(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116327950 A
(43)申请公布日 2023.06.27

(21)申请号 202310338535.9

(22)申请日 2015.03.27

(30)优先权数据
61/971,862 2014.03.28 US

(62)分案原申请数据
201580027324.7 2015.03.27

(71)申请人 阿泽范药品公司
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 迈克尔·J·布朗斯坦

(74)专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243
专利代理师 钟海胜 宋琴芝

(51)Int.Cl.
A61K 45/00(2006.01)
A61K 31/422(2006.01)
A61K 31/4178(2006.01)
A61K 31/4453(2006.01)
A61K 31/4025(2006.01)
A61K 31/397(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

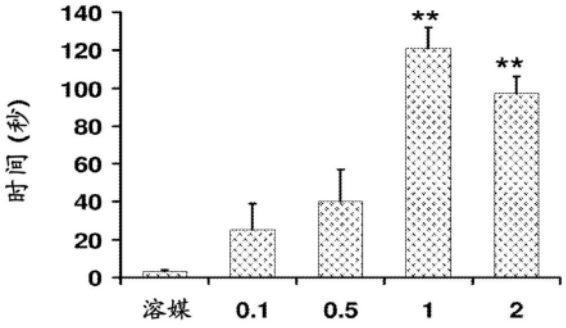
权利要求书4页 说明书76页 附图6页

(54)发明名称

组合物用于治疗神经退行性疾病的神经精神症状的用途

(57)摘要

本发明涉及包含一种或多种选择性血管加压素V1a受体拮抗剂的组合物在制备用于治疗宿主动物的神经退行性疾病的神经精神症状的药物中的用途,其中所述神经退行性疾病选自帕金森病和阿兹海默病。

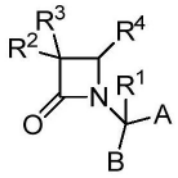


CN 116327950 A

1.一种包含一种或多种选择性血管加压素V1a受体拮抗剂的组合物在制备用于治疗宿主动物的神经退行性疾病的神经精神症状的药物中的用途，其中，所述神经退行性疾病选自帕金森病和阿兹海默病。

2.根据权利要求1所述的用途，其中，所述神经精神症状包括攻击行为、易怒或愤怒或其组合。

3.根据权利要求1所述的用途，其中，所述拮抗剂中的一种或多种选自下式的化合物及其药学上可接受的盐：



其中：

A是羧酸、酯或酰胺；

B是羧酸、酯或酰胺；或B为醇或硫醇，或其衍生物；

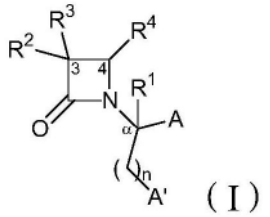
R^1是氢或C_1-C_6烷基；

R^2是氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、卤素、卤代烷基、氰基、甲酰基、烷基羰基或选自由-CO_2R^8、-$CONR^8R^{8'}$和-$NR^8(COR^9)$组成的组中的取代基；其中R^8和$R^{8'}$各自独立地选自氢、烷基、环烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基；或R^8和$R^{8'}$与所连接的氮原子一起形成杂环基；并且，其中R^9选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基以及$R^8R^{8'}N$-(C_1-C_4烷基)；

R^3为任选被取代的氨基、酰氨基、酰基酰氨基或脲基；或R^3为连接在氮原子上的含氮杂环基；并且

R^4为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、烷基羰基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳基卤代烷基、任选取代的芳基烷氧基烷基、任选取代的芳基烯基、任选取代的芳基卤代烯基或任选取代的芳基炔基。

4.根据权利要求1所述的用途，其中，所述拮抗剂中的一种或多种选自式(I)的化合物及其药学上可接受的盐：



(I)

其中：

A和A'各自独立地选自-CO_2H，或其酯或酰胺衍生物；

n为选自0至约3的整数；

R^1为氢或C_1-C_6烷基；

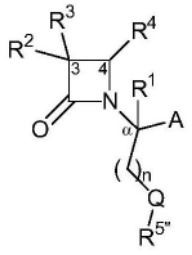
R^2是氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、卤素、卤代烷基、氰基、甲酰基、烷基羰基或选自由-CO_2R^8、-$CONR^8R^{8'}$和-$NR^8(COR^9)$组成的组中的取代基；其中R^8和$R^{8'}$各自独立地选自氢、烷基、环烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基；或R^8和$R^{8'}$与所连接的氮原子一起形成

杂环;并且,其中R^9选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基以及$R^8R^{8'}N-(C_1-C_4$烷基);

R^3为任选被取代的氨基、酰氨基、酰基酰氨基或脲基;或R^3为连接在氮原子上的含氮杂环基;并且

R^4为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、烷基羰基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳基卤代烷基、任选取代的芳基烷氧基烷基、任选取代的芳基烯基、任选取代的芳基卤代烯基或任选取代的芳基炔基。

5.根据权利要求1所述的用途,其中,所述拮抗剂中的一种或多种选自式(II)的化合物及其药学上可接受的盐:



(II)

其中:

A为$-CO_2H$,或其酯或酰胺衍生物;

Q为氧;或Q为硫或二硫化物,或其氧化衍生物;

n为1至3的整数;

R^1、R^2、R^3和R^4如式I中所定义;并且

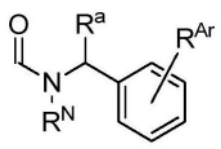
$R^{5''}$选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基以及任选取代的氨基烷基。

6.根据权利要求4所述的用途,其中,A和A'中之一或两者为独立选择的式C(O)NHX-的单取代酰氨基,其中X选自烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、杂环基、杂环基-(C_1-C_4烷基)、R^6R^7N-和$R^6R^7N-(C_2-C_4$烷基),其中各杂环基独立地选择。

7.根据权利要求4所述的用途,其中,A和A'中之一或两者为独立选择的式C(O)$NR^{14}X-$的双取代酰氨基,其中R^{14}选自羟基、烷基、烷氧基羰基和苄基;并且X选自烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、杂环基、杂环基-(C_1-C_4烷基)、R^6R^7N-和$R^6R^7N-(C_2-C_4$烷基),其中各杂环基独立地选择。

8.根据权利要求4所述的用途,其中,A和A'中之一或两者为独立选择的连接在氮原子上的任选取代的含氮杂环的酰胺;示例性含氮杂环包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、三唑烷基、三嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、吗啉基、噁二唑烷基及噻二唑烷基;其中每个任选被取代,这样的任选取代基包括本文所定义的基团R^{10}、R^{12}、R^6R^7N-和$R^6R^7N-(C_1-C_4$烷基)。

9.根据权利要求4所述的用途,其中,A具有下式:



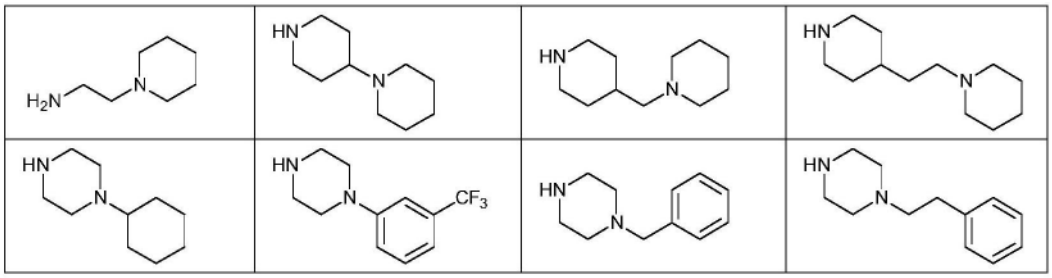
其中,R^N为氢或任选取代的烷基或形成酰胺前药的基团;R^a为氢或任选取代的烷基;并

且R^{Ar}为氢或一个或多个芳基取代基。

10.根据权利要求4所述的用途，其中，A和A'中之一或两者为式C(O)NR^{14}X的双取代酰氨基，其中，R^{14}选自羟基、烷基、烷氧基羰基和苄基；并且，X选自烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、杂环基、杂环基-(C_1-C_4烷基)、R^6R^7N-和R^6R^7N-(C_2-C_4烷基)，其中，各杂环基独立选择。

11.根据权利要求4所述的用途，其中，A和A'中之一或两者为连接在氮原子上的任选取代的含氮杂环的酰胺，示例性含氮杂环包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、三唑烷基、三嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、吗啉基、噁二唑烷基及噻二唑烷基；其中，每个任选被取代，这样的任选取代基包括本文所定义的基团R^{10}、R^{12}、R^6R^7N-和R^6R^7N-(C_1-C_4烷基)；根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中，A为吡咯烷酮基、哌啶酮基、2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基或1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基，其中每个任选被取代，并且连接在氮原子上。

12.根据权利要求4所述的用途，其中，A和A'中之一或两者为取代的哌啶或哌嗪的酰胺，哌啶或哌嗪上的取代基包括杂环基、杂环基烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基，示例性的哌啶和哌嗪包括下式：



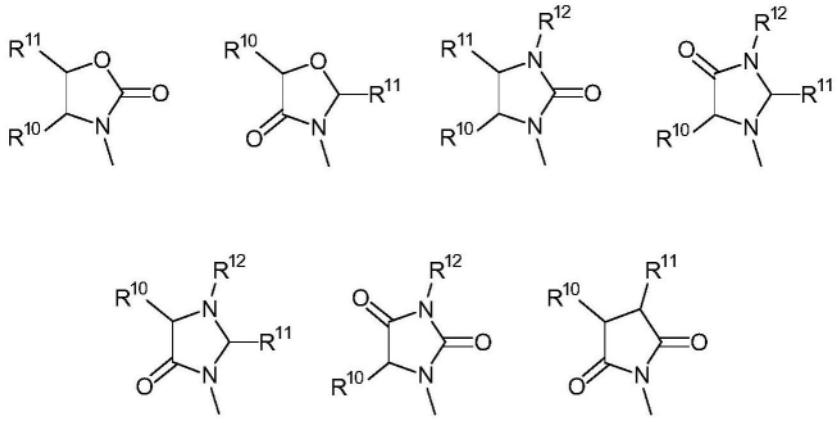
13.根据权利要求5所述的用途，其中，Q为氧或硫；前述权利要求中任一项所述的用途，其中R"为任选取代的芳烷基；前述权利要求中任一项所述的用途，其中A为取代的哌啶或哌嗪的酰胺。

14.根据权利要求4或5所述的用途，其中n为1或2。

15.根据权利要求4或5所述的用途，其中R^2为氢或烷基。

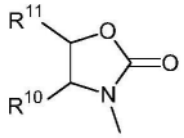
16.根据权利要求4或5所述的用途，其中，R^1为氢。

17.根据权利要求4或5所述的用途，其中，R^3具有下式：



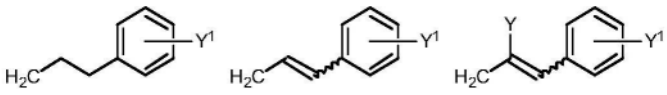
其中，R^{10}、R^{11}和R^{12}如本文所定义。

18.根据权利要求4或5所述的用途，其中R^3具有下式：



其中，R^{10}和R^{11}如本文所定义。

19.根据权利要求4或5所述的用途，其中R^4具有下式：



其中，Y为吸电子基团，如卤素，且Y^1为氢或一个或多个芳基取代基，例如但不限于卤素、羟基、氨基、硝基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基等；应理解的是，所述式中的双键可以全部或大体上全部为(E)型，全部或大体上全部为(Z)型或它们的混合物；前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述式中的双键全部或大体上全部为(E)型。

20.根据权利要求5所述的用途，其中，$R^{5''}$为任选取代的芳基(C_2-C_4烷基)；前述权利要求中任一项所述的用途，其中$R^{5''}$为任选取代的芳基(C_1-C_2烷基)；前述权利要求中任一项所述的用途，其中$R^{5''}$为任选取代的苄基；前述权利要求中任一项所述的用途，其中$R^{5''}$为任选取代的烷基。

21.根据权利要求1-5中任一项所述的用途，其中，至少一种化合物选自由SRX228、SRX246、SRX251、SRX296和SRX576及其组合组成的组。

组合物用于治疗神经退行性疾病的神经精神症状的用途

[0001] 本申请是申请日为2015年03月27日,申请号为201580027324.7,发明名称为“用于治疗神经退行性疾病的组合物和方法”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 政府权利

[0003] 本发明是在政府支持下根据美国国立卫生院批出的MH063663做出的。政府对本发明享受一定权利。

[0004] 相关申请的交叉引用

[0005] 根据35U.S.C.§119(e),本申请要求2014年3月28日提交的美国临时申请号61/971,862的权益,该申请的全部公开内容通过引用并入本文。

技术领域

[0006] 本文描述的发明属于用于治疗神经退行性疾病和病症的化合物及其组合物、方法和用途。特别地,本文描述的发明属于用于治疗诸如亨廷顿病、帕金森病和阿兹海默病等神经退行性疾病的神经精神症状方面的血管加压素受体调节剂及其组合物、方法和用途。

背景技术

[0007] 神经退行性病症(ND)和疾病常常具有共同的导致运动障碍(如投掷症、共济失调、运动过度、帕金森症、手足徐动症、舞蹈症、运动困难等)以及神经精神症状两者的神经退行性组分。特别地,亨廷顿病(HD)、帕金森病(PD)和阿兹海默病(AD)各出现一系列症状。例如,HD、PD和/或AD都可以出现包括运动障碍或功能障碍的症状以及诸如攻击行为、易怒和愤怒等神经精神病症。尽管某些运动障碍(例如舞蹈症)可以用核准用于某些神经退行性疾病(如HD和PD)的药物治疗,但是神经退行性疾病的神经精神方面并未得到治疗,因为尚未证明传统的药物有效。未得到治疗的这样的神经精神症状可以导致大量复杂、共存且常常不相关的下游后果。因此,目前需要用于治疗神经退行性病症和疾病的神经精神方面的化合物、组合物和方法。

[0008] HD是由编码亨廷顿蛋白中多聚谷氨酰胺通道的三核苷酸(CAG,胞嘧啶/腺嘌呤/鸟嘌呤)重复的扩增引起的遗传病。通常在35到44岁之间发作,但可能会开始的更早或更晚。症状包括行为、认知和运动机能的衰退。包括易怒和攻击行为的精神症状在HD患者中常见,且在疾病最令人痛苦的方面中。对于40%-70%的HD患者,易怒和攻击行为不利地影响日常生活,常常导致寄居化(institutionalization)(van Duijn等,验证的亨廷顿病基因携带者中的精神病学(Psychopathology in verified Huntington's disease gene-Carriers),JNeuropsychiatry-Clin Neurosci,19:441-8(2007))。尽管易怒和攻击性行为在HD中出现频繁且后果严重,但是这些症状受到极少关注。各种评估工具已用于测量HD中的易怒,包括神经精神量表(NPI)、统一亨廷顿病等级量表、易怒量表(Chatterjee)以及亨廷顿病的问题行为评估(PBA-HD)。尽管如此,尚未进行HD中的盲法治疗研究或HD的神经精神方面(如易怒和攻击行为)的药物治疗的长期随访研究。

[0009] 也已经报导了已在治疗攻击行为、易怒和愤怒和/或其他疾病中的抑郁和焦虑(如

重度抑郁症和普遍的焦虑病症)中观察到有效的目前能用的药物在治疗HD、PD和/或AD的神经精神症状中要么无效,要么只是暂时有效。例如,已经报导了,在HD患者中用抗抑郁药万拉法新(venlaxafine)XR的治疗改善了抑郁症状,但导致易怒增加。同样地,在AD患者中用抗精神病的利培酮治疗仅暂时减少攻击行为,且12周之后就无效了。同样地,阿立哌唑也只是提供暂时的作用。此外,近来的政府指导已警告在老年患者中不要使用抗精神病药来治疗痴呆,因为观察到了与那些药物相关的严重副作用和一般健康风险,包括锥体束外症状、认知加快衰退、中风和死亡。因此,不认为这些药物是用于临床用来治疗神经退行性疾病的良好选择,且明确建议它们仅用于短期治疗(参见Ballard和Corbett,CNS Drugs 24(9):729-739(2010))。

[0010] 这些治疗失败也表明神经精神症状的本质是独特的HD、AD和PD。换言之,HD、AD和PD的易怒、愤怒、攻击行为、抑郁和焦虑与能用目前可用的药物有效治疗的其它疾病如妄想型精神分裂症、癫痫、重度抑郁症等中的那些明显相同的行为端点不同。不受理论的束缚,本文中认为与HD、PD和/或AD有关的神经精神方面如攻击行为、易怒和愤怒的外在表现具有独特的根本原因。因此,患有HD、PD和/或AD的患者中出现攻击行为、易怒和愤怒以及抑郁和焦虑是独立的病症或功能障碍,与其它疾病中的攻击行为、易怒和愤怒无关。该结论的进一步支持来自例如易怒可见于多种疾病和病症中,但是呈现为易怒的根本原因或功能障碍可能在各种情况中不同的报道。这样的病症的实例包括MOA-A缺乏、创伤性脑损伤、中风、智力迟钝、重度抑郁症、躁郁症等,它们中每一种都以易怒或攻击性行为呈现。特别地,已经报导了通过血管加压素V1b受体的过度信号传递是诱导应激相关病症、焦虑、抑郁、记忆功能障碍、攻击行为和社会行为的各种神经精神症状的原因(参见Ślusarz,“血管加压素V1a和V1b受体调节剂:专利综述(2012-2014)(Vasopressin V1a and V1breceptor modulators:a patent review(2012-2014))”Expert Opinion Ther.Patents(2015))。因此,不受理论的束缚,本文还认为报道的治疗失败可能起因于靶向对HD、AD和/或PD特异的神经精神症状的不正确的根本原因。治疗HD/AD/PD的神经精神症状如攻击行为、易怒、愤怒、抑郁和焦虑是未满足的医疗要求。

发明内容

[0011] 本文惊人地发现改变中枢神经系统(CNS)中的血管加压素信号传递在治疗神经退行性病症和疾病(包括但不限于HD、AD和/或PD)中的神经精神方面(有时称为痴呆中的行为和心理症状(BPDS)有效。特别地,本文已惊人地发现神经退行性病症和疾病(包括但不限于HD、PD和AD),特别是其神经精神方面可通过施用在CNS中达到治疗有效浓度的血管加压素拮抗剂来治疗。本文还惊人地发现本文描述的化合物和组合物在口服给药后显示出CNS效果,并调节响应于导致HD、AD和PD患者中的易怒和攻击行为以及ND的其他神经精神方面的刺激涉及到的特定的脑回路。

[0012] 有趣的是,不存在患有HD、PD和/或AD的患者的CNS中存在升高的精氨酸血管加压素(AVP)水平的证据。另外,在患有HD、PD和/或AD的患者中没有观察到CNS中升高的精氨酸血管加压素受体(AVPR)水平。鉴于神经退化是HD、PD和AD的标志之一,可以预期包括控制执行功能的脑中组织的破坏或损害的病状。例如,对HD、PD和AD特异的神经精神症状可能起因于负责控制执行功能的脑组织的破坏。然而,本文已经发现有关AVPR表达水平的相反情形,

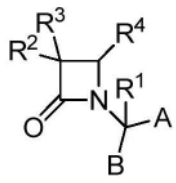
该AVPR表达水平另外与未患有HD、PD或AD的那些个体中的表达水平类似。因此，从病理生理学观点来看，基于此不能将患有HD、PD和/或AD的宿主动物与正常队列区分开。然而，尽管不受理论的束缚，本文认为诸如HD、PD和/或AD的神经退行性病症和疾病的神经精神方面可能由条件依赖性过度血管加压素信号传递或血管加压素信号传递的增加引起，尽管不归因于与未患病的个体相比AVP水平的升高或AVPR的过度表达。相反，本文认为诸如HD、PD和/或AD等疾病的神经精神方面是由于CNS中条件依赖性AVP过敏性。因此，显然其他正常AVP水平仍然在患有HD、PD和/或AD的宿主动物中引起过度血管加压素信号传递。不受理论的束缚，本文还认为本文描述的化合物、组合物和方法的功效至少部分是由于甚至在CNS中不存在过多AVP浓度或AVP表达的情况下也调节、校正或甚至阻止过度血管加压素信号传递。另外，尽管不受理论的束缚，本文认为由AVP过敏性引起的过度血管加压素信号传递导致执行控制功能的功能障碍或丧失。该功能障碍或功能丧失导致适当地控制情境依赖性不当行为(例如攻击行为、易怒和愤怒)和/或做出情境依赖性适当决定(特别是在应激或焦虑下)的能力的丧失。

[0013] 本文描述的这些惊人的发现和本发明与对另外可视为正常血管加压素信号传递的情况的治疗有关，其中，在患病的宿主动物中，其他抑制性或校正性系统无效或不能适应条件依赖性过度血管加压素信号传递。因此，施用本文描述的化合物或组合物将血管加压素信号传递减小至低于另外视为正常的水平，使失调的信号传递系统(包括控制执行功能的那些系统)回到平衡。

[0014] 在本发明的一种示例性实施方式中，本文描述了选择性V1a血管加压素拮抗剂和利用这样的血管加压素拮抗剂的组合物和方法。在另一种示例性实施方式中，本文描述了用于在施用于宿主动物后实现或能够产生至少约100nM的CNS浓度的选择性V1a血管加压素拮抗剂和利用这样的血管加压素拮抗剂的组合物和方法。在另一种示例性实施方式中，本文描述了用于在施用于宿主动物后实现或能够产生至少约10nM或至少约1nM的CNS浓度的选择性V1a血管加压素拮抗剂和利用这样的血管加压素拮抗剂的组合物和方法。在另一种示例性实施方式中，本文描述了用于在施用于宿主动物后实现或能够产生至少约100pM、至少约10pM或至少约1pM的CNS浓度的选择性V1a血管加压素拮抗剂和利用这样的血管加压素拮抗剂的组合物和方法。

[0015] 本文理解的是，诸如HD、PD和/或AD的神经退行性疾病的神经精神方面可在舞蹈症或其它运动障碍之前存在。因此，如果在疾病进展中早期诊断，则本文描述的化合物、组合物和方法也可在延迟运动障碍和神经退行性疾病的其它后期症状或方面的发作中有效。本文还描述了用于预防性治疗诸如HD、PD和/或AD的神经退行性疾病的化合物、组合物和方法，例如预防性治疗运动障碍和功能障碍及其它后期症状。

[0016] 本文已经发现可用选择性血管加压素V1a拮抗剂治疗诸如HD、PD和AD的神经退行性病症和疾病，特别是其神经精神方面。在一种实施方式中，血管加压素受体拮抗剂具有下式及其药学上可接受的盐；

[0017] 

[0018] 其中，

[0019] A是羧酸、酯或酰胺；

[0020] B是羧酸、酯或酰胺；或B为醇或硫醇，或其衍生物；

[0021] R^1是氢或C_1-C_6烷基；

[0022] R^2是氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、卤素、卤代烷基、氰基、甲酰基、烷基羰基或选自由-CO_2R^8、-$CONR^8R^{8'}$和-$NR^8(COR^9)$组成的组中的取代基；其中R^8和$R^{8'}$各自独立地选自氢、烷基、环烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基；或R^8和$R^{8'}$与所连接的氮原子一起形成杂环基；并且，其中R^9选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基以及$R^8R^{8'}$N-(C_1-C_4烷基)；

[0023] R^3为任选被取代的氨基、酰氨基、酰基酰氨基或脲基；或R^3为连接在氮原子上的含氮杂环基；并且

[0024] R^4为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、烷基羰基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳基卤代烷基、任选取代的芳基烷氧基烷基、任选取代的芳基烯基、任选取代的芳基卤代烯基或任选取代的芳基炔基。

[0025] 在另一种实施方式中，本文还描述了含有所述化合物中的一种或多种的药物组合物。在一方面，组合物包含用于治疗患有神经退行性疾病的宿主动物的治疗有效量的一种或多种化合物。要理解的是，组合物可以包含组分和/或成分(包括但不限于其它治疗活性化合物)，和/或一种或多种载体、稀释剂、赋形剂等，和其组合。在另一种实施方式中，本文还描述了利用用于治疗患神经退行性疾病的宿主动物的化合物和药物组合物的方法。在一方面，所述方法包括对宿主动物施用一种或多种本文描述的化合物和/或组合物的步骤。在另一方面，所述方法包括施用治疗有效量的一种或多种本文描述的化合物和/或组合物，以治疗宿主动物的神经退行性疾病。在另一种实施方式中，本文描述了化合物和组合物在制造用于治疗患有神经退行性疾病的宿主动物的药物中的用途。在一方面，药物包括治疗有效量的一种或多种本文描述的化合物和/或组合物。

[0026] 本文要理解的是，本文描述的化合物可以单独使用或与对治疗神经退行性疾病有用的其他化合物组合使用，包括可以通过相同或不同的作用方式而治疗有效的那些化合物。另外，本文要理解的是，本文描述的化合物可以与施用以治疗神经退行性疾病的其他症状的其他化合物(例如施用以治疗舞蹈症或其他运动障碍等的化合物)组合使用。

附图说明

[0027] 图1表示颞顶皮层(布罗德曼39区)中BOLD信号减少的高分辨率结构模板。

[0028] 图2表示前扣带皮层和内侧前额皮层中BOLD信号减少的高分辨率结构模板。

[0029] 图3表示未经处理的对照在配偶+入侵者应激模式期间的扁桃体、皮层、海马和丘脑的脑部扫描。

[0030] 图4表示用SRX251预处理的动物在配偶+入侵者应激模式期间的扁桃体、皮层、海马和丘脑的脑部扫描。

[0031] 图5表示社会相互作用测试中溶媒处理、利眠宁(chlordiazepoxide，CDP)及用SRX246处理的比较。

[0032] 图6A、图6B和图6C表示测试动物在光亮中所消耗的时间(图6A)、测试动物在黑暗

中所消耗的时间(图6B)以及在光亮/黑暗穿梭箱测试中光亮-黑暗进入次数(图6C)。

具体实施方式

[0033] 本文描述的是一种或多种血管加压素V1a受体拮抗剂作为治疗神经退行性疾病的治疗方法的用途。本文描述的化合物可具有大大改善那些患有诸如AD、PD和HD的神经退行性疾病的患者的生活的潜力。诸如AD、PD和HD的神经退行性疾病的衰弱性质及与其有关的死亡率不仅是因为伴随神经退行性疾病的运动障碍和功能障碍,而且还因为神经精神病症如不可控或不当的攻击行为、愤怒、易怒及相关症状。

[0034] 通过下面的示例性条款(clause)描述本发明的若干示例性实施方式:

[0035] 用于治疗宿主动物的诸如HD、AD或PD的神经退行性疾病或病症的方法,所述方法包括对宿主动物施用包含一种或多种选择性血管加压素V1a受体拮抗剂的组合物的步骤。

[0036] 用于治疗宿主动物的诸如HD、AD或PD的神经退行性疾病或病症的精神神经方面的方法,所述方法包括对宿主动物施用一种或多种选择性血管加压素V1a受体拮抗剂的步骤。

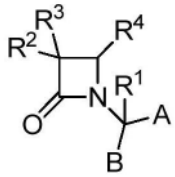
[0037] 根据前述条款中的任意一项的方法,其中神经精神方面包括攻击行为。

[0038] 根据前述条款中的任意一项的方法,其中神经精神方面包括易怒。

[0039] 根据前述条款中的任意一项的方法,其中神经精神方面包括愤怒。

[0040] 根据前述条款中的任意一项的方法,其中所述方法导致异常行为检查表(ABCi)、科恩-曼斯菲尔德攻击行为量表(Cohen-Mansfield Aggression Inventory,CMAI)、问题行为评估简易形式(PBA-s)和/或易怒量表(IS)中的评分得到改善。

[0041] 根据前述条款中的任意一项的方法,其中拮抗剂中的一种或多种选自下式的化合物及其药学上可接受的盐:

[0042] 

[0043] 其中,

[0044] A是羧酸、酯或酰胺;

[0045] B是羧酸、酯或酰胺;或B为醇或硫醇,或其衍生物;

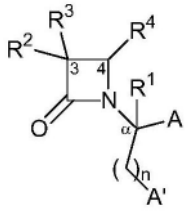
[0046] R^1是氢或C_1-C_6烷基;

[0047] R^2是氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、卤素、卤代烷基、氰基、甲酰基、烷基羰基或选自由-CO_2R^8、-$CONR^8R^{8'}$和-$NR^8(COR^9)$组成的组中的取代基;其中R^8和$R^{8'}$各自独立地选自氢、烷基、环烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基;或R^8和$R^{8'}$与所连接的氮原子一起形成杂环基;并且,其中R^9选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基以及$R^8R^{8'}N$-(C_1-C_4烷基);

[0048] R^3为任选被取代的氨基、酰氨基、酰基酰氨基或脲基;或R^3为连接在氮原子上的含氮杂环基;并且

[0049] R^4为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、烷基羰基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳基卤代烷基、任选取代的芳基烷氧基烷基、任选取代的芳基烯基、任选取代的芳基卤代烯基或任选取代的芳基炔基。

[0050] 前述条款中任意一项的方法，其中所述拮抗剂中的一种或多种选自式(I)的化合物及其药学上可接受的盐：

[0051] 

（I）

[0052] 其中：

[0053] A和A'各自独立地选自-CO_2H，或其酯或酰胺衍生物；

[0054] n为选自0至约3的整数；

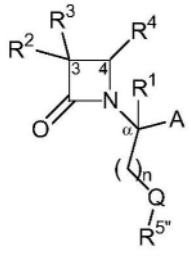
[0055] R^1为氢或C_1-C_6烷基；

[0056] R^2是氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、卤素、卤代烷基、氰基、甲酰基、烷基羰基或选自由-CO_2R^8、-$CONR^8R^{8'}$和-$NR^8(COR^9)$组成的组中的取代基；其中R^8和$R^{8'}$各自独立地选自氢、烷基、环烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基；或R^8和$R^{8'}$与所连接的氮原子一起形成杂环；并且，其中R^9选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基以及$R^8R^{8'}$N-(C_1-C_4烷基)；

[0057] R^3为任选被取代的氨基、酰氨基、酰基酰氨基或脲基；或R^3为连接在氮原子上的含氮杂环基；并且

[0058] R^4为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、烷基羰基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳基卤代烷基、任选取代的芳基烷氧基烷基、任选取代的芳基烯基、任选取代的芳基卤代烯基或任选取代的芳基炔基。

[0059] 前述条款中任意一项的方法，其中所述拮抗剂中的一种或多种选自式(II)的化合物及其药学上可接受的盐：

[0060] 

（II）

[0061] 其中：

[0062] A为-CO_2H，或其酯或酰胺衍生物；

[0063] Q为氧；或Q为硫或二硫化物，或其氧化衍生物；

[0064] n为1至3的整数；

[0065] R^1、R^2、R^3和R^4如式I中所定义；并且

[0066] $R^{5''}$选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基以及任选取代的氨基烷基。

[0067] 前述条款中任意一项的方法，其中A为-CO_2R^5，其中R^5选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳烷基、杂环基、杂环基(C_1-C_4烷基)和R^6R^7N-(C_2-C_4烷基)。

[0068] 前述条款中任意一项的方法，其中A为单取代的酰氨基、双取代的酰氨基或任选取

代的含氮杂环基酰氨基。

[0069] 前述条款中任意一项的方法，其中杂环基为独立选自四氢呋喃基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基或奎宁环基；其中，所述吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基或奎宁环基任选地在N原子处被C_1-C_4烷基或任选取代的芳基(C_1-C_4烷基)取代。要理解的是，在每次出现本文描述的各种实施方式时，杂环基在各情况下独立地选择。

[0070] 前述条款中任意一项的方法，其中R^6独立地选自氢或烷基；R^7在各情况下独立地选自烷基、环烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。前述条款中任意一项的方法，其中R^6和R^7与所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环，如吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基和高哌嗪基；其中，所述哌嗪基或高哌嗪基也是任选在N原子处被R^{13}取代；其中R^{13}在各情况下独立地选自氢、烷基、环烷基、烷氧基羰基、任选取代的芳氧基羰基、任选取代的芳烷基以及任选取代的芳酰基。也要理解，在每次出现本文描述的各种实施方式时中，R^6与R^7在各情况下均独立地选择。

[0071] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为酰胺。前述条款中任意一项的方法，其中A与A'两者均为酰胺。前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为仲胺的酰胺，本文中也称为仲酰胺。前述条款中任意一项的方法，其中A和A'两者均为仲酰胺。要理解的是，仲酰胺包括连接在氮原子上的环胺的酰胺。

[0072] 前述条款中任意一项的方法，其中A为酰胺。前述条款中任意一项的方法，其中A为仲胺，文本也称为仲酰胺的酰胺。

[0073] 前述条款中任意一项的方法，其中所述拮抗剂为二酯、酸-酯或二酸，包括其药学上可接受的盐，其中A和A'中的每个独立地选择。前述条款中任意一项的方法，其中拮抗剂为酯-酰胺，其中A和A'中的一个为酯，另一个为酰胺。前述条款中任意一项的方法，其中拮抗剂为二酰胺，其中A和A'中的每个独立地选自单取代的酰氨基、双取代的酰氨基以及任选取代的含氮杂环基酰氨基。

