

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015 年 12 月 3 日 (03.12.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/180485 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 211/38 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
C07C 209/76 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 1/18 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/000314

(22) 国际申请日: 2015 年 5 月 8 日 (08.05.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201410235747.5 2014 年 5 月 29 日 (29.05.2014) CN

(71) 申请人: 广州喜鹊医药有限公司 (GUANGZHOU MAGPIE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市国际生物岛螺旋四路一号办公区第六层, Guangdong 510005 (CN)。

(72) 发明人: 王玉强 (WANG, Yuqiang); 中国广东省广州市国际生物岛螺旋四路一号办公区 606-608, Guangdong 510005 (CN)。 刘正 (LIU, Zheng); 中国

广东省广州市国际生物岛螺旋四路一号办公区 606-608, Guangdong 510005 (CN)。 于沛 (YU, Pei); 中国广东省广州市国际生物岛螺旋四路一号办公区 606-608, Guangdong 510005 (CN)。 孙业伟 (SUN, Yewei); 中国广东省广州市国际生物岛螺旋四路一号办公区 606-608, Guangdong 510005 (CN)。 张在军 (ZHANG, Zaijun); 中国广东省广州市国际生物岛螺旋四路一号办公区 606-608, Guangdong 510005 (CN)。 张高小 (ZHANG, Gaoxiao); 中国广东省广州市国际生物岛螺旋四路一号办公区 606-608, Guangdong 510005 (CN)。 单璐琛 (SHAN, Luchen); 中国广东省广州市国际生物岛螺旋四路一号办公区 606-608, Guangdong 510005 (CN)。 易鹏 (YI, Peng); 中国广东省广州市国际生物岛螺旋四路一号办公区 606-608, Guangdong 510005 (CN)。 吉米·莱雷克 (LARRICK, James); 中国广东省广州市国际生物岛螺旋四路一号办公区 606-608, Guangdong 510005 (CN)。

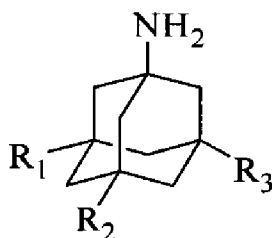
(74) 代理人: 北京攀腾专利代理事务所 (PANTERRAIN IP ATTORNEYS); 中国北京市海淀区北太平庄路 18 号城建大厦 C401, Beijing 100088 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

[见续页]

(54) Title: AMANTADINE NITRATE COMPOUND HAVING A NEUROPROTECTIVE EFFECT AND PREPARATION AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 具有神经保护作用的金刚烷胺硝酸酯化合物及其制备和医药应用



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to an amantadine nitrate compound having a neuroprotective effect and a preparation and a medical use thereof. The compound has the structure of the general formula (I). The compound has multiple mechanisms of action, comprising inhibiting DNA receptors, releasing NO, inhibiting calcium influxes, and having a better protective effects on cells, in particular neurocytes. The compound can be used for preparing a medicament having a cellular protective effect, which is used for preventing or treating diseases relevant to NMDA receptors, the elevation of the calcium anion in cells and the like, e.g. diseases relevant to neurodegeneration, comprising Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cerebral paralysis, glaucoma and the like, and diseases relevant to the cardio-cerebral-vascular system, such as Parkinson's syndrome combined with cerebral arteriosclerosis, as well as preventing or treating respiratory tract infectivity caused by the influenza virus.

(57) 摘要: 本发明涉及一种具有神经保护作用的金刚烷胺硝酸酯化合物及其制备和医药应用。所述化合物具有通式 (I) 的结构。该种化合物具有多重作用机制, 包括抑制 NMDA 受体, 释放 NO, 抑制钙离子内流, 且对细胞尤其是神经细胞具有较好的保护作用。所述化合物可以用于制备具有细胞保护作用的药物, 用于预防或治疗与 NMDA 受体、细胞内钙离子升高等相关疾病, 例如, 与神经退行性有关的疾病包括老年痴呆、帕金森、脑中风, 青光眼等, 以及与心脑血管系统有关的疾病如合并有动脉硬化的帕金森综合征, 还有预防或治疗流感病毒所引起的呼吸道感染。

WO 2015/180485 A1



GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

具有神经保护作用的金刚烷胺硝酸酯化合物及其制备和医药应用

技术领域

- 5 本发明属于医药技术领域，涉及一种具有神经保护作用的金刚烷胺衍生物，其合成方法、制药用途和用于预防或治疗疾病方面的应用。

背景技术

- 金刚烷胺及其衍生物有多种生物活性，在医药领域中有着广泛的应用。金刚乙胺(1-氨基乙基金刚烷，Rimantadine)是目前临床上广泛应用的预防和治疗流感的药物。金刚烷胺则广泛用于流感和帕金森病(Parkinson's Disease, PD)的治疗(Schwab et al., *J. Am. Med. Assoc.* 1969, 208: 1168)。美金刚(1, 3-二甲基金刚烷胺，Memantine)是目前美国 FDA 批准的唯一用于治疗中度至重度阿尔兹海默症(Alzheimer's Disease, AD)的 NMDA 受体拮抗剂。NMDA 受体是中枢神经系统内一类重要的兴奋性氨基酸离子型谷氨酸受体的一个亚型，是学习和记忆过程中一类重要的受体。NMDA 受体通路被打开后能非选择性的允许一些阳离子，如 Ca^{2+} 、 K^{+} 和 Na^{+} 等进入细胞，这些离子特别是钙离子的进入能引起一系列的生化反应，最终导致神经毒性，引起神经元凋亡。美金刚是 NMDA 受体开放通道的一种非竞争性拮抗剂，它能与离子通道内的结合位点结合，阻断离子内流，起到神经保护作用。美金刚对 NMDA 受体的结合是可逆的，并且具有适中的解离速率，既能保证其发挥药理作用，又能确保其不会在通道内累积，影响正常的生理功能(Lipton et al., *Journal of neurochemistry.* 2006, 97: 1611-1626)。同时美金刚对 NMDA 受体的拮抗作用有很强的电压依赖性，只有在神经元去极化时才能与受体结合，因而能阻断病理条件下神经元持续去极化时 NMDA 受体的活化，却不阻断正常生理条件下 NMDA 受体活化(Wenk et al., *CNS drug reviews.* 2003, 9(3): 275-308; McKeage., *Drugs & aging.* 2010, 27(2): 177-179)。这种保护机制对其他的中枢神经系统疾病如脑中风、PD、ALS 等的治疗也有重要意义，因而，它对这些疾病的治疗也有良好的前景。

- 一氧化氮(NO)在体内也具有多种生物活性，它起着信号分子的作用。一氧化氮分子能穿透细胞壁进入平滑肌细胞，使其松弛，扩张血管，降低血压。同时也能进入血小板细胞，降低其活性，从而抑制其凝集和向血管内皮的粘附，预防血栓形成，防止动脉粥样硬化。NO 是一种自由基气体，带有一个未配对电子，体内极不稳定，非常容易与自由基反应，从而能降低自由基数量。而自由基的累积能够引起核酸断裂、酶钝化、多聚糖解聚、脂质过氧化最终导致神经元死亡(Yan et al. *Free Radic. Biol. Med.* 2013, 62:90-101)。NO 与各种自由基都具有较强的反应能力，能有效的降低自由基数量，但其在体内的合成需要一氧化氮合酶(NOS)的参与。正常情况下，NOS 的活性都比较低，需要硝基类分子或者皂苷类物质激活。在小分子药物上引入 NO 释放基团，能够增加体内 NO 含量，具

有显著的疗效，如硝酸甘油。

由于 AD 发病机制复杂，目前，临床上对 AD 的治疗方法有限，只有四个乙酰胆碱酯酶抑制剂和一个 NMDA 受体抑制剂。这些针对单一靶点作用的药物分子，只能缓解 AD 某一方面的临床症状而不能根本上治愈疾病，阻断神经退化进程。

5

发明内容

本发明的目的是提供一种具有多重作用靶点的，具有神经保护作用的金刚烷胺硝酸酯化合物。该类化合物通过基于药效团的药物设计理论，将多个具有明确作用靶点的药效团整合到同一分子中，使其同时具有 NMDA 抑制活性，释放 NO，抑制钙离子内流，清除自由基，起到神经保护作用。该类化合物具有多重作用机制，能提高其药效，减少联合用药所产生的毒副作用。

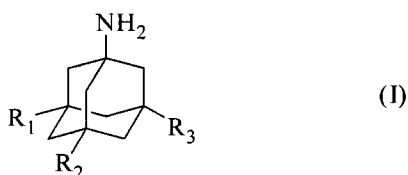
10

本发明的目的还在于提供所述具有神经保护作用的金刚烷胺硝酸酯化合物的制备方法。

15

本发明的目的还在于提供所述具有神经保护作用的金刚烷胺硝酸酯化合物在制药中的应用。

本发明中提供的化合物具有通式(I)的结构：

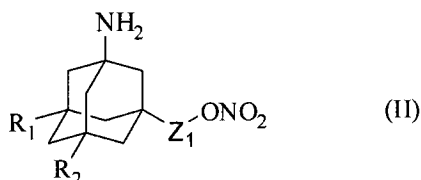


其中：

R₁, R₂, R₃ 相同或不相同，分别为氢，直链或支链烷基，取代或未取代的芳基，芳杂基，硝酸酯基，且 R₁, R₂, R₃ 中至少包含有硝酸酯基。

20

通式(I)进一步优选的化合物具有通式(II)的结构：



其中：

R₁, R₂ 相同或不相同，分别为氢，直链或支链烷基，取代或未取代的芳基，芳杂基；

25

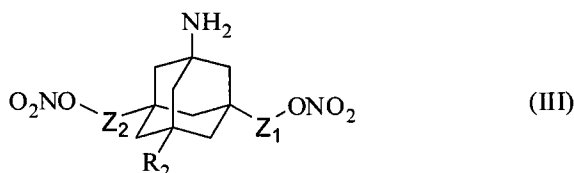
Z₁ 为连接所述 R₃ 硝酸酯基的直链或带有分支的碳链，其中 Z₁ 上可以取代有杂原子、烷基、芳基或芳杂基，并且 Z₁ 包含的碳原子数为 1-6, 1-5, 2-5 或 2-4。

通式(II)的化合物，优选地，其中 R₁ 和 R₂ 的至少之一为氢。

通式(II)的化合物，优选地，其中 R₂ 为氢，R₁ 为直链或支链烷基，并且 Z₁ 包含的碳

原子数与 R₁ 上的碳原子数之和不少于 3, 优选地不少于 4, 例如为 4-6。

通式(I) 的化合物, 进一步优选地, 其中 R₁ 和 R₃ 为硝酸酯基, 亦即所述化合物具有通式(III)的结构:

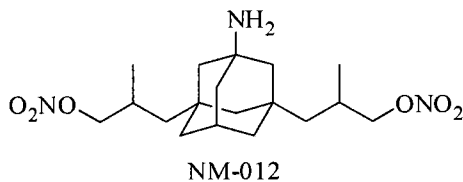
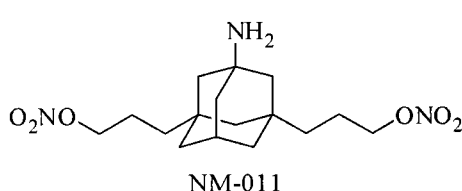
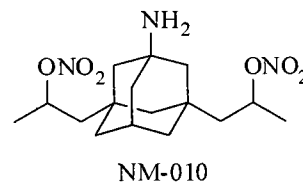
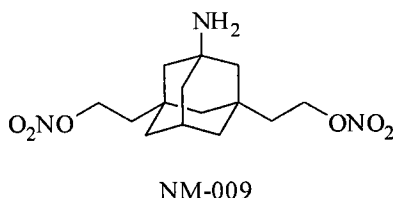
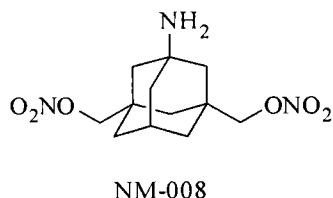


5 其中:

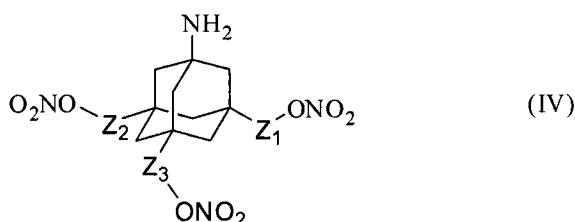
R₂ 为氢, 直链或支链烷基, 取代或未取代的芳基, 芳杂基;

Z₁ 和 Z₂, 相同或者不相同, 分别为连接 R₁ 和 R₃ 上各自的所述硝酸酯基的直链或带有分支的碳链, 其中 Z₁ 和 Z₂ 上各自可以取代有杂原子、烷基、芳基或芳杂基, 并且 Z₁ 和 Z₂ 各自包含的碳原子数为 1-6, 1-5, 2-5 或 2-4。

