

双 (S) - 萘普生甲酯的合成

谢艳丽¹, 胡艾希^{1,2*} (1. 湖南大学化学化工学院, 长沙 410082; 2. 华南理工大学 化工与能源学院, 广州 510640)

摘要: 目的 设计合成双 (S) 萘普生甲酯。方法 以 (S) 萘普生为原料, 与溴氯甲烷反应制得的 (S) 萘普生氯甲酯, 然后与萘普生钾盐反应得目标化合物。结果 化合物结构经 ¹H-NMR 确证。合成的双 (S) 萘普生甲酯是右旋体。对其代谢过程作了初步探讨。结论 合成的双 (S) 萘普生甲酯是手性化合物。合成反应条件温和, 产物纯度高, 收率达 87%。

关键词: (S) 萘普生; 双 (S) 萘普生甲酯; 合成

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)02-0127-03

Synthesis of Bis (S) -Naproxen Methyl Ester

XIE Yan-li¹, HU Ai-xi^{1,2*} (1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China; 2. Guangdong Provincial Laboratory of Green Chemical Technology, School of Chemical and Energy Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

* 通讯作者: 胡艾希 (1957 -), 男, 教授, 博士生导师, 博士, 从事药物化学研究, Tel: 13974825738, E-mail: axhu@hnu.cn

ABSTRACT: OBJECTIVE Bis (S)-Naproxen methyl ester was designed and synthesized. **METHODS** The target compound was synthesized by the reaction of (S)-naproxen with chloromethyl ester of naproxen in the presence of K_2CO_3 . The chloromethyl ester of naproxen was synthesized by reaction of the salt of naproxen with chlorobromomethane. **RESULTS** The structure of the compound was confirmed by 1H -NMR. The bis (S)-Naproxen methyl ester is (+)-enantiomer. The metabolism of bis (S)-Naproxen methyl ester was discussed initially. **CONCLUSION** The bis (S)-Naproxen methyl ester is chiral compound. The reaction condition was mild and the purity was high. The yield was 87%.

KEY WORDS: (S)-Naproxen; bis (S)-Naproxen methyl ester; synthesis

非甾体抗炎药 (NSAIDs) 萘普生不仅在临床上广为应用,而且是处方量较大的药物,成人剂量达 375 ~ 750 mg/d。但是长期服用会引起胃黏膜损伤、胃出血甚至穿孔等不良症状^[1]。为改善药物的不良反应,同时针对药物的强极性基团所致的亲脂性差、生物利用度低的大剂量用药现状,研究人员将含羧基药物设计为前药,如双阿司匹林、吲哚美辛甘油酯等^[2]。对于萘普生前药的设计思想也较丰富,如萘普生吗啉酯^[3]、萘普生烷基哌嗪酯^[4]、萘普生烷基酯^[5]等前药均以提高经皮吸收系数、增大脂溶性、提高其生物利用度和降低不良反应为目的。本实验以一个新的设计思路即将两个萘普生分子通过一个亚甲基连成双酯 (1),该双酯进入体内经酯酶分解为两分子萘普生而发挥作用,从而降低不良反应,提高生物利用度。合成路线见图 1。

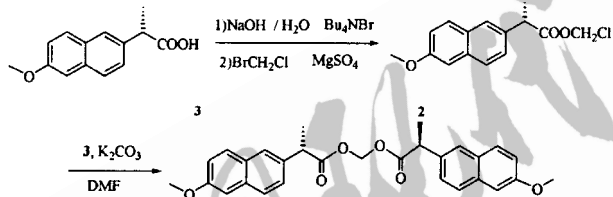


图 1 双 (S) 萘普生甲酯的合成路线

Fig 1 The synthesis of bis (S)-Naproxen methyl ester

1 仪器和药品

X_4 -数字显示微熔点测定仪,温度未经校正;WZZ-3型自动旋光仪(上海精密科学仪器有限公司);VARIAN INOVA-400核磁共振仪,TMS为内标,以氘代氯仿为溶剂;薄层色谱采用薄层色谱硅胶板(青岛海洋化工厂分厂), I_2 蒸气显色。

无水碳酸钾、四丁基溴化铵、DMF、甲醇和无水硫酸镁均为分析纯,溴氯甲烷为工业品,山东铭兴化工有限公司生产。(S)-萘普生,浙江仙居车头制药厂生产。

2 (S) 萘普生氯甲酯 (2) 的合成

2.30 g (0.01 mol) (S) 萘普生, 0.40 g (0.01 mol) NaOH, 15 mL 水, 溶解, 滤去不溶物, 加入 3.22 g (0.01 mol) 四丁基溴化铵, 搅拌 20 min 用 60 mL $\times 3$ 溴氯甲烷萃取, 加 3.0 g 无水 $MgSO_4$, 搅拌, 28 ~ 32℃ 保温反应 3 ~ 4 h, 反应毕, 水洗至中性, 无水 $MgSO_4$ 干燥。蒸馏回收溴氯甲烷, 得浅黄色油状残留物直接用于下步反应。