[0074] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为独立选择的式C(O)NHX-的单取代酰氨基，其中，X选自烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、杂环基、杂环基-(C_1-C_4烷基)、R^6R^7N-和R^6R^7N-(C_2-C_4烷基)，其中各杂环基独立地选择。

[0075] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为独立选择的式$C(O)NR^{14}X$-的双取代酰氨基，其中R^{14}选自羟基、烷基、烷氧基羰基和苄基；X选自烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、杂环基、杂环基-(C_1-C_4烷基)、R^6R^7N-和R^6R^7N-(C_2-C_4烷基)，其中，各杂环基独立地选择。

[0076] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为独立选择的连接在氮原子上的任选取代的含氮杂环的酰胺。示例性的含氮杂环包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、三唑烷基、三嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、吗啉基、噁二唑烷基和噻二唑烷基；其中每个任选被取代。这样的任选的取代基包括如本文定义的基团R^{10}、R^{12}、R^6R^7N-和R^6R^7N-(C_1-C_4烷基)。

[0077] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'独立地选自吡咯烷酮基、哌啶酮基、2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基或1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基，其中每个任选被取代，并且连接在氮原子上。

[0078] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为独立选择的连接在氮原子上的任选

取代的哌啶基的酰胺。示例性的任选取代基包括羟基、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羟基烷氧基烷基(包括(羟基(C_2-C_4烷氧基))-(C_2-C_4烷基))、R^6R^7N-、R^6R^7N-烷基(包括R^6R^7N-(C_1-C_4烷基))、二苯甲基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C_1-C_4烷基)和哌啶-1-基(C_1-C_4烷基)。

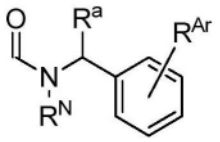
[0079] 前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为独立选择的在4位被取代且连接在氮原子上的哌啶基。

[0080] 前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为独立选择的连接在氮原子上的任选取代的哌嗪基的酰胺。示例性的任选取代基包括羟基、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羟基烷氧基烷基(包括(羟基(C_2-C_4烷氧基))-(C_2-C_4烷基))、R^6R^7N-、R^6R^7N-烷基(包括R^6R^7N-(C_1-C_4烷基))、二苯甲基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C_1-C_4烷基)和哌啶-1-基(C_1-C_4烷基)。前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为独立选择的在4位被取代且连接在氮原子上的哌嗪基。

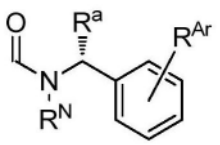
[0081] 前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为独立选择的连接在氮原子上的任选取代的高哌嗪基的酰胺。示例性的任选取代基包括羟基、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羟基烷氧基烷基(包括(羟基(C_2-C_4烷氧基))-(C_2-C_4烷基))、R^6R^7N-、R^6R^7N-烷基(包括R^6R^7N-(C_1-C_4烷基))、二苯甲基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C_1-C_4烷基)和哌啶-1-基(C_1-C_4烷基)。前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为独立选择的在4位被取代且连接在氮原子上的高哌嗪基。前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为独立选择的在4位被烷基、芳基、芳基(C_1-C_4烷基)取代且连接在氮原子上的高哌嗪基。

[0082] 前述条款中任意一项的方法,其中A'为单取代的酰氨基、双取代的酰氨基或任选取代的含氮杂环基酰氨基。前述条款中任意一项的方法,其中A'为$-CO_2R^{5'}$;其中$R^{5'}$选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳烷基、杂环基、杂环基(C_1-C_4烷基)和R^6R^7N-(C_2-C_4烷基);其中杂环基在每次出现时独立地选自四氢呋喃基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基或奎宁环基;其中,所述吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基或奎宁环基任选地在N原子处被C_1-C_4烷基或任选取代的芳基(C_1-C_4烷基)取代。前述条款中任意一项的方法,其中$R^{5'}$为任选取代的杂环基烷基或任选取代的氨基烷基,包括R^6R^7N-(C_2-C_4烷基)。

[0083] 前述条款中任意一项的方法,其中A具有下式:

[0084] 

[0085] 其中,R^N为氢或任选取代的烷基或形成酰胺前药的基团;R^a为氢或任选取代的烷基;并且R^{Ar}为氢或一个或多个芳基取代基,例如但不限于卤素、羟基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、硝基等。前述条款中任意一项的方法,其中R^N、R^a和R^{Ar}中至少一个不是氢。前述条款中任意一项的方法,其中R^N和R^a中至少一个不是氢。在另一种实施方式中,A具有下式:

[0086] 

[0087] 其中，R^N、R^a和R^{Ar}如本文中所定义。

[0088] 前述条款中任意一项的方法，其中A选自单取代的酰氨基、双取代的酰氨基和任选取代的含氮杂环基酰氨基。前述条款中任意一项的方法，其中A为任选取代的1-四氢萘胺的酰胺。

[0089] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为式C(O)NHX的单取代酰氨基，其中X选自烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、杂环基、杂环基-(C_1-C_4烷基)、R^6R^7N-和R^6R^7N-(C_2-C_4烷基)，其中各杂环基独立地选择。

[0090] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为式C(O)NR^{14}X的双取代酰氨基，其中，R^{14}选自羟基、烷基、烷氧基羰基和苄基；并且，X选自烷基、环烷基、烷氧基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、杂环基、杂环基-(C_1-C_4烷基)、R^6R^7N-和R^6R^7N-(C_2-C_4烷基)，其中各杂环基独立地选择。

[0091] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为连接在氮原子上的任选取代的含氮杂环的酰胺。示例性的含氮杂环包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、三唑烷基、三嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、吗啉基、噁二唑烷基和噻二唑烷基；其中每个都任选被取代。这样的任选取代基包括本文定义的基团R^{10}、R^{12}、R^6R^7N-和R^6R^7N-(C_1-C_4烷基)。前述条款中任意一项的方法，其中A为吡咯烷酮基、哌啶酮基、2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基或1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基，其中每个任选被取代并且连接在氮原子上。

[0092] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为连接在氮原子上的任选取代的哌啶基的酰胺。示例性的任选取代基包括羟基、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羟基烷氧基烷基(包括(羟基(C_2-C_4烷氧基))-(C_2-C_4烷基))、R^6R^7N-、R^6R^7N-烷基(包括R^6R^7N-(C_1-C_4烷基))、二苯甲基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C_1-C_4烷基)和哌啶-1-基(C_1-C_4烷基)。前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为在4位被取代且连接在氮原子上的哌啶基。

[0093] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为连接在氮原子上的任选取代的哌嗪基的酰胺。示例性的任选取代基包括羟基、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羟基烷氧基烷基(包括(羟基(C_2-C_4烷氧基))-(C_2-C_4烷基))、R^6R^7N-、R^6R^7N-烷基(包括R^6R^7N-(C_1-C_4烷基))、二苯甲基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C_1-C_4烷基)和哌啶-1-基(C_1-C_4烷基)。前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为在4位被取代且连接在氮原子上的哌嗪基。

[0094] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为连接在氮原子上的任选取代的高哌嗪基的酰胺。示例性的任选取代基包括羟基、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羟基烷氧基烷基(包括(羟基(C_2-C_4烷氧基))-(C_2-C_4烷基))、R^6R^7N-、R^6R^7N-烷基(包括R^6R^7N-(C_1-C_4烷基))、二苯甲基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C_1-C_4烷基)和哌啶-1-基(C_1-C_4烷基)。前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为在4位被取代且连接在氮原子上的高哌嗪基。前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为在4位被烷基、芳基、芳基(C_1-C_4烷基)取代且连接在氮原子上的高哌嗪基。

[0095] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为连接在氮原子上的杂环的酰胺，其中杂环被杂环基、杂环基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基取代。

[0096] 前述条款中任意一项的方法，其中A和/或A'为以下基团的酰胺：任选取代的苄基、任选取代的1-萘基甲基或任选取代的2-萘基甲基胺。任选的取代基包括但不限于2,3-二氯

基、2,5-二氯基、2,5-二甲氧基、2-三氟甲基、2-氟-3-三氟甲基、2-氟-5-三氟甲基、2-甲基、2-甲氧基、3,4-二氯基、3,5-二三氟甲基、3,5-二氯基、3,5-二甲基、3,5-二氟基、3,5-二甲氧基、3-溴基、3-三氟甲基、3-氯-4-氟基、3-氯基、3-氟-5-三氟甲基、3-氟基、3-甲基、3-硝基、3-三氟甲氧基、3-甲氧基、3-苯基、4-三氟甲基、4-氯-3-三氟甲基、4-氟-3-三氟甲基、4-甲基等。

[0097] 前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为任选取代的苄基-N-甲胺的酰胺。在另一种实施方式中,式(I)或(II)中的A为任选取代的苄基-N-丁胺的酰胺,包括正丁基和叔丁基。前述条款中任意一项的方法,其中A为任选取代的苄基-N-苄胺的酰胺。任选的取代基包括但不限于2,3-二氯基、3,5-二氯基、3-溴基、3-三氟甲基、3-氯基、3-甲基等。

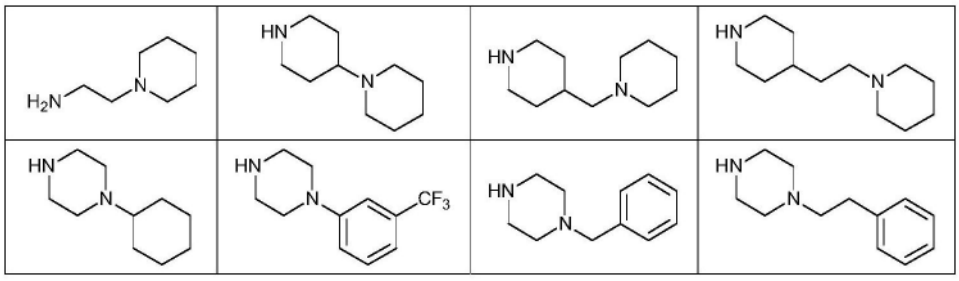
[0098] 前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为任选取代的1-苯乙基、2-苯乙基、2-苯丙基或1-苯基苄胺的酰胺。前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为任选取代的1-苯乙基、2-苯乙基、2-苯丙基、1-苯基苄胺-N-甲胺的酰胺。前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为任选取代的2-苯基-β-丙氨酸或其衍生物、1-苯基丙醇胺等的酰胺。任选的取代基包括但不限于3-三氟甲氧基、3-甲氧基、3,5-二甲氧基、2-甲基等。

[0099] 前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为任选取代的1-苯基环丙基、1-苯基环戊基或1-苯基环己基胺的酰胺。任选的取代基包括但不限于3-氟基、4-甲氧基、4-甲基、4-氯基、2-氟基等。

[0100] 前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为任选取代的杂芳基甲胺的酰胺,包括但不限于2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基等。任选的取代基包括但不限于5-甲基、3-氯基、2-甲基等。

[0101] 前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为部分饱和的双环芳基的酰胺,包括但不限于1-、2-、4-和5-茚满基胺、1-和2-四氢萘胺、二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基等,其中每个都任选被取代。

[0102] 前述条款中任意一项的方法,其中A和/或A'为取代的哌啶或哌嗪的酰胺。哌啶或哌嗪上的取代基包括杂环基、杂环基烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基。示例性的哌啶和哌嗪包括下式:

[0103] 

[0104] 前述条款中任意一项的方法,其中A'为连接在氮原子上的取代的杂环的酰胺。取代基包括烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基和芳烷基。前述条款中任意一项的方法,其中A'为连接在氮原子上的被烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基取代的杂环的酰胺。

[0105] 前述条款中任意一项的方法,其中A'为任选取代的芳基杂环胺、芳烷基杂环胺、杂环基烷基胺或杂芳基烷基胺的酰胺。前述条款中任意一项的方法,其中A'为哌啶-1-基哌啶或哌啶-1-基烷基哌啶的酰胺。在另一种实施方式中,烷基为C_1-C_2-烷基。

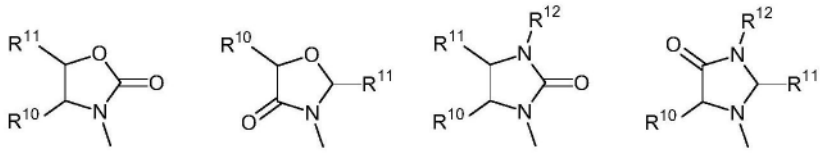
[0106] 前述条款中任意一项的方法，其中Q为氧或硫。前述条款中任意一项的方法，其中R”为任选取代的芳烷基。前述条款中任意一项的方法，其中A为取代的哌啶或哌嗪的酰胺。

[0107] 前述条款中任意一项的方法，其中n为1或2。前述条款中任意一项的方法，其中，n为1。

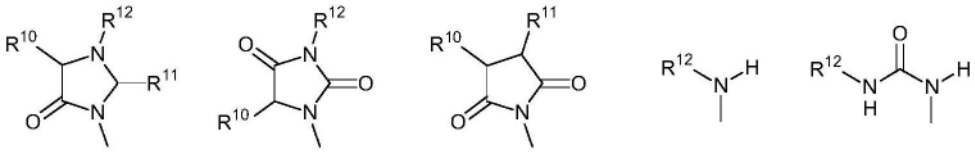
[0108] 前述条款中任意一项的方法，其中R^2为氢、烷基、烷氧基、烷硫基、氰基、甲酰基、烷基羰基或选自由$-CO_2R^8$和$-CONR^8R^{8'}$组成的组的取代基，其中，R^8和$R^{8'}$各自独立地选自氢和烷基。前述条款中任意一项的方法，其中R^2为氢或烷基。前述条款中任意一项的方法，其中R^2为氢。

[0109] 前述条款中任意一项的方法，其中R^1为氢。前述条款中任意一项的方法，其中R^1为甲基。前述条款中任意一项的方法，其中R^1和R^2两者均为氢。

[0110] 前述条款中任意一项的方法，其中R^3具有下式：

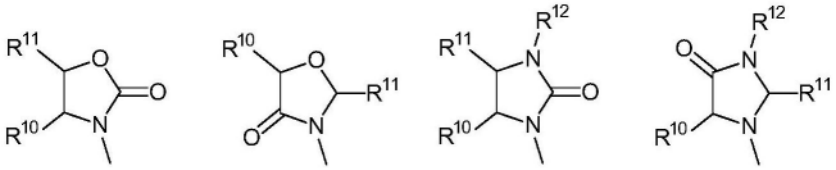


[0111]

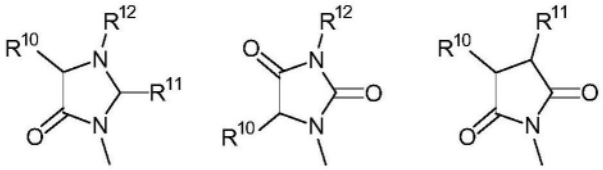


[0112] 其中，R^{10}和R^{11}各自独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳基烷氧基、任选取代的芳烷基羰基氧基、二苯基甲氧基、三苯基甲氧基等；R^{12}选自氢、烷基、环烷基、烷氧基羰基、任选取代的芳氧基羰基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳酰基等。

[0113] 前述条款中任意一项的方法，其中R^3具有下式：

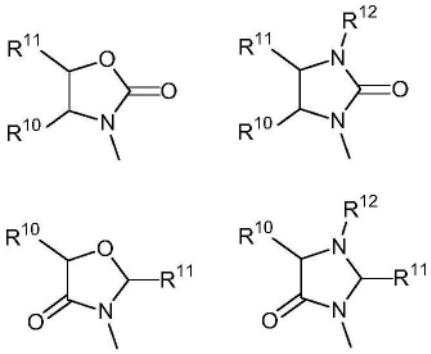


[0114]



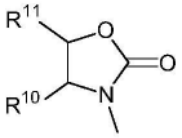
[0115] 其中，R^{10}、R^{11}和R^{12}如本文中所定义。

[0116] 前述条款中任意一项的方法，其中R^3具有下式：

[0117] 

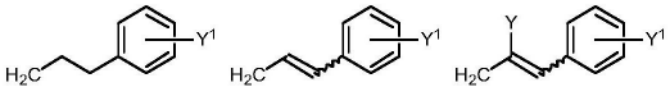
[0118] 其中，R^{10}、R^{11}和R^{12}如本文中所定义。

[0119] 前述条款中任意一项的方法，其中R^3具有下式：

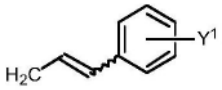
[0120] 

[0121] 其中，R^{10}和R^{11}如本文中所定义。

[0122] 前述条款中任意一项的方法，其中R^4具有下式：

[0123] 

[0124] 其中，Y为吸电子基团，如卤素，且Y^1为氢或一个或多个芳基取代基，例如但不限于卤素、羟基、氨基、硝基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基等。要理解的是，式中的双键可能全部或大体上全部为(E)型、全部或大体上全部为(Z)型或它们的混合物。前述条款中任意一项的方法，其中式中的双键全部或大体上全部为(E)型。前述条款中任意一项的方法，其中R^4具有下式：

[0125] 

[0126] 其中，Y^1如本文所定义。在另一种实施方式中，Y^1不是氢。

[0127] 前述条款中任意一项的方法，其中n为1，α-碳的立体化学为(S)型或(R)型，或是差向异构混合物。前述条款中任意一项的方法，其中n为1，α-碳的立体化学为(R)型。前述条款中任意一项的方法，其中n为2，α-碳的立体化学为(S)型。前述条款中任意一项的方法，其中n为1且Q为氧，α-碳的立体化学为(R)型。前述条款中任意一项的方法，其中n为1且Q为硫，α-碳的立体化学为(S)型。应理解的是，除了A＝A'且n为0的情况外，式(I)和(II)的化合物在α-碳处是手性的。

[0128] 前述条款中任意一项的方法，其中$R^{5''}$为任选取代的芳基(C_2-C_4烷基)。前述条款中任意一项的方法，其中$R^{5''}$为任选取代的芳基(C_1-C_2烷基)。前述条款中任意一项的方法，其中$R^{5''}$为任选取代的苄基。前述条款中任意一项的方法，其中$R^{5''}$为任选取代的烷基。

[0129] 前述条款中任意一项的方法，其中至少一种化合物为SRX228(实施例233)。

[0130] 前述条款中任意一项的方法，其中至少一种化合物为SRX246(实施例224)。

[0131] 前述条款中任意一项的方法，其中至少一种化合物为SRX251(实施例225)。

[0132] 前述条款中任意一项的方法，其中至少一种化合物为SRX296(实施例232E)。

[0133] 前述条款中任意一项的方法，其中至少一种化合物为SRX576(实施例266)。

[0134] 前述条款中任意一项的方法，其中施用步骤包括呈单一或分开形式的一种或多种前述条款中任意一项的化合物总共约160至约700mg的总每日剂量。

[0135] 前述条款中任意一项的方法，其中施用步骤包括呈单一或分开形式的一种或多种前述条款中任意一项的化合物总共约160至约500mg的总每日剂量。

[0136] 前述条款中任意一项的方法，其中施用步骤包括呈单一或分开形式的一种或多种前述条款中任意一项的化合物总共约160至约400mg的总每日剂量。

[0137] 前述条款中任意一项的方法，其中施用步骤包括呈单一或分开形式的一种或多种前述条款中任意一项的化合物总共约160至约320mg的总每日剂量。

[0138] 前述条款中任意一项的方法，其中施用步骤包括呈单一或分开形式的一种或多种前述条款中任意一项的化合物总共约160至约240mg的总每日剂量。

[0139] 前述条款中任意一项的方法，其中施用步骤包括每天一次的给药方案。

[0140] 前述条款中任意一项的方法，其中施用步骤包括每天两次的给药方案。

[0141] 前述条款中任意一项的方法，其中施用步骤包括延长释放的给药方案。

[0142] 适用于或能够治疗宿主动物的神经退行性疾病或病症如HD、AD或PD的药物组合物，所述组合物包含一种或多种前述条款中任意一项的化合物和任选地一种或多种载体、稀释剂或赋形剂或其组合。

[0143] 适用于或能够治疗宿主动物的神经退行性疾病或病症如HD、AD或PD的单位剂量或单位剂型，所述组合物包含一种或多种前述条款中任意一项的化合物和任选地一种或多种载体、稀释剂或赋形剂或其组合。

[0144] 前述条款中任意一项的单位剂量或单位剂型，包含为单一或分开形式的总共约80至约350mg的一种或多种前述条款中任意一项的化合物。

[0145] 前述条款中任意一项单位剂量或单位剂型，包含为单一或分开形式的总共约80至约250mg的一种或多种前述条款中任意一项的化合物。

[0146] 前述条款中任意一项的单位剂量或单位剂型，包含为单一或分开形式的总共约80至约200mg的一种或多种前述条款中任意一项的化合物。

[0147] 前述条款中任意一项的单位剂量或单位剂型，包含为单一或分开形式的总共约80至约160mg的一种或多种前述条款中任意一项的化合物。

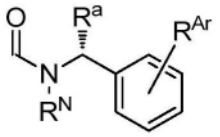
[0148] 前述条款中任意一项的单位剂量或单位剂型，包含为单一或分开形式的总共约80至约120mg的一种或多种前述条款中任意一项的化合物。

[0149] 前述条款中任意一项的单位剂量或单位剂型适用于口服递送。

[0150] 前述条款中任意一项的单位剂量或单位剂型适用于延长释放。

[0151] 要理解的是，前述条款中的每一项和式(I)的本文描述的每个实施方式中，A、A'、Y、Y^1、n、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5等中的每个的不同属(genera)、亚属以及物种可以没有限制地组合，因此本发明的每个这样的另外的实施方式从而通过该组合来描述。还要理解的是，前述条款中的每一项和式(II)的本文描述的每个实施方式中，A、Q、Y、Y^1、n、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R5”等中的每个的不同属、亚属以及物种可以没有限制地组合，因此本发明的每个这样的另外的实施方式从而通过该组合来描述。例如，前述条款中任意一项的方法，其中描述了式(I)的化合物，其中

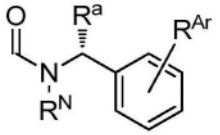
[0152] (a)A具有下式：

[0153] 

[0154] 其中，R^N、R^a和R^{Ar}如本文中所定义；并且n为1；

[0155] (b)n为1，且R^1为氢；

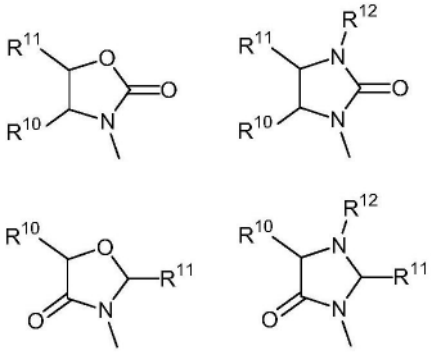
[0156] (c)A具有下式：

[0157] 

[0158] 其中，R^N、R^a和R^{Ar}如本文中所定义；n为1；并且R^1为氢；

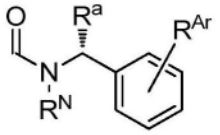
[0159] (d)R^1与R^3两者均为氢；

[0160] (e)R^1与R^2两者均为氢；并且R^3具有下式：

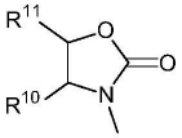
[0161] 

[0162] 其中，R^{10}、R^{11}和R^{12}如本文中所定义；

[0163] (f)A具有下式：

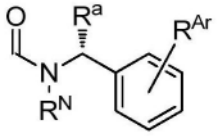
[0164] 

[0165] 其中，R^N、R^a和R^{Ar}如本文中所定义；n为1；并且R^1与R^2两者均为氢；R^3具有下式：

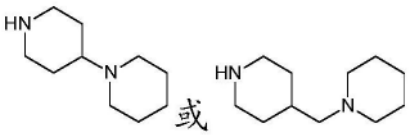
[0166] 

[0167] 其中，R^{10}和R^{11}如本文中所定义；

[0168] (g)A具有下式：

[0169] 

[0170] 其中，R^N、R^a和R^{Ar}如本文中所定义；n为1；并且R^1与R^2两者均为氢；且A具有下式：

[0171]  等。

[0172] 应理解，在本文描述的示例性条款和实施方式中，A和/或A’可以包括手性中心，光学纯的对映异构体中的任一个可以包括在本文描述的化合物中；或者，可以使用外消旋形式。例如，下面的对映异构体中的任一个或二者可以包括在本文描述的化合物中：(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺、(R)-1-(3-三氟甲基苯基)乙胺、(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘胺、(R)-1-茚满基胺、(R)-α,N-二甲基苄胺、(R)-α-甲基苄胺、(S)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺、(S)-1-(3-三氟甲基苯基)乙胺、(S)-1,2,3,4-四氢-1-萘胺、(S)-1-茚满基胺和(S)-α-甲基苄胺等。

[0173] 不受理论的束缚，本文认为AVP及相关肽表示脊椎动物中的化学信号家族，且在控制社会行为和情绪方面起重要作用。AVP在所有哺乳动物的下丘脑中的神经元中合成。其从中位隆起中的神经末梢释放，并运送到脑垂体，其在该脑垂体中提高促肾上腺皮质激素(ACTH)的释放，且通过其对垂体AVP受体的作用最终提高循环中的应激激素的水平。从垂体的神经末梢，AVP还进入全身血流中，AVP在全身血流中作用于心脏和血管以影响心功能且作用于肾脏以减少尿量。还在整个脑边缘系统中发现了AVP神经元和神经纤维。AVP通过与中枢神经系统和某些周围组织/位点中的特异性G-蛋白偶联受体(GPCR)结合来发挥其生理和行为作用。已经鉴定了三种不同AVP受体亚型——V1a、V1b和V2。V1a是边缘系统和皮层中发现的主要AVP受体，V1b受体位于边缘系统和脑垂体中，尽管其不如V1a分布广。V2受体位于肾脏中，在肾脏中它介导血管加压素的抗利尿作用。本文通常认为V2不在成年动物或人的神经系统中表达。

[0174] 在另一种实施方式中，本文描述的化合物对V1a AVP受体具有选择性活性。在另一种实施方式中，本文描述的化合物对V1a AVP受体具有选择性活性，但是对其他AVP受体如AVP受体的V1b和/或V2亚型不太有活性，基本上不太有活性和/或没有活性。在另一种实施方式中，与V1b和/或V2受体相比，本文描述的化合物对V1a受体具有10倍选择性。在另一种实施方式中，与V1b和/或V2受体相比，本文描述的化合物对V1a受体具有100倍选择性。在另一种实施方式中，与V1b和/或V2受体相比，本文描述的化合物对V1a受体具有1000倍选择性。在另一种实施方式中，与V1b和/或V2受体相比，本文描述的化合物对V1a受体具有10000倍选择性。

[0175] 在另一种实施方式中，本文描述的化合物穿过血-脑屏障(BBB)，表现出高的CNS渗透性。在另一种实施方式中，本文描述的化合物在脑中表现出用于治疗神经退行性病症有效的剂量水平。在另一种实施方式中，本文描述的化合物表现出对于治疗神经退行性病症中的临床疗效必需的血浆水平或超过该血浆水平。在另一种实施方式中，本文描述的化合物表现出与每天两次(b.i.d)给药一致的药代动力学。在另一种实施方式中，本文描述的化合物表现出与每天一次(q.d.)给药一致的药代动力学。本文中应理解，每天两次与每天一次给药两者都可能是在改善患者依从性方面的重要特征，导致总体提高的临床有效性。在另一种实施方式中，本文描述的化合物在胃和血液中代谢稳定。在另一种实施方式中，本文描述的化合物在体内和体外都表现出与治疗神经退行性病症一致的心血管安全性谱。在另一种实施方式中，本文描述的化合物表现出体内呼吸系统安全性。

[0176] 在另一种实施方式中，本文描述的化合物及包含它们的药物组合物和药物表现出

高血浆水平和高脑水平，包括口服给药的情况。在另一种实施方式中，本文描述的化合物及包含它们的药物组合物和药物能够穿过血脑屏障(BBB)，包括口服给药的情况。在另一种实施方式中，本文描述的化合物及包含它们的药物组合物和药物表现出高的CNS生物利用度和高亲和力，而没有显著或竞争性结合至其它预定GPCR或其他预定受体，所述其他预定受体包括但不限于神经递质相关受体、类固醇受体、离子通道、第二信使受体、前列腺素受体、生长因子和激素受体、其他脑和胃肠道肽受体、其他酶等。在一方面，本文描述的化合物及包含它们的药物组合物和药物在100nM时对包括35个GPCR的64个受体的标准分布板(standard panel)(Novascreen分布板)没有活性或基本上没有活性，所述受体包括神经递质相关受体、类固醇受体、离子通道、第二信使受体、前列腺素受体、生长因子受体、激素受体、脑/肠肽(不包括血管加压素1)和酶。

[0177] 在另一种实施方式中，本文描述的化合物及包含它们的药物组合物和药物具有情境依赖的特定行为作用(例如，参见Ferris和Potegal Physiology and Behavior，44:235-239(1988))。例如，在另一种实施方式中，本文描述的化合物及包含它们的药物组合物和药物在调节神经精神病症中有效，但是对性行为作用小或没有作用。

[0178] 在前述每个条款和本文描述的每个实施方式中，要理解的是，通式不仅包括和代表化合物的所有药学上可接受的盐，而且还包括化合物通式的任何和所有水合物和/或溶剂化物。要理解的是某些官能团如羟基、氨基等基团与水和/或各种溶剂以化合物的各种物理形式形成络合物和/或配位化合物。因此，要将上述通式理解为对这样的水合物和/或溶剂化物(包括药学上可接受的溶剂化物)的描述。

[0179] 在本文描述的每个条款和实施方式中，还要理解的是通式包括并代表每种可能的异构体，如立体异构体和几何异构体，二者呈单独及任何和所有可能的混合物形式。在前述和下面的每个实施方式中，要理解的是通式包括和代表化合物的任何和所有结晶形式，部分结晶形式和非结晶和/或非晶态形式。

[0180] 如本文所使用的，术语“溶剂化物”是指本文描述的与溶剂分子复合的化合物。要理解的是，本文描述的化合可以通过简单地将化合物与溶剂混合或通过将化合物溶解于溶剂中与溶剂形成这样的复合物。要理解的是，在要将该化合物用作药物的情况下，这样的溶剂是药学上可接受的溶剂。还应理解的是，在要将化合物用作药物的情况下，形成溶剂化物的溶剂的相对量应少于针对这样的药物使用建立的指导量(guidelines)，如少于国际协调会议(International-Conference on Harmonization，ICH)指导量。要理解的是，溶剂化物可通过蒸发、沉淀和/或结晶与过量的溶剂分离。在某些实施方式中，溶剂化物是非晶态的，而在另外的实施方式中，溶剂化物是结晶的。

[0181] 本文描述的化合物可以包含一个或多个手性中心，或可以另外能够作为多个立体异构体存在。要理解的是，在一种实施方式中，本文描述的发明不限于任何特定的立体化学要求，并且化合物以及包括其的组合物、方法、用途和药物可以是光学纯的或可以可以是各种立体异构混合物中的任何一种，各种立体异构混合物包括对映异构体的外消旋和其它混合物、非对映异构体的其它混合物等。还要理解的是，这样的立体异构体的混合物可在一个或多个手性中心处包括单一立体化学构型，而在一个或多个其它手性中心处包括立体化学构型的混合物。

[0182] 同样地，本文描述的化合物可以包括几何中心，如顺式、反式、E型和Z型双键。要理

解的是，在另一种实施方式中，本文描述的发明不限于任何特定的几何异构体要求，并且化合物及包含其的组合物、方法、用途和药物可以是纯的，或可以是各种几何异构体混合物中的任何一种。还要理解的是，这样的几何异构体的混合物可在一个或多个双键处包括单一立体化学构型，而在一个或多个其它双键处包括几何结构的混合物。

[0183] 如本文所使用的，术语“烷基”包括任选为支链的碳原子链。如本文所使用的，术语“烯基”和“炔基”各包括任选为支链的碳原子链，并分别包括至少一个双键或三键。要理解的是，炔基也可以包括一个或多个双键。要进一步理解的是，在某些实施方式中，烷基有利地具有有限的长度，包括C_1-C_{24}、C_1-C_{12}、C_1-C_8、C_1-C_6和C_1-C_4以及C_2-C_{24}、C_2-C_{12}、C_2-C_8、C_2-C_6和C_2-C_4等。举例来说，这样的长度有特定限制的烷基(包括C_1-C_8、C_1-C_6和C_1-C_4以及C_2-C_8、C_2-C_6和C_2-C_4等)可以称为低级烷基。要进一步理解的是，在某些实施方式中，烯基和/或炔基可各自有利地具有有限的长度，包括C_2-C_{24}、C_2-C_{12}、C_2-C_8、C_2-C_6和C_2-C_4以及C_3-C_{24}、C_3-C_{12}、C_3-C_8、C_3-C_6和C_3-C_4等。举例来说，这样的长度有特定限制的烯基和/或炔基(包括C_2-C_8、C_2-C_6和C_2-C_4以及C_3-C_8、C_3-C_6和C_3-C_4等)可以称为低级烯基和/或炔基。本文理解的是，较短的烷基、烯基和/或炔基可给化合物增加较少亲油性，因此将具有不同的药代动力学特征。在本文描述的本发明的实施方式中，要理解的是，在各情况下，烷基的列举是指本文所定义的烷基，以及任选地低级烷基。在本文描述的本发明的实施方式中，要理解的是，在各情况下，烯基的列举是指本文所定义的烯基，以及任选地低级烯基。在本文描述的本发明的实施方式中，要理解的是，在各情况下，炔基的列举是指本文所定义的炔基，以及任选地低级炔基。示例性的烷基、烯基和炔基为但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等，包含一个或多个双键和/或三键的相应基团，或其组合。

