

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C229/28

[12] 发明专利申请公开说明书

C07C229/46 A61K 31/195

C07D233/78 C07F 9/38

C07D335/12 C07F 5/02

C07C309/27

[21] 申请号 99807477.2

[43]公开日 2002年9月4日

[11]公开号 CN 1367775A

[22]申请日 1999.4.19 [21]申请号 99807477.2

[30]优先权

[32]1998.4.17 [33]CA [31]2,235,119

[86]国际申请 PCT/CA99/00311 1999.4.19

[87]国际公布 WO99/54280 英 1999.10.28

[85]进入国家阶段日期 2000.12.18

[71]申请人 肯尼思·柯里

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

共同申请人 哈桑·帕茹赫希

[72]发明人 肯尼思·柯里

哈桑·帕茹赫希

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书4页 说明书36页 附图页数1页

[54]发明名称 用作亲代谢型谷氨酸受体对抗剂的立方烷衍生物及其制备方法

[57]摘要

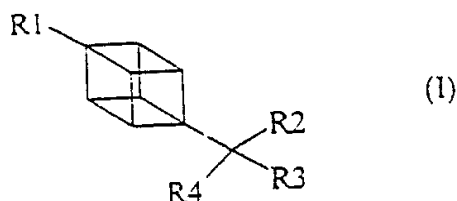
本发明涉及治病用活性立方烷化合物,及其制备方法,和涉及含有该类化合物的药物组合物。该新型化合物可以用于治疗与亲代谢型谷氨酸受体体系有关的中枢神经系统疾病。

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

知识产权出版社出版

权利要求书

1. 具有如下结构的化合物及其药学上合格的盐：



其中：

R1 可以是选自于如下基团的酸性基团：羧基、膦酰基、膦基、磺基、亚磺基、二羟硼基、四唑基, 异恶唑基、 $-\text{CH}_2-$ 羧基、 $-\text{CH}_2-$ 膦酰基、 $-\text{CH}_2-$ 膦基、 $-\text{CH}_2-$ 磺基、 $-\text{CH}_2-$ 亚磺基、 $-\text{CH}_2-$ 二羟硼基、 $-\text{CH}_2-$ 四唑基、 $-\text{CH}_2-$ 异恶唑基；

R2 可以是选自于如下基团的碱性基团：1°氨基、2°氨基、3°氨基、季铵盐、脂肪族 1°氨基、脂肪族 2°氨基、脂肪族 3°氨基、脂肪族季铵盐、芳香族 1°氨基、芳香族 2°氨基、芳香族 3°氨基、芳香族季铵盐、咪唑、胍基、二羟硼基氨基、烯丙基、脲、硫脲；

R3 可以是 H、脂肪族的，芳香族的，杂环的；

R4 可以是选自于如下基团的酸性基团：羧基、膦酰基、膦基、磺基、亚磺基、二羟硼基、四唑基, 异恶唑基。

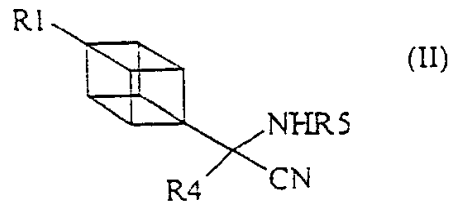
2. 权利要求 1 中所述的化合物，其中 R1 是 COOH 。

3. 权利要求 1 中所述的化合物，其中 R2 是 COOH 。

4. 权利要求 1 中所述的化合物，其中 R3 可以是 $-\text{H}$ 或 $-\text{Me}$ ；或占吨基或硫代占吨基，R4 是 NH_2

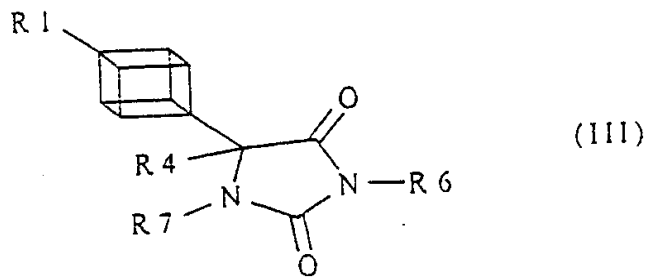
5. 一种制备结构式 I 化合物，或其药学上合格的代谢活泼酯或酰胺，或其药学上合格的盐的方法，其包括：

(a) 水解具有如下结构式的化合物:



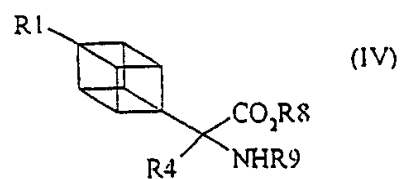
其中, R1 如上定义, R5 代表氢原子或酰基基团, R4 定义如上, R5 的优选值是氢和 (2-6C) 烷酰基基团, 例如乙酰基。

(b) 水解具有如下结构式的化合物:



其中, R6 和 R7 各自独立地表示氢原子, (2-6C) 烷酰基基团, (1-4C) 烷基基团, (3-4C) 链烯基基团或个苯基 (1-4C) 烷基基团 (其中, 苯基是未取代或由卤素取代), (1-4C) 烷基或 (1-4C) 烷氧基, 或它们的盐; 或:

(c) 对具有如下结构式的化合物进行去保护:



其中, R8 表示氢原子或羧基保护基, 或它们的盐; R9 表示氢原子

或氮保护基；

此后，如有必要和/或想要，可：

(i) 溶解结构式 I 化合物；

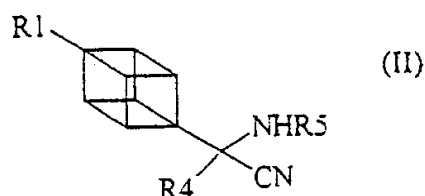
(ii) 把结构式 I 化合物转变成它的非毒性代谢活泼酯或酰胺；和/或；

(iii) 把结构式 I 化合物或它的一种非毒性代谢活泼酯或酰胺转变成它的一种药学上合格的盐。

6. 一种药物配方，它含有权利要求 1 中所述的化合物和一种药学上合格的载体，稀释剂或赋形剂。

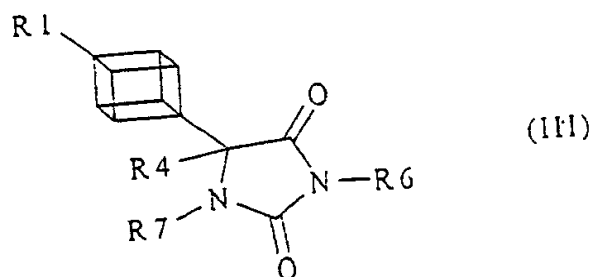
7. 一种调节需要治疗的温血动物中的一种或更多种亲代谢型谷氨酸受体功能的方法，其中包括供给有效量的权利要求 1 中所述的化合物。

8. 具有如下结构式的化合物：



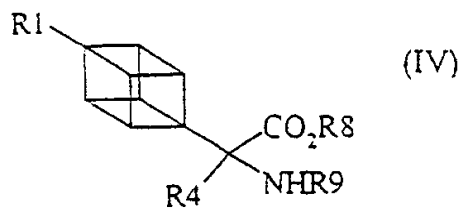
其中 R1, R4 和 R5 所表示的意思同上。

9. 具有如下结构式的化合物：



其中 R6, R7 的意思同上。

10. 具有如下结构式的化合物:



其中 R8, R9 所表示的意思同上。



说明书

用作亲代谢型谷氨酸受体对抗剂的立方烷衍生物及其制备方法

发明领域

本发明涉及治病用活性立方烷化合物，及其制备方法，和涉及含有该类化合物的药物组合物。该新型化合物可以用于治疗与亲代谢型谷氨酸受体体系有关的中枢神经系统疾病

发明背景

公认酸性氨基酸，L-谷氨酸，是 CNS 中主要的兴奋性神经传递质。对应于 L-谷氨酸的受体称作兴奋性氨基酸受体。兴奋性氨基酸受体在生理上非常重要，它在许多生理过程中起作用，如：长期强化（学习和记忆），突触可塑性的发育，运动控制，呼吸和心血管调节，感觉知觉。

兴奋性氨基酸受体通常分为两种类型，并且两者都由 L-谷氨酸及其类似物激活。由 L-谷氨酸激活的受体（与神经元的细胞膜阳离子通路的开口耦连）称作“亲离子型的”。这种类型的受体至少可再分为三种类型，它们定义为选择性激动剂 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）， α -氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑-4-丙酸（AMPA）和卡因酸（KA）的去极化作用。

第二种通常类型的受体是 G-蛋白质或二级信使连接“亲代谢型的”兴奋性氨基酸受体。这种受体与多重二级信使系统相耦连，从而提高了磷酸肌醇的水解，增加了磷脂酶 D 的活性，导致 cAMP 形成的增加或减少，和离子通路功能的改变。（Schoepp and Conn, Trends in Pharmacological Science, 14:13, 1993）。两种类型的受体不仅能够沿兴奋性路径传递正常的突触传导，而且在发育和整个生命期间内都能



够参与突触连接的改变。

号前为止，已发现了 G-蛋白质-耦连亲代谢型谷氨酸受体 (mGluRs) 的 8 种不同克隆 (Knopfel et al., 1995, J. Med. Chem., 38, 1417-1426)。这些受体可以调节 L-谷氨酸的突触前释放和神经细胞对 L-谷氨酸刺激性的突触完毕后敏感性。基于药理学，同系性和它们激活的信号传导路径，已经将 mGluRs 划分成 3 组。I 组中包括 mGluR₁ 和 mGluR₅ 受体。它们与磷酸酰肌醇 (PI) 的水解耦连，且被 (RS)-3, 5-二羟基苯基甘氨酸 (Brabet et al., Neuropharmacology, 34, 895-903, 1995) 选择性地激活。II 组中包括 mGluR₂ 和 mGluR₃ 受体。它们与腺苷酸环化酶负耦连，且被 (2S, 1' R, 2' R, 3' R)-2-(2, 3-二羧基环丙基) 甘氨酸 (DCG-IV; Hayashi et al., Nature, 366, 687-690, 1993) 选择性地激活。最后, mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇, mGluR₈ 包括在 III 组中。它们也与腺苷酸环化酶负耦连，且被 (L)-2-氨基-4-磷酸基丁酸 (L-AP4; Knopfel et al., 1995, J. Med. Chem., 38, 1417-1426) 选择性地激活。

