



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113336673 A

(43) 申请公布日 2021.09.03

(21) 申请号 202110652331.3 *A61P 25/00* (2006.01)
(22) 申请日 2017.05.05 *A61P 25/16* (2006.01)
(66) 本国优先权数据 *A61P 25/28* (2006.01)
201610300245.5 2016.05.07 CN *A61P 25/14* (2006.01)
(62) 分案原申请数据
201780027329.9 2017.05.05
(71) 申请人 广东东阳光药业有限公司
地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工
业园工业北路1号
(72) 发明人 何必飞 卢辉雄 刘光元 王仲清
罗忠华
(51) Int. Cl.
C07C 271/24 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)

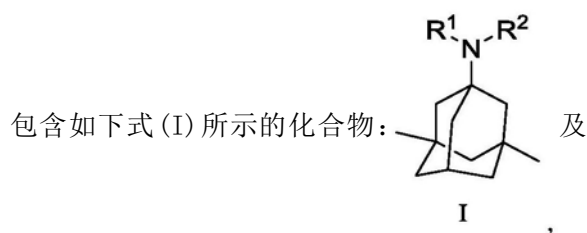
权利要求书3页 说明书24页 附图1页

(54) 发明名称

一种金刚烷胺类化合物及其制备方法和用途

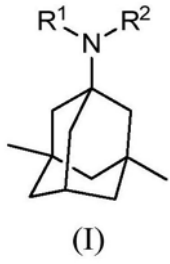
(57) 摘要

本发明涉及一种金刚烷胺类化合物及其制备方法和用途,属于药物领域。本发明还提供了



其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐。本发明还提供了包含这类化合物的药物组合物,以及化合物和药物组合物的制备方法、用途等。

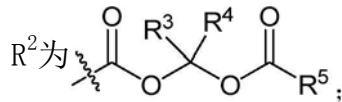
1. 一种式 (I) 所示的化合物:



或式 (I) 所示的化合物的立体异构体、互变异构体、氘代物或药学上可接受的盐;

其中,

R^1 为 H;



R^3 和 R^4 分别独立地为 H 或烷基;

R^5 为 C_1 - C_{11} 的未支化的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

以上 R^3 和 R^4 中所述各烷基分别任选地被一个或多个选自卤素、CN、 N_3 、 NO_2 、氨基、羟基、巯基、烷基、烷氨基、二烷基氨基、烷氧基、烷基酰基、烯基酰基、烷硫基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、羟烷基、氨烷基、硫烷基、脂肪胺基烷基、二脂肪胺基、烷氧基烷基、烷基酰烷基、烯基酰烷基、炔基酰烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的取代基所取代;

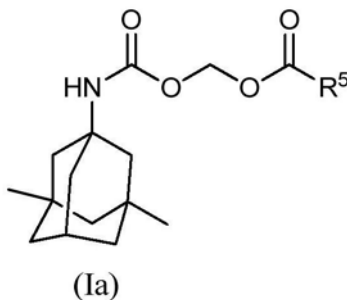
R^5 中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基分别任选地被一个或多个选自卤素、CN、 N_3 、 NO_2 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的取代基所取代。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, R^3 和 R^4 分别独立地为 H 或 C_1 - C_9 烷基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, R^5 为 C_1 - C_{11} 的未支化的烷基、 C_6 - C_{14} 芳基或 C_1 - C_9 杂芳基, 其中所述各烷基、芳基和杂芳基分别任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、I、CN、 N_3 、 NO_2 、 C_6 - C_{14} 芳基和 C_1 - C_9 杂芳基的取代基所取代。

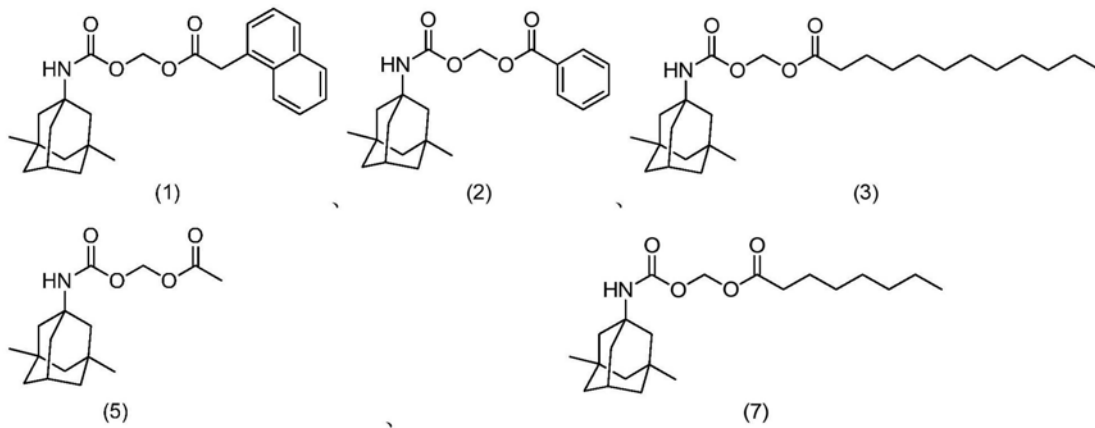
4. 根据权利要求 3 所述的化合物, 其中, R^5 为萘基亚甲基、苯基、苄基、甲基、正丙基、正庚烷基、辛烷基或十一烷基。

5. 根据权利要求 1 所述化合物, 其为式 (Ia) 所示的化合物:



或式 (Ia) 所示的化合物的立体异构体、互变异构体、氘代物或药学上可接受的盐; 其中, R^5 为 C_1 - C_{11} 未支化的烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或被 C_6 - C_{10} 芳基取代的 C_1 - C_{11} 未支化的烷基。

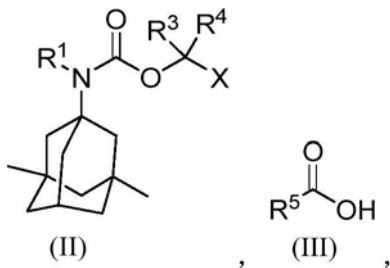
6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 选自下列化合物:



或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药学上可接受的盐。

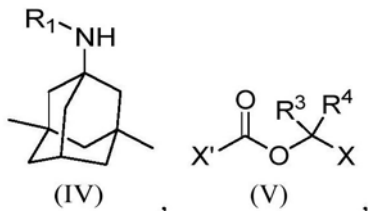
7. 一种制备权利要求1所述的式(I)所示的化合物的方法,其包括,

步骤1): 在碱的存在下,式(II)所示化合物与式(III)所示化合物或其盐反应,制备得到式(I)所示的化合物,或其立体异构体,立体异构体的混合物,氘代物或药物可接受的盐



其中X是卤素;和

步骤2): 通过式(IV)所示化合物与式(V)所示化合物在碱的存在下反应,制备得到式(II)所示化合物,



其中X和X' 分别独立地为卤素。

8. 根据权利要求7所述的方法,步骤1) 或步骤2) 中,溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、甲苯、四氢呋喃或其组合,所述碱为二乙胺、三乙胺、N,N-二异丙乙胺、碳酸钾、碳酸铯或其组合。

9. 根据权利要求7或8所述的方法,步骤1) 中进一步包括使用碘化钠。

10. 一种药物组合物,其包含权利要求1-6任一项所述的化合物或其立体异构体、立体异构体混合物、氘代物、互变异构物或药学上可接受的盐,以及药物可接受的赋形剂或载体。

11. 根据权利要求10所述的药物组合物,其进一步包含胆碱酯酶抑制剂;所述胆碱酯酶抑制剂为他克林(Tacrine)、多奈哌齐(Donepezil)、石杉碱甲(Huperzine-A)、加兰他敏(Galanthamine)、利凡斯的明(Rivastigmine),或它们的任意组合。

12. 权利要求10或11所述的药物组合物,所述组合物为悬浮液。

13. 根据权利要求12所述的药物组合物,其中化合物或其立体异构体、立体异构体的混合物、氘代物、互变异构物或药学上可接受的盐,以纳米晶体或微晶形式存在于悬浮液中。

14. 权利要求1-6任一项所述的化合物或权利要求10-13任一项所述的药物组合物在制备用于预防或治疗有需要的人的神经退行性疾病或改善有需要的人的神经退行性疾病的症状的药物中的用途;所述神经退行性疾病以N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体为媒介。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中神经退行性疾病是帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、萎缩性脊髓炎、AIDS性痴呆或血管性痴呆。

16. 根据权利要求14所述的用途,其中神经退行性疾病是有中度到重度老年痴呆症的阿尔茨海默病。

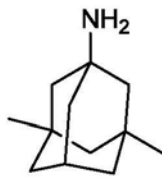
17. 根据权利要求14-16任一所述的用途,其中所述药物通过注射用于有需要的人。

一种金刚烷胺类化合物及其制备方法和用途

发明背景

[0001] 许多神经退行性疾病都是神经退行性过程的结果。神经退化是神经元结构或功能的逐渐丧失,包括神经元的死亡。神经退行性疾病很难治愈,会导致进行性变性或神经元细胞死亡。

[0002] 美金刚胺是一种N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,通过与脑细胞NMDA受体结合,阻断神经递质谷氨酸盐的活性,降低了某些类型的脑活动。美金刚胺已被证明对中度至重度阿尔茨海默病和路易体痴呆有治疗作用,同时还有治疗各种糖尿病的功效。美金刚胺的结构如下:



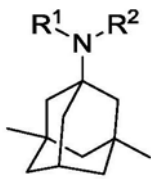
美金刚

[0003] 然而,美金刚胺具有一定的物理和化学特性,限制了它的治疗用途。例如美金刚胺具有相当高的水溶性,这对药物的制备提出了挑战。此外,美金刚胺的使用也会带来一些不良的影响,例如:困惑、头晕、嗜睡、头痛、失眠、躁动和幻觉。

发明概要

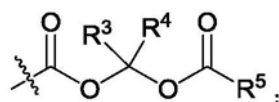
[0004] 本发明提供了一种低溶解度的美金刚胺衍生物,使其能够形成微晶或纳米晶悬浮液。由于溶解性较低,这些衍生物可以在晶体表面形成扩散层,从而控制药物的释放,有助于减少或避免与美金刚胺相关的许多副作用。

[0005] 一方面,本发明提供一种式(I)所示的化合物:



I

或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐;其中, R^1 为H、氨基保护基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; R^2 为

 R^3 和 R^4 分别独立地为H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基或芳基; R^5 为

烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;以上 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中所述各烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基分别任选地被一个或多个选自卤素、CN、 N_3 、 NO_2 、氨基、羟基、巯基、烷基、烷氨基、二烷基氨基、烷氧基、烷基酰基、烯基酰基、烷硫基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、羟烷基、氨烷基、硫烷基、脂肪胺基烷基、二脂肪胺基、烷氧基烷

