

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780043800.X

[51] Int. Cl.

C07C 311/06 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[43] 公开日 2009年9月23日

[11] 公开号 CN 101541741A

[22] 申请日 2007.12.6

[21] 申请号 200780043800.X

[30] 优先权

[32] 2006.12.11 [33] EP [31] 06380319.1

[32] 2007.2.7 [33] US [31] 60/888,562

[86] 国际申请 PCT/US2007/086567 2007.12.6

[87] 国际公布 WO2008/073789 英 2008.6.19

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.26

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 E·多明古兹-曼赞纳雷斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 贾士聪

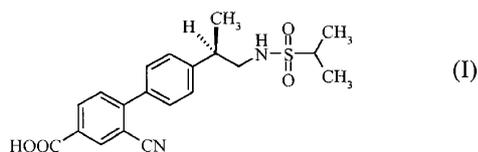
权利要求书1页 说明书13页

[54] 发明名称

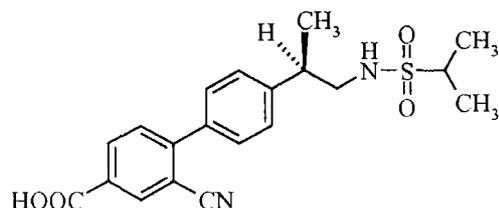
AMPA 受体增强剂

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其可用于治疗与谷氨酸机能减退有关的病症,如精神病学和神经病学障碍。

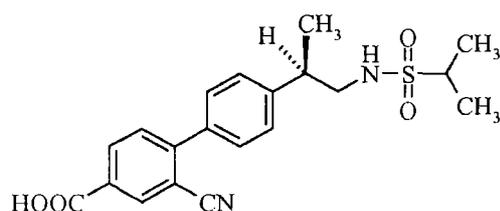


1. 下式的化合物:



或其药学上可接受的盐。

2. 一种组合物, 其包含下式的化合物:



或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

3. 用作药物的权利要求 1 的化合物。

4. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗帕金森病的药物中的用途。

5. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗抑郁的药物中的用途。

6. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗精神分裂症的药物中的用途。

7. 增强哺乳动物谷氨酸受体功能的方法, 其包括给需要该类治疗的哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物。

8. 治疗帕金森病的方法, 其包括给需要该类治疗的哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物。

9. 治疗抑郁的方法, 其包括给需要该类治疗的哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物。

10. 治疗精神分裂症的方法, 其包括给需要该类治疗的哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物。

AMPA 受体增强剂

发明背景

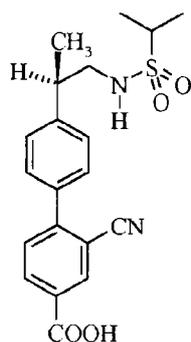
谷氨酸是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质。根据其对选择性活化剂 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)的敏感性,AMPA 受体是已经确定的三种谷氨酸受体离子通道亚型之一。AMPA 受体通过直接和间接机理介导对谷氨酸的细胞响应。当被谷氨酸或 AMPA 活化时,AMPA 受体离子通道允许钠离子(Na^+)和钙离子(Ca^{2+})直接通过该通道孔。

通过 AMPA 受体被谷氨酸活化的离子通道电流是瞬时的。在谷氨酸结合过程中导致的被称为脱敏的不应状态和导致失活的从离子通道结合部位除去谷氨酸的速度改变电流的时程。预防脱敏的化合物或减缓失活速度的化合物可增强通过 AMPA 受体的离子流量。增强 AMPA 受体上谷氨酸-刺激的离子流量的化合物被称为 AMPA 受体正变构调节剂或 AMPA 受体增强剂。由于 AMPA 受体在介导中枢神经系统的快速兴奋性传递方面发挥关键作用,所以增强 AMPA 受体功能的分子具有多种治疗靶标。此外,已经表明变构增强 AMPA 受体的化合物在体外和体内增强突触活性。还已经表明该类化合物可增强大鼠、猴和人的学习和记忆力。

一些国际专利申请公开物(参见 WO 98/33496、WO 01/68592 和 WO 01/90057)公开了某些用作例如 AMPA 增强剂和用于治疗许多障碍如精神病学和神经病学障碍以及性功能障碍的磺酰胺衍生物。但是,仍然需要具有增加的功效和具有更大安全性的 AMPA 受体增强剂。还可以用式 I 的化合物来改善记忆力(短期和长期记忆力)和学习能力。

