

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D493/18

//(C07D493/18, 31

1: 00,323: 00,321: 00)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99124012. X

[43] 公开日 2001 年 5 月 23 日

[11] 公开号 CN 1296009A

[22] 申请日 1999. 11. 12 [21] 申请号 99124012. X

[71] 申请人 中国科学院上海药物研究所

地址 200031 上海市太原路 294 号

[72] 发明人 李 英 廖细斌

[74] 专利代理机构 上海华东专利事务所

代理人 费开遼

权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 含氮杂环基的青蒿素衍生物及其制备方法

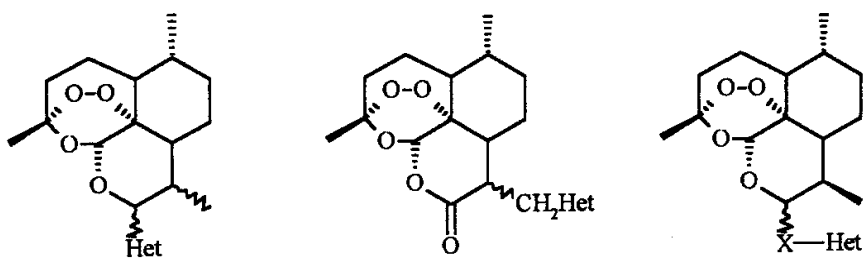
[57] 摘要

一类含氮杂环基的青蒿素衍生物及其制备方法: 它们可由乙酰二氢青蒿素(或三氟乙酰二氢青蒿素, 次甲基青蒿素, 二氢青蒿素, β -溴代蒿乙醚, 2,3-环氧蒿丙醚)与氮杂环化合物(或含有羧基的氮杂环化合物, 含有羟基的氮杂环化合物)反应生成。经初步药理筛选, 发现它们具有抗原虫, 抗癌, 免疫调节, 抗炎, 杀虫等作用。

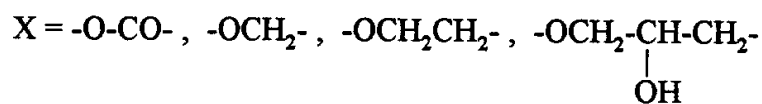
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权利要求书

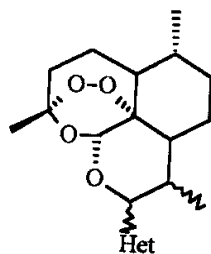
1、一类含氮杂环基的青蒿素衍生物，其特征在于这类青蒿素衍生物的通式如下：



式中 Het 为取代或未取代的三唑类，苯并三唑类，苯并咪唑类，吲哚类，取代基可以是羧基，酯基、酰基、烷氧基，低级烷基基 ($C_1 \sim C_3$)，羟基，羟甲基

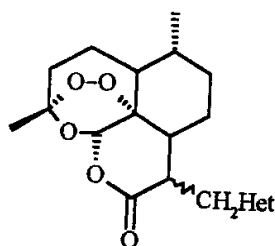


2、根据权利要求 1 所述的一类含氮杂环基的青蒿素衍生物的制备方法，其特征在于：当此类衍生物为



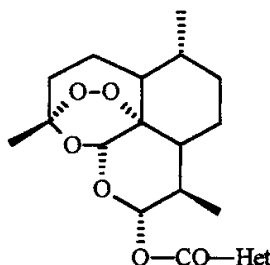
型时，由乙酰二氢青蒿素或三氟乙酰二氢青蒿素与氮杂环化合物在酸性催化剂存在下反应生成。

3、根据权利要求 1 所述的含氮杂环基的青蒿素衍生物的制备方法，其特征在于：当此类衍生物为



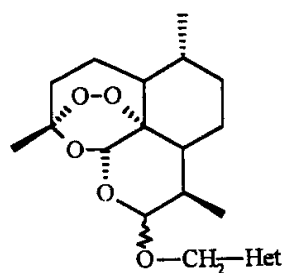
时，由次甲基青蒿素与氮杂环化合物在有/无碱性物质存在下加热（30℃-溶剂沸点）反应生成。

