

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

C07F 7/18 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[21] 申请号 200610053996.8

[43] 公开日 2007 年 4 月 11 日

[11] 公开号 CN 1944442A

[22] 申请日 2006.10.30

[21] 申请号 200610053996.8

[71] 申请人 温州医学院

地址 325035 浙江省温州市茶山高教园区

[72] 发明人 郭平 叶发青 胡黎川 刘剑敏
周丽萍 黄可新 周红宇 杨新宇
李永 吴迪

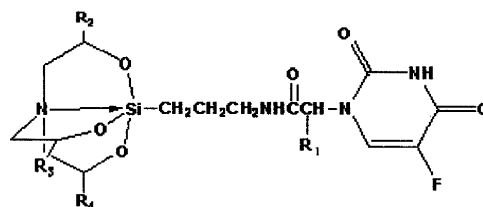
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

[54] 发明名称

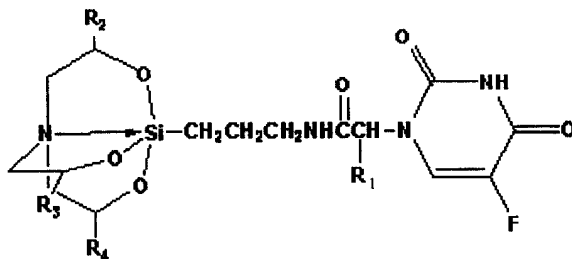
3,7,10 - 三取代基杂氮硅三环与 5 - FU 的结合物制备及其药学上的用途

[57] 摘要

本发明涉及到具有抗肿瘤作用的 3, 7, 10 - 三取代基杂氮硅三环与 5 - FU 的结合物, 可用于制备治疗白血病、肝癌、直肠癌、胃癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤等肿瘤疾病的药物, 其结构式如下, 式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 见权利要求书。



1、下列通式 (I) 表示的 3, 7, 10-三取代基杂氮硅三环与 5-FU 的结合物或其药学上可接受的盐:



(I)

R_1 代表 C_1 - C_8 直链或支链的烷烃; C_1 - C_5 直链或支链烷基或烷氧基取代或无取代的芳基或杂环芳基;

R_2 代表氢; C_1 - C_8 直链或支链的烷烃; 芳基取代的 C_1 - C_5 直链或支链的烷烃;

R_3 代表氢; C_1 - C_8 直链或支链的烷烃; 芳基取代的 C_1 - C_5 直链或支链的烷烃;

R_4 代表氢; C_1 - C_8 直链或支链的烷烃; 芳基取代的 C_1 - C_5 直链或支链的烷烃。

2、权利要求 1 表示的 3, 7, 10-三取代基杂氮硅三环与 5-FU 的结合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R_1 代表氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、苄基、苯基、对甲氧基苯基、对甲基苯基、吡啶基等。

R_2 代表氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、苄基等。

R_3 代表氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、苄基等。

R_4 代表氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、苄基等。

3、权利要求 1-2 任意一项的化合物在制备治疗白血病、肝癌、直肠癌、胃癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤等肿瘤疾病的药物中的应用。

4、药物组合物, 其中含有治疗有效量的权利要求 1-2 任意一项的化合物, 并含有常规药用载体。

3, 7, 10-三取代基杂氮硅三环与 5-FU 的结合物制备及其药学上的用途

技术领域

本发明涉及到设计与合成具有抗肿瘤活性的 3, 7, 10-三取代基杂氮硅三环与 5-FU 的结合物, 是用以制备治疗白血病、肝癌、直肠癌、胃癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤等肿瘤疾病的药物。

发明背景

癌症是一类严重危害人类健康的疾病, 发病率高, 死亡率大。癌症常规治疗方法主要有手术疗法、放射治疗和化学疗法。手术疗法、放射疗法主要是局部性治疗方法。适用于恶性肿瘤早期治疗。而化学疗法适用于全身治疗, 对晚期或扩散性肿瘤有较好的治疗效果。近几年, 随着各种抗癌药物的问世, 化学疗法已成为恶性肿瘤治疗的主要方法之一, 但很多药物存在着选择性小、毒副作用大的缺点。在杀伤和抑制肿瘤细胞的同时, 对正常细胞也有伤害, 于是, 对抗癌药物进行改造已成为抗癌化疗药物的发展趋势。