[0184] 如本文所使用的，术语“亚烷基”包括任选为支链的碳原子的二价链。如本文所使用的，术语“亚烯基(alkenylene)”和“亚炔基(alkynylene)”包括任选为支链的碳原子的二价链，且分别包括至少一个双键或三键。要理解的是，亚炔基也可包括一个或多个双键。要进一步理解的是，在某些实施方式中，亚烷基有利地具有有限的长度，包括C_1-C_{24}、C_1-C_{12}、C_1-C_8、C_1-C_6和C_1-C_4以及C_2-C_{24}、C_2-C_{12}、C_2-C_8、C_2-C_6和C_2-C_4等。举例来说，这样的长度有特定限制的亚烷基(包括C_1-C_8、C_1-C_6和C_1-C_4以及C_2-C_8、C_2-C_6和C_2-C_4等)可以称为低级亚烷基。要进一步理解的是，在某些实施方式中，亚烯基和/或亚炔基各自有利地具有有限的长度，包括C_2-C_{24}、C_2-C_{12}、C_2-C_8、C_2-C_6和C_2-C_4以及C_3-C_{24}、C_3-C_{12}、C_3-C_8、C_3-C_6和C_3-C_4等。举例来说，这样的长度有特定限制的亚烯基和/或亚炔基(包括C_2-C_8、C_2-C_6和C_2-C_4以及C_3-C_8、C_3-C_6和C_3-C_4等)可以称为低级烯基和/或炔基。本文理解的是，较短的亚烷基、亚烯基和/或亚炔基可给化合物增加较少亲油性，因此将具有不同的药代动力学特征。在本文描述的本发明的实施方式中，要理解的是，在各情况下，亚烷基、亚烯基和亚炔基的列举是指本文所定义的亚烷基、亚烯基和亚炔基，以及任选地低级亚烷基、亚烯基和亚炔基。示例性的烷基为但不限于亚甲基、1,2-亚乙基、正亚丙基、异亚丙基、正亚丁基、异亚丁基、叔亚丁基、亚戊基、1,2-亚戊基、1,3-亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基等。

[0185] 如本文所使用的，术语“环烷基”包括任选为支链的碳原子链，其中至少部分链为环状。要理解的是，环烷基烷基是环烷基的子集。要理解的是，环烷基可以为多环的。示例性的环烷基包括但不限于环丙基、环戊基、环己基、2-甲基环丙基、环戊基乙-2-基、金刚烷基

等。如本文所使用的，术语“环烯基”包括任选为支链且包括至少一个双键的碳原子链，其中至少部分链为环状的。要理解的是，一个或多个双键可以在环烯基的环状部分和/或环烯基的非环状部分。要理解的是，环烯基烷基和环烷基烯基各自均是环烯基的子集。要理解的是，环烷基可以为多环的。示例性的环烯基包括但不限于环戊烯基、环己基乙烯-2-基、环庚烯基丙烯基等。要进一步理解的是，形成环烷基和/或环烯基的链有利地具有有限的长度，包括C_3-C_{24}、C_3-C_{12}、C_3-C_8、C_3-C_6和C_5-C_6。本文理解的是，分别形成环烷基和/或环烯基的较短的烷基和/或烯基链可给化合物增加较少亲油性，因此将具有不同的药代动力学特征。

[0186] 如本文所使用的，术语“杂烷基”包括同时包含碳和至少一个杂原子并任选为支链的原子链。示例性杂原子包括氮、氧和硫。在某些变型中，示例性的杂原子还包括磷和硒。如本文所使用的，术语“环杂烷基”(包括杂环基和杂环)包括同时包含碳和至少一个杂原子的原子链(如杂烷基)，并且任选为支链，其中至少部分链为环状的。示例性的杂原子包括氮、氧和硫。在某些变型中，示例性的杂原子还包括磷和硒。示例性的环杂烷基包括但不限于四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、奎宁环基等。

[0187] 如本文所使用的，术语“芳基”包括单环和多环的芳香碳环基，其中的每个可任选被取代。本文描述的示例性芳香碳环基包括但不限于苯基、萘基等。如本文所使用的，术语“杂芳基”包括芳香杂环基团，其中的每个可任选被取代。示例性的芳香杂环基团包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基(thiadiazolyl)、三唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基等。

[0188] 如本文所使用的，术语“氨基”包括基团NH_2、烷基氨基和二烷基氨基，其中二烷基氨基中的两个烷基可以相同或不同，即烷基烷基氨基。举例来说，氨基包括甲氨基、乙氨基、二甲氨基、甲基乙氨基等。另外，要理解的是，当氨基修饰另一术语或由另一术语修饰时，如氨基烷基或酰氨基，其中包括术语氨基的上述变型。举例来说，氨基烷基包括H_2N-烷基、甲氨基烷基、乙氨基烷基、二甲氨基烷基、甲基乙氨基烷基等。举例来说，酰氨基包括酰基甲基氨基、酰基乙基氨基等。

[0189] 如本文所使用的，术语“氨基及其衍生物”包括本文所述的氨基，和烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、杂烷基氨基、杂烯基氨基、杂炔基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、环杂烷基氨基、环杂烯基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、芳基烯基氨基、芳基炔基氨基、杂芳基氨基、杂芳基烷基氨基、杂芳基烯基氨基、杂芳基炔基氨基、酰氨基等，其中的每个任选被取代。术语“氨基衍生物”还包括脲、氨基甲酸酯等。

[0190] 如本文所使用的，术语“羟基及其衍生物”包括OH和烷氧基、烯氧基、炔氧基、杂烷氧基、杂烯氧基、杂炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、环杂烷氧基、环杂烯氧基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基烯氧基、芳基炔氧基、杂芳氧基、杂芳基烷氧基、杂芳基烯氧基、杂芳基炔氧基、酰氧基等，其中的每个任选被取代。术语“羟基衍生物”还包括氨基甲酸酯等。

[0191] 如本文所使用的，术语“硫基及其衍生物”包括SH和烷硫基、烯基硫基、炔基硫基、杂烷硫基、杂烯基硫基、杂炔基硫基、环烷硫基、环烯基硫基、环杂烷基硫基、环杂烯基硫基、芳硫基、芳烷基硫基、芳基烯基硫基、芳基炔基硫基、杂芳基硫基、杂芳基烷基硫基、杂芳基烯基硫基、杂芳基炔基硫基、酰基硫基等，其中的每个任选被取代。术语“硫基衍生物”还包括硫代氨基甲酸酯等。

[0192] 如本文所使用的，术语“酰基”包括甲酰基和烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、杂烷基羰基、杂烯基羰基、杂炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、环杂烷基羰基、环杂烯基羰基、芳基羰基、芳基烷基羰基、芳基烯基羰基、芳基炔基羰基、杂芳基羰基、杂芳基烷基羰基、杂芳基烯基羰基、杂芳基炔基羰基、酰基羰基等，其中的每个任选被取代。

[0193] 如本文所使用的，术语“羰基及其衍生物”包括基团C(O)、C(S)、C(NH)及其取代的氨基衍生物。

[0194] 如本文所使用的，术语“羧酸及其衍生物”包括基团CO_2H及其盐，以及其酯和酰胺，和CN。

[0195] 如本文所使用的，术语“亚磺酸或其衍生物”包括基团CO_2H及其盐、以及其酯和酰胺。

[0196] 如本文所使用的，术语“磺酸或其衍生物”包括SO_3H及其盐，以及其酯和酰胺。

[0197] 如本文所使用的，术语“磺酰基”包括烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、杂烷基磺酰基、杂烯基磺酰基、杂炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基磺酰基、环杂烷基磺酰基、环杂烯基磺酰基、芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、芳基烯基磺酰基、芳基炔基磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基烷基磺酰基、杂芳基烯基磺酰基、杂芳基炔基磺酰基、酰基磺酰基等，其中的每个任选被取代。

[0198] 如本文所使用的，术语“羟氨基及其衍生物”包括NHOH和烷氧基NH、烯氧基NH、炔氧基NH、杂烷氧基NH、杂烯氧基NH、杂炔氧基NH、环烷氧基NH、环烯氧基NH、环杂烷氧基NH、环杂烯氧基NH、芳氧基NH、芳基烷氧基NH、芳基烯氧基NH、芳基炔氧基NH、杂芳氧基NH、杂芳基烷氧基NH、杂芳基烯氧基NH、杂芳基炔氧基NH、酰氧基等，其中的每个任选被取代。

[0199] 如本文所使用的，术语“肼基及其衍生物”包括烷基NHNH、烯基NHNH、炔基NHNH、杂烷基NHNH、杂烯基NHNH、杂炔基NHNH、环烷基NHNH、环烯基NHNH、环杂烷基NHNH、环杂烯基NHNH、芳基NHNH、芳烷基NHNH、芳基烯基NHNH、芳基炔基NHNH、杂芳基NHNH、杂芳基烷基NHNH、杂芳基烯基NHNH、杂芳基炔基NHNH、酰基NHNH等，其中的每个任选被取代。

[0200] 本文使用的术语“任选取代的”包括用其它官能团替换任选被取代的基团上的氢原子。这样的其它官能团举例包括但不限于氨基、羟基、卤素、硫醇、烷基、卤代烷基、杂烷基、芳基、芳烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基、硝基、磺酸及其衍生物、羧酸及其衍生物等。举例来说，氨基、羟基、硫醇、烷基、卤代烷基、杂烷基、芳基、芳烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基和/或磺酸中的任一个任选被取代。

[0201] 如本文所使用的，术语“任选取代的芳基”和“任选取代的杂芳基”包括用其它官能团替换任选被取代的芳基或杂芳基上的氢原子。这样的其它官能团举例包括但不限于氨基、羟基、卤素、硫基、烷基、卤代烷基、杂烷基、芳基、芳烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基、硝基、磺酸及其衍生物、羧酸及其衍生物等。举例来说，氨基、羟基、硫基、烷基、卤代烷基、杂烷基、芳基、芳烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基和/或磺酸中的任一个任选被取代。

[0202] 示例性取代基包括但不限于基团$-(CH_2)_xZ^X$，其中，x为0-6的整数，Z^X选自卤素、羟基、烷酰氧基(包括C_1-C_6烷酰氧基)、任选取代的芳酰氧基、烷基(包括C_1-C_6烷基)、烷氧基(包括C_1-C_6烷氧基)、环烷基(包括C_3-C_8环烷基)、环烷氧基(包括C_3-C_8环烷氧基)、烯基(包括C_2-C_6烯基)、炔基(包括C_2-C_6炔基)、卤代烷基(包括C_1-C_6卤代烷基)、卤代烷氧基(包括C_1-C_6

卤代烷氧基)、卤代环烷基(包括C_3-C_8卤代环烷基)、卤代环烷氧基(包括C_3-C_8卤代环烷氧基)、氨基、C_1-C_6烷基氨基、(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)氨基、烷基羰基氨基、N-(C_1-C_6烷基)烷基羰基氨基、氨基烷基、C_1-C_6烷基氨基烷基、(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、N-(C_1-C_6烷基)烷基羰基氨基烷基、氰基和硝基;或者,Z^X选自-CO_2R^4和-$CONR^5R^6$,其中,R^4、R^5和R^6在每次出现时各自独立地选自氢、C_1-C_6烷基、芳基-C_1-C_6烷基和杂芳基-C_1-C_6烷基。

[0203] 本文使用的术语"前药"通常是指施用于生物体系统时由于一种或多种自发化学反应、酶催化化学反应和/或代谢化学反应或其组合生成生物活性化合物的任何化合物。在体内,前药通常通过酶(如酯酶、酰胺酶、磷酸酶等)作用于体内简单的生物化学或其它过程以释放或再生更具药理活性的药物。该活化可以通过内源宿主酶或在前药施用之前、之后或期间施用于宿主的非内源酶的作用发生。另外前药用途的细节记载在美国专利申请号5,626,165中。理解的是,一旦实现目标如靶向递送、安全性、稳定性等,前药就有利地转化成原药,接着随后快速消除形成前药的基团的释放的剩余物。

[0204] 前药可以通过使体内最终裂解的基团连接到本文描述的化合物上存在的一个或多个官能团(如-OH-、-SH、-CO_2H、-NR_2)上由该化合物制备。示例性前药包括但不限于:羧酸酯,其中基团为烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基氧基烷基;以及羟基的酯;硫醇和胺,其中连接的基团为酰基、烷氧基羰基、氨基羰基、磷酸酯基或硫酸酯基。示例性的酯也称为活性酯,包括但不限于1-茚满基、N-氧琥珀酰亚胺;酰氧基烷基,如乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基、β-乙酰氧基乙基、β-新戊酰氧基乙基、1-(环己基羰基氧基)丙-1-基、(1-氨基乙基)羰基氧基甲基等;烷氧基羰基氧基烷基,例如乙氧基羰基氧基甲基、α-乙氧基羰基氧基乙基、β-乙氧基羰基氧基乙基等;二烷基氨基烷基,包括二低级烷基氨基烷基,如二甲基氨基甲基、二甲基氨基乙基、二乙氨基甲基、二乙氨基乙基等;2-(烷氧基羰基)-2-烯基,如2-(异丁氧基羰基)戊-2-烯基、2-(乙氧基羰基)丁-2烯基等;以及内酯基团,如2-苯并[c]呋喃酮基、二甲氧基2-苯并[c]呋喃酮基等。

[0205] 另外的示例性前药含有化学部分,如用于增加本文描述的化合的溶解性和/或稳定性的酰胺或磷基团。氨基的另外的示例性前药包括但不限于(C_3-C_{20})烷酰基;卤素-(C_3-C_{20})烷酰基;(C_3-C_{20})烯酰基;(C_4-C_7)环烷酰基;(C_3-C_6)-环烷基(C_2-C_{16})烷酰基;任选取代的芳酰基,如未被取代的芳酰基或被1-3个取代基取代的芳酰基,所述取代基选自由卤素、氰基、三氟甲烷磺酰氧基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基组成的组,这些取代基中的每个任选进一步被1-3个卤素原子中的一个或多个取代;任选取代的芳基(C_2-C_{16})烷酰基以及任选取代的杂芳基(C_2-C_{16})烷酰基,如未取代或被1-3个取代基取代的芳基或杂芳基,所述取代基选自由卤素、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基组成的组,这些取代基中的每个任选进一步被1-3个卤素原子取代;以及在杂芳基部分具有1-3个选自O、S和N的杂原子且在烷酰基部分具有2-10个碳原子的任选取代的杂芳基烷酰基,如未取代或被1-3个取代基取代的杂芳基,所述取代基选自由卤素、氰基、三氟甲烷磺酰氧基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基组成的组,这些取代基中的每个任选进一步被1-3个卤素原子取代。举例说明的基团是示例性的而非穷举,可以通过常规方法制备。

[0206] 理解的是,前药本身可能不具有显著的生物活性,但是相反在体内施用后经过一个或多个自发化学反应、酶催化的化学反应和/或代谢化学反应,或其组合生成本文描述的

具有生物活性的化合物或为生物活性化合物的前体的化合物。然而，理解的是，在某些情况下，前药是生物活性的。还理解的是，前药常常可用于通过改善口服生物利用度、药代动力学半衰期等来提高药物疗效或安全性。前药也指包括以下基团的本文描述的化合物的衍生物，该基团简单掩蔽不希望的药物性质或改善药物递送。例如，本文描述的一种或多种化合物可以表现出不希望的性质，该不希望的性质被有利地阻断或最小化，可在临床药物应用中变成药理学、制药学或药代动力学的障碍，如口服药物吸收低、位点特异性缺乏、化学不稳定、毒性以及患者接受性差(味道差、味臭、注射部位疼痛等)等。本文理解的是，前药或其它使用可逆衍生物的策略在优化药物的临床应用中可能是有用的。

[0207] 如本文所使用的，术语“离去基团”是指在其连接的原子上产生亲电部位从而可以增加该原子上的亲电部位的亲电性的反应性官能团。示例性的离去基团包括但不限于卤素、任选取代的酚、酰氧基、磺酰氧基等。要理解的是，这样的离去基团可以位于烷基、酰基等上。这样的离去基团在本文中也可以称为活化基团，如当离去基团在酰基上时。另外，常规肽、酰胺和酯偶接剂(例如但不限于PyBop、BOP-Cl、BOP、五氟苯酚、氯甲酸异丁酯等)形成在羰基上包括本文所定义的离去基团的各种中间体。

[0208] 要理解的是，在本文公开的每种情况下，针对任何变量的整数范围的列举描述了列举的范围，该范围内的每个个体成员以及该变量的每个可能的子范围。例如，n为0-8的整数的列举描述该范围：0、1、2、3、4、5、6、7和8的个体和可选值，如n为0，或n为1，或n为2等。另外，n为0-8的整数的列举还描述了各个和全部子范围，其中的每个可以成为另外的实施方式的基础，例如n为1-8、1-7、1-6、2-8、2-7、1-3、2-4等的整数。

[0209] 如本文所使用的，在指化学反应时，术语“处理”、“接触”或“反应”通常是指在适当的条件下加入或混合两种或更多种试剂使化学转变或化学反应发生，和/或生成指定的和/或希望的产物。要理解的是，生成指定的和/或希望的产物的反应可能不一定直接由初始添加的两种试剂的组合产生。换言之，混合物中可能存在生成的一种或多种中间体，最终导致形成指定的和/或希望的产物。

[0210] 如本文所使用的，术语“组合物”通常是指包含规定量的规定成分的任何产品以及由规定量的规定成分的组合直接或间接产生的任何产品。要理解的是，本文描述的组合物可以由本文描述的分离的化合物制备，或由本文描述的化合物的盐、溶液、水合物、溶剂化物及其它形式制备。还要理解的是，组合物可以由本文描述的化合物的各种非晶态、无非晶态、部分结晶、结晶和/或其他形态学形式制备。还要理解的是，组合物可以由本文描述的化合物的各种水合物和/或溶剂化物制备。因此，列举本文描述的化合物的这样的药物组合物要理解为包括本文描述的化合物的各种形态学形式和/或溶剂化物或水合物形式中的每一种或任意组合。另外，要理解的是，组合物可以由本文描述的化合物的各种共晶制备。

[0211] 举例来说，组合物可以包含一种或多种载体、稀释剂和/或赋形剂。本文描述的化合物或包含其的组合物可以以适合本文描述的方法的任何常规剂型以治疗有效量来配制。本文描述的化合物或含有其的组合物(包括这样的制剂)可以利用已知方法通过本文描述的方法的大量常规途径并以各种各样的剂量形式来施用(通常参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,(21^{st}ed.,2005))。

[0212] 本文使用的术语“治疗有效量”是指在组织系统、动物或人类中引起研究人员、兽医、医生或其它临床医师正寻求的生物或药物响应(包括减轻被治疗的疾病或病症的症状)

的活性化合物或药剂的量。在一方面，治疗有效量为在适用于任何医学治疗的合理的受益/风险比下可以治疗或减轻疾病或疾病的症状的量。然而，要理解的是，本文描述的化合物和组合物的每日总用量可以由主治医师在合理的医学判断范围内决定。针对任何特定患者的特定的治疗有效剂量水平将取决于各种因素，包括所治疗的病症以及病症的严重度；使用的具体的化合物的活性；使用的具体的组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药时间、给药途径以及所使用的具体化合物的排泄速率；治疗持续的时间；与所使用的具体化合物组合使用或同时使用的药物；以及具有普通技术的研究人员、兽医、医生或其他临床医师公知的类似因素。

[0213] 还理解的是，无论是指单一疗法还是组合疗法，治疗有效量有利地参照在施用本文所述的一种或多种化合物期间可能出现的任何毒性或其他不希望的副作用来选择。此外，要理解的是，本文描述的共同疗法可允许施用较低剂量的具有这样的毒性或其他不希望的副作用的化合物，其中所述较低剂量低于毒性阈值或在治疗窗口中低于在没有共同疗法的情况下原本施用的剂量。

[0214] 除了本文描述的示例性剂量和给药方案外，要理解的是，本文描述的化合物中的任意一种或混合物的有效量可由参与的诊断医生或主治医师通过使用已知的技术和/或通过观察在类似情况下得到的结果容易地确定。在确定有效量或剂量时，参与的诊断医生或主治医师考虑许多因素，包括但不限于哺乳动物(包括人类)的种类，其体型、年龄和一般健康状况、所涉及到的具体的疾病或病症、疾病或病症的程度或涉及情况或严重度、个体患者的响应、施用的具体化合物、给药方式、施用的制剂的生物可利用度特点、所选择的给药方案、伴随药物的使用以及其它相关情况。

[0215] 要求保护的组合的各化合物的剂量取决于若干因素，包括：给药方法、待治疗的病症、病症的严重度、是治疗还是预防病症，以及待治疗的人的年龄、体重和健康状况。另外，有关具体患者的药物基因组学(基因型对药代动力学、药效动力学或治疗的疗效谱的影响)信息可能会影响使用的剂量。

[0216] 要理解的是，在本文描述的方法中，共同给药的单个组分，或组合可以通过任何合适的手段同期、同时、按顺序、分开或以单一药物制剂来施用。在共同施用的化合物或组合物以分开的剂型施用时，各化合物每天施用的剂型的数量可以相同或不同。化合物或组合物可以通过相同的或不同的给药途径来施用。化合物或组合物可以根据同时或交替方案在治疗过程期间同时或不同时以分开的形式并存地或单一形式施用。

[0217] 本文使用的术语“施用”包括将本文所述的化合物和组合物引入到宿主动物的所有手段，包括但不限于口服(po)、静脉内(iv)、肌内(im)、皮下(sc)、真皮、吸入、经颊、经眼、舌下、阴道、直肠等。本文描述的化合物和组合物可以单位剂型和/或包含常规无毒的药学上可接受的载体、佐剂和/或溶媒的制剂来施用。

[0218] 在制备本文描述的化合物的药物组合物时，呈本文描述的各种形式中任意一种形式的治疗有效量的一种或多种化合物可与一种或多种赋形剂混合，通过一种过多种赋形剂稀释，或封装于能够以胶囊、小袋、纸或其他容器形式的载体中。赋形剂可以用作稀释剂，并可以是固体、半固体或液体物质，用作活性成分的溶媒、载体或介质。因此，配制组合物可以呈以下形式：片剂、丸剂、粉剂、锭剂、袋剂(sachets)、扁囊剂、酏剂、悬液、乳液、溶液、糖浆剂、气溶胶(为固体或位于液体介质中)、软膏、软硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射液及无菌包装

粉。根据所选择的剂量和剂型，组合物可以包含约0.1％～约99.9％之间的任何量的活性成分。

[0219] 本文使用的术语“拮抗剂”是指完全或部分拮抗剂。尽管具有任何固有活性的部分拮抗剂可能是有用的，但是部分拮抗剂例证性地显示至少约50％的拮抗作用，或至少约80％的拮抗作用。该术语还包括是一种或多种血管加压素受体的完全拮抗剂的化合物。要理解的是，本文描述的示例性方法要求治疗有效量的血管加压素受体拮抗剂；因此，对一种或多种血管加压素受体表现出部分拮抗的化合物可以以较高的剂量施用，以表现出充分的拮抗活性，从而抑制血管加压素或血管加压素激动剂的作用。

[0220] 本文描述的化合物、组合物和方法利用一种或多种本文描述的化合物治疗或减轻神经退行性疾病的一种或多种影响的有效用途可以基于疾病的动物模型，例如鼠、犬、猪和非人灵长类动物模型。例如，理解的是，人的神经退行性疾病可以表征为功能的丧失和/或症状的发展，其中的每种可以在动物如小鼠以及其它替代测试动物中引起。特别地，本文描述的小鼠模型可用于评价本文描述的治疗方法和药物组合物，以确定本文描述的治疗有效量。

[0221] 本文所引用的所有公开物都通过引用并入本文。

[0222] 下面的实施例进一步举例说明本发明的具体实施方式，然而，下面的示例性的实施例不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0223] 实施例

[0224] 方法实施例

[0225] 实施例：人血管加压素V_{1a}受体结合测定。在CHO细胞中表达人V1a受体的细胞系(下文称为hV_{1a}细胞系)从Michael Brownstein博士，NIMH，Bethesda，MD，USA获得。Thibonnier等(Journal of Biological-Chemistry，269，3304-3310(1994))描述了hV_{1a}-cDNA序列，并且表达方法与Morel等(1992)描述的相同。hV_{1a}细胞系在含有10％胎牛血清和250μg/ml G418(Gibco，Grand Island，NY，USA)的α-MEM中生长。对于竞争性结合测定，将hV_{1a}细胞从汇合烧瓶以1:10的稀释度平铺于6-孔培养板中，培养物种保持至少2天。然后除去培养基，用2ml的结合缓冲液(25mM Hepes，0.25％ BSA，1×DMEM，PH＝7.0)清洗细胞。向每个孔中，添加990μl含有1nM 3H-AVP的结合缓冲液，随后加入10μl溶解于DMSO中的系列稀释的实施例化合物。所有温育都是一式三份，剂量抑制曲线由完全结合(DMSO)与包含IC_{50}的5种浓度(0.1、1.0、10、100和1000nM)的测试试剂组成。100nM冷的AVP(Sigma)用于评估非特异性结合。将细胞在37℃下温育45分钟，移出分析混合物，用PBS(pH＝7.4)清洗各孔3次。每孔添加1ml 2％的SDS，让板静置30分钟。将孔中的所有内含物转移到闪烁小瓶中。各孔用0.5ml PBS冲洗，然后将PBS加入相应的小瓶。再向每个小瓶添加3ml闪烁液(Ecoscint，National Diagnostics，Atlanta，Georgia)。用液体闪烁计数器(Beckman LS3801)对样品计数。IC_{50}值通过Prism Curve拟合软件计算。

[0226] 溶解于DMSO中的前述实施例中例举的所有链烷二酸酯和链烷二酰胺在本测定测试。结合曲线根据Thibonnier等(1994)描述的方法产生。向hV_{1a}细胞培养物中添加[^{3}H]-AVP，接着对各测试化合物进行10倍稀释。所有活性化合物显示剂量依赖性竞争结合曲线，IC_{50}和K_i值具有表示与表达人V_{1a}受体(hV1a细胞系)的CHO细胞中的V_{1a}受体的高亲和性结合的特性。例如，实施例225示出了有IC_{50}(1.86-2.13nM)和K_i(1.14-1.30nM)值的剂量依赖性

竞争结合曲线。

[0227] 下表示出了针对示例性化合物的结合亲和性(IC_{50})和抑制常数(K_i)。

[0228]

实施例	V_{1a}结合亲和性 IC_{50} (nM)	V_{1a} K_i (nM)
18	35	-
19	35	-
20	35	-
35	1.9	1.17
37	5.5	3.39
38	< 25	85
39	23	13.3
40	11	6.5
41	< 20	18.2
42	< 20	26.4
42A	1.77	1.17
44	3.1	1.89
47	~ 50	-
59	< 100	-
63	1.84	1.13
66	~ 50	-
77	< 100	-
78	< 100	-
81	< 100	-
82	< 50	5.12
85	5.87	3.6
86A	9.79	6
87	15	-
88	2.4	1.45
91	3.24	1.99
95	1.76	1.08
96	4.35	2.66
100	< 100	-
101	~ 100	-
102	< 100	-
103	0.81	0.49
104	1.85	1.13
106	~ 100	-
107	< 50	-
108	~ 100	-
109	~ 100	-
110	0.49	0.27
111	1.31	0.82
112	1.34	0.8

实施例	V_{1a}结合亲和性 IC_{50} (nM)	V_{1a} K_i (nM)
215	0.61	0.38
216	1.83	1.12
217	3.17	1.94
218	7.7	4.7
219	0.63	0.39
220	5.3	3.26
221	5.1	3.1
221A	2.71	1.66
221B	0.59	0.36
221C	3	1.84
221D	2.41	1.48
221E	20.2	12.4
221F	1.7	1.04
221G	1.5	0.93
221H	4	2.5
221I	12	7.4
221K	~ 5	-
221O	8.4	5.1
221P	1.7	1.1
221Q	18.1	11.1
221R	5.13	3.14
221S	5.03	3.08
221X	11.6	7.2
221Y	7.6	4.7
221AB	< 10	-
221AC	< 10	-
221AD	~ 50	-
221AE	~ 50	-
221AI	~ 50	-
221AL	~ 100	-
221AM	-	2.7
221AP	-	3.8
221AO	~ 100	-
221AQ	~ 50	-
221AS	~ 20	-
221AX	83	51
221AY	~ 30	-
221BD	2.7	1.66
221BI	56	35

[0229]

实施例	V_{1a} 结合亲和性 IC_{50} (nM)	V_{1a} K_i (nM)
120	0.75	0.46
120A	16.2	9.9
120B	2.93	1.79
120E	3.2	1.95
120H	2.75	1.68
132D	6.3	3.9
132F	4.8	3
133	2.43	1.49
134A	12.9	7.9
134B	44.8	27.5
134C	9.1	5.58
134G	6	3.7
134J	5.29	3.25
135	~ 50	-
136	11	33
137	17	10.5
138	21	13
139	9.5	5.84
172	4.5	2.78
173	< 100	-
174	1.46	0.89
175	4.56	2.79
176	0.61	0.38
177	0.67	0.41
178	< 50	-
179	0.81	0.51
180	0.33	0.2
181	< 50	-
182	1.52	0.93
183	< 10	-
184	< 10	-
185	1.27	0.82
186	< 10	-

实施例	V_{1a} 结合亲和性 IC_{50} (nM)	V_{1a} K_i (nM)
222	1.83	1.13
224 (SRX246) (AVN246)	0.49	0.3
225 (SRX251) (AVN251)	1.08	0.66
225-HCl	-	1.36
225-MeI	4.8	3
226	0.49	0.3
227	11	6.71
228	13.6	8.35
229	1.53	0.94
230	7.07	4.33
230F	~ 100	-
230L	12.7	7.8
231	6.12	3.75
232	1.37	0.84
232D	2.04	1.25
232E (SRX296) (AVN296)	0.28	0.17
233 (SRX228) (AVN228)	0.56	0.34
233A	-	11.6
234	2.37	1.45
234A	8.6	5.25
235	37	23
236	1.68	1.03
236A	9	5.5
238	0.11	0.07
239	6.6	4
240	25	15.5
241	2.0	1.24
242	2.2	1.36
243	0.5	0.3
244	3.4	2.1
245	1.1	0.68
246	2.1	1.3
247	0.6	0.39

[0230]

实施例	V_{1a}结合亲和性 IC_{50} (nM)	V_{1a} K_i (nM)
187	1	0.66
188	7.26	4.45
189	1.7	1.04
190	0.88	0.54
191	2.92	1.79
192	< 10	-
193	1.17	0.72
194	< 100	-
195	< 50	-
196	< 100	-
198	~ 100	-
199	< 10	-
200	5.08	3.11
201	10.5	6.43
203	2.46	1.5
204	6	3.7
205	0.34	0.21
206	1.58	0.97
207	4.48	2.74
208	16.3	10
209	16	9.8
210	29.5	18.1
211	5.37	3.29
212	0.95	0.58
213	0.78	0.48
214	1.86	1.14

实施例	V_{1a}结合亲和性 IC_{50} (nM)	V_{1a} K_i (nM)
248	5.3	3.3
249	1.7	1
250	6.5	4
251	0.5	0.3
252	1.8	1.1
253	9.5	5.8
254	10	6.2
255	1.9	1.2
256	2.8	1.7
266 (SRX576) (AVN576)	1.8	1.1
559	0.12	0.073
594	-	19
597	6.2	3.8
599	1.2	0.73
600	14.4	8.8
601	1	0.62
606	0.53	0.32
617	-	0.69
623	-	0.85
626	-	0.27
670	-	3.1
672	-	1.1
677	-	3
682	-	0.9
778	-	0.63