基、烷基酰烷基、烯基酰烷基、炔基酰烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的取代基所取代。

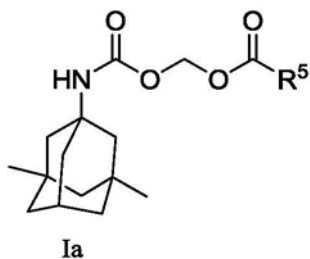
[0006] 在一些方面中, R^1 为 H、氨基保护基或 C_1 - C_6 烷基, 其中烷基被一个或多个选自卤素、CN、 N_3 、 NO_2 、氨基、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_{10} 杂环基和 C_1 - C_9 杂芳基的取代基所取代。在一些实施方案中, R^1 为 H。

[0007] 在一些方面中, R^3 和 R^4 分别独立地为 H 或 C_1 - C_9 烷基。在一些实施方案中, R^3 和 R^4 分别独立地为 H。

[0008] 在一些方面中, R^5 为 C_1 - C_{30} 烷基、 C_2 - C_{30} 烯基、 C_2 - C_{30} 炔基、 C_6 - C_{14} 芳基或 C_1 - C_9 杂芳基, 其中所述各 C_1 - C_{30} 烷基、 C_2 - C_{30} 烯基、 C_2 - C_{30} 炔基、 C_6 - C_{14} 芳基和 C_1 - C_9 杂芳基分别任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、I、CN、 N_3 、 NO_2 、氨基、羟基、巯基、 C_1 - C_{30} 烷氨基、 C_1 - C_{30} 二烷基、 C_1 - C_{30} 烷氧基、 C_1 - C_{30} 烷芳基、 C_2 - C_{30} 烯基芳基、 C_1 - C_{30} 硫烷基、 C_6 - C_{14} 芳基和 C_1 - C_9 杂芳基的取代基所取代。

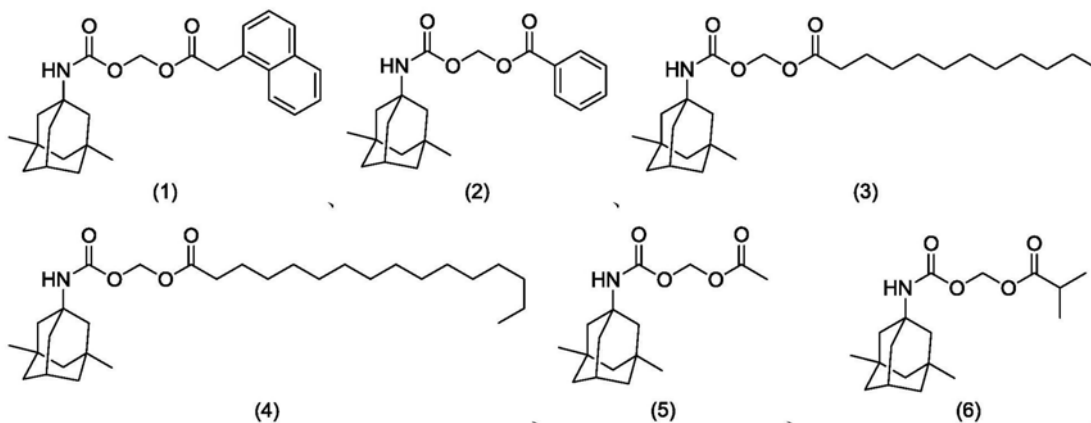
[0009] 在一些方面中, R^5 为萘甲基、苯基、苄基、甲基、丙基、异丙基、辛烷基、十一烷基、十三烷基、十五烷基或十七烷基。

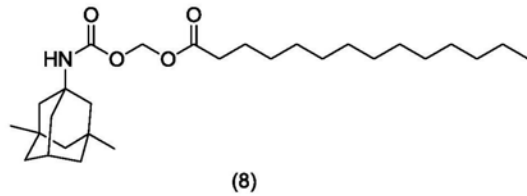
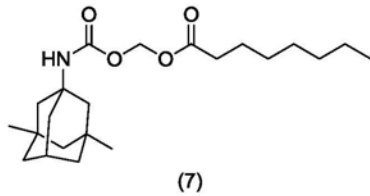
[0010] 另一方面, 本发明提供一种式 (Ia) 所示的化合物:



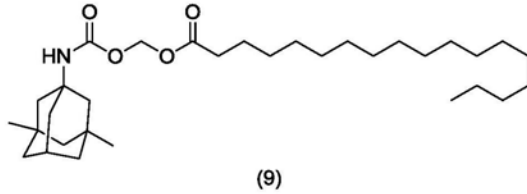
或式 (Ia) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐; 其中, R^5 为 C_1 - C_{30} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 - C_{10} 芳基取代的 C_1 - C_{30} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为 C_1 - C_{17} 的烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 - C_{10} 芳基取代的 C_1 - C_{17} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为未支化的 C_1 - C_{11} 的烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 - C_{10} 芳基取代的 C_1 - C_{11} 烷基。

[0011] 另一方面, 本发明所述的化合物可以从以下化合物中选取的化合物:



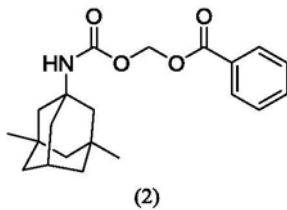


和



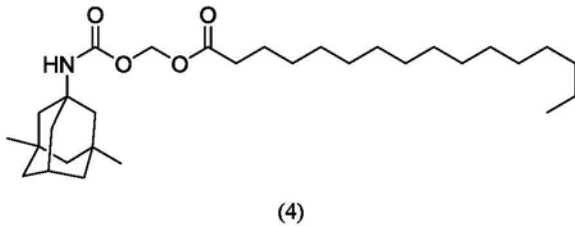
或其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0012] 在另一方面,本发明所述的化合物可以特别是下述化合物:



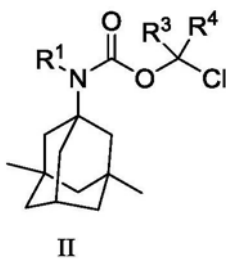
或其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0013] 在另一方面,本发明所述的化合物可以特别是下述化合物:



或其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0014] 另一方面,本发明提供的化合物,其为式(II)所示的化合物:



或式(II)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐;其中, R^1 为H、氨基保护基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_{10} 杂环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_1 - C_9 杂芳基; R^3 和 R^4 分别独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_6 - C_{10} 芳基;其中 R^1 、 R^3 和 R^4 中以上所述各 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_{10} 杂环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基和 C_1 - C_9 杂芳基分别任选地被一个或多个选自F、Cl、Br、I、CN、 N_3 、 NO_2 、氨基、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氨基、 C_1 - C_6 二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基酰基、 C_1 - C_6 烯基酰基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_2 - C_6 卤代炔基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨烷基、 C_1 - C_6 巯基烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷

基, C_3 - C_6 环烷基, C_2 - C_{10} 杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基和 C_1 - C_9 杂芳基的取代基所取代。

[0015] 一方面, 本发明提供了制备所述的化合物的方法, 以及组合物和药物制剂。

[0016] 在一些实施例中, 提供了一种药物组合物或药物制剂, 其包括一种本发明所述的化合物和一种药学上可接受的赋形剂或载体。在一些实施例中, 所述组合物或药物制剂是悬浮液。在一些实施例中, 所述化合物、异构体、异构体的混合物、氘代物、互变异构体或溶剂化物以纳米晶体或微晶形式存在于悬浮液中。

[0017] 本发明还提供了治疗疾病或病症的方法。

[0018] 在一些实施例中, 提供了预防、治疗或改善有需要的人的神经退行性疾病的症状的方法。在一些实施例中, 提供了一种预防、治疗或改善有需要的人的糖尿病症状(I型或II型, 但不限于)的方法。在一些实施例中, 该方法包括向人类施用本发明公开的化合物、组合物或药物制剂。

[0019] 神经退行性疾病可能是由N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导的。神经退行性疾病的非限制性例子包括帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、萎缩性脊髓炎、艾滋病痴呆、血管性痴呆或其组合。在一些实施例中, 所述疾病为中度至重度老年痴呆症阿尔茨海默病。

附图说明

[0020] 图1展示了肌注大鼠体内各种化合物(compound)的药动学分布。图例格式: 测试化合物/剂量(mg/kg)/转化活性金刚烷化合物, 即美金刚胺。

详细说明

[0021] 本发明提供美金刚胺衍生物以及制备过程, 还包括组合物和使用它们预防、治疗或改善神经退行性疾病或糖尿病症状的方法。

1) 定义和一般术语

[0022] 以下描述列出了本技术的示例性实施例。然而, 应该认识到, 这种描述并不打算作为对本公开的范围的限制, 而是作为示例性实施例的描述提供的。

[0023] 按照本规范的规定, 下列单词、短语和符号通常具有下列含义, 除非它们所使用的上下文另有说明。

[0024] 一个不位于两个字母或符号之间的破折号("-")用来表示取代基的连接点。例如, $-C(O)NH_2$ 是通过碳原子连接的。在化学基团的前面或末端划一划是为了方便; 化学基团可以用或不用一个或多个破折号来表示, 而不会失去它们的一般意义。在一个结构中通过一条线画出的波浪线表示一个组的连接点。除非在化学上或结构上需要, 否则化学基团的书写顺序或命名顺序不会表明或暗示方向。

[0025] 前缀“Cu-v”表示下面的基团有从u到v的碳原子。例如, “ C_{1-6} 烷基”表示烷基有1-6个碳原子, 它包括直链和支链烷基。

[0026] 此处对“约”值或参数的引用包括(并描述)针对该值或参数本身的实施例。在特定的化身, “关于”一词包括表示 $\pm 10\%$ 。在其他方面, “约”一词包括表示 $\pm 5\%$ 。在某些其他方面, “约X”一词包括表示 $\pm 1\%$ 。此外, “约”一词还包括对“X”的描述。此外, 单数形式“一个”和“一些”包含复数引用, 除非上下文另有明确规定。因此, 例如, 对“化合物”的引用包括多个这样的化合物, 而对“分析”的引用包括对一个或多个分析的引用, 以及那些精通该技术的人所知道的类似的方法。

[0027] 术语“包含”及其变体,如“包含”,应以开放、包容的意义来解释,即“包括但不限于”。此外,单数形式“一个”和“一些”包括复数引用,除非上下文另有明确规定。因此,对“化合物”的引用包括许多这样的化合物,而对“分析”的引用包括对一种或多种技术熟练者所知的分析及其等同物的引用。

