



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115943140 B

(45) 授权公告日 2024.10.01

(21) 申请号 202180050867.6

(22) 申请日 2021.08.23

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115943140 A

(43) 申请公布日 2023.04.07

(30) 优先权数据
2020-143639 2020.08.27 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2023.02.17

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2021/030755 2021.08.23

(87) PCT国际申请的公布数据
W02022/045052 JA 2022.03.03

(73) 专利权人 协和医药化工股份有限公司
地址 日本富山县

(72) 发明人 朝长昌一郎 矶部贵弘 大岛悦男

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219
专利代理师 鲁雯雯 金龙河

(51) Int.Cl.
C07C 321/14 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2020158894 A1, 2020.08.06
审查员 陈宁

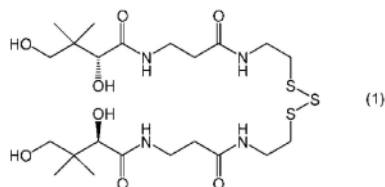
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

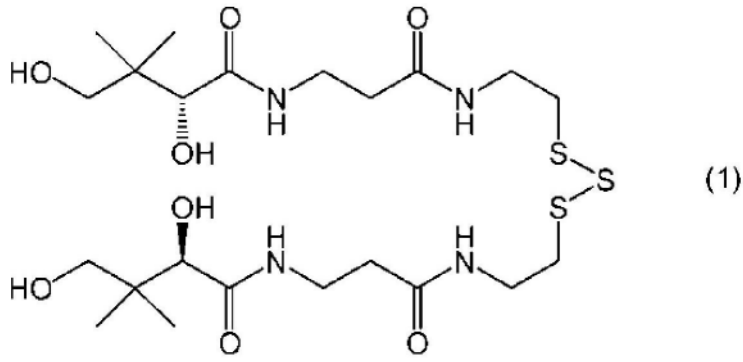
三硫化物化合物

(57) 摘要

下述式(1)所示的化合物或其盐。



1. 下述式(1)所示的化合物或其盐,



2. 一种冷冻干燥制剂,其含有权利要求1所述的化合物或其盐。

三硫化物化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及三硫化物化合物。

背景技术

[0002] 含有由3个连续的硫原子形成的共价键结构的化合物被称为三硫化物化合物。三硫化物化合物根据构成的硫原子可取的化合价而具有氧化还原能力,因此可期待具有各种生理活性功能。

[0003] 专利文献1公开了用于治疗糖尿病、慢性肝炎的将 α -硫辛酸三硫化而得到的硫辛酸三硫化物。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:中国专利申请公开第107652264号说明书

