

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2005年10月27日(27.10.2005)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 2005/100337 A1

(51) 国际分类号⁷: C07D 317/32, A61K 31/335, 31/357, A61P 25/00, 25/16, 25/28

(21) 国际申请号: PCT/CN2005/000257

(22) 国际申请日: 2005年3月2日(02.03.2005)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200410033624.X 2004年4月13日(13.04.2004) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所(INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A. CHINA) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 CN。

(72) 发明人:及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 李松(LI, Song) [CN/CN]; 聂爱华(NIE, Aihua) [CN/CN]; 王莉莉(WANG, Lili) [CN/CN]; 肖军海(XIAO, Junhai) [CN/CN]; 郑志兵(ZHENG, Zhibing) [CN/CN]; 刘洪英(LIU, Hongying) [CN/CN]; 谢云德(XIE, Yunde) [CN/CN]; 阮承迈(RUAN, Chengmai) [CN/CN]; 赵国明(ZHAO, Guoming) [CN/CN]; 胡远东(HU, Yuandong) [CN/CN]; 钟武(ZHONG, Wu) [CN/CN]; 崔浩(CUI, Hao) [CN/CN]; 周辛波(ZHOU, Xinbo) [CN/CN]; 顾为(GU, Wei) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

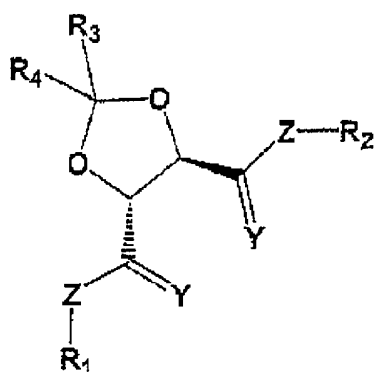
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期 PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: SUBSTITUTED DIOXOLANE DERIVATIVES AND THEIR USE OF PREPARING THE NEUROREGULATOR

(54) 发明名称: 取代的二氧戊环衍生物及其用于制备神经调节剂的用途



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to the dioxolane derivatives of general formula (I), which have nerve nutrition effects, or to the pharmaceutical acceptable salts or hydrate thereof. Each group of general formula (I) is defined as the specification. The present invention also relates to the pharmaceutical composition comprising the mentioned compounds, and the use of the pharmaceutical composition as FK506 binding protease activity inhibitor to prepare the medicines which can prevent or treat the neurodegenerative diseases and other neurological disorders caused by nerve damage or related diseases.

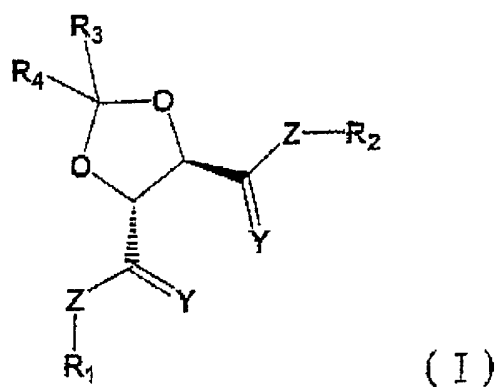
[见续页]

WO 2005/100337 A1



(57) 摘要

本发明涉及具有神经营养作用的式(I)取代二氧戊环衍生物或其可药用盐或水合物, 式(I)中各基团的定义如说明书中所述; 包含上述化合物的药用组合物, 以及这些药用组合物作为 FK506 结合蛋白酶活性抑制剂用于制备预防或治疗神经退行性疾病及其它由神经损伤或相关疾病引起的神经紊乱病症方面的药物的用途。



取代的二氧戊环衍生物及其 用于制备神经调节剂的用途

发明领域

本发明涉及取代的二氧戊环衍生物，其制备方法，含它们的药用组合物及其作为 FK506 结合蛋白 (FKBP) 酶活性抑制剂用于制备预防和/或治疗神经退行性疾病及其它由神经损伤或相关疾病引起的神经紊乱病症的药物的用途。

背景技术

神经退行性疾病是一类与年龄相关的进行性疾病，包括阿尔茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏病及肌萎缩性侧索硬化症 (ALS) 等神经病变。由于这类疾病的发生原因复杂，致病机制不很明确，目前尚没有找到有效的治疗方法。

作为神经系统一类重要的生物活性分子，现已证实神经营养因子 (NTF)、如神经生长因子 (NGF) 可有效促进受损神经轴突的再生和功能的修复，因此是一类潜在的神经退行性疾病的治疗药物。然而，由于大分子蛋白本身难以克服的低生物利用率和低特异性等特点，制约了这类神经营养分子在临床上的有效应用。

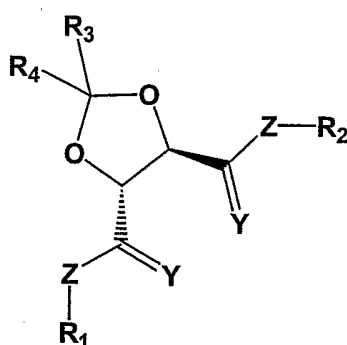
研究发现，除免疫组织外，FK506 结合蛋白 (FKBP) 可在神经系统高丰度表达。作为该类蛋白的一个强效酶活性抑制分子，免疫抑制药物 FK506 可显著促进神经突起的生长和神经纤维的分化，且显示出优异的血脑屏障穿透性及生物利用率，该药物的不足之处是长期服用时，其免疫抑制作用将诱发许多潜在的毒副作用，包括肾小球滤过损害和不可逆间质纤维变性等肾毒性以及无意识震颤和非特异小脑绞痛等神经损害。

发明内容

本发明的目的是提供一类新型的作用于 FKBP 的非免疫抑制小分子化合物，其可促进在各种神经病变状态下的神经生长和再生，包括与神经退变有关的神经疾病，如老年性痴呆，帕金森氏病和肌萎缩侧索硬化，以及由各种物理损伤(如机械损伤或冲击)或疾病(如糖尿病或自身免疫获得缺陷病)引起的神经病变。

本发明人经过研究发现，具有下面通式 I 的化合物可作用于 FKBP 并促进各种神经病变状态下的神经生长和再生，因此可用于预防和/或治疗与神经退变有关的神经疾病，从而完成了本发明。

因此，本发明的第一方面涉及式 (I) 化合物或其可药用盐或水合物：



(I)

其中：

Y 是 O 或 S；

Z 是 CH₂, O 或 NR₅，其中 R₅ 是氢或 C₁~C₆ 烷基；

R₁ 是 C₁~C₈ 直链或支链烷基，C₂~C₈ 直链或支链烯基，C₃~C₈ 环烷基，C₅~C₇ 环烯基，或 Ar₁，其中的烷基或烯基链上未被取代，或被选自下面的一个或多个基团所取代：C₃~C₈ 环烷基，C₅~C₇ 环烯基或 Ar₂。

R₂ 是 C₁~C₁₀ 直链或支链烷基，C₂~C₁₀ 直链或支链烯基，其中的烷基或烯基链未被取代，或被选自下面的一个或多个基团所取代：C₃~C₈ 环烷基，C₅~C₇ 环烯基或 Ar₂；此外，所述烷基或烯基链中的部分 C 原子可被 O 或 N 取代。

Ar₁ 和 Ar₂ 独立选自芳香碳环或杂环，其中每个环由 5-6 个元素构

成, 环的数目为单环、双环或三环; 杂环中包含 1~6 个选自下面的杂原子: O, S, N; 所述的芳香碳环或杂环未被取代, 或被 1~3 个选自下面的取代基所取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, $C_1\sim C_6$ 直链或支链烷基, $C_2\sim C_6$ 直链或支链烯基, $C_1\sim C_4$ 烷氧基, $C_2\sim C_4$ 烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基;

取代基 $-C(=Y)ZR_1$ 和 $-C(=Y)ZR_2$ 处于反式构型;

R_3 和 R_4 可以相同或不同, 独立选自氢, $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_2\sim C_3$ 烯基。

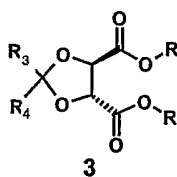
本发明的另一方面涉及药物组合物, 其包括至少一种式 (I) 化合物或其可药用盐或水合物以及一或多种药用载体或赋形剂。

本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或其可药用盐或水合物的制备方法, 例如对于其中 Y 为 O 的式 (I) 化合物而言, 该方法包括:

(i) 使化合物 1 (*L*-或 *D*-酒石酸) 与一种 $C_1\sim C_4$ 低级脂肪醇 ROH 反应得到化合物 2,

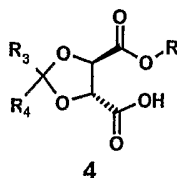


(ii) 使化合物 2 与通式 $R_3C(=O)R_4$ 的酮反应得到缩酮化合物 3,

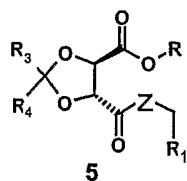


其中 R_3 和 R_4 的定义同前述式 (I),

(iii) 使化合物 3 选择性水解得到化合物 4,

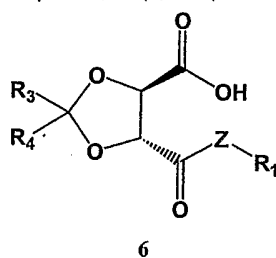


(iv) 使化合物 4 与胺 R_1NH_2 或醇 R_1OH 反应得到化合物 5,

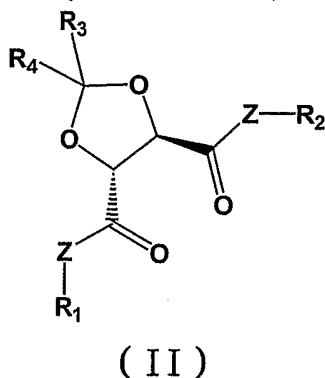


其中 R_1 和 Z 的定义同前述式 (I),

(v) 使化合物 5 水解得到化合物 6,



(vi) 使化合物 6 与其中 R_2 定义同前述式 I 的胺 R_2NH_2 或醇 R_2OH 反应得到化合物 7, 即本发明式 (I) 化合物的特例式 (II) 化合物,

