



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109475514 A

(43)申请公布日 2019.03.15

(21)申请号 201780029039.8

(22)申请日 2017.03.27

(30)优先权数据

62/313,317 2016.03.25 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/024238 2017.03.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/165877 EN 2017.09.28

(71)申请人 美国政府健康及人类服务部

地址 美国马里兰州

申请人 马里兰大学巴尔的摩分校

(72)发明人 欧文·魏纳 卡洛斯·萨拉特

鲁因·莫阿德尔 托德·古尔德

帕诺斯·萨诺斯 克雷格·托马斯

帕特里克·莫里斯

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限  
责任公司 11240

代理人 张英 沈敬亭

(51)Int.Cl.

A61K 31/135(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

权利要求书2页 说明书34页 附图51页

(54)发明名称

使用(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮和(2S,6S)-  
羟基去甲氯胺酮治疗抑郁、焦虑、快感缺乏、疲  
劳、自杀意念和创伤后应激障碍的方法

(57)摘要

公开了一种治疗精神病性抑郁症、自杀意  
念、破坏性情绪失调障碍、持续性抑郁障碍(心境  
恶劣)、经前焦虑性障碍、物质/药物诱导的抑郁  
障碍、由于另一种医疗病症所致的抑郁障碍、其  
他特定的抑郁障碍、非特定的抑郁障碍、分离性  
焦虑障碍、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑  
障碍(社交恐怖症)、惊恐性障碍、惊恐发作(限定  
符)、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍、物质/药物诱  
导的焦虑障碍、由于另一种医疗所致的焦虑障  
碍、其他特定的焦虑障碍、非特定的焦虑障碍、或  
疲劳的方法,该方法包括对需要这种治疗的患者  
给予含有有效量的活性剂连同药学上可接受的  
载体的药物组合物,其中该活性剂是纯化的(2R,  
6R)-羟基去甲氯胺酮、纯化的(2S,6S)-羟基去甲  
氯胺酮,或其组合、或其药学上可接受的盐。

1. 一种治疗精神病性抑郁症、自杀意念、破坏性情绪失调障碍、持续性抑郁障碍(心境恶劣)、经前焦虑性障碍、物质/药物诱导的抑郁障碍、由于另一种医疗病症所致的抑郁障碍、其他特定的抑郁障碍、非特定的抑郁障碍、分离性焦虑障碍、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑障碍(社交恐怖症)、惊恐性障碍、惊恐发作(限定符)、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍、物质/药物诱导的焦虑障碍、由于另一种医疗所致的焦虑障碍、其他特定的焦虑障碍、快感缺乏、创伤后应激障碍、非特定的焦虑障碍,或疲劳的方法,所述方法包括对需要这种治疗的患者给予含有有效量的活性剂连同药学上可接受的载体的药物组合物,其中所述活性剂是纯化的(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮、纯化的(2S,6S)-羟基去甲氯胺酮,其前药、其前述中任一种的药学上可接受的盐或其组合。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述活性剂是纯化的(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮或其盐。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述活性剂是纯化的(2S,6S)-羟基去甲氯胺酮或其盐。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中将所述活性剂连同另外的活性剂给予所述患者,或者连同心理疗法、谈话疗法、认知行为疗法、暴露疗法、系统脱敏、正念、辩证行为疗法、人际关系疗法、眼动脱敏和再处理、社交节律疗法、接纳与承诺疗法、依附取向家族治疗、心理动力学疗法、光疗法、计算机疗法、认知矫正、运动或其他类型的疗法给予所述患者。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述药物组合物以口服、静脉内、腹膜内、鼻内、皮下、舌下、鞘内、透皮、颊、阴道或直肠剂型的剂型给予。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中单位剂量的所述剂型含有从1mg至5000mg、从1mg至1000mg、从1mg至500mg、或从10mg至200mg的量的所述活性剂。

7. 根据权利要求5所述的方法,其中在24小时的期间内将0.005mg/kg至50mg/kg、0.05mg/kg至10mg/kg、或0.1mg/kg至5mg/kg的所述活性剂给予所述患者。

8. 如权利要求5或6所述的方法,其中将所述剂型每日一次、每日两次、每日三次或每日四次给予所述患者。

9. 根据权利要求5至8中任一项所述的方法,其中所述剂型在10分钟至24小时、或30分钟至12小时、或30分钟至4个小时的期间内以输注的方式给予所述患者。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的方法,其用于治疗精神病性抑郁症、自杀意念、破坏性情绪失调障碍、持续性抑郁障碍(心境恶劣)、经前焦虑性障碍、物质/药物诱导的抑郁障碍、由于另一种医疗病症所致的抑郁障碍、其他特定的抑郁障碍、非特定的抑郁障碍或疲劳,其中化合物的有效量是有效减少抑郁症状的量,其中抑郁症状的减少是实现

在抑郁症状评定量表上确定的症状减少50%或更多,或者

在HRSD<sub>17</sub>上小于或等于7,或

在QID-SR<sub>16</sub>上小于或等于5,或

在MADRS上小于或等于10的评分。

11. 如权利要求1至9中任一项所述的方法,其用于治疗疲劳,其中化合物的有效量是有效减少疲劳症状的量,其中疲劳症状的减少是实现在疲劳症状评定量表上确定的疲劳症状减少50%或更多。

12. 如权利要求1至9中任一项所述的方法,其用于治疗分离性焦虑障碍、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑障碍(社交恐怖症)、惊恐性障碍、惊恐发作(限定符)、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍、物质/药物诱导的焦虑障碍、由于另一种医疗所致的焦虑障碍、其他特定的焦虑障碍、和非特定的焦虑障碍,其中有效量是有效减少焦虑症状的量,其中焦虑症状的减少是实现

在焦虑症状评定量表上的焦虑症状减少50%或更多,或者  
在STAI上小于或等于39,或  
在BAI上小于或等于9,或  
在HADS-A上小于或等于7的评分。

13. 如权利要求1至9中任一项所述的方法,其用于治疗快感缺乏,其中有效量是有效减少快感缺乏的量,其中快感缺乏的减少是实现在快感缺乏评定量表上的快感缺乏的临床显著减少,其中所述快感缺乏评定量表是斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS和SHAPS-C)或愉快情绪体验量表(TEPS)。

14. 如权利要求1至9中任一项所述的方法,其用于治疗自杀意念,其中有效量是有效减少自杀意念的量,其中自杀意念的减少是实现在自杀意念评定量表上的自杀意念的临床显著减少,其中所述自杀意念评定量表是自杀意念量表(SSI)、自杀状态表格(SSF)或哥伦比亚自杀严重度评定量表(C-SSRS)。

15. 如权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述患者是人。

16. 如权利要求1至13中任一项所述的方法,其另外包括确定所述患者是否是氯胺酮无应答者或氯胺酮应答者,并基于所述患者作为氯胺酮无应答者或氯胺酮应答者的状态给予有效量的活性剂。

## 使用(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮和(2S,6S)-羟基去甲氯胺酮治疗抑郁、焦虑、快感缺乏、疲劳、自杀意念和创伤后应激障碍的方法

[0001] 相关申请的引证

[0002] 本申请要求2016年3月25日在美国专利及商标局提交的美国临时专利申请号62/313,317的优先权,以及依据35U.S.C.§119从其获得的所有益处,其内容通过引证其全部内容并入本文。

[0003] 政府支持声明

[0004] 本发明是在国立卫生研究院授予的授权号NH099345的政府支持下完成的。美国政府对本发明享有一定的权利。

### 背景技术

[0005] 氯胺酮是一种目前用于人体麻醉和兽医学的药物,已在临床研究中证明可有效治疗多种疾病,包括治疗抵抗性双相抑郁、重性抑郁障碍、快感缺乏、疲劳和自杀意念。

[0006] 然而,氯胺酮仅被批准用作麻醉剂。用于其他适应症的药物的使用受到不期望的中枢神经系统(CNS)效应的阻碍。大约30%的患者群体对氯胺酮治疗没有反应。此外,由于药物的麻醉特性和滥用可能性,氯胺酮治疗与严重的副作用相关。氯胺酮在抑郁症中的作用机制尚不清楚,这提供了关于其是否有可能产生保留抗抑郁活性但避免不期望的副作用的氯胺酮类似物的不确定性。

[0007] 与标准抗抑郁药相比,氯胺酮类似物具有潜在的优势,因为与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)和来自不同化学类别的其他标准保健抗抑郁药(例如,5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs))、单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药、需要数周才能产生效果的去甲肾上腺素能和特定的5-羟色胺能抗抑郁药不同,氯胺酮的功效时间很快并且在数小时或数分钟内生效。此外,有些患者对氯胺酮的抗抑郁作用有反应,但对SSRI或其他抗抑郁药没有反应。

[0008] 因此,需要表现出氯胺酮治疗特性的治疗剂,其在更高百分比的患者中具有功效,降低的麻醉性能和降低的滥用倾向。本公开满足了这种需要并提供了本文所述的其他优点。

### 技术领域

[0009] 本公开证实了(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮(2R,6R-HNK)和(2S,6S)-羟基去甲氯胺酮(2S,6S-HNK)可用于治疗CNS障碍和病症,包括抑郁、焦虑、快感缺乏、疲劳、自杀意念和创伤后应激障碍。本公开提供了治疗方法,包括使用含有上述化合物的药物制剂。本公开提供了通过向需要这种治疗的患者给予纯化的(2R,6R)-HNK或(2S,6S)-HNK来治疗各种CNS障碍的方法。

## 发明内容

[0010] 在第一方面,本公开提供了一种治疗精神病性抑郁症、重度抑郁症、双相抑郁症、自杀意念、破坏性情绪失调障碍、持续性抑郁障碍(心境恶劣)、经前焦虑性障碍、物质/药物诱导的抑郁障碍、由于另一种医疗病症所致的抑郁障碍、其他特定的抑郁障碍、非特定的抑郁障碍、分离性焦虑障碍、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑障碍(社交恐怖症)、惊恐性障碍、惊恐发作(限定符(说明符,标志语,指示语,specifier))、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍、物质/药物诱导的焦虑障碍、由于另一种医疗所致的焦虑障碍、其他特定的焦虑障碍、快感缺乏、创伤后应激障碍、非特定的焦虑障碍或疲劳,包括与精神或药物病症有关的疲劳(例如,慢性疲劳综合症、与癌症或治疗这些疾病或病症的其他医疗病症或药物相关的疲劳),以及DSM 5、IC-10和IC-11规定的等效障碍或病症,以及RDoc结构域的适应不良功能如负价系统、正价系统、认知系统、用于社会过程的系统和唤醒/调节系统的方法,该方法包括对需要这种治疗的患者给予含有有效量的活性剂连同药学上可接受的载体的药物组合物,其中活性剂是纯化的(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮、纯化的(2S,6S)-羟基去甲氯胺酮,其前药或前述中任一种的药学上可接受的盐、或前述中任一种的组合,其中药学上可接受的载体可包括改性剂,该改性剂包含缓冲剂、张度调节剂和稳定性调节剂。

## 附图说明

[0011] 图1.NMDA受体的角色以及在氯胺酮抗抑郁作用中的代谢。治疗后1小时和24小时的强迫游泳试验中,1a,(R,S)-氯胺酮(KET),地昔帕明,和1b,MK-801的不动时间(秒)与剂量(mg/kg)的关系图。1c,新奇抑制摄食实验的进食潜伏期(秒)与剂量(mg/kg)的关系图。1d,习得性无助示例的逃避失败与剂量(mg/kg)的关系图。1e,MK-801和R,S-氯胺酮(外消旋)的不动时间(秒)与剂量(mg/kg)的关系图。1f,(R,S)-KET代谢的简化图。1g,不动时间(秒)与剂量(mg/kg)的关系图显示在给药后1小时和24小时的强迫游泳试验中的(R,S)-KET和d-(R,S)-KET的效果。给药后,1h,KET,1i,去甲-KET和1j,(2S,6S;2R,6R)-羟基去甲氯胺酮(HNK)的药物脑水平( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )与注射后时间(min)的关系图。在这个和所有下面的图中,\*'s表示数据是平均值 $\pm$ S.E.M.。\* $p < 0.05$ ,\*\* $p < 0.01$ ,\*\*\* $p < 0.001$ 。

[0012] 图2.氯胺酮的代谢物(2R,6R)-HNK的抗抑郁作用是通过非NMDA受体依赖性机制介导的。(2A-2c),在给予(R,S)-KET和6,6-二氘代氯胺酮((R,S)-d2-KET)后,2a,KET,2b,去甲-KET和2c,(2S,6S;2R,6R)-羟基去甲氯胺酮(HNK)的脑水平。(2d-2e),(R,S)-KET和(R,S)-d2-KET在2d,1小时和24小时强迫游泳试验和2e,习得性无助实验中的作用。(2f-2g),与(2S,6S)-HNK相比,(2R,6R)-HNK在2f,强迫游泳试验和2g,习得性无助示例中表现出更大的效力和更持久的抗抑郁样作用。2h,(2R,6R)-HNK逆转了慢性社会挫败应激引起的社交互动缺失。

[0013] 图3.AMPA受体的激活对于(2R,6R)-HNK的抗抑郁作用是必需的。3a,(R,S)-氯胺酮或(2R,6R)-HNK给药前10分钟(基线)和给药后1小时(用虚线表示)的代表性光谱图。3b,给予(R,S)-KET、(2R,6R)-HNK或载体(3c,3d)后的归一化 $\gamma$ 功率变化。在(R,S)-氯胺酮(KET)和(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮(HNK)之前10分钟用AMPA受体抑制剂NBQX预处理3d,1小时或3d,24小时强迫游泳试验中阻止了它们的抗抑郁样作用。(3e-3f)(R,S)-KET和(2R,6R)-HNK对治疗后3e,1小时和3f,24小时的海马体突触神经小体中的GluR1和GluR2蛋白水平的影

响。

[0014] 图4. (2R,6R)-HNK缺乏与氯胺酮相关的副作用。(4a,4b),在记录基线活性1小时后,小鼠接受药物(用垂直虚线标记)并监测自主活动另外1小时。4a,给予(2S,6S)-羟基去甲基氯胺酮(HNK)剂量依赖性地改变自主活动,而给予4b,(2R,6R)-HNK则没有。4c,(2S,6S)-HNK,但不是4d,(2R,6R)-HNK,在旋转棒示例中诱导运动失调。与(R,S)-KET不同,(2R,6R)-HNK给予不诱导4e,预脉冲抑制缺陷,(4f,4g),(R,S)-KET相关的辨别刺激。数据是平均值±S.E.M.。\* $p < 0.05$ ,\*\* $p < 0.01$ ,\*\*\* $p < 0.001$ ,KET vs 盐水(SAL);对于图4c,\* $(R,S)$ -KET,# $(2S,6S)$ -HNK。

[0015] 图5.氯胺酮的体内代谢转化。氯胺酮经由P450酶促转化在体内代谢。(i) $(R,S)$ -氯胺酮(KET)被选择性地甲基化,得到 $(R,S)$ -去甲基氯胺酮(去甲KET)。(ii)然后,可以将去甲KET脱氢,得到 $(R,S)$ -脱氢去甲氯胺酮(DHNK)。(iii)或者,可以将去甲KET羟基化,得到羟基去甲氯胺酮(HNK)。(iv)也可以在6-位将 $(R,S)$ -KET羟基化,得到E-6-羟基氯胺酮( $(2S,6R;2R,6S)$ -HK)或Z-6-羟基氯胺酮( $(2S,6S;2R,6R)$ -HK)。(v) $(2S,6R;2R,6S)$ -HK的去甲基化产生 $(2S,6R;2R,6S)$ -羟基去甲基氯胺酮(HNK)。(vi) $(2S,6S;2R,6R)$ -HK的去甲基化进一步得到 $(2S,6S;2R,6R)$ -羟基去甲基氯胺酮(HNK)。

[0016] 图6.在小鼠中腹膜内给予之后,氯胺酮及其代谢物的循环水平。在小鼠中给予 $(R,S)$ -KET(10mg/kg)后氯胺酮(KET)及其代谢物的6a,血浆和6b,脑水平。(6C-6e)在给予 $(S)$ -和 $(R)$ -KET后,6c,KET,6d,去甲氯胺酮(去甲KET)和6e,羟基去甲氯胺酮(HNK)的脑水平。6f, $(R,S)$ -6,6-二氘代氯胺酮( $(R,S)$ -d2-KET)的化学结构。

[0017] 图7.扩展数据图3。氯胺酮,但不是MK-801,逆转社会挫败应激诱导的社交回避。7a,慢性社会挫败应激和社交互动/回避测试时间轴。(7b-7c),单次注射 $(R,S)$ -氯胺酮(KET),而不是MK-801,逆转小鼠中的社会挫败应激诱导的社交回避行为,而不影响7d,自主活动或e,社交互动装置中的区室穿过的总数。数据是平均值±S.E.M.。\*\*\* $p < 0.001$ 。SAL,盐水。

[0018] 图8. $(R,S)$ -氯胺酮、 $(R,S)$ -6,6-二氘代氯胺酮、 $(2S,6S)$ -羟基去甲氯胺酮和 $(2R,6R)$ -羟基去甲氯胺酮在开放场试验中的自主运动作用。在记录基线活性60分钟后,动物接受药物(用垂直虚线标记)并监测自主活动另外1小时。(8a,8b), $(R,S)$ -氯胺酮(KET)和 $(R,S)$ -6,6-二氘代氯胺酮( $(R,S)$ -d2-KET)在10mg/kg的剂量下在诱导兴奋性运动反应方面同等地有效。(8c,8d),给予 $(R,S)$ -KET(10mg/kg),在雄性和雌性小鼠中同等地诱导兴奋性运动反应。数据是平均值±S.E.M.。\* $p < 0.05$ ,\*\* $p < 0.01$ 。SAL,盐水。

[0019] 图9. $(2R,6R)$ -羟基去甲氯胺酮的急性和持久的抗抑郁样和抗快感缺乏作用。9a,在75mg/kg的剂量下单次注射 $(2S,6S)$ -羟基去甲氯胺酮(HNK)诱导习得性无助中的抗抑郁样作用。9b,在5-75mg/kg的剂量下单次注射 $(2R,6R)$ -HNK产生剂量依赖性抗抑郁样反应。9c,尽管 $(2R,6R)$ -HNK具有更高的抗抑郁功效,但与 $(2R,6R)$ -HNK相比,给予 $(2S,6S)$ -HNK(HNK)导致更高的脑羟基去甲氯胺酮水平。(9d-9e),9d, $(2R,6R)$ -HNK在注射后1小时和24小时,9e,新奇抑制摄食实验,强迫游泳试验中表现出剂量依赖性抗抑郁样作用。9f,与 $(R,S)$ -氯胺酮(KET)类似,在治疗后 $(2R,6R)$ -HNK的抗抑郁样作用持续至少3天。9g,单次给予 $(2R,6R)$ -HNK逆转慢性皮质酮诱导的蔗糖偏好降低。9h,单次给予 $(2R,6R)$ -HNK逆转慢性皮质酮诱导的女性尿嗅偏好降低,特别是在小鼠中形成快感缺乏表型。(9i-9j)给予 $(2R,6R)$ -HNK

与慢性社会挫败应激后的社交互动测试中的9i, 自主活动或9j, 总室穿过的变化无关; SAL, 盐水。

[0020] 图10. 在24小时强制游泳试验前30分钟给予AMPA受体抑制剂NBQX防止(R,S)-KET和(2R,6R)-HNK的抗抑郁作用。数据是平均值±S.E.M.。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ 。缩写: NBQX, 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰基-苯并[f]喹啉-2,3-二酮; SAL, 盐水; SLM, 腔隙层-分子; S0, 始层; SP, 锥体细胞层; SR, 放线层。

[0021] 图11. 给予AMPA受体拮抗剂NBQX防止(2R,6R)-HNK诱导的体内 $\gamma$ 振荡的增加。11a, 给予(R,S)-氯胺酮(KET), 但不给予(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮(HNK), 增加小鼠的自主运动家笼活性。(R,S)-KET和(2R,6R)-HNK都没有改变皮质11b, $\alpha$ 、11c, $\beta$ 、11d, $\delta$ 或11e, 体内 $\theta$ 振荡。(11f-11k)用AMPA受体拮抗剂NBQX的预处理没有改变11f, 自主活动, 11g, $\alpha$ 、11h, $\beta$ 、11j, $\delta$ 或11k,  $\theta$ 振荡, 但是11i阻止(2R,6R)-HNK诱导的体内 $\gamma$ 振荡的增加。数据是平均值±S.E.M.。NBQX, 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰基-苯并[f]喹啉-2,3-二酮; SAL, 盐水。

[0022] 图12. (2R,6R)-羟基去甲氯胺酮对突触神经小体蛋白和蛋白磷酸化水平的影响。单次给予(R,S)-氯胺酮(KET, 10mg/kg)或(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮(HNK, 10mg/kg) (12a, 12b), 在注射后1小时或24小时(12c, 12d)不改变mTOR的突触神经小体水平或磷酸化mTOR, 但其在注射后1小时和24小时确实降低eEF2的磷酸化, 并且(12e, 12f), 在小鼠海马体中在给予后24小时的mBDNF水平增加。在小鼠前额皮质中给予(R,S)-KET或(2R,6R)-HNK(12g, 12h), 不改变GluR1/GluR2, (12i, 12j)、mTOR/磷酸化mTOR, (12k, 12l)、eEF2/磷酸化的eEF2或(12m, 12n), proBDNF/mBDNF的突触神经小体水平。将磷酸化形式的蛋白质的值归一化为相同蛋白质的磷酸化非依赖性水平。将磷酸化非依赖性的蛋白质水平归一化为GAPDH。数据是平均值±S.E.M, 并且针对每种蛋白质归一化为盐水处理的对照组。\* $p < 0.05$ 。缩写: eEF2, 真核翻译延伸因子2; GAPDH, 甘油醛3-磷酸脱氢酶; mBDNF, 成熟的脑源性神经营养因子; mTOR, 雷帕霉素的哺乳动物靶标; proBDNF, 前脑源性神经营养因子; SAL, 盐水。

[0023] 图13. (2R,6R)-羟基去甲氯胺酮给予对惊吓振幅和药物辨别反应率的影响。13a, 预脉冲抑制任务中的惊吓振幅不受给予(R,S)-氯胺酮(KET)或(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮(HNK)的影响。(13b, 13c), 通过给予13b, (R,S)-KET, (2R,6R)-HNK或13c, 苯环己哌啶(PCP), 药物辨别示例中每秒总杠杆压制的反应率没有改变。

[0024] 图14. (2S,6S)-(+)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的单晶X射线结构。

[0025] 图15. (2R,6R)-(-)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的单晶X射线结构。

## 具体实施方式

[0026] 术语

[0027] 使用标准命名法描述本文公开的化合物。除非另外定义, 否则在此使用的技术和科学术语具有与由本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。

[0028] 术语“一个(a)”和“一个(an)”不表示数量的限制, 而是表示存在至少一个所引用的项目。

[0029] 术语“手性”是指分子, 其具有镜像伴侣的不可重叠性。

[0030] “立体异构体”是具有相同化学组成但在空间中原子或基团的排列方面不同的化合物。

[0031] “非对映异构体”是具有两个或多个手性中心的立体异构体,并且其分子不是彼此的镜像。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序下分离,例如电泳、结晶或色谱法,例如使用HPLC。

[0032] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,其可以在化学反应或过程中没有立体选择或立体特异性的情况下发生。

[0033] 本文使用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和Eliel, E.和Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物旋转平面偏振光的符号,其中(-)或l表示该化合物是左旋的。以(+)或d为前缀的化合物是右旋的。

[0034] “外消旋混合物”或“外消旋体”是两种对映异构体物质的等摩尔(或50:50)混合物,没有光学活性。外消旋混合物可以在化学反应或过程中没有立体选择或立体特异性的情况下发生。

[0035] 当化合物以各种互变异构形式存在时,本发明不限于任何一种特定的互变异构体,而是包括所有互变异构形式。

[0036] 本公开包括具有化合物中存在的原子的所有可能同位素的化合物。同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。作为一般实例,但不限于,氢的同位素包括氘和氚,且碳的同位素包括 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 。

[0037] “活性剂”是指当单独给予患者或与另一种药剂组合给予患者时,对患者直接或间接赋予生理学作用的任何化合物、元素或混合物。当活性剂是化合物时,包括游离化合物或盐、结晶和非结晶形式的盐、溶剂化物(包括水合物),以及化合物的各种多晶型物。化合物可含有一个或多个不对称元素,例如立体中心、立体轴等,例如不对称碳原子,使得化合物可以不同的立体异构体形式存在。这些化合物可以是例如,外消旋体或光学活性形式。

[0038] “抑郁症状”包括情绪低落、活动兴趣减退、精神运动放缓或躁动、食欲改变、注意力不集中或犹豫不决,或与抑郁、过度内疚或无价值感、低能量或疲劳以及自杀意念相关的其他认知症状可能出现在抑郁症、双相情感障碍、由于一般医疗病症所致的情绪障碍、物质诱导的情绪障碍、其他未指明的情绪障碍,并且还可能与一系列其他精神障碍相关的情况下存在,包括但不是仅限于精神病性障碍、认知障碍、饮食失调、焦虑症、人格障碍和诸如快感缺乏的症状。障碍的纵向病程,症状的病史和类型以及病因学因素有助于彼此区分各种形式的情绪障碍。

[0039] “抑郁症状评定量表”是指用于测量抑郁症状和症状严重程度的许多标准化问卷、临床仪器或症状清单中的任何一种。这种评定量表通常用于临床研究,以根据研究的入口点(多个)到终点(多个)的变化来定义治疗结局。这种抑郁症状评定量表包括但不限于抑郁症状自我报告快速清单(QIDS-SR<sub>16</sub>)、贝克抑郁量表(BDI)、17项汉密尔顿抑郁量表(HRSD<sub>17</sub>)、抑郁症状的30项清单(IDS-C<sub>30</sub>)、或蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)。这种评定量表可能涉及患者自我报告或被临床医师评定。在临床试验过程中(起始点到终点),抑

郁评定量表评分降低50%或更多通常被认为是大多数抑郁症状评定量表的有利反应。抑郁症临床研究中的“缓解”通常是指在抑郁症状评定量表上达到或低于特定数字评分得分(例如,在HRSD<sub>17</sub>上小于或等于7;或在QIDS-SR<sub>16</sub>上小于或等于5;或在MADRS上小于或等于10)。

[0040] “焦虑症状评定量表”是指用于测量焦虑症状和症状严重程度的许多标准化问卷、临床仪器或症状清单中的任何一种。这种评定量表通常用于临床研究,以根据研究的入口点(多个)到终点(多个)的变化来定义治疗结局。这种焦虑症状评定量表包括但不限于状态特质焦虑问卷(STAI)、汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)、贝克焦虑量表(BAI)和医院焦虑和抑郁量表-焦虑(HADS-A)。这种评定量表可能涉及患者自我报告或被临床医师评定。在临床试验过程中(起始点到终点),抑郁或焦虑评定量表评分降低50%或更多通常被认为是大多数抑郁和焦虑症状评定量表的有利反应。抑郁症临床研究中的“缓解”通常是指在抑郁症状评定量表上达到或低于特定数字评分得分(例如,在STAI上小于或等于39;或在BAI上小于或等于9;或在HADS-A上小于或等于7)。

[0041] “快感缺乏评定量表”是指用于测量快感缺乏严重程度的许多标准化问卷、临床仪器或症状清单中的任何一种。这种快感缺乏症状评定量表包括但不限于斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS和SHAPS-C)和愉快情绪体验量表(时间性愉快体验量表,Temporal Experience of Pleasure Scale)(TEPS)。

[0042] “疲劳评定量表”是指用于测量疲劳的存在和严重程度的许多标准化问卷、临床仪器或症状清单中的任何一种。这种疲劳症状评定量表包括7项NIH-疲劳简易量表(NIH-BFI)、13项慢性病治疗-疲劳功能评估(FACIT-F)和7项患者报告结局测量信息系统(PROMIS)-疲劳简式,以及27项多维修正的Piper疲劳量表(rPFS)。

[0043] “自杀意念评定量表”是指用于测量自杀意念严重程度的许多标准化问卷、临床仪器或症状清单中的任何一种。这种自杀意念症状评定量表包括但不限于自杀意念量表(SSI)、自杀状态表格(自杀状况表格,Suicide Status Form)(SSF)或哥伦比亚自杀严重度评定量表(C-SSRS)。

[0044] “患者”是指需要医学治疗的任何人类或非人类动物。药物治疗可包括治疗已知病症,例如疾病或障碍,已知有患焦虑或抑郁症风险的患者的预防性或防止性治疗,或诊断性治疗。在一些实施方式中,患者是人类患者。

[0045] “药物组合物”是包含至少一种活性剂的组合物,诸如(2S,6S)-HNK、(2R,6R)-HNK,或其盐、水合物或前药,和至少一种其他物质,诸如载体。

[0046] 应用于本发明的药物组合物的术语“载体”是指与给予的活性化合物一起的稀释剂、赋形剂或载体。

[0047] “药学上可接受的赋形剂”是指可用于制备药物组合物的赋形剂,该药物组合物通常是安全的,无毒的,既不是生物学上也不是其他方面不合需要的,并且包括兽医用途以及人类药物用途可接受的赋形剂。

[0048] “药学上可接受的盐”是所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其无毒的酸或碱加成盐而被修饰,并且还指这些化合物和这些盐的药学上可接受的溶剂化物,包括水合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的无机或有机酸加成盐;酸性残基如羧酸的碱或有机加成盐等,以及包含前述盐中的一种或多种的组合。药学上可接受的盐包括无毒盐和例如由无毒无机或有机酸形成的母体化合物的季铵盐。例如,无毒

酸盐包括衍生自无机酸的那些,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;其他可接受的无机盐包括金属盐,诸如钠盐、钾盐、铯盐等;和碱土金属盐,例如钙盐、镁盐等,以及包含前述盐中的一种或多种的组合。

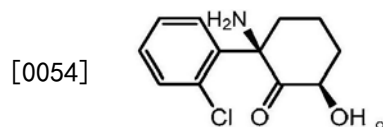
[0049] 药学上可接受的有机盐包括由有机酸制备的盐,诸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙基磺酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 其中n为0-4等;有机胺盐诸如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等;和氨基酸盐诸如精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等,以及包含前述盐中的一种或多种的组合。

[0050] “前药”是指当给予哺乳动物受试者时,例如在前药的代谢加工时,成为本发明的化合物的任何化合物。前药的实例包括但不限于乙酸盐、甲酸盐和苯甲酸盐以及本发明化合物中的官能团(诸如,醇或胺基)的类似衍生物。

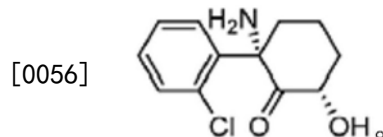
[0051] 术语“治疗有效量”或“有效量”是指当给予人或非人患者时有效提供任何治疗益处。治疗益处可以是症状的改善,例如,有效减轻抑郁症状或疼痛的量。治疗有效量的化合物也是足以对疾病、障碍或病症的任何标记提供显著积极效果的量,例如足以显著降低抑郁症状或疼痛的频率和严重程度的量。对障碍或病症的标记的显著影响包括在统计显著性的标准参数测试中的统计学显著性,例如学生T检验,其中 $p < 0.05$ ;尽管在一些实施方式中效果不需要显著。

[0052] 化学描述

[0053] 本文公开了氯胺酮代谢物Z-6-羟基去甲氯胺酮(2,6-HNK)对于氯胺酮的抗抑郁、抗焦虑、抗麻醉和其他行为影响是关键的。(2R,6R)-2-氨基-2-(2-氯苯基)-6-羟基环己酮((2R,6R)-羟基去甲氯胺酮(HNK))发挥快速和持续的抗抑郁、抗焦虑和抗快感缺乏效果。该化合物具有以下结构



[0055] (2R,6R)-2-氨基-2-(2-氯苯基)-6-羟基环己酮((2R,6R)-羟基去甲氯胺酮(HNK))也表现出抗抑郁、抗焦虑、抗快感缺乏效果。该化合物具有以下结构



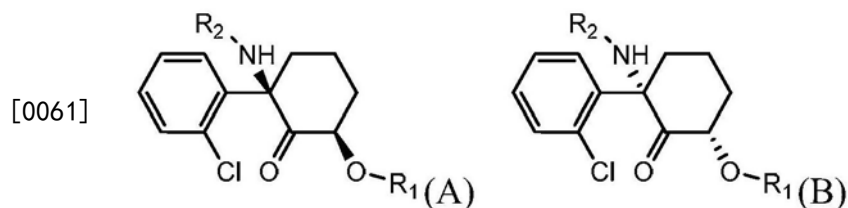
[0057] 术语“纯化的HNK”、“纯化的2,6-HNK”、“纯化的2R,6R-HNK”和“纯化的2S,6S-HNK”用于说明书和权利要求中,表明给予HNK而不是氯胺酮,其然后通过它的代谢产生HNK。认为 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)受体的活性而不是NMDA受体抑制与该结局相关。进一步表明,(2R,6R)-HNK缺乏拟精神病作用,自主运动作用、失调和成瘾潜力。支持这些显示的实验和结果的细节可以在实施例部分中获悉。

[0058] 前药

[0059] 2,6-HNK前药也可用于本文公开的治疗方法。2,6-HNK前药包括2,6-HNK的6-羟基

的酯衍合物和2,6-HNK氨基的胺衍合物。

[0060] 例如,本公开包括以下前药及其药学上可接受的盐。



[0062] 在前药 (A) 和 (B) 中,变量 $R_1$ 和 $R_2$ 具有以下定义:

[0063]  $R_1$ 是氢且 $R_2$ 是 $-A_2B_2$ 或 $R_1$ 是 $-A_1B_1$ 且 $R_2$ 是氢。

[0064]  $-A_1B_1$ 是基团,其中 $A_1$ 是 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-(C=O)NHR-$ 、 $-(C=O)NRR-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_3-$ 、 $-P(O)_3$ ,且 $B_1$ 是 $C_1-C_8$ 烷基、 $C_2-C_8$ 烯基、 $C_2-C_8$ 炔基、(碳环) $C_0-C_4$ 烷基或(杂环) $C_0-C_4$ 烷基,其各自被0至4个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基酯、单-和二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $(C_3-C_7$ 环烷基) $C_0-C_2$ 烷基、(杂环烷基) $C_0-C_2$ 烷基、 $C_1-C_2$ 卤代烷基和 $C_1-C_2$ 卤代烷氧基。

[0065]  $-A_2B_2$ 是基团,其中 $A_2$ 是键、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-(C=O)NHR-$ 、 $-(C=O)NRR-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_3-$ 、 $-P(O)_3$ , $B_2$ 是H、 $C_1-C_8$ 烷基、 $C_2-C_8$ 烯基、 $C_2-C_8$ 炔基、 $C_2-C_6$ 烷酰基、(碳环) $C_0-C_4$ 烷基、(杂环) $C_0-C_4$ 烷基或通过其C-末端与 $A_2$ 共价键合的氨基酸或二肽,其各自被0至4个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基酯、单-和二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $(C_3-C_7$ 环烷基) $C_0-C_2$ 烷基、(杂环烷基) $C_0-C_2$ 烷基、 $C_1-C_2$ 卤代烷基和 $C_1-C_2$ 卤代烷氧基。

[0066] R在每次出现时独立地选自氢和 $C_1-C_6$ 烷基。

[0067] 在前药的某些实施方式中,(A)和(B)具有以下定义。

[0068] (1)  $R_2$ 是 $-A_2B_2$ ,其中 $A_2$ 是键、 $-(C=O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(S=O)NR-$ 或 $-(C=O)NR-$ , $B_2$ 是 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_4$ 烷酰基、(苯基) $C_0-C_2$ 烷基、 $(C_3-C_7$ 环烷基) $C_0-C_4$ 烷基、(杂环烷基) $C_0-C_2$ 烷基、(5-或6-元杂芳基) $C_0-C_2$ 烷基或通过其C-末端与 $A_2$ 共价键合的氨基酸,其各自被0-4个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基酯、单-和二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_2$ 卤代烷基和 $C_1-C_2$ 卤代烷氧基。

[0069] (2)  $A_2$ 是键或 $-(C=O)O-$ 且 $B_2$ 是 $C_2-C_6$ 烷基、(苯基) $C_0-C_2$ 烷基或 $(C_3-C_7$ 烷基) $C_0-C_4$ 烷基,其各自被0-4个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基以及单-和二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基。

