



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103772277 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201310744461. 5

(22) 申请日 2013. 12. 31

(71) 申请人 四川省医学科学院 (四川省人民医院)

地址 610072 四川省成都市青羊区一环路西二段 32 号

(72) 发明人 肖洪涛 童荣生 廖治 申俊兰  
张丽娟 张远 边原

(51) Int. Cl.

*C07D 215/46* (2006. 01)

*A61K 31/4706* (2006. 01)

*A61P 35/00* (2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

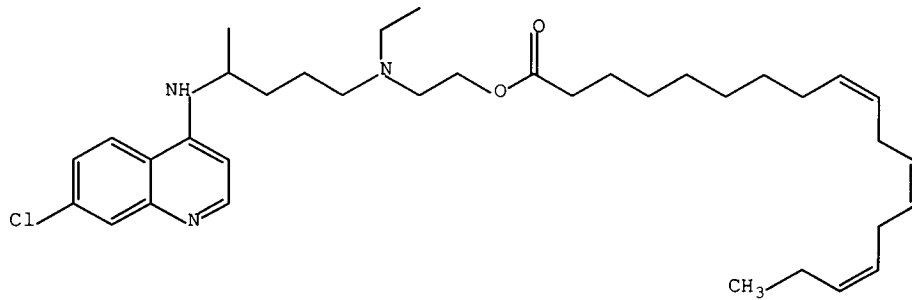
(54) 发明名称

羟氯喹亚麻酸酯及其合成方法

(57) 摘要

本发明公开了羟氯喹亚麻酸酯的结构式,并同时提供了制备羟氯喹亚麻酸酯的方法为:首先用硫酸羟氯喹和氢氧化钠溶液制得羟氯喹,再加入乙酸乙酯纯化;其次,亚麻酸中加入有机溶剂、催化剂和脱水剂混合,然后加入制备好的羟氯喹,常温反应 12~24 小时,其中亚麻酸和羟氯喹的摩尔当量比为 1:1~1:1.5;最后经过柱层析分离后得到高纯度的羟氯喹亚麻酸酯。羟氯喹亚麻酸酯被肿瘤细胞大量吸收后,代谢成有效成分羟氯喹,能够增加病灶药物浓度,减少药物剂量。

1. 羟氯喹亚麻酸酯,其结构式如式 I:



式 I

2. 羟氯喹亚麻酸酯的制备方法,包括以下步骤:

A、用硫酸羟氯喹和氢氧化钠溶液制得羟氯喹,再加入乙酸乙酯纯化;

B、亚麻酸中加入有机溶剂、催化剂和脱水剂混合,并在氮气保护、且低于 10℃ 的条件下,搅拌 30 分钟至 1 小时后升温至常温;然后加入制备好的羟氯喹,常温反应 12 ~ 24 小时,其中亚麻酸和羟氯喹的摩尔当量比为 1 : 1 ~ 1 : 1.5;

C、反应停止后,加入有机溶剂,溶液加热至 50℃,依次用盐酸溶液、饱和氯化钠溶液和水进行洗涤,洗涤分离后的有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩得到棕黄色的油状物;

油状物用甲基叔丁基醚溶解,溶解液使用盐酸溶液洗涤,分离出油相后用甲醇溶解,加入活性炭脱色后浓缩得到黄色油状物;黄色油状物经柱层析分离,用洗脱剂进行洗脱分离后,再次浓缩并干燥后得到羟氯喹亚麻酸酯。

