

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C233/11

C07C233/08 A61K 31/16



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98813418.7

[45] 授权公告日 2004 年 7 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1159287C

[22] 申请日 1998.12.9 [21] 申请号 98813418.7
[30] 优先权
[32] 1997.12.10 [33] US [31] 60/069,005
[86] 国际申请 PCT/US1998/026315 1998.12.9
[87] 国际公布 WO1999/029657 英 1999.6.17
[85] 进入国家阶段日期 2000.7.31
[71] 专利权人 NPS 药物有限公司
地址 美国犹他州
[72] 发明人 M·F·巴兰德兰
B·C·范瓦根恩 L·D·阿特曼
A·L·米勒 D·史密斯
S·T·莫
审查员 沈 琦

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜

权利要求书 9 页 说明书 32 页 附图 8 页

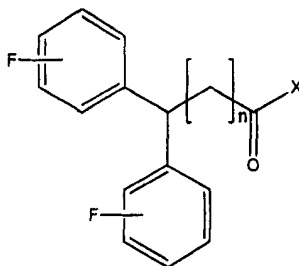
[54] 发明名称 抗惊厥和中枢神经系统活性的双(氟苯基)烷基酰胺

[57] 摘要

双(氟苯基)烷基酰胺已经被化学合成,其具有
的有利药理性质(例如抗惊厥活性)可用于治疗神经
疾病或障碍如癫痫、惊厥和发作障碍。 本发明优
选的化合物也引起极小的镇静作用并且在癫痫动物
模型中具有高的治疗和保护指数。 另外这些化合
物具有长的药理半寿期,其在实际临床治疗应用中
应该转变为一天给药一次。 对患有这些疾病和/或
障碍的患者非常有益,在治疗其它中枢和外周神经
系统的疾病和障碍或者受它们影响的疾病和障碍
中,这些化合物还可以具有另外的临床用途,这些
疾病和障碍包括(但不局限于)痉挛状态、骨骼肌痉
挛和疼痛、多动腿综合征、焦虑和应激以及双相情
感障碍。

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

1. 一种药物组合物，其包含具有下式的化合物和药用载体：



5 其中：

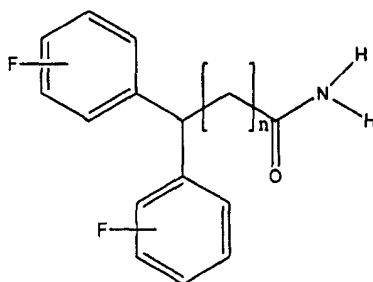
X 为 $-NR^1R^2$ 或 $-OR^1$ ；

R^1 选自 $-H$ 、烷基和羟烷基；

R^2 选自 $-H$ 、甲基和乙基；

10 n 为 0、1、2、3 或 4；3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N-甲基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N-乙基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N,N-二甲基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺和 N,N-二乙基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺除外。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其中所述化合物具有下式：

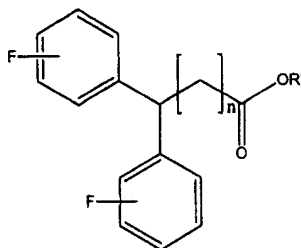


15 其中

n 是 0、1、2、3 或 4；3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N-甲基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N-乙基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N,N-二甲基-3,3-双

(3-氟苯基)丙酰胺和 N,N-二乙基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺除外。

3. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述化合物具有下式:

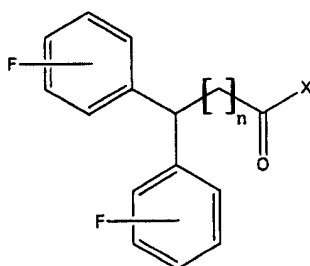


其中:

5 R^1 选自烷基和羟烷基;

n 是 0、1、2、3 或 4。

4. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述化合物具有下式:



10 其中:

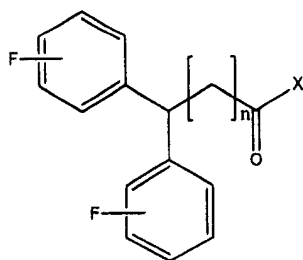
X 是 $-NR^1R^2$ 或 $-OR^1$;

R^1 选自 $-H$ 、烷基和羟烷基;

R^2 选自 $-H$ 、甲基和乙基;

n 是 0、2、3 或 4。

15 5. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述化合物具有下式:



其中:

X 是 $-NR^1R^2$ 或 $-OR^1$;

5 R^1 选自 $-H$ 、烷基和羟烷基;

R^2 选自 $-H$ 、甲基和乙基;

n 是 0、1、3 或 4; 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N-甲基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N-乙基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N,N-二甲基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺和 N,N-二乙基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺除外。

10 6. 权利要求 1、2、3 或 5 的药物组合物, 其中每个 F 独立处于间-或对-位。

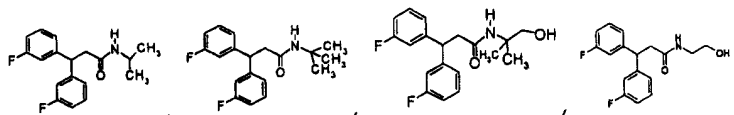
7. 权利要求 6 的药物组合物, 其中 R^1 选自 $-H$ 、甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、羟异丙基、羟乙基, R^2 是 $-H$ 。

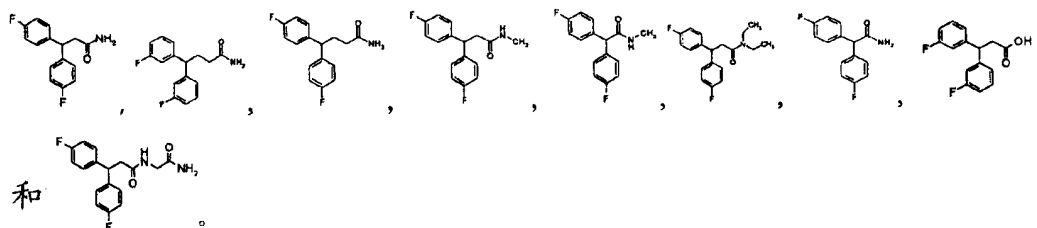
8. 权利要求 6 的药物组合物, 其中 n 是 0、1 或 2。

15 9. 权利要求 6 的药物组合物, 其中 n 是 1。

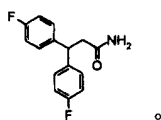
10. 权利要求 6 的药物组合物, 其中 n 是 0、2、3 或 4。

11. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述化合物选自:



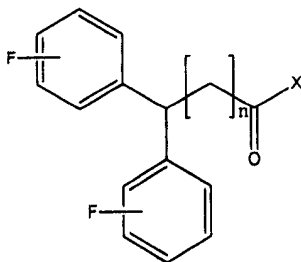


12. 权利要求 11 的药物组合物, 其中所述化合物具有下式:



5

13. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有下式:



其中:

X 是 $-NR^1R^2$ 或 $-OR^1$;

R^1 选自烷基和羟烷基;

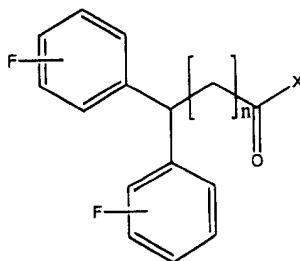
10

R^2 选自 $-H$ 、甲基和乙基;

n 是 0、1、2、3 或 4; 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N-甲基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N-乙基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N,N-二甲基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺和 N,N-二乙基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺除外。

14. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有下式:

15



X 是 $-NR^1R^2$ 或 $-OR^1$;

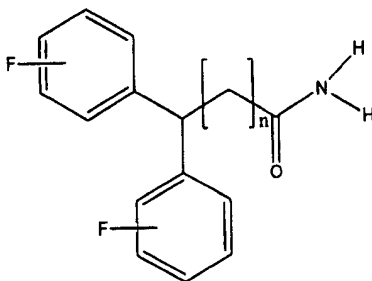
R^1 选自 $-H$ 、烷基和羟烷基;

5 R^2 选自 $-H$ 、甲基和乙基;

n 是 0、1、3 或 4; 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N-甲基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N-乙基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺、N,N-二甲基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺和 N,N-二乙基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺除外。

15. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有下式:

10

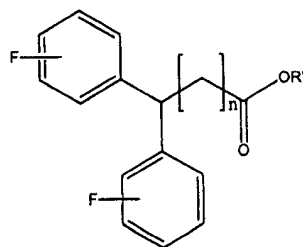


其中:

n 是 0、1、3 或 4; 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺除外。

16. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有下式:

15

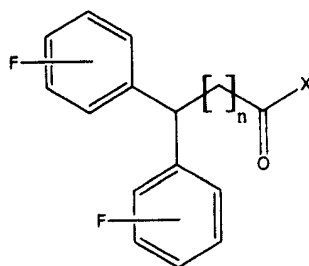


其中:

R^1 选自烷基和羟烷基;

5 n 是 0、1、2、3 或 4。

17. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有下式:



其中:

10 X 是 $-NR^1R^2$ 或 $-OR^1$;

R^1 选自 $-H$ 、烷基和羟烷基;

R^2 选自 $-H$ 、甲基和乙基;

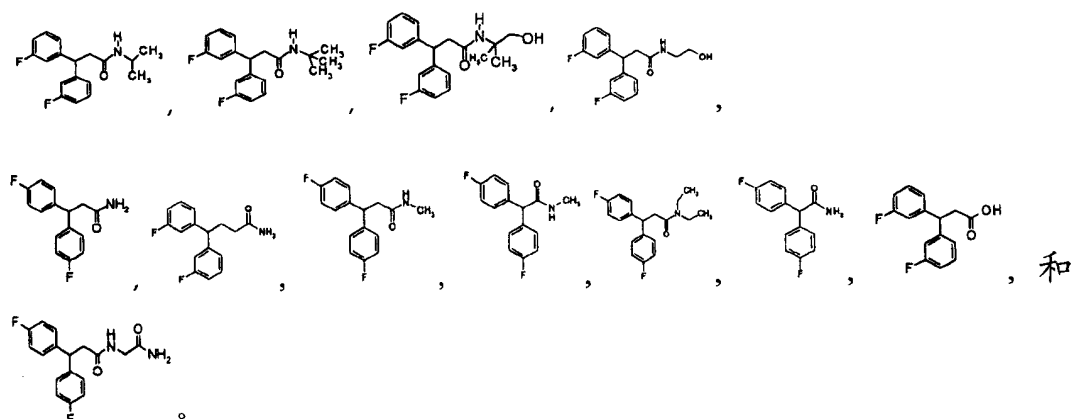
n 是 0、2、3 或 4。

15 18. 权利要求 13、14、15 或 16 的化合物, 其中各个 F 独立地处于间位或对位。

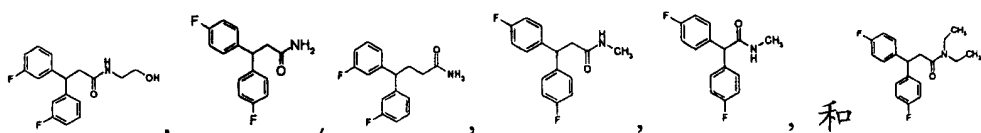
19. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^1 选自 $-H$ 、甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、羟异丙基、羟乙基, R^2 是 $-H$ 。

20. 权利要求 18 的化合物, 其中 n 是 0、1 或 2。

21. 权利要求 13、14、15、16 或 17 的化合物, 其选自:

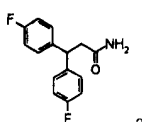


22. 权利要求 21 的化合物，其选自：



5

23. 权利要求 22 的化合物，其具有下式：



24. 权利要求 13、14、15、16 或 17 的化合物，其中 n 是 0。

25. 权利要求 13、14、15 或 16 的化合物，其中 n 是 1。

10 26. 权利要求 13、16 或 17 的化合物，其中 n 是 2。

27. 权利要求 13、14、15、16 或 17 的化合物，其中 n 是 3。

28. 权利要求 13、14、15、16 或 17 的化合物，其中 n 是 4。

29. 一种制备治疗药剂的方法，其包括通过测定所述药剂是否
缓解痉挛症状筛选所述药剂，并以提供治疗有效量的药剂的量合成
15 所述治疗药剂，其中所述药剂包含权利要求 1 的化合物。

30. 权利要求 29 的方法, 其中 X 是 $-NR^1R^2$ 。

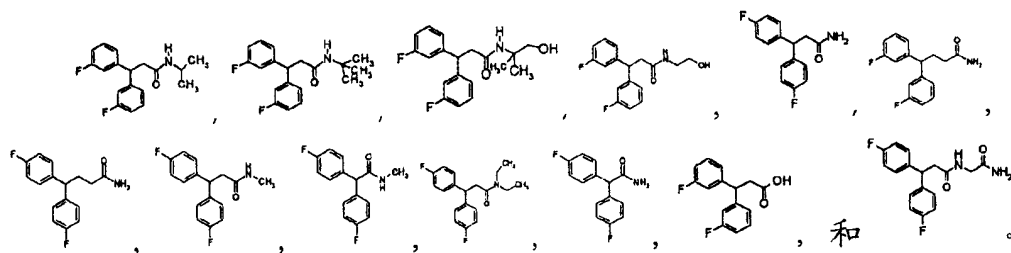
31. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗患有神经疾病或障碍的患者的药物组合物中的应用。