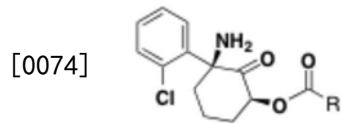
[0070] (3)  $A_1$ 是 $-(C=O)-$ 且 $B_1$ 是 $C_1-C_6$ 烷基、(苯基) $C_0-C_4$ 烷基、 $(C_3-C_7$ 环烷基) $C_0-C_4$ 烷基、(杂环烷基) $C_0-C_2$ 烷基或(5-或6-元素杂芳基) $C_0-C_2$ 烷基,其各自被0-4个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基酯、单-和二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $(C_3-C_7$ 环烷基) $C_0-C_2$ 烷基、(杂环烷基) $C_0-C_2$ 烷基、 $C_1-C_2$ 卤代烷基和 $C_1-C_2$ 卤代烷氧基。

[0071] (4)  $A_1$ 是 $-(C=O)-$ 且 $B_1$ 是 $C_1-C_6$ 烷基、(苯基) $C_0-C_2$ 烷基或(杂环烷基) $C_0-C_2$ 烷基,其各自被0-2个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、单-和二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $(C_3-C_7$ 环烷基) $C_0-C_2$ 烷基和(杂环烷基) $C_0-C_2$ 烷基。

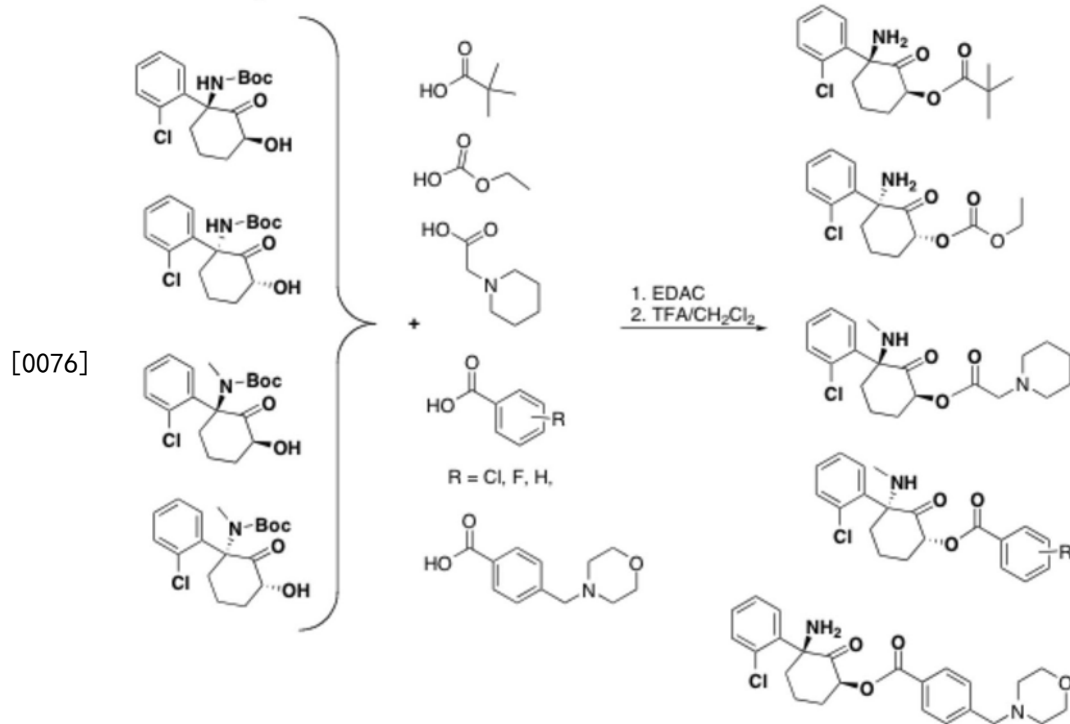
[0072] 可以如下制备2,6-HNK的酯衍合物前药。该表中所示的酯衍合物前药可用于本文

公开的治疗方法中。

[0073] 6-羟基氯胺酮的酯衍合物的合成



[0075] 方法学:R基团



[0077] (2S, 6S)-HNK和(2R, 6R)-HNK的抗抑郁和抗焦虑活性

[0078] 本公开内容证明了2,6-HNK,特别是2R,6R-HNK的独特抗抑郁作用,并且暗示了非NMDAR抑制依赖性机制。这些发现揭示2,6-HNK,例如(2R,6R)-HNK,产生抗抑郁样行为效应,其需要激活AMPA受体。考虑到没有副作用和HNK的有利的生理化学性质,这些发现已经确立了2,6-HNK,例如2R,6R-HNK的药理作用。本公开内容还包括人和体内动物数据,显示2,6-HNK,例如(2R,6R)-HNK在人类或焦虑、快感缺乏、自杀意念创伤后应激障碍、强迫症、疲劳和抑郁症模型中的功效。

[0079] 动物方法

[0080] 将雄性CD-1小鼠(8-10周龄,Charles River Laboratories,MA,USA)以每笼4-5只的分组饲养,恒定的12小时光照/黑暗循环(在07:00/19:00开/关灯)。随意获取食物和水。在实验开始之前,小鼠适应新环境7天。对于全细胞NMDA电流电生理学记录,使用雄性Sprague-Dawley大鼠(每笼饲养3只;Charles River,Wilmington,MA)。在出生后第24-25天从大鼠进行EPSC记录。所有实验程序均由马里兰大学巴尔的摩动物护理和使用委员会批准,并完全按照美国国立卫生研究院实验动物护理和使用指南进行。

[0081] 强迫游泳试验

[0082] 在注射后1小时和/或24小时在FST中测试小鼠。在FST期间,小鼠在充满15cm的水(23±1℃)的透明有机玻璃圆柱体(30cm高×20cm直径)中进行6分钟游泳课程。FST在正常

光照条件下 (800Lux) 进行。课程使用数码摄像机录制。不动时间,被定义为被动漂浮,除了需要将动物的头部保持在水面之上外,没有另外的活动,由对治疗不知情的经训练的观察者对6分钟试验的最后4分钟进行评分。

[0083] 旷场试验

[0084] 将小鼠置于单独的旷场场景 (50cm长×50cm宽×38cm高;San Diego Instruments, San Diego, CA, USA) 中,进行60分钟的习惯化期。然后,给小鼠注射相应的药物并评估自主活动另外60分钟。使用TopScan v2.0 (CleverSys, Inc, Reston, VA, USA) 分析行进距离。

[0085] 新奇抑制摄食实验

[0086] 在新鲜制作的笼中,将小鼠单独饲养并禁食24小时。将两种正常饲料颗粒放置在旷场场景 (40×40cm) 中心的正方形食物平台 (10×10cm) 上。药物给予后30分钟或60分钟,将小鼠引入场景的一角。由对治疗组不知情的经训练的观察者在10分钟内记录小鼠咬食物所需的时间。在测试之后,将小鼠放回其含有预先称重的食物颗粒的笼子中,记录咬食食物的潜伏期以及消耗量10分钟。

[0087] 习得性无助

[0088] LH示例包括三个不同的阶段,即不可避免的电击训练、LH筛选和LH测试。对于试验中不可避免的电击部分 (第1天),将动物放置在两室穿梭箱 (34cm高×37cm宽×18cm深;Coulbourn Instruments, PA, USA) 的一侧,各室之间的门关闭。在5分钟的适应期后,通过网格地板递送120个不可避免的足部电击 (0.45mA, 15秒持续时间,随机平均电击间间隔为45秒)。在筛选课程期间 (第2天),将小鼠置于装置的两个室之一中5分钟。然后,递送电击 (0.45mA),同时升高两个室之间的门。穿越到第二室中终止电击。如果动物未穿越,则在3秒后电击终止。对每只小鼠总共进行了30次逃避性电击的筛选试验,每次试验之间平均延迟30秒。在筛选后24小时 (第3天) 对产生无助行为 (在最后10次筛选电击期间>5次逃避失败) 的小鼠给予相应的药物。在LH测试阶段 (第4天) 期间,将动物置于穿梭箱中,并且在5分钟的适应期后,在前五次试验中伴随门打开同时递送0.45mA电击,然后是2秒延迟,接下来40次试验。穿越到第二室中终止电击。如果动物没有越过另一个室,则在24秒后终止电击。每只小鼠共进行了45次逃避性电击试验,试验间间隔为30秒。记录每只小鼠的逃避失败次数。

[0089] 慢性社会挫败应激和社交互动

[0090] 雄性C57BL/6J小鼠经历了10天的慢性社会挫败应激示例。简言之,将实验小鼠引入居民攻击性退役CD-1饲养员的家笼 (43cm长×11cm宽×20cm高),预先筛选出攻击性行为,持续10分钟。在这个物理攻击阶段之后,将小鼠转移并饲养在由树脂玻璃穿孔分隔器分开的居民笼子的相对侧以保持连续的感觉接触。该过程重复10天。每天将实验小鼠引入到新的攻击性CD-1小鼠。在第11天,在社交互动/回避选择测试中筛选测试小鼠的易感性。社交互动装置由矩形三室箱 (小鼠调节位置偏好室;Stoelting Co., Wood Dale, IL, USA), 参见图7b) 组成,包括两个相等尺寸的端室和较小的中央室。社交互动/回避选择测试由两个5分钟阶段组成。在习惯化阶段,小鼠探索了空的装置。在测试阶段,两个小铁丝笼 (银河杯, Spectrum Diversified Designs, Inc., Streetsboro, OH, USA), 一个包含“陌生人”CD-1小鼠,另一个空着,被放置在各个室的较远角落。使用TopScan视频跟踪软件 (CleverSys, Reston, Virginia) 分析相对于空笼子与“陌生人”小鼠进行互动 (鼻子紧挨着笼子) 花费的

时间。还测量了自主活动(移动超过5分钟的总距离)和进出中央室的总穿过数。通过与“陌生人”互动所花费的时间除以与空笼子所花费的时间来计算社交交互比例。社交互动率高于1.0的小鼠被认为是有弹性的,社交互动率低于1.0的小鼠被认为是易感的。在第13天,有弹性和易感的小鼠接受了腹膜内注射盐水、(R,S)-KET (20mg/kg;根据先前在C57BL/6J小鼠<sup>31</sup>)中有效的剂量选择的),MK-801 (0.1mg/kg)或(2R,6R)-HNK (20mg/kg)。在第15天(治疗后24小时)重新测试小鼠的社交互动/回避。

#### [0091] 预脉冲抑制

[0092] 在声学惊吓盒(SR-LAB, San Diego Instruments)中单独测试小鼠。药物给予后,将小鼠置于惊吓室中30分钟的习惯化期。实验开始于另一个5分钟的适应期,在此期间小鼠暴露于恒定的背景噪声(67dB),然后是五个初始惊吓刺激(120dB,每个40msec持续时间)。随后,将动物暴露于五种不同的试验类型:单独脉冲试验(120dB,40msec持续时间),在100msec的120dB脉冲之前的76、81和86dB的白噪声突发(20msec持续时间)的三次预脉冲试验,和背景(67dB)无刺激试验。这些试验中的每个随机呈现五次。氯胺酮的剂量选择(30mg/kg)基于我们在之前的研究中进行的剂量反应研究。使用以下公式计算预脉冲抑制百分比(%PPI)。[(单独脉冲试验的幅度-预脉冲+脉冲试验的幅度)/单独脉冲试验的幅度]×100。

#### [0093] 慢性皮质酮诱导的快感缺乏测试

#### [0094] 蔗糖偏好测试

[0095] 为了评估基线蔗糖偏好,将小鼠单独饲养24小时,并提供两个相同的瓶子,含有自来水或1%蔗糖溶液。在基线蔗糖测量后,将小鼠重新分组饲养(每笼5只小鼠)并在水瓶中给予的皮质酮(25μg/ml当量)治疗4周。在开始任何行为测量之前,动物脱离皮质酮治疗;3天皮质酮12.5μg/ml和3天皮质酮6.25μg/ml,然后1周完全停药。随后将小鼠单独饲养在新制的家笼中,并提供两个含有自来水或1%蔗糖溶液的瓶子。24小时后,用盐水或(2R,6R)-HNK (10mg/kg)处理产生快感缺乏表型(<5%蔗糖偏好)的小鼠,并在另外24小时后测量蔗糖偏好。

#### [0096] 雌性尿嗅测试

[0097] 用如上所述的相同的慢性皮质酮给予示例处理单独的一组小鼠,并且24小时后评估雌性尿嗅偏好作为快感行为的量度。将小鼠单独饲养在新制的家笼中,习惯化时间为10分钟。随后,将一个普通棉花尖端固定在笼壁的中心上,让小鼠嗅闻并习惯于尖端30分钟。然后,移除普通的棉花尖端,并用两个棉花尖端涂抹器(一个灌输新鲜的雌性小鼠发情尿液,且另一个灌输新鲜的雄性小鼠尿液)代替。这些涂抹器同时呈现并固定在笼壁的两个角上。由经训练的观察者对雌性和雄性尿液的嗅闻时间进行评分,持续3分钟。24小时后,用盐水或(2R,6R)-HNK (10mg/kg)处理产生快感缺乏表型(<5%雌性尿液偏好;易感表型)的小鼠,以及未产生快感缺乏表型(>65%雌性尿液偏好;弹性表型)的小鼠,并在24小时后重新测试雌性尿液偏好。

#### [0098] 旋转棒

[0099] 进行旋转棒测试以比较氯胺酮,(2S,6S)-HNK和(2R,6R)-HNK对运动协调的影响。该实验由两个阶段组成:训练阶段(4天)和测试阶段(1天)。每个培训日进行五个试验(试验时间:3分钟),试验间间隔为2分钟。将小鼠单独置于旋转棒装置(IITC Life Science; Woodland Hills, CA, USA)上,并将转子(3.75英寸直径)从5-20RPM加速,时间为3分钟。记录

每次试验的跌倒潜伏期。在最后的训练日期间平均<100秒的跌倒潜伏期的动物被排除在实验之外。在测试当天(第5天),小鼠接受(腹膜内)注射盐水,(R,S)-KET(10mg/kg),(2S,6S)-HNK(25或125mg/kg)或(2R,6R)-HNK(25或125mg/kg)并在注射后5、10、15、20、30和60分钟使用与训练日描述的相同程序在旋转棒中进行测试。

#### [0100] 药物辨别

[0101] 小鼠被禁食,直到它们达到其初始体重的85%并且在整个实验期间维持在85%。在标准的两个杠杆操作性条件反射室(Coulbourn Instruments,Whitehall,PA,USA)中,在每天30分钟课程中以固定比率为5的强化训练动物进行杠杆压榨以获得食物(20mg蔗糖颗粒;TestDiet,St.Luis,MO,USA)。当稳定响应在连续3次课程期间成功(平均为40次训练课程)时,训练小鼠在双重交替计划(例如,氯胺酮、氯胺酮、盐水、盐水)下辨别氯胺酮(10mg/kg)和盐水(7.5ml/kg)。受试者在30分钟课程开始前15分钟接受氯胺酮(10mg/kg;腹膜内注射)或盐水(7.5ml/kg)。响应于正确的杠杆导致发放奖赏,而不正确的响应重置FR用于正确的杠杆响应。当小鼠达到以下标准时进行药物辨别测试。(1)第一个FR5在正确的杠杆上完成,且(2)在整个课程期间 $\geq 85\%$ 正确杠杆响应。在试验期间,给小鼠给予盐水(7.5ml/kg)、氯胺酮(10mg/kg)、苯环己哌啶(PCP;3mg/kg)或(2R,6R)-HNK(10和50mg/kg)。在这个阶段,在任一杠杆上完成FR5导致发放食物奖励。通过自动计算机系统控制和计算响应和颗粒递送的记录(绘图状态v3.1;Coulbourn Instruments,Whitehall,PA,USA)。

#### [0102] 脑电图(EEG)实验

#### [0103] 手术

[0104] 根据稍作修改的Raver等人(神经精神药理学,38,2338-2347(2013))进行EEG实验。用异氟烷麻醉小鼠并在整个手术过程中保持麻醉状态。将F20-EET无线电遥测发射器(Data Sciences International,Minneapolis,Mn)皮下植入,并将其引线植入额叶皮层(前凶前1.7mm)和小脑(前凶后6.4mm)上方的硬脑膜上。动物在记录前从手术中恢复7天。

#### [0105] 脑电图记录

[0106] 在EEG记录之前,将小鼠单独饲养并适应行为室24小时。使用Dataquest A.R.T采集系统(Data Sciences International)记录脑电图,额脑电图记录以小脑为参考。基线EEG(10分钟)记录之后是腹膜内注射盐水、氯胺酮(10mg/kg)或(2R,6R)-HNK(10mg/kg)和40分钟的注射后记录。

#### [0107] 体内数据分析

[0108] 使用自定义编写的MATLAB脚本(版本2012a,Mathworks,MA)和Chronux工具箱中的mtspecgramc例程(<http://chronux.org>;Mitra和Bokil,2008)分析ECoG。对于每只动物,从光谱图中以10分钟二进制计算每个带宽中的振荡功率( $\delta = 1-3\text{Hz}$ ;  $\theta = 4-7\text{Hz}$ ;  $\alpha = 8-12\text{Hz}$ ;  $\beta = 13-29\text{Hz}$ ;  $\gamma = 30-80\text{Hz}$ )。

#### [0109] 氯胺酮和代谢物的组织分布和清除率测量

[0110] 通过暴露于3%异氟烷30秒使小鼠安乐死,并在药物给予后10、30、60、240或480分钟断头处死。在含EDTA的管中收集躯干血液并以8000rpm离心6分钟(4°C)。收集血浆并储存在-80°C直至分析。同时收集整个脑,用磷酸盐缓冲盐水冲洗,立即在干冰中冷冻并储存在-80°C直至分析。

[0111] 通过非手性液相色谱-串联质谱法测定血浆和脑组织中的氯胺酮及其代谢物的浓

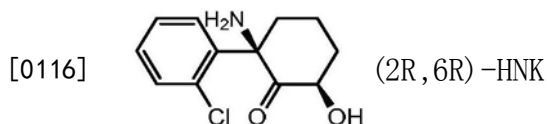
度。对于血浆样品, (R,S)-氯胺酮, (R,S)-去甲氯胺酮, (2R,6R;2S,6S)-HNK和 (R,S)-DHNK的校准标准范围为10,000ng/ml至19ng/ml。(R,S)-氯胺酮、(R,S)-去甲氯胺酮、(R,S)-DHNK和HNK立体异构体的定量通过使用D<sub>4</sub>-氯胺酮(10 $\mu$ l的10 $\mu$ g/ml溶液)作为内标计算面积比来实现。将全脑悬浮于990 $\mu$ l水中:甲醇(3:2,v/v)中加入D<sub>4</sub>-氯胺酮(10 $\mu$ l的10 $\mu$ g/ml),并用polytron匀浆器在冰上匀化所得混合物,并以21,000xg离心30分钟。收集上清液并使用1ml Oasis HLB固相萃取柱(Waters Corp.,Waltham,MA)处理。将盒用1ml甲醇预处理,随后用1ml水预处理,然后用1ml乙酸铵[10mM,pH 9.5]预处理。将上清液加入到盒中,然后加入1ml水,用1ml的甲醇洗脱化合物。将洗脱液转移至自动进样器小瓶中进行分析。用于分析(R,S)-氯胺酮、(R,S)-去甲氯胺酮、(R,S)-DHNK和(2R,6R;2S,6S)-HNK的QC标准范围为10,000ng/ml至19ng/ml,并且使用D<sub>4</sub>-(R,S)-氯胺酮作为内标完成定量。通过向甲醇中加入10 $\mu$ l的适当的标准溶液和10 $\mu$ l的内标溶液(100ng/ml),每天制备QC标准品。

#### [0112] 化学描述

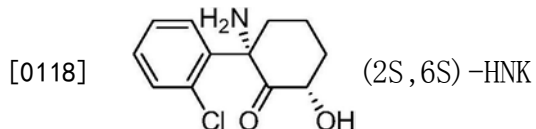
[0113] 如图1f和图5所示,通过P450酶促转化在体内代谢氯胺酮。(i) (R,S)-氯胺酮(KET)被选择性地甲基化,得到(R,S)-去甲基氯胺酮(去甲KET)。(ii)然后,可以将去甲KET脱氢,得到(R,S)-脱羟基去甲氯胺酮(DHNK)。(iii)或者,可以将去甲KET羟基化,得到羟基去甲氯胺酮(HNK)。(iv)也可以在6-位将(R,S)-KET羟基化,得到E-6-羟基氯胺酮((2S,6R;2R,6S)-HK)或Z-6-羟基氯胺酮((2S,6S;2R,6R)-HK)。(v) (2S,6S;2R,6R)-HK的去甲基化产生(2S,6S;2R,6S)-羟基去甲基氯胺酮(HNK)。(vi) (2S,6S;2R,6R)-HK的去甲基化进一步得到(2S,6S;2R,6R)-羟基去甲基氯胺酮(HNK)。缩写:DHNK,脱羟基去甲氯胺酮;HK,羟基氯胺酮;HNK,羟基去甲氯胺酮;KET,氯胺酮。

[0114] Leung和Baillie(J.Med.Chem.,(1986)29:2396-2399)报道了外消旋(2,6)-羟基去甲氯胺酮的结构。这种化合物也称为(Z)-6-羟基去甲氯胺酮。

[0115] (2R,6R)-羟基去甲氯胺酮,其IUPAC名称也被称为,(2R,6R)-2-氨基-2-(2-氯苯基)-6-羟基环己酮的结构是



[0117] (2S,6S)-羟基去甲氯胺酮,其IUPAC名称也被称为,(2S,6S)-2-氨基-2-(2-氯苯基)-6-羟基环己酮的结构是

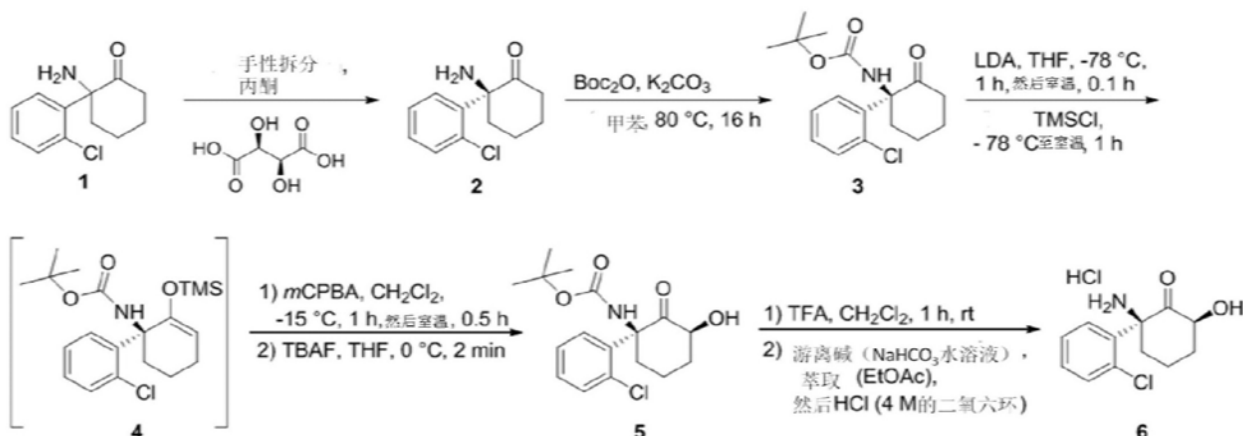


[0119] 本公开包括羟基去甲氯胺酮和二氢去甲氯胺酮的所有立体异构体。

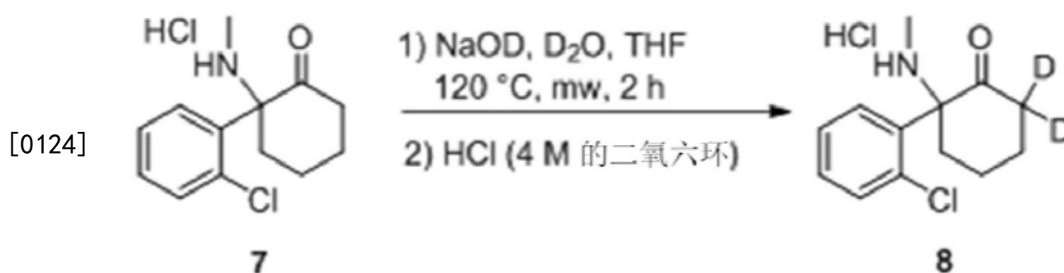
[0120] (2S,6S)-羟基去甲氯胺酮和(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮按照下列合成方案制备。在下面的讨论中,得到(2R,6R)-HNK的中间体给出编号2A、3A、4A、5A和6A。

[0121] (2S,6S)-HNK的合成路线

[0122]

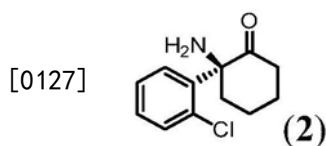


[0123] 6,6-二氯代氯胺酮盐酸盐的合成路线



[0125] 2R,6R-HNK和2S,6S-HNK的合成

[0126] (S)-去甲氯胺酮(2)的手性拆分

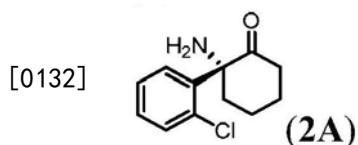


[0127] 将外消旋去甲氯胺酮(22.7g,101mmol)(Cayman Chemicals,Ann Arbor,MI,USA,如Hong,S.C.&Davisson,J.N.,J.Pharm.Sci.(1982)71:912-914所述制备)溶于甲醇(58mL)中,并加入(2S,3S)-(D)-(-)-酒石酸(17.1g)的甲醇(227mL)溶液。将反应在室温下搅拌16小时。通过旋转蒸发部分除去溶剂。加入2-丁酮(100mL),通过旋转蒸发进一步除去溶剂,得到固体去甲氯胺酮D-酒石酸盐。将固体物质溶于6.0L的回流丙酮中。过滤反应混合物,冷却至室温,不搅拌两天。收集细针状低密度晶体,得到6.0g的S-去甲氯胺酮D-酒石酸盐。保存滤液用于随后分离另一种对映异构体。将(S)-去甲氯胺酮D-酒石酸盐从热丙酮中重结晶另外三次以提高对映异构体纯度,得到3.2g的(S)-去甲氯胺酮D-酒石酸盐。测量旋光度并与文献值比较以确认绝对立体化学,同时通过手性HPLC测定对映体过量>97%。然后,通过用氢氧化钠水溶液处理并用乙酸乙酯萃取,将S-去甲氯胺酮D-酒石酸盐转化为游离碱。取出有机相,通过旋转蒸发除去溶剂,得到(S)-去甲氯胺酮(2),为白色结晶固体。<sup>1</sup>H NMR光谱匹配报告的光谱。通过用1N氢氧化钠水溶液处理酒石酸盐,用乙酸乙酯萃取,并通过旋转蒸发除去有机溶剂,形成游离碱。

[0129] 手性HPLC:97% ee。(Chiralpak Ad,60%乙醇的己烷溶液,1mL/min,rt:5.01min.)

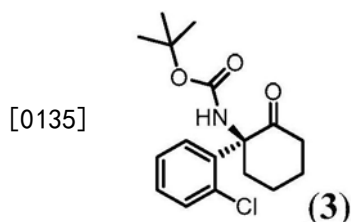
[0130]  $[\alpha]_D^{20}$ :与(+)-57°(c 2.0,H<sub>2</sub>O,D-酒石酸盐)相比,(+)-55°(c1.0,H<sub>2</sub>O,D-酒石酸盐)。

[0131] (R)-去甲氯胺酮(2A)的手性拆分



[0133] (R)-去甲氯胺酮(2A) 以与(S)-去甲氯胺酮类似的方式制备,除了使用(2R,3R)-(L)-(+)-酒石酸作为手性拆分剂代替(2S,3S)-(D)-(-)-酒石酸之外。手性HPLC:98% ee。(Chiralpak Ad,60%乙醇的己烷溶液,1mL/min,rt:6.83min.)  $[\alpha]_D^{20}$ : (-)  $-53^\circ$  (c 1.0, H<sub>2</sub>O, L-酒石酸)

[0134] (S)-叔丁基(1-(2-氯苯基)-2-氧代环己基)氨基甲酸酯(3)的合成



[0136] 向(S)-去甲氯胺酮(2) (1.85g, 8.27mmol) 的甲苯(100mL) 溶液中加入碳酸钾(3.43g, 24.8mmol) 和BOC-酐(2.71g, 12.4mmol)。将反应加热至80℃并搅拌16小时。然后将反应冷却,用乙酸乙酯萃取并用水洗涤。取出有机层,真空除去溶剂,得到粗产物。通过硅胶色谱法(0%至60%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到最终产物(3),为白色固体。

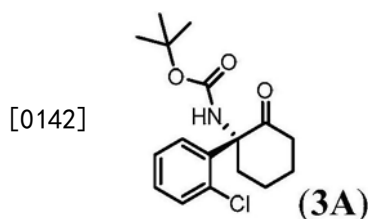
[0137]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.28-7.13 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.83 (d, J=14.3Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.04 (ddq, J=11.5, 5.5, 3.0Hz, 1H), 1.89-1.56 (m, 4H), 1.29 (s, 9H)。

[0138]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 209.0, 153.4, 135.1, 133.7, 131.5, 130.9, 129.2, 126.2, 79.0, 67.1, 39.4, 38.4, 30.8, 28.2, 22.3。

[0139] HRMS (ESI+): 预测值346.1186 [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>Na)。观测值346.1180。

[0140]  $[\alpha]_D^{20}$ : (+)  $-39.5^\circ$  (C=1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。

[0141] (R)-叔丁基(1-(2-氯苯基)-2-氧代环己基)氨基甲酸酯(3A)的合成



[0143] 使用(R)-去甲氯胺酮代替(S)-去甲氯胺酮,以与(S)-叔丁基(1-(2-氯苯基)-2-氧代环己基)氨基甲酸酯(3)类似的方式制备标题化合物。

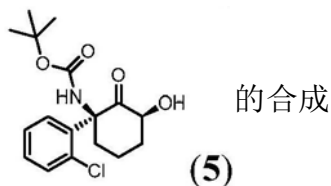
[0144]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.84 (d, J=14.4Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.86-1.62 (m, 4H), 1.31 (s, 9H)。

[0145]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 209.0, 153.4, 135.0, 133.7, 131.5, 130.8, 129.2, 126.2, 79.0, 67.1, 39.4, 38.4, 30.8, 28.2, 22.3。

[0146] HRMS (ESI+): 预测值346.1186 [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>Na)。观测值346.1188。

[0147]  $[\alpha]_D^{20}$ : (-)  $-60.7^\circ$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。

[0148] 叔丁基((1S, 3S)-1-(2-氯苯基)-3-羟基-2-氧代环己基)氨基甲酸酯



[0149] 在氮气气氛下,将(S)-叔丁基(1-(2-氯苯基)-2-氧代环己基)氨基甲酸酯3(6.5g, 20.1mmol)在THF(100mL)中的溶液冷却至 $-78^\circ\text{C}$ 。通过注射器加入二异丙基氨基锂(2.0M的THF/庚烷/乙苯溶液,26mL,2.6当量,52.2mmol)。将反应在 $-78^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时,然后使其升温至室温5分钟。将反应冷却至 $-78^\circ\text{C}$ ,用注射器加入纯液体形式的三甲基氯硅烷(5.7g,2.6当量,52.2mmol)。将反应在 $-78^\circ\text{C}$ 下搅拌30分钟,然后在30分钟内升温至室温。然后,通过倒入饱和氯化铵水溶液中淬灭反应。向所得混合物中加入乙酸乙酯,分离有机相,通过旋转蒸发除去溶剂,得到固体形式的粗制烯醇醚4,其不经进一步纯化即可立即使用。将烯醇醚4(7.8g)溶于二氯甲烷(100mL)中,并在氮气气氛下冷却至 $-15^\circ\text{C}$ (冰-氯化锂)。然后,加入固体形式的3-氯过苯甲酸(5.0g,1.1当量)。将反应在 $-15^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时,然后将温度升至室温并加入另外的100mL的二氯甲烷。将反应搅拌另外0.5小时。然后,通过倒入饱和硫代硫酸钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液的50/50混合物中淬灭反应。将反应物萃取到二氯甲烷中并通过旋转蒸发除去溶剂。然后,将四氢呋喃(100mL)加入到粗物质中。将反应冷却至 $-5^\circ\text{C}$ ,并加入四丁基丁基氟化铵(1.0M的THF溶液,25mL,1.2当量)。将反应搅拌2分钟,然后通过加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。萃取到乙酸乙酯中,然后通过旋转蒸发除去溶剂,得到粗产物5。通过硅胶色谱法(0%至70%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到纯化的最终产物,为固体。

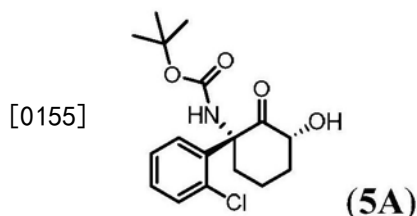
[0150]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.80(d, J=7.9Hz, 1H), 7.34(ddd, J=8.8, 7.1, 1.4Hz, 2H), 7.29-7.18(m, 1H), 6.60(s, 1H), 4.12(dd, J=11.8, 6.7Hz, 1H), 3.87(d, J=14.3Hz, 1H), 3.38(s, 1H), 2.36(ddq, J=13.1, 6.5, 3.2Hz, 1H), 1.74(ddt, J=7.8, 5.7, 2.8Hz, 2H), 1.69-1.59(m, 1H), 1.59-1.40(m, 1H), 1.30(s, 9H)。

[0151]  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  209.9, 153.3, 134.1, 133.8, 131.4, 131.0, 129.7, 126.3, 79.4, 72.4, 66.7, 40.4, 38.8, 28.2, 19.6。

[0152] HRMS(ESI<sup>+</sup>): 预测值362.1135[M+Na]<sup>+</sup>(C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub>Na)。观测值362.1134。

[0153]  $[\alpha]_D^{20}$ : (+)  $-60.7^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。

[0154] 叔丁基((1R, 3R)-1-(2-氯苯基)-3-羟基-2-氧代环己基)氨基甲酸酯(5A)的合成



[0156] 通过使用(R)-叔丁基(1-(2-氯苯基)-2-氧代环己基)氨基甲酸酯代替S-对映异构体,以与(叔丁基((1S, 3S)-1-(2-氯苯基)-3-羟基-2-氧代环己基)氨基甲酸酯5类似的方式制备标题化合物。

[0157]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.80(d, J=7.9Hz, 1H), 7.34(dd, J=8.5, 6.9Hz, 2H),

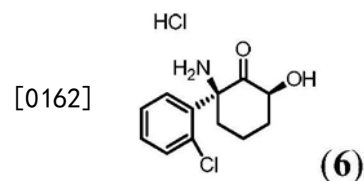
7.32-7.21 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.12 (ddd,  $J=11.5, 8.9, 6.3\text{Hz}$ , 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.37 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 2.36 (ddq,  $J=13.0, 6.5, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 1.74 (dq,  $J=6.4, 3.2, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 1.63 (dq,  $J=16.8, 9.2, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 1.59-1.40 (m, 1H), 1.30 (s, 9H)。

[0158]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 209.9, 153.3, 134.1, 133.8, 131.4, 131.0, 129.7, 126.3, 79.4, 72.4, 66.7, 40.4, 38.8, 28.2, 19.5。

[0159] HRMS (ESI+): 预测值362.1135  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{Na}$ )。观测值362.1134。

[0160]  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : (-)  $-63.7^\circ$  (c1.0,  $\text{CHCl}_3$ )。

[0161] (2S, 6S)-2-氨基-2-(2-氯苯基)-6-羟基环己酮盐酸盐 ((2S, 6S)-(+)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐) (6) 的合成



[0163] 向叔丁基 ((1S, 3S)-1-(2-氯苯基)-3-羟基-2-氧代环己基) 氨基甲酸叔丁酯5 (4.85g) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (11.0mL, 10当量)。将反应在室温下搅拌1小时。然后, 通过旋转蒸发除去溶剂和三氟乙酸 (TFA)。将得到的TFA盐溶于水, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和碳酸钾水溶液的50/50混合物洗涤, 用乙酸乙酯 (2次) 萃取, 得到游离碱。通过旋转蒸发除去乙酸乙酯。加入乙酸乙酯 (4mL) 并加入HCl的二氧六环溶液 (4.0M, 6.0mL)。立即沉淀出白色固体。将悬浮液搅拌30秒, 然后滤出固体并在真空下干燥, 得到所需的最终产物。

[0164]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 7.92-7.81 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 3H), 4.28 (dd,  $J=11.7, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 3.19 (dd,  $J=14.0, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 2.30 (dddd,  $J=12.2, 6.6, 4.1, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H)。

[0165]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, MeOD):  $\delta$ 206.8, 134.0, 132.1, 131.6, 130.5, 130.0, 128.3, 73.0, 67.0, 38.4, 37.1, 18.7。

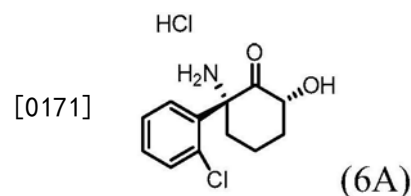
[0166] 手性HPLC: 98.3% ee (Chiralpak AD柱, 60%乙醇的己烷溶液, 1.0mL/min,  $r_t=6.0\text{min}$ .)