4、根据权利要求 1 所述的含氮杂环基的青蒿素衍生物的制备方法，其特征在于：当此类衍生物为



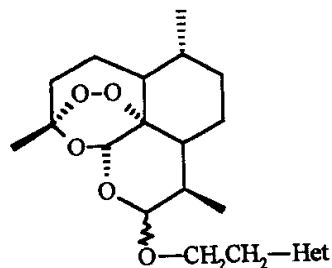
时，由二氢青蒿素与含有羧基的氮杂环化合物在二环己基碳二亚胺（DCC）存在下反应生成。

5、根据权利要求 1 所述的含氮杂环基的青蒿素衍生物的制备方法，其特征在于：当此类衍生物为



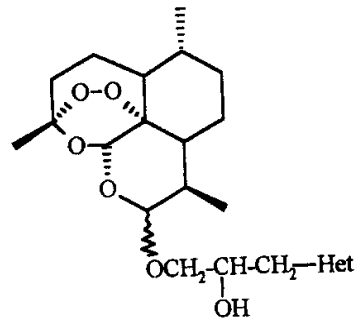
时，由二氢青蒿素与含有羟基的氮杂环化合物在酸性催化剂存在下反应生成。

6、根据权利要求 1 所述的含氮杂环基的青蒿素衍生物的制备方法，其特征在于：当此类衍生物为



时，由 β -溴代蒿乙醚与氮杂环化合物在碱性物质存在下反应生成。

7、根据权利要求 1 所述的含氮杂环基的青蒿素衍生物的制备方法，其特征在于：当此类衍生物为



时，由 2, 3-环氧蒿丙醚与氮杂环化合物在有机溶剂中加热（ 30°C -溶剂沸点）反应生成。

8、根据权利要求 2 所述的一类含氮杂环基的青蒿素衍生物的制备方法，其特征在于所用酸性催化剂是三氟化硼乙醚络合物，三氟乙酸，对甲苯磺酸。

9、根据权利要求 3 所述的一类含氮杂环基的青蒿素衍生物的制备方法，其特征在于所述的碱性物质是碳酸钾，三乙胺，氢化钠。

10、根据权利要求 5 所述的一类含氮杂环基的青蒿素衍生物的制备方法，其特征在于所用的酸性催化剂是三氟化硼乙醚络合物，三氯化铁，三氟乙酸，对甲苯磺酸，盐酸。

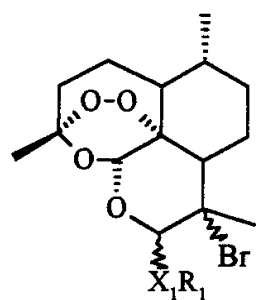
11、根据权利要求 6 所述的一类含氮杂环基的青蒿素衍生物的制备方法，其特征在于所用的碱性物质是碳酸钾，三乙胺，吡啶。

说明书

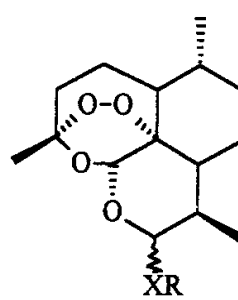
含氮杂环基的青蒿素衍生物及其制备方法

本发明涉及稠环系含有氧氮原子作为杂环原子的杂环化合物，具体说是含有氮杂环基的青蒿素衍生物及其制备方法。

青蒿素是中药青蒿（植物黄花蒿 *Artemisia annua* L）的抗疟有效成份，有治疗抗药性疟疾和速效、低毒的特点。国内外科学家制备了大量青蒿素的衍生物，其中含氮杂环基的青蒿素衍生物有如下报导：

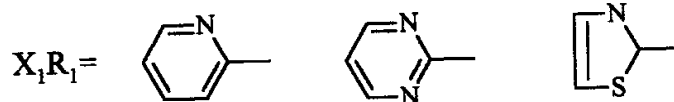


(一)



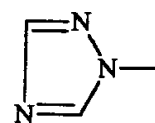
(二)

