



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119241381 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 03

(21) 申请号 202410706398.4

(22) 申请日 2020.12.28

(30) 优先权数据

62/953611 2019.12.26 US

63/037044 2020.06.10 US

63/093830 2020.10.20 US

(62) 分案原申请数据

202080097657.8 2020.12.28

(71) 申请人 吉尔伽美什制药公司

地址 美国纽约州

申请人 纽约市哥伦比亚大学理事

(72) 发明人 A·C·克吕格尔 D·赛姆斯

K·哈施莫托

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 李志强 杨思捷

(51) Int.Cl.

C07C 225/20 (2006.01)

C07D 295/116 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4453 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

权利要求书7页 说明书161页 附图8页

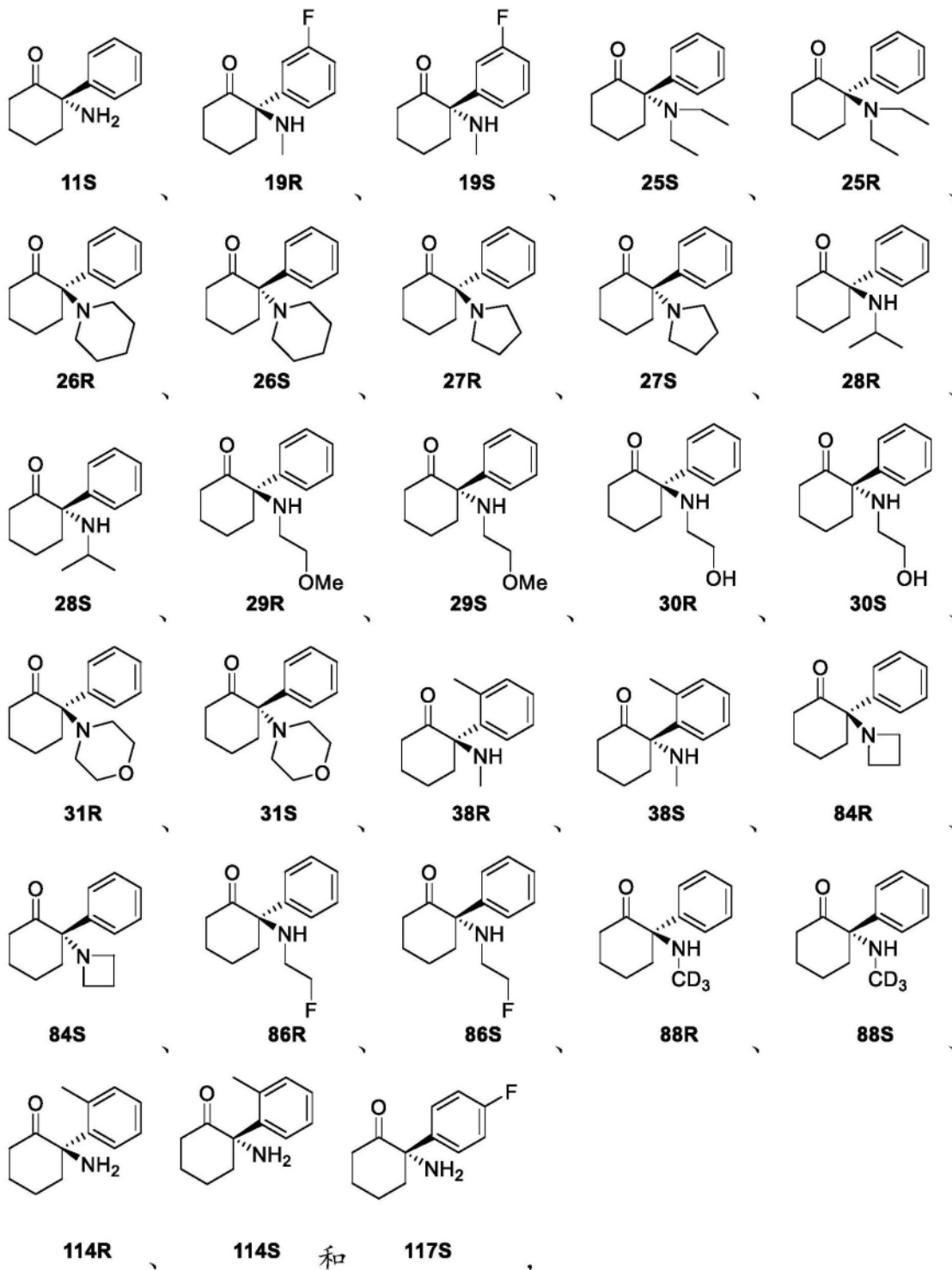
(54) 发明名称

芳基环己基胺衍生物及其在精神障碍的治疗中的用途

(57) 摘要

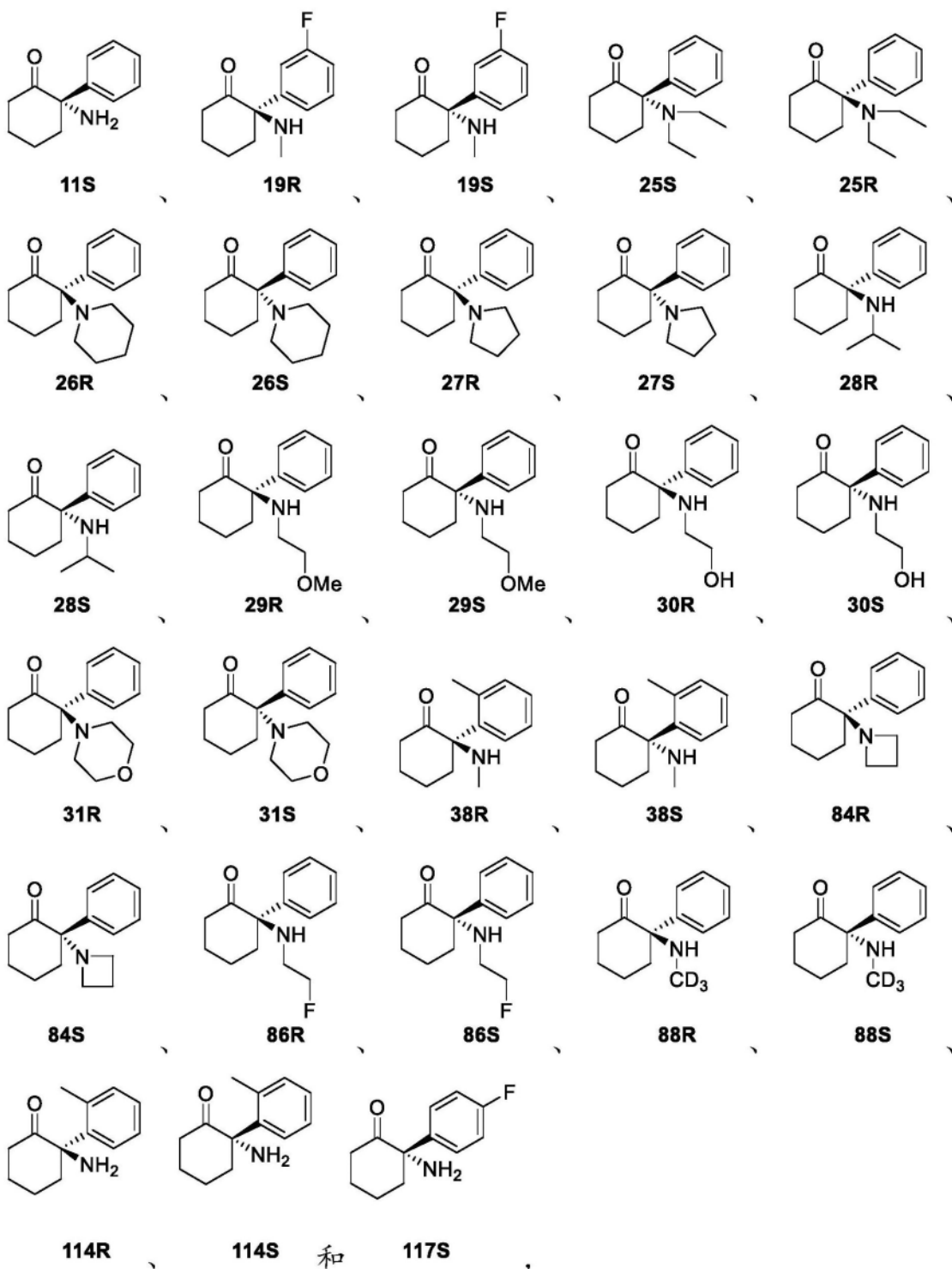
本文提供的是芳基环己基胺衍生物及其在精神障碍的治疗中的用途。

1. 一种基本上对映异构体纯的化合物,其选自:



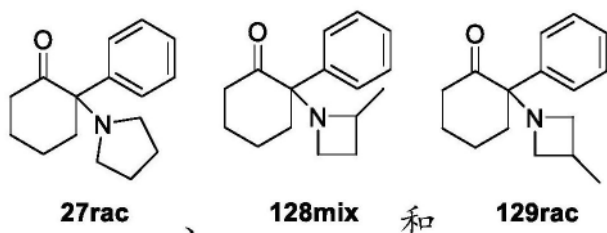
或其药学上可接受的盐。

2. 一种对映异构体化合物,其由以下表示:

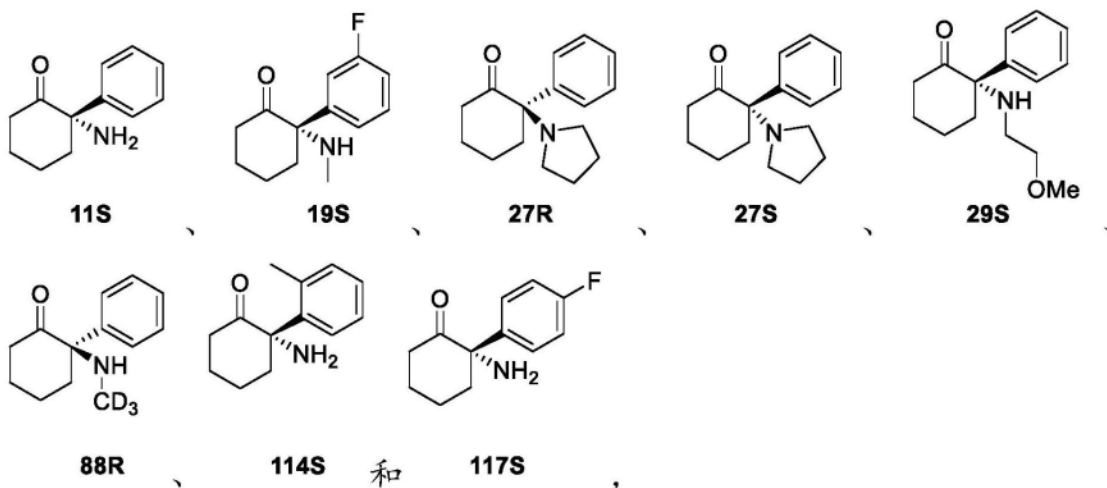


或其药学上可接受的盐,其中所述对映异构体化合物存在于具有至少90%的所述对映异构体化合物的对映异构体混合物中。

3.一种化合物,其选自:

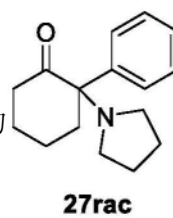


4. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物选自:



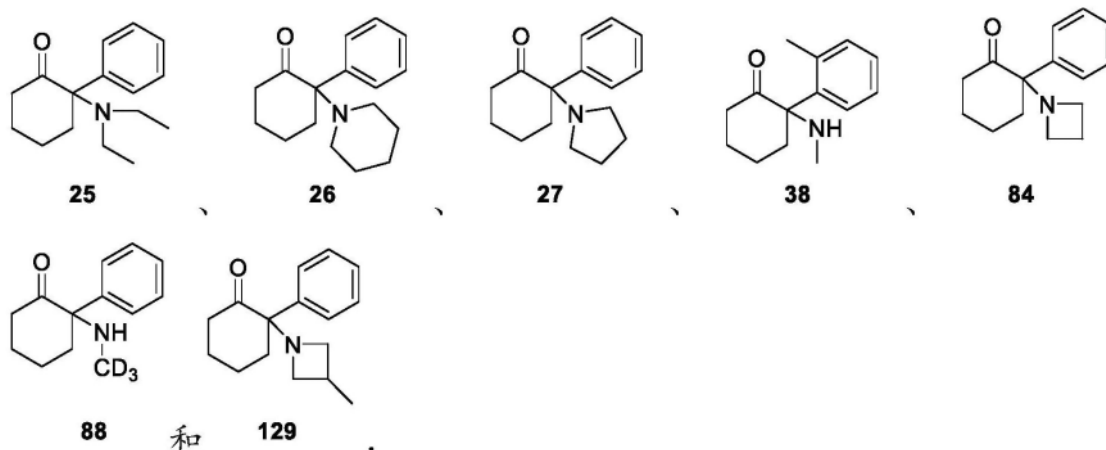
或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求3所述的化合物,其中所述化合物为



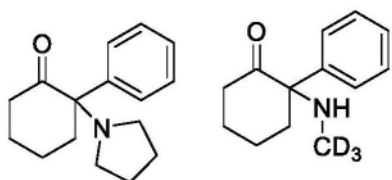
6. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-5中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

7. 一种组合物,其包含选自以下的化合物的对映异构体混合物:



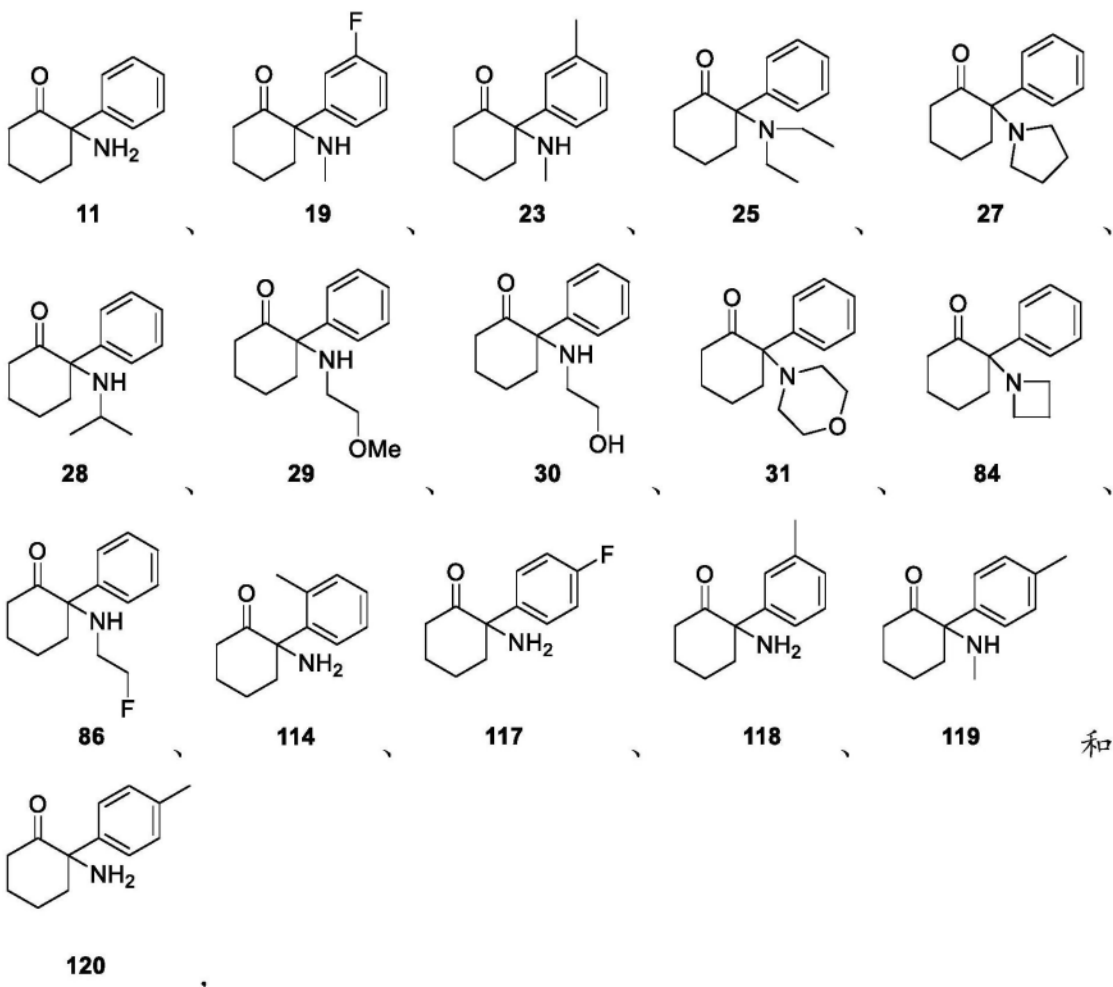
其中所述对映异构体混合物具有显著更大量的在NMDA受体MK-801位点处具有较低结合亲和力的对映异构体。

8. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述化合物选自:



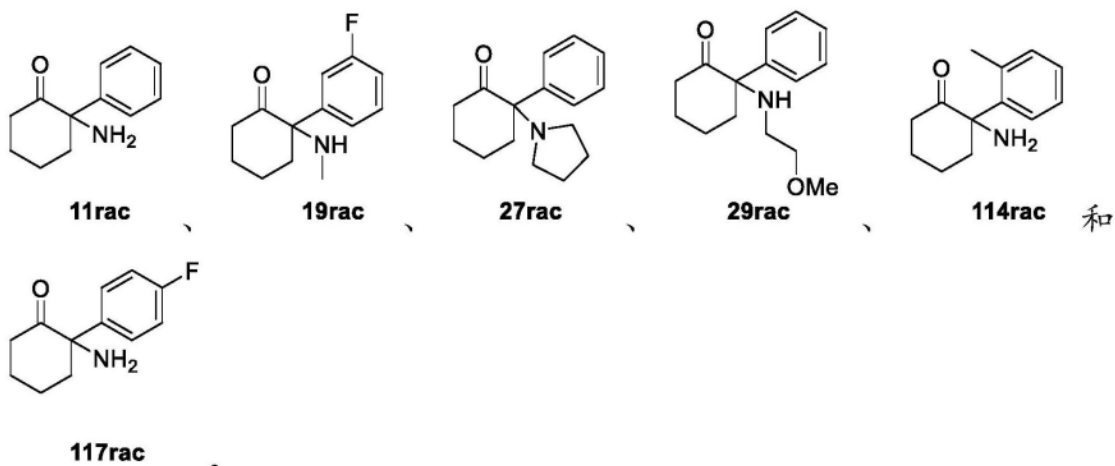
27 和 **88** 。

9. 一种组合物,其包含选自以下的化合物的对映异构体混合物:



其中所述对映异构体混合物具有显著更大量的在NMDA受体MK-801位点处具有较高结合亲和力的对映异构体。

10. 根据权利要求9所述的组合物,其中所述化合物选自:



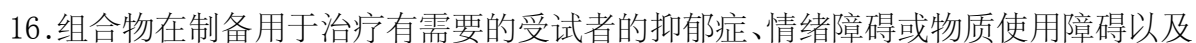
11. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物在制备用于治疗有需要的受试者的抑郁症、情绪障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的药物中的用途。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述抑郁症是焦虑性抑郁症,和所述情绪障碍是焦虑障碍。

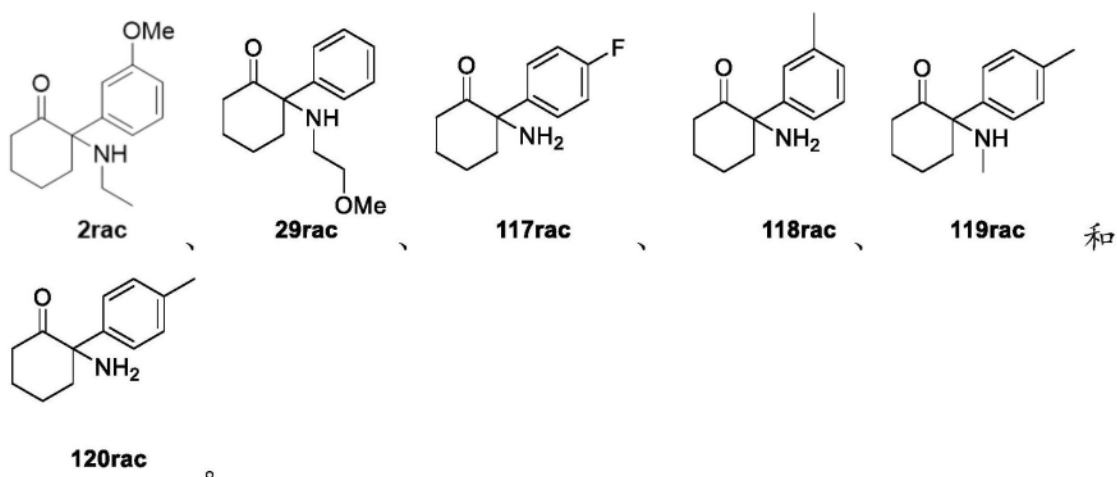
13. 根据权利要求7-10中任一项所述的组合物在制备用于治疗有需要的受试者的抑郁症、情绪障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的药物中的用途。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述抑郁症是焦虑性抑郁症,和所述情绪障碍是焦虑障碍。

15. 组合物在制备用于治疗有需要的受试者的抑郁症、情绪障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的药物中的用途,其中所述组合物包含基本上对映异构体纯的选自以下的化合物:



与其相关的任何症状或障碍的药物中的用途,其中所述组合物包含有效量的选自以下的化合物:



17. 一种基本上对映异构体纯的化合物,其由以下表示:



或其药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求17所述的化合物在制备用于治疗有需要的受试者的抑郁症、情绪障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的药物中的用途。

芳基环己基胺衍生物及其在精神障碍的治疗中的用途

[0001] 本申请是原案申请日为2020年12月28日、申请号为202080097657.8 (国际申请号为PCT/US2020/067235)、发明名称为“芳基环己基胺衍生物及其在精神障碍的治疗中的用途”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2019年12月26日提交的美国临时申请号62/093,830、2020年6月10日提交的美国临时申请号63/037,044以及2020年10月20日提交的美国临时专利申请号63/093,830的优先权,其每个通过引用全部并入本文。

背景技术

[0004] 大约三分之一的患有重度抑郁障碍 (MDD) 的患者即使在使用包括选择性血清素再摄取抑制剂 (SSRI) 在内的几个已知类别的抗抑郁药进行多轮治疗后也未能实现其症状的缓解 (Rush等人2006)。难治性抑郁症 (TRD) 的高度流行清楚表明需要新的、更有效的针对抑郁症的药物疗法,其将靶向新的机制和/或患者群体。近年来,氯胺酮 (ketamine) 作为长期用作分离麻醉剂的药物,由于其作为即使在患有TRD的患者中也具有强健功效 (Zarate等人2006;Berman等人2000) 的速效抗抑郁药的第二用途而引起了相当大的关注。该药物的抗抑郁作用也值得注意,原因是它们在单次给药后持续数天或数周。重要的是,氯胺酮的S对映异构体 (S-ket) 最近已被美国食品药品监督管理局 (the United States Food and Drug Administration) 批准作为抑郁症的治疗。

[0005] 遗憾的是,氯胺酮和S-ket的强力分离麻醉作用使这些药物对消遣性吸毒者具有吸引力,并且通过将它们的使用限制在医疗提供者直接监督下的情形而限制了这些化合物的广泛临床应用。鉴于氯胺酮的主要分子靶标为N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR),其抑制造成药物麻醉作用,许多人已提出该靶标的抑制也造成氯胺酮的抗抑郁作用。这种机制表明,氯胺酮的抗抑郁作用和分离作用可能在机制水平上是密不可分的。然而,许多证据对该假设提出了质疑 (Aleksandrova等人2017)。首先,已发现氯胺酮的R对映异构体 (R-ket) 作为抗抑郁药在啮齿动物模型中比S-ket更有效且持续更久,尽管事实上R-ket具有比S-ket更弱的对NMDAR的结合亲和力 (Zhang等人,2014)。类似地,已证明氯胺酮代谢物 (2R,6R)-羟基去甲氯胺酮 (HNK) 在啮齿动物模型中引起抗抑郁作用,但仅微弱地结合NMDAR并且在引起抗抑郁作用的剂量水平下不会在体内衔接 (engage) 该受体 (Zanos等人2016;Lumsden等人2019;Morris等人2017)。因此,R-ket和HNK二者都可以引起抗抑郁作用,同时限制氯胺酮的分离作用。

[0006] 然而,为减弱氯胺酮的分离作用而提出的其他策略 (例如通过靶向NMDAR的NR2B亚基或利用具有低捕获性能的化合物) 的结果不佳。例如,许多这类结构上不同的NMDAR拮抗剂 (例如美金刚、MK-0657和拉尼西明) 尽管在一些情况下减少分离,但在治疗抑郁症中已被发现不如氯胺酮有效和/或作用更短 (Zanos等人2016;Qu等人2017;Cerecor 2019;Kadriu等人2019;Lepow等人2017)。同样,对NMDAR具有更高亲和力的激动剂 (例如MK-801) 或靶向通道上的备选结合位点的激动剂 (例如雷帕替奈) 也遇到了失败 (Yang等人2016;Al Idrus

2019)。因此,对支持氯胺酮的抗抑郁作用的精确分子机制仍然知之甚少,并且该机制可能涉及其他至今尚未确定的靶标。此外,NMDAR调节剂的抗抑郁作用及其伴随的分离作用的量级通常为高度不可预测的。同时,这些发现已提出了令人兴奋的氯胺酮的抗抑郁作用实际上可能可与其分离麻醉作用分开的可能性。

[0007] 除了其分离副作用之外,氯胺酮用于抑郁症治疗的用途受到药物口服生物利用度差的进一步限制(Clements等人1982)。因此,对于MDD的治疗,氯胺酮几乎完全通过静脉内(i.v.)路径使用。i.v.给药的挑战进一步使在诊所或医院环境中在医疗提供者的监督下使用氯胺酮成为必要。因此,无法通过口服给药路径使用氯胺酮为一个主要缺点,该缺点限制了该药物的广泛采用并增加了与其使用相关的医疗费用。尽管已经开发了其他口服生物可利用的NMDAR拮抗剂,但是迄今为止这些拮抗剂尚未上市,它们也还未证明氯胺酮作为抗抑郁药的强健临床功效。因此,仍然迫切需要具有强健功效、降低的分离副作用和增加的口服生物利用度的氯胺酮类的新抗抑郁药。保留氯胺酮的抗抑郁活性同时还降低其分离作用并增加口服生物利用度的药物凭借其减少的分离作用和伴随减少的滥用可能性,将提供更容易施用并且可能在家庭使用中可行的治疗选择。

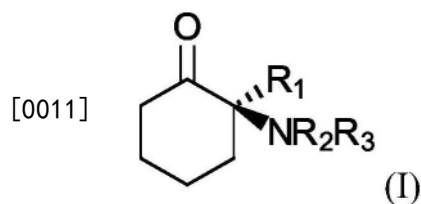
发明内容

[0008] 本公开至少部分地提供了与氯胺酮相比具有显著更高的口服生物利用度、更高的抗抑郁效力和/或更大的抗抑郁作用和副作用之间的治疗指数的芳基环己基胺化合物,以及芳基环己基胺的单一对映异构体或对映异构体富集混合物的组合物。

[0009] 例如,本公开提供例如通过具有当与氯胺酮相比提供增加的肝代谢抗性的结构组分而具有增加的口服生物利用度的化合物。例如,这可以从其在啮齿动物和人肝微粒体制剂二者中更高的稳定性中看出。重要的是,尽管在口服生物利用度中有这类增加,但所公开的化合物保留了基本上短的半衰期,这与肝稳定性增加可能导致清除缓慢的更典型观察相反。因为这类化合物的治疗功效可能不依赖于持续的受体占有,因此短的半衰期可能是所期望的。相反,NMDAR(或其他)信号传导的脉动衔接可能足以引起持续远远超过(数天或数周)药物消除(数小时)的治疗作用,从而限制整体暴露并减少任何分离或其他负面副作用的持续时间。此外,在一些实施方案中,本文提供的化合物具有作为增加的暴露的次生效应的增加的抗抑郁效力(特别是在口服给药后),并同时保留氯胺酮的高脑渗透性。即使在NMDAR的体外亲和力与氯胺酮的相似或低于其的情况下,这类化合物作为抗抑郁药也可能更强力。此外,如通过从分离自大鼠皮质的含有NMDAR的膜置换放射性配体 $[^3\text{H}]$ MK-801而确定的,由于NMDAR结合亲和力为 $\sim 1\text{-}5\mu\text{M}$,因此本文提供的化合物可能表现出增加的抗抑郁作用与分离副作用之间的治疗指数。在某些实施方案中,该亲和力范围可能在平衡抗抑郁药功效和副作用中 useful,这可能是由于这类化合物的快速离开动力学。例如,具有太高的NMDAR亲和力($<1\mu\text{M}$)的化合物(例如外消旋氯胺酮和S-ket)表现出明显的分离作用,这限制了其在医生监督的环境中的使用并增加了其滥用倾向。此外,NMDAR高亲和力也可能降低在抑郁症中的治疗功效(例如MK-801和S-ket二者似乎表现出比具有较低亲和力的外消旋氯胺酮和R-ket更弱且更不持久的抗抑郁作用)。相比之下,即使在针对这种较低的亲和力适当放大剂量时,具有太低的NMDAR亲和力($>5\mu\text{M}$)的化合物也可能会失去抗抑郁功效。此外,即使有效,这类低效力化合物所需的非常高的剂量也可能加剧毒理学挑战或导致引入不期

望的脱靶(因为对其他弱结合伴侣的选择性降低)。

[0010] 在一个方面,本文提供的是具有通式结构(I)的化合物:



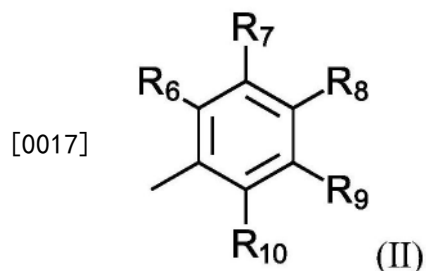
[0012] 其中 R_1 选自苯基、任选取代的噻唑、任选取代的噻吩、任选取代的吡啶、通式(II)的部分;

[0013] 其中当 R_1 为苯基时,则 R_2 和 R_3 独立地选自H、CD₃、支化或环状的C₃烷基、C₄-C₁₀烷基、C₂-C₁₀卤代烷基、- R_4 -O- R_5 ;其中 R_4 为C₂-C₁₀亚烷基且 R_5 选自H和C₁-C₁₀烷基;其中D表示富含氘的H位点;条件是 R_2 和 R_3 中的一个或多个不为H;或

[0014] R_2 和 R_3 独立地选自C₂-C₁₀烷基、C₂-C₁₀卤代烷基、- R_4 -O- R_5 ;其中 R_4 为C₂-C₁₀亚烷基且 R_5 选自H和C₁-C₁₀烷基;或

[0015] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C₃-C₉环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C₁-C₁₀烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;

[0016] 其中当 R_1 为通式(II)的部分时:



[0018] R_2 和 R_3 独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀卤代烷基、- R_4 -O- R_5 ;其中 R_4 为C₂-C₁₀亚烷基且 R_5 选自H和C₁-C₁₀烷基;条件是 R_2 和 R_3 中的一个或多个不为H;或

[0019] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C₃-C₉环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C₁-C₁₀烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;和

[0020] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、-OR₁₁、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、-NR₁₂R₁₃、-SR₁₄、-SO₂R₁₅、-CO₂R₁₆、-C(=O)NR₁₇R₁₈;其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、芳基、杂芳基、-C(=O)H、-C(=O)烷基、-C(=O)芳基、-C(=O)杂芳基;

[0021] 条件是 R_6 - R_{10} 中的一个或多个不为H;或

[0022] 条件是当 R_6 为Cl且 R_7 - R_{10} 为H,或当 R_7 为Cl且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H且 R_2 或 R_3 为H时,则 R_2 或 R_3 中的另一个为C₃-C₁₀烷基、C₂-C₁₀卤代烷基或- R_4 -O- R_5 ;或

[0023] 条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H且 R_2 或 R_3 为H时,则 R_2 或 R_3 中的另一个为直链或支化的C₃-C₁₀烷基、C₂-C₁₀卤代烷基或- R_4 -O- R_5 ;或

[0024] 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 - R_{10} 中的其他各自为H,且 R_2 或 R_3 为H时,则 R_2 或 R_3 中的另一个为C₃-C₁₀烷基、C₂-C₁₀卤代烷基或- R_4 -O- R_5 ;

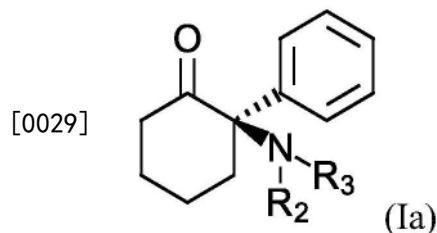
[0025] 其中当 R_1 选自噻唑、噻吩、吡啶时,每个任选地被一个或多个OH、卤素(选自F、Cl、

Br、I)、 $-OR_{19}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ 取代；其中 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 和 R_{26} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基；

[0026] R_2 和 R_3 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；或

[0027] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

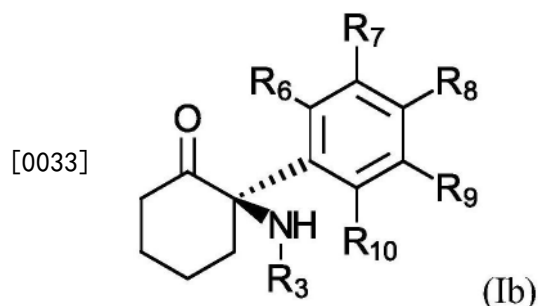
[0028] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有通式结构(Ia)：



[0030] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自H、支化或环状的C3烷基、C4-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；条件是 R_2 和 R_3 中的一个或多个不为H；或 R_2 和 R_3 独立地选自C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；

[0031] 其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；或 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0032] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有通式结构(Ib)：

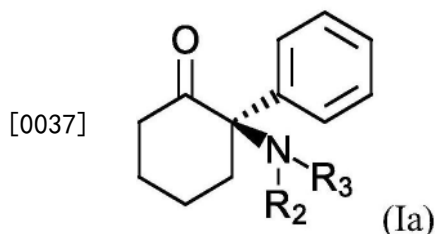


[0034] 其中 R_3 为C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；并且其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{11}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$ ；其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基，条件是 R_6 - R_{10} 中的一个或多个不为H；或条件是当 R_6 为Cl且 R_7 - R_{10} 为H或当 R_7 为Cl且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时，则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；或条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时，则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；或条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 - R_{10} 中的其他为H时，则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

[0035] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有通式结构(I)，其中 R_1 选自噻唑、噻吩、吡啶；每个任选地被一个或多个OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{19}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、

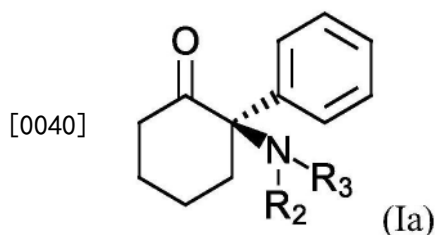
C2-C10炔基、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、-NR₂₀R₂₁、-SR₂₂、-SO₂R₂₃、-CO₂R₂₄、-C(=O)NR₂₅R₂₆取代；其中R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅和R₂₆各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、C(=O)H、C(=O)烷基、C(=O)芳基、C(=O)杂芳基；R₂和R₃独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、-R₄-O-R₅；其中R₄为C2-C10亚烷基且R₅选自H和C1-C10烷基；或R₂和R₃与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0036] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有通式结构 (Ia)：



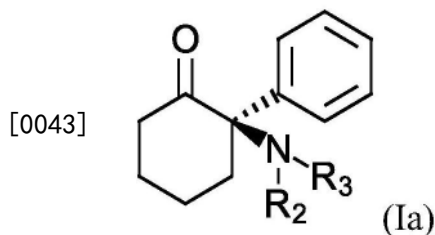
[0038] 其中R₂和R₃独立地选自H、支化或环状的C3烷基、C4-C10烷基、C2-C10卤代烷基、-R₄-O-R₅；其中R₄为C2-C10亚烷基且R₅选自H和C1-C10烷基；条件是R₂和R₃中的至少一个不为H。

[0039] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有通式结构 (Ia)：



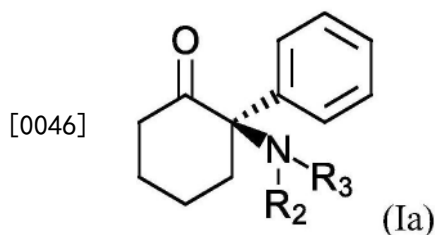
[0041] 其中R₂和R₃独立地选自C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基、-R₄-O-R₅；其中R₄为C2-C10亚烷基且R₅选自H和C1-C10烷基。

[0042] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有通式结构 (Ia)：



[0044] 其中R₂和R₃与它们所连接的氮环一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

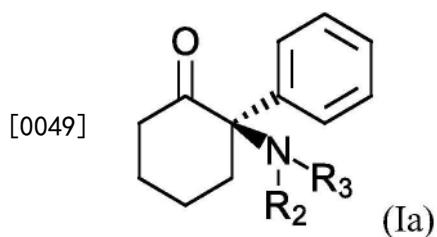
[0045] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有通式结构 (Ia)：



[0047] 其中R₂为H且R₃选自支化或环状的C3烷基、C4-C5烷基、C2-C5氟代烷基、-R₄-O-R₅；

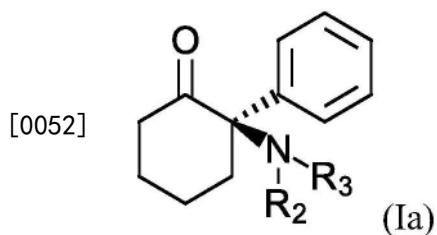
其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

[0048] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ia):



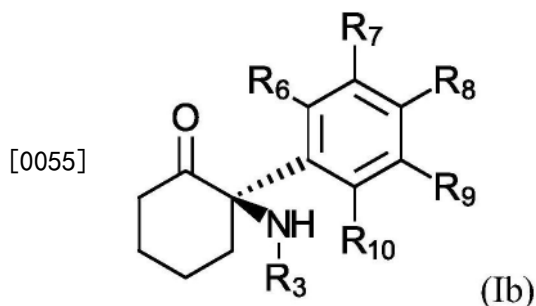
[0050] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C2-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

[0051] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ia):



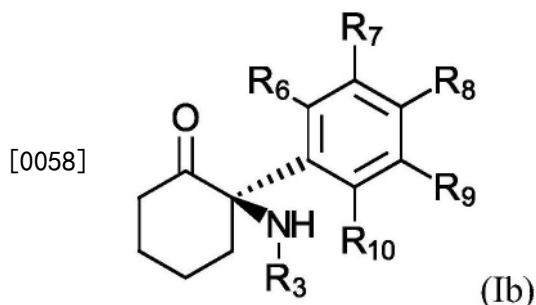
[0053] 其中 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮环一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0054] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ib):



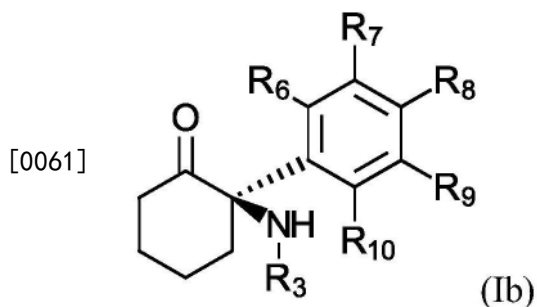
[0056] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OH, R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C10烷基。

[0057] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ib):



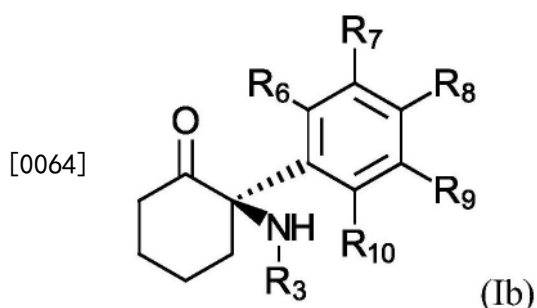
[0059] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为卤素(选自F、Cl、Br、I), R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;条件是当 R_6 为Cl且 R_7 - R_{10} 为H或当 R_7 为Cl且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C10烷基。

[0060] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构 (Ib) :



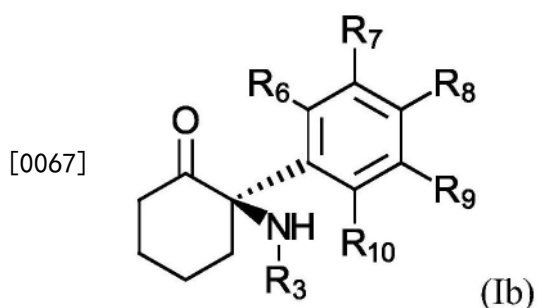
[0062] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OMe, R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基; 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 - R_{10} 中的其他为H时, 则 R_3 为C3-C10烷基。

[0063] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构 (Ib) :



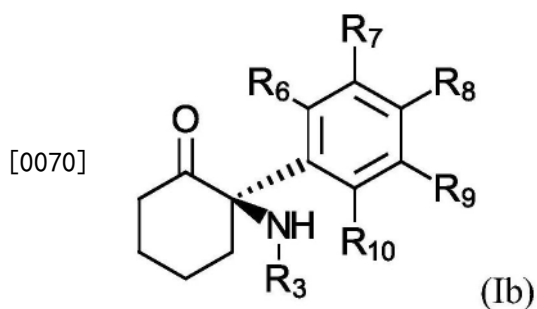
[0065] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为F, R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基。

[0066] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构 (Ib) :



[0068] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为Me, R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基。

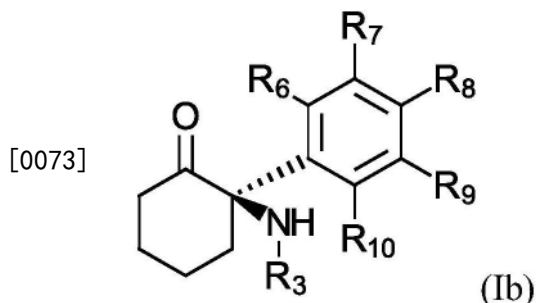
[0069] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构 (Ib) :



[0071] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OH, R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、-

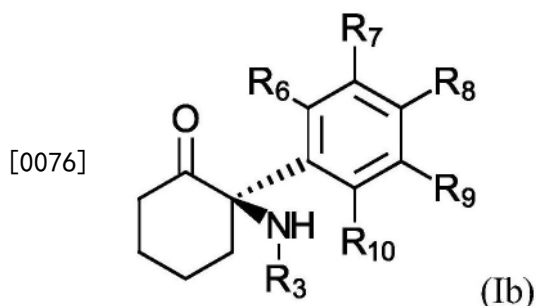
R_4-O-R_5 ; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基; 条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时, 则 R_3 为C3-C5烷基。

[0072] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ib) :



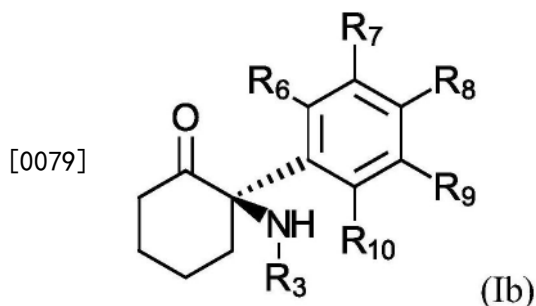
[0074] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OMe, R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基; 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 - R_{10} 中的其他为H时, 则 R_3 为C3-C5烷基。

[0075] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ib) :



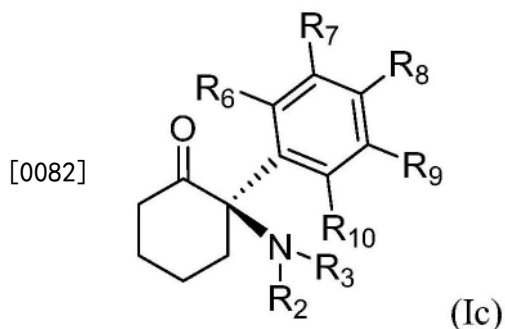
[0077] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为F, R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

[0078] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ib) :



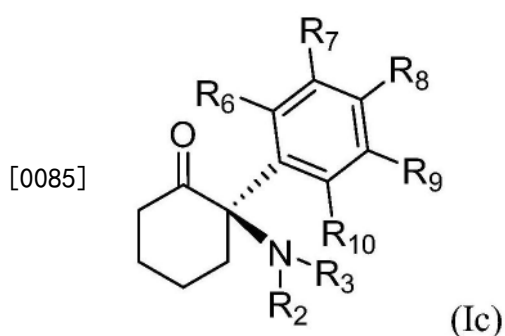
[0080] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为Me, R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

[0081] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ic) :



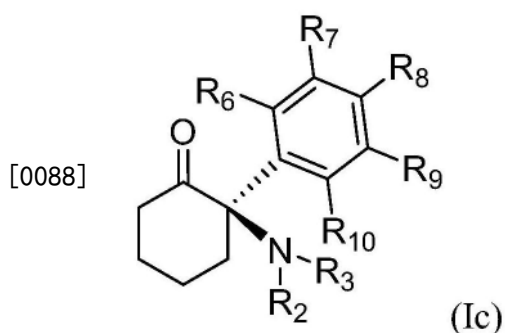
[0083] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OH, R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基; 或 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环; 所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0084] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ic) :



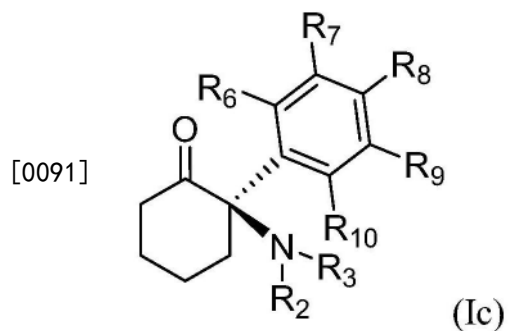
[0086] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OMe, R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基; 或 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环; 所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0087] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ic) :



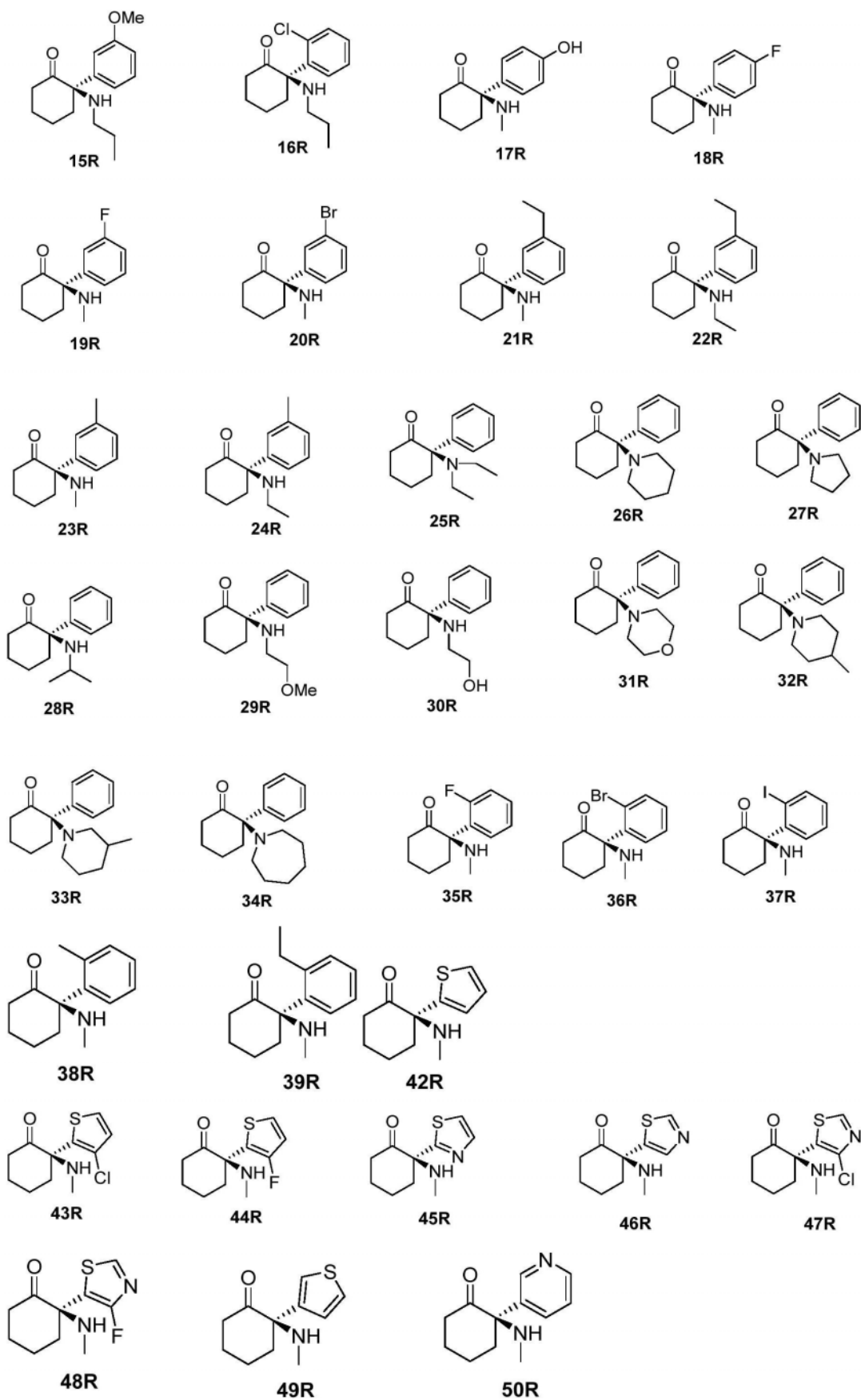
[0089] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为F, R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基; 或 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环; 所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

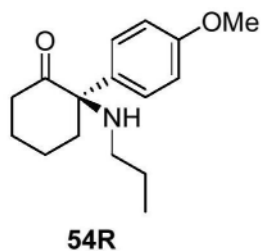
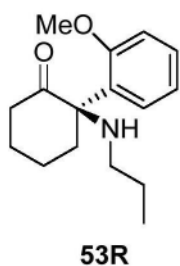
[0090] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ic) :



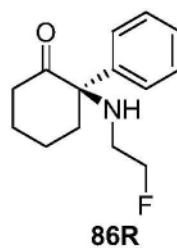
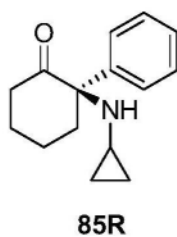
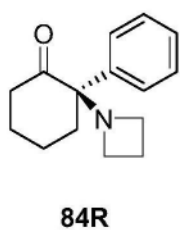
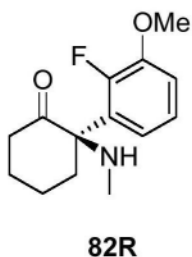
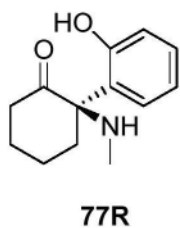
[0092] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为Me, R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基; 或 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环; 所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0093] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物选自:



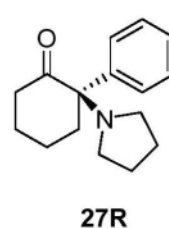
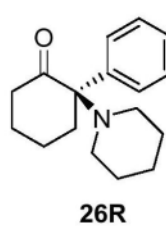
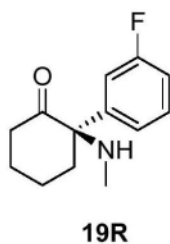
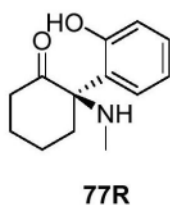
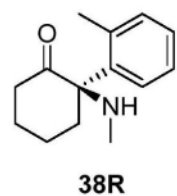


[0095]

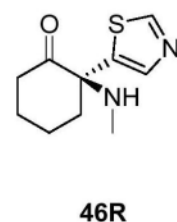
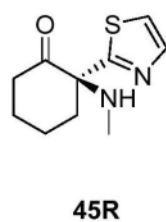
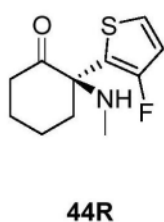
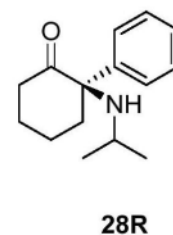
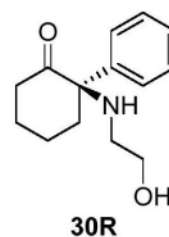
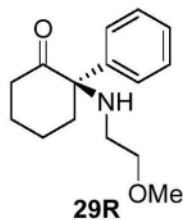
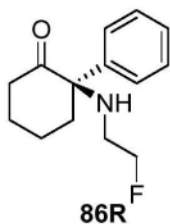
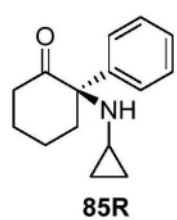


[0096] 或其药学上可接受的盐或酯。

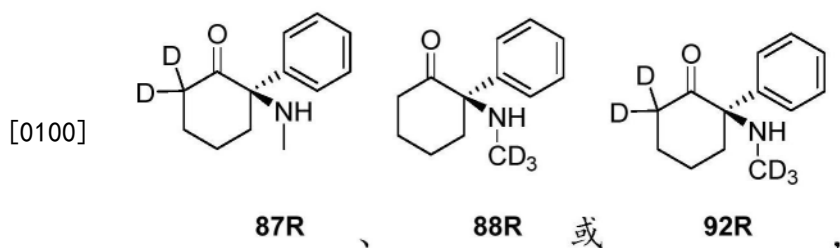
[0097] 在一些实施方案中,本文提供的化合物选自:



[0098]



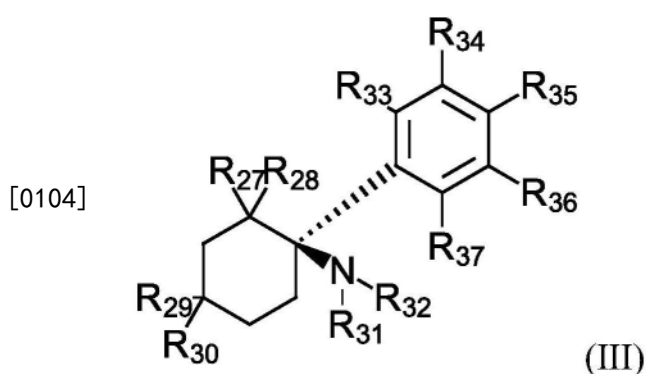
[0099] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含载体和具有以下结构的化合物:



[0101] 其中D表示富含氘的H位点。

[0102] 在一些实施方案中,每个D表示富含氘的H位点并且在化合物的每个富含氘的H位点处的氘水平为0.02%至100%。在一些实施方案中,每个D表示富含氘的H位点并且在化合物的每个富含氘的H位点处的氘水平为20%-100%、50%-100%、70%-100%、90%-100%、97%-100%或99%-100%。

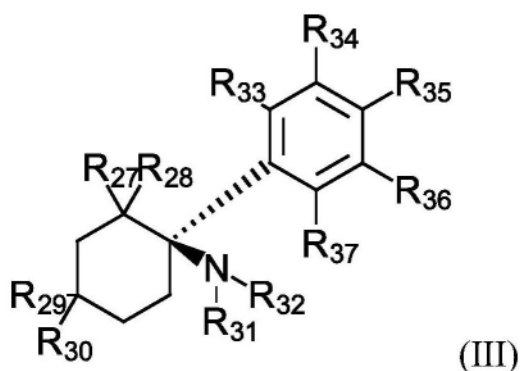
[0103] 在另一方面,本文提供的是具有通式结构(III)的化合物:



[0105] 其中 R_{31} 和 R_{32} 各自为H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$;其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基;或 R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;并且其中 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 各自独立地选自H、直链或支化的C1-C10烷基、F,或 R_{27} 和 R_{28} 或 R_{29} 和 R_{30} 与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环或与它们所连接的碳以及一个或多个杂原子一起形成环杂烷基环;并且其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$;其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基;条件是 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 或 R_{30} 中的至少一个不为H;或条件是当 R_{27} 和 R_{28} 中的一个为Me且 R_{27} 和 R_{28} 中的另一个为H时,则 R_{32} 为C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_{38}-O-R_{39}$ 。

[0106] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(III):

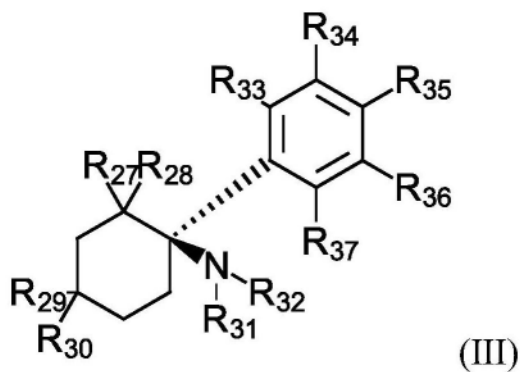
[0107]



[0108] 其中 R_{31} 和 R_{32} 各自为H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$ ；其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基；或 R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；并且其中 R_{27} 和 R_{28} 为氟且 R_{29} 和 R_{30} 为H；并且其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素（选自F、Cl、Br、I）、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ ；其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基。

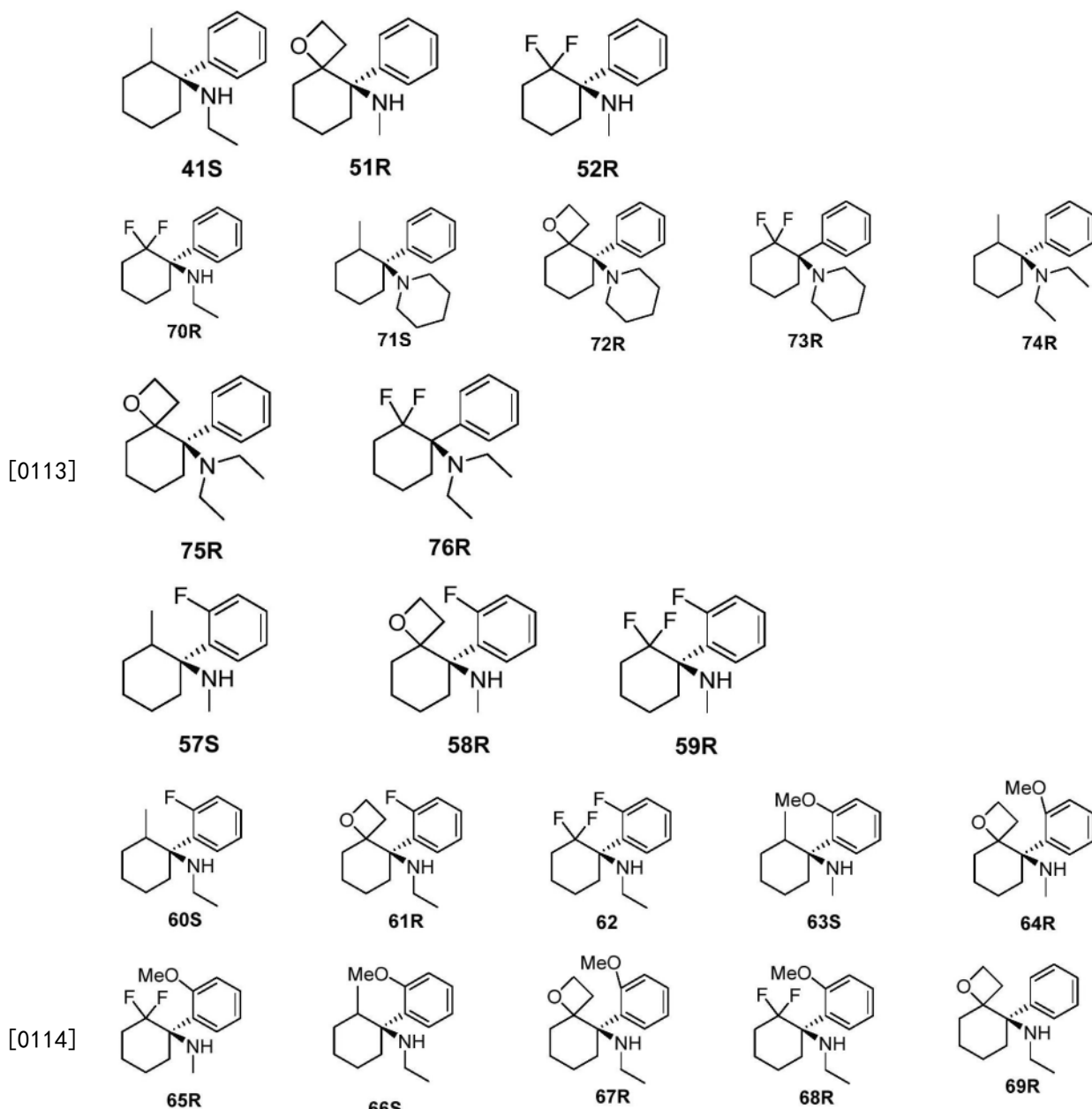
[0109] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有通式结构(III)：

[0110]



[0111] 其中 R_{31} 和 R_{32} 各自为H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$ ；其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基；或 R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；并且其中 R_{27} 和 R_{28} 与它们所连接的碳以及氧原子一起形成氧杂环丁烷环；并且其中 R_{29} 和 R_{30} 为H；并且其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素（选自F、Cl、Br、I）、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ ；其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基。

[0112] 在一些实施方案中，本文提供的化合物选自：



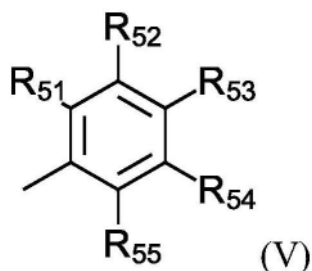
[0115] 在另一方面,本文提供的是包含一种或多种化合物的药物组合物。在一些实施方案中,本文所述的组合物(例如药物组合物)为口服组合物。

[0116] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法通常包含向受试者施用结构(IV)的化合物:



[0118] 其中 R_{48} 选自:苯基、噻唑、噻吩、吡啶或通式(V)的部分;

[0119]

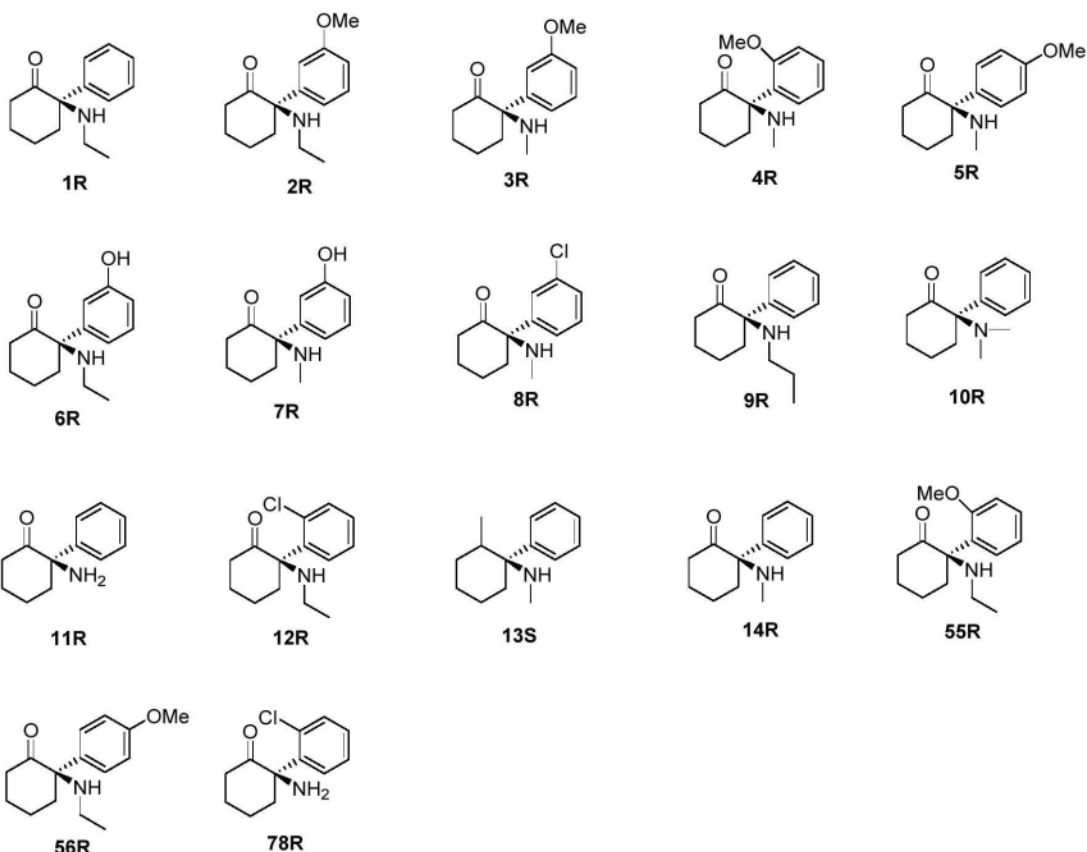


[0120] 其中 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 和 R_{55} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、OMe、C1-C10烷基;

[0121] R_{49} 和 R_{50} 各自独立地选自H和C1-C10烷基;或 R_{49} 和 R_{50} 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个C1-C10烷基取代的C3-C9环杂烷基环,

[0122] 条件是当 R_{51} 为Cl且 R_{52} - R_{55} 为H,且 R_{49} 或 R_{50} 为H时,则 R_{49} 或 R_{50} 中的另一个为C2-C10烷基。

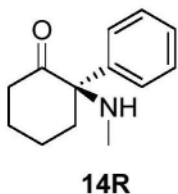
[0123] 在一些实施方案中,本文提供的化合物选自:



[0124]

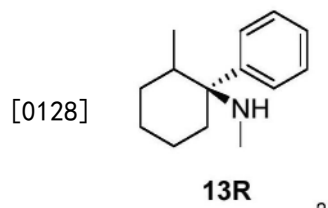
[0125] 在一些实施方案中,本文提供的化合物选自:

[0126]

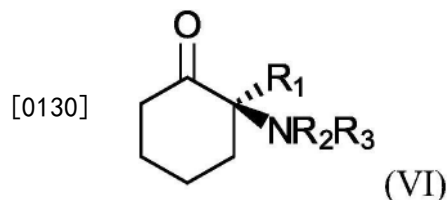


[0127] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法通常包含向受试者施

用以下化合物:



[0129] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含具有通式结构(VI)的化合物:



[0131] 其中 R_1 选自苯基、任选取代的噻唑、任选取代的噻吩、任选取代的吡啶、通式(VII)的部分;

