



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1662242 B

(45) 授权公告日 2010.12.22

(21) 申请号 03814155.8

A61K 31/553(2006.01)

(22) 申请日 2003.06.18

A61K 31/554(2006.01)

(30) 优先权数据

FI2002A000107 2002.06.19 IT

(56) 对比文件

EP 1130022 A1, 2001.09.05, 全文.

MACHETTI, F. ET AL. Oligomers of

Enantiopure Bicyclic γ/δ -Amino Acids(BTAa). 1. Synthesis and Conformational

Analysis of 3-Aza-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]

octane-7-carboxylic Acid Oligomers

(PolyBTG). ORGANIC LETTERS 2

25. 2000, 2(25), 3987-3990.

GUARNA, A. ET AL. Synthesis

and Reactivity of Bicycles Derived from Tartaric Acid and α -Amino Acids: A

Novel Class of Conformationally Constrained Dipeptide Isosteres Based upon Enantiopure 3-

Aza-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-7-

carboxylic Acid. JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY 64. 1999, 647347-7364.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2004.12.17

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2003/006471 2003.06.18

(87) PCT 申请的公布数据

WO2004/000324 EN 2003.12.31

(73) 专利权人 MIME 技术有限公司

地址 意大利佛罗伦萨

(72) 发明人 A·古阿纳 F·科佐里诺

M·托西亚 E·加拉希

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 刘晓东

审查员 陈卫星

(51) Int. Cl.

A61K 31/55(2006.01)

A61K 31/551(2006.01)

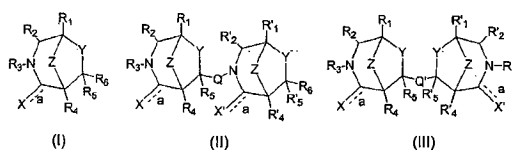
权利要求书 5 页 说明书 39 页 附图 7 页

(54) 发明名称

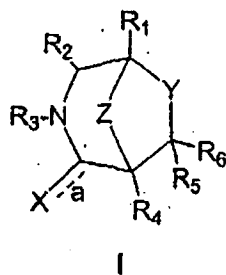
用于治疗与神经营养蛋白相关的疾病的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及包括可充当人神经营养蛋白激动剂的通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物和 / 或其通式 (II) 和 (III) 的二聚体作为活性化合物的药物制剂。因此, 这类通式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物可用于治疗涉及神经营养蛋白、特别是神经生长因子 (NGF) 功能缺陷的疾病, 诸如中枢神经系统 (CNS) 的神经变性疾病、因 NGF 生物处理能力 (biodisponibility) 下降而导致的获得性免疫缺陷或刺激新血管发生过程比较有利的疾病。



1. 通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物作为活性成分在制备用于治疗涉及神经营养蛋白功能缺陷的疾病的药物组合物中的应用：



其中：

R_1 为氢；

R_2 选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、3-8 元环烷基、5-8 元芳基、5-8 元芳基 C_{1-8} 烷基、杂环 C_{1-8} 烷基、氨基 C_{1-8} 烷基、氨基芳基、 C_{1-8} 烷氧基芳基、羟基芳基、羟基 C_{1-8} 烷基、羧基 C_{1-8} 烷基、甲氧羰基 C_{1-8} 烷基、羧基芳基、烷氧羰基芳基、烷基氨基甲酰基芳基和 -(氨基酸侧链) 组成的组；

R_3 选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环烷基、芳基、芳基 C_{1-8} 烷基、杂环 C_{1-8} 烷基、 $RR'NC_{1-8}$ 烷基、 $RR'N$ 芳基、 $RO-C_{1-8}$ 烷基、 $RO(O)C-C_{1-8}$ 烷基、 $R(O)C-C_{1-8}$ 烷基、 $RC(O)O-C_{1-8}$ 烷基、 $RC(O)N(R)C_{1-8}$ 烷基、 $RO-$ 芳基、 $RO(O)C-$ 芳基、 $R(O)C-$ 芳基、 $RC(O)O-$ 芳基、 $RC(O)N(R)-$ 芳基、 $-CH(氨基酸侧链)CO_2R$ 、 $-CH(氨基酸侧链)C(O)NR$ 、 $-CH(CO_2R)-$ 氨基酸侧链、 $CH(CONRR')$ - 氨基酸侧链、Fmoc、Boc 和 Cbz 组成的组；

R_4 和 R_5 均为 H；

R_6 选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环烷基、芳基、芳基 C_{1-8} 烷基、杂环、杂环 C_{1-8} 烷基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 CH_2OR 、 CH_2NRR' 、 $-C(O)NH-CH(氨基酸侧链)C(O)OR$ 、 $CH_2NR-Fmoc$ 、 $CH_2NR-Boc$ 和 $CH_2NR-CBz$ 组成的组；

R 和 R' 彼此相同或不同，它们选自 H、 C_{1-8} 烷基和环烷基组成的组；

a 为双键；

X 为 O；

Y 和 Z 均为 O；

- 术语“环烷基”指的是为 3-8 元的含碳原子的环；

- 术语“芳基”选自苯基、联苯基和萘基。

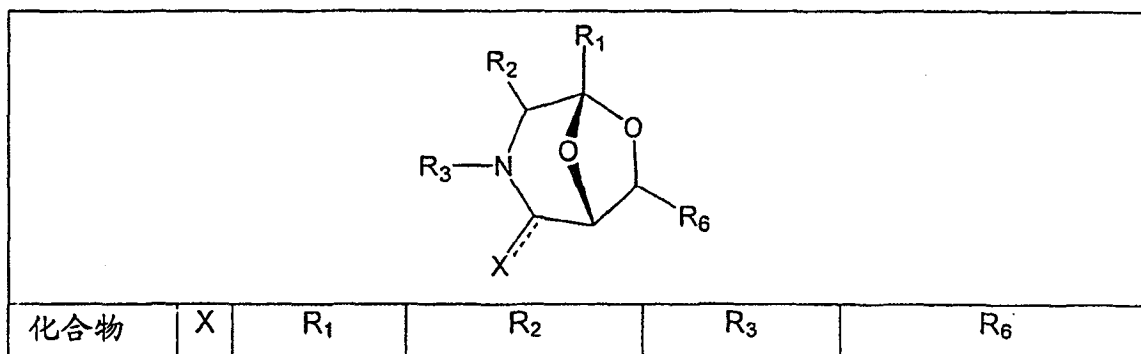
- 术语“杂环”选自吡啶、咪唑、吡咯、吲哚、三唑类、吡咯烷、哌啶；



- 术语“芳烷基”表示含有 C_{1-8} 烷基和如上所定义的芳基的基团；

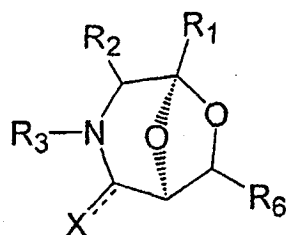
术语 Fmoc、Boc 和 Cbz 分别表示苄基甲氧羰基、叔丁氧羰基和羧基苄基；

且其中如上所述的基团烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基可以被取代或不被取代，所述取代基选自卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧酸、羰基和 C_{1-6} 烷基组成的组。

2. 权利要求 1 所述的用途，其中通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物选自具有下列通式的化合物：



1	O	H	H	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
2	O	H	H	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
3	O	H	H	PhCH ₂	(R)-CON 
4	O	H	H	PhCH ₂	(R)-CON 
5	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
6	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
7	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
8	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
9	O	H	(R) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
10	O	H	(R) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
11	O	H	(S) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
12	O	H	(S) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
13	O	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
14	O	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
15	O	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
16	O	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
17	O	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
18	O	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
19	O	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
20	O	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
21	O	H	=CH ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
22	O	H	=CH ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
23	O	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me



化合物	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
190	O	H	H	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
191	O	H	H	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
192	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
193	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
194	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
195	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
196	O	H	(S) -PhCH ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
197	O	H	(S) -PhCH ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
198	O	H	(R) -PhCH ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
199	O	H	(R) -PhCH ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
200	O	H	(S) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
201	O	H	(S) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
202	O	H	(R) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
203	O	H	(R) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
204	O	H	H	PhCH ₂	(R) -CONHMe
205	O	H	H	PhCH ₂	(S) -CONHMe
206	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(R) -CONHMe
207	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(S) -CONHMe
208	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(R) -CONHMe
209	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(S) -CONHMe
210	O	H	(S) -PhCH ₂	PhCH ₂	(R) -CONHMe
211	O	H	(S) -PhCH ₂	PhCH ₂	(S) -CONHMe
212	O	H	(R) -PhCH ₂	PhCH ₂	(R) -CONHMe
213	O	H	(R) -PhCH ₂	PhCH ₂	(S) -CONHMe
214	O	H	(S) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R) -CONHMe

215	O	H	(S) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S) -CONHMe
216	O	H	(R) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R) -CONHMe
217	O	H	(R) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S) -CONHMe

3. 权利要求 1 所述的用途,其中所述药物组合物进一步包括药物上可接受的赋形剂。

4. 权利要求 1-3 任一项所述的用途,其中所述的疾病为中枢神经系统、外周神经系统或植物性神经系统的神经变性、炎性、毒性、创伤性或血管病变,选自阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症、亨廷顿舞蹈病、多发性硬化、癫痫、唐氏综合症、神经性耳聋和梅尼埃病。

5. 权利要求 1-3 任一项所述的用途,其中所述的疾病为感染继发的神经损伤,选自脊髓灰质炎和 HIV 病毒。

6. 权利要求 1-3 任一项所述的用途,其中所述的疾病选自夏-马-图病、雷夫叙姆病、无 β 脂蛋白血症、坦吉尔病、克拉伯病、异染色性脑白质营养不良、法布里病、代-索病。

7. 权利要求 1-3 任一项所述的用途,其中所述的疾病为不同起源的神经病变,选自大脑皮层的弥散性萎缩、雷维小体痴呆、皮克病、中皮层缘性痴呆、神经元腊样质脂褐素症、丘脑变性、皮质纹状体脊髓变性、皮质基底神经节变性、大脑小脑变性、带有痉挛性轻截瘫的家族性痴呆、多葡聚糖体病、夏-德综合症、橄榄体脑桥小脑萎缩、进行性核上麻痹、变形性肌张力障碍、哈-斯病、梅格斯综合症、家族性战栗、吉累斯·德拉图雷特综合症、舞蹈病样-刺状红细胞增多综合症、弗里德赖希共济失调、霍姆斯家族性皮质小脑萎缩、格-施-沙病、进行性脊髓性肌萎缩、痉挛性截瘫、腓侧肌萎缩、肥大性间质性多神经病和多神经炎性共济失调性遗传病。

8. 权利要求 1-3 任一项所述的用途,其中所述的疾病选自视神经病变、视网膜变性、眼肌麻痹和青光眼;神经营养性溃疡、创伤后和感染后角膜病。

9. 权利要求 1-3 任一项所述的用途,其中所述的疾病为因胃肠道能动性降低或因膀胱张力缺乏导致的病变,选自间质性膀胱炎和糖尿病性膀胱炎。

10. 权利要求 1-3 任一项所述的用途,其中所述的疾病为对刺激新血管发生产生有利影响的疾病,选自心肌梗死、中风、脑动脉瘤、胃十二指肠溃疡、创伤愈合和外周血管病。

11. 权利要求 1-3 任一项所述的用途,其中所述的疾病为衰老性免疫缺陷。

12. 权利要求 2 的用途,其中所述化合物选自表中的下列序号所示的化合物:化合物 3、4、190、191 和 196-217。

[0013] R_1 和 R'_1 彼此相同或不同,它们选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环烷基、芳基、杂环、芳基 C_{1-8} 烷基、杂环 C_{1-8} 烷基、 $RR'N-C_{1-8}$ 烷基、 $RR'N-$ 芳基、FmocNR' - 芳基、BocNR' - 芳基、CbzNR' - 芳基、RO- 芳基、R(O)C- 芳基、RO(O)C- 芳基、 $RR'N(O)C-$ 芳基、FmocNR' - C_{1-8} 烷基、BocNR' - C_{1-8} 烷基、CbzNR' - C_{1-8} 烷基、FmocNR' - C_{1-8} 芳基、BocNR' - C_{1-8} 芳基和 CbzNR' - C_{1-8} 芳基组成的组;

[0014] R_2 和 R'_2 彼此相同或不同,它们选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环烷基、芳基、芳基 C_{1-8} 烷基、杂环 C_{1-8} 烷基、氨基 C_{1-8} 烷基、氨基芳基、 C_{1-8} 烷氧基芳基、羟基芳基、羟基 C_{1-8} 烷基、羧基 C_{1-8} 烷基、甲氧羰基 C_{1-8} 烷基、羧基芳基、烷氧羰基芳基、烷基氨基甲酰基芳基和 -(氨基酸侧链)组成的组;或 R_1 和 R_2 共同且 R'_1 和 R'_2 共同为形成 3、4、5、6 位桥的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、环烷基或苯并稠合的环烷基;

[0015] R_3 和 R'_3 选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环烷基、芳基、芳基 C_{1-8} 烷基、杂环 C_{1-8} 烷基、 $RR'NC_{1-8}$ 烷基、 $RR'N$ 芳基、RO- C_{1-8} 烷基、RO(O)C- C_{1-8} 烷基、R(O)C- C_{1-8} 烷基、RC(O)O- C_{1-8} 烷基、RC(O)N(R) C_{1-8} 烷基、RO- 芳基、RO(O)C- 芳基、R(O)C- 芳基、RC(O)O- 芳基、RC(O)N(R)- 芳基、-CH(氨基酸侧链)CO₂R、-CH(氨基酸侧链)C(O)NR、-CH(CO₂R)-氨基酸侧链、CH(CONR')-氨基酸侧链、Fmoc、Boc 和 Cbz 组成的组;

[0016] R_4 、 R'_4 、 R_5 和 R'_5 彼此相同或不同,它们选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环烷基、芳基、杂环、芳基 C_{1-8} 烷基和杂环 C_{1-8} 烷基组成的组;

[0017] R_6 选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环烷基、芳基、芳基 C_{1-8} 烷基、杂环、杂环 C_{1-8} 烷基、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、CH₂OR、CH₂NRR'、-C(O)NH-CH(氨基酸侧链)C(O)OR、CH₂NR-Fmoc、CH₂NR-Boc 和 CH₂NR-Cbz 组成的组;

[0018] R 和 R' 彼此相同或不同,它们选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环烷基、芳基、杂环、芳基 C_{1-8} 烷基、杂环 C_{1-8} 烷基、保护基、-C(O)CH-(氨基酸侧链)-NHT、-NH-CH(氨基酸侧链)COOT 和 -CH(氨基酸侧链)COOT 组成的组;

