

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/135



[12] 发明专利说明书

A61K 31/155 A61K 31/165

A61K 31/40 A61K 31/38

A61K 31/44 A61K 31/445

A61P 25/00

[21] ZL 专利号 96196042.6

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1153568C

[22] 申请日 1996. 6. 7 [21] 申请号 96196042. 6

[30] 优先权

[32] 1995. 6. 7 [33] US [31] 08/485,038

[86] 国际申请 PCT/US1996/010201 1996. 6. 7

[87] 国际公布 WO1996/040097 英 1996. 12. 19

[85] 进入国家阶段日期 1998. 2. 4

[71] 专利权人 NPS 药物有限公司

地址 美国犹他州

[72] 发明人 A·L·慕勒尔 S·T·莫伊

M·F·巴兰林 E·G·德尔马

B·C·范瓦格仁

L·D·阿尔特曼

R·M·巴尔莫雷 D·L·史密斯

审查员 田洪扬

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜

权利要求书 36 页 说明书 187 页

[54] 发明名称 在受体控制钙通道新部位显活性的
治疗神经性疾病化合物

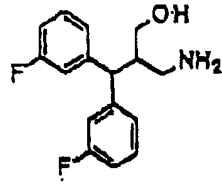
[57] 摘要

用于治疗患有突然发作、头部创伤、脊髓损伤、脊髓局部缺血、局部缺血或缺氧导致的神经细胞损伤、癫痫、焦虑、由于局部缺血或缺氧例如在心肺分流术下的心脏手术所经常造成的情况下的神经精神病学的或识别的缺陷或神经变性的疾病例如 Alzheimer' s 病、Huntington' s 病、Parkinson' s 病或肌萎缩性的侧索硬化症(ALS) 的患者的方法和组合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

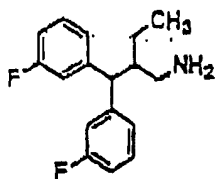
1.选自以下的一种化合物及其药学上可接受的盐和复合物在制备用于治疗神经性疾病或障碍的药用组合物中的用途:

5



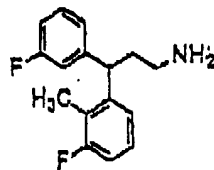
10

化合物 54

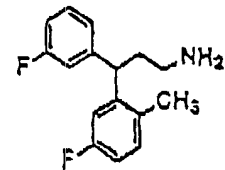


15

化合物 55

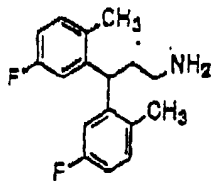


化合物 56

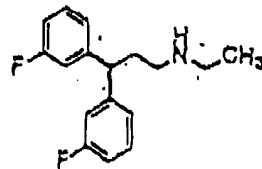


化合物 57

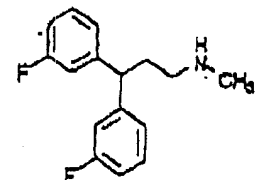
20



化合物 58

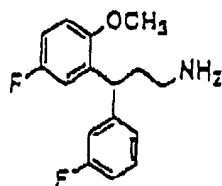


化合物 59

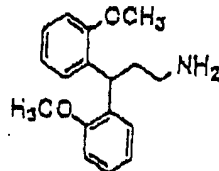


化合物 60

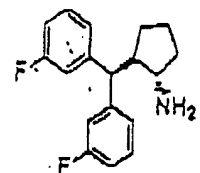
25



化合物 61

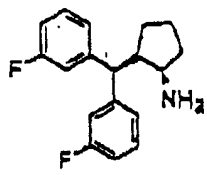


化合物 62

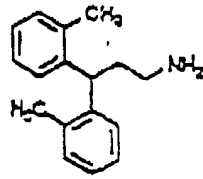


化合物 63

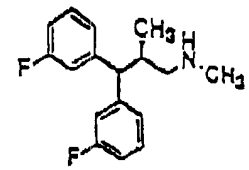
30



化合物 64

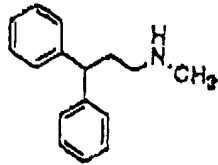


化合物 65

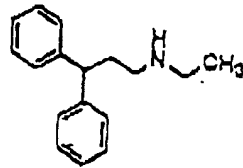


化合物 66

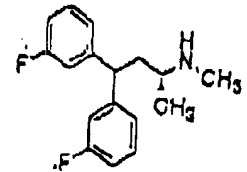
5



化合物 67

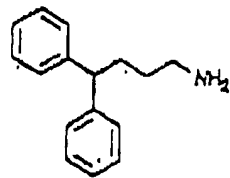


化合物 68

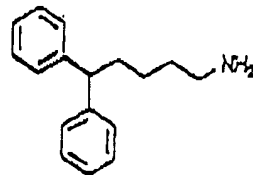


化合物 69

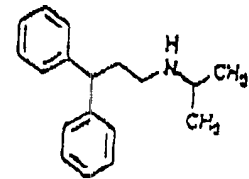
10



化合物 70

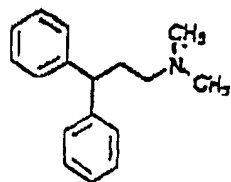


化合物 71

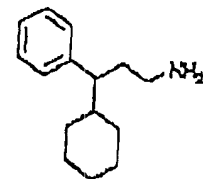


化合物 72

15

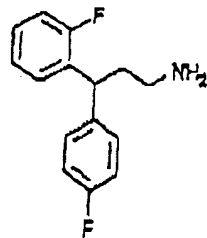


化合物 73

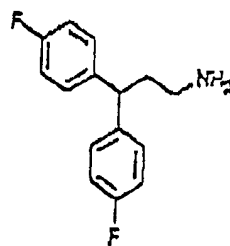


化合物 75

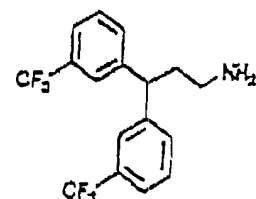
20



化合物 76



化合物 77

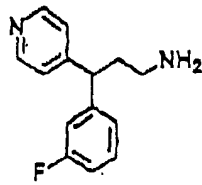


化合物 78

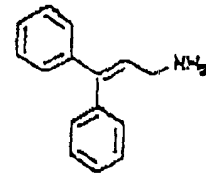
25

30

5

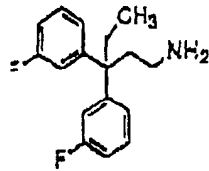


化合物 79

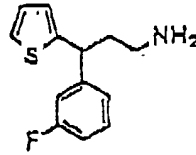


化合物 81

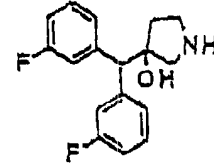
10



化合物 82

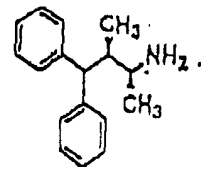


化合物 83

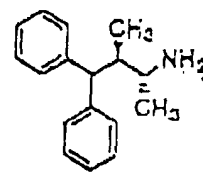


化合物 84

20

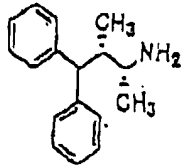
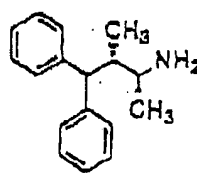
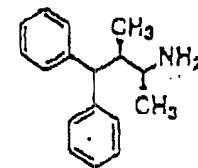


化合物 85



化合物 86

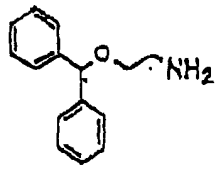
25

(两种化合物的
混合物)(两种化合物的
混合物)

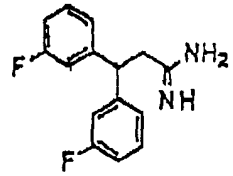
化合物 87

30

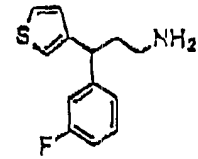
5



化合物 88

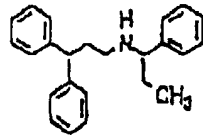


化合物 89

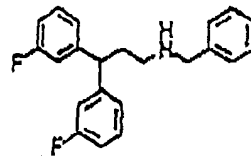


化合物 90

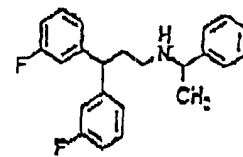
10



化合物 91

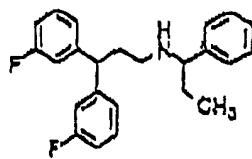


化合物 92

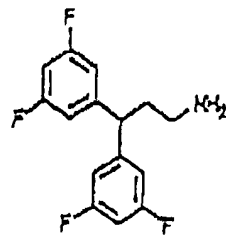


化合物 93

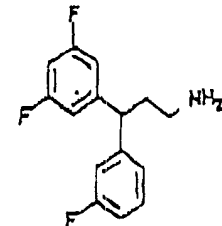
15



化合物 94



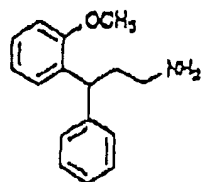
化合物 95



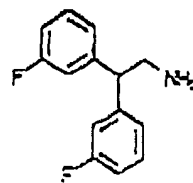
化合物 96

20

25



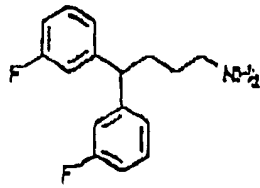
化合物 97



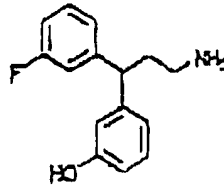
化合物 98

30

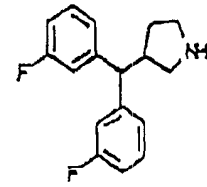
5



化合物 100

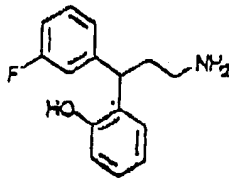


化合物 101

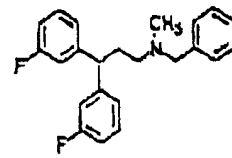


化合物 102

10

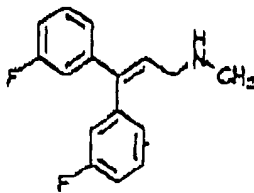


化合物 103

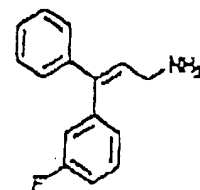
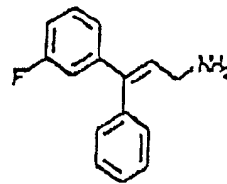
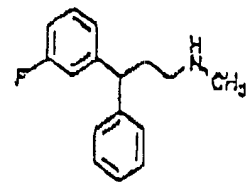


化合物 105

20



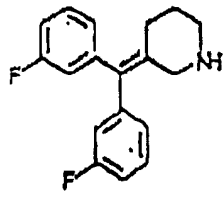
化合物 106

化合物 107
(两种化合物的
混合物)

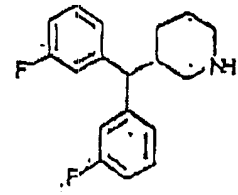
化合物 108

30

5



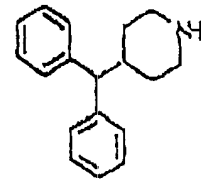
化合物 109



化合物 111

10

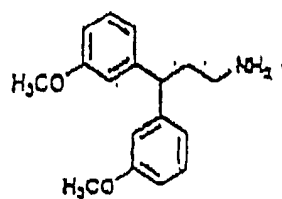
15



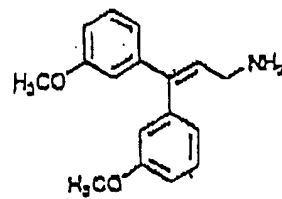
化合物 114

20

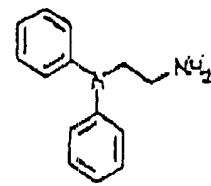
25



化合物 115



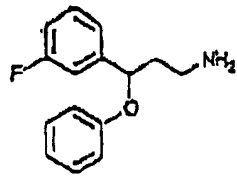
化合物 116



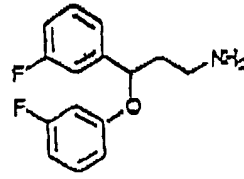
化合物 117

30

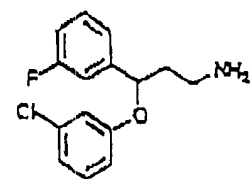
5



化合物 118

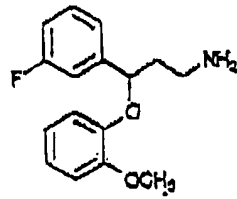


化合物 119

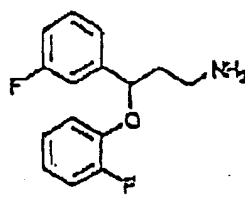


化合物 120

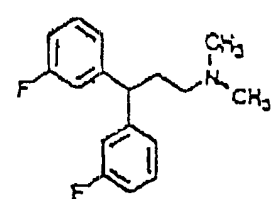
10



化合物 121

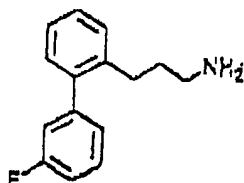


化合物 122

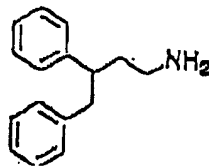


化合物 123

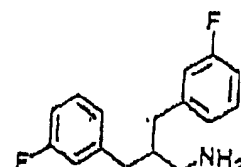
15



化合物 124

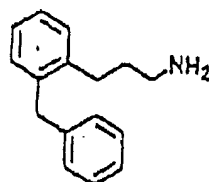


化合物 125

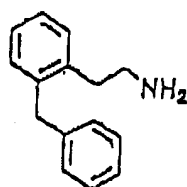


化合物 126

25



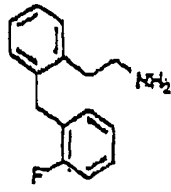
化合物 127



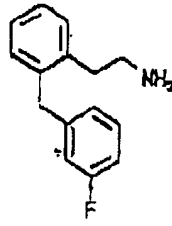
化合物 128

30

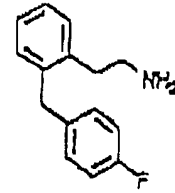
5



化合物 129

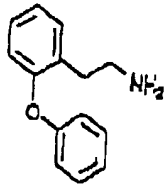


化合物 130

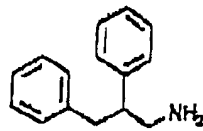


化合物 131

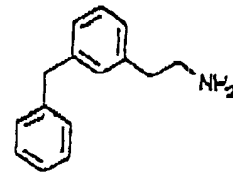
10



化合物 132



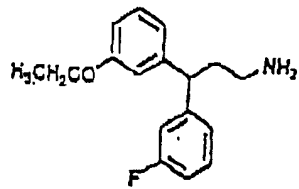
化合物 133



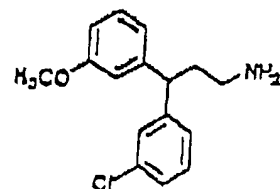
化合物 134

15

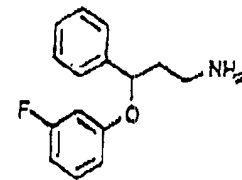
20



化合物 135

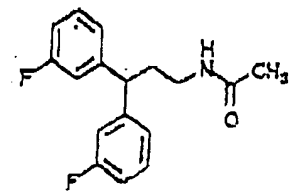


化合物 136

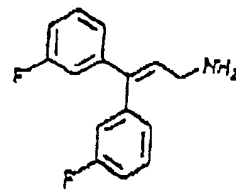


化合物 137

25



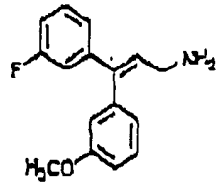
化合物 138



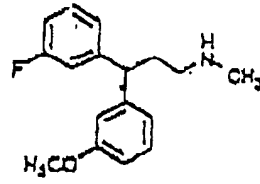
化合物 139

30

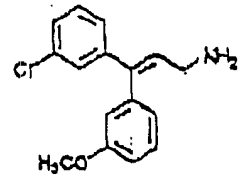
5



化合物 141

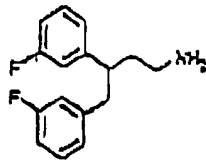


化合物 142

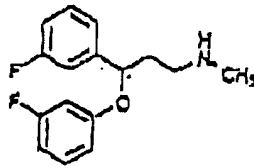


化合物 143

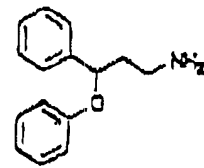
10



化合物 144

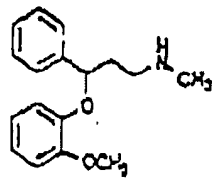


化合物 145

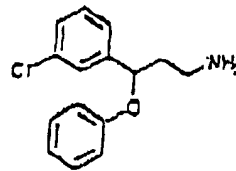


化合物 146

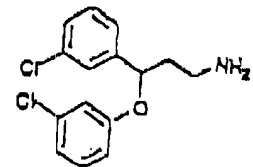
15



化合物 147

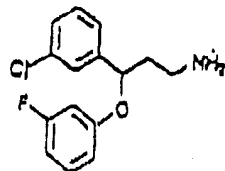


化合物 148



化合物 149

20



25

化合物 150。

2. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物选自化合物 54-66、68-71、75、76、78、79、81-90、92-98、100、101、103、105、106、108、109、111、114-122、124-136、138、139、141-144、148-150 及其药学上可接受的盐和复合物。

5 3. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物选自化合物 54-66、69、70、75、76、81-83、85-97、100-103、105、106、108、109、111、115、118-122、125-133、135-139、142、144-150 及其药学上可接受的盐和复合物。

10 4. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物选自化合物 54-66、69、70、75、76、81-83、85-90、92-97、100、101、103、105、106、108、109、111、115、118-122、125-133、135、136、138、139、142、144、148-150 及其药学上可接受的盐和复合物。

15 5. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物选自化合物 54-66、69、82、83、89-97、103、111、118-120、122、126、135-138、142、144、145、147-150 及其药学上可接受的盐和复合物。

6. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物选自化合物 54-66、69、82、83、89-90、92-97、103、111、118-120、122、126、135、136、138、142、144、148-150 及其药学上可接受的盐和复合物。

20 7. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物选自化合物 60、66、69、103、111、118-120、122、136、138、142、144、148-150 及其药学上可接受的盐和复合物。

8. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物选自化合物 118-122、137、145、148-150 及其药学上可接受的盐和复合物。

25 9. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物选自化合物 118-122、148-150 及其药学上可接受的盐和复合物。

10. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物选自化合物 63 和 64 及其药学上可接受的盐和复合物。

11. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物选自化合物 119 及其

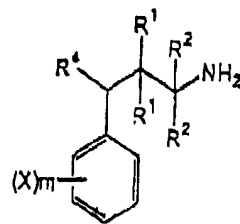
药学上可接受的盐和复合物。

12. 权利要求1的用途，其中所述化合物选自化合物144及其药学上可接受的盐和复合物。

13. 化合物60及其药学上可接受的盐和复合物在制备用于治疗
5 神经性疾病或障碍的药用组合物中的用途。

14. 下式化合物及其药学上可接受的盐和复合物在制备用于治疗神经性疾病或障碍的药用组合物中的用途

10



其中

15 X 独立选自溴、氯、氟、碘、 $-CF_3$ 、烷基、羟基、 $-OCF_3$ 、烷氧基和酰氧基；

R^1 独立选自氢、 C_1 - C_4 烷基和酰氧基；

R^2 独立选自氢、烷基和羟烷基或两个 R^2 一起为亚氨基；

20 R^4 为由氟、氯、溴、碘、 $-CF_3$ 、烷基、羟基、 $-OCF_3$ 、烷氧基或酰氧基任选取代的苯氧基；及

m 独立为 0-5 的整数；

前提为所述化合物不是：

3-(对-异丙氧基苯氧基)-3-苯基丙胺

3-(2'-甲基-4',5'-二氯苯氧基)-3-苯基丙胺

3-(对-叔丁基苯氧基)-3-苯基丙胺

3-(2',4'-二氯苯氧基)-3-苯基-2-甲基丙胺

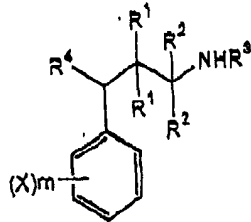
3-(邻-乙基苯氧基)-3-苯基丙胺

3-(邻-甲氧基苯氧基)-3-苯基丙胺

3-苯氧基-3-苯基丙胺。

15. 下式化合物及其药学上可接受的盐和复合物在制备用于治疗神经性疾病或障碍的药用组合物中的用途

5



其中

10 X 独立选自氟、氯、溴、碘、 $-CF_3$ 、烷基、羟基、 $-OCF_3$ 、烷氧基和酰氧基;

R^1 独立选自氢、 C_1-C_4 烷基和酰氧基;

R^2 独立选自氢、 C_1-C_4 烷基和羟烷基或两个 R^2 一起为亚氨基;

R^3 选自甲基和乙基;

15 R^4 为由氟、氯、溴、碘、 $-CF_3$ 、烷基、羟基、 $-OCF_3$ 、烷氧基或酰氧基任选取代的苯氧基; 及

m 独立为 0-5 的整数;

前提为所述化合物不是:

N-甲基 3-(邻-氯-对-甲苯基氧基)-3-苯基-1-甲基丙胺

N-甲基 3-(对-甲苯基氧基)-3-苯基丙胺

N-甲基 3-(邻-氯-对-异丙基苯氧基)-3-苯基-2-甲基丙胺

N-甲基 3-(对-碘代苯氧基)-3-苯基丙胺

N-甲基 3-(3-正丙基苯氧基)-3-苯基丙胺

N-甲基 3-(对-三氟甲基苯氧基)-3-苯基丙胺

N-甲基 3-(间-氯苯氧基)-3-苯基丙胺

N-甲基 3-(对-氟苯氧基)-3-苯基丙胺

N-甲基 3-(对-甲氧基苯氧基)-3-苯基丙胺

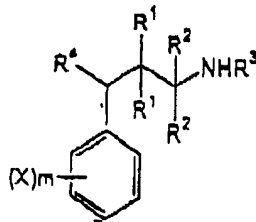
N-甲基 3-(邻-甲氧基苯氧基)-3-苯基丙胺

N-甲基 3-(邻-氟苯氧基)-3-苯基丙胺

N-甲基 3-(邻-甲苯基氧基)-3-苯基丙胺
 N-甲基 3-(对-氟苯氧基)-3-苯基丙胺
 N-甲基 3-(间-氟苯氧基)-3-苯基丙胺
 N-甲基 3-苯氧基-3-苯基-2-甲基丙胺
 N-甲基 3-苯氧基-3-苯基-1-甲基丙胺
 N-甲基 3-苯氧基-3-苯基丙胺
 N-甲基 3-(邻-三氟甲基苯氧基)-3-苯基丙胺
 N-甲基 3-(间-甲氧基苯氧基)-3-苯基丙胺
 N-甲基 3-(邻,对-二氟苯氧基)-3-苯基丙胺
 N-乙基 3-(邻-碘代苯氧基)-3-苯基丙胺
 N-甲基 3-(邻-氯代苯氧基)-3-苯基丙胺
 N-甲基 3-(邻-溴代苯氧基)-3-苯基丙胺。

16. 下式化合物及其药学上可接受的盐和复合物在制备用于治疗神经性疾病或障碍的药用组合物中的用途

5



10 其中

(X)_m 选自间-氟、间-氯、邻-O-C₁-C₄烷基、邻-甲基、邻-氟、邻-氯、间-O-C₁-C₄烷基、间-甲基、邻-羟基和间-羟基；

R¹ 为氢；

R² 为氢；

15 R³ 选自甲基和乙基；

R⁴ 为由氟、氯、溴、碘、-CF₃、烷基、羟基、-OCF₃、烷氧基或酰氧基任选取代的苯氧基。

17. 权利要求 1-16 中任一项的用途, 其中所述神经性疾病或障碍包括: 突然发作、头部创伤、脊髓损伤、脊髓局部缺血、局部缺血或缺氧导致的神经细胞损伤、癫痫、疼痛、焦虑、由于局部缺血或缺氧例如在心肺分流术下的心脏手术所经常造成的情况下的神经精神病学的或识别的缺陷、阿尔海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、帕金森氏病或肌萎缩性的侧索硬化症。

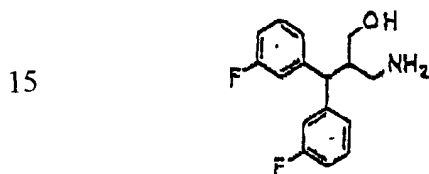
18. 权利要求 17 的用途, 其中所述突然发作是总体性局部缺血。

19. 权利要求 17 的用途, 其中所述突然发作是病灶性局部缺血。

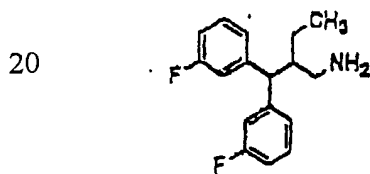
20. 权利要求 17 的用途, 其中所述突然发作是出血。

21. 权利要求 17 的用途, 其中所述神经性疾病或障碍包括帕金森氏病。

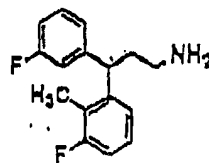
22. 选自以下的一种化合物及其药学上可接受的盐:



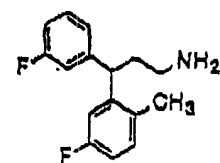
化合物 54



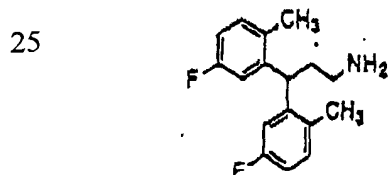
化合物 55



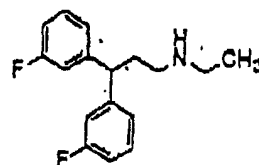
化合物 56



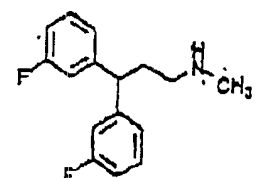
化合物 57



化合物 58

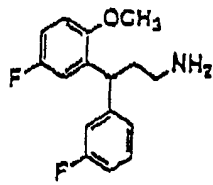


化合物 59

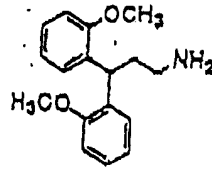


化合物 60

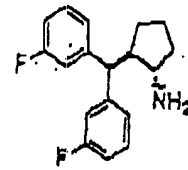
30



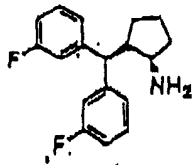
5 化合物 61



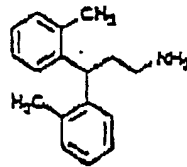
化合物 62



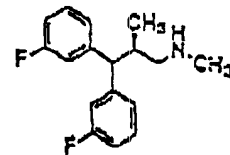
化合物 63



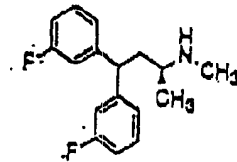
10 化合物 64



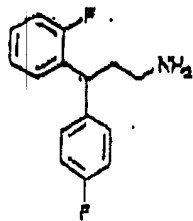
化合物 65



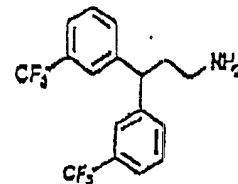
化合物 66



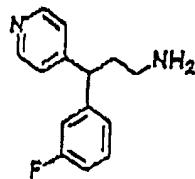
15 化合物 69



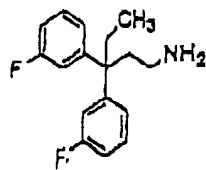
20 化合物 76



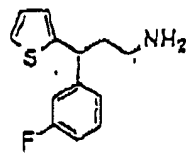
化合物 78



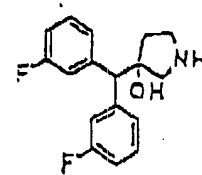
化合物 79



25 化合物 82

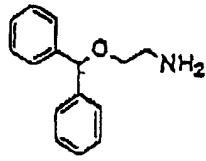


化合物 83

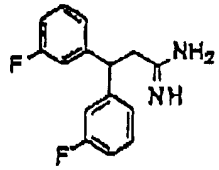


化合物 84

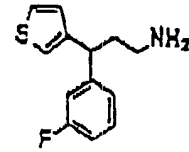
5



化合物 88

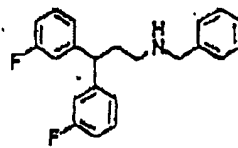


化合物 89

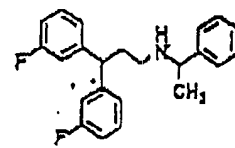


化合物 90

10

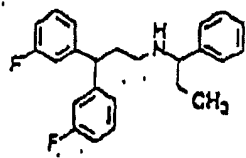


化合物 92

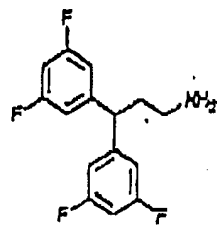


化合物 93

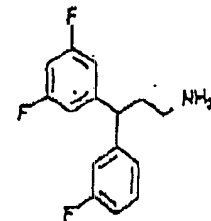
15



化合物 94

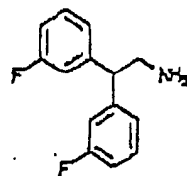


化合物 95



化合物 96

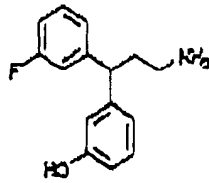
25



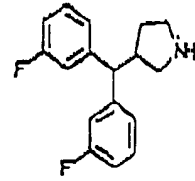
化合物 98

30

5



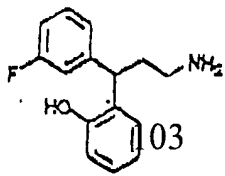
化合物 101



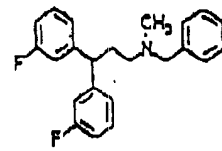
化合物 102

10

15

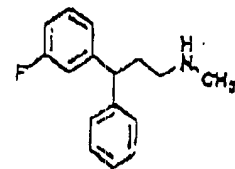
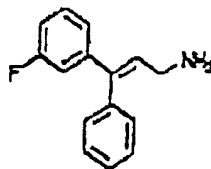


化合物 103



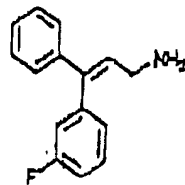
化合物 105

20



化合物 108

25

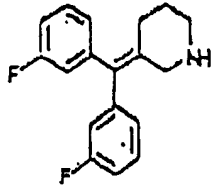


化合物 107

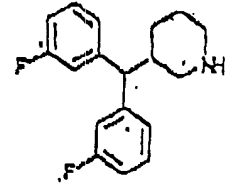
(两种化合物的
混合物)

30

5



化合物 109

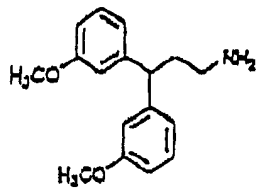


化合物 111

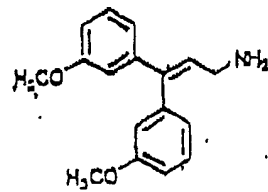
10

15

20



化合物 115

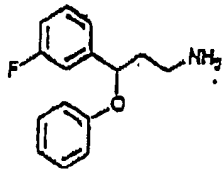


化合物 116

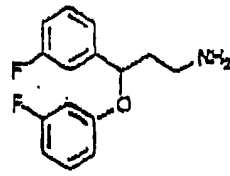
25

30

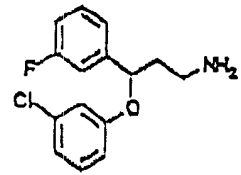
5



化合物 118

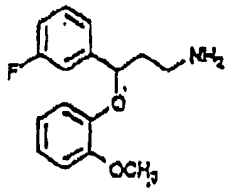


化合物 119

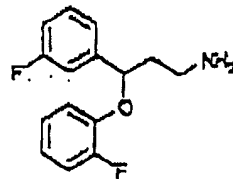


化合物 120

10



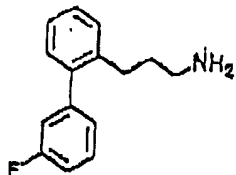
化合物 121



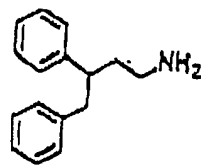
化合物 122

15

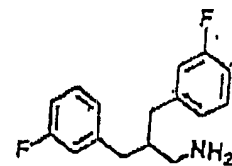
20



化合物 124



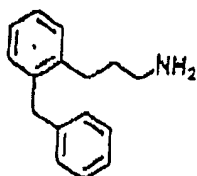
化合物 125



化合物 126

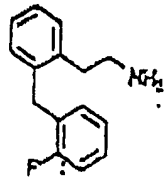
25

30

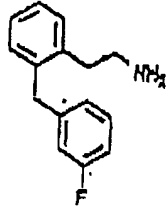


化合物 127

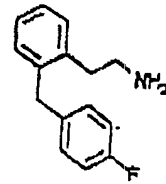
5



化合物 129

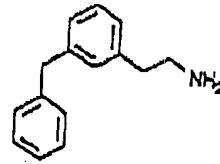


化合物 130



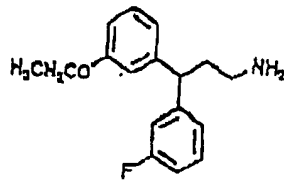
化合物 131

10

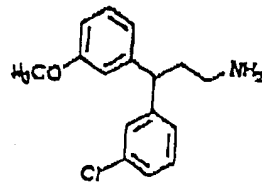


化合物 134

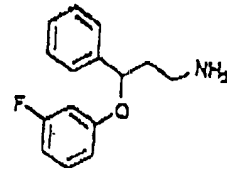
15



化合物 135

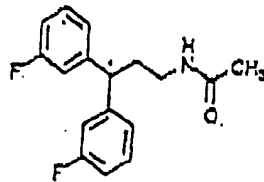


化合物 136

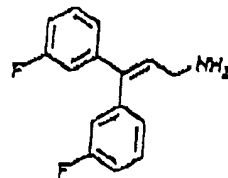


化合物 137

25



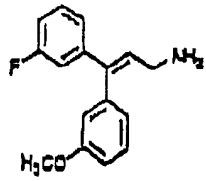
化合物 138



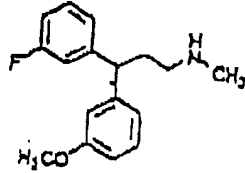
化合物 139

30

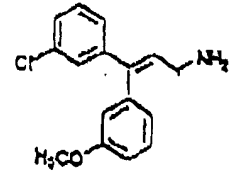
5



化合物 141

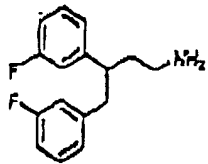


化合物 142

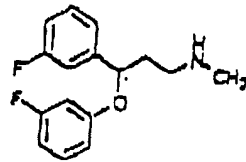


化合物 143

10

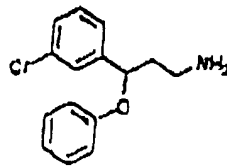


化合物 144

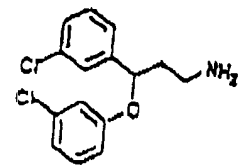


化合物 145

20

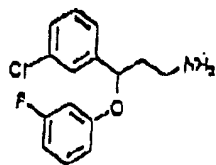


化合物 148



化合物 149

25



30

化合物 150。

23. 权利要求 22 的化合物, 该化合物选自化合物 54 - 66、69、76、82、83、88 - 90、92 - 96、101、102、103、105、108、109、111、115、118 - 122、125 - 127、129 - 131、135 - 139、142、144、145、148 - 150 或其药学上可接受的盐。

5 24. 权利要求 22 的化合物, 该化合物选自化合物 54 - 66、69、82、83、89、90、93 - 96、103、111、118 - 120、122、126、135 - 138、142、144、145、148 - 150 或其药学上可接受的盐。

25. 权利要求 22 的化合物, 该化合物选自化合物 60、66、69、103、111、118 - 120、122、136 - 138、142、144、145、148 - 150
10 或其药学上可接受的盐。

26. 权利要求 22 的化合物, 该化合物选自化合物 118 - 122、137、145、148 - 150 或其药学上可接受的盐。

27. 权利要求 22 的化合物, 该化合物选自化合物 118 - 122、148 - 150 或其药学上可接受的盐。

15 28. 权利要求 22 的化合物, 该化合物选自化合物 63 和 64 或其药学上可接受的盐。

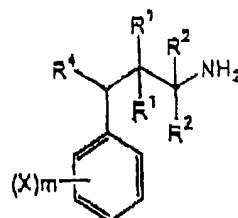
29. 权利要求 22 的化合物, 该化合物为化合物 119 或其药学上可接受的盐。

30. 权利要求 22 的化合物, 该化合物为化合物 144 或其药学上
20 可接受的盐。

31. 化合物 60 或其药学上可接受的盐。

32. 一种下式化合物及其药学上可接受的盐和复合物

25



其中

X 独立选自溴、氯、氟、碘、 $-CF_3$ 、烷基、羟基、 $-OCF_3$ 、烷氧基和酰氧基;

R^1 独立选自氢、 C_1-C_4 烷基和酰氧基;

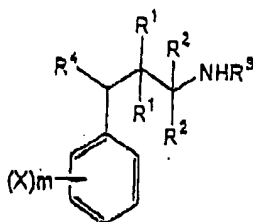
5 R^2 独立选自氢、烷基和羟烷基或两个 R^2 一起为亚氨基;

R^4 为由氟、氯、溴、碘、 $-CF_3$ 、烷基、羟基、 $-OCF_3$ 、烷氧基或酰氧基任选取代的苯氧基; 及

m 独立为 1-5 的整数。

10 33. 一种下式化合物及其药学上可接受的盐和复合物, 用于制备用于治疗神经性疾病或障碍的药用组合物

15



其中

20 X 独立选自氟、氯、溴、碘、 $-CF_3$ 、烷基、羟基、 $-OCF_3$ 、烷氧基和酰氧基;

R^1 独立选自氢、 C_1-C_4 烷基和酰氧基;

R^2 独立选自氢、 C_1-C_4 烷基和羟烷基或两个 R^2 一起为亚氨基;

R^3 选自甲基和乙基;

25 R^4 为由氟、氯、溴、碘、 $-CF_3$ 、烷基、羟基、 $-OCF_3$ 、烷氧基或酰氧基任选取代的苯氧基; 及

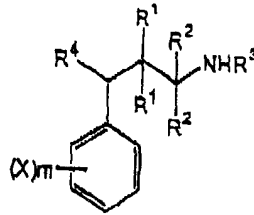
m 独立为 1-5 的整数;

前提为所述化合物不是

N-甲基 3-(间-三氟甲基苯氧基)-3-(4-氟苯基)丙胺。

34. 一种下式化合物及其药学上可接受的盐和复合物

5



其中

(X)_m 选自间-氟、间-氯、邻-O-C₁-C₄烷基、邻-甲基、邻-氟、
10 邻-氯、间-O-C₁-C₄烷基、间-甲基、邻-羟基和间-羟基；

R¹ 为氢；

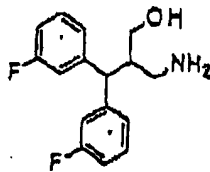
R² 为氢；

R³ 选自甲基和乙基；

R⁴ 为由氟、氯、溴、碘、-CF₃、烷基、羟基、-OCF₃、烷氧基或
15 酰氧基任选取代的苯氧基。

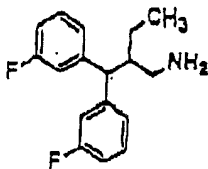
35. 一种药用组合物，该组合物包含在一种药学上可接受的载体中的选自以下的一种化合物及其药学上可接受的盐：

20

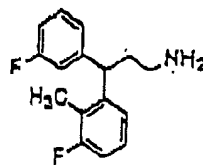


化合物 54

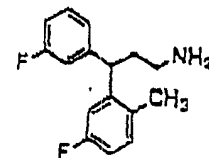
25



化合物 55

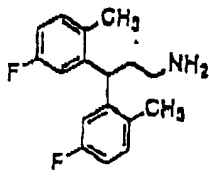


化合物 56



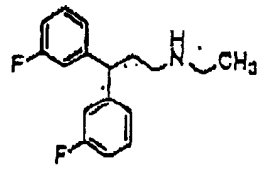
化合物 57

30

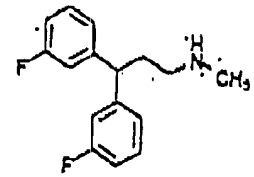


5

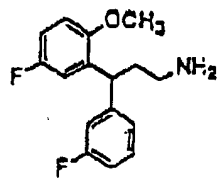
化合物 58



化合物 59

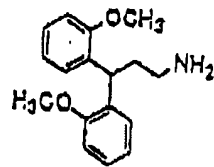


化合物 60

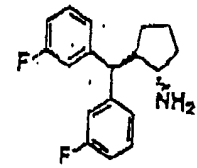


10

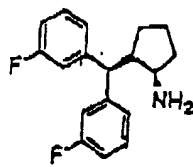
化合物 61



化合物 62

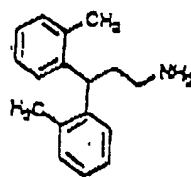


化合物 63

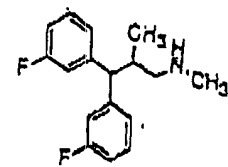


15

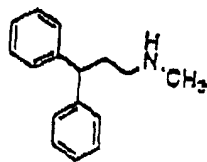
化合物 64



化合物 65

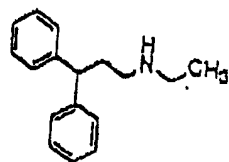


化合物 66

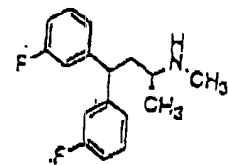


20

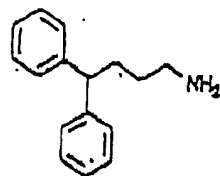
化合物 67



化合物 68

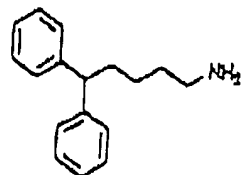


化合物 69

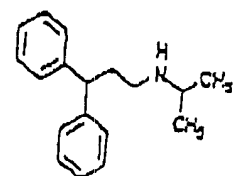


25

化合物 70



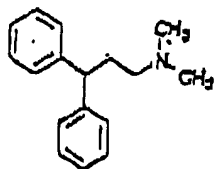
化合物 71



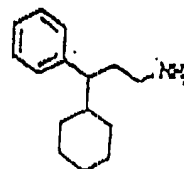
化合物 72

30

5



化合物 73

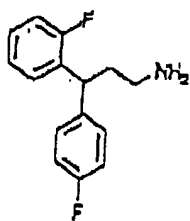


化合物 75

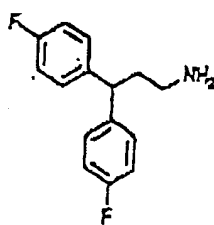
10

15

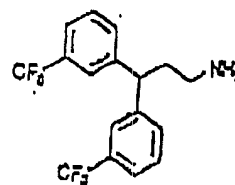
20



化合物 76



化合物 77

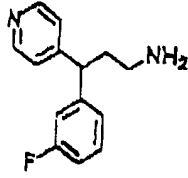


化合物 78

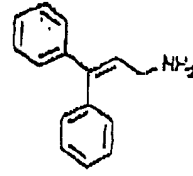
25

30

5



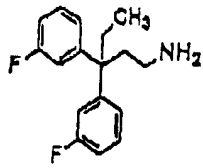
化合物 79



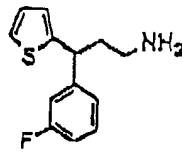
化合物 81

10

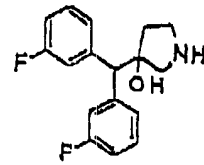
15



化合物 82



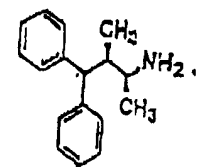
化合物 83



化合物 84

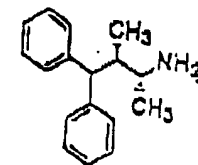
20

25



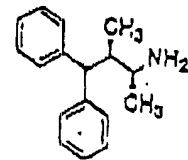
化合物 85

(两种化合物的混合物)



化合物 86

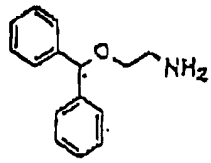
(两种化合物的混合物)



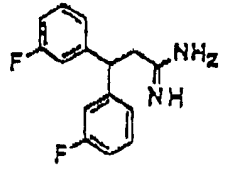
化合物 87

30

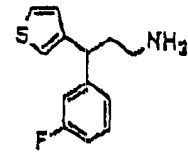
5



化合物 88

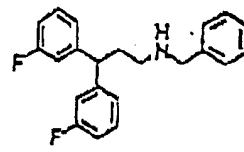


化合物 89

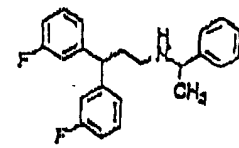


化合物 90

10

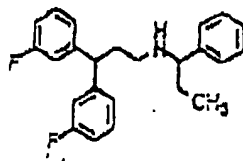


化合物 92

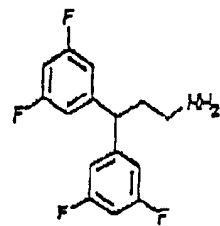


化合物 93

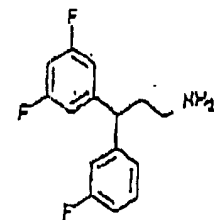
15



化合物 94

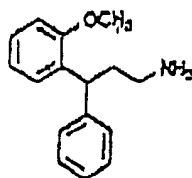


化合物 95

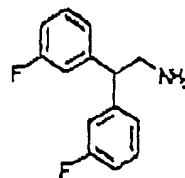


化合物 96

25



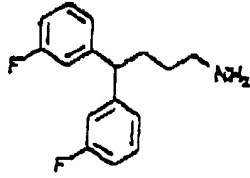
化合物 97



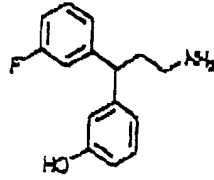
化合物 98

30

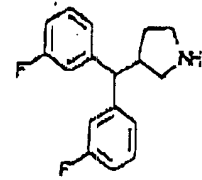
5



化合物 100

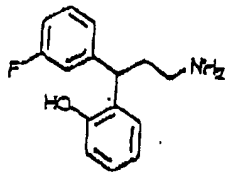


化合物 101

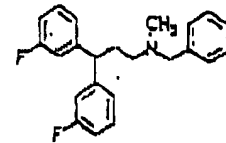


化合物 102

10



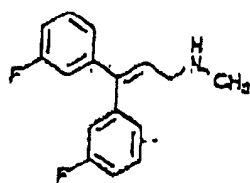
化合物 103



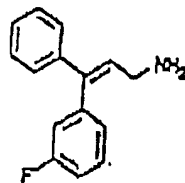
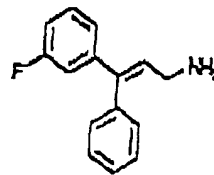
化合物 105

15

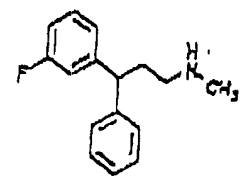
20



化合物 106

化合物 107
(两种化合物的
混合物)

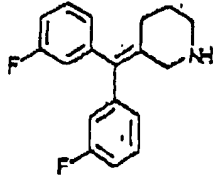
25



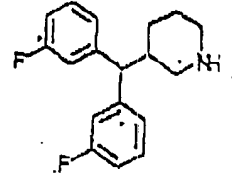
化合物 108

30

5



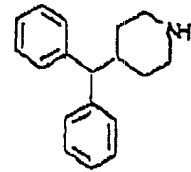
化合物 109



化合物 111

10

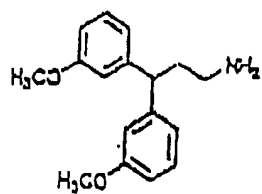
15



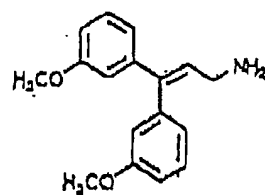
化合物 114

20

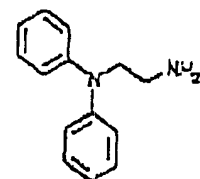
25



化合物 115



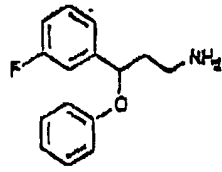
化合物 116



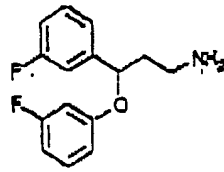
化合物 117

30

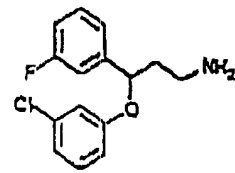
5



化合物 118

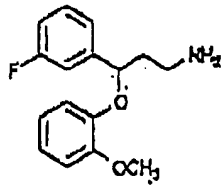


化合物 119

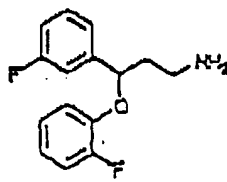


化合物 120

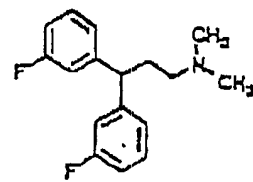
10



化合物 121

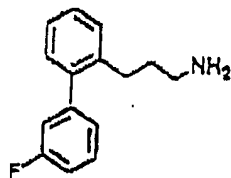


化合物 122

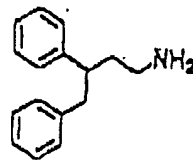


化合物 123

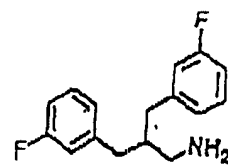
15



化合物 124

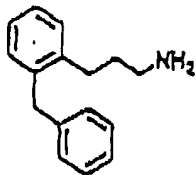


化合物 125

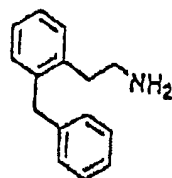


化合物 126

25



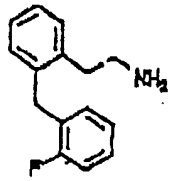
化合物 127



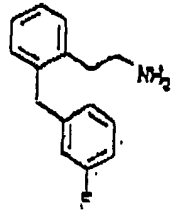
化合物 128

30

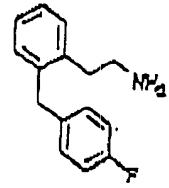
5



化合物 129

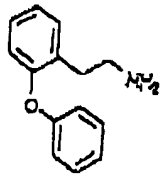


化合物 130

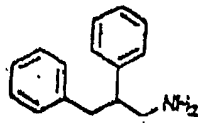


化合物 131

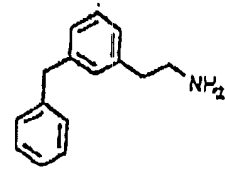
10



化合物 132

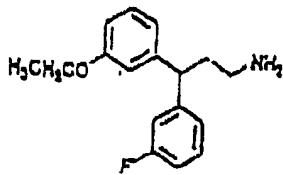


化合物 133

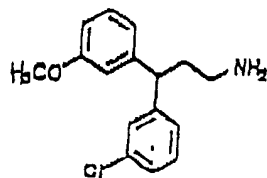


化合物 134

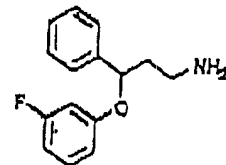
15



化合物 135

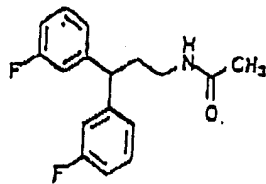


化合物 136

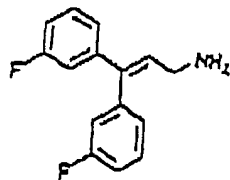


化合物 137

25

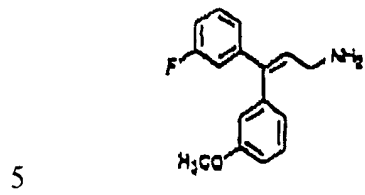


化合物 138

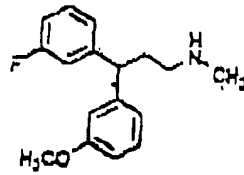


化合物 139

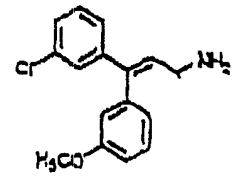
30



化合物 141

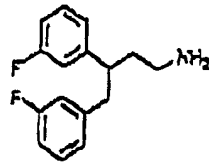


化合物 142

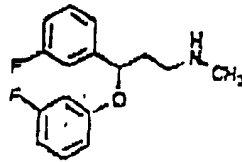


化合物 143

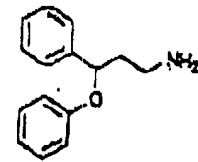
10



化合物 144



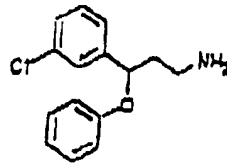
化合物 145



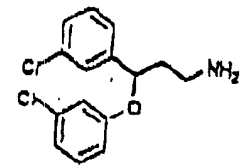
化合物 146

15

20

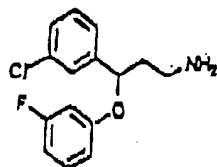


化合物 148



化合物 149

25



化合物 150。

30

36. 权利要求 35 的药用组合物, 该组合物包含在一种药学上可接受的载体中的选自以下的一种化合物及其药学上可接受的盐: 化合物 54 - 71、73、76 - 79、81 - 84、88 - 90、92 - 98、101 - 103、105、107 - 109、111、115、117 - 123、125 - 127、129 - 136、138、139、
5 142、144 - 146、148 - 150。

37. 权利要求 35 的药用组合物, 该组合物包含在一种药学上可接受的载体中的选自以下的一种化合物及其药学上可接受的盐: 化合物 54 - 66、69、70、75、76、81 - 83、85 - 90、92 - 97、100 - 103、105、106、108、109、111、115、118 - 122、125 - 133、135 - 139、
10 142、144 - 146、148 - 150。

38. 权利要求 35 的药用组合物, 该组合物包含在一种药学上可接受的载体中的选自以下的一种化合物及其药学上可接受的盐: 化合物 54 - 66、69、70、76、81 - 83、88 - 90、92 - 97、101 - 103、105、106、108、109、111、115、118 - 122、125 - 127、129 - 133、135、
15 136、138、139、142、144 - 146、148 - 150。

39. 权利要求 35 的药用组合物, 该组合物包含在一种药学上可接受的载体中的选自以下的一种化合物及其药学上可接受的盐: 化合物 54 - 66、69、82、83、89、90、93 - 97、103、111、118 - 120、122、126、135 - 138、142、144、145、148 - 150。

40. 权利要求 35 的药用组合物, 该组合物包含在一种药学上可接受的载体中的选自以下的一种化合物及其药学上可接受的盐: 化合物 54 - 66、69、82、83、89、90、93 - 97、103、111、118 - 120、122、126、135、136、138、142、144、145、148 - 150。

41. 权利要求 35 的药用组合物, 该组合物包含在一种药学上可接受的载体中的选自以下的一种化合物及其药学上可接受的盐: 化合物 60、66、69、103、111、118 - 120、122、136 - 138、142、144、145、148 - 150。

42. 权利要求 35 的药用组合物, 该组合物包含在一种药学上可

接受的载体中的选自以下的一种化合物及其药学上可接受的盐：化合物 118 - 122、137、145、148 - 150。

43. 权利要求 35 的药用组合物，该组合物包含在一种药学上可接受的载体中的选自以下的一种化合物及其药学上可接受的盐：化合物 118 - 122、148 - 150。

44. 权利要求 35 的药用组合物，该组合物包含在一种药学上可接受的载体中的选自化合物 63 和 64 的一种化合物及其药学上可接受的盐。

45. 权利要求 35 的药用组合物，该组合物包含在一种药学上可接受的载体中的选自化合物 119 的一种化合物及其药学上可接受的盐。

46. 权利要求 35 的药用组合物，该组合物包含在一种药学上可接受的载体中的选自化合物 144 的一种化合物及其药学上可接受的盐。

47. 一种药用组合物，该组合物包含在一种药学上可接受的载体中的选自化合物 60 的一种化合物及其药学上可接受的盐。

48. 一种药用组合物，该组合物包含在一种药学上可接受的载体中一种权利要求 32 的化合物。

49. 一种药用组合物，该组合物包含在一种药学上可接受的载体中一种权利要求 33 的化合物。

50. 一种药用组合物，该组合物包含在一种药学上可接受的载体中一种权利要求 34 的化合物。

51. 权利要求 35 - 50 中任一项的药用组合物，该组合物适用于治疗神经性疾病或障碍。

52. 权利要求 51 的药用组合物，其中所述神经性疾病或障碍选自突然发作、头部创伤、脊髓损伤、癫痫、焦虑、阿尔海默氏病、亨庭顿氏舞蹈病、帕金森氏病或肌萎缩性的侧索硬化症。

