

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00813606.8

[51] Int. Cl.

C07J 71/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 100445295C

[22] 申请日 2000.9.29 [21] 申请号 00813606.8

[30] 优先权

[32] 1999.9.29 [33] GB [31] 9923076.5

[86] 国际申请 PCT/GB2000/003737 2000.9.29

[87] 国际公布 WO2001/023406 英 2001.4.5

[85] 进入国家阶段日期 2002.3.29

[73] 专利权人 植物药物公共有限公司

地址 英国剑桥郡

[72] 发明人 P·巴勒克拉夫 J·汉森

P·冈宁 D·里斯 夏宗勤

胡雅儿

[56] 参考文献

DE4303214A1 1994.8.11

CN121966A 1999.4.7

审查员 刘文霞

[74] 专利代理机构 上海浦一知识产权代理有限公司

代理人 丁纪铁

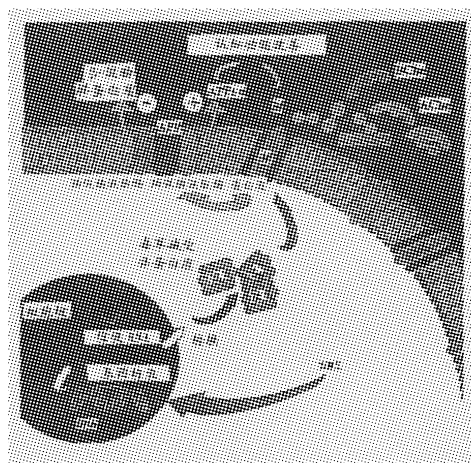
权利要求书 3 页 说明书 25 页 附图 4 页

[54] 发明名称

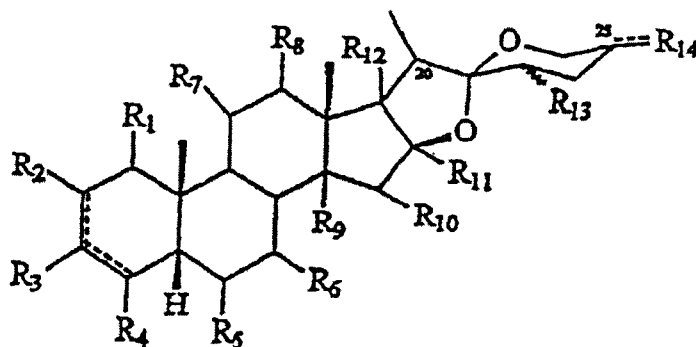
5-β 皂草苷配基和假皂草苷配基衍生物及其在制备治疗痴呆的药物中的用途

[57] 摘要

本发明涉及皂草苷配基衍生物在治疗认知功能障碍和类似症状中的用途。还涉及治疗方法和药物组合物。



1、通式 I 的皂草苷配基衍生物:



I

或它的立构异构体, 或外消旋混合物, 或它的可药用前药和盐, 所述的前药指带有在体内能裂解得到式 (I) 化合物的官能团的化合物,

其中:

在通式 (I) 中,

-R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₀, 各自独立的代表 H, OH, =O, 或 OR, 其中 R=C₁-C₁₂ 的烷基, C₀-C₁₂ 烷基-CO-, 被羧基取代的 C₀-C₁₂ 烷基-CO-或 EtO₂C-;

-R₉, R₁₂, R₁₁, R₁₃ 是 H, OH 或 OR, 其中 R 的定义同上;

-R₁₄=C₁₋₁₂ 烷基; 或当 C₂₅ 处的... 代表双键时, 它是 C₁-C₁₂ 的亚烷基;

... 代表任意的双键;

但是除外同时出现以下情况:

-R₁=R₂=R₄=R₅=R₆=R₇=R₈=R₁₀=R₁₁=R₉=R₁₂=R₁₃=H,

-R₃=β OH;

-R₁₄=CH₃;

-在 C₂₀ 处的甲基是 α; 与 F 环的氧相连的 C₂₂ 键是 α; 在 C₂₅ 是 S 构型;

并排除以下化合物:

萨洒皂草配基 3-琥珀酸酯、萨洒皂草配基 3-乙酸酯、7 α -羟基-萨洒皂草配基、菝葜配基、菝葜配基 3-乙酸酯、菝葜配基 3-丙酸酯、菝葜配基 3-丁酸酯、菝葜配基 3-异丁酸酯、菝葜配基 3-戊酸酯、菝葜配基 3-异戊酸酯、菝葜配基 3-己酸酯、菝葜配基 3-异己酸酯、菝葜配基 3-二乙基乙酸酯、菝葜配基 3-辛酸酯、菝葜配基 3-癸酸酯、菝葜配基 3-月桂酸酯、菝葜配基 3-琥珀酸酯、3 β -乙氧基-菝葜配基、表菝葜配基、表菝葜配基 3-乙酸酯、3 α -乙氧基-表菝葜配基、洒模配基、洒模配基 2 β , 3 β -二乙酸酯、25R-螺甾烷-2-酮-(5 β)、25R-螺甾烷-(5 β)、菝葜精酮、25R-螺甾烷-3-烯-(5 β)、25R-螺甾烷-3 β , 4 β -二醇-(5 β)、25R-螺甾烷-3 β , 4 α -二醇-(5 β)、25R-螺甾烷-4 α -醇-(5 β)、25R-螺甾烷-4 α -乙酸酯-(5 β)、马考配基、袂萧配基、表萨洒皂草配基、萨洒皂草配基酮、3-脱氧萨洒皂草配基、3-脱氧菝葜配基、20-异萨洒皂草配基、20-异萨洒皂草配基 3-乙酸酯、20-异菝葜配基、20-异菝葜配基 3-乙酸酯、菝葜精酮、20-异萨洒配基酮、20-异菝葜精酮、3-脱氧-20-异萨洒皂草配基、丝兰肖配基、表洒模配基、tokorogenin、tokorogenin 乙酸酯、脱氧萨洒皂草配基、furcogenin、furcogenin 3-乙酸酯、袂萧配基 2 β , 3 β -二乙酸酯、丝兰肖配基 2 β , 3 β -二乙酸酯、willagenin、willagenin 3-乙酸酯、metagenin、metagenin 11 α -乙酸酯、metagenon、2 β , 3 β -二乙酰基 metagenone、洒模配基 2 β , 3 β -二乙酸酯、11-表-metagenin、11-表-metagenin 2 β , 3 β -二乙酸酯、 Δ^2 -2, 3-脱羟基-metagenone、2, 3-脱氧-metagenin、2, 3-脱氧-metagenin 11 α -乙酸酯、2, 3-脱氧-metagenone、2-脱氧-11 α -乙酰基-metagen-3-one、 Δ^2 -2, 3-脱羟基-metagenin、2, 3-脱氧-epimetagenin、5 β , 25D-螺甾-3, 11-二酮、

2-脱氧-11 α -乙酰基-metagen-3-one、2-脱氧-metagen-3-one、5 β ，25D-螺甾-7-酮和萨洒皂草配基 3-乙酸酯的 9 α 一表异构体。

2、根据权利要求 1 的化合物，其中在通式 (I) 中：

-R₄, R₉, R₁₂, R₁₃=H。

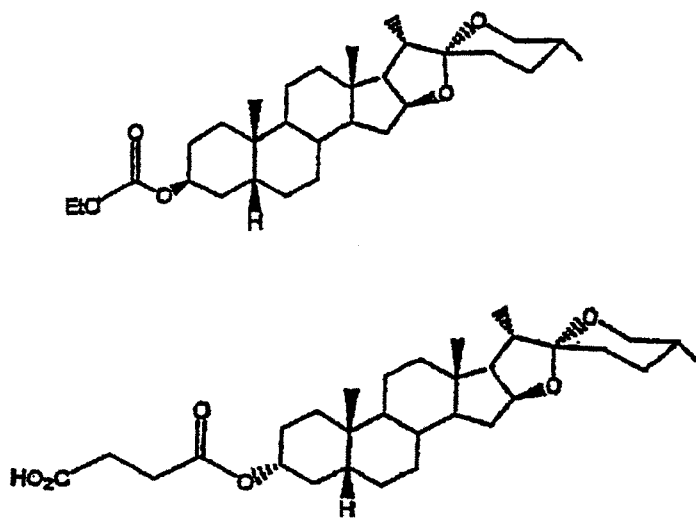
3、根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中在通式 (I) 中：

-R₁=R₂=R₄=R₅=R₆=R₇=R₈=R₁₀=R₁₁=R₉=R₁₂=R₁₃=H，

-R₃=H, -OH, -OCH₃, -OCOCH₃, =O, -O-CO-OEt, -O-CO-(CH₂)₂-CO₂H;

-R₁₄=CH₃。

4、一种选自下式的化合物：



5、一种具有增加认知功能特性的药物组合物，它包括药理学上有效量的权利要求 1—4 任一所述的化合物。

5- β 皂草苷配基和假皂草苷配基衍生物及其在制备治疗痴呆的药物中的用途

技术领域

本发明涉及皂草苷配基衍生物及其在治疗认知障碍和类似症状中的用途，并涉及用于这种治疗的组合物。本发明还涉及一些症状的治疗，这些症状的特征在于膜结合受体的数量和功能缺陷。在下面，将主要参考早老性痴呆（AD）和早老性痴呆型的老年性痴呆（SDAT）的治疗来描述本发明，其中显示了许多受体类型的缺陷。然而，应该明白本发明总的涉及归因于固有病理症状和/或暴露于有害条件下的症状的治疗，其中所述症状的特征在于膜结合受体的数量和功能缺陷或神经元之间接点处，或在神经元和效应细胞的接点处的传递缺陷。

背景技术

上面提到的病症类型包括帕金森氏病、路易斯体痴呆、体位性低血压、孤独症、慢性疲劳综合症、重症肌无力、肌无力综合症、与 Gulf War 综合症相关的疾病和问题，暴露于有机磷化合物的职业病和与老化有关的问题。

