



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109608357 A

(43)申请公布日 2019.04.12

(21)申请号 201910014817.7	<i>C07C 231/02</i> (2006.01)
(22)申请日 2019.01.08	<i>C07C 231/12</i> (2006.01)
(71)申请人 牡丹江医学院	<i>C07C 227/18</i> (2006.01)
地址 157011 黑龙江省牡丹江市牡丹江医 学院附属第二医院	<i>C07C 271/22</i> (2006.01)
(72)发明人 吴婷 金红 聂元文 张诗扬	<i>C07C 269/06</i> (2006.01)
王禹锟 张欣	<i>A61K 31/198</i> (2006.01)
(74)专利代理机构 北京辰权知识产权代理有限 公司 11619	<i>A61K 31/40</i> (2006.01)
代理人 肖文文	<i>A61K 31/223</i> (2006.01)
	<i>A61K 31/16</i> (2006.01)
	<i>A61P 1/02</i> (2006.01)

(51)Int.Cl.

C07C 233/63(2006.01)

C07D 207/16(2006.01)

C07C 229/08(2006.01)

C07C 237/04(2006.01)

权利要求书5页 说明书13页

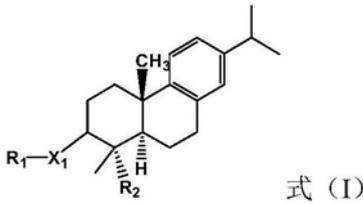
(54)发明名称

一种治疗口腔炎的药物化合物和组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种治疗口腔炎的药物化合物和组合物及其制备方法,具体涉及具有治疗效果好、生物利用度高的治疗口腔炎的脱氢松香酸衍生物,包含脱氢松香酸衍生物的药物组合物,脱氢松香酸衍生物的制备方法,包含脱氢松香酸衍生物的药物组合物的制备方法,以及脱氢松香酸衍生物用于治疗口腔炎的用途。

1. 一种脱氢松香酸衍生物或其医学上可接受的盐,其特征在于结构如式(I)所示:



其中, X1是H、O或NH;

R1是取代或未取代的天然氨基酸残基;

R2是H、COOH或COR4;

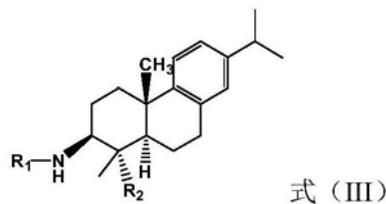
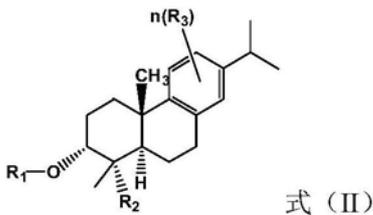
R3是H、CN、NO₂、卤素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的烷氧基;

n是0-3;

R4是取代或未取代的天然氨基酸残基;

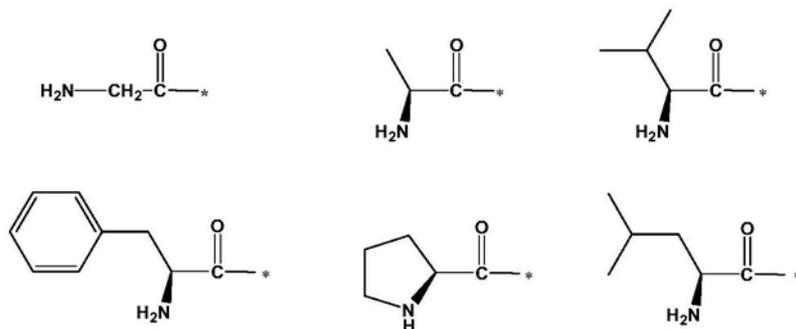
所述天然氨基酸为甘氨酸、L-丙氨酸、L-缬氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-苯丙氨酸、L-脯氨酸、L-色氨酸、L-丝氨酸、L-酪氨酸、L-半胱氨酸、L-蛋氨酸、L-天冬酰胺、L-谷氨酰胺、L-苏氨酸、L-天冬氨酸、L-谷氨酸、L-赖氨酸、L-精氨酸和L-组氨酸。

2. 根据权利要求1所述的脱氢松香酸衍生物或其医学上可接受的盐,其特征在于式(I)化合物为式(II)或式(III)的结构:



R1、R2、R3如权利要求1所定义。

3. 根据权利要求2所述的脱氢松香酸衍生物或其医学上可接受的盐,其特征在于:R1为下列基团(*为连接位点):

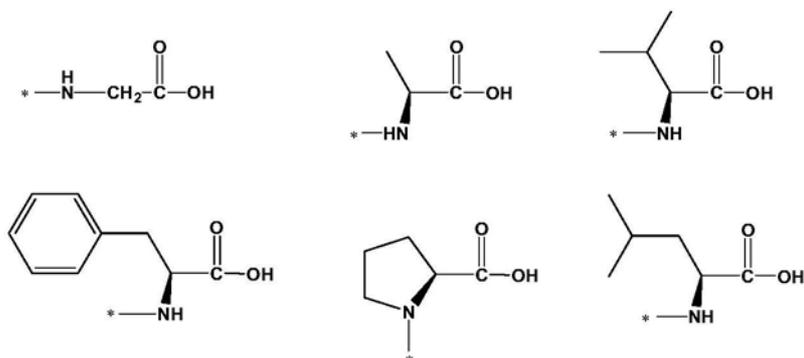


R2为H或COR4;

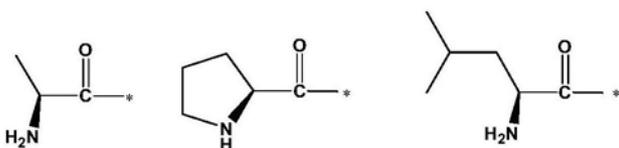
R3为H、卤素、取代或未取代的烷基;

n为1或2;