(一) 式中，



A-J.Lin 等制备过少数具有结构式(一)的青蒿素衍生物(J.Med. Chem. 1990,33,2610)。

(二) 式中 XR=杂环基如碱基（腺嘌呤基，胸腺嘧啶基，胞嘧啶基，尿嘧啶基以及它们具有 R_2 取代的基）和三氮唑



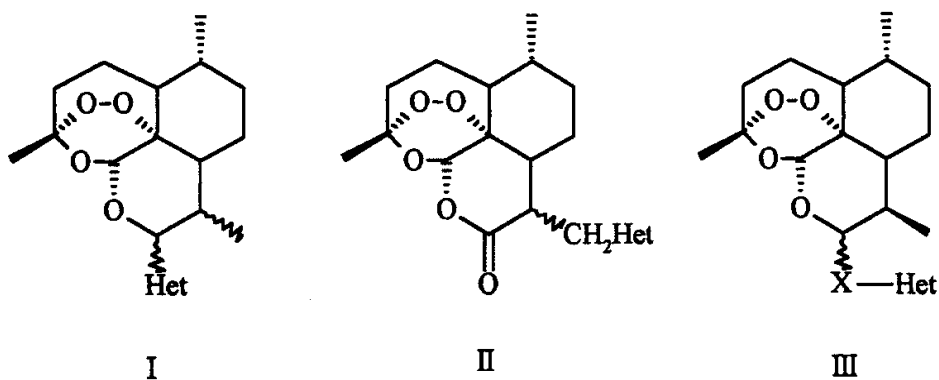
基以及它们具有 $CONH_2$ 或 R_2 取代的基；

R_2 =羟基, 烷氧基 (C_1-C_4), 烷基 (C_1-C_4), 羧基, 酯基 ($COOCH_3$, $COOC_2H_5$), 乙酰胺基 ($NHCOCH_3$) 硝基, 卤素 (F, Cl, Br, I) 和二氢青蒿素基等。

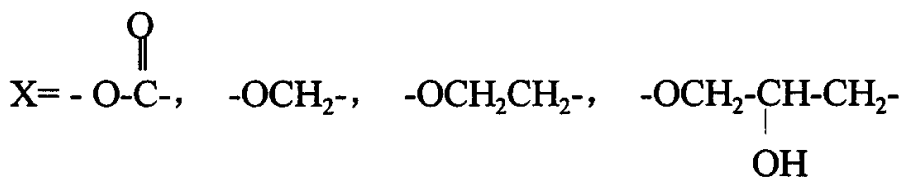
以上化合物可参见中国专利 94113982.4。

为发掘一类含氮杂环基的青蒿素衍生物潜在的生物活性, 本发明在中国专利 94113982.4 的基础上作了进一步的研究工作, 目的是提供这类衍生物及其制备方法。

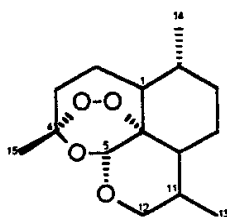
本发明的含氮杂环基的青蒿素衍生物可用下列通式表示:



式中 Het 为取代或未取代的三唑类, 苯并三唑类、苯并咪唑类、吲哚类, 取代基可以是羧基, 酯基, 酰基, 烷氧基, 低级烷基 (C_1-C_3), 羟基, 羟甲基等



