

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2009 年 4 月 2 日 (02.04.2009)

(10) 国际公布号
WO 2009/039731 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 311/86 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2008/071161
- (22) 国际申请日: 2008 年 6 月 2 日 (02.06.2008)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200710053403.2
2007 年 9 月 28 日 (28.09.2007) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 武汉远大制药集团有限公司 (WUHAN GRAND PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市硚口区古田路 5 号, Hubei 430035 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 李玮 (LI, Wei) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市硚口区古田路 5 号, Hubei 430035 (CN)。
- (74) 代理人: 武汉开元专利代理有限公司 (WUHAN KAIYUAN PATENT AGENT LTD.); 中国湖北省武汉市解放大道 1757 附 1 号, Hubei 430016 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告。

(54) Title: PREPARATION OF 5,6-DIMETHYLXANTHONE-4-ACETIC ACID, THE DERIVATIVES PREPARED AND PHARMACEUTICAL FORMULATIONS THEREOF

(54) 发明名称: 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的制备方法及由此方法制备的衍生物和药物制剂

(57) Abstract: The invention provides a method for preparing 5,6-dimethylxanthone-4-acetic acid (DMXAA) and its derivatives. The derivatives are represented by formula (I), wherein R is defined as the description. The invention also provides the pharmaceutical formulations containing such derivatives useful as excellent antitumor and antibacterial agents.

(57) 摘要:

本发明提供了一种 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸(DMXAA)及其衍生物的制备方法。所述衍生物由通式(I)表示, 其中 R 如说明书中定义。本发明还提供了包含所述衍生物的药物制剂, 其可作为良好的抗菌和抗肿瘤药物。

WO 2009/039731 A1

5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的制备方法 及由此方法制备的衍生物和药物制剂

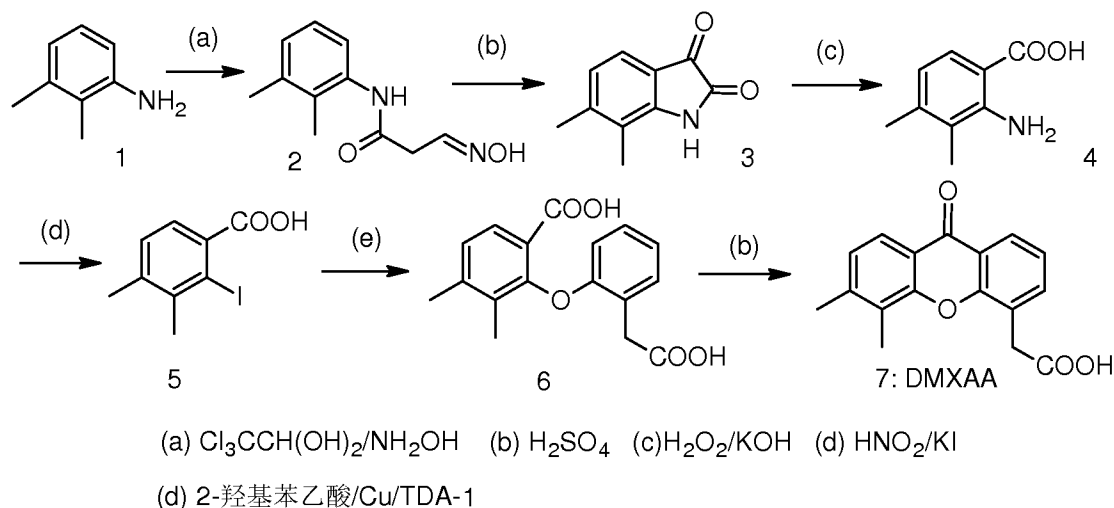
技术领域

本发明涉及一种药物化合物及其制备方法，具体说是一种具有良好的抗肿瘤和抗菌活性的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸(DMXAA) 的制备方法及由此方法制备的衍生物和药物制剂。

背景技术

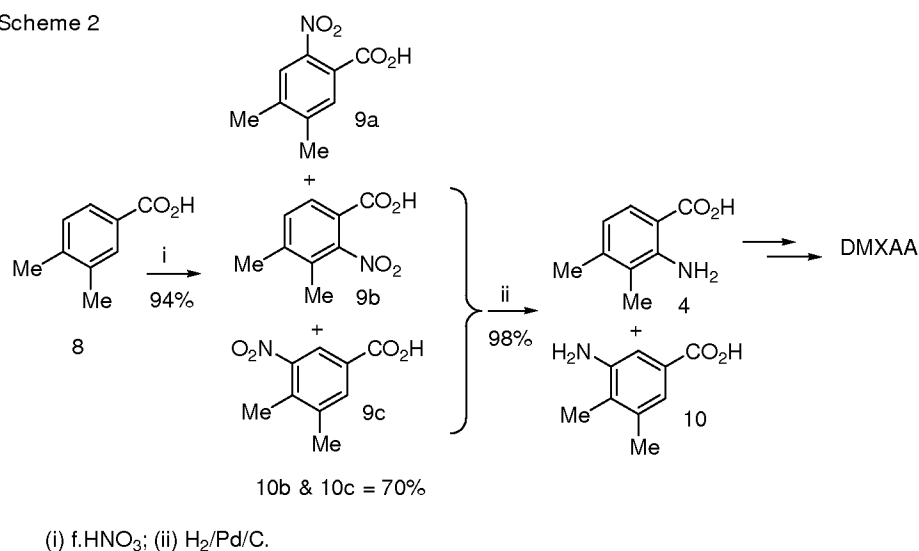
DMXAA 是一种肿瘤血管抑制剂，应用于癌症的治疗，目前它已开始应用于III期临床。Rewcastle 等(Rewcastle et al. ; J. Med. Chem. 1991, 34, 217) 报道的关于 DMXAA 的合成方法（工艺路线 1），是以 2, 3-二甲基苯胺（1）为起始原料，通过羟胺和水合三氯乙醛缩合得到异亚硝基乙酰替苯胺（2），接着通过酸催化成环得到靛红（3），接着氧化开环得到 2-氨基-3, 4-二甲基苯甲酸（4），这三步反应总收率为 37%。这种方法需要用到有毒的试剂羟胺和水合三氯乙醛，而且这是个多相反应，需要仔细控制反应时间和温度。氨基酸（4）然后在仔细控制的条件下重氮化后得碘化物（5），再与 2-羟基苯乙酸缩合得到 2-[2-（羧甲基）苯氧基]-3, 4-二甲基苯甲酸（6），再成环得到 DMXAA，6 步过程总收率约为 12%。

