

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D491/06

A61K 31/55



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94117060.8

[45]授权公告日 1998年9月23日

[11] 授权公告号 CN 1039911C

[22]申请日 94.10.14 [24]颁证日 98.6.27

[21]申请号 94117060.8

[30]优先权

[32]93.10.15 [33]US [31]137440

[73]专利权人 赫彻斯特马里恩鲁斯公司

地址 美国密苏里

[72]发明人 R·W·科斯雷 L·戴维斯

V·泰伯纳

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 全 菁

[56]参考文献

WO-A-88/08708

C07D491/06

WO-A-92/120327

A61K31/00

审查员 43 06

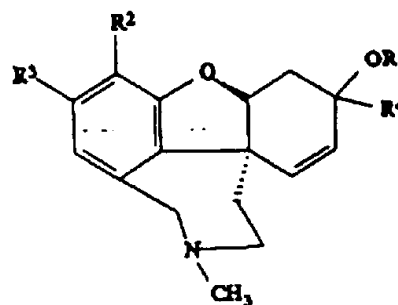
权利要求书 2 页 说明书 31 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 雪花胺衍生物、其制备方法及其作为药物的用途

[57]摘要

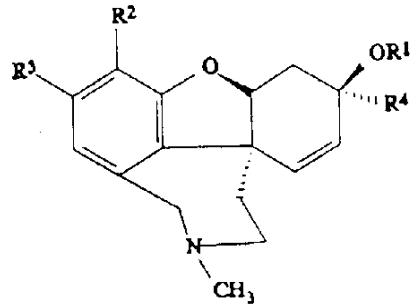
本申请涉及下式的化合物

其中, R¹, R², R³ 和 R⁴ 如说明书中所定义, 该化合物用于治疗以胆碱功能降低为特征的记忆机能障碍; 涉及含有这些化合物的药物组合物及制造和使用这些化合物的方法。



权 利 要 求 书

1. 一种式 (II) 的化合物



(II)

其中:

R¹ 为氢;

R² 为氢, (C₃ - C₁₂) 链烯基羰氧基, (C₃ - C₁₂) 环烷基羰氧基, (C₃ - C₁₂) 环烷基氨基羰氧基, (C₃ - C₁₂) 炔基羰氧基, (C₃ - C₁₂) 环烷基 (C₁ - C₁₂) 烷基羰氧基, 含氮的杂环氧基, 含氮的杂环羰氧基, 卤代烷基磺酰氧基, (C₁ - C₆) 烷基甲硅烷基氧基;

R³ 为氢或卤素;

R⁴ 为氢或 (C₁ - C₆) 烷基;

条件是 R³ 和 R⁴ 为氢时, R¹ 和 R² 不能都为氢。

及其所有的几何、旋光和立体异构体, 或其药学上可接受的加成盐。

2. 按权利要求 1 所定义的式 (II) 的化合物, 其中 R³ 和 R⁴ 为氢。

3. 按权利要求 1 所定义的式 (II) 的化合物, 其中:

R² 为环丙基羰氧基, 环丁基羰氧基, 甲基环己基羰氧基, 金刚烷基羰氧基, 金刚烷基甲基羰氧基, 2-甲基丙烯基羰氧基, 丙炔基羰氧基, 环庚基氨基羰氧基, 环己基氨基羰氧基, 吡啶基氧基,

吗啉代羰氧基或四氢异喹啉基羰氧基。

4.按权利要求1所定义的式(II)的化合物,该化合物是6-O-脱甲基-6-O-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)羰基雪花胺或其药学上可接受的酸加成盐。

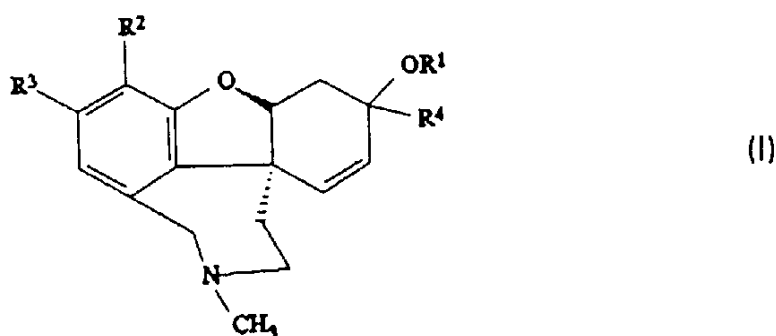
5.一种用于治疗以胆碱功能降低为特征的记忆机能障碍的药物组合物,它包括按权利要求1所定义的式(II)的化合物或其药学上可接受的酸加成盐和一种药学上可接受的载体。

6.按权利要求1所定义的式(II)的化合物在药物制备中的用途,该药物用于治疗以胆碱功能降低为特征的记忆机能障碍。

说明书

雪花胺衍生物、其制备方法 及其作为药物的用途

本申请涉及式(I)的化合物



其中:

R¹ 为氢, (C₁-C₁₂)烷基羰基, (C₁-C₁₂)烷氧基羰基, 单(C₁-C₁₂)烷基氨基羰基或二(C₁-C₈)烷基氨基羰基;

R² 为氢, (C₃-C₁₂)链烯基羰氧基, (C₃-C₁₂)环烷基羰氧基, (C₃-C₁₂)环烷基氨基羰氧基, (C₃-C₁₂)炔基羰氧基, (C₃-C₁₂)环烷基 (C₁-C₁₂)烷基羰氧基, 含氧的杂环氧基, 含氧的杂环羰氧基, 含硫的杂环氧基, 含硫的杂环羰氧基, 含氮的杂环氧基, 含氮的杂环

羰氧基, 卤代烷基磺酰氧基, (C_1-C_6) 烷基甲硅烷基氧基;

R^3 为氢, 卤素或 (C_1-C_4) 烷基;

R^4 为氢或 (C_1-C_6) 烷基;

条件是 R^3 和 R^4 为氢时, R^1 和 R^2 不能都为氢。

涉及其所有的几何、旋光和立体异构体, 或其药学上可接受的加成盐;

这些化合物用于减轻各种记忆机能障碍, 如早老性痴呆 (*Alzheimer's disease*)。

本发明还提供了一种可用于减轻各种以胆碱功能降低为特征的记忆机能障碍的药物组合物, 该组合物包括用量足以影响胆碱功能的本发明的一种化合物和一种药学上可接受的载体。

除非另有陈述或表示, 以下定义均通用于本说明书和所附权利要求书。

术语“烷基”应指碳原子数目一定的直链或支化烷基。实例包括(但不局限于)甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 及直链和支链戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基和十五烷基。

术语“卤代”应指氟代、氯代、溴代和碘代。

术语“芳基”应指具有 0、1、2 或 3 个独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、卤素或三氟甲基的取代基的苯基。