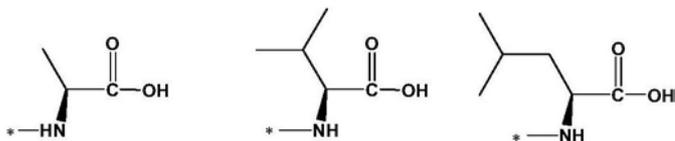
R4为下列基团(*为连接位点):



4. 根据权利要求3所述的脱氢松香酸衍生物或其医学上可接受的盐,其特征在于:R1为下列基团(*为连接位点):

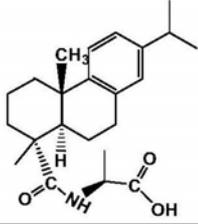
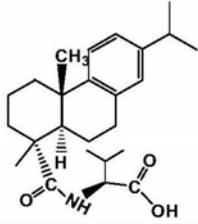
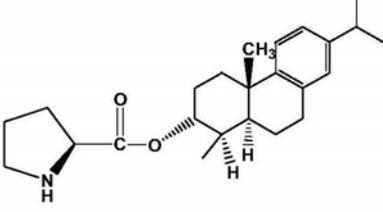
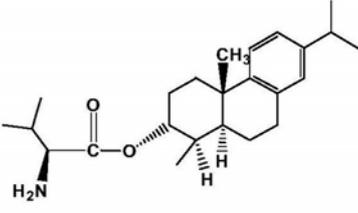
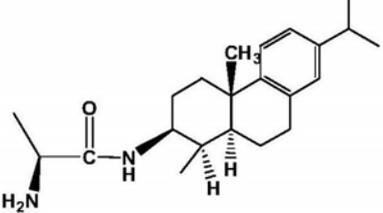
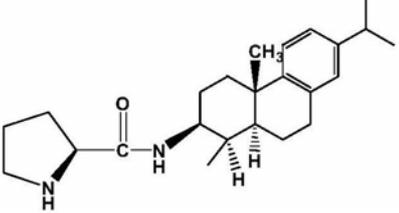
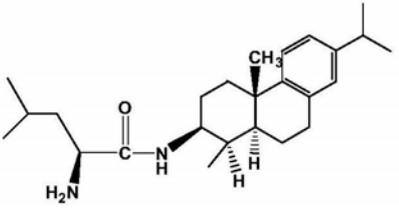


R4为下列基团(*为连接位点):



5. 根据权利要求1所述的脱氢松香酸衍生物或其医学上可接受的盐,其特征在于选自下列化合物:

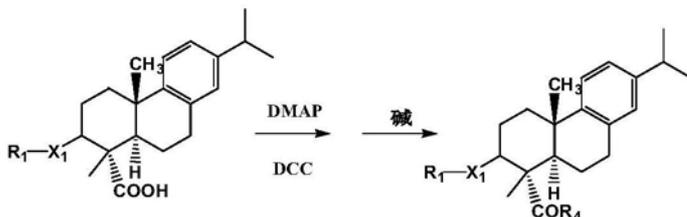
化合物编号	化合物结构
-------	-------

化合物 1	
化合物 2	
化合物 3	
化合物 4	
化合物 5	
化合物 6	
化合物 7	

6. 根据权利要求1所述的脱氢松香酸衍生物或其医学上可接受的盐,其特征在于选自下列化合物:

化合物编号	化合物结构
化合物 5	
化合物 6	
化合物 7	

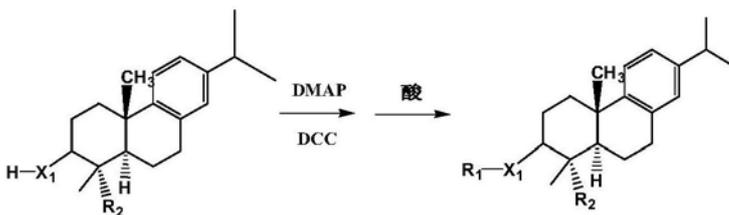
7. 根据权利要求1的一种脱氢松香酸衍生物或其医学上可接受的盐的制备方法,其特征在于由下列步骤制备:



式 (II)

式 (III)

或



式 (IV)

式 (I)

式 (II) 的羧酸和天然氨基酸的羧酸酯, 优选羧酸甲酯, 羧酸乙酯, 在缩合剂二环己基碳二亚胺 (DCC) 及催化剂4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 的存在下于有机溶剂中进行缩合, 然后在碱的存在下, 于室温下水解生成式 (III) 的化合物, 其中各基团如权利要求1中所定义;

式 (IV) 的羟基脱氢松香酸衍生物或氨基脱氢松香酸衍生物与叔丁氧基羰基 (Boc) 保护的天然氨基酸, 在缩合剂二环己基碳二亚胺 (DCC) 及催化剂4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 的存在下于有机溶剂中进行缩合, 然后在酸的存在下, 于室温下脱去Boc保护基生成式 (I) 的化合

物,其中各基团权利要求1中所定义。

8. 包含权利要求1-6任一项的脱氢松香酸衍生物或其医学上可接受的盐和医学上可接受的载体的药物组合物。

9. 一种脱氢松香酸衍生物或其医学上可接受的盐在制备治疗口腔炎的药物中的用途。

10. 根据权利要求9的用途,口腔炎为口腔溃疡。

一种治疗口腔炎的药物化合物和组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗口腔炎的药物化合物和组合物及其制备方法,具体是一种脱氢松香酸衍生物及含脱氢松香酸衍生物的药物组合物。

