



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108484706 A

(43)申请公布日 2018.09.04

(21)申请号 201810377395.5

(22)申请日 2018.04.25

(71)申请人 中国医科大学附属第四医院
地址 110032 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路4号

(72)发明人 张又夕 马海英 王晓帆

(74)专利代理机构 沈阳亚泰专利商标代理有限公司 21107

代理人 陈铮

(51) Int. Cl.

C07H 19/173(2006.01)

C07H 1/00(2006.01)

A61K 31/708(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

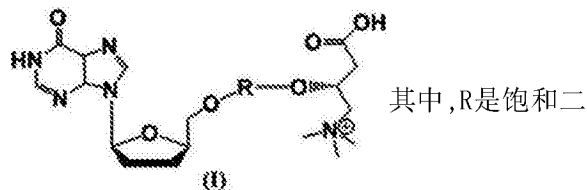
权利要求书1页 说明书8页 附图1页

(54)发明名称

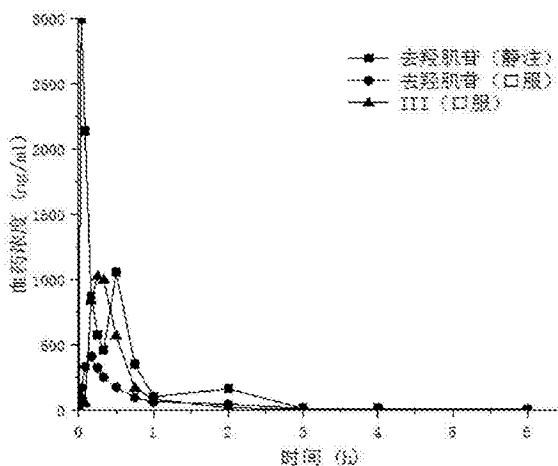
去羟肌苷拟肉毒碱类前药及其制备方法

(57)摘要

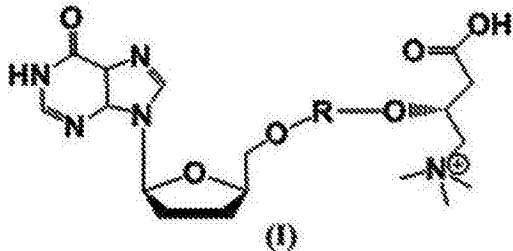
本发明属于医药技术领域,具体涉及一种去羟肌苷拟肉毒碱类前药,即去羟肌苷的5'-O-L肉毒碱酯前药及其制备方法和用途。该去羟肌苷拟肉毒碱类前药的结构通式I如下:



元脂肪酸残基。该去羟肌苷拟肉毒碱类前药能够显著提高膜渗透性和口服生物利用度,具有广阔的应用前景。



1. 一种去羟肌苷拟肉毒碱类前药, 其特征在于: 该去羟肌苷拟肉毒碱类前药的结构通式I如下:



其中, R是饱和二元脂肪酸残基。

2. 根据权利要求所述的去羟肌苷拟肉毒碱类前药, 其特征在于, 该去羟肌苷拟肉毒碱类前药是由去羟肌苷的5'位羟基与L-肉毒碱的3'位羟基被饱和二元脂肪酸两端的羧基酯化所得。

3. 根据权利要求所述的去羟肌苷拟肉毒碱类前药, 其特征在于, 该去羟肌苷拟肉毒碱类前药的结构通式中R为丁二酸、庚二酸或壬二酸残基。

4. 一种如权利要求1所述的去羟肌苷拟肉毒碱类前药的制备方法, 其特征在于: 该制备方法包括如下步骤:

L-肉毒碱与饱和二元脂肪酸酐在4-二甲氨基吡啶催化条件下, 进行第一步成酯反应, 然后在室温条件下加入去羟肌苷和催化剂二环己基碳二亚胺, 进行第二步成酯反应, 即得。