[0019] 其中 T 选自 H 和 C_{1-8} 烷基;

[0020] 当 a 为双键时, X 和 X' 彼此相同或不同,它们选自 O 和 S;或

[0021] 当 a 为单键时, X 和 X' 均为 H;

[0022] Y 和 Z 彼此相同或不同,它们选自 O、S、SO、SO₂ 和 N-R 组成的组,其中 R 如上述所定义;

[0023] Q 选自 C=O、CH₂、CO-NH-CH(氨基酸侧链)-CO、CONR(CH₂)_nCO、CONR- C_{2-8} 链烯基 -CO、C(O)O(CH₂)_nCO、CH₂OC(O)(CH₂)_nCO 和 CH₂NRC(O)(CH₂)_nCO 组成的组,其中 n 为 2-6 且 R 如上述所定义,

[0024] Q' 选自 C(O)OCH₂、C(O)NRCH₂、CH₂OC(O)、CH₂NRC(O)、CONR(CH₂)_nNRCO、CONR- C_{2-8} 链烯基 -NRCO、C(O)O(CH₂)_nNRCO、CONR(CH₂)_nOC(O)、CH₂OC(O)(CH₂)_nOC(O)CH₂、CH₂NRC(O)(CH₂)_nNRC(O)CH₂、CH₂OC(O)(CH₂)_nNRC(O)CH₂、CH₂NRC(O)(CH₂)_nOC(O)CH₂、CH₂NR(CH₂)_nNRCH₂、CH₂O(CH₂)_nOCH₂、CH₂O(CH₂)_nNRCH₂ 和 CH₂NR(CH₂)_nOCH₂, 其中 n 为 2-6 且 R 如上述所定义,并且其中如上所述的基团烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基可能被取代。

[0025] 本发明的另一个主题是上述通式 (I) 的新型 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物及其通式 (II) 和 (III) 的二聚体。

[0026] 本发明的另一个主题是上述通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物或其

通式 (II) 和 (III) 的二聚体在制备用于治疗下列疾病的药物组合物中的应用：

[0027] i) 中枢神经系统的神经变性病变, 诸如阿尔茨海默病 (AD)、肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)、亨廷顿舞蹈病、神经病、因低氧、局部缺血或创伤导致的神经损伤, 导致神经细胞的编程性细胞死亡；

[0028] ii) 与 NGF 生物利用度下降相关的获得性免疫缺陷疾病, 诸如衰老性免疫缺陷；

[0029] iii) 其中刺激新血管形成可产生有益效果的疾病, 诸如心肌梗死、中风或外周血管病变；

[0030] iv) 某些眼病, 诸如不同病原学的角膜炎、青光眼、视网膜变性或炎性疾病。

[0031] 本发明的另一个主题是上述通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物、其通式 (II) 和 (III) 的二聚体及其混合物在制备可用于保存预定用于移植的外植角膜的培养和储存介质中的应用和在促进神经细胞体内、体外或离体生长和 / 或存活中的应用。

[0032] 本发明的主题还有上述通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物、其通式 (II) 和 (III) 的二聚体及其混合物在体外或体内对含有神经营养蛋白受体的组织和器官进行成像分析中的应用、特别是在监测药物使用和功效以及在诊断涉及神经营养蛋白受体的哺乳动物疾病中的应用, 其中用合适的试剂 (造影剂、放射性同位素、荧光剂等) 标记并用可用于医学显像目的的任何步骤处理了所述的化合物和混合物。

[0033] 在下面的描述中更具体地报导本发明药物组合物的特性和优点。

[0034] 附图简述

[0035] 附图 1 表示通过使用 hrNGF 作为内部标准、按照下文“生物活性”段落中所述进行在不含血清的条件下本发明化合物对 PC12 细胞存活的影响。就 x 轴上表示的化合物而言, 将结果表示为化合物诱导的存活 / 自发存活 *100。

[0036] 附图 2 表示通过使用 hrNGF 作为内部标准、按照“生物活性”段落中所述评价的在不含血清的条件下本发明化合物对 PC3 细胞系增殖活性的影响。就 x 轴上表示的化合物而言, 将结果表示为刺激指数, 即表示为受刺激培养物中的胸苷掺入与未受刺激培养物中的 ^3H -胸苷掺入之比 (平均值 \pm SD)。

[0037] 附图 3 图示了如下文与 hrNGF 比较的“生物活性”段落中所述评价本发明化合物 (I)、(II) 和 (III) 诱导 PC12 细胞的 VGF 产生的能力。对照为 68Kda VGF。

[0038] 附图 4a 和 4b 通过置换曲线显示了本发明化合物取代 ^{125}I -NGF 结合 PC12 细胞的能力, 其中置换曲线是通过使用适当的软件 (Graphit 4)、按照“生物活性”段落中所述分析在有本发明化合物存在或在有 hrNGF 存在的情况下细胞结合的放射性获得的。

[0039] 附图 4a 表示使用本发明化合物 9 作为竞争剂获得的置换曲线。数据分析显示 Kd 为 $165\text{nM} \pm 0.05$ 。

[0040] 附图 4b 表示通过使用 hrNGF 作为竞争剂获得的置换曲线。数据分析显示 Kd 为 $114\text{pM} \pm 0.01$ 。

[0041] 附图 5 表示通过使用 hrNGF 作为内部标准、按照“生物活性”段落中所述证实的本发明化合物 272、325、9 和 91 诱导 Trk-A 自我磷酸化的能力。

[0042] 附图 6 表示按照“生物活性”段落中所述, 在不含血清条件下, 在 PC12 存活试验中针对本发明化合物 9 和 325 和这两种化合物的组合获得的结果。将结果表示为化合物诱导的存活 / 自发存活 *100。

[0043] 发明详述

[0044] 在本发明中,表达方式“氨基酸侧链”指的是天然出现的 L 或 D 氨基酸或罕见或非天然出现的氨基酸的侧链部分。

[0045] 如果不另有说明,本发明中所用的术语烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基和杂环应具有如下含义:

[0046] $-C_{1-8}$ 烷基、 C_{2-8} 链烯基和 C_{2-8} 炔基分别指的是仅带有单键、至少一个双键、至少一个三键的直链或支链烷基。本发明烷基的实例包括、但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基。本发明链烯基的实例包括、但不限于乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、顺式-2-丁烯基、反式-2-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、顺式-2-戊烯基、反式-2-戊烯基、2-甲基-2-丁烯基。本发明炔基的实例包括、但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基;

[0047] - 术语“环烷基”指的是一般为 3-8 元、且优选为 5-6 元的含碳原子的环。环烷基的实例包括、但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片烷基、canphanyl、金刚烷基;

[0048] - 术语“芳基”表示含有一个或多个不饱和环的基团,其中每个环为 5-8 元,优选 5 或 6 元。芳基的实例包括、但不限于苯基、联苯基和萘基。

[0049] - 术语“杂环”指的是含有一个或多个杂原子、优选一个或多个 N 原子的饱和或芳族杂环。杂环的实例包括、但不限于吡啶、咪唑、吡咯、呋喃、三唑类、吡咯烷、哌啶;

[0050] - 术语“芳烷基”表示含有如上所定义的烷基和芳基取代基的基团。作为实例,芳烷基包括、但不限于乙基苄基、异丁基苄基、苄基、乙基苄基、丙基苄基、异丙基苄基、丁基苄基、异丁基苄基、环己基苄基、styrenyl 和联苯基。

[0051] 在本发明中,分别使用常用术语 Fmoc、Boc、Cbz、Bn、Ph 和 Ac 表示苄氧羰基、叔丁氧羰基、羧基苄基、苄基、苯基和乙酰基。

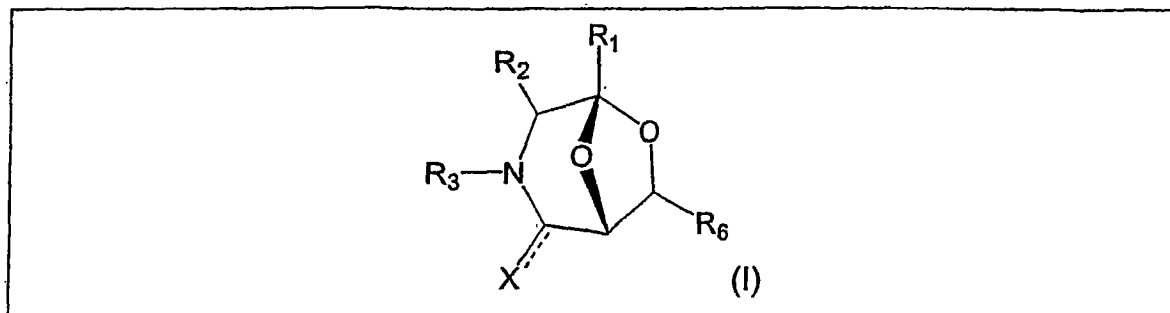
[0052] 优选本发明通式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物,其中 Z 为 0。

[0053] 本发明的烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基可以被一个或多个部分、优选一个或两个部分取代,这些部分选自卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧酸、羰基和 C_{1-6} 烷基组成的组。术语“卤素”指的是氟、氯、溴和碘。

[0054] 在本发明通式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物中,下表 1-4 中报导的具体化合物因其对神经营养蛋白、特别是人 NGF 的激动剂活性而特别有意义,因此它们是优选用于制备本发明药物组合物的化合物。

[0055] 表 1

[0056]



[0057]

化合物	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
1	O	H	H	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
2	O	H	H	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
3	O	H	H	PhCH ₂	(R) -CON(CH ₂) ₅
4	O	H	H	PhCH ₂	(R) -CON(CH ₂) ₄
5	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
6	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
7	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
8	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
9	O	H	(R) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
10	O	H	(R) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
11	O	H	(S) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
12	O	H	(S) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
13	O	H	(S) -CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
14	O	H	(S) -CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
15	O	H	(R) -CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
16	O	H	(R) -CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
17	O	H	(S) -CH ₂ OH	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
18	O	H	(S) -CH ₂ OH	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
19	O	H	(R) -CH ₂ OH	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
20	O	H	(R) -CH ₂ OH	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
21	O	H	=CH ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
22	O	H	=CH ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
23	O	H	(R) -CH ₂ OH	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
24	S	H	H	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
25	S	H	H	PhCH ₂	(R) -CONH(CH ₂) ₂ NH ₂
26	S	H	H	PhCH ₂	(R) -CONH(CH ₂) ₂ OH
27	O	Ph	H	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
28	O	Ph	H	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
29	O	Ph	H	CH(Ph) ₂	(R) -CO ₂ Me
30	O	Ph	H	CH(Ph) ₂	(S) -CO ₂ Me

[0058]

31	O	NO ₂ -Ph	H	Ph	(S)-CO ₂ Me
32	H	H	H	H	(R)-CO ₂ H
33	H	H	H	H	(S)-CO ₂ H
34	H	H	H	H	(R)-CO ₂ Me
35	H	H	H	H	(S)-CO ₂ Me
36	H	H	H	PhCH ₂	(R)-CO ₂ H
37	H	H	H	PhCH ₂	(S)-CO ₂ H
38	H	H	H	Fmoc	(R)-CO ₂ H
39	H	H	H	Fmoc	(S)-CO ₂ H
40	H	H	H	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
41	H	H	H	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
42	H	H	H	Boc	(R)-CO ₂ Me
43	H	H	H	Boc	(S)-CO ₂ Me
44	H	H	H	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
45	H	H	H	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
46	H	H	H	H	(R)-CONHMe
47	H	H	H	H	(S)-CONHMe
48	H	H	H	Ac	(R)-CONHMe

49	H	H	H	Ac	(S)-CONHMe
50	H	H	H	PhCH ₂	(R)-CONHMe
51	H	H	H	PhCH ₂	(S)-CONHMe
52	H	H	H	Fmoc	(R)-CONHMe
53	H	H	H	Fmoc	(S)-CONHMe
54	H	H	H	PhCH ₂	(R)-CON(CH ₂) ₅
55	H	H	H	PhCH ₂	(R)-CONHcyclohexyl
56	H	H	H	PhCH ₂	(R)-CON(CH ₂) ₄
57	H	H	H	PhCH ₂	(R)-CONH(CH ₂) ₂ OH
58	H	H	H	H	(R)-CH ₂ OH
59	H	H	H	H	(S)-CH ₂ OH
60	H	H	H	Fmoc	(S)-CH ₂ OH

[0059]

61	H	H	H	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
62	H	H	H	Boc	(R)-CH ₂ OH
63	H	H	H	Boc	(S)-CH ₂ OH
64	H	H	H	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
65	H	H	H	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
66	H	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me

67	H	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
68	H	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
69	H	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
70	H	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
71	H	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
72	H	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
73	H	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
75	H	H	(S)-COOH	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
76	H	H	(S)-COOH	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
77	H	H	(R)-COOH	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
78	H	H	(R)-COOH	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
79	H	H	(S)-CH ₂ OBn	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
80	H	H	(S)-CH ₂ OBn	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
81	H	H	(R)-CH ₂ OBn	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
82	H	H	(R)-CH ₂ OBn	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
83	H	H	(S)-CH ₂ OBn	H	(R)-CO ₂ Me
84	H	H	(S)-CH ₂ OBn	H	(S)-CO ₂ Me
85	H	H	(R)-CH ₂ OBn	H	(R)-CO ₂ Me
86	H	H	(R)-CH ₂ OBn	H	(S)-CO ₂ Me
87	H	H	(S)-CH ₂ OH	H	(R)-CO ₂ Me
88	H	H	(S)-CH ₂ OH	H	(S)-CO ₂ Me
89	H	H	(R)-CH ₂ OH	H	(R)-CO ₂ Me

90	H	H	(R)-CH ₂ OH	H	(S)-CO ₂ Me
91	H	H	(S)-CH ₂ OH	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
92	H	H	(S)-CH ₂ OH	Fmoc	(S)-CO ₂ Me

[0060]

93	H	H	(R)-CH ₂ OH	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
94	H	H	(R)-CH ₂ OH	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
95	H	H	(S)-CH ₂ OH	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
96	H	H	(S)-CH ₂ OH	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
97	H	H	(R)-CH ₂ OH	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
98	H	H	(R)-CH ₂ OH	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
99	H	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
100	H	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
101	H	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
102	H	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
103	H	H	(S)-CH ₂ OH	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
104	H	H	(S)-CH ₂ OH	Fmoc	(S)-CH ₂ OH
105	H	H	(R)-CH ₂ OH	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
106	H	H	(R)-CH ₂ OH	Fmoc	(S)-CH ₂ OH
107	H	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
108	H	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH

109	H	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
110	H	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
111	H	H	= CH ₂	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
112	H	H	= CH ₂	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
113	H	H	= CH ₂	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
114	H	H	= CH ₂	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
115	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
116	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
117	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	H	(R)-CH ₂ OH
118	H	Ph	H	H	(R)-CO ₂ Me
119	H	Ph	H	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
120	H	Ph	H	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
121	H	Ph	H	CH(Ph) ₂	(R)-CO ₂ Me
122	H	Ph	H	H	(S)-CO ₂ Me
123	H	Ph	H	Fmoc	(S)-CO ₂ Me

[0061]

124	H	Ph	H	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
125	H	Ph	H	CH(Ph) ₂	(S)-CO ₂ Me
126	H	p-NH ₂ -C ₆ H ₄	H	Ph	(S)-COOMe

127	H	p-NH ₂ -C ₆ H ₄	H	Ph	(S)-COOH
128	H	p-NH ₂ -C ₆ H ₄	H	Ph	(S)-CONHCH ₂ CO ₂ Me
129	H	p-NH- (Asp(O ^t Bu)- NH ₂)-C ₆ H ₄	H	Ph	(S)-CO ₂ Me
130	H	p-NH- (Asp(O ^t Bu)N H ₂)-C ₆ H ₄	H	Ph	(S)-CO ₂ H
131	H	p-NH- (Asp(O ^t Bu)- NH ₂)-C ₆ H ₄	H	Ph	(S)-CONH- Lys(NHBoc)-OMe
132	H	p-NH- (Asp(OH)- NH ₂)-C ₆ H ₄	H	Ph	(S)-CONH-Lys-OMe
133	H	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	Ph	(S)-COOH
134	H	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	Ph	(S)-COOMe
135	H	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	Ph	(S)-CONHCH ₂ CO ₂ Me
136	H	Ph	H	H	(R)-CH ₂ OH
137	H	Ph	H	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
138	H	Ph	H	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
139	H	Ph	H	CH(Ph) ₂	(R)-CH ₂ OH
140	H	Ph	H	H	(S)-CH ₂ OH
141	H	Ph	H	Fmoc	(S)-CH ₂ OH
142	H	Ph	H	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH

143	H	Ph	H	CH(Ph) ₂	(S)-CH ₂ OH
144	H	H	(S)-Me	Fmoc	(R)-CO ₂ H
145	H	H	(S)-Me	Fmoc	(S)-CO ₂ H
146	H	H	(R)-Me	Fmoc	(R)-CO ₂ H

[0062]

147	H	H	(R)-Me	Fmoc	(S)-CO ₂ H
148	H	H	(S)-Me	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
149	H	H	(S)-Me	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
150	H	H	(R)-Me	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
151	H	H	(R)-Me	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
152	H	H	(S)-Me	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
153	H	H	(S)-Me	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
154	H	H	(R)-Me	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
155	H	H	(R)-Me	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
156	H	H	(S)-Me	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
157	H	H	(S)-Me	Fmoc	(S)-CH ₂ OH
158	H	H	(R)-Me	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
159	H	H	(R)-Me	Fmoc	(S)-CH ₂ OH
160	H	H	(S)-Me	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
161	H	H	(S)-Me	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
162	H	H	(R)-Me	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH

163	H	H	(R)-Me	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
164	H	H	(S)-PhCH ₂	Fmoc	(R)-CO ₂ H
165	H	H	(S)-PhCH ₂	Fmoc	(S)-CO ₂ H
166	H	H	(R)-PhCH ₂	Fmoc	(R)-CO ₂ H
167	H	H	(R)-PhCH ₂	Fmoc	(S)-CO ₂ H
168	H	H	(S)-PhCH ₂	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
169	H	H	(S)-PhCH ₂	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
170	H	H	(R)-PhCH ₂	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
171	H	H	(R)-PhCH ₂	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
172	H	H	(S)-PhCH ₂	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
173	H	H	(S)-PhCH ₂	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
174	H	H	(R)-PhCH ₂	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
175	H	H	(R)-PhCH ₂	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
176	H	H	(R)-PhCH ₂	H	(R)-CO ₂ Me
177	H	H	(R)-PhCH ₂	H	(S)-CO ₂ Me

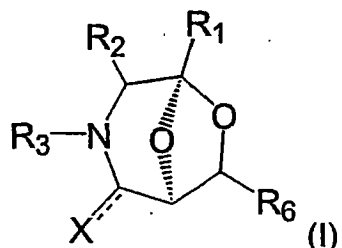
[0063]

178	H	H	(S)-PhCH ₂	H	(R)-CO ₂ Me
179	H	H	(S)-PhCH ₂	H	(S)-CO ₂ Me
180	H	H	(S)-PhCH ₂	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
181	H	H	(S)-PhCH ₂	Fmoc	(S)-CH ₂ OH
182	H	H	(R)-PhCH ₂	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
183	H	H	(R)-PhCH ₂	Fmoc	(S)-CH ₂ OH

184	H	H	(S)-PhCH ₂	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
185	H	H	(S)-PhCH ₂	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
186	H	H	(R)-PhCH ₂	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
187	H	H	(R)-PhCH ₂	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
188	H	H	(S)-PhCH ₂	PhCH ₂	(R)-COOH
189	O	p-NO ₂ Ph	H	Ph	CONH(CH ₂) ₆ NH ₂

[0064] 表 2

[0065]

 (I)					
化合物	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
190	O	H	H	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
191	O	H	H	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
192	O	H	(S)-Me	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
193	O	H	(S)-Me	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
194	O	H	(R)-Me	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
195	O	H	(R)-Me	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
196	O	H	(S)-PhCH ₂	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
197	O	H	(S)-PhCH ₂	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
198	O	H	(R)-PhCH ₂	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
199	O	H	(R)-PhCH ₂	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
200	O	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me

[0066]

201	0	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
202	0	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
203	0	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
204	0	H	H	PhCH ₂	(R)-CONHMe
205	0	H	H	PhCH ₂	(S)-CONHMe
206	0	H	(S)-Me	PhCH ₂	(R)-CONHMe
207	0	H	(S)-Me	PhCH ₂	(S)-CONHMe
208	0	H	(R)-Me	PhCH ₂	(R)-CONHMe
209	0	H	(R)-Me	PhCH ₂	(S)-CONHMe
210	0	H	(S)-PhCH ₂	PhCH ₂	(R)-CONHMe
211	0	H	(S)-PhCH ₂	PhCH ₂	(S)-CONHMe
212	0	H	(R)-PhCH ₂	PhCH ₂	(R)-CONHMe
213	0	H	(R)-PhCH ₂	PhCH ₂	(S)-CONHMe
214	0	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R)-CONHMe
215	0	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S)-CONHMe
216	0	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R)-CONHMe
217	0	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S)-CONHMe
218	H	H	H	Fmoc	(R)-CO ₂ H
219	H	H	H	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
220	H	H	H	Fmoc	(S)-CO ₂ H
221	H	H	H	Fmoc	(S)-CO ₂ Me

222	H	H	(S)-Me	Fmoc	(R)-CO ₂ H
223	H	H	(S)-Me	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
224	H	H	(S)-Me	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
225	H	H	(R)-Me	Fmoc	(R)-CO ₂ H
226	H	H	(R)-Me	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
227	H	H	(R)-Me	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
228	H	H	(S)-Me	Fmoc	(S)-CO ₂ H
229	H	H	(S)-Me	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
230	H	H	(S)-Me	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
231	H	H	(R)-Me	Fmoc	(S)-CO ₂ H

[0067]

232	H	H	(R)-Me	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
233	H	H	(R)-Me	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
234	H	H	(S)-PhCH ₂	Fmoc	(R)-CO ₂ H
235	H	H	(S)-PhCH ₂	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
236	H	H	(S)-PhCH ₂	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
237	H	H	(R)-PhCH ₂	Fmoc	(R)-CO ₂ H
238	H	H	(R)-PhCH ₂	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
239	H	H	(R)-PhCH ₂	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
240	H	H	(S)-PhCH ₂	Fmoc	(S)-CO ₂ H
241	H	H	(S)-PhCH ₂	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
242	H	H	(S)-PhCH ₂	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
243	H	H	(R)-PhCH ₂	Fmoc	(S)-CO ₂ H

244	H	H	(R)-PhCH ₂	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
245	H	H	(R)-PhCH ₂	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
246	H	H	(R)-CH ₂ OH	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
247	H	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
248	H	H	(R)-CH ₂ OBn	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
249	H	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
250	H	H	(R)-CH ₂ OH	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
251	H	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
252	H	H	(R)-CH ₂ OBn	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
253	H	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
254	H	H	(S)-CH ₂ OH	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
255	H	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
256	H	H	(S)-CH ₂ OBn	Fmoc	(S)-CO ₂ Me
257	H	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S)-CO ₂ Me
258	H	H	(S)-CH ₂ OH	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
259	H	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
260	H	H	(S)-CH ₂ OBn	Fmoc	(R)-CO ₂ Me
261	H	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R)-CO ₂ Me
262	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	Bn	(R)-CO ₂ Me

[0068]

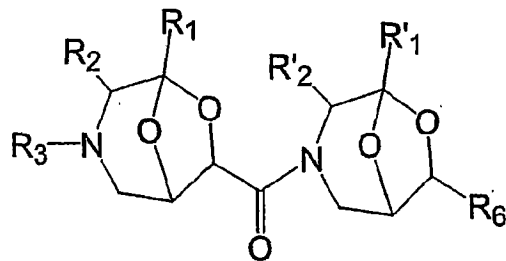
263	H	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	Bn	(R) -CO ₂ Me
264	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	Bn	(S) -CO ₂ Me
265	H	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	Bn	(S) -CO ₂ Me
266	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	Fmoc	(R) -CO ₂ Me
267	H	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	Fmoc	(R) -CO ₂ Me
268	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	Fmoc	(S) -CO ₂ Me
269	H	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	Fmoc	(S) -CO ₂ Me
270	H	H	(S)-Me	H	(R) -CH ₂ OH
271	H	H	(S)-Me	Bn	(R) -CH ₂ OH
272	H	H	(S)-Me	Fmoc	(R) -CH ₂ OH
273	H	H	(R)-Me	H	(R) -CH ₂ OH
274	H	H	(R)-Me	Bn	(R) -CH ₂ OH
275	H	H	(R)-Me	Fmoc	(R) -CH ₂ OH
276	H	H	(S)-Me	H	(S) -CH ₂ OH
277	H	H	(S)-Me	Bn	(S) -CH ₂ OH
278	H	H	(S)-Me	Fmoc	(S) -CH ₂ OH
279	H	H	(R)-Me	H	(S) -CH ₂ OH
280	H	H	(R)-Me	Bn	(S) -CH ₂ OH
281	H	H	(R)-Me	Fmoc	(S) -CH ₂ OH
282	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	H	(R) -CH ₂ OH
283	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	Bn	(R) -CH ₂ OH
284	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	Fmoc	(R) -CH ₂ OH
285	H	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	H	(R) -CH ₂ OH
286	H	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	Bn	(R) -CH ₂ OH
287	H	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	Fmoc	(R) -CH ₂ OH
288	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	H	(S) -CH ₂ OH
289	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	Bn	(S) -CH ₂ OH
290	H	H	(S)-CH ₂ CH(Me) ₂	Fmoc	(S) -CH ₂ OH
291	H	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	H	(S) -CH ₂ OH
292	H	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	Bn	(S) -CH ₂ OH
293	H	H	(R)-CH ₂ CH(Me) ₂	Fmoc	(S) -CH ₂ OH

[0069]

294	H	H	(S)-PhCH ₂	H	(R)-CH ₂ OH
295	H	H	(S)-PhCH ₂	Bn	(R)-CH ₂ OH
296	H	H	(S)-PhCH ₂	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
297	H	H	(R)-PhCH ₂	H	(R)-CH ₂ OH
298	H	H	(R)-PhCH ₂	Bn	(R)-CH ₂ OH
299	H	H	(R)-PhCH ₂	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
300	H	H	(S)-PhCH ₂	H	(S)-CH ₂ OH
301	H	H	(S)-PhCH ₂	Bn	(S)-CH ₂ OH
302	H	H	(S)-PhCH ₂	Fmoc	(S)-CH ₂ OH
303	H	H	(R)-PhCH ₂	H	(S)-CH ₂ OH
304	H	H	(R)-PhCH ₂	Bn	(S)-CH ₂ OH
305	H	H	(R)-PhCH ₂	Fmoc	(S)-CH ₂ OH
306	H	H	(R)-CH ₂ OH	Fmoc	(S)-CH ₂ OH
307	H	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
308	H	H	(R)-CH ₂ OBn	Fmoc	(S)-CH ₂ OH
309	H	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
310	H	H	(R)-CH ₂ OH	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
311	H	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
312	H	H	(R)-CH ₂ OBn	Fmoc	(R)-CH ₂ OH

313	H	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
314	H	H	(S)-CH ₂ OH	Fmoc	(S)-CH ₂ OH
315	H	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
316	H	H	(S)-CH ₂ OBn	Fmoc	(S)-CH ₂ OH
317	H	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S)-CH ₂ OH
318	H	H	(S)-CH ₂ OH	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
319	H	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH
320	H	H	(S)-CH ₂ OBn	Fmoc	(R)-CH ₂ OH
321	H	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R)-CH ₂ OH

[0070] 表 3



(II)

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R' ₁	R' ₂	R ₆
322	H	H	H	H	H	CO ₂ Me
323	H	H	H	H	H	CONHMe
324	H	H	PhCH ₂	H	H	CO ₂ Me
325	H	H	PhCH ₂	H	H	CONHMe
326	H	H	Fmoc	H	H	CO ₂ Me
327	H	H	Fmoc	H	H	CONHMe
328	H	H	Boc	H	H	CO ₂ Me
329	H	H	Boc	H	H	CONHMe
330	H	PhCH ₂	H	H	H	CO ₂ Me
331	H	PhCH ₂	H	H	H	CONHMe
332	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	H	CO ₂ Me
333	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	H	CONHMe
334	H	PhCH ₂	Fmoc	H	H	CO ₂ Me
335	H	PhCH ₂	Fmoc	H	H	CONHMe
336	H	PhCH ₂	Boc	H	H	CO ₂ Me
337	H	PhCH ₂	Boc	H	H	CONHMe
338	H	H	H	H	PhCH ₂	CO ₂ Me
339	H	H	H	H	PhCH ₂	CONHMe
340	H	H	PhCH ₂	H	PhCH ₂	CO ₂ Me
341	H	H	PhCH ₂	H	PhCH ₂	CONHMe
342	H	H	Fmoc	H	PhCH ₂	CO ₂ Me
343	H	H	Fmoc	H	PhCH ₂	CONHMe
344	H	H	Boc	H	PhCH ₂	CO ₂ Me
345	H	H	Boc	H	PhCH ₂	CONHMe

