

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 69/76

C07C 69/84 C07C 67/14



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02148861.4

[43] 公开日 2003 年 4 月 16 日

[11] 公开号 CN 1410414A

[22] 申请日 2002.11.22 [21] 申请号 02148861.4

[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街 159 号

[72] 发明人 高连勋 高照波 邱雪鹏

权利要求书 2 页 说明书 6 页

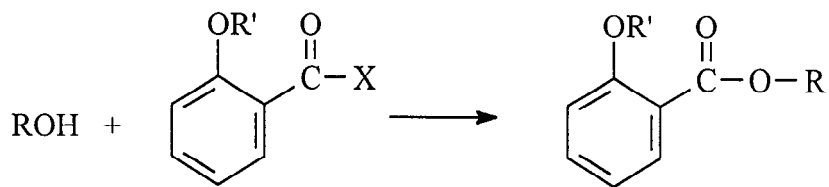
[54] 发明名称 水杨酸苧醇酯/异苧醇酯及其衍生物的合成方法

[57] 摘要

本发明属于水杨酸苧醇酯/异苧醇酯及其衍生物的合成方法。对阿司匹林类非甾体类抗炎药物进行合理结构改造,使之减弱对 COX-1 的抑制作用,而增强对 COX-2 的抑制作用,从而具有更好的疗效和更小的毒副作用。反应过程分两步:第一步,苧醇/异苧醇与有机锂试剂反应获得苧醇锂盐,第二步,苧醇/异苧醇负离子对水杨酸衍生物的酰卤进行亲核反应,得到的化合物分子中含有苧醇/异苧醇,苧醇/异苧醇对 COX-2 具有靶向作用,表现出选择性抑制作用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种水杨酸苧醇酯/异苧醇酯及其衍生物的合成方法，其特征在于选择的酰卤和醇具有如下结构：



其中 R=L-(-)-苧醇、D-(+)-苧醇、L-(-)-异苧醇或 D-(+)-异苧醇

R' =乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、苯酰基对碘基苯酰基或对氟基苯酰基

X=氯、溴或碘

反应过程分两步：

第一步，苧醇/异苧醇与有机锂试剂反应获得苧醇锂盐，所用的苧醇为：L-(-)-苧醇、D-(+)-苧醇、L-(-)-异苧醇或 D-(+)-异苧醇；所用的碱性试剂为正丁基锂、仲丁基锂、特丁基锂、甲基锂或苯基锂；溶剂有四氢呋喃、乙醚或二氧六环；

苧醇/异苧醇成盐：

将 1 摩尔的苧醇/异苧醇溶于 100~1000 毫升四氢呋喃、二氧六环或乙醚和 0.01~0.5 摩尔四甲基乙二胺溶液中，控温低于 30℃，搅拌下滴加 1~1.5 摩尔有机锂试剂，滴毕，反应 10 分钟以上，得到苧醇/异苧醇锂盐的四氢呋喃、二氧六环或乙醚溶液；

第二步，苧醇/异苧醇负离子对水杨酸衍生物的酰卤进行亲核反应，得到目标产物苧醇/异苧醇基水杨酸酯及其衍生物，所用的酰卤由相应的酸与氯化亚砷、三氯化磷或五氯化磷反应得到；

将苧醇锂盐溶液搅拌下滴加到 0.5~10 倍摩尔量的水杨酸衍生

物的酰卤的四氢呋喃、二氧六环或乙醚溶剂中，反应 1~48 小时，反应结束后，溶液经碱洗、酸洗、水洗，有机相浓缩，通过重结晶或柱色谱分离得到纯的目标化合物，产率 30~70%。

2. 如权利要求 1 所述的水杨酸苧醇酯/异苧醇酯及其衍生物的合成方法，其特征在于所述有机锂试剂为正丁基锂、仲丁基锂、特丁基锂、甲基锂或苯基锂。

3. 如权利要求 1 所述的水杨酸苧醇酯/异苧醇酯及其衍生物的合成方法，其特征在于所述酰卤相应的酸为乙酰基水杨酸、丙酰基水杨酸、丁酰基水杨酸、戊酰基水杨酸、己酰基水杨酸、苯酰基水杨酸、对碘基苯酰基水杨酸或对氟基苯酰基水杨酸。