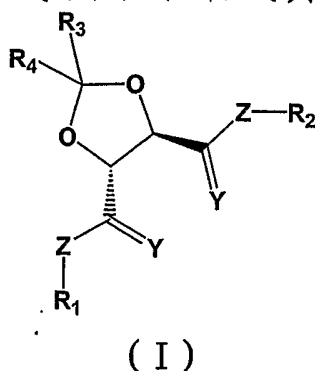


其中 R_1 - R_4 和 Z 的定义同前所述。

根据需要, 所得式 (I) 化合物可用适宜的可药用酸或碱转变为其可药用盐。

本发明的再一方面涉及至少一种式 (I) 化合物或其药用盐或水合物用于制备预防和/或治疗与神经病变有关的疾病的药物的用途。

具体来说, 本发明涉及式 (I) 化合物或其可药用盐或水合物:



其中:

Y 是 O 或 S;

Z 是 CH_2 , O 或 NR_5 , 其中 R_5 是氢或 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

R_1 是 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 直链或支链烷基, $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ 直链或支链烯基, $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 环烷基, $\text{C}_5\sim\text{C}_7$ 环烯基, 或 Ar_1 , 其中的烷基或烯基链上未被取代, 或被选自下面的一个或多个基团所取代: $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 环烷基, $\text{C}_5\sim\text{C}_7$ 环烯基或 Ar_2 .

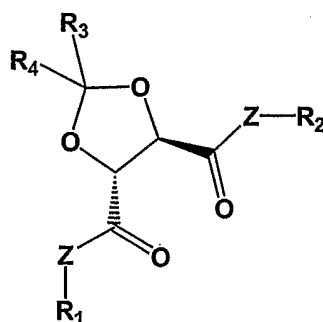
R_2 是 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 直链或支链烷基, $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ 直链或支链烯基, 其中的烷基或烯基链未被取代, 或被选自下面的一个或多个基团所取代: $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 环烷基, $\text{C}_5\sim\text{C}_7$ 环烯基或 Ar_2 ; 此外, 所述烷基或烯基链中的部分 C 原子可被 O 或 N 取代。

Ar_1 和 Ar_2 独立选自芳香碳环或杂环, 其中每个环由 5-6 个元素构成, 环的数目为单环、双环或三环; 杂环中包含 1~6 个选自下面的杂原子: O, S, N; 所述的芳香碳环或杂环未被取代, 或被 1~3 个选自下面的取代基所取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 直链或支链烷基, $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 直链或支链烯基, $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷氧基, $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ 烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基。

取代基 $-\text{C}(=\text{Y})\text{ZR}_1$ 和 $-\text{C}(=\text{Y})\text{ZR}_2$ 处于反式构型;

R_3 和 R_4 可以相同或不同, 独立选自氢, $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ 烷基或 $\text{C}_2\sim\text{C}_3$ 烯基。

本发明的一个优选实施方案是式 (II) 表示的化合物或其可药用盐或水合物:



(II)

其中:

Z 是 CH_2 , O 或 NR_5 , 其中 R_5 是氢或 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

R_1 是 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 直链或支链烷基, $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ 直链或支链烯基, $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 环烷基,

C₅~C₇ 环烯基, 或 Ar₁, 其中的烷基或烯基链上未被取代, 或被选自下面的一个或多个基团所取代: C₃~C₈ 环烷基, C₅~C₇ 环烯基或 Ar₂。

R₂ 是 C₁~C₁₀ 直链或支链烷基, C₂~C₁₀ 直链或支链烯基, 其中的烷基或烯基链未被取代, 或被选自下面的一个或多个基团所取代: C₃~C₈ 环烷基, C₅~C₇ 环烯基或 Ar₂; 此外, 所述烷基或烯基链中的部分 C 原子可被 O 或 N 取代。

Ar₁ 和 Ar₂ 独立选自芳香碳环或杂环, 其中每个环由 5-6 个元素构成, 环的数目为单环、双环或三环; 杂环中包含 1~6 个选自下面的杂原子: O, S, N; 所述的芳香碳环或杂环未被取代, 或被 1~3 个选自下面的取代基所取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C₁~C₆ 直链或支链烷基, C₂~C₆ 直链或支链烯基, C₁~C₄ 烷氧基, C₂~C₄ 烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基;

取代基 -C(=Y)ZR₁ 和 -C(=Y)ZR₂ 处于反式构型;

R₃ 和 R₄ 可以相同或不同, 独立选自氢, C₁~C₃ 烷基或 C₂~C₃ 烯基。

本发明的另一个优选实施方案是如式 (II) 表示的化合物或其可药用盐或水合物, 其中:

Z 是 CH₂, O 或 NR₅, 其中 R₅ 是氢或 C₁~C₆ 烷基;

R₁ 是 C₁~C₈ 直链或支链烷基, C₂~C₈ 直链或支链烯基, C₃~C₈ 环烷基, C₅~C₇ 环烯基, 或 Ar₁, 其中的烷基或烯基链上未被取代, 或被选自下面的一个或多个基团所取代: C₃~C₈ 环烷基, C₅~C₇ 环烯基或 Ar₂。

R₂ 是 C₁~C₁₀ 直链或支链烷基, C₂~C₁₀ 直链或支链烯基, 这里的烷基或烯基链未被取代, 或被选自下面的一个或多个基团所取代: C₃~C₈ 环烷基, C₅~C₇ 环烯基或 Ar₂; 此外, 所述烷基或烯基链中的部分 C 原子可被 O 或 N 取代。

Ar₁ 和 Ar₂ 独立选自芳香碳环或杂环, 其中每个环由 5-6 个元素构成, 环的数目为单环、双环或三环; 杂环中包含 1~6 个选自下面的杂原子: O, S, N; 所述的芳香碳环或杂环未被取代, 或被 1~3 个选自下面的取代基所取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C₁~C₆ 直链或支链烷基, C₂~C₆ 直链或支链烯基, C₁~C₄ 烷

氧基, $C_2\sim C_4$ 烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基;

取代基 $-C(=Y)ZR_1$ 和 $-C(=Y)ZR_2$ 处于反式构型;

R_3 和 R_4 独立选自氢、甲基。

根据本发明, 本发明式 (I) 化合物或其可药用盐或水合物优选下面的化合物:

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-亮氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-异亮氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-谷氨酸二乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-苏氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-酪氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-天冬氨酸二乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-苯丙氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-蛋氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-缬氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-丝氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-亮氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-异亮氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-谷氨酸二乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-苏氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-酪氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-天冬氨酸二乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-苯丙氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-蛋氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-缬氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-2-(苄基-甲基-氨基)-乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-3-苯基-丙基酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-3-(3-吡啶基)-丙基酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-2-(2-噻吩基)-乙基酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-3-苯丙烯基酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-2-(乙基-间甲苯基-氨基)-乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸
-2-(苄基-甲基-氨基)-乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸

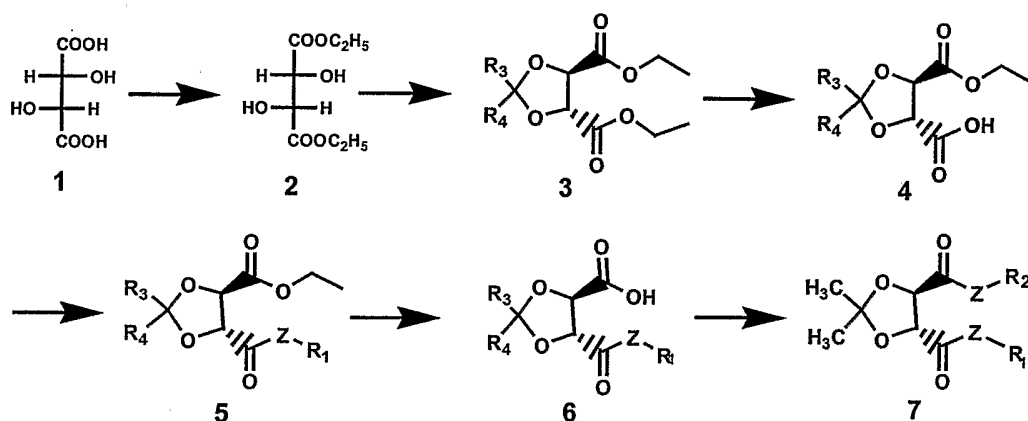
-3-苯基-丙基酯;

L-(4*R*, 5*R*)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-3-(3-吡啶基)-丙基酯;

L-(4*R*, 5*R*)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-2-(乙基-间甲苯基-氨基)-乙酯,

或其可药用盐或水合物。

进一步地, 本发明化合物例如其中 $Y=O$ 的本发明化合物可通过下面的反应路线制备:



在上述反应路线中, 使化合物 1 在酸如浓硫酸、强酸型离子交换树脂催化下, 与一种 $C_1 \sim C_4$ 低级脂肪醇、优选甲醇、乙醇加热回流, 得到化合物 2。化合物 2 在质子酸或路易斯酸、优选对甲苯磺酸、三氟化硼的催化下与酮 $R_3C(=O)R_4$ 加热回流, 得到缩酮化合物 3。将化合物 3 溶解于有机溶剂、优选二氧六环、四氢呋喃中, 加入一种碱的水溶液、优选氢氧化钠 (浓度为 1N, 与化合物 3 的摩尔比为 1:1.1), 在 $0^\circ\text{C} \sim$ 室温下反应, 然后用一种无机酸、优选盐酸 (浓度为 1N) 酸化, 再用有机溶剂、优选二氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯提取, 得到化合物 4。将化合物 4 于合适溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃中, 在少量二环己基碳二酰亚胺、樟脑磺酸和 4,4-二甲基氨基吡啶催化下, 与醇 R_1OH 或胺 R_1NH_2 发生酯化或酰胺化反应, 得到化合物 5。将化合物 5 溶解于有机溶剂、优选二氧六环、四氢呋喃中, 加入一种碱的水溶液、优选氢氧化钠 (浓度为 1N, 与 3 的摩尔比为 1:1.1), 在 $0^\circ\text{C} \sim$ 室温下反应, 然后用无机酸、优选盐酸 (浓度为 1N) 酸化, 再用有机溶剂、优

