



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108997452 A

(43)申请公布日 2018.12.14

(21)申请号 201810753937.4

(22)申请日 2018.07.06

(71)申请人 陕西中医药大学

地址 712046 陕西省咸阳市秦都区渭阳中路1号

(72)发明人 卫培峰 王虹 高峰 焦晨莉
欧莉 李敏 王丽萍 周欣
罗文佳

(51) Int. Cl.

C07H 15/203(2006.01)

C07H 1/00(2006.01)

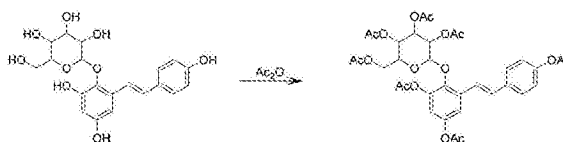
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

一种乙酰化二苯乙烯苷的合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种乙酰化二苯乙烯苷的合成方法,包括如下步骤:将0.041g的二苯乙烯苷加入盛有10ml二氯甲烷的圆底烧瓶,加入0.08ml的吡啶和0.002g 4-二甲基氨基吡啶,然后搅拌条件下,用注射器缓慢滴入0.026ml的乙酸酐,滴加完成后,室温搅拌2h,基于TLC监测反应,待反应完毕,得反应液;将反应液溶于60ml的二氯甲烷中,依次用30ml的水、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水进行水洗处理,收集有机相,用无水硫酸钠干燥后,过滤,用旋转蒸发仪旋去滤液,粗产品经过柱层析分离得到白色固体。经实验验证,本发明所得的乙酰化二苯乙烯苷能够在体内更好的吸收利用,大大提高其在体内的生物利用度。



1. 一种乙酰化二苯乙烯苷的合成方法,其特征在于:包括如下步骤:

S1、将0.041g的二苯乙烯苷加入盛有10ml二氯甲烷的圆底烧瓶,加入0.08ml的吡啶和0.002g 4-二甲基氨基吡啶,然后搅拌条件下,用注射器缓慢滴入0.026ml的乙酸酐,滴加完成后,室温搅拌2h,待反应完毕,得反应液;

S2、将反应液溶于60ml的二氯甲烷中,依次用30ml的水、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水进行水洗处理,收集有机相,用无水硫酸钠干燥后,过滤,用旋转蒸发器旋去滤液,粗产品经过柱层析分离得到白色固体。

2. 根据权利要求1所述的乙酰化二苯乙烯苷的合成方法,其特征在于:所述步骤S1基于TLC监测反应是否完毕。

一种乙酰化二苯乙烯苷的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于一种乙酰化二苯乙烯苷的合成方法,属于医药、卫生、健康领域。

背景技术

[0002] 通过对二苯乙烯苷的药物动力学研究发现:二苯乙烯苷在动物体内的半衰期很短,消除速率很快,且灌胃给药后,体内二苯乙烯苷的血药浓度很低,而无论是静脉注射还是灌胃给药后,在动物体内都有比二苯乙烯苷响应值大且消除速率较小的代谢物出现。故体内真正发挥作用的物质可能是二苯乙烯苷的代谢物。

发明内容

[0003] 本发明通过对二苯乙烯苷进行了修饰加工,增加了其在体内的生物利用度。

[0004] 具体的,本发明通过以下技术方案实现上述目的:

[0005] 一种乙酰化二苯乙烯苷的合成方法,包括如下步骤:

[0006] S1、将0.041g的二苯乙烯苷加入盛有10ml二氯甲烷的圆底烧瓶,加入0.08ml的吡啶和0.002g 4-二甲基氨基吡啶,然后搅拌条件下,用注射器缓慢滴入0.026ml的乙酸酐,滴加完成后,室温搅拌2h,基于TLC监测反应,待反应完毕,得反应液;

[0007] S2、将反应液溶于60ml的二氯甲烷中,依次用30ml的水、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水进行水洗处理,收集有机相,用无水硫酸钠干燥后,过滤,用旋转蒸发器旋去滤液,粗产品经过柱层析分离得到白色固体。

[0008] 经实验验证,本发明所得的乙酰化二苯乙烯苷能够在体内更好的吸收利用,大大提高其在体内的生物利用度。

附图说明

[0009] 图1是本发明中乙酰化二苯乙烯苷的合成方程式示意图;