工艺路线 1



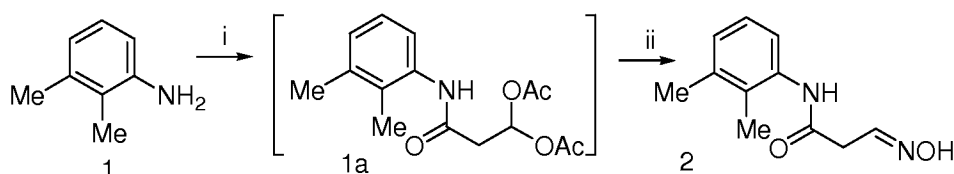
Atwell 等[Atwell et al.;Eur.J.Med.Chem., 2002,37,825]随后报道了一个可供选择的键中间体(4)的合成路线(工艺路线2),经由3,4-二甲基苯甲酸直接硝化、浓缩得到含硝基异构体的混合物(9a-9c)比例为1:8:2,通过醋酸重结晶除去9a,余下的混合物中9b和9c的比例为3.4:1。混合物催化氢化,然后转化成钠盐溶液,用醋酸中和得纯4结晶(纯度96%,总收率42%)。上述参考文献中,稍后的关于DMXAA改进的合成方法也被报道。新方法工艺路线1的方法(32%)相比对4的收率有较大的改进,但分步重结晶限制了它的工业化生产。工艺路线2

Scheme 2



Rewcastle 等[Rewcastle et al., Tet. Lett., 2005, 46, 8719]报道了一种经原始合成改进的第一步反应（从 1 到异亚硝基乙酰替苯胺 2），经 2，2-二乙酰氧基乙酰氯酰化，直接处理得双乙酸盐粗品（1a），经羟胺得到 2（工艺路线 2）。相比最开始的合成中[Rewcastle et al.; J. Med. Chem. 1991, 34, 217]的非均相反应 54% 的收率，在此均相反应中，收率达到 83%。工艺路线 3

Scheme 3

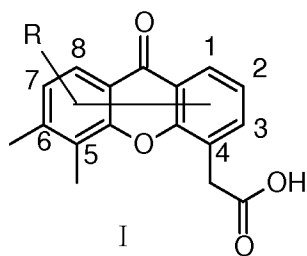


以上方法存在工艺复杂、收率低、工业化难以控制和污染严重的缺点。

发明内容

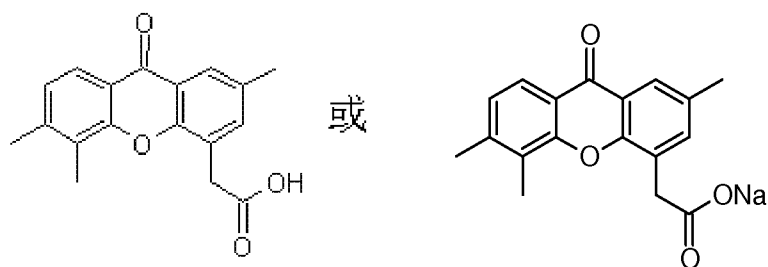
本发明的目的就是针对现有技术的缺陷，提供一种 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸 (DMXAA) 的制备方法及由此方法制备的衍生物和药物制剂。

本发明的技术方案是这样实现的：它由以下通式（I）表示：

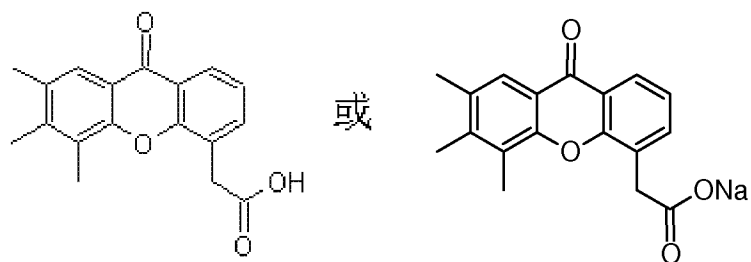


其中 R，表示为在 1、2、3、7、8 有效位置上的最多可达两个的取代基，如低链烷基，卤素，CF₃，CN，NO₂，NH₂，CH₂COOH，OR₂，OH，NHSO₂R₂，SR₂，CH₂CONHR₂ 或 NHR₂；其中 R₂ 为低链烷基，或含 OH，NH₂，OCH₃ 的低链烷基。任何两个有效邻位上的两个 R 基团也可以表示为 -CH=CH-CH=CH-基团，用来形成一个附加的苯并环或它的盐。

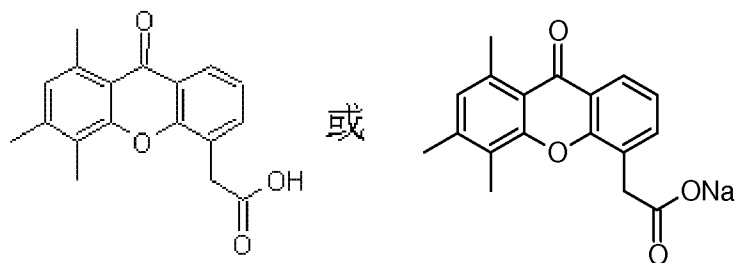
所述的衍生物具体为 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸或钠盐，其结构式如下：



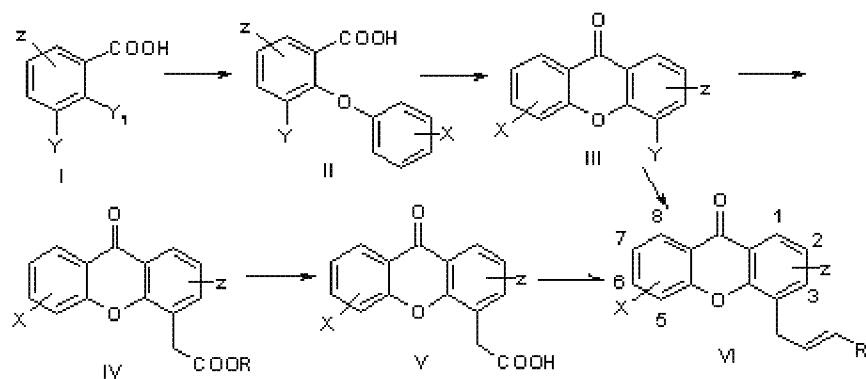
所述的衍生物又具体为 5,6,7-三甲基咕吨酮-4-乙酸或钠盐，其结构式如下：



所述的衍生物还具体为 5,6,8-三甲基咕吨酮-4-乙酸或钠盐，其结构式如下：



本发明的制备方法如下（工艺路线 4）：



其中：

X 代表 H，或者在 5-8 位这些位置最多达到四个的如下的任意取代基团（如结构式 V）：R, OR, 卤素, NO₂, NR₂, SR, SO₂R, CF₃, CN, CO₂R, CONHR 或 COR，其中 R 单独代表一种 C₁₋₆ 脂肪族基团、C₃₋₆ 饱和环状取代基团、OH、OMe、NH₂、或 NMe₂，R₂ 代表低链烷基，或含 OH, NH₂, OCH₃ 的低链烷基。

Y 代表卤素如 Cl, Br 或 I。

Y₁ 代表卤素如 Cl, Br 或 I。

Z 代表 H，或以下任意组合中的可在以上 1-3 位（如结构式 V）取代的 3 个或 3 个以下取代基：R, OR, 卤素, NO₂, NR₂, SR, SO₂R, CF₃, CN, CO₂R, CONHR, 或 COR，其中 R 单独代表一种 C₁₋₆ 脂肪族基团或一种 C₃₋₆ 饱和环状取代基团，OH、OMe、NH₂、或 NMe₂，R₂ 代表低链烷基，或含 OH, NH₂, OCH₃ 的低链烷基。

