

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02824530. X

[51] Int. Cl.

C07C 211/40 (2006.01)

C07C 211/35 (2006.01)

C07D 211/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 5 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 100390131C

[22] 申请日 2002.11.7 [21] 申请号 02824530. X

[30] 优先权

[32] 2001.11.7 [33] US [31] 60/350,974

[32] 2001.11.8 [33] US [31] 60/337,858

[86] 国际申请 PCT/GB2002/005038 2002.11.7

[87] 国际公布 WO2003/040084 英 2003.5.15

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.8

[73] 专利权人 莫茨药物股份两合公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 C·G·R·帕森斯 M·亨里希

W·丹尼兹 I·卡尔温什

V·考斯 A·伊金森斯

M·戈尔德

[56] 参考文献

US6071966 2000.6.6

US6034134 2000.3.7

审查员 宗 绮

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 16 页 说明书 61 页 附图 3 页

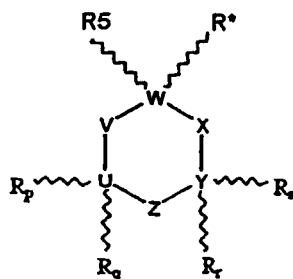
[54] 发明名称

不饱和的 1-氨基-烷基环己烷 NMDA、5HT₃
和神经元烟碱性受体拮抗剂

[57] 摘要

本发明涉及具有作为 NMDA、5HT₃ 和烟碱性受体拮抗剂的全身活性的不饱和的 1-氨基-烷基环己烷化合物, 含有所述化合物的药用组合物, 其制备方法, 以及治疗涉及谷氨酸能、5-羟色胺能和烟碱性传递失调的 CNS 障碍、治疗免疫调节障碍以及抗疟疾、抗锥虫、抗博纳病病毒、抗 HSV 和抗丙型肝炎病毒活性的方法。

1、一种选自下式 I 的化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐



其中：

-U、V、W、X、Y 和 Z 代表碳原子，

- R* 是 $--(A)_n--(CR^1R^2)_m--NR^3R^4$ ，

- $n+m = 0、1$ 或 2 ，

- A 选自直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基，

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基，

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基，或者一起形成 C_2-C_{10} 亚烷基或 C_2-C_{10} 亚烯基或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯，

- R^5 独立地选自直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基，或者 R^5 与其所连的碳和一相邻碳结合形成

一双键,

R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_2 - C_6 链烯基和直链或支链 C_2 - C_6 炔基, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键,

条件是 U-V-W-X-Y-Z 代表的环选自:

环己烷、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,4-二烯、

环己-1,5-二烯、

环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯,

并且条件是 R_p 和 R_q 中至少一个不是氢并且 R_r 和 R_s 中至少一个不是氢,

并且条件是当 U-V-W-X-Y-Z 代表的环为环己烷时, 那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 中至少一个是直链或支链 C_2 - C_6 链烯基或者直链或支链 C_2 - C_6 炔基。

2、如权利要求 1 所述的化合物, 它选自:

1-乙烯基-3,3,5,5-四甲基环己基胺;

2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)乙胺;

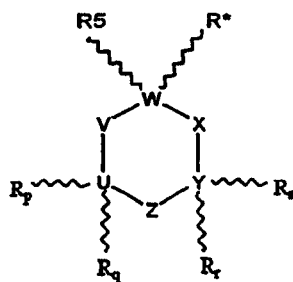
1-氨基-3,3,5-三甲基-2-环己烯;

1,3,5,5-四甲基-2-环己烯-1-胺;

1-烯丙基-3,3,5,5-四甲基环己胺;
1-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)-2-丙胺;
1-(3,3-二乙基-5,5-二甲基亚环己基)-2-丙胺;
顺式-3-乙烯基-1,3,反式-5-三甲基环己基胺;
2-甲基-1-(3,3,5,5-四甲基-1-环己烯-1-基)-2-丙胺;
1-(1-烯丙基-3,3,5,5-四甲基环己基)哌啶;
2-(1-乙烯基-3,3,5,5-四甲基环己基-1)乙基胺;
1-[3,3,5,5-四甲基-1-(3-甲基-2-丁烯基)环己基]哌啶;
1-[3,3,5,5-四甲基-1-(2-丙炔基)环己基]哌啶;
2-(1,3,3,5,5-五甲基环己基)-4-戊烯基胺;
3-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)丙胺;
2-甲基-1-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)-2-丙胺;
2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)丙胺;
N-甲基-1-乙烯基-3,3,5,5-四甲基环己基胺;
N-烯丙基-1,3,3,5,5-五甲基环己胺;
和其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐。

3、一种药用组合物，其用于治疗需要 NMDA、5-HT₃ 或神经元烟碱性受体拮抗剂的病症或用于缓解可被根据其免疫调节、抗疟疾、抗博纳病病毒、抗丙型肝炎、抗锥虫和/或抗 HSV 效力而选择的化合物治疗的病症，所述组合物包含如权利要求 1 或权利要求 2 所述的化合物，与一种或多种药用可接受的稀释剂、赋形剂和/或载体相组合。

4、选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物用于制备治疗活体动物以缓解可被 NMDA 拮抗剂治疗的病症的药物的用途：



其中：

-U、V、W、X、Y和Z代表碳原子，

- R*是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$ ，

- $n+m = 0、1$ 或 2 ，

- A选自直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基，

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基，

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基，或者一起形成 C_2-C_{10} 亚烷基或 C_2-C_{10} 亚烯基或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯，

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基，或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键，或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键，

条件是 U-V-W-X-Y-Z 代表的环选自：

环己烷、

环己-1-烯、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,3-二烯、

环己-1,4-二烯、

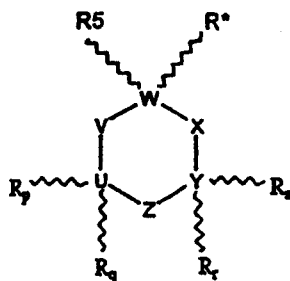
环己-1,5-二烯、

环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯，

并且条件是当 U-V-W-X-Y-Z 代表的环为环己烷时，那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链 C_2-C_6 链烯基或者直链或支链 C_2-C_6 炔基。

5、选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物用于制备治疗活体动物以缓解病症的药物的用途，其中所述药物具有免疫调节、抗疟疾、抗博纳病病毒、或抗丙型肝炎、抗锥虫和抗 HSV 效力：



其中：

-U、V、W、X、Y 和 Z 代表碳原子，

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$ ，

- $n+m = 0$ 、1 或 2,

- A 选自直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基,

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基,

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基, 或者一起形成 C_2-C_{10} 亚烷基或 C_2-C_{10} 亚烯基或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯,

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基, 或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键,

条件是 U-V-W-X-Y-Z 代表的环选自:

环己烷、

环己-1-烯、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,3-二烯、

环己-1,4-二烯、

环己-1,5-二烯、

环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯,

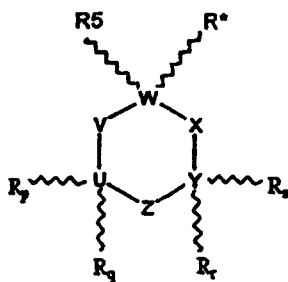
并且条件是当 U-V-W-X-Y-Z 代表的环为环己烷时, 那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链 C_2-C_6 链烯基或者直链或支链 C_2-C_6 炔基。

6、选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物用于制备治疗活体动物以缓解可被 NMDA 拮抗剂治疗的病症的药物的用途, 所述病症选自如下组: 兴奋毒性, 选自中风期间的局部缺血、创伤、低氧症、低血糖、青光眼和肝性脑病,

慢性神经变性疾病, 选自阿尔茨海默氏病、血管性痴呆、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、多发性硬化症、肌萎缩性脊髓侧索硬化, AIDS-神经变性、橄榄体脑桥小脑萎缩、图雷特氏综合征、运动神经元疾病、线粒体机能障碍、科萨科夫综合征和克罗伊茨费尔特-雅各布氏病,

其它涉及中枢神经系统内长期可塑变化的障碍, 选自慢性疼痛、药物耐受性、依赖性和成瘾, 和

癫痫、迟发性运动障碍、L-DOPA-诱导的运动障碍、精神分裂症、焦虑、抑郁、急性疼痛、痉挛状态和耳鸣,



其中:

-U、V、W、X、Y 和 Z 代表碳原子,

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,

- $n+m = 0, 1$ 或 2 ,

- A 选自直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基,

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基,

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基, 或者一起形成 C_2-C_{10} 亚烷基或 C_2-C_{10} 亚烯基或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯,

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基, 或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键,

条件是 U-V-W-X-Y-Z 代表的环选自:

环己烷、

环己-1-烯、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,3-二烯、

环己-1,4-二烯、

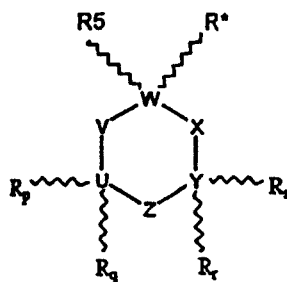
环己-1,5-二烯、

环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯,

并且条件是当 U-V-W-X-Y-Z 代表的环为环己烷时, 那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链 C_2 - C_6 链烯基或者直链或支链 C_2 - C_6 炔基。

7、选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物用于制备治疗活体动物以缓解可被 $5HT_3$ 受体拮抗剂治疗的病症的药物的用途:



其中:

-U、V、W、X、Y 和 Z 代表碳原子,

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,

- $n+m = 0$ 、1 或 2,

- A 选自直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_2 - C_6 链烯基和直链或支链 C_2 - C_6 炔基,

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_2 - C_6 链烯基和直链或支链 C_2 - C_6 炔基,

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_2 - C_6 链烯基和直链或支链 C_2 - C_6 炔基, 或者一起形成 C_2 - C_{10} 亚烷基或 C_2 - C_{10} 亚烯基或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取

代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯,

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_2 - C_6 链烯基和直链或支链 C_2 - C_6 炔基, 或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键,

条件是 U-V-W-X-Y-Z 代表的环选自:

环己烷、

环己-1-烯、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,3-二烯、

环己-1,4-二烯、

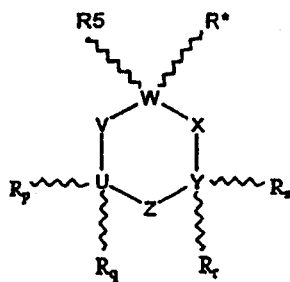
环己-1,5-二烯、

环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯,

并且条件是当 U-V-W-X-Y-Z 代表的环为环己烷时, 那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链 C_2 - C_6 链烯基或者直链或支链 C_2 - C_6 炔基。

8、选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物用于制备治疗活体动物以缓解可被神经元烟碱性受体拮抗剂治疗的病症的药物的用途:



其中：

- U、V、W、X、Y 和 Z 代表碳原子，

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$ ，

- $n+m = 0、1$ 或 2 ，

- A 选自直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基，

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基，

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基，或者一起形成 C_2-C_{10} 亚烷基或 C_2-C_{10} 亚烯基或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯，

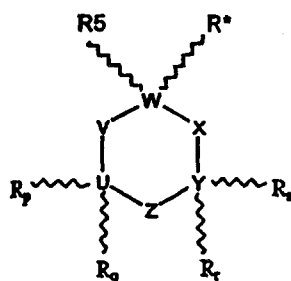
- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基，或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键，或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键，

条件是 U-V-W-X-Y-Z 代表的环选自：

环己烷、
 环己-1-烯、
 环己-2-烯、
 环己-3-烯、
 环己-1,3-二烯、
 环己-1,4-二烯、
 环己-1,5-二烯、
 环己-2,4-二烯和
 环己-2,5-二烯，

并且条件是当 U-V-W-X-Y-Z 代表的环为环己烷时，那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链 C_2-C_6 链烯基或者直链或支链 C_2-C_6 炔基。

9、选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物用于制备治疗活体动物以缓解可被 $5HT_3$ 拮抗剂治疗的病症的药物的用途，所述病症选自焦虑障碍、抑郁障碍、精神分裂症和治疗相关的精神病、药品和酒精滥用障碍、认知障碍、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、小脑震颤、偏头痛、食欲障碍、炎性肠综合征和呕吐，



其中：

-U、V、W、X、Y 和 Z 代表碳原子，

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,

- $n+m = 0, 1$ 或 2 ,

- A 选自直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基,

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基,

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基, 或者一起形成 C_2-C_{10} 亚烷基或 C_2-C_{10} 亚烯基或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯,

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基, 或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键,

条件是 $U-V-W-X-Y-Z$ 代表的环选自:

环己烷、

环己-1-烯、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,3-二烯、

环己-1,4-二烯、

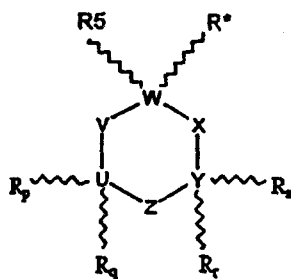
环己-1,5-二烯、

环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯,

并且条件是当 U-V-W-X-Y-Z 代表的环为环己烷时, 那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链 C_2-C_6 链烯基或者直链或支链 C_2-C_6 炔基。

10、选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物用于制备治疗活体动物以缓解可被神经元烟碱性受体拮抗剂治疗的病症的药物的用途, 所述病症选自图雷特氏综合征、焦虑障碍、精神分裂症、药品滥用、烟碱滥用、可卡因滥用、运动障碍、注意涣散多动症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和疼痛,



其中:

-U、V、W、X、Y 和 Z 代表碳原子,

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,

- $n+m = 0$ 、1 或 2,

- A 选自直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基,

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基,

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基, 或者一起形成 C_2-C_{10} 亚烷基或 C_2-C_{10} 亚烯基或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯,

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_2-C_6 链烯基和直链或支链 C_2-C_6 炔基, 或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键,

条件是 U-V-W-X-Y-Z 代表的环选自:

环己烷、

环己-1-烯、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,3-二烯、

环己-1,4-二烯、

环己-1,5-二烯、

环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯,

并且条件是当 U-V-W-X-Y-Z 代表的环为环己烷时, 那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链 C_2-C_6 链烯基或者直链或支链 C_2-C_6 炔基。

11、权利要求 6 的用途, 其中所述成瘾为对类阿片、可卡因、苯并二氮䓬类、烟碱、酒精的成瘾。

12、权利要求 10 的用途，其中所述运动障碍为亨廷顿氏疾病中的运动障碍和 L-DOPA-诱导的运动障碍。

不饱和的 1-氨基-烷基环己烷 NMDA、 5HT₃ 和神经元烟碱性受体拮抗剂

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及具有作为 NMDA、5HT₃ 和烟碱性受体拮抗剂的全身活性的不饱和的 1-氨基-烷基环己烷化合物，含有所述化合物的药用组合物，其制备方法，以及使用它治疗涉及谷氨酸能、5-羟色胺能和烟碱性传递失调的 CNS 障碍、治疗免疫调节障碍和治疗感染性疾病的方法。

2. 现有技术

NMDA 拮抗剂

N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)型谷氨酸受体的拮抗作用具有潜在广泛的治疗应用[19]。对 NMDA 受体的功能性抑制可通过在不同识别位点例如主要递质位点、士的宁-不敏感甘氨酸位点(甘氨酸_B)、多胺位点和阳离子通道内的苯环己哌啶位点的作用而实现。NMDA 受体通道阻滞剂以非竞争性“使用依赖性”方式作用，这表明它们通常只阻滞开放状态的通道。许多人认为这种使用依赖性意味着受体的较强激活将导致更大程度的拮抗作用。这种作用方式还被理解为意味着当 NMDA 受体过度活化可预计到时，例如在癫痫、局部缺血和创伤中，这类拮抗剂可能特别有效。然而，用选择性、高亲和力、强使用依赖性非竞争性 NMDA 受体拮抗剂(+)-5-甲基-10,11-二氢-5H-二苯并环庚烯-5,10-亚胺马来酸盐((+)-MK-801)进行的初期临床试验的结果令人失望。也就是说，对癫痫的治疗效果很差，同时在治疗剂量下有一些明显的精神副作用。这些观察结果，以及苯环己哌啶滥用者表现出的相似精神症状这一事实，使得人们得出了这样的结论，即 NMDA 受

体的非竞争性拮抗作用可能不是有希望的治疗途径。

然而,使用更精细的电生理学方法表明,不同的非竞争性拮抗剂并不一样,因为例如受体阻滞速度(开闭动力学)和这种作用的电压依赖性等因素可能也决定了其体内药效学特征,即治疗安全性。反常的是,具有低到中等而不是高亲合力的药剂可能是可取的。这些发现使得人们在药物开发中重新考虑 NMDA 受体非竞争性拮抗作用的构思 [19、22]。满足上述标准的非竞争性 NMDA 受体拮抗剂例如金刚烷胺和美金刚胺在临床上分别用于治疗帕金森氏病和痴呆已有数年,并且在用于治疗各自适应症的治疗剂量下很少产生副作用。

由于上述证据,我们已经开发了一系列基于不饱和的 1-氨基烷基环己烷结构的新的非竞争性 NMDA 受体拮抗剂。本研究专注于在受体结合分析、电生理学试验、一个惊厥模型和两个运动损伤模型中比较这些不饱和的 1-氨基烷基环己烷衍生物的 NMDA 受体拮抗特性。这些不饱和的 1-氨基烷基环己烷的取代详细描述在表 1 中。

5-HT₃ 受体拮抗剂

5-HT₃ 受体是阳离子可透过的配体门控离子化受体。在人体内 5-HT₃ 受体在胃肠粘膜内的肠嗜铬细胞上显示密度最高,其受迷走传入神经和脑干的最后区支配,后者形成化学受体触发区。

由于 5-HT₃ 受体不仅在最后区具有高密度,而且在边缘系统的海马和扁桃体区具有高密度,因此已暗示 5-HT₃ 选择性拮抗剂可以具有亲精神作用(Greenshaw & Silverstone, 1997)。