早老性痴呆（AD）和早老性痴呆型的老年性痴呆（SDAT）是严重的并日益引起全社会关注的问题，这是由于平均寿命的增加和对偶发疾病的控制，使人口统计分布日益向老龄人群扩展的缘故。所以迫切需要能够治疗和帮助 AD/SDAT 的处理的药物。

年龄相关的记忆损伤（AAMI）是那些抱怨记忆力退化的精神和体力正常的老年病人的特征。这是一个很难定义的综合症，但能够有效治疗 AD/SDAT 的药物在这些人群中还是很有价值的。

用传统和常规的医学研究的方法和规则对 AD/SDAT 进行了研究。在常规医学中，有几种方法来治疗 AD/SDAT。众所周知，促进大脑皮质中的记忆的生物化学方法是由胆碱能介导的（至少部分是如此）。本领域普通技术人员熟知“胆碱能介导的”机制可直接归因于乙酰胆碱作用于受体，这是直接效应。另外，通过调节突触前神经末梢释放乙酰胆碱或抑制破坏乙酰胆碱的酶可产生临床有用的效果。这些调节因子可通过其递质不是胆碱能的神经元来发挥作用。这被称为间接效应。在治疗中的几种尝试将注意力集中在诸如 5-羟色

胺这些其它递质的作用上，5-羟色胺是大脑的其它区域，如中脑核中的递质。然而，由于来自这些区域的纤维被向前投射到其初级递质是乙酰胆碱的大脑皮质，所以注意力已经集中到寻求一些适当的治疗药物来处理这些递质的方面。

用于 AD/SDAT 治疗的胆碱能方案针对形成途径、突触的释放和已释放的乙酰胆碱的清除几点进行了研究。

一个方法包括用大剂量的卵磷脂和其它乙酰胆碱前体进行治疗。但这在产生持续认知能力改善方面的用途有限。

另一个方法包括使用植物性药物如远志属根提取物，它已经显示能够增强胆碱-乙酰胆碱转移酶（CAT）的活性和大脑中神经生长因子（NGF）的分泌。口服 NGF 对于中枢神经系统神经元无效，因为它是一种高分子量蛋白质，不能通过血脑屏障。然而，能够通过血脑屏障并对中枢神经系统中的 NGF 合成具有刺激效应的药物已经被推荐用于改善与记忆相关的行为。

使用胆碱酯酶抑制剂如 9-氨基四氢吡啶盐酸盐的第三种临床方法的结果，或多或少地显示出比以上所述药物具有更好的效果。用于中药或西药的从植物中提取的物质，例如 huperzine、加兰他敏和毒扁豆碱在临床研究并且在实验室模型中都显示在治疗 AD/SDAT 中有一些作用，尽管作用有限。所有这些物质都是胆碱酯酶（AChE）抑制剂。在患有 AD/SDAT 的病人中，可能是乙酰胆碱（ACh）的合成降低，也可能是从突触前储备物中的 ACh 的释放率降低，和突触后（M₁）受体的数目或功能降低。还显示突触前（M₂）受体减少。AChE 抑制剂的有益作用归功于通过减慢所释放的递质的破坏而使大脑中在突触处的乙酰胆碱水平升高。

已知调节胆碱能功能的组合物可影响记忆和回忆。例如，烟碱刺激烟碱乙酰胆碱受体，香烟对短期记忆的增强作用被认为是由于烟碱的作用。乙酰胆碱拮抗剂-东莨菪碱，在作为简单反应时间（times）的延长部分的精神运动试验中将产生健忘症和认知功能受损的表现，可能是由于损害了注意力的结果，并用于辅助止痛治疗的目的。东莨菪碱的健忘效应可以用烟碱来对抗。

烟碱类受体亚型有两族（ α 和 β ），每一族包括配体特异性不同的四个亚组。烟碱受体在中枢神经系统中的作用在分子水平尚未完全了解。有可能是结合烟碱受体的药物改变大脑中蕈毒碱受体位点的反转率。烟碱受体是配体门控离子通道，它们的兴奋引起细胞对 Na⁺和 Ca²⁺的通透性迅速（毫秒）增

加，去极化和兴奋。

另一组胆碱能受体可被毒蕈碱刺激，这种毒蕈碱（M）受体是 G 蛋白偶联的受体。毒蕈碱受体的反应较慢，它们可能被兴奋或抑制。它们不需要被连接以改变离子的通透性。用胆碱能受体克隆已发现五种毒蕈碱受体类型，它们被指定为 m_1 - m_5 。药物作用与克隆的受体中的四种有关，根据药理特异性将它们指定为 m_1 - m_4 。

利用特异性受体蛋白和单克隆抗体，已经可能进一步定位大脑中毒蕈碱受体为 m_1 (突触后)和 m_2 (突触前)。在心脏内 m_2 受体是突触后受体。突触前毒蕈碱受体被认为是抑制性的，ACh 与这些受体的结合减少了 ACh 的进一步释放，以提供对 ACh 释放的负反馈机制。因此，优选分布在大脑的选择性 m_2 受体拮抗剂可用于老年性痴呆疾病的治疗。

已知，在诸如 AD/SDAT 这类疾病中，一般有神经元丢失和胆碱能神经功能缺陷。据推测，在治疗这种疾病时，在剩余的胆碱能神经元中烟碱结合位点的高亲和力将转变成低亲和力结合位点，从而维持递质的释放。通过降低烟碱结合位点的亲和力可避免快速脱敏过程。

脑中烟碱受体的兴奋活性迅速出现和消失(offset)。烟碱受体的亲和力下降将减少去敏化过程。Schwarz R.D. 等《神经化学杂志》42 卷，1984 年，1495—8 已显示烟碱结合位点是突触前定位于胆碱能（还有 5-羟色胺能和儿茶酚胺能）轴突终端。在 AD/SDAT 上高亲和力结合位点的改变也可以引起烟碱结合位点对其他递质系统的调节作用的改变。

突触前胆碱能机制也受 GABA 能神经元的抑制控制，认为这种抑制作用在 AD/SDAT 中强化。这种抑制作用的去除或减少强化了突触前皮

质胆碱能活性并增强认知能力。

受烟碱支配的中间神经元纤维的相互作用（减少结合亲和力）和 GABA 能纤维的去抑制都具有突触前位点。

这是中枢传递的简单模式，但提供了理解使中枢突触中乙酰胆碱的有效浓度增加的方法的框架。这进一步说明了直接和间接作用的概念。上述三种传统的治疗 AD/SDAT 的方法中的缺点是：ACh 前体补充、兴奋剂更换和乙酰胆碱酯酶的抑制。这些治疗可导致 ACh 利用度的短期增加，这将激活产生突触后受体的去敏化的反馈机制。在理论上，不能预言长期效益，并且当治疗中断时，任何在 AD/SDAT 和 AAMI 治疗中的好处消失，并且症状可能加重。

已经显示具有 m_1 兴奋剂和 m_2 / m_3 拮抗剂活性的化合物在 SDAT 病人中改善认知性能 (Sramak 等《生命科学》第 2 卷, 第 3 期, 195—202, 1997), 然而, 该化合物引起难以接受的胆碱能副作用, 如疲乏、腹泻、恶心。

一种治疗 AD / SDAT 和 AAMI 的更基本的方法致力于增加大脑中突触后 (M_1) 受体的数量。从中国专利 CN1096031A 中知道, 萨洒皂草配基 (SaG) 可上调 M_1 胆碱能受体。

已经公开了宣称许多具有螺旋甾烷、furo-螺旋甾烷、. 螺旋甾碱烷或茄啶结构的甾体皂草苷配基在治疗包括 SDAT 在内的疾病中的用途的专利申请。两个公开的专利与此特别有关: 中国专利申请公开号 CN1096031A 揭示了螺旋甾烷皂草苷配基萨洒皂草配基对 β -肾上腺素受体和 M-胆碱受体的双向调节作用。然而, 在该文献中的描述很简短。另一个相关的文献是专利公开 DE4303214A1, 它要求了皂草苷和皂草苷配基在治疗发明者认为是源自于病毒感染疾病的所有范围的非常广泛的用途。然而, 这个公开是不确定的值, 因为很好辨认对于非常多的症状来说没有感染性因素, 这些症状的特征在于缺乏突触传递, 因此所谓的发明的基本关键是有缺陷的。另外, 他们没有提供任何能够使本领域技术人员从他们所要求的大量化合物中选择出优选的化合物的数据。

发明内容

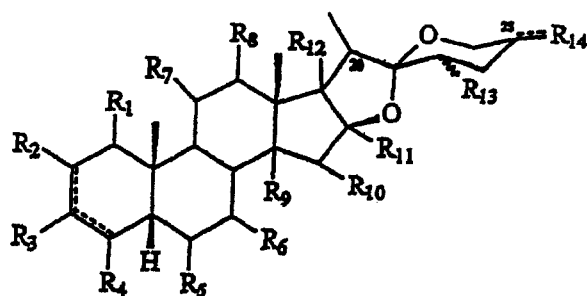
发明者发现某些皂草苷配基衍生物显示出调节受体的能力。具体地说, 已发现这些化合物能增加脑中 M_2 受体的数量。因此, 根据本发明的一个方面, 提供通式 (I) 或 (II) 的皂草苷配基衍生物在制备用于治疗以膜结合受体数量或功能缺陷为特征的疾病的药物中的用途。

本领域的技术人员将会理解皂草苷和它们的皂草苷配基之间的关系, 后一种倾向于脂溶性, 而皂草苷倾向于水溶性。因此皂草苷配基能更好地穿过血脑屏障。本领域技术人员也会知道某些皂草苷配基在酸性水解条件下的差向异构作用。

