



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116472274 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 21

(21) 申请号 202180074586.4

(22) 申请日 2021.09.03

(30) 优先权数据

63/074557 2020.09.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/049149 2021.09.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/051670 EN 2022.03.10

(71) 申请人 吉尔伽美什制药公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 A·C·克鲁格

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 罗文锋 梅黎

(51) Int.Cl.

*G07F 9/00* (2006.01)

权利要求书8页 说明书34页 附图2页

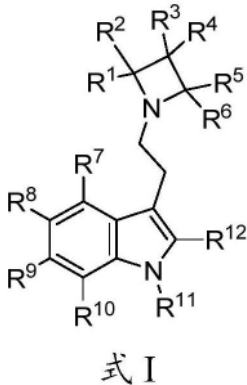
(54) 发明名称

氮杂环丁烷基色胺和治疗精神障碍的方法

(57) 摘要

本公开包括氮杂环丁烷基色胺和用此类化合物治疗精神障碍的方法。还提供包括氮杂环丁烷基色胺的药用组合物。

1. 具有以下通式I的化合物:



其中

$R^1$ - $R^6$ 各自独立地选自H、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $C_2$ - $C_5$ 烯基、 $C_2$ - $C_5$ 炔基、 $C_1$ - $C_5$ 杂烷基、 $C_2$ - $C_5$ 杂烯基、 $C_2$ - $C_5$ 杂炔基、 $C_1$ - $C_5$ 卤代烷基;

$R^7$ - $R^{10}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $SF_5$ 、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_1$ - $C_{10}$ 杂烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 杂烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 杂炔基、 $C_1$ - $C_{10}$ 卤代烷基、-CN、-O- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-O- ( $C_1$ - $C_{10}$ 杂烷基)、-S- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-S- ( $C_1$ - $C_{10}$ 杂烷基)、-S(O)- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、- $SO_2$ - ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-OH、- $CO_2H$ 、-C(O)- $NH_2$ 、-C(O)-NH- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、- $CO_2$ - ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-O-C(O)- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-O-P(O)(OH)(OH)、 $NH_2$ 、-NH- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-N( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基) ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、 $NO_2$ 和 $OCF_3$ ; 和

$R^{11}$ 选自H、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $C_2$ - $C_5$ 烯基、 $C_2$ - $C_5$ 炔基、 $C_1$ - $C_5$ 杂烷基、 $C_2$ - $C_5$ 杂烯基、 $C_2$ - $C_5$ 杂炔基、 $C_1$ - $C_5$ 卤代烷基;

或其药学上可接受的盐或酯。

2. 根据权利要求1的化合物, 其中

$R^1$ - $R^6$ 各自独立地选自H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、环丙基、-CH=CH<sub>2</sub> (乙烯基)、-CCH (乙炔基)、-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> (烯丙基);

$R^7$ - $R^{10}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、- $CF_3$ 、- $SF_5$ 、-Me、-Et、-n-Pr、-i-Pr、环丙基、-CHCH<sub>2</sub> (乙烯基)、-CCH (乙炔基)、-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> (烯丙基)、-CN、-OMe、-OEt、-SMe、-SEt、-OH、-OAc、- $CO_2H$ 、-C(O)- $NH_2$ 、- $CO_2Me$ 、-O-C(O)- ( $C_1$ - $C_5$ 烷基)、-O-P(O)(OH)(OH)、- $NH_2$ 、- $NO_2$ 、- $OCF_3$ ; 和

$R^{11}$ 选自-H、-Me、-Et、-n-Pr、-i-Pr、环丙基、-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> (烯丙基);

或其药学上可接受的盐或酯。

3. 根据权利要求1的化合物, 其中

$R^1$ - $R^6$ 各自独立地选自-H、-Me、-Et;

$R^7$ - $R^{10}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、- $CF_3$ 、- $SF_5$ 、-Me、-Et、-CN、-OMe、-SMe、-OH、-OAc、-C(O)- $NH_2$ 、-O-P(O)(OH)(OH)、- $NH_2$ 、- $NO_2$ 、- $OCF_3$ ; 和

$R^{11}$ 选自-H、-Me、-Et;

或其药学上可接受的盐或酯。

4. 根据权利要求1的化合物, 其中

$R^1$ - $R^6$ 各自独立地选自-H、-Me、-Et;

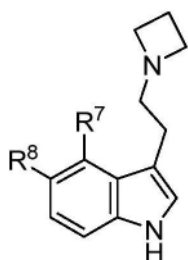
$R^7$ - $R^{10}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、- $CF_3$ 、-Me、-CN、-OMe、-OH、-OAc、-C(O)-

$\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$ 、 $-\text{NH}_2$ ；和

$\text{R}^{11}$ 为-H；

或其药学上可接受的盐或酯。

5. 根据权利要求1的化合物，其中所述化合物由以下式(I-a)代表：



(I-a),

或其药学上可接受的盐。

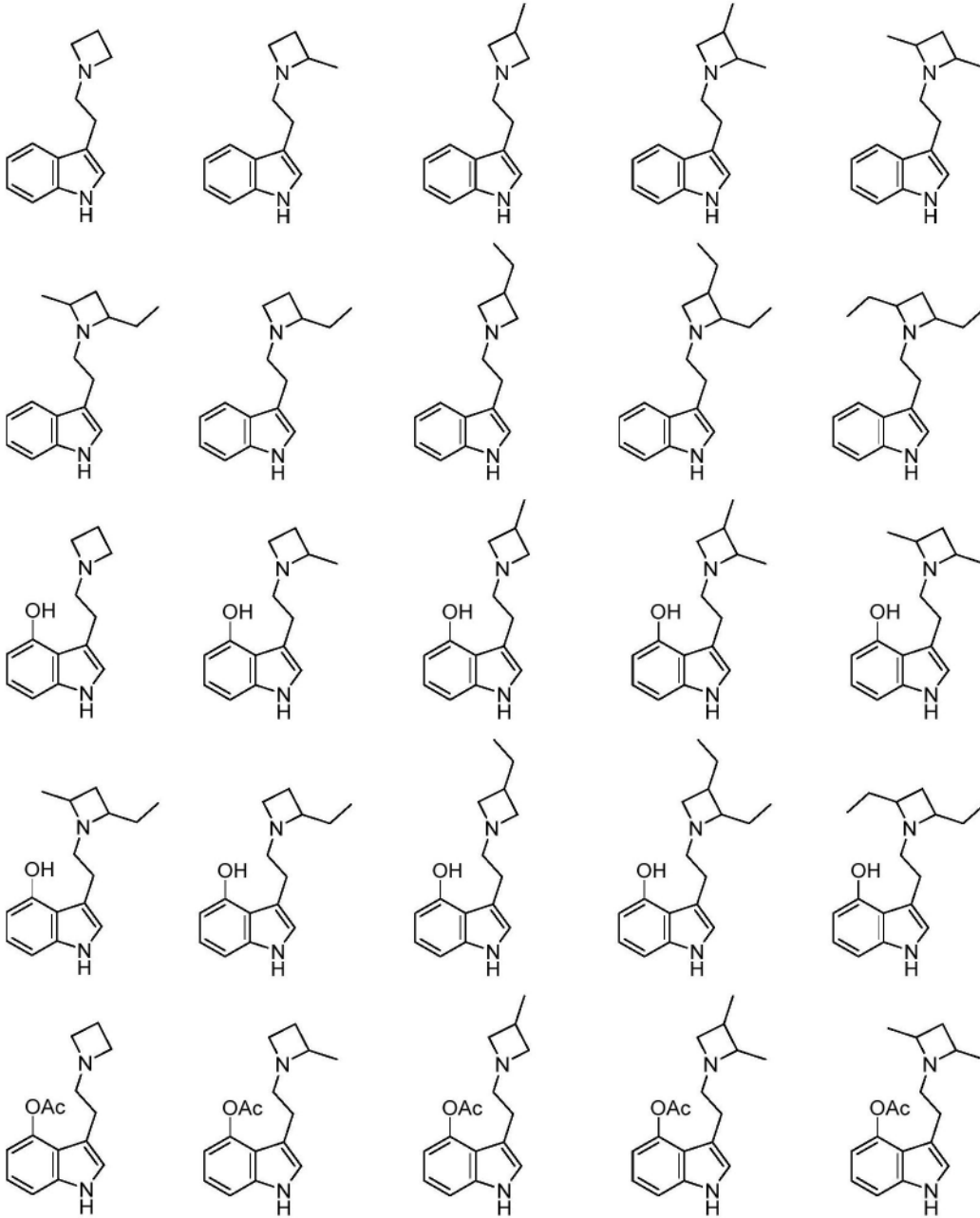
6. 根据权利要求5的化合物，其中 $\text{R}^7$ 选自-H、-OH、-O-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ 烷基)、-O-C(O)-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ 烷基)和-O-P(O)(OH)(OH)。

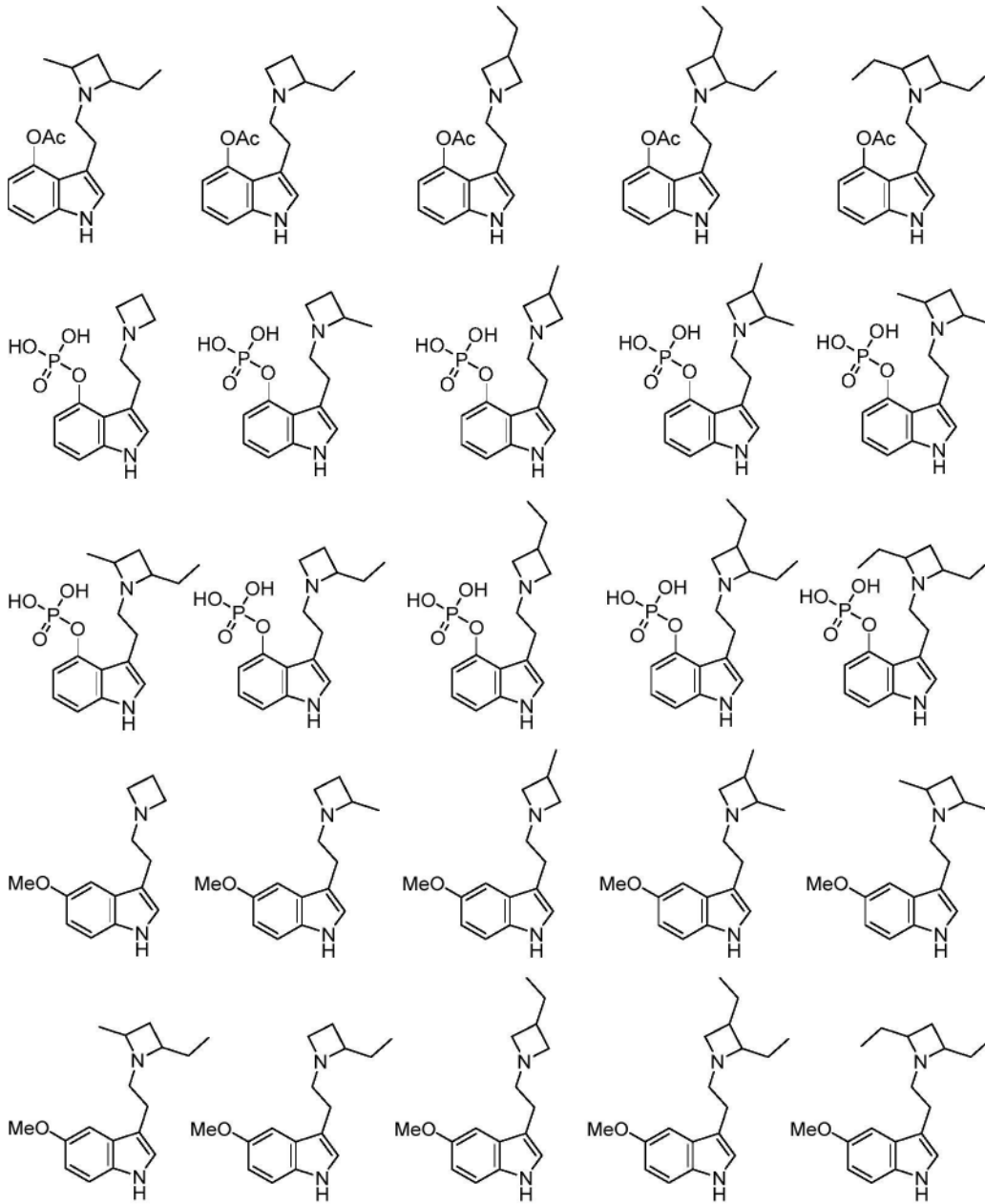
7. 根据权利要求6的化合物，其中 $\text{R}^7$ 选自-H、-OH、-OAc和-O-P(O)(OH)(OH)。

8. 根据权利要求5的化合物，其中 $\text{R}^8$ 选自-H、-OH、-O-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ 烷基)和-O-C(O)-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ 烷基)。

9. 根据权利要求8的化合物，其中 $\text{R}^8$ 选自H、-OH、-OMe和-OAc。

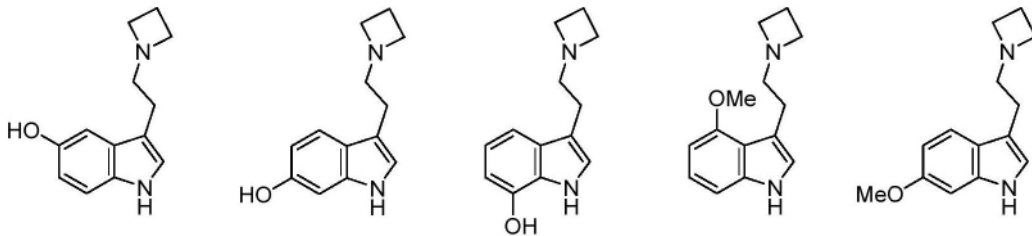
10. 根据权利要求1的化合物，其选自：

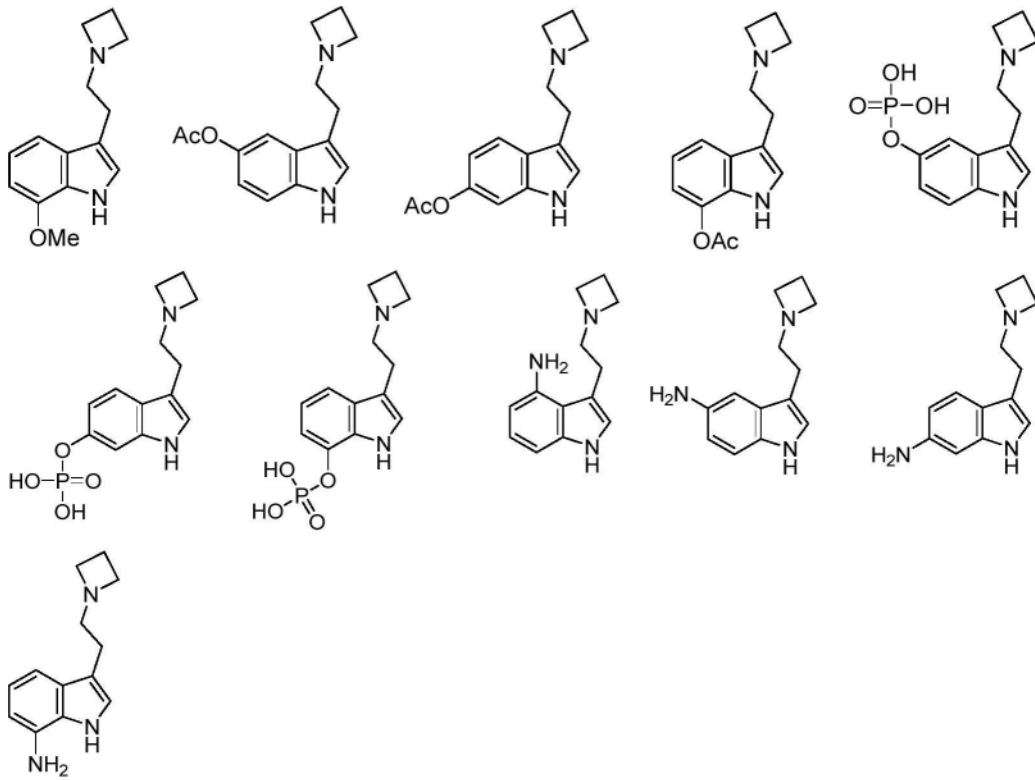




或其药学上可接受的盐或酯。

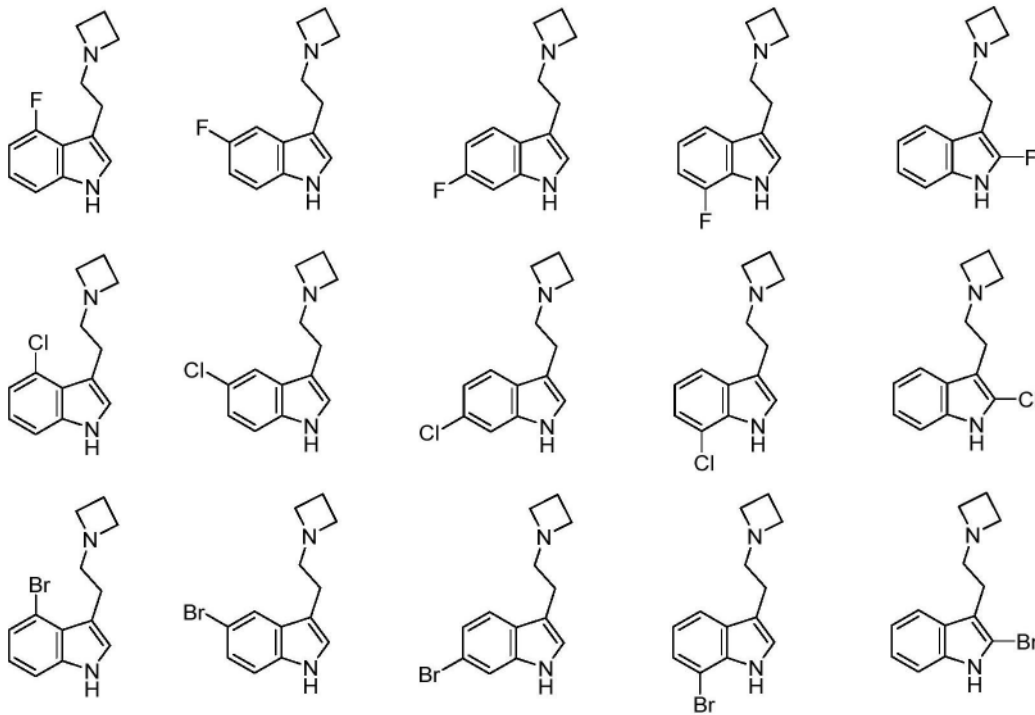
11. 根据权利要求1的化合物,其选自:

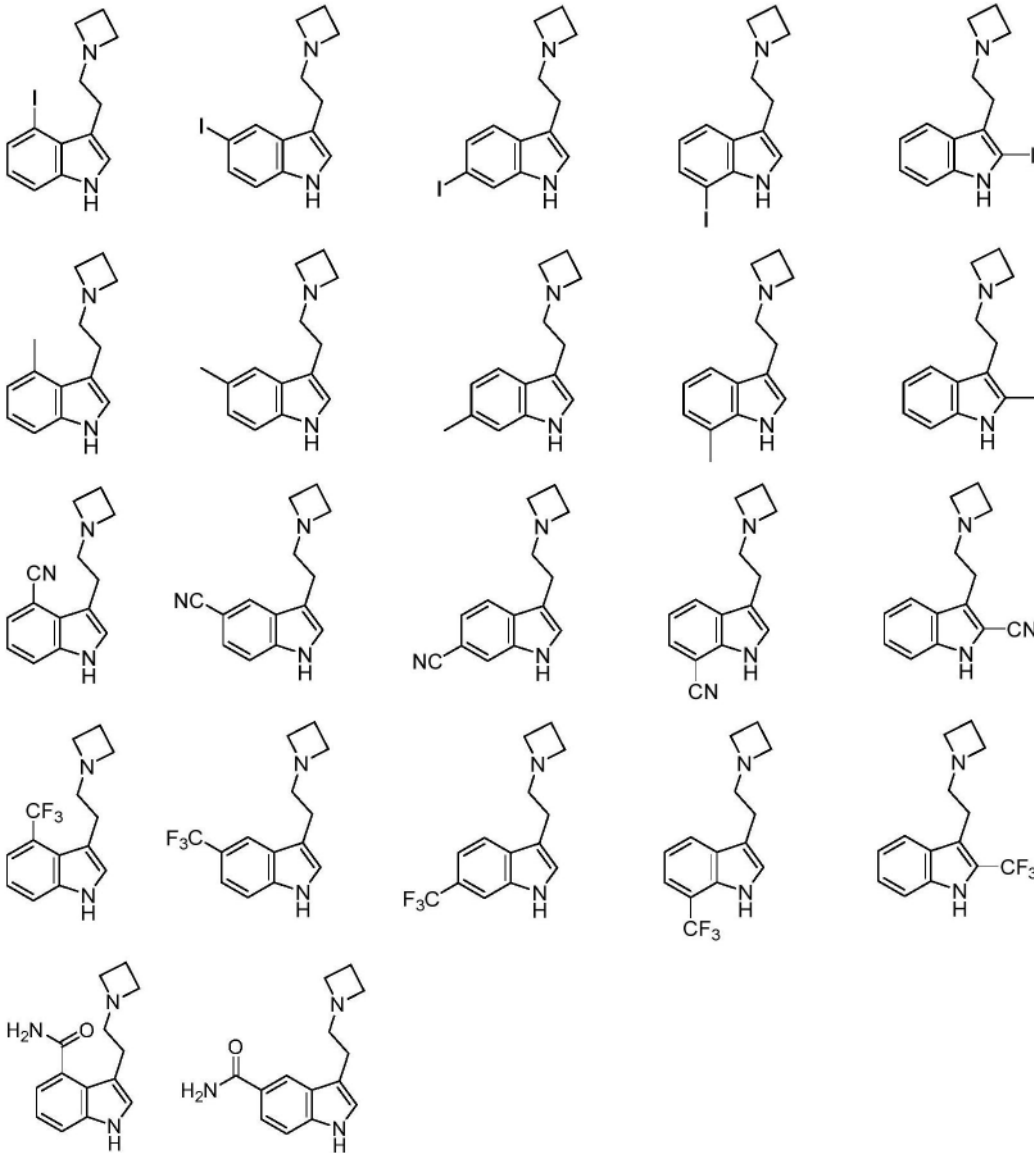




或其药学上可接受的盐或酯。

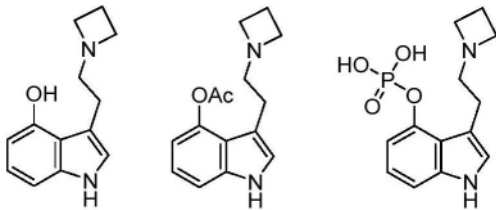
12. 根据权利要求1的化合物,其选自:





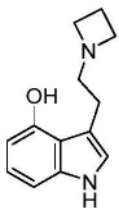
或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求1的化合物,其选自:



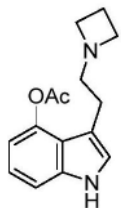
或其药学上可接受的盐或酯。

14. 根据权利要求1的化合物,其具有以下结构:



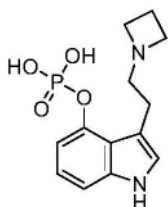
或其药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求1的化合物,其具有以下结构:



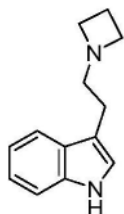
或其药学上可接受的盐。

16. 根据权利要求1的化合物,其具有以下结构:



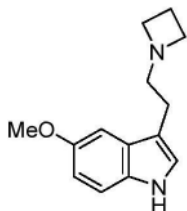
或其药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求1的化合物,其具有以下结构:



或其药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求1的化合物,其具有以下结构:



或其药学上可接受的盐。

19. 包含一种或多种权利要求1-18中任何一项的化合物的药用组合物。

20. 在需要其的患者中治疗精神疾病或障碍的方法,所述方法包括给予所述受试者包含有效量的权利要求1-18中任何一项的化合物的组合物。

21. 权利要求20的方法,其中所述精神疾病或障碍选自重度抑郁障碍、持续性抑郁障碍、产后抑郁症、经前焦虑障碍、季节性情感障碍、精神病性抑郁症、破坏性情绪失调障碍、物质/药物诱发的抑郁障碍和由于另一种医学状况所致的抑郁障碍。

22. 权利要求20的方法,其中所述精神疾病或障碍选自双相I型障碍、双相II型障碍、环性心境障碍、物质/药物诱发的双相及相关障碍和由于另一种医学状况所致的双相及相关障碍。

23. 权利要求20的方法,其中所述精神疾病或障碍为物质相关障碍或物质使用障碍。

24. 权利要求20的方法,其中所述精神疾病或障碍选自分离焦虑障碍、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑障碍、惊恐障碍、惊恐发作、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍、物质/药物



诱发的焦虑障碍、由于另一种医学状况所致的焦虑障碍。

25. 权利要求20的方法,其中所述精神疾病或障碍选自强迫及相关障碍、创伤及应激相关障碍、喂食及进食障碍、边缘型人格障碍、注意缺陷/多动障碍和孤独症谱系障碍。

26. 权利要求20的方法,其中所述精神障碍为神经认知障碍。

27. 权利要求20的方法,其中所述精神疾病或障碍为治疗抵抗性疾病或障碍。

28. 权利要求20的方法,其中所述方法提供至少一种选自以下的症状的改善:悲伤或嗜睡或疲倦,抑郁情绪,无法感受,焦虑的担忧感觉,恐惧,感觉紧张,感觉不安,对所有或几乎所有活动的兴趣降低,开始活动困难,导致体重增加或体重减轻的食欲显著增加或降低,失眠,易怒,疲劳,无价值或低自尊的感觉,强烈持有的对自身、他人或世界的消极信念或悲观想法,无助感,无法集中或分心,反复的死亡或自杀想法,内疚感,记忆病症,难以体验积极感觉,感觉与人的隔绝或疏远,过度警觉,冒险行为,回避关于压力或创伤事件的想法,痛苦和疼痛,思维反刍和强迫性思维,强迫行为,与你不熟识的人或陌生人交谈,成为注意中心,烦扰的侵入性想法,不使用药物时无法度过一周,对药物使用内疚,由于药物使用与朋友或家庭产生问题和由于药物使用所致的戒断症状。

29. 在受试者中增强创造力或认知的方法,所述方法包括给予所述受试者包含有效量的权利要求1-18中任何一项的化合物的组合物。

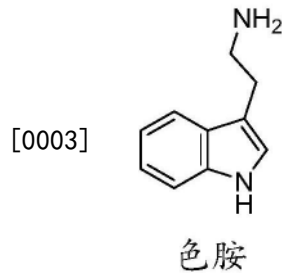
## 氮杂环丁烷基色胺和治疗精神障碍的方法

### 技术领域

[0001] 新型氮杂环丁烷基色胺和用此类化合物治疗精神障碍的方法。还提供包括氮杂环丁烷基色胺的药用组合物。

### 背景技术

[0002] 色胺为一类多样的含有天然生物碱色胺的结构骨架的生物碱类。

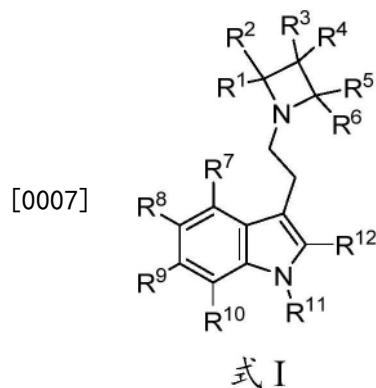


[0004] 存在大量的色胺化合物,包括天然存在的化合物以及具有类似结构的合成和半合成化学衍生物。已知色胺具有多种精神活性和生理作用。一些色胺为5-羟色胺2A(5-HT2A)受体激动剂和/或其他5-羟色胺受体的调节剂,并且已知具有精神活性和/或诱导血管收缩。在一些情况下,此类化合物诱导长时间的幻觉。其他色胺为单胺转运蛋白的调节剂。最众所周知的色胺为迷幻化合物,包括源于致幻真菌(entheogenic fungi)的化合物(裸盖菇素(psilocybin)和裸头草辛(psilocin))、DMT、LSD、5-MeO-DMT、蟾毒色胺和伊波加因。已知这些化合物对思维、感知和行为具有显著影响。然而,这些化合物目前根据管制物质法(Controlled Substances Act)被分类为第一类药品(Schedule I drug),因为它们具有高滥用潜力,没有被接受的医疗用途,并且缺乏已确立的安全性。此外,色胺通过多种途径代谢,在一些情况下包括单胺氧化酶,限制了一些化合物的口服生物利用度。

[0005] 因此,仍然需要能被可靠地用于治疗精神障碍的安全且有效的色胺化合物。

### 发明内容

[0006] 本公开提供具有以下通式I的化合物:



[0008] 其中

[0009]  $R^1$ - $R^6$ 各自独立地选自H、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $C_2$ - $C_5$ 烯基、 $C_2$ - $C_5$ 炔基、 $C_1$ - $C_5$ 杂烷基、 $C_2$ - $C_5$ 杂烯

基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>杂炔基和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>卤代烷基；

[0010] R<sup>7</sup>-R<sup>10</sup>和R<sup>12</sup>各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>卤代烷基、-CN、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>杂烷基)、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>杂烷基)、-S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)、-OH、-CO<sub>2</sub>H、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)、-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)、-O-P(O)(OH)(OH)、NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)、NO<sub>2</sub>和OCF<sub>3</sub>；和

[0011] R<sup>11</sup>选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>杂烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>杂炔基和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>卤代烷基；

[0012] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0013] 本公开进一步提供包含一种或多种本公开化合物的药用组合物。

[0014] 本公开进一步提供在需要其的患者中治疗精神疾病或障碍的方法，所述方法包括给予所述受试者包含有效量的本公开化合物的组合物。

### 附图说明

[0015] 图1.FST中的静止时间.单因素方差分析显示,治疗(F(5,54)=19.35,P<0.0001)对FST中的静止耗费的总时间具有显著的主要影响.Dunnett多重比较检验被用于测试一组是否与媒介物存在显著差异.所有治疗均与媒介物存在显著差异.\*\*\*P<.0001相对于媒介物。

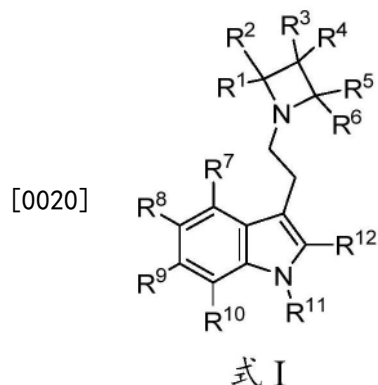
[0016] 图2.FST中的游泳时间.单因素方差分析显示,治疗(F(5,54)=9.606,P<0.0001)对FST中的游泳耗费的总时间具有显著的主要影响.Dunnett多重比较检验被用于测试一组是否与媒介物存在显著差异.\*\*P<.01,\*\*\*\*P<.0001相对于媒介物。

### 具体实施方式

[0017] 在以下详细描述中,阐述许多具体细节以提供对本公开的透彻理解.然而,本领域的技术人员应当理解,可在没有这些具体细节的情况下实践本公开.在其他情况下,并未详细描述众所周知的方法、程序和组分,以便不模糊本公开。

[0018] 本文描述新型氮杂环丁烷基色胺和用此类化合物治疗精神障碍的方法.还提供包括氮杂环丁烷基色胺的药用组合物.所提供的化合物作为5-羟色胺1A(5-HT1A)受体激动剂,与诸如具有N,N-二甲基取代基的色胺等其无环对应体相比较,具有更大的效力.进一步地,它们比此类N,N-二甲基对应体具有更好的代谢稳定性。

[0019] 本公开提供具有以下通式I的化合物：



[0021] 其中

[0022]  $R^1$ - $R^6$ 各自独立地选自-H、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $C_2$ - $C_5$ 烯基、 $C_2$ - $C_5$ 炔基、 $C_1$ - $C_5$ 杂烷基、 $C_2$ - $C_5$ 杂烯基、 $C_2$ - $C_5$ 杂炔基和 $C_1$ - $C_5$ 卤代烷基；

[0023]  $R^7$ - $R^{10}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CF<sub>3</sub>、-SF<sub>5</sub>、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_1$ - $C_{10}$ 杂烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 杂烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 杂炔基、 $C_1$ - $C_{10}$ 卤代烷基、-CN、-O- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-O- ( $C_1$ - $C_{10}$ 杂烷基)、-S- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-S- ( $C_1$ - $C_{10}$ 杂烷基)、-S(O)- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-SO<sub>2</sub>- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-OH、-CO<sub>2</sub>H、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-CO<sub>2</sub>- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-O-C(O)- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-O-P(O)(OH)(OH)、-NH<sub>2</sub>、-NH- ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-N( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基) ( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-NO<sub>2</sub>和-OCF<sub>3</sub>；和

[0024]  $R^{11}$ 选自-H、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $C_2$ - $C_5$ 烯基、 $C_2$ - $C_5$ 炔基、 $C_1$ - $C_5$ 杂烷基、 $C_2$ - $C_5$ 杂烯基、 $C_2$ - $C_5$ 杂炔基、 $C_1$ - $C_5$ 卤代烷基；

[0025] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0026] 在实施方案中，

[0027]  $R^1$ - $R^6$ 各自独立地选自-H、-Me、-Et、-n-Pr、-i-Pr、环丙基、-CH=CH<sub>2</sub> (乙烯基)、-C≡CH (乙炔基) 和-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> (烯丙基)；

[0028]  $R^7$ - $R^{10}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CF<sub>3</sub>、-SF<sub>5</sub>、-Me、-Et、-n-Pr、-i-Pr、环丙基、-CH=CH<sub>2</sub> (乙烯基)、-C≡CH (乙炔基)、-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> (烯丙基)、-CN、-OMe、-OEt、-SMe、-SEt、-OH、-OAc、-CO<sub>2</sub>H、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>Me、-O-C(O)- ( $C_1$ - $C_5$ 烷基)、-O-P(O)(OH)(OH)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>和-OCF<sub>3</sub>；和

[0029]  $R^{11}$ 选自-H、-Me、-Et、-n-Pr、-i-Pr、环丙基和-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> (烯丙基)；

[0030] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0031] 在实施方案中，

[0032]  $R^1$ - $R^6$ 各自独立地选自-H、-Me和-Et；

[0033]  $R^7$ - $R^{10}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CF<sub>3</sub>、-SF<sub>5</sub>、-Me、-Et、-CN、-OMe、-SMe、-OH、-OAc、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-O-P(O)(OH)(OH)、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>和-OCF<sub>3</sub>；和

[0034]  $R^{11}$ 选自-H、-Me和-Et；

[0035] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0036] 在实施方案中，

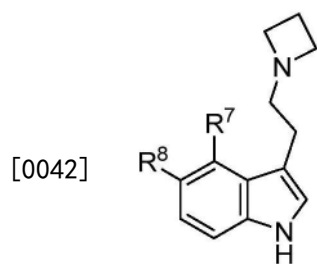
[0037]  $R^1$ - $R^6$ 各自独立地选自-H、-Me和-Et；

[0038]  $R^7$ - $R^{10}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CF<sub>3</sub>、-Me、-CN、-OMe、-OH、-OAc、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-O-P(O)(OH)(OH)和-NH<sub>2</sub>；和

[0039]  $R^{11}$ 为-H；

[0040] 或其药学上可接受的盐或酯。

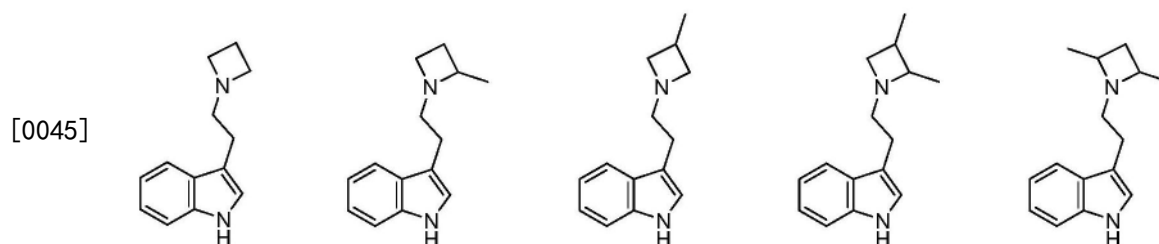
[0041] 在一些实施方案中，化合物由以下式(I-a)或其药学上可接受的盐代表：



