



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105732612 B

(45)授权公告日 2018.02.27

(21)申请号 201610150124.7 *C07K 5/062*(2006.01)
(22)申请日 2016.03.15 *A61K 31/4375*(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号 *A61K 31/401*(2006.01)
申请公布号 CN 105732612 A *A61K 38/05*(2006.01)
(43)申请公布日 2016.07.06 *A61P 9/12*(2006.01)
(73)专利权人 合肥华方医药科技有限公司
地址 230088 安徽省合肥市高新区香樟大道168号科技实业园D-5栋
(72)发明人 高永好 何勇 封保龙
(74)专利代理机构 合肥中博知信知识产权代理有限公司 34142
代理人 张加宽
(51)Int.Cl.
C07D 455/03(2006.01)
C07D 207/16(2006.01)

审查员 吴慧

权利要求书1页 说明书4页

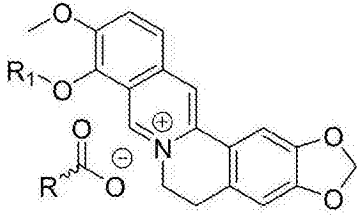
(54)发明名称

一种普利类小檗碱偶合物的制备及医药用途

(57)摘要

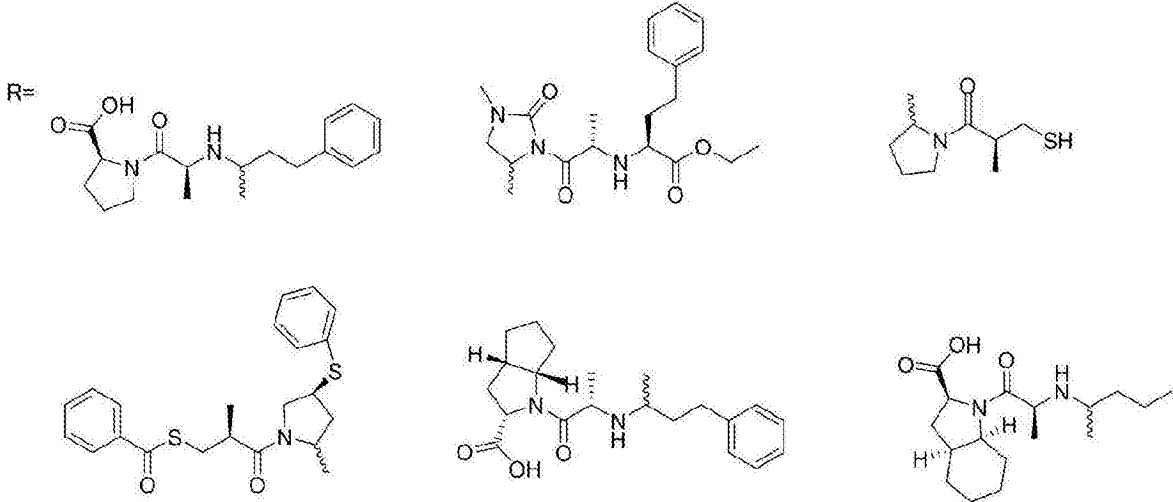
本发明提供式(I)的偶合物制备方法和其作为治疗高血压、调节血压药物中应用。通过药理学方面实验发现,该类偶合物具有多种价值的药物活性,特别是其容易吸收的性能是普利类药物所不具备的,具体地该类偶合物在动物实验中显示出优异调节高血压大鼠血压作用。其主要作用体现在能阻断各种途径产生的所有血管紧张素II与其特殊受体结合,从而减弱或阻断其升压作用。

1. 一种如式 (I) 的普利类小檗碱偶合物, 结构如下:



(I)

其特征在于: 式 (I) 中, R 为



$R_1 = \text{CH}_3$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的普利类小檗碱偶合物, 其特征在于, 其制备方法包括如下步骤:

(1) 将盐酸小檗碱溶于 0.01~5mol/L 无机碱溶液中;

(2) 向步骤 (1) 所得的溶液中加入式 (I) 所述相应酸化合物溶液, 在 60~70℃ 加热搅拌 1~5h;

(3) 将反应产物冷却析晶, 过滤、干燥, 即得式 (I) 所述偶合物。

3. 根据权利要求 2 所述的普利类小檗碱偶合物, 其特征在于: 所述盐酸小檗碱与无机碱摩尔比为 1:1~1.05, 其中无机碱为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钾、碳酸钠中的一种或两种以上, 溶液为 70% 体积比乙醇溶液。