32. 权利要求 2 的化合物在制备用于治疗患有神经疾病或障碍的患者的药物组合物中的应用。

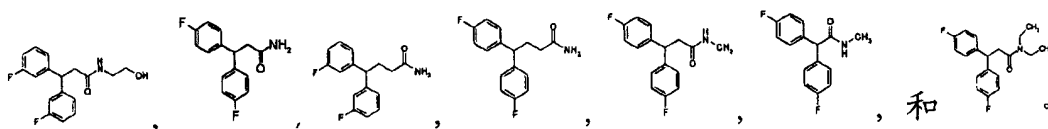
33. 权利要求 3 的化合物在制备用于治疗患有神经疾病或障碍的患者的药物组合物中的应用。

34. 权利要求 31-33 的应用, 其中 R^1 选自 $-H$ 、甲基、乙基、异丙基、异丁基、羟异丙基、羟乙基, R^2 是 $-H$ 。

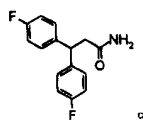
35. 权利要求 31 的应用, 其中化合物选自:



36. 权利要求 31 的应用, 其中化合物选自:



37. 权利要求 31 的应用, 其中化合物具有下式:



15

38. 权利要求 31-37 中任一权项的应用, 其中所述神经疾病或障碍选自癫痫、惊厥、癫痫发作障碍、痉挛、骨骼肌痉挛、多动腿综合征、焦虑、应急、多发性硬化、中风、头部创伤、脊髓损伤、

帕金森病、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、偏头痛和双相情感障碍。

39. 权利要求 31-37 中任一权项的应用，其中对患者的治疗缓解或预防患者惊厥。

5 40. 权利要求 31-37 中任一权项的应用，其中所述神经疾病或障碍与痉挛有关。

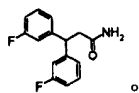
41. 权利要求 31-37 中任一权项的应用，其中所述神经疾病或障碍是神经变性疾病或障碍。

10 42. 权利要求 1、2、3、4 或 5 在制备用于缓解或预防痉挛症状，或痉挛的一种或几种副作用的药物组合物中的应用。

43. 权利要求 42 的应用，其中 R^1 选自 -H、甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、羟异丙基、羟乙基， R^2 是 -H。

44. 权利要求 42 的应用，其中 n 是 0、1 或 2。

45. 权利要求 44 的应用，其中化合物具有下式：



15

46. 权利要求 1 的化合物在制备用于调节 CNS 活动的药物组合物中的应用。

20 47. 权利要求 46 的应用，其中所述 CNS 活动的调节可缓解与惊厥、痉挛状态、情感障碍、神经疼痛综合征、头痛、坐立不安综合征或运动障碍有关的症状。

25

抗惊厥和中枢神经系统活性的双(氟苯基)烷基酰胺、相应的酸及用途

5 发明领域

本发明涉及用于治疗包括人的动物对象的病症如惊厥和痉挛而不产生不需要的过度镇静或肌肉无力的化合物。更详细地说, 本发明涉及 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺和相关化合物的制备、生物活性和在患有这种性质的病症患者中的治疗用途。

10

发明背景

以下为相关技术的描述, 其中没有一个现有技术纳入本文权利要求。

15

多种病症状态、疾病和障碍的特征在于中枢神经系统(CNS)的正常功能的极度异常。这样的病症包括多发性硬化、中风、脊髓损伤、慢性神经变性性疾病例如帕金森病和亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化(ALS, Lou Gehrig 病)和癫痫。在临床水平上, 这些状态通常仅应答于在 CNS 水平上具有明显活性的化合物或物质的药理介入。

20

由于可获得合理的预见性和实验上可及的惊厥状态的动物模型, 在二十世纪已经制备和开发出多种临床上有用的抗惊厥药, 其中许多是来自原初作为镇静催眠药或抗焦虑药而开发的化合物。在目前医学实践中, 临床用于痉挛状态症状治疗的许多化合物为各种中枢性肌肉松弛药, 其通常首先被开发用于其它临床适应症的治疗。在治疗痉挛中, 这些医用药物大多数伴随不合乎需要的、令人烦恼的和难以耐受的副作用, 并且在这种应用中所有药物均远不是理想的临床本质(默克索引, 第 12 版, Merck & Co., Rahway, NJ, 1996)。

25

同样, 临床使用的许多抗惊厥药和镇痉药被明显副作用的发生

所困扰, 这些限制其长期临床使用的副作用包括: 令人烦恼的日间镇静作用(瞌睡、识别迟钝和/或“宿醉”)、肌肉无力、耐受性、龈炎和牙龈回缩(牙龈增生)、潜在致命的血质不调和肝毒性(其某些是或可能是致命的)。在这些药物中苯并二氮革类可引起识别迟钝。其它
5 药物如丙戊酸盐和苯妥英(大仑丁)除其它限制其治疗潜力的副作用外可能分别引起或产生肝毒性和牙龈增生。许多这些副作用在临床治疗儿科癫痫(或在治疗儿童癫痫)上特别令人困扰。因此, 明显和持续具有开发新的具有改善副作用型和具有治疗惊厥状态或病症效力的临床药物的需要。

10 此外, 需要开发新的具有改善副作用型和具有治疗痉挛和癫痫效力的临床药物。1997年6月11日提交的 U.S.S.N. 08/873,011 中描述了某些双(氟苯基)烷基酰胺类化合物, 其与本发明共同拥有并且通过引用其全部内容结合到本文中。

15 本发明概述

因此, 本发明主题之一是提供通过对 CNS 活动进行调节而不产生过度镇静作用、肌肉无力、疲劳、牙龈增生、血质不调或肝毒性来治疗多种病症的化合物和新的治疗方法。

20 提供缓解一种或多种与例如惊厥和痉挛的病症相关的症状的方法也是本发明的一个目的, 该病症借助调节 CNS 活动来改善。

提供新的抗惊厥疗法为本发明另一个目的。

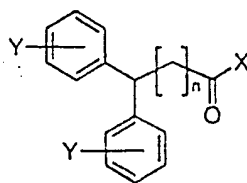
25 在实现这些目的和其它目的时, 本发明一方面提供了选自 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺和结构相关的双(氟苯基)烷基酰胺和酸(参见例如图 1 和 2)的新化合物在制备药用制剂或组合物中的用途, 所述制剂或组合物用于治疗通过调节 CNS 活动来改善病症的方法中, 借此所述病症的至少一种症状得到缓解。因此, 本发明也包括一种治疗方法, 包括的步骤是给予患有通过调节 CNS 活动改善的病症的患者治疗有效量的包括药学上可接受的载体和选自上述药物组的新组分的药用

制剂。

按照本发明一个实施方案，所治疗的病症为惊厥、情感障碍如双相情感障碍、神经病理性疼痛综合征、头痛如偏头痛或坐立不安综合征。对另外一个实施方案，所讨论的病症通过减少中枢介导肌肉紧张得到改善并且通过痉挛来阐明。

根据本发明另一个方面，在制备用于治疗痉挛症状的方法的药物制剂中，提供包括 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺和结构相关的酰胺和酸型化合物的物质的新的组合物的用途。由于同样的原因，本发明提供了对需要这样治疗的对象缓解痉挛症状的方法，包括给予治疗有效量的如上所述的新的组合物之一的步骤。

因此，在本发明的一个优选实施方案中，提供具有下式的化合物



其中：

Y 独立选自-H、-F 和-Cl；

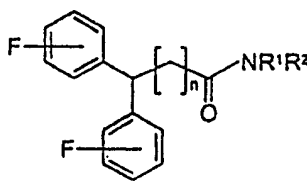
X 为-NR¹R² 或-OR¹；

R¹ 选自-H、烷基和羟基烷基；

R² 选自-H、甲基和乙基；

并且 n 为 0、1、2、3 或 4。R¹ 优选选自-H、甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、羟异丙基和羟乙基。

因此，在本发明的另一个优选实施方案中，提供具有下式的化合物



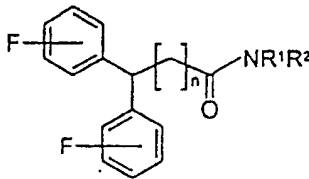
其中:

每个 F 独立处于间-或对-位;

R¹ 选自-H、烷基和羟烷基;

5 R² 选自-H、甲基和乙基;

并且 n 为 0、1、2、3 或 4。R¹ 优选选自-H、甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、羟异丙基和羟乙基。在一个更优选的实施方案中, 提供具有下式的化合物



10

其中:

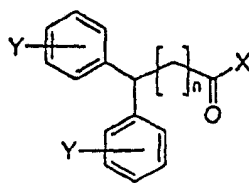
n 为 0、1 或 2;

两个 F 处于间-或对-位;

R¹ 选自-H、烷基和羟烷基; 和

15 R² 选自-H、甲基和乙基。R² 更优选为-H。所述化合物更优选选自化合物 1、2、3、7、8、9、10、11、12、13、14 和 15。在最优选的实施方案中, 所述化合物为化合物 1。

在本发明其它优选实施方案中, 提供通过给予下式化合物治疗患有神经疾病或障碍的患者的方法



其中:

Y 独立选自-H、-F 和-Cl;

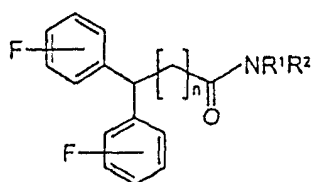
X 为-NR¹R² 或-OR¹;

5 R¹ 选自-H、烷基和羟烷基;

R² 选自-H、甲基和乙基;

并且 n 为 0、1、2、3 或 4。R¹ 优选选自-H、甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、羟异丙基和羟乙基。

10 因此, 在本发明另一个优选实施方案中, 提供通过给予下式化合物治疗患有神经疾病或障碍的患者的方法



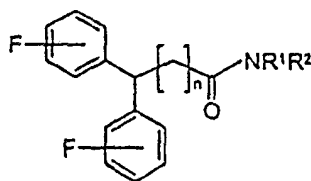
其中:

每个 F 独立处于间-或对-位;

R¹ 选自-H、烷基和羟烷基;

15 R² 选自-H、甲基和乙基;

并且 n 为 0、1、2、3 或 4。R¹ 优选选自-H、甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、羟异丙基和羟乙基。在一个更优选的实施方案中, 提供通过给予下式化合物治疗患有神经疾病或障碍的患者的方法



其中:

n 为 0、1 或 2;

两个 F 处于间-或对-位;

5 R^1 选自-H、烷基和羟烷基; 和

R^2 选自-H、甲基和乙基。 R^2 更优选为-H。所述化合物更优选选自化合物 1、2、3、7、8、9、10、11、12、13、14 和 15。在最优选的实施方案中, 所述化合物为化合物 1。

10 在其它的优选方法中, 所述神经疾病或障碍选自癫痫、惊厥和癫痫发作障碍。在其它优选的方面, 对患者的治疗可缓解或预防所述患者的惊厥。在其它优选的方面, 所述神经疾病或障碍与痉挛有关。在其它优选的方面, 所述神经疾病或障碍为神经变性病障碍。所述神经疾病或障碍优选选自痉挛、骨骼肌痉挛、多动腿综合征、焦虑、紧张、多发性硬化、中风、头部损伤、脊髓损伤、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、偏头痛和双相情感障碍。

15 本发明其它的优选实施方案包括通过给予本发明化合物来缓解或预防患者的痉挛或一种或多种痉挛症状的方法。

20 也提供了包括本发明化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。所述药用组合物优选包括选自化合物 1、2、3、7、8、9、10、11、12、13、14 和 15 的化合物和药学上可接受的载体。所述药用组合物更优选包括化合物 1。

25 在本发明中, 也提供了制备治疗药物的方法, 该方法包括下列步骤: 通过检测所述药物是否缓解痉挛从而筛选所述药物和合成所述治疗药物, 其合成量足以治疗有效量将所述药物供给患者。所述

治疗药物优选包括本发明化合物。

5 在本发明中，也提供通过将本发明化合物给予患者来调节 CNS 活动的方法。所述调节 CNS 活动优选可缓解与惊厥、痉挛、情感障碍、神经疼痛综合征、头痛、坐立不安综合征或运动障碍相关的症状。

10 本发明其它的目的、特征和优势将从以下详细描述中明显看出。然而，应该理解的是同时指出本发明优选的实施方案的详细描述和具体实施例仅仅是举例说明性给出，因为从这个详细描述中，就本发明的宗旨和范围内的各种变化和改进而言，对于本领域技术人员是显而易见的。

附图简述

图 1 图示 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺和几个其取代类似物及同类物的结构和体内抗惊厥活性，按本文所述方法检测。

15 图 2 图示 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺和其它类似物和同类物的结构。

图 3 图示与巴氯芬比较，按本文所述方法的检测，化合物 1 在正常麻醉大鼠诱发的屈肌反射中的减弱。

20 优选实施方案的详细描述

1. 概述

25 本发明人已发现可以体内给予 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺和某些其药用活性类似物和同类物以影响 CNS 活动的调节。即这些药物通过中枢神经传递的增强抑制或降低兴奋而又没有完全抑制所有的活性来调节 CNS 活动。因此，按照本发明，在例如减少癫痫发作(无麻醉)、减少肌肉紧张(无麻痹)、诱发镇静作用(无镇静作用)或改善步行综合征例如痉挛(没有无力或肌肉松弛)方面，接受这样一个药物的患者没有明显地被镇静、麻醉或麻痹。