背景技术

[0002] 口腔炎是指口颊、舌边,上颌齿龈等处发生溃疡,周围红肿作痛,溃疡面有糜烂的现象。口腔炎容易反复发作而形成复发性口腔溃疡,复发性口腔溃疡病因复杂,反复发作,缠绵难愈,且近年来的发病率逐年增长。尤其是患有系统性疾病例如癌症或糖尿病的患者中,已经观察到他们中的大约95%显示出一定严重等级的口腔炎,从而显著影响生活质量。另一方面,口腔炎为炎性疾病,会削弱口腔粘膜,通常显示为红斑以及在嘴中的疼痛溃疡性损伤和,在口咽粘膜炎的情况下,还会侵袭咽喉和食道。其为在包含放疗和/或化疗的抗癌治疗中的常见并发症,以及其可在接受这一治疗的高达60%的患者中出现。口腔炎严重时,导致对患者嘴巴的日常和常规性能、包括交流和进食方面有显著的负面影响。对于接受脑和颈部癌放疗的大多数患者,口腔炎导致由于粘膜疼痛而无法经由口腔进食,患者被指导经由胃造口管或静脉注射进食。

[0003] 脱氢松香酸衍生物被发现具有较好的抗菌效果,例如磺酸脱氢松香酸显示出对胃酸分泌或位蛋白酶分泌等具有抑制活性,可用作胃溃疡、十二指肠溃疡或胃炎的预防或治疗药物(JP58-77814A,JP63-165361A),也发现也可以治疗或预防口腔、咽或喉黏膜中炎症性疾病的新试剂(WO2002/085347A1)。



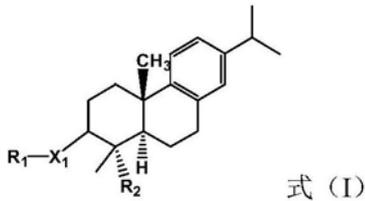
[0005] 由于苯环上衍生方便,因此,目前的研究主要集中于芳环的衍生,还未见对于其他位点进行衍生的脱氢松香酸的化合物。

发明内容

[0006] 本发明的主要目的在于提供一种具有治疗效果好、生物利用度高的治疗口腔炎的脱氢松香酸衍生物,包含脱氢松香酸衍生物的药物组合物,脱氢松香酸衍生物的制备方法,包含脱氢松香酸衍生物的药物组合物的制备方法,以及脱氢松香酸衍生物用于治疗口腔炎的用途。

[0007] 所述脱氢松香酸衍生物的结构如式(I)所示:

[0008]



[0009] 其中, X1是H、O或NH;

[0010] R1是取代或未取代的天然氨基酸残基;

[0011] R2是H、COOH或COR4;

[0012] R3是H、CN、NO2、卤素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的烷氧基;

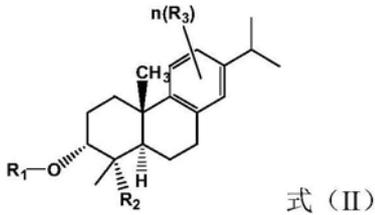
[0013] n是0-3;

[0014] R4是取代或未取代的天然氨基酸残基;

[0015] 所述天然氨基酸为甘氨酸、L-丙氨酸、L-缬氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-苯丙氨酸、L-脯氨酸、L-色氨酸、L-丝氨酸、L-酪氨酸、L-半胱氨酸、L-蛋氨酸、L-天冬酰胺、L-谷氨酰胺、L-苏氨酸、L-天冬氨酸、L-谷氨酸、L-赖氨酸、L-精氨酸和L-组氨酸。

[0016] 进一步的, 式 (I) 化合物优选为式 (II) 化合物:

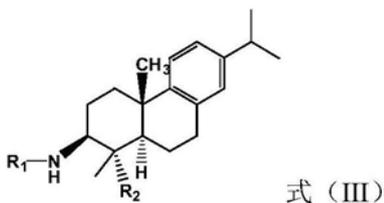
[0017]



[0018] R1、R2、R3如式 (I) 所定义。

[0019] 进一步的, 式 (I) 化合物优选为式 (III) 化合物:

[0020]

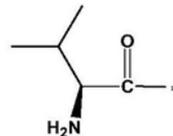
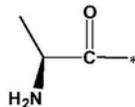
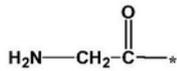


[0021] 进一步的, 式 (I) 化合物优选为式 (III) 化合物:

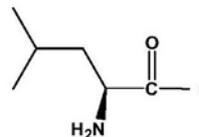
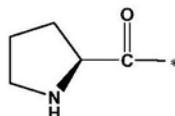
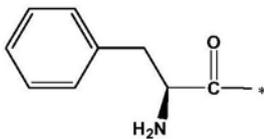
[0022] 进一步的:

[0023] X1优选NH;

[0024] R1优选为下列基团(*为连接位点):



[0025]

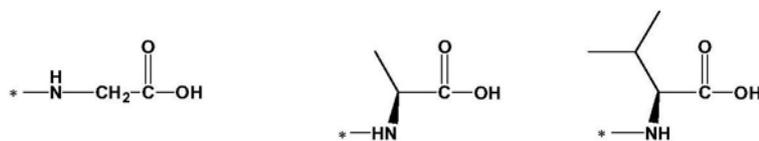


[0026] R2优选H或COR4;

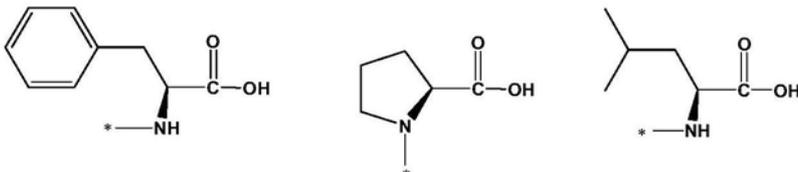
[0027] R3优选H、卤素、取代或未取代的烷基;

[0028] n优选1或2;

[0029] R4优选下列基团(*为连接位点):



[0030]



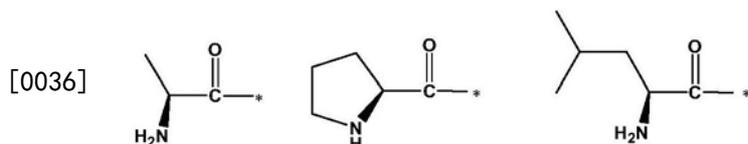
[0031] 基团被取代时,所述取代基优选卤素、烷基、烷氧基;