[0167] HRMS (ESI+): 预测值240.0786  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2$ )。观测值240.0782。

[0168]  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : (+)  $-95^\circ$  (c 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ )。

[0169] (2R, 6R)-2-氨基-2-(2-氯苯基)-6-羟基环己酮盐酸盐

[0170] ((2R, 6R)-(-)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐) (6A) 的合成



[0172] 通过使用叔丁基 ((1R, 3R)-1-(2-氯苯基)-3-羟基-2-氧代环己基) 氨基甲酸酯代替S, S-对映体, 以与 (2S, 6S)-(+)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐 (6) 类似的方式制备标题化合物。

[0173]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD):  $\delta$ 7.94-7.83 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 4.29 (dd,  $J=11.6, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 3.19 (dd,  $J=14.0, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 2.30 (dddd,  $J=12.2, 6.6, 4.1, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 1.99-

1.82 (m, 2H), 1.82-1.56 (m, 2H) ppm。

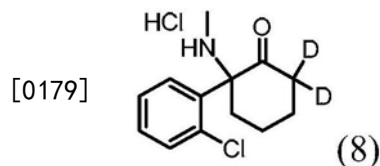
[0174]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, MeOD) :  $\delta$ 206.8, 134.0, 132.1, 131.6, 130.5, 130.1, 128.3, 73.3, 67.0, 38.4, 37.2, 18.7 ppm。

[0175] 手性HPLC: 98.3% ee (Chiralpak AD柱, 60%乙醇的己烷溶液, 1.0 mL/min, rt = 7.9 min.)

[0176] HRMS (ESI+) : 预测值262.0605  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{Na}$ )。观测值262.0605。

[0177]  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : (-)  $-92^\circ$  (C=1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ )。

[0178] 2-(2-氯苯基)-6,6-二氘代-2-(甲基氨基)环己酮盐酸盐(6,6-二氘代氯胺酮盐酸盐)(8)的合成



[0180] 将氘氧化钠(30%的氧化氘溶液, 3.0 mL)加入到外消旋氯胺酮盐酸盐(0.80 g, 2.9 mmol)在四氢呋喃(8.0 mL)和氧化氘(3.0 mL)的混合物中的溶液中。通过微波辐射在密封小瓶中将反应加热至120°C时间为2小时。将反应冷却,用乙酸乙酯萃取并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。取出有机相,通过旋转蒸发除去溶剂,得到粗产物。通过反相液相色谱法(含有0.1%三氟乙酸的5%至95%乙腈的水溶液)纯化,得到纯化的TFA盐。通过用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤TFA盐并用乙酸乙酯萃取,形成并分离游离碱。通过加入HCl(4.0 M的二氧化六环溶液)形成HCl盐,并且过滤得到的白色固体,得到标题化合物,为白色固体。

[0181]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD) :  $\delta$ 7.94-7.88 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.83-1.69 (m, 2H)。

[0182]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, MeOD) :  $\delta$ 208.6, 136.1, 134.1, 133.6, 133.5, 129.9, 129.4, 73.8, 40.3 (septet,  $J_{\text{C-D}}=21\text{Hz}$ , 1C), 37.6, 31.2, 28.1, 23.0。

[0183] HRMS (ESI+) : 预测值240.1119  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{D}_2\text{ClNO}$ )。观测值240.1120。

[0184] (2S, 6S) - (-) - 羟基去甲氯胺酮盐酸盐的X射线晶体结构。

[0185] 单晶X射线衍射研究在配备有Mo K辐射( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ )的Bruker Kappa APEX-II CCD衍射仪上进行。通过缓慢蒸发50/50二氯乙烷/甲醇溶液使本标题化合物晶体生长。将 $0.227 \times 0.215 \times 0.106 \text{ mm}$ 的无色嵌段片段安装在具有Paratone油的冷冻环上。使用 $\phi$ 和 $\omega$ 扫描在100(2)K下的氮气流中收集数据。使用 $2.0^\circ$ 的扫描宽度,晶体与检测器的距离为40 mm,且每帧的曝光时间为5秒。数据收集100%完成至在 $\theta$ 中为 $25.00^\circ$ 。收集总共9466个反射,覆盖指数,  $-9 \leq h \leq 9$ ,  $-9 \leq k \leq 9$ ,  $-14 \leq l \leq 14$ 。发现2949次反射是对称独立的,其中 $R_{\text{int}}$ 为0.0376。标引和晶胞精修表明原始的单斜晶格。发现空间群为 $P2_1$ 。使用Bruker SAINT软件程序整合数据,并使用SADABS软件程序进行缩放。通过直接方法(SHELXT)的解决方案产生了与所提出的结构一致的完整的相位模型。

[0186] 通过全矩阵最小二乘法(SHELXL-2014)各向异性地精修所有非氢原子。使用骑乘模型放置所有碳键合的氢原子。使用SHELXL-2014中适当的HFIX命令,它们的位置相对于其母原子受到约束。所有其他氢原子(H键)位于差异图谱中。使用DFIX命令限制它们的相对位置,并且它们的热量可以自由地精炼。通过使用Parson方法的反常色散建立分子的绝对立

体化学, Flack参数为-0.001。晶体结构的描述如图14所示。晶体学数据总结在表1-6中。

[0187] 表1. (2S,6S)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的晶体数据和结构精修

[0188]

性质	结果
温度	100.0 K
波长	0.71073 Å
晶系	单斜相
空间群	P 1 21 1
晶胞参数	a = 7.3493(8) Å                      α = 90°。 b = 7.4846(8) Å                      β = 96.866(3)°。 c = 11.3404(12) Å                  γ = 90°。
体积	619.32(12) Å <sup>3</sup>
Z	2
密度 (计算的)	1.481 Mg/m <sup>3</sup>
吸收系数	0.513 mm <sup>-1</sup>
F(000)	288
晶体尺寸	0.227 x 0.215 x 0.106 mm <sup>3</sup>
晶体颜色, 习性	无色嵌段
θ 范围用于数据收集	1.809 至 28.411°
指数范围	-9<=h<=9, -9<=k<=9, -14<=l<=14
收集的反射	9466
独立的反射	2949 [R(int) = 0.0376]
θ 完整性 = 25.000°	100.0%
吸收校正	来自等价物的半经验
最大和最小传输	0.0962 和 0.0677
精修方法	F <sup>2</sup> 上的全矩阵最小二乘
数据/限制/参数	2949/5/170
F <sup>2</sup> 上的拟合优度	1.075
最终 R 指数 [I>2σ(I)]	R1 = 0.0239, wR2 = 0.0624
R 指数 (所有数据)	R1 = 0.0245, wR2 = 0.0629
绝对结构参数	0.00(2)
消光系数	n/a
最大差异, 峰和孔	0.287 和 -0.204 e.Å <sup>-3</sup>

[0189] 表2. (2S,6S)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的原子坐标 (x 10<sup>4</sup>) 和等效各向同性位移参数 (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>)。U(eq) 定义为正交化 U<sup>i,j</sup> 张量的轨迹的三分之一。

[0190]

	X	y	z	U(eq)
Cl(1)	6563(1)	1930(1)	1363(1)	22(1)
O(1)	5226(2)	2952(2)	3850(1)	19(1)
O(2)	1922(2)	4022(2)	2743(1)	19(1)
N(1)	8564(2)	4290(2)	3690(2)	16(1)
C(1)	5225(2)	4235(3)	3197(2)	15(1)
C(2)	3480(2)	5092(2)	2626(2)	16(1)
C(3)	3299(3)	6901(3)	3233(2)	18(1)
C(4)	4997(3)	8055(3)	3174(2)	19(1)
C(5)	6740(2)	7066(3)	3678(2)	17(1)
C(6)	6981(2)	5272(3)	3034(2)	14(1)
C(7)	7326(2)	5480(3)	1734(2)	15(1)
C(8)	7195(3)	4052(3)	939(2)	17(1)
C(9)	7583(3)	4231(3)	-224(2)	21(1)
C(10)	8130(3)	5875(3)	-621(2)	24(1)
C(11)	8284(3)	7311(3)	146(2)	23(1)
C(12)	7907(3)	7117(3)	1311(2)	19(1)
Cl(2)	376(1)	481(1)	3708(1)	18(1)

[0191] 表3. (2S,6S)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的键长度[Å]和角度[°]

[0192]

键	键长度 (Å)	成角度的键	键角度 (°)
Cl(1)-C(8)	1.739(2)	C(2)-O(2)-H(2)	113(2)
O(1)-C(1)	1.213(3)	H(1A)-N(1)-H(1B)	105(2)
O(2)-H(2)	0.90(2)	H(1A)-N(1)-H(1C)	109(2)
O(2)-C(2)	1.417(2)	H(1B)-N(1)-H(1C)	103(2)
N(1)-H(1A)	0.937(19)	C(6)-N(1)-H(1A)	110.7(17)
N(1)-H(1B)	0.93(2)	C(6)-N(1)-H(1B)	115.3(16)
N(1)-H(1C)	0.94(2)	C(6)-N(1)-H(1C)	112.4(16)
N(1)-C(6)	1.496(2)	O(1)-C(1)-C(2)	122.48(16)
C(1)-C(2)	1.509(3)	O(1)-C(1)-C(6)	122.31(18)
C(1)-C(6)	1.536(2)	C(2)-C(1)-C(6)	114.63(16)
C(2)-H(2A)	1.0000	O(2)-C(2)-C(1)	112.02(15)
C(2)-C(3)	1.532(3)	O(2)-C(2)-H(2A)	109.1
C(3)-H(3A)	0.9900	O(2)-C(2)-C(3)	110.04(15)
C(3)-H(3B)	0.9900	C(1)-C(2)-H(2A)	109.1
C(3)-C(4)	1.526(3)	C(1)-C(2)-C(3)	107.38(16)
C(4)-H(4A)	0.9900	C(3)-C(2)-H(2A)	109.1
C(4)-H(4B)	0.9900	C(2)-C(3)-H(3A)	109.3
C(4)-C(5)	1.529(3)	C(2)-C(3)-H(3B)	109.3
C(5)-H(5A)	0.9900	H(3A)-C(3)-H(3B)	108.0
C(5)-H(5B)	0.9900	C(4)-C(3)-C(2)	111.40(15)
C(5)-C(6)	1.548(3)	C(4)-C(3)-H(3A)	109.3
C(6)-C(7)	1.534(3)	C(4)-C(3)-H(3B)	109.3
C(7)-C(8)	1.394(3)	C(3)-C(4)-H(4B)	109.4
C(7)-C(12)	1.401(3)	C(3)-C(4)-C(5)	111.26(16)
C(8)-C(9)	1.389(3)	H(4A)-C(4)-H(4B)	108.0
C(9)-H(9)	0.9500	C(5)-C(4)-H(4A)	109.4
C(9)-C(10)	1.386(3)	C(5)-C(4)-H(4B)	109.4
C(10)-H(10)	0.9500	C(4)-C(5)-H(5A)	109.1
C(10)-C(11)	1.379(3)	C(4)-C(5)-H(5B)	109.1
C(11)-H(11)	0.9500	C(4)-C(5)-C(6)	112.43(16)

[0193]

键	键长度 (Å)	成角度的键	键角度 (°)
C(11)-C(12)	1.389(3)	H(5A)-C(5)-H(5B)	107.8
C(12)-H(12)	0.9500	C(6)-C(5)-H(5A)	109.1
		C(6)-C(5)-H(5B)	109.1
		N(1)-C(6)-C(1)	107.84(15)
		N(1)-C(6)-C(5)	108.54(15)
		N(1)-C(6)-C(7)	108.62(14)
		C(1)-C(6)-C(5)	103.68(14)
		C(7)-C(6)-C(1)	113.84(15)
		C(7)-C(6)-C(5)	114.01(16)
		C(8)-C(7)-C(6)	122.52(18)
		C(8)-C(7)-C(12)	116.72(18)
		C(12)-C(7)-C(6)	120.65(18)
		C(7)-C(8)-Cl(1)	121.42(15)
		C(9)-C(8)-Cl(1)	116.29(17)
		C(9)-C(8)-C(7)	122.29(19)
		C(8)-C(9)-H(9)	120.2
		C(10)-C(9)-C(8)	119.6(2)
		C(10)-C(9)-H(9)	120.2
		C(9)-C(10)-H(10)	120.3
		C(11)-C(10)-C(9)	119.47(19)
		C(11)-C(10)-H(10)	120.3
		C(10)-C(11)-H(11)	119.7
		C(10)-C(11)-C(12)	120.5(2)
		C(12)-C(11)-H(11)	119.7
		C(7)-C(12)-H(12)	119.3
		C(11)-C(12)-C(7)	121.4(2)
		C(11)-C(12)-H(12)	119.3

[0194] 表4. (2S,6S)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的各向异性位移参数( $\text{Å}^2 \times 10^3$ )。各向异性位移因子指数采用以下形式:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2h k a^* b^* U^{12}]$

[0195]

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
Cl(1)	27(1)	16(1)	22(1)	-3(1)	3(1)	-2(1)
O(1)	19(1)	18(1)	21(1)	3(1)	5(1)	0(1)
O(2)	13(1)	20(1)	23(1)	2(1)	3(1)	-1(1)
N(1)	14(1)	18(1)	15(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(1)	16(1)	15(1)	14(1)	-4(1)	4(1)	1(1)
C(2)	14(1)	16(1)	18(1)	1(1)	3(1)	-1(1)
C(3)	17(1)	17(1)	21(1)	-2(1)	3(1)	4(1)
C(4)	20(1)	15(1)	22(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
C(5)	18(1)	15(1)	18(1)	-2(1)	1(1)	1(1)
C(6)	13(1)	14(1)	15(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
C(7)	12(1)	18(1)	16(1)	2(1)	1(1)	2(1)
C(8)	15(1)	18(1)	18(1)	1(1)	1(1)	1(1)
C(9)	19(1)	28(1)	16(1)	-2(1)	1(1)	4(1)
C(10)	21(1)	35(1)	17(1)	7(1)	3(1)	5(1)
C(11)	18(1)	27(1)	24(1)	8(1)	4(1)	1(1)
C(12)	16(1)	20(1)	21(1)	2(1)	2(1)	-2(1)
Cl(2)	20(1)	16(1)	18(1)	0(1)	1(1)	1(1)

[0196] 表5. (2S,6S)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的氢坐标 ( $\times 10^4$ ) 和各向同性位移参数

( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。

[0197]

	x	y	z	U(eq)
H(2)	2200(40)	3010(30)	3160(30)	40(9)
H(1A)	9650(30)	4530(40)	3360(20)	23(6)
H(1B)	8460(30)	3060(30)	3690(20)	19(6)
H(1C)	8730(40)	4570(40)	4506(19)	23(6)
H(2A)	3575	5291	1764	19
H(3A)	2209	7535	2840	22
H(3B)	3116	6706	4074	22
H(4A)	4882	9168	3631	23
H(4B)	5086	8387	2338	23
H(5A)	6695	6831	4533	20
H(5B)	7815	7836	3604	20
H(9)	7474	3232	-745	25
H(10)	8397	6012	-1416	29
H(11)	8650	8442	-124	27
H(12)	8047	8115	1832	23

[0198] 表6. (2S,6S)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐3[ $\text{\AA}$ 和 $^\circ$ ]的氢键。

[0199]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(2)-H(2)...Cl(2)	0.90(2)	2.44(3)	3.1317(16)	133(3)
N(1)-H(1A)...O(2)#1	0.937(19)	1.92(2)	2.814(2)	158(2)
N(1)-H(1B)...Cl(2)#1	0.93(2)	2.39(2)	3.1460(19)	139(2)
N(1)-H(1C)...Cl(2)#2	0.94(2)	2.16(2)	3.0925(18)	168(2)

[0200] 用于生成等效原子的对称变换:

[0201] #1x+1, y, z #2-x+1, y+1/2, -z+1

[0202] (2R,6R)-(-)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的X射线晶体结构。

[0203] 单晶X射线衍射研究在配备有Mo  $K_\alpha$ 辐射( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ )的Bruker Kappa APEX-II CCD衍射仪上进行。通过缓慢蒸发异丙醇溶液使本标题化合物的晶体生长。将 $0.157 \times 0.131 \times 0.098 \text{ mm}$ 的无色嵌段片段安装在具有Paratone油的冷冻环上。在100 (2) K下的氮气流中收集数据,使用安装在具有Paratone油的冷冻环上的 $0.157 \times 0.131 \times 0.098 \text{ mm}$ 的无色嵌段片段。使用 $\phi$ 和 $\omega$ 扫描在100 (2) K下的氮气流中收集数据。使用 $2.0^\circ$ 的扫描宽度,晶体与检测器的距离为40mm,且每帧的曝光时间为3秒。数据收集100%完成至在 $\theta$ 中为 $25.00^\circ$ 。收集总共7618个反射,覆盖指数, $-9 \leq h \leq 9$ ,  $-9 \leq k \leq 9$ ,  $-14 \leq l \leq 14$ 。发现2927次反射是对称独立的,其中 $R_{\text{int}}$ 为0.0350。标引和晶胞精修表明原始的单斜晶格。发现空间群为 $P2_1$ 。使用Bruker SAINT软件程序整合数据,并使用SADABS软件程序进行缩放。通过直接方法(SHELXT)的解决方案产生了与所提出的结构一致的完整的相位模型。

[0204] 通过全矩阵最小二乘法(SHELXL-2014)各向异性地精修所有非氢原子。使用骑乘模型放置所有碳键合的氢原子。使用SHELXL-2014中适当的HFIX命令,它们的位置相对于其母原子受到约束。所有其他氢原子(H键)位于差异图谱中。使用DFIX命令限制它们的相对位置,并且它们的热量可以自由地精炼。通过使用Parson方法的反常色散建立分子的绝对立体化学,Flack参数为0.023 (32)。晶体结构的描述如图15所示。晶体学数据总结在表7-12中。

[0205] 表7. (2R,6R)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的晶体数据和结构精修

[0206]

性质	结果
温度	100.0 K
波长	0.71073 Å
晶系	单斜相
空间群	P 1 21 1
晶胞参数	a = 7.3549(6) Å      α = 90°。 b = 7.4932(5) Å      β = 96.868(2)°。 c = 11.3404(12) Å    γ = 90°。
体积	621.02(8) Å <sup>3</sup>
Z	2
密度 (计算的)	1.477 Mg/m <sup>3</sup>
吸收系数	0.511 mm <sup>-1</sup>
F(000)	288
晶体尺寸	0.157 x 0.131 x 0.098 mm <sup>3</sup>
晶体颜色, 习性	无色嵌段
θ 范围用于数据收集	1.807 至 28.290°
指数范围	-9 ≤ h ≤ 9, -9 ≤ k ≤ 9, -14 ≤ l ≤ 14
收集的反射	7618
独立的反射	2927 [R(int) = 0.0350]
θ 完整性 = 25.000°	100.0%
吸收校正	来自等价物的半经验
最大和最小传输	0.0962 和 0.0687
精修方法	F <sup>2</sup> 上的全矩阵最小二乘
数据/限制/参数	2927/5/170
F2 上的拟合优度	1.040
最终 R 指数 [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0265, wR2 = 0.0659
R 指数 (所有数据)	R1 = 0.0280, wR2 = 0.0669
绝对结构参数	0.02(3)
消光系数	n/a
最大差异, 峰和孔	0.283 和 -0.201 e.Å <sup>-3</sup>

[0207] 表8. (2R,6R)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的原子坐标 (x 10<sup>4</sup>) 和等效各向同性位移参数 (Å<sup>2</sup> × 10<sup>3</sup>)。U(eq) 定义为正交化 U<sup>i,j</sup> 张量的轨迹的三分之一。

[0208]

	X	y	z	U(eq)
Cl(1)	3437(1)	8068(1)	8636(1)	20(1)
O(1)	4777(2)	7045(2)	6149(1)	18(1)
O(2)	8078(2)	5975(2)	7255(2)	18(1)
N(1)	1437(2)	5707(3)	6311(2)	14(1)
C(1)	4777(3)	5763(3)	6802(2)	13(1)

[0209]

	X	y	z	U(eq)
C(2)	6518(3)	4905(3)	7374(2)	14(1)
C(3)	6698(3)	3100(4)	6768(2)	16(1)
C(4)	5001(3)	1942(3)	6824(2)	17(1)
C(5)	3260(3)	2934(3)	6323(2)	16(1)
C(6)	3023(3)	4721(3)	6968(2)	13(1)
C(7)	2670(3)	4523(3)	8268(2)	14(1)
C(8)	2804(3)	5944(3)	9065(2)	16(1)
C(9)	2415(3)	5767(4)	10223(2)	20(1)
C(10)	1875(3)	4126(4)	10622(2)	23(1)
C(11)	1718(3)	2687(3)	9853(2)	21(1)
C(12)	2095(3)	2883(4)	8689(2)	18(1)
Cl(2)	9623(1)	9516(1)	6291(1)	17(1)

[0210] 表9. (2R,6R)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的键长度[Å]和角度[°]

[0211]

键	键长度 (Å)	成角度的键	键角度 (°)
Cl(1)-C(8)	1.743(2)	C(2)-O(2)-H(2)	114(2)
O(1)-C(1)	1.214(3)	H(1A)-N(1)-H(1B)	105(3)
O(2)-H(2)	0.90(2)	H(1A)-N(1)-H(1C)	105(3)
O(2)-C(2)	1.419(3)	H(1B)-N(1)-H(1C)	109(3)
N(1)-H(1A)	0.92(2)	C(6)-N(1)-H(1A)	115.0(18)
N(1)-H(1B)	0.94(2)	C(6)-N(1)-H(1B)	111.9(18)
N(1)-H(1C)	0.95(2)	C(6)-N(1)-H(1C)	110.2(17)
N(1)-C(6)	1.502(3)	O(1)-C(1)-C(2)	122.56(19)
C(1)-C(2)	1.508(3)	O(1)-C(1)-C(6)	122.52(19)
C(1)-C(6)	1.539(3)	C(2)-C(1)-C(6)	114.35(19)
C(2)-H(2A)	1.0000	O(2)-C(2)-C(1)	111.90(18)
C(2)-C(3)	1.530(3)	O(2)-C(2)-H(2A)	109.2
C(3)-H(3A)	0.9900	O(2)-C(2)-C(3)	109.99(17)
C(3)-H(3B)	0.9900	C(1)-C(2)-H(2A)	109.2
C(3)-C(4)	1.528(3)	C(1)-C(2)-C(3)	107.32(18)
C(4)-H(4A)	0.9900	C(3)-C(2)-H(2A)	109.2
C(4)-H(4B)	0.9900	C(2)-C(3)-H(3A)	109.3
C(4)-C(5)	1.531(3)	C(2)-C(3)-H(3B)	109.3
C(5)-H(5A)	0.9900	H(3A)-C(3)-H(3B)	108.0
C(5)-H(5B)	0.9900	C(4)-C(3)-C(2)	111.61(18)
C(5)-C(6)	1.546(3)	C(4)-C(3)-H(3A)	109.3
C(6)-C(7)	1.535(3)	C(4)-C(3)-H(3B)	109.3
C(7)-C(8)	1.393(3)	C(3)-C(4)-H(4A)	109.4
C(7)-C(12)	1.401(3)	C(3)-C(4)-H(4B)	109.4
C(8)-C(9)	1.385(3)	C(3)-C(4)-C(5)	111.11(19)
C(9)-H(9)	0.9500	H(4A)-C(4)-H(4B)	108.0
C(9)-C(10)	1.385(4)	C(5)-C(4)-H(4A)	109.4
C(10)-H(10)	0.9500	C(5)-C(4)-H(4B)	109.4
C(10)-C(11)	1.383(4)	C(4)-C(5)-H(5A)	109.1
C(11)-H(11)	0.9500	C(4)-C(5)-H(5B)	109.1
C(11)-C(12)	1.390(3)	C(4)-C(5)-C(6)	112.40(18)
C(12)-H(12)	0.9500	H(5A)-C(5)-H(5B)	107.9
		C(6)-C(5)-H(5A)	109.1
		C(6)-C(5)-H(5B)	109.1
		N(1)-C(6)-C(1)	107.57(18)

[0212]

键	键长度 (Å)	成角度的键	键角度 (°)
		N(1)-C(6)-C(5)	108.39(17)
		N(1)-C(6)-C(7)	108.37(17)
		C(1)-C(6)-C(5)	103.73(16)
		C(7)-C(6)-C(1)	114.02(17)
		C(7)-C(6)-C(5)	114.42(19)
		C(8)-C(7)-C(6)	122.9(2)
		C(8)-C(7)-C(12)	116.8(2)
		C(12)-C(7)-C(6)	120.3(2)
		C(7)-C(8)-Cl(1)	121.18(17)
		C(9)-C(8)-Cl(1)	116.4(2)
		C(9)-C(8)-C(7)	122.4(2)
		C(8)-C(9)-H(9)	120.1
		C(8)-C(9)-C(10)	119.7(2)
		C(10)-C(9)-H(9)	120.1
		C(9)-C(10)-H(10)	120.3
		C(11)-C(10)-C(9)	119.4(2)
		C(11)-C(10)-H(10)	120.3
		C(10)-C(11)-H(11)	119.8
		C(10)-C(11)-C(12)	120.4(2)
		C(12)-C(11)-H(11)	119.8
		C(7)-C(12)-H(12)	119.4
		C(11)-C(12)-C(7)	121.3(2)
		C(11)-C(12)-H(12)	119.4

[0213] 表10. (2R,6R)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的各向异性位移参数( $\text{Å}^2 \times 10^3$ )。各向异性位移因子指数采用以下形式:  $-2\pi^2 [h^2 a^*^2 U^{11} + \dots + 2h k a^* b^* U^{12}]$

[0214]

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
Cl(1)	26(1)	15(1)	20(1)	-3(1)	3(1)	-2(1)
O(1)	18(1)	17(1)	19(1)	4(1)	5(1)	0(1)
O(2)	12(1)	19(1)	22(1)	3(1)	2(1)	-1(1)
N(1)	13(1)	16(1)	14(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
C(1)	13(1)	14(1)	13(1)	-3(1)	4(1)	0(1)
C(2)	13(1)	15(1)	16(1)	1(1)	2(1)	-1(1)
C(3)	15(1)	15(1)	19(1)	-1(1)	2(1)	5(1)
C(4)	18(1)	12(1)	21(1)	-2(1)	1(1)	1(1)
C(5)	16(1)	16(1)	16(1)	-3(1)	1(1)	0(1)
C(6)	11(1)	14(1)	14(1)	0(1)	1(1)	1(1)
C(7)	12(1)	18(1)	14(1)	2(1)	1(1)	1(1)
C(8)	14(1)	18(1)	18(1)	2(1)	1(1)	1(1)
C(9)	18(1)	26(1)	16(1)	-2(1)	1(1)	4(1)
C(10)	18(1)	34(2)	16(1)	6(1)	4(1)	3(1)
C(11)	17(1)	24(1)	23(1)	8(1)	2(1)	0(1)
C(12)	15(1)	20(1)	19(1)	1(1)	2(1)	-2(1)
Cl(2)	19(1)	15(1)	16(1)	1(1)	1(1)	1(1)

[0215] 表11. (2R,6R)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的氢坐标 ( $\times 10^4$ ) 和各向同性位移参数 ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ )。

[0216]

	x	y	z	U(eq)
H(2)	7830(50)	7000(40)	6860(30)	41(10)
H(1A)	1540(40)	6930(30)	6330(20)	22(8)

[0217]

	x	y	z	U(eq)
H(1B)	1270(40)	5410(40)	5500(20)	23(7)
H(1C)	340(30)	5450(40)	6650(20)	20(7)
H(2A)	6423	4708	8236	17
H(3A)	6881	3297	5928	20
H(3B)	7788	2467	7160	20
H(4A)	4913	1604	7659	21
H(4B)	5117	834	6364	21
H(5A)	2184	2166	6396	19
H(5B)	3304	3172	5468	19
H(9)	2518	6766	10741	24
H(10)	1614	3989	11417	27
H(11)	1351	1557	10123	26
H(12)	1960	1887	8168	21

[0218] 表12. (2R, 6R)-羟基去甲氯胺酮盐酸盐的氢键[Å和°]。

[0219]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(2)-H(2)...Cl(2)	0.90(2)	2.43(3)	3.1348(18)	135(3)
N(1)-H(1A)...Cl(2)#1	0.92(2)	2.39(3)	3.149(2)	140(2)
N(1)-H(1B)...Cl(2)#2	0.94(2)	2.16(2)	3.095(2)	169(2)
N(1)-H(1C)...O(2)#1	0.95(2)	1.92(2)	2.816(2)	156(3)

[0220] 用于生成等效原子的对称变换:

[0221] #1x+1, y, z #2-x+1, y+1/2, -z+1

[0222] 药物组合物

[0223] 本文公开的化合物可以纯化学品形式给予,但优选以药物组合物形式给予。因此,本公开提供了药物组合物,其包含(2S, 6S)-HNK、(2R, 6R)-HNK或其盐,水合物或前药,连同至少一种药学上可接受的载体。药物组合物可含有(2S, 6S)-HNK、(2R, 6R)-HNK,或其盐、水合物或前药作为唯一的活性剂,但可含有一种或多种另外的活性剂。在某些实施方式中,药物组合物是口服剂型、其含有约1mg至约5000mg、约10mg至约1000mg、或约50mg至约500mg的活性剂,该活性剂是纯化的(2R, 6R)-羟基去甲氯胺酮、纯化的(2S, 6S)-羟基去甲氯胺酮、或其组合、和任选约0.1mg至约2000mg、约10mg至约1000mg、约100mg至约800mg、或约200mg至约600mg的单位剂型形式的另外的活性剂。

[0224] 本文公开的化合物可以含有常规药学上可接受的载体的剂量单位制剂形式口服、局部、肠胃外、通过吸入或鼻喷雾、舌下、透皮、通过颊(口腔, buccal)给药、直肠、以眼用溶液给药,或通过其他方式给予。药物组合物可以配制成任何药学上有用的形式,例如气雾剂、乳膏、凝胶、丸剂、胶囊、片剂、糖浆、透皮贴剂或眼用溶液。一些剂型,诸如片剂和胶囊,被细分为适当大小的单位剂量,其含有适当量的活性成分,例如达到期望目的的有效量。

[0225] 载体包括赋形剂和稀释剂,并且必须具有足够高的纯度和足够低的毒性,以使它们适合于对受治疗的患者给予。载体可以是惰性的,或者它可以具有其自身的药物益处。与

化合物结合使用的载体的量足以提供每单位剂量化合物给药的量的材料。

[0226] 载体的类别包括但不限于粘合剂、缓冲剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、矫味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂、压片剂和润湿剂。一些载体可以列在多于一类中,例如植物油可以在一些制剂中用作润滑剂而在其他制剂中可以作为稀释剂。示例性药学上可接受的载体包括糖、淀粉、纤维素、粉末黄芪胶、麦芽、明胶;滑石和植物油。任选的活性剂可以包括在药物组合物中,其基本上不会干扰本发明化合物的活性。

[0227] 药物组合物可以配制用于口服给药。优选的口服剂型配制用于每日一次或每日两次给药。这些组合物含有0.1至99重量% (wt. %) 的(2S,6S)-HNK、(2R,6R)-HNK,或其盐、水合物或前药。一些实施方式含有约25wt.%至约50wt.%,或约5wt.%至约75wt.%的(2S,6S)-HNK、(2R,6R)-HNK,或其盐、水合物或前药。

[0228] 治疗方法

[0229] 治疗方法包括向患者提供某些剂量的(2S,6S)-HNK、(2R,6R)-HNK或其盐、水合物或前药。每天每千克体重为约0.1mg至约140mg的每种活性剂的剂量水平可用于治疗上述病症(每位患者每天约0.5mg至约7g)。可以与载体材料组合以产生单一单位剂型的活性成分的量将根据所治疗的患者和特定的给药方式而变化。

[0230] 在某些实施方式中,治疗有效量是提供(2S,6S)-HNK、(2R,6R)-HNK或其盐、水合物或前药的血浆 $C_{max}$ 为约0.25mcg/mL至约125mcg/mL,或约1mcg/mL至约50mcg/mL的量。本公开还包括静脉内药物组合物,其为每种剂量的(2S,6S)-HNK、(2R,6R)-HNK或其盐、水合物或前药提供约0.2mg至约500mg,对于外周适应症化合物,提供约0.5mg至约500mg/剂是优选的。

[0231] 治疗方法包括组合方法,其中(2S,6S)-HNK、(2R,6R)-HNK或其盐、水合物或前药与另外的活性剂或另一种疗法一起给予。组合给予包括同时给予、同期给予和顺序给予,其中另外的活性剂或其他疗法的给予顺序可以在给予HNK之前或之后。

[0232] 治疗方法包括其中(2S,6S)-HNK、(2R,6R)-HNK或其盐、水合物或前药结合心理疗法、认知行为疗法、暴露疗法、系统脱敏、正念、辩证行为疗法、人际关系疗法、眼动脱敏和再处理、社交节律疗法、接纳与承诺疗法、依附取向家族治疗(以家庭为中心的疗法, family-focused therapy)、心理动力学疗法、光疗法、计算机疗法、认知矫正、运动或其他类型的疗法给予的方法。

[0233] 治疗方法包括其中(2S,6S)-HNK、(2R,6R)-HNK或其盐、水合物或前药结合使用电惊厥疗法、经颅磁刺激、深部脑刺激、使用神经调节装置或其他神经调节疗法给予的方法。

[0234] (2S,6S)-HNK、(2R,6R)-HNK或其盐、水合物或前药可以是所给予的唯一活性剂,或者可以与另外的活性剂一起给予。例如,HNK活性剂可以与选自以下任何CNS活性剂的另一活性剂一起给予:d-环丝氨酸、右美沙芬、依他普仑、氟西汀、帕罗西汀、度洛西汀、舍曲林、西酞普兰、安非他酮、文拉法辛、度洛西汀、纳曲酮、米氮平、文拉法辛、阿托西汀、安非他酮、多虑平、阿米替林、氯米帕明、去甲替林、沃替西汀、维拉唑酮、米那普仑、左旋米那普仑、普拉克索、丁螺环酮、锂、甲状腺或其他类型的激素(例如,雌激素、黄体酮、睾酮)、阿立哌唑、依匹哌唑、卡利拉嗪、氯氮平、洛沙平、鲁拉西酮、奥氮平、帕潘立酮、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁、拉莫三嗪、苯妥英、普瑞巴林、多奈哌齐、加兰他敏、美金刚、米诺环素、卡巴拉汀、利鲁唑、高牛磺酸、氯胺酮或其药物活性盐或前药、或前述的组合。

[0235] 另外的活性剂的前述列表意指示例性的而不是完全包容性的。不包括在上述列表中的另外的活性剂可以与(2S,6S)-HNK、(2R,6R)-HNK或其盐、水合物或前药组合给予。另外的活性剂将根据其批准的处方信息给药,但在一些实施方式中,另外的活性剂将以较少的通常处方剂量给药,并且在一些情况下小于最小批准剂量。

[0236] 本公开内容包括一种治疗抑郁症的方法,其中化合物的有效量是有效减少抑郁症状的量,其中抑郁症状的减少是实现在抑郁症状评定量表上确定的症状减少50%或更多,或在HRSD<sub>17</sub>上小于或等于7,或在QID-SR<sub>16</sub>上小于或等于5,或在MADRS上小于或等于10的评分。同样地,本公开还提供了一种治疗焦虑、快感缺乏、疲劳和自杀意念的方法,其包括给予有效量的本公开化合物,其中化合物的有效量是足以减轻焦虑症状的量,或者足以在焦虑、快感缺乏、疲劳或自杀意念的症状评定量表上实现焦虑、快感缺乏或自杀意念症状的临床显著减少的量。

