(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101037430 B
(45)授权公告日 2012.08.01

(21)申请号 200610029477.8

(22)申请日 2006.07.27

(73)专利权人 复旦大学
地址 200433 上海市邯郸路 220 号

(72)发明人 仇缀百 谢琼 陈红专 王昊 卢美艳 王星海

(74)专利代理机构 上海元一成知识产权代理事务所(普通合伙) 31268
代理人 吴桂琴

(51)Int.Cl.
C07D 223/04(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

(56)对比文件

CN 1569839 A,2005.01.26, 说明书第 2-3 页.

R.A.Olofson, et al..Selective N-Dealkylation of TertiaryAmineswithVinylChlorofornate: an improved synthesis ofnaloxone.Tetrahedron Lett.18 18.1977,1567-1569.

Qiong Xie, et al..Investigation of the bindingmode of(-)-meptazinol and bis-meptazinol derivatives onacetylcholinesterase using a molecular docking method.J. Mol. Model.12 4.2006,12(4),390-392, 395-396.

John R. Ferguson.Efficient New Synthesis of (+)-and(-)-Anatoxin-aRevised ConfigurationofResolved9-Methyl-9-azabicyclo[4.2.1]nonan-2-one.Tetrahedron Lett.36 48.1995,8868.

M.M.Abdel-Monem, et al.. N-Demethylation of Morphine and StructurallyRelatedCompounds with Chloroformate Esters.J. Med. Chem.15 2.1972,209.

审查员 李享

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54)发明名称

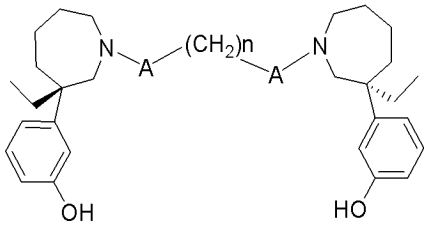
(-)-美普他酚双配基衍生物和/或其盐类及其制备方法和用途

(57)摘要

本发明属制药领域,涉及光学纯 (-)-美普他酚双配基衍生物或其盐类,制备方法及其用途。本发明以 (-)-美普他酚为原料,经N-去甲基反应制得 (-)-N-去甲基美普他酚,而后由 (-)-N-去甲基美普他酚与二酰氯或二卤代烃缩合成为 (-)-美普他酚双配基衍生物。经鼠脑乙酰胆碱酯酶抑制活性测试显示,(-)-美普他酚双配基衍生物盐酸盐的活性与 (-)-盐酸美普他酚相比有明显的提高,其中 (-)-美普他酚双配基衍生物当 A 为 CH_2,n 为 7 时活性最强,是 (-)-美普他酚的 1.10×10^4 倍,有望开发成为治疗指数高、毒副作用小的早老性痴呆治疗药物。

CN 101037430 B

1. 具有如下的结构通式的 (-)- 美普他酚双配基衍生物和 / 或其盐类在制备治疗早老性痴呆症药物中的用途 :



其中 :A 为 CH_2, n = 6、7、8、9 或 10 ;

所述盐是无机酸盐或有机酸盐。

2. 按权利要求 1 所述的用途, 其特征在于, n = 7。

3. 按权利要求 1 或 2 所述的用途, 其特征在于, 所述盐是盐酸盐。

(-)-美普他酚双配基衍生物和/或其盐类及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属制药领域，涉及光学纯 (-)-美普他酚双配基衍生物和/或其盐类及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 美普他酚 (Meptazinol)，分子式 $C_{15}H_{23}NO$，化学名为 3-(3-乙基-1-甲基-1H-六氢氮杂卓-3-基）苯酚，是 1986 年上市的镇痛药物，其镇痛活性与喷他佐辛、度冷丁及右丙氧酚相当，但比吗啡稍弱，与其他阿片类镇痛药相比，其呼吸抑制和成瘾性等副作用极低，故不属“麻药”管理范畴。已知美普他酚可适用于急慢性疼痛，如创伤、术后、产科和癌痛等，特别用于分娩镇痛安全有效，不影响新生儿的健康。上市后临床疗效可靠，于 1998 年为英国药典收载。