4. 根据权利要求 2 所述的普利类小檗碱偶合物, 其特征在于: 所述相应酸化合物溶于 70% 体积比乙醇溶液。

一种普利类小檗碱偶合物的制备及医药用途

技术领域

[0001] 本发明涉及食品制药技术领域,具体涉及一种普利类小檗碱偶合物在治疗高血压、调节血压产品中的应用。

背景技术

[0002] 根据2002年调查数据,我国18岁以上成人高血压患病率为18.8%,估计目前我国约有2亿高血压患者,每10个成年人中就有2人患有高血压,约占全球高血压总人数的1/5。在我国高血压人群中,绝大多数是轻、中度高血压(占90%),轻度高血压占60%以上。然而,我国人群正常血压(<120/80mmHg)所占比例不到1/2。血压正常高值水平人群占总成年人群的比例不断增长,尤其是中青年,已经从1991年的29%增加到2002年的34%,是我国高血压患病率持续升高和患病人数剧增的主要来源。估计我国每年新增高血压患者1000万人。2007年全球普利类药物的销售额达到了194亿美元,占据了全球药品市场的2.72%。普利类药物主要作用体现在能阻断各种途径产生的所有血管紧张素 II 与其特殊受体结合,从而减弱或阻断其升压作用,可以长期服用调节血压。

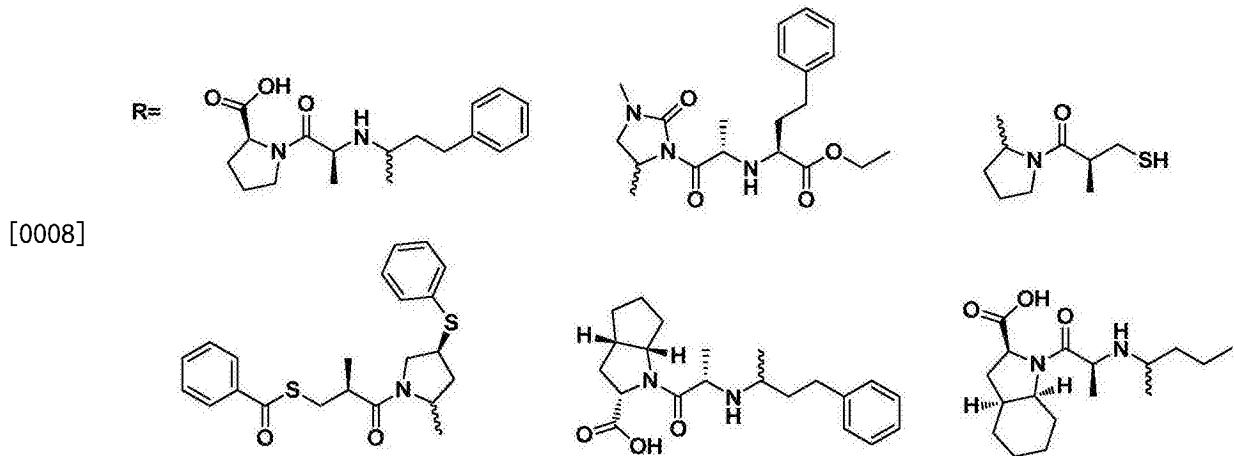
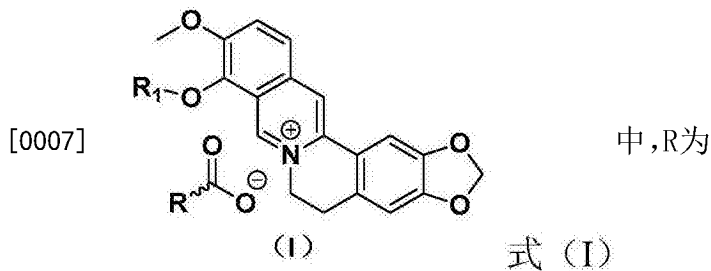
[0003] 小檗碱BBR (Berberine, BBR) 是黄连的主要活性成分,黄连中BBR含量最高,占5.2-7.69%。黄连味苦,具有清热、解毒、泻火和治消渴症的功效。以往多认为口服后不易吸收,对痢疾杆菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌引起的肠道感染、眼结膜炎、化脓性中耳炎等有效,临床主要用于肠道感染的治疗。随着研究的深入,近年来陆续发现其具有抗心律失常、舒张血管、保护心肌、抗血小板聚集、降血糖、降血脂、抗炎、抗病毒、抗肿瘤等药理作用。

[0004] 然而由于普利类的水溶性较差,口服生物利用度低,限制了其药效的充分发挥。而盐酸小檗碱水溶性很小,脂溶性更小,胃肠道吸收不良,导致其口服生物利用度低,影响了它的全身治疗作用。尽管,普利类药物,小檗碱具有许多相似的药理活性,但都因生物利用度低一定程度上限制了在临床上的使用,因此寻找一种提高普利类药物和小檗碱的生物利用度并发挥两者的协同作用的方法在临床上将有非常重要的意义。