这些受体的激动剂和对抗剂对极性和慢性神经变性症状的治疗是有用的且用作如精神抑制药，抗惊厥药，镇痛药，抗焦虑药，抗抑郁药和止吐药。神经受体的对抗剂和激动剂可针对特定的受体或受体亚型为选择性的或为非选择性的，或者也可不加选择地归类。对抗剂也可以分为竞争性的和非竞争性的。然而竞争性和非竞争性对抗剂以不同的方式作用于受体时，产生的结果却是类似的。选择性是基于观察结果，即，一些对抗剂在某一类受体中具有很高的活性，而在其他受体中却有很少或没有活性。在受体类的疾病和症状中，选择性激动剂和对抗剂最为重要。

化合物如：L-谷氨酸，使君子氨酸和鹅膏氨酸作为非选择性激动剂作用于 mGluRs, 然而选择性亲离子型谷氨酸受体激动剂如：NMDA, AMPA



和卡因酸对这些受体的影响很小。最近发现了一些对亲离子型谷氨酸受体没有活性而对亲代谢型受体具有活性的化合物。其中包括, 反式-ACPD (反式 (1S, 3R)-1-氨基环戊烷-1, 3-二羧酸), 局部激动剂 L-AP3 (L-2-氨基-3-磷酸基丙酸; Palmer, E., Monaghan, D. T. and Cotman, C. W. *Eur. J. Pharmacol.* 166, 585-587, 1989; Desai, M. A and Conn, P. J. *Neuroscience Lett.* 109, 157-162, 1990; Schoepp, D. D. et al., *J. Neurochemistry.* 56, 1789-1796, 1991; Schoepp, D. D and Johnson B. G. *J. Neurochemistry* 53 1865-1613, 1989), L-AP4 (L-2-氨基-4-磷酸基丁酸, 该化合物是对 $mGluR_4$ 受体的一种激动剂) (Thomsen C. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 227, 361-362, 1992) 和一些 CCG (2-(羧基环丙基)甘氨酸) 的同分异构体, 特别是 L-CCG-I 和 L-CCG-II (Hayashi, Y. et al., *Br. J. Pharmacol.* 107, 539-543, 1992)。

很少报道 $mGluRs$ 的选择性对抗剂。然而已报道了一些苯基甘氨酸衍生物, S-4CPG (S-4-羧基苯基甘氨酸), S-4C3HPG (S-4-羧基-3-羟基苯基甘氨酸) 和 S-MCPG (S- α -甲基-4-羧基苯基甘氨酸), 能够对抗反式-ACPD-激发磷酸肌醇水解, 这样它们能够作为 $mGluR_1$ 和 $mGluR_5$ 亚型的对抗剂 (Thomsen, C. and Suzdak, P, *Eur. J. Pharmacol.* 245, 299, 1993)。

号前, 针对 $mGluRs$ 的研究表明: 在大脑和脊髓中, $mGluRs$ 不仅可以相关于许多正常的机理, 而且也可包括许多病理学机理。例如, 这些受体对神经元的激活能够: 影响机敏、注意力和识别水平; 防止神经细胞受到由于局部出血, 低血糖, 和缺氧症而导致的兴奋性中毒损害; 调节神经元兴奋性水平; 影响与控制运动有关的中枢机理; 降低对疼痛的敏感; 减低焦虑水平。

通过考察反式-ACPD 对惊厥形成的影响 (Sacaan and Schoepp,



Neuroscience Lett. 139, 77, 1992) 和用老鼠进行诱发实验后, 借助于 mGluRs 引发磷酸肌醇水解程度的增加 (Akiyama et al. Brain Res. 569, 71, 1992) 的调查, 证实了对 mGluRs 有活性的化合物对癫痫的治疗起作用。已证实反式-ACPD 增加了老鼠大脑中多巴胺的释放, 这表明作用于 mGluRs 的化合物对治疗帕金森氏病和亨廷顿式舞蹈病的治疗可能是有用的 (Sacaan et al., J. Neurochemistry 59, 245, 1992)。

已表明反式-ACPD 在老鼠中层大脑动脉阻塞 (MCAO) 模式中是一种神经保护剂 (Chiamulera et al. Eur. J. Pharmacol. 215, 353, 1992), 并且已证明它能够抑制在神经细胞培养中 NMDA 诱发的神经中毒性 (Koh et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 9431, 1991)。mGluR 活性化合物也可以治疗疼痛。这一点通过亲代谢型谷氨酸受体的对抗剂对抗对丘脑神经细胞有毒刺激物感觉突触反应这一事实得以证实 (Eaton, S. A. et al., Eur. J. Neuroscience, 5, 186, 1993)。

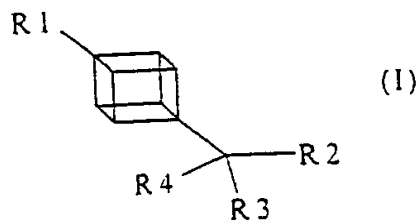
通过 Zheng 和 Gallagher (Neuron 9, 163, 1992) 和 Bashir 等 (Nature 363, 347, 1993) 的研究结果 (他们证实了 mGluRs 的激活对于神经细胞 (隔膜核, 海马) 长期潜能 (LTP) 的诱发是有必要的), 以及小脑粒细胞中亲代谢型谷氨酸受体激活后诱发长期抑郁这一研究成果 (Linden et al. Neuron 7, 81, 1991), 已经表明了对 mGluRs 活性化合物的使用可以治疗如老年性痴呆之类的神经病学疾病。像这样对 mGluRs 具有激活或抑制性活性的化合物具有治疗神经性病症的治疗潜力。这些化合物已经作为新药用于治疗急性或慢性神经性病症, 例如中风和头部损伤; 癫痫; 与帕金森氏病和亨廷顿式舞蹈病相关的运动障碍; 疼痛; 焦虑; AIDS 痴呆; 和阿耳茨海默氏疾病。由于 mGluRs 能够影响机敏, 注意力和识别力水平; 保护神经细胞, 免于受到局部出血, 低血糖, 和缺氧症而导致的兴奋性中毒损害; 调节神经细胞兴奋性水平; 影响与控制

运动有关的中枢机理；降低对疼痛的敏感性；降低焦虑水平，也可使用这些化合物来影响这些情况和发现其在学习和记忆性缺陷（例如老年性痴呆）中的使用。mGluRs 也可涉及成瘾行为，酒精中毒，药瘾，致敏和药物脱瘾(Science, 280: 2045, 1998)，因此也可用对 mGluRs 起作用的化合物作用来治疗这些病症。

用于治疗神经性病症的现行的用药观点是它们的功效趋向于极普遍化和非专门化，尽管它们可以减少与特殊神经性病症有关的临床症状，它们也负面影响病人中枢神经系统正常的功能。于是需要发现功效更加专一的新型细胞靶和药，并且也需要寻求对 mGluRs 具有专一亲和性的化学化合物。

发明概述

本发明的号的是提供对不同亲代谢型谷氨酸受体 (mGluRs) 具有活性的新型化合物。更具体地，为具有结构式 I 的化合物及其立体异构体及其药学上合格的盐。



其中：

R1 可以是选自于如下基团的酸性基团：羧基、磷酰基、磷基、磺基、亚磺基、二羟硼基、四唑基、异恶唑基、-CH₂-羧基、-CH₂-磷酰基、-CH₂-磷基、-CH₂-磺基、-CH₂-亚磺基、-CH₂-二羟硼基、-CH₂-四唑基、-CH₂-异恶唑基和其更加高级的同系物；

R2 可以是选自于如下基团的碱性基团：1°氨基、2°氨基、3°氨基、季铵盐、脂肪族 1°氨基、脂肪族 2°氨基、脂肪族 3°氨基、脂肪族季铵盐、芳香族 1°氨基、芳香族 2°氨基、芳香族 3°氨基、芳香族季铵盐、咪唑、胍基、二羟硼基氨基、烯丙基、脲、硫脲；

R3 可以是 H、脂肪族的，芳香族的，杂环的；

R4 可以是选自于如下基团的酸性基团：羧基、磷酸基、膦基、磺基、亚磺基、二羟硼基、四唑基，异恶唑基。

发明详细描述

除非另外指明，本实施例中所使用的术语和简称具有通常的意思。例如，“°C”代表摄氏温度；“N”代表正或正性的；“mmol”代表毫摩尔；“g”代表克；“ml”代表毫升；“M”代表体积克分子浓度；“MS”代表质谱；“IR”代表红外光谱；“NMR”代表核磁共振谱。正如熟练人员所知道的那样，在具有结构式 I 的化合物的整个合成过程中，当化合物上的其它官能团反应时，为了可逆地保持一个具有反应敏感性的氨基或羧基官能度，可能有必要使用一个氨基保护基团或羧基保护基团。

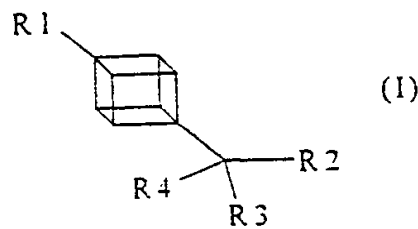
氨基保护基团的实施例包括甲酰，三苯甲基，苯二酰亚氨基，三氯代乙酰基，氯代乙酰基，溴代乙酰基，碘代乙酰基和尿烷-型保护基团，例如苄氧基羰基，4-苯基苄氧基羰基，2-甲基苄氧基羰基，4-甲氧基苄氧基羰基，4-氟代苄氧基羰基，4-氯苄氧基羰基，3-氯苄氧基羰基，2-氯苄氧基羰基，2, 4-二氯苄氧基羰基，4-溴苄氧基羰基，3-溴苄氧基羰基，4-硝基苄氧基羰基，4-氰基苄氧基羰基，特-丁氧基羰基，2-(4-联苯基)异丙氧基羰基，1, 1-二苯基-1-氧代乙氧基羰基，1, 1-二苯基-1-氧代丙氧基羰基，2-苯基-2-氧代丙氧基羰基，2-(对-甲苯甲酰)-

