



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117547527 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 13

(21) 申请号 202311531671.6

(22) 申请日 2023.11.17

(71) 申请人 南通大学

地址 226019 江苏省南通市崇川区永福路
79号1幢南通大学技术转移研究院

(72) 发明人 陈勇 赵芮涵 刘小卫 许昊斌

(51) Int. Cl.

A61K 31/366 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

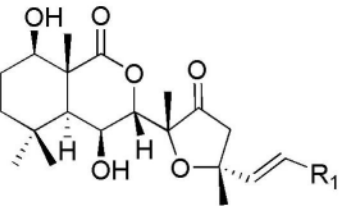
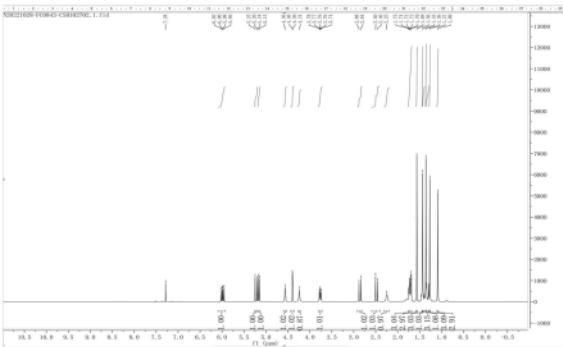
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种二萜内酯衍生物在制备抗炎药物中的应用

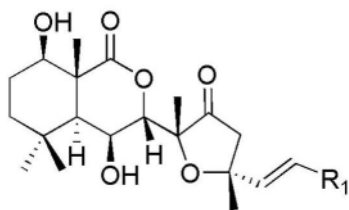
(57) 摘要

本发明属于药物化学和药理学技术领域,涉及一种二萜内酯衍生物在制备抗炎药物中的应用,该二萜内酯衍生物具有式(I)所示化学结构式,由佛司可林与氢氧化钾在甲醇中反应得到化合物1,然后化合物1与高碘酸钠在二氯甲烷-水-甲醇的混合溶液中反应得到化合物2,接着化合物2在无水醋酸银、无水醋酸铜和醋酸钯催化下与芳基碘化物在无水二氯乙烷中反应得到二萜内酯衍生物。本发明得到的二萜内酯衍生物具有较强的抗炎活性,可用于制备抗炎药物。



式 (I)

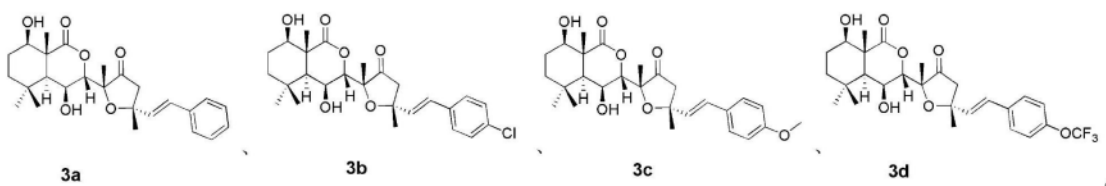
1. 一种二萜内酯衍生物在制备抗炎药物中的应用, 其特征在于, 所述二萜内酯衍生物的结构如下式所示:



式 (I)

其中, R表示苯基、对三氟甲氧基苯基、对叔丁基苯基、对氯苯基、对甲基苯基、对甲氧基苯基、对硝基苯基和对氰基苯基中的一种。

2. 根据权利要求1所述的应用, 其特征在于, 所述二萜内酯衍生物具有如式3a~3d中任意一项所示的结构:



一种二萜内酯衍生物在制备抗炎药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学和药理学技术领域,具体涉及一种二萜内酯衍生物在制备抗炎药物中的应用。

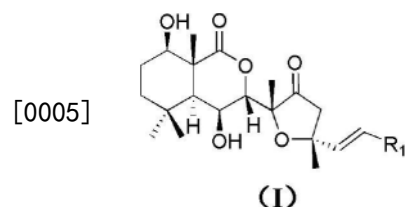
背景技术

[0002] 佛司可林是一种二萜类化合物,在抗癌、抗哮喘、抗高血压和正性肌力等方面都具有重要的药用价值。另外,佛司可林还可以与其他某些蛋白发生相互作用,如作用于葡萄糖转运蛋白和离子通道等。药效学研究结果表明,佛司可林可以有效促进中枢及周围神经系统中神经元的分化及神经突起生长,从而对心脑血管系统、呼吸系统及肿瘤等产生重要影响,具有强心、平喘、抗肿瘤、抗血栓及降低眼内压等药理作用。现临床上开始用于心脑血管病、肿瘤和老年常患疾病等的治疗,药理作用明显,临床应用前景广阔。开发其更多的药学用途具有重要意义。