[0032] 所述烷基优选C1-6烷基,具体包含甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等;

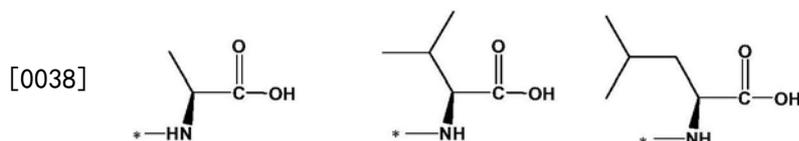
[0033] 所述烷氧基优选为C1-6烷氧基,具体包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊基氧基、异戊基氧基、和己基氧基等。

[0034] 所述卤素优选F、Cl或Br,进一步优选F或Cl。

[0035] 进一步的,R1优选为下列基团(*为连接位点):



[0037] R4优选为下列基团(*为连接位点):



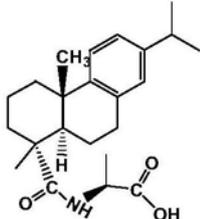
[0039] 另一方面,本发明提供上述化合物的与酸或碱所形成的医学上可接受的盐。

[0040] 成盐的酸或碱可以是有机酸、无机酸、有机碱或无机碱,例如:与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、碳酸等无机酸的盐;与甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、邻苯二甲酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等有机酸的盐;与赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、谷氨酸、天冬氨酸等氨基酸的盐;与钠、钾、锂等碱金属的盐;与钙、镁等碱土金属的盐;与铝、锌、铁等金属的盐;与甲胺、乙胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、乙二胺、哌啶、哌嗪、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己胺、N-甲基葡萄糖胺、N,N'-二苄基乙二胺等有机碱的盐;铵盐等。

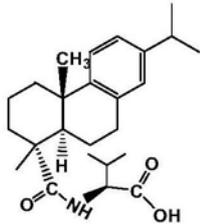
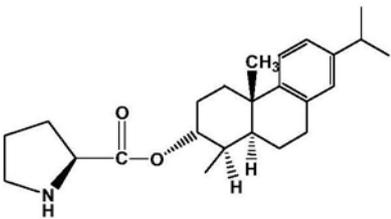
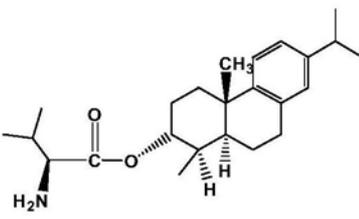
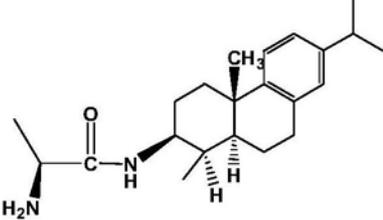
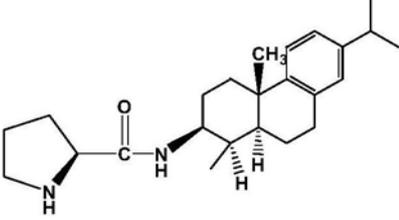
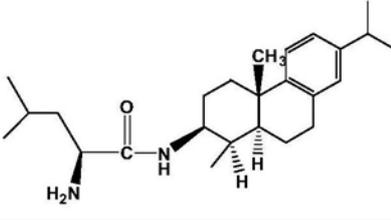
[0041] 另一方面,本发明化合物或其医学上可接受的盐可以根据需要转换成溶剂化物。作为这样的溶剂,可以举出:水、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、丁醇、叔丁醇、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、氯仿、乙酸乙酯、二乙醚、叔丁基甲基醚、苯、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)等。特别可以举出:水、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、和乙酸乙酯作为优选的溶剂。

[0042] 进一步的,式(I)化合物优选下列化合物:

[0043]

化合物编号	化合物结构
化合物 1	 <p>The chemical structure of compound 1 is a complex polycyclic molecule. It features a central bicyclic core consisting of two fused six-membered rings. Attached to this core are several substituents: a methyl group (CH₃) on a bridgehead carbon, a 4-isopropylphenyl group, and a side chain containing a secondary amide group (-NH-) and a carboxylic acid group (-COOH). Stereochemistry is indicated with wedged and dashed bonds.</p>

[0044]

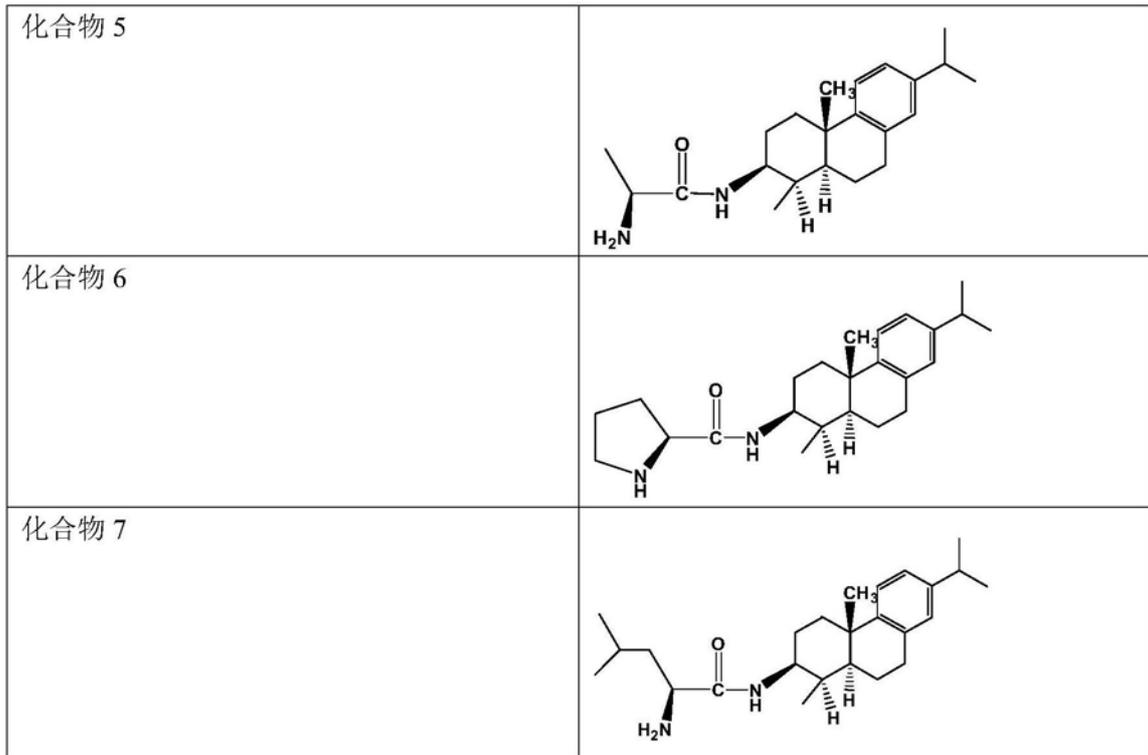
化合物 2	
化合物 3	
化合物 4	
化合物 5	
化合物 6	
化合物 7	