2-氧代丙氧基羰基，环戊烷氧基-羰基，1-甲基环戊烷氧基-羰基，环己烷氧基-羰基，1-甲基环己烷氧基-羰基，2-甲基环己烷氧基-羰基，2-(4-甲苯甲酰磺基)-乙氧基羰基，2-(甲基磺基)-乙氧基羰基，2-(三苯基磷基)-乙氧基羰基，苄基甲氧基羰基(“Fmoc”)，2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基，烯丙氧基羰基，1-(三甲基甲硅烷基甲基)-1-氧代丙烯氧基羰基，5-苯并异恶唑基甲氧基羰基，4-乙酰基苄氧基羰基，2,2,2-三氯乙氧基羰基，2-乙炔基-2-丙氧基羰基，环丙基甲氧基羰基，4-(癸氧基)苄氧基羰基，异龙脑氧基羰基，1-吡啶氧基羰基和诸如此类的基团；苯甲酰基甲基磺基基团。2-硝基苯基亚氧硫基，二苯基磷氧化物和诸如此类的氨基保护基团。只要衍生的氨基基团对在中间分子其它位置上进行的后续反应条件稳定，并且能够被选择性地从适当位置处去掉，而不破坏分子的(带其它的氨基保护基团)其它部分，则所用氨基保护基团的种类不是很关键。优选的氨基保护基团是特-丁氧基羰基(t-Boc)，烯丙氧基羰基，苄氧基羰基(Cbz)。这些基团更多的实施例可在 E.Haslalm in *Protective Groups in Organic Synthesis*; McOmie, J.G.W., Ed. 1973, Chapter 2 和 Greene, T.W. and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition; Wiley-Interscience: 1991; Chapter 7 中找到。

羧基保护基团的实施例包括甲基，对-硝基苄基，对-甲基苄基，对-甲氧基苄基，3,4-二甲氧基苄基，2,4-二甲氧基苄基，2,4,6-三甲氧基苄基，2,4,6-三甲基苄基，五甲基苄基，3,4-亚甲二氧基苄基，二苯甲基，4,4'-二甲氧基二苯甲基，2,2',4,4'-四甲氧基二苯甲基，特-丁基，特-戊基，三苯甲基，4-甲氧基三苯甲基，4,4'-二甲氧基三苯甲基，4,4',4''-三甲氧基三苯甲基，2-苯基-2-丙基，三甲基甲硅烷基，特-丁基二甲基甲硅烷基，苯甲酰甲基，2,2,2-三氯乙

基, β - (二 (正-丁基) 甲基甲硅烷基) 乙基, 对-甲苯磺基乙基, 4-硝基苄基磺基乙基, 烯丙基, 肉桂基, 1- (三甲基甲硅烷基甲基) -1, 3-丙烯基和类似基团。优选的羧基保护基团是烯丙基, 苄基和特-丁基。这些基团更多的实例可见于 E.Haslam, supra, at Chapter 5; and T.W.Greene and P.G.M.Wuts, supra, at Chapter 5.

本发明提供一种具有如下结构式的化合物及其药学上合格的盐:



其中:

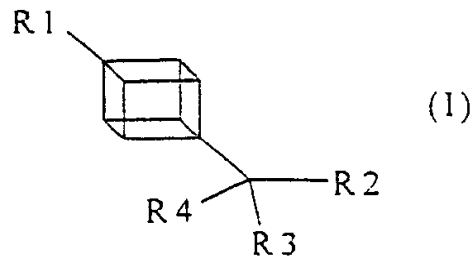
R1 可以是选自于如下基团的酸性基团: 羧基、磷酰基、膦基、磺基、亚磺基、二羟硼基、四唑基, 异恶唑基、 $-\text{CH}_2$ -羧基、 $-\text{CH}_2$ -磷酰基、 $-\text{CH}_2$ -膦基、 $-\text{CH}_2$ -磺基、 $-\text{CH}_2$ -亚磺基、 $-\text{CH}_2$ -二羟硼基、 $-\text{CH}_2$ -四唑基、 $-\text{CH}_2$ -异恶唑基和其更高级的类似物;

R2 可以是选自于如下基团的碱性基团: 1° 氨基、 2° 氨基、 3° 氨基、季铵盐、脂肪族 1° 氨基、脂肪族 2° 氨基、脂肪族 3° 氨基、脂肪族季铵盐、芳香族 1° 氨基、芳香族 2° 氨基、芳香族 3° 氨基、芳香族季铵盐、咪唑、胍基、二羟硼基氨基、烯丙基、脲、硫脲;

R3 可以是 H、脂肪族的, 芳香族的, 杂环的;

R4 可以是选自于如下基团的酸性基团: 羧基、磷酰基、膦基、磺基、亚磺基、二羟硼基、四唑基, 异恶唑基;。

具体地说, 符合结构式 I 的化合物是:



其中：

R1 是 COOH

R2 是 COOH

R3 是 H 或甲基或占吨基或硫代占吨基，和

R4 是 NH₂

尽管认为所有具有结构式 I 的化合物对亲代谢型谷氨酸受体中 (mGluRs) 显示出活性，结构式 I 中的某些基团对于如此使用是更加优选的。

如上所述，本发明包括药学上合格的由结构式 I 定义的化合物的盐。本发明的一种化合物可以含有足够酸性的，足够碱性的，或双功能基团，因此能够与许多有机和无机碱，无机和有机酸中的任意一种反应，以便生成药学上合格的盐。

这里使用的术语“药学上合格的盐”指的是那些本质上对活性肌体无毒性，具有上述结构式的化合物的盐。典型的药学上合格的盐包括用本发明的化合物与药学上合格的无机或有机酸或与有机或无机碱反应而制得的那些盐。这样的盐是酸加成和碱加成盐。

用来生成酸加成盐的酸通常是无机酸，例如盐酸，氢溴酸，氢碘酸，硫酸，磷酸及其诸如此类的物质，和有机酸，例如对-甲苯磺酸，甲磺酸，草酸，对-溴代苯磺酸，碳酸，琥珀酸，柠檬酸，苯甲酸，醋酸及其类似物。这种药学上合格的盐的例子如：硫酸盐，焦硫酸盐，亚硫

酸盐，亚硫酸氢盐，磷酸盐，磷酸一氢盐，磷酸二氢盐，偏磷酸盐，焦磷酸盐，溴化物，碘化物，乙酸盐，丙酸盐，癸酸盐，辛酸盐，丙烯酸盐，甲酸盐，氢氯化物，二氢氯化物，异丁酸盐，己酸盐，庚酸盐，丙炔酸盐，草酸盐，丙二酸盐，琥珀酸盐，辛二酸盐，癸二酸盐，反丁烯二酸盐，顺丁烯二酸盐，丁炔-1, 4-二盐，己炔-1, 6-二盐，苯甲酸盐，氯代苯甲酸盐，甲基苯甲酸盐，羟基苯甲酸盐，甲氧基苯甲酸盐，邻苯二甲酸盐，二甲苯磺酸盐，苯乙酸盐，苯丙酸盐，苯丁酸盐，柠檬酸盐，乳酸盐， γ -羟基丁酸盐，甘醇酸盐，酒石酸盐，甲磺酸盐，丙磺酸盐，萘-1-磺酸盐，萘-2-磺酸盐，扁桃酸盐及其类似物。优选的药学上合格的酸加成盐可用如盐酸和氢溴酸这样的无机酸和如顺丁烯二酸和甲苯磺酸这样的有机酸制得。

胺基盐也可以包括季氨盐，其中氨基氮上带有一个适当的基团，例如烷基，链烯基，炔基或与芳烷基部分。

碱性加成盐可由无机碱，例如铵或碱或碱土金属氢氧化物，碳酸盐，碳酸氢盐，及其类似物制得。如此，在本发明中，用于制备盐的这类碱包括：氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化铵，碳酸钾，碳酸钠，碳酸氢钠，碳酸氢钾，氢氧化钙，碳酸钙及其类似物。钾盐和钠盐是特别优选的。

应该认识到，对于本发明的任何一种盐来说，形成盐的平衡离子通常不是关键特性，只要盐总体上是药学上合格的和平衡离子总的来说不使盐具有不期望的性质。本发明还包括药学上合格的结构式 I 化合物的溶剂合物。许多结构式 I 化合物可与如水，甲醇，乙醇和乙醚之类的溶剂混合，并形成药学上合格的溶剂合物，例如相应的水合物，甲醇盐，乙醇盐和乙醚盐。

本发明中的化合物具有多重不对称（手性）中心。由于具有这些

手性中心，本发明的化合物可以外消旋体，对应异构体混合物和单独的对映异构体出现，也可以以非对映异构体和非对映异构体混合物的形式出现。所有不对称形式，异构体及其混合物都在本发明范围内。

这里使用的词头“R”和“S”与有机化学中通常表示的意思一样，即用于表示手性中心的绝对构型，其中表示规则为顺序规则。立体化学描述符 R（右边的）表示具有顺时针基团（当从优先级最低的基团所在面的对面观察时，优先级最高的基团到优先级次最低的基团的路径为顺时针方向）关系的手性中心构型。描述符 S（左边的）表示具有逆时针基团（当从优先级最低的基团所在面的对面观察时，优先级最高的基团到优先级最低的基团的路径为逆时针方向）关系的手性中心构型。基团的优先级根据用顺序规则 (Cahn et al., *Angew. Chem.*, 78, 413-447, 1966 and Prelog, V and Helmchen, G., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 21, 567-5836, 1982) 来确定。

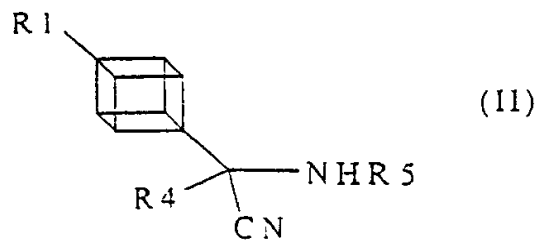
除了用 R, S 规则来表示手性中心的绝对构型以外，本文献中也用旧的 D-L 规则来表示相对构型，特别对于氨基酸和氨基酸衍生物方面。在这个规则中，对化合物的费歇尔投影式进行定向，以使母链的碳-1 在顶部。词头“D”用来表示异构体的相对构型，其中官能团（决定性的）在手性碳原子的右边。词头“L”用来表示异构体的相对构型，其中官能团（决定性的）在手性碳原子的左边。

正如人们所期望的那样，结构式 I 化合物的立体化学对它们作为激动剂和对抗剂的效能是至关重要的。在合成早期，建立了相对的立体化学，这避免了随后的合成后期立体异构体的分离问题。进一步的分子控制采用了立体定向步骤，其号的是为了保持优选的手性。本发明的优选的方法是使用了那些优选化合物的方法。

