

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 323/60 (2006.01)

C07C 319/22 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610118715.2

[43] 公开日 2008 年 6 月 4 日

[11] 公开号 CN 101190891A

[22] 申请日 2006.11.24

[21] 申请号 200610118715.2

[71] 申请人 上海百瑞吉生物医药有限公司

地址 200120 上海市浦东新区乳山路 235 弄
33 号 402 室

[72] 发明人 舒晓正

[74] 专利代理机构 上海浦一知识产权代理有限公司

代理人 王 函

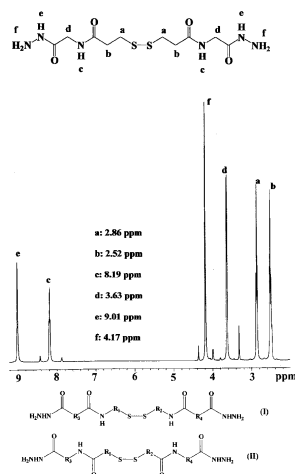
权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 2 页

[54] 发明名称

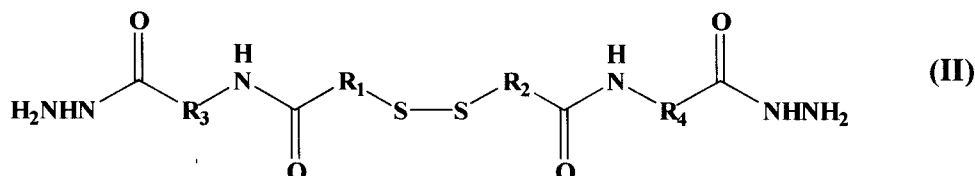
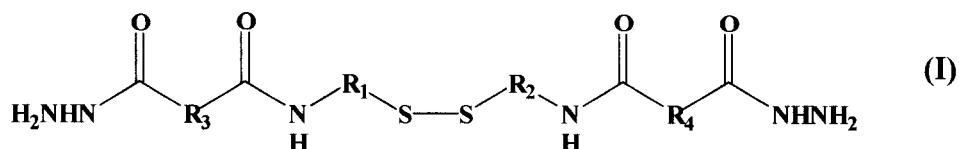
二酰肼化合物及其制备方法和用途

[57] 摘要

本发明公开了下述通式(I)或(II)的二酰肼化合物,其中 $R_1 - R_4$ 是亚烷基、取代亚烷基、芳香基或聚醚基。本发明还公开了该二酰肼化合物的制备方法,以及该二酰肼化合物在制备医用水凝胶和药物缓释载体中的应用。



1、下述通式 (I) 或 (II) 化合物:



其中 R₁—R₄ 是亚烷基、取代亚烷基、芳香基或聚醚基。

2、按照权利要求 1 所述的通式 (I) 或 (II) 化合物, 其中 R_1 和 R_2 分别是 C_1-C_{15} 的亚烷基。

3、按照权利要求 1 或 2 所述的通式 (I) 或 (II) 化合物, 其中 R_3 和 R_4 分别是 C_1-C_{15} 的亚烷基。

4、按照权利要求3所述的通式(I)或(II)化合物,其特征在于,所述的通式(I)化合物,其中 $R_1=R_2=C_2-C_4$ 的亚烷基, $R_3=R_4=C_1-C_8$ 的亚烷基;所述的通式(II)化合物,其中 $R_1=R_2=C_1-C_8$ 的亚烷基, $R_3=R_4=C_1-C_8$ 的亚烷基。

5、按照权利要求 1 所述的通式 (I) 或 (II) 化合物, 其特征在于,
 $R_1=R_2=\text{苯基}$ 。

6、按照权利要求 1 所述的通式 (I) 或 (II) 化合物，其特征在于，所述的聚醚基为 $-(\text{CHR})_n\text{O}-$ ，其中 R 是低级烷基，n 是 1—4 的整数，m 是 1—500 的整数。

7、按照权利要求6所述的通式(I)或(II)化合物,其中R为氢原子,n是2、3或4。

8、一种如权利要求1所述的通式(I)或(II)化合物的制备方法,其特征在于,所述的通式(I)化合物由二硫代二氨制得,包括如下步骤:

(1) 二硫代二氨和二酸酐的双酰氨化反应合成双二酸双酰二硫代二氨产物;(2) 双二酸双酰二硫代二氨产物的酯化反应;(3) 双二酸双酰二硫代二氨酯化产物的肼解反应;所述的通式(II)化合物由二硫代二酸制得,包括如下步骤:(1) 二硫代二酸的羰二咪唑活化;(2) 二硫代二酸的活化物与氨基酸酯的双酰氨化反应;(3) 肼解反应。

9、按照权利要求8所述的通式(I)或(II)化合物的制备方法,其特征在于,所述的二硫代二氨包括胱胺、胱氨酸二甲酯、胱氨酸二乙酯和二硫代二苯氨;所述的二硫代二酸包括二硫代二乙酸、二硫代二丙酸、二硫代二丁酸和二硫代二苯甲酸。

10、一种如权利要求1所述的通式(I)或(II)化合物在制备医用水凝胶和药物缓释载体中的应用。

二酰肼化合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及化合物，尤其涉及新颖的二酰肼化合物；此外，本发明还涉及该二酰肼化合物的制备方法和用途。

背景技术

二酰肼是指具有两个酰肼官能团的化合物，它被广泛用作化学改性剂和化学交联剂，在生物医药、新型材料等领域具有重要的用途。含有二硫键的二酰肼是近年来新发展的一类酰肼，它可以在对材料进行化学改性和交联的同时引入二硫键和使交联产物具有特殊的性能。例如，Tesoro 等人在美国专利 US 4882399 中采用了二硫代二丙酰肼制备了具有可逆交联的环氧树脂。Shu 等人在 *Biomacromolecules*, 3, 1304, 2002 中报道了二硫代二丙酰肼和二硫代二丁酰肼的制备。然而到目前为止，这类二酰肼只有上述几种含二硫键的脂肪族类和少量芳香族类二酰肼，不能满足材料的新型化学改性和化学交联的需求。

