



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101914031 A

(43) 申请公布日 2010.12.15

(21) 申请号 201010242645.8

A61K 31/5375(2006.01)

(22) 申请日 2010.07.30

A61P 25/28(2006.01)

(71) 申请人 中国广州分析测试中心

地址 510070 广东省广州市先烈中路 100 号
大院 34 号楼

(72) 发明人 俞亮 潘文龙 宋化灿 万一千
宋森川 陈智勇 陈泳 孙一峰

(74) 专利代理机构 广州科粤专利商标代理有限公司 44001

代理人 莫瑶江

(51) Int. Cl.

C07C 229/08(2006.01)

C07D 295/096(2006.01)

C07C 227/20(2006.01)

A61K 31/222(2006.01)

A61K 31/40(2006.01)

A61K 31/4453(2006.01)

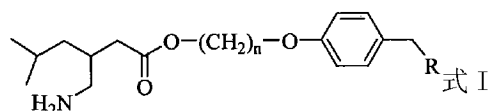
权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

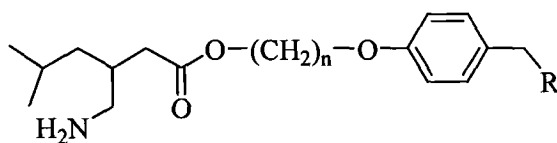
普瑞巴林衍生物及其应用

(57) 摘要

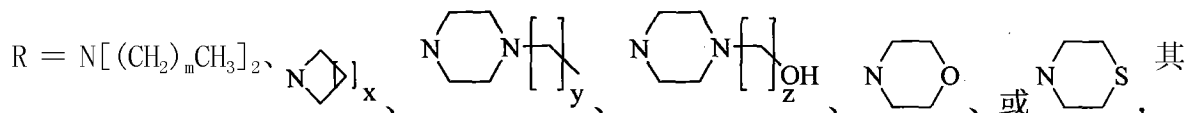
本发明涉及式 I 普瑞巴林衍生物及其在抗老年痴呆药物中的应用。乙酰胆碱酯酶体外测试模型显示本发明中的普瑞巴林衍生物具有显著的抗乙酰胆碱酯酶活性,可用于制备抗老年痴呆药物。所述的普瑞巴林衍生物的化学结构式如式 I 所示,式中 R 如说明书所定义。



1. 式 I 所示的 4-二乙基氨基甲基酚衍生物及其在药学上可接受的酸或碱所形成的加成盐：



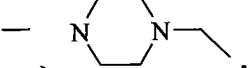
式 I



中，m 选自 0～6，x 选自 1、2、3、4、5；y 选自 0、1、2、3；z 选自 0、1、2、3；n 选自 1～15。

2. 根据权利要求 1 所述的 4-二乙基氨基甲基酚衍生物及其在药学上可接受的酸或碱所形成的加成盐，其特征在于：所述 m 选自 0～5，x 选自 1、2、3、4；y 选自 0、1、2；z 选自 0、1、2；n 选自 2～13。

3. 根据权利要求 2 所述的 4-二乙基氨基甲基酚衍生物及其在药学上可接受的酸或碱所形成的加成盐，其特征在于：所述 m 选自 0～4，x 选自 1、2、3；y 选自 0、1；z 选自 1、2；n 选自 4～12。

4. 根据权利要求 3 所述的 4-二乙基氨基甲基酚衍生物及其在药学上可接受的酸或碱所形成的加成盐，其特征在于： $R = N[(CH_2)_mCH_3]_2$ 、、、、，其中，m 选自 1、2、3；n 选自 4～8。