水杨酸苧醇酯/异苧醇酯及其衍生物的合成方法

技术领域

本发明属于水杨酸苧醇/异苧醇酯及其衍生物的合成方法。

背景技术

对于不是由致病病原体引起的炎症，其治疗手段主要依靠两大类药物。甾体类抗炎药物（SAIDs steroidal anti-inflammatory drugs）和非甾体类抗炎药物（NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs）。

甾体类抗炎药物是指以甾核为基本结构的一类激素类药物。临床常用的是糖皮质激素（GCS），如：可的松、氢化可的松、地塞米松、强的松等。其基本作用机制在于：糖皮质激素与靶细胞胞浆内的糖皮质激素受体相结合后，影响了参与炎症的一些基因转录而产生抗炎作用。糖皮质激素虽疗效肯定，但其所致激素紊乱、骨质疏松、水钠潴留、腹部肥胖、肌肉萎缩、皮肤变薄、满月脸、创伤不易愈合、情绪不稳等毒副作用严重，而且，停药后会发生皮质萎缩，反跳现象亦很严重。这些严重毒副作用致使治疗无法继续。

非甾体类抗炎药物是指一大类具有抗炎、止痛和解热作用的非类固醇类药物。1899年，第一个非甾体类抗炎药阿司匹林问世，也标志着人类用合成药物抗炎治疗的开始。随后，一批其他的非甾体类抗炎药物相继问世，本世纪50年代出现了吡唑啉酮类药物如保太松，其有强抗炎和止痛作用，但对骨髓有严重毒副作用；60年代的吲哚乙酸类药物如吲哚美辛，有强抗炎、解热和止痛作用，但是该药对肠胃、肝、肾有严重不良反应；70年以来，以布洛芬为代表

的苯丙酸类药物，以双氯芬酸为代表的苯乙酸类药物，以依托芬那酯为代表的芬酯类药物，以匹罗昔康为代表的苯并噻嗪类药物相继出现，并且不良反应减少，但是，仍存在不同程度的毒副作用。目前，一些新上市的非甾体类抗炎药物如：塞来克西、罗非克西，毒副作用已经显著减弱。

1971年，Vane 和其同事发现 (Nature, 1971, 231(25) 232.) 阿司匹林类非甾体类抗炎药物是通过抑制环氧化酶 (cyclooxygenase, 下称 COX)，阻断花生四烯酸转化为前列腺素，从而发挥抗炎、止痛和解热的作用。Vane 还提出，使用非甾体类抗炎药物所见的不良反应如胃肠刺激和肾损伤等，也是由于抑止了在胃和肾中发挥正常生理功能生理性前列腺素所致。1991年，Herschman 和 Simmono (William Harvey Research Ltd, 1997. 24.) 用分子克隆技术证实了第二种 COX 同工酶的存在，即：环氧化酶-2 (COX-2)。在正常情况下 COX-2 表达极少。当纤维母细胞、血管平滑肌或内皮细胞等暴露到内毒素、脂多糖、炎性因子或细胞因子中时，即诱导产生大量 COX-2，并促使合成大量前列腺素，引起炎症反应。COX-1、COX-2 的结构、分布和调节不同，但二者有 60% 的序列重复，大多数能抑制 COX-2 的非甾体类抗炎药物几乎都能抑制 COX-1。研究表明，抗炎药物对 COX-1 的抑制力越强，引起的不良反应越大；对 COX-2 的抑制作用越强，则取得的疗效越好。