发明简述

本发明提供了式 I 的化合物:



I

或其药学上可接受的盐。

本发明提供了用作药物的式 I 化合物。此外，本发明还提供了在患者中增强谷氨酸受体功能的方法，其包括给需要该类治疗的所述患者施用有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

此外，本发明还提供了在患者中治疗精神分裂症、与精神分裂症有关的认知缺陷、阿尔茨海默病、阿尔茨海默型痴呆、轻度认知功能损害(mild cognitive impairment)、帕金森病或抑郁的方法，其包括给需要该类治疗的患者施用有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

根据另一方面，本发明提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗精神分裂症、与精神分裂症有关的认知缺陷、阿尔茨海默病、阿尔茨海默型痴呆、轻度认知功能损害、帕金森病或抑郁。

本发明还提供了包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

发明详述

本文所用的术语“增强谷氨酸受体功能”指的是谷氨酸受体例如 AMPA 受体对谷氨酸或激动剂的任何增加的响应性，包括但不限于抑制 AMPA 受体响应于谷氨酸的迅速脱敏或失活。

式 I 化合物和其可药学上可接受的盐通过其作为谷氨酸受体功能增强剂的作用可以治疗或预防多种病症。参见国际专利申请 WO 98/33496 和

WO 01/68592, 其描述了用谷氨酸受体功能增强剂治疗的各种障碍。该类病症包括与谷氨酸功能减退有关的那些, 如精神病学和神经病学障碍, 例如认知障碍和神经变性障碍如阿尔茨海默病; 阿尔茨海默型痴呆、与年龄相关的痴呆; 年龄诱导的记忆损害; 运动障碍如迟发性运动障碍、帕金森病; 药物诱导的状态(如可卡因、苯丙胺、酒精-诱导的状态)的逆转; 抑郁; 注意力缺陷障碍; 注意缺陷多动症; 精神病如精神分裂症; 与精神病如精神分裂症、药物诱导的精神病、中风和性功能障碍有关的认知缺陷。本发明提供了式 I 化合物用于治疗这些病症以及国际专利申请 WO 98/33496 和 WO 01/68592 中所述的那些病症中的每一种的用途。

本领域普通技术人员应当理解的是, 认知包括各种“领域”。这些领域包括短期记忆、长期记忆、工作记忆、执行功能和注意力。本文所用的术语“认知障碍”包括以认知领域(包括但不限于短期记忆、长期记忆、工作记忆、执行功能和注意力)中的一种或多种的缺陷为特征的任何障碍。还应当理解的是, 术语“认知障碍”包括但不限于下列具体障碍: 与年龄相关的认知功能减退、轻度认知功能损害、阿尔茨海默病、痴呆、阿尔茨海默型痴呆、帕金森病痴呆(Parkinson's dementia)、卢伊体痴呆(Lewy Body dementia)、物质诱导的持续性痴呆(persisting dementia)、酒精诱导的持续性痴呆、酒精诱导的认知功能损害、AIDS-诱导的痴呆、学习障碍、心脏旁路手术和移植、中风、脑缺血、脊髓损伤、头部创伤、围产期缺氧、心脏停搏和低血糖性神经元损害之后的认知缺陷、血管性痴呆、多梗死性痴呆(multi-infarct dementia)、与肌萎缩性侧索硬化有关的认知缺陷和与多发性硬化有关的认知缺陷。根据临床表现和患者随时间流逝表现出从轻度认知功能损害到阿尔茨海默病痴呆的进展, 轻度认知功能损害已经被定义为是与阿尔茨海默病有关的痴呆的一个可能的前驱症状期。(Morris 等人, Arch. Neurol., 58, 397-405 (2001); Petersen 等人, Arch. Neurol., 56, 303-308 (1999))。

第 4 版的 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)提供

了用于鉴别本文所述的许多障碍的诊断工具。本领域技术人员应当理解的是，对于本文所述的障碍而言，存在供替代选择的命名法、疾病分类学和分类系统，包括 **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 第 10 版 (ICD-10) (1992, World Health Organization, Geneva)** 中所述的那些，并且还应当理解的是，命名法和分类系统随着医学科学的发展而发展。

本发明包括式 I 所定义的化合物的药学上可接受的盐。本发明的化合物具有酸性基团，因此可与许多有机和无机碱中的任何一种反应，形成药学上可接受的盐。本文所用的术语“药学上可接受的盐”指的是对活有机体基本无毒的式 I 化合物的盐。该类盐包括在 **Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)** 中所列出的药学上可接受的盐，其对于本领域技术人员而言是已知的。