结构式 I 化合物的非毒性代谢活泼酯和酰胺是结构式 I 化合物的

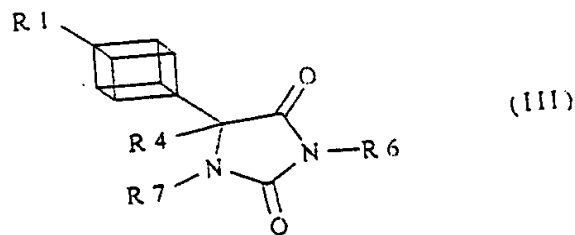
酯或酰胺衍生物（它们在体内水解，得到上述结构式 I 化合物和药学上合格的醇或胺）。代谢活泼酯的实施例包括用（1-6C）链烷醇（其中链烷醇的一部分可以用（1-8C）烷氧基选择性地替换掉）生成的酯，例如甲醇，乙醇，丙醇和甲氧基乙醇。代谢活泼酰胺的实例包括用胺，例如甲基胺，生成的酰胺。另一方面，本发明提供一种制备结构式 I 化合物，或其药学上合格的代谢活泼酯或酰胺，或其药学上合格的盐的方法，该方法包括：

(a) 水解具有如下结构式的化合物：



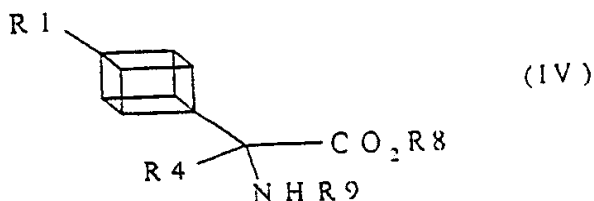
其中，R1 如上定义，R5 代表氢原子或酰基基团，R4 定义如上。R5 的优选值是氢和（2-6C）烷酰基基团，例如乙酰基。

(b) 水解具有如下结构式的化合物：



其中，R6 和 R7 都可表示氢原子，（2-6C）烷酰基基团，（1-4C）烷基基团，（3-4C）链烯基基团或苯基（1-4C）烷基基团（其中，苯基是未取代或由卤素取代），（1-4C）烷基或（1-4C）烷氧基，或它们的盐；或：

(c) 对具有如下结构式的化合物去保护：



其中，R8 表示氢原子或羧基保护基，或它们的盐；R9 表示氢原子或一个氮保护基；

此后，如有必要和/或想要，可：

(i) 溶解结构式 I 化合物；

(ii) 把结构式 I 化合物转变成它的非毒性代谢活泼酯或酰胺；

和/或

(iii) 把结构式 I 化合物或它的一种非毒性代谢活泼酯或酰胺转变成它的一种药学上合格的盐。

在 McOmie, *Protecting Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, NY, 1973, and Greene and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2nd. Ed., John Wiley & Sons, NY, 1991. 中概括地描述了羧酸和胺基团的保护。羧基保护基团的实施例包括烷基基团，例如甲基，乙基，特-丁基和特-戊基；芳烷基基团，例如苄基，4-硝基苄基，4-甲氧基苄基，3, 4-二甲氧基苄基，2, 4-二甲氧基苄基，2, 4, 6-三甲氧基苄基，2, 4, 6-三甲基苄基，二苯甲基和三苯甲基；甲硅烷基基团例如三甲基甲硅烷基，特-丁基二甲基甲硅烷基；和烯丙基基团，例如烯丙基和 1-(三甲基甲硅烷基甲基)-1, 3-亚丙烯基。

胺-保护基团的实例包括：酰基基团，例如具有 R9CO 这种结构式的基团，这里 R9 代表 (1-6C) 烷基，(3-10C) 环烷基，苯基 (1-6C) 烷基，苯基 (1-6C) 烷氧基，或 (3-10C) 环烷氧基，其中苯基可以用

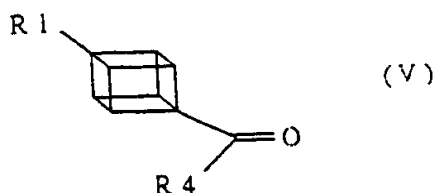
一种或两种取代基选择性地取代（这些取代基独立地选自于氨基，羟基，硝基，卤素，(1-6C) 烷基，(1-6C) 烷氧基，羧基，(1-6C) 烷氧基羰基，氨基甲酰基，(1-6C) 烷酰基氨基，(1-6C) 烷基磺酰基氨基，苯基磺酰基氨基，甲苯磺酰基氨基，和 (1-6C) 氟代烷基。

结构式 II 化合物在酸（例如盐酸，或硫酸）或碱（例如碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠）的存在下容易水解。在含水溶剂，例如水，和 50 到 200°C 条件下容易进行水解反应。

结构式 III 化合物在碱，例如碱金属氢氧化物（如氢氧化锂，氢氧化钾，氢氧化钠），或碱土金属氢氧化物（如氢氧化钡）的存在下容易水解。合适的反应介质包括水。温度在 50 到 150°C 范围内合适。

结构式 IV 化合物可以通过常规的方法去保护。如此，可通过水解去除烷基羧基保护基团。在碱，例如碱金属氢氧化物（如氢氧化锂，氢氧化钾，氢氧化钠）或碱土金属氢氧化物（如氢氧化钡），或酸，例如盐酸，的存在下通过加热结构式 V 化合物可以很方便地进行水解。水解在 10 到 300°C 范围内容易进行。通过氢解可以很方便地去除芳烷基羧基保护基团。在第 VIII 族金属催化剂，例如钯催化剂（例如木炭上承载的钯催化剂），存在时，通过结构式 V 化合物与氢气之间的反应，可以很容易地实施氢解。反应的适合溶剂包括醇，例如乙醇。在 0 到 100°C 温度范围内反应容易进行。通过水解，例如如所述的烷基羧基保护基团的去除那样，酰基，胺保护基团也可以通过水解方便地除去。

结构式 II 化合物可以通过具有如下结构式的化合物

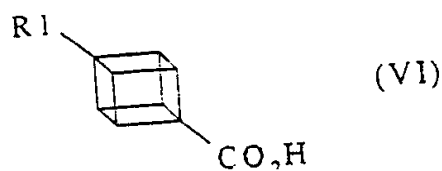


与碱金属氰化物（例如氰化锂，氰化钠，氰化钾）和卤化铵（例如氯化铵）加以制备，其中在超声的存在下反应容易进行。如此，在合适的稀释剂，例如乙腈，存在下，把卤化铵与色谱级的氧化铝混合。然后用超声辐射混合物，此后加入结构式 V 化合物，再次辐射混合物。加入碱金属氰化物，再次用超声辐射。

通过结构式 V 化合物与手性试剂 (S)-和 (R) 苯基甘油和反应性氰化物，例如三甲基甲硅烷基的立体异构体进行反应，可以制备结构式 II 化合物的单个异构体。

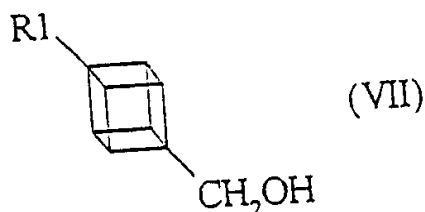
通过结构式 V 化合物与碱金属氰化物（例如氰化锂，氰化钠，氰化钾）和碳酸铵或氨基甲酸铵的反应可以制备结构式 III 化合物。合适的溶剂包括水，稀氢氧化铵，醇（例如甲醇，含水甲醇，含水乙醇）。反应的适宜温度范围为 10 到 150°C。如果需要，可以对结构式 III 化合物进行烷基化，例如用适当的具有结构式 R6Cl 和/或 R7Cl 的化合物。

结构式 V 化合物可以通过具有如下结构式的化合物：

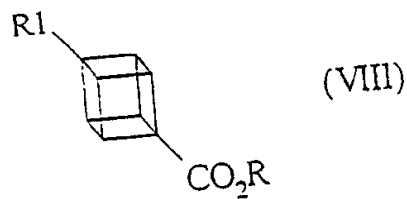


与氯化剂，例如亚硫酰氯，或五氯化磷 (V) 反应，之后再与 R4X（这里 R4 的定义如上，X 是卤素或 OH）反应加以制备。

结构式 V 化合物也可以在 Swern 条件下，通过氧化具有如下结构式的化合物加以制备。



结构式 VI 化合物可以通过还原反应用具有如下结构式的化合物制备。



如果 R1 是 CO₂Me, 这个化合物能够买到。如果 R1 是另一个取代基, 结构式 VIII 化合物可以用标准的方法制得。

这里描述的许多中间体, 例如结构式 II, III 和 IV 化合物是据信新型的, 构成了本发明的其它方面。

本发明中的结构式 I 化合物在某些亲代谢型型兴奋性氨基酸受体 (mGluRs) 中是激动剂或对抗剂。因而, 本发明的另一个方面是哺乳动物身上影响 mGluRs 的方法, 其中包括供给需要调节兴奋性氨基酸神经传递的哺乳动物具有药用有效量的结构式 I 化合物。术语“具有药用有效量”用于表示能够影响 mGluRs 的本发明化合物的用量。通过影响, 发明化合物用作激动剂或对抗剂。当本发明化合物作为激动剂时, 化合物与兴奋性氨基酸受体之间的相互作用类似于该受体与其原本配体 (即, L-谷氨酸) 的相互作用特性。当发明化合物作为对抗剂时, 化合物与兴奋性氨基酸受体之间的相互作用阻碍了该受体与其原本配体 (即, L-谷氨酸) 的相互作用特性。

当然, 给用本发明的化合物的具体剂量将依据具体情况 (包括供给的化合物类型, 给药的途径, 治疗的特定条件和类似所需考虑的事项) 加以决定。能够通过多种途径 (包括口的, 直肠的, 皮肤的, 皮下的, 静脉内的, 肌内的, 或鼻内的途径) 供给化合物。另一方面, 可通过连续输液供给化合物。典型的日剂量是大约 0.1mg/kg 到大约

