



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104844652 A

(43) 申请公布日 2015.08.19

(21) 申请号 201510069636.6

(22) 申请日 2015.02.10

(71) 申请人 扬子江药业集团南京海陵药业有限
公司

地址 210049 江苏省南京市栖霞区仙林大道
9号

申请人 南京海陵中药制药工艺技术研究有
限公司

(72) 发明人 王先登 张元元 莫冬萍 丁菲
刘淑敏 张明明

(51) Int. Cl.

C07F 9/6558(2006.01)

A61K 31/675(2006.01)

A61P 31/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

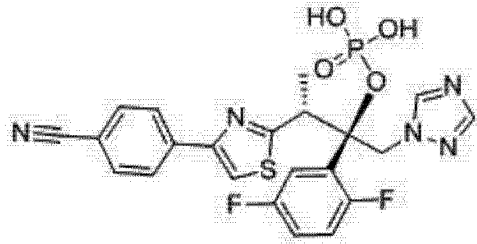
(54) 发明名称

艾沙康唑磷酸酯及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及艾沙康唑磷酸酯及其合成方法、用途。艾沙康唑磷酸酯以艾沙康唑为原料经化学反应制得。艾沙康唑磷酸酯显著提高艾沙康唑的水溶性,且稳定性良好,可制成注射剂型,用于生产预防、改善和/或治疗毛霉菌或曲霉菌感染引起的疾病的药物。

1. 艾沙康唑磷酸酯或其药用盐,所述艾沙康唑磷酸酯的化学结构式如下所示:



2. 根据权利要求 1 所述的艾沙康唑磷酸酯或其药用盐,其中所述的药用盐是在其化学结构得到磷酸酯基团部位形成的钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。

3. 一种药用组合物,其特征在于,含有治疗剂量的如权利要求 1 或 2 所述的化合物作为活性成分以及药学上可接受的载体。

4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物的用途,可用于生产治疗抗毛霉菌或曲霉菌感染的药物。

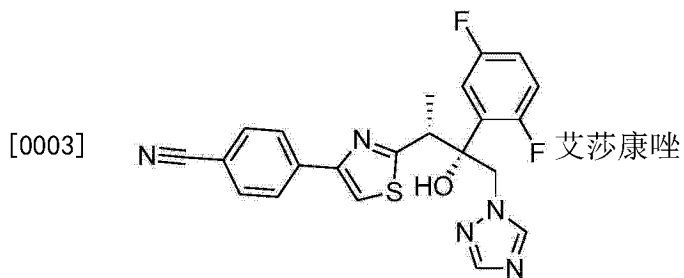
艾沙康唑磷酸酯及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及艾沙康唑磷酸酯及其制备方法和其在医药领域的用途。

背景技术

[0002] 艾沙康唑（化学名：4-[2-[(1R,2R)-2-(2,5-二氟苯基)-2-羟基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-4-噻唑基]苯甲腈，英文名：Isavuconazole，CAS号：241479-67-4），是一种噻唑类衍生物。



[0004] 2014年2月，美国食品与药品管理局（FDA）批准本品用于治疗毛霉菌病（即接合病菌病）的QIDP（合格的传染病产品）资格。本品2013年也获取了治疗曲霉病的QIDP资格。随着艾沙康唑在美国的获准使用，除了5年的QIDP市场独占权外，该药在2013年还将获得FDA给予的7年独占权。在美国，艾沙康唑享有FDA快速通道特权，在危及生命的侵袭性霉菌感染中可能起着重要的作用，将成为医师对付这类棘手疾病的新的手段。

[0005] 麦角甾醇作为构成真菌细胞膜的重要成分，对于维持细胞膜的流动性、生物调节以及立体结构等起着重要作用。而构成细胞膜的甾醇应该是C-14位去甲基的。艾沙康唑作用的靶酶主要是14- α 去甲基酶。利用三唑环上的氮原子镶嵌在该酶的细胞色素P-450蛋白的铁原子上，抑制14- α -去甲基酶的催化活性，使羊毛甾醇不能转化成14- α -去甲基甾醇，进而阻止麦角甾醇的合成，使真菌的细胞膜合成受阻，真菌细胞破裂死亡。

[0006] 世界专利W01999045008A1公开了艾沙康唑，合成方法以及抗菌活性。

[0007] 艾沙康唑本身水溶性一般，需采用药用辅料以提高其水溶性。然而，减少配方是降低患者可能产生副反应的一个重要手段，同时药用辅料的引入具有与药物主成份产生潜在的化学作用，从而导致杂质的生成与主成份含量的降低，从而为临床应用带来风险。

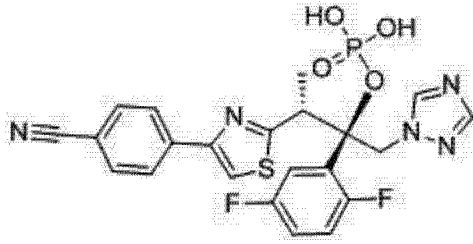
发明内容

[0008] 磷酸酯化是一种前体药物设计方法，可提高母体药物的水溶性、改善药代动力学性质、提高靶向性、减少药物毒副作用、增加药物稳定性等，在现代药物研发中得到了广泛的重视与应用。

[0009] 本发明的目的针对上述问题提供一种水溶性极好的艾沙康唑磷酸酯及以其为主药加适当辅料制成的制剂。

[0010] 本发明的目的在于提供一种艾沙康唑磷酸酯，其结构式如下：

[0011]



