量组	15 mg/kg	125.25 ± 19.31
MAGLZ-II-10 高剂量组	30 mg/kg	148.00 ± 30.23 [#]
MAGLZ-II-11a 低剂量组	7.5 mg/kg	136.75 ± 33.22
MAGLZ-II-11a 中剂量组	15 mg/kg	256.88 ± 42.93 ^{###}
MAGLZ-II-11a 高剂量组	30 mg/kg	300.63 ± 45.26 ^{###}
MAGLZ-II-18c 低剂量组	7.5 mg/kg	148.00 ± 30.23 [#]
MAGLZ-II-18c 中剂量组	15 mg/kg	198.63 ± 21.36 ^{###}
MAGLZ-II-18c 高剂量组	30 mg/kg	237.13 ± 28.75 ^{###}
MAGLZ-II-18 低剂量组	7.5 mg/kg	186.5 ± 51.71 ^{##}
MAGLZ-II-18 中剂量组	15 mg/kg	212.63 ± 46.02 ^{###}
MAGLZ-II-18 高剂量组	30 mg/kg	241.5 ± 41.63 ^{###}

与模型组比较，[#]P<0.05，^{##}P<0.01，^{###}P<0.001。

由表 11 所示的实验结果可知，

与模型组相比，本发明 MAGLZ-II-11，MAGLZ-II-11a，MAGLZ-II-18a，MAGLZ-II-18，MAGLZ-II-18c 能够显著延长凝血时间。

表 12 本发明 MAGL 抑制剂对悬尾次数的影响

分组	给药量	次数
正常组	-	22.38 ± 3.38
模型组	-	8.38 ± 2.62 ^{***}
佐米曲普坦	0.5 mg/kg	18.13 ± 3.94 ^{###}
MAGLZ-II-18a 低剂量组	7.5 mg/kg	11.38 ± 2.67 [#]
MAGLZ-II-18a 中剂量组	15 mg/kg	13.38 ± 2.67 ^{##}
MAGLZ-II-18a 高剂量组	30 mg/kg	18.50 ± 2.00 ^{###}
MAGLZ-II-10 低剂量组	7.5 mg/kg	9.25 ± 2.66
MAGLZ-II-10 中剂量组	15 mg/kg	10.63 ± 1.19 [#]

MAGLZ-II-10 高剂量组	30 mg/kg	11.63 ± 1.85 [#]
MAGLZ-II-11 低剂量组	7.5 mg/kg	14.13 ± 1.89 ^{###}
MAGLZ-II-11 中剂量组	15 mg/kg	16.13 ± 1.73 ^{###}
MAGLZ-II-11 高剂量组	30 mg/kg	23.00 ± 3.59 ^{###}
MAGLZ-II-11a 低剂量组	7.5 mg/kg	16.13 ± 3.68 ^{###}
MAGLZ-II-11a 中剂量组	15 mg/kg	19.88 ± 4.09 ^{###}
MAGLZ-II-11a 高剂量组	30 mg/kg	20.75 ± 4.98 ^{###}
MAGLZ-II-18c 低剂量组	7.5 mg/kg	10.13 ± 2.3 ^{##}
MAGLZ-II-18c 中剂量组	15 mg/kg	12.75 ± 2.6 ^{##}
MAGLZ-II-18c 高剂量组	30 mg/kg	15.88 ± 3.8 ^{###}
MAGLZ-II-18 低剂量组	7.5 mg/kg	11.88 ± 4.02 ^{##}
MAGLZ-II-18 中剂量组	15 mg/kg	13.75 ± 4.56 ^{##}
MAGLZ-II-18 高剂量组	30 mg/kg	16.51 ± 4.38 ^{###}

与模型组比较, [#]P<0.05, ^{##}P<0.01, ^{###}P<0.001。

由表 12 所示的实验结果可知,

与模型组相比, 本发明 MAGLZ-II-11, MAGLZ-II-11a, MAGLZ-II-18a, MAGLZ-II-18, MAGLZ-II-18c 能够显著增加悬尾活动次数。