[0028] “烷基”是指未支化或支化饱和烃链。如本文所述,烷基有1到30个碳原子(即, C_{1-30} 烷基),1-20个碳原子(即, C_{1-20} 烷基),1-8个碳原子(即, C_{1-8} 烷基),1-6个碳原子(即,或1至4个碳原子(即 C_{1-4} 烷基)。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、二戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-甲基戊基。有特定数目的碳的烷基按化学名称或分子式命名时,可包括所有有该数目的碳的位置同分异构体;例如,“丁基”包括正丁基(即 $-(CH_2)_3CH_3$)、仲丁基(即 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、异丁基(即 $-CH_2CH(CH_3)_2$)和叔丁基(即 $-C(CH_3)_3$);“丙基”包括正丙基(即 $-(CH_2)_2CH_3$)和异丙基(即 $-CH(CH_3)_2$)。

[0029] “烯烷基”是指含有至少一个碳碳双键的烷基,并且有2到30个碳原子(即,即 C_{2-30} 烯基),2至20个碳原子(即, C_{2-20} 烯基),2至8个碳原子(即, C_{2-8} 烯基),2至6个碳原子(即,或2至4个碳原子(即, C_{2-4} 烯基)。

[0030] 烯基的例子包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0031] “炔基”是指一个烷基基团,至少含有一个碳碳三键,有2-30个碳原子(即, C_{2-30} 炔基),2-20个碳原子(即, C_{2-20} 炔基),2-8个碳原子(即, C_{2-8} 炔基),2-6个碳原子(即,或2至4个碳原子(即, C_{2-4} 炔基)。

[0032] 炔基也包括那些有一个三键和一个双键的基团。

[0033] “烷氧基”是指烷基-o-基团。烷氧基的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、异丙氧基、n-丁氧基、叔丁基、仲丁氧基、N-戊氧基,N-己氧基,1,2-二甲基丁氧基。

[0034] “卤烷氧基”是指上面定义的烷氧基,其中一个或多个氢原子被卤素取代。

[0035] “烷基硫”是指烷基-S-基团。

[0036] “酰基”是指基团-C(O)R,其中R为氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、异烷基或异芳基;其中每一个都可以随意替换,如本文所述。

[0037] 酰基的例子包括但不限于甲酰、乙酰、环己基羰基、环己基甲基羰基和苯甲酰。

[0038] “氨基”既指C-氨基基团,即 $-C(O)NRyRz$,也指N-氨基基团,即 $-NRyC(O)Rz$,其中Ry和Rz分别从由氢、烷基、芳基、卤烷基或异芳基组成的基团中独立选择;每一个都可以被替换。

[0039] “氨基”是指从由氢、烷基、卤烷基、芳基或异芳基组成的基团中独立选择Ry和Rz的 $NRyRz$ 基团;每一个都可以被替换。

[0040] “脒基”指的是 $-C(NH)(NH_2)$ 。

[0041] “芳基”是指芳香环状基团,有单个环(如单环)或多个环(如双环或三环),包括闭环体系。如本文所述,芳基有6到20个环碳原子(即, C_{6-20} 芳基),6-14个碳环原子(即, C_{6-14} 芳基),6-12个碳环原子(即, C_{6-12} 芳基),或6-10个碳环原子(即, C_{6-10} 芳基)。芳基的例子包括但不限于苯基、萘基、茚基和蒽基。然而,芳基并不包含或以任何方式与下面定义的异芳基重叠。如果一个或多个芳基与异芳基融合,形成的环系为异芳基。如果一个或多个芳基与杂环基融合,则产生的环系为杂环基。

[0042] “叠氮基”指的是 $-N_3$ 。

[0043] “氨基甲酸基”既指 $-O-C(O)NRyRz$ 基团,又指 $-NRyC(O)ORz$ 基团,其中 Ry 和 Rz 分别由氢、烷基、芳基、卤烷基或异芳基组成的基团中独立选择;每一个都可以被替换。

[0044] “羧基”指的是 $-C(O)OH$ 。

[0045] “羧基酯”指 $-OC(O)R$ 和 $-C(O)OR$,其中 R 为氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、异烷基或异芳基;其中每一个都可以随意替换,如本文所述。

[0046] “氰基”或“腈基”指的是基团 $-CN$ 。

[0047] “环烷基”是指含有单个环或多个环的饱和或部分不饱和环烷基,包括熔融环、桥联环和螺旋环系统。“环烷基”包括环烯基(即至少有一个双键的环基)。如本文所述,环烷基有3到20个环碳原子(即, C_{3-20} 环烷基,3-12环碳原子(即, C_{3-12} 环烷基,3-10环碳原子(即, C_{3-10} 环烷基,3-8环碳原子(即, C_{3-8} 环烷基),或3至6环碳原子(即, C_{3-6} 环烷基)。环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0048] “胍基”指 $-NHC(NH)(NH_2)$ 。

[0049] “胼基”指的是 $-NHNH_2$ 。

[0050] “亚氨基”是指基团 $-C(NR)R$,其中每个 R 都是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、异烷基或异芳基;

[0051] 其中每一个都可以随意替换,如本文所述。

[0052] “卤素”或“卤”包括氟、氯、溴和碘。

[0053] “卤烷基”是指上面定义的未支化或支化烷基,其中一个或多个氢原子被卤素取代。例如,当一个残基被一个以上的卤素取代时,可以使用与所附卤素部分数目相对应的前缀来表示它。二卤烷基和三卤烷基是指烷基被两个(“di”)或三个(“tri”)光环基团取代,它们可能是,但不一定是相同的卤素。卤代烷基的例子包括二氟甲基($-CHF_2$)和三氟甲基($-CF_3$)。

[0054] “卤代烯烃”是指上面定义的一个烯基基团,其中一个或多个氢原子被卤素取代。

[0055] “卤烷基”是指上面定义的烷基基团,其中一个或多个氢原子被卤素取代。

[0056] “异烷基”指的是一个烷基基团,其中一个或多个碳原子(以及任何相关联的氢原子)分别被相同或不同的异原子取代。“异烷基”一词包括具有碳和杂原子的无支链或支链饱和链。举例来说,1、2或3个碳原子可以分别被相同或不同的异原子基团取代。异原子基团包括(但不限于) $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 等,其中 R 为H、烷基、芳基、环烷基、异烷基、异芳基或杂环基,每一个都可选择性取代。异烷基的例子包括 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-NRCH_3$ 和 $-CH_2NRCH_3$,其中 R 为氢、烷基、芳基、芳基烷基、异烷基或异芳基,每一个都可选择性取代。如本文所述,异烷基包括1-10个碳原子、1-8个碳原子或1-4个碳原子;1到3个杂原子,1到2个杂原子,或者1个杂原子。

[0057] “异芳基”是指芳香基团具有单个环、多个环或多个融合环,其中一个或多个环杂原子独立地从氮、氧和硫中选择。如本文所述,异芳基包括1到20个环碳原子(即, C_{1-20} 异芳基,5-14环碳原子(即, C_{5-14} 异芳基,3-12环碳原子(即, C_{3-12} 异芳基,或3至8个环碳原子(即, C_{3-8} 杂芳环),有1到5个杂原子,1-4个杂原子,1到3个环杂原子,1到2个环杂原子,或者1个环杂原子从氮、氧和硫中独立选择。异芳基的例子包括但不限于嘧啶基、嘌呤基、嘧啶基、吡啶基、吡啶基、苯并噻唑基和吡唑基。融合杂环的例子包括但不限于:苯并[d]噻唑基,喹啉基,

异喹啉基, 苯并[b]噻吩基, 吡啶基, 苯并[d]咪唑基, 吡唑[1,5-a]嘧啶基, 咪咪唑[1,5-a]嘧啶基, 杂环可以通过融合系统的任一环结合。任何芳香环, 只要有一个或多个融合环, 且至少含有一个杂原子, 就被认为是杂芳基, 而与分子的其余部分(即通过任何一个融合环)。异芳基不包含或重叠以上定义的芳基。

[0058] “杂环基”是指一个饱和或不饱和的环烷基基团, 其中一个或多个环杂原子独立地从氮、氧和硫中选取。“杂环基”包括杂环烯基(即至少有一个双键的杂环基)、桥式杂环基、杂环基和spiro-heterocyclyl。杂环基可以是单个环或多个环, 其中多个环可以是融合环、桥接环或螺旋环。任何含有至少一个杂原子的非芳香族环都被认为是杂环基, 不管它的附着程度如何, 可以通过碳原子或杂原子结合。

[0059] 此外, “杂环基”一词是指包含至少一个杂原子的任何非芳香族环, 该环可以融合为芳基或异芳基环, 而不考虑与分子其余部分的连接。如本文所述, 杂环烷基有2-20个环碳原子(即 C_{2-20} 杂环基, 2-12环碳原子(即 C_{2-12} 杂环基, 2-10环碳原子(即 C_{2-10} 杂环基, 2-8环碳原子(即 C_{2-8} 杂环基, 3-12环碳原子(即 C_{3-12} 杂环基, 3-8环碳原子(即 C_{3-8} 杂环基, 或3至6环碳原子(即 C_{3-6} 杂环基), 包含有1-5个环杂原子, 1-4个环杂原子, 1-3个环杂原子, 1-2个环杂原子, 或1个环杂原子独立地从氮、硫或氧中选择。杂环基的例子包括, 但不限于, 吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 奥西坦尼, 二恶醇, 阿齐替啶, 和吗啉酰。

[0060] 使用的术语“架桥—杂环”是指四到十人的循环一部分连接在两个不相邻的原子的杂环与一个或多个(例如1或2)四到十人的循环一部分拥有至少一个杂原子, 每个杂原子是独立选择从氮、氧和硫。如本文所述, 桥联杂环包括双环和三环系统。

[0061] 术语“螺杂环”是指一个环系统, 三到十个杂环。

[0062] 螺杂环包括双环和三环系统。融合杂环的例子包括, 但不限于, 1,2,3,4-四氢异喹啉基, 4,5,6,7-四氢基吡啶基[2,3-c]吡啶基, 吡啶基和异吡啶基, 杂环可以通过融合系统的任一环结合。