[0003] 临床上使用的是盐酸美普他酚的外消旋体，有研究，以光学纯的酒石酸或其衍生物为拆分剂，对外消旋美普他酚进行化学拆分获得光学纯美普他酚或其盐类，经毛细管电泳方法确证 e.e. 值＞ 99%，左旋体通过单晶 X 衍射确定了它的绝对构型为 (3S)。经小鼠脑乙酰胆碱酯酶抑制活性测定，获得的 (-)-美普他酚盐酸盐具备乙酰胆碱酯酶抑制的药理活性，结果表明左旋体或其盐类值得进行乙酰胆碱酯酶抑制剂的开发研究。

[0004] 乙酰胆碱酯酶抑制剂是目前 FDA 批准用于治疗早老性痴呆的主要临床药物，能够有效缓解患者的痴呆症状。近几年，根据乙酰胆碱酯酶存在底部（三合一酶催化中心）和口部（外周阴离子位点）两个重要的活性位点的特点，设计和合成了许多活性提高的乙酰胆碱酯酶抑制剂双配基和双功能团衍生物，包括双分子他克林，双分子石杉碱乙等。国内外目前尚未有美普他酚的双配基药物的研究报道。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供光学纯 (-)-美普他酚双配基衍生物和/或其药学上可接受的盐。

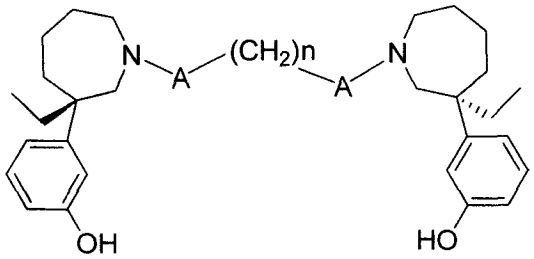
[0006] 本发明的另一目的是提供光学纯 (-)-美普他酚双配基衍生物及其盐类的制备方法。

[0007] 本发明的进一步目的是提供上述光学纯 (-)-美普他酚双配基衍生物及其盐类对乙酰胆碱酯酶优良的抑制活性，以及用于早老性痴呆的治疗的用途。

[0008] 本发明以 (-)-美普他酚为活性单元，运用计算机辅助对接方法，设计和合成了 (-)-美普他酚双配基衍生物，使便与酶的两个活性部位：催化中心和外周阴离子位点，同时作用，研究双配基链长与活性的构效关系。寻找新的活性更强的乙酰胆碱酯酶抑制剂，以进一步开发成为治疗指数高、毒副作用小的早老性痴呆治疗药物

[0009] 本发明涉及的 (-)-美普他酚双配基衍生物具有 (I) 的结构通式：

[0010]



（Ⅰ）

[0011] A 为 C ＝ O，CH_2；n 为 0 ～ 10；

[0012] 所述盐的酸根可以是无机酸，也可以是有机酸。

[0013] 本发明采用下述制备方法合成上述 (-)- 美普他酚双配基衍生物及其盐类，合成路线如 (II) 所示：

[0014] 1. (-)- 美普他酚去 N- 甲基的反应：(-)- 美普他酚与卤甲酸酯在惰性溶剂中，碱存在下反应制得中间体 (-)-N- 烷氧甲酰基 -N- 去甲基美普他酚，然后再通过水解反应制得 (-)-N- 去甲基美普他酚。

[0015] 所述惰性溶剂选自四氢呋喃 (THF)、氯仿、二氯甲烷、苯、甲苯、N，N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 或者上述溶剂的混合物中；所述卤甲酸酯选自氯甲酸乙酯、氯甲酸乙烯酯、氯甲酸苯酯或者氯甲酸三氯乙酯；所述碱选自碳酸氢钾或钠；所述水解反应可以在硫酸水溶液或水合肼溶液或四氢呋喃水溶液条件下进行。