表 13 本发明 MAGL 抑制剂对脑组织 5-羟色胺的影响

分组	给药量	5-HT (nmol/g)
正常组	-	3.36 ± 0.4
模型组	-	0.88 ± 0.23 ^{***}
佐米曲普坦	0.5 mg/kg	1.93 ± 0.37 ^{###}
MAGLZ-II-18a 低剂量组	7.5 mg/kg	1.21 ± 0.17 ^{##}
MAGLZ-II-18a 中剂量组	15 mg/kg	1.65 ± 0.18 ^{###}
MAGLZ-II-18a 高剂量组	30 mg/kg	2.76 ± 0.34 ^{###}
MAGLZ-II-10 低剂量组	7.5 mg/kg	0.85 ± 0.20
MAGLZ-II-10 中剂量组	15 mg/kg	1.05 ± 0.14
MAGLZ-II-10 高剂量组	30 mg/kg	0.90 ± 0.21 [#]
MAGLZ-II-11 低剂量组	7.5 mg/kg	1.54 ± 0.27 ^{###}
MAGLZ-II-11 中剂量组	15 mg/kg	2.10 ± 0.22 ^{###}

MAGLZ-II-11 高剂量组	30 mg/kg	3.63 ± 5.34 ^{###}
MAGLZ-II-11a 低剂量组	7.5 mg/kg	1.35 ± 0.38 ^{##}
MAGLZ-II-11a 中剂量组	15 mg/kg	1.86 ± 0.29 ^{###}
MAGLZ-II-11a 高剂量组	30 mg/kg	2.97 ± 0.28 ^{###}
MAGLZ-II-18c 低剂量组	7.5 mg/kg	1.14 ± 0.22 [#]
MAGLZ-II-18c 中剂量组	15 mg/kg	1.37 ± 0.34 ^{##}
MAGLZ-II-18c 高剂量组	30 mg/kg	1.79 ± 0.32 ^{###}
MAGLZ-II-18 低剂量组	7.5 mg/kg	1.13 ± 0.45 [#]
MAGLZ-II-18 中剂量组	15 mg/kg	1.54 ± 0.54 ^{###}
MAGLZ-II-18 高剂量组	30 mg/kg	2.08 ± 0.59 ^{###}

与模型组比较，[#]P<0.05，^{##}P<0.01，^{###}P<0.001。

由表 13 所示的实验结果可知，

与模型组相比，本发明 MAGLZ-II-11, MAGLZ-II-11a, MAGLZ-II-18a, MAGLZ-II-18, MAGLZ-II-18c 能够显著升高利血平致低 5-HT 模型小鼠脑组织中 5-HT 水平。

实施例 45 MAGL 抑制剂对小鼠溃疡性结肠炎的作用研究

1. 动物分组及给药

健康雄性 SPF 级 BALB/c 小鼠，8 周龄，体质量（20±2）g。

小鼠入室后检疫 7 天，选择健康雄性小鼠作为受试动物。检疫期的主要检查内容包括但不限于：是否与申请时要求的动物数量与质量指标一致；一般状态；体重；以上检疫不合格动物不纳入本试验。

造模：检疫结束后，将小鼠随机分为 21 组，每组 10 只小鼠。正常组自由饮用正常水，其余组自由饮用 1.0% -1.5% DSS 溶液造模，造模 7 天后，造模组都自由饮用正常水 7 天，以此 14 天为一个造模周期，连续四个周期，造模同时给药。

空白组：等体积的 0.5%羧甲基纤维素钠，ig

模型组：等体积的 0.5%羧甲基纤维素钠，ig

阳性对照组：美沙拉嗪（100mg/kg），ig

MAGLZ-II-11 低剂量组：7.5mg/kg，ig

MAGLZ-II-11 中剂量组：15 mg/kg，ig

MAGLZ-II-11 高剂量组：30mg/kg，ig

MAGLZ-II-11a 低剂量组: 7.5mg/kg, ig
MAGLZ-II-11a 中剂量组: 15 mg/kg, ig
MAGLZ-II-11a 高剂量组: 30mg/kg, ig
MAGLZ-II-18a 低剂量组: 7.5mg/kg, ig
MAGLZ-II-18a 中剂量组: 15 mg/kg, ig
MAGLZ-II-18a 高剂量组: 30mg/kg, ig
MAGLZ-II-18 低剂量组: 7.5mg/kg, ig
MAGLZ-II-18 中剂量组: 15 mg/kg, ig
MAGLZ-II-18 高剂量组: 30mg/kg, ig
MAGLZ-II-18c 低剂量组: 7.5mg/kg, ig
MAGLZ-II-18c 中剂量组: 15 mg/kg, ig
MAGLZ-II-18c 高剂量组: 30mg/kg, ig
MAGLZ-II-10 低剂量组: 7.5mg/kg, ig
MAGLZ-II-10 中剂量组: 15 mg/kg, ig
MAGLZ-II-10 高剂量组: 30mg/kg, ig