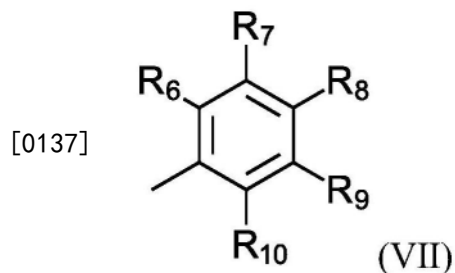
[0132] 其中当 R_1 为苯基时;

[0133] R_2 和 R_3 独立地选自H、 CD_3 、支化或环状的C3烷基、C4-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;其中D表示富含氘的H位点;并且其中 R_2 和 R_3 中的至少一个不为H;或

[0134] R_2 和 R_3 独立地选自C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;或

[0135] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;

[0136] 其中当 R_1 为通式(VII)的部分时:



[0138] R_2 和 R_3 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;并且其中 R_2 和 R_3 中的至少一个不为H;或

[0139] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;和

[0140] R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{11}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$;其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ 烷基、 $-C(=O)$ 芳基、 $-C(=O)$ 杂芳基;其中 R_6 - R_{10} 中的至少一个不为H;并且其中 R_6 和 R_{10} 都不为卤素;

[0141] 条件是当 R_7 为C1且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H,且 R_2 或 R_3 为H时,则 R_2 或 R_3 中的另一个为C3-C10烷

基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；或

[0142] 条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H,且 R_2 或 R_3 为H时,则 R_2 或 R_3 中的另一个为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；或

[0143] 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 - R_{10} 中的其他各自为H,且 R_2 或 R_3 为H时,则 R_2 或 R_3 中的另一个为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；

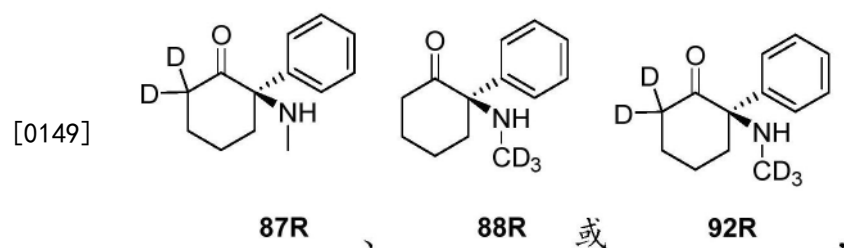
[0144] 其中当 R_1 选自噻唑、噻吩和吡啶时,每个任选地被一个或多个OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{19}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ 取代；其中 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 和 R_{26} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基；

[0145] R_2 和 R_3 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；或

[0146] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；

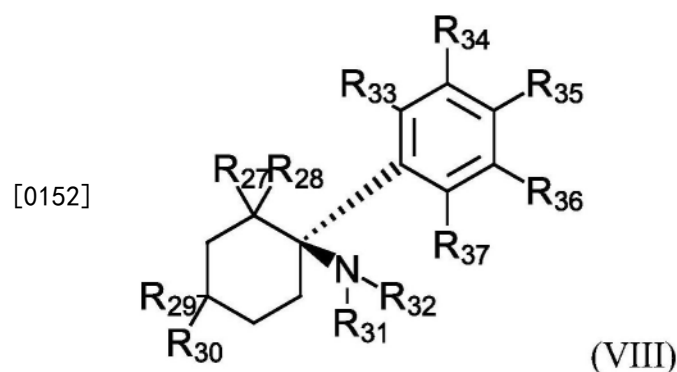
[0147] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中组合物富含化合物超过其相对的对映异构体。

[0148] 在另一方面,是组合物,其包含载体和具有以下结构的化合物:



[0150] 其中D表示富含氘的H位点,并且其中组合物富含化合物超过其相对的对映异构体。

[0151] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含具有通式结构(VIII)的化合物:



[0153] 其中 R_{31} 和 R_{32} 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$ ；其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基；或

[0154] R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；和

[0155] 其中 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 各自独立地选自H、直链或支化的C1-C10烷基、F；其中 R_{27} 、 R_{28} 、

R_{29} 或 R_{30} 中的至少一个不为H;或

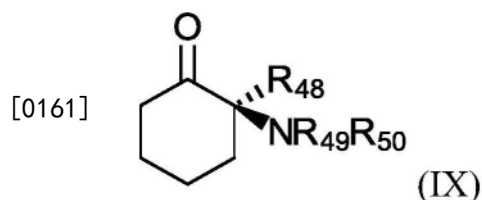
[0156] R_{27} 和 R_{28} 或 R_{29} 和 R_{30} 与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环或与它们所连接的碳以及一个或多个杂原子一起形成环杂烷基环;和

[0157] 其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$;其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基;

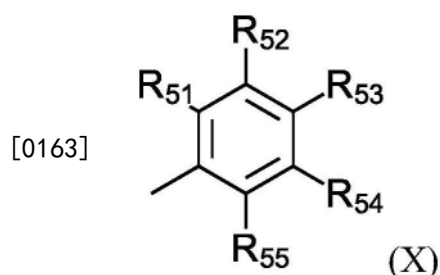
[0158] 条件是当 R_{27} 和 R_{28} 中的一个为Me、 R_{27} 和 R_{28} 中的另一个为H、 R_{29} - R_{30} 和 R_{33} - R_{37} 各自为H且 R_{31} 或 R_{32} 为H时,则 R_{31} 或 R_{32} 中的另一个为C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_{38}-O-R_{39}$;

[0159] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中组合物富含化合物超过其相对的对映异构体。

[0160] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法通常包含向受试者施用结构(IX)的化合物:



[0162] 其中 R_{48} 选自:苯基、噻唑、噻吩、吡啶或通式(X)的部分:



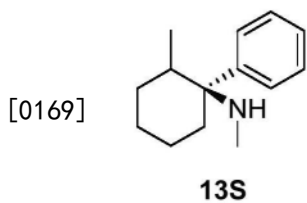
[0164] 其中 R_{51} 和 R_{55} 独立地选自H、OH、OMe、C1-C10烷基;和

[0165] 其中 R_{52} 、 R_{53} 和 R_{54} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、OMe、C1-C10烷基;和

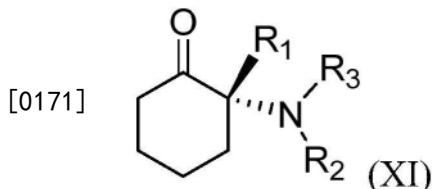
[0166] 其中 R_{49} 和 R_{50} 各自独立地选自H和C1-C10烷基;或 R_{49} 和 R_{50} 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个C1-C10烷基取代的C3-C9环杂烷基环;

[0167] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中富集化合物超过其相对的对映异构体。

[0168] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法通常包含向受试者施用以下化合物:



[0170] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含具有通式结构(XI)的化合物:



[0172] 其中R₁选自苯基、任选取代的噻唑、任选取代的噻吩、任选取代的吡啶、通式(XII)的部分;

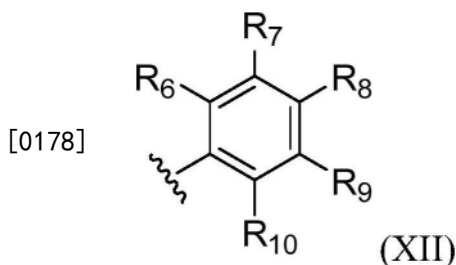
[0173] 其中当R₁为苯基时;

[0174] R₂和R₃独立地选自H、CD₃、支化或环状的C₃烷基、C₄-C₁₀烷基、C₂-C₁₀卤代烷基、-R₄-O-R₅;其中R₄为C₂-C₁₀亚烷基且R₅选自H和C₁-C₁₀烷基;其中D表示富含氘的H位点;并且其中R₂和R₃中的至少一个不为H;或

[0175] R₂和R₃独立地选自C₂-C₁₀烷基、C₂-C₁₀卤代烷基、-R₄-O-R₅;其中R₄为C₂-C₁₀亚烷基且R₅选自H和C₁-C₁₀烷基;或

[0176] R₂和R₃与它们所连接的氮原子一起形成C₃-C₉环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C₁-C₁₀烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;

[0177] 其中当R₁为通式(XII)的部分时:



[0179] R₂和R₃独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀卤代烷基、-R₄-O-R₅;其中R₄为C₂-C₁₀亚烷基且R₅选自H和C₁-C₁₀烷基;并且其中R₂和R₃中的至少一个不为H;或

[0180] R₂和R₃与它们所连接的氮原子一起形成C₃-C₉环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C₁-C₁₀烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;和

[0181] R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、-OR₁₁、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、-NR₁₂R₁₃、-SR₁₄、-SO₂R₁₅、-CO₂R₁₆、-C(=O)NR₁₇R₁₈;其中R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈各自独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、芳基、杂芳基、-C(=O)H、-C(=O)烷基、-C(=O)芳基、-C(=O)杂芳基;其中R₆-R₁₀中的至少一个不为H;并且其中R₆和R₁₀都不为卤素;

[0182] 条件是当R₇为Cl且R₆、R₈-R₁₀为H,且R₂或R₃为H时,则R₂或R₃中的另一个为C₃-C₁₀烷基、C₂-C₁₀卤代烷基或-R₄-O-R₅;或

[0183] 条件是当R₇为OH且R₆、R₈-R₁₀为H,且R₂或R₃为H时,则R₂或R₃中的另一个为C₃-C₁₀烷

基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；或

[0184] 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6-R_{10} 中的其他各自为H,且 R_2 或 R_3 为H时,则 R_2 或 R_3 中的另一个为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；

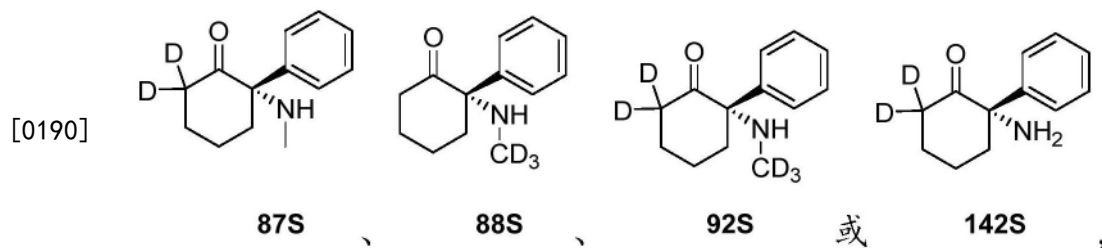
[0185] 其中当 R_1 选自噻唑、噻吩和吡啶时,每个任选地被一个或多个OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{19}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ 取代；其中 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 和 R_{26} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基；

[0186] R_2 和 R_3 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；或

[0187] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；

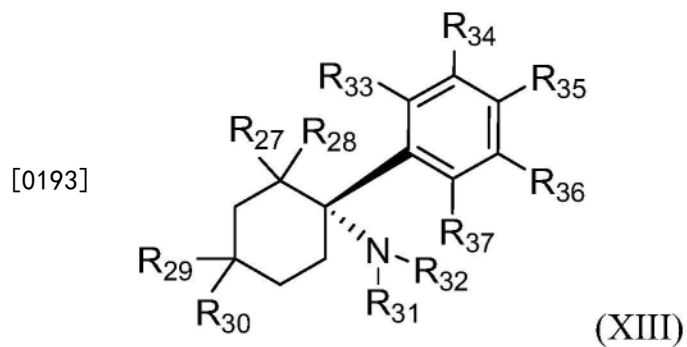
[0188] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中组合物富含化合物超过其相对的对映异构体。

[0189] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含载体和具有以下结构的化合物:



[0191] 其中D表示富含氘的H位点,并且其中组合物富含化合物超过其相对的对映异构体。

[0192] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含具有通式结构(XIII)的化合物:



[0194] 其中 R_{31} 和 R_{32} 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$ ；其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基；或

[0195] R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；和

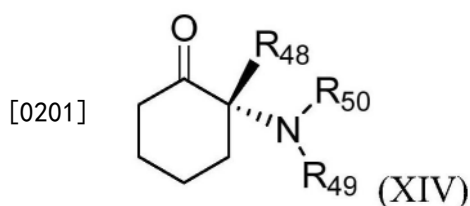
[0196] 其中 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 各自独立地选自H、直链或支化的C1-C10烷基、F；其中 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 或 R_{30} 中的至少一个不为H；或

[0197] R_{27} 和 R_{28} 或 R_{29} 和 R_{30} 与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环或与它们所连接的碳以及一个或多个杂原子一起形成环杂烷基环；和

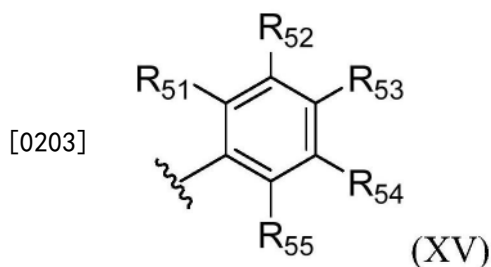
[0198] 其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$;其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基;

[0199] 条件是当 R_{27} 和 R_{28} 中的一个为Me、 R_{27} 和 R_{28} 中的另一个为H、 R_{29} - R_{30} 和 R_{33} - R_{37} 各自为H,且 R_{31} 或 R_{32} 为H时,则 R_{31} 或 R_{32} 中的另一个为C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_{38}-O-R_{39}$;

[0200] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中组合物富含化合物超过其相对的对映异构体。在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法通常包含向受试者施用结构(XIV)的化合物:



[0202] 其中 R_{48} 选自:苯基、噻唑、噻吩、吡啶或通式(XV)的部分;



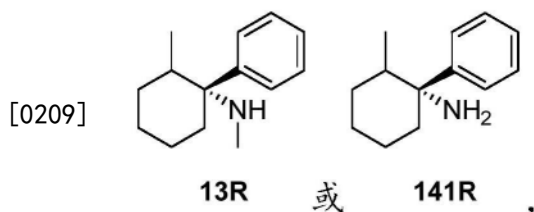
[0204] 其中 R_{51} 和 R_{55} 独立地选自H、OH、OMe、C1-C10烷基;和

[0205] 其中 R_{52} 、 R_{53} 和 R_{54} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、OMe、C1-C10烷基;和

[0206] 其中 R_{49} 和 R_{50} 各自独立地选自H和C1-C10烷基;或 R_{49} 和 R_{50} 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个C1-C10烷基取代的C3-C9环杂烷基环;

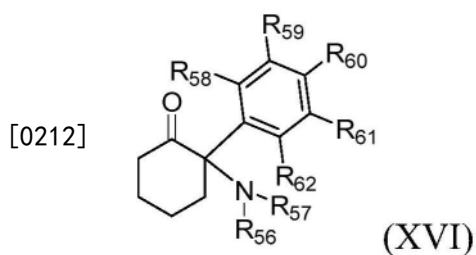
[0207] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中富集化合物超过其相对的对映异构体。

[0208] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法通常包含向受试者施用以下化合物:



[0210] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中富集化合物超过其相对的对映异构体。

[0211] 在另一方面,本文提供的是具有通式结构(XVI)的化合物:



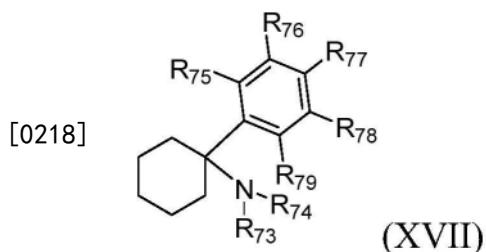
[0213] 其中 R_{56} 和 R_{57} 与它们所连接的氮原子一起形成单环或双环C3-C8环杂烷基环,所述环任选地被一个或多个C1-C3烷基、F、OH、OMe或=O取代,以及任选地被一个或多个另外的氮或氧原子中断;和

[0214] 其中 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 和 R_{62} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{63}$ 、 $-O-C(=O)R_{64}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{65}R_{66}$ 、 $-NH-C(=O)R_{67}$ 、 $-SR_{68}$ 、 $-SO_2R_{69}$ 、 $-CO_2R_{70}$ 、 $-C(=O)NR_{71}R_{72}$;其中 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 、 R_{71} 和 R_{72} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基;

[0215] 条件是当 R_{56} 和 R_{57} 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的哌啶环时,则 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 和 R_{62} 中的至少一个不为H;

[0216] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0217] 在另一方面,本文提供的是具有通式结构(XVII)的化合物:



[0219] 其中 R_{73} 和 R_{74} 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷环,所述环任选地被一个或多个C1-C3烷基、F、OH或OMe取代;和

[0220] 其中 R_{75} 、 R_{76} 、 R_{77} 、 R_{78} 和 R_{79} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{80}$ 、 $-O-C(=O)R_{81}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{82}R_{83}$ 、 $-NH-C(=O)R_{84}$ 、 $-SR_{85}$ 、 $-SO_2R_{86}$ 、 $-CO_2R_{87}$ 、 $-C(=O)NR_{88}R_{89}$;其中 R_{80} 、 R_{81} 、 R_{82} 、 R_{83} 、 R_{84} 、 R_{85} 、 R_{86} 、 R_{87} 、 R_{88} 和 R_{89} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基;

[0221] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0222] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法通常包含向受试者施用本文公开的化合物。

[0223] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症或焦虑性抑郁症的方法,所述方法通常包含向受试者施用本文公开的化合物。

附图说明

[0224] 被视为本发明的主题在说明书的结论部分中被特别指出并明确要求保护。然而,在操作的组织和方法二者连同其目的、特征和优点方面,可以通过在阅读下文简要描述的附图时参考以下详细描述来最好地理解本发明。应当理解,为了进行简单和清晰的说明,图

中所示的元件不一定是按比例绘制的。例如,为了清晰起见,一些元件的尺寸可能相对于其他元件被夸大了。此外,在认为适当的情况下,附图标记可以在图中重复以指示对应或类似的元件。

[0225] 图1.在甲苯中生长的35R(1R)-(-)-樟脑磺酸盐晶体的X-射线晶体结构。

[0226] 图2.在大鼠肝微粒体(RLM)中,化合物14R和14S在N-甲基基团处的氧化(分别如在化合物88R和88S中一样)分别减弱了代谢物11R和11S的形成。R异构体氧化的作用更明显。在高活性条件下将化合物88R和88S与RLM一起孵育,并通过LC-MS/MS分别确定形成的11R和11S的浓度。所有数据点表示两次孵育的平均值 $\pm$ SEM。

[0227] 图3A-3G.显示在慢性社会挫败应激(CSDS)后对抑郁样表型敏感的小鼠中,当与外消旋氯胺酮相比35rac的抗抑郁样作用并且优于37rac。(3A) CSDS模型、药物治疗和行为测试的方案。从第1天到第10天进行CSDS,以及在第11天进行社会互动测试(SIT)。在第12天将盐水(10mL/kg)、外消旋氯胺酮(10mg/kg)、37rac(10mg/kg和30mg/kg)或35rac(10mg/kg) i.p.施用给CSDS敏感小鼠。分别在注射后1h和3h进行自主运动(locomotion) (LMT)和悬尾试验(TST)。注射后1天进行强迫游泳试验(FST)。注射后2、4和7天进行蔗糖偏爱试验(SPT)。(3B) LMT(单因素ANOVA, $F_{5,50}=0.691$, $P=0.633$)。(3C) TST ($F_{5,50}=15.481$, $P<0.001$)。(3D) FST ($F_{5,50}=10.343$, $P<0.001$)。(3E) SPT(第14天) ($F_{5,50}=6.670$, $P<0.001$)。(3F) SPT(第16天) ($F_{5,50}=14.962$, $P<0.001$)。(3G) SPT(第19天) ($F_{5,50}=11.310$, $P<0.001$)。数据显示为平均值 $\pm$ S.E.M. ($n=8-12$)。* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ 。ns=不显著, $p>0.05$ 。

[0228] 图4A-4G.显示在慢性社会挫败应激(CSDS)后对抑郁样表型敏感的小鼠中35R vs. 35S的抗抑郁样作用。(4A) CSDS模型、药物治疗和行为测试的方案。从第1天到第10天进行CSDS,以及在第11天进行社会互动测试(SIT)。在第12天将盐水(10mL/kg)、35R(14.4mg/kg)或35S(14.4mg/kg) i.p.施用给CSDS敏感小鼠。分别在注射后1h和3h进行自主运动(LMT)和悬尾试验(TST)。注射后1天进行强迫游泳试验(FST)。注射后2、4和7天进行蔗糖偏爱试验(SPT)。(4B) LMT(单因素ANOVA: $F_{3,28}=0.296$, $p=0.828$)。(4C) TST ($F_{3,28}=12.550$, $p<0.001$)。(4D) FST ($F_{3,28}=10.551$, $p<0.001$)。(4E) SPT(第14天) ($F_{3,28}=7.062$, $p<0.001$)。(4F) SPT(第16天) ($F_{3,28}=5.864$, $p<0.001$)。(4G) SPT(第19天) ($F_{3,28}=17.874$, $p<0.001$)。数据显示为平均值 $\pm$ S.E.M. ($n=8$)。* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ 。ns=不显著, $p>0.05$ 。

[0229] 图5显示2rac和14rac在强迫游泳试验模型中的结果。用指定剂量下的药物治疗小鼠,并且30分钟后,将其置于FST罐中,并在整个6分钟测试环节中定量不动的累积持续时间。化合物2rac和14rac减少了不动时间并且具有比对照抗抑郁药丙咪嗪更强的作用。其他测试的化合物没有作用。非配对双尾t检验(未针对多重比较进行校正):** $p<0.01$, * $p<0.05$,相对于溶媒。每次治疗 $n=10$ 。所有值均表示为平均值 $\pm$ SEM。

[0230] 图6显示化合物14rac在强迫游泳试验(FST)中的抗抑郁样作用。用指定剂量下的药物治疗小鼠,并且2h后,将其置于FST罐中,并在测试环节的最后4分钟定量不动的累积持续时间。化合物14rac减少了不动时间并且具有比外消旋氯胺酮(rac-氯胺酮)更强且更有效的作用。非配对双尾t检验(未针对多重比较进行校正):** $p<0.01$, * $p<0.05$,相对于溶媒。除溶媒组和rac-氯胺酮组(其表示每次治疗 $n=20$)外,每次治疗 $n=10$ 。所有值都表示为平均值 $\pm$ SEM。

[0231] 图7.指示在治疗后23.5h的大鼠的强迫游泳试验(FST)中化合物对持续时间或不

动性的活性。为清楚起见,数据已分为两个图,但这两个图表示相同的实验,这两个图中的溶媒组、地昔帕明组和氯胺酮组是相同的。单因素ANOVA: $F_{25,254}=9.163, p<0.0001$ 。**** $p<0.0001$,*** $p<0.001$,** $p<0.01$,* $p<0.05$ 相对于溶媒。除溶媒组和地昔帕明组(其表示每次治疗 $n=20$)外,每次治疗 $n=10$ 。所有值均表示为平均值 $\pm$ SEM。

[0232] 图8.显示某些所公开的化合物及其在治疗后23.5h的大鼠的强迫游泳试验(FST)中对游泳行为的影响。为清楚起见,数据已分为两个图,但这两个图表示相同的实验,这两个图中的溶媒组、地昔帕明组和氯胺酮组是相同的。单因素ANOVA: $F_{25,254}=3.862, p<0.0001$ 。**** $p<0.0001$,*** $p<0.001$,** $p<0.01$,* $p<0.05$ 相对于溶媒。除溶媒组和地昔帕明组(其表示每次治疗 $n=20$)外,每次治疗 $n=10$ 。所有值均表示为平均值 $\pm$ SEM。

[0233] 图9.显示某些所公开的化合物及其在治疗后23.5h的大鼠的强迫游泳试验(FST)中对攀爬行为增加的影响。为清楚起见,数据已分为两个图,但这两个图表示相同的实验,这两个图中的溶媒组、地昔帕明组和氯胺酮组是相同的。单因素ANOVA: $F_{25,254}=3.048, p<0.0001$ 。**** $p<0.001$,** $p<0.01$,* $p<0.05$ 相对于溶媒。除溶媒组和地昔帕明组(其表示每次治疗 $n=20$)外,每次治疗 $n=10$ 。所有值均表示为平均值 $\pm$ SEM。

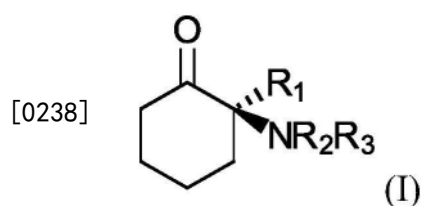
[0234] 图10.化合物14S在小鼠的条件性位置偏爱测定中引起显著偏爱。单因素ANOVA: $F_{4,45}=4.399, p=0.0044$ 。** $p<0.01$,* $p<0.05$ 相对于盐水溶媒。每次治疗 $n=10$ 。所有值均表示为平均值 $\pm$ SEM。

[0235] 图11.化合物14R在小鼠的条件性位置偏爱测定中既不引起偏爱也不引起厌恶。单因素ANOVA: $F_{4,43}=4.559, p=0.0037$ 。** $p<0.01$ 相对于盐水溶媒。每次治疗 $n=10$ 。所有值均表示为平均值 $\pm$ SEM。

具体实施方式

[0236] 在以下详细描述中,阐述了许多具体细节以提供对本发明的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,本发明可以在没有这些具体细节的情况下实践。在其他情况下,没有详细描述众所周知的方法、程序和组分,以免混淆本发明。

[0237] 在一个方面,本文提供的是具有通式结构(I)的化合物:



[0239] 其中 R_1 选自苯基、任选取代的噻唑、任选取代的噻吩、任选取代的吡啶、通式(II)的部分;

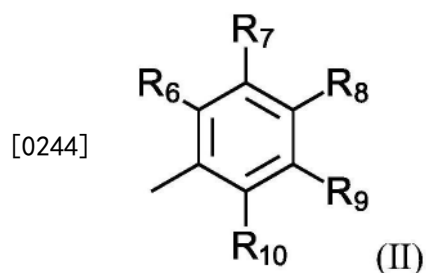
[0240] 其中当 R_1 为苯基时,则 R_2 和 R_3 独立地选自H、 CD_3 、支化或环状的C3烷基、C4-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;其中D表示富含氘的H位点;条件是 R_2 和 R_3 中的一个或多个不为H;或

[0241] R_2 和 R_3 独立地选自C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;或

[0242] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环;所述环任选地被一个或

多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；

[0243] 其中当R₁为通式(II)的部分时：



[0245] R₂和R₃独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、-R₄-O-R₅；其中R₄为C2-C10亚烷基且R₅选自H和C1-C10烷基；条件是R₂和R₃中的一个或多个不为H；或

[0246] R₂和R₃与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；和

[0247] 其中R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀独立地选自H、OH、卤素（选自F、Cl、Br、I）、-OR₁₁、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、-NR₁₂R₁₃、-SR₁₄、-SO₂R₁₅、-CO₂R₁₆、-C(=O)NR₁₇R₁₈；其中R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、-C(=O)H、-C(=O)烷基、-C(=O)芳基、-C(=O)杂芳基；

[0248] 条件是R₆-R₁₀中的一个或多个不为H；或

[0249] 条件是当R₆为Cl且R₇-R₁₀为H或当R₇为Cl且R₆、R₈-R₁₀为H，且R₂或R₃为H时，则R₂或R₃中的另一个为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或-R₄-O-R₅；或

[0250] 条件是当R₇为OH且R₆、R₈-R₁₀为H，且R₂或R₃为H时，则R₂或R₃中的另一个为直链或支化的C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或-R₄-O-R₅；或

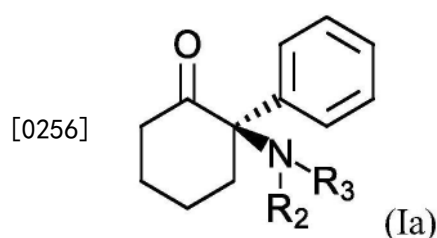
[0251] 条件是当R₆、R₇或R₈为OMe且R₆-R₁₀中的其他各自为H，且R₂或R₃为H时，则R₂或R₃中的另一个为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或-R₄-O-R₅；

[0252] 其中当R₁选自噻唑、噻吩、吡啶时，每个任选地被一个或多个OH、卤素（选自F、Cl、Br、I）、-OR₁₉、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、-NR₂₀R₂₁、-SR₂₂、-SO₂R₂₃、-CO₂R₂₄、-C(=O)NR₂₅R₂₆取代；其中R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅和R₂₆各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、C(=O)H、C(=O)烷基、C(=O)芳基、C(=O)杂芳基；

[0253] R₂和R₃独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、-R₄-O-R₅；其中R₄为C2-C10亚烷基且R₅选自H和C1-C10烷基；或

[0254] R₂和R₃与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

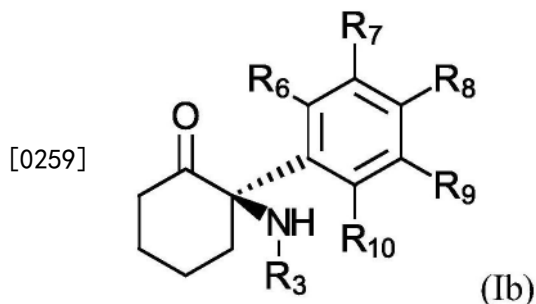
[0255] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有通式结构(Ia)：



[0257] 其中R₂和R₃独立地选自H、支化或环状的C3烷基、C4-C10烷基、C2-C10卤代烷基、-

R_4-O-R_5 ; 其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基; 条件是 R_2 和 R_3 中的一个或多个不为H; 或 R_2 和 R_3 独立地选自C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基; 或 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮环一起形成C3-C9环杂烷基环; 所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

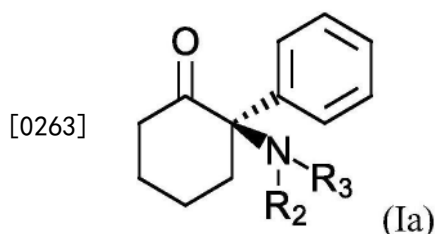
[0258] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ib) :



[0260] 其中 R_3 为C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基; 并且其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{11}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$; 其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基, 条件是 R_6-R_{10} 中的一个或多个不为H; 或条件是当 R_6 为Cl且 R_7-R_{10} 为H时或当 R_7 为Cl且 R_6 、 R_8 、 R_{10} 为H时, 则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$; 或条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 、 R_{10} 为H时, 则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$; 或条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6-R_{10} 中的其他为H时, 则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

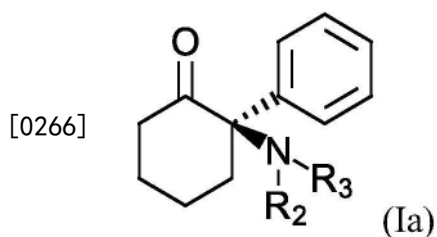
[0261] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (I), 其中 R_1 选自噻唑、噻吩、吡啶; 每个任选地被一个或多个OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{19}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ 取代; 其中 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 和 R_{26} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基; R_2 和 R_3 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基; 或 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环; 所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0262] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ia) :



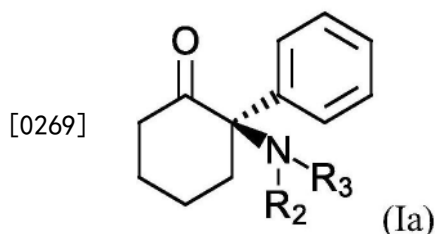
[0264] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自H、支化或环状的C3烷基、C4-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基; 条件是 R_2 和 R_3 中的至少一个不为H。

[0265] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ia) :



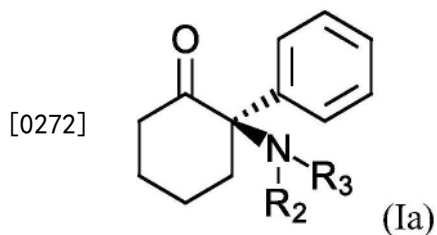
[0267] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基。

[0268] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ia)：



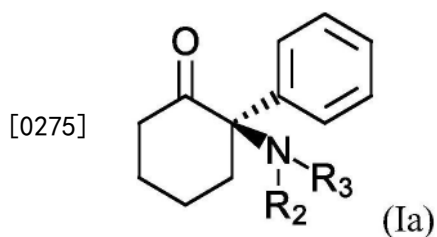
[0270] 其中 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮环一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0271] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ia)：



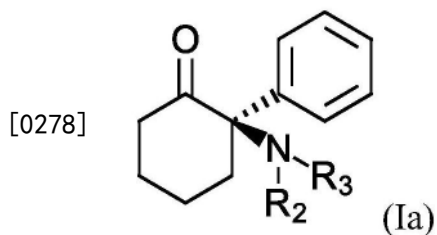
[0273] 其中 R_2 为H且 R_3 选自支化或环状的C3烷基、C4-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

[0274] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ia)：



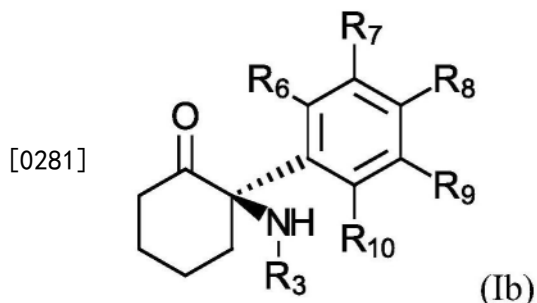
[0276] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C2-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

[0277] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ia)：



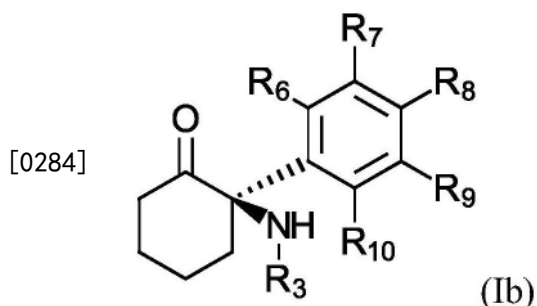
[0279] 其中 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮环一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0280] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ib):



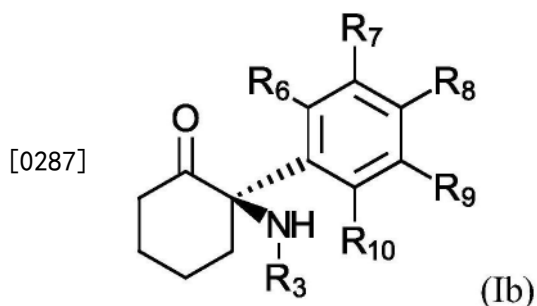
[0282] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OH, R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C10烷基。

[0283] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ib):



[0285] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为卤素(选自F、Cl、Br、I), R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;条件是当 R_6 为Cl且 R_7 - R_{10} 为H或当 R_7 为Cl且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C10烷基。

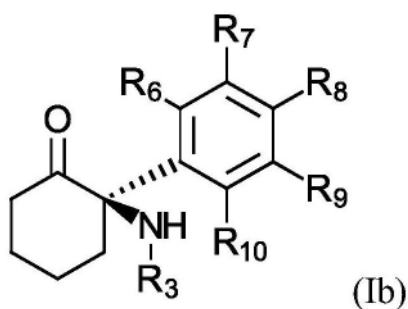
[0286] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ib):



[0288] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OMe, R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 - R_{10} 中的其他为H时,则 R_3 为C3-C10烷基。

[0289] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ib):

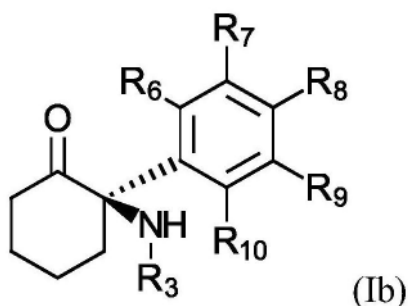
[0290]



[0291] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为F, R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、- R_4 -O- R_5 ; 其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基。

[0292] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ib) :

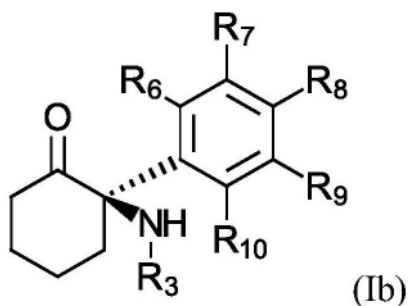
[0293]



[0294] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为Me, R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、- R_4 -O- R_5 ; 其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基。

[0295] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ib) :

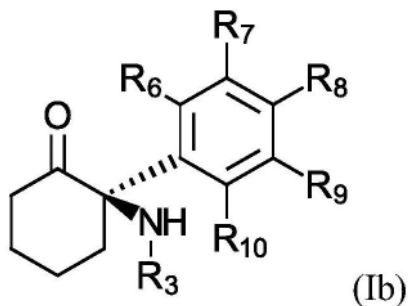
[0296]



[0297] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OH, R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、- R_4 -O- R_5 ; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基; 条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时, 则 R_3 为C3-C5烷基。

[0298] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ib) :

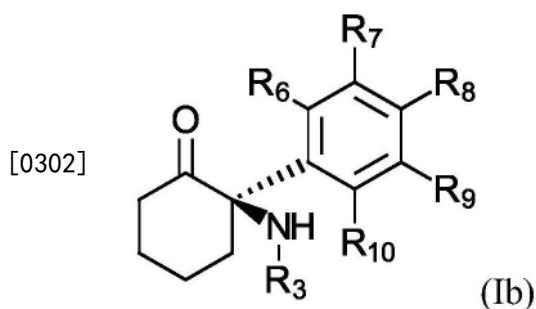
[0299]



[0300] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OMe, R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、- R_4 -O- R_5 ; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基; 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 - R_{10} 中

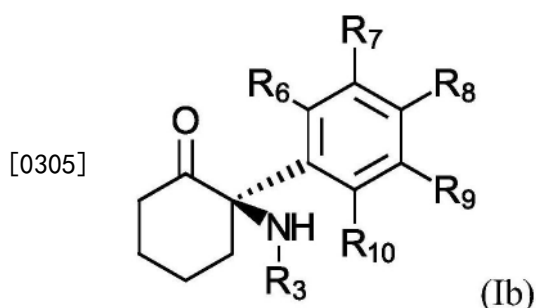
的其他为H时,则R₃为C3-C5烷基。

[0301] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ib):



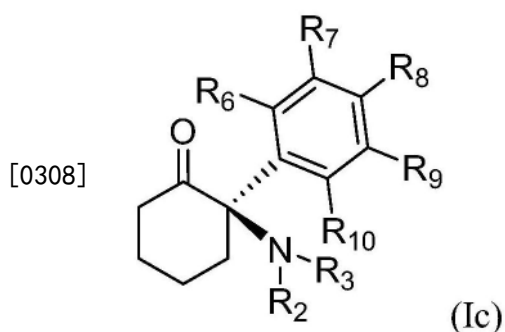
[0303] 其中R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀中的一个或多个为F, R₃选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、-R₄-O-R₅;其中R₄为C2-C5亚烷基且R₅选自H和C1-C5烷基。

[0304] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ib):



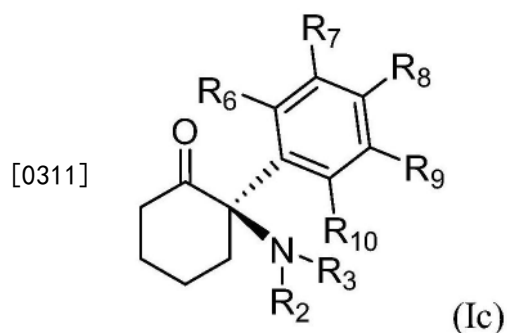
[0306] 其中R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀中的一个或多个为Me, R₃选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、-R₄-O-R₅;其中R₄为C2-C5亚烷基且R₅选自H和C1-C5烷基。

[0307] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ic):



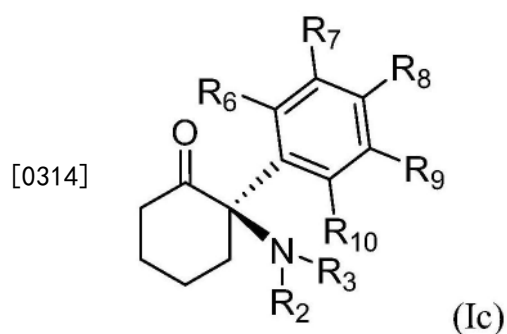
[0309] 其中R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀中的一个或多个为OH, R₂和R₃独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、-R₄-O-R₅;其中R₄为C2-C5亚烷基且R₅选自H和C1-C5烷基;或R₂和R₃与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0310] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(Ic):



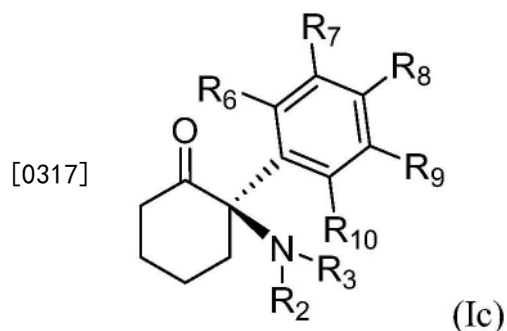
[0312] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OMe, R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基; 或 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环; 所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0313] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ic) :



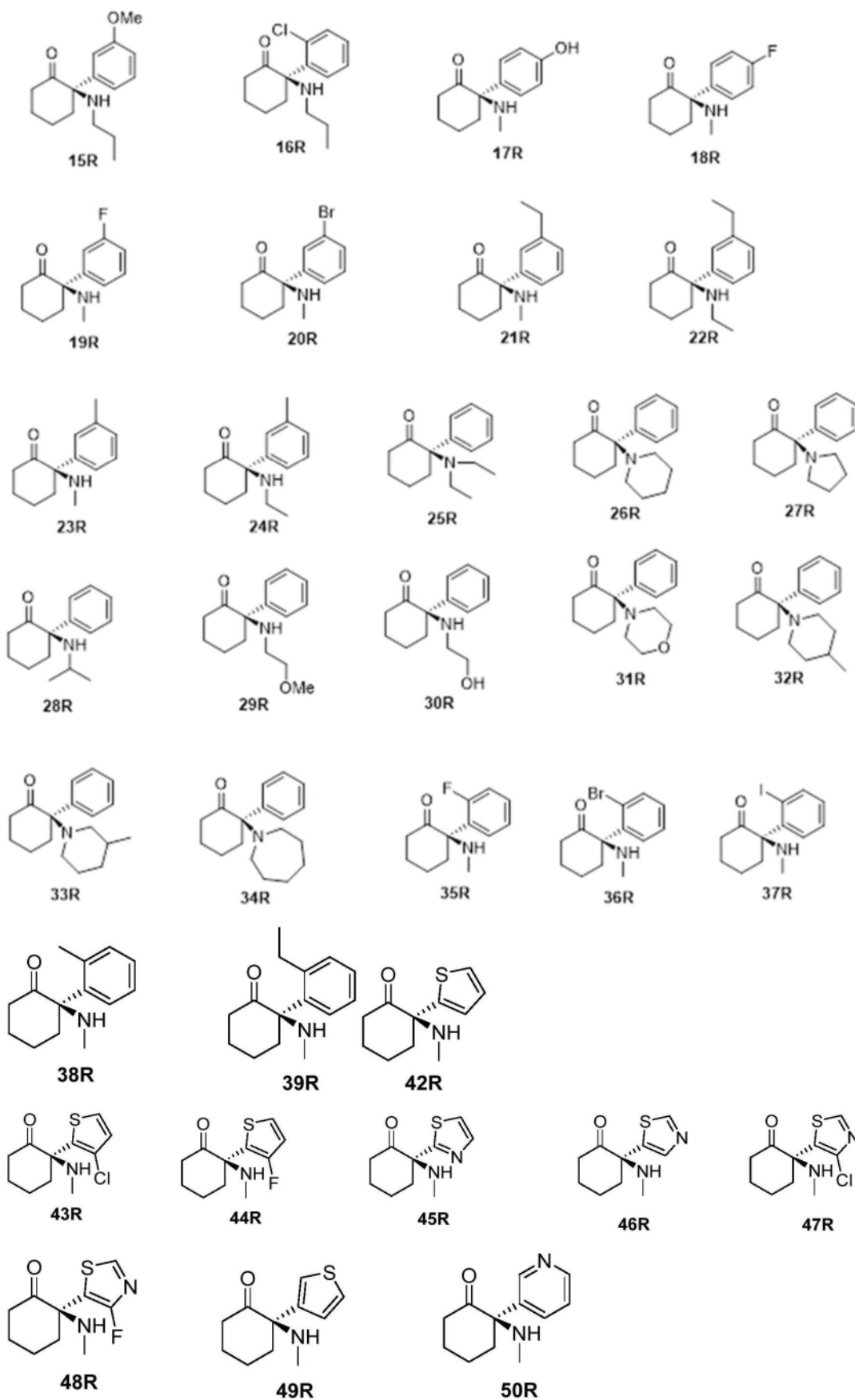
[0315] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为F, R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基; 或 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环; 所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

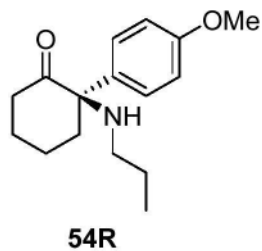
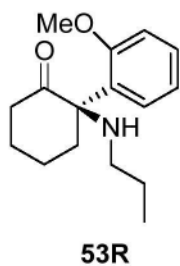
[0316] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有通式结构 (Ic) :



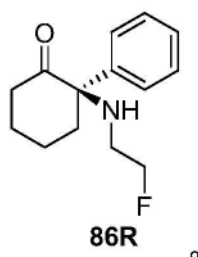
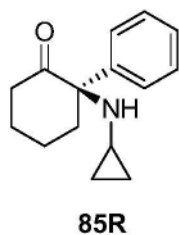
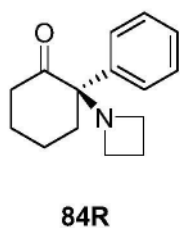
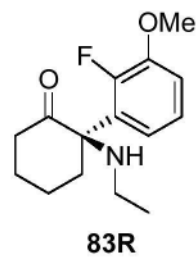
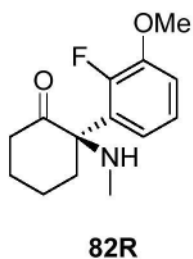
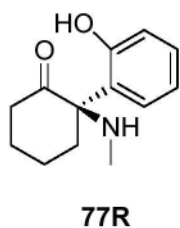
[0318] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为Me, R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$; 其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基; 或 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环; 所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0319] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物选自:

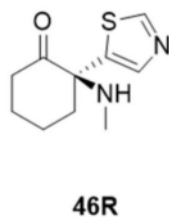
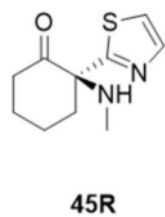
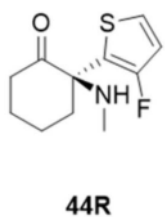
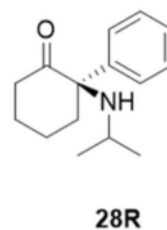
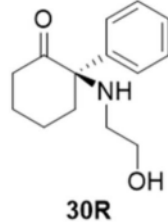
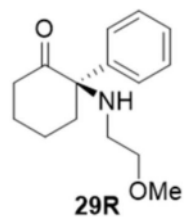
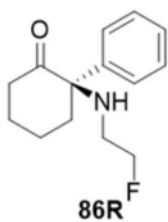
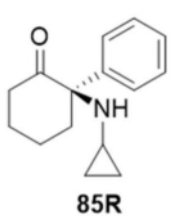
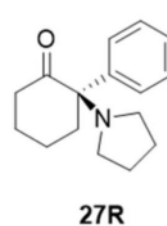
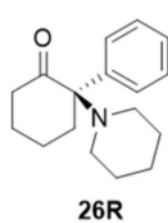
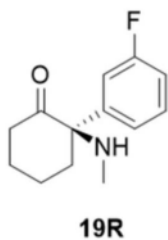
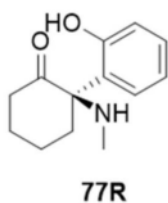
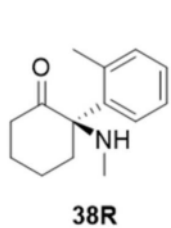




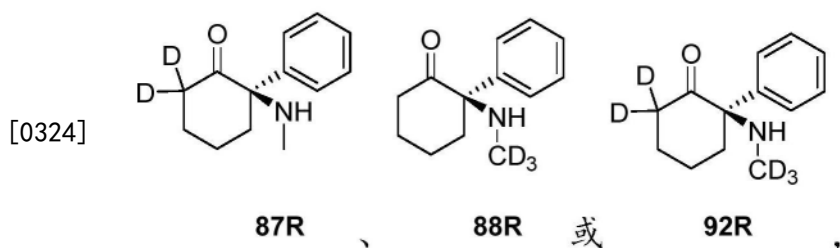
[0321]



[0322] 在一些实施方案中,本文提供的化合物选自:



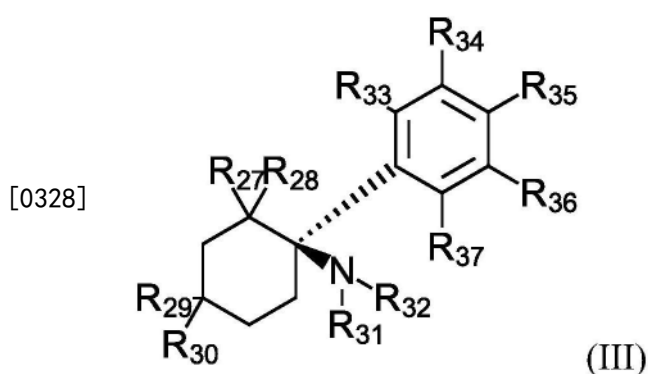
[0323] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含载体和具有以下结构的化合物:



[0325] 其中D表示富含氘的H位点。

[0326] 在一些实施方案中,每个D表示富含氘的H位点并且在化合物的每个富含氘的H位点处的氘水平为0.02%至100%。在一些实施方案中,每个D表示富含氘的H位点并且在化合物的每个富含氘的H位点处的氘水平为20%-100%、50%-100%、70%-100%、90%-100%、97%-100%或99%-100%。

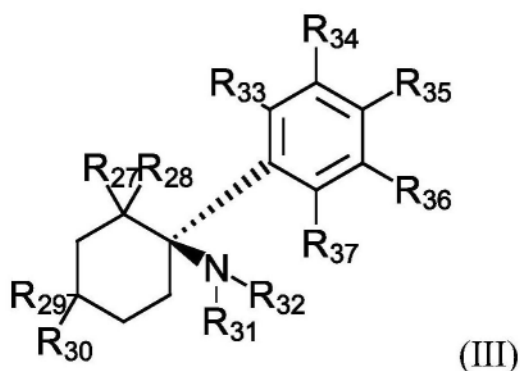
[0327] 在另一方面,本文提供的是具有通式结构(III)的化合物:



[0329] 其中 R_{31} 和 R_{32} 各自为H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$;其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基;或 R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;并且其中 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 各自独立地选自H、直链或支化的C1-C10烷基、F,或 R_{27} 和 R_{28} 或 R_{29} 和 R_{30} 与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环或与它们所连接的碳以及一个或多个杂原子一起形成环杂烷基环;并且其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$;其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基;条件是 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 或 R_{30} 中的至少一个不为H;或条件是当 R_{27} 和 R_{28} 中的一个为Me且 R_{27} 和 R_{28} 中的另一个为H时,则 R_{32} 为C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_{38}-O-R_{39}$ 。

[0330] 在一些实施方案中,本文提供的化合物具有通式结构(III):

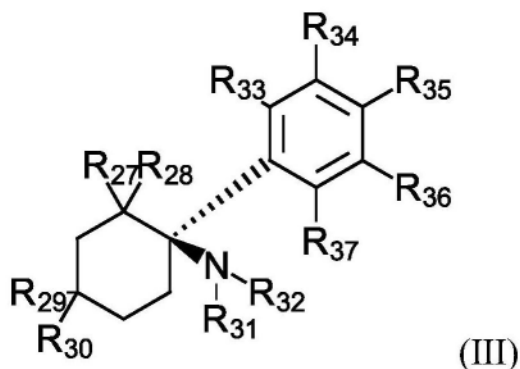
[0331]



[0332] 其中 R_{31} 和 R_{32} 各自为H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$ ；其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基；或 R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；并且其中 R_{27} 和 R_{28} 为氟且 R_{29} 和 R_{30} 为H；并且其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素（选自F、Cl、Br、I）、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ ；其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基。

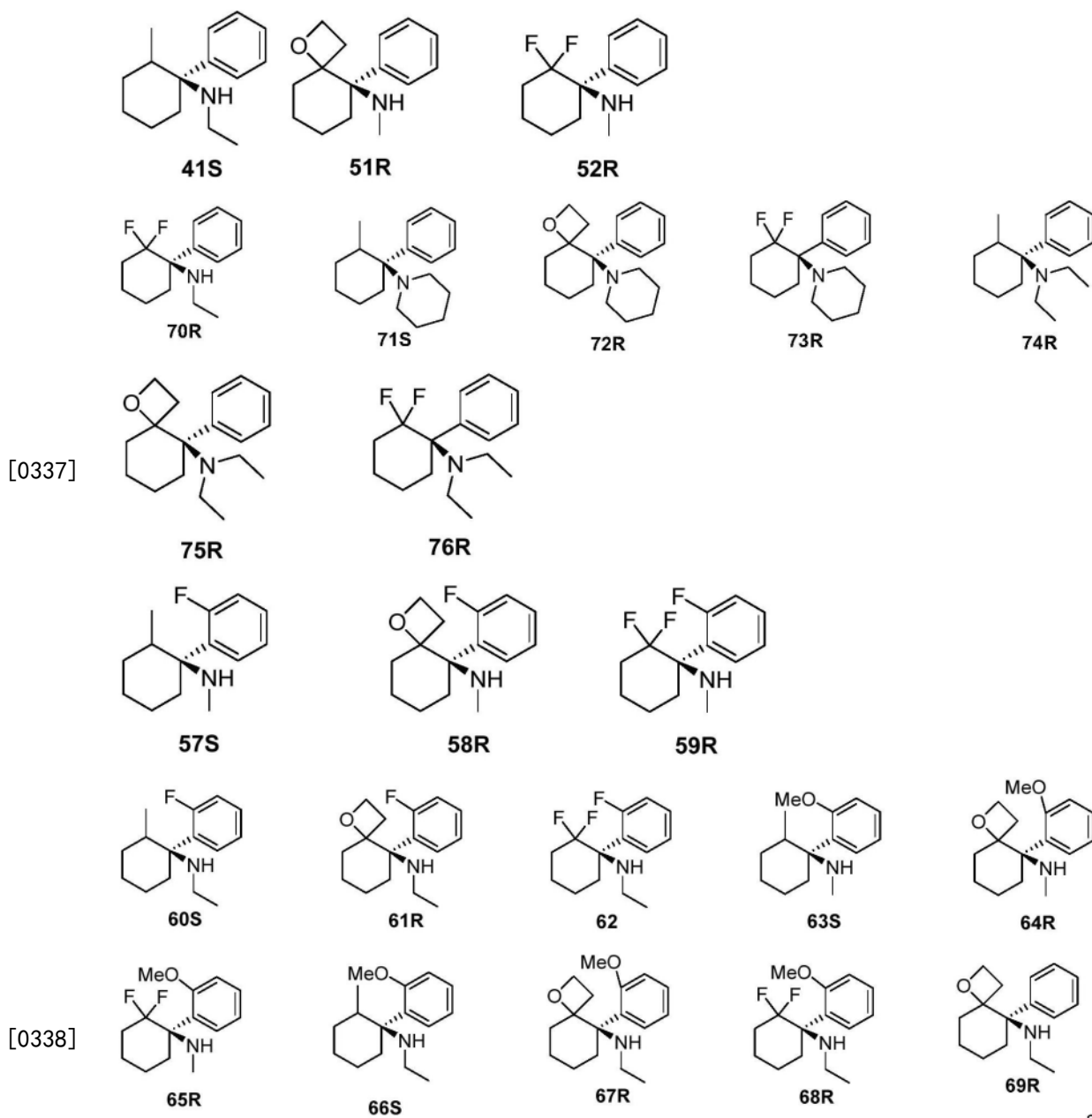
[0333] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有通式结构(III)：

[0334]

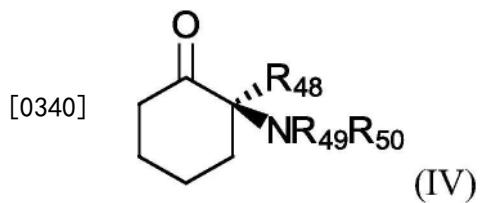


[0335] 其中 R_{31} 和 R_{32} 各自为H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$ ；其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基；或 R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；并且其中 R_{27} 和 R_{28} 与它们所连接的碳以及氧原子一起形成氧杂环丁烷环；并且其中 R_{29} 和 R_{30} 为H；并且其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素（选自F、Cl、Br、I）、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ ；其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基。

[0336] 在一些实施方案中，本文提供的化合物选自：

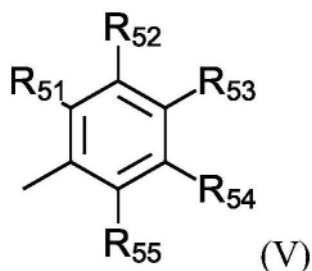


[0339] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法通常包含向受试者施用结构(IV)的化合物:



[0341] 其中 R_{48} 选自:苯基、噻唑、噻吩、吡啶或通式(V)的部分;

[0342]

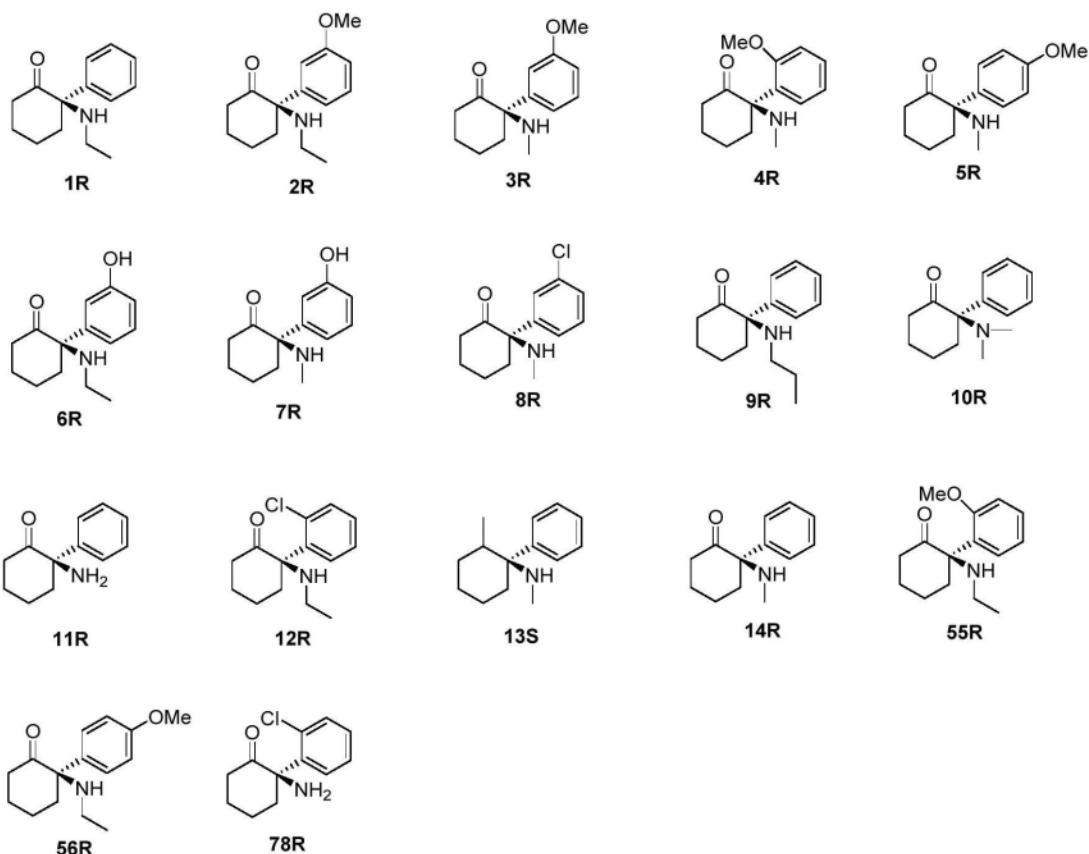


[0343] 其中 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 和 R_{55} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、OMe、C1-C10烷基;

[0344] R_{49} 和 R_{50} 各自独立地选自H和C1-C10烷基;或 R_{49} 和 R_{50} 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个C1-C10烷基取代的C3-C9环杂烷基环,

[0345] 条件是当 R_{51} 为Cl且 R_{52} - R_{55} 为H,且 R_{49} 或 R_{50} 为H时,则 R_{49} 或 R_{50} 中的另一个为C2-C10烷基。

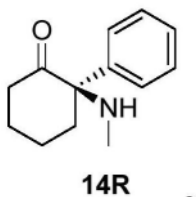
[0346] 在一些实施方案中,本文提供的化合物选自:



[0347]

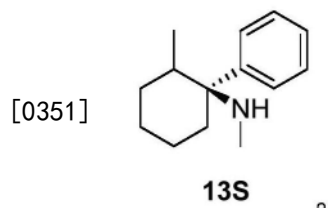
[0348] 在一些实施方案中,本文提供的化合物选自:

[0349]

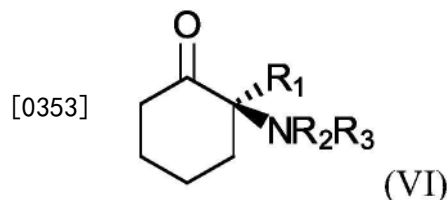


[0350] 在另一方面,本文提供的是治疗有需要的受试者的抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法通常包含向受试者施用以

下化合物:



[0352] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含具有通式结构(VI)的化合物:



[0354] 其中 R_1 选自苯基、任选取代的噻唑、任选取代的噻吩、任选取代的吡啶、通式(VII)的部分;

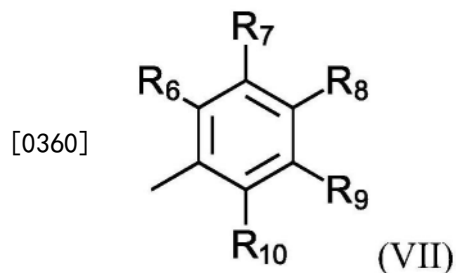
[0355] 其中当 R_1 为苯基时;

[0356] R_2 和 R_3 独立地选自H、 CD_3 、支化或环状的C3烷基、C4-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;其中D表示富含氘的H位点;并且其中 R_2 和 R_3 中的至少一个不为H;或

[0357] R_2 和 R_3 独立地选自C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;或

[0358] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;

[0359] 其中当 R_1 为通式(VII)的部分时:



[0361] R_2 和 R_3 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;并且其中 R_2 和 R_3 中的至少一个不为H;或

[0362] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;和

[0363] R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{11}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$;其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ 烷基、 $-C(=O)$ 芳基、 $-C(=O)$ 杂芳基;其中 R_6 - R_{10} 中的至少一个不为H;并且其中 R_6 和 R_{10} 都不为卤素;

[0364] 条件是当 R_7 为Cl且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H,且 R_2 或 R_3 为H时,则 R_2 或 R_3 中的另一个为C3-C10烷

基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；或

[0365] 条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 、 R_{10} 为H,且 R_2 或 R_3 为H时,则 R_2 或 R_3 中的另一个为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；或

[0366] 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 、 R_{10} 中的其他各自为H,且 R_2 或 R_3 为H时,则 R_2 或 R_3 中的另一个为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；

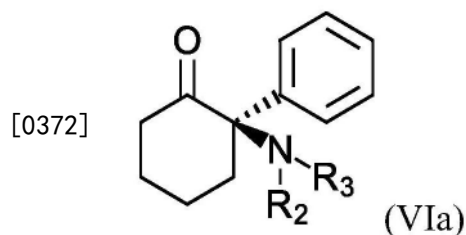
[0367] 其中当 R_1 选自噻唑、噻吩和吡啶时,每个任选地被一个或多个OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{19}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ 取代；其中 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 和 R_{26} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基；

[0368] R_2 和 R_3 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；或

[0369] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；

[0370] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中组合物富含化合物超过其相对的对映异构体。

[0371] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIa)：

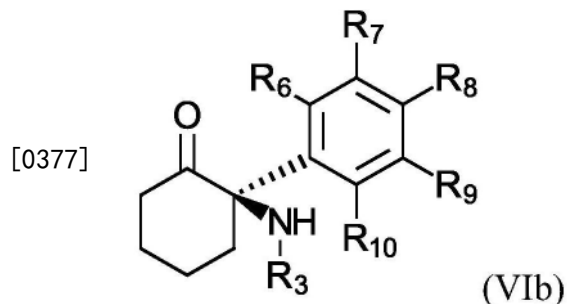


[0373] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自H、支化或环状的C3烷基、C4-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；并且其中 R_2 和 R_3 中的至少一个不为H；或

[0374] R_2 和 R_3 独立地选自C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；或

[0375] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮环一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0376] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIb)：



[0378] 其中 R_3 为C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；和

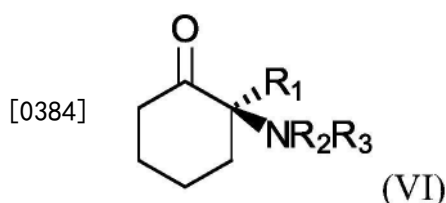
[0379] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{11}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$;其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基;其中 R_6 - R_{10} 中的至少一个不为H;并且其中 R_6 和 R_{10} 都不为卤素;

[0380] 条件是当 R_7 为Cl且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$;或

[0381] 条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$;或

[0382] 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 - R_{10} 中的其他为H时,则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

[0383] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VI):

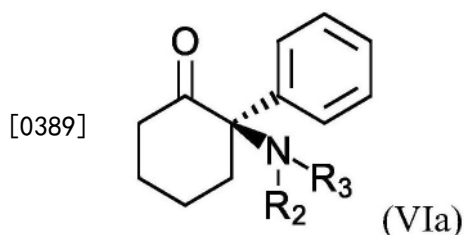


[0385] 其中 R_1 选自噻唑、噻吩和吡啶;每个任选地被一个或多个OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{19}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ 取代;其中 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 和 R_{26} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基;和

[0386] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;或

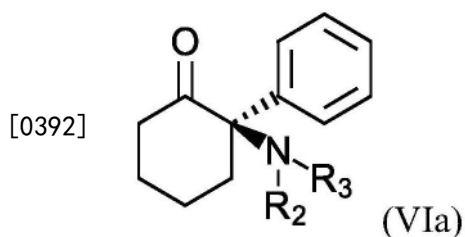
[0387] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0388] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIa):



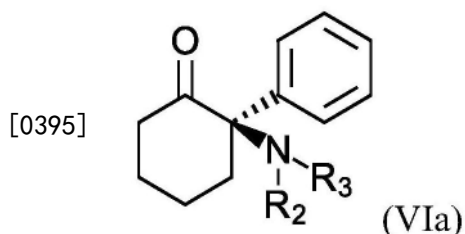
[0390] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自H、支化或环状的C3烷基、C4-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;其中 R_2 和 R_3 中的至少一个不为H。