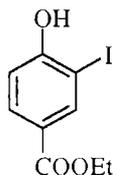
式 I 化合物可以例如按照与国际专利申请 **WO 98/33496** 中所述操作类似的操作来制备。更特定地，式 I 化合物可以如下文所给出的流程图、方法和实施例中所描述的那样来制备。试剂和起始材料对于本领域技术人员而言是易于获得的。

在实施例和测定法中所用的缩写、符号和术语具有下面的含义：**AcOH** = 乙酸，**DCM** = 二氯甲烷，**DMAP** = 二甲基氨基吡啶，**DME** = 二甲氧基乙烷，**DMF** = N,N-二甲基甲酰胺，**DMSO** = 二甲基亚砷，**(dppf)** = 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁，**e.e.** = 对映体过量，**Et₃N** = 三乙胺，**EtOAc** = 乙酸乙酯，**EtOH** = 乙醇，**GC** = 气相色谱，**¹H NMR** = 质子核磁共振光谱，**HPLC** = 高效液相色谱，**MS** = 质谱，**Tf₂O** = 三氟甲磺酸酐(triflic anhydride)。

制备

制备 1

4-羟基-3-碘-苯甲酸乙酯



在 65°C 下, 将 4-羟基-苯甲酸乙酯(102.2 g, 0.61 mol)溶解于 AcOH (200 mL) 中。滴加 ICl (100 g, 0.61 mol) 在 AcOH (500 mL) 中的溶液。在加入后, 将该混合物在 65°C 下搅拌 6 小时。将混合物倒入冰/水中, 过滤, 用水对固体进行洗涤。将固体溶解于 CH₂Cl₂ 中, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物用硅胶色谱处理, 用 CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 131.3 g 4-羟基-3-碘-苯甲酸乙酯(收率 74%)。

MS (ES): m/z = 291.1 [M-H]。

制备 2

4-羟基-3-氟基-苯甲酸乙酯

将 4-羟基-3-碘-苯甲酸乙酯(45 g, 154.1 mmol)溶解于 DMSO (125 mL) 中。加入 CuCN (15.17 g, 169.5 mmol)。将该混合物在 100°C 下搅拌过夜。在冷却后, 将混合物倒入冰/水中。将所得固体滤出, 用水洗涤并减压干燥。将固体溶解于 EtOAc 中。用 Celite® 过滤。用 MgSO₄ 干燥并除去溶剂, 得到 22.36 g 3-氟基-4-羟基-苯甲酸乙酯(收率 76%)。MS (ES): m/z = 190.0 [M-H]。

制备 3

3-氟基-4-三氟甲磺酰氧基-苯甲酸乙酯

在 0°C 下, 将 3-氟基-4-羟基-苯甲酸乙酯(22.36 g, 117.1 mmol)溶解于无水 CH₂Cl₂ (400 mL) 中。加入 Et₃N (24.3 mL, 175.6 mmol)、DMAP (2.14 g, 17.5 mmol), 滴加 Tf₂O (49.5 g, 175.6 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将混合物减压浓缩, 将残余物用硅胶色谱处理, 用己烷/EtOAc 4:1 洗脱, 得到 34.99 g 3-氟基-4-三氟甲磺酰氧基-苯甲酸乙酯(收率 92%)。MS (ES): m/z = 190.0 [M-H]。

制备 4

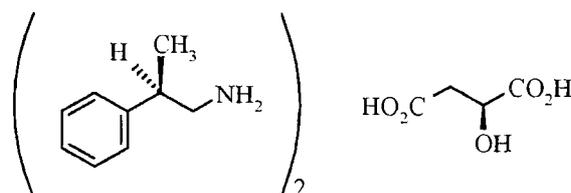
2-苯基-1-丙基胺 HCl

在氮气下向一个高压氢化装置中装入水-湿润的 5% 披钨碳(453 g)、乙醇(6.36 L)、2-苯基丙腈(636 g, 4.85 mol), 最后加入浓(12M)盐酸(613g, 5.6 mol)。将该混合物用氢气迅速加压至 75-78 psi。将混合物在 50°C 至 64°C 下加热 3 小时。减压, 过滤反应混合物, 得到两批滤液。将滤液在减压下各自浓缩至约 400 mL。向每一批中加入甲基叔-丁基醚(MTBE)(每批 2.2 L)。将沉淀物搅拌过夜。过滤, 用新鲜的 MTBE(100 mL)洗涤固体, 干燥过夜。将各批次合并, 得到白色粉末形式的 2-苯基-1-丙基胺 HCl (634.4 g, 76.2%)。