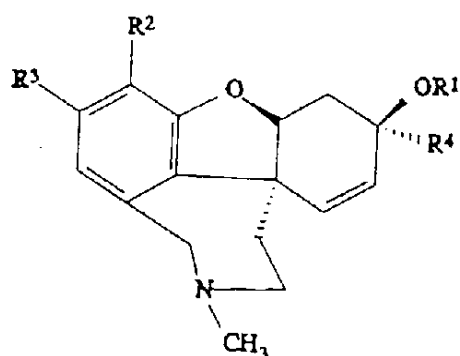
术语“环烷基”应指3—12个碳原子的环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环十二烷基，且包括多环烷基，如降冰片烷基、金刚烷基、顺式双环[3.3.0]辛烷基、樟脑基、氧代三环[2.2.1.0^{2,6}]庚烷—7—基和3—降金刚烷基。

术语“含氮的杂环”应指5或6元饱和或部分不饱和环，该环可任意与另一饱和的、或不饱和的环或芳环稠合，具有至少一个还与该分子的另外部分相键合的氮原子。实例包括吗啉，四氢异喹啉，哌啶，吡咯烷，吡啶等。

术语“含氧的杂环”应指5或6元饱和或部分不饱和环，该环可任意与另一饱和的、或不饱和的环或芳环稠合，具有至少一个还与该分子的另外部分键合的氧原子。实例包括呋喃和四氢呋喃等。

术语“含硫的杂环”应指5或6元饱和或部分不饱和的环，该环可任意与另一饱和的、或不饱和的环或芳环稠合，具有至少一个还与该分子的另外部分相键合的硫原子。实例包括噻吩等。

一个优选实施方案是式(II)的化合物：



(II)

其中：

R^1 为氢， (C_1-C_{12}) 烷基羰基， (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基；

R^2 为氢， (C_3-C_{12}) 链烯基羰氧基， (C_3-C_{12}) 炔基羰氧基， (C_3-C_{12}) 环烷基氨基羰氧基， (C_3-C_{12}) 环烷基 (C_1-C_{12}) 烷基羰氧基， (C_3-C_{12}) 环烷基羰氧基， (C_3-C_{12}) 环烷基氨基羰氧基，卤代 (C_1-C_6) 烷基磺酰氧基， (C_1-C_6) 烷基甲硅烷氧基，吡啶基氧基，硫代吗啉代羰氧基，呋喃基羰氧基，噻吩基羰氧基，四氢呋喃基羰氧基，呋喃基氧基，噻吩基氧基，吡咯烷基羰氧基，四氢呋喃基氧基，哌啶基羰氧基，吡啶基羰氧基，吗啉代羰氧基或四氢异喹啉基羰氧基；

R^3 为氢或卤素；

R^4 为氢或 (C_1-C_6) 烷基；

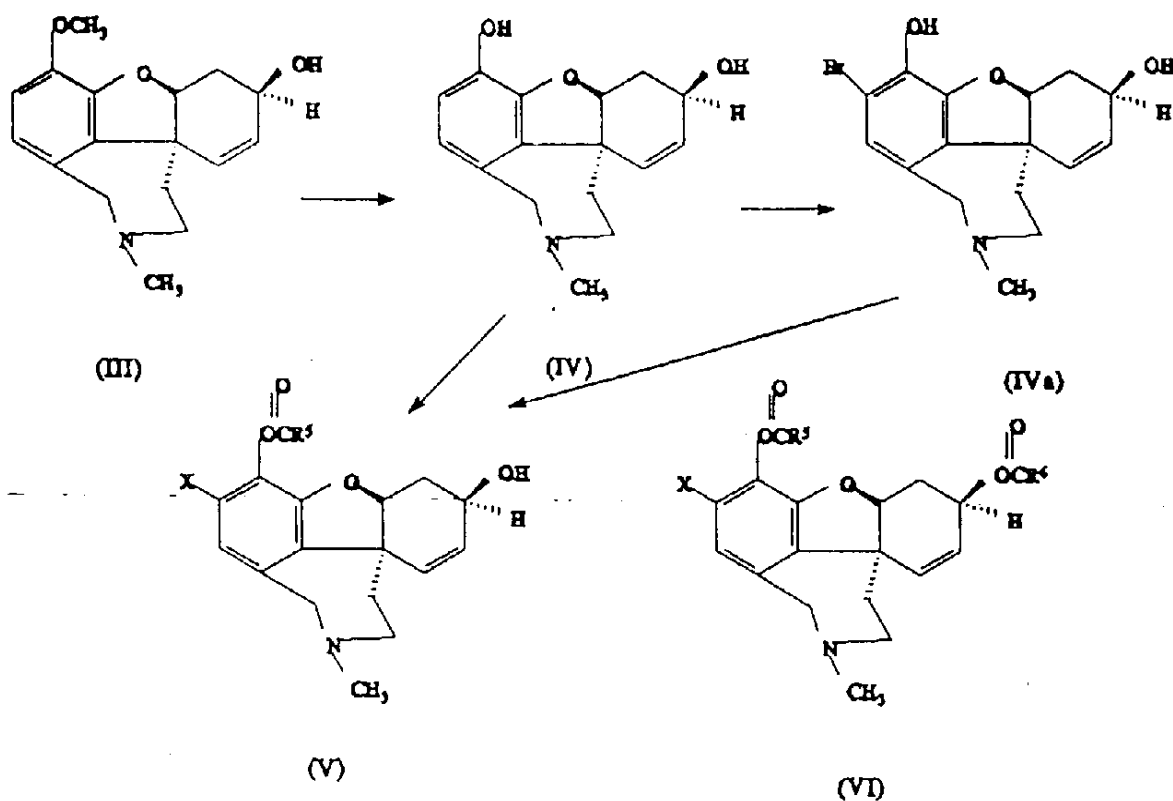
条件是 R^3 和 R^4 为氢时， R^1 和 R^2 不能都是氢；和其所有几何、旋光和立体异构体，以及其药学上可接受的加成盐。

更优选 R^1 为氢、 (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基或 (C_1-C_{12}) 烷基羰基， R^2 为 (C_3-C_{12}) 链烯基羰氧基、 (C_3-C_{12}) 炔基羰氧基、 (C_3-C_{12}) 环烷基羰氧基、 (C_3-C_{12}) 环烷基 (C_1-C_{12}) 烷基羰氧基、吡啶基氧基、呋喃基氧基、吗啉代羰氧基或四氢异喹啉基羰氧基， R^3 为氢或溴，及 R^4 为氢或甲基。

最优选 R^1 为氢， R^2 为环丙基羰氧基、环丁基羰氧基、环己基羰氧基、甲基环己基羰氧基、金刚烷基羰氧基、金刚烷基甲基羰氧基、2-甲基丙烯基羰氧基、2-丙炔基羰氧基、环庚基氨基羰氧基、环己基氨基羰氧基、吗啉代羰氧基或四氢异喹啉基羰氧基，及 R^3 和 R^4 为氢。

