

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710048616.6

[51] Int. Cl.

C07H 15/203 (2006.01)

C07H 15/26 (2006.01)

A61K 31/7034 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 8 月 22 日

[11] 公开号 CN 101020705A

[22] 申请日 2007.3.14

[21] 申请号 200710048616.6

[71] 申请人 四川大学

地址 610041 四川省成都市望江路 29 号四川大学

[72] 发明人 尹述凡 祝钱莉 李颖 唐强
郭彩红 周美荣 曾鸿耀

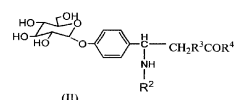
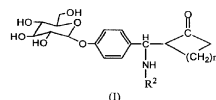
权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

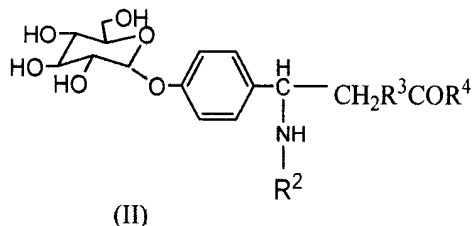
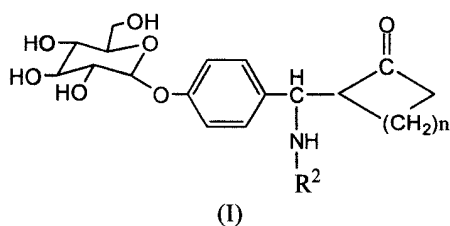
一类具有镇静活性的豆腐果苷 Mannich 碱新药
及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了具有改善中枢神经系统功能的豆腐果苷类衍生物，及其制备方法。该类化合物具有良好的镇静、安眠、抗惊厥作用。目前已以药品名“神衰果素片”被收入 2000 年版《中国药典》。该类豆腐果苷类衍生物新药具有如下化学式 (I)、(II)。本发明所提供的豆腐果苷类衍生物是以具有镇静、安眠、抗惊厥活性的植物活性单体豆腐果苷为母体化合物，根据药物构效分子学的原理进行结构修饰，设计并制备的对改善中枢神经系统功能具有高活性的化合物。



- 1 一类具有镇静活性的豆腐果苷 Mannich 碱类化合物，其结构如式(I)、(II)。



其中，式(I)、(II)中的 $n=2, 3, 4, \dots$; R^2, R^3, R^4 可以是脂肪链，芳香基，且 R^3, R^4 还可以是氢。

- 2 根据权利要求 1 所述的具有镇静活性的豆腐果苷 Mannich 碱类化合物，其特征是所说的 R^2, R^3, R^4 的脂肪链可以为 C_1-C_5 的烷基。
- 3 根据权利要求 1 所述的具有镇静活性的豆腐果苷 Mannich 碱类化合物，其特征是所说的 R^2, R^3, R^4 的芳香基可以为苯基、对甲苯基、间氯苯基等。
- 4 以化学式(I)、(II)为代表的化合物的合成方法，其特征是通过豆腐果苷，以浓盐酸作催化剂，通过与胺、酮发生 Mannich 反应制得的一系列豆腐果苷 Mannich 碱类化合物。
- 5 本发明化合物可以做成片剂、丸剂、颗粒剂、胶囊剂以及注射剂或其它临床可以接受的适宜剂型。

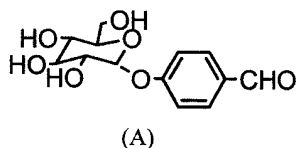
一类具有镇静活性的豆腐果苷 Mannich 碱新药及其制备方法

技术领域

本发明是对具有镇静、安眠活性的植物活性单体豆腐果苷进行结构修饰，得到一系列疗效更好的豆腐果苷的衍生物。

技术背景

豆腐果苷 A 即 4-甲酰苯基-β-D-吡喃阿洛糖苷(4-fornylphenyl-β-D-Allosupranoside)是陈维新等在 Liebigs. Ann. Chem., 1981, (10) 中首次报道从我国云南山龙眼科植物萝卜树(Helicia Nilagirica Beed, 异名 Helicia Erratica Hook)的果实中提取出的有效成分，其结构如(A)所示：