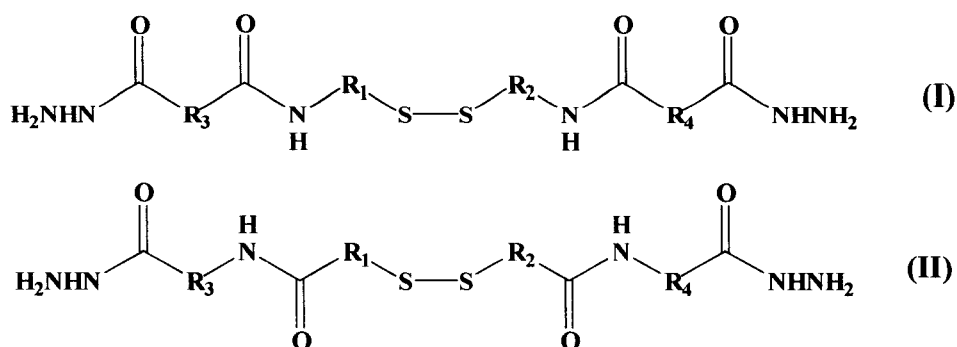
发明内容

本发明要解决的技术问题之一是提供一类新的含二硫键的二酰肼化合物。

本发明要解决的技术问题之二是提供上述二酰肼化合物的制备方法。

本发明要解决的技术问题之三是提供上述二酰肼化合物在制备医用水凝胶和药物缓释载体中的应用。

本发明新的含二硫键的二酰肼化合物用下述通式 (I) 或 (II) 表示:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是亚烷基、取代亚烷基、芳香基、聚醚基等; R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 可以具有全部相同的化学结构、或全部不相同的化学结构、或其中的任意几个具有相同的化学结构。

上述亚烷基是指 $-(\text{CH}_2)_n-$ (n 是 1~15 的整数), 即具有 1—15 个碳原子的直链的亚烷基。优选具有 1—8 个碳原子的直链的亚烷基。

上述取代亚烷基是指至少一个氢原子被低级烷基、羟基、氨基、烷氧基、苯基、酯基等基团取代的上述亚烷基。

上述芳香基是指芳香族的苯基、萘基等。优选苯基。

上述聚醚基是指 $-(\text{CHR})_n\text{O}]_m-$, 其中 R 是低级烷基, n 是 1—4 的整数, m 是 1—500 的整数。优选 R 为氢原子, n 分别等于 2、3 和 4。

上述低级烷基是指具有 1—8 个碳原子的直链或支链的烷基。例如: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等。优选具有 1—4 个碳原子的直链或支链的烷基, 特别优选甲基、乙基和丙基。

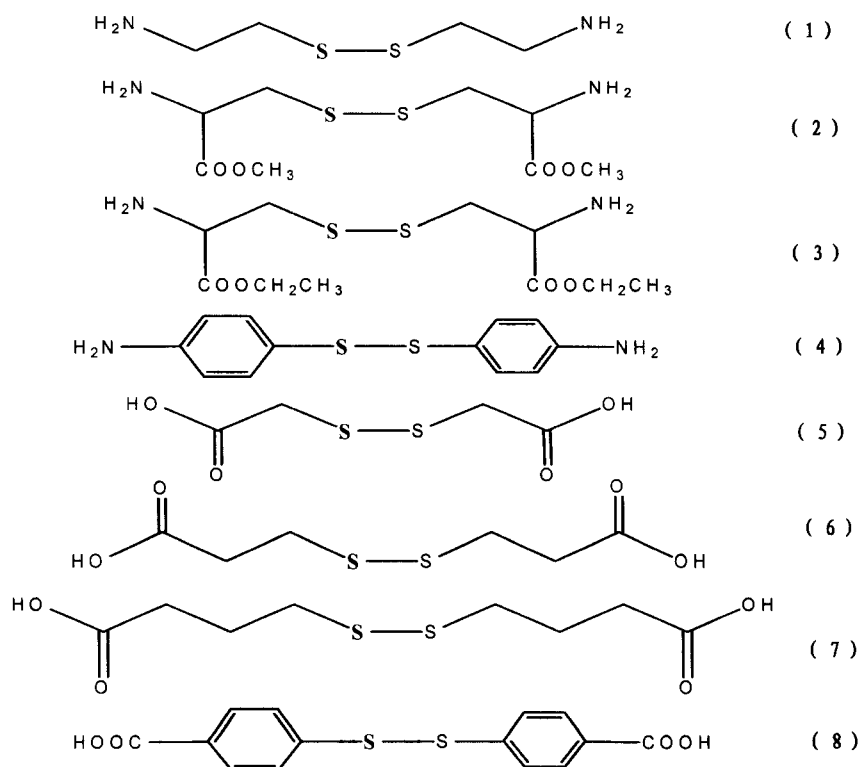
上述烷氧基是指具有 1—6 个碳原子的直链或支链的烷氧基。例如: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、新戊氧基、己氧基等。优选具有 1—4 个碳原子的支链

或直链的烷氧基，特别优选甲氧基和乙氧基。

上述酯基是指 $-C(O)OR$ ，其中 R 是上述低级烷基。优选甲酯基、乙酯基、丙酯基和丁酯基。

优选的本发明化合物是其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 代表亚烷基和苯基。更优选的是： R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 均为碳原子数是1—8的亚烷基，或者 $R_1=R_2$ =苯基。最优选的是：通式(I)化合物，其中 $R_1=R_2=C_2-C_4$ 的亚烷基， $R_3=R_4=C_1-C_8$ 的亚烷基；通式(II)化合物，其中 $R_1=R_2=C_1-C_8$ 的亚烷基， $R_3=R_4=C_1-C_8$ 的亚烷基。

