

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810014507.7

[51] Int. Cl.

C07F 9/653 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年7月30日

[11] 公开号 CN 101230074A

[22] 申请日 2008.1.29

[21] 申请号 200810014507.7

[71] 申请人 中国海洋大学

地址 266100 山东省青岛市崂山区松岭路 238 号

[72] 发明人 李英霞 赵育 李春霞 王鹏
李静 耿美玉

权利要求书 1 页 说明书 3 页

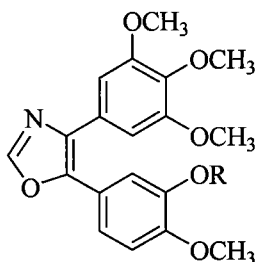
[54] 发明名称

噁唑类化合物的磷酸盐衍生物及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开一种噁唑类化合物的磷酸盐衍生物，制备时将 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基) - 5 - (3 - 羟基 - 4 - 甲氧基苯基) 噁唑溶于乙腈和 N, N - 二甲基甲酰胺的混和溶剂中，与四氯化碳、二甲氨基吡啶及二苄基磷酸反应，制备噁唑类化合物的苄基磷酸酯；然后利用三甲基溴化硅脱除苄基磷酸酯的苄基得到噁唑的磷酸衍生物；最后使噁唑的磷酸衍生物与甲醇钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氨水或醋酸钙反应，得到噁唑类化合物的磷酸盐衍生物。制备方法简洁高效、具有通用性。制备的系列噁唑类化合物的磷酸盐衍生物能够作为抑制微管聚集、选择性靶向肿瘤血管的结构新颖的抗肿瘤药物进行应用。

1. 一种噁唑类化合物的磷酸盐衍生物，其特征是它的结构式如下：



式中 R 为 $P(O)(ONa)_2$ 、 $P(O)(OK)_2$ 、 $P(O)(OLi)_2$ 、 $P(O)(ONH_4)_2$ 或 $P(O)O_2Ca$ 。

2. 权利要求 1 所述的噁唑类化合物的磷酸盐衍生物的制备方法，其特征是将 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑溶于乙腈和 N,N-二甲基甲酰胺的混和溶剂中，与四氯化碳、二甲氨基吡啶及二苄基磷酸反应，制备噁唑类化合物的苄基磷酸酯；然后利用三甲基溴化硅脱除苄基磷酸酯的苄基得到噁唑的磷酸衍生物；最后使噁唑的磷酸衍生物与甲醇钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氨水或醋酸钙反应，得到噁唑类化合物的磷酸盐衍生物。

3. 如权利要求 2 所述的噁唑类化合物的磷酸盐衍生物的制备方法，其特征是所述的 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑、四氯化碳、二甲氨基吡啶、二苄基磷酸的摩尔比是 1: 0.3-0.7: 0.1-0.2: 1-5。

4. 如权利要求 2 所述的噁唑类化合物的磷酸盐衍生物的制备方法，其特征是所述的苄基磷酸酯与三甲基溴化硅的摩尔比是 1: 3.0-5.0。

5. 如权利要求 2 所述的噁唑类化合物的磷酸盐衍生物的制备方法，其特征是所述的噁唑的磷酸衍生物与甲醇钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氨水或醋酸钙的摩尔比是 1.0: 2.0-4.0。

噁唑类化合物的磷酸盐衍生物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种噁唑类化合物的磷酸盐衍生物及其制备方法。

背景技术

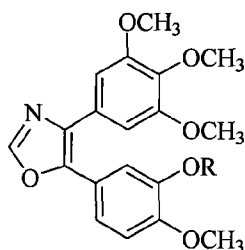
Lamellarins 是从海洋中的海绵、海鞘分离得到的一大家族的多芳烃生物碱类化合物，其结构特征为一吡咯中心被多羟基或多甲氧基苯环取代。研究表明 Lamellarins 对多种肿瘤细胞株有极强的细胞毒活性，但是其合成的复杂性使其成药变得非常困难。