53. 权利要求 51 的药用组合物，其中所述药用组合物具有神经

保护剂的活性。

54. 权利要求 52 的药用组合物，其中所述突然发作是总体性局部缺血。

55. 权利要求 52 的药用组合物，其中所述突然发作是病灶性局部缺血。

56. 权利要求 52 的药用组合物，其中所述突然发作是出血。

57. 权利要求 52 的药用组合物，其中所述神经性疾病或障碍为帕金森氏病。

在受体控制钙通道新部位显活
性的治疗神经性疾病化合物

5

这是公开未决的申请美国登记号 08/485038 (1995 年 6 月 7 日申请) 的继续申请, 其前一申请为公开未决的国际专利申请 PCT/US94 /12293 (1994 年 10 月 26 日申请, 指定美国)的继续申请, 其前一申请为公开未决的申请美国登记号为 08/288688 (1994 年 8 月 9 日申请)的继续申请, 其前一申请为公开未决的申请美国登记号为 08/194210 (1994 年 2 月 8 日申请)的继续申请, 其前一申请为美国登记号为 08/014813 (1993 年 2 月 8 日申请, 现已经放弃)的继续申请, 在此, 全部结合在本发明中作为参考。

10

本发明的范围

15

20

25

本发明涉及用作神经保护剂(neuroprotectants)、抗惊厥药、抗焦虑药、止痛药、肌肉松弛药或用于全麻的辅助剂。本发明也涉及用于治疗下列神经性疾病的方法, 所述疾病包括(但不限于): 普遍和病灶性局部缺血和出血的突然发作(global and focal ischemic and hemorrhagic stroke)、头部创伤、脊髓损伤、缺氧导致的神经细胞损伤[例如在心博停止或新生儿痛苦(neonatal distress)中]、癫痫、焦虑和神经变性的疾病例如 Alzheimer's 病、Huntington's 病、Parkinson's 病和肌萎缩性侧索硬化症(ALS)。本发明也涉及筛选在受体控制的钙通道上新部位显活性的化合物的方法, 从而具有作为神经保护剂、抗惊厥药、抗焦虑药、止痛药、肌肉松弛药或用于全麻的辅助剂的治疗用途和/或具有治疗上述神经性疾病的可能的治疗用途。

本发明的背景

以下介绍相关技术，它们不被认为是本权利要求的现有技术。

谷氨酸是一种在哺乳动物中重要的兴奋性的神经递质。谷氨酸与一种或多种谷氨酸受体(它们在药理学上可以被分成数个亚型)结合或相互作用。在哺乳动物的中枢神经系统(CNS)中，有三个主要亚型的离子转变谷氨酸受体，在药理学上被选择性的拮抗剂 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)、红藻氨酸盐(kainate)(KA)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基异噁唑-4-丙酸(AMPA)所定义。所述 NMDA 受体与各种神经病理有关，包括突然发作、头部创伤、脊髓损伤、癫痫、焦虑和神经变性的疾病例如 Alzheimer's 病(Watkins and Collingridge, *The NMDA Receptor*, Oxford : IRL Press, 1989)。NMDA 受体在感受伤害和止痛中的作用也已经被假定(Dickenson, *A cure for wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics*. *Trends Pharmacol. Sci.* 11: 307, 1990)。最近，已经广泛研究了 AMPA 受体对于所述神经病理的可能的贡献(Fisher and Bogousslavsky, *Evolving toward effective therapy for acute ischemic stroke*. *J. Amer. Med. Assoc.* 270:360, 1993; Yamaguchi et al., *Anticonvulsant activity of AMPA/kainate antagonists : Comparison of GYKI 52466 and NBQX in maximal electroshock and chemoconvulsant seizure models*. *Epilepsy Res.* 15:179, 1993)。

当被谷氨酸(内源性神经递质)激活时，NMDA 受体容许细胞外的钙(Ca^{2+})和钠(Na^+)通过有关的离子通道流入。所述 NMDA 受体比红藻氨酸盐或 AMPA 受体使得更多的 Ca^{2+} 流入(参见下述)，是受体控制的 Ca^{2+} 通道的一个实例。一般来说，该通道只是短暂的开放，使得细胞内的 Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]$) 浓度有局限性地和短暂地提高，进而，它改变了细胞的功能活性。然而，由 NMDA 受体慢性刺激所导致的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的持续地增加对细胞有毒害作用并导致细胞死亡。据认为由 NMDA 受体刺激所导致的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的慢性增加是突然发作后的神经变性的主要原因(Choi, *Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system*. *Neuron* 1:623, 1988)。据说过量刺激 NMDA 受体也与某些形式的癫痫(Dingledine et al.,

Excitatory amino acid receptors in epilepsy. Trends Pharmacol. Sci. 11:334, 1990)、焦虑(Wiley and Balster, Preclinical evaluation of N-methyl-D-aspartate antagonists for antianxiety effects : A review. In : Multiple Sigma and PCP Receptor Ligands : Mechanisms for Neuromodulation and Neuroprotection ? NPP Books, Ann Arbor, Michigan, pp. 801-815, 1992)、神经变性的疾病(Meldrum and Garthwaite, Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. Trends Pharmacol. Sci. 11:379, 1990)和痛觉过敏症(Dickenson, A cure for wind-up : NMDA receptor antagonists as potential analgesics. Trends Pharmacol. Sci. 11:307, 1990)的发病机理有关。

NMDA 受体-离子载体复合体(NMDA receptor-ionophore complex)的活性位点可以作为选择性拮抗剂靶向的不同调节部位的调节。竞争性的拮抗剂例如磷酸酯 AP5 作用在谷氨酸结合部位, 而非竞争性的拮抗剂例如苯环己哌啶(PCP)、MK-801 或镁(Mg^{2+})在有关的离子通道(离子载体)内作用。也存在可以选择性地被化合物例如 7-氯犬酸喹啉酸阻滞的甘氨酸接合部位。有证据显示甘氨酸作为协同激动剂起作用, 以致为完全激发 NMDA 受体介导的应答, 谷氨酸和甘氨酸两者均是需要的。另外用于调节 NMDA 受体功能的可能部位包括锌(Zn^{2+})结合部位和 Σ -配基结合部位。此外, 内源性多胺例如精胺被认为结合在特定的部位, 因而强化 NMDA 受体的功能(Ransom and Stec, Cooperative modulation of [3H] MK-801 binding to the NMDA receptor-ion channel complex by glutamate, glycine and polyamine. J. Neurochem. 51:830, 1988)。多胺对于 NMDA 受体功能的强化作用可以通过多胺的特定受体部位来介导; 显示激动剂、拮抗剂和逆转激动剂活性的多胺已经被介绍(Reynolds, Arcaine is a competitive antagonist of the polyamines site on the NMDA receptor. Europ. J. Pharmacol. 177:215, 1990; Williams et al., Characterization of polyamines having agonist, antagonist, and inverse agonist effects at the polyamine recognition site of the NMDA

receptor . Neuron 5:199,1990)。放射配基结合研究已经另外显示较高浓度的多胺抑制 NMDA 受体的功能(Reynolds and Miller, Ifenprodil is a novel type of NMDA receptor antagonist : Interaction with polyamines. Molec. Pharmacol. 36:758, 1989; Williams et al., Effects of polyamines on the binding of [³H] MK-801 to the NMDA receptor : Pharmacological evidence for the existence of a polyamine recognition site . Molec. Pharmacol. 36:575, 1989; Sacaan and Johnson, Characterization of the stimulatory and inhibitory effects of polyamines on [³H] TCP binding to the NMDA receptor-ionophore complex. Molec. Pharmacol. 37:572, 1990)。多胺对于 NMDA 受体的这种抑制作用可能是非特异作用(即不经过多胺受体), 因为膜片钳法(patch clamp)电生理学研究已经显示所述抑制作用是由以前在多胺受体上显示为激动剂或拮抗剂作用的化合物产生的(Donevan et al., Arcaine Blocks N-Methyl-D-Aspartate Receptor Responses by an Open Channel Mechanism :Whole-Cell and Single-Channel Recording Studies in Cultured Hippocampal Neurons. Molec. Pharmacol. 41:727, 1992; Rock and Macdonald, Spermine and Related Polyamines Produce a Voltage-Dependent Reduction of NMDA Receptor Single-Channel Conductance. Molec. Pharmacol. 42:157,1992)。

最近的研究已经显示谷氨酸受体的分子多样性(reviewed by Nakanishi, Molecular Diversity of Glutamate Receptors and Implications for Brain Function . Science 258:597, 1992)。迄今已经鉴定了至少五种不同的 NMDA 受体亚单位(NMDAR1 和 NMDAR2A-NMDAR2D), 每一个被不同的基因所编码。在 NMDAR1 中, 变化的拼接产生至少六种另外的异构形式。显然, NMDAR1 是需要的亚单位, 及 NMDAR1 与不同数量的 NMDAR2 结合形成完全功能化的 NMDA 受体-离子载体复合物。从而, NMDA 受体-离子载体复合物可以被定义为由至少 NMDAR1 和 NMDAR2 亚单位组成的杂低聚物结构; 至于尚未发现的存在其它的亚单位被排出在该定义之外。已证明 NMDAR1 具有作为

谷氨酸、甘氨酸、 Mg^{2+} 、MK-801 和 Zn^{2+} 的结合部位。作为 ϵ -配基的和多胺的结合部位尚未局限于 NMDA 受体亚单位, 尽管最近报道苄哌酚醇在 NMDAR2B 亚单位上比在 NMDAR2A 亚单位上更有效力 (Williams, Ifenprodil discriminates subtypes of the N-Methyl-D-aspartate receptor : selectivity and mechanisms at recombinant heteromeric receptors. Mol. Pharmacol. 44:851, 1993).

AMPA 和红藻氨酸盐受体的几个不同的亚单位也已经被克隆 (reviewed by Nakanishi, Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function . Science 258:597, 1992)。其中特别相关的是称为 GluR1、GluR2、GluR3 和 GluR4 (也称为 GluRA-GluRD)的 AMPA 受体, 其中每一个以两种形式之一存在 [称为来回换位(flip and flop)], 它们由 RNA 变化拼接而成。当以均聚物或杂聚物受体表示时, GluR1、GluR3 和 GluR4 可容许透过 Ca^{2+} , 从而是受体控制的 Ca^{2+} 通道的实例。单独 GluR2 的表达或与其它亚单位的结合的表达产生主要不透过 Ca^{2+} 的受体。因为大多数研究的最原始的 AMPA 受体在原位是不透过 Ca^{2+} 的(如上所讨论的), 据认为在原处的该受体具有至少一个 GluR2 亚单位。

此外, 基于以下事实假设 GluR2 亚单位在功能上不同, 所述事实为在假定存在的成孔横跨膜区域 II 中, GluR2 含有精氨酸残基; 在该关键性的区域(称为 Q/R 部位, 其中 Q 和 R 为分别代表谷氨酸和精氨酸的单个字母)中, GluR1、GluR3 和 GluR4 均含有谷氨酸残基。所述 AMPA 受体的活性受到许多可以作为选择性拮抗剂的目标的调节部位的调节 (Honore et al., Quinoxalinediones : potent competitive non-NMDA glutamate receptor antagonists. Science 241:701, 1988; Donevan and Rogawski, GYKI 52466, a 2,3-benzodiazepine, is a highly selective, noncompetitive antagonist of AMPA/kainate receptor responses. Neuron 10:51, 1993)。竞争性拮抗剂例如 NBQX 作用于谷氨酸结合部位, 而化合物例如 GYKI 52466 似乎非竞争性地作用于相关的变构部位。

据认为作为在 NMDA 受体上的竞争性或非竞争性的拮抗剂起作用的化合物在各种体外神经毒性测试中(Meldrum and Garthwaite, Excitatory amine acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. Trends Pharmacol. Sci. 11:379 , 1990)和在体内突然发作模型中可有效地防止神经细胞的死亡(Scatton, Therapeutic potential of NMDA receptor antagonists in ischemic cerebrovascular disease in Drug Strategies in the Prevention and Treatment of Stroke, IBC Technical Services Ltd., 1990). 该化合物也是有效的抗惊厥药(Meldrum, Excitatory amino acid neurotransmission in epilepsy and anticonvulsant therapy in Excitatory Amino Acids. Meldrum, Moroni , Simon, and Woods (Eds.), New York : Raven Press, p. 655, 1991)、抗焦虑药(Wiley and Balster, Preclinical evaluation of N-methyl-D-aspartate antagonists for antianxiety effects : A review. In : Multiple Sigma and PCP Receptor Ligands : Mechanisms for Neuromodulation and Neuroprotection ? NPP Books, Ann Arbor, Michigan, pp. 801-815, 1992)和止痛药(Dickenson, A cure for wind-up : NMDA receptor antagonists as potential analgesics. Trends Pharmacol. Sci. 11:307, 1990), 某些 NMDA 受体拮抗剂可以减轻与 Alzheimer's 病有关的痴呆 (Hughes, Merz' novel approach to the treatment of dementia. Script No. 1666:24, 1991).

类似, 经深入细致地研究, AMPA 受体拮抗剂可以作为治疗上述神经性疾病的可能的治疗剂。已证实 AMPA 受体拮抗剂分别在局部缺血突然发作和癫痫的动物模型上具有神经保护活性(Fisher and Bogousslavsky, Evolving toward effective therapy for acute ischemic stroke. J. Amer. Med. Assoc. 270:360, 1993)和抗惊厥活性(Yamaguchi et al., Anticonvulsant activity of AMPA/kainate antagonists : comparison of GYKI 52466 and NBQX in maximal electroshock and chemoconvulsant seizure models. Epilepsy Res. 15:179, 1993).

存在于哺乳动物的 CNS 中的烟碱胆碱能受体是另一类受体控制

的 Ca^{2+} 通道例子(Deneris et al. , Pharmacological and functional diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Trends Pharmacol. Sci. 12:34, 1991). 已经克隆了几种不同的受体亚单位, 这些亚单位可以被表达(例如在非洲蟾蜍的卵母细胞中)形成具有其相关的阳离子通道的功能受体。假设该受体-离子载体复合物为杂五聚物结构。烟酸受体控制的 Ca^{2+} 通道在神经性疾病例如局部缺血性突然发作、癫痫和神经变性的疾病的病理中的可能作用还基本上未做探究。

以前已证实某些蜘蛛和黄蜂的毒液含有对哺乳动物的 CNS 中的谷氨酸受体具有抑制活性的芳基烷基胺毒素(也称作多胺毒素、芳胺毒素、酰基多胺毒素或多胺酰胺毒素)(其综述见 Jackson and Usherwood, Spider toxins as tools for dissecting elements of excitatory amino acid transmission. Trends Neurosci. 11:278, 1988; Jackson and Parks, Spider Toxins : Recent Applications In Neurobiology. Annu. Rev.Neurosci. 12:405, 1989; Saccomano et al., Polyamine spider toxins : Unique pharmacological tools. Annu. Rep.Med. Chem. 24:287, 1989; Usherwood and Blagbrough, Spider Toxins Affecting Glutamate Receptors : Polyamines in Therapeutic Neurochemistry. Pharmacol. Therap. 52: 245, 1991; Kawai, Neuroactive Toxins of Spider Venoms. J. Toxicol. Toxin Rev. 10:131, 1991)。最初报道芳基烷基胺毒素是在哺乳动物的 CNS 中的谷氨酸受体的 AMPA/红藻氨酸盐亚型的选择性拮抗剂(Kawai et al., Effect of a spider toxin on glutaminergic synapses in the mammalian brain. Biomed. Res. 3:353, 1982; Saito et al., Spider Toxin (JSTX) blocks glutamate synapse in hippocampal pyramidal neurons. Brain Res. 346:397, 1985; Saito et al., Effects of a spider toxin (JSTX) on hippocampal CA1 neurons in vitro. Brain Res. 481:16, 1989; Akaike et al., Spider toxin blocks excitatory amino acid responses in isolated hippocampal pyramidal neurons. Neurosci. Lett. 79:326, 1987; Ashe et al., Argiotoxin-636 blocks excitatory synaptic transmission in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons . Brain Res.

480:234,1989; Jones et al., Philanthotoxin blocks quisqualate-induced, AMPA-induced and kainate-induced, but not NMDA-induced excitation of rat brainstem neurons in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 101:968, 1990)。其后的研究已经证明尽管某些芳基烷基胺毒素对于不同的谷氨酸受体既无效力又无选择性, 然而, 其它芳基烷基胺对由哺乳动物 CNS 中的 NMDA 受体活化所介导的拮抗反应既具有非常大的效力, 又具有选择性 (Mueller et al., Effects of polyamine spider toxins on NMDA receptor-mediated transmission in rat hippocampus in vitro. *Soc. Neurosci. Abst.* 15:945, 1989; Mueller et al., Arylamine spider toxins antagonize MDNA receptor-mediated synaptic transmission in rat hippocampal slices. *Synapse* 9:244,1991; Parks et al., Polyamine spider toxins block NMDA receptor-mediated increases in cytosolic calcium in cerebellar granule neurons. *Soc. Neurosci. Abst.* 15:1169, 1989; Parks et al., Arylamine toxins from funnel-web spider (*Agelenopsis aperta*) venom antagonize N-methyl-D-aspartate receptor function in mammalian brain . *J. Biol. Chem.* 266:21523,1991; Priestley et al., Antagonism of responses to excitatory amino acids on rat cortical neurones by the spider toxin ,argiotoxin-636. *Br. J. Pharmacol.* 97:1315, 1989; Draguhn et al., Argiotoxin-636 inhibits NMDA-activated ion channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Neurosci. Lett.* 132:187, 1991; Kiskin et al., A highly potent and selective N-methyl-D-aspartate teceptor antagonist from the venom of the *Agelenopsis aperta* spider . *Neuroscience* 51:11, 1992; Brackley et al., Selective antagonism of native and cloned kainate and NMDA receptors by polyamine-containing toxins. *J. Pharmacol. EXP. Therap.* 266:1573, 1993; Williams, Effects of *Agelenopsis aperta* toxins on the N-methyl-D-aspartate receptor : Polyamine-like and high-affinity antagonist actions. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 266:231, 1993)。也已经报道用芳基烷基胺毒素 philanthotoxin 抑制烟碱胆碱能受体 (Rozenal et al., Allosteric inhibition of nicotinic acetylcholine recptors of

vertebrates and insects by philanthotoxin. J. Pharmacol. Exp. Therap. 249:123, 1989).

Parks 等人(Aryl; amine toxins from funnel-web spider (*Agelenopsis aperta*) venom antagonize N-methyl-D-aspartate receptor function in mammalian brain. J. Biol. Chem. 266:21523, 1991)介绍了拮抗在哺乳动物脑中的 NMDA 受体功能的芳基烷基胺蜘蛛毒素(α -agatoxins)。该作者讨论了芳基烷基胺毒素的作用机理,认为 NMDA 受体控制的离子通道为 α -agatoxins 的可能的作用部位,非常可能是其它蜘蛛毒液芳基烷基胺的作用部位。他们认为:

“在脊椎动物脑中的内源性多胺调节 NMDA 受体的功能的发现提示芳胺毒素经在谷氨酸受体上的结合多胺部位可以产生其拮抗作用。Brackley 等人研究了精胺和 philanthotoxin 433 对于通过在蟾蜍卵细胞(注入来自鼠或雏鸡脑的 mRNA)中使用激动性氨基酸引起的应答的影响。所述作者报道了在低于可拮抗谷氨酸受体功能的浓度下,精胺和 philanthotoxin 强化激动性氨基酸和其它的一些神经递质的作用。根据这些数据和其它一些数据, Brackley 等人得出结论:通过非特异性地与应激性细胞膜结合,芳胺毒素可以降低膜的流动性并改变受体的功能。关于 NMDA 受体功能的这种新奇性的想法没有得到两个最新的结合研究的支持。Reynolds 报道了 argiotoxin 636 以对谷氨酸、甘氨酸或亚精胺不敏感的方式抑制 $[^3\text{H}]$ MK-801 与鼠的脑细胞膜结合。该作者得出结论: argiotoxin 636 通过与位于 NMDA 门控离子通道内的 Mg^{2+} 部位之一结合,对所述 NMDA 受体复合物施加新的抑制作用。由 Williams 等人报道的数据也支持该结论,即 argiotoxin 636 主要不作用于 NMDA 受体上的多胺调节部位,而是直接作用产生离子通道的活性依赖性阻滞。已知像苯环己哌啶和氯胺酮这样的化合物可以阻滞与节肢动物肌肉谷氨酸受体和哺乳动物 NMDA 受体均有关的离子通道。从而,脊椎动物和非脊椎动物的谷氨酸受体似乎可以共有其它的关于受体功能的变构调节器的结合部位,或许与二价阳离子结合部位有关。

显然，还需要做大量的工作，以确定是否芳胺规定所述新的调节部位。”

Usherwood and Blagbrough (Spider Toxins Affecting Glutamate Receptors : Polyamines in Therapeutic Neurochemistry. Pharmacol. Therap. 52:245, 1991)介绍了提出的位于膜电位域(称为 QUIS-R 通道选择性滤器)中作为芳基烷基胺毒素(多胺酰胺毒素)细胞内接合部位。作者假设作为多胺酰胺毒素的结合部位可以在接近由 locust 肌肉的 QUIS-R 控制的通道的内入口的位置。所述作者也注意到这类毒素中的一个 (argiotoxin 636)选择性地拮抗培养的鼠皮质神经元中的 NMDA 受体。

Gullak 等人(CNS binding sites of the novel NMDA antagonist Arg-636. Soc. Neurosci. Abst. 15:1168, 1989)介绍了作为蜘蛛毒液的多胺(芳基烷基胺)毒素成分的 argiotoxin -636 (Arg-636)。据认为该毒素以非竞争性方式阻滞 NMDA 导致的 cGMP 的升高。该作者认为：

“结合鼠前脑膜的 $[^{125}\text{I}]$ Arg-636，其 K_d 和 B_{\max} 值为 11.25 μm 和 28.95 pmol/mg 蛋白(80%特异)。其它已知的多胺和由 *Agelenopsis aperta* 新发现的多胺抑制结合的能力类似于作为 NMDA 拮抗剂的神经活性。所试验的其它化合物不能阻滞特异性结合。”

该作者然后认为所述多胺可以通过与膜离子通道的相互作用拮抗对 NMDA 的响应。

Seymour 和 Mena (In vivo NMDA antagonist activity of the polyamine spider venom component, argiotoxin-636. Soc. Neurosci. Abst. 15:1168, 1989)介绍的研究结果据说显示：以有效地对抗 DBA/2 鼠听原性癫痫发作的剂量没有显著地影响运动器官的活性，以最低有效剂量 32mg/kg (皮下注射)，它可以显著拮抗 NMDA 导致癫痫发作。

Herold 和 Yaksh (Anesthesia and muscle relaxation with intrathecal injections of AR636 and AG487 , two acylpolyamine spider toxins, in rats. Anesthesiology 77:507, 1992)介绍的研究结果据说显示：芳基烷基胺 argiotoxin-636 (AR636)(但不包括 agatoxin-489 (AG489))在鞘内给予鼠

后产生肌肉松弛和麻醉作用。

Williams (Effects of Agelenopsis aperta toxins on the N-methyl-D-aspartate receptor: Polyamine-like and high-affinity antagonist actions, J. Pharmacol. Exp. Therap. 266:231, 1993)报道 α -agatoxins (芳基烷基胺) Agel-489 和 Agel-505 通过在激动性多胺受体上的作用, 增强 $[^3\text{H}]$ MK-801 与由鼠脑制备的生物膜上 NMDA 受体的结合; 多胺受体激动剂阻塞 Agel-489 和 Agel-505 的激动作用, 多胺受体拮抗剂抑制 Agel-505 的激动作用。较高浓度的 Agel-489 和 Agel-505 及在所有检验浓度下的 argiotoxin-636 对于 $[^3\text{H}]$ MK-801 的结合具有抑制作用。在箝位电压为-70 mV 的蟾蜍卵细胞中, Agel-505 抑制对 NMDA 响应的 IC_{50} 为 13nM; Agel-505 的这种作用的浓度比影响 $[^3\text{H}]$ MK-801 结合的浓度约低 10000 倍。用 30nM 的 Agel-505 只能抑制 11% 的对红藻氨酸盐的响应。由 NMDA 诱导的电流的拮抗作用与毒素的敞开通道的阻滞作用一致, 具有很强的电压依赖性。Williams 认为:

“尽管 α -agatoxins 可以相互作用于 NMDA 受体上的阳性变构多胺部位, 由该相互作用产生的激动作用在功能性测定中, 由于作为该受体的高度亲和力、非竞争性拮抗剂的毒素的单独作用而被掩蔽。”

Brackley 等人(Selective antagonism of native and cloned kainate and NMDA receptors by polyamine-containing toxins, J. Pharmacol. Exp. Therap. 266:1573, 1993)报道含有多胺的毒素(芳基烷基胺)、philanthotoxin-343 (PhTX-343)和 argiotoxin-636 (Arg-636)产生在注射鼠脑 RNA 的蟾蜍卵细胞中红藻氨酸盐和 NMDA 诱导的电流的可逆的、非竞争性的、部分电压依赖性拮抗作用。已证实与红藻氨酸盐诱导的反应($\text{IC}_{50} = 0.07\mu\text{M}$)相比, Arg-636 对 NMDA 诱导的反应具有选择性($\text{IC}_{50} = 0.04\mu\text{M}$),而与 NMDA 诱导的反应($\text{IC}_{50} = 2.5\mu\text{M}$)相比,PhTX-343 具有对红藻氨酸盐诱导反应的选择性($\text{IC}_{50} = 0.12\mu\text{M}$)。与对于表达克隆 GluR1 ($\text{IC}_{50} = 3.4\mu\text{M}$)或 GluR1+GluR2 ($\text{IC}_{50} = 300\mu\text{M}$)亚单位的卵细胞中的红藻氨酸盐的反应相比, Arg-636 更有效地拮抗对于表达克隆

NMDAR1 亚单位的蟾蜍卵细胞中的 NMDA 的反应($IC_{50} = 0.09 \mu\text{m}$)。另一方面, PhTX-343 在拮抗 NMDAR1($IC_{50} = 2.19\mu\text{m}$)和 GluR1($IC_{50} = 2.8 \mu\text{m}$)方面是等效的,但是对抗 GluR1+GluR2 亚单位效力要小得多($IC_{50} = 270 \mu\text{m}$)。

5 Raditsch 等人(Subunit-specific block of cloned NMDA receptors by argitoxin-636. FEBS Lett. 324:63, 1993)报道: 尽管所有的受体亚单位在假定的成孔横跨膜区域 II (如上所讨论的 Q/R 部位)中均含有天冬酰胺残基, 与 NMDAR1+NMDAR2B 亚单位相比($IC_{50} = 460 \text{ nM}$), Arg-636 更有效地拮抗在表达 NMDAR1+NMDAR2A 亚单位($IC_{50} = 9 \text{ nM}$)
10 或 NMDAR1+NMDAR2C 亚单位($IC_{50} = 2.5\text{nM}$)的蟾蜍卵细胞中的反应。作者认为在 NMDAR1+NMDAR2A 和 NMDAR1+NMDAR2C 通道之间 Arg-636 选择性方面的大的差异“必须用其它结构因素对照。”

Herlitz 等人(Argitoxin detects molecular differences in AMPA receptor channels. Neuron 10:1131, 1993)报道: 与敞开通道阻滞一致,
15 Arg-636 以电压依赖和用途依赖方式拮抗 AMPA 受体的亚单位。Arg-636 有效地拮抗由 GluRAi ($K_i = 0.35 \mu\text{M}$)、GluRCi ($K_i = 0.23 \mu\text{M}$)或 GluRDi ($K_i = 0.43 \mu\text{M}$)亚单位组成的可渗透 Ca^{2+} 的 AMPA 受体,而在浓度多至 $15\mu\text{M}$, 对于不渗透 Ca^{2+} 的 GluRBi 亚单位基本无效。由这些研究者报道的其它资料充分提出在假定的成孔横跨膜区域 II 中的
20 Q/R 部位在确定 Arg-636 的功效和 Ca^{2+} 的渗透性方面是头等重要的。

Blaschke 等人(A single amino acid determines the subunit-specific spider toxin block of α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate/kainate receptor channels. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6528, 1993)报道
25 芳基烷基胺 JSTX-3 有效地拮抗对于在表达 GluR1 ($IC_{50} = 0.04 \mu\text{M}$)或 GluR3 ($IC_{50} = 0.03\mu\text{M}$)亚单位的蟾蜍卵细胞中的红藻氨酸盐的反应,然而在所表达的存在 GluR2 亚单位的受体基本不受所述毒素的影响。直接诱变部位的研究强烈地暗示 Q/R 部位作为影响毒素效力的主要部位。

Nakanishi 等人(Bioorganic studies of transmitter receptors with philanthotoxin analogs. Pure Appl. Chem., in press)已经合成了许多高效的光亲和标记的 philanthotoxin (PhTX)类似物。已经在作为受体控制的钙通道的模型体系的表达的烟碱胆碱能的受体方面研究了这些类似物。这些研究者提出这些 PhTX 类似物用结合在靠近胞质表面部位的毒素的疏水帽(headpiece)阻滞了所述离子通道,而多胺的尾部由胞质侧扩展进入该离子通道内。

本发明的概述

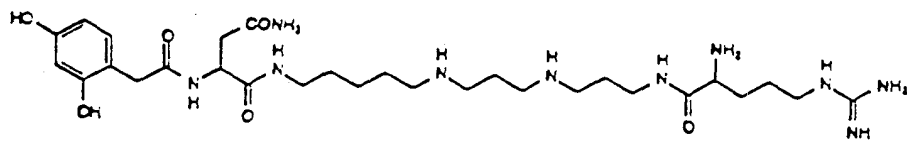
申请人已经研究了在蜘蛛和黄蜂毒液中的芳基烷基胺(有时称作芳胺毒素、多胺毒素、酰基多胺毒素或多胺酰胺毒素)的结构多样性和生物活性,并确定在这些毒液中存在的一些芳基烷基胺作为在哺乳动物的 CNS 中谷氨酸受体控制的 Ca^{2+} 通道的有效的非竞争性拮抗剂起作用。尽管这些芳基烷基胺化合物在其结构中含有多胺部分,他们不像其它已知的简单的多胺,对于某些类型的受体控制的 Ca^{2+} 通道具有及其有效和特异性的作用。

使用天然的芳基烷基胺作为先导结构,合成并检验了一些类似物。最初的发现的由毒液中分离和纯化的芳基烷基胺是用合成的芳基烷基胺来确证的。这些化合物为小分子(分子量 < 800),证明在体外突然发作和癫痫模型中显效。使用 NMDA 受体-离子载体复合体作为受体控制的 Ca^{2+} 通道模型。所选择的芳基烷基胺显示由新的机理阻滞 NMDA 受体介导的反应。此外,这些化合物的独特的行为药理学性能提示它们不可能引起 PCP 样的拟精神病的活性和其它 NMDA 受体抑制剂所特有的识别缺陷。最后,芳基烷基胺在能够拮抗某些克隆和表达 AMPA 受体的亚单位的 NMDA 受体(即可透过 Ca^{2+} 的受体)拮抗剂中是独特的。因而,所述芳基烷基胺是唯一已知的一类能拮抗谷氨酸受体介导的细胞质 Ca^{2+} 的提高,而与受体亚型的药理学定义无关的化合物。另外,芳基烷基胺抑制另一个受体控制的 Ca^{2+} 通道,即烟碱胆碱能的受体。假定细胞质 Ca^{2+} 过量的和持续的增加已经与几种神经性疾

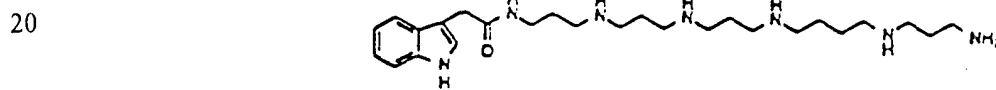
病有关，该芳基烷基胺可作为发现新的各种神经系统疾病治疗剂的有价值的小分子先导物。

5 申请者已经确定选择性的芳基烷基胺具有高的亲和力与在 NMDA 受体-离子载体复合体上的新的部位(以前尚未鉴定过的部位)结合，该芳基烷基胺不具有高的亲和力与 NMDA 受体-离子载体复合体上的任何已知的部位(谷氨酸接合部位、甘氨酸接合部位、MK-801 接合部位、 Mg^{2+} 接合部位、 Zn^{2+} 接合部位、多胺接合部位、 Σ 接合部位)结合。该确定的结果使申请者具有了用于鉴定有用的化合物的方法和方案，它们可以提供治疗上有用的化合物及用于发现其它治疗上有用的化合物的先导化合物。通过筛选与所述新的芳基烷基胺结合部位结合的化合物及通过确定是否该化合物具有所需要的生物学、药理学和生理学性质来鉴定这些化合物。

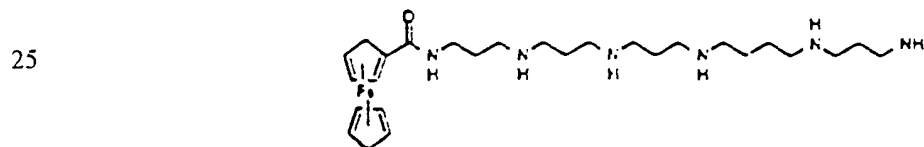
15 该方法包括鉴定在结合具有以下结构的指定化合物 1、化合物 2 或化合物 3 的芳基烷基胺化合物的部位上与受体控制的 Ca^{2+} 通道结合的化合物的步骤。



化合物 1



化合物 2



化合物 3

所谓“治疗上有用的化合物”指的是可能用于治疗疾病的化合物。经所述筛选方法所筛选出的化合物被认为可能具有治疗用途，因
5 为还未进行临床实验，以确定其实际的治疗用途。

所谓“神经性疾病”指的是神经系统的疾病，包括(但不限于):
普遍和病灶性局部缺血和出血的突然发作、头部创伤、脊髓损伤、脊
髓局部缺血、局部缺血或缺氧导致的神经细胞损伤(例如在心博停止或
10 新生儿痛苦中)、癫痫、焦虑、由于局部缺血或缺氧例如在心肺分流术
下的心脏手术所经常造成的情况下的神经精神病学的或识别的缺陷和
神经变性的疾病。所谓“神经性疾病”也指那些可以介绍使用、推荐
或开处方使用神经保护剂、抗惊厥药、抗焦虑药、止痛药、肌肉松弛
药和/或用于全麻的调节药的疾病。

所谓“神经变性的疾病”指的是包括(但不限于此) Alzheimer's 病、
15 Huntington's 病、 Parkinson's 病和肌萎缩的外侧硬化症(ALS)的疾病。

所谓“神经保护剂”指的是能够防止与神经性疾病有关的神经元的
损伤或死亡的化合物。

所谓“抗惊厥药”指的是能够降低由疾病状态例如简单的部分惊
厥发作、复杂的部分惊厥发作、癫痫持续状态和外伤例如脑部损伤包
20 括脑部手术后引起的惊厥发作产生的惊厥的化合物。

所谓“抗焦虑的药”指的是能够减轻作为忧虑症特征的忧虑、不
确知和恐惧感受的化合物。

所谓“止痛药”指的是能够通过改变感受伤害刺激的知觉减轻疼
痛，不产生麻醉或丧失意识的化合物。

25 所谓“肌肉松弛药”指的是减轻肌肉紧张性的化合物。

所谓“用于全麻的调节剂”指的是在产生与意识消失相连的痛感
消失当中，与麻醉剂一起使用的化合物。

所谓“有效力”和“活性”指的是在受体控制的钙通道(包括 NMDA

受体、可渗透 Ca^{2+} AMPA 受体和烟酸胆碱能的受体)具有活性的化合物, 其 IC_{50} 值小于 $10 \mu\text{M}$, 更优选小于 100 nM , 最优选小于 1 nM .

所谓“选择性”指的是所述化合物在以上定义的受体控制的钙通道中有效力, 然而, 在其它神经递质受体、神经递质受体控制的离子通道或电压依赖性离子通道上的效力要低 10 倍, 优选 50 倍, 最优选 100 倍。

所谓“受体控制的钙通道功能的生物化学和电生理学测定”指的是设计通过生物化学或电生理学的方法测定受体控制钙通道的功能活性的测定方法和结果。该测定实例包括(但不限于此): 在培养的鼠的小脑粒细胞中细胞质钙的 fura-2 荧光剂测定(见实施例 1 和实施例 2)、中膜片钳法的电生理学的测定(见实施例 3 和实施例 27)、鼠的海马部分突触传递测定(见实施例 5)、放射配基结合测定(见实施例 4、实施例 24、实施例 25 和实施例 26)和体外的神经保护剂测定(见实施例 6)。

所谓“功效”指的是就所选择的化合物而言, 检测到所需活性的统计学显著的水平; 所谓“显著”指的是 $p < 0.05$ 水平的统计学显著。

所谓“神经保护活性”指的是在治疗包括下列神经性疾病(但不限于此)方面的功效: 普遍和病灶性局部缺血和出血的突然发作、头部创伤、脊髓损伤、脊髓局部缺血、局部缺血或缺氧导致的神经细胞损伤、缺氧导致的神经细胞损伤(例如在心博停止或新生儿痛苦中)、由于局部缺血或缺氧例如作为在心肺分流术下的心脏手术所经常造成的情况下的神经精神病学的或识别的缺陷和神经变性的疾病例如 Alzheimer's 病、Huntington's 病、Parkinson's 病和肌萎缩性侧索硬化症(ALS) (见以下实施例 7 和 8)。

所谓“抗惊厥活性”指的是在减少由下列疾病产生的惊厥方面的功效: 例如简单的部分惊厥发作、复杂的部分惊厥发作、癫痫持续状态和外伤例如脑部损伤包括脑部手术后引起的惊厥发作(见以下实施例 9 和 10)。

所谓“抗焦虑活性”指的是化合物减轻作为忧虑症特征的忧虑、

不确定和恐惧感受。

所谓“止痛活性”指的是化合物作为对于通常产生疼痛的刺激的应答不产生疼痛。该活性可用于临床上急性或慢性疼痛症状，包括(但不限于此)：手术前优先止痛、末梢神经例如糖尿病和多发性硬化病人的止痛、幻肢疼痛、灼痛、神经痛例如患带状疱疹的病人、中枢神经疼痛例如在脊髓损伤病人所见到的、痛觉过敏和异常性疼痛。

所谓“灼痛”指的是与末梢神经损伤有关的疼痛症。

所谓“神经痛”指的是由一种神经或多种神经引起的疼痛。

所谓“中枢神经痛”指的是与中枢神经系统损伤有关的疼痛。

所谓“痛觉过敏”指的是提高的对正常疼痛刺激的反应。

所谓“异常性疼痛”指的是由通常不引起疼痛的刺激产生的疼痛(见以下实施例 11-14)。

所谓“在鼠的海马部分导入长期强化作用”指的是为激发在体外保持鼠海马部分的 Schaffer 侧突-CA1 锥状细胞通道中突触传递强度的持续增加，传入 Schaffer 侧突纤维的强直性电刺激的能力(见实施例 19)。

所谓“治疗剂量”指的是将患者的一种或多种疾病状态缓解到一定程度所需化合物的用量。此外，所谓“治疗剂量”指的是使与疾病有关或是其起因的生理学或生物化学参数恢复到正常(部分或全部)所需的用量。一般来说，根据化合物的 EC_{50} (在拮抗剂情况下是 IC_{50})、患者的年龄、体重和有关疾病，其用量为约 1 nmol-1 μ mol 的化合物。

所谓“识别损害”指的是损害获得记忆或学习效果的能力(见实施例 20)。所谓“识别损害”也指干扰正常合理的思维过程和推理的能力。

所谓“破坏运动功能”指的是显著改变运动活力(见实施例 15)或引起显著的运动失调，丧失翻正反射，镇静或肌肉松弛(见实施例 16)的能力。

所谓“运动活力”指的是完成正常的行走运动的能力。

所谓“翻正反射的丧失”指的是动物一般为啮齿动物在被置于仰

卧状态下自我反转过来的能力。

所谓“神经元空泡形成”指的是在 cingulate 皮质或后夹肌 (retrosplenial) 皮质的神经元中产生空泡(见实施例 18)。

5 所谓“心血管活性”指的是引起参数包括(但不限于此)平均动脉血压和心率显著的变化能力(见实施例 21 和 22)。

所谓“过度兴奋性”指的是增强的对兴奋性刺激的感受性。过度兴奋性经常显示为给予药物的啮齿动物运动活力的显著增加(见实施例 15)。

10 所谓“镇静”指的是镇静作用或减轻活力和兴奋性。镇静通常显示为给予药物的啮齿动物运动活力的显著降低(见实施例 15)。

所谓“PCP-样滥用可能性”指的是药物被错用的可能性,如人使用 PCP 作为保养(即“angel dust”)的情况。据认为通过在受训区分 PCP 和盐水的啮齿动物中泛化 (generalize) 到 PCP 的药物的能力,可以预测 PCP 样的滥用可能性(见实施例 17)。

15 所谓“泛化到 PCP”指的是在受训区分 PCP 和盐水的啮齿动物中作为 PCP 察觉化合物(见实施例 17)。

20 所谓“PCP 样拟精神病的活性”指的是药物在人体上引起类似急性精神病(包括视幻觉、妄想狂、焦虑不安和精神错乱)的行为综合症。据认为通过药物产生 PCP 样刻板症行为(包括运动失调、摇头、过度兴奋性)的能力和通过在受训区分 PCP 和盐水的啮齿动物中泛化到 PCP 的药物的能力可以预测 PCP 样拟精神病的活性(见实施例 15、实施例 16 和实施例 17)。

所谓“运动失调”指的是缺乏肌肉协调。

25 所谓“摇头”指的是由 PCP 在啮齿动物中引起的刻板症行为,其中动物的头缓慢和大幅度地重复从一侧到另一侧运动。

所谓“药用组合物”指的是在药学上可接受的载体中的有效治疗量的本发明的化合物,即可以将所述化合物加入并溶解或有助于所述化合物给药的制剂。药学上可以接受的载体的实例包括水、盐水和生

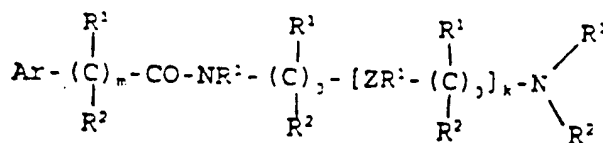
理盐水。所述药用组合物以适当的剂量被提供。所述组合物一般指被 FDA 或美国以外的其它国家的类似机构所批准用于治疗特定疾病的组合物。

在有关的方面，本发明以治疗神经性疾病的方法为特征，所述方法包括给予包括在所述芳基烷基胺化合物 1、化合物 2 和化合物 3 之一所连接的位置上，与受体控制的钙通道结合的化合物的药用组合物的步骤，所述化合物为在所述受体控制的钙通道上有效力的和选择性、非竞争性拮抗剂，并具有以下一种或多种药理学和生理学性质：在体外生物化学和电生理学测定的受体控制的钙通道功能的功效、体内抗惊厥活性、体内神经保护活性、体内抗焦虑活性和体内止痛活性；所述化合物也具有以下一种或多种药理学作用：所述化合物不干扰在鼠的海马部分中诱导长期强化作用，及在治疗剂量下不损害识别，不损害运动性能，不产生神经元空泡形成，具有最低的心血管活性，不产生镇静或过度兴奋性，具有最低的 PCP 样滥用可能性，及具有最低的 PCP 样拟精神病的活性。所谓“最低的”指的是为一般个体所能耐受的所述药物的任何副作用，从而所述药物可以用来治疗所针对的疾病。所述副作用为本领域内众所周知的，并在 FDA 批准药物用于针对性疾病时，一般被其认为最低的副作用。

治疗过程包括用标准的临床方法确定患者所患的神经疾病的种类，然后，使用本发明的组合物治疗该患者。

在另一方面，本发明的特征为用于治疗神经性疾病的患者的化合物，其中所述化合物为具有下式的多胺型化合物或其类似物(即多杂原子分子)：

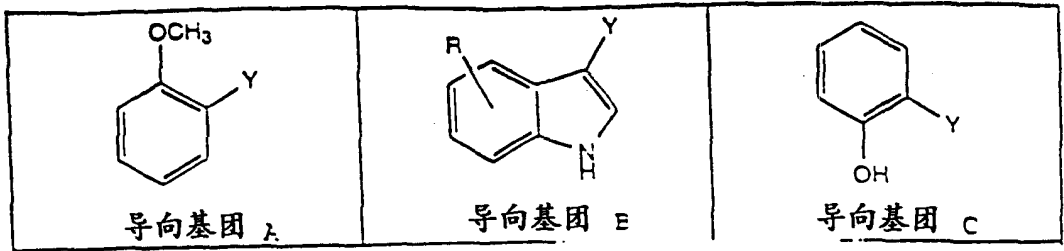
25



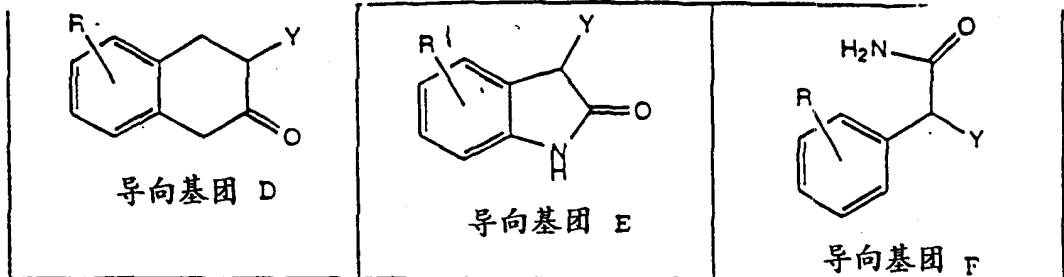
其中, Ar 是适当取代的芳环、环体系或其它的疏水部分; Ar 可以是芳族(例如碳环芳基如苯基和双环碳环芳环体系如萘基、1,2,3,4-四氢萘基、2,3-二氢化茛基和茛基), 杂芳族(例如吡啶基、二氢吡啶基、喹啉基和异喹啉基及它们各自的1,2,3,4-四氢-和2-氧-衍生物), 脂环族(环脂族)和杂环脂族环或环体系(单环、双环或三环), 以上环为5-7元环, 并可选被独立选自下列基团的1-5个取代基取代: 1-5个碳原子的低级烷基、被1-7个卤原子取代的1-5个碳原子的低级卤代烷基、1-5个碳原子的低级烷氧基、卤素、硝基、氨基、1-5个碳原子的低级烷氨基、酰胺基、1-5个碳原子的低级烷基酰胺基、氰基、羟基、巯基、2-4个碳原子的低级酰基、亚磺酰氨基、1-5个碳原子的低级烷基亚磺酰氨基、1-5个碳原子的低级烷基亚砷、1-5个碳原子的低级羟基烷基、1-5个碳原子的低级烷基酮基或1-5个碳原子的低级硫代烷基, 每个 m 为 0-3 范围内的整数, 每个 k 为 1-10 范围内的整数, 每个 j 为相同或不同的, 为 1-12 范围内的整数, 每个 R¹ 和 R² 独立选自氢、1-5个碳原子的低级烷基、1-5个碳原子的低级烷基氨基、1-5个碳原子的低级烷基酰胺基、1-5个碳原子的低级一氟、二氟或三氟烷基、羟基、咪基、胍基或一般常见的氨基酸侧链或与 R¹ 和 R² 所连接的碳原子一起形成羰基, 和 每个 z 选自氮原子、氧原子、硫原子、酰胺基、亚磺酰氨基和碳原子。

优选的芳族导向基团包括(但不限于)下列基团:

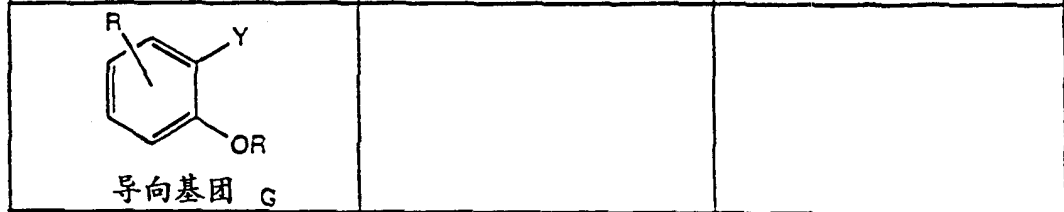
5



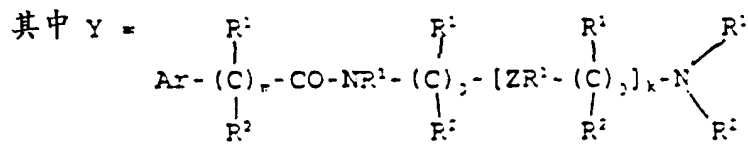
10



15



20



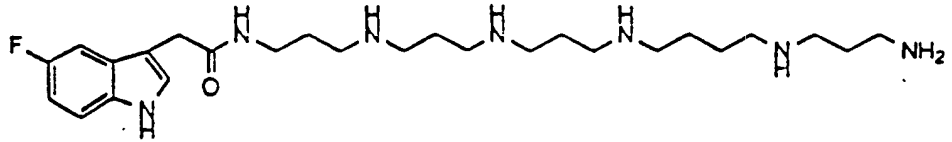
25

将其化学结构由上述通式所包括的已知化合物排除在本发明之外。

在其它的优选的实施例中，其化合物选自化合物 4-18 的组中，其

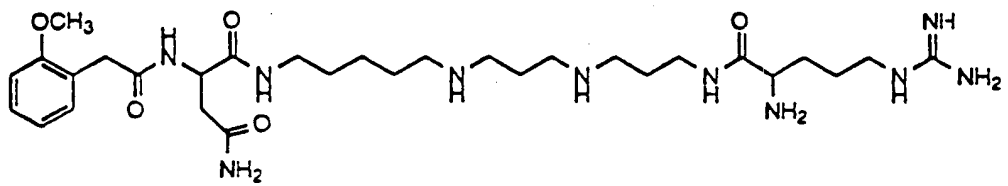
中这类化合物具有下式:

5



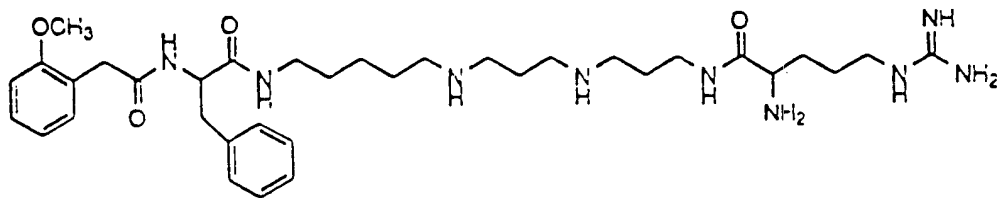
化合物 4

10



化合物 5

15

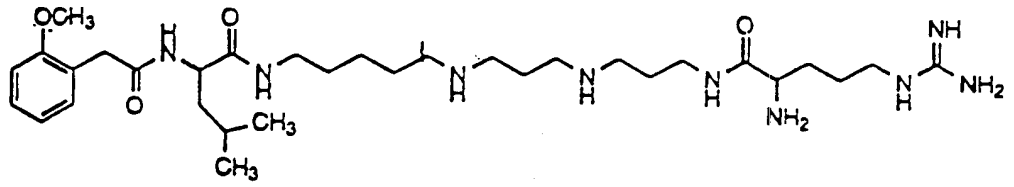


20

化合物 6

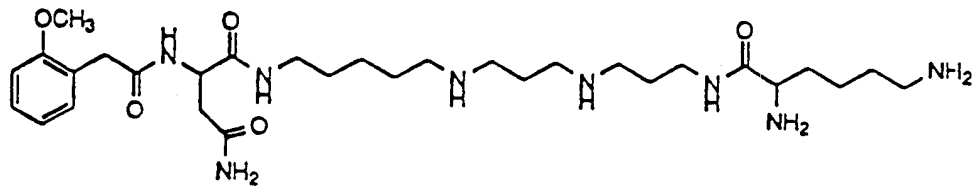
25

5



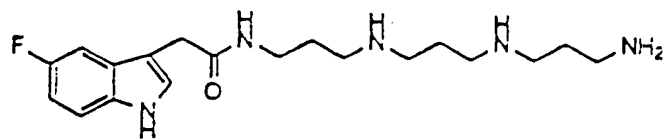
化合物 7

10



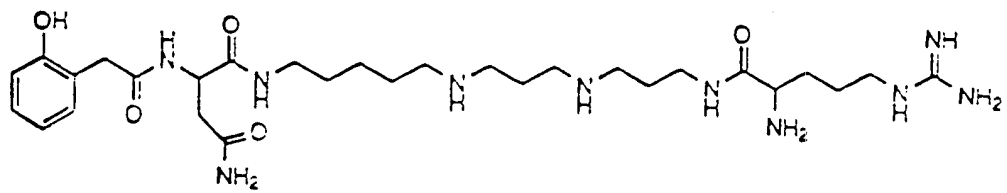
化合物 8

15



化合物 9

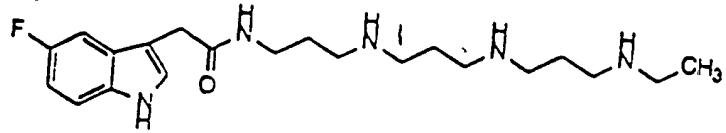
20



化合物 10

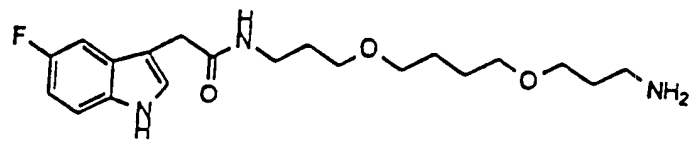
25

5



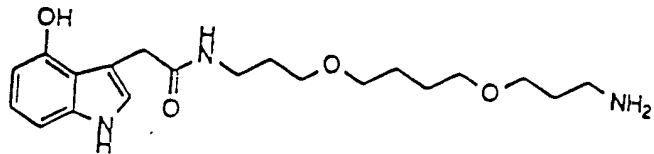
化合物 11

10



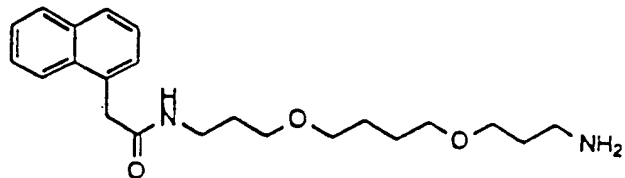
化合物 12

15



化合物 13

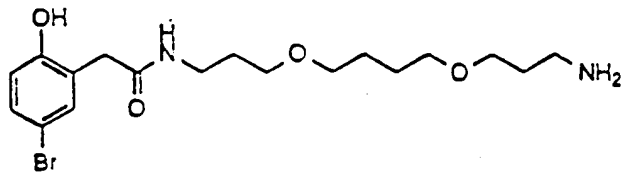
20



化合物 14

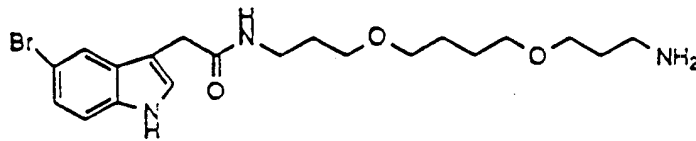
25

5



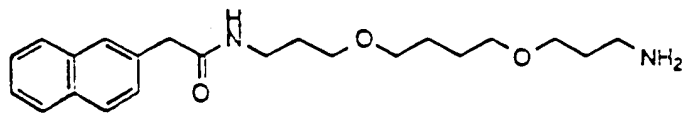
化合物 15

10



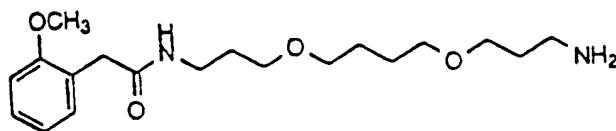
化合物 16

15



化合物 17

20



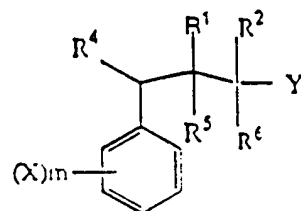
化合物 18

25

申请人也已经确定简化(simplified)的芳基烷基胺是 NMDA 受体-离子载体复合物的有效力的、非竞争性拮抗剂。所述简化的芳基烷基

胺不同于以上所述化合物 4-18 所列举的芳基烷基胺。例如，这类化合物以高于拮抗 NMDA 受体介导的功能的浓度约 1-400 倍的浓度，与 $[^3\text{H}]$ MK-801 所标记部位结合。这类简化的芳基烷基胺具有一种或多种下列其它的一些生物学性质：显著的神经营护活性，显著的抗惊厥活性，显著的止痛活性，在有效的神经保护剂、抗惊厥剂和止痛剂的剂量下，在啮齿动物中无 PCP 样刻板症的行为(过度兴奋性和摇头)，在有效的神经保护剂、抗惊厥剂和止痛剂的剂量下，在 PCP 区分测试中，无泛化到 PCP，在有效的神经保护剂、抗惊厥剂和止痛剂的剂量下，无神经元空泡形成，在有效的神经保护剂、抗惊厥剂和止痛剂的剂量下，对电压敏感的钙通道显示显著低的活性和最低限度的低血压活性。然而在神经保护剂、抗惊厥剂和止痛剂的剂量下，，这类化合物可以抑制在鼠海马部分中诱导 LTP 的作用并可以产生运动损伤。