X 具体代表 5,6-diMe、5,6-diOMe、5-Cl、6-Me、5-Cl、或 6-OMe；Y 具体代表 Br；Y₁ 具体代表 I；Z 具体代表 H、2-Me、2-OMe、或 2-Cl。

X 优选为 5,6-diMe；Y 优选为 Br；Y₁ 优选为 I；Z 优选为 H。

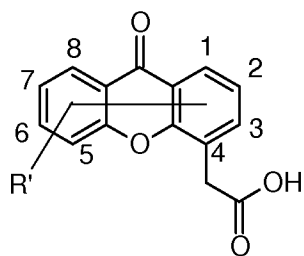
第一步由含有取代基的羧酸和含有取代基的苯酚进行缩合反应,第二步进行脱水环合反应,第三步进行酯化反应,第四步进行水解反应,第五步进行取代反应。在 I 转化成 II 的反应中,所用的酚类原料为 2,3-二甲基苯酚或 2,3,5-三甲基苯酚。在 I 转化成 II 的反应中,所用的羧酸为 3-溴-2-碘苯甲酸、3-溴-2-碘-5-甲基苯甲酸或 2-碘-3,4,5-三甲基苯甲酸。

在 I 转化成 II 的反应中,可取代的羧酸与可取代的苯酚的摩尔比为 1:1.8。优选 1:1.07。反应的催化剂为 CuCl 和三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺。

在 II 转化成 III 的反应中,脱水环合试剂为硫酸、甲磺酸、多磷酸或多磷酸酯。

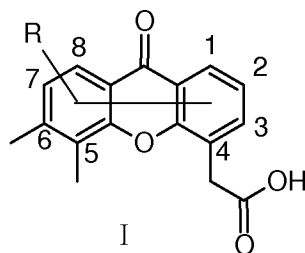
在 III 转化成 IV 的反应中,催化剂为含钨的试剂和络合物,络合物为 1,3-二-(2,6-二异丙苯基)氯化咪唑。

本发明的制备方法也同样适用于如下通式的制备:



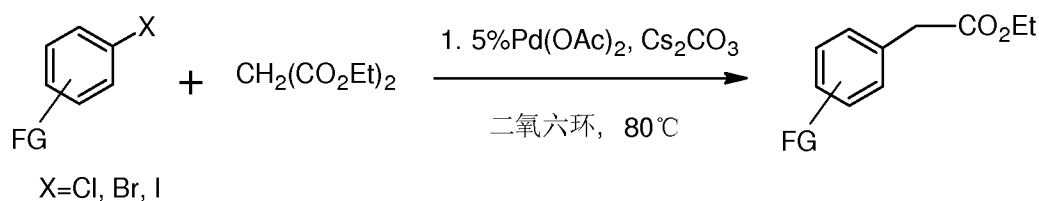
其中 R' 表示为在 1-8 的任何有效的位置上的以下任意基团中的最多可达两个的取代基,如低链烷基、卤素、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 CH_2COOH 、 OR 、 OH 、 NHSO_2R 、 SR 、 CH_2CONHR 、 NHR 、 OCH_3 或苯环中 $-\text{N}=\text{}$ 基团取代一个或两个 $-\text{CH}=\text{}$ 基团, R 表示烷基。任何两个有效邻位上的两个 R' 基团也可以表示为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团,用来形成一个附加的苯并环;或它的盐。该制备方法也同样适用于 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的合成。

本发明是具有良好的抗癌和抗菌活性药物制剂，它包括有效治疗剂量的通式 (I) 的化合物或 / 和及其药学上可接受的盐。

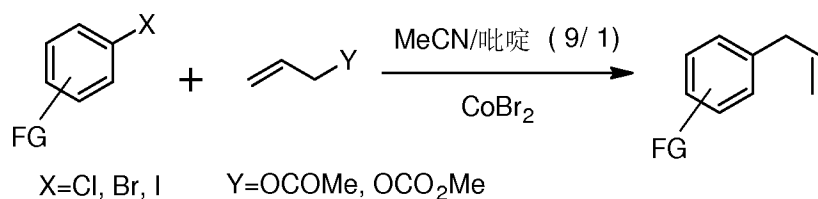


所述的药物制剂的成分中至少包含了一种通式 (I) 的化合物或 / 和及其药学上可接受的盐和一种或多种药物可接受的载体或稀释剂。通式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐可与赋形剂混合，做成可吸收的剂型，如口颊片、片剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂或膜剂。

中间体III的制备用已知的工艺路线 1 (Rewcastle et al.; J. Med. Chem. 1991, 34, 217) 的方法。带适当取代基团的二卤苯甲酸与带适当取代基团的苯酚缩合，得到带对应取代基团的 2-苯氧基苯甲酸(II)，它经脱水得咕吨酮，总收率约为 80%。通过用一个乙酰基交换卤素，两种方法可用，一种包括丙二酸二乙酯与芳基卤的结合。(Özdemir et al., Tetrahedron Letters, 2004, 45, 5823-5825)



一种可供选择的方法包括芳基卤和烯丙基醋酸盐之间的交联结合，烯丙基碳酸盐或烯丙基卤化物有被报道(Gomes et al., J. Org. Chem., 2003, 68, 1142-1145)，得到芳基烯丙基的骨架。



FG 代表活性基团

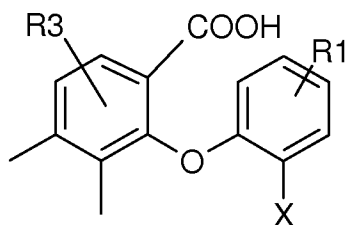
得到的咕吨酮-4-乙酸酯和 4-烯丙基咕吨酮通过水解或氧化转变成咕吨酮-4-乙酸。

以上本发明制备化合物的过程，以及以各自起始原料制备的例子，在以下的实施例中描述。

我们发现属于通式(I)范畴的咕吨酮-4-乙酸新的衍生物比 DMXAA 的抗菌和抗肿瘤活性更强，可作为良好的的抗菌和抗肿瘤药物。

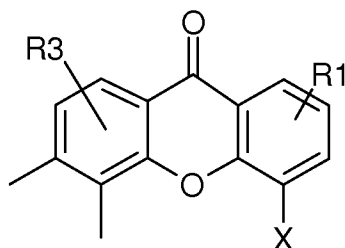
通式(I)的咕吨酮-4-乙酸及其它的盐也可由本方法制备。

例如，得到通式(II)所示的取代的邻苯氧基苯甲酸：



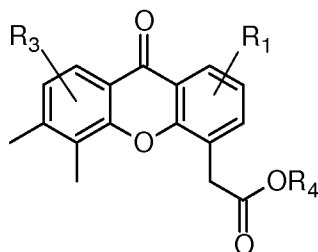
其中 R_1 是 H 或是通式 (I) 中定义的 R, R_3 被定义为 R_1 , R_1 和 R_3 中不超过一个是为 H, X 是卤原子。

