

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98811479.8

[43] 公开日 2001 年 1 月 10 日

C07D211/26
A61K 31/445 C07D211/34
C07F 9/38 A61K 31/66
C07D413/06 C07D401/06
C07D417/06 C07D419/06
C07D309/04 A61K 31/45
A61K 31/41 C07D407/06
[11] 公开号 CN 1279667A

[22] 申请日 1998.11.10 [21] 申请号 98811479.8

[30] 优先权

[32] 1997.12.16 [33] US [31] 60/069,773

[32] 1998.10.20 [33] US [31] 60/104,904

[86] 国际申请 PCT/US98/23991 1998.11.10

[87] 国际公布 W099/31057 英 1999.6.24

[85] 进入国家阶段日期 2000.5.24

[71] 申请人 沃尼尔·朗伯公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·S·布莱恩斯 D·C·霍维尔

C·O·尼恩 D·J·乌斯特罗

[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

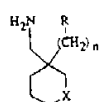
代理人 周中琦

权利要求书 7 页 说明书 27 页 附图页数 0 页

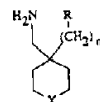
[54] 发明名称 4(3)取代-4(3)-氨基甲基-(硫代)吡
喃(噻喃)或-哌啶衍生物(=加巴喷丁类
似物)、其制备及其在治疗神经病方面的
用途

[57] 摘要

公开了式(1D)和(1E)的新的胺,或其药用盐,其中
 n 是 0 至 2 的整数;R 是磺酰胺、酰胺、膦酸、杂环、磺酸
或羧基;且 X 是 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-
或 NR₁', 其中 R₁' 是氢, 含 1 至 6 个碳原子的直链或
支链烷基, 或苄基, -C(O)R₂', 其中 R₂' 是含 1 至 6 个
碳原子的直链或支链烷基, 苄基或苯基或 -CO₂R₃',
其中 R₃' 是含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基, 或苄基,
其中苄基或苯基可以无取代或被 1 至 3 个选自卤素, 三
氟甲基和硝基的取代基取代, 以及其用作癫痫、晕厥发
作、少动症、颅疾病、神经变性疾病、抑郁、焦虑、恐慌、疼
痛、神经病理紊乱、炎症以及胃肠道紊乱, 特别是 IBS 的
治疗剂。



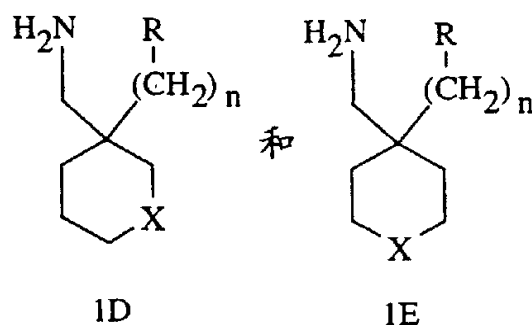
1D



1E

权利要求书

1. 下式的化合物或其药用盐

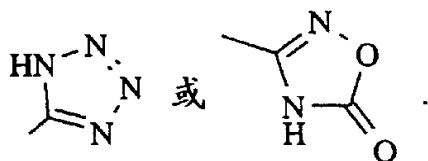


其中 n 是 0 至 2 的整数；

R 是磺酰胺、酰胺、膦酸、杂环、磺酸或异羟肟酸；且

X 是 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 或 NR_1' , 其中 R_1' 是氢, 含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基, 苄基, $-C(O)R_2'$, 其中 R_2' 是含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基, 苄基或苯基, 或 $-CO_2R_3'$, 其中 R_3' 是含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基, 或苄基, 其中苄基或苯基可以无取代或被 1 至 3 个选自卤素, 三氟甲基和硝基的取代基取代。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 1 而 R 是

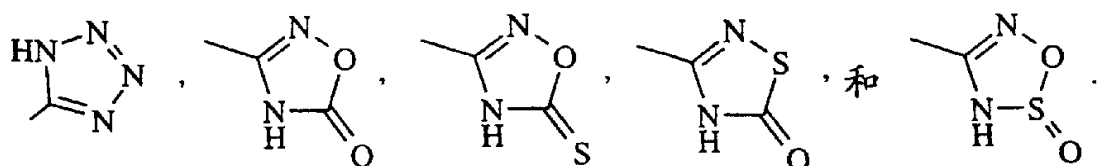


3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 是磺酰胺, 选自 $-NHSO_2R_{15}$ 或 $-SO_2NHR_{15}$, 其中 R_{15} 是直链或支链烷基或三氟甲基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 是膦酸, $-PO_3H_2$ 。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 是异羟肟酸。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 是选自如下的杂环:



7. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 是式 -NHCOR_{12} 的酰胺, 其中 R_{12} 是含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基, 苄基, 或苯基。

8. 权利要求 1 的化合物, 选自:

N-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-膦酸;

2-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基)-N-羟基-乙酰胺;

3-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮;

3-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-硫酮;

C-[4-(1H-四唑-5-基甲基)-四氢-吡喃-4-基]-甲基胺;

N-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;

3-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮;

C-[4-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 -[1, 2, 3, 5] 氧杂噻二唑-4-基甲基)-四氢-吡喃-4-基]-甲基胺;

(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基)-甲磺酸;

N-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-膦酸;

2-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基)-N-羟基-乙酰胺;

3-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮;

3-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-硫酮;

C-[4-(1H-四唑-5-基甲基)-四氢-噻喃-4-基]-甲基胺;

N-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;

3-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮;

C-[4-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 -[1, 2, 3, 5] 氧杂噻二唑-4-基甲基)-四氢-噻喃-4-基]-甲基胺;

(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基)-甲磺酸;

N-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-膦酸;

2-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)-N-羟基-乙酰胺;

3-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮;

3-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-硫酮;

C-[1-氧代-4-(1H-四唑-5-基甲基)-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]-甲基胺;

N-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;

3-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮;

C-[1-氧代-4-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 -[1, 2, 3, 5] 氧杂噻二唑

-4-基甲基)-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]-甲基胺;

(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)-甲磺酸;

N-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-1,1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-1,1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-膦酸;

2-(4-氨基甲基-1,1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-N-羟基-乙酰胺;

3-(4-氨基甲基-1,1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;

3-(4-氨基甲基-1,1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮;

C-[1,1-二氧代-4-(1H-四唑-5-基甲基)-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基]-甲基胺;

N-(4-氨基甲基-1,1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-C,C,C-三氟-甲磺酰胺;

3-(4-氨基甲基-1,1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;

C-[1,1-二氧代-4-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 -[1,2,3,5]氧杂噻二唑-4-基甲基)-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基]-甲基胺;

(4-氨基甲基-1,1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-1,1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-甲磺酸;

N-(4-氨基甲基-1,1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-1,1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

- N-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-甲磺酰胺;
 (4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-膦酸;
 2-(4-氨基甲基-哌啶-4-基)-N-羟基-乙酰胺;
 3-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮;
 3-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-硫
 酮;
 C-[4-(1H-四唑-5-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基胺;
 N-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 3-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮;
 C-[4-(2-氧代-2, 3-二氢-2λ⁴-[1, 2, 3, 5] 氧杂噻二唑-4-基甲
 基)-哌啶-4-基]-甲基胺;
 (4-氨基甲基-哌啶-4-基)-甲磺酰胺;
 (4-氨基甲基-哌啶-4-基)-甲磺酸;
 N-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-乙酰胺;
 N-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;
 N-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-甲磺酰胺;
 (4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-膦酸;
 2-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基)-N-羟基-乙酰胺;
 3-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑
 -5-酮;
 3-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑
 -5-硫酮;
 C-[1-甲基-4-(1H-四唑-5-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基胺;
 N-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-C, C, C-三氟-甲磺
 酰胺;
 3-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑
 -5-酮;
 C-[1-甲基-4-(2-氧代-2, 3-二氢-2λ⁴-[1, 2, 3, 5] 氧杂噻二唑
 -4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基胺;

