(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105037492 A
(43)申请公布日 2015.11.11

(21)申请号 201510222007.2

(22)申请日 2011.02.11

(30)优先权数据
61/303,472 2010.02.11 US

(62)分案原申请数据
201180014663.3 2011.02.11

(71)申请人 西北大学
地址 美国伊利诺斯

(72)发明人 约瑟夫·莫斯卡尔 阿明·坎

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 徐达

(51)Int.Cl.
C07K 5/078(2006.01)
C07K 5/097(2006.01)
A61K 38/06(2006.01)
A61K 38/05(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书30页 附图16页

(54)发明名称

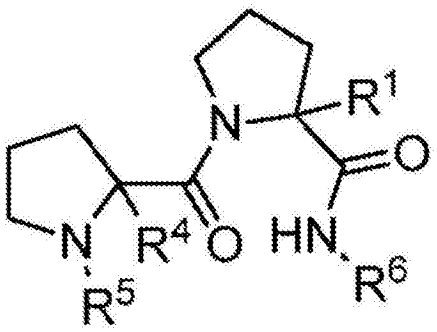
二级结构稳定化的NMDA受体调节剂及其用途

(57)摘要

本发明公开具有调节NMDA受体活性的增强的效能的化合物。所述化合物预期用于治疗疾病和障碍比如学习、认知活动的疾病和障碍,以及用于止痛,特别是减轻和/或减少神经性疼痛。

CN 105037492 A

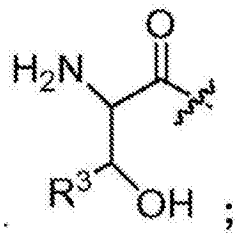
1. 下式代表的化合物：

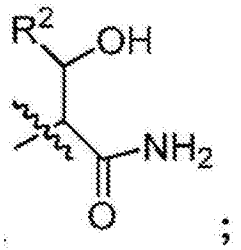


其中，

R_1是苄基；

R_4是 H；

R_5是  ；

R_6是  ；

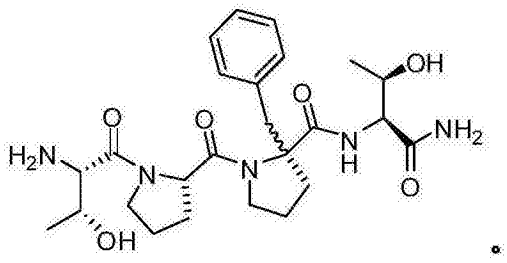
R_2是 H 或 CH_3；

R_3是 H 或 CH_3；及其立体异构体、N- 氧化物或药学上可接受的盐。

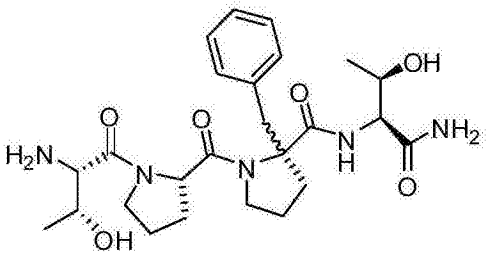
2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2和 R^3是 CH_3。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2是 CH_3而 R^3是 H。

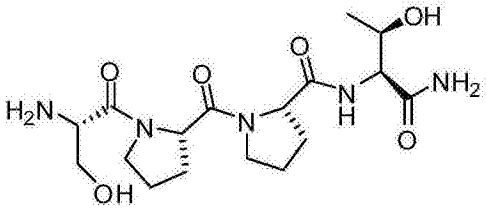
4. 权利要求 1 的化合物，其由下式代表：



5. 下式代表的化合物：



或



(SEQ ID NO:2)。

6.药学上可接受的组合物,其包含权利要求1中任一项的化合物,和药学上可接受的赋形剂。

二级结构稳定化的 NMDA 受体调节剂及其用途

[0001] 本申请是母案为中国发明专利申请 201180014663.3 的分案申请。

[0002] 与有关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求 2010 年 2 月 11 日提交的 U.S. 临时专利申请 61/303,472 的优先权，此处通过援引将其全部并入。

背景技术

[0004] N- 甲基 -d- 天冬氨酸 (NMDA) 受体是突触后离子型受体，其尤其响应于兴奋性氨基酸谷氨酸和甘氨酸和合成的化合物 NMDA。NMDA 受体控制二价和一价离子经过受体相关的通道进入突触后神经细胞的流动 (Foster et al., Nature 1987, 329:395-396 ; Mayer et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11:254-260)。NMDA 受体在特定神经元建构和突触连接的发展期间有牵涉，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。

[0005] NMDA 受体在作为许多更高认知功能比如记忆获得、保留和学习的基础的突触可塑性中，以及在某些认知途径和痛觉中发挥主要作用 (Collingridge et al., 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作为意识本身的基础的脑信息处理中。

[0006] NMDA 受体特别有吸引力的原因是其显得牵涉于广泛的 CNS 障碍中。例如，在由卒中或跌打损伤引起的脑缺血期间，自损害或缺氧的神经元释放过量的兴奋性氨基酸谷氨酸。该过量谷氨酸结合至 NMDA 受体，这打开它们的配体 - 门控离子通道 ；从而钙内流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，也被认为引起与低血糖症和心脏停搏乃至癫痫的范围的其它障碍有关的神经损害。此外，有初步报告指出在亨廷顿、帕金森氏和阿尔茨海默病的慢性神经变性中的相似牵涉。NMDA 受体的活化已显示引起卒中后痉挛，并且在某些癫痫模型中，NMDA 受体的活化已显示是产生癫痫发作的必要条件。NMDA 受体的神经精神牵涉也已得到认识 ：由于动物麻醉剂 PCP（苯环利定）阻断 NMDA 受体 Ca^{++} 通道在人类中产生类似精神分裂症的精神病状态（综述参见 Johnson, K. and Jones, S., 1990)。此外，NMDA 受体也牵涉于某些类型的空间学习中。

[0007] 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大细胞外区域，其可能含有变构结合位点中的绝大多数 ：数个跨膜区域成环并且折叠以便形成空隙或通道，其可渗透 Ca^{++}，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的蛋白质的各区域（变构位点）的结合所调节。配体的结合被认为影响蛋白质整体结构的构象变化，其最终反映为通道打开、部分打开、部分关闭或关闭。

[0008] NMDA 受体化合物可以通过变构位点对 NMDA 受体发挥双重（激动剂 / 拮抗剂）效果。这些化合物一般地称为 " 部分激动剂 "。在主要位点配体存在下，部分激动剂将替换某些配体并从而减少经过受体的 Ca^{++} 流。在不存在或降低水平的主要位点配体的情况下，部分激动剂增加通过受体通道的 Ca^{++} 流。

[0009] 本领域中一直需要新的且更特异的/有效的化合物，其能够结合至或调节NMDA受体的甘氨酸结合位点，例如NMDA受体NR1配体结合核心，具有例如特别是在体内的显著特异性和/或效能，提供药物益处。此外，医学领域中一直需要可口服递送形式的所述化合物。

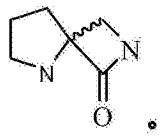
发明概要

[0010] 本文至少部分提供化合物，其是NMDA调节剂例如NMDA的部分激动剂。例如，本文提供化合物，其可以模拟能选择性地与NMDA受体NR1例如SEQ ID.NO.1的甘氨酸结合区域相互作用的β-转角结构。例如，公开的肽模拟物在结合至SEQ ID NO.1的情况下具有β-转 角基序。在某些实施方式中，公开的肽模拟物在体内或在水溶液中基本上保持β-转角基序。

[0011] 在某些实施方式中，提供肽模拟物能够结合至或连接于SEQ ID NO.1的NMDA配体结合核心，其中所述肽模拟物具有相距约6至约 14Å，例如相距约6至约8Å的至少两个α碳。例如，公开的模拟物可以包括环状酰胺核心，例如螺-β-内酰胺。

[0012] 在又一实施方式中，公开的肽模拟物可以是肽，其具有用具有羧基和氨基的部分替换的两个或三个氨基酸。在一种实施方式中，权利要求1-6中任一项公开的肽模拟物，其中所述肽模拟物能够与SEQ ID NO.1的下述氨基酸中的至少一个、两个、三个或四个形成氢键：PRO124，THR126，GLU178和SER180，或可以能够与全部四个氨基酸形成氢键。

[0013] 例如，本文提供的是肽模拟物，其能够结合至SEQ ID NO.1的NMDA配体结合核心，其中所述肽模拟物具有相距约6至约14Å（例如，相距约6至约10Å）的两个α碳并且包含双环酰胺核心的β-转角基序（例如，螺-β-内酰胺），从而在肽模拟物结合至所述SEQ ID NO.1时，双环酰胺核心基本上保持构型。所述肽模拟物可以包括下式代表的核心：

[0014]  示范性肽模拟物可以在体内或在水溶液中基本上维持β-转角基序，并且可以能够与SEQ ID NO.1的下述氨基酸形成氢键：PRO124，THR126，GLU178和SER180。在某些实施方式中，β-转角核心可以缀合至一个或两个氨基酸。

[0015] 本文还提供在患者中治疗或预防NMDA受体介导的障碍的方法，包括向有需要的患者给药可接受的NMDA配体结合核心受体激动或拮抗量的模拟甘氨酸的β-转角拟肽的环状化合物，其具有环状酰胺部分，例如β-内酰胺部分。

[0016] 本文也提供是调节SEQ ID NO.1活性的方法，其中所述调节产生自化合物所采用的有利构象，并且其中所述调节产生自化合物与SEQ ID NO.1的下述氨基酸中的一个、二个、三个或四个之间的成氢键相互作用：PRO124，THR126，GLU178和SER180。

[0017] 在又一实施方式中，提供鉴定能够结合至SEQ ID NO.1的化合物的方法，包括：a)提供分子模型，其包含SEQ ID NO.1的一个或多个靶标区域，其衍生自下述的至少一部分：SEQ ID NO.1，SEQ ID NO.1的分子建模的原子坐标，或在Protein Data Bank中以登录号1PBQ保存的原子坐标；b)用所述分子模型来鉴定能够结合至所述分子模型中的一个或多个靶标区域的化合物；和c)产生化合物。在某些实施方式中，上述方法可以还包括确定化

合物是否调节 SEQ ID NO.1 的额外步骤。

[0018] 本文也提供药学上可接受的组合物，其包含公开的化合物，和药学上可接受的赋形剂。例如，所述组合物可以适于口服给药至患者。

[0019] 用于治疗认知障碍，比如与遗忘症或学习障碍有关的障碍的方法包括向有需要的患者给药有效量的所公开的化合物。例如，本文提供在有需要的患者中治疗或改善遗忘症或学习障碍方法。

[0020] 在一种实施方式中，提供用于在有需要的患者中治疗神经性疼痛的方法，包括给药有效量的所公开的化合物。

[0021] 本文也公开用于在有需要的患者中治疗抑郁、强迫型神经失调或精神分裂症的方法，包括给药有效量的所公开的化合物。在又一实施方式中，提供用于在有需要的患者中治疗创伤后应激障碍、酒精依赖障碍或对成瘾性药物成瘾的方法，包括给药有效量的所公开的化合物。

附图说明

[0022] 图 1A-1D 表明所公开的化合物 (AK52) 双相性地改变在 Shaffer 旁路 -CA1 突触处的突触后 NMDA 受体 - 介导的兴奋性突触后电流 (e.p.s.c.s)，并且选择性地增强 LTP 的诱导。1A :CA1 锥体神经元中 Schaffer 旁路 - 诱发的 e.p.s.c.s 的 NMDA 组分被 AK52(1μM ; 粗横线) 显著减少的时间过程。(各点是 5 个细胞的 e.p.s.c.peNRXe 振幅的平均值 ±SEM。)1B :CA1 锥体神经元中 Schaffer 旁路 - 诱发的 e.p.s.c.s. 的 NMDA 组分被低 10 倍的 AK52 浓度 (100nM ;灰色横线) 增强的时间过程。(各 点是 5 个细胞的 e.p.s.c.peNRX 振幅的平均值 ±SEM)。1C :与对照的未处理部分 (空心圈 ;n = 8) 相比，在用 1μM(实心圈 ; n = 10) 和 100nM(实心菱形 ;n = 6)NRX-10,052 预处理的部分中，在 Schaffer 旁路 -CA1 突触处，低频刺激序列 (2Hz/10 分钟 ;开始于箭头) 诱导的 LTD 的时间过程。(各点是 n 个部分的标准化细胞外场 EPSP 斜率的平均值 ±SEM。)1D :与对照未处理部分 (空心圈 ;n = 15) 相比，在用 1μM(实心圈 ;n = 10 或 100nM(实心菱形 ;n = 8)NRX-10,052 预处理的部分，在 Schaffer 旁路 -CA1 突触处，高频刺激序列 (3x100Hz/500ms ;箭头) 诱导的 LTP 的实验的时间过程。(各点是 n 个部分的标准化场 e.p.s.p. 斜率的平均值 ±SEM)。

[0023] 图 2A-2E 表明低浓度的所公开的化合物 B 明显增强在 Shaffer 旁路 -CA1 突触处的药理学 - 分离的突触后 NMDA 受体 - 介导的兴奋性突触后电流 (e.p.s.c.s) 并且加强 LTP，而高 20- 倍的浓度降低 NMDA e.p.s.c.s。2A :在 CA1 锥体神经元中记录的化合物 B(50nM ;粗横线) 对单次冲击 Schaffer 旁路 - 诱发的药理学 - 分离的 NMDA e.p.s.c.s 的显著增强的时间过程。2B :化合物 B(50nM ;粗横线) 对迸发 - 诱发的 (4 脉冲 /100Hz)NMDA e.p.s.c.s 的增强的时间过程。2C :在 CA1 锥体神经元中记录的化合物 B(1μM ;粗横线) 对单次冲击 Schaffer 旁路 - 诱发的 NMDA e.p.s.c.s. 的显著降低的时间过程。2D :在 CA1 锥体神经元中记录的化合物 B(1μM ;粗横线) 对迸发 - 诱发的 (4 脉冲 100Hz)Schaffer 旁路 - 诱发的 NMDA e.p.s.c.s 的降低的时间过程。2E :50nM 化合物 B(实心圈) 与对照未处理部分 (空心圈) 相比，在 CA1 锥体神经元上的突触处，对高频 (100Hz/500ms x3 ;实心箭头)Schaffer 旁路刺激 - 诱发的 LTP 的增强。(各点是 n 个细胞的 e.p.s.c.peNRX 振幅的平均值 ±SEM)。

[0024] 图 3 展示 100nM 和 1μM 浓度的所公开的化合物 (AK51) 均增强在 Shaffer 旁

路 -CA1 突触处的药理学 - 分离的突触后 NMDA 受体 - 介导的 (e.p.s.c.s.) 并且加强 LTP。3A :在 CA1 锥体神经元中记录 (n = x) 的 NRX-10,051(100nM ;粗横线) 对单次冲击 Schaffer 旁路 - 诱发的药理学 - 分离的 NMDA e.p.s.c.s 的显著增强的时间过程。3B :在 CA1 锥体神经元中记录 (n = y) 的 AK51(1μM ;粗横线) 对单次冲击 Schaffer 旁路 - 诱发的 药理学 - 分离的 NMDA e.p.s.c.s 的增强的时间过程。3C :100nM() 和 1μM(实心圈) 的 AK5151 与对照未处理部分 (空心圈) 相比,在 CA1 锥体神经元上的突触处对高频 (100Hz/500ms x3 ;实心箭头)Schaffer 旁路刺激 - 诱发的 LTP 的增强。3D :与对照未处理部分 (空心圈 ; n = 8) 相比,在用 1μM(实心圈 ;n = 10) 或 100nM(实心菱形 ;n = 6NRX-10,051 预处理的部分中,在 Schaffer 旁路 -CA1 突触处低频刺激序列 (2Hz/10min ;开始于箭头处) 诱导的 LTD 的时间过程。各点是 n 个细胞的 e.p.s.c.peNRX 振幅的平均值 ±SEM)。

[0025] 图 4 表明所公开的化合物增强 NMDA 电流和 LTP。A :在全细胞记录下,20 分钟浴施用 100nM AK51(粗横线) 对在 CA1 锥体神经元中的标准化的药理学 - 分离的 NMDA 受体 - 门控电流的效果的时间过程 (平均值 ±SEM,n = 5)。B :在全细胞记录下,20 分钟浴施用 1μM AK51(粗横线) 对在 CA1 锥体神经元中的标准化的药理学 - 分离的 NMDA 受体 - 门控电流的效果的时间过程 (平均值 ±SEM, n = 6)。C :与未处理对照部分 (空心圈, n = 6) 相比,浴施用 100nM AK51(粗横线,实心圈, n = 8) 对高频 Schaffer 旁路刺激 (箭头, 2x100Hz/500msec) 诱导的细胞外兴奋性突触后有效斜率 (平均值 ±SEM,fEPSP) 的长时程增强 (LTP) 的数量的效果的时间过程。D :与未处理对照部分 (空心圈,n = 6) 相比,浴施用 1μM AK51(粗横线,实心圈, n = 8) 对高频 Schaffer 旁路刺激 (箭头,2x100Hz/500msec) 诱导的 fEPSP 斜率 (平均值 ±SEM) 的 LTP 数量的效果的时间过程。E :与未处理部分 (空心圈,n = 8) 相比,浴施用 1μM AK51(粗横线,实心圈,n = 10) 对低频 Schaffer 旁路刺激 (箭头,2Hz/10min) 诱导的 fEPSP 斜率 (平均值 ±SEM) 的长期抑制的数量的效果的时间过程。

[0026] 图 5 描述使用所公开的化合物的大鼠 T- 迷宫试验的结果。

[0027] 图 6 描述大鼠的福尔马林神经性疼痛测试的结果。

[0028] 图 7 表明所公开的化合物 AK-55-A 的一种异构体有效地增强 NMDA 电流和 LTP,而 AK-55-B 则不如此。

[0029] 图 8 描述 GC/MS 定量并且显示 AK-51 和 [2H7] 脯氨酸内标的曲线下面积,并且用 GC/MS 分析 :在基于从 Wood 等人 Journal of Chromatography B,831,313-9(2005) 改进的方法的 TBDMS 衍生化之后进行选择性离子监测。用于该化合物的测试的定量范围是柱上 0.312pmol 至 10pmol。SIM 运用的离子是 241.2(该化合物) 和 350.3(氘化脯氨酸)。R2 = 0.9998(二次非线性回归)。

[0030] 图 9 描述 NMDA 受体 NR1 的序列和经由氢键结合至特定氨基酸的各种化合物。

[0031] 图 10 描述化合物 X(GLYX-13) 与 NMDA 受体 NR1 的晶体结构。

[0032] 图 11 描述 α 碳之间的距离为 **12.171Å** 的模型肽 (GLYX-13)。

[0033] 图 12 描述本文公开的化合物的 ^{1}H NMR 谱图。

[0034] 图 13 描述本文公开的化合物的 ^{1}H NMR 谱图。

[0035] 发明详述

[0036] 本公开一般地涉及能够调节 NMDA 的化合物,例如 NMDA 拮抗剂或部分激动剂,以及

使用所公开的化合物的组合物和 / 或方法。

[0037] 下述定义在本公开说明书中通篇适用 :

[0038] 术语 " 烯基 " 如本文所用是指不饱和的直链或支化的烃，具有至少一个碳 - 碳双键，比如 2-12、2-10 或 2-6 个碳原子的直链或支化的基团，本文分别称为 C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{10}烯基和 C_2-C_6烯基。示范性烯基包括，但不限于，乙烯基，烯丙基，丁烯基，戊烯基，己烯基，丁二烯基，戊二烯基，己二烯基，2- 乙基己烯基，2- 丙基 -2- 丁烯基，4-(2- 甲基 -3- 丁烯)- 戊烯基，等。

[0039] 术语 " 烷氧基 " 如本文所用是指连接至氧的烷基 (-O- 烷基)。示范性烷氧基包括，但不限于，具有 1-12、1-8 或 1-6 个碳原子的烷基的基团，本文分别称为 C_1-C_{12}烷氧基、C_1-C_8烷氧基和 C_1-C_6烷氧基。示范性烷氧基包括，但不限于甲氧基，乙氧基，等。类似地，示范性 " 烯氧基 " 基团包括，但不限于乙烯基氧基，烯丙基氧基，丁烯基氧基，等。

[0040] 术语 " 烷基 " 如本文所用是指饱和的直链或支化的烃。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，2- 甲基 -3- 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，己基，庚基，辛基，等。

[0041] 如果无另外指明，烷基、烯基和炔基能够任选地被一个或多个基团取代，所述基团选自烷氧基，烷基，环烷基，氨基，卤素，和 -C(O) 烷基。在某些实施方式中，烷基，烯基和炔基未被取代，也即，它们是未经取代的。