100mg/kg 本发明的活性化合物。优选地，日剂量是大约 0.05mg/kg 到大约 50mg/kg，更优选地从大约 1mg/kg 到大约 20mg/kg。

过度或不正确的刺激兴奋性氨基酸传递将影响许多生理功能。本发明中的结构 I 化合物可以（通过在 mGluRs 中它们的相互作用）治疗哺乳动物的许多种神经学病症，包括急性神经学疾病（如心脏分流手术和移植手术后大脑短损），大脑局部缺血（如中风和心动停止），脊髓创伤，脑创伤，产期低氧和低血糖神经细胞损伤。结构式 I 化合物可以治疗各种慢性神经学病症，例如阿耳茨海默氏病，亨廷顿式舞蹈病，肌萎缩性侧索硬化。AIDS-诱发痴呆，眼病和视网膜，识别病症，和自发和药物诱发帕金森氏病。本发明也提供用于治疗这些病症的方法，其中包括根据病人自身的需要量，供给有效量的结构式 I 化合物。

本发明中的结构 I 化合物可以（通过它们对 mGluRs 的相互作用）治疗患有谷氨酸机能障碍的哺乳动物的其他许多种神经学病症，包括肌肉痉挛，惊厥，偏头痛，尿失禁，精神病，药物耐受性，脱瘾，和断绝（即，鸦片制剂，苯并二氮杂草，尼古丁，可卡因或乙醇），戒烟，焦虑和相关病症（例如，恐慌发作），呕吐，闹水肿，慢性痛，睡眠障碍，图雷特氏综合症，注意缺陷病症，和迟发性运动障碍。因此，本发明也提供用于治疗这些病症的方法，其中包括根据病人自身的需要量，供给有效量的结构式 I 化合物。

本发明中的结构 I 化合物可以（通过它们对 mGluRs 的相互作用）治疗多种精神病学病症，例如精神分裂症，焦虑和相关病症（例如，恐慌发作），抑郁，双极情感性病症，精神病和强迫症。本发明也提供用于治疗这些病症的方法，其中包括根据病人自身的需要量，供给有效量的结构式 I 化合物。

在本发明中，化合物的药理学性质可以通过在体外分析中测定它

们在不同功能中的效能来加以确定。在体外分析（测定在中华仓鼠卵巢细胞系（表达亲代谢型谷氨酸受体 $mGluR_{1a}$, $mGluR_2$ 和 $mGluR_{4a}$ ）中，PI 水解的抑制或环状 AMP 的形成）中研究了发明的化合物。

原则

号前为止，已发现了 G-蛋白质-耦连亲代谢型谷氨酸受体（ $mGluRs$ ）的 8 种不同克隆（Knopfel et al., 1995, J. Med. Chem., 38, 1417-1426）。这些受体可以调节 L-谷氨酸的突触前释放和神经细胞对 L-谷氨酸刺激性的突触完毕后敏感性。基于药理学，同系性和它们激活的信号传导路径，已经将 $mGluRs$ 划分成 3 组。I 组中包括 $mGluR_1$ 和 $mGluR_5$ 受体。它们与磷脂酰肌醇（PI）的水解耦连，且被（RS）-3, 5-二羟基苯基甘氨酸（Brabet et al., Neuropharmacology, 34, 895-903, 1995）选择性地激活。II 组中包括 $mGluR_2$ 和 $mGluR_3$ 受体。它们与腺苷酸环化酶负耦连，且被（2S, 1' R, 2' R, 3' R）-2-(2, 3-二羧基环丙基)甘氨酸（DCG-IV; Hayashi et al., Nature, 366, 687-690, 1993）选择性地激活。最后， $mGluR_4$, $mGluR_6$, $mGluR_7$, $mGluR_8$ 包括在 III 组中。它们也与腺苷酸环化酶负耦连，且被（L）-2-氨基-4-磷酸基丁酸（L-AP4; Knopfel et al., 1995, J. Med. Chem., 38, 1417-1426）选择性地激活。

细胞培养

中华仓鼠卵巢细胞系（表达亲代谢型谷氨酸受体 $mGluR_{1a}$, $mGluR_2$ 和 $mGluR_{4a}$ ）早先就有描述（Aramori and Nakanishi, Neuron 8, 757-765; 1992; Tanabe et al., Neuron 8, 169-179 1992; Tanabe et al., J. Neurosci. 13, 1372-1378）。把它们放入（S）-谷氨酸浓度为 2mM 的 Dulbecco's

Modified Eagle Medium(DMEM)中, 在 37°C 温度下, 保存在腐殖化的 5% CO₂ 培养器中, 并补充以 1%的脯氨酸, 青霉素 (100U/cm), 链霉素 (100mg/cm)和 10%透析了的致命腓肠血清 (所有均来自 GIBCO, Paisley)。分析前两天, 把 1.8×10^6 个细胞分至 24 个池板池中。

二级信使分析

PI 水解的测试如文献 (Hayashi et al., Br., J. Pharmacol. 107, 539-543, 1992; Hayashi et al., J. Neurosci. 14, 3370-3377, 1994) 所示。简短地说, 分析前 24 小时, 用 [³H]肌醇 ($2 \mu\text{Ci/ml}$) 对细胞进行标记。对于激动剂的分析, 用溶解在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) - 氯化锂 (LiCl) 中的配体培养细胞 20 分钟, 激动剂的活性可以通过用离子交换色谱测定 ³H 标记的单-, 双-和三-肌醇磷酸盐的含量来确定。对于对抗剂的分析, 再用配体和 $10 \mu\text{M}$ (L) -谷氨酸培养 20min 前, 先用溶解在 PBS- LiCl 中的配体预培养 20 分钟。对抗剂的活性可以用 (L) -谷氨酸为媒介的反应的抑制作用来确定。环状 AMP 的结构分析如文献 (Hayashi et al., Br. J. Pharmacol. 107, 539-543, 1992; Hayashi et al., J. Neurosci. 14, 3370-3377, 1994). 简短地说, 在含有配体和 $10 \mu\text{M}$ 二萜衍生物和 1mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤的 PBS 中培养 10 分钟细胞 (IBMX; both Sigma, St. Louis, MO, USA)。然后对二萜衍生物-诱发环状 AMP 结构形成的抑制作用来确定激动剂的活性。对于对抗剂的分析, 先用溶于 PBS (含 1mM IBMX) 的配体对细胞预培养 20 分钟, 然后在 PBS (含配体, $20 \mu\text{M}$ (mGluR₂) 或 $50 \mu\text{M}$ (mGluR_{4a}), (L) -谷氨酸, $10 \mu\text{M}$ 二萜衍生物和 1mM IBMX) 培养 10 分钟。

结果

对于发明的一些化合物，在浓度为 1 mM 时，测定了其对中华仓鼠卵巢细胞系（表达的克隆 mGluRs 中的 mGluR_{1a}, mGluR₂ 和 mGluR_{4a}）的对抗剂活性。当作为 PI 水解（由 10 μM (L)-谷氨酸引发）增长反应的对抗剂时，本发明的一些化合物通过对 mGluR_{1a} 受体的作用，能有效地阻碍 PI 水解的增长。图 1 列举了一种发明化合物的数据。

另一方面，本发明提供了一种调节温血动物中，一种或更多种亲代谢型谷氨酸受体功能的方法，其中包括提供一种有效量的结构式 I 化合物，或该化合物的一种非毒性代谢活泼酯或酰胺，或该化合物的一种药学上合格的盐。

在供给本发明的化合物之前，应先将其作成配方。因此，本发明的另一方面是一个含有结构式 I 化合物和药学上合格的载体，稀释剂，或赋形剂的药物配方。本药物配方是根据已知的步骤，用熟知和容易得到的成分配成的。在配制时，活性成分通常用载体来混合，或用载体来稀释，或用载体包裹，且可以是胶囊，小药盒，纸包，或其它容器的形式。当载体用作稀释剂时，它可以是固体，半固体，或液体物质，其作用是作为活性成分的载体，赋形剂，或媒介。

结构式 I 化合物通常以药物组合物的形式供给。这些化合物可以用多种途径供给，包括包括口的，直肠的，皮肤的，皮下的，静脉内的，肌内的，或鼻内的途径。这些化合物可有效地作为注射组合物和口服组合物。采用熟知的药学工艺来制备该组合物且其括至少一种活性化合物。

本发明也提供由权利要求书中公开的化合物与一个或更多个药学上合格、惰性或生理活性的稀释剂、辅剂制得的药物组合物。可以冷冻干燥所发明的化合物，如果需要，可将化合物与其它药学上合格的赋形剂相混合，以便制得给药配方。可以用任何与设计供给途径相称

的形式来提供这些组合物。肠胃外的和静脉内的途径是供给的优选途径。

一般结构式 I 化合物可以按照剂量单位配方（含有通常的非毒性药学上合格的载体，辅剂和媒介物），通过吸入法或喷雾法或直肠，以口服，局部，肠胃外的方式供给。这里使用的术语“肠胃外的”包括皮下注射，静脉内的，肌内的，鼻内的注射或输液技术。此外，提供了一个含有一种结构式 I 化合物和一种药学上合格的载体的药物配方。一种或更多的一般结构式 I 化合物可以连同一种或多种药学上合格的载体和/或稀释剂和/或辅剂和其它活性成分（如果需要的话）一起提供。含有一般结构式 I 化合物的药物组合物可以采用适合口服的形式，例如片剂，锭剂，糖锭，水性或油性悬液，可分散粉末或颗粒，乳液，硬或软胶囊，或糖浆或池剂。

用于口服的组合物可以按照任何已知的药物组合物的制造工艺制备，并且，为了使药物雅致、可口，该组合物可以含有一种或多种下述制剂：甜味剂，调味剂，着色剂和防腐剂。片剂中含有与非毒性的药学上合格的赋形剂（适用于片剂的制造）相混合的活性成分。例如，这些赋形剂可以是惰性稀释剂，如碳酸钙，碳酸钠，乳糖，磷酸钙，或磷酸钠；成粒剂或崩解剂，例如玉米淀粉，或藻酸；粘合剂，例如淀粉，骨胶或金合欢胶，和润滑剂，例如硬脂酸镁，硬脂酸或滑石粉。片剂可以无外膜，也可以用已知的技术加上外膜，这样可以延迟片剂在肠胃道中的崩解和吸收，因而可以使其长时间发挥药效。例如，可以使用一种时间延迟物质，例如单硬脂酸甘油酯，或二硬脂酸甘油酯。

口服配方也可以以硬质胶囊的形式（这里，活性成分用一种固体稀释剂，例如，碳酸钙，磷酸钙或高岭土来混合）或软胶囊的形式（这里，活性成分用水或一种油性介质，例如花生油，液体石蜡或橄榄油