(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基)-甲磺酰胺;
 (4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基)-甲磺酸;
 N-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-乙酰胺;
 N-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;
 N-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-甲磺酰胺;
 (4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-膦酸;
 2-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基)-N-羟基-乙酰胺;
 3-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑
 -5-酮;
 3-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑
 -5-硫酮;
 C-[1-苄基-4-(1H-四唑-5-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基胺;
 N-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-C, C, C-三氟-甲磺
 酰胺;
 3-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑
 -5-酮;
 C-[1-苄基-4-(2-氧代-2, 3-二氢-2λ⁴-[1, 2, 3, 5] 氧杂噁二唑
 -4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基胺;
 (4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基)-甲磺酰胺;
 (4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基)-甲磺酸;
 N-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-乙酰胺;
 N-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺。

9. 一种药物组合物, 其中含有治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物和药用载体。

10. 治疗癫痫的方法, 包括给需要所述治疗的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物。

11. 治疗晕厥发作、少动症和颅疾病的方法, 包括给需要所述治疗的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物。

12. 治疗神经变性疾病的方法, 包括给需要所述治疗的哺乳

动物给药治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物。

13. 治疗抑郁的方法，包括给需要所述治疗的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物。

14. 治疗焦虑的方法，包括给需要所述治疗的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物。

15. 治疗恐慌的方法，包括给需要所述治疗的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物。

16. 治疗疼痛的方法，包括给需要所述治疗的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物。

17. 治疗神经病理紊乱的方法，包括给需要所述治疗的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物。

18. 治疗胃肠道损伤的方法，包括给需要所述治疗的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物。

19. 治疗炎症的方法，包括给需要所述治疗的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物。

20. 治疗胃肠紊乱特别是IBS的方法，包括给需要所述治疗的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求1所述的化合物。

发明概述

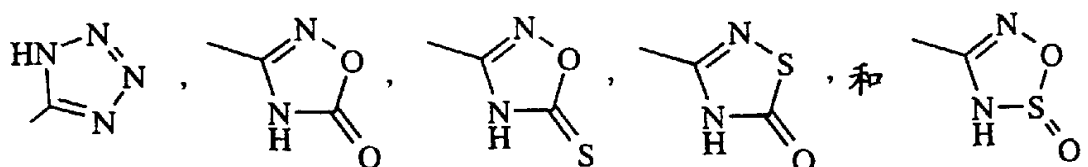
本发明的化合物是用于多种疾病的新的胺及其药用盐。这些疾病包括：癫痫、晕厥发作、少动症、颅部疾病、神经变性疾病、抑郁、焦虑、恐慌、疼痛、神经病理性疾病、炎症及胃肠疾病如应激性肠综合征。

本发明的化合物为下式 1D 和 1E 的化合物。

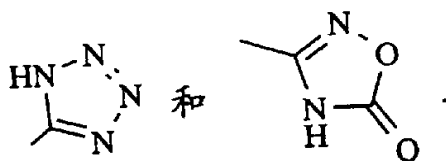
优选的化合物是如下的式 1D 和 1E 的化合物，其中 R 是选自 $-\text{NHSO}_2\text{R}_{15}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NHR}_{15}$ 的磺酰胺，其中 R_{15} 是直链或支链烷基或三氟甲基。

其它优选的化合物是如下的式 1D 和 1E 的化合物，其中 R 是膦酸， $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 。

其它优选的化合物是如下的式 1D 和 1E 的化合物，其中 R 选自：



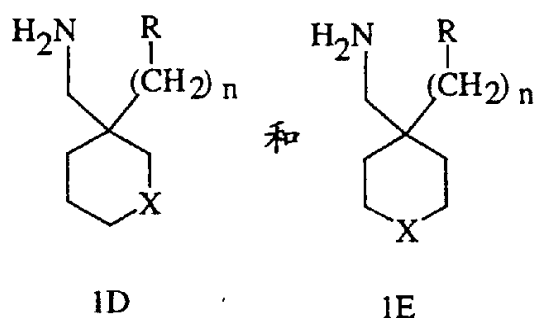
特别优选的是



发明详述

本发明的胺是式 1D 和 1E 的化合物及其药用盐。

本发明的化合物是下式化合物或其药用盐：



其中 n 是 0 至 2 的整数；

R 是磺酰胺、酰胺、膦酸、杂环、磺酸或异羟肟酸；且

X 是 $-O-$ ， $-S-$ ， $-S(O)-$ ， $-S(O)_2-$ 或 NR_1' ，其中 R_1' 是氢，含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，苄基， $-C(O)R_2'$ ，其中 R_2' 是含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，苄基或苯基或 $-CO_2R_3'$ ，其中 R_3' 是含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，或苄基，其中苄基或苯基可以无取代或被 1 至 3 个选自卤素，三氟甲基和硝基的取代基取代。

下列是本发明的具体化合物：

N -(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-甲磺酰胺；

(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-膦酸；

2-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基)- N -羟基-乙酰胺；

3-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮；

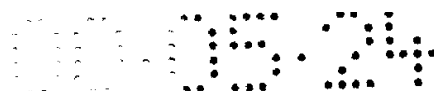
3-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-硫酮；

C -[4-(1H-四唑-5-基甲基)-四氢-吡喃-4-基]-甲基胺；

N -(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)- C, C, C -三氟-甲磺酰胺；

3-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮；

C -[4-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 -[1,2,3,5] 氧杂噻二唑-4-基甲基)-四氢-吡喃-4-基]-甲基胺；



- (4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基)-甲磺酰胺;
(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基)-甲磺酸;
N-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-乙酰胺;
N-(4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;
N-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-甲磺酰胺;
(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-膦酸;
2-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基)-N-羟基-乙酰胺;
3-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑
-5-酮;
3-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑
-5-硫酮;
C-[4-(1H-四唑-5-基甲基)-四氢-噻喃-4-基]-甲基胺;
N-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-C, C, C-三氟-甲磺酰
胺;
3-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噻二唑
-5-酮;
C-[4-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 -[1, 2, 3, 5] 氧杂噻二唑-4-基甲
基)-四氢-噻喃-4-基]-甲基胺;
(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基)-甲磺酰胺;
(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基)-甲磺酸;
N-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-乙酰胺;
N-(4-氨基甲基-四氢-噻喃-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;
N-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-甲磺酰
胺;
(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-膦酸;
2-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)-N-羟基-乙酰
胺;
3-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲
基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮;

3-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-硫酮;

C-[1-氧代-4-(1H-四唑-5-基甲基)-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]-甲基胺;

N-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;

3-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噻二唑-5-酮;

C-[1-氧代-4-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 -[1, 2, 3, 5] 氧杂噻二唑-4-基甲基)-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]-甲基胺;

(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)-甲磺酸;

N-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-1, 1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-1, 1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-膦酸;

2-(4-氨基甲基-1, 1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-N-羟基-乙酰胺;

3-(4-氨基甲基-1, 1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮;

3-(4-氨基甲基-1, 1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-硫酮;

C-[1, 1-二氧代-4-(1H-四唑-5-基甲基)-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基]-甲基胺;

N-(4-氨基甲基-1, 1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;

3-(4-氨基甲基-1, 1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲

基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;

C-[1, 1-二氧代-4-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 -[1, 2, 3, 5]氧杂噻二唑-4-基甲基)-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基]-甲基胺;

(4-氨基甲基-1, 1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-1, 1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-甲磺酸;

N-(4-氨基甲基-1, 1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-1, 1-二氧代-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-膦酸;

2-(4-氨基甲基-哌啶-4-基)-N-羟基-乙酰胺;

3-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;

3-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;

C-[4-(1H-四唑-5-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基胺;

N-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;

3-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;

C-[4-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 -[1, 2, 3, 5]氧杂噻二唑-4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基胺;

(4-氨基甲基-哌啶-4-基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-哌啶-4-基)-甲磺酸;

N-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-哌啶-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-膦酸;

2-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基)-N-羟基-乙酰胺;

3-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;

3-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-硫酮;

C-[1-甲基-4-(1H-四唑-5-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基胺;

N-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-C, C, C-三氯-甲磺酰胺;

3-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮;

C-[1-甲基-4-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 -[1,2,3,5] 氧杂噻二唑-4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基胺;

(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基)-甲磺酸;

N-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-1-甲基-哌啶-4-基甲基)-2-苄基-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-膦酸;

2-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基)-N-羟基-乙酰胺;

3-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮;

3-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-硫酮;

C-[1-苄基-4-(1H-四唑-5-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基胺;

N-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-C, C, C-三氯-甲磺酰胺;

3-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮;