抗肿瘤药物 Combretastatin A-4 (简称 CA-4) 是从南非植物 *Combretum caffrum* 中分离出来的二苯乙烯类化合物，其对 P388 细胞株的 ED₅₀ 值为 0.0034 μg/mL，微管蛋白聚合抑制活性的 IC₅₀ 为 2-3 μM。它具有以顺式双键连接的 3, 4, 5-三甲氧基取代的 A 环和 3-羟基 4-甲氧基取代的 B 环。CA-4 是一种多靶点的新型抗肿瘤药物，既能有效抑制微管蛋白的聚合，也是有效的肿瘤血管生长抑制剂。但由于 CA-4 水溶性不好，导致药代动力学性能较差，限制了其在临床上的应用；另外结构中的顺式双键易异构化为热力学更稳定的反式双键，从而活性降低。Wang Le 等利用咪唑、噁唑和吡唑等杂环代替双键连接 A、B 环得到了 CA-4 杂环类似物，解决了 CA-4 双键异构化的问题。CA-4 杂环类似物中的噁唑类似物 4-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑【英文名称 4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)oxazole】对肿瘤细胞具有较好的抑制活性，但仍存在亲脂性高、水溶性不好、生物利用度低的缺陷。

发明内容

本发明的目的是提供一种噁唑类化合物的磷酸盐衍生物及其制备方法，能克服含氮的多核芳烃类化合物 Lamellarins 合成的困难，并且该磷酸盐衍生物水溶性好，生物利用度高，能够作为抑制微管聚集、选择性靶向肿瘤血管的抗肿瘤药物。

一种噁唑类化合物的磷酸盐衍生物，其特征是它的结构式如下：



式中 R 为 $P(O)(ONa)_2$ 、 $P(O)(OK)_2$ 、 $P(O)(OLi)_2$ 、 $P(O)(ONH_4)_2$ 或 $P(O)O_2Ca$ 。

上述的噁唑类化合物的磷酸盐衍生物的制备方法，其特征是将 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑溶于乙腈和 N,N-二甲基甲酰胺的混和溶剂中，与四氯化碳、二甲氨基吡啶及二苄基磷酸反应，制备噁唑类化合物的苄基磷酸酯；然后利用三甲基溴化硅脱除苄基磷酸酯的苄基得到噁唑的磷酸衍生物；最后使噁唑的磷酸衍生物与甲醇钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氨水或醋酸钙反应，得到噁唑类化合物的磷酸盐衍生物。

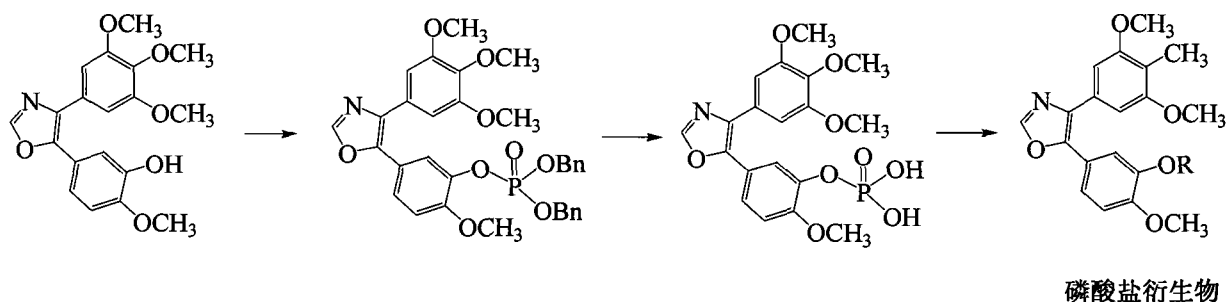
本发明的磷酸盐衍生物水溶性好，能够改善先导物的生物利用度和提高药物分子的靶向肿瘤血管性，制备方法简便，路线较短，条件易于控制，大大提高了合成的效率。