10 通式(III)的化合物, 优选地, 为具有如下之一的结构:



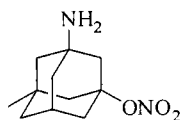
通式(I) 的化合物, 进一步优选地, 其中 R₁, R₂ 和 R₃ 为硝酸酯基, 亦即所述化合物具有通式(IV)的结构:



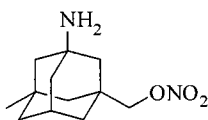
15 其中:

Z₁, Z₂ 和 Z₃, 相同或者不相同, 分别为连接 R₁, R₂ 和 R₃ 上各自的所述硝酸酯基的直链或带有分支的碳链, 其中 Z₁, Z₂ 和 Z₃ 上各自可以取代有杂原子、烷基、芳基或芳杂基, 并且 Z₁, Z₂ 和 Z₃ 各自包含的碳原子数为 1-6, 1-5, 2-5 或 2-4。

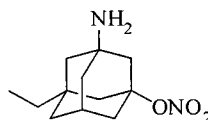
根据通式(I)的一些优化的具体化合物包括但不限于以下的化合物:



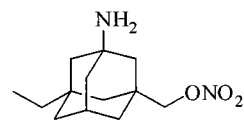
NM-001



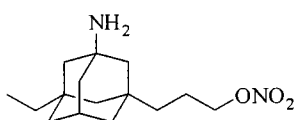
NM-002



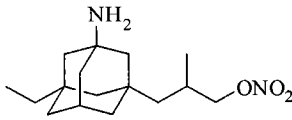
NM-003



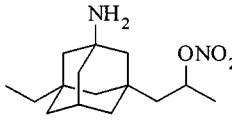
NM-004



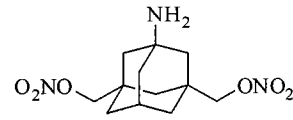
NM-005



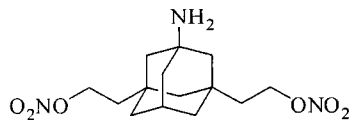
NM-006



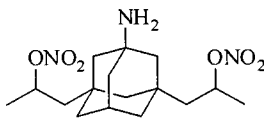
NM-007



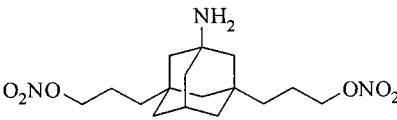
NM-008



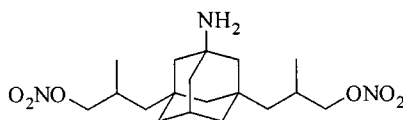
NM-009



NM-010



NM-011



NM-012

本发明还提供了一种制备所述金刚烷胺硝酸酯化合物的合成方法。所述合成包括：以溴基、烷基或烷基羧酸基团取代的或未取代的金刚烷为原料，首先经 Ritter 反应引入氨基，然后通过发烟硝酸与所述金刚烷环上的羟基酯化作用在具有取代的侧链上生成硝酸酯。

本发明提供的化合物对细胞尤其是神经细胞具有较好的保护作用，可以用于制备具有细胞保护作用的药物。所述药物可包含提供给患者服用的有效治疗剂量的具有前述结构式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

本发明提供了一种具有多重作用机制，包括抑制 NMDA 受体，释放 NO，抑制细胞内钙离子升高，清除自由基，对细胞尤其是神经细胞具有较好的保护作用。所述化合物可以用于制备具有细胞保护作用的药物，用于预防或治疗与细胞内钙离子升高，自由基过量产生或者 NMDA 受体过度激活等引起的相关疾病，例如老年痴呆、帕金森、脑中风、亨廷顿舞蹈症、肌肉萎缩性侧索硬化症、重症肌无力、青光眼等疾病。用于预防或治疗上述疾病的方法包括给患者服用本发明所述化合物制备的药物，其中包括有效治疗剂量的具有前述通式(I)至(V)的化合物或其药学可接受的盐或相应的药物复合物。

以下定义用以阐明和界定该发明中所用到的各种术语的含义以及范围。

本文所用的术语“烷基”是指未被取代的或被取代的直链、支链或环形的多至 10 个碳原子的烷基碳链。直链烷基包括如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基等饱和烷基，也包括含有烯键、炔键、羰基、氰基等取代基的不饱和烷基。

支链烷基包括如异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、新戊基。环状烷基（“环烷基”）包

括如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。烷基可被一个或多个疏水取代基取代。上述取代基的非限定性例子包括 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、F、Cl、Br、I、 OCH_3 、 CO_2CH_3 、CN、芳基和杂芳基。术语“烷基”也指未取代或取代的直链、支链或环状的含有多至 10 个碳原子的在链上含有至少一个杂原子（例如氮、氧或硫）的烷基。上述直链烷基包括，例如， $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 。支链基团包括，例如， $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_3$ 和 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 。上述环状基团包括，例如六元环 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$ 和 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{S}$ 及相应的五元环等。

本文所用的术语“芳基”是指未被取代的或取代的芳香化合物、碳环基团和杂芳基。芳基或者是单环或者是多环稠合化合物。芳基可以被一个或多个取代基取代，取代基的非限制性的例子包括 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、F、Cl、Br、I、 OCH_3 、 CO_2CH_3 、CN、芳基和杂芳基。

杂芳基涉及到取代的或非取代的单环或多环的基团，环内至少包括一个杂原子，如氮、氧以及硫。举例来说，典型的杂环基团包括一个或多个氮原子譬如四唑基、吡咯基、吡啶基（如 4-吡啶基，3-吡啶基，2-吡啶基等）、哒嗪基、吡啶基、喹啉基（如 2-喹啉基，3-喹啉基等）、咪唑基、异喹啉基，吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶酮基或哒嗪基；典型的含一个氧原子的杂环基团包括 2-呋喃基，3-呋喃基或苯并呋喃基；典型的硫杂原子基团包括噻吩基、苯并噻吩基；典型的混合杂原子基团包括呋吡基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和吩噻噁基。杂环基团能被一个或多个取代基取代。这些取代基包括 O-烷基、NH-烷基、 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})$ -烷基、F、Cl、Br、I、OH、 OCF_3 、 CO_2 -烷基、CN 以及芳基和多芳基。

本文使用的术语“药学上可接受的”指的是在化合物如盐或赋形剂中不具有不能接受的毒性。药学上可接受的盐包括无机阴离子，例如氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、亚硫酸根、硝酸根、亚硝酸根、磷酸根、磷酸氢根等。有机阴离子包括乙酸根、丙酸根、肉桂酸根、苯甲磺酸根、柠檬酸根、乳酸根、葡萄糖酸根等。药学上可接受的赋形剂在后文有描述，参见 E. W. Martin, in Remington's Pharmaceutical Sciences Mack Publishing Company (1995), Philadelphia, PA, 19th ed.

本发明中涉及的新化合物包括前述结构式(I)至(VIII)。新化合物在金刚烷胺结构上至少再含有胺基，酯基和硝酸酯基团中的 1 种取代基团，因此，这些化合物具有多重作用机制，能够抑制单胺氧化酶、胆碱酯酶，释放 NO，释放 H_2S ，清除自由基，且对细胞尤其是神经细胞具有较好的保护作用，可以用于制备预防或治疗具有细胞保护作用的药物、用于与单胺氧化酶，胆碱酯酶或自由基等相关疾病的治疗，通常是指用于与神经退行性有关的疾病，以及与自由基相关的疾病等，这些疾病包括但不限于与单胺氧化酶相关的疾病如帕金森症，阿尔茨海默症，痴呆症，高血压，腹泻，抑郁症，哮喘，过敏；还包括与胆碱酯酶有关的疾病如阿尔茨海默症，帕金森症，亨廷顿舞蹈症，肌肉萎缩性侧索硬化症，重症肌无力，青光眼，老年痴呆症，甲状腺功能亢进、高血压、支气管哮喘、IV

型高脂蛋白血症、肾功能衰竭；还包括与 NO 相关或者与氧化应激损伤或自由基相关的疾病如脑中风、脑创伤、癫痫、帕金森症、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默症、缺氧缺血脑损伤、脑溢血，痴呆症、缺血性心脏病，血管栓塞，动脉粥样硬化，高胆固醇血症，肺气肿，白内障，糖尿病，急性胰腺炎，酒精引起的肝脏疾病，肾脏伤害，癌症；也可用于预防、治疗与 H₂S 相关的疾病，包括心脑血管疾病，炎症，动脉粥样硬化，糖尿病，阿尔茨海默症，帕金森症，肥胖症，癌症，脑中风，外伤性脑损伤；还可以用于预防和治疗神经退行性疾病如脑缺血，帕金森氏症，阿尔茨海默症，肌肉萎缩性侧索硬化症，共济失调毛细血管扩张症，牛海绵状脑病，克雅二氏病，小脑萎缩症，多发性硬化症，原发性侧索硬化，脊髓性肌萎缩症。

10 本发明涉及具有酯基(包括取代或未取代的氨基甲酸酯基)，胺基，硝酸酯基及其衍生物，可以一种药学可接受的盐或药物复合物的形式对病人给药。某个复合物需与适当载体或赋形剂混合形成药物组合物从而保证达到有效治疗剂。“有效治疗剂量”是指该种类化合物及其衍生物达到治疗效果所必须的剂量。

15 该类多重作用机制的化合物及其衍生物可以制成多种剂型，包括固体剂型，半固体剂型，液体制剂和气雾剂 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company (1995), Philadelphia, PA, 19th ed)。这几类剂型中的具体剂型包括片剂、丸剂、糖锭剂、颗粒剂、凝胶剂、膏剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂以及喷雾剂。这些剂型既能用于局部或全身给药又能用于速释或缓释给药，此类药物的给药方式有很多种，除了上述方式，还有口腔给药、面颊给药、直肠给药、腹膜给药、腹膜内给药、皮表给药、皮下给药和气管内给药等。

20 该类多重作用机制的化合物及其衍生物注射给药时，可以用水溶性或脂溶性的溶剂将此类化合物配制成溶液剂，悬浊剂和乳剂。脂溶性溶剂具体包括植物油及类似油类，合成脂肪酸甘油酯，高级脂肪酸酯以及丙二醇酯 (proylene glycol)。这类化合物更易溶于 Hank's 溶液，Ringer's 溶液或者生理盐水。

25 该类多重作用机制的化合物及其衍生物口服给药时，可以采用常用技术将其与药学可接受的赋形剂制成复合物。这些赋形剂可以将这些化合物制成多种可以被病人剂型，如片剂、丸剂、混悬剂、凝胶剂等。口服制剂的配制有多种方法，如先把化合物和固体赋形剂混匀，充分研磨混合物，添加适当的辅料，加工处理成颗粒。可以用于制成口服剂型的辅料包括：糖类如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纤维素类如玉米淀粉、小麦淀粉、马铃薯淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羟甲基纤维素 (hydroxypropylmethyl-cellulose)、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯酮等。

30 本发明涉及具有多重作用机制的化合物及其衍生物也可以制成喷雾剂，此种剂型是通过一个加压器和一个喷雾器或者一个干粉吸入装置而实现的。可以用作喷射器里合适的喷射剂如二氯二氟甲烷、氟三氯甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳和二甲醚等。气雾剂

给药的剂量可以通过喷射器的阀门来调节。

本发明涉及的各种剂型都关系到该类多重作用机制的化合物及其衍生物的有效治疗剂量。该类化合物的有效治疗剂量取决于接受治疗的病人。在决定适宜的剂量时，病人的体重、病情、服药方式以及处方医师的主观判断因素都要纳入考虑。该类多重作用机制的化合物及其衍生物的治疗有效量应该由有能力和丰富经验的处方医师决定。

尽管该类多重作用机制的化合物及其衍生物的有效治疗剂量会根据患者情况发生变化，但是通常适当的给药剂量范围是 10 mg-10 g。

本发明与现有技术相比，具有如下优点：本发明提供了一种全新结构的物质，同时具有多重作用机制，能够抑制 NMDA 受体、抑制钙离子内流，清除自由基，且对细胞尤其是神经细胞具有较好的保护作用，可以用于制备预防或治疗具有细胞保护作用的药物，通常是指用于如老年痴呆、帕金森、脑中风等等与神经退行性有关的疾病，以及与自由基相关的疾病包括心脏疾病、糖尿病等。