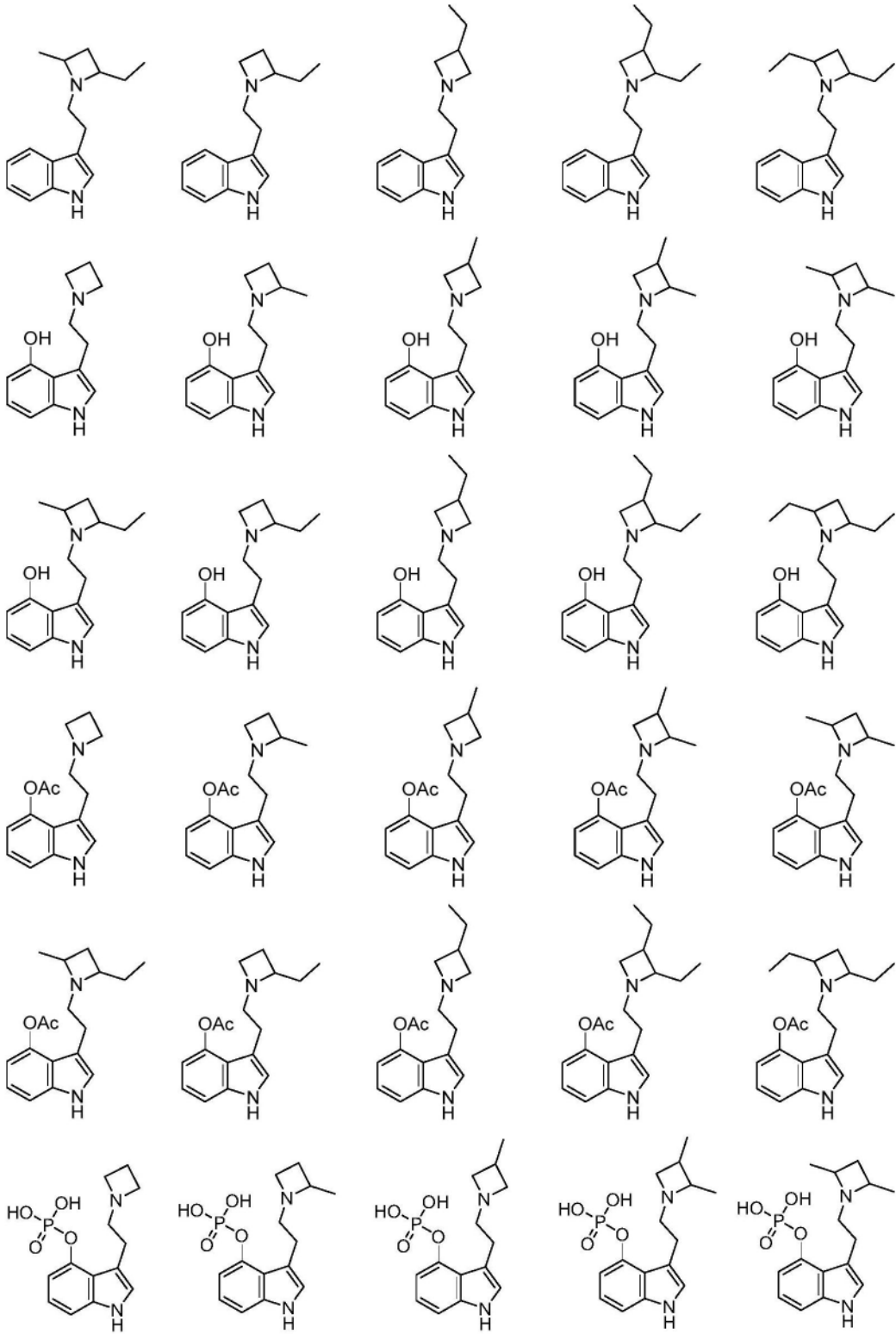
(I-a)。

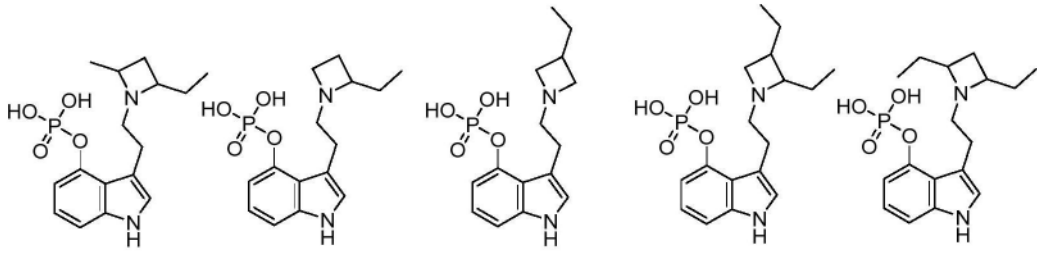
[0043] 在一些实施方案中,  $R^7$  选自 -H、-OH、-O-( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)、-O-C(O)-( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基) 和 -O-P(O)(OH)(OH)。在一些实施方案中,  $R^7$  选自 -H、-OH、-OAc 和 -O-P(O)(OH)(OH)。在一些实施方案中,  $R^8$  选自 -H、-OH、-O-( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基) 和 -O-C(O)-( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)。在一些实施方案中,  $R^8$  选自 -H、-OH、-OMe 和 -OAc。

[0044] 在实施方案中, 本公开的化合物选自:

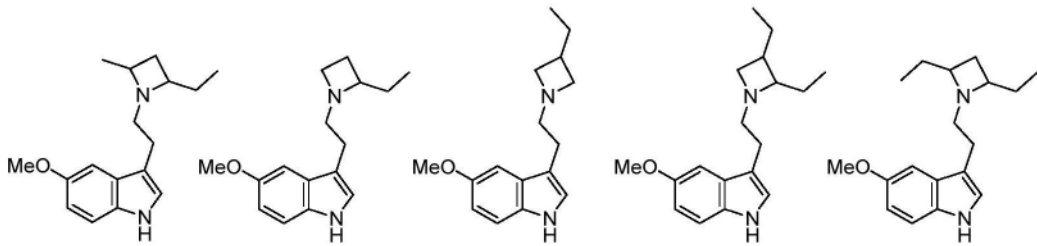
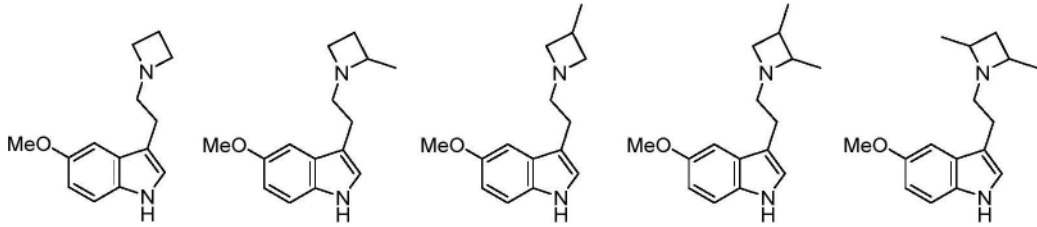


[0046]



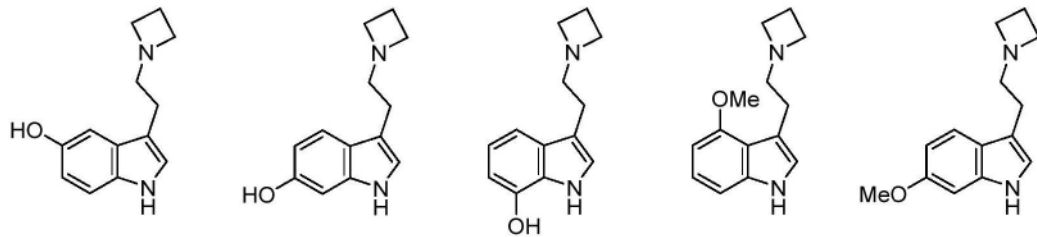


[0047]

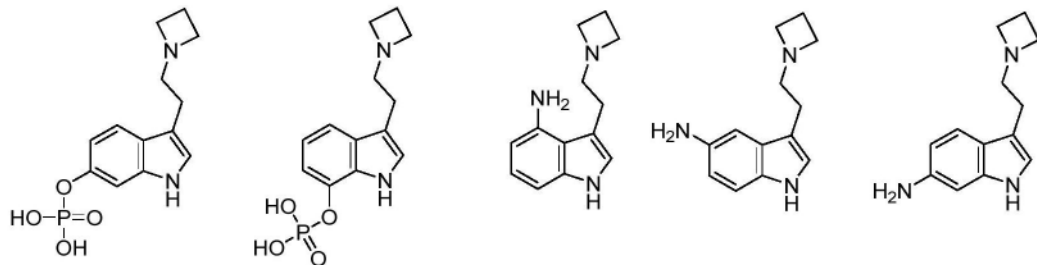
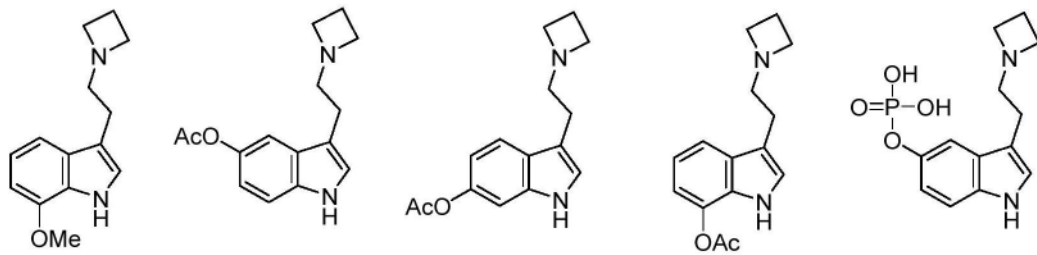


[0048] 或其药学上可接受的盐或酯。

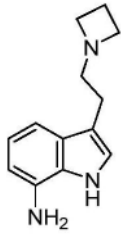
[0049] 在实施方案中,本公开的化合物选自:



[0050]



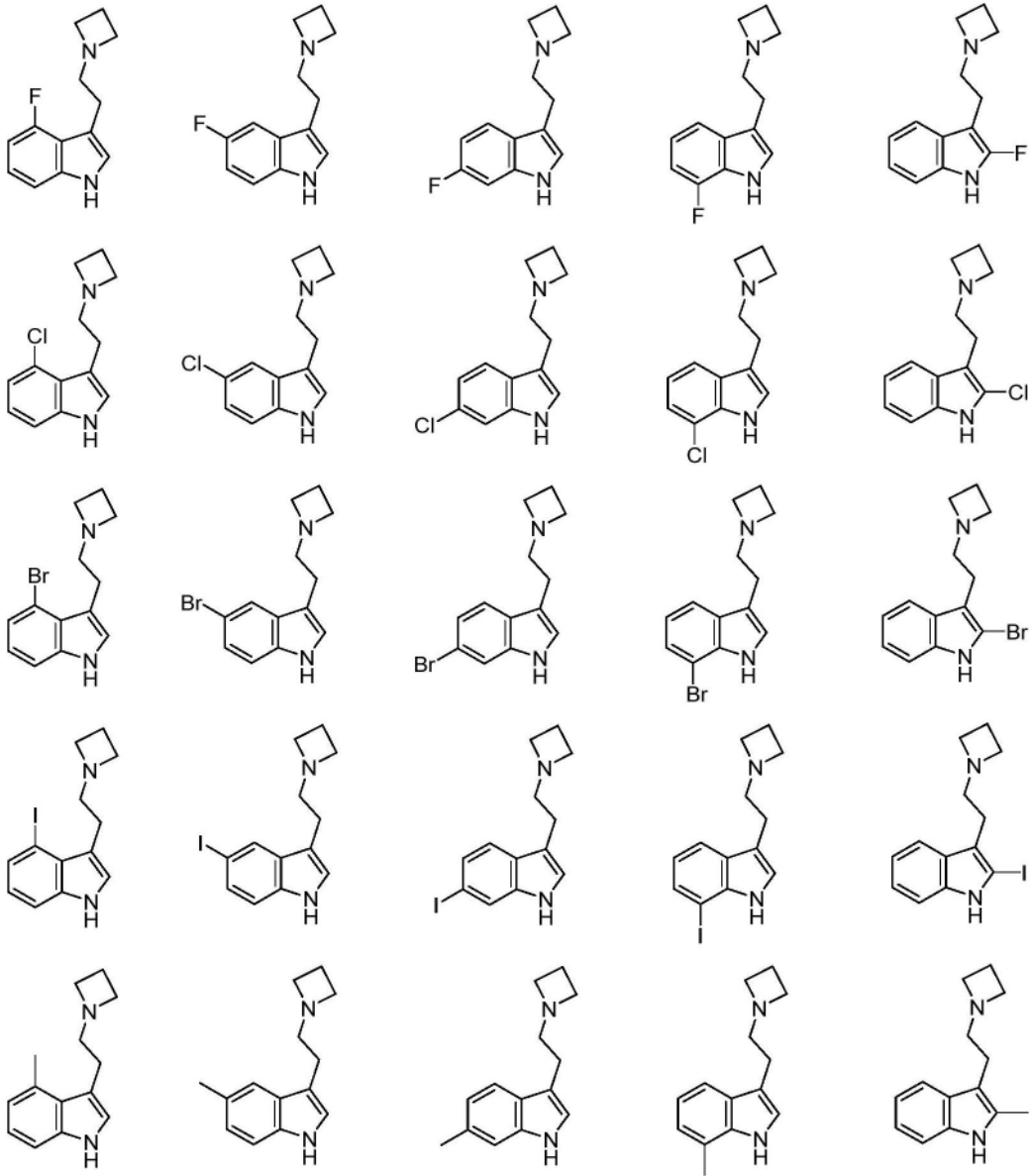
[0051]



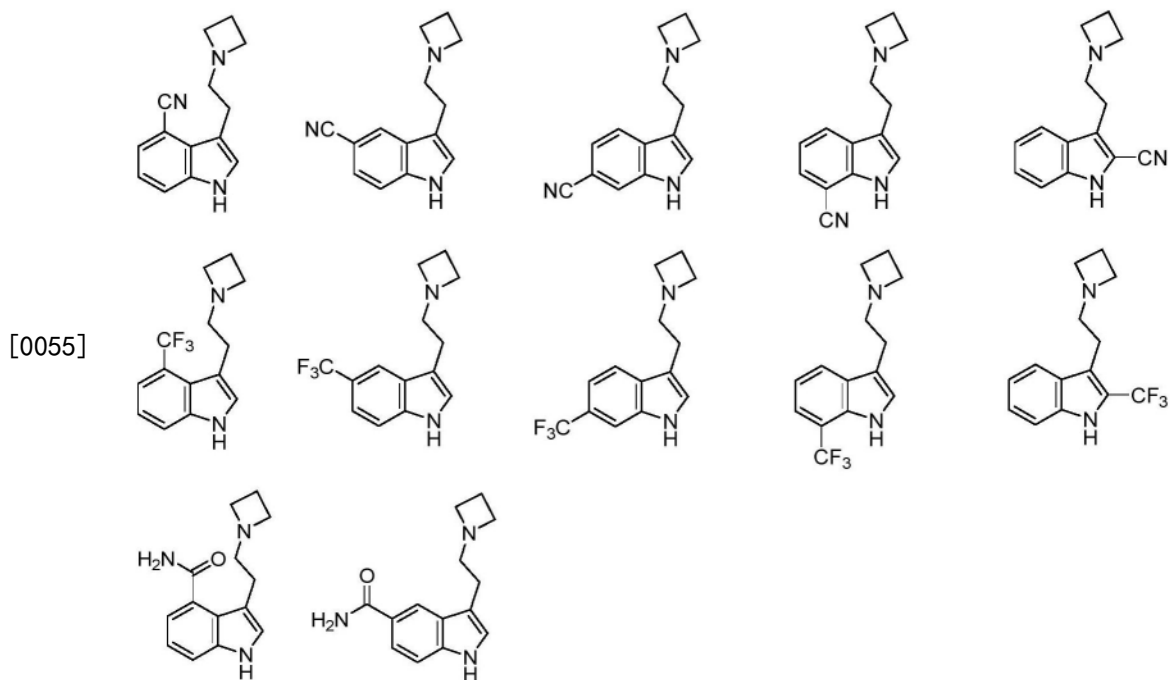
[0052] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0053] 在实施方案中,本公开的化合物选自:

[0054]

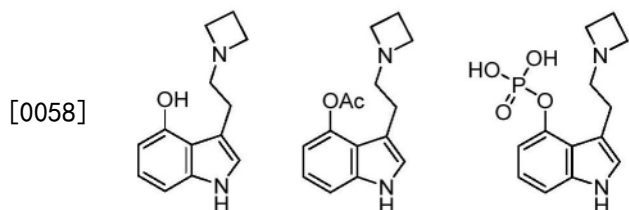




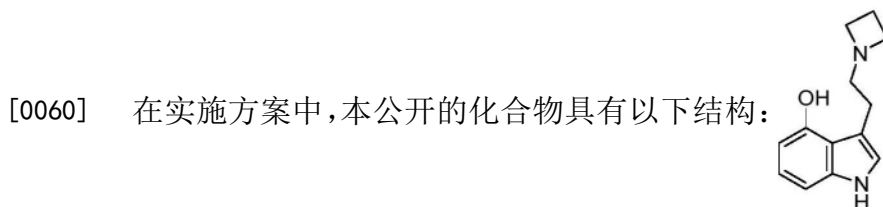


[0056] 或其药学上可接受的盐。

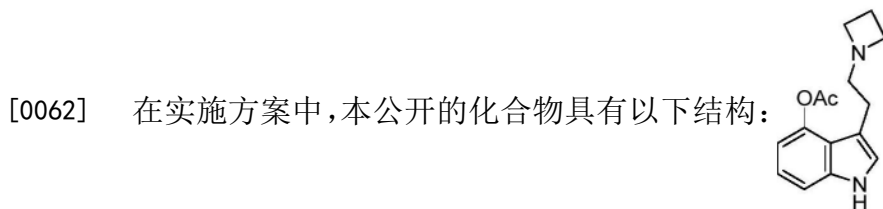
[0057] 在实施方案中,本公开的化合物选自:



[0059] 或其药学上可接受的盐或酯。



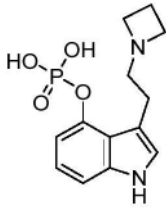
[0061] 或其药学上可接受的盐。



[0063] 或其药学上可接受的盐。

[0064] 在实施方案中,本公开的化合物具有以下结构:

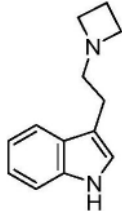
[0065]



[0066] 或其药学上可接受的盐。

[0067] 在实施方案中,本公开的化合物具有以下结构:

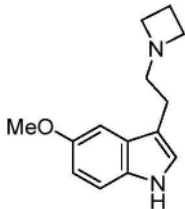
[0068]



[0069] 或其药学上可接受的盐。

[0070] 在实施方案中,本公开的化合物具有以下结构:

[0071]



[0072] 或其药学上可接受的盐。

[0073] 本公开进一步提供包含一种或多种本公开化合物的药用组合物。

[0074] 本公开进一步提供在需要其的患者中治疗精神疾病或障碍的方法,所述方法包括给予所述受试者包含有效量的本公开化合物的药用组合物。

[0075] 在实施方案中,精神疾病或障碍选自重度抑郁障碍、持续性抑郁障碍、产后抑郁症、经前焦虑障碍、季节性情感障碍、精神病性抑郁症、破坏性情绪失调障碍、物质/药物诱发的抑郁障碍和由于另一种医学状况所致的抑郁障碍。

[0076] 在实施方案中,精神疾病或障碍选自双相I型障碍、双相II型障碍、环性心境障碍(cyclothymic disorder)、物质/药物诱发的双相及相关障碍和由于另一种医学状况所致的双相及相关障碍。

