[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 02153819.0

[51] Int. Cl.
C07D 489/02 (2006.01)
C07D 221/22 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1328280C

[22] 申请日 2002.11.28 [21] 申请号 02153819.0

[73] 专利权人 中国科学院上海药物研究所

地址 200031 上海市太原路 294 号

共同专利权人 瑟维尔实验室

[72] 发明人 秦国伟 唐希灿 王 蕊 周天锡

P·莱塔热 D-H·凯尼亚尔

P·勒纳尔

[56] 参考文献

US6372756B1 2002.4.16

US4912114A 1990.3.27

Synthesis and antinociceptive activity of 7-Methoxycodeine IIJIMA I 等人, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 21 No. 12 1978

审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 刘金辉 林柏楠

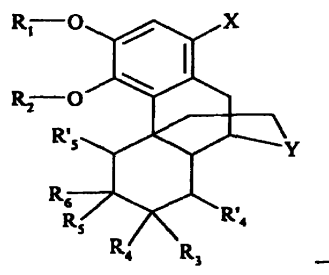
权利要求书 5 页 说明书 14 页 附图 1 页

[54] 发明名称

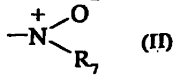
汉防己碱和汉防己碱化合物,合成和应用

[57] 摘要

本发明涉及汉防己碱和其化合物，并涉及式(I)化合物：其中 R_1 是烷基，R_2 是氢原子或烷基羰基，Y 是基团 NR_7 或见右 II 式，R_3、R_4、R'_4、R_5、R'_5 和 R_6 如说明书中所定义，和 X 是卤原子。本发明还涉及药物。

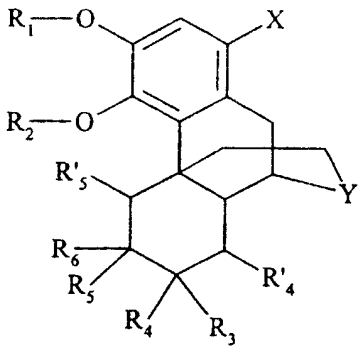


(I)



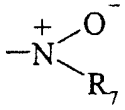
(II)

1. 式(I)化合物、其对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，



(I),

其中

- R_1 是烷基，
- R_2 是氢原子或烷基羰基，
- Y 是基团 NR_7 或  其中 R_7 是烷基，
- R_3 是羟基或烷氧基，
- R_4 和 R'_4 各是氢原子或一起形成另一键，或 R_3 和 R_4 一起形成氧代基团或=N-OR_8，其中 R_8 是氢原子或烷基，
- R_6 是羟基，其中烷基部分可以被羟基、烷氧基、羧基或烷氧羰基取代的烷基羰氧基，或烷氧基，
- R_5 和 R'_5 各是氢原子或一起形成另一键，或 R_5 和 R_6 一起形成氧代基团、=N-OR_9 或=N-$NR_{10}R_{11}$，其中 R_9、R_{10} 和 R_{11} 可以相同或不同，各是氢原子或烷基，
- 以及 X 是卤原子，

条件是式(I)化合物不能是 1-溴-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮、1-溴-4-羟基-3-甲氧基-17-甲基-吗啡喃-6,7-二酮和 1-溴-4-羟基-3,6-二甲氧基-17-甲基-5,6-二脱氢吗啡喃-6-酮中的任何一种，

其中：

－“烷基”是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

－“烷氧基”是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基。

2. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中 R_1 是甲基。

3. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中 R_2 是氢原子。

4. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中 R_2 是烷基羰基。

5. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中 R_2 是乙基羰基。

6. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中 Y 是基团 NR_7。

7. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中 X 是氯原子。

8. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中 X 是溴原子。

9. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中 R_3 是烷氧基且 R_4 和 R'_4 一起形成另一键。

10. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中 R_5 是氢原子。

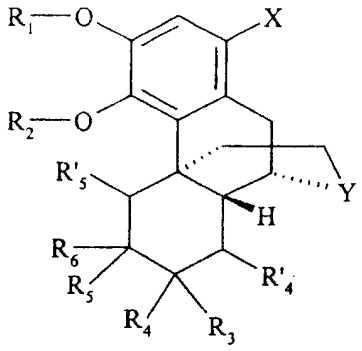
11. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中 R_6 是 OH 基团。

12. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中 R_6 是烷基羰氧基。

13. 根据权利要求 1 的式(I)化合物，其是(9α,13α)-1-氯-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-4,6-二醇。

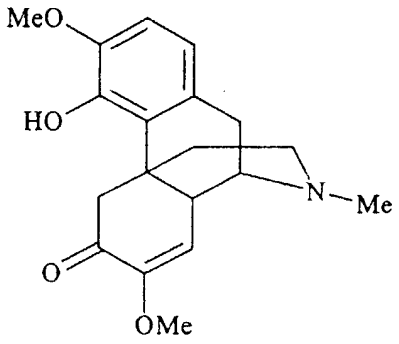
14. 根据权利要求 1 的式(I)化合物，其是丙酸(9α,13α)-1-氯-3,7-二甲氧基-17-甲基-4-(丙酰氧基)-7,8-二脱氢吗啡喃-6-基酯。