选二氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯提取，得到化合物 6。将化合物 6 于合适溶剂、如二氯甲烷、四氢呋喃中，在少量二环己基碳二酰亚胺、樟脑磺酸和 4, 4-二甲基氨基吡啶催化下，与醇 R_2OH 或胺 R_2NH_2 发生酯化或酰胺化反应，得到化合物 7，即本发明式 (I) 化合物。

本发明化合物是一类强效亲 FKBP 神经营养分子，与 FK506 相比，该类化合物的突出特点是不产生免疫抑制。所述的神经营养活性包括但不限于：修复受损神经，促进神经再生，预防神经病变及治疗与神经退变或周围神经病变相关的神经紊乱。所述的神经病变或紊乱包括但不限于以下病症：阿耳茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏舞蹈病，肌萎缩性侧索硬化，获得性免疫缺陷相关的神经病变，脑脊髓多发性硬化，中风或物理刺激相关的脑损伤，各种影响中枢或神经系统的退行性疾病，小脑-脑干萎缩，进行性共济失调综合征，各种形式的肌营养不良，进行性肌萎缩，进行性延髓肌萎缩，中枢或周围神经系统物理或外创性损伤，椎间盘脱出综合征，颈椎关节强硬，神经丛紊乱，胸位臂丛综合征，各种形式的周围神经病变，三叉神经痛，舌咽神经痛，面神经麻痹，可导致中枢或周围神经系统损伤的各种自身免疫相关性疾病，重症肌无力，格-巴二氏综合征，达普宋壁虱，延髓和延髓后视神经病变，视网膜病，延髓后视神经炎，听力紊乱或耳鸣。

其中优选的神经紊乱病症包括但不限于：与神经退变相关的神经紊乱，如阿耳茨海默氏病，帕金森氏病和肌萎缩性侧索硬化症，以及与周围神经病变相关的神经紊乱，该类病变一般由脑或脊髓部位的物理损伤或相关疾病所致。

本发明的化合物可以单独使用或与可药用载体或赋形剂一起以药物组合物的形式使用。当以药物组合物形式使用时，组合物中包括有效剂量的本发明式 (I) 化合物或其可药用盐或水合物以及一种或多种可药用载体。所述的可药用载体包括但不限于：离子交换剂，氧化铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白如人血清蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘油，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，

水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶态氧化硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，纤维素物质，聚乙二醇，羧甲基纤维素钠，聚丙烯酸酯，蜂蜡，聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物和羊毛脂。

本发明化合物的药用组合物可以以下面的任意方式施用：口服，喷雾吸入，直肠用药，鼻腔用药，颊部用药，阴道用药，局部用药，非肠道用药如皮下，静脉，肌内，腹膜内，鞘内，心室内，胸骨内和颅内注射或输入，或借助一种外植储器用药。其中优选口服，腹膜内或静脉内用药方式。另外，为使本发明化合物能够有效治疗中枢神经系统紊乱病症，可优选心室内途径用药以克服化合物可能低的血脑屏障透过率。

当口服用药时，本发明化合物可制成任意口服可接受的制剂形式，包括但不限于片剂，胶囊，水溶液或水悬浮液。其中，片剂使用的载体一般包括乳糖和玉米淀粉，另外也可加入润滑剂如硬脂酸镁。胶囊制剂使用的稀释剂一般包括乳糖和干燥玉米淀粉。水悬浮液制剂则通常是将活性成分与适宜的乳化剂和悬浮剂混合使用。如果需要，以上口服制剂形式中还可加入一些甜味剂、芳香剂或着色剂。

当直肠用药时，本发明化合物一般可制成栓剂的形式，其通过将药物与一种适宜的非刺激性赋形剂混合而制得。该赋形剂在室温下呈现固体状态，而在直肠温度下熔化释出药物。这类赋形剂包括可可脂，蜂蜡和聚乙二醇。

当局部用药时，特别是治疗局部外敷容易达到的患面或器官，如眼睛，皮肤或下肠道神经性疾病时，本发明化合物可根据不同的患面或器官制成不同的局部用药制剂形式，具体说明如下：

当眼部局部施用时，本发明化合物可配制成一种微粉化悬浮液或溶液的制剂形式，所使用载体为等渗的具有一定 pH 的无菌盐水，其中可加入也可不加防腐剂如氯化苄基乙醇盐。此外对于眼用，也可将化合物制成膏剂形式如凡士林膏。

当皮肤局部施用时，本发明化合物可制成适当的软膏、洗剂或霜

剂制剂形式，其中活性成分悬浮或溶解于一种或多种载体中。这里软膏制剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，液体凡士林，白凡士林，丙二醇，聚氧化乙烯，聚氧化丙烯，乳化蜡和水；洗剂或霜剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，脱水山梨糖醇单硬脂酸酯，吐温 60，十六烷酯蜡，十六碳烯芳醇，2-辛基十二烷醇，苜醇和水。

当进行肠道下部局部施用时，本发明化合物可制成如上所述的直肠栓剂制剂或适宜的灌肠制剂形式，另外也可使用局部透皮贴剂。

本发明化合物还可以无菌注射制剂形式用药，包括无菌注射水或油悬浮液，或无菌注射溶液。其中，可使用的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质，如单甘油酯或二甘油酯。

除以上使用方法外，本发明化合物还可与其它神经营养物质一起施用，这些物质包括但不限于：神经生长因子 (NGF)，胰岛素样生长因子 (IGF-1) 及其衍生因子 (gIGF-1)，脑衍生生长因子 (BDGF)，神经胶质衍生生长因子 (GDGF)，血小板衍生生长因子 (PDGF)，成纤维细胞生长因子 (aFGF 和 bFGF)，睫状神经营养因子 (CNTF)，向神经素-3 (NT-3) 及向神经素 4/5 (NT-4/5)，其中优选 NGF。当联合施用本发明化合物和其它神经营养物质时，二种活性成分可协同刺激神经生长。

另外需要指出，本发明化合物针对不同患者的特定使用剂量和使用方法取决于诸多因素，包括患者的年龄，体重，性别，自然健康状况，营养状况，化合物的活性强度，服用时间，代谢速率，病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。优选使用的剂量介于 0.01-100mg/kg 体重/天。

附图说明

图 1 显示的是本发明实施例 16 化合物在不同剂量下促鸡胚背根神经节周围突起生长的情况。

图 2 显示的是本发明实施例 10 化合物对 H_2O_2 损伤的 NG108 细胞的

保护效果。

具体实施方式

下面的实施例是本发明说明性的优选实施方案,其不应理解为对本发明构成任何限制。

化合物的熔点由 RY-1 型熔点仪测定,温度计未校正。¹H NMR 由 ARX-400 NMR 仪测定。质谱由 VG-ZabSpec MS 仪测定。所有反应用溶剂如未注明都经标准化预处理。

实施例 1: L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-L-亮氨酸乙酯

1.1 L-(4R, 5R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二羧酸单乙酯

将 L-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二羧酸二乙酯 (4.85g, 19.7mmol) 溶于水/二氧六环 (体积比为 1:1) 的 100ml 混合溶液中,搅拌下将 20.5 ml 1M NaOH 在 30 分钟内缓慢滴加完毕。继续室温搅拌 1 小时,用 CH₂Cl₂ 萃取三次,弃去有机相,水相用 1M HCl 调节 pH 值至 2-3,用 CH₂Cl₂ 萃取三次,合并有机相,蒸去溶剂,进行硅胶柱层析,先用石油醚:乙酸乙酯=5:1 洗脱,再用乙酸乙酯洗脱,得 3.3g 淡黄色油状产物,收率 76.7%。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.3330 (t, J=7.16Hz, 3H), 1.5076 (s, 3H), 1.5289 (s, 3H), 4.3063 (q, J=6.88Hz, 2H), 4.8102 (d, J=5.52Hz, 1H), 4.8908 (d, J=5.24Hz, 1H), 10.2246 (brs, 1H)。

1.2 L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸乙酯

将 L-(4R, 5R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二羧酸单乙酯 (3.2g, 14.7mmol) 与苄胺 (1.89g, 17.6mmol) 溶解于 70ml 无水四氢呋喃中,再加入 HOBt (2.98g, 22mmol) 和 DDC (4.54g, 22mmol), 室温反应 2 小时,过滤除去反应中析出的固体,母液减压蒸干得油状

物, 硅胶柱分离并以石油醚: 乙酸乙酯=3:1 洗脱, 得到 3.78g 产物, 其为无色油状物, 收率 83.7%。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.3328 (t, $J=7.00$ Hz, 3H), 1.4542 (s, 3H), 1.4641 (s, 3H), 4.3012 (q, $J=7.00$ Hz, 2H), 4.4412-4.5519 (m, 2H), 4.7710 (d, $J=5.52$ Hz, 1H), 4.8271 (d, $J=5.20$ Hz, 1H), 6.8252 (brs, 1H), 7.2649-7.3756 (m, 5H)。

