

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 47/48

A61K 31/7056 C07H 19/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02806750.9

[43] 公开日 2004 年 7 月 7 日

[11] 公开号 CN 1511043A

[22] 申请日 2002.2.25 [21] 申请号 02806750.9

[30] 优先权

[32] 2001. 3. 30 [33] US [31] 60/280,176

[86] 国际申请 PCT/IB2002/000647 2002. 2. 25

[87] 国际公布 WO2002/078747 英 2002. 10. 10

[85] 进入国家阶段日期 2003. 9. 17

[71] 申请人 沃尼尔·朗伯有限责任公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 T·R·赫利 M·J·洛夫达尔

B·托比埃斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

商标事务所

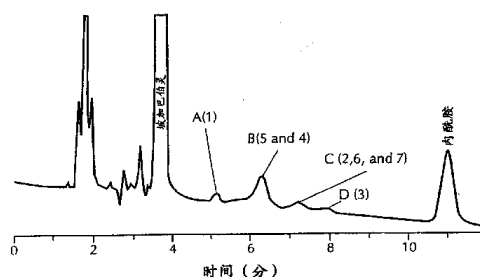
代理人 唐晓峰

权利要求书 4 页 说明书 24 页 附图 3 页

[54] 发明名称 坡加巴伯灵乳糖缀合物

[57] 摘要

按照本发明，提供了坡加巴伯灵乳糖缀合物。作为本发明的一部分还提供了治疗受治疗者中枢神经系统功能障碍或疾病的新方法，包括癫痫发作、疼痛、抑郁、焦虑、睡眠障碍、消耗性障碍、精神病、迟发性运动障碍、亨廷顿氏病或帕金森氏病，该方法对该受治疗者给以药理学上有效量的坡加巴伯灵乳糖缀合物。



ISSN 1008-4274

1、坡加巴伯灵乳糖缀合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺和前体药物。

2、根据权利要求1的化合物，选自：

(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮；

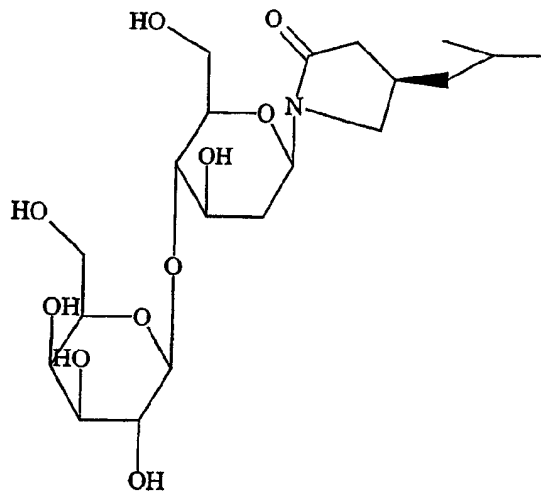
(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮；

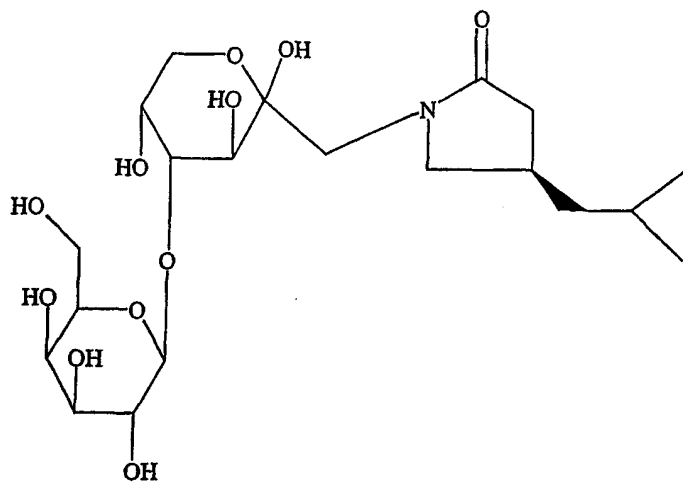
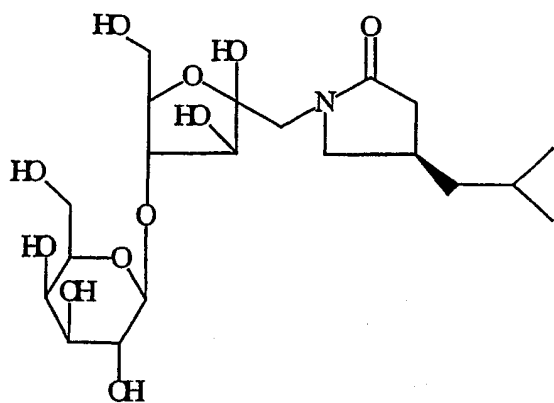
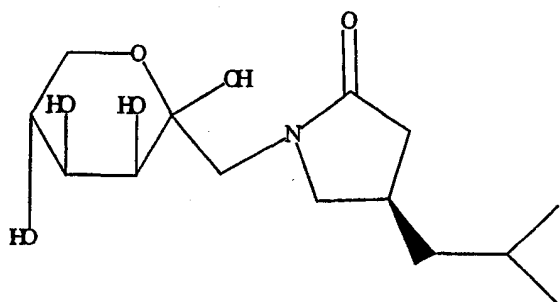
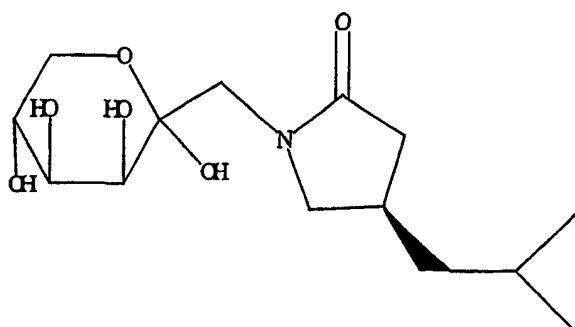
(S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮；

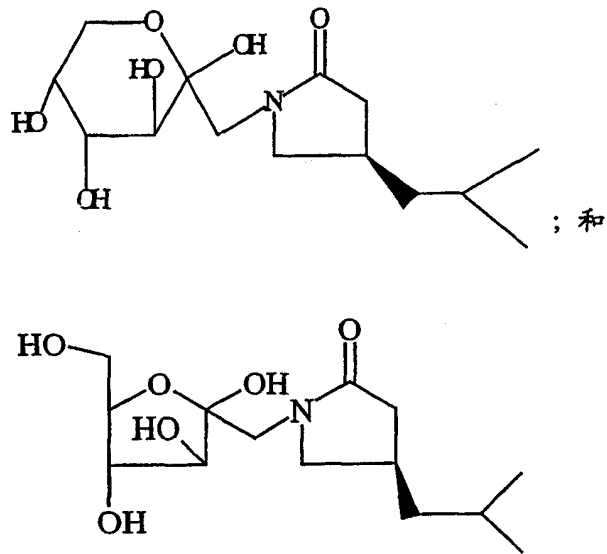
(S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮； 和