[0010] 图2是本发明中乙酰化二苯乙烯苷的¹HNMR图谱示意图;

[0011] 图3为SD大鼠灌服100mg·kg⁻¹二苯乙烯苷(246μmol·kg⁻¹) C-T曲线

[0012] 图4为SD大鼠灌服172.4mg·kg⁻¹乙酰化二苯乙烯苷(246μmol·kg⁻¹) C-T曲线。

具体实施方式

[0013] 以下将结合实施例来详细说明本发明的实施方式,借此对本发明如何应用技术手段来解决技术问题,并达成技术效果的实现过程能充分理解并据以实施。需要说明的是,只要不构成冲突,本发明中的各个实施例以及各实施例中的各个特征可以相互结合,所形成的技术方案均在本发明的保护范围之内。

[0014] 本发明实施例的一种乙酰化二苯乙烯苷的合成方法,以二苯乙烯苷和乙酸酐为原材料,其合成方程式示意图如图1所示,该合成方法具体包括:

[0015] S1、将0.041g的二苯乙烯苷加入盛有10ml二氯甲烷的圆底烧瓶,加入0.08ml的吡

啶和0.002g 4-二甲基氨基吡啶,然后搅拌条件下,用注射器缓慢滴入0.026ml的乙酸酐,滴加完成后,室温搅拌2h,基于TLC监测反应,待反应完毕,得反应液;

[0016] S2、将反应液溶于60ml的二氯甲烷中,一次用30ml的水、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗,有机相将无水硫酸钠干燥后,过滤,用旋转蒸发器旋去滤液,粗产品经过柱层析分离得到白色固体0.060克,产率85%。经HPLC测定归一化纯度大于99%。

[0017] 本发明所得的乙酰化二苯乙烯苷的¹H NMR图谱如图2所示:

[0018] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.37

[0019] (d, J=16.4Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.03 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.86

[0020] (d, J=2.7Hz, 1H), 5.38 (dd, J=9.4, 8.1Hz, 1H), 5.27-5.19 (m, 2H), 4.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.32

[0021] (dd, J=12.5, 3.8Hz, 1H), 3.94 (dd, J=12.4, 2.0Hz, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

[0022] 实施例

[0023] 口服二苯乙烯苷和乙酰化二苯乙烯苷在SD大鼠体内的药代动力学性质比较

[0024] 1.1给药方案与样品采集与处理

[0025] 10只雄性大鼠,平均分为两组,用0.5%羧甲基纤维素钠溶液将二苯乙烯苷或乙酰化二苯乙烯苷制成等摩尔的混悬液,对大鼠分别进行等摩尔剂量 $246\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的二苯乙烯苷($100\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)或乙酰化二苯乙烯苷($172.4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)灌胃给药。灌服二苯乙烯苷的大鼠于给药后5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180min眼眶取血;灌服乙酰化二苯乙烯苷的大鼠给药后15, 30, 45, 60, 90, 120, 130, 150, 180, 240, 360, 480, 720, 1440min眼眶取血。每次取血0.5mL放入含有的肝素钠的EP管内,6000rpm×10min离心,移取200μL血浆,-20℃冻存备用。

[0026] 取上述血浆200μL,加入20μL龙胆苦苷($101\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),涡旋振荡30s,加入1mL的乙酸乙酯:正丁醇(5:1),涡旋3min,12500rpm×10min离心,取上清液900μL另一洁净试管中,通风橱中40℃氮气流吹干,加甲醇200μL复溶,涡旋振荡3min,12500rpm×10min离心,取上清20μL进行HPLC分析。

[0027] 1.2数据分析及药代动力学参数计算

[0028] 用安徽省药物临床评价中心开发的DAS (Drug And Statistics) 软件进行自动运算,对五只大鼠的C-T数据进行成批处理,在对每只大鼠的C-T数据进行智能化处理拟合房室模型,然后得到药代动力学参数。

[0029] 1.3实验结果

[0030] 大鼠单次灌胃等摩尔二苯乙烯苷或乙酰化二苯乙烯苷后血药浓度结果分别见表1, 2, 药代动力学参数分别见表3, 4, 血药浓度-时间曲线见图3, 图4。

[0031] 表1 SD大鼠灌服 $100\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 二苯乙烯苷后血浆中药物的浓度($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

[0032]

