

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 69/612



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03127103.0

C07C309/04 C07C309/07

C07C311/32 C07C 67/08

C07D213/54 C07D213/63

C07D209/18 C07D209/32

C07D211/34 C07D211/40

[43] 公开日 2004 年 4 月 14 日

[11] 公开号 CN 1488620A

[22] 申请日 2003.8.22 [21] 申请号 03127103.0

[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 5625 号

[72] 发明人 高照波 高连勋 邱雪鹏

权利要求书 1 页 说明书 5 页

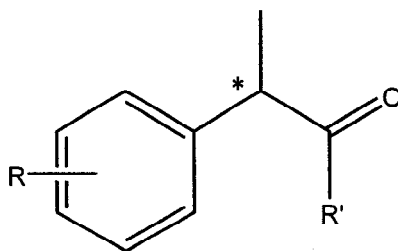
[54] 发明名称 2-苯基-丙酸龙脑酯衍生物及其合成方法

[57] 摘要

本发明涉及 2-苯基-丙酸龙脑酯衍生物及其合成方法, 通过 2-苯基-丙酸及其衍生物在催化剂作用下与龙脑反应, 对龙脑为核心结构进行了进一步, 以达到对 COX-2 有选择性抑制作用的目的。设计出了使龙脑负载有抗炎结构化合物, 该化合物将能够与 COX-2 选择性作用并表现出较高药理活性的效果, 本发明方法原料易得、反应条件温和、宜于规模型工业化生产。

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

1. 一种 2-苯基-丙酸龙脑酯化合物具有如下结构:



其中 R 表示氢、C₁₋₄ 烷基、卤素、甲磺酸基、磺酰胺基、吡啶基、咪唑基或哌啶基; R' = 龙脑: 标记*位置为旋光性 R 或 S 构型。

2. 如权利要求 1 所述 2-苯基-丙酸龙脑酯化合物, 其特征在于所述 C₁₋₄ 烷基为甲基, 乙基, 丙基, 正丁基或异丁基。

3. 一种 2-苯基-丙酸龙脑酯化合物的制备方法, 其特征在于氮气保护下, 将 1 摩尔旋光性 R 或 S 构型的 2-苯基-丙酸或其衍生物溶于有机溶剂中, 加入龙脑, 2-苯基-丙酸或其衍生物与龙脑摩尔比为 1: 1~3, 加入催化剂二环己基酰亚胺和二甲氨基吡啶, 其中二环己基酰亚胺与 2-苯基-丙酸或其衍生物摩尔比为 0.8~20: 1, 二甲氨基吡啶与 2-苯基-丙酸或其衍生物摩尔比为 0.1~10: 1, 在 0~100℃ 搅拌 4~24 小时, 过滤、浓缩、硅胶色谱柱分离, 得产品。

4. 权利要求 3 的 2-苯基-丙酸龙脑酯化合物的制备方法, 其特征在于所述有机溶剂为二氯甲烷、氯仿、甲苯、四氢呋喃或乙醚。

2-苯基-丙酸龙脑酯衍生物及其合成方法

技术领域

本发明属于 2-苯基-丙酸龙脑酯衍生物及其合成方法。

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）。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。非甾体类抗炎药物在治疗炎症、发热和疼痛方面发挥着无可替代的作用。

Di Wu(J. Agric. Food. Chem. 2002) 等人在植物 Kava 中及 Lobitz, G. O. 等人 (Pharmaceutical and Pharmacological Letters) 在植物 Verbena 中发现了以龙脑酯为核心结构的分子。但是，所发现的分子经药效测试发现，均存在 COX-2 选择性不高的缺点。

发明内容

本发明对其结构进行进一步的改进，以达到对 COX-2 有选择性抑制作用的目的。龙脑分子的结构独特，既具有较大刚性又具有较大脂

溶性。抗炎药物分子作用的靶酶为 COX-1, COX-2, 其 X 射线衍射结构表明, 它们都有"袋状"活性部位, 但 COX-2 比 COX-1 通道大; COX-2 内部比 COX-1 有更大脂溶性。本发明设计出使龙脑负载有抗炎结构化合物, 该药物将能够与 COX-2 选择性作用并表现出较高药理活性的效果。

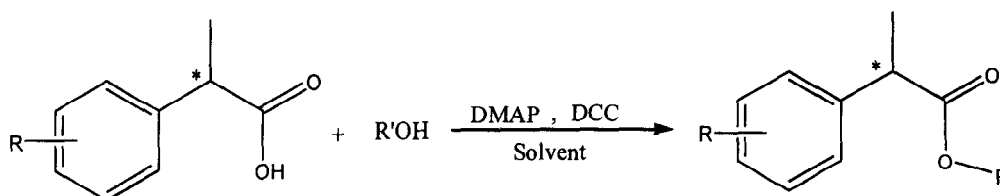
本发明的目的是提供一种 2-苯基-丙酸龙脑酯衍生物;

本发明的另一目的是提供一种 2-苯基-丙酸龙脑酯衍生物的合成方法。

2-苯基-丙酸龙脑酯及其衍生物的合成。

2-苯基-丙酸及其衍生物, 在二环己基酰亚胺 (DCC) 和二甲氨基吡啶 (DMAP) 作用下, 与龙脑反应, 获得目标产物。

反应如图所示: 反应如图所示:



标记 "*" 位置为旋光性 R 或 S 构型

R=甲基, 乙基, 丙基, 正丁基, 异丁基, 甲磺酸基、磺酰胺基、氟、氯、溴、吡啶基、吲哚基, 哌啶基

R'OH=龙脑

本发明使用的溶剂为: 二氯甲烷、氯仿、甲苯、四氢呋喃或乙醚。

合成方案:

氮气保护下, 将 1 摩尔旋光性 R 或 S 构型的 2-苯基-丙酸或其衍生物溶于有机溶剂中, 加入龙脑, 2-苯基-丙酸或其衍生物与龙

脑摩尔比为 1: 1~3 , 加入催化剂二环己基酰亚胺和二甲氨基吡啶, 其中二环己基酰亚胺与 2-苯基-丙酸或其衍生物摩尔比为 0.8~20: 1 , 二甲氨基吡啶与 2-苯基-丙酸或其衍生物摩尔比为 0.1~10: 1 , 在 0~100℃ 搅拌 4-24 小时, 过滤、浓缩、硅胶色谱柱分离, 得产品。

本发明方法原料易得、反应条件温和、宜于规模型工业化生产。

具体实施方式

实施例 1: 2-(R)-(4-甲基-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(R)-(4-甲基-苯基)-丙酸 10mmol 溶于 100ml 二氯甲烷中, 加入龙脑 10mmol 二环己基酰亚胺 10mmol, 二甲氨基吡啶 2mmol, 25℃ 搅拌 10 小时, 过滤掉沉淀, 浓缩, 硅胶色谱柱分离, 得产品。

实施例 2: 2-(S)-(4-乙基-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(S)-(4-乙基-苯基)-丙酸 10mmol 溶于 100ml 四氢呋喃中, 加入龙脑 11mmol 二环己基酰亚胺 11mmol, 二甲氨基吡啶 2mmol, 40℃ 搅拌 15 小时, 过滤掉沉淀, 浓缩, 硅胶色谱柱分离, 得产品。

实施例 3: 2-(R)-(4-丙基-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(R)-(4-丙基-苯基)-丙酸 10mmol 溶于 100ml 甲苯中, 加入龙脑 12mmol 二环己基酰亚胺 10mmol, 二甲氨基吡啶 3mmol, 70℃ 搅拌 16 小时, 过滤掉沉淀, 浓缩, 硅胶色谱柱分离, 得产品。

实施例 4: 2-(S)-(4-正丁基-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(S)-(4-正丁基-苯基)-丙酸 10mmol 溶于 100ml 氯仿中, 加入龙脑 10mmol 二环己基酰亚胺 11mmol, 二甲氨基吡啶 2.5mmol, 30℃ 搅拌 13 小时, 过滤掉沉淀, 浓缩, 硅胶色谱柱分离, 得产品。

实施例 5: 2-(R)-(4-异丁基-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(R)-(4-异丁基-苯基)-丙酸 10mmol 溶于 100ml 乙醚, 加入龙脑 10mmol 二环己基酰亚胺 11mmol, 二甲氨基吡啶 2.5mmol, 20℃ 搅拌 13 小时, 过滤掉沉淀, 浓缩, 硅胶色谱柱分离, 得产品。

实施例 6: 2-(R)-(4-吡啶基-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(R)-(4-吡啶基-苯基)-丙酸龙脑酯根据实施例 1 的方法进行合成, 采用 2-(R)-(4-吡啶基-苯基)-丙酸和龙脑作为起始原料。

实施例 7: 2-(S)-(4-哌啶-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(S)-(4-哌啶-苯基)-丙酸龙脑酯根据实施例 1 的方法进行合成, 采用 2-(S)-(4-哌啶-苯基)-丙酸和龙脑作为起始原料。

实施例 8: 2-(R)-(4-吡啶-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(R)-(4-吡啶-苯基)-丙酸龙脑酯根据实施例 1 的方法进行合成, 采用 2-(R)-(4-吡啶-苯基)-丙酸和龙脑作为起始原料。

实施例 9: 2-(S)-(4-甲磺酸基-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(S)-(4-甲磺酸基-苯基)-丙酸龙脑酯根据实施例 1 的方法进行合成, 采用 2-(S)-(4-甲磺酸基-苯基)-丙酸和龙脑作为起始原料。

实施例 10: 2-(S)-(4-磺酰胺基-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(S)-(4-磺酰胺基-苯基)-丙酸龙脑酯根据实施例 1 的方法进行合成, 采用 2-(S)-(4-磺酰胺基-苯基)-丙酸和龙脑作为起始原料。

实施例 11: 2-(S)-(4-氟-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(S)-(4-氟-苯基)-丙酸龙脑酯根据实施例 1 的方法进行合成, 采用 2-(S)-(4-氟-苯基)-丙酸和龙脑作为起始原料。

实施例 12: 2-(S)-(4-氯-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(S)-(4-氯-苯基)-丙酸龙脑酯根据实施例 1 的方法进行合成, 采用 2-(S)-(4-氯-苯基)-丙酸和龙脑作为起始原料。

实施例 13: 2-(S)-(4-溴-苯基)-丙酸龙脑酯的合成:

2-(S)-(4-溴-苯基)-丙酸龙脑酯根据实施例 1 的方法进行合成, 采用 2-(S)-(4-溴-苯基)-丙酸和龙脑作为起始原料。