[0042] 术语 " 炔基 " 如本文所用是指不饱和的直链或支化的烃，具有至少一个碳 - 碳三键。示范性炔基包括，但不限于，乙炔基，丙炔基，和丁炔基。

[0043] 术语 " 酰胺 " 或 " 酰胺基 " 如本文所用是指形式 $-R_aC(O)N(R_b)-$，$-R_aC(O)N(R_b)R_c-$，或 $-C(O)NR_bR_c$的残基，其中 R_a,R_b和 R_c各自独立地选自烷氧基，烷基，烯基，炔基，酰胺，氨基，芳基，芳基烷基，氨基甲酸酯，环烷基，酯，醚，甲酰基，卤素，卤代烷基，杂芳基，杂环基，氢，羟基，酮，和硝基。酰胺能够通过碳、氮、R_b、R_c或 R_a连接至又一基团。酰胺也可以是环状，例如 R_b和 R_c，R_a和 R_b，或 R_a和 R_c可以一起联接形成 3- 至 12- 元环，比如 3- 至 10- 元环或 5- 至 6- 元环。术语 " 羧酰胺基 " 是指结构 $-C(O)NR_bR_c$。

[0044] 术语 " 胺 " 或 " 氨基 " 如本文所用是指形式 $-NR_dR_e$的残基，其中 R_d和 R_e独立地选自氢，烷基，烯基，炔基，芳基，芳基烷基，环烷基，卤代烷基，杂芳基，和杂环基。氨基也可以是环状，例如，R_d和 R_e与 N 一起联接以形成 3- 至 12- 元环，例如吗啉代或哌啶基。术语氨基也包括任意氨基的相应季铵盐，例如，$-[N(Rd)(Re)(Rf)]^+$。示范性氨基包括氨基烷基，其中 R_d、R_e或 R_f中至少一个是烷基。在某些实施方式中，R_d和 R_e是氢或烷基。

[0045] 术语 " 卤代 " 或 " 卤素 " 或 "Hal" 如本文所用是指 F，Cl，Br，或 I。术语 " 卤代烷基 " 如本文所用是指用一个或多个卤素原子取代的烷基。

[0046] 术语 " 杂环基 " 或 " 杂环基团 " 是本领域公知的并且是指饱和的或部分不饱和的 3- 至 10- 元环结构，另选是 3- 至 7- 元环，其环结构包括 1 至 4 个杂原子比如氮、氧和硫。杂环还可以是一、二或其它多 - 环状环系。杂环可以稠合至一个或多个芳基，部分不饱和的或饱和的环。杂环基包括，例如生物素基，色烯基，二氢呋喃基，二氢吲哚基，二氢吡喃基，二

氢噻吩基，二噻唑基，高哌啶基，咪唑烷基，异喹啉基，异噻唑烷基，异噁唑烷基，吗啉基，氧杂环戊烷基，噁唑烷基，苯基呫吨基，哌嗪基，哌啶基，吡喃基，吡唑烷基，吡唑啉基，吡啶基，嘧啶基，吡咯烷基，吡咯烷 -2- 酮基，吡咯啉基，四氢呋喃基，四氢异喹啉基，四氢吡喃基，四氢喹啉基，噻唑烷基，硫杂环戊基，硫吗啉基，噻喃基，呫吨基，内酯，内酰胺比如氮杂环丁烷酮和吡咯烷酮，磺内酰胺，磺内酯，等。杂环可以在一个或多个位置被取代基取代 :所述取代基是比如烷酰基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，酰胺基，脒基，氨基，芳基，芳基烷基，叠氮基，氨基甲酸酯，碳酸盐，羧基，氰基，环烷基，酯，醚，甲酰基，卤素，卤代烷基，杂芳基，杂环基，羟基，亚氨基，酮，硝基，磷酸酯，磷酸基，次磷酸基，硫酸酯，硫化物，磺酰氨基，磺酰基和硫羰基。在某些实施方式中，杂环基团未被取代，也即，杂环基团是未经取代的。

[0047] 术语 ″ 杂环烷基 ″ 是本领域公知的并且是指如前文所定义的饱和杂环基。术语 ″ 杂环基烷氧基 ″ 如本文所用是指连接至烷氧基的杂环基。术语 ″ 杂环基氧基烷基 ″ 是指连接至氧 (-O-) 的杂环基，所述氧连接至烷基。

[0048] 术语 ″ 羟基 ″ 和 ″ 羟基 ″ 如本文所用是指残基 -OH。

[0049] ″ 药学上或药理学可接受的 ″ 包括给予适当的动物或人类时不产生不利、变应性或其它不希望反应的分子本体和组合物。对于人类给药，制剂应符合 FDA Office of Biologics 标准要求的无菌、致热原性、一般安全和纯度标准

[0050] 如本公开所用，术语 ″ 部分 NMDA 受体激动剂 ″ 定义为能够结合至 NMDA 受体的甘氨酸结合位点的化合物 ;在低浓度，NMDA 受体激动剂基本上充当激动剂 ;而在高浓度，其基本上充当拮抗剂。对于各自部分激动剂，上述浓度通过实验确定。

[0051] 如本文所用 ″ 药学上可接受的载体 ″ 或 ″ 赋形剂 ″ 包括任意的各种溶剂，分散媒介，包衣，抗菌和抗真菌剂，等渗和吸收延缓试剂，以及生 理学相容的那些。在一种实施方式中，载体适于肠胃外给药。另选地，载体能够适于静脉内、腹腔内、肌内、舌下或口服给药。药学上可接受的载体包括用于临时制备无菌可注射水溶液或分散液的无菌溶液或分散液和无菌粉末。所述媒介和试剂用于药学上活性物质的用途是本领域熟知的。除非任何常规媒介或试剂与活性化合物不相容，则预期将其用于本发明的药物组合物中。补充性活性化合物也能够加入组合物中。

[0052] 术语 ″ 药学上可接受的盐 ″ 如本文所用是指用于本发明组合物中的化合物中可能存在的酸性或碱性基团的盐。碱性的本发明组合物中包括的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的那些，也即，含有药理学可接受的阴离子的盐，包括但不限于苹果酸盐，草酸盐，氯化物，溴化物，碘化物，硝酸盐，硫酸盐，硫酸氢盐，磷酸盐，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 (也即，1,1’- 亚甲基 - 二 -(2- 羟基 -3- 萘甲酸盐))。包括氨基部分的本发明组合物包括的化合物除了与上述酸之外还可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。酸性的本发明组合物包括的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，特别是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。

[0053] 本发明化合物可以含有一个或多个手性中心和 / 或双键，并且因此作为立体异构

体比如几何异构体、对映体或非对映体存在。术语″立体异构体″如本文所用包括全部几何异构体、对映体或非对映体。取决于异构产生碳原子周围的取代基构型，这些化合物可以通过符号″R″或″S″来指定。本发明涵盖这些化合物的各种立体异构体及其混合物。立体异构体包括对映体和非对映体。对映体或非对映体的混合物可以以″(±)″命名指定，但是技术人员会认识到一种结构可以隐含地表示手性中心。

[0054] 本发明化合物的单独立体异构体能够合成地制备自含有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。这些拆分方法是诸如 (1) 将对映体混合物结合至手性辅剂，通过重结晶或色谱分离所得非对映体混合物，并将光学纯产品自辅剂释放，(2) 用光学活性拆分剂成盐，或者 (3) 在手性色谱柱上直接分离旋光对映体的混合物。立体异构的混合物还能够通过熟知方法拆分为其组分立体异构体，比如手性 - 气相色谱法，手性 - 高效液相色谱，将化合物结晶为手性盐复合物，或者在手性溶剂中结晶化合物。立体异构体还能够通过熟知不对称合成的方法得自对映体纯的中间体、试剂和催化剂。

[0055] 几何异构体还能够存在于本发明化合物中。符号表示键可以是如本文描述的单键、双键或三键。本发明涵盖碳 - 碳双键周围取代基排列或碳环周围取代基排列所导致的各种几何异构体及其混合物。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。

[0056] 另外，碳 - 碳双键周围的取代基能够称为″顺式″或″反式″，其中″顺式″代表取代基在双键同侧和″反式″代表取代基在双键对侧。碳环周围的取代基排列指定为″顺式″或″反式″。术语″顺式″代表取代基在环平面同侧而术语″反式″代表取代基在环平面对侧。取代基位于环平面同侧和对侧的化合物的混合物指定为″顺式 / 反式″。

[0057] 本文公开的化合物能够以与药学上可接受的溶剂比如水、乙醇等溶剂化以及未溶剂化形式存在，并且本发明期望均包涵溶剂化和未溶剂化形式。在一种实施方式中，化合物是无定形形式。在一种实施方式中，化合物是多晶型。在又一实施方式中，化合物是晶型形式。

[0058] 本发明也包涵同位素标记的本发明化合物，其等同本文所述的那些，但是其中一个或多个原子用具有不同于自然界通常存在的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子替换。能够掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢，碳，氮，氧，磷，氟和氯的同位素，分别比如 ^{2}H，^{3}H，^{13}C，^{14}C，^{15}N，^{18}O，^{17}O，^{31}P，^{32}P，^{35}S，^{18}F，和 ^{36}Cl。

[0059] 某些同位素地 - 标记的所公开的化合物 (例如，^{3}H 和 ^{14}C 标记的那些) 用于化合物和 / 或作用物的组织分布测试。由于其制备和可检测性的容易性，氚化 (也即 ^{3}H) 和碳 -14(也即 ^{14}C) 同位素是特别优选的。此外，用更重的同位素比如氘 (也即，^{2}H) 取代可以提供某些治疗优势，其带来更高的代谢稳定性 (例如，增加的体内半衰期或降低的剂量要求)，于是在某些环境中可以是优选的。同位素标记的本发明化合物一般能够按照类似例如本文实施例中公开的那些的程序来制备，其中用同位素标记试剂替换非同位素标记试剂。

[0060] 如本发明公开中所用，″NMDA″定义为 N- 甲基 -d- 天冬氨酸。

[0061] 在本说明书中，术语″治疗有效量″意指会引起由研究者、兽医、医生或其它临床医师处理的组织、系统、动物或人类的生物学或医学应答的本发明化合物的量。本发明化合物以治疗有效量给予，用以治疗疾病。另选地，治疗有效量的化合物是实现希望的治疗和 /

或预防性效果所需要的量，比如被定义为提供行为（例如学习）、生理学应答（例如 LTP 诱导）或者神经性疼痛的抑制的最大增强所需要的量。

[0062] 如本文所用，"β-转角基序"或 β-转角是指具有实质上接近的 C^{α}（α 碳）原子（邻接羰基碳的碳原子）的化学结构，例如在供体与受体残基之间具有氢键，其中供体和受体残基分开的距离相当于 2 个或 3 个肽键的距离。在结构包括具有受限旋转的双环环（例如双环螺-内酰胺）的情况下，所公开的化学结构具有例如 β-转角基序，所述结构可以通过例如 H3 和 H5 原子之间的弱 nOe（核 overhauser 效果）谱图来证实。

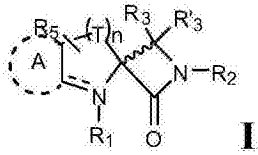
[0063] 化合物

[0064] 化合物，例如本文公开的肽模拟物，在某些实施方式中能够结合至 SEQ ID No.1 的 NDMA 配体结合核心。例如，公开的肽模拟物可以具有例如相距可以为约 6 至约 14Å，或约 9 至约 14Å，或约 10 至约 13Å 的两个 α 碳。在某些实施方式中，预期的肽模拟物可以是内在受限的或构象受限的，从而其可以例如模拟肽的生物学上活性构象。例如，所公开的肽模拟物可以包括环状酰胺核心，例如双环 β-内酰胺。例如，公开 的肽模拟物可以是具有 2 个模块单元（例如，双环 β-内酰胺核心）的公开的化合物，其中各单元能够用天然氨基酸取代。

[0065] 例如，所公开的化合物可以具有 β-转角基序，其在给药至患者的情况下是稳定的，例如在体内或在水溶液中基本上稳定。在某些实施方式中，所公开的化合物可以能够形成氢键，或可以能够结合至 SEQ ID NO.1 中的至少 1、2、3 或 4 个氨基酸，例如选自 PRO124，THR126，GLU178 和 SER180。

[0066] 公开的肽模拟物可以包括小的合成的（也即非肽基）构象受限的组分（例如螺内酰胺部分），其可以例如有助于化合物的部分甘氨酸位点激动剂活性。例如，所公开的化合物包括式 I 代表的那些：

[0067]



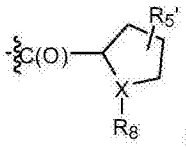
I

[0068] 及其药学上可接受的盐，立体异构体，和 N-氧化物；其中

[0069] T 对于每次出现独立地是 CR_4R_4'，而 n 是 0，1，2 或 3；

[0070] A 是任选地存在的，并且选自苯基或吡啶，其中 A 任选由选自 R_a 的一个或多个取代基取代；

[0071] R_1 选自 H，羟基，$-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基；$-SO_2$，C_{1-4} 烷基，C_{2-4} 烯基，苯基，R_7，或



，其中 C_{1-4} 烷基，C_{2-4} 烯基，或苯基任选由选自 R_a 的一个或多个取代基取代；

[0072] X 是 CH 或 N；

[0073] R_3 和 R_3' 独立地选自 H，卤素，羟基，苯基，C_{1-4} 烷基，酰胺基，胺，或 C_{2-4} 烯基，其中 C_{1-4} 烷基，C_{2-4} 烯基和苯基任选由一个或多个选自 R_a 的取代基取代；

[0074] R_4和R_4'独立地选自H，卤素，羟基，苯基，C_{1-4}烷基，酰胺基，胺，C_{1-4}烷氧基或C_{2-4}烯基，其中C_{1-4}烷基，C_{2-4}烯基，C_{1-4}烷氧基，和苯基任选由一个或多个选自R_a的取代基取代；

[0075] R_2选自H，R_7，$-S(O)_2$，$S(O)_2-C_1-C_4$烷基，C_{1-4}烷基，羟基，或苯基，其中C_{1-4}烷基，C_{2-4}烯基和苯基任选由一个或多个选自R_a的取代基取代；

[0076] R_5和R_5'各自独立地选自H，卤素，C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷氧基，C_{2-4}烯基，氰基，氨基，苯基，和羟基，其中C_{1-4}烷基，C_{2-4}烯基和苯基任选由一个或多个选自R_a的取代基取代；

[0077] R_7选自$-C(O)-R_9$，$-C(O)-O-R_9$，或$-C(O)-NR_d-R_9$，

[0078] R_9选自H，C_{1-4}烷基，苯基，或杂环，其中C_{1-4}烷基，苯基或杂环任选由1、2或3个选自R_b的取代基取代

[0079] R_8选自H，$-C(O)-C_{1-4}$烷基或$C(O)-O-C_{1-4}$烷基，其中C_{1-4}烷基任选由1、2或3个选自R_a的取代基取代；

[0080] R_a对于每次出现独立地选自羧基，羟基，卤素，氨基，苯基，C_{1-4}烷基，和C_{1-4}烷氧基；

[0081] R_b对于每次出现独立地选自羧基，羟基，卤素，氨基，苯基，C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷氧基，和$-NH-R_c$；

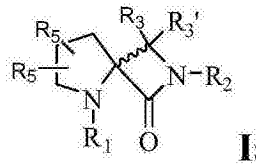
[0082] R_c对于每次出现独立地选自：$-C(O)-O-C_{1-4}$烷基；和$-C(O)-C_{1-4}$烷基；和

[0083] R_d对于每次出现独立地选自，H和C_{1-4}烷基；

[0084] 及其药学上可接受的盐，N-氧化物或立体异构体。

[0085] 例如，所公开的化合物可以包括下式代表的那些：

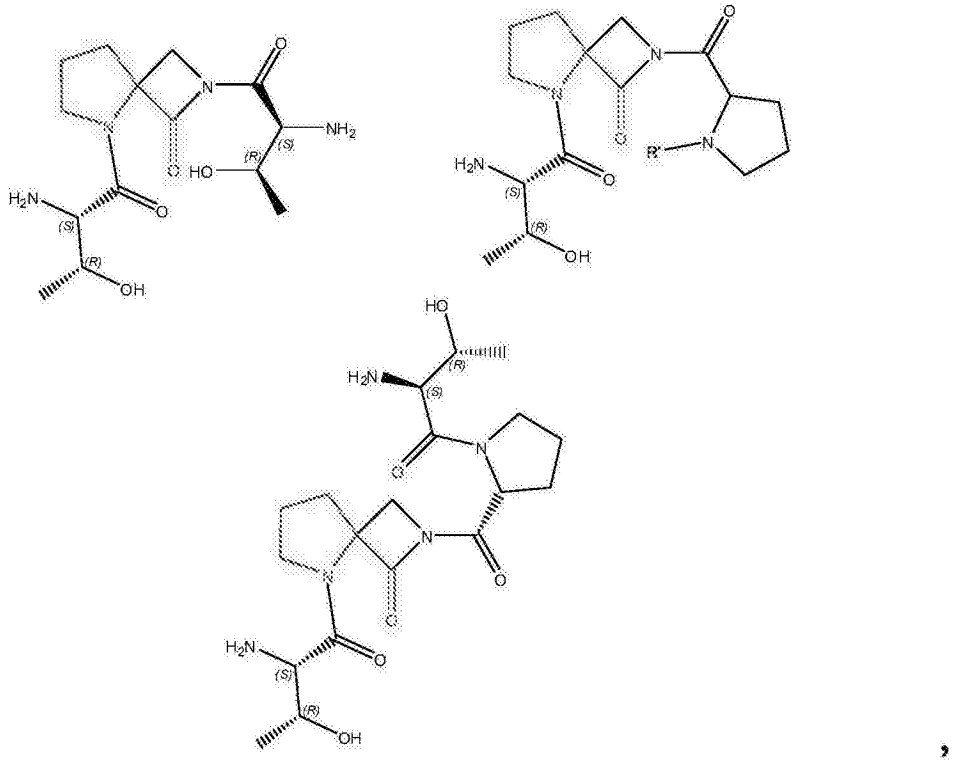
[0086]



Ia

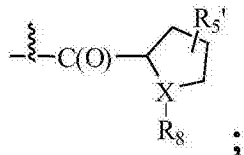
[0087] 其中R_1是$C(O)-C_{2-4}$烷基，其中C_{2-4}烷基在一个碳处被NH_2或-N-苄氧羰基取代，而在另一个碳处被羟基取代。例如，R_1可以是$C(O)-O-C_{1-4}$烷基（例如，甲基，乙基，丙基，其中C_{1-4}烷基被苯基取代，而R_3，R_3'，R_5和R_2如上所述。

[0088] 在又一实施方式中，式Ia的R_1和R_2可以各独立地选自氨基酸，例如氨基酸的L-或D-异构体，例如丙氨酸，精氨酸，天冬酰胺，天冬 氨酸，半胱氨酸，谷氨酸，谷氨酰胺，甘氨酸，组氨酸，异亮氨酸，亮氨酸，赖氨酸，甲硫氨酸，苯丙氨酸，脯氨酸，丝氨酸，苏氨酸，色氨酸，酪氨酸和/或缬氨酸。例如，R_1和R_2可以各自独立地是L-Thr或L-Ser，例如化合物比如：

[0089] 

其中 R' 选自 H，或 $C_{1\ 4}$烷基。

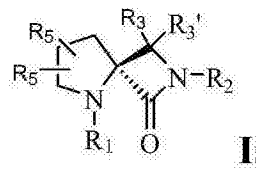
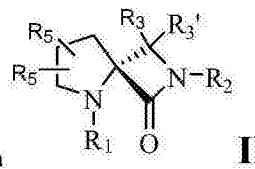
[0090] 在一种实施方式中，R_1可以是苄氧羰基，或可以由下式代表：

[0091]  其中 X 可以是 N；R_5'可以是 H；而 R_8可以是 -C(O)-$C_{2\ 4}$烷基（例如乙基，丙基，正丁基，或叔丁基），其中 $C_{2\ 4}$烷基在一个碳处被 NH_2或 -N- 苄氧羰基取代，而在另一个碳处被羟基取代。

[0092] 在某些实施方式中，R_3可以是苯基（如上所述任选经取代），或可以是 H。在某些实施方式中，R_2可以是 -C(O)-$C_{2\ 4}$烷基，（例如乙基，丙基，正丁基，或叔丁基），任选地在一个碳处被 NH_2取代而在另一个碳处被羟基取代。

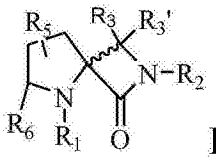
[0093] 对于任意预期的包括 $C_{1\ 4}$烷基（例如 R_1，R_3，R_5）的 R- 基团，所述烷基可以选自甲基，乙基，丙基，正丁基或叔丁基，并且其中所述 $C_{1\ 4}$烷基任选由选自 F、Cl 或 Br 的 1、2 或 3 个取代基取代。