附图说明

图 1 描述化合物 NM-002 的合成。

图 2 描述化合物 NM-004 的合成。

图 3 描述化合物 NM-005 的合成。

图 4 描述化合物 NM-008 的合成。

图 5 描述化合物 NM-009 的合成。

图 6 描述化合物 NM-011 的合成。

图 7 描述化合物 NM-012 的合成。

图 8 描述化合物 NM-008 对永久性脑缺血模型大鼠脑梗死的保护作用。图中*表示与对照组相比有显著差异。

具体实施方式

实施例 1、化合物 NM-002a 的合成

将化合物 AD-003e 1.48 g (5 mmol)溶于 30 mL 干燥除水的二氯甲烷中，冰水浴冷却。加入乙酸酐与发烟硝酸的混合液(乙酸酐:发烟硝酸体积比等于 3:2)3 mL。维持冰水浴，反应 10-15 分钟。将反应液倒入 30 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液中，分离二氯甲烷后，水层用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并二氯甲烷，30 mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸馏二氯甲烷后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:二氯甲烷=10:1)收得无色油状物 NM-002a 1.07 g (62.9%)。ESI-MS: m/z 340.2 ($[M]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 0.83 (s, 3 H),

1.15-1.24 (m, 2 H), 1.26-1.47 (m, 14 H), 1.56-1.80 (m, 5 H), 2.06-2.14 (m, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H)。

实施例 2、化合物 NM-002 的合成

5 向化合物 NM-002a 680 mg (2 mmol) 中加入氯化氢饱和的乙醚溶液 5 mL, 室温下反应, 点板监测。反应结束时, 有白色固体析出。过滤, 无水乙醚洗涤白色固体, 即可得到 NM-002 纯品 390 mg (70.7%)。ESI-MS: m/z 341.0 ($[M+H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.88 (s, 3 H), 1.19-1.29 (m, 2 H), 1.30-1.38 (m, 2 H), 1.38-1.52 (m, 4 H), 1.54-1.64 (m, 2 H), 1.66-1.73 (m, 2 H), 2.18-2.24 (m, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 8.11 (s, 3 H)。

实施例 3、化合物 NM-004a 的合成

10 取 50 mL 圆底烧瓶置于冰水浴中冷却, 向圆底烧瓶中加入浓硫酸 20 mL, 正己烷 2 mL 和化合物 NM-003a 970 mg (4 mmol)。维持冰水浴, 缓慢滴加甲酸(1.8 mL)。滴完后继续冰水浴反应 3 小时。将反应液倒入到 100 mL 冰水中, 析出固体。静置, 抽滤后得到浅黄色固体。固体干燥后溶于乙酸乙酯中, 氢氧化钠水溶液碱化至 pH 到 9-10 左右, 分离水层。有机层用氢氧化钠水溶液萃取(30 mL $\times$ 3), 合并水溶液, 稀盐酸溶液酸化水层至 pH 为 3 左右。抽滤, 干燥, 得到纯净的化合物 NM-004a 640 mg (77%)。ESI-MS: m/z 207 ($[M-H]^-$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.76 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.11 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 1.31-1.44 (m, 4 H), 1.47 (s, 2 H), 1.51-1.64 (m, 2 H), 1.66-1.81 (m, 4 H), 2.01 (m, 2 H), 11.99 (s, 1 H)。

实施例 4、化合物 NM-004b 的合成

25 向 50 mL 圆底烧瓶中加入化合物 NM-004a 624 mg (3 mmol), 冰浴冷却。加入浓硝酸 0.55 mL, 搅拌均匀。向混合物中滴加浓硫酸 3.5 mL, 冰浴反应 1 小时。之后滴加乙腈 2.5 mL (4.8 mmol), 继续冰浴反应 1 小时。将反应液倒入到 20 mL 冰水中, 剧烈搅拌 30 分钟, 静置过夜。析出白色固体, 抽滤, 固体用适量水洗涤, 烘干, 收得化合物 NM-004b (580 g, 73%), 无需纯化, 可以直接投下一步反应。ESI-MS: m/z 266 ($[M+H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.74 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.15 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 1.26-1.35 (m, 2 H), 1.36-1.47 (m, 2 H), 1.52-1.70 (m, 4 H), 1.72-1.86 (m, 5 H), 1.88-1.98 (m, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 7.43 (s, 1 H)。

实施例 5、化合物 NM-004c 的合成

取化合物 NM-004b 878 mg (3.3 mmol) 溶于 10 mL 干燥四氢呋喃, 冰水浴冷却。依次向混合液中加入三乙胺 0.5 mL 和氯甲酸乙酯 0.5 mL, 冰水浴 30 分钟后撤去冰浴, 室温

下反应 4 小时。过滤，适量四氢呋喃洗涤滤饼，收集滤液。向滤液中加入硼氢化钠 1.5 g，滴液漏斗缓慢滴加 1 mL 水，1 小时内滴完。滴完后室温下继续反应 1 小时。TLC 监测，反应完成后，向反应体系中加入水 30 mL，减压旋干四氢呋喃。水层用乙酸乙酯萃取(20 mL×4)，合并乙酸乙酯，25 mL 0.5 N 盐酸、饱和氯化钠水溶液和水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，最后收得白色固体 **NM-004c** 348 mg (42%)。ESI-MS: m/z 252.2 ($[M+H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.76 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.03-1.20 (m, 4H), 1.28 (m, 4 H), 1.58 (m, 4 H), 1.75 (m, 5 H), 2.09 (s, 1 H), 3.02 (d, 2 H, $J = 5.5$ Hz), 4.38 (t, 1 H, $J = 5.5$ Hz), 7.33 (s, 1 H)。

10 实施例 6、化合物 **NM-004d** 的合成

向 250 mL 圆底烧瓶中加入化合物 **NM-004c** 1.26 g (5 mmol)，固体氢氧化钠 3 g，乙二醇 20 mL，170 °C 回流 15 小时。冷却至室温，将反应液倒入 40 g 碎冰中，搅拌均匀后，混合液用乙酸乙酯萃取(20 mL×4)。合并乙酸乙酯层，30 mL 水和 30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。蒸干溶剂后得到淡黄色的油状物粗品。将粗品溶于 50 mL 干燥的乙酸乙酯中，搅拌条件下通入干燥的 HCl，有大量白色固体析出。抽滤，固体用适量干燥乙酸乙酯洗涤，干燥，收得白色固体 **NM-004d** 850 mg (69.4%)。ESI-MS: m/z 210.3 ($[M + H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.74 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz), 1.15 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 1.26-1.35 (m, 2 H), 1.36-1.47 (m, 2 H), 1.53-1.68 (m, 4 H), 1.74-1.85 (m, 3 H), 1.88-1.96(m, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 7.43 (s, 3 H)。

20 实施例 7、化合物 **NM-004e** 的合成

取化合物 **NM-004d** 2.45 g, (10 mmol)溶于 20 mL 水中，氢氧化钠溶液碱化至 pH 为 10 左右，乙酸乙酯萃取(30 mL×4)。合并乙酸乙酯，30 mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂得到无色油状的游离胺 1.57 g(7.5 mmol)。无需纯化，直接溶于 50 mL 重蒸干燥的四氢呋喃，依次加入三乙胺 1.56 g (15.6 mmol)，Boc 酸酐 2.55 g (11.7 mmol)和 DMAP 10 mg，室温下反应 5 小时，TLC 监测反应。反应结束后，向反应液中加入饱和氯化铵溶液 30 mL 淬灭反应。减压蒸干溶剂后，乙酸乙酯萃取(50 mL×4)。合并乙酸乙酯，用 30 mL 0.1 N 盐酸和 30 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到无色油状粗品。粗品经硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，收得白色固体 **NM-004e** 1.58 g (68%)。ESI-MS: m/z 310.3 ($[M + H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.75 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.03-1.19 (m, 4 H), 1.24 (m, 4 H), 1.36 (s, 9 H), 1.44 –1.58 (m, 4 H), 1.52-1.73 (m, 2 H), 2.08 (s, 1 H), 3.02 (d, 2 H, $J = 5.5$ Hz), 4.38 (t, 1 H, $J = 5.5$ Hz), 6.36 (s, 1 H)。

实施例 8、化合物 **NM-004f** 的合成

将化合物 **NM-004e** 620 mg (2 mmol) 溶于 10 mL 干燥除水的二氯甲烷中, 冰水浴冷却。加入乙酸酐与发烟硝酸的混合液 (乙酸酐与发烟硝酸体积比等于 3:2) 2 mL。冰水浴反应 10-15 分钟。将反应液倒入 10 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液中, 分离二氯甲烷后, 水层用二氯甲烷(10 mL ×3)萃取, 合并二氯甲烷, 用 10 mL 水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸馏二氯甲烷后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:二氯甲烷=10:1)收得无色油状物 **NM-004f** 505 mg (73.4%)。ESI-MS: m/z 377.2 ($[M + Na]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.76 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.08-1.23 (m, 4 H), 1.26-1.49 (m, 14 H), 1.56-1.82 (m, 5 H), 2.12 (m, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 6.50 (s, 1 H)。

10 实施例 9、化合物 **NM-004** 的合成

向化合物 **NM-004f** 710 mg (2 mmol) 中加入氯化氢饱和的乙醚溶液 5 mL, 室温下反应。反应结束时, 有白色固体析出。过滤, 无水乙醚洗涤白色固体, 即可得到 **NM-004** 纯品。干燥后, 收得 **NM-004** 380 mg (65.5%)。ESI-MS: m/z 255.1 ($[M + H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.78 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.15-1.28 (m, 4 H), 1.30-1.39 (m, 2 H), 1.40-1.55 (m, 4 H), 1.57-1.67 (m, 2 H), 1.71 (s, 2 H), 2.23 (m, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 8.21 (s, 3 H)。

实施例 10、化合物 **NM-005a** 的合成

取化合物 **NM-003a** 3.66 g (15.0 mmol) 溶于 45 mL 干燥甲苯, 依次加入 AIBN 0.122 g (0.74 mmol), $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ 4.95 g (16.7 mmol), 丙烯酸乙酯 3.10 g (31.0 mmol), 氮气保护下 110 °C 回流 3 小时, TLC 监测反应。反应完全后, 冷却, 将反应液倒入 105 mL 0.2 M 氨水, 搅拌 1 小时, 乙酸乙酯萃取(100 mL ×4), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压除去溶剂, 得到无色透明液体, 硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=6:1), 得到无色透明液体 **NM-005a** (2.50 g, 62.8%)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.72 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.10 (m, 4 H), 1.17 (t, 3 H, $J = 7.8$ Hz), 1.32 (m, 10 H), 1.53 (s, 2 H), 1.97 (s, 2 H), 2.21 (t, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 4.02 (q, 1 H, $J = 7.2$ Hz)。

实施例 11、化合物 **NM-005b** 的合成

向化合物 **NM-005a** 2.50 g (9.5 mmol) 中加入 60 mL 甲醇, 5 mL 水, 搅拌溶解后加入氢氧化钾 3.2 g (57 mmol), 室温反应 12 小时, TLC 监测反应。反应完全后减压除去溶剂, 加水 30 mL, 乙酸乙酯 20 mL 萃取除去有机杂质。水层用浓盐酸调节 PH 至 1-2, 此时有大量白色固体析出, 减压抽滤, 滤饼用少量水洗涤, 干燥, 得到白色固体 **NM-005b** 1.60 g (71.6%)。ESI-MS: m/z 237.1 ($[M + H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.75 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz),

1.10 (m, 4 H), 1.32 (m, 10 H), 1.54 (s, 2 H), 1.97(s, 2 H), 2.14 (t, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 11.98 (s, 1 H)。

实施例 12、化合物 NM-005c 的合成

- 5 取化合物 NM-005b 1.6 g (6.8 mmol)置于 50 mL 圆底烧瓶中, 冰浴冷却。加入浓硝酸 1.1 mL, 搅拌均匀。向混合物中缓慢滴加浓硫酸 6.8 mL, 滴完之后, 冰浴反应 1 小时。缓慢滴加乙腈 5 mL, 继续冰浴 1 小时。将反应液倒入到 30 mL 冰水中, 剧烈搅拌 30 分钟, 乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 5), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压除去溶剂, 得到无色粘稠液体, 硅胶柱层析分离(洗脱剂为乙酸乙酯), 得到无色透明粘稠半固体
- 10 NM-005c 1.60 g (80.6%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 0.75 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.11 (m, 4 H), 1.28 (m, 6 H), 1.54 (m, 4 H), 1.73 (m, 5 H), 2.08 (s, 1 H), 2.16 (m, 2 H), 3.16 (s, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 4.38 (m, 2 H), 4.40 (s, 1 H)。

实施例 13、化合物 NM-005d 的合成

- 15 将化合物 NM-005c 2.8 g (9.5 mmol)溶于 10 mL 干燥四氢呋喃, 冰浴冷却。依次加入三乙胺 1.5 mL 和氯甲酸乙酯 1.5 mL (15.8 mmol), 冰水浴 30 分钟后撤去冰浴, 室温下继续反应 4 小时后过滤, 洗涤滤饼用四氢呋喃, 收集滤液。向滤液中加入 2.7 g 硼氢化钠 (0.07 mol), 缓慢滴加 1.8 mL 水, 滴完后室温下继续反应 2 小时。向反应体系中加水 50 mL, 减压除去四氢呋喃。水层用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 5), 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液洗
- 20 涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压除去溶剂后得到油状粗品。硅胶柱分离(甲醇:乙酸乙酯=1:6), 得到无色透明粘稠状半固体 NM-005d 1.7 g (63.75%)。ESI-MS: m/z 280.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 0.75 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.11 (m, 4H), 1.36 (m, 6 H), 1.54 (m, 4 H), 1.73(m, 5 H), 2.08 (s, 1 H), 2.18 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H)。