[0063] “羟基”或“氢氧根”指的是羟基。

[0064] “含氧基团”是指组(=O)或(O)。

[0065] “硝基”是指-NO₂。

[0066] “磺酰”是指S(O)₂R基团, 其中R是烷基、卤烷基、杂环烷基、环烷基、杂芳基或芳基。磺酰的例子包括但不限于甲基磺酰、乙基磺酰、苯磺酰和甲苯磺酰。

[0067] “烷基磺酰”是指S(O)₂R基团, 其中R是烷基。磺酸是指-SO₃H基团。

[0068] “烷基亚磺基”是指S(O)R基团, 其中R是烷基。

[0069] “硫氰酸盐”指的是基团-SCN。

[0070] “硫醇”指的是SH族。

[0071] “硫代”或“硫酮”指的是组(=S)或(S)。

[0072] 可以使用某些常用的替代化学名称。

[0073] 例如, 二价基团, 如二价“烷基”、二价“芳基”等, 也可分别称为“烷基”、“烷基”、“芳基”或“芳基”。

[0074] 此外, 除非另有明确说明, 其中基团的组合在这里被称为一个基团, 例如芳基烷基, 最后提到的基团包含原子, 分子的其余部分通过原子连接。

[0075] 术语“可选的”或“可选地”是指随后描述的事件或情况可能发生, 也可能不会发

生,描述包括所述事件或情况发生的实例和不发生的实例。

[0076] 此外,“可选取代”一词指的是指定原子或基团上的任何一个或多个氢原子,可以或不可以被除氢以外的其他部分取代。

[0077] “氨基保护基团”指的是一组原子,当它们附着在分子中的氨基上时,就会屏蔽、降低或阻止其反应性。保护组的例子可以在T.W.Greene and P.G.Wuts,PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY,(Wiley,4th ed.2006),Beaucage and Iyer,Tetrahedron 48: 2223-2311(1992),and Harrison and Harrison et al.,COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS,Vols.1-8(John Wiley and Sons.1971-1996)中找到。具有代表性的氨基保护基团包括甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧羰基(Cbz)、叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(Boc)、三甲基硅基(TMS)、2-三甲基硅基-乙磺酰基(SES)、三苯甲基或取代三苯甲基、烯丙基琥珀酰基、9-芴甲基氧羰基(Fmoc)、硝基-芴氧羰基(NVOC)、三异丙基硅烷基(TIPS)、苯基磺酰基等(另见Boyle,A.L.(编辑)、氨基甲酸酯、酰胺、N-磺酰基衍生物、式C(O)OR的基团,其中R例如是甲基、乙基、叔丁基、苄基、苄基乙基、 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$,等等,式C(O)R'的基团,其中R'例如是甲基式“ SO_2R ”的苄基、三氟甲基等基团,其中R'例如是甲苯、苄基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基铬-6-基、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯基等,以及含硅氧基的基团,例如2-三甲基硅氧基乙氧基甲基、叔丁基二甲基。硅基、三异丙基硅基等,CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY,John Wiley and Sons,New York,Volume 1, 2000)。

[0078] 有些化合物以互变异构物的形式存在。互变异构物之间处于平衡状态。例如,含有化合物的酰胺可能与亚胺酸互变异构物保持平衡。无论哪一种互变被展示出来,无论互变之间的平衡性质如何,这些化合物都可以理解为,它既包括酰胺互变,也包括亚胺酸互变。因此,含有化合物的酰胺被理解为包括它们的亚胺酸互变异构物。同样,含有亚胺酸的化合物被理解为包括它们的酰胺互变异构物。

[0079] 这里给出的任何公式或结构,都是为了表示化合物的未标记形式和同位素标记形式。同位素标记的化合物,除了一个或多个原子被一个具有选定的原子质量或质量数的原子所取代外,其结构由本文给出的公式描述。可纳入本披露化合物的同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如,但不限于 ^2H (氘、D)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。本发明的各种同位素标记化合物,例如包含 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 等放射性同位素的化合物。这种同位素标记化合物可能在代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术中 useful,例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或基质组织分布分析或患者的放射性治疗。

[0080] 披露的还包括公式I的化合物,其中一个碳原子上的1到n个氢原子被氘取代,氘是分子中氢原子的数量。这种化合物对新陈代谢的抵抗能力增强,因此,当给哺乳动物喂食第I配方的任何化合物时,都有助于延长其半衰期。例如,请参阅“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”,Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。这类化合物是通过在艺术上众所周知的方法合成的,例如使用一种或多种氢被氘取代的起始物质。

[0081] 公开的氘标记或替代治疗化合物可能改善了DMPK(药物代谢和药代动力学)特性,与分布、代谢和排泄(ADME)有关。用较重的同位素(如氘)替代可能具有某些治疗优势,因为

一个化学基团时,术语“取代”可以描述这里定义的其他化学基团。除非另有说明,如果基团被描述为可选取代,基团的任何取代基本身都是不可取代的。例如,在一些实施例中,“取代烷基”是指烷基基团有一个或多个取代基,包括羟基、羰基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基和异芳基。在其他实施例中,一个或多个取代基可进一步被羰基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或异芳基取代,每一个都被取代。在其他实施例中,取代基可进一步被羰基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或异芳基取代,而每一个都是未取代的。

[0086] 这里使用的“纳米晶”是指纳米范围内的晶体。例如,纳米晶体化合物可以是小于100纳米的晶体。

[0087] 这里使用的“微晶”是指微米范围内的晶体。例如微晶化合物可以晶体大小约100纳米至100 μm 。

[0088] 正如这里所使用的,“悬浮液”是一种含有足够大的固体颗粒的非均匀混合物,溶质颗粒不溶解而在整个介质中悬浮的不均匀混合物。

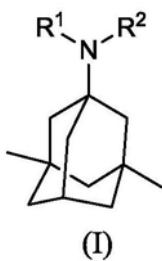
[0089] 此外,本文中使用的缩略语含义如下:

[0090]

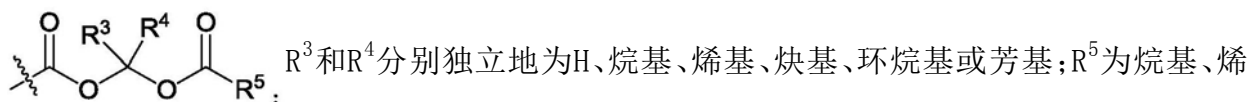
d	双重
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EA	乙酸乙酯
g	克
Hz	赫兹
I. D.	内直径
i-Pr	异丙基
LC-MS	液相色谱-质谱
m	多重
MHz	兆赫
MRM	多重反应监控
NMR	核磁共振
s	单
t	三重
TLC	薄层色谱

2) 本发明化合物及其制备方法

[0091] 具体地,一方面,本发明提供式(I)所示化合物:



或式 (I) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐；其中， R^1 为 H、氨基保护基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基； R^2 为



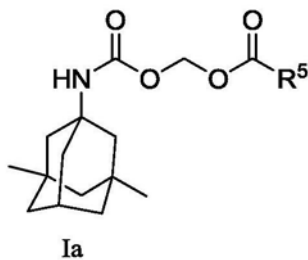
以上所述各烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基分别任选地被一个或多个选自卤素、CN、 N_3 、 NO_2 、氨基、羟基、巯基、烷基、烷氨基、二烷基氨基、烷氧基、烷基酰基、烯基酰基、烷硫基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、羟烷基、氨烷基、硫烷基、脂肪胺基烷基、二脂肪胺基、烷氧基烷基、烷基酰烷基、烯基酰烷基、炔基酰烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的取代基所取代。

[0092] 在一些实施方案中， R^1 为 H、氨基保护基、取代烷基；以上所述烷基分别任选地被一个或多个选自卤素、CN、 N_3 、 NO_2 、氨基、羟基、巯基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的取代基所取代。

[0093] 在一些实施方案中， R^3 和 R^4 分别独立地为 H 或烷基。

[0094] 在一些实施方案中， R^5 为烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基；以上所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基分别任选地被一个或多个选自卤素、CN、 N_3 、 NO_2 、氨基、羟基、巯基、烷氨基、二烷基氨基、烷氧基、烷基酰基、烯基酰基、烷硫基、芳基或杂芳基的取代基所取代。

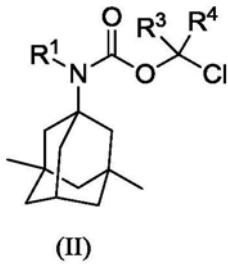
[0095] 另一方面，本发明提供一种金刚烷胺类化合物，其为式 (Ia) 所示化合物，或式 (Ia) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐，



其中， R^5 为烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；以上所述各烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基分别任选地被一个或多个选自卤素、CN、 N_3 、 NO_2 、氨基、羟基、巯基、烷基、烷氨基、二烷基氨基、烷氧基、烷基酰基、烯基酰基、烷硫基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、羟烷基、氨烷基、硫烷基、脂肪胺基烷基、二脂肪胺基、烷氧基烷基、烷基酰烷基、烯基酰烷基、炔基酰烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的取代基所取代。

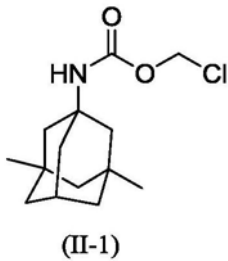
[0096] 在一些实施方案中， R^5 为烷基、芳基或烷基取代的芳基。在一些实施方案中， R^5 为萘甲基、苯基、苄基、十一烷基、十五烷基、甲基、正丙基、异丙基、正庚基、辛烷基、十三烷基或十七烷基。在一些实施方案中， R^5 为萘甲基、苯基、苄基、甲基、正丙基、正庚基、辛烷基或十一烷基。

[0097] 另一方面，本发明提供一种金刚烷胺类化合物，其为式 (II) 所示化合物，或式 (II) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐，