1.3 L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸乙酯

将 L-(4R, 5R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二羧酸单乙酯 (6.54g, 30.0mmol) 与环己胺 (3.56g, 35.9mmol) 溶解于 150ml 无水四氢呋喃中, 再加入 HOBt (6.08g, 45.0mmol) 和 DDC (9.28g, 45.0mmol), 室温反应 2 小时, 过滤除去反应中析出的固体, 母液减压蒸干得油状物, 硅胶柱分离并以石油醚: 乙酸乙酯=3:1 洗脱, 得到 8.04g 产物, 其为淡黄色油状物, 收率 89.6%。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.1730-1.2025 (m, 3H), 1.3269 (t, $J=7.32$ Hz, 3H), 1.3444-1.4111 (m, 2H), 1.4899 (s, 6H), 1.6086-1.6600 (m, 1H), 1.6979-1.7393 (m, 2H), 1.8925-1.9332 (m, 2H), 3.7946-3.8163 (m, 1H), 4.2875 (q, $J=7.32$ Hz, 2H), 4.7351 (d, $J=5.32$ Hz, 1H), 4.7579 (d, $J=5.04$ Hz, 1H), 6.4211 (d, $J=7.88$ Hz, 1H)。

1.4 L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸 (化合物 6a)

将 L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸乙酯 (3.78g, 12.3mmol) 溶于水/二氧六环 (体积比为 1:1) 的 160ml 混合溶液中, 搅拌下将 24.6 ml 1M NaOH 在 30 分钟内缓慢滴加完毕。继续室温搅拌 20 分钟, 用 CH₂Cl₂ 萃取三次, 弃去有机相, 水相用 1M HCl 调节 pH 值至 2, 用 CH₂Cl₂ 萃取三次, 合并有机相, 蒸去溶剂得 3.2g 淡黄色油状产物, 收率 93.0%。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.4774 (s, 3H), 1.5250 (s, 3H), 4.4871-4.6323 (m, 4H) 7.0923 (brs, 1H), 7.2626-7.4092 (m, 5H)。

1.5 *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸 (化合物 6b)

将 *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸乙酯 (7.8g, 26.1mmol) 溶于水/二氧六环 (体积比为 1:1) 的 200ml 混合溶液中, 搅拌下将 39.1 ml 1M NaOH 在 30 分钟内缓慢滴加完毕。继续室温搅拌 30 分钟, 用 CH₂Cl₂ 萃取三次, 弃去有机相, 水相用 1M HCl 调节 pH 值至 2, 用 CH₂Cl₂ 萃取三次, 合并有机相, 蒸去溶剂得无色油状产物, 静置变为白色固体, 干燥得 6.68g, 收率 94.0%。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.1968-1.3051 (m, 3H), 1.3128-1.4505 (m, 2H), 1.4934 (s, 3H), 1.5468 (s, 3H), 1.6423-1.7779 (m, 3H), 1.9381-1.9571 (m, 2H), 3.8276-3.8543 (m, 1H), 4.5211 (d, *J*=9.00Hz, 1H), 4.5509 (d, *J*=8.72Hz, 1H), 6.6782 (d, *J*=7.28Hz, 1H), 11.1407 (brs, 1H)。

1.6 *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-亮氨酸乙酯 (7a)

将 *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸 (6a) (0.279g, 1mmol) 与亮氨酸乙酯盐酸盐 (0.238g, 1.2mmol) 溶解于 40ml 无水四氢呋喃中, 再加入 HOBT (0.203g, 1.5mmol) 和 DDC (0.309g, 1.5mmol) 以及三乙胺 0.3ml, 室温反应 2 小时, 过滤除去反应中析出的固体, 母液减压蒸干得残留物进行硅胶柱分离并以石油醚: 乙酸乙酯=3:1 洗脱, 得到 0.28g 产物, 其为黄色油状物, 收率 66.7%。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.9572 (d, *J*=6.32Hz, 6H), 1.2583-1.2941 (m, 4H), 1.4908 (s, 3H), 1.5105 (s, 3H), 1.5815-1.7164 (m, 2H), 4.1887 (q, *J*=7.04Hz, 2H), 4.4989-4.5235 (m, 2H), 4.6071-4.6506 (m, 3H), 7.2251-7.3608 (m, 7H); MS (EI) *m/z*: 420.1 (M⁺), 405.1, 354.1, 347.1, 306.0, 286.1, 270.1, 244.0, 228.1, 218.1, 176.0, 156.1, 126.1, 106.0, 91.0, 71.0; HRMS C₂₂H₃₂N₂O₆, 计算值: 420.2260; 实测值: 420.2227。

按照与实施例 1 相同的方法,但是采用不同的反应起始物代替 1.6 中的 *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸和 *L*-亮氨酸乙酯(即前述反应路线中提到的 R_2OH 或 R_2NH_2)可以制备如下化合物:

实施例 2: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-异亮氨酸乙酯

将化合物 6a (0.279g, 1mmol) 与异亮氨酸乙酯盐酸盐 (0.238g, 1.2mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.25g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 60.0%. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.9404-0.9579 (m, 6H), 1.1863-1.2432 (m, 1H), 1.2812 (t, $J=7.00$ Hz, 3H), 1.4266-1.4793 (m, 1H), 1.4927 (s, 3H), 1.5025 (s, 3H), 1.9318-1.9838 (m, 1H), 4.1571-4.2484 (m, 2H), 4.4620-4.6047 (m, 3H), 4.6539 (dd, $J_1=7.00$ Hz, $J_2=1.12$ Hz, 2H), 7.2298 (t, $J=4.76$ Hz, 1H), 7.2628-7.3598 (m, 5H), 7.4135 (d, $J=8.72$ Hz, 1H); MS (EI) m/z : 420.1 (M^+), 405.1, 363.1, 347.1, 286.1, 270.1, 244.0, 228.0, 218.0, 176.0, 156.0, 126.1, 106.0, 91.0, 71.0; HRMS $C_{22}H_{32}N_2O_6$, 计算值: 420.2260; 实测值: 420.2225.

实施例 3: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-谷氨酸二乙酯

将化合物 6a (0.279g, 1mmol) 与谷氨酸二乙酯盐酸盐 (0.303g, 1.26mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.296g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 64.0%. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.2363-1.3023 (m, 6H), 1.4836 (s, 3H), 1.5054 (s, 3H), 2.0226-2.0942 (m, 1H), 2.2397-2.3064 (m, 1H), 2.3323-2.4589 (m, 2H), 4.1330 (q, $J=7.00$ Hz, 2H), 4.2089 (q, $J=7.00$ Hz, 2H), 4.5008 (s, 1H), 4.5155 (s, 1H), 4.6181-4.6715 (m, 3H), 7.2018 (t, $J=5.36$ Hz, 1H), 7.2657-7.3613 (m, 5H), 7.5605 (d, $J=8.12$ Hz, 1H);

MS (EI) m/z : 464.1 (M^+), 449.1, 419.1, 391.1, 361.0, 330.0, 301.0, 272.0, 234.0, 198.0, 176.0, 158.0, 142.0, 130.0, 106.0, 91.0, 71.0; HRMS $C_{23}H_{32}N_2O_8$, 计算值: 464.2159; 实测值: 464.2158。

实施例 4: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-苏氨酸乙酯

将化合物 6a (0.461g, 1.65mmol) 与苏氨酸乙酯盐酸盐 (0.318g, 1.73mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.206g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 30.6%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.2491-1.3145 (m, 6H), 1.5021 (s, 3H), 1.5330 (s, 3H), 2.0537 (s, 1H), 4.2407 (q, $J=7.00\text{Hz}$, 2H), 4.3998-4.4223 (m, 1H), 4.5217 (d, $J=5.92\text{Hz}$, 2H), 4.5676 (dd, $J_1=9.00\text{Hz}$, $J_2=2.52\text{Hz}$, 1H), 4.6963 (s, 2H), 7.2701 (t, $J=3.36\text{Hz}$, 1H), 7.2877-7.3734 (m, 5H), 7.5329 (d, $J=9.00\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 408.1 (M^+), 364.1, 335.1, 306.0, 274.0, 234.0, 216.0, 205.0, 176.0, 148.0, 127.0, 106.0, 91.0, 74.0; HRMS: 计算值 $C_{20}H_{28}N_2O_7$, 408.1897; 实测值: 408.1901。

实施例 5: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-酪氨酸乙酯

将化合物 6a (0.279g, 1mmol) 与酪氨酸乙酯盐酸盐 (0.27g, 1.1mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.305g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 65.0%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.2553 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 3H), 1.3621 (s, 3H), 1.4190 (s, 3H), 2.9803-3.1510 (m, 2H), 4.1825 (q, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 4.4899 (d, $J=5.92\text{Hz}$, 2H), 4.5135 (d, $J=6.79\text{Hz}$, 1H), 4.6023 (d, $J=6.48\text{Hz}$, 1H), 4.80443-4.8563 (m, 1H), 6.7382 (d, $J=8.44\text{Hz}$, 2H), 6.9787 (d, $J=8.16\text{Hz}$, 2H), 7.1659 (t, $J=5.60\text{Hz}$, 1H), 7.2629-7.3599 (m, 5H), 7.3901 (d, $J=8.44\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 470.1 (M^+), 397.1, 364.1, 279.0, 234.0, 205.0, 192.0, 148.0, 107.0, 91.0, 71.0; HRMS

$C_{25}H_{30}N_2O_7$, 计算值: 470.2053; 实测值: 470.2055。

实施例 6: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-天冬氨酸二乙酯

将化合物 6a (0.279g, 1mmol) 与天冬氨酸二酯盐酸盐 (0.282g, 1.25mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.154g 标题化合物, 其为淡黄色油状物, 收率 34.0%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.2605 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 3H), 1.2647 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 3H), 1.4889 (s, 3H), 1.5282 (s, 3H), 2.8276 (dd, $J_1=18.24\text{Hz}$, $J_2=4.48\text{Hz}$, 1H), 3.0660 (dd, $J_1=17.16\text{Hz}$, $J_2=4.48\text{Hz}$, 1H), 4.1558 (q, $J=7.00\text{Hz}$, 2H), 4.2183 (q, $J=7.00\text{Hz}$, 2H), 4.5071 (d, $J=5.92\text{Hz}$, 2H), 4.6652 (d, $J=6.48\text{Hz}$, 1H), 4.7024 (d, $J=6.48\text{Hz}$, 1H), 4.8426-4.8862 (m, 1H), 7.1972 (t, $J=5.04\text{Hz}$, 1H), 7.2653-7.3581 (m, 5H), 7.8158 (d, $J=8.72\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 450.0 (M^+), 435.0, 405.0, 377.0, 316.0, 300.0, 257.9, 234.0, 211.9, 190.0, 176.0, 156.0, 141.9, 127.9, 116.0, 91.0, 70.9; HRMS $C_{22}H_{30}N_2O_8$, 计算值: 450.2002; 实测值: 450.2001。

