

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利说明书

C07J 9/00

A61K 31/573

A61P 29/00

专利号 ZL 02137642.5

[45] 授权公告日 2005 年 9 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1219790C

[22] 申请日 2002.10.25 [21] 申请号 02137642.5

[71] 专利权人 中国科学院上海原子核研究所  
地址 201800 上海市嘉定区嘉罗公路 2019 号

[72] 发明人 刘瑞丽 李文新

审查员 姚 云

[74] 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司  
代理人 薛 琦

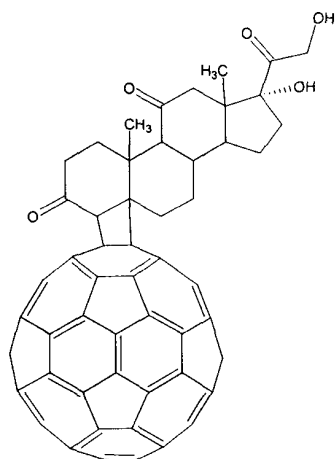
权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 2 页

[54] 发明名称 C<sub>60</sub>-糖皮质激素及其用途

[57] 摘要

本发明设计并合成一类 C<sub>60</sub>-糖皮质激素，它是将糖皮质激素分子的 A 环结合到 C<sub>60</sub> 分子中形成的。由于 C<sub>60</sub> 的引入，使糖皮质激素在体内的代谢减慢，延长了其作用时间，减少了用药量，从而降低了不良反应，增强了抗炎效果。C<sub>60</sub>-糖皮质激素具有更独特的生理活性，开阔了糖皮质激素类药物的应用前景。

1、一种 C<sub>60</sub>-糖皮质激素，其具有下列化学结构式：



即为 C<sub>60</sub>-可的松。

2、一种根据权利要求1所述的 C<sub>60</sub>-糖皮质激素在制备抗炎药物中的应用。

## C<sub>60</sub>-糖皮质激素及其用途

### 技术领域

本发明涉及一种 C<sub>60</sub>-糖皮质激素及其作为抗炎药物的应用。

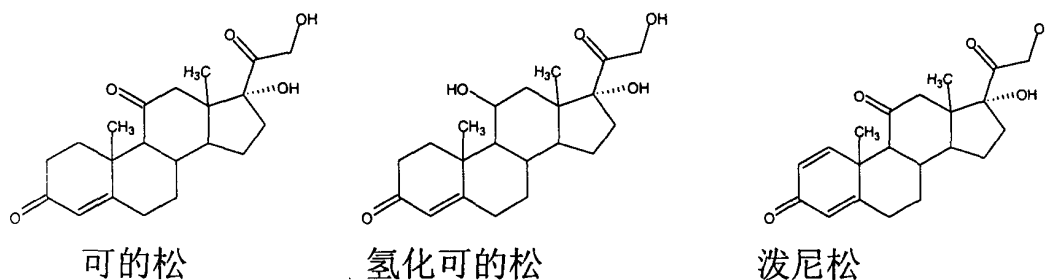
### 背景技术

糖皮质激素是一类甾体抗炎药物，对各种化学、机械、病原体和变态反应等引起的炎症反应有抑制作用。但糖皮质激素在发挥抗炎作用的同时，能引起诸多不良反应，如用药量过多可引起医源性肾上腺皮质机能亢进、并发或加重感染、医源性肾上腺皮质机能不全及反跳现象等。因而减少该类药物的用药量，减轻其不良反应，增强其抗炎活性，是此领域的一个关键性的课题。

富勒烯家族中典型成员 C<sub>60</sub> 具有中空的笼状结构，其直径为 0.71nm，富勒烯的特殊结构赋予它们许多奇异性质。由于富勒烯的化学性质和生物活性，预期在医药学领域有着巨大的应用潜力。

### 发明内容

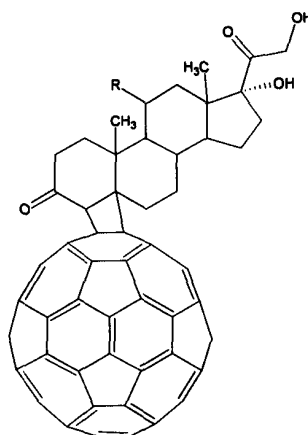
本发明的目的在于将 C<sub>60</sub> 分子与糖皮质激素分子结合起来，设计并合成一类 C<sub>60</sub>-糖皮质激素。其原料糖皮质激素的结构如下：（以可的松、氢化可的松、泼尼松为例）