[0237] 实施例

[0238] 一般方法

[0239] 药物

[0240] 将(R,S)-氯胺酮、(S)-氯胺酮、地昔帕明、MK-801、苯环己哌啶(PCP)(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)、(R)-氯胺酮(Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI, USA)和NBQX(国家精神卫生研究所化学合成与药物供应计划)溶解在0.9%盐水中。如实施例所述合成(2S,6S)-HNK和(2R,6R)-HNK。合成了(2S,6S)-HNK、(2R,6R)-HNK和6,6-二氘代氯胺酮盐酸盐,并在国家转化科学中心和SRI国际(Menlo Park, CA, USA)内部进行表征,如本公开中所述。(2S,6S)-HNK和(2R,6R)-HNK的绝对和相对立体化学通过小分子X射线晶体学证实,如本公开中所述。

[0241] 将所有药物溶解在0.9%盐水中,并以7.5ml/kg体重的体积腹膜内(i.p.)给予。将皮质酮(4-孕烯-11 $\beta$ ,21-二醇-3,20-二酮21-半琥珀酸盐;类固醇,Newport, RI, USA)溶于自来水中。对于电生理学记录,将测试药物稀释在人工脑脊液(ACSF)中。

[0242] 化学方法

[0243] 购买所有市售试剂和溶剂,无需进一步纯化即可使用。所有微波反应均在装有磁力搅拌棒的密封微波小瓶中进行,并在Biotage引发剂微波合成器中加热。如图所示,在Varian 400MHz或Varian 600MHz光谱仪上记录CD<sub>3</sub>OD或CDCl<sub>3</sub>中的<sup>1</sup>H NMR和<sup>13</sup>C NMR光谱。对于在CD<sub>3</sub>OD中记录的光谱,以ppm报告化学位移,其中CD<sub>3</sub>OD(3.31MHz)作为<sup>1</sup>H NMR光谱的参考,且CD<sub>3</sub>OD(49.0MHz)作为<sup>13</sup>C NMR光谱的参考。或者,对于在CDCl<sub>3</sub>中记录的光谱,化学位移以相对于氘代氯仿的ppm形式报告(<sup>1</sup>H NMR为7.26ppm,且<sup>13</sup>C NMR为77.23ppm)。耦合常数(J值)报告为赫兹(Hz)。峰的分裂模式描述为:单峰(s);双峰(d);三重峰(t);四重峰(q);多重峰(m)和七重峰(septet)。在配备有Luna C18(3mm×75mm,3 $\mu$ m)反相柱的Agilent 1200系列LC/MS上分析样品的纯度,在 $\lambda$ =220nm和 $\lambda$ =254nm下进行UV检测。流动相由含有0.05%的三氟乙酸作为组分A的水和含有0.025%的三氟乙酸作为组分B的乙腈组成。线性梯度如下进行:0分钟4%B;7分钟100%B;8分钟100%B,流速为0.8mL/min。在Agilent 6210飞行时间(TOF)LC/MS系统上记录高分辨率质谱(HRMS)。使用10cm池,在589nm和室温下在PerkinElmer型341旋光仪上测量旋光度。

[0244] 使用Agilent 1200系列HPLC,使用分析型Chiralpak AD或OJ柱(4.6mm×250mm;5 $\mu$

m) 进行手性分析。流动相由含有0.1%的二乙胺作为组分A的乙醇和含有0.1%的二乙胺作为组分B的己烷组成。以0.4mL/min使用60%的A进行等度梯度。

[0245] 生化方法

[0246] MK-801位移结合

[0247] 如前所述进行结合。通过在0.05nM至50 $\mu$ M范围内的连续稀释度,在50mM的Tris-HCl中制备测试化合物。将放射性配体 $[^3\text{H}]\text{-Mk-801}$ 稀释至终浓度为5nM。将50 $\mu$ l的放射性配体分配到含有100 $\mu$ l的50mM的Tris-HCl (pH 8.0) 和50 $\mu$ l的测试化合物的96孔板的孔中。将大鼠脑在50体积的含有10mM的乙二胺四乙酸 (pH 8.0) 的冰冷的50mM的Tris-HCl缓冲液中匀浆,并将匀浆以35,000 $\times$ g离心15分钟。将得到的沉淀重新悬浮在冷却的50mM的Tris-HCl (pH 8.0) 中,并通过26号针头几次传代匀浆。将50 $\mu$ l的所得上清液分配到每个孔中(最终反应体积:250 $\mu$ l)。将反应在室温下孵化1.5小时并遮蔽防止曝光,然后通过快速过滤收集到使用96孔Brandel收获机预浸有0.3%的聚乙烯亚胺的Whatman GF/B玻璃纤维过滤器上。为了减少非特异性结合,用500 $\mu$ l的冷却的标准结合缓冲液进行四次洗涤。随后,将过滤器置于6ml闪烁管中并使其干燥过夜,然后将闪烁体融化到过滤器配合物上,并在MicroBeta闪烁计数器中计数保留在过滤器上的放射性。所有测定均一式两份进行。

[0248] 免疫印迹

[0249] 为了纯化突触神经小体,将小鼠前额叶皮层或海马体解剖并在含有1X蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物 (ThermoFisher Scientific,Waltham,MA,USA;Cat#78440) 的Syn-PER试剂 (ThermoFisher Scientific,Waltham,MA,USA;Cat#87793) 中匀浆。将匀浆在1,200 $\times$ g,4 $^{\circ}$ C下离心10分钟。将上清液以15,000 $\times$ g离心20分钟。离心后,将沉淀(突触神经小体级分)的上清液重新悬浮并在N-PER神经元蛋白质提取试剂 (ThermoFisher Scientific,Waltham,MA,USA;Cat#87792) 中超声处理。对于完全同质的组织裂解物,将小鼠前额叶皮质或海马体匀浆并在含有1X蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物的N-PER神经元蛋白质提取试剂中超声处理。通过BCA蛋白质测定试剂盒 (ThermoFisher Scientific,Waltham,MA,USA;Cat#23227) 测定蛋白质浓度。

[0250] 对于免疫印迹,将每种样品的等量蛋白质(每种抗体最佳10-40 $\mu$ g) 加载到NuPage 4-12%的Bis-Tris凝胶中用于电泳。将含有转移蛋白质的硝酸纤维素膜用TBST (TBS+0.1%吐温-20) 中的5%牛奶封闭1小时,并在4 $^{\circ}$ C下与一抗保持过夜。使用以下一抗:磷酸-eEF2 (Cell Signaling Technology,Danvers,MA,USA;Cat#2331)、全eEF2 (Cell Signaling Technology,Danvers,MA,USA;Cat#2332)、磷酸-mTOR (Cell Signaling Technology,Danvers,MA,USA;Cat#2971)、全mTOR (Cell Signaling Technology,Danvers,MA,USA;Cat#2983)、GluR1 (Cell Signaling Technology,Danvers,MA,USA;Cat#2983)、GluR2 (Cell Signaling Technology,Danvers,MA,USA;Cat#13607)、BDNF (Santa Cruz Biotechnology,Dallas,Texas,USA;Cat#sc-546) 和GAPDH (Abcam,Cambridge,MA,USA;Cat#ab8245)。第二天,将印迹在PBST中洗涤三次,并与辣根过氧化物酶缀合的抗小鼠或抗兔二抗(1:5000至1:10000一起孵化1小时。在用TBST洗涤最后三次后,使用增强化学发光 (ECL) 和Syngene成像系统 (G:Box ChemiXX9) 检测条带。成像后,然后将印迹在剥离缓冲液 (ThermoFisher Scientific,Waltham,MA,USA;Cat#46430) 中在室温下孵化10-15分钟,然后用TBST洗涤三次。将剥离的印迹在封闭溶液中洗涤1小时,并与针对相应蛋白质或GAPDH的总水平的一抗

一起孵化用于上样对照。使用Syngene的GenTools软件进行每种蛋白质的磷酸化和总免疫反应条带的光密度分析。对于每种蛋白质,将免疫反应性归一化为盐水处理的对照组。

[0251] 统计分析

[0252] 使用Statistica软件V10 (StatSoft Inc., Bedford, UK) 进行所有统计学分析。使用的具体统计测试在扩展数据表1中报告。当达到显著性时,ANOVA随后进行Holm-Šidák事后比较(即,  $p < 0.05$ )。

[0253] 实施例1. 抗抑郁模型中的氯胺酮、氯胺酮对映体和地昔帕明。

[0254] 在1小时(急性)和24小时(持续)时间点(强迫游泳试验(FST);图1a)的强迫游泳试验中,在雄性CD-1小鼠中比较氯胺酮和经典三环抗抑郁药地昔帕明的抗抑郁作用。以10mg/kg的剂量给予氯胺酮在FST中导致急性且持久的剂量依赖性抗抑郁作用,而地昔帕明仅在注射后1小时降低不动时间。

[0255] 为了阐明NMDA抑制是否是氯胺酮抗抑郁作用的主要机制,比较氯胺酮和非竞争性NMDA受体拮抗剂MK-801在FST中的作用,并且观察到氯胺酮和MK-801的急性抗抑郁反应。只有氯胺酮在24小时后显示出持续的作用(图1e)。此外,评估了氯胺酮对映体(S)-和(R)-氯胺酮在FST(图1g)、新奇抑制摄食实验(NSF;图1c)和习得性无助(LH;图1d)测试中的作用。

[0256] 虽然对氯胺酮作用的NMDA假设可以预测(S)-氯胺酮的更大功效,因为它是与(R)-氯胺酮相比,更有效4倍的NMDA受体抑制剂,根据最近的研究结果,本结果表明(R)-氯胺酮在所有这些抗抑郁剂预测任务中的效力更大,这种效果不是由与(S)-氯胺酮相比的(R)-氯胺酮的更高脑水平产生的(图6c-6e)。这些发现表明暗示氯胺酮的抗抑郁反应的可能非-NMDA机制。确定R-氯胺酮产生高脑水平确定2R,6R-HNK作为活性代谢物。

[0257] 该发现与人类治疗试验的结果一致,表明交替的NMDAR拮抗剂缺乏氯胺酮的稳健、快速或持续的抗抑郁特性。(Newport, DJ等人, Am. J. Psychiat. (2015) 172:950-066)。图1e显示,与氯胺酮不同,NMDAR拮抗剂MK-801在与氯胺酮相同的受体位点结合,不会在FST中发挥持续(24小时)抗抑郁样作用,或逆转由慢性社会挫败应激诱导的社交互动缺失(图7)。

[0258] 实施例2. 氯胺酮的代谢和自主运动实验

[0259] 氯胺酮立体选择性地代谢成广泛系列的代谢物,包括去甲氯胺酮、羟基氯胺酮(HK)、HNK和脱氢去甲基氯胺酮(DHNK)(图1f,图5)。氯胺酮给予后,(2S,6S;2R,6R)-HNK是小鼠血浆和脑中和人血浆中发现的主要代谢物(图6a,6b)。

[0260] 为了直接确定氯胺酮对(2S,6S;2R,6R)-HNK的代谢是否需要其抗抑郁作用,将氯胺酮在C6位置氘代(6,6-二氘代氯胺酮)。氘代阻断氯胺酮代谢为代谢物,2S,6S-HNK和2R,6R-HNK。

[0261] 实际上,6,6-二氘代氯胺酮没有改变或NMDA介导的过度运动(图8c,8d),但强烈阻碍其代谢为(2S,6S;2R,6R)-HNK,而没有改变氯胺酮在脑中的水平(图2a-2c)。与氯胺酮不同,给予6,6-二氘代氯胺酮在给予后24小时不会在FST(图2d)或LH(图2e)中诱导抗抑郁作用,表明(2S,6S;2R,6R)-HNK在氯胺酮的持续抗抑郁效果中的关键作用。值得注意的是,人类数据揭示了氯胺酮和血浆(2S,6S;2R,6R)-HNK代谢物水平的抗抑郁反应之间的正相关性。

[0262] 实施例3. 抗抑郁模型中的氯胺酮、氯胺酮对映体和(2S,6S;2R,6R)-HNK

[0263] 为了研究这些性别依赖性抗抑郁药差异是否通过雄性与雌性中的氯胺酮的不同

药代动力学特征来解释,在注射氯胺酮的小鼠的大脑和血浆中测量氯胺酮及其代谢物的水平。(2S,6S;2R,6R)-HNK是小鼠血浆和脑中和人血浆中发现的主要HNK代谢物(图6a,6b)。图1g显示氯胺酮在雌性小鼠中具有更高的抗抑郁效力,类似于先前的证据显示与雄性大鼠相比,雌性大鼠中的增强的氯胺酮抗抑郁反应。这些差异与氯胺酮诱导的过度运动的性别差异无关,这可能由NMDAR抑制介导(图8a,8b)。

[0264] 为了研究这些性别依赖性抗抑郁药差异是否通过雄性与雌性中的氯胺酮的不同药代动力学特征来预测,评估氯胺酮给予后小鼠脑中的氯胺酮及其代谢物的水平。虽然发现了相同水平的氯胺酮和去甲氯胺酮,但(2S,6S;2R,6R)-HNK在雌性小鼠脑中比雄性大约高3倍(图1h-1j),表明(2S,6S;2R,6R)-HNK在氯胺酮的抗抑郁作用中的主要作用。本发现得到了人类数据的支持,人类数据揭示了氯胺酮和血浆(2S,6S;2R,6R)-HNK代谢物水平的抗抑郁反应之间的正相关性。

[0265] 为了直接确定(2S,6S)-或(2R,6R)-HNK是否发挥氯胺酮样抗抑郁作用,评估了它们在24小时FST、NSF和LH示例中的行为效应。图2f,2g和图9a,9b显示在给予(2R,6R)-HNK代谢物后更有效的抗抑郁作用,其仅来源于(R)-氯胺酮,因此与相对于(S)-氯胺酮的(R)-氯胺酮的更大的抗抑郁作用一致(图1b-1d)。与(2S,6S)-HNK相比,(2R,6R)-HNK的更高抗抑郁作用不是由药物的较高脑水平引起的(图9c)。此外,(2R,6R)-HNK的给予在LH、NSF和FST测试中导致剂量依赖性抗抑郁作用(图9b,9d,9e)。Lh的结果很重要,因为无助的发展是对重度应激适应不良反应。这与人类创伤后应激障碍具有相似之处,其中认为发生类似的神经生物学现象。NSF中的结果很重要,因为这表明焦虑测试中的快速发作仅对SSRI的长期给予敏感。与氯胺酮类似,单次(2R,6R)-HNK给予在FST中诱导持久的抗抑郁作用,持续至少三天(图9f)。值得注意的是,单次给予(2R,6R)-HNK也可逆转慢性皮质酮诱导的快感缺乏,如蔗糖偏好和雌性尿嗅行为任务所评估(图9g,9h),以及由慢性社会挫败应激诱导的社交回避(图2h;图9i-9j)。这些数据很重要,因为它们表明了快感缺失的逆转,可能与诸如精神分裂症中发生的抑郁症无关。此外,氯胺酮后自杀意念的减少与快感缺乏的减少有关,而非抑郁症状本身,表明(2R,6R)-HNK能够迅速治疗自杀意念。

[0266] 实施例4. AMPA活动

[0267] 用于评估人和啮齿动物中的氯胺酮激活电路的非侵入性方法是 $\gamma$ 能带功率的定量脑电图(qEEG)测量。本公开显示类似于氯胺酮,(2R,6R)-HNK给予急剧增加通过体内表面电极测量的 $\gamma$ 功率(图3a,3b),与自主活动变化无关,并且不改变 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 或 $\theta$ 振荡(图11a-11e)。已显示 $\gamma$ 功率振荡反映了快速离子型兴奋性受体(包括AMPA受体)的激活。重要的是,我们显示AMPA受体拮抗剂2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰基-苯并[f]喹啉-2,3-二酮(NBQX)的预先给药阻止了(2R,6R)-HNK诱导的 $\gamma$ 功率增加,从而暗示AMPA受体参与(2R,6R)-HNK作用机制(图11f-11k)。为了测试(2R,6R)-HNK的行为抗抑郁作用是否需要体内AMPA受体激活,类似于先前用氯胺酮所示的那些,小鼠用NBQX预处理,然后用氯胺酮或(2R,6R)-HNK(随后10分钟)预处理,并在FST中后期测试1小时(图3c)或24小时(图3d)。NBQX预处理预防了(2R,6R)-HNK的1小时和24小时抗抑郁作用,表明其作用依赖于AMPA受体的急性激活。

[0268] 涉及AMPA受体的突触可塑性变化已被证明是氯胺酮的长期抗抑郁作用的基础。本公开内容显示,虽然氯胺酮和(2R,6R)-HNK给予均未改变治疗后1小时海马体突触神经小体

中的GluR1和GluR2的水平(图3e),但它们在治疗后24小时均增加在小鼠海马体中的GluR1和GluR2水平(图3f),但不是前额叶皮层突触神经小体(图12g,12h)。与突触AMPA受体参与持续24小时抗抑郁作用的增加相一致,在24小时FST之前给予NBQX30分钟(抗抑郁治疗后23.5小时)防止氯胺酮和(2R,6R)-HNK的抗抑郁作用(图10)。总体而言,这些发现暗示AMPA受体激活依赖性启动和维持突触可塑性是(2R,6R)-HNK的抗抑郁作用的基础。

[0269] 实施例5.对mTOR、eEF2和BDNF的影响

[0270] 证据表明mTOR信号传导,通过eEF2去磷酸化的蛋白质合成,以及BDNF信号传导构成氯胺酮的抗抑郁反应的基础。(2R,6R)-HNK的给予是否影响mTOR(Ser 2448)和eEF2的磷酸化,或海马体和前额叶皮层的突触神经小体级分中的BDNF水平。在小鼠的海马体或前额叶皮层中给予氯胺酮或(2R,6R)-HNK后未观察到mTOR磷酸化的调节(图12a,12b,12i,12j)。然而,氯胺酮在注射后1小时和24小时诱导海马体(但不是前额叶皮层)中的eEF2磷酸化的降低,并且在24小时时增加海马体BDNF。通过(2R,6R)-HNK给予总结了这些作用(图12c,12d,12k,12l,12e,12f,12m,12n)。

[0271] 实施例6.对皮层 $\gamma$ 功率的影响

[0272] 已假设 $\gamma$ 功率振荡反映了快速离子型兴奋性受体(包括AMPA受体)的激活。用于评估人和啮齿动物中由氯胺酮激活的前额叶电路的激活的非侵入性方法是 $\gamma$ 能带功率的定量脑电图(qEEG)测量。在抑制谷氨酸释放或AMPA受体激活后,氯胺酮诱导的 $\gamma$ 功率增加被消除,表明谷氨酸和AMPA依赖性机制。目前的实验表明,与氯胺酮相似,(2R,6R)-HNK给予可急剧增加皮层 $\gamma$ 功率(图4a-4e),与氯胺酮诱导的自主活动变化无关,且不会改变 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 或 $\theta$ 振荡(图11a-11k)。

[0273] 实施例7.与氯胺酮相比,(2R,6R)-HNK不会导致自主活动增加或运动不协调

[0274] 虽然给予(2S,6S)-HNK(图4a)与增加的自主活动和运动不协调相关(图4c),但是(2R,6R)-HNK没有诱导自主运动的任何显著变化,并且不影响加速旋转棒试验中的协调(图4b,4d)。本公开显示,即使在高剂量(375mg/kg)下,(2R,6R)-HNK给予也不影响感觉运动门控,如通过预脉冲抑制(图4e)或惊吓振幅(图13a)所评估的。非竞争性NMDAR拮抗剂,包括氯胺酮和苯环己哌啶,在药物辨别方案中产生辨别刺激作用,并在抗抑郁剂相关剂量范围内显示交叉药物替代谱。在氯胺酮训练的小鼠中,(2R,6R)-HNK给予不产生氯胺酮相关的辨别反应,而苯环己哌啶(PCP)确实如此(图4f,4g;图13b,13c),进一步支持(2R,6R)-HNK作用的非NMDAR机制,包括内感受作用,与滥用的药物氯胺酮和PCP不同。总体而言,(2R,6R)-HNK给予显示与氯胺酮相比无害的副作用特征。

[0275] 实施例8.预脉冲抑制

[0276] 进行实验以测试(2R,6R)-HNK是否抑制声惊吓响应的预脉冲抑制。本实验显示,即使在高剂量(375mg/kg)下,(2R,6R)-HNK给予也不影响预脉冲抑制(图4e)或惊吓振幅(图13a)。非竞争性NMDA受体拮抗剂,包括氯胺酮已被证实在药物辨别方案中产生辨别刺激作用,并且被证实在抗抑郁剂相关剂量范围下的交叉药物替代谱。此处,显示(2R,6R)-HNK给予不产生辨别刺激行为,而PCP给予产生氯胺酮样辨别特性(图4g;图13b,13c)。此外,(2R,6R)-HNK没有诱导任何刺激剂样兴奋性运动,揭示了该代谢物的安全副作用特征。

具体实施方式

[0277]

[0278] 本公开包括以下具体实施方式：

[0279] 实施方式1. 一种治疗精神病性抑郁症、自杀意念、破坏性情绪失调障碍、持续性抑郁障碍(心境恶劣)、经前焦虑性障碍、物质/药物诱导的抑郁障碍、由于另一种医疗病症所致的抑郁障碍、其他特定的抑郁障碍、非特定的抑郁障碍、分离性焦虑障碍、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑障碍(社交恐怖症)、惊恐性障碍、惊恐发作(限定符)、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍、物质/药物诱导的焦虑障碍、由于另一种医疗所致的焦虑障碍、其他特定的焦虑障碍、快感缺乏、创伤后应激障碍、非特定的焦虑障碍, 和与精神或药物条件有关的疲劳(例如, 慢性疲劳综合症、与癌症或治疗这些疾病或病症的其他医疗病症或药物相关的疲劳)的方法, 该方法包括给予含有有效量的活性剂的药物组合物, 其中该活性剂是纯化的(2R, 6R)-羟基去甲氯胺酮、纯化的(2S, 6S)-羟基去甲氯胺酮, 其前药、或前述中任一种的药学上可接受的盐、或前述中任一种的组合。

[0280] 实施方式2. 如实施方式1所述的方法, 其中该活性剂是纯化的(2R, 6R)-羟基去甲氯胺酮或其盐。

[0281] 实施方式3. 如实施方式1所述的方法, 其中该活性剂是纯化的(2S, 6S)-羟基去甲氯胺酮或其盐。

[0282] 实施方式4. 如前述实施方式中任一项所述的方法, 其中将该活性剂连同另外的活性剂, 心理疗法、谈话疗法、认知行为疗法、暴露疗法、系统脱敏、正念、辩证行为疗法、人际关系疗法、眼动脱敏和再处理、社交节律疗法、接纳与承诺疗法、依附取向家族治疗、心理动力学疗法、光疗法、计算机疗法、认知矫正、运动或其他类型的疗法给予该患者。

[0283] 实施方式5. 如前述实施方式中任一项所述的方法, 其中该药物组合物以口服、静脉内、腹膜内、鼻内、皮下、舌下、鞘内、透皮、颊、阴道或直肠剂型的剂型给予。

[0284] 实施方式6. 如前述实施方式中任一项所述的方法, 其中该单位剂型含有从1mg至5000mg、1mg至2000mg、从1mg至1000mg、从1mg至500mg、1mg至50mg、从10mg至200mg、10mg至500mg或从10mg至200mg的量的该活性剂。

[0285] 实施方式7. 如实施方式1至5所述的方法, 其中在24小时的期间内将0.005mg/kg至50mg/kg、0.01mg/kg至10mg/kg、0.05mg/kg至10mg/kg、或0.1mg/kg至5mg/kg的该活性剂给予该患者。

[0286] 实施方式8. 如前述实施方式中任一项所述的方法, 其中将该剂型每日一次、每日两次、每日三次或每日四次给予该患者。

[0287] 实施方式9. 如前述实施方式中任一项所述的方法, 其中该剂型在10分钟至24小时、30分钟至12小时、10分钟至10小时、10分钟至4小时或30分钟到4个小时的期间内以输注的方式(作为输注液)给予该患者。

[0288] 实施方式10. 如前述实施方式中任一项所述的方法, 其用于治疗精神病性抑郁症、自杀意念、破坏性情绪失调障碍、持续性抑郁障碍(心境恶劣)、经前焦虑性障碍、物质/药物诱导的抑郁障碍、由于另一种医疗病症所致的抑郁障碍、其他特定的抑郁障碍、非特定的抑郁障碍, 其中化合物的有效量是有效减少抑郁症状的量, 其中抑郁症状的减少是实现

[0289] 在抑郁症状评定量表上确定的症状减少50%或更多, 或者

[0290] 在HRSD<sub>17</sub>上小于或等于7, 或

[0291] 在QID-SR<sub>16</sub>上小于或等于5,或

[0292] 在MADRS上小于或等于10的评分。

[0293] 实施方式11.如实施方式1至9中任一项所述的方法,其用于治疗疲劳,其中该化合物的有效量是有效减少疲劳症状的量,其中疲劳症状的减少是实现在疲劳症状评定量表上确定的疲劳症状减少50%或更多。

[0294] 实施方式12.如实施方式1至9中任一项所述的方法,其用于治疗分离性焦虑障碍、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑障碍(社交恐怖症)、惊恐性障碍、惊恐发作(限定符)、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍、物质/药物诱导的焦虑障碍、由于另一种医疗所致的焦虑障碍、其他特定的焦虑障碍、和非特定的焦虑障碍,其中有效量是有效减少焦虑症状的量,其中焦虑症状的减少是实现

[0295] 在焦虑症状评定量表上的焦虑症状减少50%或更多,或者

[0296] 在STAI上小于或等于39,或

[0297] 在BAI上小于或等于9,或

[0298] 在HADS-A上小于或等于7的评分。

[0299] 实施方式13.如实施方式1-8中任一项所述的方法,其用于治疗快感缺乏,其中有效量是有效减少快感缺乏的量,其中快感缺乏的减少是实现在快感缺乏评定量表上的快感缺乏的临床显著减少,其中该快感缺乏评定量表是斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS和SHAPS-C)或愉快情绪体验量表(TEPS)。

[0300] 实施方式14.如实施方式1-9中任一项所述的方法,其用于治疗自杀意念,其中有效量是有效减少自杀意念的量,其中自杀意念的减少是实现在自杀意念评定量表上的自杀意念的临床显著减少,其中该自杀意念评定量表是自杀意念量表(SSI)、自杀状态表格(SSF)或哥伦比亚自杀严重度评定量表(C-SSRS)。

[0301] 实施方式15.如前述实施方式中任一项所述的方法,其中该患者是人。在某些实施方式中,该患者可以是非人动物,诸如家畜或伴侣动物,诸如猫或狗。

[0302] 实施方式16.如前述权利要求中任一项所述的方法,其另外包括确定该患者是否是氯胺酮无应答者或氯胺酮应答者,并基于该患者作为氯胺酮无应答者或氯胺酮应答者的状态给予有效量的活性剂。另外的实施方式包括如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在权利要求1中列出的任何一种障碍是实施方式中列出的唯一障碍。