本发明的化合物由如下充分描述且示于图 1 的雪花胺的合适旋光异构体制备。

图 1



式 IV 所示的中间体 6-脱甲基雪花胺是一种已知的化合物，由一种新型的方法，即用烷基硫醇的钠、钾、锂或铯盐，优选(C₁-C₄)烷基硫醇的钠和锂盐，最优选 *EtSLi* 或 *EtSNa* 处理式 III 的雪花胺而制备。该反应一般在极性非质子溶剂如二甲基甲酰胺(DMF)或 *N*-甲基吡咯烷酮(*NMP*)或质子溶剂如丁醇或戊醇中，优选 DMF 或 *NMP* 中进行，反应温度为约 80°C 至约 135°C，优选约 90°C 至约 125°C。

R^5 为(C_3-C_{12})环烷基氨基羰基的式 VI 的化合物通过用合适的异氰酸根化合物 R^5NCO 处理式 IV 的化合物而制备。该反应一般在非质子溶剂如四氢呋喃中、在碱如碳酸钾存在下于约 -10°C 至约 30°C 进行约 0.5 小时至约 4 小时。

当 R^5 为环烷基羰基、链烯基羰基或炔基羰基时,式 V 的化合物一般在碱如 4-二甲氨基吡啶(DMAP)存在下与合适的羧酸酐反应,或在碱如 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烷-7-烯(DBU)存在下与羧酰氯反应。这些反应一般在非质子溶剂如氯仿中,在约 0°C 至约 50°C ,优选约 15°C 至约 30°C 下进行。

当 R^5 为吡啶基或其他杂环时,式 V 的化合物一般与合适的卤代吡啶或其他卤代杂环在碱如叔丁氧基钾存在下反应。该反应一般在非质子极性溶剂如二甲基甲酰胺中于约室温至约 150°C ,优选约 110°C 下进行。

当 R^5 是烷基甲硅烷基时,式 V 的化合物一般与合适的烷基甲硅烷基卤化物在约 0°C 至约 80°C ,优选约室温下反应。该反应一般在非质子溶剂如二甲基甲酰胺或四氢呋喃中进行。

当 R^5 为卤代烷基磺酰基时,式 V 的化合物一般与合适的磺酸酐在溶剂如吡啶中反应。另一方面,该反应可在约 -60°C 至约 -50°C 下在碱如二异丙基乙胺存在下于二氯甲烷或氯仿中进行。该反应一般在约 -10°C 至约 50°C ,优选约 0°C 至约室温下进行。

式 VI 的化合物可由式 V 的化合物制备。当 R^6 为烷基氨基或芳

基氨基时,将合适的异氰酸酯和化合物 V 于非质子溶剂如四氢呋喃中形成的溶液置入一密封管中,在约 55°C 至约 85°C 下反应约 24 小时至约 120 小时,优选在约 60°C 至约 70°C 下反应约 60 小时至约 80 小时。

当 R^6 为烷基或芳基时,式 V 的化合物在上述条件下与合适的羧酸或酐反应得到式 VI 的化合物。

X 为 Br 时,在胺如叔丁胺存在下用溴处理式 IV 的化合物得到溴化了的化合物。首先在约 -20°C 至约 -30°C 下把溴加到叔丁胺中,然后冷却反应混合物到约 -80°C 至约 -70°C,加入雪花胺化合物。该反应一般在非极性有机溶剂如甲苯中进行。雪花胺加入后在约 6 小时至约 10 小时,优选约 8 小时内将混合物从约 -80°C 加热至约室温。

当式 I 的 R^2 为氢时,式 V 的卤代烷基磺酰基化合物一般与乙酸钡和三苯基膦反应,然后与三乙胺和甲酸反应。该反应一般在极性溶剂如二甲基甲酰胺中于约室温至约 100°C,优选约 60°C 至约 70°C 下进行。

式 I 的 R^4 为烷基时,一般是合适的 narwedine 化合物与合适的烷基溴化镁在氯化铯(III)存在下反应。该反应一般在非质子溶剂如四氢呋喃中于约 -10°C 至约室温,优选约 0°C 下进行。

本发明的式 I 的化合物可用于治疗各种以胆碱功能降低为特征的记忆机能障碍,如早老性痴呆。本发明的化合物是有利的,因为其

毒性比本领域已知的同类化合物小,和/或比这些同类化合物更有效。此外,本发明的6-O-脱甲基酯和碳酸酯衍生物可分解产生6-O-脱甲基雪花胺,一种已知的乙酰胆碱酯酶抑制剂。

这种有用性由这些化合物抑制乙酰胆碱酯酶,从而增加大脑中乙酰胆碱含量的能力得到证明。

抑制乙酰胆碱酯酶的能力按 *Ellman* 等的光度法测定 (*Biochem. pharmacol.* 7,88(1961))。本发明的某些化合物抑制乙酰胆碱酯酶的结果连同参照化合物抑制乙酰胆碱酯酶的结果一并列于表1中。

表 I

乙酰胆碱酯酶抑制测定	
化合物	IC ₅₀ uM CHE I
[(6-O-脱甲基)-6-O-(1,2,3,4-四氢 异噻啉-2-基)羰基]雪花胺 盐酸盐	0.0009
9-氨基四氢吡啶	0.32

这种有用性还可通过测定这些化合物在逃避黑暗试验 (*Dark Avoidance Assay*) 中恢复胆碱功能缺乏记忆的能力而确定。在这种

试验中，在 24 小时内测试老鼠记住不愉快刺激的能力。将一只老鼠置入一含有暗箱的室中；用强炽光线把它赶进暗箱中，在暗箱中通过底板上的金属片施以电击。将该动物从测试装置中取出，24 小时后再一次测试其记住电击的能力。

如果把莨菪胺——一种具有抗胆碱功能的、能引起记忆减退的化合物在动物首次进入测试室之前施入，则该动物在置入测试室 24 小时之后立即重新进入暗箱。用一种活性试验化合物中断莨菪胺的作用，结果在重新进入暗箱之前出现较大的时间间隔。

试验结果以莨菪胺的作用被中断的一组动物的百分数表示，表现为在置入测试室和重新进入暗箱之间的增加的时间间隔。本发明的某些化合物的逃避黑暗试验结果连同参照化合物的结果一并示于表 II。

表 II

化合物	SDDA 剂量 (mg/kg, 标准状况)	莨菪胺诱发记忆缺乏 反转的动物百分数
[(6-O-脱甲基)-6-O-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)羰基] 雪花胺盐酸盐	0.003	27
9-氨基四氢吡啶	0.31	33