5. 根据权利要求4所述的去羟肌苷拟肉毒碱类前药的制备方法, 其特征在于: 所述饱和二元脂肪酸酐为丁二酸酐、庚二酸酐或壬二酸酐。

6. 权利要求1所述去羟肌苷拟肉毒碱类前药在制备抗HIV药物中的用途。

去羟肌苷拟肉毒碱类前药及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种去羟肌苷拟肉毒碱类前药,即去羟肌苷5'-O-L-肉毒碱酯前药及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 去羟肌苷的化学名称为2',3'-二脱氧次黄嘌呤核苷,是一种人工合成的核苷类药物,是由美国Bristol-Myers Squibb公司开发,并于1991年首次在美国上市的一种HIV-1逆转录酶抑制剂。

[0003] 去羟肌苷通过细胞酶作用转化成有抗病毒活性的化合物双脱氧三磷酸腺苷,干扰逆转录酶进而阻止病毒的复制,使艾滋病患者的CD₄细胞数目增多,从而延长患者的生存时间并减少致病菌感染发生率。临床已用于不能耐受齐多夫定、齐多夫定治疗无效或无症状HIV感染的艾滋病患者。但由于去羟肌苷的强亲水性且酸性条件下易分解,其不易跨越脂溶性的细胞膜进入细胞内部抑制病毒的复制,口服生物利用度仅为20%~40%,血浆消除半衰期为1~2h,严重影响其药效的发挥。

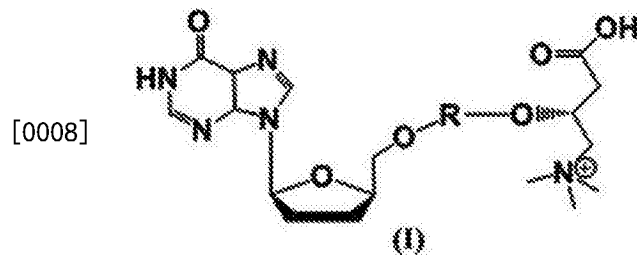
[0004] 因此,有必要寻找一种途径来提高去羟肌苷的膜渗透性,进而提高其口服生物利用度。根据大量的文献报道,如果对核苷类药物的自由羟基进行修饰,可能提高这类药物的膜渗透性和口服生物利用度。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种去羟肌苷拟肉毒碱类前药,即2',3'-二脱氧次黄嘌呤核苷的5'-O-L-肉毒碱酯,也就是去羟肌苷的5'-O-L-肉毒碱酯及其制备方法,该去羟肌苷拟肉毒碱类前药能够显著提高膜渗透性和口服生物利用度,具有广阔的应用前景。

[0006] 为了实现上述目的,本发明采用如下技术方案:

[0007] 一种去羟肌苷拟肉毒碱类前药,即去羟肌苷5'-O-L-肉毒碱酯,结构通式I如下:



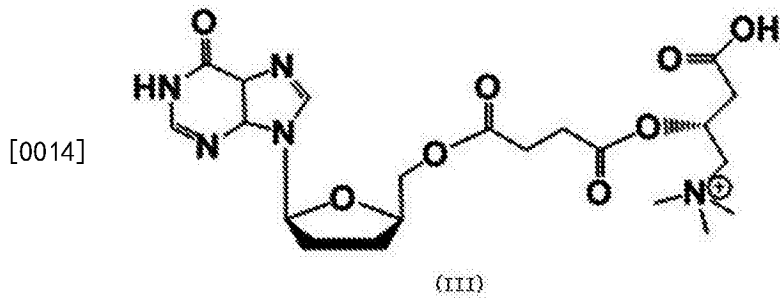
[0009] 其中R是饱和二元脂肪酸残基,即饱和二元脂肪酸两端的羧基均备酯化,不含游离羧基。