实施例 7: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-苯丙氨酸乙酯

将化合物 6a (0.279g, 1mmol) 与苯丙氨酸酯盐酸盐 (0.29g, 1.26mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.29g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 64%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.2378 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 3H), 1.3678 (s, 3H), 1.4381 (s, 3H), 3.0942-3.2172 (m, 2H), 4.1753 (q, $J=7.00\text{Hz}$, 2H), 4.4644-4.5424 (m, 3H), 4.5961 (d, $J=6.48\text{Hz}$, 1H), 4.8431-4.8944 (m, 1H), 7.1408-7.3733 (m, 12H); MS (EI) m/z : 454.1 (M^+), 439.0, 381.1, 363.0, 320.0, 278.0, 262.0, 246.0, 234.0, 220.0, 194.0, 176.0, 148.0, 131.0, 120.0, 106.0, 91.0, 71.0; HRMS $C_{25}H_{30}N_2O_6$, 计算值: 454.2104; 实测值: 454.2112。

实施例 8: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-蛋氨酸乙酯

将化合物 6a (0.461g, 1.65mmol) 与蛋氨酸乙酯盐酸盐 (0.354g, 1.65mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.612g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 87.4%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.2907 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H), 1.4880 (s, 3H), 1.5113 (s, 3H), 1.9994-2.0909 (m, 1H), 2.1067 (s, 3H), 2.1651-2.2387 (m, 1H), 2.5253-2.5797 (m, 2H), 4.2193 (q, $J=7.16\text{Hz}$, 2H), 4.5142 (d, $J=6.04\text{Hz}$, 2H), 4.6489 (d, $J=7.12\text{Hz}$, 1H), 4.6517 (d, $J=7.12\text{Hz}$, 1H), 4.7195-4.7610 (m, 1H), 7.1843 (t, $J=6.28\text{Hz}$, 1H), 7.2667-7.3472 (m, 5H), 7.5909 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 438.3 (M^+), 423.3, 391.4, 377.3, 364.3, 317.3, 262.3, 234.3, 205.2, 173.2, 127.2, 106.2, 91.2, 71.1; HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, 计算值: 438.1825; 实测值: 438.1820.

实施例 9: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-缬氨酸乙酯

将化合物 6a (0.461g, 1.65mmol) 与缬氨酸乙酯盐酸盐 (0.291g, 1.6mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.397g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 61.0%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.9490 (d, $J=7.04\text{Hz}$, 3H), 0.9817 (d, $J=6.76\text{Hz}$, 3H), 1.2838 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 3H), 1.4960 (s, 3H), 1.5072 (s, 3H), 2.2232-2.2696 (m, 1H), 4.2065 (q, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 4.5012-4.5673 (m, 3H), 4.6516 (d, $J=6.76\text{Hz}$, 1H), 4.6769 (d, $J=6.76\text{Hz}$, 1H), 7.2261 (t, $J=5.32\text{Hz}$, 1H), 7.2633-7.3624 (m, 5H), 7.4147 (d, $J=8.12\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 406.1 (M^+), 391.1, 333.1, 272.1, 256.1, 234.1, 214.1, 198.1, 176.1, 158.1, 142.1, 128.1, 106.1, 91.1, 72.1; HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$, 计算值: 406.2104; 实测值: 406.2101.

实施例 10: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊

环-4-羧酸-*L*-丝氨酸乙酯

将化合物 6a (0.335g, 1.2mmol) 与丝氨酸乙酯盐酸盐 (0.239g, 1.4mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.130g 标题化合物, 其为淡黄色油状物, 收率 27.5%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.2982 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 3H), 1.4809 (s, 3H), 1.5202 (s, 3H), 2.7070 (brs, 1H), 3.9550–4.0439 (m, 2H), 4.2516 (q, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 4.4950–4.5220 (m, 2H), 4.6220–4.6890 (m, 3H), 7.1300 (t, $J=5.32\text{Hz}$, 1H), 7.2658–7.3311 (m, 5H), 7.6417 (d, $J=7.84\text{Hz}$, 1H).

实施例 11: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羰基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-亮氨酸乙酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与亮氨酸酯盐酸盐 (0.318g, 1.6mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.560g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 90.0%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.9552 (d, $J=6.12\text{Hz}$, 6H), 1.1755–1.2432 (m, 3H), 1.2771 (t, $J=7.20\text{Hz}$, 3H), 1.3329–1.3947 (m, 2H), 1.5037 (s, 3H), 1.5290 (s, 3H), 1.5841–1.7323 (m, 6H), 1.8971–1.9276 (m, 2H), 3.8194–3.8406 (m, 1H), 4.1889 (q, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 4.5497 (d, $J=6.92\text{Hz}$, 1H), 4.6168 (d, $J=6.88\text{Hz}$, 1H), 4.6175–4.6607 (m, 1H), 6.7455 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H), 7.3791 (d, $J=8.52\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 412.3 (M^+), 397.3, 339.3, 298.2, 287.2, 270.2, 257.2, 228.2, 214.2, 168.2, 156.2, 126.2, 101.1, 86.2, 71.1; HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$, 计算值: 412.2573; 实测值: 412.2592.

实施例 12: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羰基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-异亮氨酸乙酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与异亮氨酸酯盐酸盐 (0.318g, 1.6mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.21g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 34.0%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm):

0.9178-0.9577 (m, 6H), 1.1444-1.2428 (m, 4H), 1.2826 (t, $J=7.16\text{Hz}$, 3H), 1.3331-1.3956 (m, 2H), 1.4168-1.4893 (m, 1H), 1.5065 (s, 3H), 1.5225 (s, 3H), 1.5996-1.6308 (m, 1H), 1.6973-1.7289 (m, 2H), 1.8979-1.9850 (m, 3H), 3.8302-3.8522 (m, 1H), 4.1585-4.2489 (m, 2H), 4.5515 (d, $J=6.64\text{Hz}$, 1H), 4.5791-4.6010 (m, 1H), 4.6283 (d, $J=6.92\text{Hz}$, 1H), 6.7527 (d, $J=7.96\text{Hz}$, 1H), 7.5314 (d, $J=8.48\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 412.2 (M^+), 355.1, 339.2, 287.1, 270.1, 257.1, 228.1, 182.0, 168.1, 156.1, 126.1, 101.0, 86.1, 71.0; HRMS $C_{21}H_{36}N_2O_6$, 计算值: 412.2573; 实测值: 412.2581.

实施例 13: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-谷氨酸二乙酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与谷氨酸二乙酯盐酸盐 (0.404g, 1.7mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.35g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 51.3%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.1475-1.4731 (m, 11H), 1.4997 (s, 3H), 1.5263 (s, 3H), 1.5987-1.6313 (m, 1H), 1.6977-1.7283 (m, 2H), 1.8951 (brs, 2H), 2.0227-2.0738 (m, 1H), 2.2426-2.2911 (m, 1H), 2.3735-2.4373 (m, 2H), 3.8221-3.8433 (m, 1H), 4.1357 (q, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 4.2125 (q, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 4.5593 (d, $J=6.64\text{Hz}$, 1H), 4.6228 (d, $J=5.32\text{Hz}$, 1H), 4.6447-4.6646 (m, 1H), 6.7288 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H), 7.6644 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 456.2 (M^+), 441.2, 411.1, 383.1, 330.1, 314.1, 272.0, 226.0, 200.0, 168.1, 130.0, 101.0, 84.0, 71.0; HRMS $C_{22}H_{36}N_2O_8$, 计算值: 456.2472; 实测值: 456.2480.

实施例 14: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-苏氨酸乙酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与苏氨酸乙酯盐酸盐 (0.292g,

1.6mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.45g 标题化合物, 其为淡黄色油状物, 收率 75.0%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.1901-1.4486 (m, 11H), 1.5124 (s, 3H), 1.5456 (s, 3H), 1.5709-1.7330 (m, 3H), 1.8964-1.9262 (m, 2H), 2.5749 (brs, 1H), 3.7962-3.8793 (m, 1H), 4.2378 (q, $J=7.16\text{Hz}$, 2H), 4.3743-4.4215 (m, 1H), 4.5723-4.6022 (m, 2H), 4.6554 (d, $J=6.92\text{Hz}$, 1H), 6.7282 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H), 7.6183 (d, $J=9.04\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 400.0 (M^+), 385.0, 356.1, 327.1, 298.0, 275.0, 258.0, 226.0, 216.0, 197.0, 168.0, 148.0, 126.9, 114.0, 100.0, 83.0, 71.0; HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$, 计算值: 400.2210; 实测值: 400.2195。

实施例 15: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-酪氨酸乙酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与酪氨酸乙酯盐酸盐 (0.418g, 1.73mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.510g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 73.5%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.1685-1.2249 (m, 3H), 1.2582 (t, $J=7.16\text{Hz}$, 3H), 1.3253-1.3585 (m, 2H), 1.3891 (s, 3H), 1.4482 (s, 3H), 1.5970-1.6057 (m, 1H), 1.6887-1.7306 (m, 2H), 1.8828-1.9233 (m, 2H), 3.0094 (dd, $J_1=14.08\text{Hz}$, $J_2=6.88\text{Hz}$, 1H), 3.1347 (dd, $J_1=14.08\text{Hz}$, $J_2=5.56\text{Hz}$, 1H), 3.7810-3.8610 (m, 1H), 4.1849 (q, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 4.4151 (d, $J=6.40\text{Hz}$, 1H), 4.5726 (d, $J=6.40\text{Hz}$, 1H), 4.8284-4.8464 (m, 1H), 6.6846 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H), 6.7435 (d, $J=8.52\text{Hz}$, 2H), 6.9980 (d, $J=8.52\text{Hz}$, 2H), 7.4887 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 462.1 (M^+), 389.1, 356.1, 271.0, 226.0, 213.0, 192.0, 170.0, 147.0, 136.0, 107.0, 83.0, 71.0; HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$, 计算值: 462.2366; 实测值: 462.2369。