脱水成环得到咕吨酮：



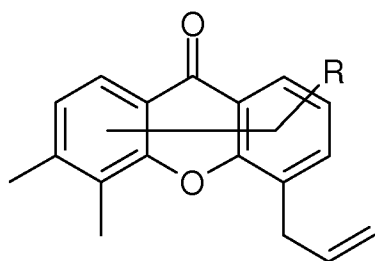
钯催化的丙二酸二酯的芳基化伴随芳基丙二酸二酯脱羧得公式(VI)表

示的咕吨酮-4-乙酸乙酯。



得到的产物用氢氧化钠水解得所需相应的式 (I) 化合物咕吨酮-4-乙酸, 如果需要, 转变成它的碱和盐的形式。

通式 (I) 的吨酮-4-乙酸及其盐也可由相应的烯丙基咕吨酮经氧化得到。



相应公式 (I) 的化合物咕吨酮-4-乙酸如需要可转化为相应的盐。

表 1 可取代的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的公式 (I)

序号	R1	熔点 (°C)	分子量
1	H	259-260	282.30
2	7-CH ₃	265-267	296.33
3	8-CH ₃	261-263	296.33
4	2-CH ₃	271-273	296.33

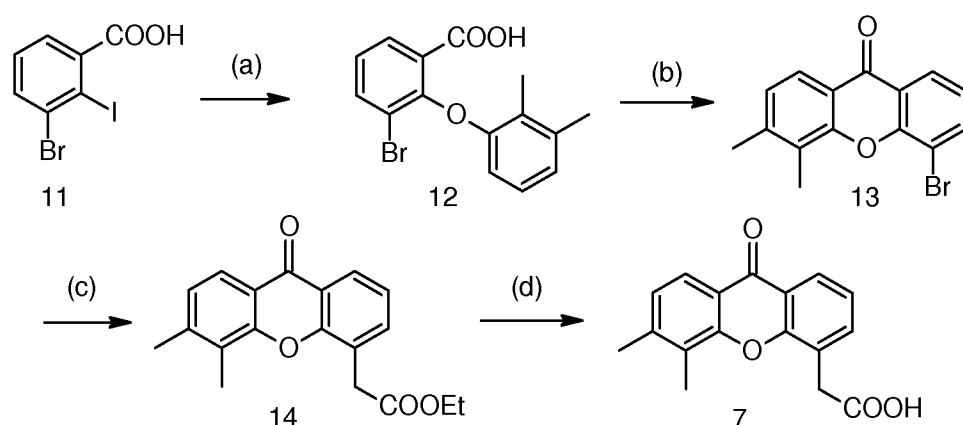
本发明提供一种完全不同于上述合成路线且大大改进了的咕吨酮-4-乙酸的合成方法, 特别是 DMXAA 的合成, 起始原料为带适当取代基团的苯甲酸和苯酚。这个路线更短、收率更高, 且不使用毒性试剂; 它没有低温或放热反应, 多数反应只用水为媒介, 使得反应更容易控制和使之较易放大

而工业化生产。

具体实施方式

下面通过具体实施例详述本发明，但本发明并不仅限于下述的实施例。

实施例 A 从 3-溴-2-碘苯甲酸开始制备 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸(DMXAA)的方法(工艺路线 5)



(a) 2, 3-二甲基苯酚/Cu/TDA-1 (b) H_2SO_4 (c) $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2/\text{Pd}$ (d) NaOH

在上述合成路线中，3-溴-2-碘苯甲酸和 2, 3-二甲基苯酚在 10%摩尔量的 CuCl 和 10%摩尔量的三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺 (TDA-1) 作用下得到苯氧基苯甲酸。苯氧基苯甲酸无需纯化，可用多种试剂(如硫酸，甲磺酸，多磷酸，多磷酸酯)脱水成环得到二甲基咕吨酮。经钯催化丙二酸二酯的芳基化得高收率的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸乙酯，水解即得到 DMXAA。

3-溴-2-(2, 3-二甲基苯酚)-苯甲酸 (12) 的制备

3-溴-2-碘苯甲酸(11)(2.56g, 7.83mmol)溶于 KOH 溶液(KOH 536mg, 9.6 mmol; H_2O 5mL)。溶液 100°C 减压浓缩，得到的固体在 100°C 真空下加热 12h 得到干燥的钾盐。金属 Na (200 mg, 8.35 mmol)溶于 100 mL MeOH ，加入 2, 3-二甲基苯酚(1.09 g, 8.35 mmol)，溶液减压浓缩至干，在 100°C 真

空下加热 12h 得到干燥的钠盐。将此钠盐溶于 15 mL 无水二甲基亚砷，加入三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺 (TDA-1, 1.0 mL)。混合物在无水条件下室温搅拌直到均匀。加入 CuCl(350 mg)和 11 的钾盐粉末，混合物在 85℃ 搅拌反应 4 h。冷却至室温，用 NaOH 溶液冲洗 (NaOH 200 mg, 水 100 mL)，硅藻土过滤，用 1 N HCl 酸化至 pH 2-3。收集半固体的沉淀物，水洗，干燥，得到粗品 3-溴-2-(2, 3-二甲基苯酚)-苯甲酸 (12) (2.36g, 7.35 mmol, 75%)，粗品不需进一步处理，可直接用于下一步反应。

4-溴-5, 6-二甲基咕吨酮(13)的制备

粗品 3-溴-2-(2, 3-二甲基苯酚)-苯甲酸 (12) (2.36 g, 7.35 mmol) 加入搅拌中的硫酸溶液 (浓硫酸 55 mL, 水 20 mL) 中。混合物 90℃ 反应 30 min, 冷却至室温，用 200 mL 冰水稀释，有固体析出，过滤，水洗，干燥，用 EtOAc/MeOH 重结晶，得淡黄色固体 4-溴-5, 6-二甲基咕吨酮(13) (2.0 g, 90%): Mp(EtOAc/MeOH) 230-231 °C; $^1\text{H-NMR}$ [(CD₃)₂SO] δ 8.10 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, H1), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, H8), 7.77 (dd, J = 7.2, 1.5, H3), 7.43 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, H2), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, H7), 2.41 (s, 3H, -CH₃), 2.38 (s, 3H, -CH₃).; $^{13}\text{C-NMR}$ δ 171.6, 153.6, 152.1, 143.3, 136.9, 128.0, 125.6, 125.3, 124.5, 123.9, 120.2, 120.0, 119.7, 20.3, 12.4.

5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸乙酯(14)的制备

粉状固体 4-溴-5, 6-二甲基咕吨酮(13) (2.2g, 7.25mmol), 1,3-二-(2,6-二异丙苯基)氯化咪唑(Ipr.HCl, 60mg, 0.15mmol, 2%摩尔量), Pd(OAc)₂(35mg, 2%摩尔量), Cs₂CO₃(4.7g, 14.5mmol), 丙二酸二乙酯(1.16g, 7.25mmol), 加入 20ml 二氧六环, 80℃ 加热反应 24h, 然后冷却至室温, 用 100ml EtOAc

稀释。过滤出黑色的固体沉淀，滤液浓缩，用 EtOAc/MeOH 重结晶得微黄色固体 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸乙酯 (14) (2.0g, 90%) : Mp(EtOAc/MeOH)209-211 °C; $^1\text{H-NMR}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}] \delta$ 8.09 (dd, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$, H1), 7.90(d, $J=8.1\text{Hz}$, H8), 7.78(dd, $J=7.2, 1.5$, H3), 7.40(dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$, H2), 7.27(d, $J=8.1\text{Hz}$, H7), 4.15(m, 2H), 3.97(s, 2H, $-\text{CH}_2$), 2.40(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.35(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.14(m, 3H). $^{13}\text{C-NMR} \delta$ 175.0, 171.6, 153.6, 152.1, 143.3, 136.9, 128.0, 125.6, 125.3, 124.5, 123.9, 120.2, 120.0, 119.7, 60.2, 53.3, 20.3, 12.4.