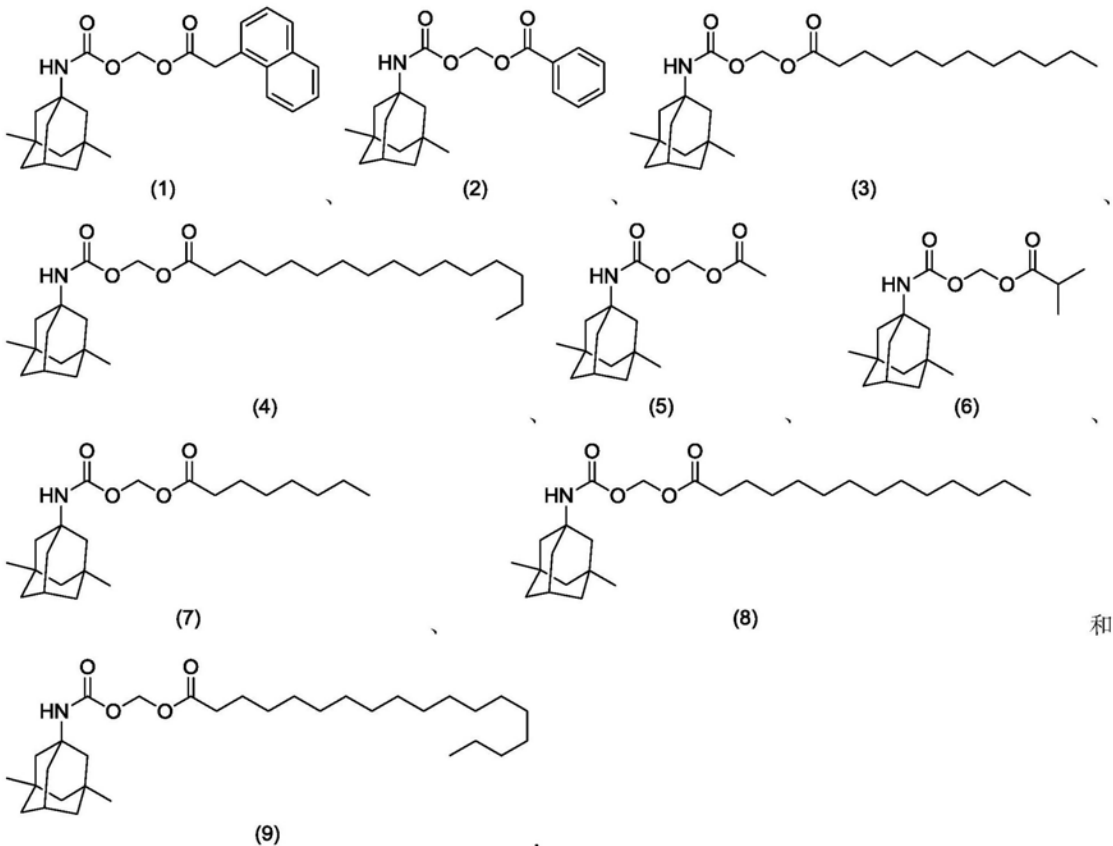


其中, R^1 为 H、氨基保护基、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; R^3 和 R^4 分别独立地为 H、烷基、环烷基或芳基; 以上所述 R^1 、 R^3 和 R^4 中各烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基分别任选地被一个或多个选自卤素、CN、 N_3 、 NO_2 、氨基、羟基、巯基、烷基、烷氨基、二烷基氨基、烷氧基、烷基酰基、烯基酰基、烷硫基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、羟烷基、氨烷基、硫烷基、脂肪胺基烷基、二脂肪胺基、烷氧基烷基、烷基酰烷基、烯基酰烷基、炔基酰烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的取代基所取代。

[0098] 另一方面, 本发明提供一种金刚烷胺类化合物, 其为式 (II-1) 所示化合物, 或式 (II-1) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐



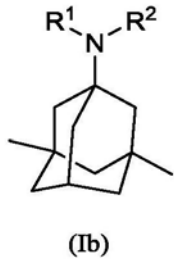
[0099] 具体地, 本发明所述的金刚烷胺类化合物非限制性的实例是:



和

或其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0100] 另一方面,本发明提供一种金刚烷胺类化合物,其为式 (Ib) 所示化合物,或式 (Ib) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐,

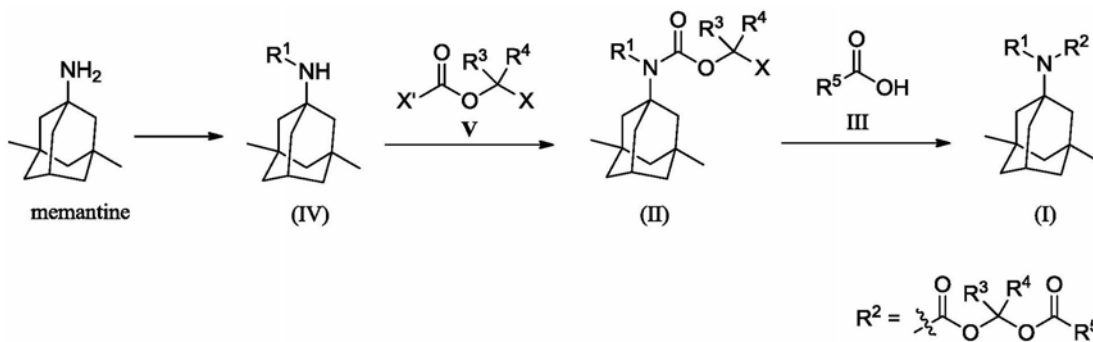


其中, R^1 为 H、氨基保护基、烷基、芳基或杂芳基; R^2 为 R^3 和 R^4 分

别独立地为 H、烷基或芳基; R^5 为烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基; 以上所述各烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基分别任选地被一个或多个选自卤素、CN、 N_3 、 NO_2 、氨基、羟基、巯基、烷基、烷氨基、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、羟烷基、氨烷基、硫烷基、脂肪胺基烷基、烷氨基烷基、烷氧基烷基或烷硫基烷基的取代基所取代。

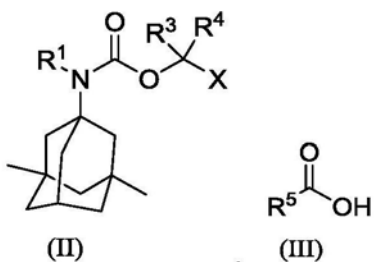
3) 制备过程

[0101] 一方面,本发明提供了一些实施方案中制备式 (I) 所示化合物的方法。在另一个实施方案中,本发明提供如下方案所示用于制备式 (I) 所示化合物及其中间体的方法:



[0102] 美金刚胺 (memantine) 的氨基被取代或保护得到式 (IV) 化合物,式 (IV) 化合物在碱存在下与式 (V) 化合物反应以得到式 (II) 化合物,式 (II) 化合物在碱和碘化钠存在下与式 (III) 化合物反应,得到所述的式 (I) 所示化合物。

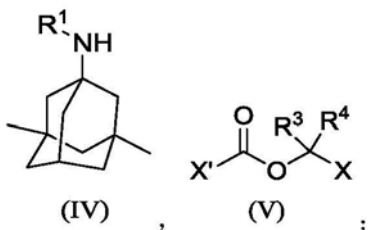
[0103] 在一些实施例中,本发明提供了在碱存在下,由式 (II) 化合物或其立体异构体,立体异构体的混合物,氘代物,或药学上可接受的盐,与式 (III) 化合物或其盐反应,制备所述的式 (I) 化合物的过程,



其中X是卤素。

[0104] 在一些实施例中,该制备过程中溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、甲苯、四氢呋喃或其组合中选择的溶剂。在一些实施例中,所述碱为二乙胺,三乙胺,N,N-二异丙乙胺、碳酸钾、碳酸铯或其组合。在一些实施例中,该制备过程进一步包括使用碘化钠。

[0105] 在另一些实施例中,本发明提供了制备式(II)化合物的方法,其包括:式(IV)化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐,与式(V)化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物或药学上可接受的盐在碱存在的条件下反应,制备得到式(II)化合物



其中X和X'分别独立的是卤素。在一些实施例中,该方法中,反应溶剂选自N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、甲苯和四氢呋喃及其组合。在一些实施例中,所述碱为二乙胺、三乙胺、N,N-二异丙乙胺、碳酸钾、碳酸铯或其组合。

4) 组合物和药物制剂

[0106] 在一些实施方案中,本发明提供的组合物包括本文所述的式(I)所示化合物或其立体异构体、立体异构体的混合物、氘代物、互变异构物、溶剂化物或药学上可接受的盐,以及药物可接受的赋形剂或载体。在另一实施例中,所述组合物是药物制剂,包括治疗有效量的所述的式(I)所示化合物或其立体异构体、立体异构体的混合物、氘代物、互变异构物、溶剂化物或药学上可接受盐,以及药物可接受的赋形剂或载体。

[0107] 在另一实施例中,所述的组合物包括上述式(I)所示化合物或其立体异构体、立体异构体的混合物、氘代物、互变异构物、溶剂化物或药学上可接受盐,以及药物可接受赋形剂或载体,进一步包括胆碱酯酶抑制剂。在另一实施例中,所述胆碱酯酶抑制剂是他克林、多奈培齐尔、石杉碱-A、加兰他敏、卡巴拉汀或其组合物。

[0108] 本发明提供的药物制剂可包括从约0.01%至约90%,约0.01%到约75%,约0.01%至约50%,约0.01%至约25%,约0.01%至约10%,或约0.01%至约1%w/w的一种或多种乳化剂、润湿剂或助悬剂。这些试剂包括但不限于:聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯或多山梨醇酸酯,包括但不限于聚氧乙烯山梨醇单油酸酯(聚山梨醇酯80)、聚山梨醇酯20(聚氧乙烯(20)山梨醇单月桂酸酯)、聚山梨醇酯65(聚氧乙烯(20)山梨醇三硬脂酸酯)、聚氧乙烯(20)山梨醇单油酸酯,聚氧乙烯(20)山梨醇单棕榈酸酯,聚氧乙烯(20)山梨醇单硬脂酸酯、卵磷脂、海藻酸、海藻酸钠、海藻酸钾、海藻酸铵、海藻酸钙、丙烷-1,2-二醇海藻酸盐、琼脂、角叉

藻胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、曲加香、阿拉伯胶、黄原胶、卡拉牙胶、果胶、酰胺化果胶、磷酸铵、微晶纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、脂肪酸钠、钾和钙盐、脂肪酸单甘油酯和二甘油酯、乙酰脂肪酸单甘油酯和二甘油酯、脂肪酸单甘油酯和二甘油酯的乳酸酯、脂肪酸单甘油酯和二甘油酯的柠檬酸酯、脂肪酸单甘油酯和二甘油酯的酒石酸酯、单甘油酯和二甘油酯的脂肪酸甘油酯、脂肪酸单甘油酯和二甘油酯的混合乙酸酯和酒石酸酯、脂肪酸蔗糖酯、蔗糖甘油酯、脂肪酸聚甘油酯、蓖麻油聚缩脂肪酸聚甘油酯、脂肪酸丙烷-1,2-二醇酯、硬脂酰-2-乳酸二钠豆油和果胶提取物。在某些实施方案中,所述药物制剂包括聚山梨酸酯80、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠和/或葡萄糖。

[0109] 所述药物制剂可进一步包括从约0.01%至约90%,约0.01%至约75%,约0.01%至约50%,约0.01%至约25%,约0.01%至约10%,或约0.01%至约1%的一个或多个药物合适的辅料和添加剂。辅料和添加剂通常没有药理活性,或至少没有不良的药理活性。这些药剂的浓度可能随所选药剂的不同而不同,尽管这些药剂的存在或不存在,或者它们的浓度不是本发明的基本特征。辅料和添加剂可能包括但不限于表面活性剂、保湿剂、稳定剂、络合剂、抗氧化剂或其他已知的添加剂。络合剂包括但不限于乙二胺四乙酸(EDTA)或其盐,如二钠盐、柠檬酸、硝基三乙酸及其盐类。

