

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 33/94 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02809870.6

[43] 公开日 2006 年 5 月 17 日

[11] 公开号 CN 1774635A

[22] 申请日 2002.3.13 [21] 申请号 02809870.6

[30] 优先权

[32] 2001.3.13 [33] US [31] 60/275,618

[86] 国际申请 PCT/CA2002/000363 2002.3.13

[87] 国际公布 WO2002/073208 英 2002.9.19

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.13

[71] 申请人 金斯顿皇后大学

地址 加拿大安大略省

共同申请人 神经化学(国际)有限公司

[72] 发明人 D·F·韦弗 C·Y·K·谭

S·T·金 X·孔 L·魏

J·R·卡兰

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏 马崇德

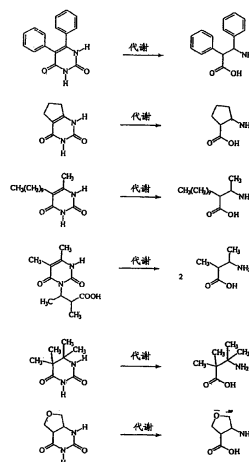
权利要求书 15 页 说明书 84 页 附图 4 页

[54] 发明名称

抗癫痫发生剂

[57] 摘要

本发明公开了用于抑制惊厥疾病(包括癫痫)的方法和化合物。本发明的方法和化合物抑制或阻止发作发生和/或癫痫发生。本发明还描述了本发明化合物的制备方法。



1、用于鉴定抑制受试者的癫痫发生的化合物的方法，包括以下步骤：

i)获得两种或更多种化合物的结构，每种化合物具有：

5 a)对癫痫发生所涉及的多肽产生直接或间接药理作用的能力，以及
b)已经确定发挥至少部分所述药理作用的药效团，

ii)根据所述两种或更多种化合物的药效团的结构来确定平均药效团结构，以及

iii)选择包含所述平均药效团的新化合物。

10 2、用于鉴定抑制受试者的癫痫发生的化合物的方法，包括以下步骤：

i)获得两种或更多种化合物的结构，每种化合物具有：

a)对癫痫发生所涉及的多肽产生直接或间接药理作用的能力，以及
b)已经确定发挥至少部分所述药理作用的药效团，

15 ii)根据所述两种或更多种化合物的药效团的结构来确定平均药效团结构，

iii)对于癫痫发生所涉及的不同多肽，至少将步骤(i)和(ii)重复一次，以及

20 iv)选择包含前述步骤中所确定的一个或多个平均药效团的新化合物。

3、根据权利要求1所述的方法，其中对癫痫发生所涉及的多肽的所述药理活性选自抑制作用、兴奋作用、拮抗作用、螯合作用及结合。

4、根据权利要求1所述的方法，其中所述结构是碳骨架结构。

25 5、根据权利要求1所述的方法，其中所述结构是三维空间填充结构。

6、根据权利要求1所述的方法，其中癫痫发生涉及的所述多肽是细胞表面受体。

7、根据权利要求6所述的方法，其中癫痫发生涉及的所述多肽是NMDA受体。

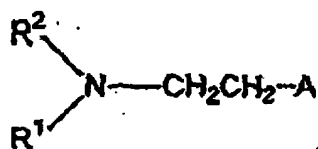
30 8、根据权利要求1所述的方法，其中癫痫发生涉及的所述多肽在神经递质的转运中涉及到。

9、根据权利要求8所述的方法，其中癫痫发生涉及的所述多肽是

GABA 转运蛋白。

10、抑制受试者的癫痫发生的方法，包括给受试者施用有效量的抑制癫痫发生并已利用权利要求 1 的方法进行鉴定了的化合物。

11、抑制受试者的癫痫发生的方法，包括给受试者施用有效量的化合物，以使得抑制癫痫发生，其中所述化合物为下式 A 化合物：



i) 其中 R^1 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；

10 ii) R^2 是烷基、烯基、炔基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；

iii) A 在生理 pH 为阴离子基团。

12、根据权利要求 11 所述的方法，其中 A 是羧基。

13、根据权利要求 12 所述的方法，其中 R^1 是氢。

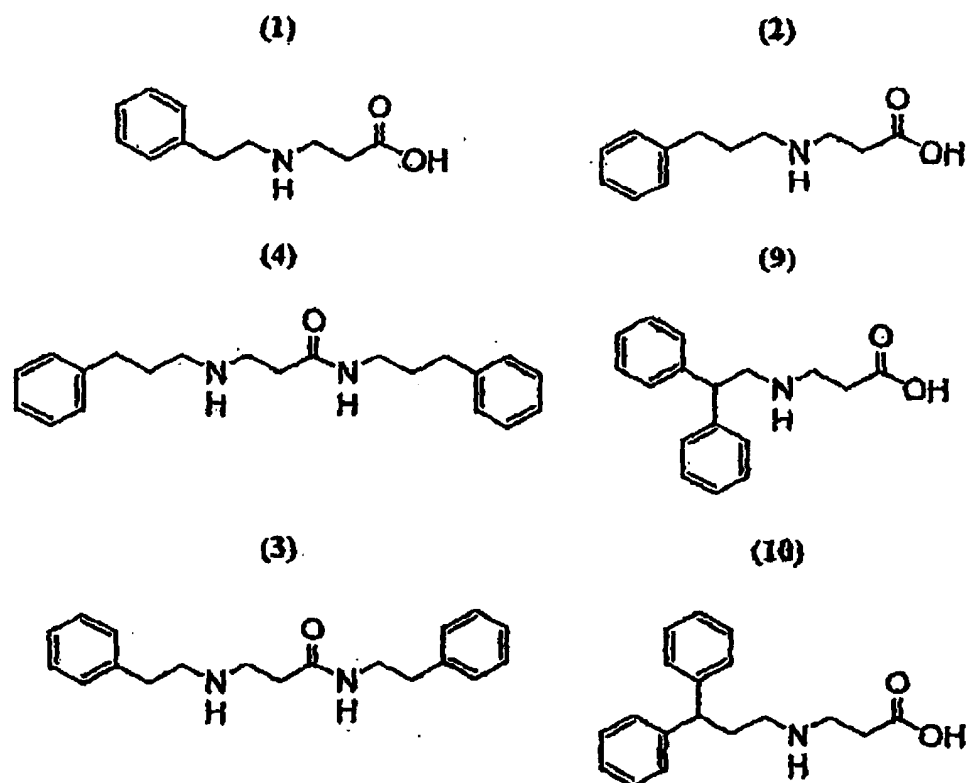
15 14、根据权利要求 13 所述的方法，其中 R^2 是烷基。

15、根据权利要求 14 所述的方法，其中 R^2 是芳烷基。

16、根据权利要求 15 所述的方法，其中 R^2 是苯基烷基。

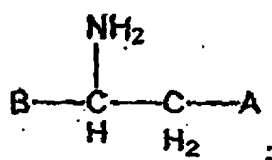
17、根据权利要求 11 所述的方法，其中所述化合物选自以下化合物及其可药用盐或酯：

20



18、抑制受试者的癫痫发生的方法，包括给受试者施用有效量的化合物，以使得抑制癫痫发生，该化合物为下式 B 化合物及其可药用盐或酯：

5



i) 其中 A 在生理 pH 为阴离子基团；

ii) B 是苯氧基取代的苯基。

19、根据权利要求 18 所述的方法，其中 A 是羧基。

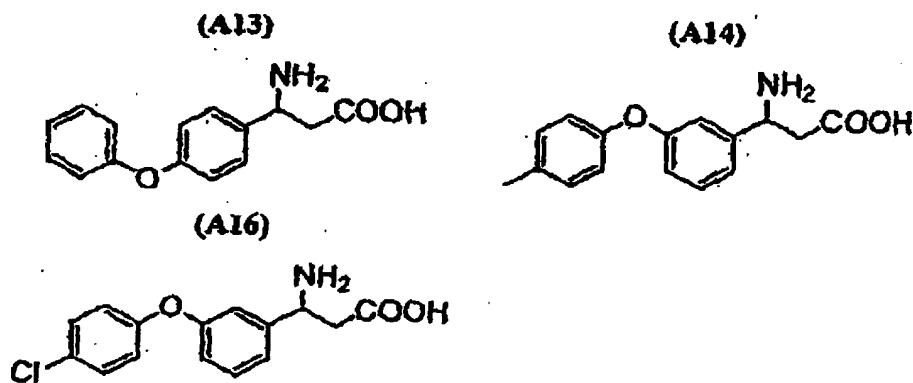
10 20、根据权利要求 19 所述的方法，其中 B 是烷基苯氧基取代的苯基。

21、根据权利要求 20 所述的方法，其中 B 是甲基苯氧基取代的苯基。

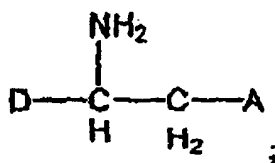
15 22、根据权利要求 19 所述的方法，其中 B 是卤代苯氧基取代的苯基。

23、根据权利要求 22 所述的方法，其中 B 是氯苯氧基取代的苯基。

24、根据权利要求 18 所述的方法，其中所述化合物选自以下化合物及其可药用盐或酯：



- 5 25、抑制受试者的癫痫发生的方法，包括给受试者施用有效量的化合物及其可药用盐，以使得抑制癫痫发生，该化合物具有下式 C：



- i) 其中 A 在生理 pH 为阴离子基团；
10 ii) 其中 D 是被选自烷氧基和芳氧基的两个或更多个部分取代的芳基。

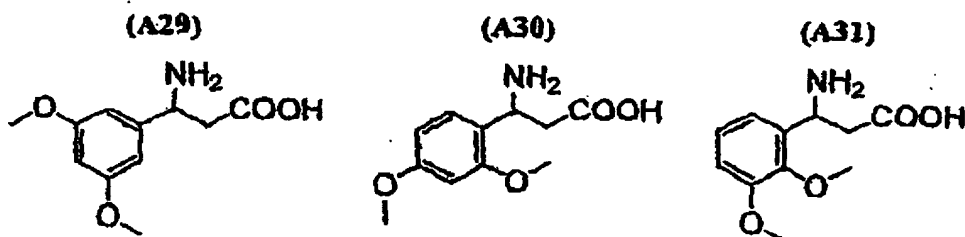
26、根据权利要求 25 所述的方法，其中 A 是羧基。

27、根据权利要求 26 所述的方法，其中 D 是被选自烷氧基和芳氧基的两个或更多个部分取代的苯基。

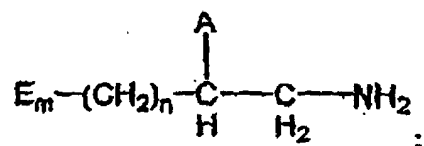
- 15 28、根据权利要求 27 所述的方法，其中 D 是用两个或更多个烷氧基取代的苯基。

29、根据权利要求 28 所述的方法，其中所述烷氧基是甲氧基。

30、根据权利要求 25 所述的方法，其中所述化合物是从以下化合物及其可药用盐构成的物组中选择的：



31、抑制受试者的癫痫发生的方法，包括给受试者施用有效量的化合物及其可药用盐，以使得抑制癫痫发生，该化合物具有下式 D：



5 i)其中 A 在生理 pH 为阴离子基团；

ii)m 和 n 各自独立地为 1、2 或 3；

iii)E 是取代或未取代的苯基。

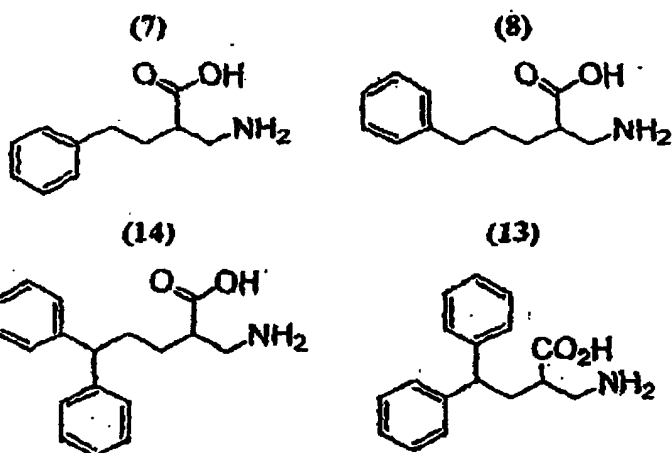
32、根据权利要求 31 所述的方法，其中 A 是羧基。

33、根据权利要求 32 所述的方法，其中 n 为 2。

10 34、根据权利要求 32 所述的方法，其中 n 为 1。

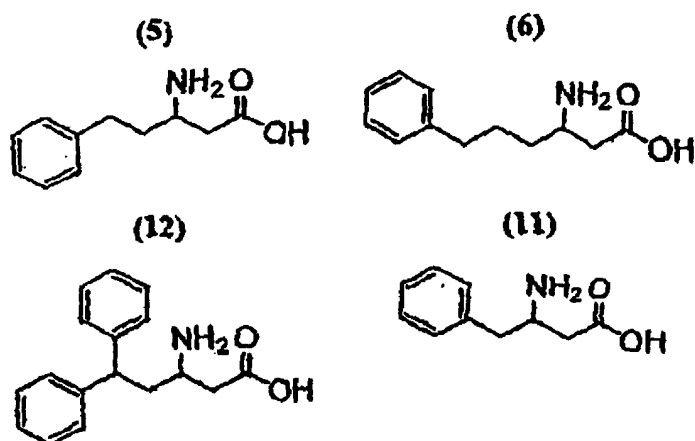
35、根据权利要求 34 所述的方法，其中 E 是二苯基取代的甲基。

36、根据权利要求 31 所述的方法，其中所述化合物是从以下化合物及其可药用盐或酯构成的物组中选择的：



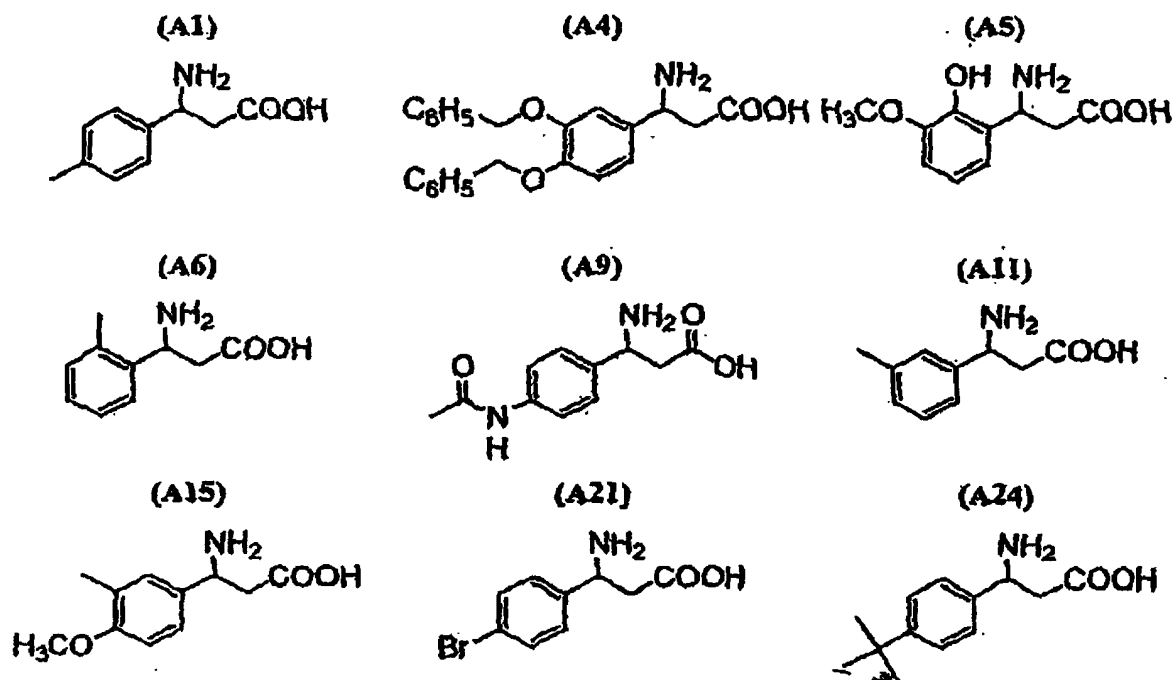
15

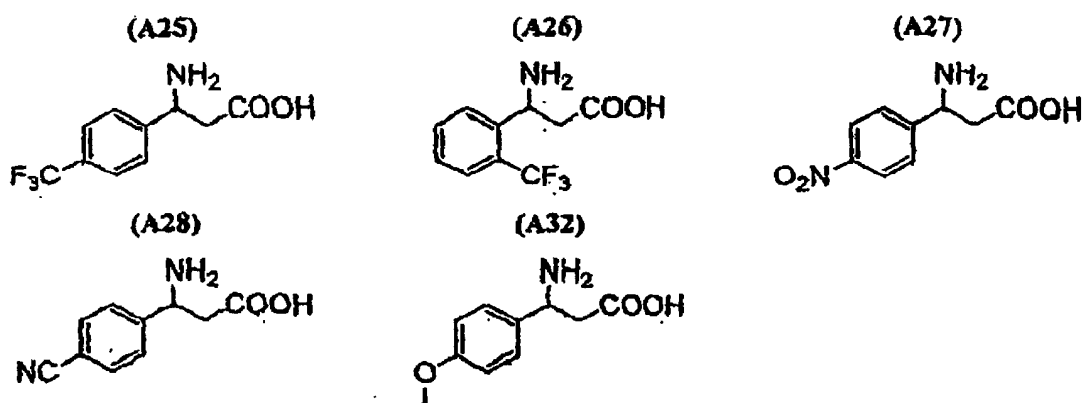
37、抑制受试者的癫痫发生的方法，包括给受试者施用有效量的化合物，以使得抑制癫痫发生，其中所述化合物是从以下化合物及其可药用盐构成的物组中选择的，从而抑制致受试者的癫痫发生：



38、抑制受试者的癫痫发生的方法，包括给受试者施用有效量的化合物，以使得抑制癫痫发生，所述化合物是从由以下化合物及其可药用盐或酯构成的物组中选择的：

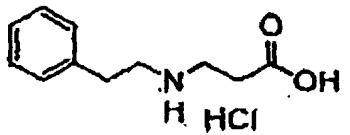
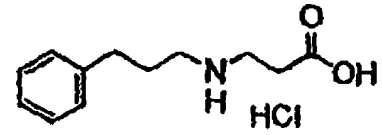
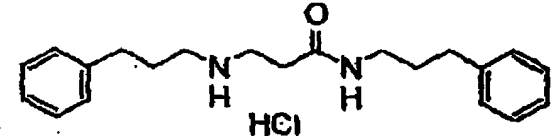
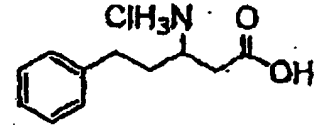
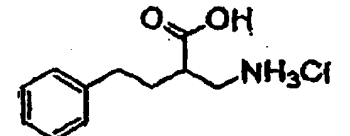
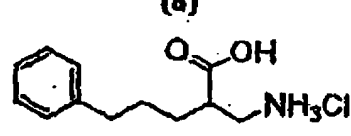
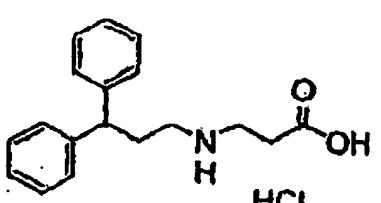
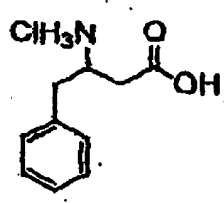
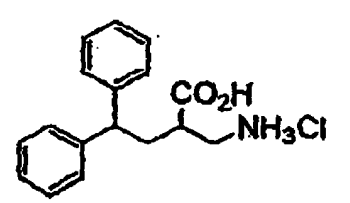
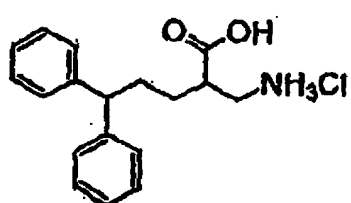
5

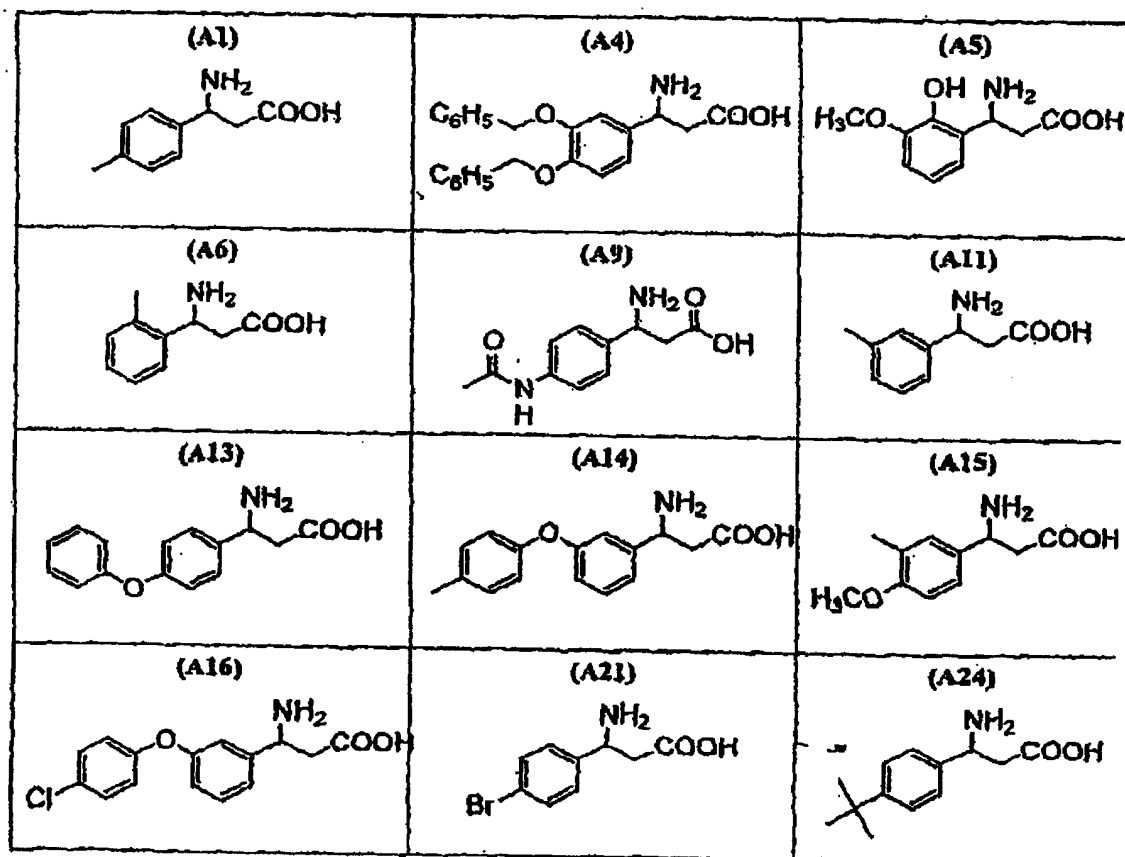
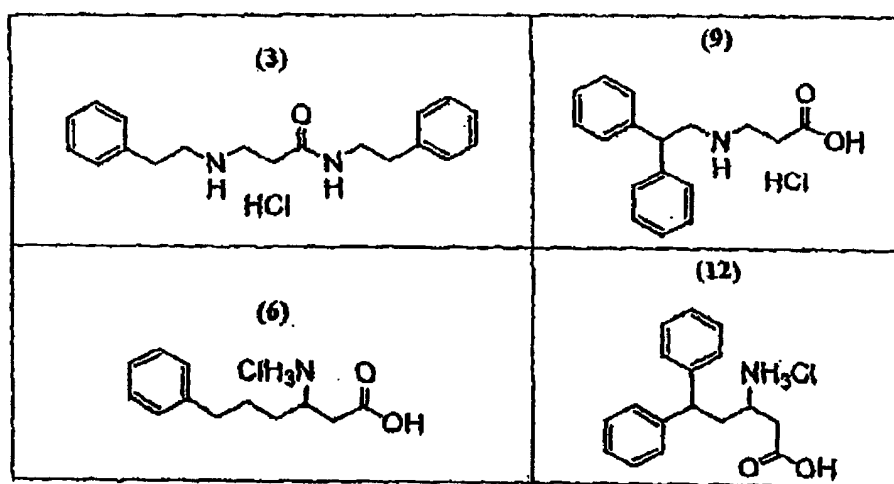


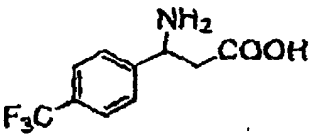
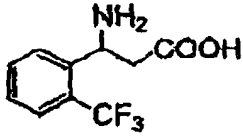
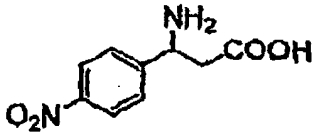
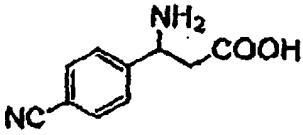
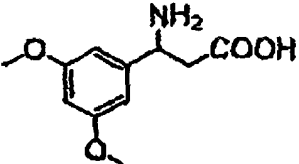
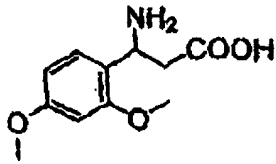
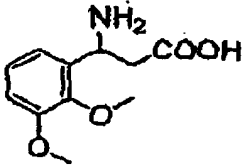
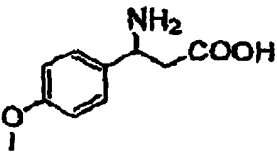


39、抑制受试者的癫痫发生的方法，包括给受试者施用有效量的化合物，所述化合物是从由以下化合物及其可药用盐或酯构成的物组中选择的，从而抑制受试者的癫痫发生： α, α -二取代 β -氨基丙酸、 α, β -二取代 β -氨基丙酸、 β, β -二取代 β -氨基丙酸、 α, β, α -三取代 β -氨基丙酸、 α, β, β -三取代 β -氨基丙酸、 α, α, N -三取代 β -氨基丙酸、 α, β, N -三取代 β -氨基丙酸、 β, β, N -三取代 β -氨基丙酸、 α, α, N, N -四取代 β -氨基丙酸、 α, β, N, N -四取代 β -氨基丙酸、 β, β, N, N -四取代 β -氨基丙酸、 $\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -四取代 β -氨基丙酸、 α, α, β, N -四取代 β -氨基丙酸、 α, β, β, N -四取代 β -氨基丙酸、 $\alpha, \alpha, \beta, N, N$ -五取代 β -氨基丙酸、 $\alpha, \beta, \beta, N, N$ -五取代 β -氨基丙酸、 $\alpha, \alpha, \beta, \beta, N$ -五取代 β -氨基丙酸、 $\alpha, \alpha, \beta, \beta, N, N$ -六取代 β -氨基丙酸。

40、诊断受试者的致癫痫状况的方法，包括给受试者施用从由以下化合物构成的物组中选择的、标记有可检测标记物的化合物；

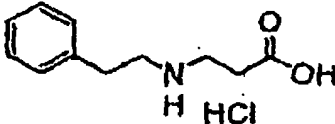
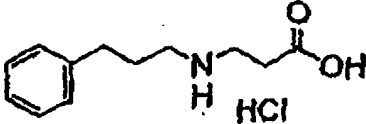
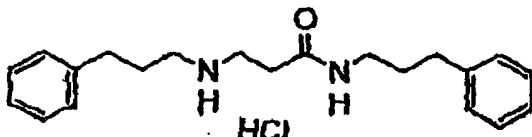
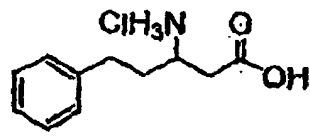
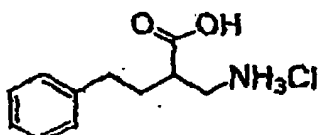
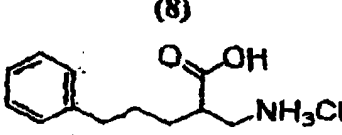
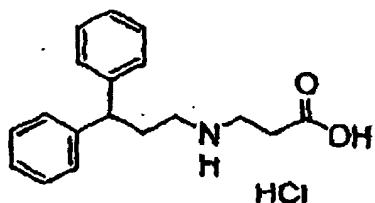
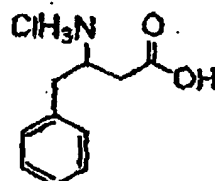
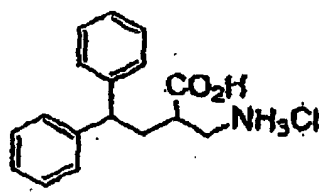
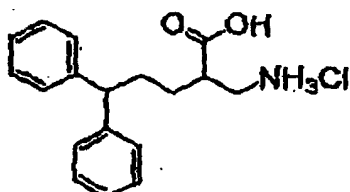
(1) 	(2) 
(4) 	(5) 
(7) 	(8) 
(10) 	(11) 
(13) 	(14) 

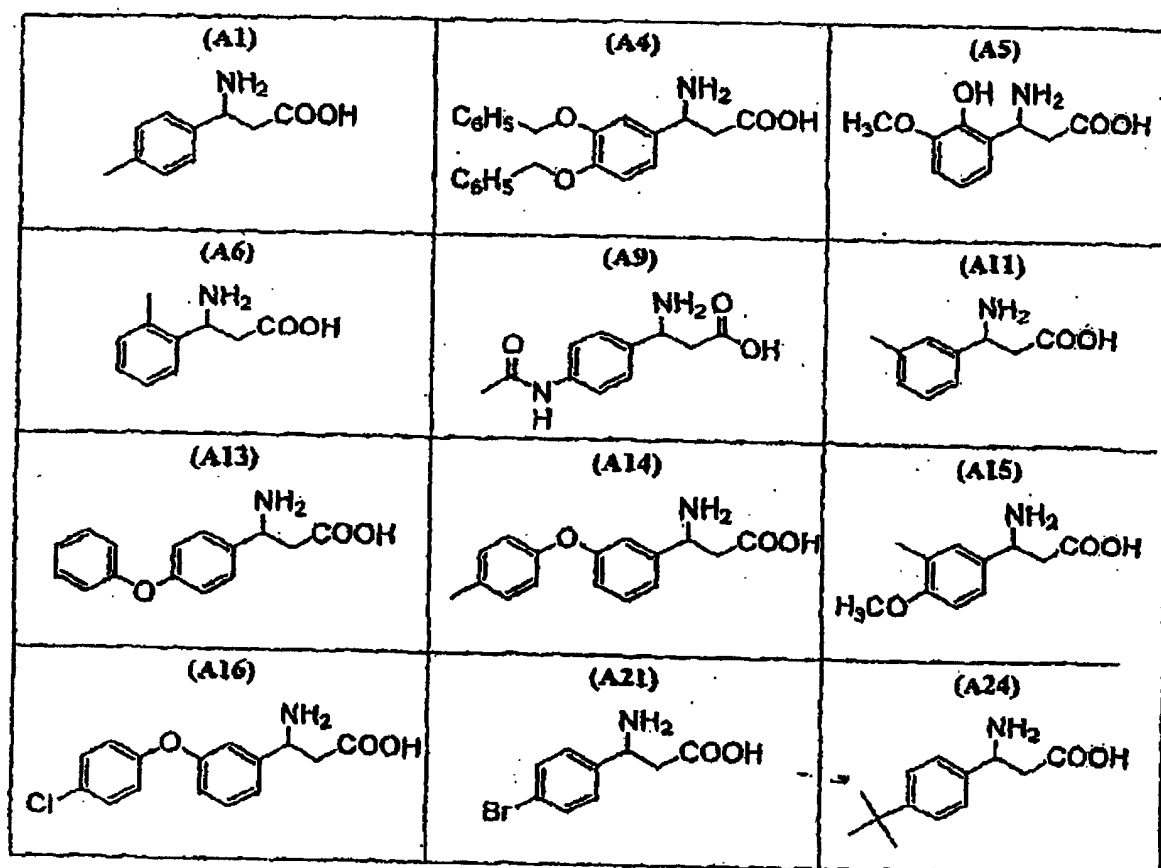
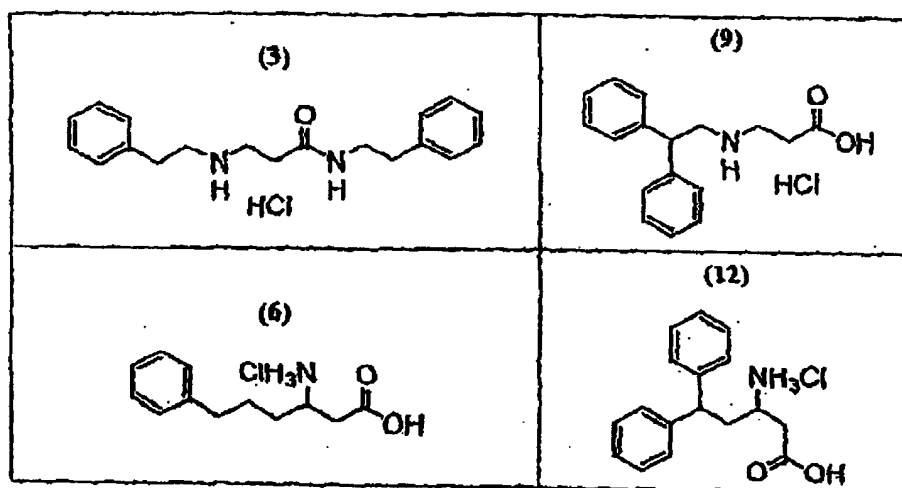