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮。

3、根据权利要求2的化合物，选自：







4、药物制剂，包含至少一种权利要求1的化合物和其药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

5、治疗患有中枢神经系统功能障碍或疾病的受治疗者的方法，该方法对该受治疗者给以药学上有效量的权利要求1化合物。

6、根据权利要求5的方法，其中该中枢神经系统功能障碍或疾病是抑郁、癫痫发作、焦虑、疼痛、睡眠障碍、消耗性障碍、精神病、运动障碍、亨廷顿氏病或帕金森氏病。

7、根据权利要求5的方法，其中该化合物选自：

(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮；

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮；

(S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮；

(S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃

-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮; 和

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮。

坡加巴伯灵乳糖缀合物

技术领域

本发明涉及新颖的化合物，它们是谷氨酸和 γ -氨基丁酸(GABA)的类似物。更具体而言，这些类似物是坡加巴伯灵(pregabalin)与乳糖的缀合物，可用于抗癫痫发作疗法、和中枢神经系统功能障碍，例如癫痫、亨廷顿氏病、脑缺血、帕金森氏病、迟发性运动障碍和痉挛状态。这些化合物还可以用于治疗抑郁、焦虑、疼痛、睡眠障碍、消耗性障碍和精神病。

发明背景

已知伯胺和仲胺与乳糖经过美拉德反应生成缀合物(Maillard L. R., Comptes Rendus, 1912; 154(2): 66; Colaco C., Collett M., Roser B., Chem Oggi, 1996; 14: 32)。下列流程 1 显示 β -乳糖与伯胺的美拉德反应。这种反应的产物是简单的葡基胺，它是乳糖与胺在净失一个水之后的组合。美拉德反应产物容易经历阿马多里重排，生成 1-氨基-1-脱氧-2-酮糖，它在溶液中表现为吡喃糖与呋喃糖形式的混合物，二者处于平衡（见下流程 2）(Wirth D., Baertschi S., Johnson R., et al., J Pharm Sci, 1998; 87: 31; Hodge J. E., Advances in Carbohydrate Chemistry, 1955: 169-205)。在所配制的坡加巴伯灵中鉴别到七种降解产物，经过测定，它们是从美拉德反应生成的坡加巴伯灵缀合物。在乳糖的存在下加热坡加巴伯灵((S)-3-(氨基甲基)-5-甲基己酸(U.S.P.N. 6,197,819)，生成大量这些副产物。将这些化合物用制备型液相色谱法分离，用质谱法和 NMR 光谱法研究，得出其结构（见下流程 3）。这些缀合物中有四种((S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮；(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮；(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮和(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-呋喃-2-基甲

基)-吡咯烷-2-酮)是单糖,由坡加巴伯灵与乳糖的半乳糖部分((S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮和(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮)或葡萄糖部分((S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮和(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-呋喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮)的美拉德反应和阿马多里重排所生成。本申请描述了七种副产物的合成、分离和光谱鉴别。

发明概述

按照本发明,提供了坡加巴伯灵乳糖缀合物或其药学上可接受的盐。

按照本发明,提供了化合物,选自:

(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮;

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮;

(S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-呋喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮;

(S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮; 和

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-呋喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮。

本发明还提供选自如下的化合物的药物组合物:

(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮;

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮;

(S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-呋喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮;

(S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃

-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮; 和

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮。

作为本发明的一部分, 还提供了治疗受治疗者中枢神经系统功能障碍或疾病的新方法, 包括癫痫发作、疼痛、睡眠障碍、消耗性障碍、抑郁、焦虑、精神病、迟发性运动障碍、亨廷顿氏病或帕金森氏病, 该方法对受治疗者给以药学上有效量的坡加巴伯灵乳糖缀合物或其药学上可接受的盐。坡加巴伯灵乳糖缀合物可以选自:

(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮;

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮;

(S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮;

(S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮; 和

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮。

还公开了其中具有坡加巴伯灵乳糖缀合物的药物组合物。

附图的简要说明

图 1 阐述坡加巴伯灵、坡加巴伯灵内酰胺、 β -乳糖和 β -乳糖单体 (β -半乳糖和 β -葡萄糖) 的结构;

图 2 是一粒坡加巴伯灵 25mg 胶囊在 40°C/75% RH 下贮存 6 个月后的 HPLC 色谱图;

图 3 是多粒坡加巴伯灵 25mg 胶囊在 40°C/75% RH 下贮存 6 个月后的 HPLC 色谱图。

发明的详细说明

按照本发明, 提供了一系列坡加巴伯灵-乳糖缀合物, 它们可用于中枢神经系统功能障碍或疾病的治疗, 例如用作抗惊厥剂、止痛剂、

抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂、抗癫痫发作剂、抗运动障碍剂或亨廷顿氏病或帕金森氏病的抗症状剂。

在所配制的坡加巴伯灵胶囊的长期稳定性试验中，在高效液相色谱(HPLC)图中观察到四个对应于降解产物的主峰。这些产物被描述为由坡加巴伯灵与赋形剂乳糖在坡加巴伯灵胶囊中的反应所生成的降解产物(见图1)。图2显示坡加巴伯灵25mg胶囊在4°C/75% RH下贮存6个月后的HPLC色谱图，具有四个主峰，标以未知的A、B、C和D。利用更专属性的HPLC法进行进一步的研究，揭示说明书和试验方法中的B峰和C峰来自多个峰的共同洗脱。B峰是(S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮和(S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮的共同洗脱。C峰是(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮、(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮和(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮的共同洗脱。图3显示坡加巴伯灵25mg胶囊(40°C/75% RH下6个月)的HPLC色谱图，使用专属性HPLC法，标记了七种乳糖缀合物((S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟甲基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮；(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮；(S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮；(S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮；(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮；(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮；和(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮)。

这些化合物包括：

(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧

基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮;

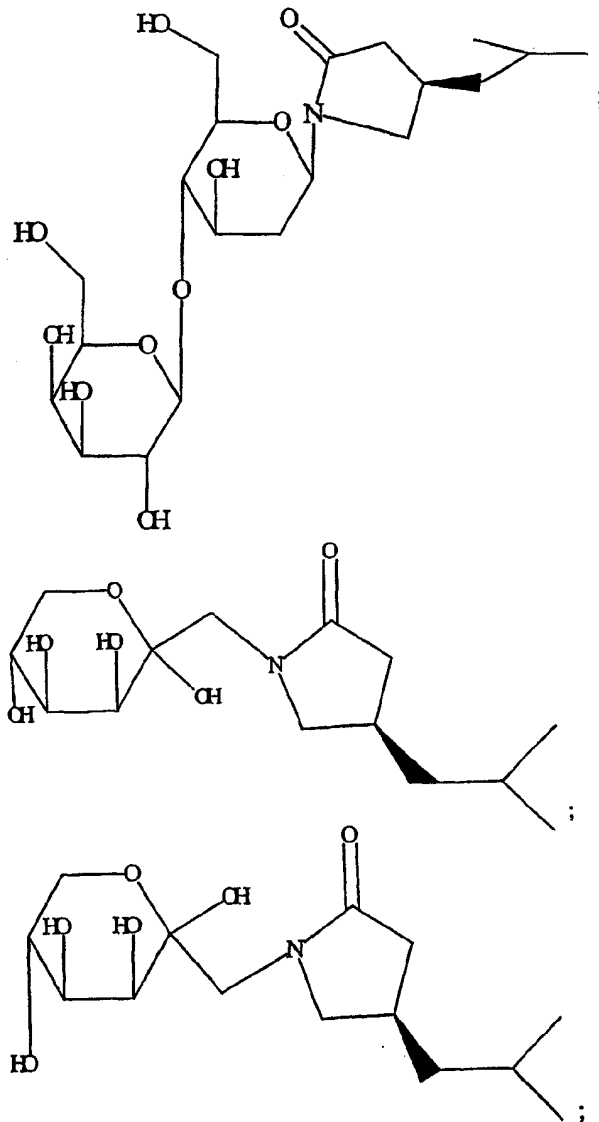
(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮;