多种通过惊厥(癫痫发作)、痉挛、情感障碍如双相情感障碍、头痛(慢性、丛集性、偏头痛型)、坐立不安综合征、神经性疼痛和运动障碍例证的病症具有至少一种通过调节 CNS 活动来缓解的症状。因此患有这样病症的个体是按照本发明需要个别接受含有 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺或一种其结构相关类似物或同类物作为基本活性成分之一的药用制剂或组合物的治疗的候选者。

2. 通过调节中枢神经系统(CNS)活性改善的示例性的病症

惊厥：癫痫是一种常见的许多原因引起的障碍，并且在临床上很难控制，经常需要治疗多年以控制其发作。研究者指出“目前在大部分患者中对癫痫没有满意的治疗。临床试验表明某些患者对于一个药物较另外一个药物具有更好的治疗反应，即使当所述患者具有相似类型的发作并且所述药物具有相似的作用机制时也如此。副作用发生的频率和严重程度也是明显变化的。因此，治疗癫痫需要具有不同作用机制和副作用的多种药物，直到癫痫能够治愈，或者发现具有广谱活性的强效、安全的新药”并开发。Dichter 等, Drug Therapy 334:1583 (1996)。

由于合理的预见性和实验上可及的惊厥状态的动物模型的广泛可获得性，已经制备和开发了多种临床上有用的抗惊厥药物。例如，参见 Cereghino 等述于 ANTIEPILEPTIC DRUGS 中的“序言”，第 4 版，第 1-11 页(Raven 出版社 1995)，该文陈述“在许多患者中，癫痫发作能够用目前可获得的抗癫痫药物控制，但是尽管是最佳的治疗仍有 25-30%患者继续有癫痫发作，同时许多其它的患者经受了不能接受的副作用”。Dichter 等(1996)，同上。

因此，临床上使用的许多抗惊厥药物困扰了明显副作用的发生，包括：令人烦恼的日间镇静状态、肌肉无力、耐受性、牙龈增生、潜在致命的血质不调和肝毒性。这些副作用中有许多在儿童的癫痫临床处理(治疗)中是人们特别关心的。

本发明可以用来治疗惊厥性疾病例如癫痫。即本发明组分和药

用制剂以及组合物显示“抗惊厥活性”，其表现为在癫痫动物模型中惊厥的严重程度、次数或持续时间减少。缓解惊厥包括减少患者惊厥的严重程度、次数或持续时间。因此所述新的组分和药用制剂以及组合物应该可用于治疗以下病症，例如(但不限于)全身强直-阵挛性发作、失神发作、肌肉阵挛性发作、单纯部分性发作、复杂部分性发作、继发性全身部分性发作、癫痫持续状态和创伤诱发的癫痫发作如发生于头部损伤或术后的发作。

痉挛：痉挛是其特征在于紧张性牵张反射(肌肉紧张)和由于牵张反应超兴奋性引起的过度腱反射的增大的病症。Lance, 专题讨论会概要, 述于 SPASTICITY-DISORDERED MOTOR CONTROL, Feldman 等(编辑)(1980)。与痉挛有关的主要疾病状态和疾病包括多发性硬化、大脑性麻痹、中风、脊髓的创伤或损害和头部创伤。伴随痉挛发生的症状包括疼痛性屈肌和伸肌痉挛、增加或过度深部腱反射、阵挛、肌肉无力、疲劳、缺乏敏捷、不同程度的一般运动功能丧失、麻痹和睡眠障碍。

在痉挛中观察到的病理状态在所述生理水平上基本是不同于常见试验性急性肌肉疼痛、紧张和扭伤，它们发生于对特定的肌肉局限性外部损害，即是 CNS 外部或外周的损害。这些病理状态也不同于相对较常见的平滑肌不随意痉挛，例如血管痉挛、膀胱痉挛和支气管痉挛。这样的非强直性(非-CNS)、外周的或局部的症状通常用所谓“镇痉”或“解痉”药物治疗，但是这些药物一般不用于治疗痉挛。Cedarbaum 和 Schleifer, “帕金森病、痉挛状态和急性肌肉痉挛用药”，载于 GOODMAN AND GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 第 8 版[在下文称为 GOODMAN AND GILMAN'S], 第 463-484 页(Pergamon 出版社 1990)。

按照本发明使用的物质组分和药用制剂以及组合物能够使中枢介导的肌肉紧张减少，并由此用于急性或慢性缓解一种或多种痉挛

性症状或副作用。在本文中，“痉挛”意指骨骼肌高度紧张，其表现症状例如(但不局限于)疼痛性屈肌或伸肌痉挛、增加或过度深部腱反射、反射亢进、缺乏敏捷、肌肉无力、过度腱反射和阵挛。术语“抗痉挛药”在本文意指用于痉挛症状治疗的组合物，如同通过缓解至少一种以下痉挛性表现或副作用证实的那样：疼痛性屈肌或伸肌痉挛、增加或过度深部腱反射、反射亢进、丧失敏捷、肌肉无力、过度腱反射和阵挛，或者减少这些表现或副作用的频率。

因此痉挛的“缓解”在此意指减轻一种或多种痉挛症状，包括(但不局限于)疼痛性屈肌或伸肌痉挛、增加或过度深部腱反射、反射亢进、丧失敏捷、肌肉无力、过度腱反射和阵挛，或者减少这些表现或副作用的频率。

情感障碍：这些障碍包括范围为抑郁至烦躁不安躁狂的病症，例如躁狂、分裂型情感障碍、创伤性脑损害引起的攻击行为、创伤后应激性障碍、双相情感障碍、恐慌状态和行为控制不良综合征。参见 Emrich 等, J. Affective Disorders 8:243-250 (1985)和 Bernasconi 等述于 ANTICONVULSANTS IN AFFECTIVE DISORDERS, 第 14-32 页 (Excerpta Medica 1984)。在治疗这些疾病、障碍和病症时，本发明的新组分和药用制剂及组合物是有效的，并且与该治疗类型治疗药物相比较应呈现改善的副作用型。

神经病理性疼痛综合征：在该包括“神经性疼痛”类型中的病症影响显著数量的患有大脑或脊髓障碍如中风、创伤、多发性硬化和糖尿病的患者。Casey, 述于 PAIN AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASE (Raven 1991)中。治疗多种疼痛状态的抗惊厥药物的用途已被广泛证实。Swendlow, J. Clin. Neuropharmacol. 7:51-82 (1984)。因此，本发明新的组分或药用制剂或组合物能够以相似方式应用于缓解神经性疼痛。

头痛：偏头痛型(Hering 和 Kuritzky, Cephalalgia 12:81-84 (1992))、丛集型(Hering 和 Kuritzky, loc. cit. 9:195-198 (1989))和慢性

型(Mathew 和 Sabiha, Headache 31: 71-74 (1991))的头痛已用抗惊厥药物治疗。因此本发明组分和制剂能够用于缓解与这三种头痛类型中的每一种有关的症状, 而无目前治疗中存在的不良副作用。

5 坐立不安综合征: 术语“坐立不安综合征”意指躯体性(非精神性)坐立不安, 其特征不在于不随意的肢体运动以及躯体性(而非精神性)焦虑不安感, 其独立于情绪并且由此本质上区别于坐立不安。(参见 Sachev 等, Austral. New. Zealand J. Psychiatry 30:38-53(1996))。

10 能观察到包括多种征候的坐立不安综合征与许多器质性和非器质性的精神病学疾病有关。例如, 药物诱导的坐立不安(迟发性、慢性和戒断性静坐不能)如药物诱导的锥体外症状是精神抑制药治疗中最常见的副作用之一。所谓“多动腿综合征”和“睡眠相关性定期腿运动”病症也在坐立不安综合征的范围之内, 该病症与头部和/或脊髓创伤相关并且与脊髓损害相关。具有可变化的临床症状表达的特发性多动腿综合征遵循常染色体显性遗传。参见 O'Keefe, Arch.
15 Intern. Med. 156:243-248 (1996); Danek 等述于 NEUROLOGICAL DISORDERS: COURES AND TREATMENT, 第 819-823 页(Academic 出版社 1996)中; Mellick 和 Mellick, Neurology 45(增刊):285-286 (1995)。本发明提供了具有最小副作用的对坐立不安综合征的有效疗法。

20 运动障碍: 已知多种药物可减少运动障碍的运动, 其特征不在于运动障碍例如帕金森病、亨廷顿氏舞蹈病、阿尔茨海默氏病、迟发性运动障碍和僵体综合征。Lloyd 和 Morselli 述于 PSYCHOPHARMACOLOGY: THE THIRD GENERATION OF PROGRESS (Raven 出版社 1987)。本发明中的疗法缓解一种或多种
25 运动障碍的症状。

本发明化合物也可用作减少焦虑(抗焦虑)的药物。

“神经性障碍或疾病”意指神经系统的障碍或疾病, 包括(但不限于)癫痫、焦虑、多发性硬化、中风、头部创伤、脊髓损伤和慢

性神经变性疾病例如帕金森病和亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病和肌萎缩性脊髓侧索硬化。“神经性障碍或疾病”也意指那些其中镇痉药和抗惊厥药能够被标示为适应症的、有用的推荐的和/或可被开处方的疾病状态和病症。

5 “神经变性疾病”意指疾病例如 (但不局限于)亨廷顿舞蹈病、帕金森病、阿尔茨海默氏病和肌萎缩性脊髓侧索硬化(ALS)。

“抗惊厥药物”意指能够减少惊厥的严重程度、次数或持续时间的化合物，所述惊厥产生观察或发现于病症例如全身强直-阵挛性发作、失神发作、肌肉阵挛性发作、单纯部分性发作、复杂部分性
10 发作、继发性全身部分性发作、癫痫持续状态、头部损伤或术后发生的和创伤引发的发作。

“抗惊厥活性”意指减少惊厥的严重程度、次数或持续时间的效力，所述惊厥产生、观察或发现于病症例如全身强直-阵挛性发作、失神发作、肌肉阵挛性发作、单纯部分性发作、复杂部分性发作、
15 继发性全身部分性发作、癫痫持续状态、头部损伤或术后发生的和创伤引发的发作。

“治疗剂量”意指将患者的疾病或病症的一种或多种症状缓解到某一程度的化合物的量。另外，“治疗剂量”意指部分或完全地将与所述疾病或病症有关的或疾病或病症引起的生理或生物化学参数转变为正常的量。通常，其为约 0.1-15 至 20-30 mg/kg 体重之间的
20 量，这依患者的年龄、身材大小和疾病而定。每天给药为一到四次。

“药用组合物”意指在药学上可接受的载体中的治疗有效量的本发明化合物，即能够加入所述化合物以溶解或便于给予所述化合物的制剂。药学上可接受的载体的实例包括水、盐水和生理缓冲盐水。这样的药用组合物以适宜的剂量提供。这样的组合物通常是那些被 FDA 或在美国以外的国家由其相当的机构同意的用于治疗指定
25 疾病的组合物。

“患者”意指呈现能够通过给予抗惊厥药或镇痉剂组合物来缓解的症状的任何动物。优选所述动物为哺乳动物。最优选所述动物为人。

5 “烷基”意指含有1至6个、优选1至4个碳原子的分支的或非分支的烃链，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、2-甲基戊基、环丙基甲基、烯丙基和环丁基甲基。

“低级烷基”意指分支的或非分支的含有1至4个碳原子的烃链，其实例在此列出。

10 “羟烷基”意指被羟基取代的如上定义的烷基。

3. 制备药用制剂和组合物的方法

如同在此证实的那样，本发明的有用的化合物和它们的药用组合物可用于治疗神经障碍或疾病。尽管这些化合物一般用在人类患者的治疗中，但是它们也可用于治疗其它脊椎动物例如其它的灵长类、家畜、农场动物例如猪、牛和家禽以及运动动物和宠物例如马、
15 狗和猫中相似的或同样的疾病。

根据已知的制备药学上有用的组合物的方法，能够制备本发明的药用制剂和组合物，借此将活性药物混合于与药学上可接受的载体的混合物中。例如参见 Gennaro (Ed.), REMINGTON'S
20 PHARMACEUTICAL SCIENCES, 第十八版(Mack Publishing Co. 1990)和如上引述的 GOODMAN AND GILMAN'S。如果其给药能够被接受的患者耐受，那么组合物被说成是处于“药学上可接受的载体”中。无菌磷酸盐缓冲盐水为药学上可接受的载体的一个实例。其它适宜的载体(例如盐水和林格溶液)对本领域技术人员来说是熟知的。
25 参见例如以上的 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES。

药学上可接受的盐对那些本领域普通技术人员来说是熟知的，
可包括(但不限于)

可在 *REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES*, Mack Publishing Co., Easton, PA (第十八版, 1990)中发现的 药学上可接受的盐。