本发明新颖的含二硫键的二酰肼化合物可由相应的二硫代二氨或二硫代二酸为起始原料制备。其中本发明通式(I)化合物可由相应的二硫代二氨为起始原料制备，本发明通式(II)化合物可由相应的二硫代二酸为起始原料制备。以下是部分二硫代二氨和二硫代二酸的化学结构式：

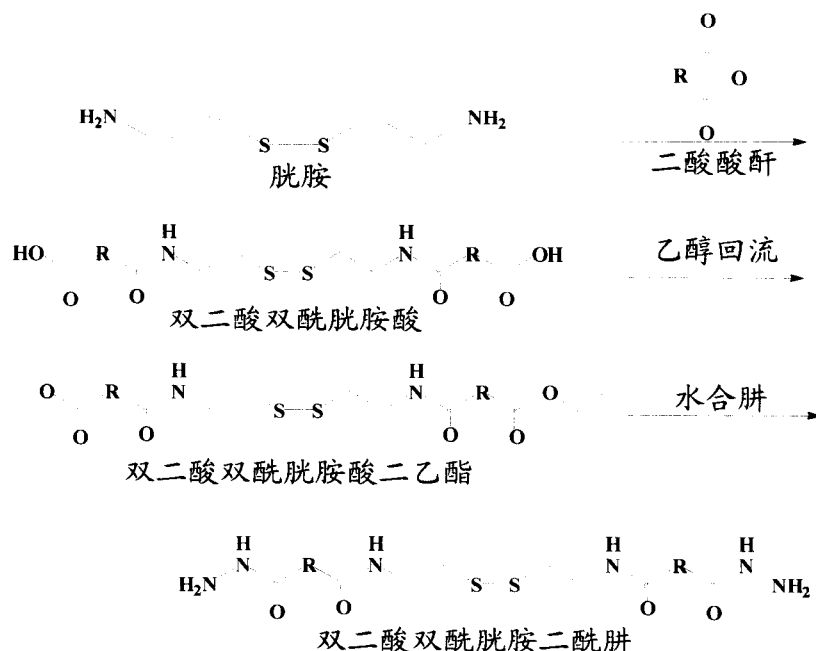


其中，二硫代二氨包括(1)胱胺、(2)胱氨酸二甲酯、(3)胱氨酸

二乙酯、(4) 二硫代二苯氨；二硫代二酸包括 (5) 二硫代二乙酸、(6) 二硫代二丙酸、(7) 二硫代二丁酸、(8) 二硫代二苯甲酸。

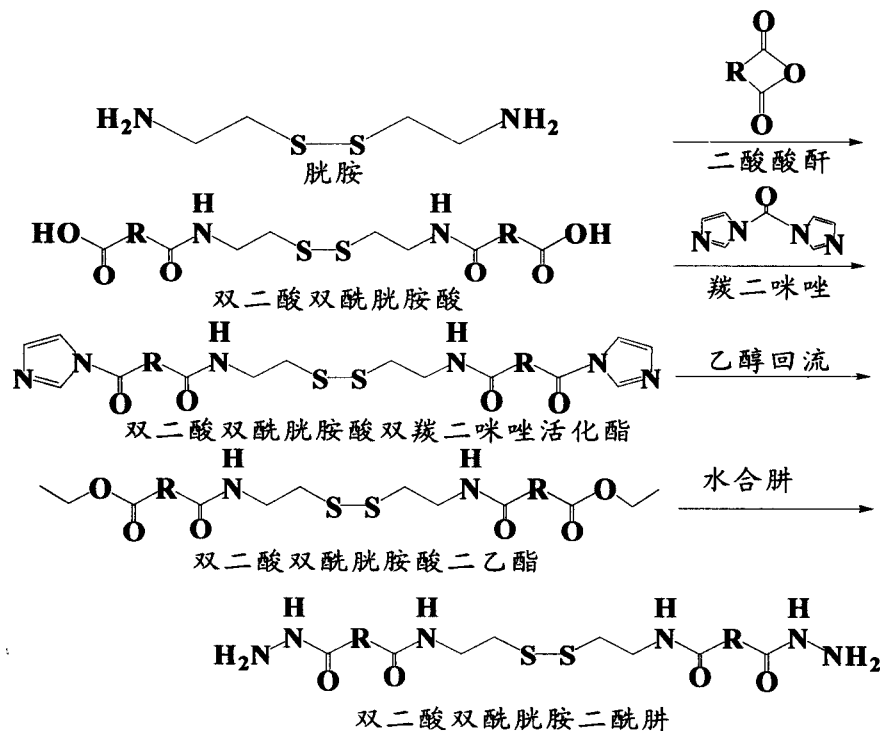
以二硫代二氨为起始原料制备本发明通式 (I) 化合物的方法通常包括如下三个步骤：(1) 二硫代二氨和二酸酐的双酰氨化反应合成双二酸双酰二硫代二氨产物；(2) 双二酸双酰二硫代二氨产物的酯化反应；(3) 双二酸双酰二硫代二氨酯化产物的肼解反应。

以下是以胱胺为代表性二硫代二氨制备本发明通式 (I) 化合物的一种合成方法的化学反应式，胱胺首先与二酸酐反应生成双二酸双酰胱胺产物，然后再乙酯化，最后酯化产物肼解即可得到本发明通式 (I) 化合物（双二酸双酰胱胺二酰肼），其中 R 是亚烷基、取代亚烷基、芳香基、聚醚基等：