目前，将豆腐果苷 A 做为制剂的报道较多，且以申请专利。在公开号为 CN1535690 中，报道了豆腐果苷软胶囊及其制备方法；公开号为 CN1535691 中提供一种豆腐果苷粉针剂及其制备方法；公开号为 CN1586494 中公开了一种适用于缓解神经官能症的头痛、头昏及睡眠障碍，辅助治疗原发性头痛的豆腐果苷口腔崩解片；公开号为 CN1596903 中提供一种豆腐果苷软胶囊；公开号为 CN1640410 中公开了一种豆腐果苷胶囊；公开号为 CN1478482 中提供了一种采用缓、控释技术制得豆腐果苷的缓、控释制剂；公开号为 CN1454600 中提供了一种神衰果素速释片剂及其制备方法。

已有很多关于豆腐果苷 A 药理作用的报道。如陈肇熙等“豆腐果甙镇痛作用的初步探讨”(《第一军医大学学报》，1985, 5[3])；沙静姝等“新药评价：豆腐果甙(昆明神衰果素)”(《药学通报》，1987, 22[1])；钟裕国等“(《四川医学院学报》，1984, 15[1]) 刘苹等“豆腐果苷对大鼠仔代的早期神经行为毒性”(《中成药》，2002, 24[4])；汤甫琴等“神衰果素片治疗神经衰弱症候群的临床观察”(《中国中西医结合杂志》，1998, 18[3])；李健等“豆腐果甙的神经行为致畸效应”(《卫生毒理学杂志》，2001, 15[2])；韩喻美等“中药对兴奋性神经递质谷氨酸的影响”(《江西医学院学报》，1996, 36[1])。

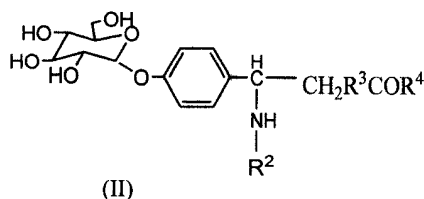
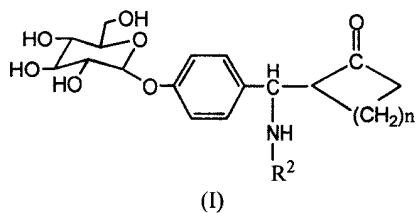
发明内容

本发明的目的之一是以豆腐果苷为先导化合物，对其结构修饰从而合成新衍生物。

本发明的目的之二是合成一系列新的具有更好药理活性的镇静安眠、抗惊厥类药物。

本发明的目的之三是提供以这些化合物作为有效的药用活性成分而用于镇静安眠药物，使医生和/或病员在对疾病的防治时能增加对可供使用药物的选择。

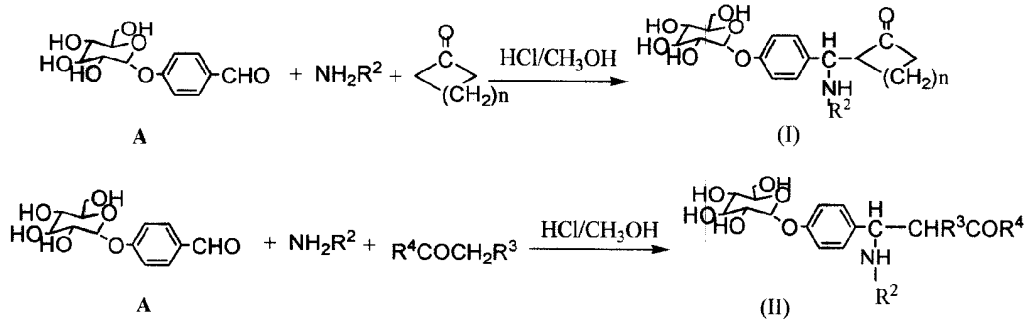
本发明以豆腐果苷 A 为先导化合物，对其结构修饰合成的化合物，其结构式如式(I)、(II)所示：



其中，式(I)中 $n = 2, 3, 4, \dots$ ， R^2 可以是苯基，对甲苯基、间氯苯基等芳香基；式(II)