5 本发明有用的化合物也可以药学上可接受的复合物形式存在。
药学上可接受的复合物对那些本领域普通技术人员来说是已知的。

本发明药用组合物可以本身已知的方法制备, 例如借助常规混合、溶解、制粒、制备锭剂、磨细、乳化、包囊、包埋或冻干的方法制备。

10 通常, 在此描述的抗惊厥药物和抗痉挛药物的剂量将依这样的因素如患者的年龄、体重、身高、性别、一般健康状况和以前的病史而定。对于治疗的目的, 本发明化合物和药学上可接受的载体以治疗有效量给予需要这种治疗的对象。如果所述给药量是生理学上有效的, 那么称活性药物和载体的结合是以“治疗有效量”来给药。如果其存在导致接受的患者在生理学方面具有可检测到的变化, 那

么药物是生理学上有效的。在本文中，例如，如果所述药物的存在导致惊厥的程度、次数和持续时间减少，那么所述抗惊厥药物是生理学上有效的，而如果所述药物的存在导致一种或多种痉挛症状的缓解，那么抗惊厥药物是生理学上有效的。

5 使用固体口服剂型如肠包衣片剂、caplets、gelcaps、喷洒剂或胶囊或者借助液体口服剂型如糖浆剂或酏剂，可将本发明组合物和制剂口服给药。作为抗惊厥药物的 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺和结构相关的双(氟苯基)烷基酰胺化合物的标示剂量为每剂约 1-1000 mg，并且优选为每剂 10-500 mg。单位固体口服剂型优选每片或每胶囊含有大约 10-250 mg，在剂量大约 0.1-15 mg/kg 体重下其优选应一次服用 1-2 粒，最多每天两次。液体制剂也能被应用于活性成分组合物，以提供每剂量 1-2 茶匙。此外，也可以给予相应减少剂量的儿科可咀嚼和液体口服剂型。这些化合物也能以口服给药的滴剂形式(以滴管从“浓的”制剂中取药)加入到食品和饮料中。另外，本发明化合物可配制为咀嚼胶以有利于口服传递和吸收。

15 或者，本发明化合物能够通过注射或其它全身途径例如经皮或经粘膜给药(如经鼻、口颊或用栓剂直肠给药)或者使用舌下、阴道或肠道给药；非肠道传递包括肌肉、皮下和/或脊髓内注射以及鞘内、直接心室内、静脉、腹膜内、鼻内或眼内注射。然而，口服给药是更便利的，因此是优选的。

20 用于口服抗痉挛制剂或组合物时，所述活性成分的剂量水平为每剂量 1-1000 mg，并且优选每剂为 10-250 mg 或者为 0.1-15 mg/kg 体重。医生根据患者的情况可以选择恰当的制剂、给药途径和剂量(参见例如 Fingl 等，述于 The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1975, Ch. 1, 第 1 页)。

25 值得注意的是由于毒性或器官障碍，主治医师将知道如何和何时终止、中断或调整给药。相反，如果临床反应不适当的话(排除毒性)，那么主治医师也知道调整治疗到较高水平。在治疗目标障碍中，

给药剂量的大小将随所治疗病症的严重程度和给药途径而变化。通过标准预后评价方法，可部分评价例如所述疾病的严重程度。另外所述剂量和可能的给药次数也将根据个体患者的年龄、体重和反应而变化。与以上讨论的类似的计划可用于兽用药物中。

- 5 当为注射剂时，可将本发明药物在水溶液中，优选在生理上可配伍的缓冲液例如 Hank 氏溶液、林格溶液或生理盐水缓冲液中配制。经粘膜给药时，在制剂中使用适宜穿透屏障的渗透剂。这样的渗透剂通常在本领域是已知的。

- 10 用于非肠道给药的药用制剂包括水溶性形式的所述活性化合物的水溶液。另外，所述活性化合物的悬浮液可制备为适宜的油性注射悬浮液。适宜的亲脂性溶剂或媒介包括脂肪油例如芝麻油或合成的脂肪酸酯例如油酸乙酯或甘油三酯或脂质体。含水注射悬浮液可含有增加所述悬浮液粘度的物质，例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。所述悬浮液也任选含有适宜的稳定剂或增加所述化合物溶
15 解度以制备高浓度溶液的试剂的制剂。

- 除了用于人外，本发明化合物能够用于兽用，例如，作为抗惊厥药、抗焦虑药或抗痉挛药用于动物如猫、狗、鸟、马、牛、貂、家禽和鱼。在这样的情况下，所述活性化合物可通过注射或其它全身途径如经皮或经粘膜给药(例如借助栓剂直肠给药)，或通过添加到
20 食物或饮料中口服。作为抗惊厥药，所指定的这样的动物的每公斤体重本发明化合物的口服剂量为大约 1-1000 mg/kg，依动物种属和给药途径而定。口服剂量优选范围为大约 10-500 mg/kg 体重。

- 作为用于动物的抗痉挛药，所指定的每公斤体重本发明化合物的口服剂量在约 1-1000 mg/kg 范围内，这依动物种属和给药途径而定。口服剂量优选范围为大约 5-500 mg/kg 体重。
25

 因此，本发明包括含有本发明化合物作为活性成分、适宜于口服、非肠道、经皮、经粘膜、鼻内、颊或直肠给药的多种药用组合物。

进一步理解的是本发明化合物能够以与其它的药用活性成分的联合的形式使用。

4. 证实治疗有关的活性

5 使用如以下描述的那些适宜的动物模型(但不限于此), 能够证实所给出的用于缓解以上所讨论的病症的化合物、药用制剂或组合物的适用性和有效性。

(a) 抗惊厥活性

10 用于测量和评价受试化合物在实验动物(例如啮齿类)的体内抗惊厥活性的方法为本领域所熟知(Foye, W. O.(编辑), 药物化学原理, 第3版 (1989) Lea 和 Febiger, 费城, PA, 第 173-178 页; Gilman, A. G. 等, Goodman and Gilman 氏的治疗的药理学基础, 第 9 版 (1996) Pergamon 出版社, 纽约, 第 461-486 页; Wolff, M. E., 伯格氏药物化学, 第 5 版 (1996), Wiley-Interscience 出版社, 纽约, 第 182-198 页。相关动物模型包括 Frings 听源性癫痫发作-敏感小鼠和大鼠 MES(最大电休克)试验。这两个试验均用于评定受试化合物的抗惊厥性质。15 对于涉及抗惊厥试验的通法和术语参见在 W. O. Foye 等(编辑), 药物化学原理, 第 4 版 (1995)第 182-198 页中的 J. A. Vida,“抗惊厥药物”。

20 存在多种涉及不同种类癫痫发作和行为作用的体内模型, 其相应于癫痫的不同临床形式。因此用一种以上模型试验其作用是有用的。

Loscher 和 Schmidt(癫痫研究 17:95-134, 1994)在用于抗癫痫药物药理学评价的多种动物癫痫模型中提出了一个试验体系。有关这些多种模型以及与人的癫痫的可能相关性的更详细的描述见 H. S. White (述于抗癫痫药物, 第四版, 由 R. H. Levy、R. H. Mattson 和 B. S. Meldrum 编辑, Raven 出版有限公司, 纽约, 1995, 第 99-110 页)和 H. Kupferberg (癫痫 30 (增刊 1): S51-S56, 1989)的综述。25

一个有用的模型由 Frings 听源性癫痫发作-敏感小鼠提供, 其为反映癫痫的模型。Frings 听源性癫痫发作-敏感小鼠是用于表明初步

的、一般水平的效力和治疗潜力的遗传性小鼠癫痫模型，但是其并不能预见任何具体的人类发作障碍。测定化合物阻断声音诱导的紧张伸展性发作的能力(White 等, 1995)。在试验期间，将单只小鼠放置到圆形有机玻璃室中并暴露于 110 分贝, 11 kHz 的声音刺激下 20 秒。未发生后肢紧张伸展的动物被认为是受到保护的。此外，将每只小鼠的发作分数记录为(1)发作少于 10 秒；(2)发作多于 10 秒；(3)肢体和/或触须的阵挛活动；(4)前肢伸展/后肢屈曲和(5)后肢伸展。

计算剂量应答研究中使用的每组小鼠的平均发作分数。在每一剂量下，在旋转杆上也试验了小鼠的运动损伤(“毒性”)。在旋转杆上运动损伤的试验包括在直径 1 英寸的杆上将小鼠放置 3 分钟，并且以每分钟 6 转进行旋转。如果在三分钟内小鼠从旋转的杆上坠落三次，就认为其具有毒性反应。

(b) 最大电休克发作(MES)试验

最大电休克发作(MES)试验是高预见性的人全身强直-阵挛性动物发作模型。在所述 MES 试验中，在小鼠中于 0.2 秒内通过角膜电极传递 60 Hz 交流电流。该后肢紧张伸肌组元的废除被看作是这个试验的终点。这个组元的废除提示所述受试物质具有阻止发作放电的传播通过神经组织的能力(White 等, 1995)。

(c) 急性/慢性脊髓横断的大鼠和急性去脑大鼠

具有几种痉挛模型，包括所述急性去除大脑大鼠、急性或慢性脊髓横断的大鼠和慢性脊髓损伤的大鼠(参见，例如 Bertman 和 Adkovat, Brain Res. 684:8-18 (1995); Chen 等, Neuroscience 23:641-647 (1987))。尽管在解释痉挛发病所涉及的机制中证实了所述急性模型的价值，但是由于它们是急性的事实而使其已处于批评之下。

所述动物通常死于痉挛或者全部恢复。在干涉下痉挛状态立即发生，而不像在人的痉挛状态的情况发生的痉挛状态，其最经常在初期自身表现为迟缓的麻痹。仅在数周或数月后，所述痉挛状态才在人身上发生。一些痉挛状态的更慢性的损伤或脊柱横断模型确

实在术后显示出弛缓的麻痹。在大约损伤或横切后四周，所述迟缓变化为不同严重程度的痉挛状态。

尽管所有这些模型均具有它们自身的特殊缺陷并缺乏人痉挛情况的真实表现，但是它们已经提供了非常多的有关痉挛性质的信息。5 这些模型也提供了试验多种治疗范例的方法，其导致在人身上所试验的相似的治疗。在这些模型中许多也使用了不同的种属，例如猫、狗和灵长类动物。

在这些模型中，巴氯酚、地西泮(安定)和替扎尼定对不同的痉挛参数(EMG 记录、H-反射、H/M 比率、单-和多突触反射、阵挛、过10 强反射)是有效的。所述屈肌反射为足底刺激和模拟戒断反射的诱发多突触反射应答。已显示化合物如巴氯酚、苯并二氮革类、替扎尼定和 NMDA 受体拮抗剂可减少在啮齿类动物(正常或脊髓横切)上的屈肌反射并且对人也是有效的抗痉挛药 (Bertman 和 Advokat, 1995; Hao, 1990; Young, 1994; Davidoff, 1985)。

15 (d) 大鼠 Irwin 试验的初步观察

该方法基于由 Irwin, Psychopharmacologia 13:222-257 (1968)描述的方法。其被用于检测实验物质的生理、行为和毒性作用，并且指出可以用于后续实验的剂量范围。一般给予大鼠(每组三只)受试物质，然后在与给予媒介物的对照组相比较下进行观察。根据从 Irwin 方法衍化而来的标准化观察表格(grid)，记录行为改善、神经毒性症20 状、瞳孔直径和直肠温度。该表格含有以下项目：死亡率、镇静作用、兴奋作用、攻击性、Straub 尾、扭曲、惊厥、震颤、眼球突出、流涎、流泪、竖毛、排便、恐惧、牵引、触摸反应性、翻正反射丧失、睡眠、运动失调、肌肉紧张、刻板症、头部摇摆、僵住症、紧握、上睑下垂、呼吸、角膜反射、痛觉缺失、异常步态、前爪踩踏、25 平衡丧失、头部颤搐、直肠温度和瞳孔直径。给予受试物质后在 15、30、60、120 和 180 分钟进行观察，并且也在 24 小时之后观察。

(e) 大鼠和小鼠转杆试验

这是一个采用 Dunham 等, J. Am. Pharm. Assoc. 46: 208-209 (1957) 描述的方法进行的神经缺乏试验。将大鼠或小鼠放置在以每分钟六至八转的速度转动的杆上。计算三分钟前掉落杆下的动物数目, 并且记录掉落时间(最大值: 180 秒)。每组研究八至十只大鼠, 并且该试验用盲法进行。试验前 60 分钟腹膜内给予受试化合物。以 8 mg/kg 腹膜内给予作为对照物质的苯并二氮革类药物地西泮(安定)。在该研究中也包括给予溶媒的对照组。

(f) 抗躁狂活性

为了评定化合物在治疗情感障碍例如双相情感障碍中的可能的用途, 技术人员可以使用苯丙胺诱导的大鼠机能亢进模型。除了作为经典的和非典型的抗精神病活性试验以外, 也建议该方法作为躁狂行为的简单动物模型。Costall 等, Brain Res. 123:89-111 (1977)。

(g) 脑膜神经炎症

脑膜中的神经炎症已经作为在偏头痛基础病症中的一个案例提出。Lee 等, Brit. J. Pharmacol. 116:1661-1667 (1995)。在三叉神经刺激后, 试验化合物阻断放射标记牛血清白蛋白在硬膜中漏出的能力。