实施例 16: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧

戊环-4-羧酸-L-天冬氨酸二乙酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与天冬氨酸二乙酯盐酸盐 (0.378g, 1.68mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.32g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 48.2%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.11451-1.4202 (m, 11H), 1.5079 (s, 3H), 1.5471 (s, 3H), 1.5930-1.6225 (m, 1H), 1.6913-1.7239 (m, 2H), 1.8900-1.9206 (m, 2H), 2.8096-3.0894 (m, 2H), 3.8250-3.8469 (m, 1H), 4.1582 (q, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 4.2233 (q, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 4.6124 (d, $J=6.36\text{Hz}$, 1H), 4.6473 (d, $J=6.12\text{Hz}$, 1H), 4.8536-4.8974 (m, 1H), 6.7288 (d, $J=7.96\text{Hz}$, 1H), 7.8836 (d, $J=8.48\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 442.0 (M^+), 427.0, 397.0, 369.0, 316.0, 257.9, 226.0, 211.9, 185.9, 168.0, 156.0, 116.0, 101.0, 83.0, 70.9; HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$, 计算值: 442.2315; 实测值: 442.2321.

实施例 17: L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-L-苯丙氨酸乙酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与苯丙氨酸乙酯盐酸盐 (0.386g, 1.69mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.48g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 72.0%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.1360-1.2045 (m, 3H), 1.2370 (t, $J=7.16\text{Hz}$, 3H), 1.3320-1.3633 (m, 2H), 1.3885 (s, 3H), 1.4563 (s, 3H), 1.5889-1.6404 (m, 1H), 1.6909-1.7427 (m, 2H), 1.8736-1.9234 (m, 2H), 3.0849-3.2232 (m, 2H), 3.7813-3.8551 (m, 1H), 4.1734 (q, $J=7.16\text{Hz}$, 2H), 4.3800 (d, $J=6.40\text{Hz}$, 1H), 4.5677 (d, $J=6.64\text{Hz}$, 1H), 4.8498-4.9016 (m, 1H), 6.6542 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H), 7.1482-7.3077 (m, 5H), 7.4841 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 446.3 (M^+), 431.3, 373.3, 355.3, 321.3, 304.3, 262.2, 226.3, 206.2, 192.2, 176.2, 146.2, 131.1, 120.2, 101.1, 83.1, 71.1; HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$, 计算值: 446.2417; 实测值: 446.2427.

实施例 18: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-蛋氨酸乙酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与蛋氨酸乙酯盐酸盐 (0.354g, 1.66mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.61g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 94.0%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.1479-1.4489 (m, 8H), 1.5007 (s, 3H), 1.5300 (s, 3H), 1.6036-1.6349 (m, 1H), 1.7007-1.7340 (m, 2H), 1.9054-1.9293 (m, 2H), 1.9997-2.0742 (m, 1H), 2.1054 (s, 3H), 2.1625-2.2489 (m, 1H), 2.5028-2.5785 (m, 2H), 3.7885-3.8816 (m, 1H), 4.2195 (q, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 4.5543 (d, $J=6.64\text{Hz}$, 1H), 4.6328 (d, $J=6.68\text{Hz}$, 1H), 4.7095-4.7607 (m, 1H), 6.7023 (d, $J=7.96\text{Hz}$, 1H), 7.7060 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 430.2 (M^+), 415.2, 369.3, 356.3, 298.2, 246.2, 226.2, 197.2, 173.1, 127.1, 102.1, 83.1, 71.1; HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, 计算值: 430.2138; 实测值: 430.2134.

实施例 19: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-*L*-缬氨酸乙酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与缬氨酸乙酯 (0.29g, 1.60mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.34g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 57.0%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.9501 (d, $J=6.92\text{Hz}$, 3H), 0.9802 (d, $J=6.92\text{Hz}$, 3H), 1.1454-1.2438 (m, 3H), 1.2843 (t, $J=7.16\text{Hz}$, 3H), 1.3323-1.4252 (m, 2H), 1.5082 (s, 3H), 1.5255 (s, 3H), 1.5986-1.6305 (m, 1H), 1.6969-1.7302 (m, 2H), 1.8983-1.9282 (m, 2H), 2.2206-2.2671 (m, 1H), 3.8299-3.8519 (m, 1H), 4.2047 (q, $J=7.16\text{Hz}$, 2H), 4.5423 (d, $J=4.76\text{Hz}$, 1H), 4.5565 (d, $J=6.64\text{Hz}$, 1H), 4.6389 (d, $J=6.64\text{Hz}$, 2H), 6.7457 (d, $J=7.96\text{Hz}$, 1H), 7.5314 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 398.1 (M^+), 383.1, 355.1, 340.1, 325.1, 273.1, 256.1, 236.1, 226.1, 214.1, 168.1, 158.0,

142.0, 112.1, 98.0, 83.1, 72.1; HRMS $C_{20}H_{34}N_2O_6$, 计算值: 398.2417; 实测值: 398.2418。

实施例 20: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-2-(苄基-甲基-氨基)-乙酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与 2-(苄基-甲基-氨基)-乙醇 (1.60mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.23g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 39.0%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.2991-7.2543 (m, 5H), 6.3765 (d, $J=7.88\text{Hz}$, 1H), 4.7735 (d, $J=5.04\text{Hz}$, 1H), 4.7154 (d, $J=5.04\text{Hz}$, 1H), 4.3553-4.3294 (m, 2H), 3.8004-3.7787 (m, 1H), 3.5468 (s, 2H), 2.7147 (t, $J=5.80\text{Hz}$, 2H), 2.2591 (s, 3H), 1.8969 (brs, 2H), 1.6903-1.6819 (m, 3H), 1.4745 (s, 6H), 1.4121-1.3274 (m, 2H), 1.2489-1.1515 (m, 3H); MS (EI) m/z : 417.4 (M^+), 403.3, 327.3, 234.2, 168.2, 134.2, 120.2, 91.1, 65.1。

实施例 21: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-3-苯基-丙基酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与 3-苯基-丙基醇 (1.60mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.43g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 73.0%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.3016-7.1748 (m, 5H), 6.3969 (d, $J=8.12\text{Hz}$, 1H), 4.7676 (d, $J=5.04\text{Hz}$, 1H), 4.7155 (d, $J=5.04\text{Hz}$, 1H), 4.2353 (t, $J=6.72\text{Hz}$, 2H), 3.8204-3.7987 (m, 1H), 2.7263 (t, $J=7.84\text{Hz}$, 2H), 2.0466-2.0262 (m, 4H), 1.9912-1.5169 (m, 3H), 1.4945 (s, 6H), 1.4350-1.3271 (m, 2H), 1.2003-1.1701 (m, 3H); MS (EI) m/z : 389.3 (M^+), 272.3, 226.3, 168.2, 145.1, 118.2, 91.2, 71.1; HRMS $C_{22}H_{31}NO_5$, 计算值: 389.2202; 实测值: 389.2187。

实施例 22: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-3-(3-吡啶基)-丙基酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与 3-(3-吡啶基)-丙基醇 (1.60mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.21g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 36.0%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.4775-8.4712 (m, 2H), 7.5528-7.5240 (m, 1H), 7.2473-7.2158 (m, 1H), 6.4070 (d, $J=8.12\text{Hz}$, 1H), 4.7511 (d, $J=5.60\text{Hz}$, 1H), 4.7091 (d, $J=5.60\text{Hz}$, 1H), 4.2516-4.2355 (m, 2H), 3.8208-3.7990 (m, 1H), 2.7447 (t, $J=7.88\text{Hz}$, 2H), 2.0553-2.0357 (m, 2H), 1.9999-1.8984 (m, 2H), 1.7409-1.5193 (m, 3H), 1.5004 (s, 6H), 1.4373-1.3295 (m, 2H), 1.2552-1.1382 (m, 3H); MS (EI) m/z : 390.4 (M^+), 375.4, 293.3, 246.3, 207.3, 138.3, 120.2, 106.2, 93.2, 65.1; HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$, 计算值: 390.2155; 实测值: 390.2166。

实施例 23: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-2-(2-噻吩基)-乙基酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与 2-(2-噻吩基)-乙醇 (1.60mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.24g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 42.0%. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.1779-7.1464 (m, 1H), 6.9678-6.9236 (m, 1H), 6.9821-6.8718 (m, 1H), 6.3769 (d, $J=8.12\text{Hz}$, 1H), 4.7861 (d, $J=5.04\text{Hz}$, 1H), 4.6965 (d, $J=5.04\text{Hz}$, 1H), 4.4401-4.4225 (m, 2H), 3.8782-3.7661 (m, 1H), 3.2231 (t, $J=1.12\text{Hz}$, 2H), 1.9103-1.9011 (m, 2H), 1.7771-1.6076 (m, 3H), 1.4822 (s, 3H), 1.4507 (s, 3H), 1.4346-1.3246 (m, 2H), 1.2545-1.1347 (m, 3H); MS (EI) m/z : 382.5 (M^++1), 366.4, 226.4, 168.4, 111.3, 97.2, 83.3; HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$, 计算值: 381.1610; 实测值: 381.1647。

实施例 24: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-3-苯丙烯基酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与 3-苯丙烯基醇 (1.60mmol) 按照

合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.36g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 61.4%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.3967-7.2622 (m, 5H), 6.7049 (d, $J=15.96\text{Hz}$, 1H), 6.3910 (d, $J=8.16\text{Hz}$, 1H), 6.3444-6.2722 (m, 1H), 4.9180-4.8319 (m, 2H), 4.8168 (d, $J=5.32\text{Hz}$, 1H), 4.7625 (d, $J=5.04\text{Hz}$, 1H), 3.8160-3.7943 (m, 1H), 1.9090-1.8999 (m, 2H), 1.8999-1.6029 (m, 3H), 1.4915 (s, 6H), 1.4670-1.3212 (m, 2H), 1.2533-1.1251 (m, 3H); MS (EI) m/z : 387.6 (M^+), 358.5, 227.5, 197.4, 169.4, 133.3, 117.3, 99.3, 83.3, 71.2; HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_5$, 计算值: 387.2046; 实测值: 387.2041.