中 R² 可以是苯基, 对甲苯基、间氯苯基等芳香基, R³ 可以是氢、脂肪链基, R⁴ 可以是氢、脂肪链基和芳香基。

在以式 (A) 结构的豆腐果苷为原料合成本发明上述化合物(I)、(II)时, 可采用下面的方法制备。



其

中, 本发明是利用豆腐果苷的醛基与芳香胺、脂肪酮、芳香酮在甲醇的盐酸溶液中发生 Mannich 反应, 反应条件温和, 反应较完全, 合成的豆腐果苷的 Mannich 碱衍生物。反应的温度控制、反应物配料比和反应时间对此反应的成败都非常重要。

由上述内容可以理解, 采用上述的合成方式制备本发明所说的化合物(I)、(II), 路线十分简单, 成本较低, 产物的收率较高, 能适合于工业化和扩大生产的需要。

动物实验的结果表明, 本发明上述的化合物(I)、(II)可以具有加强豆腐果苷的镇静安眠活性作用, 增强药效。

按照《新药临床前研究指导原则》要求, 选定了光电管法测定小鼠给药前后自发活动次数实验作为镇静活性筛选指标, 对本发明上述的若干化合物(I)、(II)、(III)和式 (A) 所示母体化合物豆腐果苷进行了对比实验。药理实验方法根据《中药药理研究方法学》《中药新药研制开发技术与方法》以及《新药临床前研究指导原则》的标准制定。

光电管法测定小鼠给药前后自发活动次数实验: 取健康昆明种小鼠96只, 按性别、体重随机分为16组, 每组6只, 雌雄各半。给药前将各组小鼠分别放置于自发活动记录装置的盒内, 使其适应环境5min, 然后开始记录时间, 观察并记录5min数码管上显示的数字, 作为给药前小鼠自发活动次数的对照值。全部小鼠测定完成后, 分组给药。给药后测定各组小鼠5min的自发活动次数, 所得数据进行统计处理, 并比较组间的显著差异。将化合物2a~2g, 和DF(豆腐果苷)用0.5%CMC(羧甲基纤维素钠)液配制成1%、0.5%浓度的混悬液, 以0.5%CMC液和0.05%安定溶液作为对照组, 采用光电管法来测定化合物对小鼠自发活动作用的影响, 实验结果见表一。

表一 目标化合物对小鼠自发活动的影响

组别	剂量	动物数	给药前	给药后 (次, x±s)		
			(次, x±s)	30'	60'	120'
阴性组	—	6	183.17±76.29	186.50±99.83	256.67±98.25	222.50±113.88
安定组	10	6	182.83±78.10	1.00±1.67***	0.67±1.63***	8.17±14.55***
DF	200	6	179.17±52.62	86.33±20.47*	131.50±51.17*	109.83±39.06*
DF	100	6	187.00±87.34	98.0±67.66	114.67±81.11*	116.50±70.38
2a	200	6	189.50±63.94	38.33±38.07**	91.17±58.67**	128.67±53.94
2a	100	6	177.67±96.77	107.33±94.53	106.50±90.37*	91.83±90.01
2b	200	6	173.0±74.26	8.0±8.44**	23.83±26.32***	61.67±51.65*
2b	100	6	183.50±65.07	11.17±16.24**	96.33±106.91	88.33±79.42

2c	200	6	197.17±80.46	112.33±62.23	152.67±78.42	101.17±82.21
2c	100	6	176.17±54.0	263.50±89.41	265.17±72.38	161.33±126.33
2d	200	6	182.67±87.32	127.33±87.84	149.50±78.13	172.50±77.25
2d	100	6	192.67±64.98	129.50±91.58	169.0±87.04	187.67±22.25
2e	200	6	198.17±100.89	70.33±39.17 [*]	103.50±51.33 ^{**}	121.67±78.73
2e	100	6	238.83±84.57	98.0±79.36	143.83±75.94	113.50±72.33
2f	200	6	180.33±24.45	135.67±44.10	152.0±38.97	164.0±23.49
2f	100	6	198.83±71.30	73.0±55.41 [*]	115.33±67.67 [*]	95.67±49.36 [*]
2g	200	6	180.33±76.17	109.50±25.98	154.50±66.97	60.33±56.59 [*]
2g	100	6	177.50±45.96	135.50±52.03	150.0±37.52	82.83±59.58 [*]