(h) 镇痛性质

有多种整体动物(whole-animal)试验用于测量镇痛性质, 例如扭曲、热板、甩尾、关节痛、足趾压力试验和 Bennet 或 Chung 神经疼痛模型。Albe-Fessard 等, 述于 ADVANCES IN PAIN RESEARCH AND THERAPY 13, 第 11-27 页(Raven 出版社 1990)。

(i) 对于运动障碍和坐立不安综合征的治疗益处

存在用于研究运动障碍和坐立不安综合征例如药物诱导的静坐不能、5-羟色胺综合征和由单侧黑质损伤诱导旋转的动物模型。如上述的 Lloyd 和 Morselli (1987)。另外, 化合物在人的无对照的效力个体案例报道也支持这些适应症。如上述的 Mellick 和 Mellick (1995); Olson 等, Am. J. Med. 102: 60-66 (1997)。

使用本领域已知的适当方法, 例如描述于 Balandrin 等, 美国专

利 5,506,268 (1996)中的方法, 能够证实本发明化合物的抗焦虑活性。

本发明化合物在以上描述的多种试验中的治疗作用加上普遍缺乏毒性使得本发明化合物成为治疗以上描述的病症包括惊厥/发作(癫痫)和痉挛的理想药物。基于此, 通过参照以下实施例将更容易理解
5 本发明, 提供以下实施例的目的是阐明本发明, 而不是用来限制本发明。

尽管前面涉及特别优选的实施方案, 但是人们将理解的是本发明并不因此受到限制。对那些本领域普通技术人员而言, 可对公开的实施方案进行多种改进而这样的改进包括在本发明的范围内, 所
10 述发明范围由以下权利要求限定。

在本说明书中提到的所有出版物表明本发明有关领域技术人员的水平。所有出版物通过引用结合到本文中, 其引用程度如同每一个单独的出版物具体并单独地通过引用其全部结合到本文中一样。

15 实施例

实施例 1-抗惊厥活性

抗惊厥药物的所需性质包括: 所述药物能通过口服或注射途径给药, 所述药物对几种癫痫发作类型呈现有效的抗惊厥活性, 包括(但不局限于)全身强直-阵挛性发作、失神发作、肌肉阵挛性发作、单纯
20 部分性发作、复杂部分性发作、继发性全身部分性发作、癫痫持续状态和创伤引发的如头部损伤或术后发生的发作; 并且所述药物没有或具有最小的副作用如识别损害、运动行为破坏、镇静或兴奋性过度。

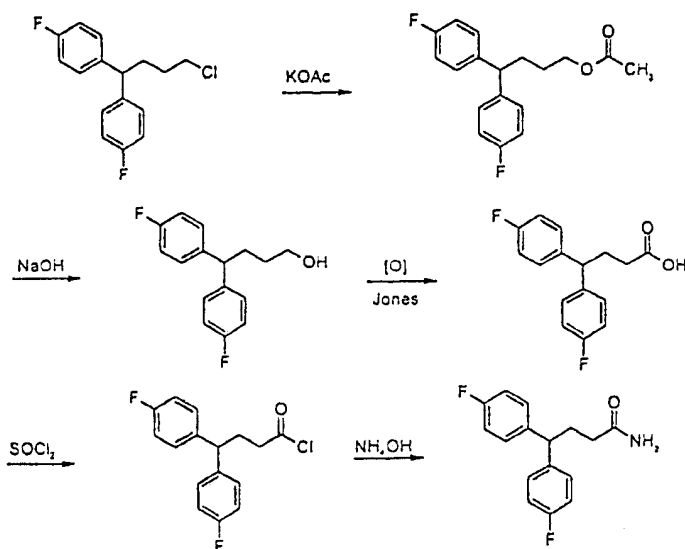
实施例 2-化合物的合成

25 使用偶联于 HP 5971 系列质谱选择检测仪[Ultra-2 超效毛细管柱(交联 5%PhMe 聚硅氧烷); 柱长, 25 m; 柱内经, 0.20 mm; 氦流速, 60 mL/min; 注射器温度, 250℃; 温度程序, 20℃/min, 从 125℃至 325℃ 10 分钟, 然后保持在 325℃ 恒定 6 分钟]5890 系列 II 气相色谱

的 Hewlett-Packard (HP), 得到毛细管气相色谱法和低分辨质谱数据。

使用 Analtech Uniplat 250 μ m-硅胶 HF TLC 板进行薄层色谱。采用 UV 并结合茚三酮和德拉根道夫喷雾试剂(Sigma 化学公司)来检测 TLC 板上的化合物。在反应中使用的大多数试剂购自 Aldrich 化学公司(Milwaukee, WI)、Sigma 化学公司(圣路易斯, MO)、Fluka 化学公司(Milwaukee, WI)、Fisher Scientific(匹兹堡, PA)、TCI America (Portland, OR)或 Lancaster Synthesis(Windham, NH)。

4,4-双(4-氟苯基)丁酰胺(化合物 12)的制备



(a) 1-乙酰氧基-4,4-双(4-氟苯基)丁烷的制备

将在 DMF(50 mL)和乙酸钾(14.0 mg, 142 mmol)中的所述氯化物(20.0 g, 71.2 mmol)的溶液加热至 140℃ 反应 60 分钟(开始时间 12 点 36 分)。冷却至 25℃, 将其倾入到 200 mL 饱和 NaCl 溶液中并以 EtOAc(2

(b) 4,4-双(4-氟苯基)-丁-1-醇的制备

将在无水 EtOH(250 mL)和 10 N 的 NaOH (6.4 mL, 64 mmol)中的所述酯(19.4 g, 63.9 mmol)的溶液加热至回流 60 分钟。然后真空下蒸

发溶剂。将残余物溶在 EtOAc(200 mL)、饱和 NaCl(100 mL)和 H₂O(10 mL)中。分离各层并用饱和 NaCl(3 × 50 mL)洗涤有机层,干燥(无水 Na₂SO₄),并真空下蒸发,得到 15.4 g、92.2%收率的油状物。TLC (己烷/EtOAc, 3:1), R_f = 0.23。

5 (c) 4,4-双(3-氟苯基)丁酸的制备

将三氧化铬(27.9 g, 279 mmol)溶于 H₂O(42 mL)中并且在冰浴中冷却。振摇下加入浓 H₂SO₄(24 mL)。于 10 分钟内,将该悬浮液滴加到乙醇(15.4 g, 55.8 mmol)在丙酮中的溶液中。剧烈搅拌 15 分钟,然后加入 H₂O(200 mL),并用 EtOAc(2 × 100 mL)提取产物。以 H₂O(2 × 50 mL)洗涤有机层,干燥(Na₂SO₄),并真空下蒸发,得到 14.0 g、90.7%收率的绿色玻璃状物。在硅胶(50 × 300 mm)上层析该物质,以 CHCl₃(1 L)、3% MeOH/CHCl₃(0.5 L)、然后 Hex/EtOAc [1:1](1 L)洗脱,得到为粘性油状物的羧酸 10.3 g, 67.1%; GC/MS: R_t = 7.56 分钟, m/z 276。

(d) 4,4-双(3-氟苯基)丁酰氯的制备

15 在油浴中,将所述羧酸(10.3 g, 37.5 mmol)和亚硫酸酰氯(8.20 mL, 112 mmol)的混合物加热至 85℃并剧烈搅拌 6 小时。然后将该溶液冷却至室温并通过旋转蒸发(1 h, 1 mm Hg, 100℃)除去过量的亚硫酸酰氯,将残余的亚硫酸酰氯与苯(2 × 100 mL)共沸。该方法得到液体酰氯 10.5 g, 95.1%。

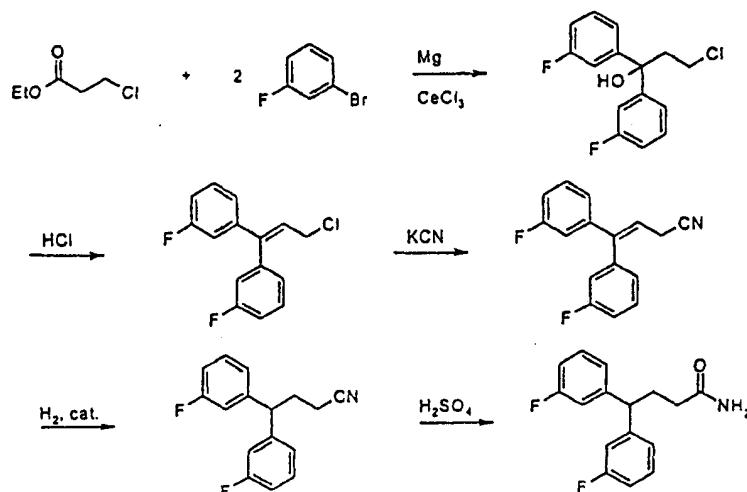
20 (e) 4,4-双(4-氟苯基)丁酰胺的制备

用 15 分钟将所述酰氯(1.75 g, 5.94 mmol)在 EtOAc(50 mL)中的溶液滴加到剧烈搅拌的浓 NH₄OH(2.1 mL, 17.8 mmol, 3 当量)水溶液在 H₂O(50 mL)中的溶液中。然后在室温下将该两相混合物搅拌 1 小时。分离有机层并以 1 M HCl(3 × 25 mL)、1 M NaOH (2 × 30 mL)和饱和的 NaCl 水溶液(2 × 25 mL)洗涤。然后过滤有机层,干燥(无水 Na₂SO₄),再次过滤,并真空下除去溶剂,得到为油状物的粗品,放置结晶。在硅胶上层析该物质,以 hex/EtOAc [1:1]和 5% MeOH/CHCl₃依次洗脱;合并含有产物的部分并真空蒸发,得到无色油状的 1.13 g,

72.3%收率的酰胺, 放置结晶。TLC Hex/EtOAc [1:1], R_f 0.23;

GC/EIMS: R_t = 64 分钟, m/z 263.

4,4-双(3-氟苯基)丁酰胺(化合物 11)的制备



5 (a) 3,3-双(3-氟苯基)-3-羟基丙基氯的制备

在研钵中, 将氯化铯七水合物(81.8 g, 220 mmol, 3.0 当量)研细, 然后将其置于 1 L 烧瓶中并在真空釜中于 130°C 和 0.1 mmHg 下加热 18 小时。然后将该无水氯化铯悬浮于 THF(400 mL)中。然后加入 3-氯丙酸乙酯(10.0 g, 73.2 mmol)并在室温下将该反应混合物搅拌 1 小时。然后在冰浴中冷却该混合物, 并在 0°C 下搅拌 30 分钟。

同时, 如下制备格利雅试剂。在 500 mL 三颈烧瓶中, 向 Mg (5.34 g, 220 mmol)在 THF(320 mL)中的悬浮液中加入含有 I_2 (1 粒结晶)的 1/20 的溴氟苯(39.7 g, 227 mmol)。将该反应混合物加热至回流。在引发反应后, 用 10 分钟滴加剩余的溴化物。然后, 将该反应物回流 30 分钟。在冰浴中将该溶液冷却至 0°C, 并用 20 分钟通过导管转移至氯化铯和酯在 THF 的混合物中。在 0°C 下将该反应物搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌 1 小时。在室温下 1 小时后, 将其在冰浴中冷却, 加入 10% HCl 水溶液(250 mL), 并且分离各层。以 $CHCl_3$ (2 × 100 mL)洗涤下面的水层。合并有机层并真空下蒸发, 得到 22.3 g、108%收

率的棕绿色的油状物。

(b) 3,3-双(3-氟苯基)2-丙烯基氯的制备

在 100℃ 下, 将 22.3 g, 78.9 mmol 的叔醇溶液与浓 HCl(200 mL) 搅拌 1 小时。然后使该反应物冷却并以 H₂O(300 mL) 稀释。以 CHCl₃(4
5 × 50 mL) 提取所述混合物并真空蒸发, 得到粗品产物。将该物质在 50
× 300 mm 硅胶柱上层析(以 Hex/EtOAc (30:1), 然后[20:1]洗脱)。合
并含有产物的部分并蒸发, 得到 11.4 g(54%收率)为无色油状物的产
物。

(c) 4,4-双(3-氟苯基)-3-丁烯腈的制备

10 将 6.94 g, 26.2 mmol 的氯化物溶于 EtOH (100 mL) 中。加入 KCN
(17.1 g, 262 mmol, 粉状), 并将该反应混合物回流。3 小时后, 真空
下蒸发挥发性物质。将残余物溶于乙醚(100 mL)中, 以 H₂O(3 × 25 mL)
洗涤, 干燥(无水 Na₂SO₄), 并且蒸发, 得到粗品产物。硅胶(50 × 300 mm)
层析, 以 Hex/EtOAc [10:1] 洗脱, 得到 5.05 g、收率 75.6% 黄色油状
15 物。TLC(Hex/EtOAc, [10:1]) R_f = 0.32。