本发明的一个方面的特征为治疗患神经性疾病患者的方法，它包括给予式 I 化合物和其药学上可接受的盐和复合物，其中所述化合物在 NMDA 受体上显示活性：



式 I

其中：

R^1 和 R^5 独立选自苯基、苄基和苯氧基(每一个可选被 $(\text{X})_m$ 取代)、氢、烷基、羟烷基、羟基、烷氧基和酰氧基；

R^2 和 R^6 独立选自氢、烷基和羟烷基；或 R^2 和 R^6 一起为亚氨基；或 R^1 和 R^2 一起为 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^3)-(\text{CH}_2)_n-$ ；

R^3 独立选自氢、烷基、2-羟乙基和烷基苯基； n 为 0-6 的整数，

然而只有 $1n$ 可以是 0;

R^4 选自噻吩基、吡啶基、苯基、苄基、苯氧基和苯硫基(每一个可选被 $(X)_m$ 取代)、氢、烷基和环烷基;

5 X 独立选自苯基、苄基和苯氧基(每一个可选被 $(X)_m$ 取代)、氢、溴、氯、氟、碘、 $-CF_3$ 、烷基、羟基、 $-OCF_3$ 、烷氧基和酰氧基;

m 独立为 0-5 的整数;

Y 为 $-NR^3R^3$, 除非当 R^1 和 R^2 一起为 $-(CH_2)_n-N(R^3)-(CH_2)_n-$ 时, 则 Y 是氢。

10 所谓“患者”指的是具有带 NMDA 受体细胞的动物。优选所述动物为哺乳动物。最优选所述动物为人类。

所谓“烷基”指的是包括 1-6, 优选 1-4 个碳原子的分支或未分支的链烃, 例如像甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、2-甲基戊基、环丙基甲基、烯丙基和环丁基甲基。

15 所谓“低级烷基”指的是包括 1-4 个碳原子的分支或未分支的链烃, 在此列出其实例。

所谓“羟烷基”指的是如上所定义的烷基被羟基取代。

所谓“烷基苯基”指的是如上所定义的烷基被苯基取代。

20 所谓“酰基”指的是 $-C(O)R$, 其中 R 是氢或如上定义的烷基, 例如甲酰基、乙酰基、丙酰基或丁酰基; 或 R 是烷氧基例如在碳酸烷基酯中, 或 R 是 N-烷基例如在氨基甲酸烷基酯中。

所谓“环烷基”指的是包括 3-12 个碳原子的分支或未分支的环烃。

在本发明的优选的方面, Y 选自 $-NH_2$ 和 $-NH$ -甲基;

25 R^4 选自噻吩基、吡啶基、苯基、苄基、苯氧基或苯硫基, 每一个可选被 $(X)_m$ 取代;

$(X)_m$ 独立选自间位氟、间位氯、邻位低级烷氧基、邻位甲基、邻位氟、邻位氯、间位低级烷氧基、间位甲基、邻位羟基和间位羟基;
和

R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 是氢；或 R^2 是甲基，及 R^1 、 R^5 和 R^6 是氢；
或 R^1 是甲基，及 R^2 、 R^5 和 R^6 是氢。

在本发明的另一些优选的方面， R^1 和 R^5 独立选自氢、低级烷基、
羟烷基、羟基、烷氧基和酰氧基；

5 R^2 和 R^6 独立选自氢、低级烷基和羟烷基；

或 R^1 和 R^2 一起为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-N(R^3)-$ ，及 Y 是氢；

R^3 独立选自氢和低级烷基；

n 为1-6的整数；

10 R^4 选自噻吩基、吡啶基、苯基、苄基、苯氧基和苯硫基(每一个可
选被 $(X)_m$ 取代)、氢、低级烷基和环烷基；

X 独立选自氢、溴、氯、氟、碘、 $-CF_3$ 、低级烷基、羟基和 $-OCF_3$ ；

m 独立为0-5的整数；

Y 为 $-NHR^3$ ，或当 R^1 和 R^2 一起为 $-(CH_2)_n-N(R^3)-$ 时，则 Y 是氢；

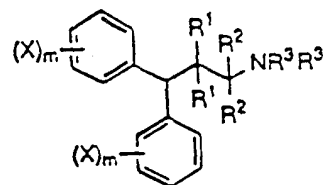
和其药学上可接受的盐和复合物，其条件为：

15 (a)当 R^1 和 R^2 一起为 $-(CH_2)_n-N(R^3)-$ 时，则 R^5 、 R^6 和 Y 是氢；和

(b)当 R^1 和 R^2 一起不为 $-(CH_2)_n-N(R^3)-$ 时，则 Y 为 $-NHR^3$ 。

在另一个优选的方面，本发明的特征为治疗患神经性疾病患者的
方法，它包括给予式II化合物：

20



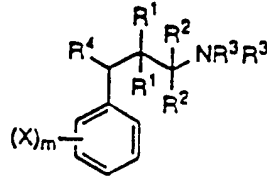
式 II

25

其中， X 独立选自氢、溴、氯、氟、碘、 $-CF_3$ 、烷基、羟基和 $-OCF_3$ 、
烷氧基和酰氧基； R^1 独立选自氢、烷基、羟烷基、羟基、烷氧基和酰
氧基； R^2 独立选自氢、烷基和羟烷基或两个 R^2 一起为亚氨基； R^3 独

立选自氢、烷基、2-羟乙基和烷基苯基；及 m 独立为 0-5 的整数；
或给予式 III 化合物：

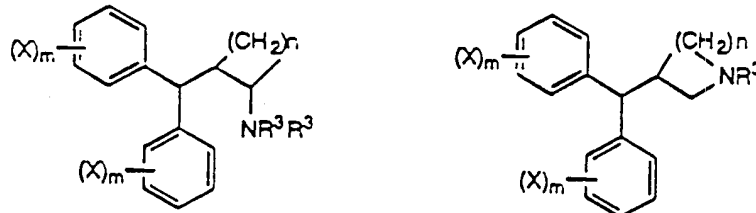
5



式 III

其中 X 独立选自氢、溴、氯、氟、碘、 $-CF_3$ 、烷基、羟基、 $-OCF_3$ 、
烷氧基和酰氧基； R^1 独立选自氢、烷基、羟烷基、羟基、烷氧基和酰
10 氧基； R^2 独立选自氢、烷基和羟烷基或两个 R^2 一起为亚氨基； R^3 独
立选自氢、烷基、2-羟乙基和烷基苯基； R^4 选自噻吩基、吡啶基、苯
基、苄基、苯氧基和苯硫基(每一个可选被 $(X)_m$ 取代)、烷基和环烷基；
及 m 独立为 0-5 的整数；
或给予式 IV 和 V 化合物：

15

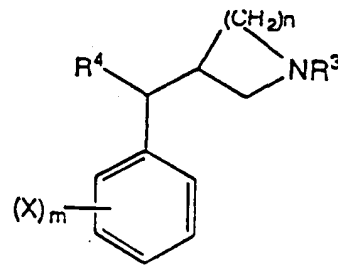
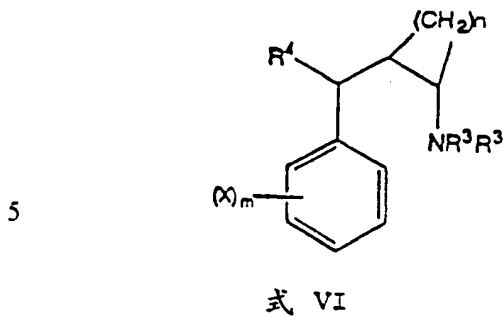


式 V

20

式 IV

25 其中，n 是 1-6 的整数；X 独立选自氢、溴、氯、氟、碘、 $-CF_3$ 、烷
基、羟基、 $-OCF_3$ 、烷氧基和酰氧基； R^3 独立选自氢、烷基、2-羟乙
基和烷基苯基；及 m 独立为 0-5 的整数；
或式 VI 和 VII 化合物：



其中, n 是 1-6 的整数; X 独立选自氢、溴、氯、氟、碘、 $-CF_3$ 、烷基、羟基、 $-OCF_3$ 、烷氧基和酰氧基; R^3 独立选自氢、烷基、2-羟乙基和烷基苯基; R^4 选自噻吩基、吡啶基、苯基、苄基、苯氧基和苯硫基(每一个可选被 $(X)_m$ 取代)、烷基和环烷基; 及 m 独立为 0-5 的整数。

更优选的方面是那样一些实施例, 其中 $(X)_m$ 独立选自间位氟、间位氯、邻位低级烷氧基、邻位甲基、邻位氟、邻位氯、间位低级烷氧基、间位甲基、邻位羟基和间位羟基; NR^3 选自 NH 、 N -甲基和 N -乙基; NR^3R^3 选自 NH_2 、 NH -甲基和 NH -乙基; 每个 R^1 独立选自氢和甲基; 每个 R^2 独立选自氢和甲基; 及 R^4 选自苯基、苄基和苯氧基, 其中每一个可选被 $(X)_m$ 取代。

特别优选的方面是那些实施例, 其中 $(X)_m$ 为间位氟; NR^3 选自 NH 、 N -甲基; NR^3R^3 选自 NH_2 、 NH -甲基, 每个 R^1 和 R^2 为氢; 及 R^4 选自苯基、苄基和苯氧基, 其中每一个可选被 $(X)_m$ 取代。

在优选的实施例中, 所述治疗方法包括给予选自化合物 19-150 的化合物或其药学上可接受的盐或复合物。优选所述化合物具有在 NMDA 受体上的 $IC_{50} \leq 10 \mu M$, 更优选 $\leq 2.5 \mu M$ 及最优选在 NMDA 受体上的 $IC_{50} \leq 0.5 \mu M$ 。

在另一些优选的实施例中, 所述治疗方法包括给予具有在 NMDA 受体上的 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的选自下列化合物组的化合物: 19、20、21、22、23、24、25、27、28、29、30、31、32、33、34、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、

48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、
60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、
72、73、75、76、77、78、79、81、82、83、84、85、
86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、
5 98、100、101、102、103、105、106、107、108、109、111、
114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、
124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、
134、135、136、137、138(可能的前药)、139、141、142、143、
144、145、146、147、148、149和150,及其药学上可接受的盐
10 和复合物。

在更优选的实施例中,所述治疗方法包括给予具有在 NMDA 受
体上的 $IC_{50} \leq 2.5 \mu M$ 的选自下列化合物组的化合物: 19、20、21、
22、23、24、25、27、28、29、30、31、32、33、34、
37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、
15 49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、
61、62、63、64、65、66、69、70、75、76、81、82、
83、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、
96、97、100、101、102、103、105、106、108、109、111、
115、118、119、120、121、122、125、126、127、128、
20 129、130、131、132、133、135、136、137、138(可能的前
药)、139、142、144、145、146、147、148、149和150,及
其药学上可接受的盐和复合物。在另一些实施例中,所述化合物选自
下列化合物的组中: 54、55、56、57、58、59、60、61、62、
63、64、65、66、69、76、82、83、88、89、90、92、
25 93、94、95、96、101、102、103、105、109、111、115、
118、119、120、121、122、125、126、127、129、130、
131、135、136、137、138、139、142、144、145、148、
149和150,及其药学上可接受的盐和复合物。

在特别优选的实施例中，所述治疗方法包括给予具有在 NMDA 受体上的 $IC_{50} \leq 0.5 \mu M$ 的选自下列化合物组的化合物： 19、 20、 21、 22、 23、 24、 25、 27、 28、 30、 31、 32、 33、 38、 39、 43、 44、 46、 47、 49、 50、 52、 53、 54、 55、 56、 57、 58、 59、 60、 61、 62、 63、 64、 65、 66、 69、 82、 83、 89、 90、 91、 93、 94、 95、 96、 97、 103、 111、 118、 119、 120、 122、 126、 135、 136、 137、 138(可能的前药)、 142、 144、 145、 147、 148、 149 和 150，及其药学上可接受的盐和复合物。

10 在更优选的实施例中，所述治疗方法包括给予选自下列化合物组的化合物： 20、 24、 25、 33、 50、 60、 66、 69、 103、 111、 118、 119、 120、 122、 136、 137、 138(可能的前药)、 142、 144、 145、 148、 149 和 150，及其药学上可接受的盐和复合物。

15 在特别优选的实施例中，所述治疗方法包括给予选自下列化合物组的化合物： 20、 33、 50、 60、 119 和 144，及其药学上可接受的盐和复合物。

在另一些特别优选的实施例中，所述治疗方法包括给予选自下列化合物组的化合物： 33、 50、 60、 119 和 144，及其药学上可接受的盐和复合物。

20 本发明提供包括式 I-VII 的化合物的简化的芳基烷基胺和如以上所提出的式 I-VII 的化合物的所有优选的方面。

25 这类简化的芳基烷基胺的实例包括(但不限于此)： 化合物 19-150，其结构以上已经提供。优选所述化合物具有在 NMDA 受体上的 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ ，更优选所述化合物具有的 $IC_{50} \leq 5 \mu M$ ，更优选 $\leq 2.5 \mu M$ 及最优选在 NMDA 受体上的 $IC_{50} \leq 0.5 \mu M$ 。

在优选的实施例中，所述化合物具有在 NMDA 受体上的 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 并选自下列化合物组中： 21、 22、 23、 24、 25、 27、 28、 29、 33、 34、 37、 38、 39、 40、 41、 42、 43、 44、 45、

46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、
58、59、60、61、62、63、64、65、66、69、76、78、
79、82、83、84、88、89、90、92、93、94、95、96、
98、101、102、103、105、107、108、109、111、115、116、
5 118、119、120、121、122、124、125、126、127、129、
130、131、134、135、136、137、138(可能的前药)、139、141、
142、143、144、145、148、149和150。在另一些实施例中，所
述化合物选自下列化合物的组中：54、55、56、57、58、59、
60、61、62、63、64、65、66、69、76、82、83、88、
10 89、90、92、93、94、95、96、101、102、103、105、109、
111、115、118、119、120、121、122、125、126、127、
129、130、131、135、136、137、138、139、142、144、
145、148、149和150。

在更优选的实施例中，所述化合物具有在 NMDA 受体上的 IC_{50}
15 $\leq 2.5 \mu\text{M}$ 并选自下列化合物组中：21、22、23、24、25、27、
28、29、33、34、37、38、39、40、41、42、43、44、
45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、
57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、69、76、
82、83、88、89、90、92、93、94、95、96、101、102、
20 103、105、108、109、111、115、118、119、120、121、
122、125、126、127、129、130、131、135、136、137、
138(可能的前药)、139、142、144、145、148、149和150。

在特别优选的实施例中，所述化合物具有在 NMDA 受体上的 IC_{50}
25 $\leq 0.5 \mu\text{M}$ 并选自下列化合物组中：21、22、23、24、25、27、
28、33、38、39、43、44、46、47、49、50、52、53、
54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、
66、69、82、83、89、90、93、94、95、96、103、111、
118、119、120、122、126、135、136、137、138(可能的前

药)、 142、 144、 145、 148、 149 和 150。

在优选的实施例中,所述化合物选自下列化合物组中: 24、 25、 33、 50、 60、 66、 69、 103、 111、 118、 119、 120、 122、 136、 137、 138、 142、 144、 145、 148、 149 和 150。

5 在特别优选的实施例中,所述化合物选自下列化合物组中: 20、 33、 50、 60、 119 和 144。

在更优选的实施例中,所述化合物选自下列化合物组中: 33、 50、 60、 119 和 144。

10 排除在本发明组合物的成分之外的是其化学结构包括在上述通式内的已知的化合物。

作为本发明的一个方面,也提供用于治疗神经性疾病患者的药用组合物。以药学上可接受的载体和适当的剂量提供所述药用组合物。所述药用组合物可以是以对本领域的技术熟练人员所熟知的药学上可接受的盐和复合物的形式。

15 所述药用组合物包括式 I-VII 化合物和如以上所提出的式 I-VII 化合物的所有优选的方面。

优选的药用组合物包括化合物 19-150。优选所述化合物具有在 NMDA 受体上的 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 。更优选所述化合物具有的 $IC_{50} \leq 5 \mu M$, 更优选 $\leq 2.5 \mu M$ 及最优选在 NMDA 受体上的 $IC_{50} \leq 0.5 \mu M$ 。

20 在另一些优选的实施例中,所述药用化合物包括具有在 NMDA 受体上的 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 并选自下列化合物组中的化合物: 20、 21、 22、 23、 24、 25、 27、 28、 29、 30、 31、 32、 33、 34、 37、 38、 39、 40、 41、 42、 43、 44、 45、 46、 47、 48、 49、 50、 51、 52、 53、 54、 55、 56、 57、 58、 59、 60、 25 61、 62、 63、 64、 65、 66、 67、 68、 69、 70、 71、 72、 73、 75、 76、 77、 78、 79、 81、 82、 83、 84、 85、 86、 87、 88、 89、 90、 91、 92、 93、 94、 95、 96、 97、 98、 100、 101、 102、 103、 105、 106、 107、 108、 109、 111、

114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、
124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、
134、135、136、137、138(可能的前药)、139、141、142、143、
144、145、146、147、148、149和150。优选所述化合物选自下
5 列化合物的组中：21、22、23、24、25、26、27、28、29、
33、34、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、
47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、
59、60、61、62、63、64、65、66、69、76、78、79、
82、83、84、88、89、90、92、93、94、95、96、98、
10 101、102、103、105、107、108、109、111、115、116、
118、119、120、121、122、124、125、126、127、129、
130、131、134、135、136、137、138(可能的前药)、139、141、
142、143、144、145、148、149和150。

在另一些实施例中，所述化合物选自下列化合物组中：54、55、
15 56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、69、
76、82、83、88、89、90、92、93、94、95、96、101、
102、103、105、109、111、115、118、119、120、121、
122、125、126、127、129、130、131、135、136、137、
138、139、142、144、145、148、149和150。

20 在更优选的实施例中，所述药用组合物包括具有在 NMDA 受体
上的 $IC_{50} \leq 2.5 \mu M$ 并选自下列化合物组中的化合物：20、21、22、
23、24、25、27、28、29、30、31、32、33、34、37、
38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、
50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、
25 62、63、64、65、66、69、70、75、76、81、82、83、
85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、
97、100、101、102、103、105、106、108、109、111、115、
118、119、120、121、122、125、126、127、128、129、

130、131、132、133、135、136、137、138(可能的前药)、139、
142、144、145、146、148、149和150。更优选所述化合物选自
下列化合物组中：21、22、23、24、25、27、28、29、33、
34、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、
5 48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、
60、61、62、63、64、65、66、69、76、82、83、88、
89、90、92、93、94、95、96、101、102、103、105、108、
109、111、115、118、119、120、121、122、125、126、
127、129、130、131、135、136、137、138(可能的前药)、139、
10 142、144、145、148、149和150。

在特别优选的实施例中，所述药用组合物包含具有在 NMDA 受
体上的 $IC_{50} \leq 0.5 \mu M$ 的化合物并选自下列化合物组中：20、21、
22、23、24、25、27、28、30、31、32、33、38、39、
43、44、46、47、49、50、52、53、54、55、56、57、
15 58、59、60、61、62、63、64、65、66、69、82、83、
89、90、91、93、94、95、96、97、103、111、118、119、
120、122、126、135、136、137、138(可能的前药)、142、144、
145、148、149和150。优选所述化合物选自下列化合物组中：21、
22、23、24、25、27、28、33、38、39、43、44、46、
20 47、49、50、52、53、54、55、56、57、58、59、60、
61、62、63、64、65、66、69、82、83、89、90、93、
94、95、96、103、111、118、119、120、122、126、135、
136、137、138(可能的前药)、142、144、145、148、149和150。

在更优选的实施例中，所述药用组合物包含选自下列化合物组中
25 的化合物：20、24、25、33、50、60、66、69、103、111、
116、119、120、122、136、137、138、142、144、145、
148、149和150。优选所述化合物选自下列化合物的组中：24、25、
33、50、60、66、69、103、111、118、119、120、122、

136、137、138、142、144、145、148、149和150。

在最特别优选的实施例中，所述药用组合物包含选自下列化合物组中的化合物：20、33、50、60、119和144。

优选所述化合物选自由33、50、60、119和144组成的组中。

- 5 可以对所述化合物(例如20或60)做结构修饰，该修饰没有显著加入在此所介绍的结构-活性关系(SAR)。例如，成功的生物电子等排体置换或可选取代苯基取代，例如存在于化合物20或60中的可以使用其它的亲脂性或半极性的芳族(例如萘基、萘氧基、苄基、苯氧基、苯硫基)、脂族(烷基例如异丙基)、脂环族(环烷基例如环己基)、杂环基[例
- 10 如吡啶基、咪唑基、噻吩基(苯硫基)]或其它官能团或体系来完成的生物电子等排体置换或可选取代苯基取代(如在本领域熟知的)将提供具有在 NMDA 受体上类似的生物药理学性质和活性的临床上有用的化合物(结构同系物、类似物和/或同种类的物质)(例如，参见化合物 37、
- 15 75、79、83、89、119-122、125、126、128、130、132、137、144和145)。例如所述置换或取代已用于极大地促进广泛的临床和工业上非常成功的合成药物例如传统的 H₁-抗组胺药、抗胆碱能药(抗毒蕈碱药，例如抗帕金森综合症药)、抗抑郁药(包括三环化合物)和阿片类(opioid)止痛药的其它取代基中的 SAR 的形成[见 Foye et
- 20 al.(Eds.), Principles of Medicinal Chemistry, 4th ed., Lea and Febiger/Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 1995, pp. 233, 265, 281-282, 340-341, 418-427, and 430; Prous, J.R., The Year's Drug News, Therapeutic Targets-1995 Edition, Prous Science Publishers, Barcelona, Spain , 1995, pp. 13, 55-56, 58-59, 74, 89, 144-145, 152, 296-297, and 317]。类似地，对在例如化合物20或60的丙基主链中的亚甲基或次
- 25 甲基用如氧、硫或氮等的电子等排体置换或取代，将提供具有类似的有用的生物药理学性质的临床上有用的 NMDA 受体活性化合物，例如88(修饰的“传统 H₁-抗组胺型”结构)，如本发明所述，通过制备如含有(双)(3-氟苯基)基团的其相应的化合物，可以进一步优化其在 NMDA

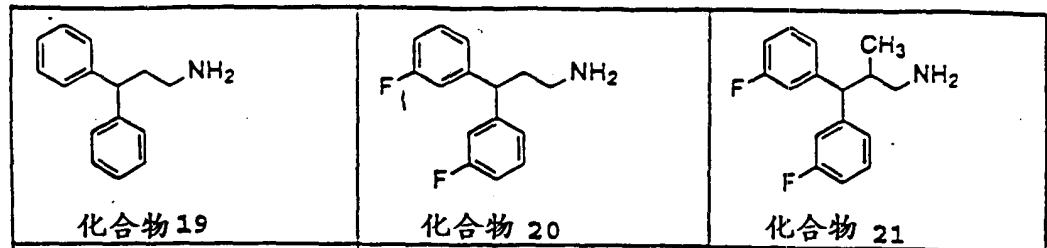
受体上的活性。通过引入环体系(如在化合物 102 和 111 中)和/或不饱和度和(例如双键, 如在化合物 81、106、109 和 139 中), 也可以成功地修饰化合物如 20 和 60 的丙基主链, 以提供临床上更有用的本发明的 NMDA 受体活性化合物(参见上述化合物)。

5 在相关的方面, 本发明的特征为制备治疗剂的方法, 它包括通过确定所述治疗剂在受体控制的钙通道上是否有活性来筛选该治疗剂, 及以足够以治疗有效量提供给患者的量合成该治疗剂等步骤。所述筛选可以使用对本领域普通技术人员所熟知的方法来进行, 例如可以使用在此提出的方法来进行。本领域的技术熟练人员也熟悉用于以足够
10 提供有效治疗量的量合成治疗剂的方法。

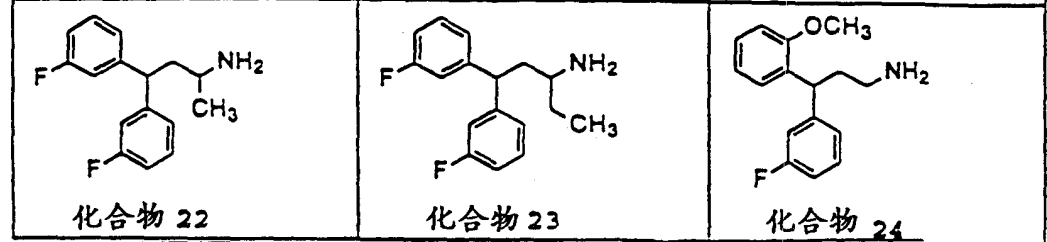
 在一个优选的方面, 所述受体控制的钙通道为 NMDA 受体。在更优选的方面, 所述方法还包括将药学上可接受的载体加入该治疗剂中的步骤。在另一个优选的方面, 所述治疗剂包括在此提出的式 I 化合物。在另一个优选的方面, 所述治疗剂包括在此所述的式 II、III、
15 IV、V、VI 或 VII 化合物。在特别优选的方面, 所述治疗剂包括具有选自自由式 I-VII 组成的组中的结构, 及在此所提出的所述各式的所有优选的方面的化合物。在更优选的方面, 所述治疗剂选自自由化合物 19-150 组成的组中。在特别优选的方面, 将所述治疗剂提供给神经性
20 疾病患者。在有关方面, 所述筛选包括通过芳基烷基胺化合物 1、化合物 2 和化合物 3 之一来确定结合在所述受体控制的钙通道部位上的化合物的步骤。

25

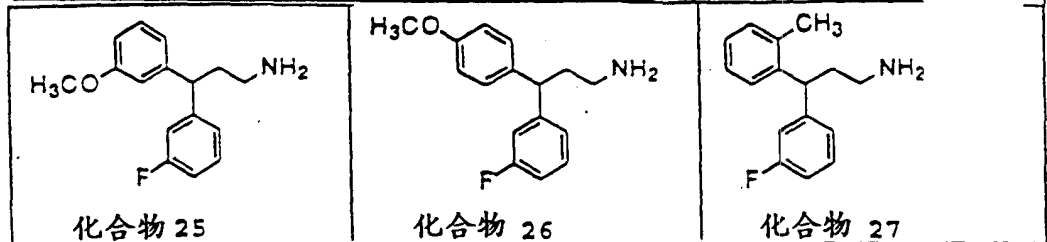
5



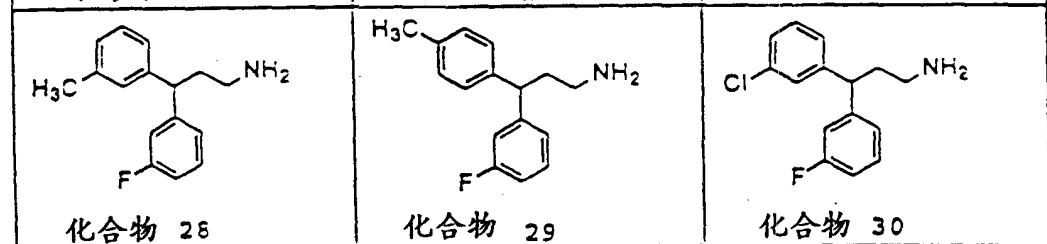
10



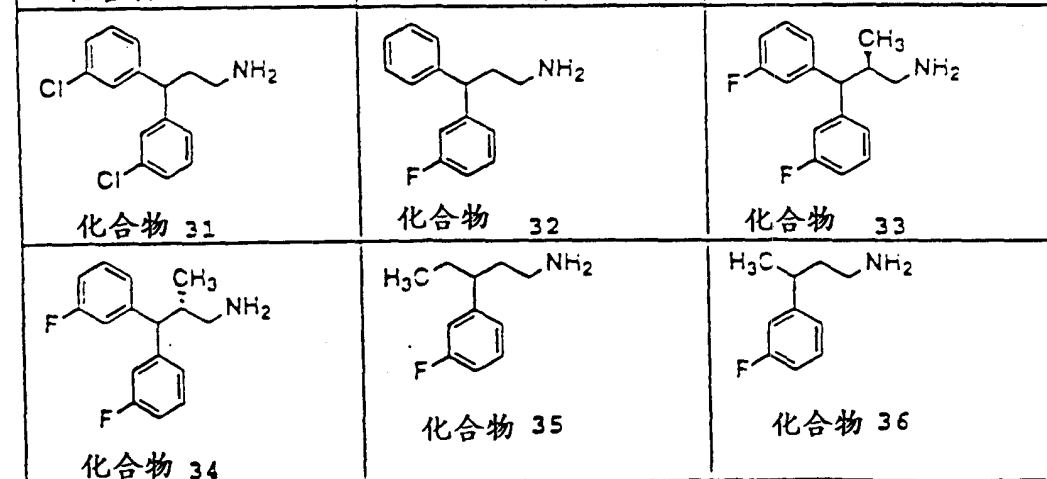
15

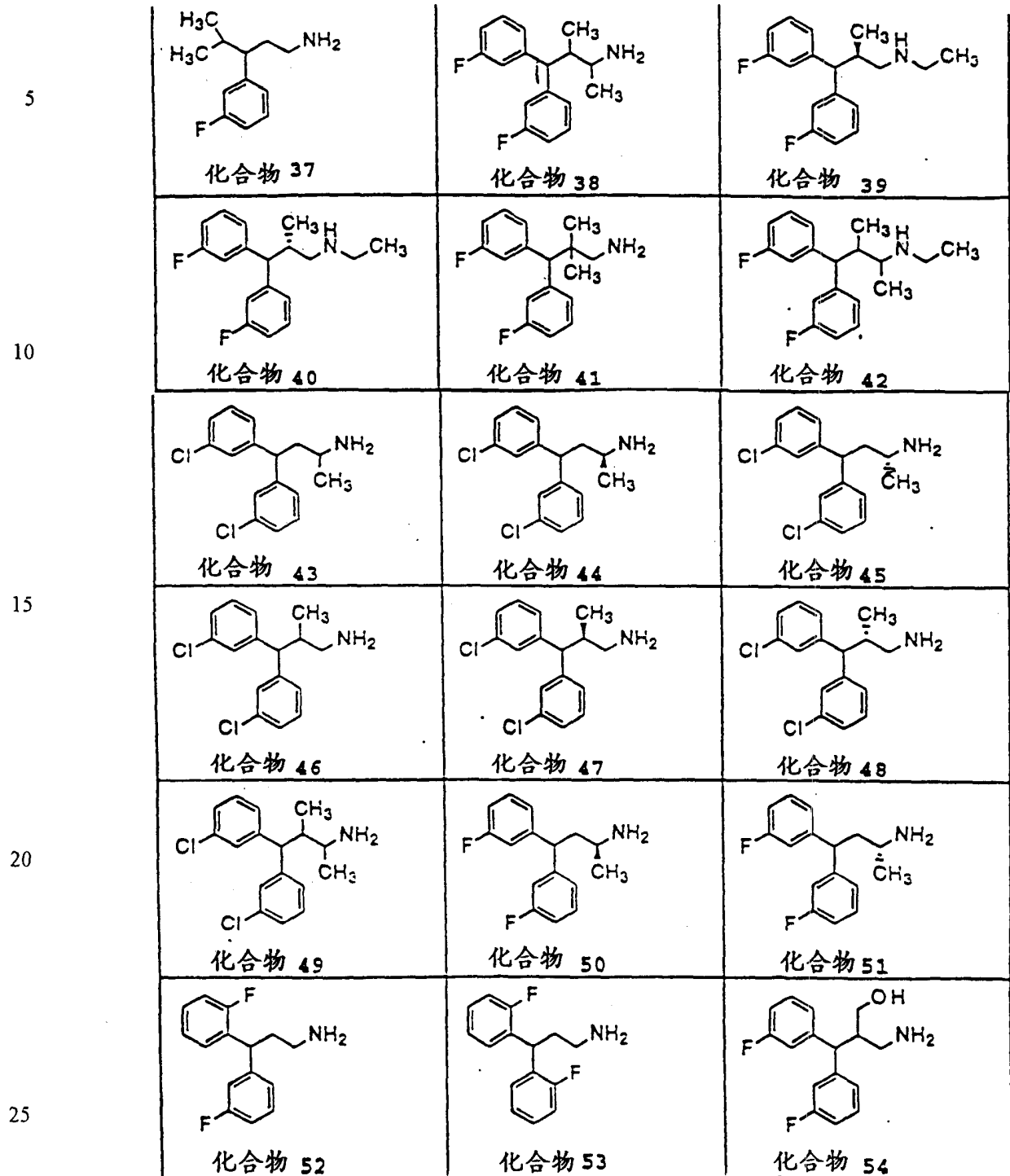


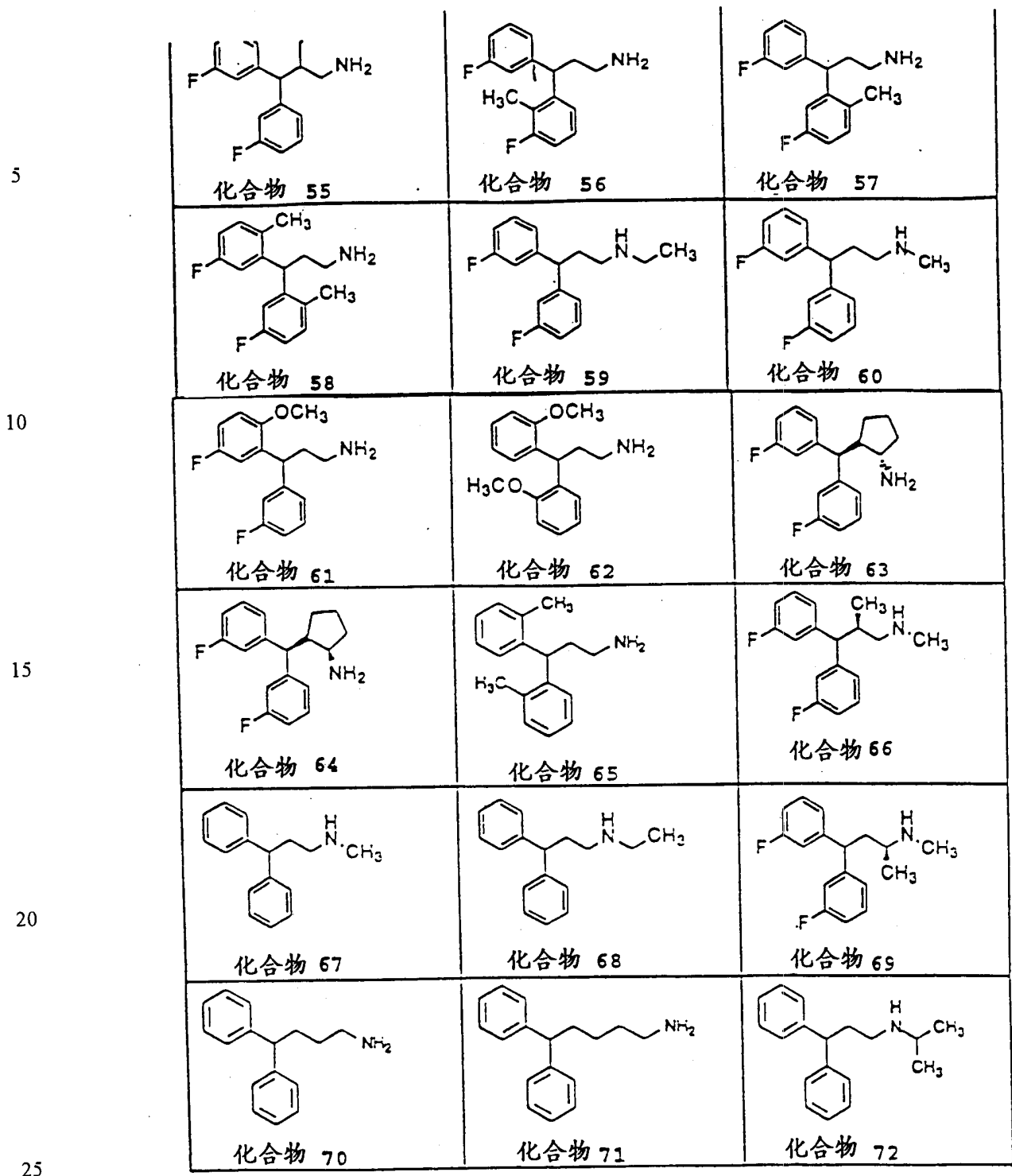
20

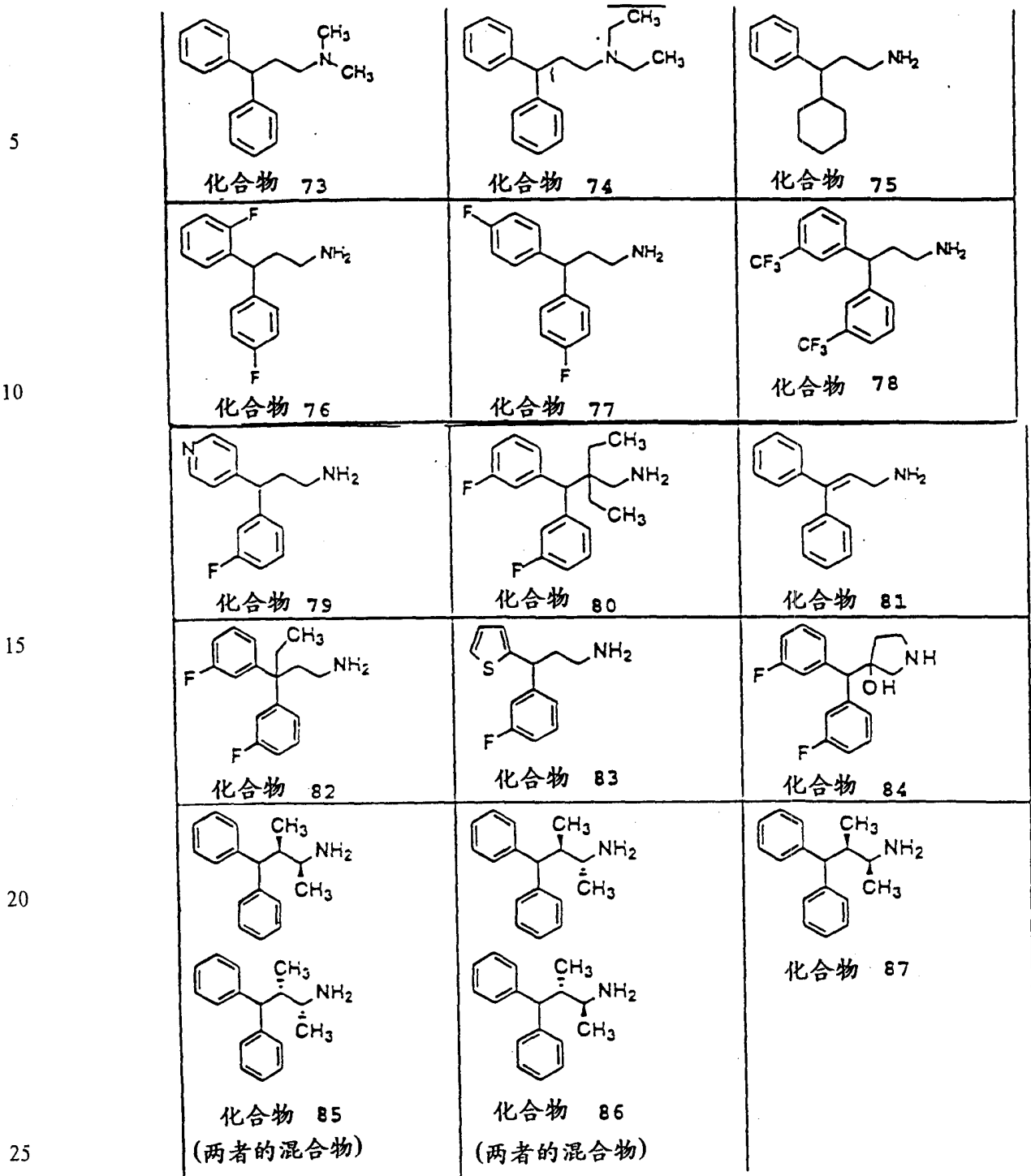


25

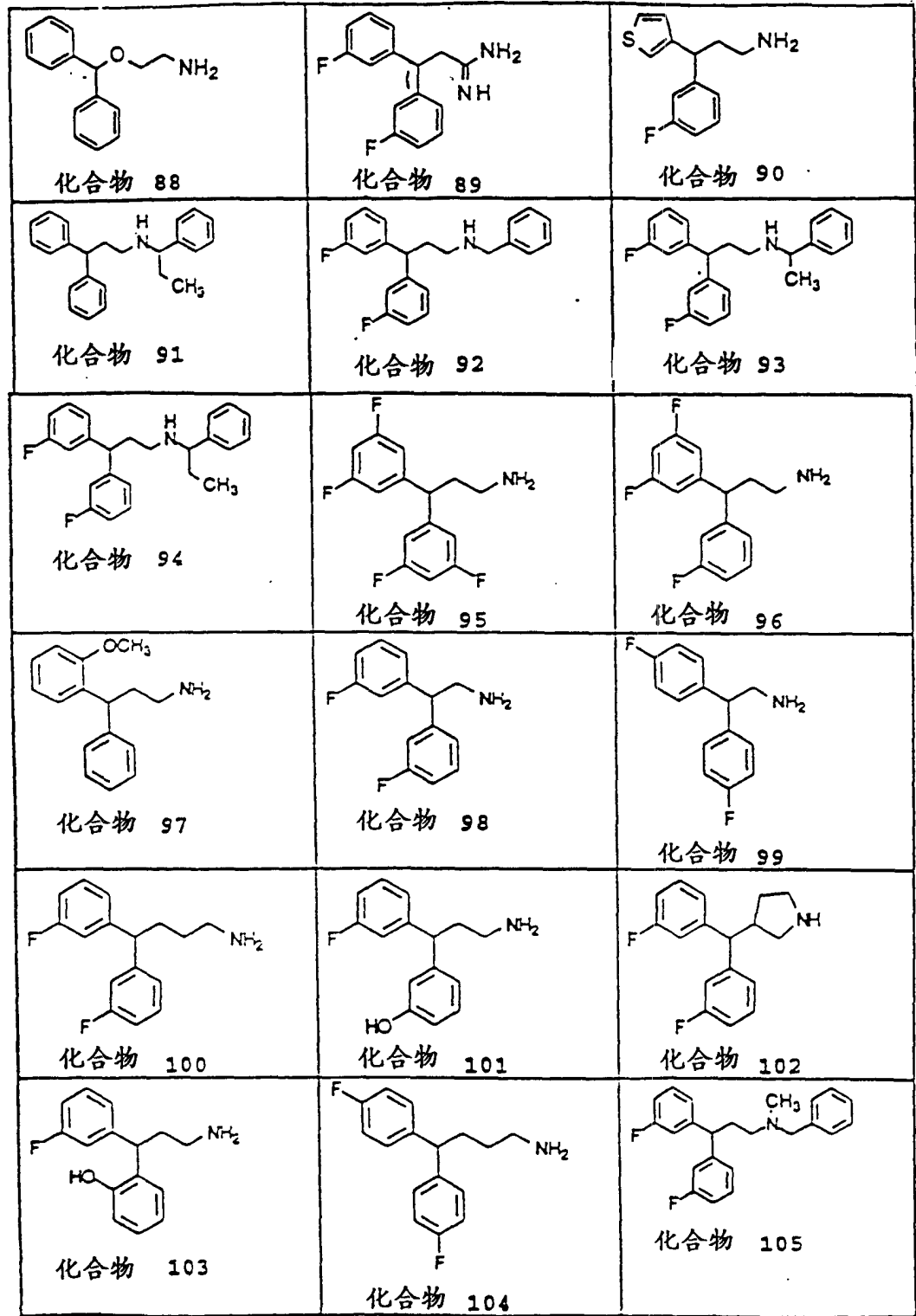








5



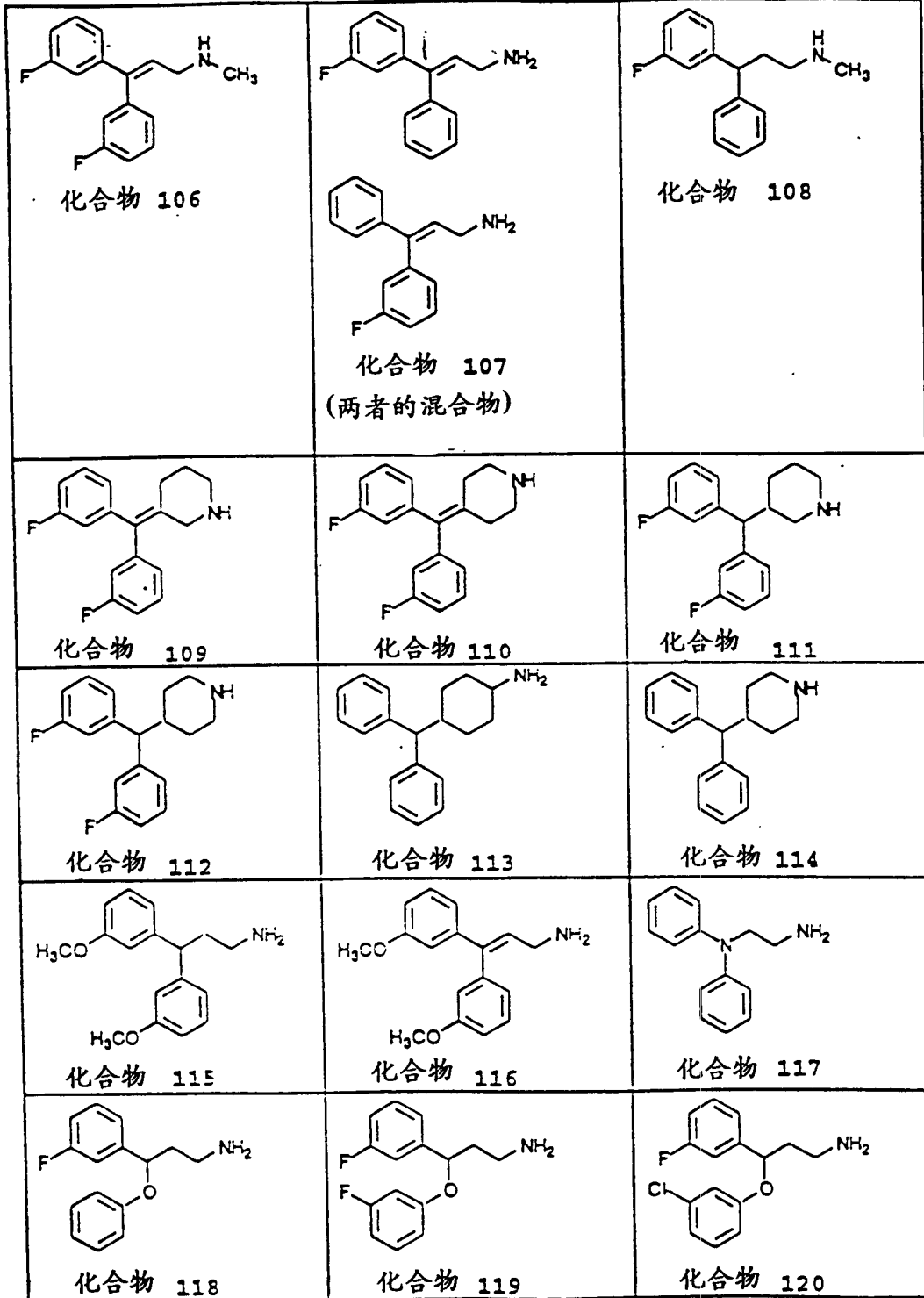
10

15

20

25

5

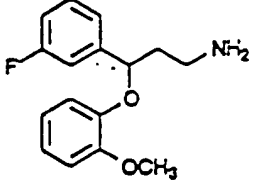
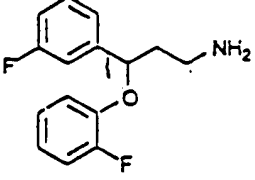
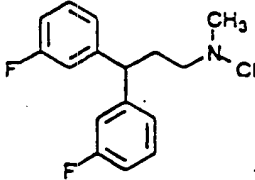
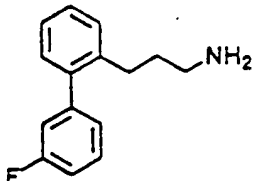
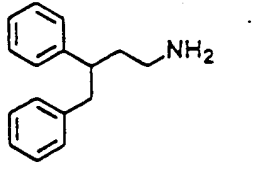
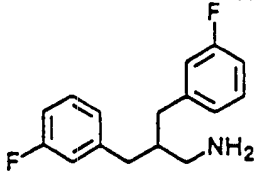
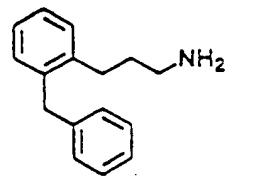
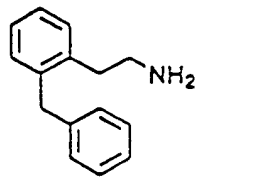
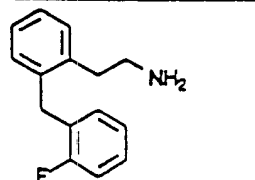
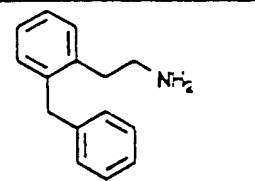
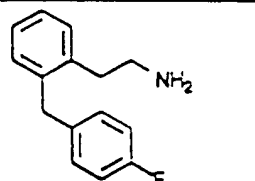
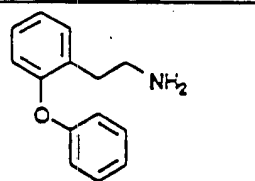

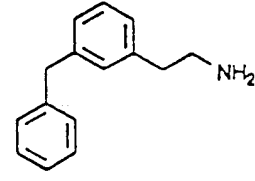
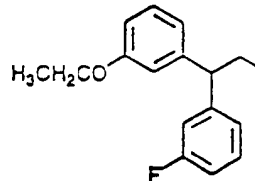
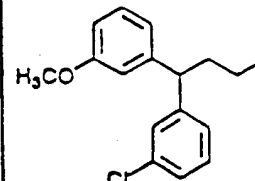
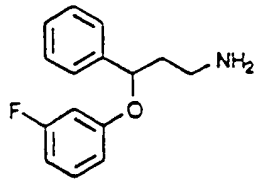
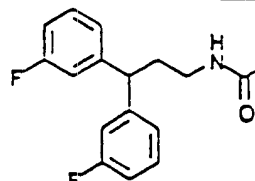


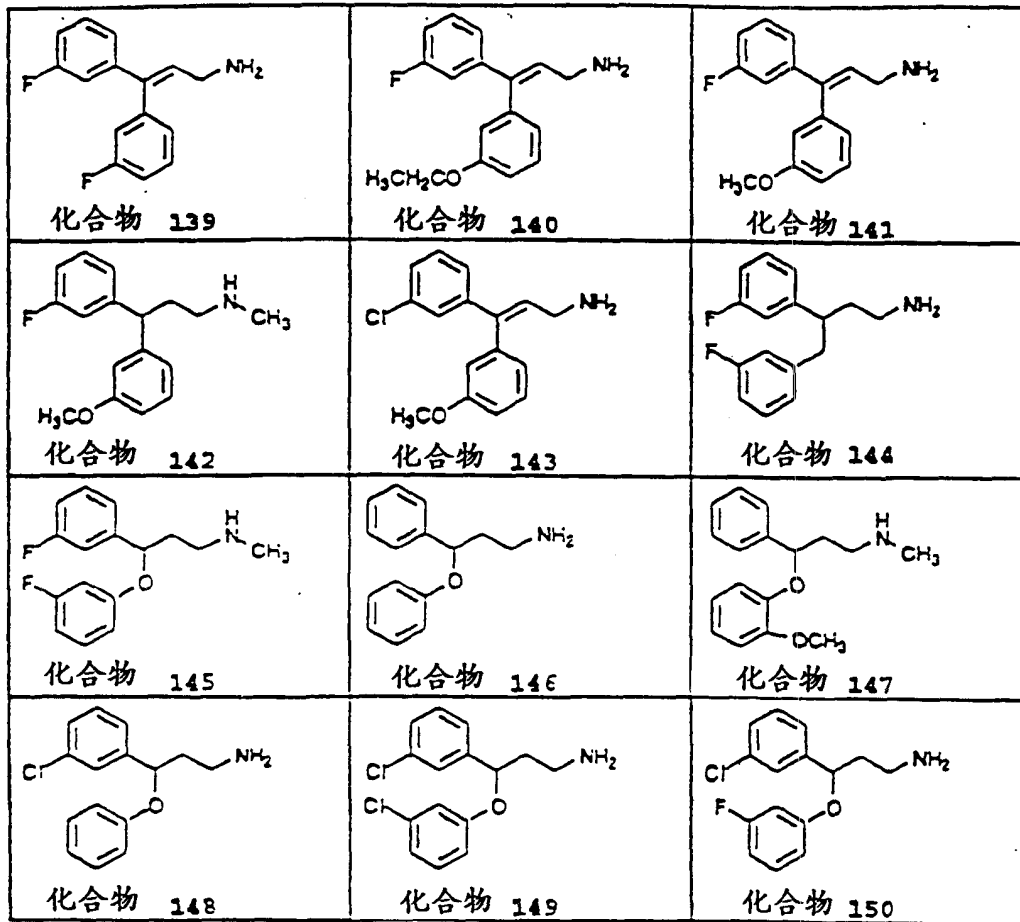
10

15

20

25

| | | | |
|----|--|--|--|
| 5 |  <p>化合物 121</p> |  <p>化合物 122</p> |  <p>化合物 123</p> |
| 10 |  <p>化合物 124</p> |  <p>化合物 125</p> |  <p>化合物 126</p> |
| 15 |  <p>化合物 127</p> |  <p>化合物 128</p> |  <p>化合物 129</p> |
| 20 |  <p>化合物 130</p> |  <p>化合物 131</p> |  <p>化合物 132</p> |
| 25 |  <p>化合物 133</p> |  <p>化合物 134</p> |  <p>化合物 135</p> |
| 30 |  <p>化合物 136</p> |  <p>化合物 137</p> |  <p>化合物 138</p> |



从以下的对于本发明的优选实施例的介绍中及从本权利要求书中，本发明的其它的特征和优点是显而易见的。

优选实施例的介绍

以下详细介绍可用于确定治疗有用的化合物及使用其治疗神经

性疾病的方法和试验。通过使用化合物 1、化合物 2 或化合物 3 使所述试验简化,然而在所述试验中也可以使用具有类似生物活性的其它化合物(如已知的),以便改进所述试验。导向化合物例如化合物 1、化合物 2 或化合物 3 可以用作使用标准方法的分子模型,或者在天然产物文库中的已知的或新的化合物可以通过下述方法筛选。

5 一个关键的方法为可以使用标准放射配基结合技术(放射性元素标记的芳基烷基胺结合测试)迅速筛选化合物,从而确定与化合物 1、化合物 2 或化合物 3 结合在受体控制钙通道上相同部位的化合物的方法。由所述放射配基结合研究的数据也证实所述化合物不通过在受体控制 Ca^{2+} 通道的已知部位上(例如在 NMDA 受体-离子载体复合体上的谷氨酸结合部位、甘氨酸结合部位、MK-801 结合部位、 Zn^{2+} 结合部位、 Mg^{2+} 结合部位、 Σ 结合部位或多胺结合部位)的作用来抑制 $[\text{H}]$ 芳基烷基胺结合。该筛选试验使大量的可能有用的化合物被鉴定并筛选出在其它测试中的活性。在本领域内的技术熟练人员会懂得用于检测与受体控制 Ca^{2+} 通道上所述芳基烷基胺部位结合的其它的快速测试方法可以被设计并用于本发明中。

10 其它试验利用电生理学方法(膜片钳法)以扩大使用上述放射配基结合测试所获得的结果。该结果可以证实结合在所述芳基烷基胺部位上的化合物是具有下列与芳基烷基胺本身相同性质的,功能性的、非竞争性的受体控制 Ca^{2+} 通道拮抗剂:显示为用途依赖性阻滞的开放通道阻滞,及电压依赖性起始和阻滞逆转。该结果也可以证实所述化合物在受体控制 Ca^{2+} 通道上的前述部位(例如在 NMDA 受体-离子载体复合体上的谷氨酸结合部位、甘氨酸结合部位、MK-801 结合部位、 Zn^{2+} 结合部位、 Mg^{2+} 结合部位、 Σ 结合部位或多胺结合部位)不具有其主要的活性。

25 此外,可以使用重组 DNA 技术以便更快地进行该试验。例如,使用标准方法,可以识别和克隆编码新的芳基烷基胺结合部位(即受体)的基因。这可以用几种方法之一来完成。例如,可以制备芳基烷基胺

