



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108863932 A

(43)申请公布日 2018.11.23

(21)申请号 201810587659.X

(22)申请日 2018.06.08

(71)申请人 无锡市太湖医院

地址 214044 江苏省无锡市兴源北路101号

(72)发明人 姜云云 李修政 叶光明 赵庆杰

(74)专利代理机构 北京远大卓悦知识产权代理
事务所(普通合伙) 11369

代理人 史霞

(51)Int.Cl.

C07D 221/28(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

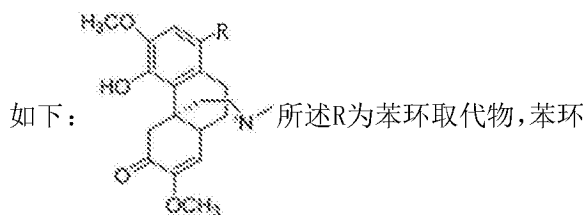
权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

青藤碱衍生物、其盐类及其制备方法和用途

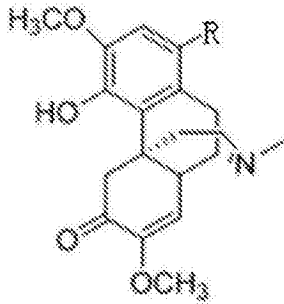
(57)摘要

本发明提供了一种青藤碱衍生物,其结构式



上的取代基为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、正戊基、环戊基、正己基、环己基、醚、酯、酰胺、卤素中的一种或两种,当取代基为两个时,两个取代基可位于于苯环的邻、间、对位。本发明的青藤碱衍生物对NF κ B抑制活性要明显优于青藤碱的抑制活性,而NF κ B的过度激活会引起一系列的疾病,如哮喘、类风湿性关节炎、肠炎等,青藤碱衍生物对NF κ B具有良好的抑制活性,可成为防治这些疾病的有效药物,且药用效果优于青藤碱。

1. 青藤碱衍生物,其特征在于,所述青藤碱衍生物的结构式如下:



所述R为苯环取代物,苯环上的取代基为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、正戊基、环戊基、正己基、环己基、醚、酯、酰胺、卤素中的一种或两种,当取代基为两个时,两个取代基可位于于苯环的邻、间、对位。

2. 如权利要求1所述的青藤碱衍生物,其特征在于,所述R为杂环取代物,所述杂环为五元杂环或六元杂环,所述杂环上的取代基的为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、正戊基、环戊基、正己基、环己基、醚、酯、酰胺、卤素中的一种或两种,当取代基为两个时,两个取代基可位于杂环的邻、间、对位。

3. 如权利要求2所述的青藤碱衍生物,其特征在于,所述五元杂环为呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、咪唑、异恶唑、恶唑、四氢吡咯中的一种;所述六元环为哌啶、哌嗪、吗啉、吡啶、嘧啶、哒嗪中的一种。

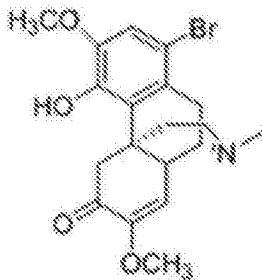
4. 如权利要求1所述的青藤碱衍生物,其特征在于,所述R为萘环取代物,所述萘环上取代基选自氢、卤素、硝基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、羰基、丙氧基或异丙氧基中的一种。

5. 如权利要求1所述的青藤碱衍生物,其特征在于,卤素为氟。

6. 如权利要求1~5任一所述的青藤碱衍生物的盐类,其特征在于,所述盐类包括:盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、氢溴酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐。

7. 如权利要求1~5任一所述的青藤碱衍生物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

S1、将青藤碱、NBS溶解于氯仿中搅拌,萃取,将有机层浓缩,柱层析后得到中间产物,中间产物的结构式为:



S2、将S1中得到的中间产物、Pd(PPh₃)₄溶解于甲苯中得到第一混合物,将与R对应的硼酸取代物R-B-(OH)₂溶解于乙醇中溶液中得第二混合物,将第一混合物、第二混合物混匀后加入K₂CO₃于温度为90~100℃下回流18~22h,萃取,过滤,干燥,柱层析后即得青藤碱衍生物。