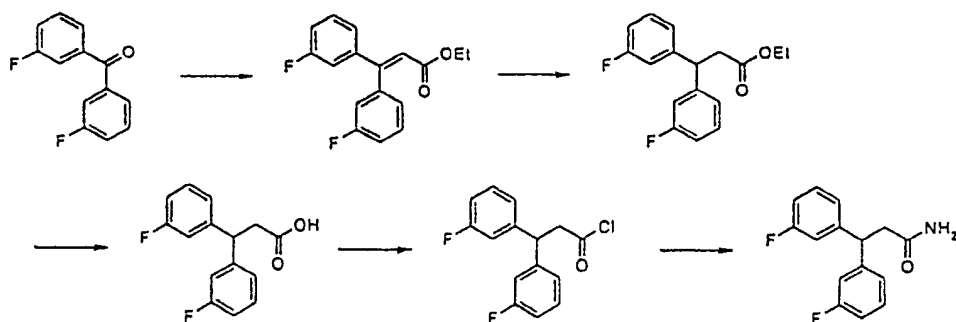
(d) 4,4-双(3-氟苯基)-3-丁腈的制备

将 5.05 g, 19.8 mmol 的烯溶于 EtOH (100 mL) 中。加入 10% Pd/C
并且在 25℃、60 psig 下于帕尔装置上氢化该混合物。振摇 0.5 小时
后, 通过硅藻土过滤所述混合物并真空蒸发滤液, 得到 4.5 g (88.4%)
20 无色的油状物。

(e) 4,4-双(3-氟苯基)丁酰胺的制备

将所述腈(4.50 g, 17.5 mmol)溶于浓 H₂SO₄(10 mL)中。然后在室
温下将该反应溶液搅拌 30 分钟。然后, 在油浴中将该反应加热到 50
℃。在 50℃ 下反应 1.75 小时后, 将所述反应溶液倾入冰/水(100 mL)
25 的混合物中。以热的 EtOAc(8 × 100 mL)提取该溶液, 干燥(Na₂SO₄),
并且真空蒸发, 得到为粘稠油状物的粗品产物。在硅胶(50 × 300 mm,
以 5% MeOH/CHCl₃ 洗脱)上层析该物质并以 3% 的 MeOH/CHCl₃ 再次
层析。蒸发含有产物的部分, 得到 0.771 g、16.0% 的白色粉末。

3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺(化合物 1)的合成



(a) 3,3-双(3-氟苯基)丙烯酸乙酯的制备

滴加在 DMF(200 mL)中的磷酰基乙酸三乙酯(37.0 g, 165.0 mmol)的溶液处理氢化钠(3.63 g, 151.2 mmol)在二甲基甲酰胺(DMF, 500 mL)中的悬浮液(氩气下)。在 65 °C 下将该反应物加热 2 小时。之后, 将所述反应物冷却至 0°C, 并以 3,3'-二氟二苯甲酮(30.0 g, 137.5 mmol)在 DMF (200 mL)中的溶液处理。

在室温下, 将该反应物搅拌 16 小时。通过加入水(1 L)使该反应物骤冷, 并以己烷-乙酸乙酯(1:1, 2 L)平衡。分离水相并以己烷-乙酸乙酯(1:1, 2 L)再洗涤一次。合并有机相, 以盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 38.81 g(98%)为透明无色油状物的标题化合物。GC/EI-MS 分析得到单一成分: $R_t = 6.38$ m 分钟, m/z (相对丰度) 288 (M^+ , 11), 259 (8), 243 (54), 214 (100), 194 (53), 175 (30), 123 (38), 120 (48), 94 (38)和 75 (74)。

(b) 3,3-双(3-氟苯基)丙酸乙酯的制备

在室温下, 于 60 p.s.i.的 H_2 中在炭(5 g 湿重, Degussa 类型)上的氢氧化钡存在下, 将 3,3-双(3-氟苯基)丙烯酸乙酯(38.81 g, 134.8 mmol)在无乙醇(300 mL)中的溶液氢化 30 分钟。之后, 过滤该反应物并浓缩, 得到 39.08 g(100%)为透明无色油状物的标题化合物。GC/EI-MS 分析得到单一成分: $R_t = 6.21$ 分钟, m/z (相对丰度) 290 (M^+ , 6), 262 (1), 244 (5), 216 (100), 203 (67), 201 (48), 183 (63), 101 (41), 96 (17)

和 75 (25).

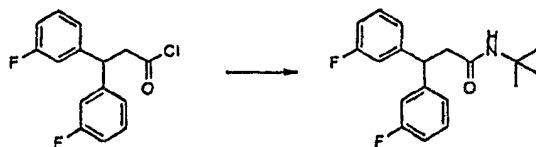
c) 3,3-双(3-氟苯基)丙酸的制备

用 5 N 的 NaOH(500 mL)处理 3,3-双(3-氟苯基)丙酸乙酯(39.08 g, 134.8 mmol)在无水乙醇(500 mL)中的溶液, 并在室温下搅拌 16 小时。之后, 在旋转蒸发器上浓缩该反应混合物(除去乙醇), 并以水(1 L)稀释。以乙醚(500 mL)洗涤该含水混合物一次, 并通过加入浓 HCl 将剩余的含水混合物酸化(pH~1)。以二氯甲烷(4 × 250 mL)提取所述水相。经无水 MgSO₄ 干燥该合并的有机提取液, 过滤, 浓缩, 得到 31.76 g(90%)为白色固体的标题化合物。GC/EI-MS 分析得到单一成分: Rt = 6.60 分钟, m/z (相对丰度) 262 (M⁺, 13), 243 (1), 216 (40), 203 (85), 201 (54), 183 (100), 170 (11), 121 (31), 101(43), 96 (24)和 75 (45)。

(d) 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺的制备

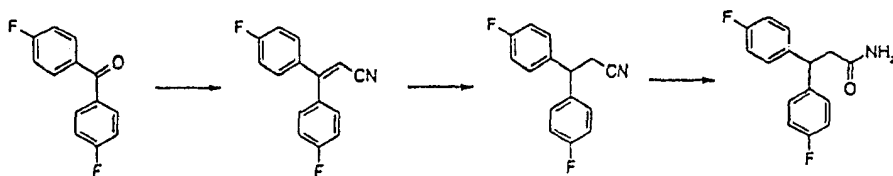
将 3,3-双(3-氟苯基)丙酸(31.31 g, 119.5 mmol)溶于亚硫酰氯(100 mL)中, 并于回流下加热 16 小时。之后, 通过蒸馏除去过量的亚硫酰氯, 并将剩余的油状物即所述酰氯产物溶于二氯甲烷(200 mL)中。将所述酰氯溶液滴加到氨水(35 mL)在二氯甲烷(500 mL)中的搅拌着的溶液(-78℃)中, 随后加入吡啶(100 mL)。在室温下, 将该反应物搅拌 1 小时并以 10%的 HCl(500 mL)骤冷。平衡之后, 除去水相并以 10%的 HCl(3 × 500 mL)洗涤剩余的有机相。经无水 MgSO₄ 干燥该有机相, 过滤, 并且浓缩得到固体。将该固体溶于乙醚(1 L)中, 并以 1 N NaOH (4 × 500 mL)、10% HCl (3 × 500 mL)和盐水(500 mL)洗涤。经无水 MgSO₄ 干燥该有机溶液, 过滤, 浓缩得到固体(28.24 g)。用热的甲苯(100 mL, 以 100 mL 0℃ 下的甲苯洗涤)重结晶该物质, 得到 25.39 g(81%)白色结晶固体的标题化合物; m.p. 103-105℃; GC/EI-MS 分析在 Rt = 7.43 分钟得到单一成分, m/z (相对丰度) 261 (M⁺, 15), 244 (2), 216 (27), 203 (25), 201 (41), 183 (57), 170 (7), 164 (9), 149 (8), 133 (6), 121 (52), 111 (15), 109 (20), 101 (41), 96 (27), 95 (24), 75 (42)和 44 (100)。

N-叔丁基-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺(化合物 5)的合成



向-78℃下在 CH_2Cl_2 (50 mL) 中的所述酰氯(5 g, 17.8 mmol [实际
15.5 mmol])的溶液中流加叔丁基胺(5.6 mL, 3.91 g, 53.5 mmol, 3 当
5 量)。撤除干冰浴, 然后室温下将该反应混合物搅拌 4 小时。然后,
将所述混合物倾入到乙醚(100 mL)中, 并用 1 M HCl(4 × 50 mL)、1 M
NaOH(3 × 50 mL)和 H_2O (3 × 50 mL) 洗涤有机层。随后过滤有机层
(纸)、干燥(无水 Na_2SO_4), 再次过滤, 并且真空除去溶剂, 得到 4.34 g、
93% 为奶油色粉末的产物。TLC 分析: Hex/EtOAc [3:1] 显示一个主要的
10 斑点。该物质由无水 EtOH/ H_2O [1:1] (100 mL) 加纯 EtOH (10 mL,
以溶解) 重结晶, 得到 3.59 g、收率 76.7% 淡稻草色的针晶产物。TLC:
Hex/EtOAc [1:1], R_f = 0.76; GC/EIMS, R_t = 7.55 分钟, m/z = 317。

3,3-双(4-氟苯基)丙酰胺(化合物 10)的合成



15 (a) 3,3-双(4-氟苯基)丙烯腈的制备

使用氮气氛, 在 5 分钟内向溶于 DMF (100 mL) 中的氰基甲基膦
酸二乙酯(8.52 g, 48.1 mmol)的溶液分批加入 NaH(2.02 g, 50.4 mmol,
60% 分散在矿物油中)。在 25℃ 下, 将该反应物搅拌 15 分钟。然后加
入二氟二苯甲酮(10 g, 45.8 mmol), 并在室温下将该反应物搅拌 18 小
20 时。然后将所述反应混合物倾入到 H_2O (400 mL) 中, 并以 CHCl_3 (7 ×
100 mL) 提取。真空蒸发合并的有机层, 并将残余物再次溶于乙醚(150

mL)中。以盐水(3×100 mL)洗涤乙醚层,干燥(无水 Na_2SO_4),并真空下蒸发,得到 9.53 g、收率 86.3%为淡紫色固体的粗品产物。

GC/EIMS: $R_t = 6.16$ 分钟, $m/z = 241$; TLC: Hex/EtOAc [10:1], $R_f = 0.34$, 主要斑点, >95%; 原点有少量杂质。

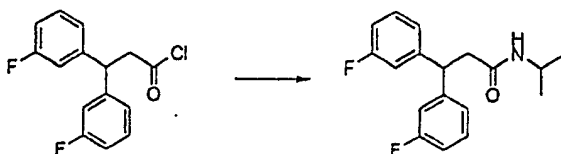
5 (b) 3,3-双(4-氟苯基)丙腈的制备

将溶于 EtOH(80 mL)中的 9.53 g, 39.5 mmol 烯烃-腈的溶液在 60 psig H_2 中经 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20% Pd, Fluka, 1.90 g)氢化。在振摇 8 小时后,通过多孔玻璃过滤以除去所述催化剂。真空下蒸发在滤液中的溶剂,并分离为油状物的粗品产物。将该物质层析(50 mm $\times$ 300 cm, 以己烷/乙酸乙酯[10:1]至[8:1]洗脱)。合并含有产物的部分并蒸发, 10 得到 9.66 g、100%作为黄色油状物的产物。GC/EIMS: $R_t = 7.18$ 分钟, $m/z = 243$; TLC。

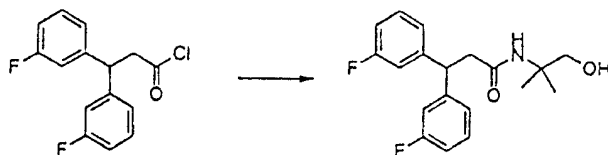
(c) 3,3-双(4-氟苯基)丙酰胺的制备

将所述腈(9.66 g, 39.8 mmol)溶于浓 H_2SO_4 (12 mL)中。然后在室 15 温下将该反应溶液搅拌 15 分钟,随后在 50°C 下搅拌 15 分钟。将水(200 mL)加入到所述冷却的反应混合物中,随后加入乙酸乙酯(100 mL)。分离各层并以 EtOAc(100 mL)提取水层。以 H_2O (2×50 mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液(50 mL)洗涤合并的有机层,干燥(无水 Na_2SO_4),真空蒸发,得到粗品产物。将该物质层析(50 $\times$ 300 mm, 以乙酸乙酯/己 20 烷[1:3]洗脱)。合并含有产物的部分并蒸发,得到 2.34 g、22.5%白色固体产物。GC/MS, $R_t = 7.93$ min, $m/z = 261$; TLC: Hex/EtOAc [1:1], $R_f = 0.20$, 单一斑点 UV/Vis; $^1\text{H-NMR}$ 2.87 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 5.38 (bs, 1H), 5.63 (bs, 1H), 6.94-7.00 (m, 4H), 7.15-7.19 (m, 4H)。

N-异丙基 3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺(化合物 4)的合成



- 向-78℃的在 CH_2Cl_2 (50 mL) 中的所述酰氯(5 g, 17.8 mmol, [实际 15.5 mmol])的溶液中流加异丙胺(4.6 mL, 3.16 g, 53.5 mmol, 3 当量)。
 5 撤除干冰浴, 然后室温下将该反应混合物搅拌 4 小时。然后, 将所述混合物倾入到乙醚(100 mL)中, 并用 1 M HCl(4 × 50 mL)、1 M NaOH(3 × 50 mL)和 H_2O (3 × 50 mL)洗涤有机层。随后过滤(纸)有机层、干燥(无水 Na_2SO_4), 再次过滤, 并且真空除去溶剂, 得到 3.17 g、71%奶油色粉末状的产物。TLC 分析: Hex/EtOAc [3:1]显示一个主要的斑点。该物质由无水 EtOH/ H_2O [1:1](60 mL)加 H_2O (10 mL, 至浊点)重结晶, 得到 3.06 g、68%收率白垩状白色粉末的产物。TLC:
 10 Hex/EtOAc [1:1], R_f = 0.53; GC/EIMS, R_t = 7.55 分钟, m/z 303。
 N-[(3-羟基-2-甲基)-2-丙基]-3,3-双(3-氟苯基)丙酰胺(化合物 6)的合成