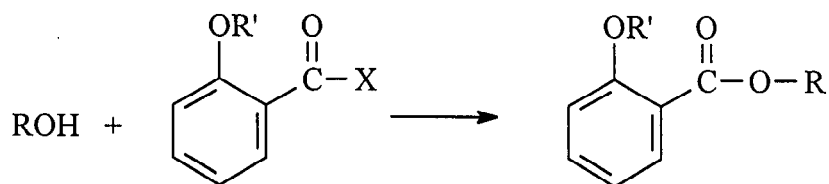
发明内容

本发明的目的是提供一种水杨酸苧醇酯/异苧醇酯及其衍生物的合成方法。

对阿司匹林类非甾体类抗炎药物进行合理结构改造，使之减弱对 COX-1 的抑制作用，而增强对 COX-2 的抑制作用，从而具有更好

的疗效和更小的毒副作用。

本发明选择的酰卤和醇具有如下结构：



其中 R=L-(-)-莧醇、D-(+)-莧醇、L-(-)-异莧醇或 D-(+)-异莧醇

R' =乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、苯酰基对
碘基苯酰基或对氟基苯酰基

X=氯、溴或碘

反应过程分两步：

第一步，莧醇/异莧醇与有机锂试剂反应获得莧醇锂盐，所用的莧醇为：L-(-)-莧醇、D-(+)-莧醇、L-(-)-异莧醇或 D-(+)-异莧醇；所用的碱性试剂为正丁基锂、仲丁基锂、特丁基锂、甲基锂或苯基锂；溶剂有四氢呋喃、乙醚或二氧六环；

莧醇/异莧醇成盐：

将 1 摩尔的莧醇/异莧醇溶于 100~1000 毫升四氢呋喃、二氧六环或乙醚和 0.01~0.5 摩尔四甲基乙二胺溶液中，控温低于 30℃，搅拌下滴加 1~1.5 摩尔正丁基锂、仲丁基锂、特丁基锂、甲基锂或苯基锂；滴毕，反应 10 分钟以上，得到莧醇/异莧醇锂盐的四氢呋喃、二氧六环或乙醚溶液。该醇盐的四氢呋喃\二氧六环溶液不经分离直接用于酯化反应。

第二步，莧醇/异莧醇负离子对水杨酸衍生物的酰卤进行亲核反应，得到目标产物莧醇/异莧醇基水杨酸酯及其衍生物，所用的酰卤由乙酰基水杨酸、丙酰基水杨酸、丁酰基水杨酸、戊酰基水杨酸、己酰基水杨酸、苯酰基水杨酸、对碘基苯酰基水杨酸或对氟基

苯酰基水杨酸与氯化亚砷、三氯化磷或五氯化磷反应得到。

将苧醇锂盐溶液搅拌下滴加到 0.5~10 倍摩尔量的水杨酸衍生物的酰卤的四氢呋喃、二氧六环或乙醚溶剂中，反应 1~48 小时，反应结束后，溶液经碱洗、酸洗、水洗，有机相浓缩，通过重结晶或柱色谱分离得到纯的目标化合物，产率 30~70%。

本发明得到的化合物分子中含有苧醇/异苧醇，苧醇/异苧醇对 COX-2 具有靶向作用，表现出选择性抑制作用。

具体实施方式

实施例 1:

乙酰水杨酸 L-(-)-苧醇酯的合成:

153 克 (1 摩尔) L-(-)-苧醇溶于 200 毫升乙醚溶液中，冰浴冷却下滴加 700 毫升 (1.12 摩尔) 1.6 摩尔\升的正丁基锂，反应 10 分钟。加入到 198.5 克 (1 摩尔) 乙酰水杨酸酰氯的 200 毫升乙醚和 10 毫升 (0.06 摩尔) 四甲基乙二胺溶液中。1 小时后，分别用 2000 毫升 1mol/L 的盐酸，2000 毫升饱和碳酸氢钠溶液，2000 毫升食盐水洗，无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂，以乙醚、石油醚为洗脱液，硅胶柱分离，得到 L-(-)苧醇基乙酰水杨酸酯。

实施例 2:

丙酰水杨酸 D-(+)-苧醇酯的合成:

153 克 (1 摩尔) D-(+)-苧醇溶于 400 毫升乙醚溶液中，冰浴冷却下滴加 750 毫升 (1.2 摩尔) 1.6 摩尔\升的仲丁基锂，反应 20 分钟。加入到 233 克 (1.1 摩尔) 丙酰水杨酸酰氯的 400 毫升乙醚和 20 毫升 (0.13 摩尔) 四甲基乙二胺溶液中。1 小时后，分别用 1000 毫升 1mol/L 的盐酸，2000 毫升饱和碳酸氢钠溶液，2000 毫升食盐水洗，无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂，以乙醚、石油醚为洗脱