8. 如权利要求7所述的青藤碱衍生物的制备方法,其特征在于,青藤碱、NBS、Pd(PPh₃)₄、R-B-(OH)₂、甲苯、乙醇的摩尔体积比为1mmol:1.4~1.6mmol:0.05~0.14mmol:1.1~

1.4mmol:13~15ml:11~13ml。

9. 如权利要求1~5任一所述的青藤碱衍生物用途,其特征在于,所述青藤碱衍生物作为制备抗炎药物的应用。

青藤碱衍生物、其盐类及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及一种青藤碱衍生物、其盐类及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 青藤碱(Sinomenine)为防己科植物青风藤和毛青藤干燥藤茎中提取的吗啡烷类生物碱,它由部分饱和的菲核及乙胺桥构成,结构与吗啡相似。青风藤在我国已有很久的历史,在古书如《本草纲目》等上均有记载,而它的药用成分青藤碱是被Ishiwari等人首次发现,我国发现青藤碱是在上个世纪60年代,由朱任宏学者在研究中发现。

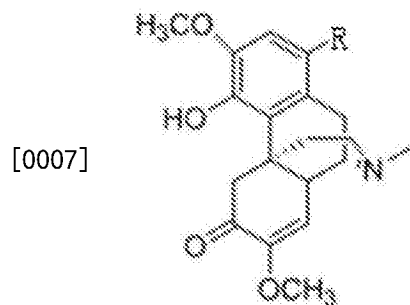
[0003] 青藤碱具有广泛的药理作用,但是由于青藤碱的生物半衰期较短、药用剂量大、起效缓慢等缺点,所以对于青藤碱衍生物的设计、合成,继而从中寻找新一代较高疗效,较低毒副作用的化合物意义重大。

发明内容

[0004] 本发明的一个目的是解决上述问题,并提供至少后面将说明的优点。

[0005] 本发明还有一个目的是提供一种青藤碱衍生物,其对NF κ B抑制活性要明显优于青藤碱的抑制活性,而NF κ B的过度激活会引起一系列的疾病,如哮喘、类风湿性关节炎、肠炎等,而青藤碱衍生物对NF κ B具有良好的抑制活性,可成为防治这些疾病的有效药物,且药用效果优于青藤碱。

[0006] 为了实现根据本发明的这些目的和其它优点,提供了一种青藤碱衍生物,所述青藤碱衍生物的结构式如下:



[0008] 所述R为苯环取代物,苯环上的取代基为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、正戊基、环戊基、正己基、环己基、醚、酯、酰胺、卤素中的一种或两种,当取代基为两个时,两个取代基可位于苯环的邻、间、对位。

[0009] 优选的是,所述的青藤碱衍生物,所述R为杂环取代物,所述杂环为五元杂环或六元杂环,所述杂环上的取代基的为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、正戊基、环戊基、正己基、环己基、醚、酯、酰胺、卤素中的一种或两种,当取代基为两个时,两个取代基可位于杂环的邻、间、对位。

[0010] 优选的是,所述的青藤碱衍生物,所述五元杂环为咪唑、噻吩、吡咯、噻唑、咪唑、异恶唑、恶唑、四氢吡咯中的一种;所述六元环为哌啶、哌嗪、吗啉、吡啶、嘧啶、哒嗪中的一

种。

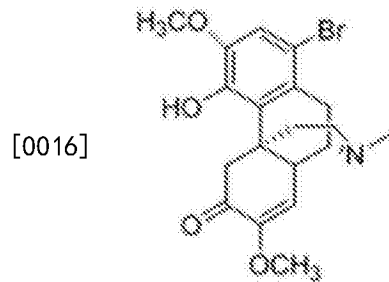
[0011] 优选的是,所述的青藤碱衍生物,所述R为萘环取代物,所述萘环上取代基选自氢、卤素、硝基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、羰基、丙氧基或异丙氧基中的一种。