以下结构式中 Q 代表



波纹线 (～) 代表 C₁₁ 或 C₁₂ 位的 β 取代或/和 α 取代

直线 (—) 代表 C₁₁ 或 C₁₂ 位的 β 取代

虚线 (⋯) 代表 C₁₁ 或 C₁₂ 位的 α 取代

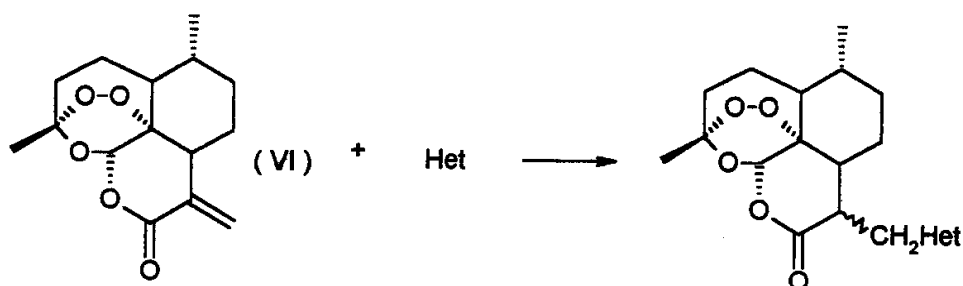
本发明的青蒿素衍生物的制备方法分下列数种

1、



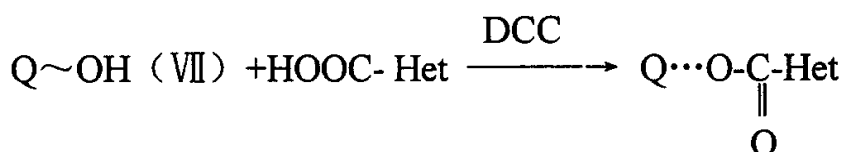
乙酰二氢青蒿素 (IV) 或三氟乙酰二氢青蒿素 (V) 在有机溶剂中与氮杂环化合物反应, 并在酸性催化剂 (三氟化硼乙醚络合物、三氟乙酸、对甲苯磺酸等) 存在下反应中生成。

2、

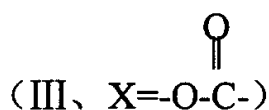


按文献方法 (F.El-Feraly 等, J.Nat. Prod. 53(1):66,1990) 将青蒿素转化为次甲基青蒿素 (VI), 然后与氮杂环化合物发生加成反应。反应时, 可加碱性物质 (如碳酸钾、三乙胺、氢化钠等), 有时不加亦可反应。

3、



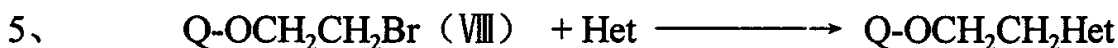
二氢青蒿素 (VII) 与含有羧基的氮杂环化合物在二环己基碳二亚胺存在下反应, 生成酯类化合物



4、

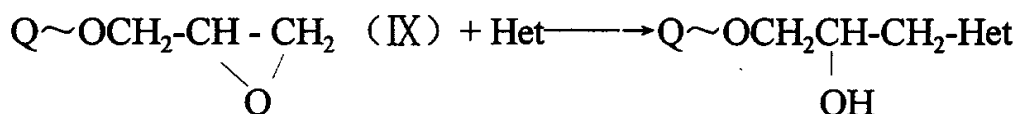


二氢青蒿素 (VII) 与含有羟基的氮杂环化合物在酸性催化剂 (三氟化硼乙醚络合物, 三氯化铁、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸等) 存在下, 生成醚类化合物 (III、X = -OCH₂-)



β-溴代蒿乙醚 (VIII) 与氮杂环化合物在碱性物质存在下 (如碳酸钾、三乙胺、吡啶等) 反应生成。

6、



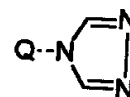
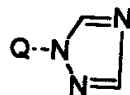
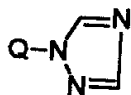
2, 3- 环氧蒿丙醚 (IX) 与氮杂环化合物在有机溶剂中加热反应生成醚类化合物 (III、X = -OCH₂-CH-CH₂-)
 $\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}$