5. 根据权利要求 1 所述的 4-二乙基氨基甲基酚衍生物及其在药学上可接受的酸或碱所形成的加成盐，其特征在于，它选自下列化合物：

普瑞巴林对乙氧基苄基二乙胺酯盐酸盐；
普瑞巴林对正丙氧基苄基二乙胺酯盐酸盐；
普瑞巴林对正丁氧基苄基二乙胺酯盐酸盐；
普瑞巴林对正丁氧基苄基正二丙胺酯盐酸盐；
普瑞巴林对正丁氧基苄基正二丁胺酯盐酸盐；
普瑞巴林对正丁氧基苄基吡咯烷酯盐酸盐；
普瑞巴林对正丁氧基苄基哌啶酯盐酸盐；
普瑞巴林对正丁氧基苄基吗啡啉酯盐酸盐；
普瑞巴林对正戊氧基苄基二乙胺酯盐酸盐；
普瑞巴林对正己氧基苄基二乙胺酯盐酸盐；
普瑞巴林对正辛氧基苄基二乙胺酯盐酸盐。

6. 一种抗老年痴呆症的药物组合物，其特征是，其活性成份为权利要求 1-5 任一所述的 4-二乙基氨基甲基酚衍生物及其在药学上可接受的酸或碱所形成的加成盐。

7. 权利要求 1-5 任一所述的 4-二乙基氨基甲基酚衍生物及其在药学上可接受的酸或碱所形成的加成盐在制备抗老年痴呆症药物中的应用。

普瑞巴林衍生物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体而言,本发明涉及新的普瑞巴林衍生物及其应用。

技术背景

[0002] 随着全世界人口的老龄化,阿尔茨海默病(俗称老年痴呆, Alzheimer's disease, AD) 成为威胁老人晚年生活的主要疾病之一。AD 是一种不可逆转的大脑进行性退变疾病。临床表现为记忆力减退伴有其他认识功能损害的获得性智能减退,致使晚期患者丧失综合视、听、触、嗅等信息的能力,导致患者不能独立生活。AD 的发病机制复杂,病因学尚未完全清楚,至今没有好的根治或逆转病程的药物。目前,对于 AD 的病因主要有以下三种说法:其一,大脑皮层及其它脑区神经上出现 β -淀粉样蛋白(β AP) 沉积和神经纤维缠结(NFT)。 β AP 在 AD 的神经元损害中起了重要作用。 β AP 沉积作用于神经细胞膜引起的细胞损害甚至死亡。其二,AD 的发生与衰老引起的生理、生化改变有密切的关系。钙平衡失调、自由基增多等都可导致神经元的损害。其三,AD 与中枢神经递质如乙酰胆碱、5-羟色胺、兴奋性氨基酸等异常有关。大量的研究证实,在 AD 病人中,学习和记忆能力的丧失与乙酰胆碱能神经功能的下降有直接关系。胆碱能假说为 AD 的治疗提供了理论依据,乙酰胆碱酯酶抑制剂成为目前治疗 AD 最有效的手段。

[0003] 乙酰胆碱酯酶抑制剂如它克林,毒扁豆碱,加兰他敏,齐多那啶,石杉碱甲能够增强 AD 病人的认知能力,但是多数药物因其具有中枢或外周系统副作用而使其广泛应用受到限制。因此对老年痴呆疾病仍需继续研究寻找一类新型化合物,开发新一代毒副作用低、疗效高的乙酰胆碱酯酶抑制剂。

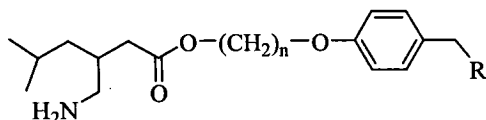
发明内容

[0004] 本发明的目的之一是提供一类新的、对乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶具有高抑制活性的普瑞巴林衍生物。

[0005] 实现上述目的的技术方案如下:

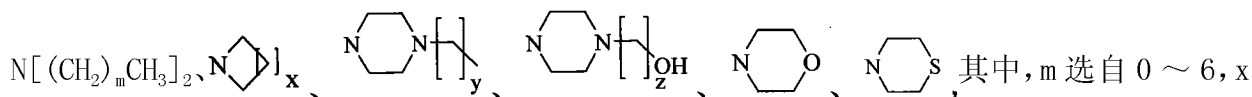
[0006] 普瑞巴林衍生物为以下式 I 所示:

[0007]