有效量的本发明的化合物可以通过各种不同方法施给患者，例如以胶囊或片剂经口施药、以无菌溶液或悬浮液形式胃肠外给药、及在某些情况下以无菌溶液形式静脉内给药。本身有效的最终的游离碱产品可以以其药学上可接受的酸加成盐的形式配制和施药，以达到稳定、便于结晶、增加溶解性等目的。

在制备本发明的药学上可接受的酸加成盐中有用的酸包括无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸和高氯酸，及有机酸，如酒石酸、柠檬酸、乙酸、琥珀酸、马来酸、富马酸和草酸。

本发明的活性化合物可以经口施药，例如用一种惰性稀释剂或用一种可食载体，或把它们包入胶囊，或把它们压成片剂。为了达到经口施药的目的，本发明的活性化合物可以混入赋形剂中，以片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆、糯米纸、口香糖等形式使用。这些制剂至少含有 0.5% 活性化合物，但可根据特殊形式而变化，且可适宜地在每单位重量 5% 至约 70% 之间。这种组合物中活性化合物的量应足以获得合适剂量。优选的本发明组合物和制剂应制备成经口剂量单位样本中含 1.0—200 毫克活性化合物。

片剂、丸剂、胶囊、锭剂等还可含有下列成分：粘合剂如微晶纤维素、黄耆胶或明胶，赋形剂如淀粉或乳糖，崩解剂如藻酸、Primo-gel、玉米淀粉等，润滑剂如硬脂酸镁或 Sterotex，glidant 如胶体二

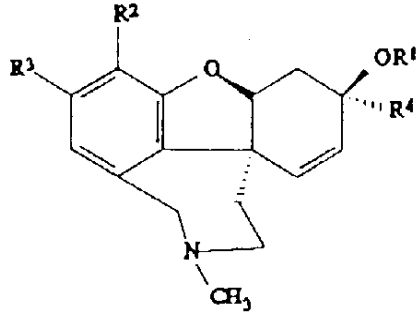
氧化硅,和香化剂如蔗糖或糖精,或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯、或橙味剂。当剂量单位样本为胶囊时,除以上类型物质之外,可含有液态载体如脂油。其他剂量单位样本可含有改良剂量样本外观的其他不同物质,如涂盖层。因此,片剂或丸剂可用糖类、紫胶、或其他肠内涂层剂涂盖。糖浆除活性化合物外可含有蔗糖作香化剂及一定的防腐剂、染料、着色剂和调料。用于制备这些不同制剂的物质应该是药用纯的,且在使用量下无毒。

为达到肠胃外施药目的,本发明的活性化合物可掺入溶液或悬浮液中。这些制剂应含有至少 0.1% 活性化合物,但可在其重量的 0.5—约 30% 之间变化。此种组合中活性化合物的量应足以获得合适剂量,优选的本发明组合物和制剂应制备成胃肠外剂量单位含 0.5—200 毫克活性化合物。

该溶液或悬浮液还可包括如下成分:无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、固定油类、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂,抗菌剂如苄醇或 *methyl paraps*, 抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠,螯合剂如乙二胺四乙酸,缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,及张力调节剂如氯化钠或葡萄糖。胃肠外多重药剂瓶可以是玻璃或塑料制的。

下表 III 和实施例将进一步说明本发明,但决不是限制本发明。表 III 列出了本发明的典型化合物。除非另有所指,熔点均为盐酸盐的熔点。紧接着表 III,描述了本发明的代表性化合物的制备。

表 III



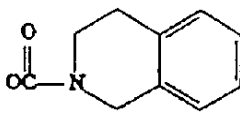
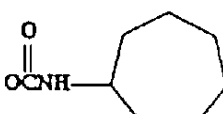
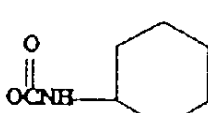
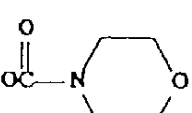
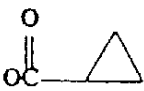
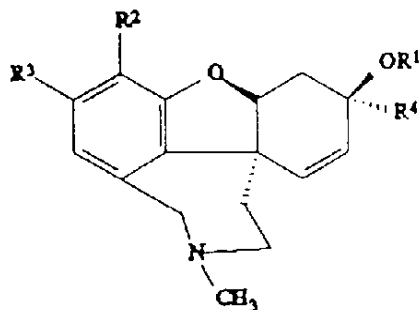
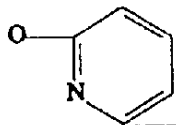
实施例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	熔点 (°C)
1	H	OH	H	H	225-229 ^a
2	H		H	H	258-260
3	H		H	H	224-226
4	H		H	H	238-240
5	H	OH	Br	H	138-141 ^a
6	H		H	H	263-265d
7	H		H	H	244-245d

表 III



实施例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	熔点 (°C)
8	H		H	H	200-203
9	H		H	H	256-258d
10	H		H	H	258-260d
11	H		H	H	253-255
12	H	OC(=O)CH=C(CH ₃) ₂	H	H	247d
13	H	-OC(=O)C=CCH ₃	H	H	191-195

表 III

实施 例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	熔点 (°C)
14	H		H	H	250-251 d
15	H	OS(=O) ₂ CF ₃	H	H	219-220
16	H	OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	H	H	199 d
17	H	OSi(CH ₂ CH ₃) ₃	H	H	128-130
18	H	OSi(CH(CH ₃) ₂) ₃	H	H	235 d
19	H	OSi(CH ₃) ₃	H	H	173-174
20	H	H	H	H	242-244
21	H	OCH ₃	H	CH ₃	237-240

m. p. 220-222 (文献值)

• 分离为游离碱

实施例 1

6-O-脱甲基雪花胺

将 0.57ml (0.48g) 乙硫醇加到氮气气氛中于 -40°C 下搅拌的 20ml 无水 DMF 溶液中。在 -40°C 至 -30°C 下搅拌混合物几分钟，之后在 -40°C 至 -50°C 用注射器缓慢加入 2.84ml 2.5M 的 BuLi 的己烷溶液。然后将该溶液在 15 分钟内升至室温，在真空吸气器下加热至 50°C ，并再次冷却到 30°C 。往该溶液中加入 0.57g 雪花胺于 5.7ml 无水 DMF 的溶液。溶液在 $95-100^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时，随后在 $100-105^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 3 小时，冷却至室温，并浓缩成油。将该油溶于氯仿中，用 NH_4Cl 振荡，用 NaHCO_3 水溶液调成碱性，用 CHCl_3 萃取四次。然后用 NH_4OH 把水层 pH 调至 9-10，再用氯仿萃取四次。用 Na_2SO_4 干燥混合了的有机萃取液，过滤并浓缩成油。将该油溶于脱气的 5% 甲醇/氯仿中，在硅胶上快速层析，先用同样溶剂体系洗脱，再用 10% 甲醇/氯仿洗脱，得到一米黄色固体。将该物质溶于丙酮，过夜结晶得到 0.298g 6-O-脱甲基雪花胺，m. p. $225-229^{\circ}\text{C}$ 。