5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸钠的制备

在整个制备过程中，5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸要避光保存。5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸乙酯(96g, 0.311mol) 加入 350ml 甲醇，加入 NaOH 溶液(NaOH 24.88g, 0.622mol; H_2O 350ml)。反应混合物逐渐加热直至 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸乙酯全部溶解。40 °C 搅拌，完全水解后，用乙酸酸化得白色沉淀，过滤干燥得到粗品。将粗品加入 350ml 甲醇，加入 NaHCO_3 溶液(NaHCO_3 31.34g, 0.373mol; H_2O 350ml)。混合物逐渐加热直至 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸全部溶解。旋转蒸发浓缩得到 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸钠粗品，100 °C 烘箱干燥过夜。5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸钠粗品加入 1600ml 甲醇中，加热回流 1h 后，热的反应液用硅藻土过滤。用 500ml 热的甲醇洗涤硅藻土，滤液合并，减压浓缩直至结晶出现。冷却至室温，反应液冷冻过夜。过滤得到 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸钠结晶，先用 300ml 冰甲醇洗涤，再用 500ml 正己烷洗涤。100 °C 干燥 48h，得 62g (66%) 纯的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸钠。 $^1\text{H-NMR}$ 确认产物，HPLC 纯度 100%。母液浓缩后再用甲醇重结晶，得到 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸钠 22g (23%)，HPLC 纯度 >98%。

类似的反应用 3-溴-2-碘苯甲酸取代（如工艺路线 6）或者三甲基色氨酸取代（如工艺路线 7 和 8），得到取代的 2-苯氧基苯甲酸。

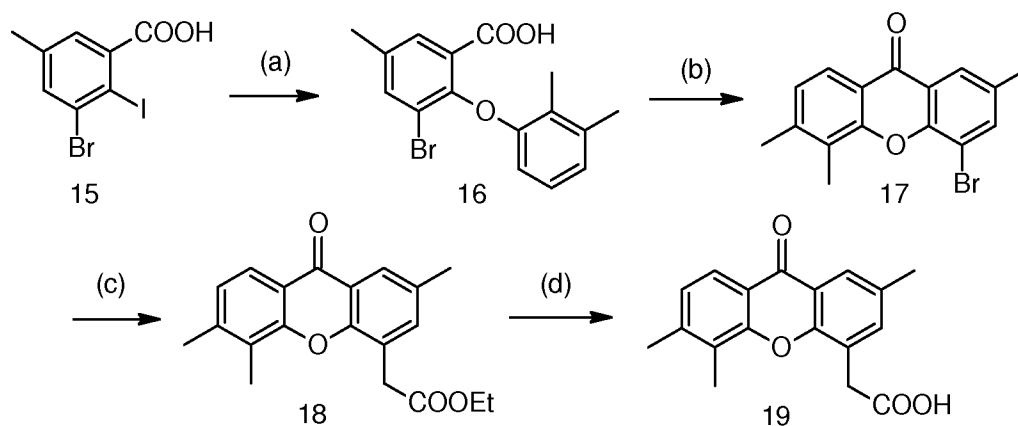
以上的粗品酸如实施例 A 所示用硫酸环合，得到取代的 4-溴-咕吨酮，收率 90%。

以上化合物如实施例 A 所示，与丙二酸二乙酯在钯和配基存在下反应，得到取代的咕吨酮-4-乙酸乙酯，水解得到目标化合物。

实施例 B

用工艺路线 6 中的工艺通过 3-溴-2-碘苯甲酸制备 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸。

工艺路线 6:



(a) 2, 3-二甲基苯酚/Cu/TDA-1 (b) H_2SO_4 (c) $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2/\text{Pd}$ (d) NaOH

3-溴-2-(2,3-二甲基苯氧基)-5-甲基苯甲酸（16）的制备

如实施例 A，以 3-溴-2-碘-5-甲基苯甲酸为起始原料制得粗品（16），收率 76%。

4-溴-2,5,6-三甲基咕吨酮（17）的制备

粗品 3-溴-2-(2,3-二甲基苯氧基)-5-甲基苯甲酸（16）如实施例 A 的方法用硫酸处理，用 EtOAc/MeOH 重结晶得浅黄色固体，收率 91%：Mp

(EtOAc/MeOH) 236-238°C; $^1\text{H-NMR}$ $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8.12(s,1H), 8.10(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.75(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.42(s, 1H), 2.55(s, 3H), 2.46(s,3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 171.6, 153.6, 152.1, 143.3, 136.9, 128.0, 125.6, 125.3, 124.5, 123.9, 120.2, 120.0, 119.7, 21.8, 20.3, 12.4.

2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸乙酯 (18) 的制备

精制品 4-溴-2,5,6-三甲基咕吨酮 (17) (2.3g, 7.25mmol), 1,3-二-(2,6-二异丙苯基)氯化咪唑(Ipr.HCl, 60mg, 0.15mmol, 2mol%), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (35mg, 2mol%), Cs_2CO_3 (4.7g, 14.5mmol), 丙二酸二乙酯 (1.16g, 7.25mmol), 加入 20ml 二氧六环, 80°C 加热 24h, 然后冷却至室温, 用 100ml 乙酸乙酯稀释。过滤出黑色的固体沉淀物, 滤液浓缩, 用 EtOAc/MeOH 重结晶得到微黄色固体 18(2.1g, 92%): $\text{Mp}(\text{EtOAc/MeOH})$ 209-211°C; $^1\text{H-NMR}$ $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8.16(s, 1H), 8.13(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.43(s, 1H), 3.48(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.22(m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 175.0, 171.6, 153.6, 152.1, 143.3, 136.9, 128.0, 125.6, 125.3, 124.5, 123.9, 120.2, 120.0, 119.7, 60.1, 53.3, 22.3, 20.3, 12.4.