事实上,早期的动物研究暗示,5-HT₃ 受体拮抗剂,除了其十分了解的抗吐用途之外,在临床上可能在许多领域非常有用。它们包括焦虑障碍、精神分裂症、药品和酒精滥用障碍、抑郁障碍、认知障碍、阿尔茨海默氏病、小脑震颤、帕金森氏病治疗相关的精神病、疼痛(偏头痛和过敏性肠综合征)和食欲障碍。

神经元烟碱性受体拮抗剂

目前,已知烟碱性受体的 10 个 α 亚基($\alpha 1-10$)和 4 个 β ($\beta 1-4$)亚基。 $\alpha 4\beta 2$ 受体在 CNS 内,特别是在海马和纹状体内可能是最普遍的。它们形成具有慢且不完全脱敏电流(II 型)的非选择性阳离子通道。同聚的 $\alpha 7$ 受体既是突触前的又是突触后的并且发现于海马、运动皮层和边缘系统以及周围自主神经系统。这些受体的特征是它们的高的 Ca^{2+} 渗透性和快且强的脱敏反应(1A 型)。在许多疾病中已涉及烟碱性受体的变化。它们包括阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、图雷特氏综合征、精神分裂症、药品滥用、烟碱滥用和疼痛。

基于观察到烟碱性激动剂烟碱自身似乎具有有益作用,迄今为止开发药物旨在发现选择性烟碱性激动剂。

另一方面,烟碱性激动剂在例如图雷特氏综合征和精神分裂症中的效力是否归因于神经元烟碱性受体的活化或失活/脱敏还不清楚。

激动剂对神经元烟碱性受体的作用强烈地依赖于其接触时间。快速可逆的脱敏在几毫秒内发生,在几秒钟内下降停止(rundown),含有 $\alpha 4\beta 2$ 和 $\alpha 7$ 的受体的不可逆失活在几小时内发生,并且它们的上调在几天内发生。

换句话说:烟碱性“激动剂”的作用事实上可能是由于神经元烟碱性受体的部分激动、失活和/或脱敏。依次,适当浓度的神经元烟碱性受体通道阻滞剂可能产生如报道烟碱性激动剂在上述适应症中相同的效果。

本发明

现在已发现,一系列不饱和的 1-氨基烷基环己烷具有显著且出乎意料的 NMDA、 5HT_3 和烟碱性受体拮抗活性。由于具有上述特征,这些物质适于治疗多种涉及谷氨酸能、5-羟色胺能和烟碱性传递失调的 CNS 障碍,具有免疫调节效力和抗感染性疾病性能。这些化合物优选与一种或多种药用可接受的稀释剂、载体、或赋形剂一起形成其药用组合物。

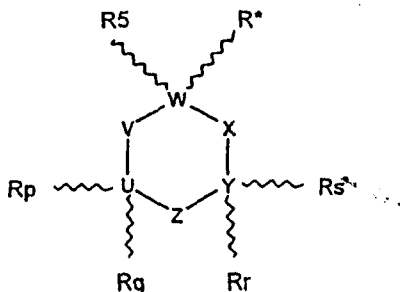
本发明的目的

本发明的目的是提供新的药用化合物-不饱和的 1-氨基烷基环己烷 NMDA、5HT₃ 和烟碱性受体拮抗剂及其药用组合物。本发明的另一目的是,通过使用本发明化合物或含有本发明化合物的药用组合物,提供一种治疗、消除、减轻、缓和、或改善涉及谷氨酸能、5-羟色胺能、烟碱性传递失调的不利 CNS 障碍、用于治疗免疫调节障碍和用于治疗感染性疾病的新方法。本发明的另一目的是提供一种制备所述不饱和的 1-氨基烷基环己烷活性成分的方法。本发明的其它目的在下文中可清楚看出,而且其它目的对本领域技术人员来说是显而易见的。

发明概述

我们认为包含在本发明范围内的内容可尤其用下述文字概括:

选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物



其中:

- R*是--(A)_n--(CR¹R²)_m--NR³R⁴,

- n+m = 0、1 或 2,

- A 选自直链或支链低级烷基(C₁-C₆)、直链或支链低级链烯基(C₂-C₆)、和直链或支链低级炔基(C₂-C₆),

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者一起形成亚烷基(C_2-C_{10})或亚烯基(C_2-C_{10})或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯,

- R^5 独立地选自直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者 R^5 与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键,

R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键,

条件是 U-V-W-X-Y-Z 选自:

环己烷、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,4-二烯、

环己-1,5-二烯、

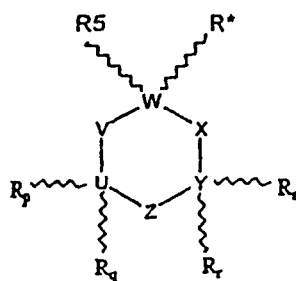
环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯,

并且条件是 R_p 和 R_q 中至少一个不是氢并且 R_r 和 R_s 中至少一个不是氢,

并且条件是当 U-Z 等于环己烷时, 那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 中至少一个是直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)或者直链或支链低级炔基(C_2-C_6);

一种治疗活体动物以缓解可被 NMDA 拮抗剂治疗的病症的方法, 包括将一定量的选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物对所述活体动物给药的步骤, 其能有效缓解所述病症:



其中:

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,

- $n+m = 0, 1$ 或 2 ,

- A 选自直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者一起形成亚烷基(C_2-C_{10})或亚烯基(C_2-C_{10})或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基

和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯,

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键,

条件是 U-V-W-X-Y-Z 选自:

环己烷、

环己-1-烯、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,3-二烯、

环己-1,4-二烯、

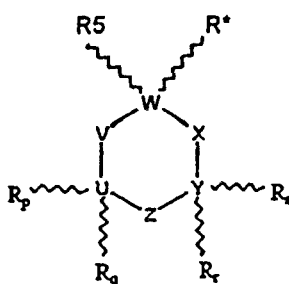
环己-1,5-二烯、

环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯;

并且条件是当 U-Z 等于环己烷时, 那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)或者直链或支链低级炔基(C_2-C_6);

一种治疗活体动物以缓解病症的方法, 其中对化合物选择其免疫调节、抗疟疾、抗博纳病病毒、或抗丙型肝炎、抗锥虫和抗 HSV 效力, 包括将一定量的选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物对所述活体动物给药的步骤, 其能有效缓解所述病症:



其中:

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,

- $n+m = 0, 1$ 或 2 ,

- A 选自直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者一起形成亚烷基(C_2-C_{10})或亚烯基(C_2-C_{10})或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯,

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键,

条件是 U-V-W-X-Y-Z 选自：

环己烷、

环己-1-烯、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,3-二烯、

环己-1,4-二烯、

环己-1,5-二烯、

环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯，

并且条件是当 U-Z 等于环己烷时，那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)或者直链或支链低级炔基(C_2-C_6)；

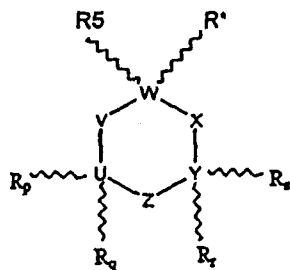
一种治疗活体动物以缓解可被 NMDA 拮抗剂治疗的病症的方法，所述病症选自如下组：兴奋毒性，它选自中风期间的局部缺血、创伤、低氧症、低血糖、青光眼和肝性脑病，

慢性神经变性疾病，它选自阿尔茨海默氏病、血管性痴呆、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、多发性硬化症、肌萎缩性脊髓侧索硬化，AIDS-神经变性、橄榄体脑桥小脑萎缩、图雷特氏综合征、运动神经元疾病、线粒体机能障碍、科萨科夫综合征、和克罗伊茨费尔特-雅各布氏病，

其它涉及中枢神经系统内长期可塑变化的障碍，它选自慢性疼痛、药物耐受性、依赖性和成瘾(例如，类阿片、可卡因、苯并二氮革类、烟碱、和酒精)，和

癫痫、迟发性运动障碍、L-DOPA-诱导的运动障碍、精神分裂症、焦虑、抑郁、急性疼痛、痉挛状态和耳鸣，

包括将一定量的选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物对所述活体动物给药的步骤，其能有效缓解所述病症：



其中：

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$ ，

- $n+m = 0, 1$ 或 2 ，

- A 选自直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6)，

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6)，

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6)，或者一起形成亚烷基(C_2-C_{10})或亚烯基(C_2-C_{10})或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯，

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6)，或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键，或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一

双键,

条件是 U-V-W-X-Y-Z 选自:

环己烷、

环己-1-烯、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,3-二烯、

环己-1,4-二烯、

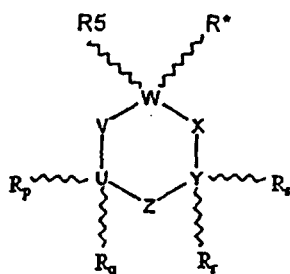
环己-1,5-二烯、

环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯,

并且条件是当 U-Z 等于环己烷时, 那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)或者直链或支链低级炔基(C_2-C_6);

一种治疗活体动物以缓解可被 $5HT_3$ 受体拮抗剂治疗的病症的方法, 包括将一定量的选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物对所述活体动物给药的步骤, 其能有效缓解所述病症:



其中:

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,

- $n+m = 0, 1$ 或 2 ,

- A 选自直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者一起形成亚烷基(C_2-C_{10})或亚烯基(C_2-C_{10})或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯,

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键,

条件是 $U-V-W-X-Y-Z$ 选自:

环己烷、

环己-1-烯、

环己-2-烯、

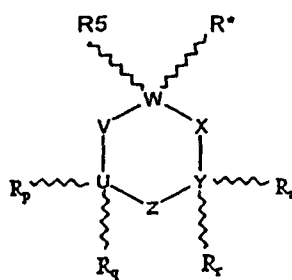
环己-3-烯、

环己-1,3-二烯、

环己-1,4-二烯、
 环己-1,5-二烯、
 环己-2,4-二烯和
 环己-2,5-二烯，

并且条件是当 U-Z 等于环己烷时，那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)或者直链或支链低级炔基(C_2-C_6)；

一种治疗活体动物以缓解可被神经元烟碱性受体拮抗剂治疗的病症的方法，包括将一定量的选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物对所述活体动物给药的步骤，其能有效缓解所述病症：



其中：

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$ ，

- $n+m = 0, 1$ 或 2 ，

- A 选自直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6)，

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6)，

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6)，或者一起形成亚烷基(C_2-C_{10})或亚烯基(C_2-C_{10})或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯，

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6)，或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键，或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键，

条件是 U-V-W-X-Y-Z 选自：

环己烷、

环己-1-烯、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,3-二烯、

环己-1,4-二烯、

环己-1,5-二烯、

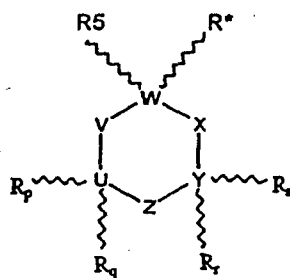
环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯，

并且条件是当 U-Z 等于环己烷时，那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)或者直链或支链低级炔基(C_2-C_6)；

一种治疗活体动物以缓解可被 5HT₃ 受体拮抗剂治疗的病症的方

法, 所述病症选自焦虑障碍、抑郁障碍、精神分裂症和治疗相关的精神病、药品和酒精滥用障碍、认知障碍、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、小脑震颤、偏头痛、食欲障碍、炎性肠综合征(IFS)和呕吐, 该方法包括将一定量的选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物对所述活体动物给药步骤, 其能有效缓解所述病症:



其中:

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,

- $n+m = 0, 1$ 或 2 ,

- A 选自直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者一起形成亚烷基(C_2-C_{10})或亚烯基(C_2-C_{10})或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯,

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、

直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6)，或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键，或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键，

条件是 U-V-W-X-Y-Z 选自：

环己烷、

环己-1-烯、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,3-二烯、

环己-1,4-二烯、

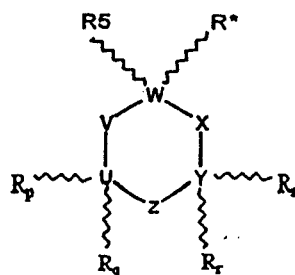
环己-1,5-二烯、

环己-2,4-二烯和

环己-2,5-二烯，

并且条件是当 U-Z 等于环己烷时，那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)或者直链或支链低级炔基(C_2-C_6)；

一种治疗活体动物以缓解可被神经元烟碱性受体拮抗剂治疗的病症的方法，所述病症选自图雷特氏综合征、焦虑障碍、精神分裂症、药品滥用、烟碱滥用、可卡因滥用、运动障碍(亨廷顿氏疾病，L-DOPA-诱导的)、注意涣散多动症(ADHD)、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和疼痛，该方法包括将一定量的选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物对所述活体动物给药的步骤，其能有效缓解所述病症：



其中：

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,

- $n+m = 0, 1$ 或 2 ,

- A 选自直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者一起形成亚烷基(C_2-C_{10})或亚烯基(C_2-C_{10})或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯,

- R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键,

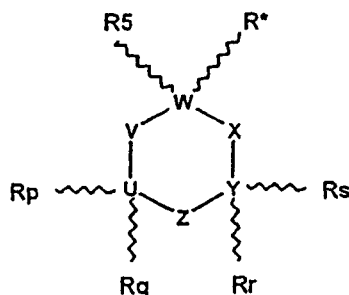
条件是 $U-V-W-X-Y-Z$ 选自：

环己烷、
 环己-1-烯、
 环己-2-烯、
 环己-3-烯、
 环己-1,3-二烯、
 环己-1,4-二烯、
 环己-1,5-二烯、
 环己-2,4-二烯和
 环己-2,5-二烯，

并且条件是当 U-Z 等于环己烷时，那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 中至少一个是直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)或者直链或支链低级炔基(C_2-C_6)；

结合上述方法定义的式 I 的化合物和其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐在制备用于任意这种方法的药物中的用途；和

一种药用组合物，含有选自下式 I 化合物、其光学异构体及其药用可接受的酸或碱加成盐的化合物，与一种或多种药用可接受的稀释剂、赋形剂和/或载体相组合：



其中：

- R^* 是 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$ ，

- $n+m = 0, 1$ 或 2 ,

- A 选自直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^1 和 R^2 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6),

- R^3 和 R^4 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者一起形成亚烷基(C_2-C_{10})或亚烯基(C_2-C_{10})或者与 N 一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基取代的 3-7 元氮杂环烷或氮杂环烯,

- R^5 独立地选自直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者 R^5 与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键,

R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地选自氢、直链或支链低级烷基(C_1-C_6)、直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)、和直链或支链低级炔基(C_2-C_6), 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的碳和一相邻碳结合形成一双键, 或者 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 独立地可以与其所连的 U 或 Y 形成一双键,

条件是 U-V-W-X-Y-Z 选自:

环己烷、

环己-2-烯、

环己-3-烯、

环己-1,4-二烯、

环己-1,5-二烯、
环己-2,4-二烯和
环己-2,5-二烯，

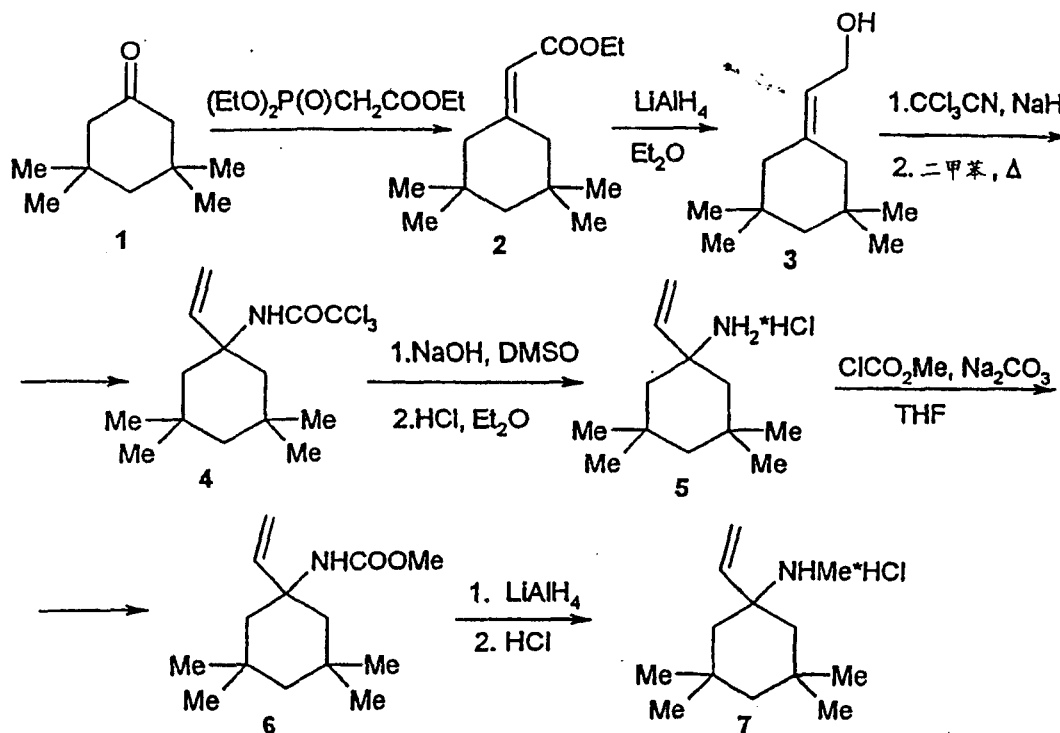
并且条件是 R_p 和 R_q 中至少一个不是氢并且 R_r 和 R_s 中至少一个不是氢

并且条件是当 U-Z 等于环己烷时，那么 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R_p 、 R_q 、 R_r 和 R_s 中至少一个是直链或支链低级链烯基(C_2-C_6)或者直链或支链低级炔基(C_2-C_6)。

发明详述

下面的详细描述以及详述的实施例仅是举例说明，不应理解为是限制性的。

方案：实施例 1 和 2



实施例 1.