15. 根据权利要求 1 的式(I)化合物和其与可药用酸或碱的加成盐，其中所述式(I)化合物具有如下式(I')所示构型：



(I')

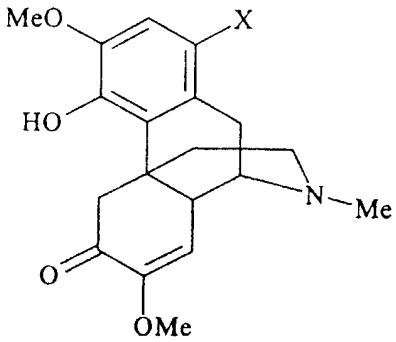
16. 制备根据权利要求 1 的式(I)化合物的方法，其特征在于使用式(II)化合物作为原料：



(II),

其中所述式(II)化合物是从青藤的茎中提取得到的；

将所述式(II)化合物与卤化剂反应，获得式(I/a)化合物—式(I)化合物的特例：



(I/a),

其中 X 如式(I)中所定义，对此式(I/a)化合物进行常规化学反应以获得全部式(I)化合物，其可以根据常规分离技术纯化，并在期望时转化为与可药用酸或碱的加成盐，而且如果适当的话可以根据常规分离技术分离成其异构

体。

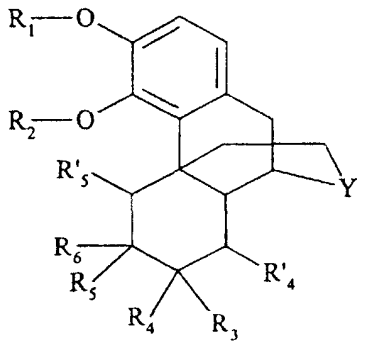
17. 根据权利要求 16 的方法，其中所述卤化剂为 SO_2Cl_2 或 Br_2。

18. 药物组合物，包含至少一种根据权利要求 1-15 之任一项的式(I)化合物或其与可药用酸或碱的加成盐以及一种或多种可药用赋形剂。

19. 根据权利要求 18 的药物组合物在制备用于治疗与脑老化及与神经变性疾病有关的记忆缺陷的药物中的用途。

20. 根据权利要求 19 的用途，其中所述神经变性疾病为阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病以及额叶和皮质下痴呆。

21. 下式(Ia)的汉防己碱化合物在获取旨在用于治疗与脑老化及与神经变性疾病有关的记忆缺陷的药物组合物中的用途:



(Ia),

其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R'_4、R_5、R'_5、R_6 和 Y 如权利要求 1 中的定义，条件是式(Ia)化合物不是 4-羟基-3-甲氧基-17-甲基-吗啡喃-6,7-二酮。

22. 根据权利要求 21 的汉防己碱化合物在获取旨在用于治疗与脑老化及与神经变性疾病有关的记忆缺陷的药物组合物中的用途，其中所述汉防己碱化合物是：(9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮脲；(7α,9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-6-酮；(7β,9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-6-酮；丙酸(9α,13α)-3,7-二甲氧基-17-甲基-6-氧代-7,8-二脱氢吗啡喃-4-基酯；(9α,13α)-3,4,7-三甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮；(9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮肟；(9α,13α)-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-4,6-二醇；(9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮 N-氧化物；(9α,13α)-6-氨基-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-4-醇；

4-{[(9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-基]-氧基}-4-氧代丁酸；丙酸(9α,13α)-3,7-二甲氧基-17-甲基-4-(丙酰氧基)-7,8-二脱氢吗啡喃-6-基酯。

23. 根据权利要求21或22的用途，其中所述神经变性疾病为阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病以及额叶和皮质下痴呆。

24. 用于治疗与脑老化及与神经变性疾病有关的记忆缺陷的药物组合物，包含如权利要求21或22中所限定的汉防己碱化合物及一种或多种可药用赋形剂。

25. 根据权利要求24的药物组合物，其中所述神经变性疾病为阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病以及额叶和皮质下痴呆。

汉防己碱和汉防己碱化合物，合成和应用

青藤(*Sinomenum acutum*)是一种木质藤本植物，其广泛分布在中国的中部、东南和西南部，并被包括在中国药典(中华人民共和国药典委员会，2000)中。它含有大量不同化学结构的生物碱，如汉防己碱、清风藤碱、乙基汉防己碱、双汉防己碱、四氢表小檗碱、青藤碱和木兰花碱(Huang Tai-Kang，《常用中药的组成和药理学手册》(*Handbook of the Composition and Pharmacology of Common Chinese Drugs*)，中国医学科技出版社，1994，北京，1156-1160)。

汉防己碱是一种吗啡样生物碱并是所述植物的主要成分，对它的研究已有很多；尤其是，其可能表现出抗炎、免疫抑制、抗心率不齐和止痛性质(Qiang Liu 等，Chinese Traditional and Herbal Drugs(中草药)，1997，28(4)，247)。