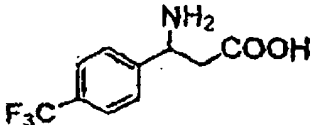
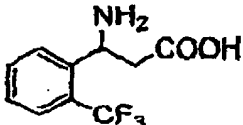
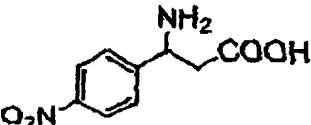
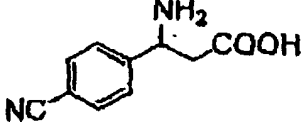
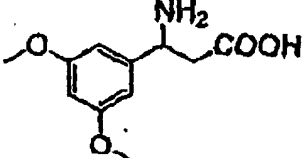
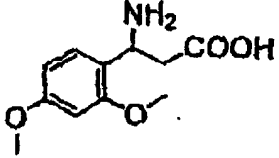
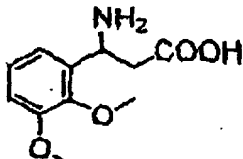
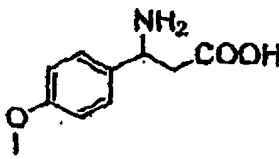
(A25) 	(A26) 	(A27) 
(A28) 	(A29) 	(A30) 
(A31) 	(A32) 	

测定所述化合物与所述受试者的脑神经元的 NMDA 受体的增强结合，借此诊断所述受试者的致癫痫状况。

41、诊断受试者的致癫痫状况的方法，包括给受试者施用从由以下化合物构成的物组中选择的、标记有可检测标记物的化合物；

(1) 	(2) 
(4) 	(5) 
(7) 	(8) 
(10) 	(11) 
(13) 	(14) 

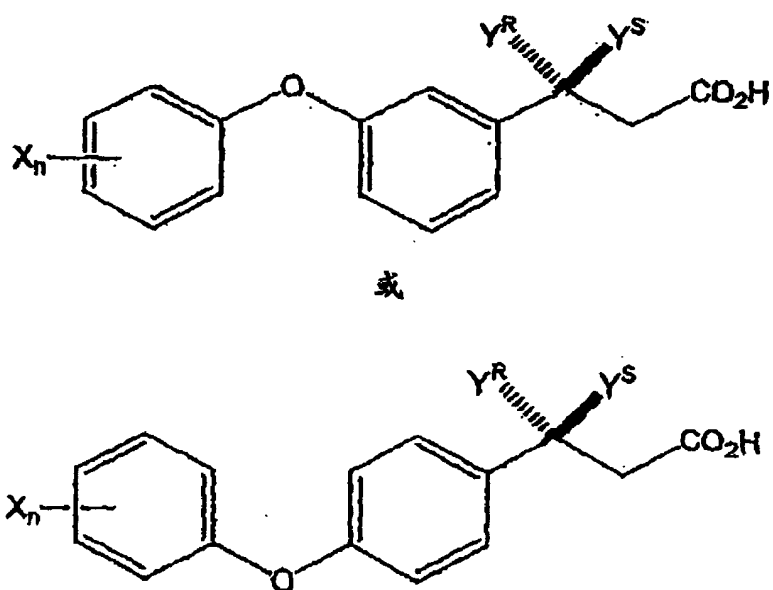


(A25) 	(A26) 	(A27) 
(A28) 	(A29) 	(A30) 
(A31) 	(A32) 	

测定所述化合物与所述受试者的脑神经元的 GABA 受体的减弱结合，借此

诊断所述受试者的致癫痫状况。

- 5 42、诊断受试者的致癫痫状况的方法，包括给受试者施用从由以下化合物及其可药用盐构成的物组中选择的化合物：

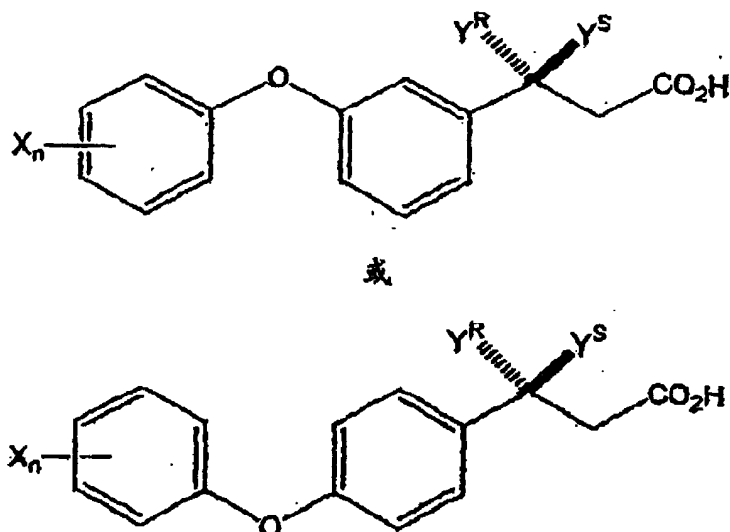


- 10 其中每个 X 独立地选自卤素、硝基、氰基以及取代或未取代的烷基和烷氧基；n 是从 1 至 5 的整数；以及 Y^R 和 Y^S 之一是氢，而另一个是取

代或未取代的胺。

43、抑制受试者的癫痫发生的方法，包括给受试者施用有效量的化合物，以使得抑制受试者的癫痫发生，其中所述化合物是从由以下化合物及其可药用盐构成的物组中选择的：

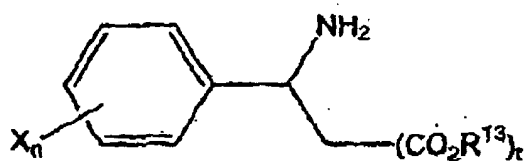
5



其中每个 X 独立地选自卤素、硝基、氟基以及取代或未取代的烷基和烷氧基；n 是从 1 至 5 的整数；以及 Y^R 和 Y^S 之一是氢，而另一个是取代或未取代的胺。

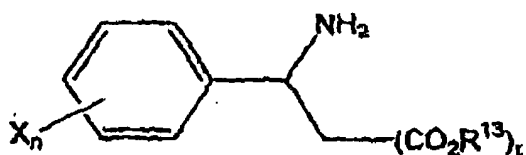
- 10 44、根据权利要求 42 或 43 任一项所述的方法，其中所述化合物是从以下化合物及其可药用盐或酯构成的物组中选择的：(R)-3-氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]丙酸、(S)-3-氨基-3-[3-(三氟甲基苯氧基)苯基]丙酸、(R)-3-氨基-3-[3-(4-甲基苯氧基)苯基]丙酸、(S)-3-氨基-3-[3-(4-甲基苯氧基)苯基]丙酸、(R)-3-氨基-3-[3-(苯氧基)苯基]丙酸、(S)-3-氨基-3-[3-(苯氧基)苯基]丙酸、(D)-(+)-3-氨基-3-[3-(4-氯苯氧基)苯基]丙酸、(L)-(-)-3-氨基-3-[3-(4-氯苯氧基)苯基]丙酸、(L)-(-)-3-氨基-3-[3-(3,4-二氯苯氧基)苯基]丙酸、(D)-(+)-3-氨基-3-[3-(3,4-二氯苯氧基)苯基]丙酸、3-氨基-3-(3-苯氧基)苯基丙酸。
- 15

- 20 45、诊断受试者的致癫痫状况的方法，包括给受试者施用从下式表示的化合物及其可药用盐或酯构成的物组中选择的化合物；



其中 R^{13} 是氢、烷基、芳基或者形成有机或无机盐的阳离子； n 为 1-5； t 为 1-2；每个 X 各自独立地选自卤素、硝基、氰基以及取代或未取代的烷基和烷氧基。

- 5 46、抑制受试者的癫痫发生的方法，包括给受试者施用有效量的化合物，以使得抑制受试者的癫痫发生，其中所述化合物是从下式表示的化合物及其可药用盐或酯构成的物组中选择的：



- 10 其中 R^{13} 是氢、烷基、芳基或者形成有机或无机盐的阳离子； n 为 1-5； t 为 1-2；每个 X 独立地选自卤素、硝基、氰基以及取代或未取代的烷基和烷氧基。

- 47、根据权利要求 45 或 46 任一项所述的方法，其中所述化合物是从以下化合物及其可药用盐或酯构成的物组中选择的：3-氨基-3-(4-硝基苯基)丙酸、3-氨基-3-(4-甲基苯基)-2-羧基丙酸、3-氨基-3-(4-甲氧苯基)-2-羧基丙酸、3-氨基-3-(4-硝基苯基)-2-羧或丙酸。
- 15

48、诊断受试者的致癫痫状况的方法，包括给受试者施用邻氨基苯甲酸 (anthralinic acid) 或其可药用盐。

- 49、抑制受试者的癫痫发生的方法，包括给受试者施用有效量的邻氨基苯甲酸，以使得抑制受试者的癫痫发生。
- 20

抗癫痫发生剂

相关申请

- 5 本申请要求的优先权申请是2001年3月13日提出的、临时申请号为60/275,618的美国专利申请；并且本申请除了1998年3月11日提出的、临时申请号为09/041,371、现在的专利号为6,306,909的美国专利申请之外，还涉及并公开了其它材料，这两件申请通过引用全部并入文本。

10 发明背景

癫痫是一种严重的与癫痫发作有关的神经疾病，这种病侵袭着全球的几十万人。在临床上，癫痫发作是由脑部的神经元集合突然放电所导致的。所产生的这种神经细胞活性表现为诸如动作失控等症状。

- 15 癫痫发作是由神经元簇通过被称作“发作发生(ictogenesis)”的过程进行过度放电而导致的单个不连续临床事件。因此，癫痫发作只是癫痫的症状。癫痫是一个以潜在连续的病理变异为特征的动态的经常性渐进过程，由此改变了正常的脑组织，从而通过被称作“癫痫发生(epileptogenesis)”的过程容易导致间歇性癫痫发作。虽然，据信，发作发生和癫痫发生具有某些共同的生化路径，但是这两个过程是不一样的。
- 20 发作发生(癫痫发作在时间和空间上的起始和传播)是一个持续数秒钟或数分钟的快速、确定的电/化学事件。而癫痫发生(一个渐进过程，由此将正常脑组织转变成一个通过“致癫痫病灶”的引发和成熟而容易导致自发一过性的限时间歇性癫痫发作的状态)是一个通常持续几个月至几年的缓慢的生化或/和组织学过程。癫痫发生是一个被分成
- 25 两段的过程。第一阶段的癫痫发生是第一次癫痫发作之前的致癫痫过程的起始阶段，并且经常是中风、疾病(例如脑膜炎)或创伤例如对头部的意外打击或在脑部进行外科手术的结果。第二阶段的癫痫发生是这样
- 30 一个过程：在该过程，已经容易癫痫发作的脑部变得更加容易导致更频繁的和/或严重的癫痫发作。虽然还不能明确鉴定癫痫发生所涉及的这些过程，但是一些研究者相信，这些过程与由N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导的神经元之间的兴奋偶联的正调节有关。而其他研究者暗示，这些过程还与由γ-氨基-丁酸(GABA)受体介导的神经元之间

的抑制偶联的负调节有关。

虽然癫痫发作很少致命，但是相当多的病人都需要药物治疗，以避免癫痫发作的破坏性、潜在的危险结果。在许多情形中，药物治疗需要延长一段时间，而在一些情形中，病人必须终身不断地服用处方药物。而且，用于治疗癫痫的药物具有与长期使用有关的副作用，并且药物的费用相当可关。

可以得到各种用于治疗癫痫发作的药物，包括诸如苯妥英、valproate 和酰胺咪嗪(离子通道阻断剂)这些已有的抗惊厥剂以及例如 felbamate、gabapentin 和 tiagabine 这些更新的药剂。据报道， β -氨基丙酸具有抗惊厥活性以及 NMDA 抑制活性和 γ -氨基丁酸能的 (GABAergic) 激发活性，但是该物质还没有在临床上应用过。目前可获得的被接受的癫痫药是抗惊厥剂，其中术语“抗惊厥”与“抗癫痫发作”或“抗发作发生 (anti-ictogenic)”同义；这些药物通过阻断发作发生能够抑制癫痫发作，但是据信，由于这些药物不能阻断癫痫发生，因此不能影响癫痫。这样，尽管可以得到许多用于治疗癫痫(即，通过抑制与癫痫发作有关的惊厥作用)的药物，但是却没有被普遍接受的用于治疗表征癫痫发生的病理变化的药物。也没有被普遍接受的抑制癫痫发生过程的方法以及被公认为抗癫痫发生 (anti-epileptogenic) 的药物。

发明概述

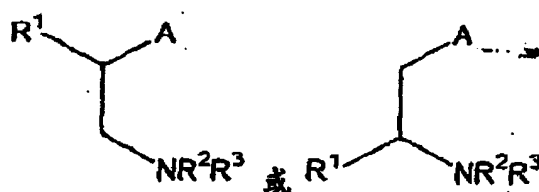
本发明涉及可用于治疗和/或预防惊厥疾病 (convulsive disorders)(包括癫痫)的方法及化合物例如抗发作发生和/或抗癫痫发生的化合物。

一方面，本发明提供了用于抑制受试者癫痫发生的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的药剂，该药剂能够调节与癫痫发生有关的路径中的过程，从而抑制受试者的癫痫发生。

另一方面，本发明提供了用于抑制受试者癫痫发生的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的药剂，该药剂能够拮抗 NMDA 受体并且增强内源性 GABA 抑制，从而抑制受试者的癫痫发生。在优选的实施方案中，该药剂通过结合到 NMDA 受体的甘氨酸结合位点上而拮抗 NMDA 受体。在优选的实施方案中，该药剂通过减少神经胶质 GABA 的吸收而增强 GABA 抑制。在某些优选的实施方案中，该药剂包括既

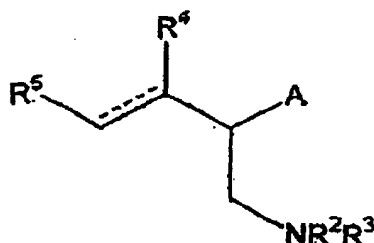
能够拮抗 NMDA 受体又能够增强内源性 GABA 抑制的药效团 (pharmacophore)。该药剂可以口服, 并且在某些实施方案中, 该药剂在口服之后, 能够利用主动转运穿梭机制被转运到受试者的神经系统内。在优选的实施方案中, 抗癫痫发生剂是 β -氨基阴离子化合物, 其中阴离子部分选自: 羧酸根、硫酸根、磺酸根、亚磺酸根、氨基磺酸根、四唑基、磷酸根、胂酸根、次胂酸根和硫代磷酸根。在某些实施方案中, 该药剂是 β -氨基酸, 但优选不是 β -氨基丙酸。

另一方面, 本发明提供了用于抑制受试者的癫痫发生的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的具有下式的化合物或其可药用盐或酯, 以使得抑制癫痫发生:



其中 A 在生理 pH 为阴离子基团; R^1 是烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羟基、氰基、卤素、羧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基或氨基羰基; 以及 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基; 或者 R^2 和 R^3 与所连接的氮一起形成杂环中有 3-7 个原子的未取代或取代的杂环。

另一方面, 本发明提供了用于抑制受试者的癫痫发生的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的具有下式的化合物或其可药用盐或酯, 以使得抑制癫痫发生:

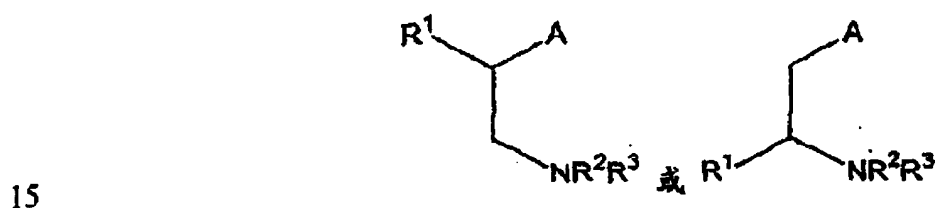


其中虚线表示任选的单/双键(E-或 Z-构型); A 在生理 pH 为阴离子基

团； R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；或者 R^2 和 R^3 与所连接的氮一起形成杂环中有3-7个原子的未取代或取代的杂环； R^4 和 R^5 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基；或者 R^4 和 R^5 一起形成环中有5-15个原子的取代或未取代的碳环或杂环。

另一方面，本发明提供了用于抑制受试者的惊厥疾病的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的 β -氨基阴离子化合物以使得抑制惊厥疾病的步骤；条件是 β -氨基阴离子化合物不是 β -氨基丙酸或牛磺酸。

另一方面，本发明提供了具有下式的抗癫痫发生的化合物或其可药用盐或酯：

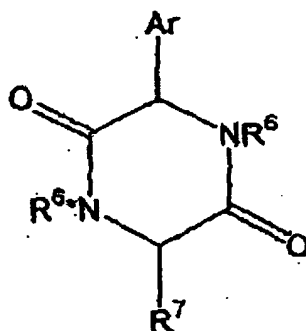


其中A在生理pH为阴离子基团； R^1 是烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羟基、氰基、硝基、硫羟基(thiol)、硫羟烷基(thiolalkyl)、卤素、羧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基或氨基羰基；以及 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；或者 R^2 和 R^3 与所连接的氮一起形成杂环中有3-7个原子的未取代或取代的杂环；其中抗癫痫发生化合物具有抗癫痫发生的活性。在优选实施方案中，A代表羧酸盐(或酯)(carboxylate)。

在某些优选的实施方案中，该化合物选自： α -环己基- β -氨基丙酸、 α -(4-叔丁基环己基)- β -氨基丙酸、 α -(4-苯基环己基)- β -氨基丙酸、 α -环十二烷基- β -氨基丙酸、 β -(对-甲氧基苯乙基)- β -氨基丙酸和 β -(对-甲基苯乙基)- β -氨基丙酸，以及这些化合物的可药用盐；或者该化合物选自： β -(4-三氟甲基苯基)- β -氨基丙酸和 β -[2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)乙基]- β -氨基丙酸，以及这些化合物的可药用盐；或者该化合

物选自： β -(3-戊基)- β -氨基丙酸和 β -(4-甲基环己基)- β -氨基丙酸，以及这些化合物的可药用盐。

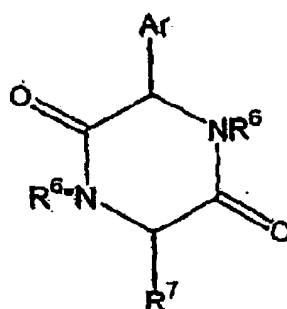
另一方面，本发明提供了具有下式的二氧哌嗪或其可药用盐：



其中 Ar 代表未取代或取代的芳基； R^6 和 R^{6*} 各自独立地为氢、烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；以及 R^7 是氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基或 $-(CH_2)_n-Y$ ，其中 n 是从 1 到 4 的整数，Y 是氢或选自噻唑基、三唑基及咪唑基的杂环部分；条件是如果 Ar 是未取代的苯基，那么 R^7 就不是氢、甲基或苯基。

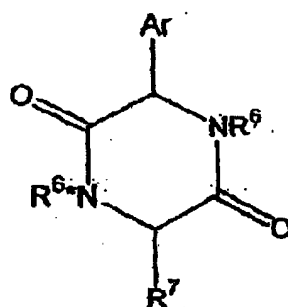
本发明还公开了用于抑制受试者的惊厥疾病的方法。这些方法包括给需要的受试者施用有效量的药剂，以使得抑制受试者的癫痫发生和发作发生。该药剂能够阻断钠或钙离子通道，或者打开钾或氯离子通道；并且具有至少一种以下的活性：诸如 NMDA 受体拮抗性、内源性 GABA 抑制性的增强、钙结合、铁结合、锌结合、NO 合酶抑制作用以及抗氧化活性。在期望的实施方案中，该药剂通过结合到 NMDA 受体上(例如通过结合到 NMDA 受体的甘氨酸结合位点上)来拮抗 NMDA 受体，和/或通过减少神经胶质 GABA 的吸收而增强 GABA 抑制性。

又一方面，本发明提供了用于抑制惊厥疾病的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的具有下式的化合物或其可药用盐或酯，以使得抑制惊厥疾病的步骤：



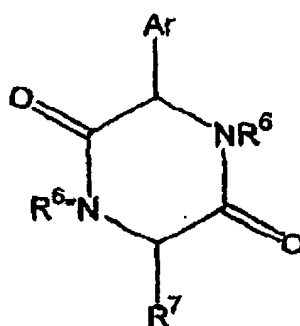
- 其中 Ar 代表未取代或取代的芳基； R^6 和 R^{6*} 各自独立地为氢、烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基； R^7 是氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基或 $-(CH_2)_n-Y$ ，其中 n 是从 1 到 4 的整数，Y 是氢或选自诸如噻唑基、三唑基及咪唑基的杂环部分；条件是如果 Ar 是未取代的苯基，那么 R^7 就不是氢、甲基或未取代的苯基。

另一方面，本发明提供了具有下式的化合物或其可药用盐：



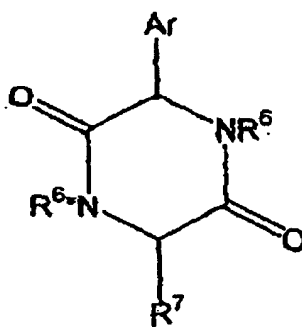
- 其中 Ar 代表未取代或取代的芳基； R^6 是氢或烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基； R^{6*} 可以是抗氧化剂部分、NMDA 拮抗剂、NO 合酶抑制剂、铁螯合剂部分、Ca(II)螯合剂部分或者 Zn(II)螯合剂部分； R^7 是氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基或 $-(CH_2)_n-Y$ ，其中 n 是从 1 到 4 的整数，Y 是杂环部分例如噻唑基、三唑基或咪唑基。在优选实施方案中， R^{6*} 是 D- α -氨基己二酰和/或 R^7 是巯基甲基。

- 另一方面，本发明提供了用于共同抑制癫痫发生和发作发生的方法，该方法包括给需要的受试者施用有效量的具有下式的化合物或其可药用盐，以使得抑制癫痫发生：



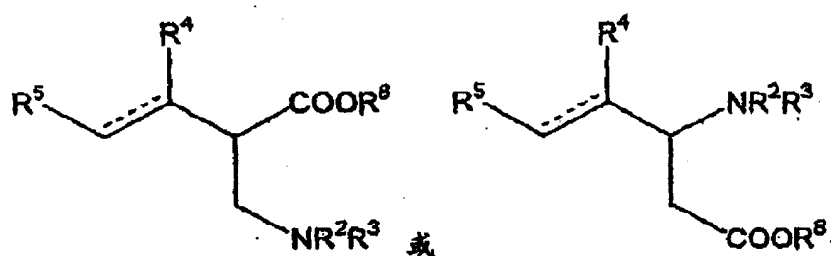
其中 Ar 代表未取代或取代的芳基； R^6 是氢或烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基； R^{6*} 可以是抗氧化剂部分、NMDA 拮抗剂、NO 合酶抑制剂、铁螯合剂部分、Ca(II)螯合剂部分或者 Zn(II)螯合剂部分；以及 R^7 是氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基或 $-(CH_2)_n-Y$ ，其中 n 是从 1 到 4 的整数，Y 为选自噻唑基、三唑基及咪唑基的杂环部分。

另一方面，本发明提供了用于治疗与 NMDA 受体拮抗性相关的疾病的方法，该方法包括给需要的受试者施用有效量的具有下式的化合物或其可药用盐的步骤，以治疗与 NMDA 受体拮抗性相关的疾病：

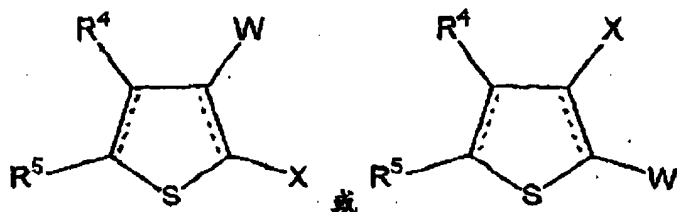


其中 Ar 代表未取代或取代的芳基； R^6 是氢或烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基； R^{6*} 是 NMDA 拮抗剂部分； R^7 是氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基或 $-(CH_2)_n-Y$ ，其中 n 是从 1 到 4 的整数，Y 是选自噻唑基、三唑基及咪唑基的杂环部分。

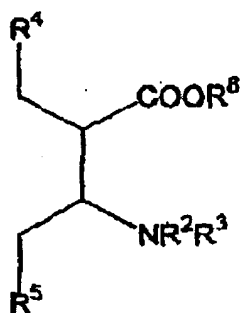
另一方面，本发明提供了用于制备由下式表示的 β -氨基羧基化合物的方法：



- 其中虚线表示任选的单/双键(E-或 Z-构型); R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基; 或者 R^2 和 R^3 与所连接的氮一起形成杂环中有 3-7 个原子的未取代或取代的杂环; R^4 和 R^5 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羟基、氰基、羧基、烷氧羰基或芳氧羰基; 或者 R^4 和 R^5 一起形成环中有 5-15 个原子的取代或未取代的碳环或杂环; 以及 R^8 是氢、烷基、芳基或者形成有机或无机盐的阳离子。该方法包括在形成 β -氨基羧基化合物的还原性脱硫的条件下, 使具有下式的化合物发生反应的步骤:

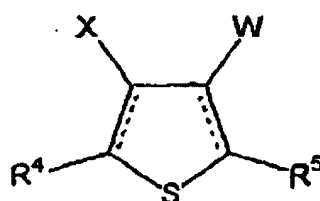


- 其中虚线各自代表任选的单键; X 是硝基、叠氮基或 NR^2R^3 , 其中 R^2 和 R^3 如上定义; W 是 $-CN$ 或 $-COOR^8$; R^4 和 R^5 如上定义; 以及 R^8 是氢、烷基、芳基或者形成有机或无机盐的阳离子。
- 15 另一方面, 本发明提供了用于制备由下式表示的 β -氨基羧基化合物的方法:



其中 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷

- 基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；或者 R^2 和 R^3 与所连接的氮一起形成杂环中有 3-7 个原子的未取代或取代的杂环； R^4 和 R^5 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羧基、氰基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基；或者 R^4 和 R^5 一起形成环中有 5-15 个原子的取代或未取代的碳环或杂环；以及 R^8 是氢、烷基、芳基或者形成有机或无机盐的阳离子。该方法包括在形成具有上式的 β -氨基羧基化合物的还原性脱硫的条件下，使具有下式的化合物发生反应：

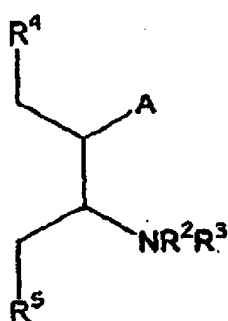


10

其中虚线各自代表任选的单/双键；X 是硝基、叠氮基或 NR^2R^3 ， R^2 和 R^3 如上定义；W 是 $-CN$ 或 $-COOR^8$ ； R^8 是氢、烷基、芳基或者形成有机或无机盐的阳离子；以及 R^4 和 R^5 如上定义；条件是如果 W 是 $-CN$ ，那么该方法还进一步包括酸化步骤。

- 15 本发明还提供了用于抑制受试者的癫痫发生和发作发生的方法，该方法包括给需要的受试者施用有效量的由式 A-B 表示的物质，以使得抑制受试者的癫痫发生，其中 A 是具有钠或钙离子通道阻断活性的结构域(domain)，或者 A 具有钾或氯化物通道开放活性；以及 B 是具有至少一种以下活性的结构域：诸如 NMDA 受体拮抗作用、内源性 GABA 抑制性的增强作用、钙结合、铁结合、锌结合、NO 合酶抑制作用以及抗氧化活性。在优选的实施方案中，该物质的结构域 A 和 B 共价相连。
- 20 在一个优选的实施方案中，A 是二氧嘧啶部分。

- 又一方面，本发明提供了用于抑制癫痫发生的方法，该方法包括给需要的受试者施用有效量的由下式表示的化合物或其可药用盐或酯，
- 25 以使得抑制癫痫发生：

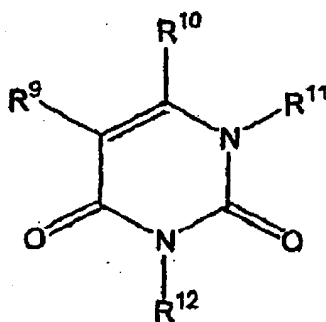


其中 A 在生理 pH 为阴离子基团； R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；或者 R^2 和 R^3 与所连接的氮一起形成杂环中有 3-7 个原子的未取代或取代的杂环； R^4 和 R^5 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷氧羰基或芳氧羰基；或者 R^4 和 R^5 一起形成环中有 5-15 个原子的取代或未取代的碳环或杂环。

用于抑制受试者的神经病状况(neurological condition)的方法包括给需要的受试者施用有效量的拮抗 NMDA 受体并增强内源性 GABA 抑制性的药剂的步骤，以使得抑制受试者的神经病状况。该神经病状况可以是诸如中风、阿尔茨海默病、癌症和神经变性病。

本发明提供了用于制备 β -芳基- β -氨基丙酸化合物的方法，该方法包括在形成 β -芳基- β -氨基丙酸化合物的条件下，使芳醛与丙二酸化合物及铵化合物发生反应。