发明内容

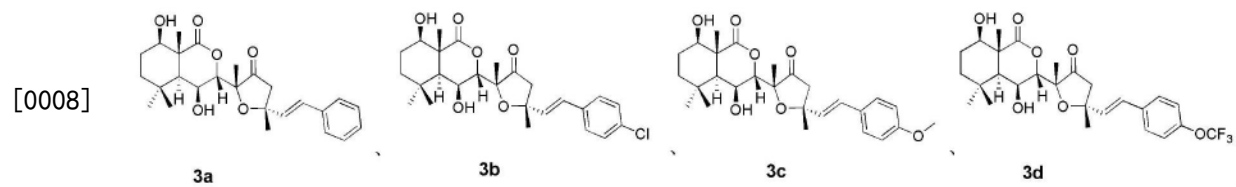
[0003] 有鉴于此,本发明的目的在于一种二萜内酯衍生物在制备抗炎药物中的应用,该二萜内酯衍生物具有优异的抗炎活性。

[0004] 本发明提供了一种二萜内酯衍生物在制备抗炎药物中的应用,该二萜内酯衍生物具有通式(I)所示结构:



[0006] 其中, R_1 表示苯基、对三氟甲氧基苯基、对叔丁基苯基、对氯苯基、对甲基苯基、对甲氧基苯基、对硝基苯基和对氰基苯基中的一种。

[0007] 进一步的,所述二萜内酯衍生物具有如式3a~3d中任意一项所示的结构:



[0009] 其中,

[0010] R_1 为苯基时,该二萜内酯衍生物为式3a所示结构的化合物;

[0011] R_1 为对氯苯基时,该二萜内酯衍生物为式2b所示结构的化合物;

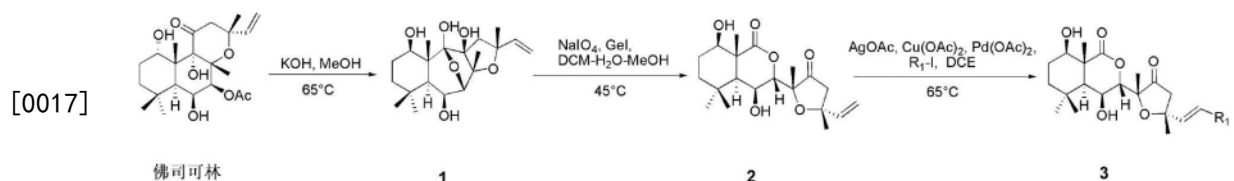
[0012] R_1 为对甲氧基苯基时,该二萜内酯衍生物为式3c所示结构的化合物;

[0013] R_1 为对三氟甲氧基苯基时,该二萜内酯衍生物为式3d所示结构的化合物;

[0014] 本发明还提供了上述二萜内酯衍生物的制备方法,包括以下步骤:

[0015] 将佛司可林与氢氧化钾在甲醇中反应得到化合物1,然后化合物1与高碘酸钠在二氯甲烷-水-甲醇的混合溶液中反应得到化合物2,接着化合物2在无水醋酸银、无水醋酸铜和醋酸钡催化下与芳基碘化物在无水二氯乙烷中反应得到上述的二萆内酯衍生物3。

[0016] 其中,所述反应的反应式为:



[0018] 其中,R表示苯基、对三氟甲氧基苯基、对叔丁基苯基、对氯苯基、对甲基苯基、对甲氧基苯基、对硝基苯基和对氰基苯基中的一种。

[0019] 具体的,该制备方法包括以下步骤:

[0020] (1) 将氢氧化钾溶于甲醇中,加入佛司可林进行反应得第一反应液,将所述第一反应液冷却后,减压浓缩,用有机溶剂稀释,依次经过水洗,饱和食盐水洗,无水 MgSO_4 干燥,减压干燥,然后通过闪过柱层析得到白色固体,所述白色固体为佛司可林重排产物1,其中,佛司可林、氢氧化钾的摩尔比为1:13;反应温度为 65°C ,反应时间为4h。

[0021] (2) 将佛司可林重排产物1溶于二氯甲烷-水-甲醇的混合溶液中,加入高碘酸钠,硅胶进行反应,得到第二反应液,将所述第二反应液冷却后,减压浓缩,用有机溶剂稀释,过滤,有机相依次经过水洗,饱和食盐水洗,无水 MgSO_4 干燥,减压浓缩,然后通过闪过柱层析得到白色固体佛司可林内酯产物2,其中,二氯甲烷、甲醇、水的体积比为5:1:1,佛司可林重排产物1与硅胶的质量比为1:1,佛司可林重排产物1与高碘酸钠的摩尔比为1:8;反应温度为 45°C ,反应时间为12h。