实施例 14、化合物 NM-005e 的合成

- 25 向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 NM-005d 1.7 g (6.1 mmol), 氢氧化钠 5.5 g (0.14 mol), 乙二醇 35 mL。混合液 175 $^{\circ}\text{C}$ 回流反应 16 h。冷却至室温, 将反应液倒入 50 g 碎冰中, 搅拌均匀后, 乙酸乙酯与甲基叔丁基醚的混合溶剂萃取($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{甲基叔丁基醚}}=4:1$, 50 mL $\times$ 6)。合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压除去溶剂
- 30 得到棕色液体 1.1 g。无需纯化, 直接加入重蒸干燥的二氯甲烷(50 mL), 依次加入三乙胺

2.5 mL, Boc 酸酐 1.1 g (5 mmol), 室温下搅拌 5 小时, TLC 监测反应。待反应结束后, 反应液用饱和氯化钠溶液洗涤数次, 有机相用无水硫酸钠干燥。过滤, 减压除去溶剂后得到棕色油状物。硅胶柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=1:5), 收得无色液体 **NM-005e** 0.48 g (23.38%)。¹H-NMR (CDCl₃-d, ppm): 0.80 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz), 1.14 (m, 2 H), 1.20 (m, 4 H),
5 1.33 (m, 6 H), 1.43 (s, 9 H), 1.51 (m, 2 H), 1.61(m, 2 H), 1.72 (m, 1 H), 1.78(m, 2 H), 2.17(m, 1 H), 3.61 (m, 2 H, *J* = 6.3 Hz), 4.43 (s, 1 H) 。

实施例 15、化合物 **NM-005f** 的合成

取化合物 **NM-005e** 380 mg (1.1 mmol)溶于 8 mL 干燥的二氯甲烷, 冰浴冷却。加入
10 1.2 mL 乙酸酐与发烟硝酸的混合液(*V*_{乙酸酐}:*V*_{发烟硝酸}=3:2,)。反应 10-15 分钟, TLC 监测反应。反应完全后, 将反应液倒入 40 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液中, 二氯甲烷继续萃取(20 mL×3), 合并二氯甲烷, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压除去溶剂, 得到无色油状物。硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=20:1), 收得无色油状物 **NM-005f** 230 mg (53.41%)。 ¹H-NMR (CDCl₃-d, ppm): 0.76 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz), 1.10 (m, 2 H), 1.23 (m, 6 H),
15 1.33 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H), 1.51 (m, 2 H), 1.68(m, 4 H), 1.68(m, 4 H), 1.77 (m, 1 H), 4.38 (m, 2 H), 4.40 (s, 1 H) 。

实施例 16、化合物 **NM-005** 的合成

化合物 **NM-005f** 110 mg (0.29 mmol)置于 25 mL 的圆底烧瓶中, 加入氯化氢饱和的
20 乙醚溶液 10 mL, 室温下反应 30-45 分钟, TLC 监测反应。反应结束后, 减压除去溶剂, 得到无色油状物, 再加入无水乙醚 20 mL, 减压除去溶剂, 重复多次, 直至固体析出。抽滤, 滤饼用少量无水乙醚洗涤, 干燥, 得到白色固体 **NM-005** (32 mg, 39.4%)。ESI-MS: *m/z* 283.1([M + H]⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 0.77 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz), 1.18 (m, 6 H), 1.30 (m, 4 H), 1.46 (m, 4 H), 1.60 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 2.18(m, 1H), 4.49 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz),
25 8.18 (s, 3 H)。

实施例 17、化合物 **NM-008a** 的合成

取原料 1,3-金刚烷二醇 8.4 g (50 mmol)加入到 250 mL 装有冷凝装置的两颈圆底烧瓶中, 冰水浴冷却。加入浓硫酸 56 mL, 搅拌均匀后, 缓慢滴加无水甲酸 5 mL, 滴完后维
30 持冰水浴反应 2 小时后, 室温下反应 10 小时。将淡黄色粘稠透明的反应液缓慢倒入到 200 g 冰水中, 此时有大量白色固体析出。抽滤, 滤饼水洗后干燥, 即可得到化合物 **NM-008a** 8.9 g (79.5%)。ESI-MS: *m/z* 223.2 ([M-H]⁻). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 1.56-1.88 (m, 12 H),

2.06 (s, 2 H), 12.12 (s, 2 H)。

实施例 18、化合物 NM-008b 的合成

将化合物 NM-008a 2.24 g (10 mmol) 溶于 100 mL 重蒸除水的四氢呋喃, 冰水浴冷却。
5 依次向混合液中加入三乙胺 3.0 mL 和氯甲酸乙酯 3.0 mL, 冰水浴 30 分钟后撤去冰浴, 室温下继续反应 4 小时。过滤, 适量四氢呋喃洗涤滤饼, 收集滤液。向滤液中加入硼氢化钠 6 g, 滴液漏斗缓慢滴加 3 mL 水, 1 小时内滴完。滴完后室温下继续反应 1 小时。TLC 监测, 反应完成后, 向反应体系中加入水 50 mL, 减压旋干四氢呋喃。水层用乙酸乙酯萃取(40 mL×4), 合并乙酸乙酯层, 分别用 50 mL 0.5 N 盐酸、饱和氯化钠水溶液和水
10 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到白色固体粗品。白色固体用乙酸乙酯洗涤, 最后收得白色固体 NM-008b 1.08 g (55%)。ESI-MS: m/z 274.2 ($[M+2K]^{2+}$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.14 (s, 2 H), 1.26-1.47 (m, 8 H), 1.54 (s, 2 H), 1.99 (m, 2 H), 2.99 (d, 4 H, J = 5.5 Hz), 4.30 (t, 1 H, J = 5.5 Hz)。

15 实施例 19、化合物 NM-008c 的合成

取化合物 NM-008b 白色固体 784 mg (4 mmol) 加入到 25 mL 圆底烧瓶中, 加入乙酸酐 5 mL, 搅拌均匀。向悬浮液中加入 2-3 滴(催化量)高氯酸, 室温下反应 3 小时。将反应液倒入到 20 g 冰水中, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。合并乙酸乙酯, 用 30 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液和 30 mL 水洗涤。无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后, 得到无色油状物粗品。
20 硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=10:1), 最后收到无色油状 NM-008c 1.0 g (90%)。ESI-MS: m/z 298.3 ($[M+H_2O]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.284 (s, 2 H), 1.36-1.52 (m, 8 H), 1.59 (s, 2 H), 2.02 (s, 8 H), 3.66 (s, 4 H)。

实施例 20、化合物 NM-008d 的合成

25 向 25 mL 圆底烧瓶中加入化合物 NM-008c 840 mg (3 mmol), 冰浴冷却。加入浓硝酸 0.55 mL, 搅拌均匀。向混合物中缓慢滴加浓硫酸 3.5 mL, 滴完之后, 冰浴反应 1 小时。缓慢滴加乙腈(2.5 mL, 4.8 mmol), 继续冰浴反应 1 小时。将反应液倒入到 20 mL 冰水中, 水层用乙酸乙酯(20 mL×4)萃取。合并乙酸乙酯, 30 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液和 30 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=1:3), 收得油状化合物 NM-008d 425 mg (42%)。ESI-MS: m/z 360.3 ($[M+Na]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H),
30 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

实施例 21、化合物 NM-008e 的合成

取化合物 **NM-008d** 670 mg (2 mmol) 加入到 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 18% HCl 10 mL, 回流 48 小时。减压蒸干水后, 干燥, 得到白色固体。固体用乙酸乙酯洗涤后干燥可得到 **NM-008e** 296 mg (60%)。ESI-MS: m/z 21.3 ($[M+H]^+$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm):。

5 实施例 22、化合物 **NM-008f** 的合成

取化合物 **NM-008e** 500 mg (2 mmol) 加入到 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 DMF 5 mL。依次加入三乙胺 (800 mg, 8 mmol), Boc 酸酐 (650 mg, 3 mmol) 和 DMAP (2 mg), 室温下搅拌 5 小时, TLC 监测反应。待反应结束后, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 20 mL 淬灭反应。减压蒸干溶剂后, 水层用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 4)。合并乙酸乙酯层, 用 10 mL 0.1 N 盐酸和 10 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到无色油状粗品。粗品经硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 收得白色固体 **NM-008f** 404 mg (65%)。ESI-MS: m/z 312.3 ($[M+H]^+$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 1.07 (m, 2 H), 1.20-1.29 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H), 1.43-1.59 (m, 4 H), 1.62-1.72 (m, 2 H), 2.08 (m, 1 H), 3.02 (d, 4 H, $J = 5.5$ Hz), 4.38 (t, 2 H, $J = 5.5$ Hz), 6.39 (s, 1 H)。

15

实施例 23、化合物 **NM-008g** 的合成

取化合物 **NM-008f** 624 mg (2 mmol) 溶于 10 mL 干燥除水的二氯甲烷中, 冰水浴冷却。加入乙酸酐与发烟硝酸的混合液 (乙酸酐: 发烟硝酸体积比等于 3:2) 2 mL。维持冰水浴, 反应 10-15 分钟。将反应液倒入 10 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液中, 分离二氯甲烷后, 水层用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并二氯甲烷液体, 用 10 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏二氯甲烷后得到无色油状粗品。硅胶柱分离 (石油醚: 二氯甲烷 = 10:1) 收得无色油状物 **NM-008g** 600 mg (75%)。ESI-MS: m/z 419.3 ($[M+H]^+$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 1.37 (s, 9 H), 1.40 (m, 6 H), 1.60 (m, 2 H), 1.72-1.82 (m, 4 H), 2.17 (m, 1 H), 4.23 (s, 4 H), 6.66 (s, 1 H)。

25

实施例 24、化合物 **NM-008** 的合成

向化合物 **NM-008g** 401 mg (1 mmol) 中加入氯化氢饱和的乙醚溶液 5 mL, 室温下反应, 点板监测。反应结束时, 有白色固体析出。过滤, 无水乙醚洗涤白色固体, 即可得到 **NM-008** 纯品。干燥后, 收得 **NM-008** 380 mg (65.5%)。ESI-MS: m/z 255.1 ($[M+H]^+$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 1.38-1.54 (m, 6 H), 1.60-1.77 (m, 6 H), 2.27 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 8.27 (s, 3 H)。

30

实施例 25、化合物 **NM-009a** 的合成

取化合物 1,3-金刚烷二乙酸 2.52 g (10 mmol)加入到 100 mL 重蒸除水的四氢呋喃中，冰水浴冷却。依次向混悬液中加入三乙胺(3.0 mL)和氯甲酸乙酯(3.0 mL)，冰水浴 30 分钟后撤去冰浴，室温下继续反应 4 小时。过滤，适量四氢呋喃洗涤滤饼，收集滤液。向滤液中加入硼氢化钠 6 g，滴液漏斗缓慢滴加 3 mL 水，1 小时内滴完。滴完后室温下继续反应 1 小时。TLC 监测，反应完成后，向反应体系中加入水 50 mL，减压旋干四氢呋喃。水层用乙酸乙酯萃取(40 mL×4)，合并乙酸乙酯，分别用 50 mL 0.5 N 盐酸、饱和氯化钠水溶液和水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到白色固体粗品。白色固体用乙酸乙酯洗涤，最后收得白色固体 **NM-009a** 1.43 g (63.8%)。ESI-MS: m/z 247.2 ($[M+Na]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.21-1.26 (m, 6 H), 1.33-1.45 (m, 4 H), 1.54 (m, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 3.40-3.47 (m, 4 H), 4.20 (t, 2 H, $J = 5.5$ Hz)。

实施例 26、化合物 **NM-009b** 的合成

向 25 mL 圆底烧瓶中加入化合物 **NM-009a** 白色固体 1.12 g (5 mmol)，乙酸酐 5 mL，搅拌均匀。向悬浮液中加入 2-3 滴(催化量)高氯酸，室温下反应 3 小时。将反应液倒入到 20 g 冰水中，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。合并乙酸乙酯，用 30 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液和 30 mL 水洗涤。无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后，得到无色油状物粗品。硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=10:1)，最后收到无色油状 **NM-009b** 1.43 g (92.9%)。ESI-MS: m/z 309.3 ($[M+H_2O]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.25 (s, 2 H), 1.35-1.47 (m, 12 H), 1.55 (s, 2 H), 1.98 (s, 8 H), 4.04 (t, 4 H)。