[0391] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIa):



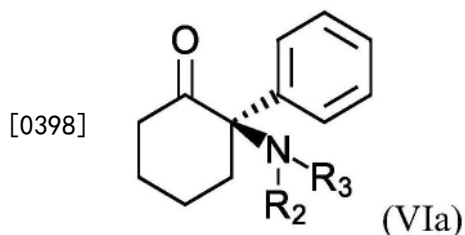
[0393] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基。

[0394] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIa)：



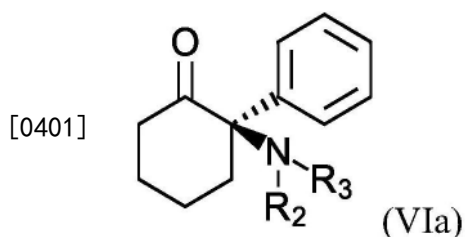
[0396] 其中 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮环一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0397] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIa)：



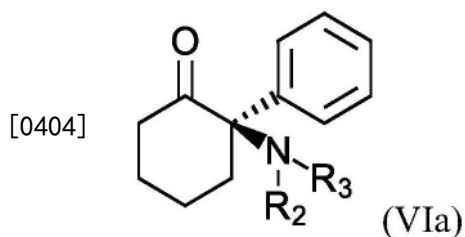
[0399] 其中 R_2 为H且 R_3 选自支化或环状的C3烷基、C4-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

[0400] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIa)：



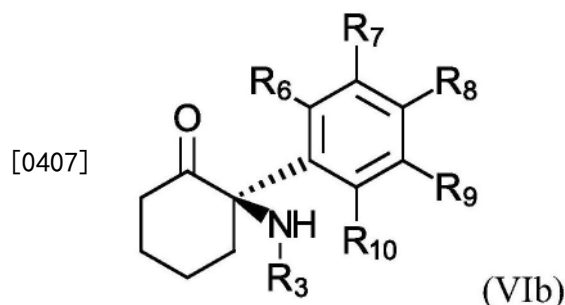
[0402] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C2-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

[0403] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIa)：



[0405] 其中 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮环一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0406] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIb):

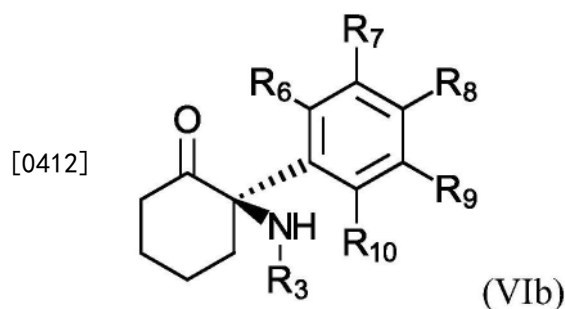


[0408] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OH;和

[0409] 其中 R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;

[0410] 条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

[0411] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIb):

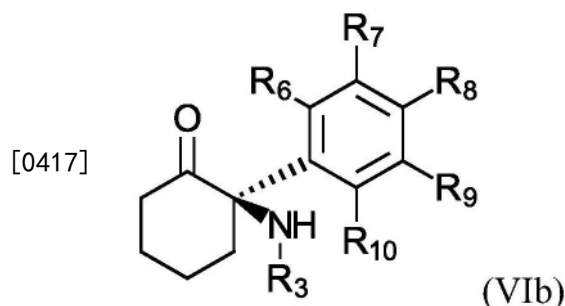


[0413] 其中 R_7 、 R_8 和 R_9 中的一个或多个为卤素(选自F、Cl、Br、I);和

[0414] 其中 R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;

[0415] 条件是当 R_7 为Cl且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

[0416] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIb):



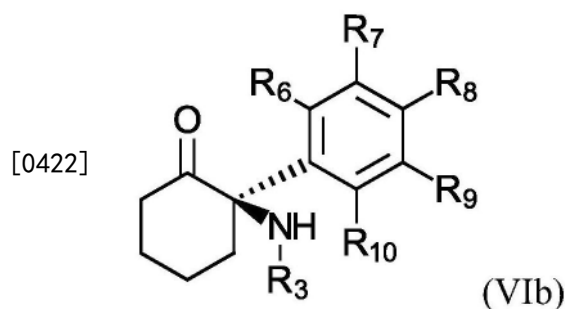
[0418] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OMe;和

[0419] 其中 R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;

[0420] 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 - R_{10} 中的其他为H时,则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代

烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

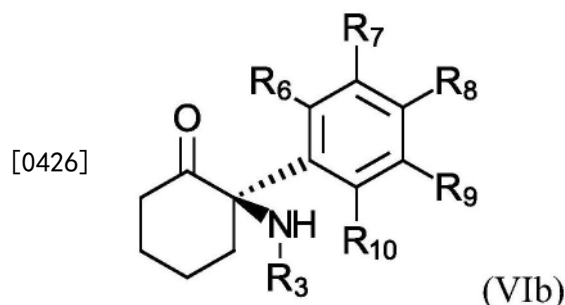
[0421] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIb):



[0423] 其中 R_7 、 R_8 和 R_9 中的一个或多个为F;和

[0424] 其中 R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基。

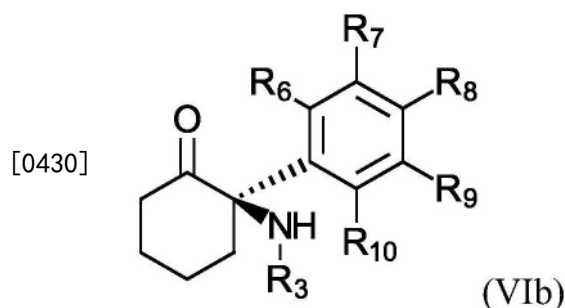
[0425] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIb):



[0427] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为Me;和

[0428] 其中 R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基。

[0429] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIb):

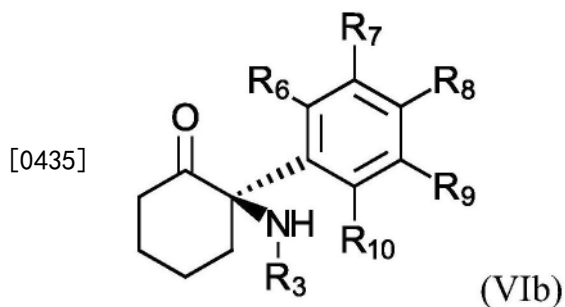


[0431] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OH;和

[0432] 其中 R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基;

[0433] 条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 、 R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C5烷基、C2-C5氟代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

[0434] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIb):

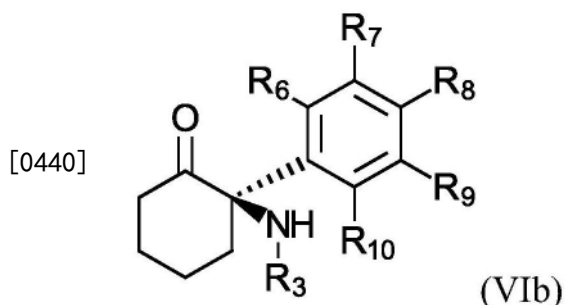


[0436] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OMe；和

[0437] 其中 R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基；

[0438] 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6-R_{10} 中的其他为H时，则 R_3 为C3-C5烷基、C2-C5氟代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

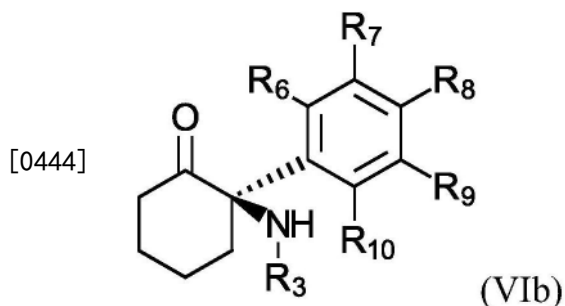
[0439] 在一些实施方案中，化合物具有通式结构(VIb)：



[0441] 其中 R_7 、 R_8 或 R_9 中的一个或多个为F；和

[0442] 其中 R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

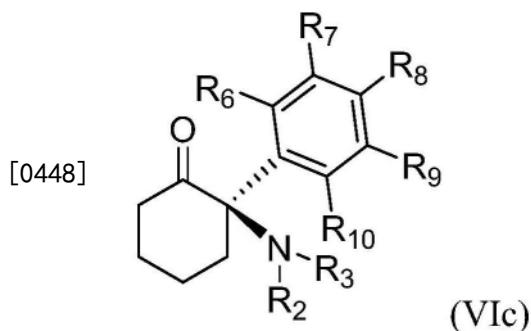
[0443] 在一些实施方案中，化合物具有通式结构(VIb)：



[0445] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为Me；和

[0446] 其中 R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

[0447] 在一些实施方案中，化合物具有通式结构(VIc)：

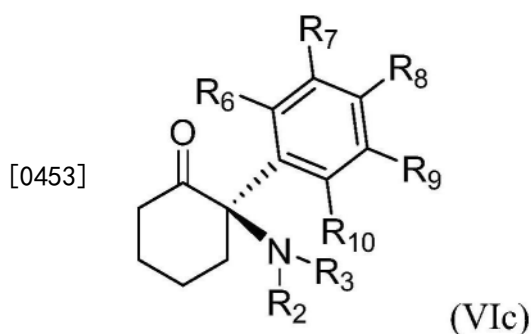


[0449] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OH;和

[0450] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基;或

[0451] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0452] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIc):

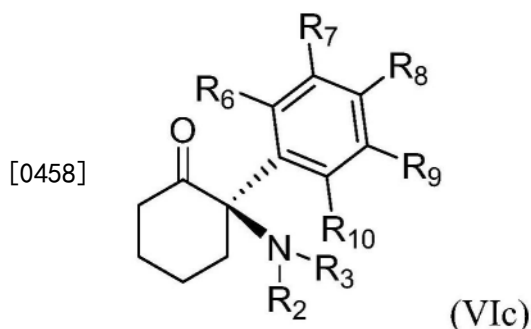


[0454] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OMe;和

[0455] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基;或

[0456] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0457] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIc):

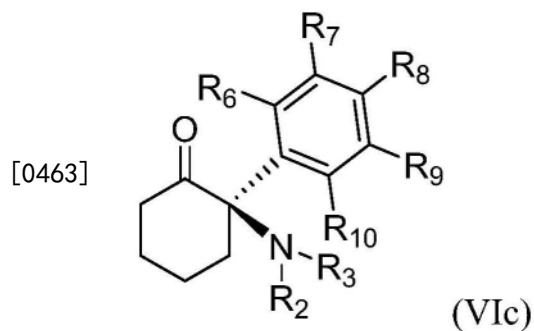


[0459] 其中 R_7 、 R_8 和 R_9 中的一个或多个为F;和

[0460] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基;或

[0461] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0462] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构 (VIc) :

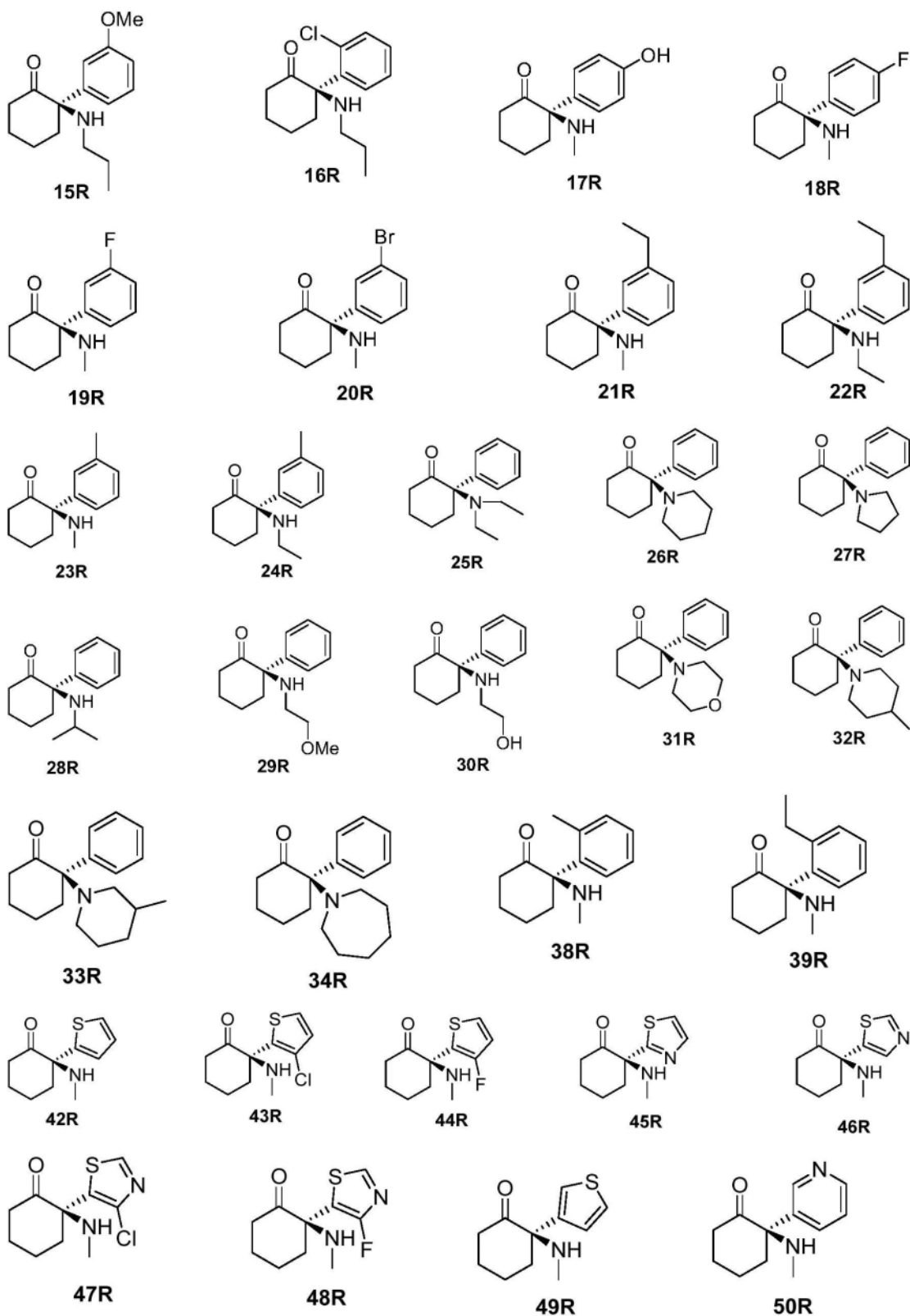


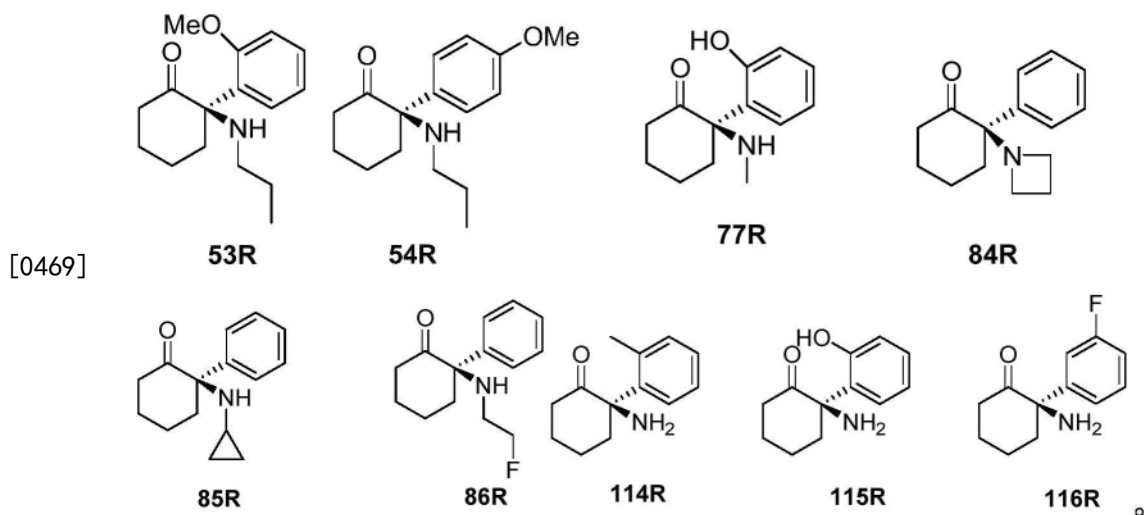
[0464] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为Me;和

[0465] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基;或

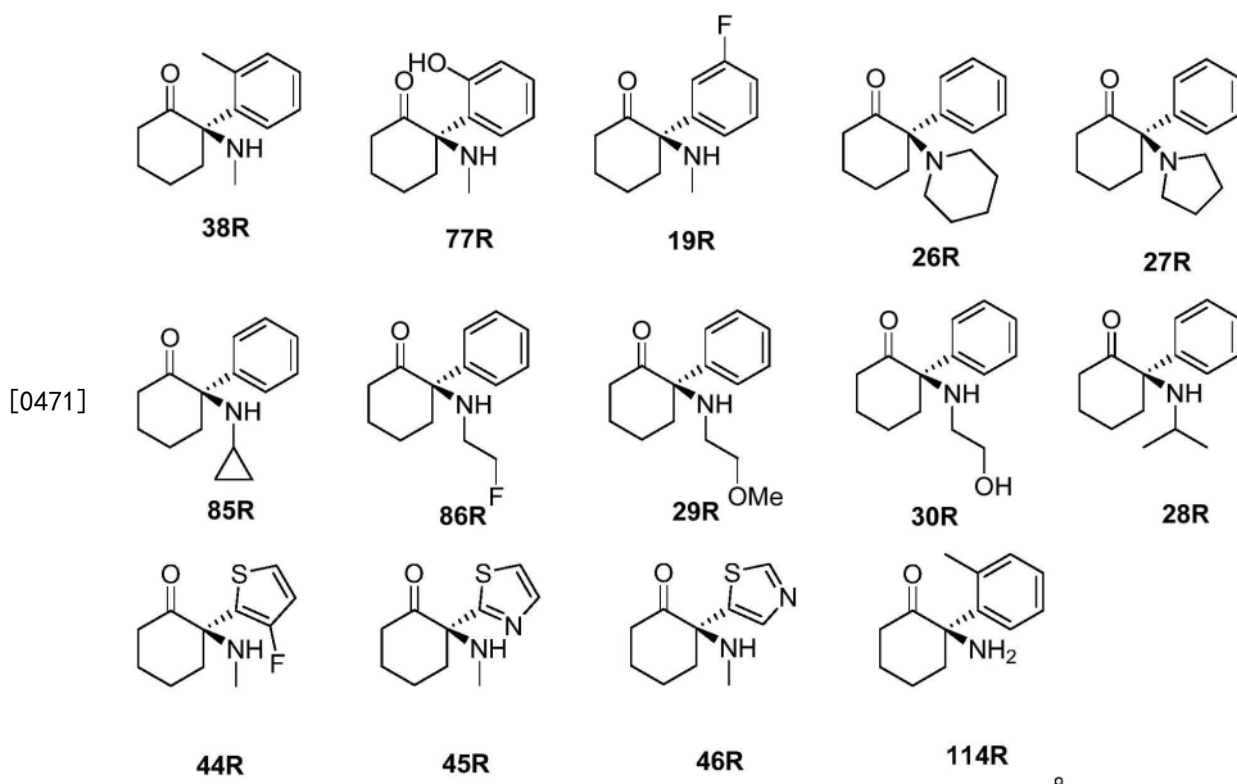
[0466] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0467] 在一些实施方案中,化合物选自:

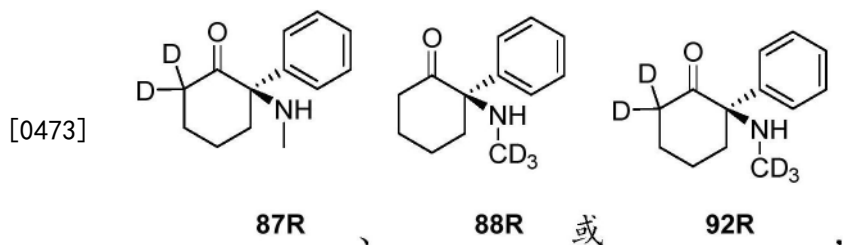




[0470] 在一些实施方案中,化合物选自:



[0472] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含载体和具有以下结构的化合物:



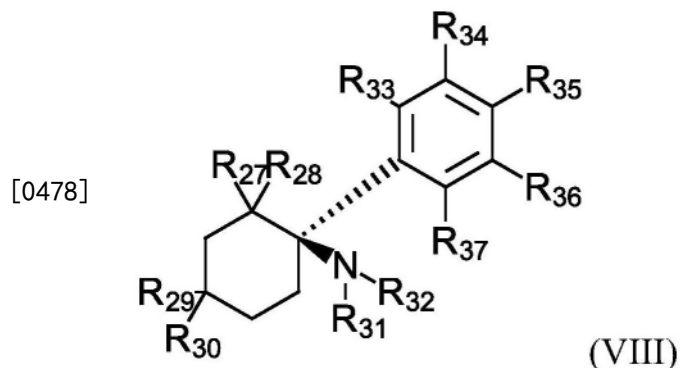
[0474] 其中D表示富含氘的H位点,并且其中组合物富含化合物超过其相对的对映异构体。

[0475] 在一些实施方案中,每个D表示富含氘的H位点并且在化合物的每个富含氘的H位

点处的氘水平为0.02%至100%。

[0476] 在一些实施方案中,每个D表示富含氘的H位点并且在化合物的每个富含氘的H位点处的氘水平为20%-100%、50%-100%、70%-100%、90%-100%、97%-100%或99%-100%。

[0477] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含具有通式结构(VIII)的化合物:



[0479] 其中 R_{31} 和 R_{32} 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$;其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基;或

[0480] R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;和

[0481] 其中 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 各自独立地选自H、直链或支化的C1-C10烷基、F;其中 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 或 R_{30} 中的至少一个不为H;或

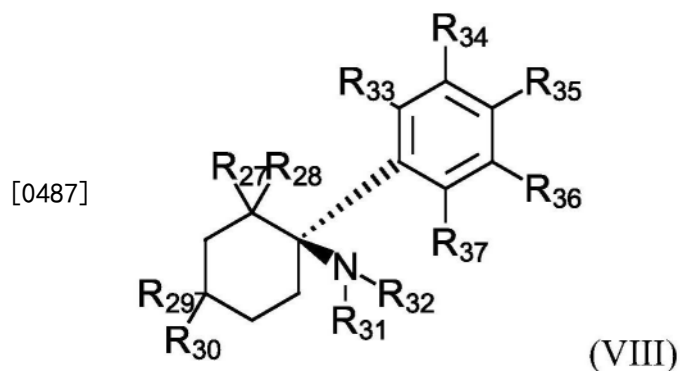
[0482] R_{27} 和 R_{28} 或 R_{29} 和 R_{30} 与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环或与它们所连接的碳以及一个或多个杂原子一起形成环杂烷基环;和

[0483] 其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$;其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基;

[0484] 条件是当 R_{27} 和 R_{28} 中的一个为Me、 R_{27} 和 R_{28} 中的另一个为H、 R_{29} 、 R_{30} 和 R_{33} 、 R_{37} 各自为H且 R_{31} 或 R_{32} 为H时,则 R_{31} 或 R_{32} 中的另一个为C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_{38}-O-R_{39}$;

[0485] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中组合物富含化合物超过其相对的对映异构体。

[0486] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIII):



[0488] 其中 R_{31} 和 R_{32} 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$;其中 R_{38} 为

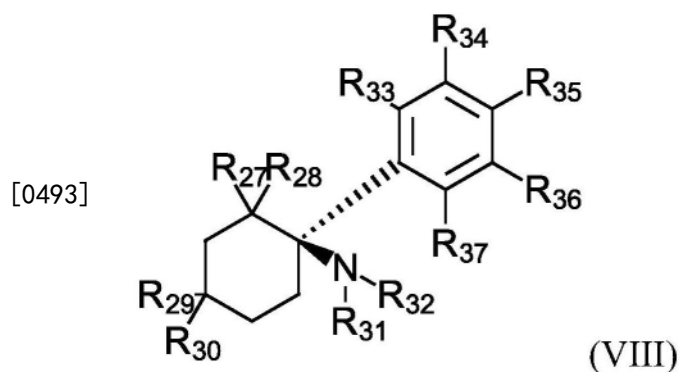
C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基;或

[0489] R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;和

[0490] 其中 R_{27} 和 R_{28} 为氟且 R_{29} 和 R_{30} 为H;和

[0491] 其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$;其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基。

[0492] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(VIII):



[0494] 其中 R_{31} 和 R_{32} 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$;其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基;或

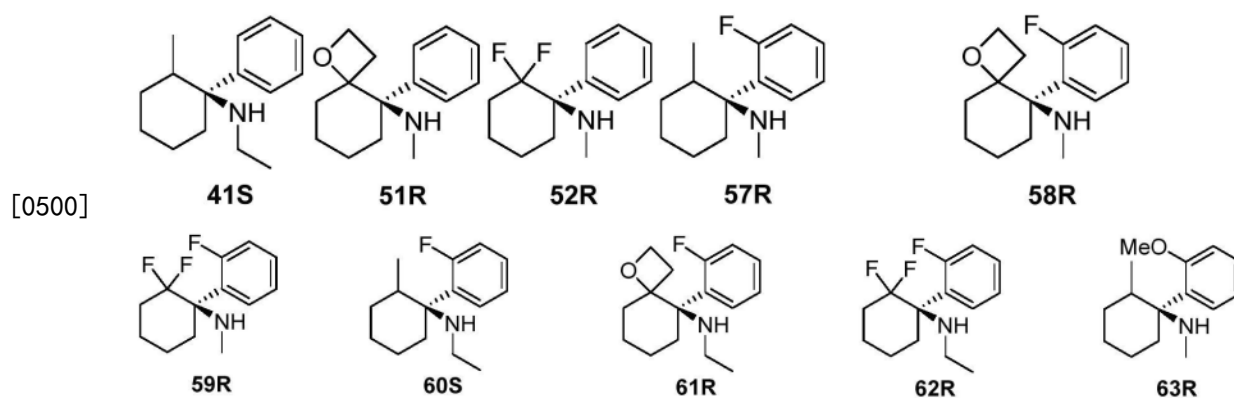
[0495] R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;和

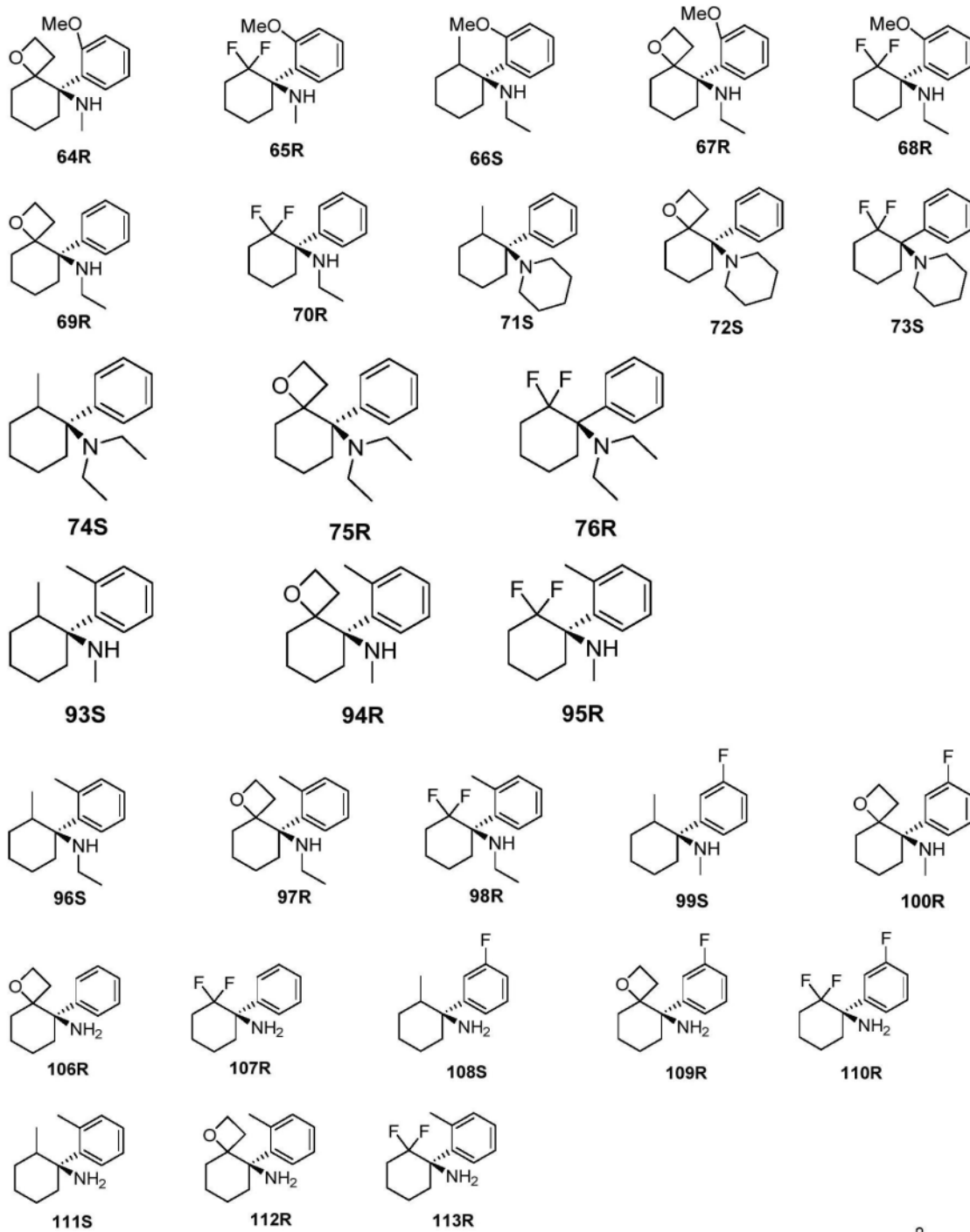
[0496] 其中 R_{27} 和 R_{28} 与它们所连接的碳以及氧原子一起形成氧杂环丁烷环;和

[0497] 其中 R_{29} 和 R_{30} 为H;和

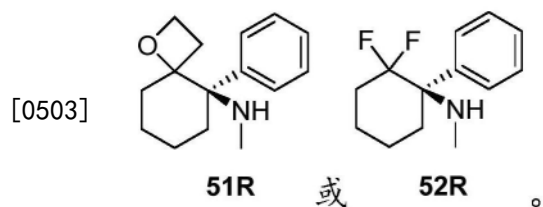
[0498] 其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$;其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基。

[0499] 在一些实施方案中,化合物选自:





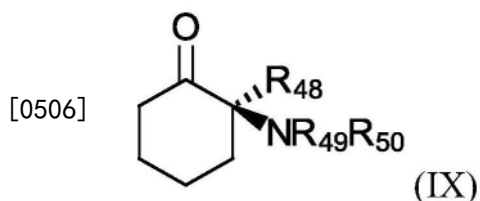
[0502] 在一些实施方案中,化合物选自:



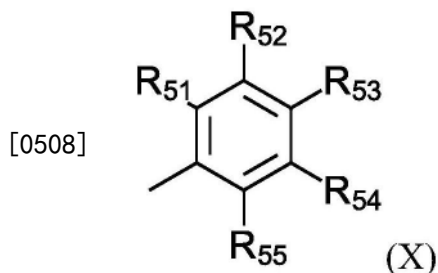
[0504] 在一些实施方案中,化合物的光学纯度为>5%、>25%、>50%、>75%、>90%、>95%、>97%、>98%或>99%。

[0505] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情

绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法包含向受试者施用组合物,所述组合物包含结构(IX)的化合物:



[0507] 其中R₄₈选自:苯基、噻唑、噻吩、吡啶或通式(X)的部分;



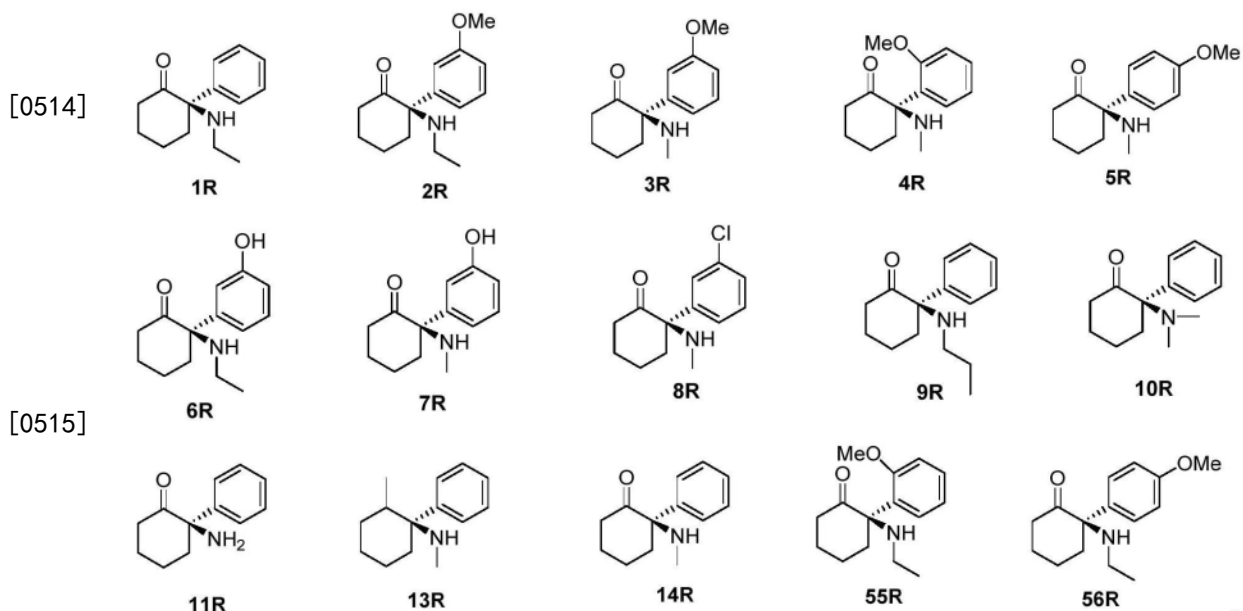
[0509] 其中R₅₁和R₅₅独立地选自H、OH、OMe、C1-C10烷基;和

[0510] 其中R₅₂、R₅₃和R₅₄各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、OMe、C1-C10烷基;和

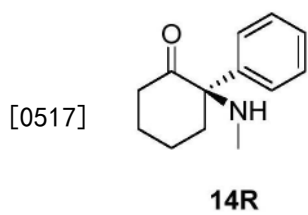
[0511] 其中R₄₉和R₅₀各自独立地选自H和C1-C10烷基;或R₄₉和R₅₀与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个C1-C10烷基取代的C3-C9环杂烷基环;

[0512] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中富集化合物超过其相对的对映异构体。

[0513] 在一些实施方案中,化合物选自:

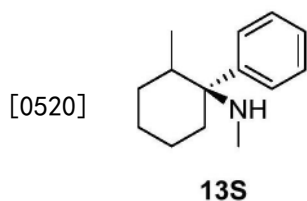


[0516] 在一些实施方案中,化合物具有以下结构:



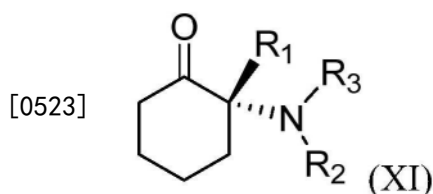
[0518] 在一些实施方案中,受试者的待治疗的障碍为抑郁症或焦虑性抑郁症。在一些实施方案中,口服施用组合物。

[0519] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法包含向受试者施用组合物,所述组合物包含以下化合物:



[0521] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中富集化合物超过其相对的对映异构体。

[0522] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含具有通式结构(XI)的化合物:



[0524] 其中R₁选自苯基、任选取代的噻唑、任选取代的噻吩、任选取代的吡啶、通式(XII)的部分;

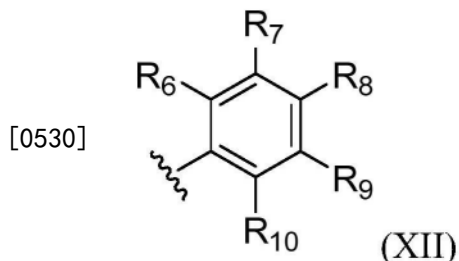
[0525] 其中当R₁为苯基时;

[0526] R₂和R₃独立地选自H、CD₃、支化或环状的C3烷基、C4-C10烷基、C2-C10卤代烷基、-R₄-O-R₅;其中R₄为C2-C10亚烷基且R₅选自H和C1-C10烷基;其中D表示富含氘的H位点;并且其中R₂和R₃中的至少一个不为H;或

[0527] R₂和R₃独立地选自C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基、-R₄-O-R₅;其中R₄为C2-C10亚烷基且R₅选自H和C1-C10烷基;或

[0528] R₂和R₃与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;

[0529] 其中当R₁为通式(XII)的部分时:



[0531] R₂和R₃独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、-R₄-O-R₅;其中R₄为C2-C10亚烷

基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；并且其中 R_2 和 R_3 中的至少一个不为H；或

[0532] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；和

[0533] R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自H、OH、卤素（选自F、Cl、Br、I）、 $-OR_{11}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$ ；其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ 烷基、 $-C(=O)$ 芳基、 $-C(=O)$ 杂芳基；其中 R_6 - R_{10} 中的至少一个不为H；并且其中 R_6 和 R_{10} 都不为卤素；

[0534] 条件是当 R_7 为Cl且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H且 R_2 或 R_3 为H时，则 R_2 或 R_3 中的另一个为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；或

[0535] 条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H，且 R_2 或 R_3 为H时，则 R_2 或 R_3 中的另一个为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；或

[0536] 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 - R_{10} 中的其他各自为H，且 R_2 或 R_3 为H时，则 R_2 或 R_3 中的另一个为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ ；

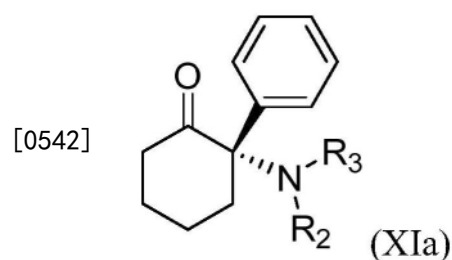
[0537] 其中当 R_1 选自噻唑、噻吩和吡啶时，每个任选地被一个或多个OH、卤素（选自F、Cl、Br、I）、 $-OR_{19}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ 取代；其中 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 和 R_{26} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ 烷基、 $-C(=O)$ 芳基、 $-C(=O)$ 杂芳基；

[0538] R_2 和 R_3 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；或

[0539] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；

[0540] 或化合物的药学上可接受的盐或酯，其中组合物富含化合物超过其相对的对映异构体。

[0541] 在一些实施方案中，化合物具有通式结构(XIa)：

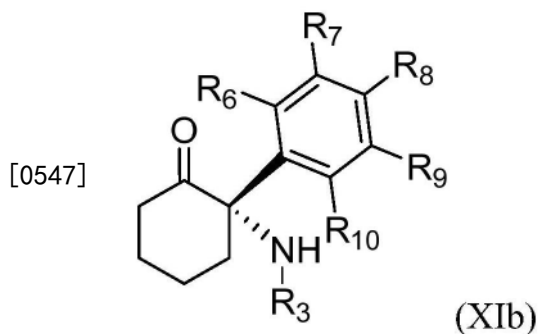


[0543] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自H、支化或环状的C3烷基、C4-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；并且其中 R_2 和 R_3 中的至少一个不为H；或

[0544] R_2 和 R_3 独立地选自C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；或

[0545] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮环一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0546] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIb):



[0548] 其中 R_3 为C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;和

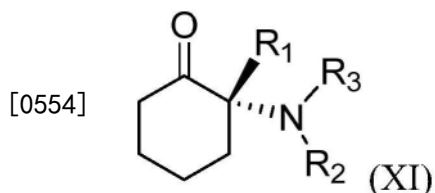
[0549] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{11}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$;其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基;其中 R_6 - R_{10} 中的至少一个不为H;并且其中 R_6 和 R_{10} 都不为卤素;

[0550] 条件是当 R_7 为Cl且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$;或

[0551] 条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$;或

[0552] 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 - R_{10} 中的其他为H时,则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

[0553] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XI):



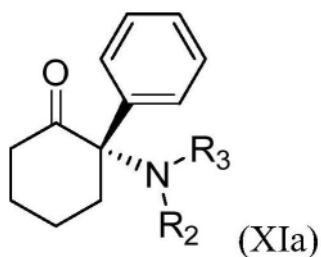
[0555] 其中 R_1 选自噻唑、噻吩和吡啶;每个任选地被一个或多个OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{19}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ 取代;其中 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 和 R_{26} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基;和

[0556] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基;或

[0557] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C9环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0558] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIa):

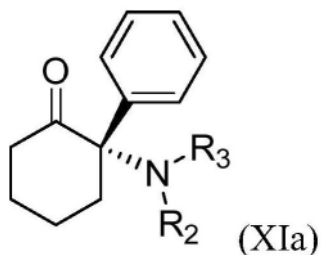
[0559]



[0560] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自H、支化或环状的C3烷基、C4-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；其中 R_2 和 R_3 中的至少一个不为H。

[0561] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIa)：

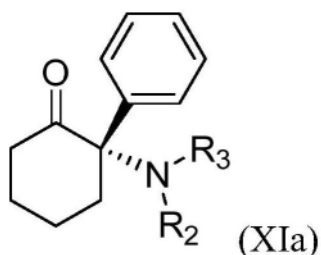
[0562]



[0563] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基。

[0564] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIa)：

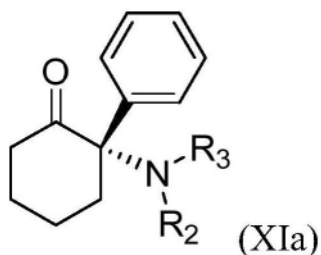
[0565]



[0566] 其中 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮环一起形成C3-C9环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0567] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIa)：

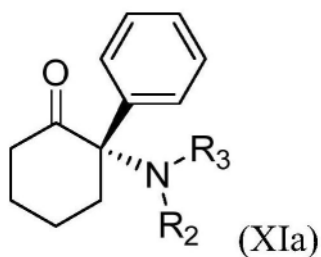
[0568]



[0569] 其中 R_2 为H且 R_3 选自支化或环状的C3烷基、C4-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

[0570] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIa)：

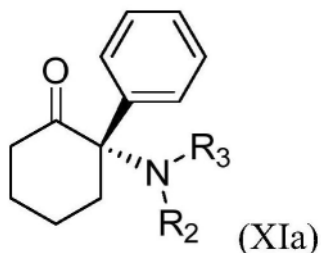
[0571]



[0572] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C2-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

[0573] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIa)：

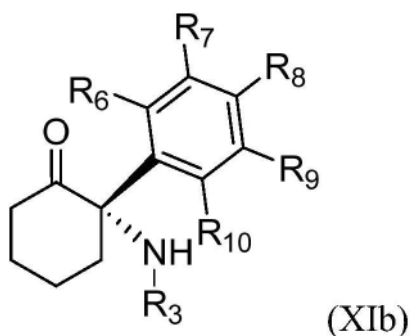
[0574]



[0575] 其中 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮环一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0576] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIb)：

[0577]



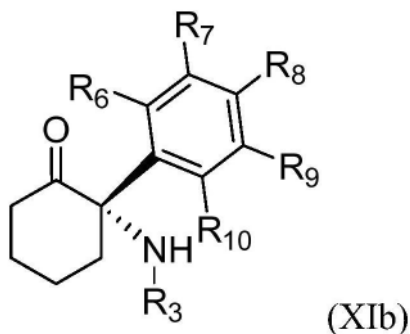
[0578] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OH；和

[0579] 其中 R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；

[0580] 条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

[0581] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIb)：

[0582]

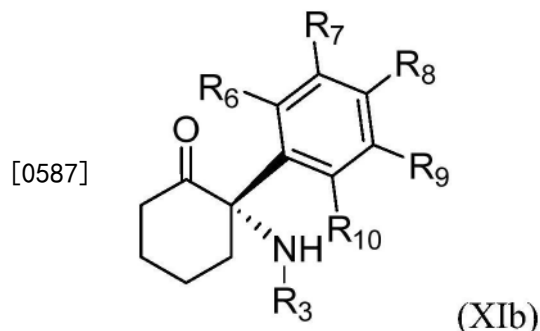


[0583] 其中 R_7 、 R_8 和 R_9 中的一个或多个为卤素(选自F、Cl、Br、I)；和

[0584] 其中 R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；

[0585] 条件是当 R_7 为C1且 R_6 、 R_8 、 R_{10} 为H时，则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

[0586] 在一些实施方案中，化合物具有通式结构 (XIb)：

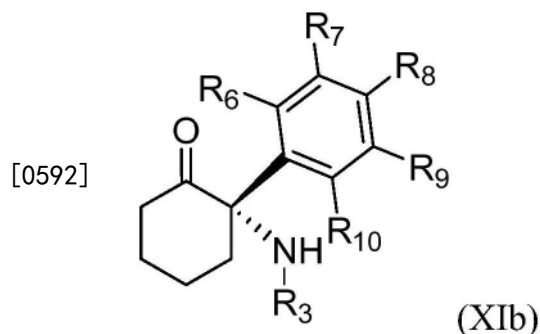


[0588] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OMe；和

[0589] 其中 R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基；

[0590] 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 、 R_8 、 R_{10} 中的其他为H时，则 R_3 为C3-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

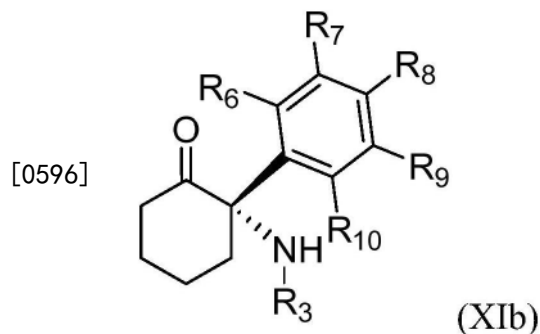
[0591] 在一些实施方案中，化合物具有通式结构 (XIb)：



[0593] 其中 R_7 、 R_8 和 R_9 中的一个或多个为F；和

[0594] 其中 R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选自H和C1-C10烷基。

[0595] 在一些实施方案中，化合物具有通式结构 (XIb)：

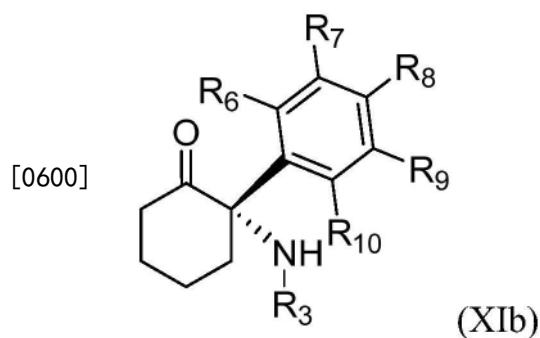


[0597] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为Me；和

[0598] 其中 R_3 选自C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C10亚烷基且 R_5 选

自H和C1-C10烷基。

[0599] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIb):

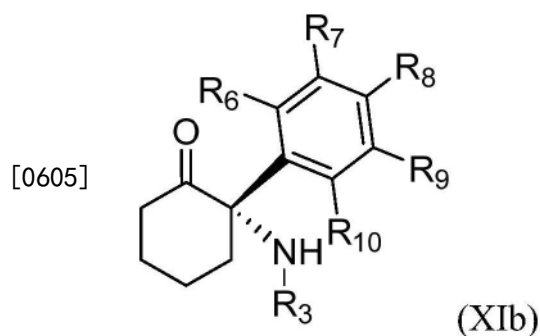


[0601] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OH;和

[0602] 其中 R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基;

[0603] 条件是当 R_7 为OH且 R_6 、 R_8 - R_{10} 为H时,则 R_3 为C3-C5烷基、C2-C5氟代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

[0604] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIb):

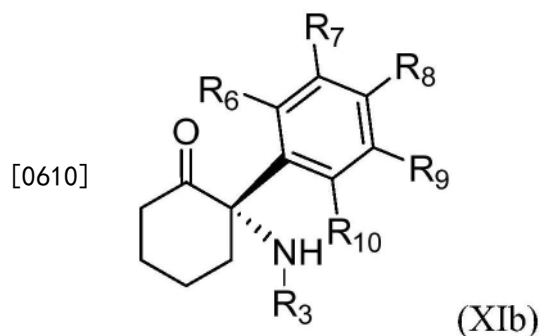


[0606] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OMe;和

[0607] 其中 R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基;

[0608] 条件是当 R_6 、 R_7 或 R_8 为OMe且 R_6 - R_{10} 中的其他为H时,则 R_3 为C3-C5烷基、C2-C5氟代烷基或 $-R_4-O-R_5$ 。

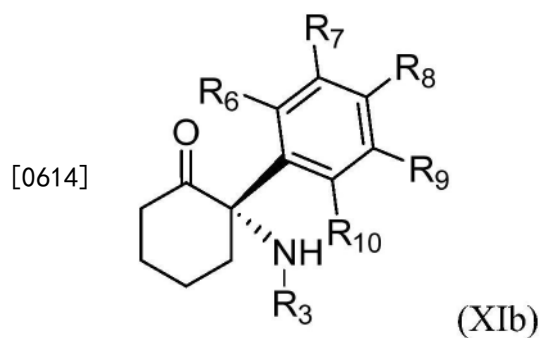
[0609] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIb):



[0611] 其中 R_7 、 R_8 或 R_9 中的一个或多个为F;和

[0612] 其中 R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$;其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

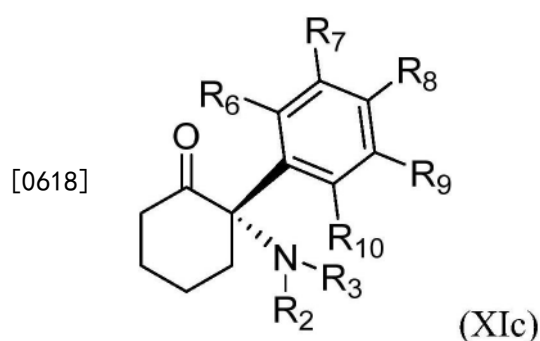
[0613] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIb):



[0615] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为Me；和

[0616] 其中 R_3 选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基。

[0617] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIc)：

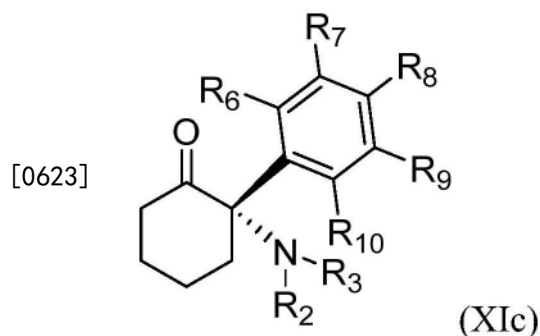


[0619] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OH；和

[0620] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基；或

[0621] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0622] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIc)：

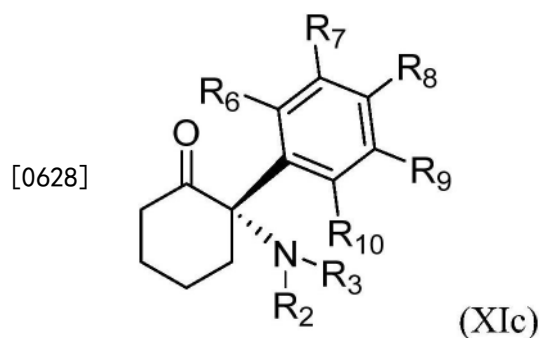


[0624] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为OMe；和

[0625] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基；或

[0626] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0627] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIc)：

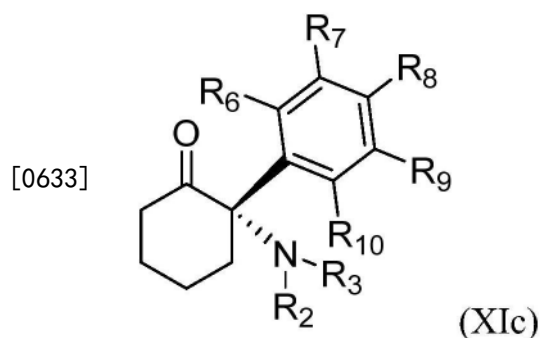


[0629] 其中 R_7 、 R_8 和 R_9 中的一个或多个为F；和

[0630] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基；或

[0631] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

[0632] 在一些实施方案中，化合物具有通式结构 (XIc)：

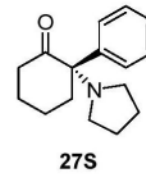
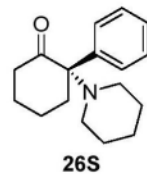
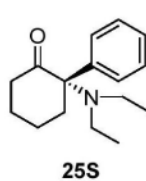
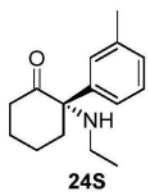
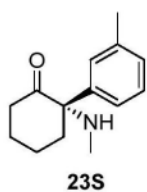
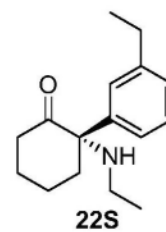
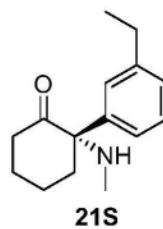
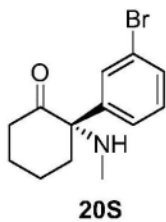
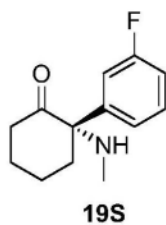
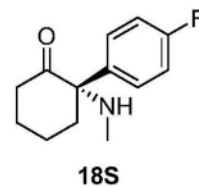
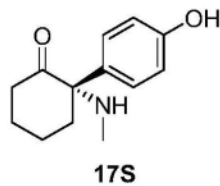
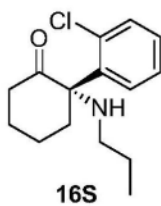
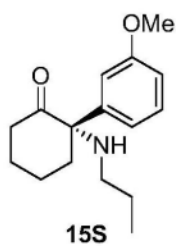


[0634] 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的一个或多个为Me；和

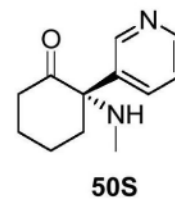
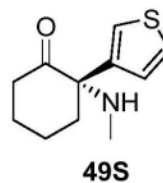
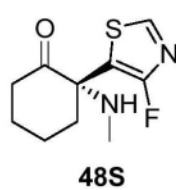
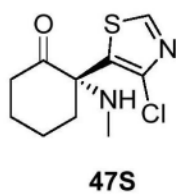
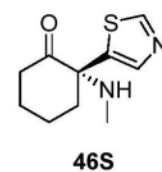
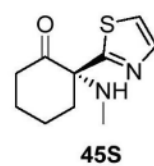
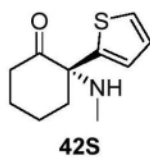
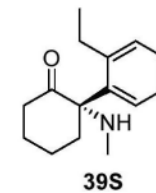
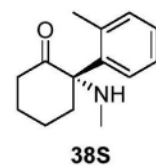
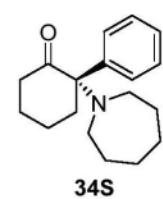
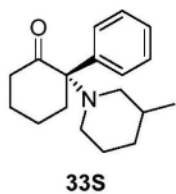
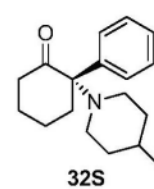
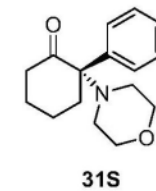
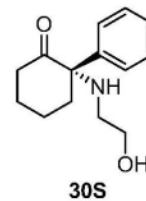
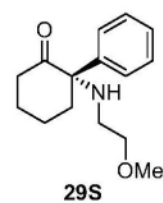
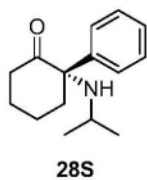
[0635] 其中 R_2 和 R_3 独立地选自C1-C5烷基、C2-C5氟代烷基、 $-R_4-O-R_5$ ；其中 R_4 为C2-C5亚烷基且 R_5 选自H和C1-C5烷基；或

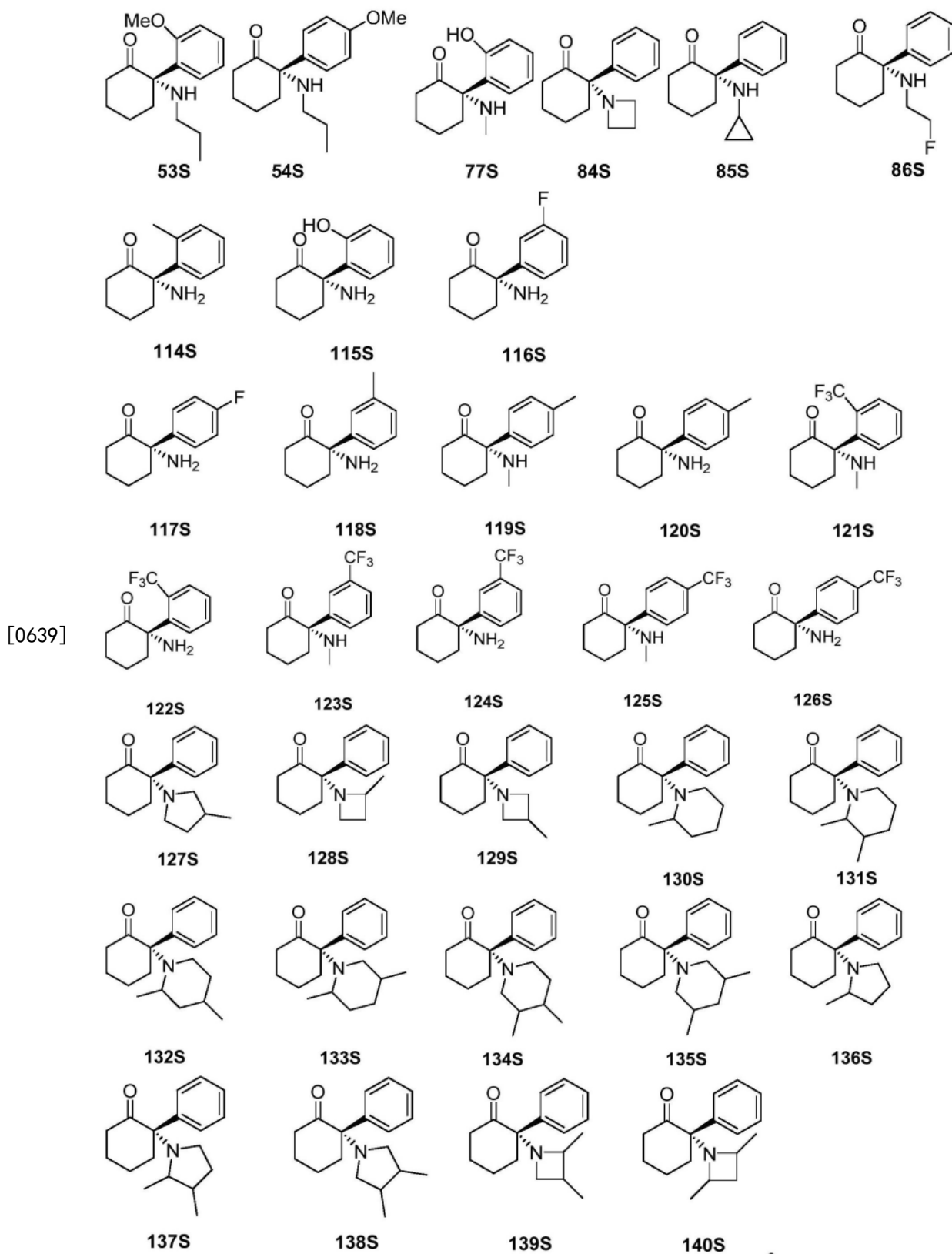
[0636] R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断。

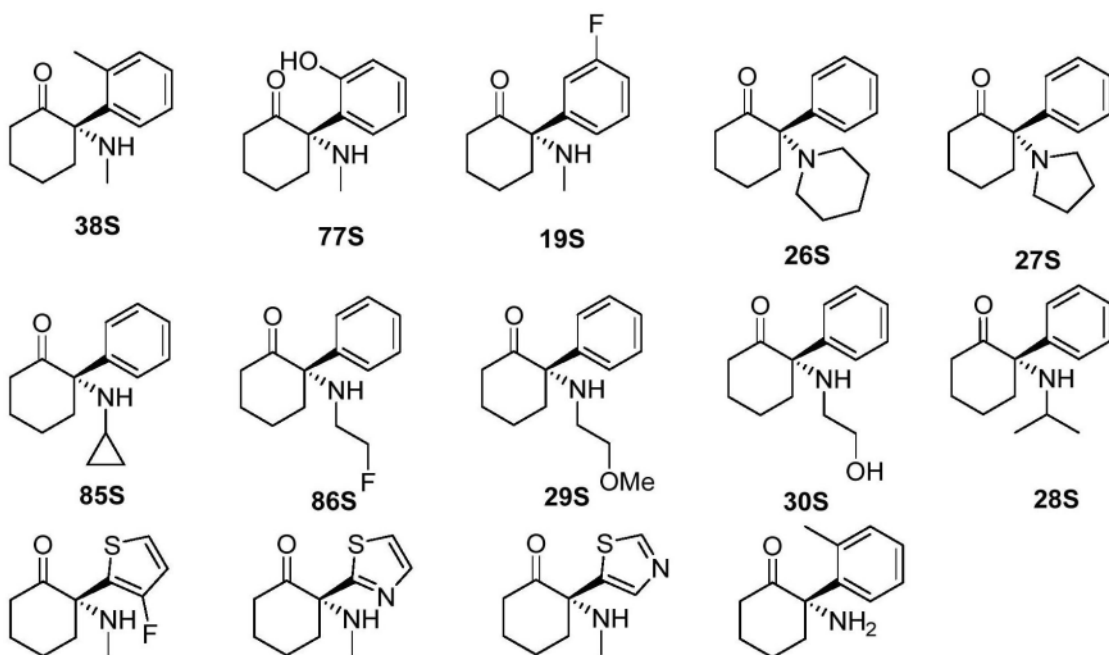
[0637] 在一些实施方案中，化合物选自：



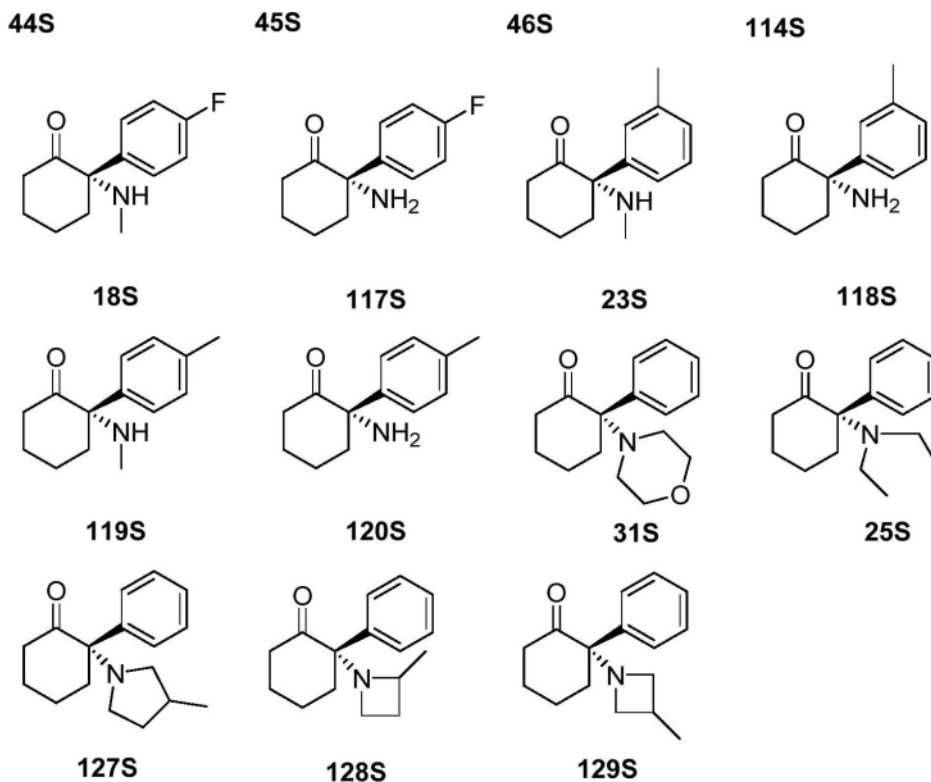
[0638]





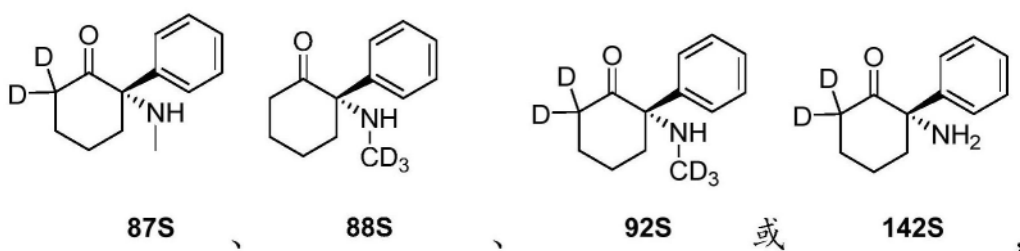


[0641]



[0642] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含载体和具有以下结构的化合物:

[0643]

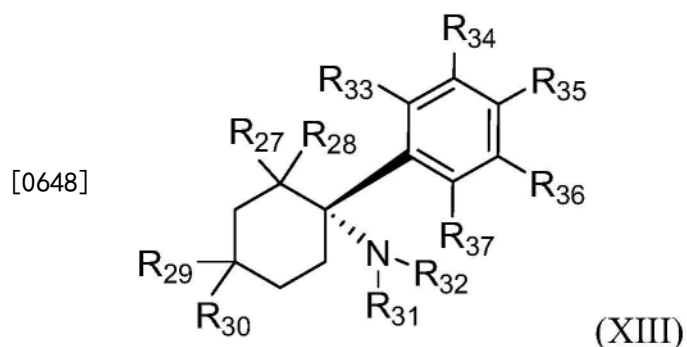


[0644] 其中D表示富含氘的H位点,并且其中组合物富含化合物超过其相对的对映异构体。

[0645] 在一些实施方案中,每个D表示富含氘的H位点并且在化合物的每个富含氘的H位点处的氘水平为0.02%至100%。

[0646] 在一些实施方案中,每个D表示富含氘的H位点并且在化合物的每个富含氘的H位点处的氘水平为20%-100%、50%-100%、70%-100%、90%-100%、97%-100%或99%-100%。