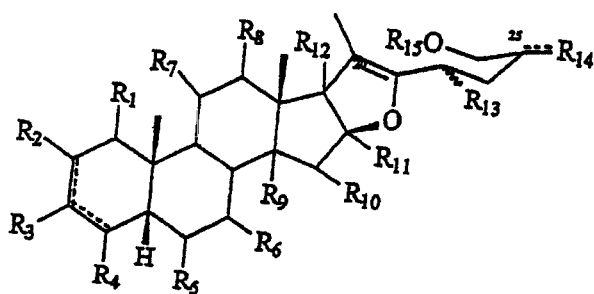
各种类型的皂草苷配基的药理学特性和药代动力学作用的变异是为了满足选择在治疗 AD/SDAT 中最有效的药物的需要。关于皂草苷配基衍生物的作用的新的事实的发现已有可能确定哪一种物质对于 AD/SDAT 的治疗最有用。

发明者发现皂草苷配基衍生物展示了上述特性, 其中皂草苷配基衍生物中稠合环体系中的 A/B 环构象是顺式。

因此，本发明关注的皂草苷配基衍生物具有下列通式（I）或（II）的结构：



I



II

它们的立体异构体和外消旋混合物，它们的可药用前药和盐。

在通式（I）中，

—R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₀, 各自独立地代表 H, OH, =O, 和 OR, 其中 R=任选取代的烷基, 任选取代的酰基、任选取代的氨基甲酰基、烷氧羰基；

—R₉, R₁₂, R₁₁, R₁₃ 可以是任意的 H, OH, OR, 其中 R=任选取代的烷基, 任选取代的酰基、任选取代的氨基甲酰基、烷氧羰基；

—R₁₄=任选取代的烷基, 或当 C25 处的 $\cdots$ 代表双键时, 它是任选取代的亚烷基；

$\cdots$ 代表任意的双键；

但是除外同时出现以下情况：

—R₁=R₂=R₄=R₅=R₆=R₇=R₈=R₁₀=R₁₁=R₉=R₁₂=R₁₃=H,

- R₃= β OH;

- R₁₄=CH₃;

- 在 C20 处的甲基是 α , 与 F 环的氧相连的 C22 键是 α , 在 C₂₅ 是 S 构型。

优选在通式 (I) 中:

$-R_4, R_9, R_{12}, R_{13} = H$

$-R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}$, 各自独立地代表 H, OH, =O, 和 OR, 其中 R=任选取代的烷基, 任选取代的酰基, 任选取代的氨基甲酰基、烷氧羰基;

$-R_{11} = H, OH, OR$, 其中 R=任选取代的烷基, 任选取代的酰基, 任选取代的氨基甲酰基、烷氧羰基;

$-R_{14}$ =任选取代的烷基, 或当 C25 处的...代表双键时, 它是任选取代的亚烷基;

...代表任意的双键。

但是除外同时出现以下情况:

$-R_1=R_2=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=R_{10}=R_{11}=R_9=R_{12}=R_{13}=H$,

- $R_3 = \beta \text{ OH}$;

- $R_{14} = \text{CH}_3$;

在 C20 处的甲基是 α , 与 F 环的氧相连的 C22 键是 α , 在 C₂₅ 是 S 构型。

更优选在通式 I 中:

$-R_1=R_2=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=R_{10}=R_{11}=R_9=R_{12}=R_{13}=H$,

$-R_3 = H, -OH, -OMe, -OCOCH_3, =O, -O-CO-OEt, -O-CO-(CH_2)_2-CO_2H$;

$-R_{14} = \text{CH}_3$;

但是除外同时出现以下情况:

$-R_1=R_2=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=R_{10}=R_{11}=R_9=R_{12}=R_{13}=H$,

- $R_3 = \beta \text{ OH}$;

- $R_{14} = \text{CH}_3$;

- 在在 C₂₅ 是 S 构型;

在 C20 处的甲基是 α , 与 F 环的氧相连的 C22 键是 α 。

在通式 (II) 中,

$-R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}$ 各自独立地代表 H, -OH, =O, 和 OR, 其中 R=任选取代的烷基, 任选取代的酰基、任选取代的氨基甲酰基、烷氧羰基;

$-R_9, R_{12}, R_{11}, R_{13}$ 可以是任意的 H, OH, OR, 其中 R=任选取代的烷基, 任选取代的酰基、任选取代的氨基甲酰基、烷氧羰基;

— R_{14} =任选取代的烷基,或当 C25 处的 $\cdots$ 代表双键时,它是任选取代的亚烷基;

— R_{15} =H, 任选取代的烷基, 任选取代的酰基或葡糖基;

以及 $\cdots$ 代表任意的双键。

优选在通式(II)中:

— R_4 , R_9 , R_{12} , R_{13} =H

— R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{10} 各自独立地代表 H, OH, =O, 和 OR, 其中 R=任选取代的烷基, 任选取代的酰基、任选取代的氨基甲酰基、烷氧羰基;

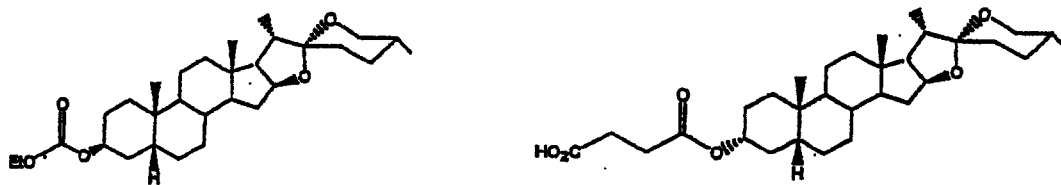
— R_{11} =H, OH, OR, 其中 R=任选取代的烷基, 任选取代的酰基、氨基甲酰基、烷氧羰基;

— R_{14} =任选取代的烷基;

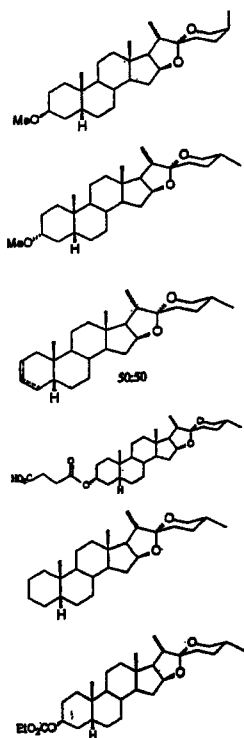
— R_{15} =H, 任选取代的烷基, 任选取代的酰基或葡糖基;

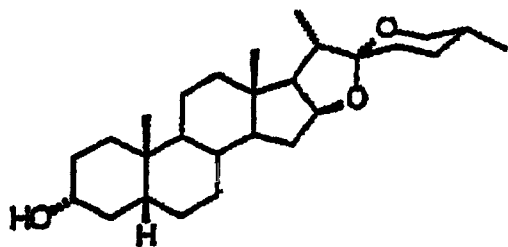
以及 $\cdots$ 代表任意的双键。

特别优选下列化合物:

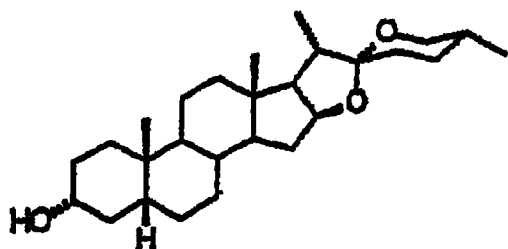


但是, 下列化合物在本发明中可特别提及:

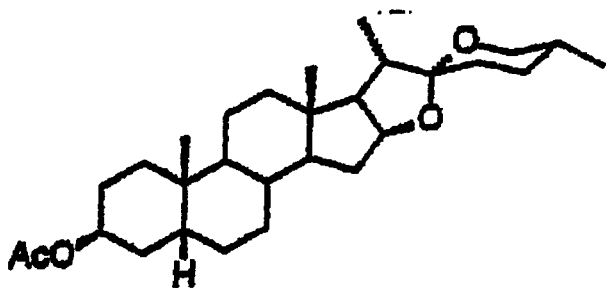




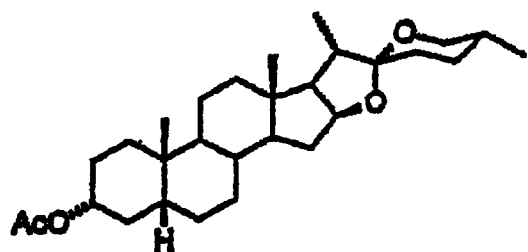
表菝葜配基



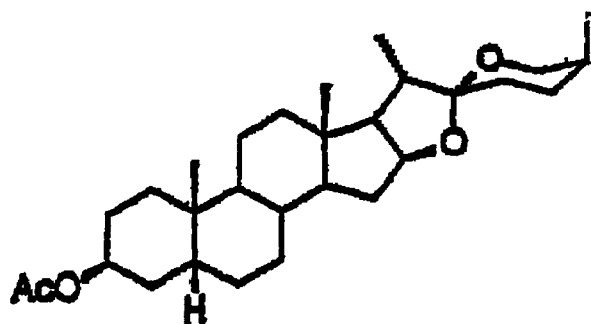
萨洒皂草配基乙酸酯



菝葜配基乙酸酯



表菝葜配基乙酸酯



菝葜精酮

在上述通式 (I) 和 (II) 的化合物中, 下列是已知的, 不包含在本发明里:

式 (I)