3,3,5,5-四甲基-1-乙烯基环己胺盐酸盐(5).

a) 2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)乙酸乙酯(2).

在氩气下向磷酸乙酸三乙酯 (49.32 g, 222 mmol)的无水 THF (180ml)搅拌溶液中以小批量分次加入 NaH (8.8 g, 222 mmol, 60% 的矿物油悬液), 同时用冰水冷却。在室温下继续搅拌 1 小时, 然后在 10 分钟内加入 3,3,5,5-四甲基环己酮 (30.85 g, 200 mmol)溶液, 将所得混合物回流 22 小时。然后将混合物倒入冰(400 g)上, 用乙醚(4×150 ml)萃取产物, 并用 MgSO₄干燥萃取物。真空蒸发溶剂之后, 将油状剩余物在 145°C (11 mm Hg) 蒸馏, 获得 36.8g (86%)的 2, 为油状物。¹H NMR (CDCl₃, TMS): 0.96 和 0.98 (共 12H, 均 s, 3,5-CH₃); 1.27 (3H, t, CH₃-乙基); 1.33 (2H, m, 4-CH₂); 1.95 和 2.65 (共 4H, 均 s, 2,6-CH₂); 4.14 (2H, q, CH₂-乙基)和 5.69 ppm (1H, s, =C-H)。

b) 2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)乙醇 (3).

向 LiAlH₄ (1.7 g, 45mmol)的无水乙醚(60 ml)搅拌溶液中滴加乙酸酯 2 (3.2 g, 15mmol)的乙醚(20 ml)溶液, 同时用冰水冷却。继续搅拌 1 小时并用水破坏剩余的 LiAlH₄。分离水层, 用乙醚(30 ml)萃取两次。将合并的萃取物用盐水(50 ml)洗涤并用 MgSO₄干燥。真空浓缩之后, 将油状剩余物通过 Kugelrohr 短路蒸馏 (150-170°C, 11 mm Hg)纯化, 得到 3 (2.3 g, 89%), 为油状物。¹H NMR (CDCl₃, TMS): 0.92 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.10 (1 H, br s, OH); 1.28 (2H, s, 4-CH₂); 1.87 和 1.94 (共 4H, 均 s, 2,6-CH₂); 4.16 (2H, d, 7 Hz, CH₂O)和 5.50 ppm (1H, t, 7 Hz, =C-H)。

c) 2,2,2-三氯-N-(3,3,5,5-四甲基-1-乙烯基环己基)乙酰胺 (4).

向醇 3 (0.8 g, 4.7 mmol)的乙醚(5 ml)溶液中加入 NaH (0.22g 的

55%矿物油分散液(0.22 mmol)。将反应混合物冷却至-10℃并滴加三氯乙腈 (0.68 g, 4.7mmol)的乙醚(3 ml)溶液。使该溶液温至室温并蒸发掉溶剂。并将含有甲醇(0.018 ml)的戊烷(8 ml)加入到剩余物中。将所得混合物经硅藻土垫过滤并蒸发。将剩余油溶解在二甲苯(10 ml)中并回流 10 小时。在减压(11mm Hg)下将大量二甲苯蒸馏出并将剩余物通过快速硅胶层析法纯化(己烷, 己烷-乙酸乙酯, 10:1), 得到 4 (0.98 g, 66 %), 为一油状物。¹H NMR(CDCl₃, TMS): 0.95 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.18 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.1-1.5 (2H, m, 4-CH₂); 1.32 (2H, d, 15 Hz, 2,6-CH₂); 2.15 (2H, d, 15 Hz, 2,6-CH₂); 5.08 (1H, d, 11 Hz, =CH₂); 5.13 (1H, d, 18 Hz, =CH₂); 5.85 (1H, dd, 18 和 11 Hz, -HC=)和 6.7 ppm (1H, br s, NH)。

d) 3,3,5,5-四甲基-1-乙烯基环己胺盐酸盐(5).

室温下将酰胺 4 (0.32 g, 1 mmol)和粉状 NaOH (0.4 g, 10 mmol)的 DMSO (3 ml)混合物搅拌 7 天。该反应混合物用 H₂O (20 ml)稀释并在室温下搅拌过夜。产物用己烷 (3×10 ml)萃取。将该合并的萃取物用盐水(20 ml)洗涤, 用 NaOH 干燥并经硅藻土垫过滤。向所得溶液中加入 4 M HCl 的无水乙醚(0.5 ml)溶液并蒸发掉溶剂。剩余物用乙腈 (10 ml)处理并在过滤器上收集沉淀物, 真空下用 P₂O₅干燥, 得到 5 (0.12 g, 53%), 为一无色固体。¹H NMR (CDCl₃, TMS): 0.98 和 1.01 (共 12H, 均 s, 3,5-CH₃); 1.19 和 1.29 (共 2H, 均 d, 14 Hz, 4-CH₂); 1.62 (2H, d, 13.5 Hz, 2,6-CH₂); 1.72 (2H, br s, H₂O); 2.16 (2H, d, 13.5 Hz, 2,6-CH₂); 5.46 和 5.73 (2H, 均 d, 18 和 11 Hz, =CH₂); 6.16 (1H, dd, 18 和 11 Hz, =CH)和 8.24 ppm (3H, br s, NH₃⁺)。

实施例 2.

N,3,3,5,5-五甲基-1-乙烯基环己基胺盐酸盐(7).

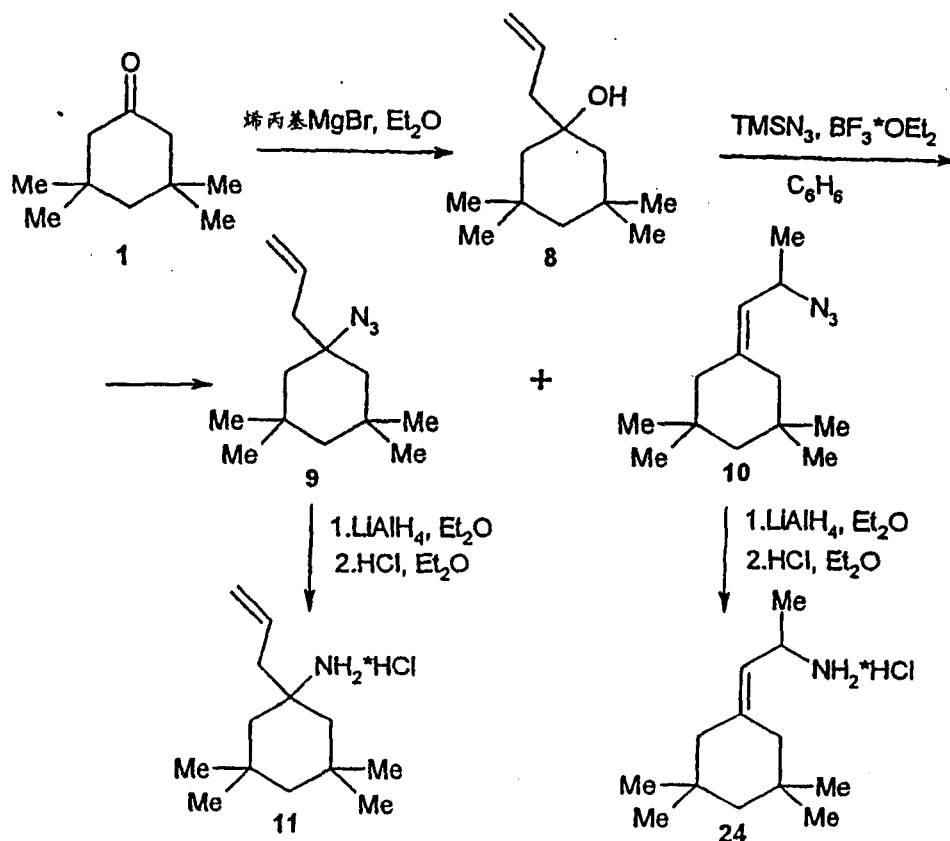
a) 3,3,5,5-四甲基-1-乙烯基环己基氨基甲酸甲酯(6).

室温下将胺盐酸盐 5 (0.25 g, 1.2 mmol)和 Na_2CO_3 (0.73 g, 6.9 mmol)的 THF (6 ml)混合物搅拌 1 小时。加入氯甲酸甲酯 (0.27 ml, 3.45 mmol)并在室温下将反应混合物搅拌 15 小时。混合物用乙醚(20 ml)稀释, 过滤并蒸发至干。粗产物通过快速硅胶层析法纯化(轻石油醚-乙酸乙酯, 10:1), 得到 6 (0.24 g, 87%), 为一无色固体, 熔点为 61-63°C。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.92 和 1.15 (共 12H, 均 s, 3,5- CH_3); 1.00-1.40 (4H, m, 4- CH_2 和 2,6-CH); 2.00 (2H, d, 14 Hz, 2,6-CH); 3.62 (3H, s, CH_3N); 4.72 (1H, br s, NH); 5.00 和 5.06 (共 2H, 均 d, 10.5 和 17 Hz, $=\text{CH}_2$)和 5.83 ppm (1H, dd, 10.5 和 17 Hz, $=\text{CH}$)。

b) N,3,3,5,5-五甲基-1-乙烯基环己基胺盐酸盐(7).

将 LiAlH_4 (0.28 g, 7.4 mmol)和氨基甲酸酯 6 (0.22 g, 0.92 mmol)的 THF (22 ml)混合物回流 12 小时。然后将其在冰浴中冷却并滴加水 (20 ml)。所得悬液用己烷 (3×20 ml)萃取并将合并的萃取物用盐水(20 ml)洗涤。萃取物用 NaOH 干燥, 过滤并用 2.4M HCl 的乙醚(1ml)溶液处理。将所得悬液蒸发至干。剩余物用乙醚(10 ml)和乙腈 (1 ml)处理。在过滤器上收集沉淀物并在真空下用 P_2O_5 干燥, 得到 7 (0.11 g, 52%), 为一无色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.00 和 1.02 (共 12H, 均 s, 3,5- CH_3); 1.23 和 1.32 (共 2H, 均 d, 15 Hz, 4- CH_2); 1.72 (2H, d, 13 Hz, 2,6-CH); 2.15 (2H, d, 13 Hz, 2,6-CH); 2.45 (3H, t, 5 Hz, CH_3N); 5.64 和 5.69 (共 2H, 均 d, 11 和 17 Hz, $=\text{CH}_2$); 5.98 (1H, dd, 11 和 17 Hz, $=\text{CH}$)和 9.30 ppm (2H, br s, NH_3^+)。

方案: 实施例 3 和 4



实施例 3.

1-烯丙基-3,3,5,5-四甲基环己胺盐酸盐(11).

a) 1-烯丙基-3,3,5,5-四甲基环己醇(8).

向烯丙基溴化镁 (60 ml, 60 mmol) 的 1 M 搅拌醚溶液中滴加 3,3,5,5-四甲基环己酮 (3.86 g, 25 mmol) 的无水乙醚(20 ml)溶液。室温下将该混合物搅拌 1 小时并在回流下沸腾 10 分钟。然后将其用冰水冷却并用 NH_4Cl 饱和水溶液(40 ml)小心处理。分离有机层并用水和盐水洗涤。用无水 MgSO_4 干燥之后, 真空下将溶液浓缩。剩余物在减压下分馏, 得到 3.5g (72%) 的 8, 沸点为 $98-100^\circ\text{C}/12 \text{ mmHg}$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , TMS): 0.88 (6H, s, 3,5- $\text{CH}_{3\text{eq}}$); 1.20 (6H, s, 3,5- $\text{CH}_{3\text{ax}}$); 0.95-1.60 (6H, m, 2,4,6- CH_2); 2.15 (2H, d, 7.5 Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$); 4.95-5.30 (2H, m, $=\text{CH}_2$) 和 5.65-6.20 ppm (1H, m, $=\text{CH}$)。

b) 1-烯丙基-1-叠氮基-3,3,5,5-四甲基环己烷(9)和 1-甲基

-2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)乙基叠氮化物(10).

氩气下向环己醇 8 (1.96 g, 10 mmol)的无水苯(20 ml)溶液中加入叠氮基三甲基硅烷 (12 mmol)。用注射器在 20 分钟内向该冷却的(5℃)溶液中慢慢加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (12 mmol)。将混合物搅拌 6 小时, 然后慢慢加入水。分离有机层并用 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥。将温度保持在 25℃以下过滤并蒸发掉溶剂, 得到一油状物, 将其通过硅胶柱色谱法分离(轻石油醚)。收集 Rf 为 0.85 (己烷)的级分。蒸发掉溶剂, 得到 9, 为一无色油状物(0.26 g, 11.7%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , TMS): 0.89 (6H, s, 3,5- $\text{CH}_{3\text{eq}}$); 0.90 (1H, d, 14 Hz, 4- CH_{ax}); 1.05 (2H, d, 14 Hz, 2,6- CH_{ax}); 1.18 (6H, s, 3,5- $\text{CH}_{3\text{ax}}$); 1.37 (1H, d, 14 Hz, 4- CH_{eq}); 1.60 (2H, d, 14 Hz, 2,6- CH_{eq}), 2.29 (2H, d, 7 Hz, $\text{CH}_2\text{C=}$); 4.95-5.25 (2H, m, $=\text{CH}_2$)和 5.65-6.15 ppm (1H, m, $=\text{CH}$)。

将额外级分(Rf 0.65 (己烷))蒸发, 得到 0.425 g (20.3%)的叠氮化物 10, 为一无色油状物。 ^1H NMR (CDCl_3 , TMS): 0.91 (6H, s), 0.94 (3H, s)和 0.96 (3H, s, 3',5'- CH_3); 1.23 (3H, d, 6.5 Hz, 1- CH_3); 1.26 (2H, s, 4'- CH_2); 1.89 (2H, s)和 1.96 (2H, s, 2',6'- CH_2); 4.31 (1H, dq, 6.5 和 9.5 Hz, 1-CH)和 5.21 ppm (1H, dm, 9.5 Hz, $=\text{CH}$)。

c) 1-烯丙基-3,3,5,5-四甲基环己胺盐酸盐(11).

在 10 分钟内将叠氮化物 9 (0.221 g, 1.0 mmol)的无水乙醚(4 ml)溶液滴加到氢化锂铝 (0.152 g, 4 mmol)的乙醚(10 ml)搅拌悬液中。将混合物搅拌 4 小时, 然后将其用 20%的 NaOH 水溶液(8 ml)处理。分离水层并用乙醚(2×15 ml)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤并用 NaOH 干燥。滤液用无水 HCl 的乙醚溶液处理并蒸发。向该固体剩余物中加入无水乙醚并在过滤器上收集它, 用无水乙醚洗涤, 得到 11 (0.105 g, 47%), 为一无色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 , TMS): 1.03 (6H, s, 3,5- $\text{CH}_{3\text{eq}}$); 1.06 (6H, s, 3,5- $\text{CH}_{3\text{ax}}$); 1.29 (2H, s, 4- CH_2); 1.63 (2H, d, 13 Hz, 2,6- CH_{ax}); 1.80 (2H, d, 13 Hz, 2,6- CH_{eq}), 2.71 (2H, d, 7 Hz, $\text{CH}_2\text{C=}$); 5.10-5.40 (2H, m, $=\text{CH}_2$); 5.75-6.25 (1 H, m, $=\text{CH}$)和 8.25 ppm

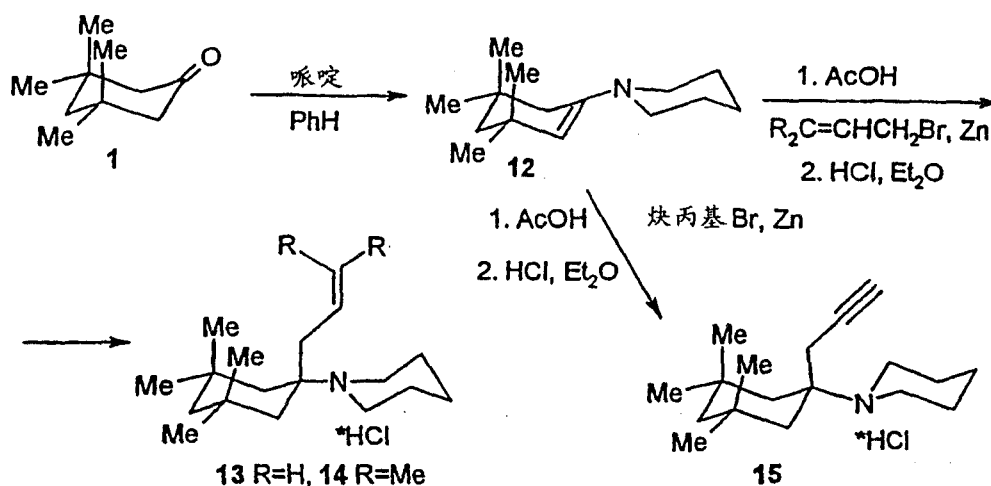
(3H, br s, NH_3^+).

实施例 4.

1-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)-2-丙胺盐酸盐(24).

在 10 分钟内将 1-甲基-2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)乙基叠氮化物 (10) (0.33 g, 1.5 mmol) 的无水乙醚(4 ml)溶液滴加到氢化锂铝 (0.152 g, 4 mmol) 的乙醚(15 ml)搅拌悬液中。将混合物搅拌 4 小时, 然后将其用 20% 的 NaOH 水溶液(8 ml)处理。用乙醚(2*15ml)萃取水层。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤并用 NaOH 干燥。滤液用无水 HCl 的乙醚溶液处理并在真空下蒸发。向该固体剩余物中加入无水乙醚, 并在过滤器上收集它, 用无水乙醚洗涤, 得到 24 (0.18 g, 54%), 为一无色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 , TMS): 0.89 (6H, s), 0.92 (3H, s) 和 0.98 (3H, s, 3',5'- CH_3); 1.27 (2H, s, 4'- CH_2); 1.47 (3H, d, 6.5 Hz, 3- CH_3); 1.84(1H, d, 13.5 Hz, 2'-CH); 1.87 (2H, s, 6'- CH_2); 2.06 (1H, d, 13.5 Hz, 2'-CH); 4.17 (1H, dq, 6.5 和 9.5 Hz, 2-CH); 5.35 (1H, d, 9.5 Hz, =CH) 和 8.25 ppm (3H, br s, NH_3^+).

