



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109890825 B

(45) 授权公告日 2022.03.11

(21) 申请号 201780048070.6

(22) 申请日 2017.08.01

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109890825 A

(43) 申请公布日 2019.06.14

(30) 优先权数据  
62/369,456 2016.08.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.02.01

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2017/044841 2017.08.01

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/026782 EN 2018.02.08

(73) 专利权人 阿普廷伊克斯股份有限公司  
地址 美国伊利诺斯

(72) 发明人 M·A·卡恩

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

代理人 徐达

(51) Int.Cl.  
C07D 487/10 (2006.01)  
C07D 498/10 (2006.01)  
A61K 31/5386 (2006.01)  
A61K 31/499 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 105229010 A, 2016.01.06  
EP 1911753 A1, 2008.04.16  
US 2010160255 A1, 2010.06.24  
CN 105408336 A, 2016.03.16  
CN 105026401 A, 2015.11.04  
CN 105308049 A, 2016.02.03  
CN 105229011 A, 2016.01.06

审查员 房长进

权利要求书5页 说明书44页

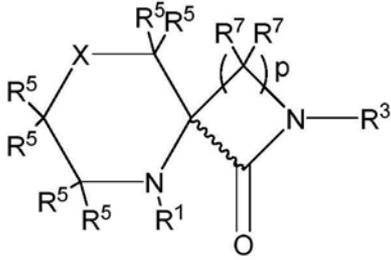
(54) 发明名称

螺-内酰胺NMDA受体调节剂及其用途

(57) 摘要

本文公开化合物,其具有调节NMDA受体活性的效能。所述化合物能够用于治疗病症比如抑郁和有关的障碍。本文还公开该化合物的可口服递送的配制剂和其它药学上可接受的递送形式,包括静脉内配制剂。

1. 下式代表的化合物:



或其药学上可接受的盐和/或立体异构体,其中:

X是NR<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup>选自H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 苯基, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

R<sup>2</sup>选自H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 苯基, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

p是1或2;

R<sup>5</sup>的各具体值独立地选自H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, -S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基, 氰基和卤素;

w是0, 1或2;

R<sup>3</sup>选自H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 苯基, -C(O)R<sup>31</sup>和-C(O)OR<sup>32</sup>;

R<sup>31</sup>和R<sup>32</sup>各自独立地选自H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基和苯基;

R<sup>7</sup>的各具体值独立地选自H, 卤素和苯基;和

R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>的各具体值各自独立地选自H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和苯基, 或R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>与它们连接至的氮一起形成4-6元杂环;

其中任何前述的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的各具体值独立地任选由1、2或3个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 羟基, S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基, SH, 苯基和卤素, 而任何前述的苯基的各具体值独立地任选由1、2或3个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自羟基, 卤素, -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基, 甲基和CF<sub>3</sub>。

2. 权利要求1的化合物, 其中R<sup>1</sup>是-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

3. 权利要求1的化合物, 其中R<sup>1</sup>是-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

4. 权利要求1的化合物, 其中R<sup>1</sup>是任选由苯基或1、2或3个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

5. 权利要求1的化合物, 其中R<sup>1</sup>是H。

6. 权利要求3的化合物, 其中R<sup>1</sup>代表选自下述的取代基:



7. 权利要求2的化合物, 其中R<sup>1</sup>是叔丁氧基羰基。

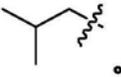
8. 权利要求4的化合物, 其中R<sup>1</sup>是苄基。

9. 权利要求4的化合物, 其中R<sup>1</sup>是甲基。

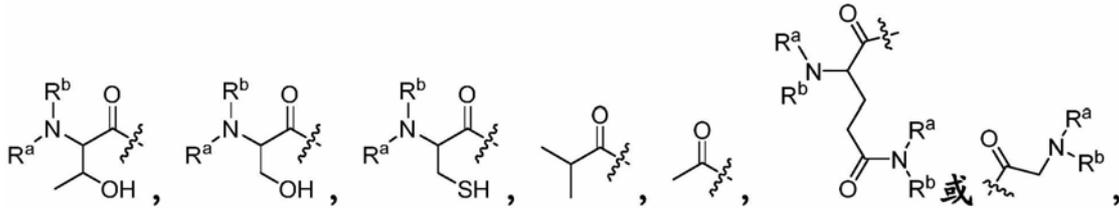
10. 权利要求4的化合物, 其中R<sup>1</sup>是

11. 权利要求1的化合物, 其中R<sup>2</sup>是H。

- 12. 权利要求1的化合物,其中R<sup>2</sup>是任选由苯基或1、2或3个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
- 13. 权利要求1的化合物,其中R<sup>2</sup>是-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
- 14. 权利要求1的化合物,其中R<sup>2</sup>是-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
- 15. 权利要求12的化合物,其中R<sup>2</sup>是甲基。
- 16. 权利要求12的化合物,其中R<sup>2</sup>是苄基。

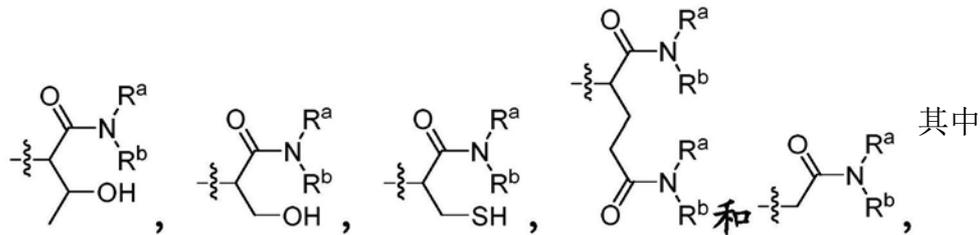
17. 权利要求12的化合物,其中R<sup>2</sup>是 .

18. 权利要求13的化合物,其中R<sup>2</sup>代表选自下述的取代基:



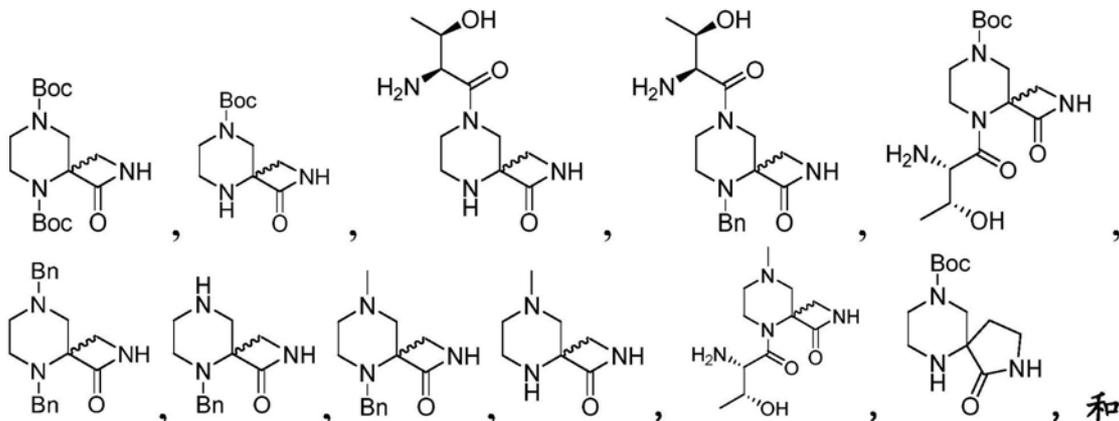
其中R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>的各具体值各自独立地选自氢和-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

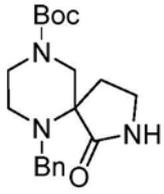
- 19. 权利要求14的化合物,其中R<sup>2</sup>是叔丁氧基羰基。
- 20. 权利要求1-19中任一项的化合物,其中p是1。
- 21. 权利要求1-19中任一项的化合物,其中p是2。
- 22. 权利要求1-19中任一项的化合物,其中R<sup>3</sup>是H。
- 23. 权利要求1-19中任一项的化合物,其中R<sup>3</sup>选自:



R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>的各具体值各自独立地选自氢和-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

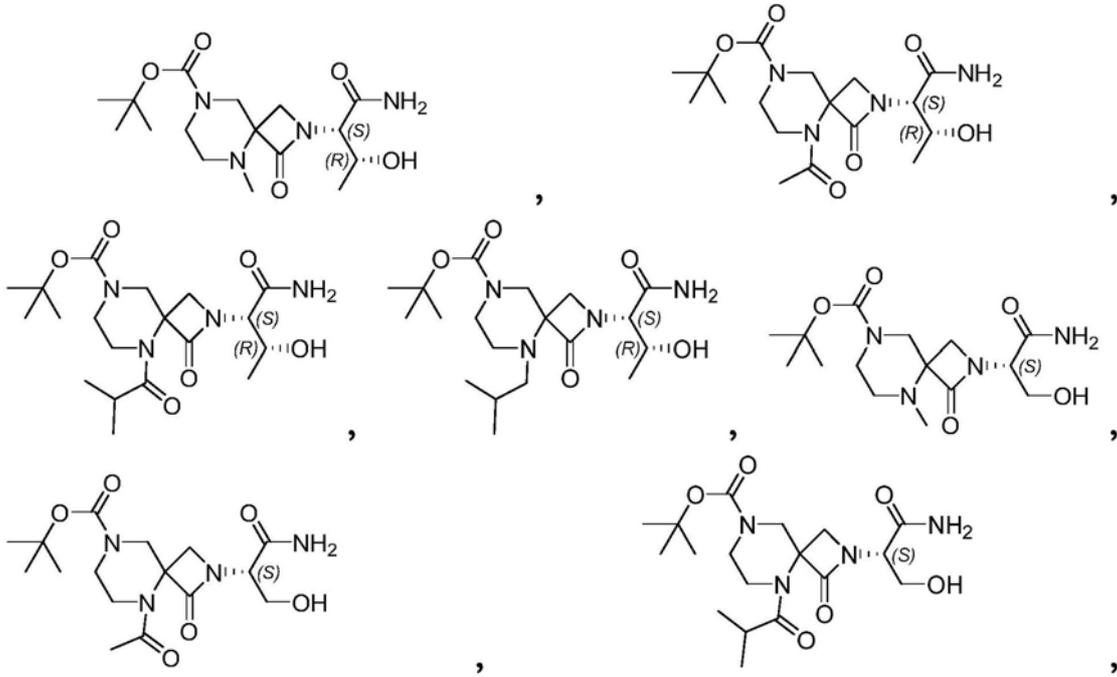
24. 选自下述的化合物:

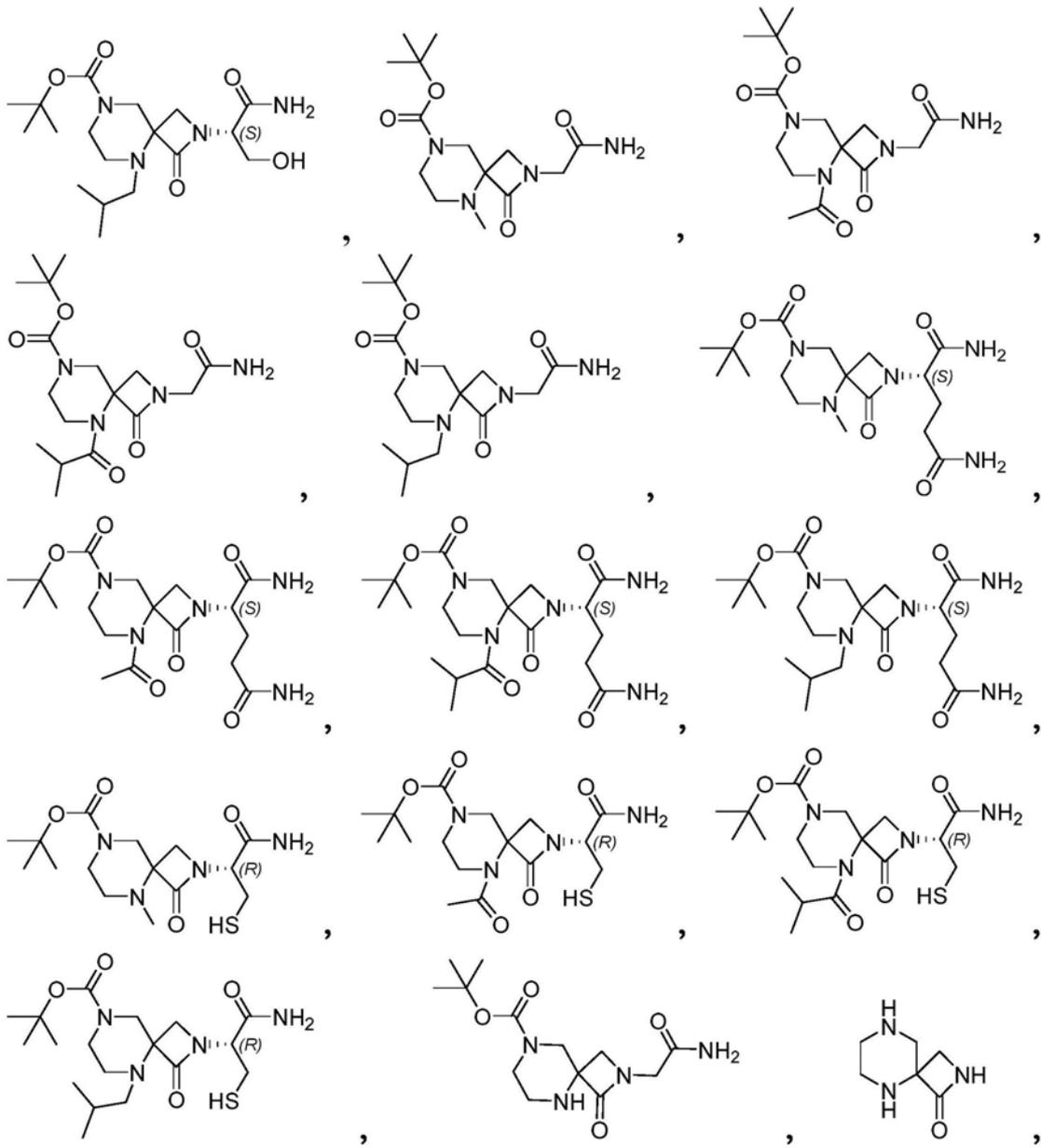


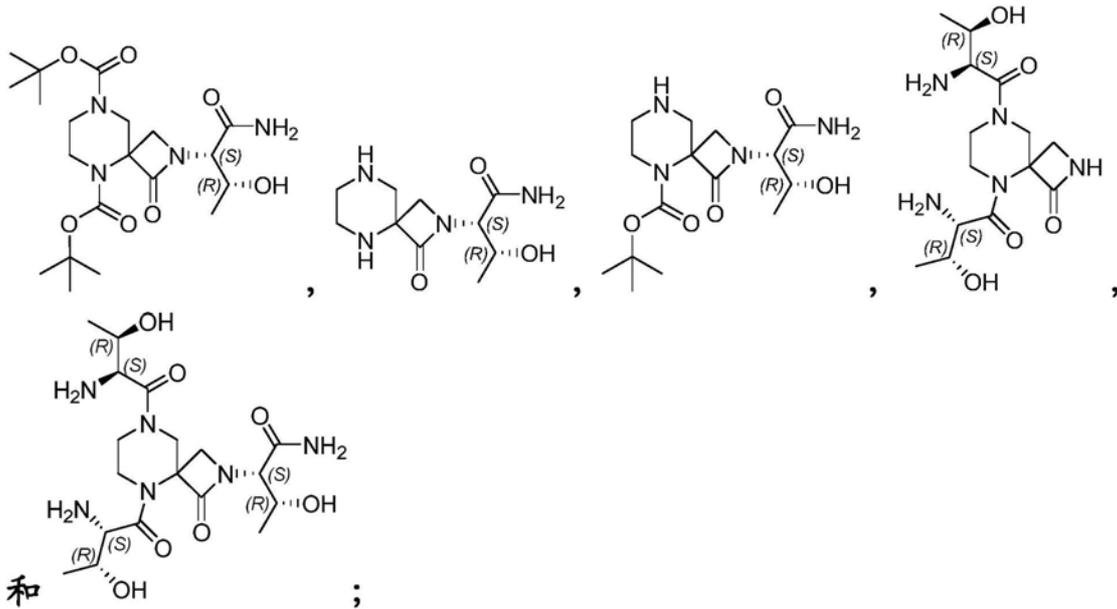


或其药学上可接受的盐和/或立体异构体。

25. 选自下述的化合物：







或其药学上可接受的盐和/或立体异构体。

26. 药物组合物, 包含权利要求1-25中任一项的化合物, 和药学上可接受的赋形剂。

27. 权利要求26的药物组合物, 适于口服给药、肠胃外给药、阴道内给药、直肠内给药、舌下给药、眼给药、经皮给药或鼻给药。

28. 权利要求26的药物组合物, 适于局部给药。

29. 权利要求1-25中任一项的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于在有需要的患者中治疗抑郁、阿尔茨海默病、注意涣散障碍、精神分裂症或焦虑。

30. 权利要求1-25中任一项的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于在有需要的患者中治疗急性神经性疼痛或慢性神经性疼痛。

31. 权利要求30的用途, 其中所述神经性疼痛选自疱疹、HIV、创伤性神经伤害、卒中、缺血后、慢性背痛、疱疹后神经痛、纤维肌痛、反射交感性营养不良、复杂性局部疼痛综合征、脊髓损伤、坐骨神经痛、幻肢疼痛、糖尿病性神经病和癌症化疗药物-诱导的神经性疼痛。

32. 权利要求1-25中任一项的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于在有需要的患者中治疗与突触功能障碍有关的神经发育障碍。

## 螺-内酰胺NMDA受体调节剂及其用途

[0001] 与有关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年8月1日提交的U.S.临时专利申请No.62/369,456的优先权和益处;通过援引将其内容全部并入本文。

### 背景技术

[0003] N-甲基-d-天冬氨酸("NMDA")受体是突触后、离子型受体,其响应尤其是兴奋性氨基酸谷氨酸和甘氨酸合成的化合物NMDA。NMDA受体控制二价和一价离子通过与受体有关的通道进入突触后神经细胞的流动(Foster等人,Nature 1987,329:395-396;Mayer等人,Trends in Pharmacol.Sci.1990,11:254-260)。NMDA受体已牵涉于指定神经元建构和突触连接性的发展期间,并且可以牵涉于经验依赖性的突触修饰中。此外,NMDA受体也被认为牵涉于长时程增强和中枢神经系统障碍中。

[0004] NMDA受体在支撑许多高级认知功能比如记忆获得、保留和学习的突触可塑性中,以及某些认知途径中和疼痛知觉中发挥主要作用(Collingridge等人,The NMDA Receptor,Oxford University Press,1994)。此外,NMDA受体的某些特性表明它们可以牵涉于支撑意识本身的脑部信息处理中。

[0005] NMDA受体吸引特别的兴趣,原因是其显得牵涉于广谱CNS障碍中。例如,在由卒中或跌打损伤引起的脑缺血期间,过量兴奋性氨基酸谷氨酸从受损或缺氧的神经元释放出来。该过量谷氨酸结合至NMDA受体,其打开其配体-门控离子通道;钙内流又产生高水平的细胞内钙,其活化生物化学级联,引起蛋白质降解和细胞死亡。该现象称为兴奋性中毒,其也被认为负责与其它障碍有关的神经损害,所述其它障碍的范围是低血糖症和心脏停搏直至癫痫。此外,有初步报告指出在亨廷顿病症、帕金森氏病症和帕金森氏有关病症比如运动障碍和L-多巴诱导的运动障碍和阿尔茨海默病的慢性神经变性中的相似牵涉。NMDA受体的活化已显示负责卒中后痉挛,而在癫痫某些模型中,NMDA受体的活化已显示对癫痫发作的产生是必需的。NMDA受体的神经精神牵涉也被认识到,原因是动物麻醉剂PCP(苯环利定)阻断NMDA受体Ca<sup>++</sup>通道在人中产生类似精神分裂症的精神病状态(综述于Johnson,K.and Jones,S.,1990)。此外,NMDA受体也牵涉于某些类型空间学习中。

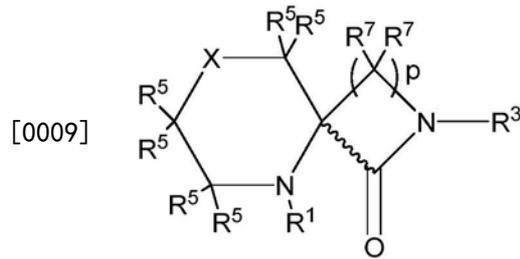
[0006] NMDA受体据信由包埋在突触后膜中的数个蛋白质链组成。目前发现的前两种类型的亚单位形成可能含有绝大多数变构的结合位点的大细胞外区域,成环和折叠以形成可渗透Ca<sup>++</sup>的孔或通道的数个跨膜区域,和羧基末端区域。通道的打开和关闭受各种配体与位于细胞外表面上的蛋白质区域(变构位点)结合的调节。配体的结合被认为影响蛋白质总体结构的构象变化,其最终反映在通道的打开、部分打开、部分关闭或关闭。