[0231] 实施例:表达人血管加压素V_{1b}受体的细胞。将人血管加压素受体1b(hV1b)cDNA(参见Lolait等,“大鼠V1b血管加压素受体基因的垂体外表达(Extrapituitary expression of the rat V1b vasopressin receptor gene)”Proc.Natl.Acad.Sci.U S A.92:6783-7(1995);de Keyzer等,“人V3(V1b)垂体血管加压素受体的克隆与表征(Cloning and-Characterization of the human V3(V1b)pituitary vasopressin receptor)”FEBS Lett.356:215-20(1994);Sugimoto等,“编码人V1b加压素受体的cDNA的分子克隆与功能表达(Molecular-Cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V1b vasopressin receptor)”J.Biol.-Chem.269:27088-92(1994))插入哺乳动物细胞表达载体PCI-neo(Promega)的EcoR1位点。从转化的大肠杆菌克隆鉴定携带hV1b cDNA的重组质粒,并用于转染中国仓鼠卵巢细胞(CHO-K1,ATCC)。利用Fugene-6介导的转染技术(Boehringer Mannheim)将2μg的hV1b受体DNA引入到6-孔板上培养的10^5个CHO细胞中。转染后24小时,再在选择补充到培养基中的G-418(0.25mg/ml)的情况下培养细胞。三天后,进

行限制稀释以在96孔板上获得单一细胞克隆。在2周的生长时间后，单克隆扩增到两组12孔板中。当达到汇合时，测定一组孔中它们结合氚标记的精氨酸血管加压素(NEN)的能力。在筛选的60个克隆中最初鉴定出9个阳性克隆，并保留被证实具有最高AVP结合的克隆作为hV1b亲和性筛选用的永久细胞系。

[0232] 实施例：基于人或大鼠血管加压素V_{1b}细胞的受体结合测定。V_{1b}细胞系(表达人或大鼠V_{1b}受体的细胞)在75-Cm^2的烧瓶中，在补充有10％胎牛血清和250μg/ml G418(Gibco,Grand Island,NY)的α-MEM基质中生长。对于竞争性结合测定，按照制造商的方案，用无酶的PBS基细胞解离液(Specialty Media,Phillipursburg,NJ)解离hV1b细胞。以1个烧瓶对18个板的比(该比应根据汇合的程度进行调整)，将细胞平铺在12孔培养板中，并在培养物中保持2-3天。然后去除培养基，在室温下用2ml的结合缓冲液(25mM Hepes,0.25％BSA,1×DMEM,PH＝7.0)清洗细胞1次。向每个孔中添加990μl的含有1nM^{3}H-AVP的结合缓冲液，接着添加10μl系列稀释的测试化合物或冷的AVP，全部溶解于DMSO中。所有温育都是一式三份，剂量抑制曲线由完全结合(仅DMSO)与包含IC_{50}的5种浓度(0.1、1.0、10、100和1000nM)的测试试剂或冷的AVP组成。将细胞在37℃下在潮湿的温育箱中温育30分钟。然后移出测定混合物，用PBS(pH＝7.4)清洗各孔3次。清洗后，每孔添加1ml 2％的SDS，让板在室温下静置15分钟。轻轻拍打板以确保溶解的细胞被分离。将孔中的全部内含物转移到闪烁小瓶中。各孔再用0.5ml PBS冲洗，然后将PBS加入相应的小瓶。再向每个小瓶添加3ml闪烁液(Ecoscint,National Diagnostics,Atlanta,Georgia)。在液体闪烁计数器(Beckman LS3801)中对样品计数。IC_{50}值和Ki值通过Prism Curve拟合软件计算。在前面的表中示出的示例性化合物显示出大于100nM或大于1000nM的结合常数。在下表中示出了针对所选的实施例化合物的示例性的抑制数据(Ki,nM)。

[0233]

受体	实施例 224 (AVN246)	实施例 225 (AVN251)	实施例 266 (AVN576)
V1a	0.30	0.66	1.1
V1b	>1000	>1000	>100
V2	>1000	>1000	>1000

[0234] 实施例：磷脂酰肌醇转换(V_{1a})的抑制。血管加压素的生理作用通过特异性G-蛋白偶联受体介导。血管加压素V1a受体与G蛋白的G_q/G_{11}家族偶联，介导磷脂酰肌醇转换。本发明的化合物的激动剂或拮抗剂的特征可通过它们抑制血管加压素介导的磷脂酰肌醇转换的能力来确定，确定方法描述在以下段落中。示例性的化合物(实施例35、44、88、110和133)以本测定进行了测试，发现是血管加压素V_{1a}拮抗剂。

[0235] 实施例：血管加压素V_{1b}介导的磷脂酰肌醇转换的抑制，针对拮抗剂活性的功能测定。血管加压素的生理作用通过特异性G-蛋白偶联受体介导。血管加压素V_{1b}受体与G蛋白偶联，G蛋白与cAMP偶联。本文描述的化合物的激动剂或拮抗剂特征可以通过它们抑制血管加压素介导的磷脂酰肌醇转换的能力来确定，该确定利用常规方法，包括以下段落描述的方法。

[0236] 细胞培养和细胞的标记。在测定之前三天，将hV1a或hV1b细胞的接近汇合的培养物解离，并接种到6-孔组织培养板上，每个75-Cm^2的烧瓶接种约100个孔(相当于12:1分流比)。每个孔含有1mL的含有2μCi的[^{3}H]肌醇(American Radiolabeled-Chemicals,

St.Louis,MO,USA)的生长培养基。

[0237] 表达人或大鼠V_{1b}受体的细胞在含有10％胎牛血清和0.25mg/ml G418的α-改良的最小必需培养基中生长。在测定之前三天,将接近汇合的培养物解离,接种到6-孔组织培养板上,每个75cm^2的烧瓶接种约100个孔(相当于12:1分流比)。每个孔含有1mL的含有2μCi的[^{3}H]肌醇(American Radiolabeled-Chemicals,St.Louis,MO)的生长培养基。

[0238] 温育(V_{1a}和V_{1b})。除了基础和10nM AVP(二者均为n＝6)外,其余测定都是一式三份。AVP((精氨酸血管加压素),Peninsula Labs,Belmont,-CA,USA(#8103))溶解于0.1N的乙酸中。将测试试剂溶解于DMSO中,并用DMSO稀释200倍,得到最终测试浓度。将5μL在DMSO中的测试试剂和AVP(或相应量的DMSO)分别添加到含有1mL的测定缓冲液(Tyrode's平衡盐溶液,含有50mM葡萄糖、10mM LiCl、15mM HEPES pH 7.4、10μM磷酰二肽和100μM杆菌肽)的12×75mm的玻璃管中。温育的顺序是随机的。通过去除预标记的培养基、用1mL 0.9％的NaCl清洗单层一次,并将测定管中的内含物转移到相应孔中开始温育。将板在37℃下温育1小时。通过去除温育培养基并添加500μL冰冷的5％(w/v)三氯乙酸并让孔静置15分钟来终止温育。

[0239] [^{3}H]肌醇磷酸酯(V_{1a}和V_{1b})的测量。用0.3ml AG 1X-8 100-200甲酸酯形式的树脂填充BioRad Poly-Prep Econo-Columns。树脂与水按1:1混合,并向每个柱中添加0.6ml。然后用10ml水清洗柱。将闪烁小瓶(20ml)置于每个柱的下方。对于每个孔,将内含物转移到微型柱中,之后用0.5mL的蒸馏水清洗孔,将清洗孔的水也添加到微型柱中。然后,用5mL 5mM的肌醇清洗柱两次,以洗脱游离的肌醇。将等分试样(1ml)转移到20mL闪烁小瓶中,添加10ml Beckman Ready Protein Plus。在肌醇清洗完成后,将空的闪烁小瓶置于柱下方,三次添加含0.1N甲酸的1ml 0.5M甲酸铵洗脱[^{3}H]肌醇磷酸酯。优化洗脱条件以回收肌醇一、二、三磷酸酯,而不洗脱更多的代谢惰性的四、五和六-磷酸酯。向各样品中加入10mL的高盐容量的闪烁液,例如Tru-Count High Salt-Capacity或Packard Hionic-Fluor。如下检测肌醇脂质:向各孔中加入1mL 2％十二烷基硫酸钠(SDS),让各孔静置至少30min,将溶液转移到20mL闪烁小瓶中,然后向其中加入10mL Beckman Ready Protein Plus闪烁液。样品用Beckman LS 3801液体闪烁计数器计数10min。各孔的总肌醇掺入计算为游离肌醇、肌醇磷酸酯和肌醇脂质之和。

[0240] 数据分析(V_{1a}和V_{1b}):浓度抑制实验。AVP的浓度响应曲线以及测试试剂与10nM AVP的浓度抑制曲线通过非线性最小二乘方曲线拟合成4个参数的逻辑函数来分析。改变基础(basal)和最大肌醇磷酸酯、EC_{50}或IC_{50}以及Hill系数的参数实现最佳拟合。在标准偏差与放射性dpm成比例的假设下加权曲线拟合。每个试验都制作AVP的完全浓度响应曲线。基于相同试验中AVP的EC_{50},用Cheng-Prusoff方程将IC_{50}值转化为反映在信号传递分子IP3的生成中对AVP的拮抗活性的Ki值。肌醇磷酸酯用dpm/10^6dpm总肌醇掺入表示。

[0241] 数据分析(V_{1a}和V_{1b}):竞争性试验。对测试试剂的V_{1a}竞争性测试的试验由AVP在没有测试试剂以及存在两种或更多种浓度的测试试剂的情况下的浓度响应曲线组成。对测试试剂的V_{1b}竞争性测试的试验由AVP在没有测试试剂以及存在至少五种浓度的测试试剂情况下的浓度响应曲线组成。数据拟合到竞争性逻辑方程。

[0242] $$Y = B + \frac{M \times \{A / [E + (D / K)]\}^{Q}}{1 + \{A / [E + (D / K)]\}^{Q}}$$

[0243] 其中,Y为肌醇磷酸酯的dpm,B为基础肌醇磷酸酯浓度,M为肌醇磷酸酯浓度的最大增量,A为激动剂(AVP)的浓度,E为激动剂的EC_{50},D为拮抗剂(测试试剂)的浓度,K为拮抗剂的K_i,Q为协同性(Hill系数)。

[0244] 化合物实施例225以IC_{50}(2.68nM)和K_i(0.05nM)产生对AVP的作用的剂量依赖性抑制。这些值与实施例225的高亲和性结合以及其通过人V_{1a}受体对肌醇脂质合成的抑制一致。

[0245] 实施例:HD脑中AVPR1A的表达。惊人地发现了在HD脑中的AVPR1A表达相当于正常脑。高质量RNA(完整指数>7)由来自死后HD脑的大脑皮层样品制备,且利用标准方法与死后的正常脑进行年龄/性别匹配。按照制造商的流程,进行反转录(RT)(12个对照RNA,10个HD RNA),和进行实时定量PCR。以一式四份加载样品;包括无模板(阴性)和无RT对照。V1amRNA的表达水平归一化为β肌动蛋白。数据分析利用CFX ManagerTM软件进行,表明HD脑与对照脑中的V1a受体mRNA水平类似。因此,尽管在HD中神经退化导致显著的组织和功能的丧失,但是血管加压素信号传递仍以相当于健康对照的水平起作用。但是,由于神经退化,本文认为AVP和AVPR1的这样的另外正常水平表示HD患者中过度信号传递情况(condition)。

[0246] 实施例:人脑中的AVP信号传递调节,神经退行性疾病的神经精神方面的模型。本文已经发现AVPR1a的选择性拮抗剂在治疗HD、AD和PD的神经精神症状方面有效。本文描述的化合物,包括SRX228、SRX246、SRX251、SRX296和SRX576,在神经退行性疾病中存在过度信号传递的脑部区域实现了治疗有效浓度,因此,在校正HD、AD和PD中的功能障碍方面有效。

[0247] 实施例:神经退行性疾病(ND)模型。将受试者随机分组为ND模型组(例如,n=15)和基线对照组(例如,n=14)。ND模型组鼻内施用精氨酸血管加压素(IN-AVP)、40IU血管加压素(JHP药物)的无菌水溶液。在fMRI成像前45分钟以3ml鼻内喷雾器(MAD300;Wolfe Tory Medical,Salt Lake-City)施用IV-AVP剂量。基线对照组仅鼻内施用溶媒。所有受试者通过fMRI成像评价。

[0248] 实施例:fMRI成像。数据是利用使腹侧脑信号丢失最小化的反向螺旋成像序列在芝加哥大脑成像研究中心大学用Philips Achieva Quasar dual16-Channel 3T MRI扫描仪获取到的。在获取血氧水平依赖(BOLD)信号的同时,各受试者观察到每个陌生的情绪面部表情(Ekman面部)的4次阻断(block),其中每次阻断持续20秒,且由5个持续显示4秒的各情绪类型的面部组成。类型包括生气面部、中性面部、高兴面部和固定点(fixation point)。给受试者通过按下按钮鉴定各图像的类别的“隐含”任务。基于用8mm核在空间上平滑,带通过滤除去偏移,检查过度移动,并校正移动的预处理的$3mm^3$图像产生统计参数图。来自各个体的图像在蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute)空间中变形成回波平面图像模板。对以>10个相邻立体像素为阈值的数据在$p<0.05$的小容积校正情况下进行立体像素全脑分析以检测测试化合物相对于安慰剂对先验的感兴趣区域(ROI)中的BOLD活性的影响。提取BOLD差异的鉴定集群的ROI作为解剖学上定义的子结构中的平均BOLD信号强度的参数估计,并输出到SPSS(IBM;Armont,New York)中进行ANCOVA,对匹配的ROI中的基线参数估计进行共变。也用SPSS中的RM-ANOVA检测测试化合物相对于安慰剂以及IN-AVP相对于鼻内安慰剂的所有组合的受试者因素内以及受试者因素之间的情况下

的先验ROI的提取的参数估计。比较了情绪条件(生气面部)与各种中性条件(中性面部、高兴面部、固定点)。还比较了情绪条件(中性面部)与各种中性条件(高兴面部、固定点)。

[0249] 在观察生气面部时,基线对照组和ND模型组两者中的所有测试受试者都在脑部特定区域中表现出BOLD信号的增加,如fMRI所测量的。在观察高兴面部或固定点时,基线对照组和ND模型组两者中的所有测试受试者都在相同的区域表现出BOLD信号的减小。具体在右和左颞顶皮层(TPC)、楔前叶、前扣带皮层、内侧前额皮层、扁桃体和硬膜中观察到了BOLD信号的增加。那些脑部区域涉及社会认知和情绪处理。特别地,左TPC的活化反映了注意力,右TPC的活化与思考其他人的想法和动机有关。该区域中的神经元将它们的轴突发送到做出关于感知情感输入的执行性决定的前扣带及内侧前额皮层以鉴定威胁并做出决定和适当的响应。在代表过度信号传递的条件下,这样的执行性功能或决定受损,导致不当的攻击行为、易怒和/或愤怒。

[0250] 与前述心理理论一致,在观察到生气面部时,接受IN-AVP的ND模型组中的受试者表现出与接受鼻内安慰剂的基线对照组相比扩增的BOLD信号。此外,在观察到中性面部时,ND模型组中的受试者表现出与基线对照组相比增加的BOLD信号,其中在观察到中心面部、高兴面部和固定点时的BOLD信号类似。观察到中性面部时增加的BOLD信号与将中性面部所代表的情绪条件的错误判断为感知威胁且触发攻击行为、易怒和/或愤怒一致。在神经退行性疾病(包括HD、AD和PD)中失去对执行性功能的控制的情况下观察到了这样的情绪条件的错误判断。前文支持了在神经退行性疾病如HD、AD和PD中存在过度血管加压素信号传递的结论。

[0251] 实施例:用血管加压素拮抗剂进行的神经精神症状治疗。将接受鼻内安慰剂的基线对照组中的第一组受试者随机分组为测试化合物或安慰剂。接受IN-AVP的ND模型组中的第二组受试者随机分组为测试化合物或安慰剂。在fMRI之前的5-10天(平均7.3+/-1.3天;最少5天;最多11天),以盲法形式施用测试化合物(如SRX228、SRX246、SRX251、SRX296或SRX576)或安慰剂。或者,在fMRI之前且在IN-AVP或鼻内安慰剂施用之后,以盲法形式施用测试化合物(如SRX228、SRX246、SRX251、SRX296或SRX576)或安慰剂。随机分组为测试化合物的所有受试者(n＝15)表现出可证明的水平的测试化合物,而随机分组为安慰剂的所有受试者(n＝14)没有表现出可检测水平的测试化合物。例如,测试化合物为在口服胶囊中的相对于安慰剂(n＝14)的SRX246(n＝15;80、120或160mg,口服,每天两次);或者,测试化合物为在口服胶囊中的相对于安慰剂(n＝14)的SRX251(n＝15;80、120或160mg,口服,每天两次)。

[0252] 在观察生气面部时,与安慰剂相比,BOLD信号在用测试化合物预处理的受试者中显著减小。在观察生气面部时,与安慰剂相比,BOLD信号在用测试化合物后处理的所有受试者中显著减小。当观察中性面部时,与安慰剂相比,BOLD信号在用测试化合物预处理的接受IN-AVP的ND模型受试者中显著减小。在观察中性面部时,与安慰剂相比,BOLD信号在用测试化合物后处理的接受IN-AVP的ND模型受试者中显著减小。

[0253] 图1表示接受IN-AVP的ND模型组中用SRX246预处理后颞顶皮层(布罗德曼39区)中BOLD信号减少的高分辨率结构模板。在观察相对于固定点的生气面部时,与安慰剂相比,用SRX246进行预处理在颞顶皮层(布罗德曼39区)(表示T统计值的块状白色区域)和扁桃体中IN-AVP之后显著减少了($p<0.001$,>10个相邻立体像素)BOLD活化信号。灰度条表示T统计

值,其中,在该区域观察到的活性变化幸免于针对II型误差的区域校正(族错误率(Family Wise Error,FWE)校正后的p＝.017;T(1,27)＝4.59)。

[0254] 在观察相对于高兴面部(数据未示出)的生气面部时,与安慰剂相比,用SRX246进行的后处理在颞顶皮层(布罗德曼39区)和扁桃体中在IN-AVP之后显著减少了(p<0.05,>10个相邻立体像素)BOLD活化信号。

[0255] 图2表示在接受IN-AVP的ND模型组中用SRX246预处理后的前扣带皮层和内侧前额皮层中BOLD信号的减少的高分辨率结构模板。在观察相对于固定点的生气面部时,与安慰剂相比,用SRX246进行预处理显著减少了(p<0.005,>10个相邻立体像素)内侧前额皮层中IN-AVP之后的BOLD活化信号,并显著减弱了前扣带皮层和内侧前额皮层中(表示T统计值的块状白色区域)对生气面部的皮层反应性。灰度条表示T统计值,其中,在该区域观察到的活性变化幸免于针对II型误差的区域校正(族错误率(FWE)校正后的p＝.015;T(1,27)＝4.66)。

[0256] 在观察相对于高兴面部的生气面部时,与安慰剂相比,用SRX246进行的后处理显著减少了前扣带皮层和内侧前额皮层中在IN-AVP之后的BOLD活化信号。

[0257] 实施例:大鼠中的应激和攻击行为的居住-入侵模型。用神经成像来评估与对照相比用测试化合物对应激/唤醒的阻断。针对醒着的大鼠,利用成像法检测AVN251-HCl对功能性回路(functional-Circuitry)的作用。该测定另外的细节记载在Ferris等(对攻击动机的神经回路和化学控制的成像(Imaging the neural-Circuitry and-Chemical-Control of aggressive motivation).BMC Neuroscience 9:111(2008))中。将AVN251-HCl的CNS作用的表现以及由AVN251-HCl产生的分化的神经生物学变化与氟西汀进行比较。AVN251-HCl使性动机完好,而氟西汀显著地减小该回路的活化,导致性欲和对受体雌性的反应下降。

[0258] 有雌性笼配偶陪伴的雄性大鼠在存在雄性入侵者的情况下立毛。立毛是应激和攻击性意图的标志,与脑中应激/唤醒回路的活化有关。响应于入侵雄性的应激回路活化,通过获得作为半透明壳的从尾部/背部视角观测的脑扫描来评估。活化的立体像素的位置绘制成3D活化体积,其各由10个受试者组成。一旦完全登记并分段,基于逐个立体像素使对每个受试者的统计响应平均化。超过2.0%阈值的那些平均化的立体像素显示在它们的适当的空间位置处。对4.7T处获取醒着的大鼠的功能图像。

[0259] 在来自6个雄性/雌性对的居住雄性大鼠完全醒着时对它们成像,并向它们提供它们的配偶或它们的配偶+入侵者(高应激刺激)。在单一成像阶段(session)期间,进行口服实施例225(AVN251)(5mg/kg)、实施例224(AVN246)(5mg/kg)或通过经口强饲溶媒来处理雄性。将仅面对它们的配偶、面对配偶加入侵者以及在AVN251-HCl的存在下面对配偶加入侵者的居住雄性的脑活化的总体积视为3D模型。AVN251-HCl处理(5mg/kg)阻断了该应激回路的活化。用AVN251-HCl处理的情况下,负责不当行为的主要区域中的BOLD信号存在总体下降。然而,如通过展示新的能接纳的雌性所评估的性动机未受到V1a受体阻断的影响。响应于性动机刺激(雌激素-孕酮致敏雌性)的中脑边缘多巴胺奖励系统功能在AVN251-HCl的存在下保持完好。成像显示当新的雌性作为刺激呈现时不同脑区域的稳健活化。另外,用AVN251-HCl处理的雄性居住者在其饲养笼环境中对能接纳的雌性(雌激素/孕酮处理的切除卵巢的新雌性)表现正常的性行为。特别地,SRX251-HCl选择性地阻断攻击性动机,而不是性动机,如通过主要嗅觉系统中的BOLD信号以及包括前边缘皮层、伏核、腹侧苍白球、丘

脑背内侧和腹侧被盖的中脑边缘多巴胺系统中的奖励路径的最小变化得到证明。相比之下,用氟西汀进行处理导致应激回路和中脑边缘多巴胺奖励系统两者的活化都减少。

[0260] 实施例:显示应激阻断的特定脑区域的神经成像。在向醒着的大鼠提供它们的配偶或它们的配偶+入侵者时对它们成像。在试验阶段之前90分钟用AVN251(5mg/kg)或AVN246(5mg/kg)预处理阻断应激/唤醒响应,特别是在负责情绪处理和威胁评价的脑区域,包括扁桃体、皮层(颞顶皮层、前扣带皮层及内侧前额皮层)、海马及丘脑中。用SRX228、SRX246、SRX251、SRX296和SRX576观察到了类似结果。性动机和行为保持完好。评价了脑的不同区域,包括扁桃体、皮层、海马和丘脑,各显示类似结果。图3表示未经处理的对照在配偶+入侵者应激模式期间的扁桃体、皮层、海马和丘脑的脑部扫描。图4表示预先用SRX251处理的动物在配偶+入侵者应激模式期间的扁桃体、皮层、海马和丘脑的脑部扫描。在各扫描中,暗影区代表血管加压素受体信号传递的活化。在各情况下,经处理的动物(图4)在各脑区域中表现出比未经处理的对照(图3)更低的血管加压素受体信号传递的活化。

[0261] 实施例:居住者-入侵者仓鼠模型。将陌生的雄仓鼠放到另一雄仓鼠的饲养笼中引发来自居住者的一系列明确定义的争胜行为,包括进攻攻击行为。将从Harlan Sprague-Dawley Laboratories(Indianapolis,IN)获得的雄性叙利亚金仓鼠(金仓鼠(Mesocricetus auratus))(140-150g)独自圈养在塑胶玻璃笼(24cm×24cm×20cm)中,保持反向光亮/黑暗循环(14L:10D;在19:00时开灯),且任意提供食物和水。在测试前使动物适应反向光亮:黑暗循环至少2周。所有行为测试都在昼夜循环的黑暗阶段进行。

[0262] 行为测量和分析。仓鼠是夜行性的,因此行为测试在黑暗阶段的前四个小时黑暗期间于昏暗的红光照射下进行。在10分钟的测试期间内对居住者的应激进行评分,例如啃咬入侵者的等待时间、与入侵者的总接触时间、啃咬总数和侧缘标记(Ferris&Potegal(1988))。侧缘标记是嗅觉沟通的一种形式,其中仓鼠弓背并对环境中的目标摩擦产生信息素的侧腺(Johnston,R.E.-Communication,仓鼠繁殖和行为(The Hamster Reproduction and Behavior).Siegel编,H.I.Plenum Press,New York,pp 121-154(1985))。侧缘标记频率在攻击性遭遇期间被大大提高,并在发生斗争并赢得斗争的优势动物中特别稳健(Ferris等,生理学与行为(Physiology and Behavior),40:661-664(1987))。

[0263] 利用5组、每组5只动物在一定剂量范围(100ng/kg、10μg/kg、1mg/kg、10mg/kg以及作为对照的盐水溶媒)内测试了本文描述的化合物。在经口强饲后90分钟,将入侵者置于饲养笼中,并对居住者的进攻攻击行为进行评分。在攻击行为测试后,筛查动物在开放场地模式下的运动活性及性动机。

[0264] 用单因素ANOVA及随后的Newman-Keuls事后检验分析参数数据,即等待时间以及接触时间。非参数数据(即啃咬的数量和侧缘标记)用Kruskal-Wallis测试和随后的Mann-Whitney U检验来分析,以确定组间差异。

[0265] 通过施用本文描述的化合物,啃咬的等待时间增加了,且啃咬的数量减少了,表明经处理的动物的应激水平更低。也可增加接触时间。

[0266] 实施例:抑郁的小鼠慢性从属模型。社会应激是若干精神病理学的病因学中的因素,个体的脆弱性不同。使成年小鼠经受慢性心理社会应激模型,在该模型中,居住者/入侵者二分体每日在感官接触和身体相互作用下慢慢地生活。慢慢服从该程序的入侵动物表现出抑郁特有的行为和抑郁相关的病症。

[0267] 实施例:社会相互作用测试中的抗抑郁效果。慢性社会征服是用于产生表现出抑郁样生理及行为特征的动物的标准方法。小鼠中快速征服模式导致社会相互作用行为减少,其中因变量为在相互作用区行进的距离及时间。用利眠宁(一种标准的抗焦虑药)的28天治疗方案对由慢性从属产生的缺陷无效。其它细节记载在Berton等(BDNF在社会击败应激中的中脑边缘多巴胺路径中的重要作用(Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress).Science 311(5762):864-8(Feb.10,2006))中。

[0268] 简言之,C57B1/6J雄性持续10天每天被居住者(高度攻击性CF-1雄性)打败。每天在5分钟直接暴露后,将穿孔的塑料隔板插入笼中,在剩下的23小时55分钟内允许嗅觉和视觉接触,而没有身体打败。每天使C57雄性暴露于不同笼中的不同居住雄性中,以增加该程序的应激(观察到每天所有CF-1雄性攻击入侵者)。在该10天打败程序结束时,在黑暗阶段期间在开放场地装置中测试C57雄性。将优势雄性关在称为“社会相互作用区”的开放场地装置的区域中。记录在该区中的时间和行进的距离。然后,将C57雄性随机分在以下处理中:AVN246-HCl(2mg/kg)、盐水溶媒(0.45%)或利眠宁(10mg/kg)。持续28天每天给予处理(腹膜内)处理,并重复测试动物。通过计算差异评分(预测试后)确定行为变化,并分析这些评分。

[0269] 如表中所示,AVN251-HCl处理显著地增加了在相互作用区行进的距离及时间二者,表明本文描述的化合物在社会征服后逆转了社会相互作用行为中的缺陷。

[0270]

实施例	时间	距离
SRX251-HCl	35±10[(a)]	22±6[(a)]
CDP	0.0±5	1.0±5
盐水	10±10	-15±8

[0271] (a)显著不同于CDP和盐水($p<0.05$).

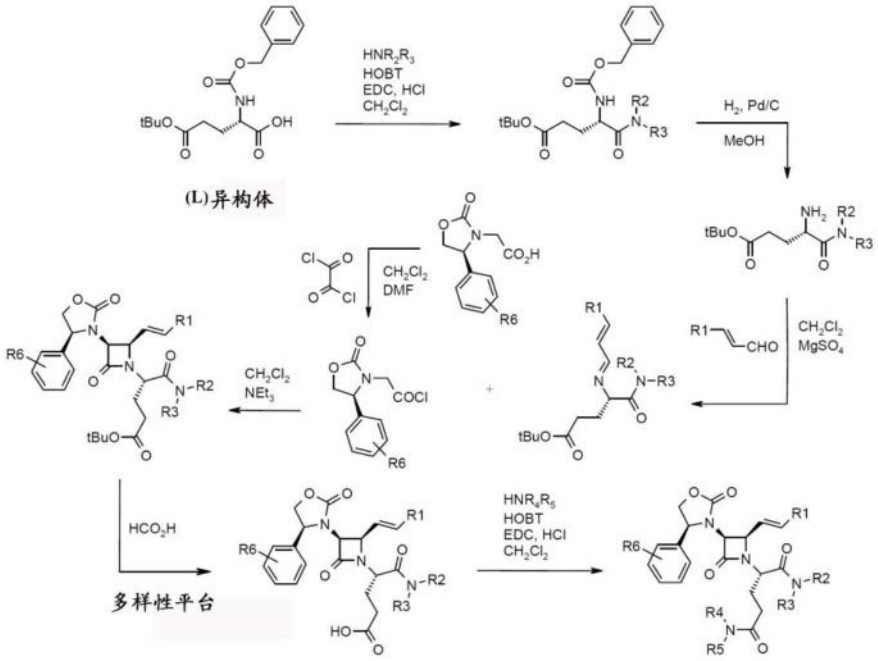
[0272] 在测试化合物与未经处理的对照(盐水)和阴性对照利眠宁(CDP)二者之间观察到了统计学上的显著性差异($p<0.05$)。CDP(一种标准的抗焦虑药)没有效果。结果证实了在社会相互作用中由慢性从属引起的缺陷是对本文描述的化合物而不是对抗焦虑药的响应。观察到AVN246给出了类似结果,如图5中所示。在相互作用区中行进的距离方面,在测试化合物与未经处理的对照(盐水)和阴性对照利眠宁(CDP)之间观察到了统计学上的显著性差异(*,$p<0.05$)。

[0273] 实施例:在光亮/黑暗穿梭箱中的抗焦虑作用。光亮/黑暗穿梭箱是针对测试化合物的抗焦虑效果的标准且充分表征的分析测定。大鼠自然地避开箱的光亮侧,因为其有压力。与对照相比治疗组在光亮侧的时间的增加反映了抗焦虑效果(Bourin and Hascoet,2003)。在光亮/黑暗穿梭箱中测试之前90分钟通过经口强饲对成年雄性Long Evans大鼠施用AVN251(0.1-2mg/kg)。与溶媒相比,观察到了响应于AVN251的焦虑的剂量依赖性减少。以剂量依赖性方式,在用1或2mg/kg AVN251处理后,测试动物在光亮中消耗显著更多的时间(**,$p<0.01$)(图6A),而在黑暗中消耗显著更少的时间(**,$p<0.01$)(图6B),且进行更多的光亮-黑暗进入(图6C)。

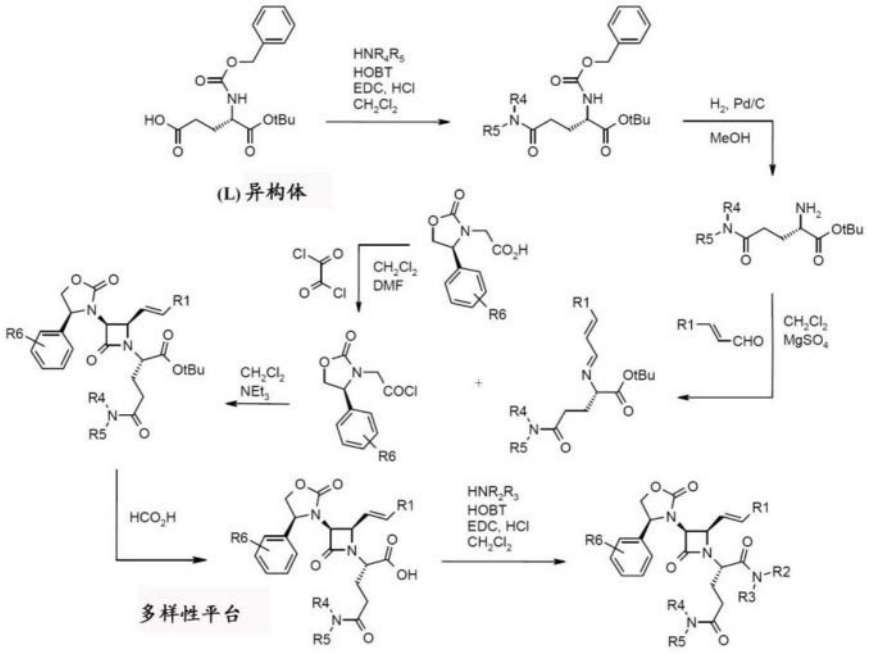
[0274] 实施例:药代动力学。本文描述的化合物在口服给药后快速被吸收。本文描述的化合物穿过血脑屏障,在CNS中达到治疗有效浓度。本文描述的化合物可根据各种各样的方案

给药，包括但不限于每天一次、每天两次等。本文描述的化合物在根据各种方案(包括但不限于每天一次、每天两次)给药时在C_{max}和AUC方面表现出了剂量相关增加。例如，对于SRX246，每天两次给药显示出了1.7倍累积和改善的$T_{1/2}$。