其它用于抑制癫痫发生的方法包括给需要的受试者施用有效量的由下式表示的化合物或其可药用盐或酯，以使得抑制癫痫发生：

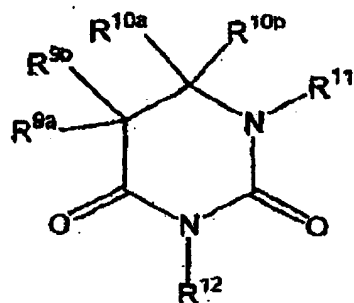


其中 R^9 和 R^{10} 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羟基、

- 5 巯羟基(thiol)、烷基巯羟基(alkylthiol)、硝基、氰基、卤素、羧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基和氨基羰基；或者 R^9 和 R^{10} 与所连接的二碳单元一起形成环中有 4-8 个原子的碳环或杂环；以及 R^{11} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；或者 R^{10} 和 R^{11} 与所分别连接的碳原子和氮原子一起形成环中有 4-8 个原子的杂环；以及 R^{12} 选自氢、烷基、芳基和碳水化合物。

另一方面，用于抑制癫痫发生的方法包括：给需要的受试者施用有效量的由下式表示的化合物或其可药用盐或酯，以使得抑制癫痫发生：

10



- 其中 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 可以各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羟基、巯羟基、烷基巯羟基、硝基、氰基、卤素、羧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基和氨基羰基；或者 R^{9a} 和 R^{9b} 与所连接的二碳单元接合到一起，形成环中有 4-8 个原子的碳环或杂环；或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与所连接的二碳单元接合到一起，形成环中有 4-8 个原子的碳环或杂环；或者 R^{9a} 和 R^{9b} 之一与 R^{10a} 和 R^{10b} 之一与所连接的二碳单元一起形成环中有 4-8 个原子的碳环或杂环； R^{11} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；或者 R^{10a} 和 R^{10b} 之一与 R^{11} 接合，并与其所分别连接的碳原子和氮原子一起形成环中有 4-8 个原子的杂环；以及 R^{12} 选自氢、烷基、芳基和碳水化合物(例如糖，诸如核糖或脱氧核糖)。

- 25 用于鉴定能够阻止和/或抑制受试者的癫痫发生的化合物的药效团制模方法是本发明的一部分，并且该方法能够特征化地检查两种或多种化合物的结构，这些化合物已知对癫痫发生所涉及的蛋白质或分子具有直接或间接的药理作用。癫痫发生所涉及的这些蛋白质或分子包

括细胞表面受体分子(例如 NMDA 受体), 或神经递质的转运中所涉及的分子(例如 GABA 转运蛋白)。优选的是, 这些化合物的结构每一种都包括一个或多个能够至少起化合物的一些药理作用的药效团。本发明的方法还包括根据两种或更多种化合物的药效团结构确定平均药效团结构(average pharmacophore structure(s))(例如碳骨架结构和/或三维空间填充结构)。可利用诸如实施例 1 中所示的这些方法来选择具有一种或多种平均药效团结构的新化合物。

在相关的实施方案中, 这些方法以检查两种或更多种化合物的结构为特色, 这些化合物已知对癫痫发生所涉及的两种或更多种蛋白质或分子具有直接或间接的药理作用。所选择的新化合物优选地具有一个或多个对癫痫发生所涉及的不同蛋白质或分子具有活性的药效团。

在优选的实施方案中, 利用本发明的这些方法所选择(例如设计)的新化合物抑制受试者的癫痫发生。本发明的进一步目的是提供用于治疗中风、阿尔茨海默病和神经变性疾病的化合物和方法。本发明的另一个目的是提供新的抗惊厥剂。本发明的又一个目的是提供用于治疗中风和疼痛的化合物和方法。通过阅读以下描述和权利要求书, 本发明的这些和其它目的、特征及优点将变得显而易见。

附图简述

图 1 示出了可用于本发明方法中的示例性嘧啶和二氢嘧啶化合物。

图 2 示出了用于制备本发明的嘧啶和二氢嘧啶化合物的示例性合成方案。

图 3 示出了合成本发明的 β -氨基酸的一个实施方案。

图 4 是 β -氨基酸的纯化方案的流程图。

发明详述

本发明涉及可用于治疗癫痫和惊厥疾病, 用于抑制癫痫发生和发作发生的方法及物质; 以及用于制备本发明的抗惊厥和抗癫痫发生剂的方法。本发明还涉及用于治疗惊厥疾病的药物组合物以及包括本发明的抗惊厥化合物的药盒。

定义

为了方便起见, 此处收集了说明书、实施例以及所附的权利要求书中用到的某些术语。

术语“与癫痫发生相关的路径中的过程”包括发生于第一阶段或第二阶段癫痫发生中并导致组织内(即中枢神经系统(CNS)例如脑的组织内)的致癫痫变化的生化过程或事件。下文将更详细地讨论与癫痫发生相关的路径中的过程的例子。

- 5 术语“与 NMDA 受体拮抗性相关的疾病”包括通过拮抗 NMDA 受体能够治疗 NMDA 受体的异常(例如过度)活性的受试者的疾病。癫痫是与过度的 NMDA 介导的活性相关的疾病。与过度的 NMDA 介导的活性相关疾病的其它非限制性的例子包括疼痛、中风、焦虑、精神分裂症、其它精神病、大脑缺血、亨廷顿舞蹈病、运动神经元疾病、
10 阿尔茨海默病、AIDS 痴呆以及 NMDA 受体的过度活性至少是部分病因的其它疾病(人或动物的)。参见, 例如 Schoepp 等人的 Eur J. Pharmacol 203:237-243(1991); Leeson 等人的 J. Med. Chem 34:1243-1252(1991); Kulagowski 等人的 J. Med. Chem. (1402-1405(1994); Mallamo 等人, J.Med.Chem. 37:4438-4448(1994);以及其中所引用的文献。
15 献。

术语“惊厥疾病”包括受试者陷入惊厥(例如由于癫痫发作而引起的惊厥)的疾病。惊厥疾病包括(但不限于)癫痫和非癫痫惊厥, 例如由于给受试者施用惊厥剂而引起的惊厥。

- 20 术语“癫痫发生的抑制”包括阻止、减缓、终止或逆转癫痫发生的过程。

术语“抗癫痫发生剂”包括当给受试者施用能够抑制癫痫发生的药剂。

术语“抗惊厥剂”包括当给受试者施用能够抑制(例如阻止、减缓、终止或逆转)发作发生的药剂。

- 25 术语“药效团”在本领域内是公知的, 并且包括能够起到所选择的生化作用(例如酶的抑制、与受体的结合、离子的螯合等)的分子部分。所选择的药效团可具有多种生化作用, 例如可以是一种酶的抑制剂及第二种酶的拮抗剂。治疗剂可包括一个或多个药效团, 从而能够具有相同或不同的生化活性。本领域的技术人员将认识到, 许多具有类似
30 结构和/或性质(例如生化作用)的药效团可以被组合预测或设计最佳或“平均药效团”结构。这种平均药效团结构可以提供, 比用于形成该平均结构的各个药效团更理想的生化作用水平。

“阴离子基团”是指在生理 pH 时带负电荷的基团。优选的阴离子基团包括羧酸根、硫酸根、磺酸根、亚磺酸根、氨基磺酸根、四唑基、磷酸根、胂酸根、次胂酸根或硫代磷酸根或其功能等效物。阴离子基团的“功能等效物”包括生物等配物(bioisosteres)例如羧化物基团的生物等配物。生物等配物既包含经典的生物等配物也包括非经典的生物等配物。这些经典和非经典的生物等配物在本领域内都是公知的。参见, 例如 Silverman, R. B. 的 *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc.: San Diego, CA, 1992, pp. 19-23. 特别优选的阴离子基团是羧酸根。

10 术语“ β -氨基阴离子化合物”包括具有通过二碳间隔基单元与阴离子基团分开的氨基例如 $\text{-NR}^a\text{R}^b$ (其中 R^a 和 R^b 可以各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基, 或者 R^a 和 R^b 与所连接的氮原子一起形成环中具有 3-8 个原子的环部分) 的化合物。这样, 例如, β -氨基阴离子化合物可以用结构式 $\text{A-C-C-NR}^a\text{R}^b$ 来表示, 其中 A 是阴离子基团。优选的 β -氨基阴离子化合物包括 β -氨基酸及其类似物。在某些优选的实施方案中, β -氨基阴离子化合物不是 β -氨基丙酸或牛磺酸。

术语“还原性脱硫”在本领域内是公知的, 并且是指从化合物中还原性消除硫的工艺过程。还原性脱硫的条件在本领域内是公知的并且包括诸如用 $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ 或阮内镍/ H_2 进行处理。一般参见 Kharash, N. 和 Meyers, C. Y. 的“*The Chemistry of Organic Sulfur Compounds*,” Pergamon Press, New York (1996), Vol. 2.

25 术语“受试者”在本领域内是公知的并且是指温血动物, 更优选的是哺乳动物, 包括非人动物(例如鼠、小鼠、猫、狗、羊、马、牛、还有猿、猴)和人。在优选实施方案中, 受试者是人。

除非专门指出, 否则本发明的化学基团可以是取代或未取代的。而且, 除非专门指出, 否则这些化学取代基也可以是取代或未取代的。另外, 多个取代基可以存在于一个化学基团或取代基上。取代基的例子包括烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基、羧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫基羰基、烷氧基、甲酰、三甲基甲硅烷基、磷酸盐(或酯)、磷酸负基

(phosphonato)、亚磷酸负基(phosphinato)、氰基、氨基(包括烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基以及烷基芳氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、硫氨基、亚氨基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、硫代羧酸盐(或酯)、硫酸盐(或酯)、烷基亚硫酸基、磺酸负基(sulfonato)、氨磺酰、亚磺酰氨基(sulfonamido)、硝基、三氟甲基、氰基、叠氨基、杂环基、烷基芳基以及芳族或杂芳族部分。

术语“烷基”是指饱和的脂族基团，包括直链烷基、支链烷基、环烷基、杂环基、环烷基(脂环族的)、烷基取代的环烷基以及环烷基取代的烷基。在优选的实施方案中，直链或支链烷基在其骨架中具有 30 或更少的碳原子(例如 C_1 - C_{30} 直链、 C_3 - C_{30} 支链)，并且更优选的是在其骨架中具有 20 或更少的碳原子。同样，优选的环烷基在其环结构中具有 4-10 个碳原子，更优选的是在环结构中具有 5、6 或 7 个碳。

而且，烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等)包括“未取代烷基”和“取代烷基”，其中后者是指具有取代基的烷基部分，这些取代基代替烃骨架的一个或多个碳上的氢。这些取代基包括例如卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸盐(或酯)、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基巯基羰基、烷氧基、磷酸盐(或酯)、磷酸负基、亚磷酸负基、氰基、氨基(包括烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基以及烷基芳氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基、和脲基)、胂基、亚氨基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、硫代羧酸盐(或酯)、硫酸盐(或酯)、磺酸负基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氨基、杂环基或者芳族或杂芳族部分。本领域的技术人员应该理解，烃链上被取代的部分可以是自身取代(如果合适的话)。还可以诸如用以上所述的取代基来取代环烷基。“芳烷基”部分是用芳基取代的烷基(例如苯甲基(即苄基))。

术语“芳基”包括可以具有 0-4 个杂原子的五元和六元单环芳基，例如苯、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。芳基还包括多环稠合的芳族基团例如萘基、喹啉基、吲哚基等。那些在环结构中具有杂原子的芳基也可称作“芳杂环”、“杂芳基”或“杂芳族”。可以用如上所述的取代基在一个或多个环位置上取代芳环(例如苯基、吲哚、噻吩)，这些取代基例如包括

卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸盐(或酯)、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫基羰基、烷氧基、磷酸盐(或酯)、磷酸负基、亚磷酸负基、氰基、氨基(包括烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基以及烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基、和脲基)、咪基、亚氨基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羧酸盐(或酯)、硫酸盐(或酯)、磺酸负基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环或者芳族或杂芳族部分。芳基还可以与不是芳族的脂环或杂环稠合或桥接,以使得形成多环例如 1,2,3,4-四氢化萘。

10 术语“烯基”和“炔基”包括不饱和的在长度上的脂族基类似物,这些类似物可以取代上述的烷基,但是分别含有至少一个双键或三键和至少两个相邻的碳原子。

正如本说明书和附图中所用到的,“任选的单/双键”用实线和虚线一起表示,并且是指两个碳原子之间的共价键,该共价键在适当的
15 时候可以是单键或 E-或 Z-构型的双键。例如,结构:



可以代表环己烷或环己烯。

除非另外规定碳原子的数目,否则“低级烷基”是指如上定义的烷基,但是具有 1-10 个碳原子,更优选的是在其骨架结构中具有 1-6 个
20 碳原子。同样,“低级烯基”和“低级炔基”具有同样的链长度。优选的烷基是低级烷基。

术语“杂环”或“杂环基”是指三元至十元环结构,更优选的是四元至七元环,其中环结构包括一个或多个杂原子例如二、三或四个杂
25 原子。杂环基包括吡咯烷、oxolane、thiolane、哌啶、哌嗪、吗啉、内酯、内酰胺例如 β -丙内酰胺和吡咯烷酮、磺内酰胺、磺内酯等。杂环可以在一个或多个位置上用如上所述的那些取代基来取代,这些取代基包括卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸盐(或酯)、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫基羰基、烷氧基、磷酸盐(或酯)、磷酸负基、亚磷酸负基、氰基、
30 烷基硫基羰基、烷氧基、磷酸盐(或酯)、磷酸负基、亚磷酸负基、氰基、

氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳氨基、二芳氨基以及烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基、和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、硫代羧酸盐(或酯)、硫酸盐(或酯)、磺酸负基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基或者芳族或杂芳族部分。

术语“多环”或“多环基”是指两个或多个环状环(例如环烷基、环烯基、环炔基、芳基和/或杂环基),其中两个或多个碳被两个相邻环(例如该环是稠合环)所公用。通过非相邻原子接合的环被称作“桥接”环。多环中的每一个环可以用如上所述的那些取代基来取代,这些取代基包括例如卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸盐(或酯)、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基巯基羰基、烷氧基、磷酸盐(或酯)、磷酸负基、亚磷酸负基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳氨基、二芳氨基以及烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、硫代羧酸盐(或酯)、硫酸盐(或酯)、磺酸负基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环或者芳族或杂芳族部分。

本文所用的术语“杂原子”是指除碳或氢之外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧、硫和磷。

本文所用的术语“芳醛”是指由式 $\text{Ar}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 表示的化合物,其中 Ar 是芳基部分(如上所述), $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 是甲酰或醛基。在一个优选的实施方案中,芳醛是(取代或未取代的)苯甲醛。各种芳醛可以从商业上购得,或者用商业上购得的前体用常规工艺来制备。用于制备芳醛的工艺包括 Vilsmeier-Haack 反应(参见,例如 Jutz, Adv. Org. Chem. 9, pt. 1, 225-342(1976))、Gatterman 反应(Truce, Org. React. 9, 37-72(1957))、Gatterman-Koch 反应(Crounse, Org. React. 5, 290-300(1949))以及 Reimer-Tiemann 反应(Wynberg 和 Meijer, Org. React. 28, 1-36(1982))。

注意,本发明的一些化合物的结构包括不对称碳原子。因此,应该理解,由这种不对称产生的异构体(例如所有的对映异构体和非对映异构体)包括在本发明的范围内(除非另外指出)。也就是说,除非另外规定,否则任何手性碳中心可以是(R)-或(S)-立体化学。可以利用经典的

分离技术以及立体化学控制合成技术，以基本上纯的形式获得这些异构体。而且，烯烃在适当的时候可以包括 E-或 Z-几何结构。

I. 用于治疗惊厥疾病的方法

一方面，本发明提供了用于治疗惊厥疾病(包括癫痫)的方法。

- 5 一方面，本发明提供了用于抑制受试者的癫痫发生的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的药剂，该药剂调制与癫痫发生相关的路径中的过程，使得能抑制受试者的癫痫发生。

如上所述，神经元之间的兴奋偶联的正调节(由 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导)以及神经元之间的抑制偶联的负调节(由 γ -氨基-丁酸(GABA)受体介导)都已经隐含在癫痫发生中。与癫痫发生相关的路径中的其它过程包括一氧化氮(NO)的释放，即癫痫发生中所隐含的神经递质的释放；钙(Ca^{2+})的释放，当其过度释放时可以介导损坏神经元；由于过量的锌(Zn^{2+})而导致的神经毒性；由于过量的铁(Fe^{2+})而导致的神经毒性；以及由于氧化性细胞损伤而导致的神经毒性。因此，在优选的实施方案中，为了抑制癫痫发生而要给受试者施用的药剂优选的是，能够抑制与癫痫发生相关的至少一条路径中的一个或多个过程。例如，可用于抑制癫痫发生的药剂能够：减小或衰弱脑组织中的 NO 的致癫痫作用；拮抗 NMDA 受体；增强内源性 GABA 抑制；阻断电压门控离子通道；减少阳离子(Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 或 Fe^{2+})的释放、减少其游离浓度(例如通过螯合)或者减小它们的致癫痫作用；抑制氧化性细胞损伤等。在某些优选的实施方案中，为了抑制癫痫发生而给受试者施用的药剂能够抑制与癫痫发生相关的至少一条路径中的至少两个过程。

能够调制与癫痫发生相关的路径中过程的药效团的非限定性例子包括：

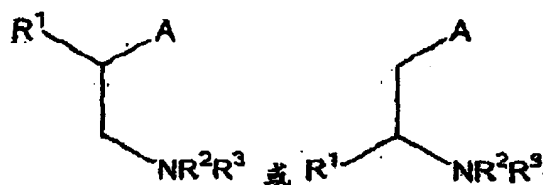
- 25 · NO 合酶抑制剂例如 L-精氨酸及其烷基化衍生物；
- NMDA 受体拮抗剂例如(R)- α -氨基酸。参见，例如对 NMDA 受体抑制剂进行总评述的 Leeson, P.和 Iverson, L. L., J. Med. Chem.(1994) 37:4053-4067。
- 内源性 GABA 抑制的增强剂例如 GABA 转氨酶的灭活剂(诸如 γ -乙基- γ -GABA)。参见，例如对 GABA 受体激动剂和拮抗剂进行综述的 Krosgaard-Larsen, P.等人的 J. Med. Chem. (1994) 37:2489-2505。
- 30 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 或 Fe^{2+} 的螯合剂例如 EDTA、EGTA、TNTA、2,2-二

吡啶-4,4-二羧酸盐、肠菌素、叶啉、冠醚、氮杂冠醚；以及

抗氧化剂例如维生素 C 和 E、类胡萝卜素诸如 β -胡萝卜素、丁基化酚、Trolox(生育酚类似物)、硒和谷胱甘肽。

在一个优选实施方案中，药剂拮抗 NMDA 受体并增强内源性 GABA 的抑制。在某些优选实施方案中，该药剂是口服的。优选的是，该药剂在口服之后，利用主动转运穿梭机制被转运到受试者的神经系统。主动转运穿梭的非限定性例子是较大的中性氨基酸转运蛋白，其能够穿过血脑屏障(BBB)转运氨基酸。

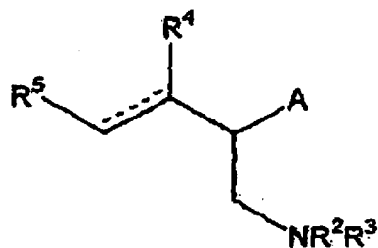
在另一实施方案中，本发明提供了用于抑制癫痫发生的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的具有下式(式 I)的化合物或其可药用盐或酯或酯，以使得抑制癫痫发生：



式 I

其中 A 在生理 pH 为阴离子基团； R^1 是烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羟基、氰基、卤素、羧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基或氨基羰基；以及 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；或者 R^2 和 R^3 与所连接的氮接合到一起，形成杂环中有 3-7 个原子的未取代或取代杂环。在一个优选实施方案中， R^2 和 R^3 都是氢。

在某些实施方案中，可用下式(式 II)表示式 I 的化合物或其可药用盐或酯，以使得抑制癫痫发生：

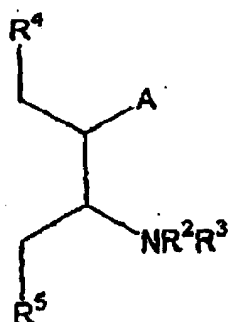


式 II

其中虚线表示任选的单键； R^4 和 R^5 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、杂环；或者 R^4 和 R^5 接合到一起，形成环中有5-15个原子(更优选的是5-8个原子)的取代或未取代的碳环或杂环；并且A、 R^2 和 R^3 如上定义。

在另一实施方案中，本发明提供了用于抑制癫痫发生的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的由下式(式 III)表示的化合物或其可药用盐或酯的步骤，以使得抑制癫痫发生：

10



式 III

其中A、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上定义。在一个优选实施方案中，A是羧酸盐(或酯)。在一个特别优选的实施方案中，A是羧酸盐(或酯)， R^4 是氢，而 R^5 是(取代或未取代)芳基。在另一优选实施方案中， R^4 和 R^5 接合到一起，形成一个六元环例如2-、3-或4-氨基苯甲酸，特别是邻氨基苯甲酸(anthralinic acid)。

在另一个实施方案中，本发明提供了用于抑制癫痫发生的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的选自下列的化合物或其可药用盐或酯的步骤，以使得抑制癫痫发生： α ， α -二取代 β -氨基丙酸、 α ， β -二取代 β -氨基丙酸、 β ， β -二取代 β -氨基丙酸、 α ， β ， α -三取代 β -氨基丙酸、 α ， β ， β -三取代 β -氨基丙酸、 α ， α ，N-三取代 β -氨基丙酸、 α ， β ，N-三取代 β -氨基丙酸、 β ， β ，N-三取代 β -氨基丙酸、 α ， α ，N，N-四取代 β -氨基丙酸、 α ， β ，N，N-四取代 β -氨基丙酸、 β ， β ，N，N-四取代 β -氨基丙酸、 α ， α ， β ， β -四取代 β -氨基丙酸、 α ， α ， β ，N-四取代 β -氨基丙酸、 α ， β ， β ，N-四取代 β -氨基丙酸、 α ， α ， β ，N，N-五取代 β -氨基丙酸、 α ， β ， β ，N，N-五取代 β -氨基丙酸、 α ， α ， β ， β ，N-五取代 β -氨基丙酸。

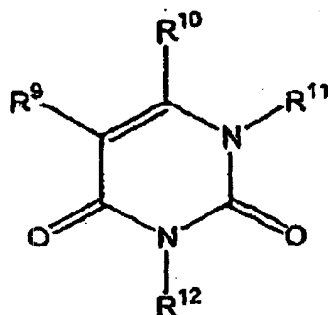
基丙酸、 $\alpha, \alpha, \beta, \beta, N, N$ -六取代 β -氨基丙酸以及这些化合物的所有立体异构体。

给受试者施用药物的步骤包括给受试者施用可代谢为本发明的抗惊厥剂和/或抗癫痫发生的化合物。例如，本发明的方法包括使用能够在体内转化为本发明的治疗化合物的药物前体。参见，例如以上提到的 Silverman, ch. 8。这些药物前体可用来改变生物分布，从而使通常不能通过血脑屏障的化合物穿过血脑屏障，或者改变治疗化合物的药代动力学。例如，阴离子基团(诸如羧基)能够用乙基或脂族基团来酯化，从而生成羧酸酯。当将羧酸酯给受试者施用

时，该酯能够发生酶促或非酶促裂解，从而暴露出该阴离子基团。

在另一个例证性实施方案中，本发明的方法包括给受试者施用尿嘧啶衍生物或其类似物(包括取代的嘧啶、UMP 和尿苷，或者它们的类似物)。施用尿嘧啶化合物或其代谢物(例如二氢尿嘧啶或 β -脲基丙酸盐)可导致在体内形成本发明的活性化合物。因此，在一个优选实施方案中，本发明的方法可以包括给需要的受试者施用有效量的取代或未取代尿嘧啶、二氢尿嘧啶或 β -脲基丙酸盐化合物或者它们的衍生物或类似物(或者是这些化合物的可药用盐或酯)，所施用的量通过以下机制可以有效地治疗惊厥疾病和/或抑制癫痫发生：例如尿嘧啶、二氢尿嘧啶或 β -脲基丙酸盐化合物在体内转化成能有效地治疗或预防惊厥疾病的 β -氨基酸化合物。

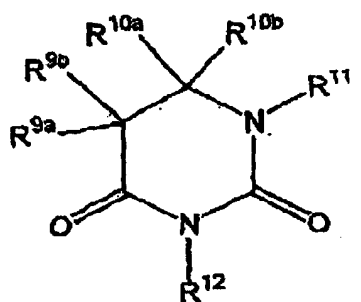
因此，在某些实施方案中，给受试者施用的优选化合物包括嘧啶例如能够在体内转化成 β -氨基阴离子化合物的取代尿嘧啶。在一个优选的实施方案中，可用下式(式 V)表示该化合物或其可药用盐或酯：



式 V

其中 R^9 和 R^{10} 可以各自独立地为氢、烷基(包括环烷基、杂环基和芳烷

- 基)、烯基、炔基、芳基、烷基氧基、芳氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基(包括未取代和取代的氨基)、羟基、硫羟基、烷基硫羟基、硝基、氰基、卤素、羧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基或氨基羰基;或者 R^9 和 R^{10} 与所连接的二碳单元接合到一起,形成环中有 4-8 个原子的碳环或杂环;以及 R^{11} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基;或者 R^{10} 和 R^{11} 与所分别连接的碳原子和氮原子接合到一起,形成环中有 4-8 个原子的杂环;以及 R^{12} 选自氢、烷基、芳基和碳水化合物(例如糖,诸如核糖或脱氧核糖)。在另一个实施方案中,可用下式(式 Va)表示该化合物或其可药用盐或酯:



式 Va

- 其中 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 可以各自独立地为氢、烷基(包括环烷基、杂环基以及芳烷基)、烯基、炔基、芳基、烷基氧基、芳氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基(包括未取代和取代的氨基)、羟基、硫羟基、烷基硫羟基、硝基、氰基、卤素、羧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基或氨基羰基;或者 R^{9a} 和 R^{9b} 与所连接的二碳单元接合到一起,形成环中有 4-8 个原子的碳环或杂环;或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与所连接的二碳单元接合到一起,形成环中有 4-8 个原子的碳环或杂环;或者 R^{9a} 和 R^{9b} 之一与 R^{10a} 和 R^{10b} 之一接合,一起与所连接的二碳单元相连,形成环中有 4-8 个原子的碳环或杂环; R^{11} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基;或者 R^{10a} 和 R^{10b} 之一与 R^{11} 接合,一起与所分别连接的碳原子和氮原子相连,形成环中有 4-8 个原子的杂环;以及 R^{12} 选自氢、烷基、芳基和碳水化合物(例如糖,诸如核糖或脱氧核糖)。

嘧啶化合物例如 5-氟尿嘧啶(5FU)已经用作抗癌剂。5FU 以及类似

化合物的抗癌活性据信是由于“自杀底物”机制导致的，其中 5FU 抑制胸苷酸合成酶(一种在 DNA 合成中重要的酶)。在优选的实施方案中，按照本发明施用的用于治疗惊厥疾病(抑制癫痫发生)的嘧啶及二氢嘧啶化合物没有明显地抑制胸苷酸合成酶。不希望受理论束缚，据信，嘧啶化合物对胸苷酸合成酶的抑制，由于嘧啶环的 5-位置(即式 Va 的 R^9)上电负性基团的存在而有所增加，并且通过提供在嘧啶环的 5-位(即式 Va 的 R^9)上具有非电负性基团的化合物而能够因此减小这种抑制性。还据信，通过提供具有足够的空间大体积的取代基以减小嘧啶化合物对胸苷酸合成酶的结合能力，可减小对胸苷酸合成酶的抑制。因此，在优选的实施方案中，在按照本发明施用的式 V 表示的化合物中， R^9 是非负电(例如中性或电正性)基团(例如烷基、芳基等)。在优选的实施方案中，式 V 的 R^9 和 R^{10} 二者中的至少一个是空间大基团(例如长链或支链烷基、取代芳基等)，或者 R^9 和 R^{10} 接合到一起，形成碳环或杂环。

图 1 示出了按照本发明使用的嘧啶和二氢嘧啶化合物的非限制性例子，以及这些化合物的例证性活性代谢物。

由于某些尿嘧啶化合物在大鼠抗癫痫发作模型中进行实验时已经表现出具有抗发作发生的性质(唯一的)，因此使用取代或未取代尿嘧啶及其衍生物或类似物可能具有特别突出的优点。参见，例如 Medicinal Chemistry Volume V; W. J. Close, L. Doub, M. A. Spielman; Editor W. H. Hartung, John Wiley and Sons (1961)。因此，该化合物(尿嘧啶)的药物前体形式能够具有抗癫痫发作活性，而代谢生成的 β -氨基阴离子化合物能够具有抗癫痫发生和/或抗惊厥活性。这些活性能够单独以及一起对哺乳动物(包括人)的惊厥疾病进行有效的治疗。

在某些实施方案中，本发明的活性剂通过结合到 NMDA 受体的甘氨酸结合位点上而拮抗 NMDA 受体。在某些优选实施方案中，该药剂通过减少神经胶质 GABA 的吸收而增强 GABA 抑制。在某些其它实施方案中，该药剂可以口服。在另外一些实施方案中，该方法还包括在药物上可接受的载体中来施用该药剂。

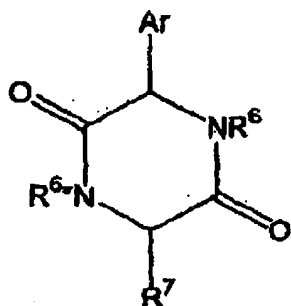
在又一个实施方案中，本发明提供了用于抑制惊厥疾病的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的 β -氨基阴离子化合物的步骤，以使得抑制惊厥疾病；条件是 β -氨基阴离子化合物不是 β -氨基丙酸或

牛磺酸。

在另一个实施方案中,本发明提供了对受试者的惊厥疾病和癫痫发生都能够抑制的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的药剂,该药剂阻断钠或钙离子通道,或者打开钾或氯离子通道;并且具有至少一种以下的活性,以使得抑制受试者的癫痫发生: NMDA 受体拮抗性、内源性 GABA 抑制性的增强、钙结合、铁结合、锌结合、NO 合成酶抑制性以及抗氧化活性。

钠和/或钙离子通道活性的阻断剂在本领域内是公知的并且可以用作本发明的化合物及方法中的 A 部分。同样,任何打开钾或氯离子通道的化合物也能够用作本发明的化合物及方法中的 A 部分。NMDA 受体的拮抗剂和内源性 GABA 抑制性的增强剂也是本领域内的技术人员所公知的,并且能够用于本发明的方法和化合物中。例如,据报道,2,3-噻唑啉二酮具有 NMDA 受体的拮抗活性(例如参见 US5,721,234)。除了以上提到的那些之外,示例性钙和锌的螯合剂还包括本领域内公知的对二价阳离子进行螯合的部分,例如乙二胺四乙酸(EDTA)、乙二胺双(β -氨基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸等。示例性的铁螯合剂包括肠菌素、吡哆醛、异烟胺、N,N'-双(2-羟基苯甲酰基)-乙二胺-N,N'-双乙酸(HBED)和 1-取代-2-烷基-3-羟基-4-吡啶酮[包括 1-(2'-羧乙基)-2-甲基-3-羟基-4-吡啶酮]以及本领域内公知的对铁进行螯合的其它部分。抑制 NO 合成酶活性的化合物在本领域内是公知的并且包括例如 N γ -取代的精氨酸类似物,特别是 L-构型的,例如 L-N γ -硝基-精氨酸(大脑 NO 合成酶的特异性抑制剂)、L-N γ -氨基-精氨酸以及 L-N γ -烷基-精氨酸;或者它们的酯,优选的是甲酯。抗氧化剂的例子包括抗坏血酸、生育酚(包括 α -生育酚)等。