[0022] (3) 将佛司可林内酯产物2溶于无水二氯乙烷中,依次加入无水醋酸银、无水醋酸铜、醋酸钼和芳基碘化物进行反应,得到第三反应液,将所述第三反应液冷却后,用有机溶剂稀释,过滤,滤液减压浓缩,然后通过闪过柱层析得到白色固体,所述白色固体为二萜内酯衍生物3,其中佛司可林内酯产物2,无水醋酸银、无水醋酸铜、醋酸钼、芳基碘化物的摩尔比为1:1.2:2:0.05:2;反应温度为65℃,反应时间为18h。其中,所述芳基碘化物为碘苯、对三氟甲氧基碘苯、对叔丁基碘苯、对氯碘苯、对甲基碘苯、对甲氧基碘苯、对硝基碘苯、对氰基碘苯中的一种

[0023] 进一步的,上述制备方法中,所述有机溶剂为乙酸乙酯,二氯甲烷,二氯乙烷和四氢呋喃中的至少一种。

[0024] 与现有技术相比,本申请提供了一类新的化合物二萆内酯衍生物在制备抗炎药物中的应用,该化合物含有独特的二萆内酯结构,这种新的结构赋予这类衍生物优异的抗炎活性,可应用于抗炎药物的制备。

附图说明

[0025] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍。

[0026] 图1为本发明实施例2提供的佛司可林内酯产物(2)的核磁共振¹H谱图;

[0027] 图2为本发明实施例2提供的佛司可林内酯产物(2)的核磁共振¹³C谱图;

[0028] 图3为本发明实施例3提供的二萜内酯衍生物(3a)的核磁共振¹H谱图;

[0029] 图4为本发明实施例3提供的二萜内酯衍生物(3a)的核磁共振¹³C谱图。

具体实施方式

[0030] 下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0031] 实施例1

[0032] 将730mg (13.0mmol)的氢氧化钾溶于甲醇(10ml),然后加入410mg (1.0mmol)的佛司可林,65℃反应4小时。反应液减压浓缩,加入乙酸乙酯(10ml)稀释,然后依次水洗、饱和食盐水洗,无水MgSO₄干燥,减压浓缩,通过闪过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到336mg白色固体,即佛司可林重排产物1(产率91%)。

[0033] ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ6.06 (dd, J=17.5, 10.9Hz, 1H, H-14), 5.16 (dd, J=17.5, 1.2Hz, 1H, H-15), 5.04 (dd, J=10.9, 1.2Hz, 1H, H-15), 4.16 (dd, J=11.0, 5.2Hz, 1H, H-1), 4.01 (dd, J=4.1, 1.7Hz, 1H, H-6), 3.64 (d, J=1.6Hz, 1H, H-7), 3.19 (d, J=14.4Hz, 1H, H-12), 1.90 (d, J=14.3Hz, 1H, H-12), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.65 (d, J=4.1Hz, 1H, H-5), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.26 (s, 3H, CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100MHz, MeOD) δ143.89, 111.35, 106.48, 91.76, 90.54, 88.51, 88.44, 71.18, 64.92, 47.66, 45.98, 44.38, 40.55, 33.31, 30.00, 28.38, 26.45, 24.95, 23.14, 13.44.

[0034] 实施例2

[0035] 将368mg (1.0mmol)的佛司可林内酯中间体1溶于二氯甲烷-甲醇-水(10ml, v:v:v=5:1:1)的混合溶液中,然后加入368mg硅胶与1.712g (8.0mmol)高碘酸钠,45℃反应12小时。反应液减压浓缩,加入乙酸乙酯(10ml)稀释,过滤,滤液依次水洗、饱和食盐水洗,无水MgSO₄干燥,减压浓缩,通过闪过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到347mg白色固体,即佛司可林内酯产物2(产率95%)。

[0036] ¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ5.99 (dd, J=17.4, 10.7Hz, 1H, H-15), 5.22 (d, J=17.4Hz, 1H, H-16), 5.16 (d, J=10.7Hz, 1H, H-16), 4.56 (s, 1H, H-6), 4.40 (d, J=2.9Hz, 1H, H-7), 4.24 (s, 1H, 1-OH), 3.80-3.72 (m, 1H, H-1), 2.86 (d, J=18.0Hz, 1H, H-13), 2.48 (d, J=18.0Hz, 1H, H-13), 2.25 (s, 1H, 6-OH), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.73 (d, J=3.5Hz, 1H, H-5), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.35-1.29 (m, 1H), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.09 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ215.15, 179.26, 142.09, 113.95, 87.74, 83.26, 79.33, 74.54, 64.37, 47.95, 46.59, 45.80, 41.15, 34.14, 31.85, 27.85, 25.26, 24.60, 21.24, 14.28. HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₃₀O₆Na: 389.1935; found: 389.1938 [M+Na]⁺.