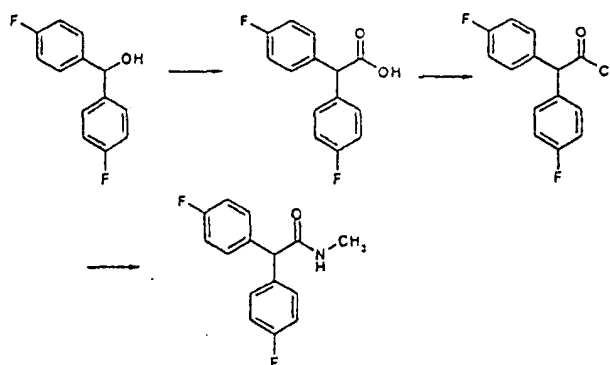
- 15 向-78℃的在 CH_2Cl_2 (50 mL)中的所述酰氯(5 g, 17.8 mmol, [实际 15.5 mmol])的溶液中流加乙醇胺(5.1 mL, 4.77 g, 53.5 mmol, 3 当量)。撤除干冰浴, 然后室温下搅拌该反应混合物。然后, 将所述混合物倾入到乙酸乙酯(100 mL)中, 并用 1 M HCl/饱和 NaCl(2 × 50 mL)、1 M NaOH/饱和 NaCl(2 × 50 mL)和饱和 NaCl 水溶液(2 × 50 mL)洗涤有机层。随后过滤(纸)有机层、干燥(无水 Na_2SO_4), 再次过滤, 并且真空除去溶剂, 得到灰白色粉末的产物~4 g。TLC 分析: Hex/EtOAc [3:1]
 20

显示一个主要的斑点。由无水 EtOH/H₂O [1:1](50 mL)加纯 H₂O(40 mL, 至浊点)重结晶该物料, 得到 2.70 g、收率 47.6% 的白色粉末产物。

TLC: Hex/EtOAc [1:1], R_f = 0.27; GC/EIMS Rt = 6.80 分钟, m/z = 315(脱水产物), GC/EIMS, 非确定混合物; ¹H-NMR 分析表明存在产物并具有高的纯度。

5

N-甲基-2,2-双(4-氟苯基)乙酰胺(化合物 14)的合成



(a) 2,2-双(4-氟苯基)乙酸的制备

10 在冰浴中, 无须搅拌向在 H₂SO₄(37 M; 200 mL, 7.4 mol, 160 当量) 中的 4,4'-二氟二苯基甲醇(10.0 g, 45.4 mmol, 1 当量)加入甲酸(20 mL, 24 g, 0.53 mol, 12 当量)。几秒钟后, 观察到一氧化碳逸出。无须搅拌使该反应物静置 3.5 小时。小心将该反应混合物倾入 H₂O(1000 mL)(高度放热)中。以 EtOAc(1 × 250 mL)提取所述混合物水溶液。干燥有机层(无水 Na₂SO₄)和旋转蒸发, 得到 11.7 g 橙色的油状物。将该油状物溶于 Et₂O(100 mL)中并用 2 M NaOH(1 × 50 mL)提取。然后用 12 M HCl (8 mL)酸化水层, 并用 EtOAc(1 × 50 mL)提取。干燥有机层(无水 Na₂SO₄), 旋转蒸发, 并在高真空下放置 16 小时。得到 6.15 g(54.6%) 为黄色结晶固体的产物。

15

20 (b) 2,2-双(4-氟苯基)乙酰胺的制备

在 N₂ 中, 将在亚硫酸氯(12 mL, 20 g, 160 mmol, 6.6 当量)中的所

述羧酸(6.15 g, 24.8 mmol, 1 当量)回流 2 小时。然后旋转蒸发反应溶液。得到 6.45 g(97.6%)橙棕色油状产物。

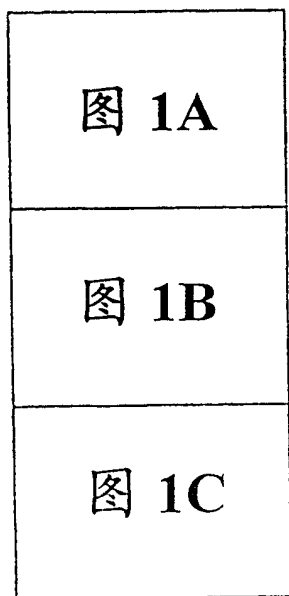
(c) N-甲基-2,2-双(4-氟苯基)乙酰胺的制备

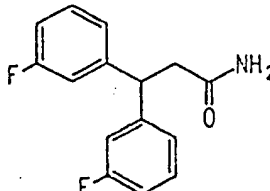
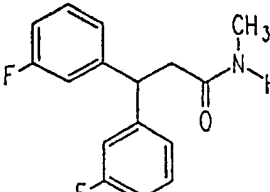
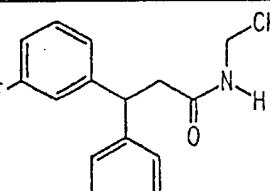
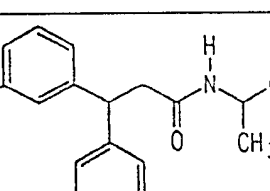
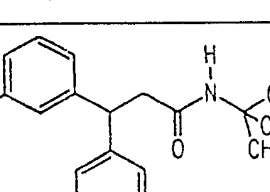
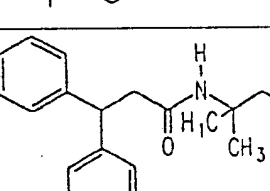
5 将甲胺(40%在 H₂O 中; 1.5 mL, 1.4 g, 0.54 g 胺, 17 mmol, 3.1 当量)在 H₂O(30 mL)中稀释。在 3 分钟内, 将在 EtOAc(30 mL)中的酰氯(1.50 g, 5.62 mmol, 1 当量)加入到剧烈搅拌着的水溶液中。将该两相反应混合物剧烈搅拌 15 分钟。分离有机层并用 1 M HCl/饱和 NaCl 水溶液(3 × 10 mL)、1 M NaOH/饱和 NaCl 水溶液(2 × 10 mL)和饱和 NaCl 水溶液(2 × 10 mL)洗涤。然后干燥有机层(无水 Na₂SO₄), 旋转
10 蒸发, 并在高真空下放置 17 小时。得到 1.19 g (81.0%)为灰白色良好结晶的固体产物。将该固体溶于 EtOAc(25 mL)中并经过 0.45-μm 滤盘过滤。将己烷(25 mL)加入到滤液中。使结晶的溶液静置 15 分钟。过滤生成的结晶, 以己烷(2 × 25 mL)洗涤, 并且高真空下干燥 22 小时, 得到 547 mg(37.2%)为白色良好结晶的固体产物。

15 所有这些本发明的实施例和化合物可以由技术人员使用本领域已知的相似的、类似的和/或同一合成方法来容易地制备。

其它的实施方案包括在以下权利要求之中。

图 1



化合物	Frings 发 作敏感小鼠 (mg/kg p.o.)	M.E.S. (小鼠, mg/kg i.p.) (大鼠, mg/kg p.o.)	结构
1	ED ₅₀ =51.8 TD ₅₀ =~1500 °P.I.=~29	小鼠:ED ₅₀ =36 mg/kg i.p. 大鼠:ED ₅₀ =46 mg/kg p.o.	
2	ED ₅₀ =8.0(6.2-10.6) TD ₅₀ =>1000(2/6) P.I.=>125	小鼠:3/3 保护在 100 mg/kg i.p. 大鼠:3/4 保护在 30 mg/kg p.o.	
3	ED ₅₀ =60.6 TD ₅₀ =>1000 P.I.=>16.5	未试验	
4	直到 300 无活性	未试验	
5	在 300 边缘活性	未试验	
6	直到 300 无活性	未试验	

°P.I.=TD₅₀/ED₅₀; TD₅₀ 通过在 ROTAROD 试验中的损伤测量 TD₅₀

图 1A

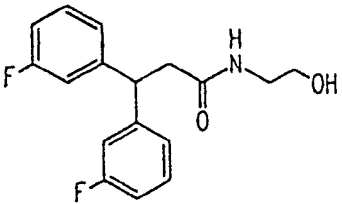
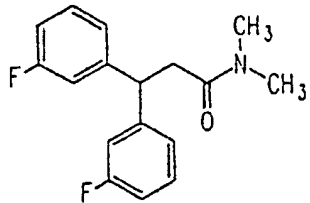
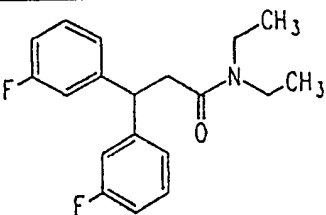
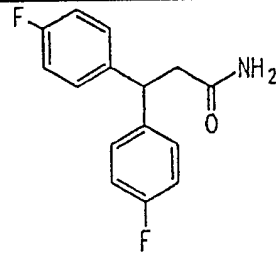
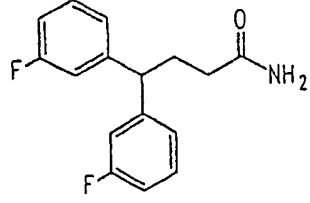
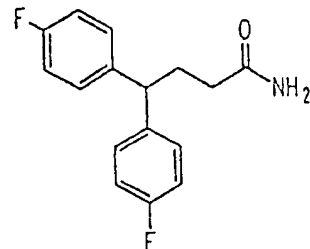
7	ED ₅₀ =157 TD ₅₀ =~1000(2/4) P.I.=~6.4	小鼠:3/3 保护在 100 mg/kg i.p. 大鼠:2/4 保护在 30 mg/kg p.o.	
8	ED ₅₀ =36.3 TD ₅₀ =>1000 P.I.=>27.6	未试验	
9	ED ₅₀ =84.6 TD ₅₀ =>1000(2/6) P.I.=>11.8	未试验	
10	ED ₅₀ =23.3 TD ₅₀ >1000 P.I.>43	小鼠:ED ₅₀ =63.5 mg/kg i.p. 大鼠:ED ₅₀ =17.2 mg/kg p.o.	
11	ED ₅₀ =35.7(23-52.2) TD ₅₀ =>100 P.I.=>3	小鼠:3/3 保护在 100 mg/kg i.p. 大鼠:1/4 保护在 30 mg/kg p.o.	
12	ED ₅₀ =8 TD ₅₀ >500(2/6) P.I.>62	小鼠:3/3 保护在 100 mg/kg i.p. 大鼠:ED ₅₀ =9.6 mg/kg p.o.	

图 1B

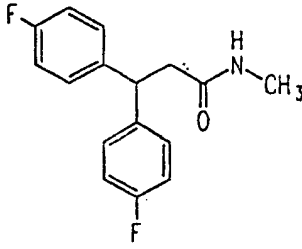
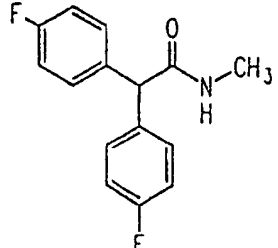
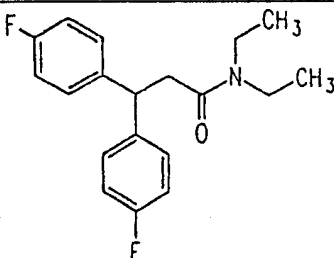
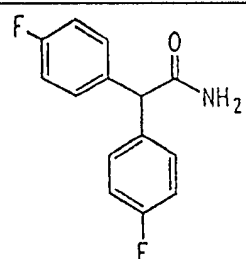
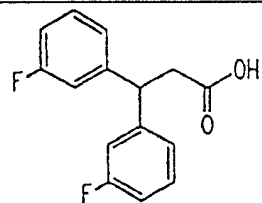
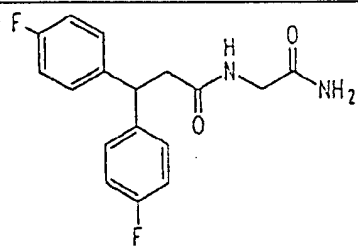
13	$ED_{50}=21.6$ $TD_{50}>1000(2/6)$ $P.I.>46.3$	小鼠:3/3 保护在 100 mg/kg i.p. 大鼠:2/4 保护在 30 mg/kg p.o.	
14	$ED_{50}=70.9$ $TD_{50}>1000(1/6)$ $P.I.>14.1$	小鼠:在 100 mg/kg i.p.无 活性 大鼠:在 30 mg/kg p.o.无 活性	
15	$ED_{50}=113.7$ $TD_{50}>1000(1/4)$ $P.I.>8.7$	未试验	
16	未试验	小鼠:1/1 保护在 30 mg/kg i.p. 大鼠:2/4 保护在 30 mg/kg p.o.	
17	未试验	小鼠: $ED_{50}=90.7$ mg/kg i.p. 大鼠: $ED_{50}=>>30$ mg/kg p.o.	
18	未试验	未试验	