萨洒皂草配基 3 β -琥珀酸酯、萨洒皂草配基 3-乙酸酯、7 α -羟基-萨洒皂草配基、菝葜配基、菝葜配基 3-乙酸酯、菝葜配基 3-丙酸酯、菝葜配基 3-丁酸酯、菝葜配基 3-异丁酸酯、菝葜配基 3-戊酸酯、菝葜配基 3-异戊酸酯、菝葜配基 3-己酸酯、菝葜配基 3-异己酸酯、菝葜配基 3-二乙基乙酸酯、菝葜配基 3-辛酸酯、菝葜配基 3-癸酸酯、菝葜配基 3-月桂酸酯、菝葜配基 3-肉豆蔻酸酯、菝葜配基 3-棕榈酸酯、菝葜配基 3-硬脂酸酯、菝葜配基 3-苯甲酸酯、菝葜配基 3-苯基乙酸酯、菝葜配基 3-苯基丙酸酯、菝葜配基 3-肉桂酸酯、菝葜配基 3-(对-硝基苯甲酸酯)、菝葜配基 3-(3,5-二硝基苯甲酸酯)、菝葜配基 3-(对-氯苯甲酸酯)、菝葜配基 3-(2,4-二氯苯甲酸酯)、菝葜配基 3-(对-溴苯甲酸酯)、菝葜配基 3-(间-溴苯甲酸酯)、菝葜配基 3-(对-甲氧基苯甲酸酯)、菝葜配基 3-苯磺酸酯、菝葜配基 3-(对-甲苯磺酸酯)、菝葜配基 3-环戊基丙酸酯、菝葜配基 3-糠酸酯、菝葜配基 3-琥珀酸酯、菝葜配基 3-邻苯二甲酸酯、3 β -乙氧基-菝葜配基、表菝葜配基、表菝葜配基 3-乙酸酯、3 α -乙氧基-表菝葜配基、洒模配基、洒模配基 2 β , 3 β -二乙酸酯、25R-螺甾烷-2-酮-(5 β)、25R-螺甾烷-(5 β)、菝葜精酮、25R-螺甾烷-3-烯-(5 β)、25R-螺甾烷-3 β , 4 β -二醇-(5 β)、25R-螺甾烷-3 β , 4 α -二醇-(5 β)、25R-螺甾烷-4 α -醇-(5 β)、25R-螺甾烷-4 α -乙酸酯-(5 β)、表菝葜配基 3-苯磺酸酯、马考配基、袂萧配基、表萨洒皂草配基、萨洒皂草配基酮(sarsasapogenone)、3-脱氧萨洒皂草配基、3-脱氧菝葜配基、20-异萨洒皂草配基、20-异萨洒皂草配基 3-乙酸酯、20-异菝葜配基、20-异菝葜配基 3-乙酸酯、菝葜精酮、20-异萨洒配基酮、20-异菝葜精酮、3-脱氧-20-异萨洒皂草配基、丝兰肖配基、表洒模配基、tokorogenin、tokorogenin 乙酸酯、脱氧萨洒皂草配基、furcogenin、furcogenin 3-乙酸酯、袂萧配基 2 β , 3 β -二乙酸酯、丝兰肖配基 2 β , 3 β -二乙酸酯、willagenin、willagenin 3-乙酸酯、metagenin、metagenin 11 α -乙酸酯、2,3-二(甲磺酰基氧基)-11-乙酰氧基-metagenin、metagenon、2 β , 3 β -二乙酰基 metagenone、2,3-二(甲磺酰

基氧基) —metagenone、洒模配基 2 β , 3 β —二乙酸酯、11-标—metagenin、11-表—metagenin 2 β , 3 β —二乙酸酯、 Δ^2 -2,3-脱羟基—metagenone、2,3-脱氧—metagenin、2,3-脱氧—metagenin 11 α —乙酸酯、2,3-脱氧—metagenone、2-脱氧—11 α —乙酰基—metagen-3-one、 Δ^2 -2,3-脱羟基—metagenin、2,3-脱氧—epimetagenin、5 β , 25D-螺甾—3,11-二酮、2-脱氧—11 α —乙酰基—metagen-3-one、2-脱氧—metagen-3-one、5 β , 25D-螺甾—7-酮和萨洒皂草配基 3-乙酸酯的 9 α —表异构体。

式 (II)

表—假—萨洒皂草配基、假—萨洒皂草配基酮、假萨洒皂草配基、假菝葜配基、假萨洒皂草配基 3,26-二乙酸酯、假菝葜配基 3,26-二乙酸酯、3-脱氧基假萨洒皂草配基、假洒模配基、假袂萧配基、假萨洒皂草配基 3,26-二-(3,5-二硝基苯甲酸酯)和假菝葜配基 3,26-二-(3,5-二硝基苯甲酸酯)。

在上文和下文中所用的

“酰基”意思是指 H-CO-或烷基-CO 基团，其中烷基如这里所描述的一样。优选酰基包含低级烷基。示例性的烷基基团包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2-甲基丙酰基、丁酰基和棕榈酰基。

“烷基”是指脂肪族烃基基团，它可以是碳链中有 1-20 个碳原子的直链或支链烷基，优选的烷基是在碳链中具有 1-12 个碳原子。“支链”是指连于直链烷基上的一个或多个低级烷基，如甲基、乙基或丙基。“低级烷基”是指在直链或支链上包含约 1 个到大约 4 个碳原子。示例性烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、3-戊基。

“任选地取代”意思是指所述基团可以被一个或多个相同或不同的取代基，包括卤素、烷基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、酰胺基、芳基、芳酰氨基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、杂芳氧羰基，选择性地被氨甲酰基取代。

术语“药物组合物”是指包含式 (I) 或 (II) 的化合物和至少一个选自下组的成分的组合物，该组包括：可药用载体、稀释剂、佐剂、赋形剂或载体，如防腐剂、填充剂、崩解剂、加湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂、增香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂，这依赖于给药的模式和剂型特点而定。

“可药用的”是指在健康医疗判断标准领域内，适用于与人体细胞和低等动物细胞接触，而没有不当的毒性，激惹、过敏反应等，并且效益/风险比在适当的范围内。

“可药用剂型”是指本发明的化合物剂型，包括，例如：片剂、糖衣丸、粉剂、酏剂、糖浆、液体制剂，包括悬浮液、喷雾剂、吸入片剂、锭剂、乳剂、溶液、颗粒、胶囊和栓剂，以及用于注射的液体制剂，包括微脂粒制剂、一般可从 Remington, 《药物科学》，Mack 出版公司，Easton, PA. 最新版中发现这些技术和配方。

“可药用前药”在这里意思是指根据本发明所用化合物的前药，它是在健康医疗判断范围内，适合与人体组织和低等动物组织接触但有不适当的毒性、激惹、过敏反应等。合适的效益/风险比，对于其计划治疗的疾病有效，以及可能的本发明的化合物的两性离子形式。术语“前药”是指在体内，例如通过在血液内水解能很迅速地转变以生成上述通式的母体化合物。通过代谢裂解能迅速转变的官能团在体内形成与本发明的化合物中的羧基反应的基团。由于本发明的化合物的代谢性可裂解基团在体内很容易裂解，有这种基团的化合物就可作为前药。关于前药的详细讨论可见：《前药的设计》H. Bundgaard 编辑，Elsevier, 1985 年；《药物设计和进展手册》（A Textbook of Drug Design and Development），Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard 编辑，第 5 章；《前药的设计和应用》（Design and Application of Prodrug）第 113-191 页，1991 年；《药物传输研究的进展》（Advanced Drug Delivery Review）H. Bundgaard, 8, 第 1-38 页，1992 年；《药物科学杂志》77 卷，第 285 页，1998 年；《化学药物公告》（Chem. Pharm. Bull.），N. Nakaya 等，32 卷，第 692 页，1984 年；《作为新的传输系统的前药》（Pro-drug as Novel Delivery Systems），T. Higuchi 和 V. Stella, 《A.C.S. 讨论会丛书》（A.C.S. Symposium Series）第 14 卷，和《药物设计中的可生物逆转载体》（Bioreversible Carriers in Drug Design），Edward B. Rouché 编辑，《美国药物协会和 Pergamon 出版社》（American Pharmaceutical Association

and Pergamon Press), 1987 年, 引用在此作为参考。

“可药用盐”是指本发明的相对无毒、无机或有机酸加成盐和碱加成盐。这些盐可以在化合物的最后分离和纯化期间在原位配制。具体地说, 可通过分别使游离碱形式的纯化的化合物与适当的有机或无机酸反应, 并分离所形成的盐。参见例如 S.M. Berge 等的《可药用盐》《药物科学杂志》66 卷, 第 1-19 页 (1997) 在这里用作参考。通过分别将以它的酸的形式纯化的化合物与适当的无机或有机碱反应并分离这样形成的盐来制备碱加成盐。碱加成盐包括可药用金属和胺盐。

本发明研究的一些皂草苷配基衍生物可在很大范围的天然植物中发现, 显著的是从菝葜属、天门冬属、知母属、丝兰属和龙舌兰属中得到。本发明最感兴趣的种类包括菝葜 *regelii* Kilip & Morton, 通常称为洪都拉斯洋菝葜、菝葜 *aristolochiaefolia* Miller-通常称为墨西哥洋菝葜、菝葜 *ornata* Hooker-通常称为牙买加洋菝葜、穗菝葜-通常称为西班牙洋菝葜、光叶菝葜 Roxburgh; 菝葜 *febrifuga*-Kunth-通常称为厄瓜多尔或秘鲁洋菝葜; 知母; 丝兰 *schidigera* Roez l ex Ortgies; 和短叶丝兰 Engelm. 最有兴趣的皂草苷配基衍生物也可以在其它种属植物中发现, 例如, 薯蓣属、延龄草属、茄属、毒毛旋花属、洋地黄属和胡芦巴碱。然而, 从这些植物来源的一些皂草苷配基衍生物具有不理想的特性, 因此在本发明中不推荐使用。

本发明的皂草苷配基衍生物可以从市场上买到。本领域的普通技术人员熟知的供应商包括 Sigma Aldrich, Research Plus Inc., Steraloids Inc., 等。

根据本发明的另一个方面, 还提供用于制备本发明的化合物的方法。

可通过合成方法制备本发明的取代的皂草苷配基。例如, 可从未取代的皂草苷配基衍生物 (可从天然植物中得到或市售的) 制备。

从这些非取代的皂草苷配基起始的反应可包括至少一取代步骤, 其中在皂草苷配基衍生物上的官能团被取代。通常, 起始产品是具有

所需的立体化学结构的未取代的皂草苷配基，该反应可包括用所需的官能团取代 OH-基团，优选的起始产品是菝葜配基和表菝葜配基。

可用已知的方法制备本发明的化合物。这些方法包括，例如在 R. C. Larock 在《综合有机转换》(Comprehensive Organic transformation)，VCH 出版商，1989 描述的方法。