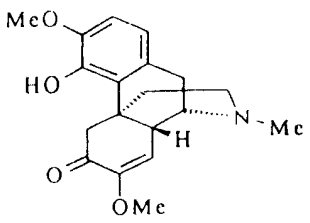
目前我们发现汉防己碱在动物实验模型中有促进记忆认知的性质。

由预期寿命延长造成的人口老化引起与正常脑老化或神经变性疾病(如阿尔茨海默氏病)过程中的病理性脑老化有关的认知障碍大大增加。

现今用于治疗与衰老有关的认知障碍的大多数物质通过促进中枢胆碱能系统－在乙酰胆碱酯酶抑制剂(他克林、多萘哌齐(donepezil))和胆碱能激动剂(奈非西坦)的情况下直接促进，或在精神功能改善剂(nootropic agent)(吡拉西坦、普拉西坦)和脑血管扩张药(长春西汀)的情况下间接促进。

因此，尤其有价值的是合成能够对抗与衰老相关的认知障碍和/或改善认知活动的新化合物。

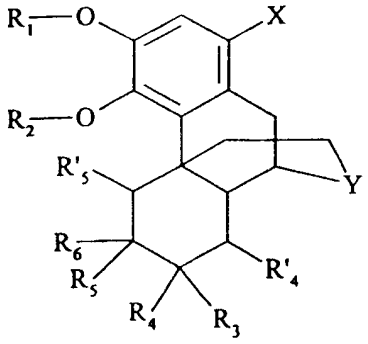
本发明一方面涉及汉防己碱



和/或汉防己碱化合物在记忆认知障碍中的用途，另一方面涉及在相同领域具有特别有价值的药理学性质的新化合物的合成。

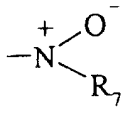
图 1 为在本发明中用作原料的式(II)化合物的提取流程图。

更具体地，本发明涉及式(I)化合物：



(I),

其中

- R_1 是烷基，
- R_2 是氢原子或烷基羰基，
- Y 是基团 NR_7 或  其中 R_7 是烷基，
- R_3 是羟基或烷氧基，
- R_4 和 R'_4 各是氢原子或一起形成另一键，或 R_3 和 R_4 一起形成氧代基团或=N-OR_8，其中 R_8 是氢原子或烷基，
- R_6 是羟基，其中烷基部分可以被羟基、烷氧基、羧基或烷氧羰基取代的烷基羰氧基，或烷氧基，
- R_5 和 R'_5 各是氢原子或一起形成另一键，或 R_5 和 R_6 一起形成氧代基团、=N-OR_9 或=N-$NR_{10}R_{11}$，其中 R_9、R_{10} 和 R_{11} 可以相同或不同，各是氢原子或烷基，
- 以及 X 是卤原子，

条件是式(I)化合物不能是 1-溴-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮，

应当理解的是：

- “烷基”是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

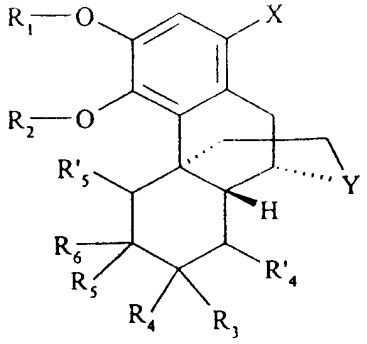
－“烷氧基”是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基，

并涉及式(I)化合物的对映体和非对映体，及其与可药用酸或碱的加成盐。

在所述可药用酸中可以提及的有，但不限于，盐酸、氢溴酸、硫酸、膦酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、甲磺酸、樟脑酸、草酸等。

在所述可药用碱中可以提及的有，但不限于，氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁基胺等。

根据本发明的式(I)化合物的优选构型如式(I')所示：



(I')

优选的 R_1 基团是甲基。

有利的是，R_2 是氢原子或基团 EtCO。

Y 优选是基团 NR_7，更优选是基团 N-Me。

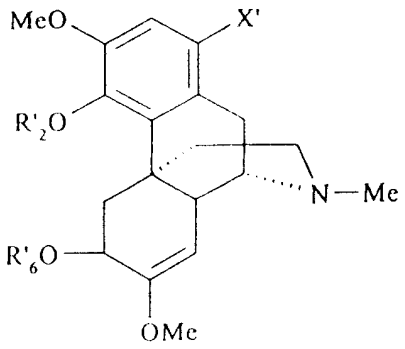
X 非常优选是氯或溴原子。

有利地，本发明涉及式(I)的化合物，其中 R_3 是烷氧基且 R_4 和 R'_4 一起形成另一键。

R_5 优选是氢原子。

R_6 有利地是 OH 或烷基羰氧基，更尤其是乙基羰氧基。

非常优选的是本发明涉及式(I'')化合物：



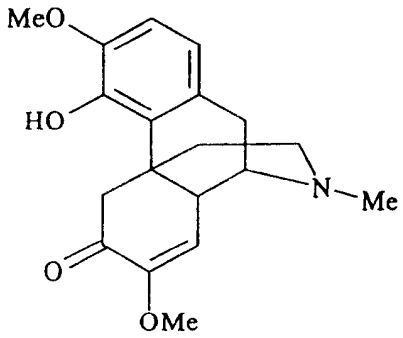
(I'')