图 1C

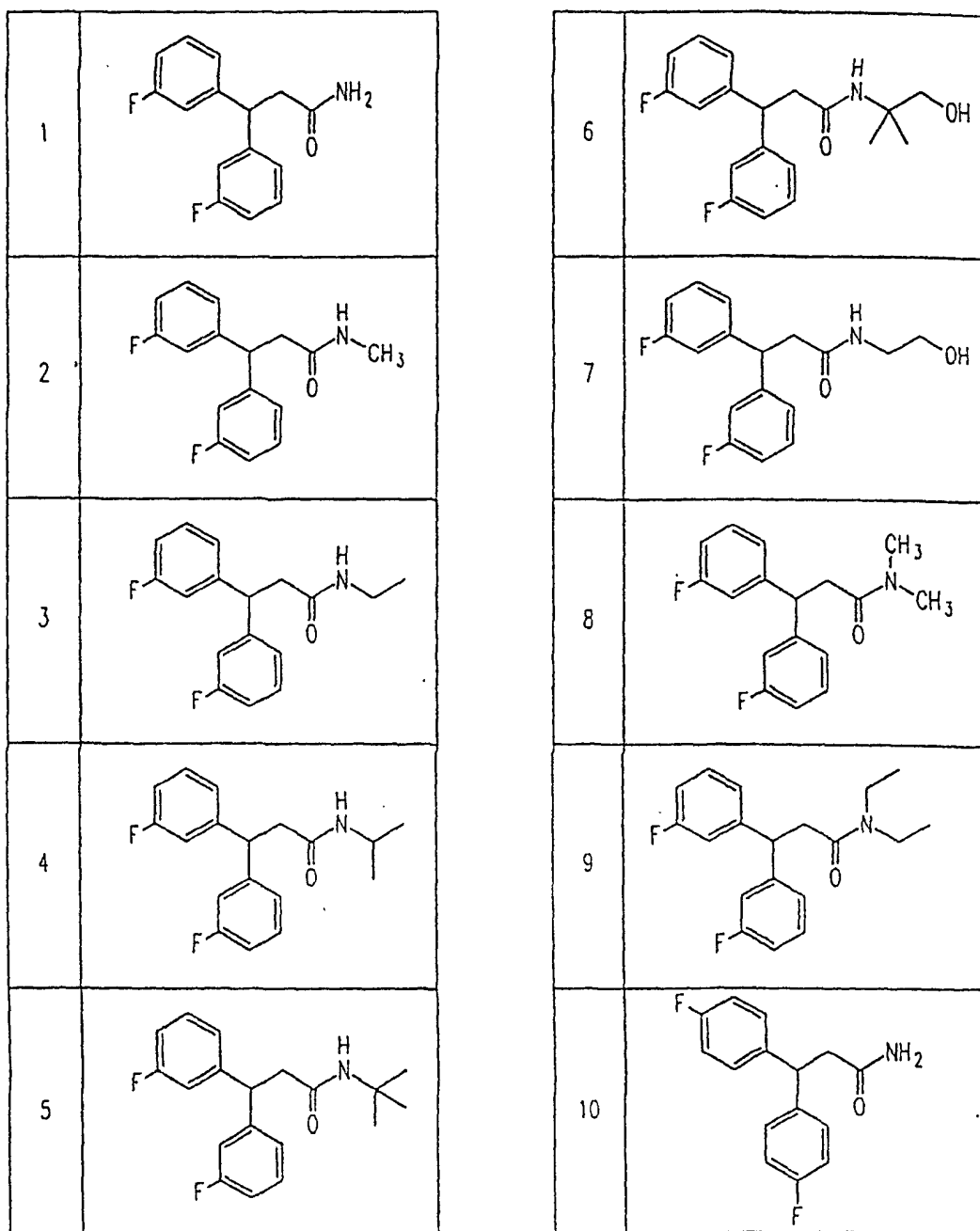


图 2A

图 2

图 2A	图 2B	图 2C
------	------	------

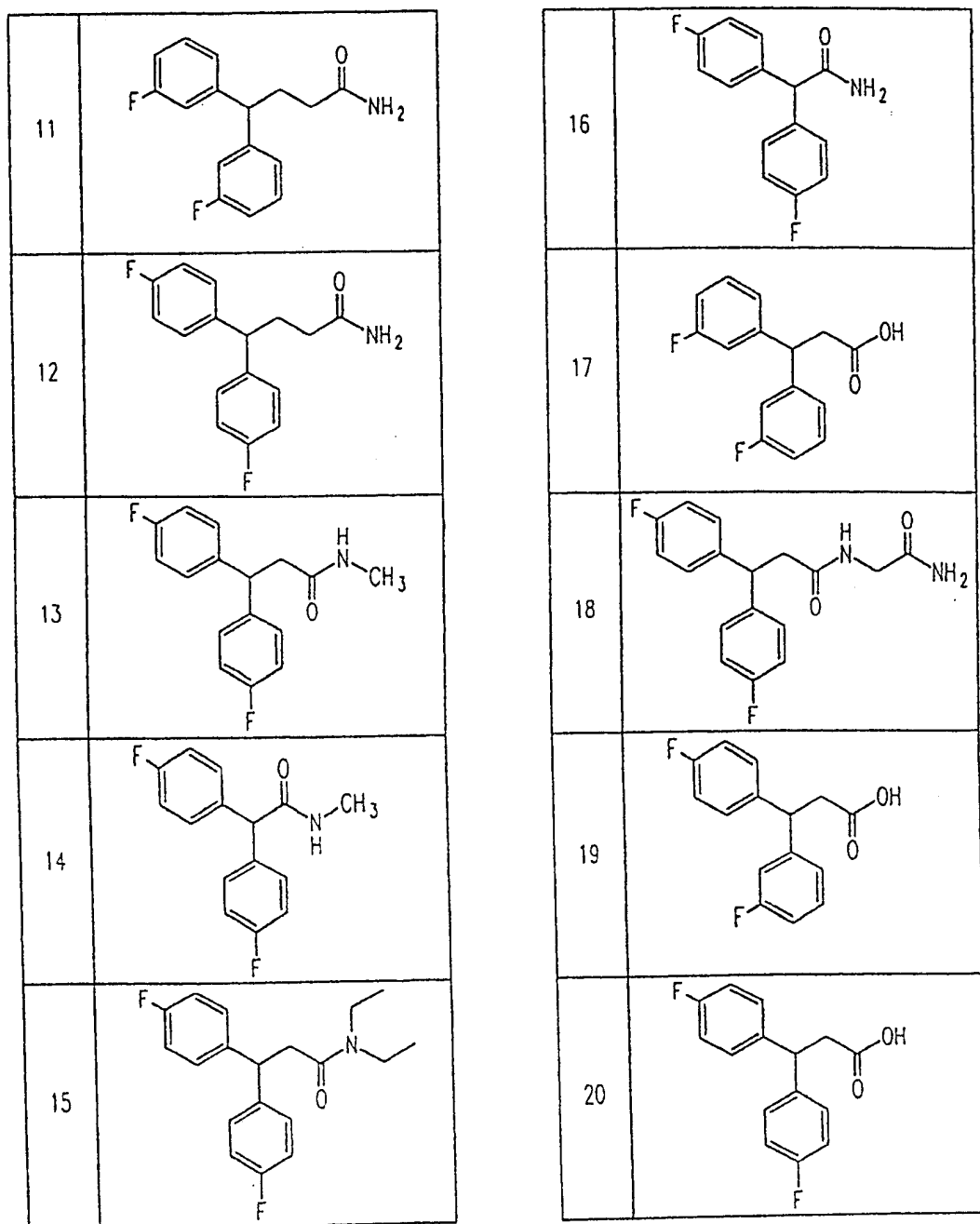


图 2B

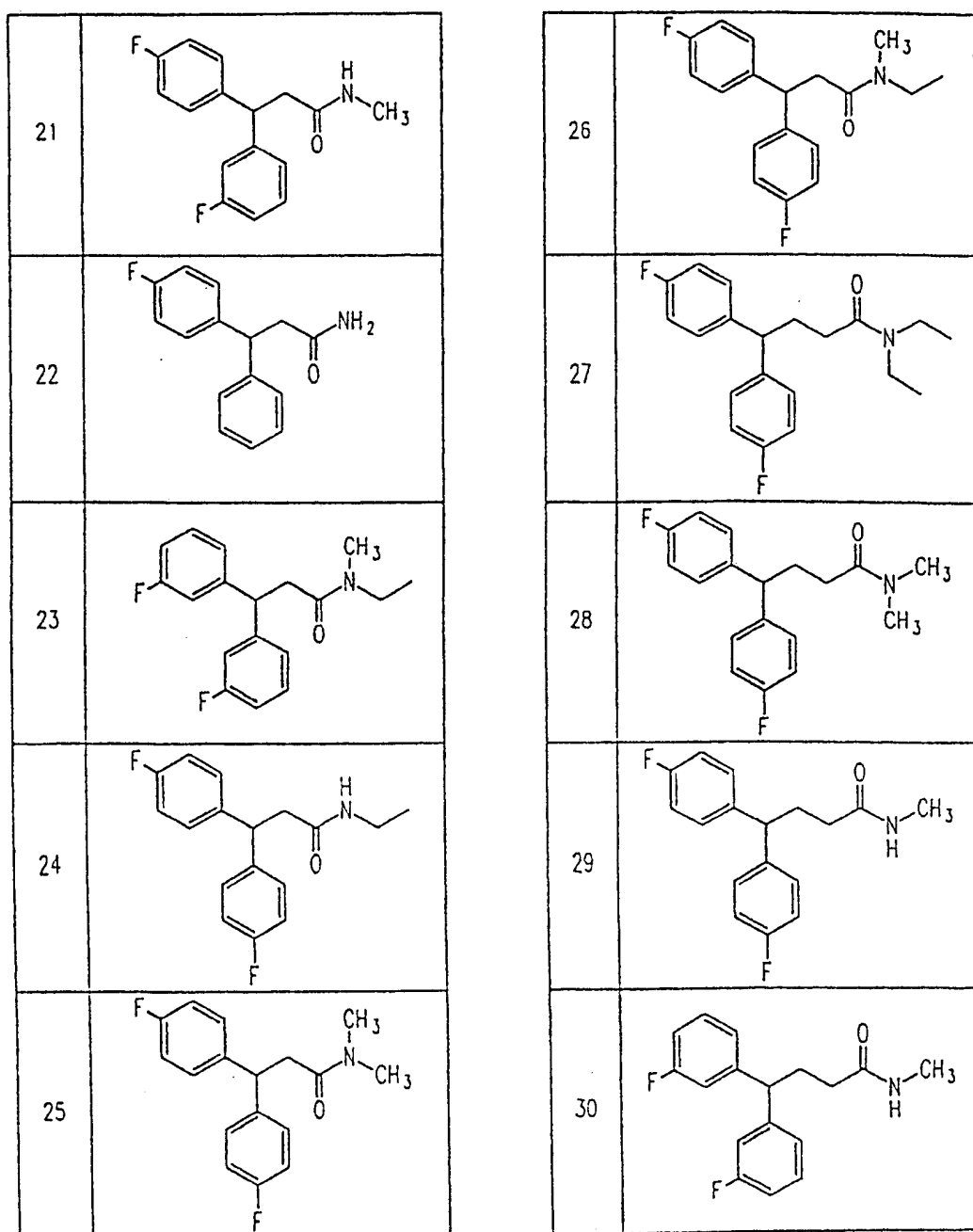
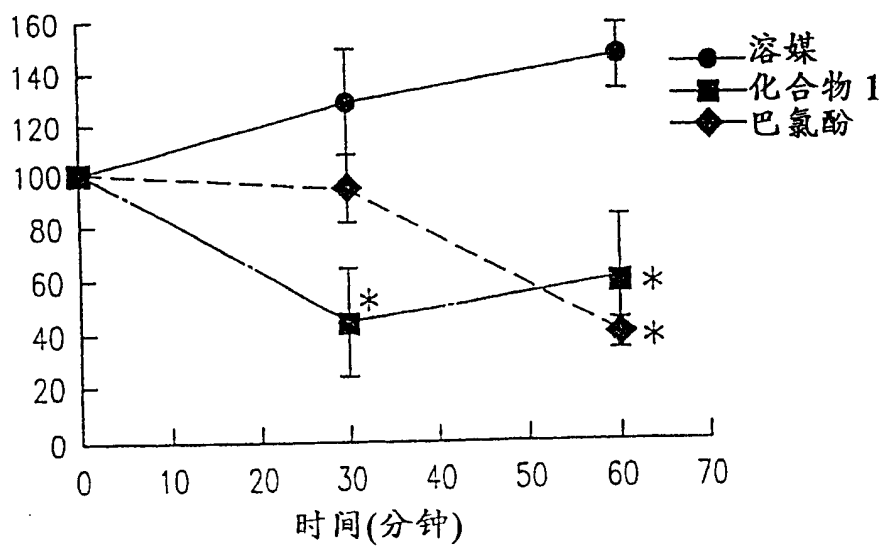


图 2C



* $p < 0.05$ 与溶媒治疗组比较

化合物 1 和巴氯酚在正常麻醉大鼠诱发屈肌反射的减少。

图 3