



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101885725 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 17

(21) 申请号 200910051072. 8

A61P 25/28(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 05. 12

A61P 25/16(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

(71) 申请人 江苏道琪生物科技有限公司

地址 214400 江苏省江阴市临港新城滨江西
路 2 号 1 幢 1107 室

(72) 发明人 杨青 钟春玖

(74) 专利代理机构 上海正旦专利代理有限公司
31200

代理人 吴桂琴

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006. 01)

A61K 31/4745(2006. 01)

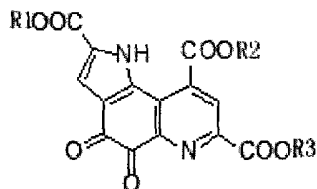
权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

吡咯喹啉醌钠盐衍生物及其制备方法

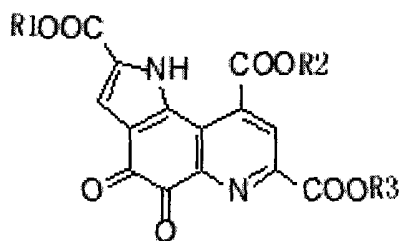
(57) 摘要

本发明属制药领域, 涉及吡咯喹啉醌钠盐衍生物及其制备方法。本发明采用吡咯喹啉醌为原料, 在氢氧化钠碱性溶剂中与吡咯喹啉醌进行酸碱中和反应, 制成结构式 (I) 的吡咯喹啉醌钠盐类衍生物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 可以相同或者不相同, 各代表氢、铵离子 (NH_3)、钾离子、钠离子、镁离子、钙离子、锌离子, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 中至少有一个是钠离子。本发明反应条件温和、产物易精制纯化, 制备步骤简单, 收率达 80% 以上。本发明的 PQQ 钠盐衍生物具有抑制 GSK-3 活性和减少转基因小鼠脑内老年斑形成及 tau 蛋白磷酸化等作用, 在医疗上可用于治疗老年性痴呆等疾病。



(I)

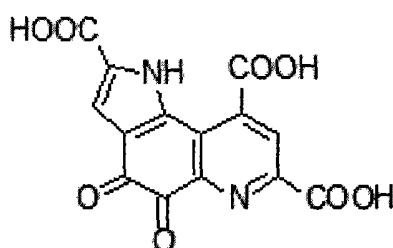
1. 一种吡咯喹啉醌钠盐衍生物,其特征是具有式(I)的结构



(I)

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 相同或不相同,各代表氢、铵离子 (NH_3)、钾离子、钠离子、镁离子、钙离子、锌离子,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 中至少有一个是钠离子。

2. 按权利要求1所述的吡咯喹啉醌钠盐衍生物的制备方法,其特征是采用式(II)的化合物为原料,在碱性溶剂中,进行酸碱中和反应,制备成结构式(I)的PQQ钠盐衍生物,



(II)

3. 按权利要求2所述的制备方法,其中所述的碱性溶剂是氢氧化钠溶剂。
4. 按权利要求2所述的制备方法,其中所述的反应方法中,可不加酸或碱作催化剂。
5. 按权利要求2所述的制备方法,其中所述的反应方法中,反应温度是 $0^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ 。
6. 按权利要求2所述的制备方法,其中所述的反应方法中,反应温度是 $15-20^{\circ}C$ 。
7. 按权利要求2所述的制备方法,其中所述的反应方法中,反应时间是15分钟至72小时。
8. 权利要求1的吡咯喹啉醌钠盐衍生物在制备防治老年性痴呆、衰老或帕金森病药物中的应用。

吡咯喹啉醌钠盐衍生物及其制备方法

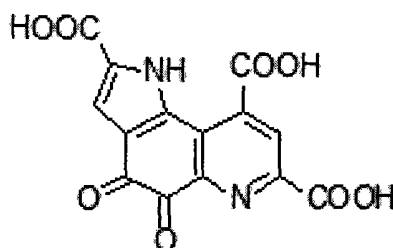
技术领域

[0001] 本发明属制药领域,具体涉及吡咯喹啉醌钠盐衍生物及其制备方法。

背景技术

[0002] 现有技术公开了吡咯喹啉醌 (pyrroloquinoline quinone, PQQ) 是一种新的 B 族维生素,参与生物体内赖氨酸的代谢 (Nature 2003 ;422 :832)。吡咯喹啉醌其分子量为 330,最早是从微生物中被发现的,研究显示,高等真核生物体内也有 PQQ 存在,其晶体结构和化学合成如下图所示。