[0007] 本领域始终需要新的且更特异性和/或有效的化合物,其能够调节NMDA受体并且提供药物益处。此外,医学领域一直需要所述化合物的可口服递送形式。

### 发明概要

[0008] 本公开包括能够充当NMDA调节剂的化合物。更特别地,本公开提供具有下式的化

合物:



[0010] 或其药学上可接受的盐和/或立体异构体,其中:

[0011] X是O或NR<sup>2</sup>;

[0012] R<sup>1</sup>选自H,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,苯基,-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0013] R<sup>2</sup>选自H,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,苯基,-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0014] p是1或2;

[0015] R<sup>5</sup>的各具体值独立地选自H,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,-S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基,氰基和卤素;

[0016] w是0,1或2

[0017] R<sup>3</sup>选自H,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,苯基-C(O)R<sup>31</sup>和-C(O)OR<sup>32</sup>;

[0018] R<sup>31</sup>和R<sup>32</sup>各自独立地是H,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基和苯基;

[0019] R<sup>7</sup>的各具体值独立地选自H,卤素,苯基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0020] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>的各具体值各自独立地选自H,C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和苯基,或R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>与它们连接至的氮一起形成4-6元杂环;

[0021] 其中任何前述的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的各具体值独立地能够任选由1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,羟基,S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,SH,苯基和卤素,而其中任何前述的苯基的各具体值独立地能够任选由1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自羟基,卤素,-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,甲基和CF<sub>3</sub>。

[0022] 本文也提供药学上可接受的组合物,其包含所公开的化合物和药学上可接受的赋形剂。所述组合物能够适于向患者经口,经肠胃外,局部,阴道内,鞘内,舌下,眼部,经皮或鼻部给药。

[0023] 在某些方面,本文描述的化合物结合至表达某些NR2亚型的NMDA受体。在某些方面,本文描述的化合物结合至一种NR2亚型而非其它。应认识到的是,所公开的化合物可以调节其它蛋白质靶标和/或特定的NMDA受体亚型。

[0024] 在又一方面,提供在有需要的患者中治疗选自下述的病症的方法:孤独症,焦虑,抑郁,双相情感障碍,注意涣散障碍,注意力缺陷伴多动障碍(ADHD),精神分裂症,精神障碍,精神病症状,回避社交,强迫性障碍,恐怖症,创伤后应激综合征,行为障碍,冲动控制障碍,物质滥用障碍,睡眠障碍,记忆障碍,学习障碍,尿失禁,多系统萎缩症,进行性上核性麻痹,Friedrich共济失调,Down综合征,脆性X染色体综合征,结节性硬化,橄榄体脑桥小脑萎缩, Rett综合征,大脑性瘫痪,药物诱导性视神经炎,缺血性视网膜病,糖尿病性视网膜病,青光眼,痴呆,AIDS痴呆,阿尔茨海默氏病,亨廷顿舞蹈病,痉挛状态,肌阵挛,肌肉痉挛, Tourette综合征,癫痫,婴儿性痉挛,大脑缺血,卒中,脑肿瘤,外伤性脑损伤,心脏停搏,脊髓病,脊髓损伤,外周神经病,纤维肌痛,急性神经性疼痛,和慢性神经性疼痛。所述方法可

以包括向患者给予药学有效量的所公开的化合物或其药学上可接受的盐,立体异构体,N-氧化物和水合物。

[0025] 在某些实施方式中,本公开的方法包括治疗神经性疼痛,其中神经性疼痛选自疱疹,HIV,创伤性神经伤害,卒中,缺血后,慢性背痛,疱疹后神经痛,纤维肌痛,反射交感性营养不良,复杂性局部疼痛综合征,脊髓损伤,坐骨神经痛,幻肢疼痛,糖尿病性神经病,和癌症化疗药物-诱导的神经性疼痛。

[0026] 在某些实施方式中,本公开的方法包括治疗抑郁。例如,抑郁能够包括一种或多种严重抑郁障碍,情绪恶劣性精神障碍,精神病性抑郁,产后抑郁症,季节性情感障碍,双相情感障碍,情感障碍,或由慢性医学病症引起的抑郁。在某些实施方式中,所公开的方法可以治疗精神分裂症。所述精神分裂症可以是例如妄想狂样型精神分裂症,错乱型精神分裂症,紧张型精神分裂症,未分型精神分裂症,残留型精神分裂症,精神分裂症后抑郁或简单型精神分裂症。

[0027] 发明详述

[0028] 本公开一般地涉及能够调节NMDA受体的化合物例如NMDA受体拮抗剂、激动剂或部分激动剂,和使用所公开的化合物的组合物和/或方法。应认识到所公开的化合物可以调节其它蛋白质靶标和/或NMDA受体亚型。

[0029] 术语“烷基”如本文所用是指饱和的直链或支化的烃,比如1-6、1-4、或1-3个碳原子的直链或支化的基团,本文分别称为 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基和 $C_1$ - $C_3$ 烷基。例如,“ $C_1$ - $C_6$ 烷基”是指含有1-6个碳原子的直链或支化的饱和烃。 $C_1$ - $C_6$ 烷基的实例包括但不限于甲基,乙基,丙基,丁基,戊基,己基,异丙基,异丁基,仲丁基,叔丁基,异戊基,和新戊基。在又一实例中,“ $C_1$ - $C_4$ 烷基”是指直链或支化的含有1-4个碳原子的饱和烃。 $C_1$ - $C_4$ 烷基的实例包括但不限于甲基,乙基,丙基,丁基,异丙基,异丁基,仲丁基和叔丁基。示范性烷基包括但不限于甲基,乙基,丙基,异丙基,2-甲基-1-丙基,2-甲基-2-丙基,2-甲基-1-丁基,3-甲基-1-丁基,3-甲基-2-丁基,2,2-二甲基-1-丙基,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,和己基。

[0030] 术语“烷氧基”如本文所用是指连接至氧原子的烷基(烷基-O-)。烷氧基能够具有1-6或2-6个碳原子并且分别在本文提为 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基和 $C_2$ - $C_6$ 烷氧基。示范性烷氧基包括但不限于甲氧基,乙氧基,丙基氧基,异丙氧基和叔丁氧基。

[0031] 术语“羰基”如本文所用是指残基-C(O)-或C=O。

[0032] 术语“氰基”如本文所用是指残基-CN。

[0033] 术语“环烷基”如本文所用是指单环的饱和或部分不饱和烃环(碳环)系统,例如其中各环是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元,但其中没有环是芳族的。环烷基的环系中能够具有3-6或4-6个碳原子,本文分别提为 $C_3$ - $C_6$ 环烷基或 $C_4$ - $C_6$ 环烷基。示范性环烷基包括但不限于环己基,环己烯基,环戊基,环戊烯基,环丁基和环丙基。

[0034] 术语“卤代”和“卤素”如本文所用是指氟(F),氯(Cl),溴(Br),和/或碘(I)。

[0035] 术语“杂原子”如本文所用是指除了碳或氢以外的任何元素的原子和包括例如氮(N),氧(O),硅(Si),硫(S),磷(P)和硒(Se)。

[0036] 术语“杂环”或“杂环烷基”如本文所用是本领域知晓的并且是指饱和或部分不饱

和的3-至8-元环结构,其环系包括1、2或3个杂原子比如氮、氧和/或硫。杂环能够稠合至一个或多个苯基,部分不饱和的或饱和的环。杂环的实例包括但不限于吡咯烷基,哌啶基,吗啉基,硫吗啉基和哌嗪基。

[0037] 术语“羟基”和“羧基”如本文所用是指残基-OH。

[0038] 术语“氧代”如本文所用是指残基=O(成双键的氧)。

[0039] 术语“氨基酸”如本文所用包括下述 $\alpha$ 氨基酸中任一种:异亮氨酸,丙氨酸,亮氨酸,天冬酰胺,赖氨酸,天冬氨酸,甲硫氨酸,半胱氨酸,苯丙氨酸,谷氨酸,苏氨酸,谷氨酰胺,色氨酸,甘氨酸,缬氨酸,脯氨酸,精氨酸,丝氨酸,组氨酸和酪氨酸。氨基酸也能够包括其它本领域知晓的氨基酸比如 $\beta$ 氨基酸。

[0040] 术语“化合物”如本文所用是指化合物本身及其药学上可接受的盐、水合物、酯和N-氧化物,包括其各种立体异构体及其同位素标记形式,除非从说明书上下文另有理解或明确地局限于化合物的一种特别形式即化合物本身、特定的立体异构体和/或同位素标记的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、酯或N-氧化物。应理解,化合物能够指同位素标记的化合物和/或化合物的立体异构体的药学上可接受的盐或水合物、酯或N-氧化物。

[0041] 本公开化合物能够含有一个或多个手性中心和/或双键,和因此能够作为立体异构体比如几何异构体和对映体或非对映体存在。术语“立体异构体”如本文所用由化合物的全部几何异构体,对映体和/或非对映体组成。例如,在化合物显示特定手性中心的情况下,未用化合物的该手性中心和其它手性中心的所述手性描述的化合物也属于本公开范围,也即以二维“平”或“直”键而不是以三维例如粗线或虚线楔形键描述的化合物。立体特异性化合物可以通过符号“R”或“S”指定,取决于致立体异构碳原子周围的取代基构型。本公开涵盖这些化合物的全部各种立体异构体及其混合物。对映体或非对映体的混合物可以在命名中指定为“(±)”,但是本领域技术人员应认识到某一结构可以隐含地表示手性中心。应理解的是,化学结构的图解描述例如通式化学结构涵盖所指化合物的全部立体异构形式,除非另有指定。

[0042] 本公开化合物的单独对映体和非对映异构体能够合成地制备自含不对称或立构中心的可商购原料,或者通过制备外消旋混合物随后进行本领域普通技术人员熟知的拆分方法来制备。这些拆分方法是诸如(1)将对映体混合物连接至手性辅剂,通过重结晶或色谱法分离所得的非对映体的混合物,从辅剂释放光学纯产品,(2)采用旋光拆分剂成盐,(3)在手性液体色谱柱上直接分离光学对映体的混合物,或者(4)用立体选择性的化学或酶促试剂进行动力学拆分。外消旋混合物还能够通过熟知方法比如手性相气体色谱法或手性溶剂中结晶化合物拆分为它们的组分对映体。在构成新立构中心期间或在转化事先存在的立构中心期间单个反应物形成立体异构体的不相等混合物的立体选择性合成,化学或酶反应是本领域熟知的。立体选择性合成涵盖对映和非对映选择性转化两者。参见例如Carreira和Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH:Weinheim, 2009。

[0043] 本公开化合物还能够存在几何异构体,其来自取代基在碳-碳双键周围的排列或取代基在环烷基或杂环烷基周围的排列。符号  $\equiv$  表示键,其如本文描述可以是单键、双键或三键。碳-碳双键周围的取代基指定为“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”按照IUPAC标准使用。除非另有指定,描述双键的结构涵盖“E”和“Z”异构体。

[0044] 另选地,碳-碳双键周围的取代基能够称为“顺式”或“反式”,其中“顺式”代表取代

基在双键的同侧和“反式”代表取代基在双键的对侧。取代基在碳环周围的排列还能够指定为“顺式”或“反式。”术语“顺式”代表取代基在环平面的同侧和术语“反式”代表取代基在环平面的对侧。化合物的混合物,其中取代基位于环平面的相同和对侧,指定为“顺式/反式。”

[0045] 本公开也包涵同位素标记的化合物,其等同与本文描述的那些化合物,例外是一个或多个原子用这样的原子替换,其具有与自然界通常存在的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数。能够掺入本文描述的化合物同位素的实例包括氢,碳,氮,氧,磷氟和氯的同位素,比如分别是<sup>2</sup>H(“D”),<sup>3</sup>H,<sup>13</sup>C,<sup>14</sup>C,<sup>15</sup>N,<sup>18</sup>O,<sup>17</sup>O,<sup>31</sup>P,<sup>32</sup>P,<sup>35</sup>S,<sup>18</sup>F和<sup>36</sup>Cl。例如,本文描述的化合物能够将一个或多个H原子用氘替换。

[0046] 某些同位素标记的化合物(例如用<sup>3</sup>H和<sup>14</sup>C标记的那些)能够用于化合物和/或底物组织分布测试。由于制备容易和可检测性,氘化(也即<sup>3</sup>H)和碳-14(也即<sup>14</sup>C)同位素可以是特别优选的。此外,用更重的同位素比如氘(也即<sup>2</sup>H)取代可以提供更高的代谢稳定性所导致的某些治疗优势(例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求),于是在某些情况下可以是优选的。同位素标记的化合物能够一般地制备如下:按照类似于本文公开的那些例如在实施例部分中的程序,用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂。

[0047] 短语“药学上可接受的”和“药理学上可接受的”如本文所用是指化合物、分子个体、组合物、物质和/或剂型,其在适当给予动物或人类的情况下不产生不利、变应性或其它不希望的反应。对于人类给药,制剂应符合FDA的Office of Biologics standards所要求的无菌、致热原性、一般安全和纯度标准。

[0048] 短语“药学上可接受的载体”和“药学上可接受的赋形剂”如本文所用是指与药物给药相容的任何各种溶剂、分散媒介、包衣、等渗剂和吸收延缓剂等。药物可接受的载体能够包括磷酸缓冲的盐水溶液,水,乳液(例如油/水或水/油乳液),和各种类型的润湿剂。组合物也能够包括稳定剂和防腐剂。

[0049] 短语“药物组合物”如本文所用是指组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的本文公开的至少一种化合物。药物组合物还能够含有提供补充、额外或增强的治疗功能的其它活性化合物。

[0050] 术语“个体”、“患者”和“受试者”如本文所用可互换地使用且包括任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿类、兔子、犬、猫、猪、牛、羊、马或灵长类,和更优选人类。本公开描述的化合物能够给予至哺乳动物比如人类,但是还能够给予至其它哺乳动物比如需要兽医学治疗的动物例如家养动物(例如狗、猫等),农业动物(例如牛、羊、猪、马等)和实验室动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。在本公开描述的方法中治疗的哺乳动物优选是哺乳动物,其中希望治疗例如疼痛或抑郁。

[0051] 术语“治疗”如本文所用包括任何效果,例如减少、降低、调节、改善或消除,其引起病症、疾病、障碍等(包括其一种或多种症状)的改善。治疗能够治愈,改善或至少部分改善障碍。

[0052] 术语“障碍”是指术语“疾病”、“病症”或“疾病”且与它们可互换地使用,除非另有指定。

[0053] 术语“调节”如本文所用是指和包括拮抗(例如抑制),激动,部分拮抗,和/或部分激动。

[0054] 短语“治疗有效量”如本文所用是指化合物(例如所公开的化合物)的量,其将引起

研究者、兽医、医生或其它临床医师所寻求的组织、系统、动物或人类的生物学或医学应答。本公开描述的化合物能够以治疗有效量给予以治疗疾病。化合物的治疗有效量能够是实现希望的治疗和/或预防性效果所需要的量,比如引起疾病比如抑郁症状减少的量。

[0055] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本公开化合物中可以存在的任何酸性或碱性基团的盐,该盐与给药相容。如本领域技术人员已知,本公开化合物的“盐”可以衍生自无机或有机的酸和碱。

[0056] 盐的实例包括但不限于:乙酸盐,己二酸盐,藻酸盐,天冬氨酸盐,苯甲酸盐,苯磺酸盐,硫酸氢盐,丁酸盐,柠檬酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊烷丙酸盐,葡糖酸氢盐,十二烷基硫酸盐,乙烷磺酸盐,富马酸盐,氟庚酸盐,甘油磷酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,2-羟基乙烷磺酸盐,乳酸盐,马来酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,草酸盐,棕榈酸盐,果胶酯酸盐,过硫酸盐,苯基丙酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,琥珀酸盐,酒石酸盐,硫氰酸盐,甲苯磺酸盐,十一碳酸盐等。盐的其它实例包括本公开化合物的阴离子与适宜阳离子比如 $\text{Na}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$ 和 $\text{NW}_4^+$ (其中W能够是 $\text{C}_{1-4}$ 烷基)混合等。为了治疗应用,本公开化合物的盐可以是药学上可接受的。然而也可以应用非药学上可接受的酸和碱的盐,例如用于制备或纯化药学上可接受的化合物。

[0057] 在本发明组合物中包括的碱性化合物能够与各种无机和有机酸形成各式各样的盐。可以用来制备所述碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成非毒性酸加成盐即含药理学可接受的阴离子的盐的那些,所述盐包括但不限于苹果酸盐,草酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,硝酸盐,硫酸盐,硫酸氢盐,磷酸盐,酸式磷酸盐,异烟酸盐,乙酸盐,乳酸盐,水杨酸盐,柠檬酸盐,酒石酸盐,油酸盐,单宁酸盐,泛酸盐,酒石酸氢盐,抗坏血酸盐,琥珀酸盐,马来酸盐,龙胆酸盐,富马酸盐,葡糖酸盐,葡萄糖醛酸盐,糖质酸盐,甲酸盐,苯甲酸盐,谷氨酸盐,甲磺酸盐,乙烷磺酸盐,苯磺酸盐,对-甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即1.1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。

[0058] 在本发明组合物中包括的酸性化合物能够与各种药理学可接受的阳离子形成碱盐。所述盐的实例包括碱金属或碱土金属盐,和特别是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。

[0059] 在本发明组合物中包括的具有碱性或酸性部分的化合物还可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本发明化合物可以同时含有酸性和碱性基团;例如1个氨基和1个羧酸基团。在上述情况下,化合物能够作为酸加成盐、两性离子或碱盐存在。

[0060] 用药学上可接受的溶剂比如水、乙醇等,本文公开的化合物能够以溶剂化形式以及未溶剂化形式存在,并且期望本公开包涵溶剂化形式和未溶剂化形式两者。在某些实施方式中,化合物是无定形的。在某些实施方式中,化合物是单一的多晶型物。在各种实施方式中,化合物是多晶型物的混合物。在特别的实施方式中,化合物是晶型。

[0061] 术语“前药”是指化合物,其在体内转化以产生所公开的化合物或该化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。转化可以通过各种机理(比如通过酯酶、酰胺酶、磷酸酶、氧化和或还原性代谢)发生在各种位置(比如肠腔中或通过肠、血液或肝)。前药是本领域熟知的(例如参见Rautio,Kumpulainen等人,Nature Reviews Drug Discovery 2008,7,255)。例如,如果本文描述的化合物或该化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物含有羧酸官能团,前药能够包含将羧酸基团氢原子替换为比如下述基团而形成的酯:( $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ )烷基、( $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$ )烷酰基氧基甲基、具有4至9个碳原子的1-(烷酰基氧基)乙基,具有5至10个碳

原子的1-甲基-1-(烷酰基氧基)-乙基,具有3至6个碳原子的烷氧羰基氧基甲基,具有4至7个碳原子的1-(烷氧羰基氧基)乙基,具有5至8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧羰基氧基)乙基,具有3至9个碳原子的N-(烷氧羰基)氨基甲基,4至10个碳原子的1-(N-(烷氧羰基)氨基)乙基,3-邻羟甲基苯甲酸内酯基,4-巴豆酸内酯基, $\gamma$ -丁内酯-4-基,二-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基氨基(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(比如 $\beta$ -二甲基氨基乙基),氨基甲酰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基,N,N-二(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基氨基甲酰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基和哌啶子基-(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡咯烷子基-(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)烷基或吗啉代-(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)烷基。

[0062] 类似地,如果本文描述的化合物含有醇官能团,前药能够通过将醇基团氢原子替换为比如下述基团形成:(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷酰基氧基甲基,1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷酰基氧基)乙基,1-甲基-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷酰基氧基)乙基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧羰基氧基甲基,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧羰基氨基甲基,琥珀酰基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷酰基, $\alpha$ -氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷酰基,芳基酰基和 $\alpha$ -氨基酰基,或 $\alpha$ -氨基酰基- $\alpha$ -氨基酰基,其中各 $\alpha$ -氨基酰基独立地选自天然L-氨基酸,P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>或糖基(除去碳水化合物半缩醛形式羟基得到的残基)。