[0016] 所述惰性溶剂优选氯仿；所述卤甲酸酯优选氯甲酸乙酯；所述碱优选碳酸氢钾；所述水解反应优选 50％硫酸水溶液条件下进行。

[0017] 2. (-)- 美普他酚双配基酰胺衍生物 (A 为 C ＝ O，n 为 0 ～ 10) 的制备方法是，(-)-N- 去甲基美普他酚在惰性溶剂中，碱的存在下，与二酰卤反应制得。

[0018] 所述惰性溶剂选自四氢呋喃 (THF)、乙醚、氯仿、二氯甲烷、苯、甲苯、N，N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 或者上述溶剂的混合物；所述碱选自吡啶、三乙胺、4- 二甲氨基吡啶 (DMAP)、二异丙基乙胺、碳酸钾或钠、氢氧化钾或钠等。所述二酰卤选自二酰氯、二酰溴等。

[0019] 所述惰性溶剂优选二氯甲烷；所述碱优选三乙胺；所述二酰卤优选二酰氯。

[0020] 3. (-)- 美普他酚双配基衍生物 (A 为 CH_2，n 为 0 ～ 10) 的制备方法是，(-)-N- 去甲基美普他酚在惰性溶剂中，碱的存在下，与二卤代烷反应制得。

[0021] 所述惰性溶剂选自乙腈、四氢呋喃 (THF)、乙醚、氯仿、二氯甲烷、苯、甲苯、N，N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 或者上述溶剂的混合物；所述碱选自吡啶、三乙胺、4- 二甲氨基吡啶 (DMAP)、二异丙基乙胺、碳酸钾或钠、氢氧化钾或钠等。所述二卤代烷选自二氯代烷、二溴代烷、二碘代烷等。

[0022] 所述惰性溶剂优选乙腈；所述碱优选三乙胺；所述二酰卤优选二溴代烷。

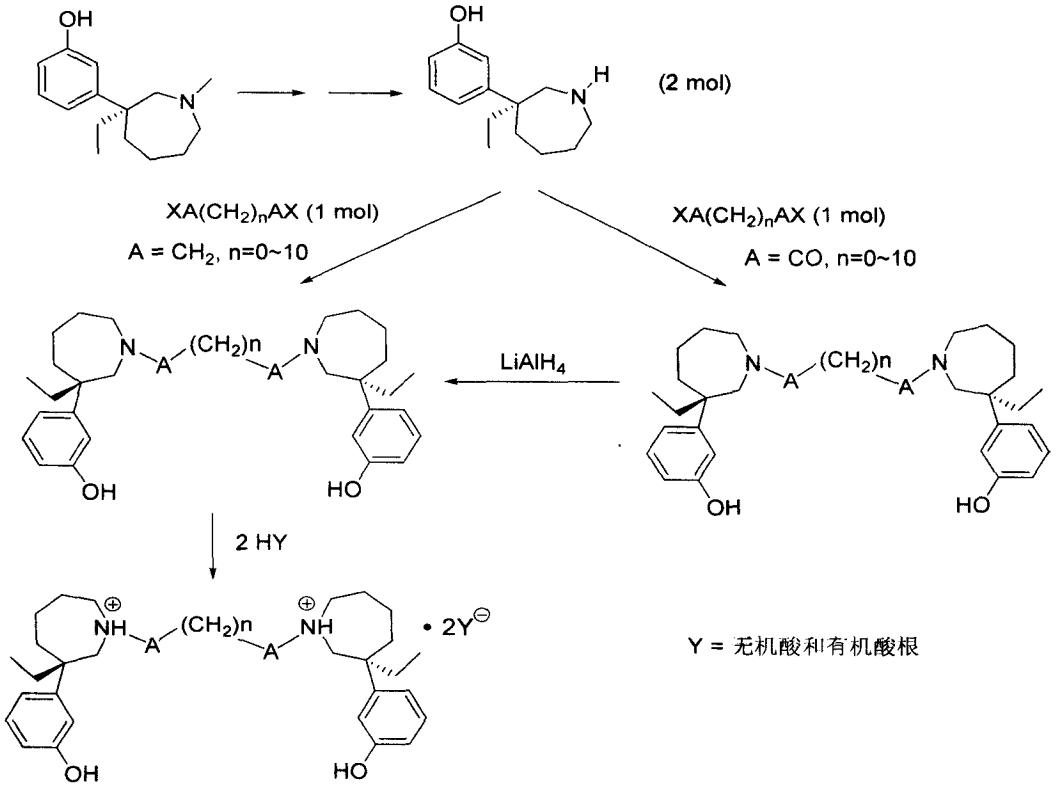
[0023] 4. (-)- 美普他酚双配基衍生物 (A 为 CH_2，n 为 0 ～ 10) 的另一制备方法是，由 (-)- 美普他酚双配基酰胺衍生物 (A 为 C ＝ O，n ＝ 0 ～ 10) 在干燥的醚类溶剂中经氢化铝锂还原反应制得。