[0094] 所述各化合物可以具有不同的异构化，并且在某些实施方式中，可以由下式代表：

[0095]  **Ia 或**  **Ib，** 其中 R_1，R_2，R_3，R'$_3$，和 R_5可以是如上文所述。

[0096] 在又一实施方式中，预期化合物由式 II 代表：

[0097]

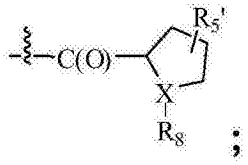


II

[0098] 及其药学上可接受的盐，立体异构体和 N- 氧化物；其中

[0099] R_1选自 H，羟基，-S(O)$_2$-C$_{1-4}$烷基；-SO$_2$，C$_{1-4}$烷基；R_7，或

[0100]



；

[0101] X 是 CH 或 N；

[0102] R_3和 R_3'各自独立地选自 H，卤素，羟基，苯基，C$_{1-4}$烷基，酰胺基，胺，或 C$_{2-4}$烯基，其中 C$_{1-4}$烷基，C$_{2-4}$烯基和苯基任选由一个或多个选自 R_a的取代基取代；

[0103] R_2选自 H，R_7，-S(O)$_2$，S(O)$_2$-C$_{1-4}$烷基，C$_{1-4}$烷基，羟基，或苯基，其中 C$_{1-4}$烷基，C$_{2-4}$烯基和苯基任选由一个或多个选自 R_a的取代基取代；

[0104] R_5选自 H，卤素，C$_{1-4}$烷基，C$_{1-4}$烷氧基，C$_{2-4}$烯基，氰基，氨基，苯基，和羟基，其中 C$_{1-4}$烷基，C$_{2-4}$烯基和苯基任选由一个或多个选自 R_a的取代基取代；

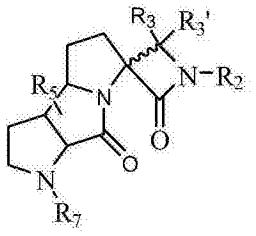
[0105] R_6选自 H，卤素，C$_{1-4}$烷基，C$_{1-4}$烷氧基，C$_{2-4}$烯基，氰基，氨基，苯基，和羟基，其中 C$_{1-4}$烷基，C$_{2-4}$烯基和苯基任选由选自 R_a的 1、2 或 3 个取代基取代；

[0106] R_7选自 -C(O)-R_9，-C(O)-O-R_9，或 -C(O)-NR_d-R_9，

[0107] R_9选自 H，C$_{1-4}$烷基，苯基，或杂环，其中 C$_{1-4}$烷基，苯基或杂环任选由 1、2 或 3 个选自 R_b的取代基取代；或者

[0108] 或 R_1和 R_6，与式 II 一起形成：

[0109]



；

[0110] R_8选自 H，-C(O)-C$_{1-4}$烷基或 C(O)-O-C$_{1-4}$烷基，其中 C$_{1-4}$烷基任选由 1、2 或 3 个选自 R_a的取代基取代；

[0111] R_a对于每次出现独立地选自羧基，羟基，卤素，氨基，苯基，C$_{1-4}$烷基，和 C$_{1-4}$烷氧基；

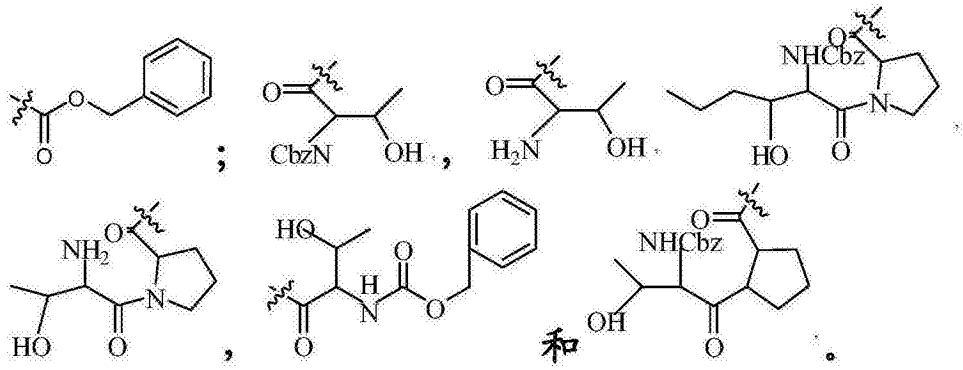
[0112] R_b对于每次出现独立地选自羧基，羟基，卤素，氨基，苯基，C$_{1-4}$烷基，C$_{1-4}$烷氧基，和 -NH-R_c；

[0113] R_c对于每次出现独立地选自，-C(O)-O-C$_{1-4}$烷基；和 -C(O)-C$_{1-4}$烷基；和

[0114] R_d是 H 或 C$_{1-4}$烷基。

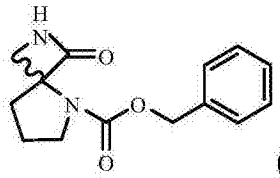
[0115] 在示范性实施方式中，式 I、II、Ia 或 Ib 的 R_1部分可以选自：

[0116]



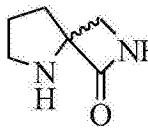
[0117] 示范性化合物包括

[0118]

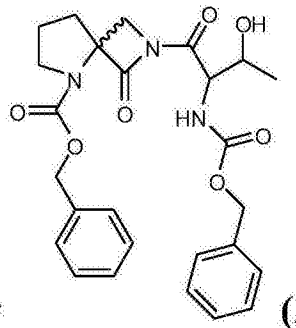


(化合物 B)，

[0119]



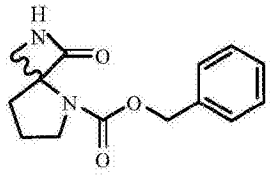
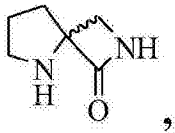
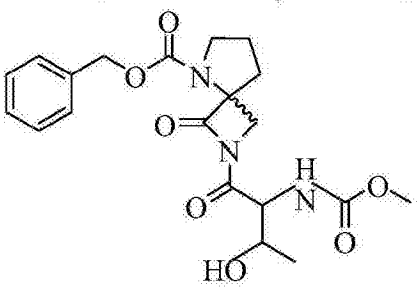
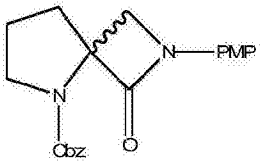
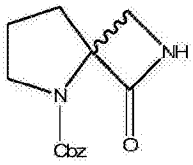
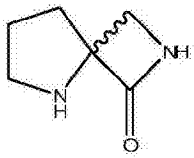
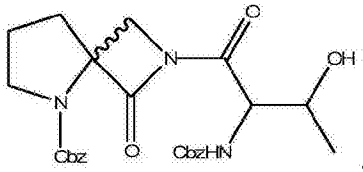
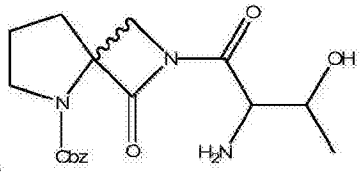
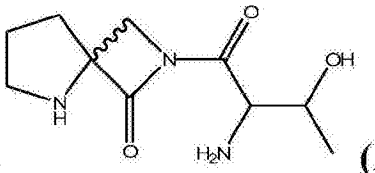
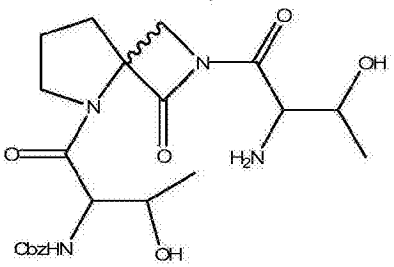
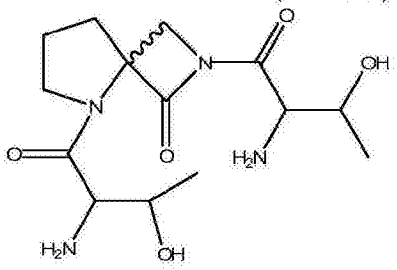
(AK-51)；和



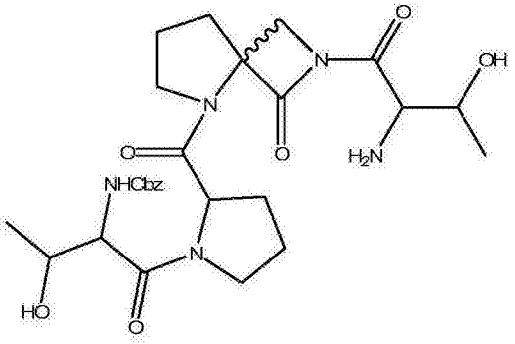
(AK-52)。

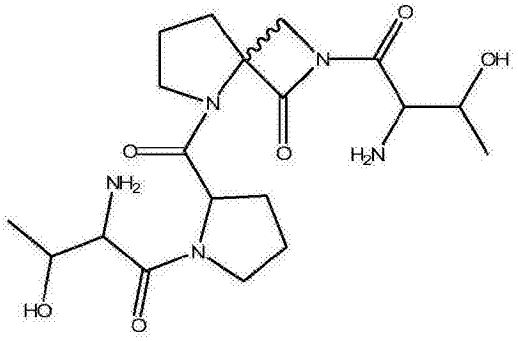
[0120] 本文公开选自下述的化合物：

[0121]

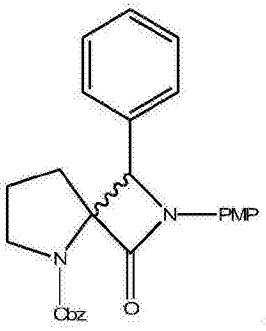

,

,

,

,

,

,

,

,

(AK55)
,

,

,

[0122]

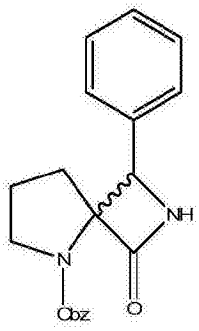

NHCbz
HO
OH
H_2N


NH_2
HO
OH
H_2N

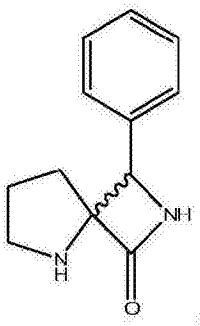
,


PMP
Cbz

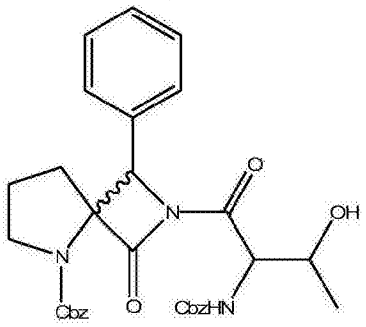
,


NH
Cbz

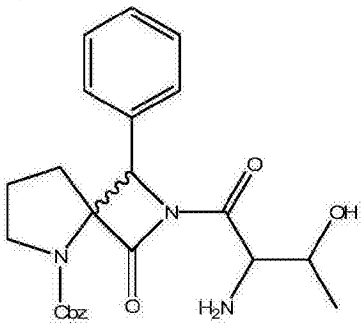
,


NH

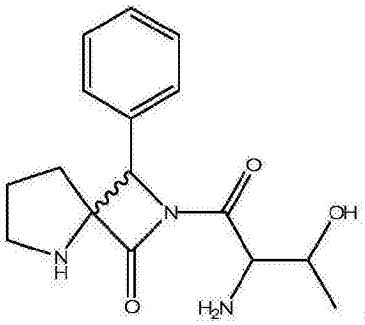
,


Cbz
CbzHN
OH

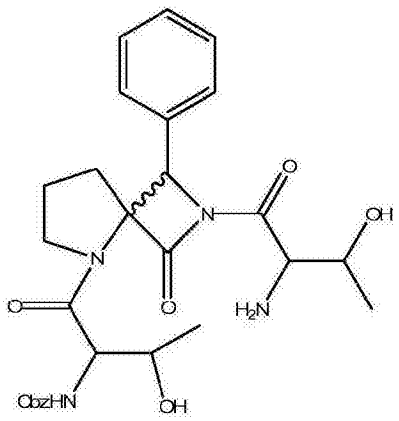
,


Cbz
OH
H_2N

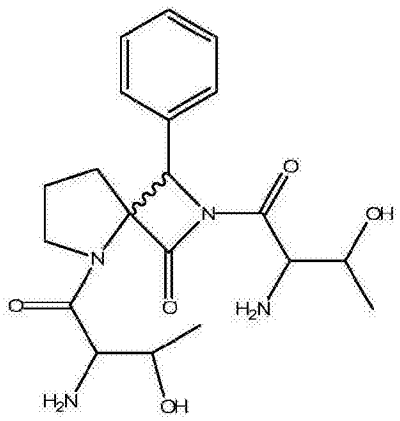
,


OH
H_2N

,

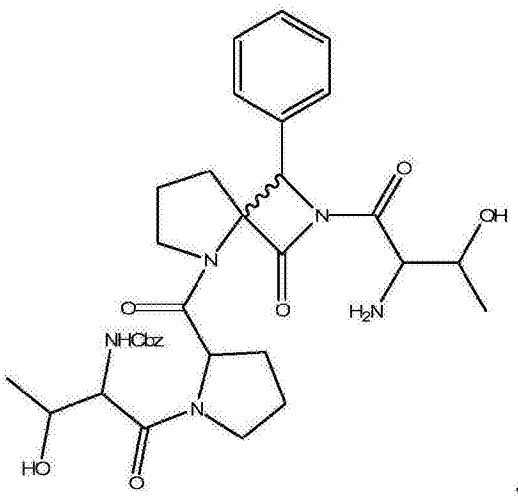
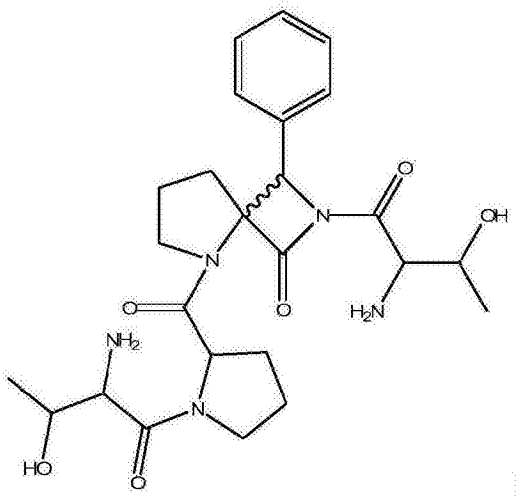
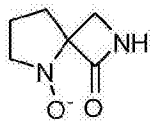
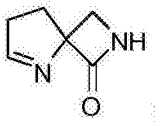
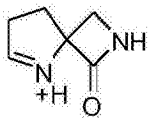
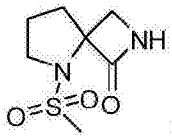
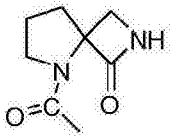
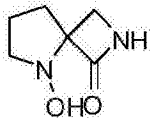
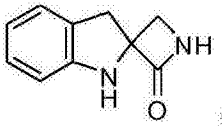
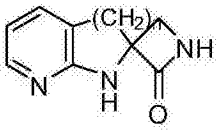
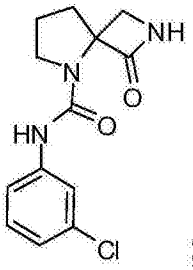

CbzHN
OH
H_2N

,


OH
H_2N

,

[0123]

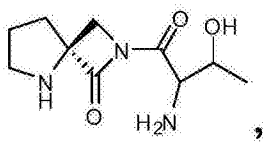
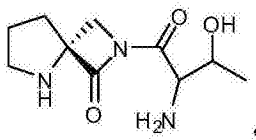












（其中 n 是 0,1,2 或 3),和 或其药学上可接受的盐。

[0124] 及其药学上可接受的盐,立体异构体,或 N- 氧化物。

[0125] 本发明公开的化合物及其配制剂期望包括 D- 异构形式、L- 异构形式或所述化合物中任一个或多个的外消旋混合物 (D- 和 L- 异构形式)。此外,化合物的配制剂期望包括本文描述的类似物中的一个或多个的任意组合或比率的 L- 异构形式与 D- 异构形式。相对所公开的化合物或化合物的混合物的外消旋配制剂,包含更高比率的 D- 和 / 或 L- 异构类似物形式的所公开的化合物的这些和其它配制剂可以具有增强的治疗特征。例如,所公开的化合物可以是对映体,例如 :

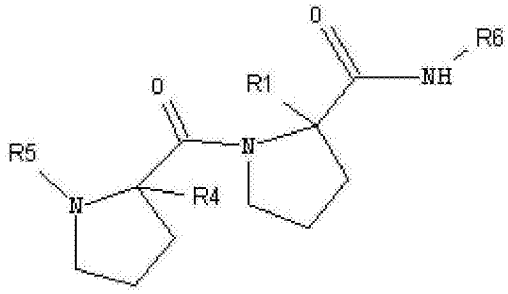
[0126]

[0127] 所公开的化合物可以提供在 NMDA 受体处的有效的阳离子通道开口,例如可以与 NMDA 受体的谷氨酸位点结合或缔合以帮助打开阳离子通道。通过作为激动剂的作用,所公开的化合物可以用来调节 (打开或关闭)NMDA 受体。

[0128] 本文预期的其它化合物包括具有环状酰胺核心的那些。在一种实施方式中,其它示范性化合物可以是肽 ;或者,在又一实施方式中,是肽模拟物。预期的化合物包括下式代表的那些 :

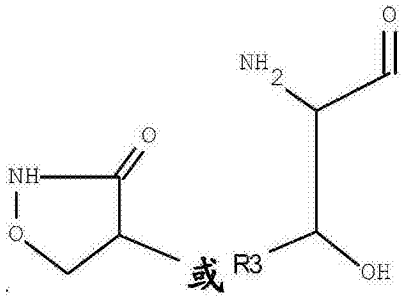
[0129]

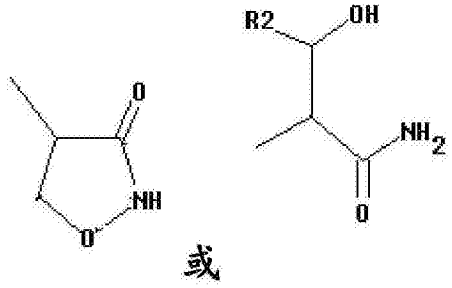


[0130] 其中，

[0131] R_1是 H 或苄基；

[0132] R_4是 H 或苄基；

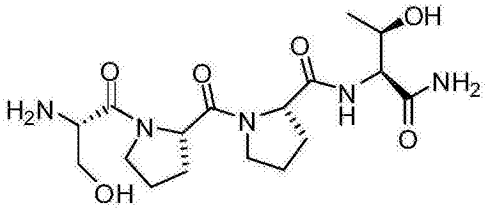
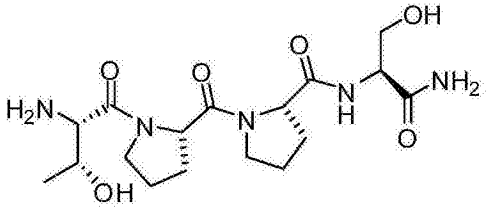
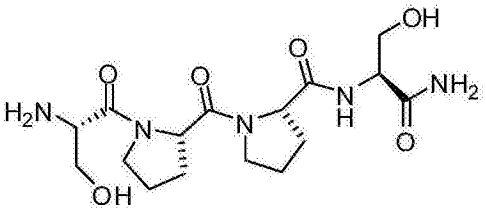
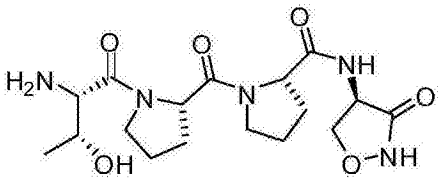
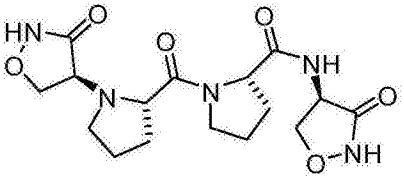
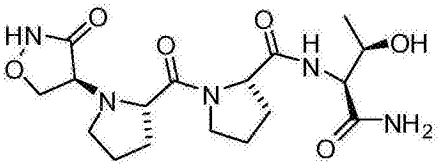
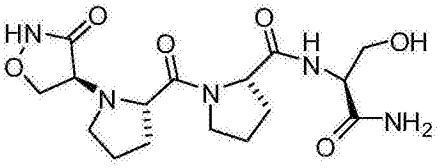
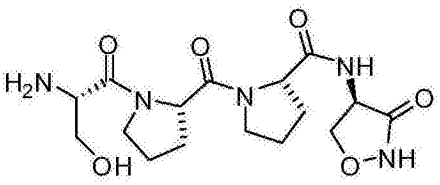
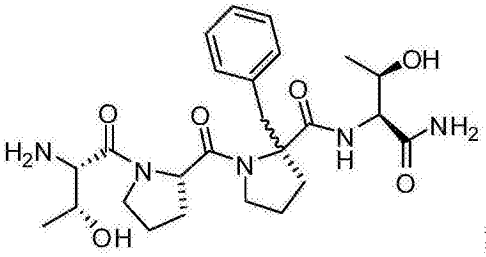
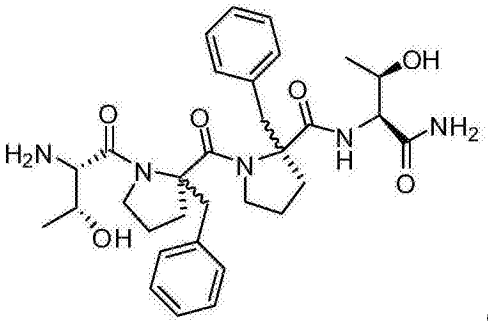
[0133] R_5是 