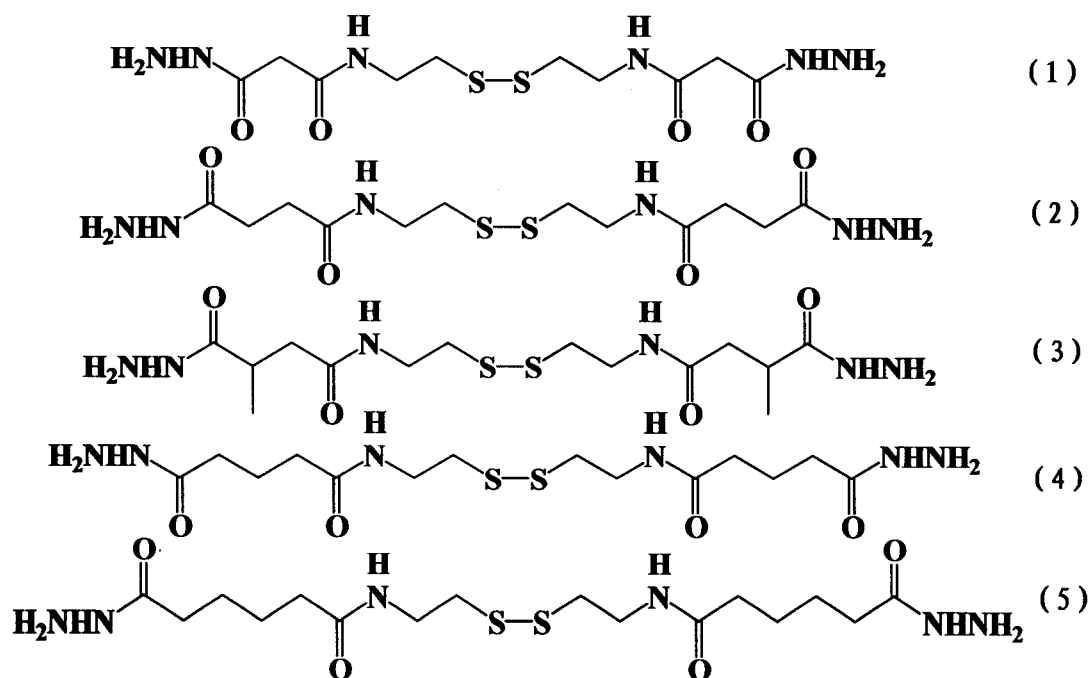


以下是以胱胺为代表性二硫代二氨制备本发明通式 (I) 化合物的另一种合成方法的化学反应式，该方法与上述合成方法相似，胱胺首先与二酸酐反应生成双二酸双酰胱胺产物，其后再用羰二咪唑活化生成活化酯，

然后再直接肼解或乙酯化后肼解即可得到本发明通式(I)化合物(双二酸双酰肼胺二酰肼), 其中R是亚烷基、取代亚烷基、芳香基、聚醚基等:



以胱胺为代表性二硫代二氨可合成的部分本发明通式(I)化合物结构式如下:

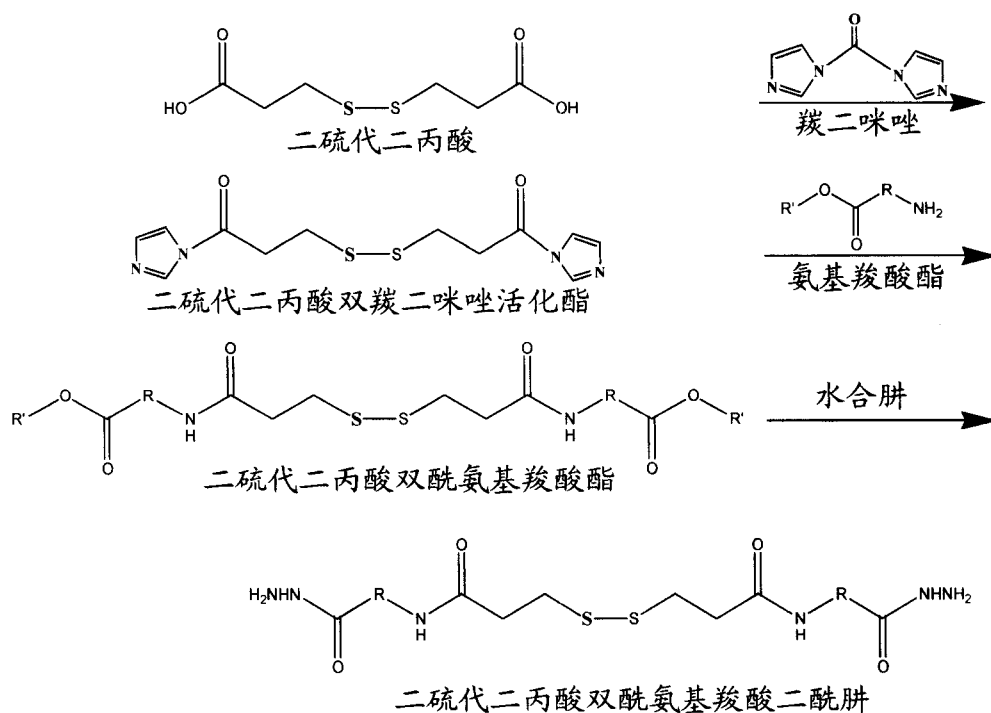


其中, (1) 是双丙二酸双酰肼胺二酰肼(简称DPCDH); (2) 是双琥

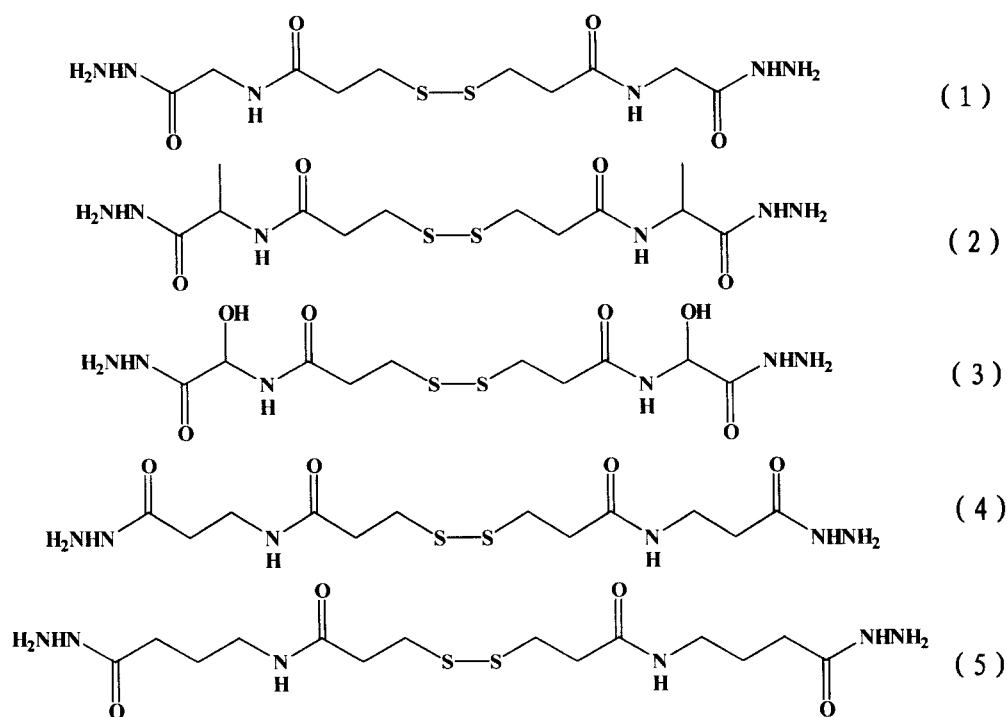
珀酸双酰肼胺二酰肼（简称DSCDH）；（3）是双（甲基）丁二酸双酰肼胺二酰肼（简称DMPCDH）；（4）是双戊二酸双酰肼胺二酰肼（简称DGCDH）；（5）是双己二酸双酰肼胺二酰肼（简称DACDH）。

以二硫代二酸为起始原料制备本发明通式（II）化合物的方法包括如下步骤：（1）二硫代二酸的羧二咪唑活化；（2）二硫代二酸的活化物与氨基酸酯的双酰肼化反应；（3）肼解反应。

以下是以二硫代二丙酸为代表性二硫代二酸制备本发明通式（II）化合物的一种合成方法的化学反应式，二硫代二丙酸首先与羧二咪唑反应生成活化酯，然后再与氨基酸酯反应生成二硫代二丙酸双酰肼氨基酸酯，最后再肼解即可得到二硫代二丙酸双酰肼氨基酸二酰肼，其中R是亚烷基、取代亚烷基、芳香基、聚醚基等：



以二硫代二丙酸为代表性二硫代二酸合成的部分本发明通式（II）化合物的结构式如下：



其中，(1)是二硫代二丙酸双酰甘氨酸二酰肼（简称DGDTPDH）；(2)是二硫代二丙酸双酰丙氨酸二酰肼（简称DADTPDH）；(3)是二硫代二丙酸双酰（羟基）氨基乙酸二酰肼（简称DHADTPDH）；(4)是二硫代二丙酸双酰氨基丙酸二酰肼（简称DPDTPDH）；(5)是二硫代二丙酸双酰氨基丁酸二酰肼（简称DBDTPDH）。

本发明的有益效果是制备出多种分子结构可调节的本发明通式(I)和(II)的化合物。所采用的技术途径是以简单的二硫代二氨和二硫代二酸为起始原料，通过酰肼键的方式引入了不同结构和不同链长的片段，从而使本发明通式(I)和(II)的化合物具有各种灵活多变的分子结构和各种化学性能。本发明的新颖二酰肼化合物可以很好地满足材料的化学改性和交联的应用，制备出具有可逆交联特性新型环氧树脂、新型医用水凝胶、新型药物缓释载体等等新材料，以及具有生物反应活性的新型材料衍生物。

附图说明

图1是实施例1中双琥珀酸双酰肼胺二酰肼（简称DSCDH）的氢原子核磁共振谱图及其化学位移峰的归属。

图2是实施例4中二硫代二丙酸双酰甘氨酸二酰肼（简称DGDTPDH）的氢原子核磁共振谱图及其化学位移峰的归属。

具体实施方式

下面的实施例可以使本领域技术人员更全面地理解本发明,但不以任何方式限制本发明。

实施例 1.

双琥珀酸双酰肼胺酸二酰肼（简称 DSCDH）的制备：

（1）合成双琥珀酸双酰肼胺酸（简称 DSC）：

肼胺二盐酸盐（Aldrich, 美国）10 g 溶解于 150 ml 蒸馏水，得到澄清透明溶液。在上述溶液中加入 4 mol/L 的氢氧化钠直至溶液 pH 值为 10。然后在电磁搅拌下加入 13.3 g 琥珀酸酐（Aldrich, 美国），同时不断加入 4 mol/L 的氢氧化钠使溶液的 pH 值保持在 7~10。室温反应 2 小时后，在溶液中加入 6 mol/L 的盐酸。过滤收集白色沉淀产物，用 200 ml 蒸馏水洗两次。然后真空减压干燥，得到白色产物固体产物 DSC 约 15 g，产率大于 90%。

（2）合成双琥珀酸双酰肼胺酸二乙酯（简称 DSCDE）：

在 250 ml 三颈圆底烧瓶中加入 10 g DSC、120 ml 无水乙醇和 10 滴浓硫酸。氮气保护下回流 2 小时，然后减压浓缩至小于 20 ml。剩余溶液转移到 250 ml 分液漏斗，然后加入 60 ml 乙酸乙酯。有机相用 50 ml 水

洗三次,弃去水相,有机相减压蒸馏得到白色腊状固体产物 DSCDE 约 9.3g,产率大于 80%。

(3) 合成双琥珀酸双酰肼胺酸二酰肼 (简称 DSCDH):

在 150 ml 烧杯中加入 10 g DSCDE、80 ml 乙醇,搅拌溶解后再加入 10 ml 水合肼 (Aldrich, 美国),反应过夜。过滤收集白色沉淀产物,然后用 40 ml 乙醇淋洗四次。室温通风厨中挥发有机溶剂后,真空减压干燥,得到白色固体产物 DSCDH 约 8 g,产率大于 75%。

双琥珀酸双酰肼胺酸二酰肼 (简称 DSCDH) 的表征:

元素分析: $C_{12}H_{24}N_6O_4S_2$

%	计算值	实测值
C	37.88	37.34
H	6.36	6.27
N	22.09	22.05

高分辨质谱: 计算值 380.1300; 实测值 380.1295。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 见图 1。

实施例 2.