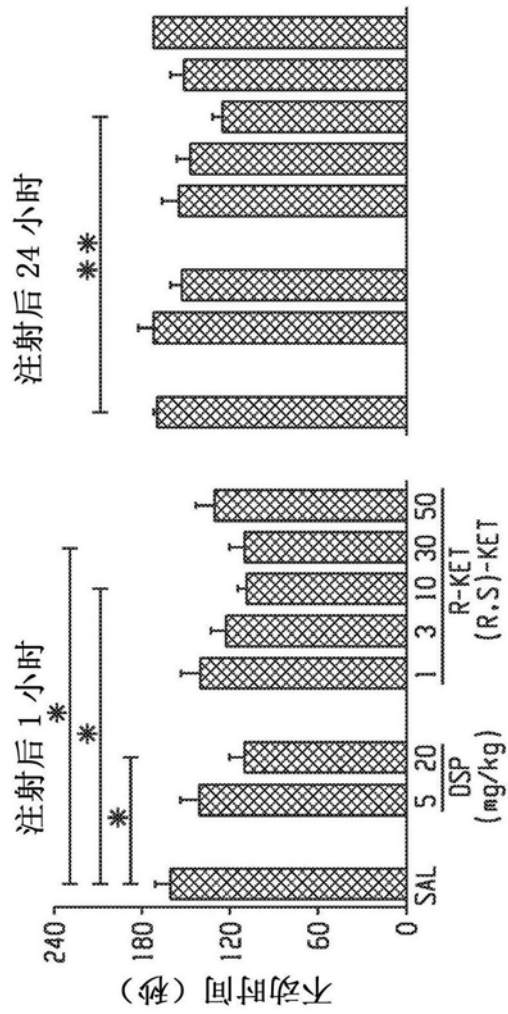


图1A

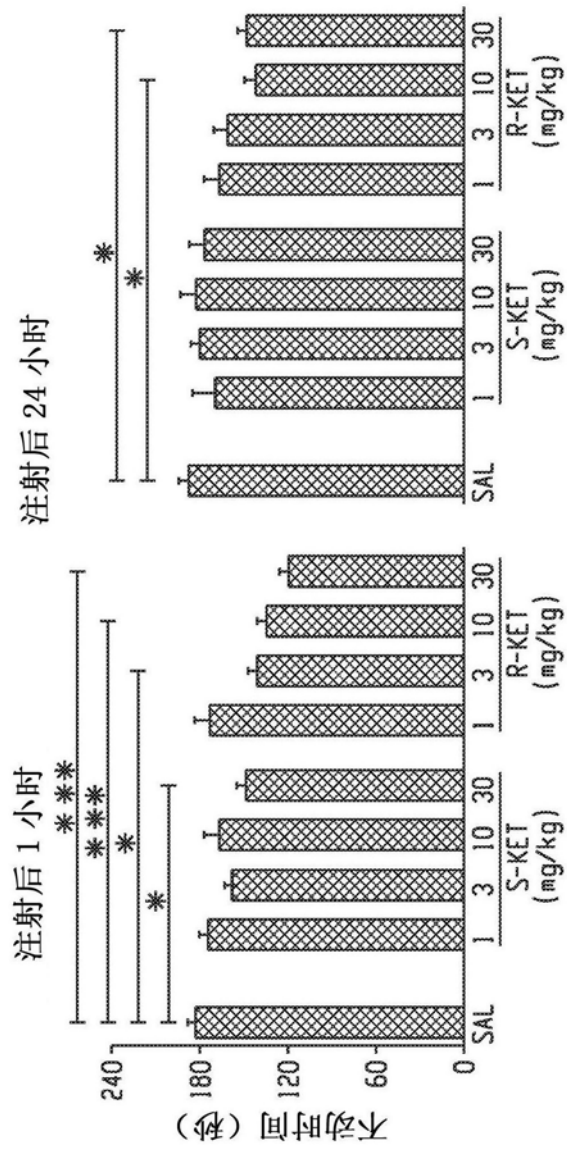


图1B

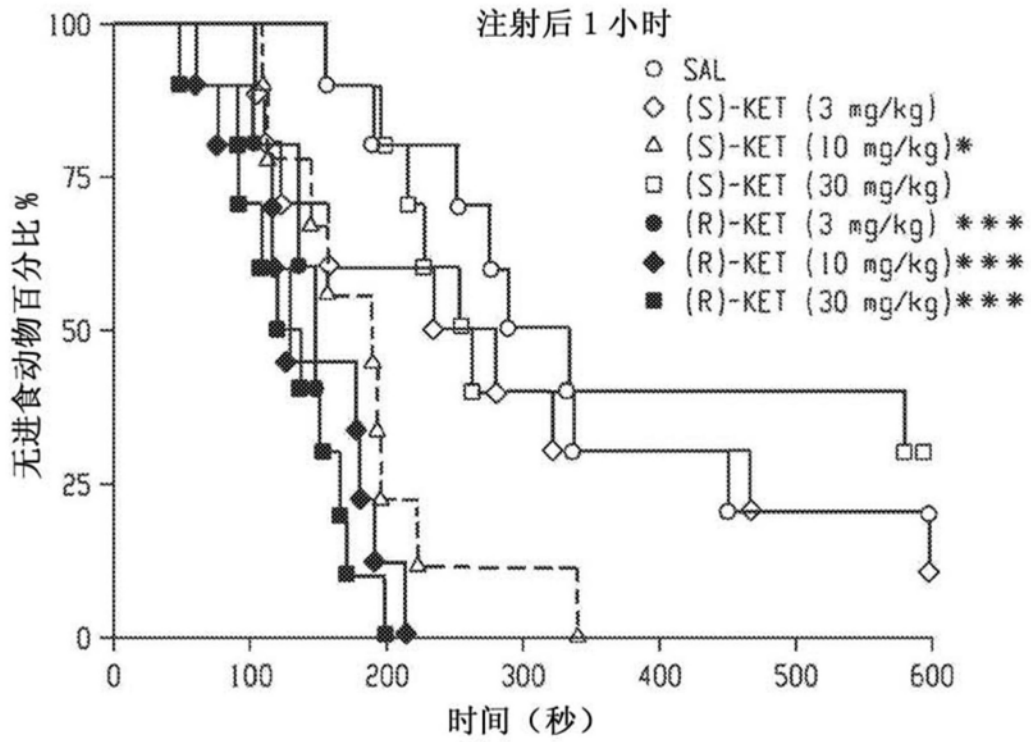


图1C

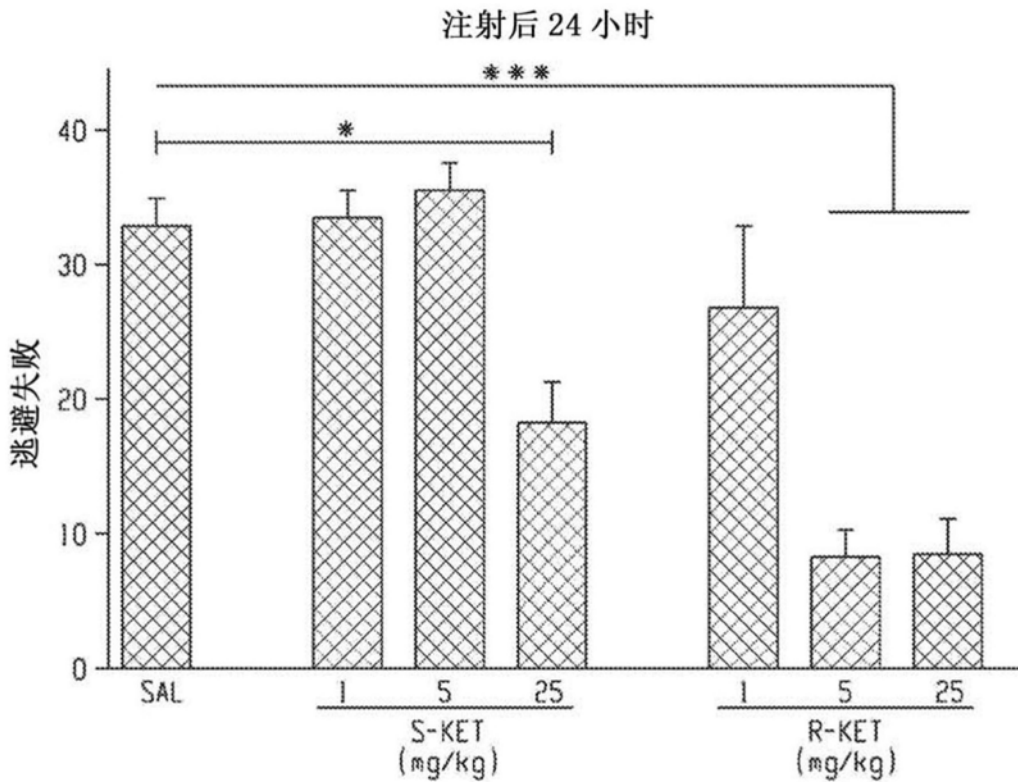


图1D

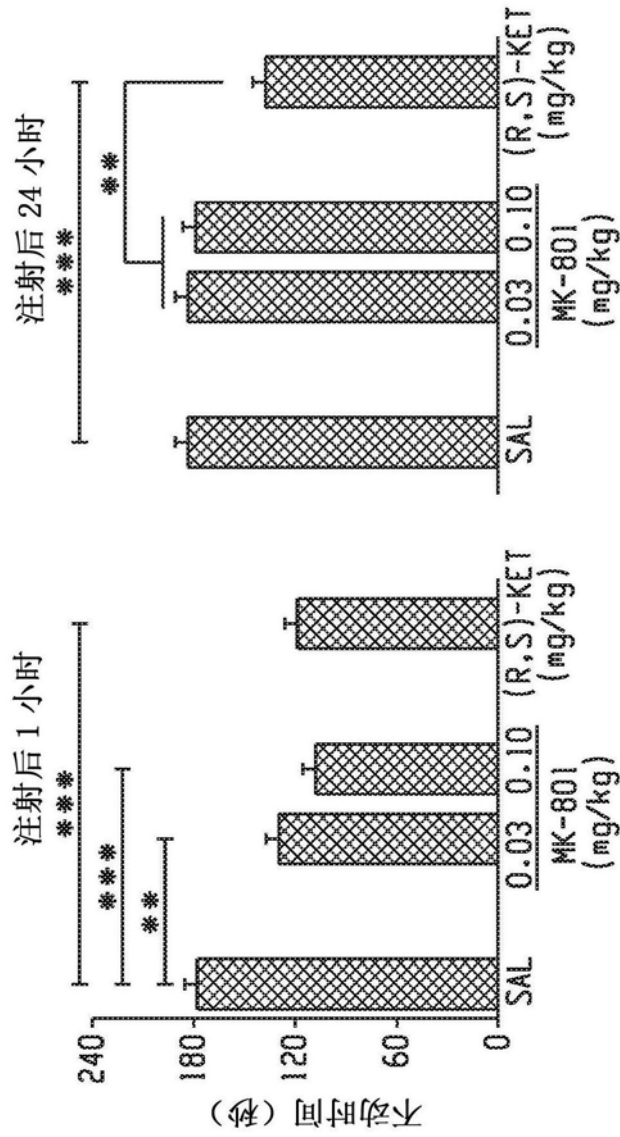


图1E



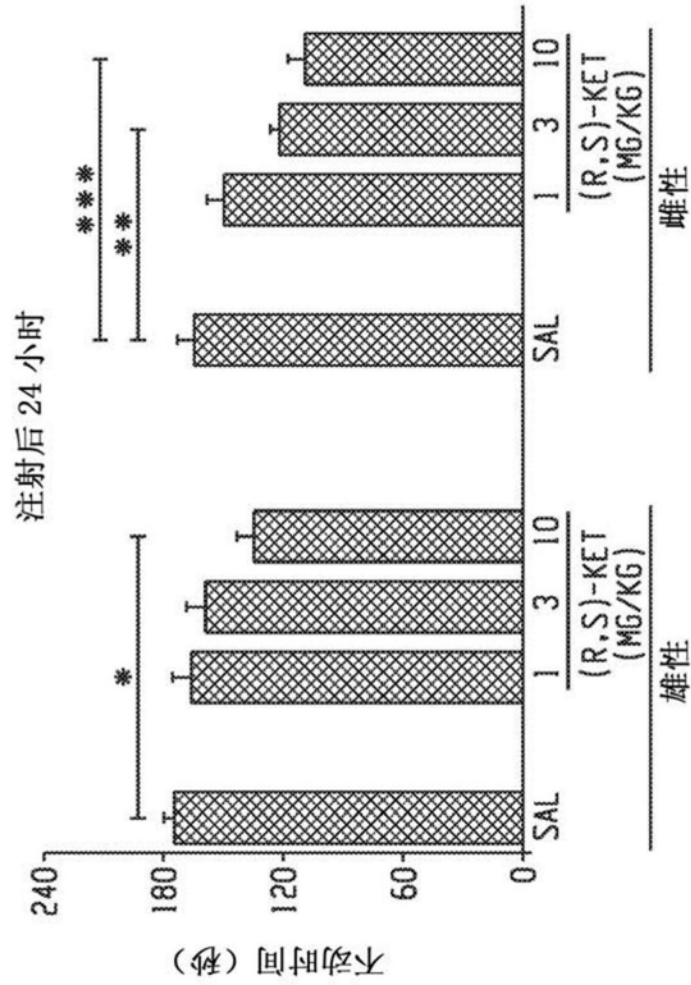


图1G

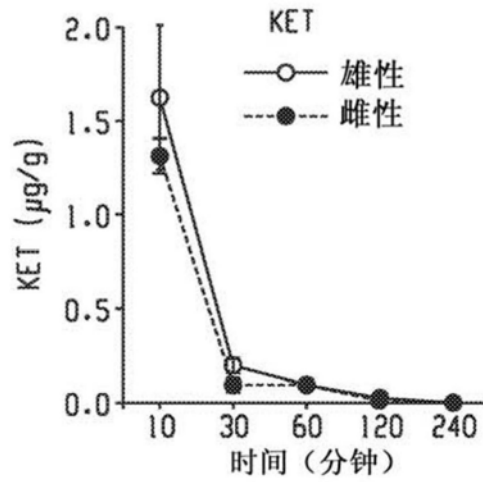


图1H

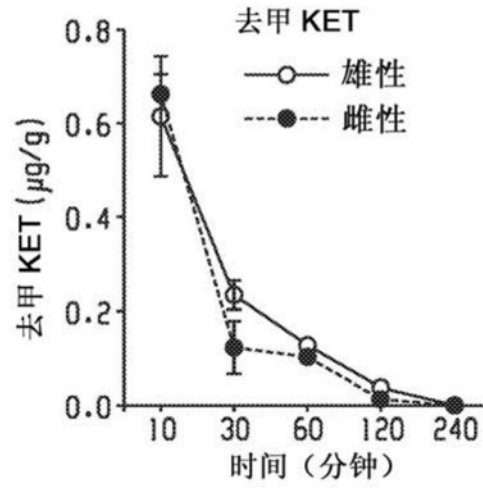


图1I

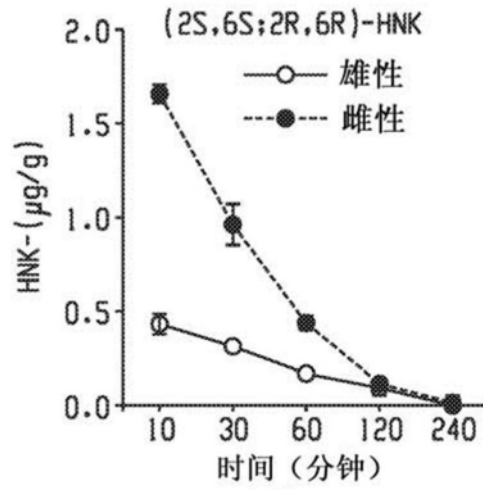


图1J

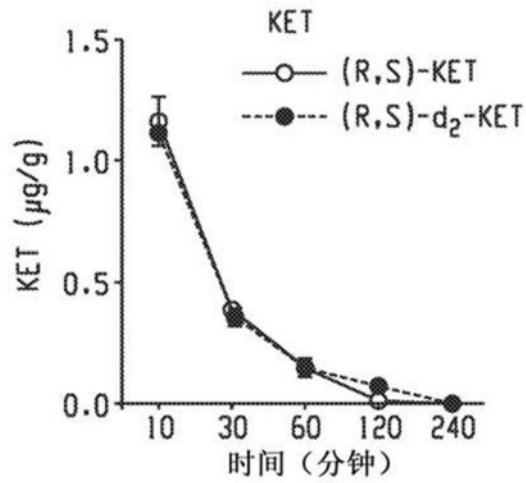


图2A

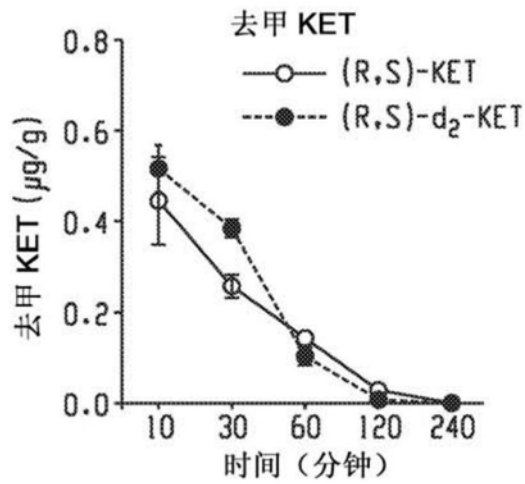


图2B

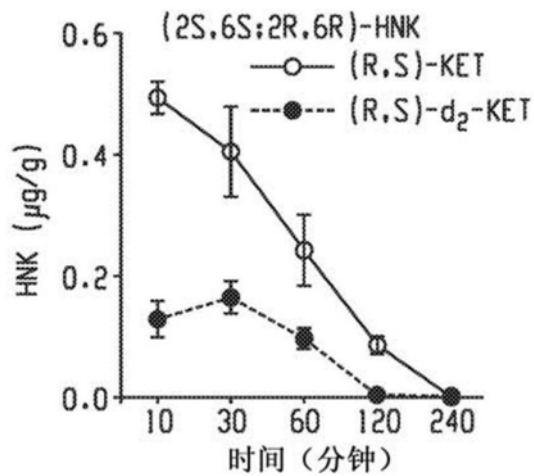


图2C

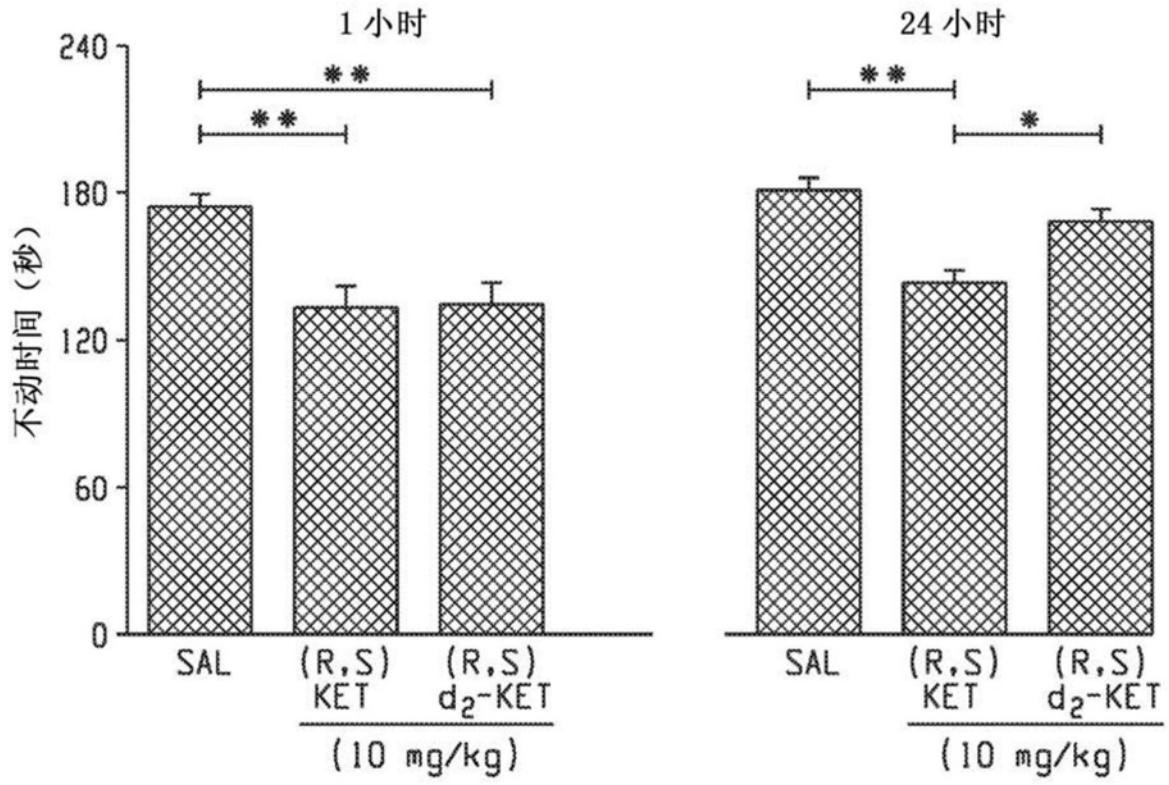


图2D

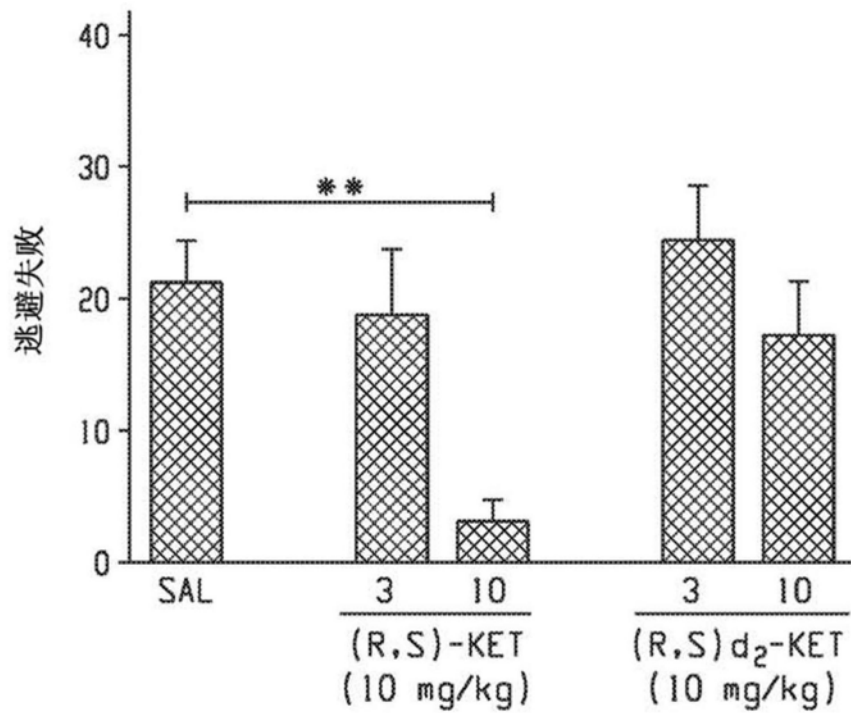


图2E

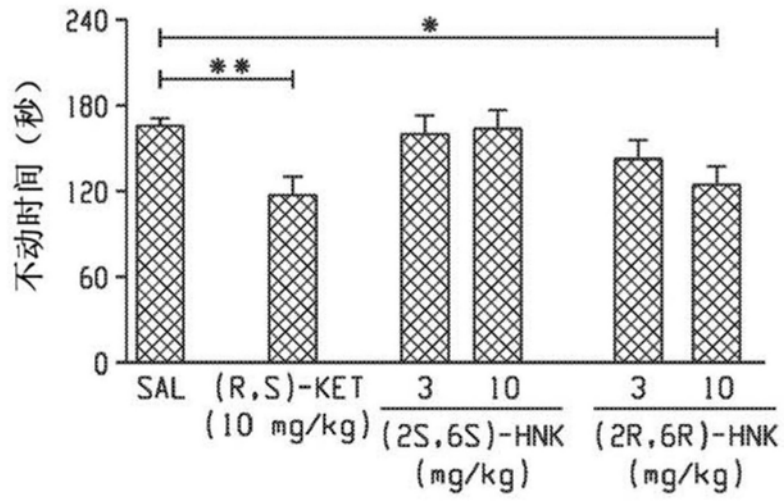


图2F

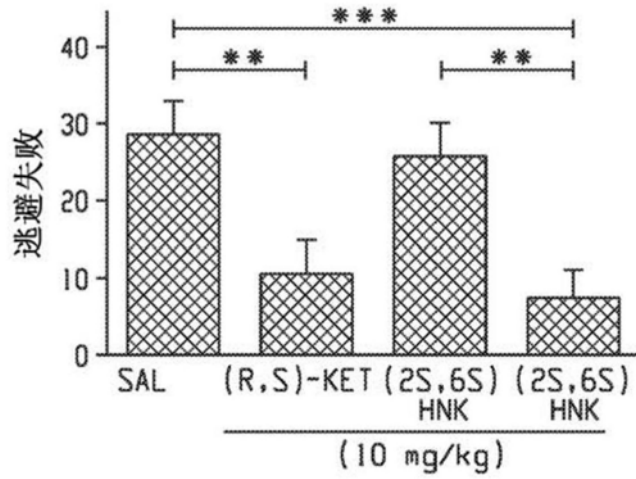


图2G

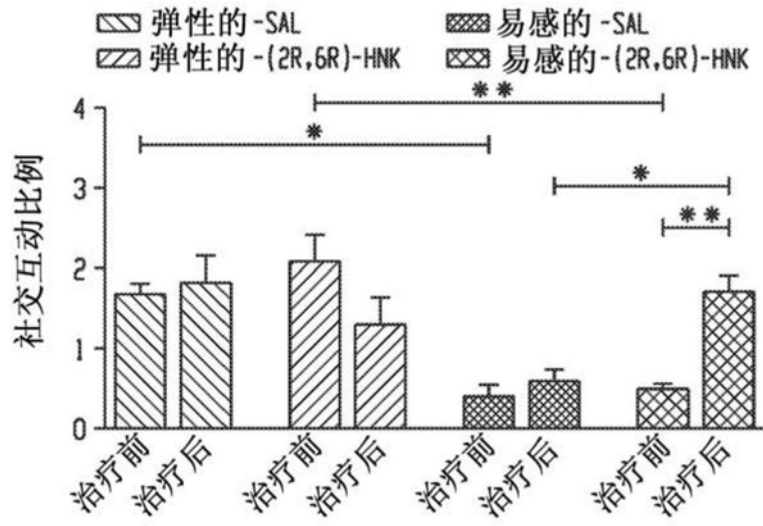


图2H

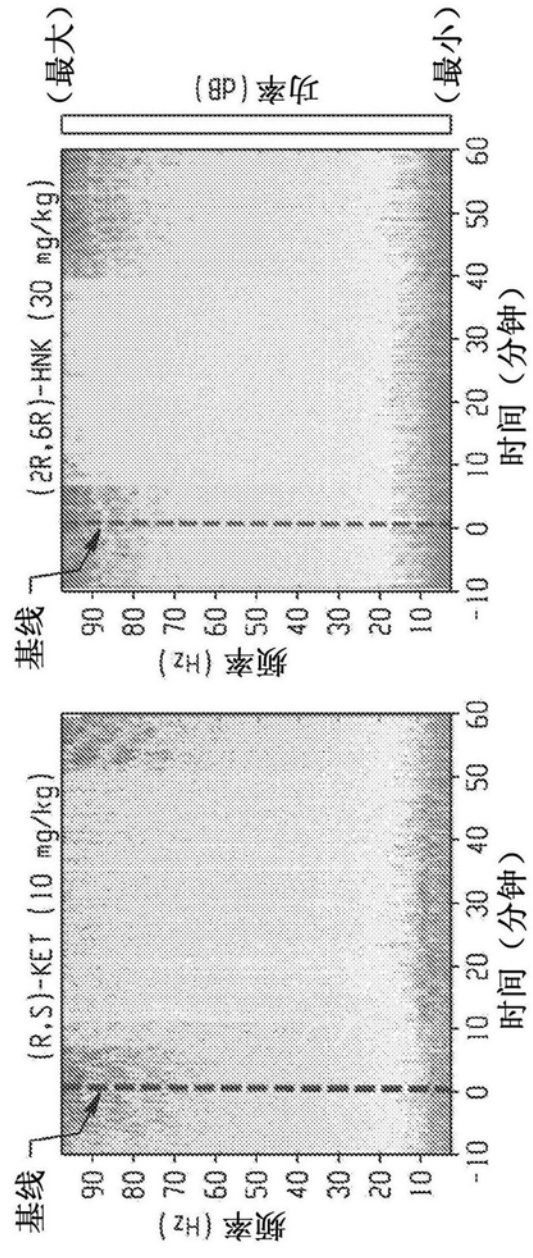


图3A

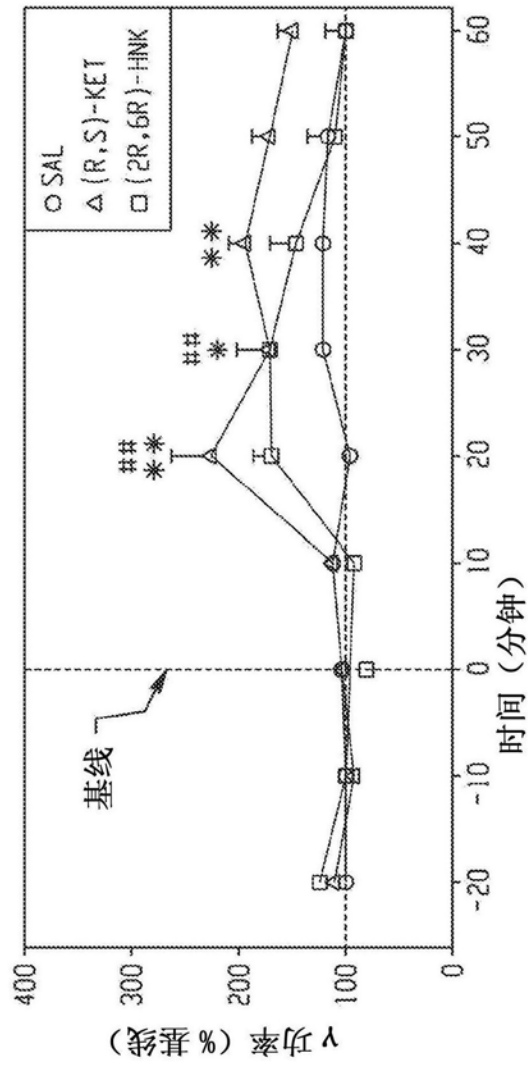


图3B

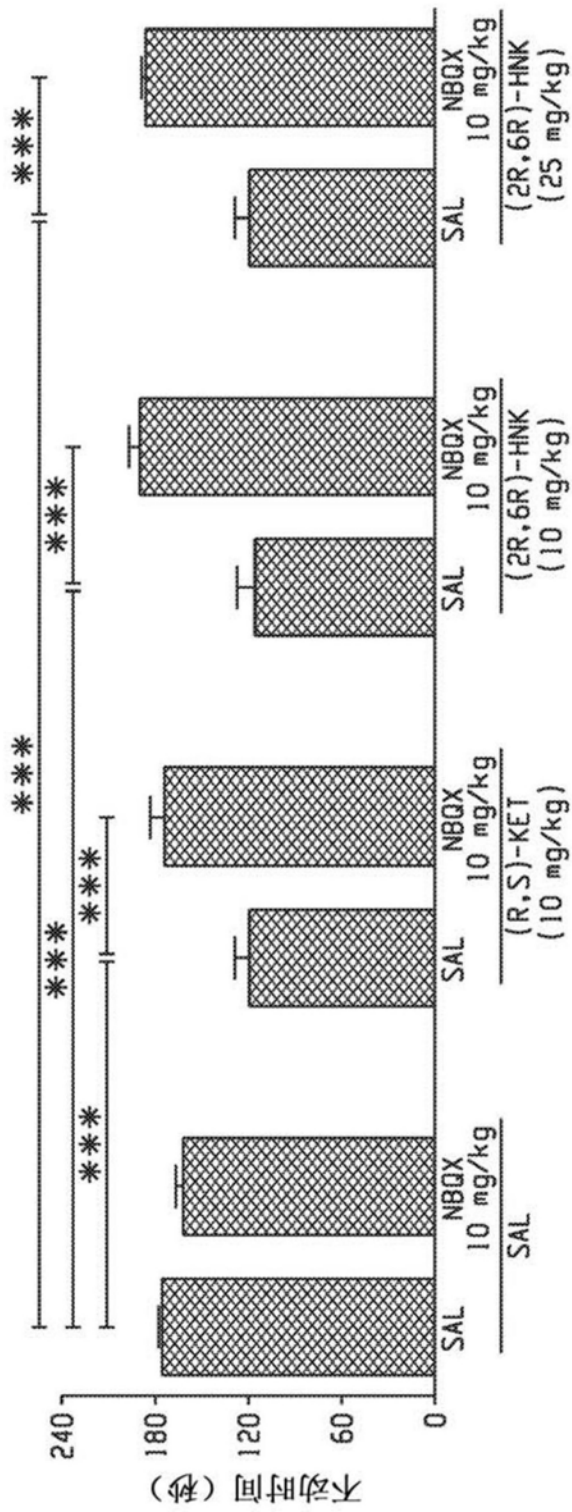


图3C



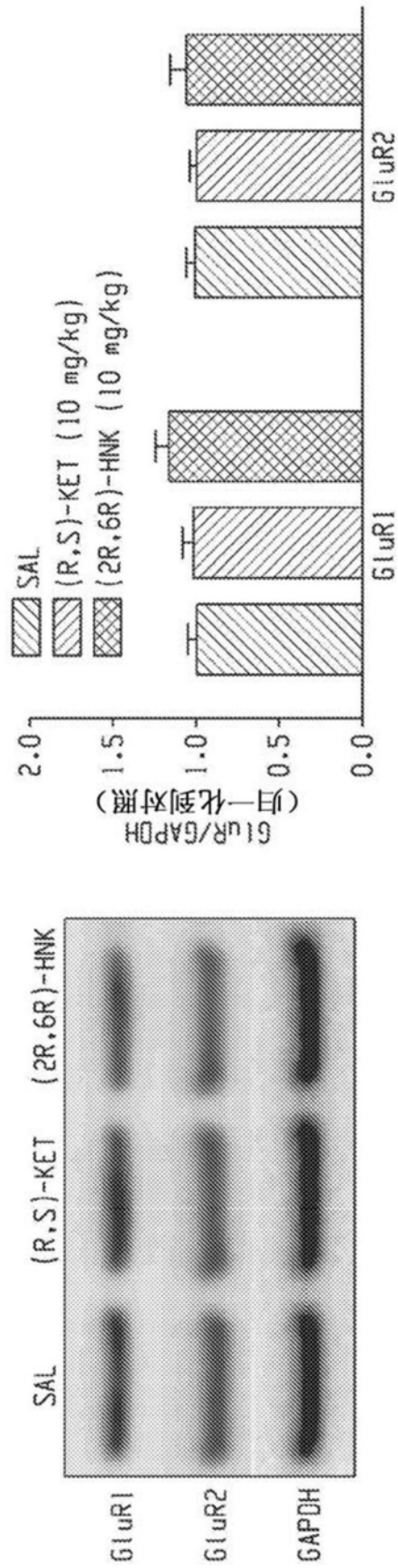


图3E

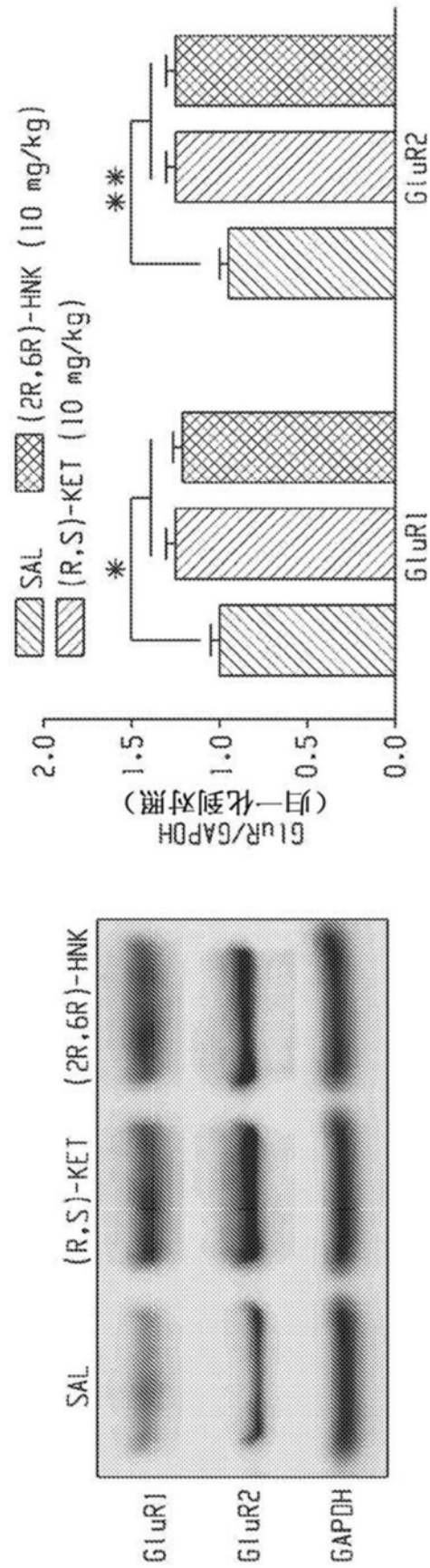


图3F

