



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102146040 A

(43) 申请公布日 2011.08.10

(21) 申请号 201010107814.7

(22) 申请日 2010.02.09

(71) 申请人 江西中医学院

地址 330004 江西省南昌市湾里区云湾大道  
18号

(72) 发明人 许军 彭红

(51) Int. Cl.

C07C 69/736(2006.01)

C07C 67/297(2006.01)

A61K 31/216(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

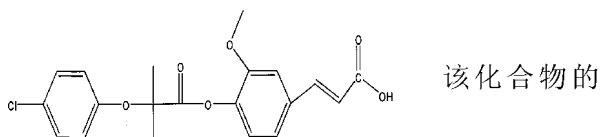
权利要求书 1 页 说明书 6 页

### (54) 发明名称

一种对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物  
及其合成方法

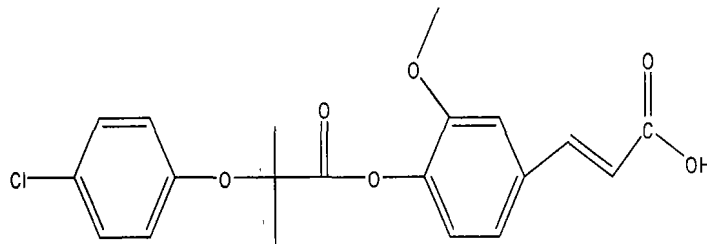
### (57) 摘要

本发明公开了一种可以降低高脂血症模型中胆固醇和低密度脂蛋白的对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物。经结构确证该化合物的结构为：



合成方法：取对氯苯氧异丁酸 (1mol-0.1mol)，四氢呋喃 (100ml-20ml)，1,3-二环己基碳化二亚胺 (1mol-0.1mol) 和香草醛 (1mol-0.1mol) 吡啶溶液，10℃-30℃条件下反应 6 小时。将反应液倒入水中，得粗品，用乙醇重结晶，得白色固体。再加入丙二酸 (1mol-0.1mol)，吡啶 (1mol-0.1mol)，在 100℃-120℃下反应 10 小时，得到白色固体，收率 85%，为发明所述化合物产品。

1. 一种对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物,其结构为:



2. 根据权利要求1所述对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物的合成方法为:反应釜装置中,加入对氯苯氧异丁酸(1mol-0.1mol),四氢呋喃(100ml-20ml),搅拌,加入(1mol-0.1mol)的1,3-二环己基碳化二亚胺、(1mol-0.1mol)的香草醛吡啶溶液,10℃-30℃条件下反应4小时-10小时,将反应液倒入水中,抽滤,用水洗涤,用乙醇重结晶,得到白色结晶粉末中间体;继续反应,取上述白色结晶粉末中间体(1mol-0.1mol),丙二酸(1mol-0.1mol),吡啶(1mol-0.1mol),在100℃-120℃下反应10小时,加盐酸中和,抽滤,用水洗涤,干燥,得对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯为白色固体。

3. 根据权利要求1所述对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯具有降低大鼠高脂血症模型中胆固醇和低密度脂蛋白作用。

## 一种对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物及其合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种具有降血脂作用的对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物, 并涉及其合成方法。

### 背景技术

[0002] 高脂血症是目前心血管疾病常见的疾病之一, 是严重危害人们身体健康的危险因素之一。血脂是指血浆中所含的脂类, 包括胆固醇、甘油三酯、磷脂和游离脂肪酸等, 胆固醇又分为胆固醇酯和游离胆固醇, 两者相加为总胆固醇。血脂与载脂蛋白相结合, 形成脂蛋白溶于血浆进行转运与代谢。脂蛋白按其组成、密度和特性等差异分为乳糜微粒、极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白、中密度脂蛋白和高密度脂蛋白。对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯是以对氯苯氧异丁酸为原料合成的一种可以降低血浆中总胆固醇的化合物, 经采用饲高脂饲料建立的大鼠高脂血症模型的方法实验, 该化合物可以降低高脂血症模型的胆固醇和低密度脂蛋白。