其中 R'_2 和 R'_6 可以相同或不同，是氢原子或烷基羰基，且 X'是氯或溴原子。

甚至更优选地，本发明涉及如下式(I)化合物，其是(9α,13α)-1-氯-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-4,6-二醇和丙酸(9α,13α)-1-氯-3,7-二甲氧基-17-甲基-4-(丙酰氧基)-7,8-二脱氢吗啡喃-6-基酯。

本发明优选化合物的对映体和非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐构成了本发明的一个完整部分。

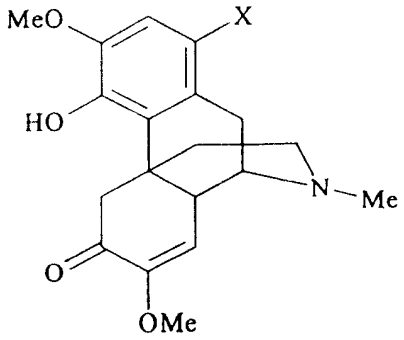
本发明还涉及制备式(I)化合物的方法，该方法的特征在于使用式(II)化合物作为原料:



(II),

其中所述式(II)化合物是根据附图 1 从青藤的茎中提取得到的;

将所述式(II)化合物与卤化剂如 SO_2Cl_2 或 Br_2 反应，获得式(I/a)化合物－式(I)化合物的特例:



(I/a),

其中 X 如式(I)中所定义，对此式(I/a)化合物进行常规化学反应以获得全部式(I)化合物，其可以根据常规分离技术纯化，并在期望时转化为与可药用酸或碱的加成盐，而且如果适当的话可以根据常规分离技术分离成其异构

体。

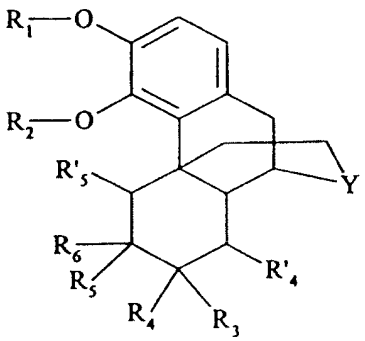
除了本发明化合物是新的这一事实外，它们还具有促进认知活动的性质，这使得它们可以用于治疗与脑老化及与神经变性疾病有关的认知缺陷，其中所述神经变性疾病有如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病以及额叶和皮质下痴呆。

本发明还涉及包含至少一种式(I)化合物作为活性成分并包含一种或多种适当的惰性非毒性赋形剂的药物组合物。

本申请人还发现汉防己碱和/或汉防己碱化合物具有促进记忆认知的性质。

因此，本发明还涉及汉防己碱和/或汉防己碱化合物在获取用于治疗与脑老化及与神经变性疾病有关的认知缺陷的药物组合物中的用途，其中所述神经变性疾病有例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病以及额叶和皮质下痴呆。

更特别地，本发明涉及汉防己碱和/或汉防己碱化合物如式(Ia)的化合物在获取用于治疗与脑老化及与神经变性疾病有关的认知缺陷的药物组合物中的用途，其中所述神经变性疾病有例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病以及额叶和皮质下痴呆，所述式(Ia)化合物是：



(Ia),

其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R'_4、R_5、R'_5、R_6和 Y 如式(I)中所定义，且所述化合物更具体地是(9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮腙；(7α,9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-6-酮；(7β,9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-6-酮；丙酸(9α,13α)-3,7-二甲氧基-17-甲基-6-氧代-7,8-二脱氢吗啡喃-4-基酯；(9α,13α)-3,4,7-三甲氧基

-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮；(9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮肟；(9α,13α)-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-4,6-二醇；(9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮 N-氧化物；(9α,13α)-6-氨基-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-4-醇；4-{[(9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-基]-氧基}-4-氧代丁酸；丙酸(9α,13α)-3,7-二甲氧基-17-甲基-4-(丙酰氧基)-7,8-二脱氢吗啡喃-6-基酯。

本发明的一个有利方面涉及汉防己碱在获取用于治疗与脑老化及与神经变性疾病有关的认知缺陷的药物组合物中的用途。

本发明另一尤其有意义的方面涉及式(Ia)化合物在获取用于治疗与脑老化及与神经变性疾病有关的认知缺陷的药物组合物中的用途，所述式(Ia)化合物更特别地是(9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮腙；(7α,9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-6-酮；(7β,9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-6-酮；丙酸(9α,13α)-3,7-二甲氧基-17-甲基-6-氧代-7,8-二脱氢吗啡喃-4-基酯；(9α,13α)-3,4,7-三甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮；(9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮肟；(9α,13α)-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-4,6-二醇；(9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮 N-氧化物；(9α,13α)-6-氨基-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-4-醇；4-{[(9α,13α)-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-基]氧基}-4-氧代丁酸；丙酸(9α,13α)-3,7-二甲氧基-17-甲基-4-(丙酰氧基)-7,8-二脱氢吗啡喃-6-基酯。