C-[1-苄基-4-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 -[1,2,3,5] 氧杂噻二唑-4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基胺;

(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基)-甲磺酰胺;

(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基)-甲磺酸;

N-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-乙酰胺;

N-(4-氨基甲基-1-苄基-哌啶-4-基甲基)-2-苯基-乙酰胺。

因为氨基是两性的，故药用盐可以是适当的无机酸或有机酸的盐，例如，盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、草酸、乳酸、枸橼酸、苹果酸、水杨酸、丙二酸、马来酸、琥珀酸、甲磺酸和抗坏血酸。从相应的氢氧化物或碳酸盐开始，可以制备与碱金属或碱土金属的盐，例如，形成钠、钾、镁或钙盐。还可以用如四甲基铵离子制备季铵盐。氨基酸的羧基可以通过已知方法酯化。

用于限定本发明的术语描述如下。

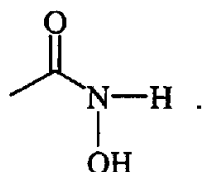
磺酰胺是 $-\text{NHSO}_2\text{R}_{15}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NHR}_{15}$ 的磺酰胺，其中 R_{15} 是含1至6个碳原子的直链或支链烷基，或三氟甲基。

酰胺是式 $-\text{NHCOR}_{12}$ 的化合物，其中 R_{12} 是含1至6个碳原子的直链或支链烷基、苄基和苯基。

膦酸是 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 。

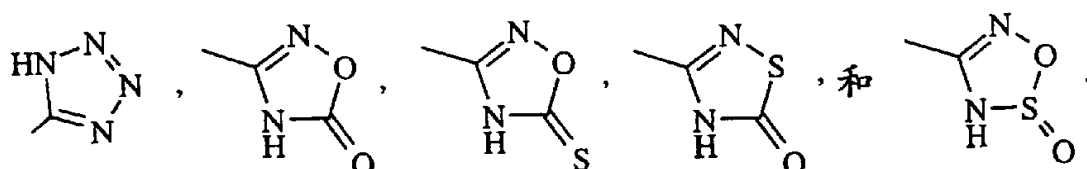
磺酸是 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。

异羟肟酸是



杂环为1至2个环基，其中含1至6个杂原子，其选自氧原子、氮原子和硫原子。

优选的杂环为



术语烷基除非另外说明，指含1至11个碳原子的直链或支链烷基，包括但不限于甲基、乙基、丙基、正丙基、异丙基、丁基、2-丁基、叔丁基、戊基、己基、正己基、庚基、辛基、壬基、癸

基和十一烷基。

环烷基除非另外说明，含 3 至 8 个碳原子，并且是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

苄基和苯基可以无取代或被 1 至 3 个选自羟基、羧基、烷氧羰基、卤素、 CF_3 、硝基、烷基和烷氧基的取代基取代。优选是卤素。

烷氧基中的烷基定义如上所述。

卤素是氟、氯和溴，并优选氟和氯。

烷氧羰基是 $-\text{COO}$ 烷基，其中烷基定义如上。优选甲氧羰基和乙氧羰基。

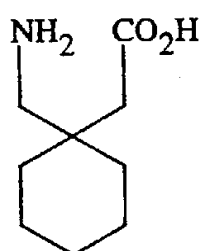
本发明的某些化合物可以以非溶剂化及溶剂化的形式存在，包括水合物形式。一般来说，溶剂化形式，包括水合物形式，与非溶剂化形式是等价的，并包括在本发明的范围内。

本发明的某些化合物具有一个或多个手性中心，并且每个中心可存在 R(D) 或 S(L) 构型。本发明包括了所有对映体和差向异构体以及其适当的混合物。

采用 $[^3\text{H}]$ 加巴喷丁和得自猪脑组织的 $\alpha_2\delta$ 亚单位进行放射性配体结合检测（“新的结合到钙通道的 $\alpha_2\delta$ 亚单位的抗惊厥药物，加巴喷丁” Gee N. S. 等, J. Bio Chem, 1996; 271 (10): 5768-5776)。

本发明的化合物对 $\alpha_2\delta$ 亚单位显示出了良好的结合亲和力。在此检测中加巴喷丁 (Neutontin[®]) 的浓度约为 0.10 至 0.12 μM 。由于本发明的化合物也结合此亚单位，预计它们会发挥与加巴喷丁可比的药理性质。例如，作为治疗惊厥、焦虑和疼痛的药剂。

本发明的化合物还涉及有效用于治疗癫痫的一种市售的药物 Neutontin[®]。Neutontin[®] 是 1-(氨基甲基)-环己烷乙酸，其结构式如下：



本发明的化合物还预计用于治疗癫痫。

本发明还涉及模拟的化合物作为治疗神经变性疾病的药剂的治疗用途。

这些神经变性疾病为，例如，老年性痴呆、杭廷顿氏舞蹈病、帕金森氏病、肌萎缩性侧硬化 (Amyotrophic Lateral Sclerosis) 和癫痫。

本发明还涉及治疗称为急性脑损伤的神经变性疾病。其中包括但不限于中风、脑外伤和窒息。

中风指脑血管疾病，并还可以指脑血管事件(CVA)，并包括急性血栓栓塞中风。中风包括病灶和系统局部缺血。还包括暂时脑局部缺血发作及其它伴随脑局部缺血的脑血管问题，如特别是进行颈动脉内膜切除术，或其它一般的脑血管或血管手术方法的患者，或者进行包括脑血管造影术等的诊断血管方法的患者。

疼痛指急性及慢性疼痛。

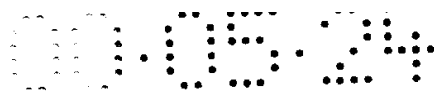
急性疼痛通常时间短并与交感神经系统的机能亢进有关。实例为手术后和异常性疼痛。

慢性疼痛通常定义为持续 3 至 6 个月的疼痛，并包括躯体原性的疼痛和精神性的疼痛。其它疼痛是感受伤害。

其它疼痛由外周感觉神经损伤或感染。它包括但不限于由外周神经外伤、疱疹病毒感染、糖尿病、灼痛、血管或神经丛撕脱、神经瘤、截肢和脉管炎引起的疼痛。神经性疼痛还由慢性酒精中毒、人免疫缺陷病毒感染、甲状腺功能减退、尿毒症或维生素缺乏造成的神经损伤引起。神经性疼痛包括但不限于由神经损伤引起的疼痛，如糖尿病患者的疼痛。

精神性疼痛是无器质性原由而发生的，如腰痛、非典型面部疼痛和慢性头痛。

其它类型的疼痛为：炎症疼痛、骨关节疼痛、三叉神经痛、



癌症疼痛、糖尿病神经病、腿多动综合征、急性疱疹和疱疹后神经痛、灼痛、臂血管神经丛撕脱、枕部神经痛、痛风、幻肢、烧伤及其它形式的神经痛、神经性和自发性疼痛综合征。

其它事件为头外伤、脊髓外伤或由普通缺氧症、低氧症、低血糖和低血压引起的损伤，以及在关节复位、高融合术和低氧症过程中观察到的类似损伤。

本发明将有利于各种突发事件，例如，在心脏分流术中，在颅内出血中，在产期窒息中，在心搏停止和癫痫持续状态中。

通过本发明的方法，熟练的医师将能确定给药的适宜状态，其中患者易于患有或有患有例如中风的危险以及患有中风。

还预计本发明的化合物用于治疗抑郁。抑郁可以是器质性病的结果、继发于个人损失有关的紧张状态后或是自发的。一些形式的抑郁存在很强家族发病倾向，这暗示了至少一些形式的抑郁的发病机理。抑郁的诊断主要是通过对患者情绪改变的定量测定。情绪的评价一般由医生进行或由神经心理学医生用验证的检定标度，如 Hamilton 抑郁检定程序表或简要精神病学检定标度进行定量。其它一些标度已被开发用于定量和检测抑郁患者情绪的改变程度，如失眠、注意力难于集中、乏力、无用感及内疚感。抑郁的诊断标准以及精神病诊断标准收集于精神病诊断和标准手册 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (第 5 版)，称为 DSM-IV-R 手册，由美国精神病协会 (American Psychiatric Association) 在 1994 年出版。