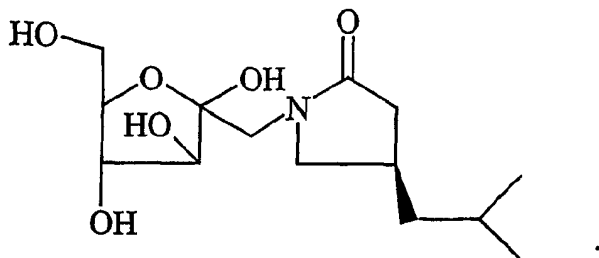
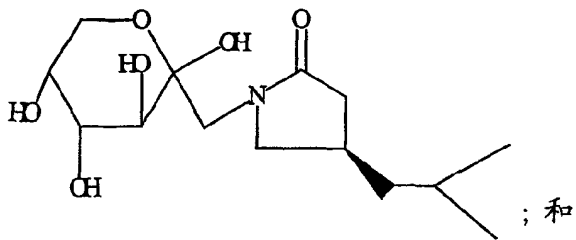
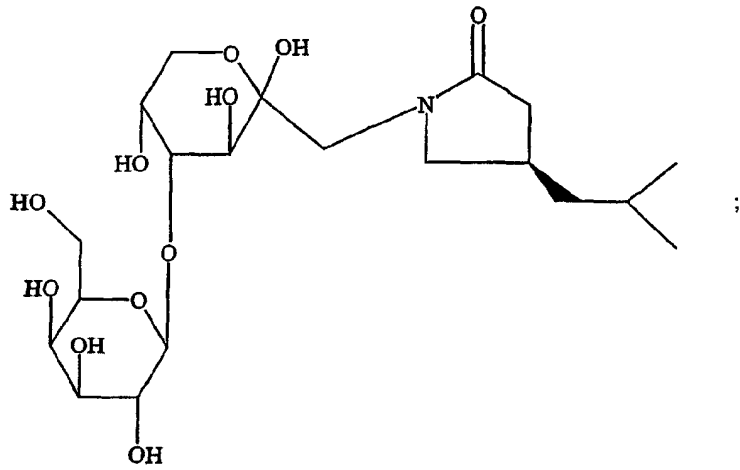
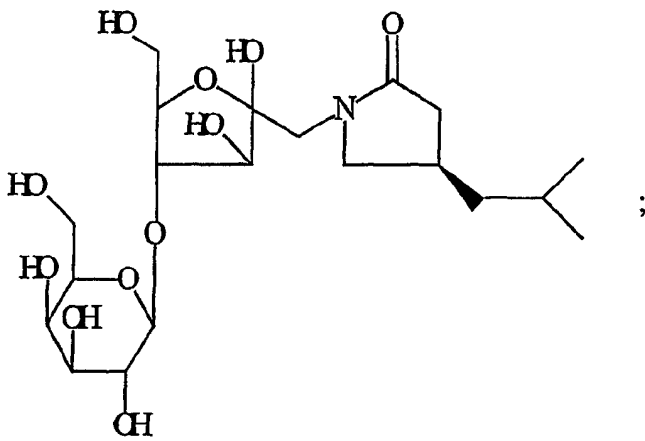
(S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮;

(S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮; 和

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮。

这些化合物具有下列结构:



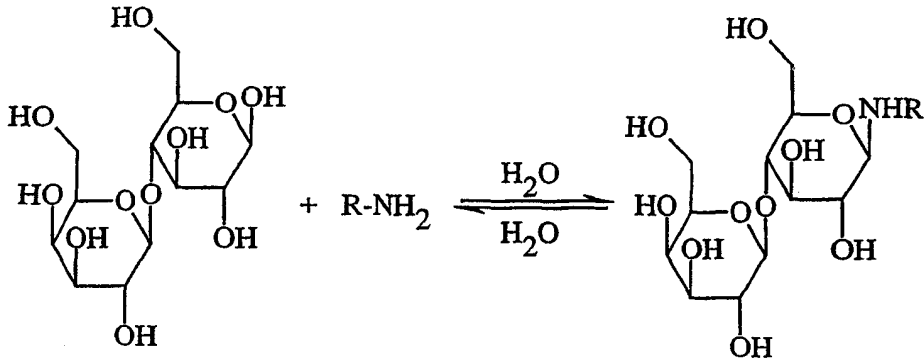


一般合成:

本发明的化合物可以利用本领域已知的合成方法和下列流程 1 至 3 所述合成方法加以制备。

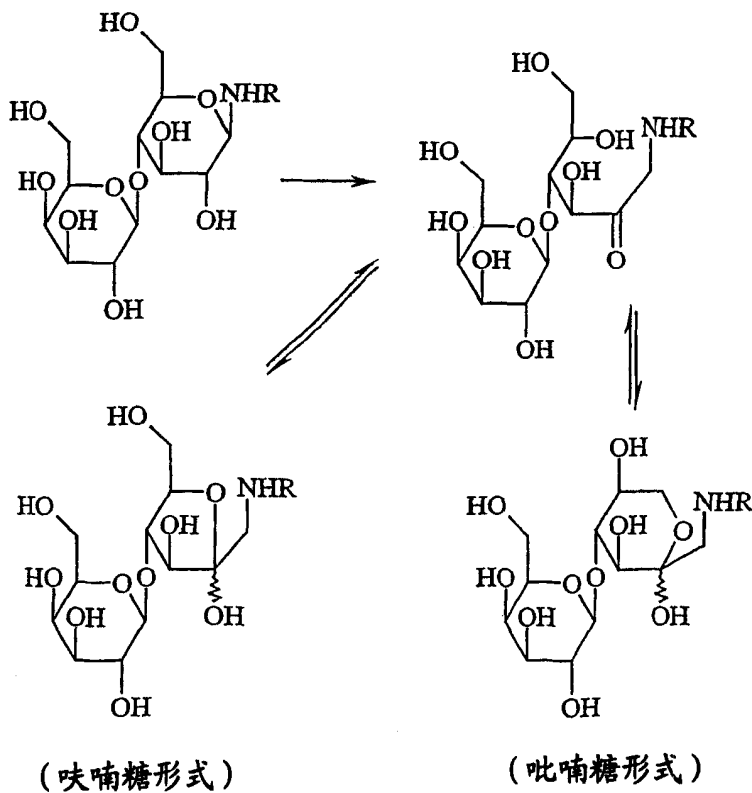
流程 1

β -乳糖与伯胺的美拉德反应



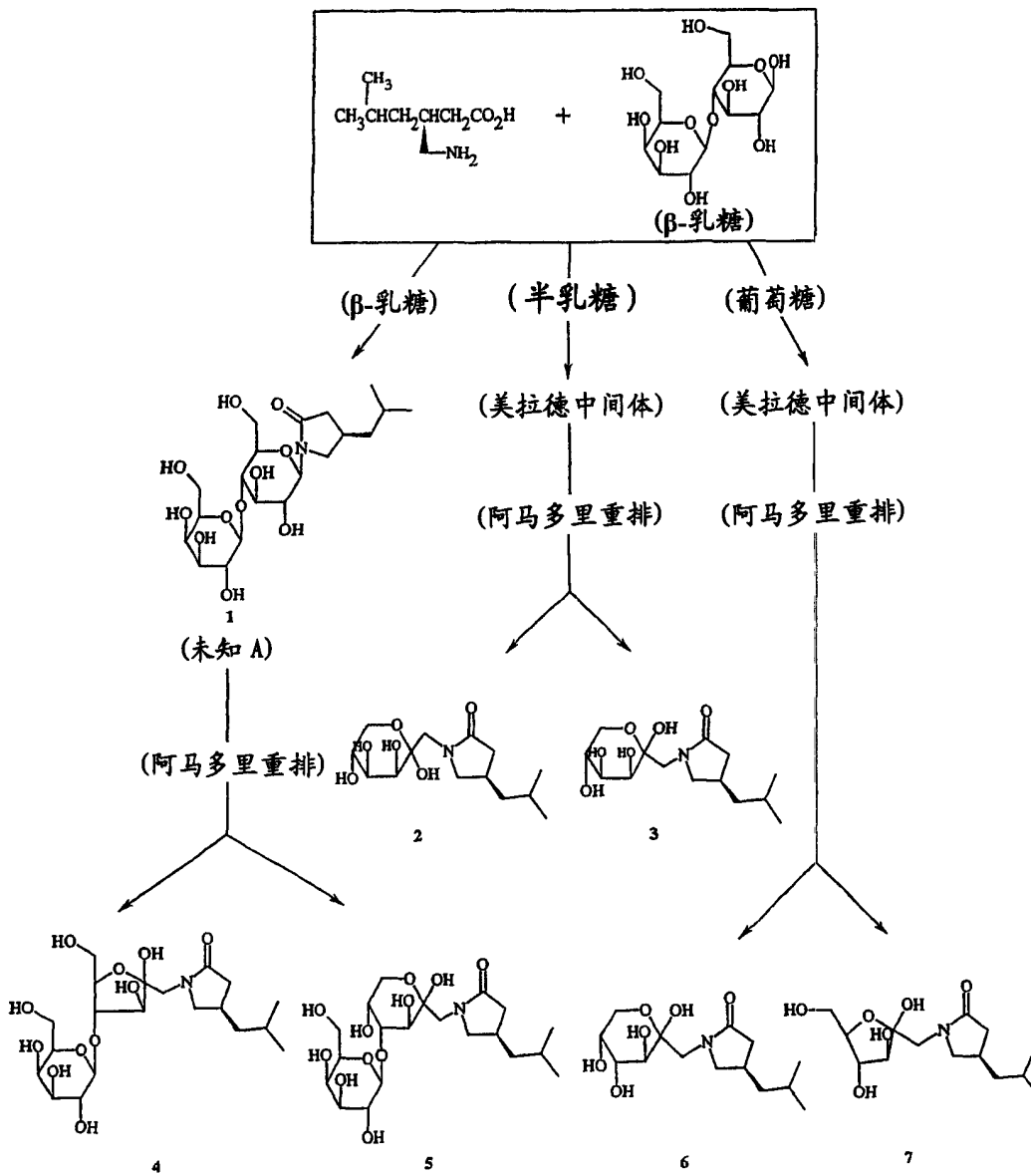
流程 2

阿马多里重排



流程 3

坡加巴伯灵的乳糖缀合物



坡加巴伯灵乳糖缀合物是可用于中枢神经系统功能障碍和疾病治疗的药物，包括癫痫发作、疼痛、抑郁、焦虑、睡眠障碍、消耗性障碍、精神病、迟发性运动障碍、亨廷顿氏病和帕金森氏病。

坡加巴伯灵乳糖缀合物在对患者（例如人）给药时可以单独或者与一种或多种其他坡加巴伯灵乳糖衍生物或另一种药物联合给药（之前、一起或随后）。

本发明的化合物经过制备，可以按多种给药途径给药，例如肠胃

外、口服、局部、直肠、吸入等。制剂将因所选择的给药途径而异。实例有口服和肠胃外剂型。因而，本发明的化合物可以通过注射给药，也就是静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内途径。而且，本发明的化合物还可以通过吸入给药，例如鼻内途径。另外，本发明的化合物还可以透皮给药。下述剂型可以包含选自如下的化合物作为活性组分：

(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮；

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮；

(S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮；

(S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮；和

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮；

或如下化合物的对应的药学上可接受的盐：

(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮；

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮；

(S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮；

(S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮；和

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮。

符号 “-” 表示一条键。

术语 “受治疗者” 表示所有动物，包括人。患者的实例包括人、

牛、狗、猫、山羊、绵羊和猪。

本发明的化合物可以存在非溶剂化形式以及溶剂化形式，包括水合形式。一般而言，溶剂化形式、包括水合形式等同于非溶剂化形式，都涵盖在本发明的范围内。

某些本发明的化合物具有一个或多个手性中心，每个中心可以存在 R(D)或 S(L)构型。本发明包括所有对映体和差向异构体形式及其适当的混合物。

本发明的化合物能够进一步生成药学上可接受的类似物，包含盐、酯、酰胺和前体药物。本文所用的术语“药学上可接受的盐、酯、酰胺和前体药物”表示本发明化合物的羧酸盐、氨基酸加成盐、酯、酰胺和前体药物，它们一一在合理的医学判断范围内一一适合用于与患者的组织接触，而没有过度的毒性、刺激作用、变态反应等，与合理的利益/风险比是相称的，对它们的预期用途而言是有效的，可能的话以及本发明化合物的两性离子形式。术语“盐”表示相对无毒的本发明化合物的无机与有机酸加成盐。这些盐可以在最终的化合物分离和纯化期间就地制备，或者单独地使游离碱形式的纯化合物与适合的有机或无机酸反应，再分离所生成的盐，包括但不限于坡加巴伯灵乳糖缀合物的酸加成盐和/或碱盐、溶剂和 N-氧化物。本发明还提供药物制剂，包含坡加巴伯灵乳糖缀合物及其药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。所有这些形式都属于本发明。

坡加巴伯灵乳糖缀合物的药学上可接受的酸加成盐包括从无机酸衍生的盐以及从有机酸衍生的盐，无机酸例如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸等，有机酸例如脂族一元与二元羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族与芳族磺酸等。这类盐因而包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、

二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。也受到关注的是氨基酸的盐，例如精氨酸盐、葡萄糖酸盐、半乳糖醛酸盐等；例如参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66: 1-19.

碱性化合物的酸加成盐是这样制备的，按常规方式使游离碱形式与足量所需酸接触，生成盐。游离碱形式可以这样再生，按常规方式使盐形式与碱接触，再分离游离碱。游离碱形式在某些物理性质上多少不同于它们各自的盐形式，例如在极性溶剂中的溶解度，但是出于本发明的目的，盐等同于它们各自的游离碱。

药学上可接受的碱加成盐是与金属或胺生成的，例如碱金属与碱土金属氢氧化物或有机胺。用作阳离子的金属的实例有钠、钾、镁、钙等。适合的胺的实例有 N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺和普鲁卡因（例如参见 Berge et al. 出处同上 1977）。

酸性化合物的碱加成盐是这样制备的，按常规方式使游离酸形式与足量所需碱接触，生成盐。游离酸形式可以这样再生，按常规方式使盐形式与酸接触，再分离游离酸。游离酸形式在某些物理性质上多少不同于它们各自的盐形式，例如在极性溶剂中的溶解度，但是出于本发明的目的，盐等同于它们各自的游离酸。