[0134] R_6是 

[0135] R_2是 H 或 CH_3；

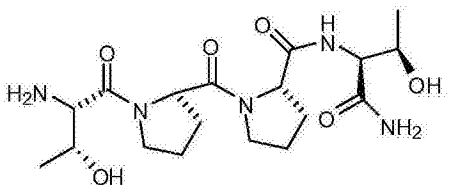
[0136] R_3是 H 或 CH_3；及其立体异构体，或药学上可接受的盐或 N- 氧化物。示范性化合物包括：

[0137]


；

；

；

；

；

；

；

；

；或

。

[0138] 如本文描述的化合物可以是甘氨酸位点 NMDA 受体部分激动剂。部分激动剂如上下文中所用应理解为意指在低浓度，该类似物充当激动剂，而在高浓度，所述类似物充当拮抗剂。甘氨酸结合不受谷氨酸或谷氨酸的竞争性抑制剂抑制，并且不与谷氨酸在相同位点结合至 NMDA 受体上。NMDA 受体存在甘氨酸的第二且独立的结合位点。从而，NMDA 受体的配体 - 门控离子通道，受至少这些 2 个明显变构位点的控制。所公开的化合物可以能够结合或缔合至 NMDA 受体的甘氨酸结合位点。在某些实施方式中，所公开的化合物可以具有活性是现有 NMDA 受体甘氨酸位点部分激动剂活性的 10- 倍或更大。例如，所公开的化合物与 GLYX-13 相比可以具有 10- 倍至 20- 倍增加效能。GLYX-13 由下式代表：

[0139]



[0140] 例如，本文提供化合物，通过在浓度 50nM 下于海马 CA1 锥体神经元培养物中迸发活化的 NMDA 受体 - 门控单一神经元电导 (I_{NMDA}) 测量，其与 GLYX-13 相比可以更有效至少约

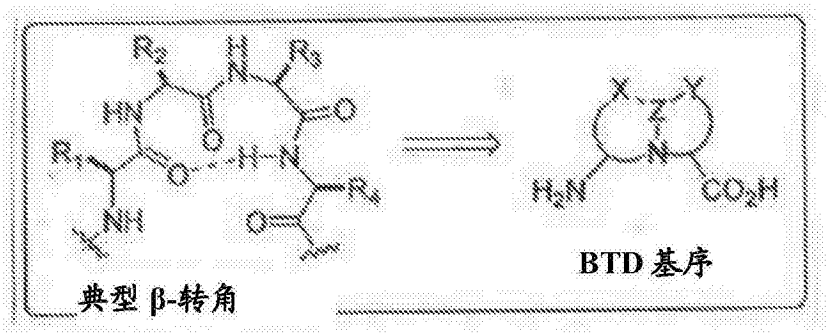
20-倍。在又一实施方式中，提供化合物，其于100nM至1μM的浓度下在海马CA1锥体神经元中，能够产生增强的单次冲击诱发的NMDA受体-门控单一神经元电导(I_{NMDA})。通过在体外海马切片中测量在Schaffer旁路-CA-1突触处的长时程增强(LTP)的数量，所公开的化合物与GLYX-13相比可以具有增强的效能。

[0141] 化合物的制备

[0142] 在某些实施方式中，所公开的化合物，例如具有能够结合至SEQ ID NO 1的NMDA配体结合核心的β-转角基序的肽模拟物，可以这样形成：将一个或多个脱氢氨基酸掺入肽中。例如，可以掺入含有脱氢苯丙氨酸和/或脱氢亮氨酸和/或α-氨基异丁酸的肽以制备具有β-转角基序的肽模拟物。

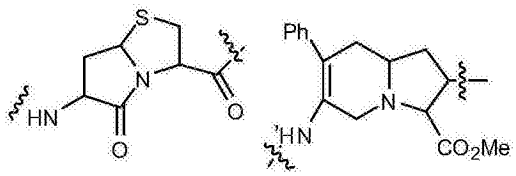
[0143] 在又一实施方式中，所公开的化合物可以用受限的双环β-转角二肽(BTD)基序来形成。该途径基于二肽组分的替换：在肽偶联的几何适宜位置，将羧基和氨基掺入(参见下图)以诱导转角。

[0144]



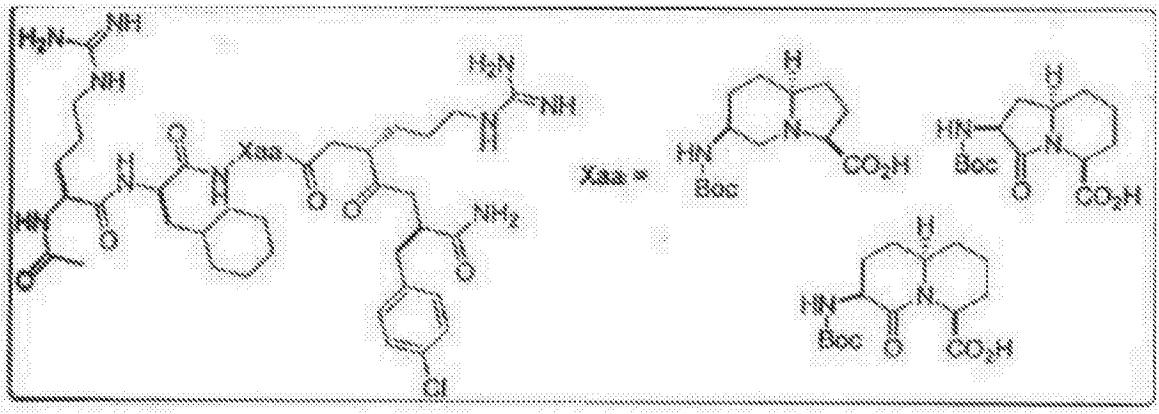
[0145] 例如，可以掺入二肽组分比如一个或多个氮杂二环壬烷以产生具有β-转角基序的结构。在又一实例中，公开的肽模拟物可以包括下文举例说明的核心结构，例如替代2、3或4个氨基酸：

[0146]



[0147] 在某些实施方式中，氮杂环烷烃可以模拟β转角模拟物，例如：

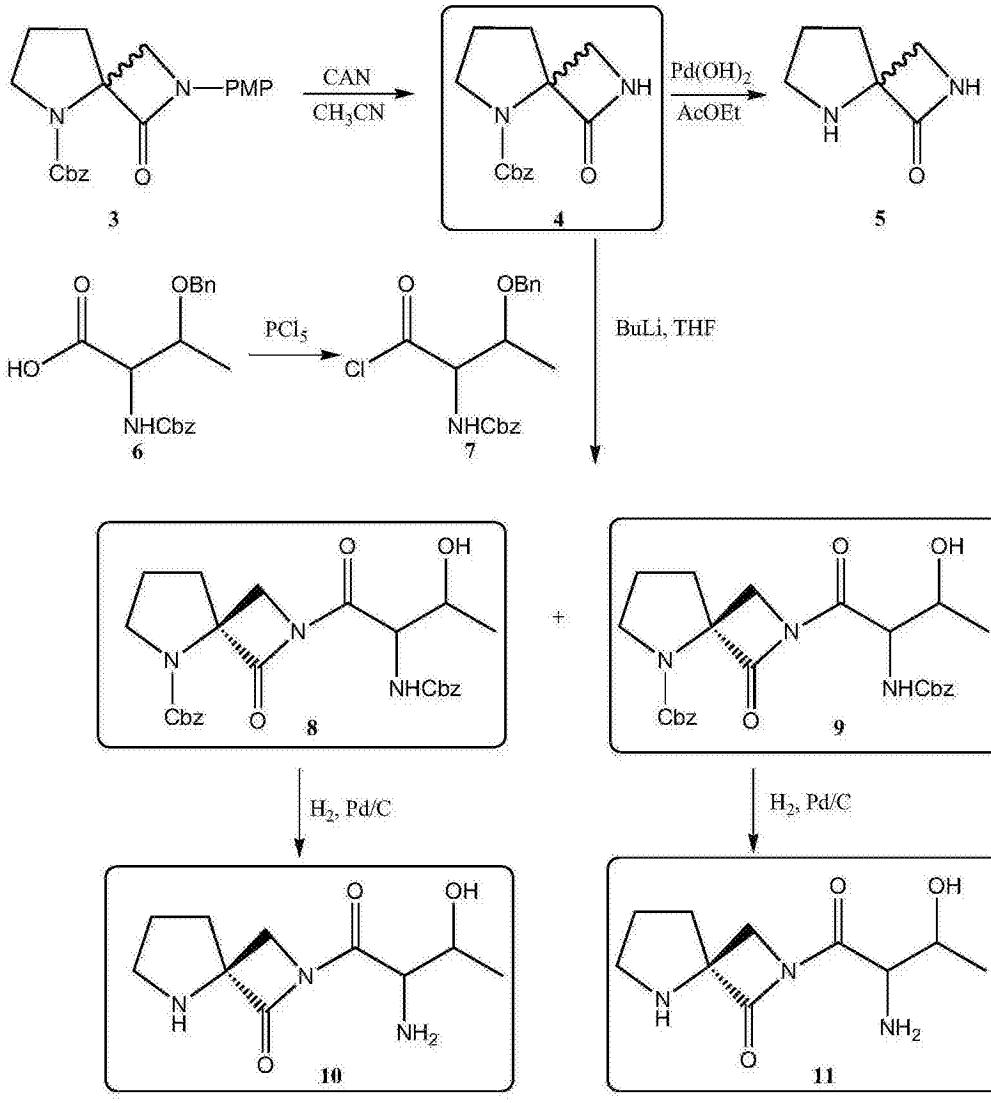
[0148]



[0149] 下述方案是代表性的合成路线，可以用其来制备所公开的化合物及其中间体。

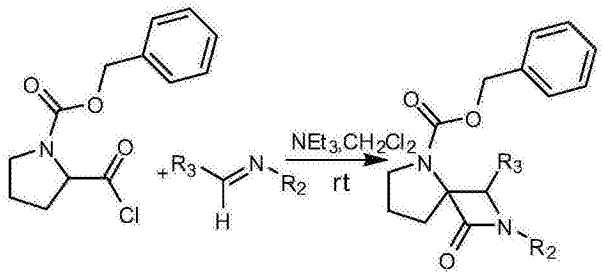
[0150] 方案 1 ：合成路线

[0151]



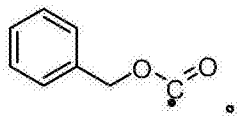
[0152] 方案 2

[0153]



[0154] 硝酸铈铵或"CAN"是式 $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$的化合物。该橙红色水可溶的盐广泛地用作有机合成中的氧化剂。该化合物用作定量分析中的标准氧化剂。

[0155] PMP 是指对-甲氧基亚苄基;Cbz 是指苄氧羰基残基,其能够描述为:



[0156] 组合物

[0157] 在其它方面中,提供配制剂和组合物,其包含所公开的化合物和任选地药学上可接受的赋形剂。在某些实施方式中,预期的配制剂包含所公开的化合物中的一个或多个的外消旋混合物。

[0158] 预期的配制剂可以以任意各种使用形式制备。举例来说,而非限制,化合物可以以适于口服给药、皮下注射的配制剂来制备,或用药物领域已知的将活性剂给予动物的其它方法来制备。

[0159] 如本文描述的配制剂中的所公开的化合物的量可以根据因素比如疾病状态、个体的年龄、性别和体重而变化。给药方案可以调节至提供最佳治疗反应。例如,可以给予单个药丸,可以随时间给予数个分开的剂量,或者可以随治疗情况的急迫性将剂量成比例地减少或增加的。特别有利的是将肠胃外组合物配制为易于给药和均匀计量给药的剂量单元形式。剂量单元形式如本文所用是指物理离散的单元,其适于以单元剂量处理哺乳动物受试者;各单元含有预先确定的活性化合物量,经计算其与需要的药物载体一起产生所希望的治疗效果。

[0160] 本发明剂量单元形式的特征决定于且直接取决于 (a) 所选化合物的独特特征和待实现的特别治疗效果,和 (b) 使用所述活性化合物在个体中治疗敏感性的固有的局限。

[0161] 如本文所用"药学上可接受的载体"或"赋形剂"包括任意的各种

[0162] 治疗组合物一般地必须是无菌且在制备和贮藏条件下稳定。组合物能够配制为溶液、微乳剂、脂质体或高药物浓度适宜的其它有序结构。载体能够是溶剂或分散液媒介,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。合适的流动性能够这样得以保持:例如,使用涂料比如卵磷脂,在分散体的情况下维持需要的颗粒尺寸,以及使用表面活性剂。在许多情况中,优选的是在组合物中 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这样引起:在组合物中包括延缓吸收的试剂,例如单硬脂酸盐和明胶。

[0163] 化合物能够在时间释放配制剂中,例如在包括缓释聚合物的组合物中,给予。化合物能够与防止化合物快速释放的载体一起制备,比如受控释放配制剂,包括植入和微囊化递送系统。能够使用生物可降解的、生物可相容的聚合物比如乙烯乙酸乙烯酯,聚酐,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已知的。

[0164] 无菌可注射溶液能够这样制备：将化合物以需要量掺入适当溶剂中，按需要与上述列举的成分之一或组合，随后过滤灭菌。一般地，分散液这样制备：将活性化合物掺入无菌媒介物，所述媒介物含有基础分散体介质和来自上述枚举那些的所需其它成分。在无菌粉末用于制备无菌可注射溶液的情况，优选的制备方法是真空干燥和冷冻 - 干燥，其自预先无菌 - 过滤的溶液产生活性成分和任意额外的希望成分的粉末。

[0165] 按照本发明的备择方面，化合物可以与增强化合物溶解度的一种或多种额外化合物一起配制。

[0166] 方法

[0167] 提供用于治疗认知障碍和用于增强学习的方法。所述方法包括将所公开的化合物中一种或多种的药学上可接受的配制剂给予有需要的患者。也预期的是治疗罹患下述疾病的患者的方法：与衰老有关的记忆缺失，精神分裂症，特别学习障碍，癫痫发作，卒中后痉挛，脑缺血，低血糖症，心脏停搏，癫痫，偏头痛，以及亨廷顿，帕金森氏和阿尔茨海默氏病。

[0168] 预期的其它方法包括治疗大脑缺血，卒中，脑创伤，脑肿瘤，急性神经性疼痛，慢性神经性疼痛，睡眠障碍，药物成瘾，抑郁，某些视觉障碍，乙醇戒断，焦虑，以及记忆和学习失能。在又一方面中，提供增强疼痛缓解和为动物提供止痛的方法。

实施例

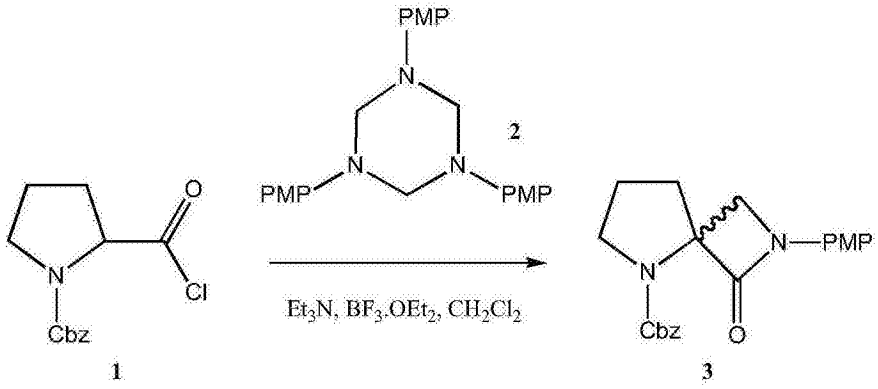
[0169] 下述实施例仅出于示例性意图提供，并且不期望限制本发明的范围。

[0170] 实施例 1—合成吡咯烷 - 衍生的螺 β - 内酰胺衍生物

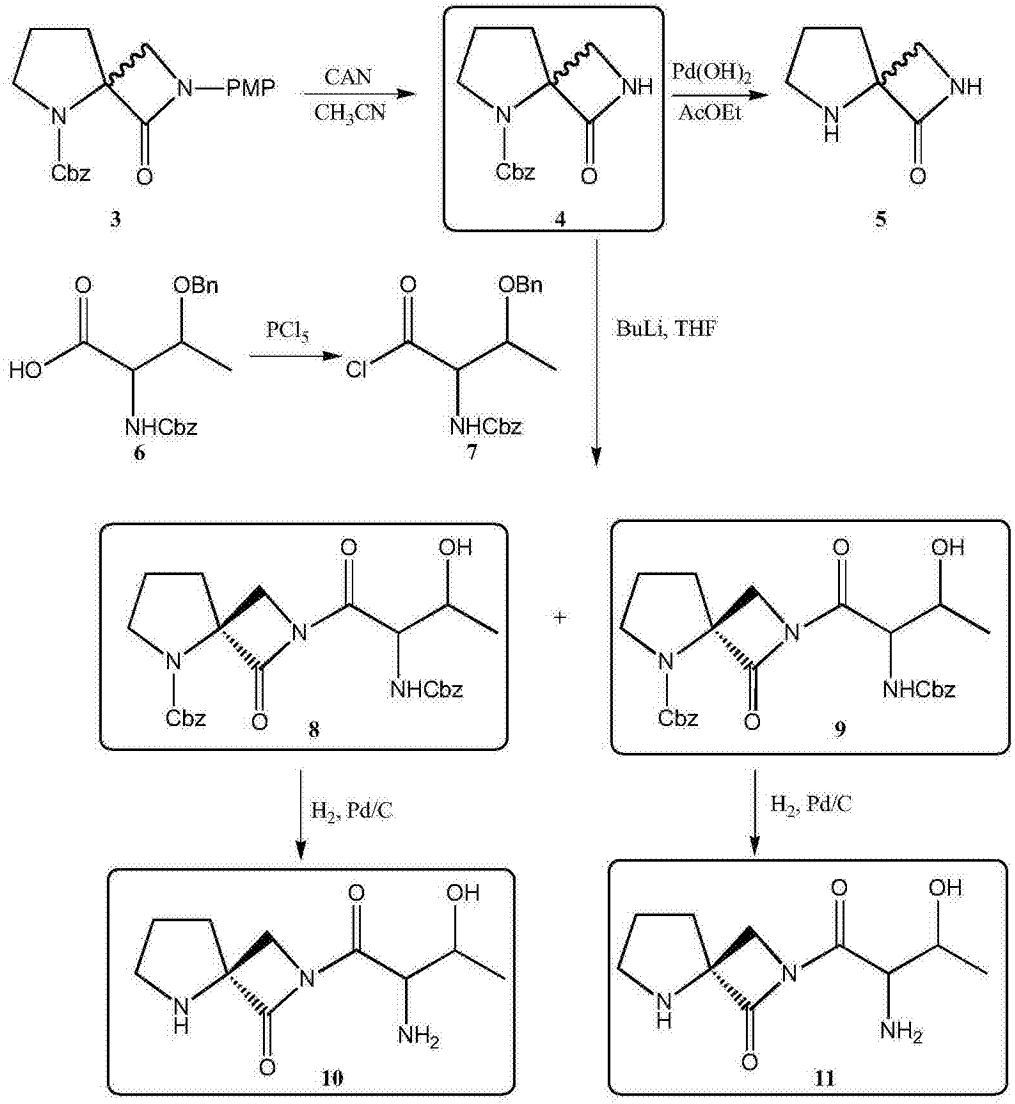
[0171] 使用下述反应序列 (方案 A) 来合成螺内酰胺。六氢 1,3,5- 三嗪，Cbz-L- 脯氨酰氯和 N-(Cbz)O-(苄基醚)-L- 苏氨酰氯是原料。

[0172] 方案 A：

[0173]

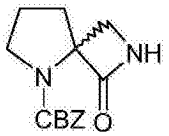
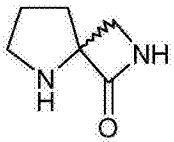
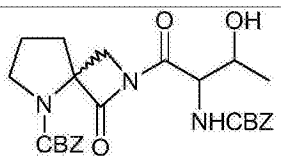


[0174]



[0175] 表 1.