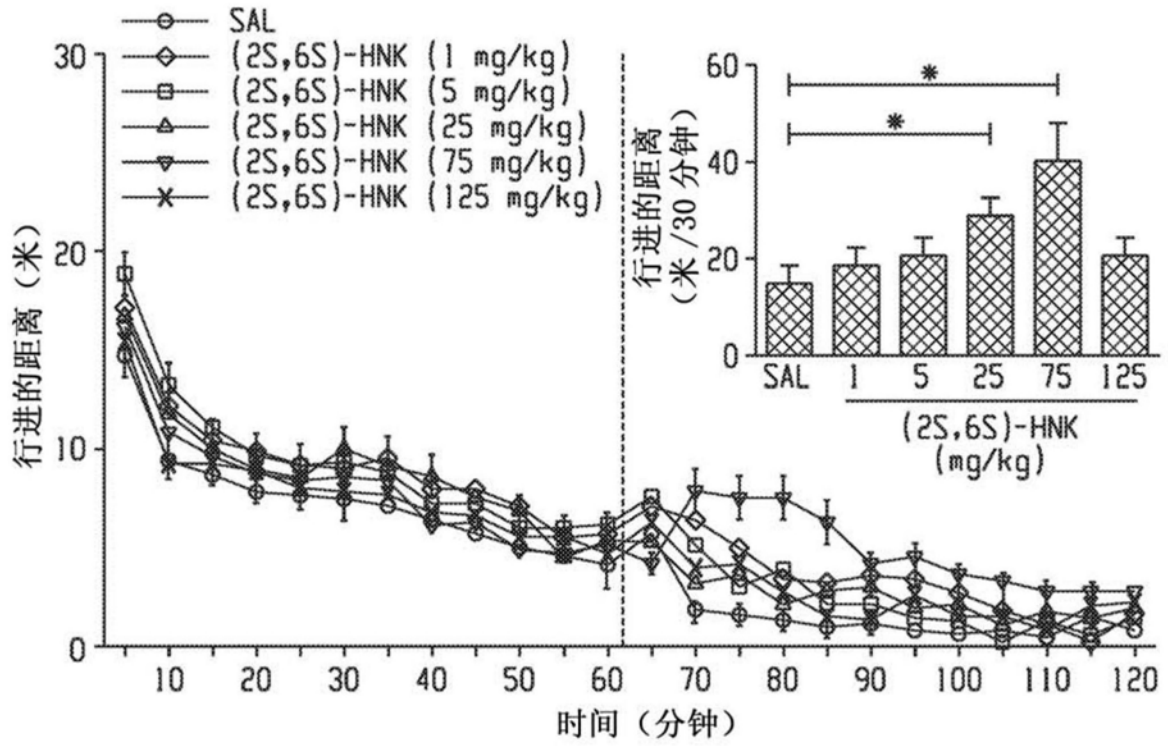


图4A

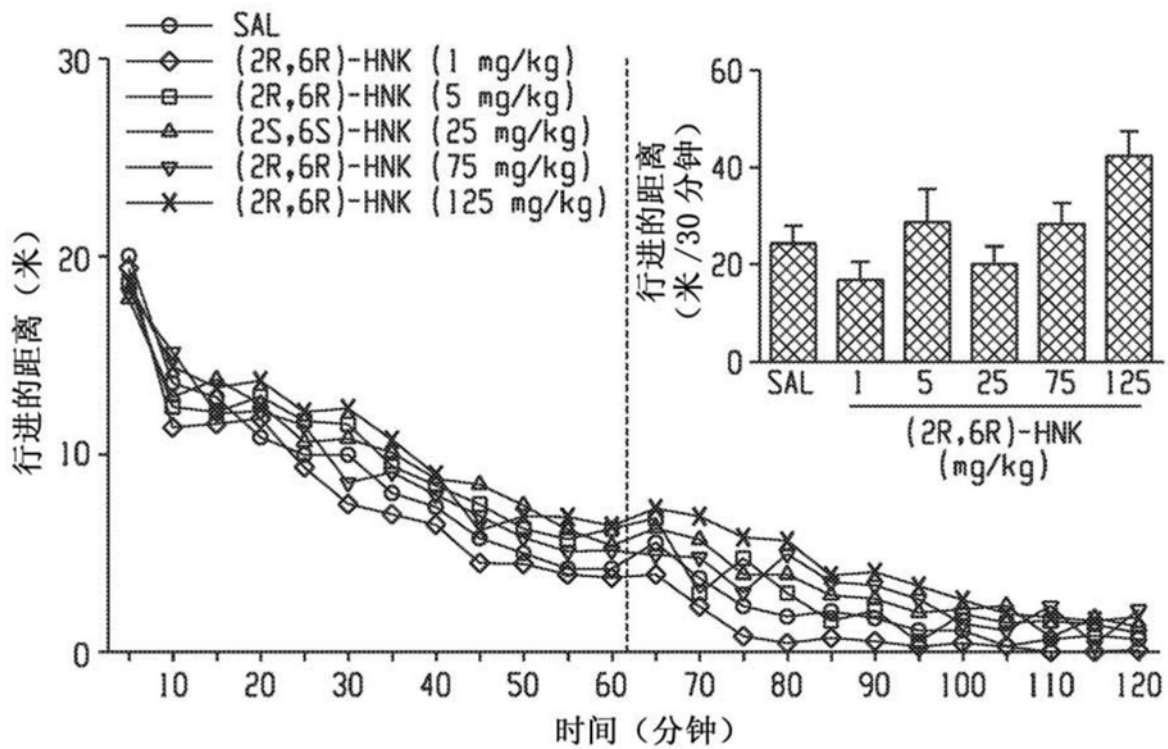


图4B

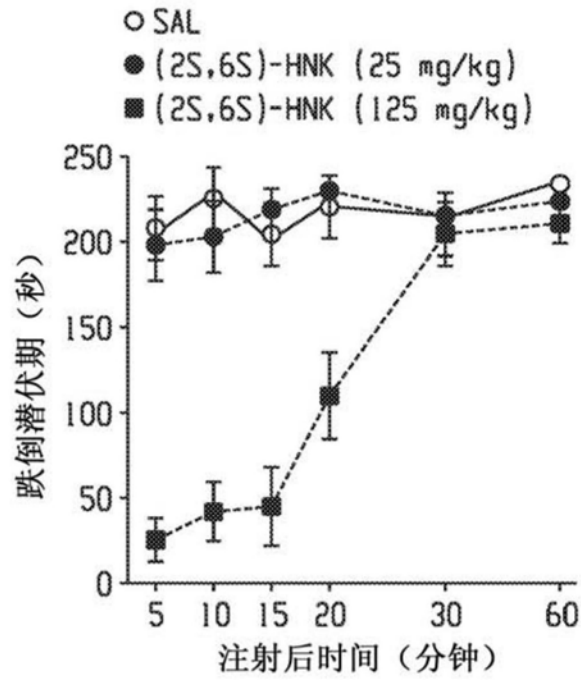


图4C

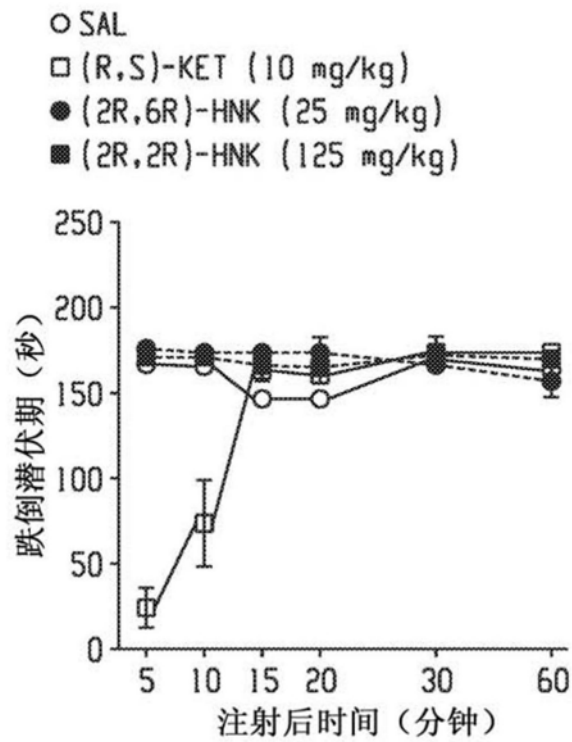


图4D

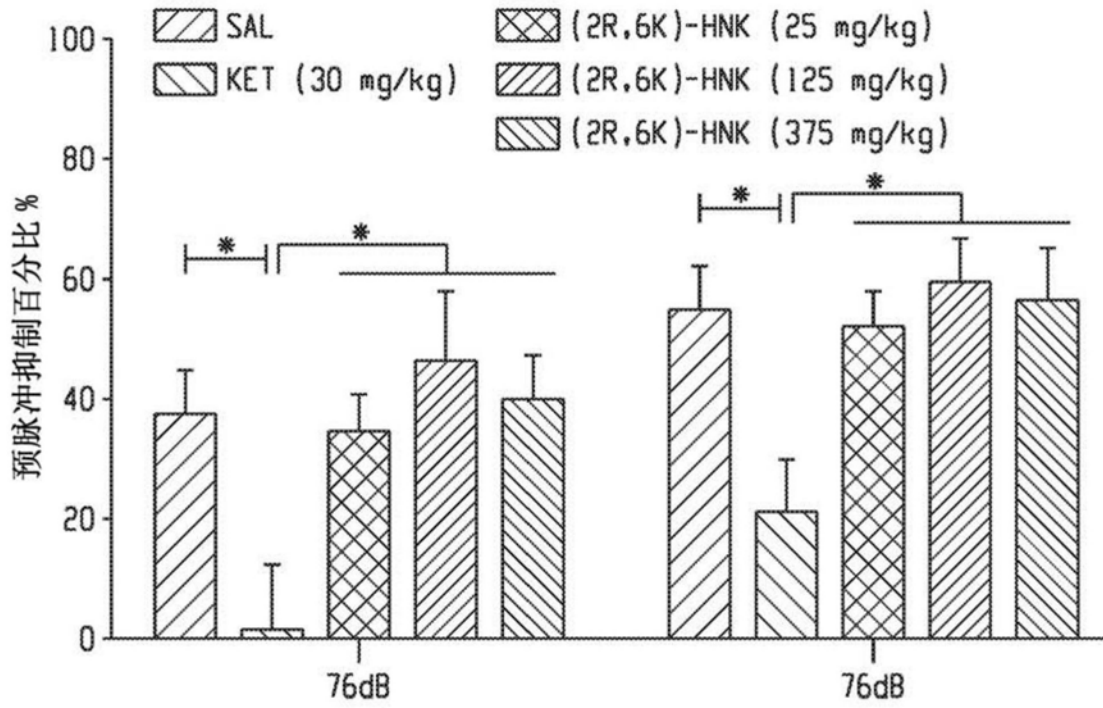


图4E

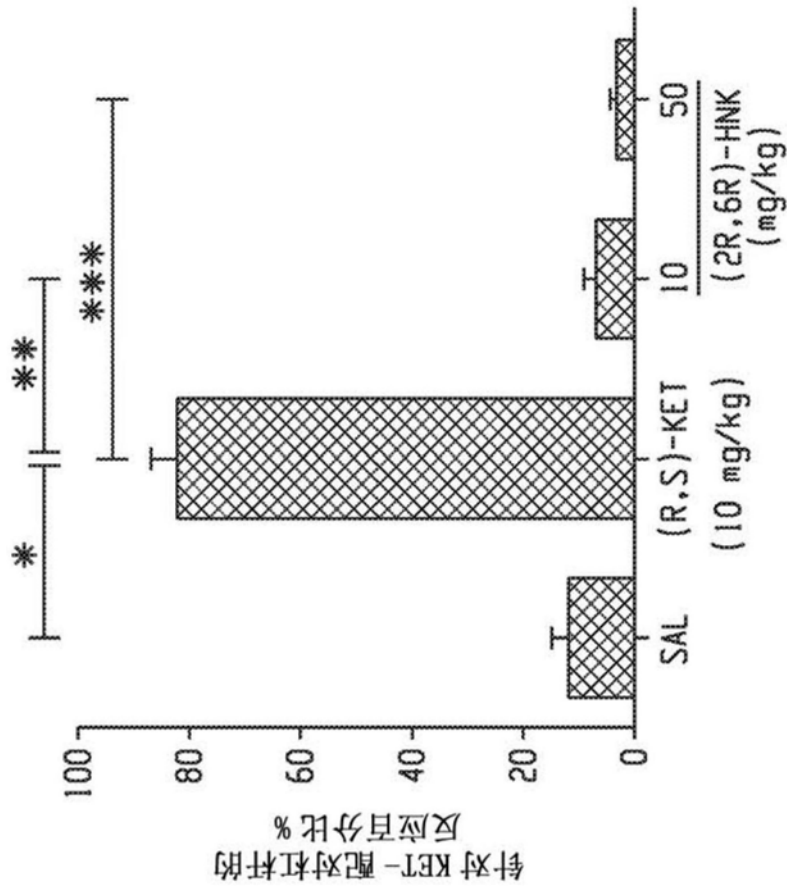


图4F

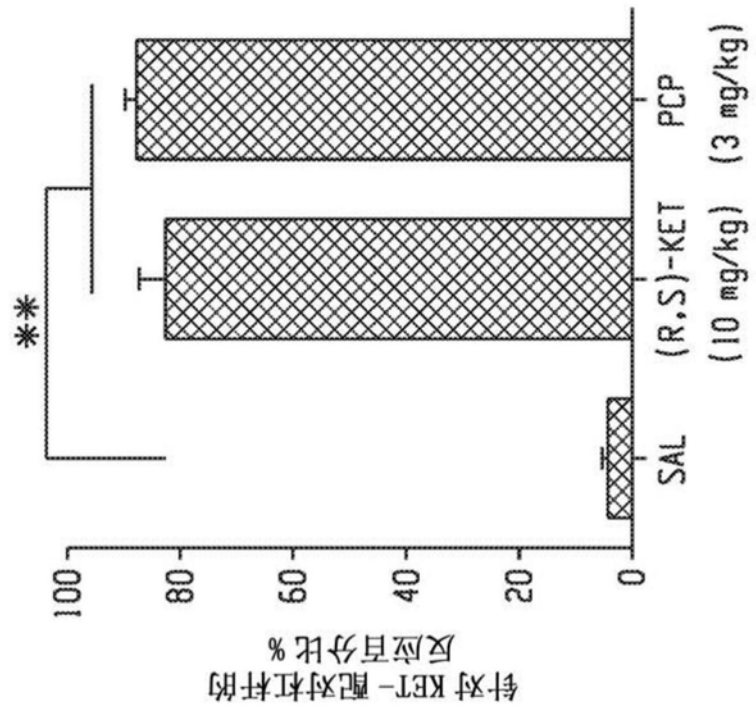


图4G

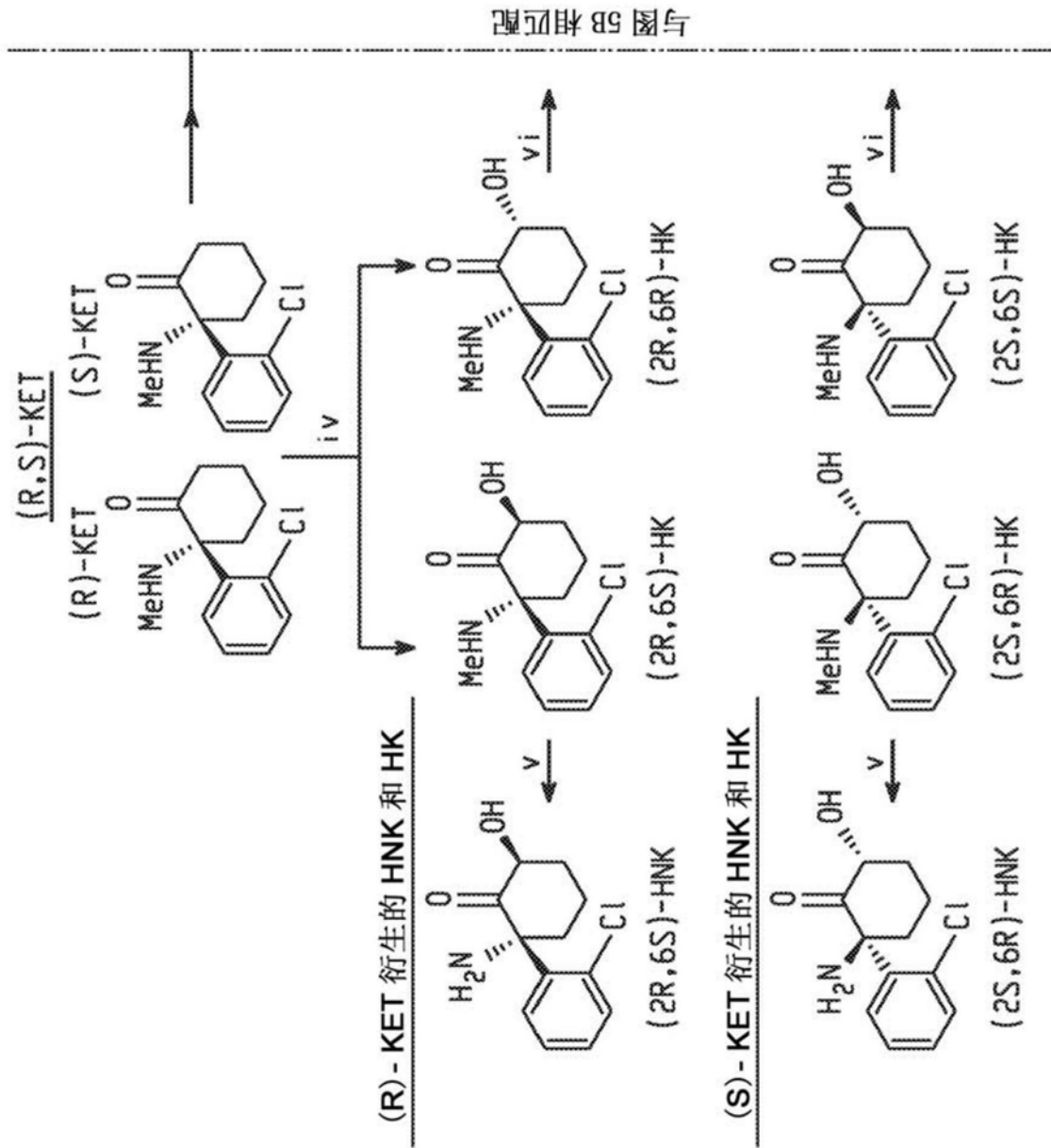


图5A

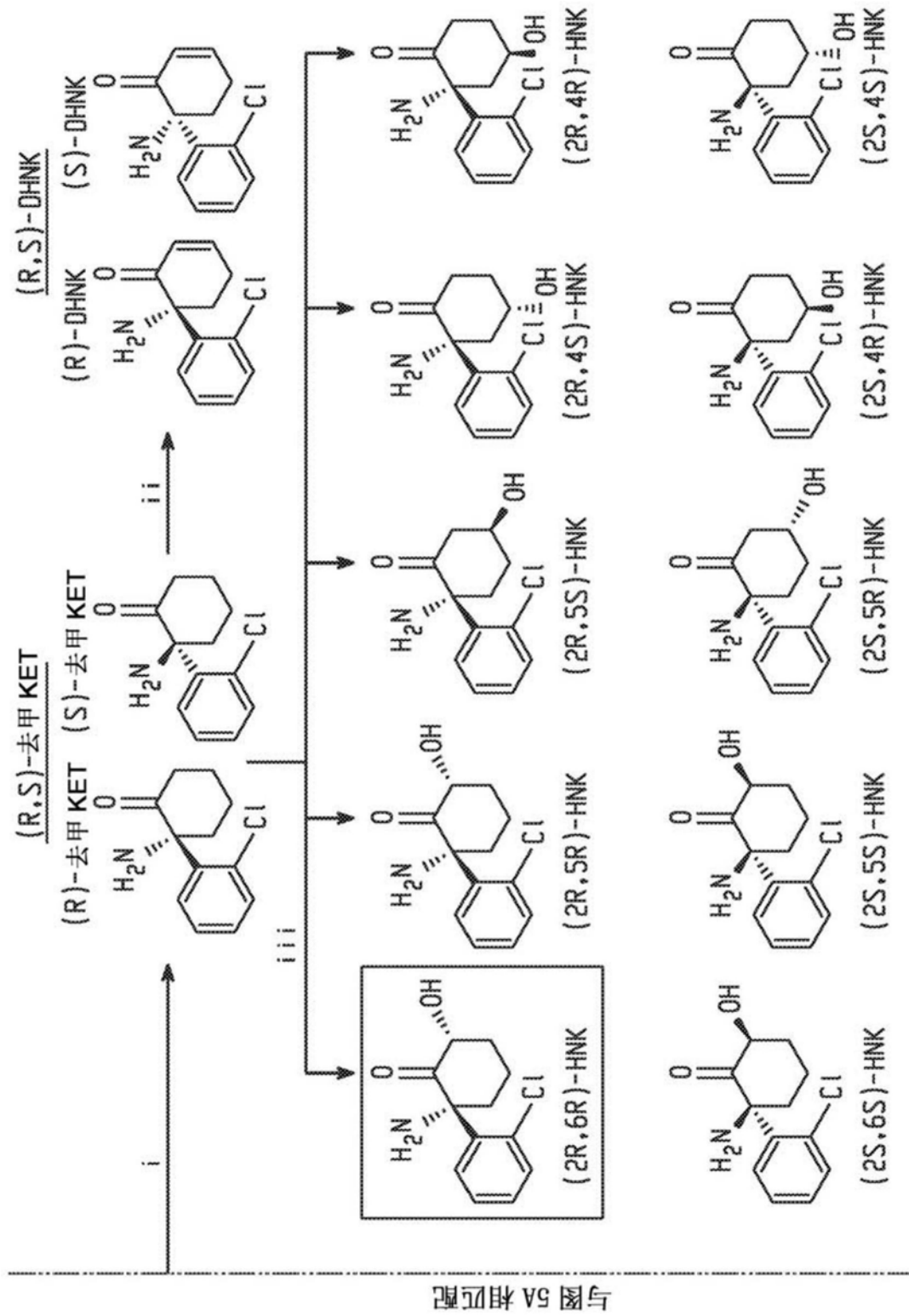


图5B

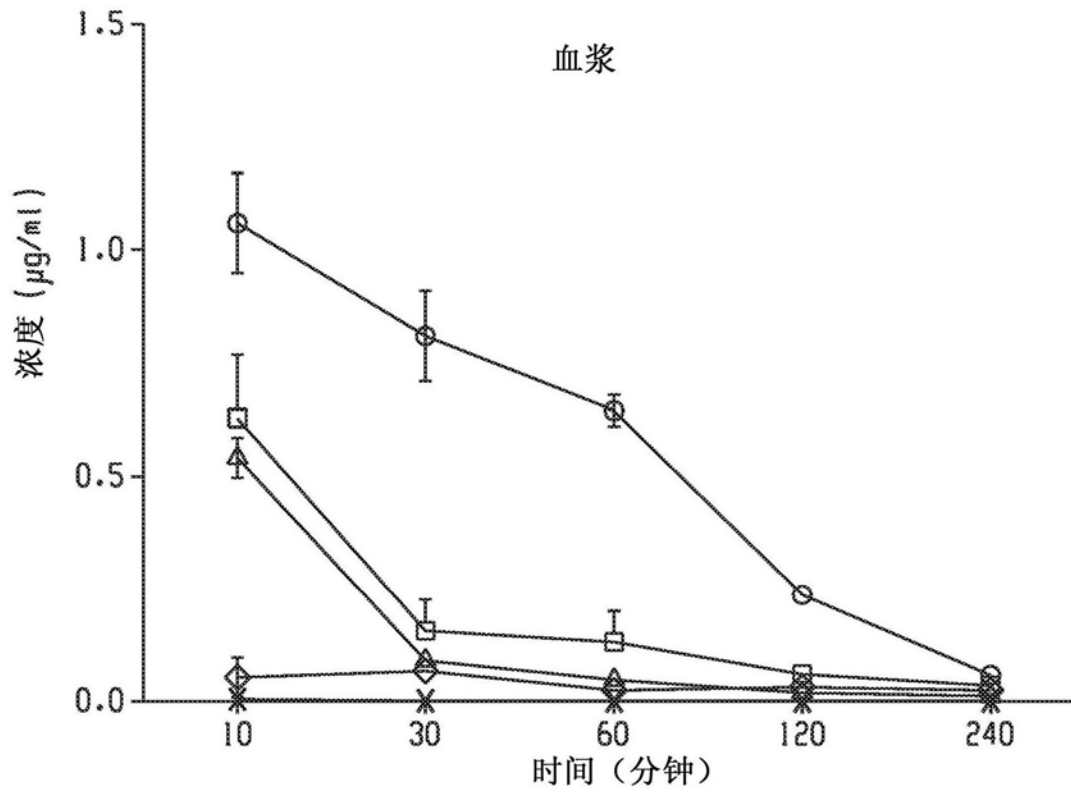


图6A

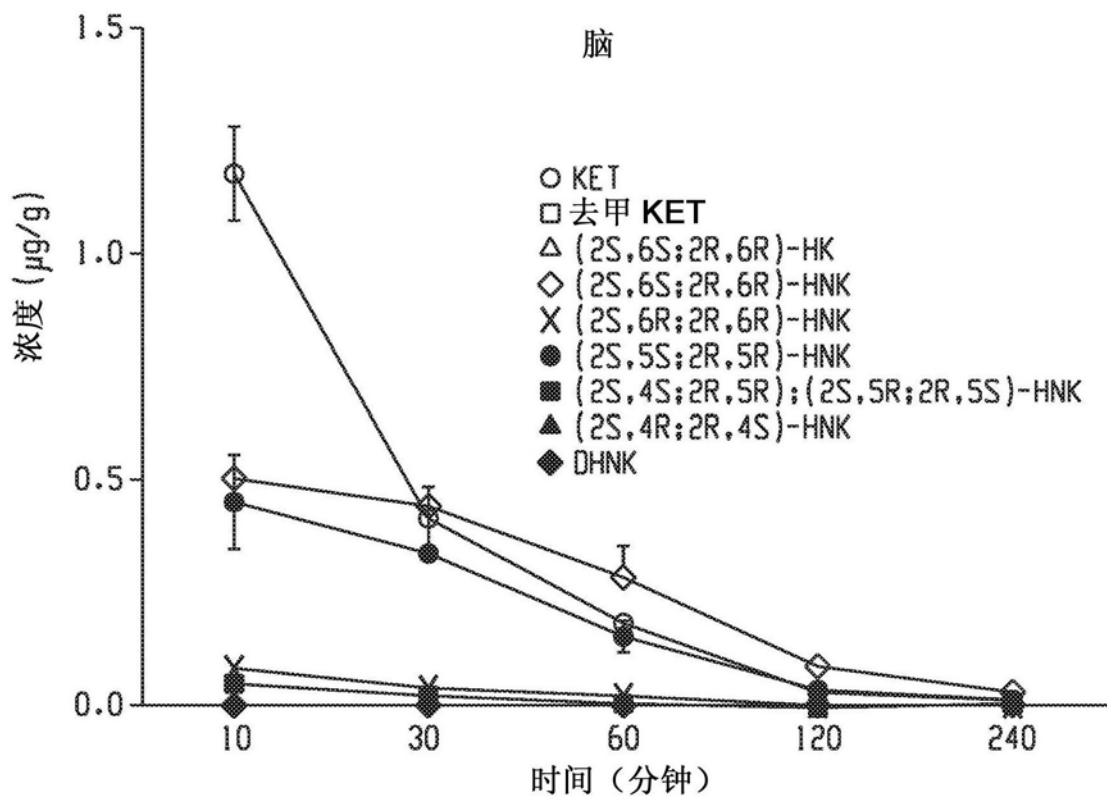


图6B

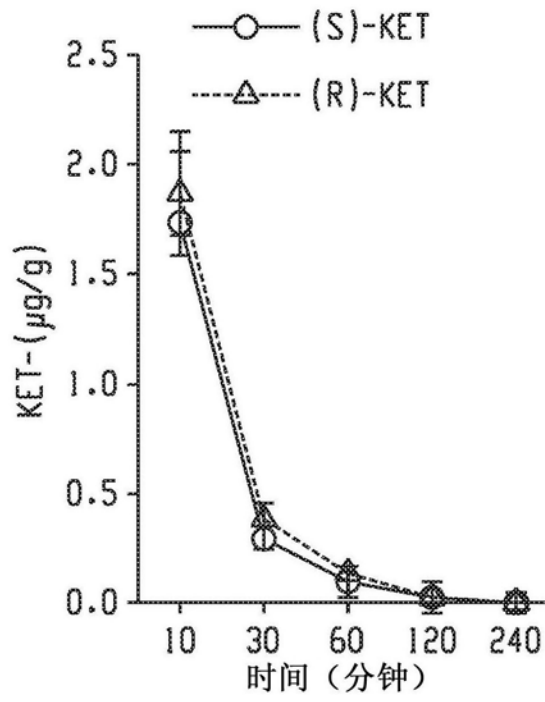


图6C

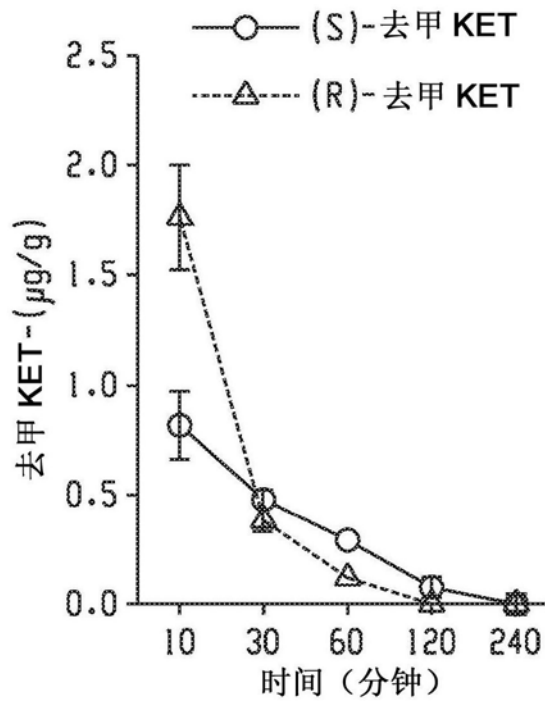


图6D

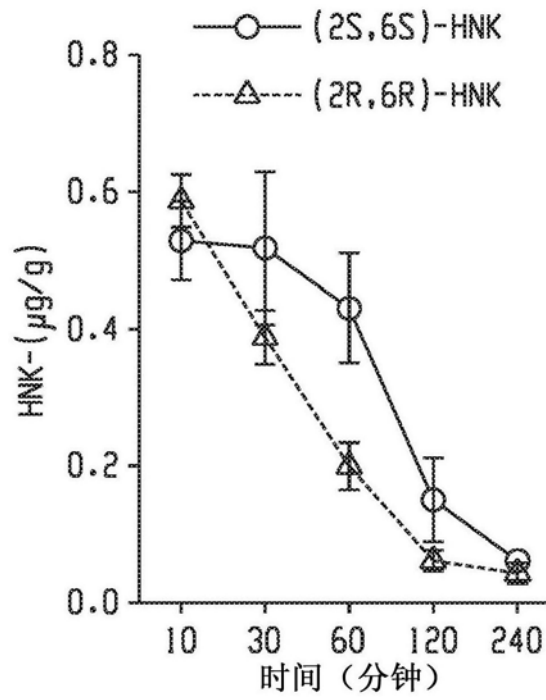


图6E

(R,S)-6,6-二氘代氯胺酮

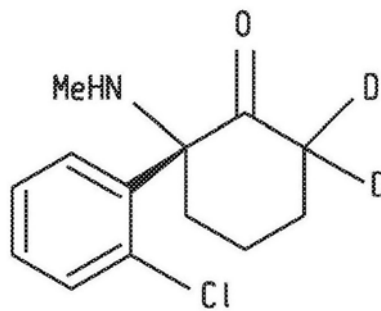


图6F

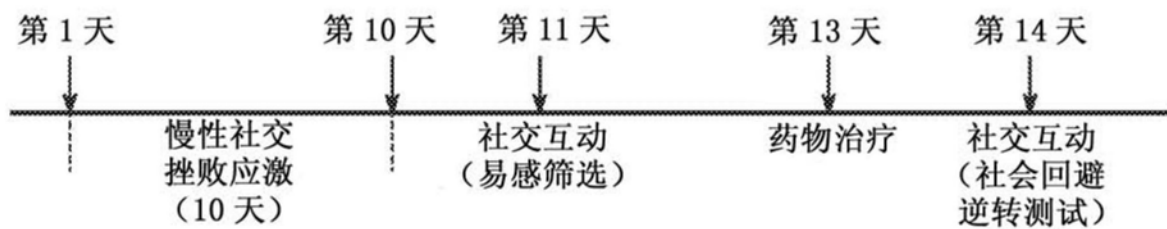


图7A

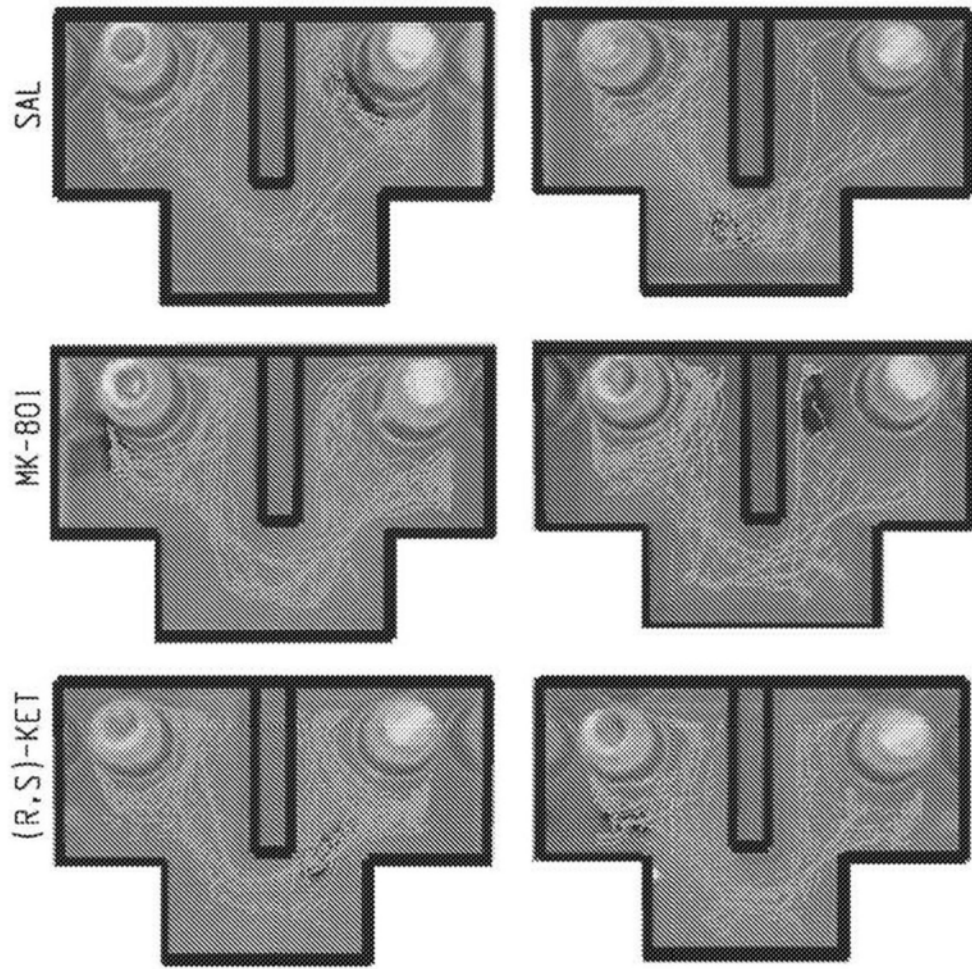


图7B

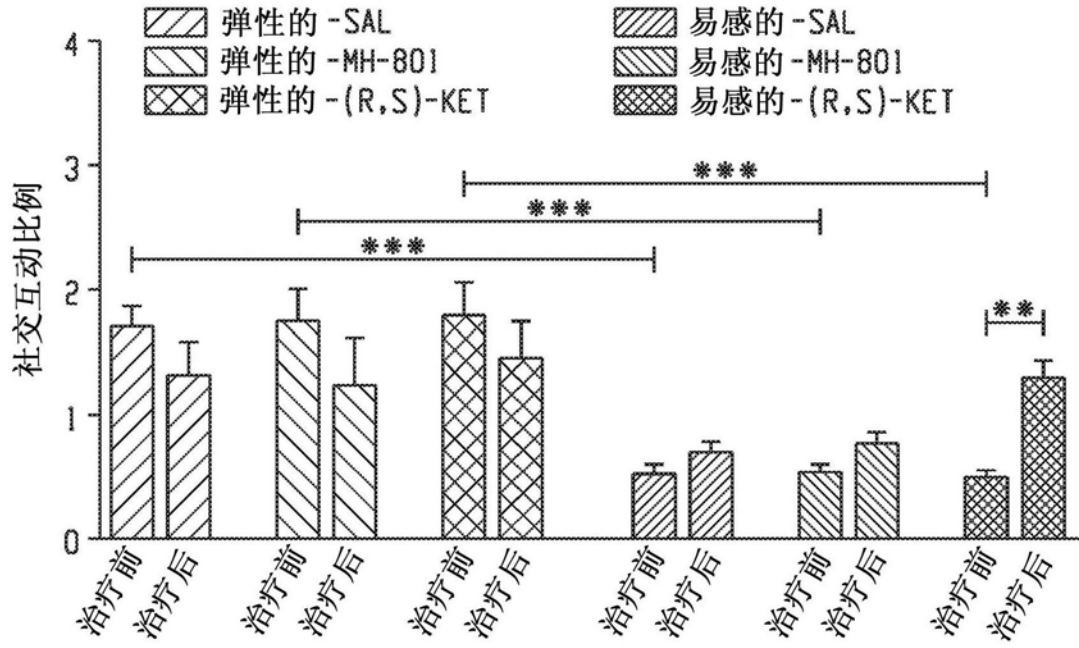


图7C

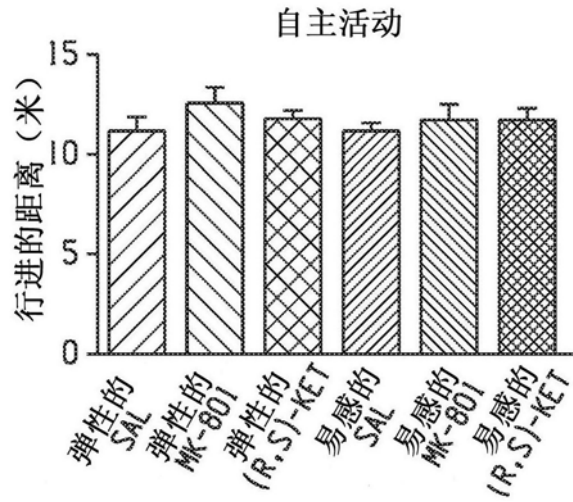


图7D

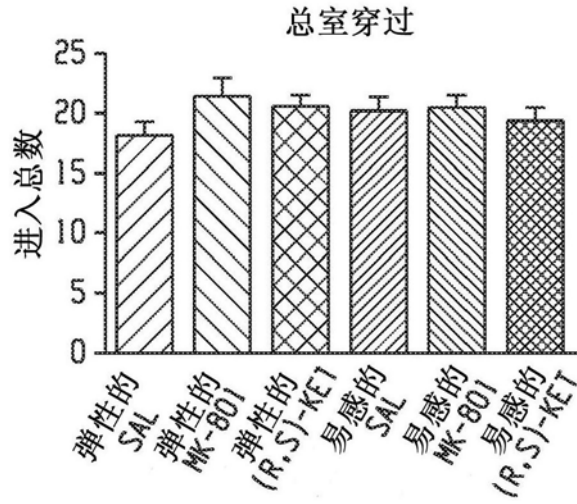


图7E

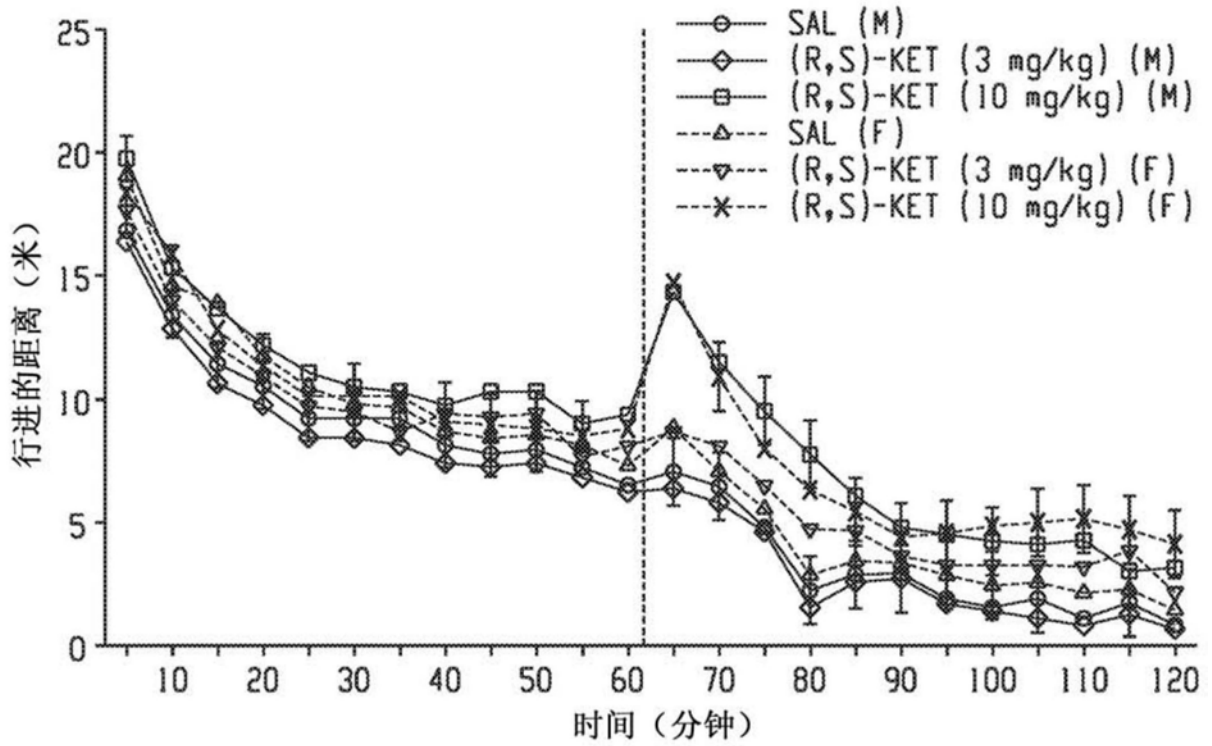


图8A

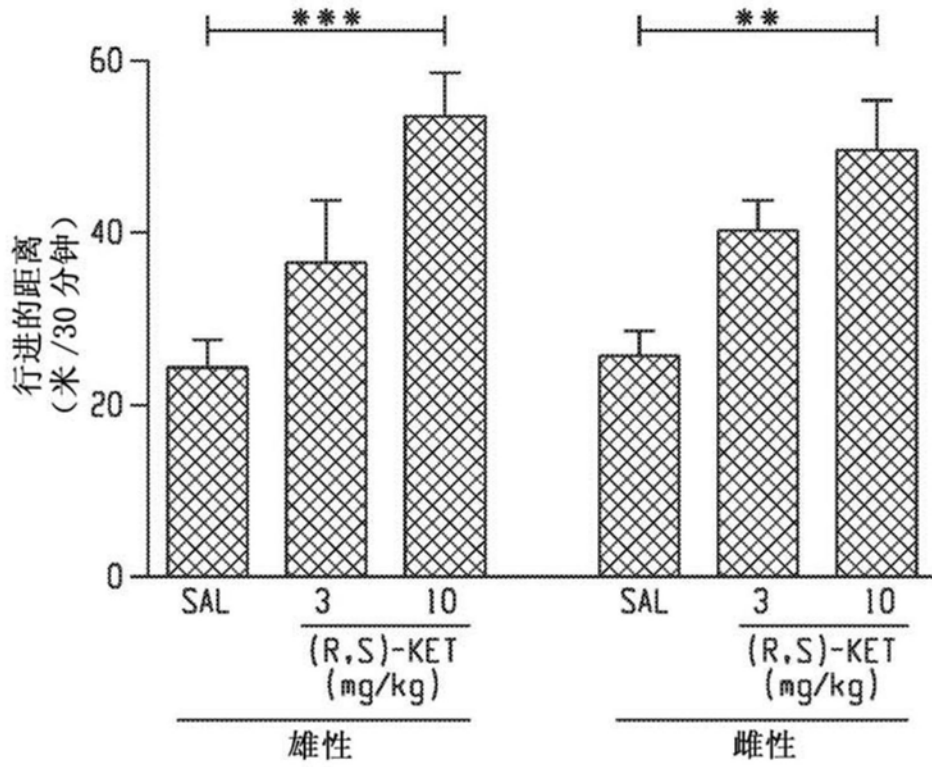