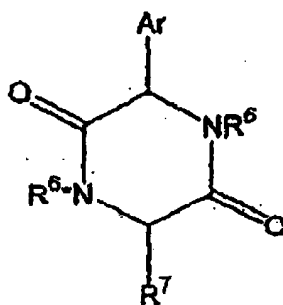
在另一个实施方案中,本发明提供了用于抑制惊厥疾病的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的由下式(式 IV)表示的二氧嘧啶(也公称为嘧啶二酮)化合物或其可药用盐,以使得抑制惊厥疾病:



式 IV

- 其中 Ar 代表未取代或取代的芳基； R^7 是氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基或 $-(CH_2)_n-Y$ ，其中 n 是从 1 到 4 的整数， Y 是选自噻唑基、三唑基及咪唑基的杂环部分；以及 R^6 和 R^{6*} 各自独立地为氢、烷基、烷基羰基或芳基羰基。在一个优选实施方案中， R^7 不是氢、甲基或苯基。在一个优选实施方案中，该化合物是环-D-苯基甘氨酸-(S-Me)-L-半胱氨酸。关于二氧嘧啶的合成，参见例如
- 10 Kopple, K. D.等人的 J. Org. Chem. 33:862(1968); Slater, G. P. Chem Ind. (London)32:1092(1969); Grahl-Nielsen, O. Tetrahedron Lett. 1969:2827(1969)。关于所选择的二氧嘧啶化合物的合成，在以下的实施例中有所描述。

- 在另一个实施方案中，本发明提供了用于同时抑制癫痫发生和发作
- 15 发生的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的由下式表示的化合物或其可药用盐，以使得抑制癫痫发生：

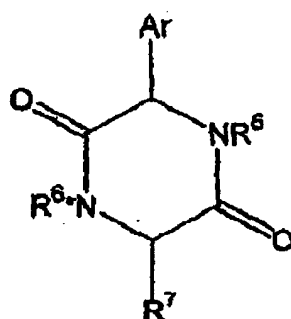


式 IV

- 20 其中 Ar 代表未取代或取代的芳基； R^7 是氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基或 $-(CH_2)_n-Y$ ，其中 n 是从 1 到 4 的

整数, Y 是选自噻唑基、三唑基及咪唑基的杂环部分; R^6 是氢或烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基; 以及 R^{6*} 选自: 抗氧化剂部分、NMDA 拮抗剂、NO 合成酶抑制剂、铁螯合剂部分、Ca(II)螯合剂部分、Zn(II)螯合剂部分以及抗氧化剂部分。在某些优选实施方案中, R^7 不是氢、甲基或苯基。

在另一个实施方案中, 本发明提供了用于治疗与 NMDA 受体拮抗性相关的疾病的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的具有下式的化合物或其可药用盐, 以使得治疗与 NMDA 受体拮抗性相关的疾病:



式 IV

其中 Ar 代表未取代或取代的芳基; R^7 是氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基或 $-(CH_2)_n-Y$, 其中 n 是从 1 到 4 的整数, Y 是选自噻唑基、三唑基及咪唑基的杂环部分; R^6 是氢或烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基; 以及 R^{6*} 是 NMDA 拮抗剂部分。在某些优选实施方案中, R^7 不是氢、甲基或苯基。

在又一个实施方案中, 本发明提供了用于抑制受试者的发作发生和癫痫发生的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的由式 A-B 表示的药剂的步骤, 以使得抑制受试者的癫痫发生, 其中 A 是具有钠离子通道阻断活性的结构域; 以及 B 是具有至少一种选自以下活性的结构域: NMDA 受体拮抗作用、GABA 抑制作用的增强、钙结合、铁结合、锌结合、NO 合成酶抑制作用以及抗氧化活性。在某些优选的实施方案中, 该药剂的结构域 A 和 B(例如药效团)共价相连。在某些优选的实施方案中, A 是二氧嘧啶部分、苯妥英部分或者立痛定

(carbamazepine)部分。

在另一个实施方案中,本发明提供了用于抑制受试者的发作发生和癫痫发生的方法。该方法包括给需要的受试者施用有效量的由式 A-B 表示的药剂的步骤,以使得抑制受试者的癫痫发生,其中 A 是具有抗

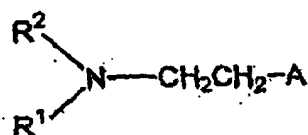
5 发作发生活性的结构域;以及 B 是具有至少一种以下活性的结构域: NMDA 受体拮抗性、GABA 抑制性的增强、钙结合、铁结合、锌结合、NO 合成酶抑制性以及抗氧化性。在某些优选的实施方案中,该药剂的结构域 A 和 B(例如药效团)共价相连。在某些优选的实施方案中, A 是二氧杂嘧啶部分、苯妥英部分或者立痛定部分。

10 按照本发明的杂交药物可以是通过使抗发作发生部分与抗癫痫发生部分(优选的是通过共价键例如酰胺键或酯键)相连而产生的双官能分子。该键能够任选地在体内裂解。该键还可以包括连接基或间隔基部分,以在 A 和 B 部分之间提供柔性或足够的空间,从而与 A 和 B 所结合或作用的相应部分发生作用。连接基的例子包括: 诸如用于连接

15 含有氨基的 A 和 B 部分的二酸(例如己二酸); 诸如用于连接含有羧基的 A 和 B 部分的二胺(例如 1,6-己二胺); 或诸如用于将氨基官能化的 B 部分和羧基官能化的 A 部分(反之亦然)连接起来的氨基酸。可以按照本领域内的技术人员公知的方案来选择连接基,以提供所需的性质。该双官能分子由此可靶向发作发生和癫痫发生。本领域的技术人员应该

20 意识到,杂交药物可以包括一个或多个所需的平均药效团。

在另一个实施方案中,用于抑制受试者的癫痫发生和/或发作发生的方法包括给受试者施用有效量的化合物或其可药用盐或酯,以使得抑制癫痫发生,其中所述化合物具有下式 A:



25

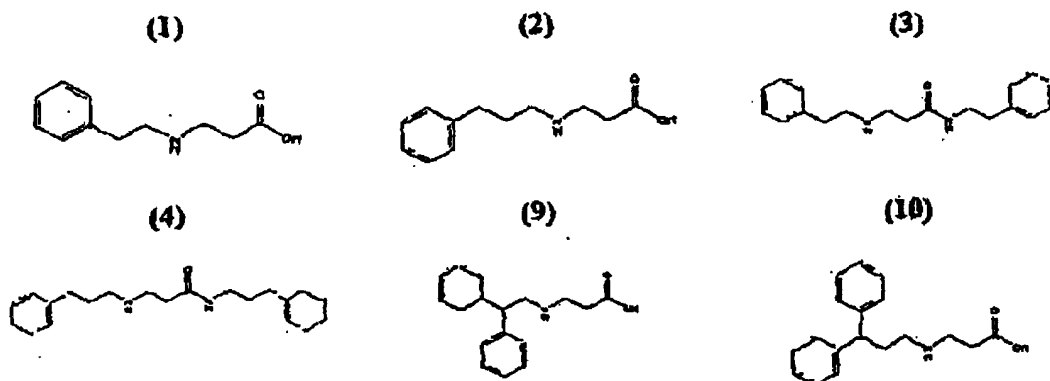
式 A

其中 R^1 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基; R^2 是烷基、烯基、炔基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基; A 在生理 pH 为阴离子基团。

30 在式 A 的一个优选实施方案中, A 是羧酸或酯。在式 A 的另一个

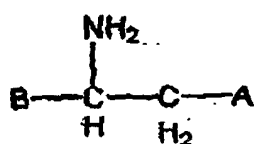
优选实施方案中, R^1 是氢。在式 A 的又一个优选实施方案中, R^2 是烷基例如芳烷基(诸如苯基烷基)。

式 A 的化合物的例子包括:



5 以及这些化合物的可药用盐或酯。

在另一个实施方案中, 用于抑制受试者的癫痫发生和/或发作发生的方法包括给受试者施用有效量的化合物及其可药用盐或酯, 以使得抑制癫痫发生, 其中化合物具有下式 B:



10

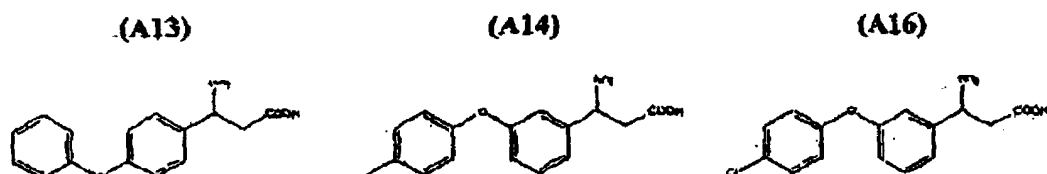
式 B

其中 A 在生理 pH 为阴离子基团; B 是苯氧基取代的苯基。

在式 B 的一个优选实施方案中, A 是羧基。在式 B 的优选实施方案中, B 是烷基苯氧基取代的苯基(例如甲基苯氧基取代的苯基)或者卤代苯氧基取代的苯基(例如氯苯氧基取代的苯基)。式 B 的优选化合物是单一的立体异构体(以下将举例)。

15

式 B 的化合物的例子包括

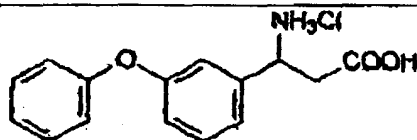


20 以及这些化合物的可药用盐或酯。

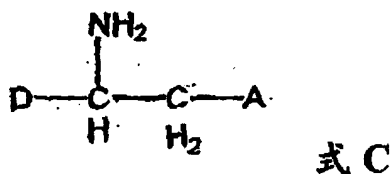
以下的表 5 中示出了式 B 的化合物的其它优选实施例:

(R)-3-氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]丙酸氢氯化物	
(S)-3-氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]丙酸氢氯化物	
(R)-3-氨基-3-[3-(4-甲苯氧基)苯基]丙酸氢氯化物	
(S)-3-氨基-3-[3-(4-甲苯氧基)苯基]丙酸氢氯化物	
(R)-3-氨基-3-[3-(苯氧基)苯基]丙酸氢氯化物	
(S)-3-氨基-3-[3-(苯氧基)苯基]丙酸氢氯化物	
(D)-(+)-3-氨基-3-[3-(4-氯苯氧基)苯基]丙酸氢氯化物	
(L)-(-)-3-氨基-3-[3-(4-氯苯氧基)苯基]丙酸氢氯化物	
(L)-(-)-3-氨基-3-[3-(3,4-二氯苯氧基)苯基]丙酸氢氯化物	
(D)-(+)-3-氨基-3-[3-(3,4-二氯苯氧基)苯基]丙酸氢氯化物	

3-氨基-3-(3-苯氧基)苯基丙酸氢氯化物



在另一个实施方案中，用于抑制受试者的癫痫发生和/或发作发生的方法包括给受试者施用有效量的化合物及其可药用盐或酯，以使得抑制癫痫发生，其中化合物具有下式 C：



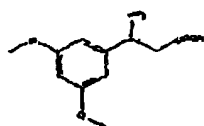
其中 A 在生理 pH 为阴离子基团；D 是用两个或更多的烷氧基或芳氧基部分取代的芳基。

在式 C 的一个优选实施方案中，A 是羧基。在式 C 的另一个优选实施方案中，D 是用两个或更多的烷氧基或芳氧基部分取代的苯基。

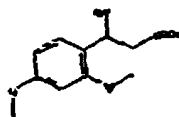
10 在式 C 的另一个优选实施方案中，D 是用两个或更多的烷氧基(例如甲氧基)取代的苯基。

式 C 的化合物的例子包括：

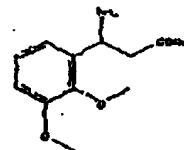
(A29)



(A30)

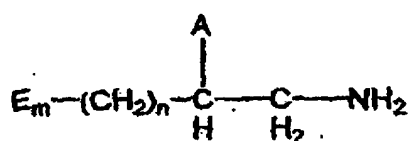


(A31)



15 以及这些化合物的可药用盐。

在另一个实施方案中，用于抑制受试者的癫痫发生和/或发作发生的方法包括给受试者施用有效量的化合物及其可药用盐或酯，以使得抑制癫痫发生，其中化合物具有下式 D：

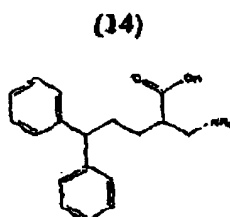
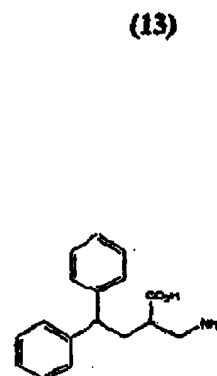
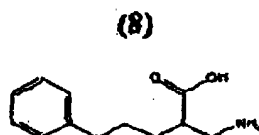
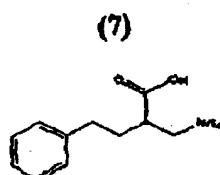


式 D

其中 A 在生理 pH 为阴离子基团；m 和 n 为 1-3；E 是取代或未取代的苯基。

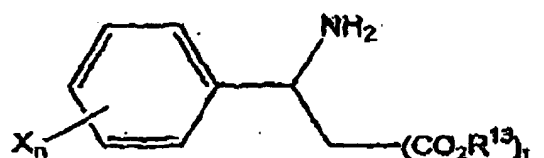
在式 D 的一个优选实施方案中，A 是羧基。在式 D 的另一个优选实施方案中，n 为 1，而 E 是二苯基取代的甲基。

5 式 D 的化合物的例子包括：



以及这些化合物的可药用盐或酯。

10 在又一个实施方案中，用于抑制受试者的癫痫发生和/或发作发生的方法包括给受试者施用有效量的化合物及其可药用盐或酯，以使得抑制癫痫发生，其中化合物具有下式 E：



15

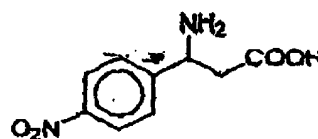
式 E

其中 R^{13} 是氢、烷基、芳基或形成有机或无机盐的阳离子；n 为 1-5；t 为 1-2(优选的)；每个 X 独立地选自：卤素、硝基、氰基以及取代或未取代的烷基和烷氧基。

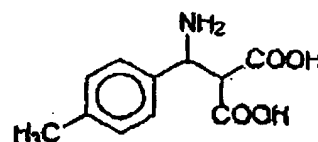
在式 E 的一个优选实施方案中， R^{13} 是氢，而 t 为 2。

式 E 的优选化合物的例子包括:

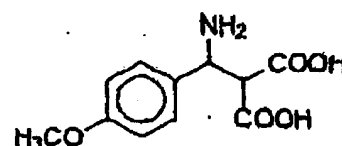
3-氨基-3-(4-硝基苯基)丙酸



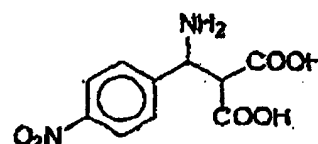
3-氨基-3-(4-甲基苯基)-2-羧基丙酸



3-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-2-羧基丙酸



3-氨基-3-(4-硝基苯基)-2-羧基丙酸



- 5 可以利用常规的筛选测定方法来确定发现能用于本发明的治疗方法的化合物。例如，下述的实施例 2 中所描述的针对第 1 阶段的癫痫发生的动物模型能够用来确定，某一化合物是否对第 1 阶段的癫痫发生具有抗癫痫发生活性。用鼠制作慢性癫痫发生的模型，并利用 Silver 等人描述的点燃测定法(Ann. Neurol.(1991))来筛选候选化合物。同样，
- 10 可以利用常规的动物模型例如 R. W.等人的 Eur. J. Pharmacol.(1979) 59:75-83 中所描述的小鼠模型来筛选可用作抗惊厥剂的化合物。可以按照本领域内的普通技术人员公知的常规方法来筛选可用于结合或抑制受体或酶的化合物或药效团。例如，正如 Schlewer 所改进的(Schlewer, J.等人的 J. Med. Chem.(1991) 34:2547)，可以利用 Ramsey 等人的方法
- 15 来定量对 GABA 吸收受体的结合。例如按照 Kemp, A.等人的 Proc. Natl. Acad. Sci. USA(1988)85:6547 中所描述的方法可以定量对 NMDA 受体上的甘氨酸位点的结合。通过在鼠海马切片上进行电压夹测定可以评估对电压门控 Na⁺通道的作用。

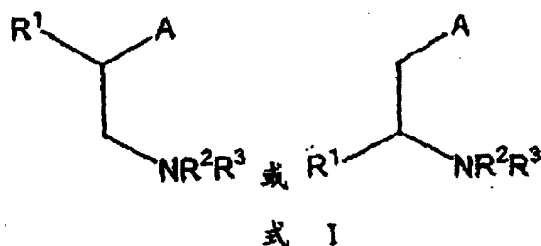
20 适合于筛选对大鼠和小鼠具有抗惊厥和/或抗癫痫发生活性的候选化合物的方法，在下文的实施例 4 和 5 中有所描述。

II. 化合物及鉴定化合物的方法

另一方面，本发明提供了可用于治疗癫痫和惊厥疾病的化合物。

在一个实施方案中，本发明提供了具有下式(式 I)的抗癫痫发生化合物或其可药用盐或酯，其中抗癫痫发生化合物具有抗癫痫发生活性：

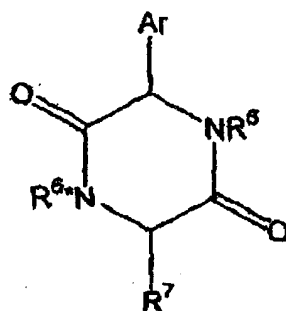
5



其中 A 在生理 pH 为阴离子基团；R¹ 是烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羟基、氰基、卤素、羧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基或氨基羰基；以及 R² 和 R³ 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；或者 R² 和 R³ 与所连接的氮结合到一起，形成杂环中有 3-7 个原子的未取代或取代杂环。

在某些优选的实施方案中，A 代表羧酸盐(或酯)。在某些优选的实施方案中，该化合物选自：α-环己基-β-氨基丙酸、α-(4-叔丁基环己基)-β-氨基丙酸、α-(4-苯基环己基)-β-氨基丙酸、α-环十二烷基-β-氨基丙酸、β-(对-甲氧苄乙基)-β-氨基丙酸、β-(对-甲基苄乙基)-β-氨基丙酸，以及这些化合物的可药用盐。在其它优选实施方案中，该化合物选自：β-(4-三氟甲基苯基)-β-氨基丙酸和 β-[2-(4-羟基-3-甲氧苄基)乙基]-β-氨基丙酸，以及这些化合物的可药用盐。在另外一些实施方案中，该化合物选自：β-(3-戊基)-β-氨基丙酸和 β-(4-甲基环己基)-β-氨基丙酸，以及这些化合物的可药用盐。

在另一个实施方案中，本发明提供了具有下式的二氧嘧啶化合物(式 IV)或其可药用盐：

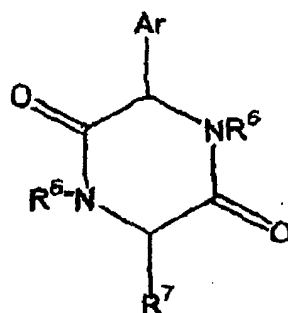


式 IV

其中 Ar 代表未取代或取代的芳基； R^7 是氢、烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基或 $-(CH_2)_n-Y$ ，其中 n 是从 1 到 4 的
 5 整数，Y 是氢或者选自噻唑基、三唑基及咪唑基的杂环部分；以及 R^6 和 R^{6*} 各自独立地为氢、烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基。在一些优选实施方案中，Ar 基团所连接的碳原子具有：“D”或“R”立体化学构型，在某些实施方案中，Ar 是未取代或取代的苯基。在某些实施方案中，Y 是氢。在某些优选实施方案中， R^6 和 R^{6*}
 10 二者中的至少一个选自：抗氧化剂部分、NMDA 拮抗剂、NO 合成酶抑制剂、铁螯合剂部分、Ca(II)螯合剂部分以及 Zn(II)螯合剂部分。在某些优选实施方案中， R^7 是甲基或巯基甲基。

在某些优选实施方案中， R^6 和 R^{6*} 都是氢。在某些特别优选的实施方案中，该化合物是环苯基甘氨酸-2-(氨基-3-巯基丁酸)，更优选的是
 15 环-D-苯基甘氨酸-L-[2-(氨基-3-巯基丁酸)]。在一个优选实施方案中，该化合物是环-D-苯基甘氨酸-(S-Me)-L-半胱氨酸。在一些优选的实施方案中，Ar 是未取代的苯基。在某些实施方案中， R^7 不是氢、甲基或苯基。

在另一实施方案中，本发明提供了具有下式(式 IV)的化合物或其可
 20 药用盐：



式 IV

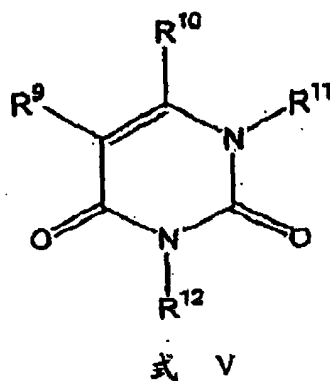
其中 Ar 代表未取代或取代的芳基； R^7 是烷基、巯基烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基或 $-(CH_2)_n-Y$ ，其中 n 是从 1 到 4 的整数， Y 是氢或者选自噻唑基、三唑基及咪唑基的杂环部分； R^6 是氢或烷基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；以及 R^{6*} 选自：抗氧化剂部分、NMDA 拮抗剂、NO 合成酶抑制剂、铁螯合剂部分、Ca(II)螯合剂部分和 Zn(II)螯合剂部分；或者 R^6 和 R^{6*} 都选自：抗氧化剂部分、NMDA 拮抗剂、NO 合成酶抑制剂、铁螯合剂部分、Ca(II)螯合剂部分和 Zn(II)螯合剂部分。在某些优选实施方案中， R^{6*} 是 D- α -氨基己二酰。在某些优选实施方案中， R^7 是巯基甲基。在某些实施方案中， R^7 不是氢、甲基或苯基。在某些优选实施方案中， R^{6*} 还包括可裂解键。在一个实施方案中，该化合物包括环-D-苯基甘氨酸-L-丙氨酸。

正如本领域内的技术人员所理解的，本发明的化合物包括具有单个药效团(例如二氧嘧啶部分是唯一的药效团的二氧嘧啶类)；或者 β -氨基阴离子部分(其中 β -氨基阴离子部分对该化合物的生化活性起决定性作用)的化合物。本发明的某些化合物包括两个不同的药效团并具有由 A-B 表示的结构，其中 A 和 B 各自独立地为具有生化活性的结构域或药效团(例如具有不同的抗氧化剂部分(诸如 R^{6*})的抗惊厥剂二氧嘧啶部分)(本文也称作“杂交”药物)。包括两个药效团的化合物能够与两种或更多的不同受体相互作用。当本发明的化合物包括多个药效团时，利用本领域内技术人员公知的各种技术可以使这些药效团彼此相连。例如，由 R^{6*} 代表的药效团可以通过酰胺键接到二氧嘧啶环的氮上，可以共价键接到二氧嘧啶部分上。可以选择两个药效团之间的键合方式，以使这两个药效团在体内能够彼此裂解(即通过选择在体内容

易变化的键接)。这些在生物学上容易变化的键合方式的例子在本领域内是公知的。参见例如, 以上提到的 Silverman。有利的是, 可以将这种“杂交”二-药效团药物设计得能够在体内转运, 以到达诸如脑这些部位或器官, 其中一个或多个药效团发挥了生物作用, 在这些部位, 杂交药物能够裂解, 从而提供两个活性药物部分。以上列出了杂交药物的一些例子。

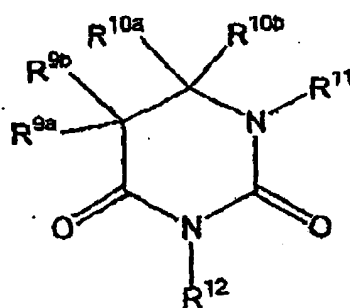
本发明还预期使用在体内可以转成本发明的治疗化合物的药物前体。这些药物前体可用来改变治疗化合物的生物分布(例如使一般不能通过血脑屏障的化合物穿过血脑屏障)或者药代动力学。例如, 可以诸如利用甲基或苯基来酯化阴离子基团例如羧酸根或硫酸根, 从而产生羧酸酯或硫酸酯。当将羧酸酯或硫酸酯给受试者施用, 该酯就发生酶促或非酶促裂解生成阴离子基团, 这样的酯可以是环状的, 例如内酯或磺内酯, 或者可以通过连接基来酯化两个或更多的阴离子基团。可以利用能裂解暴露出中间体化合物的部分来酯化阴离子基团(例如酰氧基甲基酯), 中间体化合物随后发生分解, 产生活性化合物。或者是, 可以将阴离子基团酯化到能够在体内主动转运的基团上, 或者被目标器官选择性占有。可以选择这种酯, 以特异地靶向特定器官的治疗部分。在另一个实施方案中, 该药物前体是能够在体内被氧化成治疗化合物的阴离子基团(例如羧酸根或磺酸根)的还原形式(诸如醇或硫醇)。

这样, 如上所述, 优选的化合物包括能够在体内转化成 β -氨基阴离子化合物的嘧啶, 例如取代的尿嘧啶。在一个优选实施方案中, 用下式(式 V)来表示该化合物或其可药用盐或酯:



其中 R^9 和 R^{10} 独立地选自: 氢、烷基(包括环烷基、杂环基和芳烷基)、

- 烯基、炔基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基(包括未取代和取代的氨基)、羟基、硫羟基、烷基硫羟基、硝基、氰基、卤素、羧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基或氨基羰基; 或者 R^9 和 R^{10} 与所连接的二碳单元一起形成环中有 4-8 个原子的碳环或杂环; 以及 R^{11} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基; 或者 R^{10} 和 R^{11} 与所分别连接的碳原子和氮原子接合到一起, 形成环中有 4-8 个原子的杂环; 以及 R^{12} 选自氢、烷基、芳基和碳水化合物(例如糖, 诸如核糖或脱氧核糖)。在另一个实施方案中, 可以用下式(式 Va)来表示该化合物或其可药用盐或酯:



式 Va

- 其中 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 独立地选自: 氢、烷基(包括环烷基、杂环基和芳烷基)、烯基、炔基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基(包括未取代和取代的氨基)、羟基、硫羟基、烷基硫羟基、硝基、氰基、卤素、羧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基或氨基羰基; 或者 R^{9a} 和 R^{9b} 与所连接的二碳单元一起形成环中有 4-8 个原子的碳环或杂环; 或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与所连接的二碳单元一起形成环中有 4-8 个原子的碳环或杂环; 或者 R^{9a} 和 R^{9b} 之一与 R^{10a} 和 R^{10b} 之一接合, 一起与所连接的二碳单元相连, 形成环中有 4-8 个原子的碳环或杂环; R^{11} 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基; 或者 R^{10a} 和 R^{10b} 之一与 R^{11} 接合, 一起与所分别连接的碳原子和氮原子相连, 形成环中有 4-8 个原子的杂环; 以及 R^{12} 选自氢、烷基、芳基和碳水化合物(例如糖诸如核糖或脱氧核糖)。

可以利用各种合成工艺来制备式 V 和 Va 的化合物,其中一些工艺是本领域内公知的。图 2 中示出了合成工艺的例子。例如,如图 2 所示,可以使巴比土酸化合物改性(例如,通过利用甲磺酰氯和胺碱进行甲磺酰化),以提供可以进一步官能化(例如通过合适的亲核试剂的 Michael 加成)的化合物;或者可使巴比土酸化合物还原性脱磺,以提供亲二烯体,从而利用合适的亲二烯体进行随后的 Diels-Alder 环加成。尿嘧啶环的还原提供了二氢尿嘧啶衍生物。

可用于本发明的化合物还可包括能将治疗化合物选择性输送到靶器官或多个器官上的载体或靶向部分。例如,如果需要将治疗化合物输送到脑中,那么该化合物可以包括通过主动或被动转运能够使化合物靶向大脑的部分(“靶向部分”)。为了举例说明起见,载体分子可以包括氧化还原部分,例如 US4,540,564 和 5,389,623 所描述的。这些专利公开了与能够进入大脑的二氢吡啶部分相连的药物,其中这些部分能够被氧化成陷入脑内的带电荷的吡啶鎓种类。这样,药物就在脑内聚集。其它的载体部分包括能够在体内主动或被动转运的化合物例如氨基酸或甲状腺素。这种载体部分能够在体内代谢消除,或者仍然起到部分活性化合物的作用。许多靶向部分是公知的并且包括例如脱唾液酸糖蛋白(参见例如 US5,166,320)以及通过受体介导的胞吞作用被转运到细胞内的其它配体。

以上所述的靶向及药物前体方案可以组合起来,以产生这样的化合物,该化合物能够作为药物前体被转运到期望的作用部位,然后通过解掩蔽而暴露出活性化合物。

另一发明,本发明提供了用于鉴定能够抑制受试者的癫痫发生的化合物的药效团建模方法。这些方法的特征在于:可以检查已知对癫痫发生所涉及的蛋白质或分子具有直接或间接药理作用的两种或更多种化合物的结构。据信,这些癫痫发生所涉及的蛋白质或分子包括细胞表面受体分子(例如 NMDA 受体)或者神经递质(例如 GABA 转运蛋白)的转运中所涉及的分子。优选的是,这些化合物结构中的每一种都包括一个或多个至少能够起到化合物的部分药理作用的药效团。本发明的方法还包括根据两种或更多种化合物的药效团结构来确定平均药效团结构(例如碳骨架结构和/或三维空间填充结构)的方法。利用这些方法可以选择出具有一个或多个平均药效团结构的新的化合物。

在相关的实施方案中，这些方法的特征在于：可以检查已知对癫痫发生所涉及的蛋白质或分子具有直接或间接药理作用的两种或更多种化合物的结构。在这样的实施方案中，本领域的技术人员将意识到，所选择的新化合物将优选地具有一个或多个对癫痫发生所涉及的不同蛋白质或分子具有活性的药效团。

在一个优选实施方案中，利用本发明的这些方法所选择(例如设计)的新化合物抑制受试者的癫痫发生。

鉴定化合物的方法还依赖于至少模拟癫痫发生所涉及的部分蛋白质或分子的附加互补模型的结构(例如“假受体”)。这种模拟可用来进一步一评估包括一个或多个平均药效团的新的候选化合物。利用依赖于同癫痫发生所涉及的蛋白质或分子发生相互作用的药效团或整个化合物的结构的算法和/或方法，可以建立互补模型。用来建立这种模拟的算法是本领域内的技术人员所公知的，并且包括 MM2 分子机械力场(参见例如 Allinger(1997) J. Am. Chem. Soc. 99:8127-8134, Allinger 等人的(1988) J. Comp. Chem. 9:591-595, Lii 等人的(1989) J. Comp. Chem. 10:503-513, Cornell 等人的(1995) J. Am. Chem. Soc. 117:5179-5197, Wiener 等人的(1986) J. Comp. Chem. 7:230-252)。

本发明还提供了包括装有本发明化合物的容器和说明书的药盒，用以在受试者需要时给其使用有效量的化合物，从而抑制受试者的惊厥疾病(例如癫痫发生)。本发明的药盒提供了简便的使用(例如施用)本发明化合物的手段。在一个特别优选的实施方案中，该药盒包括治疗有效量的化合物，更优选的是单位剂量的形式。

本发明还提供了诊断受试者的致癫痫状况(epileptogenic condition)的方法，该方法包括：给受试者施用标记有可检测标记物的本发明的化合物(例如下文所述的 1-14 和 A1-A32)；以及测定该化合物与所述受试者的脑神经元的 NMDA 受体的增强结合，借此诊断所述受试者的致癫痫状况。