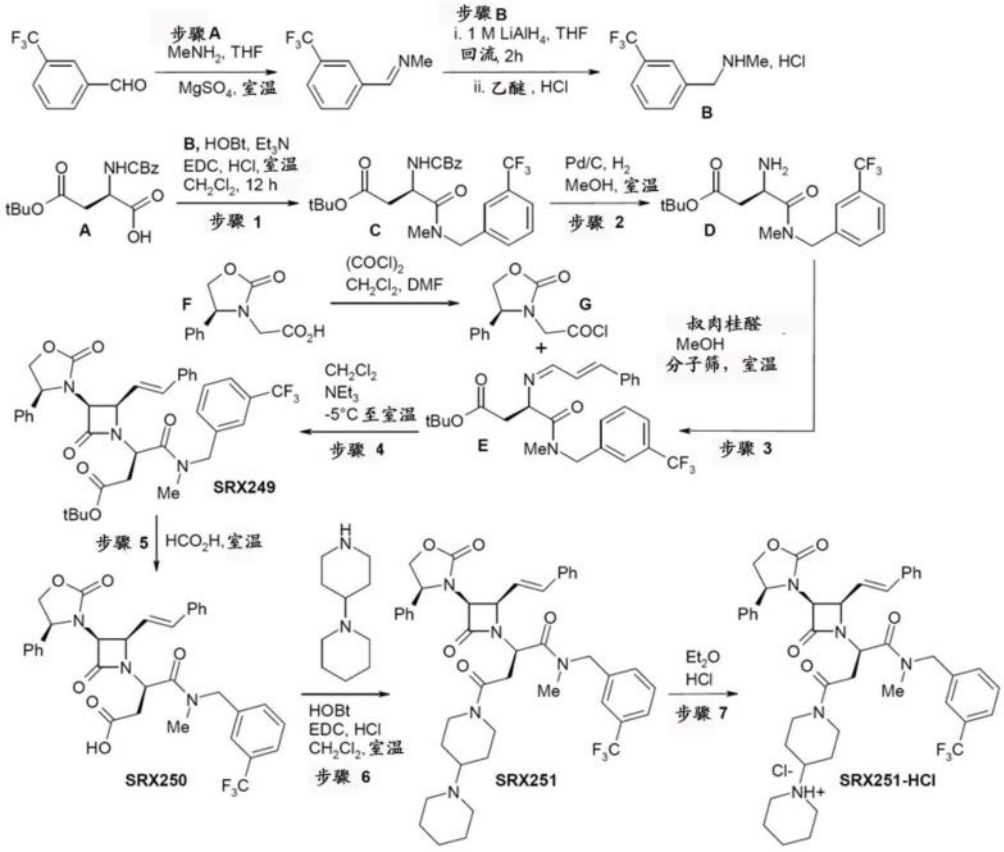
[0275] 实施例：一般合成途径。允许在远端酰胺位点处的合成变化的近端酰胺方法；首先设定近端酰胺，接着通过平行合成远端酰胺多样性。

[0276] 

[0277] 允许在近端位点处的合成变化的远端酰胺方法；首先设定远端酰胺，接着通过平行合成近端酰胺多样性。

[0278] 

[0279] 下面示出AVN251的合成。所有其它化合物在适当选择原料的情况下以类似方式制备。

[0280] 

[0281] 用于制备本文描述的化合物的另外的细节和替代合成法记载在美国专利号7,119,083中,该专利的公开内容通过引用以其整体并入本文。本文描述的化合物可以根据美国专利号7,119,083中记载的方法来配制和施用。另外的细节记载在Guillon,-C.D.,等,β丙内酰胺作为血管加压素V1a拮抗剂(Azetidinones as vasopressin V1a antagonists).Bioorg Med-Chem,15(5):2054-80(2007)中。

[0282] 化合物实施例

[0283] 实施例1.(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯。将1.0当量的(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酸(Evans,美国专利号4,665,171)与1.3当量的草酰氯在200mL二氯甲烷中的溶液用催化量的无水二甲基甲酰胺(85μL/毫当量乙酸衍生物)处理,导致剧烈气体逸出。在45分钟后,所有气体逸出停止,在减压下浓缩反应混合物,在真空下干燥2小时后得到呈灰白色固体的标题化合物。

[0284] 实施例1A.(4(R)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯.除了使用(4(R)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酸代替(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酸外,实施例1A按照实施例1的程序制备(参见Evans和Sjogren,Tetrahedron Lett.26:3783(1985))。

[0285] 实施例1B.(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酸甲酯.每小时用5当量的乙酰氯处理(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酸(1g,4.52mmol)(根据在美国专利号4,665,171中的Evans制备)在20mL无水甲醇中的溶液,总共20当量。将得到的溶液搅拌过夜。将蒸发甲醇后得到的残余物再溶解于30mL CH_2Cl_2中,并用50mL的饱和Na_2CO_3水溶液处理。对有机层进行蒸发并干燥($MgSO_4$)以产生呈无色油的标题化合物(1.001g,94%);^{1}H NMR($CDCl_3$)δ3.37(d,J==18.0Hz,1H),3.69(s,3H),4.13(t,J=8.3Hz,1H),4.28(d,J=18.0Hz,1H),4.69(t,J=8.8Hz,1H),5.04(t,J=8.4Hz,1H),7.26-7.29(m,2H),7.36-7.42(m,3H)。

[0286] 实施例1C.2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)丙酸甲酯.将-78℃的(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酸甲酯(1g,4.25mmol)在10mL无水THF中的溶液用4.68mL(4.68mmol)双(三甲基甲硅烷基)氨基锂在THF中的1M溶液处理。将反应混合物在约-70℃下搅拌1小时后,添加MeI(1.59mL,25.51mmol)。在氮杂环丁酮完全转化时,用饱和NH_4Cl水溶液猝灭反应,并分配在EtOA与水之间。按顺序用饱和亚硫酸氢钠水溶液和饱和NaCl水溶液清洗有机层。将得到的有机层干燥($MgSO_4$)并蒸发以得到呈白色固体的标题化合物(非对映异构体的混合物)(1.06g,93%);^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.07/1.53(d/d,J=7.5Hz,3H),3.59/3.74(s/s,3H),3.85/4.48(q/q,J=7.5Hz,1H),4.10-4.14(m,1H),4.60-4.64/4.65-4.69(m/m,1H),4.88-4.92/4.98-5.02(m/m,1H),7.24-7.40(m,5H)。

[0287] 实施例1D.2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)丙酸.在0℃下,向2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)丙酸甲酯(1g,4.01mmol)在35mL MeOH中的溶液中添加14.3mL(12.04mmol)0.84M的LiOH水溶液。然后,在环境温度下搅拌反应混合物3小时。在氮杂环丁酮完全水解时,通过蒸发除去MeOH,将粗残余物溶解于CH_2Cl_2中,并用饱和NaCl水溶液处理。将得到的有机层干燥($MgSO_4$)并蒸发以得到呈白色固体的标题化合物(外消旋混合物)(0.906g,96%);^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.13/1.57(d/d,J=7.5Hz,3H),3.75/4.50(q/q,J=7.5Hz,1H),4.10-4.16(m,1H),4.62-4.72(m,1H),4.92-5.03(m,1H),7.32-7.43(m,5H)。

[0288] 实施例1E.2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)丙酰氯将1当量的实施例1D和1.3当量的草酰氯在200mL CH_2Cl_2(150mL/g丙酸衍生物)中的溶液用催化量的无水DMF(85μL/mmol丙酸衍生物)处理,导致剧烈气体逸出。在45分钟后,所有气体逸出停止,并在减压下浓缩反应混合物,在真空下干燥2小时后得到呈灰白色固体的标题化合物。

[0289] 实施例2.由活化的酯衍生物形成酰胺的一般程序。N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺。用0.68mL(4.74mmol)3-(三氟甲基)苄基胺处理N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-N-羟基琥珀酰亚胺酯(1.95g,4.64mmol,Advanced-ChemTech)在20mL无水四氢呋喃中的溶液。在完成时(TLC,60:40己烷/乙酸乙酯),蒸发混合物,得到的油在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。蒸发有机层得到2.23g(定量产量)的呈白色固体的标题化合物;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.39(s,9H),2.61(dd,J=6.5Hz,J=17.2Hz,1H),2.98(dd,J=3.7Hz,J=17.0Hz,1H),4.41(dd,J=5.9Hz,J=15.3Hz,1H),4.50-4.57(m,2H),5.15(s,2H),5.96-5.99(m,1H),6.95(s,1H),7.29-7.34(m,5H),7.39-7.43(m,2H),7.48-7.52(m,2H)。

[0290] 除了用适当的氨基酸衍生物替代N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-N-羟基琥珀酰亚胺酯并用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,根据实施例2的程序制备实施例2A-2C和3-5。

[0291] 实施例2A.N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺.N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-N-羟基琥珀酰亚胺酯(5.0g,12mmol,Advanced-ChemTech)与4-(苯乙基)哌嗪2.27mL(11.9mmol)产生5.89g(定量产量)的呈灰白色油的标题化合物;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.40(s,9H),2.45-2.80(m,10H),3.50-3.80(m,4H),4.87-4.91(m,1H),5.08(s,2H),5.62-5.66(m,1H),7.17-7.33(m,10H)。

[0292] 实施例2B.N-苄氧羰基-L-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-L-谷氨酸β-叔丁酯α-N-羟基琥珀酰亚胺酯(4.83g,11.1mmol,Advanced-ChemTech)与3-

(三氟甲基)苄基胺)1.63mL(11.4mmol)产生5.41g(98%)的呈灰白色固体的标题化合物;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.40(s,9H),1.88-1.99(m,1H),2.03-2.13(m,1H),2.23-2.33(m,1H),2.38-2.47(m,1H),4.19-4.25(s,1H),4.46-4.48(m,2H),5.05-5.08(m,2H),5.67-5.72(m,1H),7.27-7.34(m,5H),7.39-7.43(m,2H),7.48-7.52(m,2H)。

[0293] 实施例2C.N-苄氧羰基-L-谷氨酸γ-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺.N-苄氧羰基-L-谷氨酸γ-叔丁酯α-N-羟基琥珀酰亚胺酯(5.0g,12mmol,Advanced-ChemTech)与4-(苯乙基)哌嗪2.19mL(11.5mmol)产生5.87g(定量产量)的呈灰白色油的标题化合物;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.43(s,9H);1.64-1.73(m,1H);1.93-2.01(m,1H);2.23-2.40(m,2H);2.42-2.68(m,6H);2.75-2.85(m,2H);3.61-3.74(m,4H);4.66-4.73(m,1H);5.03-5.12(m,2H);5.69-5.72(m,1H);7.16-7.34(m,10H)。

[0294] 实施例3.N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺.N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-N-羟基琥珀酰亚胺酯(5.0g,12mmol,Advanced-ChemTech)与4-(苯乙基)哌嗪2.27mL(11.9mmol)产生5.89g(定量产量)的呈灰白色油的标题化合物;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.40(s,9H),2.45-2.80(m,10H),3.50-3.80(m,4H),4.87-4.91(m,1H),5.08(s,2H),5.62-5.66(m,1H),7.17-7.33(m,10H)。

[0295] 实施例4.N-苄氧羰基-L-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-L-谷氨酸β-叔丁酯α-N-羟基琥珀酰亚胺酯(4.83g,11.1mmol,Advanced-ChemTech)与3-(三氟甲基)苄基胺)1.63mL(11.4mmol)产生5.41g(98%)的呈灰白色固体的标题化合物;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.40(s,9H),1.88-1.99(m,1H),2.03-2.13(m,1H),2.23-2.33(m,1H),2.38-2.47(m,1H),4.19-4.25(s,1H),4.46-4.48(m,2H),5.05-5.08(m,2H),5.67-5.72(m,1H),7.27-7.34(m,5H),7.39-7.43(m,2H),7.48-7.52(m,2H)。

[0296] 实施例5.N-苄氧羰基-L-谷氨酸γ-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺.N-苄氧羰基-L-谷氨酸γ-叔丁酯α-N-羟基琥珀酰亚胺酯(5.0g,12mmol,Advanced-ChemTech)与4-(苯乙基)哌嗪2.19mL(11.5mmol)产生5.87g(定量产量)的呈灰白色油的标题化合物;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.43(s,9H);1.64-1.73(m,1H);1.93-2.01(m,1H);2.23-2.40(m,2H);2.42-2.68(m,6H);2.75-2.85(m,2H);3.61-3.74(m,4H);4.66-4.73(m,1H);5.03-5.12(m,2H);5.69-5.72(m,1H);7.16-7.34(m,10H)。

[0297] 实施例5A.N-[(9H-芴-9-基)甲氧羰基]-O-(苄基)-D-丝氨酸叔丁酯.在0℃下,在封闭的烧瓶中用乙酸叔丁酯(3mL)和浓硫酸(40μL)处理在二氯甲烷(8mL)中的N-[(9H-芴-9-基)甲氧羰基]-O-(苄基)-D-丝氨酸(0.710g,1.70mmol)。完成(TLC)时,用二氯甲烷(10mL)和饱和碳酸氢钾水溶液(15mL)猝灭反应。有机层用蒸馏水清洗,并蒸发。通过快速柱色谱(98:2二氯甲烷/甲醇)纯化得到的残余物,得到呈无色油的标题化合物(0.292g,77%);^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.44(s,9H);3.68(dd,J=2.9Hz,J=9.3Hz,1H);3.87(dd,J=2.9Hz,J=9.3Hz,1H);4.22(t,J=7.1Hz,1H);4.30-4.60(m,5H);5.64-5.67(m,1H);7.25-7.39(m,9H);7.58-7.61(m,2H);7.73-7.76(m,2H)。

[0298] 实施例5B.O-(苄基)-D-丝氨酸叔丁酯.用三(2-氨乙基)胺(2.75mL)处理在二氯甲烷(5mL)中的实施例5A(0.620g,1.31mmol)5小时。将得到的混合物用磷酸盐缓冲液(pH=5.5)清洗两次,用饱和碳酸氢钾水溶液清洗一次,并蒸发以产生0.329g(定量产量)的呈灰白色固体的标题化合物;^{1}H NMR(CD_3OD)δ1.44(s,9H);3.48(dd,J=J′=4.2Hz,1H);3.61

(dd,J＝4.0Hz,J＝9.2Hz,1H);3.72(dd,J＝4.6Hz,J＝9.2Hz,1H);4.47(d,J＝12.0Hz,1H);4.55(d,J＝12.0Hz,1H);7.26-7.33(m,5H)。

[0299] 实施例6.由羧酸形成酰胺的一般程序。N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺.通过顺序添加0.46mL(3.21mmol)3-(三氟甲基)苄基胺、0.44g(3.23mmol)1-羟基-7-苯并三唑和0.62g(3.23mmol)1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐来处理1g(2.93mmol)N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物(Novabiochem)在3-4mL二氯甲烷中的溶液。在环境温度下至少12小时或直到通过薄层色谱(95:5二氯甲烷/甲醇洗脱液)确定完成后,按顺序用饱和碳酸氢钠水溶液和蒸馏水清洗反应混合物。蒸发有机层得到1.41g(定量产量)的呈灰白色固体的标题化合物;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.39(s,9H);2.61(dd,J＝6.5Hz,J＝17.2Hz,1H);2.98(dd,J＝4.2Hz,J＝17.2Hz,1H);4.41(dd,J＝5.9Hz,J＝15.3Hz,1H);4.50-4.57(m,2H);5.10(s,2H);5.96-6.01(m,1H);6.91-7.00(m,1H);7.30-7.36(m,5H);7.39-7.43(m,2H);7.48-7.52(m,2H)。

[0300] 除了用适当的氨基酸衍生物替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,根据实施例6的程序来制备实施例7-7H。

[0301] 实施例7.N-苄氧羰基-D-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-D-谷氨酸γ-叔丁酯(1.14g,3.37mmol)与0.53mL(3.70mmol,Novabiochem)3-(三氟甲基)苄基胺产生1.67g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例7。实施例7表现出与指定的结构一致的^{1}H NMR谱。

[0302] 实施例7A.N-苄氧羰基-L-谷氨酸α-叔丁酯γ-(4-环己基)哌嗪酰胺.N-苄氧羰基-L-谷氨酸α-叔丁酯(1.36g,4.03mmol)与0.746g(4.43mmol)1-环己基哌嗪产生1.93g(98%)呈灰白色固体的实施例7A;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.02-1.12(m,5H);1.43(s,9H),1.60-1.64(m,1H);1.80-1.93(m,5H);2.18-2.52(m,8H);3.38-3.60(m,4H);4.20-4.24(m,1H);5.03-5.13(m,2H);5.53-5.57(m,1H);7.28-7.34(m,5H)。

[0303] 实施例7B.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸-叔丁酯α-(2-氟-3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物(Novabiochem)(0.25g,0.73mmol)与0.12mL(2-氟-3-三氟甲基)苄基胺产生0.365g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例7B;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.38(s,9H);2.59(dd,J＝6.5Hz,J＝17.0Hz,1H);2.95(dd,J＝4.3Hz,J＝17.0Hz,1H);4.46-4.56(m,3H);5.11(s,2H);5.94-5.96(m,1H);7.15(t,J＝8.0Hz,1H);7.30-7.36(m,5H);7.47-7.52(m,2H)。

[0304] 实施例7C.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(S)-α-甲基苄基]酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物(Novabiochem)(0.25g,0.73mmol)与0.094mL(S)-α-甲基苄胺产生0.281g(90%)呈灰白色固体的实施例7C;^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.41(s,9H);1.44(d,J＝7.0Hz,3H);2.61(dd,J＝7.0Hz,J＝17.0Hz,1H);2.93(dd,J＝4.0Hz,J＝17.5Hz,1H);4.50-4.54(m,1H);5.04-5.14(m,3H);5.94-5.96(m,1H);6.76-6.80(m,1H);7.21-7.37(m,10H)。

[0305] 实施例7D.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(R)-α-甲基苄基]酰胺。N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物(Novabiochem)(0.25g,0.73mmol)与0.094mL(R)-α-甲基苄胺产生0.281g(90%)呈灰白色固体的实施例7D;^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.38(s,9H);1.43(d,J＝6.9Hz,3H);2.54(dd,J＝7.3Hz,J＝17.2Hz,1H);2.87(dd,J＝4.1Hz,J＝17.3Hz,1H);4.46-4.50(m,1H);4.99-5.15(m,3H);5.92-5.96(m,1H);6.78-6.82(m,1H);7.21-7.33(m,10H)。

[0306] 实施例7E.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸γ-叔丁酯α-[N-甲基-N-(3-三氟甲基苄基)]酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸γ-叔丁酯(0.303g,0.89mmol,Novabiochem)与0.168g(0.89mmol,)N-甲基-N-(3-三氟甲基苄基)胺产生0.287g(65%)呈灰白色固体的实施例7E;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.40(s,9H);2.55(dd,J=5.8Hz,J=15.8Hz,1H);2.81(dd,J=7.8Hz,J=15.8Hz,1H);3.10(s,3H);4.25(d,J=15.0Hz,1H);4.80(d,J=15.5Hz,1H);5.01-5.13(m,3H);5.52-5.55(m,1H);7.25-7.52(m,10H)。

[0307] 实施例7F.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(S)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基]酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物(Novabiochem)(84mg,0.25mmol)与47mg(S)-1-(3-三氟甲基苯基)乙胺产生122mg(定量产量)的呈灰白色固体的实施例7F。实施例7F表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0308] 实施例7G.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(R)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基]酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物(Novabiochem)(150mg,0.44mmol)与83mg(R)-1-(3-三氟甲基苯基)乙胺产生217mg(定量产量)的呈灰白色固体的实施例7G。实施例7G表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0309] 实施例7H.N-苄氧羰基-D-谷氨酸α-甲基酯γ-(3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-D-谷氨酸α-甲基酯(508mg,1.72mmol)与317mg(1.81mmol)3-(三氟甲基)苄基胺产生662mg(85%)呈灰白色固体的实施例7H。实施例7H表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0310] 实施例8.苄氧羰基胺氢化的一般程序。L-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺.2.23g(4.64mmol)N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺与钯(在活性碳上为5%wt.,0.642g)在30mL甲醇中的悬液保持在氢气氛下,直至通过薄层色谱确定完全转化(95:5二氯甲烷/甲醇洗脱液)。过滤反应以除去碳上的钯,并蒸发滤液以产生1.52g(96%)呈油的标题化合物;^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.42(s,9H);2.26(brs,2H);2.63-2.71(m,1H);2.82-2.87(m,1H);3.75-3.77(m,1H);4.47-4.50(m,2H);7.41-7.52(m,4H);7.90(brs,1H)。

[0311] 除了用适当的氨基酸衍生物替代N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺之外,根据实施例8的程序制备实施例9-13P。

[0312] 实施例9.L-天冬氨酸β-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺.N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺(5.89g,11.9mmol)产生4.24g(98%)呈灰白色油的实施例9;^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.42(s,9H);2.61-2.95(m,10H);3.60-3.90(m,4H);4.35-4.45(m,1H);7.17-7.29(m,5H)。

[0313] 实施例10.D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺(1.41g,2.93mmol)产生0.973g(96%)呈灰白色油的实施例10;^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.42(s,9H);2.21(brs,2H);2.67(dd,J=7.1Hz,J=16.8Hz,1H);2.84(dd,J=3.6Hz,J=16.7Hz,1H);3.73-3.77(m,1H);4.47-4.50(m,2H);7.41-7.52(m,4H);7.83-7.87(m,1H)。

[0314] 实施例11.L-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-L-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺(5.41g,10.9mmol)产生3.94g(定量产量)的呈灰白色油的实施例11;^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.41(s,9H);1.73-1.89(m,3H);2.05-2.16(m,1H);2.32-2.38(m,2H);3.47(dd,J=5.0Hz,J=7.5Hz,1H);4.47-4.49(m,2H);7.36-7.54(m,4H);

7.69-7.77(m,1H)。

[0315] 实施例12.L-谷氨酸γ-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺.N-苄氧羰基-L-谷氨酸γ-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺(5.86g,11.50mmol)产生4.28g(99%)呈灰白色油的实施例12;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.39(s,9H);2.00-2.08(m,1H);2.38-2.46(m,1H);2.55-2.90(m,9H);3.61-3.82(m,4H);4.48-4.56(m,1H);7.17-7.26(m,5H)。

[0316] 实施例13.D-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-D-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺(1.667g,3.37mmol)产生1.15g(94%)呈灰白色油的实施例13;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.41(s,9H);1.80-2.20(m,4H);2.31-2.40(m,2H);3.51-3.59(m,1H);4.47-4.49(m,2H);7.39-7.52(m,4H);7.71-7.79(m,1H)。

[0317] 实施例13A.L-谷氨酸α-叔丁酯γ-(4-环己基)哌嗪酰胺.N-苄氧羰基-L-谷氨酸α-叔丁酯γ-(4-环己基)哌嗪酰胺(1.93g,3.96mmol)产生1.30g(93%)呈灰白色油的实施例13A;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.02-1.25(m,5H);1.41(s,9H);1.45-1.50(m,1H);1.56-1.60(m,1H);1.69-1.80(m,6H);3.30(dd,J=4.8Hz,J=8.5Hz,1H);3.44(t,J=9.9Hz,2H);3.56(t,J=9.9Hz,2H)。

[0318] 实施例13B.D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(2-氟-3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(2-氟-3-三氟甲基)苄基酰胺(0.36g,0.72mmol)产生0.256g(92%)呈灰白色油的实施例13B;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.39(s,9H);2.50(brs,2H);2.74(dd,J=7.0Hz,J=16.5Hz,1H);2.86(dd,J=4.8Hz,J=16.8Hz,1H);3.89(brs,2H);4.47-4.57(m,2H);7.16(t,J=7.8Hz,1H);7.48(t,J=7.3Hz,1H);7.56(t,J=7.3Hz,1H);7.97-8.02(m,1H)。

[0319] 实施例13C.D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(S)-α-甲基]苄基酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(S)-α-甲基苄基]酰胺(0.275g,0.65mmol)产生0.17g(90%)呈灰白色油的实施例13C;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.40(s,9H);1.47(d,J=6.9Hz,3H);1.98(brs,2H);2.49(dd,J=7.9Hz,J=17.7Hz,1H);2.83(dd,J=3.6Hz,J=16.7Hz,1H);3.69(brs,1H);4.99-5.10(m,1H);7.19-7.33(m,5H);7.65-7.68(m,1H)。

[0320] 实施例13D.D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(R)-α-甲基苄基]酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(R)-α-甲基苄基]酰胺(0.273g,0.64mmol)产生0.187g(定量产量)呈灰白色油的实施例13D;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.38(s,9H);1.46(d,J=6.9Hz,3H);1.79(brs,2H);2.51(dd,J=7.8Hz,J=17.5Hz,1H);2.87(dd,J=3.6Hz,J=16.9Hz,1H);4.19(brs,1H);4.99-5.11(m,1H);7.18-7.34(m,5H);7.86-7.90(m,1H)。

[0321] 实施例13E.D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[N-甲基-N-(3-三氟甲基苄基)]酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[N-甲基-N-(3-三氟甲基苄基)]酰胺(0.282g,0.57mmol)产生0.195g(95%)呈灰白色油的实施例13E。实施例13E表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0322] 实施例13F.L-天冬氨酸β-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺.N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺(5.89g,11.9mmol)产生4.24g(98%)呈灰白色油的实施例13F;^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.42(s,9H);2.61-2.95(m,10H);3.60-3.90(m,4H);4.35-4.45(m,1H);7.17-7.29(m,5H)。

[0323] 实施例13G.D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺(1.41g,2.93mmol)产生0.973g(96%)呈灰白色油的实施例13G;^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.42(s,9H);2.21(brs,2H);2.67(dd,J=7.1Hz,J=16.8Hz,

1H);2.84(dd,J＝3.6Hz,J＝16.7Hz,1H);3.73-3.77(m,1H);4.47-4.50(m,2H);7.41-7.52(m,4H);7.83-7.87(m,1H)。

[0324] 实施例13H.L-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-L-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺(5.41g,10.9mmol)产生3.94g(定量产量)的呈灰白色油的实施例13H;^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.41(s,9H);1.73-1.89(m,3H);2.05-2.16(m,1H);2.32-2.38(m,2H);3.47(dd,J＝5.0Hz,J＝7.5Hz,1H);4.47-4.49(m,2H);7.36-7.54(m,4H);7.69-7.77(m,1H)。

[0325] 实施例13I.L-谷氨酸γ-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺.N-苄氧羰基-L-谷氨酸γ-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺(5.86g,11.50mmol)产生4.28g(99%)呈灰白色油的实施例13I;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.39(s,9H);2.00-2.08(m,1H);2.38-2.46(m,1H);2.55-2.90(m,9H);3.61-3.82(m,4H);4.48-4.56(m,1H);7.17-7.26(m,5H)。

[0326] 实施例13J.D-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-D-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺(1.667g,3.37mmol)产生1.15g(94%)呈灰白色油的实施例13J;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.41(s,9H);1.80-2.20(m,4H);2.31-2.40(m,2H);3.51-3.59(m,1H);4.47-4.49(m,2H);7.39-7.52(m,4H);7.71-7.79(m,1H)。

[0327] 实施例13K.L-谷氨酸α-叔丁酯γ-(4-环己基)哌嗪酰胺.N-苄氧羰基-L-谷氨酸α-叔丁酯γ-(4-环己基)哌嗪酰胺(1.93g,3.96mmol)产生1.30g(93%)呈灰白色油的实施例13K;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.02-1.25(m,5H);1.41(s,9H);1.45-1.50(m,1H);1.56-1.60(m,1H);1.69-1.80(m,6H);3.30(dd,J＝4.8Hz,J＝8.5Hz,1H);3.44(t,J＝9.9Hz,2H);3.56(t,J＝9.9Hz,2H)。

[0328] 实施例13L.D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(2-氟-3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(2-氟-3-三氟甲基)苄基酰胺(0.36g,0.72mmol)产生0.256g(92%)呈灰白色油的实施例13L;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.39(s,9H);2.50(brs,2H);2.74(dd,J＝7.0Hz,J＝16.5Hz,1H);2.86(dd,J＝4.8Hz,J＝16.8Hz,1H);3.89(brs,2H);4.47-4.57(m,2H);7.16(t,J＝7.8Hz,1H);7.48(t,J＝7.3Hz,1H);7.56(t,J＝7.3Hz,1H);7.97-8.02(m,1H)。

[0329] 实施例13M.D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(S)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基]酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(S)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基]酰胺(120mg,0.24mmol)产生91mg(91%)呈灰白色油的实施例13M,其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0330] 实施例13N.D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(R)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基]酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(R)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基]酰胺(217mg,0.44mmol)产生158mg(定量产量)的呈灰白色油的实施例13N,其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0331] 实施例13O.D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[N-甲基-N-(3-三氟甲基苄基)]酰胺.N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[N-甲基-N-(3-三氟甲基苄基)]酰胺(0.282g,0.57mmol)产生0.195g(95%)呈灰白色油的实施例13O,其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0332] 实施例13P.D-谷氨酸α-甲基酯γ-(3-三氟甲基)苄基酰胺.N-苄氧羰基-D-谷氨酸α-甲基酯γ-(3-三氟甲基)苄基酰胺(764mg,1.69mmol)产生g(516mg,96%)呈灰白色油的实施例13P,其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0333] 实施例14.由亚胺和乙酰氯形成2-氮杂环丁酮的一般程序。

[0334] 步骤1:由氨基酸衍生物形成亚胺的一般程序。按顺序用1当量的适当的醛和干燥

剂(如硫酸镁或硅胶)处理1当量的α-氨基酸酯或酰胺在二氯甲烷中的溶液,干燥剂的量为约2g干燥剂/g起始α-氨基酸酯或酰胺。在环境温度下搅拌反应直至按薄层色谱测定到所有反应物都被消耗掉。通常该反应在1小时内完成。然后,将反应混合物过滤,滤饼用二氯甲烷清洗,在减压下浓缩滤液以得到如在后续步骤中使用的所希望的亚胺。

[0335] 步骤2:亚胺与乙酰氯的2+2环加成的一般程序。将亚胺的二氯甲烷溶液(10ml二氯甲烷/1g亚胺)冷却至0℃。向该冷却的溶液中添加1.5当量的适当的胺(通常为三乙胺),接着滴加1.1当量的适当的乙酰氯的二氯甲烷溶液,如实施例1中所描述的溶液(10mL二氯甲烷/1g适当的乙酰氯)。使反应混合物经1小时温热至环境温度,然后通过添加饱和氯化铵水溶液猝灭。所得到的混合物在水与二氯甲烷之间分配。分离层,相继用1N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液清洗有机层。通过硫酸镁干燥有机层,并在减压下浓缩。残余物可直接用于进一步的反应,或需要时通过色谱法或通过从适当溶剂体系结晶进行纯化。在各情况下,在2+2反应后,通过圆二色性/旋光色散(CD/ORD)确认β-内酰胺的立体化学结构。举例来说,可将来自先前合成的(αR,3S,4R)与(αS,3S,4R)β-内酰胺平台立体化学构型的实施例用作CD/ORD标准。

[0336] 实施例15.[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯.利用实施例14的程序,将由4.53g(34.5mmol)甘氨酸叔丁酯和肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合以产生5.5g(30%)呈无色晶体的实施例15(重结晶,氯代正丁烷);mp194-195℃。

[0337] 实施例16.氮杂环丁-2-酮-1-基乙酸酯酰化的一般程序。将(氮杂环丁-2-酮-1-基)乙酸酯在四氢呋喃(0.22M,在氮杂环丁酮中)中的溶液冷却至-78℃,并用双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(2.2当量)处理。所得到的阴离子用适当的酰卤(1.1当量)处理。在氮杂环丁酮完全转化时,用饱和氯化铵水溶液猝灭反应,并在乙酸乙酯和水之间分配。有机层按顺序用1N的盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液清洗。干燥(硫酸镁)并蒸发所得到的有机层。残余物用适当的洗脱液(如3:2己烷/乙酸乙酯)通过硅胶色谱法纯化。

[0338] 实施例17. 2(RS)-(叔丁氧羰基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸2,2,2-三氯乙酯

[0339] 利用实施例16的程序,用4.2g(20mmol)氯甲酸三氯乙酯酰化9.0g(20mmol)实施例15以得到7.0g(56%)实施例17;mp 176-178℃。

[0340] 实施例18.2(RS)-(叔丁氧羰基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺回流加热0.20g(0.32mmol)实施例17与52μL(0.36mmol)(3-三氟甲基苄基)胺在THF中的溶液。在完全转化(TLC)时,蒸发溶剂,并使残余物重结晶(氯仿/己烷)以得到0.17g(82%)呈白色固体的实施例18;mp 182-184℃。

[0341] 实施例18A.2(RS)-(叔丁氧羰基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(2-氟-3-三氟甲基苄基)酰胺.根据实施例18的程序,用2-氟-3-(三氟甲基)苄基胺代替(3-三氟甲基苄基)胺,制备实施例18A。得到呈白色固体的实施例18A (140mg,41%),其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0342] 实施例19-25AF根据实施例14的程序制备,其中在步骤1中使用适当的氨基酸衍生物和醛,并且在步骤2中使用适当的乙酰氯。