[0077] 在实施方案中,精神疾病或障碍为物质相关障碍或物质使用障碍。

[0078] 在实施方案中,精神疾病或障碍选自分离焦虑障碍、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑障碍、惊恐障碍、惊恐发作(panic attack)、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍、物质/药物诱发的焦虑障碍、由于另一种医学状况所致的焦虑障碍。

[0079] 在实施方案中,精神疾病或障碍选自强迫及相关障碍、创伤及应激相关障碍、喂食及进食障碍、边缘型人格障碍、注意缺陷/多动障碍和孤独症谱系障碍。

[0080] 在实施方案中,精神障碍为神经认知障碍。

[0081] 在实施方案中,精神疾病或障碍为治疗抵抗性疾病或障碍。

[0082] 在实施方案中,方法提供至少一种选自以下的症状的改善:悲伤或嗜睡或疲倦,抑郁情绪,无法感受,焦虑的担忧感觉,恐惧,感觉紧张,感觉不安,对所有或几乎所有活动的

兴趣降低,开始活动困难,导致体重增加或体重减轻的食欲显著增加或降低,失眠,易怒,疲劳,无价值或低自尊的感觉,强烈持有的对自身、他人或世界的消极信念或悲观想法,无助感,无法集中或分心,反复的死亡或自杀想法,内疚感,记忆病症,难以体验积极感觉,感觉与人的隔绝或疏远,过度警觉,冒险行为,回避关于压力或创伤事件的想法,痛苦和疼痛,思维反刍和强迫性思维,强迫行为,与你不熟识的人或陌生人交谈,成为注意中心,烦扰的侵入性想法,不使用药物时无法度过一周,对药物使用内疚,由于药物使用与朋友或家庭产生问题和由于药物使用所致的戒断症状。

[0083] 本公开进一步提供在受试者中增强创造力或认知的方法,所述方法包括给予所述受试者包含有效量的本公开化合物的组合物。

[0084] 在实施方案中,方法和组合物可被用于治疗精神障碍,包括抑郁障碍,例如重度抑郁障碍、持续性抑郁障碍、产后抑郁症、经前焦虑障碍、季节性情感障碍、精神病性抑郁症、破坏性情绪失调障碍、物质/药物诱发的抑郁障碍、由于另一种医学状况所致的抑郁障碍。

[0085] 本文还提供治疗难治性抑郁症,例如患有对至少一种或至少两种其他抗抑郁化合物或疗法的适当疗程并不和/或未曾反应的抑郁障碍的患者的方法。如本文使用的,“抑郁障碍”包括难治性抑郁症。

[0086] 在实施方案中,方法和组合物可被用于治疗精神障碍,包括双相及相关障碍,例如双相I型障碍、双相II型障碍、环性心境障碍、物质/药物诱发的双相及相关障碍、由于另一种医学状况所致的双相及相关障碍。

[0087] 在实施方案中,方法和组合物可被用于治疗精神障碍,包括物质相关障碍,例如预防物质使用渴望、减少物质使用渴望和/或促进物质使用的停止或戒断。物质使用障碍包括滥用精神活性化合物,比如酒精、咖啡因、大麻、吸入剂、阿片类药物、镇静剂、安眠药、抗焦虑药、兴奋剂、尼古丁和烟草。如本文使用的,“物质(substance)”或“物质(substances)”为精神活性化合物,其可能是成瘾性的,比如酒精、咖啡因、大麻、致幻剂、吸入剂、阿片类药物、镇静剂、安眠药、抗焦虑药、兴奋剂、尼古丁和烟草。例如,方法和组合物可被用于促进戒烟或停止阿片类药物使用。

[0088] 在实施方案中,方法和组合物可被用于治疗精神障碍,包括焦虑障碍,例如分离焦虑障碍、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑障碍(社交恐惧症)、惊恐障碍、惊恐发作、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍、物质/药物诱发的焦虑障碍和由于另一种医学状况所致的焦虑障碍。

[0089] 在实施方案中,方法和组合物可被用于治疗精神障碍,包括强迫及相关障碍,例如强迫性障碍、躯体变形障碍、囤积障碍(Hoarding Disorder)、拔毛癖(拔毛障碍)、抠皮(皮肤搔抓)障碍、物质/药物诱发的强迫及相关障碍、由于另一种医学状况所致的强迫及相关障碍。

[0090] 在实施方案中,方法和组合物可被用于治疗精神障碍,包括创伤及应激相关障碍,例如反应性依恋障碍、去抑制性社会参与障碍、创伤后应激障碍、急性应激障碍和适应障碍。

[0091] 在实施方案中,方法和组合物可被用于治疗精神障碍,包括喂食及进食障碍,例如神经性厌食症、神经性暴食症、暴食障碍、异食症、反刍障碍和回避/限制性摄食障碍。

[0092] 在实施方案中,方法和组合物可被用于治疗精神障碍,包括神经认知障碍,例如谵

妄、重度神经认知障碍、轻度神经认知障碍、由于阿尔茨海默病所致的重度或轻度神经认知障碍、重度或轻度额颞叶神经认知障碍、伴随路易体的重度或轻度神经认知障碍、重度或轻度血管性神经认知障碍、由于创伤性脑损伤所致的重度或轻度神经认知障碍、物质/药物诱发的重度或轻度神经认知障碍、由于HIV感染所致的重度或轻度神经认知障碍、由于朊病毒病所致的重度或轻度神经认知障碍、由于帕金森病所致的重度或轻度神经认知障碍、由于亨廷顿舞蹈症所致的重度或轻度神经认知障碍、由于另一种医学状况所致的重度或轻度神经认知障碍和由于多种病因所致的重度或轻度神经认知障碍。

[0093] 在实施方案中,方法和组合物可被用于治疗精神障碍,包括神经发育障碍,例如孤独症谱系障碍、注意缺陷/多动障碍、刻板运动障碍、抽动障碍、图雷特障碍(Tourette's Disorder)、持续性(慢性)运动或发声抽动障碍和暂时性抽动障碍。

[0094] 在实施方案中,方法和组合物可被用于治疗精神障碍,包括人格障碍,例如边缘型人格障碍。

[0095] 在实施方案中,方法和组合物可被用于治疗精神障碍,包括性功能障碍,例如射精延迟、勃起障碍、女性性高潮障碍、女性性兴趣/唤起障碍、生殖器-盆腔疼痛/插入障碍、男性性欲低落障碍、过早(早期)射精和物质/药物诱发的性功能障碍。

[0096] 在实施方案中,方法和组合物可被用于治疗精神障碍,包括性别不安,例如性别不安。

[0097] 在其他实施方案中,提供通过给予需要其的患者本公开的化合物用于治疗偏头痛或丛集性头痛的方法和组合物。

[0098] 在实施方案中,术语“有效量”或“治疗有效量”是指化合物、材料、组合物、药物或其他材料的量,其有效实现特定药理学和/或生理学作用,包括但不限于降低悲伤或嗜睡、抑郁情绪、焦虑或悲伤感觉、对所有或几乎所有活动的兴趣降低、导致体重增加或体重减轻的食欲显著增加或降低、失眠、易怒、疲劳、无价值感、无助感、无法集中以及反复的死亡或自杀想法的频率或严重程度;或者提供期望的药理学和/或生理学作用,例如减轻、抑制或逆转神经功能障碍潜在的一种或多种潜在病理生理机制、调节多巴胺水平或信号传导、调节5-羟色胺水平或信号传导、调节去甲肾上腺素水平或信号传导、调节谷氨酸或GABA水平或信号传导、调节某些大脑区域中的突触连接性或神经发生或其组合。精确剂量将根据多种因素而变化,所述因素比如受试者依赖性变量(例如年龄、免疫系统健康、临床症状等)、所治疗的疾病或障碍以及给予途径和所给予药物的药代动力学。

[0099] 在实施方案中,方法包括通过给予需要其的患者包括约0.01mg-约400mg本公开化合物的药用组合物来治疗精神障碍,例如抑郁障碍。在实施方案中,剂量可例如在约0.01-400mg、0.01-300mg、0.01-250mg、0.01-200mg、0.01-150mg、0.01-100mg、0.01-75mg、0.01-50mg、0.01-25mg、0.01-20mg、0.01-15mg、0.01-10mg、0.01-5mg、0.01-1mg、0.01-0.5mg、0.01-0.01、0.1-400mg、0.1-300mg、0.1-250mg、0.1-200mg、0.1-150mg、0.1-100mg、0.1-75mg、0.1-50mg、0.1-25mg、0.1-20mg、0.10-15mg、0.1-10mg、0.1-5mg、0.1-1mg、10-400mg、10-300mg、10-250mg、10-200mg、10-150mg、10-100mg、10-50mg、10-25mg、10-15mg、20-400mg、20-300mg、20-250mg、20-200mg、20-150mg、20-100mg、20-50mg、50-400mg、50-300mg、50-250mg、50-200mg、50-150mg、50-100mg、100-400mg、100-300mg、100-250mg、100-200mg的范围内,实例为例如约0.01mg、0.025mg、0.05mg、0.1mg、0.15mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、

1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、3.5mg、4.0mg、4.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg和400mg的剂量。

[0100] 在具体实施方案中,剂量可包括在约例如1mg-50mg、1mg-40mg、1mg-30mg、1mg-20mg、1mg-15mg、1mg-10mg、0.1mg-10mg、0.1-5mg或0.1-1mg范围内的本公开化合物或其药理学上可接受的盐的量,剂量的具体实例为0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.5mg、1.0mg、1.75mg、2mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.5mg、3.75mg、4mg、4.5mg、4.75mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、10mg、11mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、27.5mg、30mg、35mg、40mg、45mg和50mg的剂量。

[0101] 一般地,将本公开的化合物或其药理学上可接受的盐的剂量给予需要其的患者每天一次、两次、三次或四次,每隔一天,每三天,每周两次,每周一次,每月两次或每月一次。在实施方案中,剂量为约例如0.1-400mg/天、0.1-300mg/天、0.1-250mg/天、0.1-200mg/天、0.1-100mg/天、0.1-50mg/天或0.1-25mg/天,例如300mg/天、250mg/天、200mg/天、150mg/天、100mg/天、75mg/天、50mg/天、25mg/天、20mg/天、10mg/天、5mg/天、2.5mg/天、1mg/天、0.5mg/天、0.25mg/天或0.1mg/天。在实施方案中,上述实例剂量范围可在长于一天的间隔内递送,例如0.1-400mg/周。

[0102] 在实施方案中,用于肠胃外或吸入(例如喷雾剂或雾剂)给予本公开化合物或其药理学上可接受的盐的药用组合物具有约0.005mg/mL-约500mg/mL的浓度。在实施方案中,组合物以例如约5mg/mL-约500mg/mL、约5mg/mL-约100mg/mL、约5mg/mL-约50mg/mL、约1mg/mL-约100mg/mL、约1mg/mL-约50mg/mL、约0.1mg/mL-约25mg/mL、约0.1mg/mL-约10mg/mL、约0.05mg/mL-约10mg/mL、约0.05mg/mL-约5mg/mL、约0.05mg/mL-约1mg/mL、约0.005mg/mL-约1mg/mL、约0.005mg/mL-约0.25mg/mL或约0.005mg/mL-约0.1mg/mL的浓度包括本公开的化合物或其药理学上可接受的盐。

[0103] 在实施方案中,组合物以例如约0.05mg/mL-约500mg/mL、约0.05mg/mL-约100mg/mL、约0.05mg/mL-约50mg/mL、约0.05mg/mL-约25mg/mL、约0.05mg/mL-约10mg/mL、约0.05mg/mL-约5mg/mL、约0.005mg/mL-约1mg/mL、约0.005mg/mL-约0.25mg/mL、约0.005mg/mL-约0.05mg/mL或约0.005mg/mL-约0.025mg/mL的浓度包括本公开的化合物或其药理学上可接受的盐。在实施方案中,药用组合物被配制为约例如0.1mL、0.25mL、0.5mL、1mL、2mL、5mL、10mL、20mL、25mL、50mL、100mL、200mL、250mL或500mL的总体积。

[0104] 一般地,剂量可给予受试者每天一次、两次、三次或四次,每隔一天,每三天,每周两次,每周一次,每月两次,每月一次,每年三次,每年两次或每年一次。在实施方案中,本公开的化合物或其药理学上可接受的盐早上一次或晚上一次给予受试者。在实施方案中,本公开的化合物或其药理学上可接受的盐早上一次和晚上一次给予受试者。在实施方案中,本公开的化合物或其药理学上可接受的盐一天三次(例如在早餐、午餐和晚餐时)以例如0.5mg/给予(例如1.5mg/天)的剂量给予受试者。

[0105] 在实施方案中,本公开的化合物或其药理学上可接受的盐以0.5mg/天的剂量以一个或多个剂量给予受试者。在实施方案中,本公开的化合物或其药理学上可接受的盐以1mg/天的剂量以一个或多个剂量给予受试者。在实施方案中,本公开的化合物或其药理学上可接受的盐以2.5mg/天的剂量以一个或多个剂量给予受试者。在实施方案中,本公开的化合物或

其药学上可接受的盐以5mg/天的剂量以一个或多个剂量给予受试者。在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐以10mg/天的剂量以一个或多个剂量给予受试者。在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐以15mg/天的剂量以一个或多个剂量给予受试者。在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐以20mg/天的剂量以一个或多个剂量给予受试者。在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐以25mg/天的剂量以一个或多个剂量给予受试者。在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐以30mg/天的剂量以一个或多个剂量给予受试者。在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐以40mg/天的剂量以一个或多个剂量给予受试者。在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐以50mg/天的剂量以一个或多个剂量给予受试者。

[0106] 在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐的剂量为0.0005-5mg/kg、0.001-1mg/kg、0.01-1mg/kg或0.1-5mg/kg,每天一次、两次、三次或四次。例如,在实施方案中,剂量为0.0005mg/kg、0.001mg/kg、0.005mg/kg、0.01mg/kg、0.025mg/kg、0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.15mg/kg、0.2mg/kg、0.25mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg,每天一次、两次、三次或四次。在实施方案中,给予受试者总每天剂量0.01mg-500mg的本公开化合物或其药学上可接受的盐,每天一次、两次、三次或四次。在实施方案中,在24小时时间段内给予受试者的总量为例如0.01mg、0.025mg、0.05mg、0.075mg、0.1mg、0.125mg、0.15mg、0.175mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、50mg、60mg、75mg、100mg、150mg、200mg、300mg、400mg、500mg。在实施方案中,受试者可以低剂量开始并且剂量逐步增加。在实施方案中,受试者可以高剂量开始并且剂量降低。

[0107] 在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐在医疗保健提供者的监督下给予患者。

[0108] 在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐在专门递送神经活性治疗的诊所中于医疗保健提供者的监督下给予患者。

[0109] 在实施方案中,本公开的化合物在医疗保健提供者的监督下以预期于受试者中诱导迷幻体验的高剂量给予患者,所述剂量例如5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg或100mg。

[0110] 在实施方案中,定期进行在医疗保健提供者的监督下给予患者高剂量,以在患者中维持治疗效果,例如每三天、每周两次、每周一次、每月两次、每月一次、每年四次、每年三次、每年两次或每年一次。

[0111] 在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐由患者自己在家中或以其他方式远离医疗保健提供者的监督给予。

[0112] 在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐由患者自己在家中或以其他方式远离医疗保健提供者的监督以预期为亚感知的或诱导阈值精神活性效应的低剂量给予,所述剂量例如0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg或4mg。

[0113] 在实施方案中,定期进行由患者自己给予低剂量,以在患者中维持治疗效果,例如每天、每隔一天、每三天、每周两次、每周一次、每月两次或每月一次。

[0114] 在实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可例如经吸入或口服以规定的间隔给予。例如,在治疗期间,患者可以每例如1年、6个月、4个月、90天、60天、30天、14

天、7天、3天、24小时、12小时、8小时、6小时、5小时、4小时、3小时、2.5小时、2.25小时、2小时、1.75小时、1.5小时、1.25小时、1小时、0.75小时、0.5小时或0.25小时的间隔给予本公开的化合物。

[0115] 用于本公开的化合物或其药学上可接受的盐的合适剂型包括但不限于口服形式, 比如片剂、硬或软明胶胶囊剂、粉剂、颗粒剂和口服溶液剂、糖浆剂或混悬剂、锭剂, 以及舌下、口颊、气管内、眼内或鼻内形式, 适于吸入的形式, 局部形式, 经皮形式或肠胃外形式, 例如适于静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、肌内或皮下给予的形式。在实施方案中, 对于此种肠胃外给予, 药用组合可呈无菌水溶液的形式, 所述溶液可含有其他物质, 例如足够的盐或葡萄糖以使溶液与血液等渗。如果必要, 水溶液剂应适当地缓冲(优选地至3-9的pH)。在无菌条件下制备合适的肠胃外制剂可通过本领域技术人员众所周知的标准药用技术而容易地实现。

[0116] 本文中的药用组合物可提供立即释放、延迟释放、延长释放或修饰释放曲线。在实施方案中, 可组合具有不同药物释放曲线的药用组合物以产生两相或三相释放曲线。例如, 药用组合物可提供立即释放和延长释放曲线。在实施方案中, 药用组合物可提供延长释放和延迟释放曲线。此种组合物可作为脉冲式制剂, 多层片剂, 或含有片剂、珠粒、颗粒剂等的胶囊剂来提供。组合物可使用由被认为安全和有效的材料组成的药学上可接受的“载体”来制备。“载体”包括存在于药用制剂中的除一种或多种活性成分以外的所有组分。术语“载体”包括但不限于稀释剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、填充剂和包衣组合物。

[0117] 如本文使用的, 术语“药学上可接受的”是指这样的分子实体和组合物, 其“通常被认为安全的”, 例如当给予人类时其为生理上可耐受的并且一般不产生过敏或类似的不希望的反应。在实施方案中, 该术语是指这样的分子实体和组合物, 其由联邦或州政府的管理机构批准, 如接受FDA的市前审查和批准的联邦食品、药品和化妆品法(Federal Food, Drug and Cosmetic Act)的第204和409节下的GRAS名单或类似名单、美国药典或另一种普遍认可的药典, 用于动物, 并且更特别地用于人类。

[0118] 如本文使用的, 术语“药学上可接受的盐”包括酸加成盐、游离碱的加成盐, 其中化合物通过制备其酸或碱盐而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基比如胺的矿物或有机酸盐, 以及酸性残基比如羧酸的碱或有机盐。药学上可接受的盐包括例如由无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。此类常规无毒盐包括衍生于无机酸比如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸的那些; 以及由有机酸比如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、马来酸、甲苯磺酸、萘磺酸、甲磺酸、乙二磺酸和草酸制备的盐。本公开化合物的药学上可接受的盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物来合成。