方案: 实施例 5、6 和 7



实施例 5.

1-(1-烯丙基-3,3,5,5-四甲基环己基)哌啶盐酸盐(13).

a) 1-(3,3,5,5-四甲基-1-环己烯基-1)哌啶(12).

将哌啶(1.2 当量)和 3,3,5,5-四甲基环己酮在苯中加热同时共沸除去水来将它们缩合而制备。在真空蒸馏条件(100°C/10 mm Hg)下除去原料获得粗产物。为一琥珀色油状物。¹H NMR (CDCl₃, TMS): 0.94 (6H, s)和 0.97 (6H, s, 3',5'-CH₃); 1.25 (2H, s, 4'-CH₂); 1.40-1.70 (6H, m, 哌啶 3,4,5-CH₂); 1.76 (2H, s, 6'-CH₂); 2.60-2.85 (4H, m, 哌啶 2,6-CH₂) 和 4.40 ppm (1H, s, =CH)。

b) 1-(1-烯丙基-3,3,5,5-四甲基环己基)哌啶盐酸盐(13).

向烯胺 12 (2.1 g, 9 mmol)的 THF (20 ml)溶液中加入乙酸(0.675 g, 11.25 mmol)。将混合物搅拌 5 分钟并加入锌粉(0.74 g, 11.25 mgA)。然后滴加烯丙基溴(1.63 g, 13.5 mmol)的 THF (5 ml)溶液,并在室温下将混合物搅拌 6 小时。加入 Na₂CO₃ 水溶液,所得混合物用乙醚萃取。萃取物用盐水洗涤,用无水 MgSO₄ 干燥并在真空下浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法分离(己烷、5% EtOAc 在己烷中)。收集 R_f 为 0.85 (己烷-EtOAc, 13: 2)的级分,蒸发并用无水 HCl 的乙醚溶液处理。将沉淀物过滤并用己烷-EtOAc 混合物洗涤,得到 13 (0.79 g, 29%),为一无色固体。¹H NMR (CDCl₃, TMS): 1.07 (6H, s, 3',5'-CH₃_{eq}), 1.10 (6H, s, 3',5'-CH₃_{ax}); 1.34 (1H, d, 12.2 Hz)和 1.45 (1H, d, 12.2 Hz, 4'-CH₂); 1.70-1.95 (6H, m, 2',6'-CH_{ax} 和 哌啶 3,5-CH, 4-CH₂); 2.37 (2H, d, 13.4 Hz, 2',6'-CH_{eq}); 2.40-2.70 (2H, m, 哌啶 3,5-CH); 2.76 (2H, d, 7.2 Hz, CH₂C=); 2.75-3.00 (2H, m, 哌啶 2,6-CH); 3.64 (2H, d, 11.6 Hz, 哌啶 2,6-CH); 5.13 (1H, d, 9.6 Hz)和 5.24 (1H, d, 17.8 Hz, =CH₂); 5.85-6.15 (1H, m, =CH)和 10.72 ppm (1H, br s, NH)。

实施例 6.

1-[3,3,5,5-四甲基-1-(3-甲基-2-丁烯基)环己基]哌啶盐酸盐(14).

用 4-溴-2-甲基-2-丁烯代替烯丙基溴按照化合物 13 的步骤(实施例 5, b)由哌啶 12 制备。产率: 20%。¹H NMR (CDCl₃, TMS): 1.07 和

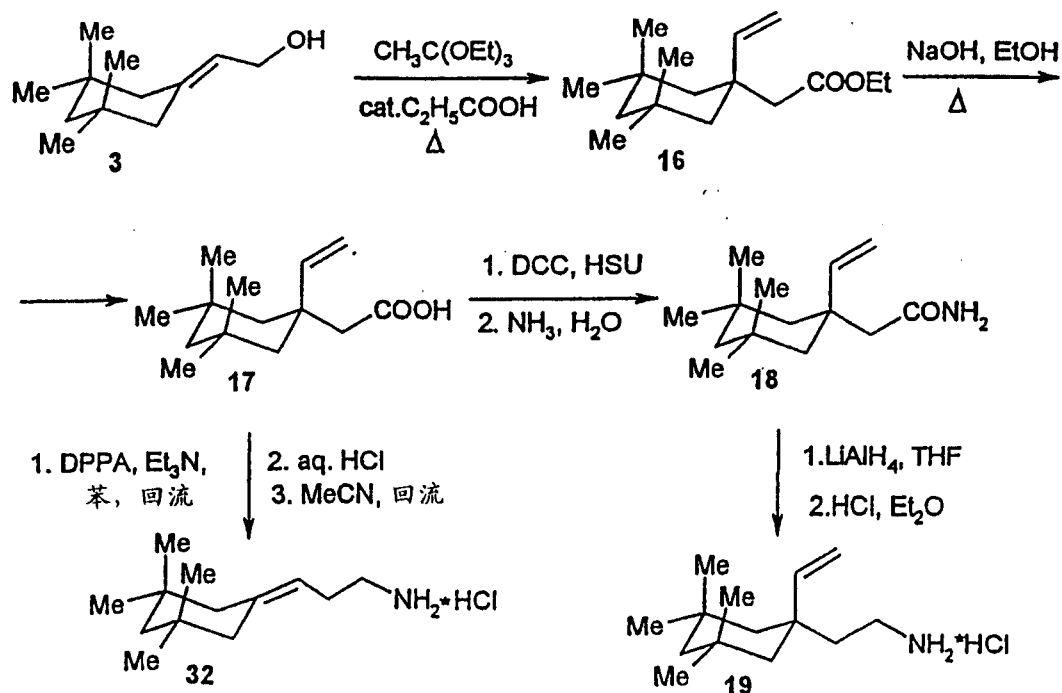
1.08 (共 12H, 均 s, 3',5'-CH₃), 1.32 和 1.44 (2H, 均 d, 14.2 Hz, 4-CH₂); 1.69 和 1.76 (6H, 均 s, =C(CH₃)₂); 1.68-1.96 (4H, m, 3,5-CH 和 4'-CH₂); 1.84(2H, d, 13.4 Hz,, 2',6'-CH_{ax}); 2.31 (2H, d, 13.4 Hz,, 2',6'-CH_{eq}); 2.40-2.80 (4H, m, N(CH)₂, 3,5-CH); 2.60 (2H, d, 7.2 Hz, CH₂C=); 3.63 (2H, d, 10.4 Hz, N(CH)₂); 5.31 (1H, t, 6.8 Hz, =CH)和 10.55 ppm (1H, br s, NH)。

实施例 7.

1-[3,3,5,5-四甲基-1-(2-丙炔基)环己基]哌啶盐酸盐(15).

用 3-溴丙炔代替烯丙基溴按照化合物 13 的步骤(实施例 5, b)由哌啶 12 制备。产率: 6%。¹H NMR (CDCl₃, TMS): 1.07 (6H, s, 3',5'-CH_{3eq}), 1.11 (6H, s, 3',5'-CH_{3ax}); 1.23 和 1.44 (共 2H, 均 d, 14.3 Hz, 4'-CH₂); 1.75-2.00 (4H, m, 哌啶 3,5-CH, 4-CH₂); 1.91 (2H, d, 13.2 Hz, 2',6'-CH_{ax}); 2.28 (1H, s, HCC); 2.34 (2H, d, 13.2 Hz, 2',6'-CH_{eq}); 2.40-2.70 (2H, m, 哌啶 3,5-CH); 2.81 (2H, s, CH₂CC); 2.85-3.10 (2H, m, 哌啶 2,6-CH); 3.69 (2H, d, 10.2 Hz, 哌啶 2,6-CH)和 11.12 ppm (1H, br s, NH)。

方案: 实施例 8 和 9



实施例 8.

2-(3,3,5,5-四甲基-1-乙烯基环己基)乙胺盐酸盐(19).

a) 2-(3,3,5,5-四甲基-1-乙烯基环己基)乙酸乙酯(16).

将原乙酸三乙酯 (18.6 ml, 102 mmol)、2-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)乙醇(3) (4.63 g, 25.4 mmol)和丙酸(0.19 ml, 2.5 mmol)的混合物在 145°C 下加热 10 小时。在反应过程中从混合物中蒸馏掉乙醇。将反应混合物冷却并倒入水(100 ml)中。用己烷 (2×50 ml)萃取水相并将合并的有机相用 5% 的 KHSO_4 水溶液(50 ml)和盐水(50ml)洗涤。萃取物用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发。剩余物通过快速硅胶层析法纯化(轻石油醚和轻石油醚-乙酸乙酯, 100: 2), 得到 16 (4.64 g, 73 %), 为一油状物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.91 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.01 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.23 (3H, t, 7 Hz, 乙基 CH_3) 1.00-1.30 (4H, m, 4- CH_2 和 2,6- CH); 1.86 (2H, d, 13 Hz, 2,6- CH); 2.22 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.08 (2H, q, 7 Hz, 乙基 CH_2); 5.06 和 5.07 (共 2H, 均 d, 11 和 17.5 Hz, $=\text{CH}_2$) 和 5.95 ppm (1H, dd, 11 和 17.5Hz, $-\text{CH}=\text{}$).

b) 2-(3,3,5,5-四甲基-1-乙烯基环己基)乙酸(17).

将 NaOH (1.03 g, 25.8 mmol)和乙酸酯 16 (1.3 g, 5.15 mmol)的甲醇(26 ml)溶液回流 3 小时。将该混合物冷却至室温并倒入水(100 ml)中。水相用浓 HCl 水溶液酸化并用己烷 (3×30 ml)萃取。合并的有机相用盐水洗涤并用 CaCl_2 干燥, 过滤并蒸发。剩余物通过快速硅胶层析法纯化(轻石油醚-乙酸乙酯, 10:1), 得到 17 (0.7 g, 71 %), 为一无色固体, 熔点为 92-94°C。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.92 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.02 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.00-1.30 (4H, m, 4- CH_2 和 2,6-CH); 1.90 (2H, d, 14 Hz, 2,6-CH); 2.27 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 5.11 和 5.13 (共 2H, 均 d, 11 和 18 Hz, $=\text{CH}_2$); 5.99 (1H, dd, 18 和 11 Hz, $=\text{CH}$)和 10.80 ppm (1H, br s, COOH)。

c) 2-(3,3,5,5-四甲基-1-乙烯基环己基)乙酰胺(18).

将 N-羟基琥珀酰亚胺(0.25 g, 2.2 mmol)和 N,N'-二环己基碳二亚胺(0.45, 2.2 mmol)加入到环己基乙酸 17 (0.45 g, 2 mmol)的 THF (5 ml)溶液中。室温下将混合物搅拌 18 小时并在冰浴中冷却。一次性加入 25% NH_4OH 水溶液(2 ml)并在室温下将该混合物搅拌 2 小时。过滤出沉淀物并用乙醚(30ml)洗涤。分离滤液的有机相并用 5% KHSO_4 水溶液(10 ml)和盐水洗涤。萃取物用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发。剩余物通过快速硅胶层析法纯化(轻石油醚-乙酸乙酯, 4:1 至 1:1), 得到 18 (0.34 g, 76 %), 为一无色固体, 熔点为 44-46°C。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.91 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.02 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.00-1.30 (4H, m, 4- CH_2 和 2,6-CH); 1.85 (2H, d, 14 Hz, 2,6-CH); 2.13 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 5.18 和 5.19 (共 2H, 均 d, 18 和 11 Hz, $=\text{CH}_2$); 5.40 和 5.60 (共 2H, 均 br s, NH_2)和 6.03 ppm (1H, dd, 18 和 11 Hz, $=\text{CH}$)。

d) 2-(3,3,5,5-四甲基-1-乙烯基环己基)乙胺盐酸盐(19).

将 LiAlH_4 (0.41 g, 11 mmol)和酰胺 18 (0.30 g, 1.4 mmol)的 THF (18 ml)的混合物回流 17 小时。然后将其在冰浴中冷却并滴加水(30

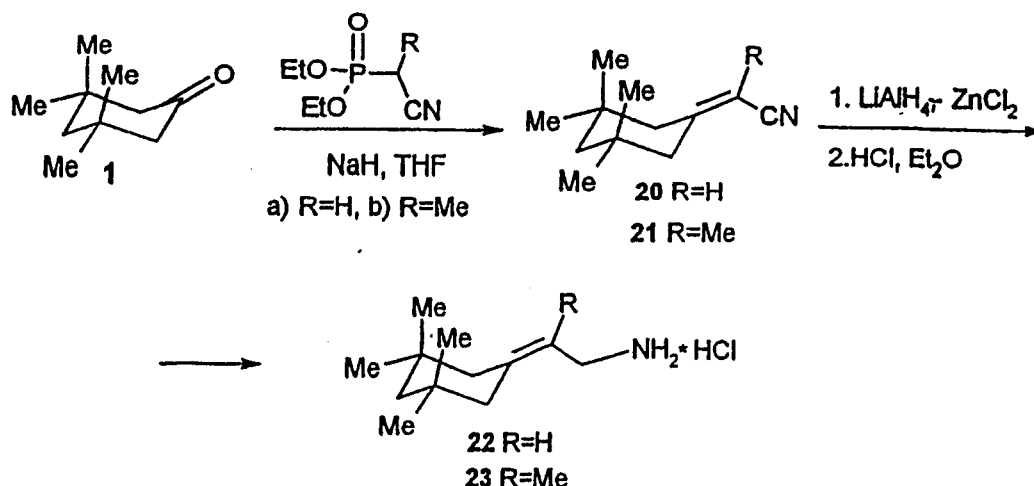
ml)。所得悬液用己烷 (3×30 ml)萃取并将合并的有机相用盐水洗涤。萃取物用 NaOH 干燥, 过滤并浓缩至~10 ml 体积。加入 4.8 M HCl 的乙醚(1 ml)溶液并将所得悬液蒸发至干。剩余物用乙腈 (5 ml)处理并在过滤器上收集沉淀物, 真空下用 NaOH 干燥, 得到 19 (0.16 g, 50%), 为一无色固体。¹H-NMR (CDCl₃, TMS): 0.89 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.02 (6H, s, 3,5-CH₃); 0.90-1.80 (8H, m, 环质子和乙胺- 2-CH₂); 2.92 (2H, br s, CH₂N); 5.05 和 5.15 (2H, 均 d, 18 和 11 Hz, =CH₂); 5.77(1 H, dd, 18 和 11 Hz, =CH)和 8.10 ppm (3H, br s, NH₃⁺)。

实施例 9.

3-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)丙胺盐酸盐(32).

将三乙胺(0.25 ml, 1.76mmol)和二苯基磷酰基叠氮化物(0.38 ml, 1.76 mmol)加入到酸 17 (0.36 g, 1.6 mmol)的苯(6 ml)溶液中。将该混合物回流 2 小时, 冷却至室温并蒸发至干。向剩余物中加入冷(约 5℃)浓 HCl 水溶液(3 ml)。所得混合物在室温下搅拌 18 小时并通过加入 10% NaOH 水溶液制成强碱性。向混合物中加入己烷 (20 ml)并将两相过滤。沉淀物用己烷 (2×5 ml)和水(2×5 ml)洗涤。分离滤液的有机相。水相用己烷(2×10 ml)洗涤。合并的有机相用盐水(10 ml)洗涤, 用 NaOH 干燥并过滤。加入 4.8 M HCl 的乙醚溶液(1ml)并将所得悬液蒸发。剩余物由乙腈再结晶并在真空下用 P₂O₅ 干燥, 得到 32 (0.1 g, 43%), 为一无色固体。¹H-NMR: (CDCl₃, TMS): 0.90 和 0.92 (共 12H, 均 s, c-Hex-3,5-CH₃); 1.23 (2H, s, c-Hex- 4-CH₂); 1.86 和 1.92 (共 4H, 均 s, c-Hex- 2,6-CH₂); 2.49 (2H, q, 7 Hz, 丙胺- 2-CH₂); 2.98 (2H, t, 7 Hz, 丙胺- 1-CH₂); 5.15 (1H, t, 7Hz, =CH-)和 8.30 ppm (3H, br s, NH₃⁺)。

方案: 实施例 10 和 11



实施例 10.

2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)乙胺盐酸盐(22).

a) 3,3,5,5-四甲基亚环己基乙腈(20).

将 60% NaH 矿物油分散液(0.96 g, 24 mmol)加入到氰基甲基膦酸二乙酯(4.25 g, 24 mmol)的 THF (30 ml)溶液中, 同时用冰水冷却。将混合物搅拌 30 分钟并滴加 3,3,5,5-四甲基环己酮 (3.08 g, 20 mmol)的 THF (10 ml)溶液。去除冷却浴并在室温下将该混合物搅拌 72 小时。将其倒入冰水(100 ml)中并用乙醚(3×50 ml)萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发。粗产物通过快速硅胶层析法纯化(轻石油醚-乙酸乙酯, 10:1), 得到 20 (2.38 g, 71 %), 为一无色油状物。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.97 和 1.01 (共 12H, 均 s, 3',5'-CH₃); 1.36 (2H, s, 4'-CH₂); 2.01 (2H, s, 2'-CH₂); 2.26 (2H, s, 6'-CH₂)和 5.14 ppm (1H, s, =CH)。

b) 2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)乙胺盐酸盐(22).