[0176]

批次	结构	量	HPLC %纯度	质量 (M^+H)	HNMR
4		20 mg	93	261	是
5(AK-51)		150 mg	-	127	是 (>95%纯度)
8		17 mg	73	496	-

[0177] 实施例 2- 合成化合物和中间体

[0178] 螺内酰胺 3。C4 未经取代的螺内酰胺 3 的合成经由衍生自三嗪 2 的甲亚胺的 Staudinger 反应进行。在衍生自 Cbz-L- 脯氨酰氯的烯酮与甲亚胺之间的 [2+2]- 环加成反应这样进行 :将酰氯与三乙胺在 -40℃脱氢氯化 45 分钟产生烯酮,然后加入三嗪 2 和三氟化硼醚化物 (其解聚三嗪) 的二氯甲烷溶液。在 12 小时之后,获得相应螺内酰胺 3,是对映体的混合物,收率 30 至 50%。在 CAN 存在下从螺内酰胺 3 氧化除去 PMP 基团,提供 N- 未经取代的衍生物螺内酰胺 4,将其用 $Pd(OH)_2/C$ 处理,提供相应螺内酰胺中间体 5。

[0179] 在通过色谱法在硅胶上纯化之后,获得 93% 纯度 (HPLC) 的螺内酰胺 4。在硅胶上用色谱法 20% 至 70% 乙酸乙酯 / 环己烷梯度洗脱,获得螺内酰胺 5,纯度 >90% 纯度 (NMR),收率 50%。

[0180] 实施例 3- 至中间体化合物的合成路线

[0181] 三嗪 2。向在 0℃冷却的对 - 茴香胺 (24.6g,200mmol) 在乙酸乙酯 / 水 (1:1) 混合物 (500mL) 中的溶液,加入甲醛 (37%) 水溶液 (17mL)。在 0℃搅拌反应混合物 3 小时,然后在室温下搅拌 1 小时,分离有机层,用水 (50mL) 洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥。真空除去溶剂,获得白色固体。将该固体用二乙醚洗涤一次,提供 26.3g(在 40℃干燥固体过夜) 的纯的三嗪 2,97% 收率。

[0182] 螺内酰胺中间体 3。向冷却至 -40℃的搅拌中的 N- 苄氧基羰基 L- 脯氨酰氯 (5g,18.7mmol) 的无水二氯甲烷 (65mL) 溶液滴加无水三乙胺 (10.4mL,74.7mmol)。溶液变为黄色,确认形成烯酮。

[0183] 在 -40℃经过 45 分钟之后,逐滴加入预先混合的三嗪 2(2.52g,6.16mmol) 和 BF_3OEt_2(2.37mL,18.7mmol) 的 CH_2Cl_2(35mL) 紫色溶液。让混合物缓慢地温热至室温过夜,然后用饱和水溶液 $NaHCO_3$ 淬灭。用 CH_2Cl_2(20mL) 萃取水层两次 ;经合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥。然后,浓缩溶液,通过柱色谱法在硅胶上用梯度洗脱 100% / 环己烷至 20% 乙酸乙酯 / 环己烷纯化,提供 7.01g 纯产品,37% 收率。

[0184] 螺内酰胺中间体 4。向 -10℃的搅拌中的螺内酰胺 3(2.4g,6.55mmol) 的乙腈 (49mL) 溶液在 1 小时内滴加预先溶于 H_2O(30mL) 的 CAN(10.8g,19.6mmol)。在加入完成之后,搅拌混合物 45 分钟 (TLC 显示无剩余原料)。将反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 和饱和的 $NaHCO_3$(50mL) 稀释。向有机层加水 (100mL) 和固体亚硫酸氢钠 (20eq)。有机层用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥。然后,浓缩溶液,通过柱色谱法在硅胶上用梯度洗脱 100% / 环己烷至 50% 乙酸乙酯 / 环己烷纯化,提供 0.87g 的纯产品,50% 收率。

[0185] 螺内酰胺中间体 5(AK-51)。将 0.5g 的 4 溶于 20mL 乙酸乙酯,在 H2(1atm) 下经由套管转移至含有 50mg 的 10% $Pd(OH)_2$-C 催化剂的烧瓶中。在 H_2 下于 50PSi 搅拌混合物过夜,然后通过 C 盐滤出催化剂。浓缩有机层,通过色谱法在硅胶上纯化,提供 120mg 的产品,50% 收率。

[0186] N-(Cbz)-O-(苄基醚)-L- 苏氨酰氯 7。向搅拌中的 N-(Cbz)-O-(苄基醚)-L- 苏氨酸 (0.95g,2.7mmol) 的无水醚 (27mL) 溶液加入 PCl_5(0.61g,2.9mmol),在室温下将混合物搅拌 3 小时。然后,在室温下高真空除去 溶剂。加入甲苯,如上述将之除去。不加任意纯化地将粗制白色固体用于偶联反应。

[0187] 螺内酰胺中间体 8 和 9。在 -78℃,向搅拌中的螺内酰胺 4(200mg,0.76mmol) 的无

水 THF(4mL) 溶液逐滴加入 BuLi(0.32mL,0.80mmol 己烷溶液)。在加入完成之后,在 -78℃搅拌混合物 1 小时。在 -78℃加入 N-(Cbz)-O-(苄基醚)-L- 苏氨酰氯 7 的 THF(4mL) 溶液。从 -78℃至室温,搅拌混合物过夜。

[0188] 反应混合物用饱和的 NH_4Cl(10mL) 淬灭,加入乙酸乙酯 (10mL)。水层用乙酸乙酯萃取 2 次。经合并的有机层用 $MgSO_4$干燥,浓缩提供 0.44g 的粗制产品。粗制产品通过硅胶洗脱,梯度为 100% CH_2Cl_2至 2% MeOH/CH_2Cl_2,提供纯度 44%至 73%的级分。对 0.28g 的螺内酰胺 4 重复该反应,色谱法处理之后,提供纯度 50%至 73%的级分。

[0189] 实施例 4-NMDA 受体结合测试

[0190] 组织制备 :

[0191] 自大鼠海马或大鼠前脑 (雄 Sprague-Dawley 大鼠) 制备粗制突触膜,彻底洗涤除去内源氨基酸,如 Ransom 和 Stec(1988) 的在先描述。简言之,将粗制突触膜再悬浮于 20 体积的 5mM Tris-HCl 缓冲剂,pH 7.4(用于 [^{3}H]TCP- 结合实验) ;或者再悬浮于 20 体积的 5mM Tris- 乙酸缓冲剂, pH 7.4(用于 [^{3}H] 甘氨酸 - 结合研究),并且用 Polytron(Virtis shear ;Virtis,NY,U.S.A.) 匀化。然后,通过于 48,000g 离心 20 分钟将膜压片。重复该步骤两次,将匀浆物在 -70℃储存于相同缓冲剂中。在各自使用之前,在室温下解冻匀化物,压片,额外洗涤 4 次。对于 [^{3}H] 甘氨酸实验,将丸剂在 25℃在含有 0.04% Triton X-100 的 5mM Tris- 乙酸缓冲剂中,首先温育 30 分钟,然后通过匀化和离心洗涤 4 次。将最终洗涤的膜以浓度 2-3mg/ml 再悬浮于 5mM Tris-HCl 缓冲剂或 5mM Tris- 乙酸缓冲剂中。

[0192] TCP 结合测试 :如在先描述 (Haring 等人,1986,1987 ;Kloog 等人,1988a) 进行对特异性 [^{3}H]TCP 结合的测量。最终的反应混合物包含 200μl 5mM Tris-HCl 缓冲剂中的 50-100μg 的膜蛋白质,并且含有 [^{3}H]TCP 或 [^{3}H]TCP,以及适当浓度的 NMDA- 受体配体或 mAbs。将膜加入反应混合物引发反应。除非另有指定,在非平衡条件下在 25℃进行结合测试,持续 1 小时。在含有 100μM 未标记 PCP 的平行样品中确定了无特异性的结合。结合反应这样确定 :在已用 0.1%聚乙烯亚胺预处理 1 小时的 Whatman GF/B 玻璃过滤器上过滤。

[0193] 在将受体与 20nM[^{3}H]TCP 平衡 120 分钟之后,测量 [^{3}H]TCP 自其膜结合位点的解离。在存在和不存在 NMDA- 受体配体或 mAb 的情况下,加入 100μM 未标记的 PCP 引发解离反应。反应立即终止 (零时间) 以及在指出的温育额外时间段之后终止。

[0194] 检查三种化合物对下述的效果 :1) 在海马 CA1 锥体神经元中的 NMDA 受体 - 门控单一神经元电导 (I_{NMDA}) 和 2) 在体外海马切片中,在 Schaffer 旁路 CA1 突触处的长时程增加 (LTP) 和长时程抑制 (LTD) 的数量。GLYX-13 已报告展示对迸发 - 活化的 I_{NMDA}和 LTP 的低浓度 (1-10μM) 增强,而同时地降低 LTD 和单一脉冲诱发的 I_{NMDA}。反之,高 100 倍的 GLYX-13 浓度 100μM 降低 LTP 和迸发 I_{NMDA},并且不再影响 LTD。

[0195] 化合物 B 与 GLYX-13 相比显示 20- 倍活性增强。50nM 的该化合物明显增加单次冲击 (1A) 和迸发诱发的 (1B)I_{NMDA},并且使得 LTP(1E) 数量翻倍。与之相对,1μM NRX-10,050 显著降低单次冲击 (1C) 和迸发诱发的 ((ID)I_{NMDA},类似 100μM GLYX-13。(参见图 2)。

[0196] AK-51 展示比化合物 B 更低的效能,但是其刺激作用的浓度范围更宽 (图 3)。100nM(2A) 和 1μM NRX-10,051 均增强单次冲击诱发的 I_{NMDA},而 1uM NRX-10,051 使得 LTP(2D) 的数量翻倍同时不改变 LTD(2E)。

[0197] AK-52 在低浓度 (100nM ;3A) 仅产生单次冲击诱发的 I_{NMDA}的轻微增强,而其在 1uM

浓度转化为 I_{NMDA}的显著降低 (3B)。100nM AK-52 产生与化合物 B 和 AK-51 的数量相似的 LTP 增强,但是其在 1μM 浓度转化为轻度但是显著的 LTP 降低而不改变 LTD。

[0198] 这些三种化合物与 GLYX-13 相比显示约 20- 倍活性增强。在低浓度 (50nM),化合物 B 是最有效的 I_{NMDA}增强剂。虽然 AK-51 增强 I_{NMDA}的数量较小,但是在 AK-51 增加 10- 倍 (100nM 至 1μM) 的情况下该效果仍然保持。AK-52 是最弱的 I_{NMDA}增强剂,而该效果更快速地颠倒为 I_{NMDA}的显著降低。

[0199] 这些化合物以相似程度增强 LTP 的数量,大约为翻倍。GLYX-13 是仅有的能同时增加 LTP 和减少 LTD 的化合物 :AK-52 不影响 LTD,即使是在减少 I_{NMDA}的浓度。GLYX-13 能够选择性地增强由含有 NR2A/B 亚单位的 NMDA 受体介导的 I_{NMDA},而这些受体局部集中在突触外位点并且受到诱导 LTP 的神经元迸发更强烈地活化。虽然全部测试化合物均对 LTP 和 I_{NMDA}具有有效的效果,对 LTD 更低的效果表明它们相比 GLYX-13 具有增加的对含 NR2A/B 的 NMDA 受体甘氨酸位点的选择性。

[0200] 实施例 5-T- 迷宫学习模型

[0201] 将雄性 3 个月龄的 Fisher 344X Brown Norway F1 杂交大鼠 (FBNF1) 用于该研究。用黑 Plexiglas 制成的围绕迷宫的臂 (45cm 长 x 10cm 宽 x 10cm 高) 构建 t- 迷宫。将用钢丝网衬底的 2 个塑料瓶盖固定在各目标臂的一端,其中放置食品奖励物 (Cheerios,100mg/片)。在开始训练之前,将动物逐渐剥夺食品,达到其自由喂食重量的大约 85%。在开始训练之前的连续三天,驯化动物适应 t- 迷宫,放置食品遍布迷宫。在训练第一天,奖励选择右臂的动物,并且训练达到 9/10 联贯正确选择的标准。在训练第二天,奖励选择左臂的动物,并且训练达到 9/10 联贯正确选择的标准。在随后的测试天中,在开始测试之前 60 分钟 (n = 8-9 每组),以盲式经由灌胃法 (4″,16-ga ;Braintree Scientific,Braintree MA) 向动物提供 AK51(0.3,1,3,10,30mg/kg p.o.) 的注射剂,或 DMSO 媒介物 (1mg/ml ;Sigma,Saint Louis MO)。在测试的第一次试验,在两臂上都诱以食品,并且在随后 20 次试验 (～ 30 秒试验间隔) 仅奖励交替选择 (与动物的前次选择相反)。计算各只动物达到标准的试验次数 (5 次联贯正确 选择)。用 ANOVA 分析数据,随后进行比较单独药物剂量与媒介物的 Fisher PLSD post hoc 测试 (α = .05)。

[0202] 图 5 描述食物剥夺的 3 个月龄大鼠在交替 T- 迷宫任务 (20 次试验) 中达到标准的试验次数的平均值 (±SEM)。在开始测试之前 60 分钟,向动物经口注射 DMSO 媒介物 (n = 8-9 每组) 中的 0,0.3,1,3,10,或 30mg/kg AK051。***P<.001,**P<.01,Fisher PLSD post hoc vs. 媒介物

[0203] 实施例 6 神经性疼痛的福尔马林试验

[0204] 按 照 (Abbott 等 人 Pain,60,91-102,1995 ;Wood 等 人, Neuroreport,19,1059-10612008) 的在先描述进行实验。将雄性 3 个月龄的 Fisher 344X Brown Norway F1 杂交大鼠 (FBNF1) 用于该研究。在开始测试之前,连续 2 天驯化动物适应测试室 (30x 30x 60cm 不透明的 plexiglass)10 分钟 / 天。在测试日,在福尔马林注射之前 60 分钟 (n = 8-9 每组),以盲式经由灌胃法 (4″,16-ga ;Braintree Scientific, Braintree MA) 向动物提供 AK51(0.3,1,3,10,30mg/kg 经口) 注射剂,或 DMSO 媒介物 (1mg/ml ;Sigma,Saint Louis MO)。在福尔马林注射之前 10 分钟将动物置于测试室中。对于福尔马林注射,手工遏制大鼠并向左后爪的足底表面上的侧爪垫进行 1.5% 福尔马林的皮下注射 (50μL,用 26-ga 针 ;

Sigma,Saint Louis MO)。在福尔马林注射之后,将大鼠置于测试腔室。福尔马林注射后的50分钟,借助斜角镜从下方为动物录像。以盲式由经训练实验员离线定量用于舔舐注射爪的总时间和注射爪回缩的总次数在后期期间(福尔马林注射后30-50分钟),对于两种测试(r>0.9)评价员自身和评价员之间的可靠性都较高。在测试之后立即用CO_2安乐死全部动物。用ANOVA分析数据,随后进行比较单独药物剂量与媒介物的Fisher PLSD post hoc测试(α =.05)。图6描述平均值(±SEM)%止痛定义为在足蹠福尔马林注射(50μL,1.5%福尔马林)之后的后期应答(30-50分钟)中的回缩减少%。

[0205] 实施例7-口服配制剂增强学习和记忆

[0206] 将口服制剂AK-51制备于二甲亚砜(DMSO)中。全部剂量都以体积300μl给予。然后,通过灌胃法经口喂食动物(插入喂食针经口强迫喂食)经计算的体积,向动物递送基于体重的如下经定义剂量:0.0mg/kg,300μL DMSO(媒介物);0.3mg/kg,300μL DMSO溶液;1.0mg/kg,300μL DMSO溶液;3.0mg/kg,300μL DMSO溶液;10.0mg/kg,300μL DMSO溶液;30.0mg/kg,300μL DMSO溶液。

[0207] 在开始测试之前60分钟,用上述剂量之一注射动物。然后,用交替T-迷宫任务(20次试验)来评价动物的学习行为。该方案描述于实施例5。简言之,T-迷宫是选择任务。将受试者大鼠置于"T"底部。在短暂延缓之后,允许其探索迷宫并选择进入右臂或左臂。根据一系列标准,包括自发交替、遵循奖励或表现喜好,为选择打分。基于该研究中所要的标准,用T-迷宫来试验学习和记忆。对于各动物试验,将置于迷宫一端的食品用作正激励物。

[0208] 在T-迷宫试验中,获得1.0mg/kg经口剂量AK-51的动物展示统计学上显著增强的学习行为(P<0.001)。在T-迷宫试验中,获得3.0mg/kg经口剂量的非肽类似物NRX-10,051的动物也展示统计学上显著增强的学习行为(P<0.01)。

[0209] 实施例8异构体

[0210] 如实施例4,将AK-55的2种不同异构体用于NDMA结合测试。AK-55的一种异构体有效地增强NMDA而另一种则不如此。图7A表明,在全细胞记录下,15分钟浴施用1μM AK55(粗横线)对在CA1锥体神经元中的标准化的药理学-分离的NMDA受体-门控电流的效果的时间过程(平均值±SEM,n=6)。B:在全细胞记录下,15分钟浴施用1μM AK55(粗横线)对在CA1锥体神经元中的标准化的药理学-分离的NMDA受体-门控电流的效果的时间过程(平均值±SEM,n=7)。C:与未处理对照部分(空心圈,n=8)相比,浴施用1μM AK6(粗横线,实心圈,n=8)对高频Schaffer旁路刺激(2x100Hz/500msec)诱导的细胞外兴奋性突触后有效斜率的长时程增强(LTP)的数量(平均值±SEM fEPSP)的效果的时间过程。

[0211] 实施例9生物化学测试

[0212] 表B描述AK51对各种靶标的结合测试的结果:

[0213] 表B

[0214]

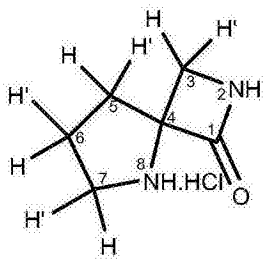
靶标	种类	浓度	%抑制
谷氨酸,AMPA	大鼠	10μM	-8
谷氨酸,红藻氨酸	大鼠	10μM	-13
谷氨酸,促代谢型,$mGlu_5$	人类	10μM	-7

谷氨酸，NMDA，激动	大鼠	10μM	27
谷氨酸，NMDA，甘氨酸	大鼠	10μM	-6
谷氨酸，NMDA，苯环利定	大鼠	10μM	-5
谷氨酸，NMDA，多元胺	大鼠	10μM	-14
谷氨酸，非选择性	大鼠	10μM	-10
甘氨酸，士的宁-敏感的	大鼠	10μM	4
钾通道 hERG	人类	10μM	3

[0215] 实施例 10 螺化合物中 β 转角的鉴定

[0216] 在 DMSO-D_6中于 30 摄氏度，进行质子 1-D 实验 ^{1}H，^{13}C，DEPT，同核 2-D 实验 (DQF-COSY，TOCSY，NOESY) 和杂核实验 HSQC 和 HMBC，以确认螺化合物的精确碳化学位移和质子化学位移：

[0217]



[0218] 化学位移观察如下：^{1}H，DMSO-d_6，600MHz，δ (ppm)，TMS 于 0.00ppm：8.72(bs，1H)，3.47dd，2H)，3.37(t，2H)，2.21(m，2H)，2.02(m，1H)，1.89(m，1H)(参见图 12)；

[0219] ^{13}C，DMSO-d_6，150MHz，δ (ppm)，参比 DMSO 于 39.5ppm：169.6，68.7，45.6，40.7，32.9，22.4。

[0220] 酰胺质子的化学位移位于8.72ppm，是宽单峰，观察到8.72至3.37的交叉峰。该发现确定 H-3 于 3.47ppm 的化学位移。3.37 至 2.21ppm 的弱 nOe 指出于 2.21ppm 的 H-5 数。从 3.37 至 2.21ppm，2.02 和 1.89ppm 发现总相关；在 2.21，2.02，1.89 和 3.37ppm 之间观察到 nOe 相关。该发现可理解为 H-6 和 H-7 的共振：H-6(2.02 和 1.89ppm)，H-7(3.37ppm)。异核 2-D 实验 (HSQC 和 HMBC) 也确认质子和碳的化学位移。

[0221] 单独质子和碳的化学位移观察如下：

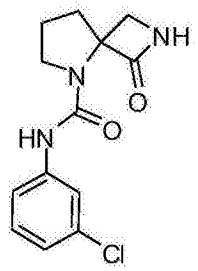
[0222] 8.72(bs，H-2，1H)，3.47(dd，H-3，2H)，3.37(t，H-7，2H)，2.21(m，H-5，2H)，2.02(m，H-6，1H)，1.89(m，H-6’1H)