[0008] 式 I

[0009] 其中:R 选自二烷基胺、一氮杂环、二氮杂环、吗啡啉环、或硫代吗啡啉环,即 R =



选自 1、2、3、4、5；y 选自 0、1、2、3；z 选自 0、1、2、3；n 选自 1 ~ 14。

[0010] 本发明的另一目的是提供上述 4-二乙基氨基甲基酚衍生物及其在药学上可接受的酸或碱所形成的加成盐在制备抗老年痴呆症药物中的应用。

[0011] 本发明的另一目的是提供一种用于治疗老年痴呆症的药物。

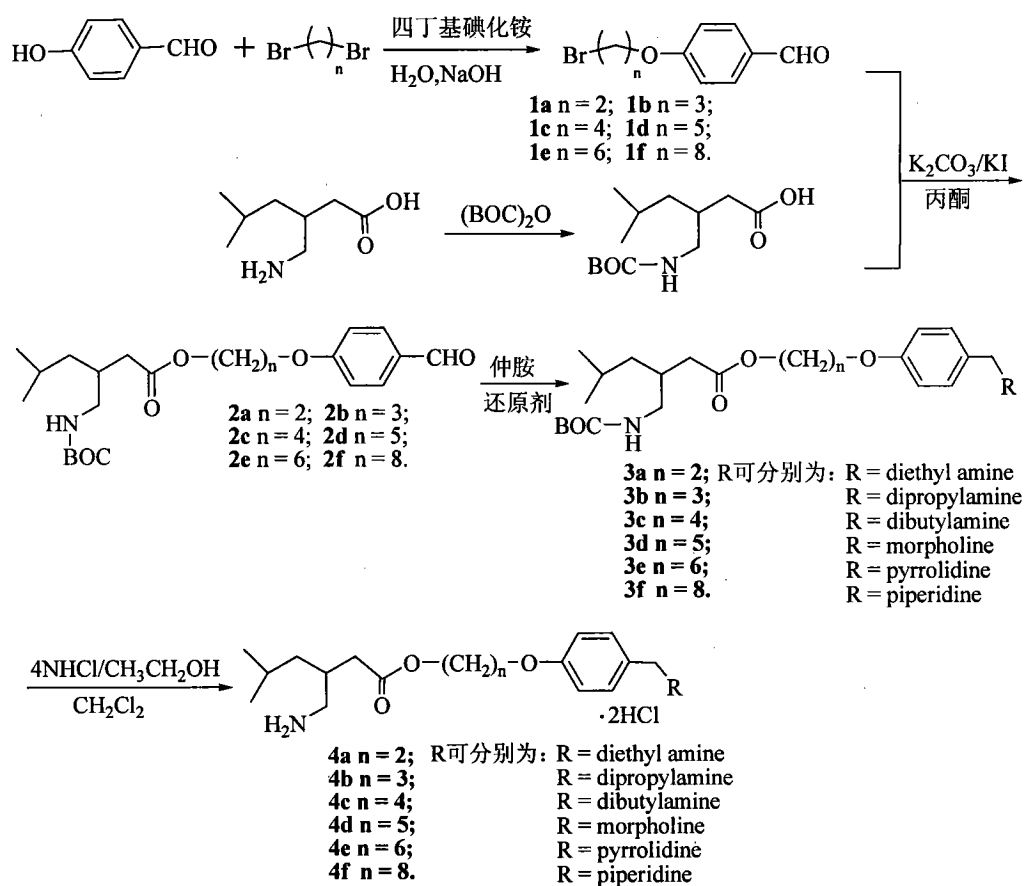
[0012] 具体技术方案如下：

[0013] 一种抗老年痴呆症的药物组合物，其活性成份为上述 4-二乙基氨基甲基酚衍生物及其在药学上可接受的酸或碱所形成的加成盐。

[0014] 本发明中的普瑞巴林衍生物，是由普瑞巴林为起始原料合成得到。

[0015] 制备本发明的普瑞巴林衍生物的反应，如如下反应式 1 所示：

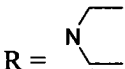
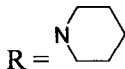
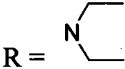
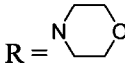
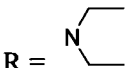
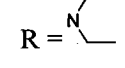
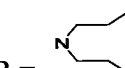
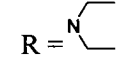
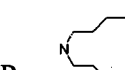
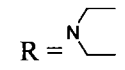
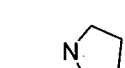
[0016]