本发明还包括诊断受试者的致癫痫状况的方法，该方法包括：给受试者施用标记有可检测标记物的本发明的化合物(例如下文所述的 1-14 和 A1-A32)；以及测定该化合物与所述受试者的脑神经元的 GABA 受体的减弱结合，借此诊断所述受试者的致癫痫状况。

本文所用的“标记有可检测标记物的化合物”包括利用可检测的方

式所标记的化合物并且包括酶、放射性、荧光、化学发光和/或生物发光标记的抗体。

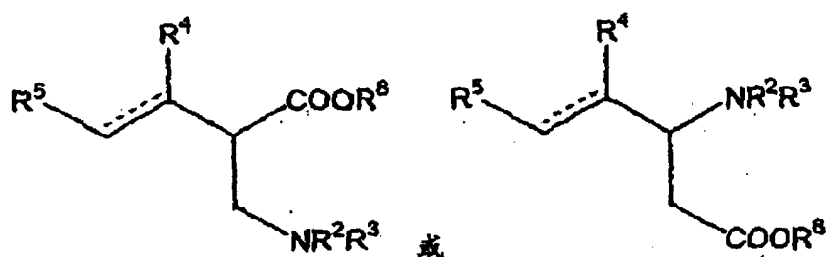
5 可用作标记物的酶的例子包括苹果酸脱氢酶、葡萄球菌核酸酶、 δ -V-类固醇异构酶、酵母醇脱氢酶、 δ -甘油磷酸脱氢酶、磷酸丙糖异构酶、辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、天冬酰胺酶、葡萄糖氧化酶、 β -半乳糖苷酶、核糖核酸酶、脲酶、过氧化氢酶、葡萄糖-VI-磷酸脱氢酶、葡糖淀粉酶和乙酰胆碱酯酶。

10 放射性标记物的例子包括： ^3H 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C ，并且优选的是 ^{125}I 。荧光标记物的例子包括：异硫氰酸荧光素、罗丹明、藻红蛋白、藻蓝蛋白、别藻蓝蛋白、邻苯二醛和荧光素胺。化学发光标记物的例子包括：鲁米诺(氨基苯二酰一胍)、荧光素、异鲁米诺、theromatic acridinium ester、咪唑、吡啶鎓盐和草酸酯。生物发光标记物的例子包括：荧光素、荧光素酶和水母发光蛋白。

III. β -氨基阴离子化合物的制备方法

15 本发明还提供了 β -氨基阴离子化合物的制备方法。

在一个实施方案中，本发明包括由下式(式 VI)表示的 β -氨基阴离子化合物的制备方法：

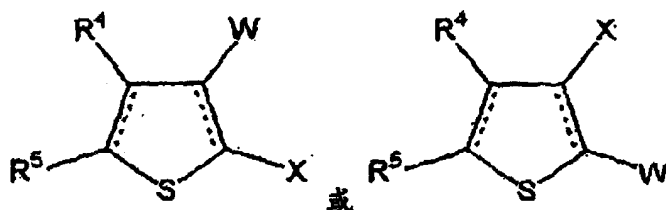


式 VI

20 其中虚线表示任选的单/双键(E-或 Z-构型)； R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；或者 R^2 和 R^3 与所连接的氮接合到一起，形成杂环中有3-7个原子的未取代或取代杂环； R^4 和 R^5 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基

25

- 基、杂环基；或者 R^4 和 R^5 接合到一起，形成环中有 5-15(更优选的是 5-8)个原子的取代或未取代的碳环或杂环；以及 R^8 是氢、烷基、芳基或者形成有机或无机盐的阳离子。该方法包括在形成 β -氨基羧基或 β -氨基腈化合物的还原性脱硫的条件下，使具有下式 VI 的化合物发生反应
- 5 的步骤：

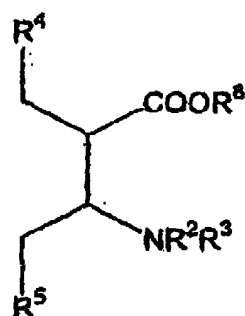


式 VII

- 其中虚线各自代表任选的单/双键；X 是硝基、叠氮基或 NR^2R^3 ，其中 R^2 和 R^3 如上定义；W 是 $-CN$ 或 $-COOR^8$ ； R^8 是氢、烷基、芳基或者形成有机或无机盐的阳离子；以及 R^4 和 R^5 如上定义。在某些优选的实施方案中， R^2 是烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基，以及 R^3 是
- 10 氢。

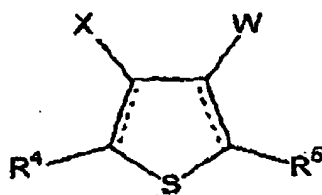
- 可以按照本领域内公知的方法制备式 VII 的化合物。例如，已经报道过几种合成氨基噻吩羧酸盐(或酯)(即式 VI 的化合物，其中 W 是 $-COOR^8$ 并且 R^8 是阳离子，X 是氨基，每条虚线代表一个单键)的方法，
- 15 参见例如，Beck, J Org. Chem(1972) 37:3224; Meth-Cohn, J. Chem Res(1977) (S)294, (M)3262。现在已经发现，在还原性脱硫的条件下氨基噻吩羧酸盐(或酯)(或氨基噻吩腈)可以还原成具有较好产率的 β -氨基酸(氨基噻吩腈还需要水解腈基，这可按照公知的方法来实现)。参见例如，Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH
- 20 Publishers(1989)及其中引用的文献。在一个优选实施方案中，还原性脱硫条件包括使氨基噻吩羧酸盐(或酯)与阮内镍反应，以使氨基噻吩羧酸盐(或酯)脱硫。

在另一个实施方案中，本发明提供了制备由下式(式 VIII)表示的 β -氨基羧基化合物的方法：



式 VIII

- 其中 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基；或者 R^2 和 R^3 与所连接的氮接合到一起，形成杂环中有 3-7 个原子的未取代或取代杂环； R^4 和 R^5 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、杂环基；或者 R^4 和 R^5 接合到一起，形成环中有 5-15(更优选的是 5-8)个原子的取代或未取代的碳环或杂环；以及 R^8 是氢、烷基、芳基或者形成有机或无机盐的阳离子。该方法包括在形成式 VIII(其中 $W = -CN$ ，羧酸盐(或酯)将在还原性脱硫或酸化之后形成)的 β -氨基羧基化合物的还原性脱硫的条件下，使具有下式 IX 的化合物发生反应的步骤：



式 IX

- 其中虚线各自代表任选的单键；X 是硝基、叠氮基或 NR^2R^3 ，其中 R^2 和 R^3 如上定义；W 是 $-CN$ 或 $-COOR^8$ ； R^8 是氢、烷基、芳基或者形成有机或无机盐的阳离子；以及 R^4 和 R^5 如上定义。在某些优选的实施方案中， R^2 是烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基或芳氧羰基，以及 R^3 是氢。

- 可以按照本领域内公知的方法制备式 IX 的化合物(或其酯，可以按照公知的方法进行水解，以提供式 IX 的化合物)。参见例如，US4,029,647；Henriksen 和 Autrup, Acta Chem. Scand, 26:3342(1972)；或者 Hartke 和

Peshkar, Pharm Zentralhalle 107:348(1968).

本发明的合成方法与以前报道的 β -氨基酸的合成方法相比具有以下优点：例如，本发明的方法可以得到在二碳骨架的任一个碳或两个碳上被取代的各种 β -氨基酸；通过起始氨基噻吩羧酸盐(或酯)来决定所生成的特定的 β -氨基酸，该氨基酸可以利用各种取代基来制备。正如下文的实施例1中所述，本发明的方法在温和的条件下以及利用商业上购得的试剂仅仅以很少的步骤就得到具有较好产率的 β -氨基酸。实施例1中表示出利用该方法制备的示范性化合物。本发明的方法因此提供了通用、快速、简单及高产率的 β -氨基酸的制备路线。

在另一个实施方案中，本发明提供了制备 β -芳基- β -氨基丙酸化合物的方法。在该实施方案中，本发明提供了能够经常利用容易购得的前体产生各种取代和未取代 β -芳基- β -氨基丙酸化合物的简单的一罐(one-pot)反应。本文所用的方法适于生成 β -氨基丙酸类似物。该方法包括在形成 β -芳基- β -氨基丙酸化合物的条件下，使芳醛与丙二酸盐(或酯)化合物及铵化合物发生反应的步骤。在一个优选实施方案中，芳醛是取代或未取代的苯甲醛。在一个优选的实施方案中，丙二酸盐(或酯)化合物是丙二酸。在一个优选实施方案中，铵化合物是从以下物质构成的物组中选择的化合物的铵盐：氨、伯胺和仲胺。特别优选的铵化合物是氨的盐，最优选的是醋酸铵。在一个优选的实施方案中，溶剂是极性有机溶剂例如乙醇。按照本发明的例证性合成工艺在实施例3中有所描述。

应该理解， β -氨基酸除了具有本文所述的抗癫痫发生性质外，还具有其它用途，例如作为合成的中间体以及作为商业化学品。例如，在许多商业上购得的抗生素(包括例如青霉素、carbapenems、nocardins、monobactams等)中都存在 β -内酰胺结构。已经报道了各种将 β -氨基酸转化成 β -内酰胺的方法。参见例如，Wang, W.-B.和Roskamp, E. J. Am. Chem. Soc.(1993) 115:9417-9420，以及其中引用的参考文献。因此，本发明还提供了 β -内酰胺的合成方法。该方法包括使式VII(或者式IX)的化合物承受还原性脱硫条件，以生成式VI(或I或VIII)的化合物，然后式VI(或I或VIII)的化合物进行环化，从而形成 β -内酰胺。而且， β -氨基酸已经显示出，能够改善某些癌症病人的状况(参见例如，Rougereau, A.等人的 Ann. Gastroenterol.

Hepatol.(Paris)29(2):99-102(1993)). 于是, 本发明提供了可用于治疗癌症的化合物的制备方法。

IV. 文库

另一方面, 本发明提供了式 IV、式 VI 或式 VIII 的化合物的文库,
5 以及制备这些文库的方法。

组合文库(combinatorial libraries)的合成在本领域内是公知的并且已经有过综述(参见例如, E. M. Gordon 等人的 J. Med. Chem. 37:1385-1401(1994)). 因此, 本发明包括式 IV、式 VI 或式 VIII 的化合物的组合文库的合成方法。可以按照各种方法来合成这些文库。例如,
10 “分裂-池(split-pool)”方案可用来制备化合物文库。然后洗涤所固定的化合物文库, 以便除去杂质。在某些实施方案中, 固定化合物从固相载体上裂解下来, 从而产生式 IV、VI 或 VIII 的化合物。

在组合合成的另一个例证性方法中, 利用 Hobbs 方法创立“diversomer 文库”, 参见 DeWitt 等人的(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:6909(1993)). 在化合物文库创立之后, 通过纯化和整理产生式 IV、
15 VI 或 VIII 的取代化合物的可溶性文库。

其它合成方法, 包括 Houghten 等人的“茶-袋(tea-bag)”技术(Nature 354:84-86(1991))也可用来合成按照本发明的化合物文库。

可以筛选组合文库, 以确定文库的任何成员是否具有所需要的活性, 并且如果如此, 就可鉴定活性物种。筛选组合文库的方法已经有
20 过描述(参见例如, Gordon 等人的 J. Med. Chem. Op ctt)。利用具有合适受体的亲和色谱可以筛选可溶性化合物文库, 以分离出这种受体的配体, 随后利用常规技术(例如质谱、NMR 等)鉴定分离出的配体。通过使化合物与可溶性受体接触, 可以筛选固定化合物; 优选的是, 可
25 溶性受体与能够进行检测以指示出配体结合的标记物(例如荧光团、比色酶、放射性同位素、化学发光化合物等)结合。或者是, 有选择地释放固定化合物并使其通过膜进行扩散, 以与受体相互作用。可用于筛选本发明的文库的典型测定方法在本领域内是公知的(参见例如, E. M. Gordon 等人的 J. Med. Chem. 37:1385-1401(1994)).

还可利用“标签(tags)”来合成本发明的组合文库, 以编码文库中
30 每一个成员的身份。参见例如, US5,565,324 和 WO94/08051。通常, 该方法的特征在于使用连接到固相载体或化合物上的惰性但容易检测

的标签。当诸如利用以上所述的技术之一来检测活性化合物的时候，通过鉴定独一无二的附随标签可确定该化合物的身份。这种标记方法可以合成能够以非常低的水平进行鉴定的较大的化合物文库。

在优选的实施方案中，本发明的化合物文库含有至少 30 种化合物，更优选的是至少 100 种化合物，还要优选的是至少 500 种化合物。在优选的实施方案中，本发明的化合物文库含有少于 10^9 种化合物，更优选的是少于 10^8 种化合物，还要优选的是少于 10^7 种化合物。

化合物文库优选地基本上是纯的，即，基本上不含有除了预计产物(例如文库的成员)之外的化合物。在优选的实施方案中，按照本发明方法产生的文库纯度至少大约为 50%，更优选的是至少大约为 70%，还要优选的是至少大约为 90%，最优选的是至少大约为 95%。

可如文本所述的那样来制备本发明的文库。通常，用于合成本发明文库的至少一种起始材料以“多样化种群(variegated population)”提供。术语“多样化种群”正如本文所用的，是指包括诸如不同化学结构的至少两种化学实体的种群。例如，式 VII 化合物的“多样化种群”包括式 VII 的至少两种不同的化合物。利用多样化种群的连接基使化合物固定到固相载体上，在连接基裂解时可产生各种化合物。

此外，本发明的文库还可用于药物发现。例如，筛选本发明的文库，以确定该文库是否包括具有预选活性例如抗癫痫发生或抗惊厥活性的化合物。

V. 药物组合物

另一方面，本发明提供了包括治疗有效量的一种或多种上述化合物的药学可接受的组合物，该化合物与一种或多种药物可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂一起配制。本发明的药物组合物可以专门配制用于以固体或液体形式来施用，包括适合以下施用途径的形式：(1)口服：例如灌剂(drenches)(水或非水溶液或悬浮液)、片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、施用到舌部的糊剂；(2)诸如通过皮下、肌肉或静脉注射的非肠道施用：例如灭菌溶液或悬浮液；(3)局部应用：例如作为施用到皮肤上的霜剂、膏剂或喷雾剂；或者(4)经阴道或直肠施用：例如作为阴道栓、霜剂或泡沫。在一个优选实施方案中，该治疗化合物口服施用。本发明的化合物可以配制成给受试者(例如哺乳动物，包括人)施用的药物组合物。

本发明的化合物以适于体内药物施用的生物相容的形式来给受试者施用。“适于体内施用的生物相容的形式”是指待施用的化合物的任何毒性作用都被抗体的治疗作用所超过。“受试者”一词旨在包括能够引起免疫应答的活的有机体例如哺乳动物。受试者的例子包括人、狗、猫、啮齿动物(例如 mice 或 鼠)以及这些动物的转基因品种。本发明的治疗组合物以治疗活性量来施用的定义是以有效的剂量来施用并且施用一段必需的时间,以获得预期的效果。例如,本发明化合物的治疗活性量可以根据以下因素而有所不同:例如病况、年龄、性别和个体的重量,以及抗体在个体内引起预期应答的能力。可以调节剂量方案,以提供最佳的治疗效果。例如,每天可以施用几个分割剂量,或者剂量在治疗状况紧急时可以成比例地减小。

可以用简便的方式诸如通过注射(皮下、静脉等)、口服、吸入、经皮施用或直肠施用来施用活性化合物。根据施用途径,活性化合物可用材料包覆,以保护化合物免受酶、酸或其它可以使化合物灭活的自然条件的作用。

本发明的化合物可以通过在适当的载体或稀释剂中、与酶抑制剂共同施用或者在诸如脂质体这样的适宜载体中,而施用给受试者。本文所用的术语“药物可接受的载体”旨在包括诸如盐水和含水缓冲液之类稀释剂。为了通过非肠道之外的方式来施用本发明的化合物,可能有必要用一种材料包覆抗体或者与化合物共同施用,以阻止化合物的失活。脂质体包括水包油-油包水乳液以及常规的脂质体(Strejan 等人, (1984)J. Neuroimmunol 7:27)。活性化合物还可以非肠道或腹膜内的方式施用。还可以在甘油、液态的聚乙二醇及其混合物以及油内来制备分散体。在普通的储存和使用条件下,这些制剂可含有防腐剂,以阻止微生物的生长。

适合注射使用的药物组合物包括无菌水溶液(水溶性的)或分散体以及用于临时制备成无菌注射液或分散体的无菌粉末。在所有的情况下,组合物必须是无菌的并且流动性必须达到容易注射的程度。组合物在制造和储存的条件下必须是稳定的,并且必须防腐以防止受到微生物(例如细菌和真菌)的污染作用。药物可接受的载体可以是含有诸如水、乙醇、多元醇(例如甘油、聚乙二醇以及液态的聚乙二醇等)及其适当的混合物的溶剂或分散体。例如通过使用诸如卵磷脂这样的包覆材

料、在分散体中保持所需的粒径以及利用表面活性剂，能够保持合适的流动性。通过利用各种抗菌及抗真菌剂(例如 paraben、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、乙基汞硫代水杨酸钠等)，可以避免微生物的作用。在许多情形中，优选的是，组合物中包括等渗剂例如糖、聚醇(例如甘露糖醇、山梨醇)和氯化钠。通过在组合物中加入延长吸收的物质例如硬脂酸铝和凝胶，可以达到注射组合物的延长吸收。

可以如下制备无菌注射液：将需要量的活性化合物掺入到具有以上列举的成分中的一种或其组合的适当溶剂内，并且在需要时，紧接着进行过滤灭菌。通常，通过将活性化合物掺入到含有基础分散介质和所需的来自以上提到的那些成分中的其它成分的无菌载体内，而制备出分散体。在用于制备无菌注射液的无菌粉末的情形中，本发明优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥，从而由以前灭菌过滤的溶液产生活性成分和任何附加的所需成分的粉末。

当对活性化合物进行适当保护时(如上所述)，该组合物例如可以与惰性稀释剂或者可同化吸收食用的载体一起口服施用。本文所有的“药物可接受的载体”包括任何及所有溶剂、分散介质、包覆材料、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延长剂等。这些用于药物活性物质的介质和物质的使用是本领域内公知的。除不能与该活性化合物配伍的常规介质或物质，本发明期望在治疗组合物中使用这些物质。也可以将辅助的活性化合物掺入到组合物内。

特别有利的是，为了容易施用和剂量均匀起见，可以配制成剂量单位形式的非肠道组合物。本文所用的剂量单位形式是指适合作为用于待治疗的哺乳动物受试者的单元剂量的物理离散单位；每一单位含有所计算的能产生所期望的治疗效果的预定量的活性化合物以及所需的药物载体。本发明的单位剂量形式的规格由以下因素来决定并且直接取决于以下因素：活性化合物的独特性质以及期望获得的特定治疗效果，还有混合用于个体治疗的活性化合物的技术领域内固有的一些限制。

实施例

30 实施例 1：根据药效团模型鉴定化合物

开发一种合并有以下两类不同化合物的结构参数和性质的药效团模型：(1)GABA 吸收受体抑制剂，以及(2)NMDA 受体的共拮抗剂。

以前的模型(Murali Dhar 等人的(1994) J. Med. Hem. 37:2334, Falch 和 Krogsgaard-Larson(1991) Eur. J. Med. Chem. 26:69, N'Goka(1991) J. Med. Chem 34:2547)建议, GABA 吸收抑制剂应该包括:

- 5 i) 胺官能团(优选的是仲胺(second amine))
- ii) 羧基官能团
- iii) 亲油基, 优选的是芳族
- iv) 位于胺和亲油基之间的富电官能团(双键或氧)
- v) 胺官能团和双键或氧原子之间的二碳链长度

10 针对 NMDA 受体复合物的甘氨酸共激动剂位点的拮抗剂的其它以前的模型(例如 Leeson 和 Iverson(1994) J. Med. Chem 37:4053)建议, NMDA 受体的共激动剂最好应包括:

- i) 胺官能团(优选的是仲胺)
- ii) 羧基官能团
- 15 iii) 两个小的亲油基,
- iv) 大的亲油基

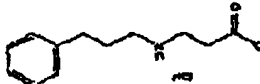
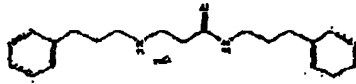
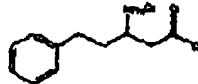
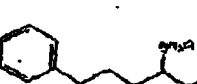
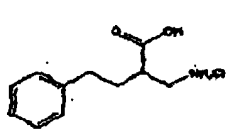
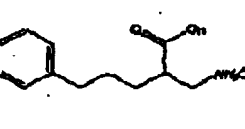
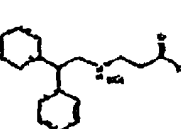
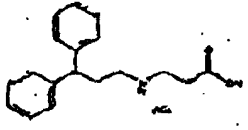
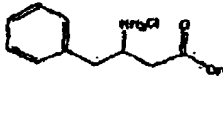
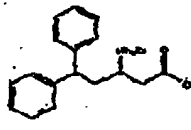
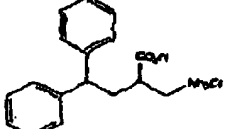
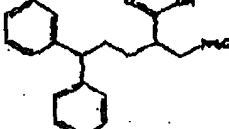
根据该信息, 制备平均药效团模型化合物, 这些化合物作为一类, 可以被认为是 β -氨基酸及其类似物。这些化合物的重要参数包括:

- i) 胺官能团
- 20 ii) 羧基官能团
- iii) β -氨基丙酸骨架
- iv) 柔性的亲油部分

为了进一步改善所需化合物的外形, 利用一系列分子建模计算方法(MM2 分子机械力场)构建三维可视形式的“平均受体位点”。首先, 25 利用已知结合到 NMDA 受体的甘氨酸亚位点上的各种探针分子, 通过互补建模途径创立一个“假受体”模型。为了实现这一点, 将公知的 NMDA 受体位点肽的片断计算定位到几个探针分子(例如已知结合该受体的化合物)附近, 以模拟受体, 即将探针分子用作编辑围绕它们的受体模型的模板。例如, 谷氨酸的侧链用来“停靠”到探针分子的 30 碱性铵官能团上。用苯丙氨酸的侧链模拟亲油袋。如此这番, 就可以计算建立 NMDA 受体上的甘氨酸亚位点的“受体”模型。其次, 对神经胶质 GABA 吸收受体实施相同的方案。然后覆盖这两个模型受体,

- 从而设计出一个模型杂交受体(平均受体位点)。该模型杂交受体位点含有三个“袋”。一个阴离子袋位于距离能够分别与铵和羧酸根官能团相互作用的阳离子袋 7.7Å 的位置上。一个移动的亲油袋位于距离阴离子袋 5.2-8.1Å 的可变位置上。将包括以上标准的 β -氨基酸类似物插入到模型杂交受体体内。最佳的适配用在短的(2-3 个碳)柔性臂上拥有芳环的 β -取代 β -氨基酸获得。柔性臂显示出, 能够与移动的亲油袋相互作用。

以下给出了利用这些方法鉴定的候选化合物表:

(1) 	(2) 	(3) 
(4) 	(5) 	(6) 
(7) 	(8) 	(9) 
(10) 	(11) 	(12) 
(13) 	(14) 	

10

利用容易实现的“一罐(one-pot)”合成法还可制备许多 β -芳基 β -氨基酸化合物。简言之, 向取代苯甲醛的无水乙醇溶液中加入丙二酸和过量的醋酸铵, 并将反应混合物加热至回流。然后将反应混合物冷

却,从而产生 β -芳基 β -氨基丙酸与(在某些情形下)肉桂酸衍生物的混合物。通过对混合物进行酸/碱提取除去肉桂酸(如果存在的话),从而产生 β -芳基 β -氨基丙酸(经常按中等至良好产率)。以下列出了利用该方法获得的候选化合物表:

5

(A1)	(A4)	(A5)
(A6)	(A9)	(A11)
(A13)	(A14)	(A15)
(A16)	(A21)	(A24)
(A25)	(A26)	(A27)
(A28)	(A29)	(A30)
(A31)	(A32)	

实施例 2: 对候选化合物的抑制癫痫发生的药理效用进行体内评估

在体内测试两组候选类似物的抗癫痫发作活性和神经毒性。按照加拿大动物保护委员会(Canada Council on Animal Care)的方针以及在皇后大学动物道德委员会的监督下,利用成年雄性 Sprague-Dawley 鼠建立一个癫痫发作模型。该实验方案已经由 Turski 等人以前的工作所采纳(1984) Brain Res. 321:237。通过腹腔内(i.p.)注射、以 100mg/kg 的剂量施用测试化合物。在 i.p.施用毛果芸香碱盐酸盐(350mg/kg)之后的 20 分钟诱发了癫痫发作。将保护规定为,在施用毛果芸香碱之后的 30 分钟观察期间没有慢性痉挛出现。利用这种测定方法,化合物 1、2、3、5、8、10、11、13、A1、A4、A5、A11、A13、A14、A15、A16、A21、A26、A28、A29 和 A31 表现出明显的抗癫痫发作活性。表现出抗癫痫发作活性的化合物类别包括: N-取代的 β -氨基酸的酸类似物(化合物 1、2、3 和 10); β -取代的 β -氨基酸类似物(化合物 5、11、A1、A4、A5、A11、A13、A14、A15、A16、A21、A26、A28、A29 和 A31); 以及 α -取代的 β -氨基酸类似物(即化合物 8 和 13)。

测试候选化合物的抗癫痫发作和神经毒性的其它测定方法包括:最大电休克癫痫发作(MES)模型、皮下戊四唑(PTZ)诱导的癫痫发作模型,以及 rotorod 神经毒性实验。所有的测定方法都可以利用 Epilepsy Branch of the NIH 的抗惊厥药物开发(ADD)程序来完成(参见例如, Stables 和 Kupferberg(1997) The NIH anticonvulsant Drug Development(ADD) Program: Preclinical Anticonvulsant Screening Project, Libby & Sons)。用雄性 Carworth Farms #1 小鼠或用雄性 Sprague-Dawley 大鼠,来测试所有的化合物。通过 i.p.注射、以 300、100 和 30mg/kg 的剂量来施用每种测试化合物。

在 MES 诱导的癫痫发作模型中,参见例如“Molecular and Cellular Targets for Anti-Epileptic Drugs” G. Avanzini 等人(1997) John Libbey & Company Ltd., pp 191-198;Chapter 16“The NIH Anticonvulsant Drug Development(ADD) Program: preclinical anticonvulsant screening project” by James P. Stables 和 Harvey J. Kupferberg, 将测试化合物的抗癫痫发作活性规定为,在 30 分钟观察期间后腿不能强有力地伸展。利用这种测定方法,化合物 9、10 和 A3 表现出明显的抗癫痫发作活性。

在 PTZ 诱导的癫痫发作模型中,一般是在通过 i.p.注射 PTZ(小鼠

为 85mg/kg, 大鼠为 70mg/kg)而施用测试化合物之后的 0.5 和 4 小时诱发癫痫发作的。将保护规定为, 在 30 分钟的观察期间能够抑制慢性痉挛。利用这种测定方法, 化合物 9、10、A3、A7、A17、A22、A23、A24 和 A25 表现出明显的抗癫痫发作活性。

- 5 在 rotorod 神经毒性测试中, 在施用测试化合物之后将小鼠放在以 6 rpm 的速度旋转的 1 英寸直径的有节塑料棒上。将神经毒性规定为, 在 1 分钟的观察期间大鼠不能保持平衡。利用这种测定方法, 化合物 1、2、4-9、11、12、14、A3、A4、A6、A8、A9、A10、A17、A21、A22、A23、A26、A27、A28、A29、A30、A31 和 A32 没有表现出神经毒性。
- 10 然而, 对于剩余的表现出一些神经毒性的化合物而言, 其毒性水平也低于诸如氨甲酰丫啶(carbamazine)和丙戊酸这些抗癫痫发作药物。

实施例 3: β -氨基酸的合成: 方法 A

通用的方案

通过酯酐进行 N-乙酰保护

- 15 通过在水 AcOH 内使相应的氨基化合物与过量的 Ac_2O (4 当量)回流 1 小时, 可制备乙酰氨基噻吩羧酸烷基酯。将混合物倾入到冷水中, 并且通过过滤分离出产物, 随后用水洗涤产物, 并使其从乙醇中重结晶出来。

阮内镍催化剂的合成

- 20 在 2.0L 的烧瓶内机械搅拌 NaOH(320.0g, 8mol)水(1.2L)溶液。在冰浴中冷却到 10°C 之后, 用 90 分钟将镍铝合金(250g)一小部分一小部分地加入。将得到的悬浮液在室温下搅拌 1 小时以及在 50°C 下搅拌 8 小时。将该悬浮液转移到量筒内并滤出含水的上清液。用 2.5M 的 NaOH 水溶液(200mL)振荡所得到的浆液, 然后滤析。通过在水(150mL)中悬
- 25 浮、随后滤出, 而将镍催化剂洗涤 30 次。用无水乙醇(100mL)将洗涤重复 3 次, 并将得到的阮内镍储存在无水乙醇中。

阮内镍还原性脱硫

- 通过剧烈搅拌, 将乙酰氨基噻吩羧酸烷基酯(20mmol)和新鲜制备的阮内镍(8 当量)在乙醇(75mL)中回流 16 小时。通过硅藻土(Celite)过滤热的混合物, 并且用热乙醇(50mL)洗涤镍残余物。将滤液浓缩, 从而
- 30 产生清油、胶体或白色结晶形式的纯 N-乙酰基- β -氨基丙酸烷基酯。

通过酸解进行 N-乙酰基和烷基酯的去保护

在 6M 的 HCl 中将双重保护的 α -或 β -取代的 β -氨基丙酸回流 5 小时。然后蒸发溶液(以除去 H_2O 、HCl、MeOH 和 AcOH), 并且将残留物两次溶解到蒸馏水中, 进行浓缩(以除去残余的 HCl)。将产物用乙醇重结晶, 从而产生白色结晶形式的盐酸盐。或者是, 将粗产物溶解到最小体积的热水中, 并且用 NH_4OH 进行滴定, 直到沉淀出游离的 β -氨基酸为止。加入两体积的 EtOH 或 MeOH, 以有助于产物的分离并避免结块。将混合物冷却($4^\circ C$)24 小时, 以有助于进一步沉淀, 然后进行过滤。用冰冷的水和乙醇洗涤产物, 然后用甲醇或乙醇重结晶, 从而产生白色结晶形式的纯的取代 β -氨基丙酸。

10 薄层色谱分析

在随后的实验操作中, 用于薄层色谱分析的溶剂简述如下:

溶剂 B: 二氯甲烷: 丙酮: 醋酸 100: 100: 0.5

溶剂 I: 乙酸乙酯: 甲醇 9: 1

溶剂 J: 氯仿: 丙酮: 水 88: 12: 15

15 溶剂 K: 甲醇: 醋酸 5: 1

溶剂 L: 乙醇: 醋酸 50: 1

乙酰氨基噻吩羧酸烷基酯的合成

3-乙酰氨基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲基酯

利用上述的操作规程, 使 3-氨基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲基酯(1.8596g, 8.97mmol)乙酰化并且通过乙醇重结晶进行纯化, 从而得到细白色结晶形式的纯产物(1.4723g, 5.91mmol, 65.9%); mp: $178-180^\circ C$; TLC: $R_f=0.63$ (溶剂 I), 0.55(溶剂 J), 0.80(溶剂 L); IR(cm^{-1}): 3271(NH), 3021(CH), 1716(酯 C = O), 1670(酰胺 C = O), 746(=CH); 1H nmr ($CDCl_3$): δ 9.46(br s, 1H), 8.08(dd, 1H, $J=7.0, 2.2Hz$), 7.76(dd, 1H, $J=7.5, 1.0Hz$), 7.48(d of t, 1H, $J=6.9, 1.4Hz$), 7.39(d of t, 1H, $J=7.0, 1.0Hz$), 3.94(s, 3H), 2.33(s, 3H).