[0223] 169.6(C-1)，68.7(C-4)，45.6(C-7)，40.7(C-3)，32.9(C-5)，22.4(C-6)

[0224] H-3 与 H-5 之间的弱 nOe 表示环相互旋转受限。不存在供体和受体残余 i(i±3) 的氢键以及两环之间不存在长范围 nOe(C^{α}原子 <7A°) 指出没有显著二级折叠。

[0225] 实施例 11

[0226] 在 DMSO-D_6中于 30 摄氏度进行质子 1-D 实验 ^{1}H，^{13}C，DEPT，同核 2-D 实验 (DQF-COSY，TOCSY，NOESY) 和杂核实验 HSQC 和 HMBC，以确认螺化合物的精确碳化学位移和质子化学位移。

[0227]  DMSO 中的 ^{1}H NMR 示于图 13。可进行于 600MHz 的 N15-HSQC 实验来确认酰胺化学位移。

[0228] 等价性

[0229] 本领域技术人员用不超过惯例的实验就会认识到或能够确定本发明描述的特定实施方式的许多等价物。所述等价物期望受下述权利要求涵盖。

[0230] 援引加入

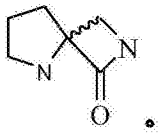
[0231] 将本文引用的全部专利、公开的专利申请、网站和其它参考文献在此处通过援引明白地全部并入本文，包括下述：

[0232] Abbott FV,Franklin KB,Westbrook RF,The formalin test:scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. Pain,60(1995)91-102;Bennett GJ,Xie YK.,A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain,33(1988)87-107;U.S.Patent No.7,273,889;U.S.Patent No.6,821,985;U.S.Patent No.6,667,317;U.S.Patent No.6,635,270;U.S.Patent No.6,521,414;U.S.Patent No.6,197,820;U.S.Patent No.6,147,230;U.S.Patent No.6,007,841;U.S.Patent No.5,952,389;U.S.Patent No.5,902,815;U.S.Patent No.5,741,778;U.S.Patent No.5,605,911;U.S.Patent No.5,523,323;U.S.Patent No.4,959,493;Moskal,et al.(2005),Neuropharmacology,49(7):1077-87;Narahshi,Toshio et al.(2004)Biol.Pharm.Bull.,27(1):1701-1706;Lynch,Gary et al.(2006),Aging Research Reviews,5:255-280;Rajashankar et al.J.Am.Chem.Soc.(1992),114,9225;;Rajashankar et al.J.Am.Chem.Soc.(1995),117,10129;A.Karle et al,Biochemistry(1990),29,6747;Regan et al,Science(1998),241,976;Kaumaya et al,Biochemistry(1990),29,13;Hanessian et al,Tetrahedron(1997),53,12789;Zhang et al,Org.Lett.(2003),53115;Xuyuan et al,Org.Lett.(2004),6,3285;Halab et al,J.Med.Chem.(2002),45,5353

[0233] 1.能够结合至SEQ ID NO.1的NMDA配体结合核心的肽模拟物，其中所述肽模拟物具有相距约6至约14Å的两个α碳和包含双环酰胺核心的β-转角模体，这使得在肽模拟物结合至所述SEQ ID NO.1的情况下，所述双环酰胺核心基本上保持构型。

[0234] 2.段落2的肽模拟物，其中所述双环核心是螺-β-内酰胺。

[0235] 3.段落1或2的肽模拟物，其中肽模拟物具有下式代表的核心：

[0236] 

[0237] 4. 段落 1-3 中任一项的肽模拟物，其中所述肽模拟物在体内或在水溶液中基本上保持所述 β - 转角模体。

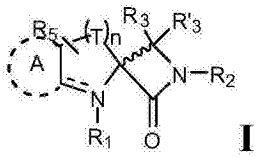
[0238] 5. 段落 1-4 中任一项的肽模拟物，其中所述肽模拟物能够与 SEQ ID NO. 1 的下述氨基酸形成氢键 :PRO124，THR126，GLU178 和 SER180。

[0239] 6. 段落 1-5 中任一项的肽模拟物，其中所述核心缀合至一个或两个氨基酸。

[0240] 7. 段落 1-6 中任一项的肽模拟物，其中所述肽模拟物包含双环酰胺核心，所述双环酰胺核心具有相距约 6 至约 10Å 的两个 α 碳。

[0241] 8. 段落 1-7 中任一项的肽模拟物，由式 I 代表 :

[0242]



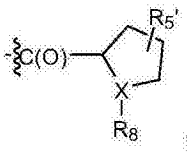
I

[0243] 及其药学上可接受的盐，立体异构体，和 N- 氧化物 ;其中

[0244] T 对于每次出现独立地是 CR_4R_4'，而 n 是 0，1，2 或 3 ;

[0245] A 任选存在并且选自苯基或吡啶，其中 A 任选由一个或多个选自 R_a 的取代基取代 ;

[0246] R_1 选自 H，羟基，-S(O)$_2$-C_{1-4} 烷基 ;-SO$_2$，C_{1-4} 烷基，C_2-C_4 烯基，苯基，R_7，或



其中 C_{1-4} 烷基，C_{2-4} 烯基，或苯基任选由一个或多个选自 R_a 的取代基取代 ;

[0247] X 是 CH 或 N ;

[0248] R_3 和 R_3' 独立地选自 H，卤素，羟基，苯基，C_{1-4} 烷基，酰胺基，胺，或 C_{2-4} 烯基，其中 C_{1-4} 烷基，C_{2-4} 烯基和苯基任选由一个或多个选自 R_a 的取代基取代 ;

[0249] R_4 和 R_4' 独立地选自 H，卤素，羟基，苯基，C_{1-4} 烷基，酰胺基，胺，C_{1-4} 烷氧基或 C_{2-4} 烯基，其中 C_{1-4} 烷基，C_{2-4} 烯基，C_{1-4} 烷氧基，和苯基任选由一个或多个选自 R_a 的取代基取代 ;

[0250] R_2 选自 H，R_7，-S(O)$_2$，S(O)$_2$-C_1-C_4 烷基，C_{1-4} 烷基，羟基，或苯基，其中 C_{1-4} 烷基，C_{2-4} 烯基和苯基任选由一个或多个选自 R_a 的取代基取代 ;

[0251] R_5 和 R_5' 各自独立地选自 H，卤素，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 烷氧基，C_{2-4} 烯基，氰基，氨基，苯基，和羟基，其中 C_{1-4} 烷基，C_{2-4} 烯基和苯基任选由一个或多个选自 R_a 的取代基取代 ;

[0252] R_7 选自 -C(O)-R_9，-C(O)-O-R_9，或 -C(O)-NR_d-R_9，

[0253] R_9 选自 H，C_{1-4} 烷基，苯基，或杂环，其中 C_{1-4} 烷基，苯基或杂环任选由 1、2 或 3 个选自 R_b 的取代基取代 ;

[0254] R_8 选自 H，-C(O)-C_{1-4} 烷基或 C(O)-O-C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基任选由 1、2 或 3 个选自 R_a 的取代基取代 ;

[0255] R_a 对于每次出现独立地选自羧基，羟基，卤素，氨基，苯基，C_{1-4} 烷基，和 C_{1-4} 烷氧基 ;

[0256] R_b 对于每次出现独立地选自羧基，羟基，卤素，氨基，苯基，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 烷氧基，和 -NH-R_c ;

[0257] R_c 对于每次出现独立地选自 :-C(O)-O-C_{1-4} 烷基 ;和 -C(O)-C_{1-4} 烷基 ;和

[0258] R_d对于每次出现独立地选自 H 和 C_{1-4}烷基。

[0259] 9. 用于治疗认知障碍的方法，包括向有需要的患者给药有效量的段落 1-8 中任一项的化合物。

[0260] 10. 段落 9 的方法，其中所述认知障碍与遗忘症或学习障碍有关。

[0261] 11. 药学上可接受的组合物，其包含段落 1-8 中任一项的化合物，和药学上可接受的赋形剂。

[0262] 12. 用于在有需要的患者中治疗神经性疼痛的方法，包括给药有效量的段落 1-8 中任一项的化合物。

[0263] 13. 用于在有需要的患者中治疗抑郁、强迫性障碍或精神分裂症的方法，包括给药有效量的段落 1-8 中任一项的化合物。

[0264] 14. 用于在有需要的患者中治疗创伤后应激障碍、酒精依赖障碍或对成瘾性药物成瘾的方法，包括给药有效量的段落 1-8 中任一项的化合物。

[0265] 15. 在患者中治疗或预防 NMDA 受体介导的障碍的方法，包括向有需要的患者给药可接受的 NMDA 配体结合核心受体激动或拮抗量的模拟甘氨酸的 β-转角拟肽环状化合物，所述化合物具有环状酰胺部分。

[0266] 16. 段落 15 的方法，其中所述环状酰胺是 β-内酰胺部分。

[0267] 17. 调节 SEQ ID NO.1 活性的方法，其中所述调节产生自化合物所采用的有利构象，并且其中所述调节产生自所述化合物与 SEQ ID NO.1 的一个、两个、三个或四个下述氨基酸之间的成氢键相互作用：PRO124，THR126，GLU178 和 SER180。

[0268] 18. 鉴定能够结合至 SEQ ID NO.1 的化合物的方法，包括：

[0269] 提供分子模型，其包含 SEQ ID NO.1 的一个或多个靶标区域，所述靶标区域源自下述的至少一部分：SEQ ID NO.1，对 SEQ ID NO.1 分子建模获得的原子坐标，或在 Protein Data Bank 以登录号 1PBQ 保存的原子坐标；

[0270] 用所述分子模型来鉴定能够结合至分子模型中的靶标区域 PRO124，THR126，GLU178 和 SER180 的化合物；

[0271] 将所述化合物与 SEQ ID NO.1 的靶标区域接触；

[0272] 在所述接触之后测量 SEQ ID NO 1 的靶标区域的活性。

[0273] 19. 鉴定化合物的方法，所述化合物调节包含 SEQ ID NO.1 的序列的结合，该方法包括：(A) 设计或筛选结合至或缔合于 SEQ ID NO 1 的 PRO124，THR126，GLU178 和 SER180 的化合物，和 (B) 测试 (A) 中设计或筛选的化合物在体内或在体外调节与 SEQ ID NO 1 的结合的能力，由此鉴定作为 NDMA 的部分激动剂的化合物。

[0274] 20. 通过段落 19 的方法所鉴定的化合物。

[0275] 21. 在有需要的患者中治疗抑郁的方法，包括给药有效量的段落 20 的化合物。

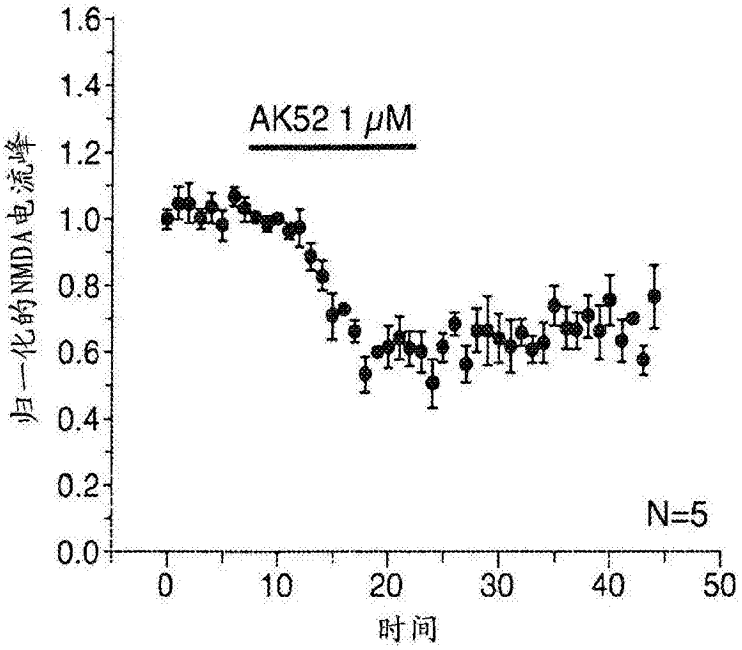

AK52 1 μM
N=5
归一化的NMDA电流峰
时间
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
10
20
30
40
50

图 1A

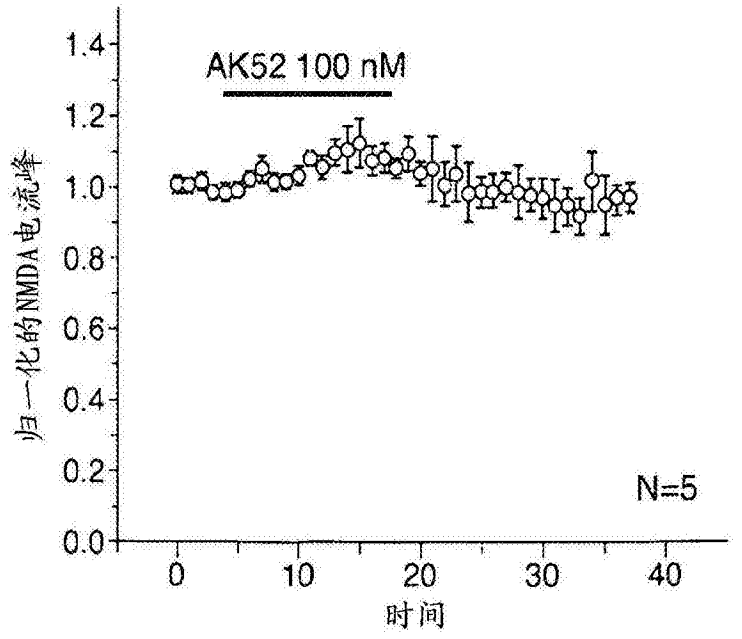

AK52 100 nM
N=5
归一化的NMDA电流峰
时间
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
10
20
30
40

图 1B

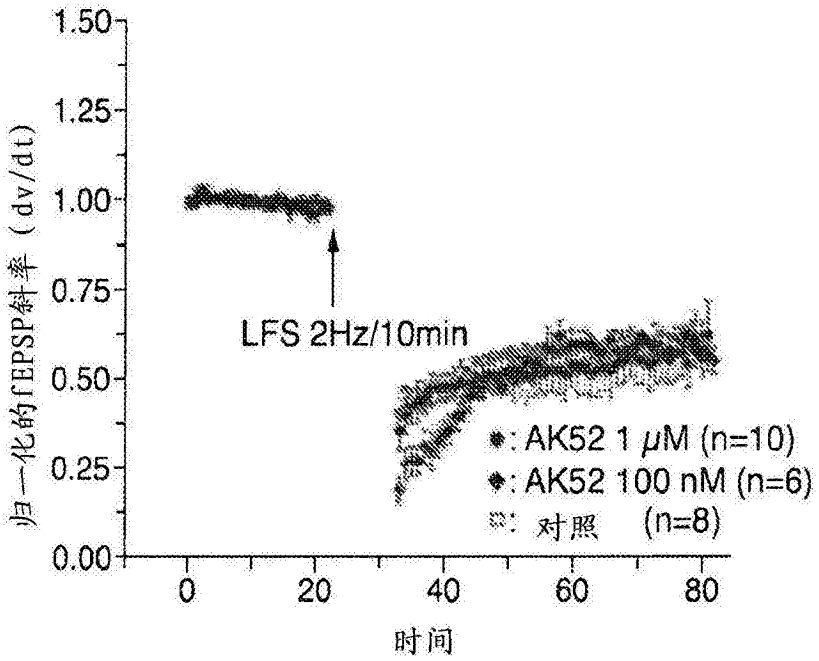

1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
归一化的fEPSP斜率（dv/dt）
LFS 2Hz/10min
: AK52 1 μM (n=10)
: AK52 100 nM (n=6)
: 对照 (n=8)
0
20
40
60
80
时间

图 1C

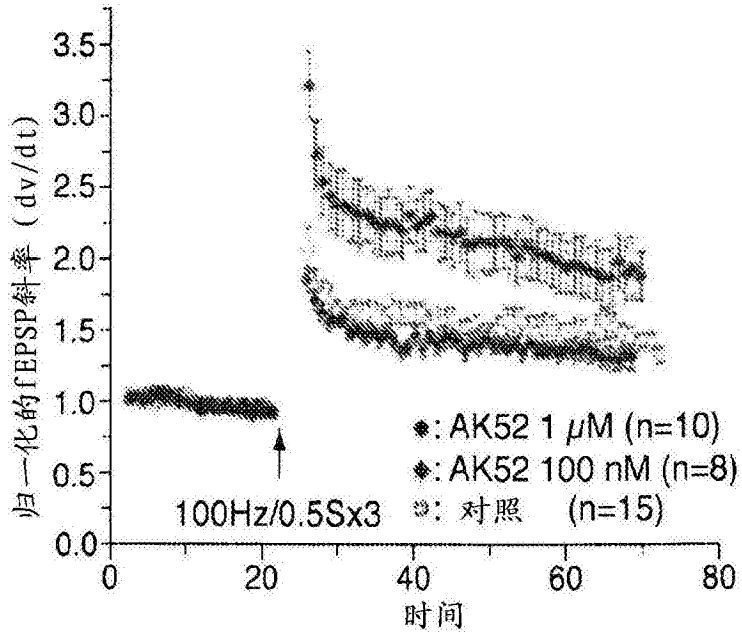

3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
归一化的fEPSP斜率（dv/dt）
100Hz/0.5Sx3
: AK52 1 μM (n=10)
: AK52 100 nM (n=8)
: 对照 (n=15)
0
20
40
60
80
时间

图 1D

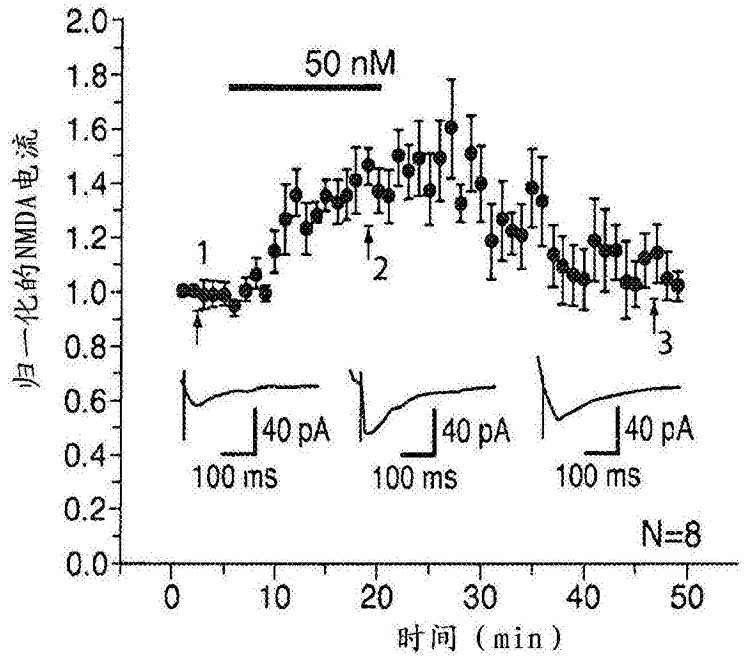

50 nM
归一化的NMDA电流
时间（min）
40 pA
100 ms
N=8

图 2A

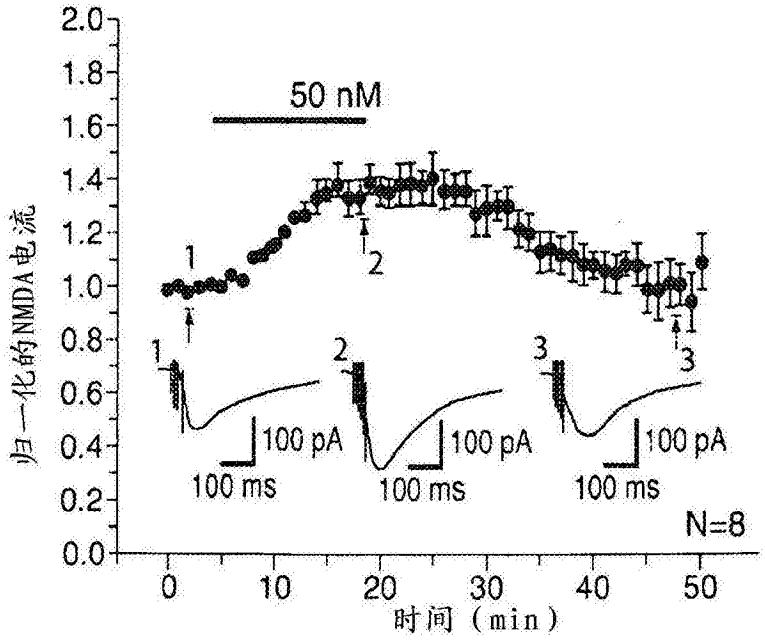

50 nM
归一化的NMDA电流
时间（min）
100 pA
100 ms
N=8

图 2B

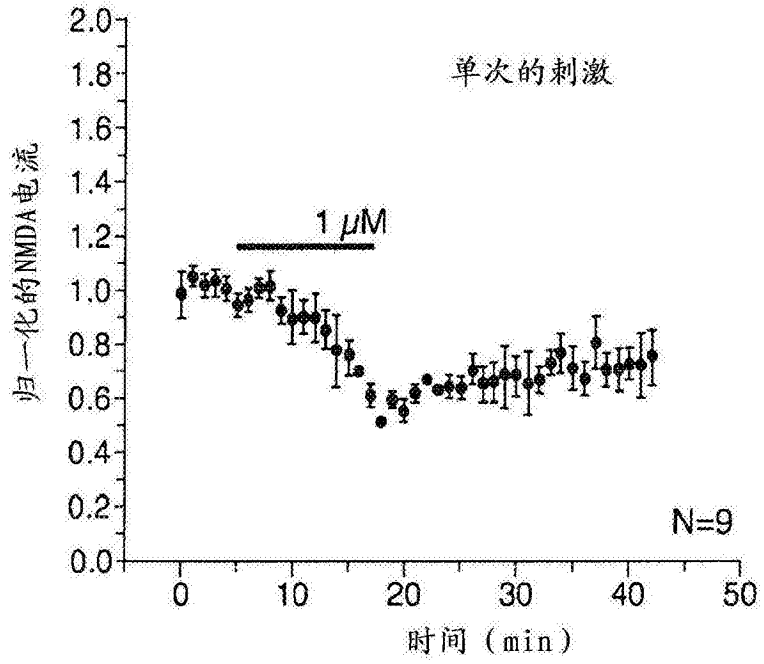

单次的刺激
1 μM
N=9
归一化的NMDA电流
时间（min）
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
10
20
30
40
50