液，硅胶柱分离，得到 D-(+)-苧醇基丙酰水杨酸酯 1。

实施例 3:

丁酰水杨酸 L-(-)-异苧醇酯的合成:

153 克 (1 摩尔) L-(-)-异苧醇溶于 600 毫升乙醚溶液中，冰浴冷却下滴加 800 毫升 (1.28 摩尔) 1.6 摩尔\升的特丁基锂，反应 40 分钟。加入到 271.4 克 (1.2 摩尔) 丁酰水杨酸酰氯的 500 毫升乙醚和 50 毫升 (0.33 摩尔) 四甲基乙二胺溶液中。1.5 小时后，分别用 2000 毫升 1mol/L 的盐酸，2000 毫升饱和碳酸氢钠溶液，2000 毫升食盐水洗，无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂，以乙醚、石油醚为洗脱液，硅胶柱分离，得到 L-(-)-异苧醇基丁酰水杨酸酯。

实施例 4:

戊酰水杨酸 D-(+)-异苧醇酯的合成:

153 克 (1 摩尔) D-(+)-异苧醇溶于 1000 毫升乙醚溶液中，冰浴冷却下滴加 850 毫升 (1.32 摩尔) 1.6 摩尔\升的甲基锂，反应 60 分钟。加入到 240.2 克 (1 摩尔) 戊酰水杨酸酰氯的 1000 毫升乙醚和 100 毫升 (0.6 摩尔) 四甲基乙二胺溶液中。12 小时后，分别用 2000 毫升 1mol/L 的盐酸，2000 毫升饱和碳酸氢钠溶液，2000 毫升食盐水洗，无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂，以乙醚、石油醚为洗脱液，硅胶柱分离，得到 D-(+)-异苧醇基戊酰水杨酸酯。

实施例 5:

己酰水杨酸 L-(-)-苧醇酯的合成:

153 克 (1 摩尔) L-(-)-苧醇溶于 400 毫升四氢呋喃溶液中，冰浴冷却下滴加 700 毫升 (1.12 摩尔) 1.6 摩尔\升的苯基锂，反应 30 分钟。加入到 254.2 克 (1 摩尔) 己酰水杨酸酰氯的 200 毫升四氢呋喃溶液中。2 小时后，分别用 2000 毫升 1mol/L 的盐酸，2000

毫升饱和碳酸氢钠溶液，2000 毫升食盐水洗，无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂，以乙醚、石油醚为洗脱液，硅胶柱分离，得到 L-(-)-苧醇基己酰水杨酸酯。

实施例 6:

(对碘基)苯甲酰水杨酸 D-(+)-苧醇酯的合成:

153 克 (1 摩尔) D-(+)-苧醇溶于 600 毫升四氢呋喃溶液中，冰浴冷却下滴加 750 毫升 (1.2 摩尔) 1.6 摩尔\升的丁基锂，反应 40 分钟。加入到 386.5 克 (1 摩尔) 的 (对碘基) 苯甲酰水杨酸酰氯的 500 毫升四氢呋喃溶液中。5 小时后，分别用 2000 毫升 1mol/L 的盐酸，2000 毫升饱和碳酸氢钠溶液，2000 毫升食盐水洗，无水硫酸钠干燥，蒸除溶剂。以乙醚、石油醚为洗脱液，硅胶柱分离，得到 (对碘基) 苯甲酰水杨酸 D-(+)-苧醇酯。

实施例 7:

(对氟基)苯甲酰水杨酸 D-(+)-苧醇酯的合成:

153 克 (1 摩尔) D-(+)-苧醇溶于 1000 毫升二氧六环溶液中，冰浴冷却下滴加 850 毫升 (1.32 摩尔) 1.6 摩尔\升的丁基锂，反应 60 分钟。加入到 334.2 克 (1.2 摩尔) 的 (对氟基) 苯甲酰水杨酸酰氯的 800 毫升二氧六环溶液中。10 小时后，分别用 2000 毫升 1mol/L 的盐酸，2000 毫升饱和碳酸氢钠溶液，2000 毫升食盐水洗，无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂，以乙醚、石油醚为洗脱液，硅胶柱分离，得到 (对氟基) 苯甲酰水杨酸 D-(+)-苧醇酯。