游离碱的 ^1H NMR 分析: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.25 (d, 3H, $J=6.9$), 1.02 (br s, 2H)。

制备 5

苹果酸(2R)-2-苯基丙基胺

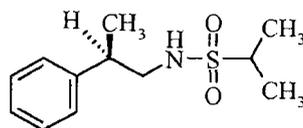


在氮气下, 向一个干燥的 3-L 圆底烧瓶中加入 2-苯基-1-丙基胺 HCl (317.2 g, 1.85 mol)、无水乙醇(2.0 L)和用另外的乙醇(500 mL)洗涤的 NaOH 小球(75.4 g, 1.89 mol)。将该混合物搅拌 1.6 小时。过滤, 向黄色滤液中滴加 L-苹果酸(62.0 g, 0.462 mol, 0.25 当量)在乙醇(320 mL)中的溶液。将溶液加热至 75°C, 然后在 75°C 下搅拌 30 分钟。除去加热, 使溶液缓慢冷却。将所得的浓稠的沉淀物搅拌过夜。滤出沉淀物, 用乙醇(325 mL)清洗, 减压干燥, 得到白色结晶固体形式的苹果酸(2R)-2-苯基丙基胺(147.6 g, 39.5%)。对游离碱 2-苯基-1-丙基胺的手性 GC 分析表明 83.2% e.e 富集 R-异构体。(通过与商业获得的 2-苯基-1-丙基胺进行光谱比较来确定构型)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.25 (d, 3H, $J=6.9$), 1.02 (br s, 2H)。

将苹果酸(2R)-2-苯基丙基胺(147.1 g, 83.2% e.e.)在 1325 mL 乙醇和 150 mL 去离子水中的浆液加热至回流(约 79.2°C), 直至固体溶解。在搅拌过夜的情况下使均匀的溶液缓慢冷却。冷却沉淀物(0°C至 5°C), 过滤。收集固体, 用乙醇(150 mL)清洗, 在 35°C下干燥, 得到白色粉末形式的苹果酸(2R)-2-苯基丙基胺(125.3 g, 回收率 85.2%)。对游离碱(2R)-2-苯基丙基胺地手性 GC 分析表明 96.7%的 e.e.富集 R-异构体。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.32 (m, 10 H), 4.26 (dd, 1H, J=3.6, 9.9), 3.08 (m, 6H), 2.72 (dd, 1H, J=9.3, 15.3), 2.38 (dd, 1H, J=9.3, 15.6), 1.33 (d, 6H, J=6.6)。

制备 6

((2R)-2-苯基丙基)[(甲基乙基)磺酰基]胺的制备



将 1.0 N NaOH (1050 mL, 1.05 mol)加入到进行着搅拌的苹果酸(2R)-2-苯基丙基胺(200 g, 0.494 mol)在 CH₂Cl₂(1000 mL)中的浆液中。将该混合物在室温下搅拌 1 小时。分离出有机相, 将其重力过滤到一个 3.0 L 的圆底烧瓶中, 用 CH₂Cl₂ 清洗(200 mL)。通过共沸蒸馏对所得游离碱(2R)-2-苯基丙基胺进行干燥。在大气压下通过用简单蒸馏头进行蒸馏来将澄清的滤液浓缩至 600 mL 的体积。加入庚烷(1000 mL), 然后在大气压下再次将溶液浓缩至 600 mL, 用氮气净化来增加蒸馏速度, 最后的罐温为 109°C。

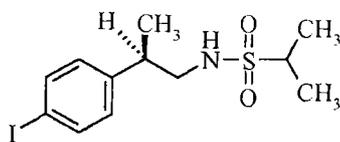
在氮气下, 在搅拌的情况下将溶液冷却至室温, 得到(2R)-2-苯基丙基胺的澄清的无色庚烷溶液(600 mL)。向该溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶(6.04 g, 0.0494 mol)、三乙胺(200 g, 1.98 mol)和 CH₂Cl₂(500 mL)。将混合物在室温下进行搅拌, 直至获得澄清溶液。将溶液冷却至 5°C。在搅拌的同时, 历经 2 小时滴加异丙基磺酰氯(148 g, 1.04 mol)在 CH₂Cl₂(250 mL)中的溶液。使混合物历经 16 小时逐渐温热至室温。