亲和柱，并使来自含有芳基烷基胺受体的细胞或组织的溶解的膜经过该柱。所述受体分子与该柱结合，从而被分离。然后得到部分氨基酸序列资料，用于编码所述受体的基因的分离。此外，构建 cDNA 表达文库，检验该文库的各分部分赋予通常不表达这类受体的细胞(例如，

5 CHO 细胞、小鼠 L 细胞、HEK293 细胞或蟾蜍卵细胞)芳基烷基胺受体的能力。以此方式，识别含有编码所述受体的克隆的所述文库部分。活性文库部分的序列的细分级和测试最终导致编码所述芳基烷基胺受体的单一克隆。类似地，可以使用杂交捕获(hybrid-arrest)或杂交缺失(hybrid-depletion)克隆的方法。注射带有来自合适的组织或细胞源(例如

10 人脑组织)的 mRNA 的蟾蜍卵细胞。检测作为例如 NMDA-或谷氨酸-刺激的钙流入(可以被化合物 1、化合物 2 或化合物 3 阻滞)的芳基烷基胺受体的表达。当在注射进入蟾蜍卵细胞以前将 cDNA 或 cRNA 杂交成选择的 mRNA 时，检验 cDNA 克隆阻滞该受体表达的能力。然后，通过上述方法分离起该作用的克隆。一旦分离出该受体基因，使用标准技术来识别足以用于结合芳基烷基胺(芳基烷基胺结合区)的多肽或其部分。另外，使用标准方法，通过重组技术可以表达整个受体或芳基烷基胺结合区。可以分离所述受体或结合区并用作生化试剂，从而除了使用以下例举的竞争性测试方法外，可以使用简单的直接结合测试方法。从而建立与新的芳基烷基胺受体结合的化合物的筛选方法。

15 用该方法，例如通过流经含有新的芳基烷基胺受体或芳基烷基胺结合区的柱并对结合在该柱上的化合物进行分析，可以连续地筛选大量的化合物。

其它试验利用分子生物技术(克隆 NMDA、AMPA 或烟碱胆碱能受体的表达)与膜片钳法电生理学技术的综合技术。尤其在上述受体-离子载体复合物的克隆和表达亚单位上，可以迅速筛选芳基烷基胺类似物。可以利用引导部位的诱变以便鉴别对于确定芳基烷基胺效力可能是重要的氨基酸残基。

25

在哺乳动物的 CNS 中的受体控制钙通道的效力和选择性拮抗剂

的测定

药物的所需的性质包括：对于受体控制 Ca^{2+} 通道的高亲和力和选择性，例如存在于 NMDA、AMPA 和烟碱胆碱能受体-离子载体复合物中的对于受体控制 Ca^{2+} 通道的高亲和力和选择性(与由其它神经递质受体、神经递质受体控制的离子通道或电压依赖性离子通道介导的应答相比)和所述受体控制的 Ca^{2+} 通道的非竞争性拮抗作用。

所述 NMDA 受体-离子载体复合物被用作受体控制的 Ca^{2+} 通道的实例。该 NMDA 受体的激活打开了阳离子选择通道，以致使细胞外的 Ca^{2+} 和 Na^+ 流入，导致 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的升高并使细胞膜去极化。 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的测定被作为检测 NMDA 受体上芳基烷基胺化合物活性的主要检测项目。在能测定谷氨酸受体活性的体外检测方法中，检测纯化的芳基烷基胺、合成的芳基烷基胺和合成的芳基烷基胺的类似物的活性。存在于不同种类蜘蛛的毒素中的芳基烷基胺被选择用于详细的研究。在这些毒素中存在的芳基烷基胺在结构上不同，然而具有由化合物 1-3 所代表的类型的基本结构。其它更简化的合成类似物一般由连接到烷基(多)胺部分(见以下化合物 19-69)的适当取代的芳族发色团组成。

发现提供谷氨酸受体活性的官能团指标和容许大量筛选的主要的测试方法。使用携带荧光指示剂 fura-2 的鼠小脑粒细胞的主要培养物来测定由 NMDA 和其协同激动剂甘氨酸激发的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的变化。该测定提供及其敏感和准确的 NMDA 受体活性的指标。由 NMDA 引起的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的升高依赖于甘氨酸的存在和被细胞外的 Mg^{2+} 或作用于谷氨酸、甘氨酸或 MK-801 结合部位的拮抗剂所阻滞。由 NMDA/甘氨酸激发的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的升高很容易与从由其不应性的去极化到由电压-敏感 Ca^{2+} 通道的阻滞剂的抑制导致的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的升高区分开。 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的测定结果证实了通过电生理学和配基结合研究所得到的结果的精确性提示该测定结果接近地反应出 NMDA 受体-离子载体复合物的激活作用。

实施例 1： NMDA 受体功能的有效非竞争性抑制

测定芳基烷基胺对 NMDA 受体-介导的在培养鼠小脑粒细胞中

$[Ca^{2+}]_i$ 的升高的优先的抑制作用。在存在或不存在不同浓度的每种试验化合物下, 通过加入 NMDA/甘氨酸(50 μ M/1 μ M)激发 $[Ca^{2+}]_i$ 的升高。利用每个试验化合物的 2-8 个独立的试验, 得出每一个化合物的 IC_{50} 值, 其标准误差低于每个化合物平均值的 10%。

5 所有试验的芳基烷基胺均阻滞由 NMDA/甘氨酸激发的在小脑粒细胞中 $[Ca^{2+}]_i$ 的升高。某些结构与化合物 1 或化合物 2 相似的芳基烷基胺与文献中已知的优先阻滞 NMDA 受体的最有效的化合物 MK-801($IC_{50} = 34$ nM)几乎同样有效。化合物 3 具有的 $IC_{50} = 2$ nM, 即效力比 MK-801 强 17 倍。许多试验的芳基烷基胺比竞争性的拮抗剂例如
10 AP5($IC_{50} = 15$ μ M)的效力更强。通过增加 NMDA 或甘氨酸的浓度不能抵消所述芳基烷基胺的抑制作用。即观察不到 NMDA 或甘氨酸的 EC_{50} 值的变化。从而, 所述芳基烷基胺为在 NMDA 受体-离子载体复合物上的非竞争性的拮抗剂, 既不作用于谷氨酸结合部位也不作用于甘氨酸结合部位。

15 实施例 2: 对抗红藻氨酸和 AMPA 受体功能的活性

在小脑粒细胞中的 $[Ca^{2+}]_i$ 的测定结果也可以用于监测存在于该组织中的原始的红藻氨酸和 AMPA 受体的活性。尽管由这些激动剂所引起的 $[Ca^{2+}]_i$ 的升高其重要性要次于由 NMDA/甘氨酸引起的 $[Ca^{2+}]_i$ 的升高, 其应答仍是很强的, 并且可以用于准确地测定芳基烷基胺对药
20 学上确定的谷氨酸受体亚型作用的特异性。比较性的 $[Ca^{2+}]_i$ 的测定结果揭示了在所述芳基烷基胺的受体特异性方面的明显的区别。某些例如 JSTX-3 (Joro Spider toxin from the spider *Niphila clavata*)是由红藻氨酸(100 μ M)或 AMPA(30 μ M)激活的应答的更有效的拮抗剂。另一方面, 发现在由化合物 1 和化合物 2 所定义的两
25 种结构类型中芳基烷基胺优先抑制由 NMDA 引起的应答(显示在效力方面约 100 倍的差异)。从而, 例如化合物 1 和化合物 2 的芳基烷基胺是在小脑粒细胞中 NMDA 受体-介导的应答的有效力的和选择性的抑制剂。

实施例 3: 膜片钳法(Patch clamp)电生理学研究

对分离的成年大鼠脑的皮质或海马神经元的膜片钳法电生理学
研究已经提供对化合物 1、化合物 2 和化合物 3 的作用机理另外的见
解。这些研究揭示芳基烷基胺对于由 NMDA 受体介导的应答的有效力
和选择性的抑制作用。从而，化合物例如化合物 1 以毫微摩尔浓度阻
5 滞对 NMDA 的应答，而不影响的红藻氨酸的应答。这些结果(显示在
皮质或海马神经元中芳基烷基胺的选择性的抑制作用)表明所述芳基
烷基胺以在哺乳动物的 CNS 中的不同区域的 NMDA 受体作为目标。
此外，已发现这些化合物的抑制作用为用途-和电压-依赖性的。这强
烈暗示这些化合物阻滞所述开放通道，并通过该作用发挥非竞争性
10 NMDA 受体拮抗剂的作用。然而，重要的是可以将所述芳基烷基胺与
Mg²⁺和 MK-801 区分开，尤其是对于其作用开始的电压依赖性和作用
的可逆性而言。

实施例 4：放射配基结合测试

放射配基研究已经显示芳基烷基胺例如化合物 1 和化合物 2 具有
15 独特的作用部位。尽管在某些方面(以上讨论的非竞争性开放通道阻滞)
它们与 MK-801 作用相似，在完全阻滞 NMDA 受体介导的应答的浓度
下，它们不能置换^[3H]MK-801 的结合。例如这样的测试也显示所述芳
基烷基胺对于在 NMDA 受体-离子载体复合物上的已知的 MK-801、
Mg²⁺或多胺结合部位不具有高亲和力的结合。所述芳基烷基胺以阻滞
20 NMDA 受体介导的应答的浓度下，也不能直接与谷氨酸、甘氨酸或Σ
部位结合。合成了^[3H]化合物 2 以用作结合研究的放射配基，从而进
一步探索化合物 2 的作用机理，特别是用于大量的筛选，以便测试其
它类似物的活性并发现新的导向结构。类似的研究采用^[3H]化合物 5。
显然像化合物 1 和化合物 2 的化合物以 NMDA 受体-离子载体复合物
25 上的没有其它已知的化合物存在的部位作为目标。所述芳基烷基胺在
新部位上的以分子水平的作用转化成称为以行为水平的显著的治疗优
点。正如以下所述，所述芳基烷基胺具有与其它非竞争性的 NMDA 受
体拮抗剂完全不同的效果。

实施例 5：突触传递研究

以上发现显示某些芳基烷基胺，尤其那些在结构上与化合物 1 和化合物 2 有关的芳基烷基胺，通过新的机理和作用部位发挥作用，有效地和选择性地抑制来自不同的脑区域的神经元上的 NMDA 受体介导的应答。为进一步测定芳基烷基胺的选择性抑制作用，测定其对于由 NMDA 和 AMPA 受体介导的突触转递的作用。

在含有海马的鼠脑的切片部分中测定在 Schaffer 侧突和 CA1 锥状细胞的突触的谷氨酸介导的传递。该测定方法测定了由突触前释放谷氨酸所引起的电生理学上的突触后去极化，并可以容易地区分由 NMDA 或 AMPA 受体介导的突触传递。再次发现像化合物 1、化合物 2 和化合物 3 的芳基烷基胺对于 NMDA 受体介导的应答具有优先的抑制作用，并只有在更高的浓度下才抑制由 AMPA 受体介导的应答。例如，化合物 1 具有对 NMDA 受体介导的应答的 IC_{50} 为 $20\mu M$ ，而对于 AMPA 受体介导的应答的 IC_{50} 为 $647\mu M$ 。这些结果显示芳基烷基胺可以选择性地抑制由 NMDA 受体介导的突触传递。其它存在于 Agelenopsis aperta 的毒素中的天然芳基烷基胺同样具有对在鼠海马中的 NMDA 受体介导的应答的有效和选择性的作用。

总之，这些不同的研究结果相互补充并一起从结构上鉴定对于在哺乳动物的 CNS 中的 NMDA 受体上具有有效的和选择性的抑制作用的新的类型化合物。另外，这些化合物以在 NMDA 受体-离子载体复合物上的独特部位为目标。选择化合物 1、化合物 2 和化合物 3 作为各种体外和体内测试(模式治疗上重要的最后结果)的另外的研究中。

神经保护剂活性

神经保护剂药物所需的性质包括下列性质：(1)该药物可以经口服或注射途径给药(即在胃、肠或血管体系中不显著分解，从而以有效治疗量到达待治疗的组织)。这类药物容易在哺乳动物身上试验以确定其生物有效性。(2)当在局部缺血损害(突然发作、窒息)或创伤性损伤(脑损伤、脊髓损伤)后给药，该药物显示神经保护活性。(3)该药物没有或

具有最小的副作用例如识别损害、破坏运动行为、镇静或过度兴奋、神经元空泡形成、心血管活性、PCP-样滥用可能性或PCP-样神经变性活性。

5 尽管谷氨酸是生理突触递质，慢性的暴露于谷氨酸导致神经元细胞的死亡。大部分由谷氨酸引起的神经变性似乎是由 NMDA 受体介导，并直接由细胞质的 Ca^{2+} 水平的缓慢的提高所引起。已有深入的实验支持这一观点，即 NMDA 和 AMPA 受体在介导突然发作和其它局部缺血/缺氧症以后的神经元的变性中起着重要的作用(Choi, Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. Neuron 1:623, 1988)。该
10 证据的大部分是基于在体外和体内的突然发作的模型中有效地阻滞神经元细胞的死亡的 NMDA 和 AMPA 受体的竞争性或非竞争性拮抗剂的能力。从而，在设计用来检测该活性的标准测定中检验了化合物 1、化合物 2 和化合物 4。

实施例 6 皮质神经元的保护作用

15 为了测定体外芳基烷基胺的神经保护剂作用，将在培养基中生长的小鼠皮质神经元露置于 NMDA 下 5 分钟，24 小时后通过测定乳酸脱氢酶(LDH) (死亡细胞释放的细胞质酶)的释放来监测细胞死亡(Choi et al., Glutamate neurotoxicity in cortical cells culture. J. Neurosci. 7:357, 1987)。露置于 NMDA 下杀死 80% 的所述皮质神经元。化合物 1 或化
20 合物 2(包括与 NMDA 一道)防止细胞死亡的 IC_{50} 值分别为 $70\mu\text{M}$ 和 $30\mu\text{M}$ 。所述芳基烷基胺的有效浓度高于其它非竞争性 NMDA 受体拮抗剂的有效浓度，然而，与竞争性拮抗剂的有效浓度类似。所述 NMDA 受体拮抗剂的有效浓度根据特定的实验条件或所研究的细胞类型(皮质、海马、纹状体)而变化。所述神经保护剂作用可能是由这些化合物
25 阻滞由 NMDA 受体触发的细胞外 Ca^{2+} 的流入的能力引起的。

确定可能的治疗效力的更精确的试验包括体内突然发作模型。在这些模型中，通过夹住脑的主动脉暂时阻滞血的供应。使用两个这类的体内模型来确定化合物 1、化合物 2 和化合物 4 防止神经元细胞损

失的能力。

实施例 7： 两侧颈总动脉闭塞

第一个测定为在沙土鼠中所造成的前脑局部缺血的两侧颈总动脉闭塞模型(Karpiak et al., Animal models for the study of drugs in ischemic stroke. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 29:403, 1989; Ginsberg and Busto, Rodent models of cerebral ischemia. Stroke 20:1627, 1989)。通过夹住所述颈动脉，使流向脑的血流中断 7 分钟。在使血流正常后 30 分钟，腹膜内一次性给予所述试验化合物。在所述试验期间，使动物的中心体温(core body)保持在 37 °C，以便防止任何高热反应。已经显示许多 NMDA 受体引起高热，该作用可以解释大多数的这类化合物的保护作用。在神经元细胞死亡 4 天后，通过脑的银染色切片检验脑并通过形态测定法定量死亡的数量。在检验的脑的所有区域(海马的 CA1 区、纹状体和新大脑皮层)化合物 2(20mg/kg)显著保护神经元细胞免受死亡($p < 0.05$)。在像 1mg/kg 一样低的剂量提供纹状体的完全的保护作用(98%)。将其保护程度与使用类似剂量的非竞争性 NMDA 拮抗剂 MK-801 所达到的程度相比较。

在其后的试验中，化合物 1(10mg/kg)在局部缺血后 7 天测定的沙土鼠海马的 CA1 区中神经元死亡的数量降低 23%，而化合物 4(10mg/kg)提供 90%的保护。

实施例 8： 中间大脑动脉阻塞

在大鼠中造成的突然发作的中间大脑动脉阻塞的模型(Karpiak et al., Animal models for the study of drugs in ischemic stroke. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 29:403, 1989; Ginsberg and Busto, Rodent models of cerebral ischemia. Stroke 20:1627, 1989)不同于所述沙土鼠模型，因为其导致受到更多限制的脑阻塞，从而，接近不同种类的突然发作(灶性血栓形成的突然发作)。在使用该发作模型的第一个研究中，使用外科结扎永久性阻塞一根大脑动脉。在阻塞后 30 分钟后，一次腹膜内(i.p.)注射给予所述试验化合物。在所述试验期间，保持动物的中心体温在

37 °C 以防止任何高温反应。在神经元损失 24 小时后做脑的组织学测定。使用来自 10 个载玻片的组织灰白的面积计算梗塞体积。已发现单剂量的化合物 1(30mg/kg)显著($p < 0.05$)保护神经元免于损失, 与最高有效剂量(10mg/kg)的 MK-801 效果一样(约 15%的保护)。使用化合物 2(20mg/kg)的初步研究显示类似的趋势。

在大鼠病灶性大脑局部缺血的第二个研究中, 通过将小段的缝合线通过颈总动脉到达中脑颈总动脉的部位, 永久性阻断中脑动脉。保持中心体温在 37 °C。在局部缺血一开始即给予 10 mg/kg i.p.的化合物 4, 产生在 24 小时后记录到的脑梗塞体积的统计学上显著地减少(20%)。

在大鼠的病灶性大脑局部缺血的第三个研究中, 通过使用孟加拉玫瑰红染料的光致血栓形成方法产生局部缺血性梗塞。在局部缺血形成后 30 分钟给予 10mg/kg (i.p.)的化合物 4, 产生在该梗塞体积上的 20% 的降低, 类似于使用非竞争性 NMDA 受体拮抗剂 MK-801 的作用。

在大鼠的病灶性大脑局部缺血的第四种模型中, 通过将小段的缝合线通入颈动脉到达中脑颈总动脉, 暂时性阻塞中脑颈总动脉。在局部缺血 2 小时后, 抽出该缝合线。保持中心体温在 37 °C。在局部缺血一开始立即给予 10mg/kg (i.p.)的化合物 4, 在 72 小时后, 产生在梗塞体积上统计学显著的降低(37%)。

由这些体内试验结果形成所述导向化合物的几个重要的特征。第一的和最重要的是, 化合物 1、化合物 2 和化合物 4 显示在突然发作的几种不同的体内模型中的神经保护剂作用。所述沙土鼠测定为用于短暂的普遍大脑局部缺血和缺氧例如心博停止或产期缺氧的模型。大鼠测定为永久性和暂时性病灶性大脑局部缺血的模型。化合物 1 和化合物 4 在永久性病灶突然发作模型中具有神经保护性的发现使人感到震惊, 因为药物对于梗塞形成的部位的可及度受到半影区(一般不大)的限制。此外, 化合物 1 和化合物 4 显著($p < 0.05$)限制损伤的程度。其次, 在局部缺血发生后给予所述化合物时有效。这非常重要, 因为

据信在梗塞形成后有“机会的窗口”，在此期间药物可以有效地阻止坏死损伤。这个时间在人体中究竟有多长还不确定，可能根据梗塞的类型而变化。然而，重要的观察结果是一旦所述变性过程已经开始，所述化合物可以阻止神经元细胞死亡的漫延。最后，当非肠道给药时，化合物 1、2 和 4 是有效的，表明它们可以通过血脑屏障。

抗惊厥剂活性

抗惊厥药物所需要的性质包括：该类药物可以经口服或注射途径给药，该类药物显示对几种癫痫发作类型显示有效的抗惊厥活性，包括(但不限于此)：简单的部分癫痫发作、复杂的部分癫痫发作、癫痫持续状态和创伤导致的癫痫例如脑损伤后出现的情况，包括脑部手术；该类药物没有或具有最小的副作用例如识别损害、运动行为损害、镇静或过度兴奋、神经元空泡形成、心血管活性、PCP-样滥用可能性或 PCP-样拟精神病活性。

谷氨酸是脑部中的主要激动性递质，因而在癫痫发作活性中可以起重要的作用，并且是癫痫的病因。支持谷氨酸受体在癫痫中起主要作用的大部分证据来自于药理学研究的结果，该结果显示谷氨酸受体激动剂诱发癫痫，及当体内给药时，NMDA 和 AMPA 受体拮抗剂为有效的抗惊厥剂。有许多体内模型涉及不同类型的癫痫和关于行为的作用，它们与癫痫不同的临床形式有关。从而，在不同的模型上检验其作用是慎重的，因为假设将同样的机理作为所有癫痫活性形式的基础过于简单。

实施例 9：抗惊厥剂阻滞活性

在早期的研究中，观察到芳基烷基胺阻滞由红藻氨酸、印防己毒素或毕扣扣灵所诱发的癫痫发作的能力。这些抗惊厥剂的每一个通过不同的机理发挥作用，由红藻氨酸所激发的癫痫发作从机制上不同于由印防己毒素或毕扣扣灵所激发的癫痫发作。在这些试验中，在给予印防己毒素或毕扣扣灵前 5 分钟和给予红藻氨酸后 5 分钟，静脉(iv)给予含有几种芳基烷基胺毒素的 *Agelenopsis aperta* 毒素的部分。所述

芳基烷基胺降低了由所有这三种试剂诱发的癫痫发作。印防己毒素或毕扣扣灵的作用如此强，以致所有的 19 只对照动物在 25 分钟内死亡。相反，预先接受芳基烷基胺处理的 9 只动物没有一只死亡。实际上，只有一半的用芳基烷基胺处理的动物显示稍有惊厥和其症状在 1 小时内减轻。这些结果显示芳基烷基胺的明显的抗惊厥剂的作用并促进使用纯化的芳基烷基胺和其类似物做进一步的研究。

实施例 10：癫痫发作的刺激

在第二组的研究中，开始使用三种不同的诱发癫痫发作的试验范例，而且芳基烷基胺例如化合物 1 证明在其两个范例中是有效的抗惊厥剂。头两个模型使用 DBA/2 小鼠，它们易于听原性癫痫发作。由声音(109 dBs 的铃声)或腹膜内内(i.p.)给予 NMDA (56 mg/kg)激发癫痫发作。在所述惊厥剂刺激前 15-30 分钟给予所述试验物质。在所述听原性刺激后 1 分钟或给予 NMDA 后 15 分钟记录阵挛性癫痫发作的次数。化合物 1、化合物 2 和几种其它的芳基烷基胺例如化合物 3 和化合物 4 抑制由这两种刺激诱发的癫痫发作。例如，化合物 2 具有对于听原性刺激的 ED_{50} 为 0.13 mg/kg s.c.及对于 NMDA 刺激的 ED_{50} 为 0.083mg/kg s.c.。类似地，化合物 4 在所述听原性癫痫发作模型中的 ED_{50} (0.08 mg/kg)接近 MK-801 的 ED_{50} (0.02 mg/kg)。相反，在降低由 i.p. NMDA 激发的 CF-1 小鼠的癫痫发作方面，在剂量高达 50 mg/kg s.c.下，化合物 1 和化合物 2 均无效。

在第二独立的试验系列中，发现化合物 1 和化合物 4 在反射性癫痫的另一个遗传敏感的小鼠模型(Frings 小鼠)中，在防止由声音诱发的癫痫发作，在腹膜内内内注射给药后的 IC_{50} 值分别为 14.3 mg/kg 和约 15 mg/kg。这些化合物在大脑室内[intracerebroventricular(i.c.v.)]注射后，具有对抗 Frings 小鼠中听原性癫痫发作的非常大的效力，其 IC_{50} 值分别为 0.63 μ g (化合物 1)和 4.77 μ g (化合物 4)。也发现化合物 1 在剂量为 4 μ g i.c.v.时，有效地对抗由在 CF1 小鼠上的最大的电休克诱发的癫痫发作。

在使用反射性癫痫的遗传敏感的小鼠模型(Frings 小鼠)的另一些研究中, 通过 i.c.v.注射给予化合物 9、化合物 12 和化合物 14, 防止由声音诱发的癫痫发作, 其 IC_{50} 值分别为 $4.77\mu\text{g}$ 、 $12.2\mu\text{g}$ 和 $13.9\mu\text{g}$ 。

5 这些共同的发现显示芳基烷基胺例如化合物 1、化合物 2 和化合物 4 在防止癫痫听原性的和非癫痫的(化学惊厥剂)癫痫发作方面有效。这种一般化的活性形式提示芳基烷基胺具有用于临床上控制癫痫的活性。此外, 化合物 1、化合物 2 及尤其化合物 4 在癫痫活性的体内模型中显示当以低剂量非肠道给药时, 这些化合物可以具有在治疗
10 上恰当的作用, 及当直接给药于大脑室时, 效力尤其显著。

止痛活性

止痛药的所需性质包括: 该类药物可以经口服或注射途径给药, 该药物显示止痛活性, 该类药物没有或具有最小的副作用例如识别损害、运动行为损害、镇静或过度兴奋、神经元空泡形成、心血管活性、
15 PCP-样滥用可能性或 PCP-样拟精神病活性。

谷氨酸和 NMDA 介导的应答可以在某些类型的痛感方面 (Dickenson, A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. Trends Pharmacol. Sci. 11:302, 1990)起作用。因而, 检验了化合物 1、化合物 2、化合物 3 和化合物 4 的可能的止痛作用。

20 实施例 11: 扭曲应答试验

在第一系列试验中, 给予动物可诱发扭曲应答(腹部伸展)的不适刺激(2-苯基-1,4-苯醌, PBQ)。一般记录在 5 分钟观察期内出现的扭曲次数。传统的止痛药例如吗啡可以有效地降低 PBQ-诱发的扭曲的数目(以 4 mg/kg i.p. , 100%阻滞所述扭曲应答)。非甾体抗炎药同样对该
25 模型有效。在 PBQ 以前 30 分钟给药 s.c.或 i.p.时, 化合物 1(2 mg/kg) 化合物 2(2 mg/kg)和化合物 3(1 mg/kg)抑制扭曲应答在 95%以上。这些结果显示化合物 1、化合物 2 和化合物 3 缓解内脏疼痛。

在类似的系列试验中, 发现化合物 1 和化合物 4 在 i.p.注射后, 抑

制乙酸诱发的小鼠的扭曲, 其 IC_{50} 分别为 10 mg/kg 和 1 mg/kg.

实施例 12: 热板试验

在另一个测试中测定化合物 1 的止痛活性。在该止痛活性模型中, 在置于热板上(50 °C)以前 30 分钟, 给予小鼠试验物质 s.c.。测定
5 舔脚或从板上跳下的时间作为止痛活性的指标, 有效的止痛剂增加了舔脚或跳下的潜伏期。吗啡(5.6 mg/kg)增加跳下潜伏期的 765%。化合物 1 在该试验中同样有效, 在剂量为 4 和 32 mg/kg 分别增加舔脚潜伏期 136%和跳下潜伏期 360%。

值得注意的是化合物 1 在所述热板测试中的止痛作用并不伴随在
10 翻转网栅(inverted grid)测试(见以下介绍)中降低的行为。这显示从热板跳下的潜伏期的增加并不简单地反映损伤的运动能力。总之, 这些数据提示化合物 1 具有显著的止痛活性。

在其后的系列试验中, 化合物 1 和化合物 4 显示当通过鞘内(i. th.)
15 途径给药时, 在大鼠上具有显著的止痛活性。在这些试验中, 使用 52 °C 的热板作为感受伤害的刺激。化合物 1(0.3-3 nmol)和化合物 4(0.3-3 nmol)产生剂量和时间依赖性的抗感受伤害的作用; 在效力和功效方面, 这些芳基烷基胺类似于吗啡(0.3-3 nmol)。在另一方面, NMDA 受体拮抗剂 MK-801 在该测试中无效(3-30 nmol)。

实施例 13: 快速甩尾试验

20 在该标准试验中, 热感受伤害的刺激为 52 °C 的热水, 测定快速甩尾或抽出的潜伏期作用指标。在 i. th. 给药后, 化合物 1(0.3-3 nmol)和化合物 4(0.3-3 nmol)产生剂量和时间依赖性的止痛作用。在效力和功效方面, 这些芳基烷基胺类似于吗啡(0.3-3 nmol)。在另一方面, NMDA 受体拮抗剂 MK-801 在该测试中无效(3-30 nmol)。

25 实施例 14: 福尔马林试验

在接受左后爪注射 50 μ l 稀的福尔马林(5%)以前, 使雄性 Sprague-Dawley 大鼠适应观察室至少 1 小时。在鼠爪的背侧 s.c. 注射福尔马林后立即通过该动物显示畏缩的次数, 监测行为应答。在福尔马

林注射后, 监测其行为至少 50 分钟, 并记录作为早期应答(给予福尔马林后 0-10 分钟)和晚期应答(给予福尔马林后 20-50 分钟)。在福尔马林(预处理)前 10 分钟或在福尔马林(后处理)后 10 分钟, 鞘内(i. th.)注射 5 μ l 的各化合物。

5 足底内(intraplantal)给予福尔马林产生畏缩行为的双向应答, 通常称作早期和晚期应答。作为对于福尔马林的预治疗剂, 鞘内给予化合物 1(0.3-10 nmol)和化合物 4(0.3-10 nmol)有效地抑制早期或晚期畏缩行为。使用所述芳基烷基胺的预治疗的效果类似于使用吗啡(1-10 nmol)或 MK-801(1-30 nmol)的预治疗效果。

10 在给予福尔马林后, 给予化合物 1(0.3-10 nmol i.th.)产生后期畏缩的一定的抑制作用, 尽管只有在 10nmol 剂量才能达到显著性。在福尔马林后给予化合物 4(0.3-10 nmol i.th.)产生对后期畏缩的显著抑制, 其显著性的剂量为 3 和 10 nmol。芳基烷基胺的止痛活性类似于福尔马林后给予吗啡(1-10 nmol)的活性; 然而, 福尔马林后给予 MK-801(1-30
15 nmol)不影响晚期畏缩。

总而言之, 使用热板法、快速甩尾法和福尔马林法的测试所获得的结果显示芳基烷基胺例如化合物 1 和化合物 4 在急性疼痛的几种哺乳动物模型上具有显著的止痛活性。所述福尔马林测试还显示芳基烷基胺对于慢性疼痛的动物模型有效。重要的是, 所述芳基烷基胺具有
20 在福尔马林刺激后给药时, 具有显著的止痛活性。其活性明显可以将芳基烷基胺与标准的 NMDA 受体拮抗剂例如 MK-801 区分开。

芳基烷基胺的副作用

假定 NMDA 受体在多种脑功能中起着重要的作用, 发现该受体的拮抗剂一般与某些不受欢迎的副作用相连系就不使人感到惊奇。实际上, 正是这种性质为发现以 NMDA 受体作为目标的治疗剂造成障
25 碍。其特征在于既有竞争性的又有非竞争性的拮抗剂的主要的副作用包括 PCP-样拟精神病活性、运动行为损害、镇静或过度兴奋、识别能力损害、神经元空泡形成或心血管作用(Willetts et al., The behavioral

pharmacology of NMDA receptor antagonists. Trends Pharmacol. Sci. 11:423, 1990; Olney et al., Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. Science 244:1360, 1989)。与 NMDA 受体介导的应答的抑制有关的拟精神病的作用被概括在作为
5 对于苯环己哌啶(PCP)或作为 MK-801 结合部位的“angel dust”的应答中。识别能力的损害与 NMDA 受体在学习和记忆中一般所起的重要作用有关。

对于 AMPA 受体拮抗剂的副作用知道得较少。然而, 显然这类化合物也激发运动损伤、共济失调和深度的镇静。

10 在表明运动损伤、镇静和拟精神病的活性动物模型中以及体外和体内的学习和记忆模型中检验芳基烷基胺的活性。

(a) PCP-样拟精神病活性

在哺乳动物中 NMDA 受体的竞争性和非竞争性拮抗剂产生特征为机能亢进、摇头和共济失调的 PCP-样的刻板症的行为(Willetts et al.,
15 The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists. Trends Pharmacol. Sci. 11:423, 1990; Snell and Johnson, In: Excitatory Amino Acids in Health and Disease, John Wiley & Sons, p. 261, 1988)。我们研究了是否芳基烷基胺将激发这些行为。此外, 我们也研究了是否在受训区别 PCP 和盐水的大鼠中所述芳基烷基胺将取代 PCP(Willetts et al.,
20 The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists. Trends Pharmacol. Sci. 11:423, 1990)及是否所述芳基烷基胺将激发 PCP-样神经元的空泡形成(Olney et al., Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. Science 244:1360, 1989)。

25 实施例 15: 运动活性

第一个测试只须在末梢(s.c.或 i.p.)给予试验物质后的第一个小时内监测运动活性。小鼠在被置于活动室前 15 分钟接受一定剂量的化合物 1。通过在 60 分钟内, 在光电管网栅中计数休息的次数来使活性定

量。在该测试中，MK-801(0.25 mg/kg p.o.)引起运动活性上 2-3 倍的增加。然而，化合物 1 甚至以 32 mg/kg s.c.试验时，不激发机能亢进，实际上趋向于使其抑制。在小鼠中使用纯化的芳基烷基胺的该结果补充了由大鼠上所获得的早期的结果，在所述早期的结果中，来自 Agelenopsis aperta 的包含芳基烷基胺的全组分当静脉注射时不激发 PCP 样的行为综合症，然而似乎产生温和的镇静作用。

实施例 16：运动损害

一般化的运动损害的第一步测试中，在翻转网栅测试(inverted grid assay)中检验化合物 1。在该测试中，将动物置于悬挂在可以翻转的转动的金属棒上的带孔的金属网栅上。然后，就动物爬到所述网栅的顶端或悬挂在网栅上的能力给动物打分。该测试提供了可以由共济失调导致的“行为损伤”、丧失翻正反射、镇静或肌肉松弛的信息。在这些试验中，化合物 1(以 32 mg/kg s.c.给药)不降低当将所述网栅翻转时，DBA/2 小鼠使自己翻转过来的能力($p > 0.05$)。同样，化合物 2 当以 20 mg/kg 剂量 s.c.给药时，不影响 DBA/2 小鼠的运动行为($p > 0.05$)。这些剂量显著高于用于防止 DBA/2 小鼠上声音诱发的癫痫发作所需的剂量(见以上实施例 10)。

在急性运动损伤的第二个测试是旋转测试。在该测试中，给 Frings 和 CF1 小鼠注射试验化合物并置于以 6 rpm 速度旋转的带隆起的棒上。测定所述小鼠长期保持平衡的能力；那些在三次试验中的一次，在 1 分钟的旋转中不能保持平衡的小鼠被认为受到损伤。化合物 1 在 Frings 小鼠中产生的运动损伤的 TD_{50} (在 50%的试验动物中产生运动毒性的剂量)为 16.8 mg/kg i.p.。该剂量类似于防止 Frings 小鼠上声音诱发的癫痫发作所需的剂量(见以上实施例 10)。然而，当将化合物 1 经 i.c.v. 给药时，在化合物 1 的有效剂量和毒性剂量之间非常明显的分开。在该情况下，直到化合物 1 的剂量超出 1.56 μ g i.c.v. (大于 0.63 μ g 的 ED_{50} 二倍)时，才有明显的运动毒性。最后，在经 i.c.v. 给予 4 μ g 的化合物 1 才能观察到在 CF1 小鼠上的运动损害。

通过 i.c.v.注射给予 Frings 小鼠化合物 4、化合物 9、化合物 12 和化合物 14，并测定急性运动损害。就化合物 4、9、12、和 14 的 TD₅₀ 值分别为 8-16 μ g、14.8 μ g、30.2 μ g 和 30.8 μ g。这些 TD₅₀ 值高于作为抗惊厥剂效力的有效的 IC₅₀ 值的 2-3 倍(见以上实施例 10)；在有效剂量和毒性剂量之间可以观察到明显的分开。

实施例 17：PCP 区分

在该试验中，已经训练食物强化的使用杠杆(lever press)的大鼠必须选择其笼内的两个杠杆哪一个是正确的。它们所具有的选择正确的杠杆的唯一的刺激物是检测是否它们接受了 PCP 或注射溶媒的它们的能力。在训练 2 个月后，大鼠已经非常善于区分 PCP 与注射溶媒，然后，可以试验其它药物以便确定是否它们识别 PCP。当在该过程中进行试验时，用其它已知的产生 PCP 样毒性的药物代替 PCP。这些药物包括各种 PCP 的类似物例如氯胺酮和非竞争性 NMDA 受体拮抗剂 MK-801。

化合物 1(1-30 mg/kg i.p.)没有取代 PCP，从而，完全没有 PCP 样的区分激动作用。在 i.p. 30 mg/kg 剂量，在 7 只试验动物中只有 1 只真正对任一杠杆有反应。从而，显然评价了化合物 1 的行为上的有效的剂量范围。因为据认为试验化合物在大鼠身上产生 PCP 样作用的能力可以预测其在人体上产生 PCP 样的拟精神病的活性和滥用责任的能力，所以这些结果强烈的提示所述芳基烷基胺例如化合物 1 在人体上没有这类有害的副作用。

实施例 18

给予大鼠像 PCP 和 MK-801 这样的化合物产生称为神经元空泡形成的神经毒性作用。在一次性给予这类化合物后，在特定的中枢神经元特别是带状(cingulate)皮质和后夹肌(retrosplenial)皮质的神经元中发现空泡。在用化合物 1(100 mg/kg i.p.的一次性的高剂量)治疗的大鼠中不存在这类空泡的形成。

总之，在运动活性、运动损害、PCP 区分和神经元空泡的形成方

面的结果强烈提示芳基烷基胺在人体中没有 PCP 样的副作用。

(b)识别损害

假定 NMDA 受体在记忆和学习中的作用的主要理由之一来自于在大鼠海马中的长期强化(LTP)方面的细胞的研究。LTP 是在由短暂然而强烈的突触刺激产生的突触应答的数量方面的长期持续的增加。5 由于这一现象的发现,它已经成为在脊椎动物脑中优越的学习的细胞模型(Teyler and Discenna, Long-term potentiation. Annu. Revl Neurosci. 10:131, 1987)。在由 Schaffer 侧突形成的突触到 CA1 锥状细胞的传递是受 NMDA 和 AMPA 受体介导的。在短暂的强直性刺激后,总体峰(突触传递的测量)的大小极大增加并保持数小时。已经显示 NMDA 受体的所有已知的竞争性和非竞争性拮抗剂阻滞大鼠海马中的 LTP,而非 NMDA 受体的拮抗剂没有该作用(Collingridge and Davis, In: The NMDA Receptor, IRL Press. p. 123, 1989)。这支持 NMDA 受体在记忆和学习中的作用。10

15 实施例 19: LTP 的测定

就对大鼠海马的切片中的 LTP 的影响而言,检验选择的芳基烷基胺和文献标准物的作用。如预先所考虑,所有常规的竞争性(AP5 和 AP7)和非竞争性(MK-801 和 苜哌酚胺)的 NMDA 受体拮抗剂抑制在所述海马中的 LTP 的诱发。在转递由 3 次训练(间隔 500 毫秒)组成的强直性刺激(100 Hz, 每次 1 秒)以前,用试验化合物使大鼠海马的切片过冷达 30-60 分钟。在强直后,再监测应答幅度 15 分钟。所述引起平均 95%的强直性刺激增加突触应答的幅度。所述 LTP 的诱发被竞争性(AP5 和 AP7)和非竞争性(MK-801 和 苜哌酚胺)的 NMDA 受体拮抗剂显著抑制($p < 0.05$)。十分令人惊讶的是,所试验的芳基烷基胺(化合物 1、化合物 2、化合物 3 和其它化合物)中没有一个化合物阻滞 LTP 的诱发($p > 0.05$),甚至当以引起某些控制应答的抑制的高浓度(100-300 μg)用药时也是如此。25

这些结果也使芳基烷基胺的另一个独特和重要的特征变得显

著。芳基烷基胺是第一类，而且是目前唯一的一类作为不阻滞 LTP 诱发的 NMDA 受体的选择性和有效的拮抗剂。这可能反应了芳基烷基胺的新的机理和作用部位，并提示以 NMDA 受体上的新部位作为目标的药物同样没有对 LTP 的作用。因为 LTP 是哺乳动物 CNS 中学习和记忆的主要细胞模型，它还提示这类药物对于识别行为没有有害的作用。

实施例 20：学习试验

在体内的学习方案中使用更有效的合成芳基烷基胺类似物之一化合物 3 的初步试验显示这些药物没有对识别行为的作用。在该试验中，以食物奖励，培训大鼠在 T 迷宫中选择转弯处。使用 MK-801 作为对照物。在试验前 15 分钟，i.p. 给予试验化合物。对照组动物选择正确率约为 80%。MK-801 剂量的提高逐渐降低正确选择的次数，在行为上的减少伴随着机能亢进。相反，化合物 3 不损害动物做出正确选择的能力 ($p > 0.05$)。在试验的最高剂量下，化合物 3 引起运动活性的降低，正好与使用 MK-801 观察的相反的作用。

尽管 MK-801 在增加运动活性的同时，降低了学习性能，在哺乳动物和灵长类中使用不同范例的其它研究已经显示对于学习和运动的影响之间没有明显的联系。从而，以不引起任何明显的运动行为方面变化的剂量下，竞争性和非竞争性 NMDA 受体拮抗剂均不损害学习性能。这表明常规的 NMDA 受体拮抗剂除了其它的副作用以外，损害学习性能。T-迷宫测试的结果显示化合物 3 和其它的芳基烷基胺甚至在引起运动活性的某些降低的剂量下不损害学习性能。

另外的一个观察来自于这些学习试验。所述动物对于第二天的试验的最初应答是随意的，因而它不依赖于前一天试验的最后的应答。从而，对照动物做出最初选择的正确率是 50%。MK-801 对该最初的选择没有作用。然而，在前一天给予化合物 3 的动物做出最初选择的正确率通常相当高。不同于对照动物，给予化合物 3 的动物表现出似乎它们记住了前一天的最后的选择。

在第二个系列试验中,评价化合物 4 对于在 Morris 水迷宫任务中学习的影响。在该试验中,将隐蔽的平台置于在一个圆形的钢槽中的固定位置上,并浸入水下 2 厘米。每只大鼠每天进行三次试验(两次试验的间隔为 10 分钟),进行 5 天。在三个预先确定的位置之一开始试验,将大鼠置于水中,鼻子朝向槽壁。每天变化开始位置的次序。以游到所述平台所需时间的减少测定学习性能。如果试验开始后 60 秒钟内,动物没有找到所述平台,用手引导该鼠到平台。在从所述槽内移出以前,使动物在所述平台上滞留 10 秒钟。在第 5 天,在最后一次培训试验后 10 分钟,所述动物接受探索试验。在所述第一次试验任务中移动所述平台,引导动物游 60 秒以便估计所述平台位置的空间误差。在这次任务中记录两次测量值:第一次横渡所述平台所在区域的潜伏期和总的横渡次数。给每只大鼠总共注射 5 次化合物 4。在第一系列的试验中,每天以 10 mg/kg i.p. 给予化合物 4,共计 5 天。该处理的样本损害学习性能;然而,随着重复给予化合物 4 的这些试验动物表现出显著的体重减少和反常的行为信号(“战栗”、运动损害、游泳困难)。在其后的研究中,6 只动物在训练的头 4 天接受 1 mg/kg i.p.,而 2 只动物在此期间接受 5 mg/kg i.p.。在训练的最后一天,两组均接受 10 mg/kg。所述给予 1 mg/kg 和 5 mg/kg 的动物均未显示出任何在记住所述隐蔽平台位置方面的损害,最后的 10 mg/kg 剂量也未产生在所述动物完成已经记住的任务方面的任何有害的损害。

这些学习任务的结果使人感到鼓舞。它们提示芳基烷基胺没有其它 NMDA 受体拮抗剂所具有的使学习和记忆降低的作用。实际上,所述芳基烷基胺甚至可以是 nootropic (记忆增强剂)。

(c) 心血管作用

使用某些芳基烷基胺的体内研究显示这些化合物的低血压作用,尤其在高剂量时。根据这些研究结果,进行了芳基烷基胺对心血管功能的影响的系统的研究。

实施例 21: Ca^{2+} 通道抑制作用

我们已经发现某些芳基烷基胺是十分有效的电压敏感性 Ca^{2+} 通道, 尤其对二氢吡啶抑制敏感的 Ca^{2+} 通道(L-型通道)的抑制剂。预计对血管平滑肌的这些作用使血管膨胀并引起血压降低, 从而产生低血压。

5 检测在小脑粒细胞和大鼠主动脉平滑肌细胞系 A7r5 细胞中芳基烷基胺抑制对二氢吡啶敏感的 Ca^{2+} 通道的能力。在小脑粒细胞中, 化合物 2 以高于阻滞对 NMDA 应答阻滞所需的浓度 100 倍的浓度抑制 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加诱发的去极化作用(IC_{50} 值分别为 24 μM 和 161 nM)。总之, 我们已经观察了抑制电压敏感性 Ca^{2+} 通道的广泛的效力, 它与抑制
10 NMDA 受体的效力无关。这强烈地提示基于所述芳基烷基胺分子化学修饰的进一步的结构-活性的工作将导致发现为具有低的抑制电压敏感性 Ca^{2+} 通道的效力的非常有效的 NMDA 受体拮抗剂的化合物。化合物 1(具有抑制小脑粒细胞中 NMDA 受体介导的应答的 IC_{50} 为 102nM) 确实是较差的在小脑粒细胞中电压敏感性 Ca^{2+} 通道的抑制剂($\text{IC}_{50} =$
15 257 μM)并且实际上对在 A7r5 细胞中电压敏感性 Ca^{2+} 流入没有作用 ($\text{IC}_{50} = 808 \mu\text{M}$)。

然而, 芳基烷基胺不是电压敏感性 Ca^{2+} 通道的无差别的阻滞剂。例如, 它们不影响在小脑 Purkinje 细胞中电压敏感性的 Ca^{2+} 通道(P-型通道)或那些被认为包括在神经转道质释放的通道(N-通道)。确实阻滞
20 电压敏感性 Ca^{2+} 通道的芳基烷基胺表现出其目标尤其对着 L-型 Ca^{2+} 通道。

实施例 22: 体内心血管研究

芳基烷基胺化合物 1 和化合物 2 以在体内发作模型中有效的剂量 (10-30 mg/kg s.c.), 产生在麻醉大鼠中平均动脉血压(MABP)的适度降
25 低(20-40 mm Hg)。化合物 4 的低血压的作用已经被详细评价。当以 10 mg/kg i.p.的剂量给药时, 化合物 4 激发平均动脉压的显著降低(4 mm Hg), 它持续约 90-120 分钟; 正是在这同一组大鼠中, 化合物 4 提供在中脑动脉梗塞的缝合模型中显著的神经保护作用(见以上实施例

8)。类似的结果在大鼠的研究中获得，其中化合物 4 显示在病灶性局部缺血突然发作的孟加拉玫红光致血栓形成模型中的神经保护剂活性(见以上实施例 8)。使用刺毁脑脊髓的大鼠试样的进一步研究强烈提示化合物 4 的低血压活性是末梢介导作用。由化合物 4 产生的低血压和心博徐缓在用阿托品预处理的大鼠中被维持，提示这些作用受胆碱能的机理介导。类似地，化合物 4 在化学上交感神经切除的大鼠(用神经节阻滞剂)中激发低血压和心博徐缓，提示这些作用是经交感神经系统被介导的。

根据这些发现，预期通过(1)加强芳基烷基胺摄入脑中，以致需要降低的剂量用于神经保护，和(2)增加芳基烷基胺对受体控制 Ca^{2+} 通道超过电压敏感 Ca^{2+} 通道的选择性(效力比)的学的努力将近可能地减少心血管的副作用。

实施例 23：化合物 19 和类似物的生物学活性

化合物 19-139 具有高的抑制 NMDA 诱发的在培养基中生长的大鼠大脑粒细胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加的作用(表 1)。化合物 19 对于 NMDA 应答的抑制作用为非竞争性的。化合物 19-147 抑制 $[\text{H}]$ MK-801 在由大鼠海马和皮质组织的膜的结合(表 1)。

化合物 19 具有另外的以下生物活性： i.p. 给药后($\text{ED}_{50} = 26.4$ mg/kg 和 TD_{50} (rotorod) = 43.8 mg/kg)，具有抑制在小鼠中的最大的电休克诱发的癫痫的显著(与对照相比 $p < 0.05$)抗惊厥活性；在口服(p.o.) 给药后($\text{ED}_{50} = 35$ mg/kg)，具有抑制在小鼠中的最大的电休克诱发的癫痫的显著抗惊厥活性，然而在 30 mg/kg 具有运动损害；以 16 mg/kg i.p. 给药，在热板和 PBQ-诱发的扭曲测试中，具有显著的止痛活性；以剂量多至 30 mg/kg 的行为活性剂量(i.p.)给药，在 PCP 区分性测试中没有一般化到 PCP。化合物 19 在拮抗由在大鼠大脑粒细胞中 KCl 的去极化浓度所激发的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加方面具有显著较低的效力($\text{IC}_{50} = 10.2$ μM) 及当以多至 100 mg/kg 剂量在大鼠中 s.c. 给药时，对血压无影响。然而，化合物 19 当以 100 μM 试验时，不阻滞诱导在大鼠海马切片中的

LTP.

化合物 20 具有另外的以下生物活性: i.p.给药后($ED_{50} = 20.1$ mg/kg 和 TD_{50} (rotorod) = 20.6 mg/kg), 具有抑制在小鼠中的最大的电休克诱发的癫痫的显著抗惊厥活性; 在以剂量多至 30 mg/kg 口服(p.o.) 5 给药后, 不具有抑制在小鼠中的最大的电休克诱发的癫痫的显著抗惊厥活性, 而且在 30 mg/kg 具有运动损害; 在 i.p. ($ED_{50} = 2.1$ mg/kg 和 $TD_{50} = 19.9$ mg/kg)和口服($ED_{50} = 9.7$ mg/kg 和 $TD_{50} = 21.8$ mg/kg)给药后, 在普遍接受的反射性癫痫发作的小鼠模型中(Frengs 小鼠)具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性; 在口服给药后, 具有抑制在大鼠中的最大的电休克诱发的癫痫的显著抗惊厥活性, 其 ED_{50} 值 10 为 33.64 mg/kg 和 TD_{50} 值为 55.87 mg/kg; 如以剂量为 10 mg/kg i.p., 在小鼠中由 i.v. Metrazol 试验所表明的, 癫痫阈值提高; 在大鼠的短暂病灶性局部缺血的模式中具有显著的神经保护剂活性[在 2 次剂量的 1 mg/kg i.p.后, 第一次在中部大脑动脉梗塞后立即给药及第二次为 6 小时后给药, 梗塞体积降低 51%; 在 2 次剂量的 1 mg/kg i.p.给药后, 第一次在中部大脑动脉梗塞后 2 小时给药(即在重复灌注的时)及第二次为 6 小时后给药, 梗塞体积降低 43%]; 在梗塞后 30 分钟给药及在 4 小时再次给药 1 mg/kg i.p.后, 在大鼠的持久病灶性局部缺血的模式中具有显著的神经保护活性(在梗塞体积上降低 24%); 在梗塞后 15 分钟 20 给药、3 小时给药及在 6 小时再次给药 10 mg/kg i.p.后, 在大鼠的病灶性局部缺血的光致血栓模型中具有显著的神经保护活性(在梗塞体积上降低 50%); 以 25 mg/kg i.p.剂量, 在大鼠的 52 °C 热板试验或大鼠尾巴摇动试验中, 无显著的止痛活性; 以 10 mg/kg i.p.剂量, 在大鼠的福尔马林试验中, 显著的止痛活性不受阿片受体拮抗剂纳洛酮的阻滞; 以 10 mg/kg i.p.剂量, 在抑制小鼠中由乙酸诱发的腹部强直的显著的止痛活性不受纳洛酮的阻滞; 以剂量多至行为活性剂量的 10 mg/kg i.p.给药, 在大鼠中的 PCP 区分测试中没有一般化到 PCP; 当以 10 和 30 mg/kg i.p.剂量给药时, 在大鼠中没有神经元空泡形成; 以剂

量多至 15 $\mu\text{M}/\text{kg}$ i.v.或 10 mg/kg i.p.给药, 在麻醉大鼠中没有显著的心血管活性; 以剂量 0.3 或 1 mg/kg i.v.[60 秒钟的集合药团(bolus)注射]在有意识的 beagle 狗中不具有显著的心血管活性; 以 3 mg/kg i.v.剂量在有意识的 beagle 狗中在平均动脉压和心率方面短暂地增加, 及以 10 mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量观察到较大的较常时间的作用; 以 3 mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量, 在有意识的 beagle 狗中增加运动活性、激动和焦虑、轻微震颤、添嘴、晃动、和排尿; 以 10 mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量在有意识的 beagle 狗中瞳孔膨胀、全身颤抖、共济失调、添嘴、流涎、呼吸困难、迅速眨眼、晃动、焦虑、癫痫发作和死亡; 以 2 和 4 mg/kg i.p.剂量, 在有意识的雄性 NMRI 小鼠中无行为作用; 以 4 mg/kg i.p.剂量, 在有意识的雄性 NMRI 小鼠中兴奋和增加对触摸的反应性; 以 16 和 32 mg/kg i.p.剂量, 在有意识的雄性 NMRI 小鼠中兴奋、Straub 尾巴、震颤、刻板症、低温和瞳孔扩大; 以 128 和 256 mg/kg i.p.剂量, 在有意识的雄性 NMRI 小鼠中惊厥和死亡; 以 2 mg/kg i.v.剂量, 在有意识的雄性 Wistar 大鼠中无行为的作用; 以 4-16 mg/kg i.v. 剂量范围, 在有意识的雄性 Wistar 大鼠中排尿、刻板症、增加对触摸的反应性、增加肌紧张和震颤; 以 32 mg/kg i.v.剂量, 在有意识的雄性 Wistar 大鼠中 Straub 尾巴、惊厥和死亡。

20 化合物 21 具有另外的下列生物活性: 在 i.p.给药后在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型(Frings 小鼠)中, 具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性($\text{ED}_{50} = 3.41 \text{ mg}/\text{kg}$ 和 TD_{50} (运动损害) = 15.3 mg/kg).

25 化合物 33(化合物 21 的对应体)具有另外的下列生物活性: 在 i.p.给药后在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型(Frings 小鼠)中, 具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性($\text{ED}_{50} = 4.6 \text{ mg}/\text{kg}$ 和 TD_{50} (运动损害) = 27.8mg/kg); 以剂量 25 mg/kg 口服给药后, 在大鼠中的抑制最大电休克诱发的癫痫发作方面具有显著的抗惊厥活

性, 在该剂量下, 没有明显的运动毒性; 在血管闭塞以前 30 分钟给予 2mg/kg i.p.和在血管闭塞以后 3 小时给予 2mg/kg i.p. , 在大鼠的病灶性局部缺血发作的模型中具有神经保护活性; 以 25 mg/kg i.p.剂量, 在大鼠的 52 °C 热板试验或大鼠 48 °C 尾巴摇动试验中, 无显著的止痛活性; 在 i.th.给予剂量范围在 15-80 μ g 的药物后, 在大鼠的慢性神经病的疼痛模型中具有显著的止痛活性; 在 i.p.给予剂量为 3-10 mg/kg 的药物后, 在大鼠的慢性神经病的疼痛模型中具有显著的止痛活性; 当以 30 mg/kg i.p.剂量给予大鼠时, 无神经元空泡的形成; 以剂量多至 3 mg/kg i.v., 在麻醉的大鼠上无显著的心血管活性; 以 0.3 mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量, 在有意识的 beagle 狗中无显著的心血管活性; 以 1 mg/kg i.v.剂量在有意识的 beagle 狗中在平均动脉压方面短暂地增加, 及以 3 和 10 mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量观察到较大的和较常时间的作用; 以 3 mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量, 在有意识的 beagle 狗中添嘴; 以 10 mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量在有意识的 beagle 狗中瞳孔膨胀、全身颤抖、共济失调、添嘴、流涎、呼吸困难; 以多至 10 mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量, 在有意识的 beagle 狗中的 ECG 中无显著的药物诱发的变化; 以 2 和 4 mg/kg i.p.剂量, 在有意识的雄性 NMRI 小鼠中无行为作用; 以 8 mg/kg i.p.剂量, 在有意识的雄性 NMRI 小鼠中兴奋和增加对触摸的反应性和低温; 以 16 和 32 mg/kg i.p.剂量, 在有意识的雄性 NMRI 小鼠中兴奋、Straub 尾巴、震颤、跳跃、刻板症、低温和瞳孔扩大; 以 64 mg/kg i.p.剂量, 在有意识的雄性 NMRI 小鼠中惊厥; 以 128 和 256 mg/kg i.p.剂量, 在有意识的雄性 NMRI 小鼠中惊厥和死亡。

化合物 34(化合物 21 的对应体)具有另外的下列生物活性: 在 i.p.给药后, 在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型(Frings 小鼠)中, 具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性(ED_{50} = 22 mg/kg 和 TD_{50} (运动损害) 在 10-15mg/kg 之间); 以 2 mg/kg i.p.剂量, 在有意识的雄性 NMRI 小鼠中显示低温; 以 4 mg/kg i.p.剂量, 在有意

识的雄性 NMRI 小鼠中无行为作用；以 8 mg/kg i.p. 剂量，在有意识的雄性 NMRI 小鼠中兴奋和增加对触摸的反应性和低温；以 16 和 32 mg/kg i.p. 剂量，在有意识的雄性 NMRI 小鼠中兴奋、Straub 尾巴、震颤、跳跃、刻板症、低温和瞳孔扩大；以 64 mg/kg i.p. 剂量，在有意识的雄性 NMRI 小鼠中惊厥；以 128 和 256 mg/kg i.p. 剂量，在有意识的雄性 NMRI 小鼠中惊厥和死亡。

化合物 22 具有另外的下列生物活性：在 i.p. ($ED_{50} = 4.9$ mg/kg 和 TD_{50} (反转网栅) = 26.8 mg/kg) 和口服 ($ED_{50} = 5.1$ mg/kg 和 $LD_{50} = 18.3$ mg/kg) 给药后，在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型中 (Frengs 小鼠) 具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性；在口服给药后，具有抑制在大鼠中的最大的电休克诱发的癫痫的显著抗惊厥活性；和以剂量多至 $15\mu\text{M/kg}$ (4.47 mg/kg) i.v., 在麻醉的大鼠上无显著的心血管活性。

化合物 50 (化合物 22 的对应体) 具有另外的下列生物活性：在 i.p. 给药后，在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型 (Frings 小鼠) 中，具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性 ($ED_{50} = 2.7$ mg/kg 和 TD_{50} (运动损害) = 17.4 mg/kg)；在 p.o. 给药后，在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型 (Frings 小鼠) 中，具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性 ($ED_{50} = 9.0$ mg/kg 和 TD_{50} (运动损害) = 18.9 mg/kg)；以口服给药后，在大鼠中的抑制最大电休克诱发的癫痫发作方面具有显著的抗惊厥活性，其 $ED_{50} = 28$ mg/kg 和 $TD_{50} = 20$ mg/kg；在血管闭塞以前 30 分钟给予 2 mg/kg 和在血管闭塞以后 3 小时给予 2 mg/kg，在大鼠的病灶性局部缺血发作的模型中具有显著的神经营养活性；以 25 mg/kg i.p. 剂量，在大鼠的 52 °C 热板试验或大鼠 48 °C 尾巴摇动试验中，无显著的止痛活性；以剂量多至 5 mg/kg i.v., 在麻醉的大鼠中没有显著的心血管活性。

化合物 51 (化合物 22 的对应体) 具有另外的下列生物活性：在 i.p. 给药后，在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型 (Frings 小鼠)

中，具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性($ED_{50} = 9.1$ mg/kg 和 TD_{50} (运动损害) = 13.6mg/kg).