来混合。)提供。

水性悬液含与可用于水性悬液生产的赋形剂混合在一起的活性物质。这样的赋形剂是悬浮剂，例如羧基甲基纤维素钠，甲基纤维素，氢化丙基甲基纤维素，藻酸钠，聚乙烯基吡咯烷酮，龙须胶和阿拉伯树胶；分散或润湿剂可以是一种天然的磷脂，例如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如 7-癸乙烯氧代鲸蜡醇，或环氧乙烷与偏酯（由脂肪酸与己糖醇反应得到）的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯，或环氧乙烷与偏酯（由脂肪酸与己糖醇酐反应得到）的缩合产物，例如聚乙烯失水山梨醇单油酸酯。水性悬液也可以含有一种或更多种防腐剂，例如乙基，或正-丙基-对-羟基苯甲酸盐，一种或更多种着色剂，一种或更多种调味剂或一种或更多种甜味剂，例如蔗糖或糖精。

油性悬液可以通过将活性成分悬浮在蔬菜油，例如花生油，橄榄油，芝麻油或叶子油，或矿物油，例如液体石蜡，中配制而成。油性悬液可以含有增稠剂，例如蜂蜡，硬石蜡或鲸蜡醇。甜味剂的例子如上所述。为了具有可口的味道，可加入调味剂。可以加入一种抗氧化剂，例如抗坏血酸，来保存组合物。

通过加入水，用来制备水性悬液的可分散粉末和颗粒提供了混在分散或润湿剂，悬浮剂和一种或更多种防腐剂中的活性成分。适合的分散或润湿剂和悬浮剂的示例如上所述。也可以加入额外的赋形剂，例如甜味，调味和着色剂。

本发明的药物组合物也可以以水包油型的乳液出现。油相可以是蔬菜油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，例如液体石蜡或它们的混合物。适合的乳化剂可以是天然树胶，例如阿拉伯树胶或龙须胶，天

然的磷脂，例如大豆，卵磷脂，和由脂肪酸与己糖醇，酐反应得到酯或偏酯，例如失水山梨醇单油酸酯，和上述偏酯同环氧乙烷的缩合产物。例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯。乳液也可以含有甜味和调味剂。

糖浆和池剂可以用甜味剂，例如甘油，丙二醇，山梨醇或蔗糖，配制而成。这样的配方可以含有一种缓和剂，一种防腐剂和调味和着色剂。药物组合物可以是无菌可注射的水性或油性悬液。这些悬液可以根据已知工艺用上面提及的那些适合的分散或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制品也可以是在无毒的、母体可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬液，例如作为一种在 1, 3-丁二醇的溶液。水，林格氏溶液和等渗的氯化钠溶液是可以使用的媒介物和溶剂。此外，常用无菌的，固定油作为溶剂或悬浮介质。出于这一号的，可以使用任何无刺激性的固定油，包括合成的单-或二脂酰甘油酯。此外，脂肪酸例如油酸可在可注射剂的制备中使用。

一般结构式 I 化合物可以以用于直肠药物供给的栓剂的方式，一起或单独供给。可以通过把药物与一种合适的非刺激性赋形剂（在常温下是固体，但在直肠温度下是液体，因此在直肠中它将熔化，并释放出药物）混合的方法来制备这种组分。这种物质是可可脂或聚乙二醇。

一般结构式 I 化合物可以在无菌介质中，一起或单独，在肠胃外供给。药物，依赖于媒介物和所用浓度，可以悬浮或分散在媒介物中。优选地，辅剂（例如局部麻醉剂，防腐剂和缓冲剂）可以溶解在媒介物中。

供给剂量无特定的限度，但通常应是有效的剂量。为了取得所希望的药理学和生理学效果，在药理学活性自由形式（从活性自由药代谢释放的剂量配方中产生）的摩尔基础上，剂量通常是等当量的。优

选将组合物配制成单位剂量形式，每个剂量含有大约 0.05 到 100mg，更优选含大约 1.0 到 30mg 活性成分。术语“单位剂量形式”表示可以用做人和其它哺乳动物单元剂量的物理单个单位。每个单位含有预定数量的活性物质（可以获得预期的治疗效果），并混有合适的药物赋形剂。

活性化合物的有效剂量范围很宽。例如剂量每天在大约 0.01 到大约 30mg/kg 体重量之间。典型的日剂量含有大约 0.01mg/kg 到大约 100mg/kg 本发明的化合物。优选地，日剂量是大约 0.05mg/kg 到大约 50mg/kg，更优选地是大约 0.1mg/kg 到大约 25mg/kg。在对成年人的治疗中在单一或分批的剂量中，每天大约 0.1 到大约 15mg/kg 是优选的。然而，应弄清楚化合物的实际供给量应由内科医生决定，根据相对环境，包括治疗条件，给药的途径，供给的化合物，年龄，体重，和病人的反应，和病人症状的严重性，因此上述剂量范围根本不用于限制发明的范围。在某些情况下，低于上述最低限度的剂量是完全足够的，然而在其它情况下，可以使用更大的剂量，这只需要将大剂量分成几个小剂量在一天内供给就行了。

组合物优选单位剂量形式来优选地配制，每个剂量含有大约 5mg/kg 到大约 500mg/kg，更优选地大约 25mg/kg 到大约 300mg/kg 的活性成分。术语“单位剂量形式”表示可以用做人和其它哺乳动物单元剂量的物理离散单位，每一个单位含有预定数量的活性物质（这样可以获得预期的治疗效果），并与一种合适的药物载体，稀释剂，或赋形剂相联系。下面的例子仅作为说明，根本不用于限制发明的范围。

配方 1

硬明胶胶囊用下列成分来制备：

	数量 (mg/胶囊)
活性成分	250
淀粉	200
硬脂酸镁	10
合计	460

混合上述成分，并将其填入硬明胶胶囊（总量为 460 mg）

配方 2

片剂用下列成分来制备：

	数量 (mg/片剂)
活性成分	250
纤维素，微晶的	400
二氧化硅，煅制的	10
硬脂酸	5
合计	665

混合上述组分，并将其压成片剂（每个重 665 mg）

配方 3

气雾剂溶液用下列成分来制备：

	重量%
活性成分	0.25
乙醇	29.75
喷雾剂 22（氯二氟甲烷）	70.00
合计	100

用乙醇混合活性化合物，将混合物加入部分喷雾剂 22 中，冷却

到-30℃，并转移到填充设备中。在不锈钢容器中加入所需的数量，并用剩余的喷雾剂稀释。然后把阀件装到容器上。

配方 4

每片含 60 mg 活性成分的片剂制法如下：

	数量 (mg/片剂)
活性成分	60
淀粉	45
微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮	4
羧甲基淀粉钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石粉	1.0
合计	150

用 45 号的 U. S. 筛筛分活性成分，淀粉和纤维素，并将使其完全混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液，用 14 号 U. S. 筛筛分过的粉末混合。在 50℃ 下干燥生成的颗粒，并用 18 号的 U. S. 筛筛分。羧甲基淀粉钠，硬脂酸镁，滑石粉先用 60 号 U. S. 筛筛分，然后加到颗粒中，混合后压入片剂机上制得片剂（每个重 150 mg）。

配方 5

每个含 80 mg 药剂的胶囊制法如下：

	数量 (mg/胶囊)
活性成分	80

淀粉	59
微晶纤维素	59
硬脂酸镁	2
合计	150

混合活性成分，纤维素，淀粉和硬脂酸镁，将其通过 45 号的筛子，以 200 mg 的量填入硬明胶胶囊。

配方 6

每个含 225 mg 活性成分的栓剂的制法如下：

	数量 (mg/栓剂)
活性成分	225
饱和脂肪酸甘油酯	2000
合计	2225

用 60 号的 U. S. 筛筛分活性成分，并将其悬浮于饱和脂肪酸甘油酯（预先用很少的热量将其熔化）中。然后将混合物注入标定容量为 2 mg 的栓剂模中，并让其冷却。

配方 7

悬液，每 5mL 剂量含有 50 mg 药剂，的制法如下：

活性成分	50 mg
羧基甲基纤维素钠	50 mg
糖浆	1.25mL
苯甲酸溶液	0.15mL
调味剂	q, v.
着色剂	q, v.

加纯化水至使总共达到 5 mL

用 45 号的 U. S. 筛筛分药剂，将其与羧基甲基纤维素钠，糖浆混合，制得光滑的膏状物。用水稀释苯甲酸溶液，调味剂，着色剂，并在搅拌状态下将其加入膏状物中。加入足量的水以便获得所需的体积。

配方 8

静脉内的配方制法如下：

活性成分	100 mg
甘露糖醇	100 mg
5N 氢氧化钠	200 mL
加纯化水至使总共达到	5 mL

配方 9

局部配方的制法如下：

活性成分	1-10g
乳化蜡	30 g
液体石蜡	20 g
白色软石蜡到	100 g

加热白色熔化软石蜡。加入液体石蜡和乳化蜡并搅拌到它们溶解为止。加入活性成分，搅拌使其分散。冷却混合物，使其成为固体。

配方 10

舌下的或颊的片剂，每片含有 10 mg 活性成分，的制法如下：

	数量 (mg/片剂)
活性成分	10.0

甘油	210.5
水	143.0
柠檬酸钠	4.5
聚乙烯醇	26.5
聚乙烯吡咯烷酮	15.5
合计	410.0

在连续搅拌和恒温 90℃ 的情况下，混合甘油，水，柠檬酸钠，聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮。聚合物溶解在溶液中后，把溶液冷却到 50-55℃，慢慢加入药剂。将均相混合物浇入由惰性物质制成的模具中，制得含有药物的扩散基质，其厚度大约为 2-4mm。然后，将扩散基质切分为具有合适尺寸的单片剂。在本发明中，另一个优选配方使用了透皮的传送设备（“贴片”）。可以用这种透皮的贴片按控制剂量来连续或不连续地提供所发明的化合物。

用来输送药剂的透皮的贴片的结构和使用情况在现有技术中（其在此引为参考）是公知的（例如，见 U.S.Pat.No.5,023,252, issued Jun.11,1991）。可以构建贴片，使其可以连续的，脉动的，或按要求输送药剂。

直接或间接地给大脑提供药物组合物常常是所希望或必要的。直接技术通常包括把药物输送管放进宿主的室系统并绕过血脑障碍。在 U.S.Pat.No.5,011,472,issued Apr.30,1991（其在此引为参考）中讲述了一种移植输送系统，用于输送生物因子到身体的解剖学区域。