以上合成方法, 除 2 之外, 可参见中国专利 ZL93112454.9 和 94113982.4 中的详细描述。

本发明含氮杂环基的青蒿素衍生物经初步药理筛选, 发现有抗原虫、抗癌、免疫调节、抗炎、杀虫等作用, 其生物活性请参见表 1

本发明通过以下的实施例作进一步的阐述, 但并不限制本发明的范围

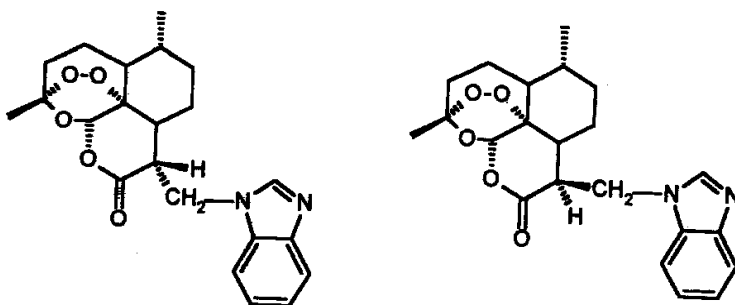
实施例 1 制备



将二氢青蒿素 (VII) 10mmol 加入 200ml 二氯甲烷中, 加入三氟乙酸酐 20mmol 于 0-5℃ 反应, 制成二氢青蒿素三氟乙酸酯 (V), 再加入 1,2,4-三唑 15mmol 继续反应, 用薄层层析跟踪, 在反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 分出有机层, 用 NaHCO₃ 水液洗、水洗、干燥、浓缩, 残留物

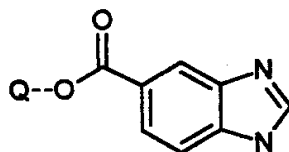
经硅胶柱层析分离纯化得到三种产品，它们的物理常数和产率见表 2 序号 1-3

实施例 2 制备



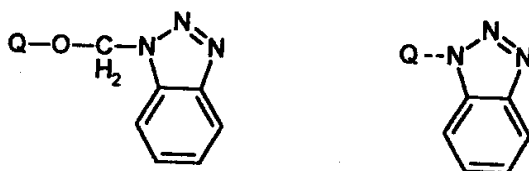
将次甲基青蒿素 (VI) 10mmol 和苯并咪唑 1.5mmol 溶于四氢呋喃 15ml, 再加入碳酸钾 2mmol 后, 加热回流至反应完全、减压蒸去四氢呋喃, 用二氯甲烷溶解残留物, 再用水洗、干燥、浓缩、残留物经硅胶柱层析分离纯化, 分到二个产品, 它们的物理常数和产率见表 2 序号 21 和 22。

实施例 3 制备



将二氢青蒿素 (VII) 1.4mmol 与 5-羧基苯并三氮唑 2mmol 溶于二氯甲烷 30ml 中, 加入二环己基碳二亚胺 3mmol 和二甲胺基吡啶 4mg 在室温下搅拌反应, 薄层层析追踪, 反应结束后, 过滤, 滤液用水洗, 干燥、浓缩、残留物用硅胶柱层析纯化, 产品的物理常数与产率见表 2 序号 18。

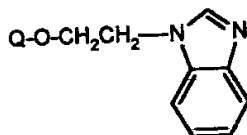
实施例 4 制备



二氢青蒿素 (VII) 2mmol 和 1-羟甲基苯并三氮唑 3mmol 溶于二氯甲烷溶液, 室温搅拌, 滴入三氟化硼乙醚络合物 3 滴, 继续搅拌至反应结束, 反应液用碳酸氢钠水溶液洗, 水洗、干燥、浓缩、残余物用柱层析分离纯化, 第一流份为 I (Het = 1-苯并三氮唑基, α 体), 产率 40%, 其

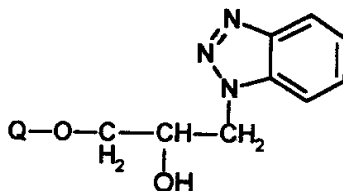
物理常数见表 2 序号 7。第二流份为醚类化合物 III ($X=O-CH_2-$, Het = 1-苯并三氮唑基) 产率 11%，它的物理常数见表 2 序号 17。

实施例 5 制备



β -溴代蒿乙醚 (VIII) 2mmol, 苯并咪唑 4mmol, 碳酸钾 0.4g 与乙腈 20ml 混合, 搅拌加热 (60℃) 至反应完全、过滤、滤液浓缩, 残留物用柱层析分离纯化, 产品的物理常数和产率见表 2 序号 16。

实施例 6 制备

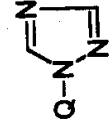
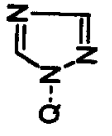
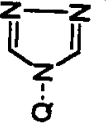
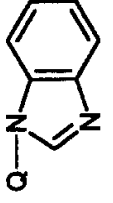
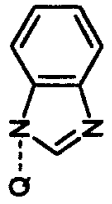
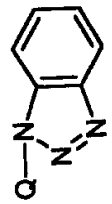