5 化合物 24 具有另外的下列生物活性：在 i.p. 给药后，在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型(Frings 小鼠)中，具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性($ED_{50} = 5$ mg/kg 和 TD_{50} (运动损害) = 16mg/kg); 以口服给药后，在大鼠中的抑制最大电休克诱发的癫痫发作方面具有显著的抗惊厥活性，其 $ED_{50} = 46$ mg/kg 和 $TD_{50} = 51$ mg/kg; 在血管闭塞以前 30 分钟给予 2mg/kg 和在血管闭塞以后 3 小时给予 2mg/kg，在大鼠的病灶性局部缺血发作的模型中无显著的神经保护活性及以剂量多至 10 mg/kg i.v., 在麻醉的大鼠中没有显著的心血管活性。

10 化合物 25 具有另外的下列生物活性：在 i.p. 给药后，在小鼠中的抑制最大电休克诱发的癫痫发作方面具有显著的抗惊厥活性，其 $ED_{50} = 12.47$ mg/kg 和 $TD_{50} = 32.18$ mg/kg; 以口服给药后，在大鼠中的抑制最大电休克诱发的癫痫发作方面具有显著的抗惊厥活性，其 $ED_{50} = 46.43$ mg/kg 和 TD_{50} 在 163-236 mg/kg 之间。

15 化合物 31 具有另外的下列生物活性：在 i.p. 给药后，在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型(Frings 小鼠)中，具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性($ED_{50} = 6$ mg/kg 和 TD_{50} (运动损害) 在 10-20mg/kg 之间)。

20 化合物 46 具有另外的下列生物活性：在 i.p. 给药后，在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型(Frings 小鼠)中，具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性($ED_{50} = 25$ mg/kg 和 TD_{50} (运动损害) 在 18-21mg/kg 之间); 在血管闭塞以前 30 分钟给予 2mg/kg 和在血管闭塞以后 3 小时给予 2mg/kg，在大鼠的病灶性局部缺血发作的模型中无显著的神经保护活性。

25 化合物 57 具有另外的下列生物活性：在 i.p. 给药后，在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型(Frings 小鼠)中，具有抑制声音诱

发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性($ED_{50} = 1\text{mg/kg}$ 和 TD_{50} (运动损害) 在 $6\text{-}8\text{mg/kg}$ 之间).

5 化合物 58 具有另外的下列生物活性: 在 i.p. 给药后, 在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型(Frings 小鼠)中, 具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性($ED_{50} = 0.9\text{ mg/kg}$ 和 TD_{50} (运动损害) = 14.5mg/kg); 在血管闭塞以前 30 分钟给予 2mg/kg 和在血管闭塞以后 3 小时给予 2mg/kg 后, 在大鼠的病灶性局部缺血发作的模型中无显著的神经保护活性; 及以剂量多至 2 mg/kg i.v. , 在麻醉的大鼠中没有显著的心血管活性.

10 化合物 59 具有另外的下列生物活性: 在 i.p. 给药后, 在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型(Frings 小鼠)中, 具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性($ED_{50} = 2.7\text{ mg/kg}$ 和 TD_{50} (运动损害) = 7.8mg/kg); 如以剂量为 11.7 mg/kg i.p. 在小鼠中由 i.v. Metrazol 试验所表明的, 癫痫阈值降低; 在血管闭塞以前 30 分钟给予 2mg/kg 和在血管闭塞以后 3 小时给予 2mg/kg 后, 在大鼠的病灶性局部缺血发作的模型中无显著的神经保护活性及以剂量多至 10 mg/kg i.v. , 在麻醉的大鼠中没有显著的心血管活性.

20 化合物 60 具有另外的以下生物活性: 在 i.p. 给药后, 在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型(Frings 小鼠)中, 具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性($ED_{50} = 4.4\text{ mg/kg}$ 和 TD_{50} (运动损害) = 9.2mg/kg); 在口服给药后, 在遗传上易受影响的反射性癫痫发作的小鼠模型(Frings 小鼠)中, 具有抑制声音诱发的癫痫发作的显著的抗惊厥活性($ED_{50} = 10\text{ mg/kg}$ 和 TD_{50} (运动损害) = 25.6mg/kg); i.p. 给药后, 具有抑制在小鼠中的最大的电休克诱发的癫痫的显著抗惊厥活性
25 ($ED_{50} = 8.17\text{ mg/kg}$ 和 TD_{50} (rotorod) = 17.30 mg/kg); 如以剂量为 1 和 4 mg/kg i.p. 在小鼠中由 i.v. Metrazol 试验所表明的, 对癫痫阈值无影响; 如以剂量为 8 和 17 mg/kg i.p. 在小鼠中由 i.v. Metrazol 试验所表明的, 癫痫阈值降低; 在血管闭塞以前 30 分钟给予 2mg/kg 和在血管闭塞以

后 3 小时给予 2mg/kg 后, 在大鼠的短暂病灶性局部缺血发作的模型中具有显著的神经保护活性; 在血管闭塞后 2 小时给予 1mg/kg 和在血管闭塞以后 8 小时再给予 1mg/kg (i.p.或 i.v.)后, 在大鼠的短暂病灶性局部缺血发作的模型中具有显著的神经保护剂活性; 在血管闭塞后 2 小时给予 1mg/kg i.v.后, 在大鼠的短暂病灶性局部缺血发作的模型中具有显著的神经保护剂活性; 在梗塞后 15 分钟给药、3 小时给药及在 6 小时再次给药 10 mg/kg i.p.后, 在大鼠的病灶性局部缺血的光致血栓模型中无显著的神经保护活性; 当以 20 mg/kg i.p.或 10 mg/kg i.v.剂量给药时, 没有神经元空泡形成; 以剂量 0.3 mg/kg i.v.[60 秒钟的集合药团注射]在有意识的 beagle 狗中不具有显著的心血管活性; 以 1 和 3 mg/kg i.v.剂量在有意识的 beagle 狗中在平均动脉压方面短暂地增加, 及以 10 mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量观察到较大的和较长时间的作用; 以 3 和 10mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量, 在有意识的 beagle 狗中心率短暂增加; 以 0.3 和 1 mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量, 在有意识的 beagle 狗中无行为作用; 以 3mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量, 在有意识的 beagle 狗中呼吸频率略有增加; 以 10 mg/kg i.v. [60 秒钟的集合药团注射]剂量, 在有意识的 beagle 狗中瞳孔膨胀、全身颤抖、流涎和排尿; 以多至 4mg/kg i.v.剂量, 在有意识的雄性 Wistar 大鼠中无行为的作用; 以 8mg/kg i.v.剂量, 在有意识的雄性 Wistar 大鼠中排尿、刻板症、增加对触摸的反应性、增加肌紧张和震颤; 以 16 mg/kg i.v.剂量, 在有意识的雄性 Wistar 大鼠中 Straub 尾巴、惊厥和死亡。

总之, 使用这些示范性的合成的芳基烷基胺所获得的结果提示这类示范性的分子不像化合物 1、2 和 3 一样, 与受体控制的 Ca^{2+} 通道上的芳基烷基胺结合部位发生特定的相互作用。特别是化合物 19-147 在浓度约高于拮抗 NMDA 受体-离子载体复合物的浓度 1-400 倍下, 与由 $[^3H]$ MK-801 标记的部位结合。然而, 化合物 19-147 在治疗剂量下, 一般不产生 PCP 样的刻板症行为、在药物区分性测试中不替代 PCP

或不激发神经元空泡形成的事实提示这类化合物可用作神经性疾病的导向化合物或候选药物。已经报道具有与由 $[^3\text{H}]$ MK-801 标记的部位低的亲和力(与 MK-801 比较)可能具有治疗用途并与高亲和力的拮抗剂例如 MK-801 本身比较, 具有更有利的副作用(Rogawski, Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists : channel blockers and 2,3-benzodiazepines. Trends Pharmacol. Sci. 14:325, 1993)。在化合物 19-147 组中某些化合物具有的对由 $[^3\text{H}]$ MK-801 标记的部位低的亲和力(与 MK-801 比较)可以将这些化合物归于这样的总的一类低亲和力的非竞争性拮抗剂。

10 在受体控制低的钙通道上新的调节部位的鉴定

 尽管已经鉴定了具有以上定义的治疗上有用性质的芳基烷基胺, 现在可以鉴定作用在受体控制的 Ca^{2+} 通道上的重要的芳基烷基胺结合部位上(例如在 NMDA、AMPA 和烟碱胆碱能的受体-离子载体复合物中的接合部位)的化合物。

15 合适的试验的实施例如如下:

 实施例 24: 在大鼠皮质或小脑中的放射配基结合

20 下列测试可以被用作以筛选产物文库(例如在主要制药公司的天然产物文库和化合物档案)的大量测试中, 以鉴定具有在该独特的芳基烷基胺部位上具有活性的新的类型化合物。然后, 这些新类型的化合物被用作目标为受体控制的 Ca^{2+} 通道上的芳基烷基胺结合部位的药物发展计划的化学导向结构。通过所述测试鉴定的化合物为神经性疾病的治疗提供新的手段。这类化合物的实例包括以上述化学通式提供的化合物。可以进行常规试验以鉴定具有所需性质的那些化合物。

25 根据 Williams 等人的方法制备大鼠脑膜(Effects of polyamines on the binding of $[^3\text{H}]$ MK-801 to the NMDA receptor : Pharmacological evidence for the existence of a polyamine recognition site . Molec. Pharmacol. 36:575, 1989), 并做如下变动: 用断头术处死体重为 100-200 g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠(Harlan Laboratories) 。将 20 只大鼠的皮

质或小脑洗净并解剖。使用在最低档的 polytron 匀浆器，于 4 °C，在含有 5 mM K-EDTA 的 300ml 的 0.32 M 的蔗糖溶液中(pH 7.0) 匀化所形成的脑组织。将所述匀化物以 1000 x g 离心 10 分钟并除去上清液，以 30000 x g 再离心 30 分钟。将所形成的颗粒(pellet)再悬浮在 250ml 的 5 mM K-EDTA(pH 7.0)的溶液中，在冰浴中搅拌 15 分钟，然后，以 30000 x g 离心 30 分钟。将所述颗粒再悬浮在 300ml 的 5 mM K-EDTA(pH 7.0)的溶液中并在 32 °C 培养 30 分钟。然后，将所述悬浮液以 100000 x g 离心 30 分钟。用 500ml 的 5 mM K-EDTA(pH 7.0)的悬浮液洗大鼠脑膜，并于 32 °C 培养 30 分钟，以 100000 x g 离心 30 分钟。重复所述洗涤过程(包括 30 分钟培养)。将最终的颗粒再悬浮在 60 ml 的 5 mM K-EDTA(pH 7.0)中，并于 -80 °C 分量储存。设计用在该测试中的广泛的洗涤方法，以便尽可能地降低存在于所述膜制品中的谷氨酸和甘氨酸(对于 NMDA 受体-离子载体复合物的助激动剂)的浓度。

为完成使用 [³H]芳基烷基胺的结合测试，使分量的 SPMs (Synaptic Plasma Membranes)融化，并再悬浮在 30ml 的 30 mM EPPS/1 mM K-EDTA (pH 7.0)中，以 100000 x g 离心 30 分钟。将 SPMs 再悬浮在缓冲液 A 中(30 mM EPPS/1 mM K-EDTA , pH 7.0)。将 [³H]芳基烷基胺加入该反应混合物中。在聚丙烯试管中进行结合测试。其最终的培养体积为 500 μl。在 100 μM 非放射活性芳基烷基胺的存在下，测定非特异性结合。将复制样品于 0 °C 培养 1 小时。通过加入 3ml 冰冷却的缓冲液 A 来终止测试，然后经在 0.33% 聚乙烯亚胺(PEI)中预浸渍的玻璃纤维滤器(Schleicher & Schuell 30 号)过滤。用另外的 3 x 3ml 缓冲液 A 洗涤所述滤器，并通过对 ³H 效率为 35-40% 的条件下的闪烁计数来测定结合所述滤器的放射活性。

为了验证上述的测试，也进行下列的试验：

(a)使 500 μl 的含有不同浓度的 [³H]芳基烷基胺的缓冲液 A 通过预浸渍的玻璃纤维滤器，来测定 [³H]芳基烷基胺的非特异性结合所述滤器的量。用另外的 4 x 3ml 的缓冲液 A 洗涤所述滤器，并通过对 ³H 效

率为 35-40%的条件下的闪烁计数来测定结合所述滤器的放射活性。在未用 0.33% PEI 处理的滤器中, 发现 87%的 ^3H -配体与所述滤器结合。用 0.33% PEI 预浸渍降低所述非特异性结合到加入的总配体的 0.5-1.0%。

5 (b)通过在缓冲液 A 中再悬浮 SPMs 来做出饱和曲线。所述测试缓冲液(500 μl)含有 60 μg 的蛋白质。使用范围在 1.0 nM-400 μM 半对数单位(half-log)浓度的 [^3H]芳基烷基胺。由所述数据做出饱和曲线, 通过 Scatchard 分析(Scatchard, The attractions of proteins for small molecules and ions . Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660, 1949)测定表观 K_D 值和 B_{max} 值。
10 通过绘制 Hill 图(Hill, A new mathematical treatment of changes of ionic concentrations in muscle and nerve under the action of electric currents, with a theory to their mode of ewcitation . J. Physiol. 40:190, 1910)来测定 [^3H]芳基烷基胺的结合协同性(cooperativity)。

15 (c)通过在缓冲液 A 中再悬浮 SPMs 来测定结合蛋白(受体)浓度的依赖性。所述测试缓冲液(500 μl)含有与其 K_D 值相当的浓度的 [^3H]芳基烷基胺及增加的蛋白质浓度。所述 [^3H]芳基烷基胺的特异性结合与存在的蛋白质(受体)的量成线性关系。

(d)通过在缓冲液 A 中再悬浮 SPMs 来测定配体-受体结合的时程。所述测试缓冲液(500 μl)含有与其 K_D 值相当的浓度的 [^3H]芳基烷基胺及
20 100 μg 的蛋白质浓度。于 0 $^{\circ}\text{C}$ 培养复制样品不同长度的时间; 测定达到平衡的时间, 并一般将时点用在所有的其后的测试中。

(e)通过竞争性试验可以分析药理学的结合位置。在这类试验中, 尽管试验(竞争性)药物的浓度是变化的, 使 [^3H]芳基烷基胺的浓度及蛋白质的量保持恒定。该测试容许测定所述竞争性药物的 IC_{50} 和表观 K_D 值
25 (Cheng and Prusoff, Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction. J. Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973). 通过 Hill 图分析来测定竞争性药物的结合协同性。

所述 $[^3\text{H}]$ 芳基烷基胺的特异性结合代表了与受体控制的 Ca^{2+} 通道上的新部位例如在NMDA-、AMPA-和烟碱胆碱能的受体-离子载体复合物中的部位的结合。如此,其它芳基烷基胺应该以竞争性方式与 $[^3\text{H}]$ 芳基烷基胺结合,并且其在该测试中的效价应该与其在受体控制的 Ca^{2+} 通道拮抗作用(例如,在大鼠小脑粒细胞培养中抑制 NMDA 受体控制的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的增加)的功能测试中的抑制效价相关。相反,在受体控制的 Ca^{2+} 通道的其它已知部位上具有活性的化合物(例如 MK-801、 Mg^{2+} 、多胺)不应该以竞争性方式替换 $[^3\text{H}]$ 芳基烷基胺结合。相反, $[^3\text{H}]$ 芳基烷基胺结合的复杂的变构调节(表明非竞争性的相互作用)预计可以出现。在初步的试验这中,以多至 $100\mu\text{M}$ 浓度, MK-801 不替换 $[^3\text{H}]$ 芳基烷基胺结合。

(f)通过测定使 $[^3\text{H}]$ 芳基烷基胺达到平衡(见以上(d))后 $[^3\text{H}]$ 芳基烷基胺的结合进行估计分离动力学的研究并将大大过量的非放射活性的竞争性药物加入所述反应混合物中。然后,以不同的时间间隔测试所述 $[^3\text{H}]$ 芳基烷基胺的结合。借助该测试,测定 $[^3\text{H}]$ 芳基烷基胺结合的结合和分离率(Titeler, Multiple Dopamine Receptors: Receptor Binding Studies in Dopamine Pharmacology. Marcel Dekker, Inc., New York, 1983)。其它试验包括改变反应温度($0\text{ }^\circ\text{C}$ - $37\text{ }^\circ\text{C}$),以便获得温度对该参数的依赖性。

实施例 25: 在小脑粒细胞中放射配体结合

由出生 8 天的大鼠获得小脑粒细胞的初步培养物,并置于涂有聚-L-赖氨酸的 Aclar 塑料方格上。将所述方格置于 24 穴的培养板上,每个穴中加入约 7.5×10^5 个粒细胞。在加入胞嘧啶阿拉伯糖苷($10\text{ }\mu\text{M}$, 最终浓度)前,将培养物保持在含有 25 mM KCl 、 10% 牛胚胎血清(HyClone Laboratories)、 2 mM 的谷氨酰胺、 $100\text{ }\mu\text{g/ml}$ 的庆大霉素、 50 U/ml 的青霉素和 $50\text{ }\mu\text{g/ml}$ 的链霉素的 Eagles'培养基(HyClone Laboratories)中,于 $37\text{ }^\circ\text{C}$,在含有 5% CO_2 的潮湿空气中,培养 24 小时。直到在接种后 6-8 天,将所述细胞用于受体结合研究为止,不使培养基发生改变。

为进行 $[^3\text{H}]$ 芳基烷基胺的结合测试,在所述 24 穴板的每一个穴中的所述反应混合物由 200 μl 的缓冲液 A (20 mM K-HEPES, 1mM K-EDTA, pH 7.0)组成。将所述 $[^3\text{H}]$ 芳基烷基胺加入该反应混合物中。在 100 μM 非放射活性芳基烷基胺存在下测定非特异性结合。将三份样品在 0 $^{\circ}\text{C}$ 培养 1 小时。通过手工自 Aclar 塑料方格中刮出所述细胞并将其置于聚丙烯试管中。将用该方法在所有细胞中制备的膜悬浮于 10 ml 的冰冷却的缓冲液 A 中,并经预浸渍在 0.33%的 PEI 中的玻璃纤维滤器(Schleicher & Schuell 第 30 号)过滤。所述滤器用另外的 3 x 3ml 的缓冲液 A 洗涤,并通过对 ^3H 效率为 35-40%的条件下的闪烁计数来测定所述滤器的放射活性。通过离心而不是过滤可以终止所述测试,以便近可能减小非特异性结合。

必须进行上述表明和验证所述测试的特定的试验,除非使用细胞代替用于开始结合的膜。所述结合测试用于确定如 Scatchard 分析(The attractions of proteins for small molecules and ions. Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660, 1949)所述的竞争性药物的 IC_{50} 值和表观 K_D 。通过 Hill 图分析 (A new mathematical treatment of changes of ionic concentrations in muscle and nerve under the action of electric currents, with a theory to their mode of excitation. J. Physiol. 40:190, 1910)来测定所述竞争性药物的结合协同性。所述 $[^3\text{H}]$ 芳基烷基胺的特异性结合代表与受体控制的钙通道上新部位的结合。

实施例 26: 重组受体结合测试

以下为本发明的有用的化合物的迅速筛选测试的一个实施例。在该测试中,使用标准方法获得自适合的有机体如人类的编码所述芳基烷基胺结合部位(受体)的 cDNA 或基因。使所述克隆的不同的片断在合适的表达媒介物中表达,以便产生自保留与化合物 1、化合物 2 或化合物 3 结合能力的受体所获得的最小的多肽。用此方式,可以鉴定包括这些化合物的新的芳基烷基胺受体的多肽。通过使用表达芳基烷基胺受体的稳定的转染哺乳动物细胞株(例如 HEK 293 细胞)可以有助

于这类试验。

另外，所述芳基烷基胺受体可以在化学上与化学改性的化合物 1、化合物 2 或化合物 3 以这样一种方式反应，即接触(或邻近)所选择化合物的芳基烷基胺受体的氨基酸残基被改性，从而是可鉴定的。然后，可以使含有被确定与化合物 1、化合物 2 或化合物 3 相互作用的并且足以与所述分子结合的那些氨基酸的芳基烷基胺受体的片断如上所述，使用标准的表达媒介物重组表达。

使用标准的化学方法，可以使具有所需要的结合性质的重组多肽结合到固相载体上。然后，使该固相或亲和力基质与化合物 1、化合物 2 或化合物 3 接触，以便识别可以从所述固相移去所述化合物的条件。然后，使用大的化合物文库重复该过程，以便确定那些化合物可以与亲和力基质结合，然后，以类似于化合物 1、化合物 2 或化合物 3 的方式可以被释放。然而，可以使用选择性的结合和释放条件，以便获得能够在不同于芳基烷基胺结合所用的条件下结合的化合物(例如，尤其在病理学状态所遇到的更好的模仿生理条件)。从而，那些结合的化合物可以从非常大量的存在于液体培养基或提取物中的化合物中选取。

一旦能与上述芳基烷基胺结合多肽结合的化合物被鉴定，然后，那些化合物可以容易地在上述不同的测试中被检验，以便确定是否它们或其简单地衍生物为治疗上述神经性疾病的有效的化合物。

在一个选择性的方法中，可以将原始的芳基烷基胺受体结合在柱上或其它固相单体上。然后，可以识别那些未受到结合在所述受体的其它部位的反应剂竞争的化合物。这类化合物定义所述受体上新的结合部位。不受其它已知的化合物竞争的化合物因而与已知的部位结合或与覆盖已知的结合部位的新的部位结合。无论如何，这类化合物可以在结构上不同于已知的化合物，从而可以定义可以用作治疗剂的新的化学类型的激动剂或拮抗剂。总之，可以使用竞争性测试以鉴别本发明的有效的化合物。

实施例 27: 膜片钳法 电生理学测试

进行用于在上述放射配基结合测试中作为以高效力和竞争性的方式, 在受体控制的 Ca^{2+} 通道上的新的芳基烷基胺结合部位(例如存在于 NMDA-、AMPA-或烟碱胆碱能的受体-离子载体复合物中存在的那些结合部位)的相互作用鉴定的选择性的化合物的下列测试。该膜片钳法测试提供另外的关于所述预先选择的化合物的作用机理和部位的相应数据。特别是利用 NMDA 受体-离子载体复合物作为受体控制的 Ca^{2+} 通道的实例, 测定的在所述芳基烷基胺结合部位上相互作用的化合物的下列药理学和生理学性质: 阻滞 NMDA 受体介导的离子流的效力和功效, 对于谷氨酸和甘氨酸的非竞争性阻滞, 作用的用途依赖性, 作用的电压依赖性, 对于开始和反向的阻滞, 阻滞和非阻滞(反向)的动力学及阻滞的敞开通道机理。该数据证实在芳基烷基胺结合部位的相互作用的化合物保留所述芳基烷基胺的独特的生物学性能, 而且它们在所述 NMDA 受体-离子载体复合物上的已知的部位(谷氨酸结合部位、甘氨酸结合部位、MK-801 结合部位、 Mg^{2+} 接合部位、 Zn^{2+} 结合部位、 Σ 结合部位、多胺结合部位)不具有其最初的活性。

利用标准的方法进行哺乳动物神经元(海马、皮质、小脑粒细胞)的膜片钳法记录(Donevan et al., Arcaine blocks N-methyl-D-aspartate receptor responses by an open channel mechanism : whole-cell and single-channel recording studies in cultured hippocampal neurons. Molec. Pharmacol. 41:727, 1992; Rock and Macdonald, Spermine and related polyamines produce a voltage-dependent reduction of NMDA receptor single-channel conductance. Molec. Pharmacol. 42:157, 1992).

膜片钳法试验可以选择性地在蟾蜍卵细胞上或在表达受体控制的 Ca^{2+} 通道的特定亚单位的稳定转染的哺乳动物细胞系(例如 HEK 293 细胞)上进行。例如, 在该方法中, 可以测定不同谷氨酸受体亚单位(例如 NMDAR1、NMDAR2A-NMDAR2D、GluR1-GluR4)上的效力和功效。通过使用针对受体的诱变可以获得关于在这些谷氨酸

受体上的芳基烷基胺作用部位的进一步的资料。

实施例 28：芳基烷基胺的合成

通过标准方法合成芳基烷基胺例如化合物 1、化合物 2 和化合物 3 (Jasys et al., The total synthesis of argiotoxins 636, 659 and 673. Tetrahedron Lett. 29:6223, 1988; Nason et al., Synthesis of neurotoxic Nephila spider venoms : NSTX-3 and JSTX-3 . Tetrahedron Lett. 30:2337, 1989). 芳基烷基胺类似物 4-18 合成的特殊实例在公开未决的申请美国登记号 08/485038(1995 年 6 月 7 日)和公开未决的国际专利申请 PCT/US94/12293 (以 WO95/21612 公开, 在 1994 年 10 月 26 日申请) 10 中被提供, 在此结合到本发明中作为参考。

实施例 29：范例芳基烷基胺的合成

如下完成化合物 20 的合成。

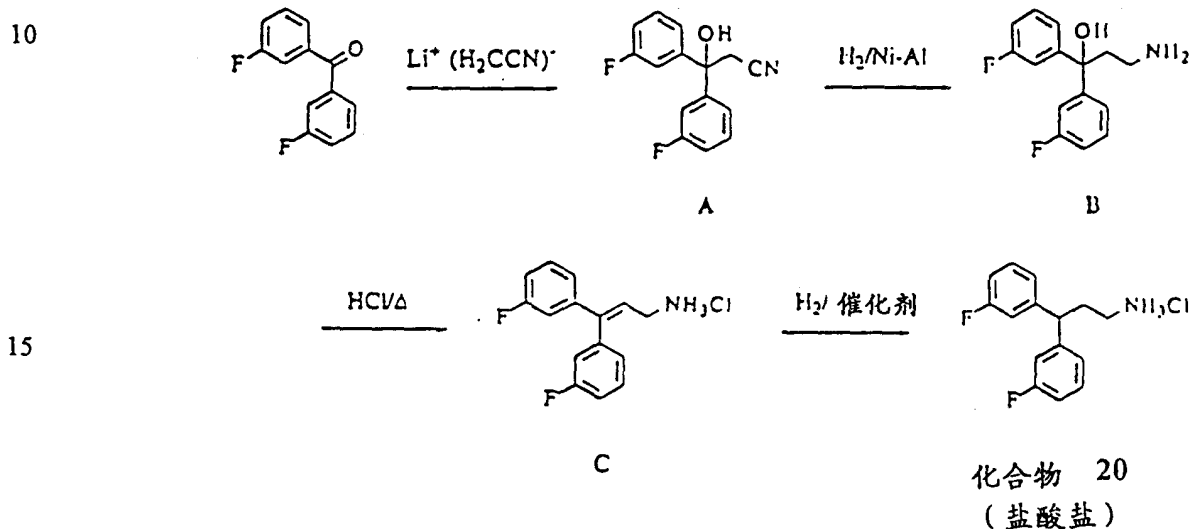
用氰甲基磷酸二乙酯(8.86g,50 mmol)处理氰化钠(1.21g,50 mmol)的二甲氧基乙烷溶液, 并将反应物在室温下搅拌 4 小时。将在 DME 15 中的 3,3'-二氟二苯酮(10g,46mmol)加入其中。将反应物在室温下搅拌 24 小时, 用水骤冷, 使其在乙醚和水中分配。所述醚部分经硫酸钠干燥和浓缩。该物质的 GC/MS 显示所述产物 A 为 90%及原料二苯酮为 10%。

用催化量的 Pd(OH)₂ 于 55psi 氢气下, 室温使该物质的乙醇溶液 20 氢化 4 小时。过滤反应物并用乙醇(3 倍)洗涤所述催化剂。合并所述滤液和洗液并浓缩。该物质的 GC/MS 显示所述产物 B 为 90%及原料二苯酮为 10%。

用 70ml 1M 的 B₂H₆ (70 mmol)的 THF 溶液处理该物质的 THF 溶液, 并回流 1 小时。在冷却后, 用 6 N HCl (50 ml)处理该反应物并再 25 回流 1 小时。在使反应物冷却后, 用 10 N 氢氧化钠将其碱化到 pH 14 并用醚平衡。转移醚层并用 10%盐酸(3 倍)洗涤。合并酸洗液, 用 10N 氢氧化钠碱化到 pH14, 用二氯甲烷提取(3 倍)。合并有机洗液, 经硫酸钠干燥, 浓缩产生油状物。该物质的 GC/MS 显示为 100%的化合物

20 . GC/EI-MS ($R_t = 7.11$ min) m/z (相对强度) 247(M^+ ,31), 230(100),215(30),201(52),183(63),134(23),121(16),101(21),95(15),77(15). 在乙醚中的该物质经过滤并用 35ml 1M 盐酸醚溶液处理。收集沉淀物, 干燥和经水-乙醇重结晶, 产生 1.045 g 化合物 20 的盐酸盐。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.28 (3H, br s), 7.28-7.17 (2 H, m), 7.02-6.86 (6 H, m), 4.11 (1H, t, $J=6$ Hz), 2.89 (2H, br t, $J=8$ Hz), 2.48 (2H, br t, $J=7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 164.6, 161.3, 144.8, 144.7, 130.4, 130.3, 123.3, 123.2, 114.7, 114.5, 114.1, 113.6, 47.4, 38.4, 32.7.



化合物 21、化合物 33 和化合物 34 的合成完成如下。

20 将在 30ml 的 THF 中的化合物 1(2.43g, 10mmol)加入带有搅拌棒、间隔(septa)和氩气源的 100ml 圆底烧瓶中。将该溶液冷却到-78 °C 并滴加 11ml 双(三甲基甲硅烷基)氯化锂(1M 在 THF 中)(11 mmol)。将所述反应物在-78 °C 搅拌 30 分钟并滴加过量的碘甲烷(3.1ml, 50mmol)。于-58 °C 搅拌反应物 30 分钟。来自所述反应的等分试样的 GC/EI-MS 分析显示消耗的原料腈 1。

25 用水使反应骤冷, 用乙醚稀释并转移到分液漏斗中。用 10% HCl (3 倍)、盐水(1 倍)洗涤所述醚层, 用无水硫酸镁干燥, 并浓缩成棕色油状物。减压蒸馏该物质(Kugilrohr, 100 °C)产生 1.5 g 澄清的油。该物质的 GC/EI-MS 显示其含有目的产物 2。

($R_t=7.35$ min) m/z (rel. int.)
 257 (M^+ , 3), 203 (100), 183 (59), 170 (5), 133 (4), 109 (3);
 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.4-6.9 (8H, m), 4.01 (1H, d, $J=10$ Hz), 3.38
 (1H, dq, $J=7, 10$ Hz), 1.32 (3H, d, $J=7$ Hz); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ
 19.4, 30.5, 54.2, 114.5, 114.6, 114.7, 114.9, 115.0, 115.3,
 123.3, 123.4, 123.6, 123.7, 130.5, 130.6, 131.7.

通过以 95:5 乙醇:氢氧化钠水溶液(2 当量), 在 60 psi 氢气下, 用 Raney 镍催化还原 2 合成产物 3。

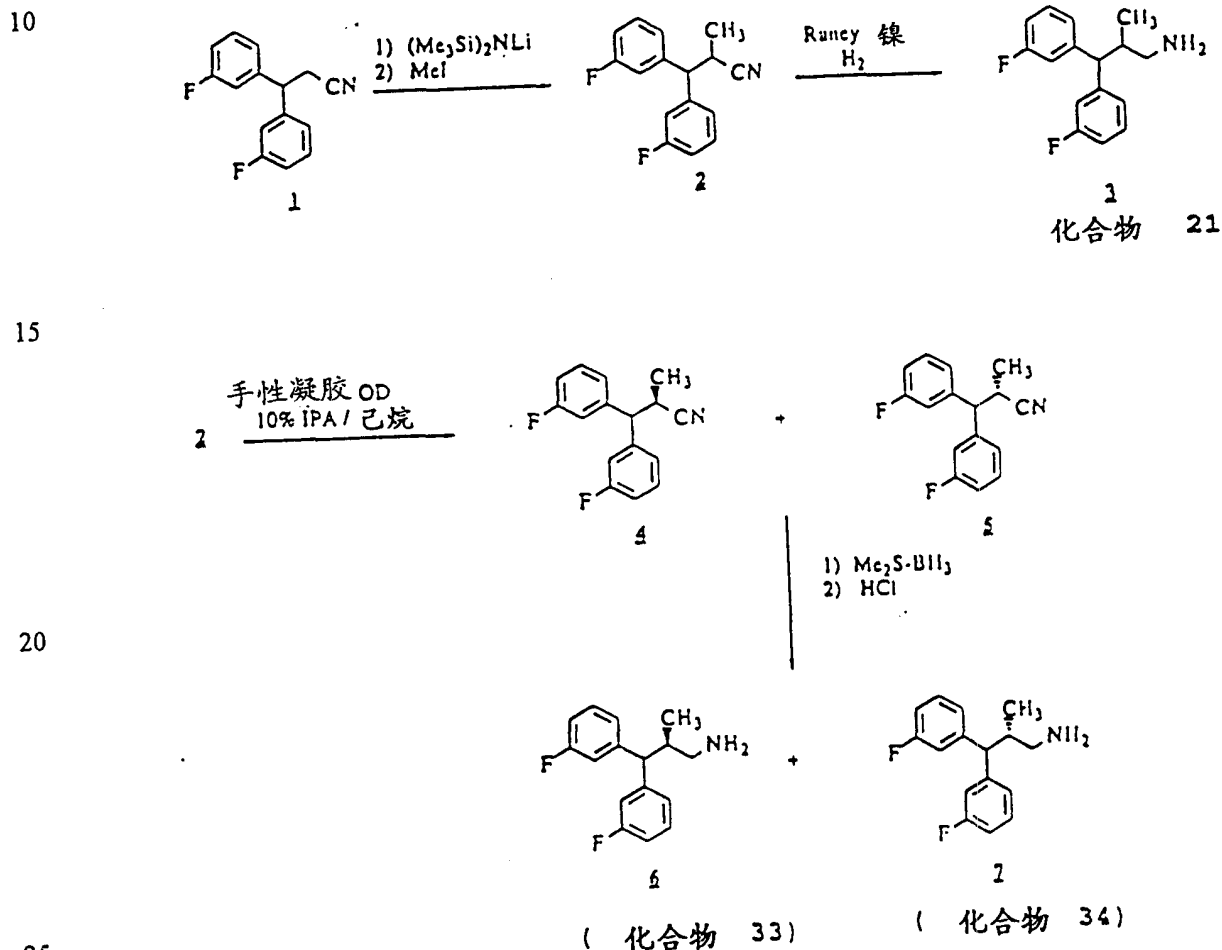
GC/EI-MS ($R_t=7.25$ min) m/z
 (rel. int.) 261 (M^+ , 20), 244 (35), 229 (16), 215 (17), 201
 (80), 183 (100), 133 (42), 115 (27), 109 (47), 95 (20);
 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.3-6.8 (8H, m), 3.62 (1H, d, $J=10$ Hz), 2.70
 (1H, M), 2.40 (2H, m), 1.73 (2H, m), 0.91 (3H, d, $J=7$ Hz).

注意, 在反应程序中化合物 3 相当于化合物 21。

产物 2 在 10% IPA-己烷(100 mg/ml)中经层析, 以 500 μ l 分量, 经 Chiral Gel OD(2.0 x 25 cm), 使用 10% IPA-己烷以 10 ml/min 在 254 nm 测定光密度。可提供两种光学纯的对映异构体 4 和 5 (如使用分析型手性 HPLC 测定; 注意, 这两个化合物的立体化学此时还未确定)。这两个化合物在其 GC/EI-MS 和 1H -NMR 中证明与化合物 2 相同(数据如上)。

按下列方式使用二甲基硫硼烷复合物分别还原对映体 4 和 5 中的每一个。将化合物(4 或 5)的 THF 溶液加热到回流, 并用过量的(2 当量)的 1M (在 THF 中) 二甲基硫硼烷复合物处理, 使所述反应物回流 30 分钟。此后, 将反应物冷却到 0 $^{\circ}C$ 并用 6N 盐酸处理。使反应物回流 30 分钟。此后, 将所述反应物转移到分液漏斗中, 用 10N 氢氧化钠碱化到 pH > 12, 并提取该产物(6 或 7)进入醚中。用盐水洗涤所述醚层, 经无水硫酸镁干燥并浓缩成油状物。使用 5% 的甲醇-氯仿, 经制备薄层层析纯化所述产物。发现在其 GC/EI-MS 和 1H -NMR 中证明每一个对映体(6 和 7)与化合物 3 相同(数据如上)。注意, 在该反应程

序中产物 6 和 7 相当于化合物 33 和 34。化合物 33 的盐酸盐: mp = 260-270 °C (分解), $[\alpha]_{365}^{26} = +6.6$ (c 1.0 乙醇), $[\alpha]_{D}^{26} = +0.4$ (c 1.0 乙醇)。化合物 34 的盐酸盐: $[\alpha]_{365}^{23} = -6.1$ (c 1.0 乙醇), $[\alpha]_{D}^{23} = -0.1$ (c 1.0 乙醇)。化合物 33 的氢碘酸盐: 将化合物 33 的游离碱溶于醇中并加入 47% 的氢碘酸 (1.1 当量)。减压蒸发溶剂, 并经庚烷/乙酸乙酯重结晶所形成的固体氢碘酸盐两次 (缓慢蒸发): mp = 195-197 °C。使用 Siemens R3m/V 衍射仪 (3887 观察反射率), 通过单晶 (无色单斜针晶 0.50 x 0.05 x 0.03 mm) X-射线衍射测定化合物 33 的氢碘酸盐的绝对构型为 R 型。



如同下述完成化合物 22 的合成。以类似方式完成化合物 23 的合成。

将膦酰基乙酸三乙酯(17.2g, 76.8mmol)缓慢加入氰化钠(3.07g, 76.8mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(350ml)的悬浮液中。15 分钟后, 将
5 3,3'-二氟二苯酮(15.2g, 69.8mmol)加入该溶液中并再搅拌 18 小时。用水骤冷该反应混合物, 并在水和醚中分配。用盐水洗涤合并的有机层并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 产生黄色油状的 19.7 g 的 3,3-双(3-氟苯基)丙烯酸乙酯。

将在炭上的氢氧化钡(3.5g)加入 3,3-双(3-氟苯基)丙烯酸乙酯
10 (19.7g, 68.4mmol)在 200ml 乙醇的溶液中。将所述混合物在 60 psi 的氢气下振摇 3 小时, 然后过滤并真空蒸发, 产生 19.5g 无色油状的产物 A。

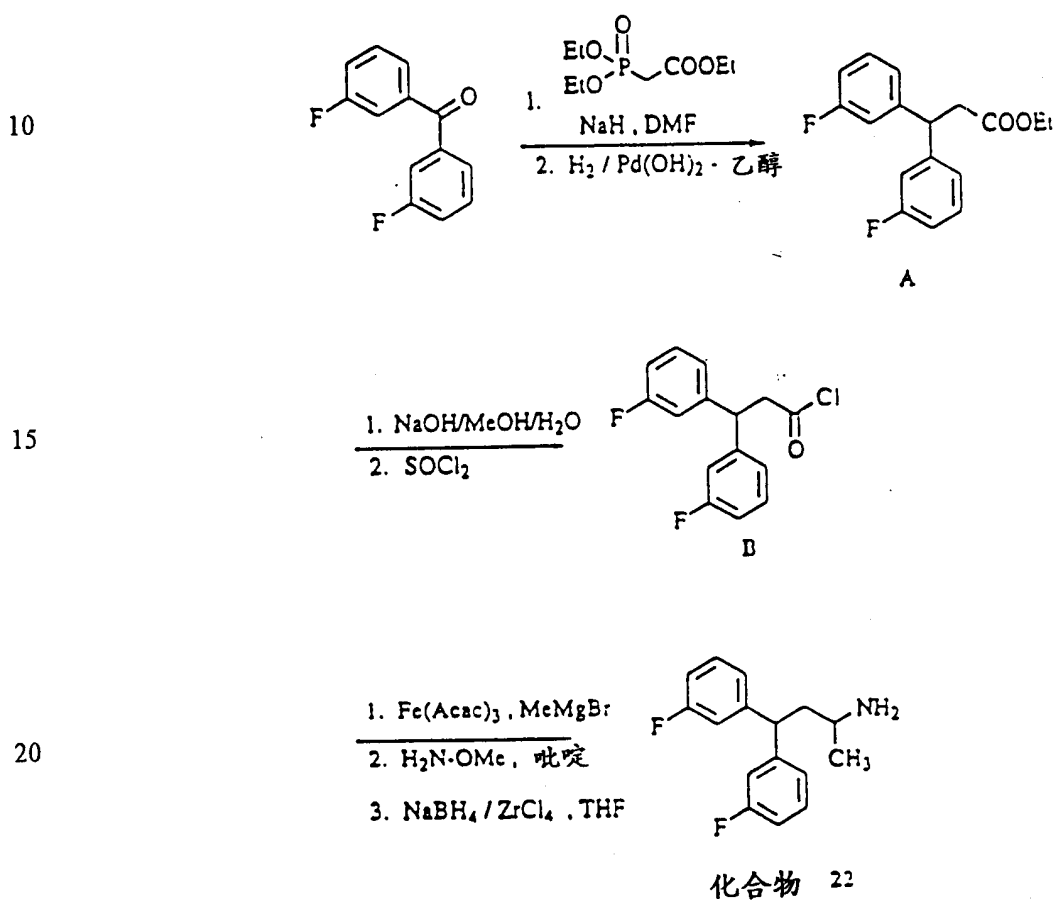
通过与 50ml 10N 的氢氧化钠搅拌 6 天, 使乙酯 A (19.2g)水解。然后, 将反应混合物用 50ml 的水稀释并用浓盐酸酸化到 pH0。用醚
15 提取所述含水混合物 3 次并经硫酸镁干燥所述醚层, 蒸发产生白色粉末状的 3,3-双(3-氟苯基)丙酸。

将 3,3-双(3-氟苯基)丙酸(13g, 49.6mmol)溶于 50ml (685 mmol)的亚硫酸氯中, 并于室温搅拌过夜。在旋转蒸发器上减压除去过量的亚硫酸氯产生 13.7g 黄色油状的产物 B。

将乙酰丙酮铁(III)(0.52g, 1.47mmol)加入溶于 100ml 干燥的 THF 中的 B 的酰基氯(13.7g, 49mmol)中。然后, 通过注射器用 1 小时加入氯化甲基镁(16.3ml, 49mmol)。再搅拌所述反应物 1 小时, 然后, 通过倒入醚/5% HCl 中骤冷。分离醚层, 用 5%HCl 和饱和氯化钠洗涤, 经硫酸钠干燥。真空蒸发溶剂, 产生黄色油状的 4,4-双(3-氟苯基)-2-丁酮。
25 使用庚烷/乙酸乙酯作为流动相在硅胶上纯化所述粗品油。

将吡啶(1.91g, 24.1mmol)和盐酸甲氧胺(2.01g, 24.1 mmol)加入在 25ml 乙醇中的 4,4-双(3-氟苯基)-2-丁酮 (5.7g, 21.9 mmol)中。于室温搅拌反应物过夜, 然后倒入醚/5% HCl 中。分离醚层, 用 5%HCl 和饱和

氯化钠洗涤，经硫酸钠干燥。真空蒸发溶剂，产生 6.26g 的 4,4-双(3-氟苯基)-2-丁酮 O-甲脞。将四氯化锆(6.31g, 27.1mmol)缓慢加入在 15ml 的 THF 中的硼氢化钠(4.1g, 108.3mmol)中。搅拌该混合物 15 分钟，然后用 5 分钟加入在 6 ml 的 THF 中的所述脞(6.26g, 21.7mmol)。于室温下搅拌 3 小时后，通过缓慢地加入 50 mM 的氢氧化钠，然后醚处理所述反应物。含水层用醚提取 4 次，经硫酸钠干燥合并后的醚提取物。真空蒸发溶剂产生 5.3g 的化合物 22。



25 如下述完成化合物 24 的合成。按照类似的方法，制备化合物 25-29, 52-53, 65, 76-78, 83, 90, 96-97, 115 和 135-136。

通过注射器用 1-溴-3-氟苯(6.83g, 39.2 mmol)滴加处理在 150 ml 无水乙醚中的镁屑(0.95g, 39.2 mmol)的悬浮液。在 1.5 小时后，经套管将

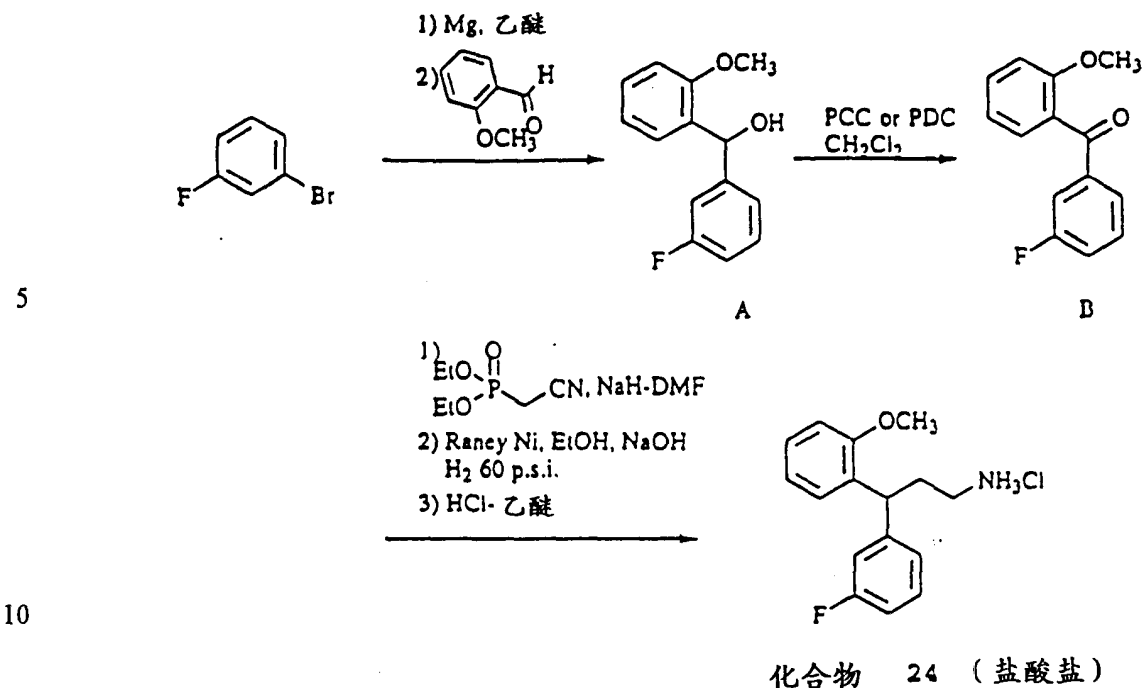
所述溶液转移到于 0 °C，含有在 100ml 无水乙醚中的 O-茴香醛(5.0g, 36.7mmol)的烧瓶中并搅拌 2 小时。用水使反应混合物骤冷并在水和醚中分配。用盐水洗涤合并的有机层并经无水硫酸镁干燥，产生 7.90g (93%收率)的产物 A。

5 将重铬酸吡啶鎓(16.0g, 42.5 mmol)加入在二氯甲烷(100ml)中的所述醇 A (7.90g, 34.0mmol)的溶液中，将所述反应物搅拌 12 小时。将乙醚(300 ml)加入所述反应混合物中，并使该黑色的溶液经硅胶塞柱(30cm)过滤并再用 500ml 醚洗涤。在真空蒸发溶剂后，使所述固体经丙酮重结晶，产生 7.45g (95%收率)的产物 B。

10 将氰甲基磷酸二乙酯(7.0g, 39.5mmol)缓慢加入氰化钠(1.58g, 39.5mmol)在 100ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的悬浮液中。30 分钟后，将所述酮 B 加入该溶液中并再搅拌 2 小时。用水骤冷所述反应混合物，并使其在水和醚中分配。用盐水洗涤合并的有机层并经无水硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂产生淡黄色的油状物。

15 在玻璃耐压瓶(bomb)中，将所述油状物溶解在 100ml 乙醇和 20ml 10N 氢氧化钠中。将悬浮在水中的催化量的 Raney 镍[约 15%(mol)]加入该溶液中。利用 Parr 氢化器，在 60 psi 氢气下，振摇所述反应混合物达 12 小时。在滤去过量的 Raney 镍后，用氯仿提取该溶液。用盐水洗涤合并后的有机层并经无水硫酸镁干燥。在过滤后，使所述油状物在氯仿和甲醇中经过硅胶柱。真空蒸发溶剂，产生淡黄色油状物。
20 GC/EI-MS (Rt = 8.10min) m/z (相对强度) 259 (100), 242 (44), 213 (48), 183 (42), 136 (50), 109 (54), 91 (60), 77 (25)。然后，用盐酸酸化乙醚中的上述油。蒸发醚产生淡黄色固体，在热的乙腈中重结晶产生 3.45g (42.1%收率)的化合物 24 盐酸盐的针晶。

25



按照一般方式，通过用三氟化硼裂解化合物 25 和 24 的 O-甲基醚，分别由化合物 25 和 24 合成化合物 101 和 103。

如同下述完成化合物 30 的合成。按照类似的方法制备化合物 31。

15 通过注射器用 1-溴-3-氟苯(6.85g, 39.1 mmol)滴加处理在 150 ml 无水乙醚中含有镁屑(0.95g, 39.1 mmol)的悬浮液。在 1.5 小时后，经套管将所述溶液转移到于 0 °C，含有在 100ml 无水乙醚中的 3-氟苯甲醛(5.0g, 35.6 mmol)的烧瓶中并搅拌 2 小时。用水使反应混合物骤冷并在水和醚中分配。用盐水洗涤合并的有机层并经无水硫酸镁干燥，产生

20 8.40g (>99%收率)的产物 A。

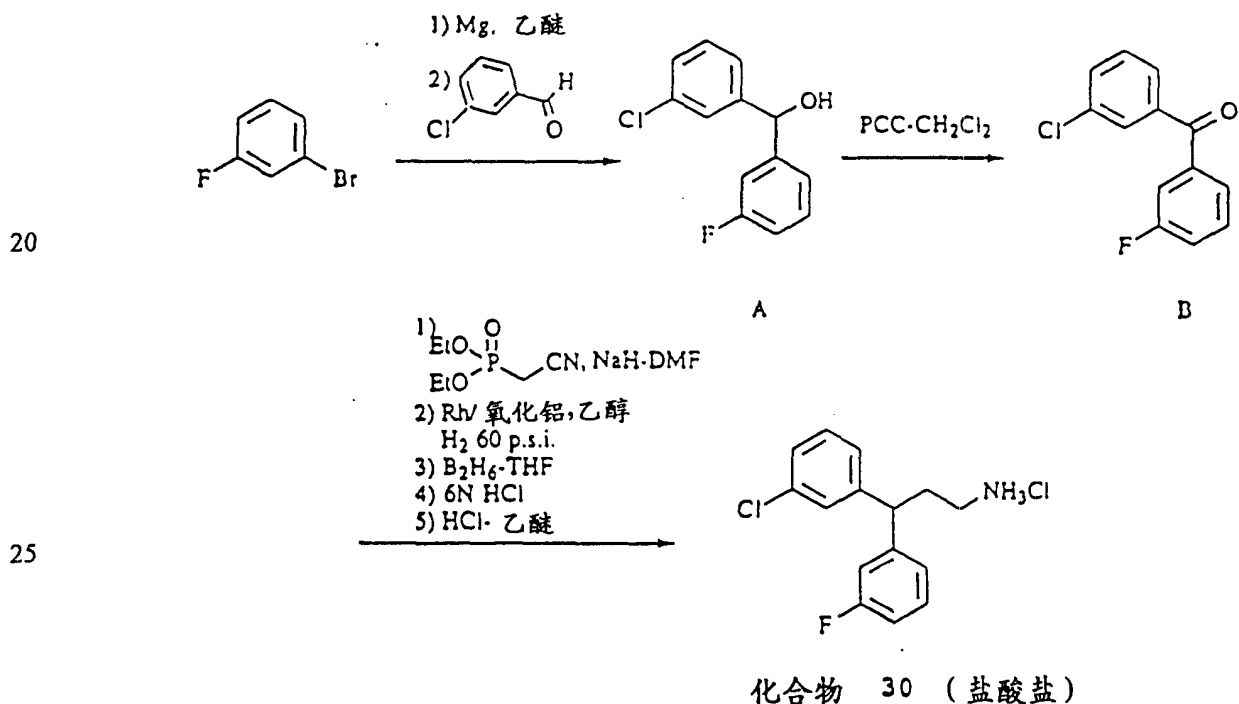
将氯铬酸吡啶鎓(15.0g, 39.8 mmol)加入在二氯甲烷(100ml)中的所述醇 A (8.40g, 35.5mmol)的溶液中，并搅拌 18 小时。将乙醚(300 ml)加入所述反应混合物中，并使该黑色的溶液经硅胶塞柱(30cm)过滤并再用 500ml 醚洗涤。在真空蒸发溶剂后，使所述固体经丙酮重结晶，

25 产生 6.31g (76%收率)的产物 B。

将氰甲基磷酸二乙酯(5.2g, 29.6 mmol)缓慢加入氰化钠(1.2g, 29.6mmol)在 100ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的悬浮液中。30 分钟后，将所述酮 B 加入该溶液中并再搅拌 6 小时。用水骤冷所述反应混合物，

并使其在水和醚中分配。用盐水洗涤合并的有机层并经无水硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂产生黄色的油状物。

在玻璃耐压瓶中,将所述油状物溶解在 100ml 乙醇和 20ml 10N 氢氧化钠中。将悬浮在氧化铝上的催化量的铑 [约 35%(mol)]加入该溶液中。利用 Parr 氢化器,在 60 psi 氢气下,振摇所述反应混合物达 24 小时。在滤去过量的催化剂后,用氯仿提取该溶液。用盐水洗涤合并后的有机层并经无水硫酸镁干燥。在过滤并真空蒸发所述溶剂后,在四氢呋喃(100ml)中处理该油状物。加入乙硼烷(23.4ml, 1.0M)并使该溶液回流 1.5 小时。真空蒸发溶剂,并小心加入 6 N 盐酸(50ml)。将溶液回流 1 小时。在冷却后,用 10N 的氢氧化钠碱化所述混合物到 pH14 并使其在二氯甲烷和水中分配。经无水硫酸镁干燥合并后的有机层并过滤。在蒸发溶剂后,使所述黄色油状物在氯仿和甲醇中经过硅胶柱。真空蒸发溶剂,产生黄色油状物。GC/EI-MS ($R_t = 8.15\text{min}$) m/z (相对强度) 263(17), 246(21), 211(84), 196(33), 183(100), 165(19), 133(19)。然后,用盐酸酸化乙醚中的上述油。蒸发醚产生 0.96g 白色固体状的化合物 30 盐酸盐。