在下文描述的反应中可能需要保护反应官能团，例如羟基或羧基使其不参加反应，这些基团是终产品所需要的。常规的保护基团可根据标准准则使用，这些标准准则可参见，例如：T. W. Green 和 P. G. M. Wuts 的“有机化学中的保护性基团”，John Wiley 和 Sons, 1991; J. F. W. McOmie 在“有机化学中的保护性基团”，Plenum 出版社出版，1973。

这样制备的化合物可用传统方法从反应混合物中回收。例如，可通过从反应混合物中蒸馏掉溶剂，或者，如果需要，在从反应混合物中蒸馏溶剂后，将残余物倒入水中，之后用和水不混溶的有机溶剂提取，并从提取物中蒸馏掉溶剂。另外，如果需要，可以用各种很好的技术，例如重结晶、再沉淀或各种色谱技术，特别是柱层析或石蜡薄层色谱法进一步纯化。

根据本发明的另一个方面，还提供一种具有增强认知功能特性的药物组合物，它包括有效量的本发明的皂草苷配基衍生物。

还有另一个方面是本发明的皂草苷配基衍生物是甾族化合物。优选其不具有雌激素作用。

另一个方面，本发明提供一种具有增强认知功能特性的药物组合物，它包括有效量的本发明的皂草苷配基衍生物，它是以源自于菝葜属、天门冬属、知母属、丝兰属或龙舌兰属这些植物的提取物的形式存在的。

值得欣赏的是，本发明的范围内包括上述组合物的用途。因此，根据第五个方面，本发明提供一种增强认知功能的方法，它包括给人或动物服用有效量的本发明的组合物。

本发明还提供一种增强人或非人类动物认知功能的方法，它包括服用有效量的本发明的皂草苷配基衍生物。同样，它还涉及将本发明

的皂草苷配基衍生物用于食品或饮料中以增强认知能力。

这里所用的术语“认知功能”涉及思考、推理、记忆、想象和学习功能。

根据另一个方面，本发明还涉及具有增强认知功能特性的组合物，它包括至少两种，优选两种本发明的皂草苷配基衍生物。

在鉴别那些用于以受体数量或突触传递减少为特征的 SDAT 和其它疾病的治疗的化合物中，发明者考虑了需要鉴别具有所需效应，但避免任何雌激素效应（这是难以接受的，尤其对于男性患者）的化合物。在专利 DE4303214A1 中公开了具有活性的许多化合物有明显的雌激素效应，因此是不可以接受的。然而，优选本发明的皂草苷配基衍生物不显示雌激素活性。对这些化合物还测试了其它甾体受体，并发现下列激素的任何一种受体都无活性：

孕酮

糖皮质激素

睾酮

还在许多体外试验中测试了本发明的皂草苷配基衍生物的活性。认为在确定有升高膜结合受体数量的可能活性有重要作用的分析/试验如下：

用编码毒蕈碱受体的 DNA 片断转染中国仓鼠卵巢（CHO）细胞。大部分试验中所用的细胞系是表达 m_2 受体的细胞系。

现在将依次描写这些试验的方法和结果。

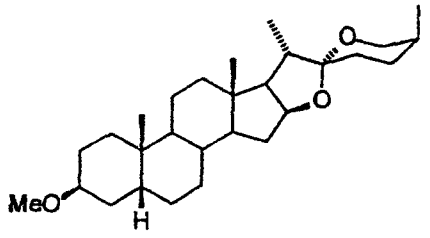
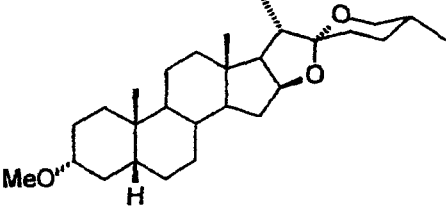
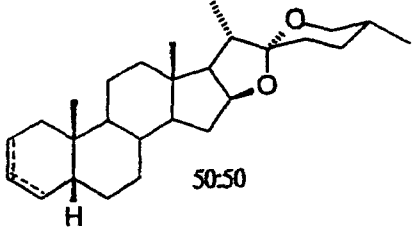
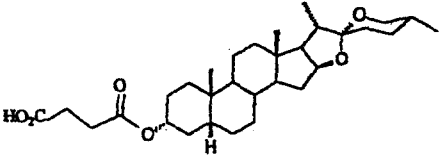
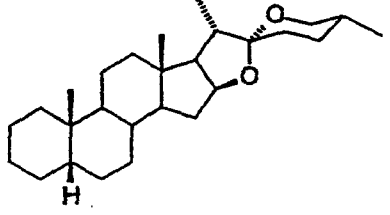
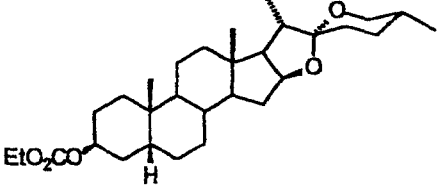
CHO 细胞系试验

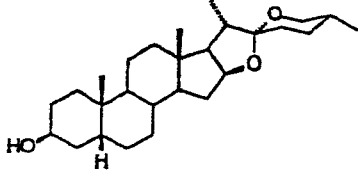
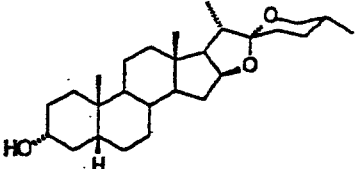
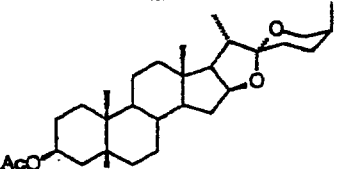
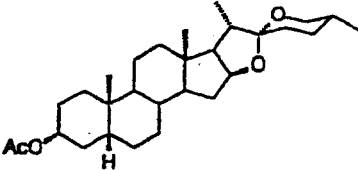
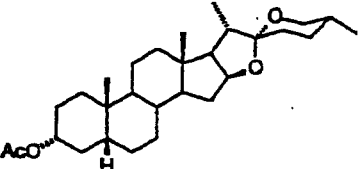
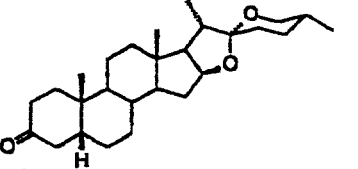
调查了各种化合物对用 m_2 受体 DNA 转染的 CHO 细胞上的 m_2 受体的表达的作用。用氟化了的 QNB 结合并扣除非特异性结合未测定受体数目。将化合物溶解于 DMSO 中，并用 DMSO 作为对照。在终浓度范围内测定化合物。还在有或无他莫西芬存在的情况下测定化合物，以试图区别雌激素受体介导机制。

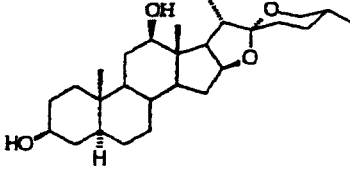
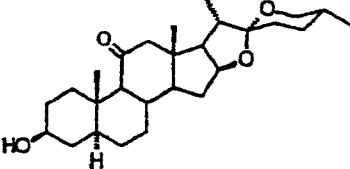
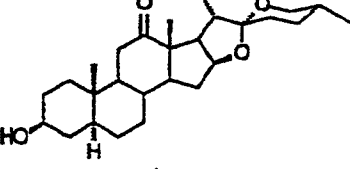
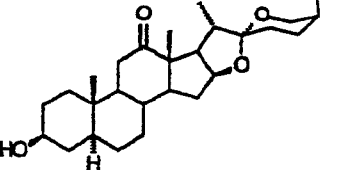
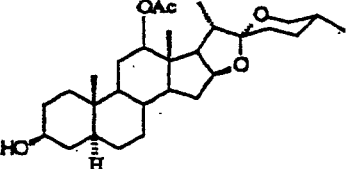
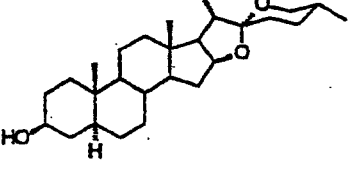
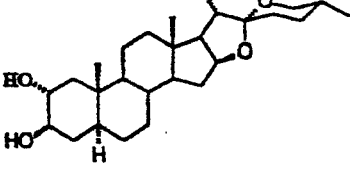
与对照相比，当受体表达效应增加多于 15% 时，该化合物有活性。

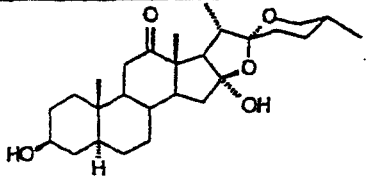
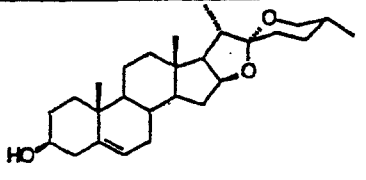
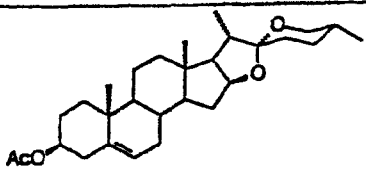
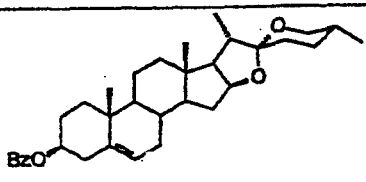
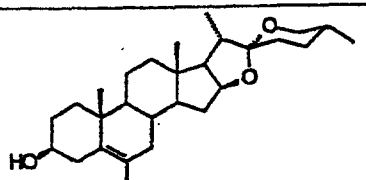
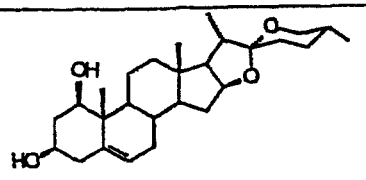
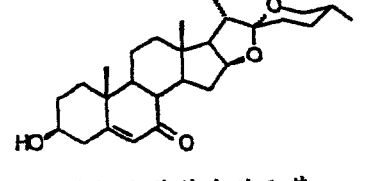
结果显示在下表 1。