图8B

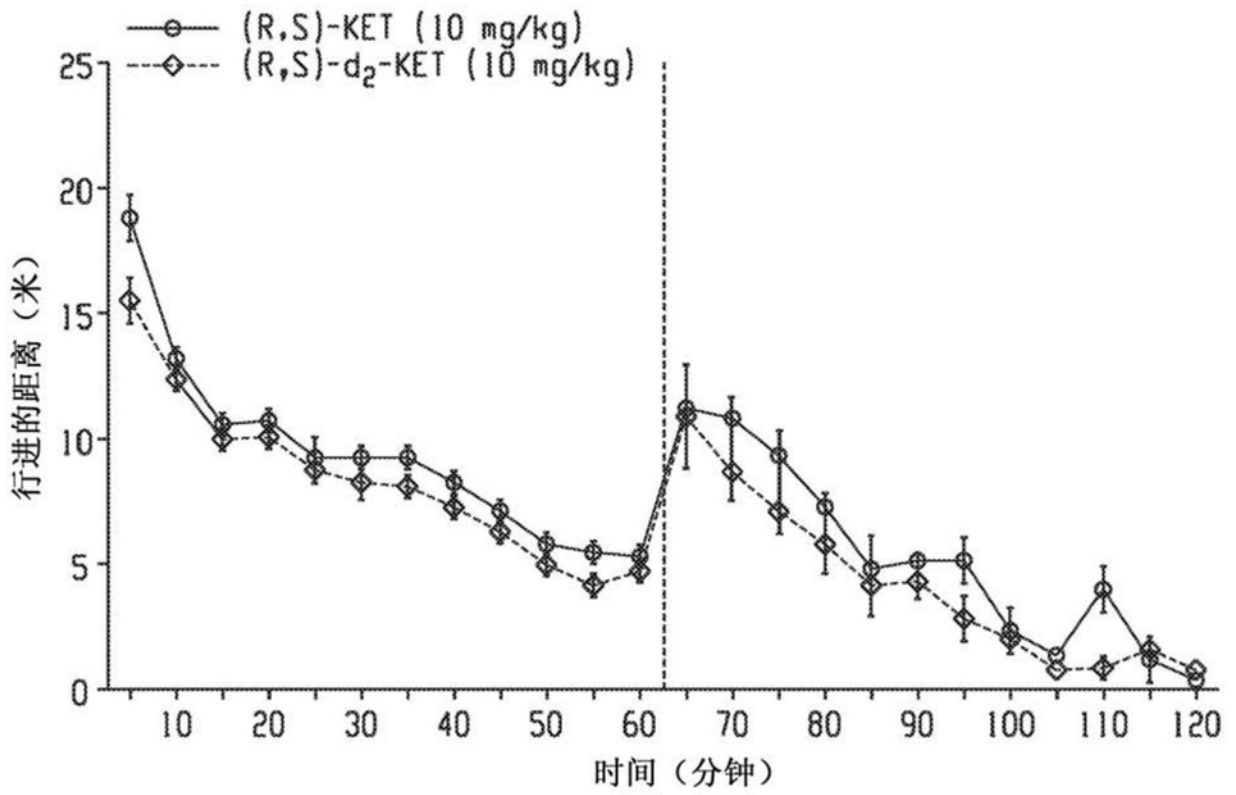


图8C

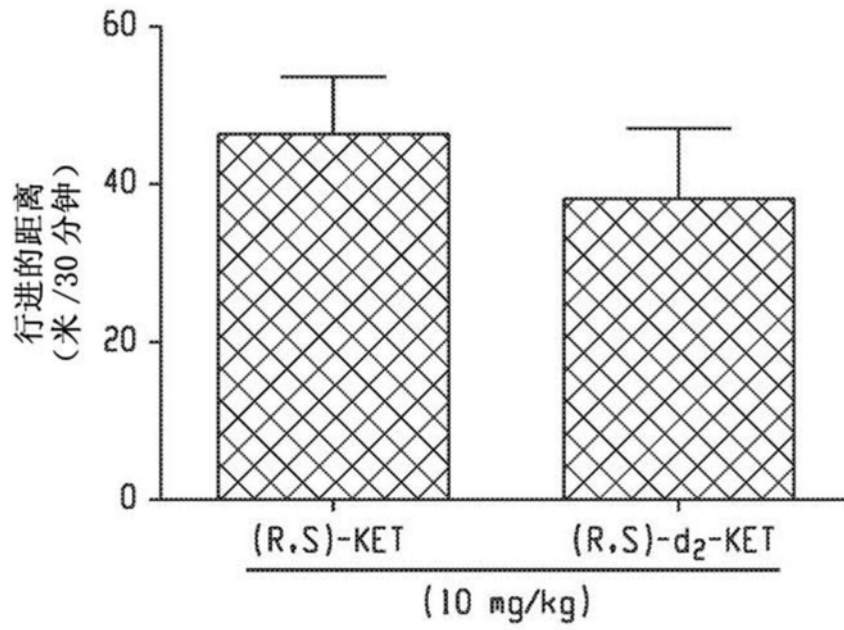


图8D

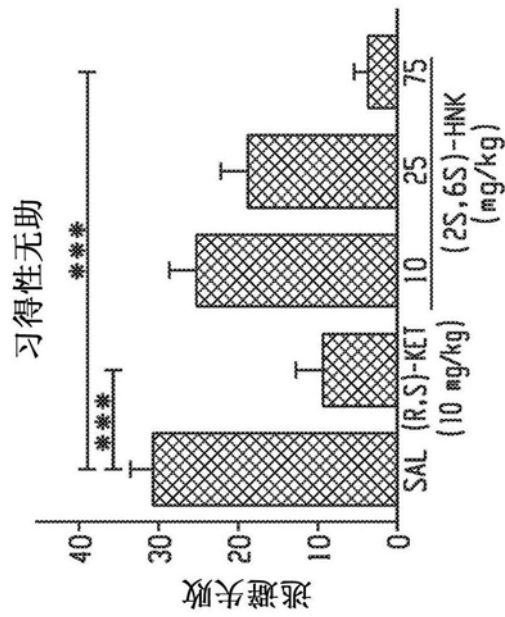


图9A

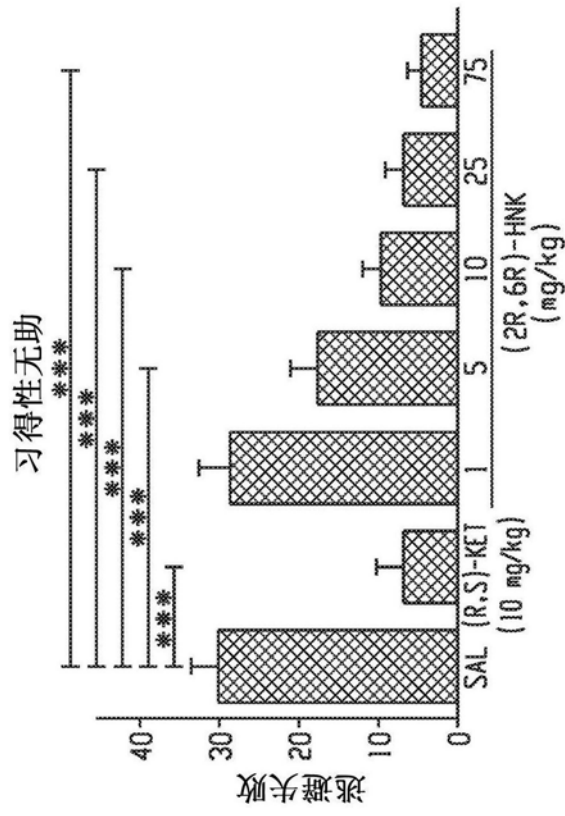


图9B

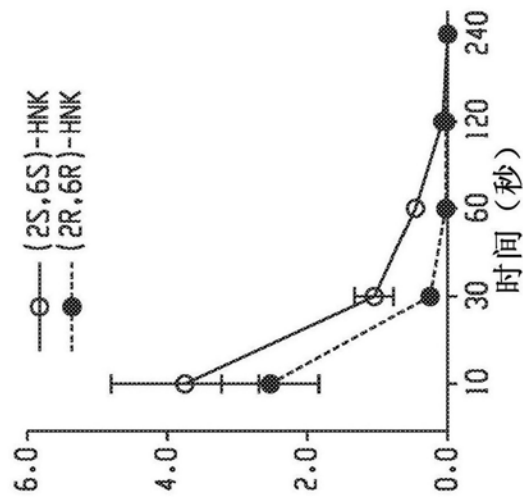


图9C

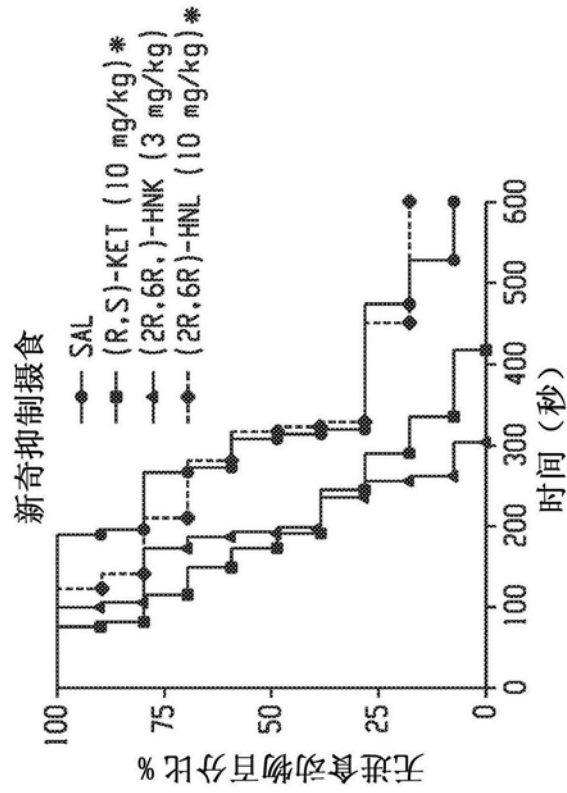


图9D

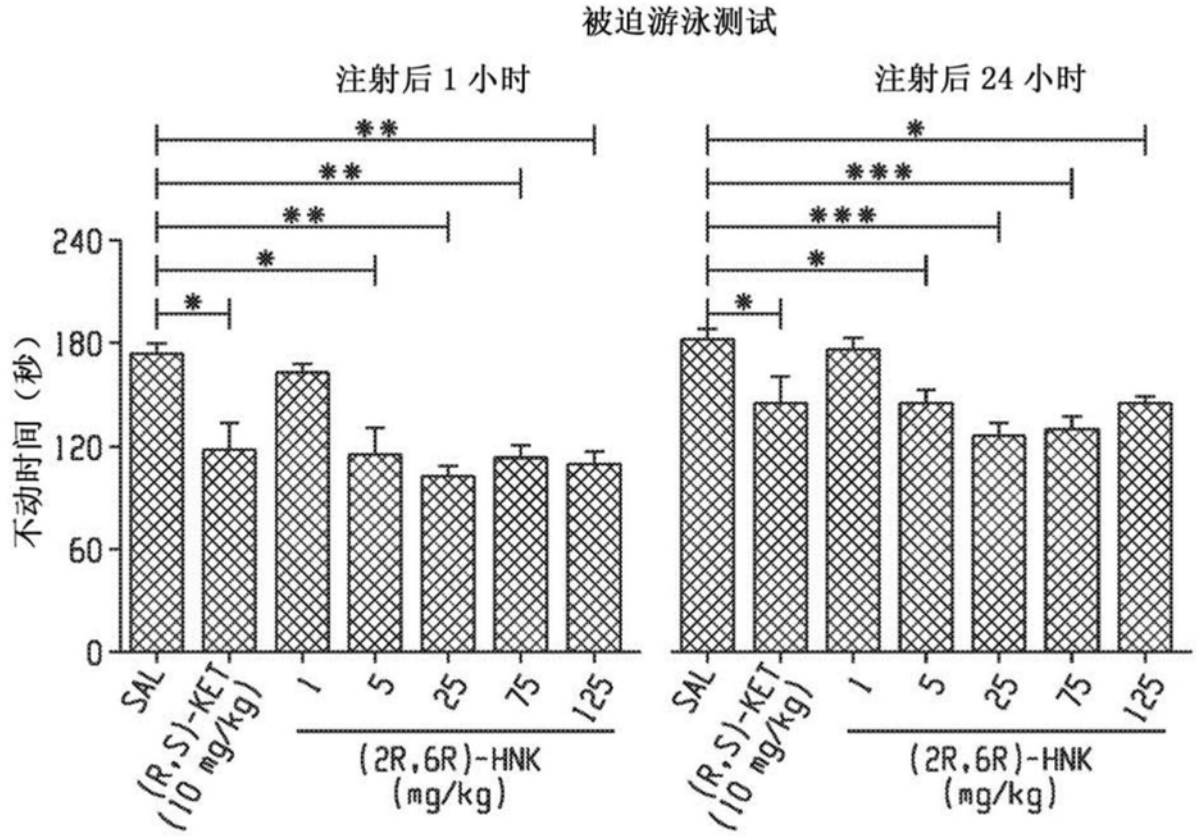


图9E

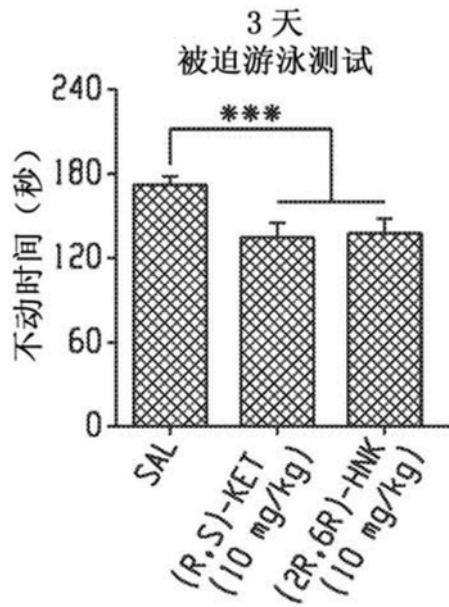


图9F

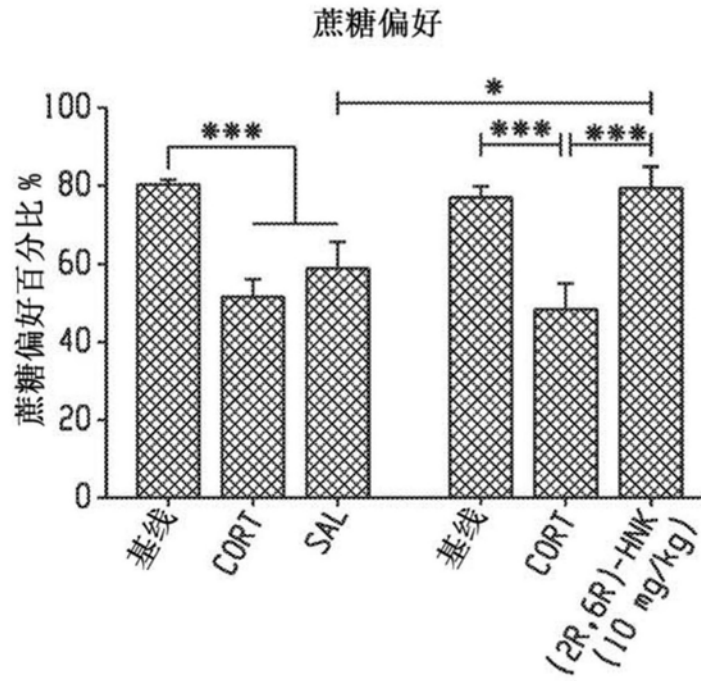


图9G

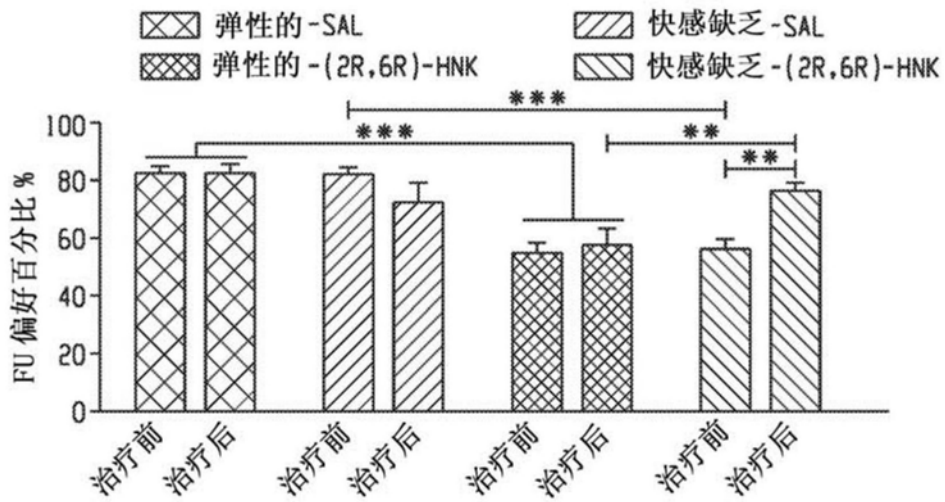


图9H

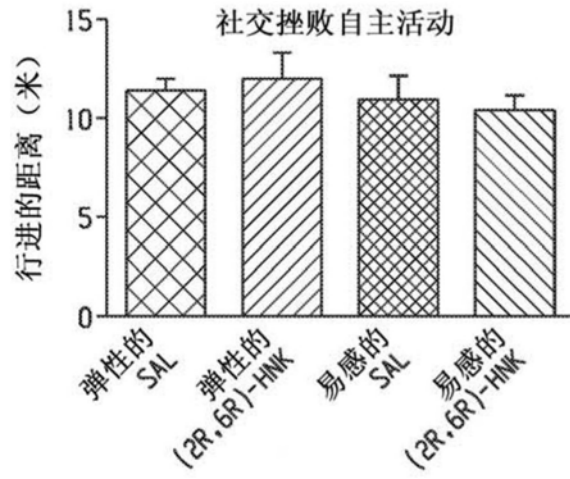


图9I

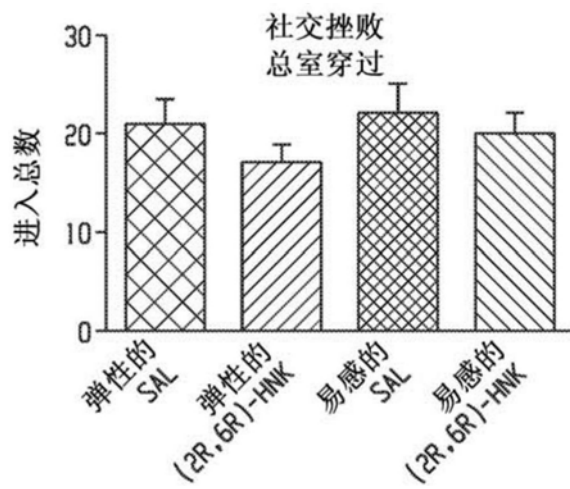


图9J

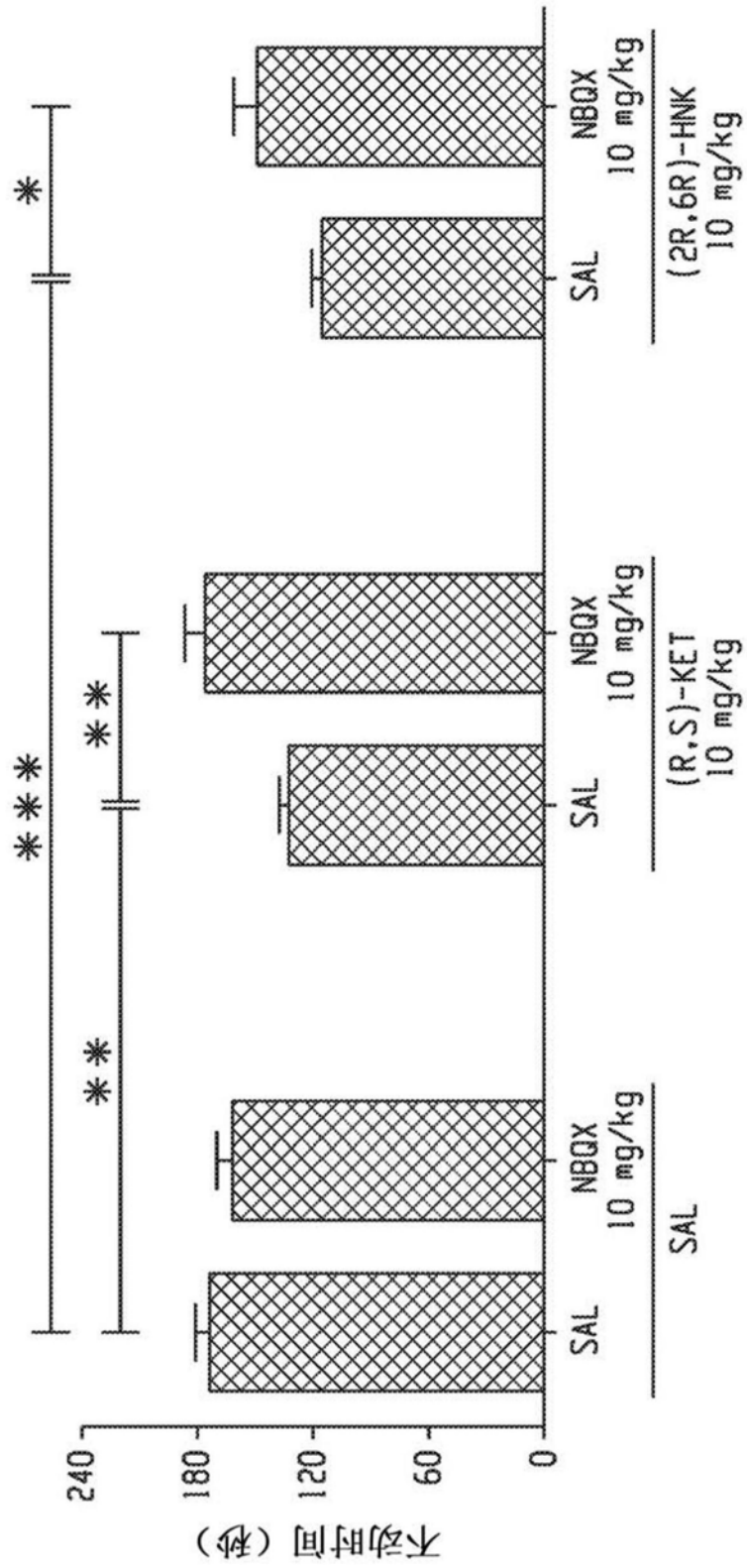


图10

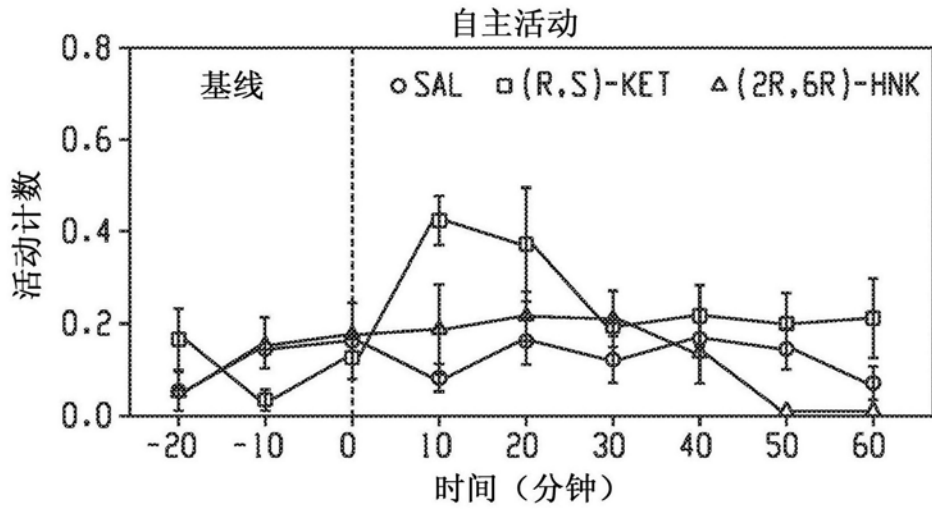


图11A

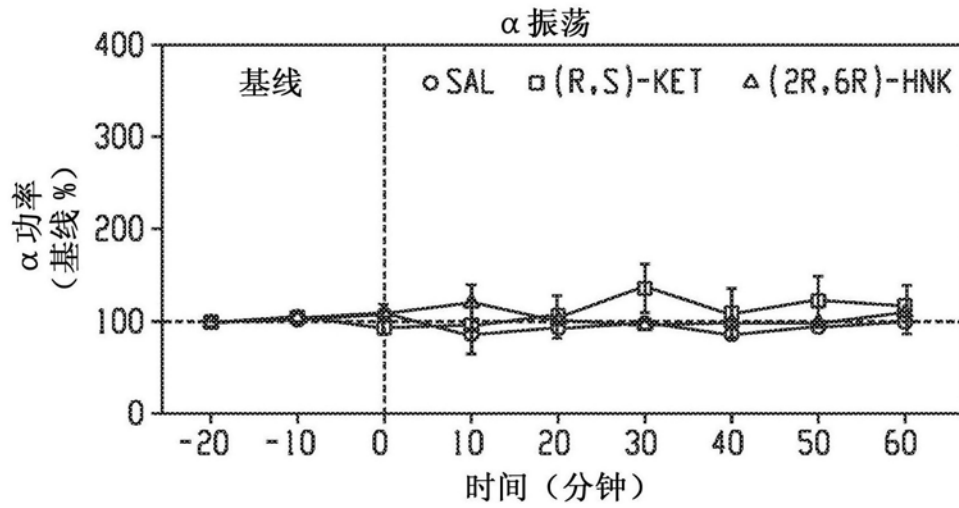


图11B

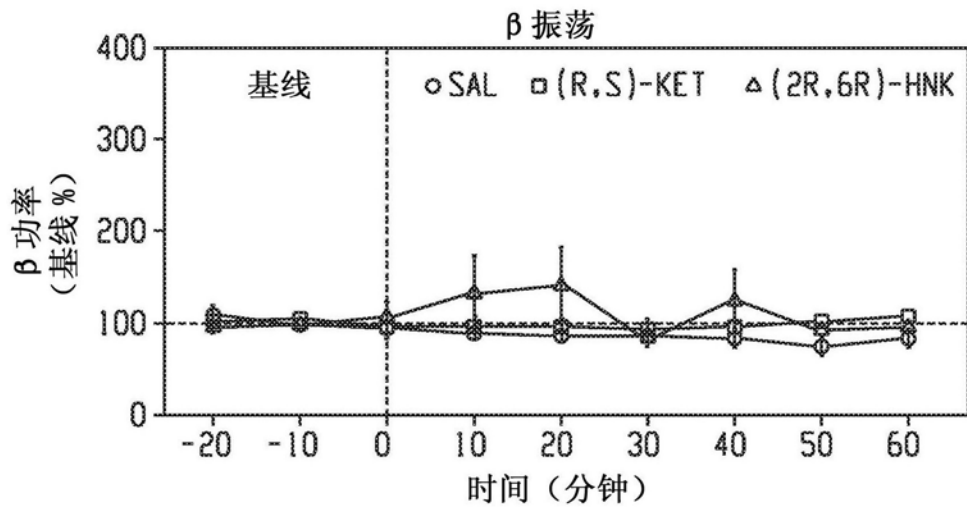


图11C

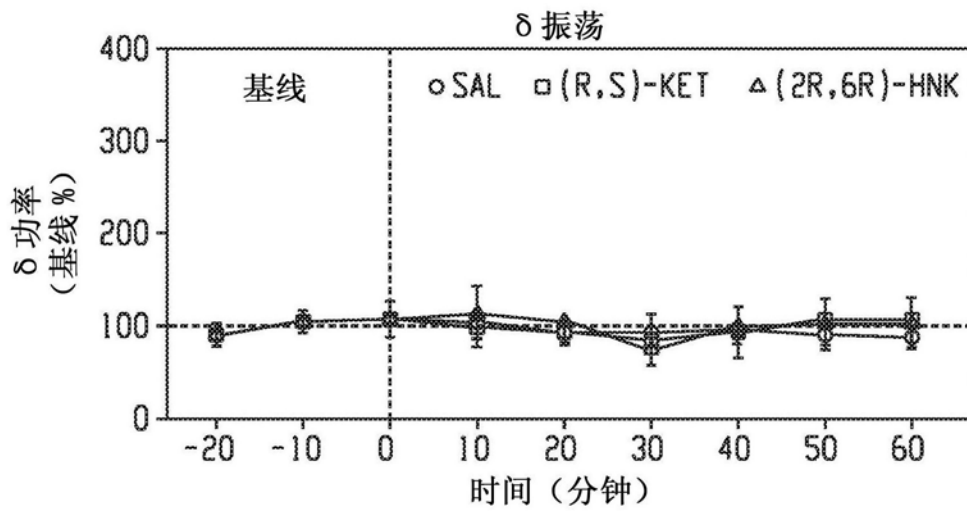


图11D

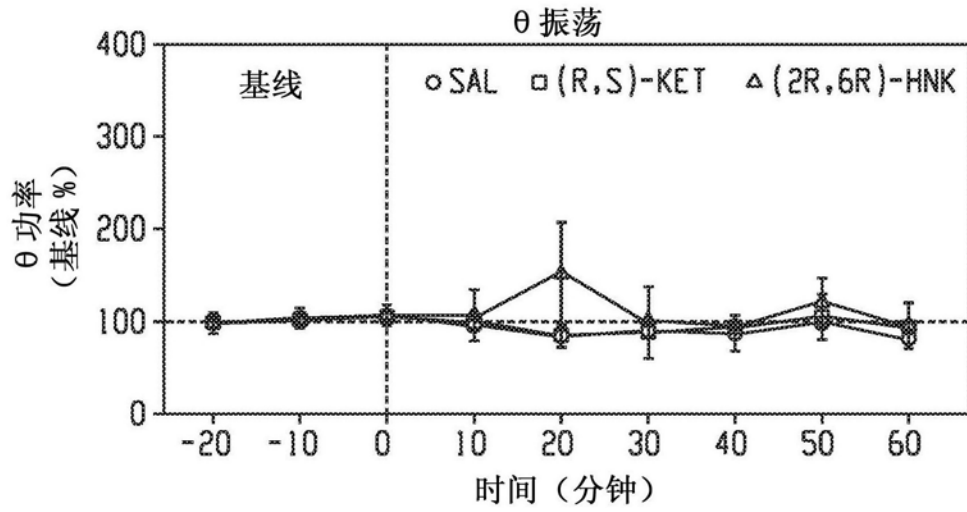


图11E

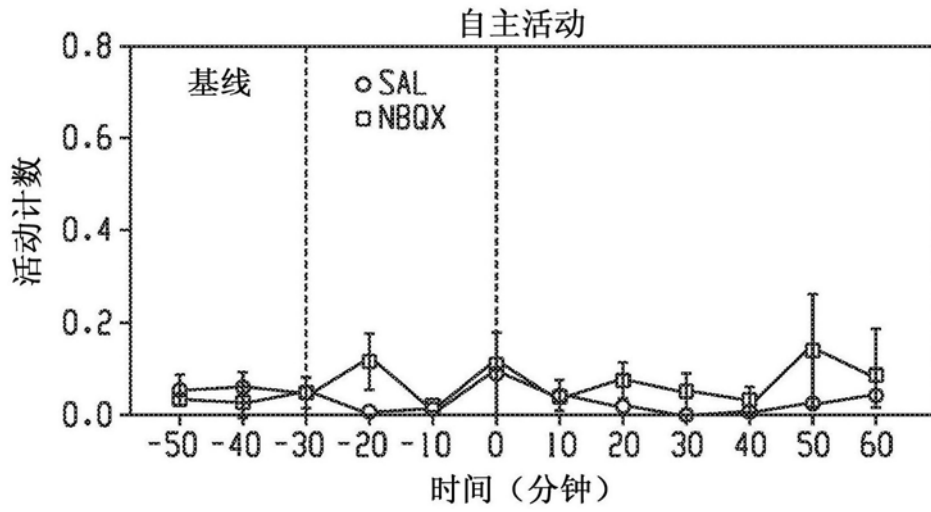


图11F

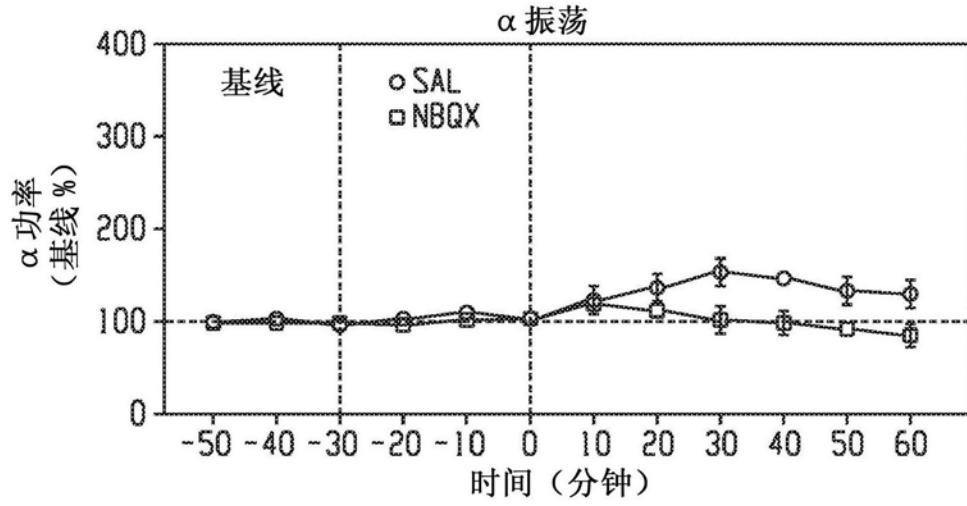


图11G

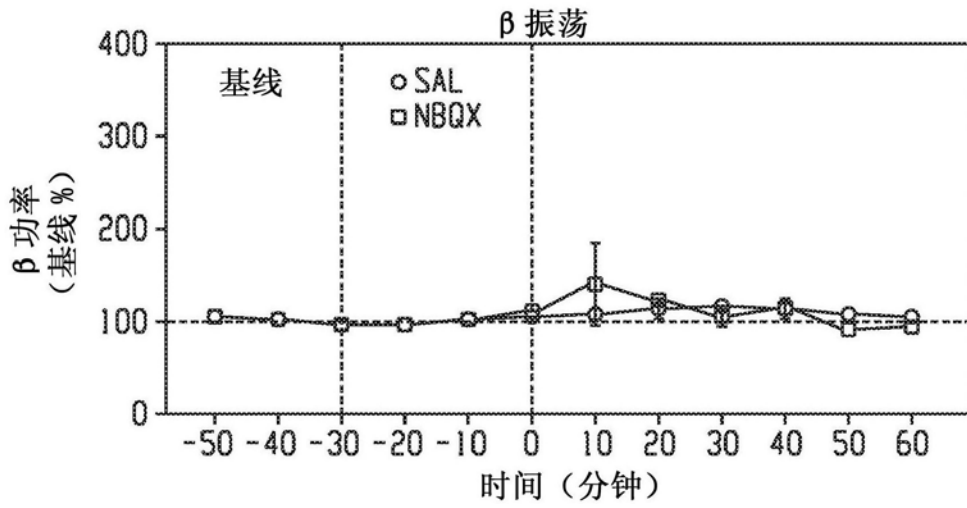


图11H

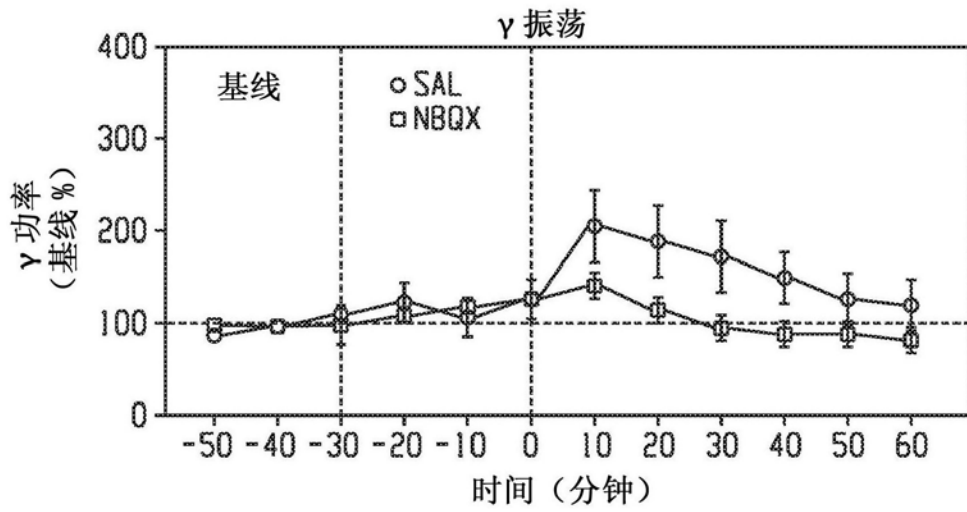