如同下述完成化合物 35 的合成。按照类似的方法制备化合物 36-37。

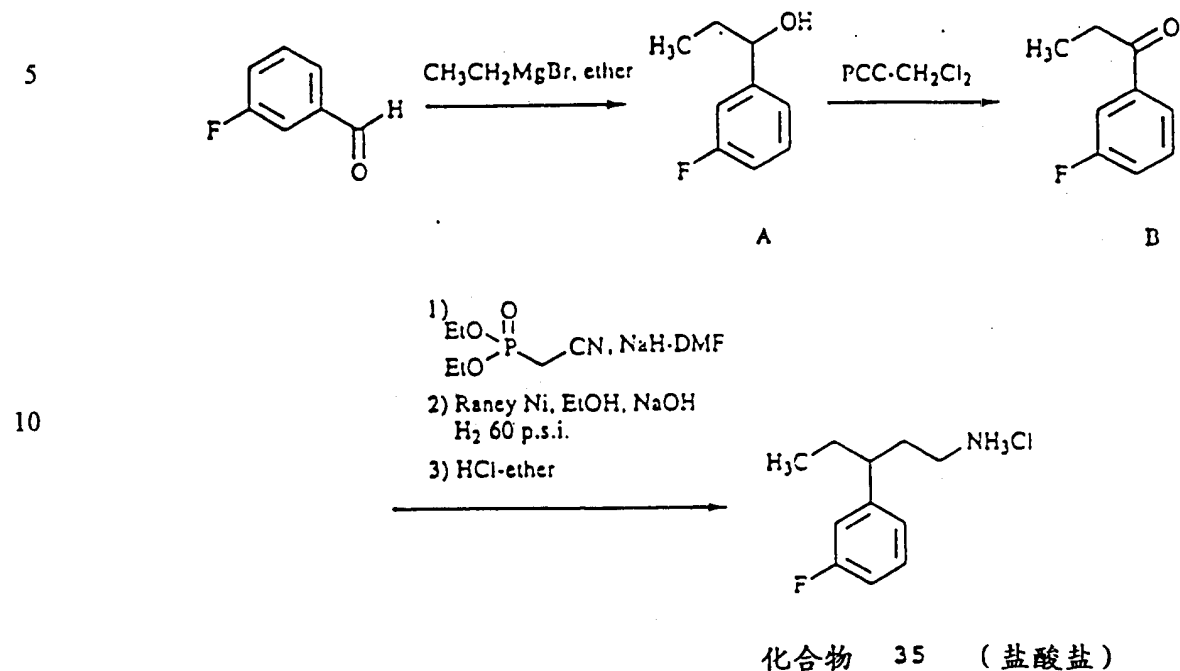
5 通过注射器用在四氢呋喃(THF)中的 3.0M 的氯化乙基镁(12.7ml, 25.4 mmol)处理于 0 °C 在 150ml 乙醚中的 3-氟苯甲醛(3.0g, 24.2mmol)。在 4 小时后, 用水使反应混合物骤冷并在水和醚中分配。用盐水洗涤合并的有机层并经无水硫酸镁干燥, 产生 4.25g 的产物 A。

10 将氯铬酸吡啶鎓(6.53g, 30.3 mmol)加入 A 的二氯甲烷(100ml)溶液中并搅拌 18 小时。将乙醚(300 ml)加入所述反应混合物中, 并使该黑色的溶液经硅胶塞柱(30cm)过滤并再用 500ml 醚洗涤。在真空蒸发溶剂后, 使所述固体经丙酮重结晶, 产生 3.05g 的产物 B。真空蒸发溶剂产生淡黄色的油状物。

15 将氰甲基磷酸二乙酯(4.7g, 26.4mmol)缓慢加入氰化钠(1.1g, 26.4 mmol)在 100ml 的 N,N-二甲基甲酰胺的悬浮液中。30 分钟后, 将所述酮 B 加入该溶液中并再搅拌 6 小时。用水骤冷所述反应混合物, 并使其在水和醚中分配。用盐水洗涤合并的有机层并经无水硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂产生黄色的油状物。

20 在玻璃耐压瓶中, 将所述油状物溶解在 100ml 乙醇和 20ml 10N 氢氧化钠中。将悬浮在水中的催化量的 Raney 镍[约 15%(mol)]加入该溶液中。利用 Parr 氢化器, 在 60 psi 氢气下, 振摇所述反应混合物达 24 小时。在滤去过量的催化剂后, 用氯仿提取该溶液。用盐水洗涤合并后的有机层并经无水硫酸镁干燥。在过滤后, 使所述油状物在氯仿和甲醇中经过硅胶柱。真空蒸发溶剂, 产生淡黄色油状物。

25 GC/EI-MS (Rt = 3.45 min) m/z (相对强度) 167 (4), 150 (63), 135 (58), 109 (100), 96 (53), 75 (48)。然后, 用盐酸酸化乙醚中的上述油。蒸发醚产生淡黄色固体, 在热的乙腈中重结晶产生 2.2g 化合物 35 盐酸盐。

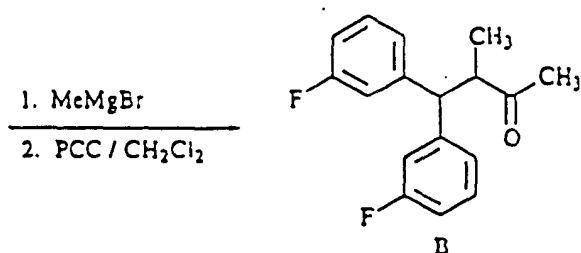


如下所述完成化合物 38 的合成。

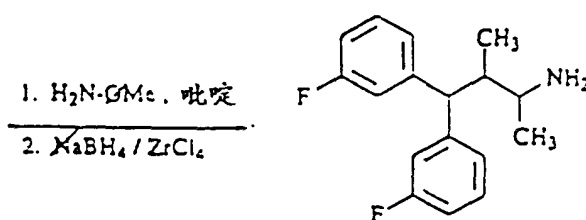
15 于 -70°C ，用 5 分钟经注射器将丁基锂(在 4.25ml 己烷中，6.8 mmol) 加入在 250ml THF 中的 3,3-双(3-氟苯基)丙腈(1.5g, 6.17mmol)中。搅拌所述溶液 5 分钟，然后用 1 分钟加入碘甲烷(1.75g, 12.3 mmol)。然后，将所述反应混合物温热到室温。通过用醚稀释和用 5% HCl 和水洗涤。醚层用硫酸钠干燥并蒸发产生 1.5g 黄色油状的甲基化腈。

20 于 0°C ，用 10 分钟经注射器将二异丁基氢化铝(1.02ml, 5.7 mmol) 加入在 50ml 二氯甲烷中的 3,3-双(3-氟苯基)-2-甲基丙腈(1.46g, 5.7mmol)中。将所述反应物于 0°C 搅拌 30 分钟，然后在室温下再搅拌 2 小时。通过加入 200ml 10% 盐酸处理所述反应物并于 40°C 搅拌 30 分钟，然后，用二氯甲烷提取所述产物。所述有机层经硫酸钠干燥并

5



10



化合物 38

按照如上所述的标准方法合成化合物 32 和化合物 39-53。

制备分别用作制备化合物 32、115、20 和 25 的合成中间体的化合物 107、116、139 和 143。

15

使用下述手性合成方法也制备化合物 50。

20

用 10 分钟经注射器将丁基锂(2.5M 在己烷中)(37.5ml, 93.8 mmol)加入 N-苄基-(S)-α-甲基苄胺(18.0g, 85.2 mmol)的 THF(75ml)冰冷的溶液中(以该速度加料是为了使反应温度保持在 10 °C 以下)。然后, 将反应物于 0 °C 搅拌 15 分钟。在干冰/异丙醇浴中将所述反应物冷却到 -78 °C, 然后用 45 分钟滴加丁烯酸苄酯(15.0g, 85.2 mmol)在 THF(100ml)中的溶液。将所述反应物在 -78 °C 搅拌 15 分钟, 然后加入饱和氯化铵(50ml)。然后, 迅速将反应混合物转移到含有饱和氯化钠(500ml)和醚(200ml)的分液漏斗中。使分层, 用醚(200ml)提取水层。干燥合并的有机层, 蒸发并经硅胶层析(50mm x 30cm)(己烷/乙酸乙酯[20:1])产生 21.0g (63.7%)的产物 A。¹H-NMR 显示所述反应的非对映选择性 > 90%。

25

将镁(2.58g, 106mmol)、THF (200ml)和 1-溴-3-氟苯 (18.60g, 106.3 mmol)回流 45 分钟。仍保持回流状态下, 用 2 分钟经注射器加入产物

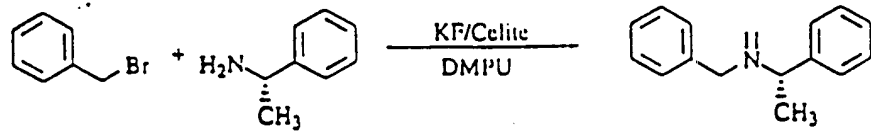
A(16.45g,42.45mmol)及 THF (25ml)。使反应物回流 1 小时, 然后冷却到室温。加入饱和氯化铵水溶液(200ml)。然后, 将反应混合物转移到含有饱和氯化钠水溶液(500ml)和醚(200ml)的分液漏斗中。使分层用醚(200ml)提取水层。用硫酸钠干燥合并的有机层, 蒸发产生黄色液体状的 21.41g 的产物 B。

将产物 B (20.02g, 42.45mmol 理论值)溶于乙酸(120ml)和硫酸(30ml)中。将所述反应物在 90 °C 搅拌 1 小时。旋转蒸发乙酸产生棕色沉淀物。将该物质置于冰浴中并加入冷水(400ml)。产物立即析出沉淀。向反应物中缓慢加入氢氧化钠(10N, 150ml)到中性 pH。将乙醚(200ml)加入该混合物中。振摇所述混合物直到没有不溶物为止。分离该醚层, 用水(2x100ml)洗涤, 硫酸钠干燥并旋转蒸发产生 13.14g(基于酯的 68.2%)粘稠的棕色油状物。将该油用醚吸收并用醚中的氯化氢转化为其盐酸盐产生黄白色固体状的产物 C。

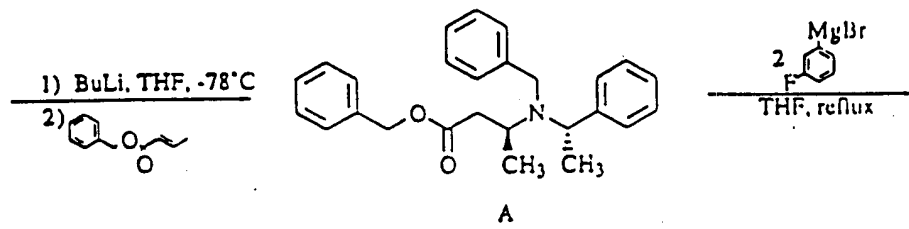
将产物 C(7.17g, 14.6 mmol)吸收在无水乙醇(200ml)中。加入 Pearlman's 催化剂($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$; 2.00g)。于 70 °C, 在 70psi 氢气下振摇所述反应物 20 小时, 所述反应混合物经 Celite 过滤。其滤液经旋转蒸发产生 3.54g 淡黄色的玻璃状物。将该物质吸收在乙醚(100ml)中并用氢氧化钠(1N, 25ml)碱化。用水(1 x 25ml)洗涤所述醚层, 经硫酸钠干燥, 旋转蒸发产生 2.45g 淡黄色油状物。将该物质经 Kugelrohr 蒸馏(90-100 °C, 1 mmHg)产生 1.17g 无色液体。将该物质吸收在乙醚中并用醚制的氯化氢使其转化为盐酸盐。在旋转蒸发后, 用 0.12N 盐酸(200mg/ml)重结晶该盐。过滤所述结晶并用冷的 0.12N 盐酸洗涤产生 0.77g (18%)的银白色结晶状的化合物 50 盐酸盐。

使用 N-苄基-(R)- α -甲基苄胺作为手性原料, 以与化合物 50 同样的方式合成化合物 51。

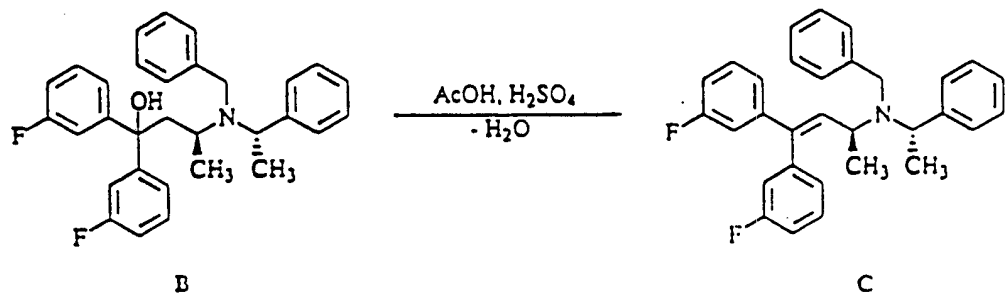
5



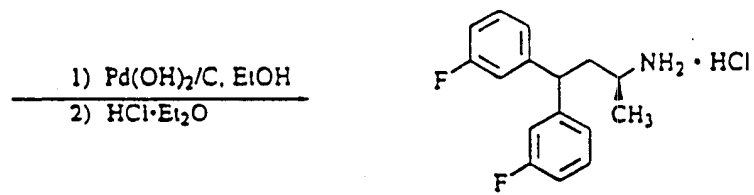
10



15



20



化合物 50 (盐酸盐)

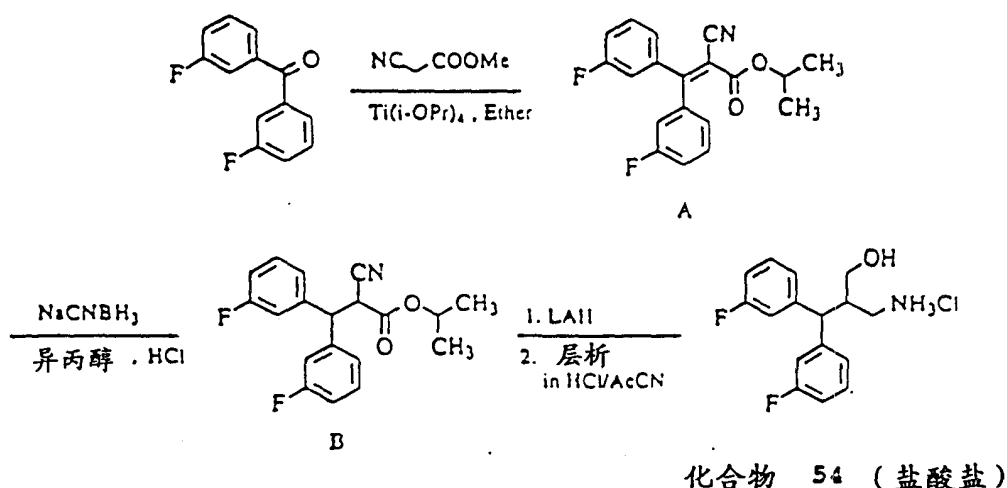
25

如下所述合成化合物 54。

将异丙醇钛(16.9ml, 57.25mmol)加入 3,3'-二氟二苯酮(5g, 22.9mmol)和氰基乙酸甲酯(3.4g, 34.4mmol)在 15ml 醚的溶液中。在室温下, 搅拌该溶液 6 天, 然后, 用在 300ml 水中的 0.5mol 盐酸终止反应。用 100ml 醚稀释所述混合物, 分离该醚层。用 5% 盐酸和饱和盐水洗涤所述醚层, 然后经硫酸钠干燥。真空蒸发溶剂产生 8g 产物 A。

将化合物 A 溶解在 50ml 异丙醇中, 然后加入少量的溴甲酚绿。同时加入氰基硼氢化钠(1.52g, 24.2mmol)后, 立即滴加浓盐酸, 滴加速度以保持该溶液为黄色为度。2 小时后, 通过在醚和水间分配处理所述反应物。用水和饱和盐水洗涤所述醚层, 经硫酸钠干燥并浓缩产生产物 B。

用 30 秒钟将在 2ml THF 中的产物 B(1g, 3.04mmol)加入氢化锂铝(30.4ml, 30.4mmol)在 THF 的溶液中。于室温搅拌该溶液过夜, 然后加入 20ml 乙酸乙酯终止反应。真空蒸发溶剂, 并将形成的油状物溶解在盐酸和乙腈水溶液中。然后, 使产物经 C-18 柱, 采用 0.1% 盐酸至乙腈梯度洗脱纯化产生 82mg 化合物 54 盐酸盐。EI-MS m/z (相对强度) 277(M^+ , 100), 260(2.4), 242(8.6), 229(28), 215(11.7), 204(16), 183(12), 133(9.5), 124(14), 109(6.8), 30(22)。



除了在烷基化步骤中使用碘乙烷外,类似于化合物 21 的方法合成化合物 55. GC/EI-MS ($R_t = 7.43$ min) m/z (相对强度) 273(M^+ ,100), 258(66), 229(63), 204(57), 201(72), 183(84), 134(57), 124(68), 109(98), 72(72).

如下所述完成化合物 56 的合成.

- 5 如在合成化合物 24 中关于产物 A 所述, 由 3-氟溴苯和 3-氟-2-甲基苯甲醛合成所述醇 A.

将所述醇 A (8.4g, 36.2mmol)与二氧化镁(12.6g, 144.8mmol)在 100ml 的二氯甲烷中搅拌 4 天. 然后, 用醚稀释所述反应混合物并经 0.2 微米聚四氟乙烯膜滤器过滤. 浓缩其滤液产生 7.6g 所述酮 B.

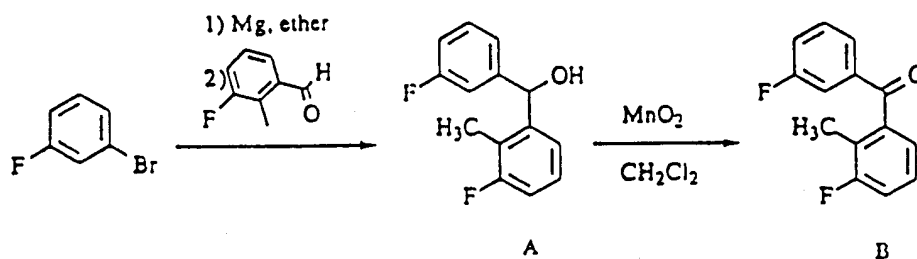
- 10 如在化合物 20 合成中关于产物 A 所述合成取代丙烯腈 C.

将炭上的 2g 10%的二氢氧化钡加入在 240ml 乙醇中的所述腈化合物 C (4g, 15.7 mmol)中. 于 60-40 psi 下, 氢化所述混合物 3 天. 然后过滤所述反应混合物并浓缩. 将所形成的油状物溶于氯仿中并经硅胶层析(30%甲醇/5%异丙胺氯仿液)产生所述胺. 将该胺化合物溶于盐酸水溶液/乙腈中并经 HPLC 在 C-18 上纯化(10%乙腈/0.1%盐酸-50%乙腈/0.1%盐酸, 60 分钟), 然后冻干产生 800mg 化合物 56 盐酸盐.

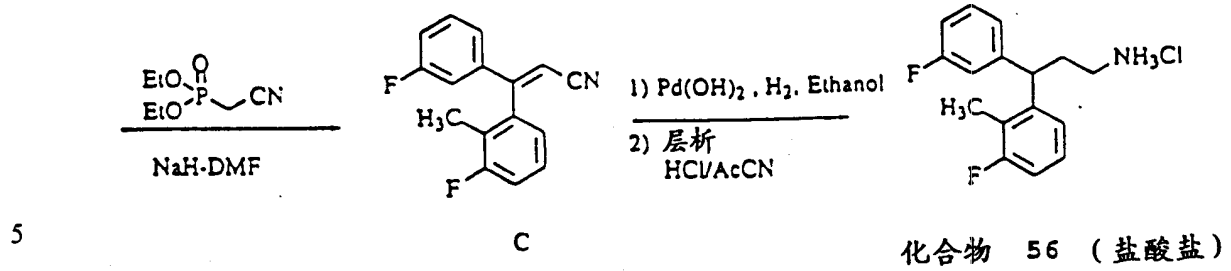
15

GC/EI-MS ($R_t = 7.39$ min) m/z (relative intensity): 261 (M^+ , 64), 244 (56), 229 (57), 215 (100), 203 (53), 183 (21), 133 (39), 122 (31), 109 (32).

20



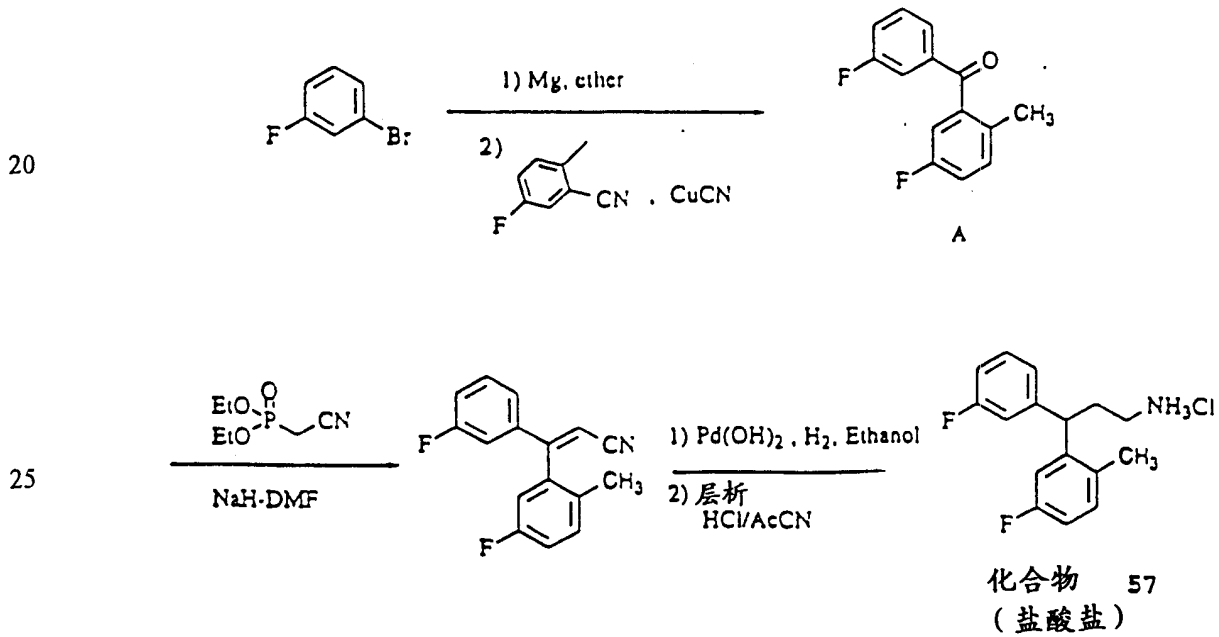
25



如下所述合成化合物 57。

10 将 3-氟苯基溴化镁(46ml, 40mmol)和氰化酮(I)(0.072g, 0.8mmol)加入 5-氟-2-甲基苯基腈(5g, 37mmol)在 50ml THF 的溶液中。将该溶液回流 4 小时, 然后倒入醚/20%盐酸中并再搅拌 2 小时。分层, 并用水和饱和盐水洗涤所述醚层。使所述溶液经硫酸钠干燥并浓缩。将所述粗品油状物经硅胶纯化(己烷-50%二氯甲烷的己烷溶液, 用 60 分钟)产生 6.7g 所述酮 A。如关于化合物 56 所述, 将所述酮 A 转化成化合物 57。

15 GC/EI-MS ($R_t = 7.35$ min) m/z
 (relative intensity) 261 (M^+ , 52), 244 (41), 229 (67), 215 (100), 203 (42), 201 (42), 183 (21), 133 (45), 122 (28), 109 (26).



5

如下所述合成化合物 58。

10 将乙酰丙酮铁(III)(0.16g, 0.44mmol)加入溶于 10ml 干燥的 THF 中的 5-氟-2-甲基苯甲酰氯(2.24g, 13mmol)的溶液中。然后, 将该溶液冷却到 0 °C 并通过注射器用 30 分钟加入 5-氟-2-甲基苯基溴化镁(20ml, 15.5 mmol)的 THF 溶液。再搅拌所述反应物 30 分钟, 然后, 缓慢倒入醚/5% HCl 中。分离醚层, 用饱和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。真空蒸发产生 3.2g 所述酮 A。

15 将干燥的 THF (30ml)冷却到-78 °C, 然后加入丁基锂(5.85ml, 14.6mmol, 2.5M 的己烷溶液)。然后用 2 分钟加入乙腈(0.76ml, 14.62mmol), 然后使其于-78 °C 搅拌 15 分钟。将在 5ml THF 中的酮 A (3g, 12.2 mmol)加入该溶液中。于-78 °C 搅拌该溶液 30 分钟, 然后使其温热到室温并搅拌过夜。将所述反应混合物在醚和 5%盐酸间分配。分离醚层, 用饱和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩产生 2.2g 所述腈 B。

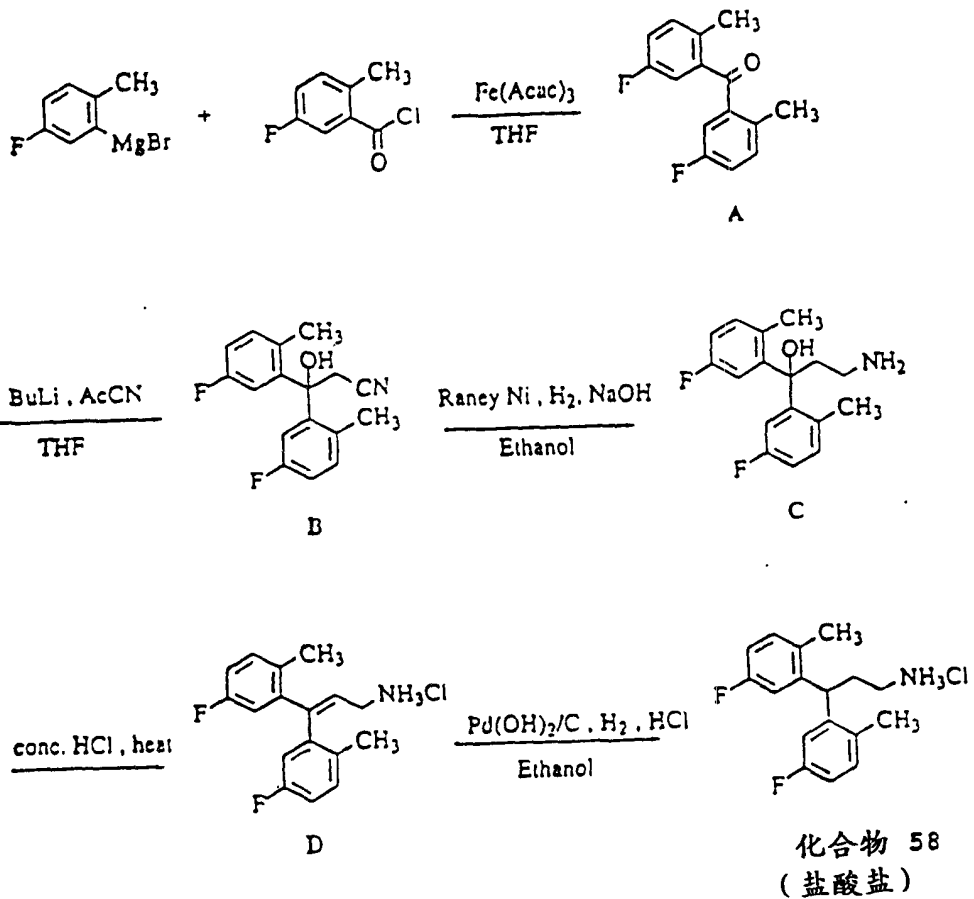
20 将所述腈 B (1g, 3.48mmol)溶解在 30ml 乙醇和 3ml 10N 的氢氧化钠中。加入 1g 50%的 Raney 镍水溶性淤浆, 并用 20 小时在 60 psi 下氢化所述混合物。将反应物过滤并浓缩成白色固体。将该残余物稀释入醚/水中并分出醚层。经硫酸钠干燥所述醚溶液并浓缩产生 0.96g 羟胺 C。

25 将所述羟胺 C (0.96g, 3.3 mmol)吸收在浓盐酸中并加热到 70 °C, 它引起暂时溶解, 然后析出链烯烃 D 沉淀。通过过滤收集所述链烯烃并溶解在 30ml 乙醇和 1ml 浓盐酸中。将炭上的二氧化钨(0.4g)加入

该溶液中，于 60psi，用 24 小时氢化该混合物。通过滤去所述催化剂分离产物，并蒸发溶剂。将所述残留物溶于 0.1% 盐酸和乙腈中，并经 C-18 纯化(15% 乙腈/0.1% 盐酸-乙腈) 产生 0.6g 化合物 58 的盐酸盐。

GC/EI-MS ($R_t = 7.82$

min) m/z (relative intensity) 275 (M^+ , 100), 258 (20), 243 (74), 229 (38), 214 (65), 201 (31), 196 (32), 183 (20), 148 (35), 138 (42), 133 (48), 122 (69), 109 (41).



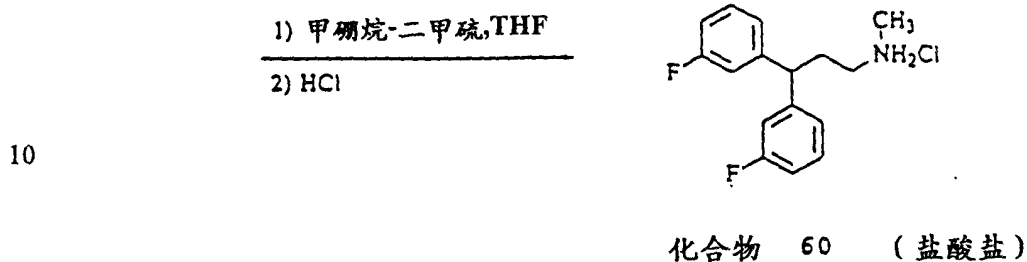
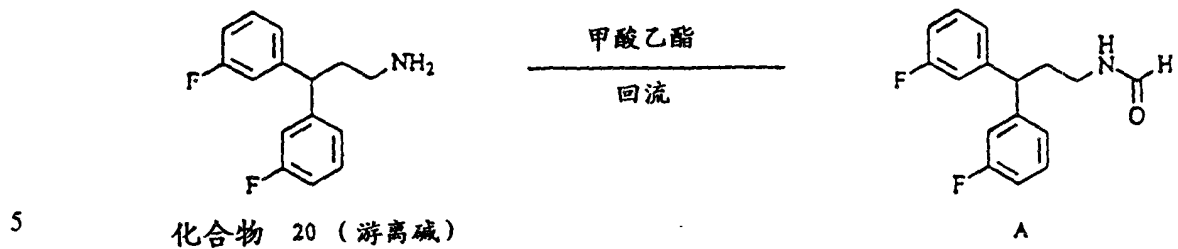
如下所述, 合成化合物 59.

将化合物 20 (2.0g, 7.05 mmol)溶于无水乙醇(200ml)中, 并在冰浴上冷却到 5-10 °C. 加入乙醛(0.395ml, 7.05 mmol,冷却到-4 °C), 然后加入镍-铝合金(200mg, Fluka Chemika)并用 2 小时, 用 Parr 设备, 在 50 psi 下氢化所述反应物. GC/MS 显示所述产物收率为 75%及有 2%的 N,N-二乙基副反应产物. 将所述反应混合物经矽藻土过滤, 减压蒸发其滤液. 将所述粗品产物溶于异丙醇(5ml)/乙醚(60ml)/醚制的氯化氢(1M)中, 然后加入己烷(5ml)到浊点. 通过滤纸过滤该混浊的混合物, 然后加入己烷(10ml)到浊点, 并再过滤该溶液. 塞住所述滤液, 于室温使产物结晶. 收集结晶并干燥提供 0.325g (14.8%收率的)化合物 59 的盐酸盐无色针晶.

如下所述合成化合物 60. 以类似的方式, 分别从化合物 33、 50、 32、 60、 25 和 119 开始可以合成化合物 66、 69、 108、 123、 142 和 145.

将化合物 20(游离碱)(1.0g, 4.0mmol)在甲酸乙酯(150ml)中回流 2 小时. 然后, 在减压下除去溶剂, 提供 1.1g (收率 99%)的无色油状的甲酰胺 A. GC/MS 显示所述产物的纯度为 100%, 并不经过进一步纯化用于下列步骤中.

将所述甲酰胺 A(1.1g, 4.0mmol)溶于干燥的 THF (100ml)中, 并加热到回流状态(无冷凝器). 用 3 分钟, 将甲硼烷-二甲硫复合物(1.2ml, 12mmol, 10.5M)滴加到该回流溶液中. 保持回流状态约 15 分钟, 敞口, 直到所述反应物体积减少到约 30ml . 然后将所述反应物在冰浴中冷却, 小心加入冰(5g,小碎块), 然后加入水(25ml)和浓盐酸(25ml). 将所述酸性溶液回流 30 分钟. 然后, 将所述反应混合物在冰浴中冷却, 用氢氧化钠(10N)碱化, 用醚(3 x 100ml)提取, 干燥(无水硫酸钠), 并在减压下蒸发. 将所述粗品溶于醚(10ml)/己烷(50ml)中, 并滴加醚制氯化氢(1M)析出其盐酸盐沉淀. 收集所述盐并经异丙醇(3ml)/醚(40ml)重结晶提供 0.5g 化合物 60 盐酸盐.



另外, 按照下列 4 步反应顺序, 由市场上可以买到的原料合成化合物 60。通过 N-苄基甲胺共轭加成到丙烯酸乙酯上, 制备在该合成途径中的第一个中间体 N-苄基-N-甲基-3-氨基丙酸乙酯。然后, 使第一个中间体的酯官能度与 2 当量的 Grignard 试剂(由 1-溴-3-氟苯制备)反应提供 N-苄基-N-甲基-3-羟基-3-(双-3-氟苯基)丙胺。然后, 使 Grignard 反应产物在 6N 盐酸/乙酸混合物中脱水产生 N-苄基-N-甲基-3-(双-3-氟苯基)-2-丙胺。以盐酸盐形式的该物质在乙醇中经 Pearlman's 催化剂 [Pd(OH)₂/C] 催化氢化, 在经乙酸乙酯重结晶后, 提供无色、针晶状的化合物 60 的盐酸盐。

15

20

在带有温度计、回流冷凝器和 125ml 加料漏斗的 500ml 的三颈烧瓶[已加有丙烯酸乙酯(88.3ml, 81.5g, 0.815mol)] 中加入 N-苄基甲胺(100ml, 94.0g, 0.776 mol)。用 80 分钟将所述丙烯酸乙酯滴加到搅拌的反应混合物中。于室温下, 搅拌 18 小时后, 真空蒸发所述产物并在 78-95 °C (0.12-0.25 mmHg) 收集含有产物的馏份(138g, 80%的收率)。

25

Bp 78-95°C (0.12-0.25 mm Hg); TLC, $R_f = 0.23$ [hexane-EtOAc (5:1)], $R_f = 0.57$ [MeOH-CHCl₃ (100:5)]; GC, $t_r = 6.06$ min; MS, 221 (M⁺), 206 (M-CH₃), 192 (M-C₂H₅), 176 (M-OC₂H₅), 144 (M-C₆H₅), 134 [CH₂N(CH₃)CH₂Ph], 120 [N(CH₃)CH₂Ph], 91 (CH₂), 77 (CH), 42 (CH₂CH₂N); ¹H NMR (游离碱, CDCl₃) δ 1.25 ppm (t, J = 7.1, 3H, CH₂CH₃), 2.20 (s, 3H, NCH₃), 2.51 (t, J = 7.3, 2H, COCH₂), 2.74 (t, J = 7.2, 2H, CH₂N), 3.51 (s, 2H, NCH₂Ph), 4.13 (q, J = 7.1, 2H, OCH₂CH₃), 7.18-7.35 (m, 5H, ArH); ¹³C NMR (游离碱, CDCl₃) δ 15.2 (CH₂CH₃), 34.0 (COCH₂), 42.9 (NCH₃), 53.8 (NCH₂), 61.4 (OCH₂CH₃), 63.1 (CH₂Ph), 128.0 (CH), 129.2 (CH), 130.0 (CH), 139.9 (q), 173.7 (q).

将镁[51.5g, 2.12 mol, 镁屑, 用 THF(2 x 300ml)洗涤]和 THF (2L)置于处于氮气环境中的 5L 四颈圆底烧瓶中。在加料漏斗中加入 1-溴-3-氟苯 (净料, 392.8g, 2.24mol)。将 1/20 的所述溴化物加入该镁的悬浮液中, 然后加入一个碘结晶。在引发所述 Grignard 反应后, 用 50 分钟将剩余的 1-溴-3-氟苯加入所述回流混合物中。使所述反应物再回流 45 分钟。用 20 分钟, 将 N-苄基-N-甲基-3-氨基丙酸乙酯(187.5g, 0.847 mol)在 THF(100ml)中的溶液加入所述 Grignard 试剂的回流溶液中。在所述酯加料已完成后, 将所述反应物回流 1 小时。然后, 将所述反应物在冰浴中冷却。加入饱和氯化铵(400ml 水溶液)和水(400ml)并将所述混合物转移到分液漏斗中。分出有机层, 并用 THF(400ml)提取所述含水层一次。用饱和氯化钠(2 x 200ml, 水溶液)洗涤合并后的有机层, 干燥(无水硫酸钠), 经滤纸过滤, 并经旋转蒸发产生 281.6g (90%)的桔黄色粘稠油状的粗品。将该物质(281.6g, 0.766mol)溶解在乙腈(1.4L)中。将浓盐酸(65.0ml, 0.786mol, 12N)加入所述搅拌下的滤液中。然后, 将所述结晶的混合物冷却到-20 °C 达 17 小时。收集其产物, 用冷的乙腈(800ml)洗涤并干燥, 提供 235.6g (以酯计算收率为 69%)的白色固体。为了进行分析, 将该盐酸盐进一步用乙腈重结晶纯化。

Mp 194-197

°C (uncorr.); TLC, $R_f = 0.23$ [hexane-EtOAc (5:1)], $R_f = 0.85$ [MeOH-CHCl₃ (100:5)], $R_f = 0.72$ [MeOH-CHCl₃ (100:3)]; GC, $t_r = 10.93$ min; MS, 367 (M⁺), 272 (M-C₆H₄F), 258 (M-CH₂Ph-H₂O), 219 [(C₆H₄F)₂CH], 148 [CH₂CH₂N(CH₃)CH₂Ph], 134 [CH₂N(CH₃)CH₂Ph], 91 (C₆H₇), 42 (CH₂CH₂N); ¹H NMR (游离碱, CDCl₃) δ 2.18 (s, 3H, NCH₃), 2.41 (m, 2H, CHCH₂), 2.58 (m, 2H, CH₂N), 3.42 (s, 2H, CH₂Ph), 6.86 (dt, $J_1 = 8.5$; $J_2 = 1.8$, 2H, Ar-H), 7.18-7.30 (m, 10H, Ar-H), 8.33 (bs, 1H, OH); ¹³C NMR (游离碱, CDCl₃) δ 35.6 (CHCH₂), 41.5 (CH₃, NCH₃), 54.3 (CH₂, CH₂N), 62.6 (CH₂, CH₂Ph), 113.1 (d, $J = 23$, CH, Ar-C_{3,5}), 113.5 (d, $J = 23$, CH), 121.2 (d, $J = 3$, CH), 127.5 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 137.0 (q), 150.2 (q), 162.8 (d, $J = 243$, q, Ar-C_{3,5}).

将 N-苄基-N-甲基-3-羟基-3-双(3-氟苯基)丙胺盐酸盐(225.4g, 0.559mol)、6N 盐酸(1392ml)和冰醋酸(464ml)加入带顶部机械搅拌器、回流冷凝器和温度计的 5L 三颈反应瓶中。在水浴(80-85 °C)上加热所述悬浮液并搅拌 18 小时。在加热 18 小时后, 在冰/甲醇浴中冷却所述反应混合物。将乙酸乙酯(500ml)加入该冷却的反应混合物中。然后, 用 25 分钟将氢氧化钠(10N, 1.7L)加入所述冷却的混合物中, 以该滴加速度是为了将其温度控制在 40 °C 以下。将所述混合物转移到 6L 的分液漏斗中。分出所述有机层并用乙酸乙酯(2 x 500ml)提取水层。用饱和氯化钠(2 x 100ml, 水溶液)洗涤合并后的有机层, 用硫酸钠(250g)干燥, 旋转蒸发, 然后真空干燥, 提供 185.6g (95%的收率)的流体状的棕色油形式的游离碱。

将上述物质与己烷(1.5L)一起搅拌。所形成的溶液经滤纸过滤。在搅拌下, 用 5 分钟, 将在二氧六环(146ml)中的 4M 的氯化氢滴加到所述滤液中。然后, 自该淡黄色的半固体的沉淀物中倾出半透明的溶剂。将所述粗品盐酸盐溶解在回流状态的乙酸乙酯(600ml)中, 并过

5 滤。然后，将所述滤液在冰浴中完全冷却，并在剧烈搅拌下，缓慢加入己烷(110ml)。在冰浴上冷却2小时后，所述整个烧瓶中充满白色结晶固体。在过滤漏斗上收集该物质，并用冰冷的己烷/乙酸乙酯[(1:4), 400ml]洗涤，并干燥产生128.7g(59.7%)的白色固体。在静止所述母液过程中，沉淀出另一个14.8g的灰白色的固体。总收率为128.7g + 14.8g = 143.5g(67%)。

Mp 141-142 °C

(uncorr.); TLC, R_f = 0.20 [hexane-EtOAc (5:1)], R_f = 0.75 [MeOH-CHCl₃ (100:5)], R_f = 0.49 [MeOH-CHCl₃ (100:3)]; GC, t_r = 10.40 min; MS, 349 (M⁺), 330, 301, 281, 258 (M-CH₂Ph), 240, 10
229 [M-N(CH₃)CH₂Ph], 201, 183, 146, 133, 109, 91 (CH₂C₆H₅), 65, 42 (CH₂NHCH₃); ¹H NMR (游离碱, CDCl₃) δ 2.20 ppm (s, 3H, NCH₃), 3.08 (d, J = 6.8, 2H, CH₂N), 3.47 (d, J < 1, 2H, CH₂Ph), 6.29 (t, J = 6.8, 1H, CH), 6.85-7.04 (m, 6H, ArH), 7.19-7.35 (m, 7H, ArH).

15 将 N-苄基-N-甲基-3-双(3-氟苯基)烯丙基胺盐酸盐(120.0g, 0.311mol)溶解在无水乙醇中(1250ml)。加入 Pd(OH)₂/木炭(10.0g, ~20% Pd, Fluka Chemical)。在稳定的氢气流下，于25 °C(大气压下)，搅拌所述反应混合物18小时。然后，将所述混合物经 Qlite/熔结玻璃过滤，用乙醇(2 x 50ml)洗涤所述催化剂，并减压除去溶剂产生95.4g(收率为
20 103%)的粗品。在剧烈搅拌下，将该物质溶于回流的乙酸乙酯(300ml)中并过滤。将所述烧瓶于25 °C静置2小时，在此期间，所述盐酸盐开始析出针状结晶。然后，冷却该烧瓶，收集所述产物，用冰冷的乙酸乙酯(20ml)洗涤，并干燥产生73.7g(收率为80%)的化合物60白色结晶固体。

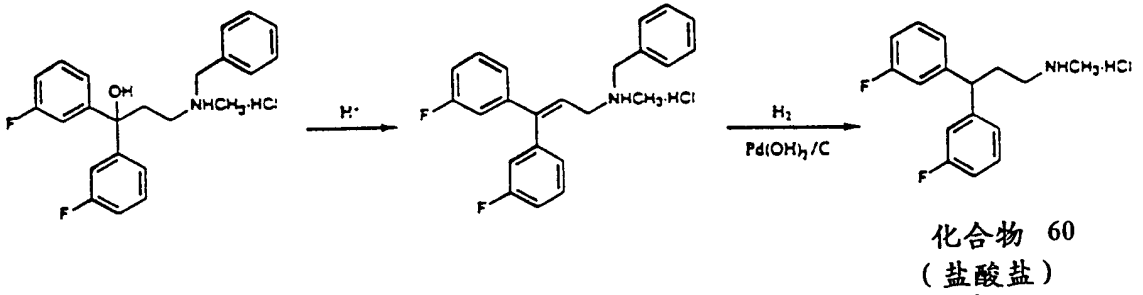
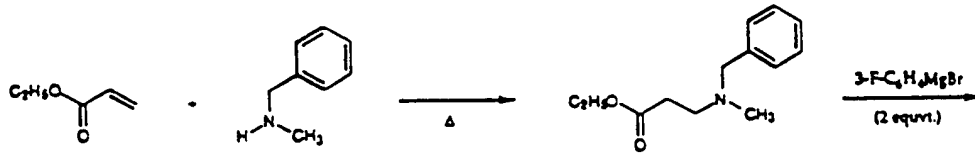
25 Mp 129-130 °C
°C; UV/Vis, ϵ = 2.1×10^3 L·mol⁻¹·cm⁻¹ (264 nm, EtOH, 25 °C).

linear range: 0.05-0.20 mg/mL); TLC, $R_f = 0.00$ [hexane-EtOAc (5:1)], $R_f = 0.07$ [MeOH-CHCl₃ (100:5)], $R_f = 0.19$ [MeOH-CHCl₃-NH₄OH (100:5:1)]; GC, $t_R = 7.45$ min; MS, 263 (M⁺), 229, 215, 201, 183, 164, 150, 138, 122, 101, 83, 75, 57, 42 [CH₂NHCH₃]; ¹H NMR (HCl salt, CDCl₃ + 1 gtt MeOD) δ 2.56 (m, 2H, NCH₂), 2.60 (s, 3H, NCH₃), 2.85 (t, $J = 8.0$, 2H, CHCH₂), 4.11 (t, $J = 8.0$, 1H, CH), 6.87-6.98 (m, 4H, ArH), 7.06 (d, $J = 7.7$, 2H, Ar_{2,2}H), 7.25 (dd, $J_1 = 6$, $J_2 = 8$, ArH); ¹³C NMR (HCl salt, CDCl₃ + 1 gtt MeOD) δ 30.9 (CH₂, CHCH₂), 32.7 (CH₃, NCH₃), 47.6 (CH, CHCH₂), 47.8 (CH₂, CH₂N), 113.9 ($J = 21$, ArC_{2,2} or ArC_{4,4}), 114.5 (d, $J = 22$, ArC_{2,2} or ArC_{4,4}), 123.2 (d, $J = 3$, Ar-C_{6,6}), 130.3 (d, $J = 9$, Ar-C_{5,5}), 144.7 (d, $J = 7$, Ar-C_{1,1}), 162.9 (d, $J = 245$, Ar-C_{3,3}); IR: KBr pellet (cm⁻¹), 3436.9, 2963.4, 2778.5, 2453.7, 1610.6, 1589.3, 1487.0, 1445.3, 1246.0, 764.5; 溶解度: 2 g/mL (H₂O), 1 g/mL (EtOH); 计算值 C₁₆H₁₇NF₂.HCl (Karl Fischer: 0.26% H₂O): C, 64.37; H, 6.11; N, 4.69; 实测值: C, 64.14; H, 6.13; N, 4.69.

20

25

5



10

15

通过 Pd/C 的催化氢化, 经选择性还原其相应的链烯烃制备化合物 105.

按照关于化合物 24 的所述内容, 由 2-溴-4-氟茴香醚和 3-氟苯甲醛制备化合物 61. GC/EI-MS ($R_t = 9.22$ min) m/z (相对强度) 277(M^+ , 74), 260(46), 245(35), 231(44), 229(34), 217(24), 203(28), 201(31), 183(28), 154(24), 133(19), 109(100).

按照关于化合物 24 的所述内容, 由 2-溴茴香醚和 2-甲氧基苯甲醛制备化合物 62. GC/EI-MS ($R_t = 9.30$ min) m/z (相对强度) 271(M^+ , 100), 254(17), 240(23), 225(40), 223(45), 207(22), 181(32), 165(31), 136(48), 121(98), 91(83).

如下所述完成化合物 63 的合成.

按照关于化合物 24 合成的产物 A 的所述内容, 由 3-氟苯甲醛得到醇 A.

将 1.6g 10% Pd/C 和 1ml 浓盐酸加入在 200ml 乙醇中的醇 A (10.257g, 47mmol) 中. 于 60 psi, 氢化该混合物 3 小时, 然后过滤并浓缩产生二苯基甲烷 B. 将产物 B (2.01g, 9.86 mmol) 溶解在 20ml 的 THF 中并冷却到 -78 °C. 通过注射器缓慢加入丁基锂(4.4ml, 10.8 mmol, 2.5M 的己烷溶液), 然后, 于 -78 °C 再搅拌该反应物 30 分钟. 环戊烯氧化物 (0.9ml, 10.3 mmol) 加入该桔黄色的溶液中. 将所述反应物搅拌 3 小时, 同时缓慢温热到室温. 用 10% 盐酸(150ml) 使反应物骤冷, 并用醚提取 3 次. 用硫酸钠干燥所述醚层并浓缩产生 2.5g 所述醇 C.

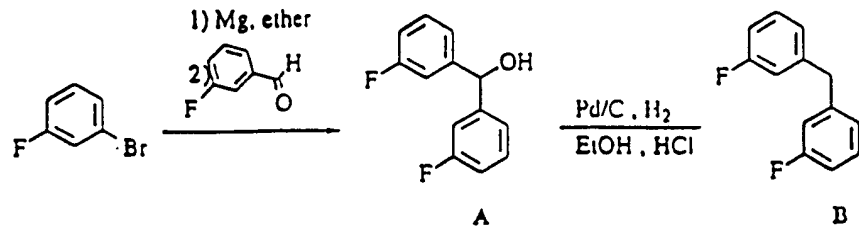
将在 5ml THF 中的三苯基磷(1.37g, 5.2 mmol) 和在 5ml THF 中的对硝基苯甲酸(0.87g, 5.2 mmol) 加入在 10ml 干燥 THF 中的所述醇 C (1g, 3.5 mmol) 中. 将该溶液冷却到 0 °C, 然后加入 DEAD (0.82ml, 5.2 mmol), 并搅拌过夜. 将所述反应物在水和醚中分配. 真空除去醚并将

所形成的油状物经硅胶层析(己烷/乙酸乙酯)产生 365 mg 的所述顺式酯。使用碳酸钾在甲醇中搅拌过夜,使所述酯水解。除去甲醇后,残留物用乙醚吸收,用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩产生 250mg 的所述顺式醇 D。

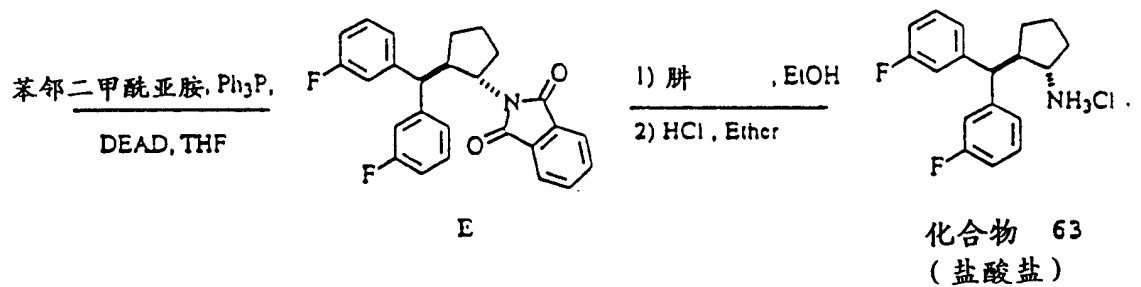
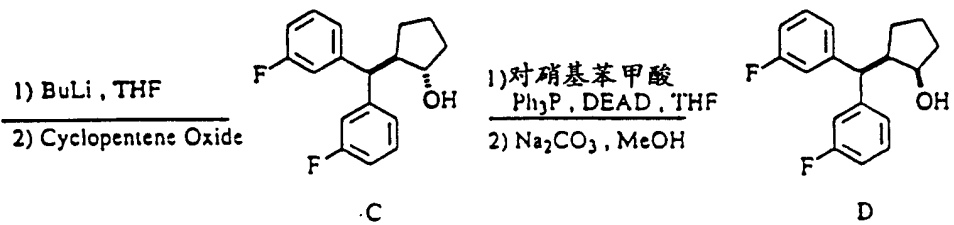
- 5 将在 5ml THF 中的三苯基磷(342mg, 1.3 mmol)和在 5ml THF 中的邻苯二甲酰亚胺(191.3mg, 1.3 mmol)加入在 5ml 干燥 THF 中的所述醇 D (.25g, 0.9 mmol)中。将该溶液冷却到 0 °C, 然后加入 DEAD (0.205ml, 1.3 mmol), 并搅拌过夜。将所述反应物在水和醚中分配。真空除去醚并将所形成的油状物经硅胶层析(己烷/乙酸乙酯), 产生 100 mg 的所述邻苯二甲酰亚胺 E。将 8.8mg 水合肼加入所述邻苯二甲酰亚胺 E (100mg)
- 10 在 20ml 乙醇的溶液中。将该溶液回流 5 小时, 然后于室温搅拌过夜。通过加入 1ml 浓盐酸吸收该反应物并滤去白色固体。将所形成的溶液浓缩至干并将所述固体吸收在醚和氢氧化钠水溶液中。经硫酸钠干燥所述醚层并浓缩产生白色固体。将其吸收到少量的醚中, 并用 10 滴
- 15 1M 氯化氢的醚溶液处理。搅拌过夜后, 通过过滤收集该白色固体并干燥, 产生 50mg 化合物 63 盐酸盐。

GC/EI-MS ($R_t = 9.22$ min) m/z (relative intensity) 287 (M^+ , 45), 270 (12), 201 (63), 183 (81), 133 (38), 109 (43), 83 (44), 56 (100), 43 (37).

5



10



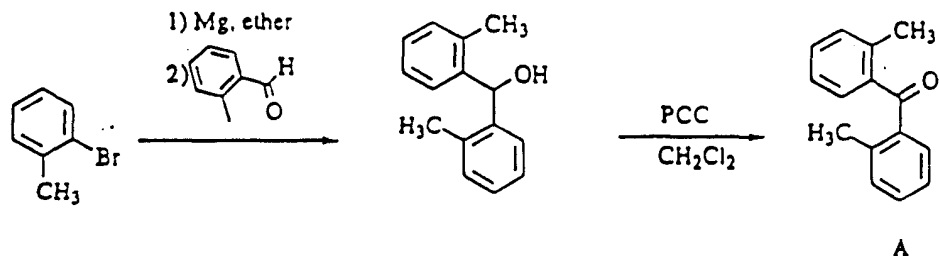
15

如同关于化合物 63 的所述内容, 完成化合物 64 的合成, 除了省略转化步骤(化合物 C-D), 以便得到作为终产物的所述顺式胺化合物。
GC/EI-MS ($R_t = 8.28$ min) m/z (相对强度) 287(M^+ , 15), 270(4), 201(13), 183(15), 133(11), 109(16), 84(43), 56(100), 43(32).

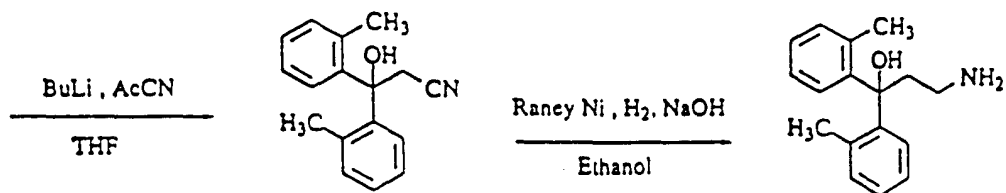
5 如下所述完成化合物 65 的合成。

类似于化合物 24 合成中的酮 B, 使用 2-甲苯基溴化镁和 2-甲基苯甲醛作为原料合成所述酮 A。使用用于化合物 58 的方法将该酮转化为其最终产物。

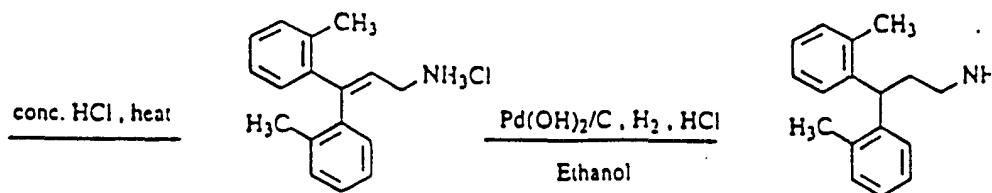
GC/EI-MS ($R_t = 7.84$ min) m/z
(relative intensity) 239 (M^+ , 88), 222 (14), 207 (100), 193
10 (46), 178 (71), 165 (60), 130 (39), 120 (40), 115 (51), 104
(40), 91 (38), 77 (21).