本发明还涉及包含汉防己碱或其化合物以及一种或多种可药用赋形剂的药物组合物，该组合物用于治疗与脑老化及与神经变性疾病如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病以及额叶和皮质下痴呆有关的认知缺陷。

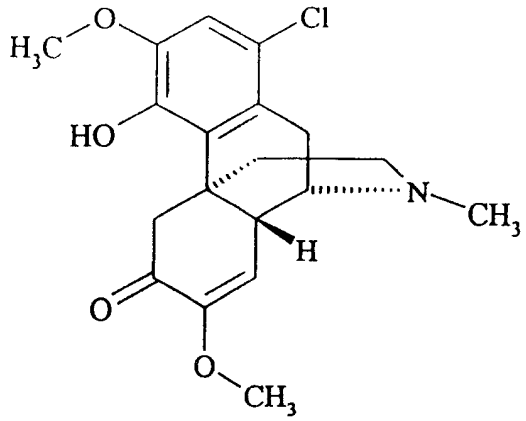
在根据本发明的药物组合物中，更为特别地可以提及的是适于口服、胃肠外(静脉内或皮下)或鼻腔给药的那些，片剂或糖衣丸，舌下片，明胶

胶囊，锭剂，栓剂，霜剂，软膏，皮肤凝胶，可注射制剂，可饮用悬浮液等。

有用的剂量可以根据疾病的性质和严重性、给药途径以及患者的年龄和体重的不同而改变。剂量变化范围为每天 0.01mg-1g，一次或多次给药。

如下实施例举例说明本发明，但不以任何方式构成限制。

实施例 1: (9α,13α)-1-氯-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮



向 100mg 式(II)化合物的 5ml $CHCl_3$ 溶液中加入 3 滴 SO_2Cl_2。室温下搅拌反应混合物 4 小时，并用 $NaHCO_3$ 溶液将 pH 调节至 7-8; 然后用 $CHCl_3$ 进行萃取。在减压下蒸发有机相，使用 $CHCl_3$-MeOH(9:1)洗脱液在硅胶上对所获残余物进行层析，产生黄色固体标题化合物。

熔点: 126-128℃。

实施例 2: 丙酸(9α,13α)-1-氯-3,7-二甲氧基-17-甲基-6-氧代-7,8-二脱氢吗啡喃-4-基酯

向 500mg 实施例 1 所获化合物和 100mg DMAP 的 15ml 吡啶溶液中缓慢加入 2ml 丙酸酐，室温搅拌此反应混合物 3 小时。然后蒸发反应混合物并将所获残余物溶解在少量水中。用 $NaHCO_3$ 溶液调节所获溶液的 pH 至 8-9，然后用 $CHCl_3$ 进行萃取。有机相用水洗涤 3 次，经硫酸钠干燥后进行蒸发。使用 $CHCl_3$-MeOH(20:1)洗脱液在硅胶上对所获残余物进行层析，产生无色油状标题化合物。

实施例 3: (6β,7β,9α,13α)-1-氯-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-4,6-二醇

将 720mg 实施例 1 化合物和 100mgPtO_2 在 50ml 无水乙醇中的混合物

于室温及 H_2 气氛下搅拌 12 小时。通过过滤除去 PtO_2，并真空蒸发乙醇，得到糖浆状残余物。用热的无水乙醇(10ml)洗涤此残余物，通过过滤收集得到的粉末状固体，然后在 $CHCl_3/C_2H_5OH$ 中结晶，产生白色晶体状标题化合物。

熔点：210-212℃。

实施例 4：(9α,13α)-1-氯-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-4,6-二醇

向 500mg 实施例 1 所获化合物的 15ml 甲醇溶液中加入 500mg$NaBH_4$，并搅拌反应混合物 1.5 小时。然后蒸发掉甲醇，并用 $CHCl_3$ 萃取所获残余物。有机相通过 Na_2SO_4 干燥后在减压下蒸发。通过从 Et_2O 中重结晶得到白色晶体形式的标题化合物。

熔点：118-120℃。

实施例 5：丙酸(9α,13α)-1-氯-3,7-二甲氧基-17-甲基-4-(丙酰氧基)-7,8-二脱氢吗啡喃-6-基酯

以实施例 4 获得的化合物开始，使用实施例 2 所述方法得到标题化合物。

油状物。

实施例 6：丙酸(6β,7β,9α,13α)-1-氯-3,7-二甲氧基-17-甲基-4-(丙酰氧基)吗啡喃-6-基酯

以实施例 3 获得的化合物开始，使用实施例 2 所述方法得到标题化合物。

油状物。

实施例 7：(9α,13α)-1-氯-3,4,7-三甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮

用过量的新制备的重氮甲烷在乙醚中的制剂处理 400mg 实施例 1 化合物的 10ml 甲醇溶液，并室温搅拌反应混合物 12 小时。然后使用冰醋酸分解多余的重氮甲烷，并在减压下蒸发除去溶剂。用饱和 $NaHCO_3$ 溶液将所获残余物的 pH 调节至 8-9，然后用 $CHCl_3$ 萃取。使用 Na_2SO_4 干燥有机相并真空干燥，然后在硅胶上层析所获残余物(洗脱液 $CHCl_3$-MeOH)，得到油状标题产物。

实施例 8: (9α,13α)-1-氯-3,4,7-三甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-醇

以实施例 7 所获化合物开始，使用实施例 4 所述方法得到标题化合物。无色晶体。

熔点: 163-165℃。

实施例 9: (9α,13α)-1-氯-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮肟

向 360mg 实施例 1 所获化合物的乙醇溶液中加入 200mg$NH_2OH \cdot HCl$ 和 300mg 乙酸钠。搅拌反应混合物 4 小时；然后过滤并在减压下蒸发。所获残余物使用 $NaHCO_3$ 溶液调节成碱性，并用 $CHCl_3$ 萃取。有机相经 Na_2SO_4 干燥后在减压下蒸发，通过从 EtOH 中重结晶得到针状标题化合物。

熔点: 167-169℃。

实施例 10: (9α,13α)-1-氯-6-乙氧基-4-羟基-3-甲氧基-17-甲基-5,6-二脱氢吗啡喃-7-酮

10℃下向 1.3g 实施例 1 所获化合物在 100ml$CHCl_3$和 10ml 无水乙醇中的溶液中加入 SO_2Cl_2，并搅拌反应混合物 8 小时。然后在减压下蒸发掉溶剂，并使用 $NaHCO_3$ 中和残余物，然后用 $CHCl_3$ 萃取。有机相经 Na_2SO_4 干燥后在减压下蒸发，通过从 CH_3CN 中重结晶得到淡黄色晶体标题化合物。

熔点: 190-192℃。

实施例 11: (9α,13α)-1-氯-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮腙

90℃下搅拌 600mg 实施例 1 所获化合物在 10ml85%肼中的溶液 8 小时。冷却后，过滤反应混合物，用水洗涤所获固体并从 EtOH 中重结晶，得到淡黄色晶体标题化合物。

熔点: 235-237℃。

实施例 12: (9α,13α)-1-溴-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮

将 6.6g 实施例 1 所获化合物在 150ml$CHCl_3$中的溶液冷却至 0℃，搅拌下滴加经浓硫酸干燥过的溴，同时使反应混合物维持在 5℃。继续该反应几分钟，然后使用 $NaHCO_3$进行中和。分离出有机相，经 Na_2SO_4干燥后在减压下蒸发，所获残余物从 EtOH 中重结晶，得到棕色晶体标题化合物。

熔点：163-165℃。

实施例 13：(9α,13α)-1-溴-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-4,6-二醇

以实施例 12 所获化合物开始并将 $NaBH_4$替换成 KBH_4，使用实施例 4 所述方法得到标题化合物。

固体。

熔点：144-146℃。

实施例 14：(9α,13α)-1-溴-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮腙

以实施例 12 所获化合物开始，使用实施例 11 所述方法得到标题化合物。

固体。

熔点：208-210℃。

实施例 15：(9α,13α)-1-溴-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮肟

以实施例 12 所获化合物开始，使用实施例 9 所述方法得到标题化合物。

固体。

熔点：180-182℃。

实施例 16：(9α,13α)-1-溴-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮 N-氧化物

室温搅拌实施例 12 化合物(820mg)在 H_2O_2(10ml)中的混合物 24 小时，然后用 $CHCl_3$萃取 3 次(30ml × 3)。用无水 Na_2SO_4过夜干燥合并的萃取物，并通过蒸发除去溶剂，向所获残余物中加入 30ml 冷水。过滤收集粉末固体，用冷水洗涤直到水变为无色为止，然后在乙醇中结晶得到固体标题化

合物。

熔点：170-172℃。

实施例 17：(9α,13α)-1-氯-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-6-酮 N-氧化物

室温搅拌实施例 1 化合物(720mg)在 H_2O_2(10ml)中的混合物 24 小时，然后萃取 3 次(25ml × 3)。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的萃取物，并通过蒸发除去溶剂。将 30ml 冷水加入所获残余物中。过滤收集产生的白色粉末固体，并在乙醇中结晶得到固体标题化合物。