[0647] 在另一方面,本文提供的是组合物,其包含具有通式结构(XIII)的化合物:



[0649] 其中 R_{31} 和 R_{32} 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$;其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基;或

[0650] R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环;所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C10烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断;和

[0651] 其中 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 各自独立地选自H、直链或支化的C1-C10烷基、F;其中 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 或 R_{30} 中的至少一个不为H;或

[0652] R_{27} 和 R_{28} 或 R_{29} 和 R_{30} 与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环或与它们所连接的碳以及一个或多个杂原子一起形成环杂烷基环;和

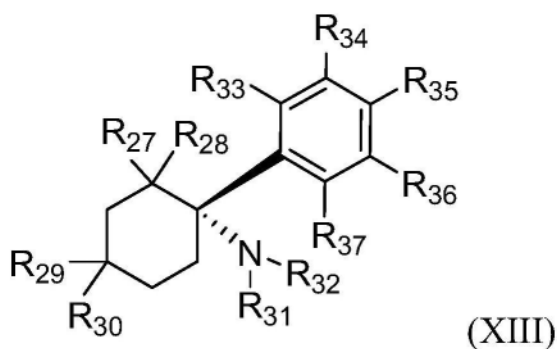
[0653] 其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$;其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基;

[0654] 条件是当 R_{27} 和 R_{28} 中的一个为Me、 R_{27} 和 R_{28} 中的另一个为H、 R_{29} 、 R_{30} 和 R_{33} 、 R_{37} 各自为H且 R_{31} 或 R_{32} 为H时,则 R_{31} 或 R_{32} 中的另一个为C2-C10烷基、C2-C10卤代烷基或 $-R_{38}-O-R_{39}$;

[0655] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中组合物富含化合物超过其相对的对映异构体。

[0656] 在一些实施方案中,化合物具有通式结构(XIII):

[0657]



[0658] 其中 R_{31} 和 R_{32} 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$ ；其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基；或

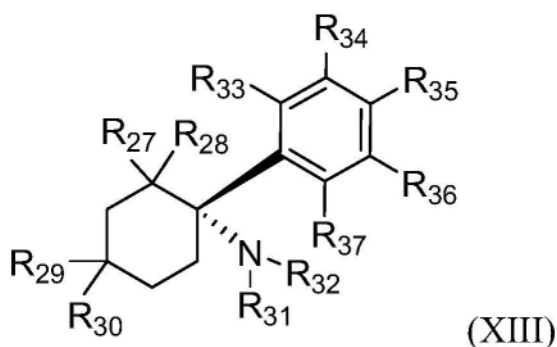
[0659] R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；和

[0660] 其中 R_{27} 和 R_{28} 为氟且 R_{29} 和 R_{30} 为H；和

[0661] 其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素（选自F、Cl、Br、I）、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ ；其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基。

[0662] 在一些实施方案中，化合物具有通式结构(XIII)：

[0663]



[0664] 其中 R_{31} 和 R_{32} 独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10卤代烷基、 $-R_{38}-O-R_{39}$ ；其中 R_{38} 为C2-C10亚烷基且 R_{39} 选自H和C1-C10烷基；或

[0665] R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮原子一起形成C3-C6环杂烷基环；所述环任选地被一个或多个直链或支化的C1-C2烷基取代或被一个或多个另外的氮或氧原子中断；和

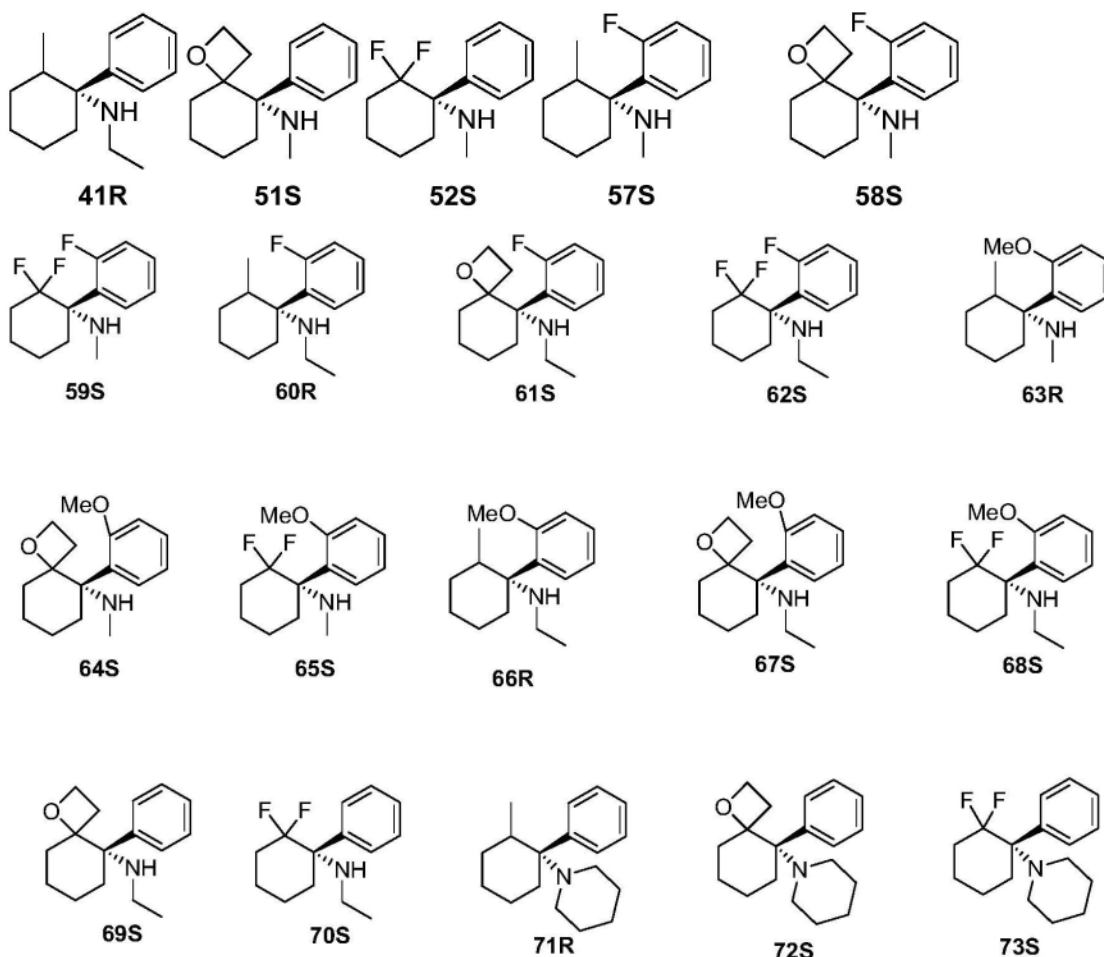
[0666] 其中 R_{27} 和 R_{28} 与它们所连接的碳以及氧原子一起形成氧杂环丁烷环；和

[0667] 其中 R_{29} 和 R_{30} 为H；和

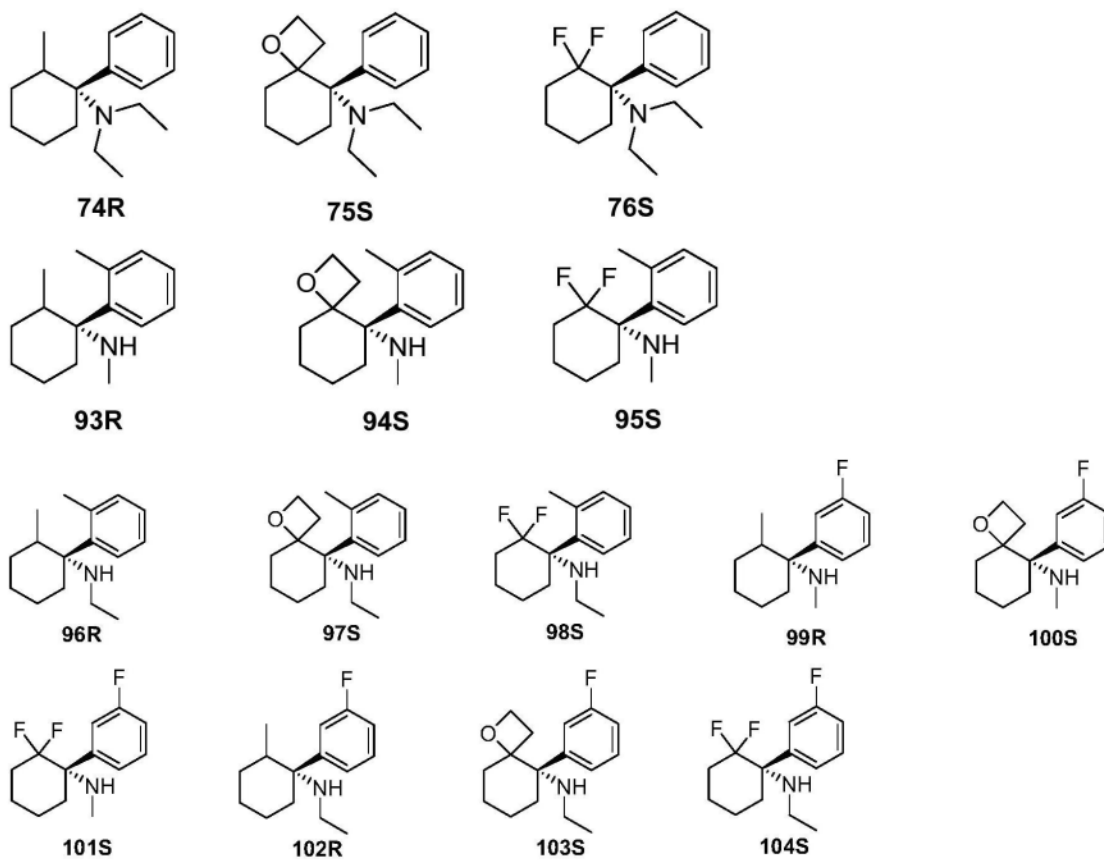
[0668] 其中 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 各自独立地选自H、OH、卤素（选自F、Cl、Br、I）、 $-OR_{40}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ ；其中 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ 烷基、 $C(=O)$ 芳基、 $C(=O)$ 杂芳基。

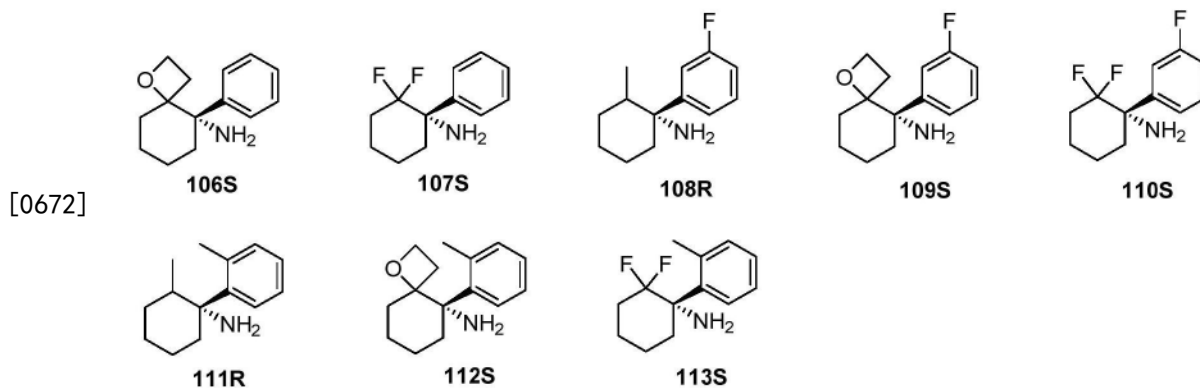
[0669] 在一些实施方案中，化合物选自：

[0670]

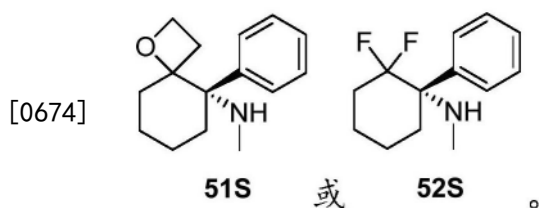


[0671]





[0673] 在一些实施方案中,化合物选自:

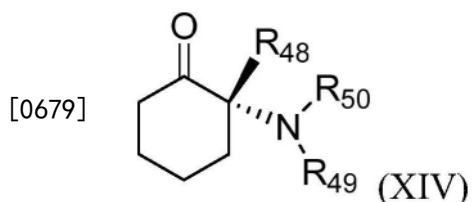


[0675] 在一些实施方案中,化合物的光学纯度为>5%、>25%、>50%、>75%、>90%、>95%、>97%、>98%或>99%。

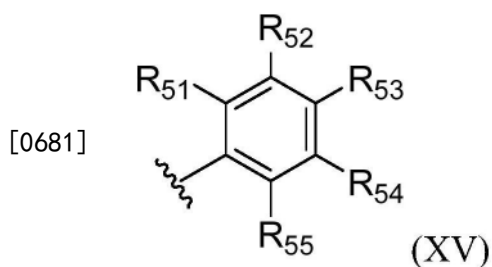
[0676] 在一些实施方案中,本文公开的组合物为药物组合物。

[0677] 在一些实施方案中,所公开的组合物为口服组合物。

[0678] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法包含向受试者施用组合物,所述组合物包含结构 (XIV) 的化合物:



[0680] 其中 R_{48} 选自:苯基、噻唑、噻吩、吡啶或通式 (XV) 的部分;



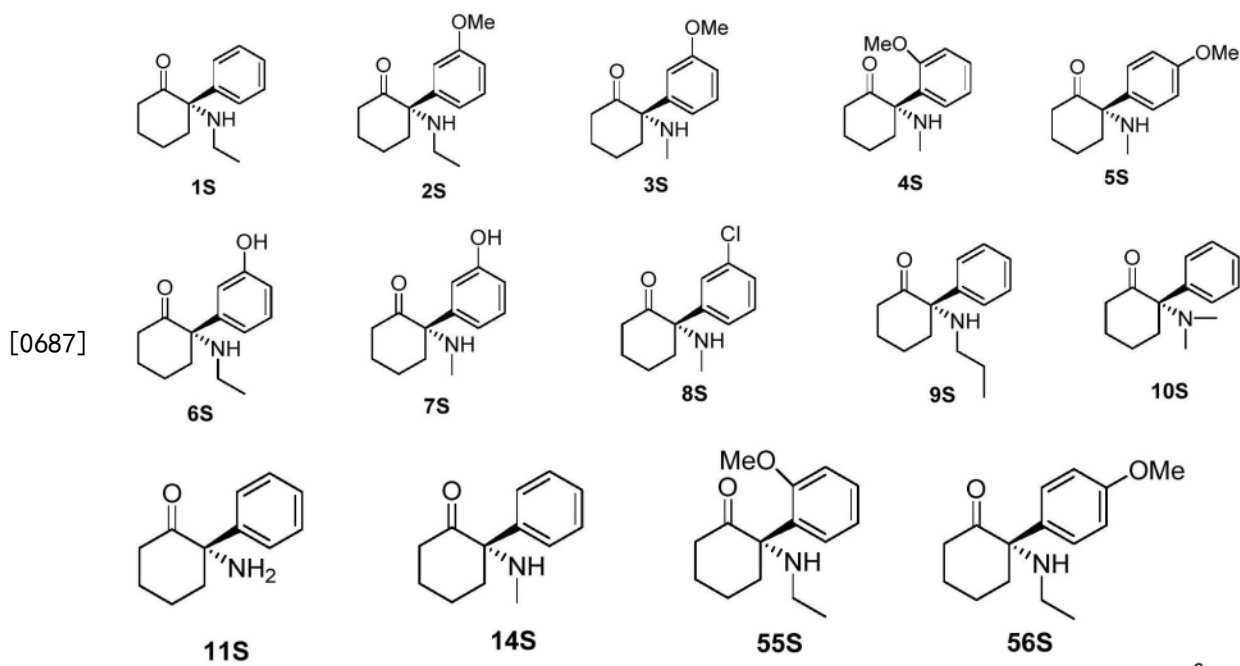
[0682] 其中 R_{51} 和 R_{55} 独立地选自H、OH、OMe、C1-C10烷基;和

[0683] 其中 R_{52} 、 R_{53} 和 R_{54} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、OMe、C1-C10烷基;和

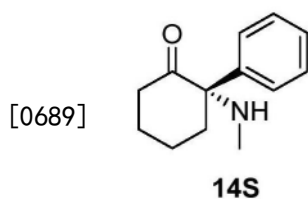
[0684] 其中 R_{49} 和 R_{50} 各自独立地选自H和C1-C10烷基;或 R_{49} 和 R_{50} 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个C1-C10烷基取代的C3-C9环杂烷基环;

[0685] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中富集化合物超过其相对的对映异构体。

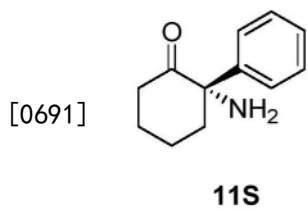
[0686] 在一些实施方案中,化合物选自:



[0688] 在一些实施方案中,化合物具有以下结构:



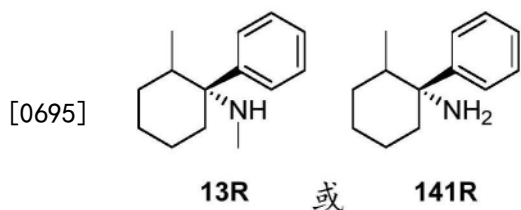
[0690] 在一些实施方案中,化合物具有以下结构:



[0692] 在一些实施方案中,受试者的待治疗的障碍为抑郁症或焦虑性抑郁症。

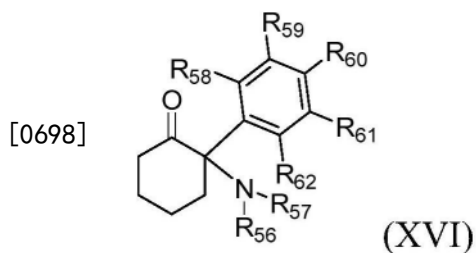
[0693] 在一些实施方案中,口服施用组合物。

[0694] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法包含向受试者施用组合物,所述组合物包含以下化合物:



[0696] 或化合物的药学上可接受的盐或酯,其中富集化合物超过其相对的对映异构体。

[0697] 在另一方面,本文提供的是具有通式结构 (XVI) 的化合物:



[0699] 其中 R_{56} 和 R_{57} 与它们所连接的氮原子一起形成单环或双环C3-C8环杂烷基环,所述环任选地被一个或多个C1-C3烷基、F、OH、OMe或=O取代,以及任选地被一个或多个另外的氮或氧原子中断;和

[0700] 其中 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 和 R_{62} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{63}$ 、 $-O-C(=O)R_{64}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{65}R_{66}$ 、 $-NH-C(=O)R_{67}$ 、 $-SR_{68}$ 、 $-SO_2R_{69}$ 、 $-CO_2R_{70}$ 、 $-C(=O)NR_{71}R_{72}$;其中 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 、 R_{71} 和 R_{72} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基;

[0701] 条件是当 R_{56} 和 R_{57} 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的哌啶环时,则 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 和 R_{62} 中的至少一个不为H;

[0702] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0703] 在一些实施方案中,化合物其中 R_{56} 和 R_{57} 与它们所连接的氮原子一起形成哌啶环,所述环任选地被一个或多个C1-C3烷基、F、OH、OMe或=O取代;和

[0704] 其中 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 和 R_{62} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{63}$ 、 $-O-C(=O)R_{64}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{65}R_{66}$ 、 $-NH-C(=O)R_{67}$ 、 $-SR_{68}$ 、 $-SO_2R_{69}$ 、 $-CO_2R_{70}$ 、 $-C(=O)NR_{71}R_{72}$;其中 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 、 R_{71} 和 R_{72} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基;

[0705] 条件是当 R_{56} 和 R_{57} 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的哌啶环时,则 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 和 R_{62} 中的至少一个不为H;

[0706] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0707] 在一些实施方案中,化合物其中 R_{56} 和 R_{57} 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷环,所述环任选地被一个或多个C1-C3烷基、F、OH、OMe或=O取代;和

[0708] 其中 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 和 R_{62} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{63}$ 、 $-O-C(=O)R_{64}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{65}R_{66}$ 、 $-NH-C(=O)R_{67}$ 、 $-SR_{68}$ 、 $-SO_2R_{69}$ 、 $-CO_2R_{70}$ 、 $-C(=O)NR_{71}R_{72}$;其中 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 、 R_{71} 和 R_{72} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基;

[0709] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0710] 在一些实施方案中,化合物其中 R_{56} 和 R_{57} 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷环,所述环任选地被一个或多个C1-C3烷基、F、OH、OMe或=O取代;和

[0711] 其中 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 和 R_{62} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{63}$ 、 $-O-C(=O)R_{64}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{65}R_{66}$ 、 $-NH-C(=O)R_{67}$ 、 $-SR_{68}$ 、 $-SO_2R_{69}$ 、 $-CO_2R_{70}$ 、 $-C(=O)NR_{71}R_{72}$;其中 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 、 R_{71} 和 R_{72} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基;

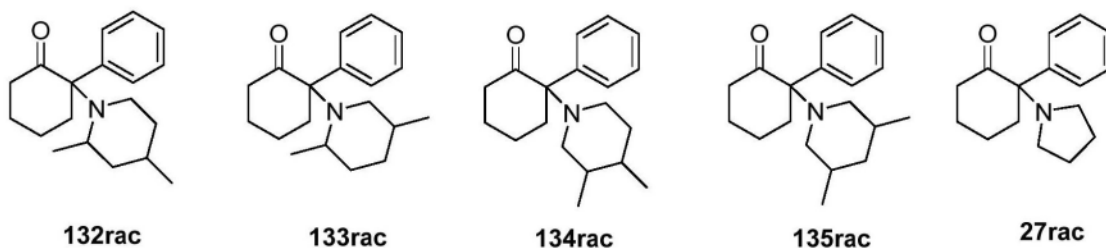
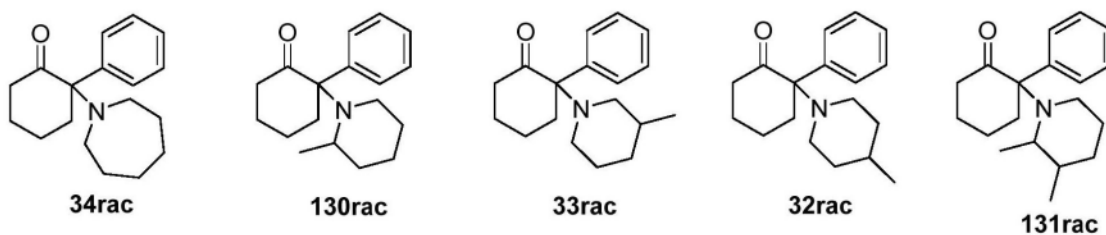
[0712] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0713] 在一些实施方案中,化合物其中 R_{56} 和 R_{57} 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷环,所述环任选地被一个或多个C1-C3烷基或F取代;和

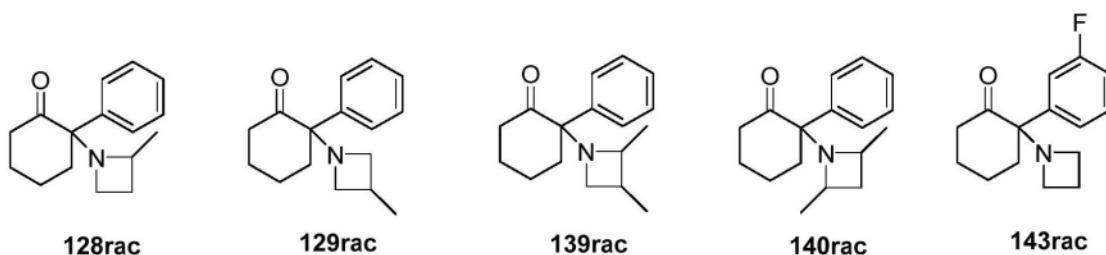
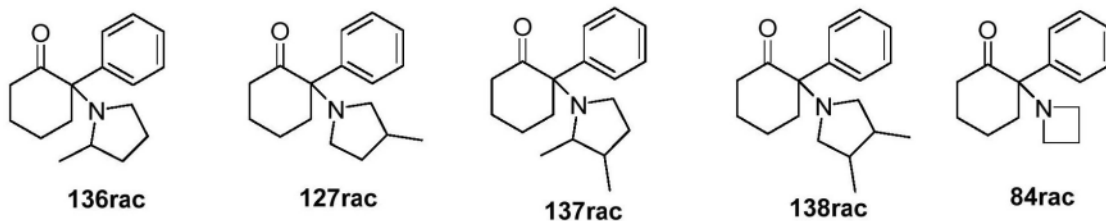
[0714] 其中 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 和 R_{62} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{63}$ 、 $-O-C(=O)R_{64}$ 、C1-C3烷基、C2-C3烯基、C2-C3炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{65}R_{66}$ 、 $-NH-C(=O)R_{67}$ 、 $-SR_{68}$ 、 $-SO_2R_{69}$ 、 $-CO_2R_{70}$ 、 $-C(=O)NR_{71}R_{72}$;其中 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 、 R_{71} 和 R_{72} 各自独立地选自H、C1-C3烷基、C2-C3烯基、C2-C3炔基;

[0715] 或其药学上可接受的盐或酯。

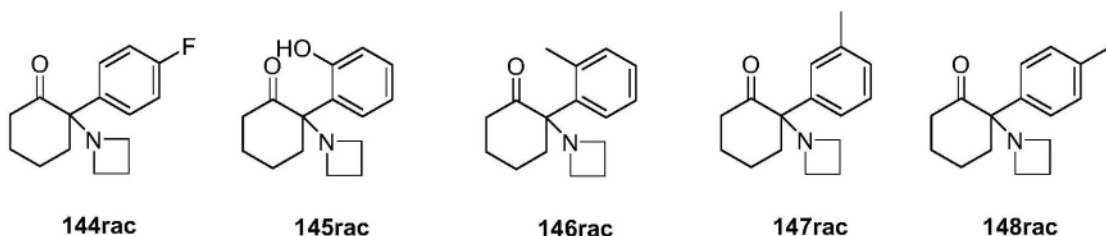
[0716] 在一些实施方案中,化合物选自:



[0717]



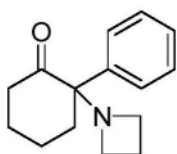
[0718]



[0719] 或其药学上可接受的盐或酯,和/或其特定的S-或R-异构体。

[0720] 在一些实施方案中,化合物具有以下结构:

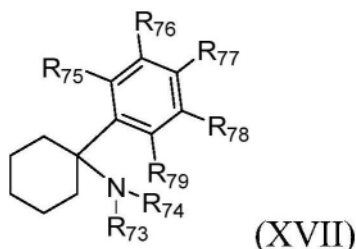
[0721]

**84rac**

[0722] 或其药学上可接受的盐。

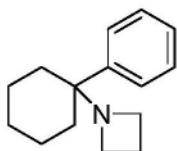
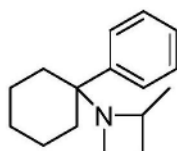
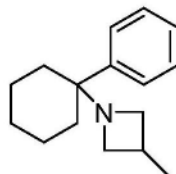
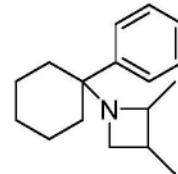
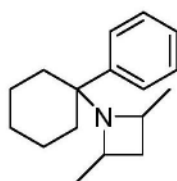
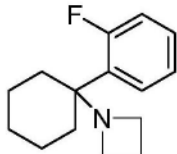
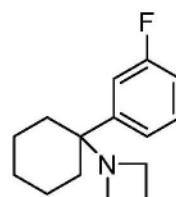
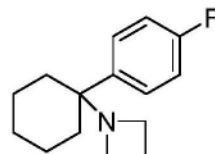
[0723] 在另一方面,本文提供的是具有通式结构 (XVII) 的化合物:

[0724]

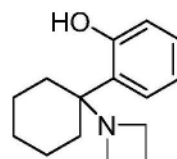
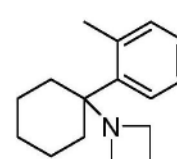
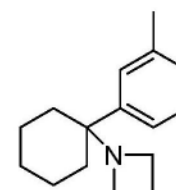
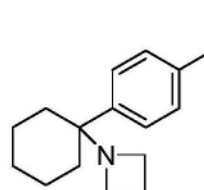
[0725] 其中 R_{73} 和 R_{74} 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷环,所述环任选地被一个或多个C1-C3烷基、F、OH或OMe取代;和[0726] 其中 R_{75} 、 R_{76} 、 R_{77} 、 R_{78} 和 R_{79} 各自独立地选自H、OH、卤素(选自F、Cl、Br、I)、 $-OR_{80}$ 、 $-O-C(=O)R_{81}$ 、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{82}R_{83}$ 、 $-NH-C(=O)R_{84}$ 、 $-SR_{85}$ 、 $-SO_2R_{86}$ 、 $-CO_2R_{87}$ 、 $-C(=O)NR_{88}R_{89}$;其中 R_{80} 、 R_{81} 、 R_{82} 、 R_{83} 、 R_{84} 、 R_{85} 、 R_{86} 、 R_{87} 、 R_{88} 和 R_{89} 各自独立地选自H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、芳基、杂芳基;

[0727] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0728] 在一些实施方案中,化合物选自:

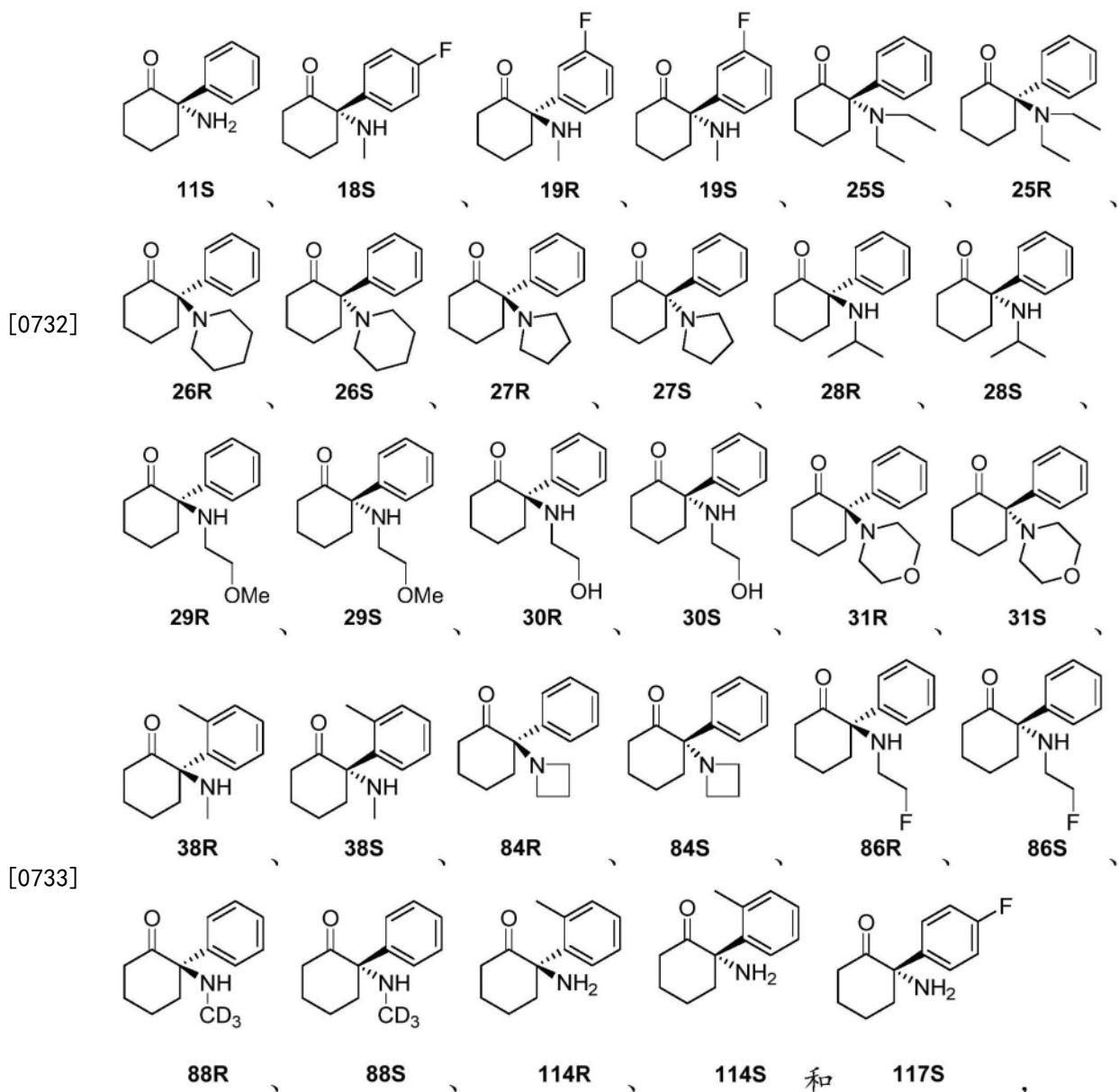
**149****150rac****151****152rac****153rac****154****155****156**

[0729]

**157****158****159****160**

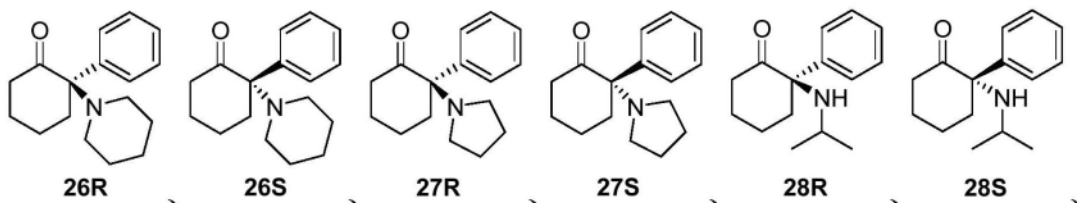
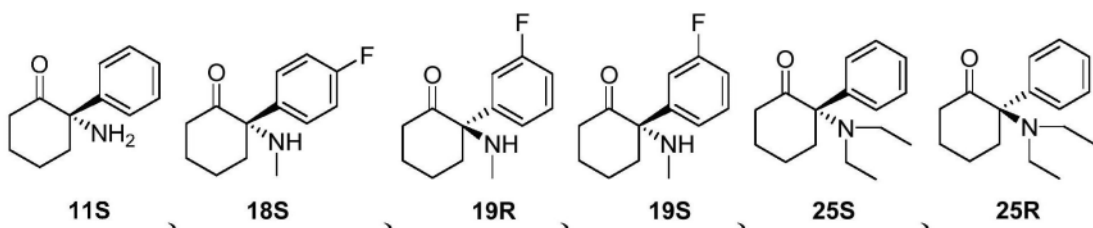
[0730] 或其药学上可接受的盐或酯,和/或其特定的S-或R-异构体。

[0731] 在另一方面,本文提供的是一种分离的、基本上对映异构体纯的化合物,其选自:

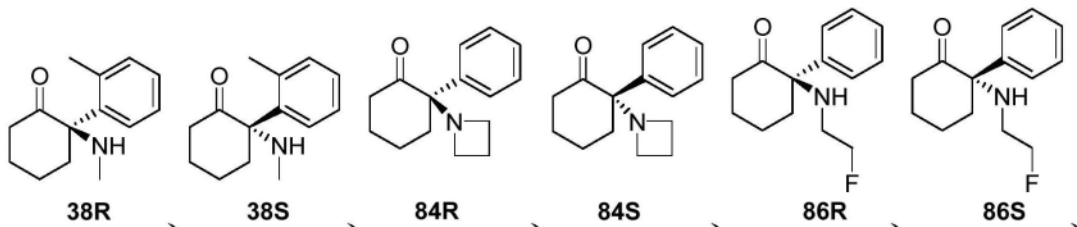
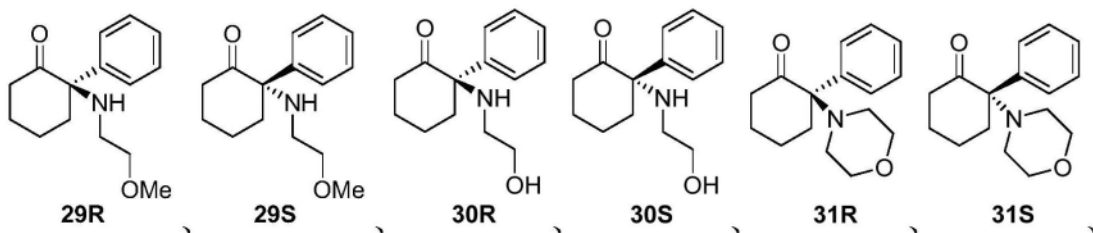


[0734] 或其药学上可接受的盐。

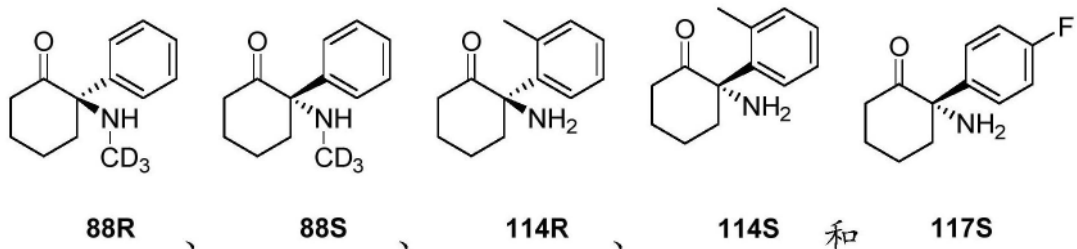
[0735] 在另一方面,本文提供的是一种对映异构体化合物,其由以下表示:



[0736]



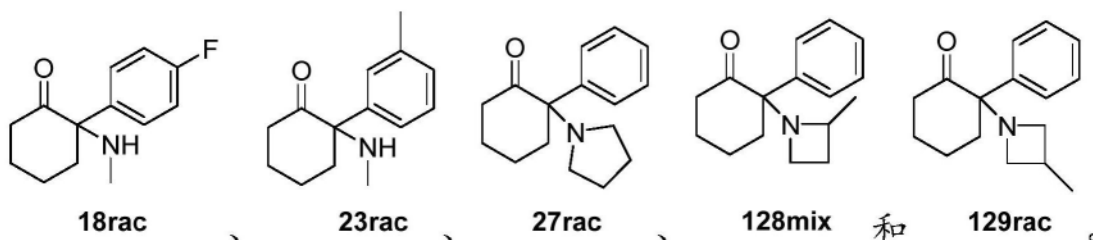
[0737]



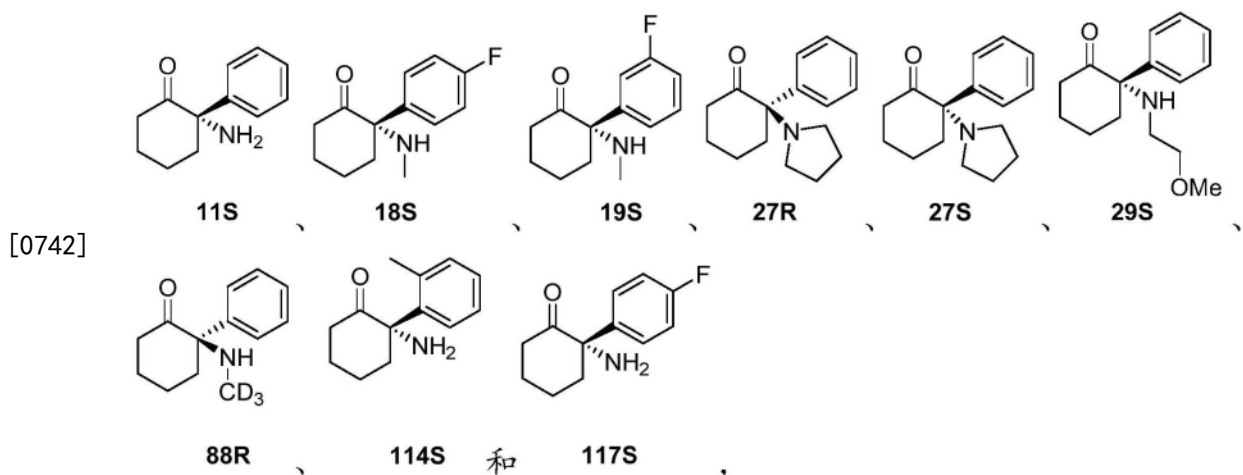
[0738] 或其药学上可接受的盐,其中对映异构体化合物存在于具有至少90%、至少95%或至少99%的该对映异构体化合物的对映异构体混合物中。

[0739] 在另一方面,本文提供的是一种化合物,其选自以下:

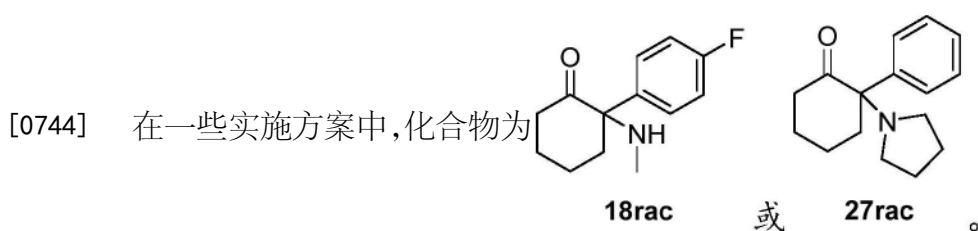
[0740]



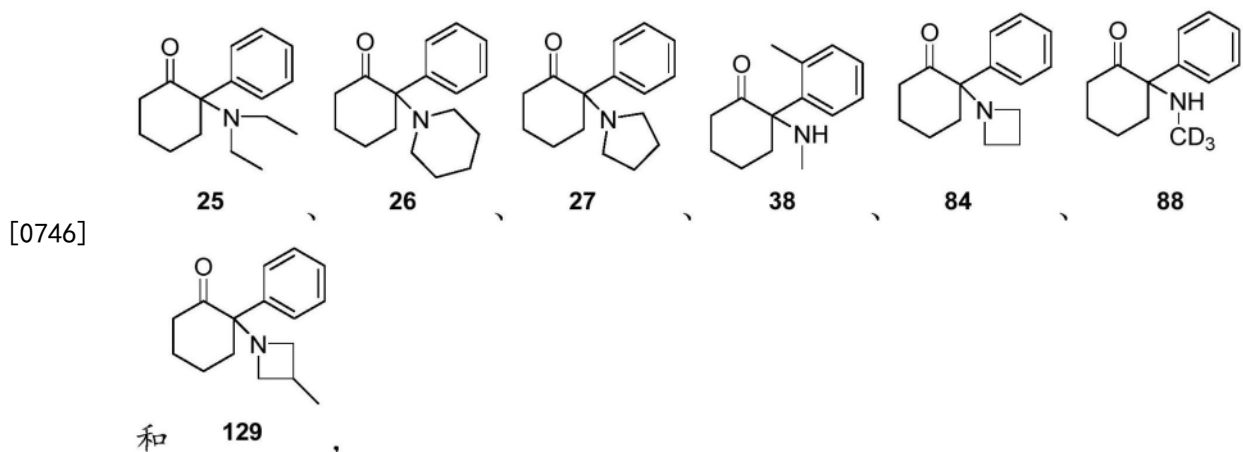
[0741] 在一些实施方案中,化合物选自:



[0743] 或其药学上可接受的盐。

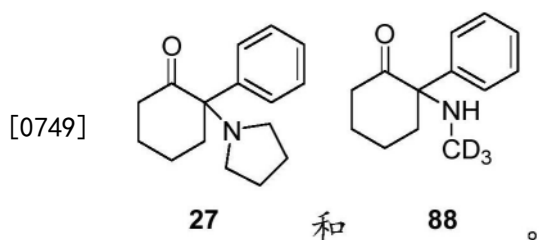


[0745] 在另一方面,本文提供的是一种组合物,其包含选自以下的化合物的对映异构体混合物:

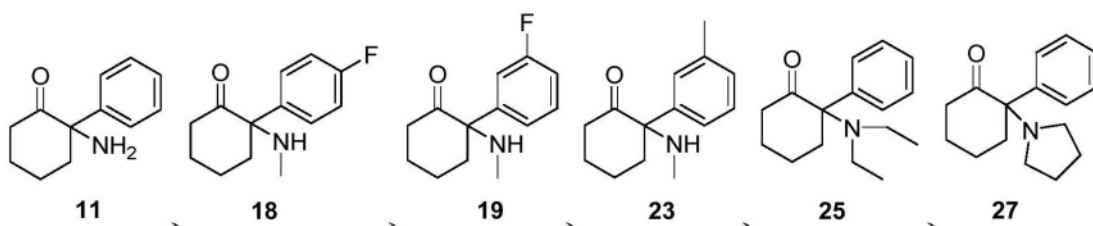


[0747] 其中对映异构体混合物具有显著更大量的在NMDA受体MK-801位点处具有较低结合亲和力的对映异构体。

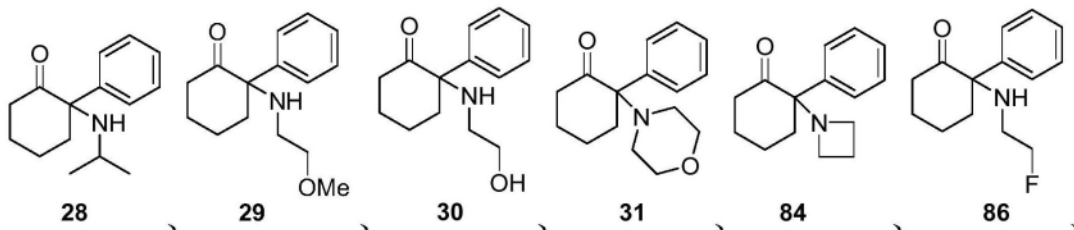
[0748] 在一些实施方案中,化合物选自:



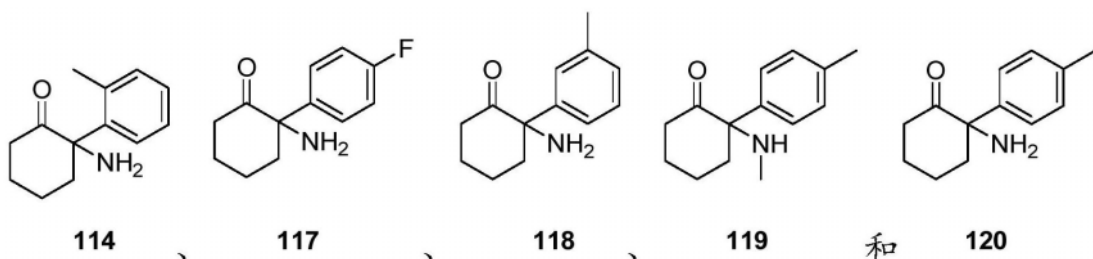
[0750] 在另一方面,本文提供的是一种组合物,其包含选自以下的化合物的对映异构体混合物:



[0751]



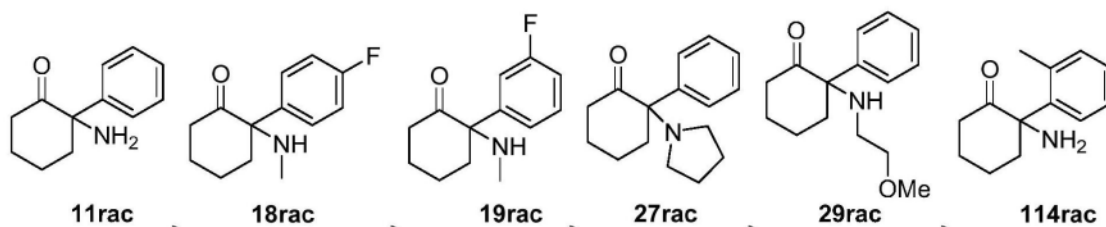
[0752]



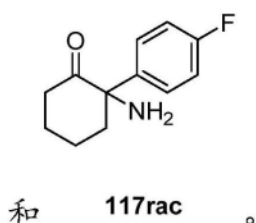
[0753] 其中对映异构体混合物具有显著更大量的在NMDA受体MK-801位点处具有较高结合亲和力的对映异构体。

[0754] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的本文公开的化合物。

[0755] 在一些实施方案中,化合物选自:

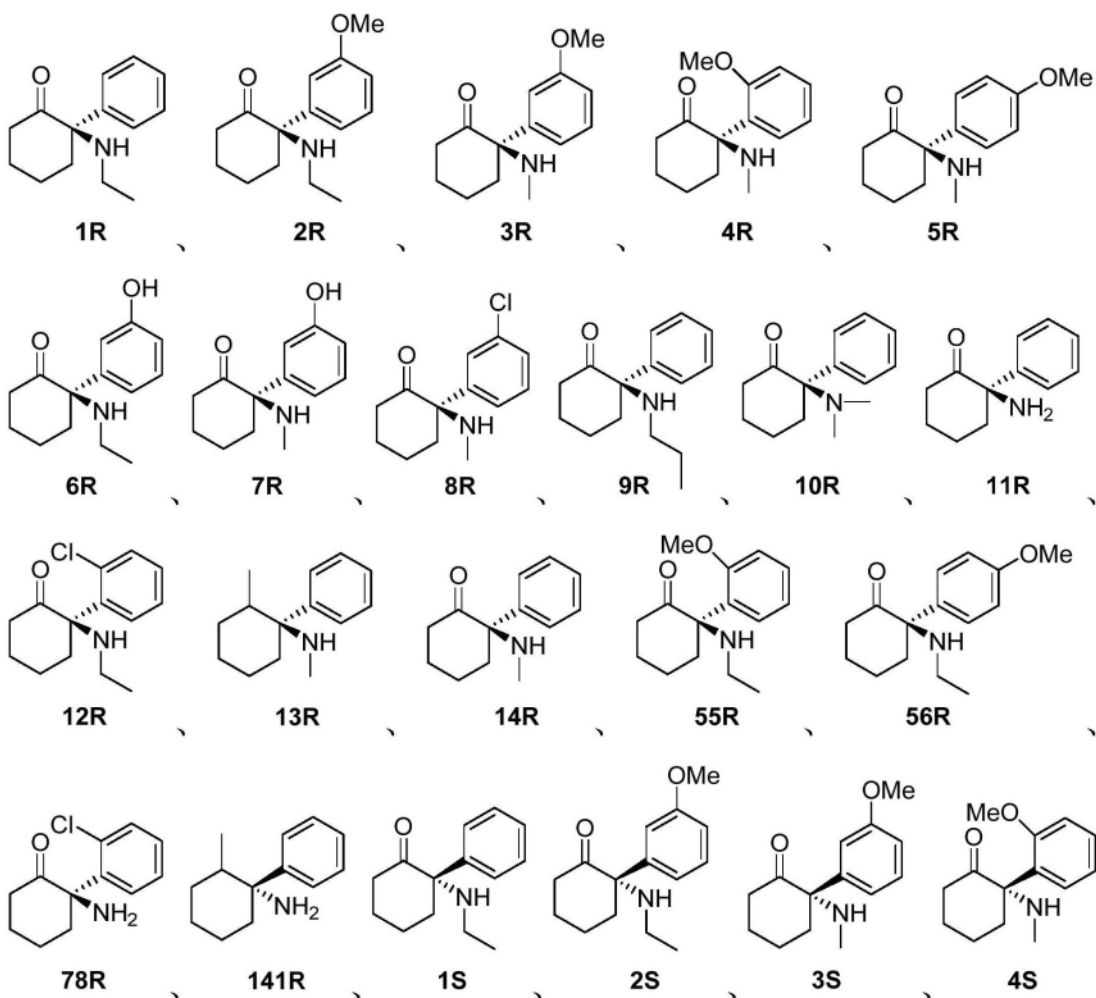


[0756]

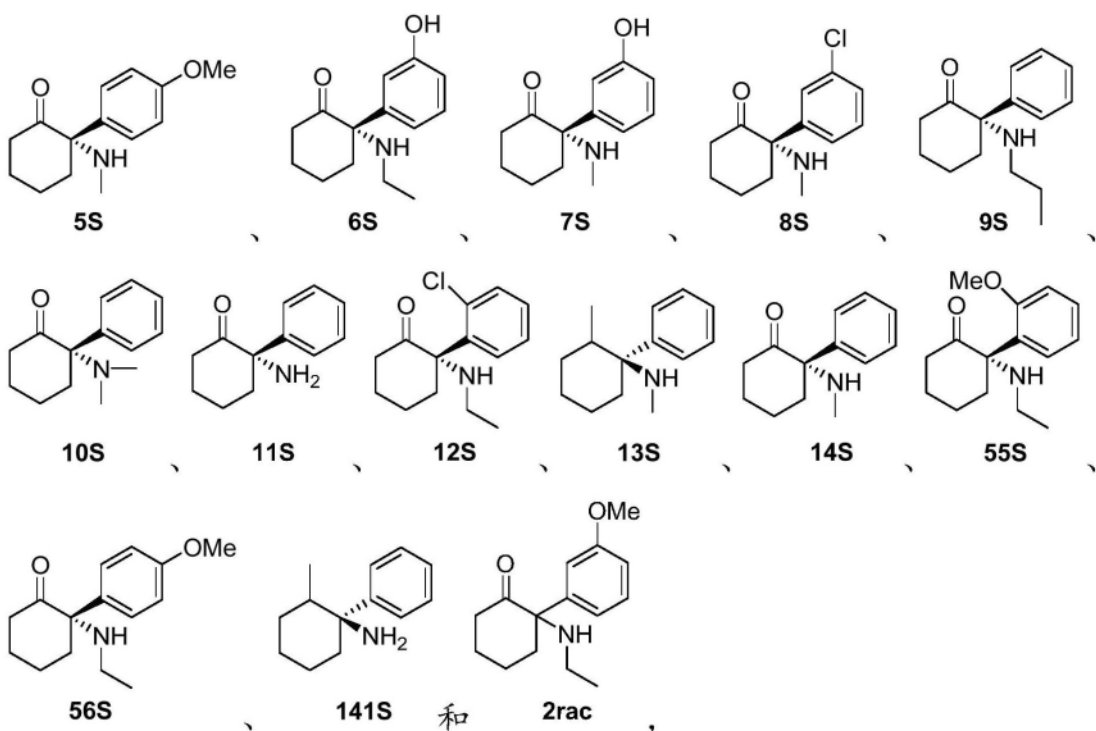


[0757] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的组合物,其包含分离的、基本上对映异构体纯的选自以下的化合物:

[0758]



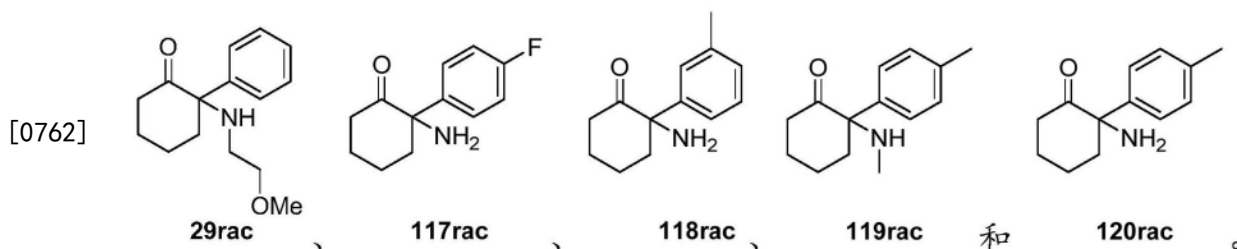
[0759]



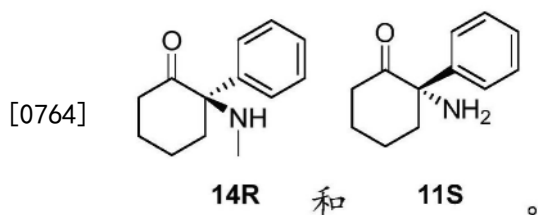
[0760] 或其药学上可接受的盐。

[0761] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情

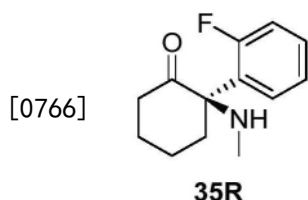
绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的组合物,其包含选自以下的化合物:



[0763] 在一些实施方案中,化合物选自:

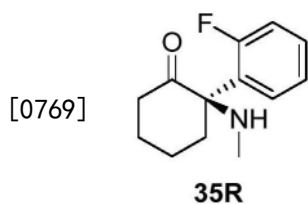


[0765] 在另一方面,本文提供的是一种分离的、基本上对映异构体纯的由以下表示的化合物:



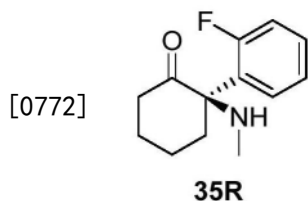
[0767] 或其药学上可接受的盐。

[0768] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症、焦虑性抑郁症、情绪障碍、焦虑障碍或物质使用障碍以及与其相关的任何症状或障碍的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的组合物,其包含分离的、基本上对映异构体纯的由以下表示的化合物:



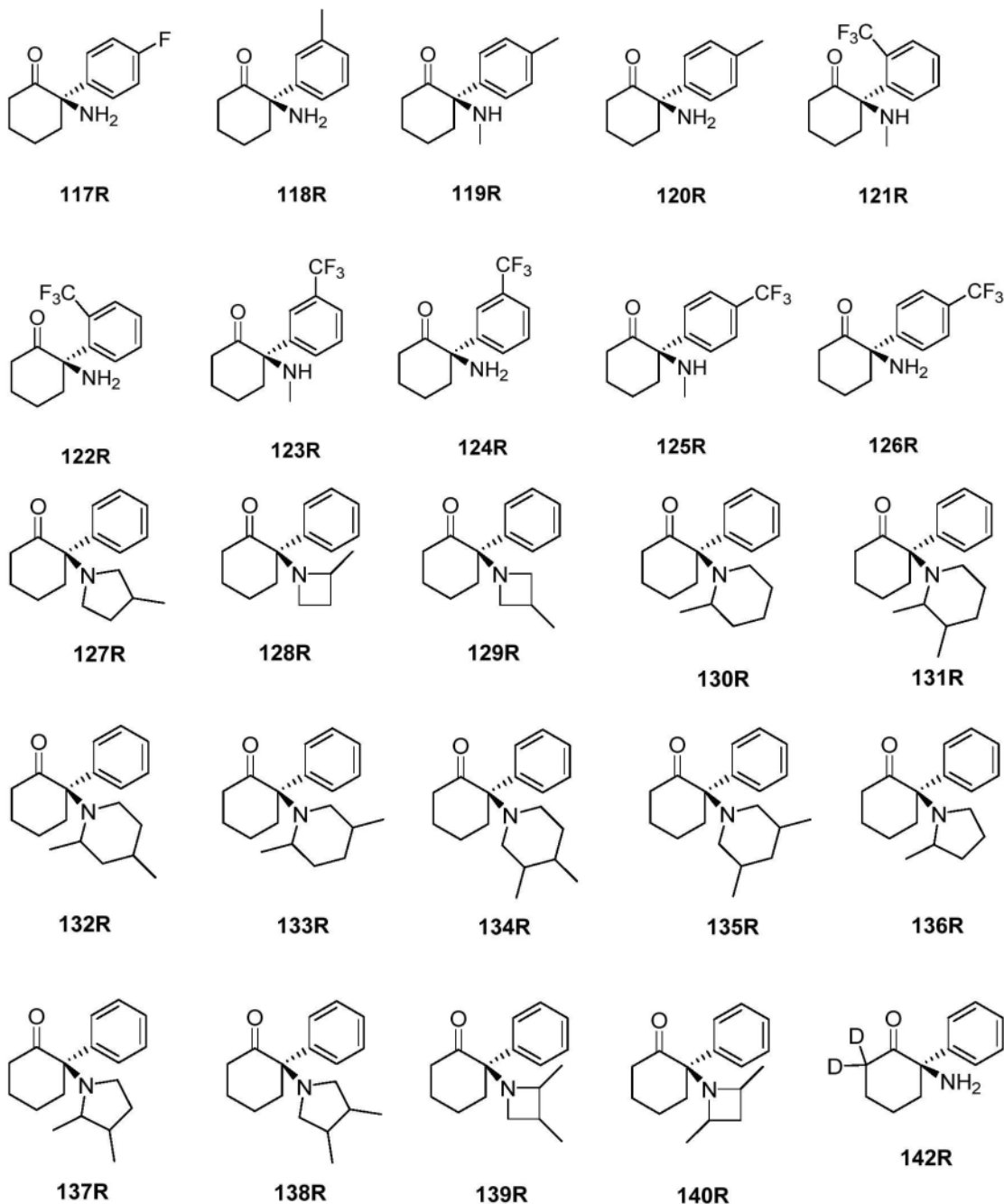
[0770] 或其药学上可接受的盐。

[0771] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症或焦虑性抑郁症的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的分离的、基本上对映异构体纯的化合物,其由以下表示:



[0773] 或其药学上可接受的盐。

[0774] 在另一方面,本文提供的是选自以下的化合物:



[0776] 或其药学上可接受的盐。

[0777] 在另一方面,本文提供的是一种治疗有需要的受试者的抑郁症或焦虑性抑郁症的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的本文公开的化合物。

[0778] 在一些实施方案中,口服施用化合物。

[0779] 本文提供的是治疗精神障碍的方法,其包含向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物或组合物。预期的精神障碍可以包括抑郁障碍,例如重度抑郁障碍、持续性抑郁障碍、产后抑郁症、经前烦躁障碍、季节性情感障碍、精神病性抑郁症、破坏性情绪失调障碍、物质/药物诱发的抑郁障碍和由另一种医学状况引起的抑郁障碍。

[0780] 本文还提供的是可用于治疗难治性抑郁症(例如患有对足够疗程的至少一种或至少两种其他抗抑郁化合物或治疗剂无反应和/或经无反应的抑郁障碍的患者)的化合物、方

法和组合物。如本文所用,“抑郁障碍”包括难治性抑郁症。

[0781] 在一些实施方案中,化合物、方法和组合物可用于治疗精神障碍,包括双相及相关障碍,例如双相I型障碍、双相II型障碍、循环性障碍、物质/药物诱发的双相及相关障碍和由另一种医学状况引起的双相及相关障碍。

[0782] 在一些实施方案中,化合物、方法和组合物可用于治疗精神障碍,包括物质相关障碍,例如防止物质使用渴望、减少物质使用渴望和/或促进物质使用停止或戒断。物质使用障碍涉及滥用精神活性化合物诸如酒精、咖啡因、大麻、吸入剂、阿片类物质、镇静剂、催眠剂、抗焦虑剂、兴奋剂、尼古丁和烟草。如本文所用,“物质(substance)”或“物质(substances)”为可成瘾的精神活性化合物诸如酒精、咖啡因、大麻、致幻剂、吸入剂、阿片类物质、镇静剂、催眠剂、抗焦虑剂、兴奋剂、尼古丁和烟草。例如,方法和组合物可用于促进戒烟或停止阿片类物质使用。

[0783] 在一些实施方案中,化合物、方法和组合物可用于治疗精神障碍,包括焦虑障碍,例如分离焦虑障碍、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑障碍(社交恐惧症)、惊恐障碍、惊恐发作、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍、物质/药物诱发的焦虑障碍和由另一种医学状况引起的焦虑障碍。

[0784] 在一些实施方案中,化合物、方法和组合物可用于治疗精神障碍,包括强迫性及相关障碍,例如强迫性障碍、躯体变形障碍、囤积障碍、拔毛癖(拔毛障碍)、抓痕(皮肤搔抓)障碍、物质/药物诱发的强迫性及相关障碍和由另一种医学状况引起的强迫性及相关障碍。

[0785] 在一些实施方案中,化合物、方法和组合物可用于治疗精神障碍,包括创伤和应激相关障碍,例如反应性依恋障碍、去抑制性社会参与障碍、创伤后应激障碍、急性应激障碍和适应障碍。

[0786] 在一些实施方案中,化合物、方法和组合物可用于治疗精神障碍,包括喂食及进食障碍例如神经性厌食、神经性贪食、暴食障碍、异食癖、反刍障碍和回避性/限制性摄食障碍。

[0787] 在一些实施方案中,化合物、方法和组合物可用于治疗精神障碍,包括神经认知障碍,例如谵妄、重度神经认知障碍、轻度神经认知障碍、由阿尔茨海默病引起的重度或轻度神经认知障碍、重度或轻度额颞神经认知障碍、重度或轻度路易体型神经认知障碍、重度或轻度血管神经认知障碍、由创伤性脑损伤引起的重度或轻度神经认知障碍、物质/药物诱发的重度或轻度神经认知障碍、由HIV感染引起的重度或轻度神经认知障碍、由朊病毒病引起的重度或轻度神经认知障碍、由帕金森症引起的重度或轻度神经认知障碍、由亨廷顿症引起的重度或轻度神经认知障碍、由另一种医疗状况引起的重度或轻度神经认知障碍和由多种病因引起的重度或轻度神经认知障碍。

[0788] 在一些实施方案中,化合物、方法和组合物可用于治疗精神障碍,包括神经发育障碍,例如孤独症谱系障碍、注意力缺陷/多动障碍、刻板运动障碍、抽动障碍、托雷氏障碍(Tourette's Disorder)、持续性(慢性)运动或发声抽动障碍和暂时性抽动障碍。

[0789] 在一些实施方案中,化合物、方法和组合物可用于治疗精神障碍,包括人格障碍,例如边缘型人格障碍。

[0790] 在一些实施方案中,化合物、方法和组合物可用于治疗精神障碍,包括性功能障碍,例如延迟射精、勃起障碍、女性性高潮障碍、女性性兴趣/唤起障碍、生殖器-盆腔痛/插

入障碍、男性性欲减退障碍、早泄和物质/药物诱发的性功能障碍。

[0791] 在一些实施方案中,化合物、方法和组合物可用于治疗精神障碍,包括性别不安,例如性别不安。

[0792] 术语“有效量”或“治疗有效量”指的是化合物、材料、组合物、药物或其他材料的量,其有效地实现特定的药理和/或生理作用,包括但不限于减少以下的频率或严重性:悲伤或嗜睡、抑郁情绪、焦虑或悲伤情绪、对所有或几乎所有活动的兴趣减弱、食欲显著增加或降低从而导致体重增加或体重降低、失眠、易怒、疲劳、无价值感、无助感、无法集中以及反复出现死亡或自杀念头;或提供所期望的药理和/或生理作用,例如减少、抑制或逆转一种或多种引起神经功能障碍的潜在病理生理机制、调节多巴胺水平或信号传导、调节血清素水平或信号传导、调节去甲肾上腺素水平或信号传导、调节谷氨酸或GABA水平或信号传导、调节某些脑区域中的突触连接性或神经发生或其组合。