15



20



5

化合物 65
(盐酸盐)

使用市场上可以买到的反式-3-氟肉桂酸开始经七步反应顺序合成化合物 119。该反应途径从概念上类似于文献[美国专利 4313896(1982)]中报道的用于相关类似物的途径。然而，使用与所报道显著不同的反应顺序完成三个最终的步骤。在三个步骤中，将所述肉桂酸还原并氯化成相应的 3-(3-氟苯基)氯丙烷。用 NBS (N-溴代琥珀酰亚胺)使该化合物溴化，然后，使所形成的三卤化物与 3-氟苯酚反应。使用 Gabriel 合成法，将所形成的醚转化为最终产物。

将反式-3-氟肉桂酸(25.0g, 150.4 mmol)溶解在无水乙醇中并在 60 psig, 50 °C, 在 Parr 设备上经 10% Pd/C (2.5g)氢化 1 小时(氢的吸收: 计算值 245 psig; 实际值 260psig)。将该反应混合物过滤并蒸发产生结晶化合物(23.0g, 收率 89%)。GC. $t_R = 4.43$ min; MS 168(M^+)。

在干燥的氮气流下，于 0-10 °C, 用 15 分钟，将在 THF (100ml) 中的 3-氟氯化肉桂酸(22.0g, 131 mmol)溶液滴加到氢化锂铝(4.23g, 111mmol)在 THF (200ml)中的悬浮液中。将反应物加热到回流状态达 1 小时，然后根据 Fieser & Fieser's Reagents for Organic Synthesis (第一卷, 1967)处理, 提供白色固体(20.1, 收率 99%)。GC. $t_R = 3.74$ min; MS 154(M^+)。

使 3-(3-氟苯基)-1-丙醇(15.0g, 97.4 mmol)和三苯基磷(36.0g, 137.3 mmol)在四氯化碳(150ml)中的溶液回流 19 小时。用 24 小时, 定时地加入另外的三苯基磷(3 x 3.0g, 3 x 11.4mmol)。通过过滤除去形成的沉淀并用己烷洗涤该固体。在减压下蒸发其滤液并将残余物悬浮在己烷(200ml)中, 然后过滤。蒸发所述滤液产生 16.0g (95.1%)的粗品, 并经硅胶快速层析纯化, 用己烷洗脱, 产生 14.7g (87%)的无色液体。GC. t_R = 3.63 min; MS 172/174(M^+).

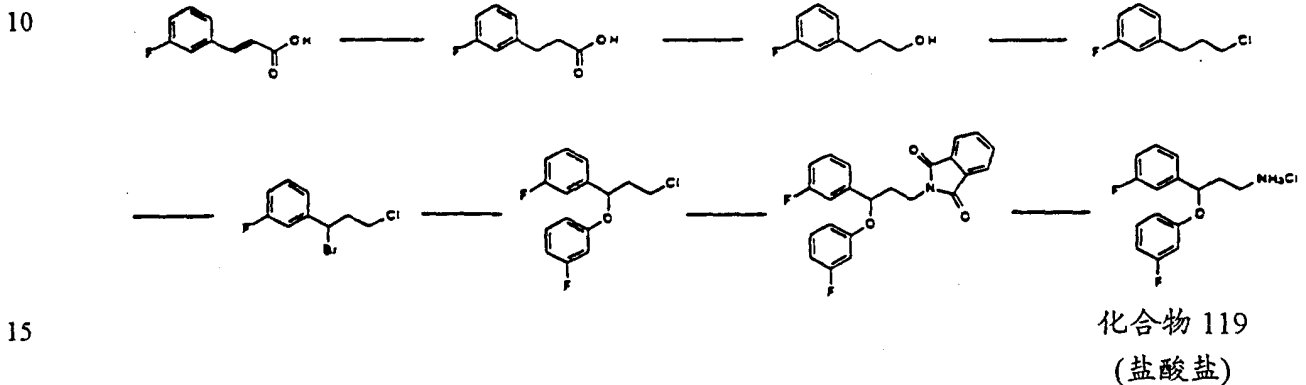
将上述氯化物(12.0g, 69.5mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(17.3g, 97.2mmol)和过氧化二苯甲酰(0.06g)在四氯化碳(75ml)中的溶液回流 1 小时。然后, 将所述反应混合物在冰浴中冷却, 过滤并用己烷洗涤所述固体。将滤液蒸发, 产生 17.9g (100%)产物。GC. t_R = 5.21 min; MS 251/253(M^+).

将悬浮在丙酮(80ml)中的 3-溴-3-(3-氟苯基)-1-氯丙烷(4.0g, 15.9 mmol)、3-氟苯酚(1.98g, 17.7mmol)和碳酸钾(2.65g, 19.2 mmol)的混合物回流 15 小时。然后, 减压除去挥发物, 并将形成的残留物悬浮在己烷(200ml)和氢氧化钠(0.1N, 100ml)的混合物中。使其分层, 并用 0.1N 的氢氧化钠(100ml)和水(100ml)洗涤有机层, 干燥(无水硫酸钠)并真空蒸发。将所形成的残余物经硅胶层析, 用己烷, 然后己烷/乙酸乙酯 [100:1], 然后[40:1]洗脱, 产生 1.64g (37%)的无色油状产物。GC. t_R = 7.28 min; MS 281/283(M^+); TLC r_f = 0.3, 己烷/乙酸乙酯[40:1].

在氮气环境下, 将 3-(3-氟苯基)-3-(3-氟苯氧基)-1-氯丙烷(1.52g, 5.38 mmol)和邻苯二甲酸钾(1.20g, 6.48mmol)在 DMF(30ml)中的溶液加热到 90 °C 达 2 小时。然后, 将所述反应混合物冷却并倒入水(100ml)中。用乙醚(2 x 100ml)提取所形成的溶液。用饱和氯化钠溶液(100ml)和水(2 x 100ml)洗涤该有机提取物, 干燥(无水硫酸钠)并减压蒸发产生 2.17g 粗品。将该物质经硅胶层析纯化, 用己烷/乙酸乙酯[40:1]-[20:1]

洗脱, 蒸发后产生 1.81g (86%) 的玻璃状的产物。

将 N-邻苯二甲酰基-3-(3-氟苯基)-3-(氟苯氧基)-1-丙胺(1.74g, 4.42 mmol)和无水肼(1.43g, 44.6 mmol)在无水乙醇(30ml)中的溶液回流 1 小时。将该反应物冷却并真空蒸发。将所形成的物质悬浮在乙醚(75ml)中并用 0.2N 氢氧化钠(2 x 25ml)洗涤。干燥(无水硫酸钠)所述有机层, 并真空蒸发产生 1.04g (89.3%) 产物, 经反相层析[Vydac Prep. C18; 264nm; 50ml/min; ACN/0.1% 盐酸水溶液, 10%-50% 梯度洗脱 20 分钟; $r_f = 17.4 \text{ min}$]纯化, 产生 0.89g (67%) 的吸湿性化合物 119 的盐酸盐。



以类似于用于制备化合物 119 的方法制备化合物 118、120-122 和 137。

在三步反应中, 由市场上可以买到的 4,4-二苯基环己酮合成化合物 113。首先, 通过催化氢化还原原料中的链烯烃。然后使用标准方法还原形成甲氧基胺。

如上所述, 通过对本领域技术熟练人员所周知的标准方法合成化合物 67-68, 70-75, 79-82, 84-89, 91-95, 98-100, 102, 104-106, 109-114, 117, 124-134, 138 和 140-150。

简化性的芳基烷基胺的气相层析

在带有 5971 系列质谱检测器的 Hewlett-Packard 5890 系列 II 气相层析仪[Ultra-2Ultra-Performance 毛细管柱(胶联 5% 苯基甲基硅酮);

柱长 25 m, 柱直径 0.20 mm; 流速 60 ml/min; 进样器温度 250 °C; 梯度升温程序: 自 125 °C 至 325 °C, 20 °C/min, 10 分钟, 然后于 325 °C 保持恒温 6 分钟] 上获得气相层析和质谱数据。

5 化合物 19. (Rt = 7.40 min), m/z (rel. int.): 211 (M+, 13), 193 (16), 194 (100), 193 (73), 180 (8), 179 (33), 178 (19), 168 (24), 167 (50), 166 (23), 165 (72), 164 (8), 153 (10), 152 (31), 117 (13), 116 (38), 115 (26), 106 (14), 104 (14), 103 (24), 102 (8), 91 (11), 78 (14), 77 (29), 63 (9), 51 (17)

10 化合物 20. (Rt = 7.34 min), m/z (rel. int.) 247 (M+, 27), 231 (16), 230 (100), 229 (45), 215 (29), 214 (14), 204 (43), 203 (37), 202 (13), 201 (47), 184 (14), 183 (58), 181 (8), 151 (9), 135 (13), 134 (31), 133 (25), 124 (18), 122 (16), 121 (19), 109 (15), 101 (29), 96 (18), 95 (11), 83 (11), 75 (20), 57 (10), 42 (9)

化合物 21. (Rt = 7.53 min), m/z (rel. int.) 261 (M+, 69), 262 (13), 245 (17), 244 (100), 230 (11), 229 (42), 216 (11), 215 (15), 214 (14), 204 (45), 203 (35), 202 (16), 201 (63), 184 (12), 183 (61), 148 (11), 136 (9), 135 (27), 133 (36), 124 (21), 115 (16), 109 (43), 83 (12), 74 (8), 58 (14), 57 (11)

化合物 22. (Rt = 7.37 min), m/z (rel. int.) 261 (M+, 4), 244 (14), 229 (7), 204 (10), 203 (16), 201 (12), 183 (16), 138 (4), 133 (5), 109 (4), 101 (7), 75 (4), 58 (8), 57 (4), 44 (100), 42 (7)

化合物 24. (Rt = 8.21 min), m/z (rel. int.) 259 (M+, 122), 260 (23), 242 (44), 241 (15), 228 (15), 227 (49), 216 (15), 213 (56), 212 (16), 211 (55), 199 (32), 198 (22), 185 (34), 184 (19), 183 (67), 171 (16), 170 (38), 168 (44), 151 (20),

150 (16), 146 (13), 136 (46), 134 (17), 133 (37), 123 (15),
121 (22), 120 (13), 109 (100), 91 (34), 77 (29), 51 (15)

化合物 25. (Rt = 8.49 min), m/z (rel. int.) 259 (M+,39), 243
(16), 242 (95), 241 (25), 227 (27), 217 (15), 216 (100), 215
5 (27), 212 (13), 211 (50), 201 (14), 200 (11), 199 (15), 196
(15), 185 (20), 184 (19), 183 (50), 171 (24), 170 (28), 165
(15), 146 (10), 136 (11), 134 (12), 133 (23), 121 (21), 77 (9)

化合物 26. (Rt = 8.69 min), m/z (rel. int.) 259 (M+,11), 243
(17), 242 (100), 241 (69), 227 (10), 215 (31), 212 (11), 211
10 (52), 184 (14), 183 (31), 172 (13), 171 (35), 170 (23), 165
(13), 147 (21), 146 (12), 134 (19), 133 (23), 121 (13), 91
(11), 77 (10)

化合物 27. (Rt = 8.80 min), m/z (rel. int.) 243 (M+,54), 226
(36), 212 (12), 211 (69), 200 (14), 199 (16), 198 (20), 197
15 (100), 196 (39), 185 (35), 184 (30), 183 (50), 179 (13), 178
(14), 165 (13), 134 (15), 133 (19), 120 (29), 117 (16), 115
(27), 104 (13), 101 (11), 91 (23), 77 (13)

化合物 28. (Rt = 8.77 min), m/z (rel. int.) 243 (M+,25), 227
(15), 226 (85), 225 (26), 212 (19), 211 (100), 200 (22), 199
20 (17), 197 (18), 196 (29), 185 (46), 184 (35), 183 (64), 179
(9), 165 (11), 134 (19), 133 (23), 121 (12), 120 (18), 117
(14), 115 (24), 101 (12), 91 (25), 77 (12), 65 (11), 51 (9)

- 化合物 29. (Rt = 7.89 min), m/z (rel. int.) 243 (M+,12), 227 (9), 226 (52), 225 (17), 212 (19), 211 (100), 199 (13), 197 (12), 196 (21), 185 (19), 184 (24), 183 (43), 179 (7), 134 (11), 133 (15), 120 (9), 117 (10), 115 (17), 91 (14)
- 5 化合物 30. (Rt = 8.36 min), m/z (rel. int.) 263 (M+,21), 246 (26), 220 (13), 212 (17), 211 (100), 197 (10), 196 (25), 185 (43), 184 (30), 183 (69), 181 (9), 165 (12), 133 (18), 115 (14), 101 (15), 75 (15)
- 10 化合物 31. (Rt = 9.31 min), m/z (rel. int.) 279 (M+,18), 261 (11), 262 (10), 236 (10), 229 (33), 228 (17), 227 (100), 203 (9), 201 (33), 199 (15), 192 (15), 178 (19), 166 (18), 165 (53), 164 (13), 163 (16), 140 (12), 115 (13), 103 (9)
- 15 化合物 32. (Rt = 7.30 min), m/z (rel. int.) 229 (M+,21), 213 (16), 212 (100), 211 (61), 197 (33), 196 (19), 194 (14), 186 (26), 185 (30), 184 (19), 183 (69), 170 (17), 166 (16), 165 (77), 134 (25), 133 (23), 116 (17), 115 (17), 103 (18), 101 (11), 78 (13), 77 (23), 75 (13), 51 (16), 43 (13), 42 (13)
- 20 化合物 33. (Rt = 7.56 min), m/z (rel. int.) 261 (M+,68), 245 (18), 244 (100), 229 (43), 215 (16), 214 (15), 204 (57), 203 (43), 202 (15), 201 (64), 184 (14), 183 (73), 148 (16), 136 (13), 135 (46), 133 (60), 124 (51), 115 (27), 111 (14), 109 (96), 107 (16), 96 (14), 83 (27), 75 (20), 58 (96), 57 (33), 56 (23), 41 (35)

化合物 34. (Rt = 7.39 min), m/z (rel. int.) 261 (M+, 72), 262 (14), 245 (18), 244 (100), 229 (42), 216 (9), 215 (15), 214 (14), 204 (52), 203 (38), 202 (14), 201 (54), 184 (12), 183 (62), 181 (10), 148 (13), 136 (9), 135 (31), 133 (40), 124 5 (30), 115 (18), 109 (57), 107 (9), 83 (13), 58 (21), 57 (11)

化合物 35. (Rt = 4.45 min), m/z (rel. int.) 181 (M+, 8), 165 (10), 164 (76), 138 (48), 136 (11), 135 (63), 133 (12), 123 (22), 122 (22), 121 (11), 110 (21), 109 (100), 101 (13), 96 (27), 83 (14), 75 (11), 56 (15), 45 (21), 44 (40), 42 (9), 41 10 (15)

化合物 37. (Rt = 4.87 min), m/z (rel. int.) 196 (M+, 4), 195 (17), 178 (76), 163 (20), 152 (41), 150 (22), 137 (12), 136 (29), 135 (60), 133 (19), 124 (13), 123 (20), 122 (49), 121 (17), 110 (78), 109 (100), 101 (17), 96 (29), 83 (17), 75 15 (12), 56 (29), 55 (12), 45 (53), 44 (45), 43 (39), 41 (30)

化合物 38. (Rt = 7.68 min), m/z (rel. int.) 275 (M-, 1), 203 (5), 201 (6), 183 (8), 135 (4), 133 (4), 109 (8), 71 (3), 45 (3), 44 (100), 42 (4)

化合物 39. (Rt = 7.67min), m/z (rel. int.) 289 (M+, 6), 203 20 (3), 201 (5), 183 (6), 135 (2), 133 (3), 109 (7), 85 (3), 70 (3), 59 (4), 58 (100)

化合物 40. (Rt = 7.63min), m/z (rel. int.) 289 (M+, 19), 203

(6), 201 (13), 183 (17), 152 (5), 135 (6), 133 (8), 109 (15),
85 (5), 70 (4), 56 (100)

化合物 41. (Rt = 7.93 min), m/z (rel. int.) 275 (M+, 23), 258
5 (20), 203 (27), 202 (14), 201 (52), 184 (9), 183 (59), 181
(10), 150 (11), 149 (18), 147 (11), 135 (24), 134 (14), 133
(40), 124 (12), 123 (19), 109 (76), 107 (9), 103 (10), 83
(15), 75 (10), 72 (100), 71 (12), 57 (18), 56 (21), 55 (41)

化合物 43. (Rt = 9.18 min), m/z (rel. int.) 293 (M+, 11), 276
10 (10), 243 (11), 241 (31), 236 (11), 235 (16), 201 (18), 199
(22), 179 (11), 178 (25), 176 (10), 166 (16), 165 (70), 164
(19), 163 (24), 103 (9), 102 (9), 75 (11), 44 (100), 43 (11),
42 (15)

化合物 46. (Rt = 9.34 min), m/z (rel. int.) 293 (M+, 46), 295
15 (28), 276 (16), 243 (24), 242 (15), 241 (75), 237 (12), 236
(18), 201 (33), 199 (31), 178 (26), 176 (13), 166 (31), 165
(100), 164 (32), 163 (43), 152 (11), 151 (13), 149 (12), 140
(30), 139 (11), 129 (12), 127 (20), 125 (31), 117 (26), 116
(26), 115 (64), 91 (12), 89 (17), 77 (13), 75 (22), 63 (14),
58 (51), 57 (15), 56 (19), 41 (19)

20 化合物 50. (Rt = 7.37 min), m/z (rel. int.) 261 (M+, 2), 244
(9), 229 (4), 204 (7), 203 (11), 201 (8), 183 (11), 101 (5),
58 (7), 44 (100), 42 (7)

化合物 51. (Rt = 7.30 min), m/z (rel. int.) 261 (M+,5), 244 (20), 229 (9), 204 (14), 203 (23), 202 (6), 201 (20), 183 (27), 133 (7), 121 (6), 101 (9), 75 (6), 58 (7), 44 (100), 43 (6), 42 (11)

5 化合物 52. (Rt = 7.24 min), m/z (rel. int.) 247 (M+,56), 231 (13), 230 (81), 229 (47), 216 (12), 215 (32), 214 (16), 204 (29), 203 (31), 202 (16), 201 (63), 196 (21), 184 (20), 183 (100), 182 (11), 181 (15), 170 (13), 151 (13), 150 (11), 135 (13), 134 (29), 133 (25), 124 (14), 122 (20), 121 (21), 109
10 (13), 101 (27), 96 (21), 75 (23), 43 (14), 42 (15)

化合物 53. (Rt = 7.21 min), m/z (rel. int.) 247 (M-,98), 246 (17), 231 (13), 230 (84), 229 (56), 215 (38), 214 (16), 203 (33), 202 (16), 201 (68), 196 (26), 184 (16), 183 (100), 181 (15), 151 (21), 150 (15), 135 (14), 134 (35), 133 (24), 124
15 (19), 122 (23), 121 (25), 111 (13), 101 (31), 96 (19), 75 (19)

化合物 55. (Rt = 7.86 min), m/z (rel. int.) 275 (M+,98), 276 (20), 258 (59), 229 (58), 216 (31), 215 (22), 214 (19), 204 (49), 203 (41), 202 (21), 201 (82), 184 (18), 183 (100), 181 (14), 150 (21), 135 (33), 133 (55), 124 (41), 115 (13), 109
20 (90), 101 (15), 83 (20), 75 (16), 72 (23), 57 (13), 56 (24)

化合物 56. (Rt = 7.79 min), m/z (rel. int.) 261 (M+,67), 262 (12), 244 (54), 229 (56), 218 (27), 217 (16), 216 (19), 215 (100), 214 (45), 203 (50), 202 (32), 201 (51), 197 (16), 196

(26), 183 (24), 138 (17), 135 (20), 134 (17), 133 (39), 122 (26), 121 (13), 109 (30), 101 (17), 96 (14), 83 (16), 75 (13)

化合物 57. (Rt = 7.65min), m/z (rel. int.) 261 (M+,62), 244 (50), 229 (50), 218 (24), 217 (13), 216 (18), 215 (100), 214 5 (36), 203 (42), 202 (19), 201 (33), 197 (14), 196 (19), 183 (17), 138 (19), 135 (16), 134 (12), 133 (29), 122 (29), 109 (25), 101 (13)

化合物 58. (Rt = 8.15 min), m/z (rel. int.) 275 (M+,134), 276 (26), 258 (23), 244 (19), 243 (100), 232 (25), 229 (53), 10 217 (51), 216 (23), 215 (67), 214 (97), 201 (44), 197 (21), 196 (43), 183 (23), 148 (38), 147 (21), 138 (46), 135 (46), 134 (18), 133 (64), 125 (25), 123 (28), 122 (81), 115 (27), 109 (54), 107 (17), 83 (27), 44 (19), 43 (19)

化合物 59. (Rt = 7.61 min), m/z (rel. int.) 275 (M+,27), 204 15 (8), 203 (10), 201 (19), 183 (25), 109 (8), 101 (7), 58 (100), 57 (8), 56 (8), 44 (9)

化合物 60. (Rt = 7.34 min), m/z (rel. int.) 261 (M+,55), 262 (10), 204 (16), 203 (15), 201 (31), 183 (35), 133 (11), 122 (11), 121 (10), 109 (9), 101 (16), 96 (11), 75 (10), 57 (9), 20 44 (100), 42 (11)

化合物 61. (Rt = 8.07min), m/z (rel. int.) 277 (M+,68), 276 (13), 260 (31), 246 (11), 245 (25), 234 (12), 231 (32), 229

(26), 217 (20), 203 (23), 201 (24), 188 (12), 183 (22), 154 (24), 151 (15), 150 (10), 133 (18), 124 (10), 109 (100), 95 (11), 44 (14)

5 化合物 62. (Rt = 8.93 min), m/z (rel. int.) 271 (M+, 115), 272 (22), 254 (16), 239 (22), 225 (36), 223 (40), 181 (33), 165 (34), 153 (13), 152 (24), 136 (39), 132 (13), 131 (16), 123 (20), 122 (13), 121 (89), 119 (13), 115 (23), 105 (17), 91 (100), 77 (22)

10 化合物 63. (Rt = 8.47min), m/z (rel. int.) 287 (M+, 31), 241 (9), 204 (27), 203 (20), 202 (9), 201 (30), 183 (38), 150 (13), 133 (20), 109 (27), 84 (45), 83 (43), 82 (11), 57 (18), 56 (100), 43 (25)

15 化合物 64. (Rt = 8.57 min), m/z (rel. int.) 287 (M+, 63), 288 (13), 270 (14), 242 (16), 241 (17), 215 (17), 214 (18), 204 (35), 203 (27), 202 (18), 201 (70), 183 (86), 150 (18), 147 (16), 146 (17), 135 (16), 133 (45), 109 (45), 84 (31), 83 (38), 82 (13), 75 (15), 57 (21), 56 (100), 43 (44)

20 化合物 65. (Rt = 8.18 min), m/z (rel. int.) 239 (M+, 88), 240 (17), 222 (12), 208 (18), 207 (100), 195 (24), 193 (48), 192 (11), 181 (33), 180 (32), 179 (57), 178 (72), 166 (16), 165 (60), 152 (13), 130 (36), 129 (17), 120 (40), 117 (34), 116 (14), 115 (53), 107 (20), 105 (19), 104 (42), 103 (11), 91 (37), 77 (20), 65 (17)

化合物 66. (Rt = 7.46 min), m/z (rel. int.) 275 (M+,7), 201
(5), 183 (6), 133 (3), 109 (6), 71 (3), 45 (3), 44 (100), 42
(3)

化合物 67. (Rt = 7.56 min), m/z (rel. int.) 225 (M+,24), 194
5 (8), 193 (12), 179 (6), 168 (10), 167 (12), 166 (6), 165 (20),
152 (9), 120 (8), 116 (6), 115 (7), 103 (7), 77 (8), 51 (5),
44 (100)

化合物 68. (Rt = 7.85 min), m/z (rel. int.) 239 (M+,22), 194
(5), 193 (10), 168 (10), 167 (12), 166 (6), 165 (19), 152 (9),
10 134 (6), 116 (5), 115 (7), 91 (7), 77 (6), 59 (5), 58 (100),
44 (8)

化合物 69. (Rt = 7.35min), m/z (rel. int.) 275 (M+,11), 203
(24), 202 (7), 201 (23), 183 (35), 122 (6), 121 (6), 101 (9),
58 (100), 57 (8), 56 (10)

化合物 72. (Rt = 7.90 min), m/z (rel. int.) 253 (M+,25), 238
5 (9), 193 (7), 168 (8), 167 (14), 165 (17), 152 (9), 115 (7),
91 (11), 73 (8), 72 (100), 58 (45), 56 (7), 44 (6), 43 (9), 42
(8)

化合物 73. (Rt = 7.29 min), m/z (rel. int.) 239 (M+,9), 240
(2), 167 (2), 165 (5), 152 (2), 115 (2), 77 (2), 59 (5), 58
10 (100), 44 (3), 42 (5)

化合物 74. (Rt = 8.01 min), m/z (rel. int.) 267 (M+,7), 167
(3), 165 (6), 152 (3), 91 (4), 87 (7), 86 (100), 72 (13), 58
(10), 56 (4), 42 (4)

化合物 79. (Rt = 7.89 min), m/z (rel. int.) 230 (M+,37), 214
15 (15), 213 (100), 212 (62), 201 (26), 200 (72), 198 (21), 195
(12), 188 (17), 187 (85), 186 (46), 185 (42), 184 (9), 157
(12), 135 (9), 133 (24), 109 (10), 107 (20), 106 (62), 80
(14), 79 (32), 78 (9), 51 (20)

化合物 81. (Rt = 7.40 min), m/z (rel. int.) 209 (M+,89), 210
20 (14), 208 (100), 193 (17), 192 (56), 191 (42), 189 (12), 178
(20), 166 (11), 165 (45), 152 (12), 132 (86), 131 (10), 130
(53), 117 (22), 115 (48), 106 (22), 105 (10), 104 (12), 103

(16), 91 (16), 77 (22), 51 (15)

化合物 82. (Rt = 7.93min), m/z (rel. int.) 275 (M+,124), 276
(25), 232 (33), 215 (12), 214 (16), 204 (14), 203 (100), 201
(24), 196 (8), 183 (20), 150 (14), 138 (9), 136 (14), 135
5 (44), 133 (26), 125 (9), 124 (71), 123 (29), 121 (14), 115
(14), 111 (72), 110 (9), 109 (84), 101 (14), 83 (9), 75 (8)

化合物 83. (Rt = 7.22 min), m/z (rel. int.) 235 (M+,10), 219
(17), 218 (100), 217 (62), 203 (20), 192 (10), 191 (38), 190
(7), 189 (14), 185 (17), 183 (7), 171 (9), 165 (8), 147 (10),
10 146 (11), 134 (12), 133 (17), 121 (6), 109 (8), 97 (8), 45 (7)

化合物 85. (Rt = 7.73 min), m/z (rel. int.) 239 (M+,7), 222
(15), 179 (8), 178 (9), 168 (16), 167 (33), 166 (12), 165
(43), 161 (9), 152 (20), 146 (17), 129 (7), 120 (15), 118 (7),
117 (19), 115 (25), 91 (25), 77 (7), 72 (9), 44 (100), 42 (6)

15 化合物 86. (Rt = 7.66 min), m/z (rel. int.) 239 (M+,3), 222
(4), 168 (4), 167 (11), 166 (4), 165 (14), 152 (7), 120 (6),
117 (6), 115 (8), 91 (9), 72 (5), 44 (100), 42 (3)

20 化合物 87. (Rt = 7.33 min), m/z (rel. int.) 239 (M+,4), 222
(9), 179 (9), 178 (11), 168 (11), 167 (27), 166 (13), 165
(46), 161 (7), 152 (22), 146 (14), 128 (7), 120 (11), 118 (8),
117 (21), 115 (31), 91 (29), 77 (9), 72 (8), 51 (7), 44 (100),
42 (9)

- 化合物 88. (Rt = 7.4 min), m/z (rel. int.) 227 (M+, .0), 183 (10), 168 (18), 167 (100), 166 (32), 165 (83), 164 (10), 163 (6), 153 (6), 152 (35), 139 (6), 115 (8), 105 (9), 77 (12), 51 (7), 45 (23)
- 5 化合物 89. (Rt = 8.74 min), m/z (rel. int.) 260 (M+, 220), 261 (39), 259 (89), 242 (18), 203 (17), 202 (16), 201 (61), 183 (58), 165 (100), 150 (20), 148 (25), 138 (24), 137 (61), 122 (73), 121 (31), 111 (47), 101 (23), 96 (16), 75 (16), 44 (17), 43 (29)
- 10 化合物 90. (Rt = 7.32min), m/z (rel. int.) 235 (M+, 9), 219 (16), 218 (100), 217 (42), 206 (17), 205 (9), 204 (7), 203 (21), 202 (8), 193 (12), 192 (71), 191 (62), 190 (9), 189 (19), 185 (13), 171 (14), 159 (9), 147 (14), 146 (16), 134 (10), 133 (17), 121 (14), 109 (11), 101 (8), 97 (17), 45 (15)
- 15 化合物 91. (Rt = 10.67 min), m/z (rel. int.) 329 (M+, 6), 301 (20), 300 (81), 167 (18), 166 (6), 165 (18), 152 (10), 132 (5), 120 (45), 119 (21), 118 (11), 117 (9), 115 (11), 106 (6), 105 (5), 104 (12), 103 (5), 92 (8), 91 (100), 77 (10), 41 (6)

化合物 92. (Rt = 10.37min), m/z (rel. int.) 337 (M+,30), 336 (7), 204 (7), 203 (7), 201 (7), 183 (10), 133 (6), 121 (8), 120 (70), 106 (6), 92 (9), 91 (100)

5 化合物 93. (Rt = 10.25 min), m/z (rel. int.) 351 (M+,28), 352 (7), 337 (9), 336 (39), 203 (10), 201 (11), 183 (17), 135 (6), 134 (20), 133 (6), 132 (6), 120 (11), 118 (5), 109 (18), 106 (12), 105 (100), 104 (13), 103 (8), 91 (14), 79 (11), 77 (12)

10 化合物 94. (Rt = 10.48 min), m/z (rel. int.) 365 (M+,2), 337 (25), 336 (100), 203 (8), 201 (8), 183 (14), 133 (5), 132 (6), 120 (14), 119 (13), 118 (9), 115 (5), 109 (20), 106 (5), 104 (10), 91 (52)

15 化合物 95. (Rt = 6.68min), m/z (rel. int.) 283 (M+,59), 284 (11), 267 (11), 266 (71), 265 (19), 251 (24), 250 (9), 241 (14), 240 (100), 239 (48), 237 (30), 232 (10), 220 (17), 219 (65), 199 (9), 152 (12), 151 (18), 142 (20), 140 (13), 139 (20), 127 (22), 119 (24), 114 (12), 101 (10), 63 (10), 44 (9)

20 化合物 96. (Rt = 6.93 min), m/z (rel. int.) 265 (M+,46), 249 (16), 248 (100), 247 (34), 233 (27), 232 (11), 223 (9), 222 (65), 221 (39), 220 (10), 219 (36), 202 (14), 201 (54), 152 (15), 151 (14), 133 (9), 124 (12), 119 (9), 109 (9), 101 (14), 75 (9)

5 化合物 97. (Rt = 8.10 min), m/z (rel. int.) 241 (M+,101),
242 (18), 224 (50), 223 (19), 210 (11), 209 (37), 197 (12),
196 (10), 195 (55), 194 (16), 193 (60), 181 (29), 178 (20),
167 (38), 166 (16), 165 (52), 153 (12), 152 (36), 136 (27),
133 (12), 132 (14), 116 (12), 115 (25), 103 (13), 91 (100), 77
(18)

10 化合物 98. (Rt = 6.69 min), m/z (rel. int.) 232 (M+,3), 204
(11), 203 (37), 202 (30), 201 (100), 188 (9), 184 (14), 183
(84), 182 (10), 181 (15), 170 (9), 109 (17), 107 (10), 83
(10), 75 (8), 57 (7)

化合物 99. (Rt = 6.75 min), m/z (rel. int.) 233 (M+,2), 204
(12), 203 (68), 202 (26), 201 (100), 200 (6), 188 (9), 184
(13), 183 (86), 182 (8), 181 (14), 170 (9), 133 (6), 109 (15),
107 (11), 83 (11), 61 (7), 75 (7), 57 (9)

15 化合物 100. (Rt = 7.66 min), m/z (rel. int.) 261 (M+,150),
262 (29), 217 (11), 216 (70), 215 (28), 214 (11), 203 (30),
202 (31), 201 (100), 196 (10), 184 (15), 183 (90), 181 (11),
133 (20), 124 (12), 122 (20), 109 (39), 101 (14), 83 (10), 75
(10), 45 (43)

20 化合物 101. (Rt = 7.72 min), m/z (rel. int.) 245 (M+,20),
229 (16), 228 (100), 227 (36), 213 (21), 211 (22), 202 (57),
201 (30), 199 (21), 183 (50), 181 (14), 171 (15), 170 (26),
165 (12), 152 (21), 134 (19), 133 (35), 122 (28), 120 (19)

120 (13), 119 (12), 109 (20), 107 (20), 106 (18), 101 (15), 94 (15), 91 (20), 77 (18), 74 (15), 65 (20), 63 (14), 55 (14), 51 (15), 44 (27), 43 (17), 42 (14)

5 化合物 102. (Rt = 8.33 min), m/z (rel. int.) 273 (M+,19), 204 (16), 203 (16), 201 (15), 183 (18), 177 (9), 133 (8), 109 (13), 70 (41), 69 (100), 68 (20), 43 (25), 42 (5), 41 (5)

10 化合物 103. (Rt = 8.59 min), m/z (rel. int.) 245 (M+,118), 246 (20), 229 (15), 228 (100), 227 (85), 213 (27), 211 (23), 209 (15), 207 (12), 202 (19), 201 (32), 200 (17), 199 (84), 196 (10), 183 (38), 181 (15), 171 (13), 170 (23), 152 (19), 151 (15), 150 (10), 134 (18), 133 (32), 131 (12), 122 (36), 119 (15), 109 (24), 107 (10), 106 (12), 91 (19), 77 (12)

15 化合物 104. (Rt = 7.72 min), m/z (rel. int.) 261 (M+,94), 262 (17), 217 (15), 216 (92), 215 (18), 204 (12), 203 (86), 202 (25), 201 (100), 184 (10), 183 (69), 148 (12), 133 (13), 122 (8), 109 (26), 101 (9), 83 (8), 45 (33)

化合物 105. (Rt = 10.24 min), m/z (rel. int.) 351 (M+,7), 201 (5), 183 (7), 135 (9), 134 (79), 133 (4), 109 (5), 92 (8), 91 (100), 65 (8), 42 (7)

20 化合物 106. (Rt = 7.52 min), m/z (rel. int.) 259 (M-,77), 260 (14), 258 (31), 244 (30), 228 (13), 227 (28), 214 (14), 201 (24), 165 (12), 164 (100), 162 (29), 133 (56), 109 (44)

75 (13), 44 (80), 42 (56)

化合物 107. (Rt = 7.45 min), m/z (rel. int.) 227 (M+, 101),
228 (16), 226 (100), 211 (22), 210 (68), 209 (49), 207 (13),
196 (22), 184 (15), 183 (62), 150 (50), 148 (31), 133 (44),
5 132 (53), 130 (45), 117 (15), 115 (29), 106 (14), 77 (18), 75
(13), 51 (14)

化合物 108. (Rt = 7.46 min), m/z (rel. int.) 243 (M+, 34),
244 (6), 212 (6), 211 (9), 197 (6), 186 (12), 185 (10), 184
(5), 183 (19), 165 (15), 133 (6), 120 (6), 103 (5), 77 (6), 44
10 (100), 42 (6)

化合物 109. (Rt = 8.68 min), m/z (rel. int.) 285 (M+, 110),
286 (22), 284 (27), 256 (16), 228 (37), 227 (27), 225 (10),
220 (11), 207 (15), 201 (27), 191 (14), 190 (100), 163 (11),
162 (85), 161 (10), 147 (11), 146 (11), 133 (32), 109 (20), 83
15 (12), 82 (36)

化合物 110. (Rt = 8.66 min), m/z (rel. int.) 285 (M+, 91),
286 (16), 284 (100), 243 (16), 227 (26), 225 (11), 221 (10),
220 (17), 214 (12), 207 (15), 201 (23), 147 (25), 146 (16),
133 (17), 109 (20), 42 (15)

20 化合物 111. (Rt = 8.81 min), m/z (rel. int.) 287 (M+, 29),
214 (9), 204 (15), 203 (18), 202 (9), 201 (34), 183 (42), 135
(9), 133 (28), 109 (28), 84 (47), 83 (100), 82 (19), 75 (8),

70 (16), 68 (13), 57 (18), 56 (28), 44 (16), 43 (25), 42 (14)

化合物 112. (Rt = 8.85 min), m/z (rel. int.) 287 (M+,141),
288 (29), 286 (22), 202 (21), 201 (62), 183 (64), 133 (23),
109 (27), 84 (100), 83 (18), 82 (31), 57 (14), 56 (58), 55
5 (53), 43 (14), 42 (35)

化合物 113. (Rt = 9.08 min), m/z (rel. int.) 251 (M+,27),
180 (38), 179 (36), 178 (39), 174 (15), 173 (100), 166 (11),
165 (53), 158 (12), 152 (10), 132 (9), 115 (28), 91 (31), 82
(18), 77 (16), 56 (45), 51 (9), 43 (23)

10 化合物 114. (Rt = 8.71 min), m/z (rel. int.) 237 (M+,197),
238 (37), 236 (67), 193 (15), 179 (30), 178 (40), 165 (41),
159 (43), 158 (26), 132 (24), 131 (16), 116 (17), 115 (37),
106 (21), 103 (34), 91 (50), 77 (48), 57 (68), 56 (100), 51
(32), 43 (50), 42 (34)

15 化合物 115. (Rt = 9.45 min), m/z (rel. int.) 271 (M-,34),
255 (12), 254 (67), 253 (14), 239 (23), 229 (16), 228 (100),
227 (18), 224 (16), 223 (68), 213 (9), 212 (10), 211 (10), 197
(34), 196 (17), 195 (11), 181 (18), 169 (10), 165 (22), 153
(19), 152 (27), 146 (16), 145 (13), 141 (12), 139 (10), 136
20 (22), 134 (11), 133 (41), 122 (16), 121 (31), 115 (30), 91
(18), 77 (15), 65 (11), 63 (10), 44 (10)

化合物 116. (Rt = 9.50 min), m/z (rel. int.) 269 (M-,41),

268 (32), 254 (8), 253 (21), 252 (100), 251 (14), 238 (23),
237 (18), 221 (10), 209 (9), 178 (8), 165 (19), 162 (22), 160
(19), 152 (18), 147 (11), 146 (8), 145 (18), 139 (9), 130
(11), 115 (10)

5 化合物 117. (Rt = 7.64 min), m/z (rel. int.) 212 (M+,13),
183 (16), 182 (100), 180 (7), 167 (7), 152 (3), 104 (27), 91
(7), 78 (4), 77 (41), 51 (13)

化合物 118. (Rt = 7.46 min), m/z (rel. int.) 245 (M+,4), 153
(8), 152 (43), 150 (9), 135 (6), 133 (10), 124 (5), 123 (36),
10 122 (38), 121 (17), 109 (16), 101 (14), 96 (24), 95 (16), 94
(100), 93 (7), 83 (7), 77 (21), 75 (11), 66 (15), 65 (30), 63
(10), 51 (14), 50 (6)

化合物 119. (Rt = 7.39 min), m/z (rel. int.) 263 (M+,7), 171
(14), 170 (14), 152 (74), 151 (13), 150 (20), 141 (55), 135
15 (10), 133 (23), 123 (20), 122 (100), 121 (49), 120 (11), 113
(9), 112 (92), 111 (9), 109 (41), 107 (12), 103 (13), 102
(11), 101 (40), 97 (9), 96 (66), 95 (51), 94 (9), 84 (28), 83
(88), 82 (8), 81 (16), 77 (14), 75 (54), 74 (10), 70 (10), 69
(10), 64 (10), 63 (23), 57 (62), 56 (13), 51 (15), 50 (12), 42
20 (8)

化合物 120. (Rt = 8.48 min), m/z (rel. int.) 279 (M+,4), 159
(16), 157 (49), 153 (11), 152 (100), 150 (12), 133 (11), 130
(27), 128 (73), 123 (12), 122 (57), 121 (23), 111 (10), 109
(25), 101 (23), 99 (16), 96 (26), 95 (10), 83 (9), 75 (26), 73

(10), 65 (12), 64 (11), 63 (22), 51 (9), 50 (8)

化合物 121. (Rt = 8.30 min), m/z (rel. int.) 275 (M₊,2), 152 (15), 125 (8), 124 (100), 122 (14), 121 (7), 109 (35), 96 (7), 95 (10), 81 (14), 77 (9), 65 (7), 52 (11)

5 化合物 122. (Rt = 7.39 min), m/z (rel. int.) 263 (M₊,.1), 170 (12), 152 (66), 151 (10), 150 (18), 141 (68), 135 (10), 133 (19), 123 (16), 122 (76), 121 (39), 112 (100), 111 (18), 109 (36), 107 (11), 103 (11), 102 (9), 101 (33), 96 (56), 95 (32), 92 (11), 83 (96), 81 (13), 77 (13), 75 (43), 64 (25), 63
10 (26), 57 (61), 56 (14), 51 (14), 50 (11)

化合物 123. (Rt = 5.88 min), m/z (rel. int.) 275 (M₊,46), 276 (9), 202 (8), 201 (30), 183 (28), 133 (8), 109 (9), 101 (9), 71 (9), 59 (12), 58 (100), 44 (8), 42 (26)

化合物 124. (Rt = 7.05 min), m/z (rel. int.) 229 (M₊,15),
15 213 (15), 212 (89), 211 (13), 198 (20), 197 (100), 196 (24), 186 (12), 185 (21), 184 (29), 183 (87), 179 (7), 178 (8), 177 (13), 176 (5), 171 (7), 170 (18), 169 (4), 166 (5), 165 (20), 152 (5), 133 (7), 75 (4), 63 (4), 57 (9), 56 (4)

化合物 125. (Rt = 7.54 min), m/z (rel. int.) 225 (M₊,57),
20 226 (13), 209 (13), 208 (75), 193 (13), 180 (14), 179 (21), 178 (20), 165 (22), 130 (34), 117 (59), 115 (28), 105 (18), 104 (94), 103 (45), 91 (100), 78 (30), 77 (38), 65 (36), 63

(13), 51 (20), 45 (17)

化合物 126. (Rt = 7.81 min), m/z (rel. int.) 261 (M+,12),
244 (31), 152 (27), 151 (17), 150 (9), 136 (11), 135 (100),
133 (21), 122 (24), 115 (9), 110 (13), 109 (90), 107 (6), 96
5 (7), 83 (27), 56 (7)

化合物 127. (Rt = 7.93 min), m/z (rel. int.) 225 (M+,23),
208 (20), 207 (6), 193 (13), 181 (7), 180 (37), 179 (100), 178
(36), 167 (9), 166 (12), 165 (36), 152 (9), 134 (30), 130
(26), 129 (9), 117 (16), 115 (22), 104 (6), 91 (38), 77 (7),
10 65 (7)

化合物 128. (Rt = 7.42 min), m/z (rel. int.) 211 (M+,83),
212 (15), 194 (36), 193 (18), 182 (62), 181 (20), 180 (17),
179 (53), 178 (60), 176 (11), 167 (57), 166 (44), 165 (100),
152 (24), 120 (39), 116 (12), 115 (28), 104 (22), 103 (15), 91
15 (46), 89 (16), 78 (10), 77 (20), 65 (15), 63 (12), 51 (12)

化合物 129. (Rt = 7.39 min), m/z (rel. int.) 229 (M+,104),
230 (19), 212 (26), 211 (14), 201 (13), 200 (85), 199 (22),
198 (14), 197 (50), 196 (58), 185 (73), 184 (45), 183 (100),
179 (43), 178 (55), 177 (17), 176 (17), 170 (18), 165 (33),
20 152 (12), 133 (22), 120 (57), 115 (17), 109 (44), 104 (23),
103 (17), 91 (32), 89 (16), 83 (20), 78 (12), 77 (22), 63
(16), 51 (13)

化合物 130. (Rt = 7.38 min), m/z (rel. int.) 229 (M+,133),
230 (24), 212 (27), 211 (14), 200 (54), 199 (17), 198 (16),
197 (53), 196 (64), 185 (49), 184 (43), 183 (100), 179 (28),
178 (29), 177 (14), 170 (19), 165 (26), 133 (22), 120 (35),
5 115 (19), 109 (32), 104 (17), 103 (18), 91 (38), 89 (17), 83
(18), 77 (24), 63 (16)

化合物 131. (Rt = 7.40 min), m/z (rel. int.) 229 (M+,146),
230 (26), 212 (48), 211 (23), 200 (51), 199 (17), 198 (16),
197 (61), 196 (70), 185 (50), 184 (43), 183 (100), 179 (28),
10 178 (28), 170 (20), 165 (23), 133 (21), 120 (35), 115 (20),
109 (59), 104 (25), 103 (17), 91 (27), 89 (17), 83 (22), 77
(22)

化合物 132. (Rt = 7.03 min), m/z (rel. int.) 0 (M+, .0), 185
(14), 184 (100), 183 (23), 181 (17), 165 (18), 155 (12), 153
15 (14), 152 (12), 120 (85), 119 (67), 115 (10), 106 (16), 91
(19), 89 (14), 78 (12), 77 (25), 51 (16)

化合物 133. (Rt = 7.09 min), m/z (rel. int.) 211 (M+,13),
195 (16), 194 (100), 181 (27), 180 (70), 179 (31), 178 (28),
166 (25), 165 (40), 152 (9), 120 (14), 119 (14), 118 (12), 115
20 (10), 104 (26), 103 (53), 102 (12), 91 (62), 89 (10), 78 (13),
77 (42), 65 (17), 51 (13)

化合物 134. (Rt = 7.45 min), m/z (rel. int.) 211 (M+,14),
183 (15), 182 (100), 181 (14), 179 (13), 178 (18), 167 (27),

166 (18), 165 (46), 152 (10), 115 (8), 104 (8), 103 (6), 91
(29), 89 (7), 78 (5), 77 (7), 65 (7)

化合物 135. (Rt = 8.60 min), m/z (rel. int.) 273 (M+,34),
257 (14), 256 (76), 231 (16), 230 (100), 228 (18), 227 (57),
5 213 (14), 211 (37), 202 (30), 201 (40), 199 (26), 184 (13),
183 (50), 181 (12), 171 (17), 170 (20), 152 (15), 150 (19),
134 (15), 133 (31), 122 (14), 121 (29), 109 (16), 107 (13),
106 (17), 91 (12), 65 (12)

化合物 136. (Rt = 9.26 min), m/z (rel. int.) 275 (M+,44),
10 277 (15), 260 (28), 259 (19), 258 (81), 257 (13), 243 (15),
234 (33), 233 (19), 232 (100), 231 (13), 229 (15), 227 (42),
224 (15), 223 (86), 208 (13), 197 (45), 196 (26), 195 (13),
182 (14), 181 (33), 179 (11), 178 (18), 166 (22), 165 (60),
164 (12), 163 (10), 153 (32), 152 (55), 151 (16), 149 (10),
15 139 (11), 137 (17), 136 (19), 121 (13), 115 (25), 102 (11), 91
(16), 77 (17)

化合物 137. (Rt = 7.42 min), m/z (rel. int.) 245 (M+,1), 153 (8), 152 (7), 141 (64), 135 (10), 134 (100), 132 (11), 117 (6), 115 (12), 112 (56), 105 (15), 104 (55), 103 (32), 95 (8), 91 (16), 84 (8), 83 (15), 78 (24), 77 (24), 75 (9), 65 (6), 63 (8), 57 (10), 51 (9)

化合物 138. (Rt = 9.24 min), m/z (rel. int.) 289 (M+,77), 290 (16), 230 (20), 229 (21), 215 (15), 203 (22), 201 (32), 183 (36), 134 (10), 133 (13), 124 (10), 121 (9), 109 (10), 101 (10), 73 (100), 43 (23)

10 化合物 139. (Rt = 7.25 min), m/z (rel. int.) 245 (M+,92), 246 (15), 244 (67), 229 (16), 228 (63), 227 (46), 225 (10), 224 (15), 214 (13), 201 (39), 183 (13), 151 (13), 150 (100), 149 (14), 148 (58), 135 (22), 133 (54), 124 (14), 122 (12), 109 (18), 101 (15), 75 (13)

15 化合物 140a. (Rt = 8.64 min), m/z (rel. int.) 271 (M-,72), 272 (14), 270 (37), 255 (21), 254 (100), 242 (19), 227 (14), 226 (63), 225 (50), 199 (19), 197 (30), 196 (25), 183 (32), 176 (27), 170 (20), 150 (44), 148 (34), 146 (14), 133 (32), 131 (14), 121 (11)

20 化合物 140b. (Rt = 8.68 min), m/z (rel. int.) 271 (M+,57), 272 (10), 270 (33), 255 (20), 254 (100), 242 (15), 227 (12), 226 (54), 225 (40), 209 (8), 199 (14), 197 (22), 196 (19), 183 (25), 176 (21), 170 (16), 150 (33), 148 (22), 146 (9), 133

(20), 131 (10)

化合物 141. ($R_t = 8.44$ min), m/z (rel. int.) 257 (M^+ , 48),
258 (8), 256 (36), 241 (21), 240 (100), 239 (19), 226 (22),
225 (20), 209 (11), 197 (14), 196 (18), 183 (25), 170 (16),
5 162 (19), 160 (10), 150 (28), 148 (26), 147 (9), 146 (8), 145
(13), 133 (20), 130 (8), 121 (10)

化合物 142. ($R_t = 8.47$ min), m/z (rel. int.) 273 (M^+ , 14),
217 (5), 216 (31), 215 (5), 183 (8), 170 (4), 150 (5), 121
(4), 58 (5), 45 (5), 44 (100)

10 化合物 143. ($R_t = 9.39$ min), m/z (rel. int.) 273 (M^+ , 47),
275 (16), 274 (19), 272 (36), 258 (39), 257 (26), 256 (100),
255 (17), 242 (25), 241 (15), 221 (23), 178 (25), 177 (11),
176 (14), 168 (14), 167 (11), 166 (54), 165 (34), 164 (34),
163 (16), 162 (45), 160 (19), 152 (28), 151 (22), 149 (19),
15 147 (18), 145 (24), 139 (11), 136 (15), 131 (15), 130 (35),
121 (15), 115 (14), 111 (11), 103 (13), 102 (19), 89 (11), 77
(16), 75 (14), 63 (16), 51 (12)

化合物 148. ($R_t = 8.43$ min), m/z (rel. int.) 261 (M^- , 3),
170 (14), 169 (5), 168 (44), 153 (4), 151 (4), 140 (6), 139
20 (4), 138 (15), 132 (6), 125 (7), 123 (40), 115 (6), 103 (24),
102 (8), 101 (5), 95 (7), 94 (100), 89 (5), 77 (22), 75 (6),
66 (8), 65 (16), 63 (7), 51 (10), 50 (4).

化合物 149. (Rt = 9.28 min), m/z (rel. int.) 295 (M+,4), 170 (32), 169 (12), 168 (100), 166 (8), 159 (22), 157 (66), 152 (11), 140 (16), 139 (11), 138 (41), 132 (11), 130 (32), 129 (8), 128 (82), 127 (10), 125 (16), 115 (12), 111 (15), 103 (55), 102 (18), 101 (15), 99 (19), 89 (10), 77 (26), 76 (8), 75 (27), 73 (11), 65 (11), 64 (10), 63 (22), 51 (11).

化合物 150. (Rt = 8.32 min), m/z (rel. int.) 279 (M+,4), 171 (9), 170 (37), 169 (13), 168 (100), 166 (8), 142 (8), 141 (86), 140 (19), 139 (12), 138 (42), 132 (12), 130 (7), 125 (16), 115 (12), 113 (10), 112 (89), 111 (11), 104 (8), 103 (60), 102 (19), 101 (12), 95 (14), 89 (11), 84 (11), 83 (24), 77 (29), 76 (6), 75 (24), 63 (13), 57 (17), 51 (11).