[0003]



[0004] 吡咯喹啉醌是多种重要酶类的辅基,并能影响呼吸链功能与体内自由基水平。研究中发现 PQQ 缺乏的小鼠生长缓慢,生殖能力差,容易产生关节炎症,因而认为 PQQ 是体内必需的维生素及营养素。已知 PQQ 与神经系统相关的功能有如下四种:(1) 抗氧化,清除自由基;(2) 影响呼吸链功能,维护线粒体能量代谢;(3) 刺激神经生长因子的分泌,修复和促进神经生长;(4) 延缓 α -synuclein 蛋白的沉积,防止神经细胞纤维化。因而,有关研究人员认为 PQQ 对帕金森病和老年性痴呆等多种神经变性疾病具有潜在的治疗价值。

[0005] 但是,研究实践显示,PQQ 既难溶于水、也难溶于普通有机溶剂,给制药制剂等带来困难,以致影响了 PQQ 的推广使用。

发明内容

[0006] 本发明的目的是为克服现有技术的不足,提供一种吡咯喹啉醌 (PQQ) 钠盐衍生物。

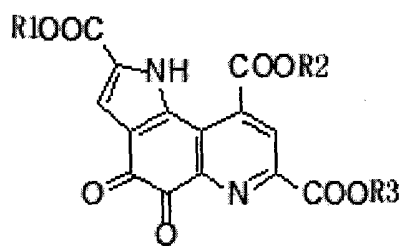
[0007] 本发明采用 PQQ 进行衍生化反应,在其分子中引入钠离子,制备成 PQQ 钠盐衍生物。

[0008] 上述 PQQ 经酸碱中和反应、衍生为吡咯喹啉醌钠盐后,其水溶性有较大改善。进一步,PQQ 钠盐衍生物可制备防治阿尔茨海默病的药物,具有广泛的推广应用价值。

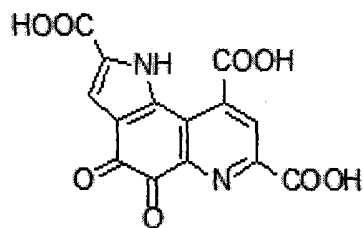
[0009] 本发明的另一目的是提供制备吡咯喹啉醌钠盐衍生物的方法。

[0010] 本发明在 PQQ 分子羧基上利用酸碱中和反应制备成 PQQ 钠盐衍生物。采用结构式 (II) 的 PQQ 为原料,在氢氧化钠碱性溶剂中,进行酸碱中和反应,制备成结构式 (I) 的 PQQ 钠盐衍生物,其中 R1、R2、R3 中至少有一个是钠离子。

[0011]



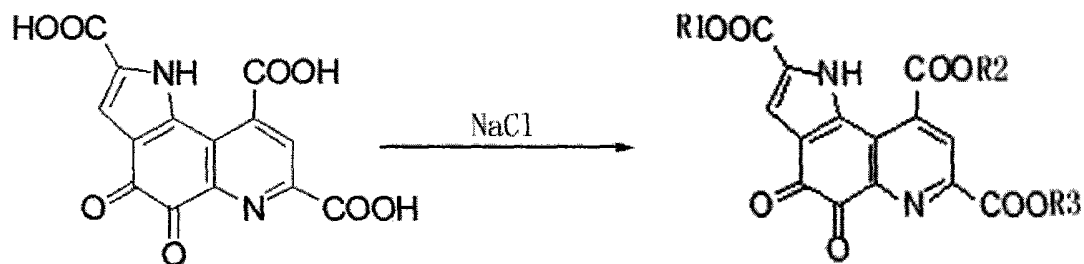
(I)



(II)

[0012] 反应式表示如下：

[0013]



(II)

(I)

[0014] 本发明所述反应式中, R_1 、 R_2 、 R_3 可以相同或者不相同,各代表氢、铵离子 (NH_3)、钾离子、钠离子、镁离子、钙离子、锌离子,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 中至少有一个是钠离子。

[0015] 本发明所述反应方法中,可不加酸或碱作催化剂,反应物氢氧化钠本身及其不同浓度的碱性控制了酸碱中和反应的 PH 值。反应物氢氧化钠本身浓度的大小可影响结构式 (I) 的收率。

[0016] 本发明所涉及的方法中,反应温度可在 $0^\circ C \sim 100^\circ C$ 范围内进行,本发明中,优选 $15-20^\circ C$;反应时间因制备不同的 PQQ 钠盐衍生物而有所不同,本发明中,反应时间是 15 分钟至 72 小时。