发明内容

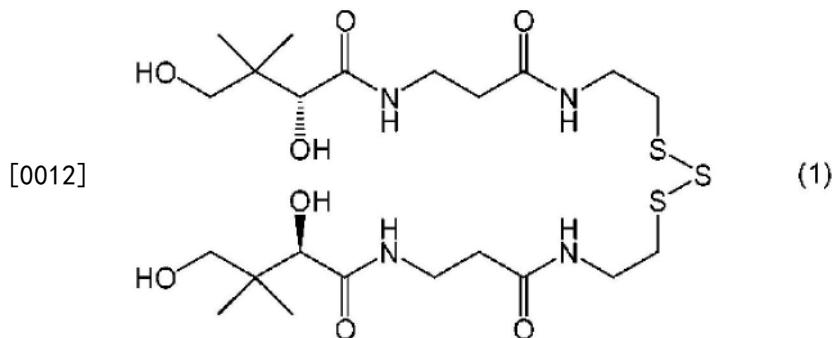
[0007] 发明所要解决的问题

[0008] 本发明的课题在于,提供新的三硫化物化合物。

[0009] 用于解决问题的方法

[0010] 本发明人在探索新的三硫化物化合物中发现了泛硫乙胺三硫化物。本发明涉及以下的[1]。

[0011] [1]下述式(1)所示的化合物或其盐。



[0013] [2]一种冷冻干燥制剂,其含有[1]所述的化合物或其盐。

[0014] 发明效果

[0015] 根据本发明,可以提供作为新化合物的泛硫乙胺三硫化物。可期待泛硫乙胺三硫化物被摄入生物体内时通过转化为泛硫乙胺和泛硫醇而显示出泛硫乙胺和泛硫醇的生理活性作用。另外,泛硫乙胺三硫化物根据构成的硫原子可取的化合价而具有氧化还原能力,因此可期待具有各种生理活性功能。还可期待泛硫乙胺三硫化物在生物体内与硫化氢或蛋白质的半胱氨酸残基反应而转化为下述式(2)所示的泛硫醇过硫化物。这些的结果是,可期待显示出血管扩张作用、抗炎症作用、神经保护作用、血管保护作用、肾脏保护、心脏保护作用、肝脏保护作用、呼吸系统保护作用、活性氧清除作用、硫化氢清除作用等。

[0024] 本实施方式的泛硫乙胺三硫化物可以通过下述步骤来制造:将泛硫乙胺利用氧化剂氧化而得到泛硫乙胺亚砷的步骤(步骤1);以及使得到的泛硫乙胺亚砷与硫源反应而得到三硫化物化合物的步骤(步骤2)。

[0025] 上述制造方法可以在不分离泛硫乙胺亚砷的情况下以一锅法来进行步骤1和步骤2的反应。

[0026] 关于步骤1中使用的溶剂,只要溶解泛硫乙胺和氧化剂且不抑制氧化反应,就没有特别限定。作为这样的溶剂,可列举例如水、硫酸水溶液、乙醇水溶液和乙腈水溶液,优选水。步骤1中使用的溶剂的量可以设定为相对于泛硫乙胺1g为1mL~500mL、优选10mL~20mL。

[0027] 作为步骤1中使用的氧化剂,可列举过一硫酸氢钾(以Oxone(注册商标)等商品名进行销售)、过氧乙酸、过氧化氢和高碘酸钠。过氧化氢可以与催化剂量的甲基三氧化铷一起使用。从安全性和成本的观点出发,过一硫酸氢钾是优选的氧化剂。使用的氧化剂的量可以设定为相对于泛硫乙胺1当量为0.8当量~2.0当量、优选1.0当量~1.3当量。

[0028] 步骤1的反应温度可以设定为-20°C~30°C,优选为-5°C~5°C。

[0029] 步骤1的反应时间可以设定为5分钟~24小时,优选为0.5小时~2小时。

[0030] 关于步骤2中使用的溶剂,只要溶解泛硫乙胺亚砷和硫源且不抑制之后的反应,就没有特别限定。作为这样的溶剂,可列举例如水、硫酸水溶液、乙醇水溶液和乙腈水溶液,优选水。步骤2中使用的溶剂的量可以设定为相对于泛硫乙胺亚砷1g为1mL~500mL、优选10mL~20mL。

[0031] 作为步骤2中使用的硫源,可列举硫化钠、硫化钾、硫氢化钠、硫氢化钾和硫化氢。使用的硫源的量可以设定为相对于亚砷化合物1当量为0.5当量~4.0当量、优选0.9当量~1.2当量。

[0032] 步骤2的反应温度可以设定为-20°C~30°C,优选为-5°C~25°C。

[0033] 步骤2的反应时间可以设定为10分钟~2天,优选为0.5小时~2小时。

[0034] 以一锅法进行步骤1和步骤2的情况下,作为反应溶剂,可列举例如水、硫酸水溶液、乙醇水溶液和乙腈水溶液,优选水,溶剂的量可以设定为相对于二硫化物化合物1g为1mL~500mL、优选10mL~20mL。作为使用的氧化剂,可以列举过一硫酸氢钾、过氧乙酸、过氧化氢(可以与催化剂量的甲基三氧化铷一起使用)和高碘酸钠,优选为过一硫酸氢钾,使用的氧化剂的量可以设定为相对于泛硫乙胺1当量为0.8当量~2.0当量、优选为1.0当量~1.3当量。使用的氧化剂的量可以设定为相对于泛硫乙胺1当量为0.8当量~2.0当量、优选为1.0当量~1.3当量。作为使用的硫源,可以列举硫化钠、硫化钾、硫氢化钠、硫氢化钾和硫化氢,使用的硫源的量可以设定为相对于泛硫乙胺1当量为0.5当量~4.0当量、优选为0.9当量~1.2当量。反应温度可以设定为-20°C~30°C,优选为-5°C~25°C。反应时间可以设定为15分钟~2天,优选为1小时~4小时。