[0017] 普瑞巴林衍生物的结构说明如下表 1。

[0018] 表 1. 普瑞巴林衍生物的结构说明

[0019]

4a	n = 2	R = 	4c5	n = 4	R = 
4b	n = 3	R = 	4c6	n = 4	R = 
4c1	n = 4	R = 	4d	n = 5	R = 
4c2	n = 4	R = 	4e	n = 6	R = 
4c3	n = 4	R = 	4f	n = 8	R = 
4c4	n = 4	R = 			

[0020] 通过乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶抑制体外测试表明,本发明的普瑞巴林衍生物具有显著的抗乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶活性。其中化合物 C4a, C4d 的乙酰胆碱酯酶 IC₅₀ 值与对照物加兰他敏近似,而其丁酰胆碱酯酶 IC₅₀ 值明显高于对照物加兰他敏;同时当 n > 3 即 n = 4、5、6、8 时,化合物对丁酰胆碱酯酶抑制作用有明显的选择性。因此本发明的 4-二乙基氨基苯酚衍生物,可用于制备治疗老年痴呆症的药物。

具体实施方式

[0021] 以下通过实施例对本发明作进一步说明。

[0022] 实施例一:4-(8-溴代辛氧基)苯甲醛(1f)的合成

[0023] 先将 2.4g(20mmol) 对羟基苯甲醛,15ml 1,8-二溴辛烷和 5.52g(40mmol) 碳酸钾(微波活化)加入到 100ml 的圆底烧瓶中,加入 40ml 无水丙酮,回流条件下搅拌 24 小时。TLC 跟踪至反应至完全。过滤,旋干溶剂,得到初产物。再用硅胶柱层析分离得黄色固体粉末 1f,产率为 63%。其 ¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) δ, ppm 数据为:9.86(s, 1H, CHO), 7.82(d, J = 8.8Hz, 2H, ArH), 6.99(d, J = 8.7Hz, 2H, ArH), 4.04(t, J = 6.5Hz, 2H, H1), 3.20(t, J = 7.0Hz, 2H, H8), 1.88-1.78(m, 4H, H7, H2), 1.42-1.30(m, 8H, H3, H4, H5, H6)。由此确定产物的结构。

[0024] 同上述方法制备得到 1a、1b、1c、1d、1e。

[0025] 实施例二:BOC 保护普瑞巴林对正辛氧基苯甲醛酯(2f)的合成

[0026] 取 2mmol 4-(8-溴代辛氧基)苯甲醛(1e)和 20ml 干燥丙酮于 50ml 烧瓶中,加入 1.2g(5mmol)KI,室温下搅拌过夜。再将 0.54g(2mmol)BOC 保护的普瑞巴林和 1g(7.5mmol)微波活化后的 K₂CO₃ 加入反应体系,升温至 60℃回流 24 小时。后处理过滤除掉碳酸钾,减压蒸除溶剂,粗产品经硅胶柱层析(展开剂为 1:9 乙酸乙酯:石油醚~1:2 乙酸乙酯:

石油醚梯度淋洗)得 BOC 保护普瑞巴林对正辛氧基苯甲醛酯 (2f)。产物结构经 ^1H NMR 分析数据确定。

[0027] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ , ppm: 9.86(s, 1H, CHO), 7.82(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, ArH), 6.99(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, ArH), 3.92(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3.72, 3.56(s, 2H, CH_2), 3.21-3.14(m, 1H, CH_2), 3.04-2.97(m, 1H, CH_2), 2.27-2.25(m, 2H, CH_2), 2.04(br s, 1H, CH), 1.79-1.74(m, 2H, CH_2), 1.73-1.65(m, 2H, CH_2), 1.45-1.40(m, 4H, 2 CH_2), 1.39(s, 9H, 3 CH_3), 1.38-1.30(m, 5H, CH, 2 CH_2), 1.17-1.12(m, 2H, CH_2), 0.88(t, 6H, $J = 6.2\text{Hz}$, CH_3)。