[0017] 本发明反应条件温和,产物单一,易精制纯化,制备步骤简单,利于工业生产。

[0018] 本发明结构式 (I) 按常规成盐的方法,在碱性溶剂中制备成结构式 (I) 的钠盐。

[0019] 本发明对制得的 PQQ 钠盐衍生物进行了防治阿尔茨海默病的实验研究,结果表明,所述的 PQQ 钠盐衍生物具有减少转基因小鼠脑内老年斑形成及 tau 蛋白磷酸化等作用,在医疗上可用于治疗老年性痴呆等疾病。

具体实施方式

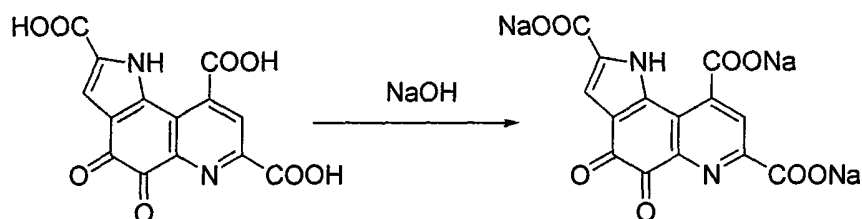
[0020] 下列实施例说明本发明。但本发明不受实施例所限制。

[0021] 实验所述温度用摄氏度 ($^\circ C$) 表示。

[0022] 实施例 1

[0023] 4,5-二羰基-1-氢-吡咯 [2,3-f] 喹啉-2,7,9-三羧酸三钠盐 (PQQ3Na) 的合成:

[0024]

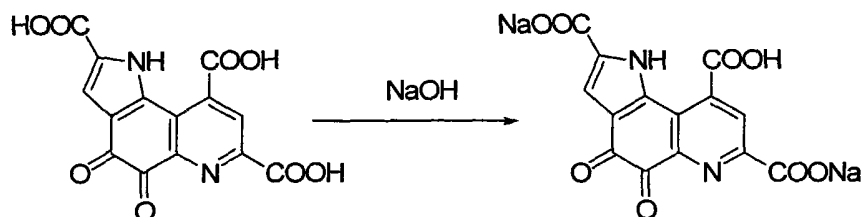


[0025] 在 1L 的反应釜中加入 15.0 克原料和 450 毫升四氢呋喃, 搅拌下, 滴加 5.8 克氢氧化钠和 150 毫升水的混和溶液, 在 15-20℃ 下搅拌 24 小时, 盐酸中和反应液, 得红褐色沉淀, 过滤, 得到 16.2 克红棕色粉末固体产品 PQQ3Na (90.0%)。

[0026] 实施例 2

[0027] 4,5-二羰基-1-氢-吡咯[2,3-f]喹啉-2,7,9-三羧酸二钠盐 (PQQ2Na) 的合成:

[0028]

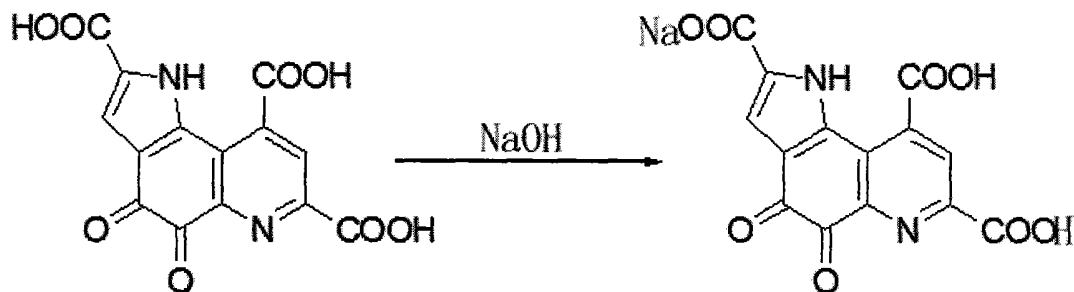


[0029] 在 1L 的反应釜中加入 15.0 克原料和 450 毫升四氢呋喃, 搅拌下, 滴加 3.87 克氢氧化钠和 150 毫升水的混和溶液, 在 15-20℃ 下搅拌 24 小时, 盐酸中和反应液, 得到红褐色沉淀。过滤, 得到 14.4 克红棕色粉末固体产品 PQQ2Na (84.7%)。