3. 如权利要求 2 所述的羟氯喹亚麻酸酯的制备方法,其特征在于:所述硫酸羟氯喹和氢氧化钠溶液的摩尔当量比为 1 : 3。

4. 如权利要求 2 所述的羟氯喹亚麻酸酯的制备方法,其特征在于:所述柱层析分离的固定相为 200 ~ 300 目的硅胶。

5. 如权利要求 2 所述的羟氯喹亚麻酸酯的制备方法,其特征在于:所述柱层析分离的固定相为 200 目的硅胶。

6. 如权利要求 2 所述的羟氯喹亚麻酸酯的制备方法,其特征在于:所述有机溶剂为氯仿、二氯甲烷或乙酸乙酯。

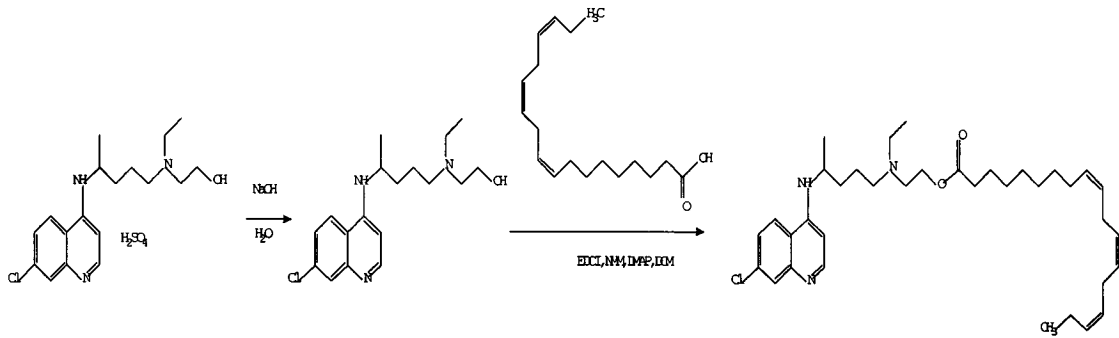
7. 如权利要求 2 所述的羟氯喹亚麻酸酯的制备方法,其特征在于:所述催化剂为 4-二甲氨基吡啶、4-甲基吗啉、三乙胺、吡啶或者 1-羟基苯并三唑。

8. 如权利要求 2 所述的羟氯喹亚麻酸酯的制备方法,其特征在于:所述脱水剂为二环己基碳二亚胺、N, N' - 二异丙基碳二亚胺或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。

9. 如权利要求 2 所述的羟氯喹亚麻酸酯的制备方法,其特征在于:所述柱层析的洗脱剂为氯仿-甲醇或者二氯甲烷-甲醇。

10. 羟氯喹亚麻酸酯在制备抗肿瘤药物中的应用。





[0012] 其制备过程包括：

[0013] 1、用硫酸羟氯喹和氢氧化钠溶液制得羟氯喹，其中硫酸羟氯喹和氢氧化钠溶液的摩尔当量比为 1 : 3，然后再加入乙酸乙酯纯化；

[0014] 2、亚麻酸中加入有机溶剂、催化剂和脱水剂混合，并在氮气保护、且低于 10℃ 的条件下，搅拌 30 分钟至 1 小时后升温至常温；然后加入制备好的羟氯喹，常温反应 12 ~ 24 小时，其中亚麻酸和羟氯喹的摩尔当量比为 1 : 1 ~ 1 : 1.5；

[0015] 3、反应停止后，加入有机溶剂，溶液加热至 50℃，依次用盐酸溶液、饱和氯化钠溶液和水进行洗涤，洗涤分离后的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到棕黄色的油状物；

[0016] 油状物用甲基叔丁基醚溶解，溶解液使用盐酸溶液洗涤，分离出油相后用甲醇溶解，加入活性炭脱色后浓缩得到黄色油状物；黄色油状物经柱层析分离，用洗脱剂进行洗脱分离后，再次浓缩并干燥后得到羟氯喹亚麻酸酯。

[0017] 亚麻酸在与羟氯喹反应前需要加入有机溶剂、催化剂和脱水剂。其中有机溶剂选自氯仿、二氯甲烷或乙酸乙酯；催化剂选自 4-二甲氨基吡啶、4-甲基吗啉、三乙胺、吡啶或者 1-羟基苯并三唑；脱水剂选自二环己基碳二亚胺、N,N'-二异丙基碳二亚胺或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。

[0018] 在羟氯喹亚麻酸酯制备过程中，对混合液进行柱层析分离时，需要选择合适的固定相和洗脱剂。根据羟氯喹亚麻酸酯的理化性质和实验论证，本发明选取的固定相为硅胶，其中以 200 ~ 300 目的硅胶柱层析效果良好，更优化以 200 目的硅胶效果最佳。柱层析的洗脱剂为氯仿 - 甲醇或者二氯甲烷 - 甲醇，最优化选择二氯甲烷 - 甲醇。

[0019] 本发明制备的羟氯喹亚麻酸酯为一种新的化合物，根据前药原理，可以用来制备抗肿瘤药物。

[0020] 综上所述，本发明具有以下优点：

[0021] 羟氯喹亚麻酸酯是通过酯键将羟氯喹和亚麻酸连接起来，作为一种前体药物，在机体内羟氯喹亚麻酸酯在亚麻酸在载体作用下，能更有效的集中于肿瘤部位，提高羟氯喹在肿瘤部位的浓度，减少羟氯喹在非靶标组织的蓄积，减小药物的毒副作用；

[0022] 本发明采用的酯化反应合成方法操作简单，技术成熟，后处理简单易行，具有良好的应用前景，同时经柱层析纯化后可得到高纯度的羟氯喹亚麻酸酯。

### 具体实施方式

[0023] 本发明的提高的羟氯喹亚麻酸酯结构式如式 I，其化学式为  $C_{36}H_{54}O_2N_3Cl$ 。

[0024] 羟氯喹亚麻酸酯为一新化合物，文献未见报道，其结构通过了质谱 MS、核磁共振 HNMR 的确证，数据如下：

[0025] MS,  $m/z$  ( % ) : 543 ( $M^+$ , 5.56), 438 ( $M^+-C_6H_4NO$ , 5.05), 333 ( $M^+-2C_6H_4NO$ , 2.40), 106 ( $C_6H_4NO^+$ , 100.00), 78 ( $C_5H_4N^+$ , 48.64)