[0119] 如本文使用的, 术语“大约”或“大致”意指在如本领域普通技术人员所确定的特定值的可接受误差范围内, 这将部分地取决于如何测量或测定该值, 即测量系统的限制。例如, “大约”可意指根据本领域的实践在3个或多于3个标准偏差内。或者, “大约”可意指给定值的至多20%的范围、至多10%的范围、至多5%的范围和/或至多1%的范围。或者, 特别是关于生物系统或过程, 该术语可意指在数值的一个数量级内, 例如在5倍内或2倍内。“大约”和“大致”在本文中可互换使用。

[0120] 在本公开的上下文中,术语“5-HT<sub>2A</sub>受体激动剂”预期意指激活5-HT<sub>2A</sub>受体的任何化合物或物质。激动剂可为部分或完全激动剂。

[0121] 在本公开的上下文中,术语“5-HT<sub>1A</sub>受体激动剂”预期意指激活5-HT<sub>1A</sub>受体的任何化合物或物质。激动剂可为部分或完全激动剂。

[0122] 药用组合物包括适合于口服、直肠、鼻、局部(包括经皮、口颊和舌下)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内和皮内)给予或经由植入物给予的那些。组合物可通过药学领域众所周知的任何方法来制备。

[0123] 此类方法包括将本公开中使用的化合物或其组合与任何助剂缔合的步骤。助剂,也被称为辅助成分,包括本领域中常规的那些,比如载体、填充剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂、抗氧化剂和湿润剂。此类助剂考虑预期形式和给予途径并与常规药用实践一致来适当地选择。

[0124] 适合于口服给予的药用组合物可作为离散的剂量单位,比如丸剂、片剂、糖衣丸剂或胶囊剂,或者作为粉剂或颗粒剂,或者作为溶液剂或混悬剂呈现。活性成分也可作为丹剂或糊剂呈现。组合物可进一步加工成栓剂或灌肠剂用于直肠给予。

[0125] 片剂可含有活性成分化合物和合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、矫味剂、流动诱导剂和融化剂。明胶胶囊剂可含有活性成分化合物和粉状载体,比如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。类似的稀释剂可被用于制造压缩片剂。压缩片剂可为糖包衣或薄膜包衣的,以掩盖任何不愉快的味道并保护片剂免受大气影响,或者可为肠溶包衣的,以在胃肠道中选择性崩解。例如,对于以片剂或胶囊剂的剂量单位形式口服给予,活性药物组分可与口服、无毒、药学上可接受的惰性载体组合,所述载体比如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇等。合适的粘合剂包括淀粉,明胶,天然糖比如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖,玉米甜味剂,天然和合成树胶比如阿拉伯胶、黄耆胶或海藻酸钠,羧甲基纤维素,聚乙二醇,蜡等等。用于这些剂型的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂非限制性地包括淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0126] 对于以液体剂型的口服给予,口服药物组分与任何口服、无毒、药学上可接受的惰性载体组合,所述载体比如乙醇、甘油、水等。合适的液体剂型的实例包括在水、药学上可接受的脂肪和油、醇或其他有机溶剂(包括酯类)中的溶液剂或混悬剂、乳剂、糖浆剂或酞剂、混悬剂、由非泡腾颗粒剂重构的溶液剂和/或混悬剂以及由泡腾颗粒剂重构的泡腾制剂。此类液体剂型可含有例如合适的溶剂、防腐剂、乳化剂、悬浮剂、稀释剂、甜味剂、增稠剂和融化剂。用于口服给予的液体剂型可含有着色和矫味剂,以提高患者接受度。

[0127] 对于肠胃外给予,合适的组合物包括水性和非水性无菌溶液剂。通常,水、合适的油、盐水、水性右旋糖(葡萄糖)和相关的糖溶液以及二醇类比如丙二醇或聚乙二醇为用于肠胃外溶液剂的合适载体。用于肠胃外给予的溶液剂优选地含有活性成分的水溶性盐、合适的稳定剂以及如果需要的话,含有缓冲物质。抗氧化剂比如单独或组合的亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸为合适的稳定剂。还使用柠檬酸及其盐和EDTA钠。另外,肠胃外溶液剂可含有防腐剂,比如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或丙酯和氯丁醇。组合物可在单位剂量或多剂量容器例如密封的小瓶和安瓿中呈现,并且可被储存于冷冻干燥(冻干)条件下,仅需在使用之前加入无菌液体载体例如水。对于经皮给予,可考虑例如凝胶剂、贴剂或喷雾剂。适



合于肺部给予例如通过鼻吸入的组合物或制剂包括细粉剂或雾剂,其可通过定量加压气雾剂、喷雾器或吹入器生成。肠胃外和静脉内形式还可包括矿物质和其他材料以使它们与所选的注射或递送系统的类型相容。

[0128] 在本公开方法中使用的化合物还可以脂质体递送系统的形式给予,所述形式比如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可形成自多种磷脂,比如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱。化合物可作为组织靶向乳剂的组分给予。

[0129] 在本公开方法中使用的化合物还可与作为可靶向药物载体或作为前药的可溶性聚合物偶联。此类聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺-苯酚或用棕榈酰残基取代的聚氧化乙烯-聚赖氨酸。此外,化合物可与一类可用于实现药物的受控释放的可生物降解聚合物偶联,所述聚合物例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 $\epsilon$ 己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0130] 本文中的药用组合物可提供立即释放、延迟释放、延长释放或修饰释放曲线。在一些实施方案中,可组合具有不同药物释放曲线的药用组合物以产生两相或三相释放曲线。例如,药用组合物可提供立即释放和延长释放曲线。在一些实施方案中,药用组合物可提供延长释放和延迟释放曲线。此种组合物可作为脉冲式制剂,多层片剂,或含有片剂、珠粒、颗粒剂等的胶囊剂来提供。

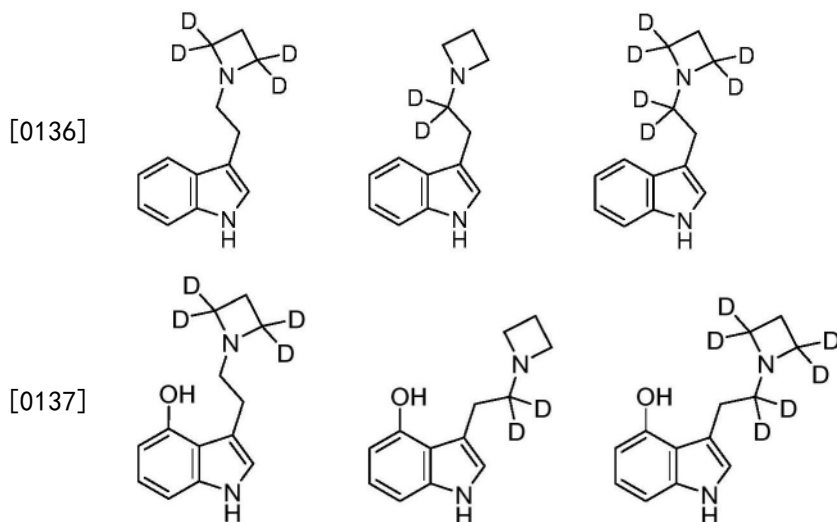
[0131] 本文中的药用组合物可通过本领域已知的技术,例如通过制备难以粉碎或溶解于水中的片剂而提供防滥用特征。

[0132] 本公开进一步包括如上文所述的药用组合物,与包装材料相组合,包括用于如上文所述的用途的组合物的使用说明。

[0133] 组合物的确切剂量和给予方案将必然地取决于待实现的治疗或营养效果的类型和大小,并且可取决于诸如特定化合物、配方、给予途径或待给予组合物的个体受试者的年龄和状况等因素而变化。

[0134] 在本公开方法中使用的化合物可以各种形式给予,包括本文详述的那些。用化合物治疗可为组合疗法或辅助疗法的组成部分,即需要该药物的受试者或患者被治疗或给予与一种或多种本发明化合物结合的另一种用于该疾病的药物。这种组合疗法可为依序疗法,其中首先用一种药物并然后用另一种来治疗患者,或者同时给予两种药物。取决于所采用的剂型,这些可通过相同途径或者通过两种或更多种不同给予途径独立地给予。

[0135] 在实施方案中,富含氘的氮杂环丁烷基色胺及其用途被考虑并且在本文所述方法和组合物的范围内。可根据本领域已知的合成程序合成地在任何位置掺入氘以代替氢(气)。例如,氘可经由质子-氘平衡交换掺入到具有可交换质子的各种位置,比如胺N-H。因此,可通过本领域已知的方法选择性或非选择性地掺入氘。示例性的富含氘的氮杂环丁烷基色胺包括:



[0138] 或其药学上可接受的盐,其中D代表富含氘的-H位点。

[0139] 在实施方案中,每个D代表富含氘的-H位点并且化合物的每个富含氘的-H位点处的氘水平为0.02%-100%。

[0140] 在实施方案中,每个D代表富含氘的-H位点并且化合物的每个富含氘的-H位点处的氘水平为50%-100%、70%-100%、90%-100%、95%-100%、96%-100%、97%-100%、98%-100%或99%-100%。

[0141] 色胺可为外消旋的和/或其光学活性异构体。在这方面,其中一些化合物可具有不对称碳原子,并且因此可作为外消旋混合物或作为单独的光学异构体(对映体)存在。含有手性中心的本文所述化合物包括该化合物的所有可能立体异构体,包括包含以下的组合物:两种对映体的外消旋混合物,两种对映体的非外消旋(scalemic)混合物,或包含单独的每种对映体、基本上不含另一种对映体的混合物。因此,例如,本文考虑这样的组合物,其包括基本上不含R对映体的化合物的S对映体,或基本上不含S对映体的R对映体。如果指定的化合物包括多于一个手性中心,则本公开的范围还包括包含非对映体间比例不同的混合物的组合物,以及包含一种或多种基本上不含一种或多种其他非对映体的非对映体的组合物。“基本上不含”意指组合物包含少于25%、15%、10%、8%、5%、3%或少于1%的(一种或多种)次要对映体或非对映体。

[0142] 用于合成、分离、制备和给予各种立体异构体的方法为本领域已知的。非对映体或顺式与反式异构体的分离可通过常规技术实现,比如通过该物质或其合适的盐或衍生物的立体异构混合物的分步结晶、色谱法或高效液相色谱(HPLC)。在适当情况下,也可从相应的光学纯中间体,或通过拆分,比如通过使用合适的手性支持物的相应外消旋体的HPLC,或通过由相应外消旋体与合适的光学活性酸或碱反应形成的非对映盐的分步结晶,来制备本公开化合物的单个对映体。

[0143] 本公开进一步提供包含本公开的化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。

[0144] 在本公开的上下文中,术语“烷基”应被理解是指含有所示碳原子数的直形、分支或可能情况下的环烃链,其中连接原子的所有键均为 $\sigma$ 键。

[0145] 在本公开的上下文中,术语“烯基”应被理解是指含有所示碳原子数的直形、分支或可能情况下的环烃链,其中介于该链的两个碳之间的至少一个键为双( $\pi$ )键。

[0146] 在本公开的上下文中,术语“炔基”应被理解是指含有所示碳原子数的直形、分

支或可能情况下的环烃链,其中连接该链的两个碳原子的至少一个键为三键。

[0147] 在本公开的上下文中,术语“卤代烷基”应被理解是指含有所示碳原子数的直形、分支或可能情况下的环烃链,其中连接原子的所有键均为 $\sigma$ 键,并且链上的至少一个氢原子由选自F、Cl、Br、I的卤素原子替代。

[0148] 在本公开的上下文中,术语“杂烷基”应被理解是指含有所示碳原子数的直形、分支或可能情况下的环烃链,其中链由至少一个杂原子(选自O、N、S)中断或终止,并且连接原子的所有键均为 $\sigma$ 键。

[0149] 在本公开的上下文中,术语“杂烯基”应被理解是指含有所示碳原子数的直形、分支或可能情况下的环烃链,其中链由至少一个杂原子(选自O、N、S)中断或终止,并且介于该链的两个碳之间的至少一个键为双( $\pi$ )键。

[0150] 在本公开的上下文中,术语“杂炔基”应被理解是指含有所示碳原子数的直形、分支或可能情况下的环烃链,其中链由至少一个杂原子(选自O、N、S)中断或终止,并且连接该链的两个碳原子的至少一个键为三键。

[0151] 本公开还预期包括本文公开的化合物上存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。通过一般实例而非限制,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 。

[0152] 将注意到,在整个本申请中,当在没有进一步符号的情况下使用时,结构中碳的任何符号预期代表碳的所有同位素,比如 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ 。此外,含有 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ 的任何化合物可具体地具有本文公开的任何化合物的结构。

[0153] 还将注意到,在整个本申请中,当在没有进一步符号的情况下使用时,结构中氢的任何符号预期代表氢的所有同位素,比如 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 或 $^3\text{H}$ 。此外,含有 $^2\text{H}$ 或 $^3\text{H}$ 的任何化合物可具体地具有本文公开的任何化合物的结构。

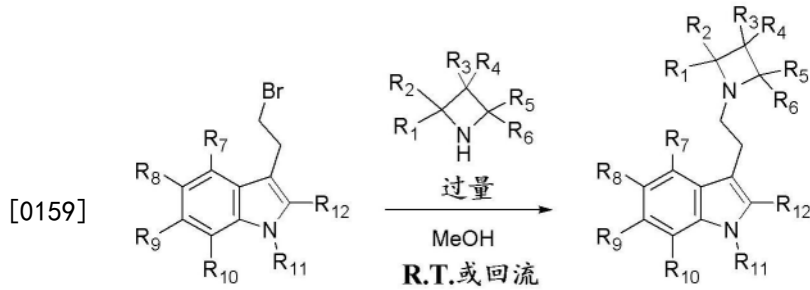
[0154] 同位素标记的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术,使用适当的同位素标记试剂代替所采用的非标记试剂来制备。

[0155] 本文公开的每个实施方案均被考虑为适用于其他公开的实施方案中的每一个。因此,公开描述的各种元素的所有组合均处于本公开的范围之内。

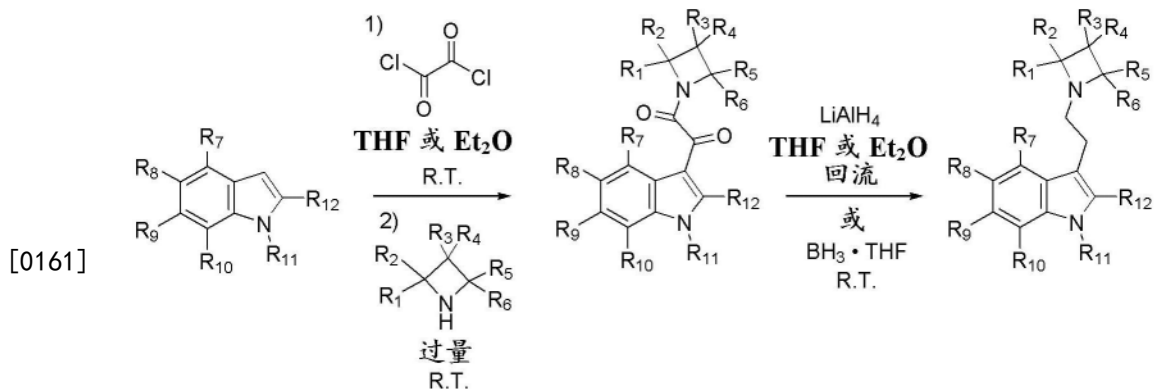
[0156] 化合物的通法合成

[0157] 本公开的化合物可通过有机合成中众所周知且本领域普通技能的专业人员熟悉的技术制备。例如,化合物可通过方案1-4和随后的具体实施例中所示的合成转化制备。然而,这些可能不是合成或获得期望的化合物的唯一手段。

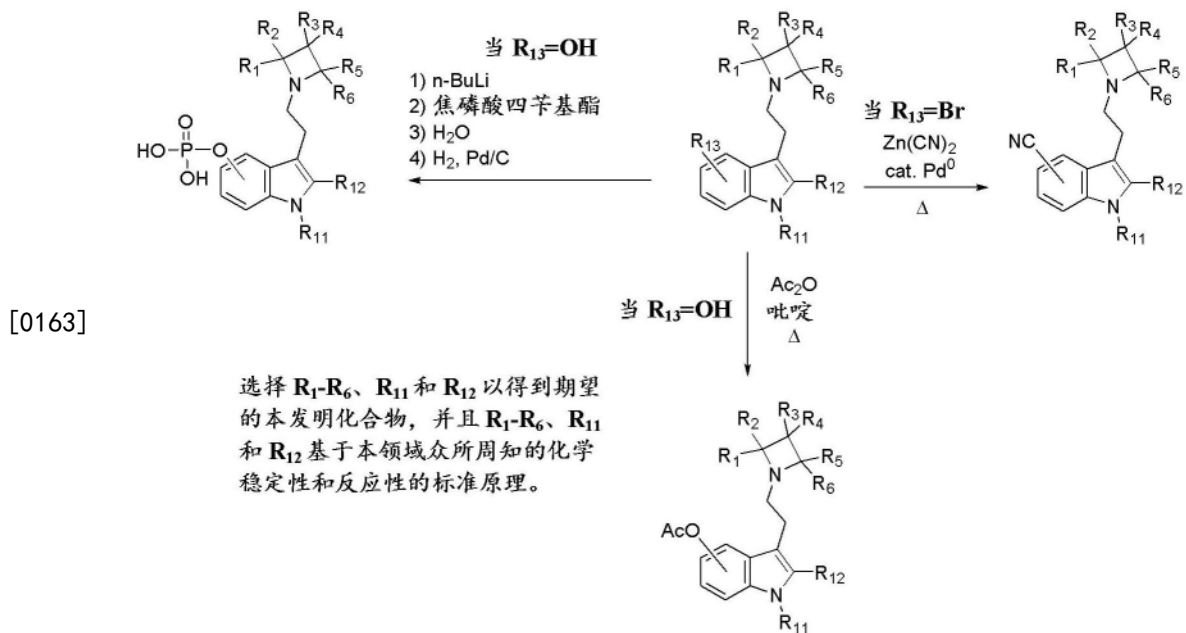
[0158] 方案1.用于通过烷基化合成氮杂环丁烷基色胺的通法。



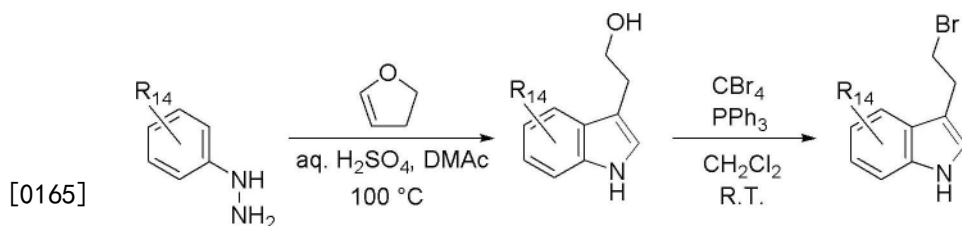
[0160] 方案2. 用于通过酰化然后还原所得2-氧代乙酰胺(glyoxalyamide)合成氮杂环丁烷基色胺的通法。