[0010] 该去羟肌苷拟肉毒碱类前药是由去羟肌苷的5'位羟基与L-肉毒碱的3'位羟基被饱和二元脂肪酸两端的羧基酯化所得。

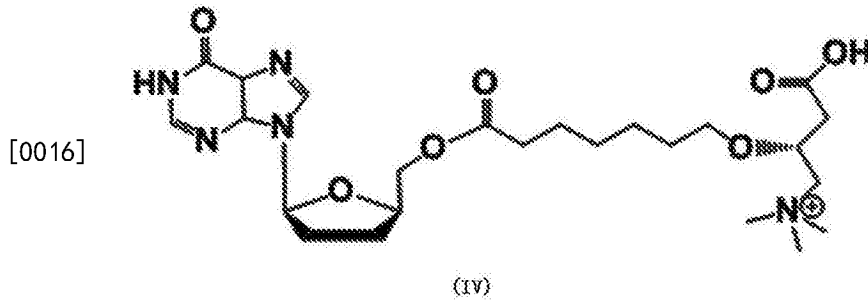
[0011] 该去羟肌苷拟肉毒碱类前药的结构通式中R为丁二酸、庚二酸或壬二酸残基。

[0012] 所述的去羟肌苷5'-O-L-肉毒碱酯优选如下化合物:

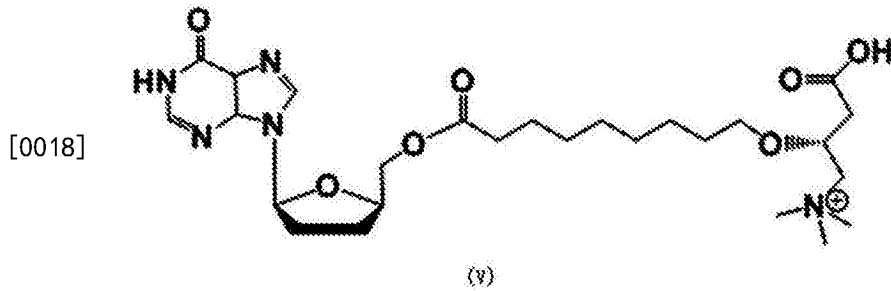
[0013] a. 5'-O-L-肉毒碱酰-丁二酰去羟肌苷(III),结构如下:



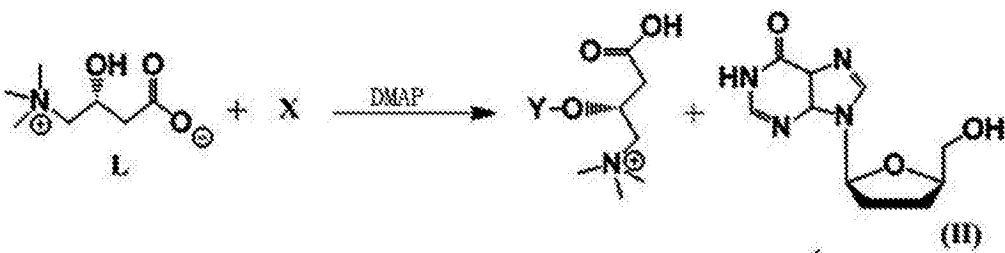
[0015] b. 5'-O-L-肉毒碱酰-庚二酰去羟肌苷 (IV), 结构如下:



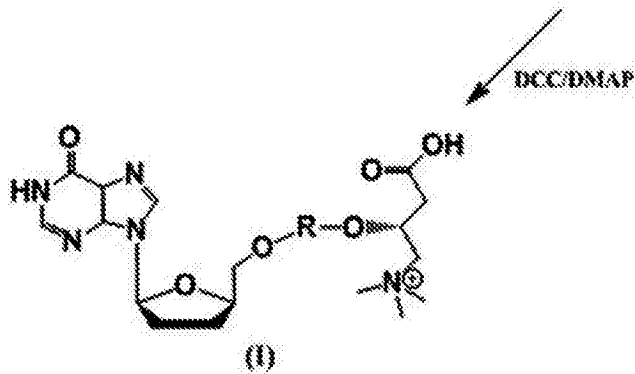
[0017] c. 5'-O-L-肉毒碱酰-壬二酰去羟肌苷 (V), 结构如下:



[0019] 本发明的去羟肌苷拟肉毒碱类前药是通过如下方法制备的:L-肉毒碱与饱和二元脂肪酸酐在4-二甲氨基吡啶催化条件下,进行第一步成酯反应,然后在室温条件下加入去羟肌苷和催化剂二环己基碳二亚胺,进行第二步成酯反应,形成去羟肌苷L-肉毒碱酯前药,反应式如下:



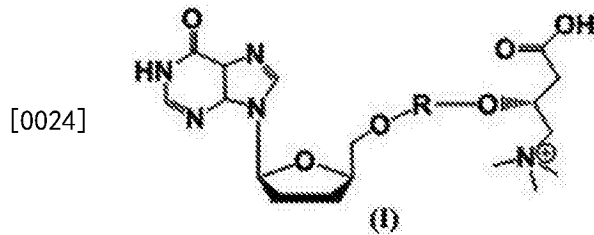
[0020]



[0021] 其中,L为L-肉毒碱,X为饱和二元脂肪酸酐,Y为含1个游离羧基的饱和二元脂肪酸残基,以及R为无游离羧基的饱和二元脂肪酸残基。X优选丁二酸酐、庚二酸酐或壬二酸酐。

[0022] 去羟肌苷的5'-O-L-肉毒碱酯的具体合成方法按照以下通用路线进行:

[0023] 50mmol丁二酸酐和5'-O-L-肉毒碱以及5mmol N,N-4-二甲氨基吡啶分别加入到N,N-二甲基甲酰胺(250ml)溶液中,室温反应12小时后,再加入11.8g(50mmol)去羟肌苷的及50mmol二环己基碳二亚胺混合,冰浴反应1小时后,将反应液升至室温继续反应24小时。反应结束后,抽滤,减压蒸去滤液中的N,N-二甲基甲酰胺,残余物用乙酸乙酯溶解,然后依次用蒸馏水、饱和碳酸氢钠,饱和食盐水洗,收集乙酸乙酯层,过硫酸钠干燥柱,滤液和硅胶拌样,蒸干,固体经硅胶柱分离,乙酸乙酯和石油醚梯度洗脱,得到化合物(I),结构如下:



[0025] 其中R是无游离羧基的饱和二元脂肪酸残基。饱和二元脂肪酸优选以下几种:丁二酸、庚二酸、壬二酸。

[0026] 所述去羟肌苷拟肉毒碱类前药在制备抗HIV药物中的用途。

[0027] 与现有技术相比,本发明制备的去羟肌苷拟肉毒碱类前药能够较好的提高去羟肌苷的膜渗透性和口服生物利用度,具有广阔的应用前景。

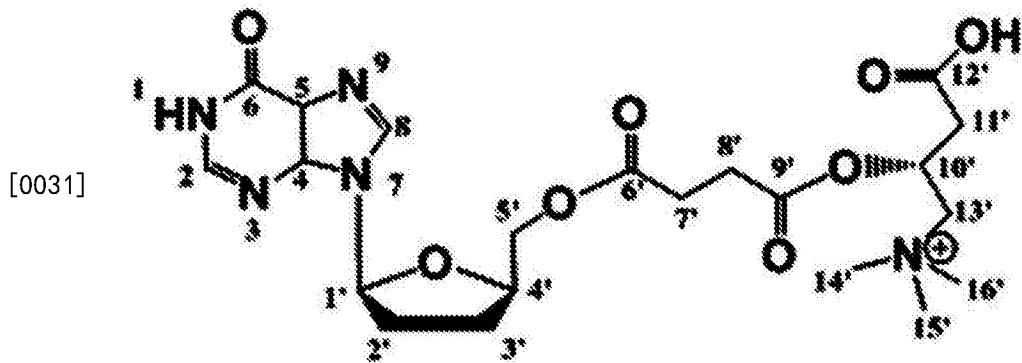
附图说明

[0028] 图1为大鼠体内去羟肌苷经时血药浓度图。

具体实施方式

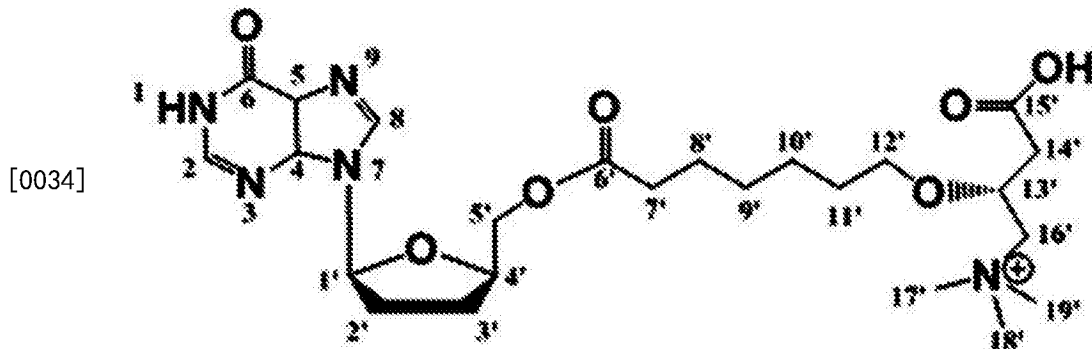
[0029] 实施例1

[0030] 丁二酸酐与L-肉毒碱反应,加入N,N-4-二甲氨基吡啶,反应溶剂是无水四氢呋喃、二氯甲烷、环己烷或二甲基甲酰胺,反应温度是0℃至溶剂沸点,优选20~60℃,反应时间12小时后,再加入去羟肌苷及二环己基碳二亚胺,冰浴反应1小时后,将反应液升至室温继续反应24小时。反应结束后,抽滤,减压蒸去滤液中的N,N-二甲基甲酰胺,残余物用乙酸乙酯溶解,然后依次用蒸馏水、饱和碳酸氢钠,饱和食盐水洗,收集乙酸乙酯层,过硫酸钠干燥柱,滤液和硅胶拌样,蒸干,固体经硅胶柱分离,乙酸乙酯和石油醚梯度洗脱,得到化合物(III),每个碳原子的化学位移的标注如下:



[0032] 实施例2:

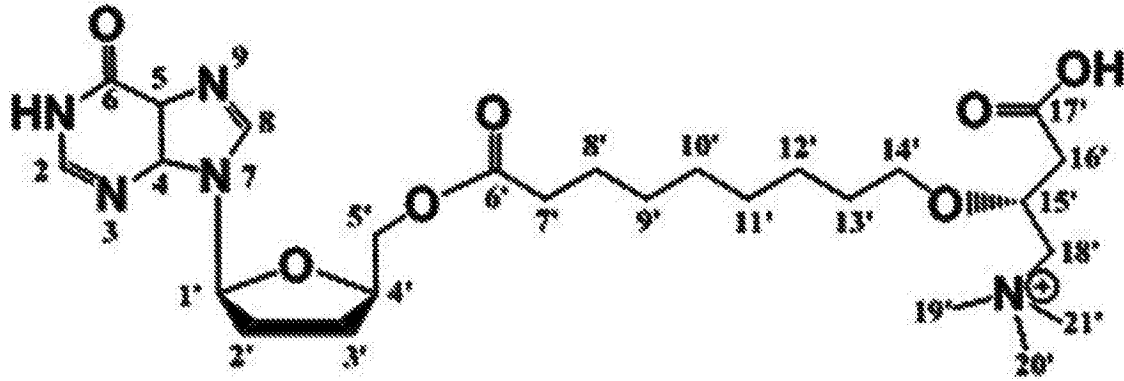
[0033] 庚二酸酐与L-肉毒碱反应,加入N,N-4-二甲氨基吡啶,反应溶剂是无水四氢呋喃、二氯甲烷、环己烷或二甲基甲酰胺,反应温度是0℃至溶剂沸点,优选20~60℃,反应时间12小时后,再加入去羟肌苷及二环己基碳二亚胺,冰浴反应1小时后,将反应液升至室温继续反应24小时。反应结束后,抽滤,减压蒸去滤液中的N,N-二甲基甲酰胺,残余物用乙酸乙酯溶解,然后依次用蒸馏水、饱和碳酸氢钠,饱和食盐水洗,收集乙酸乙酯层,过硫酸钠干燥柱,滤液和硅胶拌样,蒸干,固体经硅胶柱分离,乙酸乙酯和石油醚梯度洗脱,即得(IV)。每个碳原子的化学位移的标注如下:



[0035] 实施例3:

[0036] 壬二酸酐与L-肉毒碱反应,加入N,N-4-二甲氨基吡啶,反应溶剂是无水四氢呋喃、二氯甲烷、环己烷或二甲基甲酰胺,反应温度是0℃至溶剂沸点,优选20~60℃,反应时间12小时后,再加入去羟肌苷及二环己基碳二亚胺,冰浴反应1小时后,将反应液升至室温继续反应24小时。反应结束后,抽滤,减压蒸去滤液中的N,N-二甲基甲酰胺,残余物用乙酸乙酯溶解,然后依次用蒸馏水、饱和碳酸氢钠,饱和食盐水洗,收集乙酸乙酯层,过硫酸钠干燥柱,滤液和硅胶拌样,蒸干,固体经硅胶柱分离,乙酸乙酯和石油醚梯度洗脱,即得(V)。每个碳原子的化学位移的标注如下:

[0037]



[0038] 分别检测实施例1-3的化合物的理化指标,结果如表2所示。

[0039] 实施例4:在体小肠单灌流实验。

[0040] 利用大鼠在体小肠单灌流技术,选取10cm长的大鼠空肠,两端插管.将去羟肌苷和化合物(III)-(V)分别溶解在Kreb-Ringer's营养液(pH=5.5),浓度是0.05mM,以0.2mL/min灌流通过大鼠空肠,得到去羟肌苷和化合物(III)-(V)在空肠的膜通透率。

[0041] 表1去羟肌苷和化合物(III)-(V)的膜渗透率

化合物	小肠通透率 ($\times 10^{-5}$ cm/s)
去羟肌苷	0.58
(III)	5.24
(IV)	3.23
(V)	1.71

[0043] 结果表明,本发明的化合物(III)-(V)的膜渗透性明显提高。

[0044] 实施例5:Sprague-Dawley大鼠体内药物动力学研究。

[0045] 给实验组和对照组Sprague-Dawley大鼠分别灌胃(II)即去羟肌苷和化合物(III)即5'-O-L-肉毒碱酰-丁二酰去羟肌苷(以去羟肌苷计均为15mg/Kg),测定大鼠血浆中去羟肌苷的浓度.同时给Sprague-Dawley大鼠尾静脉注射去羟肌苷生理盐水水溶液(5mg/Kg)。结果如图1和表2所示。

[0046] 表2分别口服(IV)和去羟肌苷后,大鼠体内去羟肌苷的药动力学参数(以去羟肌苷计30mg/Kg)

给药途径	AUC _{0-t} (ng h/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (μg /mL)	F (%)
[0047] 化合物(III) (口服)	34059.1	0.60	0.32	1.0	179%
去羟肌苷(口服)	19037.6	0.63	0.25	0.41	
去羟肌苷(尾静脉 注射, 5mg/kg)	64274.4	0.35		3.0	

[0048] 由表2和图1可得出, 化合物III与口服去羟肌苷相比生物利用度有明显提高, 相对生物利用度达179%, 达到了预期设计目的。

[0049] 表3去羟肌苷前体药物的相关信息

[0050]