将进行着搅拌的混合物冷却至 8°C, 然后滴加 2 N HCl (500 mL)。分

离出有机相并用水(1 x 500 mL)和饱和 NaHCO₃(1 x 500 mL)萃取。分离出有机相,用(Na₂SO₄)干燥并重力过滤。将滤液减压浓缩,得到浅黄色油状物形式的((2R)-2-苯基丙基)[(甲基乙基)磺酰基]胺(230g, 96%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 3.89 (br t, 1H, J=5.4), 3.36 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.30 (d, 3H, J=7.2), 1.29 (d, 3H, J=6.9), 1.25 (d, 3H, J=6.9)。

制备 7

[(2R)-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺



将进行着搅拌的室温的(2R)-2-苯基丙基)[(甲基乙基)磺酰基]胺(37.1 g, 0.154 mol)在冰醋酸(185 mL)中的溶液以慢流形式滴加浓 H₂SO₄ (16.0 g, 0.163 mol)进行处理,然后用 H₂O 清洗(37 mL)。向该溶液中加入 H₅IO₆ (8.29 g, 0.0369 mol), 然后加入碘(17.9 g, 0.0707 mol)。将所得的反应混合物加热, 将其在 60°C 下搅拌 3 小时。用 HPLC 分析来分析起始材料消耗, 然后将反应混合物冷却至 30°C。滴加 10% NaHSO₃ 水溶液(220 mL), 同时将温度维持在 25°C 至 30°C 之间。冷却至 0°C 至 5°C, 得到固体。

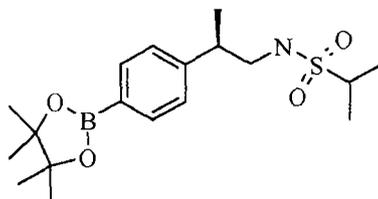
将固体抽滤滤出, 用 H₂O 洗涤, 得到 61.7 g 粗固体。将固体重新溶解到温热的 MTBE (500 mL)中。用 H₂O (2 x 200 mL)和饱和 NaHCO₃ (1 x 200 mL)萃取该溶液。将有机相分离出来并用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩至约 200 mL 的体积。在缓慢搅拌的情况下向产物溶液中加入庚烷(100 mL)直至开始结晶。加入另外 100 mL 庚烷。将所得混悬液在室温下缓慢搅拌过夜。将混合物冷却至 0°C 并过滤。用庚烷清洗收集的固体。将固体风干, 得到白色粉末形式的[(2R)-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(33.7 g, 59.8%)。手性色谱分析表明 100% e.e.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.66 (d, 2H, J=8.1), 6.98 (d, 2H, J=8.4), 3.86 (br t, 1H, J=5.1), 3.33 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.92 (m, 1H),

1.30 (d, 3H, J=6.6), 1.27 (d, 6H, J=6.6)。

制备 8

(2R)-丙烷-2-磺酸{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-丙基}-酰胺



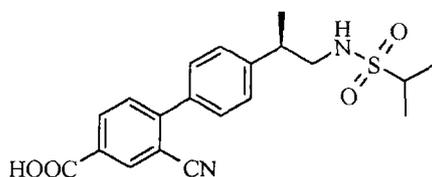
将[(2R)-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(0.787 g, 2.14 mmol)、双(频哪醇合)二硼(bis(pinacolate)diboron) (0.599 g, 2.36 mmol)、PdCl₂(dppf)、CH₂Cl₂ (0.052 g, 0.064 mmol)和KOAc(0.630 g, 6.42 mmol)合并并在DMF(40 mL)中并在80°C下在氮气下加热10小时。将所得的深棕色混合物倒入EtOAc中,用H₂O和饱和氯化钠水溶液洗涤。分离出有机相并干燥(MgSO₄)。过滤并蒸发滤液,然后将残余物进行色谱洗脱,得到白色固体形式的标题化合物(1.0 g, 78%)。

分析: 理论值: C, 58.86; H, 8.23; N, 3.81。实测值: C, 58.84; H, 8.25; N, 3.96。

实施例

实施例 1

1-(R)-2-氰基-4'-[1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰基氨基)-乙基]-联苯-4-甲酸