图 2C

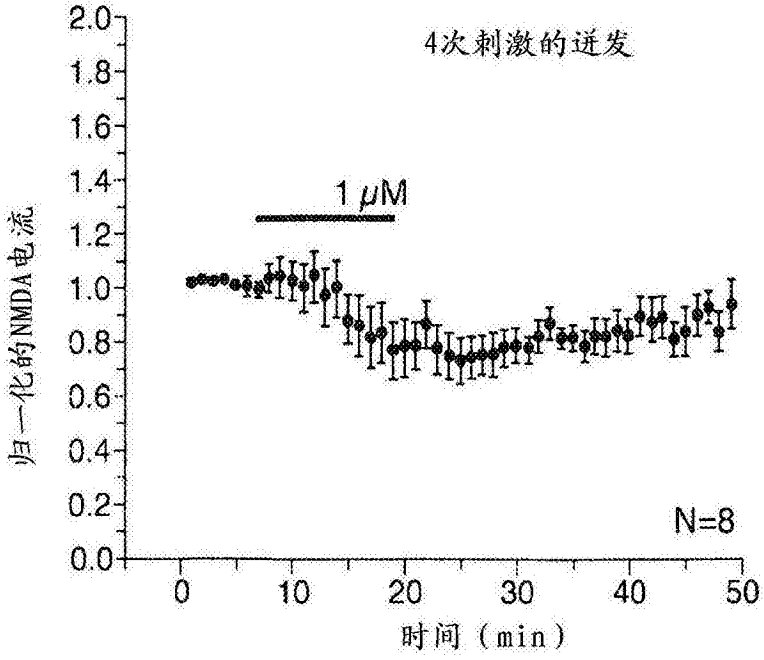

4次刺激的迸发
1 μM
N=8
归一化的NMDA电流
时间（min）
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
10
20
30
40
50

图 2D

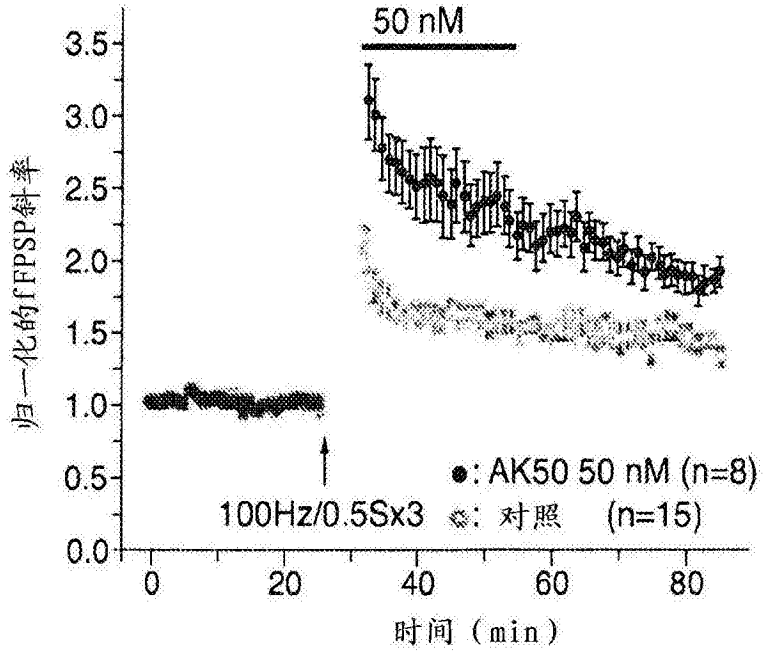

50 nM
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
归一化的fEPSP斜率
●: AK50 50 nM (n=8)
100Hz/0.5Sx3
: 对照 (n=15)
0
20
40
60
80
时间（min）

图 2E

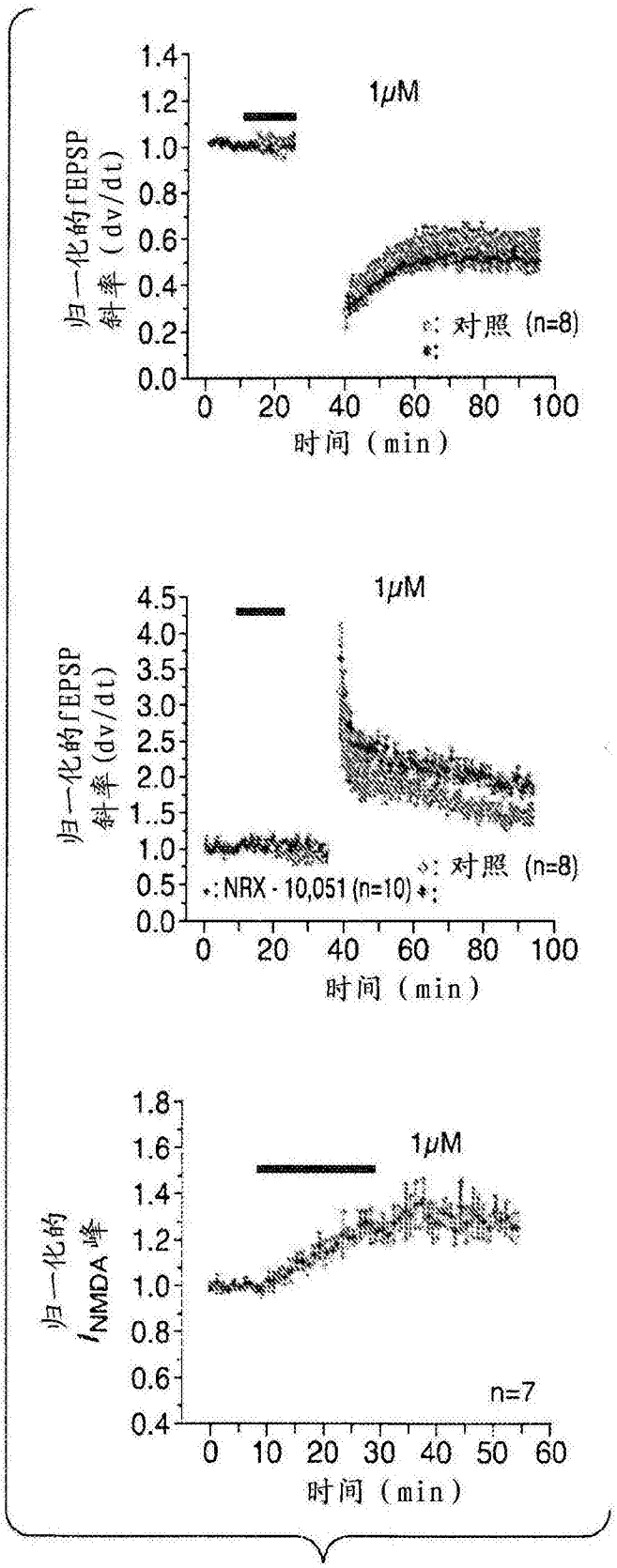

1μM
归一化的fEPSP斜率（dv/dt）
对照 (n=8)
时间（min）
1μM
归一化的fEPSP斜率（dv/dt）
对照 (n=8)
NRX - 10,051 (n=10)
时间（min）
1μM
归一化的 I_{NMDA} 峰
n=7
时间（min）

图 3

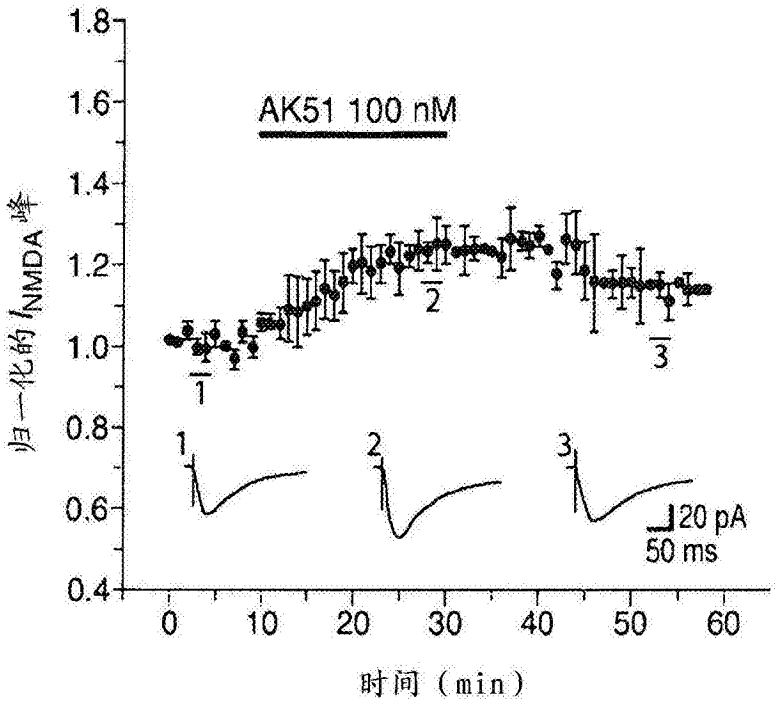

AK51 100 nM
归一化的 I_{NMDA} 峰
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0
10
20
30
40
50
60
时间（min）
1
2
3
20 pA
50 ms

图 4A

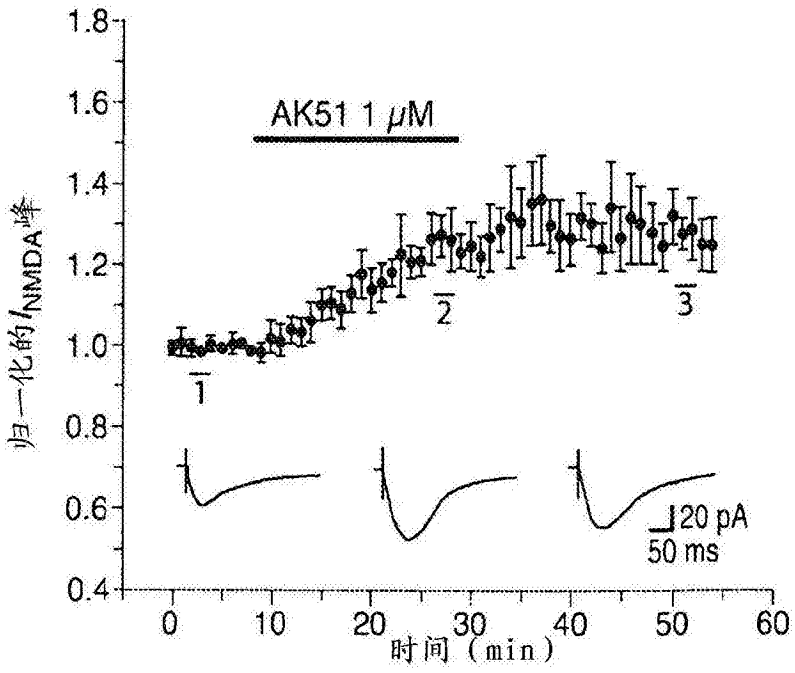

AK51 1 μM
归一化的 I_{NMDA} 峰
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0
10
20
30
40
50
60
时间（min）
1
2
3
20 pA
50 ms

图 4B

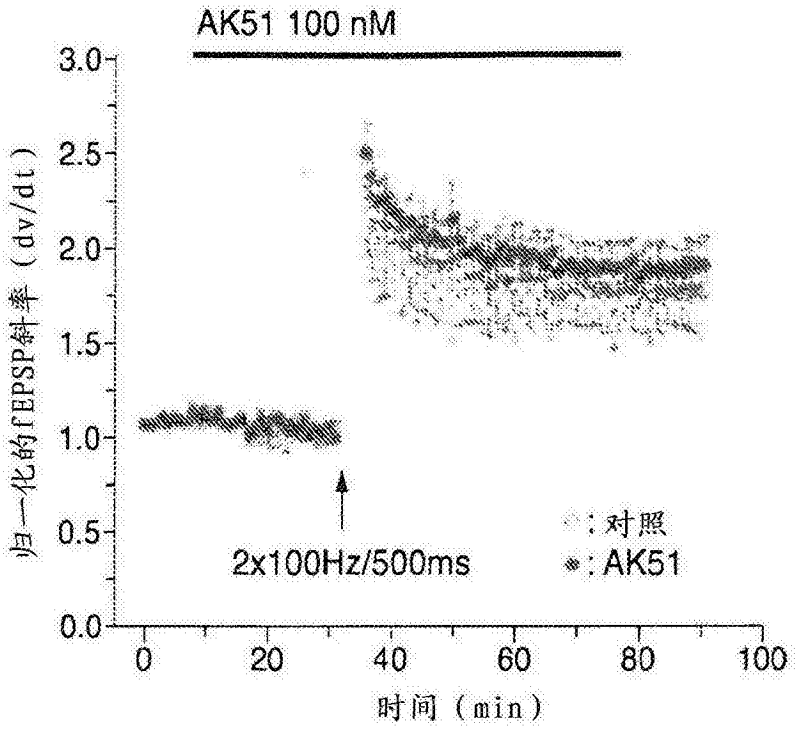

AK51 100 nM
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
归一化的fEPSP斜率（dv/dt）
2x100Hz/500ms
：对照
：AK51
0
20
40
60
80
100
时间（min）

图 4C

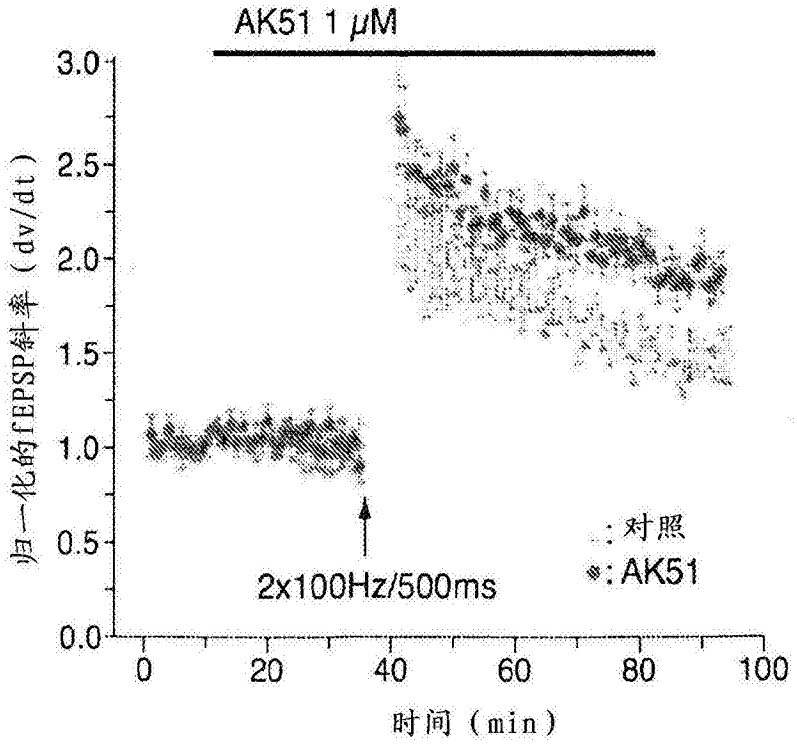

AK51 1 μM
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
归一化的fEPSP斜率（dv/dt）
2x100Hz/500ms
：对照
：AK51
0
20
40
60
80
100
时间（min）

图 4D

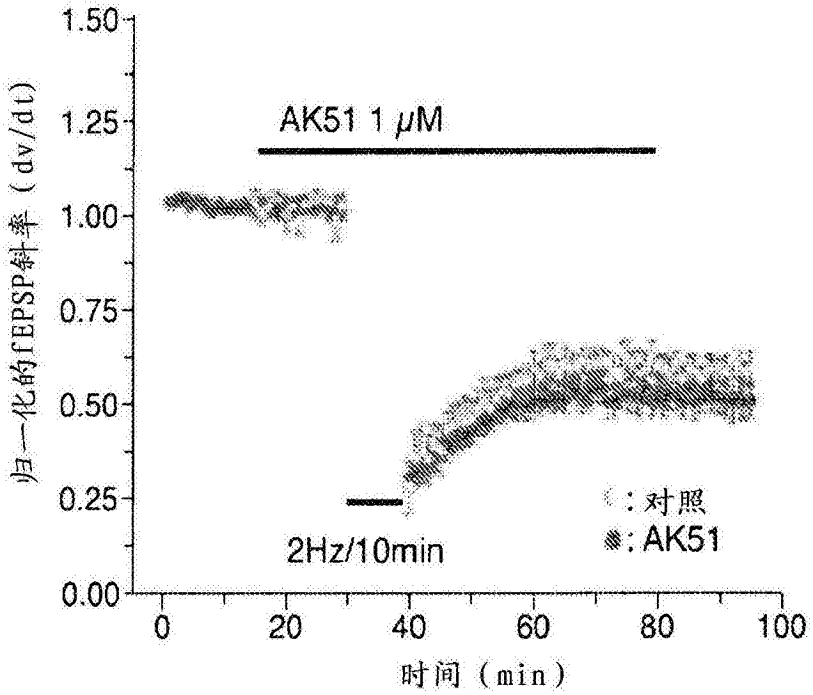

1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
归一化的fEPSP斜率（dv/dt）
AK51 1 μM
：对照
：AK51
2Hz/10min
0
20
40
60
80
100
时间（min）

图 4E

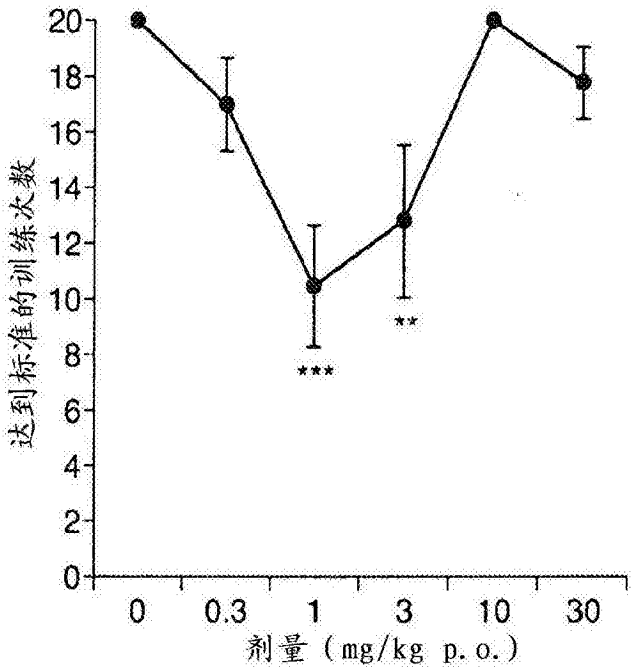

20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
达到标准的训练次数
***
**
0
0.3
1
3
10
30
剂量（mg/kg p.o.）

图 5

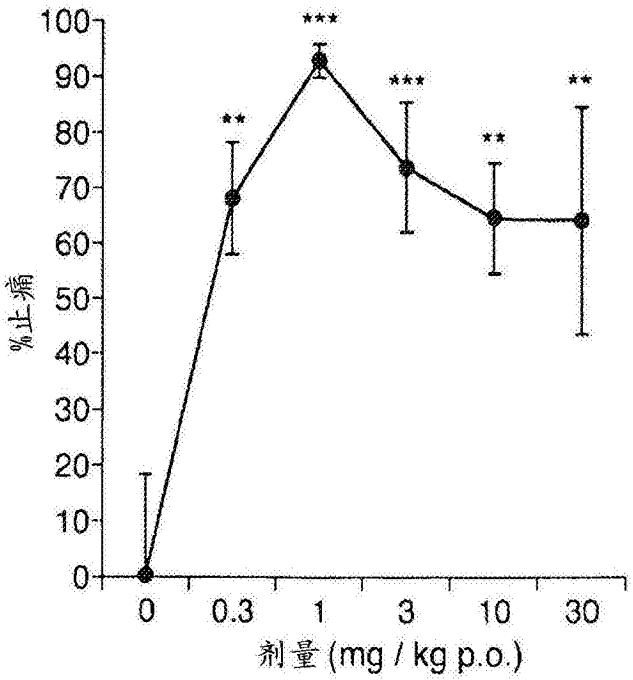

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
%止痛
**
***
***
**
**
0
0.3
1
3
10
30
剂量 (mg / kg p.o.)