[0071]

[0072]

346	H	PhCH ₂	H	H	PhCH ₂	CO ₂ Me
347	H	PhCH ₂	H	H	PhCH ₂	CONHMe
348	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	PhCH ₂	CO ₂ Me
349	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	PhCH ₂	CONHMe
350	H	PhCH ₂	Fmoc	H	PhCH ₂	CO ₂ Me
351	H	PhCH ₂	Fmoc	H	PhCH ₂	CONHMe
352	H	PhCH ₂	Boc	H	PhCH ₂	CO ₂ Me
353	H	PhCH ₂	Boc	H	PhCH ₂	CONHMe
354	Ph	H	H	H	H	CO ₂ Me
355	Ph	H	H	H	H	CONHMe
356	Ph	H	PhCH ₂	H	H	CO ₂ Me
357	Ph	H	PhCH ₂	H	H	CONHMe
358	Ph	H	Fmoc	H	H	CO ₂ Me
359	Ph	H	Fmoc	H	H	CONHMe
360	Ph	H	Boc	H	H	CO ₂ Me
361	Ph	H	Boc	H	H	CONHMe
362	H	H	H	Ph	H	CO ₂ Me
363	H	H	H	Ph	H	CONHMe
364	H	H	PhCH ₂	Ph	H	CO ₂ Me

365	H	H	PhCH ₂	Ph	H	CONHMe
366	H	H	Fmoc	Ph	H	CO ₂ Me
367	H	H	Fmoc	Ph	H	CONHMe
368	H	H	Boc	Ph	H	CO ₂ Me
369	H	H	Boc	Ph	H	CONHMe
370	Ph	H	H	Ph	H	CO ₂ Me
371	Ph	H	H	Ph	H	CONHMe
372	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	CO ₂ Me
373	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	CONHMe
374	Ph	H	Fmoc	Ph	H	CO ₂ Me
375	Ph	H	Fmoc	Ph	H	CONHMe
376	Ph	H	Boc	Ph	H	CO ₂ Me

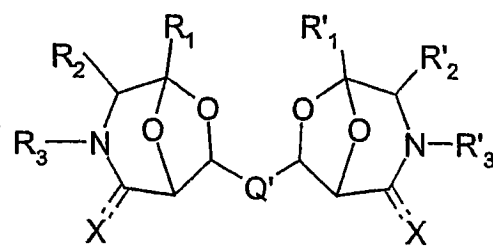
[0073]

377	Ph	H	Boc	Ph	H	CONHMe
378	H	H	H	H	CH ₂ OH	CO ₂ Me
379	H	H	H	H	CH ₂ OH	CONHMe
380	H	H	PhCH ₂	H	CH ₂ OH	CO ₂ Me
381	H	H	PhCH ₂	H	CH ₂ OH	CONHMe
382	H	H	Fmoc	H	CH ₂ OH	CO ₂ Me
383	H	H	Fmoc	H	CH ₂ OH	CONHMe

384	H	H	Boc	H	CH ₂ OH	CO ₂ Me
385	H	H	Boc	H	CH ₂ OH	CONHMe
386	H	PhCH ₂	H	H	CH ₂ OH	CO ₂ Me
387	H	PhCH ₂	H	H	CH ₂ OH	CONHMe
388	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	CH ₂ OH	CO ₂ Me
389	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	CH ₂ OH	CONHMe
390	H	PhCH ₂	Fmoc	H	CH ₂ OH	CO ₂ Me
391	H	PhCH ₂	Fmoc	H	CH ₂ OH	CONHMe
392	H	PhCH ₂	Boc	H	CH ₂ OH	CO ₂ Me
393	H	PhCH ₂	Boc	H	CH ₂ OH	CONHMe
394	Ph	H	H	H	CH ₂ OH	CO ₂ Me
395	Ph	H	H	H	CH ₂ OH	CONHMe
396	Ph	H	PhCH ₂	H	CH ₂ OH	CO ₂ Me
397	Ph	H	PhCH ₂	H	CH ₂ OH	CONHMe
398	Ph	H	Fmoc	H	CH ₂ OH	CO ₂ Me
399	Ph	H	Fmoc	H	CH ₂ OH	CONHMe
400	Ph	H	Boc	H	CH ₂ OH	CO ₂ Me
401	Ph	H	Boc	H	CH ₂ OH	CONHMe

[0074] 表 4

[0075]



[0076]

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R' ₁	R' ₂	R ₃	X	Q'
402	H	H	H	H	H	H	O	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
403	H	H	H	H	H	H	O	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO
404	H	H	H	H	H	H	O	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
405	H	H	H	H	H	H	O	CO-N(C ₂ H ₄)N-CO
406	H	H	PhCH ₂	H	H	PhCH ₂	O	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
407	H	H	PhCH ₂	H	H	PhCH ₂	O	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO
408	H	H	PhCH ₂	H	H	PhCH ₂	O	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
409	H	H	PhCH ₂	H	H	PhCH ₂	O	CO-N(C ₂ H ₄)N-CO
410	H	H	PhCH ₂	H	H	PhCH ₂	H	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
411	H	H	PhCH ₂	H	H	PhCH ₂	H	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO
412	H	H	PhCH ₂	H	H	PhCH ₂	H	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
413	H	H	PhCH ₂	H	H	PhCH ₂	H	CO-N(C ₂ H ₄)N-CO
414	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	PhCH ₂	PhCH ₂	O	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
415	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	PhCH ₂	PhCH ₂	O	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO

416	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	PhCH ₂	PhCH ₂	O	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
417	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	PhCH ₂	PhCH ₂	O	CO-N(C ₂ H ₄) ₂ N-CO
418	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
419	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO
420	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
421	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	PhCH ₂	PhCH ₂	H	CO-N(C ₂ H ₄) ₂ N-CO
422	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	PhCH ₂	O	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
423	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	PhCH ₂	O	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO
424	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	PhCH ₂	O	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
425	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	PhCH ₂	O	CO-N(C ₂ H ₄) ₂ N-CO
426	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	PhCH ₂	H	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
427	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	PhCH ₂	H	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO
428	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	PhCH ₂	H	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
429	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	PhCH ₂	H	CO-N(C ₂ H ₄) ₂ N-CO
430	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	PhCH ₂	H	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
431	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	PhCH ₂	H	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO
432	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	PhCH ₂	H	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
433	Ph	H	PhCH ₂	Ph	H	PhCH ₂	H	CO-N(C ₂ H ₄) ₂ N-CO
434	Ph	H	Ph	Ph	H	Ph	O	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
435	Ph	H	Ph	Ph	H	Ph	O	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO
436	Ph	H	Ph	Ph	H	Ph	O	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
437	Ph	H	Ph	Ph	H	Ph	O	CO-N(C ₂ H ₄) ₂ N-CO

438	NO ₂ -Ph	H	Ph	NO ₂ -Ph	H	Ph	0	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
439	NO ₂ -Ph	H	Ph	NO ₂ -Ph	H	Ph	0	CO-NH(CH ₂) ₃ NH-CO
440	NO ₂ -Ph	H	Ph	NO ₂ -Ph	H	Ph	0	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO
441	NO ₂ -Ph	H	Ph	NO ₂ -Ph	H	Ph	0	CO-NH(CH ₂) ₅ NH-CO
442	NO ₂ -Ph	H	Ph	NO ₂ -Ph	H	Ph	0	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
443	NO ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	0	CO-N(C ₂ H ₄)N-CO
444	NH ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	0	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
445	NH ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	0	CO-NH(CH ₂) ₃ NH-CO
446	NH ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	0	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO
447	NH ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	0	CO-NH(CH ₂) ₅ NH-CO
448	NH ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	0	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
449	NH ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	0	CO-N(C ₂ H ₄)N-CO
450	NO ₂ -Ph	H	Ph	NO ₂ -Ph	H	Ph	H	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
451	NO ₂ -Ph	H	Ph	NO ₂ -Ph	H	Ph	H	CO-NH(CH ₂) ₃ NH-CO
452	NO ₂ -Ph	H	Ph	NO ₂ -Ph	H	Ph	H	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO
453	NO ₂ -Ph	H	Ph	NO ₂ -Ph	H	Ph	H	CO-NH(CH ₂) ₅ NH-CO
454	NO ₂ -Ph	H	Ph	NO ₂ -Ph	H	Ph	H	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
455	NO ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	H	CO-N(C ₂ H ₄)N-CO
456	NH ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	H	CO-NH(CH ₂) ₂ NH-CO
457	NH ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	H	CO-NH(CH ₂) ₃ NH-CO
458	NH ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	H	CO-NH(CH ₂) ₄ NH-CO
459	NH ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	H	CO-NH(CH ₂) ₅ NH-CO
460	NH ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	H	CO-NH(CH ₂) ₆ NH-CO
461	NH ₂ -Ph	H	Ph	NH ₂ -Ph	H	Ph	H	CO-N(C ₂ H ₄)N-CO

[0077] 特别地,就涉及的通式 (II) 和 (III) 的二聚体而言,所有可能的立体异构体的组合均是可能的,不过,并非完全在上述表 3 和 4 中具体指定。

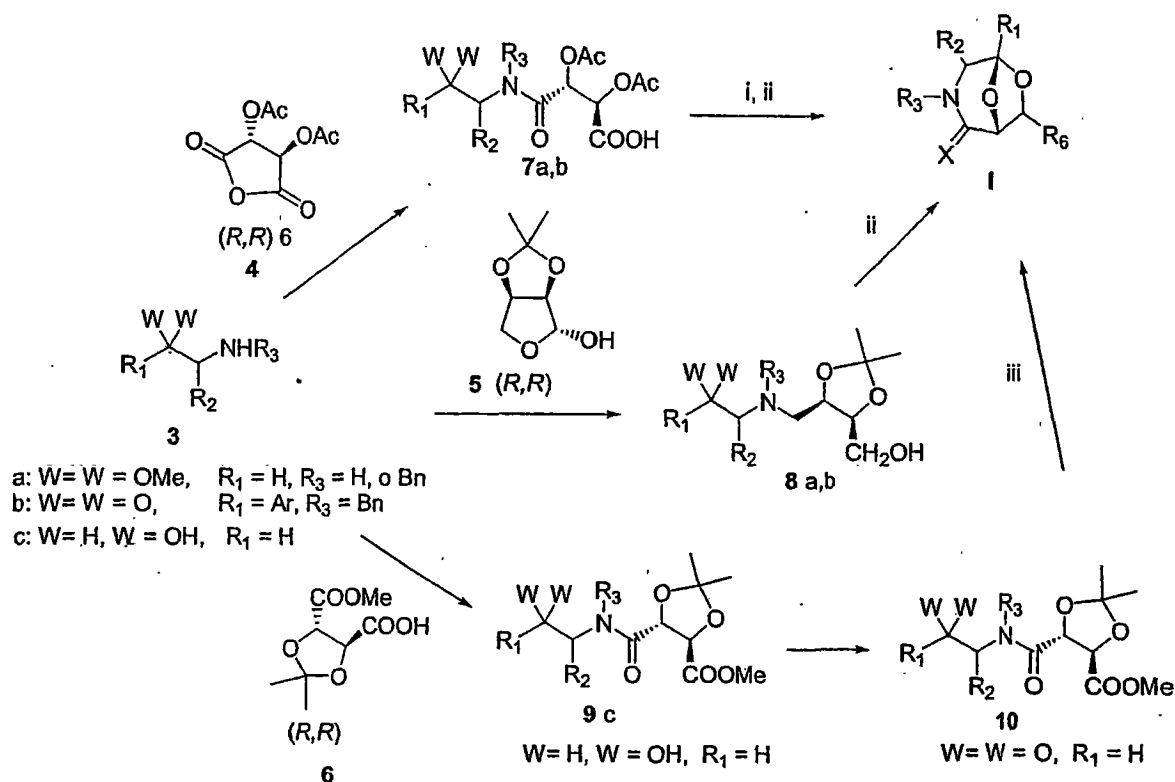
[0078] 此外,本发明涉及由本申请人制备以及在本文中首次描述的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷类的衍生物及其二聚体,即如上述所定义的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物 (I) 及其通式 (II) 和 (III) 的二聚体,但不包括下列化合物:1、2、5、7、8、9、10、12、13、17、19、20、21、32、34、35、36、38、40、44、58、60、64、65、66、70、75、76、77、78、79、83、87、91、95、99、101、103、138、145、152、154、163、164、168、、172、174、176、178、184、186、192、322、324。

[0079] 上述化合物实际上已经描述在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1999, 64, 7347、《有机通讯》(Organic Letters) 2000, 2, 3987-3990、《生物有机和药物化学》(Bioorganic&Med Chem) 2001, 9, 1625-1632、《欧洲有机化学杂志》(Eur. J. Org. Chem.) 2002, 873-880 以及欧洲专利申请 00104135. 9-2117 和国际申请 WO 01/64686 中;在这些文件中还描述了所述化合物的制备方法。

[0080] 可以通过下列方法制备通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷的新衍生物及其通式 (II) 和 (III) 的二聚体。可以按照如下所述和下面的方案 1 中表示的步骤制备首次在本申请中描述的通式 (I) 的新化合物及其相应的通式 (II) 和 (III) 的二聚体:

[0081] 方案 1

[0082]