本发明化合物的药学上可接受的无毒性酯的实例包括 C₁-C₆ 烷基酯，其中烷基是直链或支链的。可接受的酯还包括 C₅-C₇ 环烷基酯以及芳烷基酯，例如但不限于苄基。C₁-C₄ 烷基酯是优选的。本发明化合物的酯可以按照常规方法制备。

本发明化合物的药学上可接受的无毒酰胺的实例包括从氨、C₁-C₆ 烷基伯胺和 C₁-C₆ 二烷基仲胺衍生的酰胺，其中烷基是直链或支链的。在仲胺的情况下，胺还可以是含有一个氮原子的 5-或 6-元杂环形式。从氨、C₁-C₃ 烷基伯胺和 C₁-C₂ 二烷基仲胺衍生的酰胺是优选的。本发明化合物的酰胺可以按照常规方法制备。

术语“前体药物”表示体内迅速转化得到上式母体化合物的化合物，例如通过在血液中水解。详尽讨论参见 T. Higuchi and V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems” Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 二者引用在此作为参考。一般而言，前体药物是一种药物，它已经经过化学修饰而对其作用部位无生物活性，但是可以被一种或多种酶过程或其他体内过程降解或修饰为母体生物活性形式。

治疗有效量是坡加巴伯灵乳糖缀合物在对患者给药时改善疾病症状的量。

坡加巴伯灵乳糖缀合物或任意上述药学上可接受的盐都能够按照本发明方法通过任意适合的途径给药。适合的给药途径包括全身的和局部的，全身途径包括口服或注射。

本领域技术人员将领会到，可以采用适合的方法将可用于本发明的坡加巴伯灵乳糖缀合物给药。尽管在将一种特定的坡加巴伯灵乳糖缀合物给药时可以使用一种以上途径，不过一种特定的途径能够提供比另一种途径更加直接和更加有效的反应。因此，所述给药途径仅仅是例证性的，决不是限制性的。

关于从本发明化合物制备药物组合物，药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种还可以充当稀释剂、矫味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料的物质。

在粉剂中，载体可以是微细粉碎的固体，它是与微细粉碎的活性组分的混合物。

在片剂中，可以将活性组分与具有必要粘合性质的载体按适合的比例混合，再压制成所需的形状和大小。

粉剂和片剂优选地含有 5% 或 10% 至约 70% 活性化合物。适合的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明

胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”打算包括活性化合物与作为载体的包封材料的制剂，后者提供这样一种胶囊，其中活性组分——以及或者没有其他载体——被一种载体所包围，该载体因而与之缔合。类似地包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适合于口服给药的固体剂型。

关于制备栓剂，首先熔化低熔点蜡，例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物，再将活性组分均匀分散其中，同时搅拌。然后将熔化了了的均匀混合物倒入适宜大小的模具内，待冷却，固化。

液体制剂包括溶液、悬液和乳液，例如水或水-丙二醇溶液。关于肠胃外注射，可以将液体制剂在药学上可接受的载体中配制成溶液，例如含水的聚乙二醇溶液。

适合于口用的水溶液可以这样制备，将活性组分溶于水，根据需要加入适合的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂。

适合于口用的水悬液可以这样制备，将微细粉碎的活性组分与粘性材料分散在水或另一种适合的载体中，粘性材料例如天然或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他熟知的悬浮剂。

还包括这样的固体制剂，它们打算在使用前不久转化为液体制剂，用于口服给药。这类液体剂型包括溶液、悬液和乳液。除了活性组分以外，这些制剂还可以含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人工与天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

药物制剂优选地是单元剂量的形式。在这类形式中，制剂被分成单元剂量，其中含有适量的活性组分。单元剂量形式可以是带包装的制剂，包装中含有离散量的制剂，例如包装在小瓶或安瓿内的片剂、胶囊剂和粉剂。而且，单元剂量形式还可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或者它可以是适当数量的任意这些带包装的形式。

按照本发明对动物、确切为人给药的剂量应当足以在合理的时间框架内对动物实现所需的反应。本领域技术人员将认识到，剂量将取决于各种因素，包括所采用的特定坡加巴伯灵乳糖缀合物的强度、动

物的年龄、物种、病症或疾病状态和体重、以及即将受视网膜病影响或实际受其影响的视网膜数量。剂量的大小也将由给药的途径、时间和频率以及任意不良副作用的存在、性质和程度来决定，这些副作用可能伴随特定坡加巴伯灵乳糖缀合物的给药和所需生理效果而产生。将被本领域普通技术人员领会到的是，不同的病症或疾病状态、确切为慢性病症或疾病状态可能需要长期治疗，牵涉多重给药。

在作为中枢神经系统功能障碍和中枢神经系统疾病、例如焦虑和疼痛的治疗剂的治疗用途中，用在本发明药学方法中的化合物最初的给药剂量可以为约 0.01mg 至约 200mg/kg 每天。约 0.01mg 至约 50mg/kg 的每日剂量范围是优选的。不过，剂量可以因患者的需要、所治疗病症的严重性和所采用的化合物而异。根据特定的情形确定恰当的剂量，属于本领域技术范围。一般而言，治疗开始于小于最佳化合物剂量的剂量。然后，以微小的增量增加剂量，直至在一定环境中达到最佳效果。为方便起见，可以将总的每日剂量分开，在当天期间分批给药，如果需要的话。

下列非限制性实施例阐述制备本发明化合物的优选方法。

实验

材料

使用从 Pfizer Global Research and Development (Ann Arbor, MI) 收到的坡加巴伯灵。所有其他试剂和溶剂是分析级或 HPLC 级的。固体化学品购自 E. Merck (Darmstadt, Germany)，溶剂购自 Mallinckrodt (Paris, Kentucky)。

仪器

质谱是在 Micromass Quattro II (Manchester, England) 三联四孔质谱仪上进行的，使用电子喷雾电离。核磁共振(NMR)实验是在环境温度下、在 Varian INOVA 400 (Palo Alto, California) 上进行的，¹H-NMR 的工作频率为 400MHz，¹³C-NMR 的工作频率为 100MHz。分析规模色谱是用 Perkin-Elmer (Norwalk, Connecticut) Series 200LC 泵、Series 200 自动进样器和 LC-235 二极管矩阵检测器进行的。

分析型分离是在 30°C 下、在 YMC ODS-AQ 柱上进行的，柱子为 100 x 2.1mm，粒径 5 μ m。移动相由 15 份乙腈、10 份甲醇和 75 份 0.1% 甲酸组成，流速 0.25ml/min。制备规模色谱是用 Varian Dynamax SD-1 溶剂释放系统、SD-300 样本引入泵、UV-1 检测器和 Isco (Lincoln, Nebraska) Foxy 200 分布收集器进行的。移动相流速 25ml/min，柱子为 Dynamax C18 250 x 41mm，粒径 8 μ m，温度为环境温度。

粗坡加巴伯灵乳糖缀合物的合成

将坡加巴伯灵(0.8g)和乳糖(3.8g)溶于 5ml 水，同时搅拌和加热。然后将溶液在 90°C 下、在开放式 PyrexTM 烧杯内加热过夜。然后将所得固体再次溶于大约 20ml 异丙醇，同时进行声波处理和加热。向该溶液加入 40ml 乙腈。对所得固体进行制备规模反相色谱。

坡加巴伯灵乳糖缀合物的纯化

对上面得到的固体物质进行反相制备型色谱法，将在移动相中的 20ml 饱和溶液注射到表 1 所述制备系统上。保留 150ml 后开始收集，每 50ml 为一份。用 HPLC 分析各部分，汇集对应于有关峰的那些。将所汇集的部分在旋转蒸发器上浓缩，除去乙腈和甲醇，然后冷冻干燥。