[0063] 如果本公开描述的化合物具有胺官能团,则前药能够形成如下:例如形成酰胺或氨基甲酸酯,N-酰基氧基烷基衍生物,(氧代二氧杂环戊烯基)甲基衍生物,N-曼尼希碱,亚胺或烯胺。此外,仲胺能够代谢裂解以产生生物学活性的伯胺,或者叔胺能够代谢裂解以产生生物学活性的伯胺或仲胺。例如参见Simplício等人,Molecules 2008,13,519及其参考文献。

[0064] 除非另有定义,本文所用的全部技术和科学术语具有与本公开所涉领域普通技术人员一般理解相同的含义。

[0065] 在说明书通篇当中,在组合物和试剂盒描述为具有、包括或包含特定组分或者过程和方法描述为具有、包括或包含特定步骤的情况下预期的是,额外存在本公开组合物和试剂盒,其基本上由所述组分组成或由所述组分组成,且存在根据本公开的过程和方法,其基本上由所述处理步骤组成或由所述处理步骤组成。

[0066] 在本申请当中,在一个要素或组分据称包括在和/或选自所述的要素或组分列表当中的情况下,应理解的是该要素或组分能够是所述要素或组分中任一种,或者所述要素或组分能够选自由所述要素或组分中的两种或更多种组成的组。

[0067] 此外,应理解本文描述的组合物或方法的要素和/或特征能够以各种形式组合而不背离本公开的主旨和范围,无论在本文中明确还是蕴含指出。例如,在提及具体化合物的情况下,该化合物能够用于本公开组合物的各种实施方式中和/或本公开方法中,除非从上下文另有理解。换言之,在本申请中,实施方式的描述和描绘方式使得撰写和描画清楚和简明的申请成为可能,但期望的是且将认识到的是实施方式能够进行各种组合或拆分而不背离本申请的教导和公开。例如,应认识到的是本文描述和描绘的全部特征能够应用于本文描述和描绘的公开的全部方面。

[0068] 冠词“一个”和“一种”如本公开所用是指一个或多于一个(即至少一个)该冠词的语法目的,除非上下文不适用。举例来说,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0069] 术语“和/或”如本公开所用是指“和”或者“或”,除非另有指定。

[0070] 应理解的是,措辞“至少一个”包括在该措辞之后的每一个单独的所描述目标和所描述目标中两种或更多种的各种组合,除非从上下文和应用另有理解。针对三个或更多所

描述目标的措辞“和/或”应理解为具有相同含义,除非从上下文另有理解。

[0071] 术语“包括”、“包含”、“包涵”、“具有”、“拥有”、“涵盖”、“含有”、“涵有”或“蕴含”包括其语法等价物的使用应一般理解为开放式和非限制性的,例如不排除额外的未描述的要素或步骤,除非上下文另有特别描述或理解。

[0072] 在术语“约”用于定量值前的情况下,本公开也包括特定的定量值本身,除非另有具体描述。如本文所用,术语“约”是指从标称值 $\pm 10\%$ 的变化,除非另有指定或推断。

[0073] 在关于组合物中组分或物质的量提供百分比的情况下,该百分比应理解为是基于重量的百分比,除非上下文另有说明或理解。

[0074] 在提供例如聚合物的分子量而非绝对值的情况下,该分子量则应理解为是平均分子重量,除非上下文另有说明或理解。

[0075] 应理解步骤顺序或进行某些动作的顺序是不重要的,只要本公开仍然可行。此外,两个或更多个步骤或动作能够同时进行。

[0076] 在本说明书各处,取代基按组或按范围公开。特别期望的是,该描述包括所述组和范围的成员的各自每个单独子组合。例如,术语“ $C_{1-6}$ 烷基”特别期望单独地公开 $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5$ 和 $C_5-C_6$ 烷基。另外比如说,范围0至40的整数特别期望单独地公开0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39和40,和范围1至20的整数特别期望单独地公开1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19和20。额外的例子包括,短语“任选用1-5个取代基取代”特别期望单独地公开能够包括0, 1, 2, 3, 4, 5, 0-5, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-5, 2-4, 2-3, 3-5, 3-4和4-5个取代基的化学基团。

[0077] 本文使用任何各种实例或示范性语言,例如“比如”或“包括”仅期望更佳地说明本公开而并不是对本公开范围进行限制,除非是在权利要求书中。说明书中并无语言应解释为指出任何未要求保护的要素对实施本公开是必需的。

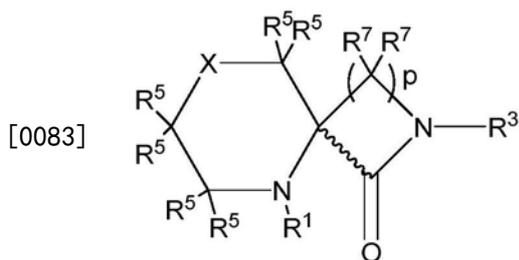
[0078] 此外,如果变量并未定义,那么该变量的定义正如本公开其它部分的描述,除非上下文有不同理解。此外,各变量和/或取代基的定义例如 $C_1-C_6$ 烷基、 $R^2$ 、 $R^b$ 、w等在任何结构或化合物中出现多于一次的情况下,能够独立于其在相同结构或化合物中的其余定义。

[0079] 本文式和/或化合物中变量和/或取代基的定义涵盖多个化学基团。本公开包括实施方式,其中例如i)变量和/或取代基的定义是选自本文描述的那些化学基团的单个化学基团,ii)定义是选自本文描述的那些的化学基团中两个或更多个的集合,和iii)化合物由变量和/或取代基的组合定义,其中变量和/或取代基通过(i)或(ii)定义。

[0080] 出于清楚起见,本文所描述公开的各方面有标题和/或分为各部分;然而,应理解在一个特定部分描述的本公开的全部方面、实施方式或特征并不局限于该特定部分,而是能够适用于本公开的任何方面、实施方式或特征。

[0081] 化合物

[0082] 所公开的化合物包括具有下式的化合物:



[0084] 或其药学上可接受的盐和/或立体异构体,其中:

[0085] X是O或NR<sup>2</sup>;

[0086] R<sup>1</sup>选自H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 苯基, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0087] R<sup>2</sup>选自H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 苯基, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0088] p是1或2;

[0089] R<sup>5</sup>的各具体值独立地选自H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, -S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基, 氰基和卤素;

[0090] w是0, 1或2

[0091] R<sup>3</sup>选自H, 苯基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, -C(O)R<sup>31</sup>和-C(O)OR<sup>32</sup>;

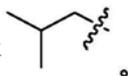
[0092] R<sup>31</sup>和R<sup>32</sup>各自独立地是H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基和苯基;

[0093] R<sup>7</sup>的各具体值独立地选自H, 卤素, 苯基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;和

[0094] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>的各具体值各自独立地选自H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和苯基, 或者R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>与它们连接至的氮一起形成4-6元杂环;

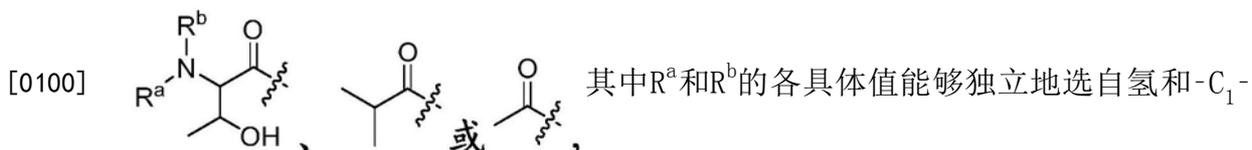
[0095] 其中任何前述的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的各具体值独立地可以任选由1、2或3个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 羟基, S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基, SH, 苯基和卤素, 而其中任何前述的苯基的各具体值独立地可以任选由1、2或3个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自羟基, 卤素, -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基, 甲基和CF<sub>3</sub>。

[0096] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>能够是-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。例如, R<sup>1</sup>能够是叔丁氧基羰基。

[0097] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>能够是任选由苯基或1、2或3个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。例如, R<sup>1</sup>能够是甲基;而在某些实施方式中, R<sup>1</sup>能够是 .

[0098] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>能够是H。

[0099] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>能够是-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其中-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基能够由下式代表:



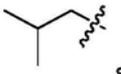
C<sub>6</sub>烷基。

[0101] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>能够是苯基。

[0102] 在某些实施方式中, X能够是O;而在某些实施方式中, X能够是NR<sup>2</sup>。

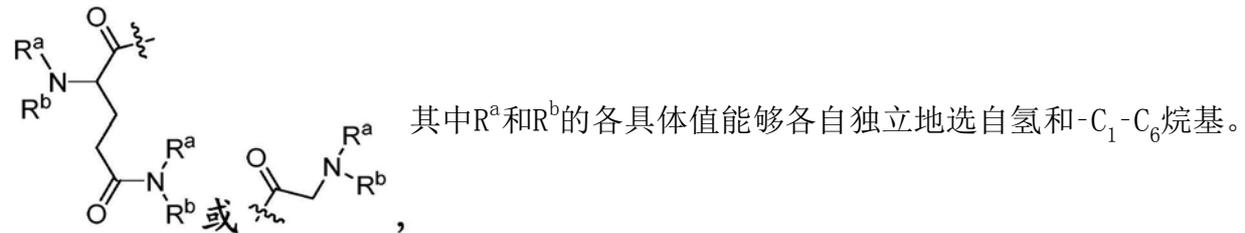
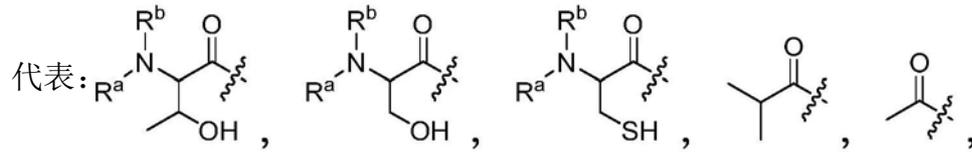
[0103] 在某些实施方式中, R<sup>2</sup>能够是H。

[0104] 在某些实施方式中, R<sup>2</sup>能够是任选由苯基或1、2或3个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, -C(O)-

$C_1-C_6$ 烷基,或 $-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基。例如, $R^2$ 能够是甲基或 

[0105] 在某些实施方式中, $R^2$ 能够是苄基。

[0106] 在某些实施方式中, $R^2$ 能够是 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基,其中 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基能够由下式

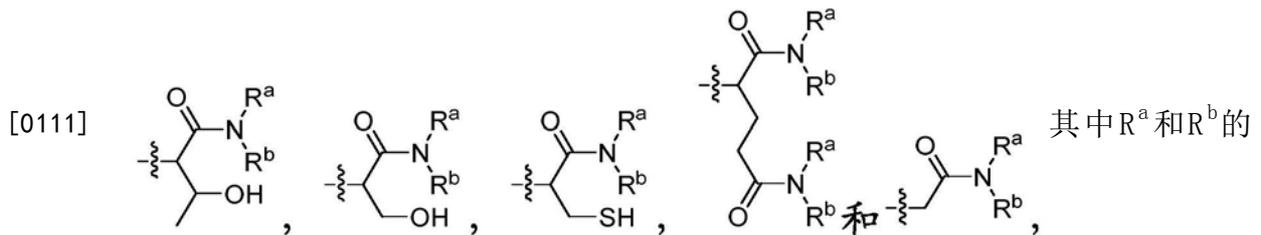


[0107] 在某些实施方式中, $R^2$ 能够是 $-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基,例如叔丁氧基羰基。

[0108] 在某些实施方式中, $p$ 是1;而在某些实施方式中, $p$ 是2。

[0109] 在某些实施方式中, $R^3$ 能够是H。

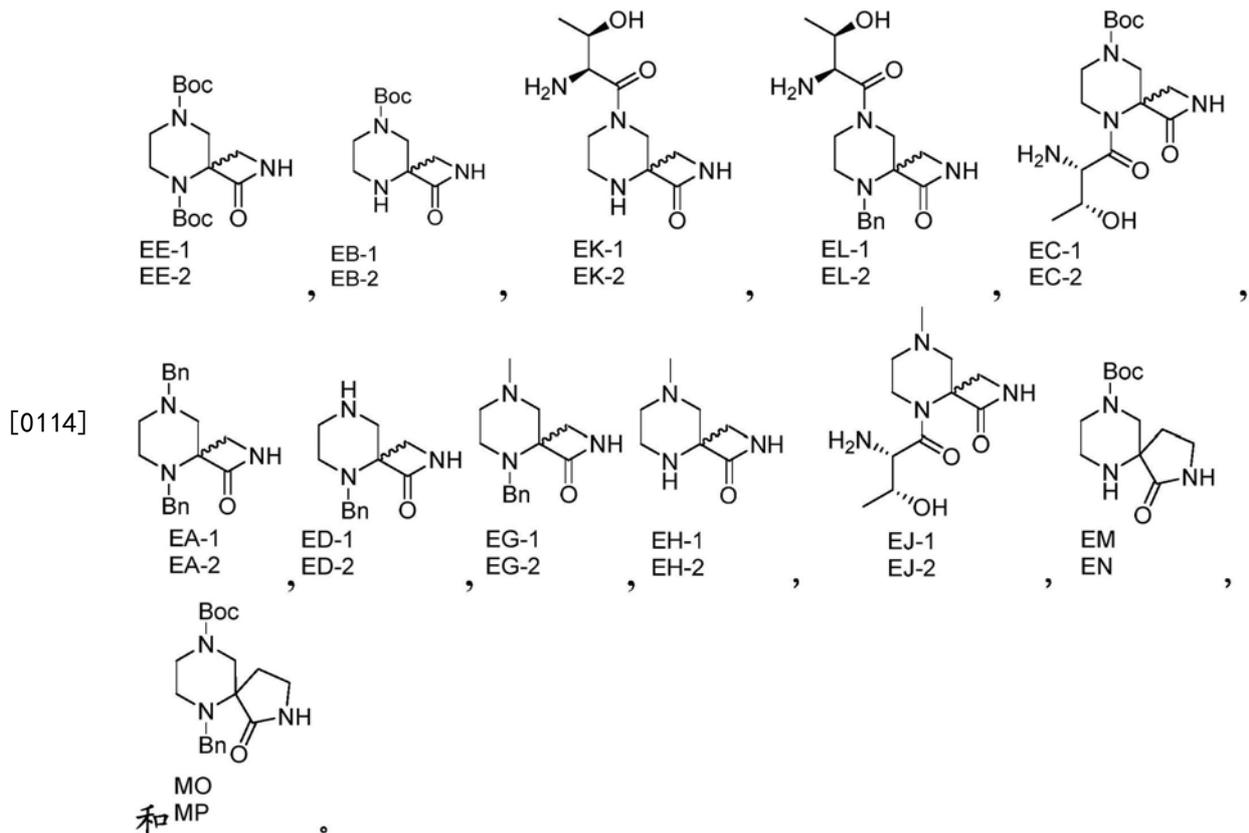
[0110] 在某些实施方式中, $R^3$ 能够选自:



各具体值各自独立地选自氢和 $-C_1-C_6$ 烷基。

[0112] 在某些实施方式中, $R^1$ 、 $R^2$ 和/或 $R^3$ 能够独立地是氨基酸或氨基酸衍生物,例如 $H_2N-CH$ (氨基酸侧链) $-C(O)NH_2$ 代表的 $\alpha$ “氨基酰胺”。在某些实施方式中,氨基酸或氨基酸衍生物的氨基氮原子是本文描述的化学式中的环氮。在所述实施方式中,氨基酸的羧酸或氨基酰胺(氨基酸衍生物)的酰胺基团并不在环结构中,也即不是环原子。在某些实施方式中,氨基酸或氨基酸衍生物的羧酸基团与本文公开的化学式中的环氮形成酰胺键,由此提供氨基酰胺,其中氨基酰胺的氨基并不在环结构中,也即不是环原子。在某些实施方式中, $R^1$ 、 $R^2$ 和/或 $R^3$ 能够独立地是 $\alpha$ 氨基酸, $\alpha$ 氨基酸衍生物,和/或又一氨基酸或氨基酸衍生物比如 $\beta$ 氨基酸或 $\beta$ 氨基酸衍生物例如 $\beta$ 氨基酰胺。

[0113] 在某些实施方式中,化合物选自实施例界定的化合物,和包括其药学上可接受的盐和/或立体异构体。在某些实施方式中,所公开的化合物包括具有下式的化合物:



[0115] 本公开化合物及其配制剂可以具有多个手性中心。各手性中心可以独立地是R、S或R和S的任何混合物。例如，在某些实施方式中，手性中心可以具有的R:S比率是约100:0至约50:50(“外消旋体”)，约100:0至约75:25，约100:0至约85:15，约100:0至约90:10，约100:0至约95:5，约100:0至约98:2，约100:0至约99:1，约0:100至50:50，约0:100至约25:75，约0:100至约15:85，约0:100至约10:90，约0:100至约5:95，约0:100至约2:98，约0:100至约1:99，约75:25至25:75，和约50:50。与所公开的化合物或化合物的混合物的外消旋配制剂相比，包含更高比率的一种或多种异构体(即R和/或S)的所公开的化合物的配制剂可以具有增强的治疗特征。在某些情况下，含有描述符“- (R) -”或“- (S) -”的化学式进一步连接至实线楔形符或虚线楔形符。该描述符期望显示连接至三个其它取代基且具有所指出的R或S构型的次甲基碳(CH)。

[0116] 所公开的化合物可以提供在NMDA受体处开口的有效阳离子通道，例如可以结合或联接NMDA受体的谷氨酸位点或甘氨酸位点或其它调节位点，从而帮助打开阳离子通道。所公开的化合物可以通过充当激动剂或拮抗剂用来调节(打开或关闭)NMDA受体。

[0117] 在某些实施方式中，本文描述的化合物可以结合至特定的NMDA受体亚型。例如，所公开的化合物可以结合至一种NMDA亚型而非另一种。在某些实施方式中，所公开的化合物可以结合至一种、或多种NMDA亚型，和/或可以具有与某些其它NMDA亚型的实质上更少的结合活性(或实质无活性)。

[0118] 如本文描述的化合物可以结合至NMDA受体。所公开的化合物可以结合至NMDA受体，在某些剂量给药范围内引起激动剂类的活性(促进)；和/或可以结合至NMDA受体，在某些剂量给药范围内引起拮抗剂类活性(抑制)。在某些实施方式中，所公开的化合物可以具有的效能是现有NMDA受体调节剂活性的10-倍或更高。

[0119] 所公开的化合物可以展示高治疗指数。治疗指数如本文所用是指在50%群体中产生毒性的剂量(即 $TD_{50}$ )与对50%群体的最小有效剂量(即 $ED_{50}$ )的比率。从而,治疗指数= $(TD_{50}) : (ED_{50})$ 。在某些实施方式中,所公开的化合物可以具有的治疗指数是至少约10:1,至少约50:1,至少约100:1,至少约200:1,至少约500:1,或至少约1000:1。

[0120] 组合物

[0121] 在本公开的其它方面中,提供药物配制剂或药物组合物,其包括所公开的化合物和药学上可接受的赋形剂。在某些实施方式中,药物组合物包含一种或多种所公开的化合物的外消旋混合物。

[0122] 配制剂能够制备为任何各种形式,用于比如向可以有需要的患者给予活性剂,如药物领域已知。例如,本公开的药物组合物能够配制用于以固体或液体形式给予,包括适于下述的那些:(1)口服给药,例如灌服药(含水或非水的溶液或悬浮液),片剂(例如靶向颊、舌下和/或全身性吸收的那些),药丸,粉剂,颗粒剂和糊剂,用于施用至舌;(2)肠胃外给药,例如通过皮下,肌内,腹腔内,静脉内或硬膜外注射,作为例如无菌溶液或悬浮液或持续释放配制剂;(3)局部给药,例如作为霜剂,软膏剂或控释贴剂或喷雾,施用至皮肤;(4)阴道内或直肠内给药,例如作为子宫托,霜剂或泡沫;(5)舌下给药;(6)眼给药;(7)经皮给药;或(8)鼻给药。

[0123] 例如,本公开的药物组合物能够适于递送至眼也即眼用。有关方法能够包括向有需要的患者例如向患者眼部给予药学有效量的所公开的化合物或包括所公开的化合物的药物组合物,其中给予能够局部、结膜下、肌腱下、玻璃体内、眼球后、眼球周、前房内和/或全身地进行。

[0124] 如本文描述所公开的化合物在配制剂中的量可以根据因素比如个体疾病状态、年龄、性别和体重而变化。给药方案可以调节以提供最佳治疗反应。例如,可以给予单个药丸,可以随时间给予数个分开的剂量或可以按治疗情况的急迫性所需成比例地减少或增加剂量。特别有利的是配制剂量单元形式的肠胃外组合物,从而利于给药和剂量均匀性。剂量单元形式如本文所用是指物理上离散的单元,其适于用作待治疗的哺乳动物受试者的单元式剂量;各单元含有经计算以产生希望治疗效果的预先确定量的活性化合物以及需要的药物载体。