图11I

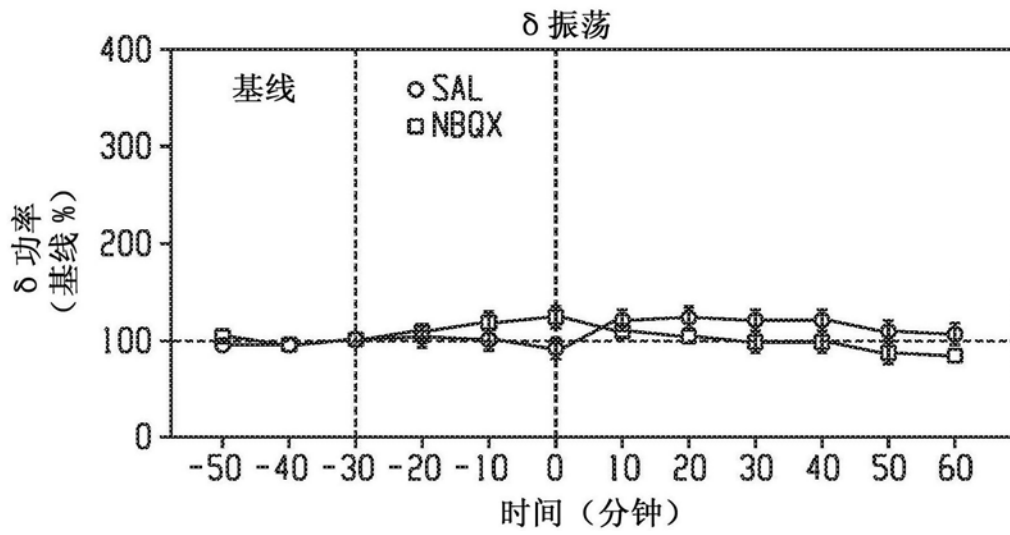


图11J

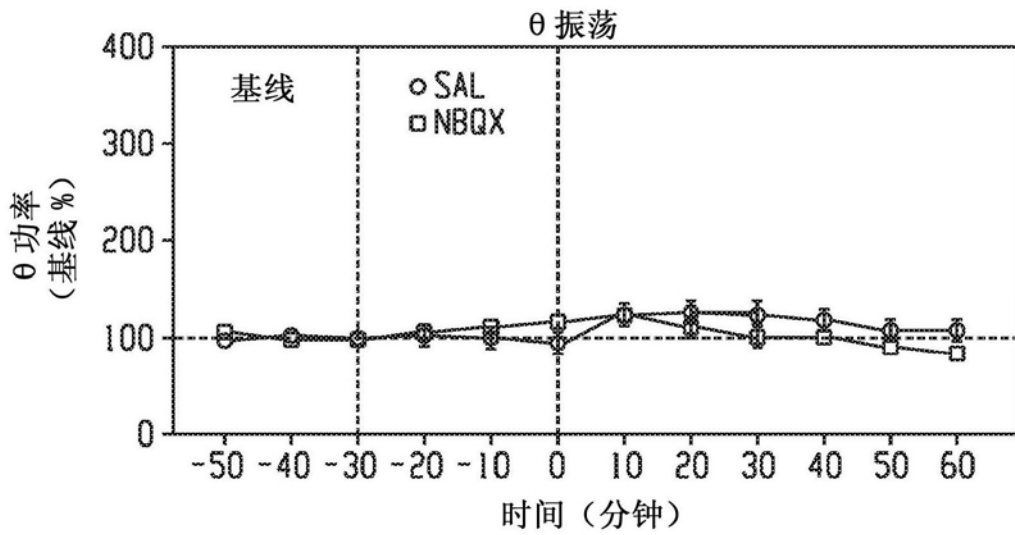


图11K

海马

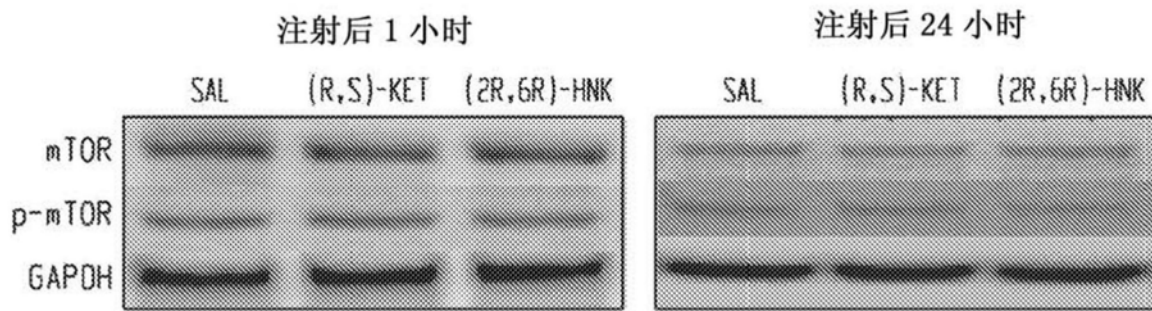


图12A

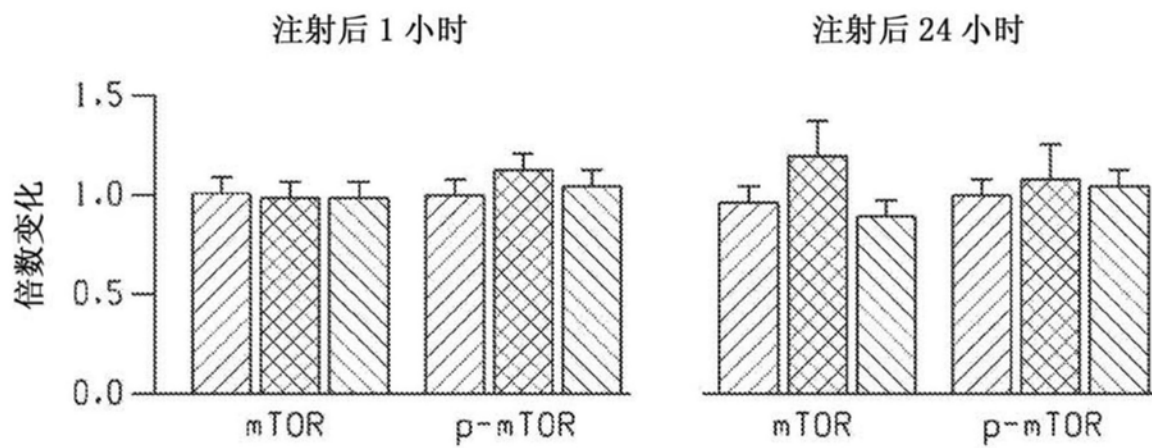


图12B

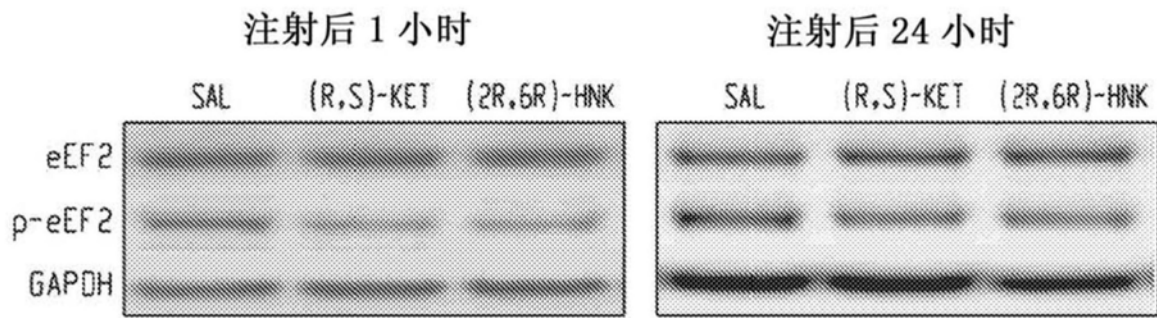


图12C

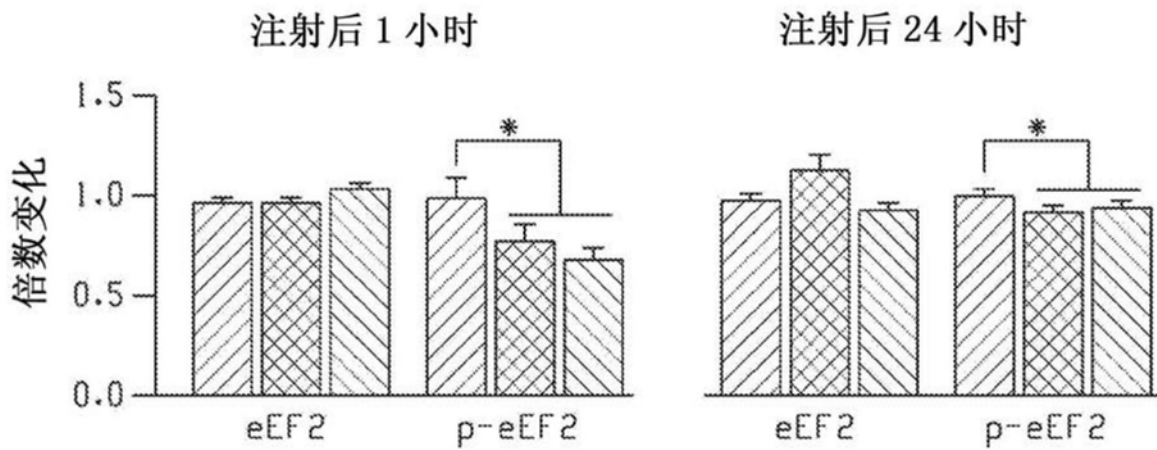


图12D

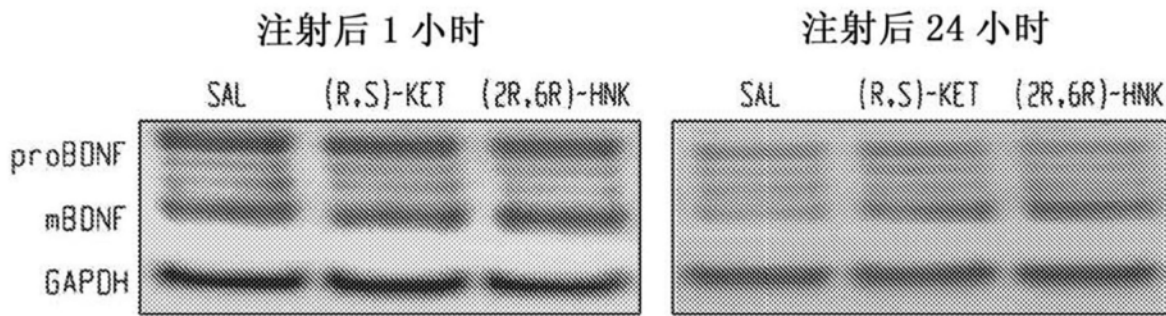


图12E

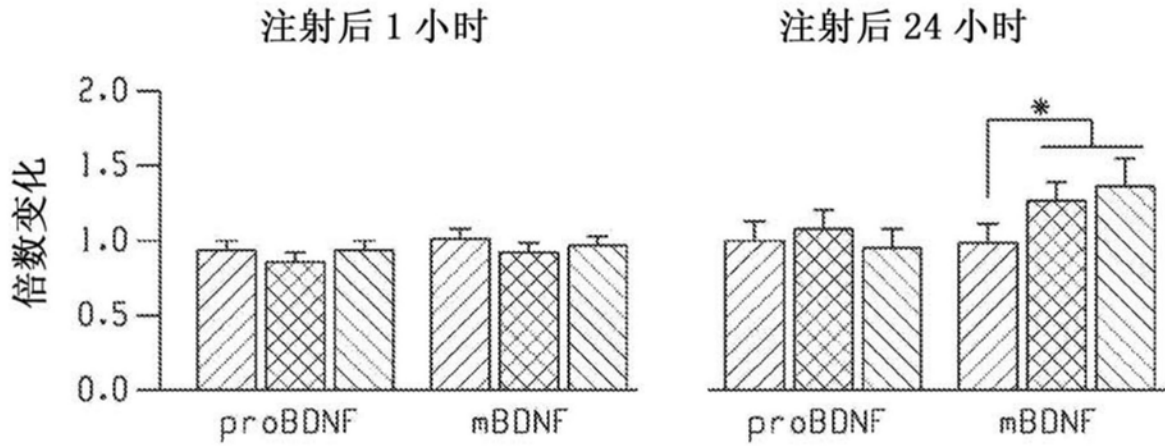


图12F

前额皮质

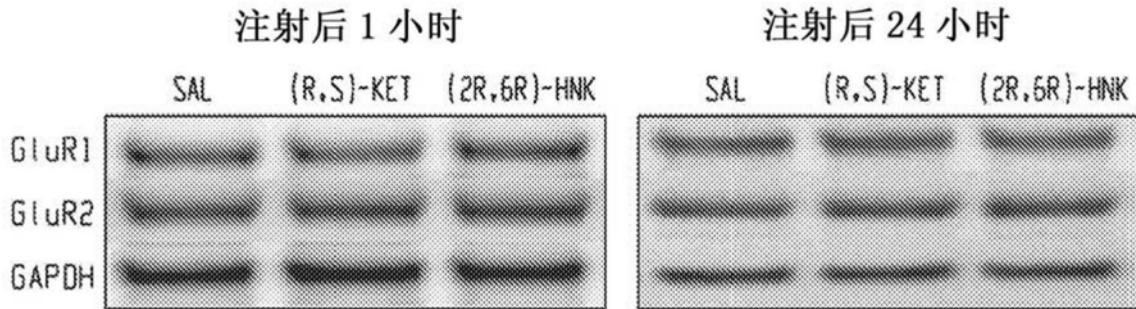


图12G

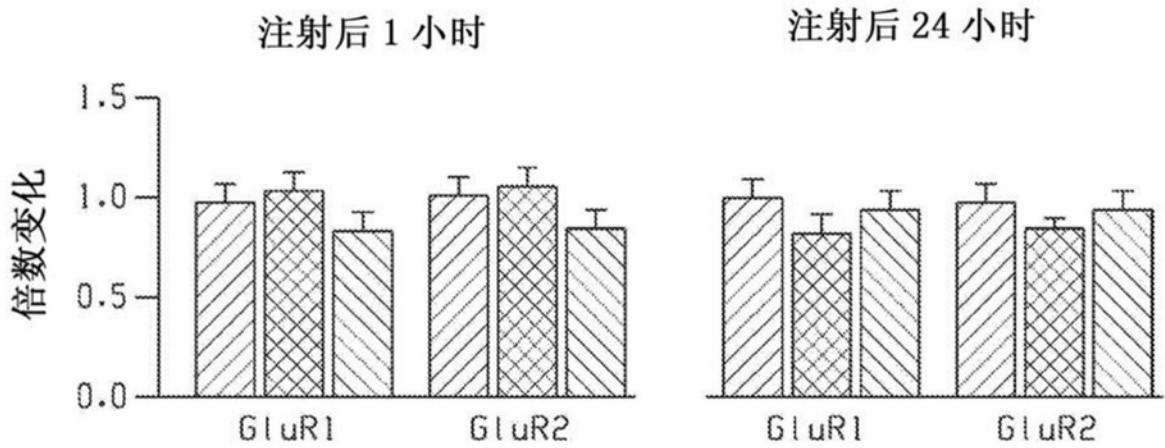


图12H

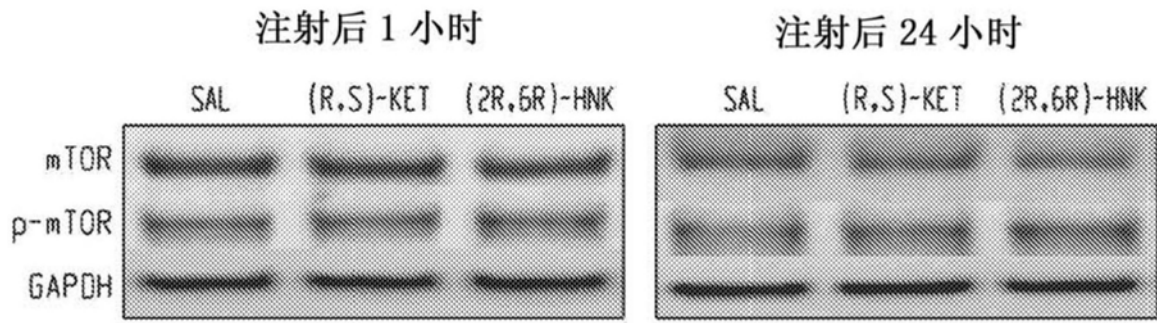


图12I

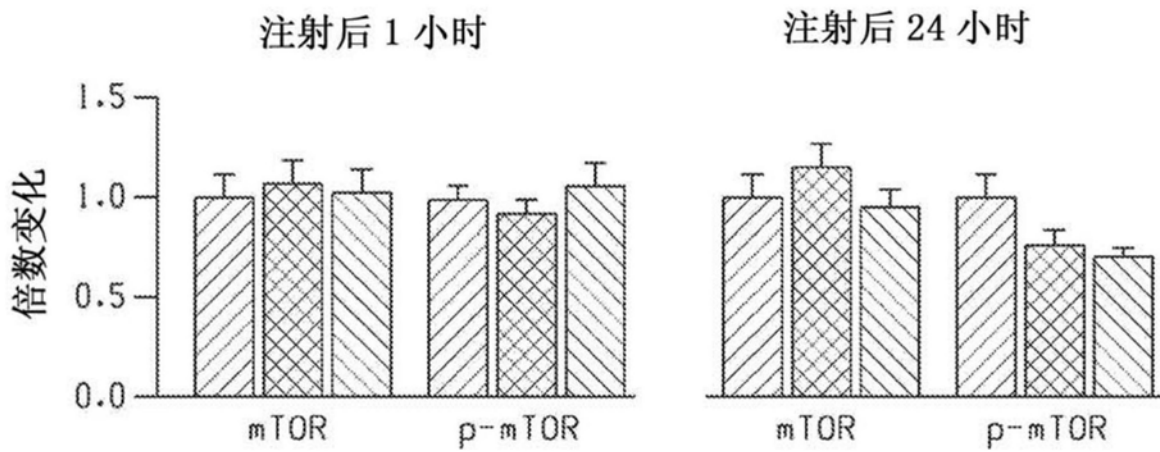


图12J

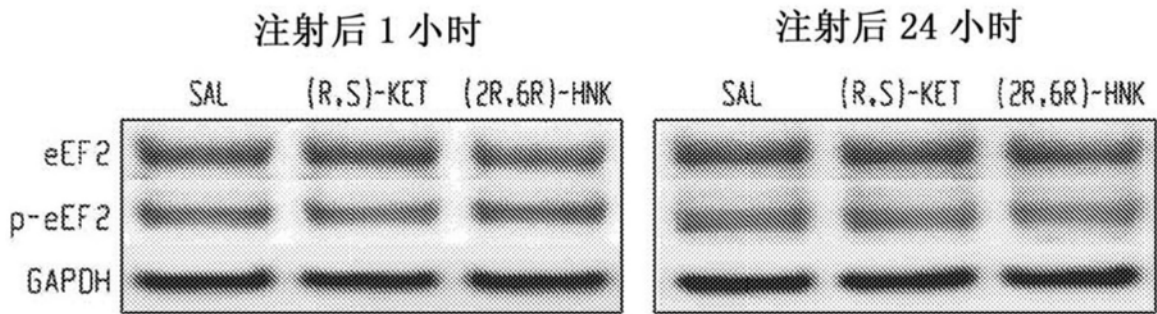


图12K

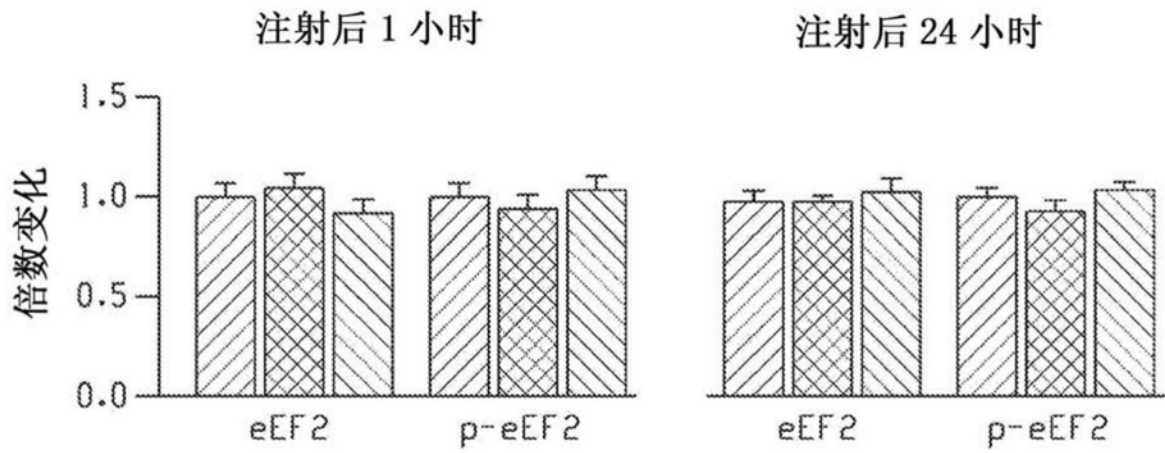


图12L

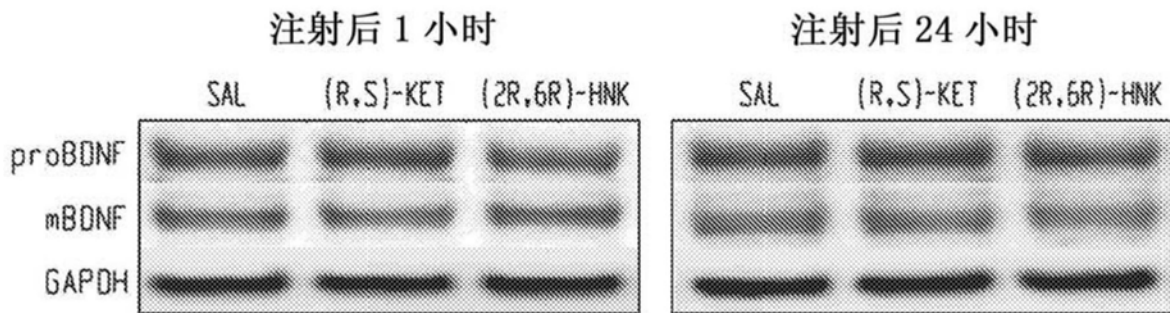


图12M

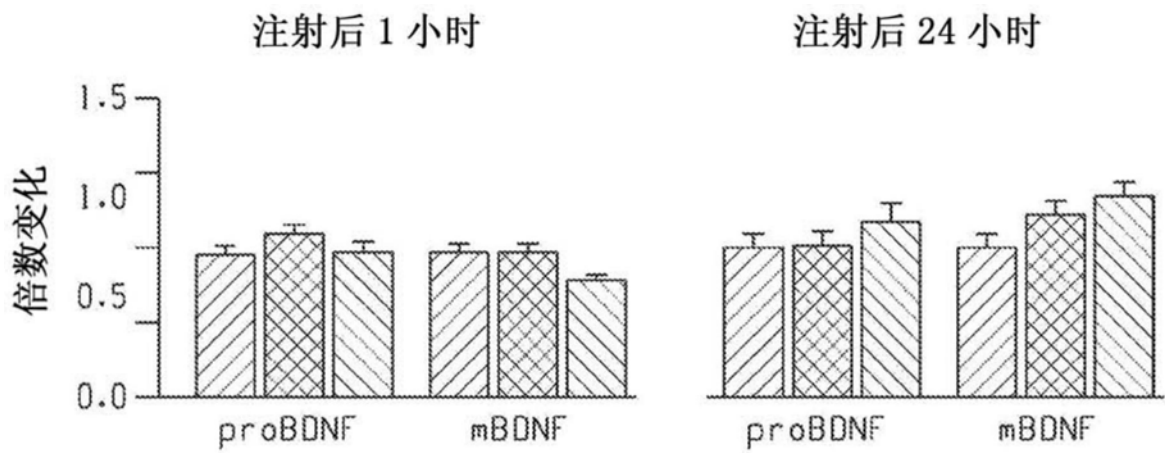


图12N

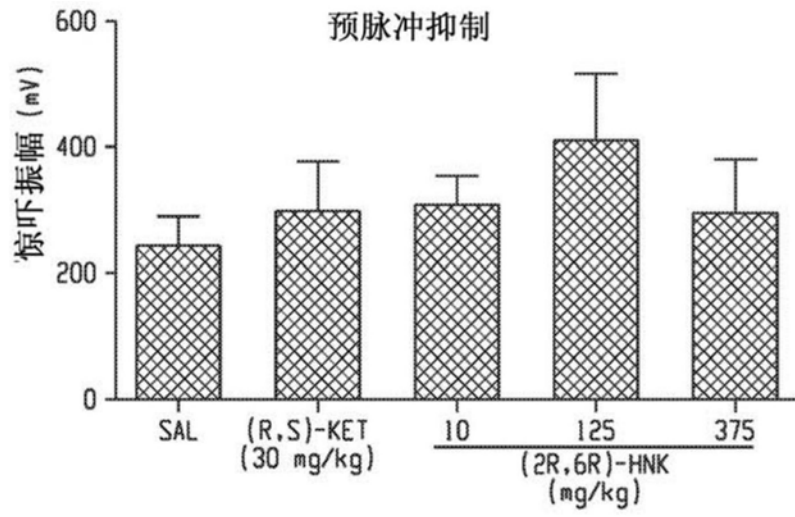


图13A

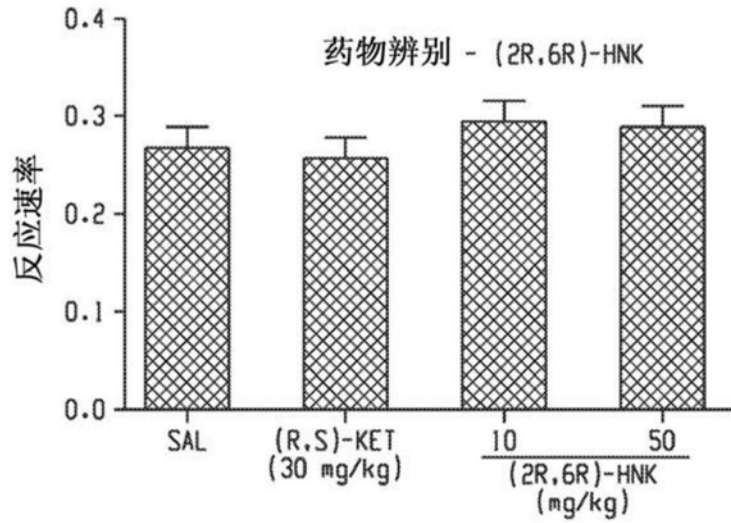


图13B

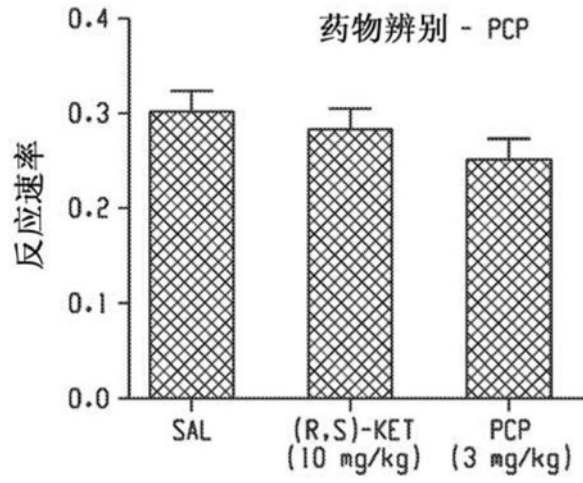


图13C

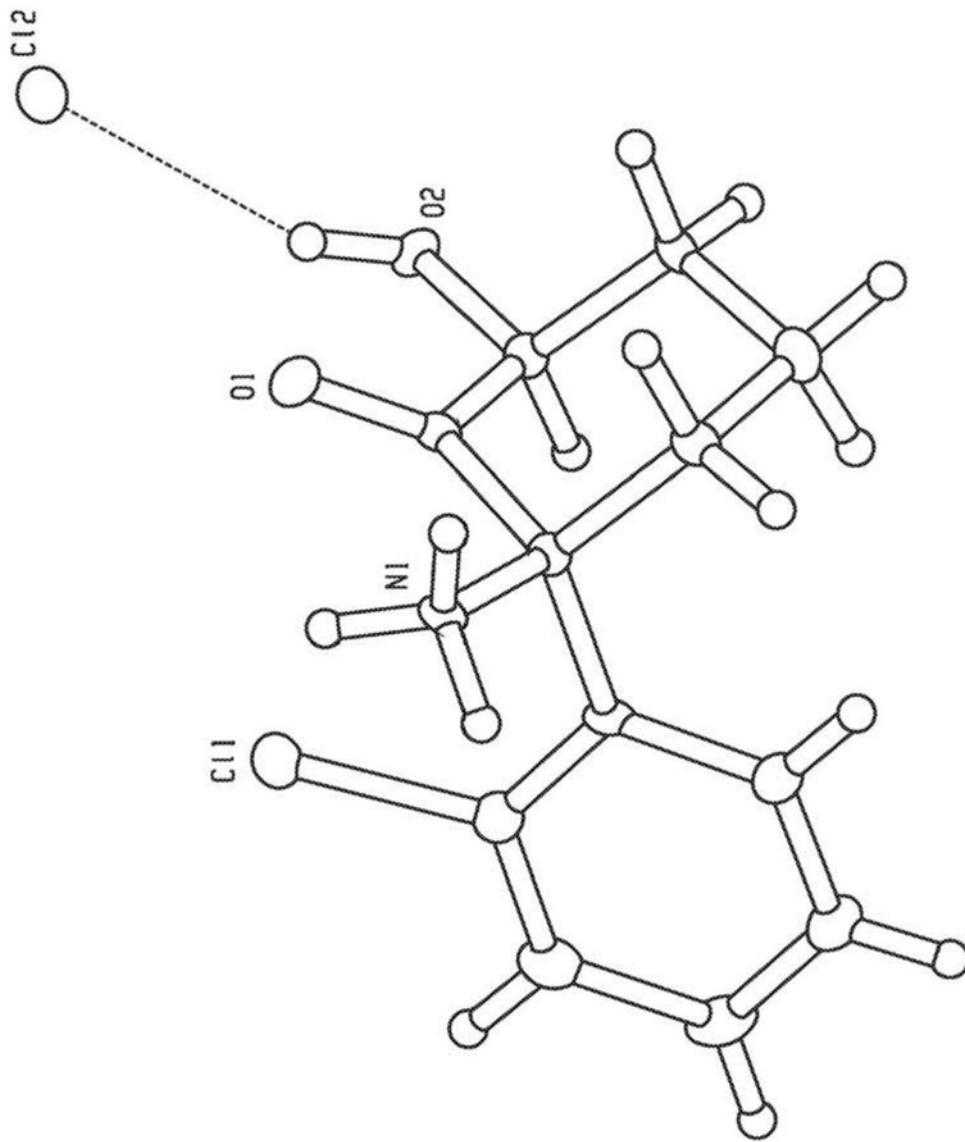


图14

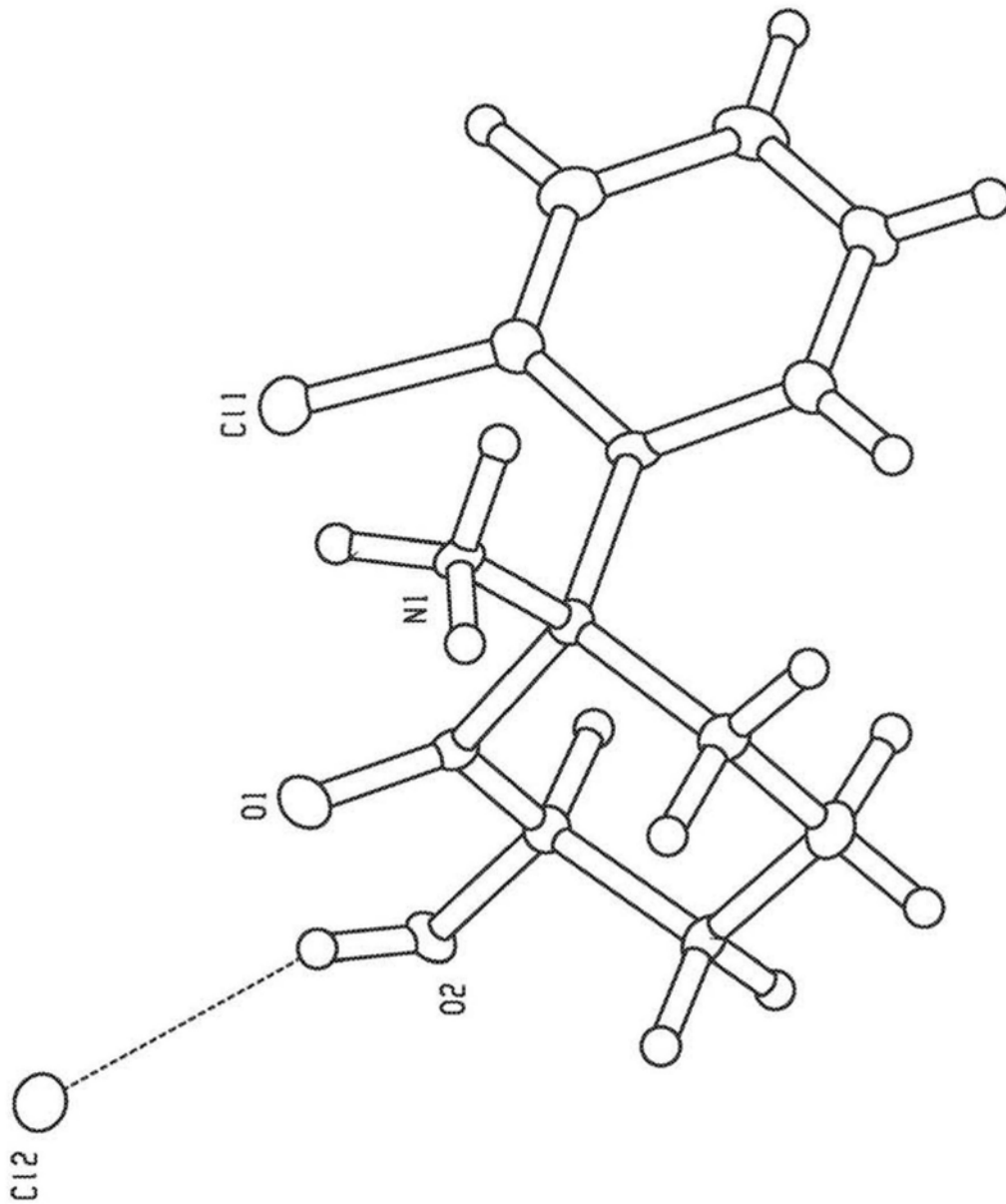


图15