具体实施方式

结构简单且具有显著抗肿瘤活性的 Lamellarin 1C 和 CA-4 的噁唑类似物 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑在结构上具有一定的骨架相似性，CA-4 的噁唑类似物相当于用噁唑环置换 Lamellarin 骨架中心的吡咯环。因此本发明以 CA-4 的噁唑类似物模拟 Lamellarins 作为先导化合物，进行结构修饰，制备出抑制微管聚集、具有选择性靶向内皮细胞功能的高活性化合物，在此基础上来获得对体内既成肿瘤血管具有明显的破坏作用的结构新颖的微管结合类抗肿瘤药物是有意义的。

本发明将药物分子与磷酸基团相连形成磷酸盐衍生物，有助于药物分子向细胞内转运，并且在进入药物靶点前具有很好的稳定性和较长的半衰期；磷酸盐前药在体内可被内源性的磷酸酶水解为母药释放出来，而癌细胞表面磷酸酯酶活性较高使水解作用具有选择性。通过磷酸盐前药给药可以提高药物分子的水溶性、选择性以及降低药物的毒副作用和不良反应。

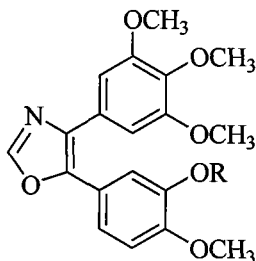
噁唑类化合物的磷酸盐衍生物的制备，其具体步骤如下：



将 0.5 mmol 的 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑溶于 10 mL 乙腈和 N,N-二甲基甲酰胺的混和溶剂中,在氩气保护下, -10°C 下滴加 0.3 mmol 四氯化碳,搅拌 10 分钟后,加入 0.1 mmol 二甲氨基吡啶,5 分钟后,缓慢滴加 1.5 mmol 二苄基磷酸, -10°C 反应 2 小时后,反应液用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,硅胶柱层析得到白色固体苄基磷酸酯。将 0.3 mmol 苄基磷酸酯溶于 5 mL 二氯甲烷中,在氩气保护、冰浴下滴加 1.0 mmol 三甲基溴化硅,搅拌 45 分钟后,减压蒸馏,得到白色固体噁唑类化合物的磷酸衍生物。不经分离,加入 5 mL 无水乙醇,然后加入碱,室温下反应过夜,减压蒸馏除去溶剂,用丙酮/水重结晶得到白色固体,即为本发明的磷酸盐衍生物。

上述反应中所述的 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑、四氯化碳、二甲氨基吡啶、二苄基磷酸的摩尔比是 1:0.3-0.7:0.1-0.2:1-5;采用三甲基溴化硅脱除苄基保护基时,所述的苄基磷酸酯与三甲基溴化硅的摩尔比是 1:3.0-5.0;所述的碱为甲醇钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氨水或醋酸钙,噁唑类化合物的磷酸衍生物与碱的摩尔比是 1.0:2.0-4.0。

上述反应得到的本发明的噁唑类化合物的磷酸盐衍生物的结构式为:



结构式中 $\text{R}=\text{P}(\text{O})(\text{ONa})_2$ 时为磷酸钠盐衍生物;结构式中 $\text{R}=\text{P}(\text{O})(\text{OK})_2$ 时为磷酸钾盐衍生物; $\text{R}=\text{P}(\text{O})(\text{OLi})_2$ 时为磷酸锂盐衍生物; $\text{R}=\text{P}(\text{O})(\text{ONH}_4)_2$ 时为磷酸铵盐衍生物; $\text{R}=\text{P}(\text{O})\text{O}_2\text{Ca}$ 时为磷酸钙盐衍生物。

本发明的噁唑类化合物的磷酸盐衍生物具有水溶性好,生物利用度高的优点,能够作为抑制微管聚集、选择性靶向肿瘤血管的抗肿瘤药物进行应用。