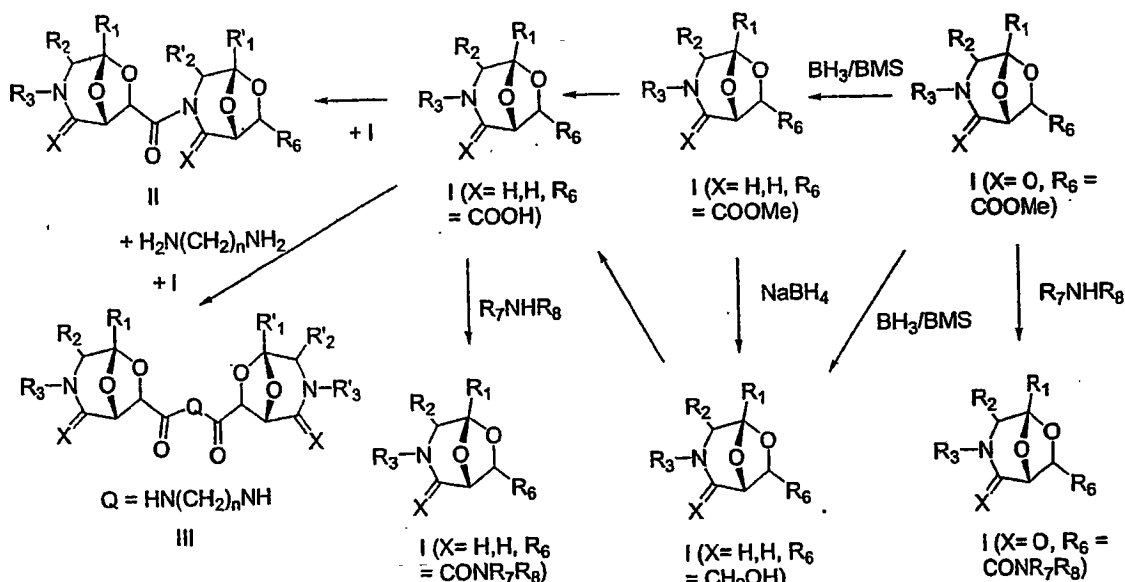


[0083] 使被保护的 α 氨基醛类 (3a) 或 α 氨基酮类 (3b) 或 α 氨基醇类 (3c) 在有偶联剂和活化剂存在的情况下与酒石酸的活化衍生物 (例如二乙酰氧基酒石酸酐 4(R, R 或 S, S) 或与酸性酒石酸衍生物 (例如被保护的一甲酯 6(R, R 或 S, S)) 反应,或通过使用被保护的赤型内半缩醛 (erithrolactole) 衍生物 5 (由 D-阿拉伯糖制备的 R, R 或由 L-阿拉伯糖

制备的 *S,S* 进行还原氨基化。相应的酰胺类 7e 9 (在方案 1 中仅表示了 *R,R* 对映体, 而对映体 *S,S* 可按照类似方法制备) 或胺 8 (在方案 1 中仅表示了 *R,S* 对映体, 而 *S,R* 对映体可按照类似方法制备)。就酰胺醇 9 而言, 通过氧化获得相应的醛或酮 10。当胺 8 上的 R_3 为 H 时, 可以进行 Fmoc 保护。通过下列步骤对化合物 7、8e 10 进行进一步环化 (方案 1): 用 SOCl_2 和 MeOH 处理 (反应条件 i), 随后在回流的甲苯中用吸附在 SiO_2 上的硫酸处理 (反应条件 ii) 或通过用纯的或在二氯甲烷中的三氟乙酸 (TFA) 处理 (反应条件 iii)。因此, 由酰胺类 7 和 10 作为原料制备外向构型的化合物 I, 其中 $X = \text{O}$ 且 $R_6 = -\text{COOMe}$ 。就胺 8 而言, 制备内向构型的化合物 I, 其中 $X = \text{H,H}$ 且基团 $R_6 = -\text{CH}_2\text{OH}$ 。桥头 C-1 和 C-7 (带有羧基或羟甲基) 上立体中心的构型 *R,R* 或 *S,S* 取决于酒石酸或原料赤型内半缩醛 (erithrolactole) 的构型。可以按照方案 2 对化合物 I 改性。

[0084] 方案 2

[0085] 可以通过使用复合物 BH_3 二甲硫还原通式 (I) 的化合物 (酰胺类), 其中 $X = \text{O}$,
 [0086]



[0087] 得到相应的氨基酯类 $\text{I (X = H, H, R}_6 = \text{COOMe)}$ 或得到相应的氨基醇 $\text{I (X = H, H, R}_6 = \text{CH}_2\text{OH)}$ 。可以使这类化合物脱保护成氮原子。可以在酸性或碱性条件下对氨基酯 $\text{I (X = H, H, R}_6 = \text{COOMe)}$ 进行水解, 得到相应的氨基酸 $\text{I (X = H, H, R}_6 = \text{COOH)}$ 。还通过琼斯氧化或通过使用在 DMF 中的 PDC, 在将苄基改变成 Boc 或 Fmoc 后由氨基醇 $\text{I (X = H, H, R}_6 = \text{CH}_2\text{OH)}$ 得到氨基酸。通过活化羧基形成带有胺 NHR_7R_8 的酰胺键或氨基酸。否则的话, 使氨基酸 I 的活化羧基与含有脱保护的氮的 I 的另一个单元反应, 得到表 3 中所列的通式 (II) 的二聚体。

[0088] 或者, 使每种形式的通式 (I) 化合物的两个单元与间隔基 Q 反应而得到通式 (III) 的二聚体。方案 2 中所示的实例包括、但不限于二胺 (Q) 与活化羧酸的两个单元反应而得到表 4 中所列的通式 (III) 的二聚体。可以按照药物制剂的常用方法将游离形式或药物上可接受的盐形式的本发明通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物及其通式 (II) 和 (III) 的二聚体用于制备药物组合物。

[0089] 可以按照常规方式配制这类药物组合物, 它们可以包括一种或多种药物上可接受的赋形剂和 / 或稀释剂。易于通过任意常规途径给予这类制剂, 诸如非肠道、溶液或混悬液

等形式、口服、眼、鼻、局部等。

[0090] 本发明通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物及其通式 (II) 和 (III) 的二聚体的制剂包括片剂、胶囊、丸剂、小丸、溶液、分散体、混悬液、脂质体制剂、微球、纳米球、霜剂和软膏剂、乳剂和气溶胶,可以按照使所述活性化合物控释或延缓释放的方式制备它们。

[0091] 这类药物组合物可以包括本发明通式 (I)、(II) 和 (III) 化合物中的至少一种或其混合物作为活性成分,可能还包括根据病理情况选择的其它活性成分或共佐剂。

[0092] 包括本发明化合物的药物组合物适合于对与神经营养蛋白活性相关的病理情况进行药物治疗。

[0093] 本发明通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物及其通式 (II) 的二聚体表现出神经营养蛋白、尤其是 NGF 激动剂活性,因为它们具有以确定的亲和水平与 NGF 受体复合物发生相互作用的特性。这些激动剂化合物具有诱导神经营养蛋白的生物信号的特性。例如,这些神经营养蛋白激动剂化合物适合于制备用于治疗下列疾病的药物组合物:

[0094] i) 中枢神经系统、外周神经系统或植物性神经系统的神经变性、炎性、毒性、创伤性或血管病变(诸如阿尔茨海默病(AD)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、亨廷顿舞蹈病、多发性硬化、癫痫、唐氏综合征、神经性聋和梅尼埃病);缺氧、缺血、灼伤、化疗、不同来源(包括醇)的毒性化合物、感染(诸如脊髓灰质炎或 HIV 病毒)继发的神经损伤;起因为运动神经元的轴索切断的创伤(包括手术创伤)、感觉中枢、运动源或感觉运动神经病;或不同的病变(诸如糖尿病、肾功能不全或其它系统性疾病)继发的自主功能障碍、遗传病(诸如夏-马-图病、雷夫叙姆病、无 β 脂蛋白血症、坦吉尔病、克拉伯病、异染色性脑白质营养不良、法布里病、代-索病)、不同起因的神经病变(诸如大脑皮层的弥散性萎缩、雷维小体痴呆(lewy body dementia)、皮克病、中皮层缘性痴呆(mesolimbocortical dementia)、神经元腊样质脂褐素症、丘脑变性、皮质纹状体脊髓变性、皮质基底神经节变性、大脑小脑变性、带有痉挛性轻截瘫的家族性痴呆、多葡聚糖体病(polyglucosan bodies disease)、夏-德综合征(Shy-Drager synfrome)、橄榄体脑桥小脑萎缩、进行性核上麻痹、变形性肌张力障碍(deforming muscular dystony)、哈-斯病、梅格斯综合征、家族性战栗、吉累斯·德拉图雷特综合征、舞蹈病样-刺状红细胞增多综合征(chorea-acanthocytosis syndrome)、弗里德赖希共济失调、霍姆斯家族性皮质小脑萎缩(Holme's corticocerebellar familial atrophy)、格-施-沙病、进行性脊髓性肌萎缩、痉挛性截瘫、腓侧肌萎缩、肥大性间质性多神经病(hypertrophic interstitial pelyneuropathy)和多神经炎性共济失调性遗传病(polyneuritic ataxic heredopathy));某些眼病(诸如视神经病变、视网膜变性、眼肌麻痹、青光眼);不同起因的角膜疾病(诸如神经营养性溃疡、创伤后或感染后角膜病);因胃肠道能动性降低或因膀胱张力缺乏导致的病变(诸如间质性膀胱炎或糖尿病性膀胱炎);内分泌瘤病(诸如催乳素瘤);刺激认知过程可产生有利影响的临床情况(特别是痴呆和创伤后情况中),包括起因于神经细胞编程性细胞死亡的所有病理情况;

[0095] ii) 因 NGF 生物利用度下降或缺乏导致的获得性免疫缺陷疾病(诸如衰老性免疫缺陷);

[0096] iii) 刺激新血管发生可能产生有利影响的疾病(诸如心肌梗死、中风、脑动脉瘤、胃十二指肠溃疡、创伤愈合和外周血管病);

[0097] iv) 某些眼病 (诸如不同起因的角膜病变和青光眼)。

[0098] 上述本发明通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物及其通式 (II) 和 (III) 的二聚体还适合于制备用于保存预定用于移植的外植角膜的培养和储存介质。

[0099] 此外,若用合适的试剂 (造影剂、放射性同位素、荧光剂等) 标记并可能用于医学显像目的的任何其它步骤处理过,本发明通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷衍生物及其通式 (II) 和 (III) 的二聚体及可以用于在体外或体内对含有神经营养蛋白受体的组织和器官进行成像分析。特别地,可以将这类标记的化合物用于监测药物的使用和功效或用于诊断涉及神经营养蛋白受体的哺乳动物疾病。

[0100] 一般来说,具有神经营养蛋白激动活性、特别是 NGF 激动活性的本发明化合物可以用于促进神经细胞的体内、体外或离体生长和 / 或存活,所述的神经细胞包括、但不限于多巴胺能、胆碱能、感觉神经元、纹状体细胞、皮层细胞、纹状体细胞、海马、小脑、嗅球、导水管周围细胞、缝核细胞、蓝斑细胞 (cells of the locus coeruleus)、背根神经节细胞、交感神经元、下运动神经元、神经干细胞和至少来源于神经斑的细胞。

[0101] 下列实施例用于对本发明作非限制性说明。

[0102] 实施例 1

[0103] 制备 3-苄基-2-氧代-(1S,5S,7R)-6,8-二氧杂-3-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-7-外-甲酸甲酯 (通式 (I) 的化合物,其中 $X = O$, $R_1 = H$, $R_2 = Bn$, $R_3 = (R)-COOMe$) (化合物 1)

[0104] 在室温下使 R,R 酒石酸酐 4(4g) (如 Lucas H. J., Baumgarten W. 《美国化学协会杂志》(J. Am. Chem. Soc.) 1941, 63, 1654 所述制备) 在无二氯甲烷 (23ml) 中的溶液与如 (Kermak, W. O.; Perkin, W. H.; Robinson, R. 《化学协会学报杂志》(J. Chem. Soc., Trans), 1992, 121, 1872) 所述制备的 3a (其中 $X = X = OMe$, $R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = Bn$) (3g) 反应 15 小时。在蒸发溶剂 7a (7g) 后,得到油状物。在 0°C 下向在 CH₃OH (40ml) 中的粗产物 7a 中滴加亚硫酸氯 (0.8ml), 然后将该混合物在 60°C 下加热 15 小时。在蒸发溶剂后,将溶于甲苯 (8ml) 的粗产物迅速加入到 (1.6g) H₂SO₄/SiO₂ (H₂SO₄ 30% 重量) 在甲苯 (12.5ml) 中的回流混悬液中。15 分钟后,蒸馏出三分之一的溶剂,并用短 NaHCO₃ 垫过滤剩余的热混合物。在蒸发溶剂后,通过色谱法纯化粗产物而得到纯的标题化合物 (2.8g)。

[0105] ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.32-7.16 (m, 5H), 5.84 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (dd, J₁ = 12.0Hz, J₂ = 2.0Hz, 2H), 3.08 (J = 12.0Hz, 1H). P. f. 82, [α]_D²⁵ = -49 (c 1.0, CHCl₃)

[0106] 实施例 2

[0107] 制备 (1R,5R,7S)-3-苄基-2-氧代-6,8-二氧杂-3-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-7-外-甲酸甲酯 (通式 (I) 的化合物,其中 $X = O$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Bn$, $R_4 = (S)-COOMe$) (化合物 191)

[0108] 按照与实施例 1 相同的步骤、以 S,S 酒石酸酐 4 作为原料获得标题化合物。

[0109] ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.40-7.10 (m, 5H), 5.85 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (dd, J₁ = 12.0Hz, J₂ = 2.0Hz, 2H), 3.09 (J = 12.0Hz, 1H). P. f. 83, [α]_D²⁵ = +48 (c 1.0, CHCl₃)

[0110] 实施例 3

[0111] 制备 (1S,5S,7R)-3-苄基-6,8-二氧杂-3-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-7-外-甲酸甲酯 (通式 (I) 的化合物,其中 $X = R_1 = R_2 = H, R_3 = Bn, R_6 = (R)-COOMe$) (化合物 40)

[0112] 在 0°C 下将 $BH_3 \cdot Me_2S$ (1M, 2.5ml) 的溶液缓慢加入到如上述实施例 1 中所述制备的通式 (I) 化合物 (其中 $X = O, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Bn, R_6 = (R)-COOMe$) (化合物 1) (2.8g) 在无水 THF (65ml) 中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌 18 小时,然后加入乙醇 (3ml)、NaOH 溶液 (3M, 2ml) 和 H_2O (150ml)。在用乙醚萃取后,分离有机相并蒸发,在进行色谱法后得到纯的标题化合物 (2g),为无色油状物。

[0113] 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.23 (m, 5H), 5.62 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (pd, 2H), 2.84 (d, $J = 13Hz$, 1H), 2.76 (d, $J = 10Hz$, 1H), 2.50 (dd, $J_1 = 10Hz, J_2 = 2Hz$, 1H), 2.30 (d, $J = 11Hz$, 1H). $[\alpha]_D^{25} = -60$ (c 1.0, $CHCl_3$).