各化合物分别用 0.5%羧甲基纤维素钠配制成混悬液, 然后按照剂量设定, 各给药组灌胃给药; 模型组灌胃给予等体积 0.5%羧甲基纤维素钠。

2.试验过程及方法

实验终点: 实验给药四个周期, 第四个周期的恢复期的第三、四天进行解剖。

检测指标: 开始给药后, 称量小鼠体重, 一周两次; 观察小鼠腹泻、便血情况, 记录便血次数。

实验结束后, 解剖、称量体重, 麻醉动物, 取血, 血清-80℃保存。取脾脏, 称取脾脏重量, 计算脾脏指数。ELISA 检测血清中 IL-1β 的含量。剪取结肠, 并测量结肠长度, 甲醛固定, HE 染色, 检测病理变化。

数据以 mean ± SD 呈现, 组别之间的差异用 t tests 或 one-way ANOVA 方法统计, P<0.05 认为有显著差异。

3.结果与讨论

实验结果见表 14。

表 14 本发明 MAGL 抑制剂对溃疡性结肠炎小鼠结肠长度、便血次数、IL-1 含量的影响

组别	数量	结肠长度 (cm)	四个周期内便血总次数	IL-1 含量 (pg/mL)
----	----	-----------	------------	-----------------

空白组	10	8.22±1.45	0±0	35.36±5.92
模型组	10	5.70±0.78 ^{###}	38.60±2.80 ^{###}	55.53±3.62 ^{###}
美沙拉嗪 (100mg/kg)	10	6.66±0.68 ^{**}	32.80±4.96 ^{**}	48.33±6.49 ^{**}
MAGLZ-II-11 低剂量组	10	6.88±0.89 ^{**}	32.00±4.94 ^{**}	44.57±10.32 ^{**}
MAGLZ-II-11 中剂量组	10	7.26±0.67 ^{***}	27.20±5.39 ^{***}	41.40±9.50 ^{***}
MAGLZ-II-11 高剂量组	10	7.68±0.75 ^{***}	24.80±5.43 ^{***}	33.83±7.14 ^{***}
MAGLZ-II-18a 低剂量组	10	6.51±0.90 [*]	33.60±5.83 [*]	47.32±9.06 [*]
MAGLZ-II-18a 中剂量组	10	7.06±1.20 ^{**}	29.90±8.95 ^{**}	43.77±10.69 ^{**}
MAGLZ-II-18a 高剂量组	10	7.72±0.92 ^{***}	27.90±7.28 ^{***}	36.22±4.31 ^{***}
MAGLZ-II-18c 低剂量组	10	6.25±1.17	43.10±7.59	48.08±13.18
MAGLZ-II-18c 中剂量组	10	6.47±0.71 [*]	43.20±5.31 [*]	44.09±9.13 ^{**}
MAGLZ-II-18c 高剂量组	10	6.65±0.67 ^{**}	31.80±6.6 ^{**}	45.10±8.88 ^{**}
MAGLZ-II-11a 低剂量组	10	7.21±1.10 ^{**}	28.80±7.04 ^{**}	42.01±13.92 ^{**}
MAGLZ-II-11a 中剂量组	10	7.20±0.97 ^{**}	29.10±7.14 ^{**}	40.70±8.50 ^{***}
MAGLZ-II-11a 高剂量组	10	7.56±0.74 ^{***}	27.90±3.73 ^{***}	38.61±10.98 ^{***}
MAGLZ-II-10 低剂量组	10	5.92±0.66	38.40±5.02	51.81±7.86
MAGLZ-II-10 中剂量组	10	5.72±0.60	38.20±7.83	50.83±7.79
MAGLZ-II-10 高剂量组	10	6.35±0.61 [*]	35.15±4.52 [*]	47.25±6.37 [*]
MAGLZ-II-18 低剂量组	10	6.44±0.64 [*]	32.80±4.64 ^{**}	46.15±9.65 [*]
MAGLZ-II-18 中剂量组	10	6.37±0.39 [*]	33.90±4.77 [*]	49.01±5.65 [*]
MAGLZ-II-18 高剂量组	10	6.73±0.63 ^{**}	32.80±4.37 ^{**}	46.98±7.56 ^{**}

与空白组比较, [#]P<0.05, ^{##}P<0.01, ^{###}P<0.001;

与模型组比较, ^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01, ^{***}P<0.001。

与模型组相比, 本发明 MAGLZ-II-11, MAGLZ-II-11a, MAGLZ-II-18a, MAGLZ-II-18, MAGLZ-II-18c 能够显著增加结肠长度, 减少便血总次数, 降低 IL-1 含量。

由于已经通过以上实施例描述了本发明, 任何等同替换对于本发明来说都是显而易见的并且包含在本发明之中。