发明内容:

[0005] 本发明提供式(I)的偶合物制备方法和其作为治疗高血压、调节血压的药物中应用。通过药理学方面实验发现,该类偶合物具有多种价值的药物活性,特别是其容易吸收的性能是普利类药物所不具备的,具体地该类偶合物在动物实验中显示出优异调节高血压大鼠血压作用。其主要作用体现在能阻断各种途径产生的所有血管紧张素 II 与其特殊受体结合,从而减弱或阻断其升压作用。

[0006] 本发明提供式(I)的偶合物,结构如下:



[0009] R1 = H或C1~C18直链或支链烷烃。

[0010] 1. 式 (I) 的偶合物制备方法, 包括以下步骤:

[0011] (1) 将盐酸小檗碱溶于0.01~5mol/L无机碱溶液中;

[0012] (2) 向步骤 (1) 所得的溶液中加入式 (I) 所述相应酸化合物溶液, 60~70°C 加热搅拌 1~8h;

[0013] (3) 将反应产物冷却析晶、过滤、干燥即得式 (I) 所述化合物。

[0014] 2. 步骤 (1) 中的无机碱溶液: 其特征在于盐酸小檗碱与无机碱摩尔比为1:1~1:3, 优选1:1.0~1.05; 其中无机碱为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙中的一种或两种以上; 溶液为0~100% (体积比) 甲醇、乙醇、异丙醇、甲醇/水、乙醇/水、异丙醇/水溶液, 优选70%乙醇溶液。

[0015] 3. 步骤 (2) 中相应酸化合物溶液是指, 是指相应酸化合物溶于0~100% (体积比) 甲醇、乙醇、异丙醇、甲醇/水、乙醇/水、异丙醇/水溶液, 优选70%乙醇溶液。

[0016] 4. 权利要求1所述的式 (I) 化合物经过常规工艺或间接加入药学上可接受赋形剂制成临床上可接受剂型, 包括注射剂、口服剂, 优选口服制剂。

[0017] 本发明提供式 (I) 的偶合物经过常规工艺或间接加入药学上可接受赋形剂制成临床上可接受剂型, 临床上用于治疗高血压、调节血压。

具体实施例

[0018] 通过以下实施例以更好的说明本发明。但本发明不受下述实施例的限制。

[0019] 实施例1

[0020] 依那普利小檗碱偶合物的合成

[0021] 取盐酸小檗碱3.7g, 加入500ml三口烧瓶中, 加入100ml乙醇, 用3mol/l的氢氧化钠调节pH至7~8, 升温至60~70°C, 搅拌溶解, 再加入3.5g依那普利, 保持此温度搅拌1~5h, 降温

至室温,析晶、过滤、干燥,即得依那普利小檗碱偶合物5.7g,收率84%。

[0022] 实施例2

[0023] 依那普利小檗碱偶合物的合成

[0024] 取盐酸小檗碱3.7g,加入500ml三口烧瓶中,加入100ml乙醇,用3mol/l的氢氧化钾调节pH至7-8,升温至60-70℃,搅拌溶解,再加入3.7g依那普利,保持此温度搅拌1-5h,降温至室温,析晶、过滤、干燥,即得依那普利小檗碱偶合物6.1g,收率90%。ESI-MS (M^+H) m/z calcd for $C_{20}H_{18}NO_4^+$ 337.12 found 337.21; ESI-MS (M^+H) m/z calcd for $C_{18}H_{23}N_2O_5$ 348.16 found 348.34。

[0025] 实施例3

[0026] 咪达普利小檗碱偶合物的合成

[0027] 取盐酸小檗碱3.7g,加入500ml三口烧瓶中,加入100ml乙醇,用3mol/l的氢氧化钠调节pH至7-8,升温至60-70℃,搅拌溶解,再加入4.3g咪达普利,保持此温度搅拌1-3h,降温至室温,析晶、过滤、干燥,即得咪达普利小檗碱偶合物6.5g,收率88%。ESI-MS (M^+H) m/z calcd for $C_{20}H_{18}NO_4^+$ 337.12 found 337.16; ESI-MS (M^+H) m/z calcd for $C_{20}H_{26}N_3O_6$ 405.19 found 405.27。

[0028] 实施例4

[0029] 卡托普利小檗碱偶合物的合成

[0030] 取盐酸小檗碱3.7g,加入500ml三口烧瓶中,加入150ml乙醇,用3mol/l的氢氧化钠调节pH至7-8,升温至60-70℃,搅拌溶解,再加入2.3g卡托普利,保持此温度搅拌1-4h,降温至室温,析晶、过滤、干燥,即得卡托普利小檗碱偶合物4.9g,收率89%。ESI-MS (M^+H) m/z calcd for $C_{20}H_{18}NO_4^+$ 337.12 found 337.26; ESI-MS (M^+H) m/z calcd for $C_9H_{14}NO_3S$ 217.07 found 217.08。