GABA 是中枢神经系统的抑制性神经递质。就抑制的总概念而言，似乎 GABA-模拟物可降低或抑制脑功能并因此可使功能减慢并降低心境，其导致抑郁。

本发明的化合物可以通过在突触接点增加新产生的 GABA 来造成抗惊厥作用。如果加巴喷丁确实在突触接点增加了 GABA 水平或增加了 GABA 的作用，则可将其分类为 GABA-模拟物，并可能降低或抑制脑功能，并因此可使功能减慢并降低心境，其导致抑郁。

本发明的化合物可用于治疗胃肠紊乱，特别是应激性肠综合征(IBS)。

GABA 激动剂或 GABA-模拟物可能就通过提高心境的相反的方式起作用，并因此可作为抗抑郁剂的事实是一个新概念，与以前流行的 GABA 活性不同。

通过标准的药理学方法证明，本发明的化合物还预计可用来治疗焦虑和恐慌。

材料和方法

角叉菜胶引起的痛觉过敏

在大鼠爪压力实验中用疼痛检测器(Randall-Sellitto 法: Randall L.O., Sellitto J.J., 对发炎组织止痛活性的检测方法, Arch. Int. Pharmacodyn., 4: 409-419(1957))检测感受伤害压力阈。实验日前在此仪器上训练雄性 Sprague-Dawley 鼠(70-90g)。给每只鼠的后爪逐渐施加压力并将感受伤害阈确定为引起爪缩回需要的压力(g)。截止点为 250g，以防止对爪造成的任何组织损伤。在实验的当天，在给动物右后爪足底内注射 100 μ L 2%角叉菜胶前检测两至三个基线值。角叉菜胶给药后 3 小时再测定感受伤害阈，以确定这些动物表现了痛觉过敏。在注射角叉菜胶后 3.5 小时给动物施用加巴喷丁(3-300mg/kg, s.c.)、吗啡(3mg/kg, s.c.)或盐水，并在注射角叉菜胶后 4、4.5 和 5 小时检测感受伤害阈值。

氨基脲引起的强直癫痫发作

由皮下施用氨基脲(750mg/kg)引起小鼠强直癫痫发作。注意前爪强直延伸的潜伏期。将使用氨基脲后 2.0 小时不产生惊厥的任何小鼠视为受到了保护，并给出最大潜伏期记录为 120 分钟。

动物

雄性 Hooded Lister 大鼠 (200-250g) 得自 Interfauna (Huntingdon, UK), 而雄性 T0 小鼠 (20-25g) 得自 Bantin 和 Kingman (Hull, UK)。这两种啮齿类每六只一组被关在笼中。重 280 至 360g 的普通狨 (*Callithrix Jacchus*) 在 Manchester 大学医学院 (Manchester, UK) 饲养, 成对关在笼中。将所有动物关在 12 小时亮/暗循环的环境 (在 07.00 小时照明) 中, 并任意食用食物和水。

给药

在实验前 40 分钟, 腹膜内 (IP) 或皮下 (SC) 给药, 对于大鼠和狨为 1ml/kg, 而对于小鼠为 10ml/kg。

小鼠亮/暗箱

此仪器是顶部开口的箱, 长 45 厘米、宽 27 厘米、高 27 厘米, 通过延伸在墙的 20 厘米上方的分隔将其分为小区域 (2/5) 和大区域 (3/5) (Costall B. 等, 在黑和白箱中探查小鼠: 确定为焦虑的模型, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 32: 777-785 (1989))。

在分隔中央地板上有 7.5 × 7.5 厘米的开口。小室被漆为黑色而大室被漆为白色。白色室用 60 W 钨灯照明。实验室用红灯照明。将每只小鼠放置在白色区域的中央并允许其探查新环境 5 分钟。检测在照明一侧花费的时间 (Kilfoil T. 等, 在小鼠焦虑的简单模型中抗焦虑药和焦虑产生药对探查活性的作用, *Neuropharmacol.* 28: 901-905 (1989))。

大鼠升高的 X-迷宫

将标准的升高的迷宫 (Handley S. L. 等, α -肾上腺素受体激动剂和拮抗剂在“恐惧”激发的行为的迷宫研究模型中的效果, *Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 327: 1-5 (1984)) 按

照以前的描述自动化(Field等,大鼠升高的X-迷宫焦虑测试的自动化, Br. J. Pharmacol., 102 (suppl): 304P (1991))。将动物置于X-迷宫的中央,面对一个开口的狭长弯道。为了检测抗焦虑作用,在5分钟实验期间检测最后在开放狭长弯道的一半通过的次数和花费的时间(Costall等,用高标准迷宫评价抗焦虑剂在大鼠中的效能, Br. J. Pharmacol., 96(Suppl): 312P (1989))。

猴被人威胁实验

在2分钟的实验期间内记录动物对威胁刺激(人站立在离猴笼0.5m处并凝视猴的眼睛)表现出的体态的总次数。记录的体态为缝凝视、尾部姿势、嗅笼/杆的气味、立毛、退避和弓背。在药物处理前和后,在实验的当天每只动物接触威胁刺激2次。通过Dunnett's t检验用变量单侧分析法分析两组评分的差异。所有的药物处理在第一次(对照)威胁后至少2小时SC进行。每个化合物的预处理时间为40分钟。

大鼠冲突实验

在操作室内训练大鼠压杆来获取食物。此方案由通过开室内灯为信号的30秒的可变间隔4个4分钟无处罚期以及以室内灯关掉为信号的固定的变换系数5(通过给食物时伴随爪电击)的3个3分钟处罚期的改变组成。调整对每只鼠的爪电击程度,让其与无处罚的响应相比获得约80%至90%的响应抑制。在训练期鼠接受盐水载体。

本发明的化合物也预计可用于治疗疼痛和恐怖紊乱(Am. J. Pain Manag., 5: 7-9 (1995))。

本发明的化合物还预计可用于治疗躁狂、急慢性、单侧或复发抑郁的症状。它们还预计用于治疗 and/或预防两极紊乱(美国专利 5510381)。

TNBS 诱导的大鼠慢性内脏异常性疼痛

已发现给结肠注射三硝基苯磺酸(TNBS)引起慢性结肠炎。在人中, 消化紊乱经常与内脏疼痛有关。在这些疾病中, 内脏疼痛阈值降低表明内脏超敏。结果, 设计此实验来评价在结肠扩张实验模型中给结肠注射 TNBS 对内脏疼痛阈值的作用。

动物和手术

使用重 340-400g 雄性的 Sprague-Dawley 大鼠(Janvier, Le Genest-St-Ilse, 法国)。在调节的环境($20\pm 1^{\circ}\text{C}$, $50\pm 5\%$ 湿度, 早 8:00 至晚 8:00 光照)每个笼中关 3 只动物。麻醉下(氯胺酮 80mg/kg i.p.; 乙酰丙嗪 12mg/kg ip), 给结肠的近端(距盲肠 1 厘米)进行 TNBS (50mg/kg)或盐水 (1.5ml/kg)注射。手术后, 将动物单独关在聚丙烯笼中, 并在调节的环境($20\pm 1^{\circ}\text{C}$, $50\pm 5\%$ 湿度, 早 8:00 至晚 8:00 光照)中关 7 天。

实验方法

TNBS 给药后第 7 天, 通过肛门插入气球(5-6 厘米长)并通过轻击插管至尾部根部保持在此位置(气球尖端距肛门 5 厘米)。逐渐给此气球充气, 每次 5mmHg , 从 0 至 75mmHg , 每次充气持续 30 秒。通过标准气压补偿器(ABS, St-Die, 法国)控制结肠扩张的每个循环。阈值相应于产生第一次腹部收缩并停止扩张循环的压力。对同一动物进行 4 个循环的扩张后确定此结肠阈值(以 mmHg 表示的压力)。