[0793] 在提及任何化合物及其相关的治疗作用和副作用中使用的术语“治疗指数”指的是引起特定负面副作用所需的所述化合物的剂量与引起所期望的治疗作用所需的所述化合物的剂量的比率。例如,在外消旋氯胺酮的情况下,抗抑郁治疗作用和分离副作用发生在相似的剂量下,并且因此在此背景下该化合物的治疗指数为~1:1。相比之下,本文公开的化合物可能具有改善的治疗指数,例如3:1,其中相对于抗抑郁治疗作用所需要的剂量,需要3倍的剂量来引起分离副作用。

[0794] 在一些实施方案中,方法包括通过向有需要的受试者施用包括约0.01mg至约400mg的本文公开的化合物的药物组合物来治疗精神障碍。在一些实施方案中,剂量可以在例如约0.1至300mg、0.1至250mg、0.1至200mg、0.1至150mg、0.1至100mg、0.1至75mg、0.1至50mg、0.1至25mg、0.1至20mg、0.1至15mg、0.1至10mg、0.1至5mg、0.1至1mg、10至300mg、10至250mg、10至200mg、10至150mg、10至100mg、10至50mg、10至25mg、10至15mg、20至300mg、20至250mg、20至200mg、20至150mg、20至100mg、20至50mg、50至300mg、50至250mg、50至200mg、50至150mg、50至100mg、100至300mg、100至250mg、100至200mg的范围内,其中实例为例如约0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、3.5mg、4.0mg、4.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg和400mg的剂量。

[0795] 在一些实施方案中,用量可以包括在以下范围内的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐的量:约例如1mg至200mg、1mg至100mg、1mg至50mg、1mg至40mg、1mg至30mg、1mg至20mg、1mg至15mg、0.01mg至10mg、0.1mg至15mg、0.15mg至12.5mg或0.2mg至10mg,其中剂量的具体实例为0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.5mg、1.0mg、1.75mg、2mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.5mg、3.75mg、4mg、4.5mg、4.75mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、10mg、11mg、12mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、60mg、75mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg和200mg的剂量。

[0796] 典型地,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐的用量每天一次、两次、三次或四次、每两天、每三天、每周一次或每月一次施用给有需要的患者。在一些实施方案中,用量为例如约1-400mg/天或1-300mg/天或1-250mg/天或1-200mg/天,例如300mg/天、250mg/天、200mg/天、150mg/天、100mg/天、75mg/天、50mg/天、25mg/天、20mg/天、10mg/天、5mg/天或1mg/天。

[0797] 在一些实施方案中,用于肠胃外或吸入的药物组合物(例如本发明的化合物或其药学上可接受的盐的喷雾剂或薄雾剂)包括约0.005mg/mL至约500mg/mL的浓度。在一些实施方案中,组合物包括本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,浓度为例如约0.05mg/mL至约50mg/mL、约0.05mg/mL至约100mg/mL、约0.005mg/mL至约500mg/mL、约0.1mg/mL至约50mg/mL、约0.1mg/mL至约10mg/mL、约0.05mg/mL至约25mg/mL、约0.05mg/mL至约10mg/mL、约0.05mg/mL至约5mg/mL或约0.05mg/mL至约1mg/mL。

[0798] 在一些实施方案中,组合物包括本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,浓度为例如约0.05mg/mL至约15mg/mL、约0.5mg/mL至约10mg/mL、约0.25mg/mL至约5mg/mL、约0.5mg/mL至约7mg/mL、约1mg/mL至约10mg/mL、约5mg/mL至约10mg/mL、约5mg/mL至约15mg/mL、约5mg/mL至25mg/mL、约5mg/mL至50mg/mL或约10mg/mL至100mg/mL。在一些实施方案中,药物组合物被配制成总体积为约例如10mL、20mL、25mL、50mL、100mL、200mL、250mL或500mL。

[0799] 典型地,用量可以每天一次、两次、三次或四次、每两天、每三天、每周两次、每周一次、每月两次或每月一次施用给受试者。在一些实施方案中,将本文公开的化合物早上一次或晚上一次施用给受试者。在一些实施方案中,将本文公开的化合物早上一次和晚上一次施用给受试者。在一些实施方案中,以例如50mg/给药(例如150mg/天)的剂量将本文所公开的一天三次(例如在早餐、午餐和晚餐时)施用给受试者。

[0800] 在一些实施方案中,在一个或多个剂量中以25mg/天的剂量将本文公开的化合物施用给受试者。在一些实施方案中,在一个或多个剂量中以50mg/天的剂量将本文公开的化合物施用给受试者。在一些实施方案中,在一个或多个剂量中以75mg/天的剂量将本文公开的化合物施用给受试者。在一些实施方案中,在一个或多个剂量中以100mg/天的剂量将本文公开的化合物施用给受试者。在一些实施方案中,在一个或多个剂量中以150mg/天的剂量将本文公开的化合物施用给受试者。在一些实施方案中,在一个或多个剂量中以200mg/天的剂量将本文公开的化合物施用给受试者。在一些实施方案中,在一个或多个剂量中以250mg/天的剂量将本文公开的化合物施用给受试者。

[0801] 在一些实施方案中,本文公开的化合物的用量为0.01-100mg/kg、0.5-50mg/kg、0.5-10mg/kg或25-50mg/kg,每天一次、两次、三次或四次。例如,在一些实施方案中,用量为0.1mg/kg、0.25mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg或10mg/kg,每天一次、两次、三次或四次。在一些实施方案中,将总每日剂量为0.01mg至500mg的本文公开的化合物每天一次、两次、三次或四次施用给受试者。在一些实施方案中,在24小时期间施用给受试者的总量为例如5mg、10mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、60mg、75mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg。在一些实施方案中,受试者可以从低剂量开始并逐步提高用量。在一些实施方案中,受试者可以从高剂量开始并且降低用量。

[0802] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或组合物在医疗保健提供者的监督下施用给患者。

[0803] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或组合物在专门提供精神活性治疗的诊所处的医疗保健提供者的监督下施用给患者。

[0804] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或组合物以旨在引起受试者的迷幻体验的

剂量在医疗保健提供者的监督下施用给患者。

[0805] 在一些实施方案中,在医疗保健提供者的监督下对患者的给药定期地发生以维持在患者中的治疗作用,例如每三天、每周两次、每周一次、每月两次、每月一次、每年三次、每年两次或每年一次。

[0806] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或组合物由患者自己在家中或远离医疗保健提供者的监督的其他地方施用。

[0807] 在一些实施方案中,由患者自己进行的给药定期地发生以维持在患者中的治疗作用,例如每天、每两天、每三天、每周两次、每周一次、每月两次或每月一次。

[0808] 在一些实施方案中,可以以特定的间隔施用本文公开的化合物或组合物。例如,在治疗期间,可以以例如每1年、6个月、90天、60天、30天、14天、7天、3天、24小时、12小时、8小时、6小时、5小时、4小时、3小时、2.5小时、2.25小时、2小时、1.75小时、1.5小时、1.25小时、1小时、0.75小时、0.5小时或0.25小时的间隔将化合物或组合物施用给患者。

[0809] 在一些实施方案中,本文公开的化合物为其药学上可接受的盐的形式。

[0810] 在一些实施方案中,药物组合物包含一种或多种本文公开的化合物。

[0811] 在一些实施方案中,本文公开的化合物的盐被用于任何方法、用途或组合物。

[0812] 在一些实施方案中,本文公开的化合物的药学上可接受的盐被用于任何方法、用途或组合物。

[0813] 在一些实施方案中,本文公开的化合物的酯被用于任何方法、用途或组合物中。

[0814] 本文公开的任何化合物可以被用于任何所公开的方法、用途或组合物。

[0815] 在所公开的方法、用途或组合物中使用的任何化合物可以用本文公开的任何其他化合物替换。

[0816] 任何所公开的通用化合物可以被用于任何所公开的方法、用途或组合物。

[0817] 如本文所用,术语“约”或“大约”指的是在由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差范围内,这将部分取决于该值是如何测量或确定的,即测量系统的局限性。例如,根据本领域的实践,“约”可以意为在3个或超过3个标准偏差内。备选地,“约”可以意为给定值的最多达20%的范围、最多达10%的范围、最多达5%的范围和/或最多达1%的范围。备选地,特别是关于生物系统或过程,该术语可以意为在一个数量级内,例如在一个值的5倍内或2倍内。“约”和“大约”在本文中可互换使用。

[0818] 在本发明的上下文中,术语“噻唑”应理解为指的是具有结构的部分,其中其与本文公开的化合物的骨架的连接是通过环的任何碳原子的。

[0819] 在本发明的上下文中,术语“噻吩”应理解为指的是具有结构的部分,其中其与本文公开的化合物的骨架的连接是通过环的任何碳原子的。

[0820] 在本公开的上下文中,术语“吡啶”应理解为指的是具有结构的部分,其中其与本文公开的化合物的骨架的连接是通过环的任何碳原子的。

[0821] 在本公开的上下文中,术语“烷基”应理解为指的是含有指定数目碳原子的直链、

支化的或在可能的情况下环状的烃链,其中连接原子的所有键均为 σ 键。

[0822] 在本发明的上下文中,术语“烯基”应理解为指的是含有指定数目碳原子的直链、支化的或在可能的情况下环状的烃链,其中至少一个在链的两个碳原子之间的键为双(π)键。

[0823] 在本发明的上下文中,术语“炔基”应理解为指的是含有指定数目碳原子的直链、支化的或在可能的情况下环状的烃链,其中至少一个在链的两个碳原子之间的键为三键。

[0824] 在本发明的上下文中,术语“芳基”应理解为指的是具有一个或多个环的C5至C10芳族系统。

[0825] 在本公开的上下文中,术语“杂芳基”应理解为指的是其中至少一个碳原子被选自O、N、S的杂原子置换的芳环系统。

[0826] 在本公开的上下文中,术语“亚烷基”应理解为指的是含有指定数目碳原子的直链、支化的或在可能的情况下环状的烃链,其中连接原子的所有键均为 σ 键,其中将两个氢原子去除,因此能够与两个开放的 σ 键(化合价)连接。

[0827] 在本公开的上下文中,术语“杂烷基”应理解为指的是含有指定数目碳原子的直链、支化的或在可能的情况下环状的烃链,其中链被至少一个杂原子(选自O、N、S)中断并且连接原子的所有键均为 σ 键。例如,氮杂环丁烷为C3环杂烷基的实例,吡咯烷为C4环杂烷基的实例,哌啶为C5环杂烷基的实例,以及吗啉为C4环杂烷基的实例。

[0828] 在本公开的上下文中,术语“卤代烷基”应理解为指的是含有指定数目碳原子的直链、支化的或在可能的情况下环状的烃链,其中连接原子的所有键均为 σ 键并且链上的氢原子中的至少一个被选自F、Cl、Br、I的卤素原子置换。

[0829] 本文公开的化合物可以包括至少一个不对称中心。取决于手性原子周围的取代基的构型,这些中心由符号“R”或“S”命名。除非在结构式中另有指定,应理解本发明包括所有立体化学异构体形式,包括非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及d-异构体和l-异构体及其混合物。化合物的单个立体异构体可以由含有手性中心的商业可得的起始材料合成制备,或通过制备对映异构体产物的混合物接着分离(诸如转化为非对映异构体的混合物接着分离或重结晶、色谱技术、在手性色谱柱上直接分离对映异构体或本领域已知的任何其他适当的方法)来制备。特定立体化学的起始化合物为商业可得的,或者可以通过本领域已知的技术制备和拆分。此外,本文公开的化合物可以作为几何异构体存在。本发明包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺式(syn)、反式(anti)、反式(entgegen) (E)和顺式(zusammen) (Z)异构体以及其适当的混合物。此外,化合物可以作为互变异构体存在;本发明提供所有互变异构体。此外,本文公开的化合物可以以非溶剂化形式以及含有药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)的溶剂化形式存在。通常,认为溶剂化形式等同于非溶剂化形式。

[0830] 在一些实施方案中,本文公开的组合物可以富含本文公开的任何化合物的特定对映异构体(相对于该化合物相应的相对的对映异构体),使得混合物不为外消旋的。在这种情况下,异构体的主体混合物被理解为具有对映异构体过量和光学纯度 $>0\%$ 。异构体混合物的对映异构体过量或光学纯度可以为 $>0\%$ 、 $>5\%$ 、 $>25\%$ 、 $>50\%$ 、 $>75\%$ 、 $>90\%$ 、 $>95\%$ 、 $>97\%$ 、 $>98\%$ 或 $>99\%$ 。异构体混合物的对映异构体过量或光学纯度可以为5-100%、25-100%、50-100%、75-100%、90-100%、95-100%、97-100%、98-100%或99-100%。因此,例

如,本文考虑的是包括化合物的基本上不含R对映异构体的S对映异构体或基本上不含S对映异构体的R对映异构体的组合物。此外,如果提及的化合物包括多于一个手性中心,则本公开的范围还包括以下组合物:包括非对映异构体之间不同比例的混合物的组合物以及包括一种或多种基本上不含一种或多种其他非对映异构体的非对映异构体的组合物。“基本上不含”指的是组合物包括少于50%、25%、15%、10%、8%、5%、3%、2%或1%的次要对映异构体或非对映异构体。

[0831] 为清楚起见,在本公开的上下文中,如由楔形和破折号定义的,在任何特定手性中心处用特定的立体化学取向描述的化合物的化学结构旨在表示基本上纯的形式的所述化合物的特定立体异构体,或富含在所定义的手性中心处具有特定立体化学取向的立体异构体超过在所述手性中心处具有相对取向的立体异构体的混合物。

[0832] 本公开还可以包括本文上下文公开的化合物的任何盐,其包括任何药学上可接受的盐,其中本文公开的化合物具有净电荷(正或负)并且向其中加入至少一种抗衡离子(具有抗衡负电荷或正电荷)以形成所述盐。如本文所用,短语“药学上可接受的盐”指的是本文公开的化合物的那些盐,其对于在哺乳动物中的药学用途为安全和有效的并且具有所期望的生物活性。药学上可接受的盐包括在本文公开的化合物中存在的酸性或碱性基团的盐。药学上可接受的酸加成盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖质酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。本文公开的某些化合物可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。合适的碱盐包括但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌和二乙醇胺盐。有关药学上可接受的盐的综述参见通过引用并入本文的BERGE等人, 66J. PHARM. SCI. 1-19(1977)。

[0833] 本发明还旨在包括在本文公开的化合物上出现的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。作为一般实例而非限制,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。

[0834] 应当注意,在整个本申请的结构中的任何碳标识,当在没有进一步标识的情况下使用时,旨在表示碳的所有同位素,诸如¹²C、¹³C或¹⁴C。此外,任何含有¹³C或¹⁴C的化合物可以具体地具有本文公开的任何化合物的结构。

[0835] 还应当注意,在整个本申请的结构中的任何氢标识,当在没有进一步标识的情况下使用时,旨在表示氢的所有同位素,诸如¹H、²H或³H。此外,任何含有²H或³H的化合物可以具体地具有本文公开的任何化合物的结构。

[0836] 同位素标记的化合物通常可以由本领域技术人员已知的常规技术,使用适当的同位素标记的试剂置换所使用的未标记的试剂来制备。

[0837] 在一些实施方案中,化学结构中的每个D表示富含氘的H位点并且在化合物的每个富含氘的H位点处的氘水平为0.02%至100%。

[0838] 在一些实施方案中,化学结构中的每个D表示富含氘的H位点并且在化合物的每个富含氘的H位点处的氘水平为20-100%、50-100%、70-100%、90-100%、95-100%、97-100%或99-100%。

[0839] 应当理解,本领域普通技术人员可以选择本发明的方法中使用的化合物上的取代基和取代模式,以提供化学稳定并且可以通过本领域已知技术由容易得到的起始材料容易地合成的化合物。如果取代基本身被多于一个基团取代,则应理解这多个基团可以在相同的碳上或在不同的碳上,只要产生稳定的结构即可。

[0840] 在选择在本发明的方法中使用的化合物时,本领域普通技术人员将认识到,将按照众所周知的化学结构连接性原则来选择各种取代基,即 R_1 、 R_2 等。

[0841] 如本文所用,术语“治疗”意为为了对抗疾病、病症或状况的目的而对患者进行管理和护理。该术语旨在包括延缓疾病、病症或状况的进展、减轻或缓解症状和并发症和/或治愈或消除疾病、病症或状况。待治疗的患者优选为哺乳动物,特别是人类。

[0842] 因此,本公开还涉及药物组合物,其包含与药学上可接受的助剂和任选的其他治疗剂混合的如本文上下文所定义的化合物。在与组合物的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上,助剂必须为“可接受的”。

[0843] 药物组合物包括适合于口服、直肠、鼻腔、局部(包括透皮、口腔和舌下)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内和皮内)给药或通过植入物给药的那些。组合物可以通过药学领域中众所周知的任何方法制备。

[0844] 这类方法包括将在本发明中使用的化合物或其组合与任何助剂组合的步骤。助剂,也称为辅助成分,包括本领域常规的那些,诸如载体、填充剂、黏结剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、调味剂、抗氧化剂和润湿剂。相对于预期的给药形式和路径,并且与常规药学实践一致,适当地选择这类助剂。

[0845] 适合于口服给药的药物组合物可以作为离散的用量单位(诸如丸剂、片剂、糖衣丸剂或胶囊剂)或作为散剂或颗粒剂或作为溶液剂或混悬剂存在。活性成分也可以作为大丸剂(bolus)或糊剂存在。组合物可以被进一步加工成栓剂或灌肠剂用于直肠给药。

[0846] 片剂可含有活性成分化合物和合适的黏结剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和熔化剂(melting agent)。明胶胶囊可以含有活性成分化合物和粉状载体,诸如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。类似的稀释剂可以用于制备压缩片剂。压缩片剂可以是糖衣或薄膜包衣的以掩盖任何令人不快的味道并保护片剂免受大气影响,或是肠溶包衣的以在胃肠道中选择性崩解。例如,对于片剂或胶囊剂的用量单位形式的口服给药,活性药物组分可以与口服的、无毒的、药学上可接受的惰性载体(诸如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸氢钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇等)组合。合适的黏结剂包括淀粉、明胶、天然糖(诸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成树脂(诸如阿拉伯胶、黄蓍树胶)或海藻酸钠、羧基甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0847] 对于在液体剂型中的口服给药,口服药物组分与任何口服的、无毒的、药学上可接受的惰性载体诸如乙醇、甘油、水等组合。合适的液体剂型的实例包括在水、药学上可接受的脂肪和油、醇或其他有机溶剂(包括酯)中的溶液剂或混悬剂、乳剂、糖浆剂或酞剂、混悬剂、由非泡腾颗粒重构的溶液剂和/或混悬剂和由泡腾颗粒重构的泡腾制剂。这类液体剂型可以含有例如合适的溶剂、防腐剂、乳化剂、助悬剂、稀释剂、甜味剂、增稠剂和熔化剂。用于口服给药的液体剂型可以含有着色剂和调味剂以增加患者的接受度。

[0848] 对于肠胃外给药,合适的组合物包括水性和非水性无菌溶液。通常,水、合适的油、盐水、右旋糖(葡萄糖)水溶液和相关的糖溶液以及二醇(诸如丙二醇或聚乙二醇)为用于肠胃外溶液的合适载体。用于肠胃外给药的溶液优选含有活性成分的水溶性盐、合适的稳定剂以及缓冲物质(如果需要)。抗氧化剂诸如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸(单独或组合的)为合适的稳定剂。还使用柠檬酸及其盐和EDTA钠。此外,肠胃外溶液可以含有防腐剂,诸如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和氯丁醇。组合物可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的小瓶和安瓿,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,在使用前只需要添加无菌液体载体,例如水。对于经皮给药,可以考虑例如凝胶剂、贴剂或喷雾剂。适合于例如通过鼻吸入肺部给药的组合物或制剂包括可以通过计量剂量加压喷雾器、雾化器或吹入器的方式产生的细粉尘或薄雾。肠胃外和静脉内形式还可以包括矿物质和其他材料以使它们与所选择的注射类型或递送系统相容。

[0849] 在本公开的方法中使用的化合物也可以以脂质体递送系统(诸如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡)的形式被施用。脂质体可以由各种磷脂诸如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成。化合物可以作为靶向组织的乳剂的组分被施用。

[0850] 在本公开的方法中使用的化合物也可以与作为可靶向的药物载体或作为前药的可溶性聚合物偶联。这类聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸胺-苯酚、聚羟基乙基天冬酰胺-苯酚或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外,化合物可以与一类用于实现药物的控制释放的生物可降解聚合物偶联,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸与聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原氨酸、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯(polycyanoacrylate)和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

[0851] 本文的药物组合物可以具有立即释放、延迟释放、延长释放或改进释放曲线。在一些实施方案中,可以将具有不同药物释放曲线的药物组合物组合以产生两阶段或三阶段释放曲线。例如,药物组合物可以具有立即释放和延长释放曲线。在一些实施方案中,药物组合物可以具有延长释放和延迟释放曲线。这类组合物可以作为脉冲制剂、多层片剂或含有片剂、珠粒、颗粒等的胶囊剂提供。

[0852] 本文的药物组合物可以通过本领域已知的技术具有滥用遏制特征,例如通过制备难以压碎或溶解在水中的片剂。

[0853] 本发明还包括与包装材料组合的如上文所述的药物组合物,所述包装材料包括使用组合物用于如上文所述的用途的说明书。

[0854] 组合物的确切剂量和给药方案将必然取决于待实现的治疗或营养作用的类型和程度,并且可以根据诸如特定化合物、配方、给药路径或待施用组合物的个体受试者的年龄和状况而变化。

[0855] 此外,在一些实施方案中,本文公开的药物组合物可以包括本文公开的化合物的单一对映异构体、非对映异构体或结构异构体。在其他实施方案中,本文公开的药物组合物可以包括本文公开的化合物的至少一种单一对映异构体、非对映异构体或结构异构体与本文公开的化合物的任何其他对映异构体、非对映异构体或结构异构体的混合物。在进一步的实施方案中,所述混合物为外消旋混合物。在其他实施方案中,所述混合物为非外消旋混合物(其中一种对映异构体或非对映异构体在所述非外消旋混合物中富集)。

[0856] 在本公开的方法中使用的化合物可以以各种形式被施用,包括本文详述的那些。

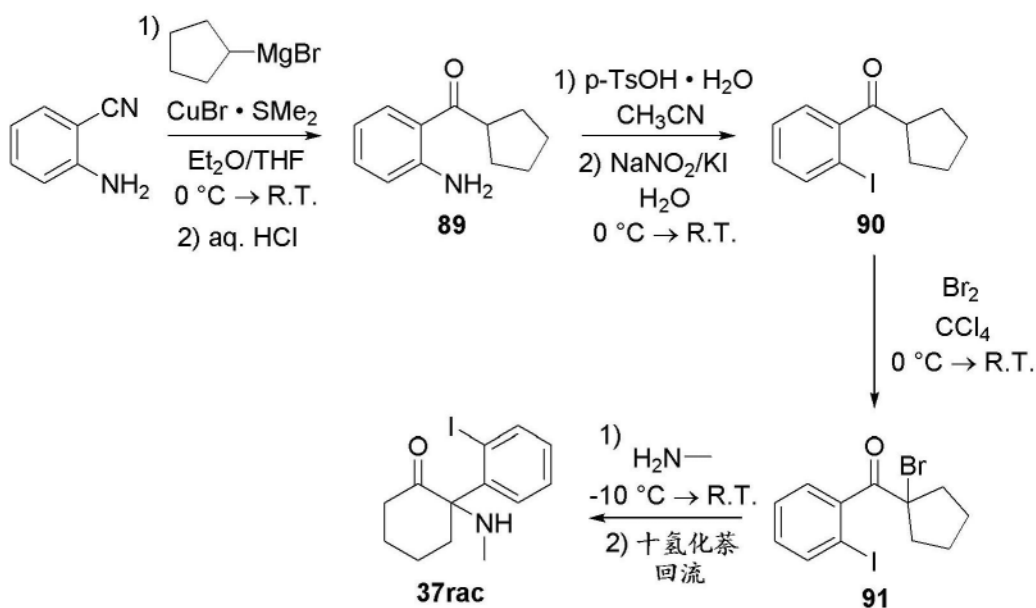
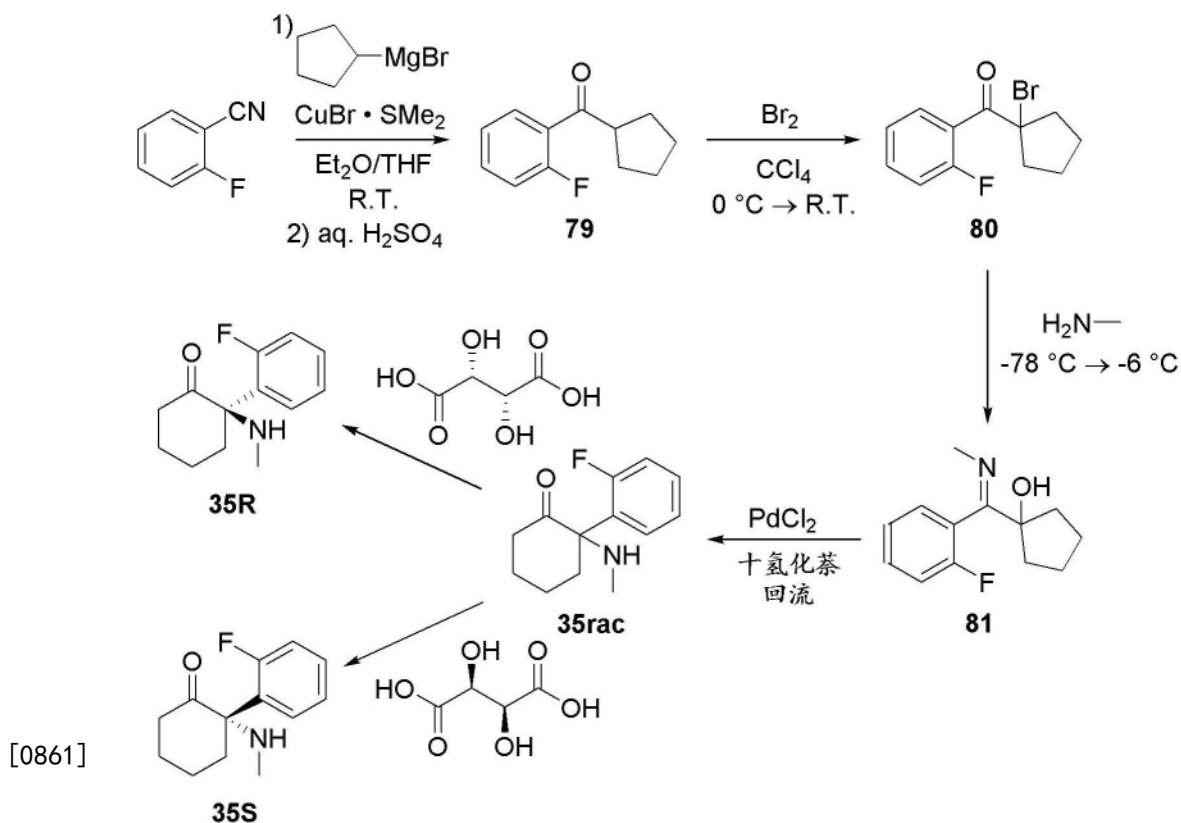
用化合物进行的治疗可以为联合疗法或辅助疗法的组成部分,即联合一种或多种本发明化合物,用另一种用于疾病的药物对需要药物的受试者或患者进行治疗或给予。这种联合疗法可以为序贯疗法,其中首先用一种药物治疗患者,并然后同时给予另一种或两种药物。根据所使用的剂型,这些可以通过相同的给药路径或通过两种或更多种不同的给药路径独立地施用。

[0857] 认为本文公开的每个实施方案适用于其他公开的实施方案中的每一个。因此,本文所述的各种要素的所有组合均在本公开的范围內。

[0858] 可以理解,在通过例如X-射线晶体学确定时,立体化学名称(例如下文某些所提供化合物的R-和S-构型)可能不同。

[0859] 实施例1. 化合物35和37的制备和表征

[0860] 一般注意事项. 试剂和溶剂从商业来源得到,并且除非另有说明,否则无需进一步纯化即可使用(包括无水溶剂)。使用适合于各反应的溶剂混合物通过TLC监测反应。所有柱色谱均在硅胶(40-63 μ M)上进行。在涂布有1mm二氧化硅层的玻璃板上进行制备TLC。在Bruker 400或500MHz仪器上记录核磁共振波谱。化学位移被报告为以ppm为单位的 δ 值,参考CDCl₃ (¹H NMR=7.26和¹³C NMR=77.16)、MeOD (¹H NMR=3.31和¹³C NMR=49.00) 或DMSO-d₆ (¹H NMR=2.50和¹³C NMR=39.52)。多重性指示如下:s(单峰);d(双峰);t(三重峰);p(五重峰);dd(双二重峰);ddd(双双二重峰);dddd(双双双二重峰);td(三重双峰);dt(双三重峰);m(多重峰);br(宽峰)。所有碳峰均四舍五入到一位小数,除非这种四舍五入会导致两个接近的峰变得相同;在这些情况下,则保留两位小数。



[0862] 方案1. 化合物35rac、35R、35S和37rac的制备。

[0863] 环戊基(2-氟苯基)甲酮(79).在氩气下向无水THF(90mL)中加入环戊基溴化镁(2M在Et₂O中;30.00mL,60.00mmol)、2-氟苄腈(5.43mL,6.06g,50.00mmol)和CuBr·SMe₂(206mg,1.00mmol)并将混合物在室温下搅拌16h。注意:在添加CuBr·SMe₂时,混合物从黄色变为黑色并发生气体逸出。此时,加入水(20mL)和15% m/m H₂SO₄水溶液(100mL)并将混合物搅拌1h。然后将反应用己烷(3x 50mL)萃取,并且将合并的有机物用水(30mL)和盐水(brine)(30mL)洗涤、经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到酮79,其为含有少量杂质的黄棕

色油状物(9.54g, 99%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.79 (td, J=7.6, 1.9Hz, 1H), 7.48 (dddd, J=9.0, 7.1, 5.0, 1.9Hz, 1H), 7.21 (td, J=7.6, 1.1Hz, 1H), 7.11 (ddd, J=11.2, 8.3, 1.0Hz, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 4H); ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 202.0 (d, J_{C-F}=3.8Hz), 161.5 (d, J_{C-F}=253.8Hz), 134.0 (d, J_{C-F}=9.0Hz), 130.9 (d, J_{C-F}=2.9Hz), 126.5 (d, J_{C-F}=13.1Hz), 124.5 (d, J_{C-F}=3.3Hz), 116.7 (d, J_{C-F}=24.0Hz), 51.2 (d, J_{C-F}=5.9Hz), 29.4, 26.2。

[0864] (1-溴环戊基)(2-氟苯基)甲酮(80)。在0℃下,于20分钟内向化合物79(9.52g, 49.52mmol)在CCl₄(50mL)中的溶液中分批加入Br₂(2.66mL, 8.31g, 52.00mmol)在CCl₄(50mL)中的溶液。添加结束时,使混合物升温至室温并搅拌60分钟。然后将反应混合物用CH₂Cl₂(100mL)稀释、用饱和Na₂S₂O₃水溶液(50mL)、饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤、经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到溴酮80,其为含有少量杂质的橙黄色油状物(12.94g, 96%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.76 (td, J=7.4, 1.8Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.19 (td, J=7.6, 1.1Hz, 1H), 7.12 (ddd, J=10.3, 8.3, 1.0Hz, 1H), 2.46-2.33 (m, 4H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H); ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 196.9, 159.4 (d, J_{C-F}=252.1Hz), 132.8 (d, J_{C-F}=8.5Hz), 130.3 (d, J_{C-F}=2.8Hz), 126.8 (d, J_{C-F}=15.0Hz), 123.9 (d, J_{C-F}=3.6Hz), 116.5 (d, J_{C-F}=22.2Hz), 73.9, 40.5 (d, J_{C-F}=2.1Hz), 23.4。

[0865] 1-((2-氟苯基)(甲基氨基)甲基)环戊-1-醇(81)。如下新鲜制备液体甲胺。用50% m/m NaOH水溶液(200g)逐滴处理固体甲胺HCl(150g),并且放出的气体通过含有NaOH颗粒的干燥管并冷凝到冷却至-78℃并覆盖有含有干冰/丙酮的冷凝器的烧瓶中。加入了所有NaOH溶液后,将中和反应升温至80℃以继续放出气体。一旦收集到所需量的液体甲胺,就如下进行反应。在-78℃,在氩气下合并化合物80(12.89g, 47.54mmol)和液体甲胺(50mL)(注意:溴酮在该温度下太黏稠而无法搅拌,因此必须升温)并将所得混合物升温至甲胺的沸点(-6℃)并用刮刀搅拌直至所有溴酮溶解。然后将溶液冷却回-78℃并搅拌20分钟,并然后在-6℃下再搅拌40分钟。然后用热风枪小心地将所有甲胺蒸去,并将所得残余物在真空中干燥以得到黏性橙色固体。将该物质与Et₂O(100mL)一起研磨、过滤并用Et₂O(2x 50mL)洗涤滤饼。在真空中浓缩合并的滤液以得到亚胺81,其为含有少量杂质的油状橙色固体(10.32g, 98%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.38 (dddd, J=8.3, 7.3, 5.4, 1.8Hz, 1H), 7.20 (td, J=7.5, 1.1Hz, 1H), 7.13 (ddd, J=9.3, 8.3, 1.0Hz, 1H), 7.03 (ddd, J=7.4, 6.7, 1.8Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 3H), 1.62-1.49 (m, 2H); ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 171.3, 158.4 (d, J_{C-F}=246.3Hz), 130.8 (d, J_{C-F}=7.8Hz), 129.3 (d, J_{C-F}=4.4Hz), 124.3 (d, J_{C-F}=3.5Hz), 122.5 (d, J_{C-F}=19.5Hz), 116.0 (d, J_{C-F}=21.9Hz), 84.2, 39.8, 38.2和38.0 (构象异构体), 24.0和23.7 (构象异构体)。

[0866] 2-(2-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮(35rac)。将化合物81(10.20g, 46.10mmol)溶解在十氢化萘(80mL)中并将混合物在氩气下回流。回流1h后(深棕色/黑色溶液, TLC表明缓慢转化),加入PdCl₂(245mg, 1.38mmol)并再继续回流2.5h。将反应混合物冷却至室温,用Et₂O(150mL)稀释并用2% m/m HCl水溶液(150mL)和水(2x 100mL)萃取。将合并的酸性萃取物水溶液用己烷(100mL)和Et₂O(100mL)洗涤、用25% m/m NaOH水溶液碱化并用Et₂O(3x 100mL)萃取。将合并的有机物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤、经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到非常深的棕色的油状物(6.69g)。该物质通过柱色谱(8:2己烷:EtOAc+

2% Et_3N , 1柱体积 $\rightarrow$ 7:3己烷: EtOAc +2% Et_3N , 4柱体积) 纯化以提供仍含有杂质的深棕色油状物(4.56g)。该物质通过另外的柱色谱(1:1己烷: EtOAc , 2柱体积 $\rightarrow$ 3:7己烷: EtOAc , 3柱体积 $\rightarrow$ EtOAc , 1柱体积) 进一步纯化以得到外消旋35 (35rac), 其为缓慢结晶成蜡状固体的黏稠的浅棕色油状物(3.40g, 33%)。如下将该物质转化为HCl盐。将游离碱35rac (3.40g, 15.37mmol) 溶解在 Et_2O (100mL) 中并在室温搅拌下加入在 Et_2O 中的2.0M HCl (11.53mL, 23.06mmol)。所得沉淀通过过滤收集、用 Et_2O (3x) 洗涤并干燥以得到35rac HCl, 其为粉状白色固体(3.98g, 定量回收)。游离碱: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (td, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dddd, $J=8.1, 7.1, 5.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.19 (td, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.04 (ddd, $J=11.5, 8.1, 1.3\text{Hz}$, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.54-2.37 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.86-1.62 (m, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 210.1, 161.2 (d, $J_{\text{C-F}}=246.9\text{Hz}$), 129.5 (d, $J_{\text{C-F}}=8.8\text{Hz}$), 128.9 (d, $J_{\text{C-F}}=5.0\text{Hz}$), 127.3 (d, $J_{\text{C-F}}=13.0\text{Hz}$), 124.3 (d, $J_{\text{C-F}}=3.2\text{Hz}$), 116.4 (d, $J_{\text{C-F}}=22.9\text{Hz}$), 68.5 (d, $J_{\text{C-F}}=2.2\text{Hz}$), 39.5, 38.4, 29.4, 28.6, 22.1; HCl盐: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.29 (br s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 7.85 (td, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dddd, $J=8.6, 7.2, 5.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (td, $J=7.7, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.39 (ddd, $J=12.0, 8.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.28 (dd, $J=13.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.79 (dt, $J=13.9, 3.2\text{Hz}$, 1H), 1.68-1.52 (m, 1H), 1.45 (qt, $J=13.4, 3.5\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 205.5, 160.7 (d, $J_{\text{C-F}}=247.6\text{Hz}$), 133.2 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0\text{Hz}$), 130.9 (d, $J_{\text{C-F}}=2.9\text{Hz}$), 125.7 (d, $J_{\text{C-F}}=3.0\text{Hz}$), 118.2 (d, $J_{\text{C-F}}=11.8\text{Hz}$), 116.8 (d, $J_{\text{C-F}}=22.7\text{Hz}$), 68.7, 38.6 (d, $J_{\text{C-F}}=1.8\text{Hz}$), 34.5, 28.3, 27.2, 21.1。

[0867] 35对映异构体(35R和35S)的手性分离. 通过与L-(+)-和D-(-)-酒石酸形成的非对映异构体酒石酸氢盐的结晶来分离化合物35的对映异构体。将游离碱35rac (1.02g, 4.61mmol) 与L-(+)-酒石酸(692mg, 4.61mmol) 和水(2.75mL) 合并, 将混合物温和升温直至得到透明棕色溶液, 并将其放置在室温下。16h后并然后在丙酮室(用于蒸气扩散) 中几个小时后, 尚未形成晶体。因此, 将丙酮(5.5mL) 加入到溶液中, 然后整个混合物很快结晶为致密物质。所得晶体通过过滤收集, 用最少量的冰冷的2:1丙酮: 水(2x, 一些晶体溶解) 和冰冷的丙酮(2x) 洗涤, 并干燥以得到晶体1 (白色针状物, 344mg, L-酒石酸氢盐, $\sim$ 80:20R:S)。将晶体1溶解在水(1.5mL) 中并置于丙酮室中(用于蒸气扩散)。84h后, 溶液的总体积为 $\sim$ 10-12mL (因此估计 $\sim$ 6:1丙酮: 水) 并已形成了密集堆积的细针状晶体。这些晶体通过过滤收集, 用室温丙酮(2x) 洗涤并干燥以得到晶体2 (细白色针状物, 176mg, L-酒石酸氢盐, R对映异构体, $>95\%$ e.e.)。几个小时后, 在来自晶体2的滤液中形成了另外的晶体。这些晶体在放置过夜后收集, 用室温丙酮(2x) 洗涤并干燥以得到晶体3 (细白色针状物, 37.6mg, L-酒石酸氢盐, R对映异构体, $>95\%$ e.e.)。将来自晶体1和3的浓缩滤液(黏性灰白色泡沫, 1.48g) 溶解在水(1.5mL) 中, 加入丙酮(3.0mL), 并且混合物用晶体3引晶。在室温下2h后, 所得晶体通过过滤收集, 用室温丙酮(4x) 洗涤并干燥以得到晶体4 (白色针状物, 690mg, L-酒石酸氢盐, 48:52R:S)。来自晶体4的浓缩滤液(白色泡沫, 796mg, L-酒石酸氢盐, 39:61R:S) 富含S对映异构体并且被转化回游离碱(几乎无色的蜡状固体, 425mg, 1.92mmol)。将一定量的该游离碱(419mg, 1.89mmol) 与D-(-)-酒石酸(284mg, 1.89mmol) 和水(1.13mL) 合并, 并将混合物温和升温直至得到透明棕色溶液。冷却至室温后, 加入丙酮(3.39mL) 并将混合物放置2h, 并然后置于丙酮室(用于蒸气扩散) 中24h。此时, 已经形成了刀片状晶体的玫瑰花形, 这似乎是

不同的多晶型物。这些晶体通过过滤收集,用冰冷的3:1丙酮:H₂O(1x)和室温丙酮(2x)洗涤并干燥以得到晶体5(白色晶体,311mg,D-酒石酸氢盐,46.5:53.5R:S),但S对映异构体的富集却出人意料地降低了,这可能是由于结晶成不同的多晶型物。然而,在晶体5的滤液中很快形成细针状物,这似乎是与早期结晶中的相同的多晶型物。这些晶体通过过滤收集,用室温丙酮(3x)洗涤并干燥以得到晶体6(细白色针状物,159mg,D-酒石酸氢盐,S对映异构体,>95%e.e.)。在晶体6的滤液中很快形成了另外的细针状物。这些细针状物通过过滤收集,用室温丙酮(3x)洗涤并干燥以得到晶体7(细白色针状物,54.8mg,D-酒石酸氢盐,S对映异构体,>95%e.e.)。将晶体5溶解在水(1.0mL)中并置于丙酮室(用于蒸气扩散)中过周末。在此时间后,晶体尚未形成,因此溶液用晶体6引晶。在30分钟内开始形成晶体,并且在室温下放置2h后,这些晶体通过过滤收集,用室温丙酮(3x)洗涤并干燥以得到晶体8(细白色针状物,150mg,D-酒石酸氢盐,33:77R:S)。通过已转化回游离碱形式的样品的手性HPLC(Daice1 Chiralcel AD柱,4.6mm ID,97:3己烷:iPrOH+0.30% Et₂NH,1mL/min,样品浓度4mg/mL,注射体积20μL;35R t_R=12.7min,35S t_R=11.7min)确定所有晶体收获物的e.e.。酒石酸氢盐(R和S对映异构体二者的相同):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.52(td,J=7.8,1.8Hz,1H),7.37(tdd,J=7.5,5.2,1.8Hz,1H),7.25(td,J=7.6,1.3Hz,1H),7.16(ddd,J=11.8,8.2,1.3Hz,1H),4.20(s,2H),2.54(td,J=9.2,4.7Hz,1H),2.42-2.35(m,1H),2.31-2.24(m,1H),2.02(s,3H),1.96-1.86(m,1H),1.86-1.72(m,3H),1.59-1.50(m,1H);¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ7.76(td,J=7.9,1.7Hz,1H),7.67-7.61(m,1H),7.47(td,J=7.7,1.2Hz,1H),7.32(ddd,J=11.8,8.3,1.2Hz,1H),4.40(s,2H),3.27-3.20(m,1H),2.55-2.49(m,2H),2.36(s,3H),2.15-2.07(m,1H),1.96-1.85(m,2H),1.83-1.65(m,2H)。

[0868] (R)-2-(2-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮(35R)。t_R=12.7min(Daice1 Chiralcel AD柱,4.6mm ID,97:3己烷:iPrOH+0.30%Et₂NH,1mL/min,样品浓度4mg/mL,注射体积20μL)。

[0869] (S)-2-(2-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮(35S)。t_R=11.7min(Daice1 Chiralcel AD柱,4.6mm ID,97:3己烷:iPrOH+0.30%Et₂NH,1mL/min,样品浓度4mg/mL,注射体积20μL)。

[0870] 35对映异构体(35R和35S)的绝对构型的确定.X射线品质的晶体如下生长。将一定量的晶体2(20.5mg,0.055mmol)溶解在水(10mL)中,用5% m/m NaOH水溶液碱化,并用Et₂O(3x 10mL)萃取。将合并的有机物用水(2x 5mL)和盐水(5mL)洗涤、经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到相应的游离碱(11.6mg,0.052mmol)。将该物质分到两个小瓶中(5.8mg,每个0.026mmol),并将(1S)-(+)-樟脑磺酸(6.1mg,0.026mmol;(+)-CSA)加入到一个小瓶中以及将(1R)-(-)-樟脑磺酸(6.1mg,0.026mmol;(-)-CSA)加入到另一个中。还向每个小瓶中加入水(0.2mL)并将混合物温和升温并搅拌以匀化,并然后在真空中浓缩以得到非对映异构体樟脑磺酸盐。将这些盐溶解在最少的甲苯中并使溶液在室温下在瓶盖略微半开的4mL小瓶中缓慢蒸发。在这些条件下,(-)-CSA盐产出的晶体具有用于通过单晶X射线衍射进行结构确定的可接受的品质。绝对构型由反常色散以及参考(-)-CSA抗衡离子的已知构型二者来确定,并且显示晶体2具有R构型(R因子=0.0387)。晶体学参数示于表1中,以及确定的晶体结构的图形表示于图1中。在晶体2的绝对构型已知的情况下,如上所述,可以通过手性HPLC确定其他晶体收获物的构型和e.e.。

[0871] 表1.在甲苯中生长的35R(1R)-(-)-樟脑磺酸盐晶体的晶体学参数。

键精度: C-C = 0.0035 Å

波长=0.71073

晶胞: a=6.882(3) b=17.775(7) c=19.070(8)
alpha=90 beta=90 gamma=90
温度: 230 K

	计算值	报告值
体积	2332.8(17)	2332.9(16)
空间群	P 21 21 21	P 21 21 21
Hall 群	P 2ac 2ab	P 2ac 2ab
部分式	C13 H17 F N O, C10 H15 O4 S	?
总式	C23 H32 F N O5 S	C23 H32 F N O5 S
Mr	453.56	453.55
Dx, g cm ⁻³	1.291	1.291
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	0.180	0.180
F000	968.0	968.0
F000'	968.99	
h, k, lmax	9, 25, 27	9, 25, 27
Nref	7066 [3990]	7054
Tmin, Tmax	0.977, 0.991	0.949, 0.999
Tmin'	0.959	

校正方法= # 报告的 T 极限: Tmin=0.949 Tmax=0.999

AbsCorr = NUMERICAL

数据完整度= 1.77/1.00

Theta(max)= 30.449

R(反射率)= 0.0387(5991)

wR2(反射率)= 0.0899(7054)

S = 1.031

Npar= 291

[0873] (2-氨基苯基)(环戊基)甲酮(89).在氩气下在0℃下向2-氨基苄腈(4.73g, 40.00mmol)在无水THF(15mL)中的溶液中加入环戊基溴化镁(2M在Et₂O中;60.00mL, 120.00mmol)。在5分钟内添加大约1/3的格氏试剂后,形成浓稠的黄色沉淀并且混合物变得难以搅拌。加入另外的无水THF(45mL)试图减少黏度并改善搅拌,但这在很大程度上为无效的。因此,在5分钟内加入剩余的2/3格氏试剂,并在添加期间手动使混合物涡旋以尽可能完全混合,并然后使其升温至室温。一达到室温,就加入另外的无水THF(40mL),并使混合物进一步涡旋,这导致该浓稠的浅黄色浆液充分变稀以允许搅拌。在室温下搅拌3h后,将反应倒入冰(150g)和10% HCl水溶液(100mL)的混合物中,并将所得双相黄色溶液放置,不时混合直至TLC显示亚胺中间体完全水解。用固体NaHCO₃将水解的混合物碱化至pH为7-8并用Et₂O(3x100mL)萃取。将合并的有机物用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤、经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到缓慢结晶成蜡状黄色固体的黄色油状物(7.37g)。通过柱色谱(9:1己烷:EtOAc)纯化该物质以得到纯的氨基酮89,其为蜡状柠檬黄色固体(6.72g, 89%)。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ7.79(d, J=8.4Hz, 1H), 7.25(t, J=7.8Hz, 1H), 6.69-6.61(m, 2H), 6.27(br s, 2H), 3.72(p, J=8.0Hz, 1H), 1.97-1.86(m, 4H), 1.80-1.70(m, 2H), 1.70-1.60

(m, 2H); ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 205.6, 150.8, 134.0, 131.5, 118.0, 117.5, 115.8, 46.8, 30.5, 26.5。

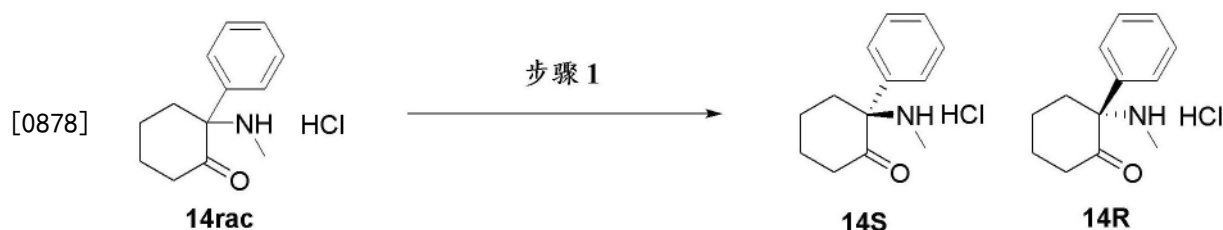
[0874] 环戊基(2-碘苯基)甲酮(90) . 在氩气下向氨基酮89 (6.68g, 35.30mmol) 在 CH_3CN (141mL) 中的溶液中加入对甲苯磺酸一水合物 (20.14g, 105.9mmol) 并将黄色溶液冷却至0℃。在~30分钟内(~1mL/min) 分批加入 NaNO_2 (4.87g, 70.60mmol) 和KI (14.65g, 88.26mmol) 在水 (21mL) 中的溶液, 同时维持温度在<5℃下。在添加期间, 观察到起泡并且混合物迅速变成深橙棕色, 然后接近黑色 (在这个阶段难以搅拌), 并然后又变成深橙棕色。添加完成后, 使混合物升温至室温并搅拌2小时。此时, TLC显示混合物仍然主要为起始材料且没有发生另外的进展, 因此反应被淬灭。将混合物倒入水 (200mL) 中, 加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 和饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (50mL), 并用 Et_2O (3x 100mL) 萃取混合物。合并的有机物用水 (50mL)、5% HCl 水溶液 (50mL)、水 (2x 50mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤、经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩以得到橙黄色油状物 (7.70g)。该物质通过柱色谱 (40:1 己烷: Et_2O , 2柱体积→30:1 己烷: Et_2O , 3柱体积→5:1 己烷: Et_2O , 2柱体积) 纯化以得到残留的作为蜡状、黄色固体的起始材料89 (3.96g, 59%) 和作为为黄色油状物的碘酮90 (3.42g, 32%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.39 (td, $J=7.5, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J=7.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (td, $J=7.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.54 (p, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 2.00-1.81 (m, 4H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 207.8, 145.7, 140.4, 131.3, 128.0, 127.8, 91.6, 50.5, 29.7, 26.3。

[0875] (1-溴环戊基)(2-碘苯基)甲酮(91) . 在0℃下在20分钟内向碘酮90 (1.71g, 5.70mmol) 在 CCl_4 (5.8mL) 中的溶液中分批加入 Br_2 (0.307mL, 957mg, 5.99mmol) 在 CCl_4 (5.8mL) 中的溶液。添加结束时, 使混合物升温至室温并搅拌40分钟。然后反应混合物用 CH_2Cl_2 (20mL) 稀释, 用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤、经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩以得到化合物91, 其为黄色油状物 (2.14g, 99%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.89 (dd, $J=7.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J=7.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.38 (td, $J=7.6, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.12 (td, $J=7.7, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.46-2.30 (m, 4H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 201.1, 144.7, 140.0, 131.1, 127.8, 127.7, 92.3, 73.5, 41.0, 23.4。

[0876] 2-(2-碘苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮(37rac)。如下新鲜制备液体甲胺。用50% m/m NaOH 水溶液 (40g) 逐滴处理固体甲胺 HCl (30g), 并且放出的气体通过含有 NaOH 颗粒的干燥管并冷凝到覆盖有含有干冰/丙酮的冷凝器的烧瓶中。一旦收集到所需量的液体甲胺, 就如下进行反应。在氩气下在-10℃下将化合物91 (2.12g, 5.59mmol) 和液体甲胺 (4.5mL) 合并并将所得混合物搅拌1h。然后将所有甲胺小心地蒸去, 并将所得残余物在真空中干燥以得到浅黄色固体 (2.40g)。将该物质与 Et_2O (10mL) 一起研磨, 过滤, 并用 Et_2O (2x 5mL) 洗涤滤饼。在真空中浓缩合并的滤液以得到粗制的1-((2-碘苯基)(甲基亚氨基)甲基)环戊-1-醇, 其为蜡状黄色固体 (1.78g)。将一定量 (1.76g) 的该物质溶解在十氢化萘 (9.5mL) 中并将黄色溶液在氩气下回流2h。然后将反应混合物 (现在为深棕色) 冷却至室温, 用 Et_2O (20mL) 稀释, 并用2% HCl 水溶液 (20mL) 和水 (2x 20mL) 萃取。合并的萃取物水溶液用己烷 (20mL) 和 Et_2O (20mL) 洗涤、用 NaOH 水溶液碱化至pH为9-10并用 Et_2O (3x 20mL) 萃取。合并的有机物用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤、经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩以得到黏稠的黄色油状物

(690mg)。该物质通过柱色谱(8:2己烷:EtOAc,4柱体积→7:3己烷:EtOAc,4柱体积)纯化以提供缓慢结晶成仍然含有杂质的灰白色固体的几乎无色的油状物(0.31g)。该物质通过另外的柱色谱(20:1己烷:EtOAc+2%Et₃N,2柱体积→9:1己烷:EtOAc+2%Et₃N,2柱体积→5.67:1己烷:EtOAc+2%Et₃N,2柱体积)进一步纯化以得到外消旋37(37rac),其为缓慢结晶成蜡状白色固体的几乎无色的油状物(267mg,15%,2步)。如下将该物质转化为HCl盐。将游离碱37rac(267mg,0.811mmol)溶解在Et₂O(5mL)中并在室温搅拌下加入2.0M HCl的Et₂O(0.61mL,1.22mmol)溶液。将混合物在真空中浓缩,所得固体与己烷一起研磨,并将混合物再次浓缩以得到37rac HCl,其为粉状灰白色固体(281mg,95%回收)。游离碱:¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.90(d,J=7.8Hz,1H),7.52(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),7.36(t,J=7.6Hz,1H),6.94(td,J=7.6,1.7Hz,1H),2.76-2.66(m,1H),2.54-2.44(m,2H),2.18-2.08(m,2H),2.07(s,3H),1.94-1.84(m,1H),1.83-1.75(m,3H);¹³C NMR(126MHz,CDCl₃) δ207.6,142.5,142.2,129.8,128.9,127.9,98.3,72.2,39.9,38.9,29.3,26.9,21.7;HCl盐:¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.89(br s,1H),8.84(br s,1H),8.12(d,J=7.7Hz,1H),7.85(d,J=8.1Hz,1H),7.64(t,J=7.5Hz,1H),7.26(t,J=7.4Hz,1H),3.43-3.29(推测的m,1H;如由COSY所示埋在H₂O峰下),2.65-2.53(m,2H),2.25(s,3H),2.09-1.99(m,1H),1.88(td,J=13.7,3.4Hz,1H),1.77(br d,J=13.9Hz,1H),1.74-1.64(m,1H),1.55-1.42(m,1H)。

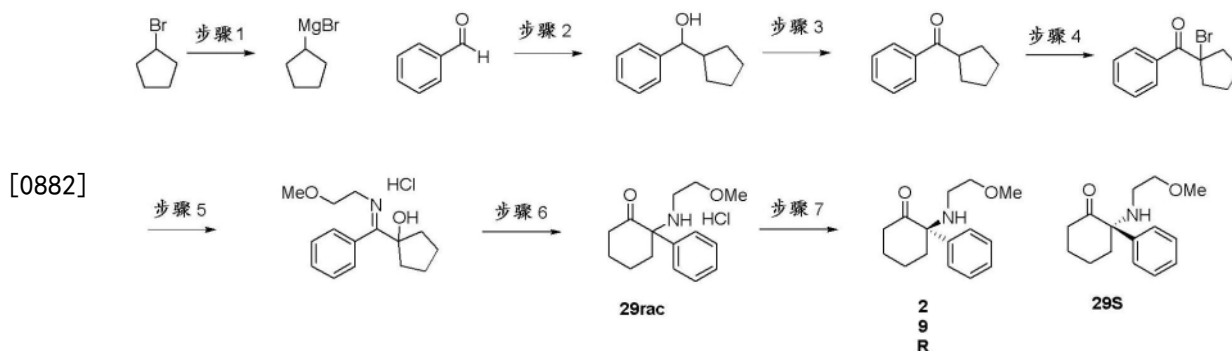
[0877] 实施例2:化合物14S和14R的制备



[0879] 步骤1: (S)-2-(甲基氨基)-2-苯基环己-1-酮(14S)和(R)-2-(甲基氨基)-2-苯基环己-1-酮(14R)的制备

[0880] 向在RT下搅拌的2-(甲基氨基)-2-苯基环己-1-酮盐酸盐(1.4g,1.97mmol)(14rac)在无水甲醇(20mL)中的溶液中加入NaOH(0.25g,6.26mmol)并将反应混合物搅拌30min。过滤混合物并在真空中浓缩滤液。蒸发后,使用250x 20mm,5μm Chiralpak AD-H柱通过手性色谱分离残余物,用90-5-5己烷-IPA-MeOH以12mL/min的流速洗脱。将样品分离并合并以得到产物游离碱,其用二噁烷中的HCl酸化并浓缩以提供HCl盐。得到的是0.475g ENT-1 2-(甲基氨基)-2-苯基环己-1-酮盐酸盐,t_R=18.150min(对于游离碱)(这里确定为S异构体,14S);m/z[M+H]⁺204.0;¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)(对于HCl):δ(ppm)9.98(s,1H),9.34(s,1H),7.55(m,3H),7.42(d,J=7.1Hz,2H),3.17(d,J=13.1Hz,1H),2.40(m,1H),2.30(m,1H),2.12(m,1H),2.10(s,3H),1.97(m,1H),1.86(m,1H),1.59(m,2H);和0.470g ENT-2 2-(甲基氨基)-2-苯基环己-1-酮盐酸盐,t_R=27.830min(对于游离碱)(这里确定为R异构体,14R);m/z[M+H]⁺204.1;¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)(对于HCl):δ(ppm)10.00(s,1H),9.34(s,1H),7.54(m,3H),7.41(d,J=6.9Hz,2H),3.15(d,J=13.8Hz,1H),2.39(m,1H),2.29(m,1H),2.14(m,1H),2.12(s,3H),1.96(m,1H),1.85(m,1H),1.60(m,2H)。

[0881] 实施例3:化合物29R和29S的制备



[0883] 步骤1:在THF中的0.8M环戊基溴化镁溶液的制备

[0884] 向搅拌的溴环戊烷 (83g, 560mmol) 在THF (700mL) 中的溶液中加入催化量的碘和碘乙烷。加入镁屑 (17.5g, 672mmol), 并将反应混合物在搅拌下回流5h, 然后冷却至RT以得到在THF中的环戊基溴化镁, 其直接用于下一步。

[0885] 步骤2:环戊基(苯基)甲醇的制备

[0886] 向环戊基溴化镁在THF中的RT溶液 (0.8M, 700mL, 560mmol, 1.5eq.) 中逐滴加入苯甲醛 (40.3g, 380mmol) 在THF (200mL) 中的溶液。将反应混合物在r.t.下搅拌过夜。混合物用冰水浴冷却, 并然后用 NH_4Cl (50g) 在水 (500mL) 中的溶液逐滴处理。所得混合物用乙酸乙酯 (3x 400mL) 萃取。合并的有机层用水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。经由硅胶柱色谱 (500g SiO_2 /25g反应混合物, 己烷/MTBE 20/1 $\rightarrow$ 1/1) 纯化残余物, 提供27g环戊基(苯基)甲醇 (产率40%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.35-7.19 (m, 5H), 4.39 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.21 (h, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.71-1.41 (m, 5H), 1.36 (dtd, $J=11.4, 7.4, 3.7\text{Hz}$, 1H), 1.14 (dq, $J=12.4, 8.1\text{Hz}$, 1H)。

[0887] 步骤3:环戊基(苯基)甲酮的制备

[0888] 搅拌环戊基(苯基)甲醇 (27g, 153mmol) 在无水二氯甲烷 (250mL) 中的溶液, 用冰水浴冷却, 并用戴斯-马丁高碘烷 (Dess-Martin Periodinane) (DMP, 97.5g, 230mmol) 处理。将反应混合物在RT下搅拌过夜, 用碳酸氢钠的水溶液 (75g, 500mL) 稀释并用二氯甲烷萃取两次。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。经由硅胶柱色谱 (100g SiO_2 /10g反应混合物, 己烷/DCM 10/1) 纯化残余物, 提供17g环戊基(苯基)甲酮 (产率59%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.98 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.62 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.75 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.71-1.56 (m, 4H)。

[0889] 步骤4:(1-溴环戊基)(苯基)甲酮的制备

[0890] 向环戊基(苯基)甲酮 (17g, 90mmol) 在无水乙酸乙酯 (75mL) 和无水 CHCl_3 (75mL) 的混合物中的溶液中加入溴化铜(II) (60g, 270mmol) 并将反应混合物在回流下搅拌过夜。将混合物冷却至RT并过滤。滤液在真空中浓缩以得到22g (1-溴环戊基)(苯基)甲酮 (产率96.6%), 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0891] 步骤5:1-(((2-甲氧基乙基)亚氨基)(苯基)甲基)环戊-1-醇盐酸盐的制备

[0892] 向 (1-溴环戊基)(苯基)甲酮 (22g, 86.9mmol) 在无水甲醇 (220mL) 中的溶液中加入 2-甲氧基乙胺 (19.6g, 260.7mmol) 并将反应混合物在RT下搅拌48h。将混合物减压蒸发, 用水 (300mL) 和乙酸乙酯 (300mL) 稀释。分离的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发以得到16g 1-(((2-甲氧基乙基)亚氨基)(苯基)甲基)环戊-1-醇。将该化合物在二噁烷中 (1M) 搅拌并

用HCl/二噁烷(1.05eq.)处理,并然后减压蒸发以得到1-(((2-甲氧基乙基)亚氨基)(苯基)甲基)环戊-1-醇盐酸盐。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.98(dd,J=7.6,1.9Hz,1H),7.50-7.31(m,3H),7.05(dt,J=5.8,1.7Hz,1H),3.57(td,J=6.0,2.6Hz,1H),3.35-3.22(m,3H),2.43-2.32(m,1H),2.09-1.97(m,1H),1.89(dddd,J=22.6,10.8,5.5,2.8Hz,4H),1.65(ddt,J=11.1,5.6,2.7Hz,1H),1.52(ddt,J=7.8,5.3,2.9Hz,1H)。

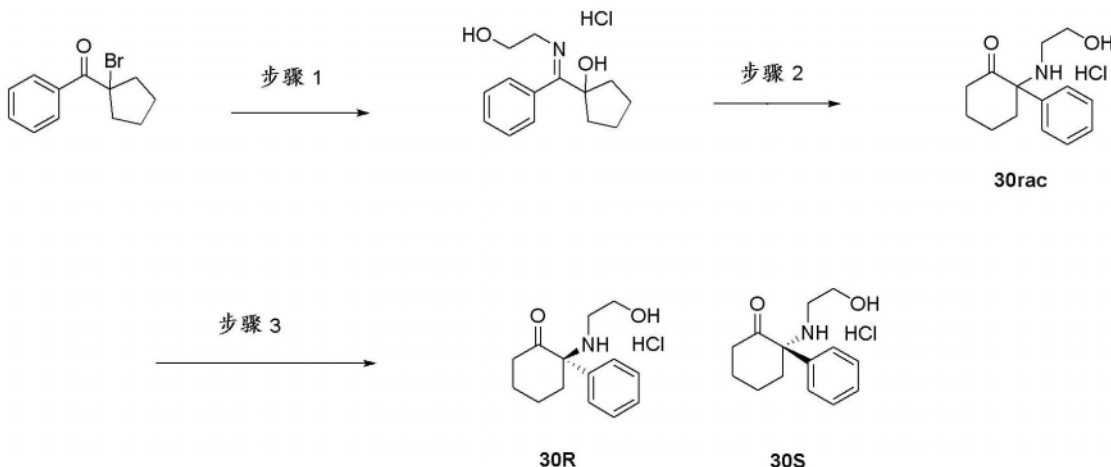
[0893] 步骤6:2-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮(29rac)的制备

[0894] 向用油浴加热至200°C的搅拌的道氏热载体(Dowtherm)(90mL,294mmol)中分批加入1-(((2-甲氧基乙基)亚氨基)(苯基)甲基)环戊-1-醇盐酸盐。将反应混合物在180°C下加热15min,冷却至RT并用CHCl₃(250mL)和水(150mL)稀释。分离的水层用CHCl₃(2x 200mL)洗涤并减压蒸发。将残余物重结晶(每1g粗制产物5mL EtOH+几滴MeOH)以得到3.2g 2-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮盐酸盐(29rac)。m/z[M+H]⁺248.3;¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ (ppm)9.39(s,2H),7.46(m,3H),7.39(m,J=7.0Hz,2H),3.44(m,2H),3.34(m,1H),3.19(s,3H),3.01(m,1H),2.41(m,2H),2.31(m,1H),2.12(m,1H),1.90(m,1H),1.82(m,1H),1.64(q,J=12.4,12.3,12.3Hz,1H),1.51(q,J=12.4,12.4,12.3Hz,1H)。

[0895] 步骤7:(R)-2-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮(29R)和(S)-2-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮(29S)的制备

[0896] 29rac的HCl盐用NaHCO₃水溶液碱化,用CH₂Cl₂萃取,并且浓缩有机萃取物以提供游离碱(850mg)。该物质通过SFC(柱:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10 μ m);流动相:A:CO₂,B:0.1%NH₃H₂O在EtOH中,B%:17%;多次注射方法,其中注射之间间隔1.2min)分离为对映异构体以提供ENT-1,RT=1.080min(241mg)(这里确定为S异构体,29S)和ENT-2,RT=1.236min(184mg)(这里确定为R异构体,29R)。使用以下手性分析方法确定保留时间:柱:Chiralpak OD-3,100x 4.6mm I.D.,3 μ m;流动相:A:CO₂,B:乙醇(0.1% IPAm,v/v);梯度:(时间(min)/A%/B%),(0.0/95/5,0.5/95/5,2.0/60/40,3.0/60/40,3.6/95/5,4.0/95/5);流速:3.4mL/min;柱温:35°C;ABPR:1800psi。

[0897] 实施例4:化合物30R和30S的制备



[0898]

[0899] 步骤1:1-(((2-羟基乙基)亚氨基)(苯基)甲基)环戊-1-醇盐酸盐的制备

[0900] 向(1-溴环戊基)(苯基)甲酮(17g,67.15mmol)在无水甲醇(170mL)中的溶液中加入2-氨基乙醇(12.3g,201.45mmol)并将反应混合物在RT下搅拌48h。完成后,将混合物减压蒸发,用水(300mL)稀释,并用乙酸乙酯(300mL)萃取。分离的有机层经无水Na₂SO₄干燥并减