[0125] 剂量单元形式的规格取决于和直接依赖(a)所选化合物的独特特征和待实现的特别治疗效果,和(b)本领域配制所述活性化合物以治疗个体敏感性的固有局限。

[0126] 治疗组合物一般必须在制备和贮藏条件下无菌和稳定。组合物能够配制为溶液、微乳剂、脂质体或对高药物浓度适宜的其它有序结构。载体能够是溶剂或分散体介质,含有例如水,乙醇,多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等),及其适宜的混合物。合适的流动性能够如下保持:例如使用包衣比如卵磷脂,在分散体的情况下保持需要的颗粒尺寸和使用表面活性剂。在许多情况中,优选在组合物中包括等渗剂,例如糖类、多元醇比如甘露醇、山梨醇或氯化钠。可注射组合物的延长吸收能够如下引起:在组合物中包括延缓吸收的试剂例如单硬脂酸盐和明胶。

[0127] 化合物能够在时间释放配制剂中给予,例如包括缓释聚合物的组合物。化合物能够用保护化合物防止快速释放的载体制备,比如受控释放配制剂,包括植入物和微囊化的递送系统。能够使用生物可降解、生物可相容的聚合物,比如乙烯乙酸乙烯酯,聚酞,聚乙醇

酸,胶原,聚原酸酯,聚乳酸和聚乳酸,聚乙醇酸共聚物(PLG)。制备所述配制剂的许多方法是本领域技术人员一般已知的。

[0128] 无菌可注射溶液能够制备如下:将化合物以需要量与上文列举的成分之一或组合按需要掺入适当溶剂中,随后过滤灭菌。一般来说,分散体制备如下:将活性化合物掺入无菌媒介物,其含有基础分散体介质和来自上文列举那些的所需的其它成分。在无菌粉末制备无菌可注射溶液的情况下,优选制备方法是真空干燥和冷冻干燥,其产生活性成分粉末和来自其预先无菌过滤的溶液的任何额外希望成分。

[0129] 在某些实施方式中,化合物能够用一种或多种增强所述化合物溶解度的额外化合物配制。

[0130] 本公开的方法用于在有需要的患者中治疗病况,包括给予治疗有效量的本文描述的化合物或包括上述化合物的组合物。在某些实施方式中,病症能够是精神病症。比如说,能够治疗精神疾病。在又一方面,能够治疗神经系统病症。比如说,能够治疗影响中枢神经系统、周围神经系统和/或眼的病症。在某些实施方式中,能够治疗神经变性疾病。

[0131] 在某些实施方式中,方法包括给予化合物以治疗罹患下述的患者:孤独症,焦虑,抑郁,双相情感障碍,注意涣散障碍,注意力缺陷伴多动障碍(ADHD),精神分裂症,精神障碍,精神病症状,回避社交,强迫性障碍(OCD),恐怖症,创伤后应激综合征,行为障碍,冲动控制障碍,物质滥用障碍(例如戒断症状、鸦片成瘾、尼古丁成瘾和乙醇成瘾),睡眠障碍,记忆障碍(例如不足、损失或降低的产生新记忆的能力),学习障碍,尿失禁,多系统萎缩症,进行性上核性麻痹,Friedrich共济失调,Down综合征,脆性X染色体综合征,结节性硬化,橄榄体脑桥小脑萎缩,大脑性瘫痪,药物诱导性视神经炎,缺血性视网膜病,糖尿病性视网膜病,青光眼,痴呆,AIDS痴呆,阿尔茨海默氏病,亨廷顿舞蹈病,痉挛状态,肌阵挛,肌肉痉挛,婴儿痉挛,Tourette综合征,癫痫,大脑缺血,卒中,脑肿瘤,外伤性脑损伤,心脏停搏,脊髓病,脊髓损伤,外周神经病,急性神经性疼痛,和慢性神经性疼痛。

[0132] 在某些实施方式中,提供方法治疗与衰老有关的记忆障碍,精神分裂症,特殊学习障碍,癫痫发作,卒中后痉挛,脑缺血,低血糖症,心脏停搏,癫痫,Lewy体痴呆,偏头痛,AIDS痴呆,亨廷顿舞蹈病,帕金森病,早期阿尔茨海默氏病,和阿尔茨海默氏病。

[0133] 在某些实施方式中,提供方法用于治疗精神分裂症。例如,妄想狂样型精神分裂症,错乱型精神分裂症(即青春期痴呆型精神分裂症),紧张型精神分裂症,未分型精神分裂症,残留型精神分裂症,精神分裂后抑郁,和简单型精神分裂症可以用本文描述的方法和组合物治疗。精神障碍比如情感性分裂症,妄想性障碍,短暂精神障碍,分享性精神障碍和具妄想或幻觉的精神障碍还可以用本文描述的组合物治疗。

[0134] 偏执型精神分裂症可以表征为存在妄想或听觉幻觉,但是不存在思维障碍、错乱行为或情感冷淡。妄想可以是迫害性和/或夸大性的,但除了这些之外还可以存在其它情况比如嫉妒、笃信或躯体化。错乱型精神分裂症可以表征为思维障碍和情感冷淡同时存在。紧张型精神分裂症可以表征为患者可以几乎不运动或展示激动的、无目的的运动。症状能够包括紧张性木僵和蜡样屈曲。未分型精神分裂症可以表征为存在精神病症状但是并不符合妄想狂样、错乱或紧张型精神分裂症的标准。残留型精神分裂症可以表征为阳性症状仅以低强度存在。精神分裂后抑郁可以表征为在精神分裂性疾病后果中出现抑郁发作,其中仍可以存在某些低水平的精神分裂性症状。简单型精神分裂症可以表征为显著阴性症状的隐

伏性和进行性发展,而无精神病发作病史。

[0135] 在某些实施方式中,提供方法用于治疗可以存在于其它精神障碍中的精神病症状,包括但不限于双相情感障碍,边缘型人格障碍,药物中毒,和药物诱导性精神病。在某些实施方式中,提供方法用于治疗可以存在于例如妄想性障碍中的妄想(例如“非古怪”)。

[0136] 在各种实施方式中,提供方法用于治疗在包括但不限于社会焦虑障碍、回避型人格障碍和分裂型人格障碍的病症中的回避社交。

[0137] 在某些实施方式中,本公开提供方法用于在有需要的患者中治疗涉及突触功能障碍的神经发育障碍,其中该方法一般包括向患者给予治疗有效量的所公开的化合物或包括所公开的化合物的药物组合物。在某些实施方式中,涉及突触功能障碍的神经发育障碍能够是Rett综合征也称为大脑萎缩性血氨过多,MECP2复制综合征(例如MECP2障碍),CDKL5综合征,脆性X染色体综合征(例如FMR1障碍),结节性硬化(例如TSC1障碍和/或TSC2障碍),神经纤维瘤病(例如NF1障碍),Angelman综合征(例如UBE3A障碍),PTEN错构瘤肿瘤综合征,Phelan-McDermid综合征(例如SHANK3障碍),或婴儿痉挛。在特别的实施方式中,神经发育障碍能够由神经连接素(例如NLGN3障碍和/或NLGN2障碍)和/或神经连接蛋白(例如NRXN1障碍)中的突变引起。

[0138] 在某些实施方式中,提供方法用于治疗神经性疼痛。神经性疼痛可以是急性或慢性的。在某些情况下,神经性疼痛可以与比如下述病症有关:疱疹,HIV,创伤性神经伤害,卒中,缺血后,慢性背痛,疱疹后神经痛,纤维肌痛,反射交感性营养不良,复杂性局部疼痛综合征,脊髓损伤,坐骨神经痛,幻肢疼痛,糖尿病性神经病比如糖尿病性周围神经病变(“DPN”),和癌症化疗药物诱导性神经性疼痛。也提供方法增强疼痛缓解和向患者提供止痛。

[0139] 其它方法包括在有需要的患者中治疗孤独症和/或孤独症谱系病的方法,包括向患者给药有效量的化合物。在某些实施方式中,在有需要的患者中减少孤独症症状的方法包括向患者给予有效量的所公开的化合物。例如在给药之后,化合物可以降低孤独症的一种或多种症状的发生率,比如避免眼神接触,社会化失败,注意涣散,恶劣情绪,机能亢进,异常声音敏感性,说话不适当,干扰的睡眠和持续动作。所述降低的发生率可以相对未治疗的同一个体或未治疗的其它个体的发生率进行度量。

[0140] 本文也提供方法调节细胞中的孤独症靶标基因表达,包括将细胞与有效量的本文描述的化合物接触。孤独症基因表达可以例如选自ABAT,APOE,CHRNA4,GABRA5,GFAP,GRIN2A,PDYN和PENK。在某些实施方式中,提供方法调节罹患突触可塑性相关障碍的患者中的突触可塑性,包括向患者给药有效量的化合物。

[0141] 在某些实施方式中,提供方法在有需要的患者中治疗阿尔茨海默氏病或例如治疗例如伴随早期阿尔茨海默氏病的遗忘症,包括给药化合物。本文也提供方法体外或体内(例如在细胞中)调节阿尔茨海默氏淀粉样蛋白(例如 $\beta$ 淀粉样蛋白肽,例如同种型 $A\beta_{1-42}$ ),包括将所述蛋白质与有效量的本公开化合物接触。例如,在某些实施方式中,化合物可以阻断所述淀粉样蛋白在海马脑片中抑制长时程增强以及凋亡性神经元细胞死亡的能力。在某些实施方式中,所公开的化合物能够为有需要的阿尔茨海默氏患者提供神经保护性特性,例如可以提供对晚期阿尔茨海默氏相关的神经元细胞死亡的治疗效果。

[0142] 在某些实施方式中,所公开的方法包括治疗由另一病症比如卒中、肌萎缩性侧索硬化(ALS或Lou Gehrig病)、多发性硬化、外伤性脑损伤、阿尔茨海默氏病、痴呆和/或帕金森

森病诱导的假延髓病性影响("PBA")或精神病。所述方法与本公开的其它方法一样包括向有需要的患者给药药理学有效量的所公开的化合物。

[0143] 在某些实施方式中,治疗抑郁的方法包括给予治疗有效量的本文描述的化合物。在某些实施方式中,治疗可以缓解抑郁或抑郁症状而不影响行为或肢体协调和不诱导或促进癫痫发作活性。根据该方面期望治疗的示范性抑郁病症包括但不限于严重抑郁障碍,情绪恶劣性精神障碍,精神病性抑郁,产后抑郁症,经前期综合征,经前情绪障碍,季节性情感障碍(SAD),双相情感障碍(或躁狂性抑郁障碍),情感障碍,和由慢性医学病症比如癌症或慢性痛、化学疗法、慢性应激和创伤后应激障碍引起的抑郁症。此外,罹患任何形式抑郁的患者常常体验焦虑。与焦虑有关的各种症状包括恐惧,惊慌,心悸,呼吸浅促,疲劳,恶心和头痛等。焦虑或其任何症状可以通过给予如本文描述的化合物治疗。

[0144] 本文也提供方法在对治疗有抗性的患者中治疗病症,所述患者是例如罹患精神或中枢神经系统病症的患者,其并未和/或仍未响应至少一种或至少两种其它化合物或治疗剂的充分疗程。例如,本文提供方法在治疗抗性患者中治疗抑郁,包含a) 任选鉴定治疗抗性的患者和b) 向所述患者给予有效剂量的化合物。

[0145] 在某些实施方式中,本文描述的化合物可以用于患者的急性护理。例如,能够向患者给予化合物以治疗本文描述的病症的特别发作(例如严重发作)。

[0146] 本文也提供联合治疗,包括本公开的化合物和与之组合的一种或多种其它活性剂。例如,化合物可以与一种或多种抗抑郁药比如三环抗抑郁药,MAO-I's,SSRI's,和双重和三重摄取抑制剂和/或抗焦虑药相组合。可以与化合物组合使用的示范性药物包括安拿芬尼,Adapin,多虑平,Elavil,盐酸地昔帕明,派莫乐,盐酸地昔帕明,多虑平,三甲丙咪嗪,丙咪嗪,盐酸普鲁替林,Parnate,Nardil,异唑胍,Celexa,依他普仑,Luvox,Paxil,Prozac,Zoloft,Wellbutrin,郁复伸,瑞美隆,欣百达,曲拉唑酮(曲唑酮),和路滴美。在其它实例中,化合物可以与抗精神病药组合。抗精神病药的非限制性实例包括丁酰苯类,吩噻嗪,噻吨,氯氮平,奥氮平,利培酮,喹硫平,齐拉西酮,氨磺必利,阿塞那平,帕利哌酮,伊潘立酮,佐替平,舍吡啶,鲁拉西酮,和阿立哌唑。应理解化合物和一种或多种上述治疗剂的组合可以用于治疗任何适宜病症和并不局限于用作抗抑郁药或抗精神病药。

## 实施例

[0147] 下述实施例仅出于示例性意图提供,而并不期望限制本公开的范围。

[0148] 本文可以使用下述缩写和具有所指出的定义:Ac是乙酰基(-C(O)CH<sub>3</sub>),AIDS是获得性免疫缺陷综合征,Boc和BOC是叔丁氧基羰基,Boc<sub>2</sub>O是二碳酸二叔丁酯,Bn是苄基,Cbz是羧基苄基,DCM是二氯甲烷,DIPEA是N,N'-二异丙基乙胺,DMF是N,N'-二甲基甲酰胺,DMSO是二甲亚砜,ESI是电喷雾离子化,EtOAc是乙酸乙酯,h是小时,HATU是2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐,HIV是人类免疫缺陷病毒,HPLC是高效液相色谱,LCMS是液相色谱/质谱,LiHMDS六甲基二硅氮烷锂盐,NMDAR是N-甲基-d-天冬氨酸受体,NMR是核磁共振,Pd/C是钯/碳,RT是室温(例如约20°C至约25°C),TEA是三乙胺,TLC是薄层色谱,TFA是三氟乙酸,THF是四氢呋喃,和TMS是三甲基甲硅烷基。

[0149] 实施例1:合成示范性化合物



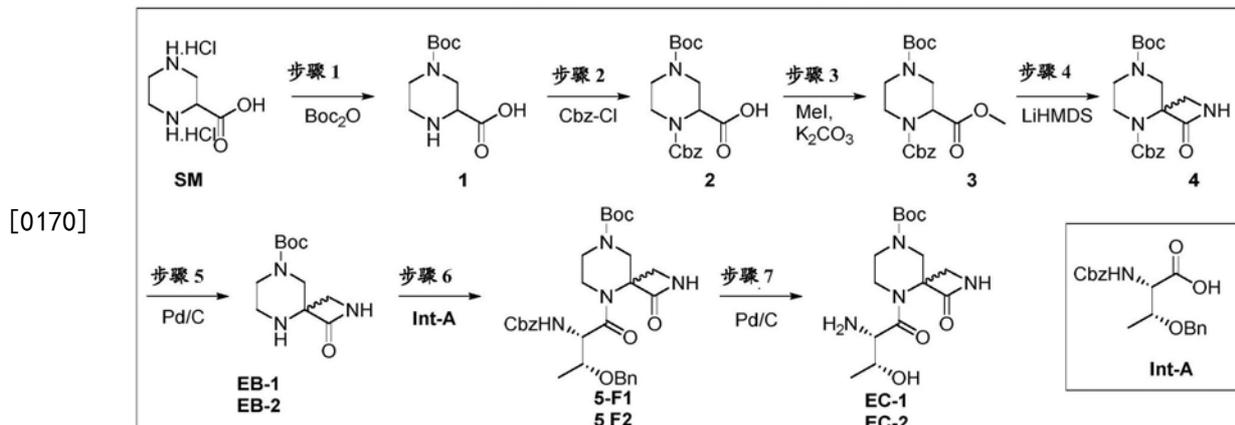
[0165] EE-2:

[0166]  $^1\text{H-NMR}$ : (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 7.99 (s, 1H), 3.78 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.51 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 3.07 (br s, 1H), 1.39 (s, 18H)。

[0167] LCMS (ESI):  $m/z$  340.1 [ $M^+-1$ ];

[0168] UPLC: 99.04%

[0169] 实施例2: 合成示范性化合物



[0171] 合成4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-2-羧酸(1)

[0172] 在 $0^\circ\text{C}$ 在氮气氛下向搅拌的哌嗪-2-羧酸(SM) (5g, 24.6mmol) 的1,4-二噁烷:水(1:1, 100mL) 悬浮液加入 $\text{NaHCO}_3$  (3.1g, 36.9mmol)、随后Boc-酸酐(5.6mL, 24.6mmol)。将反应混合物温热至RT和搅拌16小时。在原料消耗之后(TLC监测), 反应用水(50mL) 稀释和用 $\text{Et}_2\text{O}$  (2x100mL) 萃取。含水层用2N HCl溶液酸化和用正-BuOH萃取。经合并的有机层在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥和减压浓缩, 提供化合物1 (5g, 88%), 是白色固体。

[0173]  $^1\text{H-NMR}$ : (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 10.18 (br s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.63 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 3.17-3.15 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.31-1.26 (m, 0.5H), 0.87-0.84 (m, 0.5H)。

[0174] LCMS (ESI):  $m/z$  229.0 [ $M^+-1$ ]。

[0175] 合成1-(苄氧基)羰基-4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-2-羧酸(2):

[0176] 在 $0^\circ\text{C}$ 向搅拌的化合物1 (5g, 21.7mmol) 的 $\text{EtOAc}$  (70mL) 溶液加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(70mL)、随后滴加Cbz-Cl (3.7mL, 26.1mmol)。使得反应混合物达到RT和搅拌16小时。在原料消耗之后(TLC监测), 反应用水(50mL) 稀释和用 $\text{EtOAc}$  (2x 50mL) 萃取。含水层用2N HCl溶液酸化和用 $\text{EtOAc}$ 萃取。经合并的有机层在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥, 过滤和减压浓缩, 提供粗制物质, 将其通过柱色谱法纯化, 用50% $\text{EtOAc}$ :正己烷洗脱, 提供化合物2 (4g, 50%), 是粘稠浆液。

[0177]  $^1\text{H-NMR}$ : (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 13.06 (br s, 1H), 7.37-7.30 (m, 5H), 5.12-5.05 (m, 2H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.83 (br s, 1H), 1.37 (s, 9H)。

[0178] LCMS (ESI):  $m/z$  363.1 [ $M^+-1$ ]

[0179] 合成1-苄基-4-(叔丁基)-2-甲基哌嗪-1,2,4-三羧酸酯(3):

[0180] 在 $0^\circ\text{C}$ 在氮气氛下向搅拌的化合物2 (4g, 10.9mmol) 的DMF (40mL) 溶液加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.82g, 13.2mmol) 和MeI (1mL, 16.5mmol)。使得反应混合物达到RT和搅拌16小时。在原料消

耗之后 (TLC监测), 反应用水 (20mL) 稀释和用Et<sub>2</sub>O (2x 50mL) 萃取。经合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥和减压浓缩。获得的粗制物质通过硅胶柱色谱法纯化, 用10%EtOAc/己烷洗脱, 提供化合物3 (3.2g, 77%), 是粘稠浆液。

[0181] <sup>1</sup>H-NMR: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.36-7.31 (m, 5H), 5.21-5.11 (m, 2H), 4.78 (s, 0.5H), 4.66-4.50 (m, 1.5H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (br s, 1H), 3.08 (dd, J=13.6, 3.2Hz, 1H), 2.83 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H)。

[0182] LCMS (ESI): m/z 279.3 [ (M<sup>+</sup>+1) -Boc ]

[0183] 合成5-苄基8-(叔丁基)1-氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-5,8-二羧酸酯(4):

[0184] 在RT在氮气氛下向搅拌的化合物3 (3.2g, 8.46mmol) 的THF (30mL) 溶液加入低聚甲醛 (203mg, 6.77mmol)。将反应混合物冷却至-78°C和加入LiHMDS (1M, 在THF中) (33.8mL, 23.2mmol), 让其在RT搅拌12小时。在原料消耗之后 (TLC监测), 反应用冰水 (10mL) 淬灭和用EtOAc (2x 20mL) 萃取。经合并的有机层用水 (2x 15mL)、随后盐水溶液 (2x 10mL) 洗涤。有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和浓缩, 获得粗制物质, 将其通过柱色谱法纯化, 用40%EtOAc/己烷洗脱, 提供化合物4 (640mg, 20%), 是粘稠浆液。

[0185] <sup>1</sup>H-NMR: (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.04 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 5H), 5.14-5.07 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.72-3.41 (m, 4H), 3.09 (br s, 1H), 1.40 (s, 9H)。