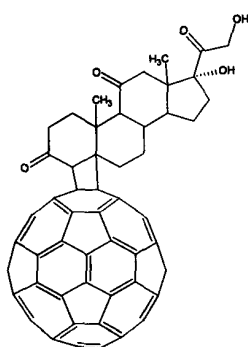
可应用于本发明的糖皮质激素还可以是：氢化泼尼松(Hydroprednisone)、

雷米沙龙 (Rimexolon)、6 $\alpha$ -氟氢化泼尼松(6 $\alpha$ -Fluprednisolone)、氟羟氢化泼尼松(Triamxinolone)、6 $\alpha$ -甲基氢化泼尼松 (6 $\alpha$ -Methylprednisolone)、醋酸去炎松(Triamcinolone Acetonide Acetate)、醋酸肤轻松(Fluocinolone Acetonide Acetate)、地塞米松(Dexamethasone)、倍他米松(Betamethasone)、去氢可特 (Deflazacort)、Fluazacort、布地缩松 (Budesonide)、多泼尼酯 (Domoprednate)、双丙酸阿氯米松 (Alclometasone dipropionate)、泰索可托 (Tixocortol)、安西缩松 (Amcinonide)、氢可托龙戊酸酯 (Clocortolone pivalate)。

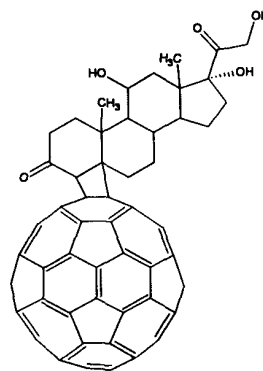
本发明 C<sub>60</sub>-糖皮质激素，是通过糖皮质激素 A 环的烯键部位将糖皮质激素的 A 环结合到 C<sub>60</sub> 分子中，形成的一类富勒烯糖皮质激素。其具有下列化学结构式：



其中 R 表示： $=O$  时，即为 C<sub>60</sub>-可的松；表示  $-OH$  时，即为 C<sub>60</sub>-氢化可的松。其化学式表示如下：

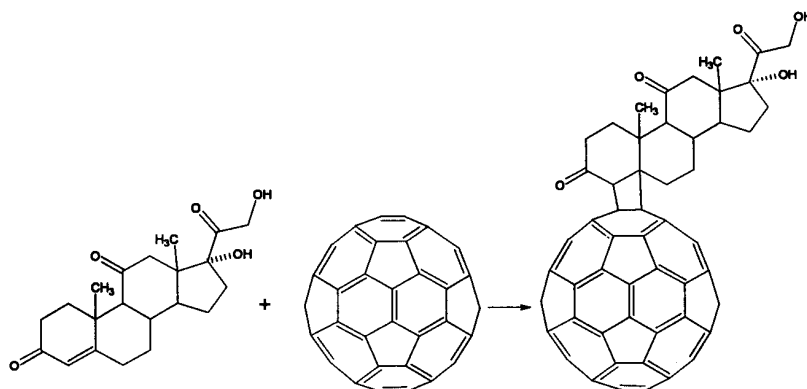


C<sub>60</sub>-可的松



C<sub>60</sub>-氢化可的松

本发明 C<sub>60</sub>-糖皮质激素的合成方法如下面反应式所示（以可的松与 C<sub>60</sub> 的反应为例）：



本发明 C<sub>60</sub>-糖皮质激素的合成，是以糖皮质激素为原料，经紫外光激发，与 C<sub>60</sub> 发生加成反应，对其反应产物进行了红外及紫外——可见光谱测量，证明糖皮质激素通过 A 环的双键与 C<sub>60</sub> 分子发生了反应。

本发明的合成步骤如下：糖皮质激素溶于乙醇，加入 C<sub>60</sub> 甲苯溶液，通氮气净化，紫外灯辐照反应，将溶剂蒸干，所得固体用乙醇溶解，过滤除去不溶物，所得溶液抽干溶剂，既得产物。