与阴性组比较 ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01 ^{***} P<0.001

上述对比实验结果显示,本发明的豆腐果苷类化合物与其母体化合物(A)比较,在镇静安眠活性方面有更好的效果。

按照上述内容,在不脱离本发明上述基本技术思想的前提下,根据本领域的普通技术知识和惯用手段,对其内容还可以有多种形式的修改、替换或变更。

以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的实施内容再进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

实例 1

4-(1'-苯胺基-2'-环己酮基)甲基苯基-β-D-吡喃阿洛糖苷(2a)的合成 1.00g(3.52mmol)1, 0.40g(4.28mmol)苯胺, 40ml甲醇, 再加入0.42g(4.28mmol)环己酮, 磁力搅拌下加入3~4滴浓盐酸, 溶液澄清后在冰浴下反应。TLC监测反应。反应结束后, 用10%Na₂CO₃水溶液调PH=7~8, 蒸除甲醇, 加入水, 乙酸乙酯萃取3次, 合并乙酸乙酯层, 无水Na₂SO₄干燥, 蒸出乙酸乙酯, 残余物经硅胶分离纯化, 先用CH₂Cl₂洗脱出苯胺, 再用CH₂Cl₂:CH₃OH=10:1(V/V), 收集到产品2a。浅黄色粉末, 产率61%, m.p.110~112℃; ¹HNMR(CD₃COCD₃, 400MHz)δ: 1.34~1.90(m, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.28~2.40(m, 2H, COCH₂), 2.74~2.84(m, 1H, COCH), 3.50~4.18(m, 6H), 4.30(s, 1H, NH), 4.78~4.85(m, 1H, CH), 5.30(m, 1H, OCHO), 6.50~7.30(m, 9H, PhH), 3.50~4.40(br, 4H, 4OH); IR(KBr)ν: 3390, 3043, 2934, 2885, 1698, 1602, 1506, 1452, 1318, 1230, 1179, 1082, 1037; MS[ESI(-)]m/z(%): 458.1([M+H]⁺, 100); HRMS(ESI) calcd for C₂₅H₃₁NO₇(M+Na)480.1993, found480.2013

同法合成 2b~2h。

实例 2

4-(1'-对甲苯胺基-2'-环己酮基)甲基苯基-β-D-吡喃阿洛糖苷(2b) 浅黄色粉末, 产率65%, m.p.101~103℃; ¹HNMR(CD₃COCD₃, 400MHz)δ: 1.40~1.98(m, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.04(s, 3H, CH₃), 2.28~2.45(m, 2H, COCH₂), 2.74~2.84(m, 1H, COCH), 3.52~4.18(m, 6H), 4.30(s, 1H, NH), 4.76~4.82(m, 1H, CH), 5.20(m, 1H, OCHO), 6.50~7.40(m, 8H, PhH), 3.52~4.30(br, 4H, 4OH); IR(KBr)ν: 3390, 3027, 2934, 2865, 1698, 1614, 1507, 1448, 1317, 1231, 1180, 1082, 1038; MS[ESI(-)]m/z(%): 494.2([M+Na]⁺, 100); HRMS(ESI) calcd for C₂₆H₃₃NO₇(M+Na)494.2149, found494.2168

实例 3

4-(1'-间氯苯胺基-2'-环己酮基)甲基苯基-β-D-吡喃阿洛糖苷(2c) 浅黄色粉末, 产率70%, m.p.111~113℃; ¹HNMR(CD₃COCD₃, 400MHz)δ: 1.40~1.98(m, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.29~2.39(m, 2H, COCH₂), 2.75~2.85(m, 1H, COCH), 3.50~4.18(m, 6H), 4.30(s, 1H, NH), 4.80~4.86(m, 1H, CH), 5.20(m, 1H, OCHO), 6.50~7.40(m, 8H, PhH), 3.50~4.40(br, 4H, 4OH); IR(KBr)ν:

3401, 2934, 2885, 1700, 1598, 1507, 1483, 1448, 1325, 1232, 1178, 1081, 1037; MS[ESI(-)]m/z(%): 514.2([M + Na]⁺, 100); HRMS(ESI) calcd for C₂₅H₃₀ClNO₇(M + Na)514.1603, found514.1599