分析：

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 计算值：70.31% C 7.01% H 5.12% N

实测值：70.14% C 7.29% H 4.96% N

实施例 2

[(6-O-脱甲基)-6-O-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)羰基]雪花胺盐酸盐

将 0.311g 1,1'-羰基二咪唑加到搅拌的 0.494g 6-O-脱甲基雪花胺于 7ml 无水二氯甲烷的悬浮液中。室温搅拌混合物 1 小时,在冰浴中冷却,加入 0.35ml 乙酸,然后加入 0.27ml 1,2,3,4-四氢异喹啉。将混合物加热至室温,并于室温下搅拌 15 小时。溶液在冰浴中冷却,倾入冷的饱和 NaHCO_3 中,用二氯甲烷萃取,水洗并浓缩成油。将该物质溶于乙酸乙酯/乙醚中,加入醚-HCl 沉淀出盐酸盐,得到 0.346g 白色固体, *m. p.* 258-260°C。

分析:

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ 计算值: 66.59% C 6.23% H 5.97% N

实测值: 66.21% C 6.26% H 5.90% N

实施例 3

6-O-脱甲基-6-O-(环庚基氨基羰基)雪花胺盐酸盐

将 13.5ml 无水 THF 经注射器加到 0.81g 6-O-脱甲基雪花胺和 0.82g 磨碎的碳酸钾的混合物中。将悬浮液冷至 0°C,之后用注射器缓慢加入 0.60ml 异氰酸环庚酯。混合物在 0°C 搅拌 30 分钟并在室温下搅拌 45 分钟。将溶液倾入用硅胶和 3% 甲醇/氯仿填充的快速色谱柱中,先用同样溶剂洗脱,再用 5% 甲醇/氯仿洗脱。混合含有产物的级分并浓缩,得到重 1.28g 的白色固体。将该固体溶于二氯甲烷中,用乙醚稀释,加入醚-HCl 沉淀出盐酸盐,得到 1.07g 6

—O—脱甲基—6—O—(环庚基氨基羰基)雪花胺盐酸盐, *m. p.* 224—226°C。

分析:

$C_{24}H_{30}N_2O_4 \cdot HCl$ 计算值: 64.20%*C* 7.41%*H* 6.24%*N*

实测值: 63.78%*C* 7.47%*H* 6.17%*N*

实施例 4

6—O—脱甲基—6—O—(环己基氨基羰基)雪花胺盐酸盐

将 0.48ml 异氰酸环己酯加到搅拌的处于冰浴中的 0.80g 6—O—脱甲基雪花胺、0.8g 磨碎的碳酸钾和 14ml THF 的悬浮液中。冰浴温度下搅拌悬浮液 0.5 小时, 室温下搅拌 0.5 小时。然后将混合物过滤到用 3% 甲醇/氯仿填充的快速硅胶柱中进行快速层析, 先用同样溶剂体系洗脱, 然后用 5% 甲醇/氯仿洗脱。浓缩含有产物的级分得到油, 将该油溶于乙醚中, 加入醚—HCl 沉淀出盐酸盐。过滤分离该物质并干燥, 得到 0.637g 白色固体。在乙醇中研制/结晶得到分析纯 6—O—脱甲基—6—O—(环己基氨基羰基)雪花胺盐酸盐, *m. p.* 238—240°C。

分析:

$C_{23}H_{30}N_2O_4 \cdot HCl$ 计算值: 63.51%*C* 7.18%*H* 6.44%*N*

实测值: 63.32%*C* 7.18%*H* 6.28%*N*

实施例 5

7—溴—6—O—脱甲基雪花胺

将 0.34ml (1.05g) 溴滴加到搅拌的 -20°C 至 -30°C 下的 1.38ml (0.966g) 叔丁胺于 36ml 无水恒沸甲苯的溶液中, 温度维持在 -20°C 至 -30°C 。然后冷却溶液到 -70°C 至 -75°C , 缓慢加入 3.0g 6-脱甲基雪花胺于 15ml DMF 的溶液, 温度不超过 -70°C 。溶液于 -70°C 至 -78°C 下搅拌 2 小时, 然后在 6 小时内缓慢加热至室温。再次将溶液冷却至 0°C , 倾入冰/ NaHCO_3 /水中, 用氯仿萃取。用 NaCl 饱和水层, 用氯仿萃取 3 次。氯仿萃取液用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩成油, 将该油用 Water Prep500 仪器由 HPLC 提纯, 先用 3% 甲醇/氯仿洗脱, 再用 5% 甲醇/氯仿洗脱。混合含有产物的纯净级分并浓缩, 得到 1.83g (基于 6-脱甲基雪花胺为 47.3%, 基于溴为 78.9%, 极限试剂)。在丙酮中结晶得到分析纯 7-溴-6-O-脱甲基雪花胺, *m. p.* 138—141 $^{\circ}\text{C}$ 。

分析:

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$ 计算值: 54.56% C 5.15% H 3.98% N

实测值: 54.62% C 5.50% H 3.61% N

实施例 6

6-O-脱甲基-6-O-(吗啉代羰基)雪花胺盐酸盐

将 0.50g 1,1'-羰基二咪唑加到搅拌的 0.80g 6-O-脱甲基雪花胺于 11.2ml 二氯甲烷的悬浮液中。室温搅拌混合物 1 小时, 于冰浴中冷却。往混合物中加入 0.57ml 乙酸, 然后在 0°C 加入 0.31ml 吗啉。室温搅拌混合物 3.5 小时, 再次冷却到 0°C 。将混合物倾

入冷的饱和碳酸氢钠溶液中，用氯仿萃取二次。混合有机层，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩成黄色油。将该油溶于 3% 甲醇/氯仿中，并吸移到用硅胶和 3% 甲醇/氯仿填充的快速色谱柱中，先用同样溶剂体系洗脱，再用 5% 甲醇/氯仿洗脱。混合含有产物的级分并浓缩，得到 0.86g 油，将该油溶于乙醚/氯仿中，加入醚— HCl 沉淀出盐酸盐，得到 0.65g 6—O—脱甲基—6—O—(吗啉代羰基)雪花胺盐酸盐白色固体。该固体于乙腈/异丙醇中重结晶得到 *m. p.* 263—265°C (分解) 的物质。

分析：

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ 计算值：59.64%*C* 6.44%*H* 6.62%*N*