[0186] LCMS (ESI): m/z 376.5 [ (M<sup>+</sup>+1) ]

[0187] 合成1-氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-8-羧酸叔丁酯 (EB-1&EB-2):

[0188] 在RT在氮气氛下向搅拌的化合物4 (600mg, 1.6mmol) 的EtOAc (10mL) 溶液加入10% Pd/C (180mg)。在H<sub>2</sub>气氛下在RT搅拌反应混合物4h。在原料消耗之后 (TLC监测), 将反应混合物过滤通过C盐垫。有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和浓缩, 获得粗制物质, 将其通过柱色谱法纯化, 用4%MeOH/DCM洗脱, 提供EB (320mg, 粗制物), 是白色固体。将外消旋物通过手性HPLC纯化分开和获得各80mg的EB-1和EB-2。

[0189] EB-1:

[0190] <sup>1</sup>H-NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7.89 (s, 1H), 3.53 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.06 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.98 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。

[0191] LCMS (ESI): m/z 240.1 [ (M<sup>+</sup>-1) ]

[0192] HPLC: 98.30%

[0193] EB-2:

[0194] <sup>1</sup>H-NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7.89 (s, 1H), 3.53 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.06 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.98 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。

[0195] LCMS (ESI): m/z 240.1 [ (M<sup>+</sup>-1) ]

[0196] HPLC: 99.94%

[0197] 合成5-(O-苄基-N-((苄氧基)羰基)-L-苏氨酸)-1-氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-8-羧酸叔丁酯(5)

[0198] 在0°C在氮气氛下向搅拌的Int-A (1.7g, 4.98mmol) 的DCM (50mL) 溶液加入N-甲基吗啉 (2.51g, 24.89mmol), 1-丙烷膦酸酐溶液 (50wt%, 在乙酸乙酯中) (7.9g, 24.89mmol) 和

外消旋1-氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-8-羧酸叔丁酯(EB-外消旋)(1g,4.15mmol)。使得反应混合物达到RT和搅拌16小时。在原料消耗之后(TLC监测),反应用水稀释(50mL)和用DCM(3x 50mL)萃取。经合并的有机层在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥和浓缩,获得粗制物质,将其通过柱色谱法纯化,用10%MeOH/DCM洗脱,提供外消旋化合物5(700mg,30%),是米白色固体。外消旋物通过手性HPLC纯化分开和获得各80mg的化合物5-F1和化合物5-F2。

[0199] 化合物5-F1:

[0200]  $^1\text{H-NMR}$ : (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 7.99 (s, 1H), 7.42-7.24 (m, 11H), 5.04 (t,  $J=14.0\text{Hz}$ , 2H), 4.55-4.48 (m, 3H), 3.80-3.71 (m, 4H), 3.43 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.43 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.00 (br s, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.12 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0201] 化合物5-F2:

[0202]  $^1\text{H-NMR}$ : (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 7.96 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 11H), 5.08-5.01 (dd,  $J=16.8, 12.8\text{Hz}$ , 2H), 4.69-4.66 (dd,  $J=8.8, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 3.54 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 3.44 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 3.86-3.74 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.39 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.94 (br s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.12 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0203] 合成5-(L-苏氨酸)-1-氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-8-羧酸叔丁酯(EC-1):

[0204] 在RT在氮气氛下向搅拌的化合物5-F1(140mg,0.25mmol)的甲醇(10mL)溶液加入10%Pd/C(45mg)。在 $\text{H}_2$ 气氛下在RT搅拌反应混合物48h。在原料消耗之后(TLC监测),反应混合物过滤通过C盐垫。有机层在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥和浓缩,获得粗制物质,将其通过制备型HPLC纯化,提供EC-1(12mg),是白色固体。

[0205] EC-1:

[0206]  $^1\text{H-NMR}$ : (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ 4.51 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 1H), 4.40-4.28 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.42 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.22 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 2H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.92 (br s, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.33 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)。

[0207] LCMS (ESI):  $m/z$  343.1 [ $\text{M}^++1$ ]

[0208] HPLC: 95.90%

[0209] 手性HPLC: 99.00%

[0210] 合成5-(L-苏氨酸)-1-氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-8-羧酸叔丁酯(EC-2):

[0211] 在RT在氮气氛下向搅拌的化合物5-F2(70mg,0.12mmol)的甲醇(3mL)溶液加入10%Pd/C(23mg)。在 $\text{H}_2$ 气氛下在RT搅拌反应混合物12h。在原料消耗之后(TLC监测),反应混合物过滤通过C盐垫。有机层在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥和浓缩,将获得的粗制物质与戊烷/醚研磨,提供EC-2(23mg,59%),是米白色固体。

[0212] EC-2:

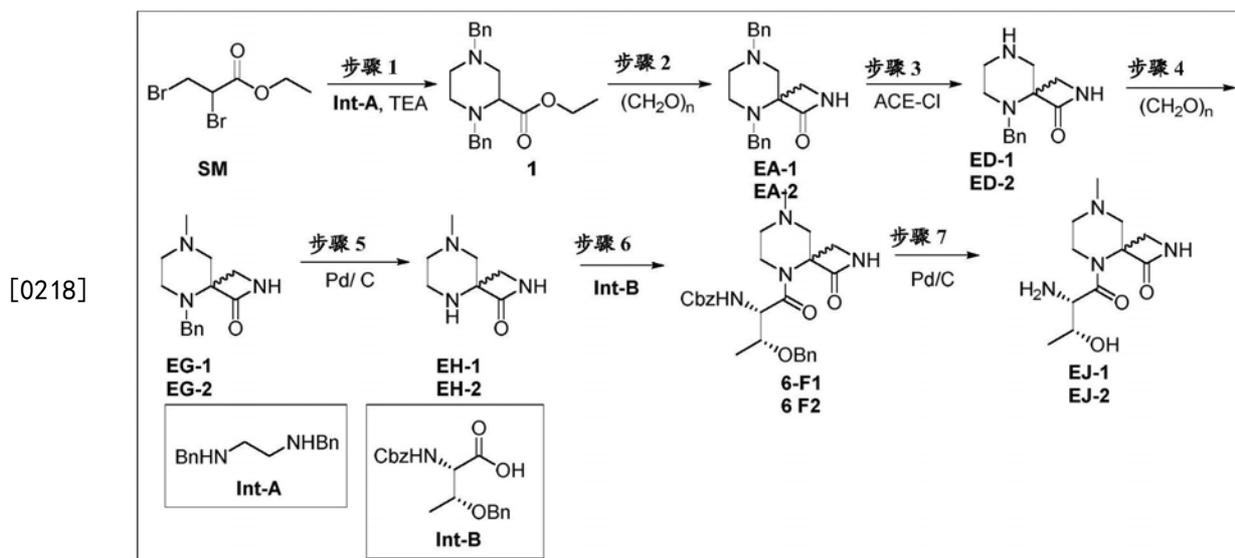
[0213]  $^1\text{H-NMR}$ : (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ 4.52-4.49 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 4.22-4.16 (s, 2H), 3.22 (d,  $J=14.4\text{Hz}$ , 2H), 3.12-3.01 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.31 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)。

[0214] LCMS (ESI):  $m/z$  343.1 [ $\text{M}^++1$ ]

[0215] HPLC: 91.00%

[0216] 手性HPLC: 98.20%

[0217] 实施例3:合成示范性化合物



[0219] 合成1,4-二苄基哌嗪-2-羧酸乙酯(1)：

[0220] 在40℃向Int-A(20g,83.2mmol)和三乙胺(23.0mL,166.4mmol)的甲苯(300mL)溶液缓慢加入2,3-二溴丙酸乙酯(SM)(12.1mL,83.2mmol)。将反应混合物加热至80℃和搅拌4小时。在原料消耗之后(TLC监测),使得反应混合物达到RT和减压蒸发挥发物。获得的粗制物质通过硅胶柱色谱法纯化,用5%-30%EtOAc/己烷洗脱,提供化合物1(21.2g,75%),是浅绿色浆液。

[0221] <sup>1</sup>H-NMR:(500MHz,CDC13):δ7.33-7.7.22(m,10H),4.17-4.15(q,J=7.0Hz,2H),3.90(d,J=13.5Hz,1H),3.59-3.54(m,2H),3.42(d,J=13.5Hz,1H),3.31-3.29(m,1H),2.76-2.62(m,2H),2.48-2.38(m,4H),1.25(t,J=7.0Hz,3H)。

[0222] LCMS(m/z):339[M<sup>+</sup>+1]

[0223] 合成5,8-二苄基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮(EA-1&EA-2)：

[0224] 在-10℃向化合物1(1.5g,4.43mmol)的THF(15mL)溶液加入聚甲醛(133mg,4.43mmol)和LiHMDS(1M,在THF中)(13.3mL,13.3mmol)。使得反应混合物达到RT和搅拌16h。在原料消耗之后(TLC监测),反应混合物用水(50mL)稀释和用EtOAc(3x 100mL)萃取。经合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和减压浓缩,获得外消旋化合物2(800mg,56%),是白色固体。外消旋物通过手性HPLC纯化分开和获得350mg的EA-1和350mg的EA-2。

[0225] EA-1:

[0226] <sup>1</sup>H-NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.01(s,1H),7.34-7.20(m,10H),3.74(d,J=13.6Hz,1H),3.55-3.52(m,2H),3.45(d,J=13.2Hz,1H),3.39(d,J=13.2Hz,1H),2.96(d,J=6.0Hz,1H),2.74-2.72(m,1H),2.59(d,J=10.8Hz,1H),2.49(s,1H),2.35(d,J=10.8Hz,1H),2.26-2.20(td,J=14.8,2.8Hz,1H),2.11-2.05(td,J=14.8,2.8Hz,1H)。

[0227] LCMS(ESI):m/z 321[M<sup>+</sup>]

[0228] HPLC:98.68%

[0229] EA-2:

[0230] <sup>1</sup>H-NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.01(s,1H),7.34-7.21(m,10H),3.74(d,J=13.6Hz,1H),3.55-3.52(m,2H),3.45(d,J=13.2Hz,1H),3.39(d,J=13.2Hz,1H),2.96(d,J=6.0Hz,1H),2.74-2.72(m,1H),2.59(d,J=10.8Hz,1H),2.49(s,1H),2.35(d,J=10.8Hz,

1H), 2.26-2.20 (td, J=14.8, 2.8Hz, 1H), 2.11-2.05 (td, J=14.8, 2.8Hz, 1H)。

[0231] LCMS (ESI) :m/z 321 [M<sup>+</sup>]

[0232] HPLC:99.03%

[0233] 合成5-苄基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮(ED-1):

[0234] 在0℃在氮气氛下向EA-1 (270mg, 0.84mmol) 的1,2-二氯乙烷(3mL) 溶液加入1,2-二氯乙烷(2mL) 中的1-氯乙基氯甲酸酯(132mg, 0.92mmol)。将反应混合物加热至回流和搅拌1h。使得反应混合物达到RT和减压蒸发挥发物。粗制物质溶于甲醇(5mL) 和再次加热至回流1h。使得反应混合物达到RT和用冰水(5mL) 稀释和用DCM(2x50mL) 萃取。含水层用NaHCO<sub>3</sub> 溶液碱化, 用10%MeOH/DCM萃取。经合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和减压浓缩。获得的粗制物质与醚和戊烷研磨, 提供ED-1 (140mg, 72%), 是米白色固体。

[0235] ED-1:

[0236] <sup>1</sup>H-NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ7.98 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 3.71 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.49 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.36 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.07 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.40-2.36 (td, J=11.2, 3.2Hz, 1H), 2.09-2.03 (td, J=11.2, 3.2Hz, 1H)。

[0237] LCMS (ESI) :m/z 231 [M<sup>+</sup>]

[0238] HPLC:99.18%

[0239] 手性HPLC:99.41%

[0240] 合成5-苄基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮(ED-2):

[0241] 在0℃在氮气氛下向EA-2 (270mg, 0.84mmol) 的1,2-二氯乙烷(4mL) 溶液加入1,2-二氯乙烷(2mL) 中的1-氯乙基氯甲酸酯(132mg, 0.92mmol)。将反应混合物加热至回流和搅拌1h。使得反应混合物达到RT和减压蒸发挥发物。粗制物质溶于甲醇(5mL) 和再次加热至回流1h。使得反应混合物达到RT和用冰水(5mL) 稀释和用DCM(2x50mL) 萃取。含水层用NaHCO<sub>3</sub> 溶液碱化, 用10%MeOH/DCM萃取。经合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和减压浓缩。获得的粗制物质与醚和戊烷研磨, 提供ED-2 (110mg, 56%), 是米白色固体。

[0242] ED-2:

[0243] <sup>1</sup>H-NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ7.99 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 3.71 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.49 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.36 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.07 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.40-2.36 (td, J=11.2, 3.2Hz, 1H), 2.09-2.03 (td, J=11.2, 3.2Hz, 1H)。

[0244] LCMS (ESI) :m/z 231 [M<sup>+</sup>]

[0245] HPLC:99.50%

[0246] 手性HPLC:99.18%

[0247] 合成5-苄基-8-甲基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮(EG-1):

[0248] 在0℃向搅拌的外消旋ED (1.6g, 6.92mmol, 外消旋) 的1,2-二氯乙烷(20mL) 溶液加入聚甲醛(415mg, 13.8mmol), 氰基硼氢化钠(872mg, 13.8mmol) 和乙酸(0.8mL, 13.8mmol)。在RT搅拌反应混合物16h。在原料消耗之后(TLC监测), 将反应混合物溶于10%MeOH/DCM和用NaHCO<sub>3</sub> 溶液洗涤。有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和减压浓缩, 提供外消旋EG (550mg, 33%), 是米白色固体。外消旋物通过手性HPLC纯化分开和获得各170mg的EG-1和EG-2。

[0249] EG-1:

[0250]  $^1\text{H-NMR}$ : (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.04 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 5H), 3.74 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 3.52 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 3.38 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 1H), 3.03 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 2.76 (d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.30 (d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 2.23 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 2.22- (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 2.17 (s, 3H), 1.98-1.92 (td,  $J=10.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H)。

[0251] LCMS (ESI) :m/z 246.0 [ $M^+$ +1]

[0252] HPLC:99.12%

[0253] EG-2:

[0254]  $^1\text{H-NMR}$ : (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.04 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 5H), 3.74 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 3.52 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 3.38 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 1H), 3.03 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 2.76 (d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.30 (d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 2.23 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 2.22- (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 2.17 (s, 3H), 1.98-1.92 (td,  $J=10.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H)。

[0255] LCMS (ESI) :m/z 246.0 [ $M^+$ +1]

[0256] HPLC:98.20%

[0257] 合成8-甲基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮 (EH-1):

[0258] 在RT在氮气氛下向搅拌的EG-1 (70mg, 0.28mmol) 的甲醇 (3mL) 溶液加入10%Pd/C (23mg)。在 $\text{H}_2$ 气氛下在RT搅拌反应混合物4h。在原料消耗之后 (TLC监测), 反应混合物过滤通过C盐垫和减压浓缩。获得的粗制物质与戊烷研磨, 提供EH-1 (35mg, 79%), 是白色固体。

[0259] EH-1:

[0260]  $^1\text{H-NMR}$ : (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 7.81 (s, 1H), 3.10 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 2.99 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.18 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 2.14 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H)。

[0261] LCMS (ESI) :m/z 156.1 [ $M^+$ +1]

[0262] HPLC:93.30%

[0263] 手性HPLC:99.00%

[0264] 合成8-甲基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮 (EH-2):

[0265] 在RT在氮气氛下向搅拌的EG-2 (70mg, 0.28mmol) 的甲醇 (3mL) 溶液加入10%Pd/C (23mg)。在 $\text{H}_2$ 气氛下在RT搅拌反应混合物4h。在原料消耗之后 (TLC监测), 反应混合物过滤通过C盐垫和减压浓缩。获得的粗制物质与戊烷研磨, 提供EH-2 (30mg, 68%), 是白色固体。

[0266] EH-2:

[0267]  $^1\text{H-NMR}$ : (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 7.81 (s, 1H), 3.10 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 2.99 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.18 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 2.14 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H)。

[0268] LCMS (ESI) :m/z 156.1 [ $M^+$ +1]

[0269] HPLC:95.20%

[0270] 手性HPLC:92.30%

[0271] 合成((2S, 3R)-3-(苄氧基)-1-(8-甲基-1-氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-5-基)-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸苄酯 (6)

[0272] 在0°C在氮气氛下向搅拌的Int-B (2.21g, 6.44mmol) 的DCM (30mL) 溶液加入N-甲基

吗啉 (2.6g, 25.81mmol), 1-丙烷膦酸酐溶液 (50wt%, 在乙酸乙酯中) (8.2g, 25.81mmol) 和外消旋1-氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-8-羧酸叔丁酯(EH) (1g, 6.45mmol)。使得反应混合物达到RT和搅拌16小时。在原料消耗之后(TLC监测), 反应用水稀释(50mL)和用10% MeOH/DCM(3x 50mL)萃取。经合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和浓缩, 获得粗制物质, 将其通过柱色谱法纯化, 用10%MeOH/DCM洗脱, 提供外消旋化合物6 (350mg, 12%), 是米白色固体。外消旋物通过手性HPLC纯化分开和获得130mg的化合物6-F1和60mg的化合物6-F2。

[0273] 化合物6-F1:

[0274] <sup>1</sup>H-NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7.87 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 11H), 5.08-5.00 (m, 2H), 4.56-4.46 (m, 3H), 3.91 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.22 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.17 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.77 (d, J=11.6Hz, 1H), 2.64 (d, J=12.0Hz, 1H), 2.18-2.13 (m, 4H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0275] 化合物6-F2:

[0276] <sup>1</sup>H-NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7.88 (s, 1H), 7.42 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 10H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.63-4.44 (m, 3H), 3.97 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.23 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.07 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.77 (d, J=12.0Hz, 1H), 2.69 (d, J=11.6Hz, 1H), 2.120-2.13 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0277] 合成5-(L-苏氨酰)-8-甲基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮(EJ-1):

[0278] 在RT在氮气氛下向搅拌的化合物6-F1 (130mg, 0.27mmol) 的甲醇(5mL)溶液加入10%Pd/C (43mg)。在H<sub>2</sub>气氛下(气球压力)在RT搅拌反应混合物48小时。在原料消耗之后(TLC监测), 反应混合物过滤通过C盐垫。获得的粗制物质与醚和戊烷研磨, 提供EJ-1 (35mg, 51%), 是米白色固体。

[0279] EJ-1:

[0280] <sup>1</sup>H-NMR: (400MHz, D<sub>2</sub>O): δ4.51-4.47 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.55 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.15 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.93 (d, J=12.0Hz, 1H), 2.32 (d, J=12.0Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12-2.05 (td, J=12.0, 3.6Hz, 1H), 1.32 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0281] LCMS (ESI): m/z 257.1 [ (M<sup>+</sup>+1) ]

[0282] HPLC: 97.70%

[0283] 手性HPLC: 83.80%

[0284] 合成5-(L-苏氨酰)-8-甲基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮(EJ-2):

[0285] 在RT在氮气氛下(气球压力)向搅拌的化合物6-F2 (60mg, 0.12mmol) 的甲醇(5mL)溶液加入10%Pd/C (20mg)。在H<sub>2</sub>气氛下在RT搅拌反应混合物48小时。在原料消耗之后(TLC监测), 反应混合物过滤通过C盐垫。获得的粗制物质与醚和戊烷研磨, 提供EJ-2 (20mg, 62%), 是米白色固体。

[0286] EJ-2:

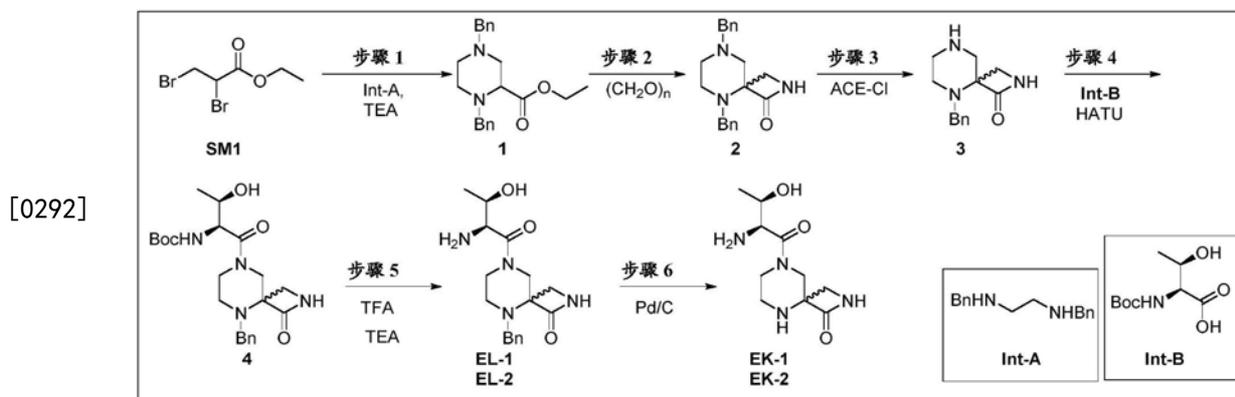
[0287] <sup>1</sup>H-NMR: (400MHz, D<sub>2</sub>O): δ4.56-4.52 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.44 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.22 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.13 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.36 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.12 (td, J=12.0, 3.6Hz, 1H), 1.32 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0288] LCMS (ESI) :m/z 257.1 [ (M<sup>+</sup>+1) ]

