



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104650109 B

(45)授权公告日 2019.01.01

(21)申请号 201310594994.X

(22)申请日 2013.11.22

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104650109 A

(43)申请公布日 2015.05.27

(73)专利权人 江苏天士力帝益药业有限公司

地址 223003 江苏淮安市清浦工业园区朝
阳路168号

(72)发明人 周微 景云荣 王永峰 王国成

(74)专利代理机构 北京华科联合专利事务所
(普通合伙) 11130

代理人 王为

(51)Int.Cl.

C07D 493/18(2006.01)

A61K 31/365(2006.01)

A61K 31/443(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

审查员 孙静

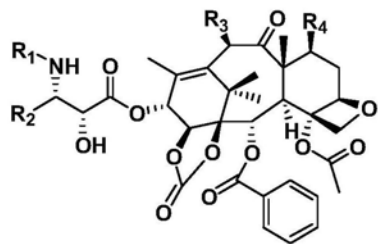
权利要求书6页 说明书49页 附图32页

(54)发明名称

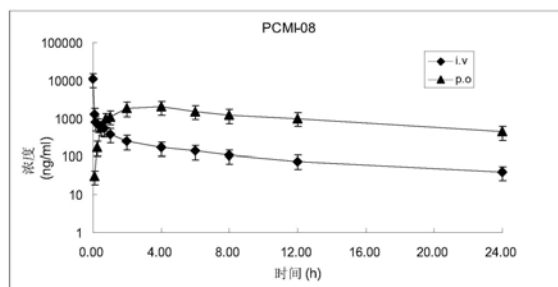
紫杉烷类化合物

(57)摘要

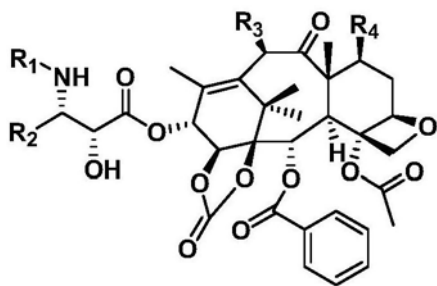
本发明提供一种具有式I结构的紫杉烷类化合物,该类化合物的制备方法,以及该类化合物、其药用盐、溶剂化物及其作为活性成分的组合物在制备口服抗肿瘤药物中的应用。



I



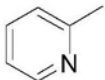
1. 一种紫杉烷类化合物, 具有如下通式I的结构:



I

式中:

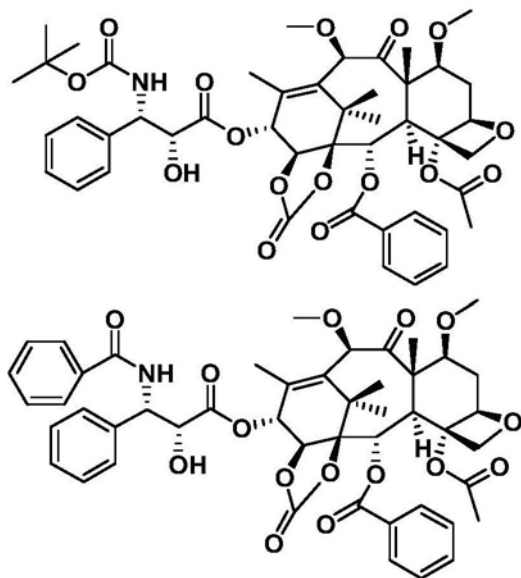
R1选自苯甲酰基, 叔丁基氧羰基, N,N'-二甲基甲酰基;

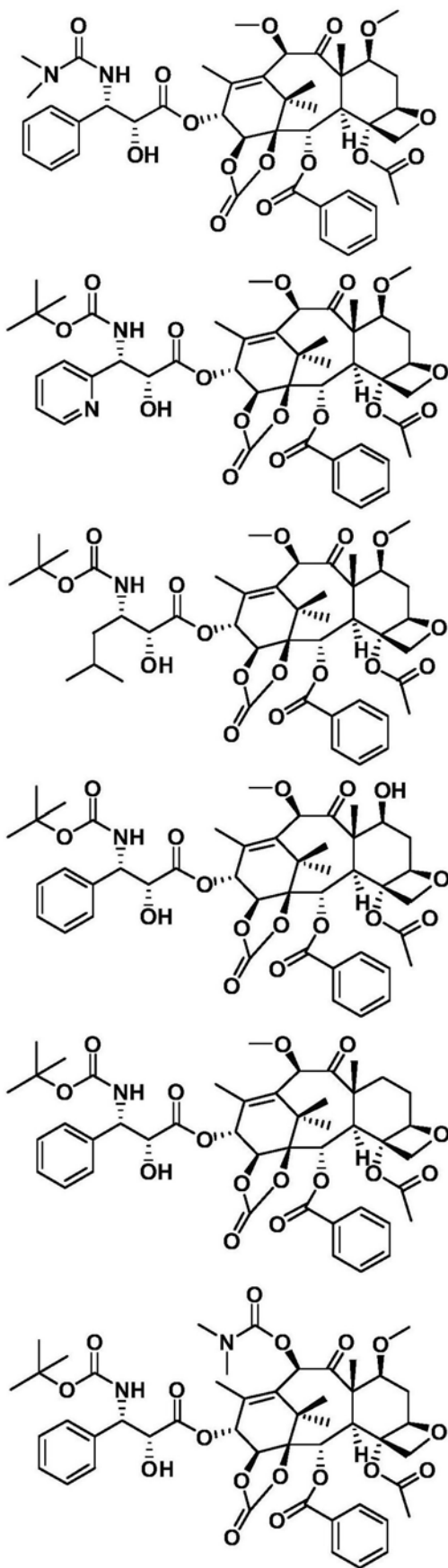
R2选自苯基, , ;