Time (min)	Rat No.					mean	SD
	1	2	3	4	5		
5	0.266	0.272	0.263	0.273	0.274	0.270	0.005
10	0.288	0.292	0.285	0.295	0.263	0.284	0.013
20	0.294	0.297	0.286	0.291	0.282	0.290	0.026
30	0.334	0.361	0.356	0.341	0.366	0.352	0.014
40	0.457	0.462	0.438	0.453	0.467	0.455	0.011
50	0.382	0.376	0.365	0.391	0.387	0.380	0.010
60	0.283	0.271	0.287	0.294	0.295	0.286	0.009
90	0.223	0.212	0.222	0.239	0.218	0.223	0.010
120	0.175	0.163	0.179	0.170	0.169	0.171	0.016
150	0.143	0.135	0.152	0.147	0.154	0.146	0.017
180	0.119	0.128	0.121	0.119	0.199	0.137	0.035
210	nd	nd	nd	nd	0.107	0.107	nd

[0033] 表2 SD大鼠灌服 $172.4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 乙酰化二苯乙烯苷血浆中药物的浓度($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)

[0034]

Time (min)	Rat No.					Mean	SD
	1	2	3	4	5		
15	0.244	0.212	0.264	0.245	0.252	0.234	0.019
30	0.282	0.276	0.276	0.315	0.287	0.287	0.016
45	0.302	0.312	0.322	0.317	0.298	0.310	0.010
60	0.322	0.313	0.334	0.325	0.314	0.322	0.008

[0035]

90	0.367	0.371	0.368	0.326	0.351	0.357	0.019
120	0.458	0.486	0.421	0.414	0.496	0.455	0.037
150	0.37	0.351	0.397	0.359	0.346	0.365	0.020
180	0.252	0.244	0.272	0.254	0.241	0.253	0.012
240	0.345	0.344	0.339	0.362	0.336	0.345	0.010
360	0.291	0.248	0.274	0.284	0.293	0.278	0.018
480	0.225	0.231	0.217	0.261	0.232	0.233	0.017
720	0.183	0.173	0.147	0.213	0.208	0.185	0.027
1440	0.102	0.112	0.11	0.121	nd	0.111	0.007

[0036] 表3 SD大鼠灌服 $100\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 二苯乙烯苷药代动力学参数

[0037]

参数	单位	Rat No.					Mean	SD
		No1	No2	No3	No4	No5		
AUC(0-t)	mg·h·L ⁻¹	41.863	41.148	42.008	42.743	48.058	43.164	2.794
AUC(0-∞)	mg·h·L ⁻¹	56.908	55	58.987	58.345	66.15	59.078	4.24
MRT(0-t)	min	74.008	73.076	74.934	73.922	87.987	76.785	6.296
t _{1/2}	min	91.68	89.87	96.704	91.484	116.85	97.318	11.21
Tmax	min	40	40	40	40	40	40	0
CLz	L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	3.029	3.135	2.923	2.955	2.606	2.93	0.198
Vz	L·kg ⁻¹	400.78	406.49	407.83	390.07	439.45	408.93	18.44
Cmax	mg·L ⁻¹	0.459	0.462	0.438	0.453	0.467	0.456	0.011

[0038] 表4 SD大鼠灌服172.4mg·kg⁻¹乙酰化二苯乙烯苷药代动力学参数

[0039]

参数	单位	Rat No.					Mean	SD
		No1	No2	No3	No4	No5		
AUC(0-t)	mg·h·L ⁻¹	297.88	291.92	280.875	321.06	198.37	278.02	46.88
AUC(0-∞)	mg·h·L ⁻¹	421.91	442.83	305.053	474.25	408.31	410.47	63.96
MRT(0-t)	min	546.35	558.58	545.032	576.49	327.58	510.81	103.2
t _{1/2}	min	843.82	932.75	398.685	877.95	701.28	750.90	214.6
Tmax	min	120	120	120	120	120	120	0
CLz	L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	0.409	0.389	0.565	0.364	0.422	0.43	0.079
Vz	L·kg ⁻¹	497.54	524	325.131	460.53	427.27	446.89	77.31
Cmax	mg·L ⁻¹	0.458	0.486	0.421	0.414	0.496	0.455	0.037