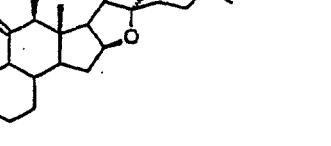
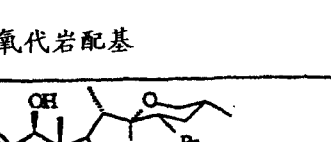
表 1 皂草苷配基衍生物对 CHO 细胞 m₂ 受体的表达的作用

化合物	摩尔浓度	活性
	10^{-5}	活性
	10^{-5}	活性
	10^{-5}	活性
	10^{-5}	活性
	10^{-5}	活性
	10^{-5}	活性

 菝葜配基	10^{-5}	活性
 表菝葜配基	10^{-5}	活性
 萨洒皂草配基乙酸酯	10^{-5}	活性
 菝葜配基乙酸酯	10^{-5}	活性
 表菝葜配基乙酸酯	10^{-5}	活性
 菝葜精酮	10^{-5}	活性

 岩配基	10^{-5}	无活性
 11-氧代惕告吉宁	10^{-5}	无活性
 核柯配基	10^{-5}	无活性
 剑麻配基 (sisalagenin)	10^{-5}	无活性
	10^{-6}	无活性
 12-乙烷基惕告吉宁	10^{-5}	无活性
 惕告吉宁	10^{-5}	无活性
	10^{-6}	无活性
 支皂配基	10^{-5}	无活性

 16α-羟基核柯配基	10^{-5}	无活性
 薯蓣皂苷配基	10^{-5}	无活性
	10^{-6}	无活性
 薯蓣皂苷配基乙酸酯	10^{-5}	无活性
 薯蓣皂苷配基苯甲酸酯	10^{-5}	无活性
 6-甲基薯蓣皂苷配基	10^{-5}	无活性
 鲁斯可皂苷元	10^{-5}	无活性
	10^{-6}	无活性
 7-氧代薯蓣皂苷配基	10^{-5}	无活性

 11-氧代岩配基	10^{-5}	无活性
 23-溴-11-氧代岩配基	10^{-5}	无活性
 6β-乙酰基胆固醇	10^{-5}	无活性

因此，该试验表明，本发明的皂草苷配基衍生物能增强表达在体外培养的 CHO 细胞表面的毒蕈碱受体的数量，该作用不被他莫西芬拮抗，表明所包含的机制不包括雌激素受体。

从进行的试验工作中表明，本发明的化合物用作使毒蕈碱受体正常化，即，它们有防止受体数量随时间下降的趋势。而且当给予受体数量下降的细胞时能恢复受体数量到正常水平。

从这里可以看出该专利公开的活性化合物的作用可能是通过 G 蛋白而发挥作用的, 而受体数量上的作用继发于 G 蛋白的作用。当刺激膜结合 G 蛋白偶联的受体时, 激发两套基本活动: 效应器反应; 受体的内活动。随后受体进行到一个状态, 即它再一次以可与另一个受体配体接触的细胞表面或其它膜表面的形式的状态似乎受许多因素的影响。这许多因素或机制似乎与 G 蛋白相关。很显然, m_3 受体的活化对 G

蛋白的表达或水平有影响。推测本专利中所描述的化合物的作用可归因于在受体再生、G 蛋白键合或 G 蛋白稳态的过程中的相互作用。

还有一种假设使该化合物增加了合成或释放，或诸如脑源的生长因子和/或神经生长因子这类神经的因子的降解的下降率。对生长因子的这些作用可能是由于化合物对胞质或胞核受体的作用，或化合物与启动区的结合，结果直接影响生长因子的 mRNA 的产率或作为增加另一种物质因素，如 G 蛋白产量的结果，或者最后该作用可能继发于在受体上或 G 蛋白处理上的作用。

淀粉样蛋白前体蛋白（APP）的增加的表达和/或异常处理与淀粉样噬菌斑的形成和脑血管系统淀粉样蛋白沉积（老年性痴呆的主要形态学特征）有关。特别重要的是调节 APP 的蛋白酶剪切成为淀粉样蛋白基因和非淀粉样蛋白基因片断。通过蛋白质的 β -淀粉样蛋白序列内的酶 α -肠促胰液肽酶（secretase）对 APP 的裂解导致非淀粉样蛋白基因 C 末端片断的形成，和可溶性 APPs α 片断的形成。这后一种片断已经显示具有亲神经性和神经保护性活性，以及当注射到小鼠脑室（ICV）时可增强记忆。相反，用 β -肠促胰液肽酶处理 APP 则使 β -淀粉样蛋白的 N 末端暴露，这是由 γ -肠促胰液肽酶裂解可变 C 末端所释放的。所得到的 β -淀粉样肽（包含 39-43 个氨基酸）已显示具有神经毒性，并使噬菌斑堆积，这干扰了中间神经元的连接。

许多研究显示，连接毒蕈碱 M_1 和 M_3 受体的蛋白激酶（PKC）的刺激导致 α -肠促胰液肽酶活性增强。结果，APP 转变成具有神经保护作用的 APPs α 的处理增强。同时，被 β -和 γ -肠促胰液肽酶对 APP 的处理降低，结果 β -淀粉样蛋白降低。其他的神经递质，如神经生长因子（NGF）和脑源的亲神经因子（BDNF）以及缓激肽和抗利尿激素可具有相似的增加 APP 转变成 APPs α 的比例的作用。NGF 的作用中可能包含许多因子，它可能包括该因子与酪氨酸酶激酶受体（TrkA）结合和磷脂酶 $C\gamma$ 的刺激，随后的磷酸化作用和蛋白激酶 C（PKC）的活化，并相对增加 α -肠促胰液肽酶活性。

因此，任何选择性地增加脑中蛋白激酶 C 活性的治疗都可期望能

够用于老年性痴呆的治疗。截至目前，还没有使用能选择性作用于 M_1 受体的兴奋剂。非选择性兴奋剂预计能刺激突触前 M_2 受体，这可以引起负反馈，因此将会更加严重地损害毒蕈碱传递。选择性的 M_1 受体兴奋剂现正在加以利用 (talsaclidine)，并正在研究这种药剂治疗 AD 的用途。然而，与长期服用任何受体兴奋剂一样有很大的风险，观察到在通过减少受体数量或减少敏感性方面获益的大小，和由于缺乏受体特异性而引起的副作用，使临床效益严重受限。因此，能够选择性调节毒蕈碱受体数量或功能的本发明的化合物，期望能够避免毒蕈碱受体兴奋剂引起的那类问题，因此具有特别的实用性。它的实际效益从下面三个部分将可以看到：

1. 选择性地增加导致突触传递增强的 M_1 受体数量增加。而长期服用选择性兴奋剂最多是对传递没有副作用。

2. 继发于受体数量的增加的 PKC 的刺激增加，结果引起 一肠促胰液肽酶活性增强，这将导致：

2.1 一淀粉样蛋白的产生降低，结果减少噬菌斑的形成和神经元的伤亡。

2.2 APPs 增加，结果脑功能得到改善，这可以通过短期和长期记忆增强来证明。

附图说明

通过限制性实施例，参考附图和下面的实施例来进一步说明本发明。

附图中：

图 1、2、3 说明从下面的实施例 1 所获得的结果。

图 4 说明皂草苷配基衍生物的作用的假想模式。

参考图 4，显示了本发明的皂草苷配基衍生物的功能图示。认为皂草苷配基衍生物主要作用于细胞核。然而，本发明并不限于特定的作用模式。服用皂草苷配基衍生物后所观察到的毒蕈碱受体数目的增加被解释成导致毒蕈碱受体蛋白表达增强的结果。图中显示了在肠促胰液肽酶活性和 一淀粉样蛋白形成（如上所述）之间的关系。

提供下列实施例，以非限制模式说明本发明。

具体实施方式

实施例 1

在体外表达重组人毒蕈碱受体的 CHO 细胞系中，毒蕈碱受体的数量趋向于随时间减少。用本发明的皂草苷配基衍生物（1-10 μ m）温育 72 小时后增加毒蕈碱受体密度。

方法：

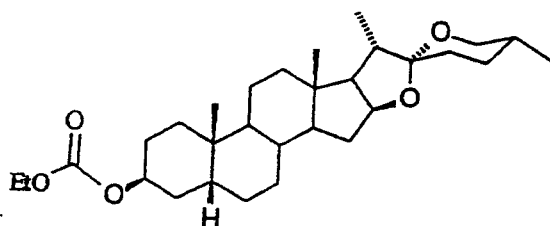
本发明的皂草苷配基衍生物对表达重组人毒蕈碱受体的 CHO 细胞中的毒蕈碱受体密度的作用。

表达高水平受体（ ~ 2.2 pmole 受体 / mg 蛋白质）的中国仓鼠卵巢（CHO）细胞在开始试验前在烧瓶（150 毫升）中培养 24 小时。将载体（DMSO）和皂草苷配基衍生物（1 和 10 μ M）加入到介质中 48 小时。将培养介质除去，刮取细胞并再悬浮于 Hanks 液中，离心，并通过与 [3 H]-QNB 一起温育 30 分钟，之后用液体闪烁计数器来确定 m 受体的水平。通过微量劳里反应来测定蛋白质水平