图 6

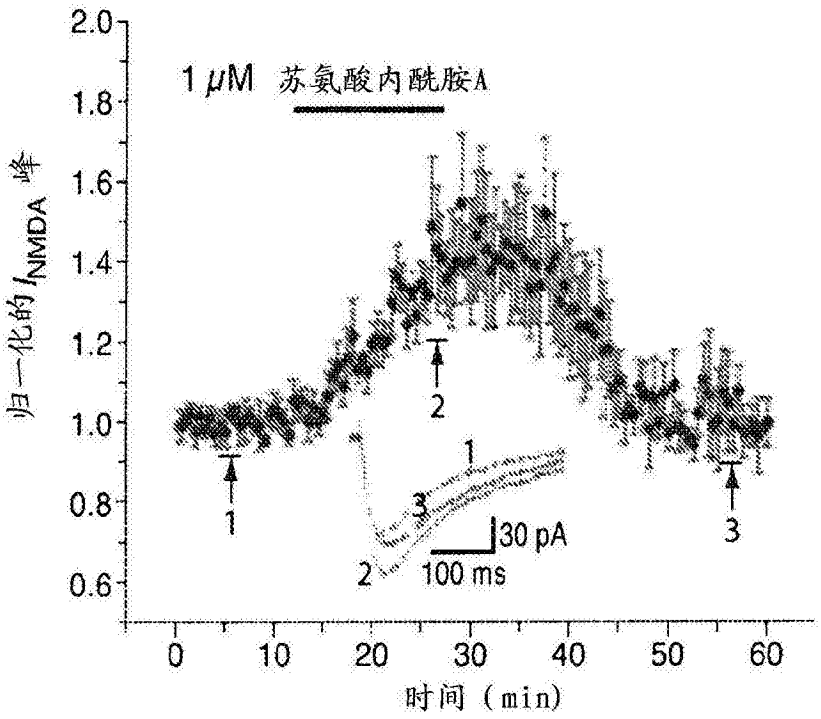

2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
归一化的 I_{NMDA} 峰
1 μM 苏氨酸内酰胺A
1
2
3
1
3
2
30 pA
100 ms
0
10
20
30
40
50
60
时间 (min)

图 7A

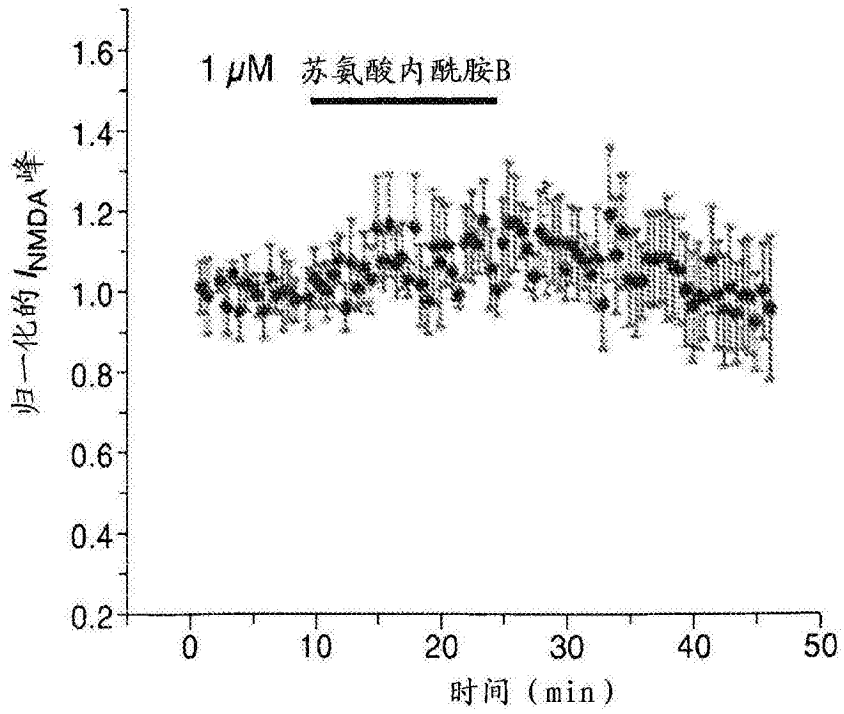

1 μM 苏氨酸内酰胺B
归一化的 I_{NMDA} 峰
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
10
20
30
40
50
时间（min）

图 7B

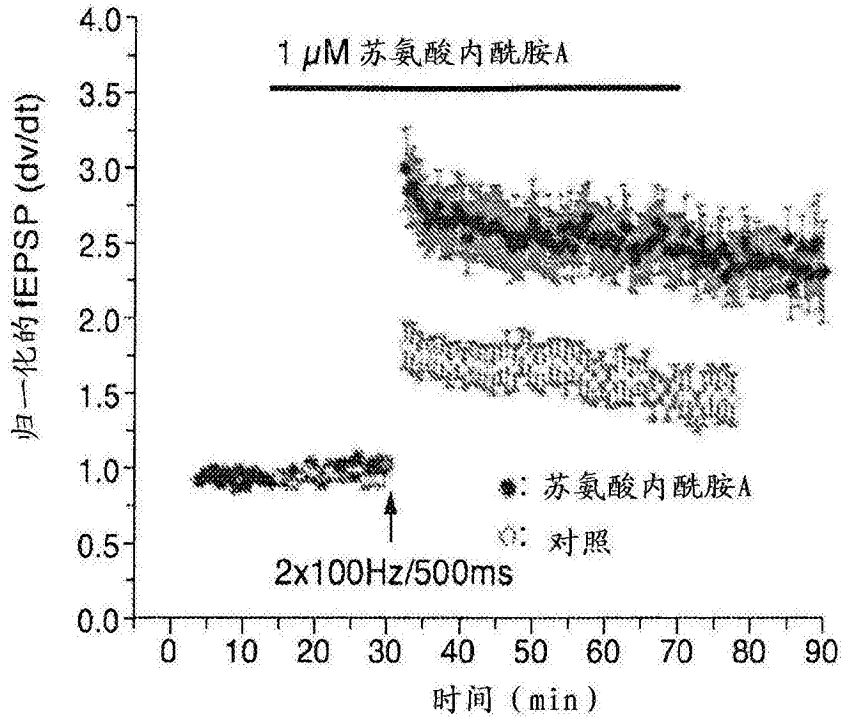

1 μM 苏氨酸内酰胺A
归一化的fEPSP (dv/dt)
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
●: 苏氨酸内酰胺A
○: 对照
2x100Hz/500ms
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
时间（min）

图 7C

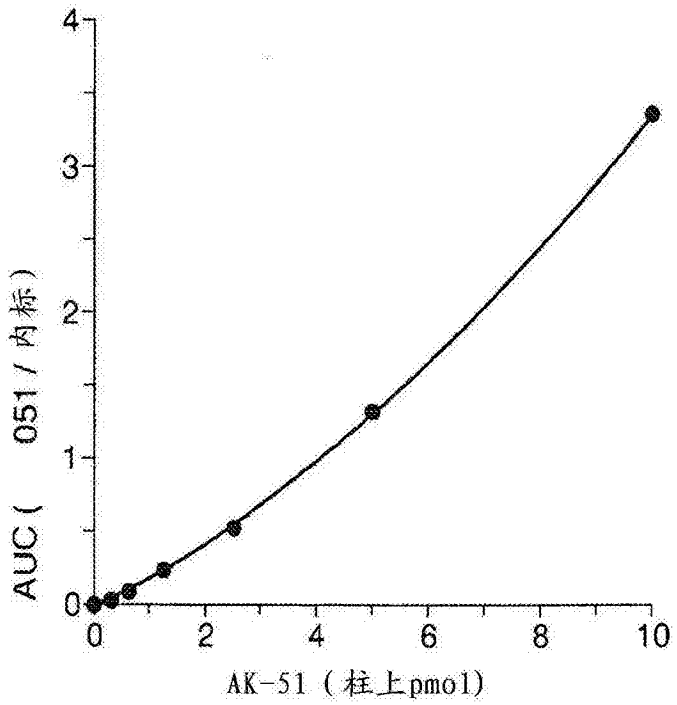


图 8

1PDB7的序列：片断，配体结合核心（SEQ ID NO.1）：

```
G                                                                  1
MSTRLKI                                                            8
VTIHQEPFVY VKPTMSDGTC KEEFTVNGDP VKKVICTGPN DTSPGSPRHT  58
VPQCCYGFCI DLLIKLARTM NFTYEVHLVA DGKFGTQERV NNSNKKEWNG 108
MMGELLSGQA DMIVAPLTIN NERAQYIEFS KPFKYQGLTI LVKK        152

GT                                                                 154
RITGINDP                                                           162
RLRNPSDKFI YATVKQSSVD IYFRRQVELS TMYRHMEKHN YESAAEAIQA 212
VRDNKLHAFI WDSAVLEFEA SQKCDLVTTG ELFFRSGFGI GMRKDSPWKQ 262
NVSLSILKSH ENGFMEDLDK TWVRYQECDS                                   292
```

GLYX-13：

1）脯氨酸 124

2）苏氨酸 126

3）谷氨酸 178

4）丝氨酸 180

DCKA

1）苏氨酸 126

2）精氨酸131

DCS

1）脯氨酸 124

2）苏氨酸 126

3）精氨酸131

4）天冬氨酸 224

D-丝氨酸/甘氨酸

1）苏氨酸 126

2）精氨酸 131

3）丝氨酸 180

4）天冬氨酸 224

图 9

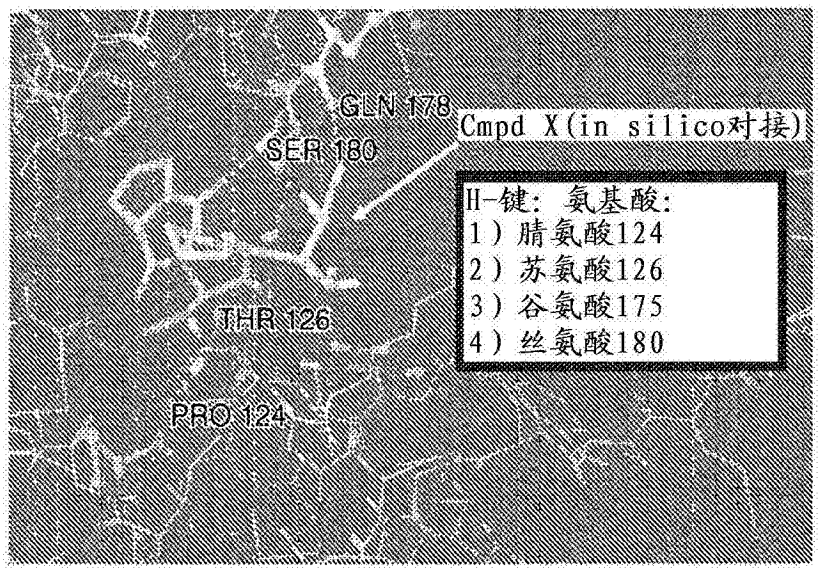

GLN 178
SER 180
THR 126
PRO 124
Cmpd X(in silico对接)
H-键: 氨基酸:
1）腈氨酸124
2）苏氨酸126
3）谷氨酸175
4）丝氨酸180

图 10

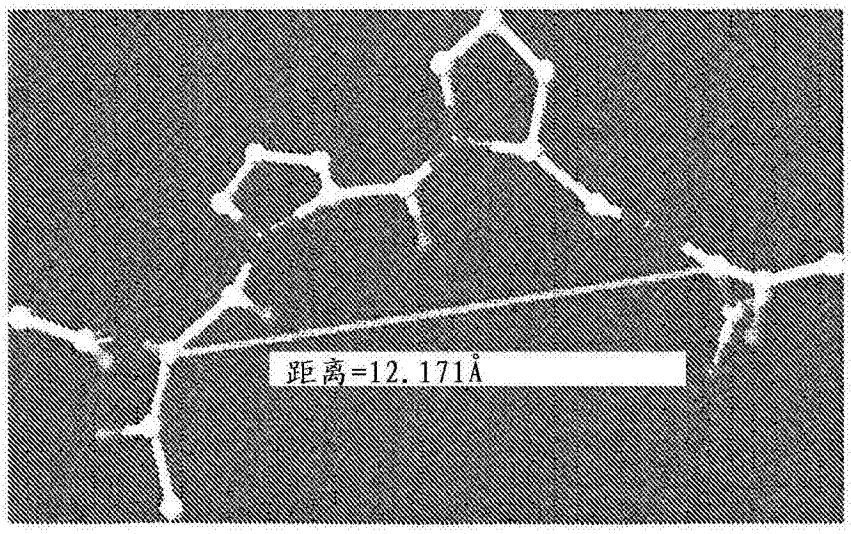

距离=12.171Å

图 11

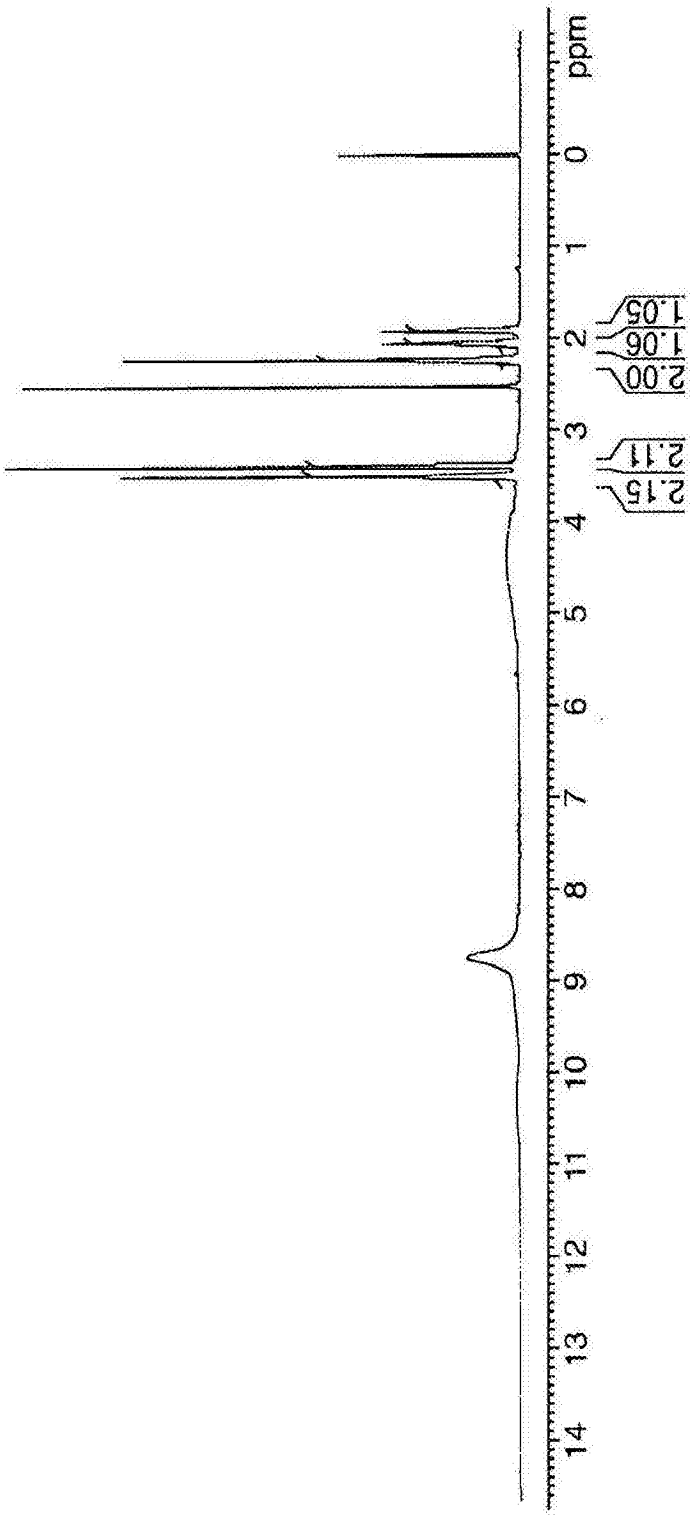


图 12

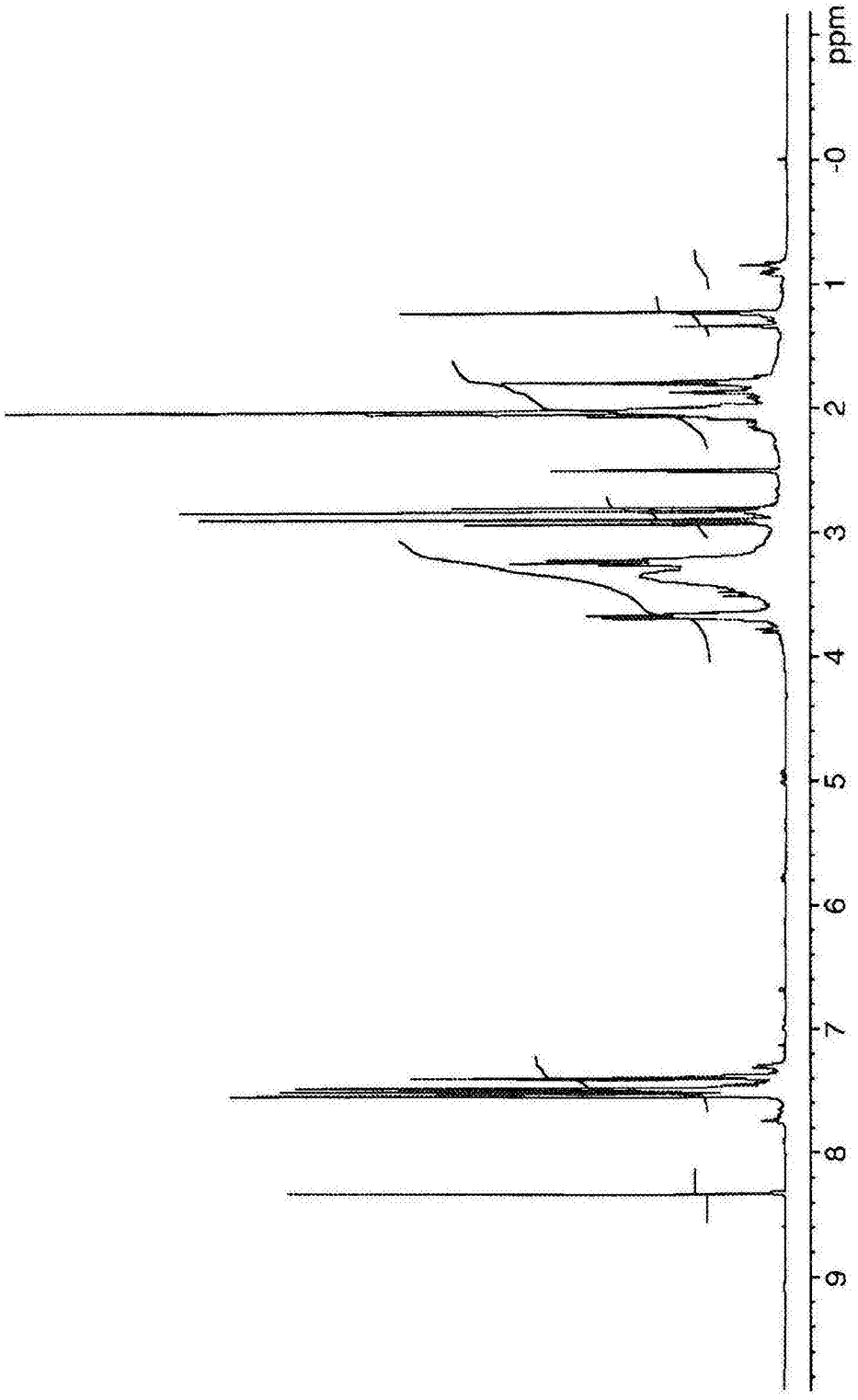


图 13