化合物活性的检测

通过比较被测化合物治疗组与 TNBS 治疗组及对照组来分析数据。计算每组的平均值和 SEM。化合物的抗异常活性计算如下:

$$\text{活性}(\%) = (\text{组 C} - \text{组 T}) / (\text{组 A} - \text{组 T})$$

组 C: 对照组结肠阈值的平均值

组 T: TNBS 治疗组的结肠阈值的平均值

组 A: 被测化合物治疗组的结肠阈值的平均值

统计分析

用单侧 ANOVA 再用 Student 不成对 t 检验确定每组之间的统计学显著性。在 $p < 0.05$ 下认为差异是统计学显著性的。

化合物

TNBS 溶解于 30% 乙醇中, 并以 0.5ml/大鼠的体积注射。TNBS 购自 Fluka。

在结肠扩张循环前 1 小时进行被测化合物或其载体的口服给药。

在结肠扩张循环前 30 分钟进行被测化合物或其载体的皮下给药。

本发明的化合物可以以多种口服和非肠道给药剂型制备并给药。因此, 本发明的化合物可以通过注射给药, 即静脉内、肌肉内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内给药。本发明的化合物还可以通过吸入给药, 例如, 鼻内吸入。此外, 本发明的化合物可以透皮给药。本领域技术人员显而易见下列剂型可以含有式 I 的化合物或式 I 化合物的相应药用盐作为活性组分。

为了由本发明的化合物制备药物组合物, 药用载体可以是固体或液体。固体制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质, 它们也可以作为稀释剂、矫味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料。

在散剂中, 载体是细分的固体, 其与细分的活性组分存在于混合物中。

在片剂中，此活性组分与具有需要的粘合性质的载体以适当比例混合，并压制为所需的形状和大小。

散剂和片剂优选含有 5 或 10 至约 70% 活性化合物。适宜的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”旨在包括以包囊材料为载体提供胶囊的活性化合物的制剂，其中活性化合物与其它载体或无其它载体被包在载体中，该化合物于是与该载体联合。同样，包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以是适于口服给药的固体剂型。

为了制备栓剂，先将低熔点蜡如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化，并通过搅拌将此活性组分均匀地分散在其中。然后，将熔化的均匀混合物倒入大小合适的模中，让其冷却，并由此固化。

液体形式的制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂，例如，水或含水丙二醇溶液。对于非肠道注射液体制剂，可以在含水聚乙二醇溶液中制备。

适于口服的含水溶液剂可以通过将活性组分溶解于水中，并按照需要加入适宜的着色剂、矫味剂、稳定和增稠剂制备。

适于口服的含水混悬剂可以通过将细分的活性组分分散于含水粘性物质中制备，如天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及其它熟知的混悬剂。

还包括在使用前短不久转变为口服给药的液体制剂的固体形式的制剂。这些液体形式包括溶液剂、混悬剂和乳剂。除活性组分外这些制剂可含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、合成或天然甜味剂、分散剂、增稠剂、助溶剂等。

此药物制剂优选是单位剂型。在此剂型中，此制剂被再分为含适量活性组分的单位剂量。此单位剂量可以是包装的制剂，该包装含可分量的制剂，如包装的片剂、胶囊和在小瓶或安瓿中的散剂。此单位剂型还可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或

其可以是存在于包装形式中的适当数量的任何这些剂型。

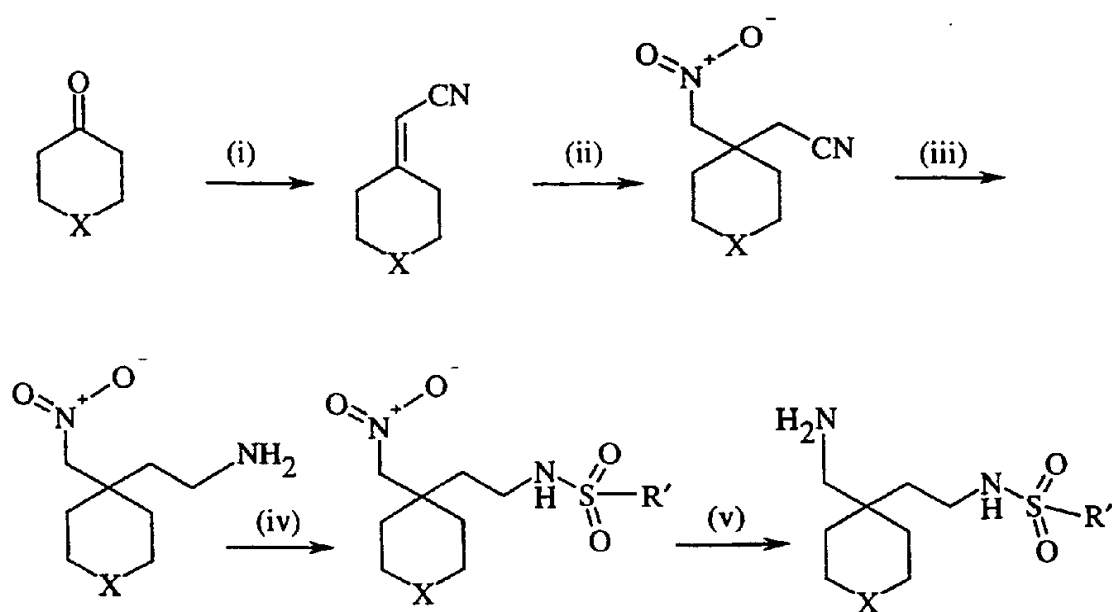
单位剂量制剂中活性组分的量可根据具体的应用和活性组分的效力而变化或调节自 0.1mg 至约 1g。在医药用途中, 该药物以例如 100 或 300mg 的胶囊每天给药三次。必要时, 该组合物还可含其他相容的治疗剂。

在治疗用途中, 用于本发明药学方法的化合物以起始剂量每天约 0.01mg 至约 100mg/kg 给药。日剂量范围优选约 0.01mg 至约 100mg/kg。但是, 这些剂量可以根据患者的需要、被治疗病症的严重性以及使用的化合物变化。对特定情况下适当剂量的确定是本领域技术人员的一般知识。一般来说, 开始以小于该化合物最佳剂量的较小剂量治疗。此后, 小量增加此剂量直到达到在此环境下的最佳效果。方便起见, 如果需要可将总日剂量再细分并在该天内分次给药。

在下列方案中, X 可以在 3 或 4 位。

可以通过方案 1 给出的方案合成磺酰胺, 其中 X 是 O、S、SO、SO₂、NH、NMe 或 NCH₂Ph。

方案 1

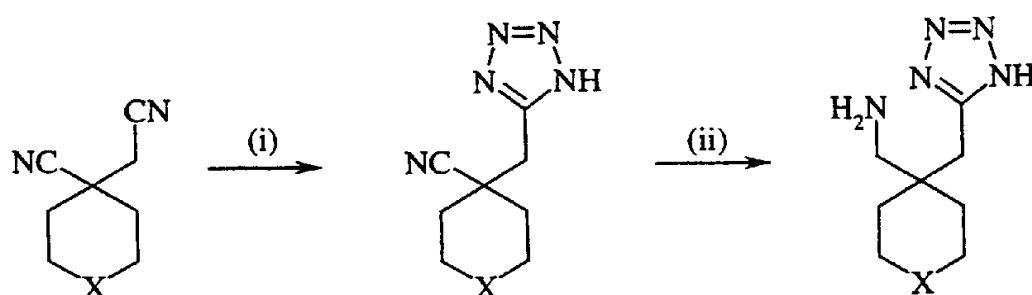


试剂:

- (i) 膦酸二乙基氰基甲酯、NaH、四氢呋喃；
- (ii) MeNO_2 、四丁基氟化铵、四氢呋喃；
- (iii) 硼烷•甲基硫，甲苯；
- (iv) NEt_3 , $\text{R}'\text{SO}_2\text{Cl}$, 四氢呋喃； 和
- (v) Fe/HCl .