结果：

图 1-3 显示了这些结果。在用本发明的皂草苷配基衍生物治疗的培养期间，浓度依赖性地防止了毒蕈碱受体数量的下降。

实施例 2



3-O-2 氧羰基-5 β , 20 α , 22 α , 25R-螺甾烷-3 β -醇

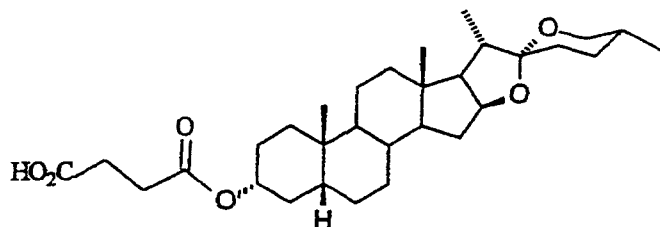
将乙基氯甲酸酯（1.40g, 12.9mmol）滴加到菝葜配基（2.08g, 5.0mmol）于无水二氯甲烷（15 毫升）和无水吡啶（1.02g, 12.9mmol）的搅动的溶液中。混合物在室温下搅拌 18 小时，然后水（30 毫升）和二氯甲烷之间进行分配。用二氯甲烷萃取水层两次，用水洗涤合并的有机层，然后用硫酸镁干燥（无水）。真空蒸发溶剂，得到迅速结晶的油（2.1g）。在硅胶（约 70g）上色谱分离该

物质, 用乙酸乙酯-己烷 (1: 9) 洗脱, 用甲醇重结晶, 得到 3-O-2 氧蒎基-5 β , 20 α , 22 α , 25R-螺甾烷-3 β -醇的白色结晶 (1.08g)。

mp 154-156°C; m/z 488 (M^+ for $C_{30}H_{48}O_5$); 1H nmr (270 MHz, $CDCl_3$) δ 0.76 (3H, s, 18- CH_3), 0.78 (3H, s, 27- CH_3), 0.95 (3H, s, 21- CH_3), 0.98 (3H, s, 19- CH_3), 1.0-2.05 (27H, 复合峰, 脂肪族), 1.31 (3H, t, $J=7$ Hz, CO_2 -C- CH_3), 3.33-3.46 (2H, m, 26- OCH_2), 4.18 (2H, q, $J=7$ Hz, CO_2CH_2), 4.40 (1H, m, 16- OCH), 4.95 (1H, m, H-3) ppm; ^{13}C nmr (270 MHz, $CDCl_3$) 14.3 (C-C- O_2 C), 14.5, 16.5, 17.1, 20.9, 23.7, 25.0, 26.4, 28.8, 30.3, 30.6, 31.4, 31.8, 35.0, 35.3, 37.0, 40.0, 40.3, 40.7, 41.6, 56.4 (C-14), 62.3 (C-17), 63.6 (C- O_2 C), 66.9 (C-26), 74.8 (C-3), 80.9 (C-16), 109.2 (C-22), 154.8 (carbonyl) ppm; R_f 0.65 (硅胶, 乙酸乙酯-己烷 1:9)

实施例 3

表蒎蒯配基琥珀酸酯



表蒎蒯配基 (200 毫克, 0.48mmol) 和琥珀酸酐 (60 毫克, 0.59mmol) 在无水吡啶中的溶液在氮气氛、室温下搅拌过夜。加入另一份琥珀酸酐 (120 毫克, 1.18mmol), 将反应混合物再搅拌 24 小时。加入另一份琥珀酸酐 (120 毫克, 1.18mmol) 之后, 在搅拌下于 50°C 再加热反应混合物 24 小时。反应冷却后, 加入水 (10 毫升)。用乙醚 (4 $\times$ 20 毫升) 萃取水溶液。用水 (3 $\times$ 20 毫升) 洗涤合并的有机萃取液。干燥 (无水硫酸镁), 过滤。真空蒸发溶剂, 得到橙色油 (1.8g), 用乙酸乙酯/石油醚 (1: 4) 作为洗脱液在硅胶上色谱分离。用丙酮重结晶, 得到表蒎蒯配基琥珀酸酯白色结晶 (87 毫克)。

mp 180-182°C; ^1H nmr 光谱: (CDCl_3 , 270 MHz): partial data
 δ 4.75 (1H, m), 4.6 (1H, m), 3.50 (1H, dd), 3.40 (1H, t), 2.6 (4H, br dd), 0.98 (3H, d)
0.95 (3H, s), 0.80 (3H, d), 0.75 (3H, s) ppm; ^{13}C nmr 光谱: (CDCl_3 , 68 MHz): δ
171.81, 109.27, 80.91, 74.90, 66.85, 62.25, 56.29, 41.84, 41.62, 40.65, 40.51, 40.18,
35.44, 35.01, 34.72, 32.17, 31.77, 31.38, 30.25, 29.33, 28.79, 26.93, 26.55, 23.58,
20.58, 17.11, 16.43, 14.48 ppm; R_f 0.11 (硅胶, 乙酸乙酯-石油密, 3: 7)

服用 10 μ M 药物治疗 5 天后 III₃ 毒草碱受体数量的变化

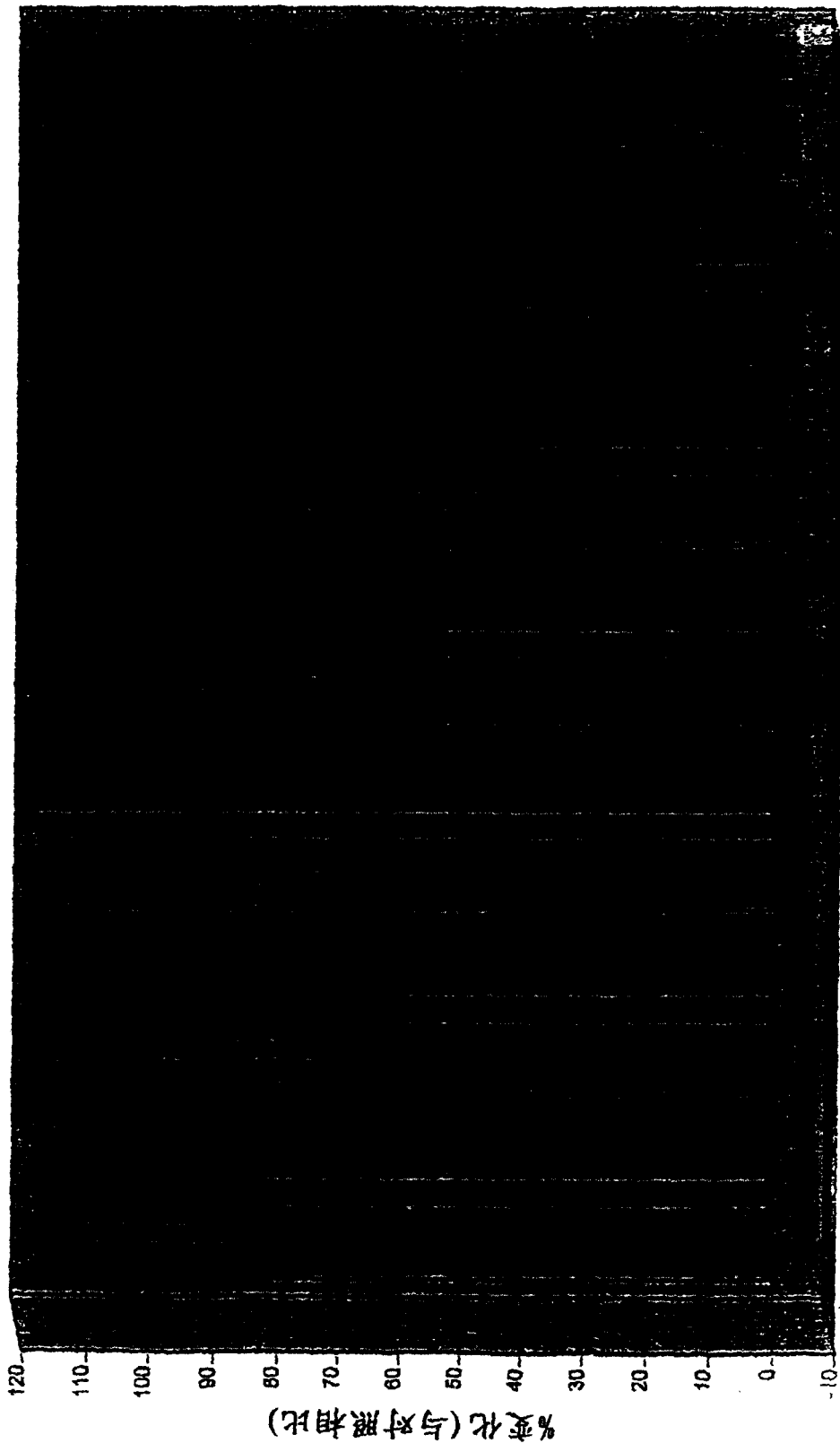
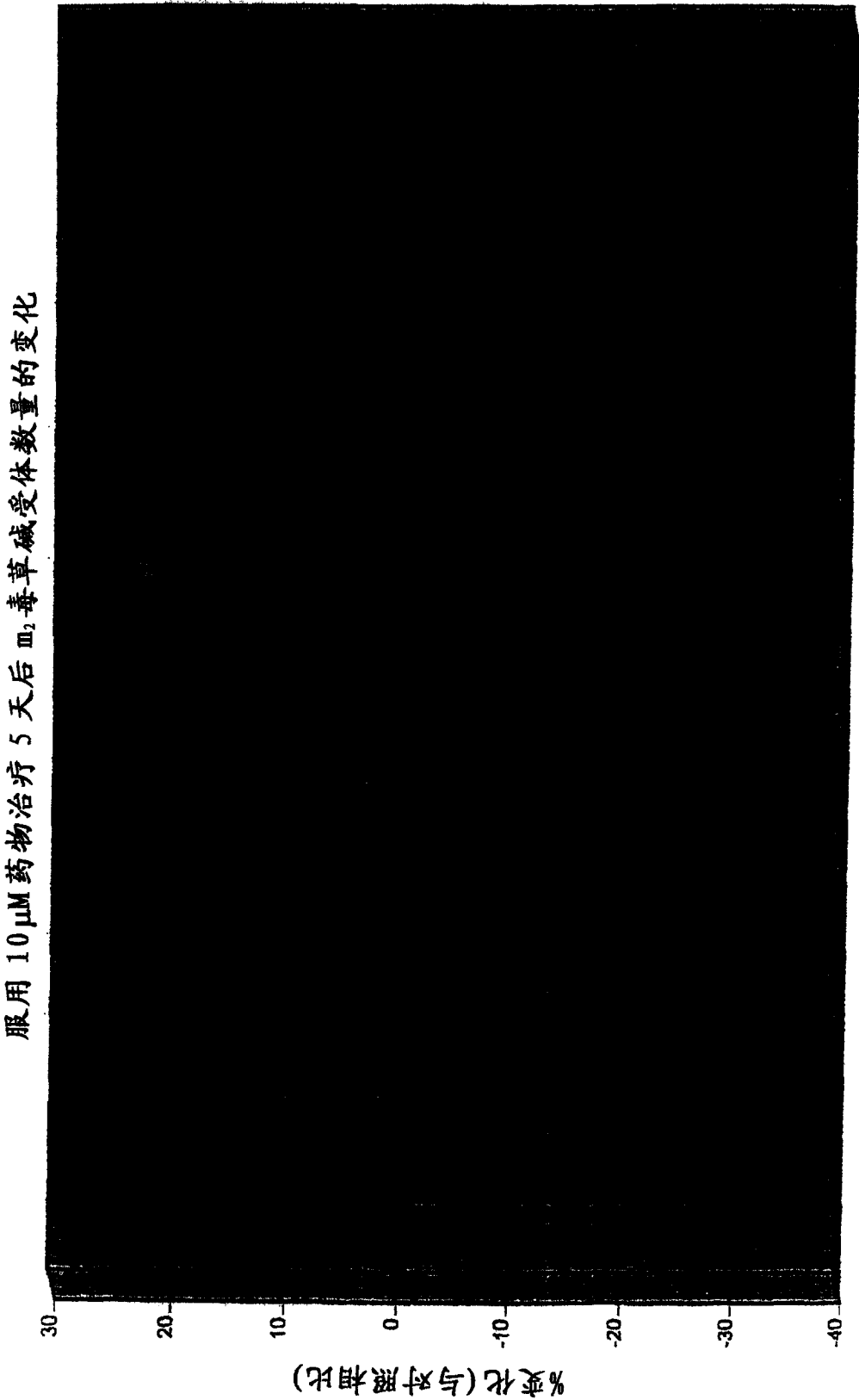