将 LiAlH₄ (0.68 g, 18 mmol)的乙醚(30 ml)悬液在冰浴中冷却并加入 1 M ZnCl₂ 的乙醚溶液(9 ml, 9 mmol)。将所得混合物搅拌 15 分钟并滴加腈 20 (1 g, 6 mmol)的乙醚(30 ml)溶液, 同时将温度保持在 0-5℃。然后取走冰浴并将该混合物于室温下搅拌 24 小时。加入水(30ml)和 20% NaOH (20 ml)水溶液, 同时用冰浴冷却。水相用乙醚(4×50 ml)

萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤并用 NaOH 干燥, 过滤并蒸发。剩余物在 160°C/20 mm Hg 下通过 Kugelrohr 短路蒸馏纯化。馏出物用乙醚稀释并加入 4.8M HCl 的乙醚(3 ml)溶液。在过滤器上收集所得沉淀物, 用乙醚(3×5 ml)洗涤并在真空下用 NaOH 干燥, 得到 22, 为一无色固体。¹H-NMR (CDCl₃, TMS): 0.91 和 0.92 (共 12H, 均 s, 3',5'-CH₃); 1.28 (2H, s, 4'-CH₂); 1.89 和 1.93 (共 4H, 均 s, 2',6'-CH₂); 3.62 (2H, d, 7 Hz, CH₂N); 5.41(1H, t, 7Hz, -C=CH)和 8.3 ppm (3H,br s, NH₃⁺)。

实施例 11.

2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)丙胺盐酸盐(23).

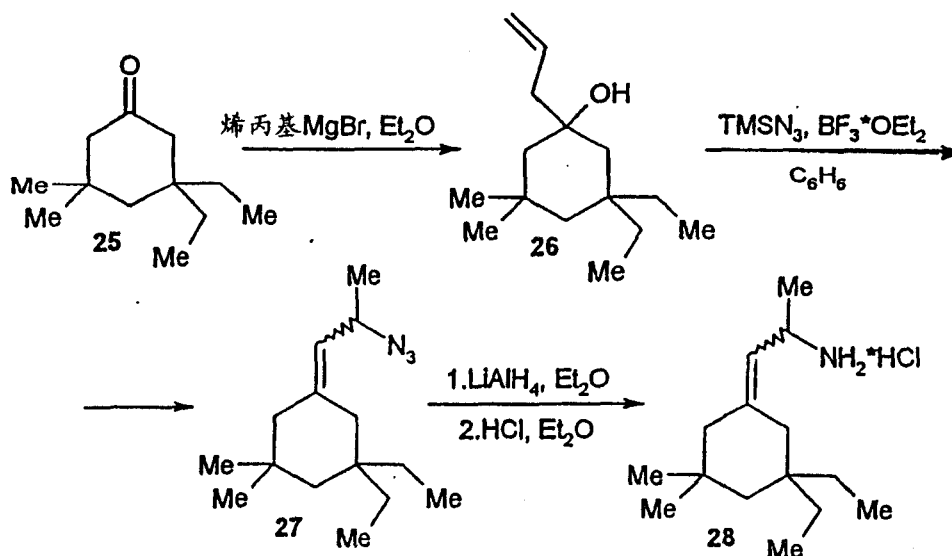
a) 2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)丙腈(21).

按照化合物 20 (实施例 10, a)的步骤用(1-氰基乙基)膦酸二乙酯制备。获得腈 21, 为一无色油状物, 产率为 41%。¹H-NMR: (CDCl₃, TMS): 0.96 和 1.00(共 12H, 均 s, c-Hex-3,5-CH₃); 1.34 (2H, s, c-Hex-4-CH₂); 1.91 (3H, s, 丙腈 -3-CH₃); 2.04 和 2.28 ppm (共 4H, 均 s, c-Hex-2,6-CH₂)。

b) 2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)丙胺盐酸盐(23).

按照化合物 22 的步骤(实施例 10, b)由腈 21 制备。获得胺盐酸盐 23, 为一无色固体。¹H-NMR: (CDCl₃, TMS) δ: 0.92 和 0.93 (共 12H, 均 s, c-Hex-3,5-CH₃); 1.27 (2H, s, c-Hex-4-CH₂); 1.89 (3H, s, 丙胺 -3-CH₃); 1.99 和 2.01 (共 4H, 均 s, c-Hex-2,6-CH₂); 3.64 (2H, br s, 丙胺-1-CH₂)和 8.40 ppm (3H, br s, NH₃⁺)。

方案: 实施例 12



实施例 12.

(E,Z)-1-(3,3-二乙基-5,5-二甲基亚环己基)-2-丙胺盐酸盐(28).

a) 1-烯丙基-3,3-二乙基-5,5-二甲基环己醇(26).

向搅拌的烯丙基溴化镁 (20 ml, 20 mmol) 的 1 M 醚溶液滴加 3,3-二乙基-5,5-二甲基环己酮 (25) (1.47 g, 8.06 mmol) 的无水乙醚(5 ml)溶液。室温下将混合物搅拌 1 小时并在回流下沸腾 10 分钟。然后用冰水将其冷却并用 NH_4Cl (40 ml) 饱和水溶液处理。分离有机相并用水和盐水洗涤。用无水 MgSO_4 干燥之后, 在真空下将溶液浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(轻石油醚)纯化。收集 Rf 为 0.7 (己烷: EtOAc, 13: 2) 的级分。将溶剂蒸发, 得到 26 (1.35 g, 74%), 为一无色油状物。 ^1H NMR (CDCl_3 , TMS): 0.74 (6H, t, 7 Hz, 乙基的 2CH_3); 0.88 (3H, s, 5- $\text{CH}_{3\text{eq}}$); 1.19 (3H, s, 5- $\text{CH}_{3\text{ax}}$); 0.80-2.05 (10H, m, 2,4,6- CH_2 和乙基的 2CH_2); 2.14 (2H, d, 7 Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$); 4.95-5.30 (2H, m, $=\text{CH}_2$) 和 5.65-6.20 ppm (1H, m, $=\text{CH}$)。

b) (E,Z)-1-甲基-2-(3,3-二乙基-5,5-二甲基亚环己基)乙基叠氮化物(27).

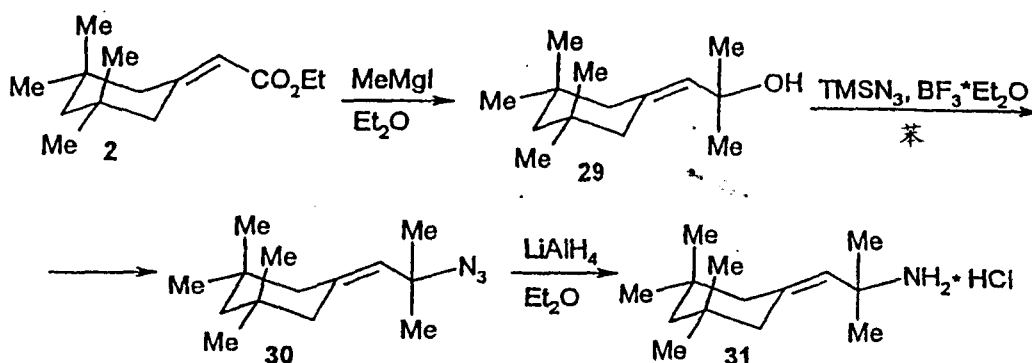
由环己醇 26 按照化合物 9 和 10 的步骤(实施例 3, b)制备。获得叠氮化物 27, 为一无色油状物, 产率为 15%。 ^1H NMR (CDCl_3 , TMS):

0.73 和 0.74 (共 6H, 均 t, 7 Hz, 2CH₃ 乙基); 0.91、0.94 和 0.97 (共 6H, 全 s, 5',5'-CH₃); 1.10-1.45 (4H, m, 2CH₂ 乙基); 1.22 (3H, d, 6.5 Hz, 1-CH₃); 1.26 (2H, s, 4'-CH₂); 1.89 (2H, s)和 1.97 (2H, m, 2',6'-CH₂); 4.08-4.48 (1H, m, 1-CH)和 5.18 ppm (1H, dm, 9.5 Hz, =CH)。

c) (E,Z)-1-(3,3-二乙基-5,5-二甲基亚环己基)-2-丙胺盐酸盐(28)。

由叠氮化物 27 按照化合物 24 的步骤(实施例 4)制备。获得胺盐酸盐 28, 为一无色固体, 产率为 16%。¹H NMR (CDCl₃, TMS): 0.72 (6H, br t, 7 Hz, 2CH₃ 乙基), 0.90、0.92 和 0.98 (共 6H, 全 s, 5',5'-CH₃); 1.25 (6H, m, 4'-CH₂ 和 2CH₂ 乙基); 1.47 (3H, d, 6.5 Hz, 2-CH₃); 1.70-2.25 (2H, br AB q, 13 Hz, 2'-CH₂); 1.87 (2H, s, 6'-CH₂), 4.18 (1H, m, 2-CH); 5.34(1 H, br d, 9.5 Hz, =CH)和 8.38 ppm (3H, br s, NH₃⁺)。

方案: 实施例 13



实施例 13.

2-甲基-1-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)-2-丙胺盐酸盐(31)。

a) 2-甲基-1-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)-2-丙醇(29)。

将乙酸酯 2 (2.14 g, 10 mmol)的乙醚(20 ml)溶液加入到 1.6 M MeLi 的乙醚(26 ml, 40 mmol)溶液中, 同时在冰浴中冷却。室温下将反应混合物搅拌 1 小时。然后将其在冰浴中冷却并滴加饱和 NH₄Cl 水溶液(20 ml)。水相用乙醚(2×30 ml)萃取。将合并的有机相用盐水(30ml)洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发。剩余物通过 Kugelrohr 短路蒸馏

(100°C/4 mm Hg)纯化, 得到 29 (1.86 g, 86%), 为一无色油状物。¹H-NMR: (CDCl₃, TMS): 0.91 和 0.96 (共 12H, 均 s, c-Hex-3,5-CH₃); 1.25 (2H, s, c-Hex-4-CH₂); 1.38 (6H, s, -C(CH₃)₂O); 1.79 和 2.23 (均 2H, 均 s, -Hex-2,6-CH₂)和 5.39 ppm (1H, s, =CH-)。

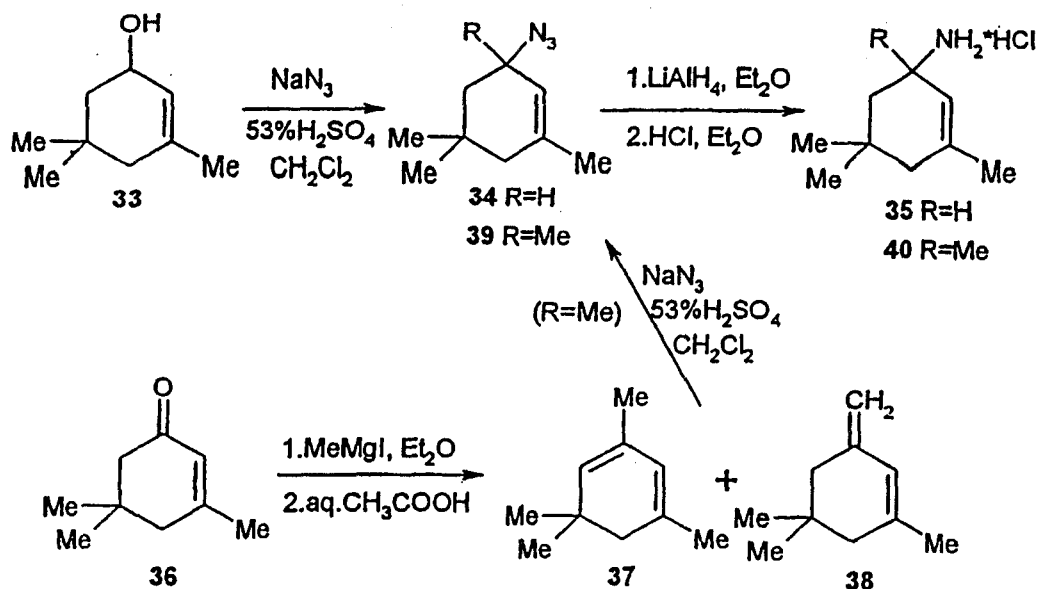
b) 2-叠氮基-2-甲基-1-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)丙烷(30).

3 分钟内将 BF₃Et₂O (0.3 ml, 2.4 mmol)加入到醇 29 (0.42 g, 2 mmol)和 TMSN₃ (0.31 ml, 2.4 mmol)的苯(4.5 ml)溶液中, 同时用冰浴冷却。将该反应混合物在 5-10°C下搅拌 1 小时并通过一短硅胶柱过滤。将溶液蒸发并将剩余物通过快速硅胶层析法纯化(轻石油醚), 得到 30 (0.30 g, 64%), 为一无色油状物。¹H-NMR (CDCl₃, TMS): 0.92 和 0.98 (共 12H, 均 s, c-Hex-3,5-CH₃); 1.27 (2H, s, c-Hex- 4-CH₂); 1.40 (6H, s, -C(CH₃)₂N₃); 1.85 和 2. 23 (均 2H, 均 s, c-Hex- 2,6-CH₂)和 5.27 ppm (1H, s, =CH-)。

c) 2-甲基-1-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)-2-丙胺盐酸盐(31).

由叠氮化物 30 通过与制备胺 24 (实施例 4)相同的步骤制备。获得胺盐酸盐 31, 为一无色固体, 产率为 69%。¹H-NMR (CDCl₃, TMS): 0.91 和 0.98 (共 12H, 均 s, c-Hex-3,5-CH₃); 1.26 (2H, s, c-Hex- 4-CH₂); 1.68 (6H,s, -C(CH₃)₂N); 1.84 和 2.10 (均 2H, 均 s, c-Hex- 2,6-CH₂); 5.15 (1H, s, =CH-)和 8.5 ppm (3H, br s, NH₃⁺)。

方案: 实施例 14 和 15



实施例 14.

3,5,5-三甲基-2-环己烯-1-胺盐酸盐(35).

a) 3-叠氮基-1,5,5-三甲基-1-环己烯(34).

向冷却的(0°C)的叠氮化钠(0.81 g, 12.5 mmol)的 CH_2Cl_2 (5 ml)悬液中滴加 53% H_2SO_4 水溶液(8 ml)。将混合物搅拌 10 分钟, 然后加入 3,5,5-三甲基-2-环己醇(33) (0.70 g, 5 mmol)的 CH_2Cl_2 (8 ml)溶液。将混合物搅拌 20 小时, 倒入冰水中, 用 NH_4OH 水溶液中和并用 CH_2Cl_2 萃取。萃取物用盐水洗涤并用 MgSO_4 干燥。将温度保持在 25°C 以下过滤并蒸发溶剂, 得到一油状物, 通过硅胶柱色谱法(轻石油醚)分离。收集 R_f 为 0.8 (己烷)的级分。将溶剂蒸发, 得到 34, 为一无色油状物 (0.365 g, 44%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , TMS): 0.89 和 1.01 (共 6H, 均 s, 5,5- CH_3); 1.34(1H, m, c-4-CH); 1.55-1.95 (3H, m, 4-CH, 6- CH_2); 1.71 (3H, s, 1- CH_3); 3.90(1H, m, 3-CH)和 5.39 ppm (1H, s, $\text{C}=\text{CH}$)。

b) 3,5,5-三甲基-2-环己烯-1-胺盐酸盐(35).

由叠氮化物 34 按照化合物 11 的制备步骤(实施例 3, c)制备。获得胺盐酸盐 35, 为一无色固体, 产率为 57%。 ^1H NMR (CDCl_3 , TMS): 0.89 和 1.03 (共 6H, 均 s, 5,5- CH_3); 1.25-2.15 (4H, m, 4,6- CH_2); 1.72

(3H, s, 3-CH₃); 3.88 (1H, m, 1-CH); 5.41 (1H, s, C=CH)和 8.40 ppm (3H, br s, NH₃⁺).

实施例 15.

1,3,5,5-四甲基-2-环己烯-1-胺盐酸盐(40).

a) 1,3,5,5-四甲基-1,3-环己二烯(37)和 1,5,5-三甲基-3-亚甲基-1-环己烯(38)混合物.

向搅拌的甲基碘化镁(15 ml, 30 mmol)的 2 M 醚溶液中滴加 3,5,5-三甲基-2-环己烯-1-酮(36) (1.38 g, 10 mmol)的无水乙醚(15 ml)溶液。将混合物搅拌 1 小时,用冰水冷却并小心地用 15% CH₃COOH 水溶液 (15 ml)处理。将混合物再搅拌一小时。分离有机层并用水和饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。用 MgSO₄ 干燥之后,真空下将溶液浓缩。剩余物通过快速层析法纯化 (轻石油醚, R_f 0.95 (己烷)), 得到 37 和 38 的混合物(0.955 g, 70%) (7: 10, 基于 GC), 为一油状物。¹H NMR (CDCl₃, TMS): 0.89、0.98 和 1.03 (共 10.2H, 全 s, 5,5-CH₃); 1.55-2.20 (共 12.6H, m, CH₂C=和 CH₃C=); 4.69 (2H, dm, 4 Hz, =CH₂); 5.06 (0.7H, m, =CH); 5.50 (0.7H, sept, 1.5 Hz, =CH)和 5.92 ppm (1H, m, =CH)。

b) 3-叠氮基-1,5,5,5-四甲基-1-环己烯(39).