[0012] 优选的是,所述的青藤碱衍生物,卤素为氟。

[0013] 本发明还提供了一种青藤碱衍生物的盐类,所述盐类包括:盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、氢溴酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐。

[0014] 本发明还提供了一种的青藤碱衍生物的制备方法,包括以下步骤:

[0015] S1、将青藤碱、NBS溶解于氯仿中搅拌,萃取,将有机层浓缩,柱层析后得到中间产物,中间产物的结构式为:



[0017] S2、将S1中得到的中间产物、Pd(PPh₃)₄溶解于甲苯中得到第一混合物,将与R对应的硼酸取代物R-B(OH)₂溶解于乙醇中溶液中得第二混合物,将第一混合物、第二混合物混匀后加入K₂CO₃于温度为90~100℃下回流18~22h,萃取,过滤,干燥,柱层析后即得青藤碱衍生物。

[0018] 优选的是,所述的青藤碱衍生物的制备方法,青藤碱、NBS、Pd(PPh₃)₄、R-B(OH)₂、甲苯、乙醇的摩尔体积比为1mmol:1.4~1.6mmol:0.05~0.14mmol:1.1~1.4mmol:13~15ml:11~13ml。

[0019] 本发明还提供了一种青藤碱衍生物的应用,所述青藤碱衍生物作为制备抗炎药物中的应用。

[0020] 本发明至少包括以下有益效果:

[0021] 1、本发明的青藤碱衍生物对NFκB抑制活性要明显优于青藤碱的抑制活性,而NFκB的过度激活会引起一系列的疾病,如哮喘、类风湿性关节炎、肠炎等,而青藤碱衍生物对NFκB具有良好的抑制活性,可成为防治这些疾病的有效药物,且药用效果优于青藤碱。

[0022] 本发明的其它优点、目标和特征将部分通过下面的说明体现,部分还将通过对本发明的研究和实践而为本领域的技术人员所理解。

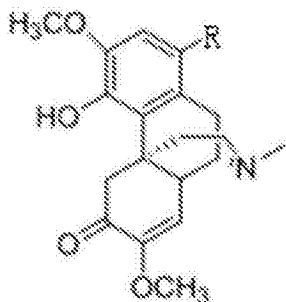
具体实施方式

[0023] 下面对本发明做进一步的详细说明,以令本领域技术人员参照说明书文字能够据以实施。

[0024] 应当理解,本文所使用的诸如“具有”、“包含”以及“包括”术语并不配出一个或多个其它元件或其组合的存在或添加。

[0025] 青藤碱衍生物,所述青藤碱衍生物的结构式如下:

[0026]



[0027] 所述R为苯环取代物,苯环上的取代基为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、正戊基、环戊基、正己基、环己基、醚、酯、酰胺、卤素中的一种或两种,当取代基为两个时,两个取代基可位于于苯环的邻、间、对位。即苯环取代物的苯环上的取代基为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、正戊基、环戊基、正己基、环己基、醚、酯、酰胺、卤素中的一种或两种,当取代基为两个时,两个取代基可位于苯环的邻、间、对位。

[0028] 所述的青藤碱衍生物,所述R为杂环取代物,所述杂环为五元杂环或六元杂环,所述杂环上的取代基的为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、正戊基、环戊基、正己基、环己基、醚、酯、酰胺、卤素中的一种或两种,当取代基为两个时,两个取代基可位于杂环的邻、间、对位。

[0029] 所述的青藤碱衍生物,所述五元杂环为呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、咪唑、异恶唑、恶唑、四氢吡咯中的一种;所述六元环为哌啶、哌嗪、吗啉、吡啶、嘧啶、哒嗪中的一种。

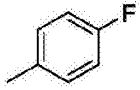
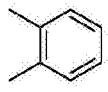
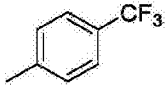
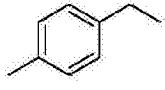
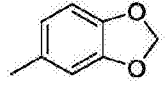
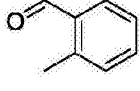
[0030] 所述的青藤碱衍生物,所述R为萘环取代物,所述萘环上取代基选自氢、卤素、硝基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、羰基、丙氧基或异丙氧基中的一种。