[0037] 实施例3

[0038] 将366mg (1.0mmol)佛司可林内酯产物2溶于无水二氯乙烷(10ml)中,依次加入200mg (1.2mmol)无水醋酸银、363mg (2.0mmol)无水醋酸铜、12mg (0.05mmol)醋酸钡、408mg

(2.0mmol) 碘苯, 65℃反应18小时。反应液加入乙酸乙酯(10ml) 稀释, 过滤, 滤液依次经过水洗、饱和食盐水洗, 无水MgSO₄干燥, 减压浓缩, 通过闪过柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=15:1) 得到287mg白色固体, 即二萆内酯衍生物3a(产率65%)。

[0039] ¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ7.37 (dd, J=13.0, 5.7Hz, 4H, ArH), 7.28 (d, 1H, ArH), 6.58 (d, J=16.2Hz, 1H, H-16), 6.38 (d, J=16.1Hz, 1H, H-15), 4.60 (q, J=3.8Hz, 1H, H-6), 4.43 (d, J=3.0Hz, 1H, H-7), 4.14 (s, 1H, 1-OH), 3.59 (dd, J=11.1, 4.9Hz, 1H, H-1), 2.99 (d, J=18.1Hz, 1H, H-13), 2.59 (d, J=18.1Hz, 1H, H-13), 2.30 (d, J=4.9Hz, 1H, 6-OH), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.62 (d, J=3.9Hz, 1H, H-5), 1.57 (s, 3H, CH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.37-1.33 (m, 1H), 1.25 (s, 3H, CH₃), 1.24-1.18 (m, 1H), 1.09 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ215.23, 179.45, 136.04, 133.56, 129.21, 128.80, 128.14, 126.53, 87.72, 83.49, 79.24, 74.46, 64.44, 48.50, 46.60, 45.83, 41.15, 34.14, 31.85, 28.50, 25.16, 24.61, 21.20, 14.15. HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₆H₃₄O₆Na: 465.2248; found: 465.2255 [M+Na]⁺.

[0040] 实施例4-6

[0041] 根据以上实施例3的方法, 将碘苯分别换为对氯碘苯、对甲氧基碘苯和对三氟甲氧基碘苯, 制备二萆内酯衍生物3b-3d。

[0042] 下面列出是二萆内酯衍生物3b-3d的理化数据: 3b: 产率76%。¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ7.32 (s, 4H, ArH), 6.53 (d, J=16.2Hz, 1H, H-16), 6.35 (d, J=16.2Hz, 1H, H-15), 4.58 (q, J=3.6Hz, 1H, H-6), 4.44 (d, J=3.0Hz, 1H, H-7), 4.14 (s, 1H, 1-OH), 3.60 (dd, J=10.7, 5.3Hz, 1H, H-1), 2.97 (d, J=18.2Hz, 1H, H-13), 2.59 (d, J=18.1Hz, 1H, H-13), 2.20 (d, J=4.9Hz, 1H, 1-OH), 1.71 (m, 1H), 1.66 (d, J=3.6Hz, 1H, H-5), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.43-1.38 (m, 1H), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.27 (m, 1H), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ215.01, 179.47, 134.57, 134.13, 133.75, 128.97, 128.05, 127.73, 87.69, 83.46, 79.21, 74.52, 64.42, 48.38, 46.64, 45.91, 41.17, 34.14, 31.88, 28.36, 25.16, 24.60, 21.19, 14.25. HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₆H₃₃O₆ClNa: 499.1858; found: 499.1868 [M+Na]⁺.