本发明 C<sub>60</sub>-糖皮质激素的优点是将 C<sub>60</sub> 与糖皮质激素的 A 环结合起来，由于 C<sub>60</sub> 的引入，使糖皮质激素在体内的代谢减慢，延长了其作用时间，减少了其用药量，从而降低了不良反应，增强了药效。此外，由于 C<sub>60</sub> 吸收自由基、抗氧化等活性，使得 C<sub>60</sub>-糖皮质激素具有更独特的生理活性，开拓了糖皮质激素类药物的应用前景。

### 附图说明

图 1 是 C<sub>60</sub>——可的松的紫外——可见光谱（测试条件：溶剂为乙醇）

图 2 是 C<sub>60</sub>——可的松的红外光谱（测试条件：KBr 压片）

解析图 1 的紫外——可见光谱可知：该产物在  $\lambda = 206\text{nm}$  处有一个吸收峰，而  $\lambda = 238\text{nm}$  处可的松不饱和环烯酮特征峰的消失，说明两者发生了反应。

解析图 2 的红外光谱可知：该产物保留了可的松在  $3448$ 、 $2978$ 、 $1458\text{cm}^{-1}$

处的吸收峰，而 1705、1670、1615 $\text{cm}^{-1}$  处可的松不饱和环烯酮特征峰的消失，以及 1381、1182、1093  $\text{cm}^{-1}$  处  $\text{C}_{60}$  吸收峰的出现，说明两者发生了光照加成反应。

### 具体实施方式

为了更好的理解本发明，下面以实施例说明之：

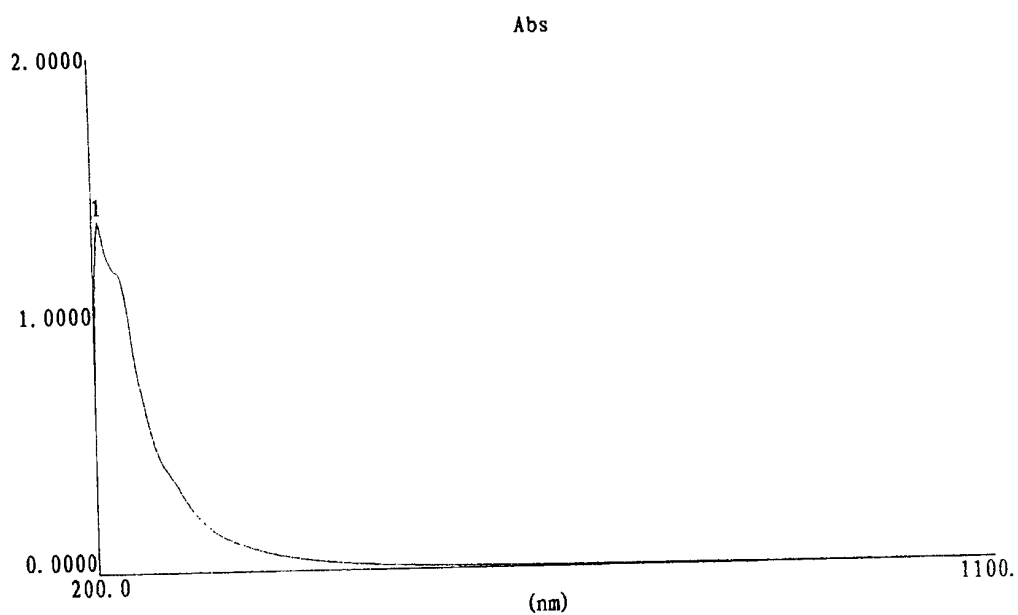
#### 实施例 1

50ml 石英烧瓶中，将 36mg 可的松溶于 1ml 乙醇，加入 15ml 0.02mol/l 的  $\text{C}_{60}$  甲苯溶液，通氮气 30 分钟，500w 紫外灯辐照，搅拌回流 1h，旋转蒸发蒸干溶剂，加乙醇 15ml，溶解得一桔黄色溶液。过滤，除去不溶物。所得滤液在水浴温度下进行减压浓缩得  $\text{C}_{60}$ -可的松加成物。 $\text{C}_{60}$ -可的松加成物的紫外-可见光谱如图 1， $\text{C}_{60}$ -可的松加成物的红外光谱如图 2。