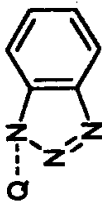

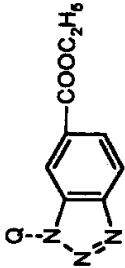
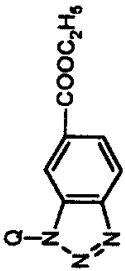
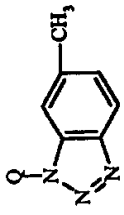
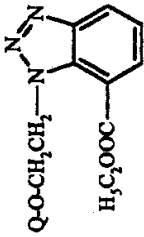
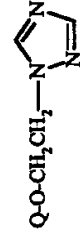
2, 3-环氧蒿丙醚 (IX) 2mmol 溶于 15ml 丙酮, 搅拌加热至 50℃ 反应, 反应结束后, 后处理同上, 产品为无定形固体, 它的物理常数和产率见表 2 序号 20。


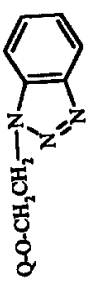
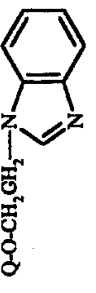

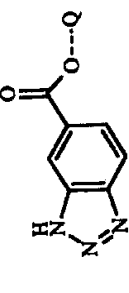
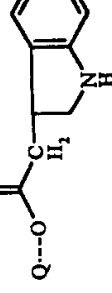
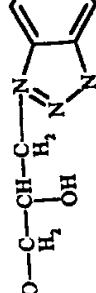
表 1 含氮杂环基的青蒿素衍生物的生物活性

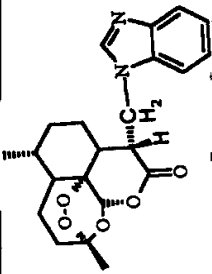
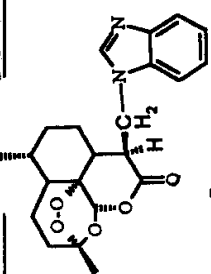
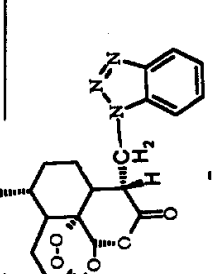
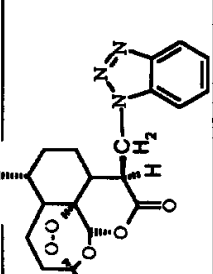
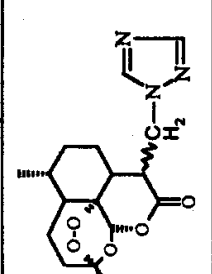
1、抗鼠疟作用(P. berghei K173 株,4 日抑制试验法,灌胃给药)			
	ED ₅₀ (mg/kg)	EP ₉₀ (mg/kg)	
化合物 3	3.77	7.05	
化合物 13	1.29	13.58	
化合物 23	5.48	11.41	
青蒿素	18.75	56.55	
2、抗肿瘤作用(体外, MTT 法)			
化合物 8	A549	IC ₅₀	0.2 μm
	K562	IC ₅₀	23.5 μm
3、免疫调节作用			
化合物 2. 用 T 淋巴细胞增殖, B 淋巴细胞增殖作测试模型观察到体外免疫抑制作用			
4、抗炎作用			
化合物 2. 小鼠炎症肿胀抑制率 43%(口服剂量 20mg/kg)			