双琥珀酸双酰肼胺酸二酰肼 (简称 DSCDH) 的制备:

(1) 合成双琥珀酸双酰肼胺酸 (简称 DSC): 同实施例 1。

(2) 合成双琥珀酸双酰肼胺酸双羰二咪唑活化酯 (简称 DSCDI):

在 500 ml 三颈圆底烧瓶中加入 10 g DSC、60 ml 无水 DMF,室温搅拌溶解后,加入 11.2 g 羰二咪唑 (Aldrich, 美国),此时溶液产生大量二氧化碳气泡和白色沉淀,室温减压反应 3 小时;然后加入 200 ml 无水乙酸乙酯稀释,过滤收集沉淀产物。沉淀用 200 ml 无水乙酸乙酯淋洗二次,然后真空减压干燥得到白色固体产物 DSCDI 约 12 g,产率大于 90%。

(3) 合成双琥珀酸双酰肼胺酸二酰肼(简称 DSCDH):

在 150 ml 三颈圆底烧瓶中加入 10 g DSCDI、100 ml 乙醇, 氮气保护下回流 3 小时。室温冷却后加入 10 ml 水合肼, 电磁搅拌过夜。过滤收集白色沉淀产物, 然后用 40 ml 乙醇淋洗四次。室温通风厨中挥发有机溶剂后, 真空减压干燥, 得到白色产物固体产物 DSCDH 约 7 g, 产率大于 75%。

实施例 3.

双戊二酸双酰肼胺酸二酰肼(简称 DGCDH)的制备:

(1) 合成双戊二酸双酰肼胺酸(简称 DGC):

肼胺二盐酸盐(Aldrich, 美国) 10 g 溶解于 150 ml 蒸馏水, 得到澄清透明溶液。在上述溶液中加入 4 mol/L 的氢氧化钠直至溶液 pH 值为 10。然后在电磁搅拌下加入 15.2 g 戊二酸酐(Aldrich, 美国), 同时不断加入 4 mol/L 的氢氧化钠使溶液的 pH 值保持在 7-10。室温反应 2 小时后, 在溶液中加入 6 mol/L 的盐酸。过滤收集白色沉淀产物, 用 200 ml 蒸馏水洗两次。然后真空减压干燥, 得到白色产物固体产物 DGC 约 15.5 g, 产率大于 90%。

(2) 合成双戊二酸双酰肼胺酸二乙酯(简称 DGCDE):

在 250 ml 三颈圆底烧瓶中加入 10 g DGC、120 ml 无水乙醇和 10 滴浓硫酸, 氮气保护下回流 2 小时, 然后减压浓缩至小于 20 ml。剩余溶液转移到 250 ml 分液漏斗, 然后加入 60 ml 乙酸乙酯。有机相用 50 ml 水洗三次, 然后减压蒸馏得到白色腊状固体产物 DGCDE 约 9.4 g, 产率大于 80%。

(3) 合成双戊二酸双酰肼胺酸二酰肼(简称 DGCDH)

在 150 ml 烧杯中加入 10 g DGCDE、80 ml 乙醇，室温搅拌溶解后再加入 10 ml 水合肼，反应过夜。过滤收集白色沉淀产物，然后用 40 ml 乙醇淋洗四次。室温通风厨中挥发有机溶剂后，真空减压干燥，得到白色产物固体产物 DGCDH 约 7.1 g，产率大于 75%。

双戊二酸双酰肼胺酸二酰肼（简称 DGCDH）的表征：

元素分析：C₁₄H₂₈N₆O₄S₂

%	计算值	实测值
C	41.16	40.79
H	6.91	6.82
N	20.57	20.44

高分辨质谱：计算值 408.1613；实测值 408.1604。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) :

氢	a	b	c	d	e	f	g	h
δ (ppm)	2.73	3.28	8.00	2.02	1.67	1.99	8.91	4.12

实施例 4.

二硫代二丙酸双酰甘氨酸二酰肼（简称 DGDTPDH）的制备：

在 1000 ml 烧杯中加入 10 g 二硫代二丙酸（Aldrich，美国）、50 ml 无水二甲基甲酰胺，室温搅拌溶解后，加入 17.0 g 羰二咪唑（Aldrich，美国），此时溶液产生大量二氧化碳气泡和白色沉淀，室温减压反应 3 小时；然后加入 14.7 g 甘氨酸乙酯盐酸盐（Aldrich，美国），搅拌反应 1 小时；然后在加入 500 ml 乙醚，静置 1 小时，小心倒去上层有机相，然后加入 100 ml 乙醇和 10 ml 水合肼，室温搅拌过夜，过滤收集沉淀产

物。沉淀用 200 ml 无水乙醇淋洗两次，然后真空减压干燥得到略带黄色固体产物 DGDTPDH 约 8.5g，产率约 50%。

二硫代二丙酸双酰甘氨酸二酰肼（简称 DGDTPDH）的表征：

元素分析：C₁₀H₂₀N₆O₄S₂

%	计算值	实测值
C	34.08	34.99
H	5.72	5.64
N	23.85	23.45

高分辨质谱：计算值 352.0987；实测值 352.0981。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆)：见图 2。

实施例 5.