[0043] 3c: 产率75%。¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ7.33 (d, J=8.2Hz, 2H, ArH), 6.89 (d, J=8.2Hz, 2H, ArH), 6.52 (d, J=16.2Hz, 1H, H-16), 6.23 (d, J=16.2Hz, 1H, H-15), 4.58 (q, J=3.8Hz, 1H, H-6), 4.43 (d, J=2.9Hz, 1H, H-7), 4.16 (s, 1H, 1-OH), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.61 (dd, J=11.0, 5.1Hz, 1H, H-1), 2.97 (d, J=18.1Hz, 1H, H-13), 2.56 (d, J=18.1Hz, 1H, H-13), 2.30 (d, J=5.0Hz, 1H, 6-OH), 1.69 (d, J=3.7Hz, 1H, H-5), 1.63 (m, 2H), 1.55 (s, 6H, CH₃), 1.37 (s, 4H, CH₃, H), 1.25 (s, 3H, CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ215.38, 179.44, 159.57, 131.33, 128.78, 128.75, 127.75, 114.19, 87.85, 83.41, 79.32, 74.45, 64.42, 55.33, 48.58, 46.54, 45.86, 41.14, 34.11, 31.83, 28.44, 25.19, 24.57, 21.21, 14.23. HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₇H₃₆O₇Na: 495.2353; found: 495.2355 [M+Na]⁺.

[0044] 3d: 产率77%。¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ7.51-7.34 (m, 2H, ArH), 7.21 (d, J=8.3Hz, 2H, ArH), 6.56 (d, J=16.2Hz, 1H, H-16), 6.36 (d, J=16.1Hz, 1H, H-15), 4.59 (q, J=3.8Hz, 1H, H-6), 4.44 (d, J=3.0Hz, 1H, H-7), 4.15 (d, J=1.6Hz, 1H, 1-OH), 3.59 (dd, J=10.9, 5.1Hz, 1H, H-1, H-1), 2.97 (d, J=18.1Hz, 1H, H-13), 2.59 (d, J=18.1Hz, 1H, H-13),

2.24 (d, J=4.7Hz, 1H, 6-OH), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.64 (d, J=3.8Hz, 1H, H-5), 1.57 (s, 3H, CH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.08 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 214.92, 179.48, 148.79, 134.83, 134.62, 127.79, 127.76, 121.27, 87.65, 79.18, 74.54, 64.40, 48.36, 46.67, 45.91, 41.17, 34.14, 31.86, 28.38, 25.15, 24.57, 21.17, 14.18. HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₇ H₃₃ O₇ Na F₃: 549.2071; found: 549.2073 [M+Na]⁺.

[0045] 为了更好地理解本发明的实质,下面分别用本发明提供的二萜内酯衍生物对LPS诱导的RAW264.7细胞NO释放的抑制作用的药理实验结果,说明其在抗炎药物研究领域中的新用途。药理实施例给出了代表性化合物的部分活性数据。必须说明,本发明的药理实施例是用于说明本发明而不是对本发明的限制。根据本发明的实质对本发明进行的简单改进都属于本发明要求保护的范围。

[0046] 药物实施例1:化合物3a-3d、佛司可林和地塞米松对LPS诱导的RAW 264.7巨噬细胞NO释放的抑制活性

[0047] 将RAW 264.7巨噬细胞以 1×10^5 个/mL的密度接种于96孔板上,在37℃、5% CO₂培养箱中孵育24h。本实验设置对照组、LPS诱导组、阳性对照地塞米松(dexamethasone, DEX)组和实验组,阳性对照组和实验组以0.2、1.0、5.0、25.0μM待测化合物3a-3d或DEX加入到处理好的RAW 264.7巨噬细胞中。放置4h后在对照组加入10μL培养基,其余组加入LPS(1.0μg/mL)用以诱导细胞,培养孵育24h,离心,收集细胞上层清液,通过一氧化氮试剂盒测定NO的释放量,并用Graphpad5软件计算IC₅₀。应用四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色(MTT)法检测化合物在20μM对RAW 264.7巨噬细胞生长的影响。

[0048] 表1化合物3a-3d、佛司可林和地塞米松对LPS诱导的RAW 264.7巨噬细胞NO释放的抑制活性

[0049]	化合物	IC ₅₀ (μM)	细胞存活率/%
	3a	4.3	99.60±1.40
	3b	3.2	99.26±4.31
	3c	1.9	99.74±4.86
	3d	4.0	99.24±1.46
[0050]	佛司可林	25.1	100.33±1.88
	DEX	8.6	99.27±2.43

[0051] 根据表1可知,本发明提供的二萜内酯衍生物具有重要的生物活性,LPS诱导的RAW 264.7巨噬细胞NO释放的抑制活性试验表明:此类式(1)所示结构的二萜内酯衍生物对LPS诱导的RAW 264.7巨噬细胞NO释放具有较好的抑制活性,实施例中化合物3a-3d抑制效果明显优于阳性对照药地塞米松和佛司可林,并且没有明显的细胞毒性,有可能发展成为新的抗炎药物。

[0052] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