熔点：170-172℃。

实施例 18：(9α,13α)-1-溴-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-4,6-二醇

以实施例 12 所获化合物开始，使用实施例 3 所述方法获得标题化合物。

熔点：160-162℃。

实施例 19：(9α,13α)-1-氯-6-乙氧基-3-甲氧基-17-甲基-5,6-二脱氢吗啡喃-4,7-二醇

以实施例 10 所获化合物开始并用 KBH_4 替换 $NaBH_4$，使用实施例 4 所述方法得到标题化合物。

固体。

熔点：168-170℃。

实施例 20：(9α,13α)-1-氯-6-乙氧基-4-羟基-3-甲氧基-17-甲基-5,6-二脱氢吗啡喃-7-酮肟

以实施例 10 所获化合物开始，使用实施例 9 所述方法得到标题化合物。

固体。

熔点：216-218℃。

本发明化合物的药理学研究

实施例 A：急性毒性研究

在给各包含 8 只小鼠(26 ± 2 克)的实验组口服给药后，评价急性毒性。在第一天以及处理后的两周内每天定期观察动物。评价 LD_{50}(引起 50％动

物死亡的剂量)，证实本发明化合物具有低毒性。

实施例 B：小鼠 Morris 水迷宫试验

使用小鼠 Morris 水迷宫试验(Morris 等，Nature(自然)，1986，319，774-776)并以东莨菪碱作为遗忘剂，评价本发明化合物的抗遗忘作用。使用不同性别的昆明(Kumming)系小鼠(18-24g，上海实验动物中心)。将小鼠放入水迷宫(80 × 50 × 20cm)，并训练其寻找平台。适应一天后，每只小鼠接受每日 3 次的训练，共 7 天。小鼠被训练达到如下标准：20 秒内找到平台，且进入死端的错误小于 2 次。一旦小鼠达到此标准，即减少训练次数至每天一次直到所有的小鼠均符合标准。将训练过的小鼠随机分组。把待研究的化合物溶解在蒸馏水中，并通过口服途径在行为试验前 40 分钟给药。试验前 30 分钟注射东莨菪碱(5mg/kg，腹膜内)。记录出错的次数和达到平台的时间。数据表示为平均值+/-s.e.m。使用 ANOVA 进行统计学分析，随后进行 Duncan 氏多范围检验。

结果证实在小鼠 Morris 水迷宫试验中本发明化合物能够以剂量依赖性方式(20-100mg/kg)抵制东莨菪碱诱导的记忆损伤，说明该化合物具有抗遗忘性质。

实施例 C：Wistar 大鼠的社会认知

社会认知实验最初在 1982 年由 THOR 和 HOLLOWAY 描述过(J. Comp. Physiol.，1982，96，1000-1006)，随后被许多作者(DANTZER 等，Psychopharmacology(精神药理学)，1987，91，363-368；PERIO 等，Psychopharmacology，1989，97，262-268)提议用于研究新化合物的记忆认知作用。该实验基于大鼠嗅觉记忆的自然表达和其遗忘的天然倾向，这就使得可以通过成年大鼠对幼年同类动物的识别来评价记忆力。将随机取得的幼年大鼠(21 天)放入装有成年大鼠的笼子中 5 分钟。在视频装置的帮助下，实验员观察成年大鼠的社会认知行为并测量整个持续时间。然后将幼年大鼠从成年大鼠的笼子中取出并在第二次引入实验前将其置于自己的笼子中。给予成年大鼠测试化合物，并在 2 小时后再次使其和幼年大鼠相处(5 分钟)。然后再次观察社会认知行为，并测量持续时间。评价的标准是

2 次相处的“识别”时间之间的差异(T_2-T_1)，以秒表示。

所获结果表明对于 3-30mg/kg 的剂量，差异(T_2-T_1)的范围为(-10)s-(-33)s，这说明本发明化合物极大地增强了记忆力。

实施例 D: Wistar 大鼠的物体识别

Wistar 大鼠的物体识别实验最初由 ENNACEUR 和 DELACOUR 建立(Behv. Brain Res.(行为与脑研究)，1988，31，47-59)。该实验基于动物的自发探索活动，在人类中具有偶然记忆的特征。该记忆实验对衰老(SCALI 等，Eur. J. Pharmacol.(欧洲药理学杂志)，1997，325，173-180)和胆碱能功能障碍(BARTOLINI 等，Pharm. Biochem. Behav.(药学、生物化学和行为)，1996，53(2)，277-283)敏感，且基于对形状较类似的 2 个物体(一个是熟悉的，另一个是新的)进行的探索的差异。在实验前，使动物熟悉环境(没有物体的罩子)。在第一步阶段，将大鼠放入内有两个相同物体的罩内(3 分钟)。测量对每个物体的探索持续时间。在 24 小时后的第二阶段(3 分钟)，将 2 个物体中的一个替换成新的物体。测量对每个物体的探索持续时间。评价标准是在第二阶段中对新物体的探索时间与对熟悉物体的探索时间之间的差异(Δ)，以秒表示。早先在每个阶段前 30 分钟通过腹膜内途径用载体处理过的对照动物以相同的方式探索熟悉物体和新物体，这说明较早引入的物体已被忘记。用促进记忆认知的化合物处理的动物优先探索新物体，这说明较早引入的物体已被记住。