杂氮硅三环化合物自1961年美国的Frye 等人首先报道了以来, 国内外对杂氮硅三环化合物生物活性进行了不断的深入研究, 发现杂氮硅三环是一类广谱生物活性的化合物。它作为农药、杀虫剂、植物生长调节剂已经广泛应用于农业、林业等方面。它在医药方面的应用, 已有文献报道其对增强机体免疫功能有很好作用, 同时具有一定的抗肿瘤、抗菌作用。如1-乙氧基杂氮硅三环化合物(商品名: Migugen)和1-氯甲基杂氮硅三环化合物(商品名: Mival)已经作为治疗烧伤、创伤和脱发的药物应用于临床。

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)是一种抗代谢、抗瘤谱广的药物, 在近几十年来始终作为首选抗代谢药用于临床治疗结直肠癌、胃癌、乳腺癌等多种癌症。但由于其代谢显著及亲脂性较低, 5-氟尿嘧啶的生物利用度低, 影响抗肿瘤疗效, 且其治疗剂量与中毒剂量接近。为克服临床应用时存在的恶心, 呕吐, 腹泻, 脱发, 体重减轻, 白细胞与血小板下降等毒副作用, 提高药效, 国外已设计合成了许多前药。氨基酸类化合物对细胞及核酸具有很好的亲和性, 将氨基酸引到药物如抗癌药分子中, 将有利于药物到达细胞组织内而使之更有效地发挥作用, 因此, 带有氨基酸功能基的氟尿嘧啶衍生物是抗癌药物设计是一个重要的方向

发明内容

5-氟尿嘧啶(5-Fu)是一种抗瘤谱广、治疗效果明确的药物。其缺点是: 对肿瘤细胞选择性小、毒副作用大。而杂氮硅三环化合物具有增强机体免疫功

能的作用，同时具有一定的抗肿瘤作用。本发明设计以对细胞及核酸具有很好的亲和力的氨基酸为连接载体，将免疫增强物质杂氮硅三环和抗肿瘤药物5-氟尿嘧啶以化学键的方式结合起来而制成前体药物，期望在利用氨基酸的导向作用将杂氮硅三环和5-氟尿嘧啶定向于肿瘤部位，激活CT4+、NK、CTL、TIL、LAK，增强巨噬细胞的吞噬作用，促使肿瘤细胞的凋亡，使得肿瘤治疗和免疫增强协同进行，既达到提高5-氟尿嘧啶抗肿瘤活性，又降低其对正常细胞的毒副作用的目的。

下列通式(I)表示的3, 7, 10-三取代基杂氮硅三环与5-FU的结合物或其药学上可接受的盐：

图 1

(I)

R₁代表C₁-C₈直链或支链的烷烃；C₁-C₅直链或支链烷基或烷氧基取代或无取代的芳基或杂环芳基；

R₂代表氢；C₁-C₈直链或支链的烷烃；芳基取代的C₁-C₅直链或支链的烷烃；

R₃代表氢；C₁-C₈直链或支链的烷烃；芳基取代的C₁-C₅直链或支链的烷烃；

R₄代表氢；C₁-C₈直链或支链的烷烃；芳基取代的C₁-C₅直链或支链的烷烃；

前述3, 7, 10-三取代基杂氮硅三环与5-FU的结合物或其药学上可接受的盐，其中较好的是：

R₁代表氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、苄基、苯基、对甲氧基苯基、对甲基苯基、吡啶基。

R₂代表氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、苄基。

R₃代表氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、苄基。

R₄代表氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、苄基。

由前述通式(I)表示的3, 7, 10-三取代基杂氮硅三环与5-FU的结合物或其药学上可接受的盐在制备治疗白血病、肝癌、直肠癌、胃癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤等肿瘤疾病的药物中的应用。

以上所述的烷基、烷氧基和胺基中的烷基可以是直链烷基，或是有侧链的烷基，或是环状烷基。在分子式中如果出现有立体异构体和互变异构体，则本发明中的化合物包括这些全部的立体异构体和互变异构体。

本发明所述通式(I)表示的化合物可以是它们的中性形式，也可以是和无机酸或有机酸加成形成相应的盐使用，对药物中所用的酸包括有如：盐酸、溴化氢、磷酸、硝酸、硫酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、草酸、苯甲酸、甲酸、乙酸、丙酸、戊酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、庚二酸、己二酸、乙二酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、琥珀酸、富马酸、苯丙酸、葡萄糖酸、异烟酸、抗坏血酸、

甲磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸以及氨基酸等。通式(I)表示的化合物可以和多摩尔的酸加成形成相应的盐,这些多摩尔的酸可以是单一的也可以是组合的,这主要根据需要用相应的溶剂或稀释剂的情况来定。这些加成的盐可通过阴离子交换去除。对于通式(I)表示的化合物中含有酸性组分的化合物,也可和相应的无机碱或有机碱或碱性氨基酸加成形成相应的盐,例如对于这些盐有碱金属的盐,特别有效的是钠、钾和铵盐,以及与有机胺和碱性氨基酸等组成相应的盐。