[0343] 实施例19. 2(S)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.由1.52g(4.39mmol)L-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合以得到2.94g橙棕色油,在快速柱色谱纯化(70:30己烷/乙酸乙酯)后,得到2.06g(70%)呈白色固体的实施例19;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.39(s,9H);2.46(dd,J=11.1Hz,J=16.3Hz,1H);3.18(dd,J=3.8Hz,J=16.4Hz,1H);4.12-4.17(m,1H);4.26(d,J=5.0Hz,1H);4.45(dd,J=6.0Hz,J=14.9Hz,1H);4.54(dd,J=5.3Hz,J=9.8Hz,1H);4.58-4.66(m,3H);4.69-4.75(m,1H);4.81(dd,J=3.8Hz,J=11.1Hz,1H);6.25(dd,J=9.6Hz,J=15.8Hz,1H);6.70(d,J=15.8Hz,1H);7.14-7.17(m,2H);7.28-7.46(m,11H);7.62(s,1H);8.27-8.32(m,1H)。

[0344] 实施例19A.2(S)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(R)-(4(R)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(S)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.除了用2-(4(R)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1A)代替2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯之外,根据实施例19的方法制备实施例19A。得到呈白色固体的实施例19A(41mg,13%);^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.37(s,9H);3.11(dd,J=3.7Hz,J=17.8Hz,1H);3.20(dd,J=10.6Hz,J=17.8Hz,1H);4.02(dd,J=3.7Hz,J=10.6Hz,1H);4.10-4.17(m,1H);4.24(d,J=4.9Hz,1H);4.4652-4.574(dd,J=5.9Hz,J=15.1Hz,1H);4.58-4.76(m,4H);6.27(dd,J=9.6Hz,J=15.8Hz,1H);6.79(d,J=15.8Hz,1H);7.23-7.53(m,13H);7.63(s,1H);8.51-8.55(m,1H)。

[0345] 实施例20. 2(S)-(叔丁氧羰基乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.由3.94g(10.93mmol)L-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30己烷/乙酸乙酯)后得到5.53g(75%)实施例20;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.36(s,9H);1.85-1.96(m,1H);2.18-2.49(m,3H);4.14-4.19(m,1H);4.30(d,J=4.9Hz,2H);4.44(dd,J=6.1Hz,J=14.9Hz,1H);4.56-4.67(m,4H);4.71-4.75(m,1H);6.26(dd,J=9.6Hz,J=15.8Hz,1H);6.71(d,J=15.8Hz,1H);7.16-7.18(m,2H);7.27-7.49(m,11H);7.60(s,1H);8.08-8.12(m,1H)。

[0346] 实施例21. 2(S)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺.由4.20g(11.6mmol)L-天冬氨酸β-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(50:50己烷/乙酸乙酯)后得到4.37g(55%)实施例21;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.34(s,9H);2.26-2.32(m,1H);2.46-2.63(m,4H);2.75-2.89(m,4H);3.24-3.32(m,1H);3.49-3.76(m,3H);4.07-4.13(m,1H);4.30(d,J=4.6Hz,1H);4.22-4.48(m,1H);4.55-4.61(m,1H);4.69-4.75(m,1H);5.04-5.09(m,1H);6.15(dd,J=9.3Hz,J=15.9Hz,1H);6.63(d,J=15.8Hz,1H);7.18-7.42(m,15H)。

[0347] 实施例22. 2(S)-(叔丁氧羰基乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺.由2.54g(6.75mmol)L-谷氨酸γ-叔丁酯α-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(50:50己烷/乙酸

乙酯)后得到3.55g(76%)实施例22;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.32(s,9H);1.96-2.07(m,1H);2.15-2.44(m,6H);2.54-2.62(m,2H);2.69-2.81(m,3H);3.28-3.34(m,1H);3.59-3.68(m,1H);4.08-4.13(m,1H);4.33-4.44(m,2H);4.48-4.60(m,2H);4.67-4.77(m,1H);6.14(dd,J=8.9Hz,J=16.0Hz,1H);6.62(d,J=16.0Hz,1H);7.16-7.42(m,15H)。

[0348] 实施例23. 2(R)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.由0.973g(2.81mmol)D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30己烷/乙酸乙酯)后得到1.53g(82%)实施例23;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.37(s,9H);3.10(dd,J=3.7Hz,J=17.8Hz,1H);3.20(dd,J=10.7Hz,J=17.8Hz,1H);4.02(dd,J=3.6Hz,J=10.6Hz,1H);4.11-4.17(m,1H);4.24(d,J=4.9Hz,1H);4.46(dd,J=5.8Hz,J=15.1Hz,1H);4.58-4.67(m,3H);4.70-4.76(m,1H);6.27(dd,J=9.5Hz,J=15.8Hz,1H);6.79(d,J=15.8Hz,1H);7.25-7.50(m,13H);7.63(s,1H);8.50-8.54(m,1H)。

[0349] 实施例23A.2(R)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(R)-(4(R)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(S)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.除了用2-(4(R)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1A)代替2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯之外,根据实施例23的方法制备实施例23A。得到呈白色固体的实施例23A(588mg,49%);^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.39(s,9H);2.47(dd,J=11.2Hz,J=16.3Hz,1H);3.18(dd,J=3.8Hz,J=16.3Hz,1H);4.15(t,J=8.25,Hz1H);4.26(d,J=5.0Hz,1H);4.45(dd,J=6.0Hz,J=15.0Hz,1H);4.52-4.57(m,3H);4.63(t,J=9Hz,1H);4.70(t,J=8Hz,1H);4.81(dd,J=3.8Hz,J=10.8Hz,1H);6.25(dd,J=9.8Hz,J=15.8Hz,1H);6.70(d,J=15.8Hz,1H);7.15-7.17(m,2H);7.27-7.51(m,11H);7.62(s,1H);8.27-8.32(m,1H)。

[0350] 实施例24. 2(R)-(叔丁氧羰基乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.由1.15g(3.20mmol)D-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30己烷/乙酸乙酯)后得到1.84g(85%)实施例24;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.37(s,9H);2.23-2.39(m,4H);3.71-3.75(m,1H);4.13-4.18(m,1H);4.31(d,J=4.9Hz,1H);4.44-4.51(m,2H);4.56-4.68(m,2H);4.71-4.76(m,1H);6.26(dd,J=9.5Hz,J=15.8Hz,1H);6.71(d,J=15.8Hz,1H);7.25-7.52(m,13H);7.63(s,1H);8.25-8.30(m,1H)。

[0351] 实施例25. 2(S)-(叔丁氧羰基乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(4-环己基)哌嗪酰胺.由2.58g(5.94mmol)L-谷氨酸γ-叔丁酯α-(4-环己基)哌嗪酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(95:5二氯甲烷/甲醇)后得到3.27g(94%)实施例25;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.32(s,9H);1.10-1.18(m,1H);1.20-1.31(m,2H);1.38-1.45(m,2H);1.61-1.66(m,1H);1.84-1.89(m,2H);1.95-2.01(m,1H);2.04-2.14(m,3H);2.20-2.24(m,1H);2.29-2.35(m,1H);2.85-2.92(m,1H);3.24-3.32(m,1H);3.36-3.45(m,2H);3.80-3.86(m,1H);4.08(t,J=8.3Hz,1H);4.27(d,J=5.0Hz,1H);4.31-4.55(m,4H);4.71(t,J=8.3Hz,1H);4.83-4.90(m,1H);6.18(dd,J=9.1Hz,J=15.9Hz,1H);

6.67(d,J＝15.9Hz,1H);7.25-7.44(m,10H);8.22(brs,1H)。

[0352] 实施例25A.2(S)-(2-(4-环己基哌嗪基羰基)乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯.由1.282g(3.63mmol)L-谷氨酸α-叔丁酯γ-(4-环己基)哌嗪酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(50:50己烷/乙酸乙酯)后得到1.946g(80%)实施例25A;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.15-1.26(m,6H);1.39(s,9H);1.55-1.64(m,2H);1.77-1.83(m,3H);2.22-2.35(m,2H);2.40-2.50(m,6H);2.75-2.79(m,1H);3.43-3.48(m,1H);3.56-3.60(m,2H);3.75-3.79(m,1H);4.10(t,J＝8.3Hz,1H);4.31-4.35(m,2H);4.58(t,J＝8.8Hz,1H);4.73(t,J＝8.4Hz,1H);6.17(dd,J＝8.6Hz,J＝16.0Hz,1H);6.65(d,J＝16.0Hz,1H);7.27-7.42(m,10H)。

[0353] 实施例25B.2(R)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(2-氟-3-三氟甲基苄基)酰胺.由0.256g(0.70mmol)D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(2-氟-3-三氟甲基)苄基酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30己烷/乙酸乙酯)后得到0.287g(60%)实施例25B;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.38(s,9H);3.12(dd,J＝4.0Hz,J＝17.8Hz,1H);3.20(dd,J＝10.4Hz,J＝17.8Hz,1H);4.05(dd,J＝3.9Hz,J＝10.4Hz,1H);4.14(dd,J＝J′＝8.2Hz,1H);4.25(d,J＝4.9Hz,1H);4.59-4.67(m,4H);4.74(t,J＝8.3Hz,1H);6.36(dd,J＝9.6Hz,J＝15.8Hz,1H);6.83(d,J＝15.8Hz,1H);7.02-7.07(m,1H);7.28-7.55(m,12H);8.44-8.48(m,1H)。

[0354] 实施例25C.2(R)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(S)-α-甲基苄基]酰胺.由0.167g(0.57mmol)D-天冬氨酸β-叔丁酯[(S)-α-甲基苄基]酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30己烷/乙酸乙酯)后得到0.219g(63%)实施例25C;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.35(s,9H);1.56(d,J＝7.0Hz,3H);2.97(dd,J＝3.5Hz,J＝18.0Hz,1H);3.15(dd,J＝11.0Hz,J＝17.5Hz,1H);4.01(dd,J＝3.0Hz,J＝11.0Hz,1H);4.14(t,J＝8.5Hz,1H);4.24(d,J＝5.0Hz,1H);4.57(dd,J＝5.0Hz,J＝9.5Hz,1H);4.64(t,J＝8.8Hz,1H);5.07(t,J＝8.5Hz,1H);5.03-5.09(m,1H);6.43(dd,J＝9.5Hz,J＝16.0Hz,1H);6.83(d,J＝16.0Hz,1H);7.16-7.20(m,1H);7.27-7.49(m,14H);8.07-8.10(m,1H)。

[0355] 实施例25D.2(R)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(R)-α-甲基苄基]酰胺.由0.187g(0.46mmol)D-天冬氨酸β-叔丁酯[(R)-α-甲基苄基]酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30己烷/乙酸乙酯)后得到0.25g(64%)实施例25D;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.36(s,9H);1.59(d,J＝7.1Hz,3H);3.10(dd,J＝3.5Hz,J＝17.8Hz,1H);3.22(dd,J＝10.9Hz,J＝17.8Hz,1H);3.93(dd,J＝3.5Hz,J＝10.8Hz,1H);4.14(t,J＝8.1Hz,1H);4.24(d,J＝5.0Hz,1H);4.58(dd,J＝5.0Hz,J＝9.5Hz,1H);4.65(t,J＝8.7Hz,1H);4.74(t,J＝8.2Hz,1H);5.06-5.14(m,1H);6.32(dd,J＝9.5Hz,J＝15.8Hz,1H);6.74(d,J＝15.8Hz,1H);7.19-7.43(m,15H);8.15-8.18(m,1H)。

[0356] 实施例25E.2(R)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-

4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-甲基-N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.由0.195g(0.41mmol)D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[N-甲基-N-(3-三氟甲基苄基)]酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30已烷/乙酸乙酯)后得到0.253g(69%)实施例25E;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.36(s,9H);2.53(dd,J=4.0Hz,J=17.0Hz,1H);3.06(dd,J=10.8Hz,J=16.8Hz,1H);3.13(s,3H);4.12(dd,J=8.0Hz,J=9.0Hz,1H);4.26(d,J=5.0Hz,1H);4.38(d,J=15.0Hz,1H);4.46(dd,J=5.0Hz,J=9.5Hz,1H);4.56(t,J=6.8Hz,1H);4.70-4.79(m,2H);5.27(dd,J=4.0Hz,J=11.0Hz,1H);6.22(dd,J=9.3Hz,J=15.8Hz,1H);6.73(d,J=15.8Hz,1H);7.33-7.45(m,14H)。

[0357] 实施例25F.2(S)-(叔丁氧羰基乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-氯苯乙烯-2-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.由1.62g(4.44mmol)L-谷氨酸γ-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺与α-氯肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30已烷/乙酸乙酯)后得到0.708g(22%)实施例25F;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.35(s,9H);1.68(brs,1H);2.19-2.35(m,2H);2.40-2.61(m,2H);4.13(dd,J=7.5Hz,J=9.0Hz,1H);4.22(t,J=7.0Hz,1H);4.34(d,J=4.5Hz,1H);4.45(dd,J=5.5Hz,J=15.0Hz,1H);4.51-4.60(m,3H);4.89(dd,J=7.5Hz,J=8.5Hz,1H);6.89(s,1H);7.28-7.54(m,14H).

[0358] 实施例25G.2(R)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2′-甲氧基苯乙烯-2-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.由0.34g(0.98mmol)D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基苄基)酰胺与2′-甲氧基肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30已烷/乙酸乙酯)后得到0.402g(59%)实施例25G;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.35(s,9H);1.68(brs,1H);2.19-2.35(m,2H);2.40-2.61(m,2H);4.13(dd,J=7.5Hz,J=9.0Hz,1H);4.22(t,J=7.0Hz,1H);4.34(d,J=4.5Hz,1H);4.45(dd,J=5.5Hz,J=15.0Hz,1H);4.51-4.60(m,3H);4.89(dd,J=7.5Hz,J=8.5Hz,1H);6.89(s,1H);7.28-7.54(m,14H)。

[0359] 实施例25H.(2R)-(苄氧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯.由0.329g(1.31mmol)O-(苄基)-D-丝氨酸叔丁酯(实施例5B)与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(90:10已烷/乙酸乙酯)后得到0.543g(73%)实施例25H;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.39(s,9H);3.56(dd,J=2.7Hz,J=9.5Hz,1H);3.82(dd,J=4.8Hz,J=9.5Hz,1H);4.11(t,J=8.3Hz,1H);4.21-4.29(m,2H);4.50-4.58(m,3H);4.71-4.78(m,2H);6.19(dd,J=9.1Hz,J=16.0Hz,1H);6.49(d,J=16.0Hz,1H);7.07-7.11(m,1H);7.19-7.40(m,14H)。

[0360] 实施例25I.2(S)-(2-(4-环己基哌嗪基羰基)甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯.由0.3g(0.88mmol)L-天冬氨酸α-叔丁酯γ-(4-环己基)哌嗪酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(50:50已烷/乙酸乙酯)后得到464mg(80%)呈白色固体的实施例25I。实施例25I表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0361] 实施例25J.3(R)-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-3-甲基-4(R)-(苯乙

烯-2-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]-3-[(3-三氟甲基)苯甲基氨基羰基]丙酸叔丁酯.由0.307g(0.89mmol)D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺(实施例20)与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)丙酰氯(实施例1E)化合,在快速柱色谱纯化(己烷70%/EtOAc30%)后得到120mg(20%);^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.25(s,3H),1.38(s,9H);3.09(dd,J=3.0Hz,J=18.0Hz,1H);3.33(dd,J=12.5Hz,J=18.0Hz,1H);4.01(dd,J=3.0Hz,J=11.5Hz,1H);4.04(dd,J=3.5Hz,J=8.8Hz,1H);4.42(d,J=9.0Hz,1H);4.45-4.51(m,3H);4.61-4.66(m,1H);4.75(dd,J=3.5Hz,J=8.5Hz,1H);6.23(dd,J=9.0Hz,J=15.5Hz,1H);6.78(d,J=15.5Hz,1H);7.23-7.53(m,13H);7.64(s,1H)。

[0362] 实施例25K.2(R)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(丙-1-烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.由0.289g(0.83mmol)D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺与丁烯醛制备的亚胺与2-4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(99:1-CH_2Cl_2/MeOH)后得到381mg(76%)实施例25K;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.36(s,9H),1.69(dd,J=2Hz,J=6.5Hz,3H);3.08(dd,J=3.3Hz,J=17.8Hz,1H);3.18(dd,J=11Hz,J=17.5Hz,1H);3.94(dd,J=3.5Hz,J=11Hz,1H);4.12(d,J=5Hz,1H);4.15(dd,J=7Hz,J=8Hz,1H);4.35(dd,J=4.8Hz,J=9.8Hz,1H);4.44(dd,J=6Hz,J=15Hz,1H);4.61(dd,J=6Hz,J=15Hz,1H);4.67-4.75(m,2H);5.52-5.58(m,1H);5.92-6.00(m,1H);7.33-7.60(m,9H);8.47-8.50(m,1H)。

[0363] 实施例250.2(S)-(叔丁氧羰基乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸甲酯.由433mg(1.99mmol)L-谷氨酸γ-叔丁酯α-甲基酯与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30己烷/乙酸乙酯)后得到682mg(64%)实施例250;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.32(s,9H);2.10-2.26(m,1H);2.30-2.41(m,3H);3.66(s,3H);3.95-3.99(m,1H);4.16(dd,J=7.5Hz,J=9Hz,1H);4.38(dd,J=5Hz,J=9Hz,1H);4.55(d,J=5Hz 1H);4.61(t,J=9Hz,1H);4.86(dd,J=7.5Hz,J=9Hz,1H);6.00(dd,J=9Hz,J=16Hz,1H);6.60(d,J=16Hz,1H);7.26-7.43(m,10H)。

[0364] 实施例25M.2(S)-(甲氧羰基乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯.由428mg(1.97mmol)L-谷氨酸γ-叔丁酯α-甲基酯与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30己烷/乙酸乙酯)后得到864mg(82%)实施例25M;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.40(s,9H);2.12-2.27(m,1H);2.32-2.55(m,3H);3.50(s,3H);3.72(dd,J=4.6Hz,J=10.4Hz,1H);4.12-4.17(m,1H);4.34(dd,J=5Hz,J=9Hz,1H);4.50(d,J=5Hz,1H);4.60(t,J=8.9Hz,1H);4.81-4.86(m,1H);6.06(dd,J=9Hz,J=16Hz,1H);6.59(d,J=16Hz,1H);7.25-7.42(m,10H)。

[0365] 实施例25P.2(S)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸甲酯。由424mg(2.09mmol)L-天冬氨酸γ-叔丁酯α-甲基酯与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在从CH_2Cl_2/己烷重结晶后得到923mg(85%)实施例25P;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.41(s,9H);2.77(dd,J=7.5Hz,J=16.5Hz,1H);3.00(dd,J=7Hz,J=16.5Hz,1H);4.16(dd,J=7.5Hz,

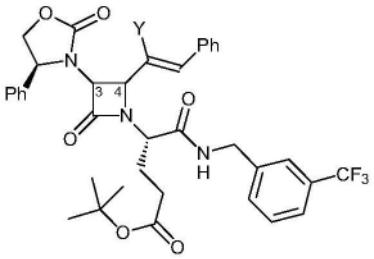
J＝9Hz,1H);4.41-48(m,2H);4.55(d,J＝5Hz,1H);4.60(t,J＝8.8Hz,1H);4.86(dd,J＝7.5Hz,J＝9Hz,1H);5.93(dd,J＝9.5Hz,J＝15.5Hz,1H);6.61(d,J＝15.5Hz,1H);7.25-7.43(m,10H)。

[0366] 实施例25L.2(R)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(R)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基]酰胺.由160mg(0.44mmol)D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(R)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基]酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30已烷/EtOAc)后得到166mg(55％)实施例25L。实施例25L表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0367] 实施例25N.2(R)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(S)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基]酰胺。由120mg(0.22mmol)D-天冬氨酸β-叔丁酯α-[(S)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基]酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(70:30已烷/EtOAc)后得到75mg(50％)实施例25N。实施例25N表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

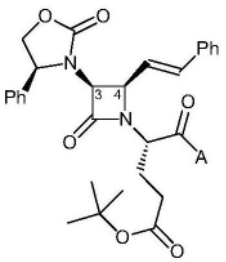
[0368] 实施例25Q.2(R)-(2-(3-三氟甲基苄基)氨基羰基)乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸甲酯。由517mg(1.62mmol)D-谷氨酸α-甲基酯γ-(3-三氟甲基)苄基酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在快速柱色谱纯化(50:50已烷/EtOAc)后得到527mg(51％)实施例25Q。实施例25Q表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0369] 根据本文描述的方法制备以下化合物。

[0370] 

[0371]

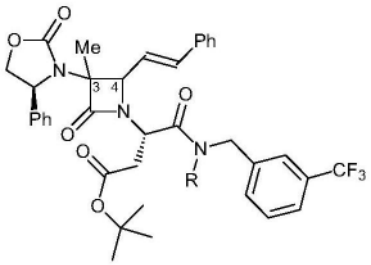
实施例	Y	C(3)-C(4) 立体化学
25R	F	(3S,4R)
25S	F	未确定
25T	Br	未确定
25U	Br	未确定

[0372] 

[0373]

实施例	A
25V	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘酰胺
25W	1-苯基-环戊酰胺

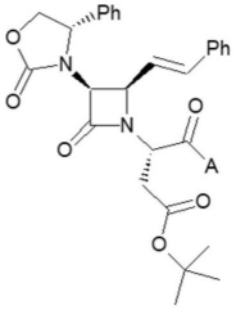
[0374]



[0375]

实施例	C(3)-C(4) 立体化学	R
25X	(3S)-顺式	Me
25Y	未确定	H

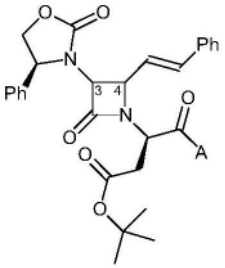
[0376]



[0377]

实施例	A
25Z	1-苯基-环戊-1-基氨基
25AA	(R)-1-苯乙基-1-氨基

[0378]



[0379]

实施例	C(3)-C(4) 立体化学	A	A'
25AB	(3S,4R)	α,α-二甲基苄氨基	叔丁酯
25AC	未确定	N-甲基-3-CF3-苄氨基	叔丁酯
25AD	未确定	(R)-α-甲基苄氨基	叔丁酯
25AE	(3S,4R)	(R)-α,N-二甲基苄氨基	叔丁酯

[0380] 实施例25AF.2(S)-(2-(3-三氟甲基苄基)氨基羰基)乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯.

[0381] 实施例26.水解叔丁酯的一般程序。在环境温度下搅拌叔丁酯衍生物在甲酸中(通常是10mL中1g)的溶液,直至通过薄层色谱(二氯甲烷95%/甲醇5%)不再检测到酯,通常反

应时间为3小时左右。在减压下蒸发甲酸;所得到的固体残余物在二氯甲烷与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。蒸发有机层以得到灰白色固体,其可直接用于进一步反应或根据需要从适当溶剂体系中重结晶。

[0382] 实施例27-34AE根据实施例26中使用的程序由适当的叔丁酯制备。

[0383] 实施例27.2(R,S)-(羧基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.水解实施例18(0.30g,0.46mmol)以得到0.27g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例27;^{1}HNMR($CDCl_3$)δ4.17-5.28(m,9H);6.21-6.29(m,1H),6.68-6.82(m,1H);7.05-7.75(m,13H);9.12-9.18(m,1H)。

[0384] 实施例28. 2(S)-(羧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.水解实施例19(1.72g,2.59mmol)以得到1.57g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例28;^{1}HNMR($CDCl_3$)δ2.61(dd,J=9.3Hz,J=16.6Hz,1H);3.09-3.14(m,1H);4.10-4.13(m,1H);4.30(d,J=4.5Hz,1H);4.39-4.85(m,6H);6.20(dd,J=9.6Hz,J=15.7Hz,1H);6.69(d,J=15.8Hz,1H);7.12-7.15(m,2H);7.26-7.50(m,11H);7.61(s,1H);8.41-8.45(m,1H)。

[0385] 实施例28A.2(S)-(羧甲基)-2-[3(R)-(4(R)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(S)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.水解实施例19A(41mg,0.06mmol)以得到38mg(定量产量)的呈灰白色固体的实施例28A;^{1}HNMR($CDCl_3$)δ2.26(d,J=7Hz,1H);4.03(t,J=7Hz,1H);4.16(t,J=8Hz,1H);4.26(d,J=4.3Hz,1H);4.46(dd,J=5.7Hz,J=15.1,1H);4.53-4.75(m,5H);6.25(dd,J=9.5Hz,J=15.7Hz,1H);6.77(d,J=15.7Hz,1H);7.28-7.53(m,13H);7.64(s,1H);8.65-8.69(m,1H)。

[0386] 实施例29. 2(S)-(羧乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.水解实施例20(4.97g,7.34mmol)以得到4.43g(97%)灰白色固体的实施例29;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.92-2.03(m,1H);2.37-2.51(m,3H);4.13-4.19(m,1H);3.32(d,J=4.9Hz,1H);4.35-4.39(m,1H);4.44(dd,J=5.9Hz,J=14.9Hz,1H);4.50-4.57(m,2H);4.61-4.67(m,1H);4.70-4.76(m,1H);6.24(dd,J=9.6Hz,J=15.8Hz,1H);6.70(d,J=15.8Hz,1H);7.18-7.47(m,14H)。

[0387] 实施例30. 2(S)-(羧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺。水解实施例21(1.88g,2.78mmol)以得到1.02g(60%)呈灰白色固体的实施例30;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ2.63(dd,J=6.0Hz,J=16.5Hz,1H);2.75-2.85(m,1H);3.00(dd,J=8.2Hz,J=16.6Hz,1H);3.13-3.26(m,4H);3.37-3.56(m,4H);3.86-4.00(m,1H);4.05-4.11(m,1H);4.24(d,J=5.0Hz,1H);4.46-4.66(m,1H);4.65-4.70(m,1H);5.10-5.15(m,1H);6.14(dd,J=9.3Hz,J=15.9Hz,1H);6.71(d,J=15.9Hz,1H);7.22-7.41(m,15H);12.02(s,1H)。

[0388] 实施例31. 2(S)-(羧乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[4-(2-苯乙基)]哌嗪酰胺。水解实施例22(0.383g,0.55mmol)以得到0.352g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例31;^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.93-2.01(m,1H);2.07-2.36(m,6H);2.82-2.90(m,1H);3.00-3.20(m,4H);3.36-3.54(m,4H);3.74-3.82(m,1H);4.06-4.11(m,1H);4.29(d,J=4.9Hz,1H);4.33-4.46(m,2H);4.50-4.58(m,2H);4.67-4.72(m,1H);4.95-5.00(m,1H);6.18(dd,J=9.2Hz,J=16.0Hz,1H);6.67(d,J=

15.9Hz,1H);7.19-7.42(m,15H);8.80(brs,1H)。

[0389] 实施例32. 2(R)-(羧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺。水解实施例23(1.51g,2.27mmol)以得到1.38g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例32。

[0390] 实施例32A.2(R)-(羧甲基)-2-[3(R)-(4(R)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(S)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.水解实施例23A(550mg,0.83mmol)以得到479mg(95%)呈灰白色固体的实施例32A。实施例32A表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0391] 实施例33. 2(R)-(羧乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.水解实施例24(0.604g,0.89mmol)以得到0.554g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例33。

[0392] 实施例34.2(S)-(羧乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(4-环己基)哌嗪酰胺.水解实施例25(0.537g,0.80mmol)以得到0.492g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例34;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.09-1.17(m,1H);1.22-1.33(m,2H);1.40-1.47(m,2H);1.63-1.67(m,1H);1.85-1.90(m,2H);1.95-2.00(m,1H);2.05-2.15(m,3H);2.20-2.24(m,1H);2.30-2.36(m,1H);2.85-2.93(m,1H);3.25-3.33(m,1H);3.36-3.46(m,2H);3.81-3.87(m,1H);4.08(t,J=8.3Hz,1H);4.28(d,J=5.0Hz,1H);4.33-4.56(m,4H);4.70(t,J=8.3Hz,1H);4.83-4.91(m,1H);6.17(dd,J=9.1Hz,J=15.9Hz,1H);6.67(d,J=15.9Hz,1H);7.25-7.44(m,10H);8.22(brs,1H)。

[0393] 实施例34A.2(S)-(2-(4-环己基哌嗪基羰基)乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸.水解实施例25A(0.787g,1.28mmol)以得到0.665g(92%)呈灰白色固体的实施例34A;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.05-1.13(m,1H);1.20-1.40(m,5H);1.60-1.64(m,1H);1.79-1.83(m,2H);2.00-2.05(m,2H);2.22-2.44(m,3H);2.67-2.71(m,1H);2.93-3.01(m,4H);3.14-3.18(m,1H);3.38-3.42(m,1H);3.48-3.52(m,1H);3.64-3.69(m,1H);4.06-4.14(m,2H);4.34-4.43(m,2H);4.56(t,J=8.8Hz,1H);4.73(t,J=8.4Hz,1H);6.15(dd,J=9.1Hz,J=16.0Hz,1H);6.65(d,J=16.0Hz,1H);7.25-7.42(m,10H)。

[0394] 实施例34B.2(R)-(羧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(2-氟-3-三氟甲基苄基)甲酰胺.水解实施例25B(0.26g,0.38mmol)以得到0.238g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例34B;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ3.27(d,J=7.2Hz,1H);4.06(t,J=7.2Hz,1H);4.15(t,J=8.1Hz,1H);4.27(d,J=4.8Hz,1H);4.56-4.76(m,5H);6.34(dd,J=9.5Hz,J=15.7Hz,1H);6.80(d,J=15.7Hz,1H);7.06(t,J=7.7Hz,1H);7.31-7.54(m,12H);8.58(t,J=5.9Hz,1H)。

[0395] 实施例34C.2(R)-(羧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(S)-α-甲基苄基]酰胺水解实施例25C(0.215g,0.35mmol)以得到0.195g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例34C;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.56(d,J=7.0Hz,1H);3.10(dd,J=4.5Hz,J=17.9Hz,1H);3.18(dd,J=9.8Hz,J=17.9Hz,1H);4.00(dd,J=4.5Hz,J=9.7Hz,1H);4.14(t,J=8.2Hz,1H);4.26(d,J=4.7Hz,1H);5.02-5.09(m,1H);6.41(dd,J=9.4Hz,J=15.8Hz,1H);6.78(d,J=15.8Hz,1H);7.18(t,J=

7.3Hz,1H);7.26-7.43(m,12H);8.29(d,J=8.2Hz,1H)。

[0396] 实施例34D.2(R)-(羧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(R)-α-甲基苄基]酰胺.水解实施例25D(0.22g,0.35mmol)以得到0.20g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例34D;^{1}HNMR($CDCl_3$)δ1.59(d,J=7.0Hz,1H);3.25(d,J=7.0Hz,2H);3.92(t,J=7.3Hz,1H);4.15(t,J=8.3Hz,1H);4.26(d,J=5.0Hz,1H);4.52(dd,J=4.8Hz,J=9.3Hz,1H);4.65(t,J=8.8Hz,1H);4.72(t,J=8.3Hz,1H);5.07-5.28(m,1H);6.29(dd,J=9.5Hz,J=15.6Hz,1H);6.71(d,J=16.0Hz,1H);7.20-7.43(m,13H);8.31(d,J=8.0Hz,1H)。

[0397] 实施例34E.2(R)-(羧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-甲基-N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.水解实施例25E(0.253g,0.37mmol)以得到0.232g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例34E;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ3.07-3.15(m,4H);4.13(t,J=8.2Hz,1H);4.30(d,J=4.9Hz,1H);4.46-4.78(m,5H);5.23(dd,J=4.6Hz,J=9.7Hz,1H);6.20(dd,J=9.4Hz,J=15.9Hz,1H);6.73(d,J=15.9Hz,1H);7.25-7.43(m,15H)。

[0398] 实施例34F.2(S)-(羧乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-氯苯乙烯-2-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.水解实施例25F(0.707g,0.99mmol)以得到0.648g(99%)呈灰白色固体的实施例34F;^{1}HNMR($CDCl_3$)δ2.22-2.28(m,2H);2.49-2.64(m,2H);4.09(t,J=8.0Hz,1H);4.25-4.62(m,6H);4.87(t,J=8.0Hz,1H);6.88(s,1H);7.25-7.66(m,15H)。

[0399] 实施例34G.2(R)-(羧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2′-甲氧基苯乙烯-2-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.水解实施例25G(0.268g,0.39mmol)以得到0.242g(98%)呈灰白色固体的实施例34G;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ3.26(d,J=7.1Hz,1H);3.79(s,3H);4.14(t,J=8.2Hz,1H);4.25(d,J=4.5Hz,1H);4.51(dd,J=5.9Hz,J=15.5Hz,1H);4.53-4.66(m,4H);6.36(dd,J=9.4Hz,J=15.8Hz,1H);8.88(t,J=8.2Hz,1H);6.70(d,J=15.8Hz,1H);7.18(d,J=6.5Hz,1H);7.25-7.48(m,10H);7.48(s,1H);8.66-8.69(m,1H)。

[0400] 实施例34H.(2R)-(苄氧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸.水解实施例25H(0.16g,0.28mmol)以得到0.144g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例34H;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ3.65(dd,J=4.0Hz,J=9.5Hz,1H);3.82(dd,J=5.5Hz,J=9.5Hz,1H);4.11(dd,J=7.8Hz,J=8.8Hz,1H);4.33(s,2H);4.50(d,J=5.0Hz,1H);4.57(t,J=9.0Hz,1H);4.67(dd,J=4.0Hz,J=5.0Hz,1H);4.69(dd,J=5.0Hz,J=9.5Hz,1H);4.75(t,J=8.0Hz,1H);6.17(dd,J=9.3Hz,J=15.8Hz,1H);6.55(d,J=16.0Hz,1H);7.09-7.12(m,2H);7.19-7.42(m,13H)。

[0401] 实施例34I.2(S)-(2-(4-环己基哌嗪基羰基)甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸.水解实施例25I(737mg,1.12mmol)以得到640mg(95%)呈灰白色固体的实施例34I。实施例34I表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0402] 实施例34J.3(R)-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-3-甲基-4(R)-(苯乙烯-2-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]-3-[(3-三氟甲基)苯甲基氨基羰基]丙酸.利用实施例26的

一般程序，水解120mg(0.18mmol)实施例25J以得到108mg(98％)呈灰白色固体的实施例34J；^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.22(s,3H)；3.25(dd,J＝3.5Hz,J＝18.0Hz,1H)；3.36(dd,J＝10.8Hz,J＝18.2Hz,1H)；4.01(dd,J＝4.0Hz,J＝10.5Hz,1H)；4.05(dd,J＝3.8Hz,J＝8.8Hz,1H)；4.33(d,J＝9.0Hz,1H)；4.44-4.51(m,3H)；4.61-4.66(m,1H)；4.73(dd,J＝3.8Hz,J＝8.8Hz,1H)；6.19(dd,J＝9.0Hz,J＝16.0Hz,1H)；6.74(d,J＝16.0Hz,1H)；7.22-7.54(m,13H)；7.65(s,1H)。

[0403] 实施例34K.2(R)-(羧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(丙烯-1-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.利用实施例26的一般程序，水解160mg(0.27mmol)实施例25K以得到131mg(90％)呈灰白色固体的实施例34K。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ1.69(dd,J＝1Hz,J＝6.5Hz,3H)；3.23(d,J＝7Hz,1H)；3.93(t,J＝7.3Hz,1H)；4.14-4.20(m,3H)；4.29(dd,J＝5Hz,J＝9.5Hz,1H)；4.43(dd,J＝6Hz,J＝15Hz,1H)；4.61(dd,J＝6.5Hz,J＝15Hz,1H)；4.66-4.74(m,2H)；5.50-5.55(m,1H)；5.90-5.98(m,1H)；7.32-7.60(m,9H)；8.60-8.64(m,1H)。

[0404] 实施例34L.2(R)-(羧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(R)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基)酰胺.水解实施例25L(166mg,0.24mmol)以得到152mg(定量产量)的呈灰白色固体的实施例34L，其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0405] 实施例34M.2(S)-(甲氧羰基乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸.水解实施例25M(875mg,1.64mmol)以得到757mg(97％)呈灰白色固体的实施例34M，其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0406] 实施例34N.2(R)-(羧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(S)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基)酰胺.水解实施例25N(38.5mg,0.057mmol)以得到35mg(定量产量)的呈灰白色固体的实施例34N，其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0407] 实施例340.2(S)-(叔丁氧羰基乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸.将实施例250(97mg,0.18mmol)溶解于甲醇/四氢呋喃(2.5mL/2mL)中，并与氢氧化锂(0.85mL 0.85M水溶液;0.72mmol)在室温下反应6小时。用15mL二氯甲烷稀释反应，并添加盐酸水溶液(1M)直至水层的pH达到5(如通过标准pH试纸测定)。然后，分离有机层，并蒸发至干燥，得到84mg(89％)呈灰白色固体的实施例340，其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱.