[0031] 所述的青藤碱衍生物,卤素为氟。

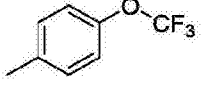
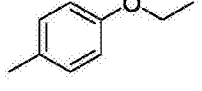
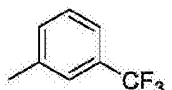
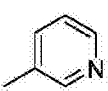
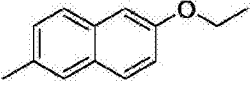
[0032] 本发明的部分优选的青藤碱衍生物的化学结构、产率、质谱、分子式数据如表1所示。

[0033] 表1-部分青藤碱衍生物的结构、产率、质谱和分子式

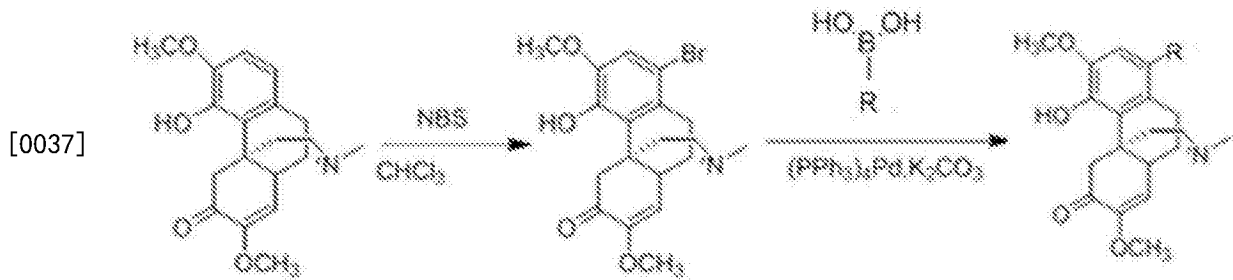
[0034]

化合物编号	R	化学名	产率	质谱	分子式
1		1-氟苯基青藤碱	77.3	424.54	C ₂₃ H ₂₆ FNO ₄
2		1-苯甲基青藤碱	75.9	420.59	C ₂₆ H ₂₉ NO ₄
3		1-对三氟甲基苯青藤碱	76.9	474.23	C ₂₆ H ₂₆ F ₃ NO ₄
4		1-苄基青藤碱	85.5	434.65	C ₂₇ H ₃₁ NO ₄
5		1-(1,3-苯并二氧茂环)青藤碱	93.3	450.68	C ₂₆ H ₂₇ NO ₆
6		1-苯甲醛青藤碱	78.4	434.54	C ₂₆ H ₂₇ NO ₅

[0035]

7		1-三氟甲氧基苯青藤碱	81.1	490.53	C ₂₆ H ₂₆ F ₃ NO ₅
8		1-苯乙醚青藤碱	93.1	450.63	C ₂₇ H ₃₁ NO ₅
9		1-邻三氟甲基苯青藤碱	87.3	474.78	C ₂₆ H ₂₆ F ₃ NO ₄
10		1-吡啶青藤碱	45.9	407.26	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄
11		1-乙氧基萘青藤碱	48.7	500.70	C ₃₁ H ₃₃ NO ₅

[0036] 本发明的青藤碱衍生物的制备工艺流程如下：

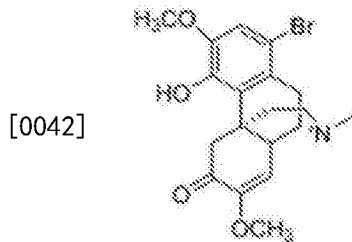


[0038] 本发明的几种青藤碱衍生物的制备方法如下：

[0039] 实施例1

[0040] 1-苯乙基青藤碱(表1中化合物4)的制备方法包括以下步骤：

[0041] S1、将3mmol的青藤碱和1.65mmol的NBS加入到20mL氯仿中。所得混合物在室温下搅拌2-4h,然后再加入1.65mmol的NBS。将反应液再搅拌6h,然后加入20mL水。水层用60mL的氯仿萃取,用20mL的盐水洗涤,将有机层合并,进一步干燥硫酸钠,并真空浓缩。将褐红色的残余物溶于 CH_2Cl_2 中并在硅胶上纯化,用二氯甲烷-甲醇(30:1)作洗脱剂,得到中间产物,其为深黄色粉末,产率为60%,中间产物的结构式为：