3-乙酰氨基-6-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-羧酸甲基酯

使 3-氨基-6-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-羧酸甲基酯(1.4944g, 5.43mmol)乙酰化并且通过乙醇重结晶进行纯化, 从而得到绒毛似的淡黄色结晶形式的纯产物(1.5261g, 4.81mmol, 88.6%); mp: $204-205^\circ C$; TLC: $R_f=0.72$ (溶剂 I), 0.78(溶剂 L); IR(cm^{-1}): 3274(NH), 3069(CH 芳族), 2962(CH 脂族), 1720(酯 C = O), 1676(氨基 C = O); 1H nmr ($CDCl_3$): δ

9.81(br s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.94(d, 1H, J=8.7Hz), 7.51(dd, 1H, J=8.7, 1.4Hz), 3.85(s, 3H), 2.20(d, 3H, J=4.2Hz).

2-乙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸甲基酯

使 2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸甲基酯(3.0004g, 5 14.20mmol)如上所述进行乙酰化并且通过乙醇重结晶进行纯化,从而得到浅棕色结晶形式的纯产物(3.3823g, 13.35mmol, 94.0%); mp:103-106°C; TLC: R_f =0.68(溶剂 I), 0.66(溶剂 J), 0.76(溶剂 L); IR(cm^{-1}):3248(NH), 2932(CH), 1698(酯 C=O), 1668(酰胺 C=O); ^1H nmr (CDCl_3): δ 11.22(br s, 1H), 3.86(s, 3H), 2.74(m, 2H), 2.63(m, 2H), 2.25(s, 10 3H), 1.79(m, 2H), 1.76(m, 2H).

2-乙酰氨基-6-叔丁基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸甲基酯

使2-氨基-6-叔丁基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸甲基酯(1.3693g, 5.12mmol)如上所述进行乙酰化并且通过乙醇重结晶进行纯化,从而得到细白色结晶形式的纯产物(0.9312g, 3.01mmol, 58.8%); mp:117-118°C; 15 TLC: R_f =0.74(溶剂 I), 0.70(溶剂 J); IR(cm^{-1}):3271(NH), 2953(CH), 1674(C=O); ^1H nmr (CDCl_3): δ 11.20(br s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.00(d of m, 1H, J=17.1Hz), 2.68(d of m, 1H, J=15.7Hz), 2.50(d of m, 1H, J=17.3Hz), 2.34(d of m, 1H, J=14.2Hz), 2.25(s, 3H), 2.00(d of m, 1H, J=10.8Hz), 1.49(dd, 1H, J=12.0, 5.0Hz), 1.27(dd, 1H, J=12.1, 5.1Hz), 0.93(s, 9H).

20 **2-乙酰氨基环十二烷并[b]噻吩-3-羧酸乙基酯**

使 2-氨基环十二烷并[b]噻吩-3-羧酸乙基酯(4.9236g, 15.91mmol)如上所述进行乙酰化并且通过乙醇重结晶进行纯化,从而得到浅棕色结晶形式的纯产物(4.6058g, 13.10mmol, 82.3%); mp:54-74°C; TLC: R_f =0.73(溶剂 I); IR(cm^{-1}):3358(NH), 2929(CH), 1710(酯 C=O), 1678(酰胺 C=O); ^1H nmr (CDCl_3): δ 11.35(br s, 1H), 4.33(q, 2H, J=7.3Hz), 2.75(t, 2H, J=6.9Hz), 2.69(t, 2H, J=7.6Hz), 2.47(m, 2H), 2.44(m, 2H), 2.24(s, 3H), 1.74(m, 4H), 1.62(m, 4H), 1.38(t, 3H, J=7.2Hz), 1.30(m, 4H). 25

2-乙酰氨基-4,5,6,7-四氢-6-苯基苯并[b]噻吩-3-羧酸甲基酯

30 使 2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-苯基苯并[b]噻吩-3-羧酸甲基酯(2.5046g, 8.71mmol)如上所述进行乙酰化并且通过乙醇重结晶进行纯化,从而得到细米黄色粉末形式的纯产物(2.3763g, 7.21mmol, 82.8%); mp:116-

117°C; TLC: $R_f=0.79$ (溶剂 I), 0.78(溶剂 J); IR(cm^{-1}):3255(NH), 3029(CH), 2925(CH), 1686(酯 C = O), 1668(酰胺 C = O), 703(=CH); ^1H nmr (CDCl_3): δ 11.25(br s, 1H), 7.28(m, 5H), 3.88(s, 3H), 3.00(m, 2H), 2.89(m, 2H), 2.78(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.08(m, 1H), 1.94(m, 1H).

5 3-乙酰氨基-5-苯基噻吩-2-羧酸甲基酯

使 3-氨基-5-苯基噻吩-2-羧酸甲基酯(2.5031g, 10.73mmol)如上所述进行乙酰化并且通过乙醇重结晶进行纯化, 从而得到白色结晶形式的纯产物(2.7726g, 10.07mmol, 93.8%); mp:115°C; TLC: $R_f=0.70$ (溶剂 I), 0.70(溶剂 J); IR(cm^{-1}):3319(NH), 3122(CH), 2950(CH), 1715(酯 C = O), 1680(酰胺 C = O), 765(=CH); ^1H nmr (CDCl_3): δ 10.18(br s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.66(m, 2H), 7.41(m, 3H), 3.90(s, 3H), 2.25(s, 3H).

10 3-乙酰氨基-5-(4-甲氧苯基)噻吩-2-羧酸甲基酯

使 3-氨基-5-(4-甲氧苯基)噻吩-2-羧酸甲基酯(2.5004g, 9.50mmol)乙酰化并且通过乙醇重结晶进行纯化, 从而得到细白色结晶形式的纯产物(2.7173g, 8.90mmol, 93.7%); mp:148-149°C; TLC: $R_f=0.68$ (溶剂 I), 0.65(溶剂 J); IR(cm^{-1}):3303(NH), 3143(CH), 2943(CH), 1705(酯 C = O), 1663(酰胺 C=O), 817(=CH); ^1H nmr (CDCl_3): δ 10.19(br s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.60(d of m, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 6.93(d of m, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 3.89(s, 3H), 3.84(s, 3H), 2.24(s, 3H).

15 3-乙酰氨基-5-(4-甲苯基)噻吩-2-羧酸甲基酯

使 3-氨基-5-(4-甲苯基)噻吩-2-羧酸甲基酯(1.5098g, 6.10mmol)如上所述进行乙酰化并且通过乙醇重结晶进行纯化, 从而得到白色绒毛状结晶形式的纯产物(1.6694g, 5.77mmol, 94.6%); mp:127-129°C; TLC: $R_f=0.70$ (溶剂 I), 0.64(溶剂 J), 0.75(溶剂 K); IR(cm^{-1}):3316(NH), 2953(CH), 1710(酯 C = O), 1675(酰胺 C=O), 812(=CH); ^1H nmr (CDCl_3): δ 10.18(br s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.56(d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.21(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 3.89(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.24(s, 3H).

20 3-乙酰氨基-5-[3-甲氧基-4-(4-硝基苄氧基)苯基]噻吩-2-羧酸甲基酯

使 3-氨基-5-[3-甲氧基-4-(4-硝基苄氧基)苯基]噻吩-2-羧酸甲基酯(1.5174g, 3.66mmol)如上所述进行乙酰化并且通过乙醇重结晶进行纯化, 从而得到黄色结晶形式的纯产物(1.5487g, 3.39mmol, 92.6%); mp:193-194°C; TLC: $R_f=0.68$ (溶剂 I), 0.65(溶剂 J); IR(cm^{-1}):3326(NH),

3072(CH), 2944(CH), 1705(酯 C = O), 1671(酰胺 C=O), 836(=CH); ^1H nmr (CDCl_3): δ 10.19(br s, 1H), 8.28(d, 2H, $J=2\text{Hz}$), 8.23(s, 1H), 7.62(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.19(d, 2H, $J=5.6\text{Hz}$), 6.85(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 5.27(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.90(s, 3H), 2.24(s, 3H).

5 N-乙酰基- α -取代- β -氨基丙酸烷基酯的合成

N-乙酰基- α -环己基- β -氨基丙酸甲基和乙基酯

利用阮内镍, 使 2-乙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸甲基酯 (0.8125g, 3.37mmol) 进行还原性脱硫, 从而产生淡黄色油状的标题化合物 (0.6051g, 2.81mmol, 83.4%); TLC: $R_f=0.80$ (溶剂 I), 0.81(溶剂 L);

10 IR(cm^{-1}): 2894(CH 脂族), 1738(酯 C = O), 1674(酰胺 C = O); ^1H nmr (CDCl_3): δ 5.91(br s, 1H), 4.14(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$, 微量的乙基酯产物), 3.69(s, 3H), 3.53(m, 1H), 3.32(m, 1H), 2.46(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.69(m, 5H), 1.26(t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$, 微量的乙基酯产物), 1.14 (m, 6H).

N-乙酰- α -环十二烷基- β -氨基丙酸乙酯

15 利用阮内镍, 使 2-乙酰氨基环十二烷并[b]噻吩-3-羧酸乙基酯 (2.3366g, 6.65mmol) 进行还原性脱硫, 从而产生黄色油状的标题化合物 (2.1314g, 6.55mmol, 98.5%); TLC: $R_f=0.75$ (溶剂 I), 0.46(溶剂 J); IR(cm^{-1}): 3316(NH), 2903(CH 脂族), 1725(酯 C = O), 1661(酰胺 C = O); ^1H nmr ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.88(br s, 1H), 4.05(q, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 3.59(m, 2H), 2.45(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.50(m, 1H), 1.28(m, 22H), 1.15(t, 3H, $J=8.1\text{Hz}$).

N-乙酰基- α -(4-叔丁基环己基)- β -氨基丙酸甲酯

25 利用阮内镍, 使 2-乙酰氨基-6-叔丁基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸甲基酯 (0.8286g, 2.68mmol) 进行还原性脱硫, 从而产生粘白色固状的标题化合物 (0.7466g, 2.63mmol, 98.3%); mp: 73-75°C; TLC: $R_f=0.70$ (溶剂 I), 0.33(溶剂 J); IR(cm^{-1}): 3261(NH), 2943(CH 脂族), 1735(酯 C = O), 1648(酰胺 C = O); ^1H nmr (CDCl_3): δ 5.88(br s, 1H), 3.69(s, 3H), 3.53(m, 1H), 3.41(m, 1H), 3.34(m, 1H), 2.44(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.77(m, 2H), 1.63(m, 1H), 1.50(m, 1H), 1.27(t, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.00(m, 4H), 0.82(s, 9H).

N-乙酰基- α -(4-苯基环己基)- β -氨基丙酸甲酯

使 2-乙酰氨基-4,5,6,7-四氢-6-苯基苯并[b]噻吩-3-羧酸甲基酯

(2.0292g, 6.16mmol)进行阮内镍还原性脱硫, 从而产生白色固状的标题化合物(1.7908g, 5.90mmol, 95.8%); mp: 75-80°C; TLC: R_f =0.58(溶剂 J), 0.79(溶剂 L); IR(cm^{-1}): 3259(NH), 3079(=CH), 2929(CH 脂族), 1730(酯 C=O), 1647(酰胺 C=O), 698(=CH); ^1H nmr (CDCl_3): δ 7.29(m, 3H), 7.19(m, 2H), 5.94(br s, 1H), 3.73(s, 3H), 3.58(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.40(m, 1H), 2.47(m, 2H), 1.97(s, 3H), 1.91(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.26(m, 2H).

N-乙酰基- β -取代的- β -氨基丙酸甲酯的合成

N-乙酰基- β -苯基- β -氨基丙酸甲酯

10 使 3-乙酰氨基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲基酯(1.3742g, 5.51mmol)进行阮内镍还原性脱硫, 从而产生淡棕黄色固状的标题化合物(1.1876g, 5.37mmol, 97.4%); mp: 58-61°C; TLC: R_f =0.42(溶剂 I), 0.24(溶剂 J); IR(cm^{-1}): 3322(NH), 3061(CH 脂族), 2955(CH 脂族), 1741(酯 C=O), 1649(酰胺 C=O); ^1H nmr (CDCl_3): δ 7.30(m, 5H), 6.62(br d, 1H, J=6.0Hz), 5.43(q, 1H, J=6.0Hz), 3.62(s, 3H), 2.89(dd, 2H, J=8.5, 5.9Hz), 2.02(s, 3H).

N-乙酰基- β -(4-三氟甲基苯基)- β -氨基丙酸甲酯

20 利用阮内镍, 使 3-乙酰氨基-6-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-羧酸甲基酯(0.7014g, 2.21mmol)进行还原性脱硫, 从而产生清澈油状的标题化合物(0.5961g, 2.05mmol, 92.6%); TLC: R_f =0.52(溶剂 I), 0.86(溶剂 L); IR(cm^{-1}): 3340(NH), 1736(酯 C=O), 1654(酰胺 C=O); ^1H nmr ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.45(d, 1H, J=8.0Hz), 7.59(d, 2H, J=8.3Hz), 7.49(d, 2H, J=8.1Hz), 5.25(q, 1H, J=7.6, 15Hz), 3.55(s, 3H), 2.75(m, 2H), 1.82(s, 3H).

N-乙酰基- β -苯乙基- β -氨基丙酸甲酯

25 使 3-乙酰氨基-5-苯基噻吩-2-羧酸甲基酯(2.3660g, 8.59mmol)进行阮内镍还原性脱硫, 从而产生米黄色胶体形式的标题化合物(2.1108g, 8.47mmol, 98.6%); TLC: R_f =0.68(溶剂 I), 0.65(溶剂 J); IR(cm^{-1}): 3475(NH), 2893(CH 脂族), 1735(酯 C=O), 1654(酰胺 C=O); ^1H nmr (CDCl_3): δ 7.23(m, 5H), 6.10(br d, 1H, J=8.8Hz), 4.30(t of d, 1H, J=8.9, 5.4Hz), 3.68(s, 3H), 2.66(t, 2H, J=8.2Hz), 2.57(dd, 2H, J=4.9, 3.0Hz), 1.96(s, 3H), 1.87(m, 2H).

N-乙酰基- β -(对甲氧苯乙基)- β -氨基丙酸甲酯

使 3-乙酰氨基-5-(4-甲氧苄基)噻吩-2-羧酸甲基酯(1.8100g, 5.93mmol)进行阮内镍还原性脱硫, 从而产生黄色油状的标题化合物(1.5544g, 5.56mmol, 93.8%); TLC: R_f =0.54(溶剂 I), 0.25(溶剂 J); IR(cm^{-1}):3285(NH), 2944(CH), 1735(酯 C=O), 1651(酰胺

5 C=O); 728(=CH), ^1H nmr(CDCl_3): δ 7.08(d, 2H, J =8.5Hz), 6.81(d, 2H, J =8.7Hz), 6.03(br d, 1H, J =8.7Hz), 4.27(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.67(s, 3H), 2.59(t, 2H, J =8.2Hz), 2.55(d, 2H, J =8.4Hz), 1.96(s, 3H), 1.84(q, 2H, J =8.2Hz).

N-乙酰基- β -[2-(4-甲苄基)乙基]- β -氨基丙酸甲酯

10 利用阮内镍, 使 3-乙酰氨基-5-(4-甲苄基)噻吩-2-羧酸甲基酯(1.4905g, 5.15mmol)进行还原性脱硫, 从而产生白色胶状的标题化合物(1.3434g, 5.10mmol, 99.1%); mp:50-51 $^\circ\text{C}$; TLC: R_f =0.63(溶剂 I), 0.85(溶剂 L); IR(cm^{-1}):3288(NH), 2906(CH 脂族), 1731(酯 C=O), 1639(酰胺 C=O), 807(=CH); ^1H nmr(CDCl_3): δ 7.07(s, 4H), 6.08(br d, 1H, J =8.8Hz), 15 4.28(sextet, 1H, J =5.3Hz), 3.67(s, 3H), 2.63(d, 2H, J =8.2Hz), 2.55(m, 2H), 2.30(s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.84(quinet, 2H, J =7.9Hz).

N-乙酰基- β -[2-(3-甲氧基-4-羟苄基)乙基]- β -氨基丙酸甲酯

利用阮内镍, 使 3-乙酰氨基-5-[3-甲氧基-4-(4-硝基苄氧基)苄基]噻吩-2-羧酸甲基酯(1.4481g, 3.17mmol)进行还原性脱硫. 将滤液置于热乙醇中, 然后用 0.5N HCl(2 x 30mL)和 H_2O 进行洗涤. 使有机层干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩, 从而产生黄色油状的标题化合物(0.5620g, 1.90mmol, 60.0%); TLC: R_f =0.80(溶剂 L); IR(cm^{-1}):3489(OH), 2905(CH 脂族), 1743(酯 C=O), 1663(酰胺 C=O), 726(=CH); ^1H nmr(CDCl_3): δ 6.82(d, 1H, J =7.9Hz), 6.67(m, 2H), 6.10(br d, 1H, J =8.6Hz), 5.56(br s, 1H), 20 4.28(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.60(d, 2H, J =8.4Hz), 2.55(t, 2H, J =2.2Hz), 1.97(s, 3H), 1.85(m, 2H).

α -取代- β -氨基丙酸的合成

α -环己基- β -氨基丙酸

使 N-乙酰基- α -环己基- β -氨基丙酸乙酯和甲酯(2.4499g, 30 10.77mmol)去保护, 从而产生细白色结晶形式的标题化合物(0.9573g, 5.59mmol, 51.9%); mp:238-240 $^\circ\text{C}$; TLC: R_f =0.75(溶剂 I); IR(cm^{-1}):3300-2700(OH), 2207, 1635(羧酸 C=O); ^1H nmr(TFA- d): δ

4.58(quinter,2H), 4.01(m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.83(m, SH), 2.32(m, SH).

α -环十二烷基- β -氨基丙酸盐酸盐

使 N-乙酰基- α -环十二烷基- β -氨基丙酸乙酯(2.1268g, 6.83mmol)去保护, 从而产生白色结晶形式的标题化合物(0.7322g, 2.51mmol, 5 36.7%); mp:201-204℃; TLC: R_f =0.79(溶剂 I), 0.80(溶剂 L); IR(cm^{-1}):3400-2700(OH), 1722(羧酸 C=O); ^1H nmr(DMSO- d_6): δ 12.72(br s,1H), 7.99(br s, 3H), 2.98(m, 1H), 2.82(m, 1H), 2.68(m, 1H), 1.91(m, 2H), 1.28(m, 22H).

α -(4-叔丁基环己基)- β -氨基丙酸盐酸盐

10 使 N-乙酰基- α -(4-叔丁基环己基)- β -氨基丙酸甲酯(0.7463g, 2.63mmol)去保护, 从而产生细白色结晶形式的标题化合物(0.4347g, 1.65mmol, 62.7%); mp:230℃(dec); TLC: R_f =0.91(溶剂 K); IR(cm^{-1}):3400-2700(OH), 1732(羧酸 C=O); ^1H nmr(DMSO- d_6): δ 8.02(br s,3H), 2.97(m, 1H), 2.84(m, 2H), 2.51(m, 1H), 1.71(m, 3H), 1.63(m, 2H), 0.95(m, 15 4H), 0.79(s,9H).

α -(4-苯基环己基)- β -氨基丙酸盐酸盐

使 N-乙酰基- α -(4-苯基环己基)- β -氨基丙酸甲酯(1.6699g, 5.50mmol)去保护, 从而产生细白色结晶形式的标题化合物(0.5235g, 1.84mmol, 33.5%); mp:268℃(dec); TLC: R_f =0.74(溶剂 I), 0.64(溶剂 K); 20 IR(cm^{-1}):3300-2500(OH), 1701(羧酸 C=O); ^1H nmr(DMSO- d_6): δ 8.09(br s ,0.5H), 7.18(m, 5H), 3.29(m, 1H), 3.01(m, 1H), 2.87(dd, 1H, J =12.8,4.0Hz), 2.57(t, 1H, J =4.5Hz), 2.45(m, 1H), 1.75(m, 5H), 1.29(m,3H).

β -取代- β -氨基丙酸的合成

25 β -苯基- β -氨基丙酸

使 N-乙酰基- β -苯基- β -氨基丙酸甲酯(1.1561g, 5.23mmol)去保护, 从而产生细白色结晶形式的标题化合物(0.5275g, 3.19mmol, 61.1%); mp:220-221℃; TLC: R_f =0.75(溶剂 I); IR(cm^{-1}):3305(尖峰, 非氢键键合 OH), 2195,1672(羧酸 C=O); ^1H nmr(D_2O): δ 7.32(s ,5H), 4.49(t, 30 1H, J =7.9Hz), 2.71(d of t, 2H, J =6.5,1.3Hz).

β -(4-三氟甲基)- β -氨基丙酸盐酸盐

使 N-乙酰基- β -(4-三氟甲基)- β -氨基丙酸甲酯(0.5850g,

2.01mmol)去保护,从而产生白色粉末形式的标题化合物(0.5076g, 1.87mmol, 93.0%); mp:203 °C (dec); TLC: R_f =0.60(溶剂 H); IR(cm^{-1}):3500-2900(OH), 1715(羧酸 C=O); ^1H nmr(D_2O): δ 7.70(d, 1H, J =8.1Hz), 7.54(d, 2H, J =8.1Hz), 4.78(dd, 1H, J =7.0, 7.3Hz), 3.05(m, 2H).

β -苄乙基- β -氨基丙酸

使 N-乙酰基- β -2-苄乙基- β -氨基丙酸甲酯(1.5322g, 6.15mmol)去保护,从而产生白色结晶形式的标题化合物(0.4709g, 2.44mmol, 39.6%); mp:211-214 °C; TLC: R_f =0.37(溶剂 I), 0.74(溶剂 L); IR(cm^{-1}): 3496, 3310(尖峰, 非氢键键合 OH), 3028(CH), 2932(CH), 2162, 1663(羧酸 C=O), 702(=CH); ^1H nmr(TFA-d): δ 8.36(d, 5H, J =15.6Hz), 4.92(br s, 1H), 4.14(br s, 2H), 3.95(br d, 2H, J =8.0Hz), 3.32(br s, 2H).

β -(对-甲氧苄乙基)- β -氨基丙酸

使 N-乙酰基- β -(对-甲氧苄乙基)- β -氨基丙酸甲酯(1.1244g, 4.03mmol)去保护并且用甲醇重结晶,从而得到米黄色结晶形式的标题化合物(0.2761g, 1.25mmol, 31.0%); mp:180-184 °C; TLC: R_f =0.34(溶剂 I), 0.70(溶剂 K); IR(cm^{-1}):3400-2500(OH), 2171, 1632(羧酸 C=O); ^1H nmr(D_2O): δ 7.13(d, 2H, J =8.6Hz), 6.85(d, 2H, J =8.5Hz), 3.69(s, 3H), 3.37(m, 1H), 2.57(t, 2H, J =8.0Hz), 2.46(m, 2H), 1.82(m, 2H).

β -(对-甲苯乙基)- β -氨基丙酸

使 N-乙酰基- β -[2-(4-甲基)乙基]- β -氨基丙酸甲酯(1.2884g, 4.89mmol)去保护,从而产生绒毛状白色结晶形式的标题化合物(0.6779g, 3.27mmol, 66.9%); mp:206-207 °C; TLC: R_f =0.89(溶剂 K); IR(cm^{-1}):3530, 3280(尖峰, 非氢键键合 OH), 3017(CH), 2166, 1706(羧酸 C=O), 810(=CH); ^1H nmr(TFA-d): δ 8.20(m, 4H), 4.89(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.87(m, 2H), 3.38(s, 3H), 3.28(quinter, 2H, J =6.32Hz).

β -[2-(4-羟基-3-甲氧苯基)乙基]- β -氨基丙酸盐酸盐

使 N-乙酰基- β -[2-(4-羟基-3-甲氧苯基)乙基]- β -氨基丙酸甲酯(0.5281g, 1.79mmol)去保护,从而产生黄色油状的标题化合物(0.4852g, 1.76mmol, 98.4%); TLC: R_f =0.32(溶剂 I); IR(cm^{-1}):3447(OH), 1718(羧酸 C=O); ^1H nmr(DMSO- d_6): δ 7.79(br d, 1H, J =8.3Hz), 6.68(s, 1H), 6.65(d, 1H, J =9.5Hz), 6.49(d, 1H, J =8.0Hz), 4.00(m, 1H), 3.69(s, 3H),

2.43(m, 2H), 2.30(d, 2H, J=6.6Hz), 1.63(m, 2H).

2-氮杂环丁酮的合成

用 N-取代 β -氨基酸制备 N-取代 2-氮杂环丁酮

将 CCl_4 (1.0mL, 10mmol)和三乙胺(TEA)(1.7mL, 12mmol)加入到 N-取代 β -氨基酸(10mmol)和 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ (1.56g, 1.2mmol)的 MeCN(100mL)的搅拌溶液内。将反应混合物回流 1.5 小时,然后在真空中进行浓缩。将残留物溶解到 CH_2Cl_2 (100mL)中,并且用水和盐水进行洗涤。将有机层干燥(MgSO_4)及蒸发至干。利用 EtOAc/己烷(1:2)作为洗脱液、通过硅胶快速色谱来分离产物。

10 用 N-未取代 β -氨基酸制备 N-甲硅烷基 2-氮杂环丁酮

将 N-溴丁二酰亚胺(2.14 g, 12mmol)和 TEA(1.7mL, 12mmol)加入到 N-未取代 β -氨基酸(10mmol)和 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ (1.56g, 1.2mmol)的 MeCN(100mL)的搅拌溶液内。将反应混合物在室温下搅拌 10 小时,然后在真空中进行浓缩。将残留物溶解到 CH_2Cl_2 (60mL)中,随后用叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(2.25 g, 15mmol)和二异丙胺(2.8mL, 15mmol)进行处理并在室温下搅拌 5 小时。然后用 CH_2Cl_2 (100mL)稀释溶液,并且用水和盐水进行洗涤。将有机层干燥(MgSO_4)及蒸发至干。利用 EtOAc/己烷(1:7)作为洗脱液、通过硅胶快速色谱来分离产物。

实施例 4: β -芳基 β -氨基丙酸的合成

20 利用一罐反应制备 β -芳基 β -氨基丙酸。简言之,向取代苯甲醛的无水乙醇溶液内加入丙二酸和过量的醋酸铵,并且将反应混合物加热至回流。然后冷却反应混合物,从而产生 β -芳基 β -氨基丙酸与(在某些情形下)肉桂酸衍生物的混合物。通过对混合物进行酸/碱提取而除去肉桂酸(如果存在的话),从而产生 β -芳基 β -氨基丙酸(经常是以适中至良好产率)。图 3 中示出了这个工艺过程,并且下文提供了用于合成某些 β -芳基 β -氨基丙酸化合物的实验操作规程的进一步细节。图 4 中示出了纯化这些化合物的代表性纯化方案。以下的表 1 中列出了如本文所述制备的某些化合物。在两栏中表示出产率数据,其中第二栏与下文的表 2 中的相同。

表 1 由苯甲醛制备的 β -芳基 β -氨基丙酸的平均产率
(反应条件不是最佳化的)

化合物	$RCH(NH_2)CH_2COOH$	平均产率 (%)
R =		
4-氟苯基		65%
4-苯氧基苯基		54%
3-甲苯基		56%
3-甲基-4-甲氧苯基		53%
3-(3,4-二氯苯氧)苯基		49%
2-甲苯基		19%
3-(4-氯苯氧)苯基		28%
2,5-二甲基-4-甲氧苯基		18%
4-三氟甲氧苯基		31%
2-氯苯基		25%
2-氟-3-三氟甲基苯基		11%
3-溴-4-甲氧苯基		34%
4-溴苯基		52%
苯基		64%
4-甲苯基		51%
4-氯苯基		39%
4-乙酰氨基苯基		23%
2,5-二甲氧苯基		22%
4-二乙氨基苯基		
3-甲苯基		46%
2-羟基-3-甲氧苯基		14%
4-苯基苯基		40%
3,4-二苄氧苯基		36%
3-[(3-三氟甲基)苄氧]苯基		35%

表1中示出用这种方法合成的一些选择的化合物。以下列出了这些化合物以及本发明的其它化合物的代表性合成工艺。

如下制备 β -取代- β -氨基酸:使相应的苯甲醛衍生物与过量的醋酸铵(~ 2 当量)以及丙二酸(1当量)在无水乙醇中回流,直到反应完成为止(利用TLC和NMR进行确定)。肉桂酸衍生物作为副产物生成。然后用标准的方法(例如图4中所示出的)处理反应混合物。

β -3(3, 4-二氯苯氧基)苯基- β -氨基丙酸盐酸盐

利用上述的操作方法,使3-(3, 4-二氯苯氧基)苯甲醛(10g, 37.4mmol)、醋酸铵(3.8437, 49.8mmol)和丙二酸(3.8923 g, 37.4mmol)在无水乙醇(30mL)中回流(缓慢)5小时。然后使白色固体形式的 β -3(3, 4-二氯苯氧基)苯基- β -氨基丙酸过滤并用10mL的无水乙醇洗涤两次。随后,将10mL的3N HCl加入到该 β -3(3, 4-二氯苯氧基)苯基- β -氨基丙酸中,从而获得 β -3(3, 4-二氯苯氧基)苯基- β -氨基丙酸盐酸盐(4.44g, 12.2mmol, 32.6%); MP:164-165 $^{\circ}$ C; IR(KBr):3193,1609 cm^{-1} ; $R_f=0.55$ (溶剂 24),0.72(溶剂 25); ^1H NMR($\text{D}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$): δ 7.31-6.57(m, 7H), 4.03(t, $J=7.29\text{Hz}$, 1H), 2.4-2.29(m, 2H). $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ 元素分析计算值: C, 49.68; H, 3.89; N, 3.86. 实测值: C, 49.34; H, 3.87; N, 3.93.

β -4-溴苯基- β -氨基丙酸

使4-溴苯甲醛(10g, 54mmol)、醋酸铵(8.663 g, 112.4mmol)和丙二酸(5.6762 g, 54.5mmol)在无水乙醇(45mL)中回流(缓慢)150小时。然后过滤所生成的白色固体并使其溶解在50mL的 Na_2CO_3 和50mL水的热(70 $^{\circ}$ C)溶液中。然后用100mL的二乙基醚将该溶液提取三次。将水层进一步酸化到pH为7,从而产生白色固体形式的 β -4-溴苯基- β -氨基丙酸(4.5140g, 18.49mmol, 34.2%); MP:234 $^{\circ}$ C; IR(KBr):3061,1594 cm^{-1} ; TLC: $R_f=0.35$ (溶剂 24),0.32(溶剂 25); ^1H NMR($\text{D}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$): δ 7.42-7.38(m, 2H), 7.17-7.14(m, 2H), 4.11-4.07(t, $J=7.25\text{Hz}$, 1H), 2.48-2.36(m, 2H). $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrNO}_2$ 元素分析计算值: C, 44.29; H, 4.13; N, 5.74. 实测值: C, 44.35; H, 3.93; N, 5.70.