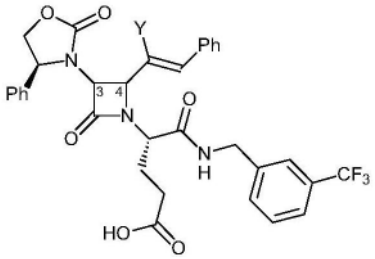
[0408] 实施例34P.2(S)-(叔丁氧羰基乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸.根据用于实施例340的方法水解实施例25P(200mg,0.39mmol)以得到155mg(88％)呈灰白色固体的实施例34P;其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0409] 实施例34Q.2(R)-(2-(3-三氟甲基苄基)氨基-1-基羰基)乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸.根据用于实施例340的方法水解实施例25Q(150mg,0.24mmol)以得到143mg(97％)呈灰白色固体的实施例34Q，其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0410] 实施例34R.2(R)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(RS)-2-噻吩基甲基)-4(R)-(2-苯乙烯

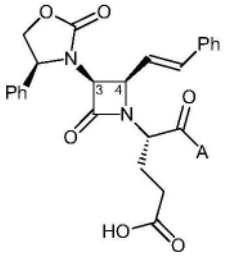
基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.由290mg(0.84mmol)D-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺与肉桂醛制备的亚胺与2-噻吩-乙酰氯化合,在快速柱色谱纯化(70:30己烷/乙酸乙酯)后得到42mg(8%)实施例34R,其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0411] 根据本文描述的方法制备以下化合物:

[0412] 

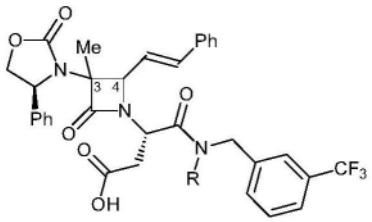
[0413]

实施例	Y	C(3)-C(4) 立体化学
34S	F	(3S,4R)
34T	F	未确定
34U	Br	未确定

[0414] 

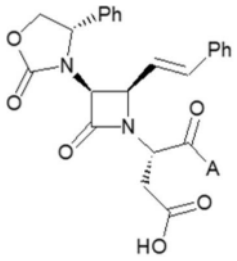
[0415]

实施例	A
34V	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘酰胺
34W	1-苯基-环戊酰胺

[0416] 

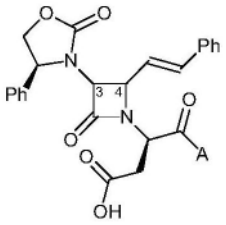
[0417]

实施例	C(3)-C(4) 立体化学	R
34X	(3S,4R)	Me
34Y	未确定	H

[0418] 

[0419]

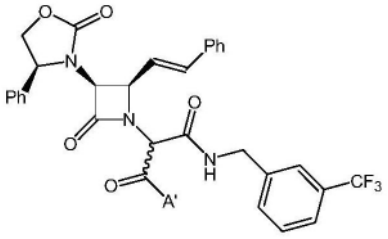
实施例	A
34Z	1-苯基-环戊-1-基氨基
34AA	(R)-1-苯乙基-1-氨基

[0420] 

[0421]

实施例	C(3)-C(4) 立体化学	A
34AB	(3S,4R)	α,α-二甲基苄氨基
34AC	未确定	N-甲基-3-CF3-苄氨基
34AD	未确定	(R)-α-甲基苄氨基
34AE	(3S,4R)	(R)-α,N-二甲基苄氨基

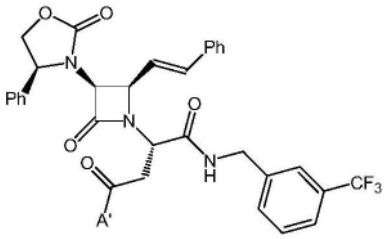
[0422] 除了用实施例27替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺外,在下表中示出的实施例36-42A利用实施例6的程序制备;所有列出的实施例都表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0423] 

[0424]

实施例	A′
36	2-(哌啶基)乙氨基
37	4-(哌啶基)哌啶基
38	4-(2-苯乙基)哌嗪基
39	1-苄基哌啶-4-基氨基
40	4-丁基哌嗪基
41	4-异丙基哌嗪基
42	4-环己基哌嗪基
42A	4-[2-(哌啶基)乙基]哌啶基

[0425] 除了用实施例28替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,在下表中示出的实施例43-86A利用实施例6的程序制备;所有列出的实施例都表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0426] 

[0427]

实施例	A′

[0428]

实施例	A′
43	2-(哌啶基)乙氨基
44	4-(哌啶基)哌啶基
45	4-(苯乙基)哌嗪基
46	呋喃-2-基甲氨基
47	4-(吡咯烷基)哌嗪基
48	4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基
49	4-(苄氧羰基)哌嗪基
50	4-[2-(2-羟乙基)乙基]哌嗪基
51	4-苄基哌嗪基
52	4-(3,4-亚甲基二氧基苄基)哌嗪基
53	4-苯基哌嗪基
54	4-(3-苯丙-2-烯基)哌嗪基
55	4-乙基哌嗪基
56	2-(二甲氨基)乙氨基
57	4-(吡咯烷基羰基甲基)哌嗪基
58	4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪基
59	4-丁基哌嗪基
60	4-异丙基哌嗪基
61	4-吡啶基甲氨基
62	3-(二甲氨基)丙氨基
63	1-苄基哌啶-4-基氨基
64	N-苄基-2-(二甲氨基)乙氨基
65	3-吡啶基甲氨基
66	4-(环己基)哌嗪基
67	4-(2-环己基乙基)哌嗪基
68	4-[2-(吗啉-4-基)乙基]哌嗪基
69	4-(4-叔丁基苄基)哌嗪基
70	4-[2-(哌啶基)乙基]哌嗪基
71	4-[3-(哌啶基)丙基]哌嗪基
72	4-[2-(N,N-二丙氨基)乙基]哌嗪基
73	4-[3-(N,N-二乙氨基)丙基]哌嗪基
74	4-[2-(二甲氨基)乙基]哌嗪基
75	4-[3-(吡咯烷基)丙基]哌嗪基
76	4-(环己基甲基)哌嗪基
77	4-环戊基哌嗪基
78	4-[2-(吡咯烷基)乙基]哌嗪基
79	4-[2-(噻吩-2-基)乙基]哌嗪基
80	4-(3-苯丙基)哌嗪基
81	4-[2-(N,N-二乙氨基)乙基]哌嗪基
82	4-苄基高哌嗪基
83	4-(二苯甲基)哌嗪基
84	3-(4-甲基哌嗪基)丙氨基
85	(+)-3(*S*)-1-苄基吡咯烷-3-基氨基

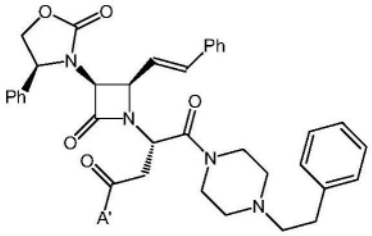
[0429]

实施例	A′
86	2-吡啶基甲氨基
86A	4-[2-(哌啶基)乙基]哌啶基
86B	1-苄基哌啶-4-基氨基 N-氧化物

[0430] 实施例86B.将实施例63(44mg,0.06mmol)溶解于4mL二氯甲烷中,并与3-氯过氧苯甲酸(12mg,0.07mmol)反应,直至如通过TLC(二氯甲烷94%/甲醇6%,UV检测)评估到反应完全。用亚硫酸钠水溶液猝灭反应,二氯甲烷层用5%碳酸氢钠水溶液和蒸馏水清洗。蒸发二氯甲烷层得到呈灰白色固体的实施例86B(35mg,78%),其表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0431] 除了用实施例30替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,在下表中示出的实施例121-132利用实施例6的程序制备;所有列出的实施例都表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

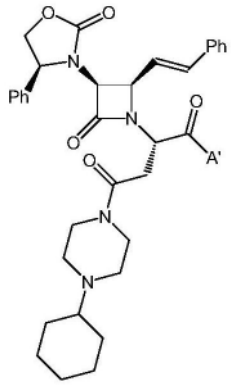
[0432]



[0433]

实施例	A′
121	3-三氟甲基苄氨基
122	吗啉-4-基氨基
123	2-(二甲氨基)乙氨基
124	3-(二甲氨基)丙氨基
125	环己基氨基
126	哌啶基
127	2-甲氧基乙氨基
128	异丙氨基
129	异丁氨基
130	乙氨基
131	二甲氨基
132	甲氨基

[0434] 除了用实施例34I替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,在下表中示出的实施例132A-132B利用实施例6的程序制备;所有列出的实施例都表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

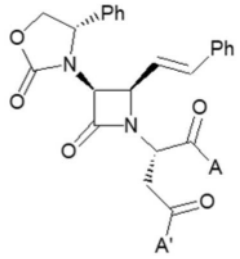
[0435] 

[0436]

实施例	A’
132A	(2,3-二氯苄基)氨基
132B	1-苯基环己基氨基

[0437] 实施例132C 2(S)-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(4-环己基)哌嗪酰胺除了用实施例34P替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用1-环己基-哌嗪替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,实施例132C利用实施例6的程序制备;实施例132C表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

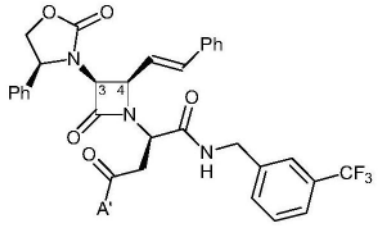
[0438] 根据本文描述的方法制备下表所示的化合物。

[0439] 

[0440]

实施例	A	A’
132D	1-苯基-环戊-1-基氨基	4-(哌啶基)哌啶基
132E	1-苯基-环戊-1-基氨基	1-苄基哌啶-4-基氨基
132F	(R)-1-苯乙基-1-氨基	4-(哌啶基)哌啶基

[0441] 除了用实施例32替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,在下表中示出的实施例133-134G利用实施例6的程序制备;所有列出的实施例都表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0442] 

[0443]

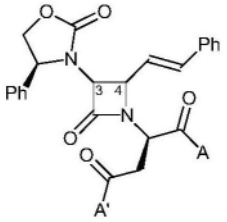
实施例	A′
133	4-(哌啶基)哌啶基
134	4-(2-苯乙基)哌嗪基

134A	4-[2-(哌啶基)乙基]哌啶基
134B	4-(吡咯烷基)哌嗪基
134C	1-苄基哌啶-4-基氨基
134D	(吡啶-3-基甲基)氨基
134E	3-(二甲氨基)丙氨基
134F	3-(S)-(1-苄基吡咯烷-3-基)氨基
134G	4-[(哌啶基)甲基]哌啶基
134H	4-(哌啶基)哌啶基N-氧化物

[0444] 实施例134H.除了用实施例110替代实施例133之外,实施例134H利用实施例86B的程序制备。得到的实施例134H(48mg,94%)为灰白色固体,并表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0445] 实施例134I.2(R)-[[4-(哌啶基)哌啶基]羧甲基]-2-[3(S)-(4(R)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.除了用实施例32A替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用4-(哌啶基)哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺,实施例134I利用实施例6的程序制备,表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0446] 根据本文描述的方法制备下表所示的化合物:

[0447] 

[0448]

实施例	C(3)-C(4)立体化学	A	A'
134J	(3S,4R)	α,α-二甲基苄氨基	4-(哌啶基)哌啶基
134K	(3S,4R)	α,α-二甲基苄氨基	1-苄基哌啶-4-基氨基
134L	未确定	N-甲基-3-CF3-苄氨基	4-(哌啶基)哌啶基
134M	(3S,4R)	N-甲基-3-CF3-苄氨基	3-(吡咯烷基)哌啶基
134N	未确定	(R)-α-甲基苄氨基	4-(哌啶基)哌啶基
134O	(3S,4R)	(R)-α,N-二甲基苄氨基	4-(哌啶基)哌啶基

[0449] 实施例222. 2(R)-[[4-(哌啶基)哌啶基]羰基甲基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(2-氟-3-三氟甲基苄基)甲酰胺.除了用实施例34B替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用4-(哌啶基)哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,实施例222利用实施例6的程序制备;实施例222表现出与指定结构一致的1H NMR谱。

[0450] 实施例223.2(R)-[[4-(哌啶基)哌啶基]羰基甲基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(S)-α-甲基苄基]酰胺.除了用实施例34C替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用4-(哌啶基)哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,实施例223利用实施例6的程序制备;实施例223表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0451] 实施例224. 2(R)-[[4-(哌啶基)哌啶基]羰基甲基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(R)-α-甲基苄基]酰胺.除了用实施例34D替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用4-(哌啶基)哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺,实施例224利用实施例6的程序制备;实施例224表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0452] 实施例225.2(R)-[[4-(哌啶基)哌啶基]羰基甲基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-甲基-N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.除了用实施例34E替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用4-(哌啶基)哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,实施例225利用实施例6的程序制备;实施例225表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱;对于$C_{43}H_{48}F_3N_5O_5$,计算值:C,66.91;H,6.27;N,9.07;实际值:C,66.68;H,6.25;N,9.01。

[0453] 实施例225盐酸盐.将实施例225(212.5mg)溶解于30mL无水Et_2O中。无水HCl气体在该溶液中冒气泡,导致快速形成灰白色沉淀。不再观察到沉淀形成(大约5分钟)时,中断HCl的添加。通过抽吸过滤分离固体,用15mL无水Et_2O清洗两次,并干燥成213.5mg(96%收率)灰白色固体;对于$C_{43}H_{49}ClF_3N_5O_5$,计算值:C,63.89;H,6.11;N,8.66;-Cl,4.39;实际值:C,63.41;H,5.85;N,8.60;Cl,4.86。

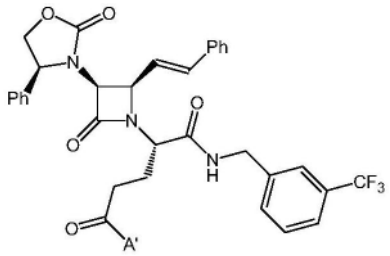
[0454] 实施例225A.2(R)-[[4-[2-(哌啶基)乙基]哌啶基]羰基甲基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(S)-α-甲基苄基]酰胺.除了用实施例34C替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用4-[2-(哌啶基)乙基]哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,实施例225A利用实施例6的程序制备。实施例225A表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0455] 实施例225B.2(R)-[[4-[2-(哌啶基)乙基]哌啶基]羰基甲基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(R)-α-甲基苄基]酰胺.除了用实施例34D替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用4-[2-(哌啶基)乙基]哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,实施例225B利用实施例6的程序制备;实施例225B表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0456] 实施例225C.2(R)-[[4-(哌啶基)哌啶基]羰基甲基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(R)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基)酰胺.除了用实施例34L替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用4-(哌啶基)哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,实施例225C利用实施例6的程序制备;实施例225C表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0457] 实施例225D.2(R)-[[4-(哌啶基)哌啶基]羰基甲基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(S)-1-(3-三氟甲基苯基)乙基)酰胺.除了用实施例34N替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用4-(哌啶基)哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,实施例225D利用实施例6的程序制备;实施例225D表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0458] 除了用实施例29替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,下表所示的实施例87-120E利用实施例6的程序制备;所有列出的实施例都表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0459] 

[0460]

实施例	A′
87	2-(哌啶基)乙氨基
88	4-(哌啶基)哌啶基
89	2-(吡啶-2-基)乙氨基
90	吗啉-4-基氨基
91	4-(吡咯烷基)哌嗪基
92	4-(3-三氟苯基)哌嗪基
93	4-(苄氧羰基)哌嗪基
94	4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]哌嗪基

实施例	A′
95	4-苄基哌嗪基
96	4-(3,4-亚甲基二氧基苄基)哌嗪基
97	4-苯基哌嗪基
98	4-(3-苯丙-2-烯基)哌嗪基
99	4-乙基哌嗪基
100	2-(二甲氨基)乙氨基
101	4-(吡咯烷基羰基甲基)哌嗪基
102	4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪基
103	4-丁基哌嗪基
104	4-异丙基哌嗪基
105	4-吡啶基甲氨基
106	3-(二甲氨基)丙氨基
107	1-苄基哌啶-4-基氨基
108	N-苄基-2-(二甲氨基)乙氨基
109	3-吡啶基甲氨基
110	4-环己基哌嗪基
111	4-(2-环己基乙基)哌嗪基
112	4-[2-(吗啉-4-基)乙基]哌嗪基
113	4-(4-叔丁基苄基)哌嗪基
114	4-[2-(哌啶基)乙基]哌嗪基
115	4-[3-(哌啶基)丙基]哌嗪基
116	4-[2-(二异丙氨基)乙基]哌嗪基
117	4-[3-(二乙氨基)丙基]哌嗪基
118	4-(2-二甲基氨乙基)哌嗪基
119	4-[3-(吡咯烷基)丙基]哌嗪基
120	4-(环己基甲基)哌嗪基
120A	4-[2-(哌啶基)乙基]哌啶基
120B	4-丙基-哌嗪基
120C	4-[N-(异丙基)乙酰氨-2-基]哌嗪基
120D	3-苄基-六氢-(1H)-1,3-二氮杂萘基
120E	4-(哌啶基甲基)哌啶基
120F	4-环己基哌嗪基 N-氧化物
120G	甲氧基
120H	4-环己基哌嗪基

[0461]

[0462] 实施例120F.除了用实施例110替代实施例63,实施例120F用实施例86B的程序制备,以得到灰白色固体(54.5mg,98%)。实施例120F表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

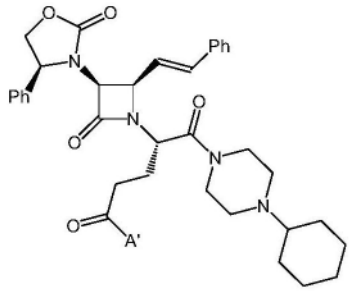
[0463] 实施例120G.2(S)-(甲氧羰基乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.除了用实施例34M替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物,实施例120G利用实施例6的程序制备,表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0464] 实施例35. 2(S)-[4-(2-苯乙基)哌嗪基羰基乙基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑

烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.除了用实施例29的羧酸替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用4-(2-苯乙基)哌嗪替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,利用实施例6的程序制备标题化合物;^{1}H NMR($CDCl_3$)δ 2.21-2.23(m,1H);2.25-2.45(m,6H);2.52-2.63(m,3H);2.72-2.82(m,2H);3.42-3.48(m,2H);3.52-3.58(m,1H);4.13-4.18(m,1H);4.26(dd,J=5.1Hz,J=8.3Hz,1H);4.29(d,J=5.0Hz,1H);4.44(dd,J=6.0Hz,J=15.0Hz,1H);4.54(dd,J=6.2Hz,J=14.9Hz,1H);4.61-4.68(m,2H);4.70-4.75(m,1H);6.27(dd,J=9.6Hz,J=15.8Hz,1H);6.73(d,J=15.8Hz,1H);7.16-7.60(m,19H);8.07-8.12(m,1H);FAB$^+$(M+H)$^+$/z 794;针对$C_{45}H_{46}F_3N_5O_5$的元素分析,计算值:C,68.08;H,5.84;N,8.82;实际值:C,67.94;H,5.90;N,8.64。

[0465] 除了用实施例34替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,下表所示的实施例141-171利用实施例6的程序制备;所有列出的实施例都表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0466]



[0467]

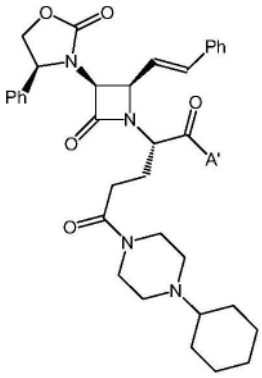
实施例	A′
141	苄氨基
142	(2-甲基苄基)氨基
143	(3-甲基苄基)氨基
144	(4-甲基苄基)氨基
145	(α-甲基苄基)氨基
146	N-苄基-N-甲氨基
147	N-苄基-N-(叔丁基)氨基
148	N-苄基-N 丁氨基
149	(3,5-二甲基苄基)氨基
150	(2-苯乙基)氨基
151	二甲氨基
152	(3-三氟甲氧基苄基)氨基
153	(3,4-二氯苄基)氨基

[0468]

实施例	A′
154	(3,5-二氯苄基)氨基
155	(2,5-二氯苄基)氨基
156	(2,3-二氯苄基)氨基
157	(2-氟-5-三氟甲基苄基)氨基
158	(4-氟-3-三氟甲基苄基)氨基
159	(3-氟-5-三氟甲基苄基)氨基
160	(2-氟-3-三氟甲基苄基)氨基
161	(4-氯-3-三氟甲基苄基)氨基
162	茚满-1-基氨基
163	4-(2-羟基苯并咪唑-1-基)-哌啶基
164	3(*S*)-(叔丁基氨基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基
165	(3,3-二甲基丁基)氨基
166	4-羟基-4-苯基哌啶基
167	(环己基甲基)氨基
168	(2-苯氧乙基)氨基
169	3,4-亚甲基二氧基苄氨基
170	4-苄基哌啶基
171	(3-三氟甲基苯基)氨基

[0469] 除了用实施例34A替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺之外，下表所示的实施例172-221R利用实施例6的程序制备；所有列出的实施例都表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0470]



[0471]

实施例	A'
172	(3-三氟甲氧基苄基)氨基
173	(3,4-二氯苄基)氨基
174	(3,5-二氯苄基)氨基
175	(2,5-二氯苄基)氨基
176	(2,3-二氯苄基)氨基
177	(2-氟-5-三氟甲基苄基)氨基
178	(4-氟-3-三氟甲基苄基)氨基
179	(3-氟-5-三氟甲基苄基)氨基
180	(2-氟-3-三氟甲基苄基)氨基
181	(4-氯-3-三氟甲基苄基)氨基
182	(2-三氟甲基苄基)氨基

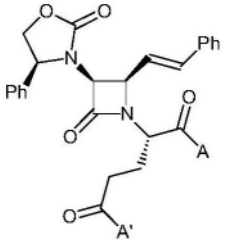
实施例	A'
183	(3-甲氧基苄基)氨基
184	(3-氟苄基)氨基
185	(3,5-二氟苄基)氨基
186	(3-氯-4-氟苄基)氨基
187	(3-氯苄基)氨基
188	[3,5-二(三氟甲基)苄基]氨基
189	(3-硝基苄基)氨基
190	(3-溴苄基)氨基
191	苄氨基
192	(2-甲基苄基)氨基
193	(3-甲基苄基)氨基
194	(4-甲基苄基)氨基
195	(α-甲基苄基)氨基
196	(N-甲基苄基)氨基
197	(N-叔丁基苄基)氨基
198	(N-丁基苄基)氨基
199	(3,5-二甲基苄基)氨基
200	(2-苯乙基)氨基
201	(3,5-二甲氧基苄基)氨基
202	(1R)-(3-甲氧基苯基)乙氨基
203	(1S)-(3-甲氧基苯基)乙氨基
204	(α,α-二甲基苄基)氨基
[0472] 205	N-甲基-N-(3-三氟甲基苄基)氨基
206	[(S)-α-甲基苄基]氨基
207	(1-苯基环丙-1 基)氨基
208	(吡啶-2-基甲基)氨基
209	(吡啶-3-基甲基)氨基
210	(吡啶-4-基甲基)氨基
211	(呋喃-2-基甲基)氨基
212	[(5-甲基呋喃-2-基)甲基]氨基
213	(噻吩-2-基甲基)氨基
214	[(S)-1,2,3,4-四氢-1-萘-1-基]氨基
215	[(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘-1-基]氨基
216	(茚满-1-基)氨基
217	(1-苯基环戊-1-基)氨基
218	(α,α-二甲基-3,5-二甲氧基苄基)氨基
219	(2,5-二甲氧基苄基)氨基
220	(2-甲氧基苄基)氨基
221	(α,α,2-三甲基苄基)氨基
221A	N-甲基-3-甲基-苄基酰胺
221B	N-甲基-2,3-氯-苄基酰胺
221C	N-甲基-3-氯-苄基酰胺
221D	N-甲基-3-溴-苄基酰胺
221E	N-甲基-3,5-氯-苄基酰胺
221F	(R)-1-(3-三氟苯基)乙酰胺
221G	1-苯基-环己基酰胺

[0473]

实施例	A'
221H	1-(2-氟苯基)-环戊酰胺
221I	1-(4-氟苯基)-环戊酰胺
221J	4-CF3-苄基酰胺
221K	α-苯基-苄基酰胺
221L	3-苯基-苄基酰胺
221M	二苄基酰胺
221N	1-萘-甲酰胺
221O	1,2,3,4-四氢-异喹啉酰胺
221P	茚满-2-基氨基
221Q	α-(2-羟基-乙基)苄基酰胺
221R	(S)-茚满-1-基氨基

[0474] 根据本文描述的方法制备下表所示的化合物。

[0475]



[0476]

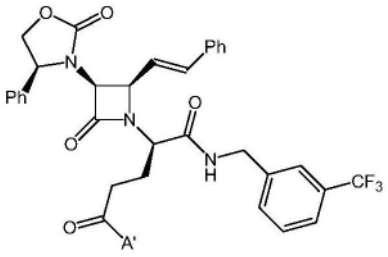
实施例	A	A'
221S	(R)-1-茚满基氨基	4-环己基哌嗪基
221T	(αR)-α-(叔丁氧基羰基甲基)苄氨基	4-环己基哌嗪基
221U	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-(2-吗啉乙基)-哌嗪基
221V	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	2-二甲基氨乙基氨基
221W	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-(2-苯乙基)-高哌嗪基
221X	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	2-(1-哌啶基)乙氨基
221Y	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	(S)-2-(1-吡咯烷基甲基)吡咯烷基
221Z	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	2-(1-吡咯烷基)乙氨基
221AA	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-(1-哌啶基)哌啶基
221AB	3-CF3-苄氨基	4-n-丁基哌嗪基
221AC	3-CF3-苄氨基	4-乙基哌嗪基
221AD	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	(R)-1-苄基吡咯烷-3-基氨基
221AE	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	奎宁环-3-基氨基
221AF	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-甲基高哌嗪基
221AG	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	2-吡咯基苯氨基
221AH	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	吗啉-4-基乙氨基
221AI	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	(S)-1-乙基吡咯烷-2-基氨基甲基
221AJ	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	(R)-1-乙基吡咯烷-2-基氨基甲基
221AK	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	(S)-1-丁氧羰基吡咯烷-3-基氨基
221AL	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	喹啉-3-基氨基
221AM	1-(3-氟苯基)-环戊基氨基	4-环己基哌嗪基
221AN	1-(4-氯苯基)-环丙氨基	4-环己基哌嗪基
221AO	1-(4-甲氧基苯基)-环丙氨基	4-环己基哌嗪基
221AP	1-(4-甲基苯基)-环丙氨基	4-环己基哌嗪基
221AQ	1-(4-氯苯基)-环戊基氨基	4-环己基哌嗪基

[0477]

221AS	1-(4-甲基苯基)-环戊基氨基	4-环己基哌嗪基
221AT	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	3-(4-氯苯基)异噁唑啉-5-基氨基
221AU	1-苯基环戊基氨基	4-(1-吡咯烷基)哌啶基
221AV	二氢吲哚基	4-环己基哌嗪基
221AW	5-茚满基氨基	4-环己基哌嗪基
221AX	1-苯基环戊基氨基	4-[3-((R)-叔丁氧羰基-氨基)-1-吡咯烷基)哌啶基
221AY	4-茚满基氨基	4-环己基哌嗪基
221AZ	1-苯基环戊基氨基	(3R)-4-(3-氯铵吡咯烷基)哌啶基
221BA	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-(2-氟苯基)哌嗪基
221BB	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-(3-氯苯基)哌嗪基
221BC	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-(4-氟苯基)哌嗪基
221BD	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-乙基哌嗪基
221BE	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-苯基哌嗪基
221BF	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-苄基哌嗪基
221BG	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-甲基哌嗪基
221BH	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基
221BI	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-(3-OH-正丙基)哌嗪基
221BJ	(R)-1,2,3,4-四氢-1-萘氨基	4-(4-羟基苯基)哌嗪基

[0478] 除了用实施例33替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,下表所示的实施例135-140利用实施例6的程序制备;所有列出的实施例都表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0479]

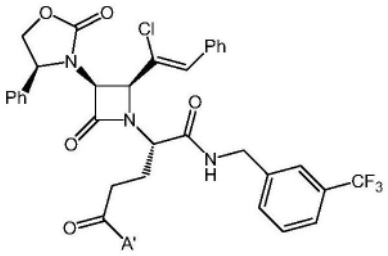


[0480]

实施例	A′
135	4-(哌啶基)哌啶基
136	4-(2-苯乙基)哌嗪基
137	4-丁基哌嗪基
138	4-异丙基哌嗪基
139	4-环己基哌嗪基
140	4-(环己基甲基)哌嗪基