[0024] 所述溶剂选自四氢呋喃 (THF)、乙醚、1，4- 二氧六环等，优选四氢呋喃。

[0025] 5. 所得的 (-)- 美普他酚双配基衍生物 (A 为 CH_2，n 为 0 ～ 10)，与各种无机酸或有机酸成盐制得其盐类。无机酸可以是盐酸、氢溴酸、氢碘酸或硫酸等，有机酸可以是酒石

酸、马来酸或富马酸等。

[0026]



（Ⅱ）

[0027] 所述美普他酚按照中国专利 CN200410017499 的方法制备。光学纯 (-)- 美普他酚根据中国专利 CN200610025390.3 提供的方法获得。

[0028] 本发明对合成的 (-)- 美普他酚双配基衍生物及其盐类的乙酰胆碱酯酶抑制活性进行测试。

[0029] AChE 抑制活性测试方法：

[0030] 取大鼠脑组织称重后，加 9 倍生理盐水制成 10％匀浆，3500 转 / 分离心 10 分钟，取上清液于 -20℃保存。根据乙酰胆碱酯酶水解乙酰胆碱，生成胆碱及乙酸，胆碱与琉基显色剂反应生成黄色化合物，比色法检测胆碱数量，从而以水解产物胆碱的数量反映乙酰胆碱酯酶活力的实验原理，按南京建成生物技术有限公司提供的乙酰胆碱酯酶 (AChE) 试剂盒说明书测定乙酰胆碱酯酶活性。不同浓度待测药与大鼠脑匀浆上清液反应 20 分钟后测定乙酰胆碱酯酶活性，以计算其抑制乙酰胆碱酯酶的 IC_{50} 值。

[0031] AChE 抑制活性测试结果：

[0032] (-)- 美普他酚盐酸盐对大鼠脑匀浆中乙酰胆碱酯酶的抑制活性 IC_{50} ＝ 32.5μM，其 (-)- 美普他酚双配基衍生物 (A ＝ CH_2，n ＝ 0 ～ 10) 盐酸盐的结果表明，当连接链含碳数＜ 9 时，乙酰胆碱酯酶的抑制活性随着链含碳数的增加而提高，当连接链含碳数＞ 9 时，活性随链含碳数增加而降低，当连接链含碳数＝ 7 时，活性最强。

[0033] 表 1 是 (-)- 美普他酚双配基衍生物 (A ＝ CH_2，n ＝ 0 ～ 10) 对大鼠脑匀浆中乙酰胆碱酯酶的抑制活性。

[0034] 表 1.