将(2R)-丙烷-2-磺酸{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-丙基}-酰胺(50 g, 136.2 mmol)、3-氰基-4-三氟甲磺酰氧基-苯甲酸乙酯(40 g, 123.8 mmol)、PdCl₂(dppf)·DCM (3.03 g, 3.71 mmol)和 KOAc (36.43 g, 371.4 mmol)在 DME:EtOH:H₂O(200mL/200mL/200mL)中的溶液

在氮气下在 80℃下搅拌 50 分钟。将反应混合物倒入冰-水中并用 EtOAc 萃取。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用 MgSO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。将残余物用硅胶色谱处理，用己烷/EtOAc 4:1 至 3:1 洗脱。在己烷中对产物进行研磨，过滤，干燥，得到 37.95 g 1-(S)-2-氰基-4'-[1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰基氨基)-乙基]-联苯-4-甲酸乙酯(74%)。MS (ES): m/z = 413.1 [M-H]。

将 1-(R)-2-氰基-4'-[1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰基氨基)-乙基]-联苯-4-甲酸乙酯(37.95 g, 91.7 mmol)在 EtOH 和 NaOH 水溶液 2N(458 mL, 916 mmol) 中在室温下搅拌 3 小时。除去 EtOH，用 Et₂O 洗涤含水物。用 HCl 1N 将水层酸化，然后用 EtOAc 萃取。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用 MgSO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。在己烷:MTBE 9:1 中研磨固体，得到 28.4 g 1-(R)-2-氰基-4'-[1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰基氨基)-乙基]-联苯-4-甲酸(80%)。

MS (ES): m/z = 385.1 [M-H]。

本领域普通技术人员可以测定式 I 化合物增强谷氨酸受体-介导的响应的能力。例如，参见 US 专利 No. 6,303,816。特定地，可以利用以下试验：

在 AMPA 受体增强剂的电生理学表征中使用稳定表达人 iGluR4 的 HEK293 细胞(如欧洲专利申请公开 No. EP-A1-0583917 中所述的那样获得)。细胞外记录溶液含有(以 mM 为单位): 140 NaCl, 5 KCl, 10 HEPES, 1 MgCl₂, 2 CaCl₂, 10 葡萄糖, 用 NaOH 使 pH = 7.4, 295mOsm kg⁻¹。细胞内记录溶液含有(以 mM 为单位): 140 CsCl, 1 MgCl₂, 10 HEPES, (N-[2-羟基乙基]哌嗪-N1-[2-乙烷磺酸]) 10 EGTA (亚乙基-双(氧基亚乙基-次氨基)四乙酸), 用 CsOH 使 pH = 7.2, 295mOsm kg⁻¹。使用这些溶液时，记录移液管具有 2-3 MΩ 的电阻。用全细胞电压钳技术(Hamill 等人, (1981) Pflügers Arch., 391: 85-100)将细胞电压钳制在 -60mV 并且引起对 1mM 谷氨酸的对照电流响应。然后在存在供试化合物的情况下测定对 1mM 谷氨酸的响应。如果在 10μM 或更低的供试浓度下化合物导致 1mM 谷氨酸引起的电流值增加 10% 以上，则认为它们在该试验中是有活性的。

为了测定供试化合物的效力，以半个 log 单位的幅度增加供试化合物

的浓度(既包括在浴溶液(bathing solution)中的供试化合物浓度,又包括与谷氨酸共同应用的供试化合物浓度),直至观察到最大作用。将以这种方式收集的数据拟和成 Hill 方程,得到表明供试化合物效力的 EC_{50} 值。通过评价对照谷氨酸 1mM 响应来测定供试化合物活性的可逆性。一旦重新建立对谷氨酸攻击的对照响应,则通过在浴溶液和含谷氨酸的溶液中包含 100 μ M 环噻嗪来测定由其产生的这些响应的增强。可以用这种方式测定供试化合物相对于环噻嗪的功效。基本如上所述的那样对实施例 1 中所述的化合物进行试验,发现其具有 187.8 ± 15.3 nM 的活性。因此,实施例 1 中所述的化合物是强 AMPA 增强剂。

另外,可以用本领域技术人员可用其评价本发明化合物的某些行为绝望动物模型来预测化合物在人中的抗抑郁活性,如强迫游泳试验(the Forced Swim Test)和尾悬吊试验(the Tail Suspension Test)。例如,参见“Experimental Approaches to Anxiety and Depression”, J.M. Elliott 等人编辑, (1992), John Wiley & Sons Ltd., 第 5 章, Behavioural Models of Depression, Porsolt 和 Lenegre, 第 73-85 页。