实施例 27、化合物 **NM-009c** 的合成

取化合物 **NM-009b** 616 mg (2 mmol)置于 25 mL 圆底烧瓶中，冰浴冷却。加入浓硝酸 0.4 mL，搅拌均匀。向混合物中缓慢滴加浓硫酸 2.5 mL，冰浴反应 1 小时。之后缓慢滴加乙腈 2 mL (4.8 mmol)，继续冰浴反应 1 小时。将反应液倒入到 20 mL 冰水中，水层用乙酸乙酯(20 mL×4)萃取。合并乙酸乙酯，30 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液和 30 mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=1:3)，收得油状化合物 **NM-009c** 423 mg (57.9%)。ESI-MS: m/z 366.3 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

实施例 28、化合物 **NM-009d** 的合成

依次将化合物 **NM-009c** 1 g(2.7 mmol)，固体氢氧化钠 1.5 g，乙二醇 30 mL 加入 100 mL 圆底烧瓶中，170 °C 反应 15 小时。冷却至室温后，加水 20 mL，乙酸乙酯(20 mL×3)萃取除去杂质后，减压蒸去水分，剩余溶液中加四氢呋喃 30 mL，Boc 酸酐 1.18 g (5.4 mmol)，

三乙胺 540 mg (5.4 mmol), DMAP 10 mg, 室温下反应 5 小时。TLC 点板监测。反应完全后, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 20 mL, 乙酸乙酯萃取(30 mL×4), 合并乙酸乙酯层, 依次用 30 mL 水和饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到浅黄色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=2:1), 收得油状化合物 **NM-009d** 700 mg (75.4%)。

5 ESI-MS: m/z 340.4 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

实施例 29、化合物 **NM-009e** 的合成

取化合物 **NM-009d** 680 mg (2 mmol) 溶于 10 mL 干燥除水的二氯甲烷中, 冰水浴冷却。
10 加入乙酸酐与发烟硝酸的混合液然(乙酸酐:发烟硝酸体积比等于 3:2) 2 mL。维持冰水浴, 反应 10-15 分钟。将反应液倒入 10 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液中, 分离二氯甲烷后, 水层用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并二氯甲烷液体, 用 10 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏二氯甲烷后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:二氯甲烷=10:1)收得无色油状物 **NM-008g** 620 mg (72.3%)。ESI-MS: m/z 452.1 ($[M+Na]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm):
15 1.37 (s, 9 H), 1.40 (m, 6 H), 1.60 (m, 2 H), 1.72-1.82 (m, 4 H), 2.17 (m, 1 H), 4.23 (s, 4 H), 6.66 (s, 1 H)。

实施例 30、化合物 **NM-009** 的合成

向化合物 **NM-008g** 401 mg (1 mmol) 中加入氯化氢饱和的乙醚溶液 5 mL, 室温下反
20 应, 点板监测。反应结束时, 有白色固体析出。过滤, 无水乙醚洗涤白色固体, 即可得到 **NM-008** 纯品。干燥后, 收得 **NM-008** 380 mg (65.5%)。ESI-MS: m/z 255.1 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.38-1.54 (m, 6 H), 1.60-1.77 (m, 6 H), 2.27 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 8.27 (s, 3 H)。

25 实施例 31、化合物 **NM-011a** 的合成

将化合物 1,3-二溴金刚烷 3 g (10 mmol) 溶于 30 mL 甲苯, 依次加入 AIBN 250 mg (1.5 mmol), 三正丁基氢锡 7 g (24 mmol), 丙烯酸乙酯 3 g (30 mmol), 氮气保护下 110 °C 回流 3 小时。将反应液冷却至室温后, 倒入 30 mL 0.2 M 氨水中, 充分搅拌均匀后, 分离有机层, 水层用乙酸乙酯萃取(20 mL×4), 合并有机层层, 30 mL 水和 30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤。无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=10:1), 收得无色油状液体化合物 **NM-011a** 2 g (46.6%)。ESI-MS: m/z 337.4 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.11 (s, 2 H), 1.15-1.19 (m, 6 H), 1.28-1.39 (m, 12 H), 1.53 (s, 2 H), 1.97 (s, 2 H), 2.19-2.24 (m, 2 H), 4.03 (q, 4 H, $J=7.1$ Hz)。

30

实施例 32、化合物 NM-011b 的合成

取化合物 NM-011a 2.2 g (6 mmol) 置于 50 mL 圆底烧瓶中, 冰浴冷却。加入浓硝酸 1.2 mL, 搅拌均匀。向混合物中缓慢滴加浓硫酸 8.5 mL, 冰浴反应 1 小时。之后缓慢滴加乙腈 5.6 mL (13.4 mmol), 继续冰浴反应 1 小时。将反应液倒入到 20 mL 冰水中, 水层用乙酸乙酯(20 mL×4)萃取。合并乙酸乙酯, 30 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液和 30 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=1:3), 收得油状化合物 NM-011b 2 g (57.9%)。ESI-MS: m/z 394.2 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

实施例 33、化合物 NM-011c 的合成

取化合物 NM-011b 1 g (2.5 mmol) 溶于 20 mL 重蒸除水四氢呋喃, 加入硼氢化钠 450 mg。将 1.33 g 三氯化铝溶于 10 mL 四氢呋喃中, 缓慢滴入原料中, 滴完后室温下搅拌过夜。将反应液倒入 50 mL 冰水中, 充分搅拌后, 乙酸乙酯萃取(30 mL×4)。合并萃取液, 30 mL 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(乙酸乙酯:甲醇=10:1), 收得无色油状 NM-011c 470 mg (60.8%)。ESI-MS: m/z 310.1 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.05-1.09 (m, 6 H), 1.22-1.39 (m, 8 H), 1.51-1.60 (m, 4 H), 1.73 (s, 3 H), 1.76 (s, 2 H), 2.07 (m, 1 H), 3.30-3.36 (m, 4 H), 4.39 (t, 2 H, $J=5.2$ Hz), 7.36 (s, 1 H)。

实施例 34、化合物 NM-011d 的合成

将化合物 NM-011c 440 mg (1.4 mmol), 固体氢氧化钠 750 mg, 乙二醇 10 mL, 依次加入 50 mL 圆底烧瓶中, 170 °C 反应 15 小时。冷却至室温后, 加水 20 mL, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取除去杂质后, 减压旋蒸除去水, 剩余溶液中加入四氢呋喃 30 mL, Boc 酸酐 560 mg (2.8 mmol), 三乙胺 280 mg (2.8 mmol), DMAP 10 mg, 室温下反应 5 小时。TLC 点板监测。反应完全后, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 20 mL, 乙酸乙酯萃取(30 mL×4), 合并乙酸乙酯层, 依次用 30 mL 水和饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到浅黄色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=2:1), 收得油状化合物 NM-011d 320 mg (55.9%)。ESI-MS: m/z 340.4 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

实施例 35、化合物 NM-011e 的合成

取化合物 NM-011d 680 mg (2 mmol) 溶于 10 mL 干燥除水的二氯甲烷中, 冰水浴冷却。

加入乙酸酐与发烟硝酸的混合液然(乙酸酐:发烟硝酸体积比等于 3:2) 2 mL。维持冰水浴, 反应 10-15 分钟。将反应液倒入 10 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液中, 分离二氯甲烷后, 水层用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并二氯甲烷液体, 用 10 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏二氯甲烷后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:二氯甲烷=10:1)收得无色油状物 **NM-011e** 620 mg (72.3%)。ESI-MS: m/z 452.1 ($[M + Na]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.37 (s, 9 H), 1.40 (m, 6 H), 1.60 (m, 2 H), 1.72-1.82 (m, 4 H), 2.17 (m, 1 H), 4.23 (s, 4 H), 6.66 (s, 1 H)。

实施例 36、化合物 **NM-011** 的合成

向化合物 **NM-011e** 401 mg (1 mmol)中加入氯化氢饱和的乙醚溶液 5 mL, 室温下反应, 点板监测。反应结束时, 有白色固体析出。过滤, 无水乙醚洗涤白色固体, 即可得到 **NM-011** 纯品。干燥后, 收得 **NM-011** 380 mg (65.5%)。ESI-MS: m/z 255.1($[M + H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.38-1.54 (m, 6 H), 1.60-1.77 (m, 6 H), 2.27 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 8.27 (s, 3 H)。

实施例 37、化合物 **NM-012a** 的合成

取化合物 1,3-二溴金刚烷 3 g (10 mmol)溶于甲苯 30 mL, 依次加入 AIBN 250 mg (1.5 mmol), 三正丁基氢锡 7 g (24 mmol), 2-甲基丙烯酸乙酯 3 g (30 mmol), 氮气保护下 110 °C 回流 3 小时。将反应液冷却至室温后, 倒入 30 mL 0.2 M 氨水中, 充分搅拌均匀后, 分离有机层, 水层用乙酸乙酯萃取(20 mL×4), 合并有机层, 30 mL 水和 30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤。无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=10:1), 收得无色油状液体化合物 **NM-012a** 1.6 g (43.1%)。ESI-MS: m/z 337.4 ($[M+H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.97 (s, 2 H), 1.02-1.08 (m, 8 H), 1.15-1.20 (m, 7 H), 1.22-1.40 (m, 7 H), 1.50 (s, 2 H), 1.57-1.65 (m, 2 H), 1.93 (s, 2 H), 2.39-2.47 (m, 2 H), 3.98-4.11 (m, 4 H)。

实施例 38、化合物 **NM-012b** 的合成

取化合物 **NM-012a** 2 g (5.5 mmol)置于 50 mL 圆底烧瓶中, 冰浴冷却。加入浓硝酸 1.1 mL, 搅拌均匀。向混合物中缓慢滴加浓硫酸 7.7 mL, 冰浴反应 1 小时。之后缓慢滴加乙腈 4.9 mL (11.7 mmol), 继续冰浴反应 1 小时。将反应液倒入到 20 mL 冰水中, 水层用乙酸乙酯(20 mL×4)萃取。合并乙酸乙酯, 30 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液和 30 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=1:3), 收得油状化合物 **NM-011b** 1.6 g (69.2%)。ESI-MS: m/z 422.2 ($[M+H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

实施例 39、化合物 NM-012c 的合成

取化合物 NM-012b 2 g (4.7 mmol)溶解于 30 mL 重蒸除水四氢呋喃, 加入硼氢化钠 900 mg。将 2.6 g 三氯化铝溶于 20 mL 四氢呋喃中, 缓慢滴入原料中, 滴完后室温下搅拌
5 过夜。将反应液倒入 50 mL 冰水中, 充分搅拌后, 乙酸乙酯萃取(30 mL×4)。合并萃取液, 30 mL 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(乙酸乙酯:甲醇=10:1), 收得无色油状 NM-012c 880 mg (55.6%)。ESI-MS: m/z 338.1 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.05-1.09 (m, 6 H), 1.22-1.39 (m, 8 H), 1.51-1.60 (m, 4 H), 1.73 (s, 3 H), 1.76 (s, 2 H), 2.07 (m, 1 H), 3.30-3.36 (m, 4 H), 4.39 (t, 2 H, $J=5.2$ Hz), 7.36
10 (s, 1 H)。

实施例 40、化合物 NM-012d 的合成

将化合物 NM-012c 670 mg(2 mmol), 固体氢氧化钠 1 g, 乙二醇 10 mL 加入 50 mL 圆底烧瓶, 170 °C 反应 15 小时。冷却至室温后, 加水 20 mL, 乙酸乙酯(20 mL×3)洗涤,
15 减压旋蒸除去水, 剩余溶液中加入四氢呋喃 30 mL, Boc 酸酐 900 mg(4 mmol), 三乙胺 400 mg(4 mmol), DMAP 10 mg, 室温下反应 5 小时。TLC 点板监测。反应完全后, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 20 mL, 乙酸乙酯萃取(30 mL×4), 合并乙酸乙酯层, 依次用 30 mL 水和饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂后得到浅黄色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=2:1), 收得油状化合物 NM-012d 500 mg (63.3%)。ESI-MS: m/z
20 340.4 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

实施例 41、化合物 NM-012e 的合成

取化合物 NM-012d 680 mg (2 mmol)溶于 10 mL 干燥除水的二氯甲烷中, 冰水浴冷却。
25 加入乙酸酐与发烟硝酸的混合液然(乙酸酐:发烟硝酸体积比等于 3:2) 2 mL。维持冰水浴, 反应 10-15 分钟。将反应液倒入 10 mL 1 N 的碳酸氢钠溶液中, 分离二氯甲烷后, 水层用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并二氯甲烷液体, 用 10 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏二氯甲烷后得到无色油状粗品。硅胶柱分离(石油醚:二氯甲烷=10:1)收得无色油状物 NM-008g 620 mg (72.3%)。ESI-MS: m/z 508.1 ($[M+Na]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm):
30 1.37 (s, 9 H), 1.40 (m, 6 H), 1.60 (m, 2 H), 1.72-1.82 (m, 4 H), 2.17 (m, 1 H), 4.23 (s, 4 H), 6.66 (s, 1 H)。