[0035]

(-)-美肖他酚双配基连接链含碳数	IC_{50} (AChE) (μM)
2 (A=CH_2,n=0)	102
3 (A=CH_2,n=1)	154
4 (A=CH_2,n=2)	43.1
5 (A=CH_2,n=3)	2.76
6 (A=CH_2,n=4)	1.22
7 (A=CH_2,n=5)	0.808
8 (A=CH_2,n=6)	0.0459
9 (A=CH_2,n=7)	0.00294
10 (A=CH_2,n=8)	0.0144
11 (A=CH_2,n=9)	0.0303
12 (A=CH_2,n=10)	0.0641

[0036] 经大鼠脑乙酰胆碱酯酶抑制活性实验证实，(-)-美普他酚双配基衍生物对乙酰胆碱酯酶的抑制活性与 (-)-盐酸美普他酚相比有很大的提高，有 5 个化合物活性提高 1000 倍左右，其中 (-)-美普他酚双配基衍生物盐酸盐当 A 为 CH_2，n 为 7 时活性最强，IC_{50} 为 2.94nM，是 (-)-盐酸美普他酚的 1.1 万倍。结果表明，本发明所设计的 (-)-美普他酚双配基衍生物是新型的活性很强的乙酰胆碱酯酶抑制剂，有望被开发成为治疗指数高、毒副作用小的早老性痴呆治疗药物。

附图说明

[0037] 图 1 是 .(-)-美普他酚双配基衍生物 (A = CH_2，n = 0 ～ 10) 对大鼠脑匀浆中乙酰胆碱酯酶的抑制活性与连接链含碳数的构效关系。

具体实施方式

[0038] 下面用制备实施例进一步说明本发明，但不限制本发明。

[0039] 实施例 1 (-)-N- 去甲基美普他酚的制备

[0040] (-) 美普他酚 20.9g(89.70mmol)，$KHCO_3$157g(1.57mol)，氯仿 2000ml 混合，40℃加入氯甲酸苯酯 97ml(0.77mol)，回流反应 3hr。放冷，加水 1000ml，分液，氯仿层浓缩得浅黄色油状物。油状物溶解在 1400ml 甲醇中，加入 $K_2CO_3$138g(1mol) 的 1000ml 水溶液，氮气保护下室温反应 18hr。滴加 6N HCl(270ml) 调节 pH 至 5，减压浓缩蒸去甲醇，加乙醚 1200ml、800ml 提取，合并醚层，无水 Na_2SO_4 干燥。过滤，蒸除溶剂，得棕黄色油状物 34g。硅胶柱层析分离，含乙醚 - 氯仿溶液梯度洗脱，得 (-)N- 去甲基 -N- 苯氧甲酰基美普他酚 29g，浅黄色油状物，收率 95%。

[0041] (-)N- 去甲基 -N- 苯氧甲酰基美普他酚 22g(64.9mmol) 和 85 % 水合肼 170ml(2.98mol) 混合，N_2 保护下回流反应 4hr。冷却，加水 200ml，乙醚 600ml，200ml×2 提取，合并有机层，无水 Na_2SO_4 干燥。过滤，浓缩至干，得棕黄色油状物 21g。硅胶柱层析纯化，洗脱剂乙醇 - 氯仿梯度洗脱，所得 (-)- 去甲基美普他酚为一白色至黄色油状物 6.07g，收率

43%。

[0042] ^{1}HNMR(DMSO-d_6)9.42(H, s, OH),7.16(H, t),6.74 ～ 6.65(3H, m),3.49(H, d),3.21(H, d),3.08 ～ 3.00(2H, m),2.14(H, m),1.77 ～ 1.55(7H, m),0.49(3H, t)