5

10

15

实施例 30：合成芳基烷基胺的生物学性质

20 检验如实施例 28 和实施例 29 所述合成的化合物在所述实施例中的详细的各种生物学性质。

表 1

| 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA | IC ₅₀ (μM) vs. [³ H]MK-801 |
|-------|--------------------------------|---|
| 化合物 1 | 0.102 (7) | 126 (4) |
| 化合物 2 | 0.192 (4) | 未试验 |
| 化合物 3 | 0.003 (7) | 未试验 |

25

| 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA ^a | IC ₅₀ (μM) vs. [³ H]MK-801 ^c |
|-----------|---|--|
| 化合物 4 | 0.184 (5) | 89 (1) |
| 化合物 5 | 0.102 (1) 0.070 (3) ^b | 15.2 (2) |
| 化合物 6 | 0.129 (1) | > 100 (1) (0% at 100 μM) ^d |
| 化合物 7 | 0.163 (2) | 129 (1) |
| 5 化合物 8 | 0.099 (2) | 219 (1) |
| 化合物 9 | 1.2 (5) | > 100 (2) (10% at 100 μM) ^d |
| 化合物 10 | 0.082 (2) | ~ 80 (1) (57% at 80 μM) ^d |
| 化合物 11 | 4.0 (2) | 未试验 |
| 化合物 12 | 6.0 (11) | 98 (1) |
| 10 化合物 13 | 未试验 | 未试验 |
| 化合物 14 | 8.8 (2) | ~ 100 μM |
| 化合物 15 | 4.9 (3) | ~ 100 μM |
| 化合物 16 | 5.1 (1) | 28.8 (1) |
| 化合物 17 | 9.6 (1) | 36.3 (1) |
| 15 化合物 18 | 5.1 (3) | 34 (1) |
| 化合物 19 | 0.435 (11) | 2.1 (5) |
| 化合物 20 | 0.070 (15) | 0.252 (9) |
| 化合物 21 | 0.038 (3) | 0.457 (2) |
| 化合物 22 | 0.145 (6) | 3.45 (2) |
| 20 化合物 23 | 0.267 (3) | 5.4 (1) |

| 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA* | IC ₅₀ (μM) vs. [3H]MK-801* |
|-----------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 化合物 24 | 0.206 (6) | 0.591 (6) |
| 化合物 25 | 0.279 (2) | 0.871 (2) |
| 化合物 26 | 27 (2) | 34 (2) |
| 化合物 27 | 0.071 (1) | 0.180 (2) |
| 5 化合物 28 | 0.380 (1) | 2.3 (3) |
| 化合物 29 | 1.9 (2) | 5.8 (3) |
| 化合物 30 | 0.035 (2) | 0.407 (2) |
| 化合物 31 | 0.052 (7) | 1.3 (2) |
| 化合物 32 | 0.284 (5) | 0.799 (3) |
| 10 化合物 33 | 0.060 (9) | 0.181 (6) |
| 化合物 34 | 0.426 (6) | 2.7 (3) |
| 化合物 35 | 6.2 (1) | 25.1 (1) |
| 化合物 36 | 未试验 | 未试验 |
| 化合物 37 | 0.944 (2) | 11.1 (2) |
| 15 化合物 38 | 0.407 (2) | 2.3 (2) |
| 化合物 39 | 0.251 (1) | 2.9 (3) |
| 化合物 40 | 0.933 (1) | 18.1 (3) |
| 化合物 41 | 0.724 (1) | 14.0 (3) |
| 化合物 42 | 未试验 | 未试验 |
| 20 化合物 43 | 0.232 (4) | 7.5 (2) |
| 化合物 44 | 未试验 | 未试验 |
| 化合物 45 | 未试验 | 未试验 |

| | 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA ^a | IC ₅₀ (μM) vs. [³ H]MK-801 ^c |
|----|--------|---|--|
| | 化合物 46 | 0.013 (3) | 5.2 (2) |
| | 化合物 47 | 未试验 | 未试验 |
| | 化合物 48 | 未试验 | 未试验 |
| | 化合物 49 | 未试验 | 未试验 |
| 5 | 化合物 50 | 0.089 (6) | 0.762 (4) |
| | 化合物 51 | 1.1 (4) | 4.5 (2) |
| | 化合物 52 | 0.102 (3) | 0.380 (2) |
| | 化合物 53 | 0.217 (3) | 4.2 (2) |
| | 化合物 54 | 0.036 (4) | 0.046 (3) |
| 10 | 化合物 55 | 0.035 (3) | 0.153 (2) |
| | 化合物 56 | 0.218 (4) | 0.955 (2) |
| | 化合物 57 | 0.028 (4) | 0.063 (2) |
| | 化合物 58 | 0.028 (2) | 0.203 (3) |
| | 化合物 59 | 0.272 (2) | 0.453 (3) |
| 15 | 化合物 60 | 0.416 (11) | 0.641 (9) |
| | 化合物 61 | 0.134 (4) | 0.324 (2) |
| | 化合物 62 | 0.177 (5) | 0.617 (1) |
| | 化合物 63 | 0.093 (6) | 0.245 (3) |
| | 化合物 64 | 0.309 (3) | 0.851 (2) |
| 20 | 化合物 65 | 0.167 (3) | 2.0 (1) |
| | 化合物 66 | 0.236 (4) | 1.2 (2) |
| | 化合物 67 | 10.95 (2) | 2.9 (1) |

| 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA ^a | IC ₅₀ (μM) vs. [³ H]MK-801 ^c |
|-----------|---|--|
| 化合物 68 | 2.9 (1) | 未试验 |
| 化合物 69 | 0.224 (2) | 0.366 (1) |
| 化合物 70 | 1.7 (1) | 未试验 |
| 化合物 71 | 6.35 (2) | 未试验 |
| 5 化合物 72 | 7.4 (1) | 未试验 |
| 化合物 73 | 12.6 (1) | 未试验 |
| 化合物 74 | 27.5 (1) | 未试验 |
| 化合物 75 | 0.94 (2) | 未试验 |
| 化合物 76 | 0.73 (2) | 未试验 |
| 10 化合物 77 | 5.5 (2) | 未试验 |
| 化合物 78 | 10.2 (1) | 未试验 |
| 化合物 79 | 12.6 (4) | 10.2 (2) |
| 化合物 80 | 28 (1) | 182 (1) |
| 化合物 81 | 1.4 (1) | 6.1 (2) |
| 15 化合物 82 | 0.106 (5) | 0.794 (1) |
| 化合物 83 | 0.342 (4) | 0.794 (1) |
| 化合物 84 | 7.9 (2) | 23.4 (1) |
| 化合物 85 | 1.2 (3) | 3.5 (1) |
| 化合物 86 | 1.2 (3) | 6.0 (1) |
| 20 化合物 87 | 0.657 (4) | 3.0 (1) |
| 化合物 88 | 2.5 (3) | 10.6 (2) |
| 化合物 89 | 0.240 (3) | 1.2 (2) |

| 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA ^a | IC ₅₀ (μM) vs. [³ H]MK-801 ^c |
|------------|---|--|
| 化合物 90 | 0.270 (4) | 1.4 (2) |
| 化合物 91 | 0.162 (3) | 14.1 (2) |
| 化合物 92 | 1.3 (3) | 20.2 (2) |
| 化合物 93 | 0.486 (3) | 26.9 (2) |
| 5 化合物 94 | 0.248 (4) | 22.6 (2) |
| 化合物 95 | 0.311 (3) | 3.0 (2) |
| 化合物 96 | 0.187 (5) | 1.1 (2) |
| 化合物 97 | 0.410 (3) | 2.6 (1) |
| 化合物 98 | 7.9 (1) | 52.5 (2) |
| 10 化合物 99 | > 100 (1) | 105 (2) |
| 化合物 100 | 0.602 (2) | 3.2 (1) |
| 化合物 101 | 0.912 (2) | 2.0 (1) |
| 化合物 102 | 1.01 (2) | 3.3 (1) |
| 化合物 103 | 0.380 (4) | 0.661 (2) |
| 15 化合物 104 | 9.3 (3) | > 10 (1) |
| 化合物 105 | 1.03 (1) | > 3 (1) |
| 化合物 106 | 0.767 (1) | 1.31 (1) |
| 化合物 107 | 2.67 (1) | 3.83 (1) |
| 化合物 108 | 1.06 (1) | 0.942 (1) |
| 20 化合物 109 | 2.0 (2) | 0.882 (1) |
| 化合物 110 | 43.6 (1) | 13.3 (1) |
| 化合物 111 | 0.790 (3) | 0.137 (1) |

| 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA* | IC ₅₀ (μM) vs. [3H]MK-801* |
|------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 化合物 112 | 28.9 (2) | 21.0 (1) |
| 化合物 113 | 35.7 (1) | 未试验 |
| 化合物 114 | 5.25 (1) | 未试验 |
| 化合物 115 | 1.9 (1) | 未试验 |
| 5 化合物 116 | 4.47 (1) | 未试验 |
| 化合物 117 | 15.83 (3) | 5.73 (1) |
| 化合物 118 | 0.498 (2) | 0.336 (1) |
| 化合物 119 | 0.122 (2) | 0.137 (1) |
| 化合物 120 | 0.112 (2) | 0.128 (1) |
| 10 化合物 121 | 0.835 (2) | 0.773 (1) |
| 化合物 122 | 0.275 (1) | 未试验 |
| 化合物 123 | 9.6 (7) | > 3 (2) |
| 化合物 124 | 3.5 (1) | 14.3 (3) |
| 化合物 125 | 1.7 (1) | 6.7 (2) |
| 15 化合物 126 | 0.398 (3) | 6.0 (1) |
| 化合物 127 | 1.2 (3) | 17.5 (2) |
| 化合物 128 | 0.646 (4) | 5.5 (1) |
| 化合物 129 | 1.26 (2) | 未试验 |
| 化合物 130 | 0.851 (2) | 未试验 |
| 20 化合物 131 | 1.23 (2) | 未试验 |
| 化合物 132 | 1.3 (1) | 6.4 (1) |
| 化合物 133 | 0.760 (1) | 3.0 (1) |

| | 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA ^a | IC ₅₀ (μM) vs. [³ H]MK-801 ^c |
|----|---------|---|--|
| 5 | 化合物 134 | 2.5 (1) | > 10 (1) |
| | 化合物 135 | 0.403 (2) | 未试验 |
| | 化合物 136 | 0.226 (2) | 未试验 |
| | 化合物 137 | 0.346 (2) | 未试验 |
| 10 | 化合物 138 | 138.0 (1) | 未试验 |
| | 化合物 139 | 1.97 (2) | 未试验 |
| | 化合物 140 | 24.0 (1) | 未试验 |
| | 化合物 141 | 5.2 (1) | 未试验 |
| | 化合物 142 | 未试验 | 未试验 |
| | 化合物 143 | 3.1 (1) | 未试验 |
| 15 | 化合物 144 | 未试验 | 未试验 |
| | 化合物 145 | 未试验 | 未试验 |
| | 化合物 146 | 1.1 (1) | 0.372 (1) |
| | 化合物 147 | 0.894 (2) | 未试验 |
| | 化合物 148 | 未试验 | 未试验 |
| 20 | 化合物 149 | 未试验 | 未试验 |
| | 化合物 150 | 未试验 | 未试验 |

25

^a: 对于 NMDA/甘氨酸诱导的在培养的大鼠小脑粒细胞(RCGC's)中细胞内钙增加的抑制作用(见实施例 1)。(括号中的#表示试验次数)。

^b: TFA 盐。

5 ^c: 洗涤结合在大鼠皮质/海马中的^[3H] MK-801 的膜制剂的抑制作用(见实施例 4)。

^d: IC₅₀ 研究未完成。在所述浓度下抑制率%。

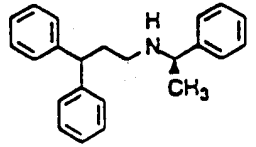
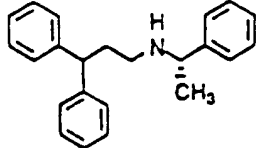
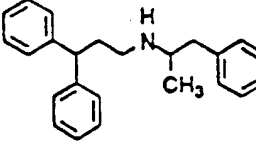
10 比较在 RCGC 测试中的 IC₅₀ 值与在^[3H] MK-801 结合测试中的 IC₅₀ 值的结果(表 1)表明本发明的芳基烷基胺通过不同于结合所述 MK-801 结合部位的机理抑制 NMDA 受体活性; 抑制 NMDA 受体功能的化合物的浓度低于在^[3H] MK-801 标记部位的竞争浓度几个数量级。这类化合物以高于在所述大鼠小脑粒细胞测试中拮抗 NMDA 受体介导功能的浓度约 1-400 倍的浓度与^[3H] MK-801 标记部位结合。

15 公开的部分所述简化的芳基烷基胺具有类似于其它被用作如抗胆碱能药、抗震颤麻痹药、抗组胺药、抗抑郁药、钙通道阻滞剂、动脉血管舒张药、阿片类似物和抗心率失常药的部分结构特征。然而, 当就 NMDA 受体拮抗剂效能对这类化合物中的一些进行评价时(实施例 1), 如从表 2 中所见, 没有一个检验的化合物(除(R)-和(S)-苯乙二苯丙胺和愈苯丙胺之外)具有的 IC₅₀ 值低于 1 μM。这些数据归纳于表 2 中。

20

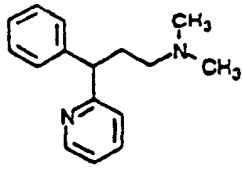
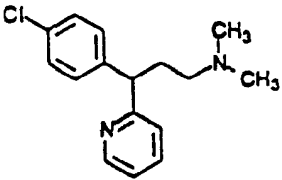
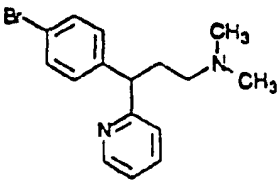
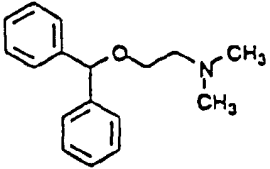
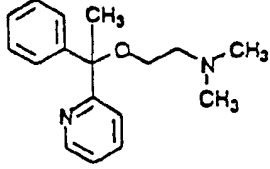
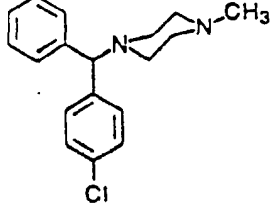
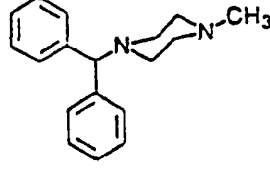
25

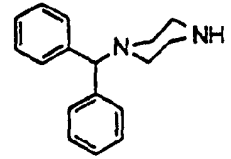
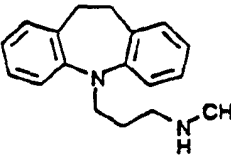
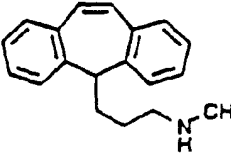
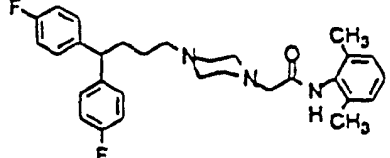
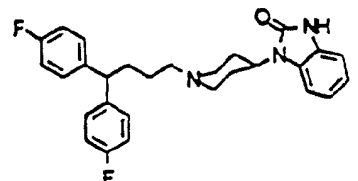
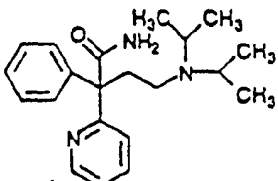
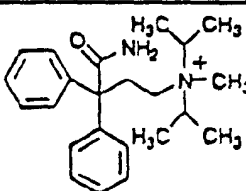
表 2

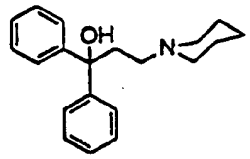
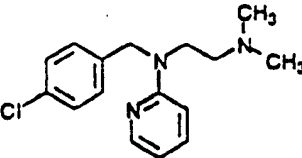
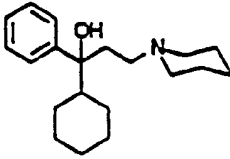
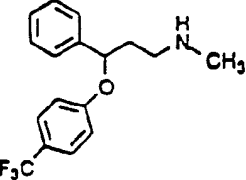
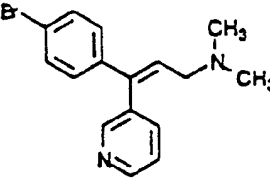
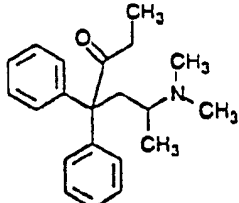
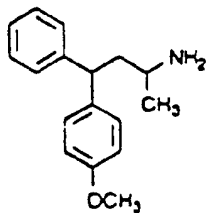
| 5 化合物 和治疗用途 | 结构 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA ^a |
|--|---|--|
| 10 (R)-苯乙二苯丙胺 (钙通道阻滞剂; 动脉血管舒张药) |  | 0.719 |
| 15 (S)-苯乙二苯丙胺 (钙通道阻滞剂; 动脉血管舒张药) |  | 0.686 |
| 20 双苯丙胺 (钙通道阻滞剂; 动脉血管舒张药) |  | -10 |

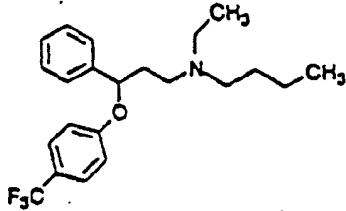
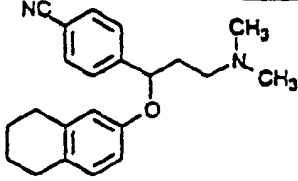
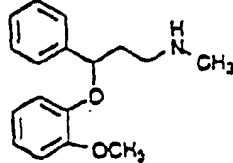
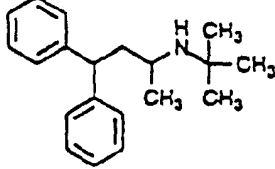
25

30

| | | | |
|----|----------------------|--|------|
| 5 | 抗感明 (抗组胺药) |  | 22 |
| | 氯苯吡胺 (抗组胺药) |  | >100 |
| 10 | 溴苯吡胺 (抗组胺药) |  | 138 |
| 15 | 苯海拉明 (抗组胺药) |  | 26 |
| | 苯吡甲醇胺 (抗组胺药; 安眠药) |  | 62 |
| 20 | 氯环嗪 (抗组胺药) |  | -10 |
| 25 | 苯甲嗪 (止吐药) |  | 28 |

| | | | |
|----|------------------------------|--|------|
| 5 | 去甲去氧四环素 (药物中间体) |  | 23 |
| | 去甲丙咪嗪 (抗抑郁药) |  | 2.3 |
| 10 | 普罗替林 (抗抑郁药) |  | ≤ 10 |
| 15 | 利多氟嗪 (钙通道阻滞剂; 动脉血管舒张药) |  | >30 |
| | 哌迷清 (精神抑制药) |  | >10 |
| 20 | 双异丙吡胺 (抗心律失常药) |  | >100 |
| 25 | 异丙酰胺 (抗胆碱药) |  | 87 |

| | | | |
|----|---|--|------|
| 5 | <p>哌二苯丙醇 (抗胆碱药, 抗震 颤麻痹药)</p> |  | 10.7 |
| 10 | <p>氯吡胺 (抗组胺药)</p> |  | .76 |
| 15 | <p>安坦 (抗胆碱药, 抗震 颤麻痹药)</p> |  | 5.9 |
| 20 | <p>氟苯氧丙胺 (抗抑郁药)</p> |  | 3.4 |
| 25 | <p>苯吡烯胺 (抗抑郁药)</p> |  | ≥ 26 |
| 30 | <p>美沙酮 (鸦片镇痛药)</p> |  | 未试验 |
| 35 | <p>Astra 化合物^b (抗抑郁药)</p> |  | > 30 |

| | | | |
|----|--|---|-------|
| 5 | 化合物 ^c (钙通道阻滞剂; 神经保护剂) |  | 未试验 |
| 10 | 化合物 ^d (钙通道阻滞剂; 神经保护剂) |  | 28.8 |
| | 愈苯丙胺 (单胺摄入抑制剂; 抗抑郁剂) |  | 0.894 |
| 15 | 双苯丁胺 (钙通道阻滞剂; 抗胆碱药; 血管舒张药) |  | 未试验 |

20

^a: 对于 NMDA/甘氨酸诱导的在培养的大鼠小脑粒细胞(RCGC's)中细胞内钙增加的抑制作用(见实施例 1)。

^b: 表 4 中的化合物 2 在 Marcusson 等的 Inhibition of [3H] paroxetine binding by various serotonin uptake inhibitors : structure-activity relationships. (Europ. J. Pharmacol. 215:191-198, 1992)一文中被介绍。

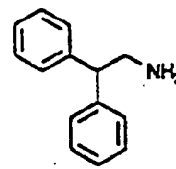
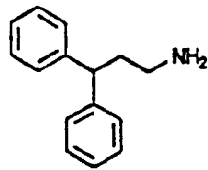
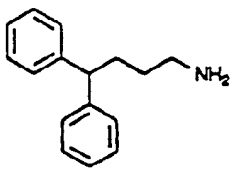
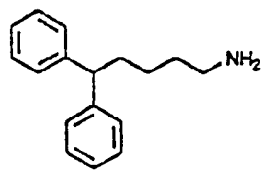
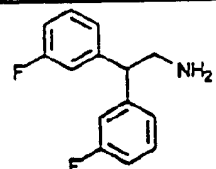
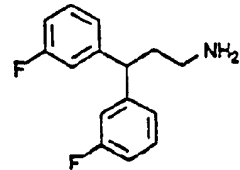
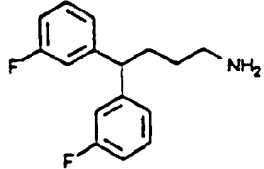
^c: 化合物 17 在 Jakobsen 等的 Aryloxy-phenylpropylamines and their calcium overload blocking compositions and methods of use . (美国专利第 5310756, 1994 年 5 月 10 日)一文中被介绍。

^d: 化合物 25 在 Jakobsen 等的 Aryloxy-phenylpropylamines and their calcium overload blocking compositions and methods of use . (美国专利第 5310756, 1994 年 5 月 10 日)一文中被介绍。

使用化合物 19 作为先导结构开始结构-活性关系的研究。侧链的检验显示丙基侧链对于 NMDA 受体拮抗剂效能是最佳的(表 3)。使用化合物 20 作为先导结构验证了这一发现(表 3)。

15

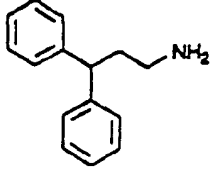
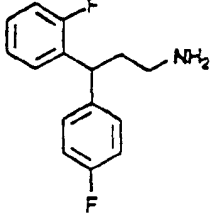
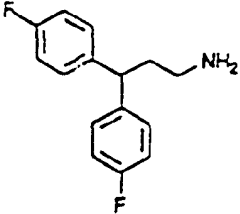
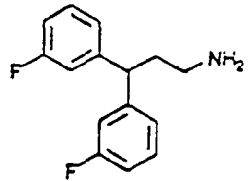
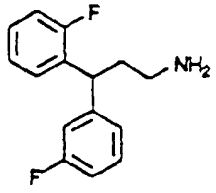
表3

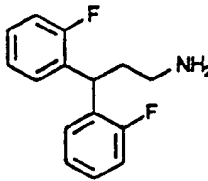
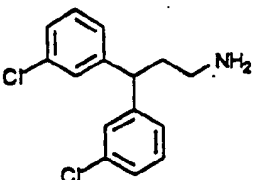
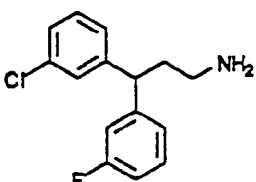
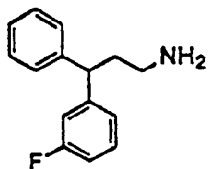
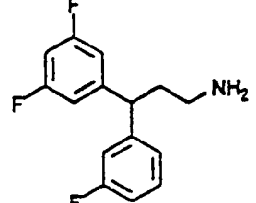
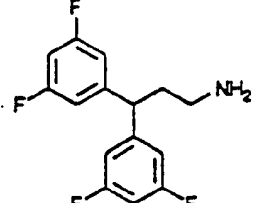
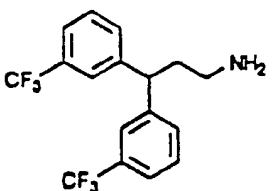
| 化合物 | 结构 | IC ₅₀ (μ M) vs. NMDA ^a |
|--------------------------------|--|---|
| 2,2-二苯基乙胺 |  | 24.5 |
| 3,3-二苯基丙胺 (化合物-19) |  | 0.435 |
| 4,4-二苯基丁胺 (化合物-70) |  | 1.7 |
| 5,5-二苯基戊胺 (化合物-71) |  | 6.4 |
| 2,2-双(3-氟苯基)-1-乙胺 (化合物-98) |  | 7.9 |
| 3,3-双(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物-20) |  | 0.070 |
| 4,4-双(3-氟苯基)-1-丁胺 (化合物-100) |  | 0.602 |

^a: 对于 NMDA/甘氨酸诱导的在培养的大鼠小脑粒细胞(RCGC's)中细胞内钙增加的抑制作用(见实施例 1)。

进一步的 SAR 研究验证苯环取代的最佳形式。初步的研究显示在间位上的卤素(氟或氯)取代对于 NMDA 受体拮抗剂效能来说是最佳的取代位置(表 4)。增加氟取代基的数目导致效能的表观降低(表 4)。

表4

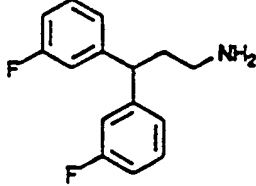
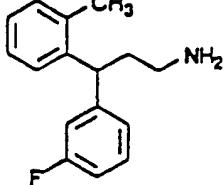
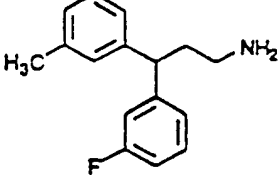
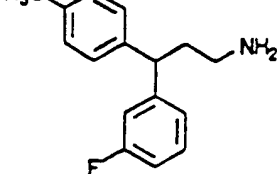
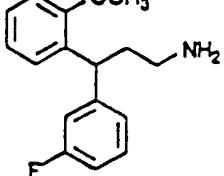
| 5 | 化合物 | 结构 | IC ₅₀ (μ M) vs. NMDA * |
|----|--------------------------------------|--|--|
| | 3,3-二苯基-1-丙胺 (化合物 19) |  | 0.435. |
| 10 | 3-(2-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 76) |  | 0.730 |
| 15 | 3,3-双(4-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 77) |  | 5.5 |
| 20 | 3,3-双(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 20) |  | 0.070 |
| 25 | 3-(2-氟苯基)-3-(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 52) |  | 0.102 |

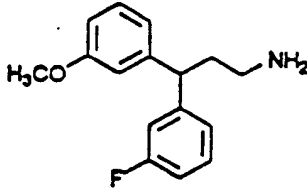
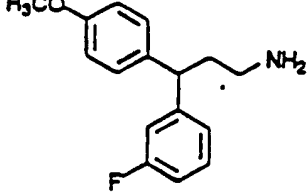
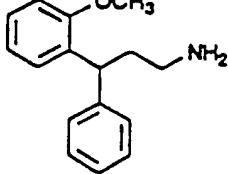
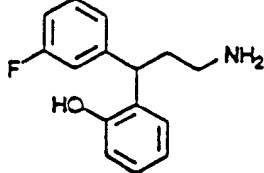
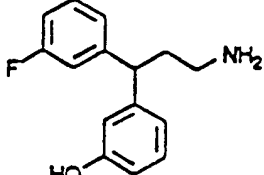
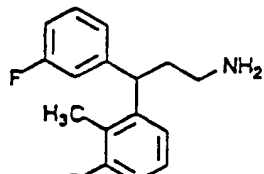
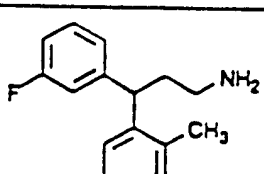
| | | | |
|----|---|--|-------|
| 5 | 3,3-双(2-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 53) |  | 0.217 |
| | 3,3-双(3-氯苯基)-1-丙胺 (化合物 31) |  | 0.052 |
| 10 | 3-(3-氟苯基)-3-(3-氯苯基)-1-丙胺 (化合物 30) |  | 0.035 |
| 15 | 3-(3-氟苯基)-3-苯基-1-丙胺 (化合物 32) |  | 0.284 |
| | 3-(3,5-二氟苯基)-3-(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 96) |  | 0.187 |
| 20 | 3,3-双(3,5-二氟苯基)-1-丙胺 (化合物 97) |  | 0.410 |
| 25 | 3,3-双[3-(三氟甲基)苯基]-1-丙胺 (化合物 78) |  | 10.2 |

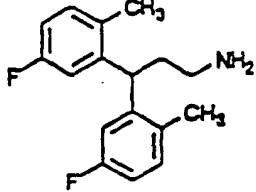
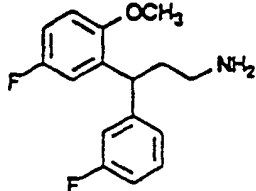
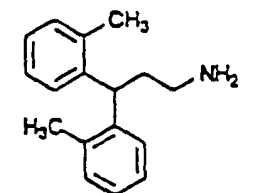
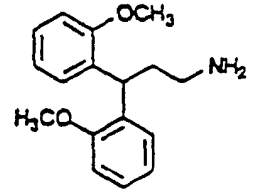
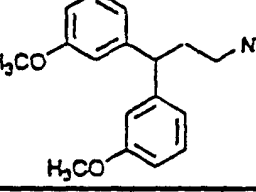
^a: 对于 NMDA/甘氨酸诱导的在培养的大鼠小脑粒细胞 (RCGC's) 中细胞内钙增加的抑制作用(见实施例 1)。

5 用甲基、甲氧基或羟基替换一个苯环上的氟取代基之一导致体外 NMDA 受体拮抗剂效能上无变化或降低。其邻位是所述甲基、甲氧基或羟基的最佳位置, 对于该取代的效能排序为甲基>甲氧基>羟基(表 5)。也在表 5 中介绍的是具有在其苯环上带其它甲基或甲氧基取代的 3,3-双(3-氟苯基)部分的化合物(常导致 NMDA 受体拮抗剂效能的增加)。表 5 也介绍了具有代替 3,3-双(3-氟苯基)部
10 分的 3,3-双(2-甲基苯基)或 3,3-双(2-甲氧苯基)部分的化合物; 尽管注意到在效能方面的降低, 这些取代均可接受。

表5

| 化合物 | 结构 | IC ₅₀ (μ M) vs. NMDA ^a |
|--|--|---|
| 3,3-双(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 20) |  | 0.070 |
| 3-(3-氟苯基)-3-(2-甲基苯基)-1-丙胺 (化合物 27) |  | 0.071 |
| 3-(3-氟苯基)-3-(3-甲基苯基)-1-丙胺 (化合物 28) |  | 0.380 |
| 3-(3-氟苯基)-3-(4-甲基苯基)-1-丙胺 (化合物 29) |  | 1.9 |
| 3-(3-氟苯基)-3-(2-甲氧基苯基)-1-丙胺 (化合物 24) |  | 0.206 |

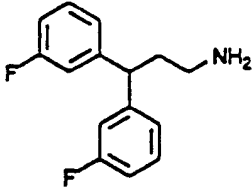
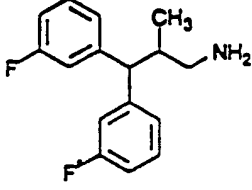
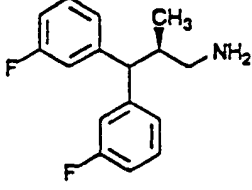
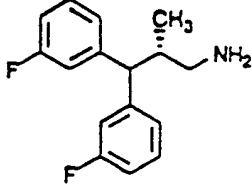
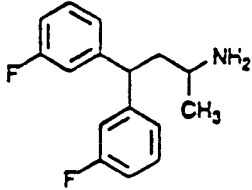
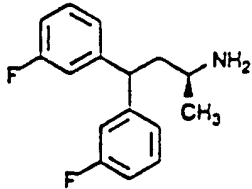
| | | |
|---|--|-------|
| <p>3-(3-氟苯基)-3-(3-甲氧基苯基)-1-丙胺 (化合物 25)</p> |  | 0.279 |
| <p>3-(3-氟苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-丙胺 (化合物 26)</p> |  | .27 |
| <p>3-(2-甲氧基苯基)-3-苯基-1-丙胺 (化合物 97)</p> |  | 0.410 |
| <p>3-(2-羟基苯基)-3-(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 103)</p> |  | 0.380 |
| <p>3-(3-羟基苯基)-3-(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 101)</p> |  | 0.912 |
| <p>3-(3-氟苯基)-3-(2-甲基-3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 56)</p> |  | 0.218 |
| <p>3-(3-氟苯基)-3-(3-氟-6-甲基苯基)-1-丙胺 (化合物 57)</p> |  | 0.028 |

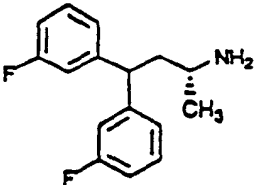
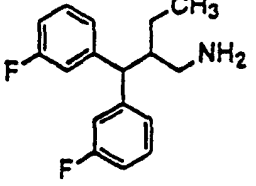
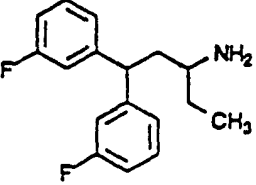
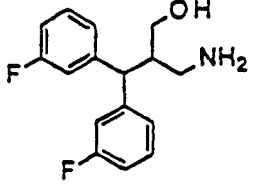
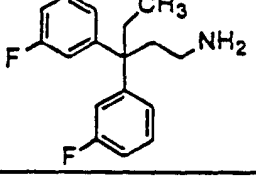
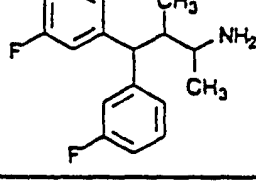
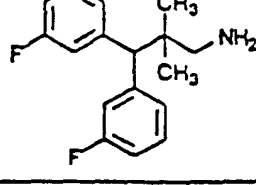
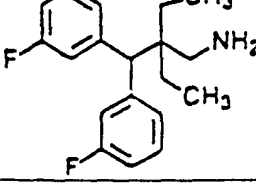
| | | |
|--|--|-------|
| <p>3,3-双(3-氟-6-甲基苯基) -1-丙胺 (化合物 58)</p> |  | 0.028 |
| <p>3-(3-氟苯基)-3-(3-氟-6-甲基苯基)-1-丙胺 (化合物 61)</p> |  | 0.134 |
| <p>3,3-双(2-甲基苯基) -1-丙胺 (化合物 65)</p> |  | 0.167 |
| <p>3,3-双(2-甲氧基苯基) -1-丙胺 (化合物 62)</p> |  | 0.177 |
| <p>3,3-双(3-甲氧基苯基) -1-丙胺 (化合物 115)</p> |  | 1.9 |

^a: 对于 NMDA/甘氨酸诱导的在培养的大鼠小脑粒细胞(RCGC's)中细胞内钙增加的抑制作用(见实施例 1)。

以下系列的 SAR 试验研究了烷基侧链取代(支链形式)对于体外 NMDA 受体拮抗剂效能的影响。在所述丙基侧链的 α 或 β 位加入甲基
5 分别导致效能上降低或无变化(表 6)。

表6

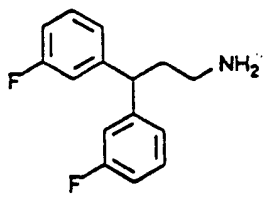
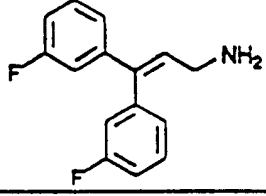
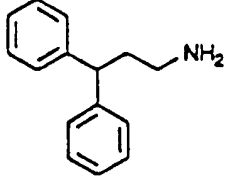
| 化合物 | 结构 | IC ₅₀ (μ M) vs. NMDA * |
|--|--|--|
| 3,3-双(3-氟苯基) -1-丙胺 (化合物 20) |  | 0.070 |
| 3,3-双(3-氟苯基)-2-甲基 -1-丙胺 (化合物 21) |  | 0.038 |
| 3,3-双(3-氟苯基)-2-甲基 -1-丙胺 (化合物 33) |  | 0.060 |
| 3,3-双(3-氟苯基)-2-甲基 -1-丙胺 (化合物 34) |  | 0.426 |
| 3,3-双(3-氟苯基)-1-甲基 -1-丙胺 (化合物 22) |  | 0.145 |
| 3,3-双(3-氟苯基)-1-甲基 -1-丙胺 (化合物 50) |  | 0.089 |

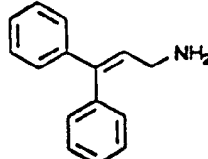
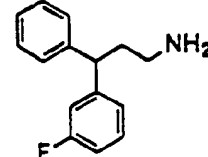
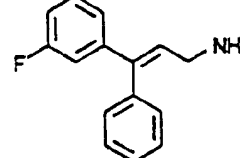
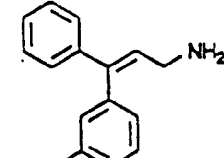
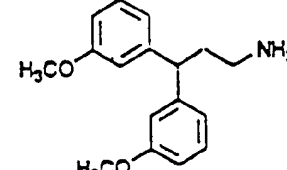
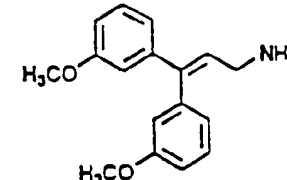
| | | |
|--|--|-------|
| <p>3,3-双(3-氟苯基)-1-甲基 -1-丙胺 (化合物 51)</p> |  | 1.1 |
| <p>3,3-双(3-氟苯基) -2-乙基-1-丙胺 (化合物 55)</p> |  | 0.035 |
| <p>3,3-双(3-氟苯基) -1-乙基-1-丙胺 (化合物 23)</p> |  | 0.257 |
| <p>3,3-双(3-氟苯基)-2-羟乙基 -1-丙胺 (化合物 54)</p> |  | 0.036 |
| <p>3,3-双(3-氟苯基)-3-乙基 -1-丙胺 (化合物 82)</p> |  | 0.106 |
| <p>3,3-双(3-氟苯基)-1,2- 二甲基-1-丙胺 (化合物 38)</p> |  | 0.407 |
| <p>3,3-双(3-氟苯基)-2,2- 二甲基-1-丙胺 (化合物 41)</p> |  | 0.724 |
| <p>3,3-双(3-氟苯基)-2,2- 二乙基-1-丙胺 (化合物 80)</p> |  | 28 |

^a: 对于 NMDA/甘氨酸诱导的在培养的大鼠小脑粒细胞(RCGC's)中细胞内钙增加的抑制作用(见实施例 1)。

以下系列 SAR 试验研究在所述丙基链中加入双键对于体外 NMDA 受体拮抗剂效能的影响(表 7)。如同在表 7 中所见, 加入双键以一致的方式降低效能。

表 7

| 化合物 | 结构 | IC ₅₀ (μ M) vs. NMDA ^a |
|-------------------------------------|--|---|
| 3,3-双(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 20) |  | 0.070 |
| 3,3-双(3-氟苯基)-丙-2-烯-1-胺 (化合物 139) |  | 1.4 |
| 3,3-二苯基-1-丙胺 (化合物 19) |  | 0.435 |

| | | | |
|----|---------------------------------------|---|-------|
| 5 | 3,3-二苯基-丙-2-烯-1-胺 (化合物 81) |  | 1.4 |
| | 3-(3-氟苯基)-3-苯基-1-丙胺 (化合物 32) |  | 0.284 |
| 10 | 3-(3-氟苯基)-3-苯基-丙-2-烯-1-胺 (化合物 107) |  | 2.67 |
| 15 | |  (两个化合物的混合物) | |
| | 3,3-双(3-甲氧基苯基)-1-丙胺 (化合物 115) |  | 1.9 |
| 20 | 3,3-双(3-甲氧基苯基)-丙-2-烯-1-胺 (化合物 116) |  | 4.47 |

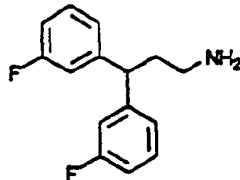
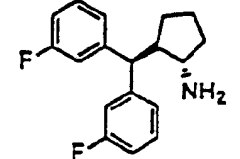
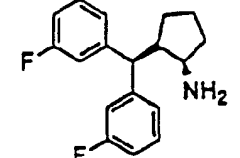
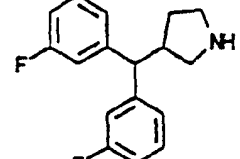
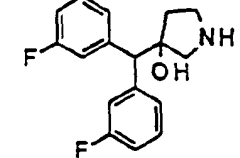
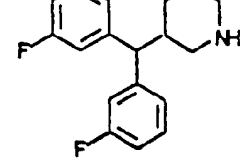
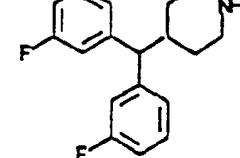
25

^a: 对于 NMDA/甘氨酸诱导的在培养的大鼠小脑粒细胞(RCGC's)中细胞内钙增加的抑制作用(见实施例 1)。

以下系列 SAR 试验研究将所述丙胺链加入环状结构中对于体外 NMDA 受体拮抗剂效能的影响(表 8)。

5

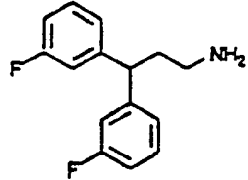
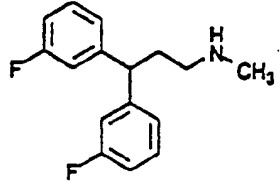
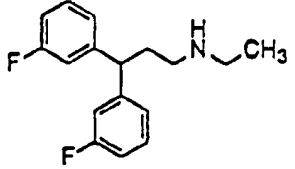
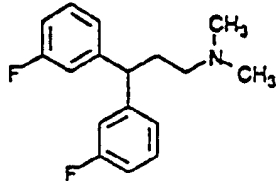
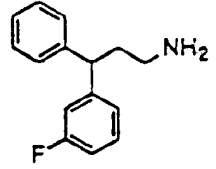
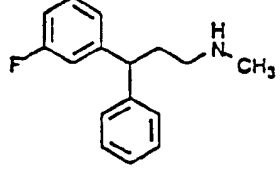
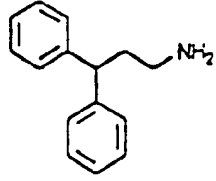
表 8

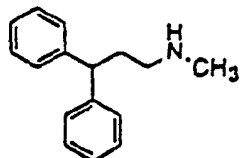
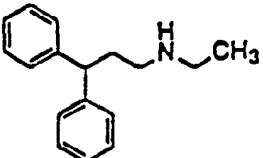
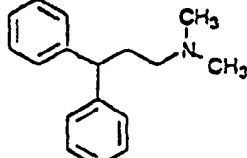
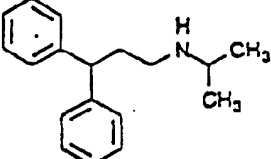
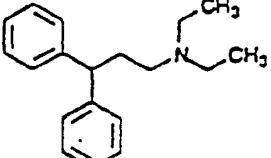
| | 化合物 | 结构 | IC ₅₀ (μ M) vs. NMDA * |
|----|-------------------------------|--|--|
| 5 | 3,3-双(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 20) |  | 0.070 |
| 10 | 化合物 63 |  | 0.093 |
| | 化合物 64 |  | 0.309 |
| 15 | 化合物 102 |  | 1.01 |
| 20 | 化合物 84 |  | 7.9 |
| | 化合物 111 |  | 0.790 |
| 25 | 化合物 112 |  | 28.9 |

^a: 对于 NMDA/甘氨酸诱导的在培养的大鼠小脑粒细胞(RCGC's)中细胞内钙增加的抑制作用(见实施例 1)。

5 以下系列 SAR 试验研究在所述氮原子上的简单烷基取代对于体外 NMDA 受体拮抗剂效能的影响(表 9)。

表9

| | 化合物 | 结构 | IC ₅₀ (μ M) vs. NMDA |
|----|--|--|--|
| 5 | 3,3-双(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 20) |  | 0.070 |
| 10 | N-甲基-3,3-双(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 60) |  | 0.416 |
| | N-乙基-3,3-双(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 59) |  | 0.272 |
| 15 | N,N-二甲基-3,3-双(3-氟苯基)-1-丙胺 (化合物 123) |  | 9.6 |
| 20 | 3-(3-氟苯基)-3-苯基-1-丙胺 (化合物 32) |  | 0.284 |
| | N-甲基-3-(3-氟苯基)-3-苯基-1-丙胺 (化合物 108) |  | 1.06 |
| 25 | 3,3-二苯基丙胺 (化合物 19) |  | 0.435 |

| | | | |
|----|-------------------------------|--|-------|
| 5 | N-甲基-3,3-二苯基丙胺 (化合物 67) |  | 10.95 |
| 10 | N-乙基-3,3-二苯基丙胺 (化合物 68) |  | 2.9 |
| 10 | N,N-二甲基-3,3-二苯基丙胺 (化合物 73) |  | 12.6 |
| 15 | N-异丙基-3,3-二苯基丙胺 (化合物 72) |  | 7.4 |
| 20 | N,N-二乙基-3,3-二苯基丙胺 (化合物 74) |  | 27.5 |

^a: 对于 NMDA/甘氨酸诱导的在培养的大鼠小脑粒细胞(RCGC's)中细胞内钙增加的抑制作用(见实施例 1)。

5 选择某些简化的芳基烷基胺化合物用于评价在一系列神经递质受体结合测试中的活性, 和抑制 L-型钙通道和延迟整流器(rectifier)钾通道的活性。所述化合物在下列测试中为非活性的(在浓度高达 10 μM , 抑制率低于 50%): 非选择性 α_2 肾上腺素能受体(结合在大鼠皮质中的 [³H]RX 821002)、 H1 组胺受体(结合在牛小脑中的 [³H]吡拉明)、 非选择性 Σ 受体(结合在豚鼠脑中的 [³H] DTG)、 非选择性阿片受体(结合在大鼠前脑的 [³H]纳洛酮)、 单胺氧化酶(MAO)活性, 包括
10 MAO-A(在大鼠肝线粒体中的 [¹⁴C]5-羟色胺代谢)和 MAO-B(在大鼠肝线粒体中的 [¹⁴C]苯基乙胺代谢)。

如同在表 10 中所见, 在下列测试中, 几种化合物在浓度低于 10 μM 下具有活性: L-型钙通道、延迟整流器钾通道、中枢毒蕈胆碱能受体结合和单胺(多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺)摄入结合测试。
15 其对于所述简化的芳基烷基胺的化学结构而言, 在中枢毒蕈胆碱能受体和单胺摄入结合测试中所显示的活性意料之中的(参照上表 2)。然而, 除了化合物 19 在所述 5-羟色胺摄入结合测试中的活性以外, 化合物 34 在多巴胺摄入结合测试中显示活性, 化合物 50 在 5-羟色胺摄入结合测试显示活性, 化合物 63 和 64 在多巴胺摄入结合测试中显示活
20 性, 及化合物 60 在多巴胺和 5-羟色胺摄入结合测试中显示活性, 所述简化的芳基烷基胺化合物对于 NMDA 受体最为有效。

表 10

| 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA ^a | L-型钙 通道 | 延迟矫正器 钾通道 ^c | 中枢毒蕈胆 碱能受体 ^d | 单胺摄入 结合测试 ^e |
|-----------|--|------------|---------------------------|----------------------------|--|
| 化合物 19 | 0.435 | 10.2 | 1-10 | 4% at 0.174% at 10 | 7% at 0.175% at 10.3% at 0.153% at 10.16% at 0.189% at 10 ^e |

15

| 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA ^a | L-型钙 通道 | 延迟矫正器 钾通道 ^c | 中枢毒蕈胆 碱能受体 ^d | 单胺摄入 结合测试 ^e |
|-----------|--|------------|---------------------------|----------------------------|---|
| 化合物 20 | 0.070 | 2.2 | 1-10 | 8% at 0.190% at 10 | 6% at 0.1'81% at 10' 5% at 0.1'58% at 10'28% at 0.1'94% at 10' |
| 化合物 33 | 0.060 | 1.6 | > 10 | 42% at 0.199% at 10 | 23% at 0.1'86% at 10'2% at 0.1'54% at 10'14% at 0.1'89% at 10' |
| 化合物 34 | 0.426 | 未试验 | - 10 | 25% at 0.199% at 10 | 60% at 0.1'99% at 10'10% at 0.1'64% at 10'12% at 0.1'79% at 10' |

25

| 5 | 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA ^a | L-型钙 通道 | 延迟矫正器 钾通道 ^c | 中枢毒蕈胆 碱能受体 ^d | 单胺摄入 结合测试 ^e |
|----|-----------|--|------------|---------------------------|----------------------------|---|
| 10 | 化合物 50 | 0.089 | 未试验 | - 10 | 11% at 0.184% at 10 | 17% at 0.193% at 10 ^a 10% at 0.178% at 10 ^b 75% at 0.197% at 10 ^c |
| 15 | 化合物 46 | 0.013 | 0.676 | - 3 | 33% at 0.189% at 10 | 40% at 0.197% at 10 ^a 7% at 0.164% at 10 ^b 10% at 0.175% at 10 ^c |
| 20 | 化合物 63 | 0.093 | 1.9 | 未试验 | 11% at 0.181% at 10 | 64% at 0.198% at 10 ^a 7% at 0.176% at 10 ^b 13% at 0.185% at 10 ^c |
| 25 | | | | | | |

| 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA ^a | L-型钙 通道 | 延迟矫正器 钾通道 ^c | 中枢毒蕈胆 碱能受体 ^d | 单胺摄入 结合测试 ^e |
|----------------|--|------------|---------------------------|----------------------------|--|
| 化合物 64 | 0.309 | 未试验 | 未试验 | 11% at 0.183% at 10 | 50% at 0.1'99% at 10' 8% at 0.1'65% at 10'29% at 0.1'68% at 10' |
| 化合物 58 | 0.028 | 1.6 | 未试验 | 1% at 0.148% at 10 | 0% at 0.1'45% at 10'1% at 0.1'67% at 10'27% at 0.1'95% at 10' |
| 5 化合物 59 | 0.272 | 未试验 | 未试验 | 9% at 0.187% at 10 | 2% at 0.1'78% at 10'7% at 0.1'51% at 10'14% at 0.1'86% at 10' |

| 化合物 | IC ₅₀ (μM) vs. NMDA ^a | L-型钙 通道 | 延迟矫正器 钾通道 ^c | 中枢毒蕈胆 碱能受体 ^d | 单胺摄入 结合测试 ^e |
|----------------|--|------------|---------------------------|----------------------------|---|
| 5 化合物 60 | 0.416 | 2.3 | 未试验 | 13% at 0.193% at 10 | 0.914 ^{16%} at 0.1 ^{64%} at 10 ^g 0.068 ^h |

^a: 对于 NMDA/甘氨酸诱导的在培养的大鼠小脑粒细胞(RCGC's)中细胞内钙增加的抑制作用(见实施例 1)。

^b: 对于 KCl 去极化诱导的在培养的大鼠小脑粒细胞(RCGC's)中细胞内钙增加的抑制作用; 估计的 IC₅₀ 值以 μM 为单位。

^c: 对于在培养的 N1E-115 成神经细胞瘤细胞中延迟矫正器钾通道的抑制作用; 估计的 IC₅₀ 值以 μM 为单位。

15 ^d: 对于 [³H]二苯乙醇酸奎宁环酯(QNB)与大鼠皮质膜结合的抑制作用, 以 μM 为单位的所示浓度表示的百分抑制率。

^e: 对于 [³H] WIN-35428 与豚鼠纹状体膜的结合的抑制作用(多巴胺摄入结合测试), 对于 [³H]去甲丙咪嗪与大鼠皮质膜结合的抑制作用(去甲肾上腺素摄入结合测试)或对于 [³H]氟酰胺苯胺与大鼠前脑膜结合的抑制作用(5-羟色胺摄入结合测试); 百分抑制率以 μM 为单位的所示浓度表示或以 IC₅₀(如能得到)表示。

^f: 多巴胺摄入结合测试。

^g: 去甲肾上腺素摄入测试。

^h: 5-羟色胺摄入结合测试。

25 本发明的芳基烷基胺化合物的有利的性质可以通过如下事实说明, 即抑制 NMDA 受体介导的浓度突触传导不抑制 LTP。此外, 尽管化合物例如化合物 9 和 11 在大鼠全身给药后, 产生低血压反应, 由这些化合物产生的低血压作用相对短暂(约 30 分钟)。此外, 化合物 12

和 14 在剂量分别高达 37.3 $\mu\text{M}/\text{kg}$ i.v.和 15 $\mu\text{M}/\text{kg}$ i.v.时, 没有心血管作用。

5

表 11

| 化合物 | 对 NMDA 受体介导的突触传导的抑制作用 ^a | LTP 测试 ^b | 平均动脉压下降 ^c |
|-------|------------------------------------|---------------------------|--|
| 化合物 1 | 10 - 30 μM . | 300 μM 下无阻滞 | 65 mm Hg at 1.5 $\mu\text{moles}/\text{kg}$ i.v., 60 min 持续时间 |

10

15

15

| 化合物 | 对 NMDA 受体介导的突触传导的抑制作用 ^a | LTP 测试 ^b | 平均动脉压下降 ^c |
|--------|------------------------------------|---------------------------|--|
| 化合物 2 | 10 - 30 μM | 100 μM 下无阻滞 | 40 mm Hg at 1.5 $\mu\text{moles/kg}$ i.v., 120 min 持续时间 |
| 化合物 3 | 10 - 30 μM | 未试验 | 20 mm Hg at 1 mg/kg s.c., > 60 min 持续时间 |
| 化合物 4 | 10 - 100 μM | 100 μM 下无阻滞 | 40 mm Hg at 1.5 $\mu\text{moles/kg}$ i.v., 120 min 持续时间 |
| 化合物 9 | 10 - 100 μM | 300 μM 下无阻滞 | 75 mm Hg at 4.5 $\mu\text{moles/kg}$ i.v., 90 min 持续时间 |
| 化合物 11 | 未试验 | 未试验 | 20 mm Hg at 1 mg/kg i.v., 30 min 持续时间 |

5

| 化合物 | 对 NMDA 受体介导的突触传导的抑制作用 ^a | LTP 测试 ^b | 平均动脉压下降 ^c |
|--------|------------------------------------|--------------------------|--|
| 化合物 12 | 未试验 | 未试验 | 直到如下剂量无作用 37.3 $\mu\text{moles/kg i.v.}$ |
| 化合物 14 | 未试验 | 未试验 | 直到如下剂量无作用 15 $\mu\text{moles/kg}$ i.v. |
| 化合物 19 | 100 - 300 μM | 阻滞于 100 μM | 未试验 |
| 化合物 20 | 30 - 300 μM | 阻滞于 100 μM | 直到如下剂量无作用 15 $\mu\text{moles/kg}$ i.v. |
| 化合物 22 | 未试验 | 未试验 | 直到如下剂量无作用 15 $\mu\text{moles/kg}$ i.v. |

- ^a: 抑制 NMDA 受体介导的突触传导的浓度(见实施例 5)。
- ^b: 不阻滞 LTP 导入的浓度(见实施例 19)。
- ^c: 给予大鼠化合物产生的系统性血压下降(见实施例 22)。

制剂和给药

如本说明书所述,本发明的有用的化合物及其药学上可接受的盐可以用于治疗神经性疾病。尽管这些化合物一般用于人的疾病,然而它们也可以用来治疗其它脊椎动物例如其它灵长类动物、农畜例如猪、牛和家禽及用来从事体育活动的动物和宠物例如马、狗和猫。

在治疗和/或诊断的用途中,可以将本发明化合物配制成各种给药形式包括全身性和局部性给药。技术和制剂可以在 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton PA) 中找到。

药学上可接受的盐为本领域普通技术人员所熟知的盐,可以包括(但不限于)如乙酸盐、苯磺酸盐、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒食酸氢盐、依地酸钙、对磺酸樟脑、碳酸盐、柠檬酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰阿散酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、hydrabamine、氢溴化物、氯化物、羟基萘酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、mucate、萘磺酸盐、硝酸盐、对-4,4'-亚甲基-双(3-羟基-2-萘酸盐)(embonate)、泛酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐(disphosphate)、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、单宁酸盐、酒食酸盐、或 teoclate。其它药学上可接受的盐可以见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences [Mack Publishing Co., Easton, PA (18th ed, 1990)]。

优选的药学上可接受的盐包括例如乙酸盐、苯甲酸盐、溴化物、碳酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、氢溴化物、氯化物、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、对-4,4'-亚甲基-双(3-羟基-2-萘酸盐)(embonate)、磷酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐或酒食酸盐。

本发明的有用的化合物也可以是药学上可接受的复合物形式。药学上可接受的复合物为本领域的普通技术人员所熟知,包括(但不限于)8-chlorotheophyllinate (teoclate)。

准确的制剂、给药途径和剂量可以由每个医生根据病情选择(例如见 Fingl et al., in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, Ch. 1 p. 1).

5 应该注意, 临床医生应了解由于毒性或器官机能障碍如何和何时终止、中断或调整给药。相反, 如果临床反应达不到要求(毒性除外), 临床医生也懂得如何调整治疗到更高的水平。在控制病情当中的给药剂量的掌握随着治疗疾病的严重性和给药途径而变化。所述病情的严重性例如可以部分通过标准的诊断评价方法来评价。此外, 剂量及或许给药次数也将根据每个患者的年龄、体重和反应而变化。以上所讨论的可比方案也可以用于兽医学中。

10 根据治疗的具体病情, 该药物可以配制成液体或固体剂型, 全身或局部给药。该药物可以为本领域技术熟练人员所熟知的如定时或缓释形式给药。制剂和给药技术可以见 *Remington's Pharmaceutical Sciences* [Mack Publishing Co., Easton, PA]。适合的给药途径可以包括

15 口腔、颊、舌下、直肠、透皮、鞘、透粘膜、鼻或肠给药; 胃肠外给药包括肌内、皮下、髓内注射以及鞘内、直接心室内、静脉内、腹膜内、鼻内或眼内注射, 仅列出一部分。

就注射而言, 本发明的药物可以配制成水溶液, 优选在生理上相容的缓冲液中, 例如 Hank's 溶液、Ringer's 溶液或生理盐水缓冲液。

20 就所述透粘膜给药而言, 在制剂中使用适合透过屏障的渗透剂。该渗透剂为本领域所周知的。

在本发明范围内, 使用药学上可接受的载体以便将在此所公开的作为实施本发明的化合物配制成适合全身给药的剂型。通过合适地选择载体和适当的制备工艺, 可以将本发明的组合物尤其配制成溶液的组合物通过胃肠外例如通过静脉内注射给药。使用在本领域内熟知的

25 药学上可接受的载体可以容易地将所述化合物配制成适合口服给药的剂型。这类载体使得本发明化合物可以配制成如片剂、丸剂、胶囊、液体剂、凝胶、糖浆、淤浆、悬浮液等, 供患者口服用药。

可以使用为本领域内普通技术人员所熟知的技术将所要用的药物细胞内给药。例如，可以将所述药物包囊成为脂质体，然后如同上述给药。脂质体为具有含水内部成分的球形的脂质双分子层。在脂质体形成的同时，在水溶液中的所有分子均混入该含水内部成分中。使得脂质体的内容物免受外部微环境的干扰，并且因为脂质体与细胞膜融合，使得脂质体的内容物充分进入胞质内。此外，由于其疏水性，小的有机分子可以直接细胞内给药。

适合用在本发明中的药用组合物包括其中含有用于达到治疗目的有效量的活性成分的组合物。有效剂量的确定在本领域技术熟练人员的能力范围内(尤其在参照本说明书提供的内容后)。

除了所述活性成分以外，这些药用组合物可以含有适合的药学上可接受的载体，包括赋形剂和辅助剂，它们有助于加工所述活性化合物成为可以在药学上使用的制剂。配制成的供口服的制剂可以是片剂、胶囊或糖衣锭剂形式。

本发明的药用组合物可以按照其本身已知的方法例如通过常规混合、溶解、制粒、制糖衣锭剂、研磨、乳化、包囊、包合(entrapping)或冻干加工而成。

用于胃肠外给药的药用制剂包括以水溶性形式的活性成分的水溶液。此外，所述活性成分悬浮液可以制成合适的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油例如芝麻油或合成脂肪酸酯例如油酸乙酯或甘油三酯或脂质体。含水的注射悬浮液可以含有增加所述悬浮液粘度的物质，例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。所述悬浮液也可选包括合适的稳定剂或增加所述化合物的溶解度的试剂，以便使得所述制剂具有高的浓度。

通过将所述活性化合物与固体赋形剂混合，可选将所形成的混合物研磨及如需要在加入合适的辅助剂后，加工成颗粒混合物，以便得到片剂或包糖衣锭剂的素片来制备供口服的药用制剂。合适的赋形剂尤其为填料例如糖包括乳糖、蔗糖、甘露糖或山梨醇；纤维素制剂例

如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、西黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(CMC)和/或聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐例如海藻酸钠。

5 提供包糖衣錠剂素片合适的包衣。为此目的，使用浓的糖溶液，它可选含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、carbopol 凝胶、聚乙二醇(PEG)和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料加入所述片剂或錠剂包衣中以便鉴别或表示活性化合物剂量的不同组合物。

10 可以口服使用的药用制剂包括由明胶制备的装填式(push-fit)胶囊以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨醇制备的密封软胶囊。所述装填式胶囊可以含有所述活性成分与填料例如乳糖、粘合剂例如淀粉和/或润滑剂例如滑石粉或硬脂酸镁和可选稳定剂的混合物。在软胶囊中，可以将所述活性化合物溶解或悬浮在合适的液体例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇(PEGs)中。此外，可以加入稳定剂。

15 其它的实施例在下列权利要求书的范围内。