[0041] 如表1、2、3、4显示：二苯乙烯苷在大鼠灌胃后5min后可在血液中检测到原形药物，40min左右可达到峰浓度，半衰期为97.32±13.4min，AUC_(0-∞)为59.08±5.57mg·h·L⁻¹说明二苯乙烯苷在大鼠的胃肠中吸收迅速。乙酰化二苯乙烯苷灌胃给药后，15min可测到分解产物二苯乙烯苷，达峰时间为120min，远远大于二苯乙烯苷达峰时间，表明乙酰化二苯乙烯苷分解均较迅速，但是比二苯乙烯苷吸收较慢；但其C_{max}为0.455±0.037μg·mL⁻¹略低于二苯乙烯苷，说明乙酰化二苯乙烯苷的吸收分布比二苯乙烯苷较为平稳；t_{1/2}为750.9±

176.5min, 是二苯乙烯苷 $t_{1/2}$ 的7.7倍, $AUC_{(0-\infty)}$ 为 $410.47 \pm 84.5 \text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, 是二苯乙烯苷AUC的6.9倍, 说明乙酰化二苯乙烯苷在体内的作用时间比二苯乙烯苷的长, 生物利用度增加。

[0042] 综上所述, 本实施例所得的乙酰化二苯乙烯苷能够在体内更好的吸收利用, 大大提高其在体内的生物利用度。

[0043] 需要说明的是, 对于上述方法实施例而言, 为了简单描述, 故将其都表述为一系列的动作组合, 但是本领域技术人员应该知悉, 本申请并不受所描述的动作顺序的限制, 因为依据本申请, 某些步骤可以采用其他顺序或者同时进行。其次, 本领域技术人员也应该知悉, 说明书中所描述的实施例均属于优选实施例, 所涉及的动作和模块并不一定是本申请所必须的。

[0044] 最后应说明的是: 以上所述仅为本发明的优选实施例而已, 并不用于限制本发明, 尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明, 对于本领域的技术人员来说, 其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改, 或者对其中部分技术特征进行等同替换。凡在本发明的精神和原则之内, 所作的任何修改、等同替换、改进等, 均应包含在本发明的保护范围之内。