[0045] 进一步的,式(I)化合物优选下列化合物:

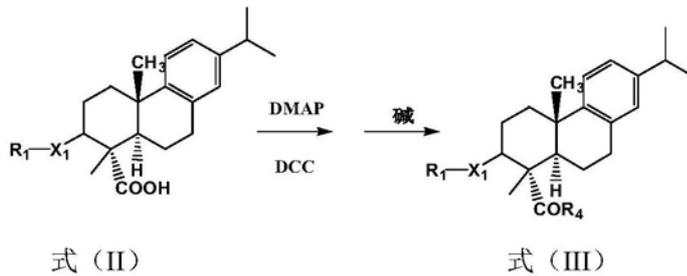
[0046]

化合物编号	化合物结构
-------	-------

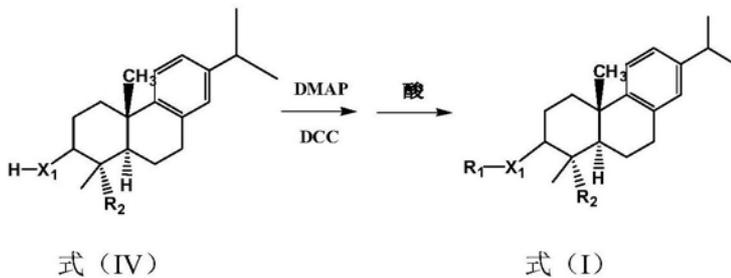
[0047]



[0048] 另一方面,本发明提供式(I)化合物的制备方法。



[0049]



[0050] 式(II)的羧酸和天然氨基酸的羧酸酯,优选羧酸甲酯,羧酸乙酯,在缩合剂DCC(二环己基碳二亚胺)及催化剂DMAP(4-二甲氨基吡啶)的存在下于有机溶剂中进行缩合,然后在碱的存在下,于室温下水解生成式(III)的化合物,其中各基团如式(1)中所定义。

[0051] 式(IV)的羟基脱氢松香酸衍生物或氨基脱氢松香酸衍生物与Boc保护的天然氨基酸,在缩合剂DCC及催化剂DMAP的存在下于有机溶剂中进行缩合,然后在酸的存在下,于室温下脱去Boc保护基生成式(I)的化合物,其中各基团如式(1)中所定义。

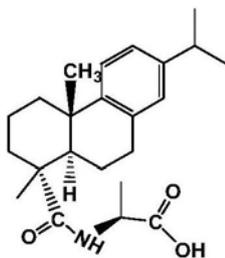
[0052] 有机溶剂优选二氯甲烷,乙腈,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺(DMF),N,N-二乙基甲酰胺(DEF),二甲基亚砷(DMSO)等。

- [0053] 碱优选NaOH,KOH,K₂CO₃;
- [0054] 酸优选盐酸,硫酸,三氟乙酸,三氟甲磺酸;
- [0055] 溶剂优选无水溶剂;
- [0056] 反应优选在氮气保护下进行;
- [0057] 另一方面,本发明提供一种包含式(I)化合物或其医学上可接受的盐和制药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。
- [0058] 另一方面,本发明提供一种式(I)化合物作为预防或治疗口腔炎的用途。
- [0059] 本发明活性成分的式(I)或化合物或其医学上可接受的盐可以以与口腔粘膜直接接触的制剂形式给药,并可长期给药。这些已知的制剂例如漱口剂、搽剂(如软膏剂、霜剂、颗粒剂、细颗粒剂、散剂)、贴剂(如,贴膏、贴片)、喷雾剂、片剂(如,锭剂、颊部给药、即释口腔制剂、缓释口腔制剂)等。
- [0060] 本发明用于预防或治疗口腔炎症的试剂优选以如上提及的给药途径和制剂进行给药。上述制剂可包含一种制药学上可接受的载体或赋形剂。
- [0061] 漱口剂可为溶液或悬浮液。用于漱口剂的可药用载体或赋形剂包括,如含水介质(如水),悬浮液(如阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素,羧甲基纤维素钠、羟甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶),表面活性剂(如,卵磷脂、脱水水梨醇单油酸酯、甘油单硬脂酸酯),非水载体(如甘油、丙二醇、植物油)等。漱口剂可包含香料和/或着色剂。由常规方法制备的颗粒、细颗粒或粉末,在给药或用作漱口剂使用之前,可溶解或悬浮于水中。
- [0062] 软膏剂可采用公知基材制备,如塑性基材、白凡士林、石蜡、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PG)、硬脂醇、硬脂酸、蜂蜡等。
- [0063] 可采用常规方法使用公知的赋形剂或载体制备片剂,如锭剂、颊部给药、即释口腔制剂或缓释口腔制剂,所述赋形剂或载体例如:粘合剂(如阿拉伯胶、明胶、糊精、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮),稀释剂(如乳糖、蔗糖、甘露糖醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、磷酸钙、柠檬酸钙、结晶纤维素),润滑剂(如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石、无水硅酸),崩解剂(如玉米淀粉、马铃薯淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、藻酸),润湿剂(如十二烷基硫酸钠)等。
- [0064] 可采用公知常规方法,使用公知赋形剂等制备其它制剂。
- [0065] 作为本发明试剂的活性成分的式(I)化合物或其或其医学上可接受的盐的剂量取决于给药途径、患者的年龄、需要治疗的疾病的严重程度,但对成人来说,其日剂量通常为约10-300mg/kg,优选约20-300mg/kg,特别是50-200mg/kg。