[0028] 同上述方法制备得到 2a、2b、2c、2d、2e。

[0029] 实施例三:BOC 保护普瑞巴林对乙氧基苄基二乙胺酯 (3a) 的合成。

[0030] 取 1mmol BOC 保护普瑞巴林对正丁氧基苯甲醛酯 (2a), 溶于 20ml 干燥的 1,2-二氯乙烷中, 加入 0.1ml (1mmol) 仲胺搅拌 5 分钟。后再加入 0.7g 三乙酰氧基硼氢化钠, 搅拌过夜。TLC 检测反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠溶液终止反应, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相干燥。旋干溶剂后粗产品经硅胶柱层析(展开剂为 1:50 甲醇:二氯甲烷)得黄色油状 BOC 保护普瑞巴林对正丁氧基苄基二乙胺酯 (3a)。产物结构经 ^1H NMR 分析数据确定。

[0031] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ , ppm: 7.22(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, ArH), 6.84(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, ArH), 4.42-4.35(m, 4H, 2 CH_2), 3.52(s, 2H, CH_2), 3.03-2.99(m, 1H, CH_2), 2.94-2.90(m, 1H, CH_2), 2.53-2.47(m, 4H, NCH_2CH_3), 2.39-2.36(br s, 1H, CH), 2.30-2.28(m, 2H, CH_2), 2.18-2.14(m, 2H, CH_2), 1.65-1.60(m, 1H, CH), 1.39(s, 9H, 3 CH_3), 1.19-1.12(m, 2H, CH_2), 1.05(t, 6H, $J = 7.1\text{Hz}$, NCH_2CH_3), 0.89(t, 6H, $J = 6.2\text{Hz}$, CH_3)。

[0032] 同上述方法制备得到 3b、3c1、3c2、3c3、3c4、3c5、3c6、3d、3e、3f。

[0033] 实施例四:普瑞巴林对正丁氧基苄基二乙胺酯盐酸盐 (4c1) 的合成。

[0034] 将 BOC 保护普瑞巴林对正丁氧基苄基二乙胺酯 (3c1) 0.5mmol 溶于二氯甲烷, 冰浴下加入 1ml 4NHC1/ 甲醇搅拌半小时。室温下继续搅拌过夜。旋干溶剂后加入乙醚 20ml 旋转搅拌, 产物用乙醚反复洗涤 5 次。最后在冰箱中低温放置, 可得黄色油状普瑞巴林对正丁氧基苄基二乙胺酯盐酸盐 (4c1)。产物结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, ESI-MS 分析数据确定。

[0035] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ , ppm: 7.22d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, ArH), 6.83(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, ArH), 4.28(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H, CH_2), 4.03(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3.51(s, 2H, CH_2), 3.10-3.05(m, 1H, CH_2), 3.01-2.98(m, 1H, CH_2), 2.54-2.47(m, 4H, NCH_2CH_3), 2.38-2.30(br s, 1H, CH), 2.29-2.27(m, 2H, CH_2), 2.14-2.09(m, 2H, CH_2), 2.08-1.95(m, 2H, CH_2), 1.65-1.60(m, 1H, CH), 1.19-1.10(m, 2H, CH_2), 1.05(t, 6H, $J = 7.1\text{Hz}$, NCH_2CH_3), 0.88(t, 6H, $J = 6.2\text{Hz}$, CH_3); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75MHz) δ : 172.8, 160.0, 132.8, 130.3, 115.3, 67.5, 64.6, 55.5, 46.2, 43.5, 41.2, 36.9, 31.5, 28.6, 25.5, 25.3, 22.8, 9.2; ESI-MS m/z : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0036] 同上述方法制备得到 4a、4b、4c2、4c3、4c4、4c5、4c6、4d、4e、4f。