[0162] 方案3. 氮杂环丁烷基色胺的实例后期转化以提供另外的类似物。



[0164] 方案4. 3-(2-溴乙基)吲哚中间体的实例制备。



选择  $R_{14}$  以得到期望的本发明化合物，并且  $R_{14}$  基于本领域众所周知的化学稳定性和反应性的标准原理。

[0166] 实施例1. 化合物1的制备



[0168] 步骤1: 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙-1-酮的制备。

[0169] 在  $N_2$  下于  $0^\circ C$  下向氮杂环丁烷盐酸盐 (5.61g, 59.94mmol, 1.5eq) 和三乙胺 (12.13g, 119.87mmol, 16.68mL, 3eq) 在 DCM (70mL) 中的混合物中一次性加入 2-(1H-吲哚-3-基)乙酸 (7g, 39.96mmol, 1eq)。在  $N_2$  下于  $0^\circ C$  下向溶液中一次性加入 HATU (22.79g, 59.94mmol, 1.5eq) 并使得混合物升温至  $20^\circ C$  且搅拌 2h。完成后，将反应混合物在  $20^\circ C$  下通过加入水性  $NH_4Cl$  (50mL) 淬灭，并然后用 DCM (50mL x3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL x 3) 洗涤，经  $Na_2SO_4$  干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残余物。将残余物通过制备型 HPLC (柱 = Phenomenex C18 (250\*100mm, 10 $\mu$ m); 流动相 = 水 ( $NH_4HCO_3$ ) - ACN, B% = 15% - 50%; 20min 运行时间) 纯化，以提供为白色固体的 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙-1-酮 (3g, 14.00mmol, 35% 产率)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.85 (br s, 1H), 7.49 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (t,  $J=7.6$ Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 4.11 (t,  $J=7.6$ Hz, 2H), 3.79 (t,  $J=7.6$ Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.11 (quin,  $J=7.6$ Hz, 2H)。

[0170] 步骤2: 3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚富马酸酯(1)的制备。

[0171] 使 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙-1-酮 (1g, 4.67mmol, 1eq) 在 THF (50mL) 中的溶液中冷却至  $0^\circ C$ 。然后加入 LAH (265.68mg, 7.00mmol, 1.5eq) 并使混合物升温至  $20^\circ C$  且搅拌 2h。完成后，使混合物冷却至  $0^\circ C$ ，用  $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$  淬灭反应直至冒泡停止，并且过滤并浓缩该混合物。将残余物通过制备型 HPLC (柱 = Waters Xbridge C18 (150\*50mm, 10 $\mu$ m); 流动相 = 水 ( $NH_4HCO_3$ ) - ACN, B% = 1% - 40%; 10min 运行时间) 纯化，提供 3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚在水 (800mL) 和 MeCN (50mL) 的混合物中的溶液。在  $N_2$  下于  $20^\circ C$  下向该溶液中一次性加入富马酸 (231.82mg, 2.00mmol) 在 MeCN (2mL) 中的溶液。然后将溶液冻干，以提供为棕色固体的 3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚富马酸酯(1) (550mg, 1.90mmol, 41% 产率, 1:富马酸盐 = 1:0.77)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.86 (br s, 1H), 7.53 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 7.07 (dt,  $J=1.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (dt,  $J=1.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1.54H = 富马酸盐, 0.77mol eq), 3.46 (t,

$J=7.6\text{Hz}$ , 4H), 2.93-2.86(m, 2H), 2.78-2.71(m, 2H), 2.15-2.04(m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 168.56, 136.68, 135.77, 127.48, 123.32, 121.41, 118.72, 111.88, 111.54, 58.16, 54.27, 22.38, 17.21; LCMS ( $R_T=1.334\text{min}$ , MS calc.: 200.13,  $[\text{M}+\text{H}]^+=201.1$ ); qNMR = 89%。

[0172] 化合物1的后处理和纯化的不成功方法:

[0173] 后处理LAH还原和纯化所得产物1的多种备选方法导致部分或全部分解并且未提供纯产物。这些不成功的后处理/纯化方法概述如下。

[0174] 方法1:

[0175] 后处理: 完成后, 将 $\text{H}_2\text{O}$ 和30%水性NaOH加入到混合物中, 并且过滤并浓缩混合物。

[0176] 纯化: 将残余物通过制备型HPLC (柱=Waters Xbridge BEH C18 (100\*25mm, 5 $\mu\text{m}$ ); 流动相=水( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN, B%=2%-40%; 10min运行时间) 纯化。冻干洗脱液之后,  $^1\text{H}$  NMR显示产物不纯。

[0177] 方法2:

[0178] 后处理: 完成后, 使混合物冷却至 $0^\circ\text{C}$ , 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 淬灭反应, 并且过滤并浓缩混合物。

[0179] 纯化: 将残余物通过制备型HPLC (HCl) (柱=Phenomenex luna C18 (80\*40mm, 3 $\mu\text{m}$ ); 流动相=水(HCl)-ACN, B%=1%-25%; 7min运行时间) 纯化。冻干洗脱液之后, LCMS和 $^1\text{H}$  NMR显示产物不纯。

[0180] 方法3:

[0181] 后处理: 与方法2相同。

[0182] 纯化: 将残余物通过制备型HPLC (柱=Phenomenex luna C18 (250\*70mm, 15 $\mu\text{m}$ ); 流动相=水(FA)-ACN, B%=1%-30%; 20min运行时间) 纯化。冻干洗脱液之后, LCMS和 $^1\text{H}$  NMR显示产物不纯。

[0183] 方法4:

[0184] 后处理: 与方法2相同。

[0185] 纯化: 将残余物通过制备型HPLC (柱=Phenomenex C18 (250\*50mm, 10 $\mu\text{m}$ ); 流动相=水( $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN, B%=3%-33%; 20min运行时间)。冻干洗脱液之后, 用MTBE研磨残余物并去除上清液, 但剩余固体的LCMS和 $^1\text{H}$  NMR显示产物不纯。

[0186] 方法5:

[0187] 后处理: 与方法2相同。

[0188] 纯化: 将残余物通过制备型TLC (DCM/MeOH=5:1) 和柱色谱法 (DCM/MeOH=100/1-1:1) 纯化。但LCMS显示产物仍然不纯。

[0189] 方法6:

[0190] 后处理: 与方法2相同。

[0191] 纯化: 将残余物通过制备型HPLC (柱=Phenomenex C18 (250\*50mm, 10 $\mu\text{m}$ ); 流动相=水(0.05%氢氧化铵)-ACN, B%=5%-40%; 20min运行时间) 纯化。冻干洗脱液之后, 产物不纯。然后加入在 $\text{H}_2\text{O}$ 和ACN混合物中的富马酸( $\sim 0.5\text{eq}$ ), 将混合物再次冻干, 并且用乙醚研磨残余物且去除上清液。然而, LCMS和 $^1\text{H}$  NMR显示产物仍然不纯。

[0192] 实施例2. 化合物2的制备



[0194] 步骤1:3-(2-氯-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-4-基乙酸酯的制备。向在0°C下的1H-吡咯-4-基乙酸酯(25g,142.71mmol,1eq)在THF(250mL)中的溶液中加入(COCl)<sub>2</sub>(27.17g,214.06mmol,18.74mL,1.5eq)。然后使得混合物升温至20°C并搅拌12h。完成后,浓缩反应混合物,以提供为黄色固体的3-(2-氯-2-氧代-乙酰基)-1H-吡咯-4-基乙酸酯(37.91g,142.71mmol,100%产率)。

[0195] 步骤2:3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-4-基乙酸酯。向氮杂环丁烷盐酸盐(19.22g,205.48mmol,1.5eq)在DCM(100mL)中的溶液中加入DIPEA(70.82g,547.94mmol,95.44mL,4eq)并将混合物在20°C下搅拌30min。此时,使混合物冷却至0°C,加入在THF(100mL)中的3-(2-氯-2-氧代-乙酰基)-1H-吡咯-4-基乙酸酯(36.39g,136.99mmol,1eq),并使得混合物升温至20°C且搅拌3h。完成后,加入水性NH<sub>4</sub>Cl(100mL)并搅拌混合物5min。将水相用DCM(50mL x 3)萃取并且将合并的有机相用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,石油醚/乙酸乙酯=15/1-0/1)纯化,以提供为黄色固体的3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-4-基乙酸酯(26g,90.82mmol,66%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.47(br s,1H),8.42(s,1H),7.48-7.39(m,1H),7.28(t,J=7.9Hz,1H),6.90(d,J=7.3Hz,1H),4.16(t,J=7.7Hz,2H),4.04(t,J=7.8Hz,2H),2.34(s,3H),2.27(pentet,J=7.8Hz,2H)。

[0196] 步骤3:3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吡咯-4-醇(2)的制备。在0°C下向3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-4-基乙酸酯(4g,13.97mmol,1eq)在THF(150mL)中的溶液中加入LAH(5.30g,139.72mmol,10eq)。然后将混合物在70°C下加热7h。完成后,使混合物冷却至0°C,用H<sub>2</sub>O(5.3mL)淬灭,并且将混合物过滤且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,DCM/MeOH=10/1-0/1)纯化,以得到为浅黄色固体的3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吡咯-4-醇(2)(1.1g,5.09mmol,36%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.11(br s,1H),10.57(br s,1H),6.89(d,J=2.4Hz,1H),6.84-6.70(m,2H),6.28(dd,J=0.8,7.2Hz,1H),3.19(t,J=7.2Hz,4H),2.77-2.61(m,4H),2.06-1.93(m,2H);<sup>13</sup>C NMR(101MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ152.37,139.27,122.33,121.70,117.36,113.05,104.11,103.13,61.83,54.93,25.13,17.46;LCMS(R<sub>T</sub>=2.021min,MS calc.:216.13,[M+H]<sup>+</sup>=217.1);qNMR=93%。

[0197] 注释:产物2不稳定并应冷冻储存,避光,且在惰性气体下保存。如果储存适当,稳定性已通过qNMR证实为至少1个月。

[0198] 3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吡咯-4-醇富马酸酯(2富马酸酯)的制备。在N<sub>2</sub>下于20°C下向3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吡咯-4-醇(2,100mg,462.37μmol,1eq)在MeCN(5mL)中的溶液中一次性加入富马酸(37.57mg,323.66μmol,0.7eq)在H<sub>2</sub>O(20mL)和MeCN(2mL)中的溶液并将混合物冻干,以提供为黄色固体的3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吡咯-4-醇富马酸酯(2富马酸酯)(125mg,2:富马酸盐=1:0.65)。<sup>1</sup>H NMR

(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.69 (s, 1H), 6.94 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 6.86-6.72 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.33 (dd,  $J=0.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.69 (t,  $J=7.6$ Hz, 4H), 3.10 (br d,  $J=7.6$ Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.19 (br t,  $J=7.6$ Hz, 2H); qNMR=86%。

[0199] 化合物2的后处理和纯化的不成功方法:

[0200] 后处理LAH还原和纯化所得产物2的多种备选方法导致部分或全部分解并且未提供纯产物。这些不成功的后处理/纯化方法概述如下。

[0201] 方法1:

[0202] 后处理:完成后,将 $H_2O$ 和30%水性NaOH加入到混合物中,并且过滤并浓缩所得浆状物。

[0203] 纯化:将残余物通过制备型HPLC(=Welch Xtimate C18(250\*70mm, 10 $\mu$ m);流动相=水( $NH_4HCO_3$ )-ACN, B%=5%-35%;20min运行时间)纯化。冻干洗脱液之后,LCMS和 $^1H$  NMR似乎显示所得产物为纯的,但qNMR表明仅62%的测定,表明存在通过LCMS或NMR不可见的聚合物或不溶性杂质。

[0204] 方法2:

[0205] 后处理:完成后,将 $H_2O$ 和30%水性NaOH加入到混合物中,过滤所得浆状物,将富马酸( $\sim 0.5-1$ eq)加入到滤液中,并浓缩滤液。

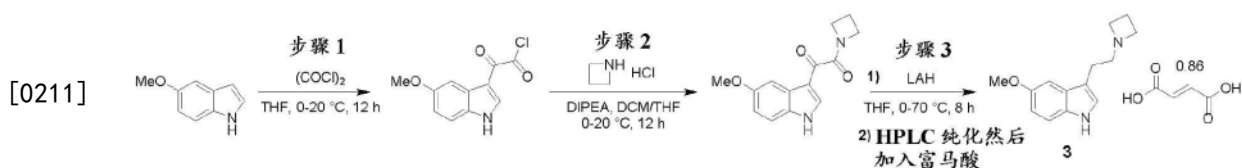
[0206] 纯化:将残余物然后通过制备型HPLC(柱=Waters Xbridge Prep OBD C18(150\*40mm\*10 $\mu$ m);流动相=水-ACN, B%=0%-30%;20min运行时间)纯化,但产物在该纯化尝试期间分解。

[0207] 方法3:

[0208] 后处理:与方法1相同。

[0209] 纯化:将残余物通过制备型HPLC(柱=Welch Xtimate C18(250\*70mm, 10 $\mu$ m);流动相=水( $NH_4HCO_3$ )-ACN, B%=5%-35%, 20min)纯化,提供在 $H_2O$ 和 $CH_3CN$ 溶液中的产物。向该溶液中加入富马酸( $\sim 0.5-1$ eq)在 $H_2O$ 中的溶液,并将混合物冻干以提供产物,其通过LCMS和 $^1H$  NMR显示为纯的,但鉴于方法1的结果不佳,没有进行qNMR来证实。

[0210] 实施例3. 化合物3的制备



[0212] 步骤1: 2-(5-甲氧基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰氯的制备。

[0213] 向在0 $^{\circ}C$ 下的5-甲氧基-1H-吡咯(5g, 33.97mmol, 1eq)在THF(50mL)中的溶液中滴加 $(COCl)_2$ (6.47g, 50.96mmol, 4.46mL, 1.5eq)。然后使得混合物升温至20 $^{\circ}C$ 并搅拌12h。TLC(PE:EA=3:1,  $R_f$ 产物=0.1)显示反应运转良好。浓缩混合物,以得到为棕色固体的粗品2-(5-甲氧基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰氯(8g),其无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[0214] 步骤2: 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡咯-3-基)乙-1,2-二酮的制备。

[0215] 向氮杂环丁烷盐酸盐(4.72g, 50.50mmol, 1.5eq)在DCM(50mL)中的溶液中加入DIPEA(17.40g, 134.66mmol, 23.46mL, 4eq)并且将混合物在20 $^{\circ}C$ 下搅拌0.5h。此时,使溶液冷却至0 $^{\circ}C$ ,加入在THF(100mL)中的2-(5-甲氧基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰氯(8g,



33.66mmol, 1eq), 并使得混合物升温至20℃且搅拌12h。TLC (PE:EA=0:1, R<sub>f</sub>产物=0.26) 显示反应完成。将反应混合物通过在20℃下加入饱和水性NH<sub>4</sub>Cl (10mL) 淬灭, 并然后用DCM (10mL\*3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL\*3) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。将粗产物通过在20℃下从PE (50mL) 和DCM (20mL) 中重结晶来纯化, 以提供为白色固体的1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙-1,2-二酮 (4.2g, 16.26mmol, 经两步48%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.13 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.42 (br d, J=8.7Hz, 1H), 6.88 (br d, J=7.8Hz, 1H), 4.33 (br t, J=7.3Hz, 2H), 4.05 (br t, J=7.4Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.38-2.19 (m, 2H); LCMS (R<sub>T</sub>=1.226min, MS calc.: 258.10, [M+H]<sup>+</sup>=259.1);

[0216] 步骤3: 3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶富马酸盐(3)的制备。

[0217] 在0℃下向1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙-1,2-二酮 (1g, 3.87mmol, 1eq) 在THF (50mL) 中的溶液中加入LAH (440.86mg, 11.62mmol, 3eq)。将混合物然后在70℃下加热8h。完成后, 使混合物冷却至0℃, 加入Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O直到冒泡停止, 并且过滤并浓缩混合物。将残余物通过制备型HPLC (柱=Waters Xbridge Prep OBD C18 (150\*40mm, 10μm); 流动相=水(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN, B%=5%-35%, 8min运行时间) 纯化, 以提供3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶在H<sub>2</sub>O (400mL) 和MeCN (100mL) 的混合物中的溶液。在N<sub>2</sub>下于20℃下向该溶液中一次性加入富马酸 (~1eq) 在MeCN (2mL) 中的溶液。将混合物在20℃下搅拌20min并然后冻干, 以提供为黄色固体的3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶富马酸盐(3) (300mg, 0.91mmol, 24%产率, 3:富马酸盐=1:0.86), 通过LCMS (ET47030-21-P1A1, R<sub>T</sub>=1.543min, M+H=231.1) 检查, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.71 (br s, 1H), 7.22 (d, J=8.70Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.03Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.27Hz, 1H), 6.71 (dd, J=8.70, 2.38Hz, 1H), 6.48 (s, 1.71H=富马酸盐, 0.86mol eq), 3.76 (s, 3H), 3.53 (t, J=7.45Hz, 4H), 2.89-2.99 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.12 (pent, J=7.51Hz, 2H); LCMS (R<sub>T</sub>=1.543min, MS calc.: 230.14, [M+H]<sup>+</sup>=231.1)。

[0218] 化合物3的后处理和纯化的不成功方法:

[0219] 后处理LAH还原和纯化所得产物3的多种备选方法导致部分或全部分解并且未提供纯产物。这些不成功的后处理/纯化方法概述如下。

[0220] 方法1:

[0221] 后处理: 完成后, 将H<sub>2</sub>O和30%水性NaOH加入到混合物中, 并且过滤并浓缩所得浆状物。

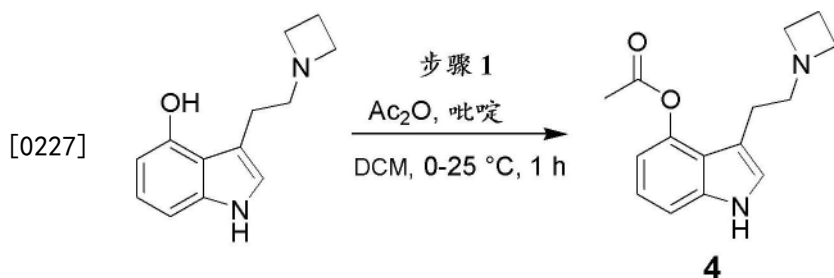
[0222] 纯化: 将残余物通过制备型HPLC (柱=Waters Xbridge Prep OBD C18 (150\*40mm, 10μm); 流动相=水(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN, B%=1%-25%; 8min运行时间)。冻干洗脱液之后, <sup>1</sup>H NMR显示产物不纯。

[0223] 方法2:

[0224] 后处理: 与方法1相同。

[0225] 纯化: 将残余物通过制备型HPLC (柱=Phenomenex C18 (75\*30mm, 3μm); 流动相=水(NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN, B%=1%-30%; 8min运行时间) 纯化。冻干洗脱液之后, <sup>1</sup>H NMR显示产物不纯。

[0226] 实施例4. 化合物4的制备



[0228] 步骤1: 3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-基乙酸酯(4)的制备。

[0229] 使3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-醇(2, 50mg, 231.18 $\mu$ mol, 1eq)和吡啶(23.77mg, 300.54 $\mu$ mol, 24.26 $\mu$ L, 1.3eq)在DCM(1mL)中的混合物冷却至0 $^{\circ}$ C。然后在0 $^{\circ}$ C下滴加乙酸酐(25.96mg, 254.30 $\mu$ mol, 23.82 $\mu$ L, 1.1eq)并且将所得混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌1h。此时, 去除溶剂并且将残余物通过制备型HPLC(柱=Waters Xbridge BEH C18(100\*30mm, 10 $\mu$ m); 流动相=水(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN, B%=5%-40%; 10min运行时间)纯化, 以提供为白色固体的3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-基乙酸酯(4)(20mg, 33%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 11.01(br s, 1H), 7.22(d, J=8.0Hz, 1H), 7.11(d, J=1.6Hz, 1H), 7.02(t, J=8.0Hz, 1H), 6.64(d, J=7.6Hz, 1H), 3.09(t, J=6.8Hz, 4H), 2.57-2.54(m, 4H), 2.32(s, 3H), 1.96-1.90(m, 2H); LCMS(R<sub>T</sub>=0.983min, MS calc.: 258.14, [M+H]<sup>+</sup>=259.1)。

[0230] 注释: 产物4易于水解, 并且在通过用水性流动相的LCMS和HPLC分析期间观察到水解。

[0231] 实施例5. 人肝微粒体的代谢稳定性

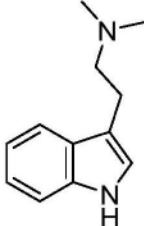
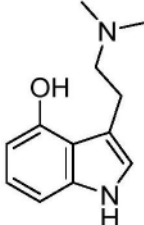
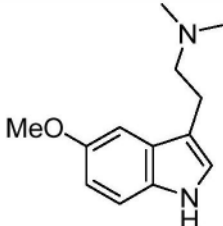
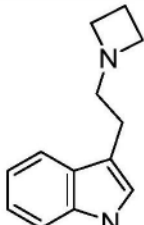
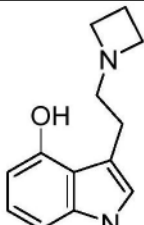
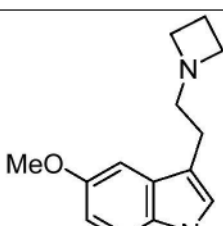
[0232] 测试了所公开的化合物在人肝微粒体(HLM)中的稳定性, 结果概述于表1中。氮杂环丁烷基化合物1、2和3分别比其二甲基对应体N,N-二甲基色胺(DMT)、裸头草辛和5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5-MeO-DMT)表现出更高的代谢稳定性。因此, 预计氮杂环丁烷基化合物比其二甲基对应体具有更高的口服生物利用度。

[0233] 受试化合物. 如上所述制备化合物1、2和3。所有其他化合物为市售获得的。

[0234] HLM稳定性. 使用来自成年男性和女性供体(Corning 452117)的汇集HLM。在多孔板中进行微粒体温育。肝微粒体温育培养基由PBS(100mM, pH 7.4)、MgCl<sub>2</sub>(1mM)和NADPH(1mM)组成, 每mL具有0.50mg肝微粒体蛋白。通过用PBS替代NADPH辅因子系统进行对照温育。将受试化合物(1 $\mu$ M, 最终溶剂浓度1.0%)与微粒体在37 $^{\circ}$ C下伴随持续振摇而温育。分析了60分钟内的六个时间点, 每个时间点抽取60 $\mu$ L等分试样的反应混合物。将反应等分试样通过加入180 $\mu$ L含有200ng/mL甲苯磺丁脲和200ng/mL拉贝洛尔作为内标物(IS)的冷(4 $^{\circ}$ C)乙腈来停止, 然后振摇10分钟, 并然后通过4 $^{\circ}$ C下以4,000rpm离心20分钟而使蛋白沉淀。将上清液样品(80 $\mu$ L)用水(240 $\mu$ L)稀释, 并使用符合目的的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法分析剩余的母体化合物。

[0235] 数据分析. 使用线性回归分析, 在ln(AUC)相对于时间的曲线图中确定消除常数(k<sub>el</sub>)、半衰期(t<sub>1/2</sub>)和固有清除率(CL<sub>int</sub>)。

[0236] 表1. 在存在HLM的情况下化合物的固有清除率(CL<sub>int</sub>)和半衰期(t<sub>1/2</sub>)。

化合物	结构	$Cl_{int}$ ( $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ )	$t_{1/2}$ (min)
DMT		198.6	7.0
裸头草辛		12.6	109.7
[0237] 5-MeO-DMT		101.9	13.6
1		12.4	111.8
2		<9.6	>145
[0238] 3		<9.6	>145

[0239] 实施例6. 在存在单胺氧化酶的情况下的稳定性

[0240] 测试了所公开的化合物在人肝线粒体制剂中于存在单胺氧化酶A和B (MAO-A和MAO-B)的情况下的稳定性,结果概述于表2中。氮杂环丁烷基化合物1和3分别比其二甲基对

应体N,N-二甲基色胺 (DMT) 和5-甲氧基-N,N-二甲基色胺 (5-MeO-DMT) 表现出更高的稳定性。因此,与其二甲基对应体相比较,预计氮杂环丁烷基化合物会经历降低的脑代谢。氮杂环丁烷基化合物2表现出与其二甲基对应体裸头草辛相似的稳定性,后者在该制剂中已经稳定。

[0241] 受试化合物.如上所述制备化合物1、2和3。所有其他化合物为市售获得的。

[0242] 肝线粒体温育.使用人肝线粒体 (Xenotech H0610.M)。在多孔板中进行线粒体温育。肝线粒体温育培养基由PBS (100mM, pH 7.4) 组成,每mL具有0.30mg肝线粒体蛋白。受试化合物 (1 $\mu$ M, 最终溶剂浓度1.0%) 与肝线粒体蛋白在37 $^{\circ}$ C下伴随持续振摇而温育 (总反应体积100 $\mu$ L/孔)。分析了60分钟内的六个时间点。在每个时间点,将反应通过加入300 $\mu$ L含有200ng/mL甲苯磺丁脲和200ng/mL拉贝洛尔作为内标物 (IS) 的冷 (4 $^{\circ}$ C) 乙腈来停止,然后振摇10分钟,并然后通过以4,000rpm离心20分钟而使蛋白沉淀。将上清液样品 (100 $\mu$ L) 用水中的5%三氯乙酸 (300 $\mu$ L) 稀释,并使用符合目的的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法分析剩余的母体化合物。

[0243] 数据分析.使用线性回归分析,在 $\ln$  (AUC) 相对于时间的曲线图中确定消除常数 ( $k_{el}$ )、半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 和固有清除率 ( $CL_{int}$ )。

[0244] 表2.在存在单胺氧化酶 (人线粒体制剂) 的情况下化合物的固有清除率 ( $CL_{int}$ )、半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 和剩余百分比。

化合物	$t_{1/2}$ (min)	$CL_{int(MAO)}$ ( $\mu$ L/min/mg)	剩余百分比 (t = 60 min)
DMT	17.1	134.9	8.9%
裸头草辛	>145	<15.9	112.1%
[0245] 5-MeO-DMT	52.9	43.6	47.1%
1	>145	<16.0	85.20%
2	>145	<16.0	88.00%
3	>145	<16.0	106.00%

[0246] 实施例7.小鼠脑匀浆中的稳定性

[0247] 测试了所公开的化合物在小鼠脑匀浆中的稳定性 (表3)。氮杂环丁烷基化合物1、2和3在实验条件下均表现出良好稳定性并且比N,N-二甲基色胺 (DMT) 稳定得多。

[0248] 受试化合物.如上所述制备化合物1、2和3。所有其他化合物为市售获得的。

[0249] 脑匀浆稳定性.紧接在使用之前于37 $^{\circ}$ C下的水浴中解冻冷冻小鼠脑匀浆 (汇集自雄性CD-1小鼠, BioreclamationIVT, MSE00BRAINMZA)。阳性对照和受试化合物 (在温育培养基中的最终浓度 = 受试化合物为1 $\mu$ M和对照为2 $\mu$ M, 均含有2%DMSO) 在37 $^{\circ}$ C下于100 $\mu$ L总反应体积的小鼠脑匀浆中,对每个时间点 (0、10、30、60和120min) 一式两份进行温育。在每个温育期结束时,将反应立即用400 $\mu$ L含有内标物 (200ng/mL甲苯磺丁脲 (tolbutamine) 和200ng/mL拉贝洛尔) 的乙腈淬灭并彻底混合。然后将板密封,振摇20min,并在4,000rpm和4 $^{\circ}$ C下离心20min。将50 $\mu$ L每种上清液的等分试样稀释到100 $\mu$ L水中,并然后将混合物再次振

摇10min。将所得混合物使用符合目的的LC-MS/MS方法分析剩余的母体化合物。

[0250] 表3. 化合物在小鼠脑匀浆中的稳定性。

化合物	剩余的%化合物 (120 min 之后)	t <sub>1/2</sub> (min)
DMT	0.0	6.4
裸头草辛	97.6	>289.1
5-MeO-DMT	91.2	>289.1
1	111.3	>289.1
2	74.2	>289.1
3	103.1	>289.1

[0252] 实施例8. 大鼠脑匀浆中的稳定性

[0253] 测试了所公开的化合物在大鼠脑匀浆中的稳定性(表4)。氮杂环丁烷基化合物1、2和3在实验条件下均表现出良好稳定性并且分别比其二甲基对应体N,N-二甲色胺(DMT)、裸头草辛和5-甲氧基-N,N-二甲色胺(5-MeO-DMT)更稳定。

[0254] 受试化合物. 如上所述制备化合物1、2和3。所有其他化合物为市售获得的。

[0255] 脑匀浆稳定性. 紧接在使用之前于37°C下的水浴中解冻冷冻大鼠脑匀浆(汇集自雄性Sprague Dawley大鼠, BioreclamationIVT, RAT00BRAINMZA)。阳性对照和受试化合物(在温育培养基中的最终浓度=受试化合物为1μM和对照为2μM, 均含有2%DMSO)在37°C下于100μL总反应体积的大鼠脑匀浆中, 对每个时间点(0、10、30、60和120min)一式两份进行温育。在每个温育期结束时, 将反应立即用400μL含有内标物(200ng/mL甲苯磺丁脲(tolbutamine)和200ng/mL拉贝洛尔)的乙腈淬灭并彻底混合。然后将板密封, 振摇20min, 并在4,000rpm和4°C下离心20min。将50μL每种上清液的等分试样稀释到100μL水中, 并然后将混合物再次振摇10min。将所得混合物使用符合目的的LC-MS/MS方法分析剩余的母体化合物。

[0256] 表4. 化合物在大鼠脑匀浆中的稳定性。

化合物	剩余的%化合物 (120 min 之后)	t <sub>1/2</sub> (min)
DMT	0.0	5.1
裸头草辛	46.1	114.8
5-MeO-DMT	0.3	14.4
1	91.9	>289.1
2	56.8	174.5
3	98	>289.1

[0259] 实施例9. 在5-羟色胺受体上的功能活性

[0260] 使用Ca<sup>2+</sup>通量功能测定测试了所公开的化合物在几种5-羟色胺受体亚型(5-HT2A、2-HT2B、5-HT2C和5-HT1A)上的激动剂活性, 结果概述于表5中。所有化合物在5-HT2A上均表现出强效的激动剂活性, 表明潜在的致幻活性以及可能的治疗效果。然而, 氮杂环丁烷基化

合物通常在5-HT1A上表现出比密切相关的化合物更大的效力。例如,化合物1在该受体上比其二甲基和甲基乙基对应体N,N-二甲基色胺(DMT)和N-甲基-N-乙基色胺(MET;N-乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙-1-胺)分别有效>50倍。类似地,化合物2在5-HT1A上比其二甲基和甲基乙基对应体裸头草辛和4-羟基-N-甲基-N-乙基色胺(4-HO-MET;3-(2-(乙基(甲基)氨基)乙基)-1H-吡啶-4-醇)分别有效>5倍。最后,化合物3在5-HT1A上比其二甲基对应体5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5-MeO-DMT)有效>10倍。氮杂环丁烷基化合物1、2和3在5-HT1A上的效力的这些增加与在5-HT2A上的效力相似或略微降低相联系,意味着与其二甲基和甲基乙基对应体相比较,这些化合物的5-HT2A选择性相对于5-HT1A相对降低。由于已知5-HT1A激动剂具有抗焦虑和抗抑郁作用,因此预计增加在该靶点的活性将增强氮杂环丁烷基化合物用于治疗情绪障碍的治疗活性。

[0261] 受试化合物.如上所述制备化合物1、2和3。所有其他化合物为市售获得的。

[0262] 在5-HT2A、5-HT2B和5-HT1A上的功能测定.根据其标准方案,使用WuXi AppTec (Hong Kong)Limited的FLIPR  $Ca^{2+}$  通量测定来测定在5-HT2A、5-HT2B和5-HT1A上的激动剂活性。简言之,使表达感兴趣受体的稳定转染的细胞(HEK293用于5-HT2A和5-HT2B;CHO细胞用于5-HT1A)生长并铺板于384孔板中,且在37°C和5%CO<sub>2</sub>下温育过夜。新鲜制备在1mL FLIPR测定缓冲液中的250mM丙磺舒溶液。将其与荧光染料(Fluo-4Direct™)合并,以使最终测定浓度为2.5mM。将化合物以1:3.16稀释10点,并使用ECHO与30μL测定缓冲液一起将750nL加入到384孔化合物板中。然后将荧光染料与测定缓冲液一起加入到测定板上,至40μL的最终体积。细胞板在37°C和5%CO<sub>2</sub>下温育50min,并与化合物板一起置于FLIPR Tetra中。然后将10μL参比物和化合物从化合物板转移到细胞板上并读取荧光信号。

[0263] 在5-HT2C上的功能测定.使用Eurofins DiscoverX (Fremont,CA)的FLIPR  $Ca^{2+}$  通量测定,根据其标准方案,来测定在5-HT2C上的激动剂活性。简言之,使表达人类5-HT2C受体的稳定转染的细胞生长并铺板于384孔板上,且在37°C和5%CO<sub>2</sub>下温育过夜。在由1x染料、1x添加剂A和在HBSS/20mM Hepes中的2.5mM丙磺舒组成的1x染料加载缓冲液中进行测定。丙磺舒为新鲜制备的。细胞在测试之前用染料加载并在37°C下温育30-60分钟。在染料加载之后,从温育箱中取出细胞并加入10μL HBSS/20mM Hepes。在测定缓冲液中包含3x媒介物。将细胞在室温下于黑暗中温育30min以平衡板温度。进行样品储备液的中间稀释以产生在测定缓冲液中的4x样品。在FLIPR Tetra (MDS)上测量化合物激动剂活性。监测钙动员2分钟并将10μL在HBSS/20mM Hepes中的4X样品加入到细胞中5秒钟以进行测定。

[0264] 表5.  $Ca^{2+}$  通量功能测定中化合物在选择5-羟色胺受体上的激动剂活性。

化合物	5-HT2A EC <sub>50</sub> (nM)	最大剂量下 5-HT2A 的%活性	5-HT2B EC <sub>50</sub> (nM)	最大剂量下 5-HT2B的 %活性	5-HT2C EC <sub>50</sub> (nM)	最大剂量下 5-HT2C的 %活性	5-HT1A EC <sub>50</sub> (nM)	最大剂量下 5-HT1A的 %活性
[0265] 1	90.4	73.2	917	22.6	NT	NT	745	135
2	11.7	93.6	>10,000	3.83	279	48.4	1,030	102
3	7.15	99.3	274	35.0	NT	NT	21.1	112
DMT*	22.2	93.4	>31,600	10.4	31.3	92.0	>100,000	68.1
MET	17.1	36.2	>100,000	22.5	28.3	89.7	89,400	73.6
[0266] 裸头草辛*	6.50	95.6	>31,600	1.44	30.3	95.1	5,260	66.4
4-HO-MET	15.1	103	>10,000	1.09	NT	NT	14,700	73.0
5-MeO-DMT*	1.76	106	36.7	17.6	10.1	89.8	280	100

[0267] \*值为两个或更多个独立实验的平均值。

[0268] 实施例10. 对小鼠头部抽搐反应(HTR)的影响

[0269] 测试了所公开的化合物在小鼠中其诱导头部抽搐反应(HTR)的能力,结果概述于表6中。所公开的氮杂环丁烷基化合物的最大作用(<10次头部抽搐/20min)比原型5-HT<sub>2A</sub>激动剂4-碘代-2,5-二甲氧基苯丙胺(DOI) (35.6次头部抽搐/20min)和原型迷幻色胺4-HO-MET(4-羟基-N-甲基-N-乙基色胺;20.8次头部抽搐/20min)小得多。该观察与体外观察到的化合物1和2作为5-HT<sub>1A</sub>激动剂的大得多的效力一致,因为已知5-HT<sub>1A</sub>激动抑制HTR测定中的最大效应。

[0270] 动物. 在这些实验中使用了8周龄(体重20-25g)的成年雄性C57BL/6小鼠。动物在受控温度和12小时光/暗循环(07:00-19:00h之间开灯)下饲养,随意提供食物和水。该方案得到了Eurofins Advinus机构动物护理和使用委员会(Eurofins Advinus Institutional Animal Care and Use Committee)的批准。严格按照美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)的实验动物护理和使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)的推荐进行该研究。作出所有努力以使痛苦减至最少。

[0271] 药物和药物给予. 如上所述制备化合物1和2。所有其他化合物为市售获得的。受试化合物作为游离碱(2)、富马酸盐(4-HO-MET和1)或盐酸盐(DOI)使用。将药物溶解于由生理盐水组成的媒介物(DOI、4-HO-MET和1),或10%DMSO、10%Tween 80和1摩尔当量HCl在盐水(2)中的混合物中,并以10mL/kg的体积皮下(SC)给予。使用N=6只动物/组以每种化合物5剂(0.1-10mg/kg,基于游离碱计算)给予受试化合物。使用N=12只动物以一剂(3.16mg/kg,基于HCl盐计算)给予对照化合物DOI。

[0272] 程序. 给予小鼠一剂的测试药物(或媒介物)SC并立即将其置于小的开放场地用于行为观察。连续地观察动物20分钟,并由一名对治疗条件不知情的观察者计数HTR的数量。

[0273] 统计分析. 表6中所示的数据点为平均值±平均值的标准误差(SEM)。使用GraphPad Prism 9进行分析。

[0274] 表6. 化合物在小鼠体内的HTR.