表 2 含氮杂环基的青蒿素衍生物

序号	化合物	熔点 (°C)	产率 (%)	IR (cm ⁻¹)	HNMR (δ , ppm)	元素分析 实测值(理论值)
1		162.5-164	12	1506, 1437, 1192, 1094	6.03(1H,s), 6.04(1H,d,J=2.9Hz) 7.94(1H,s), 8.16(1H,s)	C 60.79(60.88) H 7.46(7.51) N 12.49(12.53)
2		148-149	31	1502, 1277, 1047	5.49(1H,s), 5.55(1H,d,J=10.7Hz) 7.91(1H,s), 8.38(1H,s)	C 60.96(60.88) H 7.73(7.51) N 12.61(12.53)
3		132-133	20	1524, 1377, 1348, 1186	5.36(1H,d,J=10.6Hz) 5.48(1H,s), 8.34(2H,s)	C 61.01(60.88) H 7.59(7.51) N 12.55(12.53)
4		144-146	22	1616, 1481, 1458, 1377, 1284, 1229, 1010	5.62(1H,s), 6.76(1H,d,J=6.32Hz) 7.27(2H,m), 7.46(1H,q) 7.80(1H,q), 8.14(1H,s)	C 68.83(68.72) H 7.20(7.34) N 7.06(7.29)
5		150-152	34	1614, 1492, 1458, 1288, 1288, 1086	5.54(1H,d,J=10.5Hz), 5.58 (1H,s) 7.28(2H,m), 7.77(1H,q) 7.94(1H,t), 7.99(1H,s)	C 68.36(68.72) H 7.36(7.34) N 7.10(7.29)
6		147-148.5	14	1610, 1493, 1454, 1375, 1275, 1090	6.21(1H,s), 6.50(1H,d,J=5.79Hz) 7.36(1H,m), 7.46(1H,m) 7.57(1H,d,J=8.24Hz), 8.04(1H,d,J=8.28Hz)	C 65.56(65.44) H 7.19(7.06) N 10.99(10.90)

7		160-162	11	1601,1493,1454, 1365,1275,1138	5.65(1H,s), 7.36(1H,t), 8.03(1H,d=8.67Hz), 6.56(1H,d,J=5.92Hz), 6.96(2H,m),	6.24(1H,d,J=10.10Hz), 7.47(1H,t), 8.18(1H,d,J=8.29Hz), 6.89(1H,s), 7.78(2H,m)	C 65.41(65.44) H 7.09(7.06) N 10.94(10.90)
8		148-149.5	42	1564,1448,1375, 1105	6.56(1H,d,J=5.92Hz), 6.96(2H,m),	6.89(1H,s), 7.78(2H,m)	C 65.83(65.44) H 7.20(7.06) N 10.85(10.90)
9		151-153	66	1722,1452,1381, 1286,1165,1070	4.40(2H,q), 8.06(2H,d),	5.68(1H,s), 9.02(1H,d), 6.28(1H,d,J=1.09Hz),	C 62.92(63.00) H 6.85(6.83) N 9.24(9.18)
10		114-116	37	1712,1226,1105, 1076	4.41(2H,q), 6.62(1H,s), 8.02(1H,d),	6.54(1H,d, J=5.72Hz), 7.88(1H,d), 8.65(1H,s)	C 62.92(63.00) H 7.11(6.83) N 8.88(9.18)
11		无定形 固体	40	1566,1440,1375, 1100	2.20(3H,s), 6.60(1H,s), 8.00(1H,d),	6.50(1H,d,J=5.80Hz), 7.81(1H,d), 8.13(1H,s)	C 66.10(66.14) H 7.12(7.32) N 10.38(10.52)
12		128-130	28	1720,1624,1454, 1325,1227,1105 1031	4.00,4.62(2H,m,m), 4.79(1H,d,J=3.45Hz), 7.88(1H,d),	4.42(2H,q), 4.49(1H,s), 8.02(1H,d), 4.97(2H,m), 8.36(1H,s)	C 62.27(62.26) H 6.96(7.03) N 8.34(8.38)
13		108-111	50	1504,1274,1100, 1028	3.74(1H,m), 4.71(1H,d,J=3.4Hz), 7.91(1H,s),	4.22(1H,m), 5.13(1H,s), 8.06(1H,s), 4.34(2H,m)	C 60.29(60.14) H 7.95(7.70) N 11.25(11.07)