具体实施方式

- [0066] 以下通过实施例对本发明的实施方式进行更详细的说明,但本发明不限于此。
- [0067] 实施例1

[0068]



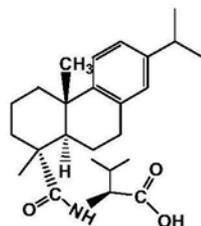
化合物1

[0069] 称取3.0g (10mmol) 脱氢松香酸于100mL圆底瓶中,加入50mL无水二氯甲烷,在加入2.3g (11mmol) DCC和0.12g (1mmol) DMAP,于室温下搅拌反应1h。然后加入1.1g (11mmol) L-丙氨酸甲酯TLC监测反应完全。反应结束后,真空旋蒸除去溶剂,加入50mL乙腈溶剂,然后加入2g氢氧化钠,加热回流搅拌4h,用盐酸酸化至pH为2-3,用二氯甲烷萃取,柱层析分离后得白色固体2.9g (7.8mmol),收率为78.2%。

[0070] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.29 (d, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.42-1.45 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.56 (m, 3H), 1.64-1.69 (m, 6H), 1.78 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80-6.85 (d, 2H), 8.0 (s, 1H), 11.0 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 16.3, 16.8, 18.8, 24.4, 24.5, 24.6, 28.2, 28.6, 30.1, 31.8, 32.0, 37.5, 38.8, 52.9, 54.6, 123.2, 125.8, 126.2, 137.3, 141.8, 145.7, 177.0, 178.5; ESI-HRMS m/z 372.2505 [M+H]⁺ (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_3$, 371.2505)。

[0071] 实施例2

[0072]



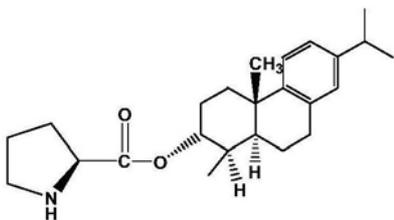
化合物2

[0073] 称取3.0g (10mmol) 脱氢松香酸于100mL圆底瓶中,加入50mL无水二氯甲烷,在加入2.5g (12mmol) DCC和0.12g (1mmol) DMAP,于室温下搅拌反应1h。然后加入1.4g (11mmol) L-缬氨酸甲酯TLC监测反应完全。反应结束后,真空旋蒸除去溶剂,加入50mL乙腈溶剂,然后加入2g氢氧化钠,加热回流搅拌5h,用盐酸酸化至pH为2-3,用二氯甲烷萃取,柱层析分离后得白色固体3.5g (8.8mmol),收率为87.7%。

[0074] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, 6H), 1.29 (d, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.42-1.45 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 6H), 1.78 (s, 1H), 3.11 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81-6.86 (d, 2H), 8.0 (s, 1H), 11.2 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 16.3, 16.6, 16.8, 18.8, 24.4, 24.5, 24.6, 28.2, 28.6, 30.1, 31.8, 32.0, 37.5, 38.8, 52.9, 54.6, 64.9, 123.2, 125.8, 126.2, 137.3, 141.8, 145.7, 177.0, 178.5; ESI-HRMS m/z , 400.2831 [M+H]⁺ (calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_3$, 399.2831)。

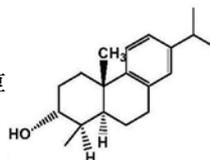
[0075] 实施例3

[0076]



化合物3

[0077] 取2.7g (10mmol) 脱氢脱羧基松香酸-2-醇



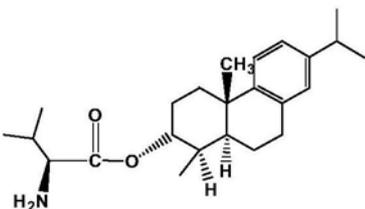
(参考文献:The Journal

of Organic Chemistry, Vol.35, No.2, 1970年9月, 第478-483页) 于100mL圆底瓶中, 加入50mL无水乙腈, 在加入2.3g (11mmol) DCC和0.15g (1.25mmol) DMAP, 于室温下搅拌反应1h。然后加入2.4g (11mmol) L-Boc脯氨酸, TLC监测反应完全。反应结束后, 真空旋蒸除去溶剂, 加入50mL四氢呋喃溶剂, 然后加入5mL浓度为36% (质量) 盐酸, 搅拌3h, 用氢氧化钠中和至pH为9-10, 用二氯甲烷萃取, 柱层析分离后得白色固体3.1g (8.4mmol), 收率为84.0%。

[0078] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.06 (d, 3H), 1.29 (d, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.56 (s, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.68-1.8 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.1 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) , 12.2, 22.9, 24.1, 24.4, 24.5, 25.5, 24.9, 27.8, 30.5, 31.4, 31.8, 31.9, 32.0, 44.3, 45.5, 65.0, 75.4, 123.2, 125.8, 126.2, 137.3, 141.8, 145.7, 172.0; ESI-HRMSm/z, 370.2712 [M+H]⁺ (calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$, 369.2712)。

[0079] 实施例4

[0080]