二硫代二丙酸双酰氨基丙酸二酰肼（简称 DADTPDH）的制备：

在 1000 ml 烧杯中加入 10 g 二硫代二丙酸（Aldrich，美国）、50 ml 无水二甲基甲酰胺，室温搅拌溶解后，加入 17.0 g 羰二咪唑（Aldrich，美国），此时溶液产生大量二氧化碳气泡和白色沉淀，室温减压反应 3 小时。然后加入 14.7 g 氨基丙酸乙酯盐酸盐（Aldrich，美国），搅拌反应 1 小时。然后在加入 500 ml 乙醚，静置 1 小时。小心倒去上层有机相，然后加入 100 ml 乙醇和 10ml 水合肼。室温搅拌过夜，过滤收集沉淀产物。沉淀用 200 ml 无水乙醇淋洗两次，然后真空减压干燥得到略带黄色固体产物 DADTPDH 约 7.3g，产率约 40%。

二硫代二丙酸双酰氨基丙酸二酰肼（简称 DADTPDH）的表征：

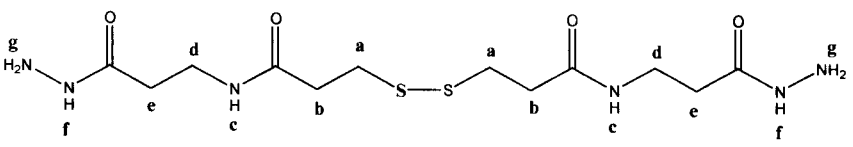
元素分析：C₁₂H₂₄N₆O₄S₂

%	计算值	实测值
C	37.88	37.55
H	6.36	5.89

N	22.09	21.81
---	-------	-------

高分辨质谱：计算值 380.1300；实测值 380.1289。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) :

							
氢	a	b	c	d	e	f	g
δ (ppm)	2.84	2.42	8.02	3.20	2.17	9.02	4.14

实施例 6.

双琥珀酸双酰肼胺酸二酰肼（简称 DSCDH）用于透明质酸水凝胶的制备：

透明质酸钠（分子量 62~115 万，NovaMatrix FMC BIOPOLYMER，美国）0.1 g 溶解于 10 ml 蒸馏水中，得到澄清透明溶液。在上述溶液中加入 0.1 g DSCDH，搅拌溶解。然后溶液的 pH 值用 0.01 mol/L 盐酸调节至 4.75，加入 0.05 g 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(Aldrich，美国)，电磁搅拌。在上述溶液中不断加入适量 0.01 mol/L 盐酸，使溶液的 pH 值保持在 4.75。溶液黏度不断增加，约在 15 分钟左右形成凝胶。

实施例 7.

双琥珀酸双酰肼胺酸二酰肼（简称 DSCDH）交联透明质酸水凝胶用于维生素 B2 的缓释：

透明质酸钠（分子量 62~115 万，NovaMatrix FMC BIOPOLYMER，美国）0.1 g 溶解于 10 ml 蒸馏水中，得到澄清透明溶液。在上述溶液中加入 0.1 g DSCDH 搅拌溶解。然后再加入 0.01 g 维生素 B2 (Aldrich，美国)，搅拌均匀（大部分维生素 B2 以固体小颗粒分散在溶液中）。然后溶

液的 pH 值用 0.01 mol/L 盐酸调节至 4.75，加入 0.05g 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(Aldrich, 美国)，电磁搅拌。在上述溶液中不断加入适量 0.01 mol/L 盐酸，使溶液的 pH 值保持在 4.75。溶液黏度不断增加，并在 15 分钟内形成黄色凝胶。

取上述水凝胶约 1 g，置于 15 ml 玻璃瓶，加入 10 ml 0.1 mol/L 的磷酸盐缓冲溶液(pH7.2)。上述玻璃瓶放置于模拟人体生理条件的培养箱，即 37 摄氏度、转速 100 转/分钟。每隔 24 小时，取出全部上清液，在 440 纳米处测定溶液已释放的维生素 B2 的含量；同时加入 10 ml 新鲜 0.1 mol/L 的磷酸盐缓冲溶液（pH7.2）。