[0035] 除了步骤1和步骤2以外,可以根据需要包括保护羟基、羰基、氨基、羧基等官能团的步骤和使被保护的官能团脱保护的步骤。这些官能团的保护基、保护/脱保护反应对于本领域技术人员而言是公知的,可以参照“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”等选择适当的保护基、保护/脱保护反应。

[0036] 泛硫乙胺三硫化物也可以通过下述步骤来制造:将泛硫醇利用氧化剂氧化而得到

泛硫乙胺亚砷的步骤(步骤1');以及使得到的泛硫乙胺亚砷与硫源反应而得到泛硫乙胺三硫化物的步骤(步骤2)。

[0037] 上述制造方法可以在不分离泛硫乙胺亚砷的情况下以一锅法来进行反应。

[0038] 关于步骤1'中使用的溶剂,只要溶解泛硫醇和氧化剂且不抑制氧化反应,就没有特别限定。作为这样的溶剂,可列举例如水、硫酸水溶液、乙醇水溶液和乙腈水溶液,优选水。步骤1'中使用的溶剂的量可以设定为相对于泛硫醇1g为1mL~500mL、优选为10mL~20mL。

[0039] 步骤1'中使用的氧化剂及其量与步骤1中所说明的氧化剂及其量相同。

[0040] 步骤1'的反应温度可以设定为-20°C~30°C,优选为-5°C~5°C。

[0041] 步骤1'的反应时间可以设定为10分钟~24小时,优选为0.5小时~2小时。

[0042] 以一锅法进行步骤1'和步骤2的情况下,作为反应溶剂,可列举例如水、硫酸水溶液、乙醇水溶液和乙腈水溶液,优选水,溶剂的量可以设定为相对于泛硫醇1g为1mL~500mL、优选为10mL~20mL。作为使用的氧化剂,可以列举过一硫酸氢钾、过氧乙酸、过氧化氢(可以与催化剂量的甲基三氧化铷一起使用)和高碘酸钠,优选过一硫酸氢钾,使用的氧化剂的量可以设定为相对于硫醇化合物1当量为0.8当量~2.0当量、优选为1.0当量~1.3当量。作为使用的硫源,可以列举硫化钠、硫化钾、硫氢化钠、硫氢化钾和硫化氢,使用的硫源的量可以设定为相对于泛硫醇1当量为0.5当量~4.0当量、优选为0.9当量~1.2当量。反应温度可以设定为-20°C~30°C,优选为-5°C~25°C。反应时间可以设定为15分钟~2天,优选为1小时~4小时。

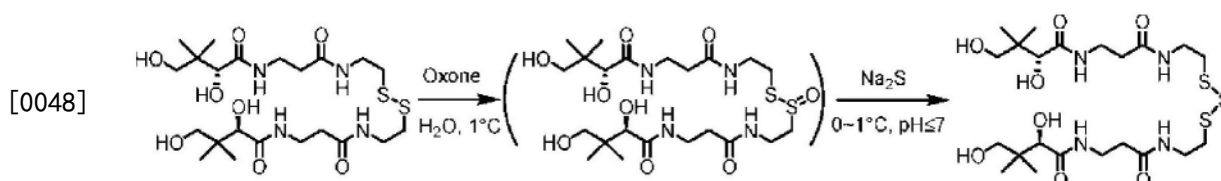
[0043] 除了步骤1'和步骤2以外,可以根据需要包括保护羟基、羰基、氨基、羧基等官能团的步骤和使被保护的官能团脱保护的步骤。这些官能团的保护基、保护/脱保护反应对于本领域技术人员而言是公知的,可以参照“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”等选择适当的保护基、保护/脱保护反应。