[0037] 实施例五:普瑞巴林衍生物胆碱酯酶抑制活性体外筛选

[0038] 本发明化合物, 作为胆碱酯酶抑制剂的活性测试方法见 Ellman 等“A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity”, Biochem. Pharm. 1, 88, (1961)。

[0039] 取 5 支 1.5mL 分别装有 900 μL 0.1M pH = 8.0 磷酸盐缓冲液的梨型管, 依次加入 0、5、10、15、20 μL 的一定浓度的样品 DMSO 溶液, 并用 DMSO 加至 920 μL 。分别加入 40 μL

4mg/mL 5,5-二硫代双(2-硝基苯甲酸)和 2 μL 乙酰胆碱酯酶(丁酰胆碱酯酶)溶液,并在 37℃保温 15 分钟,立刻加入 40 μL 2mg/mL 硫代乙酰胆碱(氯代丁酰胆碱)溶液,摇匀后测其在 $\lambda = 412\text{nm}$ 处的 A 值 (A_n)。参比用 0.1M pH = 8.0 磷酸盐缓冲液,以未加样品所测得的 A_{control} 值作为 100 个活力单位:

[0040] 相对酶活力 = $(A_n/A_{\text{control}}) \times 100$

[0041] 然后以酶的相对活力对抑制剂浓度作图,根据抑制曲线求得各种化合物的 IC_{50} 值(抑制酶活力 50%时的抑制剂浓度)。

[0042] 加兰他敏氢溴酸盐为阳性对照物。

[0043] 普瑞巴林衍生物乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶体外抑制活性的测试数据(IC_{50} 值)如表 2。同时,我们也求得了样品对乙酰胆碱酯酶与丁酰胆碱酯酶抑制活性的选择性,即乙酰胆碱酯酶抑制活性(IC_{50} 值)与丁酰胆碱酯酶抑制活性(IC_{50} 值)的比值。

[0044] 表 2. 普瑞巴林衍生物乙酰胆碱酯酶丁酰胆碱酯酶体外抑制活性(IC_{50} 值)

	Compound	AChE ^a	BChE ^b	Selectivity
		IC_{50} (μM)	IC_{50} (μM)	(AChE/BChE)
	4a	16.27	1.19	13.67
	4b	5.36	0.46	11.65
[0045]	4c1	0.98	0.051	19.21
	4c2	4.77	0.26	18.35
	4c3	5.14	0.35	14.69
	4c4	1.09	0.11	9.91
	4c5	1.44	0.17	8.47

	4c6	4.23	1.03	4.11
	4d	3.62	0.82	4.41
[0046]	4e	6.93	0.95	7.29
	4f	10.21	1.02	10.01
	Galanthamine-HBr^d	0.67	1.52	0.44

[0047] ^aAChE, E. C. 3. 1. 1. 7, from electric eel.

[0048] ^bBChE, E. C. 3. 1. 1. 8, from horse serum.

[0049] ^cIC₅₀ values are means of three different experiments.

[0050] ^dIC₅₀ values of AChE reported in the literature :0.3-0.8 μM.

[0051] 从表 2. 可以得出如下结论：

[0052] (1) 大部分普瑞巴林衍生物均具有较强的乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制活性, 如 4c1 和 4c4 的 IC₅₀ 值 (0.98uM、1.09uM) 非常接近于阳性参比物加兰他敏氢溴酸盐的 IC₅₀ 值 (0.67uM)。

[0053] (2) 所合成的普瑞巴林衍生物对丁酰胆碱酯酶 (BuChE) 的抑制活性, 要明显高于阳性参比物加兰他敏氢溴酸盐, 尤其是 4c1, 其 IC₅₀ 值达到 51nM。

[0054] (3) 所合成的普瑞巴林衍生物对丁酰胆碱酯酶有很高的选择性, 即对乙酰胆碱酯酶 IC₅₀ 值与对丁酰胆碱酯 IC₅₀ 值的比值较大。阳性参比物加兰他敏氢溴酸盐的选择性值为 0.44, 4c1 和 4c2 的选择性值高达 19.21 和 18.35, 分别为参比物的 43.7 倍和 41.7 倍。