DSCDH 交联的透明质酸水凝胶是有效的药物缓释载体，维生素 B2 可以逐步从水凝胶中释放，其缓释时间可长达 120 小时，见下表：

时间（小时）	24	48	96	120
维生素 B2 释放百分比	43%	68%	84%	93%

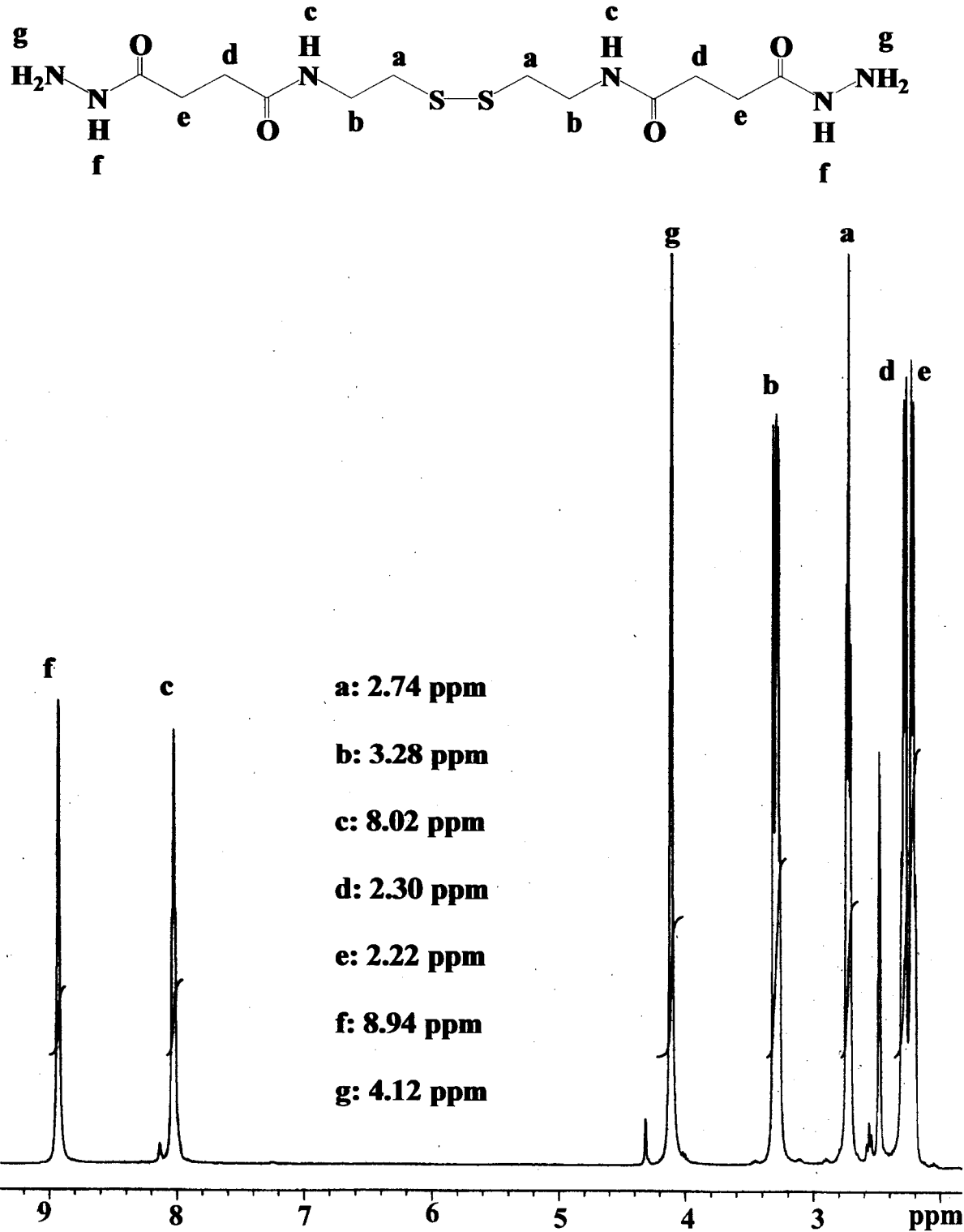


图 1

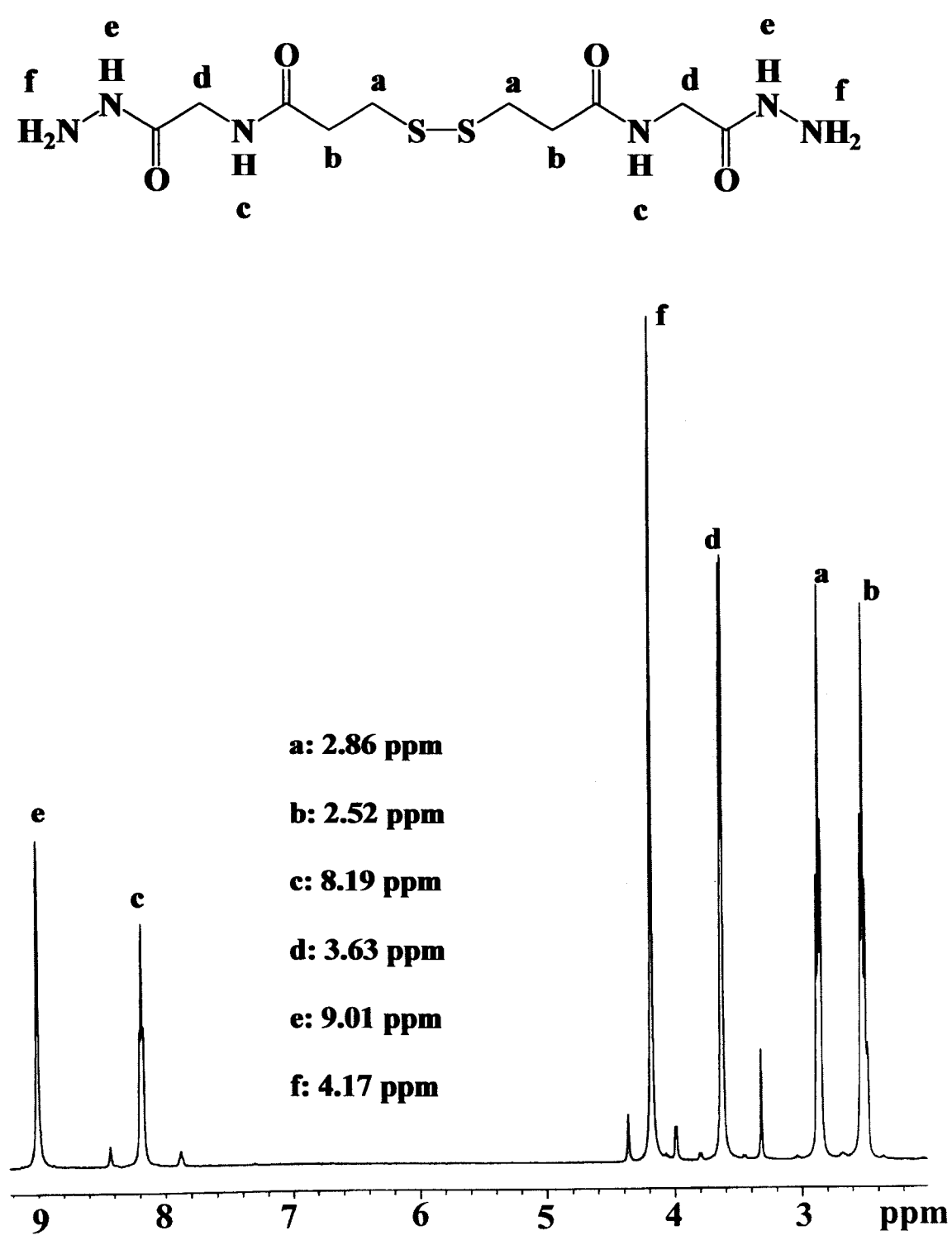


图 2