[0481] 实施例140A.2(R)-(2-(3-三氟甲基苄基)氨基-1-基羰基)乙基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(4-环己基)哌嗪酰胺.除了用实施例34Q替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用1-环己基-哌嗪替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,实施例140A利用实施例6的程序制备,表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

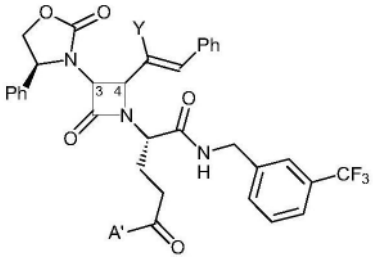
[0482] 除了用实施例34F替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,下表所示的实施例226-230C利用实施例6的程序制备;所有列出的实施例都表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0483] 

[0484]

实施例	A′
226	4-环己基哌嗪基
227	4-(吡咯烷基)哌嗪基
227A	4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]哌嗪基
227B	4-苄基哌嗪基
227C	4-(3,4-亚甲基二氧基苄基)哌嗪基
228	4-乙基哌嗪基
229	4-正丁基哌嗪基
230	4-异丙基哌嗪基
230A	1-苄基哌啶-4-基氨基
230B	4-(2-环己基乙基)哌嗪基
230C	4-[2-(吗啉-4-基)乙基]哌嗪基

[0485] 根据本文描述的方法制备以下化合物：

[0486] 

[0487]

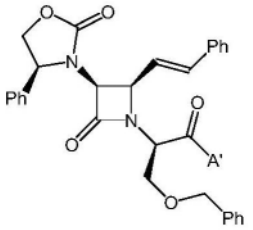
实施例	Y	C(3)-C(4)立体化学	A'
230D	F	未确定	4-n-丁基哌嗪基
230E	F	未确定	(R)-1-苄基吡咯烷-3-氨基
230F	F	未确定	奎宁环-3-基氨基
230G	F	(3S,4R)	(S)-1-苄基吡咯烷-3-氨基
230H	Cl	未确定	(R)-1-苄基吡咯烷-3-氨基
230I	Cl	(3S,4R)	(R)-1-苄基吡咯烷-3-氨基
230J	Cl	(3S,4R)	(S)-1-苄基吡咯烷-3-氨基
230K	Cl	未确定	(S)-1-苄基吡咯烷-3-氨基
230L	Br	未确定	4-n-丁基哌嗪基
230M	Br	未确定	4-乙基哌嗪基

[0488] 实施例86C.2(S)-[[4-(哌啶基)哌啶基]羰基甲基]-2-[3(S)-(4(R)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.除了用实施例28A替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物并用4-(哌啶基)哌啶替

代3-(三氟甲基)苄基胺之外,实施例86C利用实施例6的程序制备,表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0489] 实施例231. 2(R)-[[4-(哌啶基)哌啶基]羰基甲基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2′-甲氧基苯乙烯-2-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.除了用34G替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用4-(哌啶基)哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,实施例231利用实施例6的程序制备,表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

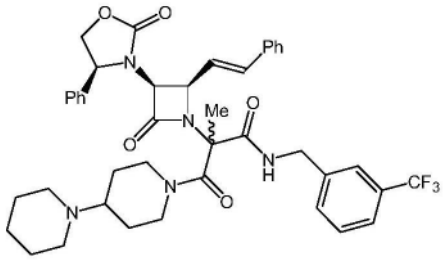
[0490] 除了用实施例34H替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用适当的胺替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,下表所示的实施例232-233A利用实施例6的程序制备;所有列出的实施例都表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0491] 

[0492]

实施例	A′	α
232	4-(哌啶基)哌啶基	D
232A	(3-三氟苄基)氨基	D
232B	4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基	D或L
232C	4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基	D或L
232D	4-环己基哌嗪基	DL
232E	4-(哌啶基甲基)哌啶基	D
233	4-[2-(哌啶基)乙基]哌啶基	D
233A	4-[(1-哌啶基)甲基]哌啶酰胺	D

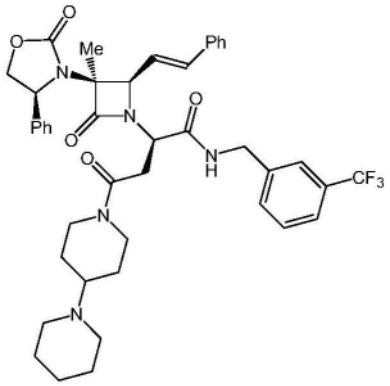
[0493] 实施例234.(2RS)-[4-(哌啶基)哌啶基羰基]-2-甲基-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺

[0494] 

[0495] 在-78℃下按顺序用氢化钠(4mg,0.168mmol)和甲基碘(6μL,0.094mmol)处理在四氢呋喃(4mL)中的实施例37(50mg,0.067mmol)。将所得到的混合物缓慢温热至环境温度,并蒸发。所得到的残余物在二氯甲烷与水之间分配,并蒸发有机层。所得到的残余物通过硅胶色谱纯化(95:5氯仿/甲醇),得到28mg(55%)呈灰白色固体的标题化合物;MS(ES$^+$):m/z=757(M$^+$)。

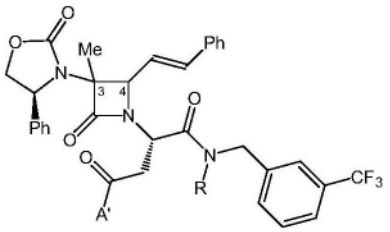
[0496] 实施例234A.4-(哌啶基)-哌啶基3(R)-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-3-甲基-4(R)-(苯乙烯-2-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]-3-[(3-三氟甲基)苯甲基氨基羰基]丙

酸

[0497] 

[0498] 除了用实施例34J替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物且用4-(哌啶基)哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,利用实施例6的程序制备定量产量的标题化合物;MS(m+H)$^+$772。

[0499] 根据本文描述的方法制备下表所示的化合物。

[0500] 

[0501]

C(3)-C(4) 立体化学	R	A′
(3S,4R)	H	4-(哌啶基)哌啶基
(3S,4R)	Me	4-(哌啶基)哌啶基
未确定	H	4-(哌啶基)哌啶基

[0502] 实施例235. 2(S)-[[(1-苄基哌啶-4-基)氨基]羰基甲基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯基乙-1-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.除了用实施例63(50mg,0.064mmol)替代N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺之外,实施例235利用实施例8的程序制备,得到40mg(80%)呈灰白色固体的实施例235;实施例235表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0503] 实施例236.(2S)-[(4-环己基哌嗪基)羰基乙基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯基乙-1-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺除了用实施例110(50mg,0.065mmol)替代N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺之外,实施例236利用实施例8的程序制备,得到42mg(84%)呈灰白色固体的实施例236;实施例236表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0504] 实施例236A.(2S)-[(4-环己基哌嗪基)羰基乙基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯基乙-1-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]酰胺.除了用实施例215(76mg,0.10mmol)替代N-苄氧羰基-L-天冬氨酸β-叔丁酯α-(3-三氟甲基)苄基酰胺之外,实施例236A利用实施例8的程序制备,得到69mg(90%)呈灰白色固体的实施例236A。实施例236A表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

[0505] 实施例237. 2(R)-[[4-(哌啶基)哌啶基]羰基甲基]-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(丙烯-1-基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-(3-三氟甲基苄基)酰胺.除了用实施例34K替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物并用4-(哌啶基)哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,实施例237利用实施例6的程序制备。实施例237表现出与指定结构一致的^{1}H NMR谱。

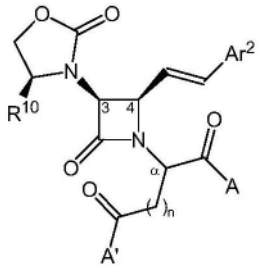
[0506] 实施例238.(2S)-(苄基硫代甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁-2-酮-1-基]乙酸N-[4-[2-(哌啶-1-基)乙基]哌啶-1-基]酰胺.除了用相应的苄基保护半胱氨酸类似物替代N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-叔丁酯一水合物并用4-[2-(哌啶-1-基)乙基]哌啶替代3-(三氟甲基)苄基胺之外,本实施例利用实施例6的程序制备。

[0507] 步骤1.N-叔丁氧羰基-(S)-(苄基)-D-半胱氨酸-[4-(2-(1-哌啶基)乙基)]哌啶酰胺.N-叔丁氧羰基-(S)-苄基-N-(叔丁氧羰基)-D-半胱氨酸(0.289g,0.93mmol)与4-[2-(1-哌啶基)乙基]哌啶(0.192g,0.98mmol)在二氯甲烷(20mL)中得到0.454g(定量产量)的呈灰白色固体的实施例X。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.89-1.15(m,2H);1.39-1.44(m,16H);1.54-1.61(m,4H);1.62-1.71(m,1H);2.21-2.35(m,5H);2.49-2.58(m,2H);2.66-2.74(m,1H);2.79-2.97(m,1H);3.67-3.76(m,3H);4.48-4.51(m,1H);4.72-4.75(m,1H);5.41-5.44(m,1H);7.19-7.34(m,5H)。

[0508] 步骤2.(S)-(苄基)-D-半胱氨酸-[4-(2-(1-哌啶基)乙基)]哌啶酰胺二盐酸盐.N-叔丁氧羰基-(S)-(苄基)-D-半胱氨酸-[4-(2-(1-哌啶基)乙基)]哌啶酰胺(0.453g,0.93mmol)与乙酰氯(0.78mL,13.80mmol)在无水甲醇(15mL)中反应过夜。通过将反应混合物蒸发至干燥获得呈灰白色固体的标题化合物(0.417g,97%)。^{1}H NMR(CD_3OD)δ0.94-1.29(m,2H);1.49-1.57(m,1H);1.62-1.95(m,10H);2.65-2.80(m,2H);2.81-2.97(m,4H);3.01-3.14(m,2H);3.50-3.60(m,3H);3.81-3.92(m,2H);4.41-4.47(m,2H);7.25-7.44(m,5H)。

[0509] 步骤3.利用本文描述的一般程序,由(S)-(苄基)-D-半胱氨酸-[4-(2-(1-哌啶基)乙基)]哌啶酰胺二盐酸盐(0.417g,0.90mmol)与肉桂醛在三乙胺(0.26mL,1.87mmol)的存在下制备的亚胺与2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯(实施例1)化合,在从二氯甲烷/己烷重结晶后得到0.484g(76%)呈灰白色固体的实施例238。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ0.89-1.06(m,2H);1.40-1.44(m,5H);1.57-1.67(m,6H);2.25-2.43(m,6H);2.45-2.59(m,2H);2.71-2.88(m,2H);3.55-3.70(m,3H);4.11-4.17(m,1H);4.37-4.47(m,2H);4.54-4.61(m,1H);4.64-4.69(m,1H);4.76-4.84(m,2H);6.05-6.19(m,1H);6.66-6.71(m,1H);7.12-7.40(m,15H)。

[0510] 描述以下化合物:

[0511] 

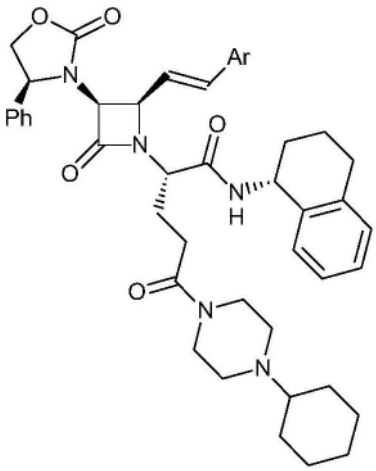
[0512]

实施例	R^{10}	Ar^2	n	α	A	A'
239	Ph	Ph	2	L	1-Ph-环戊基氨基	4-乙基哌嗪-1-基
240	Ph	Ph	2	L	1-Ph-环戊基氨基	4-苄基哌嗪-1-基
241	Ph	Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基	4-环戊基哌嗪-1-基
242	Ph	3-MeO-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基	4-环己基哌嗪-1-基
243	Ph	3-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基	4-环己基哌嗪-1-基
244	Ph	3-Cl-Ph	2	L	1-苯基-环戊-1-基氨基	4-环己基哌嗪-1-基
245	Ph	3-F-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基	4-环己基哌嗪-1-基
246	Ph	3-CF_3-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基	4-环己基哌嗪-1-基
247	Ph	3-Cl-Ph	1	D	N-甲基-3-CF_3-苄氨基	4-(1-哌啶基)哌啶-1-基
248	Ph	3-CN-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基	4-环己基哌嗪-1-基
249	Ph	3-NO_2-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基	4-环己基哌嗪-1-基

[0513]

250	Ph	2-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基	4-环己基哌嗪-1-基
251	3-Cl-Ph	3-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基	4-环己基哌嗪-1-基
252	Ph	3,5-Cl_2-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基	4-环己基哌嗪-1-基
253	Ph	Ph	1	L	(S)-1-Ph-乙氨基	4-(1-哌啶基)哌啶-1-基
256	3-Cl-Ph	Ph	1	D	(R)-1-Ph-乙氨基	4-(1-哌啶基)哌啶-1-基
266	Ph	3-I-Ph	1	D	(R)-1-Ph-乙氨基	4-(1-哌啶基)哌啶-1-基

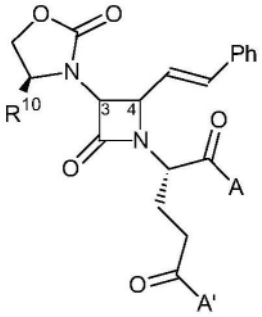
[0514] 描述以下化合物：

[0515] 

[0516]

实施例	Ar
257	苯并苯硫-7-基
254	呋喃-2-基
255	噻吩-2-基

[0517] 描述以下化合物：

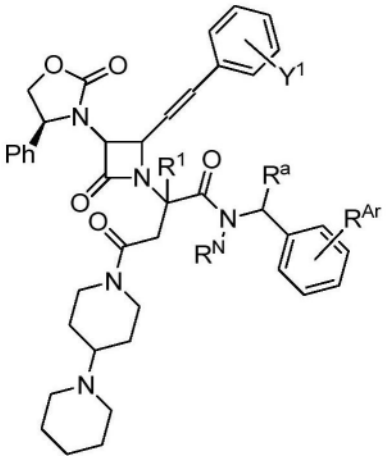
[0518] 

[0519]

实施例	R^{10}	立体化学	A	A'
258	Ph	(3S,4R)	(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基	4-环庚基哌嗪-1-基
259	Ph	(3S,4R)	(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基	4-(四氢硫代吡喃-4-基)哌嗪-1-基
260	Ph	(3R,4S)	3-CF_3-苄氨基	4-环己基哌嗪-1-基
261	Ph	(3S,4R)	4-苯基哌嗪-1-基	3-F-5-CF_3-苄氨基
262	Ph	(3S,4R)	4-(2-环己基乙基)哌嗪-1-基	3-F-5-CF_3-苄氨基
263	Ph	(3S,4R)	4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基	3-F-5-CF_3-苄氨基
264	Ph	(3S,4R)	4-(2-噻吩-2-基乙基)哌嗪-1-基	3-F-5-CF_3-苄氨基
265	3-Cl-Ph	(3S,4R)	(R)-α-甲基苄氨基	4-环己基哌嗪-1-基

[0520] 描述以下化合物：

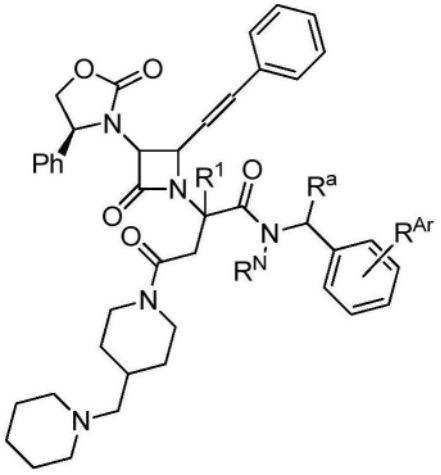
[0521]



[0522]

实施例	Y^1	R^N	R^a	R^{Ar}
559	3-Cl	H	(R)-Me	H
594	4-OH	H	(R)-Me	H
597	3-NO_2	H	(R)-Me	H
600	3-NH_2	H	(R)-Me	H
606	3-Br	H	(R)-Me	H
633	3-F	H	(R)-Me	H
778	3-Me	H	(R)-Me	H
623	H	H	(R)-CF3	H
626	H	H	(S)-CF3	H
682	H	H	H	2-Br
677	H	H	H	2-F
617	3-Br	Me	H	3-CF3

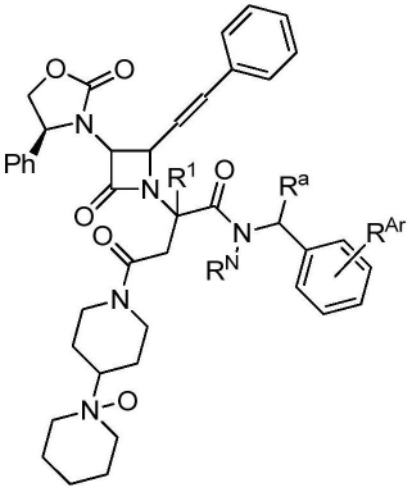
[0523] 描述以下化合物：

[0524] 

[0525]

实施例	R^N	R^a	R^{Ar}
599	Me	H	3-CF3
601	H	(R)-Me	H

[0526] 描述以下化合物：

[0527] 

[0528]

实施例	R^N	R^a	R^{Ar}
670	Me	H	3-CF_3
672	H	(R)-Me	H

[0529] 下表举例说明了进一步通过利用FAB^+来观察相应的$(M+H)^+$母体离子的质谱分析表征的所选的化合物。

[0530]

实施例	$(m+H)^+/z$
37	744
38	766
39	766
40	718
41	704
42	744
42A	772
44	758
63	780
85	766
86A	786
86C	758
88	772
91	759
95	780
96	824
104	732
110	772
111	800
112	803
120	786
120A	800
120B	732
120E	788
132B	758

实施例	$(m+H)^+/z$
187	738
188	840
189	749
190	782
191	704
192	718
193	718
199	732
200	718
201	764
202	748
203	748
205	786
206	718
207	730
208	705
209	705
210	705
211	694
212	708
213	710
214	744
215	744
216	7530
217	758

[0531]

实施例	$(m+H)^+/z$
133	758
134A	786
134C	780
134H	772
136	794
137	746
138	732
139	772
174	772
175	772
176	772
177	790
179	790
180	790
182	772
183	734
184	722
185	740
186	756

实施例	$(m+H)^+/z$
218	792
219	764
220	734
221	746
222	776
224	704
225	772
226	806
227	792
228	752
229	780
230	766
231	788
232	663
233	691
234	758
235	782
236	774

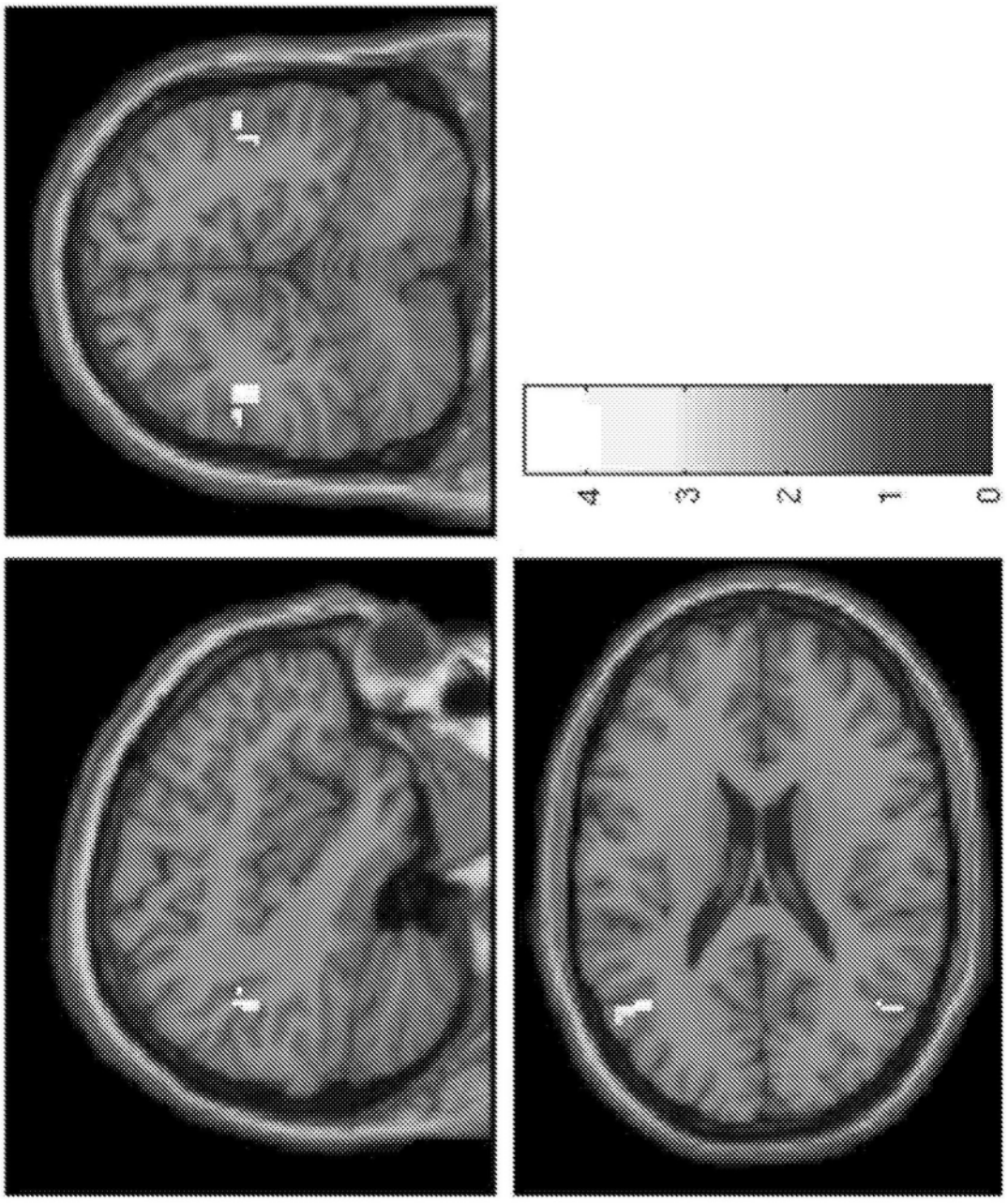


图1

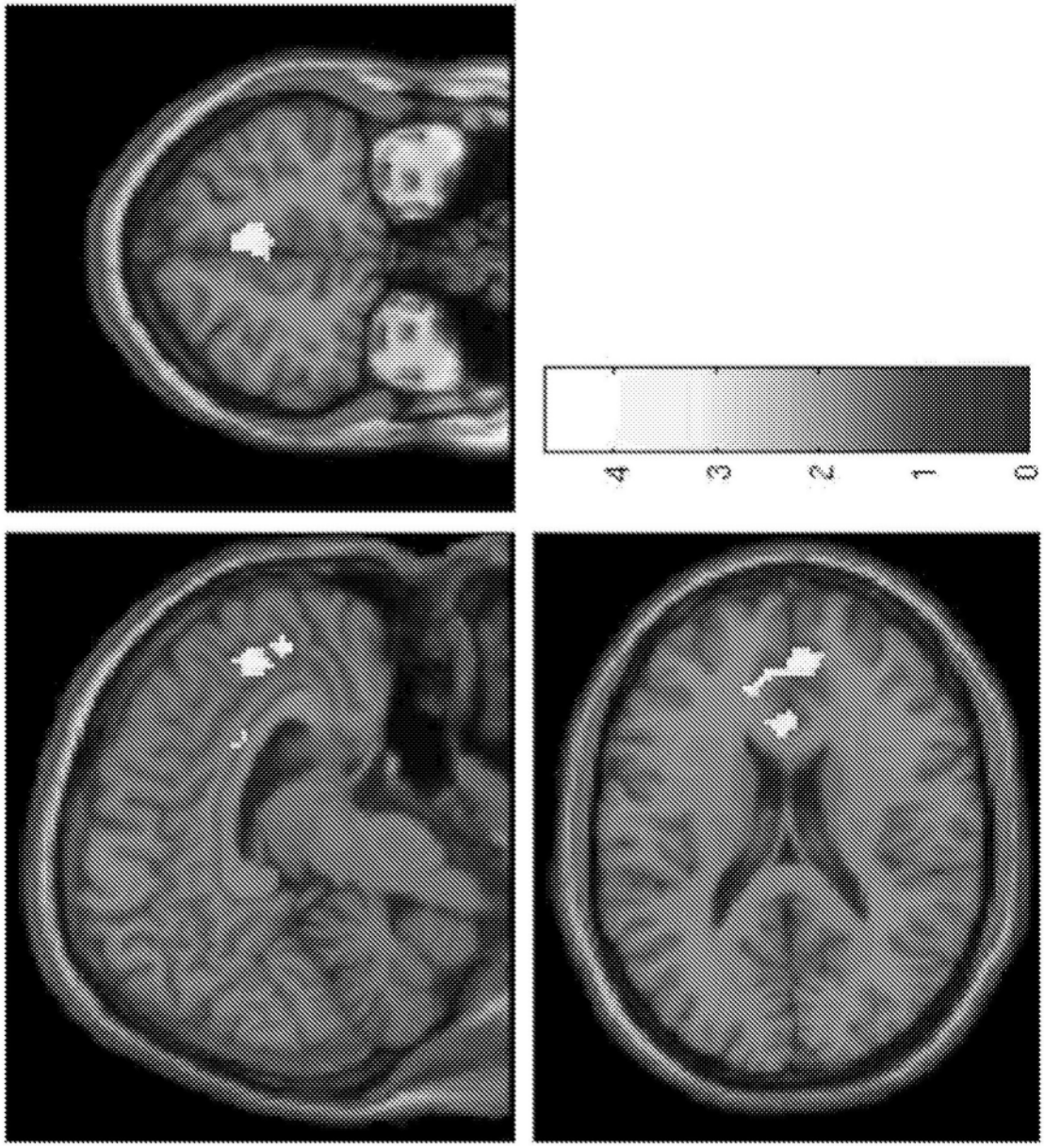


图2



图3



图4

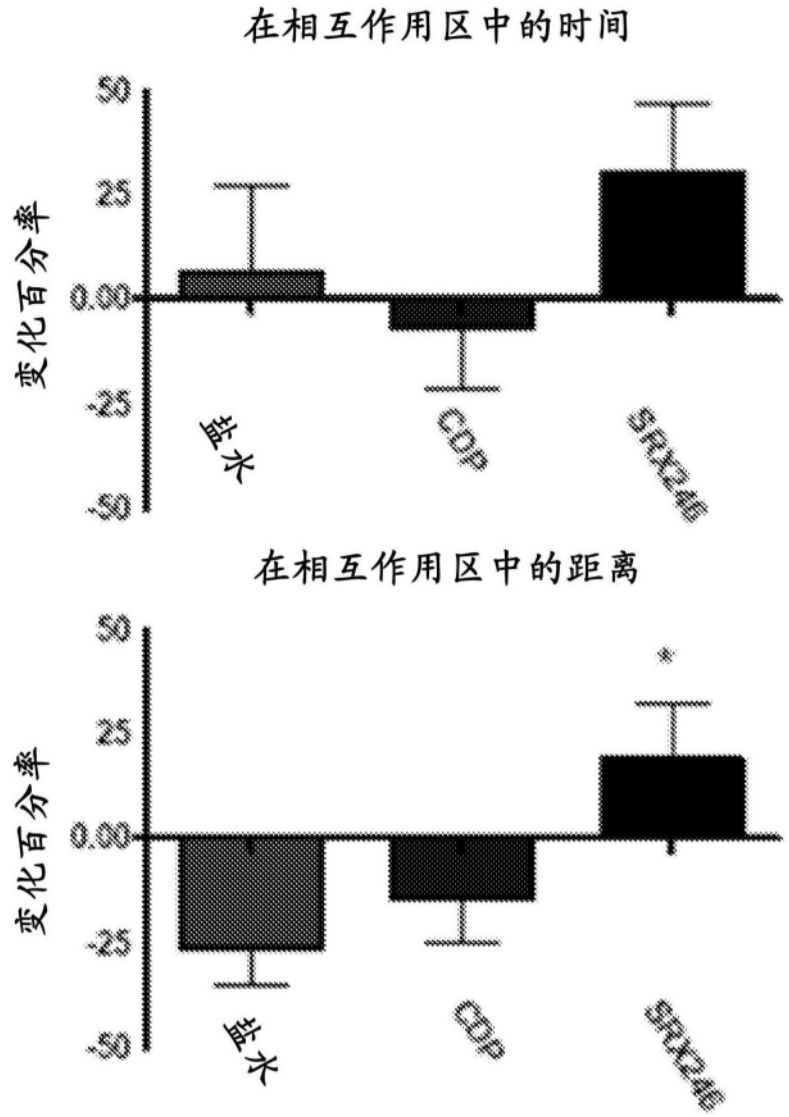

在相互作用区中的时间
变化百分率
50
25
0.00
-25
-50
载体
CDP
SRX246
在相互作用区中的距离
变化百分率
50
25
0.00
-25
-50
*
载体
CDP
SRX246

图5

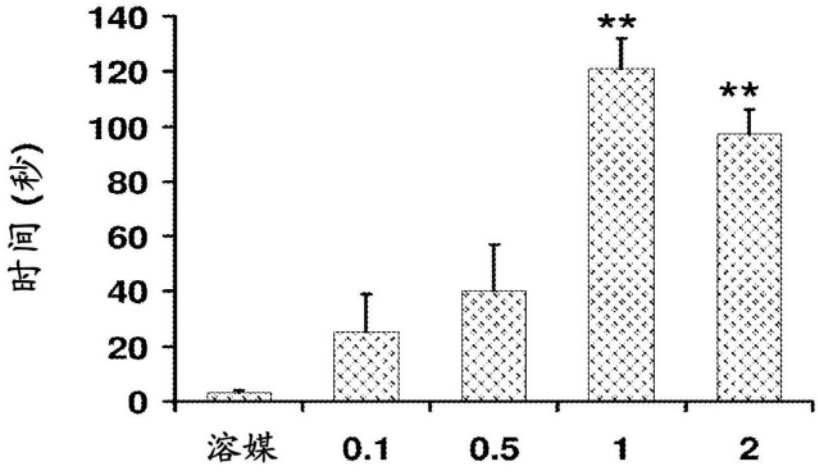

时间 (秒)
140
120
100
80
60
40
20
0
**
**
溶媒
0.1
0.5
1
2

图6A

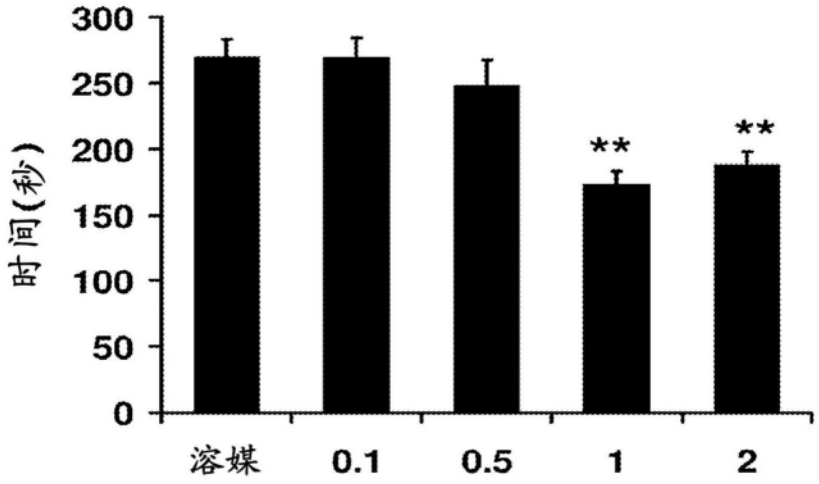


图6B

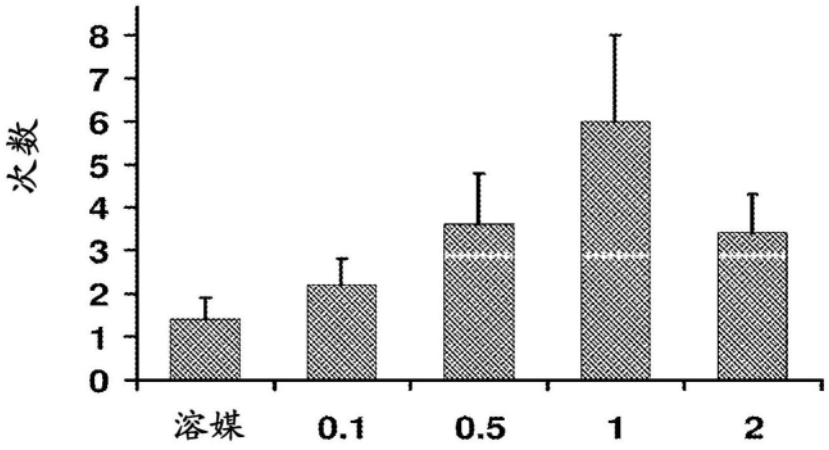


图6C