#### 实施例 2

将可的松换成氢化可的松，重复实施例 1 的条件，得到  $\text{C}_{60}$ -氢化可的松加成物。

上述实施例中  $\text{C}_{60}$  由武汉市武大三维碳团簇材料有限公司购得，可的松、氢化可的松均由 Fluka 公司购得。



---峰---		
No.	nm	Abs
1	206.00	1.3582

---谷---

TU-1800SPC  
光度模式: Abs  
扫描速度: 快速  
光谱带宽: 2 nm  
采样间隔: 1.00 nm  
文件名:  
日期: 2001-7-11 9:40

样品: Co-可的松  
操作者: 刘瑞丽  
注释:

图 1

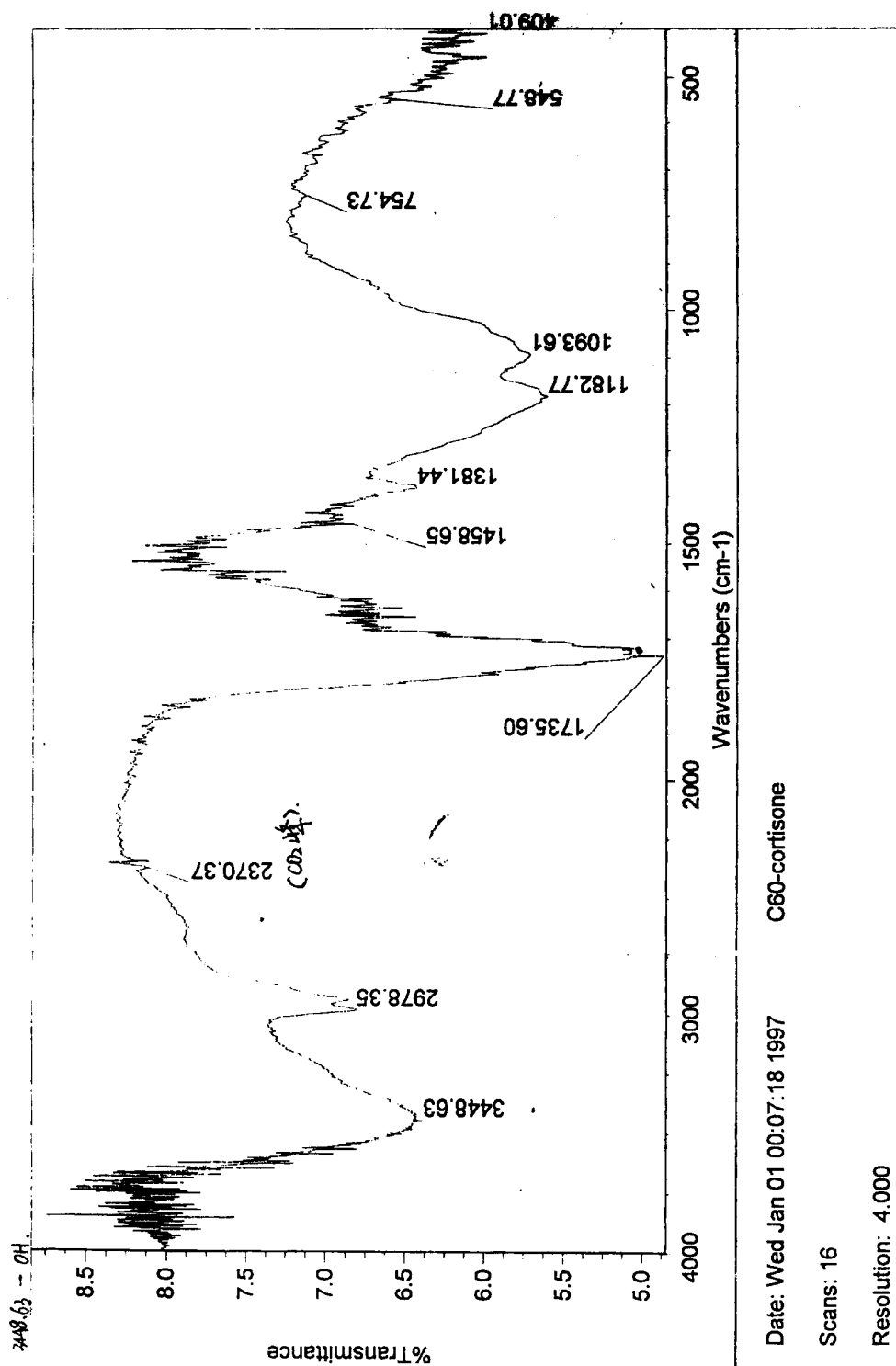


图 2