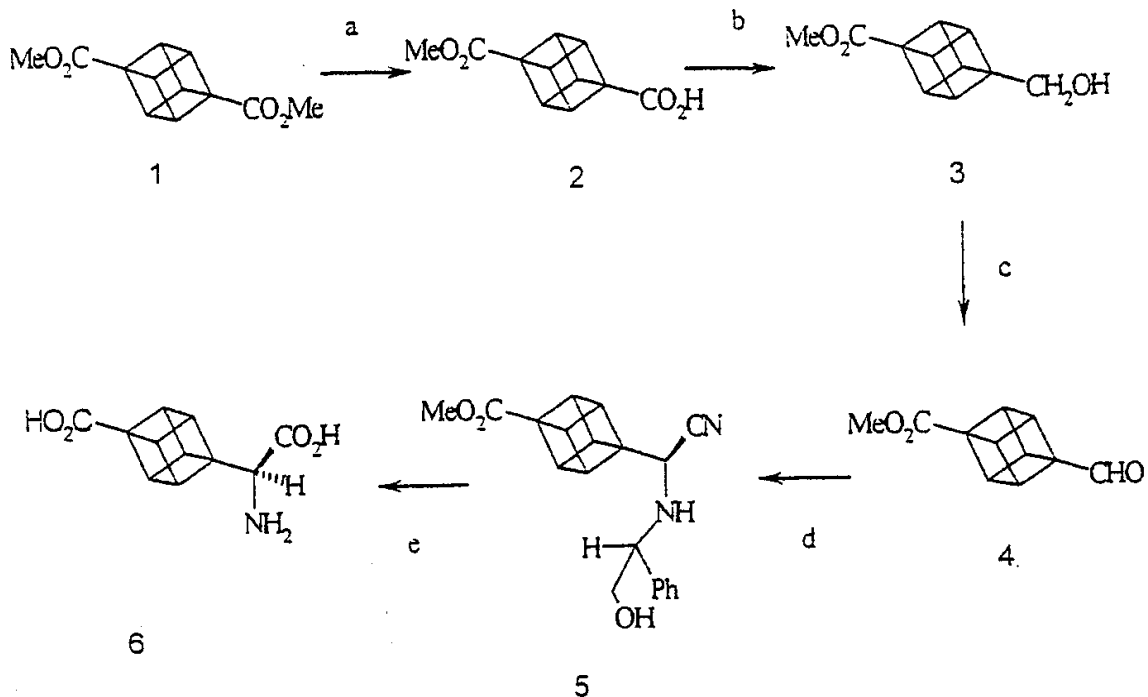
间接技术，一般是优选的，通常包括将亲水性药物转化为脂溶性药物或潜药来配制具有药物潜伏化作用的组合物。潜伏化作用一般可以通过在药物上用羟基，羰基，硫酸盐，和伯胺基团封端，从而使得药物脂溶性更好，并易于通过血脑障碍这一方法来实现。另外，亲水性药

物的输送可以通过高渗溶液的动脉内输液（能够瞬间打开血脑障碍）得以加强。

实施例

下面的实施例对本发明进行举例说明。以下是实施例中所用到的缩写：EtOAc, 乙酸乙酯；THF, 四氢呋喃；EtOH, 乙醇；TLC, 薄层层析；GC, 气相色谱；HPLC, 高压液相色谱；m-CPBA, 间-氯代过苯甲酸；Et₂O, 二乙基醚；DMSO, 二甲基亚砜；DBU, 1, 8-二氮杂-双环-[5, 4, 0]-十一烯-7, MTBE, 特-丁基甲醚；FDMS, 场解吸质谱和室温。

实施例 1: 1GT 1.0 系列立方烷基甘氨酸酯 的合成



制备 1: 4-甲氧基羰基立方烷羧酸

在室温和通氮条件下，搅拌含有 (6.0g, 27.24mmol) 二甲基醚, 182mL 干燥 THF 的溶液。从均衡压力加料漏斗中滴加甲醇 NaOH (26.7 mmol, 10.7mL 2.5M) 溶液，溶液在室温下搅拌 16h。室温，减压蒸发混合物。

将剩余物移入 66mL 水中，用 3×25mL 氯仿萃取。向水层中加入浓 HCl，调节 PH 值到 3，用 3×30mL 氯仿萃取。混合有机层用硫酸镁干燥，过滤，蒸发得到 (2) 182-183°C: $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 3.72(s,3H),4.27(m,6H)。产量: 5.1g(91%)。

制备 2: 4-甲氧基羰基-1-(羟甲基)立方烷

将 0.48 g 一元酸 (2) 溶于 5 mL 干燥的 THF 中，冷却到 -70°C。在搅拌情况下，慢慢加入 BH_3 的 THF 溶液。在 -78°C 下，搅拌反应混合物 4 小时，恢复到室温。加入 3mL 水，搅拌 30 分钟。加入 0.85g 碳酸钾，用 Et_2O 萃取。有机相用硫酸镁干燥，蒸发得到 0.46g(100%)醇 (3) m.p.83-85°C。 $^1\text{H NMR (200MHz,溶剂)}$ δ : 1.58(s,1H), 3.62(s,3H), 3.72(s,2H), 3.81(m,3H), 4.1(m,3H)。

制备 3: 4-甲氧基羰基-1-(甲酸基)立方烷

在 -78°C 时，将 DMSO (0.7 mL, 9.68 mmol) 加入草酰氯 (0.42mL, 4.84 mmol)，12 mL CH_2Cl_2 混合溶液中。加入含醇 (3) (0.46g, 2.42 mmol) 的 CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液，在 -78°C 下搅拌 1.5 小时。加入三乙胺 (2.0 mL, 14.4mmol)，温度升到到 0°C。加入饱和氯化钠溶液，并进行相分离，水层用 CH_2Cl_2 萃取，混合有机层用 MgSO_4 干燥，蒸发得到粗品，用闪光色谱法 (1: 1 正己烷: 二乙基醚) 提纯，得到 0.35 g (76%) 纯品 (4)。 $^1\text{H NMR (200MHz,溶剂)}$ δ : 3.7 (s, 3 H), 4.2 (m,3H), 4.32(m,2H), 9.72(s,1H)。

制备 4: 4-甲氧基羰基-1-[2'-羟基-1'-苯乙基]甲基脒立方烷

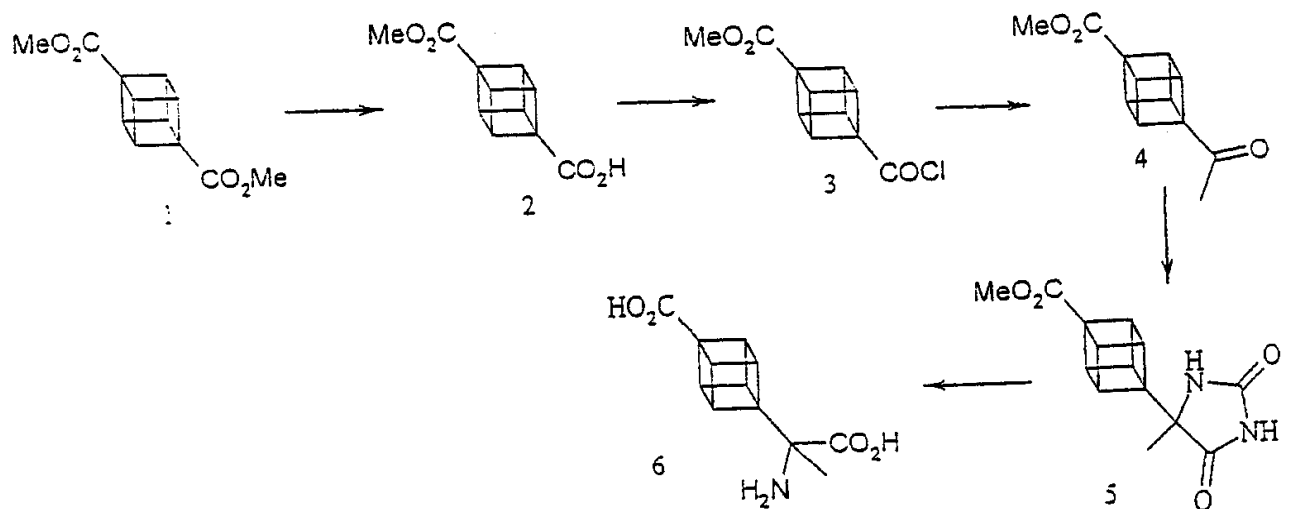
将 (R)-对羟基苯甘氨酸醇 (0.7 mL, 9.68 mmol) 加入含乙醛 (4)

(0.35 g, 1.84 mmol) 的 CH_2Cl_2 (14 mL) 溶液中。将溶液冷却到 0°C ，加入 TMS-CN (0.49 mL, 3.68 mmol)，在 0°C 时搅拌一个晚上。溶剂蒸发后，将剩余物用色谱 (二乙基醚: 正己烷, 3: 1) 提纯，得到 0.48 g (77%) 纯品 (5) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23(s,1H), 2.6(br,1H), 3.5-3.75(m, 2H), 3.7(s, 3H), 3.9(m, 3H), 4.11(dd, 1H), 4.2(m, 3H), 7.3(s, 5H)。

制备 5: 4-羰基-1-立方烷基氨基乙酸

将醋酸铅 (0.69 g, 1.57 mmol) 加入含脒 (5) (0.48g, 1.42 mmol)，和 1: 1 的干燥甲醇/二氯甲烷 (12 mL) 溶液中。10 分钟后，加入 10 mL 水，用 C 盐过滤悬液。干燥有机层，蒸发得到粗制亚胺。用 6N HCl (30 mL) 回流粗制亚胺 6 小时。蒸发溶液使其干燥，将溶液移入阴离子交换树脂，用 1N 醋酸洗脱，得到产物 (6)。mp. 241°C (dec) $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 3.96(s,1H), 4.01(m,3H), 4.14(m,3H)。