实施例 42、化合物 NM-012 的合成

向化合物 NM-011e 401 mg (1 mmol)中加入氯化氢饱和的乙醚溶液 5 mL, 室温下反应,

点板监测。反应结束时,有白色固体析出。过滤,无水乙醚洗涤白色固体,即可得到 **NM-011** 纯品。干燥后, 收得 **NM-011** 380 mg (65.5%)。ESI-MS: m/z 255.1($[M + H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.38-1.54 (m, 6 H), 1.60-1.77 (m, 6 H), 2.27 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 8.27 (s, 3 H)。

5

实施例 43、化合物对大鼠原代小脑颗粒细胞的保护作用

原代分离的新生大鼠小脑颗粒细胞以 1.2×10^5 /孔接种在 96 孔板中, 使用含 10% FBS+25 mM KCl+2 mM Glutamine+1%双抗的 BME 培养基。24 h 后加入终浓度为 10 iM 的阿糖胞苷, 抑制神经胶质细胞的增殖。从第 4 天起, 每隔 4 天加入终浓度为 5 mM 的葡萄糖, 用以补充细胞的能量代谢及水分蒸发, 放于细胞培养箱(37 °C, 5% CO₂)中培养 10 天。用 200 iM 谷氨酸诱导原代小脑颗粒细胞兴奋性毒性损伤, 分为正常对照组、谷氨酸组、不同美金刚硝酸酯化合物预处理组、美金刚预处理对照组。按实验分组加入不同浓度化合物 NM-001、NM-002、NM-003、NM-004、NM-005、NM-008、NM-009、NM-011、NM-012 以及美金刚预保护 2 h 后, 加入 200 iM 的谷氨酸诱导细胞损伤 24 h, 然后加入 MTT 继续培养 4 h, 吸走上清后每孔加入 150 iL DMSO 溶解, 震荡混匀后使用酶标仪在 570 nm 波长条件下测定吸光值, 计算细胞存活率。细胞存活率(%)=不同处理组吸光度 / 正常对照组吸光度 $\times$ 100%。

表 1、描述化合物对大鼠脑神经细胞的保护作用。

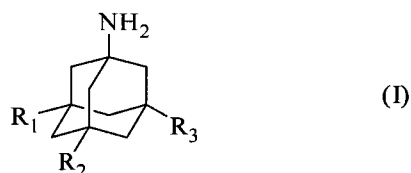
化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)
NM-001	24.62	NM-009	5.20
NM-002	25.2	NM-011	5.86
NM-003	15.36	NM-012	9.30
NM-004	8.12	YQW-036	31.4
NM-005	6.06	美金刚	2.72
NM-008	4.37		

实施例 44、化合物 NM-008 对大鼠脑缺血 MCAo 模型的保护作用

将体重为 280 - 295 g 的 SD 雌性大鼠用异氟烷麻醉后, 分离结扎颈总动脉近心端和颈外动脉, 将线栓小从颈总动脉插入颈内动脉, 线栓插入后用血流仪测定脑局部血流量变化。大鼠在造模前、栓塞后 5 min 应用激光多普勒血流仪监测右侧大脑缺血区血流变化, 以栓塞后脑血流降低到正常值 60 % 以下为模型成功的评判标准。

大鼠造模成功后 3 h 和 6 h 各静脉注射给药一次(60 mg/kg)。造模 24 h 后, 动物用戊巴比妥钠麻醉, 断头取脑切片, TTC 染色后统计脑梗死面积。与模型组相比较, NM-008 显著的降低脑卒中模型脑梗死面积 ($P < 0.05$), 其保护率为 15.3 % (图 8)。

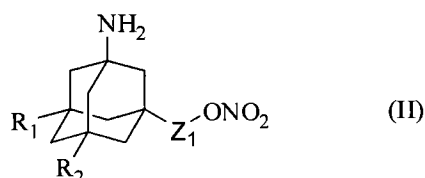
1. 一种具有神经保护作用的金刚烷胺硝酸酯化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物具有通式(I)的结构：



其中：

R_1 , R_2 , R_3 相同或不相同，分别为氢，取代或未取代的烷基，取代或未取代的芳基，芳杂基，硝酸酯基，且 R_1 , R_2 , R_3 中至少有一个包含有硝酸酯基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R_3 为硝酸酯基，亦即所述化合物具有通式(II)的结构：

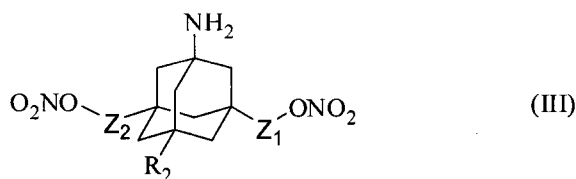


其中：

R_1 , R_2 相同或不相同，分别为氢，直链或支链烷基，取代或未取代的芳基，芳杂基；

Z_1 为连接所述 R_3 硝酸酯基的直链或带有分支的碳链，其中 Z_1 上可以取代有杂原子、烷基、芳基或芳杂基，并且 Z_1 包含的碳原子数为 1-6。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R_2 为氢， R_1 为直链或支链烷基，并且 Z_1 包含的碳原子数与 R_1 上的碳原子数之和不少于 3。
4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R_1 和 R_3 为硝酸酯基，亦即所述化合物具有通式(III)的结构：

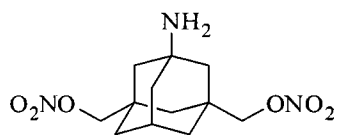


其中：

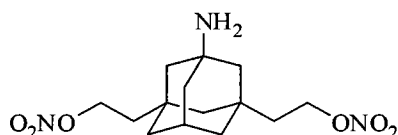
R_2 为氢，直链或支链烷基，取代或未取代的芳基，芳杂基；

Z_1 和 Z_2 ，相同或者不相同，分别为连接硝酸酯基的直链或带有分支的碳链，其中 Z_1 和 Z_2 上各自可以取代有杂原子、烷基、芳基或芳杂基，并且 Z_1 和 Z_2 各自包含的碳原子数为 1-6。

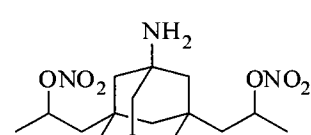
5. 根据权利要求 4 所述的化合物，具有如下之一的结构。



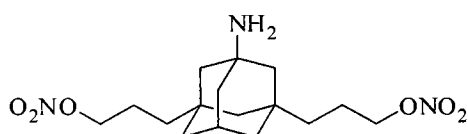
NM-008



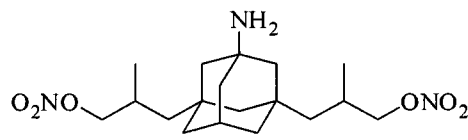
NM-009



NM-010

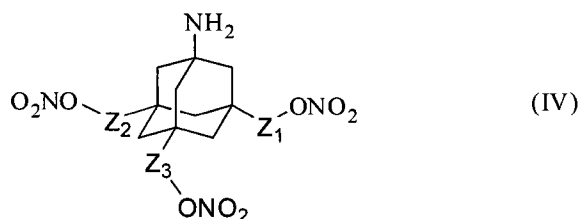


NM-011



NM-012

6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 , R_2 和 R_3 为硝酸酯基, 亦即所述化合物具有通式(IV)的结构:



(IV)

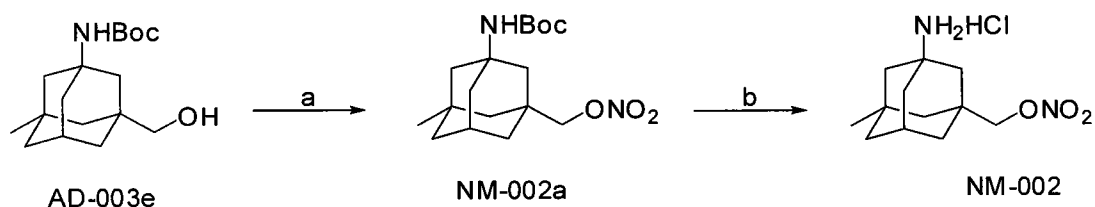
其中:

Z_1 , Z_2 和 Z_3 , 相同或者不相同, 分别为连接各自的所述硝酸酯基的直链或带有分支的碳链, 其中 Z_1 , Z_2 和 Z_3 上各自可以取代有杂原子、烷基、芳基或芳杂基, 并且 Z_1 , Z_2 和 Z_3 各自包含的碳原子数为 1-6。

7. 一种制备权利要求 1-6 之一所述化合物的合成方法, 包括: 以溴基、烷基或烷基羧酸基团取代的或者未取代的金刚烷为原料, 首先经 Ritter 反应引入氨基, 然后通过发烟硝酸与所述金刚烷环上的羟基酯化作用在具有取代的侧链上生成硝酸酯。
8. 一种权利要求 1-7 之一所述的化合物在制备保健品或药物方面的用途, 其中, 所述保健品或药物用于预防或治疗的疾病为与 NMDA 受体、细胞内钙离子超载、NO 产生和自由基超载相关的疾病或神经退行性疾病。
9. 根据权利要求 10 所述用途, 其中所述与 NMDA 受体相关的疾病包括: 脑缺血, 帕金森症, 阿尔茨海默症, 肌肉萎缩性侧索硬化症, 共济失调毛细血管扩张症, 牛海绵状脑病, 克雅二氏病, 顿舞蹈症, 小脑萎缩症, 多发性硬化症, 原发性侧索硬化, 脊髓性肌萎缩症, 青光眼, 老年性黄斑变性。
10. 根据权利要求 11 所述的用途, 其中所述与 NO 相关的疾病包括: 脑中风、脑创伤、癫痫、帕金森症、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默症、缺氧缺血脑损伤、脑溢血, 痴呆症、缺血性心脏病, 血管栓塞, 动脉粥样硬化, 高胆固醇血症,

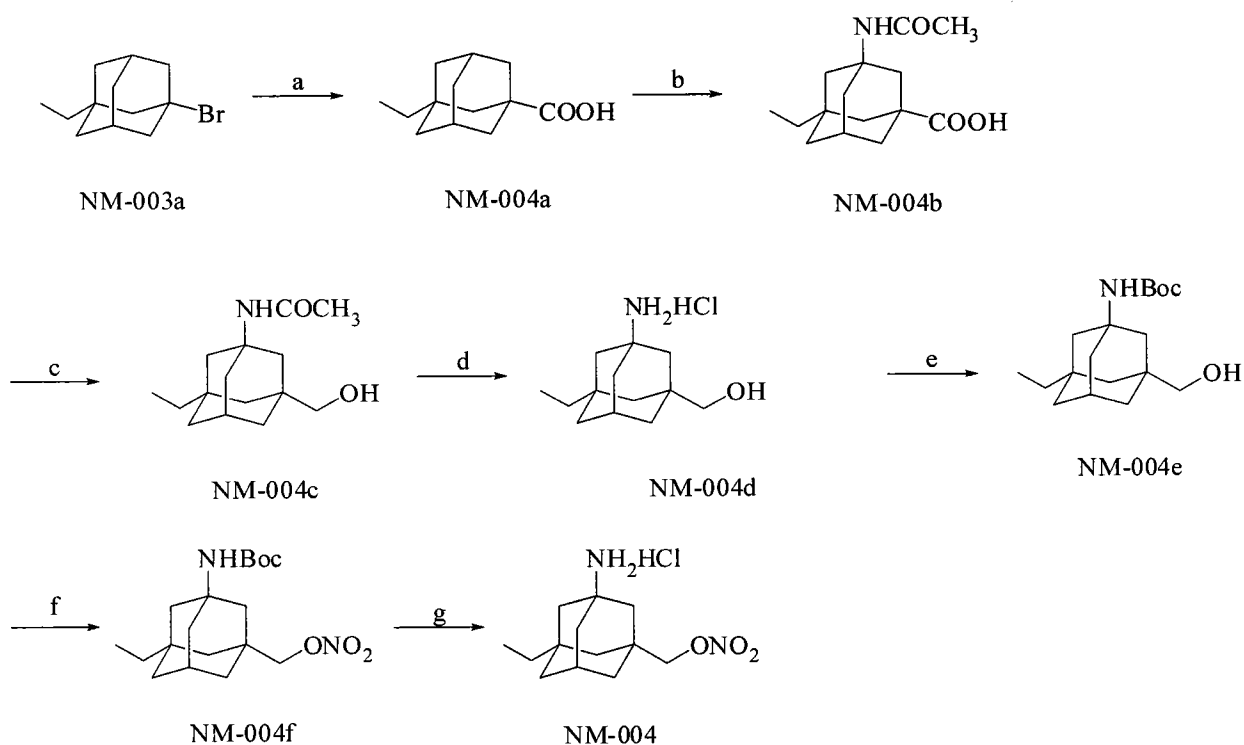
肺气肿，糖尿病，急性胰腺炎，酒精引起的肝脏疾病，肾脏伤害，癌症。

11. 根据权利要求 10 所述用途，其中所述神经退行性疾病包括：脑缺血，帕金森症，阿尔茨海默症，肌肉萎缩性侧索硬化症，共济失调毛细血管扩张症，牛海绵状脑病，克雅二氏病，顿舞蹈症，小脑萎缩症，多发性硬化症，原发性侧索硬化，脊髓性肌萎缩症。