压蒸发以得到8g 1-(((3-羟基乙基)亚氨基)(苯基)甲基)环戊-1-醇。将该物质在二噁烷中搅拌(1M),用HCl/二噁烷(1.05eq.)处理,并减压蒸发以得到1-(((3-羟基乙基)亚氨基)(苯基)甲基)环戊-1-醇盐酸盐。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.58-7.50(m,2H),7.27(dd,J=8.3,6.3Hz,3H),4.37(s,1H),3.48(td,J=7.4,3.1Hz,2H),3.17(s,1H),2.40(d,J=9.2Hz,1H),1.71-1.62(m,2H),1.59(d,J=7.2Hz,2H),1.58-1.46(m,2H),1.25(d,J=10.5Hz,2H)。

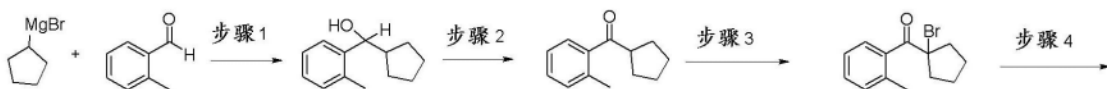
[0901] 步骤2:2-((2-羟基乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮(30rac)的制备

[0902] 向用油浴加热至200℃的搅拌的道氏热载体(70mL,228.7mmol)中分批加入1-(((3-羟基乙基)亚氨基)(苯基)甲基)环戊-1-醇盐酸盐。将反应混合物加热至180℃保持15min,冷却至RT,并用CHCl₃(200mL)和水(120mL)稀释。水层用CHCl₃(2x 150mL)洗涤并减压蒸发。将残余物重结晶(每1g粗制产物5mL EtOH+几滴ACN)以得到2.7g 2-((2-羟基乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮盐酸盐(30rac)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.55(d,J=7.7Hz,2H),7.43-7.32(m,3H),7.32-7.23(m,2H),5.41(t,J=3.7Hz,1H),3.91(dd,J=10.7,3.8Hz,1H),3.85-3.73(m,2H),2.94-2.81(m,1H),2.64(dd,J=13.7,3.0Hz,1H),2.21-2.06(m,2H),1.94(dt,J=12.6,3.4Hz,2H),1.86-1.68(m,2H),1.53-1.47(m,1H),1.31-1.18(m,1H)。

[0903] 步骤3:(R)-2-((2-羟基乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮(30R)和(S)-2-((2-羟基乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮(30S)的制备

[0904] 向2-((2-羟基乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮盐酸盐(1.7g,2mmol)在无水甲醇(20mL)中的溶液中加入NaOH(0.3g,7mmol)并将反应混合物在RT下搅拌30min。然后过滤混合物并在真空中浓缩滤液。蒸发后的残余物在250x 20mm、5μM Chiralpak AD-H柱上分离,用99-1己烷-IPA以15mL/min的流速洗脱。将样品分离并合并以得到产物游离碱。这些游离碱在二噁烷中用在二噁烷(5mL)中的10% HCl处理并蒸发至干燥以得到ENT-1 2-((2-羟基乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮盐酸盐0.268g,tR=9.953min(对于游离碱)(这里确定为R异构体,30R);m/z[M+H]⁺216.2;¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)(对于HCl):δ(ppm)10.27(s,1H),9.95(s,1H),7.58(d,J=7.6Hz,2H),7.44(t,2H),7.38(t,J=5.8Hz,1H),5.67(br s,1H),4.01(d,J=13.3Hz,1H),3.93(t,J=14.0,14.0Hz,1H),3.09(d,J=15.6Hz,1H),2.73(m,1H),2.39(m,1H),2.14(m,5H),1.56(m,1H),0.95(m,1H);和ENT-2 2-((2-羟基乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮盐酸盐0.288g,tR=12.382min(对于游离碱)(这里确定为S异构体,30S);m/z[M+H]⁺216.2;¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)(对于HCl):δ(ppm)10.24(s,1H),9.97(s,1H),7.58(d,J=7.3Hz,2H),7.46(t,J=7.5,7.5Hz,2H),7.39(t,J=7.6,7.6Hz,1H),5.67(br s,1H),4.02(d,J=15.3Hz,1H),3.93(t,J=12.6,12.6Hz,1H),3.09(d,J=16.4Hz,1H),2.73(m,1H),2.39(m,1H),2.14(m,5H),1.55(m,1H),0.96(m,1H)。

[0905] 实施例5:化合物38R和38S的制备



[0906]



[0907] 步骤1:环戊基(邻甲苯基)甲醇的制备

[0908] 向环戊基溴化镁(0.8M, 700mL, 560mmol, 1.5eq.)的THF溶液中逐滴加入2-甲基苯甲醛(37g, 380mmol)在THF(200mL)中的溶液。将反应混合物在RT下搅拌过夜。将混合物用冰水浴冷却并用 NH_4Cl (50g)在水(500mL)中的溶液逐滴处理。所得混合物用乙酸乙酯(3x 400mL)萃取。合并的有机层用水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。经由硅胶柱色谱(500g SiO_2 /25g反应混合物,己烷/MTBE 20/1 $\rightarrow$ 1/1)纯化残余物,提供25g环戊基(邻甲苯基)甲醇(产率39.5%)。 ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 7.46-7.40(m, 1H), 7.26-7.19(m, 1H), 7.16(ddt, $J=10.4, 5.6, 2.7\text{Hz}$, 2H), 4.72(dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.45(s, 3H), 2.29(dt, $J=8.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 1.89(dtt, $J=10.9, 8.4, 5.6\text{Hz}$, 1H), 1.78-1.68(m, 1H), 1.68-1.60(m, 2H), 1.60-1.43(m, 3H), 1.24-1.13(m, 1H)。

[0909] 步骤2:环戊基(邻甲苯基)甲酮的制备

[0910] 向用冰水浴冷却的环戊基(邻甲苯基)甲醇(25g, 150mmol)在无水二氯甲烷(250mL)中的溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(DMP, 97.5g, 230mmol)。将反应混合物在RT下搅拌过夜,用碳酸氢钠的水溶液(75g, 500mL)稀释,并用二氯甲烷萃取两次。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。经由硅胶柱色谱(100g SiO_2 /10g反应混合物,己烷/DCM 10/1)纯化残余物,提供16g环戊基(邻甲苯基)甲酮(产率60%)。

[0911] 步骤3:(1-溴环戊基)(邻甲苯基)甲酮的制备

[0912] 向环戊基(邻甲苯基)甲酮(16g, 90mmol)在无水乙酸乙酯(75mL)和无水 CHCl_3 (75mL)的混合物中的溶液中加入溴化铜(II)(57g, 257mmol)并将反应混合物在回流下搅拌过夜。将混合物冷却、过滤并将滤液在真空中浓缩以得到20g(1-溴环戊基)(邻甲苯基)甲酮(产率96%),其无需进一步纯化即可用于下一步。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.74(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.32(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.14(m, 2H), 2.36(m, 7H), 2.05(tt, $J=9.6, 5.3\text{Hz}$, 2H), 1.81(q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。

[0913] 步骤4:1-((甲基亚氨基)(邻甲苯基)甲基)环戊-1-醇盐酸盐的制备

[0914] 将(1-溴环戊基)(邻甲苯基)甲酮(15g, 56.14mmol)和甲胺在甲醇(150mL)中的溶液的混合物在RT下搅拌48h。完成后,减压蒸发混合物并将残余物用水(300mL)和乙酸乙酯(300mL)稀释。分离的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发以得到9.5g 1-((甲基亚氨基)(邻甲苯基)甲基)环戊-1-醇。在二噁烷中的该物质(1M)用 HCl /二噁烷(1.05eq.)处理并减压蒸发以得到11.1g 1-((甲基亚氨基)(邻甲苯基)甲基)环戊-1-醇盐酸盐。 ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 7.26(d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 6.95(s, 1H), 2.95(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.91(s, 2H), 1.86(s, 1H), 1.81(s, 1H), 1.67(s, 3H), 1.25(s, 1H)。

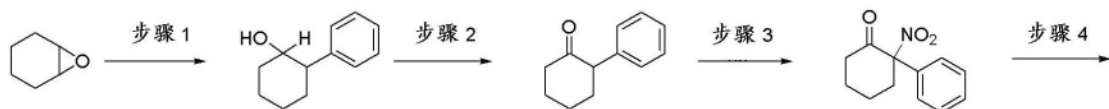
[0915] 步骤5: 2-(甲基氨基)-2-(邻甲苯基)环己-1-酮(38rac)的制备

[0916] 向用油浴加热至200°C的搅拌的道氏热载体(70mL, 228.7mmol)中分批加入1-((甲基亚氨基)(邻甲苯基)甲基)环戊-1-醇盐酸盐。将反应混合物加热至180°C保持15min, 冷却至RT, 并用CHCl₃(250mL)和水(150mL)稀释。水层用CHCl₃(2x 200mL)洗涤并减压蒸发。将残余物重结晶(每1g粗制产物5mL EtOH和几滴ACN)以得到2.7g 2-(甲基氨基)-2-(邻甲苯基)环己-1-酮盐酸盐(38rac)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.45(dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.21(dtd, J=14.5, 7.2, 2.3Hz, 2H), 7.14(dd, J=7.3, 1.8Hz, 1H), 3.05(dd, J=15.2, 4.1Hz, 1H), 2.37(dd, J=7.9, 3.1Hz, 1H), 2.13(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.01-1.96(m, 1H), 1.83-1.70(m, 3H), 1.54(dq, J=14.2, 4.7Hz, 1H)。

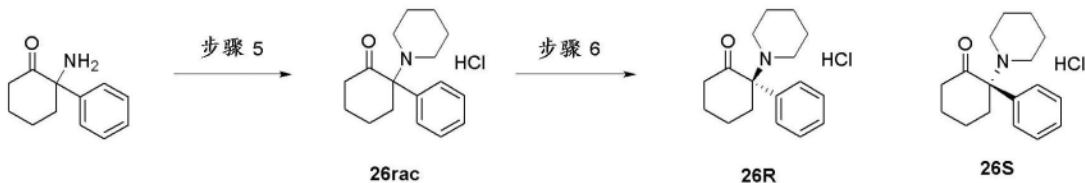
[0917] 步骤6: (R)-2-(甲基氨基)-2-(邻甲苯基)环己-1-酮(38R)和(S)-2-(甲基氨基)-2-(邻甲苯基)环己-1-酮(38S)的制备

[0918] 向2-(甲基氨基)-2-(邻甲苯基)环己-1-酮盐酸盐(1.4g, 2mmol)在无水甲醇(20mL)中的溶液中加入NaOH(0.3g, 7mmol)并将反应混合物在RT下搅拌30min。然后过滤混合物, 并在真空中浓缩滤液以得到游离碱。蒸发后的残余物在250x 20mm, 5 μ m Chiralcel OJ-H柱上分离, 用95:2.5:2.5己烷-IPA-MeOH以15mL/min的流速洗脱。将样品分离并合并以得到产物游离碱。将所得游离碱溶解在二噁烷中, 用在二噁烷(5mL)中的10% HCl处理, 并然后蒸发至干燥以得到ENT-1 2-(甲基氨基)-2-(邻甲苯基)环己-1-酮盐酸盐0.494g, t_R=11.012min(对于游离碱)(这里确定为S异构体, 38S); m/z [M+H]⁺ 218.2; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz)(对于HCl): δ (ppm) 9.65(s, 1H), 8.95(s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.39(m, 2H), 7.30(m, 1H), 3.33(m, 1H), 2.41(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.09(s, 3H), 1.98(m, 1H), 1.83(t, J=13.6, 13.6Hz, 1H), 1.76(d, J=12.7Hz, 1H), 1.59(m, 2H); 和ENT-2 2-(甲基氨基)-2-(邻甲苯基)环己-1-酮盐酸盐0.453g; t_R=15.045min(对于游离碱)(这里确定为R异构体, 38R); m/z [M+H]⁺ 218.2; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz)(对于HCl): δ (ppm) 9.67(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.40(m, 2H), 7.31(m, 1H), 3.35(m, 1H), 2.41(m, 1H), 2.32(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.99(m, 1H), 1.83(t, J=12.0, 12.0Hz, 1H), 1.76(d, J=15.3Hz, 1H), 1.59(m, 2H)。

[0919] 实施例6: 化合物26R和26S的制备



[0920]



[0921] 步骤1: 2-苯基环己-1-醇的制备

[0922] 向搅拌的7-氧杂双环[4.1.0]庚烷(107g, 1090mmol)在THF(1000mL)中的溶液中加入CuI(20.76g, 109mmol)。向冷却至0°C的所得混合物中逐滴加入苯基溴化镁在THF中的溶液(1500mL, 1200mmol)。将反应混合物在RT下搅拌过夜。将混合物冷却至0°C并用NH₄Cl

(90g, 1690mmol) 在水中的浓溶液逐滴处理。将所得混合物蒸发至总体积为1500mL并用MTBE稀释。分离有机层并用另外的MTBE萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤3次,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发以提供120g 2-苯基环己-1-醇(产率62.5%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.32 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.24 (dd, $J=7.6, 2.6\text{Hz}$, 3H), 3.65 (td, $J=10.0, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.41 (ddd, $J=13.1, 9.9, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.85 (dd, $J=12.2, 3.4\text{Hz}$, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.59-1.27 (m, 6H)。

[0923] 步骤2:2-苯基环己-1-酮的制备

[0924] 向用冰水浴冷却的搅拌的2-苯基环己-1-醇(120g, 680mmol)在无水二氯甲烷(1500mL)中的溶液中分批加入戴斯-马丁高碘烷(DMP, 303g, 715mmol)。将反应混合物在RT下搅拌过夜、倒入 K_2CO_3 /冰(250g, 2000mL)的混合物中、搅拌30min并过滤。滤液用二氯甲烷萃取两次。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。残余物用己烷稀释、回流并过滤。将滤液减压蒸发以得到90g 2-苯基环己-1-酮(产率69%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.34-7.22 (m, 3H), 7.12 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.60 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.46 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.02 (d, $J=19.8\text{Hz}$, 2H), 1.82 (s, 2H)。

[0925] 步骤3:2-硝基-2-苯基环己-1-酮的制备

[0926] 向2-苯基环己-1-酮(90g, 470mmol)在1,2-二氯乙烷(1200mL)中的溶液中加入硝酸铈(IV)铵(524g, 956mmol)和乙酸铜(II) (17.3g, 95mmol)。将反应混合物在60°C下搅拌过夜,然后冷却至RT并过滤。滤液用水洗涤两次,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发以得到90g 2-硝基-2-苯基环己-1-酮(产率87%)。

[0927] 步骤4:2-氨基-2-苯基环己-1-酮盐酸盐的制备

[0928] 向2-硝基-2-苯基环己-1-酮(90g, 410mmol)在乙酸(1000mL)中的溶液中分4份(各26.8g, 410mmol)加入锌,其中间隔为30分钟。将反应混合物在RT下搅拌过夜、过滤并减压蒸发滤液。将残余物溶解在二氯甲烷中,用饱和 Na_2CO_3 水溶液洗涤4次,用二噁烷中的HCl酸化并减压蒸发。经由硅胶柱色谱(MTBE:MeOH(50:1 $\rightarrow$ 1:4))纯化残余物,得到16g 2-氨基-2-苯基环己-1-酮盐酸盐(71.1mmol, 2步的产率10.4%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.50 (dd, $J=9.2, 3.7\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.35 (m, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.43-2.25 (m, 2H), 2.15 (td, $J=13.9, 13.5, 4.2\text{Hz}$, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.81 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 1.59 (dt, $J=24.5, 8.6\text{Hz}$, 2H)。

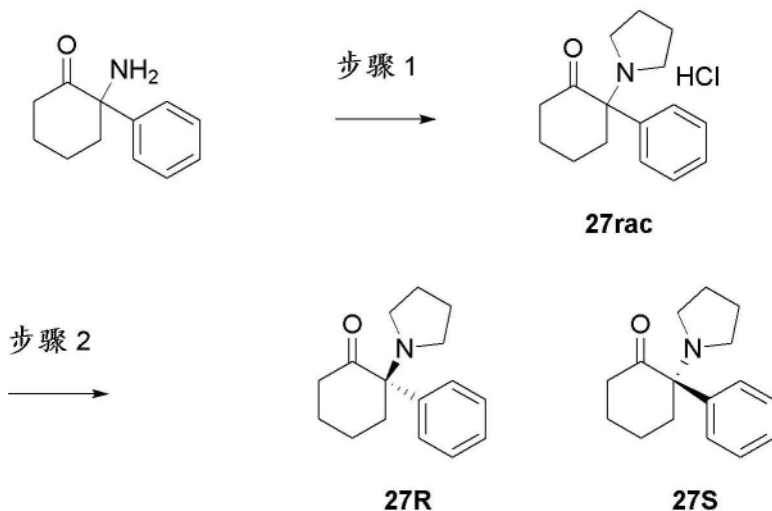
[0929] 步骤5:2-苯基-2-(哌啶-1-基)环己-1-酮(26rac)的制备

[0930] 向2-氨基-2-苯基环己-1-酮盐酸盐(3.5g, 15.5mmol)在DMF中的溶液中加入 K_2CO_3 (6.4g, 46.5mmol)和1,5-二溴戊烷(2.11mL, 15.5mmol)。将反应混合物在80°C下搅拌过夜,冷却至RT,并倒入水中。水层用乙酸乙酯萃取4次。合并的有机层用水洗涤5次,经无水 Na_2SO_4 干燥,并减压蒸发。将残余物溶解在二氯甲烷(100mL)中并逐滴加入在二噁烷(50mL)中的HCl。将所得混合物搅拌15min并减压蒸发。经由硅胶柱色谱(MTBE:MeOH(50:1 $\rightarrow$ 1:4))纯化残余物,提供1.1g 2-苯基-2-(哌啶-1-基)环己-1-酮盐酸盐(26rac)(产率24.2%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.45 (br s, 2H), 3.42 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.24 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 3.07 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 2.67 (q, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 2.43-2.16 (m, 4H), 2.05-1.57 (m, 8H), 1.42 (m, 1H), 1.29-1.17 (m, 1H)。

[0931] 步骤6:(R)-2-苯基-2-(哌啶-1-基)环己-1-酮(26R)和(S)-2-苯基-2-(哌啶-1-

基)环己-1-酮(26S)的制备

[0932] 向2-苯基-2-(哌啶-1-基)环己-1-酮盐酸盐(1.1g, 3.74mmol)在无水甲醇(20mL)中的溶液中加入NaOH(0.15g, 3.74mmol)并将反应混合物在RT下搅拌30min。然后过滤混合物并在真空中浓缩滤液以得到游离碱。残余物在250x 20mm、5 μ M Chiralcel OJ-H柱上分离,用己烷-IPA-MeOH 70-15-15以12mL/min的流速洗脱。将样品分离并合并以得到产物游离碱。将所得游离碱溶解在二噁烷中,用在二噁烷(5mL)中的10% HCl处理,并蒸发至干燥以得到0.328g ENT-1 2-苯基-2-(哌啶-1-基)环己-1-酮盐酸盐, t_R =9.303min(对于游离碱)(这里确定为S异构体, 26S); m/z $[M+H]^+$ 258.2; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) (对于HCl): δ (ppm) 9.79 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 3.45 (d, J =10.1Hz, 1H), 3.27 (d, J =12.0Hz, 1H), 3.08 (d, J =12.0Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.05-1.57 (m, 8H), 1.47 (m, 1H), 1.27 (m, 1H); 和0.338g ENT-2 2-苯基-2-(哌啶-1-基)环己-1-酮盐酸盐, t_R =12.153min(对于游离碱)(这里确定为R异构体, 26R); m/z $[M+H]^+$ 258.2; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ (ppm) 10.04 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 3.45 (d, J =10.1Hz, 1H), 3.28 (d, J =13.6Hz, 1H), 3.14 (d, J =10.9Hz, 1H), 2.70 (q, J =10.9, 10.9, 10.0Hz, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.04 (q, J =13.9, 13.9, 13.8Hz, 1H), 1.93-1.57 (m, 7H), 1.43 (m, 1H), 1.25 (m, 1H)。

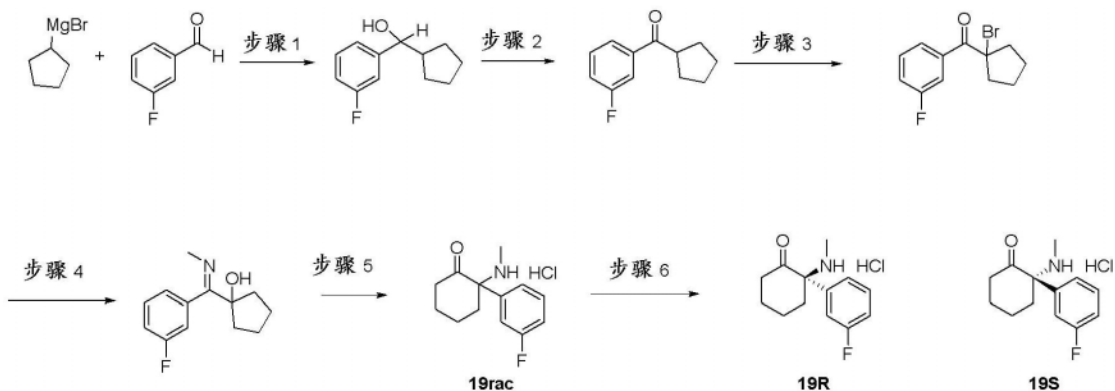
[0933] 实施例7:化合物27R和27S的制备[0935] 步骤1:2-苯基-2-(吡咯烷-1-基)环己-1-酮(27rac)的制备

[0936] 向2-氨基-2-苯基环己-1-酮(4g, 17.7mmol, 盐酸盐)在DMF中的溶液中加入 K_2CO_3 (7.3g, 53mmol)和1,4-二溴丁烷(2.33mL, 19.5mmol)。将反应混合物在80°C下搅拌过夜,冷却至RT,并倒入水中。水层用乙酸乙酯萃取4次。合并的有机层用水洗涤5次,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。将残余物溶解在二氯甲烷(100mL)中并逐滴加入在二噁烷(50mL)中的HCl。将所得混合物搅拌15min并减压蒸发。经由硅胶柱色谱(MTBE:MeOH (50:1 $\rightarrow$ 1:4))纯化残余物,提供1.5g 2-苯基-2-(吡咯烷-1-基)环己-1-酮盐酸盐(27rac)(产率30.2%)。 m/z $[M+H]^+$ 244.2; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm) 11.26 (s, 1H), 7.54 (m, 5H), 3.06 (m, 5H), 2.32 (m, 3H), 1.80 (m, 7H), 1.47 (q, J =13.5, 12.8, 12.8Hz, 1H)。

[0937] 步骤2: (R)-2-苯基-2-(吡咯烷-1-基)环己-1-酮(27R)和(S)-2-苯基-2-(吡咯烷-1-基)环己-1-酮(27S)的制备

[0938] 27rac的HCl盐用 NaHCO_3 水溶液碱化,用 CH_2Cl_2 萃取,并浓缩有机萃取物以提供游离碱(850mg)。该物质通过SFC(柱:Phenomenex-Cellulose-2(250mm*30mm,10 μm);流动相:A: CO_2 ,B:0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$,B%:36%;多次注射方法,其中注射之间间隔3min)分离为对映异构体以提供ENT-1,RT=2.177min(300mg)(这里确定为S异构体,27S)和ENT-2,RT=2.438min(316mg)(这里确定为R异构体,27R)。使用以下手性分析方法确定保留时间:柱:Lux Cellulose-2,100x 4.6mm I.D.,3 μm ;流动相:A: CO_2 ,B:MeOH(0.05% IPAm,v/v);梯度:(时间(min)/A%/B%),(0.0/95/5,0.5/95/5,2.0/60/40,3.0/60/40,3.6/95/5,4.0/95/5);流速:3.4mL/min;柱温:35 $^\circ\text{C}$;ABPR:1800psi。

[0939] 实施例8:化合物19R和19S的制备



[0941] 步骤1:环戊基(3-氟苯基)甲醇的制备

[0942] 向环戊基溴化镁在THF中的溶液(0.8M,700mL,560mmol,1.5eq.)中逐滴加入3-氟苯甲醛(39g,380mmol)在THF(200mL)中的溶液。将反应混合物在RT下搅拌过夜。向用冰水浴冷却的混合物中逐滴加入 NH_4Cl (50g)在水(500mL)中的溶液。所得混合物用乙酸乙酯(3x 400mL)萃取。合并的有机层用水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。经由硅胶柱色谱(100g SiO_2 /10g反应混合物,己烷/DCM 10/1)纯化残余物,提供23g环戊基(3-氟苯基)甲醇(产率39.5%)。

[0943] 步骤2:环戊基(3-氟苯基)甲酮的制备

[0944] 向用冰水浴冷却的环戊基(3-氟苯基)甲醇(23g,150mmol)在无水二氯甲烷(250mL)中的溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(DMP,97.5g,230mmol)。将反应混合物在RT下搅拌过夜,用碳酸氢钠的水溶液(75g,500mL)稀释,并用二氯甲烷萃取两次。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。经由硅胶柱色谱(100g SiO_2 /10g反应混合物,己烷/DCM 10/1)纯化残余物,提供16.5g环戊基(3-氟苯基)甲酮(产率57.3%)。

[0945] 步骤3:(1-溴环戊基)(3-氟苯基)甲酮的制备

[0946] 向环戊基(3-氟苯基)甲酮(16.5g,86mmol)在无水乙酸乙酯(90mL)和无水 CHCl_3 (90mL)的混合物中的溶液中加入溴化铜(II)(58g,258mmol)并将反应混合物在回流下搅拌过夜。完成后,过滤混合物并在真空中浓缩滤液以得到21g(1-溴环戊基)(3-氟苯基)甲酮(产率90%),其无需进一步纯化即可用于下一步。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.94(d,J=7.7Hz,1H),7.82(d,J=9.8Hz,1H),7.41(td,J=7.9,5.4Hz,1H),7.23(dd,J=9.3,7.0Hz,1H),2.44(dh,J=21.7,7.6,6.9Hz,4H),2.05(q,J=6.3,5.5Hz,2H),1.80(q,J=7.4Hz,2H)。

[0947] 步骤4: 1-((3-氟苯基)(甲基亚氨基)甲基)环戊-1-醇盐酸盐的制备将(1-溴环戊基)(3-氟苯基)甲酮(21g, 77.5mmol)和甲胺在甲醇(200mL)中的溶液的混合物在RT下搅拌48h。减压蒸发混合物并将残余物用水(300mL)和乙酸乙酯(300mL)稀释。分离的有机层经无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发以得到14g 1-((3-氟苯基)(甲基亚氨基)甲基)环戊-1-醇。在二噁烷中的该物质用HCl/二噁烷稀释并减压蒸发以得到16.3g盐酸盐。

[0948] 步骤5: 2-(3-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮(19rac)的制备

[0949] 向用油浴加热至200℃的道氏热载体(100mL, 326.7mmol)中分批加入16g 1-((3-氟苯基)(甲基亚氨基)甲基)环戊-1-醇。将反应混合物加热至180℃保持15min, 冷却至RT, 并用CHCl₃(250mL)和水(150mL)稀释。水层用CHCl₃(2x 200mL)洗涤并减压蒸发。将残余物重结晶(每1g粗制产物5mL EtOH和几滴MeOH)以得到3.9g 2-(3-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮盐酸盐(19rac)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.49(s, 2H), 7.59(q, J=7.5Hz, 1H), 7.37(td, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.32(d, J=10.0Hz, 1H), 7.21(d, J=7.8Hz, 1H), 3.14(dd, J=14.2, 3.1Hz, 1H), 2.39(d, J=13.5Hz, 1H), 2.36-2.26(m, 1H), 2.21-2.12(m, 1H), 2.11(s, 3H), 1.95(ddd, J=12.6, 6.2, 3.1Hz, 1H), 1.87-1.81(m, 1H), 1.67-1.50(m, 2H)。

[0950] 步骤6: (R)-2-(3-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮(19R)和(S)-2-(3-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮(19S)的制备

[0951] 向2-(3-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮盐酸盐(1.9g, 2.5mmol)在无水甲醇(20mL)中的溶液中加入NaOH(0.35g, 7.5mmol)并将反应混合物在RT下搅拌30分钟。然后过滤混合物并在真空中浓缩滤液以提供游离碱。蒸发后的残余物在ChiralPak IA 250x 20mm、5μM柱上分离, 用己烷-IPA-MeOH 90-5-5以12mL/min的流速洗脱。将样品分离并合并以得到产物游离碱。将二噁烷中的所得游离碱用在二噁烷(5mL)中的10% HCl处理并蒸发至干燥以得到ENT-1 2-(3-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮盐酸盐0.406g, tR=14.233min(对于游离碱)(这里确定为S异构体, 19S); m/z [M+H]⁺222.0; ¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz)(对于HCl): δ(ppm) 9.94(s, 1H), 9.44(s, 1H), 7.60(q, J=7.6, 7.6, 7.5Hz, 1H), 7.38(t, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 7.31(d, J=10.1Hz, 1H), 7.20(d, J=7.7Hz, 1H), 3.13(d, J=12.8Hz, 1H), 2.40(d, J=13.2Hz, 1H), 2.31(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.07(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.85(d, J=10.2Hz, 1H), 1.59(m, 2H); 和0.351g ENT-2 2-(3-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮盐酸盐, tR=18.439(对于游离碱)(这里确定为R异构体, 19R); m/z [M+H]⁺222.0; ¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz)(对于HCl): δ(ppm) 10.03(s, 1H), 9.42(s, 1H), 7.60(q, J=7.3, 7.3, 6.6Hz, 1H), 7.38(t, J=8.3, 8.3Hz, 1H), 7.31(d, J=10.2Hz, 1H), 7.20(d, J=7.7Hz, 1H), 3.14(d, J=13.7Hz, 1H), 2.40(d, J=13.8Hz, 1H), 2.31(m, 1H), 2.11(s, 3H), 2.11(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.85(d, J=10.7Hz, 1H), 1.59(m, 2H)。

[0952] 实施例9: 化合物88R和88S的制备



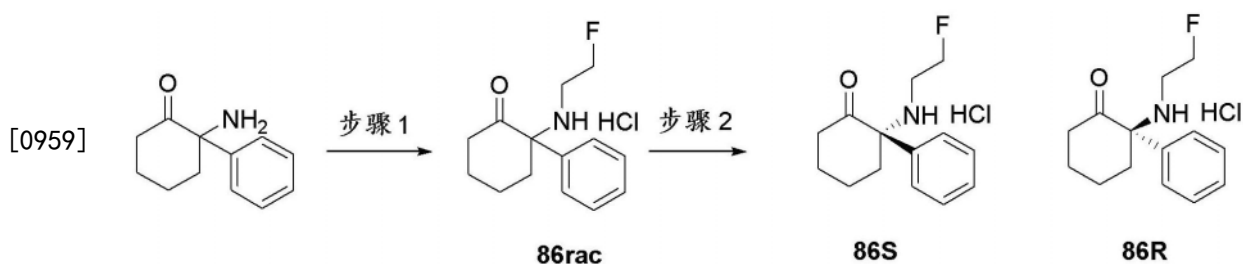
[0954] 步骤1: 2-((甲基-d₃)氨基)-2-苯基环己-1-酮(88rac)的制备

[0955] 向2-氨基-2-苯基环己-1-酮盐酸盐(10g, 44.3mmol)在DMF中的溶液中加入 K_2CO_3 (18.37g, 133mmol)和 CD_3I (3.3mL, 53mmol)。将反应混合物在80°C下搅拌过夜, 冷却至RT, 并倒入水中。水层用乙酸乙酯萃取4次。合并的有机层用水洗涤5次, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压蒸发。将残余物溶解在二氯甲烷(100mL)中并逐滴加入在二噁烷(50mL)中的HCl。将所得混合物搅拌15min并减压蒸发。经由硅胶柱色谱(MTBE:MeOH(50:1→1:4))纯化残余物, 提供1.7g作为盐酸盐的2-((甲基- d_3)氨基)-2-苯基环己-1-酮(产率15.8%)。 ^1H NMR(500MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.59(s, 2H), 7.56-7.48(m, 3H), 7.43-7.36(m, 2H), 3.14(dq, $J=13.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.40-2.34(m, 1H), 2.32-2.25(m, 1H), 2.12(td, $J=13.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.95(ddd, $J=12.8, 6.3, 3.3$ Hz, 1H), 1.88-1.81(m, 1H), 1.66-1.52(m, 2H)。

[0956] 步骤2: (S)-2-((甲基- d_3)氨基)-2-苯基环己-1-酮(88S)和(R)-2-((甲基- d_3)氨基)-2-苯基环己-1-酮(88R)的制备

[0957] 向2-((甲基- d_3)氨基)-2-苯基环己-1-酮(1.7g, 7mmol, 盐酸盐)在无水甲醇(20mL)中的溶液中加入NaOH(0.28g, 7mmol)并将反应混合物在RT下搅拌30min。然后过滤混合物并在真空中浓缩滤液以提供游离碱。蒸发后的残余物在ChiralPak AD 250x 30mm、10 μ m柱上分离, 用己烷-IPA-MeOH 95-5-5以40mL/min的流速洗脱。将样品分离并合并以得到产物游离碱。将二噁烷中的所得游离碱用在二噁烷(5mL)中的10% HCl处理并蒸发至干燥以得到0.317g ENT-1 2-((甲基- d_3)氨基)-2-苯基环己-1-酮盐酸盐, $t_R=14.656$ min(对于游离碱)(这里确定为R异构体, 88R); m/z $[M+H]^+ 207.1$; ^1H NMR($DMSO-d_6$, 400MHz)(对于HCl) δ (ppm) 10.00(s, 1H), 9.34(s, 1H), 7.56(m, $J=6.6$ Hz, 3H), 7.41(d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.16(m, $J=13.8$ Hz, 1H), 2.39(d, $J=13.5$ Hz, 1H), 2.28(m, 1H), 2.14(t, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.95(m, 1H), 1.85(d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.59(m, 2H)和0.315g ENT-2 2-((甲基- d_3)氨基)-2-苯基环己-1-酮盐酸盐, $t_R=30.684$ min(对于游离碱)(这里确定为S异构体, 88S); m/z $[M+H]^+ 207.2$; ^1H NMR($DMSO-d_6$, 400MHz): δ (ppm) 10.01(s, 1H), 9.34(s, 1H), 7.54(m, 3H), 7.41(d, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.15(d, $J=13.8$ Hz, 1H), 2.39(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.29(m, 1H), 2.14(t, $J=11.6, 11.6$ Hz, 1H), 1.96(m, 1H), 1.85(d, $J=11.8$ Hz, 1H), 1.61(m, 2H)。

[0958] 实施例10: 化合物86S和86R的制备



[0960] 步骤1: 2-((2-氟乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮(86rac)的制备

[0961] 向2-氨基-2-苯基环己-1-酮(9g, 40mmol, 盐酸盐)在DMF中的溶液中加入 K_2CO_3 (16.5g, 119.6mmol)和1-氟-2-碘乙烷(4mL, 47.9mmol)。将反应混合物在80°C下搅拌过夜, 冷却至RT, 并倒入水中。水层用乙酸乙酯萃取4次。合并的有机层用水洗涤5次, 经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。将残余物溶解在二氯甲烷(100mL)中并逐滴加入在二噁烷(50mL)中的HCl。将所得混合物搅拌15min并减压蒸发。经由硅胶柱色谱(MTBE:MeOH(50:1→1:4))纯化残余物, 提供1.8g作为盐酸盐的2-((2-氟乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮(86rac)(产率

16.5%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) (对于游离碱) δ 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 4.37 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 2.99 (dd, J=14.5, 2.9Hz, 1H), 2.41 (m, 4H), 1.89-1.74 (m, 5H)。

[0962] 步骤2: (S)-2-((2-氟乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮(86S)和(R)-2-((2-氟乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮(86R)的制备

[0963] 向2-((2-氟乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮(1.8g, 6.6mmol, 盐酸盐)在无水甲醇(20mL)中的溶液中加入NaOH(0.265g, 6.6mmol)并将反应混合物在RT下搅拌30min。然后过滤混合物并在真空中浓缩滤液以提供游离碱。蒸发后的残余物在250x 20mm、5μM Chiralpak AD-H上以流速18mL/min的己烷-IPA-MeOH 98-1-1分离。将样品分离并合并以得到产物游离碱。将二噁烷中的所得游离碱用在二噁烷(5mL)中的10% HCl处理并蒸发至干燥以得到0.324g ENT-1 2-((2-氟乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮盐酸盐, t_R=14.667min (对于游离碱) (这里确定为R异构体, 86R); m/z [M+H]⁺ 236.0; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) (对于HCl): δ (ppm) 9.77 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.44 (d, J=6.3Hz, 2H), 4.60 (d, J=48.4Hz, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.15 (t, J=12.4, 12.4Hz, 1H), 1.95 (d, J=14.8Hz, 1H), 1.84 (d, J=15.9Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.51 (m, 1H); 和0.310g ENT-2 2-((2-氟乙基)氨基)-2-苯基环己-1-酮盐酸盐, t_R=16.727min (对于游离碱) (这里确定为S异构体, 86S); m/z [M+H]⁺ 236.0; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) (对于游离碱): δ (ppm) 7.36 (t, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.23 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.36 (m, 2H), 2.84 (d, J=13.3Hz, 1H), 2.39 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。

[0964] 实施例11: 化合物28R和28S的制备



[0966] 步骤1: 2-(异丙基氨基)-2-苯基环己-1-酮(28rac)的制备

[0967] 将2-氨基-2-苯基-环己-1-酮(4g, 21.14mmol, 1eq.)、2-溴丙烷(13.00g, 105.68mmol, 5eq.)、KI(701.71mg, 4.23mmol, 0.2eq.)和K₂CO₃(5.84g, 42.27mmol, 2eq.)在MeCN(10mL)中的混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物冷却、过滤、浓缩, 并然后通过制备HPLC(柱: Agela DuraShell C18 250*70mm、10μm; 流动相: A: 水(10mM NH₄HCO₃); B: ACN; B%: 25%-55%, 25min)纯化以提供2-(异丙基氨基)-2-苯基环己-1-酮(1g, 4.32mmol, 产率20.45%) (28rac), 其为白色固体。

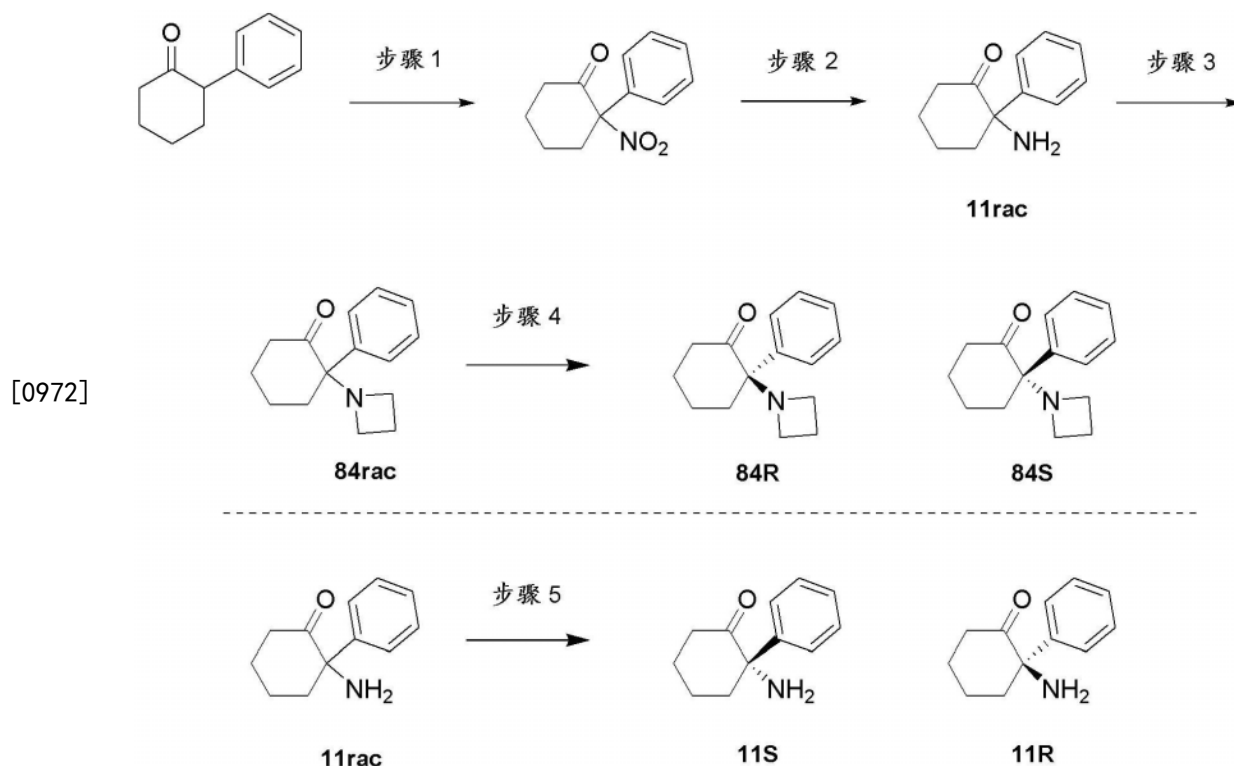
[0968] 步骤2: (R)-2-(异丙基氨基)-2-苯基环己-1-酮(28R)和(S)-2-(异丙基氨基)-2-苯基环己-1-酮(28S)的制备

[0969] 通过SFC(柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10μm); 流动相: A: CO₂, B: 0.1% NH₃H₂O/EtOH, B%: 10%; 多次注射方法, 其中注射之间间隔5min)分离外消旋物以提供作为白色固体的ENT-1 0.659min(230mg)和作为白色固体的ENT-2 1.111min(250mg)。使用以下手性分析方法确定保留时间: 柱: Chiralpak AD-3, 100×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂, B: EtOH(0.05% IPAm, v/v); 梯度: (时间(min)/A%/B%), (0.0/95/5, 0.5/95/5, 2.0/60/

40, 3.0/60/40, 3.6/95/5, 4.0/95/5); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35°C; ABPR: 1800psi。

[0970] ENT-1, RT=0.659min(这里确定为R异构体, 28R); LCMS R_T =1.630min; MS计算值: 231.33, $[M+H]^+$ =232.1; ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.41-7.34(m, 2H), 7.31-7.25(m, 3H), 2.96(qd, J=2.8, 13.6Hz, 1H), 2.48-2.35(m, 2H), 2.33-2.23(m, 2H), 1.98-1.68(m, 5H), 0.91(d, J=6.4Hz, 3H), 0.75(d, J=6.4Hz, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ =211.62, 139.76, 129.11, 127.76, 127.54, 70.56, 43.44, 39.97, 38.01, 28.04, 26.04, 25.35, 22.88; ENT-2, RT=1.111min(这里确定为S异构体, 28S); LCMS R_T =1.636min; MS计算值: 231.33, $[M+H]^+$ =232.1; ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.41-7.33(m, 2H), 7.32-7.23(m, 3H), 3.01-2.92(m, 1H), 2.49-2.35(m, 2H), 2.32-2.25(m, 2H), 1.97-1.68(m, 5H), 0.91(d, J=6.4Hz, 3H), 0.75(d, J=6.4Hz, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ =211.62, 139.80, 129.09, 127.73, 127.52, 70.54, 43.39, 39.97, 38.04, 28.03, 26.08, 25.36, 22.88。

[0971] 实施例12: 化合物84R、84S、11R和11S的制备



[0973] 步骤1: 2-硝基-2-苯基-环己-1-酮的制备

[0974] 将2-苯基环己-1-酮(15g, 86.09mmol, 1eq.)、CAN(94.39g, 172.18mmol, 85.81mL, 2eq.)和Cu(OAc)₂(3.13g, 17.22mmol, 0.2eq.)在DCE(150mL)中的混合物在85°C下搅拌12h。完成后,将混合物过滤并浓缩。将残余物通过硅胶(PE:EA=30:1)纯化以提供2-硝基-2-苯基-环己-1-酮(10g, 45.61mmol, 产率52.98%),其为黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.50-7.45(m, 3H), 7.36(dd, J=2.8, 6.8Hz, 2H), 3.08(ddd, J=3.2, 10.8, 14.4Hz, 1H), 2.97-2.85(m, 1H), 2.74-2.64(m, 1H), 2.61-2.52(m, 1H), 2.00-1.88(m, 3H), 1.84-1.75(m, 1H)。

[0975] 步骤2: 2-氨基-2-苯基-环己-1-酮(11rac)的制备

[0976] 将2-硝基-2-苯基-环己-1-酮(10g, 45.61mmol, 1eq.)和Zn(23.86g, 364.90mmol, 8eq.)在AcOH(100mL)中的混合物在20°C下搅拌12小时。完成后,将混合物过滤并浓缩。将残

余物溶解在DCM中,用饱和NaHCO₃、H₂O和盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩以提供2-氨基-2-苯基-环己-1-酮(7.5g,39.63mmol,86.88%产率)(11rac),其为棕色油状物。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ ppm 7.33-7.27(m,2H),7.24-7.17(m,3H),2.88-2.79(m,1H),2.42-2.24(m,2H),2.24-2.09(m,2H),1.95-1.87(m,1H),1.85-1.59(m,4H)。

[0977] 步骤3:2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-苯基-环己-1-酮(84rac)的制备

[0978] 将2-氨基-2-苯基-环己-1-酮(2g,10.57mmol,1eq.)、1,3-二溴丙烷(2.77g,13.74mmol,1.40mL,1.3eq.)、KI(526.28mg,3.17mmol,0.3eq.)和K₂CO₃(4.38g,31.70mmol,3eq.)在MeCN(30mL)中的混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物冷却、过滤并浓缩。残余物通过制备HPLC(柱:Agela DuraShell C18 250*70mm,10 μ m;流动相:A:水(10mM NH₄HCO₃),B:ACN;B%:25%-55%,20min)纯化以提供2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-苯基-环己-1-酮(1g,4.36mmol,产率41.26%)(84rac),其为白色固体。

[0979] 步骤4:(R)-2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-苯基-环己-1-酮(84R)和(S)-2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-苯基-环己-1-酮(84S)的制备

[0980] 通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10 μ m);流动相:A:CO₂,B:0.1% NH₃H₂O在EtOH中;B%:15%;多次注射方法)分离外消旋物(84rac)以提供作为白色固体的ENT-1 0.736min(340mg)和作为白色固体的ENT-2 0.831min(370mg)。使用以下手性分析方法确定保留时间:柱:Chiralpak AD-3,50x 4.6mm I.D.,3 μ m;流动相:A:CO₂ B:EtOH(0.05% IPAm,v/v);梯度:(时间(分钟)/A%/B%),(0.0/95/5,0.2/95/5,1.2/50/50,2.2/50/50,2.6/95/5,3.0/95/5);流速:3.4mL/min;柱温:35℃;ABPR:1800psi。

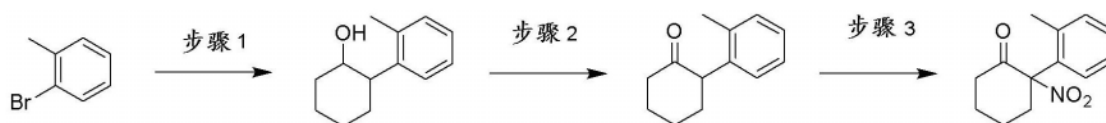
[0981] ENT-1,RT=0.736min(这里确定为R异构体,84R);LCMS(R_T=1.534min,MS计算值:229.15,[M+H]⁺=230.1);¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 7.47-7.41(m,2H),7.38-7.32(m,1H),7.16(d,J=7.6Hz,2H),3.29(q,J=7.2Hz,2H),3.09(q,J=6.8Hz,2H),2.64(qd,J=3.2,14.0Hz,1H),2.39-2.26(m,2H),1.95-1.55(m,7H);¹³C NMR(101MHz,氯仿-d) δ ppm 212.19,134.03,128.54,128.31,128.21,127.68,72.74,48.48,40.57,33.18,28.09,21.72,17.39;ENT-2,RT=0.831min(这里确定为S异构体,84S);LCMS(R_T=1.529min,MS计算值:229.15,[M+H]⁺=230.1);¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 7.49-7.40(m,2H),7.39-7.32(m,1H),7.16(d,J=7.6Hz,2H),3.30(q,J=6.8Hz,2H),3.10(q,J=6.8Hz,2H),2.65(qd,J=3.2,14.0Hz,1H),2.39-2.26(m,2H),1.94-1.52(m,7H);¹³C NMR(101MHz,氯仿-d) δ ppm 212.17,134.01,128.54,128.39,128.21,127.69,72.75,48.49,40.57,33.18,28.09,21.72,17.39。

[0982] 步骤5:(S)-2-氨基-2-苯基-环己-1-酮(11S)和(R)-2-氨基-2-苯基-环己-1-酮(11R)的制备

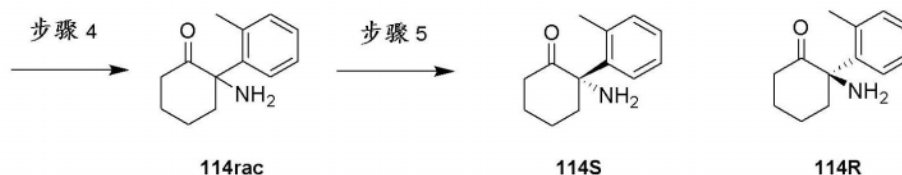
[0983] 通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10 μ m);流动相:A:CO₂,B:0.1% NH₃ H₂O在MeOH中;B%:42%;多次注射方法,其中注射之间间隔3.8min)分离外消旋的2-氨基-2-苯基-环己-1-酮(11rac)以提供作为灰白色固体的ENT-1 1.691min(370mg,1.96mmol)和作为灰白色固体的ENT-2 2.135min(340mg,1.80mmol)。使用以下手性分析方法确定保留时间:柱:Chiralpak AD-3,100x 4.6mm I.D.,3 μ m;流动相:A:CO₂,B:MeOH(0.05% IPAm,v/v);梯度:(时间(min)/A%/B%),(0.0/95/5,0.5/95/5,2.0/60/40,3.0/60/40,3.6/95/5,4.0/95/5);流速:3.4mL/min;柱温:35℃;ABPR:1800psi。

[0984] ENT-1, RT=1.691min(这里确定为S异构体, 11S); LCMS (R_T =1.360min, MS计算值: 189.12, $[M+H]^+$ =190.1); ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.42-7.34 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.83-1.64 (m, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ ppm 213.60, 141.87, 129.24, 127.68, 126.09, 66.49, 39.85, 39.48, 28.18, 22.69; ENT-2, RT=2.135min(这里确定为R异构体, 11R); LCMS (R_T =1.387min, MS计算值: 189.12, $[M+H]^+$ =190.1); ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.41-7.36 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.51-2.35 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.83-1.67 (m, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ ppm 213.54, 141.89, 141.88, 129.24, 127.69, 126.10, 66.50, 39.85, 39.50, 28.18, 22.70。

[0985] 实施例13: 化合物114S和114R的制备



[0986]



[0987] 步骤1: 2-(邻甲苯基)环己-1-醇的制备

[0988] 将1-溴-2-甲基苯 (10g, 58.47mmol, 1eq.) 在THF (100mL) 中的溶液冷却至-70°C。然后加入n-BuLi (2.5M, 27mL, 1.15eq.)。将混合物在-70°C下搅拌0.5小时, 并然后加入7-氧杂双环[4.1.0]庚烷 (6.31g, 64.31mmol, 1.1eq.) 和 $BF_3 \cdot Et_2O$ (9.13g, 64.31mmol, 1.1eq.)。将混合物在-70°C下搅拌1.5小时。完成后, 将混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液 (100mL) 中并用EA (50mL x 2) 萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤、经用 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。将残余物通过硅胶 (PE:EA=50:1-5:1) 纯化以提供2-(邻甲苯基)环己-1-醇 (4g, 21.02mmol, 产率35.95%), 其为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.28-7.24 (m, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 3.82-3.73 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (td, J=4.4, 8.8Hz, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 4H)。

[0989] 步骤2: 2-(邻甲苯基)环己-1-酮的制备

[0990] 在 N_2 下在0°C下向2-(邻甲苯基)环己-1-醇 (3.5g, 18.39mmol, 1eq.) 在DCM (15mL) 中的混合物中一次性加入戴斯-马丁高碘烷 (DMP, 11.70g, 27.59mmol, 1.5eq.)。将混合物在25°C下搅拌12小时。过滤混合物并用饱和 Na_2SO_3 水溶液、饱和 Na_2CO_3 水溶液和盐水洗涤滤液, 然后经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。将残余物通过硅胶 (PE:EA=50:1-8:1) 纯化以提供2-(邻甲苯基)环己-1-酮 (2.9g, 15.40mmol, 产率83.74%), 其为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.26-7.13 (m, 4H), 3.86-3.77 (m, 1H), 2.62-2.48 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 5H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H)。

[0991] 步骤3: 2-硝基-2-(邻甲苯基)环己-1-酮的制备

[0992] 将2-(邻甲苯基)环己酮 (2.4g, 12.75mmol, 1eq.)、硝酸铈铵 (CAN, 13.98g, 25.50mmol, 2eq.) 和 $Cu(OAc)_2$ (463mg, 2.55mmol, 0.2eq.) 在DCE (25mL) 中的混合物在85°C下

搅拌12小时。将混合物冷却、过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1)纯化以提供2-硝基-2-(邻甲苯基)环己-1-酮(1.2g, 5.14mmol, 产率40.35%), 其为黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.26-7.13 (m, 4H), 3.86-3.77 (m, 1H), 2.62-2.48 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 5H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H)。

[0993] 步骤4: 2-氨基-2-(邻甲苯基)环己-1-酮(114rac)的制备

[0994] 将2-硝基-2-(邻甲苯基)环己-1-酮(2g, 8.57mmol, 1eq.)和Zn(3.92g, 60.02mmol, 7eq)在AcOH(25mL)中的混合物在20°C下搅拌12小时。将混合物过滤并浓缩。残余物用DCM溶解、用饱和 NaHCO_3 水溶液、 H_2O 和盐水洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩以提供2-氨基-2-(邻甲苯基)环己-1-酮(900mg, 4.43mmol, 产率51.64%) (114rac), 其为棕色油状物。

[0995] 步骤5: (S)-2-氨基-2-(邻甲苯基)环己-1-酮(114S)和(R)-2-氨基-2-(邻甲苯基)环己-1-酮(114R)的制备

[0996] 通过SFC(柱: REGIS(s,s) WHELK-01 (250mm*30mm, 5 μm); 流动相: A: CO_2 , B: 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在IPA中; B%: 15%, 多次注射方法, 其中运行之间间隔10min)分离外消旋物以提供作为黄色油状物的ENT-1 1.591min (260mg, 1.28mmol)和作为黄色油状物的ENT-2 1.906min (330mg, 1.62mmol)。使用以下手性分析方法确定保留时间: 柱: (S,S)-WHELK-01, 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3.5 μm ; 流动相: A: CO_2 , B: IPA (0.05% IPA, v/v); 梯度: (时间(min)/A%/B%), (0.0/95/5, 0.5/95/5, 2.0/60/40, 3.0/60/40, 3.6/95/5, 4.0/95/5); 流速: 3.4mL/min; 柱温: 35°C; ABPR: 1800psi。

[0997] ENT-1, RT=1.591min (这里确定为S异构体, 114S); LCMS (R_T =1.448min, MS计算值: 203.13, $[\text{M}+\text{H}]^+=204.1$); ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.27-7.11 (m, 3H), 2.89 (dd, J=3.2, 14.4Hz, 1H), 2.49-2.28 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.88-1.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ =215.34, 139.36, 136.72, 132.76, 127.86, 126.72, 126.39, 67.52, 43.67, 39.72, 30.04, 22.90, 20.93; ENT-2, RT=1.906min (这里确定为R异构体, 114R); LCMS (R_T =1.482min, MS计算值: 203.13, $[\text{M}+\text{H}]^+=204.1$); ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.27-7.11 (m, 3H), 2.89 (dd, J=3.2, 14.4Hz, 1H), 2.49-2.28 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.88-1.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ =215.34, 139.36, 136.72, 132.76, 127.86, 126.72, 126.39, 67.52, 43.67, 39.72, 30.04, 22.90, 20.93。

[0998] 实施例14: 化合物31S和31R的制备



[1000] 步骤1: 2-吗啉代-2-苯基环己-1-酮(31rac)的制备

[1001] 将2-氨基-2-苯基-环己-1-酮(2g, 10.57mmol, 1eq.)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(7.35g, 31.70mmol, 3.97mL, 3eq.)、 K_2CO_3 (4.38g, 31.70mmol, 3eq.)和KI(526mg, 3.17mmol, 0.3eq.)在MeCN(50mL)中的混合物在80°C下搅拌12小时。将混合物冷却、过滤并浓缩。残余物通过制备HPLC(柱: Agela DuraShell C18 250*70mm, 10 μm ; 流动相: A: 水(0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 20%-55%, 30min)纯化以提供2-吗啉代-2-苯基环己-1-酮

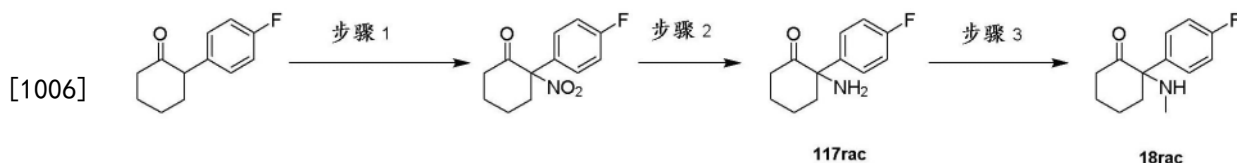
(1.1g, 4.24mmol, 产率40.14%), 其为白色固体。

[1002] 步骤2: (S)-2-吗啉代-2-苯基环己-1-酮(31S)和(R)-2-吗啉代-2-苯基环己-1-酮(31R)的制备

[1003] 通过SFC(柱:REGIS(R,R)WHELK-01(250mm*25mm, 10 μ m);流动相:A:CO₂, B:0.1% NH₃H₂O在IPA中;B%:38%, 多次注射方法, 其中注射之间间隔6min)分离外消旋物以提供作为白色固体的ENT-1 1.950min(434mg)和作为白色固体的ENT-2 2.276min(474mg)。使用以下手性分析方法确定保留时间:柱:(S,S)-WHELK-01, 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3.5 μ m;流动相:A:CO₂, B:IPA(0.05% IPAm, v/v);梯度:(时间(min)/A%/B%), (0.0/95/5, 0.5/95/5, 2.0/60/40, 3.0/60/40, 3.6/95/5, 4.0/95/5);流速:3.4mL/min;柱温:35 $^{\circ}$ C;ABPR:1800psi。

[1004] ENT-1, RT=1.950min(这里确定为S异构体, 31S);LCMS(R_T=1.425min, MS计算值:259.34, [M+H]⁺=260.1);¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ =7.41-7.36(m, 2H), 7.32(d, J=7.2Hz, 1H), 7.28-7.24(m, 2H), 3.73-3.63(m, 4H), 2.59-2.42(m, 4H), 2.41-2.31(m, 3H), 2.23(ddd, J=3.6, 10.8, 14.0Hz, 1H), 1.97-1.85(m, 2H), 1.82-1.67(m, 2H);¹³C NMR(101MHz, 氯仿-d) δ =211.12, 135.80, 128.59, 128.23, 127.66, 74.52, 67.57, 47.47, 40.84, 31.98, 28.24, 22.17; ENT-2, RT=2.276min; (这里确定为R异构体, 31R);LCMS(R_T=1.439min, MS计算值:259.34, [M+H]⁺=260.1);¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ =7.42-7.36(m, 2H), 7.34-7.29(m, 1H), 7.28-7.23(m, 2H), 3.73-3.63(m, 4H), 2.52(br s, 1H), 2.59-2.42(m, 1H), 2.40-2.30(m, 3H), 2.28-2.18(m, 1H), 1.97-1.85(m, 2H), 1.82-1.66(m, 2H);¹³C NMR(101MHz, 氯仿-d) δ =211.12, 135.77, 128.59, 128.23, 127.67, 74.54, 67.55, 47.47, 40.85, 31.98, 28.24, 22.17。

[1005] 实施例15:化合物117rac和18rac的制备



[1007] 步骤1:2-(4-氟苯基)-2-硝基环己-1-酮的制备

[1008] 将2-(4-氟苯基)环己-1-酮(5g, 26.01mmol, 1eq.)、硝酸铯铵(CAN, 28.52g, 52.02mmol, 2eq.)和Cu(OAc)₂(945mg, 5.20mmol, 0.2eq.)在DCE(50mL)中的混合物在85 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。将混合物冷却、过滤并浓缩。残余物通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1)纯化以提供2-(4-氟苯基)-2-硝基环己-1-酮(2.5g, 10.54mmol, 产率40.52%), 其为黄色油状物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ =7.47-7.29(m, 2H), 7.22-7.04(m, 2H), 3.12(ddd, J=3.6, 10.0, 14.0Hz, 1H), 2.86-2.76(m, 1H), 2.75-2.62(m, 1H), 2.61-2.47(m, 1H), 2.08-1.86(m, 3H), 1.80(dt, J=3.6, 9.2Hz, 1H)。

[1009] 步骤2:2-氨基-2-(4-氟苯基)环己-1-酮(117rac)的制备

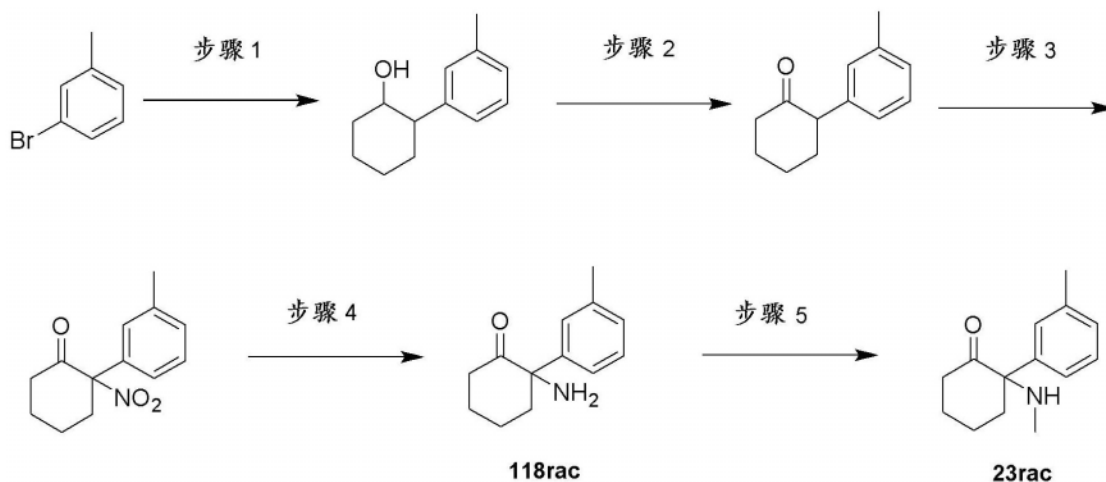
[1010] 将2-(4-氟苯基)-2-硝基环己-1-酮(3g, 12.65mmol, 1eq.)和Zn(19.85g, 303.51mmol, 24eq.)在AcOH(25mL)中的混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。将混合物冷却、过滤并浓缩。将残余物溶解在DCM中、用饱和NaHCO₃、H₂O和盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将残余物通过硅胶(PE:EA=50:1-8:1)纯化以提供2-氨基-2-(4-氟苯基)环己-1-酮(1.5g, 7.24mmol, 产率57.23%)(117rac), 其为棕色油状物。LCMS(R_T=1.336min, MS计算值:207.11, [M+H]⁺=208.1)¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ =7.26-7.19(m, 2H), 7.11-7.01(m, 2H),

2.87-2.73 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.83-1.63 (m, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ =213.28, 163.27, 160.82, 137.67, 137.63, 127.99, 127.91, 116.16, 115.95, 65.93, 39.71, 28.08, 22.61。

[1011] 步骤3: 2-(4-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮(18rac)的制备

[1012] 将2-氨基-2-(4-氟苯基)环己-1-酮(1.3g, 6.27mmol, 1eq.)和三氟甲磺酸甲酯(1.03g, 6.27mmol, 1eq.)在六氟异丙醇(HFIP, 130mL)中的混合物在0-25°C下在 N_2 气氛下搅拌12小时。将混合物过滤并浓缩。用饱和 Na_2CO_3 (20mL)将残余物调节至pH=7。水相用EA (50mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水(50mL x 2)洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并在真空中浓缩。残余物通过制备HPLC(柱: Welch Xtimate C18 250*70mm, 10 μm ; 流动相: A: 水(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$), B: ACN; B%: 18%-48%, 32min)纯化以提供2-(4-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮(590mg, 4.02mmol, 产率42.45%) (18rac), 其为白色固体。LCMS (R_t =1.415min, MS计算值: 221.12, $[\text{M}+\text{H}]^+=222.1$); ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.26-7.17 (m, 2H), 7.07 (br t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2.92-2.74 (m, 1H), 2.50-2.26 (m, 3H), 2.12-1.93 (m, 4H), 1.90-1.63 (m, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ =211.15, 163.20, 160.75, 134.68, 134.65, 128.99, 128.91, 115.79, 115.58, 69.37, 39.70, 35.85, 28.87, 27.70, 22.21。

[1013] 实施例16: 化合物118rac和23rac的制备



[1015] 步骤1: 2-(间甲苯基)环己-1-醇的制备

[1016] 将1-溴-3-甲基苯(15g, 87.70mmol, 10.64mL, 1eq.)在THF(150mL)中的混合物冷却至-70°C。然后加入n-BuLi (2.5M, 38.59mL, 1.1eq.)。将混合物在-70°C下搅拌0.5小时, 并然后加入7-氧杂双环[4.1.0]庚烷(9.47g, 96.47mmol, 9.76mL, 1.1eq.)和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (13.69g, 96.47mmol, 11.91mL, 1.1eq.)。将混合物在-70°C下搅拌1.5小时。将混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液(200mL)中并用EA(100mL x 2)萃取。有机层用盐水洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。将残余物通过硅胶(PE:EA=100:1-10:1)纯化以提供2-(间甲苯基)环己-1-醇(13g, 68.32mmol, 产率77.9%), 其为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.33-7.28 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 3H), 3.72 (dt, $J=4.0, 10.0\text{Hz}$, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.92 (br d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 1.83 (br d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 1.61-1.36 (m, 4H)。

[1017] 步骤2: 2-(间甲苯基)环己-1-酮的制备

[1018] 在0°C下, 向2-(间甲苯基)环己-1-醇(13g, 68.32mmol, 1eq.)在DCM(50mL)中的混合物中分几份加入戴斯-马丁高碘烷(43.47g, 102.48mmol, 31.73mL, 1.5eq.) (在添加期间