实施例 2



制备 1: 4-甲氧基羰基立方烷羧酸

在室温和通氮条件下, 搅拌含有 (6.0g, 27.24mmol) 二甲基醚, 182mL 干燥 THF 的溶液。从均衡压力加料漏斗中滴加甲醇 NaOH(26.7 mmol, 10.7mL 2.5M) 溶液, 溶液在室温下搅拌 16h。室温, 减压蒸发混合物。将剩余物移入 66mL 水中, 用 3×25mL 氯仿萃取。向水层中加入浓 HCl, 调节 PH 值到 3, 用 3×30mL 氯仿萃取。混合有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发得到 (2) 182-183 °C: $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 3.72(s, 3H), 4.27(m, 6H)。产量: 5.1g(91%)。

制备 2: 4-甲氧基羰基立方烷-1-羰基氯

将单甲基醚 (2) (1.37 g, 6.65mmol) 溶于 15mL 亚硫酸氯中, 温和回流一夜。将亚硫酸氯蒸发掉, 含有 (3) 的剩余物质不需要进一步纯化就可以直接使用。

制备 3: 4-甲氧基羰基立方烷-1-甲基酮

在 0°C 下, 搅拌含有碘化铜 (1.49 g, 7.83 mmol), 30 mL 干燥 THF 的悬液。加入甲基锂 (15.75 mmol, 11.2 mL, 1.4M), 在 0°C 时搅拌 30 分钟, 然后冷却到 -78°C。加入含有 1.6 g, 7.12mmol (3), 10mL 干燥 THF 的溶液。在 -78°C 下, 搅拌混合物 1 小时。混合物用饱和氯化铵溶液 (15 mL) 冷却, 并用 3×30 mL 的二乙基醚萃取。混合有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发得到粗品 (4)。产物用硅石色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯, 2: 1) 提纯, 得到 1.0 g 产物 (产率 69%)。m.p. 87-89°C。 $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 2.17(s, 3H), 3.7(s, 3H), 4.21(m, 6H)。

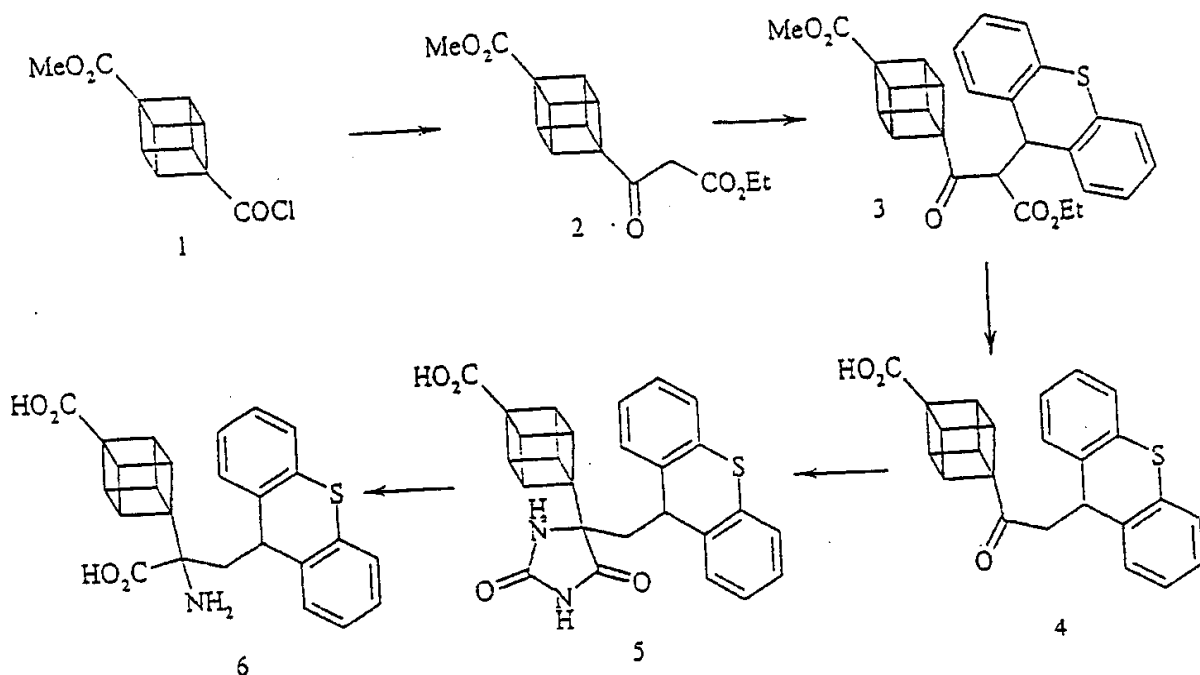
制备 4: 4-甲氧基羰基立方烷-1-甲基-1-(5, 5'-乙内酰脲)

在 70°C 下，搅拌含有甲基酮 (4) (1.0g, 4.9mmol)，40mL 乙醇和 5.8mL 1N NaOH 的溶液 4 小时。将溶液减压蒸发干燥，并将其重新溶解在 1:1 的乙醇:水的混合液中 (20 mL)。向溶液中加入氰化钠 (0.35g, 5.4mmol) 和碳酸铵 (0.96g, 9.8mmol)，85°C 下，在封闭管中加热混合物 24 小时。冷却反应，用 6N HCl 酸化，并且体积减少，直至析出沉淀物。过滤沉淀物，将滤液蒸发干燥，用乙酸乙酯萃取。将溶剂蒸发掉，得到含有上述剩余物质的白色固体产物 (5)。产量 0.95 g (75%) m.p.244-248°C NMR ¹H(DMSO) δ 1.18(s,3H), 3.9(m,3H),4.0(m,3H),8.1 (s,1H), 10.6(s,1H)。

制备 5: 4-羧基立方烷-1-甲基氨基乙酸

将乙内酰脲 (5) (0.95g, 3.65mmol) 溶解在 30 mL 2N NaOH 溶液中，在封闭管中加热到 170°C，并保持 20 小时。将反应冷却，过滤移去沉淀物，滤饼用 3×10 mL 水冲洗。蒸发混合水洗液，得到粗品 (6)，将其加入 Spectrum IX4 阴离子交换树脂中，用 0.5N 醋酸冲洗。蒸发分离，结晶得到无色 (6) 晶体。m.p.>250°C (分解)。NMR ¹H(D₂O) δ 1.38(s,3H), 3.95(s,6H)。

实施例 3



制备 1: 4-甲氧基羰基立方烷-1-乙酰基乙基羧酸酯

在-78℃和通氮条件下，将正-丁基锂（34.83 mmol，23.5mL 1.5M）滴加到含有乙基丙二酸（2.32 g，17.41 mmol）的 80 mL 干燥 THF 的溶液中。用长于 0.5 小时的时间将混合物加热到-30℃，然后重新冷却到-78℃。将含有上述实施例（2）中的立方烷单甲基酯酰基氯（2.35 g，10.46 mmol）和 7 mL THF 的溶液滴入搅拌溶液中。慢慢加热到室温，继续搅拌 1 小时。将溶液倒入 50 mL 1N HCl 中，用 3×50 mL 二乙基醚萃取。萃取物用 20 mL 饱和碳酸氢钠和盐水进一步加以萃取，用硫酸镁干燥，过滤，蒸发得到粗品（2）。产物用在硅石上的含有正己烷，乙酸乙酯（正己烷：乙酸乙酯 为 2：1）混合溶液的柱色谱进行提纯。（2）的产量为 2.5 g(86%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.2 (t,3H), 3.4(s,2H), 3.65(s,3H), 4.2(m,8H)。

制备 2: 4-甲氧基羰基立方烷-1-（硫代占吨基）-乙酰基乙基羧酸酯

将立方烷-β-酮酸酯（2）（1.15 g，4.16mmol）和噻吨-9-醇（0.88g，4.1mmol）溶解在 1：1 的乙醇和醋酸混合溶液中，在室温下搅拌 3 天。将产生的晶状固体过滤出，产量为 1.52 g（77%）m.p.147-149℃，¹H NMR(CDCl₃) δ 1.00 (t,3H), 3.24 (s,3H), 3.75 (m,3H), 3.9 (q,2H), 4.0(m,3H), 4.6(d,1H), 5.0(d,1H), 7.3(m,8H)。

制备 3: 4-羧基立方烷-1-甲基硫代占吨酮

将硫代占吨立方烷加合物（3）（1.69 g，3.57mmol）溶解在 33 mL 乙醇和 8.7 mL 1N NaOH 混合溶液中，70℃加热 4 小时。蒸发所得的溶液，并用 25mL 水重新溶解，用 6N HCl 酸化，之后用 3×50mL 的二乙基醚萃取。混合有机层用硫酸镁干燥，过滤，浓缩得到含有（4）的粗

品。用含有乙酸乙酯的二氧化硅色谱进行提纯，得到 1.26 g (88%) (4)。
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.8 (d,2H), 3.8 (m,3H), 4.0 (m,3H), 4.7 (t,1H),
 7.3(m,8H),9.5(br,1H)。

制备 4: 4-羧基立方烷-1-硫代占吨基-1- (5, 5' -乙内酰脲)

将硫代占吨基立方烷酮 (4) (1.24 g, 3.22mmol) 溶解在 1: 1 的乙醇和水 (总体积为 20mL) 混合溶液中。加入氰化钠 (0.522g, 8.0mmol) 和碳酸铵 (1.39g, 14.4mmol)。85°C 下，在封闭管中加热溶液 65 小时。将反应冷却，并用 2N HCl 酸化，之后用 3×40mL 乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥混合有机层，过滤，蒸发得到 1.3 g (88%) 粗品 (5)。不提纯，下一步直接用它水解。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.7 (m,1H), 2.7 (m,1H), 3.8 (m,3H), 4.0 (m,3H), 4.3 (m,1H), 7.4 (m,8H)。

制备 5: 4-羧基立方烷-1-硫代占吨基氨基乙酸

将乙内酰脲加合物 (5) 300mg, 0.65mmol) 加入 1N NaOH (10 mL) 中，170°C 下，在封闭管中将其加热 20 小时。冷却混合物，用 6N HCl 调节 PH 值为 7 到 8 之间。过滤生成的沉淀物，并用水洗涤。将滤液和洗液混合，并将其蒸发到干燥。剩余物先后用柱色谱，反相色谱提纯，得到 70 mg 无色晶体 (6)。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}+\text{D}_2\text{O})$ δ 2.3 (m,2H), 3.9 (s,6H), 4.4 (m,1H), 7.4 (m,8H)。

说明书附图

图1

本发明的化合物作为由 $10\ \mu\text{m}$ (L) - 谷氨酸通过
mGluRI 受体激发的PI水解的对抗剂的作用