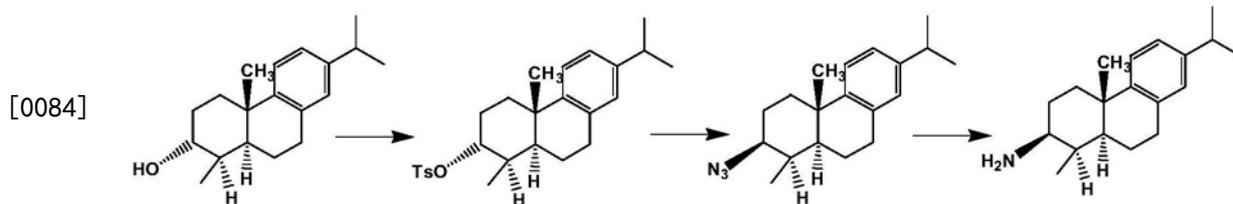


化合物4

[0081] 取2.7g (10mmol) 脱氢脱羧基松香酸-2-醇于100mL圆底瓶中, 加入50mL无水乙腈, 在加入2.5g (12mmol) DCC和0.15g (1.25mmol) DMAP, 于室温下搅拌反应1h。然后加入2.6g (12mmol) L-Boc缬氨酸, TLC监测反应完全。反应结束后, 真空旋蒸除去溶剂, 加入50mL四氢呋喃溶剂, 然后加入5mL浓度为36% (质量) 盐酸, 搅拌3h, 用氢氧化钠中和至pH为9-10, 用二氯甲烷萃取, 柱层析分离后得白色固体2.8g (7.3mmol), 收率为72.7%。

[0082] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, 6H), 1.06 (d, 3H), 1.29 (d, 6H), 1.46 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.68-1.69 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.2 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.81-6.93 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 12.2, 16.5, 16.6, 24.4, 24.5, 24.1, 24.9, 27.8, 30.1, 30.5, 31.4, 31.8, 31.9, 32.0, 45.5, 46.7, 65.3, 123.2, 125.8, 126.2, 137.3, 141.8, 145.7, 172.0; ESI-HRMSm/z, 372.2845 [M+H]⁺ (calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_2$, 371.2845)。

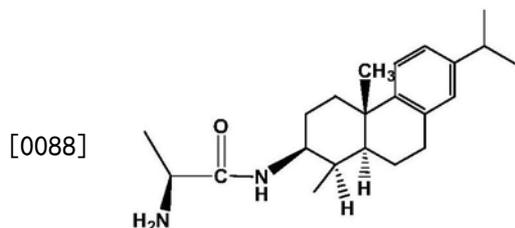
[0083] 实施例5



[0085] 取2.7g (10mmol) 脱氢脱羧基松香酸-2-醇于100mL圆底瓶中,加入50mL无水乙腈,2.85g (15mmol) TsCl (对甲苯磺酰氯) 室温反应6h。反应结束,二氯甲烷萃取,依次用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,旋干得到白色固体。将上述固体溶于50mL N,N-二甲基甲酰胺中,小心加入1.2g叠氮化钠,50℃反应18h,氮气保护。反应结束,将反应液倒入水中,pH调至9-10,乙酸乙酯萃取,依次用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,旋至固体。将上述固体加入反应瓶中,加入3.87g三苯基膦 (15mmol)、水 (5ml)、四氢呋喃 (50ml),回流反应12h。反应结束,旋干反应液,柱层析得白色固体1.8g,收率66.7%。

[0086] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.06 (d, 3H), 1.29 (d, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 6H), 1.78 (s, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.81-6.86 (d, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 13.1, 24.4, 24.5, 24.9, 28.6, 30.5, 31.4, 31.8, 32.0, 32.3, 32.8, 46.4, 51.0, 123.2, 125.8, 126.2, 137.3, 141.8, 145.7; ESI- HRMSm/z , 272.4412 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}$, 271.4412)。

[0087] 实施例6



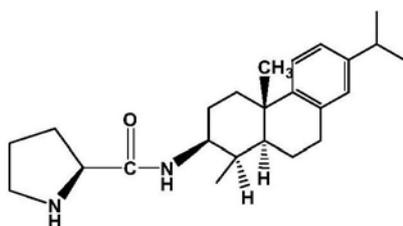
化合物5

[0089] 取2.7g (10mmol) 实施例5制备的脱氢脱羧基松香酸-2-胺于100mL圆底瓶中,加入50mL无水四氢呋喃,在加入2.5g (12mmol) DCC和0.15g (1.25mmol) DMAP,于室温下搅拌反应1h。然后加入2.2g (12mmol) L-Boc丙氨酸,TLC监测反应完全。反应结束后,加入5mL浓度为36% (质量) 盐酸,搅拌3h,用氢氧化钠中和至pH为9-10,用二氯甲烷萃取,柱层析分离后得白色固体2.8g (8.2mmol),收率为82.3%。

[0090] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.06 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.29 (d, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.81-6.86 (d, 2H), 8.0 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 13.1, 19.9, 24.4, 24.5, 24.9, 25.9, 29.6, 30.5, 31.4, 31.8, 32.0, 32.8, 46.4, 48.1, 55.7, 123.2, 125.8, 126.2, 137.3, 141.8, 145.7, 175.1; ESI- HRMSm/z , 343.5211 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$, 342.5211)。

[0091] 实施例7

[0092]



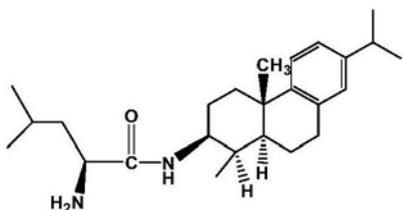
化合物6

[0093] 取2.7g (10mmol) 实施例5制备的脱氢脱羧基松香酸-2-胺于100mL圆底瓶中,加入50mL无水乙腈,在加入2.5g (12mmol) DCC和0.15g (1.25mmol) DMAP,于室温下搅拌反应1h。然后加入2.4g (11mmol) L-Boc脯氨酸,TLC监测反应完全。反应结束后,真空旋蒸除去溶剂,加入50mL四氢呋喃溶剂,然后加入5mL浓度为36% (质量) 盐酸,搅拌3h,用氢氧化钠中和至pH为9-10,用二氯甲烷萃取,柱层析分离后得白色固体3.3g (9.0mmol),收率为89.7%。