[0044] 实施例

[0045] 以下列举实施例详细地说明本发明,但是本发明不受这些实施例限定。

[0046] 实施例1

[0047] <泛硫乙胺三硫化物的制造>



[0049] 向1L的四口烧瓶中加入80%泛硫乙胺水溶液18.75g(27.04mmol、以泛硫乙胺计15.00g)、水180mL(12.0v/w)后,冷却到内温1°C。向其中分4次且每次间隔10分钟地添加Oxone(注册商标)10.34g(31.02mmol、1.15当量、以有效氧=4.8%计算)后,用水8mL流入烧瓶内冲洗,反应约3小时。在内温0~1°C下用45分钟滴加0.67mol/L硫化钠水溶液45mL(29.98mmol、1.11当量),在滴加中使用3mol/L硫酸水溶液1.6mL,控制pH为7以下。在内温1°C、pH4的条件下反应40分钟后,在内温1~5°C下添加乙醇500mL(33.3v/w),使无机盐析出,然后,在内温1~5°C下搅拌30分钟。过滤出无机盐后,用乙醇50mL(3.3v/w)进行清洗,将滤液在外温23°C下减压浓缩而得到泛硫乙胺三硫化物的粗体34g,然后,加入水6mL使其溶

解,制备柱原液40g (2.7w/w)。利用ODS柱进行纯化,分取出LC纯度为95%以上的级分。将级分在外温30℃下减压浓缩后,用油泵干燥,得到泛硫乙胺三硫化物9.57g (16.31mmol、收率60%、白色固体)。

[0050] ^1H NMR: (D_2O , 400MHz) δ (ppm) = 3.97 (s, 2H), 3.44-3.58 (m, 10H), 3.37 (d, J=11.4Hz, 2H), 3.04 (t, J=6.2Hz, 4H), 2.50 (t, J=6.2Hz, 4H), 0.91 (s, 6H), 0.87 (s, 6H) .

[0051] HR-ESI-TOF-MS:m/z 585.2086 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_3]^-$ -585.2092.

[0052] <泛硫乙胺三硫化物的纯度试验>

[0053] 检测器:紫外吸收光度计(测定波长:220nm)

[0054] 柱:LiChrosorb RP-18(关东化学、4.0mm I.D. × 250mm、5 μm)

[0055] 柱温:40℃附近的恒定温度

[0056] 流动相A:磷酸水溶液(pH3)

[0057] 流动相B:甲醇

[0058] 流动相的送液:通过如下改变流动相A和流动相B的混合比来控制浓度梯度。

[0059] [表1]

进样后的时间 (分钟)	流动相A (体积%)	流动相B (体积%)
0~5	100	0
5~15	100→50	0→50
15~40	50	50
40~41	50→100	50→0
41~50	100	0

[0060] 流量:0.6mL/分钟

[0061] 进样量:5 μL

[0062] 面积测定范围:试样溶液进样后40分钟

[0063] 保留时间:泛硫乙胺亚砷(约20分钟)、泛硫乙胺(约22分钟)、泛硫乙胺三硫化物(约23分钟)

[0064] 实施例2

[0065] 通过亚甲基蓝吸收光度法对泛硫乙胺三硫化物(PANSSS)有无硫化氢捕捉能力(硫化氢清除作用)进行了评价。

[0066] < H_2S 标准溶液的制备>

[0067] 将硫化钠九水合物($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$)溶解于纯化水而制备50 $\mu\text{mol/L}$ 的硫化钠九水合物溶液,将其作为 H_2S 标准溶液。

[0068] <对氨基二甲基苯胺(DPDA)溶液的制备>

[0069] 将对氨基二甲基苯胺溶解于10N硫酸而制备1mmol/L的DPDA溶液。

[0070] <氯化铁(III)六水合物($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)溶液的制备>

[0071] 将氯化铁(III)六水合物溶解于1%硫酸而制备3mmol/L的 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 溶液。

[0072] <泛硫乙胺三硫化物(PANSSS)溶液的制备>

[0073] 将泛硫乙胺三硫化物溶解于25mmol/L磷酸缓冲液(PBS、pH7)而制备0.5mmol/L的泛硫乙胺三硫化物溶液。

[0075] <试验方法>

[0076] 将 H_2S 标准溶液10mL ($0.5\mu\text{mol}$, 基准) 加入到带塞试管中并搅拌。向该溶液中加入PBS (空白) 或泛硫乙胺三硫化物溶液1mL ($0.5\mu\text{mol}$, 1当量) 并搅拌规定时间 (0分钟、5分钟、15分钟或30分钟)。搅拌后, 加入DPDA溶液1mL ($1\mu\text{mol}$, 2当量) 和 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 溶液1mL ($3\mu\text{mol}$, 6当量) 并进一步搅拌, 对溶液的吸光度不再发生变化后 (即, 由亚甲基蓝生成引起的显色完成后) 的溶液的吸光度 (波长: 668nm) 进行测定。本试验在室温条件下进行。