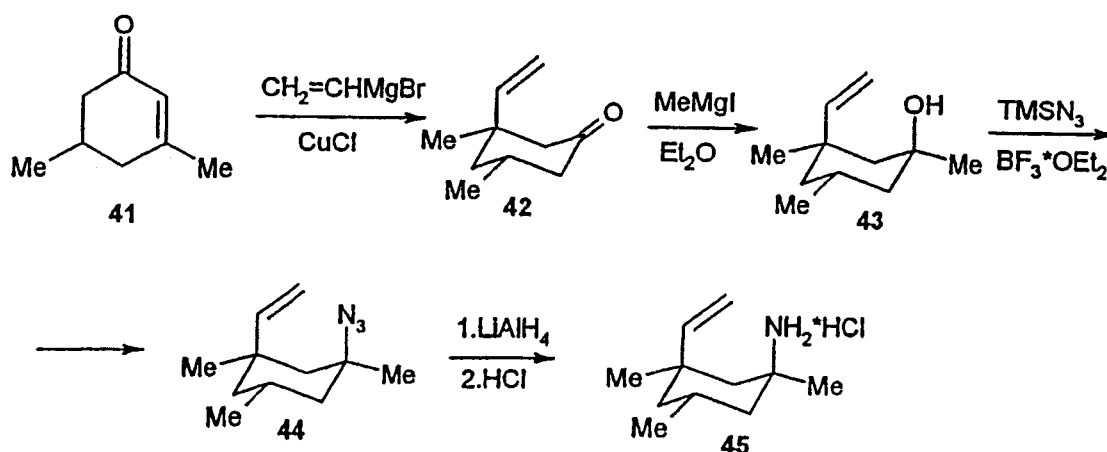
由 37 和 38 混合物按照制备化合物 34 的步骤(实施例 14, a)制备。获得叠氮化物 39, 为一无色油状物, 产率是 43%。¹H NMR (CDCl₃, TMS): 0.93 和 0.99 (共 6H, 均 s, 5,5-CH₃); 1.31 (3H, s, 1-CH₃); 1.36 和 1.62 (共 2H, 均 d, 13 Hz, 4-CH₂); 1.72 (5H, s, 1-CH₃, 6-CH₂); 5.32 (1H, s, C=CH)。

c) 1,3,5,5-四甲基-2-环己烯-1-胺盐酸盐(40).

由叠氮化物 39 按照制备化合物 11 的步骤(实施例 3, c)制备。获得胺盐酸盐 40, 为一无色固体, 产率为 60%。¹H NMR (CDCl₃, TMS):

0.96 和 1.07 (共 6H, 均 s, 5,5-CH₃); 1.56 (3H, s, 1-CH₃); 1.73 (3H, s, 3-CH₃); 1.60-2.05 (4H, m, 4,6-CH₂); 5.49(1H, s, C=CH)和 8.27 ppm (3H, br s, NH₃⁺).

方案：实施例 16



实施例 16.

1,3,反式-5-三甲基-顺式-3-乙烯基环己胺盐酸盐(45).

a) 3,5-二甲基-3-乙烯基环己酮(42).

在惰性环境、干冰-丙酮浴中将 1 M 乙烯基溴化镁的 THF (90 ml、90 mmol)溶液冷却至 -20℃, 并一次性加入 CuCl (4.45 g, 45 mmol)。将混合物搅拌 30 分钟并在保持反应温度在 -20℃ 的同时滴加 3,5-二甲基-2-环己烯-1-酮(41) (3.73 g, 30 mmol)的 THF (40 ml)溶液。取走冷却浴并使反应混合物达到室温 2 小时。在用冰浴冷却的同时充分加入饱和 NH₄Cl 水溶液(50 ml)。然后加入己烷 (150 ml)并分离水层, 用己烷 (2×100 ml)萃取。合并的有机萃取物用 20% 乙酸水溶液(100 ml)和饱和 NaHCO₃ 水溶液(3×200 ml)洗涤。萃取物用 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发。粗产物通过快速硅胶层析法纯化(轻石油醚-乙酸乙酯, 20: 1), 得到 42 (2.4 g, 52 %), 为一无色油状物。 ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): 0.99 (3H, d, 6 Hz, 5-CH₃); 1.11 (3H, s, 3-CH₃); 1.2-2.6 (7H, m, 环质子); 4.94 和 5.01 (共 2H, 均 d, 17 和 10.5 Hz, CH₂=)和 5.64 ppm (1H, dd, 17 和 11 Hz,

=CH)。

b) 1,3,反式-5-三甲基-顺式-3-乙烯基环己醇(43).

将酮 42 (1 g, 6.6 mmol)的乙醚(10 ml)溶液加入到 1.6 M 甲基锂的乙醚(12 ml, 19.6 mmol)溶液中, 同时在冰浴中冷却。所得混合物在 0-5℃下搅拌 1 小时并充分加入饱和 NH_4Cl 水溶液(10 ml)。分离水层并用乙醚(2×15 ml)萃取。合并的有机相用盐水(20 ml)洗涤并用 MgSO_4 干燥。将萃取物过滤并蒸发。粗产物通过快速硅胶层析法纯化(3%乙酸乙酯在轻石油醚中)。获得环己醇 43 (0.82 g, 74 %), 为一无色油状物, 在未经表征的情况下将其用于下一步。

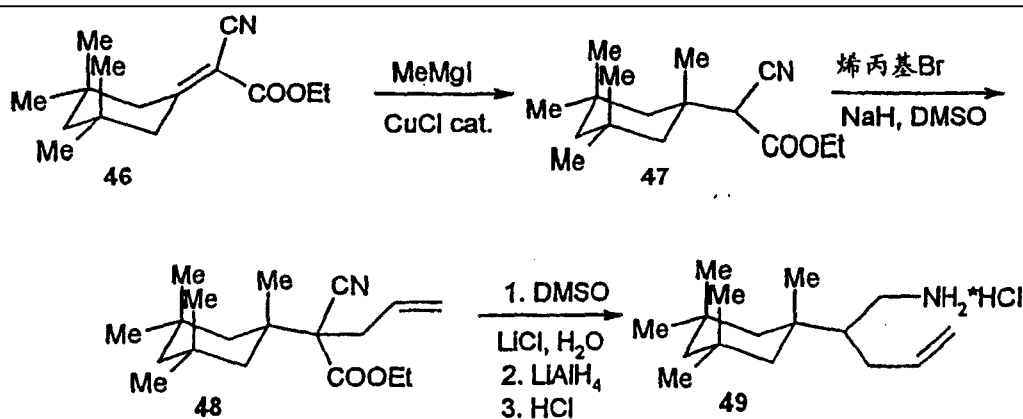
c) 1-叠氮基-1,3,反式-5-三甲基-顺式-3-乙烯基环己烷(44).

由环己醇 43 按照制备化合物 9 的步骤(实施例 3, b)制备。获得叠氮化物 44, 为一无色油状物, 产率为 17%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.94 (3H, d, 6.5 Hz, 5- CH_3); 0.97 (3H, s, 3- CH_3); 1.27 (3H, s, 1- CH_3); 0.7-2.0 (7H, m, 环质子); 4.95 和 4.97 (共 2H, 均 d, 18 和 11 Hz, $=\text{CH}_2$) 和 5.77 ppm (1H, dd, 18 和 11 Hz, $=\text{CH}$)。

d) 1,3,反式-5-三甲基-顺式-3-乙烯基环己胺盐酸盐(45).

由叠氮化物 44 按照制备化合物 11 的步骤(实施例 3, c)制备。获得胺盐酸盐 45, 为一无色固体, 产率为 32%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.92 (3H, d, 6.5 Hz, 5- CH_3); 0.96 (3H, s, 3- CH_3); 1.45 (3H, s, 1- CH_3); 0.8-2.1 (9H, m, 2,4,6- CH_2 , 5-CH 和 H_2O); 4.94 和 4.97 (2H, 均 d, 18 和 11 Hz, $=\text{CH}_2$); 5.76 (1H, dd, 18 和 11 Hz, $=\text{CH}$)和 8.26 ppm (3H, br s, NH_3^+)。

方案: 实施例 17



实施例 17.

2-(1,3,3,5,5-五甲基环己基)-4-戊烯基胺盐酸盐(49).

a) 2-氰基-2-(1,3,3,5,5-五甲基环己基)乙酸乙酯(47).

将氯化铜(I) (0.05 g, 0.5 mmol)加入到在氩气环境下冷却的(-10℃) 1 M 甲基碘化镁的乙醚(15 ml, 15 mmol)溶液中并搅拌 5 分钟。然后在 20 分钟内滴加乙酸酯 46 (2.5 g, 10 mmol)的 THF (25 ml)溶液, 将温度保持在 0℃以下。将混合物搅拌 1 小时, 用饱和 NH₄Cl 水溶液猝灭并用乙醚萃取。萃取物用盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发。剩余物通过快速硅胶层析法纯化(轻石油醚-乙酸乙酯, 20: 1), 得到 47 (1.5 g, 56.5 %), 为一无色油状物。¹H NMR (CDCl₃, TMS): 1.01、1.07 和 1.09 (共 12H, s, 3',5'-CH₃); 1.00-1.85 (6H, m, 环 CH); 1.30 (3H, s, 1'-CH₃); 1.33 (3H, t, 7 Hz, CH₃-乙基); 3.44 (1H, s, 2-CH)和 4.27 ppm (2H, q, 7 Hz, OCH₂)。

b) 2-氰基-2-(1,3,3,5,5-五甲基环己基)-4-戊烯基胺盐酸盐(49)

向氰基乙酸酯 47 (1.25 g, 4.71 mmol)的无水 DMSO (10ml)溶液中加入氢化钠(0.284 g, 7.09 mmol; 60%矿物油分散液)。50℃下将混合物搅拌 30 分钟并冷却至 20℃。向其中加入烯丙基溴(0.86 g, 7.1 mmol)并在室温下将混合物搅拌 3 小时, 然后在 50℃下搅拌 30 分钟。将该混合物冷却, 用水处理并用乙醚萃取。萃取物用水和盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发。剩余物通过快速硅胶层析法纯化(轻石

油醚-乙酸乙酯, 20: 1), 得到 48 (0.92 g, 63.7 %), 为一无色油状物。¹H NMR(CDCl₃, TMS): 0.98 (6H, s, 3',5'-CH_{3eq}); 1.11 (6H, s, 3',5'-CH_{3ax}); 1.00-1.85 (6H, m, 环 CH); 1.31 (3H, t, 7 Hz, CH₃-乙基); 1.33 (3H, s, 1'-CH₃); 2.42 和 2.86 (共 2H, 均 dd, 13 和 7 Hz, 3-CH₂); 4.02 (2H, q, 7 Hz, OCH₂); 5.05-5.37 (2H, m, =CH₂)和 5.55-6.05 ppm (1H, m, =CH)。

c) 2-(1,3,3,5,5-五甲基环己基)-4-戊烯基胺盐酸盐(49)

向酯 48 (0.9 g, 2.95 mmol)的 DMSO (10 ml)溶液中加入水(0.53 ml, 2.95 mmol)和氯化锂(0.25 g, 5.9 mmol)。在 175-180℃下将混合物搅拌 3 小时, 然后将其冷却并加入水(30 ml)。混合物用乙醚萃取。萃取物用水和盐水洗涤, 用无水 MgSO₄干燥, 过滤并浓缩至 10 ml 体积。将所得溶液滴加到氢化锂铝 (0.25 g, 6.6 mmol)的乙醚(15 ml)悬液中并在回流下搅拌 3 小时。将该混合物冷却并用 20% NaOH 水溶液处理, 用乙醚萃取。萃取物用盐水洗涤, 用 NaOH 干燥, 过滤并用无水 HCl 的乙醚溶液处理。将溶剂蒸发之后, 剩余物通过硅胶色谱法纯化(氯仿-甲醇, 20: 1), 得到 49 (0.245 g, 31 %), 为一无色固体。¹H NMR (DMSO-D₆, TMS): 0.92、0.96 和 1.04 (共 15H, 全 s, 3',5'-CH₃ 和 1'-CH₃); 1.00-1.65 (共 6H, m, 环-CH₂); 1.85-2.40 (3H, m, 3-CH₂, 4-CH); 2.60-3.10 (2H, m, CH₂N); 4.90-5.25 (2H, m, =CH₂); 5.62-6.10 (1H, m, =CH)和 7.92 ppm (3H, br s, NH₃⁺)。

药用组合物

可将本发明的活性成分与一种或多种常规辅料、载体、或稀释剂一起制成药用组合物形式及其单位剂量, 并且以这种形式可用作为: 固体, 例如包衣片剂或未包衣片剂或填充的胶囊, 或液体, 例如溶液剂、悬浮剂、乳剂、酏剂、或填充有上述液体的胶囊, 均口服使用; 用于直肠给药的栓剂或胶囊形式, 或用于非肠道 (包括静脉内或皮下) 使用的无菌注射溶液形式。所述药用组合物和其单位剂型可以含有以

常用或特定比例存在的常用或新成分，以及含有或不含有其它活性化合物或成分，并且所述单位剂型可以含有与将要采用的日剂量范围相称的任意适当有效量的活性成分。每片含有 20-100 毫克活性成分，或者更宽些，10-250 毫克活性成分的片剂是合适的代表性单位剂型。

治疗方法

因为其高度活性和其低毒性，这两者在一起呈现出极为有利的治疗指数，因此可将有效量的本发明活性成分，优选与一种或多种药用可接受的赋形剂、载体、或稀释剂相伴、同时或一起，特别并优选以其药用组合物形式，通过口服、直肠给药、或非肠道给药(包括静脉内和皮下给药)或在一些情况下甚至是局部给药途径，对需要治疗的个体，例如活体动物(包括人)体给药，来治疗、减轻、或改善、缓和、或消除对本发明活性成分敏感的适应症或病症、或代表性地为本申请列举的适应症或病症。通常根据准确的给药方式、给药剂型、给药所要治疗的适应症、欲治疗个体和欲治疗个体的体重、以及主管医师或兽医的偏好和经验，合适的剂量范围为每天 1-1000 毫克，优选每天 10-500 毫克，尤其是每天 50-500 毫克。

代表性药用组合物的实例

借助于常用溶剂、辅料和载体，可将反应产物加工成片剂、包衣片剂、胶囊、滴液、栓剂、注射剂和输注剂等，并可通过口服、直肠给药、非肠道给药以及其它给药途径来进行治疗应用。代表性的药用组合物如下。

(a) 适于口服给药的含有本发明活性成分的片剂，可通过常规制片技术制得。

(b) 对于栓剂，可将任何常规栓剂基质通过常规方法掺入本发明活性成分中，例如在正常室温下为固体，但是在体温或接近体温时会熔化的聚乙二醇。

(c) 对于非肠道给药(包括静脉内和皮下给药)的无菌溶液，可根据

常规技术例如过滤，将本发明活性成分与常用量的常规组分例如氯化钠和适量的双蒸水无菌填充到安瓿或 IV-滴瓶中，并进行高压灭菌。

其它合适的药用组合物对本领域技术人员来说是显而易见的。

下述实施例也仅是举例说明，而不应理解为对本发明的限制。

实施例 18

片剂

含有 10 毫克活性成分的片剂的适当配方如下：

	毫克
活性成分	10
乳糖	63
微晶纤维素	21
滑石	4
硬脂酸镁	1
胶体二氧化硅	1

实施例 19

片剂

含有 100 mg 活性成分的片剂的另一适当配方如下：

	毫克
活性成分	100
马铃薯淀粉	20
聚乙烯吡咯烷酮	10
薄膜包衣和着色	
膜包衣材料的构成：	
乳糖	100
微晶纤维素	80
明胶	10
交联聚乙烯吡咯烷酮	10

滑石	10
硬脂酸镁	2
胶体二氧化硅	3
色素	5

实施例 20

胶囊制剂

含有 50 毫克活性成分的胶囊的适当配方如下:

	毫克
活性成分	50
玉米淀粉	20
磷酸氢钙	50
滑石	2
胶体二氧化硅	2

将上述组分填充到明胶胶囊中。

实施例 21

注射液

含有 1%活性成分的注射液的适当配方如下:

活性成分	12 mg
氯化钠	8 mg
无菌水加至	1 ml

实施例 22

液体口服制剂

每毫升混合物中含有 2 毫克活性成分的 1 升液体混合物的适当配方如下:

	克
活性成分	2

蔗糖	250
葡萄糖	300
山梨糖醇	150
橙调味剂	10
日落黄	
纯化水加至共	1000 毫升

实施例 23

液体口服制剂

每毫升混合物中含有 20 毫克活性成分的 1 升液体混合物的另一合适配方如下:

	克
活性成分	20.00
黄蓍胶	7.00
甘油	50.00
蔗糖	400.00
对羟基苯甲酸甲酯	0.50
对羟基苯甲酸丙酯	0.05
红醋栗调味剂	10.00
可溶性红色素	0.02
纯化水加至共	1000 毫升

实施例 24

液体口服制剂

每毫升混合物中含有 2 毫克活性成分的 1 升液体混合物的另一合适配方如下:

	克
活性成分	2
蔗糖	400

苦橙皮酊	20
甜橙皮酊	15
纯化水加至共	1000 毫克

实施例 25

气雾剂

180 g 气雾剂溶液含有:

	克
活性成分	10
油酸	5
乙醇	81
纯化水	9
四氟乙烷	75

将 15 ml 该溶液装到铝气雾剂罐中，用定量阀盖上，加以 3.0 bar 压力。

实施例 26

TDS 制剂

100 克溶液含有:

	克
活性成分	10.0
乙醇	57.5
丙二醇	7.5
二甲亚砜	5.0
羟乙基纤维素	0.4
纯化水	19.6

将 1.8 ml 该溶液置于用粘性背衬覆盖的绒织物上。该系统通过在使用前除去的保护衬垫封闭。

实施例 27

纳米颗粒(nanoparticle)制剂

10 g 聚氰基丙烯酸丁酯纳米颗粒含有:

	克
活性成分	1.00
泊咯沙姆	0.10
氰基丙烯酸丁酯	8.75
甘露糖醇	0.10
氯化钠	0.05

聚氰基丙烯酸丁酯纳米颗粒通过在作为聚合介质的水/0.1 N HCl/乙醇混合物中乳液聚合制得。最后在真空中将悬浮液中的纳米颗粒冷冻干燥。

药理学-概述

本发明活性成分及其药用组合物和治疗方法的特征在于，具有独特的有利的且不可预测的特性，使本文所要求保护的“主题作为一个整体”非显而易见。在标准公认的可靠测试中，本发明化合物及其药用组合物已表现出下述有价值的性能和特性：

它们是全身活性、非竞争性 NMDA 受体拮抗剂，具有快速的阻滞/去阻滞(unblocking)动力学，和很强的电压依赖性，因此能用于治疗、消除、减轻、缓和、和改善对其有反应的病症，通过应用或给予活体动物宿主可治疗涉及谷氨酸能传递失调的多种 CNS 障碍。