β -4-氟苯基- β -氨基丙酸

使 4-氟苯甲醛(10g, 80mmol)、醋酸铵(8.2487 g, 107mmol)和丙二酸(8.3285 g, 80mmol)在无水乙醇(60mL)中回流(缓慢)48 小时。过滤白色固体并通过乙醇重结晶将其纯化,得到 β -4-氟苯基- β -氨基丙酸(10.04g, 54.8mmol, 68.5%); MP: 216-217 °C; IR(KBr): 3160, 1606 cm^{-1} ;
5 TLC: R_f =0.41(溶剂 24),0.42(溶剂 25); ^1H NMR($\text{D}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$): δ 7.28-7.19(m, 2H), 7.03-6.91(m, 2H), 4.10(t, J =7.39Hz, 1H), 2.54-2.34(m, 2H). $\text{C}_9\text{H}_9\text{FNO}_2 \cdot 5/3\text{H}_2\text{O}$ 元素分析计算值: C, 50.70; H, 6.30; N, 6.57. 实测值: C, 50.34; H, 6.39; N, 6.30.

β -2,5-二甲氧苯基- β -氨基丙酸

10 使 2,5-二甲氧基苯甲醛(4.1437g, 25mmol)、醋酸铵(3.1200 g, 40.47mmol)和丙二酸(3.1244 g, 30.02mmol)在无水乙醇(60mL)中回流(缓慢)6 小时。然后过滤所生成的白色固体并通过甲醇重结晶进行纯化,从而获得 β -2,5-二甲氧苯基- β -氨基丙酸(1.239g, 5.5mmol, 22.0%); MP: 206-208 °C; IR(KBr): 2944, 1630 cm^{-1} ; TLC: R_f =0.29(溶剂 21), 0.66(溶剂
15 23); ^1H NMR(200MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$): δ 6.9-6.7(m, 3H), 4.3(t, J =7.89Hz, 1H), 3.7-3.6(m, 6H), 2.55-2.2(m, 2H). $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4 \cdot 6/5\text{H}_2\text{O}$ 元素分析计算值: C, 53.52; H, 7.10; N, 5.67. 实测值: C, 53.85; H, 6.45; N, 5.56.

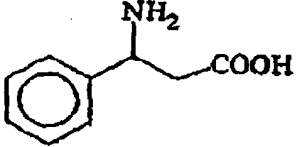
β -3-溴-4-甲氧苯基- β -氨基丙酸

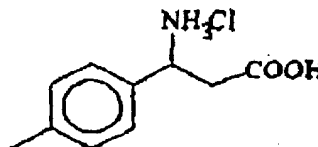
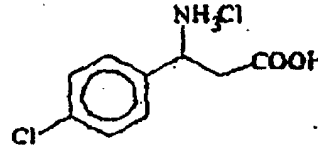
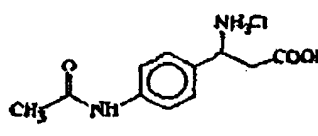
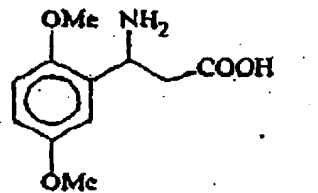
使 3-溴-4-甲氧基苯甲醛(9.9835g, 46.42mmol)、醋酸铵(7.2984 g, 94.96mmol)和丙二酸(4.9124 g, 47.21mmol)在无水乙醇(110mL)中回流(缓慢)281 小时。然后过滤所生成的白色固体并使其溶解在 50mL Na_2CO_3 和 50mL 水的热(70°C)溶液中。然后用 100mL 的二乙基醚将该溶液提取三次。将水层进一步酸化到 pH 为 1 并用 100 mL 的乙酸乙酯提取两次。随后使水层蒸发至干并将 30 mL 的无水乙醇加入到白色的
25 残留物中,搅拌 15 分钟并进行过滤。然后将这一相同的操作过程重复两次。过滤最终的混合物并使滤液蒸发至干。将氧化丙烯(9.75 mL, 139.3mmol)加入到乙醇部分中。将该溶液搅拌并加热到 50°C, 从而产生 β -3-溴-4-甲氧苯基- β -氨基丙酸(3.0284g, 11.05mmol, 23.8%); MP: 213 °C; IR(KBr): 2945, 1604 cm^{-1} ; TLC: R_f =0.26(溶剂 24), 0.28(溶剂 25);
30 ^1H nmr($\text{D}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$): δ 7.42(s, 1H), 7.18-7.14(d d, 1H), 6.91-6.87(d, 1H),

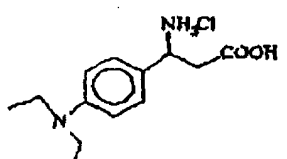
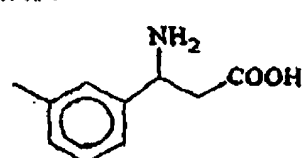
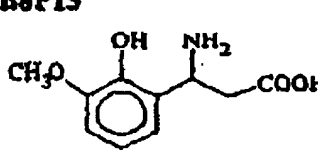
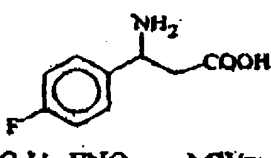
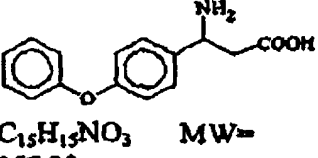
4.05-3.98(t,1H), 3.71(s, 1H),2.47-2.30(m, 2H). $C_{10}H_{12}BrNO_3 \cdot 1/5H_2O$ 元素分析计算值: C,43.25; H, 4.50; N, 5.04. 实测值: C, 43.16; H, 4.24; N, 4.94.

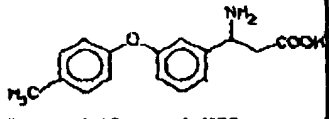
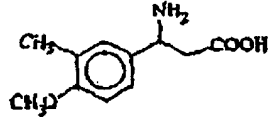
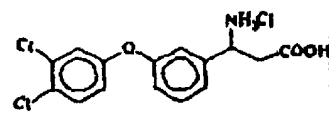
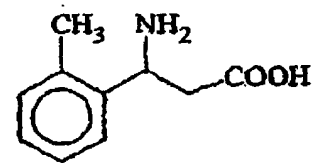
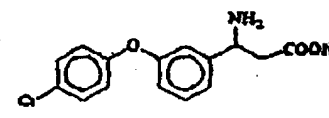
以下的表 2 中提供了正如通常按照上述及其分析数据所合成的其它化合物。

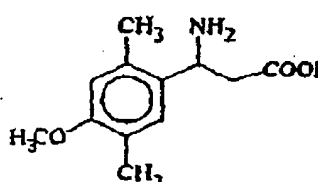
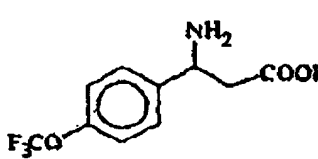
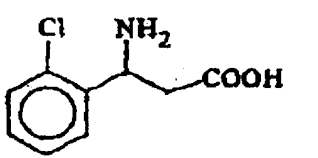
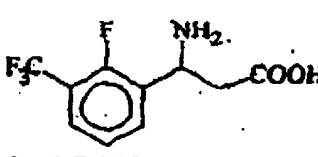
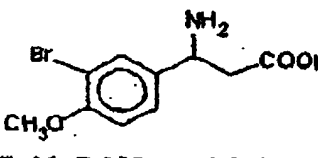
表 2 由苯甲醛化合物制备的 β -芳基- β -氨基丙酸

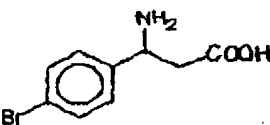
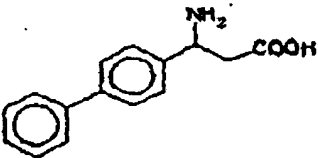
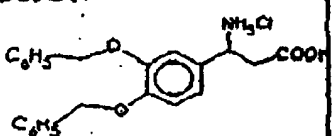
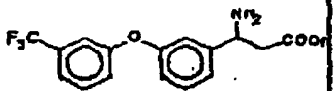
化合物	产率	m.p. ($^{\circ}C$)	TLC (R_f)	NMR (PPM)
BSP91  $C_9H_9NO_2$ MW=165.20	67.1%	220-221	21: 0.54 23: 0.60	7.35-7.2 (s, 5H) 4.45 (t, 1H, 7.3 Hz) 2.8-2.1 (m, 2H) 溶解度: ~10mg/ml 盐水

B6P165  $C_{10}H_{14}NO_2Cl$ MW= 215.68	51%	208-210	21: 0.57 23: 0.56	7.2-7.1 (m, 4H) 4.17-4.09 (t, 1H, 7.4 Hz) 2.39-2.46 (m, 2H) 溶解度: ~10mg/ml 盐水
B6P169  $C_9H_{11}NO_2Cl_2$ MW= 236.10	65%	186-189	21: 0.54 23: 0.54	7.3-7.17 (s, 4H) 4.07-4.17 (t, 7H, 7.2 Hz) 2.45-2.55 (dt, 4.5 Hz, 3.5 Hz) 溶解度: ~10mg/ml 盐水
B7P16  $C_{11}H_{14}N_2O_3$ MW= 222.24	23%	221-222	21: 0.32 23: 0.60	7.2-7.3 (s, 4H) 4.05-4.15 (t, 1H, 7.4 Hz) 2.4-2.5 (dt, 4.9 Hz, 2.5 Hz) 溶解度: ~10mg/ml 盐水
B8P22  $C_{11}H_{15}NO_4$ MW= 225.23	22 %	206-208	21: 0.29 23: 0.66	6.9-6.7 (m, 3H) 4.3 (t, 1H, 7.89 Hz) 3.7-3.6 (m, 6H) 2.55-2.2 (m, 2H)

B8P25  $C_{13}H_{21}N_2O_2Cl$ MW=272.77		228	21: 0.298 23: 0.48 24: 0.48	6.7-6.8 (d, 2H, 8.71 Hz) 7.1-7.2 (d, 2H, 8.72 Hz) 4.0-4.1 (t, 1H, 7.28 Hz) 3.0-3.1 (M, 4H) 2.3-2.4 (M, 2H) 0.8-0.9 (M, 6H)
B8P58  $C_{10}H_{13}NO_2$ MW=179.22	45.8%	226-227	24: 0.297 25: 0.324	6.9-7.2 (M, 4H) 4.0-4.1 (t, 1H, 7.37 Hz) 2.4 (M, 2H) 2.2 (M, 3H)
B8P13  $C_{10}H_{13}NO_4$ MW=211.22	17.2%	200-201	24: 0.324 25: 0.324	6.6-6.8 (M, 3H) 4.4-4.5 (t, 1H, 7.30 Hz) 3.6 (s, 3H) 2.5 (dd, 2H, 7.25 Hz)
B8P85  $C_9H_{10}FNO_2$ MW=183.17	61.5 %	216-217	24: 0.41 25: 0.42	7.28-7.19 (m, 2H) 7.03-6.91 (m, 2H) 4.10 (t, 1H, 7.39 Hz) 2.54-2.34 (m, 2H)
B8P79  $C_{15}H_{13}NO_3$ MW=257.29	68.1%	214-215	24: 0.65 25: 0.43	7.33-7.23 (m,) 7.09-7.03 (m,) 9H 6.96-6.89 (m,) 4.08-4.16 (t, 1H, 7.23 Hz) 2.46-2.42 (dd, 2H, 7.12 Hz, 3.386 Hz)

B8P91  $C_{16}H_{17}NO_3$ MW=271.32	56.4%	205-208	24: 0.53 25: 0.58	7.28-6.77 (m, 8H) 4.08 (t, 1H, 7.30 Hz) 2.42-2.38 (d, 2H, 7.29 Hz) 2.189 (s, 3H)
B8P89  $C_{11}H_{15}NO_3$ MW=209.31	52.7%	237-240	24: 0.22 25: 0.46	7.07-7.1 (m, 2H) 6.82-6.88 (m, 1H) 4.05-4.12 (t, 1H, 7.286 Hz) 3.708 (s, 3H) 2.39-2.46 (m, 2H) 2.064 (s, 3H)
B8P81  $C_{15}H_{14}Cl_3NO_3$ MW=364.14	42.6%	164-165	24: 0.55 25: 0.72	7.31-6.57 (m, 7H) 4.03 (t, 1H, 6.38 Hz) 2.4-2.29 (m, 2H)
B8P74  $C_{10}H_{13}NO_2$ MW=179.22	19.0%	219	24: 0.487 25: 0.308	7.30-7.27 (m, 1H) 7.20-7.05 (m, 3H) 4.1-4.0 (t, 1H, 7.35 Hz) 2.44-2.39 (dd, 2H, 6.56 Hz, 1.93 Hz) 2.26-2.24 (s, 3H)
B8P95  $C_{15}H_{14}ClNO_3$ MW=291.73	33.2%	202-203	24: 0.52 25: 0.488	7.29-7.22 (m,) 7.06-7.03 (d,) 8H 6.91-6.81 (m,) 4.08 (t, 1H, 7.29Hz) 2.42-2.38 (d, 1H, 7.25Hz)

B8P93  $C_{12}H_{17}NO_3$ MW=223.27	22.6%	228	24: 0.58 25: 0.62	7.07 (s, 1H) 6.71 (s, 1H) 4.38 (t, 1H, 6.89Hz) 3.69 (s, 3H) 2.39-2.36 (d, 2H, 7.24Hz) 2.20 (s, 3H) 2.03 (s, 3H)
B8P101  $C_{10}H_{10}F_3NO_3$ MW=249.19	46.2%	222-223	24: 0.64 25: 0.268	7.34-7.30 (d, 2H, 8.71Hz) 7.20-7.16 (d, 2H, 8.102 Hz) 4.18-4.11 (t, 1H, 7.23 Hz) 2.46-2.41 (dd, 2h, 7.426 Hz, 2.914 Hz)
B8P68  $C_9H_9ClNO_2$ MW=199.64	27.7%	219	24: 0.38 25: 0.61	7.38-7.12 (m, 4H) 5.05 (t, 1H, 6.4 Hz) 2.62-2.27 (m, 2H)
B8P83  $C_{10}H_9F_4NO_2$ MW=251.18	15.5%	206	24: 0.486 25: 0.359	7.54-7.50 (m, 2H) 7.24-7.20 (t, 1H, 7.912 Hz) 4.50-4.37 (t, 1H, 7.3 Hz) 2.53-2.49 (d, 2H, 7.38 Hz)
B8P135  $C_{10}H_{12}BrNO_3$ MW=274.11	43.8%	213	24: 0.256 25: 0.275	7.42 (s, 1H) 7.18-7.14 (d of d, 1H) 6.87-6.91 (d, 1H) 4.05-3.98 (t, 2H) 3.71 (s, 3H) 2.47-2.30 (m, 2H)

B8P163  $C_9H_9BrNO_2$ MW= 244.09	69.2%	234	24: 0.35 25: 0.32	7.38-7.42 (m, 2H) 7.14-7.17 (m, 2H) 4.07-4.11 (t, 1H, 7.25 Hz) 2.36-2.48 (m, 2H)
B8P159  $C_{15}H_{15}NO_2$ MW= 241.29	40.2	244	24: 0.27 25: 0.47	7.19-7.46 (m, 9H) 4.13-4.18 (t, 1H, 6.7 Hz) 2.39-2.43 (d, 2H, 7.2 Hz)
B8P147  $C_{23}H_{24}ClNO_4$ MW= 413.90	36.2	198-200	24: 0.41 25: 0.43	7.35-7.21 (m, 10H) 7.07-6.92 (m, 3H) 5.07 (s, 4H) 4.41-4.37 (t, 1H, 8.86) 2.89-2.83 (m, 2H)
B8P155  $C_{16}H_{14}F_3NO_3$ MW= 413.90	39.7	192-194	24: 0.49 25: 0.44	7.53-7.37 (m, 3H) 7.23-7.13 (m, 4H) 7.02-6.97 (m, 1H) 4.49-4.45 (t, 1H, 7.1 Hz) 2.64-2.61 (m, 2H)

TLC 分析

5 在上述的实验操作规程中, 用于薄层色谱分析的溶剂简述如下:

溶剂 21: 乙腈: 醋酸: 水 8: 1: 1

溶剂 23: 甲醇: 醋酸 7: 1

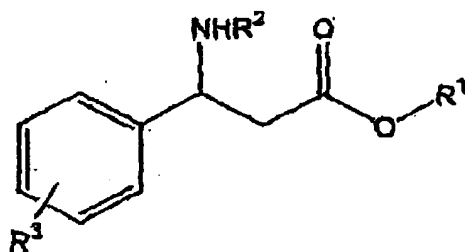
溶剂 24: 正丁醇: 醋酸: 水 4: 1: 1

溶剂 25: 甲醇: 氯仿: 醋酸 7: 7: 1

表 3-1 至 3-3 示出了 β -芳基- β -氨基丙酸、 β -苯乙基- β -氨基丙酸、 α -环己基- β -氨基丙酸和 α -取代- β -氨基丙酸(以及这些化合物的某些酯和酰胺)以及 4'-取代 N-乙酰基- α -吡啶基- β -氨基丙酸的其它分析和生物数据。

表 3-1. 分析和生物活性数据

A. β -芳基- β -氨基丙酸和前体

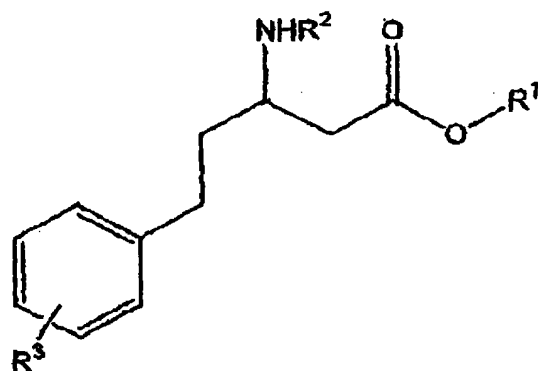


化合物	R ¹	R ²	R ³	产率 ^a (%)	生物 活性 ^b
B5P65	CH ₃	Ac	H	97.4	NA
B6P140	CH ₃	Ac	<i>p</i> -F ₃ C	87.1	NA
B5P91	H	H	H	61.1	无活性-0
B6P141	H	H·HCl	<i>p</i> -F ₃ C	93.0	活性-+1

10 a. 用于重结晶的乙醇、水或混合物;

b. 使用毛果芸香碱, 化合物以 100mg/kg 的量在鼠中是有活性的, 或者是无活性的。

B. 芳基取代的- β -苯乙基- β -氨基丙酸和前体

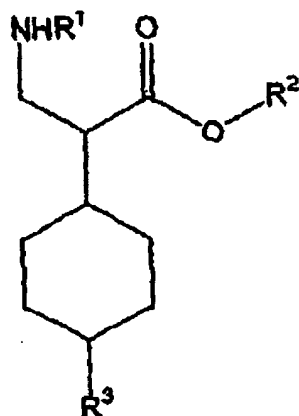


化合物	R¹	R²	R³	产率 (%) ^a	生物 活性 ^b
B5P69	CH ₃	Ac	p-CH ₃ O	93.8	NA
B5P73	CH ₃	Ac	H	98.6	NA
B6P89	CH ₃	Ac	p-CH ₃	99.1	NA
B6P101	CH ₃	Ac	m-NEt	100	NA
B6P113	CH ₃	Ac	m,p- OCH ₂ O-	97.5	NA
B6P119	CH ₃	Ac	p-OH m-CH ₃ O	60.0	NA
B5P81	H	H	p-CH ₃ O	31.0	无活性-0
B5P95	H	H	H	39.6	活性+1
B5P111	H	H	p-CH ₃	66.9	无活性-0
B6P145	H	H	p-OH m-CH ₃ O	98.4	活性+1

a.用于重结晶的乙醇、水或混合物(在可能的时候);

b.使用毛果芸香碱,化合物以 100mg/kg 的量在鼠中是有活性的,或者是无活性的。

表 3-2. 分析和生物活性数据

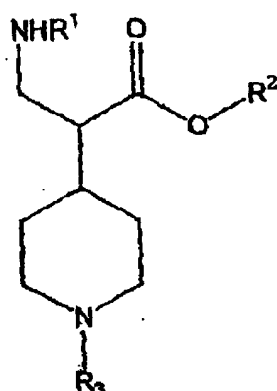
C.4'-取代 α -环己基- β -氨基丙酸和前体

化合物	R ¹	R ²	R ²	产率 (%) ^a	生物 活性 ^b
B6P77	Ac	CH ₃	H	93.5	NA
B6P81	Ac	CH ₃	Ph	95.8	NA
B6P109	Ac	CH ₃	C(CH ₃) ₃	98.3	NA
B5P107	H·HCl	H	Ph	33.5	活性 -+3
B5P119	H	H	H	51.9	弱活性 -+1
B5P127	H·HCl	H	C(CH ₃) ₃	62.7	无活性 -0

5 a.用于重结晶的乙醇、水或混合物;

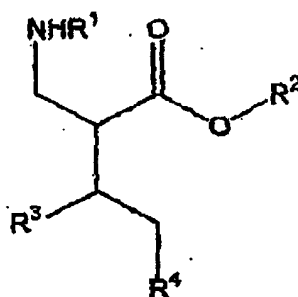
b.使用毛果芸香碱, 化合物以 100mg/kg 的量在鼠中是有活性的, 或者是无活性的。

D.4'-取代 N-乙酰基- α -哌啶基- β -氨基丙酸甲酯



化合物	R¹	R²	R³	产率 (%)	生物活性
B6P105	Ac	CH₃	CO₂Et	96.8	NA

表 3-3. 分析和生物活性数据

E.N-乙酰基- α -取代- β -氨基丙酸甲酯和 α -取代- β -氨基丙酸

化合物	R¹	R²	R³	R⁴	产率 (%) ^a	生物活性 ^b
B6P85	Ac	CH₃	-CH₂CH₂CH₂-		NA	NA
B6P93	Ac	CH₃	Et	CH₃	83.4	NA
B6P97	Ac	CH₃	H	Bu	99.6	NA
B6P117	Ac	Et	-CH₂(CH₂)₃CH₂-		79.7	NA
B6P133	Ac	Et	-CH₂(CH₂)₈CH₂-		98.5	NA
B5P131	H·HCl	H	-CH₂(CH₂)₈CH₂-		36.7	无活性

5 a.最后合成步骤的产率;

b.使用毛果芸香碱,化合物以 100mg/kg 的量在鼠中是有活性的,或者是无活性的。

实施例 5

利用癫痫的“自生性复发癫痫发作”(SRS)模型来评估用于第 1 阶段癫痫发生的模型中的候选药物(参见例如, Mello, E.等人的

Epilepsia(1993) 34:985; Cavaleiro. J.等人的 Epilepsia(1991) 32:778).

在 SRS 模型中, 通过注射(380mg/kg i.p.)给成年雄性 Sprague-Dawley 鼠(c. 260g)施用毛果芸香碱。25 分钟之内, 动物进入癫痫持续状态, 该状态一般持续 15-20 小时(虽然在该阶段有大约 10% 的动物死亡)。让鼠自发恢复并随意地给其食物和水, 同时保持 16 小时/8 小时的光/暗循环。鼠通常被分成四组来进行研究。在大约 13-15 天, 鼠开始表现出自发性复发癫痫发作, 并且以每个星期大约 4-5 只的速率出现。每天给鼠录象 16 小时, 从录象带上观察行为癫痫发作(包括点头、前肢阵挛、举起)并计数。对动物进行观察三个月, 以评估足够数量的癫痫发作。可以在以下两个时间的任一时间来施用进行评估的实验化合物: 时间 1, 在第 1 天: 在进入癫痫持续状态之后但是在 SRS 发作之前; 或者时间 2, 在第 30 天: 当鼠已经经历 SRS 大约 2 个星期的时候。在时间 1 施用候选化合物可评估抗癫痫发生性质(阻止癫痫发作的能力); 在时间 2 施用化合物可评估作为具有抑制既成癫痫发作能力的抗发作发生的药物。

作为参考, 在时间 1 或时间 2 施用标准的抗惊厥剂苯妥英(20mg/kg/天 i.v. 总计 10 天)。正如所期望的, 当在时间 1 施用苯妥英时, 其对阻止癫痫发作的初起无效, 但是在时间 2 施用苯妥英时, 其可将癫痫发作的频率减少 50% 以上, 并且有效率达 75%。

相反, 利用以上描述的相同方案, 在时间 1 或时间 2 中的任一时间施用可比剂量(20mg/kg/天 i.v. 总计 10 天)的 β -氨基丙酸及类似物 α -(4-叔丁基环己基)-氨基丙酸(参见实施例 3)。在时间 1, 这些化合物的每一种都可将癫痫发作至少减少 50%, 并且有效率达 75%; 在时间 2, 每种化合物都可将癫痫发作至少减少 50%, 并且有效率达 50%。

经实施例 7 测试上文的表 2 和 3 列出的本发明化合物的生物活性。以下的化合物发现至少具有弱活性: β -对甲苯基- β -氨基丙酸盐、 β -2-羟基-3-甲氧苯基- β -氨基丙酸、 β -3-甲基-4-甲氧苯基- β -氨基丙酸(轻微的)、 β -3-(3,4-二氯苯氧)苯基- β -氨基丙酸盐(中度的)、 β -2,5-二甲基-4-甲氧苯基- β -氨基丙酸、 β -对-(三氟甲氧)苯基- β -氨基丙酸和 β -2-氟-3-(三氟甲基)苯基- β -氨基丙酸(中度的)。

因此, β -氨基酸表现出作为抗癫痫发生化合物和抗发作发生化合物的双重活性。

实施例 6

按照标准的方法合成二氧哌嗪化合物，并利用 NMR、FAB-MS、熔点和 HPLC 对其定性。测定几种化合物的晶体结构。

实验操作规程如下：

将 Boc-L-氨基丙酸(1.5g, 0.008mol)溶解到 60mL 的乙酸乙酯中，向其中加入 2.4g 的 2-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)(0.010mol, 1.2 当量)。在加入 D-苯基甘氨酸甲酯 HCl(1.5g, 0.003mol)之后，将溶液搅拌 5 分钟。使搅拌持续 24 小时，然后用 3 x 25mL 10%(w/w)KHSO₄(aq)、25mL 的饱和 NaCl 溶液、3 x 25 饱和碳酸氢钠溶液和 25mL 饱和 NaCl 溶液洗涤该溶液。使有机层用硫酸镁干燥并进行蒸发，从而产生一种澄清油。将这种油溶解到 20mL 的甲酸中并在室温下搅拌 2 小时。通过蒸发除去酸并将油悬浮到 50mL 的 2-丁醇和 25mL 的甲苯混合物中。使该混合物回流 24 小时，搅拌冷却 2 小时，并使溶剂真空减少到原始体积的四分之一以上。使固体结晶，从而获得熔点在 260-265° C 之间的白色固体形式的环-D-苯基甘氨酸-L-氨基丙酸(1.1g, 0.005mol, 68%的产率)。

实施例 7

将选定的化合物溶解到 0.9%的 NaCl 中或悬浮到 30% 聚乙二醇 400 和 70% 水的混合物中，并在动物模型中进行测试。简言之，利用腹膜内或口服方式，给 Farms#1 小鼠(剂量为 0.01ml/g 体重)或 Sprague-Dawley 大鼠(剂量为 0.004ml/g 体重)施用这些化合物。在施用抗惊厥剂实验物质之前，确定出现峰效果和峰神经病短缺的时间。

将最大电击癫痫发作实验(MES)、即用电解质溶液(0.9%的 NaCl)滴灌注的角膜电极施加到动物的眼部，并在实验化合物的峰效果的时间将电刺激(用于小鼠的是 50mA，用于大鼠的是 150mA, 60Hz)传递 0.2 秒钟。用手束缚住动物并在实施刺激的那一刻松开，以便观察癫痫发作。后腿强力伸展现象的消除(后腿的强力伸展与身体平面所成的角度不超过 90°)显示，该化合物阻止 MES 诱导的癫痫发作的传播。

在自发性戊四唑阈值实验(scMet)中，在测试化合物的峰效果的那一刻注射惊厥剂量(CD97)的戊四唑(大鼠为 85mg/kg)。将动物分离并观察 30 分钟，以看看癫痫发作是否出现。阵挛的缺乏持续至少 5 秒钟，表明该化合物能够评估戊四唑诱导的癫痫发作阈值。

实验动物的急性抗惊厥药物诱导的毒性通常表现为一些类型的神

- 经异常。在小鼠中，可以利用 rotorod 共济失调实验来检测这些异常，但是在某些情况下对大鼠却几乎无用。在 rotorod 共济失调实验中，在有节棒以 6rpm 的速率转动时动物在其上不能保持至少 1 分钟的平衡，表示有神经缺陷 (neurologic deficit)。可利用定位意识实验来检查大鼠：一条后腿在桌子边缘之上稍稍放低，而正常动物将把腿抬回正常位置。不能将腿抬回正常位置就表示有神经缺陷。

实施例 8

- 在以 30、100、300mg/kg(每组 4 只小鼠)的剂量给 12 只鼠施用二氧嘧啶化合物之后的 30 分钟和 4 小时，对这些化合物进行测试。结果如表 4 所示。

表 4.选定的二氧嘧啶化合物和测试数据

化合物	活性: 300 mg/kg	活性: 100 mg/kg	活性: 30 mg/kg
c/D-Peg-L-Ala	4	3	2
c/L-Peg-L-Ala	0	0	NA
c/D-Peg-Gly	2	1	0
c/D-Peg-L-Lys	1	0	NA
c/D-Peg-D-Lys	0	0	NA
c/D-Peg-L- 鸟氨酸 (Orn)	0	0	NA
c/D-Peg-D-Orn	0	0	NA
c/D-Peg-L- 二氨基丁酸	0	0	NA
c/D-Peg-L- 二氨基丙酸	0	0	NA
c/D-Peg-L-Met	1	0	NA
c/D-Peg-D-Met	0	0	NA
c/D-Peg-L-(S- 甲基)-L-胱氨酸	4	3	2
c/D-Peg-L-(S- 苄基)-L-胱氨酸	0	0	NA
c/D-Peg-L-Arg	0	0	NA

c/D-Peg-L-HomoArg	0	0	NA
c/D-Peg-N- 肌-L- homoArg	0	0	NA
c/D-(p-OH)-Peg-L-Ala	0	0	NA
c/D-(p-OH)-Peg-L-Lys	0	0	NA

c=环

Peg=苯基甘氨酸

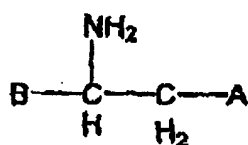
0(无活性)-4 规格的活性

- 5 如表 4 所示, c/D-苯基甘氨酸-L-氨基丙酸和 c/D-苯基甘氨酸-(S-Me)-L-半胱氨酸在该动物模型系统中表现出强的抗惊厥活性, 而几种其它二氧嘧啶化合物显示出较弱的抗惊厥活性。

还合成并测试了某些其它的二氧嘧啶。在这些化合物中, 发现 c/L-氨基丙酸-D-亮氨酸具有活性。

- 10 实施例 9: 二芳基醚抗癫痫发生剂

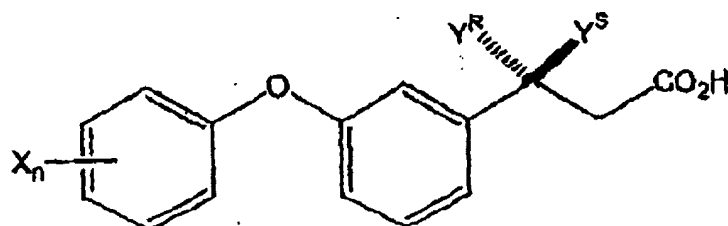
在另一实施方案中, 用于抑制受试者的癫痫发生和/或发作发生的方法包括给受试者施用有效量的化合物, 以使得抑制癫痫发生, 其中该化合物是:



式 B, *vide supra*

15

更特别地, 优选化合物是由下式表示的化合物, 包括其可药用盐:



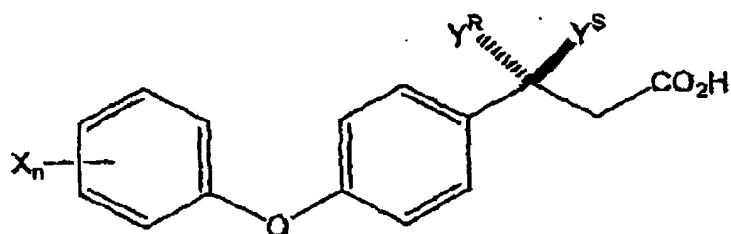
其中每个 X 独立地选自：卤素(优选的是氯)、硝基、氰基以及取代或未取代的烷基和烷氧基(优选的是三氟甲基和甲基)；n 是从 0 至 5 的整数(优选的是 $n = 1$)；以及 Y^R 和 Y^S 之一是氢，而另一个是取代或未取代的胺。

5 表 5-二芳基醚化合物的例子

化合物	X	n	Y^R	Y^S	生物活性 ^a
C1	<i>m</i> -CF ₃	1	NH ₂ ·HCl	H	无活性 -0
C2	<i>m</i> -CF ₃	1	H	NH ₂ ·HCl	活性 -+1
	<i>m</i> -CF ₃	1	NH ₂ ·HCl, H (外消旋物)		活性 -+3
C3	<i>p</i> -CH ₃	1	NH ₂ ·HCl	H	活性 -+1
C4	<i>p</i> -CH ₃	1	H	NH ₂ ·HCl	活性 -+2
	<i>p</i> -CH ₃	1	NH ₂ ·HCl, H (外消旋物)		无活性 -0
C5	-	0	NH ₂ ·HCl	H	活性 -+1
C6	-	0	NH ₂ ·HCl, H (外消旋物)		活性 -+1
C7	-	0	H	NH ₂ ·HCl	活性 -+1
C8	<i>p</i> -Cl	1	H	NH ₂ ·HCl	活性 -+1
C9	<i>p</i> -Cl	1	NH ₂ ·HCl	H	活性 -+2
C10	<i>m</i> -Cl, <i>p</i> -Cl	2	NH ₂ ·HCl	H	NA
C11	<i>m</i> -Cl, <i>p</i> -Cl	2	H	NH ₂ ·HCl	NA

a. 使用毛果芸香碱，化合物以 100mg/kg 的量在大鼠中是有活性的，或者是无活性的。

10 或者是，二芳基醚可以是对位取代的：



例如，参见上文表 2 中的化合物 B8P79。

正如生物数据所显示的，R 或 S 绝对立体化学的对映异构体比外消旋体或其它立体异构体更具有生物活性。当是这种情况时，单一的立

体异构体是优选的, 并且按照本发明的药物组合物优选地基本上仅仅包括该立体异构体。通过用手性起始原料进行不对称合成(例如, 将手性胺 Michael 加成到肉桂酸酯上, 然后进行水解)或者通过拆分外消旋合成, 可以制备这种立体化学异构体(正如以下所举的例子)。

5

3-(3-三氟甲基苯氧基)-反式-肉桂酸甲基酯。将 3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯甲醛 (8.05g, 30mmol) 和甲基三苯基正膦亚基醋酸酯 (methyltriphenylphosphoranylidene acetate) (15.13g, 45mmol) 的 THF(200mL)溶液搅拌回流 24 小时, 然后冷却到室温, 并进行浓缩。

10 用 0-10% 的 EtOAc 己烷溶液作为洗脱剂, 通过在硅胶上进行色谱分离来纯化残留物, 从而获得 9.3g(96%)的产物。

3-(4-甲基苯氧基)-反式-肉桂酸甲基酯。将 3-(4-甲基苯氧基)苯甲醛 (8.04g, 37.9mmol) 和甲基三苯基正膦亚基醋酸酯 (19g, 57mmol) 的 THF(200mL)溶液搅拌回流 24 小时, 然后冷却到室温, 并进行浓缩。

15 用 0-10% 的 EtOAc 己烷溶液作为洗脱剂, 通过在硅胶上进行色谱分离来纯化残留物, 从而获得 9.6g(94.5%)的产物。

3-苯氧基-反式-肉桂酸甲基酯。将 3-苯氧基苯甲醛 (8.03g, 40.5mmol) 和甲基三苯基正膦亚基醋酸酯 (20g, 60mmol) 的 THF(200mL)溶液搅拌回流 24 小时, 然后冷却到室温, 并进行浓缩。用 0-10% 的 EtOAc 己烷溶液作为洗脱剂, 通过在硅胶上进行色谱分离来纯化残留物, 从而获得 10.2g(99%)的产物。

20 (3R)-[(S)-(-)-N-苄基- α -甲基苄基]氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]丙酸甲基酯。将丁基锂(2.5M 的己烷溶液, 9.9mL, 24.75mmol)加入到 (S)-(-)-N-苄基- α -甲基苄胺(5.3mL, 25mmol)的 THF(200mL)溶液(0°C)中。将该红色溶液在 0°C 下搅拌 20 分钟并冷却到 -78°C。逐滴加入 3-(3-三氟甲基苯氧基)-反式-肉桂酸甲酯(4g, 12.4mmol)的 THF(20mL)溶液。在用饱和氯化铵(100ml)淬灭之前, 在 -78°C 下将混合物搅拌 2 小时。然后让其温热并倾注到饱和的氯化钠水溶液(100mL)中。用 EtOAc(2 x 100mL)提取水层, 并对其进行干燥(Na_2SO_4)、过滤和蒸发, 从而得到残留物, 然后用 0-8% 的 EtOAc 己烷溶液作为洗脱剂、通过
30 在硅胶上进行色谱分离来纯化残留物, 蒸发收集到的级份从而获得 3.2g(47%)的产物。

利用相同的方法、由(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄胺来制备(3S)-[(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄基]氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]丙酸甲酯(4.1g), 产率为 62%。

- (3R)-[(S)-(-)-N-苄基- α -甲基苄基]氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]丙酸甲酯。将丁基锂(2.5M 的己烷溶液, 12mL, 30mmol)加入到(S)-(-)-N-苄基- α -甲基苄胺(6.3mL, 30mmol)的 THF(200mL)溶液(0°C)中。将该红色溶液在 0°C 下搅拌 20 分钟并冷却到-78°C。逐滴加入 3-(3-三氟甲基苯氧基)-反式-肉桂酸甲酯(4g, 14.9mmol)的 THF(20mL)溶液。在用饱和氯化铵(100ml)淬灭之前, 在-78°C 下将混合物搅拌 2 小时。然后让其温热并倾注到饱和的氯化钠水溶液(100mL)中。用 EtOAc(2 x 100mL)提取水层, 并对其进行干燥(Na_2SO_4)、过滤和蒸发, 从而得到残留物, 然后用 0-8% 的 EtOAc 己烷溶液作为洗脱剂、通过在硅胶上进行色谱分离来纯化残留物, 蒸发收集到的级份从而获得 3.3g(46%)的产物。

- 利用相同的操作规程、由(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄胺来制备(3S)-[(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄基]氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]丙酸甲酯(4.4g), 产率为 62%。

- (3R)-[(S)-(-)-N-苄基- α -甲基苄基]氨基-(3-苯氧苯基)丙酸甲酯。将丁基锂(2.5M 的己烷溶液, 13mL, 32.5mmol)加入到(S)-(-)-N-苄基- α -甲基苄胺(6.6mL, 31.6mmol)的 THF(200mL)溶液(0°C)中。将该红色溶液在 0°C 下搅拌 20 分钟并冷却到-78°C。逐滴加入 3-(4-甲基苯氧基)-反式-肉桂酸甲酯(4g, 15.7mmol)的 THF(20mL)溶液。在用饱和氯化铵(100ml)淬灭之前, 在-78°C 下将混合物搅拌 2 小时。然后让其温热并倾注到饱和的氯化钠水溶液(100mL)中。用 EtOAc(2 x 100mL)提取水层, 并对其进行干燥(Na_2SO_4)、过滤和蒸发, 从而得到残留物, 然后用 0-8% 的 EtOAc 己烷溶液作为洗脱剂、通过在硅胶上进行色谱分离来纯化残留物, 蒸发收集到的级份, 从而获得 4.8g(66%)的产物。

利用相同的操作规程、由(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄胺来制备(3S)-[(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄基]氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]丙酸甲酯, 产率为 51%。

- (3R)-氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]丙酸甲酯。在氢气(1atm)下在活性炭(700mg)上的氢氧化钡存在下将(3R)-[(S)-(-)-N-苄基- α -甲基苄基]氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]丙酸甲酯(3.2g, 5.8mmol)的

MeOH(60mL)、H₂O(6mL)和醋酸(1.5mL)溶液在室温下搅拌 36 小时。然后对其进行过滤和蒸发，从而得到产物。无需纯化而将产物用于下一步反应中。

利用相同的操作规程、由(3R)-[(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄基]氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苄基]丙酸酯(3.9g, 7.1mmol)来制备(3S)-氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苄基]丙酸甲基酯。

(3R)-氨基-3-[3-(4-甲苄氧基)苄基]丙酸甲基酯。在氢气(1atm)下在活性炭(530mg)上的氢氧化钡存在下将(3R)-[(S)-(-)-N-苄基- α -甲苄基]氨基-3-[3-(4-甲苄氧基)苄基]丙酸甲基酯(3.3g, 6.7mmol)的 MeOH(60mL)、H₂O(6mL)和醋酸(1.5mL)溶液在室温下搅拌 36 小时。然后对其进行过滤和蒸发，从而得到产物。无需纯化而将产物用于下一步反应中。

利用相同的操作规程、由(3R)-[(R)-(+)-N-苄基- α -甲苄基]氨基-3-[3-(4-甲苄氧基)苄基]丙酸酯(4.2g, 8.5mmol)来制备(3S)-氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苄基]丙酸甲基酯。

(3R)-氨基-3-(3-苄氧基苄基)丙酸甲基酯。在氢气(1atm)下在活性炭(700mg)上的氢氧化钡存在下将(3R)-[(S)-(-)-N-苄基- α -甲苄基]氨基-3-(3-苄氧基苄基)丙酸甲基酯(4.4g, 9.1mmol)的 MeOH(60mL)、H₂O(6mL)和醋酸(1.5mL)溶液在室温下搅拌 36 小时。然后对其进行过滤和蒸发，从而得到产物。无需纯化而将产物用于下一步反应中。

利用相同的操作规程、由(3S)-[(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄基]氨基-3-(3-苄氧基苄基)丙酸酯(3.7g, 7.7mmol)来制备(3S)-氨基-3-(3-苄氧基苄基)丙酸甲基酯。

(3R)-氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苄基]丙酸盐(C1)。将(3R)-氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苄基]丙酸甲基酯溶解到 2N HCl(40mL)中，回流过夜，冷却到室温并进行浓缩。将残留物溶解到 2N HCl(100mL)和二乙醚(30mL)中。油层在水层和有机层之间形成，并对其分离、蒸发和泵干燥过夜，从而得到白色粉末 1.8g: $[\alpha]_D^{20}$ -0.49°(c 2.26, CH₃OH), ¹H NMR(CD₃OD) δ 2.99(dd, 1H, J=6.6, 17.4), 3.09(dd, 1H, J=7.5, 17.4), 4.72(dd, 1H, J=6.6 7.5), 7.08-7.60(m, 8H). ¹³C NMR(CD₃OD) δ 39.1, 52.8, 116.3, 119.7, 121.3, 123.3, 123.4, 124.2, 127.0, 132.2, 132.3, 133.4, 140.0, 158.2, 159.0, 172.8. MS: m/e 326.0(m-HCl).

利用相同的操作规程、由(3S)-氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苄基]

丙酸甲基酯来制备(3S)-氨基-3-[3-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]丙酸盐酸盐(C2), 产率为 74%。 $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +0.63^{\circ}$ (c 2.38, CH₃OH), ¹H NMR(CD₃OD) δ 2.99(dd, 1H, J=6.6, 17.4), 3.09(dd, 1H, J=7.5, 17.4), 4.72(dd, 1H, J=6.6, 7.5), 7.08-7.60(m, 8H). ¹³C NMR(CD₃OD) δ 39.1, 52.8, 116.3, 119.7, 121.3, 123.3, 123.4, 124.2, 127.0, 132.2, 132.3, 133.4, 140.0, 158.2, 159.0, 172.8. MS: m/e 326.3(m- HCl).

(3R)-氨基-3-[3-(4-甲苯氧基)苯基]丙酸盐酸盐(C3). 将(3R)-氨基-3-[3-(4-甲苯氧基)苯基]丙酸甲基酯溶解到 2N HCl(40mL)中, 回流过夜, 冷却到室温并进行浓缩。将残留物溶解到 2N HCl(100mL)中并浓缩。过滤白色沉淀并用二乙醚(10mL)进行洗涤, 然后泵干燥过夜, 从而得到 1.6g 的产物: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -1.36^{\circ}$ (c 2.06, CH₃OH), ¹H NMR(CD₃OD) δ 2.88(s, 1H), 2.96(dd, 1H, J=6.6, 17.1), 3.09(dd, 1H, J=7.8, 17.1), 4.67(dd, 1H, J=6.6, 7.8), 6.89-7.43(m, 8H). ¹³C NMR(CD₃OD) δ 20.8, 39.1, 52.9, 118.1, 119.8, 120.4, 122.6, 131.5, 131.8, 134.8, 139.4, 155.5, 160.0, 172.8. MS: m/e 272.0(m- HCl).

利用相同的操作规程、由(3S)-氨基-3-[3-(4-甲苯氧基)苯基]丙酸甲基酯来制备(3S)-氨基-3-[3-(4-甲苯氧基)苯基]丙酸盐酸盐(C4), 产率为 65%。 $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +1.46^{\circ}$ (c 2.26, CH₃OH), ¹H NMR(CD₃OD) δ 2.88(s, 1H), 2.96(dd, 1H, J=6.6, 17.1), 3.09(dd, 1H, J=7.8, 17.1), 4.67(dd, 1H, J=6.6, 7.8), 6.89-7.43(m, 8H). ¹³C NMR(CD₃OD) δ 20.8, 39.1, 52.9, 118.1, 119.8, 120.4, 122.6, 131.5, 131.8, 134.8, 139.4, 155.5, 160.0, 172.8. MS: m/e 272.1(m- HCl).

(3R)-氨基-3-(3-苯氧基)丙酸盐酸盐(C5). 将(3R)-氨基-3-(3-苯氧基)丙酸甲基酯溶解到 2N HCl(40mL)中, 回流过夜, 冷却到室温并进行浓缩。将残留物溶解到 2N HCl(100mL)中并用二乙醚(2 x 30mL)进行洗涤。然后将水层蒸发并进行泵干燥过夜, 从而得到 2.4g 的白色粉末: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -1.40^{\circ}$ (c 2.79, CH₃OH), ¹H NMR(CD₃OD) δ 2.98(dd, 1H, J=6.6, 17.1), 3.11(dd, 1H, J=7.5, 17.1), 4.69(dd, 1H, J=6.6, 7.5), 6.98-7.46(m, 9H). ¹³C NMR(CD₃OD) δ 39.1, 52.8, 118.7, 120.2, 120.3, 123.3, 125.0, 131.1, 131.9, 139.5, 158.0, 159.4, 172.8. MS: m/e 258.1(m- HCl).

利用相同的操作规程、由(3S)-氨基-3-(3-苯氧基)丙酸甲基酯来制备(3S)-氨基-3-(3-苯氧基)丙酸盐酸盐(C7)(1.96g), 产率为 87%。 $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$

+1.43°(c 2.25, CH₃OH), ¹H NMR(CD₃OD) δ 2.98(dd, 1H, J=6.6, 17.1), 3.11(dd, 1H, J=7.5, 17.1), 4.69(dd, 1H, J=6.6, 7.5), 6.98-7.46(m, 9H). ¹³C NMR(CD₃OD) δ 39.1, 52.8, 118.7, 120.2, 120.3, 123.0, 125.0, 131.1, 131.9, 139.5, 158.0, 159.4, 172.8. MS: m/e 257.9(m- HCl).

5 如下制备(D)-(+)-3-氨基-3-[3-(4-氯苯氧基)苯基]丙酸盐酸盐(C8)和(L)-(-)-3-氨基-3-[3-(4-氯苯氧基)苯基]丙酸盐酸盐(C9): 用(1R, 2S)-(-)-麻黄碱的 EtOAc 溶液使 BOC-保护的外消旋 3-氨基-3-[3-(4-氯苯氧基)苯基]丙酸进行非对映的选择性重结晶, 然后利用本领域公认的技术酸性消除 BOC 基团。这些化合物的比旋光为+1.07°和-1.04°(在 MeOH
10 中, c=0.0118). ¹H 与 ¹³C NMR 与这些结构相符。

利用酶促拆分法来制备(L)-(-)-3-氨基-3-[3-(3,4-二氯苯氧基)苯基]丙酸盐酸盐(C10)和(D)-(+)-3-氨基-3-[3-(3,4-二氯苯氧基)苯基]丙酸盐酸盐(C11)。将苯乙酰氯与 3-氨基-3-[3-(3,4-二氯苯氧基)苯基]丙酸反应所生成的外消旋 3-[3-(3,4-二氯苯氧基)苯基]-3-苯乙酰氨基-丙酸(2.01g,
15 4.5mmol)溶解到 30mL 的 EtOAc 中。向该溶液中加入 30mL 1M 的磷酸盐缓冲液(pH=7.6)和固定在 Eupergit 上的 200mg(10%w/w)青霉素 G 酰胺酶(PGA)。24 小时后终止反应, 并且通过过滤除去酶。通过在 EtOAc 与含水酸之间进行分配来分离胺和乙酰胺产物, 并且在减压下除去溶剂, 从而得到 198mg(24%)的冷冻干燥产物富集(L)-(-)-化合物([α]_D=
20 0.39°, 在 MeOH 中, c=0.0058). ¹H 与 ¹³C NMR 与该结构相符。24 小时后终止反应。用 6M HCl 对乙酰胺进行进一步的水解产生 970mg(79%)的富集(D)-(+)-化合物([α]_D=+0.13°, 在 MeOH 中, c=0.0173). ¹H 与 ¹³C NMR 与该结构相符。

等同技术

25 本领域的技术人员应该认识到或者能够肯定, 本发明不仅能够利用常规的实验方案, 而且还可使用本文所述的具体操作规程的许多等同技术。这些等同技术被认为包括在本发明的保护范围之内并且被后面的权利要求书所覆盖。本申请所提到的所有参考文献、公开专利以及出版的专利申请的内容都通过引用并入本文。这些专利、申请和其它
30 文献中的适当组分、工艺和方法可以选择用于本发明及其实施方案。

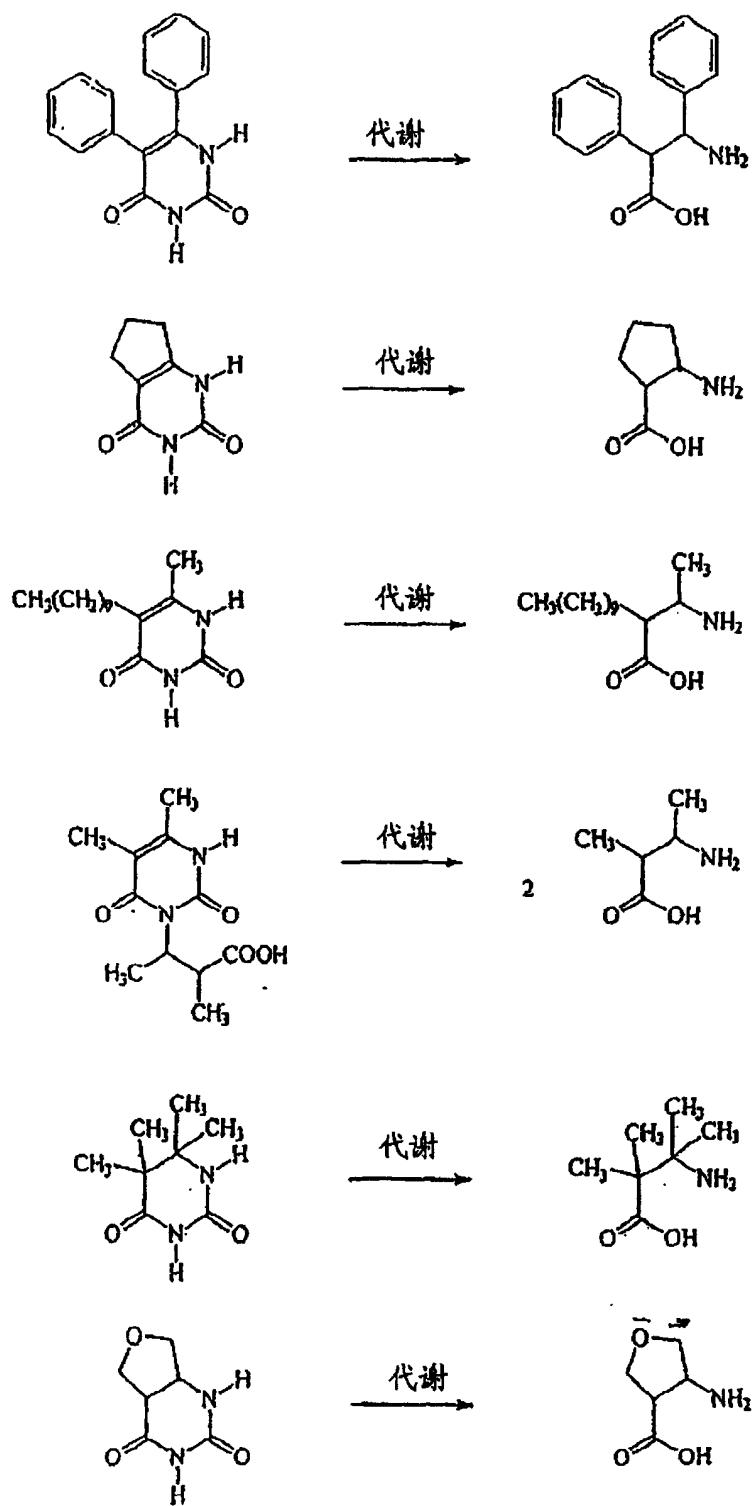


图 1

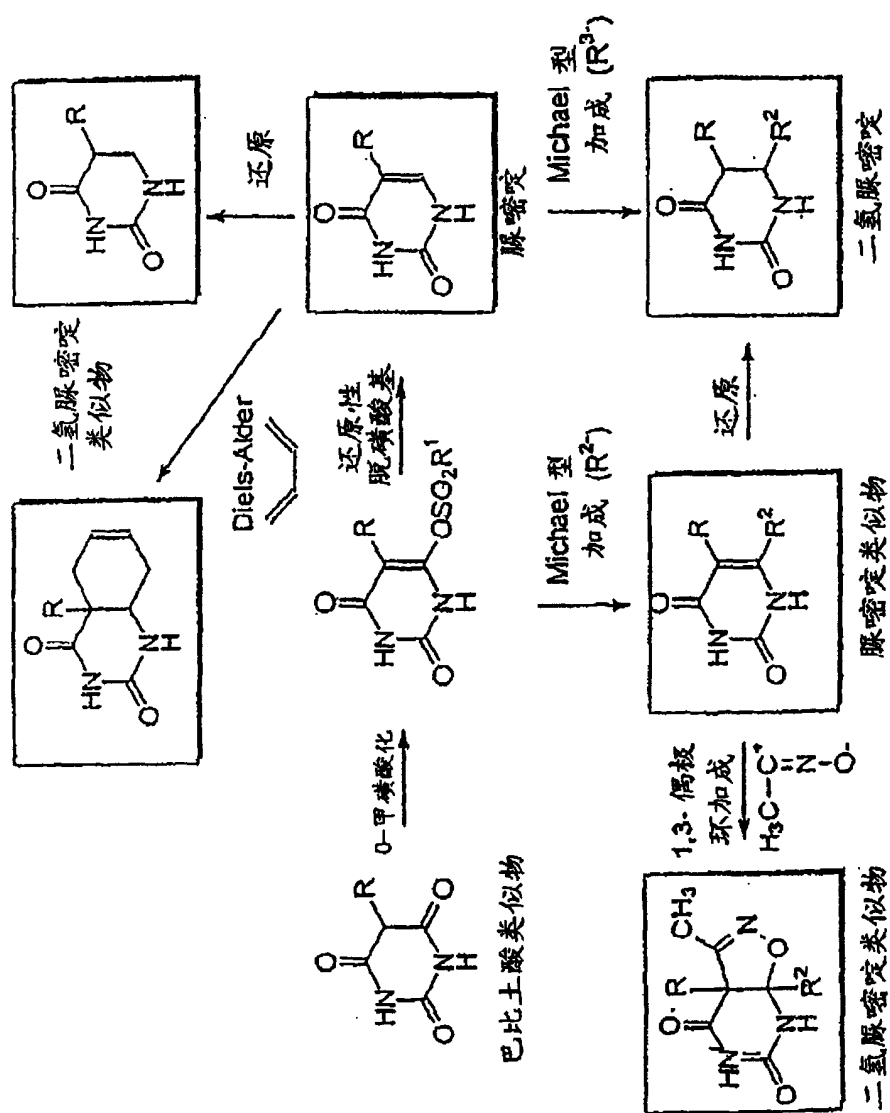
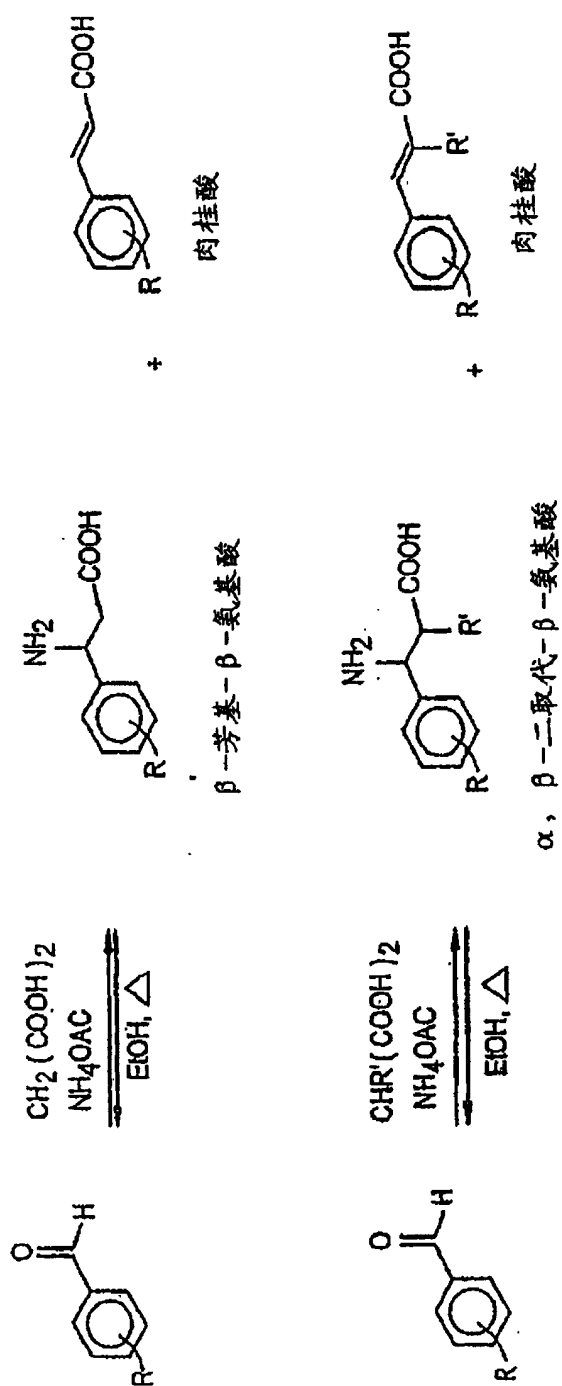


图 2



β-芳基-β-氨基酸

α, β-二取代-β-氨基酸

图 3

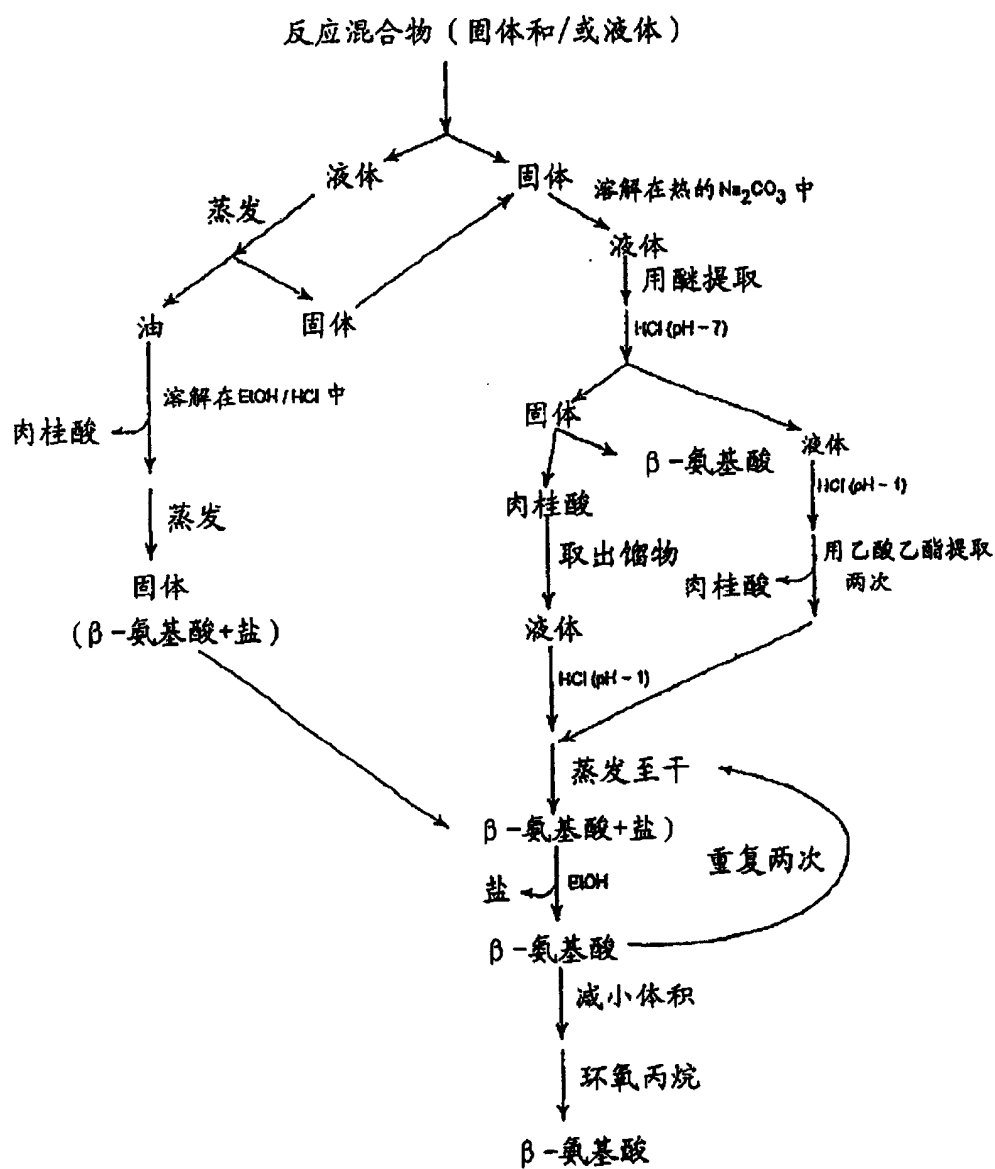


图 4