### 发明内容

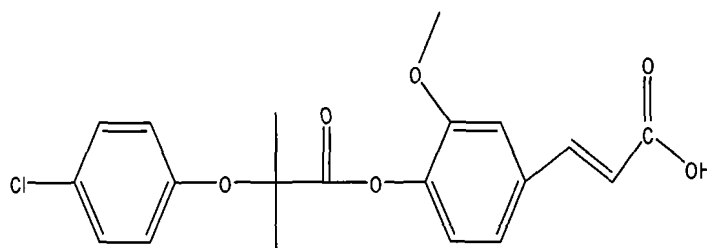
[0003] 本发明的目的在于: 合成一种具有降血脂作用的对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物。

[0004] 本发明的另一目的是提供一种本发明所述的对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物的合成方法。

[0005] 本发明的另一目的是对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物在降血脂作用中的应用。

[0006] 本发明的对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物的结构为:

[0007]

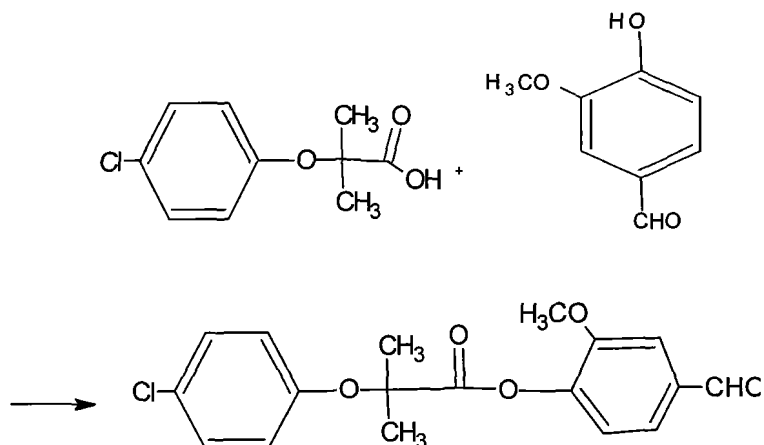


### 具体实施方式

[0008] 一、对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物的合成方法:

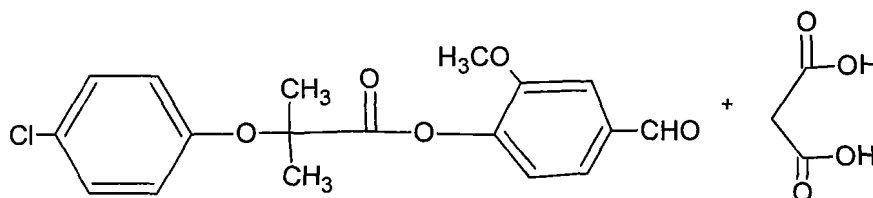
[0009] 在反应釜装置中, 加入对氯苯氧异丁酸 (1mol-0.1mol), 加入 (100ml-20ml) 四氢呋喃, 搅拌, 加入 (1mol-0.1mol) 的 1,3-二环己基碳化二亚胺、和 (1mol-0.1mol) 的香草醛吡啶溶液, 10℃-30℃ 条件下反应 6 小时。将反应液倒入水中, 得淡黄色结晶物。放置, 抽滤。用水洗涤, 得到粗品 25.5g, 收率 88%。粗品用乙醇重结晶, 得到白色结晶粉末 20.8g。化学反应式为:

[0010]