这些化合物也是全身活性、非竞争性 5HT₃ 和神经元烟碱性受体拮抗剂，因此能用于治疗、消除、减轻、缓和、和改善对其有反应的病症，通过应用或给予活体动物宿主可治疗涉及 5-羟色胺或烟碱性传递失调的多种 CNS 障碍。

方法

受体结合研究

将雄性 Sprague-Dawley 大鼠(200-250g)断头处死,并迅速取出其脑。解剖皮层,在 20 体积冰冷的 0.32 M 蔗糖溶液中用玻璃-聚四氟乙烯匀化器将其匀浆化。将所得组织匀浆液在 1000 x g 下离心 10 分钟。弃去沉淀物,将上清液在 20,000 x g 下离心 20 分钟。然后将所得沉淀物重悬于 20 体积的蒸馏水中,在 8000 x g 下离心 20 分钟。然后将上清液和血沉棕黄层在 pH 为 8.0 的 50 mM Tris-HCl 存在下于 48,000 x g 离心 20 分钟。然后将沉淀重悬并在 pH 为 8.0 的 50 mM Tris-HCl 存在下再离心 2-3 次(48,000 x g, 20 分钟)。所有离心步骤都是在 4℃ 进行。在 5 体积的 pH 为 8.0 的 50 mM Tris-HCl 中重悬后,将膜悬液迅速冷冻在 -80℃。

在分析当天,将膜融化,通过在 pH 为 8.0 的 50 mM Tris-HCl 中重悬并且在 48,000 x g 下离心 20 分钟将其洗涤 4 次,并且最后重悬于 pH 为 7.4 的 50 mM Tris-HCl 中。依据 Lowry 等人(1951)的方法,测定最终膜制品中蛋白的量(250-500 µg/ml)。将 [³H]-(+)-MK-801 (23.9 Ci/ mmol, 5 nM, Dupont NEN)与甘氨酸(10 µM)、谷氨酸(10 µM)、和 125-250 µg 蛋白(总体积为 0.5 ml)以及不同浓度的被测试活性剂(10 种浓度一式两份)加到小瓶中来开始温育。温育在室温下持续 120 分钟(在所用条件下达到平衡)。加入未标记的(+)-MK-801 (10 µM)来定义非特异性结合。用微孔过滤器系统终止温育。用 4 ml 冰冷的分析缓冲液在玻璃纤维过滤器(Schleicher & Schuell)上于恒定真空条件下将样品冲洗 2 次。分离和冲洗之后,将过滤器置于闪烁液(5 ml; Ultima Gold)中,用常规液体闪烁计数器(Hewlett Packard, Liquid Scintillation Analyser)测定过滤器上保留的放射性。4.6 nM 的 [³H]-(+)-MK-801 的 K_d 是通过 Scatchard 分析测定的并根据 Cheng Prussoff 关系用于计算置换剂的亲和力作为 K_d 值。大多数拮抗剂在 3-7 个单独试验中进行测定。

非洲爪蟾卵母细胞中 NMDA 和神经元烟碱性受体亚型表达

将成年雌性有爪蟾(Xenopus laevis)在 0.2%三卡因中在冰上麻醉 15 分钟,之后手术。取出卵母细胞并在 2 mg/ml 胶原酶(II 型)中在无 Ca^{2+} -卵母细胞林格氏溶液(82.5 mM NaCl, 2 mM KCl, 2mM MgCl_2 , 5 mM HEPES, pH 7.5)中于室温下培养 30 分钟,并用 OR-2 (100 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2 , 5 mM HEPES, pH 7.5)充分洗涤。用小镊子手工去除剩余的卵泡细胞层,并将这些卵母细胞保持在 OR-2 中。将 RNA 溶解在 DEPC-处理过的无菌蒸馏水中。将 NMDA NR1a 亚基的 RNA 以 1: 1 与 NR2A 亚基的 RNA 混合。同样,将神经元烟碱性 $\alpha 4$ RNA 以 1: 1 与 $\beta 2$ 亚基的 RNA 混合。使用 Nanoliter Injector(World Precision Instruments)将 50-100 毫微升的每一 RNA 混合物注入该卵母细胞的细胞质内。将这些卵母细胞于 19°C 在 OR-2 中培养接下来的 3-6 天。

在注射后 2-6 天使用标准双电极电压钳方法(GeneClamp 500 放大器)获得电生理学反应。这些电极具有 0.2-0.4 M Ω 的电阻并填充有 3M KCl。在定制室内以 2-3 秒钟交换时间进行记录。制备无 Ca^{2+} 的溶液,以避免 Ca^{2+} -诱导的 Cl^- 电流(100 mM NaCl, 2 mM KCl, 5 mM HEPES, 2 mM BaCl_2 , pH 7.35)。通过对-70mV 下钳夹的卵母细胞每 2-3 分钟手工共同应用 30-40 秒钟的 1 mM 谷氨酸和 10 μM 甘氨酸而将 NMDA 受体激活。通过对-70mV 下钳夹的卵母细胞每 2-3 分钟应用 20-30 秒钟的 100 μM 乙酰胆碱而将神经元烟碱性受体激活。获得稳定的对照反应之后,通过预培养以 log 3 间隔的 6-7 种不同浓度而获得拮抗剂的完全的浓度-反应曲线。

仅仅接受来自稳定细胞的结果以包括在最终分析中,即显示除去测定的拮抗剂之后对 NMDA 的反应至少 50%恢复。尽管这样,从药品作用的恢复不总是 100%,这是由于在一些细胞中有较小的降低(rundown)或升高(runup)。当存在时,这总是通过将每一浓度的%拮抗作用基于对照和恢复两者并假定该降低是线性时间过程来补偿的。所有拮抗剂是以 6-7 种浓度对至少 4 个细胞于稳态阻滞来评价的。在

1-3 次激动剂应用内实现平衡阻滞，这取决于拮抗剂浓度。

在表达 NR1a/2A 受体的非洲爪蟾卵母细胞中在谷氨酸(100 μM 和甘氨酸 10 μM)连续存在 90-180 秒的情况下通过将不同浓度的不饱和的氨基-烷基-环己烷(正常为 5 种，以 log 3 给药方案)施加 10-20 秒钟进行动力学试验。用于这些试验的灌注系统是一改进的卵母细胞传送系统，它能够实现快速洗入和洗出激动剂和拮抗剂，变化时间小于 1 秒。使用 windows 的程序 TIDA 进行指数拟合，并且大多数反应都通过单一指数很好地拟合。使用这种相同系统获取阻滞的电压依赖性，但是该浴液含有氟芬那酸(100 μM)以阻滞内源电压激活和 Ca^{2+} 激活的 Cl^- 电流。而且， Ba^{2+} (2mM)被低浓度的 Ca^{2+} (0.2mM)替换。被较高浓度的拮抗剂 (通常为约 10 倍的 IC_{50}) 平衡阻滞之后，在 20 秒钟内从 -70 mV 到 +30 mV 产生 5 个斜坡(ramp)。在浴液中并且在没有拮抗剂下对谷氨酸，在使用拮抗剂之前以及恢复反应之后，产生类似的斜坡。从谷氨酸和谷氨酸+拮抗剂曲线中减去没有谷氨酸的情况下的漏流。然后通过比较谷氨酸和谷氨酸+拮抗剂曲线来确定电压-依赖性。

NMDA 和烟碱的膜片钳

从大鼠胚胎(E20-E21)中获取海马，然后将其转移到放在冰上的无钙和镁的 Hank's 缓冲盐溶液(Gibco)。用 0.66%胰蛋白酶/0.1 % DNA 酶(Sigma)预培养 8 分钟后，将细胞在 0.05% DNA 酶/0.3%卵类粘蛋白(Sigma)中机械解离。然后将解离的细胞在 $18\times g$ 下离心 10 分钟，重悬在极限必需培养基(Gibco)中，以 150,000 个细胞/ cm^2 的密度铺在用聚-L-赖氨酸 (Sigma)预包被的塑料培替氏培养皿(Falcon)上。用以 NaHCO_3 /HEPES 缓冲的、补充有 5%胎牛血清和 5%马血清(Gibco)的极限必需培养基滋养细胞，在 37°C 、5% CO_2 和 95%湿度下温育。体外培养约 7 天后，用胞嘧啶- β -D-阿拉伯呋喃糖苷(20 M Sigma)抑制进一步神经胶质有丝分裂，然后将培养基完全替换。之后，每周将培养基部分替换两次。

在室温($20-22^\circ\text{C}$)下，借助于 EPC-7 放大器(List)，以整个细胞模

式用磨光玻璃电极(4-6 m)从这些神经元中进行膜片钳记录。通过转换定做的具有公用流出口的快速超灌注系统的通道(10-20 ms 交换时间),施加测试物质。细胞内溶液的内容如下(mM): CsCl (120)、TEACl (20)、EGTA (10)、MgCl₂ (1)、CaCl₂ (0.2)、葡萄糖 (10)、ATP (2)、cAMP (0.25); 用 CsOH 或 HCl 将 pH 调至 7.3。细胞外溶液具有下述基本组成(mM): NaCl (140)、KCl (3)、CaCl₂ (0.2)、葡萄糖 (10)、HEPES (10)、蔗糖(4.5)、河豚毒素(TTX 3×10^{-4})。甘氨酸 (1 M)存在于所有溶液中: 其浓度足以使约 80-85%甘氨酸_B受体活化。对于最终的结果分析, 只有稳定细胞产生的结果才被接受包括在内, 即其对 NMDA 的反应在被测试拮抗剂所致阻抑之后至少有 75%可以恢复。

5-HT₃的膜片钳

N1E-115 细胞购自欧洲细胞培养收藏处(ECACC, Salisbury, UK)并贮藏在-80℃直到进一步使用。将这些细胞以 100,000 个细胞/cm² 的密度铺在塑料培替氏培养皿(Falcon)上, 并用以 NaHCO₃/HEPES 缓冲的、补充有 15%胎牛血清(Gibco)的极限必需培养基(MEM)滋养, 并在 37℃、5% CO₂ 和 95%湿度下温育。每天将培养基完全替换。每三天一次, 细胞用胰蛋白酶-EDTA (1 %在 PBS 中)处理, 重悬于 MEM 中并在 1000 rpm 下离心 4 分钟之后, 将其重新播种于新的培替氏培养皿上。

在室温(20-22℃)下, 借助于 EPC-7 放大器(List), 以整个细胞模式用磨光玻璃电极(2-6 MΩ)在播种之后 2-3 天, 从提升的(lifted)细胞于-70 mV 下进行膜片钳记录。细胞内溶液的内容如下(mM): CsCl (130)、HEPES (10)、EGTA (10)、MgCl₂ (2)、CaCl₂ (2)、K-ATP (2)、Tris-GTP (0.2)、D-葡萄糖 (10); 用 CsOH 或 HCl 将 pH 调至 7.3。细胞外溶液具有下述基本组成(mM): NaCl (124)、KCl (2.8)、HEPES (10), 用 NaOH 或 HCl 将 pH 调至 7.3。

整个细胞构型建立之后, 将细胞从玻璃基质提升并使用快速超灌注设备以不同浓度施加 5-羟色胺(10μM)、美金刚胺和不饱和的氨基-

烷基-环己烷衍生物。使用压电转换器驱动的双桶状施用吸移管将这些提升的细胞与无 5-羟色胺或含 5-羟色胺的溶液接触。每 60 秒钟递送一个 2 秒钟的 5-羟色胺脉冲。将推定的拮抗剂溶解在 aqua-bidest 中并用溶液稀释至所需浓度。对于最终的结果分析，只有稳定细胞产生的结果才被接受以包括在内，即其对 5-羟色胺的反应在化合物除去之后至少 50%恢复。尽管如此，由于某些细胞中的降低(10 分钟内 $\leq 10\%$)，因此由药物作用的恢复不是总为 100%。当存在时，这总是通过将每一浓度的 %拮抗作用基于对照和恢复两者并假定该降低是线性时间过程来补偿的。所有拮抗剂是以 3-6 种浓度对至少 5 个细胞于稳态阻滞来评价的。在施加 2-5 次激动剂内获得平衡阻滞，这取决于拮抗剂浓度。

体内

抗惊厥活性

将每个笼子饲养 5 只的 NMR 雌性小鼠(18-28 g)用于进行最大电休克(MES)和运动损伤试验。在 12 小时的光-暗周期(在早晨 6 点亮灯)以及控制温度下($20 \pm 0.5^\circ\text{C}$)，使所有小鼠都能随意地得到水和食物。所有试验都是在早晨 10 到下午 5 点之间进行的。如果不具体指出，测试活性剂都是在诱导惊厥前 30 分钟腹腔内注射给药(见下文)。所有化合物都溶解在 0.9%生理盐水中。

MES 测试与肌肉松弛药作用(牵引反射)测试以及运动协调(旋转杆)测试一起进行。对于牵引反射测试，将小鼠前爪置于水平杆上，并要求其在 10 秒内将所有 4 只爪子置于金属线上。为了测试运动失调(运动协调)，将小鼠置于加速的旋转杆上，并要求其在杆上停留 1 分钟。只有在每种测试的所有三次重复测试中都没有达到标准的小鼠才被认为分别表现出肌肉松弛或运动失调。进行完这些测试后，通过角膜电极实行 MES (100 Hz, 0.5 秒休克持续时间, 50 mA 休克强度, 0.9 ms 脉冲持续时间, Ugo Basile)。给存在的强直性惊厥打分(后爪的强直伸展，与身体之间的最小角度是 90)。目的是通过用来量化剂量反应的

Litchfield Wilcoxon 测试法获得所有所记下参数(抗惊厥活性和运动副作用)的 ED_{50} 。把副作用(运动失调或肌松弛)的 ED_{50} 除以拮抗电休克惊厥的 ED_{50} 作为治疗指数(TI)。

统计学分析

依据四参数对数方程用 **Grafit** 计算机程序(Erithacus Software, England)计算膜片钳和结合研究中的 IC_{50} 。然后依据 **Cheng** 和 **Prusoff** 的方法确定结合试验的 K_i 值。结合值以 3-5 次测试(每次进行一式两份)的平均值 $\pm$ SEM 给出。

在每一体内测试中, 都测试 4-7 个剂量的拮抗剂(每个剂量用 5-8 只动物), 以能依据概率分析(**Litchfield** 和 **Wilcoxon**)计算分级(graded) ED_{50} , 并对 0%-100%效应进行修正。 ED_{50} 以 95%置信限(CI)给出。采用 **Pearson** 积矩相关分析(**Sigma Stat**, **Jandel Scientific**)比较体外效能和体内抗惊厥活性。

结果

MRZ 号

使用 **MRZ** 号代表化学名称。这些 **MRZ** 号及其代表的化学名称示于“**MRZ LIST**”。

MRZ LIST

MRZ	化学名称
2/657	1-氨基-2,4,4,6,6-五甲基-环己-2-烯盐酸盐
2/749	1-(1-氨基乙基)-3,3,5,5-四甲基环己烯
2/759	1-乙烯基-3,3,5,5-四甲基环己基胺
2/1005	1-氨基-3,3,5,5-四甲基-1-环己烯
2/1021	2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)乙胺
2/1023	1-氨基-3,3,5-三甲基-2-环己烯
2002	1,3,5,5-四甲基-2-环己烯-1-胺

2005	1-烯丙基-3,3,5,5-四甲基环己胺
2006	1-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)-2-丙胺
2008	1-(3,3-二乙基-5,5-二甲基亚环己基)-2-丙胺
2009	顺式-3-乙烯基-1,3,反式-5-三甲基环己基胺
2010	2-甲基-1-(3,3,5,5-四甲基-1-环己烯-1-基)-2-丙胺
2013	1-(1-烯丙基-3,3,5,5-四甲基环己基)哌啶
2014	2-(1-乙烯基-3,3,5,5-四甲基环己基-1)乙基胺
2015	1-[3,3,5,5-四甲基-1-(3-甲基-2-丁烯基)环己基]哌啶
2016	1-[3,3,5,5-四甲基-1-(2-丙炔基)环己基]哌啶
2017	2-(1,3,3,5,5-五甲基环己基)-4-戊烯基胺
2018	3-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)丙胺
2019	2-甲基-1-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)-2-丙胺
2020	2-(3,3,5,5-四甲基亚环己基)丙胺
2021	N-甲基-1-乙烯基-3,3,5,5-四甲基环己基胺
2026	N-烯丙基-1,3,3,5,5-五甲基环己胺

结合 MK-80

所有化合物都替换了 [^3H]-(+)-MK-801, K_i 值为 1-83 μM (参见表 1)。

表 1

MRZ	组 (group)	[^3H]MK-801 K_i	SEM	n	NMDA IC_{50} (μM)	SEM	N
2/657	乙烯环 (ethylene ring)	13.43	1.15	3			
2/749	乙烯环	10.76	1.49	3			
759	乙烯	1.18	0.20	6	3.28	0.60	6

	(ethylene)						
2/1005	乙烯环	13.63	1.43	4			
2/1021	乙烯	2.15	0.32	6	0.33	0.05	6
1023	乙烯环	49.60	8.09	6			
2000	硫酸 Neramexane	1.68	0.00	3			
2002	乙烯环	5.70	0.48	3			
2005	乙烯	9.35	0.12	3	12.60	5.68	6
2006	乙烯	10.06	0.40	3			
2008	乙烯	8.07	0.57	3	2.74	0.22	6
2009	乙烯	22.32	0.88	3	58.17	8.87	6
2013	乙烯	49.21	11.73	3			
2014	乙烯	3.12	0.67	3	0.10	0.01	6
2015	乙烯	83.04	30.98	3			
2016	乙烯	42.22	13.60	3	71.17	14.66	6
2017	乙烯	6.79	0.51	3	1.19	0.16	6
2018	乙烯	20.18	2.80	3	37.06	13.37	6
2019	乙烯	73.06	8.67	3			
2020	乙烯	7.45	0.69	3			
2021	乙烯	6.54	0.72	3	12.73	0.50	6
2010	乙烯环	44.88	13.91	3			
2026	乙烯				29.56	1.64	6