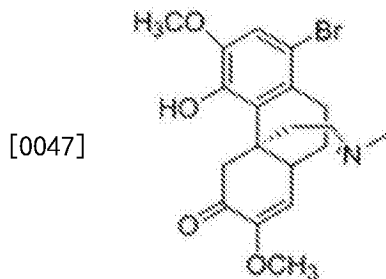


[0043] S2、将S1中得到的中间产物、58mg的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 溶于14mL甲苯中得到第一混合物,将0.6mmol的4-乙基苯硼酸溶解于12mL的乙醇中得到第二混合物,将第一混合物、第二混合物混匀后加入1.1mmol的 K_2CO_3 于氮气保护下温度为 90°C 下回流20h,发生Suzuki 偶联反应,反应完成后加入饱和 NaHCO_3 ,然后DCM萃取,有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后硅胶柱层析,洗脱剂二氯甲烷:甲醇(50:1),即得1-苯乙基青藤碱白色固体 185mg,产率85.5%。

[0044] 实施例2

[0045] 1-苯乙醚青藤碱(表1中化合物8)的制备方法包括以下步骤：

[0046] S1、将3mmol的青藤碱和1.65mmol的NBS加入到20mL氯仿中。所得混合物在室温下搅拌2-4h,然后再加入1.65mmol的NBS。将反应液再搅拌6h,然后加入20mL水。水层用60mL的氯仿萃取,用20mL的盐水洗涤,将有机层合并,进一步干燥硫酸钠,并真空浓缩。将褐红色的残余物溶于 CH_2Cl_2 中并在硅胶上纯化,用二氯甲烷-甲醇(30:1)作洗脱剂,得到中间产物,中间产物的结构式为：

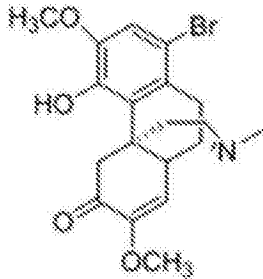


[0048] S2、将S1中得到的中间产物、58mg的Pd (PPh₃)₄溶于14ml甲苯中得到第一混合物，将0.6mmol的4-乙氧基苯硼酸溶解于12ml的乙醇中得到第二混合物，将第一混合物、第二混合物混匀后加入1.1mmol的K₂CO₃于氮气保护下温度为90℃下回流20h，发生Suzuki 偶联反应，反应完成后加入饱和NaHCO₃，然后DCM萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后硅胶柱层析，洗脱剂二氯甲烷:甲醇 (50:1)，即得1-苯乙醚青藤碱白色固体 209mg，产率93.1%。

[0049] 实施例3

[0050] 1-吡啶青藤碱(表1中化合物10)的制备方法包括以下步骤:

[0051] S1、将3mmol的青藤碱)和1.65mmol的NBS加入到20mL氯仿中。所得混合物在室温下搅拌2-4h，然后再加入1.65mmol的NBS。将反应液再搅拌6h，然后加入20mL的水。水层用60mL的氯仿萃取，用20mL的盐水洗涤，将有机层合并，进一步干燥硫酸钠，并真空浓缩。将褐红色的残余物溶于CH₂Cl₂中并在硅胶上纯化，用二氯甲烷-甲醇 (30:1) 作洗脱剂，得到中间产物，中间产物的结构式为:



[0052]

[0053] S2、将S1中得到的中间产物、58mg的Pd (PPh₃)₄溶于14ml甲苯中得到第一混合物，将0.6mmol的3-吡啶硼酸溶解于12ml的乙醇中得到第二混合物，将第一混合物、第二混合物混匀后加入1.1mmol的K₂CO₃于氮气保护下温度为90℃下回流20h，发生Suzuki偶联反应，反应完成后加入饱和NaHCO₃，然后DCM萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后硅胶柱层析，洗脱剂二氯甲烷:甲醇 (50:1)，即得1-吡啶青藤碱白色固体93.3mg，产率45.9%。