实施例 25: *L*-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-2-(乙基-间甲苯基-氨基)-乙酯

将化合物 6b (0.407g, 1.5mmol) 与 2-(乙基-间甲苯基-氨基)-乙醇 (1.60mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.12g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 19.0%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.1081-7.1039 (m, 1H), 6.5512-6.5371 (m, 3H), 6.3690 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H), 4.7724 (d, $J=5.04\text{Hz}$, 1H), 4.6722 (d, $J=5.04\text{Hz}$, 1H), 4.3899-4.3296 (m, 2H), 3.8140-3.7923 (m, 1H), 3.5884 (t, $J=6.72\text{Hz}$, 2H), 3.4055-3.3880 (m, 2H), 2.3028 (s, 3H), 1.9119-1.8916 (m, 2H), 1.7073-1.6219 (m, 3H), 1.4782 (s, 6H), 1.4376-1.3283 (m, 2H), 1.2541-1.1385 (m, 6H); MS (EI) m/z : 432.3 (M^+), 417.2, 161.1, 148.1, 134.1, 120.0, 91.0; HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$, 计算值: 432.2624; 实测值: 432.2637.

实施例 26: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-2-(苄基-甲基-氨基)-乙酯

将化合物 6a (0.407g, 1.5mmol) 与 2-(苄基-甲基-氨基)-乙醇 (1.60mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.22g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 34.3%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.3635-7.2199 (m, 10H), 6.8422 (brs, 1H), 4.7853 (s, 2H), 4.4841 (t, $J=6.16\text{Hz}$, 2H), 4.4463-4.3699 (m, 1H), 4.3419-4.2837 (m, 1H), 3.5425 (s, 2H), 2.7130 (t, $J=5.88\text{Hz}$, 2H), 2.2520 (s, 3H), 1.4527 (s, 6H); MS (EI) m/z : 426.2 (M^+), 411.2, 335.1, 234.1, 176.1, 147.1, 134.1, 120.1, 91.0, 65.0; HRMS $C_{24}H_{30}N_2O_5$, 计算值: 426.2155; 实测值: 426.2160。

实施例 27: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-3-苯基-丙基酯

将化合物 6a (0.407g, 1.5mmol) 与 3-苯基-丙醇 (1.60mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.26g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 43.5%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.1780-7.3742 (m, 10H), 6.8172 (brs, 1H), 4.8020 (d, $J=5.61\text{Hz}$, 1H), 4.7757 (d, $J=5.61\text{Hz}$, 1H), 4.990 (t, $J=5.89\text{Hz}$, 2H), 4.2482 (m, 2H), 2.7230 (t, $J=6.94\text{Hz}$, 2H), 2.0329 (m, 2H), 1.4704 (s, 3H), 1.4571 (s, 3H); MS (EI) m/z : 397.2 (M^+), 382.2, 339.2, 280.2, 252.2, 234.1, 176.1, 119.1, 91.1, 85.0, 77.0, 65.0; HRMS $C_{23}H_{28}NO_5$, 计算值: 397.1889; 实测值: 397.1890。

实施例 28: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-3-(3-吡啶基)-丙基酯

将化合物 6a (0.407g, 1.5mmol) 与 3-(3-吡啶基)-丙基醇 (1.60mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.38g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 63.3%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.4840 (s, 2H), 7.5490 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.2230-7.3778 (m, 6H), 6.8418 (brs, 1H), 4.7975 (d, $J=5.62\text{Hz}$, 1H), 4.7635 (d, $J=5.62\text{Hz}$, 1H), 4.5026 (t, $J=6.44$, 2H), 4.2613 (m, 2H), 2.7525 (t, $J=7.56\text{Hz}$, 2H), 2.0386 (m, 2H), 1.4789 (s, 3H), 1.4614 (s, 3H); MS (EI) m/z : 398.3 (M^+), 383.3, 340.2, 264.2, 246.2, 207.2, 138.1, 120.1, 106.1, 91.1, 65.0;

HRMS $C_{22}H_{26}N_2O_5$, 计算值: 398.1842; 实测值: 398.1852。

实施例 29: *L*-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸-2-(乙基-间甲苯基-氨基)-乙酯

将化合物 6a (0.407g, 1.5mmol) 与 2-(乙基-间甲苯基-氨基)-乙醇 (1.60mmol) 按照合成化合物 7a 的方法反应, 得到 0.34g 标题化合物, 其为黄色油状物, 收率 51.5%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.2556-7.3747 (m, 5H), 7.1036 (t, $J=8.60\text{Hz}$, 1H), 6.7841 (brs, 1H), 6.5046-6.5389 (m, 3H), 4.7860 (d, $J=5.61\text{H}$, 1H), 4.7485 (d, $J=5.61\text{H}$, 1H), 4.4904 (t, $J=6.93\text{Hz}$, 1H), 4.3720 (m, 1H), 3.5943 (t, $J=6.42\text{Hz}$), 4.3950 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.3011 (s, 3H), 1.4443 (s, 6H), 1.1570 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); MS (EI) m/z : 440.3 (M^+), 425.3, 161.2, 148.1, 133.1, 120.1, 91.1; HRMS $C_{25}H_{32}N_2O_5$, 计算值: 440.2311; 实测值: 440.2315。

实施例 30: 本发明化合物的神经营养活性可在多种体外生物模型上体现, 如鸡胚背根神经节体外无血清培养模型。取孵育 8 天的鸡胚, 无菌环境中, 在解剖镜下暴露其脊柱及两侧神经节, 用尖镊逐个摘取背根神经节, 接种于铺有鼠尾胶原的培养瓶中, 每瓶接种 5-6 个, 每剂量 2 瓶。置于 37°C 、5% CO_2 培养箱内贴壁 1 h 后, 加入含 NGF (0.15ng/mL) 的无血清培养基 DMEM 及本发明化合物, 对照组只加培养基和相同剂量的 NGF。如上培养箱中培养 48h 后, 倒置相差显微镜下观察背根神经节周围突起生长情况, 依突起的长短及疏密打分: 0: 不长突起; 1: 长稀少突起; 2: 突起较长或较密; 3: 突起长且密。表 1 所示为实施例 16 化合物在不同剂量下促鸡胚背根神经节突起生长分值情况, 该分值为 5 个神经节平均分。

表 1:

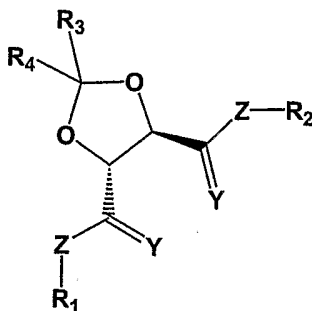
组别	平均分
培养基+NGF (0.15ng/mL) (对照组)	0.33
实施例 16 (1pM) +NGF (0.15ng/mL)	0.55
实施例 16 (100pM) +NGF (0.15ng/mL)	1.12

图 1 所示为鸡胚背根神经节在不同剂量实施例 16 化合物作用下神经节周围的突起生长情况。A 表示鸡胚背根神经节在单独 NGF (0.15ng/mL) 作用下, 只引起少量稀少突起。B 表示实施例 16 化合物 (1pM) 增强了单独 NGF (0.15ng/mL) 的促神经生长作用。C 表示实施例 16 化合物在 100pM 浓度下促神经生长作用强于该化合物在 1pM 浓度下的作用。

实施例 31: H_2O_2 损伤 NG108 细胞的保护效果 (%) : 取对数生长期的 NG108-15 细胞, 以细胞浓度 1×10^5 /ml 接种于 96 孔细胞培养板, 5 % CO_2 孵箱, 37℃ 贴壁 24hr, 加入待测化合物, 5 % CO_2 孵箱 37℃ 继续培养 24hr, 换液, 每孔加含 H_2O_2 (300 μ mol/L) 培养液 100 μ L, 继续培养 24hr 后以 MTT 法测定存活细胞。图 2 所示的是实施例 10 化合物在不同浓度下的结果。从图 2 可以看到, 实施例 10 化合物对 H_2O_2 损伤的 NG108 细胞具有明显的保护效果。

权 利 要 求

1. 式(I)化合物或其可药用盐或水合物:



(I)

其中:

Y 是 O 或 S;

Z 是 CH₂, O 或 NR₅, 其中 R₅ 是氢或 C₁~C₆ 烷基;

R₁ 是 C₁~C₈ 直链或支链烷基, C₂~C₈ 直链或支链烯基, C₃~C₈ 环烷基, C₅~C₇ 环烯基, 或 Ar₁, 其中的烷基或烯基链上未被取代, 或被选自下面的一个或多个基团所取代: C₃~C₈ 环烷基, C₅~C₇ 环烯基或 Ar₂。

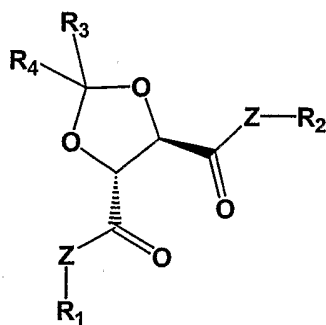
R₂ 是 C₁~C₁₀ 直链或支链烷基, C₂~C₁₀ 直链或支链烯基, 其中的烷基或烯基链未被取代, 或被选自下面的一个或多个基团所取代: C₃~C₈ 环烷基, C₅~C₇ 环烯基或 Ar₂; 此外, 所述烷基或烯基链中的部分 C 原子可被 O 或 N 取代。