实测值：59.60%*C* 6.09%*H* 6.72%*N*

实施例 7

6—O—脱甲基—6—O—(环丙烷羰基)雪花胺盐酸盐

将 0.44ml (2.94mmol) 1,8—二氮杂双环[5.4.0]十一碳—7—烯加到搅拌的 0.80g (2.92mmol) 6—O—脱甲基雪花胺于 8ml 无水氯仿的混合物中。于 0°C 下搅拌混合物 10 分钟，之后用注射器加入 0.29ml (3.19mmol) 环丙烷碳酰氯。加热混合物至室温，并在该温度下搅拌 2 小时，将其倾入冷的碳酸氢钠饱和溶液中，用氯仿萃取两次。往水层中加入氯化钠，之后用氯仿萃取两次。混合有机层，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩，得到黄色油。将该油溶于氯仿中，吸移到用硅胶和 3% 甲醇/氯仿填充的快速色谱柱中，先用同样溶剂体系洗

脱,再用5%甲醇/氯仿洗脱。混合含有产物的纯净级分,浓缩得到0.76g(2.23mmol,76%)白色固体。将该固体溶于乙醚中,加入醚-HCl沉淀出盐酸盐,得到0.56g(1.65mmol,56%)6-O-脱甲基-6-O-(环丙烷羰基)雪花胺盐酸盐,m.p.244-245°C(分解)。

分析:

$C_{21}H_{23}NO_4 \cdot HCl$ 计算值:63.57%C 6.40%H 3.71%N

实测值: 63.29%C 6.39%H 3.74%N

实施例8

6-O-脱甲基-6-O-(环丁烷羰基)雪花胺半水合盐酸盐

将0.55ml(3.67mmol)1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯加到搅拌的1.00g(3.66mmol)6-O-脱甲基雪花胺于8.0ml无水氯仿的悬浮液中。于0°C搅拌悬浮液10分钟,之后加入0.47g(4.00mmol)环丁烷碳酰氯。加热反应混合物至室温,于该温度下搅拌3小时,之后将其倾入冷的碳酸氢钠饱和溶液中。用氯仿萃取一次混合物,水层用氯化钠处理,用氯仿萃取两次。混合有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩成油。将该油溶于氯仿中,吸移到用硅胶和3%甲醇/氯仿填充的快速色谱柱上,先用同样溶剂体系洗脱,再用5%甲醇/氯仿洗脱。混合适当级分并浓缩,得到重0.71g(1.77mmol,48%)的固体。将该固体溶于乙醚和氯仿中,加入醚-HCl沉淀出盐酸盐,得到6-O-脱甲基-6-O-(环丁烷羰基)雪花胺半水合盐酸盐,m.p.200-203°C(分解)。

分析:

$C_{21}H_{25}NO_4 \cdot 0.5H_2O \cdot HCl$ 计算值: 62.92% C 6.79% H 3.49% N

实测值: 62.68% C 6.84% H 3.43% N

实施例 9

6-O-脱甲基-6-O-(1-甲基环己烷羰基)雪花胺盐酸盐

将 0.54g (2.61mmol) 1,3-二环己基碳二亚胺(溶于 1.0ml 氯仿)加到搅拌的 0.37g (2.63mmol) 1-甲基-1-环己烷甲酸于 1.0ml 氯仿的悬浮液中, 然后加入 0.71g (2.62mmol) 6-O-脱甲基雪花胺和 3.17g (2.59mmol) 4-二甲氨基吡啶(溶于 1.5ml 氯仿)。室温搅拌该混合物一夜, 之后将其倾入冷的碳酸氢钠饱和溶液中, 用氯仿萃取两次。往水层中加入氯化钠, 之后用氯仿萃取两次。混合有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩成黄色油。将该油溶于氯仿中, 过滤到用硅胶和 3% 甲醇/氯仿填充的快速色谱柱上, 先用同样溶剂体系洗脱, 再用 5% 甲醇/氯仿洗脱。混合含有产物的纯净级分并浓缩, 得到重 0.49g (1.25mmol, 48%) 的白色固体。将该固体溶于乙醚中, 加入醚-HCl 沉淀出盐酸盐, 得到 6-O-脱甲基-6-O-(1-甲基环己烷羰基)雪花胺盐酸盐; *m. p.* 256—258°C (分解)。

分析:

$C_{24}H_{31}NO_4 \cdot HCl$ 计算值: 66.42% C 7.43% H 3.23% N

实测值: 66.66% C 7.47% H 3.17% N

实施例 10

6-O-脱甲基-6-O-[(金刚烷-1-基)羰基]雪花胺盐酸盐

将 0.68g 1,3-二环己基碳二亚胺(溶于 0.5ml 氯仿)加到搅拌的 0.59g(3.28mmol) 1-金刚烷甲酸于 1.5ml 氯仿的溶液中,然后加入 0.90g(3.28mmol) 6-O-脱甲基雪花胺和 0.40g 4-二甲氨基吡啶(溶于 0.5ml 氯仿)。室温搅拌反应混合物 5 小时,之后将其过滤到用硅胶和 3% 甲醇/氯仿填充的快速色谱柱上,先用同样溶剂体系洗脱,之后用 5% 甲醇/氯仿洗脱。混合含有产物的纯净级分并浓缩,得到重 0.67g(1.54mmol, 47%) 的白色固体。将该固体溶于氯仿中,用乙醚稀释,加入醚-HCl 沉淀出盐酸盐。在乙腈/异丙醇中重结晶,然后在 78°C 高真空干燥,得到 6-O-脱甲基-6-O-[(金刚烷-1-基)羰基]雪花胺盐酸盐, *m. p.* 258-260°C(分解)。

分析:

$C_{27}H_{33}NO_4 \cdot HCl$ 计算值: 68.70% C 7.26% H 2.97% N

实测值: 68.46% C 7.48% H 2.87% N

实施例 11.

6-O-脱甲基-6-O-[(金刚烷-1-基)甲基羰基]雪花胺盐酸盐

将 0.75g(3.67mmol) 1,3-二环己基碳二亚胺(溶于 1.0ml 氯仿)加到搅拌的 0.71g(3.67mmol) 1-金刚烷甲酸于 2.5ml 氯仿的悬浮液中,然后加入 1.00g(3.66mmol) 6-O-脱甲基雪花胺(于 2.0ml 氯仿中)和 0.45g(3.67mmol) 二甲氨基吡啶。混合物搅拌 2

小时,之后将其过滤到用硅胶和 3% 甲醇/氯仿填充的快速色谱柱上,先用同样溶剂体系洗脱,再用 5% 甲醇/氯仿洗脱。混合适当级分并浓缩,得到重 1.16g(2.58mmol,70%) 的白色固体。将该固体溶于乙醚中,加入醚-HCl 沉淀出盐酸盐,得到 0.90g(1.86mmol,51%) 6-O-脱甲基-6-O-[(金刚烷-1-基)甲基羰基]雪花胺盐酸盐, *m. p.* 253-255°C(分解)。