[0094] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDC13) δ 1.01 (d, 3H), 1.29 (d, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.64-1.69 (m, 6H), 1.83 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81-6.86 (d, 2H), 8.0 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDC13) δ 13.1, 22.5, 24.4, 24.5, 24.9, 25.9, 26.1, 29.6, 30.5, 31.4, 31.8, 32.0, 32.8, 43.9, 46.4, 48.1, 63.7, 123.2, 125.8, 126.2, 137.3, 141.8, 145.7, 174.4; ESI-HRMSm/z, 369.5624 [M+H]⁺ (calcd for C₂₄H₃₆N₂O, 368.5624)。

[0095] 实施例8

[0096]



化合物7

[0097] 取2.7g (10mmol) 实施例5制备的脱氢脱羧基松香酸-2-胺于100mL圆底瓶中,加入50mL无水乙腈,在加入2.3g (11mmol) DCC和0.15g (1.25mmol) DMAP,于室温下搅拌反应1h。然后加入2.6g (11mmol) L-Boc亮氨酸,TLC监测反应完全。反应结束后,真空旋蒸除去溶剂,加入50mL四氢呋喃溶剂,然后加入5mL浓度为36% (质量) 盐酸,搅拌3h,用氢氧化钠中和至pH为9-10,用二氯甲烷萃取,柱层析分离后得白色固体3.3g (8.6mmol),收率为85.9%。

[0098] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDC13) δ 1.01 (d, 6H), 1.06 (d, 3H), 1.29 (d, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.56 (s, 1H), 1.65-1.69 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.81-6.86 (d, 2H), 8.0 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDC13) δ 13.1, 21.6, 21.7, 22.4, 24.4, 24.5, 24.9, 25.9, 29.6, 30.5, 31.4, 31.8, 32.0, 32.8, 43.9, 46.4, 48.1, 56.4, 123.2, 125.8, 126.2, 137.3, 141.8, 145.7, 174.4; ESI-HRMSm/z, 385.6015 [M+H]⁺ (calcd for C₂₅H₄₀N₂O, 384.6015)。

[0099] 实施例9口腔溃疡药效试验

[0100] (1) 建立试验模型

[0101] 每次实验,取体重大小基本相同的成熟健康家兔32只,随机分两组,即模型组和给药组。用一内径0.6cm,长3cm的玻璃管垂直固定于家兔口腔黏膜表面,向管内注入体积分数

为30%的冰醋酸0.2ml,30s后用棉签蘸出冰醋酸。24h后,测定无水肿黏膜面积和观察炎症充血情况,并进行分级,分级标准:0级:溃疡周围无红晕,无水肿;1级:溃疡周围稍有红晕;2级:溃疡周围有红晕,无水肿;3级:溃疡周围有红晕,有水肿。给药组给予本发明药物共2天,第三天取家兔观察炎症充血情况并测定溃疡面积,取溃疡处黏膜组织用体积分数为10%的福尔马林固定,进行病理组织检查。

[0102] (2) 实验结果

[0103] 2.1 口腔溃疡黏膜充血及溃疡面积变化

[0104] 表1 本发明药物对家兔口腔溃疡炎症充血的影响

[0105]

组别	药物	用药前级别				用药后级别			
		3	2	1	0	3	2	1	0
模型组	无	16	0	0	0	12	4	0	0
给药组	化合物1	16	0	0	0	0	10	4	2
给药组	化合物2	16	0	0	0	0	9	4	3
给药组	化合物3	16	0	0	0	0	6	5	5
给药组	化合物4	16	0	0	0	0	5	4	7
给药组	化合物5	16	0	0	0	0	0	4	12
给药组	化合物6	16	0	0	0	0	0	3	13
给药组	化合物7	16	0	0	0	0	0	5	11
给药组	磺酸脱氢 松香酸	16	0	0	0	0	11	3	2

[0106] 表2 本发明药物对家兔口腔溃疡面积的影响

[0107]

组别	药物	用药前 (mm ²)	用药后 (mm ²)
模型组	无	35.6±3.2	25.8±1.9
给药组	化合物1	37.1±2.4	16.2±3.2
给药组	化合物2	36.5±3.5	15.8±1.8
给药组	化合物3	35.8±2.9	12.1±1.7
给药组	化合物4	36.9±2.5	11.5±1.5
给药组	化合物5	34.9±2.0	3.5±1.0
给药组	化合物6	36.3±3.1	2.6±1.1
给药组	化合物7	35.7±2.3	3.1±1.1
给药组	磺酸脱氢松香酸	36.8±3.0	17.8±1.7

[0108] 2.2 病理组织学检查结果

[0109] 模型组肉眼观察黏膜面几乎均见有凹陷性缺损:表面有较多灰白色或灰黄色炎性

坏死物；镜下见明显溃疡，范围较大，溃疡表面鳞状上皮坏死，脱落并有较多坏死组织及炎性渗出物；溃疡下结缔组织也见有明显坏死；大量中性炎细胞等炎性浸润，深达黏膜下层。

[0110] 给药组，化合物1-4及脱氢松香酸给药后有肉眼可见凹陷，镜下见原溃疡处坏死组织及炎性渗出，表面肉芽组织及纤维组织增生较少；化合物5-7给药后基本无肉眼可见凹陷，镜下见原溃疡处坏死组织及炎性渗出较轻或无，表面覆盖薄层鳞状上皮，上皮少量炎性细胞浸润，并见肉芽组织及纤维组织增生较多。

[0111] 2.3结果分析

[0112] 从上述数据可以看出，本发明化合物1-7，尤其是化合物5-7具有良好的治疗口腔溃疡的作用，能显著减轻黏膜的炎症充血反应，并能缩小口腔溃疡面积。病理组织学结果也表明本发明化合物治疗组的口腔黏膜组织有明显的改善。因此，本发明化合物可以作为口腔炎药物用于治疗口腔炎。