四唑可以按照方案 2 给出的途径合成，其中 X 是 O、S、SO、 SO_2 、NH、NMe 或 NCH_2Ph 。

方案 2

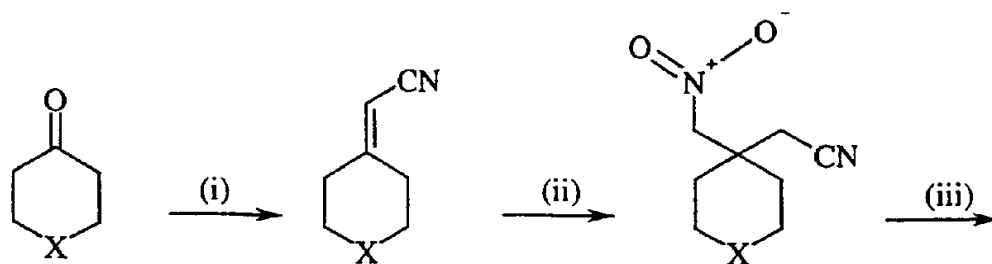


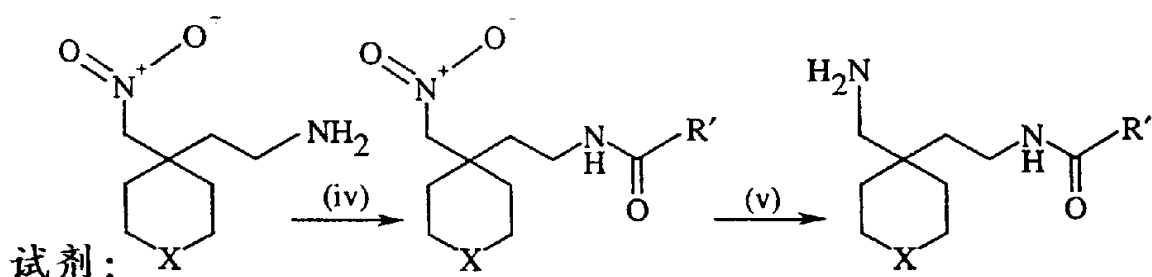
试剂：

- (i) 三甲基硅烷基叠氮化物、三甲基铝 (2M, 在己烷中)、甲苯；
- (ii) Fe/HCl .