化合物	剂量(mg/kg)	经 20-min 测试的平均 HTR (SEM)
DOI	3.16	35.583 (3.372)
4-HO-MET	0.1	9.50 (1.06)
4-HO-MET	0.316	17.00 (1.44)
4-HO-MET	1	20.83 (1.38)
4-HO-MET	3.16	14.17 (3.32)
4-HO-MET	10	11.33 (1.74)
1	0.1	5.00 (0.97)
1	0.316	4.00 (0.89)
1	1	2.17 (0.60)
1	3.16	0.00 (0.00)
1	10	1.00 (0.37)
2	0.1	4.667 (0.558)
2	0.316	4.500 (0.224)
2	1	8.667 (0.803)
2	3.16	7.1637 (1.138)
2	10	9.000 (0.516)

[0276] 实施例11.大鼠的强迫游泳测试

[0277] 所公开的化合物2在伴随23.5h预处理时间的大鼠强迫游泳测试(FST)中诱导抗抑郁样作用(图1)。具体地讲,相对于媒介物对照,化合物2减少了静止时间,表明了抗抑郁样作用。这种对静止的影响为高度强效的,即使在最低测试剂量(0.1mg/kg)下也能观察到显著影响。进一步地,在给予单一化合物之后23.5小时,一个在此时大部分或全部药物已从全身循环中清除的时间点,观察到这些作用,表明化合物2具有快速作用和持久的抗抑郁样作用。另外,化合物2在测试期间诱导游泳行为的显著增加(图2)。这些对游泳的作用强于由对照抗抑郁药地昔帕明诱导的那些。

[0278] 动物.在实验中使用了8-10周龄的雄性Sprague Dawley大鼠。动物在受控温度(22±3°C)和相对湿度(30-70%)条件下,以12小时光/暗循环和随意提供食物和水,以每组2只进行饲养。这些研究严格按照印度动物实验控制和监督委员会(CPCSEA)(Committee for the Purpose of Control and Supervision of Experiments on Animals(CPCSEA), India)的要求进行。作出所有努力以使痛苦减至最少。

[0279] 药物和药物给予.如上所述制备化合物2。所有其他化合物为市售获得的。皮下(SC)给予受试化合物、盐水媒介物和阳性对照地昔帕明,剂量基于游离碱计算。除溶解于10%DMSO、10%Tween 80和1摩尔当量HCl在盐水中的混合物中的化合物2之外,使用生理盐水作为媒介物。所有化合物均以5mL/kg的体积给予。在训练游泳(游泳1)开始之后0.5h和在测试游泳(游泳2)之前23.5h给予受试化合物和媒介物。在测试游泳(游泳2)之前23.5h、5h和1h给予地昔帕明3次,每次以20mg/kg的剂量。

[0280] 强迫游泳测试(FST).基于体重将动物随机分组并确保组间差异最小且各组之间



不超过平均体重的 $\pm 20\%$ 。除媒介物和地昔帕明组为 $N=20$ 之外,组大小为 $N=10$ /处理。在实验程序开始之前,每天处理大鼠约2min,持续5天。在实验的第一天(即第0天),在随机化后,通过将大鼠置于含有30cm深的23-25 $^{\circ}\text{C}$ 水的单个玻璃圆筒(46cm高x 20cm直径)中15分钟,在12:00至18:00h之间对所有动物进行训练游泳阶段(游泳1)。游泳1结束时,将动物用厚纸巾干燥,置于加热的干燥笼中15分钟,并返回其饲养笼中。然后如上所述给予动物适当的药物或媒介物治疗。为清楚起见,游泳2之前23.5h的化合物给予时间意指游泳1开始之后0.5h和游泳1完成之后0.25h(即在返回饲养笼之后立即)。在第1天(即游泳1开始之后24h),动物进行测试游泳(游泳2),持续5min的时间段,但在其他方面处于与游泳1相同的条件下。在所有游泳阶段期间,每只动物之间均会换水。

[0281] 由对治疗组不知情的观察者进行行为评分。在游泳2期间连续地观察动物,并记录参与以下行为耗费的总时间:静止、游泳和攀爬。当大鼠保持漂浮于水中而不挣扎并且仅进行保持其头部在水面以上所必需的那些运动时,判断其为静止。当大鼠进行主动游泳运动,超过仅将其头部保持在水面以上所必需的运动时(例如在圆筒中四处运动),判断其为游泳。当大鼠用其前爪进出水面进行主动运动,通常指向筒壁时,判断其为攀爬。

[0282] 统计分析.图1和图2中所示的数据点代表平均值 $\pm$ 平均值的标准误差(SEM)。使用GraphPad Prism 9进行分析。使用单因素方差分析(ANOVA)进行组间比较,然后为用于与媒介物比较的Dunnett检验。

[0283] 实施例12.化合物4为化合物2的前药。

[0284] 当给予动物例如人类时,化合物4的乙酸酯快速水解,以得到作为活性代谢物的酚化合物2。由于化合物4比化合物2对氧化更稳定,因此其为更易于储存和处理的化合物2的有用前药。化合物2的其他酯(在酚上)具有与前药类似的有用性质。

[0285] 实施例13.另外化合物的微粒体稳定性。

[0286] 如实施例5所述,测试了另外的公开的化合物在人肝微粒体中的稳定性。化合物在该制剂中表现出良好稳定性并且比其N,N-二甲基对应体更稳定。

[0287] 实施例14.另外的化合物在存在单胺氧化酶的情况下的稳定性

[0288] 如实施例6所述,使用肝线粒体制剂测试了另外的公开的化合物,以确定其在存在单胺氧化酶的情况下的稳定性。化合物在该制剂中表现出良好稳定性并且比其N,N-二甲基对应体更稳定。

[0289] 实施例15.另外的化合物在5-HT1A和5-HT2A受体上的激动剂活性。

[0290] 如实施例9所述,测试了另外的公开的化合物,以确定其在5-HT2A和5-HT1A受体上的激动剂活性。化合物在两种受体上均表现出强效和有效的激动剂活性,并且在5-HT1A上与其最相近的无环胺类似物相比较更强效。

[0291] 实施例16.另外的化合物再HTR测定中的效应

[0292] 如实施例10所述,测试了另外的公开的化合物,以确定其在小鼠中诱导头部抽搐反应(HTR)的能力。与其他5-HT2A激动剂比如DOI和4-HO-MET相比较,化合物诱导低至中等的最大效应。

[0293] 实施例17.另外的化合物在大鼠强迫游泳测试中的效应

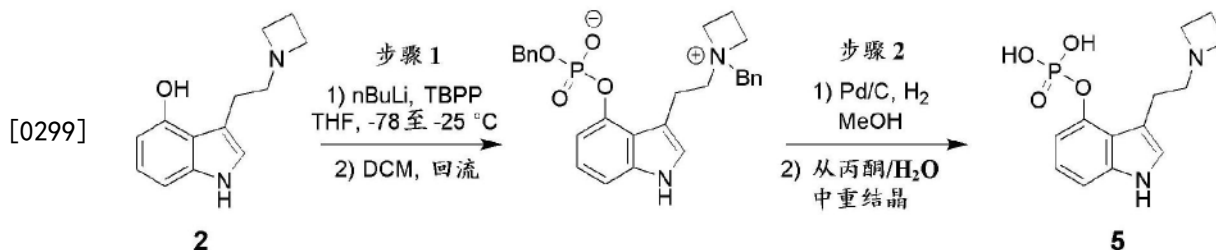
[0294] 如实施例11所述,在大鼠强迫游泳测试(FST)中测试了另外的公开的化合物。化合物在该测试中以剂量依赖性方式减少静止,与抗抑郁药样作用一致。

[0295] 实施例18. 另外的化合物的合成

[0296] 另外的公开的化合物可通过有机合成领域的技术人员已知的标准方法制备, 所述方法例如实施例1-4中呈现和本文别处所述的那些。

[0297] 实施例19. 化合物5的制备

[0298] 方法1:



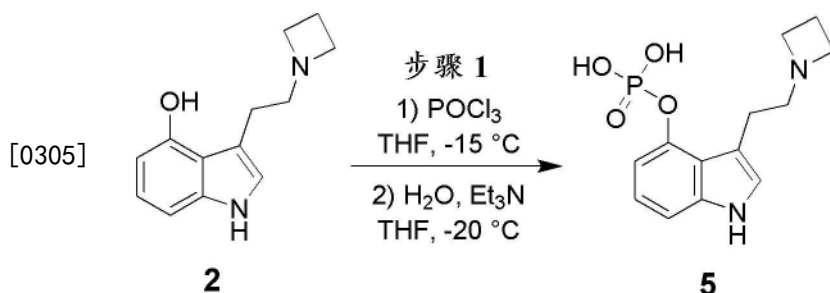
[0300] 步骤1: 苄基(3-(2-(1-苄基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-基)磷酸酯的制备。

[0301] 向于-78°C下的3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-醇(2, 1eq)在无水THF(8.3mL每mmol的2)中的混合物中于几分钟的时间段内滴加2.5M在己烷中的nBuLi(1.2eq), 期间维持内部温度低于-60°C。将反应混合物搅拌10min, 并然后一次性加入焦磷酸四苄基酯(1.1eq)且于-78°C下继续搅拌1.5h。此时, 移除冷却浴, 并使得温度经约~2h缓慢升至-25°C。通过LCMS检查反应的完成。伴随反应仍处于-25°C下, 一次性加入氨基结合的硅胶(0.5g每mmol的2), 并用EtOAc(10mL每mmol的2)稀释反应混合物。将混合物通过硅藻土垫过滤, 并用EtOAc(6.7mL每mmol的2)洗涤。将滤饼用另外的EtOAc(6.7mL每mmol的2)重新浆化10min并再次过滤。将合并的滤液浓缩, 将残余物重新溶解于DCM(1.7mL每mmol的2)中, 并用加热枪将溶液加热至沸腾5min。然后使得混合物冷却至室温并然后进一步冷却至4°C且在该温度下保持过夜。通过过滤收集所得沉淀, 将其用DCM(4×1.7mL每mmol的2)研磨, 伴随每次移除上清液, 并然后彻底干燥, 以提供苄基(3-(2-(1-苄基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-基)磷酸酯。

[0302] 步骤2: 3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-基二氢磷酸酯(5)的制备。

[0303] 向在N<sub>2</sub>下的苄基(3-(2-(1-苄基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-基)磷酸酯(1eq)在MeOH(33.7mL每mmol底物)中的混合物中加入10%Pd/C(30.9mg每mmol底物), 并将大气排空且以1atm用来自气球的氢气回填。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS检查反应的完成。然后排空烧瓶, 用N<sub>2</sub>回填, 并将悬浮液通过硅藻土垫过滤。将滤垫用MeOH(14mL每mmol底物)洗涤并将合并的滤液浓缩, 以得到粗产物。将粗品固体悬浮于iPrOH(5.6mL每mmol底物)中, 煮沸30min, 热过滤(50-60°C), 并将收集的固体用丙酮洗涤。然后将该物料悬浮于在iPrOH中的25%MeOH中, 煮沸30min, 热过滤, 并将收集的固体用在iPrOH中的25%MeOH洗涤。最后, 将固体从在丙酮中的30%水中重结晶, 以得到纯的3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-基二氢磷酸酯(5)。如果期望, 可将产物从在丙酮中的30%水或纯水中进一步重结晶, 以得到更高纯度的物料。

[0304] 方法2:



[0306] 步骤1: 3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-基二氢磷酸酯(5)的制备。

[0307] 在 $N_2$ 下制备3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-醇(2, 1eq)和硅藻土(重量等于2)在无水THF(3.07mL每mmol的2)的浆状物,并在室温下将其搅拌至少2h,且然后使混合物冷却至 $-15^\circ\text{C}$ 。单独地,在 $N_2$ 下制备 $\text{POCl}_3$ (1.5eq)在无水THF(1.36mL每mmol  $\text{POCl}_3$ )中的溶液并将其冷却至 $-15^\circ\text{C}$ 。然后将2/硅藻土/THF浆状物缓慢加入到 $\text{POCl}_3$ 溶液中,期间维持内部温度在 $-15$ 和 $0^\circ\text{C}$ 之间,并将所得混合物于 $-15^\circ\text{C}$ 下搅拌1h。制备THF/ $\text{H}_2\text{O}$ (70:30, 2.04mL每mmol的2)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (6eq)的淬灭溶液,并将其冷却至 $-20$ 至 $0^\circ\text{C}$ 。然后将反应混合物缓慢加入到淬灭溶液中,维持内部温度在 $-20$ 至 $0^\circ\text{C}$ 下。冰冷的THF( $2 \times 0.41\text{mL}$ 每mmol的2)和水( $0.61\text{mL}$ 每mmol的2)被用于将反应烧瓶中的残余物洗涤到淬灭混合物中,维持内部温度在 $-20$ 至 $0^\circ\text{C}$ 下。然后将合并的混合物在 $-20$ 至 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌至少1h。此时,过滤混合物,并在 $5-10^\circ\text{C}$ 下用水( $2 \times 0.41\text{mL}$ 每mmol的2)洗涤滤饼。分离含有产物的下层水相,将其与 $i\text{PrOH}$ (2.04mL每mmol的2)混合,并且将混合物在 $<45^\circ\text{C}$ 的内部温度下浓缩至每mmol的2约1.02mL的体积,从中仅蒸馏水(根据需要加入另外的 $i\text{PrOH}$ 以助于水的共沸蒸馏来达到目标体积)。此时,加入另外的水(1.02mL每mmol的2),并且将混合物在室温下搅拌至少24h。通过在 $N_2$ 气氛下过滤来收集所得沉淀,用冷水( $2 \times 0.41\text{mL}$ 每mmol的2)洗涤滤饼,并且将收集的固体在 $35-45^\circ\text{C}$ 下于真空下干燥至少24h。将粗产物与 $\text{MeOH}$ (10mL每g粗品产物)在 $N_2$ 下混合并在室温下搅拌至少12h。在 $N_2$ 下过滤混合物,并于室温下用 $\text{MeOH}$ ( $2 \times 1.5\text{mL}$ 每g粗产物)淋洗滤饼。将收集的固体与水(10mL每g粗产物)在 $N_2$ 下混合并于 $45-55^\circ\text{C}$ 下搅拌至少24h。然后使混合物经 $\sim 2\text{h}$ 冷却至室温,并在该温度下进一步搅拌另外2h。通过在 $N_2$ 下过滤来收集固体,将其用室温水( $2 \times 1\text{mL}$ 每g粗产物)洗涤并于 $35-45^\circ\text{C}$ 下于真空下干燥至少24h,以提供纯的3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-基二氢磷酸酯(5)。

[0308] 实施例20. 化合物5为化合物2的前药。

[0309] 当给予动物例如人类时,化合物5的磷酸酯快速水解,以得到作为活性代谢物的酚化合物2。由于化合物5比化合物2更稳定,因此其为更易于储存和处理的化合物2的有用前药。

[0310] 应当理解,本文提供的实施例和实施方案为示例性的。本领域的技术人员将设想与本文公开的范围一致的实施例和实施方案的各种修改。此类修改预期被权利要求包括在内。

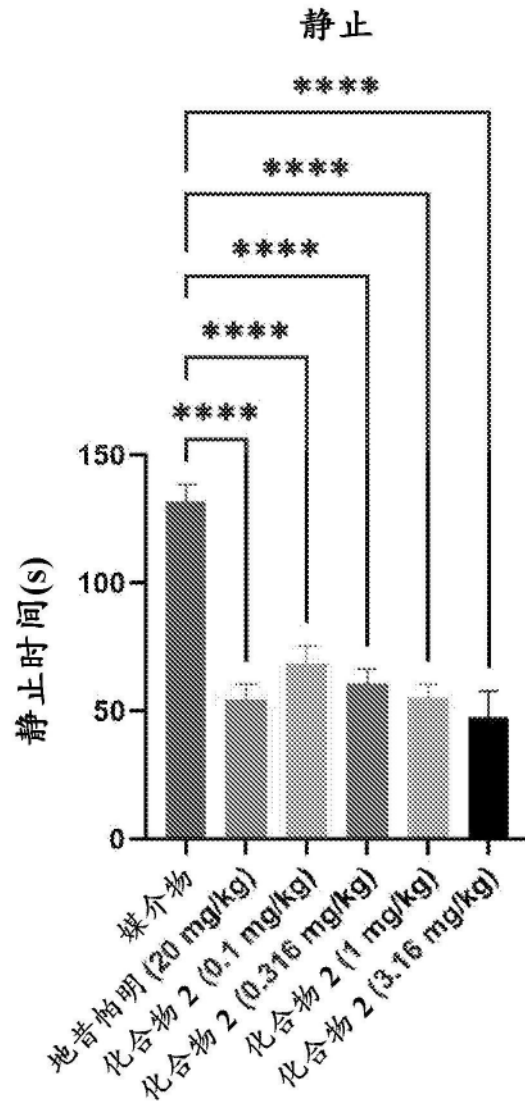


图1

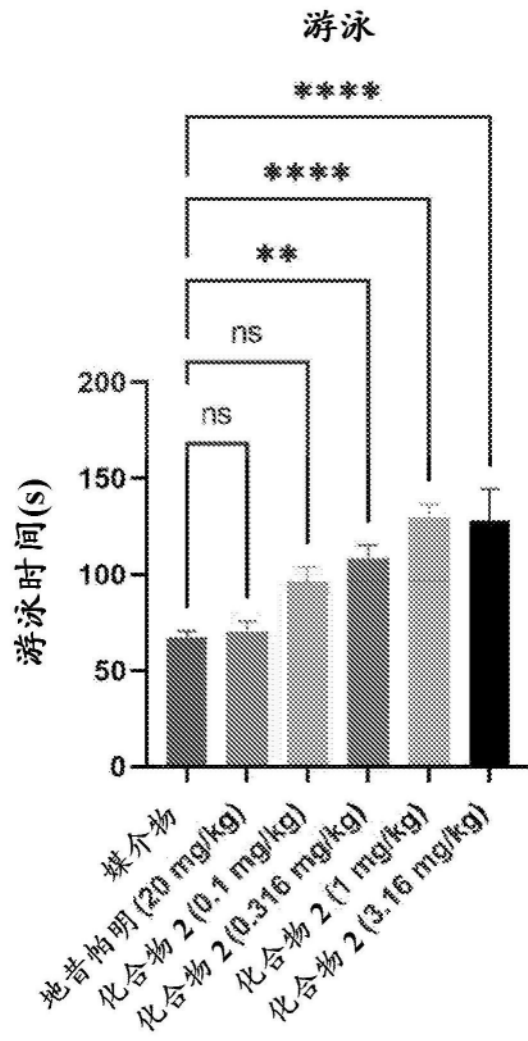


图2