代表性化合物的结果报道于图 1。

非洲爪蟾卵母细胞中的 NMDA 受体亚型表达

在连续存在谷氨酸 (100 μ M)和甘氨酸 10 μ M)下通过将不同浓度

(0.1-100 μ M, 以 log 3 给药方案)施加 10 秒钟, 在表达 NR1a/2A 受体的非洲爪蟾卵母细胞中在-70 mV 持续 100 秒钟, 测定 MRZ 2/759 对 NMDA 受体的阻滞(图 2, 左边)。通过绘制相对拮抗剂浓度的百分比阻滞, 然后按照对数方程拟合该曲线(图 2, 右边), 测定 MRZ 2/759 的效力(IC_{50} =1.99 μ M, Hill 0.75)。

膜片钳

新鲜解离的海马神经元对 NMDA (200 M 与 1 M 甘氨酸在-70mV) 的稳态内向电流反应被 MRZ 2/759 拮抗。峰值和稳态电流受影响程度相似, 这使得其作用不太可能在甘氨酸_B位点被介导。其阻滞作用明显的使用依赖性和电压依赖性强有力地证实了该拮抗作用的非竞争性。参见图 3。

抗惊厥活性

MES 和肌肉松弛药作用结果示于表 2。

表 2

MRZ	MES ED 50	MES CL	肌肉松 弛ED50	肌肉松 弛CI	运动失 调ED50	运动失调 CI	TI 肌肉松弛	TI 运动失调
2/657	>30		>30		>30			
2/749	26.58	20.7-34.1	38.64	28.6-52.1	37.14	30.0-46.0	1.5	1.4
2/759	14.84	9.6-23.1	12.76	10.3-15.9	15.00	11.4-19.8	0.9	1.0
2/1005	20.48	9.6-43.9	35.66	26.1-48.7	26.83	16.1-44.8	1.7	1.3
2/1021	29.46	17.8-48.9	16.50	10.9-25.0	23.09	15.2-35.0	0.6	0.8
2/1023	>50		>50		>50			
2002	26.14	21.0-32.5	33.96	27.1-42.6	52.98	27.8-100.8	1.3	2.0
2005	37.34	33.9-41.1	39.75	32.6-48.4	49.34	37.2-65.5	1.1	1.3
2006	57.02	31.4-103.4	44.62	39.4-50.5	40.88	31.4-58.9	0.8	0.7
2008								
2009	>50		>50		>50			
2010	>50		>50		>50			

2013	>50		>50		>50			
2014	47.82	21.5-106.5	13.95	6.3-31.1	25.83	18.3-36.4	0.3	0.5
2015	>50		>50		>50			
2016	>50		>50		>50			
2017	36.88	29.1-46.7	35.63	30.0-42.3	33.72	25.0-45.4	1.0	0.9
2018	78.54	35.0-176.3	29.43	23.4-37.0	26.70	19.2-37.0	0.4	0.3
2019	>50		>50		>50			
2020	26.06	20.4-33.3	34.46	29.1-40.8	27.57	18.7-40.7	1.3	1.1
2021	13.58	21.5-20.7	21.42	18.0-25.4	24.68	20.1-30.2	1.6	1.8
2023	>30		>30		>30			
2026	25.38	21.1-30.5	26.67	23.2-30.7	37.64	21.8-65.1	1.1	1.5

综上所述，从前面内容可以清楚地看到，本发明提供了本发明化合物(本发明化合物包括本发明的活性物质)的新的、有价值的并且出人意料的应用和用途，及其新的药用组合物、制备方法以及使用它们的治疗方法，这些都具有前面更具体列举的特征和优点。

本发明活性剂及其组合物的如提供的试验结果所证实的高活性表明其具有基于其在人类以及较低等动物中有价值活性的应用。然而，在人中进行的临床评价还没有结束。应当清楚理解，任一落在本发明范围内的用于人类的化合物和组合物的销售和上市必须预先获得负责及授权通过这种决定的政府机构例如美国联邦食品药品监督管理局的批准。

总结

本发明不饱和的 1-氨基-烷基环己烷是一类新的全身活性的、非竞争性 NMDA 受体拮抗剂，其具有快速的阻滞/去阻滞动力学以及很强的电压依赖性。由于其适中的效力和相关的快速动力学，它们可用于治疗涉及谷氨酸能传递失调的多种 CNS 障碍。

因此发现本发明化合物可用于治疗活体动物体尤其是人的以下障碍。1. 兴奋毒性, 例如中风期间的局部缺血、创伤、低氧症、低血糖、青光眼和肝性脑病。2. 慢性神经变性疾病, 例如阿尔茨海默氏病、血管性痴呆、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、多发性硬化症、肌萎缩性脊髓侧索硬化、AIDS-神经变性、橄榄体脑桥小脑萎缩、图雷特氏综合征、运动神经元疾病、线粒体机能障碍、科萨科夫综合征、克罗伊茨费尔特-雅各布氏病。3. 其它与中枢神经系统长期塑变有关的障碍, 选自慢性疼痛、药物耐受性、依赖性和成瘾(例如类阿片、可卡因、苯并二氮革类、烟碱和乙醇)。4. 癫痫、迟发性运动障碍、精神分裂症、焦虑、抑郁障碍、急性疼痛、痉挛状态和耳鸣。

而且, 发现本发明化合物也是神经元烟碱性受体和 5HT₃ 受体拮抗剂。因此本发明的化合物发现可用于治疗活体动物体尤其是人的障碍, 在烟碱性和 5HT₃ 受体介导的适应症中用于症状和神经保护目的(例如呕吐、烟碱滥用、精神分裂症、小脑震颤、IBS、偏头痛、抑郁障碍、认知障碍、帕金森氏病治疗有关的精神病和食欲障碍)。

此外, 正如所指出的那样, 至少部分由于其胺取代基的缘故, 本发明化合物在与上述作用机制不相关的适应症中也有效, 表现出免疫调节活性、抗疟疾和抗锥虫效力、抗博纳病病毒、抗-HSV 和抗丙型肝炎病毒的活性。

用本发明化合物治疗活体动物体的方法, 用于抑制本文所选疾病的进展或缓和这些疾病, 正如前面所述的, 是通过任意正常接受的药用途径, 使用有效地缓和所需缓和的具体疾病的所选剂量进行的。

本发明化合物在制备治疗活体动物以抑制所选疾病或病症的进展或缓和这些疾病或病症, 特别是对用 NMDA 受体拮抗剂、神经元烟碱性受体拮抗剂、5HT₃ 拮抗剂、或者具有免疫调节活性、抗疟疾和抗锥虫效力、抗博纳病病毒和抗 HSV 和抗丙型肝炎病毒活性的化合物治疗敏感的疾病或病症的药物的用途, 是以常规方式进行的, 它包括步骤: 将有效量的本发明化合物与药用可接受的稀释剂、赋形剂、或载体混合, 以及治疗方法、药用组合物、和本发明化合物在制备药物中

的用途。

通过将活性成分与适宜的药用可接受的赋形剂、稀释剂或载体混合制备的代表性药用组合物包括片剂、胶囊、注射液、液体口服制剂、气雾剂、TDS 制剂和纳米颗粒制剂，由此根据前述制得口服、可注射、或皮肤使用的药物。

* * * * *

应当理解，本发明并不限于显示和描述的具体操作细节、或具体组合物、方法、操作、或实施方案，明显的修饰和等同方案对于本领域技术人员来说是显而易见的，因此本发明仅由可合法符合所附权利要求的整个范围来限定。

参考文献

1. R.L. Frank, H.K. Hall (1950) J. Am. Chem. Soc. 72:1645-1648.
2. G.A. Hiegel, P. Burk. (1973) J. Org. Chem. 38:3637-3639.
3. N.F. Firrell, P.W. Hickmott. (1970) J. Chem. Soc. C:716-719.
4. G.H. Posner, L.L. Frye. (1984) Isr. J. Chem. 24:88-92.
5. G.L. Lemiere, T.A. van Osselaer, F.C. Anderweireldt. (1978) Bull. Soc. Chim. Belg. 87:771-782.
6. H.O. House, J.M. Wilkins. (1976) J. Org. Chem. 41:(25) 4031-4033.
7. A.R. Greenaway, W.B. Whalley. (1976) J. Chem. Soc. P.T. 1.:1385-1389.
8. S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima. (1989) Tetrahedron 45:(2) 349-362.
9. H.O. House, W.F. Fischer. (1968) J. Org. Chem. 33:(3) 949-956.
10. Chiurdoglu, G., Maquestiau, A. (1954) Bull. Soc. Chim. Beleg. 63:357-378.
11. Zaidlewicz, M., Uzarewicz A., Zacharewicz, W. (1964)

Roczniki Chem. 38:591-597.

12. Crossly, A.W., Gillin g, C. (1910) J. Chem. Soc. 2218.

13. Zaidlewicz, M., Uzarewicz, A. (1971) Roczniki Chem. 45:1187-1194.

14. Lutz, E.T., van der Maas, J.H. (1981) Spectrochim. Acta, A. 38A:283.

15. Lutz, E.T., van der Maas, J.H.(1981) Spectrochim. Acta, A. 37A:129-134.

16. Ramalingam K., Balasubramanian, M., BaliaH, V. (1972) Indian J. Chem. 10:366-369.

17. Hamlin, K.E., Freifelder, M. (1953) J. Am. Chem. Soc. 75:369-373.

18. Hassner, A., Fibinger, R., Andisik, D. (1984) J. Org. Chem. 49:4237-4244.

19. W. Danysz, C.G. Parsons, I. Bresink, G. Quack (1995) Drug News Perspect. 8:261-277.

20. J.D. Leander, R.R. Lawson, P.L., Ornstein, D.M. Zimmerman (1988) Brain Res. 448:115-120.

21. C.G. Parsons, G. Quack, I. Bresink, L. Baran, E. Przegalinski, W. Kostowski, P. Krzascik, S. Hartmann, W. Danysz (1995). Neuropharmacology 34:1239-1258.

22. M.A. Rogawski (1993) Trends Pharmacol. Sci. 14:325-331.

23. Booher J.和 Sensenbrenner M. (1972). Neurobiology 2:97-105.

24. Dichter, M. (1987) Brain Research 149:279.

图1

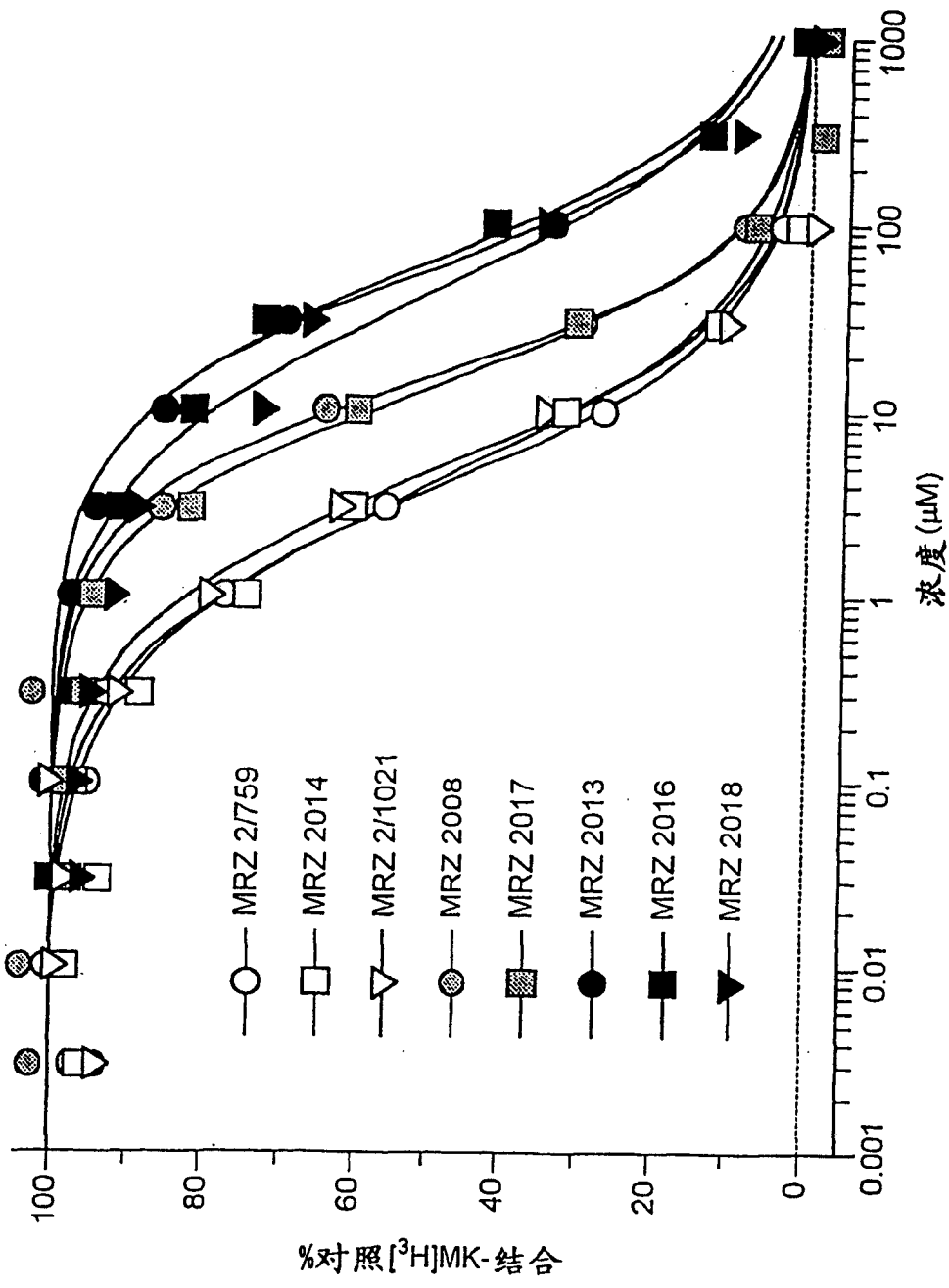


图2

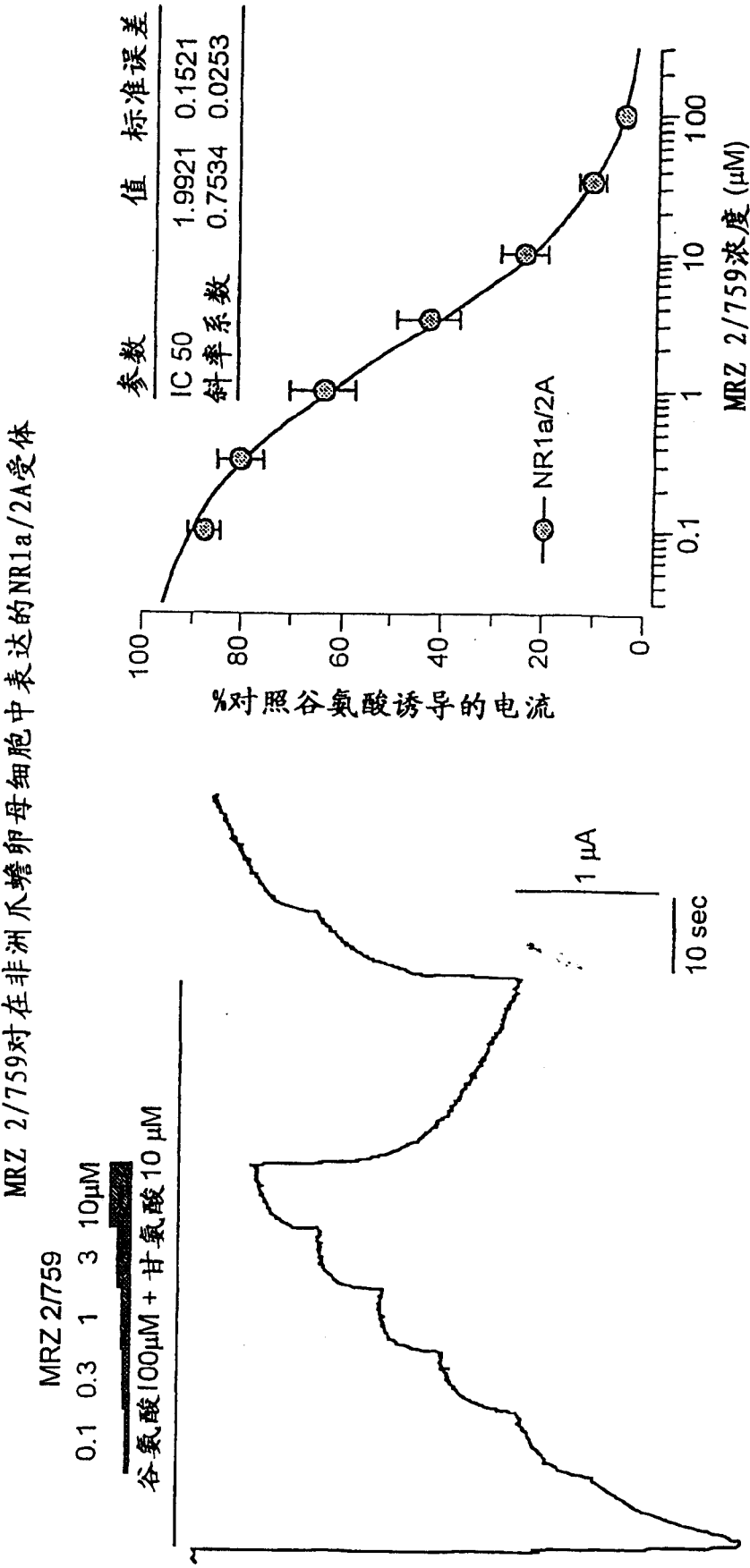


图 3

MRZ 2/759海马-膜片钳