2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸钠的制备

与实施例 A 相似, 得 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸钠。

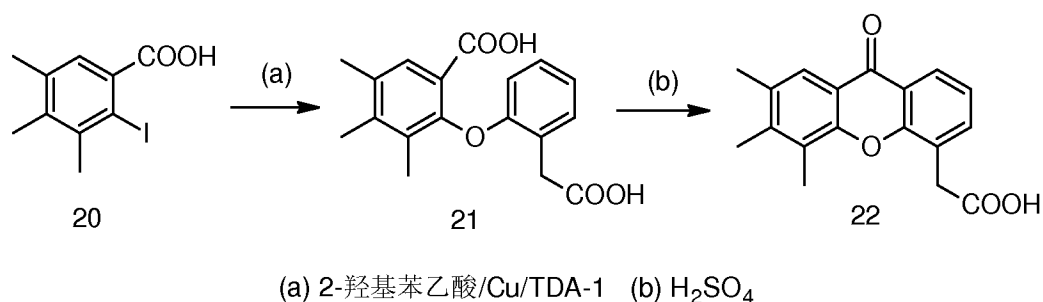
实施例 C

用工艺路线 7 中的工艺通过 2-碘-3,4,5-三甲基苯甲酸制备 5,6,7-三甲基咕吨酮-4-乙酸。

如工艺路线 7 所示, 2-碘-3,4,5-三甲基苯甲酸 (通过 Suzuki et al, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1971, 44, 2871 报道的方法制备) 和 2-羟基苯乙酸反应得到

2-[2-(羧甲基)苯氧基]-3,4,5-三甲基苯甲酸，后通过脱水成环得 7-MeDMXAA，总收率 68%。

工艺路线 7:



2-[2-(羧甲基)苯氧基]-3,4,5-三甲基苯甲酸 (20) 的制备

2-碘-3,4,5-三甲基苯甲酸(2.41g, 8.3mmol)溶于 KOH 溶液(KOH 536mg, 9.6mmol; 水 5ml)。溶液 100℃减压浓缩，得到的固体在 100℃真空干燥 12h，得干燥的钾盐。金属 Na(284mg, 12.3mmol)溶于甲醇 100ml，加入 2-羟基苯乙酸(1.27g, 8.35mmol)，溶液减压浓缩，然后在 100℃真空干燥 12h，得无水二钠盐。将此二钠盐溶于 15ml 无水二甲基亚砜 (DMSO)，并加入三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺(TDA-1, 1.0ml)。混合液在无水条件下室温搅拌均匀。加入 CuCl(350mg)和 2-碘-3,4,5-三甲基苯甲酸钾粉末，反应液在 85℃下搅拌反应 4h。冷却至室温后，混合液用 NaOH 溶液(NaOH 200mg; H₂O 100ml)稀释，用硅藻土过滤，然后用 1N 盐酸酸化至 pH 2-3。固体沉淀物水洗、干燥后，得到粗品(2.3g, 73%)。粗品不需进一步纯化，可以直接用于下一步反应中。

5,6,7-三甲基咕吨酮-4-乙酸 (21) 的制备

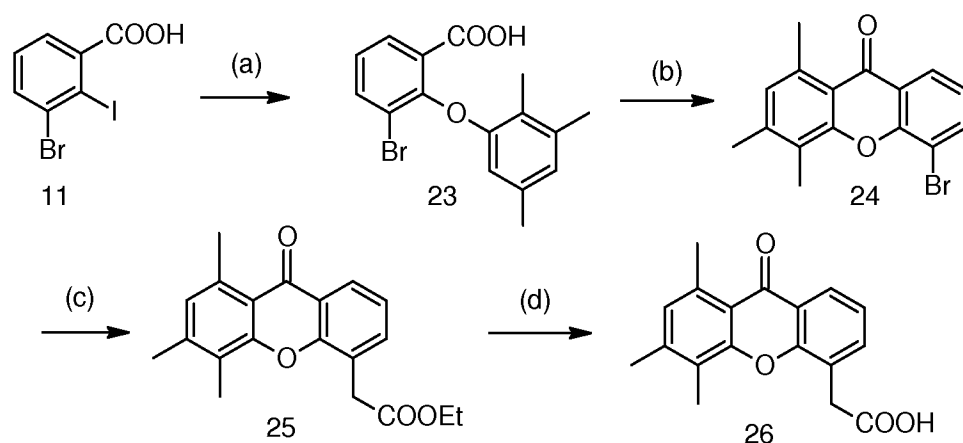
粗品 20 的粉末(2.36g, 6.23mmol)加入搅拌中的硫酸溶液 (浓硫酸 55 mL, 水 20 mL) 中，90℃反应 30 min，冷却至室温，用 200 mL 冰水稀释，

有固体析出，过滤，水洗，干燥，用 EtOAc/MeOH 重结晶，得浅黄色固体 (1.9 g, 88%): Mp (EtOAc/MeOH) 265-267 °C; $^1\text{H-NMR}$ $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 12.63 (brs, 1H, -COOH), 8.09 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, H1), 7.90 (s, H8), 7.78 (dd, $J = 7.2, 1.5$, H3), 7.40 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, H2), 3.97 (s, 2H, -CH₂), 2.43 (s, 3H, -CH₃), 2.40 (s, 3H, -CH₃), 2.33 (s, 3H, -CH₃).

实施例 D

用工艺路线 8 中的工艺通过 3-溴-2-碘苯甲酸制备 5,6,8-三甲基咕吨酮-4-乙酸。

工艺路线 8



(a) 2, 3, 5-三甲基苯酚/Cu/TDA-1 (b) H_2SO_4 (c) $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2/\text{Pd}$ (d) NaOH

3-溴-2-(2,3,5-三甲基苯氧基)苯甲酸 (23) 的制备

如实施例 A，以 3-溴-2-碘苯甲酸和 2,3,5-三甲基苯酚为起始原料制得粗品，收率 70%。

4-溴-5,6,8-三甲基咕吨酮 (24) 的制备

粗品 23 如实施例 A 用硫酸处理后，得浅黄色固体，收率 85%: mp (EtOAc/MeOH) 230-231 °C; $^1\text{H-NMR}$ $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8.12 (s, 1 H), 8.06 (dd, $J =$

7.9, 1,7 Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H); ^{13}C -NMR δ 171.6, 153.6, 152.1, 143.3, 136.9, 128.0, 125.6, 125.3, 124.5, 123.9, 120.2, 120.0, 119.7, 20.3, 19.4, 19.0.

5,6,8-三甲基咕吨酮-4-乙酸乙酯 (25) 的制备

精制品 24(2.3 g, 7.25 mmol), 1,3-二-(2,6-二异丙苯基)氯化咪唑(Ipr.HCl, 60 mg, 0.15 mmol, 2 mol%), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (35 mg, 2 mol%), Cs_2CO_3 (4.7 g, 14.5 mmol), 丙二酸二乙酯(1.16 g, 7.25 mmol), 加入 20ml 二氧六环, 80℃加热 24h, 冷却至室温, 用 100ml 乙酸乙酯稀释。过滤出黑色的固体沉淀, 滤液浓缩, 用 EtOAc/MeOH 重结晶得到微黄色固体 25 (1.8g, 85%): mp (EtOAc/MeOH) 209-211 °C; ^1H -NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.12 (s, 1 H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 1,7$ Hz, 1 H), 7.79 (, dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.21 (m, 3 H); ^{13}C -NMR δ 175.0, 171.6, 153.6, 152.1, 143.3, 136.9, 128.0, 125.6, 125.3, 124.5, 123.9, 120.2, 120.0, 119.7, 60.5, 53.3, 20.3, 21.0, 12.4.