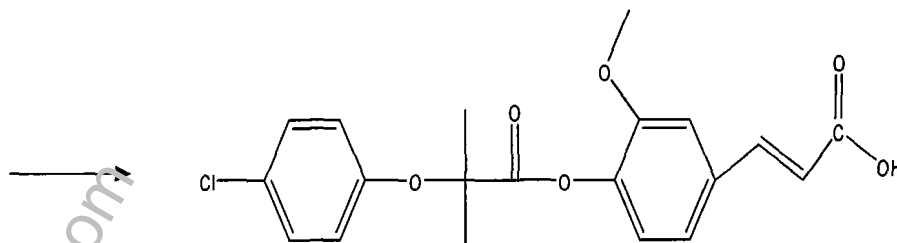


[0011] 在反应釜装置中,加入上述白色结晶粉末(1mol-0.1mol),丙二酸(1mol-0.1mol),吡啶(1mol-0.1mol),在100℃-120℃下反应10小时,将反应物用盐酸中和,放置,抽滤,用水洗涤,干燥,得白色固体产品。收率85%。合成得到本发明所述对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物。化学反应式为:

[0012]



[0013]



[0014] 二、对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物的结构确证:

[0015] 取发明具体实施方式合成的对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯进行结构确证分析试验。

[0016] 1、理化性质

[0017] 本品为白色结晶性粉末;无臭,稳定。

[0018] 2、元素分析

[0019] 方法:样品经燃烧分解,定量转换,检测,再经数据处理得到C、H的百分含量。

测试元素		C	H	
[0020]	计算值 (%)	61.47	4.90	
	实测值 (%)	第一次	61.39	4.98
		第二次	61.37	5.01
		第三次	61.41	5.03

[0021] 3、紫外吸收光谱

[0022] 在甲醇溶液中,  $\lambda_{\max}$  275 为取代苯环的大共轭体系的  $\pi \rightarrow \pi^*$  跃迁特征吸收,  $\lambda_{\max}$ 224 为取代苯环的 K 带特征吸收。

[0023] 4、红外吸收光谱

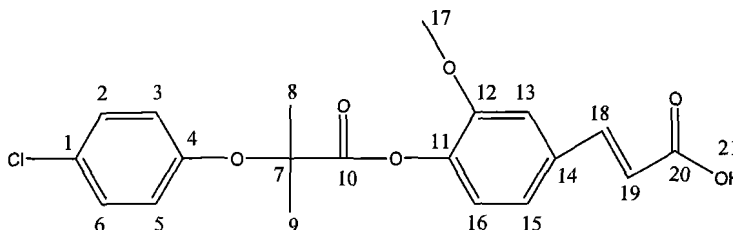
[0024]

吸收峰波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	振动类型	基团	吸收峰强度
3492	O-H 伸缩振动	-OH	m
2993, 2941	-C-H 伸缩振动	-C-H	m, m
1629, 1600, 1508,	苯环骨架 C = C 伸缩振动	苯环	m, m, m
1386, 1369	-COO 伸缩振动	羧酸根	m, s
1419	C-H 弯曲振动	-CH <sub>2</sub> -	m
1335, 1316	C-H 弯曲振动	丙基	s, s
845, 784	=C-H 面外弯曲振动	1,4-二取代苯	s, m

[0025]

[0026] 5、核磁共振谱

[0027]



[0028] 表一、核磁共振氢谱 ( $^1\text{H-NMR}$ )

[0029]

序号	化学位移 (ppm)	多重性	质子数	相应质子	相关 C (ppm)
1	11.19	S	1	OH	
2	7.79、7.75	D	1	CH	146.24
3	7.28、7.26	D	2	CH	129.12
4	7.18、7.15	M	2	CH	121.63、111.48
5	7.02-6.99	M	3	CH	122.99、120.87
6	6.45、6.41	D	1	CH	117.71
7	3.87	S	3	CH <sub>3</sub>	55.89
8	1.77	S	6	CH <sub>3</sub>	25.47

[0030] 表二、核磁共振碳谱 (<sup>13</sup>C-NMR)

[0031]