[0031] 实施例5

[0032] 佐芬普利小檗碱偶合物的合成

[0033] 取盐酸小檗碱3.7g,加入500ml三口烧瓶中,加入150ml乙醇,用3mol/l的氢氧化钠调节pH至7-8,升温至60-70℃,搅拌溶解,再加入4.5g佐芬普利,保持此温度搅拌1-5h,降温至室温,析晶、过滤、干燥,即得佐芬普利小檗碱偶合物6.7g,收率87%。ESI-MS (M^+H) m/z calcd for $C_{20}H_{18}NO_4^+$ 337.12 found 337.15; ESI-MS (M^+H) m/z calcd for $C_{22}H_{22}NO_4S_2$ 429.10 found 427.09。

[0034] 实施例6

[0035] 雷米普利小檗碱偶合物的合成

[0036] 取盐酸小檗碱3.7g,加入500ml三口烧瓶中,加入150ml乙醇,用3mol/l的氢氧化钠调节pH至7-8,升温至60-70℃,搅拌溶解,再加入4.1g雷米普利,保持此温度搅拌1-5h,降温至室温,析晶、过滤、干燥,即得雷米普利小檗碱偶合物6.4g,收率88%。ESI-MS (M^+H) m/z calcd for $C_{20}H_{18}NO_4^+$ 337.12 found 337.14; ESI-MS (M^+H) m/z calcd for $C_{21}H_{27}N_2O_5$ 388.20 found 388.23。

[0037] 实施例7

[0038] 培哚普利小檗碱偶合物的合成

[0039] 取盐酸小檗碱3.7g,加入500ml三口烧瓶中,加入150ml乙醇,用3mol/l的氢氧化钠

调节pH至7-8,升温至60-70℃,搅拌溶解,再加入4.2g培哌普利,保持此温度搅拌1-5h,降温至室温,析晶、过滤、干燥,即得培哌普利小檗碱偶合物5.9g,收率87%。ESI-MS (M^+H) m/z calcd for $C_{20}H_{18}NO_4^+$ 337.12 found 337.16; ESI-MS (M^+H) m/z calcd for $C_{17}H_{27}N_2O_5$ 340.20 found 340.27。

[0040] 实施例8普利类小檗碱偶合物的降血糖作用

[0041] 降血压实验:选取自发性高血压大鼠300只,适应性养1周,单次灌胃给药,用 Softron智能无创血压计检测大鼠血压和心率。选取血压值为125-190mmHg的大鼠为造模成功大鼠,然后将造模成功的大鼠分为三大类共14组(每组10只)。一类为高血压模型(对照组);二类分别为依那普利、咪达普利、卡托普利、佐芬普利、雷米普利、培哌普利、小檗碱组,灌喂试验药物(1mg/Kg);三类为依那普利小檗碱偶合物、咪达普利小檗碱偶合物、卡托普利小檗碱偶合物、佐芬普利小檗碱偶合物、雷米普利小檗碱偶合物、培哌普利小檗碱偶合物,灌喂试验药物(8mg/Kg);连续灌喂15天后,测定血液中血压含量。

[0042] 降血压实验结果

	名称	剂量 (mg/Kg)	给药前 (mmHg)	给药后 (mmHg)
	对照组	0	181.5±15.3	184.4±13.6
	依那普利组	1	187.7±14.5	144.2±14.2
	咪达普利组	1	184.2±13.5	142.4±12.8
	卡托普利组	1	186.3±12.1	147.5±14.5
[0043]	佐芬普利组	1	187.2±14.2	148.5±13.8
	雷米普利组	1	189.8±15.3	146.5±15.4
	培哌普利组	1	185.8±12.4	149.5±14.2
	小檗碱组	8	182.8±14.6	155.3±14.1
	依那普利小檗碱偶合物组	8	187.2±13.1	135.2±12.2
	咪达普利小檗碱偶合物组	8	187.8±14.5	137.8±11.6
	卡托普利小檗碱偶合物组	8	188.8±12.9	139.2±14.4
	佐芬普利小檗碱偶合物组	8	189.6±16.1	138.2±12.3
[0044]	雷米普利小檗碱偶合物组	8	187.3±12.8	137.7±12.1
	培哌普利小檗碱偶合物组	8	190.3±16.5	139.7±11.5

[0045] 实验结果显示,普利类小檗碱偶合物降血压效果明显优于普利类和小檗碱单体组。