实例 4

4-(1'-苯胺基-2'-环戊酮基)甲基苯基-β-D-吡喃阿洛糖苷(**2d**) 浅黄色粉末, 产率63%, m.p.92~94℃; ¹HNMR(CD₃COCD₃,400MHz)δ: 1.62~1.81(m, 2H, COCH₂CH₂), 1.82~2.05(m, 2H, COCHCH₂), 2.18~2.26(m, 2H, COCH₂), 2.52~2.68 (m, 1H, COCH), 3.55~4.20(m, 6H), 4.40(br, 1H, NH), 4.66~4.50(m, 1H, CH), 5.20(m, 1H, OCHO), 6.50~7.42(m, 9H, 2PhH), 3.55~4.40(br, 4H, 4OH); IR(KBr)v: 3390, 3051, 2929, 2884, 1725, 1603, 1507, 1478, 1453, 1314, 1233, 1178, 1082, 1031; MS[ESI(-)]m/z(%): 466.3([M + Na]⁺, 100); HRMS(ESI) calcd for C₂₄H₂₉NO₇(M + Na)466.1836, found466.1855

实例 5

4-(1'-对甲苯胺基-2'-环戊酮基)甲基苯基-β-D-吡喃阿洛糖苷(**2e**) 浅黄色粉末, 产率57%, m.p.98~100℃; ¹HNMR(CD₃COCD₃,400MHz)δ: 1.60~1.80(m, 2H, COCH₂CH₂), 1.82~2.01(m, 2H, COCHCH₂), 2.03(m, 3H, CH₃), 2.20~2.30(m, 2H, COCH₂), 2.60~2.69(m, 1H, COCH), 3.58~4.20(m, 6H), 4.40(br, 1H, NH), 4.75~4.85(m, 1H, CH), 5.20(m, 1H, OCHO), 6.50~7.29(m, 8H, 2PhH), 3.58~4.40(br, 4H, 4OH); IR(KBr)v: 3403, 2919, 2885, 1719, 1621, 1515, 1232, 1175, 1082, 1035; MS[ESI(-)]m/z(%): 480.2([M + Na]⁺, 100); HRMS(ESI) calcd for C₂₅H₃₁NO₇(M + Na)480.1993, found480.2001

实例 6

4-(1'-间氯苯胺基-2'-环戊酮基)甲基苯基-β-D-吡喃阿洛糖苷(**2f**) 浅黄色粉末, 产率64%, m.p.95~97℃; ¹HNMR(CD₃COCD₃,400MHz)δ: 1.58~1.95(m, 4H, COCHCH₂CH₂), 2.19~2.30(m, 2H, COCH₂), 2.60~2.68 (m, 1H, COCH), 3.58~4.20(m, 6H), 4.38(br, 1H, NH), 4.76~4.82(m, 1H, CH), 5.20(m, 1H, OCHO), 6.46~7.30(m, 8H, 2PhH), 3.58~4.40(br, 4H, 4OH); IR(KBr)v: 3391, 2927, 2884, 1727, 1598, 1508, 1483, 1452, 1325, 1235, 1172, 1081, 1035; MS[ESI(-)]m/z(%): 500.2([M + Na]⁺, 100); HRMS(ESI) calcd for C₂₄H₂₈ClNO₇(M + Na)500.1447, found500.1453

实例 7

4-(1'-苯胺基-2'-乙酰基)乙基苯基-β-D-吡喃阿洛糖苷(**2g**) 类白色粉末, 产率66%, m.p.95~97℃; ¹HNMR(CD₃COCD₃,400MHz)δ: 0.90(m, 3H, CH₃), 2.29~2.39(m, 2H, CH₂CO), 2.42~2.50(m, 1H, COCH₂), 2.91~2.99(m, 1H, COCH₂), 2.75~2.85(m, 1H, COCH), 3.50~4.18(m, 6H), 4.30(s, 1H, NH), 4.90(m, 1H, CH), 5.20(m, 1H, OCHO), 6.50~7.40(m, 9H, PhH), 3.50~4.30(br, 4H, 4OH); IR(KBr)v: 3397, 3053, 2929, 1703, 1602, 1508, 1456, 1232, 1179, 1082, 1035; MS[ESI(-)]m/z(%): 454.3([M + Na]⁺, 100); HRMS(ESI) calcd for C₂₃H₂₉NO₇(M + Na)454.1836, found454.1828