[0026]  $^1H$ NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) :  $\delta$  (ppm)

[0027] 0.86 (t,  $J=7.5$ Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.97 (t,  $J=7.5$ Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.44 (m, 19H), 2.03-2.12 (m, 5H), 2.34 (t,  $J=7.5$ Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.80 (t,  $J=5.4$ Hz, 3H), 3.16 (bs, 3H), 3.29 (bs, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.93 (bs, 1H), 4.50 (s, 2H), 5.35-5.37 (m, 6H, CH=CH), 6.57 (bs, 1H, NH), 7.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.19 (bs, 2H)。

[0028] 实施例 1

[0029] 称取硫酸羟氯喹 21.7g (50mmol) 置于一个 500mL 的三口圆底烧瓶中, 冰浴条件下加入 150mL 水, 搅拌溶解。缓慢滴加 50mL 12% 氢氧化钠水溶液 150mmol, 滴加过程中生成白色油状物, 此时加入 50mL 乙酸乙酯。缓慢升温至常温后, 加入 100mL 乙酸乙酯, 分离有机相; 水相再用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相。有机相分别用饱和氯化钠溶液、水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干燥后得到羟氯喹 16.5g (48.8mmol) 无色透明油状物, 产率为 97.6%。

[0030] 在氮气保护和冰浴的冷却下, 将纯度为 70% 的 32.5mmol  $\alpha$ -亚麻酸 12.9g 和 220mL 二氯甲烷加入一个 500mL 的三口圆底烧瓶中, 依次加入适量 4-甲基吗啉、4-二甲氨基吡啶和 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐, 搅拌反应 30min 后将反应体系升温至常温。其中二氯甲烷可以使用氯仿代替, 催化剂可以使用三乙胺、吡啶或者 1-羟基苯并三唑代替; 脱水剂可以使用二环己基碳二亚胺、 $N,N'$ -二异丙基碳二亚胺或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐代替。

[0031] 在亚麻酸中加入 48.8mmol 的羟氯喹 16.5g, 搅拌反应 12 小时。向烧瓶中加入 100mL 二氯甲烷, 水浴加热到 50°C 左右, 反应液分别用盐酸溶液、饱和氯化钠溶液、纯化水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得棕黄色油状物。在棕黄色的油状物内加入 300mL 甲基叔丁基醚溶解并转移至分液漏斗中, 溶液用 200mL 盐酸溶液洗涤, 分液漏斗中分为三相, 上层为甲基叔丁基醚相, 中层为油状物, 下层为水相。分离油状物, 并用 200mL 甲醇溶解, 加入活性炭脱色, 脱色后浓缩得黄色油状物。使用固定相为 200 目的硅胶进行柱层析分离, 洗脱剂为二氯甲烷/甲醇, 其中二氯甲烷和甲醇的体积比由 50 : 1 逐步增加到 15 : 1, 洗脱液浓缩干燥后得到 18.9mmol 的羟氯喹亚麻酸酯 11.3g, 产率为 52.5%。

[0032] 实施例 2

[0033] 称取 8.7g 硫酸羟氯喹 20mmol 置于 250mL 的单口圆底烧瓶中, 加入 60mL 水, 常温搅拌溶解。缓慢滴加 20mL 12% 的氢氧化钠水溶液 60mmol, 析出大量白色油状物, 加入 40mL 乙酸乙酯溶解白色油状物, 分出有机相; 水相用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相。有机相用 50mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 真空干燥得 19.2mmol 羟氯喹 6.5g, 为油状物, 产率为 96.2%。

[0034] 在氮气保护和冰浴冷却下, 将纯度为 70% 的 19.2mmol  $\alpha$ -亚麻酸 7.6g 和 100mL 二氯甲烷加入一个 250mL 的三口圆底烧瓶中, 依次加入适量 4-二甲氨基吡啶和二环己基碳二亚胺, 搅拌反应 60min 后将反应体系升温至常温。加入适量三乙醇胺和羟氯喹 6.5g (19.2mmol), 搅拌反应 24 小时。向烧瓶中加入 50mL 二氯甲烷, 过滤反应液。将滤液置于冰盒中, 放置一段时间后, 过滤反应液, 以上过程 5 次。浓缩干燥滤液得到棕黄色油状物。将油状物用 80mL 乙酸乙酯溶解并转移至分液漏斗中, 溶液用盐酸溶液 80mL 洗涤, 分液漏斗中

分为三相,上层为甲基叔丁基醚相,中层为油状物,下层为水相;分离油状物,并用 100mL 甲醇溶解,加入活性炭脱色,脱色后使用固定相为 300 目的硅胶进行柱层析分离,洗脱剂为二氯甲烷 / 甲醇,其中二氯甲烷和甲醇的体积比由 50 : 1 逐步增加到 15 : 1,洗脱后浓缩得羟氯喹亚麻酸酯 5.8g9.7mmol,产率为 50.5%。