[0043] LC-MS(ESI) 220.1$[M+1]^+$

[0044] 实施例 2 同法可制备化合物 (A = CH_2, n = 0 ～ 1 和 4 ～ 10) 及其盐酸盐

[0045] N,N'-(1,9- 亚壬基)- 双 -(-)-N- 去甲美普他酚盐酸盐的制备

[0046] (-)-N- 去甲基美普他酚 0.89g(4.06mmol) 热溶解在 11ml 乙腈中,加入三乙胺 1.13ml(8.12mmol),加入 1,9- 二溴壬烷 423μL(2.03mmol),回流反应 2 小时。冷却,蒸除溶剂,加饱和碳酸钠溶液 10ml,氯仿 20ml,10ml×3 提取。合并氯仿层,适量无水硫酸钠干燥。过滤,浓缩到干得棕色油状物 1.60g,硅胶柱层析分离,洗脱剂 (乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 2),得浅黄色油状物 0.71g,收率 62.3%。

[0047] 上述产物 0.67g 溶解在 20ml 无水乙醚中,pH9,过滤,滤液滴加无水 HCl- 乙醚溶液 10.6ml,调节 pH 至 4,析出白色粉末。过滤,少量无水乙醚洗,放入 P_2O_5 干燥器真空干燥,放置过夜,得到白色粉末 0.62g,收率 81.9%,mp. 118 ～ 124℃,$[\alpha]_D$ = -39.13° (c = 0.32, MeOH)。

[0048] ^{1}HNMR(DMSO-d_6)10.10(brs,1/2H, NH^+,重水交换消失),9.95(brs,1/2H, NH^+,重水交换消失),9.56 ～ 9.44(m,2H, Ar-OH,重水交换消失),8.41(brs,1/2H, NH^+,重水交换消失),8.34(brs,1/2H, NH^+,重水交换消失),7.19 ～ 7.11(m,2H, Ar-H),6.84 ～ 6.64(m,6H, Ar-H),3.82(d, H, J = 14.09Hz, N-CH_2),3.53(d, H, J = 13.7Hz, N-CH_2),3.38 ～ 3.27(m, 3H, N-CH_2),3.15 ～ 3.04(m,7H, N-CH_2),2.38 ～ 2.32(m, H, CH_2),2.10 ～ 2.01(m,3H, CH_2),1.79 ～ 1.70(m,12H, CH_2),1.54 ～ 1.27(m,14H, CH_2),0.47(t,6H, CH_3)

[0049] LC-MS(ESI) $[M+1]^+$563.5 ;$[M+2]^{2+}$282.3

[0050] 实施例 3 N,N'-(1,4- 丁二酰基)- 双 -(-)-N- 去甲美普他酚的制备

[0051] (-)-N- 去甲基美普他酚 1.45g(6.63mmol) 溶解在 25ml 无水二氯甲烷中,加无水三乙胺 1.84ml(12.23mmol)。冰盐浴冷却下,缓慢滴加丁二酰氯 382μL(3.30mmol) 的 10ml 无水二氯甲烷溶液,温度控制在～ 0℃。滴加完毕,0℃搅拌 15 分钟。用水 5ml、2N HCl 5ml 和水 5ml 洗涤。水层合并,用二氯甲烷 10ml×3 提取,合并二氯甲烷层,适量无水硫酸钠干燥。过滤,蒸除溶剂得到墨绿色泡沫 1.85g,硅胶柱层析,石油醚 - 乙酸乙酯剃度洗脱,得到产品为浅黄颗粒晶 0.73g,收率 41.4%,mp 117 ～ 120℃。

[0052] ^{1}HNMR(DMSO-d_6)8.79(s,2H, Ar-OH, 重水交换消失),7.19(t,2H, Ar-H),6.78 ～ 6.70(m,6H,Ar-H),4.88(d,2H,J = 14.66Hz,N-CH_2),3.59(m,2H,J_1 = 11.73Hz,J_2 = 6.23Hz, N-CH_2),3.08(d,2H, J = 15.03Hz, N-CH_2),2.91(t,2H, J = 11.73Hz, N-CH_2),2.83(d,2H, J = 13.56Hz,N-CH_2),2.39(dm,2H,J = 7.7Hz,CH_2),2.33(d,2H,J = 13.2Hz,N-CH_2),1.82 ～ 1.48(m,14H,CH_2),0.68(t,6H,J = 7.33Hz,CH_3)