[0289] HPLC:92.09%

[0290] 手性HPLC:79.20%

[0291] 实施例4:合成示范性化合物



[0293] 合成1,4-二苄基哌嗪-2-羧酸乙酯(1):

[0294] 在40℃缓慢地向Int-A (20g, 83.2mmol) 和三乙胺 (23.0mL, 166.4mmol) 的甲苯 (300mL) 溶液加入2,3-二溴丙酸乙酯 (SM) (12.1mL, 83.2mmol)。将反应混合物加热至80℃和搅拌4h。在原料消耗之后 (TLC监测), 使得反应混合物达到RT和减压蒸发挥发物。获得的粗制物质通过硅胶柱色谱法纯化, 用5-30% EtOAc/己烷洗脱, 提供化合物1 (21.2g, 75%), 是浅绿色浆液。

[0295] <sup>1</sup>H-NMR: (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.33-7.7.22 (m, 10H), 4.17-4.15 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.90 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.42 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 4H), 1.25 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0296] LCMS (m/z) :337 [M<sup>+</sup>-1]

[0297] 合成5,8-二苄基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮(2):

[0298] 在-10℃向化合物1 (25g, 73.9mmol) 的THF (200mL) 溶液加入聚甲醛 (2.21g, 73.9mmol) 和LiHMDS (1M, 在THF中) (295mL, 295.8mmol)。使得反应混合物达到RT和搅拌16h。在原料消耗之后 (TLC监测), 反应混合物用水 (200mL) 稀释和用EtOAc (3x100mL) 萃取。经合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和减压浓缩, 获得外消旋化合物2 (19g, 80%), 是白色固体。

[0299] <sup>1</sup>H-NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.01 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 10H), 3.74 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.45 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.39 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.59 (d, J=10.8Hz, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.35 (d, J=10.8Hz, 1H), 2.26-2.20 (td, J=14.8, 2.8Hz, 1H), 2.11-2.05 (td, J=14.8, 2.8Hz, 1H)。

[0300] LCMS (ESI) :m/z 321 [M<sup>+</sup>]

[0301] HPLC:98.68%

[0302] 合成5-苄基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮(3):

[0303] 在0℃在氮气气氛下向化合物2 (19g, 59.19mmol) 的1,2-二氯乙烷 (100mL) 溶液加入1,2-二氯乙烷 (100mL) 中的1-氯乙基氯甲酸酯 (9.31g, 65.11mmol)。将反应混合物加热至回流和搅拌1h。使得反应混合物达到RT和减压蒸发挥发物。粗制物质溶于甲醇 (100mL) 和再次加热至回流1h。使得反应混合物达到RT和用冰水 (100mL) 稀释和用DCM (2x50mL) 萃取。含水

层用NaHCO<sub>3</sub>溶液碱化,用10%MeOH/DCM萃取。经合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和减压浓缩。获得的粗制物质与醚和正戊烷研磨,提供外消旋3(7.5g,55%),是浅砖红色固体。

[0304] <sup>1</sup>H-NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ7.99(s,1H),7.31-7.20(m,5H),3.71(d,J=13.6Hz,1H),3.49(d,J=6.0Hz,1H),3.36(d,J=13.6Hz,1H),3.07(d,J=6.0Hz,1H),2.96(d,J=6.0Hz,1H),2.91-2.84(m,2H),2.69-2.66(m,1H),2.57-2.53(m,1H),2.40-2.36(td,J=11.2,3.2Hz,1H),2.09-2.03(td,J=11.2,3.2Hz,1H)。

[0305] LCMS(ESI):m/z 231[M<sup>+</sup>]

[0306] HPLC:99.50%

[0307] 合成((2S,3R)-1-(5-苄基-1-氧代-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-8-基)-3-羟基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4):

[0308] 在0℃在氮气氛下向搅拌的外消旋3(1.5g,6.5mmol)的DMF(20mL)溶液加入Int-B(1.42g,6.5mmol)和HATU(2.96g,7.8mmol)。在搅拌10分钟之后,在0℃滴加DIPEA(2.26mL,13mmol)。使得反应混合物达到RT和搅拌3小时。在原料消耗之后(TLC监测),反应混合物用EtOAc(100mL)稀释和用水洗涤(3x100mL)。经合并的有机层在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和减压浓缩,提供粗制化合物,将其通过柱色谱法纯化,用3%MeOH/DCM洗脱,获得外消旋化合物4(1.8g,64%),是米白色固体。

[0309] 合成8-(L-苏氨酰)-5-苄基-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮(EL-1&EL-2):

[0310] 在0℃向搅拌的外消旋化合物4(1.8g,4.17mmol)的DCM(30mL)溶液加入TFA(3.3mL,41.7mmol)。使得反应混合物达到RT和搅拌2小时。在原料消耗之后(TLC监测),减压浓缩挥发物。粗制物质用Et<sub>2</sub>O(2x50mL)洗涤和获得,是TFA盐。将该盐悬浮于DCM(30mL)随后用TEA(1当量)中和。减压浓缩反应混合物,获得EL(1g,外消旋粗制物),是黄色浆液。外消旋物通过手性HPLC纯化分开和获得300mg的EL-1和3000mg的EL-2。

[0311] EL-1:

[0312] <sup>1</sup>H-NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.19(s,1H),7.34-7.24(m,5H),4.63-4.58(m,1H),4.41-3.90(td,2H),3.75(d,J=13.6Hz,1H),3.57-3.42(m,4H),3.13-3.00(m,2H),2.86-2.84(m,1H),2.51-2.48(m,1H),2.21-2.08(m,1H),1.92-1.81(m,2H),0.97(d,J=6.0Hz,3H)。

[0313] LCMS(ESI):m/z 333.3[M<sup>+</sup>+1]

[0314] HPLC:97.22%

[0315] 手性HPLC:99.60%

[0316] EL-2:

[0317] <sup>1</sup>H-NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.17(s,1H),7.34-7.24(m,5H),4.64-4.52(m,1H),4.27-4.08(m,1H),3.81(d,J=12.8Hz,1H),3.70(d,J=12.8Hz,2H),3.52-3.44(m,4H),3.19(d,J=12.8Hz,2H),2.93(d,J=5.6Hz,1H),2.32-2.20(m,1H),1.86-1.81(m,2H),0.99(d,J=6.4Hz,3H)。

[0318] LCMS(ESI):m/z 333.3[M<sup>+</sup>+1]

[0319] HPLC:98.70%

[0320] 手性HPLC:99.60%

[0321] 合成8-(L-苏氨酰)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮(EK-1):

[0322] 在RT在氮气氛下向搅拌的EL-1 (300mg, 0.91mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液加入50%润湿的10%Pd/C (120mg)。在RT在H<sub>2</sub>气氛下搅拌反应混合物48小时。在原料消耗之后 (TLC监测), 反应混合物过滤通过C盐垫, 垫用MeOH洗涤 (150mL)。减压浓缩获得的滤液, 提供300mg粗制物, 将其通过制备型HPLC, 提供EK-1 (108mg, 49%), 是白色吸湿性固体。

[0323] EK-1:

[0324] <sup>1</sup>H-NMR: (400MHz, D<sub>2</sub>O) : δ4.03-3.97 (m, 3H) , 3.93-3.86 (m, 1H) , 3.80-3.60 (m, 2H) , 3.49-3.33 (m, 2H) , 3.27-3.15 (m, 1H) , 3.01-2.95 (m, 1H) , 1.26-1.23 (m, 3H) 。

[0325] LCMS (ESI) :m/z 243.2[M<sup>+</sup>+1]

[0326] HPLC:95.62%

[0327] 合成8-(L-苏氨酸)-2,5,8-三氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮 (EK-2) :

[0328] 在RT在氮气氛下向搅拌的EL-2 (300mg, 0.91mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液加入50%润湿的10%Pd/C (120mg)。在H<sub>2</sub>气氛下在RT搅拌反应混合物48小时。在原料消耗之后 (TLC监测), 反应混合物过滤通过C盐垫, 垫用MeOH洗涤 (150mL)。减压浓缩获得的滤液, 提供300mg粗制物, 其经由制备型HPLC纯化, 提供EK-2 (106mg, 49%), 是白色吸湿性固体。

[0329] EK-2:

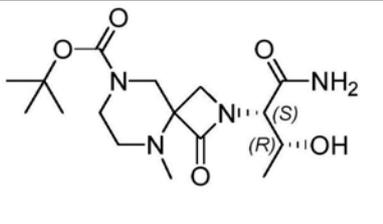
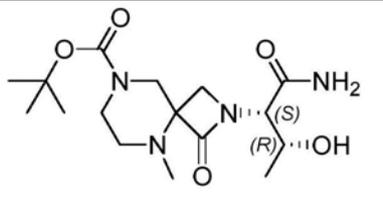
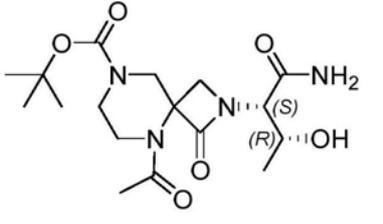
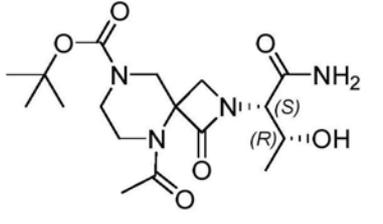
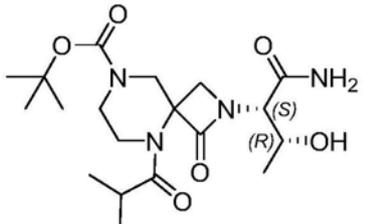
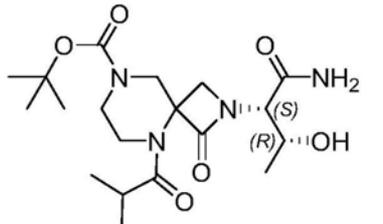
[0330] <sup>1</sup>H-NMR: (400MHz, D<sub>2</sub>O) : δ4.06-4.03 (m, 3H) , 3.90-3.81 (m, 2H) , 3.73-3.67 (m, 1H) , 3.49-3.46 (m, 1H) , 3.36-3.32 (m, 1H) , 3.27-3.25 (m, 1H) , 3.05-3.00 (m, 1H) , 1.31-1.27 (m, 3H) 。

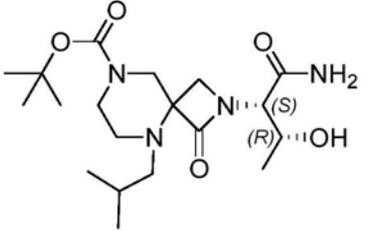
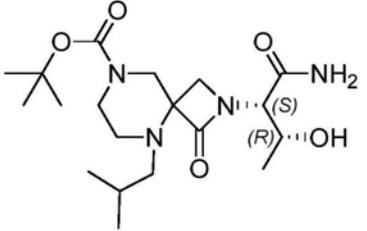
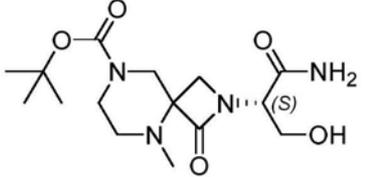
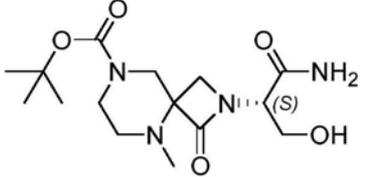
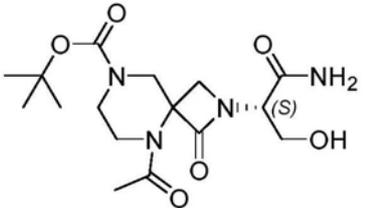
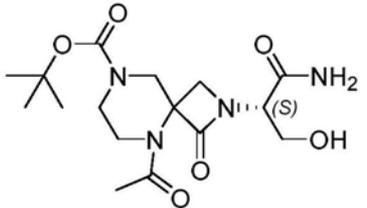
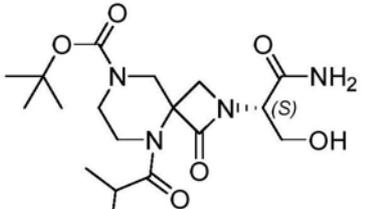
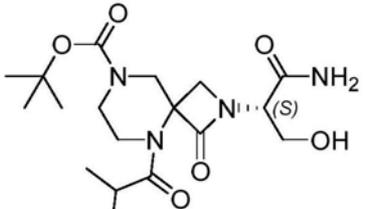
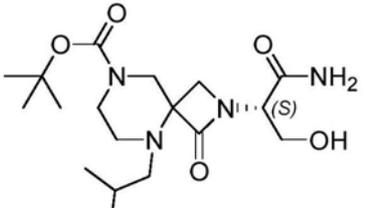
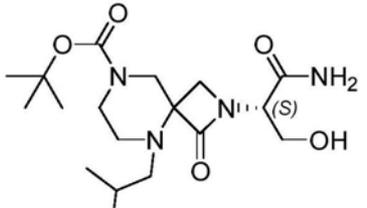
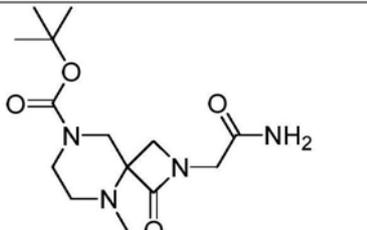
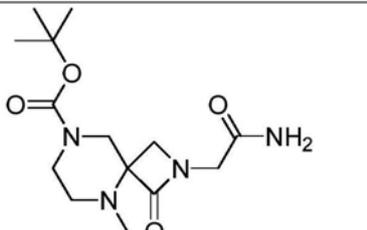
[0331] LCMS (ESI) :m/z 243.2[M<sup>+</sup>+1]

[0332] HPLC:97.39%

[0333] 实施例5:按照上述程序制备下述化合物。应认识到的是, 第一栏的化合物是与第二栏的化合物不同的立体异构体, 例如不同的对映体和/或不同的非对映体。

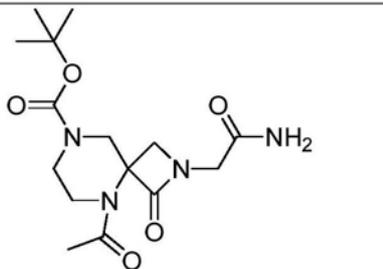
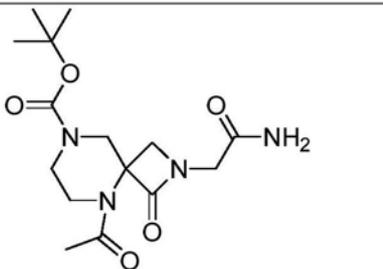
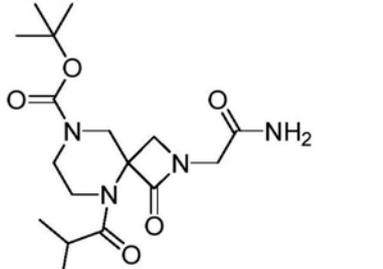
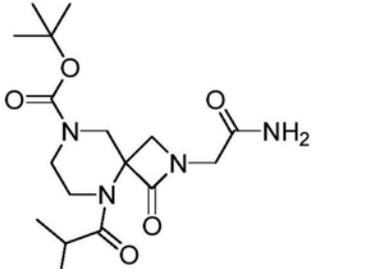
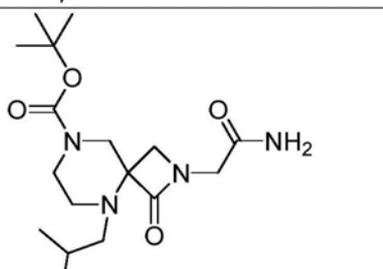
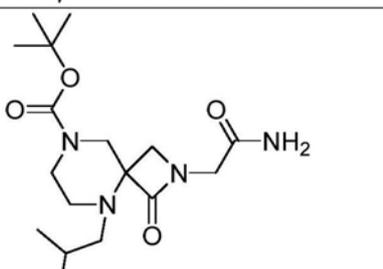
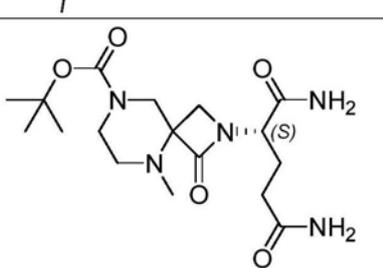
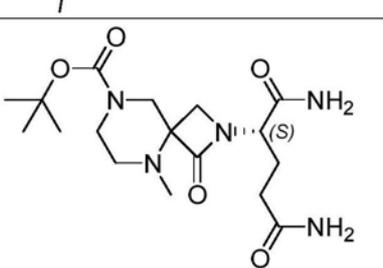
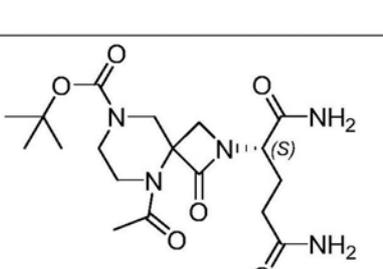
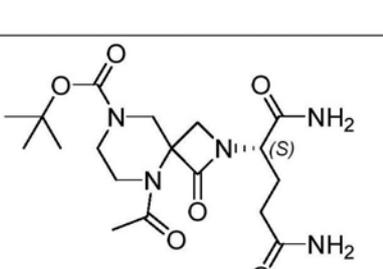
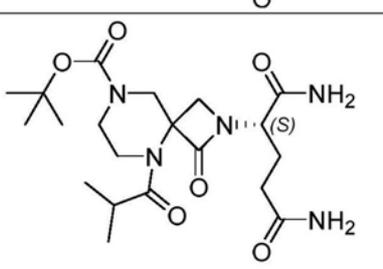
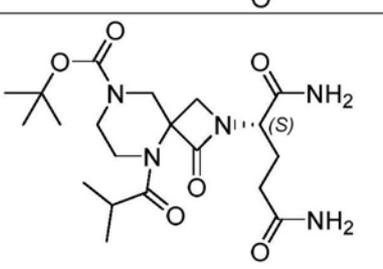
[0334]