按照方案 3 给出的路线可以合成酰胺，其中 R' 是甲基、 CH_2Ph 、 CF_3 。

方案 3





(i) 膦酸二乙基氰基甲酯、NaH、四氢呋喃；

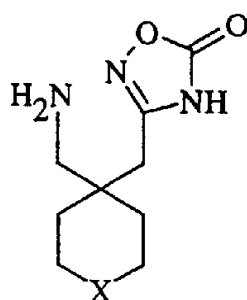
(ii) MeNO_2 、四丁基氟化铵、四氢呋喃；

(iii) 硼烷•甲基硫，甲苯；

(iv) 三乙胺、 $\text{R}'\text{COCl}$ 、四氢呋喃

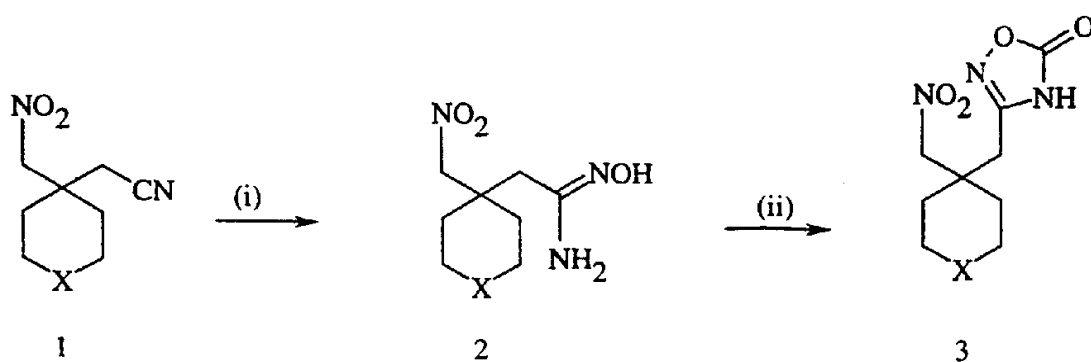
(v) Fe/HCl 。

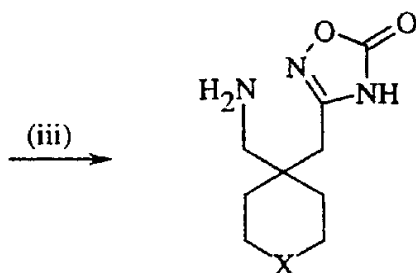
下式的杂环



其中其中 X 是 O、S、SO、 SO_2 、NH、NMe 或 NCH_2Ph ，可以通过方案 4 给出的路线合成。

方案 4





(i) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、三乙胺；4

(ii) $i\text{BuOCOC}\text{Cl}$ 、吡啶然后在二甲苯中回流；

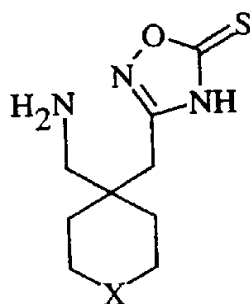
(iii) Fe/HCl 。

可以用羟基胺盐酸盐在碱如三乙胺的存在下处理化合物 1 得到化合物 2。

通过用氯甲酸异丁基酯在碱如吡啶的存在下处理，然后在溶剂如二甲苯中回流由化合物 2 制备杂环化合物 3。

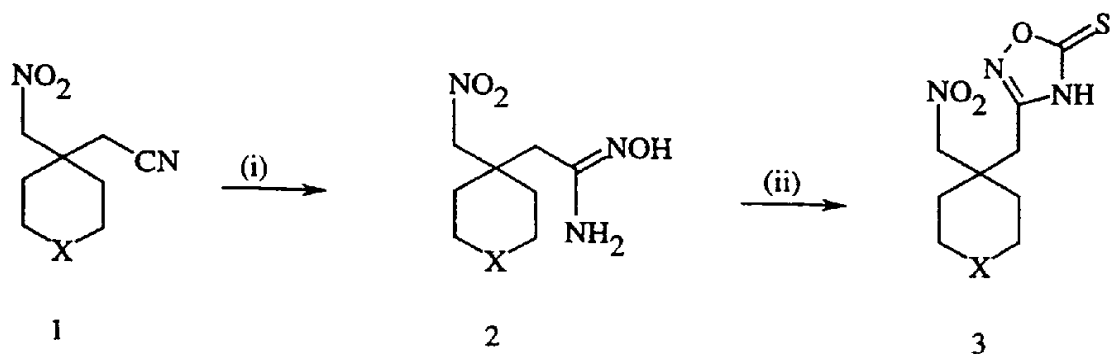
通过还原，例如，用铁和氢氯酸将硝基化合物(化合物 3)转变为需要的胺。

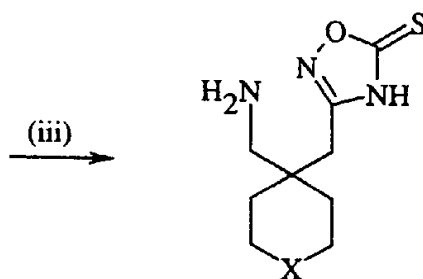
如下式的杂环



其中 X 是 O、S、SO、 SO_2 、NH、NMe 或 NCH_2Ph ，可以通过方案 5 的路线合成。

方案 5





(i) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、三乙胺；

4

(ii) 1,1'-硫羰基二咪唑，然后由 DBU 或 DBN；

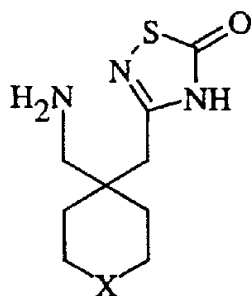
(iii) Fe/HCl 。

化合物 1[(1-硝基甲基-环己基)乙腈]可以用羟基胺盐酸盐在碱如三乙胺的存在下处理得到化合物 2。

通过用 1,1'-硫羰基二咪唑，然后用碱如 1,8-二氮杂双环-[4.5.0]-十一-7-烯处理，由化合物 2 制备杂环化合物 3。

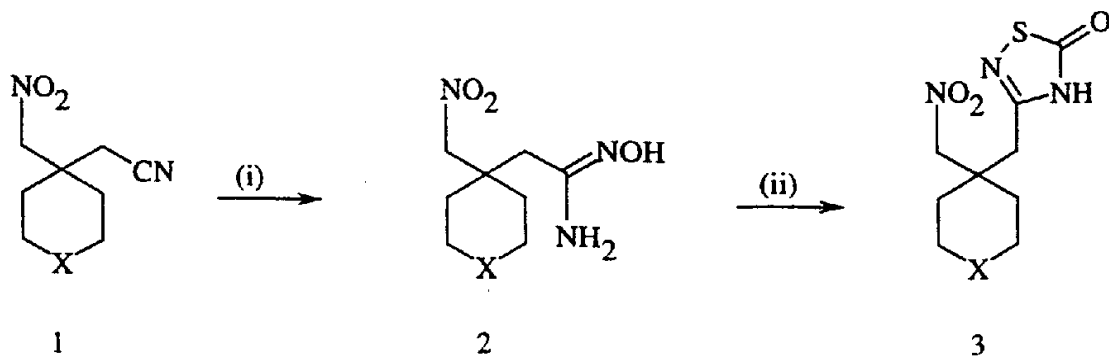
通过还原，例如，用铁和氢氯酸，将硝基化合物(化合物 3)转变为需要的胺。

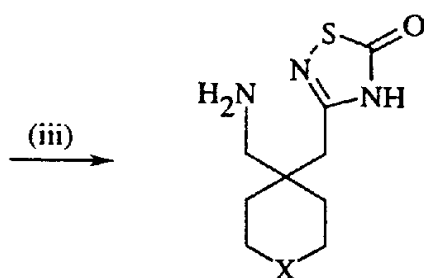
如下式的杂环



其中 X 是 O、S、SO、 SO_2 、NH、NMe 或 NCH_2Ph ，可以通过方案 6 的路线合成。

方案 6





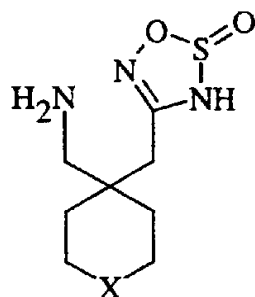
- (i) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、三乙胺；
 (ii) 1,1'-硫羰基二咪唑，然后由硅胶或 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ；
 (iii) Fe/HCl 。

化合物 1[(1-硝基甲基-环己基)乙腈]可以用羟基胺盐酸盐在碱如三乙胺的存在下处理得到化合物 2。

通过用 1,1'-硫羰基二咪唑，然后用硅胶或三氯化硼乙醚合物处理，由化合物 2 制备杂环化合物 3。

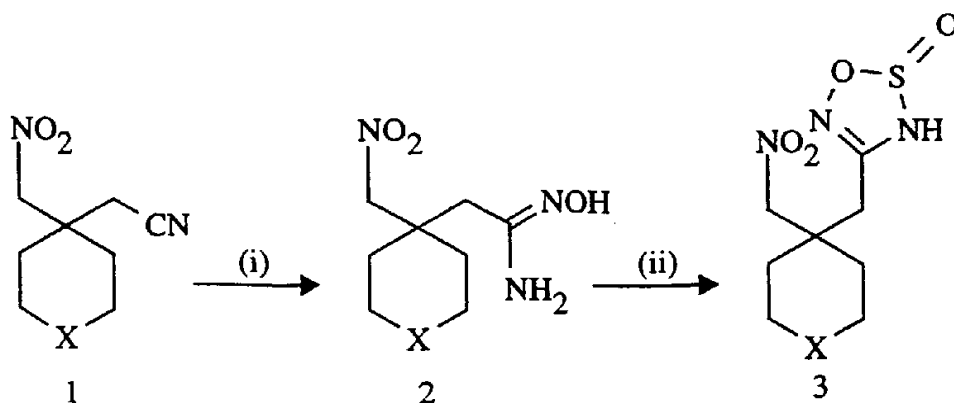
通过还原，例如，用铁和氢氯酸，将硝基化合物(化合物 3)转变为需要的胺。

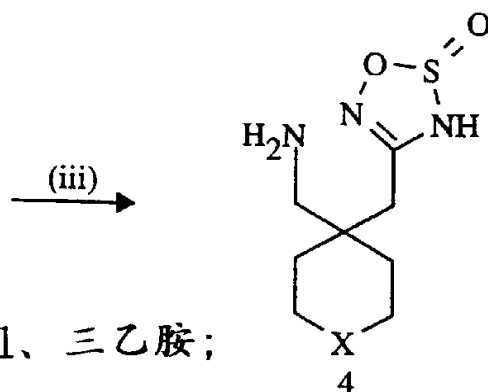
如下式的杂环



其中 X 是 O、S、SO、 SO_2 、NH、NMe 或 NCH_2Ph ，可以通过方案 7 的路线合成。

方案 7





(i) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、三乙胺；

(ii) 吡啶、 SOCl_2 ；

(iii) Fe/HCl 。

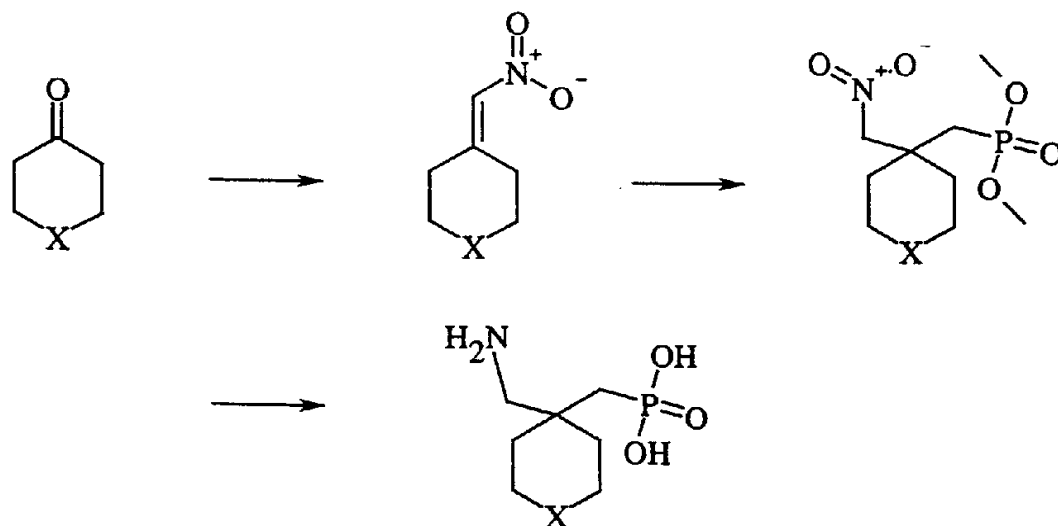
化合物 1[(1-硝基甲基-环己基)乙腈]可以用羟基胺盐酸盐在碱如三乙胺的存在下处理得到化合物 2。

通过用亚硫酸氯在碱如吡啶的存在下处理，由化合物 2 制备杂环化合物 3。

通过还原，例如，用铁和氢氯酸，将硝基化合物(化合物 3)转变为需要的胺。

磷酸酯的合成见方案 8。

方案 8



试剂：

(i) MeNO_2 ；

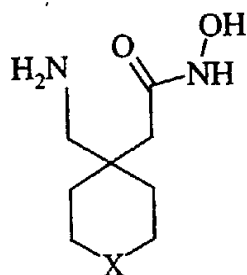
(ii) 二甲基锂甲基膦酸酯、THF；

(iii) Fe/HCl 。

其中 X 是 O、S、SO、 SO_2 、NH、NMe 或 NCH_2Ph 的膦酸酯制备如

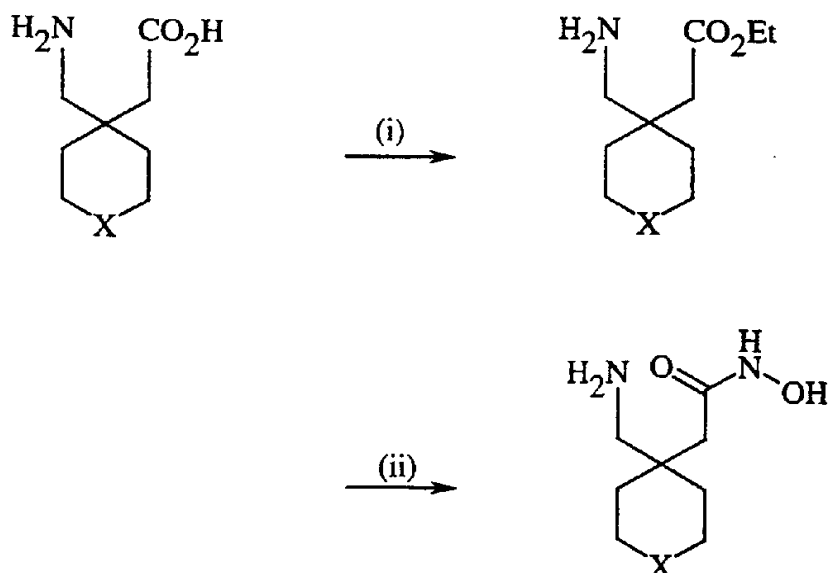
下：可以通过用硝基甲烷和适宜的碱如丁基锂处理酮，然后用二甲基锂甲基膦酸酯(Dimethyl lithiomethylphosphonate)在适宜的溶剂如四氢呋喃中处理该硝基烯烃，再脱保护并用存在于氢氯酸中的铁还原。