本发明的药物组合物是使用众所周知的和易于获得的成分通过已知的操作方法制备的。在制备本发明的组合物时,通常将活性成分与载体混合或者将活性成分用载体稀释或者将活性成分包封在载体内,并且可以是胶囊、小药囊、纸或其它容器的形式。当载体用作稀释剂时,其可以是用作活性成分的基质、赋形剂或介质的固体、半固体或液体材料。组合物可以是片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂、软膏(含有例如高达 10%重量的活性化合物)、软和硬明胶胶囊、栓剂、可注射的无菌溶液和无菌包装粉末的形式。

适宜的载体、赋形剂和稀释剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉类、树脂、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水糖浆、甲基纤维素、羧基苯甲酸甲酯和羧基苯甲酸丙酯、滑石粉、硬脂酸镁和矿物油。制剂还可包含润滑剂、润湿剂、乳化剂和助悬剂、防腐剂、甜味剂或矫味

剂。可以用本领域众所周知的方法将本发明的组合物进行配制以便在施用于患者后提供活性成分的迅速、持续或延迟释放。

组合物优选地被配制为单位剂型,每个剂量含有约 0.1mg 至约 300mg、优选约 0.1mg 至约 100mg、最优选约 1.0 至约 100mg 式 I 化合物。术语“单位剂型”指的是适宜作为用于人类个体和其它动物的单元剂量的物理离散单位,每个单位含有经计算可产生所需治疗作用的预定量的活性物质以及适宜的药物载体、稀释剂或赋形剂。

本文所用的术语“患者”指的是哺乳动物,如小鼠、豚鼠、大鼠、狗或人。应当理解的是,优选的患者是人。

本文所用的术语“治疗”各自指的是缓解症状、临时性或永久性地消除病因或者预防或减缓所述障碍的症状的出现。因此,本发明的方法既包括治疗性施用,又包括预防性施用。

本文所用的术语“有效量”指的是在对患有所述障碍的患者进行治疗时在单剂量或多剂量施用于患者后有效的式 I 化合物的量。

作为本领域技术人员,主治医师可以通过利用已知技术和通过观察类似情况下获得的结果来容易地确定有效量。在确定有效的量或剂量时,主治医师要考虑许多因素,其包括但不限于:哺乳动物的种属;其大小、年龄和一般健康状况;所涉及的具体疾病或障碍;疾病或障碍的累及程度或严重程度;各患者的响应;所施用的具体化合物;施用方式;所施用的制剂的生物利用度特性;所选择的剂量方案;同时使用的药物;和其它相关情况。

式 I 的化合物可以通过多种途径进行施用,包括口服、直肠、透皮、皮下、静脉内、肌内、口含或鼻内途径。或者,式 I 的化合物可以通过连续输注进行施用。典型的日剂量将含有约 0.005mg/kg 至约 10mg/kg 的式 I 化合物。日剂量优选地为约 0.005mg/kg 至约 5mg/kg,更优选地为约 0.005mg/kg 至约 2mg/kg。

本文所给出的组合中所用的药物剂量还必须在最后的分析中由负责该病例的医师利用药物的知识、临床试验中所测定的组合中的药物的性质和

患者的特点(包括患者的除了该医师所治疗的疾病以外的疾病)来决定。

辅助的药物组合物的惰性成分和配制方式是常规的。在此可以使用药理学科学中所用的通常的配制方法。可以使用所有通常的组合物类型,包括片剂、咀嚼片、胶囊、溶液、胃肠外溶液、鼻内喷雾剂或散剂、糖锭(troche)、栓剂、透皮贴剂和混悬剂。一般而言,组合物含有共计约 0.5%至约 50%的化合物,这取决于所需的剂量和所用的组合物类型。但是,化合物的量最好被确定为有效量,即,为需要该类治疗的患者提供所需剂量的各化合物的量。

例如,通过口服途径施用的制剂可以包括 1%羧甲基纤维素钠、0.25%聚山梨酯 80 和 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US (在净化水中)。对于 IV 施用而言,可以使用许多制剂,例如 5% Pharmasolve、1.8% 1N NaOH、93.2%右旋糖(5%水溶液)的组合物或 5% Pharmasolve、2:1 摩尔比的 NaOH:活性成分在 5%右旋糖中的组合物。