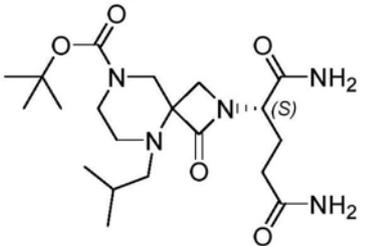
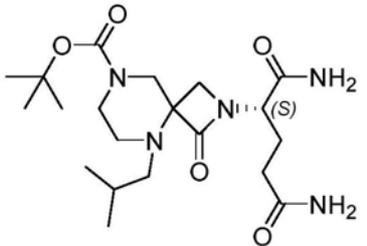
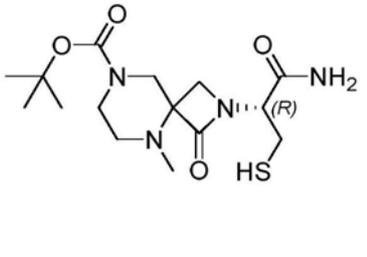
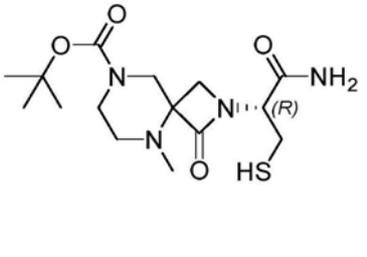
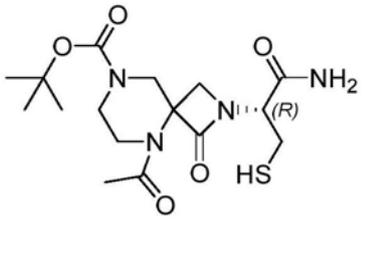
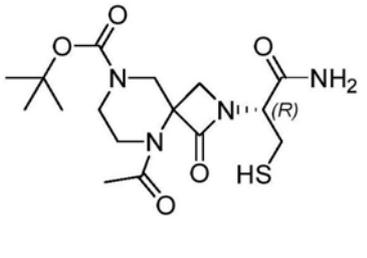
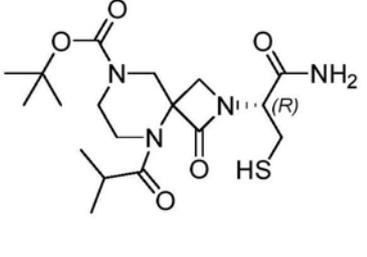
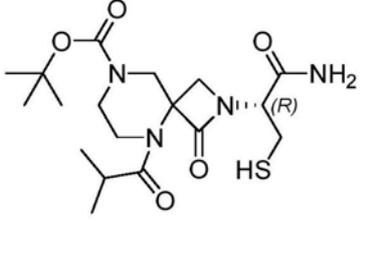
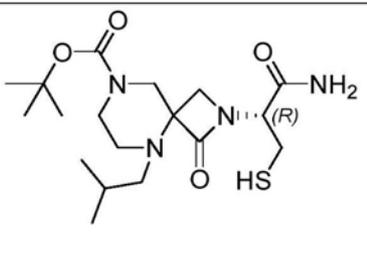
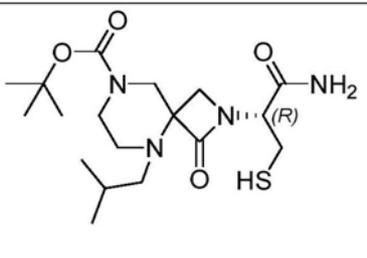
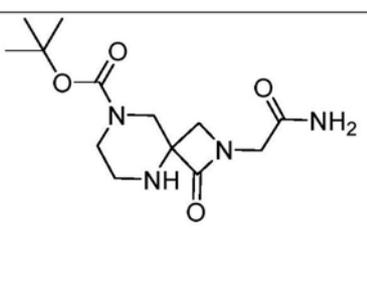
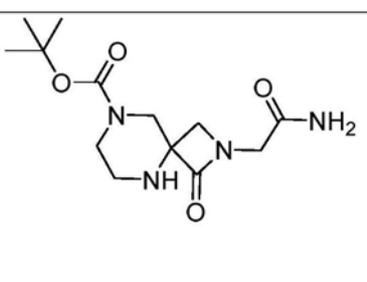
结构	化合物	结构	化合物
	<b>ER-101</b>		<b>ER-102</b>
	<b>ER-103</b>		<b>ER-104</b>
	<b>ER-105</b>		<b>ER-106</b>

	ER-107		ER-108
	ER-109		ER-110
	ER-111		ER-112
	ER-113		ER-114
	ER-115		ER-116
	ER-117		ER-118

[0335]

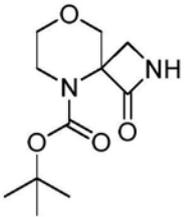
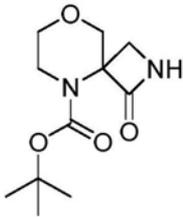
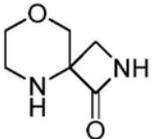
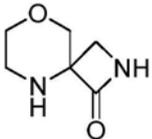
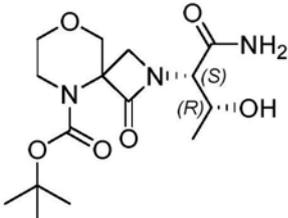
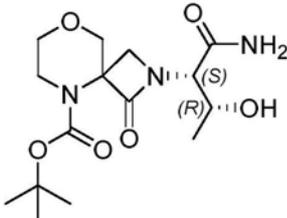
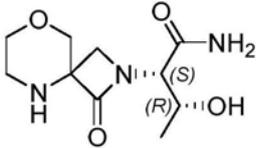
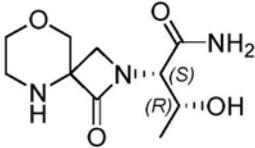
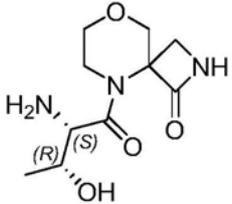
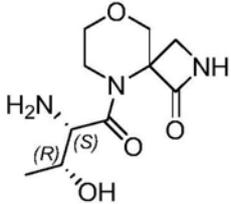
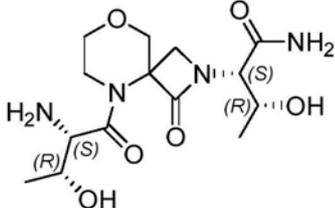
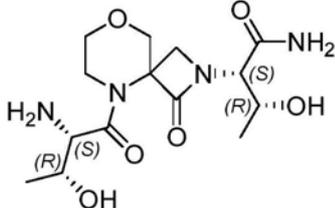
[0336]

	<b>ER-119</b>		<b>ER-120</b>
	<b>ER-121</b>		<b>ER-122</b>
	<b>ER-123</b>		<b>ER-124</b>
	<b>ER-125</b>		<b>ER-126</b>
	<b>ER-127</b>		<b>ER-128</b>
	<b>ER-129</b>		<b>ER-130</b>

	ER-131		ER-132	
	ER-133		ER-134	
	ER-135		ER-136	
[0337]		ER-137		ER-138
	ER-139		ER-140	
	ER-141		ER-142	

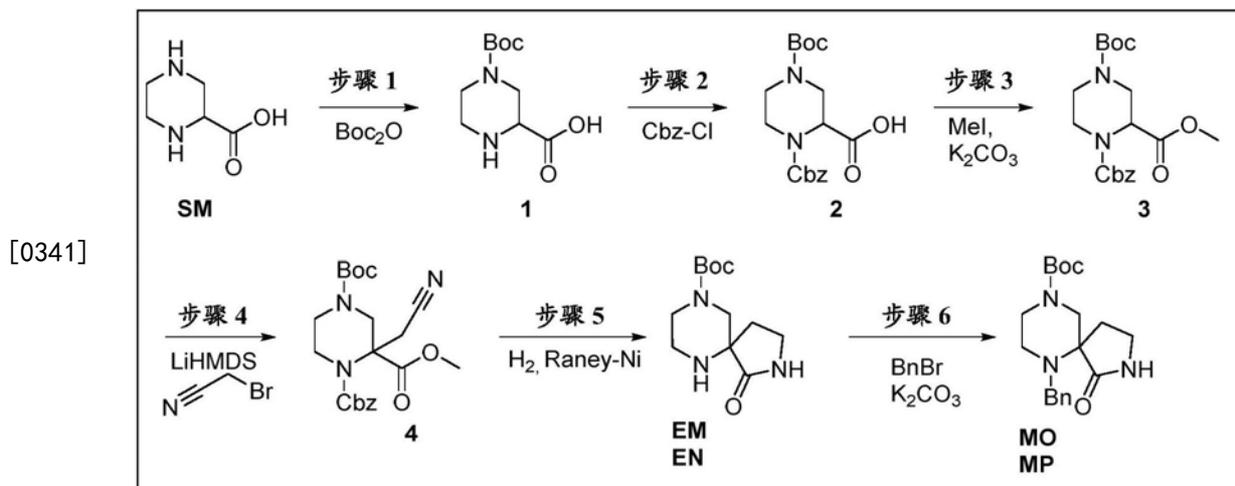
[0338]

	<b>ER-143</b>		<b>ER-144</b>
	<b>ER-145</b>		<b>ER-146</b>
	<b>ER-147</b>		<b>ER-148</b>
	<b>ER-149</b>		<b>ER-150</b>
	<b>ER-151</b>		<b>ER-152</b>
	<b>ER-153</b>		<b>ER-154</b>

	ER-155		ER-156
	ER-157		ER-158
	ER-159		ER-160
	ER-161		ER-162
	ER-163		ER-164
	ER-165		ER-166

[0339]

[0340] 实施例6:合成示范性化合物



[0342] 合成4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-2-羧酸(1)：

[0343] 在0℃在氮气氛下向搅拌的哌嗪-2-羧酸(SM) (20g, 153.7mmol) 的1,4-二噁烷:水(1:1, 400mL) 悬浮液加入NaHCO<sub>3</sub> (19.37g, 230.5mmol)、随后Boc-酸酐(42.3mL, 184.47mmol)。使得反应混合物达到RT和搅拌16小时。在原料消耗之后(TLC监测), 减压减少挥发物(200mL)。获得的化合物1粗制物质(200mL, ~35g)用于后续步骤, 不加进一步纯化。

[0344] <sup>1</sup>H-NMR: (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ10.18 (br s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.63 (t, J=6.5Hz, 1H), 3.17-3.15 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.31-1.26 (m, 0.5H), 0.87-0.84 (m, 0.5H)。

[0345] LCMS (ESI) : m/z 229.0 [M<sup>+</sup>-1]

[0346] 合成1-(苄氧基)羰基-4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-2-羧酸(2)：

[0347] 在0℃向搅拌的化合物1(35g, 0.152mol)的1,4-二噁烷:水(1:1, 500mL)溶液加入NaHCO<sub>3</sub> (25.56g, 0.304mol)、随后滴加Cbz-Cl(50%, 在甲苯中) (62mL, 0.182mol)。使得反应混合物达到RT和搅拌16小时。在原料消耗之后(TLC监测), 反应用水稀释(100mL)和用EtOAc(100mL)洗涤。含水层用1N HCl溶液酸化和用EtOAc(3x 100mL)萃取。有机萃取物用盐水溶液(100mL)洗涤和在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 减压浓缩, 提供化合物2(46g, 83%), 是粘稠浆液。

[0348] <sup>1</sup>H-NMR: (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ13.06 (br s, 1H), 7.37-7.30 (m, 5H), 5.12-5.05 (m, 2H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.83 (br s, 1H), 1.37 (s, 9H)。

[0349] LCMS (ESI) : m/z 363.1 [M<sup>+</sup>-1]

[0350] 合成1-苄基4-(叔丁基)2-甲基哌嗪-1,2,4-三羧酸酯(3)：

[0351] 在0℃在氮气氛下向搅拌的化合物2(46g, 0.126mol)的DMF(460mL)溶液加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21g, 0.151mol)和MeI(12mL, 0.189mol)。使得反应混合物达到RT和搅拌16小时。在原料消耗之后(TLC监测), 反应用水(1L)稀释和用Et<sub>2</sub>O(2x 300mL)萃取。经合并的有机层用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤, 在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和减压浓缩。获得的粗制物质通过硅胶柱色谱法纯化, 用10%EtOAc/己烷洗脱, 提供化合物3(25g, 52%), 是白色固体。

[0352] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ7.36-7.31 (m, 5H), 5.21-5.11 (m, 2H), 4.78 (s, 0.5H), 4.66-4.50 (m, 1.5H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (br s, 1H), 3.08 (dd, J=13.6, 3.2Hz, 1H), 2.83 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H)。

[0353] LCMS (ESI) :m/z 279.3 [ (M<sup>+</sup>+1) -Boc ]

[0354] 合成1-苄基4-(叔丁基)2-甲基2-(氰基甲基)哌嗪-1,2,4-三羧酸酯(4) :

[0355] 在-78℃在氮气氛下向搅拌的化合物3 (5g, 13.22mmol) 的THF (50mL) 溶液加入LiHMDS (1M, 在THF中) (20mL, 19.84mmol) 。让反应混合物温热至-20℃和搅拌1h。再次将反应混合物冷却至-78℃, 加入溴乙腈 (1.4mL, 19.84mmol) , 让其温热至RT和搅拌16小时。反应混合物用NH<sub>4</sub>Cl溶液 (200mL) 淬灭和用EtOAc (2x 200mL) 萃取。经合并的有机层用盐水溶液 (100mL) 洗涤, 在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和浓缩, 获得粗制物质, 将其通过combi-flash色谱法纯化, 用20%EtOAc/正己烷洗脱, 提供化合物4 (1.5g, 27%) , 是粘稠浆液。

[0356] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ7.42-7.28 (m, 5H) , 5.13 (br s, 2H) , 4.00 (br d, J=14.3Hz, 2H) , 3.85 (br s, 1H) , 3.73-3.53 (m, 3H) , 3.40 (br s, 3H) , 3.22 (s, 1H) , 3.17 (d, J=5.3Hz, 1H) , 1.39 (s, 9H) 。

[0357] LCMS (ESI) :m/z 418.5 [ (M<sup>+</sup>+1) ]

[0358] 合成1-氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-9-羧酸叔丁酯 (EM, EN) :

[0359] 在RT在氮气氛下向搅拌的化合物4 (1.5g, 3.59mmol) 的MeOH (20mL) 溶液加入Ra-Ni。在H<sub>2</sub>气氛下在RT搅拌反应混合物16小时。在原料消耗之后 (TLC监测) , 反应混合物过滤通过C盐垫和减压浓缩滤液。获得的粗制物质通过柱色谱法纯化, 用5%MeOH/DCM洗脱, 提供外消旋EM&EN (600mg) , 是白色固体。外消旋混合物通过手性HPLC纯化分开, 提供210mg的EM和220mg的EN。

[0360] EM:

[0361] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ7.77 (br s, 1H) , 3.68-3.49 (m, 2H) , 3.26-3.16 (m, 1H) , 3.14-3.04 (m, 1H) , 2.87 (br d, J=13.0Hz, 3H) , 2.57-2.52 (m, 1H) , 2.14 (br s, 1H) , 2.07-1.97 (m, 1H) , 1.89-1.78 (m, 1H) , 1.39 (s, 9H) 。

[0362] LCMS (ESI) :m/z 254.3 [ (M<sup>+</sup>-1) ]

[0363] EN:

[0364] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ7.77 (br s, 1H) , 3.68-3.49 (m, 2H) , 3.26-3.16 (m, 1H) , 3.14-3.04 (m, 1H) , 2.87 (br d, J=13.0Hz, 3H) , 2.57-2.52 (m, 1H) , 2.14 (br s, 1H) , 2.07-1.97 (m, 1H) , 1.89-1.78 (m, 1H) , 1.39 (s, 9H) 。

[0365] LCMS (ESI) :m/z 254.3 [ (M<sup>+</sup>-1) ]

[0366] 合成6-苄基-1-氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-9-羧酸叔丁酯 (MO, MP) :

[0367] 在室温下向搅拌的外消旋EM&EN (200mg, 0.784mmol) 的CH<sub>3</sub>CN (2mL) 溶液加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (162mg, 2.35mmol) 和BnBr (0.1mL, 0.86mmol) 。在室温下搅拌反应混合物16小时。在原料消耗之后 (TLC监测) , 反应混合物用EtOAc (20mL) 稀释和过滤通过C盐垫。减压浓缩获得的滤液和粗制物质通过硅胶柱色谱法纯化, 用40%EtOAc/己烷洗脱, 提供100mg的MO和MP, 是混合物。外消旋化合物通过手性HPLC纯化分开和获得MO和MP。

[0368] MO:

[0369] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ7.90 (s, 1H) , 7.38 (d, J=7.5Hz, 2H) , 7.28 (t, J=7.5Hz, 2H) , 7.23-7.18 (m, 1H) , 3.69 (br d, J=8.1Hz, 2H) , 3.44 (d, J=13.3Hz, 1H) , 3.26 (br d, J=4.6Hz, 1H) , 3.19-3.13 (m, 2H) , 3.00-2.72 (m, 2H) , 2.44 (br d, J=11.6Hz, 1H) , 2.16-2.05 (m, 2H) , 1.87 (dd, J=7.2, 12.5Hz, 1H) , 1.39 (s, 9H) 。

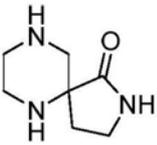
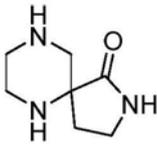
[0370] LCMS (ESI) :m/z 346.3 [ (M<sup>+</sup>+1) ]

[0371] MP:

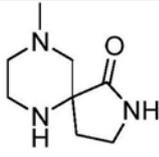
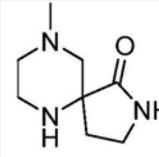
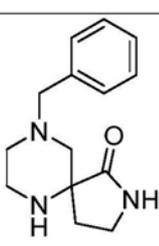
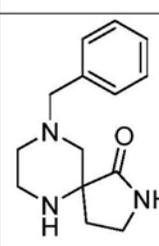
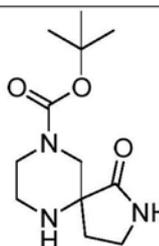
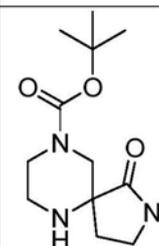
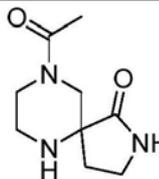
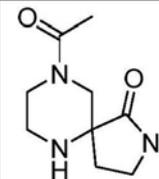
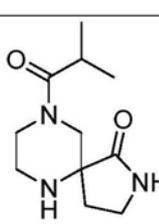
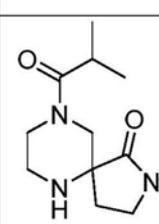
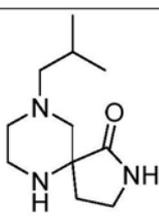
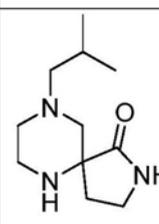
[0372] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ7.90 (s, 1H), 7.38 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.28 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 3.69 (br d, J=8.1Hz, 2H), 3.44 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.26 (br d, J=4.6Hz, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 3.00-2.72 (m, 2H), 2.44 (br d, J=11.6Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.87 (dd, J=7.2, 12.5Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)。

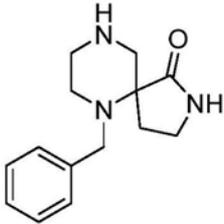
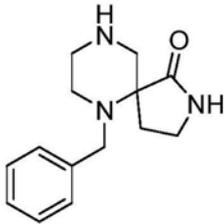
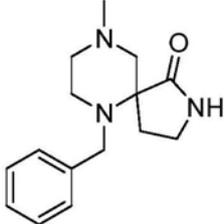
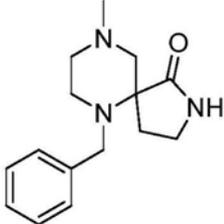
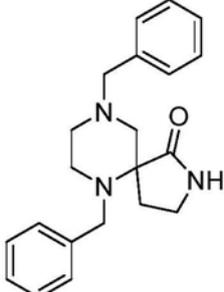
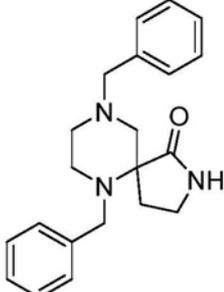
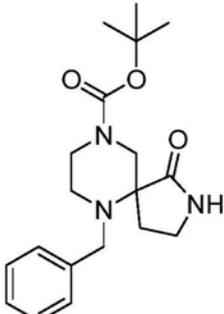
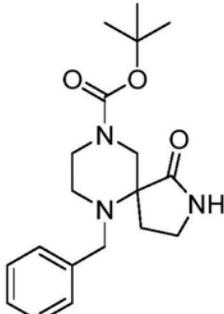
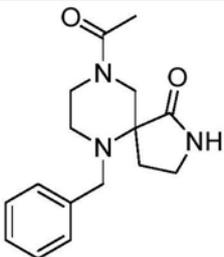
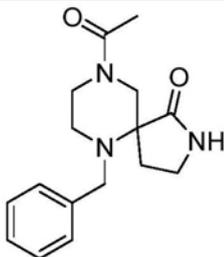
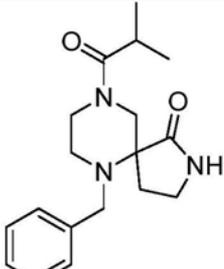
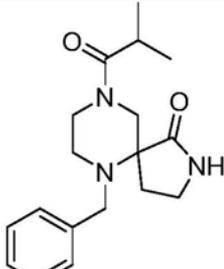
[0373] LCMS (ESI) :m/z 346.3 [ (M<sup>+</sup>+1) ]