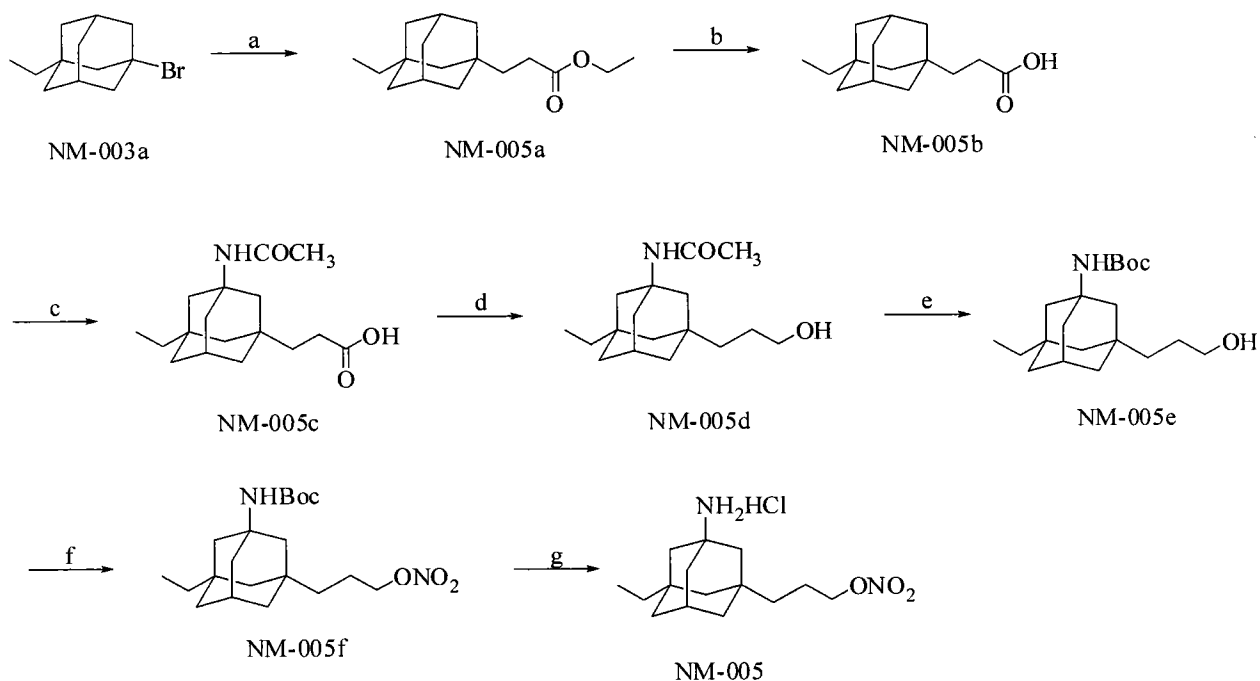
Reagents and conditions: (a) fuming HNO₃, Ac₂O, CH₂Cl₂; (b) HCl, ether.

图 1



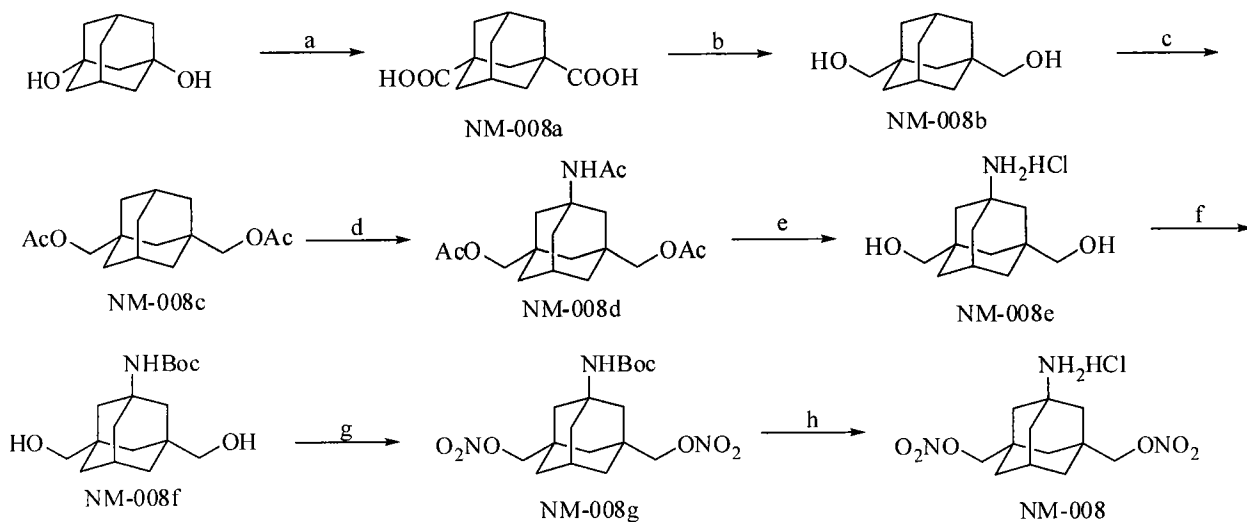
Reagents and conditions: (a) HCOOH, n-Hexane, H₂SO₄; (b) CH₃CN, H₂SO₄; (c) ClCOOC₂H₅, TEA, NaBH₄; (d) NaOH, diethylene glycol, 170 °C, 15 h; (e) (Boc)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 5 h; (f) Ac₂O, fuming HNO₃; (g) HCl, ether.

图 2



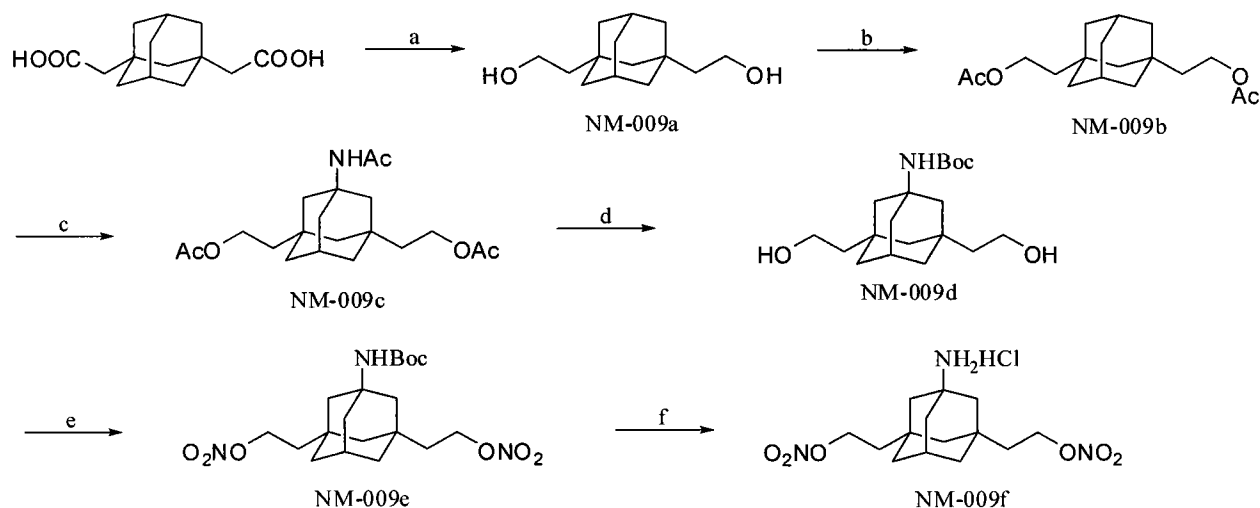
Reagents and conditions: (a) Ethyl acrylate, AIBN, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, Toluene, 110°C , 2 h; (b) KOH, MeOH/ H_2O , rt, overnight; (c) CH_3CN , HNO_3 , H_2SO_4 ; (d) $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$, Et_3N , THF, NaBH_4 ; (e) NaOH, Diethylene glycol, 170°C , 15 h; (f) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 5 h; (g) fuming HNO_3 , Ac_2O , CH_2Cl_2 ; (h) HCl, ethyl.

图 3



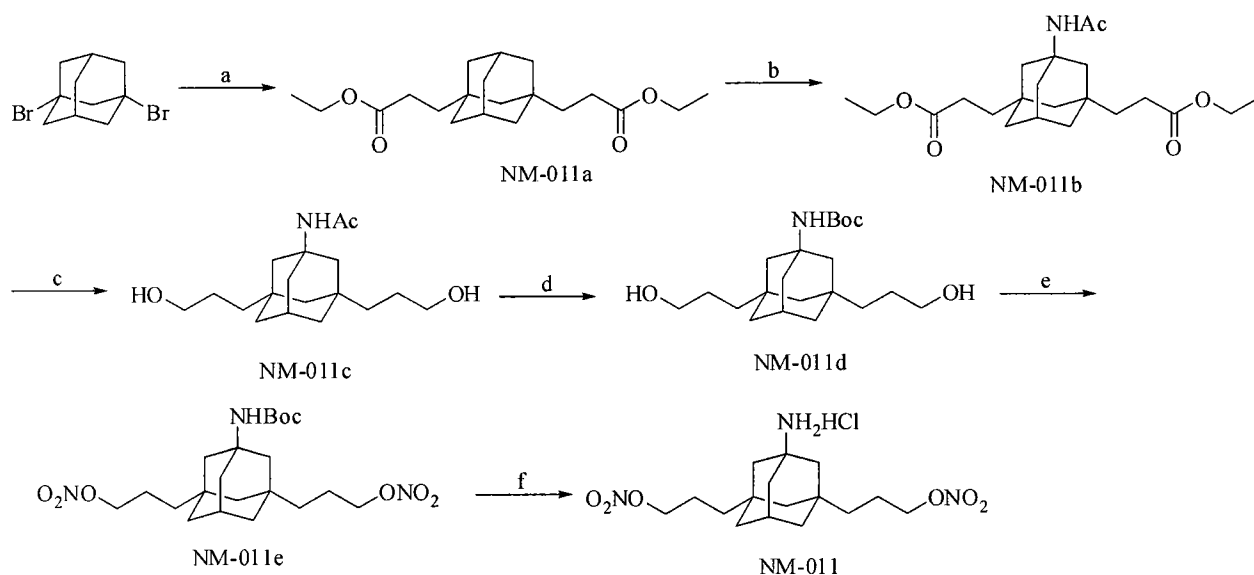
Reagents and conditions: (a) HCOOH , H_2SO_4 , 3 h; (b) $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$, TEA, NaBH_4 ; (c) Ac_2O , HClO_4 ; (d) CH_3CN , H_2SO_4 ; (e) 18% HCl, 48 h; (f) DMF, $(\text{BOC})_2\text{O}$, TEA, DMAP, 5 h; (g) Ac_2O , fuming HNO_3 , CH_2Cl_2 ; (h) HCl, ether.