[0110] 所提供的药物制剂也可能包括从约0.01%至约90%,约0.01%至约75%,约0.01%至约50%,约0.01%至约25%,约0.01%至约10%,或约0.01%至约10%的一个或多个溶剂或共溶剂。此处使用的溶剂或共溶剂包括但不限于羟化溶剂或其他药物可接受的极性溶剂,如醇,包括异丙醇,丙二醇,聚乙二醇,聚丙烯乙二醇,乙二醇醚,甘油和聚氧乙烯醇。在另一个实施例中,本发明的药物制剂可以包括一种或多种已知的常规稀释剂。稀释剂的一个例子是水。

[0111] 在一些实施例中,本发明的化合物被表述为微晶或纳米晶悬浮液。在一个实施例中,悬浮液的溶剂为水、盐水、PBS缓冲液、Tween-20、Span-20或其组合物。悬浮液的制备使用的是已知的艺术和生物实施例2中演示的方法,例如,通过溶解或混合目前披露的化合物与溶剂。

5) 治疗方法和用途

[0112] 在一些实施例中还提供了药物的治疗方法和用途。

[0113] 如实验实例所示,本发明的化合物具有良好的优于美金刚胺的药物动力学特性。例如,生物实施例2表明,与美金刚胺的半衰期约为4小时不同,化合物4的半衰期为101小时,化合物3的半衰期为169小时,化合物1的半衰期为357小时,而化合物2的半衰期太高,无法测量。这些化合物的半衰期大大增加,至少在一定程度上是由于这些化合物的溶解度降低,从而能够制备晶体悬浮液。因此,目前的数据表明,目前披露的化合物对治疗服用美金刚胺合适的疾病和条件是有用的,例如神经退行性疾病和糖尿病疾病和病症。

[0114] 神经退行性疾病是一种使人衰弱的疾病,可导致神经细胞进行性变性和/或死亡。这会导致运动障碍(共济失调)或精神功能障碍(痴呆)。痴呆症是阿尔茨海默氏症的最大负担,约占60%-70%的病例。除了阿尔茨海默病,非限制性的例子还包括帕金森病(PD)和PD相关的疾病,朊病毒疾病,运动神经元疾病(MND),亨廷顿病(HD),脊髓小脑共济失调(SCA),脊髓肌肉萎缩(SMA),萎缩脊髓炎,艾滋病痴呆和血管性痴呆。

[0115] 在一个实施例中,本发明提供了一种方法来预防、治疗或改善有需要的人的神经退行性疾病的症状。在一个实施例中,该方法要求向患者提供本发明的有效剂量的化合物、组合物或药物制剂。在一些实施例中,该方法包括向人类给药所述的式(I)所示的化合物。在一些实施方案中,所述方法包含给药式(I)所示的化合物,或其立体异构体、立体异构体混合物、氘代物、互变异构物、溶剂化物或药学上可接受盐,以及药物可接受的赋形剂或载体。

[0116] 在一些实施例中,本发明提供了使用本发明的化合物、组合物或药物制剂制造药物,以预防、治疗或改善有需要的人的神经退行性疾病症状的用途。在另一实施例中,提供了本发明的化合物、组合物或药物制剂,用于预防、治疗或减轻有需要的人的神经退行性疾病的症状。

[0117] 在另一实施例中,神经退行性疾病是由N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导的。在另一实施例中,神经退行性疾病选自帕金森氏病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、萎缩性脊髓炎、艾滋病痴呆、血管性痴呆或其联合组成的群体。在另一实施例中,人类患有中度到重度的阿尔茨海默氏病痴呆症。

[0118] 在另一个实施例,本发明提供一种治疗或改善有需要的人的糖尿病的症状的方法,其包括:向有需要的人给药式(I)所示的化合物,或给药包含式(I)所示化合物,或其立体异构体,立体异构体的混合物,氘代物,互变异构体,溶剂化物或药学上可接受的盐,及一种药学上可接受的赋形剂或载体的组合物。在进一步实施例中,糖尿病包括I型或II型糖尿病。

[0119] 在一些实施例中,提供使用本发明的化合物、组合物或药物制剂,用于制造预防、治疗或改善有需要的人的糖尿病症状的药物的用途。在另一实施例中,提供了本发明的化合物、组合物或药物制剂,用于预防、治疗或改善患有糖尿病的人的糖尿病症状。

[0120] 药物组合物的给药方法为该领域的普通技术人员所熟知,包括但不限于口服、微注射、静脉注射或肠外注射。该组合物可以用于局部、口服或局部给药,以及静脉、皮下或肌肉内给药。在整个治疗过程中可连续或间歇地给药。确定最有效的给药方式和剂量的方法对于那些有技术的人来说是众所周知的,并且会随着癌症的治疗以及病人和治疗对象的不同而不同。单剂或多剂使用可由治疗医师选择剂量水平和模式。

具体实施例

[0121] 本发明的化合物可以使用本发明公开的方法和常规修改来制备,鉴于本发明公开和本领域中众所周知的方法,这些方法将会明显地显现出来。除了本文的教导之外,还可以使用常规的和众所周知的合成方法。

[0122] 这里描述的化合物的合成,可以在下面的例子中描述。如果有,可以从商业上购买试剂,例如从Sigma Aldrich或其他化学供应商购买。除非另有说明,下列反应的起始原料可从商业来源获得。

[0123] 与本发明相关的示例如下所述。在大多数情况下,可以使用替代技术。示例旨在说明,而不是限制本发明的范围。在典型的或首选的过程条件(即给出了反应温度、反应时间、反应物摩尔比、溶剂、压力等条件),除另有说明外,还可以采用其他工艺条件。最佳反应条件可能因所用的特定反应物或溶剂而异,但这种条件可由精通该技术的人通过常规优化程

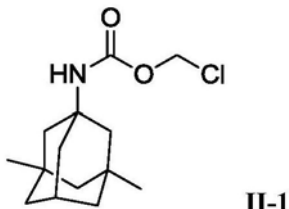
序确定。

[0124] 进行了核磁共振(NMR)光谱分析,除另有说明外,在规定的溶剂中获得了室温下的光谱。在所有情况下,核磁共振数据与提议的结构是一致的。

1) 化合物的制备

[0125] 如果初始材料的制备没有被描述,这些材料可以在商业上获得,在文献中是已知的,或者由使用标准程序的技术人员很容易获得。

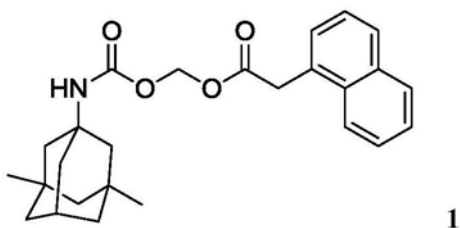
实施例1合成化合物II-1



[0126] 在250mL单口瓶中,加入6.47g美金刚胺(30mmol)、6.66g三乙胺(66mmol)和60mL乙酸乙酯,搅拌降温至0℃,开始滴加4.26g氯甲酸-1-氯甲酯(33mmol),滴加完毕,有较多的白色固体析出。0℃下反应约5h;反应结束后,滴加100mL水,滴加完毕,升温至室温,搅拌30min后静置分液,分出有机层,有机层再用100mL饱和的碳酸氢钠溶液洗涤一次,再静置分液,分出有机层,有机层用100mL 0.5M的HCl溶液洗涤一次,静置分液,有机层再用100mL水洗涤一次,有机层减压蒸馏,得到黄色的油状物;往油状物中加入12mL乙腈,搅拌析出白色的固体,室温搅拌1h后过滤,将滤液蒸干得到油状物,柱层析纯化后得到无色油状物3.8g,收率46.7%。

[0127] LC-MS (ESI, pos, ion) m/z: 272 [M+H]⁺; LC-MS (ESI, pos, ion) m/z: 294 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.71 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.38 (d, J=12.4Hz, 1H), 1.30 (d, J=12.3Hz, 1H), 1.22-1.11 (m, 1H), 0.87 (s, 3H)。

实施例2合成化合物1

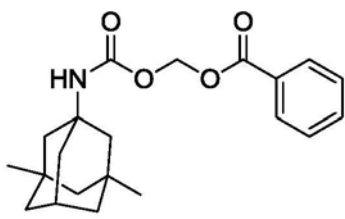


[0128] 在100mL的单口瓶中,加入2.0g ((1r, 3R, 5S, 7r) -3,5-二基金刚烷-1-基)氨基甲酸氯甲酯(7.35mmol)、1.50g乙酸(8.09mmol)、0.89g三乙胺(8.82mmol)、0.55g碘化钠(3.67mmol)和8mL DMF,升温至85℃。反应2h后,取样TLC检测。反应结束后,降温至室温,加入30mL水和30mL乙酸乙酯,室温下搅拌30min后,静置分层,分出有机层,有机层用30mL饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次后,再用30mL 0.5M HCl洗涤一次,最后用30mL水洗涤一次,分出有机层,减压蒸馏得到棕色油状物1.1g;柱层析纯化后得到0.4g白色固体,收率12.9%。

[0129] LC-MS (ESI, pos, ion) m/z: 444 [M+Na]⁺; LC-MS (ESI, pos, ion) m/z: 460 [M+K]⁺; LC-MS (ESI, pos, ion) m/z: 865 [2M+Na]⁺; ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.00-7.90 (m, 2H), 7.88 (dt, J=7.0, 3.6Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.09 (d, J=14.5Hz, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.49 (q, J=12.2Hz, 4H), 1.27 (dd, J=

31.4, 11.4Hz, 4H), 1.08 (d, J=12.2Hz, 2H), 0.82 (s, 6H)。

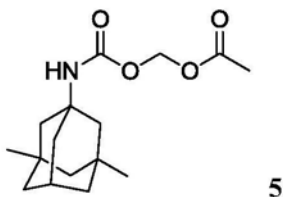
实施例3合成化合物2



[0130] 在100mL的单口瓶中,加入2.0g ((1r,3R,5S,7r)-3,5-二甲基金刚烷-1-基)氨基甲酸氯甲酯 (7.35mmol)、0.98g苯甲酸 (8.09mmol)、0.89g三乙胺 (8.82mmol)、0.55g碘化钠 (3.67mmol)和8mL DMF,升温至85℃。反应2h后,取样TLC检测。反应结束后,降温至室温,加入30mL水和30mL乙酸乙酯,室温下搅拌30min后,静止分层,分出有机层,有机层用30mL饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次后,再用30mL 0.5M HCl洗涤一次,最后用30mL水洗涤一次,分出有机层,减压蒸馏得到棕色油状物1.2g;柱层析纯化后得到0.7g白色固体,收率26.6%。