分析:

$C_{28}H_{35}NO_4 \cdot HCl$ 计算值: 69.19% C 7.47% H 2.88% N

实测值: 68.93% C 7.51% H 2.85% N

· 实施例 12

6-O-脱甲基-6-O-(2-甲基-1-丙烯基羰基)雪花胺盐酸盐

将 3,3-二甲基丙烯酰氯(0.8ml,0.007mol)于 10ml 二氯甲烷的溶液滴加到 6-O-脱甲基雪花胺(2.0g,0.007mol)、三乙胺(1.10ml,0.007mol)和 4-二甲氨基吡啶(0.01g,0.0001mol)于 70ml 二氯甲烷的冷溶液中。室温搅拌 3 小时后,将混合物加到硅胶柱上,经 HPLC 用 3% 甲醇/二氯甲烷洗脱。混合期望级分,然后蒸发得到一白色固体,1.6g(64%), *m. p.* 74-75°C。用醚-HCl 把该固体的乙醚溶液调到 pH 为 1,收集产生的白色固体并干燥,得到 1.2g(45%) 产物, *m. p.* 247°C(分解)。

分析:

$C_{21}H_{25}NO_4 \cdot HCl$ 计算值: 64.36% C 6.69% H 3.57% N

实测值: 64.18% C **6.73% H** 3.51% N

实施例 13

6-O-脱甲基-6-O-(丙炔基羰基)雪花胺盐酸盐

将 1.51g(7.31mmol)1,3-二环己基碳二亚胺(溶于 2.0ml 氯仿)加到搅拌的 0.61g(7.31mmol)2-丁炔酸于 3.0ml 氯仿的混合物中,然后加入 1.99g(7.31mmol)6-O-脱甲基雪花胺,2.0ml 氯仿和 0.09g(0.73mmol)4-二甲氨基吡啶(溶于 0.5ml 氯仿)。室温搅拌反应混合物 0.5 小时,之后把它倾入冷的碳酸氢钠饱和溶液中,用氯仿萃取一次。往水层中加入氯化钠,之后用氯仿萃取两次,混合氯仿萃取液,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩成棕色油。将该油溶于氯仿中,过滤到用硅胶和 3% 甲醇/氯仿填充的快速色谱柱上,先用同样溶剂体系洗脱,再用 5% 甲醇/氯仿洗脱。混合含有产物的纯净级分并浓缩,得到重 1.84g(5.41mmol, 74%) 的黄色油。将该油溶于乙醚中,加入醚-HCl 沉淀出盐酸盐,得到 1.00g(2.67mmol, 37%) 6-O-脱甲基-6-O-(丙炔基羰基)雪花胺盐酸盐, m. p. 191-195°C(分解)。

分析:

$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ 计算值: 63.91% C 5.90% H 3.73% N

实测值: 63.38% C 5.73% H 3.59% N

实施例 14

6-O-脱甲基-6-O-(吡啶-2-基)雪花胺盐酸盐

将 2.00g (7.33mmol) 6-O-脱甲基雪花胺和 822.1mg (7.33mmol) 叔丁醇钾于 20ml DMF 的混合物搅拌 10 分钟。加热混合物至 110°C, 加入 0.630ml 2-氟代吡啶(7.33mmol)。于 110°C 搅拌反应混合物 2 小时, 并在此温度下加入 177.8mg (1.47mmol) KOtBu (溶于 0.2ml DMF) 和 0.126ml (1.47mmol) 2-氟代吡啶。混合物于 110°C 再搅拌 2 小时。2 小时后再加入 177.8mg (1.47mmol) KOtBu (溶于 0.2ml DMF) 和 0.126ml (1.47mmol) 2-氟代吡啶, 混合物再在 110°C 搅拌 2 小时。然后冷却反应混合物, 将其倾入 200ml 冰/水混合物中。该水溶液用氯化钠饱和, 用 150ml 氯仿萃取 3 次。混合有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。使用 1% 甲醇/氯仿由制备 HPLC 对所得油进行色谱分离。浓缩含产物的级分, 得到 1.32g (3.79mmol, 51.7%) 产物, 该产物在两个区域从乙酸乙酯中重结晶, 得到 692mg 白色固体。将该固体溶于 10ml 氯仿; 10ml 乙醚, 并加入醚-HCl。沉淀的盐在 80°C 下干燥 2 小时, 再在 111°C 下干燥 2 小时, 得到 679mg (25.2%) 6-O-脱甲基-6-O-(吡啶-2-基)雪花胺盐酸盐, m. p. 250-251°C (分解)。

分析:

C₂₁H₂₂N₂O₃ · HCl 计算值: 63.71% C 6.11% H 7.08% N

实测值: 63.86% C 6.01% H 7.03% N

实施例 15

6-O-脱甲基-6-O-三氟甲基磺酰基雪花胺盐酸盐

2.0g(7.33mmol)6-O-脱甲基雪花胺于8ml无水吡啶的搅拌溶液在冰/盐浴中冷却。在几分钟内往该溶液中缓慢滴加1.23ml(2.07g,7.34mmol)三氟甲烷磺酸酐。溶液加热至室温,搅拌16小时。将其倾入水/冰/氯仿中,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩成油。将该物质溶于氯仿中,在硅胶上快速层析,用1%甲醇/氯仿,然后是2%甲醇/氯仿洗脱。混合含有产物的纯净级分并浓缩,得到0.625g黄色固体。将该物质溶于乙醚中,加入醚-HCl沉淀出盐酸盐,过滤分离,用乙醚洗涤,干燥得到6-O-脱甲基-6-O-三氟甲基磺酰基雪花胺盐酸盐, *m. p.* 219-220°C。

分析:

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S} \cdot \text{HCl}$ 计算值: 46.21% C 4.33% H 3.17% N

实测值: 45.79% C 4.29% H 2.86% N

实施例 16

6-O-脱甲基-6-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)雪花胺盐酸盐

将氯化叔丁基二甲基甲硅烷的四氢呋喃溶液(1M THF 溶液, 12ml, 12mmol)滴加到6-O-脱甲基雪花胺(3.0g, 11mmol)和咪唑(1.9g, 28mmol)于30ml DMF 的冷溶液中。

室温搅拌20小时后,将混合物倾入水中,搅拌5分钟,然后用乙酸乙酯萃取(3X)。有机层用水、饱和氯化钠溶液洗涤,用无水 MgSO_4

干燥。

过滤后蒸除溶剂得到黄色油, 4g; 该油经 HPLC 在硅胶柱上用 3% 甲醇/二氯甲烷洗脱。收集期望级分并蒸发, 得到白色固体, 2.5g (60%), *m. p.* 88—90°C。将该物质溶于甲醇, 用醚—HCl 酸化至 pH 为 1, 然后用乙醚稀释。收集产生的白色沉淀并干燥, 得到 1.7g (36%) 无色固体产物, *m. p.* 199°C (分解)。