LC/MS 实验

按阳离子检测模式，通过电子喷雾电离(ESI)进行样本引入和电离。电离参数：光源锥体电压为 20V，毛细管电压为 3.5KV，光源温度为 90°C，干燥气体设置在 450L/小时，雾化气体设置在 35L/小时。初始扫描速率为 2.0 秒/十进，质量范围为 50 至 1250amu。扫描数据是用 MassLynx 多任务操作系统 3.2 版获得的。质谱仪是按 MS/MS 模式操作的，使用氩作为碰撞气体，标示气体细胞压力为 1.5×10^{-3} 托，碰撞能为 25eV。按全扫描、产物、前体和中性丧失扫描模式监测样本溶液。

NMR 实验

NMR 实验是在环境温度下、在 Varian INOVA 400 (Palo Alto, California)上进行的，¹H-NMR 的工作频率为 400MHz，¹³C-NMR 的

工作频率为 100MHz。所有样本都是在 D₂O 中运行的。典型的样本大小为 10 至 15mg。所有光谱都参照残留 4.63ppm 的 HDO。通常，关于每种缀合物都得到 ¹H、¹³C、APT(连接质子试验)、gCOSY、gHMQC、gHMBC 和 TOCSY NMR 数据。

实施例 1

(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮

分离(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮，通过 HPLC 面积常态化测定 Lot P 为 79% 纯。在胶囊法中测定(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮对坡加巴伯灵的相对响应系数为 15.9。相对响应系数如表 2 所示，是在同一 HPLC 系统中测定的坡加巴伯灵响应系数与缀合物响应系数之比。每种组分的响应系数是面积响应值除以被分析物的浓度。相对响应系数是按下列等式测定的：

$$\text{相对响应系数(RRF)} = \frac{\text{RF}_{\text{缀合物}}}{\text{RF}_{\text{坡加巴伯灵}}}$$

其中：Rf_{缀合物} = 缀合物的面积响应值除以缀合物的浓度

Rf_{坡加巴伯灵} = 坡加巴伯灵的面积响应值除以坡加巴伯灵的浓度

在质子光谱中观察到乳糖的半乳糖部分(4.28ppm)和葡萄糖部分(4.87ppm)的端基异构质子。由于预期的多重性，还观察到半乳糖部分(102.9ppm)和葡萄糖部分(80.3ppm)的端基异构碳。葡萄糖部分中的碳信号(关于 C₁-C₆ 分别为 80.3, 69.5, 75.3, 77.6, 76.9 和 59.9ppm)与β-端基异构体是一致的(Breitmaier E., Voelter W., Carbon-13 NMR Spectroscopy, 1990: 379)。由质子光谱(0.7-3.6ppm)和碳光谱(20-50ppm, 脂族)中的坡加巴伯灵部分所引起的化学漂移与该分子的内酰胺(闭合环)形式是一致的。(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-6-羟甲

基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮的质谱 (ESI+) 中 m/z 466 处的离子是由质子化的分子所产生的。 m/z 465 的质量数与 (S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮的分子式 $C_{20}H_{35}NO_{11}$ 是一致的。产物离子光谱与所提出的结构是一致的。(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮是由坡加巴伯灵与乳糖 (β -端基异构体) 的美拉德反应所生成的葡基胺的内酰胺形式。由于美拉德反应仅见于还原碳水化合物和胺 (伯胺或仲胺) (Maillard L.R. 出处同上 1912; Colaco C., Collett M., Roser B. 出处同上 1996; Wirth D., Baertschi S., Johnson R., et al. 出处同上 1998), 假定在最初的美拉德反应之后, 在坡加巴伯灵缀合物中生成内酰胺。

实施例 2

(S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮与 (S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮的 3:1 “混合物”

分离到这些化合物的 3:1 混合物。这种异构体 (呋喃糖, 吡喃糖) 的 3:1 混合物等同于在坡加巴伯灵胶囊法中被称为未知 B 的单峰。混合物对坡加巴伯灵的相对响应系数为 20.2。在质子光谱中, 在 4.3ppm 和 4.4ppm 处观察到 (S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮和 (S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮的端基异构半乳糖基质子。没有观察到其他端基异构质子。在碳光谱中, 在 98.6ppm 和 102.4ppm 处观察到携带非质子的碳, 另外在 100.9ppm 和 103.4ppm 处观察到半乳糖端基异构碳 (连接 1 个质子)。 (S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮的阿拉伯糖基部分的碳信号 (关于 C_1 - C_5 分别为 102.4, 76.5,

84.3, 80.0 和 62.7ppm)与 β -吡喃糖形式是一致的。(S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮的阿拉伯糖基部分的碳信号(关于 C₁-C₅分别为 98.6, 67.7, 77.3, 66.7 和 63.1ppm)与 β -吡喃糖形式是一致的(Breitmaier E., Voelter W. 出处同上 1990)。由质子光谱(0.7-3.6ppm)和碳光谱(20-60ppm, 脂族)中的坡加巴伯灵部分所引起的化学漂移与该分子的内酰胺(闭合环)形式是一致的。混合物的质谱(ESI+)中 m/z 466 处的离子是由质子化的分子所产生的。m/z 465 的质量数与混合物的分子式 C₂₀H₃₅NO₁₁ 是一致的。产物离子光谱与所提出的结构是一致的。

实施例 3

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮
分离(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮, 通过 HPLC 面积常态化测定 Lot P 为 70% 纯。在该方法中测定(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮对坡加巴伯灵的相对响应系数为 28.1。两个端基异构质子都从质子光谱中消失, 在 ¹³C 光谱中、在 98.6ppm 处观察到携带非质子的碳。在碳光谱中, 来苏糖部分的信号(关于 C₁-C₅分别为 98.6, 70.6, 70.7, 66.2 和 62.4ppm)与 α -端基异构体(吡喃糖形式)是一致的(Breitmaier E., Voelter W. 出处同上 1990)。由质子光谱(0.7-3.6ppm)和碳光谱(20-60ppm, 脂族)中的坡加巴伯灵部分所引起的化学漂移与该分子的内酰胺(闭合环)形式是一致的。(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮的质谱(ESI+)中 m/z 304 处的离子是由质子化的分子所产生的。m/z 303 的质量数与(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮的分子式 C₁₄H₂₅NO₆ 是一致的。产物离子光谱与所提出的结构是一致的。

实施例 4

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮
分离(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮, 通过 HPLC 面积常态化测定 Lot P 为 76% 纯。在该方法中测定

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮对坡加巴伯灵的相对响应系数为 30.6。两个端基异构质子都从质子光谱中消失，在 ^{13}C 光谱中、在 98.3ppm 处观察到携带非质子的碳。在碳光谱中，来蔗糖部分的信号（关于 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 分别为 98.3, 72.1, 73.6, 69.5 和 61.9ppm）与 β -端基异构体（吡喃糖形式）是一致的(Breitmaier E., Voelter W. 出处同上 1990)。由质子光谱(0.7-3.6ppm)和碳光谱(20-60ppm, 脂族)中的坡加巴伯灵部分所引起的化学漂移与该分子的内酰胺（闭合环）形式是一致的。(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮的质谱(ESI+)中 m/z 304 处的离子是由质子化的分子所产生的。 m/z 303 的质量数与(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮的分子式 $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ 是一致的。产物离子光谱与所提出的结构是一致的。