实施例序号	饱和二元脂肪酸类型	化合物名称	$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm)	熔点 (°C)	收率
1	丁二酸	5'-O-L 肉毒碱酰-丁二酰去羟肌苷	175.5(6), 157.1(2), 68.5(4), 56.2(8), 75.6(5), 101.6(1'), 32.3(2'), 25.9(3'), 80.3(4'), 64.7(5'), 173.1(6'), 29.5(7'), 28.8(8'), 173.1(9'), 63.2(10'), 39.4(11'), 176.2(12'), 70.1(13'), 54.8(14'), 54.8(15') 54.8(16')	108~121	56%
2	庚二酸	5'-O-L 肉毒碱酰-庚二酰去羟肌苷	175.5(6), 157.1(2), 68.5(4), 56.2(8), 75.6(5), 101.6(1'), 32.3(2'), 25.9(3'), 80.3(4'), 64.7(5'), 173.1(6'), 33.9(7'), 25.0(8'), 29.0(9'), 25.6(10'), 30.3(11'), 69.6(12'), 73.2(13'), 37.7(14'), 171.0(15'), 71.2(16'), 55.1(17'), 55.1(18'), 55.1(19')	120~131	46%

[0051]

3	壬二酸	5'-O-L 肉毒碱酰-壬二酰去羟肌苷	175.5(6), 157.1(2), 68.5(4), 56.2(8), 75.6(5), 101.6(1'), 32.3(2'), 25.9(3'), 80.3(4'), 64.7(5'), 173.1(6'), 33.9(7'), 25.0(8'), 29.0(9'), 29.3(10'), 29.6(11'), 29.2(12'), 30.3(13'), 69.6(14'), 73.2(15') 37.7(16'), 171.0(17'), 71.2(18'), 55.1(19'), 55.1(20'), 55.1(21')	132~136	52%
---	-----	---------------------	---	---------	-----

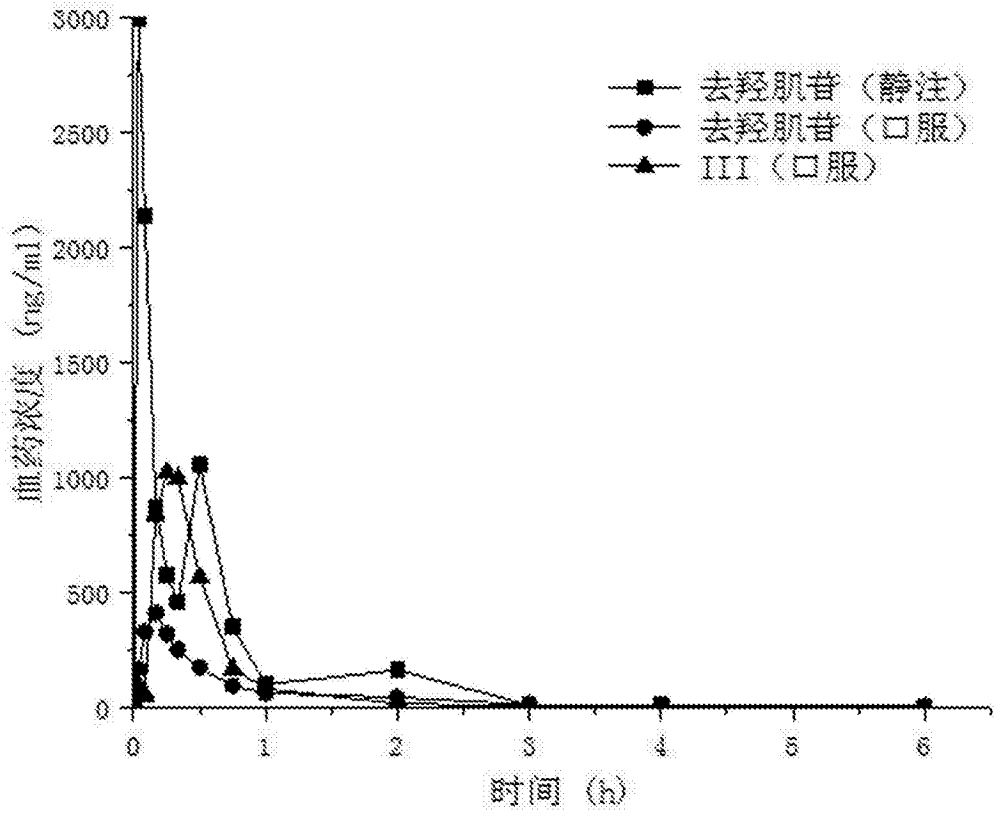


图1