Ar₁ 和 Ar₂ 独立选自芳香碳环或杂环, 其中每个环由 5-6 个元素构成, 环的数目为单环、所述的芳香碳环或杂双环或三环; 杂环中包含 1~6 个选自下面的杂原子: O, S, N; 环未被取代, 或被 1~3 个选自下面的取代基所取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C₁~C₆ 直链或支链烷基, C₂~C₆ 直链或支链烯基, C₁~C₄ 烷氧基, C₂~C₄ 烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基;

取代基 -C(=Y)ZR₁ 和 -C(=Y)ZR₂ 处于反式构型;

R_3 和 R_4 可以相同或不同，独立选自氢， $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_2\sim C_3$ 烯基。

2. 权利要求 1 的化合物，其具有下式 (II)：



(II)

其中：

Z 是 CH_2 , O 或 NR_5 , 其中 R_5 是氢或 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R_1 是 $C_1\sim C_8$ 直链或支链烷基， $C_2\sim C_8$ 直链或支链烯基， $C_3\sim C_8$ 环烷基， $C_5\sim C_7$ 环烯基，或 Ar_1 ，其中的烷基或烯基链上未被取代，或被选自下面的一个或多个基团所取代： $C_3\sim C_8$ 环烷基， $C_5\sim C_7$ 环烯基或 Ar_2 。

R_2 是 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链烷基， $C_2\sim C_{10}$ 直链或支链烯基，其中的烷基或烯基链未被取代，或被选自下面的一个或多个基团所取代： $C_3\sim C_8$ 环烷基， $C_5\sim C_7$ 环烯基或 Ar_2 ；此外，所述烷基或烯基链中的部分 C 原子可被 O 或 N 取代。

Ar_1 和 Ar_2 独立选自芳香碳环或杂环，其中每个环由 5-6 个元素构成，环的数目单环、双环或三环；杂环中包含 1-6 个选自下面的杂原子： O , S , N ；所述的芳香碳环或杂环未被取代，或被 1-3 个选自下面的取代基所取代：卤素，硝基，羟基，羟甲基，三氟甲基，三氟甲氧基， $C_1\sim C_6$ 直链或支链烷基， $C_2\sim C_6$ 直链或支链烯基， $C_1\sim C_4$ 烷氧基， $C_2\sim C_4$ 烯氧基，苯氧基，苄氧基，羧基或氨基；

取代基 $-C(=Y)ZR_1$ 和 $-C(=Y)ZR_2$ 处于反式构型；

R_3 和 R_4 可以相同或不同，独立选自氢， $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_2\sim C_3$ 烯基。

3. 权利要求 1 的化合物, 其选自:

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-亮氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-异亮氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-谷氨酸二乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-苏氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-酪氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-天冬氨酸二乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-苯丙氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-蛋氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-缬氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-丝氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-亮氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-异亮氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-谷氨酸二乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-苏氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-酪氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-天冬氨酸二乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-苯丙氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-蛋氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-*L*-缬氨酸乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-2-(苄基-甲基-氨基)-乙酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-3-苯基-丙基酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-3-(3-吡啶基)-丙基酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-2-(2-噻吩基)-乙基酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-3-苯丙烯基酯;

L-(4R, 5R)-5-环己氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-2-(乙基-间甲苯基-氨基)-乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-2-(苄基-甲基-氨基)-乙酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-3-苯基-丙基酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸
-3-(3-吡啶基)-丙基酯;

L-(4R, 5R)-5-苄氨基羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸

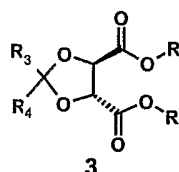
-2- (乙基-间甲苯基-氨基)-乙酯,
或其可药用盐或水合物。

4. 式(I)化合物或其可药用盐或水合物的制备方法; 其包括以下步骤:

(i) 使化合物 1 与一种 C_1-C_4 低级脂肪醇 ROH 反应得到化合物 2,

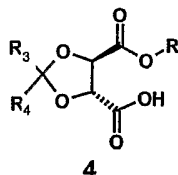


(ii) 使化合物 2 与通式 $R_3C(=O)R_4$ 酮反应得到缩酮化合物 3,



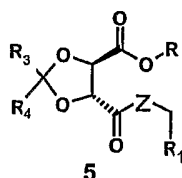
其中 R_3 和 R_4 的定义同权利要求 1;

(iii) 使化合物 3 选择性水解得到化合物 4,



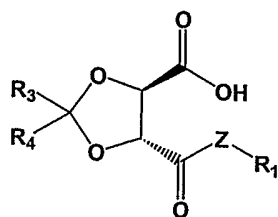
其中 R_3 和 R_4 的定义同权利要求 1;

(iv) 使化合物 4 与胺 R_1NH_2 或醇 R_1OH 反应得到化合物 5,



其中 R_1 和 Z 的定义同权利要求 1;

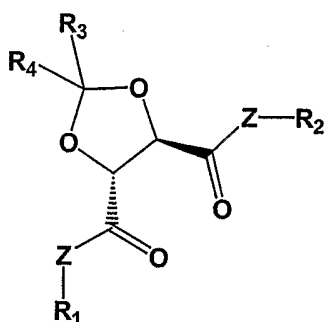
(v) 使化合物 5 水解得到化合物 6,



6

其中 R_1 和 Z 的定义同权利要求 1;

(vi) 使化合物 6 与胺 R_2NH_2 或醇 R_2OH 反应得到本发明式 (I) 化合物的特例式 (II) 化合物,



(II)

其中 R_1 - R_4 和 Z 的定义同权利要求 1。

5. 权利要求 1 的式 (I) 化合物或其可药用盐或水合物用于制备预防和/或治疗神经退行性疾病及由物理损伤或相关疾病引起的神经病变疾病的药物的用途。

6. 权利要求 5 的用途, 其中所述的神经退行性疾病及由物理损伤或相关的疾病引起的神经病变疾病选自阿耳茨海默氏病, 帕金森氏病, 亨廷顿氏舞蹈病, 肌萎缩性侧索硬化, 获得性免疫缺陷相关的神经病变, 脑脊髓多发性硬化, 中风或物理刺激相关的脑损伤, 各种影响中枢或神经系统的退行性疾病, 小脑-脑干萎缩, 进行性共济失调综合征, 各种形式的肌营养不良, 进行性肌萎缩, 进行性延髓肌萎缩, 中枢或周围神经系统物理或外创性损伤, 椎间盘脱出综合征, 颈椎关节强硬, 神经丛紊乱, 胸位臂丛综合征, 各种形式的周围神经病变, 三叉神经痛, 舌咽神经痛, 面神经麻痹, 可导致中枢或周围神经系统损伤的各种自身免疫相关性疾病, 重症肌无力, 格-巴二氏综合征,

达普宋壁虱，延髓和延髓后视神经病变，视网膜病，延髓后视神经炎，听力紊乱或耳鸣。

7. 权利要求 5 的用途，其中所述的神经退行性疾病选自阿耳茨海默氏病，帕金森氏病和肌萎缩性侧索硬化症。

8. 权利要求 5 的用途，其中由物理损伤或相关疾病引起的神经病变选自脑或脊髓部位的物理损伤或相关疾病引起的神经紊乱病症。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2005/000257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D317/32, A61K31/335, A61K31/357, A61P25/00, A61P25/16, A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPODOC, WPI, PAJ, CPRS, CNKI, CA, STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Tetrahedron: Asymmetry, 1996, Vol. 7, No. 8, P 2453-2462, Imai et al : "Novel C2-symmetric chiral bisoxazoline ligands in rhodium(I)-catalyzed asymmetric hydrosilylation", P2454 compound 5	1-2
X	JP07330671A (SHINGIJUTSU JIGYODAN et al), 19.Dec.1995 (19.12.1995), P5 页, example 14	1-2
X	Tetrahedron, 1993, Vol. 49, No. 21, P4589-602, Barton et al: "Radical decarboxylative alkylation of tartaric acid", P4591 compound 15	1-2
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16.May.2005(16.05.2005)		02 . JUN 2005 (02 . 06 . 2005)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer  Telephone No. (86-10)62085623

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2005/000257

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Journal of Chromatography ,1988,Vol.440,P183-95, Porziemsky et al: "Complementary use of reversed-phase, normal-phase and chiral high-performance liquid chromatography for the study of the stereoisomers produced in decarboxylative alkylation of tartaric acid " , P186 compound 1 and 4	1-2

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2005/000257

A. 主题的分类

C07D317/32, A61K31/335, A61K31/357, A61P25/00, A61P25/16, A61P25/28

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC7 C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

EPODOC, WPI, PAJ, CPRS, CNKI, CA, STN

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	Tetrahedron: Asymmetry, 1996 年, 第 7 卷, 第 8 期, 第 2453-2462 页, Imai 等: "Novel C ₂ -symmetric chiral bisoxazoline ligands in rhodium(I)-catalyzed asymmetric hydrosilylation", 参照第 2454 页的化合物 5	1-2
X	JP07330671A (新技术事业团等), 19.12 月 1995 (19.12.1995), 参照第 5 页实施例 14	1-2
X	Tetrahedron, 1993 年, 第 49 卷, 第 21 期, 第 4589-602 页, Barton 等: "Radical decarboxylative alkylation of tartaric acid", 参照第 4591 页化合物 15	1-2

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☐ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

16.5 月 2005 (16.05.2005)

国际检索报告邮寄日期

02.6 月 2005 (02.06.2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员



电话号码: (86-10)62085623

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	Journal of Chromatography ,1988 年,第 440 卷,P 183-95, Porziemsky 等: “Complementary use of reversed-phase, normal-phase and chiral high-performance liquid chromatography for the study of the stereoisomers produced in decarboxylative alkylation of tartaric acid ”, 参照第 186 页化合物 1 和 4	1-2