下式的异羟肟酸



其中 X 是 O、S、SO、SO₂、NH、NMe 或 NCH₂Ph，可以通过方案 9 的路线合成。

方案 9



(i) 乙醇/HCl;

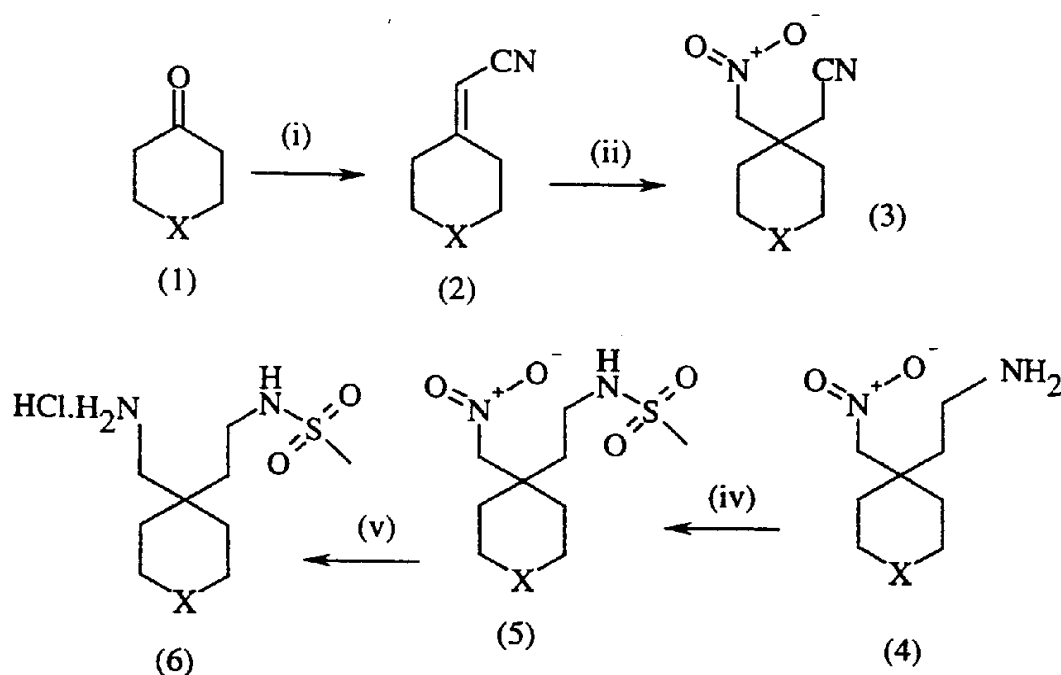
(ii) H₂NOH、氢氧化钠。

通过用乙醇和 HCl 处理，然后用羟基胺盐酸盐和碱如氢氧化

钠在适宜的溶剂如甲醇中处理，可以用氨基酸合成异羟肟酸。

下列实施例举例说明了本发明；它们不是对本发明范围的限制。

实施例 1

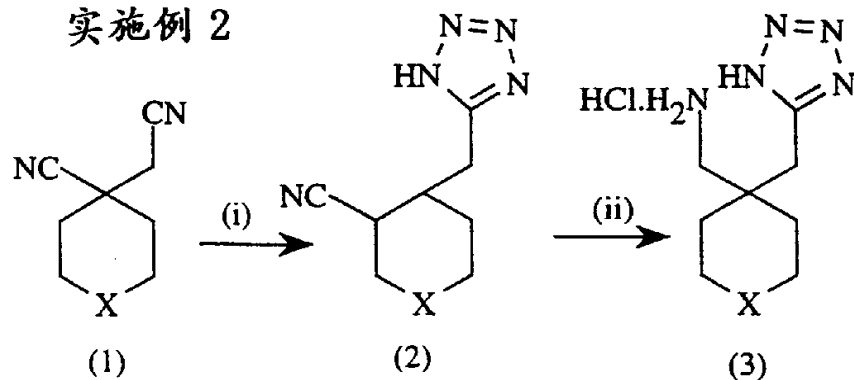


在此实施例中，X 在 3 或 4 位，并可以是，例如，O、S 或 NCH_3 。

试剂：

- (i) 膦酸二乙基氰基甲基酯、氯化钠、四氢呋喃；
- (ii) 硝基甲烷、四丁基氟化铵、四氢呋喃；
- (iii) 硼烷•甲基硫、甲苯；
- (iv) 三乙胺、甲磺酰氯、四氢呋喃；
- (v) 10% Pd-C、氢气、甲醇，然后用 HCl。

实施例 2



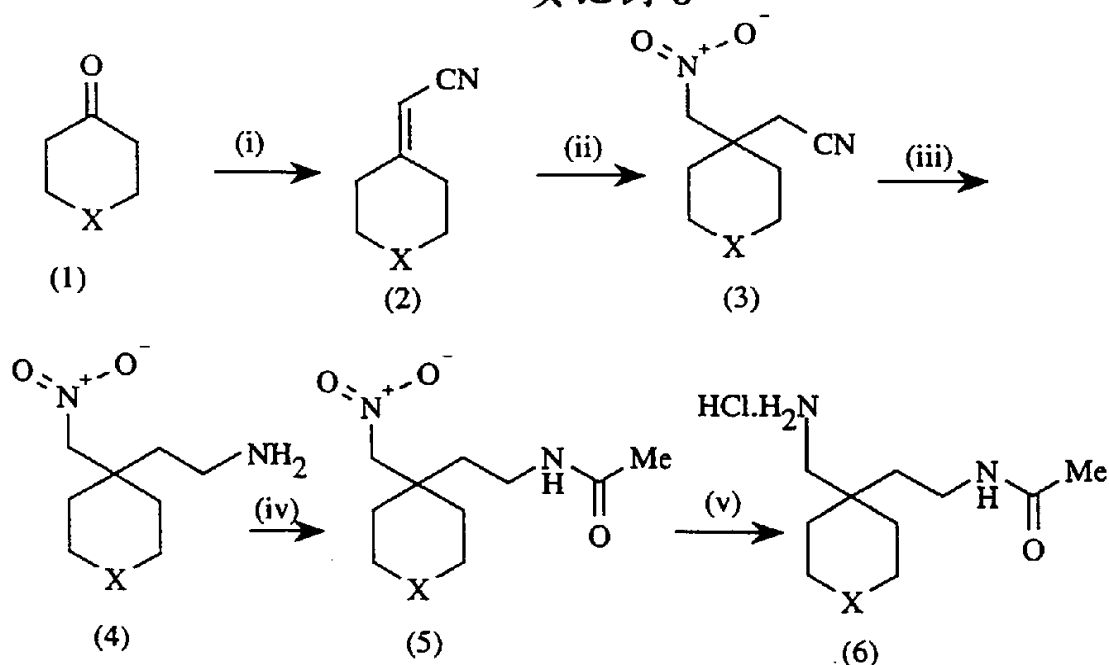
在此实施例中，X 是例如在 3 或 4 位并是 O、S 或 NCH₃。

试剂：

(i) 三甲基硅烷基叠氮化物、三甲基铝 (2M, 在己烷中)、甲苯；

(ii) 阮内镍、氢气、甲醇，然后用 HCl。

实施例 3



在此实施例中，X 可是例如在 3 或 4 位并是 O、S 或 NCH₃。

试剂：

(i) 膦酸二乙基氰基甲基酯、氢化钠、四氢呋喃；

(ii) 硝基甲烷、四丁基氟化铵、四氢呋喃；

(iii) 硼烷•甲基硫、甲苯；

(iv) 三乙胺、乙酰氯、四氢呋喃；

(v) 10% Pd-C、氢气、甲醇，然后用 HCl。