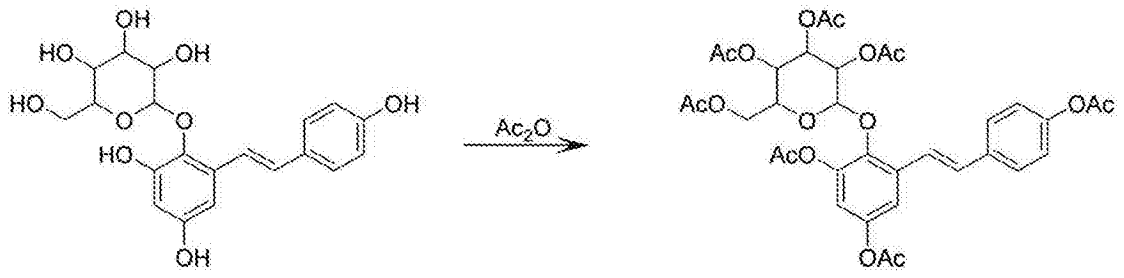


图1

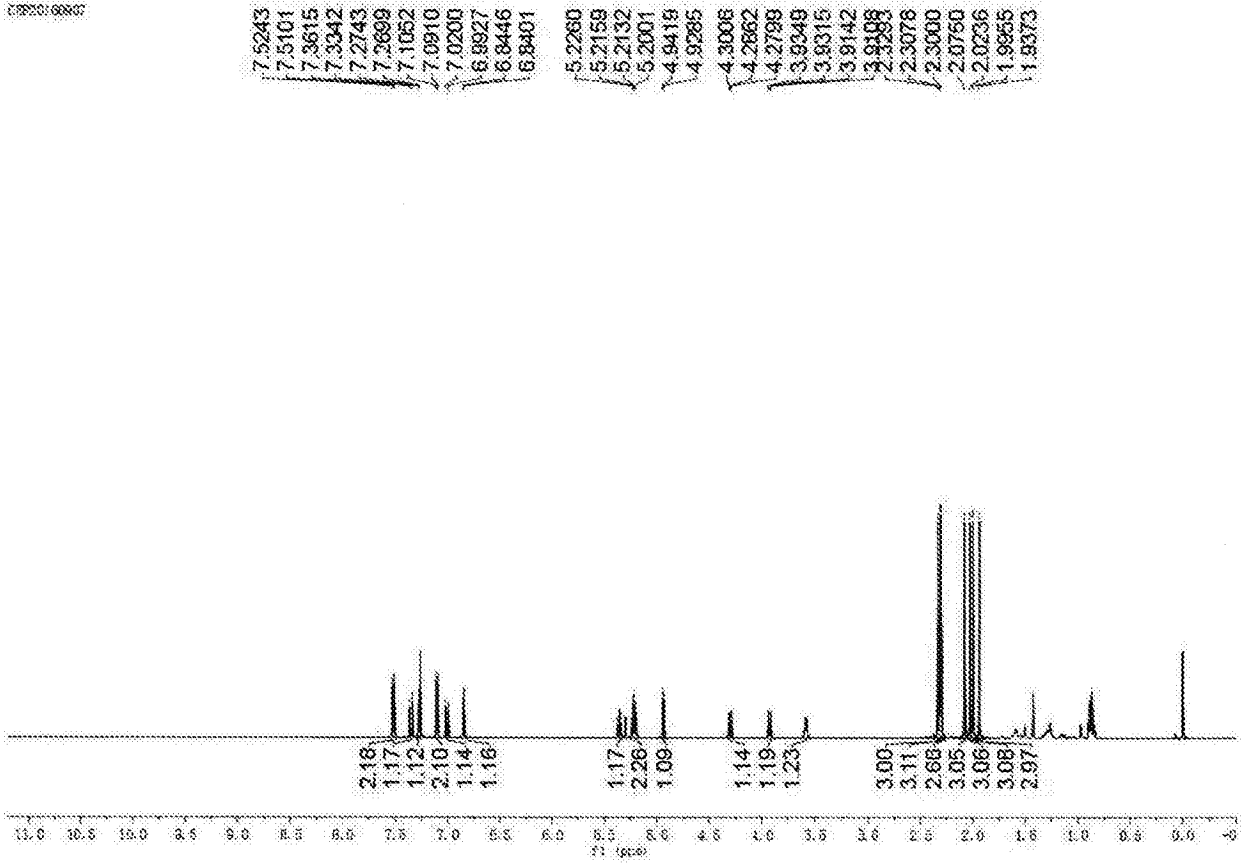


图2

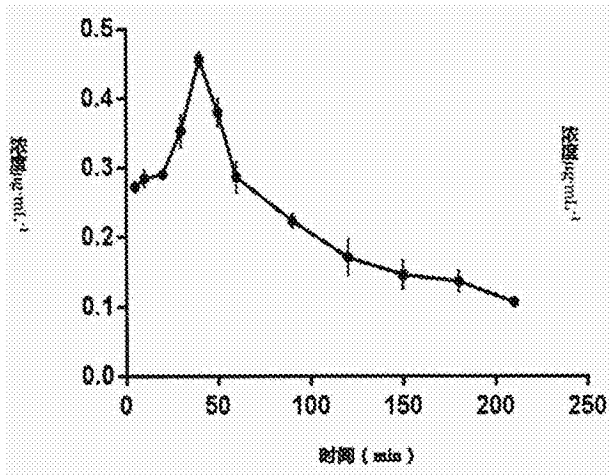


图 3

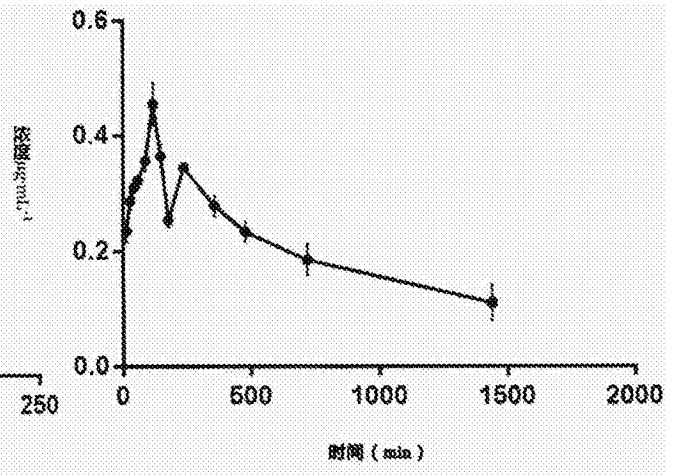


图 4