[0054] 本发明还提供了一种青藤碱衍生物的盐类的制备方法:

[0055] 将青藤碱衍生物溶于乙醚中，加入对应的酸中，搅拌，浓缩，析出沉淀，即得青藤碱衍生物的盐类，此处酸为盐酸、硫酸、氢硫酸、氢溴酸、草酸、柠檬酸、甲磺酸中的一种。

[0056] 例如:1-苯乙基青藤碱盐酸盐的制备

[0057] 取0.23mmol的1-苯乙基青藤碱溶于20ml的乙醚中，加入1ml盐酸，室温下搅拌2h。反应结束后减压浓缩反应液，析出沉淀，过滤即得1-苯乙基青藤碱盐酸盐98mg，产率91.4%。将青藤碱衍生物转换成盐类化合物，便于保存。

[0058] 生物活性测试

[0059] 试验方法:

[0060] 将小鼠巨噬细胞系RAW264.7细胞 2×10^5 个/孔接种于96孔板，培养24h。将300ng的pGL3.5XκB-luciferase质粒和30ng的pRL-TK-Renilla-luciferase质粒用25uL的DMEM培养基稀释，得质粒稀释液。用25uL的DMEM稀释转染试剂LipofectameTM2000，轻柔混合并在室温下孵育5min，得转染试剂稀释液，将质粒稀释液与转染试剂稀释液混匀并在室温下孵育20min，得到转染试剂和质粒的混合液。将培养24h后的每孔细胞用PBS洗后每孔加入50uL的DMEM培养基，孵箱孵育2小时后再将50uL转染试剂和质粒的混合液加入孔内;将细

胞重新放入孵箱中培养6h后换完全培养基过夜,预先加入青藤碱及其衍生物(5,10uL/ml)处理3h,加入脂多糖1uL/ml刺激6小时,同时设立空白组control和只加入脂多糖LSP的对照组。在检测前先裂解细胞蛋白,将Promega公司的检测试剂和底物混匀,每孔细胞加入100uL检测试剂,室温孵育5min,然后用荧光素酶检测法,用Polar Star的Luminence档进行检测,记录并分析数据。最后用TK报告基因校正,进行数据处理。青藤碱衍生物采用表1中化合物编号的衍生物,测试结果如表2所示。

[0061] 表2-不同青藤碱衍生物对NFκB转录活性的影响

化合物	Relative Activity (NFκB/TK,Fold)
空白组 control	1.18±0.22
脂多糖 LSP 对照组	5.18±0.98
青藤碱	4.41±1.55
化合物编号 1	2.28±0.83
化合物编号 2	1.19±2.07
化合物编号 3	0.44±0.38
[0062] 化合物编号 4	0.96±0.58
化合物编号 5	0.87±0.40
化合物编号 6	0.61±0.08
化合物编号 7	1.32±0.45
化合物编号 8	1.48±0.12
化合物编号 9	1.23±0.67
化合物编号 10	1.51±0.73
[0063] 化合物编号 11	1.04±0.89

[0064] 从表1中可以看出青藤碱衍生物对NFκB抑制活性要明显优于青藤碱的抑制活性,而NFκB的过度激活会引起一系列的疾病,如哮喘、类风湿性关节炎、肠炎等,青藤碱衍生物对NFκB具有良好的抑制活性,可成为防治这些疾病的有效药物,另外本发明的青藤碱衍生物化合物还具有毒性低的优点。

[0065] 尽管本发明的实施方案已公开如上,但其并不仅仅限于说明书和实施方式中所列运用,它完全可以被适用于各种适合本发明的领域,对于熟悉本领域的人员而言,可容易地实现另外的修改,因此在不背离权利要求及等同范围所限定的一般概念下,本发明并不限于特定的细节。