[0030] 实施例 3

[0031] 4,5-二羰基-1-氢-吡咯[2,3-f]喹啉-2,7,9-三羧酸一钠盐 (PQQNa) 的合成:

[0032]



[0033] 在 1L 的反应釜中加入 15.0 克原料和 450 毫升四氢呋喃。在搅拌下, 滴加 1.94 克氢氧化钠和 150 毫升水的混和溶液。在 15-20℃ 下搅拌 24 小时, 盐酸中和反应液, 得到红褐色沉淀。过滤, 得到 8.1 克红棕色粉末固体产品 PQQNa (80.1%)。

[0034] 实施例 4 防治老年性痴呆的实验研究:

[0035] 1) 制备不同剂型的吡咯喹啉醌钠盐:

[0036] 按常规方法, 分别制备吡咯喹啉醌钠盐片剂、粉剂、粉针剂、直肠栓剂、皮肤贴剂 (透皮给药)、水针剂或喷雾剂;

[0037] 2) 不同剂型吡咯喹啉醌钠盐的临床应用实验:

[0038] 采用不同剂型的吡咯喹啉醌钠盐, 通过口 (含) 服、肌肉注射、腹腔注射、静脉注射、喷雾给药、直肠给药或透皮给药的不同途径, 使用每日 0.1 毫克-1000 毫克进行预防或治疗阿尔茨海默病或衰老实验;

[0039] 3) 动物实验疗效观测：

[0040] 通过口服或腹腔注射给药方式，给予昆明种自然衰老小鼠、转基因阿尔茨海默病模型小鼠连续服用所制得的吡咯喹啉醌钠盐 2 个月，按每日每千克体重 1 毫克给药，以非治疗组为对照组，结果显示，吡咯喹啉醌钠盐治疗组具有显著改善治疗动物的认知功能、延长其平均期望寿命作用。结果表明，本发明的吡咯喹啉醌钠盐具有预防和治疗阿尔茨海默病与衰老的作用；

[0041] 连续或分不同时间段给药达 2 个月，每日给药剂量 0.1 毫克至 1000 毫克，其中，采用吡咯喹啉醌钠盐以及加苯磷硫胺、或加苯磷硫胺和辅酶 Q10，其中，吡咯喹啉醌钠盐剂量均为每日 0.1 毫克至 1000 毫克，苯磷硫胺或辅酶 Q10 每日剂量分别为 1 毫克至 1000 毫克。

[0042] 结果显示，吡咯喹啉醌钠盐以及和苯磷硫胺和 / 或辅酶 Q10 联合应用预防和治疗阿尔茨海默病或衰老具有上述同样效果。

[0043] 实施例 5：防治帕金森病的实验研究实验

[0044] 1) 制备不同剂型的吡咯喹啉醌钠盐：

[0045] 按常规方法，分别制备吡咯喹啉醌钠盐片剂、粉剂、粉针剂、直肠栓剂、皮肤贴剂（透皮给药）、水针剂、喷雾剂等；

[0046] 2) 不同剂型吡咯喹啉醌钠盐的临床应用实验：

[0047] 应用不同剂型的吡咯喹啉醌钠盐，通过口（含）服、肌肉注射、腹腔注射、静脉注射、喷雾给药、直肠给药或透皮给药的不同途径，使用每日 0.1 毫克 -1000 毫克预防或治疗阿尔茨海默病或衰老；

[0048] 3) 动物实验疗效观测：

[0049] 通过口服或腹腔注射给药方式，给予 6- 羟基多巴诱导的帕金森病模型大鼠连续服用吡咯喹啉醌钠盐 2 个月，按每日每千克体重 1 毫克给药，以非治疗组为对照组，结果显示，吡咯喹啉醌钠盐治疗组具有显著改善模型动物的运动功能。结果表明吡咯喹啉醌钠盐具有预防和治疗帕金森病的作用；

[0050] 连续或分不同时间段给药达 2 个月，每日给药剂量 0.1 毫克至 1000 毫克，其中，采用吡咯喹啉醌钠盐以及加苯磷硫胺、或加苯磷硫胺和辅酶 Q10。其中，吡咯喹啉醌钠盐剂量均为每日 0.1 毫克至 1000 毫克，苯磷硫胺或辅酶 Q10 每日剂量分别为 1 毫克至 1000 毫克。

[0051] 结果显示，吡咯喹啉醌以及和苯磷硫胺和 / 或辅酶 Q10 联合应用预防和治疗帕金森病具有上述同样效果。