[0131] LC-MS (ESI, pos, ion) m/z: 381 [M+Na]⁺; LC-MS (ESI, pos, ion) m/z: 737 [2M+Na]⁺; ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.02-7.92 (m, 2H), 7.70 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 2.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.51 (q, J=11.8Hz, 4H), 1.26 (dd, J=32.6, 11.8Hz, 4H), 1.08 (s, 2H), 0.80 (s, 6H)。

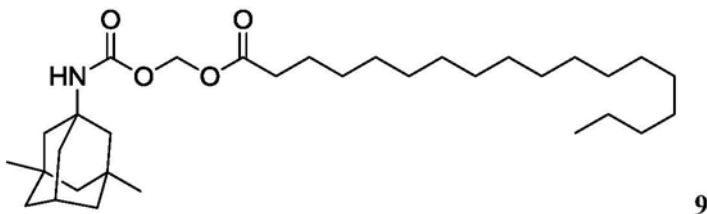
实施例4合成化合物5



[0132] 向100mL单口瓶中加入3.0g ((1r,3R,5S,7r)-3,5-二甲基金刚烷-1-基)氨基甲酸氯甲酯 (11.04mmol)、0.7g乙酸 (11.59mmol)、1.34g三乙胺 (13.25mmol)、0.83g碘化钠 (5.52mmol)和12mL DMF,升温至85℃。反应2h后,取样TLC检测。反应结束后,降温至60℃,加入30mL水和30mL乙酸乙酯,搅拌30min后,静止分层,分出有机层;水层再用30mL乙酸乙酯萃取一次,合并有机层,有机层用水洗涤2次后(每次用水30mL),分出有机层,减压蒸馏得到棕色油状物,油状物中加入15mL乙腈,搅拌析出固体,0℃搅拌1h后过滤,舍弃白色滤饼,将滤液减压蒸干得到淡黄色油状物2.0g;将油状物柱层析纯化后得到淡黄色油状物0.7g,收率21.5%。

[0133] LC-MS (ESI, pos, ion) m/z: 318 [M+Na]⁺; LC-MS (ESI, pos, ion) m/z: 613 [2M+Na]⁺; ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.27 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 2.12-1.97 (m, 4H), 1.69 (s, 2H), 1.51 (q, J=11.9Hz, 4H), 1.29 (d, J=11.8Hz, 2H), 1.24 (d, J=11.8Hz, 2H), 1.15-1.00 (m, 2H), 0.81 (s, 6H)。

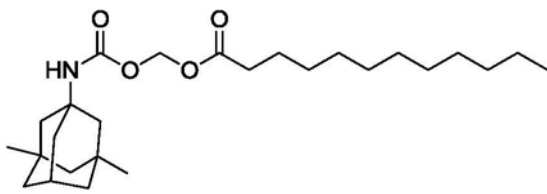
实施例5合成化合物9



[0134] 在100mL的单口瓶中,加入3.0g ((1r,3R,5S,7r)-3,5-二甲基金刚烷-1-基)氨基甲酸氯甲酯(11.04mmol)、3.3g棕榈酸(11.59mmol)、1.34g三乙胺(13.25mmol)、0.83g碘化钠(5.52mmol)和12mL DMF,升温至85℃。反应2h后,取样TLC检测。反应结束后降温至60℃,加入30mL水和30mL甲苯,搅拌30min后,静止分层,分出有机层;水层再用30mL甲苯萃取一次,合并有机层,有机层用水洗涤2次后(每次用水30mL),分出有机层,减压蒸馏得到棕色油状物,油状物中加入15mL乙腈,搅拌析出固体,室温搅拌1h后过滤,舍弃白色滤饼,将滤液减压蒸干得到淡黄色油状物2.2g,柱层析纯化后得到0.4g白色固体,收率7%。

[0135] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.28 (s, 1H) , 5.58 (s, 2H) , 2.31 (t, J=7.2Hz, 2H) , 2.10-2.02 (m, 1H) , 1.69 (s, 2H) , 1.58-1.41 (m, 7H) , 1.26 (d, J=21.8Hz, 27H) , 1.08 (d, J=12.8Hz, 2H) , 0.86 (t, J=7.0Hz, 3H) , 0.80 (d, J=6.4Hz, 6H) 。

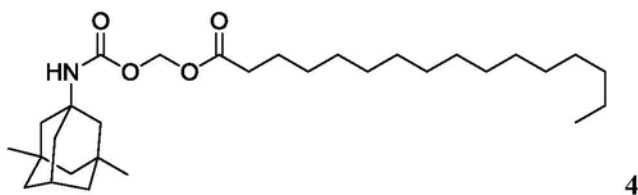
实施例6合成化合物3



[0136] 在100mL的单口瓶中,加入2.0g ((1r,3R,5S,7r)-3,5-二甲基金刚烷-1-基)氨基甲酸氯甲酯(7.35mmol)、1.55g月桂酸(8.09mmol)、0.89g三乙胺(8.82mmol)、0.55g碘化钠(3.67mmol)和12mL DMF,升温至85℃。反应2h后,取样TLC检测。反应结束后降温至60℃,加入30mL水和30mL甲苯,搅拌30min后,静止分层,分出有机层;水层再用30mL甲苯萃取一次,合并有机层,有机层用水洗涤2次后(每次用水30mL),分出有机层,减压蒸馏得到棕色油状物,油状物中加入15mL乙腈,搅拌析出固体,室温搅拌1h后过滤,舍弃白色滤饼,将滤液减压蒸干得到淡黄色油状物1.8g,柱层析纯化后得到0.3g白色固体,收率9.4%。

[0137] LC-MS (ESI, pos, ion) m/z : 458 [M+Na] $^+$; ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.26 (s, 1H) , 5.57 (s, 2H) , 2.31 (t, J=7.2Hz, 2H) , 2.06 (dd, J=12.1, 9.3Hz, 1H) , 1.68 (s, 2H) , 1.50 (q, J=11.9Hz, 6H) , 1.33-1.15 (m, 20H) , 1.08 (d, J=13.8Hz, 2H) , 0.86 (t, J=7.0Hz, 3H) , 0.80 (s, 6H) 。

实施例7合成化合物4

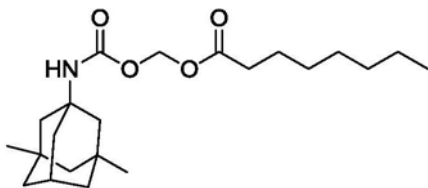


[0138] 在100mL的单口瓶中,加入2.0g ((1r,3R,5S,7r)-3,5-二甲基金刚烷-1-基)氨基甲酸氯甲酯(7.35mmol)、1.98g硬脂酸(8.09mmol)、0.89g三乙胺(8.82mmol)、0.55g碘化钠

(3.67mmol) 和12mL DMF, 升温至85℃。反应2h后, 取样TLC检测; 反应结束后降温至60℃, 加入30mL水和30mL甲苯, 搅拌30min后, 静止分层, 分出有机层; 水层再用30mL甲苯萃取一次, 合并有机层, 有机层用水洗涤2次后(每次用水30mL), 分出有机层, 减压蒸馏得到棕色油状物; 油状物中加入15mL乙腈, 搅拌析出固体, 室温搅拌1h后过滤, 舍弃白色滤饼, 将滤液减压蒸干得到淡黄色油状物1.1g, 柱层析纯化后得到0.2g白色固体; 收率5.5%。

[0139] ^1H NMR (600MHz, DMSO) δ 7.28 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.31 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.58-1.41 (m, 7H), 1.26 (d, $J=21.8\text{Hz}$, 27H), 1.08 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 0.86 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.80 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)。

实施例8合成化合物7

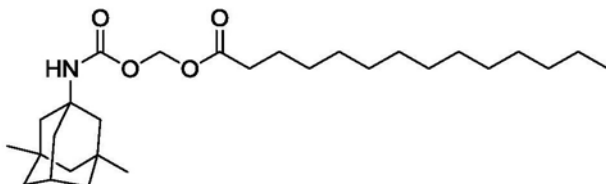


7

[0140] 在100mL的单口瓶中, 加入7.5g ((1r, 3R, 5S, 7r) -3,5-二甲基金刚烷-1-基) 氨基甲酸氯甲酯(即化合物II-1, 27.5mmol)、7.92g辛酸(55mmol)、2.07g三乙胺(13.8mmol)、3.06g碘化钠(30.25mmol)和75mL乙酸乙酯, 升温至60℃。反应24h后, 取样TLC检测。反应结束后降温至30℃, 过滤, 滤液用饱和碳酸钾溶液和水洗涤, 分离得到的有机层在40℃蒸干得到淡黄色油状物6g, 收率58%, 粗品柱层析纯化后得到2.6g油状物, 收率40%。

[0141] LC-MS (ESI, pos, ion) m/z : 402 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.26 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.32 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.25 (s, 12H), 1.09 (s, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.81 (s, 6H)。

实施例9合成化合物8

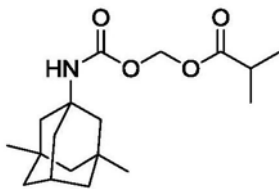


8

[0142] 在100mL的单口瓶中, 加入15g ((1r, 3R, 5S, 7r) -3,5-二甲基金刚烷-1-基) 氨基甲酸氯甲酯(55mmol)、25.1g十四酸(110mmol)、6.1g三乙胺(60.5mmol)、4.13g碘化钠(27.5mmol)和150mL乙酸乙酯, 升温至60℃。反应24h后, 取样TLC检测。反应结束后降温至30℃, 过滤, 滤液浓缩得到黄色油状物, 在油状物中加入200mL乙腈, 10℃下搅拌1h后过滤, 将滤液在40℃蒸干, 得到黄色油状物16g, 粗品使用柱层析纯化, 得到淡白色油状物8g, 收率50%。

[0143] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.26 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.31 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.51 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 6H), 1.33-1.19 (m, 24H), 1.09 (s, 2H), 0.89-0.78 (m, 9H)。

实施例10合成化合物6



6

[0144] 在100mL的单口瓶中,加入3.6g ((1r,3R,5S,7r)-3,5-二甲基金刚烷-1-基)氨基甲酸氯甲酯(13.3mmol)、1.76g异丁酸(110mmol)、2.58g DIPEA(20mmol)、0.4g碘化钠(2.26mmol)和36mL乙酸乙酯,升温至70℃。反应18h后,取样TLC检测。反应结束后,降温至25℃,加入30mL水,搅拌30min后,静止分层,分出有机层,有机层用碳酸氢钠水溶液洗涤,分出有机层50℃减压蒸馏,得到棕色油状物3.9g,收率90.9%,将粗品溶于乙醇,25℃搅拌,缓慢加入0.5倍体积的水,搅拌30分钟,形成混悬液,过滤,滤饼减压干燥16小时,得到白色固体1.75g,收率44.9%。