图 4



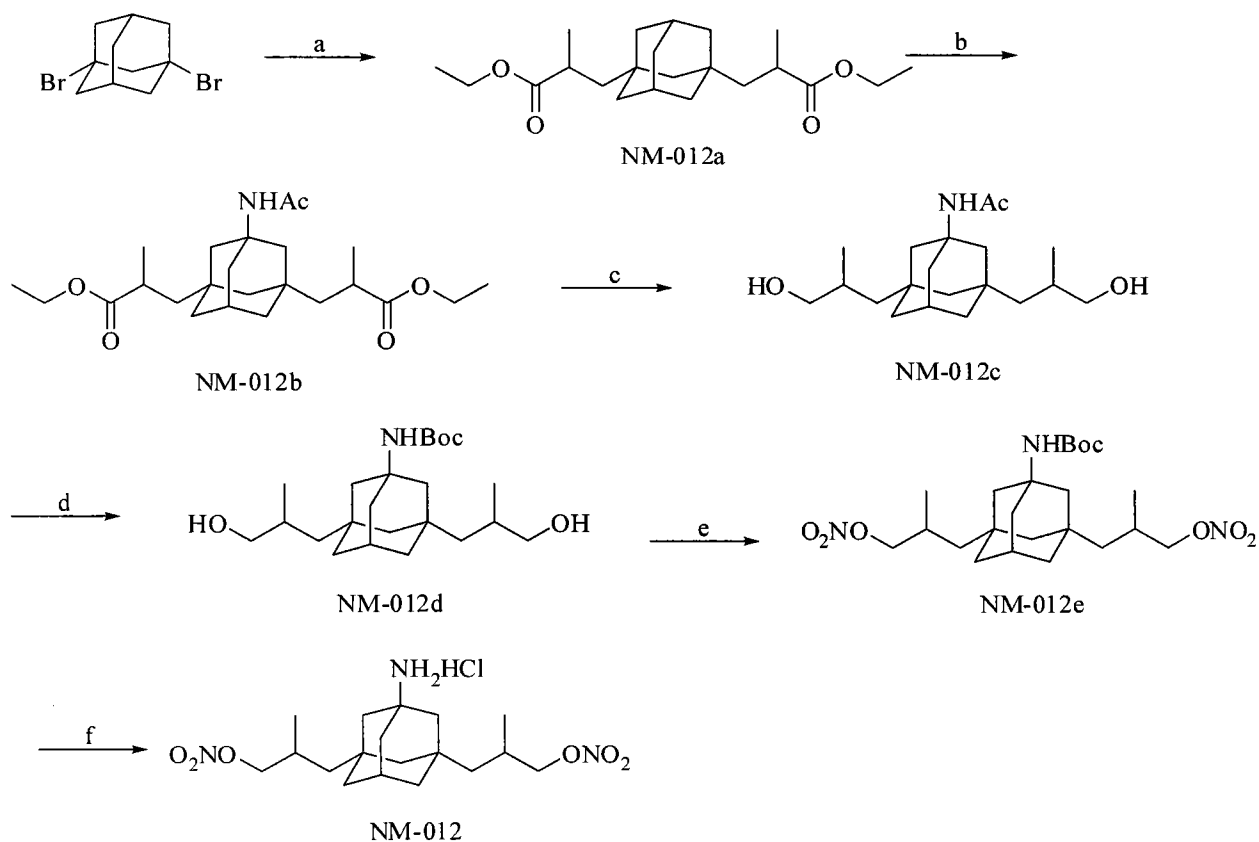
Reagents and conditions: (a) $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$, TEA, NaBH_4 ; (b) Ac_2O , HClO_4 ; (c) CH_3CN , H_2SO_4 ; (d) NaOH , Diethylene glycol, 170°C , 15 h; (e) $(\text{BOC})_2\text{O}$, TEA, THF, 5 h; (f) Ac_2O , fuming HNO_3 , CH_2Cl_2 ; (g) HCl , ether.

图 5



Reagents and conditions: (a) Ethyl acrylate, AIBN, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, Toluene, 110°C , 2 h; (b) CH_3CN , HNO_3 , H_2SO_4 ; (c) NaBH_4 , AlCl_3 , THF; (d) (1) NaOH , Diethylene glycol, 170°C , 15 h; (2) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 5 h; (e) fuming HNO_3 , Ac_2O , CH_2Cl_2 ; (g) HCl , ethyl.

图 6



Reagents and conditions: (a) Ethyl methacrylate, AIBN, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, Toluene, 110°C , 2 h; (b) CH_3CN , HNO_3 , H_2SO_4 ; (c) NaBH_4 , AlCl_3 , THF; (d) (1) NaOH , Diethylene glycol, 170°C , 15 h; (2) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 5 h; (e) fuming HNO_3 , Ac_2O , CH_2Cl_2 ; (g) HCl , ethyl.

图 7

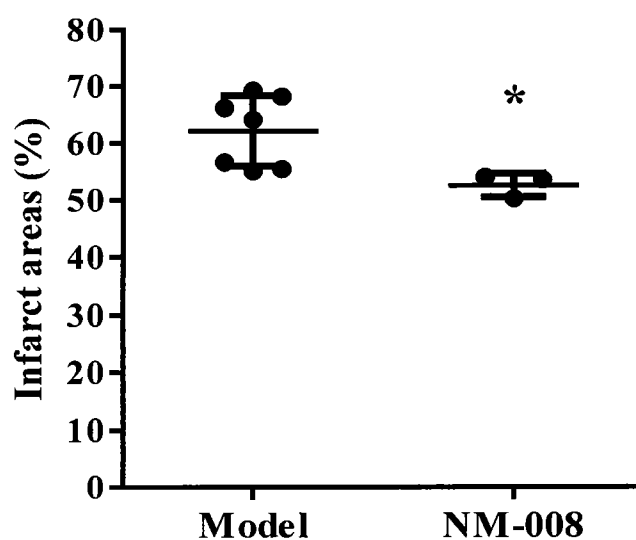


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/000314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 211/38 (2006.01) i; C08C 209/76 (2006.01) i; A61K 31/21 (2006.01) i; A61P 9/10 (2006.01) i; A61P 39/06 (2006.01) i; A61P 25/16 (2006.01) i; A61P 25/28 (2006.01) i; A61P 25/00 (2006.01) i; A61P 9/00 (2006.01) i; A61P 25/14 (2006.01) i; A61P 27/02 (2006.01) i; A61P 25/08 (2006.01) i; A61P 7/02 (2006.01) i; A61P 3/06 (2006.01) i; A61P 11/00 (2006.01) i; A61P 3/10 (2006.01) i; A61P 1/18 (2006.01) i; A61P 1/16 (2006.01) i; A61P 13/12 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i;
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 211/-; C08C 209/-; A61K 31/-; A61P 9/-; A61P 25/-; A61P 39/-; A61P 27/-; A61P 7/-; A61P 3/-; A61P 11/-; A61P 1/-; A61P 13/-; A61P 35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, DWPI, EPODOC, CNKI, CAPLUS, REGISTRY: amantadine, adamantanamine, nitrate, nitric oxide, alzheimer, Parkinson, neurodegenerat+, neurological

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1446193 A (PANORAMA RES INC.) 01 October 2003 (01.10.2003) claim 1, embodiments 16 and 17, description, page 10, the last paragraph, page 15, the fourth paragraph	1-3, 8-11
Y	CN 1446193 A (PANORAMA RES INC.) 01 October 2003 (01.10.2003) claim 1, embodiments 16 and 17, description, page 10, the last paragraph, page 15, the fourth paragraph	7
Y	CN 1335299 A (GUANGZHOU CHEM INST ACAD SINICA) 13 February 2002 (13.02.2002) example 1	7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 25 June 2015 (25.06.2015)	Date of mailing of the international search report 03 July 2015 (03.07.2015)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer HUANG, Minghui Telephone No. (86-10) 62086310

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/000314

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007065036 A2 (NEUROMOLECULAR PHARMACEUTICALS) 07 June 2007 (07.06.2007) the whole document	1-11
A	WO 2014015047 A1 (GEN HOSPITAL CORP.) 23 January 2014 (23.01.2014) the whole document	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/000314

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1446193 A	01 October 2003	ES 2243468 T3	01 December 2005
		US 2003008889 A1	09 January 2003
		US 6620845 B2	16 September 2003
		DE 60110557 D1	09 June 2005
		BR 0108547 A	10 June 2003
		US 7326730 B2	05 February 2008
		PT 1259477 T	31 August 2005
		HK 1052921 A1	16 September 2005
		EP 1259477 A1	27 November 2002
		WO 0162706 A1	30 August 2001
		MXPA 02008170 A1	01 July 2005
		CN 100339356 CC	26 September 2007
		PT 1259477 E	31 August 2005
		JP 2003523989 A	12 August 2003
		CA 2400916 A1	30 August 2001
		AU 2001243271 B2	09 December 2004
		EP 1568685 A1	31 August 2005
		US 2006106222 A1	18 May 2006
		CA 2400916 C	10 July 2012
		US 6444702 B1	03 September 2002
		DE 60110557 T2	27 April 2006
		JP 4317343 B2	19 August 2009
		US 2008183003 A1	31 July 2008
		AT 294774 T	15 May 2005
		AU 4327101 A	03 September 2001
		US 2004029929 A1	12 February 2004
		EP 1259477 B1	04 May 2005
CN 1335299 A	13 February 2002	CN 1125033 C	22 October 2003
WO 2007065036 A2	07 June 2007	WO 2007065036 A3	31 July 2008
WO 2014015047 A1	23 January 2014	None	

A. 主题的分类 C07C 211/38(2006.01)i; C07C 209/76(2006.01)i; A61K 31/21(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 39/06(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 25/14(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 25/08(2006.01)i; A61P 7/02(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 1/18(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07C 211/-; C07C 209/-; A61K 31/-; A61P 9/-; A61P 25/-; A61P 39/-; A61P 27/-; A61P 7/-; A61P 3/-; A61P 11/-; A61P 1/-; A61P 13/-; A61P 35/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, DWPI, EPDOC, CNKI, CAPLUS, REGISTRY: 金刚烷, 金刚烷胺, 氨基金刚烷, 硝基, 硝酸酯, NO, 一氧化氮, NMDA, 阿尔兹海默, 老年痴呆, AD, 神经退化, 帕金森, amantadine, adamantanamine, nitrate, nitric oxide, alzheimer, parkinson, neurodegenerat+, neurological																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 1446193 A (全景研究有限公司) 2003年 10月 1日 (2003 - 10 - 01) 权利要求1, 实施例16-17, 说明书第10页最后一段, 第15页第4段</td> <td>1-3, 8-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 1446193 A (全景研究有限公司) 2003年 10月 1日 (2003 - 10 - 01) 权利要求1, 实施例16-17, 说明书第10页最后一段, 第15页第4段</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 1335299 A (中国科学院广州化学研究所) 2002年 2月 13日 (2002 - 02 - 13) 实施例1</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2007065036 A2 (NEUROMOLECULAR PHARMACEUTICALS) 2007年 6月 7日 (2007 - 06 - 07) 全文</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014015047 A1 (GEN HOSPITAL CORP) 2014年 1月 23日 (2014 - 01 - 23) 全文</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 1446193 A (全景研究有限公司) 2003年 10月 1日 (2003 - 10 - 01) 权利要求1, 实施例16-17, 说明书第10页最后一段, 第15页第4段	1-3, 8-11	Y	CN 1446193 A (全景研究有限公司) 2003年 10月 1日 (2003 - 10 - 01) 权利要求1, 实施例16-17, 说明书第10页最后一段, 第15页第4段	7	Y	CN 1335299 A (中国科学院广州化学研究所) 2002年 2月 13日 (2002 - 02 - 13) 实施例1	7	A	WO 2007065036 A2 (NEUROMOLECULAR PHARMACEUTICALS) 2007年 6月 7日 (2007 - 06 - 07) 全文	1-11	A	WO 2014015047 A1 (GEN HOSPITAL CORP) 2014年 1月 23日 (2014 - 01 - 23) 全文	1-11
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 1446193 A (全景研究有限公司) 2003年 10月 1日 (2003 - 10 - 01) 权利要求1, 实施例16-17, 说明书第10页最后一段, 第15页第4段	1-3, 8-11																		
Y	CN 1446193 A (全景研究有限公司) 2003年 10月 1日 (2003 - 10 - 01) 权利要求1, 实施例16-17, 说明书第10页最后一段, 第15页第4段	7																		
Y	CN 1335299 A (中国科学院广州化学研究所) 2002年 2月 13日 (2002 - 02 - 13) 实施例1	7																		
A	WO 2007065036 A2 (NEUROMOLECULAR PHARMACEUTICALS) 2007年 6月 7日 (2007 - 06 - 07) 全文	1-11																		
A	WO 2014015047 A1 (GEN HOSPITAL CORP) 2014年 1月 23日 (2014 - 01 - 23) 全文	1-11																		
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																				
国际检索实际完成的日期 2015年 6月 25日		国际检索报告邮寄日期 2015年 7月 3日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451		受权官员 黄明辉 电话号码 (86-10) 62086310																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/000314

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1446193	A	2003年 10月 1日	ES	2243468	T3	2005年 12月 1日
				US	2003008889	A1	2003年 1月 9日
				US	6620845	B2	2003年 9月 16日
				DE	60110557	D1	2005年 6月 9日
				BR	0108547	A	2003年 6月 10日
				US	7326730	B2	2008年 2月 5日
				PT	1259477	T	2005年 8月 31日
				HK	1052921	A1	2005年 9月 16日
				EP	1259477	A1	2002年 11月 27日
				WO	0162706	A1	2001年 8月 30日
				MX	PA02008170	A	2005年 7月 1日
				CN	100339356	C	2007年 9月 26日
				PT	1259477	E	2005年 8月 31日
				JP	2003523989	A	2003年 8月 12日
				CA	2400916	A1	2001年 8月 30日
				AU	2001243271	B2	2004年 12月 9日
				EP	1568685	A1	2005年 8月 31日
				US	2006106222	A1	2006年 5月 18日
				CA	2400916	C	2012年 7月 10日
				US	6444702	B1	2002年 9月 3日
				DE	60110557	T2	2006年 4月 27日
				JP	4317343	B2	2009年 8月 19日
				US	2008183003	A1	2008年 7月 31日
				AT	294774	T	2005年 5月 15日
				AU	4327101	A	2001年 9月 3日
				US	2004029929	A1	2004年 2月 12日
				EP	1259477	B1	2005年 5月 4日
CN	1335299	A	2002年 2月 13日	CN	1125033	C	2003年 10月 22日
WO	2007065036	A2	2007年 6月 7日	WO	2007065036	A3	2008年 7月 31日
WO	2014015047	A1	2014年 1月 23日	无			