本发明所涉及的3,7,10-三取代基杂氮硅三环与5-FU的结合物和它们相应的盐可和适当的辅料(包括相应的医药上允许应用的赋形剂、缓释剂、粘和剂、稳定剂、调味剂、香料、色素等)作成片剂或胶囊,也可作成相应的针剂用于临床。

本发明通式(I)表示的3,7,10-三取代基杂氮硅三环与5-FU的结合物都是本次发明新合成的化合物,新合成的化合物均经过各种物理方法进行了结构鉴定,包括¹H-NMR、MS和元素分析。

通式(I)化合物的合成有以下步骤:

1、5-氟尿嘧啶氨基酸衍生物(A)的合成

图2

式中R₁=H; CH₃; 苄基等。

相应的α-溴代羧酸与5-氟尿嘧啶在氢氧化钾水溶液中反应得到5-氟尿嘧啶氨基酸衍生物(A)。

2、取代杂氮硅三环化合物(B)的合成

图3

将相应的取代乙醇胺与γ-氨丙基三乙氧基硅醚在回流条件下即可得到相应的取代杂氮硅三环化合物(B)。

3、目标化合物(C)的合成

图4

化合物A和相应的B在干燥的DMF中,用DCC缩和,即可反应得到目标化合物(C)。

具体实施例

具体实施例一:

γ -[N-[1-氧代-2-[1-(5-氟-尿嘧啶基)]乙基]氨基]杂氮硅三环 (1)

将 0.5g (2.66mmol) 化合物 A (式中 R_1 为氢) 和 DCC 1.0 g 和对硝基苯酚 0.4g (2.88mmol) 加入到干燥的 15mlDMF 中, 加热至 40℃, 反应 1h, 加入化合物 B (式中 R_2 、 R_3 、 R_4 为氢) 0.62 g (2.66mmol), 反应 24 小时以上, 过滤除去生成的脲类化合物, 滤液浓缩, 残留物经硅胶柱层析[氯仿: 甲醇=20: 1]纯化, 用丙酮: 石油醚=1: 4 重结晶, 得 0.29 g 白色固体, 产率: 27.1%, m. p. 168-170℃. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.64(s, 1H, 6-fluorouracil), 7.83(d, 1H, 3-fluorouracil), 7.28(s, 1H, -CONH), 4.39(s, 2H, -NCH₂CO), 3.67(t, 6H, -Si(OCH₂-)₃), 3.12(q, 2H, -CONHCH₂CH₂), 2.82(t, 6H, -N(CH₂)₃), 1.52(m, 2H, -CH₂CH₂CH₂), 0.25(m, 2H, -CH₂Si). ESI-MS (70V) : 403.5 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₁₅H₂₃N₄O₆FSi * 0.25H₂O (406.94): C 44.27, H 5.81, N 13.77; Found: C 44.39, H 5.62, N 13.83.

具体实施例二:

3, 7, 10-三甲基- γ -[N-[1-氧代-2-[1-(5-氟-尿嘧啶基)]乙基]氨基]杂氮硅三环 (2)

按照化合物 (1) 的制备方法, 投入 0.5g (2.66mmol) 化合物 A (式中 R_1 为氢) 和 DCC 1.0 g 和对硝基苯酚 0.4g (2.88mmol) 加入到干燥的 15mlDMF 中, 加热至 40℃, 反应 1h, 加入化合物 B (式中 R_2 、 R_3 、 R_4 为甲基) 0.73 g (2.66mmol), 得到 0.38g 白色固体 2, 产率: 32.2%; m. p. 162~164℃. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.54(s, 1H, 6-fluorouracil), 7.80(d, 1H, 3-fluorouracil), 7.38(s, 1H, -CONH), 4.32(s, 2H, -NCH₂CO), 3.57(m, 6H, -Si(OCH₂-)₃), 3.02(q, 2H, -CONHCH₂CH₂), 2.75(m, 6H, -N(CH₂)₃), 1.49(m, 2H, -CH₂CH₂CH₂), 1.23 (m, 9H, -Si(OCHCH₃)₃), 0.24(m, 2H, -CH₂Si). ESI-MS: 445.7 [M+H]⁺. Anal Calcd for C₁₈H₂₉N₄O₆FSi (444.51): C 48.64, H 6.57, N 12.61; Found: C 49.01, H 6.83, N 12.82

具体实施例三:

γ -[N-[1-氧代-2-[1-(5-氟-尿嘧啶基)]丙基]氨基]杂氮硅三环 (3)

按照化合物 (1) 的制备方法, 投入 0.5g (2.47mmol) 化合物 A (式中 R_1 为甲基) 和 DCC 1.0 g 和对硝基苯酚加入到干燥的 15mlDMF 中, 加热至 40℃, 反应 1h, 加入化合物 B (式中 R_2 、 R_3 、 R_4 为氢) 0.58 g (2.66mmol), 得到 0.19g 白色固体 3, 产率: 18.4%, m. p. 158~160℃. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.44(s, 1H, 6-fluorouracil), 7.68(d, 1H, 3-fluorouracil), 7.18(s, 1H, -CONH), 4.09(m, 1H, -NCHCO), 3.60(t, 6H, -Si(OCH₂-)₃), 3.10(q, 2H, -CONHCH₂CH₂), 2.78(t, 6H, -N(CH₂)₃), 1.69(m, 3H, -NCHCH₃CO), 1.50(m, 2H, -CH₂CH₂CH₂),

0.22 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{Si}$). ESI-MS (70V) : 417.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6\text{FSi} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (425.46) : C 45.17, H 6.15, N 13.17; Found: C 45.39, H 6.26, N 13.53

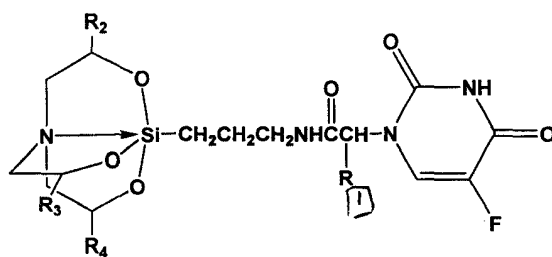


图 1

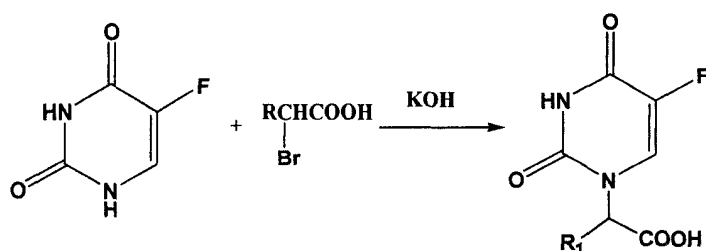


图 2

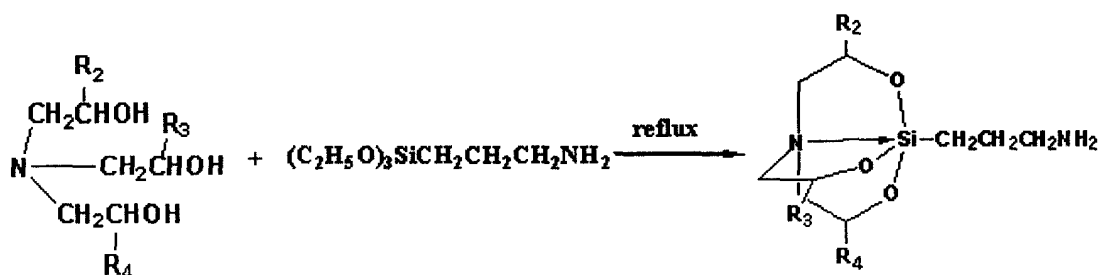


图 3

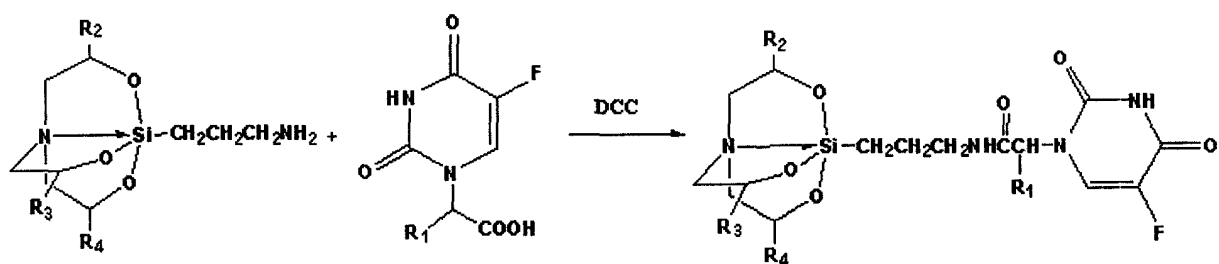


图 4