[0145] LC-MS (ESI, pos, ion) m/z: 346 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.27 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 2.57 (d, J=7.0Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.33-1.21 (m, 4H), 1.08 (d, J=7.0Hz, 8H), 0.81 (s, 6H)。

2) 生物试验实施例

生物实施例1人肝细胞微粒体中的稳定性

[0146] 本实施例检查了本发明公开的各种化合物在人肝细胞微粒体中向活性金刚烷化合物,即美金刚胺的转化,并证明在这些条件下,目前公开的化合物保持了缓慢的转化率和稳定性。

[0147] 材料和方法

[0148] 分析用的LC/MS/MS系统包括Agilent 1200系列真空脱气炉,二元注射泵,孔板自动采样器,柱恒温箱,带电喷雾电离(ESI)源的Agilent G6430三级四级杆质谱仪。定量分析在MRM模式下进行,MRM转换的参数如下所示:

[0149]	多反应检测扫描	180.2→163.1
	碎裂电压	15 V
	毛细管电压	3500 V
	干燥器温度	350 °C
	雾化器	40 psi
	干燥器流速	9 L/min

[0150] 分析使用Agilent Poroshell HPH-C18, 2.1x50mm, 2.7μM柱,注入20μL样品。分析条件:流动相为甲酸铵+0.1%甲酸(A)和甲醇+2mM甲酸铵+0.1%甲酸(B)。流速为0.3mL/min。流动相梯度如下所示:

[0151]	时间	流动相B的梯度
	0.3min	10%
	1.2min	75%
	1.8min	90%
	2.8min	95%

2.9min	10%
4.0min	Stop (停止)

[0152] 此外,用于分析的还有Agilent 6330系列LC/MS/MS光谱仪,配备有G1312A二元注射泵,G1367A自动采样器和MS/MS检测器;LC/MS/MS采用ESI源。使用标准液对每一个分析物进行合适的阳离子模型处理和MRM转换进行最佳的分析。在分析期间使用Agilent Poroshell HPH-C18柱,规格为:100x4.6mm I.D.,5 μ M。流动相为甲酸铵+0.1%甲酸(A)和甲醇+2mM甲酸铵+0.1%甲酸(B)。流速为0.3mL/min;柱温保持在40 $^{\circ}$ C;注入20 μ L样品。

[0153] 采用人肝微粒体孵育体系。典型的孵育混合液包括人或大鼠肝微粒体(0.5mg蛋白质/mL),待测试目标化合物(1 μ M)。将化合物溶解在DMSO中,并使用乙腈水将其稀释,后与肝微粒体磷酸钾缓冲溶液(pH=7.4)混合液混合。以上操作均在湿冰上完成。并在37 $^{\circ}$ C的恒温孵育箱中进行孵育。在不同的时间点(0,60和120min),加入冰冷乙腈终止反应。反应过程中未加入NADPH,主要考察酯酶对其转化的影响。样品于-80 $^{\circ}$ C下保存直到进行LC/MS/MS分析。

[0154] 本发明金刚烷胺类化合物在人肝微粒体孵育混合物中转化为具备活性的金刚烷化合物即美金刚胺的量是通过LC/MS/MS的方法来测定的。

[0155] 结果

[0156] 表1显示了上述例子中所制备的某些化合物(compound)的稳定性测试结果。测试的化合物在人肝细胞的微粒体中以相当慢的速度转化为活性金刚烷化合物,也就是美金刚胺。以美金刚胺(MJG)为对照。这些被测试的化合物在这些条件下相当稳定。

[0157] 表1:化合物在人肝微粒体中的稳定性数据

时间 (min)	剩余的或转化的活性金刚烷化合物百分比(%)				
	MJG	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4
0 (4 $^{\circ}$ C)	100	9	16	0.7	0.4
0 (37 $^{\circ}$ C)	90	14	67	3.3	2
60 (37 $^{\circ}$ C)	98	108	134	35.6	25.3
120 (37 $^{\circ}$ C)	98	101	118	35.6	34

生物实施例2体内药代动力学测试

[0159] 这个实施例描述了目前公开的各种化合物的体内药理学试验,并演示了它们缓慢而稳定地转化为活性金刚烷化合物,也就是美金刚胺。

[0160] 材料和方法

[0161] 分析用的LC/MS/MS系统包括Agilent 1200系列真空脱气炉,二元注射泵,孔板自动采样器,柱恒温箱,带电喷雾电离(ESI)源的Agilent G6430三级四级杆质谱仪。定量分析在MRM模式下进行,MRM转换的参数如下所示:

多反应检测扫描	180.2 \rightarrow 163.1
碎裂电压	15V
毛细管电压	3500V
干燥器温度	350 $^{\circ}$ C
雾化器	40psi
干燥器流速	9L/min

[0163] 分析使用Waters XBridge™C18, 2.1x30mm, 3.5μM柱, 注入20μL样品。分析条件: 流动相为甲酸铵+2mM甲酸铵+0.1%甲酸(A)和甲醇+2mM甲酸铵+0.1%甲酸(B)。流速为0.35mL/min。流动相梯度如下所示:

时间	流动相B的梯度
0.8min	10%
1.4min	75%
2.6min	95%
2.7min	10%
3.5min	Stop(停止)

[0165] 此外,用于分析的还有Agilent 6330系列LC/MS/MS光谱仪,配备有G1312A二元注射泵,G1367A自动采样器和MS/MS检测器;LC/MS/MS光谱仪采用ESI源。使用标准液对每一个分析物进行合适的阳离子模型处理和MRM转换进行最佳的分析。在分析期间使用Waters XBridge™C18,规格为:2.1x30mm,3.5μM。动相为甲酸铵+2mM甲酸铵+0.1%甲酸(A)和甲醇+2mM甲酸铵+0.1%甲酸(B)。流速为0.35mL/min;柱温保持在40℃;注入10μL样品。

[0166] 结果

[0167] 本实施例对本发明系列化合物在大鼠体内的药代动力学研究进行了评估。本发明化合物经研磨、过筛等预处理操作后加入到由Tween-20和/或Span-20溶解和分散于水中形成的混合物中,搅拌使之均匀分散,定容;将混悬液采用球磨机研磨后进行给药。采用肌肉注射给药,给予美金刚胺溶液剂(17.5mg/kg)或需测试的金刚烷胺类化合物(75或37.5mg/kg)。在0.25、1、2、5、7、24、48、72、96、120、148和196h采集全血,并在12,000下离心2分钟。收集血浆,并于-20℃或-70℃下保存直到进行上述的LC/MS/MS分析。

[0168] 表2列出了本发明系列化合物在大鼠体内的PK数据。本发明化合物在达峰时间(T_{max})、半衰期(T_{1/2})和暴露量(AUC_{last})方面,具有良好的药代动力学特性和缓释曲线;吸收及释放曲线与对照组(美金刚胺溶液剂)相比较为平缓,T_{max}在2-180h之间,在196h美金刚胺浓度基本可以维持在3ng/mL或以上。本发明金刚烷胺类系列化合物在大鼠肌肉注射后体内平均药时曲线可参见图1。

[0169] 表2:化合物在体内(大鼠)的药代动力学数据

样品	剂型	剂量 (mg/kg)	暴露量 AUC _{last} (h*ng/ml)	峰浓度 C _{max} (ng/ml)	半衰期 T _{1/2} (h)	达峰时间 T _{max} (h)
MJG	溶液剂	17.5	11767	1945	4	1.33
化合物 1	混悬剂	75	3860	33.57	357	24
化合物 2	混悬剂	75	4718	38.2	N/A*	180
化合物 3	混悬剂	75	9910	519.3	169	2
化合物 4	混悬剂	37.5	1227	30.87	101	5.67

[0171] *N/A项由于血药浓度数据平缓,分析软件不能计算得到半衰期值。

[0172] 本文公开的美金刚胺衍生物,在悬浮液中,与美金刚胺相比(在溶液中),显示出降低的溶解度,并且在体内表现出有利的较慢的释放曲线。因此,这些实施例证明,本发明公开的化合物提供了活性金刚烷化合物即美金刚胺的缓慢且持续的释放,因此可用于治疗疾

病,其疗效优于美金刚胺,且副作用减少。

[0173] 本文中描述的方法和偏差代表优选实施例是示例性的,不打算作为公开范围的限制。因此,其他实施例在公开的范围并在权利要求中。

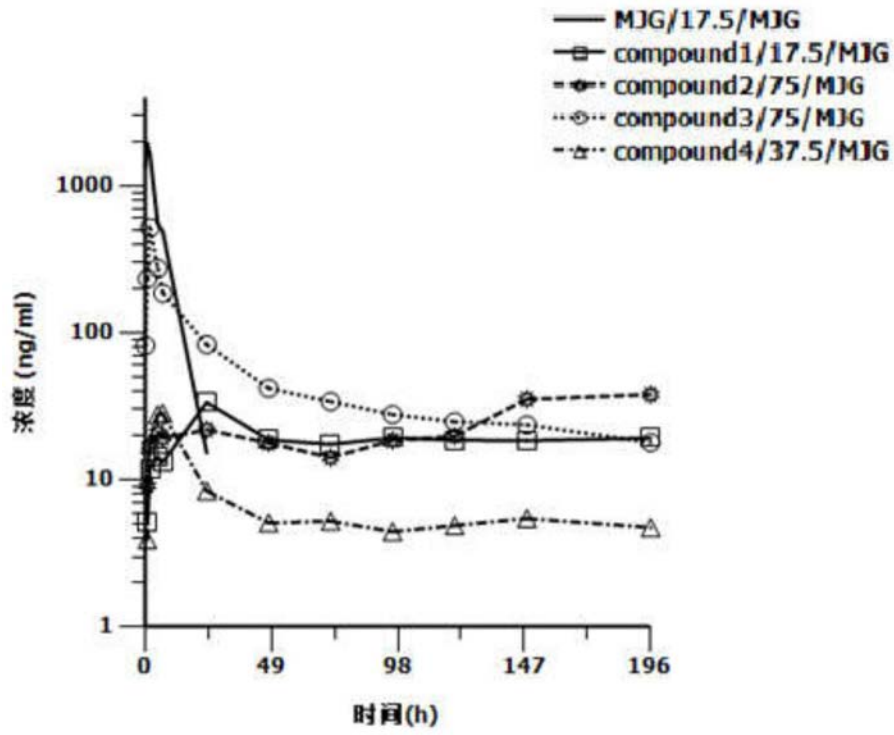


图1