3 双 (S) 萘普生甲酯 (1) 的合成

2.30 g (0.01 mol) (S) 萘普生, 2.07 g (0.015 mol) K_2CO_3 , 3 mL DMF 室温下搅拌 2 h, 加入上述 (2) 的 DMF 溶液, 反应 4 ~ 5 h, TLC 跟踪反应。反应毕加水搅拌得粗品, 甲醇重结晶得白色晶体 (1) 4.10 g。收率 87%, m. p.: 134 ~ 135℃, $[\alpha]_D^{20} + 47.0$ ($c = 1$, $CHCl_3$)。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.66 ~ 7.06 (m, 12H, Ar-H), 5.72 (s, 2H, OCH_2O), 3.91, 3.90 (2 $\times$ s, 6H, 2 $\times$ OCH_3), 3.77 (q, 2H, $J = 9.6$ Hz, 2 $\times$ CH), 1.44, 1.49 (2 $\times$ d, 6H, $J = 9.6$ Hz, 2 $\times$ CH_3)。

4 结果与讨论

合成的 (S) 萘普生氯甲酯与 (S) 萘普生钾盐反应制得目标产物的方法有效的避免了用相转移催化合成时较多不良反应的发生。该法反应条件温和, 反应过程几乎没有不良反应发生, 后处理简单, 产品纯度和收率都较高。

双 (S) 萘普生甲酯是类似舒他西林等^[6-7]具有双酯结构的前药分子, 其比旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 47.0$ ($c = 1$, $CHCl_3$), 仍然是手性分子。双 (S) 萘普生甲酯经体外人环氧酶-2 (COX-2) 活性抑制实验测试为无抑制活性, 符合前药分子的基本特性。

这种双酯结构的前药分子在酸性环境较中性或偏碱性环境稳定。因此设计合成的双 (S) 萘普生甲酯在人体胃中 ($pH = 1.65$) 分解较慢, 进入肠道 ($pH = 7.35$) 后可较快分解、释放原药萘普生, 见图 2。在释放两分子萘普生的同时, 副产一分子甲醛。甲醛作为最终代谢物具有抗前列腺癌细胞系增殖的活性同时对于治疗尿道感染可发挥抗菌作用^[8]。

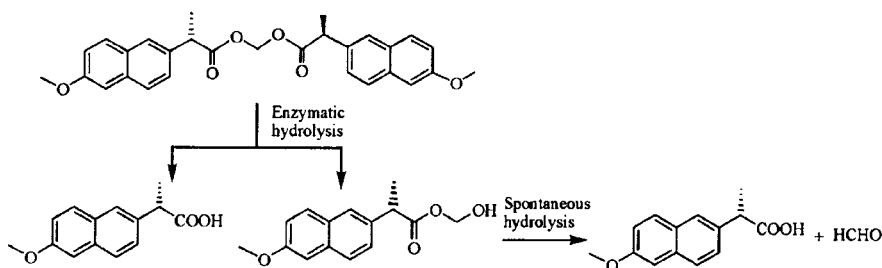


图 2 双 (S) 萘普生甲酯的代谢

Fig 2 The metabolism of bis (S)-Naproxen methyl ester

双 (S) 萘普生甲酯的上述释放过程将延长萘普生在体内的作用时间,提高生物利用度,降低用药剂量,同时改善其对胃肠道的不良反应。

致谢:人环氧酶-2(COX-2)活性抑制实验由国家新药筛选中心药物筛选部完成。

参考文献

- [1] LIU Z D. Anti-inflammatory Drug and the Disease of Stomach and Intestines [J]. Chin J Clin Gastroenterol(临床消化病杂志), 1996, 8 (1): 21 .
- [2] LI A L. Bioavailability Manipulations [M]. Beijing: Chem. Industry Press, 2004, 32 - 35 .
- [3] CHANG C S, SU C C, ZHUANG J R. Enhancement of enantioselectivity on the synthesis of (S)-naproxen morpholinoalkyl ester prodrugs in organic solvents using isopropanol-dried immobilized lipase [J]. J Molecul Catal B: Enzymatic, 2004, 30: 151 .
- [4] RAUTIO J, NEVALAINEN T, TAIPALE H, *et al.* Piperazinylalkyl prodrugs of naproxen improve in vitro skin permeation [J]. Eur J

Pharm Sci, 2000, 11: 157.

- [5] RAUTIO J, NEVALAINEN T, TAIPALE H, *et al.* Synthesis and in vitro evaluation of aminoacyloxyalkyl esters of 2-(6-methyl-2-naphthyl) propionic acid as novel naproxen prodrugs for dermal drug delivery [J]. Pharm Res, 1999, 16: 1172.
- [6] HU C Q, YANG M Z, ZHANG D C, *et al.* Studies on Sultam icillin Hydrolysis [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 1997, 32 (7): 553.
- [7] RAUTIO J, NEVALAINEN T, TAIPALE H, *et al.* Synthesis and in vitro evaluation of novel morpholinyl- and methylpiperazinylacyloxyalkyl prodrugs of 2-(6-methoxy-2-naphthyl) propionic acid (naproxen) for topical delivery [J]. J Med Chem, 2000, 43: 1489.
- [8] NUDELMAN A, LEVOVICH I, CUTTS S M, *et al.* The role of intracellularly released formaldehyde and butyric acid in the anticancer activity of acyloxyalkyl esters [J]. J Med Chem, 2005, 48: 1042.

收稿日期: 2006-09-09