[0114] 实施例 4

[0115] 制备 (1S,5S,7R)-6,8-二氧杂-3-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-7-外-甲酸甲酯 (通式 (I) 的化合物,其中 $X = R_1 = R_2 = R_3 = H, R_6 = (R)-COOMe$) (化合物 34)

[0116] 向如上述实施例 3 中所述制备的通式 (I) 的化合物 (其中 $X = R_1 = R_2 = H, R_3 = Bn, R_6 = (R)-COOMe$) (化合物 40) (2g) 和 Pd/C 10% (1.3g) 在甲醇 (40ml) 中的混悬液中加入甲酸铵 (2.4g)。将该混合物在回流状态下保持 1 小时,用 Celite 过滤并用 CH_3OH 洗涤。蒸发溶液得到标题化合物 (1.3g),为无色油状物。 1HNMR ($CDCl_3$) δ 5.53 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (dd, $J_1 = 13.6Hz, J_2 = 1.8Hz$, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.68 (d, $J = 13.6Hz$, 1H), 2.55 (br, 1H). $[\alpha]_D^{25} = -55$ (c 0.7, $CHCl_3$).

[0117] 实施例 5

[0118] 制备 (1S,5S,7R)-6,8-二氧杂-3-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-7-外-甲酸 (通式 (I) 的化合物,其中 $X = R_1 = R_2 = R_3 = H, R_6 = (R)-COOH$) (化合物 32)

[0119] 将如上述实施例 4 中所述制备的通式 (I) 的化合物 (其中 $X = R_1 = R_2 = R_3 = H, R_6 = (R)-COOMe$) (化合物 34) (0.5g) 溶于 HCl (4N, 12ml) 溶液。在室温下 18 小时后,蒸发该溶液得到标题化合物,为 HCl 盐 (0.5g)。

[0120] $[\alpha]_D^{25} = -38.3$ (c 1.1, H_2O); 1H NMR (D_2O) δ 5.95 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.34 (m, 2H);

[0121] 实施例 6

[0122] 制备 (1S,5S,7R)-3-叔丁氧羰基-6,8-二氧杂-3-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-7-外-甲酸甲酯 (通式 (I) 的化合物,其中 $X = R_1 = R_2 = H, R_3 = Boc, R_6 = (R)-COOMe$) (化合物 42)

[0123] 将 DIPEA (0.8ml) 和 $(BOC)_2O$ (1.1g) 加入到如上述实施例 4 中所述制备的通式 (I) 化合物 (其中 $X = R_1 = R_2 = R_3 = H, R_6 = (R)-COOMe$) (化合物 34) (0.8g) 在无水 CH_2Cl_2 (9ml) 和乙醇 (3ml) 中的溶液中。在室温下将该反应混合物保持 18 小时,蒸发溶剂并用 $NaHSO_3$ (5%) 的溶液处理残余物并用乙醚萃取。蒸发溶剂后,通过色谱法纯化粗产物而得到标题化合物 (0.8g),为白色固体。

[0124] 1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.64 and 5.58 (旋转异构体) (s, 1H), 4.65 and 4.60 (旋转异构体) (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.00-3.60 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 1.43 (s,

9H).

[0125] 实施例 7

[0126] 制备 (1S,5S,7R)-3-(叔丁氧羰基)-6,8-二氧杂-7-外-羟甲基-3-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (通式 (I) 的化合物, 其中 $X = R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Boc$, $R_6 = (R)-CH_2OH$) (化合物 62)

[0127] 在 0°C 下向如实施例 6 中所述制备的通式 (I) 的化合物 (其中 $X = R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Boc$, $R_6 = (R)-COOMe$) (化合物 42) (0.8g) 在 MeOH (15ml) 中的溶液中分成小份加入 $NaBH_4$ (0.6g)。在室温下 10 分钟后, 蒸发该混合物并通过色谱法纯化粗产物而得到标题化合物 (0.5g), 为无色油状物。

[0128] 1H NMR($CDCl_3$) δ 5.50 and 5.44 (旋转异构体) (s, 1H), 4.32 and 4.27 (旋转异构体) (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.88-3.67 (m, 2H), 3.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.92 (b, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0129] 实施例 8

[0130] 制备 (1S,5S,7R)-3-(9-芴基甲氧羰基)-7-内-羟甲基-6,8-二氧杂-3-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (通式 (I) 的化合物, 其中 $X = R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Fmoc$, $R_6 = (R)-CH_2OH$) (化合物 61)

[0131] 在 0°C 下向 2,3-O-异亚丙基-D-赤藓糖 (erithrose) (R,R)5 (1.8g) 在 THF 中的溶液 (如 Thompson, D. K.; Hubert, C. N.; Wightman, R. H. 在《四面体》(Tetrahedron) 1993, 49, 3827-3840 中所述由 D-阿拉伯糖制备) 中加入 2,2-二乙氧基乙胺 3a (其中 $W = W = OEt$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$) (1.7ml), 分成小份加入 $NaBH(OAc)_3$ (3.1g)。在室温下 18 小时后, 用饱和 $NaHCO_3$ 溶液稀释该混合物并用乙酸乙酯萃取。蒸发有机相得到油状物, 对其进行色谱而得到产物 8a (其中 $W = W = OEt$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$), 为淡黄色油状物 (1.9g)。

[0132] $[\alpha]_D^{20} -8.4$ (c 0.54, $CHCl_3$); 1H NMR($CDCl_3$) δ 4.83 (br, 2H), 4.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.75-3.45 (m, 6H), 3.05-2.83 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

[0133] 在 0°C 下向 8a (其中 $W = W = OEt$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$) (1.7g) 在丙酮 (40ml) 中的溶液中加入 $Fmoc-O-Su$ (2.1g) 和 $Na_2CO_3 \cdot H_2O$ (在 40ml 中 0.75g) 水溶液。将该混合物在室温下保持 18 小时并用 CH_2Cl_2 萃取, 然后蒸发溶剂, 并对残余物进行色谱, 得到产物 8a (其中 $W = W = OEt$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Fmoc$), 为淡黄色油状物 (2.2g)。

[0134] $[\alpha]_D^{20} -34$ (c 0.38, MeOH); 1H NMR($CDCl_3$) δ 7.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 4.63 (m, 2H), 4.47-4.14 (m, 3H), 4.19 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.74-3.02 (m, 10H), 1.42-1.04 (m, 12H);

[0135] 将溶于三氟乙酸 (8ml) 的化合物 8a (其中 $W = W = OEt$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Fmoc$) (1.9g) 在室温下放置 18 小时。蒸发 TFA 后, 用短 $NaHCO_3$ 垫过滤溶于 MeOH 的化合物粗品, 然后蒸发溶剂并对残余物进行色谱而得到标题化合物, 为白色固体 (1g)。

[0136] M. p. 41-42°C; $[\alpha]_D^{20} -32$ (c 0.5, $CHCl_3$); 1H NMR($CDCl_3$) δ 7.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.38 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 4.92-2.95 (m, 12H).

[0137] 实施例 9

[0138] 制备 (1S,5S,7S)-3-(9-芴基甲氧羰基)-6,8-二氧杂-3-氮杂二环 [3.2.1] 辛

烷-7-内-甲酸(通式(I)的化合物,其中 $X = R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Fmoc$, $R_6 = (S)-COOH$) (化合物39)

[0139] 在0°C下向按照实施例8制备的通式(I)的化合物(其中 $X = R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Fmoc$, $R_6 = (R)-CH_2OH$ (化合物61))(0.9g)在丙酮(75ml)中的溶液中加入琼斯试剂[通过在0°C下将 H_2SO_4 (2.8ml)缓慢加入到 CrO_3 (1.5g)在 H_2O (20ml)中的溶液中而制备的]。将该混合物在室温下保持18小时,然后加入异丙醇、用Celite过滤并蒸发。用10% $NaHCO_3$ 水溶液萃取溶于EtOAc(45ml)的粗产物。分离后,用HCl将水相酸化至pH 1,并用EtOAc萃取。蒸发有机相得到粗产物,对其进行色谱而得到标题化合物(0.7g),为白色固体。

[0140] M. p. 79-82 °C; $[\alpha]_D^{20} -53$ (c 0.5, $CHCl_3$), 1H NMR($CDCl_3$) δ 7.75(m, 2H); 7.53(d, J = 7.0Hz, 2H); 7.38(m, 4H); 5.56(s, 1H); 4.74-4.45(m, 4H); 4.23-3.91(m, 4H); 3.29-3.11(m, 2H).

[0141] 实施例10

[0142] 制备(1R,5R,7R)-3-(9-苄基甲氧羰基)-6,8-二氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-内-甲酸(通式(I)的化合物,其中 $X = R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Fmoc$, $R_6 = (R)-COOH$) (化合物218)

[0143] 如上述实施例9中对其对映体所述处理按照与上述实施例8中对其对映体所述相同的步骤由(S,S)赤藓糖5(由L-阿拉伯糖作为原料得到)制备的(1R,5R,7S)-3-(9-苄基甲氧羰基)-7-内-羟甲基-6,8-二氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷(通式(I)的化合物,其中 $X = R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Fmoc$, $R_6 = (S)-CH_2OH$)(1.8g)的溶液,从而得到1.4g标题化合物,为白色固体。

[0144] M. p. 71-81°C; $[\alpha]_D^{20} +52.9$ (c 0.50, $CHCl_3$).

[0145] 实施例11

[0146] 制备3-苄基-5-苄基-2-氧代-(1S,5S,7R)-6,8-二氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-外-甲酸甲酯(通式(I)的化合物,其中 $X = O$, $R_1 = Ph$, $R_2 = H$, $R_3 = Bn$, $R_6 = (R)-COOMe$) (化合物27)

[0147] 向3b(2.4g)(其中 $X = O$, $R_1 = Ph$, $R_2 = H$, $R_3 = Bn$)(按照R Simonoff和W. H. Hartung在《美国药物协会杂志》(J. Am. Pharm. Assoc.) 35, 306, 1946中所述的步骤制备)在干 CH_2Cl_2 (20ml)中的溶液中加入(R,R)6酸性酒石酸衍生物(2.49g, 5.33mmol)和DIPEA(5.4ml)。将该混合物在室温下搅拌2小时,蒸发溶剂得到油状物,用乙酸乙酯萃取。用5% $KHSO_4$ 和5% $NaHCO_3$ 的水溶液洗涤该溶液。蒸发溶剂后,通过色谱法纯化残余物而得到8b(其中 $X = O$, $R_1 = Ph$, $R_2 = H$, $R_3 = Bn$),为无色油状物。

[0148] 1H NMR δ 7.90-7.85(m, 2H), 7.61-7.22(m, 8H), 5.39(d, J = 5.1Hz, 1H), 5.11(d, J = 5.1Hz, 1H), 4.88-4.10(m, 4H), 3.80(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.31(s, 3H).

[0149] 将溶于甲苯(80ml)的8b(3.2g)(其中 $X = O$, $R_1 = Ph$, $R_2 = H$, $R_3 = Bn$)的溶液迅速加入到回流状态下的 H_2SO_4/SiO_2 (30% w/w, 1.4g)在甲苯(120ml)中的混悬液中。15分钟后,蒸馏出三分之一的溶剂,并用短 $NaHCO_3$ 垫过滤剩余的热混合物。在蒸发溶剂后,通过色谱法纯化残余物而得到2.4g的标题化合物,为无色固体。

[0150] M. p. 113-114 °C. $[\alpha]_D^{25} -64.0$ (c1, $CDCl_3$). 1H NMR δ 7.62-7.59(m, 2H), 7.41-7.24(m, 8H), 5.16(s, 1H), 4.92(s, 1H), 4.61(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.46(m, 2H).

[0151] 实施例 12

[0152] 制备 3-苄基-5-苄基-(1S,5S,7R)-6,8-二氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-外-甲酸甲酯(通式(I)的化合物,其中 $X=R_2=H, R_1=Ph, R_3=Bn, R_5=(R)-COOMe$) (化合物 120)

[0153] 在 0°C 下向如实施例 11 中所述制备的通式 (I) 的化合物 (其中 $X=O, R_1=Ph, R_2=H, R_3=Bn, R_6=(R)-COOMe$ (化合物 27)) (2.5mmol) 在无水 THF (25ml) 中的溶液中滴加 $BH_3 \cdot Me_2S$ (10M 0.5ml, 4.9mmol)。将该混合物放置 16 小时, 然后加入 EtOH (1ml)、3M NaOH (1ml) 和 H_2O (20ml)。在用乙醚萃取并蒸发溶剂后, 通过色谱法纯化残余物而得到 1g 标题化合物, 为无色固体。

[0154] M. p. 97°C. $[\alpha]_D^{25} = 13.0$ (c1, $CHCl_3$). 1H NMR δ 7.72-7.58 (m, 2H), 7.52-7.19 (m, 8H), 5.00 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.16 (d, $J = 11.2, 4H$), 2.93 (d, $J = 11.6, 2H$), 2.63 (d, $J = 11.0, 2H$).