维持温度在0℃)。然后将混合物在20℃下搅拌12小时。过滤混合物并将滤液用饱和Na₂SO₃水溶液、饱和Na₂CO₃水溶液和盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(PE:EA=1:0-5:1)纯化以提供2-(间甲苯基)环己-1-酮(13g,粗品),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.26-7.21(m,1H),7.10-7.06(m,1H),6.98-6.93(m,2H),3.62-3.55(m,1H),2.58-2.44(m,2H),2.35(s,3H),2.31-2.23(m,1H),2.21-2.13(m,1H),2.08-1.97(m,2H),1.90-1.83(m,2H)。

[1019] 步骤3:2-(间甲苯基)-2-硝基-环己-1-酮的制备

[1020] 将2-(间甲苯基)环己-1-酮(11g,58.43mmol,1eq.)、硝酸铈铵(CAN,64.06g,116.86mmol,58.24mL,2eq.)和Cu(OAc)₂(2.12g,11.69mmol,0.2eq.)在DCE(200mL)中的混合物在85℃下搅拌12小时。将混合物冷却并过滤并用EtOAc(80mL x 4)洗涤滤饼。将滤液在真空中浓缩以得到残余物,将残余物通过硅胶色谱(SiO₂,PE/EtOAc=10/1)纯化以提供2-(间甲苯基)-2-硝基-环己-1-酮(3g,12.86mmol,产率22.01%),其为黄色油状物。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.39-7.33(m,1H),7.28(br s,1H),7.18-7.13(m,2H),3.06(ddd,J=3.2,10.7,14.3Hz,1H),2.96-2.86(m,1H),2.74-2.64(m,1H),2.62-2.52(m,1H),2.40(s,3H),1.99-1.88(m,3H),1.78(ddd,J=3.6,6.6,10.4Hz,1H)。

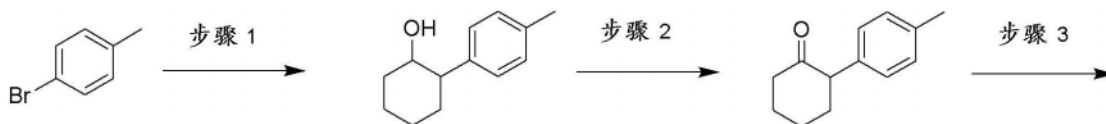
[1021] 步骤4:2-氨基-2-(间甲苯基)环己-1-酮(118rac)的制备

[1022] 在1小时内向2-(间甲苯基)-2-硝基-环己-1-酮(2.5g,10.72mmol,1eq.)在AcOH(30mL)中的混合物中加入Zn(16.82g,257.22mmol,24eq.),并然后将混合物在20℃下搅拌12小时。完成后,过滤混合物并浓缩滤液。残余物用DCM(10mL)溶解、用饱和Na₂CO₃调节至pH=8并用DCM(10mL x 2)萃取。有机相经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩以提供2-氨基-2-(间甲苯基)环己-1-酮(1.90g,9.35mmol,产率87.21%)(118rac),其为黄色油状物。LCMS(R_T=1.629min,MS计算值:203.3,[M+H]⁺=204.1);¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.30-7.27(m,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),7.09-7.05(m,2H),2.91-2.83(m,1H),2.49-2.41(m,2H),2.36(s,3H),2.07-1.94(m,1H),1.80-1.650(m,4H);¹³C NMR(101MHz,氯仿-d)δ=213.83,141.84,139.01,129.14,128.46,126.79,123.08,66.50,39.94,39.49,28.24,22.78,21.57。

[1023] 步骤5:2-(甲基氨基)-2-(间甲苯基)环己-1-酮(23rac)的制备

[1024] 在0℃下向2-氨基-2-(间甲苯基)环己-1-酮(1.34g,6.59mmol,1eq.)在六氟异丙醇(HFIP,140mL)中的混合物中加入三氟甲磺酸甲酯(1.08g,6.59mmol,721.15uL,1eq.)。然后将混合物在25℃下在N₂气氛下搅拌12小时。将混合物过滤并浓缩。残余物用Na₂CO₃水溶液(30mL)调节至pH=7。水相用EA(100mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水(100mL x 2)洗涤、用无水Na₂SO₄干燥、过滤并在真空中浓缩。残余物通过制备HPLC(柱:Agela DuraShell C18 250*70mm,10μm;流动相:A:水(0.05% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃),B:ACN;B%:29%-59%,20min)纯化以提供2-(甲基氨基)-2-(间甲苯基)环己-1-酮(742mg,3.41mmol,产率51.8%)(23rac),其为棕色油状物。LCMS(R_T=1.551min,MS计算值:217.3,[M+H]⁺=218.1);¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.28-7.19(m,1H),7.11-6.95(m,3H),2.86(td,J=2.4,5.4Hz,1H),2.43-2.30(m,2H),2.34(br s,3H),2.05(s,3H),1.97-1.87(m,1H),1.87-1.62(m,4H);¹³C NMR(101MHz,氯仿-d)δ=211.63,138.66,138.55,128.63,128.30,127.73,124.18,69.86,39.88,35.28,28.94,27.81,22.34,21.62。

[1025] 实施例17:化合物120rac和119rac的制备



[1026]



[1027] 步骤1:2-(对甲苯基)环己-1-醇的制备

[1028] 将1-溴-4-甲基苯(15g, 87.70mmol, 10.79mL, 1eq.)在THF(200mL)中的溶液冷却至-70℃。然后加入n-BuLi(2.5M, 38.59mL, 1.1eq.)。将混合物在-70℃下搅拌0.5小时,并然后加入7-氧杂双环[4.1.0]庚烷(9.47g, 96.47mmol, 9.76mL, 1.1eq.)和BF₃·Et₂O(13.69g, 96.47mmol, 11.91mL, 1.1eq.)。将混合物在-70℃下搅拌1.5小时。完成后,将反应用NH₄Cl饱和和水溶液(40mL)缓慢淬灭,并然后用EtOAc(50mL x 3)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=100/1, 5/1)纯化以提供2-(对甲苯基)环己-1-醇(13g, 68.32mmol, 产率77.9%),其为白色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ=7.18-7.13(m, 4H), 3.69-3.61(m, 1H), 2.44-2.37(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.16-2.09(m, 1H), 1.91-1.82(m, 2H), 1.80-1.73(m, 1H), 1.55-1.31(m, 4H)。

[1029] 步骤2:2-(对甲苯基)环己-1-酮的制备

[1030] 在0℃下向2-(对甲苯基)环己-1-醇(13g, 68.32mmol, 1eq.)在CH₂Cl₂(50mL)中的混合物中分几份加入戴斯-马丁高碘烷(43.47g, 102.48mmol, 31.73mL, 1.5eq.) (在添加期间维持温度在0℃)。然后将混合物在20℃下搅拌12小时。过滤混合物。滤液用饱和Na₂SO₃水溶液、饱和Na₂CO₃水溶液和盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(PE:EA=50:1-5:1)纯化以提供2-(对甲苯基)环己-1-酮(12.01g, 63.82mmol, 产率93.41%),其为白色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ=7.20-7.13(m, 2H), 7.08-7.02(m, 2H), 3.63-3.55(m, 1H), 2.58-2.42(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.32-2.23(m, 1H), 2.20-2.12(m, 1H), 2.08-1.98(m, 2H), 1.90-1.81(m, 2H)。

[1031] 步骤3:2-硝基-2-(对甲苯基)环己-1-酮的制备

[1032] 将2-(对甲苯基)环己-1-酮(11g, 58.43mmol, 1eq.)、硝酸铯铵(CAN, 64.06g, 116.86mmol, 58.24mL, 2eq.)和Cu(OAc)₂(2.12g, 11.69mmol, 0.2eq.)在DCE(150mL)中的混合物在85℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却、过滤并浓缩滤液。残余物通过柱色谱(SiO₂, PE/EA=1/0至0/1)纯化以提供2-硝基-2-(对甲苯基)环己-1-酮(5.98g, 25.64mmol, 产率43.88%),其为黄色油状物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ=7.36-7.27(m, 4H), 3.10(ddd, J=3.6, 10.9, 14.4Hz, 1H), 2.99-2.89(m, 1H), 2.76-2.65(m, 1H), 2.65-2.54(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.05-1.92(m, 3H), 1.86-1.73(m, 1H)。

[1033] 步骤4:2-氨基-2-(对甲苯基)环己-1-酮(120rac)的制备

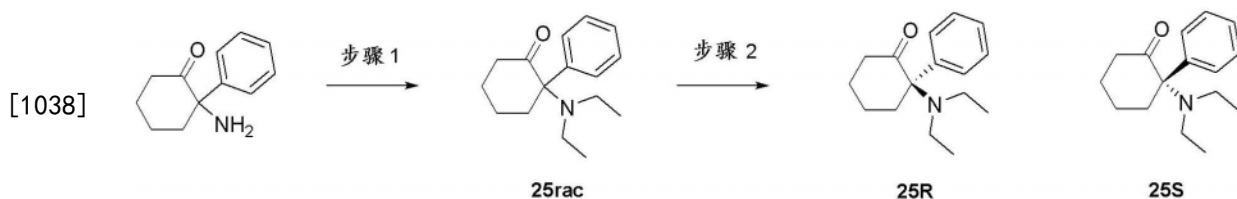
[1034] 在0℃下向2-硝基-2-(对甲苯基)环己-1-酮(4.98g, 21.35mmol, 1eq.)在AcOH

(40mL) 中的溶液中加入 Zn (33.50g, 512.38mmol, 24eq.)。将混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。完成后, 将混合物过滤并浓缩。残余物用 Na₂CO₃ 水溶液 (150mL) 调节至 pH=7。水相用 DCM (200mL x 2) 萃取并且合并的有机物经无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤并在真空中浓缩。残余物通过柱色谱 (SiO₂, PE/EA=1/0 至 0/1) 纯化以提供 2-氨基-2-(对甲苯基) 环己-1-酮 (1.3g, 6.40mmol, 产率 29.95%) (120rac), 其为黄色油状物。LCMS (R_T=1.618min, MS 计算值: 203.3, [M+H]⁺=204.1); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.14 (q, J=8.4Hz, 4H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.96 (br s, 3H), 1.83-1.52 (m, 4H); ¹³C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ=213.76, 138.92, 137.49, 129.93, 126.04, 66.28, 39.83, 39.53, 28.22, 22.76, 20.99。

[1035] 步骤5: 2-(甲基氨基)-2-(对甲苯基) 环己-1-酮 (119rac) 的制备

[1036] 在 0℃ 下向 2-氨基-2-(对甲苯基) 环己-1-酮 (583mg, 2.87mmol, 1eq.) 在六氟异丙醇 (HFIP, 60mL) 中的混合物中加入三氟甲磺酸甲酯 (470.65mg, 2.87mmol, 313.76uL, 1eq.)。然后将混合物在 25℃ 下在 N₂ 气氛下搅拌 12 小时。将混合物过滤并浓缩。残余物用饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (100mL) 调节至 pH=7。水相用 EA (100mL x 2) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL x 1) 洗涤、经无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤并在真空中浓缩。残余物通过制备 HPLC (柱: Welch Xtimate C18 250*70mm, 10μm; 流动相: A: 水 ((0.05% NH₃H₂O), B: ACN; B%: 10%-45%, 35min) 纯化以提供 2-(甲基氨基)-2-(对甲苯基) 环己-1-酮 (398.86mg, 1.84mmol, 产率 64.00%) (119rac), 其为黄色油状物。LCMS (R_T=1.574min, MS 计算值: 217.3, [M+H]⁺=218.1); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.21-7.17 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 4H); ¹³C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ=211.35, 137.45, 129.60, 127.17, 69.80, 39.76, 35.30, 28.87, 27.78, 22.31, 21.04。

[1037] 实施例18: 化合物 25R 和 25S 的制备



[1039] 步骤1: 2-(二乙基氨基)-2-苯基环己-1-酮 (25rac) 的制备

[1040] 将 2-氨基-2-苯基-环己-1-酮 (5g, 26.42mmol, 1eq.)、碘乙烷 (20.60g, 132.10mmol, 10.57mL, 5eq.) 和 K₂CO₃ (10.95g, 79.26mmol, 3eq.) 在 MeCN (50mL) 中的混合物在 100℃ 下搅拌 12 小时。将混合物过滤并浓缩。残余物通过制备 HPLC (流动相: A: 水 (10mM NH₄HCO₃), B: ACN; B%: 35%-70%, 20min) 纯化以提供 2-(二乙基氨基)-2-苯基环己烷-1-酮 (3g, 12.23mmol, 产率 46.28%) (25rac), 其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.32-7.16 (m, 5H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.47 (q, J=7.2Hz, 4H), 2.41-2.17 (m, 3H), 1.92-1.65 (m, 3H), 1.63-1.47 (m, 1H), 0.90 (t, J=7.2Hz, 6H)。

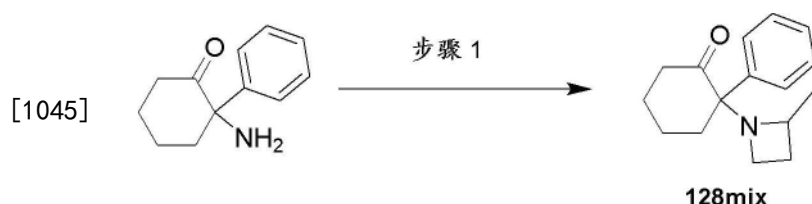
[1041] 步骤2: (R)-2-(二乙基氨基)-2-苯基环己酮 (25R) 和 (S)-2-(二乙基氨基)-2-苯基环己酮 (25S) 的制备

[1042] 通过 SFC (柱: DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm*30mm, 10μm); 流动相: A: CO₂, B: 0.1% NH₃H₂O 在 IPA 中; B%: 11%, 多次注射方法, 其中注射之间间隔 5min) 分离外消旋物以提供作为黄色油状物的 ENT-1 1.103min (343mg) 和作为黄色油状物的 ENT-2 1.300min (373mg)。使

用以下手性分析方法确定保留时间:柱:Chiralcel OJ-3, 100×4.6mm I.D., 3 μ m;流动相:A:CO₂ B:IPA(0.05% IPAm, v/v);梯度:(时间(min)/A%/B%), (0.0/95/5, 0.5/95/5, 2.0/60/40, 3.0/60/40, 3.6/95/5, 4.0/95/5);流速:3.4mL/min;柱温:35°C;ABPR:1800psi。

[1043] ENT-1, RT=1.103min(这里确定为S异构体, 25S);LCMS(R_T=1.456min, MS计算值:245.18, [M+H]⁺=246.1);¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ =7.31-7.20(m, 4H), 7.20-7.14(m, 1H), 2.58-2.48(m, 1H), 2.43(q, J=7.2Hz, 4H), 2.37-2.14(m, 3H), 1.91-1.63(m, 3H), 1.60-1.48(m, 1H), 0.93-0.79(m, 6H);¹³C NMR(101MHz, 氯仿-d) δ =212.94, 139.77, 128.71, 128.04, 127.25, 45.89, 41.27, 35.08, 27.85, 22.46, 16.85; ENT-2, RT=1.300min(这里确定为R异构体, 25R);LCMS(R_T=1.514min, MS计算值:245.18, [M+H]⁺=246.1);¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ =7.34-7.21(m, 4H), 7.20-7.14(m, 1H), 2.59-2.48(m, 1H), 2.43(q, J=7.2Hz, 4H), 2.36-2.13(m, 3H), 1.92-1.62(m, 3H), 1.60-1.48(m, 1H), 0.96-0.80(m, 6H);¹³C NMR(101MHz, 氯仿-d) δ =212.96, 139.77, 128.71, 128.04, 127.25, 45.89, 41.28, 35.09, 27.85, 22.46, 16.85。

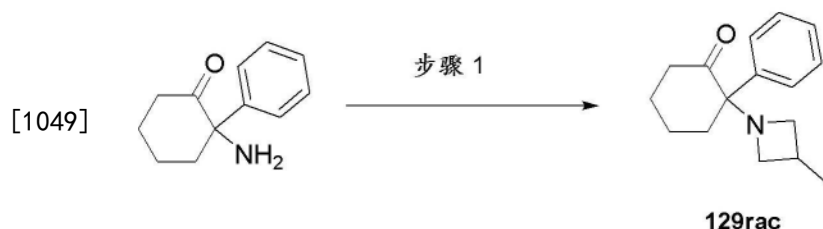
[1044] 实施例19:化合物128mix的制备



[1046] 步骤1:2-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-2-苯基环己-1-酮(128mix)的制备

[1047] 将2-氨基-2-苯基-环己-1-酮(200mg, 1.06mmol, 1eq)、1,3-二溴丁烷(296.63mg, 1.37mmol, 1.3eq.)、KI(52.63mg, 317.04 μ mol, 0.3eq.)和K₂CO₃(438.16mg, 3.17mmol, 3eq.)在MeCN(2mL)中的混合物在100°C下搅拌12小时。将混合物冷却、过滤并浓缩。残余物通过制备HPLC(流动相:A:水(0.05% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃), B:ACN; B%:25%-55%, 8min)纯化以提供2-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-2-苯基环己-1-酮(50mg, 205.47 μ mol, 产率19.44%)(128mix), 其为所有4种非对映异构体的混合物, 为黄色油状物。LCMS(R_T=1.542min, MS计算值:243.16, [M+H]⁺=244.1);¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d)(由于是异构体的混合物, 因此部分积分) δ =7.50-7.29(m, 3H), 7.25-7.15(m, 2H), 3.65(br d, J=4.8Hz, 0.5H), 3.51-3.33(m, 1H), 3.29-3.16(m, 0.5H), 3.10(br d, J=6.0Hz, 1H), 2.79-2.54(m, 1H), 2.50-2.24(m, 2H), 1.93-1.80(m, 3H), 1.76-1.44(m, 4H), 1.02-0.76(m, 3H)。

[1048] 实施例20:化合物129rac的制备



[1050] 步骤1:2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-2-苯基-环己-1-酮(129rac)的制备

[1051] 将2-氨基-2-苯基-环己-1-酮(300mg, 1.59mmol, 1eq.)、1,3-二溴-2-甲基丙烷(444.94mg, 2.06mmol, 1.3eq.)、KI(78.94mg, 475.55 μ mol, 0.3eq.)和K₂CO₃(657.24mg,

4.76mmol, 3eq.) 在MeCN (5mL) 中的混合物在100°C下搅拌12小时。将混合物冷却、过滤并浓缩。残余物通过制备HPLC (流动相:A:水 (10mM NH_4HCO_3), B:ACN;B%:30%-50%, 8min) 纯化以提供2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-2-苯基-环己-1-酮 (16mg, 65.09 μmol , 产率4.11%, 纯度99%) (129rac), 其为白色固体。LCMS ($R_t=1.602\text{min}$, MS计算值: 243.16, $[\text{M}+\text{H}]^+=244.1$); ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) $\delta=7.55-7.47$ (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.47-2.21 (m, 3H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.84-1.55 (m, 4H), 0.84 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1052] 实施例21. 人肝微粒体中的代谢稳定性

[1053] 测试了所公开的化合物在人肝微粒体 (HLM) 中的稳定性, 结果汇总在表2中。对于一些化合物, 在两种微粒体孵育条件下测试稳定性, 一种具有正常酶活性 (低活性) 以及一种具有更高的酶负荷、更长的孵育时间和更低的化合物浓度 (高活性) (旨在增加代谢不稳定性)。在两种条件下, 所公开的化合物在该模型中都表现出比氯胺酮更高的代谢稳定性。

[1054] 药物. 化合物作为外消旋物 (用命名“rac”指示) 或纯对映异构体 (用命名“R”或“S”指示) 进行测试。

[1055] HLM稳定性 (低活性). 使用来自成年男性和女性供体的混合HLM (XenoTech H0630)。分5等份每份40 μL (每个时间点一份) 在96孔板中进行微粒体孵育。肝微粒体孵育介质由PBS (100mM, pH 7.4)、 MgCl_2 (3.3mM)、NADPH (3mM)、6-磷酸葡萄糖 (5.3mM) 和6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (0.67单位/mL) 组成, 其中每mL 0.42mg肝微粒体蛋白。通过用PBS替换NADPH-辅助因子系统来进行对照孵育。在37°C、100rpm摇动下将测试化合物 (2 μM , 最终溶剂浓度1.6%) 与微粒体一起孵育。一式两份进行孵育。对40分钟内的五个时间点进行了分析。通过将12体积的90%乙腈-水加入到孵育等份中来使反应停止, 接着通过在5500rpm下离心3分钟来使蛋白沉降。使用符合目的的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法来分析上清液中剩余的母体化合物, 其中每种分析物的真实样品用于进行身份确认。

[1056] HLM稳定性 (低活性, 备选方法). 使用来自成年男性和女性供体的混合HLM (Corning 452117)。在多孔板中进行微粒体孵育。肝微粒体孵育介质由PBS (100mM, pH 7.4)、 MgCl_2 (1mM) 和NADPH (1mM) 组成, 其中每mL 0.50mg肝微粒体蛋白。通过用PBS替换NADPH-辅助因子系统来进行对照孵育。在37°C、持续摇动下将测试化合物 (1 μM , 最终溶剂浓度1.0%) 与微粒体一起孵育。对60分钟内的六个时间点进行了分析, 其中在每个时间点抽取60 μL 等份的反应混合物。通过加入180 μL 含有200ng/mL甲苯磺丁脲和200ng/mL柳胺苄心定作为内标物 (IS) 的冷 (4°C) 乙腈来使反应等份停止, 接着摇动10分钟, 并然后通过4°C、4000rpm下离心20分钟来使蛋白沉降。用水 (240 μL) 稀释上清液样品 (80 μL) 并使用符合目的的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法来分析剩余的母体化合物。

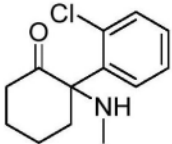
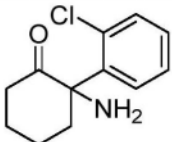
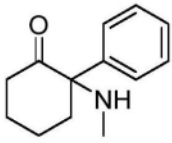
[1057] HLM稳定性 (高活性). 使用来自成年男性和女性供体的混合HLM (XenoTech H0630)。分5等份每份40 μL (每个时间点一份) 在96孔板中进行微粒体孵育。肝微粒体孵育介质由PBS (100mM, pH 7.4)、 MgCl_2 (3.3mM)、NADPH (3mM)、6-磷酸葡萄糖 (5.3mM) 和6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (0.67单位/mL) 组成, 其中每mL 1.0mg肝微粒体蛋白。通过用PBS替换NADPH-辅助因子系统进行对照孵育。在37°C、100rpm摇动下将测试化合物 (1 μM , 最终溶剂浓度1.6%) 与微粒体一起孵育。一式两份进行孵育。对60分钟内的五个时间点进行了分析。通过将12体积的90%乙腈-水加入到孵育等份中来使反应停止, 接着通过在5500rpm下离心3分钟来使

蛋白沉降。使用符合目的的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法来分析上清液中剩余的母体化合物,其中每种分析物的真实样品用于进行身份确认。

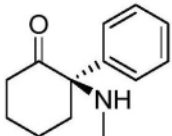
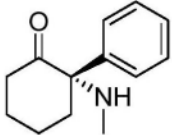
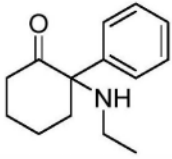
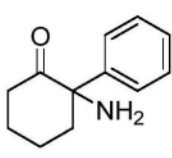
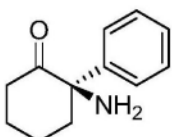
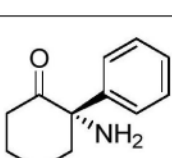
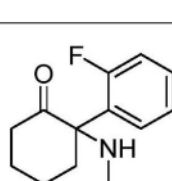
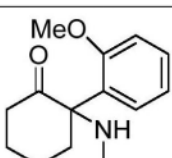
[1058] 数据分析.使用线性回归分析在 $\ln(\text{AUC})$ 对时间的曲线中确定消除常数(k_{el})、半衰期($t_{1/2}$)和内在清除率(Cl_{int})。

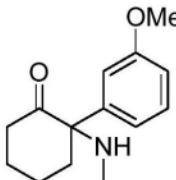
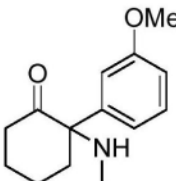
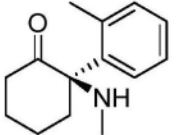
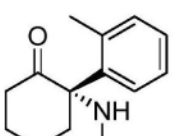
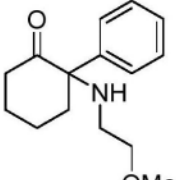
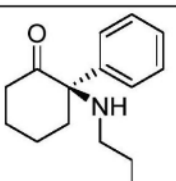
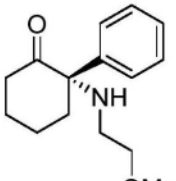
[1059] 表2.在2种孵育条件下在HLM的存在下氯胺酮及类似物的内在清除率(Cl_{int})和半衰期($t_{1/2}$)。NT=未测试。

[1060]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}$ (min)	Cl_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}$ (min)
rac-氯胺酮		21	78.6	19	36.8
78rac		7	257	4	182
14rac		5	328	2	367

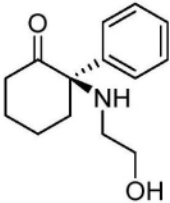
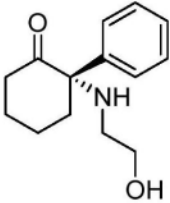
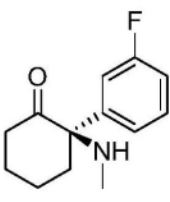
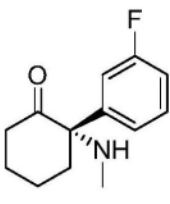
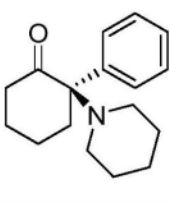
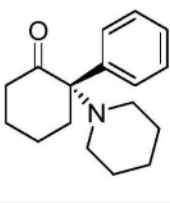
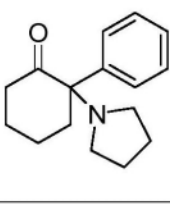
[1061]

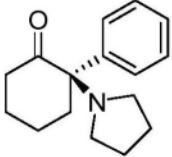
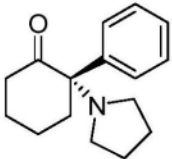
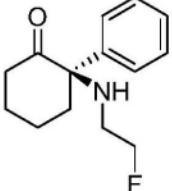
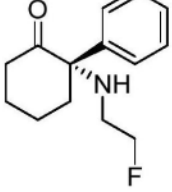
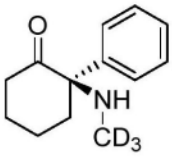
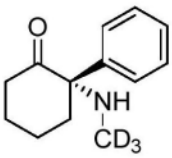
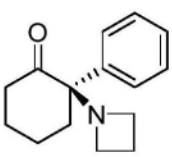
化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
14R		NT	NT	1	586
14S		NT	NT	2	371
1rac		13	133	2	299
11rac		2	803	1	534
11R		NT	NT	3	198.7
11S		NT	NT	4	194.8
35rac		10	171	5	148
4rac		1	2590	1	819

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
3rac		19	87.5	5	150
2rac		6	291	3	199
38R		NT	NT	6	111
38S		NT	NT	6	109.5
29rac		NT	NT	5	140.0
29R		<9.6*	>145*	NT	NT
29S		<9.6*	>145*	NT	NT

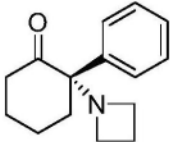
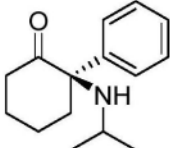
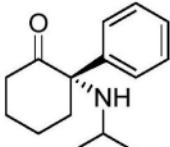
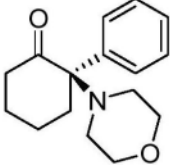
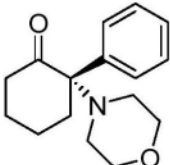
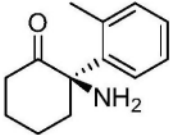
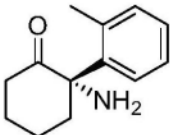
[1062]

[1063]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
30R		NT	NT	30	23.0
30S		NT	NT	61	11.4
19R		NT	NT	5	136.1
19S		NT	NT	7	95.7
26R		NT	NT	11	63.2
26S		NT	NT	7	101.0
27rac		NT	NT	3	232.0

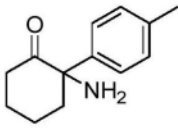
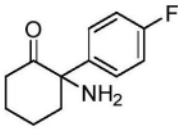
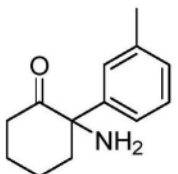
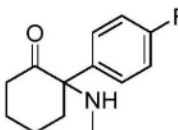
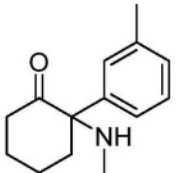
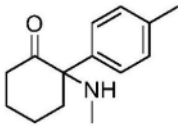
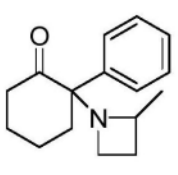
化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
27R		<9.6*	>145*	NT	NT
27S		<9.6*	>145*	NT	NT
86R		NT	NT	12	55.8
86S		NT	NT	11	61.9
88R		NT	NT	4	175.0
88S		NT	NT	4	166.9
84R		NT	NT	4	165.0

[1064]

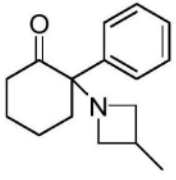
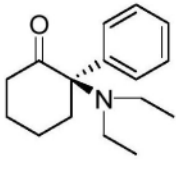
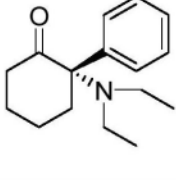
化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
84S		NT	NT	4	165.4
28R		20*	69.4*	NT	NT
28S		18.1*	76.6*	NT	NT
31R		30.3*	45.7*	NT	NT
31S		22.7*	61*	NT	NT
114R		<9.6*	>145*	NT	NT
114S		<9.6*	>145*	NT	NT

[1065]

[1066]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
120rac		<9.6*	>145*	NT	NT
117rac		<9.6*	>145*	NT	NT
118rac		<9.6*	>145*	NT	NT
18rac		<9.6*	>145*	NT	NT
23rac		10.4*	133.4*	NT	NT
119rac		<9.6*	>145*	NT	NT
128mix		15.9*	87*	NT	NT

[1067]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
129rac		10.4*	133.9*	NT	NT
25R		28.3*	49.0*	NT	NT
25S		33.0*	42.0*	NT	NT

[1068] *使用“低活性,备选方法”收集的数据。

[1069] 实施例22. 小鼠肝微粒体中的代谢稳定性

[1070] 测试了所公开的化合物在小鼠肝微粒体 (MLM) 中的稳定性, 结果汇总在表3中。不同地使用了两种微粒体孵育条件, 一种具有正常酶活性 (低活性) 以及一种具有更高的酶负载 (高活性) (旨在增加代谢不稳定性)。在两种条件下, 所公开的化合物在该模型中都表现出比氯胺酮更高的代谢稳定性。

[1071] 药物. 化合物作为外消旋物 (用命名“rac”指示) 或纯对映异构体 (用命名“R”或“S”指示) 进行测试。

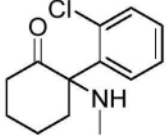
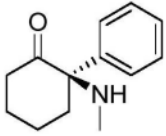
[1072] MLM稳定性 (低活性). 使用来自雄性CD-1小鼠的混合MLM (XenoTech M1000)。在多孔板中进行微粒体孵育。肝微粒体孵育介质由PBS (100mM, pH 7.4)、MgCl₂ (1mM) 和NADPH (1mM) 组成, 其中每mL 0.50mg肝微粒体蛋白。通过用PBS替换NADPH-辅助因子系统来进行对照孵育。在37°C、持续摇动下将测试化合物 (1μM, 最终溶剂浓度1.0%) 与微粒体一起孵育。对60分钟内的六个时间点进行了分析, 其中在每个时间点抽取60μL等份的反应混合物。通过加入180μL含有200ng/mL甲苯磺丁脲和200ng/mL柳胺苄心定作为内标物 (IS) 的冷 (4°C) 乙腈来使反应等份停止, 接着摇动10分钟, 并然后通过4°C、4000rpm下离心20分钟来使蛋白沉降。用水 (240μL) 稀释上清液样品 (80μL) 并使用符合目的的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法来分析剩余的母体化合物。

[1073] MLM稳定性 (高活性). 使用来自雄性BALB/c小鼠的混合MLM (XenoTech M3000)。分5等份每份40μL (每个时间点一份) 在96孔板中进行微粒体孵育。肝微粒体孵育介质由PBS (100mM, pH7.4)、MgCl₂ (3.3mM)、NADPH (3mM)、6-磷酸葡萄糖 (5.3mM) 和6-磷酸葡萄糖脱氢

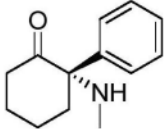
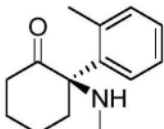
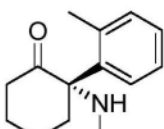
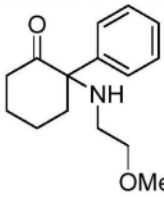
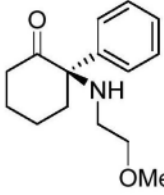
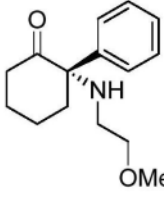
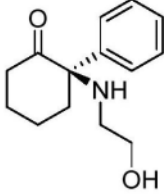
酶 (0.67单位/mL) 组成, 其中每mL 1.0mg肝微粒体蛋白。通过用PBS替换NADPH-辅助因子系统进行对照孵育。在37°C、100rpm摇动下将测试化合物 (1 μ M, 最终溶剂浓度1.6%) 与微粒体一起孵育。一式两份进行孵育。对60分钟内的五个时间点进行了分析。通过将9体积的90%乙腈-水加入到孵育等份中来使反应停止, 接着通过在5500rpm下离心3分钟来使蛋白沉降。使用符合目的的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法来分析上清液中剩余的母体化合物, 其中每种分析物的真实样品用于进行身份确认。

[1074] 数据分析. 使用线性回归分析在 $\ln(\text{AUC})$ 对时间的曲线中确定消除常数 (k_{el})、半衰期 ($t_{1/2}$) 和内在清除率 (Cl_{int})。

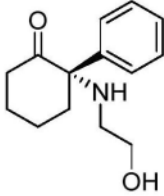
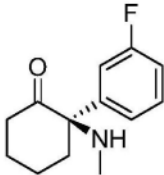
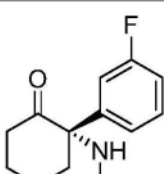
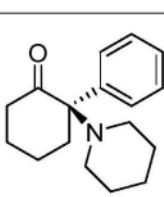
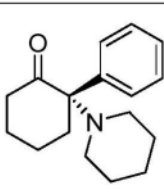
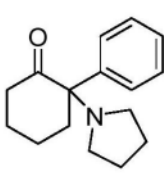
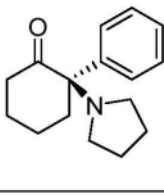
[1075] 表3. 在2种孵育条件下在MLM的存在下氯胺酮及类似物的内在清除率 (Cl_{int}) 和半衰期 ($t_{1/2}$)。NT=未测试。

		条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	Cl_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}$ (min)	Cl_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}$ (min)
[1076] rac-氯胺酮		NT	NT	75	9.3
14R		NT	NT	4	196.8

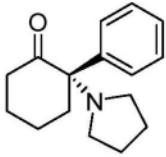
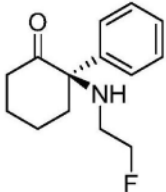
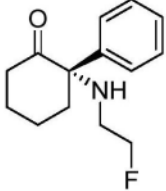
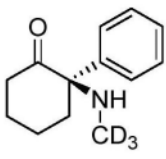
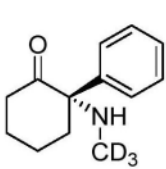
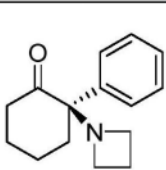
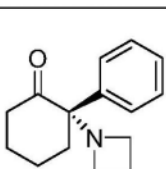
[1077]

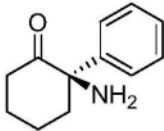
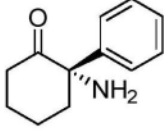
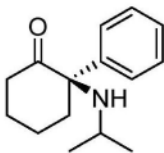
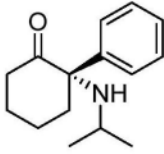
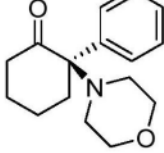
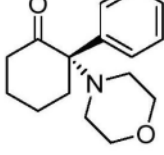
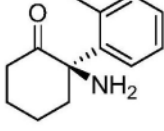
化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
14S		NT	NT	3	262.9
38R		NT	NT	23	30
38S		NT	NT	31	22.4
29rac		NT	NT	41	17.0
29R		46.1	30.1	NT	NT
29S		35.8	35.7	NT	NT
30R		NT	NT	106	6.5

[1078]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
30S		NT	NT	162	4.3
19R		NT	NT	12	59.9
19S		NT	NT	11	60.5
26R		NT	NT	65	10.6
26S		NT	NT	56	12.3
27rac		NT	NT	20	35.0
27R		34.3	40.4	NT	NT

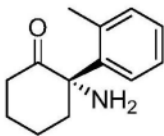
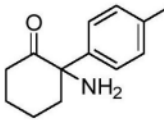
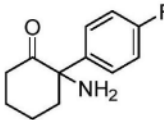
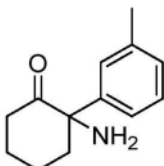
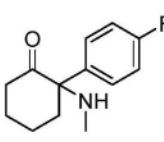
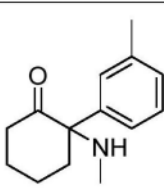
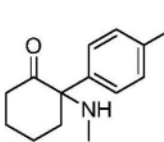
[1079]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
27S		33.8	41.0	NT	NT
86R		NT	NT	113	6.2
86S		NT	NT	82	8.5
88R		NT	NT	7	105.7
88S		NT	NT	6	111.4
84R		NT	NT	30	22.7
84S		NT	NT	36	19.3

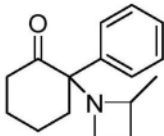
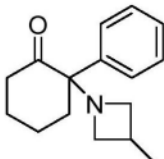
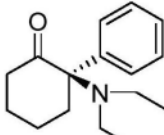
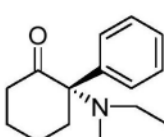
化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
11R		<9.6	>145	4	169.1
11S		<9.6	>145	3	217.2
28R		122.7	11.3	NT	NT
28S		94	14.8	NT	NT
31R		123.9	11.2	NT	NT
31S		128	10.8	NT	NT
114R		31.7	43.7	NT	NT

[1080]

[1081]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
114S		17.1	80.9	NT	NT
120rac		12.4	112.1	NT	NT
117rac		<9.6	>145	NT	NT
118rac		16.4	84.4	NT	NT
18rac		13.7	100.9	NT	NT
23rac		26.3	52.7	NT	NT
119rac		18.4	75.5	NT	NT

[1082]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
128mix		68.3	20.3	NT	NT
129rac		149.4	9.3	NT	NT
25R		162.6	8.5	NT	NT
25S		161.2	8.6	NT	NT

[1083] 实施例23.大鼠肝微粒体中的代谢稳定性

[1084] 测试了所公开的化合物在大鼠肝微粒体 (RLM) 中的稳定性, 结果汇总在表4中。不同地使用两种微粒体孵育条件, 一种具有正常酶活性 (低活性) 以及一种具有更高的酶负荷 (高活性) (旨在增加代谢不稳定性)。在两种条件下, 所公开的化合物在该模型中都表现出比氯胺酮更高的代谢稳定性。此外, 与其非氘代对应物14R和14S相比, 氘代化合物88R和88S表现出增加的代谢稳定性和降低的其各自代谢物11R和11S的形成 (表4和图2)。对于R异构体, 对代谢的这些影响更为明显。

[1085] 药物. 化合物作为外消旋物 (用命名“rac”指示) 或纯对映异构体 (用命名“R”或“S”指示) 进行测试。

[1086] RLM稳定性 (低活性). 使用来自雄性Sprague Dawley大鼠的混合RLM (XenoTech R1000)。在多孔板中进行微粒体孵育。肝微粒体孵育介质由PBS (100mM, pH 7.4)、MgCl₂ (1mM) 和NADPH (1mM) 组成, 其中每mL 0.50mg肝微粒体蛋白。通过用PBS替换NADPH-辅助因子系统来进行对照孵育。在37°C、持续摇动下将测试化合物 (1μM, 最终溶剂浓度1.0%) 与微粒体一起孵育。对60分钟内的六个时间点进行了分析, 其中在每个时间点抽取60μL等份的反应混合物。通过加入180μL含有200ng/mL甲苯磺丁脲和200ng/mL柳胺苄心定作为内标物 (IS) 的冷 (4°C) 乙腈来使反应等份停止, 接着摇动10分钟, 并然后通过4°C、4000rpm下离

心20分钟来使蛋白沉降。用水(240 μ L)稀释上清液样品(80 μ L)并使用符合目的的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法来分析剩余的母体化合物。

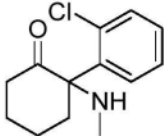
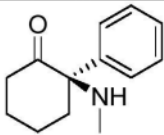
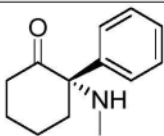
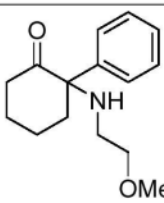
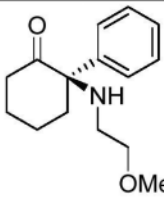
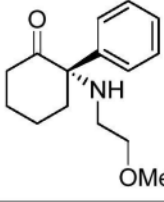
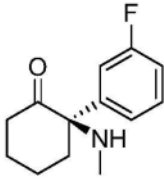
[1087] RLM稳定性(高活性).使用来自雄性Sprague Dawley大鼠的混合RLM(XenoTech R1000,lot#1910100)。分5等份每份40 μ L(每个时间点一份)在96孔板中进行微粒体孵育。肝微粒体孵育介质由PBS(100mM,pH 7.4)、MgCl₂(3.3mM)、NADPH(3mM)、6-磷酸葡萄糖(5.3mM)和6-磷酸葡萄糖脱氢酶(0.67单位/mL)组成,其中每mL 1.0mg肝微粒体蛋白。通过用PBS替换NADPH-辅助因子系统进行对照孵育。在37°C、100rpm摇动下将测试化合物(1 μ M,最终溶剂浓度1.6%)与微粒体一起孵育。一式两份进行孵育。对60分钟内的五个时间点进行了分析。通过将9体积的90%乙腈-水加入到孵育等份中来使反应停止,接着通过在5500rpm下离心3分钟来使蛋白沉降。使用符合目的的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法来分析上清液中剩余的母体化合物,其中每种分析物的真实样品用于进行身份确认。

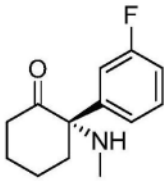
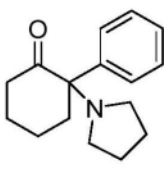
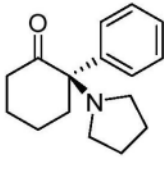
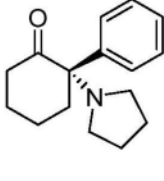
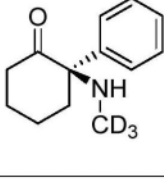
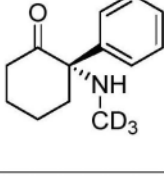
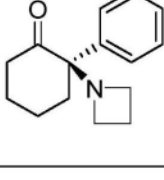
[1088] 该条件也用于测量来自化合物14R和88R的代谢物11R的形成和来自化合物14S和88S的代谢物11S的形成的实验。使用符合目的的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法对孵育期间形成的11R和11S的浓度进行定量,其中每种分析物的真实样品用于进行校准和身份确认。

[1089] 数据分析.使用线性回归分析在ln(AUC)对时间的曲线中确定消除常数(k_{el})、半衰期($t_{1/2}$)和内在清除率(Cl_{int})。

[1090] 表4.在2种孵育条件下在RLM存在下氯胺酮及类似物的内在清除率(Cl_{int})和半衰期($t_{1/2}$)。NT=未测试。

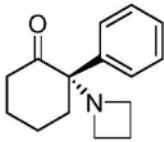
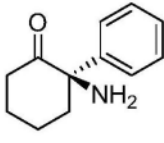
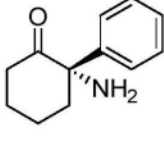
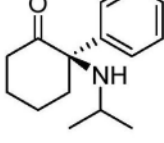
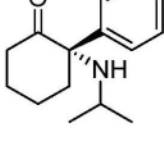
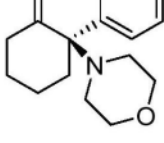
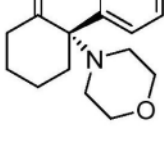
[1091]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
rac-氯胺酮		NT	NT	151	4.6
14R		NT	NT	38	18.2
14S		NT	NT	22	31.6
29rac		NT	NT	39	17.6
29R		43.0	32.2	NT	NT
29S		43.6	31.8	NT	NT
19R		NT	NT	59	11.7

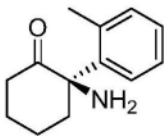
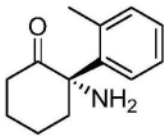
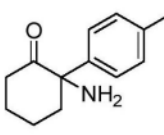
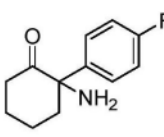
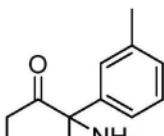
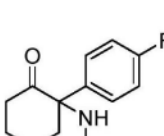
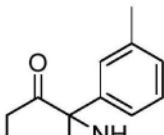
化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
19S		NT	NT	37	18.8
27rac		39.1	35.4	NT	NT
27R		24.8	55.9	NT	NT
27S		25.8	53.7	NT	NT
88R		NT	NT	18	39.6
88S		NT	NT	13	52.8
84R		NT	NT	32	21.8

[1092]

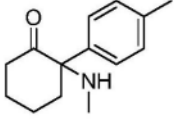
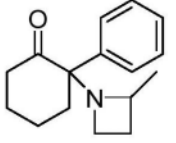
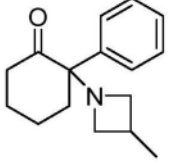
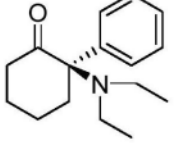
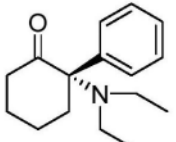
[1093]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
84S		NT	NT	23	30.3
11R		NT	NT	7	103.4
11S		NT	NT	6	108.9
28R		52.6	26.3	NT	NT
28S		73.4	18.9	NT	NT
31R		203.7	6.8	NT	NT
31S		143.8	9.6	NT	NT

[1094]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
114R		50.3	27.6	NT	NT
114S		54.5	25.4	NT	NT
120rac		379.8	3.6	NT	NT
117rac		<9.6	>145	NT	NT
118rac		191.7	7.2	NT	NT
18rac		19.6	70.6	NT	NT
23rac		389.5	3.6	NT	NT

[1095]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (μL/min/mg)	t _{1/2} (min)
119rac		416.7	3.3	NT	NT
128mix		50.6	27.4	NT	NT
129rac		57.5	24.1	NT	NT
25R		90.3	15.3	NT	NT
25S		95.4	14.5	NT	NT

[1096] 实施例24.小鼠中的口服生物利用度

[1097] 在小鼠中,如通过曲线下面积(AUC)定量的,与氯胺酮相比,所公开的化合物在血浆(表5)和脑(表6)二者中显示出改善的绝对口服生物利用度(F)、更长的半衰期($t_{1/2}$)、更高的最大浓度(C_{max})和更高的绝对暴露(absolute exposure)。

[1098] 方法A:

[1099] 动物.在这些研究中使用雄性CD-1小鼠。将动物随机分配到治疗组并在给药前禁食4h。

[1100] 药物.将测试化合物溶解在生理盐水(氯胺酮)或去离子水(其他化合物)中并以10mg/kg的剂量(基于游离碱计算)和5mL/kg体重的体积静脉内(iv)或口服(po)施用。化合物作为外消旋物(用命名“rac”指示)或纯对映异构体(用命名“R”或“S”指示)进行测试。

[1101] 样品收集和生物分析.在0.083、0.25、0.5、1、2、4、8和24h时(每个时间点4只动物),在2,2,2-三溴乙醇麻醉(150mg/kg, ip)下将血液样品从眶窦收集到含有K₂EDTA的微容

器中。收集血液后立即通过颈椎脱臼使小鼠安乐死并在相同时间点收集脑样品。立即对所有样品进行处理、快速冷冻并储存在 -70°C 直至后续分析。通过离心全血来分离血浆样品,并将等份($50\mu\text{L}$)与 $200\mu\text{L}$ 内标溶液(400ng/mL ,在 $1:1\text{v/v}$ $\text{CH}_3\text{CN}:\text{MeOH}$ 中)混合。通过吹吸混合并在 6000rpm 下离心 4min 后,使用符合目的的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法分析 $0.5\mu\text{L}$ 每种上清液中的药物,其中每种分析物的真实样品用于进行校准和鉴定。使用氧化锆珠($115\text{mg}\pm 5\text{mg}$) 在Bullet Blender®均质器中以速度8将脑样品(重量 $100\text{mg}\pm 1\text{mg}$)分散在 $500\mu\text{L}$ 内标溶液(400ng/mL ,在 $4:1\text{v/v}$ $\text{MeOH}:\text{水}$)中历时 30s 。均质化后,将样品在 $14,000\text{rpm}$ 下离心 4min 并使用符合目的的LC-MS/MS方法分析 $0.5\mu\text{L}$ 每种上清液中的药物,其中每种分析物的真实样品用于进行校准和鉴定。

[1102] 数据分析. 低于定量下限(LL0Q)的样品药物浓度被指定为零。使用WinNonlin 5.2 (PharSight)中的非房室、推注或血管外输入分析模型进行药代动力学数据分析。低于LL0Q的数据点呈现为缺失以改善 $t_{1/2}$ 计算的有效性。

[1103] 方法B:

[1104] 动物. 在这些研究中使用雄性CD-1小鼠。将动物随机分配到治疗组并在口服给药前禁食 4h 。

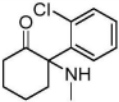
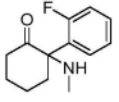
[1105] 药物. 将测试化合物溶解在由生理盐水(化合物19S和88R)或 $5\%\text{v/v}$ N-甲基-2-吡咯烷酮、 $5\%\text{v/v}$ Solutol HS-15和 $90\%\text{v/v}$ 生理盐水的混合物(化合物11S、11R、114S和114R)组成的溶媒中。然后以 10mg/kg 的剂量(基于游离碱计算)和 5mL/kg 体重的体积静脉内(iv)或口服(po)施用它们。化合物作为外消旋物(用命名“rac”指示)或纯对映异构体(用命名“R”或“S”指示)进行测试。

[1106] 样品收集和生物分析. 在 0.08 、 0.25 、 0.5 、 1 、 2 、 4 、 8 和 24h 时(每个时间点4只动物),在轻度异氟烷麻醉(Surgivet®)下从眶后丛收集血液样品(大约 $60\mu\text{L}$)。收集血液后立即通过在 4°C 、 4000rpm 下离心 10min 收获血浆并将样品储存在 $-70\pm 10^{\circ}\text{C}$ 直至生物分析。收集血液后,立即处死动物,切开腹部腔静脉,并使用 10mL 生理盐水从心脏灌注全身,并从所有动物中收集脑样品。在分离后,将脑样品在冰冷的生理盐水中冲洗三次(5 - 10秒 /冲洗,每次冲洗使用一次性培养皿中的 ~ 5 - 10mL 生理盐水)并在吸水纸上弄干。使用冰冷的磷酸盐缓冲盐水($\text{pH } 7.4$)将脑样品均质化。总匀浆物体积为组织重量的三倍。所有匀浆物均储存在 $-70\pm 10^{\circ}\text{C}$ 直至生物分析。对于生物分析,将 $25\mu\text{L}$ 等份的血浆/脑研究样品或加标血浆/脑校准标准物加入到单独的预标记的微量离心管中,接着加入 $100\mu\text{L}$ 内标溶液(格列吡嗪, 500ng/mL 在乙腈中),空白除外,空白中加入 $100\mu\text{L}$ 乙腈。将样品涡旋 5分钟 并然后在 4°C 、 4000rpm 下离心 10分钟 。离心后,将 $100\mu\text{L}$ 每种澄清上清液转移到 96孔板 中并用符合目的的LC-MS/MS方法进行分析,其中每种分析物的真实样品用于进行校准和鉴定。

[1107] 数据分析. 使用Phoenix®WinNonlin软件(8.0版)的非房室分析工具估算药代动力学参数。

[1108] 表5. CD-1小鼠的血浆中氯胺酮及类似物的选定药代动力学参数。

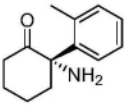
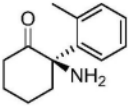
[1109]

化合物 编号 (rac = 外消 旋)	结构	方法	C _{max} (po) (ng/mL)	AUC _{0-inf} (iv) (ng*min/mL)*	AUC _{0-inf} (po) (ng*min/mL)*	t _{1/2} (iv) (min)	t _{1/2} (po) (min)	F (%)
rac- 氯 胺酮		A	253	38,000	5,810	8.46	11.5	15
35rac		A	618	77,900	21,800	15.1	19.7	28

[1110]

化合物 编号 (rac = 外消 旋)	结构	方法	C _{max} (po) (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng*min/mL)* (iv)	AUC _{0-inf} (ng*min/mL)* (po)	t _{1/2} (iv) (min)	t _{1/2} (po) (min)	F (%)
14rac		A	930	116,000	55,200	33.7	42.3	48
14R		A	1700	211,000	84,400	70.5	55.3	40
14S		A	951	131,000	59,600	142	176	45.5
4rac		A	958	99,200	51,000	20.6	42.6	51
2rac		A	135	65,900	3,770	17.9	14.0	6
19S		B	442	67,686	40,257	114	137	59
88R		B	621	91,793	43,052	34.2	82.8	47
11S		B	2128	205,480	251,829	63.6	-	123
11R		B	1430	334,448	252,830	66.6	144.6	76

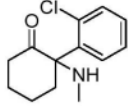
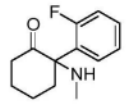
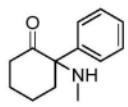
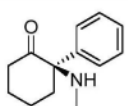
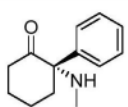
[1111]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	方法	C _{max} (po) (ng/mL)	AUC _{0-inf} (iv) (ng*min/mL)*	AUC _{0-inf} (po) (ng*min/mL)*	t _{1/2} (iv) (min)	t _{1/2} (po) (min)	F (%)
114S		B	746	45,430	88,327	80.4	79.2	194
114R		B	319	19,529	25,793	45.0	76.8	132

[1112] *对于由方法B确定的参数, AUC值表示AUC_{0-last}并且计算的F基于这些值而不是基于AUC_{0-inf}。

[1113] 表6. CD-1小鼠的脑中氯胺酮及类似物的选定药代动力学参数。

[1114]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	方法	C _{max} (po) (ng/g)	AUC _{0-inf} (iv) (ng*min/g)*	AUC _{0-inf} (po) (ng*min/g)*	t _{1/2} (iv) (min)	t _{1/2} (po) (min)	F (%)**
rac-氯胺酮		A	521	97,000	6,030	8.66	12.2	6.2
35rac		A	1,840	186,000	34,200	16.1	19.1	18
14rac		A	3,150	457,000	192,000	28.1	39.4	42
14R		A	3640	548,000	192,000	716	44.1	35
14S		A	3480	507,000	166,000	127	104	33

[1115]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	方法	C _{max} (po) (ng/g)	AUC _{0-inf} (iv) (ng*min/g)*	AUC _{0-inf} (po) (ng*min/g)*	t _{1/2} (iv) (min)	t _{1/2} (po) (min)	F (%)**
4rac		A	1,900	292,000	135,000	19.9	45.9	46
2rac		A	420	279,000	11,800	16.1	16.6	4
19S		B	436	171,028	23,552	116	141	14
88R		B	3095	334,518	143,445	36.0	79.8	43
11S		B	2187	434,023	292,247	42.0	-	67
11R		B	1474	621,341	220,091	70.2	114	35
114S		B	825	244,634	86,338	-	-	35
114R		B	683	155,752	38,185	19.2	67.2	25

[1116] *对于由方法B确定的参数,AUC值表示AUC_{0-last}并且计算的F基于这些值而不是基于AUC_{0-inf}。

[1117] **基于脑暴露计算。

[1118] 实施例25.小鼠中腹膜内给药后的暴露

[1119] 在小鼠中,如通过曲线下面积(AUC)定量的,以3.16mg/kg腹膜内(ip)施用化合物14R和14S在血浆(表7)和脑(表8)二者中产生的最大浓度值(C_{max})和绝对暴露与由氯胺酮在以10mg/kg的更高剂量后所达到的那些相当或更高。因此,当按剂量当量衡量时,ip给药后14R和14S的暴露远高于氯胺酮。此外,在相同剂量后,14R的暴露(AUC)大致为14S的暴露的2倍,这提示R异构体的代谢稳定性更高。

[1120] 动物.在这些研究中使用雄性CD-1小鼠。将动物随机分配到治疗组并在给药前禁

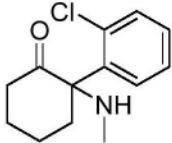
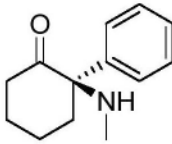
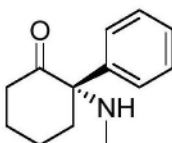
食4小时。

[1121] 药物. 将测试化合物 (HCl盐) 溶解在去离子水中并以指示的剂量 (基于游离碱计算) 和5mL/kg体重的体积腹膜内 (ip) 施用。如所指示的, 化合物作为外消旋物 (用命名“rac”指示) 或纯对映异构体 (用命名“R”或“S”指示) 进行测试。

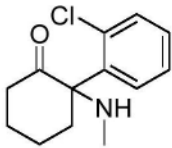
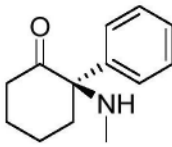
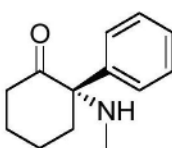
[1122] 药代动力学. 在0.083、0.25、0.5、1和2h时 (氯胺酮, 每个时间点4只动物) 或0.083、0.25、0.5、1、2、4和8h时 (14R和14S, 每个时间点4只动物), 在2,2,2-三溴乙醇麻醉 (150mg/kg, ip) 下将血液样品从眶窦收集到含有K₂EDTA的微容器中。收集血液后立即通过颈椎脱臼使小鼠安乐死并在相同时间点收集脑样品。立即对所有样品进行处理、快速冷冻并储存在-70°C直至后续分析。通过离心全血来分离血浆样品, 并将等份 (50μL) 与200μL内标溶液 (400ng/mL, 在1:1v/v CH₃CN:MeOH中) 混合。通过吹吸混合并在6000rpm下离心4min后, 使用符合目的的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法分析0.5μL每种上清液中的药物, 其中每种分析物的真实样品用于进行校准和鉴定。使用氧化锆珠 (115mg ± 5mg) 在Bullet Blender® 均质器中以速度8将脑样品 (重量200mg ± 1mg) 分散在800μL内标溶液 (400ng/mL, 在4:1v/v MeOH:水中) 中历时30s。均质化后, 将样品在14,000rpm下离心4min并使用符合目的的LC-MS/MS方法分析0.5μL每种上清液中的药物, 其中每种分析物的真实样品用于进行校准和鉴定。

[1123] 数据分析. 低于定量下限 (LLOQ) 的样品药物浓度被指定为零。使用WinNonlin 5.2 (PharSight) 中的非房室、推注或血管外输入分析模型进行药代动力学数据分析。低于LLOQ的数据点呈现为缺失以改善t_{1/2}计算的有效性。

[1124] 表7. ip给药后CD-1小鼠的血浆中氯胺酮及类似物的选定药代动力学参数。

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	剂量, ip (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng*min/mL)
rac-氯胺酮		10	822	22,900
[1125] 14R		3.16	1,010	42,200
14S		3.16	875	23,100

[1126] 表8. ip给药后CD-1小鼠的脑中氯胺酮及类似物的选定药代动力学参数。

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	剂量, ip (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng*min/mL)
rac-氯胺酮		10	2,250	43,500
[1127] 14R		3.16	3,320	152,000
14S		3.16	3,370	73,000

[1128] 实施例26. 大鼠中的口服生物利用度

[1129] 在大鼠中, 如通过曲线下面积 (AUC) 定量的, 与氯胺酮相比, 本文公开的化合物在血浆中显示出改善的绝对口服生物利用度 (F)、更长的半衰期 ($t_{1/2}$)、更高的最大浓度 (C_{max}) 和更高的绝对暴露 (表9)。这些研究还显示, 与其非氙代对应物14R相比, N-甲基基团的氙化 (如在化合物88R中的) 增加了该化合物的口服生物利用度。在口服给药后与来自非氙代化合物14R的代谢物11R的形成相比, 来自88R的相同代谢物的形成也减少了 (表10)。

[1130] 方法A:

[1131] 动物. 在这些研究中使用雄性Sprague Dawley大鼠。将动物随机分配到治疗组并在口服给药前禁食过夜。

[1132] 药物. 将测试化合物溶解在生理盐水中并以10mg/kg的剂量 (基于游离碱计算) 和5mL/kg体重的体积静脉内 (iv) 或口服 (po) 施用。该化合物作为外消旋物 (用命名“rac”指示) 进行测试。

[1133] 样品收集和生物分析. 在给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、8和24h时 (总共8个时间点/大鼠, 每个给药路径4只大鼠), 通过颈外静脉 (经由插管) 收集血液样品。在每个时间点, 取出~0.2mL血液并将其转移到含有4μL200mM K₂EDTA溶液作为抗凝剂的预先标记的0.5mL微量离心管中, 并通过颠倒该管温和地混合以促进抗凝剂与血液的混合。将血液样品保持在冰上直至离心。将收集的血液样品在4°C、4000rpm下离心10min。在离心后血浆样品被分离、转移到预先标记的管中并储存在-70°C直至生物分析。对于生物分析, 将50μL等份的血浆研究样品或校准标准物加入到预先标记的eppendorf管中并加入10μL内标溶液 (双氯芬酸, 5μg/mL, 在50:50v/v甲醇:水中)。样品用500μL沉淀溶液 (0.1%v/v甲酸在乙腈中) 淬灭并涡旋。将所有样品在4°C、14,000rpm下离心10分钟。离心后, 用符合目的的LC-MS/MS方法分析5μL每种澄清上清液, 其中分析物的真实样品用于进行校准和鉴定。

[1134] 数据分析. 使用Phoenix® WinNonlin软件 (8.1版) 的非房室分析工具来估算药代动力学参数。将低于定量下限 (LLOQ) 的样品药物浓度指定为零。

[1135] 方法B:

[1136] 动物.在这些研究中使用雄性Sprague Dawley大鼠。将动物随机分配到治疗组并在口服给药前禁食过夜。

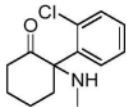
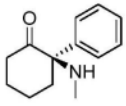
[1137] 药物.将测试化合物溶解在由生理盐水(化合物14R、88R、29rac和27rac)或5%v/v N-甲基-2-吡咯烷酮、5%v/v Solutol HS-15和90%v/v生理盐水的混合物(化合物84R和84S)组成的溶媒中。然后以10mg/kg的剂量(基于游离碱计算)和5mL/kg体重的体积静脉内(iv)或口服(po)施用它们。化合物作为外消旋物(用命名“rac”指示)或纯对映异构体(用命名“R”或“S”指示)进行测试。

[1138] 样品收集和生物分析.在0.08、0.25、0.5、1、2、4、8和24h时(总共8个时间点/大鼠,每种化合物每个给药路径4只大鼠),在轻度异氟烷麻醉(Surgivet®)下从眶后丛收集血液样品(大约120μL)。收集血液后立即通过在4°C、4000rpm下离心10min收获血浆并将样品储存在-70±10°C直至生物分析。对于生物分析,将25μL等份的血浆研究样品或加标血浆校准标准物加入到单独的预先标记的微量离心管中,接着加入100μL内标溶液(格列吡嗪,500ng/mL在乙腈中),空白除外,空白中加入100μL乙腈。将样品涡旋5分钟并然后在4°C、4000rpm下离心10分钟。离心后,将100μL每种澄清上清液转移到96孔板中并用符合目的的LC-MS/MS方法进行分析,其中每种分析物的真实样品用于进行校准和鉴定。在化合物14R和88R的情况下,它们的代谢物11R也在血浆样品中进行了定量。

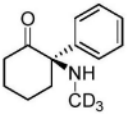
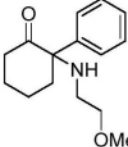
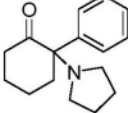
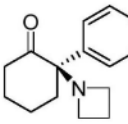
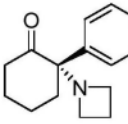
[1139] 数据分析.使用Phoenix®WinNonlin软件(8.0版)的非房室分析工具估算药代动力学参数。

[1140] 表9.Sprague Dawley大鼠的血浆中氯胺酮及类似物的选定药代动力学参数。

[1141]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	方法	C _{max} (po) (ng/mL)	AUC _{0-last} (iv) (ng*min/mL)	AUC _{0-last} (po) (ng*min/mL)	t _{1/2} (iv) (min)	t _{1/2} (po) (min)	F (%)
rac-氯胺酮		A	190	80,400	7,260	41.6	33.7	9
14R		B	235	117,619	14,245	37.8	30.6	12

[1142]

化合物编号 (rac = 外消旋)	结构	方法	C _{max} (po) (ng/mL)	AUC _{0-last} (iv) (ng*min/mL)	AUC _{0-last} (po) (ng*min/mL)	t _{1/2} (iv) (min)	t _{1/2} (po) (min)	F (%)
88R		B	393	100,385	20,079	59.4	45.6	20
29rac		B	321	102,565	21,157	66.0	69.0	21
27rac		B	197	102,710	33,808	97.2	145.2	33
84R		B	15.5	22,140	713	37.2	27	3
84S		B	69.8	28,920	4,620	46.2	37.2	16

[1143] 表10.在Sprague Dawley大鼠的血浆中,以10mg/kg iv或po施用化合物14R和88R后代谢物11R的暴露。

[1144]

施用的化合物和路径	方法	C _{max} 11R (ng/mL)	AUC _{0-last} 11R (ng*min/mL)
14R, iv	B	229	153,254
14R, po	B	1334	169,634

[1145]