5,6,8-三甲基咕吨酮-4-乙酸钠

与实施例 A 相似, 得 5,6,8-三甲基咕吨酮-4-乙酸钠。

实施例 E

根据表格 II 所给数据显示, 通式(I)的化合物具有抗癌活性。

化合物细胞毒素的活性可通过以下的方法检测。

克隆 38 号肿瘤由从 Mason Research Inc.获得, 并注射进实验鼠体内, 通过短期组织化验来评估抗肿瘤效果。将化合物溶于盐水注射液进行腹腔膜单注入, 在从 1.5 倍区间上升到最大耐受剂量的范围内, 每个剂量级至少有

2 个（通常为 3 个）独立的测定，每次实验使用 5 只老鼠为一组进行。所有化合物被证实比 DMXAA 更为有效。

表 II

NO	R	OD	活性
1	H	30	++
2	2-CH ₃	25	++
3	7-CH ₃	30	++
4	8-CH ₃	30	++

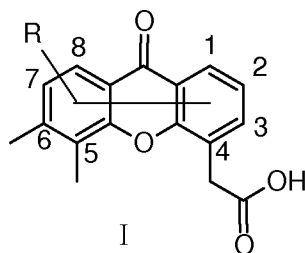
OD = 每毫克/千克药物的最小剂量，注入腹腔膜内单个剂量盐水注射液，以达到引用活动的水平。++ = >90% 实验横截面坏死。

表 II 的结果显示通式(I)的化合物作为抗癌药物是有用的，尤其是针对实体瘤，同时也具有有效的免疫刺激活性。

本发明因此提供了一种通式(I)的化合物及其药学上可接受的盐作为药物，尤其是用作肿瘤治疗和部分癌症治疗的药物。

权 利 要 求 书

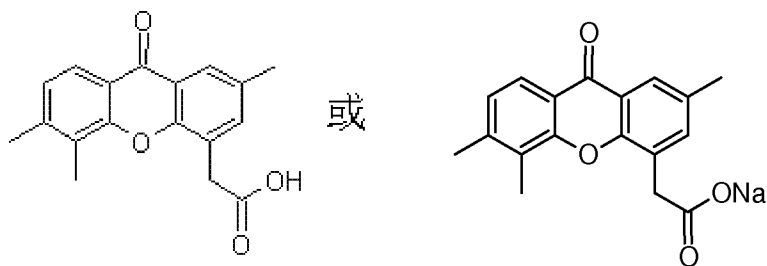
1. 一种 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物，它由以下通式（I）表示：



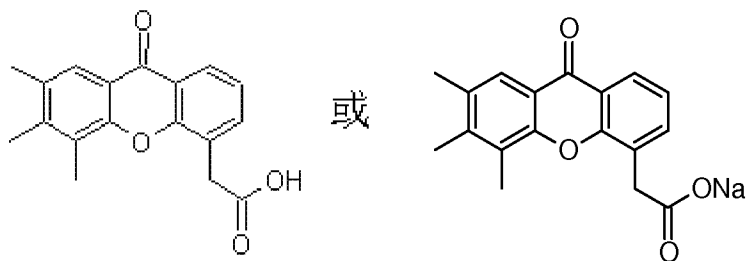
其中 R，表示为在 1、2、3、7、8 有效位置上的最多可达两个的取代基，如低链烷基，卤素， CF_3 ， CN ， NO_2 ， NH_2 ， CH_2COOH ， OR_2 ， OH ， NHSO_2R_2 ， SR_2 ， $\text{CH}_2\text{CONHR}_2$ 或 NHR_2 ；其中 R_2 代表低链烷基，或含 OH ， NH_2 ， OCH_3 的低链烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物，其特征在于：任何两个有效邻位上的两个 R 基团表示为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团，用来形成一个附加的苯并环或它的盐。

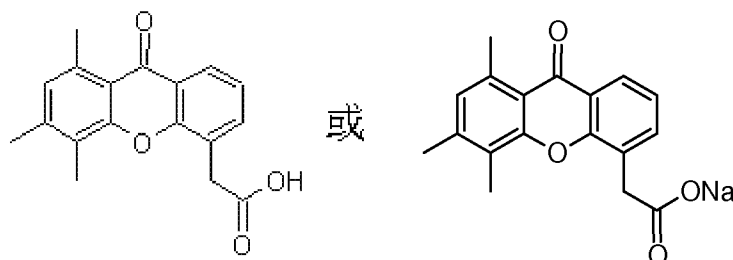
3、根据权利要求 1 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物，其特征在于：所述的衍生物为 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸或钠盐，其结构式如下：



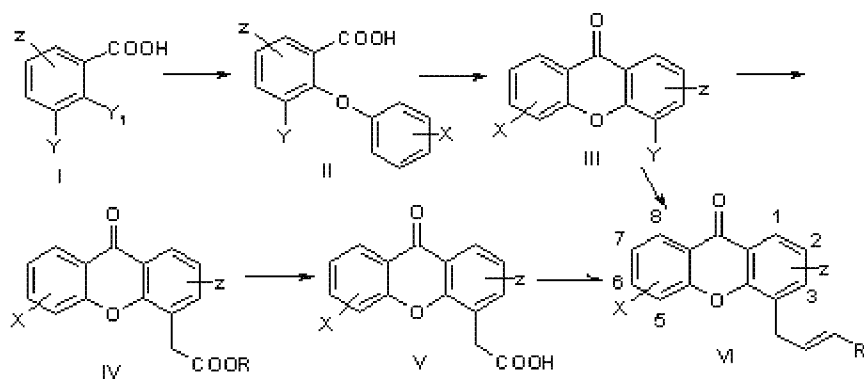
4、根据权利要求 1 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物，其特征在于：所述的衍生物为 5,6,7-三甲基咕吨酮-4-乙酸或钠盐，其结构式如下：



5、根据权利要求1所述的5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物，其特征在于：所述的衍生物为5,6,8-三甲基咕吨酮-4-乙酸或钠盐，其结构式如下：



6、根据权利要求1-5所述的任意一种5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物并包括5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸本身，其特征在于，其制备方法如下：



其中：

X 代表 H，或者在 5-8 位这些位置最多达到四个的如下的任意取代基团：R, OR, 卤素, NO₂, NR₂, SR, SO₂R, CF₃, CN, CO₂R, CONHR 或 COR，其中 R 单独代表一种 C₁₋₆ 脂肪族基团、C₃₋₆ 饱和环状取代基团、OH、OMe、NH₂、或 NMe₂，R₂ 代表低链烷基，或含 OH, NH₂, OCH₃ 的低链烷基。

Y 代表卤素如 Cl, Br 或 I。

Y_1 代表卤素如 Cl, Br 或 I。

Z 代表 H, 或以下任意组合中的可在以上 1-3 位取代的 3 个或 3 个以下取代基: R, OR, 卤素, NO_2 , NR_2 , SR, SO_2R , CF_3 , CN, CO_2R , CONHR, 或 COR, 其中 R 单独代表一种 C_{1-6} 脂肪族基团或一种 C_{3-6} 饱和环状取代基团, OH、OMe、 NH_2 、或 NMe_2 , R_2 代表低链烷基, 或含 OH, NH_2 , OCH_3 的低链烷基。

7、根据权利要求 6 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物的制备方法, 其特征在于: X 代表 5,6-diMe、5,6-diOMe、5-Cl、6-Me、5-Cl、或 6-OMe; Y 代表 Br; Y_1 代表 I; Z 代表 H、2-Me、2-OMe、或 2-Cl。