[0053] LC-MS(ESI) $[M+1]^+$ 521.3

[0054] 实施例 4 N,N'-(1,4- 亚丁基)- 双 -(-)-N- 去甲美普他酚盐酸盐的制备

[0055] 在无水 THF15ml 中加入 $LiAlH_4$ 粉末 0.20g(5.26mmol),冰水浴冷却下,缓慢滴入 N,N'-(1,4- 丁二酰基)- 双 -(-)-N- 去甲基美普他酚 0.56g(1.08mmol) 的 15ml 无水 THF 溶液,回流反应 1hr。冷却,依次滴加 0.28ml 水的 3ml THF 溶液、15% NaOH 溶液 0.28ml、

水 0.84ml。过滤，滤液浓缩到干，加水 15ml，氯仿 30ml，滴加 10％ NH_4Cl 水溶液 1.5ml，调节 pH ≈ 9。水层用氯仿 10ml×4 提取，合并有机层，适量无水硫酸钠干燥。过滤，蒸除溶剂得橙色油状物 0.55g，硅胶柱层析（洗脱剂甲醇：氯仿）纯化得橙色油状产品 0.19g，收率 35.8％。

[0056] N，N’-(1,4- 亚丁基)- 双 -(-)-(N- 去甲基美普他酚)0.19g 加无水乙醚 20ml 溶解，滴加无水 HCl- 乙醚溶液 2.2ml，析出类白色粉末。过滤，少量无水乙醚洗，P_2O_5 干燥器真空干燥过夜，得盐酸盐 0.12g，收率 55％，mp. 110 ～ 115℃，$[\alpha]_D$ = -51.96° (c = 0.092, MeOH)。

[0057] ^{1}HNMR(DMSO-d_6)9.98(brs,1/2H, NH^+，重水交换消失)，9.77(brs,1/2H, NH^+，重水交换消失)，9.56-9.43(m,2H, Ar-OH，重水交换消失)，8.46(brs,1H, NH^+，重水交换消失)，7.21-7.13(m,2H, Ar-H)，6.85-6.65(m,6H, Ar-H)，3.83(t, H, J = 13.3Hz, N-CH_2)，3.52(t, H, J = 13.7, N-CH_2)，3.36-3.15(m,10H, N-CH_2)，2.38(m, H, CH_2)，2.10-1.46(m,19H, CH_2)，0.49(t,6H, CH_3)

[0058] LC-MS(ESI) $[M+1]^+$ 493.3 $[M+2]^{2+}$ 247.2

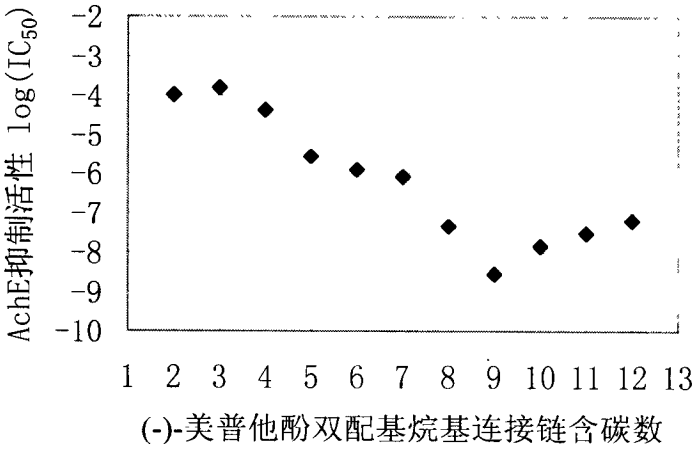

AchE抑制活性 log(IC50)
-2
-3
-4
-5
-6
-7
-8
-9
-10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
(-)-美普他酚双配基烷基连接链含碳数

图 1