[0374] 实施例7:按照上述程序制备下述化合物。应认识到的是,第一栏的化合物是与第二栏的化合物不同的立体异构体,例如不同的对映体和/或不同的非对映体。

结构	化合物	结构	化合物
[0375] 	<b>ES-301</b>		<b>ES-302</b>

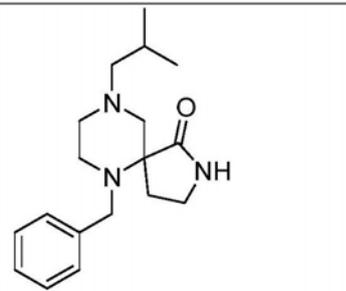
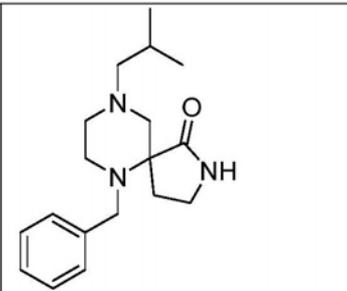
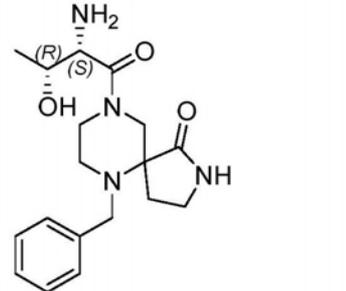
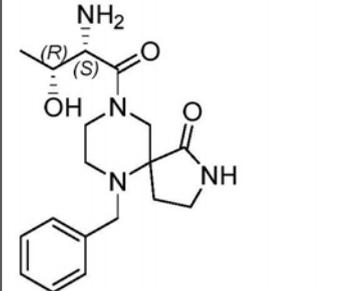
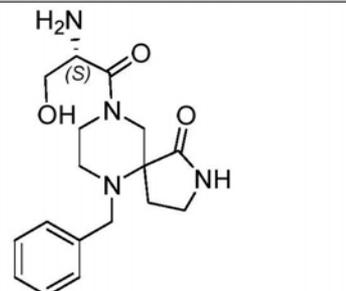
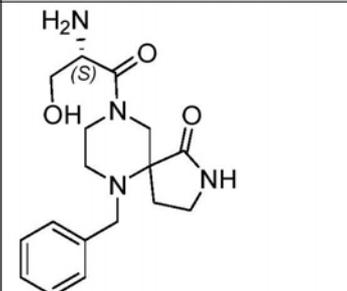
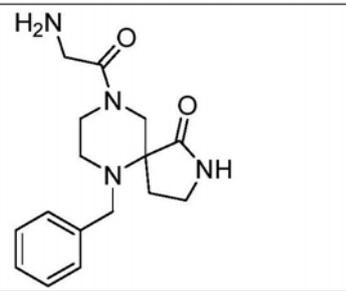
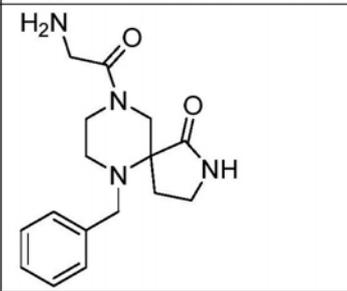
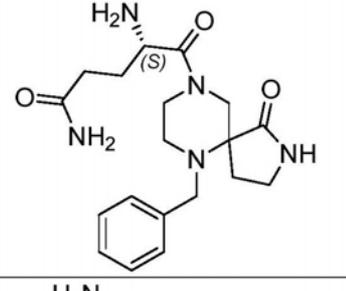
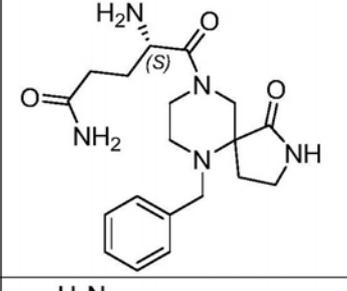
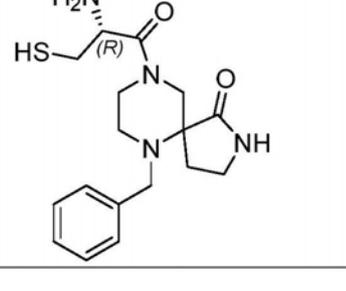
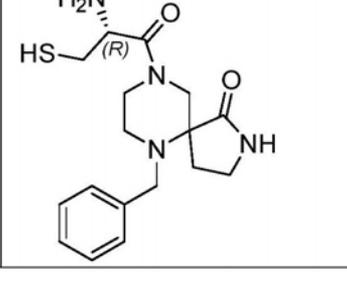
[0376]

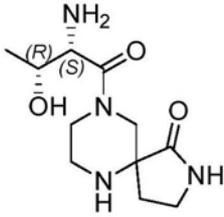
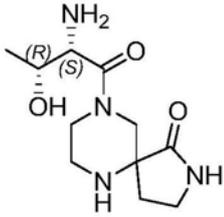
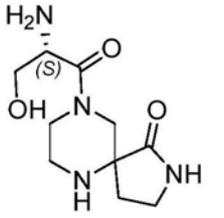
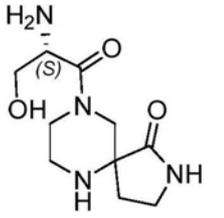
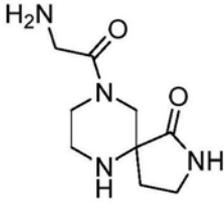
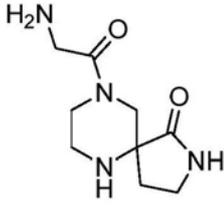
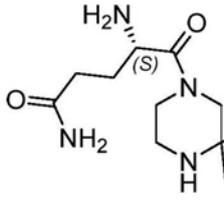
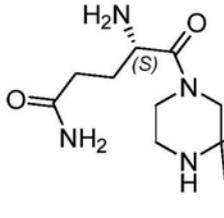
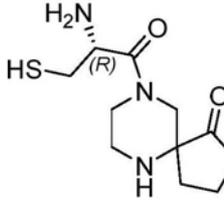
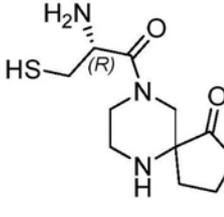
	<b>ES-303</b>		<b>ES-304</b>
	<b>ES-305</b>		<b>ES-306</b>
	<b>EM</b>		<b>EN</b>
	<b>ES-307</b>		<b>ES-308</b>
	<b>ES-309</b>		<b>ES-310</b>
	<b>ES-311</b>		<b>ES-312</b>

	ES-313		ES-314
	ES-315		ES-316
	ES-317		ES-318
	MO		MP
	ES-319		ES-320
	ES-321		ES-322

[0377]

[0378]

	ES-323		ES-324
	ES-325		ES-326
	ES-327		ES-328
	ES-329		ES-330
	ES-331		ES-332
	ES-333		ES-334

	ES-335		ES-336
	ES-337		ES-338
	ES-339		ES-340
	ES-341		ES-342
	ES-343		ES-344

[0380] 实施例8

[0381] 该实施例展示积极情绪学习 (PEL) 试验。实验按Burgdorf等人, "The effect of selective breeding for differential rates of 50-kHz ultrasonic vocalizations on emotional behavior in rats," *Devel. Psychobiol.*, 51:34-46 (2009) 的描述进行。大鼠 50-kHz 超声发声 (快乐 USVs) 是研究积极情感状态的确证模型和最佳地通过冲撞摔打玩耍 (rough-and-tumble play) 引起。50-kHz 超声发声已预先显示与大鼠的奖励和食欲社会行为正相关, 并且反映积极情感状态。

[0382] PEL 测试测量响应社会刺激的积极 (快乐) 50-kHz 超声发声 (USVs) 的获得, 所述社

会刺激是异种特异性的冲撞摔打玩耍刺激。异种特异性的冲撞摔打玩耍刺激通过实验者右手给予。在给予试验化合物或媒介物阴性对照 (0.5% 羧甲基纤维素钠, 在0.9% 无菌盐水媒介物中) 之后1小时, 动物接受3分钟的异种特异性的冲撞摔打玩耍, 其由交替的15秒异种特异性的玩耍时间段和15秒无刺激时间段组成。高频率超声发声 (USVs) 使用Avasoft SASlab Pro (德国) 通过声像图来记录和分析, 如Burgdorf等人, "Positive emotional learning is regulated in the medial prefrontal cortex by GluN2B-containing NMDA receptors," *Neuroscience*, 192:515-523 (2011) 的预先描述。对各个无刺激时间段期间发生的频率调制的50-kHz USV定量从而度量PEL。动物在测试之前并未用玩耍刺激驯化。积极情绪学习在条件刺激 (CS) 试验期间测量, 随后进行轻触非条件刺激 (UCS) 试验。动物接受由6次CS和6次UCS试验组成的各15秒的试验 (共3分钟)。

[0383] 下表概括试验的发现。由于各实验包括其自身的媒介物组, 显示的是实例 (典型) 媒介物得分。最大效果 (50kHz USV的平均数, 每15秒) 报告为 $\hat{\cdot}$ : <6.0; \*: 6.0-7.6; \*\*: 7.7-10; \*\*\*: 10.1-20。

[0384]

化合物	途径	剂量 (mg/kg)	最大效果
媒介物	PO	NA	$\hat{\cdot}$
EC-2	PO	.1	**
ED-2	PO	.001-1	***
EL-1	PO	.1	***
EG-1	PO	.001-1	***
EK-2	PO	.1	*

[0385] 实施例9

[0386] 测试按Moskal等人, "GLYX-13: a monoclonal antibody-derived peptide that acts as an N-methyl-D-aspartate receptor modulator," *Neuropharmacology*, 49, 1077-87, 2005的描述进行。这些研究设计用来确定试验化合物是否在表达NMDAR2A、NMDAR2B、NMDAR2C或NMDAR2D的HEK细胞膜中发挥促进NMDAR活化的作用, 其通过 $[^3\text{H}]$ MK-801结合的增加来测量。

[0387] 在测试中, 于25°C在饱和浓度的谷氨酸 (50 $\mu\text{M}$ ) 和变化浓度的试验化合物 ( $1 \times 10^{-15}\text{M}$ - $1 \times 10^{-7}\text{M}$ ) 或1mM甘氨酸存在下将300 $\mu\text{g}$ 的表达NMDAR的HEK细胞膜提取物蛋白质预温育15分钟。在加入0.3 $\mu\text{Ci}$ 的 $[^3\text{H}]$ MK-801 (22.5Ci/mmol) 之后, 于25°C (非平衡条件) 再次将反应温育15分钟。经由快速过滤用Brandel设备将结合的和游离的 $[^3\text{H}]$ MK-801分开。

[0388] 在分析数据中, 对于各浓度试验化合物或对于1mM甘氨酸测量在过滤器上剩余的 $[^3\text{H}]$ MK-801的DPM (分解每分钟)。将每个浓度的配体的DPM值平均 (N=2)。从DPM值的最佳拟合曲线确定基线值 (该曲线用GraphPad程序和log (激动剂) vs. 应答 (3参数) 算法建模), 然后从数据组的全部点扣除。然后相对1mM甘氨酸计算%最大 $[^3\text{H}]$ MK-801结合: 全部已扣除基线的DPM值除以对于1mM甘氨酸的平均值。 $\text{EC}_{50}$ 和%最大活性然后得自%最大 $[^3\text{H}]$ MK-801结合数据的最佳拟合曲线, 其用GraphPad程序和log (激动剂) vs. 应答 (3参数) 算法建模。

[0389] 下表概括对于野生型NMDAR激动剂NMDAR2A、NMDAR2B、NMDAR2C和NMDAR2D的结果, 以及化合物不是激动剂 (-)、是激动剂 (+) 或是强激动剂 (++) , 其中A栏基于相对1mM甘氨酸的%最大 $[^3\text{H}]$ MK-801结合 (-=0; <100%=+; 和>100%=++) ; 而B栏基于log  $\text{EC}_{50}$ 值 (0=-;

$\geq 1 \times 10^{-9} \text{M}$  (例如-8) = +; 和  $< 1 \times 10^{-9} \text{M}$  (例如-10) = ++。

化合物	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
EE-1	-	-	+	++
EE-2	-	-	+	++
EB-1	+	++	-	-

[0390]

化合物	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
EB-2	+	++	+	+
EC-1	+	++	-	-
EC-2	+	+	++	++
EA-1	+	++	+	++
EA-2	-	-	-	-
ED-1	-	-	-	-
ED-2	-	-	+	++
EL-1	-	-	+	++
EL-2	-	-	+	++
EG-1	+	++	+	++
EK-2	+	+	+	++
EG-2	-	-	-	-
EH-1	+	++	+	++
EH-2	+	++	+	++
EK-1	+	++	-	-
ER-117	-	-	+	++
ER-118	-	-	+	++
ER-141	-	-	+	++
ER-142	+	++	-	-
ES-335	+	++	+	++
ES-336	+	++	+	++
ES-301	-	-	+	++
ES-302	-	-	++	++
EM	+	++	++	+
EN	-	-	-	-
ES-315	+	++	+	++
ES-316	+	++	+	++
ES-319	+	++	+	++
ES-320	-	-	-	-
ES-321	+	+	++	++
ES-322	-	-	-	-

[0391]

化合物	NMDAR2C		NMDAR2D	
	A	B	A	B
<b>EE-1</b>	-	-	-	-
<b>EE-2</b>	+	++	-	-

[0392]

<b>EB-1</b>	+	+	+	++
<b>EB-2</b>	+	++	+	++
<b>EA-1</b>	NR	NR	-	-
<b>ED-1</b>	NR	NR	+	++
<b>ED-2</b>	+	++	+	++
<b>EG-1</b>	++	+	-	-
<b>EC-1</b>	NR	NR	+	++
<b>EL-2</b>	+	++	-	-
<b>EG-2</b>	+	++	+	++
<b>EH-1</b>	-	-	+	++
<b>EH-2</b>	-	-	-	-
<b>EK-1</b>	NR	NR	+	++
<b>ER-117</b>	-	-	+	++
<b>ER-118</b>	-	-	++	++

[0393]

[0394] 实施例10

[0395] Sprague Dawley大鼠用含有2mg/kg下表鉴定的化合物的普通盐水配制剂经静脉内给药(例外是星号标记的化合物,其在1%NMP和99%普通盐水配制剂中递送)。下表概括经静脉内药代动力学的结果。

[0396]

化合物	C <sub>0</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Cl (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
<b>EJ-1</b>	<b>4029.19</b>	<b>3160.28</b>	<b>1.3</b>	<b>10.51</b>	<b>0.62</b>
<b>EJ-2</b>	<b>3415.56</b>	<b>1737</b>	<b>1.59</b>	<b>18.95</b>	<b>1.35</b>
<b>ED-1</b>	<b>1183.98</b>	<b>1022.78</b>	<b>0.79</b>	<b>32.07</b>	<b>1.88</b>
<b>ED-2*</b>	<b>1793.2</b>	<b>806.5</b>	<b>0.54</b>	<b>40.6</b>	<b>1.45</b>
<b>EL-1*</b>	<b>3248.4</b>	<b>4324.9</b>	<b>6.77</b>	<b>7.35</b>	<b>2.12</b>
<b>EG-1</b>	<b>2010.43</b>	<b>622.05</b>	<b>0.43</b>	<b>53.51</b>	<b>0.96</b>
<b>EG-2</b>	<b>1103.29</b>	<b>399.89</b>	<b>0.48</b>	<b>83.3</b>	<b>1.87</b>
<b>EK-1</b>	<b>6459</b>	<b>2260</b>	<b>0.8</b>	<b>15</b>	<b>0.4</b>
<b>ER-117</b>	<b>1673</b>	<b>593</b>	<b>0.52</b>	<b>57.16</b>	<b>1.44</b>
<b>ER-141</b>	<b>4275</b>	<b>1674</b>	<b>0.55</b>	<b>19.88</b>	<b>0.7</b>
<b>ES-336</b>	<b>13682</b>	<b>4772</b>	<b>13.67</b>	<b>6.84</b>	<b>0.73</b>
<b>ES-302</b>	<b>6089</b>	<b>1716</b>	<b>2.36</b>	<b>18.89</b>	<b>1.33</b>
<b>ES-316</b>	<b>2088</b>	<b>1109</b>	<b>2.3</b>	<b>30.6</b>	<b>1.75</b>
<b>ES-319</b>	<b>2769</b>	<b>1792</b>	<b>4.65</b>	<b>18.2</b>	<b>1.74</b>
<b>ES-321</b>	<b>2570</b>	<b>577</b>	<b>0.17</b>	<b>58.6</b>	<b>0.71</b>

[0397] 在又一实验中, Sprague Dawley大鼠用含有10mg/kg下表鉴定的化合物的普通盐水配制剂经口给药(例外是星号标记的化合物,其在1%NMP和99%普通盐水配制剂中递送)。在24小时时间段内在各时间点分析血浆,脑和CSF样品。下表概括口服药代动力学的结果。

化合物	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/ mL)	CSF C <sub>max</sub> (ng/mL)	脑 C <sub>max</sub> (ng/mL)	%F
EJ-1	0.75	186.14	568.18	NR	NR	4
EJ-2	1.33	201.12	811.97	NR	NR	9
ED-1	0.67	2801.95	7053.49	NR	NR	138
ED-2*	0.25	1563.1	2178.53	178.3	478.5	54
EL-1*	0.5	4977	19441.3	56.9	143	90
[0398] EG-1	0.25	700.4	428.79	367.18	334.3	14
EG-2	0.25	3526.63	3082.39	NR	NR	100
EK-1	1.67	1625	5739	7	0	51
EK-2	1	1910.5	NR	81.6	NR	
ER-117	0.5	1540	2054	232	121	69
ER-141	0.83	962	2623	42	NR	31
ES-336	1	2687	9819	143	32	44
ES-302	0.83	339.7	1039	NR	NR	12
ES-316	0.25	2770.2	3025.5	430.2	1583	55
ES-319	0.33	4764	6468	520	758	72
ES-321	0.25	795	466	NR	NR	16

[0399] 实施例11

[0400] 进行非临床体内药理学研究(Porsolt测试)以测量抗抑郁类效果。显示阴性对照(0.5%羧甲基纤维素钠,在0.9%无菌盐水媒介物中)和阳性对照(氟西汀),用于与试验化合物比较。该研究允许评价各化合物对Porsolt强迫游泳试验的效果,其通过在5分钟游泳试验期间的大鼠应答(减少的飘浮时间)来评价。

[0401] 使用雌性2-3月龄Sprague Dawley大鼠(Harlan, Indianapolis, IN)。大鼠安放在具有白杨木片垫的Lucite笼中,保持12:12光:暗循环(于5AM开灯),并且在整个研究期间可以随意获得Purina实验用食物(USA)和自来水。

[0402] Porsolt强迫游泳试验经调节用于大鼠中,按Burgdorf等人,(The long-lasting antidepressant effects of rapastinel (GLYX-13) are associated with a metaplasticity process in the medial prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience* 308:202-211, 2015)的描述进行。动物置于46cm高×20cm直径的透明玻璃管,在第一天(驯化)用自来水(23±1°C)填充至30cm持续15分钟而在随后的试验日则持续5分钟。阳性对照氟西汀在测试之前给予3次(24小时、5小时和1小时)。用试验化合物或媒介物剂量给药后测试动物1小时。动物在第1天接受15分钟驯化期,随后是5分钟试验。于剂量给药后1h测试的化合物子集于剂量给药后1wk在相同组的动物中再测试。每隔一只动物换水。给动物录像,飘浮时间定义为将动物头部保持在水面上所需要的努力的最小量,由盲态实验者离线打分,具有高评价者间的可靠性(Pearson's  $r > .9$ )。

[0403] 试验化合物的结果示于下表。各化合物在所显示的剂量水平测试。对各实验标记显著性vs.媒介物组。标记“**Yes**”的化合物在所显示的剂量水平对媒介物是统计学上显著的( $p < 0.05$ )。标记“**No**”的化合物对媒介物不是统计学上显著的。将试验化合物和媒介物组的数据平均(每组N为大约8),并且显示用试验化合物处理的组相对用媒介物处理的组的飘浮百分比减少。

化合物	给药后 1 小时			给药后 1 wk		
	剂量 (mg/kg)	显著性 vs. 媒介物	% 飘浮时间减少	剂量 (0.1 mg/kg)	显著性 vs. 媒介物	% 飘浮时间减少
氟西汀	20	Yes	54%	NA	NA	NA
ER-117	0.1	Yes	55.0%	NR	NR	NR
ES-335	0.1	Yes	58.5%	0.1	Yes	72.9%
ES-336	0.1	Yes	81.6%	0.1	Yes	86.5%
ES-315	0.1	Yes	44.1%	0.1	No	25.0%
ES-316	0.1	Yes	49.4%	0.1	Yes	42.4%
ES-319	0.1	Yes	76.3%	0.1	Yes	60.5%

[0406] 等价方式

[0407] 仅用常规实验,本领域技术人员将认识到或能够确定本文描述公开的特定实施方式的许多等价方式。所述等价方式期望被下述权利要求涵盖。

[0408] 援引加入

[0409] 本文引用的全部专利、公开的专利申请、网站和其它参考文献的全部内容通过援引将其通篇明确地并入本文。