[0155] 实施例 13

[0156] 制备 (1S,4S,7R)-3,4-二苄基-2-氧代-6,8-二氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-外-甲酸甲酯(通式(I)的化合物,其中 $X=O, R_1=H, R_2=(S)Bn, R_3=Bn, R_5=(R)-COOMe$) (化合物 12)

[0157] 向如 L-苯丙氨酸 3c (其中 $W=H, W=OH, R_1=H, R_2=Bn, R_3=H$) (5g) 在 MeOH (150ml) 中的溶液中加入苯甲醛 (3.3ml)。将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在 0°C 下 2 小时内分成小份加入 1.2g $NaBH_4$ 。蒸发溶剂并用 pH = 2 的 50ml HCl 萃取残余物。用 Et_2O 萃取水溶液、用 Na_2CO_3 处理至 pH = 9, 然后用 $CHCl_3$ 萃取。蒸发有机相得到 N-苄基-(L)-苯丙氨酸, 为白色固体 (7g) 3c (其中 $W=H, W=OH, R_1=H, R_2=Bn, R_3=Bn$)。

[0158] 1H NMR ($CDCl_3$) δ , ppm: 7.34-7.06 (m, 10H), 3.73 (s, 2H), 3.31 (dd, $J = 6.2, 12.5Hz, 1H$), 3.00-2.81 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.62 (dd, $J = 6.2, 12.5Hz, 1H$)

[0159] 向 0°C 下 N-苄基-(L)-苯丙氨酸 3c (2.8g) 在 23ml $CHCl_3$ 中的溶液中加入 DIPEA (4ml)、HOBt (2.1ml) 和 (2R,3R)-2,3-O-异亚丙基酒石酸甲酯 (6) (2.4g) 在 23ml $CHCl_3$ 中的溶液。然后加入 1.7g DIPC。在室温下 72 小时后, 蒸发溶剂并通过色谱法纯化残余的粗产物而得到淡黄色固体 (2.4g) 9c (其中 $W=H, W=OH, R_1=H, R_2=Bn, R_3=Bn$)。

[0160] $[\alpha]_D^{25} = -72$ (c = 0.5, $CHCl_3$). 1H NMR ($CDCl_3$), δ , ppm: (旋转异构体混合物 s 2 : 1) major δ 7.40-7.05 (m, 10H), 5.28 (d, $J = 6.0Hz, 1H$), 4.81 (d, $J = 6.0Hz, 1H$), 4.75 (d, $J = 16.4Hz, 1H$), 4.0 (d, $J = 16.4Hz, 1H$), 3.79 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

[0161] 通过 Swern 氧化将化合物 9c (其中 $W=H, W=OH, R_1=H, R_2=Bn, R_3=Bn$) 氧化成 10 (其中 $W=O, W=O, R_1=H, R_2=Bn, R_3=Bn$)。按通常的方法通过用草酰氯、DMSO 和 DIPEA 处理而氧化在 20ml CH_2Cl_2 中的 4.5g 醇 (9c)。在常规处理后得到化合物 (10) (5g), 为黄色固体。

[0162] 1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 9.44 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 10H), 5.33 (d, $J = 6.2Hz, 1H$), 4.92 (d, $J = 6.2Hz, 1H$), 4.89 (d, $J = 18.7Hz, 1H$), 3.79 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 9.8, 4.3Hz, 1H$), 3.44 (d, $J = 18.7Hz, 1H$), 3.41 (dd, $J = 13.9, 4.3Hz, 1H$), 3.12 (dd, $J = 13.9, 9.8Hz, 1H$), 1.54 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

[0163] 将在甲苯 (15ml) 中的产物加入到 2.5g SiO₂ 和 H₂SO₄ 在 30ml 回流甲苯中的混悬液中;30 分钟后、15 分钟后蒸馏出三分之一的溶剂并用短 NaHCO₃ 垫过滤剩余的热混合物。蒸发溶剂后,通过色谱法纯化残余物而得到 3.2g 标题化合物。

[0164] ¹H NMR(CDCl₃) δ ppm :7, 40-7, 15 (m, 8H), 7, 03 (m, 2H), 5, 51 (s, 1H), 5, 33 (d, J = 15, 0Hz, 1H), 4, 97 (s, 1H), 4, 71 (s, 1H), 4, 03 (d, J = 15, 0Hz, 1H), 3, 75 (s, 3H), 3, 32 (dd, J = 10, 7, 3, 7Hz, 3H), 3, 15 (dd, J = 13, 5, 3, 7Hz, 1H), 2, 75 (dd, J = 13, 5, 10, 7Hz, 1H)

[0165] 实施例 14

[0166] 制备 (1S, 4S, 7R)-3, 4-二苄基-6, 8-二氧杂-7-外-羟甲基-3-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛烷 (通式 (I) 的化合物, 其中 X = R₁ = H, R₂ = (S)Bn, R₃ = Bn, R₆ = (R)-CH₂OH) (化合物 184)

[0167] 向如实施例 13 中所述制备的通式 (I) 的化合物 (其中 X = O, R₁ = H, R₂ = (S)Bn, R₃ = Bn, R₆ = (R)-COOMe (化合物 12)) (4g) 在 100ml 无水 THF 中的溶液中加入 BH₃·SMe₂ (3ml, 10M) 在 THF 中的溶液。在室温下 38 小时后,用干 EtOH (6ml) 和 10% NaOH (6ml) 处理该反应混合物,然后用 50ml 水稀释并用 Et₂O 萃取。蒸发溶剂后,通过色谱法纯化残余物而得到 1.7g 标题化合物,为淡黄色固体。 [α]_D²⁵ -59 (c = 0, 2, CHCl₃) ¹H NMR(CDCl₃)

δ, ppm :7, 40-7, 00 (m, 10H), 5, 11 (s, 1H), 4, 39 (t, J = 5, 1Hz, 1H), 4, 24 (s, 1H), 3, 81 (d, J = 13, 6Hz, 1H), 3, 63 (d, J = 13, 6Hz, 1H) 3, 52 (m, 2H), 3, 00 (m, 1H) 3, 00-2, 80 (m, 2H), 2, 94 (d, J = 11, 6Hz, 1H), 2, 45 (dd, J = 11, 6, 1, 8Hz, 1H)

[0168] 实施例 15

[0169] 制备通式 (II) 的二聚体, 其中 R₁ = R₁' = H, R₂ = R₃ = R₂' = Bn, R₆ = (R)-COOMe (化合物 348)

[0170] 将 0.1ml DIPEA 加入到通过按照实施例 5 的步骤水解相应的甲酯 (化合物 172) 获得的通式 (I) 化合物 (其中 X = R₁ = H, R₂ = (S)-Bn, R₃ = Bn, R₆ = (R)-COOH) (化合物 188) (0.1g) 在 0.3ml CH₂Cl₂ 中的溶液中。然后加入在 0℃ 下的 0.2g PyBroP 和 0.05g (0.209mmol) 通式 (I) 的化合物 (其中 X = R₁ = R₃ = H, R₂ = (S)-Bn, R₆ = (R)-COOMe) (化合物 178)。将该混合物搅拌过夜,蒸发溶剂并将残余物溶于 50ml AcOEt。蒸发溶剂后,通过色谱法纯化残余物而得到 0.07g 标题化合物,为白色固体。

[0171] 实施例 16

[0172] 制备通式 (III) 的二聚体, 其中 X = O, R₁ = R₁' = p-NO₂Ph, R₂ = R₂' = H, R₃ = R₃' = Ph, Q' = (CONH(CH₂)₆CONH) (化合物 441)

[0173] 将 20mg 通式 (I) 的 (1R, 5S, 7R)-5-(4-硝基-苯基)-3-苄基-6, 8-二氧杂-3-氮杂-二环 [3. 2. 1] 辛烷-7-甲酸甲酯 (化合物 31) (0.054mmol) 加入到 125.5mg (1.08mmol, 20eq) 的 1, 6-二氨基-己烷中并将该混合物在 65℃ 下加热过夜。通过色谱法纯化粗品 (CH₂Cl₂-MeOH, 20 : 1+NEt₃ 1%), 由此得到 :8mg (0.018mmol, 34%) 的黄色固体, 相当于 (1R, 5S, 7R)-5-(4-硝基-苯基)-3-苄基-6, 8-二氧杂-3-氮杂-二环 [3. 2. 1] 辛烷-7-(6-氨基-己基)-酰胺, 即通式 (I) 的化合物, 其中 X = O, R₁ = p-NO₂Ph, R₂ = H, R₃ = Ph, R₆ = CONH(CH₂)₆NH₂ (化合物 189) (R_f = 0.32); 和 4mg (0.0051mmol, 10%) 的橙色固体, 相当于标题的通式 (III) 的二聚体化合物 (R_f = 0.67)。

[0174] - 化合物 189 : ¹H NMR(CDCl₃, δ) :832 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.83 (d, 2H, J = 8.8Hz),

7.30-7.22(m, 2H), 6.90-6.79(m, 3H), 6.25(m, 1H), 5.05(s, 1H), 4.74(s, 1H), 3.81-3.70(m, 2H), 3.28(d, 1H, J = 9.8Hz,), 3.20-3.10(m, 2H), 2.92(d, 1H, J = 11.6Hz), 2.61(m, 2H), 1.78-1.15(m, 10H).

[0175] -标题的通式(III)的二聚体化合物:¹H NMR(CDC1₃, δ):831(d, 4H, J = 8.8Hz), 7.82(d, 4H, J = 10Hz), 7.31-7.24(m, 4H), 6.91-6.80(m, 6H), 6.25(m, 2H), 5.05(s, 2H), 4.75(s, 2H), 3.81-3.71(m, 4H), 3.29(d, 2H, J = 11.6Hz,), 3.20-3.10(m, 4H), 2.92(d, 2H, J = 11.6Hz), 1.54(m, 4H), 1.23(m, 4H).

[0176] 生物学活性

[0177] 在不同的试验中评价通式(I)的3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷类及其通式(II)和(III)的二聚化形式的生物学活性:在不含血清条件下PC12细胞存活的诱导;PC3前列腺癌细胞系中的增殖活性的诱导;VGF多肽合成的诱导;与特异性表面受体结合的¹²⁵I-NGF的置换;和Trk-A自我磷酸化的诱导。在所有这些试验中,将人重组(hr)NGF用作内部标准。

[0178] 化合物对不含血清条件下的PC12细胞存活的作用

[0179] 通过使用hrNGF作为内部标准,测试通式(I)的3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷类及其通式(II)和(III)的二聚化形式诱导PC12细胞在不含血清条件下存活的能力形式的生物活性。

[0180] 用PBC-EDTA(添加了乙二胺四乙酸的生理盐水溶液)从组织培养瓶中解离PC12细胞,并用PBS洗涤一次,以避免出现残余量的血清。然后用不含酚红、补充了青霉素和链霉素的RPMI-1640培养基稀释细胞,以 5×10^3 /孔的终浓度在96孔平板上培养。通过在一式三份的培养物中添加范围在1-25ng/ml内的不同浓度的hrNGF绘制标准曲线。按照一式三份加入终浓度为1、10、100 μM的化合物。然后将细胞在37°C下和5% CO₂加湿气中培养60小时。随后向各孔和平板上加入10 μl的(3-[4.5-二甲基噻唑-2-基]-2.5-二苯基四唑鎓溴化物(MTT,在异丙醇中0.5mg/ml)、避光、在37°C下保持4小时。在保温结束时,向各孔中加入100 μl 50%二甲基甲酰胺(在20% SDS中;pH 7.4)。使用96孔平板读出器、通过在570nm处读取吸收度来检测比色反应。将结果表示为化合物诱导的存活/自发存活*100。

[0181] 附图1表示使用10 μM最具代表性的化合物和使用1nM hrNGF获得的结果。

[0182] 化合物对PC3细胞系的增殖活性的作用

[0183] 通过使用hrNGF作为内部标准,测试具有表1-4中所述取代的通式(I)的3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷类及其通式(II)和(III)的二聚化形式在不含血清的条件下诱导PC3细胞系增殖的能力。

[0184] 在24孔平板内,有或没有1、10、100 μM的所述化合物或不同浓度(1-25ng/ml)的hrNGF作为内部标准存在的情况下,在RPMI 1640培养基中培养终浓度为 10^4 个细胞/ml(终体积为500 μl)的PC3细胞,本试验按一式三份进行。将细胞在5% CO₂加湿气中保温60小时。在保温结束时,向各孔中加入0.5 μCi的³H-胸苷8小时。然后用PBS将细胞洗涤6次,用在0.1M磷酸盐缓冲液中的0.1% Triton-X100裂解,并用β-闪烁计数器记录放射性。将结果表示为受刺激培养物的³H-胸苷掺入量与未受刺激的培养物的³H-胸苷掺入量之比(平均值±SD)。附图2表示使用10 μM选择的化合物或使用1nM hrNGF作为内部标

准获得的结果。

[0185] PC12 细胞诱导 VGF 产生

[0186] 另外测试了具有表 1-4 中所述取代的通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷类及其通式 (II) 和 (III) 的二聚化形式诱导 PC12 细胞产生 NGF 的能力。在有或没有 1、10、100 μM 的所述化合物或 4nM hrNGF 作为内部标准存在的情况下,在 5% CO_2 加湿气中将 5×10^6 个 PC12 细胞培养 24 小时。使细胞在补充了 1mM PMSF(苯基-甲基)和 1mM 亮抑蛋白酶肽(leupeptin)的 PBS 中的 0.25% NP-40 中裂解,并通过 Bradford 试验测定每份样品中的蛋白质浓度。使等量的蛋白质(30 μg)上 8% SDS-聚丙烯酰胺凝胶,进行电泳,印迹在硝酸纤维膜上,并用单克隆抗体抗-VGF、随后用过氧化物酶缀合的抗-小鼠 IgG 染色。通过增强的化学发光试剂(ECL, Amersham)、按照制造商的说明使反应显色。

[0187] 附图 3 表示使用 10 μM 选定的(n. 91、9、323、270)化合物和使用 10nM hrNGF 获得的结果。选择的化合物和 hrNGF 均诱导 VGF。

[0188] 与 PC12 细胞结合的 ^{125}I -NGF 的置换

[0189] 通过碘化配体的传统结合技术评价选择的化合物取代 NGF 与特异性表面受体结合的能力。

[0190] 用 PBC-EDTA 从组织培养瓶中分离 PC12 细胞,用 HKR 培养基(10mMHepes、125mM NaCl、4.8mM KCl、1.3mM CaCl_2 、1.2mM MgSO_4 、1.2mM KH_2PO_4 、1g/l 葡萄糖、1g/l BSA)洗涤,并按一式三份在有或没有可变浓度的待测化合物或 hrNGF 作为内部标准存在的情况下在含有 0.1nM ^{125}I -NGF 的 HKR 培养基保温。使用适当的软件(Graphit 4)分析在有所述化合物或 hrNGF 存在的情况下所得到的细胞结合放射性获得置换曲线。

[0191] 附图 4a 表示使用化合物 n. 9 作为竞争剂获得的置换曲线。对数据分析后显示 Kd 为 $165\text{nM} \pm 0.05$ 。附图 4b 表示使用 hrNGF 作为竞争剂获得的置换曲线。如上所述对数据分析后显示 Kd 为 $114\text{pM} \pm 0.01$ 。

[0192] Trk-A 自我磷酸化

[0193] 为了评价表 1-4 中报导的化合物、即通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷类及其通式 (II) 和 (III) 的二聚化形式诱导 Trk-A 自我磷酸化的能力,在补充了 5% FBS 的培养基中将 PC12 细胞培养 48 小时,洗涤,并在不含血清的培养基中平衡 2 小时。然后用 10 μM 选择的化合物或用作为阳性对照的 10nM hrNGF 将 2.5×10^6 个细胞刺激 30 分钟。随后用在补充了蛋白酶抑制剂(PMSF、抑酶肽、抑胃酶肽、亮抑蛋白酶肽)和磷酸酶抑制剂的 PBS 中的 0.5% Triton-X100 中裂解细胞。通过 Bradford 试验估计每份样品中的蛋白质浓度,并使等量(50 μg)蛋白质上 SDS-聚丙烯酰胺凝胶,进行电泳,印迹在硝酸纤维素膜上。用按最终稀释度为 1 : 1000 使用的家兔抗-(Yyr 490 和 Tyr 674/675)磷酸化的 Trk-A(细胞信号传导技术)对膜染色。洗涤后,用 HRP-缀合的抗-家兔 IgG 对膜染色并通过使用 ECL 试剂、按照制造商的说明使反应显色。