分析:

$C_{22}H_{33}NO_3Si \cdot HCl$ 计算值: 62.31% C 8.08% H 3.30% N

实测值: 62.00% C 8.20% H 3.21% N

实施例 17

6—O—脱甲基—6—O—(三乙基甲硅烷基)雪花胺

将氯化三乙基甲硅烷的四氢呋喃溶液 (1M THF 溶液, 12ml, 12mmol) 滴加到 6—O—脱甲基雪花胺 (3.0g, 11mmol) 和咪唑 (1.9g, 28mmol) 于 35ml DMF 的冷溶液中。

室温搅拌 20 小时后, 将混合物倾入水中, 搅拌 5 分钟, 然后用乙酸乙酯萃取 (2X)。有机层用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥。

过滤后浓缩滤液得到黄色油, 4g (90%); 该油经 HPLC 在硅胶柱上用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱。收集期望级分并蒸发, 得到白色固体, 2.4g (57%), *m. p.* 128—130°C。将该物质在乙醚中重结晶, 得到白色晶体, 1.4g (30%), *m. p.* 128—130°C。

分析:

$C_{22}H_{33}NO_3Si$ 计算值: 68.17%*C* 8.58%*H* 3.61%*N*

实测值: 67.81%*C* 8.71%*H* 3.60%*N*

实施例 18

6-O-脱甲基-6-O-(三异丙基甲硅烷基)雪花胺盐酸盐

将氯化三异丙基甲硅烷(2.6ml, 12mmol)于 5ml DMF 的溶液滴加到 6-O-脱甲基雪花胺(3.0g, 11mmol)和咪唑(1.9g, 28mmol)于 30ml DMF 的冷溶液中。

室温搅拌 20 小时后,将混合物倾入 200ml 水中,搅拌 5 分钟,然后用乙酸乙酯萃取(2×100ml)。有机层用水、饱和 NaCl 溶液洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥。

过滤后真空蒸发滤液,得黄色油(-4g),将该油经 HPLC 在硅胶柱上用 3% 甲醇/二氯甲烷洗脱。混合期望级分并真空蒸发,得黄色固体,3.5g, *m. p.* 53—56°C。

将该物质的 1.0g 样品溶于甲醇中,用醚-HCl 酸化至 pH 为 1,然后用乙醚稀释。收集产生的白色沉淀并干燥,得到 1.0g(90%)无色固体产物, *m. p.* 235°C(分解)。

分析:

$C_{25}H_{39}NO_3Si \cdot HCl$ 计算值: 64.41%*C* 8.65%*H* 3.01%*N*

实测值: 64.15%*C* 8.42%*H* 2.84%*N*

实施例 19

6-O-脱甲基-6-O-(三甲基甲硅烷基)雪花胺

将氯化三甲基甲硅烷(1.0M DCM 溶液, 12ml, 12mmol)滴加到 6-O-脱甲基雪花胺(3.0g, 11mmol)和咪唑(1.9g, 28mmol)于 30ml 二甲基甲酰胺的冷溶液中。

室温搅拌 20 小时后, 将混合物倾入 200ml 水, 搅拌 5 分钟, 然后用乙酸乙酯萃取(2×100ml)。有机层用水、饱和 NaCl 溶液洗涤, 然后用无水 MgSO₄ 干燥。

过滤后, 真空蒸发滤液, 得黄色油 3.0g。将该油经 HPLC 在硅胶柱上用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱。混合期望级分, 然后蒸发得一白色固体, 1.4g(37%), m. p. 173—174°C。

分析:

C₁₉H₂₇NO₃Si 计算值: 66.04% C 7.88% H 4.05% N

实测值: 65.63% C 7.89% H 3.98% N

实施例 20

6-脱甲氧基雪花胺盐酸盐

将 55.5mg(0.248mmol)乙酸钨(II)加到搅拌的 1.0g(2.47mmol)结晶的 6-O-脱甲基-6-O-三氟甲基磺酰基雪花胺和 33mg(0.126mmol)三苯基膦于 40ml 无水 DMF 的溶液中, 然后加入 1.05ml 三乙胺和 0.185ml 96% 甲酸。该溶液在 60—65°C 下搅拌 10 小时, 然后冷却至室温, 将其倾入水/NaHCO₃ 中, 用氯仿萃取, 浓缩成油, 该油在硅胶上快速层析, 分别用 1%, 2% 和 5% 甲醇/氯仿

洗脱。混合含有产物的级分并浓缩,得到 0.53g 固体。将该物质溶于氯仿,用乙醚稀释,过滤,加入醚—HCl 沉淀出盐酸盐。该物质于乙腈中结晶得到 0.315g 固体, *m. p.* 242—244°C。

分析:

$C_{16}H_{19}NO_2 \cdot HCl$ 计算值: 65.41% C 6.86% H 4.77% N

实测值: 65.31% C 6.78% H 4.67% N

实施例 21

3-(α -甲基)雪花胺盐酸盐

将氯化铯(Ⅲ)(1.63g, 6.63mmol)在 130—140°C 加热 2 小时,然后冷却,加入 22ml 无水 THF, 室温搅拌悬浮液一夜。然后在冰/盐水浴中冷却悬浮液,加入 2.2ml 3.0M 甲基溴化镁的乙醚溶液。混合物在冰浴温度下搅拌 1.5 小时,然后加入 1.25g (4.39mmol) narwedine 于 12.5ml THF 的悬浮液。所得悬浮液搅拌 0.5 小时,然后倾入冰/ NH_4Cl /氯仿中。用碳酸氢钠碱化混合物,用氯仿萃取, Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩成油。将该油在硅胶上快速层析,先用氯仿洗脱,再用 2% 甲醇/氯仿/饱和氢氧化铵洗脱。混合含有产物的级分并浓缩,得到 0.91g 油。将该油溶于乙酸乙酯中,在硅胶上快速层析,分别用 2%, 5% 和 10% 异丙醇/乙酸乙酯(饱和氢氧化铵)洗脱。混合含产物的级分并浓缩,得到油,将油溶于乙醚,冷却,加入醚—HCl。过滤悬浮液,用乙醚洗涤残余物,在 80°C 干燥 2 小时。用热乙腈研制产生的固体,离心分离并干燥,得到 0.20g 产物, *m. p.* 237—

240℃。

分析：

$C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ 计算值：63.99%C 7.16%H 4.15%N

实测值： 63.83%C 7.15%H 4.00%N

应该理解的是，本说明书通过实施例而得到说明，且没有任何限制，在不背离所附权利要求书所定义的本发明的精神和范围的前提下可作各种修改和变化。