序号	化学位移 (ppm)	碳类型	HSQC	HMBC
1	172.24	C		8、9 位质子
2	171.97	C		18、19 位质子
3	153.93	C		2、6 位质子
4	151.45	C		13、16 位质子
5	146.24	CH	18 位质子	13 位质子
6	141.54	C		13、15、16 位质子
7	133.29	C		15、18、19 位质子
8	129.12	CH	2、6 位质子	

9	127.51	C		2、3、5、6 位质子
10	122.99	CH	15 位质子	
11	121.63	CH	16 位质子	15 位质子
12	120.87	CH	3、5 位质子	2、3 位质子
13	117.71	CH	19 位质子	18 位质子
14	111.48	CH	13 位质子	18 位质子
15	79.53	C		8、9 位质子
16	55.89	CH <sub>3</sub>	17 位质子	
17	25.47	CH <sub>3</sub>	8、9 位质子	

[0032] 6、质谱

[0033] 离子化方式 :ESI(-)

[0034] 测试数据

[0035]

质荷比 (m/z)	相对丰度	归属
389.05	100	[M-H] <sup>-</sup>
779.12	75	[2M-H] <sup>-</sup>

[0036] 7、差热分析

[0037] 温度范围 :50-280℃、升温速率 :10℃ / 分钟。

[0038] 测试结果 :本品在 144.33℃有明显的熔点,本品为晶型化合物。

[0039] 8、热重分析

[0040] 温度范围 :25-500℃、升温速率 :10℃ / 分钟。

[0041] 测定结果 :本品有明显的熔融分解温度 269.20℃

[0042] 9、粉末 X-射线衍射

[0043] 测定结果 :由 x 射线衍射图可知,本品为结晶较高的晶型化合物。

[0044] 综合解析

[0045] 1、由质谱结果可知,本品分子量为 390,与化合物分子量相符合,结合元素分析结果,可知本品元素组成为 C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>6</sub>

[0046] 2、本品紫外,红外谱图表明有苯环的二取代结构,包含羧基结构。

[0047] 3、结合本品的核磁共振氢谱碳谱解析表明本品为对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯。

[0048] 三、对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙酸酯化合物的升高脂血症：

[0049] 采用饲高脂饲料建立大鼠高脂血症模型的方法,通过灌胃对该化合物的降血脂作用进行研究。

[0050] 取 SD 雄性大鼠 60 只,根据体重将动物随机分为 6 组,分别为正常对照组,高脂模型组,高、中、低三个药物剂量组,非诺贝特阳性对照组,其中正常对照组动物饲普通饲料,其余各组饲高脂饲料。高、中、低三个药物剂量组分别灌胃该化合物的 320mg/kg、160mg/kg、80mg/kg;非诺贝特组灌胃非诺贝特 100mg/kg;正常对照组和模型组灌胃等体积 0.5%羧甲基纤维素钠生理盐水溶液。给药各组每日灌胃给药 1 次,连续 14d。末次给药后 24h(禁食 12h),眼眶静脉丛取血,分离血清测定胆固醇和低密度脂蛋白。数据经 SPSS13.0 软件作方差分析,并以组间 t 检验比较差异的显著性。

[0051] 药物对大鼠高脂血症模型血脂水平的影响

组别	剂量 (mg/kg)	胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)
正常对照组	—	2.32 ± 0.36**	0.36 ± 0.14**
高脂模型组	—	11.32 ± 1.19	9.77 ± 1.45
高剂量组	320	7.98 ± 1.66**	4.97 ± 2.31**
中剂量组	160	7.67 ± 1.74**	4.69 ± 2.68**
低剂量组	80	8.06 ± 1.83**	5.92 ± 2.20**
非诺贝特组	100	6.12 ± 1.41**	4.08 ± 0.82**

[0053] 实验结果:造模后高脂模型组胆固醇和低密度脂蛋白较正常对照组升高 ( $P < 0.01$ ),说明高脂模型造模成功;高、中、低三个药物剂量组,非诺贝特组的胆固醇和低密度脂蛋白较高脂模型组均降低 ( $P < 0.01$ )。