所获结果表明对于 0.3-10mg/kg 的剂量，差异(Δ)范围为 5-11s，这说明本发明化合物极大地增强了记忆力。

实施例 E: $NANO_2$ 诱导的小鼠缺氧

在小鼠中评价本发明化合物的神经保护作用。由中国科学院上海实验动物中心提供不同性别的昆明系小鼠(清洁级，证书号 005)。将重 22－28 g 的小鼠保持在 12 小时光照/黑暗周期中，使其可随意获得水和食物。将待研究的化合物溶解在 5％聚山梨酸酯 80 溶液中并在腹膜内给予剂量为 225mg/kg 的 $NaNO_2$ 之前 60 分钟口服给予此待测化合物(50mg/kg)。观察致死率，记录存活的延长。所获结果说明本发明化合物(50mg/kg，口服)

能够增加腹膜内给予 $NaNO_2$ 后的小鼠存活率。这些结果证实本发明化合物在小鼠中具有明显的抗缺氧和神经保护作用。

实施例 F: 药物组合物

制备 1000 片各含有 10mg 活性成分的片剂的配方:

(9α,13α)-1-氯-3,7-二甲氧基-17-甲基-7,8-二脱氢吗啡喃-4,6-二醇(实施例 4).....10g

羟丙基纤维素.....2g

小麦淀粉.....10g

乳糖.....100g

硬脂酸镁.....3g

滑石.....3g

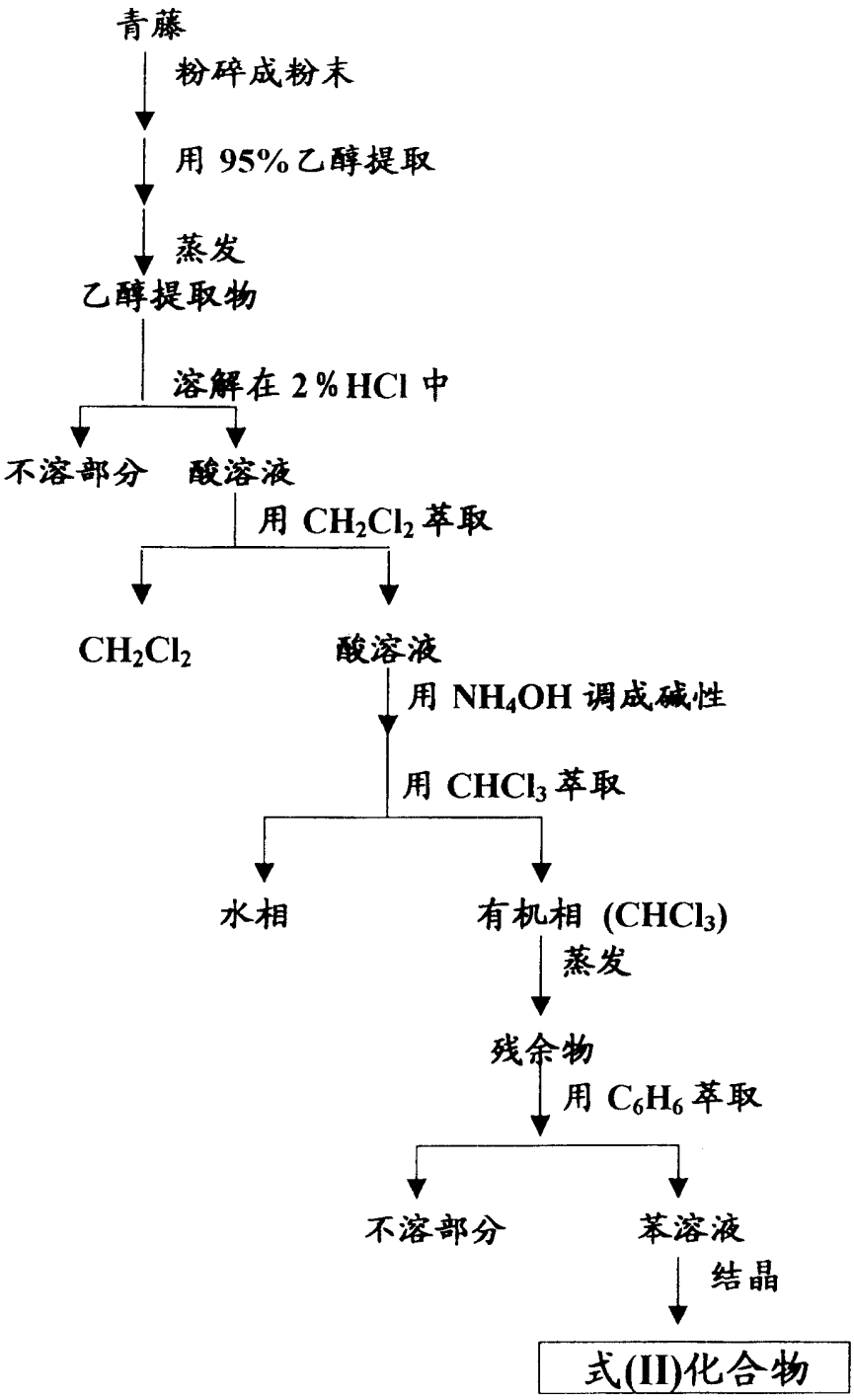


图 1: 式(II)化合物的提取