[0077] <试验结果>

[0078] 将结果示于图1。图1中, 横轴的搅拌时间表示加入显色剂 (DPDA溶液和 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 溶液) 之前的、 H_2S 标准溶液与PBS (空白) 或泛硫乙胺三硫化物溶液的混合液的搅拌时间。确认了: H_2S 与泛硫乙胺三硫化物的接触时间 (反应时间) 越长, 则与空白相比吸光度越下降 (图1)。推测这是由于, H_2S 与泛硫乙胺三硫化物反应, H_2S 被消耗, 与空白相比亚甲基蓝的生成量减少。由以上可判断, 泛硫乙胺三硫化物具有硫化氢捕捉能力 (硫化氢清除作用)。

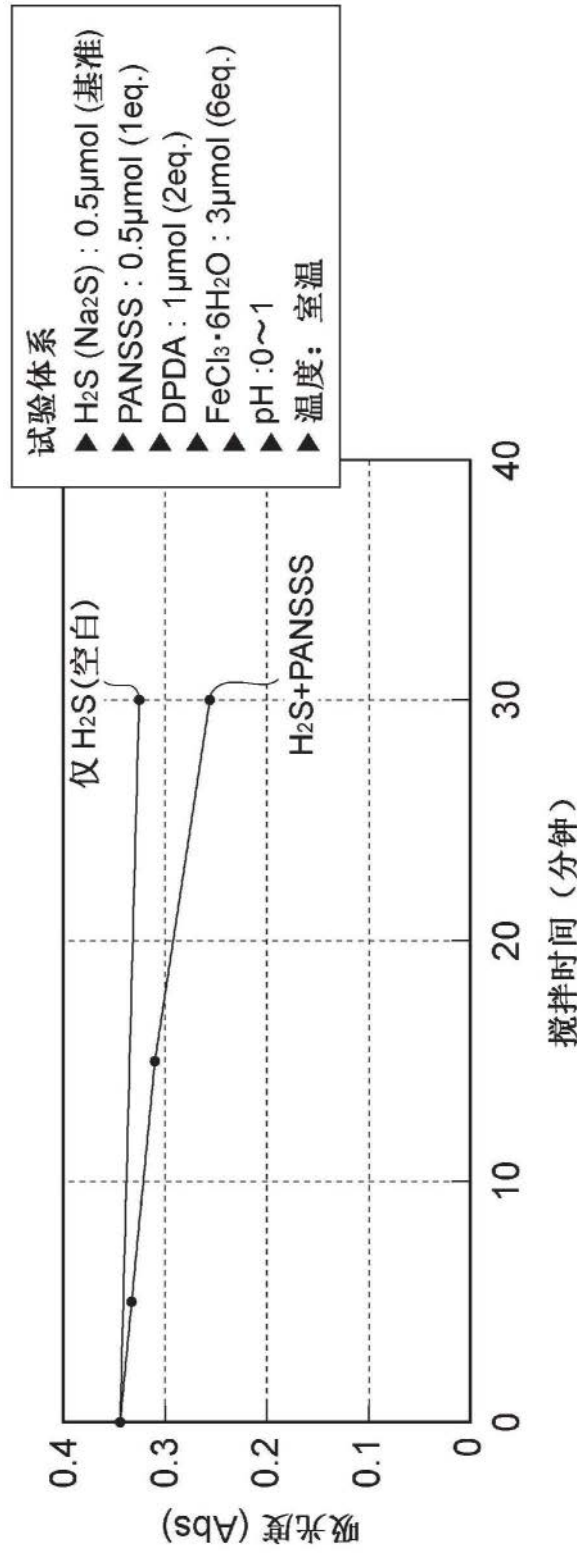


图1