实施例 5

(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮（缓合物 X）和(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮

利用改进的 HPLC 法分离(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮与(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮的 3:1 混合物（条件见图 3）。在坡加巴伯灵胶囊法中，这两种化合物与(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮一起共同洗脱。(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮与(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮（3:1 混合物）对坡加巴伯灵的相对响应系数在该方法中为 30.2。在质子光谱中没有观察到端基异构质子，在 ^{13}C 光谱中、在 98.6ppm 和 101.5ppm 处观察到携带非质子的碳。(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮的阿拉伯糖部分的碳信号（关于 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 分别为 98.6, 69.1, 69.5, 69.0 和 63.5ppm）与 β -吡喃糖形式是一致的。(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮的阿拉伯糖部分的碳信号

(关于 C_1 - C_5 分别为 101.5, 77.0, 74.3, 80.5 和 62.4ppm) 与 β -呋喃糖形式是一致的(Breitmaier E., Voelter W. 出处同上 1990)。由质子光谱(0.7-3.6ppm)和碳光谱(20-60ppm, 脂族)中的坡加巴伯灵部分所引起的化学漂移与该分子的内酰胺(闭合环)形式是一致的。(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮和(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-呋喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮的质谱(ESI+)中 m/z 304 处的离子是由质子化的分子所产生的。 m/z 303 的质量数与(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮和(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-呋喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮的分子式 $C_{14}H_{25}NO_6$ 都是一致的。产物离子光谱与所提出的结构是一致的。

在所配制的产品中, 坡加巴伯灵经历美拉德反应, 与乳糖生成缀合物。在乳糖的存在下加热坡加巴伯灵, 生成几毫克至几克的七种这些缀合物, 以坡加巴伯灵部分的内酰胺形式存在。然后通过制备型液相色谱法分离化合物。所分离的乳糖-内酰胺缀合物的指定结构与 NMR 和质谱数据是一致的。在所鉴别的七种化合物中, 有一种化合物((S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮)是坡加巴伯灵与乳糖的美拉德反应产物。用在该反应中的乳糖最初为 α -乳糖。不过, 在上述反应条件下溶解后, 乳糖迅速在 α 与 β 形式之间建立平衡。缀合物(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮是 β -端基异构体。有两种化合物((S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮和(S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-呋喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮)是由(S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮的阿马多里重排所生成的。有一种产物是 β -呋喃糖形式((S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-

基氧基)-四氢-咪喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮), 另一种是 β -吡喃糖形式((S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮)。其余四种缀合物是单糖, 是由坡加巴伯灵与乳糖的半乳糖部分((S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮和(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮)或葡萄糖部分((S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮和(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-咪喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮)的美拉德反应/阿马多里重排所生成的。在单独的实验中, 使坡加巴伯灵(300mg)在5ml 80°C H₂O(用KOH调至pH 11)中与葡萄糖(600mg)和半乳糖(600mg)反应。在葡萄糖反应中, 生成(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮与(S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-咪喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮的3:1混合物。在半乳糖反应中, 生成(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮与(S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮的5:1混合物。这些实验结果支持了单糖缀合物的结构假设。

实施例 6

片剂

成分	量(mg)
实施例 1 化合物	25
乳糖	50
玉米淀粉(用于混合)	10
玉米淀粉(糊)	10
硬脂酸镁(1%)	5
总计	100

将实施例 1 化合物、乳糖和玉米淀粉(用于混合)均匀掺合。将玉米淀粉(糊)悬浮在200ml水中, 搅拌加热形成糊。糊用于使混合的粉末造粒。使湿颗粒通过No. 8手筛, 在80°C下干燥。将干颗粒用1%硬脂酸镁润滑, 压制成片。

实施例 7

包衣片

将实施例 6 片剂按惯用方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄耆胶和着色剂包衣。

实施例 8

注射小瓶剂

将 500g 实施例 1 化合物与 5g 磷酸氢二钠在 3L 重蒸馏水中的溶液用 2M 盐酸调至 pH 6.5。将溶液无菌过滤，将滤液灌装在注射小瓶内，在无菌条件下冷冻干燥，无菌密封。每支注射小瓶含有 25mg 实施例 1 化合物。

实施例 9

栓剂

将 25g 实施例 1 化合物、100g 大豆卵磷脂与 1400g 可可脂的混合物熔化，倒入模具内，冷却。每支栓剂含有 25mg 实施例 1 化合物。

实施例 10

溶液

制备 1g 实施例 1 化合物、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 与 0.2g 苯扎氯铵的 940ml 重蒸馏水溶液。将溶液用 2M 盐酸调至 pH 6.8。将溶液用重蒸馏水稀释至 1.0L，辐射灭菌。25ml 溶液含有 25mg 实施例 1 化合物。

实施例 11

软膏剂

将 500mg 实施例 1 化合物与 99.5g 石油凝胶在无菌条件下混合。5g 软膏剂含有 25mg 实施例 1 化合物。

实施例 12

胶囊剂

将 2kg 实施例 1 化合物按惯用方式填充在硬明胶胶囊内，以便每粒胶囊含有 25mg 本发明化合物。

实施例 13

安瓿剂

将 2.5kg 实施例 1 化合物溶于 60L 重蒸馏水。将溶液无菌过滤，将滤液灌装在安瓿内。将安瓿在无菌条件下冷冻干燥，无菌密封。每支安瓿含有 25mg 实施例 1 化合物。

尽管本文例证了本发明的方式，例如对治疗疼痛或帕金森氏病的列举或引用构成本发明优选的实施方式，不过很多其他优选的实施方式也是可能的。上述化合物的优选实施方式或所述化合物的优选使用方法应当决不限所要求保护的完整范围。

表 1: 制备型 HPLC 条件

工作参数	说明
柱子	Dynamax, C18, 8 μ m, 100mm 防护+ 250 x 41mm
移动相	15:10:75 乙腈:甲醇:0.1%甲酸 (S)-1-[3,4-二羟基-6-羟甲基-5-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮、 (S)-4-异丁基-1-[2,3,5-三羟基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-吡咯烷-2-酮和 (S)-1-[2,3-二羟基-5-羟甲基-4-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢-吡喃-2-基氧基)-四氢-吡喃-2-基甲基]-4-异丁基-吡咯烷-2-酮 550:350:100:1 H ₂ O:MeOH:CH ₃ CN:pH 7 缓冲液 (S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮和 (S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮缓合物 C 850:150:1 H ₂ O:CH ₃ CN:pH 7 缓冲液 (S)-4-异丁基-1-(2,3,4,5-四羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮缓合物 X 和 (S)-4-异丁基-1-(2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢-吡喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-酮缓合物 Y
柱温	环境
检测波长	未用
注射体积	20ml