图1



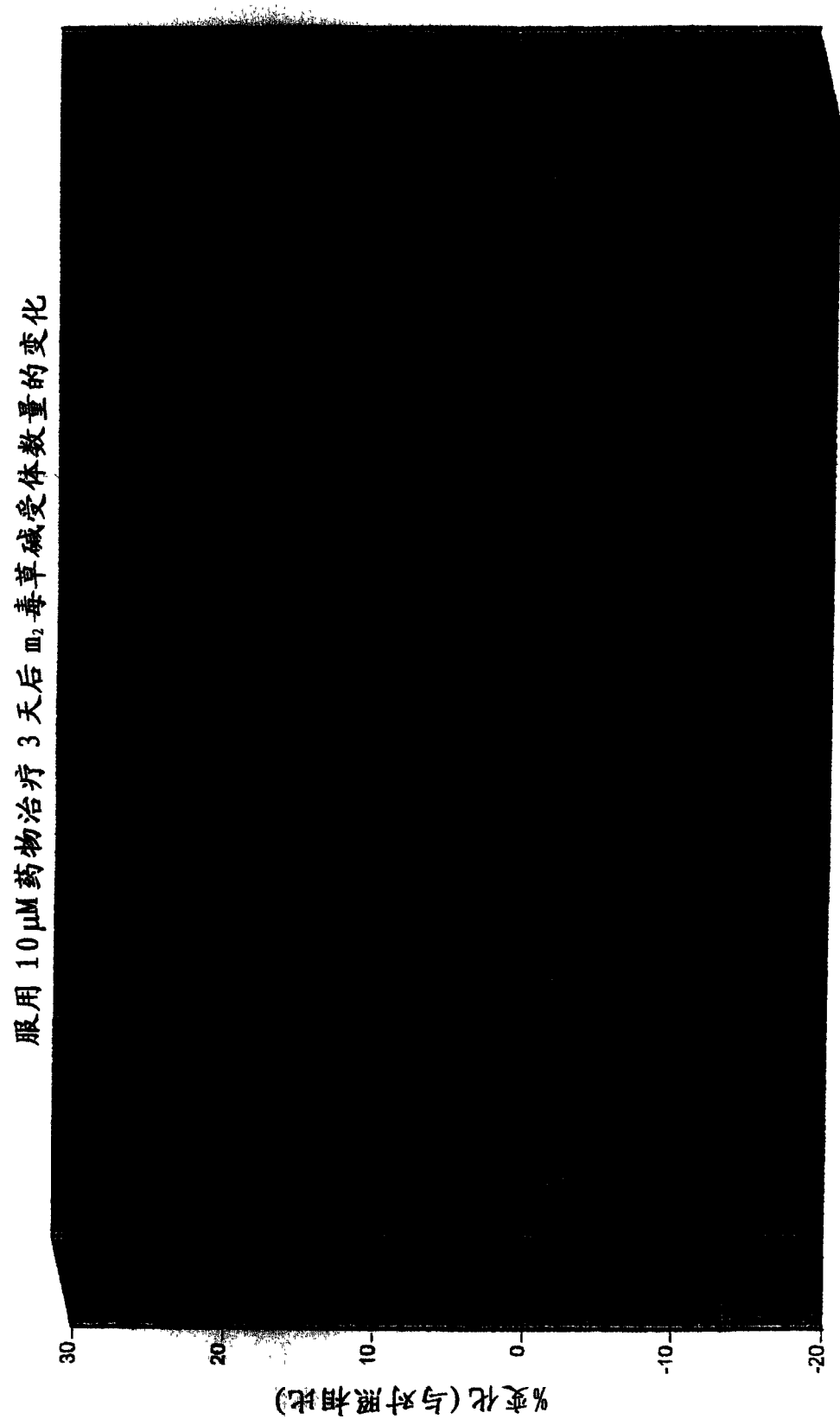


图3

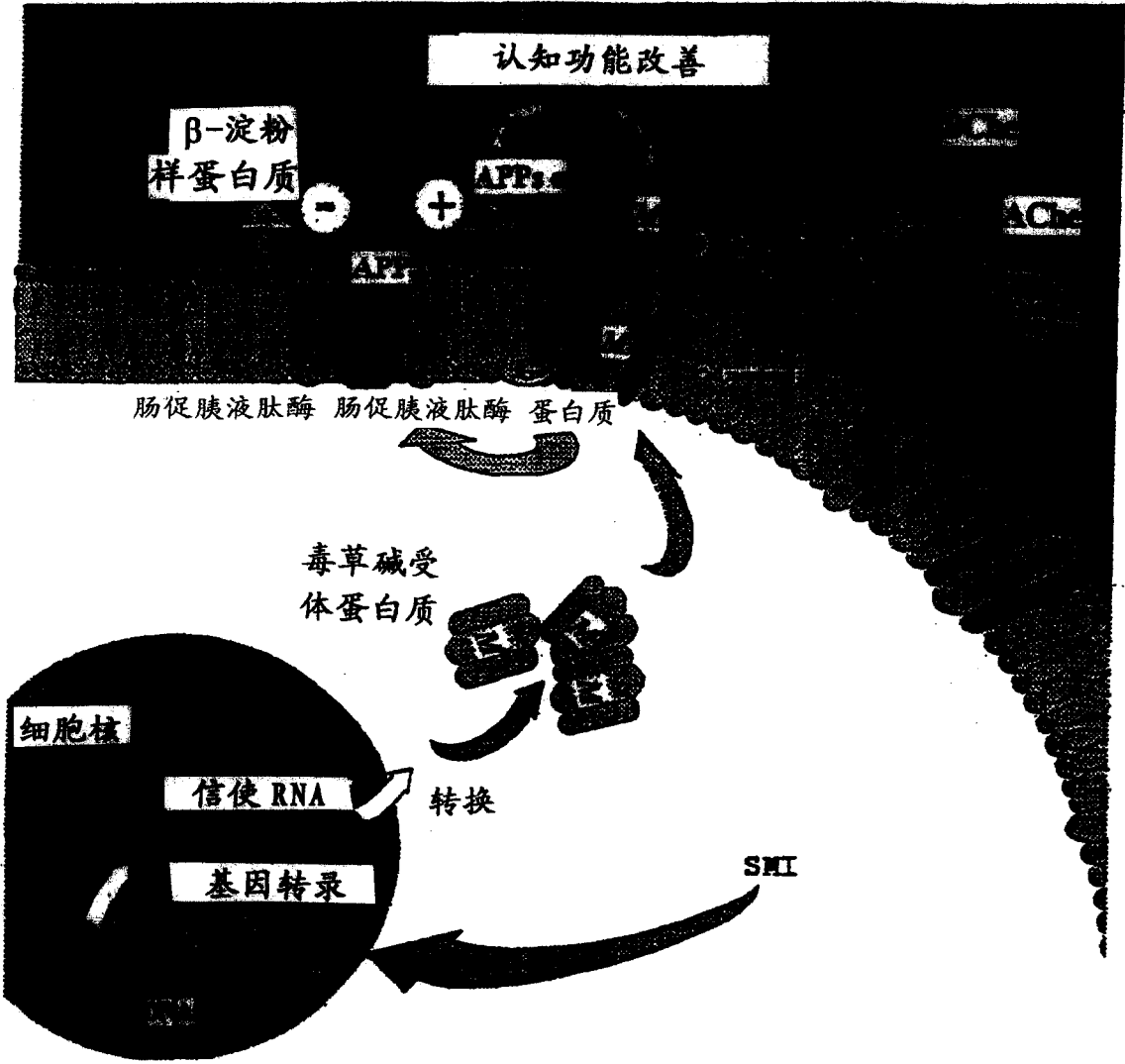


图4