14		132-134	30	1448,1381,1194, 1103,1030	3.98,4.63(2H,m,m), 4.79(1H,d,J=3.29Hz), 4.91(1H,s), 4.92(2H,m) 7.31(2H,m), 7.84(2H,m)	C 64.17(64.32) H 7.29(7.27) N 9.76(9.78)
15		135-136	50	1456,1229,1109 1030	3.86,4.45(2H,mm) 4.69(1H,d,J=3.49Hz), 4.82(1H,s), 4.83(2H,m), 7.33(1H,m), 7.45(1H,m), 7.53(1H,d), 8.02(1H,d)	C 64.29(64.32) H 7.61(7.27) N 9.96(9.78)
16		108-109	84	1612,1497,1377 1155,1032	3.70,4.29(2H,m,m), 4.37(2H,m), 4.70(1H,d,J=3.44Hz), 4.89(1H,s), 7.27(2H,m), 7.40(1H,d), 7.77(1H,d), 7.92(1H,s)	C 67.04(67.27) H 7.65(7.52) N 6.51(6.54)
17		149-150.5	78	1732,1454,1358, 1173,1103	5.00(1H,d, J=3.57Hz), 5.42(1H,s) 6.07,6.25(2H,d,d,J=11.23Hz), 7.40(1H,t), 7.53(1H,t), 7.66(2H,d,d)	C 63.48(63.60) H 7.34(7.04) N 9.78(10.11)
18		135-136	58	3275,1732,1624, 1454,1292,1132	5.28(1H,s), 5.66(1H,s) 5.92(1H,d,J=9.85Hz), 7.68(2H,m), 8.13(1H,s)	C 61.68(61.53) H 6.65(6.34) N 9.85(9.78)
19		152-154	56	3385,1732,1458, 1248,1016	3.81(2H,q), 5.43(1H,d), 5.80(1H,d,J=9.69Hz), 7.10(2H,m), 7.16(1H,m), 7.34(1H,d), 7.58(1H,d), 8.24(1H,s)	C 67.62(68.00) H 6.92(7.08) N 2.93(3.17)
20		无定形 固体	61	3500,1600,1454, 1377,1105,1026	3.51(1H,m), 3.75(1H,m), 4.00(1H,m), 4.38(1H,m), 4.69(1H,m), 4.76(1H,d,J=4.06Hz), 4.82(1H,m), 7.38(1H,t), 7.49(1H,t), 7.62,8.04(2H,d,d)	C 62.39(62.73) H 7.15(7.24) N 8.82(9.14)

21		130-132	26	1743, 1495, 1379, 1211, 1105	2.87(1H,m), 5.95(1H,s), 7.82(1H,m), 4.61(1H,d,d), 7.31(2H,m), 8.02(1H,s), 4.84(1H,dd), 7.49(1H,m)	C 66.07(66.31) H 6.73(6.58) N 7.03(7.03)
22		156-157	24	1747, 1614, 1498 1389, 1290, 1186	3.93(1H,m) 5.89(1H,s) 7.80(1H,m) 4.22(1H,d,d) 7.30(2H,m) 7.99(1H,s) 4.86(1H,d,d) 7.38(1H,m)	C 66.25(66.31) H 6.27(6.58) N 6.85(7.03)
23		176-178	40	1743, 1379, 1269 1198, 1105	3.05(1H,m) 5.98(1H,s) 7.62(1H,d) 5.02(1H,d,d) 7.38(1H,t) 8.06(1H,d) 5.20(1H,d,d) 7.51(1H,t)	C 63.01(63.14) H 6.40(6.31) N 10.43(10.52)
24		173-174	20	1741, 1454, 1194, 1115, 1003	3.96(1H,m) 5.93(1H,s) 7.60(1H,d) 4.89(1H,d,d) 7.38(1H,m) 8.05(1H,d) 5.25(1H,d,d) 7.51(1H,m)	C 63.20(63.14) H 6.30(6.31) N 10.40(10.52)
25		144-146	27	1738, 1506, 1400, 1275, 1192, 1117	2.91, 3.85(1H,m,m), 4.73, 4.81(1H,m,m), 7.90, 7.93(1H,s,s), 4.23, 4.48(1H,m,m), 5.88, 5.94(1H,s,s), 8.15, 8.20(1H,s,s)	C 58.39(58.44) H 6.49(6.63) N 12.00(12.03)