88R, iv	B	179	131,031
88R, po	B	1090	118,615

[1146] 实施例27.NMDA受体结合

[1147] 在放射性配体结合实验中确定了所公开的化合物在N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)的MK-801结合位点的结合亲和力(表11)。显示的外消旋氯胺酮(rac-氯胺酮)及其对映异构体的值取自文献(Ebert等人1997)。通常,本发明化合物的R对映异构体对NMDAR表现出较弱的结合亲和力,这提示与它们相应的S对映异构体或外消旋物相比,这些化合物的分离副作用减少。相比之下,鉴于S异构体对NMDAR的效力更高,其作为麻醉剂可能具有更高的效力。例如,化合物14R显示出比rac-氯胺酮、(R)-氯胺酮、(S)-氯胺酮和14S更弱的NMDAR结合,这提示它可能具有比等摩尔剂量下的这些化合物更不明显的分离副作用。本发明的许多化合物在1-5 μ M的理想范围内表现出亲和力,包括例如14R、11S、88R、27rac、29rac、19S、114S和18rac。在某些情况下,R异构体在目标亲和力范围内表现出活性,在其他情况下,S异构体更理想,并且在一些情况下,立体异构体或外消旋物二者都落在所期望的范围内。事实上,每对对映异构体的对映体效应比(eudysmic ratio)变化很大,在一些情况下<2,而在其他情况下,其范围最高达~10。

[1148] 表11. 在NMDAR的MK-801位点处的结合亲和力。

[1149]

化合物 (rac = 外消旋)	NMDAR $K_i \pm \text{SEM}$ (μ M)	方法
rac-氯胺酮	$0.53 \pm 0.078^*$	NA
(R)-氯胺酮	$1.4 \pm 0.1^*$	NA
(S)-氯胺酮	$0.30 \pm 0.013^*$	NA
14rac	0.76	A

[1150]

化合物 (rac = 外消旋)	NMDAR $K_i \pm \text{SEM}$ (μM)	方法
14R	4.5	B
14S	0.69	B
35rac	1.82	A
35R	3.91 ± 0.40	A
35S	0.79 ± 0.21	A
38R	0.74	B
38S	0.24	B
4rac	35	A
78rac	4.0	A
16rac	2.0	A
11rac	1.4	A
11R	9.4	B
11S	1.2	B
12rac	1.3	A
3rac	0.99	A
1rac	0.30	A
29rac	4.4	B
29R	>23	B
29S	8.2	B
19R	6.8	B
19S	2.1	B
26R	3.7	B
26S	0.52	B
27rac	1.1	B
27R	3.1	B
27S	1.1	B
86R	7.1	B
86S	1.3	B
88R	3.4	B
88S	0.80	B
84R	2.3	B
84S	1.3	B

[1151]

化合物 (rac = 外消旋)	NMDAR $K_i \pm \text{SEM}$ (μM)	方法
114R	>23	B
114S	2.5	B
30R	>23	B
30S	23	B
28R	>23	B
28S	3.0	B
31R	>23	B
31S	>23	B
120rac	23	B
117rac	8.4	B
118rac	4.5	B
18rac	4.5	B
23rac	4.6	B
119rac	16.7	B
25R	5.5	B
25S	5.2	B
128mix**	1.9	B
129rac	0.52	B

[1152] *Ebert等人1997

[1153] **所有4种非对映异构体的混合物

[1154] 放射性配体结合-方法A.使用改编自文献(Javitt等人1987;Reynolds等人1989)的方法并在表12中所述的条件下由Eurofins Panlabs, Inc.用 $[^3\text{H}]$ MK-801在放射性配体结合实验中确定测试化合物对NMDAR的亲和力。

[1155] 表12. 方法A的NMDAR放射性配体结合实验参数。

[1156]

受体来源	Wistar 大鼠脑(减去小脑)
溶媒	1.0% DMSO
孵育时间	3 h
孵育温度	25 °C
孵育缓冲液	5 mM Tris-HCl, pH 7.4
配体	5.0 nM $[^3\text{H}]$ MK-801
非特异性配体	10.0 μM (+)-MK-801
特异性结合	90%*

[1157]	K_d	12.0 nM*
	B_{max}	1.30 pmol/mg 蛋白*

[1158] *历史值

[1159] 放射性配体结合-方法B.在表13中所述的条件下由WuXi AppTec (Hong Kong) Limited用^{[3]H}MK-801在放射性配体结合实验中确定测试化合物对NMDAR的亲合力。

[1160] 表13.方法B的NMDAR放射性配体结合实验参数。

[1161]	受体来源	雄性Sprague Dawley大鼠皮质
	孵育时间	1h
	孵育温度	25°C
	孵育缓冲液	50mM Tris-HCl, pH 7.4
	配体	5.0nM [³ H]MK-801
	非特异性配体	10.0μM(+)-MK-801

[1162] 实施例28.对单胺转运蛋白的活性

[1163] 使用荧光底物摄取测定在转染细胞中测量本发明化合物抑制血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)、多巴胺转运蛋白(DAT)和囊泡单胺转运蛋白2(VMAT2)(统称为单胺转运蛋白,MAT)摄取单胺的能力(表14)。选定化合物对SERT、NET和/或DAT的结合亲合力也在放射性配体置换测定中确定(表14)。在胺上含有环状部分的化合物的活性通常最大。例如,化合物26、27和84均在一种或多种被测试的MAT中表现出<10μM的单胺摄取IC₅₀。化合物27S的活性特别值得注意,因为它在SERT中表现出0.041μM的IC₅₀。然而,环状胺的MAT抑制活性更大的趋势有着明显的例外,因为含有吗啉环的化合物31的对映异构体对MAT几乎没有表现出活性。考虑到众所周知MAT的抑制剂具有抗抑郁和抗焦虑作用并且为情绪障碍的最常用处方药物(例如氟西汀、舍曲林、文拉法辛、丙咪嗪等),预期本发明的某些化合物对MAT的阻断与它们的NMDAR抑制协同作用以增加治疗抑郁症和相关病症的治疗活性。事实上,这两种作用机制之间的这种协同作用已在动物模型中得到证明(Ates-Alagoz和Adejare 2013)。此外,可以设想对两个靶点均具有足够效力的化合物作为分别靶向MAT和NMDAR的两种单独药物的替代。例如,对SERT和NMDAR二者均具有显著亲和力的化合物(诸如27S)可以用单一治疗剂替换选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)(诸如氟西汀)和NMDAR拮抗剂(诸如氯胺酮)的组合。此外,调整MAT和NMDAR之间以及在不同MAT本身之间的比率的能力可用于根据预期的临床适应症得到最佳治疗方案。例如,对NMDAR具有更高选择性的化合物(诸如14R、11S、88R、29rac、19S、114S或18rac)可能是对MAT抑制剂的副作用不耐受的患者优选治疗。备选地,对DAT具有显著抑制活性的化合物(诸如26R或28S)可能是精神兴奋剂滥用的有用治疗。

[1164] 表14.对单胺转运蛋白的摄取抑制活性和结合亲合力。

[1165]

化合物	%摄取抑制 @ 10 μ M (摄取 IC ₅₀ , μ M)				K _i (μ M)		
	SERT	NET	DAT	VMAT2	SERT	NET	DAT
38R	41.5	20.3	-2.2	2.9	-	-	-
38S	39.7	2.7	8.3	-11.2	-	-	-
14S	17.0 (30.6)	1.8	-4.5	7.4	45.1	-	-
14R	19.3 (45.5)	1.7	-4.5	6.2	40.0	-	-
30R	1.2	3.5	8.5	16.3	-	-	-
30S	51.9	22.3	18.7	23.2	-	-	-
29	10.0	3.9	9.6	13.7	-	-	-
29S	-12.9	4.0	13.7	-10.5			
29R	19.6	-16.0	-7.1	-31.9			
19R	20.9	8.8	-10.7	11.0	-	-	-
19S	20.6	10.3	18.1	-0.87	-	-	-
26R	30.4 (>100)	19.5 (23.7)	58.0 (5.0)	-12.3	22.5	>87.4	70.4
26S	42.95 (44.0)	16.1 (8.9)	33.7 (16.4)	22.9	8.2	>87.4	79.5
27rac	88.6 (0.45)	40.8 (4.9)	49.5 (6.5)	60.4 (11.2)	0.11	11.5	55.1
27S	(0.041)	(8.5)	(10.9)	(19.3)	-	-	-
27R	(2.1)	(17.3)	(21.0)	(18.1)	-	-	-
86S	14.1	12.2	20.8	-5.5	-	-	-
86R	7.1	11.4	13.6	-8.9	-	-	-
88S	28.2	21.6	18.6	-6.0	-	-	-
88R	25.9	10.6	7.9	20.2	-	-	-
84R	75.2 (0.80)	29.1 (15.4)	28.2 (19.4)	14.1 (98.2)	0.60	77.8	>94.7
84S	91.9 (0.94)	34.9 (29.7)	32.2 (19.5)	10.9 (>100)	0.72	53.8	91.4

化合物	%摄取抑制 @ 10 μ M (摄取 IC ₅₀ , μ M)				K _i (μ M)		
	SERT	NET	DAT	VMAT2	SERT	NET	DAT
11S	-2.6	14.8	10.1	-17.4	-	-	-
11R	0.19	10.4	-11.8	14.4	-	-	-
28R	37.2 (7.3)	11.4	16.5	-11.4	8.6	-	-
28S	22.0 (8.5)	48.7 (4.7)	58.0 (1.3)	-32.7	12.3	13.5	6.0
31S	-7.9	1.6	16.9	-5.5	-	-	-
31R	-1.2	1.3	9.8	-3.4	-	-	-
114S	-4.0	10.4	-15.2	-15.9	-	-	-
114R	23.4	7.7	6.2	-14.0	-	-	-
120rac	27.5	7.1	5.3	41.0	-	-	-
117rac	-0.91	5.0	6.8	17.1	-	-	-
118rac	16.9	19.5	23.8	36.6	-	-	-
18rac	25.2	16.0	21.4	20.2	-	-	-
23rac	-1.0	8.0	8.5	16.0	-	-	-
119rac	42.0	5.0	10.3	48.1	-	-	-
128mix	81.9	-2.9	19.2	23.4	-	-	-
129rac	28.0	10.6	35.8	31.9	-	-	-
25S	45.6	-0.13	24.9	1.7	-	-	-
25R	26.9	20.8	20.8	-10.3	-	-	-

[1166] 摄取抑制.使用由Molecular Devices制造的Neurotransmitter Transporter Uptake Assay Kit (Cat#R8173) 确定测试化合物阻断SERT、NET、DAT和VMAT2摄取单胺的能力。简而言之,使表达感兴趣的MAT的稳定转染细胞 (HEK293细胞用于SERT和NET;CHO细胞用于DAT) 生长,并以每孔20,000个细胞的浓度接种到384孔板中。然后将板在37°C和5% CO₂下孵育16-20h。然后吸出介质并用25 μ L含有适当浓度下的测试化合物的测定缓冲液 (20mM HEPES在HBSS中,含有0.1% BSA) 替换。然后将板在300rpm下离心15s,并然后在37°C下孵育30分钟。此时,加入25 μ L专有荧光染料溶液,将板在37°C下孵育60分钟,并然后在读板器上将荧光定量 (激发波长=440nm,发射波长=520nm)。专有染料溶液含有以下的混合物:1) 模拟MAT的内源底物并因此在没有抑制剂的情况下被主动转运到细胞内隔室的荧光染料;和2) 在细胞外隔室中抑制染料1的荧光的掩蔽染料。因此,随着荧光染料被转运到细胞中,系统的整体荧光增加。在研究中存在MAT的抑制剂的情况下,染料的摄取减少,并且因此荧光也会降低,从而使这种抑制能够被定量。

[1168] 放射性配体结合.在表15中所述的条件下,由WuXi AppTec (Hong Kong) Limited分别用 [³H] 丙咪嗪、[³H] 尼索西汀和 [³H] WIN35,428在放射性配体结合实验中确定测试化合物对SERT、NET和DAT的亲和力。

[1169] 表15.SERT、NET和DAT放射性配体结合实验参数。

[1170]	SERT	
	受体来源	稳定表达 SERT 的 HEK293 细胞
	孵育时间	1 h
	孵育温度	25 °C
	孵育缓冲液	50 mM Tris-HCl pH 7.4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl
	配体	2.0 nM [³ H]丙咪嗪
	非特异性配体	10.0 μM 丙咪嗪
	NET	
	受体来源	稳定表达 NET 的 HEK293 细胞
	孵育时间	2 h
	孵育温度	4 °C
	孵育缓冲液	50 mM Tris-HCl pH 7.4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl
	配体	1.0 nM [³ H]尼索西汀
	非特异性配体	10.0 μM 普罗替林
	DAT	
	受体来源	稳定表达 DAT 的 CHO-K1 细胞
	孵育时间	2 h
	孵育温度	4 °C
	孵育缓冲液	50 mM Tris-HCl pH 7.4, 100 mM NaCl
	配体	12.5 nM [³ H]WIN35,428
	非特异性配体	10.0 μM BTCP

[1171] 实施例29.对小鼠的慢性社会挫败应激后行为测试的影响

[1172] 在 小鼠中,化合物35rac在几个行为测试中逆转了由慢性社会挫败应激 (CSDS) 引起的前抑郁作用 (图3)。在与外消旋氯胺酮有效的剂量相同的剂量 (10mg/kg, i.p.) 下观察到这种抗抑郁样活性。在相同的模型中,化合物37rac在该剂量水平下无效,并且甚至在3倍剂量 (30mg/kg, i.p.) 下也仅部分有效 (图3)。此外,化合物35的对映异构体35R和35S在相同的CSDS模型中引起抗抑郁样作用 (图4)。值得注意的是,当每种药物以相同剂量给予时,35R对映异构体的抗抑郁样作用比35S对映异构体更强健且持续更久。同时,尽管具有等同的抗抑郁活性,但化合物35R显示出比化合物35S和35rac、外消旋氯胺酮和R-氯胺酮更弱的NMDAR结合 (见上文实施例27),这提示它可能在分离副作用 (由对NMDAR的结合效力驱动) 和对抑郁症的治疗作用之间具有出色的分离。

[1173] 动物. 在实验中使用8周龄的雄性成年C57BL/6小鼠 (体重20-25g, Japan SLC,

Inc., Hamamatsu, 日本) 和13-15周龄的雄性成年CD1小鼠 (体重>40g, Japan SLC, Inc., Hamamatsu, 日本)。在受控的温度和12小时光/暗循环 (07:00-19:00之间开灯) 下圈养动物, 其中食物和水无限制。该方案经千叶大学机构动物护理和使用委员会 (Chiba University Institutional Animal Care and Use Committee) 批准 (许可号:29-397和30-397)。本研究严格按照美国国立卫生研究院实验动物护理和使用指南 (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the National Institutes of Health) 中的建议进行。一切努力都是为了尽量减少痛苦。

[1174] 药物和药物施用. 注射用外消旋氯胺酮盐酸盐作为商业溶液 (**Ketalar®**, 氯胺酮盐酸盐, Daiichi Sankyo Pharmaceutical Ltd., Tokyo, 日本) 得到, 并以10mg/kg的剂量腹腔内 (i.p.) 施用。如上所述 (实施例1) 合成化合物35rac和37rac并作为HCl盐以10mg/kg (35rac和37rac) 和30mg/kg (仅37rac) 的剂量i.p.施用。如上所述 (实施例1) 合成化合物35的对映异构体35R和35S并作为酒石酸氢盐35R-L-酒石酸盐和35S-D-酒石酸盐以14.4mg/kg的剂量 (等同于10mg/kg HCl盐) i.p.施用。基于关于氯胺酮及其对映异构体的在先文献选择剂量 (Yang等人2015; Zhang等人2014)。

[1175] 慢性社会挫败应激 (CSDS) 模型. 如先前报道的 (Berton等人2006; Golden等人2011; Ren等人2016; Yang等人2015; Zhang等人2015), 进行社会挫败过程。每天将C57BL/6小鼠暴露于不同的CD1侵略者小鼠10min, 并且将此重复10天。当社会挫败期结束时, 将常驻C57小鼠和入侵者CD1小鼠各自圈养在由穿孔Plexiglas分隔器隔开的半个笼子中, 以便在24h期间的剩余时间的视觉、嗅觉和听觉接触。在最后一次社会挫败环节后24h, 将所有小鼠单独圈养。在第11天, 进行社会互动测试 (SIT) 以鉴定对社会挫败应激敏感和不敏感的小鼠亚组。这通过将小鼠置于其中空线网笼 (10×4.5cm) 位于一端的互动测试盒 (42×42cm) 中来完成。追踪小鼠的运动2.5min, 接着在受限于线网笼中的不熟悉的侵略者存在的情况下追踪2.5min。通过秒表记录受试者在“互动区” (定义为线网笼周围8cm宽的区域) 中出现的持续时间。互动比率计算为在有侵略者的互动区中花费的时间/在没有侵略者的互动区中花费的时间。互动比率为1被设置为截止值 (cutoff): 将得分<1的小鼠定义为对社会挫败应激“敏感”, 并将得分≥1的那些定义为“不敏感”。在随后的实验中只使用敏感小鼠。

[1176] 行为测试. 如先前报道的 (Ren等人2016; Yang等人2015; Zhang等人2015), 进行行为测试。

[1177] 自主运动 (LMT): 通过动物运动分析系统SCANET MV-40 (MELQUEST Co., Ltd., Toyama, 日本) 在实验笼 (长度×宽度×高度: 560×560×330mm) 中测量自主活动。记录累计活动60分钟。在测试环节之间清洁笼子。

[1178] 悬尾试验 (TST): 将一小片胶粘带放置在离尾部尖端大约2cm处。在胶带上打一个孔并将小鼠单独悬挂在钩上。记录不动时间10分钟。只有当小鼠被动地悬挂并且完全不动时, 才认为它们是不动的。

[1179] 强迫游泳试验 (FST): FST通过自动强迫游泳装置SCANET MV-40 (MELQUEST Co., Ltd., Toyama, 日本) 测试。将小鼠单独置于装有15cm维持在23±1℃的水的缸 (直径: 23cm; 高度: 31cm) 中。记录每只小鼠的活动6分钟。不动时间由装置分析软件从活动时间计算为 (总时间) - (活动时间)。

[1180] 蔗糖偏爱试验 (SPT): 使小鼠暴露于水和1%蔗糖溶液48h, 接着剥夺水和食物4小

时,并然后暴露于两个相同的容器(一个装有水以及另一个装有1%的蔗糖溶液)1小时。在该1小时测试期之前和结束时对装有水和蔗糖溶液的容器进行称重,并将蔗糖偏爱确定为(消耗的蔗糖溶液)/(消耗的蔗糖溶液+消耗的水)。

[1181] 统计分析.显示的数据点为平均值±平均值的标准误差(SEM)。使用PASW Statistics 20(原来的SPSS Statistics;SPSS)进行分析。使用单因素方差分析(ANOVA)进行组间比较,接着进行事后(post-hoc)Fishers最小显著性差异(LSD)检验。P值小于0.05被认为是统计上显著的。

[1182] 实施例30.小鼠中的强迫游泳试验-30分钟预处理

[1183] 外消旋化合物2rac和14rac在具有30分钟预处理时间的小鼠的强迫游泳试验(FST)中引起抗抑郁样作用(图5)。具体而言,相对于溶媒对照,化合物减少了不动时间,这指示抗抑郁样作用。用2rac和14rac看到的不动减少也具有比对照抗抑郁药丙咪嗪的作用更大的量级。相比之下,外消旋氯胺酮(rac-氯胺酮)和化合物4rac和35rac在该试验中没有作用,即使在比2rac和14rac有效的剂量更高的剂量下也是如此。

[1184] 动物.在实验中使用4-5周龄的雄性Swiss Webster小鼠(体重25-30g,Envigo)。在受控的温度和12小时光/暗循环下,将动物以4-5只一组圈养,其中食物(Teklad 7001啮齿动物饮食)和水无限制。这些研究严格按照美国国立卫生研究院实验动物护理和使用指南中的建议进行。一切努力都是为了尽量减少痛苦。

[1185] 药物和药物施用.以30mg/kg的剂量腹膜内(i.p.)施用盐酸丙咪嗪。其他化合物作为外消旋物(用命名“rac”指示)进行测试并作为盐酸盐皮下(s.c.)施用。生理盐水用作溶媒并且所有化合物在行为测试前30分钟以10mL/kg的体积施用。

[1186] 强迫游泳试验(FST)。每次治疗的组规模为n=10。动物在行为测试前30分钟适应测试室。将小鼠单独置于5英寸宽、10英寸高并维持在24-25℃的水缸中。使用Noldus Ethovision追踪软件记录每只小鼠的活动6分钟,其中自动定量不活动期。

[1187] 统计分析.显示的数据点为平均值±平均值的标准误差(SEM)。使用GraphPad Prism 6进行分析。指示的统计比较表示相对于溶媒的非配对双尾t检验的结果(未针对多重比较进行校正)。

[1188] 实施例31.小鼠中的强迫游泳试验-2h预处理

[1189] 外消旋化合物14rac在具有2h预处理时间的小鼠的强迫游泳试验(FST)中引起抗抑郁样作用(图6)。具体而言,相对于溶媒对照,化合物减少了不动时间,这指示抗抑郁样作用。用14rac看到的不动减少具有与用对照抗抑郁药丙咪嗪所看到的不动减少相似的量级,并且大于外消旋氯胺酮(rac-氯胺酮)的不动减少。此外,在该试验中,化合物14rac减少不动的效力至少为rac-氯胺酮的30倍。

[1190] 动物.在实验中使用~8周龄的雄性CD-1小鼠(体重~25-30g)。在受控的温度和12小时光/暗循环下单独圈养动物,其中食物和水无限制。这些研究严格按照欧洲保护用于实验和其他科学用途的脊椎动物的公约(European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes)中的建议进行。一切努力都是为了尽量减少痛苦。

[1191] 药物和药物施用.以20mg/kg的剂量腹膜内(i.p.)施用盐酸丙咪嗪。其他化合物作为外消旋物(用命名“rac”指示)进行测试并皮下(s.c.)施用,其中剂量基于游离碱计算。生

理盐水用作溶媒,并且所有化合物在行为测试前2h以5mL/kg的体积施用。

[1192] 强迫游泳试验 (FST) .每次治疗的组规模为 $n=10$,溶媒组和 rac -氯胺酮组除外,这两个组表示每次治疗 $n=20$ 。将小鼠单独置于19cm宽、30cm高并填充有24°C的水至18cm深的玻璃缸中。在每6分钟的环节期间对每只小鼠的活动进行视频记录,并且在环节的最后4分钟期间对总不动时间进行评分。在每只小鼠之间更换水以避免对行为的任何影响。

[1193] 统计分析.显示的数据点为平均值 $\pm$ 平均值的标准误差 (SEM)。使用GraphPad Prism6进行分析。指示的统计比较表示相对于溶媒的非配对双尾 t 检验的结果(未针对多重比较进行校正)。

[1194] 实施例32.大鼠中的强迫游泳试验

[1195] 所公开的化合物在具有23.5h预处理时间的大鼠的强迫游泳试验 (FST) 中引起抗抑郁样作用(图7-9)。具体而言,相对于溶媒对照,化合物减少了不动时间,这指示抗抑郁样作用。在施用单个化合物后23.5小时(在该时间点大多数或所有药物已经从体循环中清除),观察到了这些对不动的影响。此外,某些化学物在试验期间引起游泳(图8)和/或攀爬(图9)行为的增加。

[1196] 动物.在实验中使用8-10周龄的雄性Sprague Dawley大鼠。在受控的温度($22\pm 3^\circ\text{C}$)和相对湿度(30-70%)条件下,将动物以2只一组圈养,其中12h光/暗循环以及食物和水无限制。这些研究严格按照印度动物实验控制和监督委员会 (Committee for the Purpose of Control and Supervision of Experiments on Animals (CPCSEA), India) 的要求进行。一切努力都是为了尽量减少痛苦。

[1197] 药物和药物施用.皮下(s.c.)施用测试化合物、盐水溶媒和阳性对照地昔帕明,其中剂量基于游离碱计算。所使用的氯胺酮是外消旋的。所使用的其他化合物的立体化学如所指示。生理盐水用作作为HCl盐提供的化合物的溶媒,而用1-2摩尔当量的HCl酸化的盐水用作作为游离碱提供的化合物的溶媒(以原位形成可溶性HCl盐)。所有化合物均以5mL/kg的体积施用。在训练游泳(游泳1)开始后0.5h和测试游泳(游泳2)前23.5h施用测试化合物和溶媒。在测试游泳(游泳2)前23.5h、5h和1h时,每次以20mg/kg的剂量施用地昔帕明3次。

[1198] 强迫游泳试验 (FST) .基于体重将动物随机分组,并确保组间偏差最小且不超过各组平均体重的 $\pm 20\%$ 。每次治疗的组规模为 $n=10$,溶媒组和地昔帕明组除外,这两组为 $n=20$ 。在实验过程开始前每天处理大鼠约2min,持续5天。在实验的第一天(即第0天),随机分组后,在12:00至18:00h之间,通过将大鼠置于单独的装有30cm深的23-25°C水的玻璃缸(46cm高x 20cm直径)中15分钟,来对所有动物进行游泳训练环节(游泳1)。在游泳1完结时,用纸巾将动物弄干,置于加热的干燥笼中15分钟,并然后返回它们的居住笼。然后如上所述将适当的药物或溶媒治疗施用给动物。为清楚起见,游泳2前23.5h的化合物给药时间意为游泳1开始后0.5h和游泳1完成后0.25h(即返回居住笼后立即)。在第1天(即游泳1开始后24h),动物进行了时长为5min但除此之外在与游泳1相同的条件下的测试游泳(游泳2)。在所有游泳环节期间,在每只动物之间更换水。

[1199] 行为评分由对治疗组盲的观察者进行。在游泳2期间连续观察动物,并记录进行以下行为花费的总时间:不动、游泳和攀爬。当大鼠在没有挣扎的情况下保持漂浮在水中并且仅做那些使其头部保持在水面上方必要的运动时,则其被判定为不动。当大鼠做出积极的游泳动作(例如在缸中四处移动)而不是仅仅使其头部维持在水面上方必要的动作时,则其

被判定为在游泳。当大鼠用其前爪进行出入水(通常对着壁)的积极运动时,则其被判定为在攀爬。

[1200] 统计分析.显示的数据点是平均值±平均值的标准误差(SEM)。使用GraphPad Prism6进行分析。使用单因素方差分析(ANOVA)进行组间比较,接着是与溶媒比较的Dunnett检验。

[1201] 实施例33.小鼠中的条件性位置偏爱

[1202] 在小鼠中的滥用倾向的条件性位置偏爱模型中,化合物14S引起与阿片类物质激动剂对照羟考酮相似量级的剂量依赖性并且显著的偏爱(图10)。相比之下,化合物14R既不引起偏爱也不引起厌恶(图11),即使在高达14S引起偏爱的剂量的3倍的剂量下也是如此。

[1203] 动物.在温度和湿度受控的生态缸(vivarium)中,每个带有软垫料的聚碳酸酯浴盆圈养5只5-8周龄的雄性C57BL/6小鼠(体重25-30g;Envigo,Indianapolis,IN,USA)。将小鼠维持在12h的光/暗循环下,其中在06:00时开灯。食物和水是无限限制获得的。动物在实验操作前1周适应生态缸。

[1204] 药物和药物施用.皮下(s.c.)施用测试化合物和盐水溶媒,其中剂量基于HCl盐计算,同时腹腔内(i.p.)施用阳性对照羟考酮,其中剂量基于HCl盐计算。生理盐水用作溶媒。所有化合物均以10mL/kg的体积施用。测试化合物、阳性对照或溶媒在每个条件作用(conditioning)环节开始前立即施用。

[1205] 条件性位置偏爱.在条件性位置偏爱室(型号MED-CPP-3013;Med Associates, St.Albans,VT)中评估奖赏和/或厌恶。每个室(16.75x 12.70cm)具有两个刺激不同的条件作用室(墙壁颜色和地板纹理),其由第三个中央起始室隔开。手动切断式闸门允许禁入/进入各个室。

[1206] 每次治疗的组规模为n=10。使小鼠习惯室15分钟。第二天,将小鼠放回到室中15分钟以建立基线偏爱。然后在总共6次45分钟的条件作用试验中施用药物,由此在3次条件作用试验(S+)期间,感兴趣的药物与不太偏爱的隔室(基于基线评分)配对,而在3次条件作用试验(S-)期间,溶媒与偏爱的隔室(基于基线评分)配对。最终药物偏爱在15分钟的条件作用后试验中进行评估,并通过从条件作用后在药物配对隔室中的时间减去基线时在药物配对隔室中的时间来计算,其中正值反映奖赏以及负值反映厌恶。

[1207] 对于所有试验,在室中花费的时间以及运动通过红外光束检测器进行定量,并通过Med-PCIV软件计算。将运动定义为在室内连续的光束中断以检测向前的自主运动。每次试验后,用70%乙醇溶液彻底清洁测试装置。

[1208] 统计分析.显示的数据点是平均值±平均值的标准误差(SEM)。使用GraphPad Prism6进行分析。使用单因素方差分析(ANOVA)进行组间比较,接着是与溶媒比较的Dunnett检验。

[1209] 实施例34.另外的化合物在小鼠的强迫游泳试验中的作用

[1210] 根据实施例30和31中所述的程序,在小鼠的急性强迫游泳试验(FST)中对本发明另外的化合物进行测试。将测试化合物或溶媒施用给小鼠组,并在30分钟或2h后,在6分钟的测试游泳期间记录不动的持续时间。

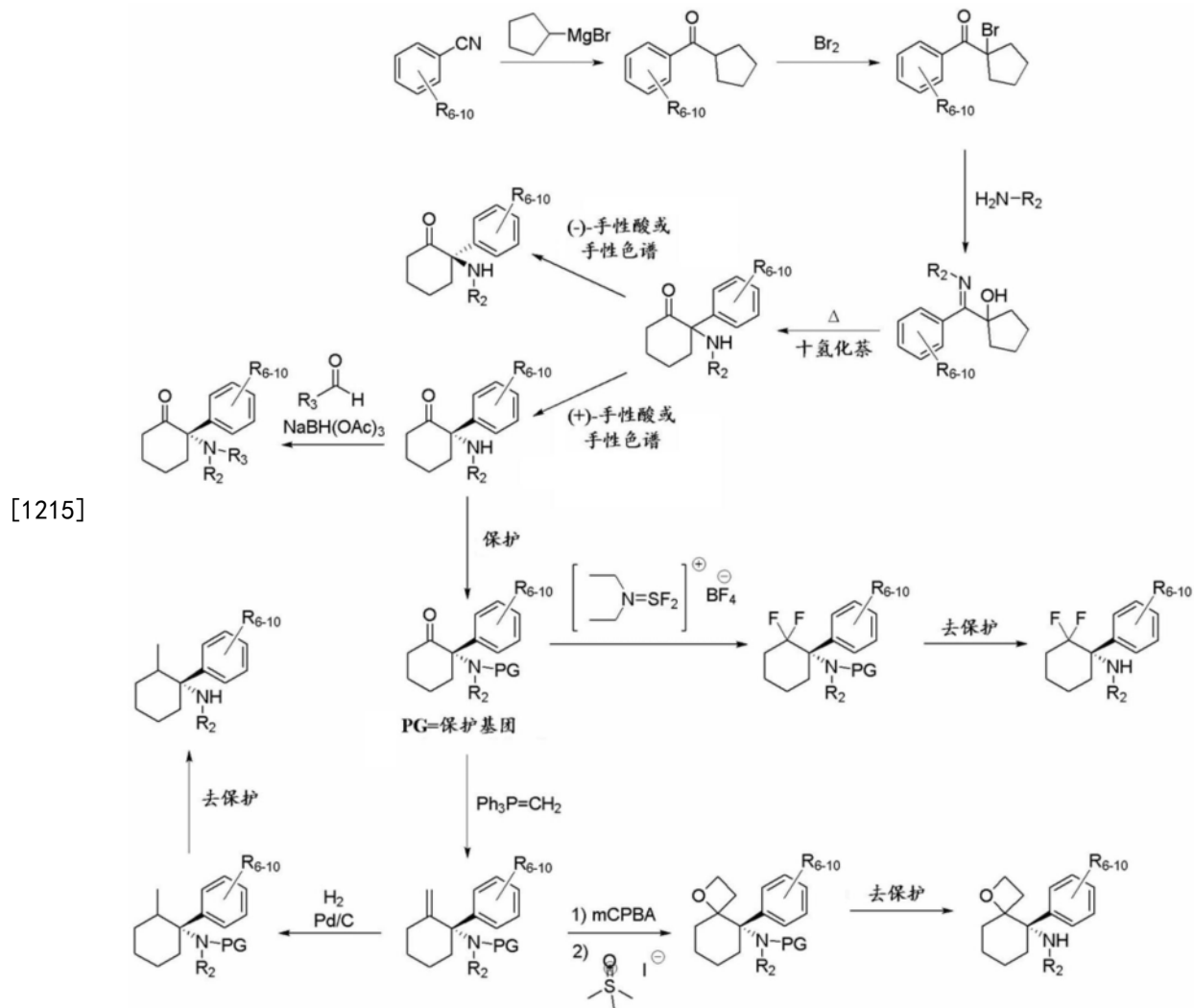
[1211] 实施例37.另外的化合物在大鼠的强迫游泳试验中的作用

[1212] 使用Detke的一般程序(Detke等人1995)(但如实施例32中所进一步描述的,进行

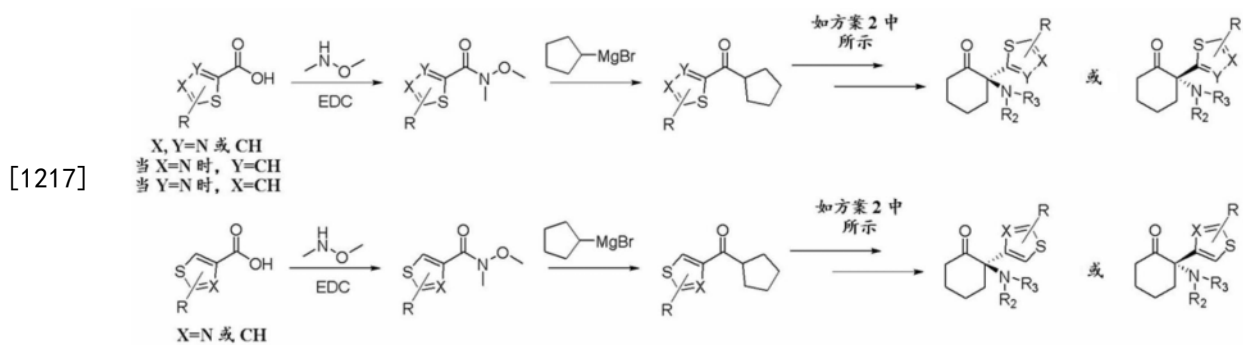
了修改使得测试化合物在测试游泳前23.5h仅施用一次),在大鼠的强迫游泳试验(FST)中对本发明另外的化合物进行测试。

[1213] 实施例38. 另外的化合物的合成

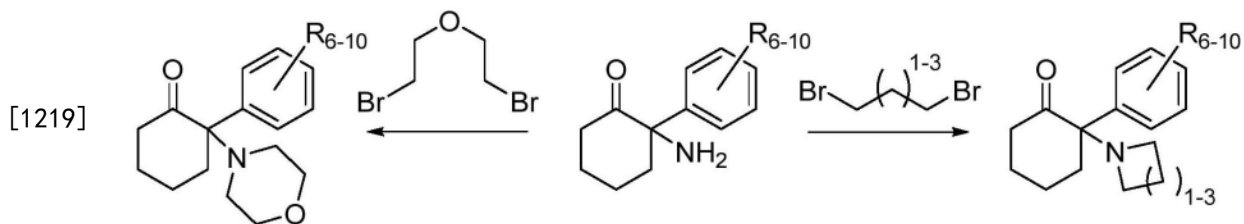
[1214] 本发明另外的化合物可以通过有机合成领域技术人员已知的标准方法(例如实施例1-20中所呈现的那些和方案2-5中所示的另外的程序)制备并分离为它们的对映异构体。应当理解,给定碱性化合物的特定对映异构体和用于其拆分的选定手性酸的必要对映异构体(作为非对映体盐)之间的关系是化合物特异性的,并且因此,方案2中所例示的这种关系仅具有代表性。特定化合物的对映异构体也可以使用本领域熟知的方法通过手性色谱分离。



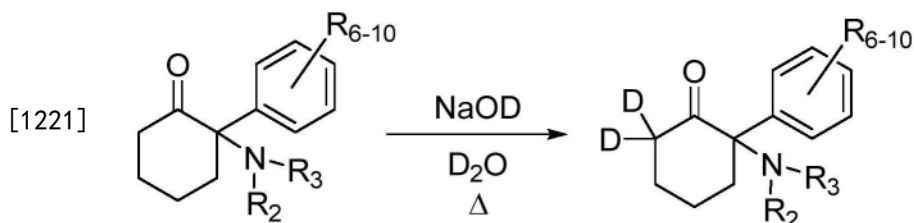
[1216] 方案2.另外的化合物的制备和手性拆分。



[1218] 方案3.含有噻吩或噻唑部分的化合物的制备。



[1220] 方案4.含有环状胺部分的化合物的制备。



[1222] 方案5.在酮的 α 位氘化的化合物的制备。

[1223] 虽然本文已经说明和描述了本发明的某些特征,但本领域普通技术人员现在将想到许多修改、替换、改变和等同物。因此,应当理解,所附权利要求旨在涵盖落入本发明真正精神内的所有这类修改和改变。

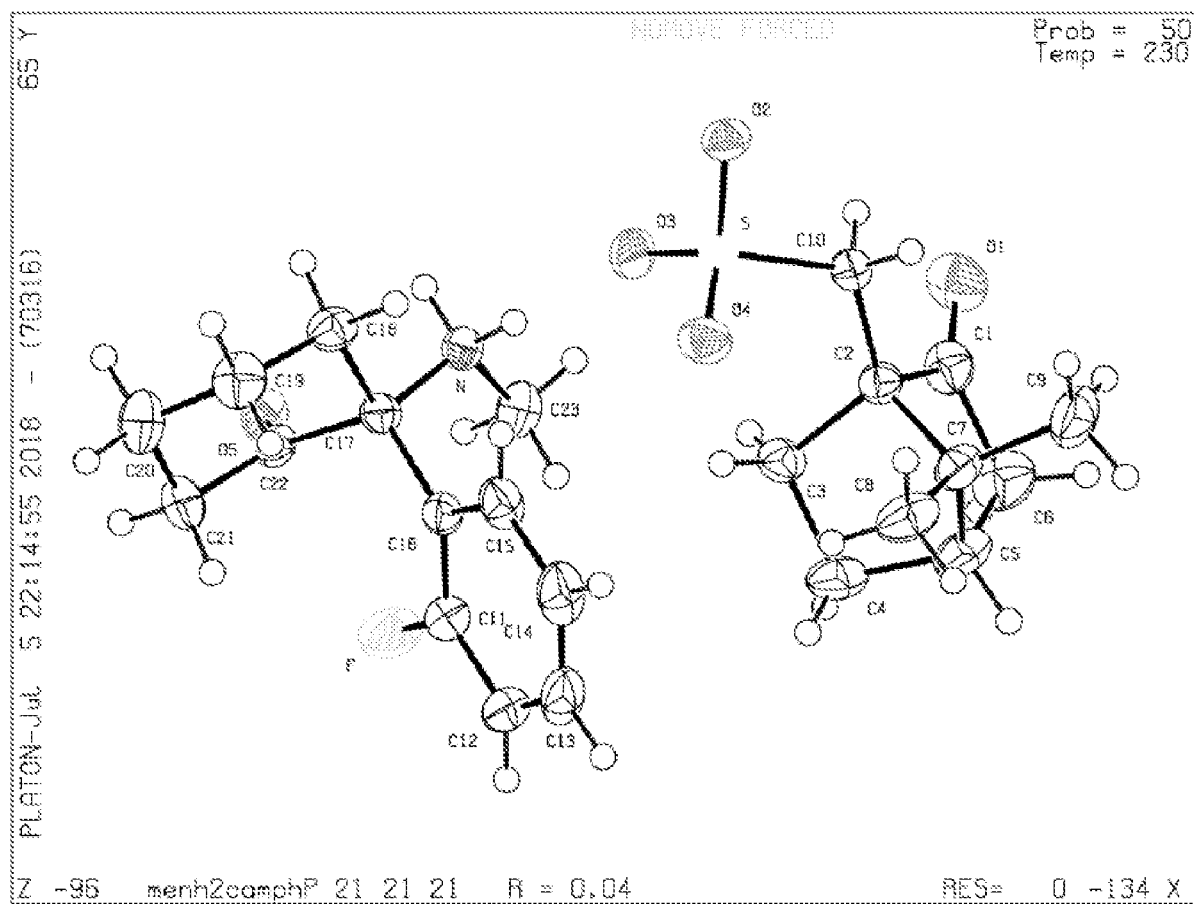


图 1

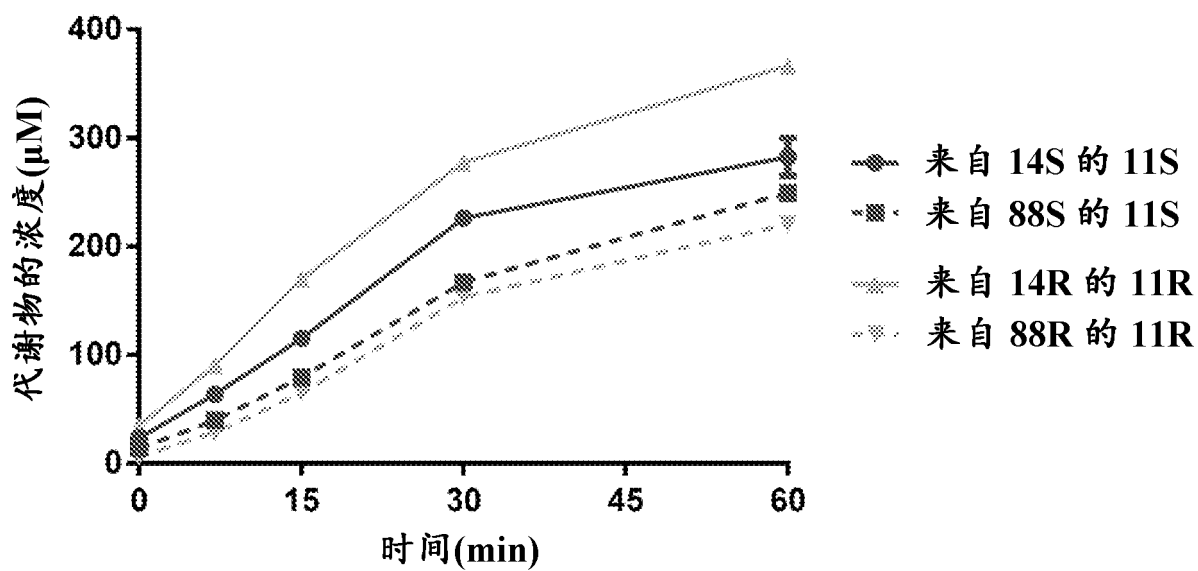


图 2

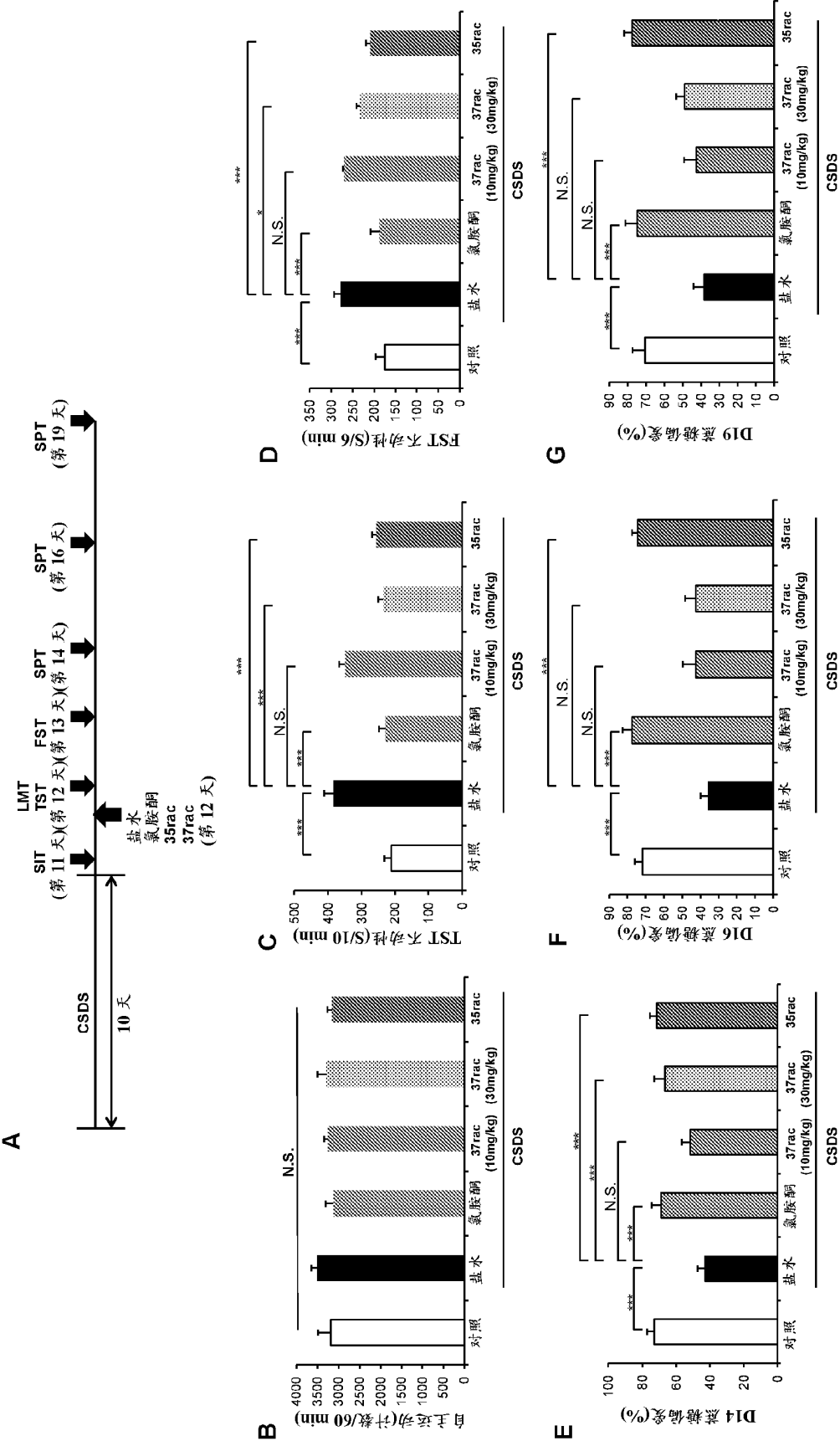


图 3A-3G

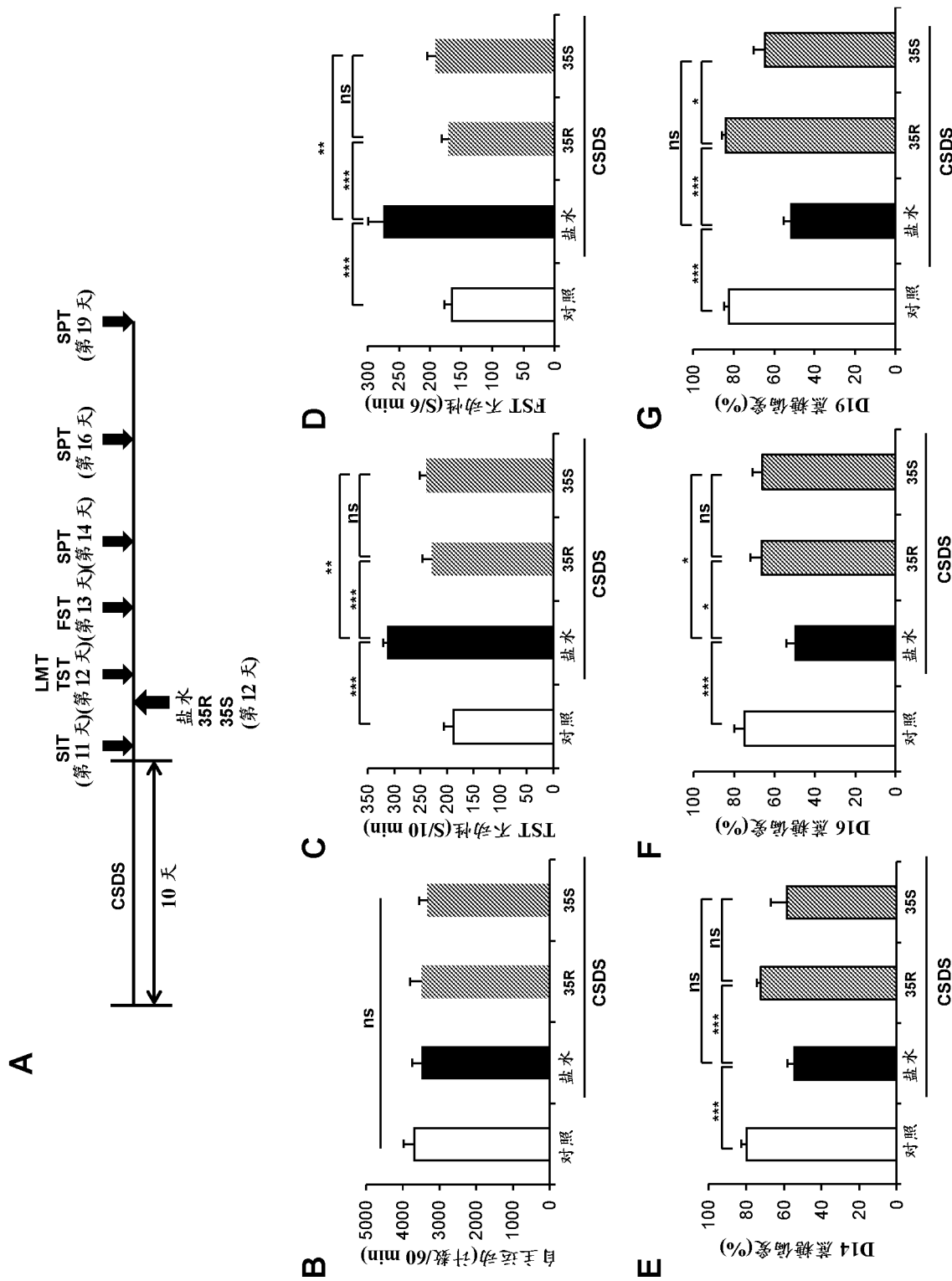


图 4A-4G

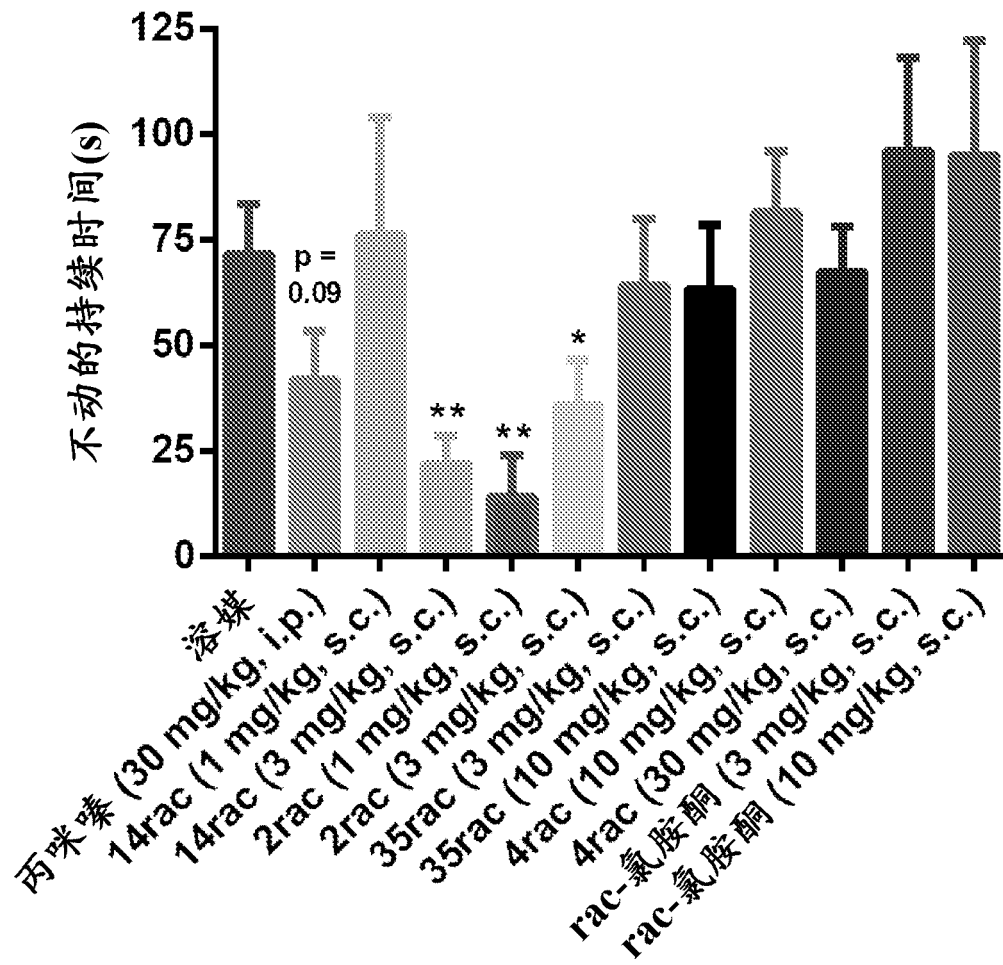


图 5

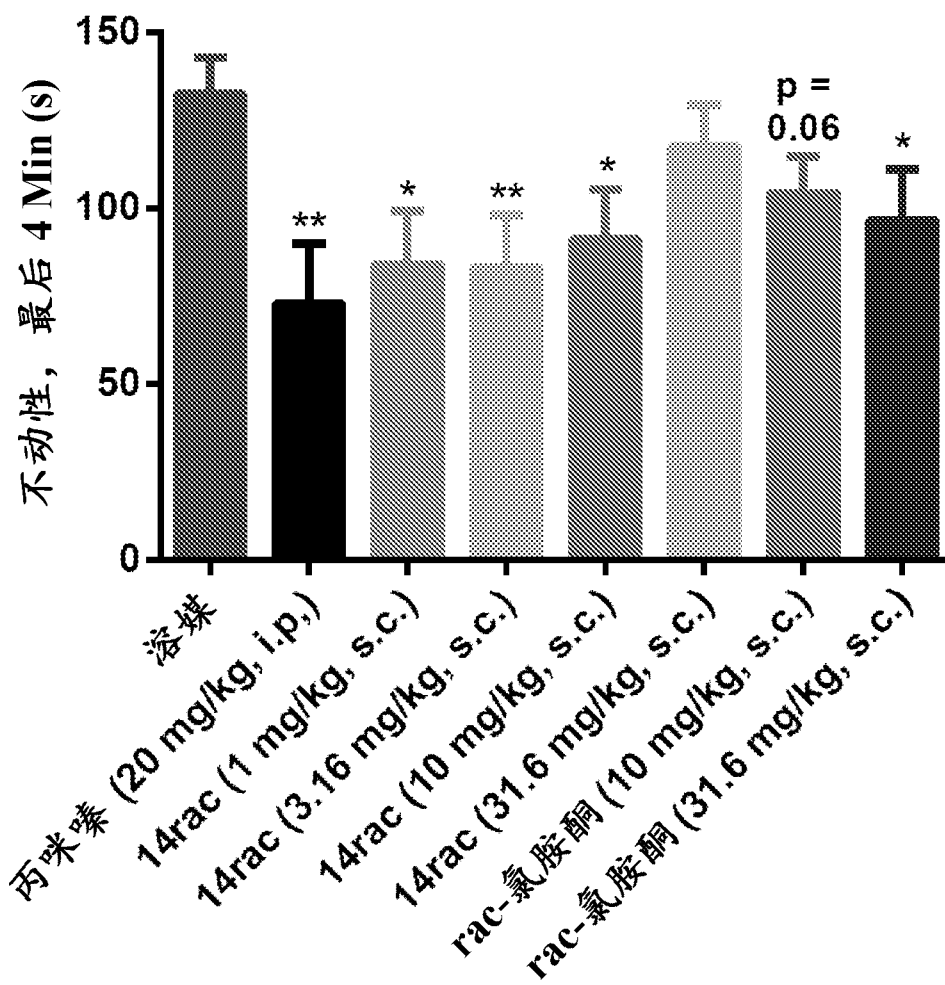


图 6

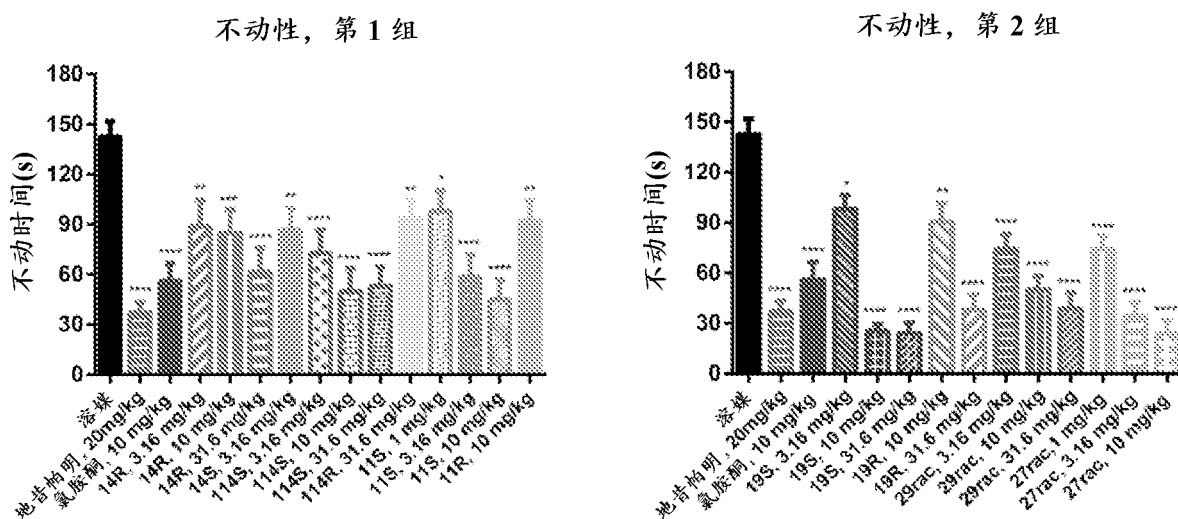


图 7

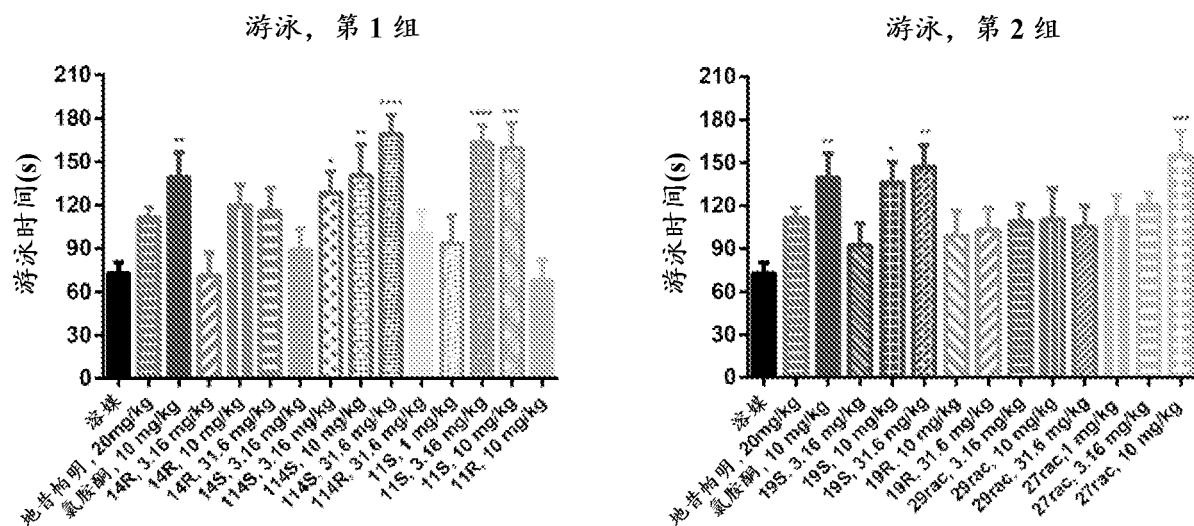


图 8

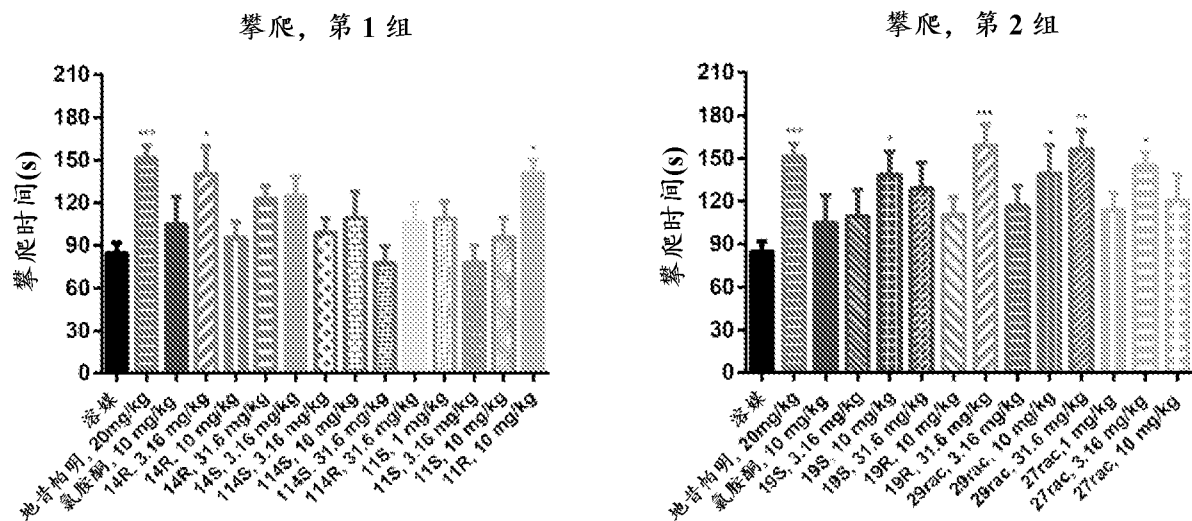


图 9

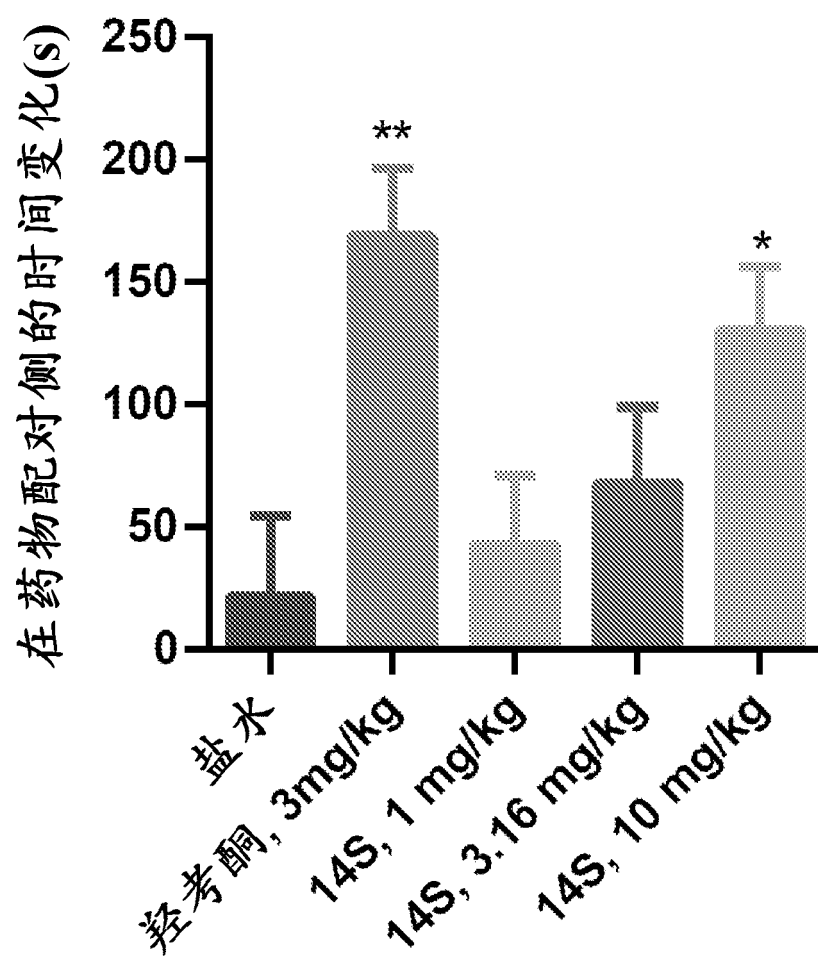


图 10

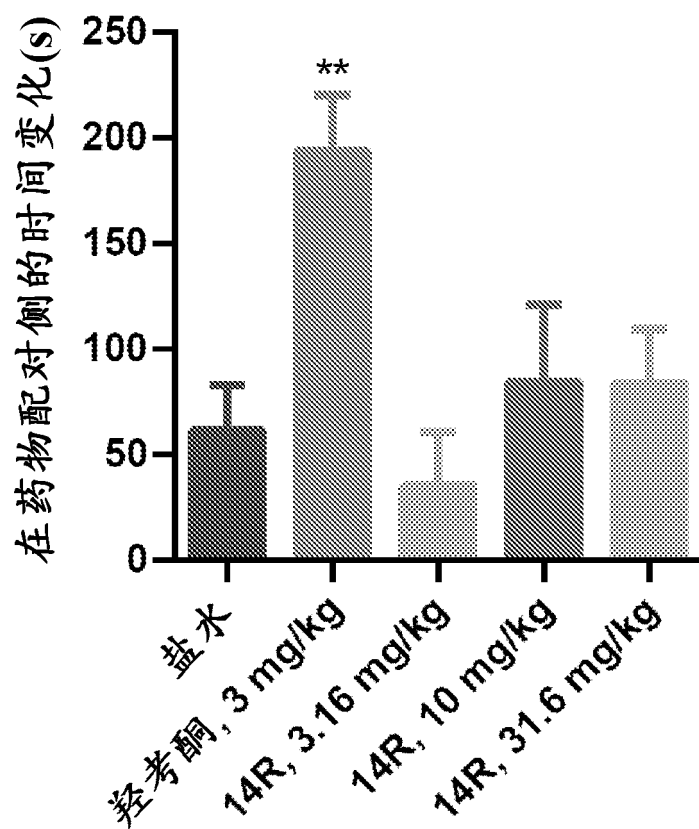


图 11