[0012] 本发明的另一个目的在于提供艾沙康唑磷酸酯的药物组合物及其用途。

[0013] 更详细的来说,本发明包括艾沙康唑水合物、溶剂化物、及其药用盐、药用盐的水合物、药用盐的溶剂化物。

[0014] 本发明所述的艾沙康唑磷酸酯药用盐,其药用盐包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐等。

[0015] 本发明提供的艾沙康唑磷酸酯、艾沙康唑药用盐与艾沙康唑相比,具有如下优势:本品在水中溶解度极好,更适合开发成为静脉注射制剂;本品进入生物体内在磷酸酯酶的作用下迅速水解为艾沙康唑而起药效。

[0016] 本发明艾沙康唑磷酸酯的制备方法包括如下两种:1)以艾沙康唑为原料,用溶媒溶解,与三氯氧磷进行反应,制备得到氯磷酸酯中间体,再经过水解,即可得到艾沙康唑磷酸酯;2)以艾沙康唑为原料,与三氯化磷、苄醇、双氧水在碱性条件下进行反应,再经过氢化脱苄基即可得到艾沙康唑磷酸酯。

[0017] 方法1的溶剂包括乙腈、乙酸乙酯、二氯甲烷等;

[0018] 方法1的水解反应包括采用水进行水解;其药用盐的制备方法是采用水及其甲醇、乙醇为反应溶剂,以碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾等无机碱调节pH至弱碱性即可制备得到艾沙康唑磷酸二钠、艾沙康唑磷酸二钾。

[0019] 方法2的溶剂包括乙腈、乙酸乙酯、二氯甲烷等;碱性条件可由有机碱吡啶、三乙胺或无机碱碳酸钾、碳酸钠等提供给;

[0020] 方法2的溶剂包括碱性水溶液,碱性条件包括氢氧化钠,氢氧化钾,以钯碳为催化剂进行催化加氢即可得到艾沙康唑磷酸酯。

[0021] 艾沙康唑的合成可参考W01999045008A1公开的方法合成制备得到。

[0022] 本发明的药用组合物是以艾沙康唑磷酸酯或艾沙康唑磷酸酯的药用盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。

[0023] 给药剂型可以使小针、冻干粉等药学上可接受的注射剂型。

[0024] 本发明的药用组合物可用于预防、改善和/或治疗毛霉菌或曲霉菌感染引起的疾病。

[0025] 本发明的艾沙康唑或其药用盐按总量给药,其量为每Kg体重给药1-100mg,最好第一天给药每Kg体重1-20mg,也可以采用连续给药的方式。为了符合人或兽用的理想给药方案,这一剂量可以根据病情进行调整。

[0026] 下面结合实施例对本发明进一步做详细说明,但是不应理解为对本发明范围的限制。

具体实施方式

[0027] 实施例1 艾沙康唑磷酸酯的制备

[0028] 艾沙康唑 100g,加入乙酸乙酯 800ml,缓慢滴加三氯氧磷 150ml,25℃搅拌反应,

反应完毕,向反应液中加入水 50ml,搅拌 30min,减压浓缩得油状物,向油状物中加入丙酮 200ml,水 40ml,搅拌析出结晶,于 30℃真空干燥得艾沙康唑磷酸酯。

[0029] 实施例 2 艾沙康唑磷酸酯二钠的制备

[0030] 艾沙康唑 100g,加入乙酸乙酯 800ml,缓慢滴加三氯氧磷 150ml,25℃搅拌反应,反应完毕,向反应液中加入水 50ml,搅拌 30min,减压浓缩得油状物,向油状物中加入乙醇 200ml,以氢氧化钠调节 pH 至 8.0,搅拌析出结晶,于 30℃真空干燥得艾沙康唑磷酸酯二钠。

[0031] 实施例 3 艾沙康唑磷酸酯的制备

[0032] 艾沙康唑 52g,加入二氯甲烷 500ml,常温搅拌下加入吡啶 50ml,室温搅拌 20min,降温至 -10℃,滴加三氯化磷 20ml,滴毕保温反应 20min,缓慢升温至 10℃,搅拌反应 2h。滴加苯甲醇 50ml,滴毕 10℃保温反应 2h;降温至 0℃,缓慢滴加过氧化氢 80ml,保温反应 15min,15℃反应 1h。反应完毕用 5%焦亚硫酸钠萃取 3 次,水、饱和食盐水分别萃取一次,旋干有机相,经柱层析制备得到中间体。所得中间体 50g,加入氢氧化钠水溶液 100ml (5g 氢氧化钠溶于 100ml 水),室温搅拌,加入 2.5g Pd/C 或者 Pd(OH)₂/C,常压通氢气反应至完毕,冷却到 0℃,滴加硫酸 0.85g,搅拌析晶,抽滤,水洗,40-50℃真空干燥。

[0033] 实施例 4 :注射用艾沙康唑磷酸酯的制备

[0034] 处方 :

[0035] 艾沙康唑磷酸酯 517g

[0036] 甘露醇 500g

[0037] 注射用水 10L

[0038] 制法 :称取处方量的艾沙康唑磷酸酯、甘露醇、以注射用水搅拌溶解,经 0.22 微米微孔滤膜过滤,经冻干即制备得到注射用艾沙康唑。

[0039] 实施例 5 :注射用艾沙康唑磷酸酯的制备

[0040] 处方 :

[0041] 艾沙康唑磷酸酯 517g

[0042] 生理盐水 10L

[0043] 制法 :称取处方量的艾沙康唑磷酸酯、10L 生理盐水,搅拌溶解,经 0.22 微米微孔滤膜过滤,分装即得到艾沙康唑磷酸酯注射液。