8、根据权利要求 6 或 7 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物的制备方法, 其特征在于: X 为 5,6-diMe; Y 为 Br; Y_1 为 I; Z 为 H。

9、根据权利要求 8 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物的制备方法, 其特征在于: 在 I 转化成 II 的反应中, 所用的酚类原料为 2,3-二甲基苯酚或 2,3,5-三甲基苯酚。

10、根据权利要求 8 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物的制备方法, 其特征在于, 在 I 转化成 II 的反应中, 所用的羧酸为 3-溴-2-碘苯甲酸、3-溴-2-碘-5-甲基苯甲酸或 2-碘-3,4,5-三甲基苯甲酸。

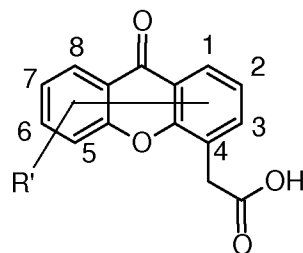
11、根据权利要求 6 或 7 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物的制备方法, 其特征在于, 在 I 转化成 II 的反应中, 含有取代基的羧酸与含有取代基的苯酚的摩尔比为 1: 1.8。

12. 根据权利要求 6 或 7 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物的制备方法, 其特征在于, 在 I 转化成 II 的反应中, 反应的催化剂为 CuCl 和三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺。

13. 根据权利要求 6 或 7 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物的制备方法, 其特征在于, 在 II 转化成 III 的反应中, 脱水环合试剂为硫酸、甲磺酸、多磷酸或多磷酸酯。

14. 根据权利要求 6 或 7 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物的制备方法, 其特征在于, 在 III 转化成 IV 的反应中, 催化剂为含钼的试剂和络合物, 络合物为 1,3-二-(2,6-二异丙苯基)氯化咪唑。

15. 根据权利要求 6 或 7 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物的制备方法, 其特征在于: 该制备方法也同样适用于如下通式的制备:

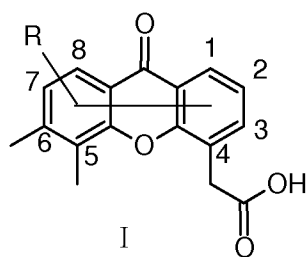


其中 R' 表示为在 1-8 的任何有效的位置上的以下任意基团中的最多可达两个的取代基, 如低链烷基、卤素、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 CH_2COOH 、 OR 、 OH 、 NHSO_2R 、 SR 、 CH_2CONHR 、 NHR 、 OCH_3 或苯环中 $-\text{N}=\text{基团}$ 取代一个或两个 $-\text{CH}=\text{基团}$, R 表示烷基。

16. 根据权利要求 15 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物的制备方法, 其特征在于, 任何两个有效邻位上的两个 R' 基团也可以表示为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团, 用来形成一个附加的苯并环; 或它的盐。

17. 根据权利要求 15 所述的 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的衍生物的制备方法, 其特征在于: 该制备方法也同样适用于 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸的合成。

18. 一种具有良好的抗癌和抗菌活性药物制剂, 它包括有效治疗剂量的通式 (I) 的化合物或 / 和及其药学上可接受的盐。



19. 根据权利要求 18 所述的具有良好的抗癌和抗菌活性药物制剂, 其特征在于: 所述的药物制剂的成分中至少包含了一种通式 (I) 的化合物或 / 和及其药学上可接受的盐和一种或多种药物可接受的载体或稀释剂。

20. 根据权利要求 16 或 17 所述的具有良好的抗癌和抗菌活性药物制剂, 其特征在于: 通式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐可与赋形剂混合, 做成可吸收的剂型, 如口颊片、片剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂或膜剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/071161

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D311/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, PAJ, REG, CAPLUS, xanthenon?, substructure search based on formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP0278176A (DFC NEW ZEALAND) 17 Aug 1988 (17.08.1988) see the whole document, especially formula (I), scheme I and III, compounds in the table 1, examples B and D	1-6, 18-20
Y	ÖZDEMİR I. et al., "Synthesis of arylacetic acid derivatives from diethyl malonate using in situ formed palladium(1,3-dialkylimidazolidin-2-ylidene) catalysts", Tetrahedron Letters, 2004, Vol. 45, pages 5823-5825	7-17
Y	GOMES P. et al., "Cobalt-Catalyzed Direct Electrochemical Cross-Coupling between Aryl or Heteroaryl Halides and Allylic Acetates or Carbonates", J. Org. Chem., 2003, Vol. 68, pages 1142-1145	7-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 Aug. 2008 (22.08.2008)

Date of mailing of the international search report
11 Sep. 2008 (11.09.2008)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer
XU Chi
Telephone No. (86-10)62086336

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/071161

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	REWCASTLE G. W. et al., "Potential Antitumor Agents. 61. Structure-Activity Relationships for in Vivo Colon 38 Activity among Disubstituted 9-Oxo-9H-xanthene-4-acetic Acids", J. Med. Chem., 1991, Vol. 34, pages 217-222	1-6, 18-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2008/071161

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
EP0278176A	17.08.1988	JP63295570A	01.12.1988
		US5281620A	25.01.1994
		DE3789299G	14.04.1994
		ES2061518T	16.12.1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/071161

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07D311/86 (2006.01) i

A61K31/352 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

A61P31/04 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2008/071161

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D311/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, PAJ, REG, CAPLUS, 咕吨酮, xanthenon?, 根据式(I)进行了
结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	EP0278176A (DFC NEW ZEALAND) 17.8 月 1988 (17.08.1988) 参见全文, 尤其是式(I)、流程 I 和 III, 表 1 中的化合物, 实施例 B 和实施例 D	1-6, 18-20
Y	ÖZDEMİR I.等, "Synthesis of arylacetic acid derivatives from diethyl malonate using in situ formed palladium(1,3-dialkylimidazolidin-2-ylidene) catalysts", Tetrahedron Letters, 2004 年, 第 45 卷, 第 5823-5825 页	7-17
Y	GOMES P.等, "Cobalt-Catalyzed Direct Electrochemical Cross-Coupling between Aryl or Heteroaryl Halides and Allylic Acetates or Carbonates", J. Org. Chem., 2003 年, 第 68 卷, 第 1142-1145 页	7-17

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

22.8 月 2008 (22.08.2008)

国际检索报告邮寄日期

11.9 月 2008 (11.09.2008)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

徐赤

电话号码: (86-10) 62086336

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	REWCASTLE G. W.等, "Potential Antitumor Agents. 61. Structure-Activity Relationships for in Vivo Colon 38 Activity among Disubstituted 9-Oxo-9H-xanthene-4-acetic Acids", J. Med. Chem., 1991 年, 第 34 卷, 第 217-222 页	1-6, 18-20

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/071161

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
EP0278176A	17.08.1988	JP63295570A	01.12.1988
		US5281620A	25.01.1994
		DE3789299G	14.04.1994
		ES2061518T	16.12.1994

A. 主题的分类

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07D311/86 (2006.01) i

A61K31/352 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

A61P31/04 (2006.01) i