流速 25ml/min

运行时间 60min

表 2: 缀合物对坡加巴伯灵的相对响应系数

缀合物 (来自流程 3)	相对响应系数 ^a
1	15.9
5 ^b	20.2
4 ^b	20.2
2	28.1
3 ^b	30.6
6 ^b	30.2
7	30.2

a 采用说明书和试验方法(RTD-1008-CH1-3)

b 经测定为异构体的 3:1 混合物

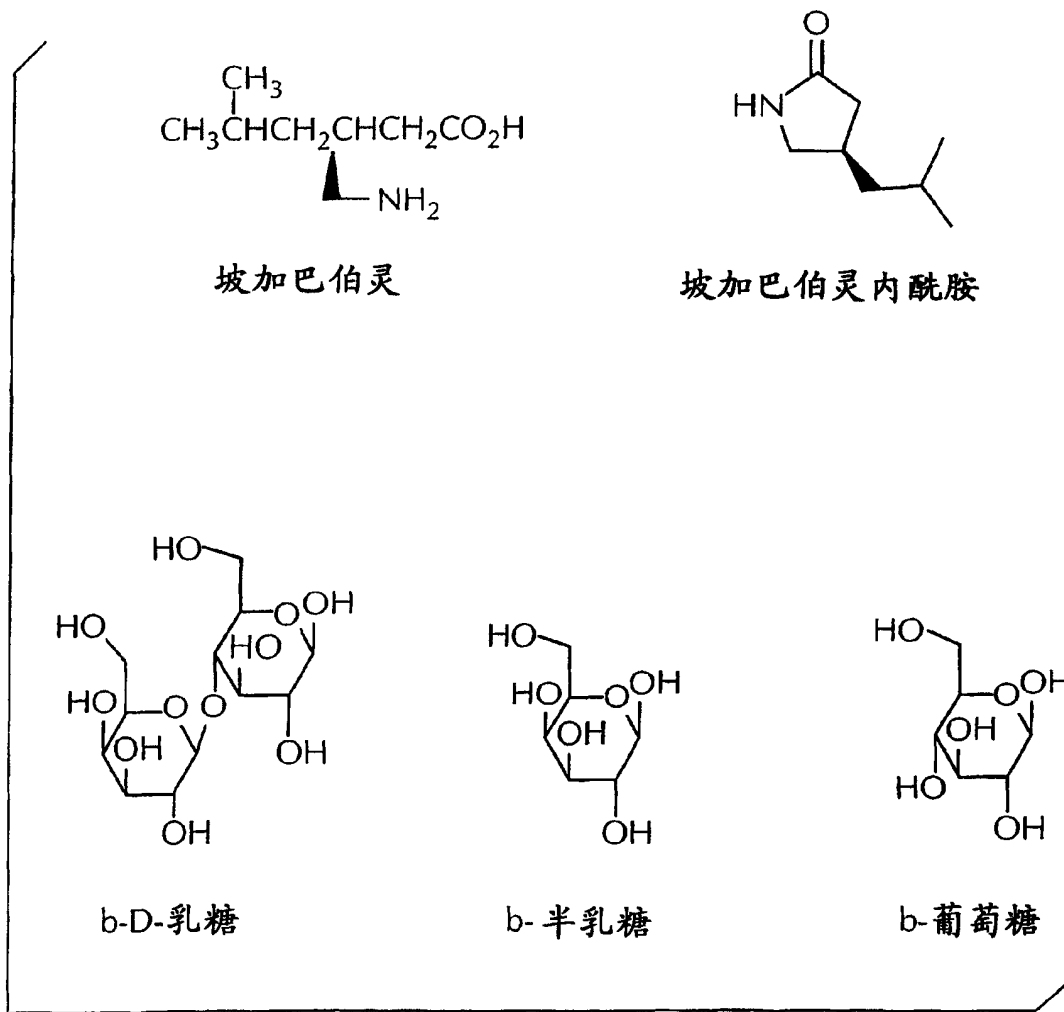


图1

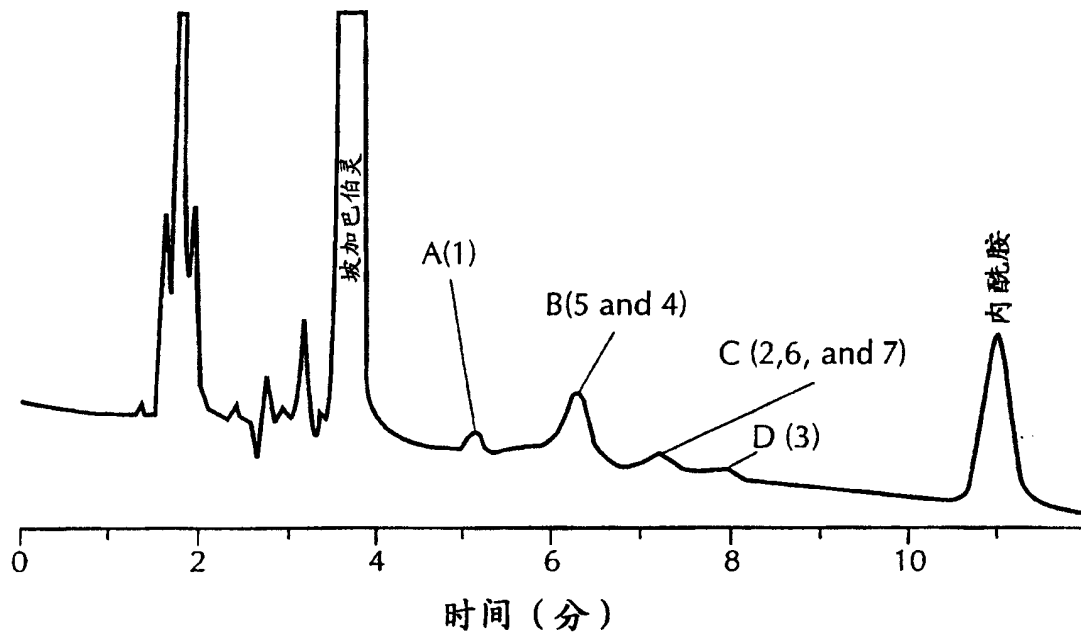


图 2

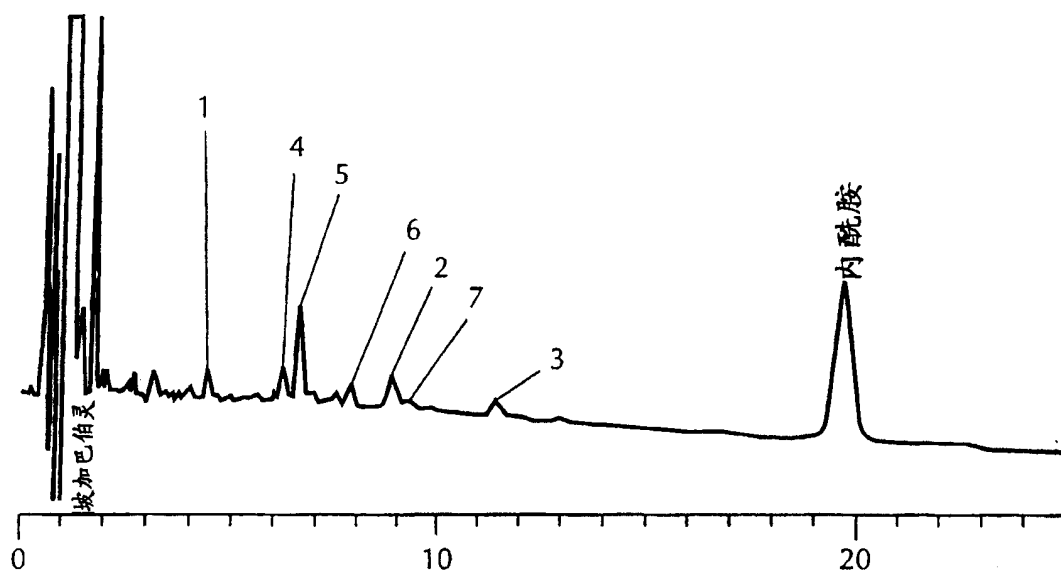


图3