[0194] 附图 5 表示使用化合物 272、325、9、91 和使用 hrNGF 作为内部标准获得的结果。选择的化合物能够诱导 Trk-A 自我磷酸化,因此可刺激生物信号的转导。

[0195] 协同活性

[0196] 在不含血清条件下的 PC12 存活试验中评价通式 (I) 的 3-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷类及其通式 (II) 和 (III) 的二聚化形式的多种组合的协同活性。

[0197] 以 5×10^3 /孔的浓度将 PC12 细胞接种在 96 孔平板上并按一式三份在有或没有 $5 \mu\text{M}$ 选择的化合物或终浓度为 $10 \mu\text{M}$ 的相同化合物的多种组合存在的情况下培养。将 0.5nM hrNGF 用作内部标准。在 37°C 下和 $5\% \text{CO}_2$ 加湿气中 60 小时后, 向各孔和平板上加入 $10 \mu\text{l}$ (3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑鎓溴化物 (MTT, 在异丙醇中 0.5mg/ml)、避光、在 37°C 下保持 4 小时。在保温结束时, 向各孔中加入 $100 \mu\text{l}$ 50% 二甲基甲酰胺 (在 20% SDS 中 ;pH 7.4)。使用 96 孔平板读出器、通过在 570nm 处读取吸收度来检测比色反应。将结果表示为化合物诱导的存活 / 自发存活 *100。附图 6 表示作为选择的 2 种化合物 (91 和 325) 的组合诱导的存活活性高于这两种化合物单独诱导的活性之和。

图1

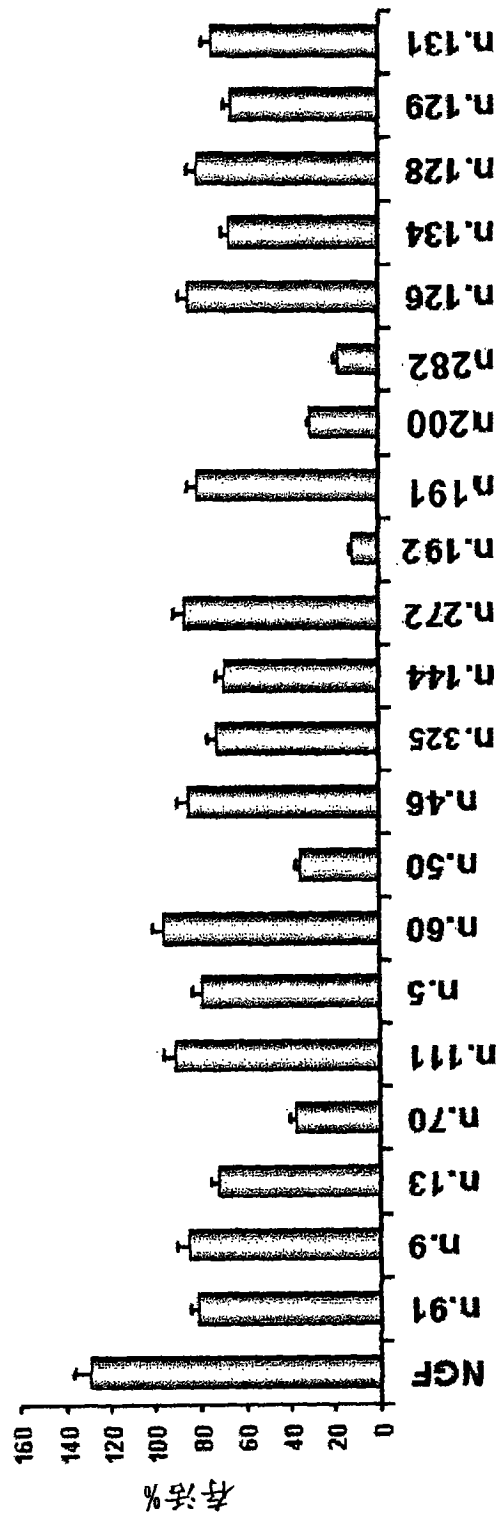
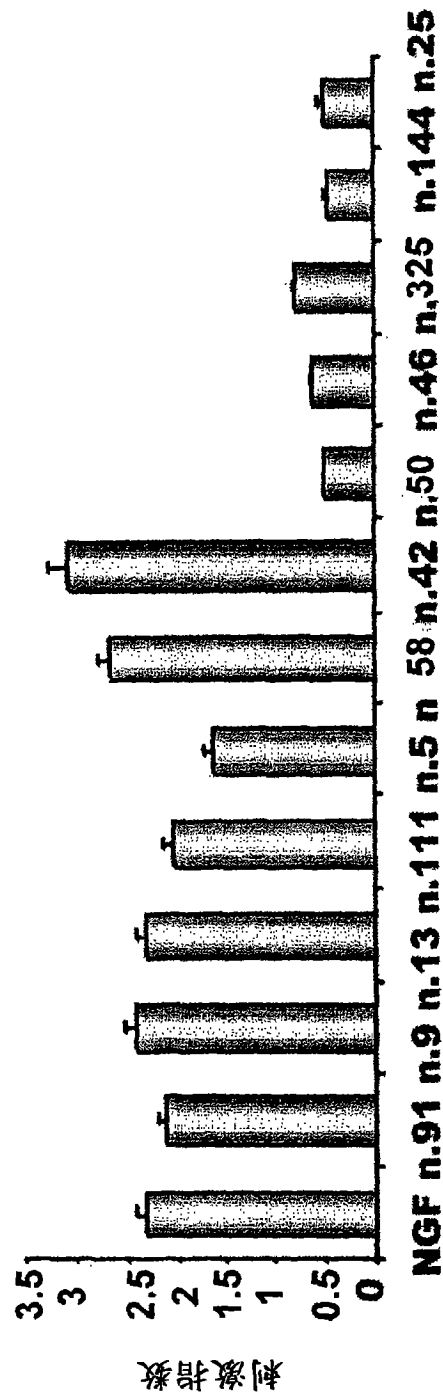


图 2



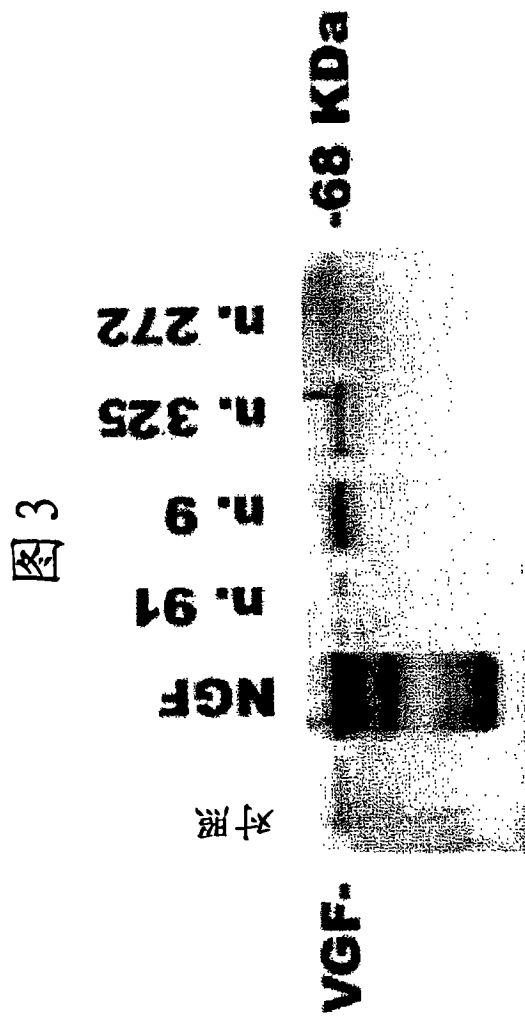


图 4a

n. 9 (μM)

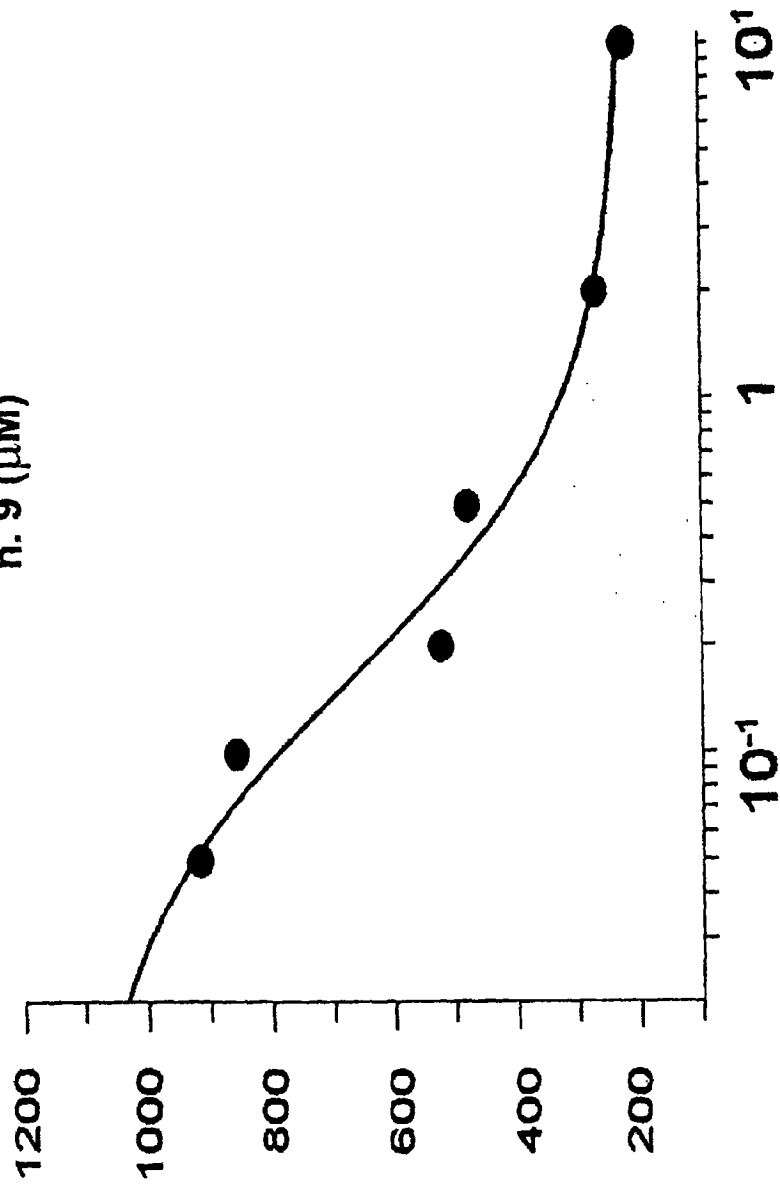


图 4b

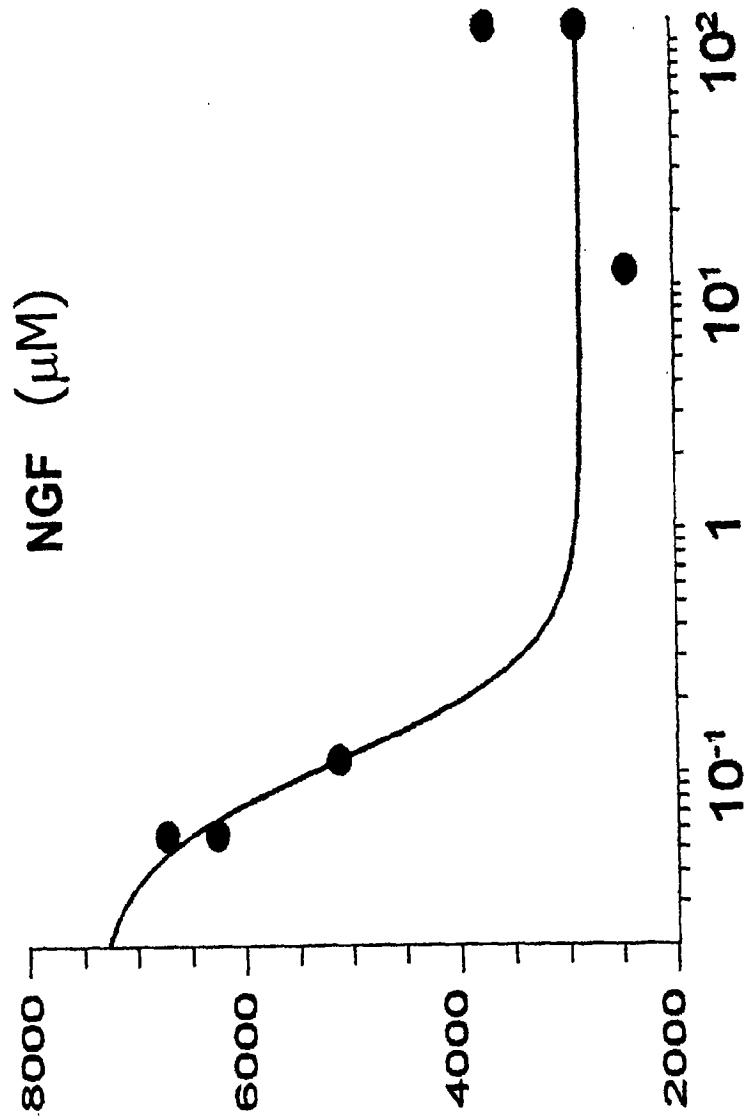


图5

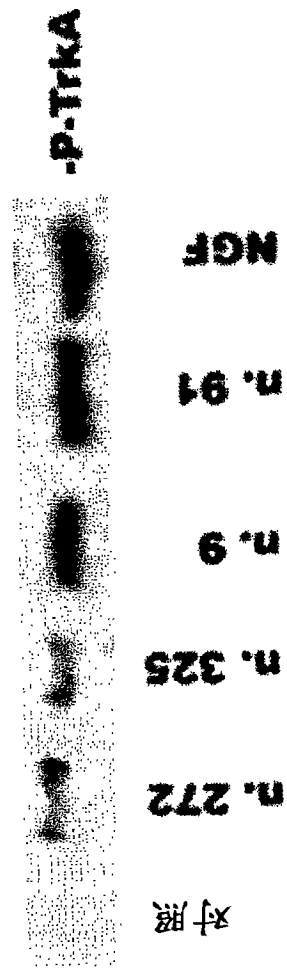


图6