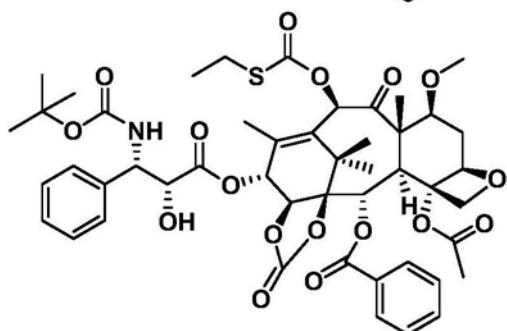
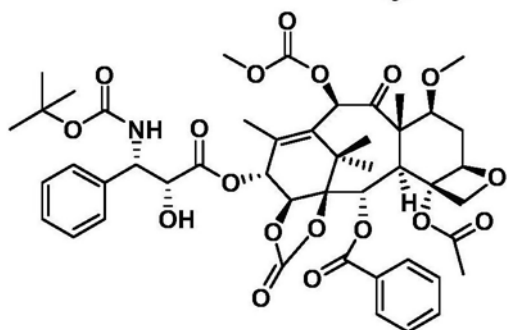
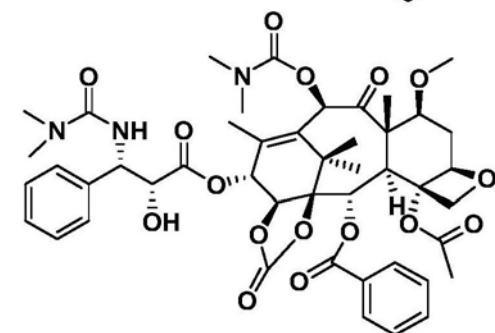
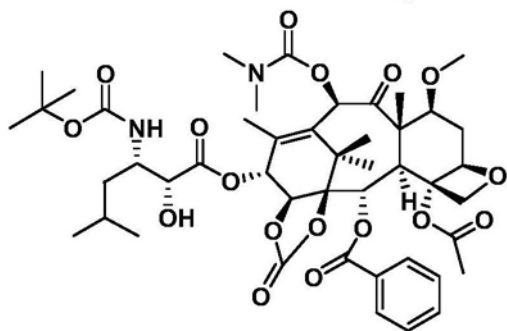
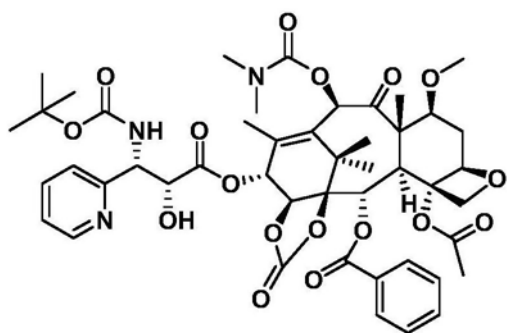
R3选自MeO, OC(=O)CH₃, OC(=O)N(CH₃)₂, OC(=O)SC₂H₅;

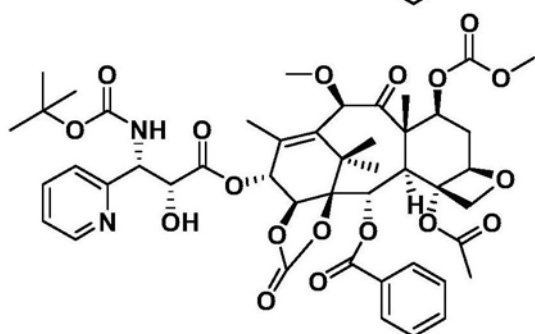
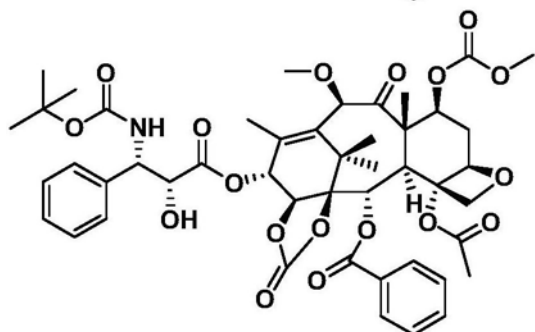
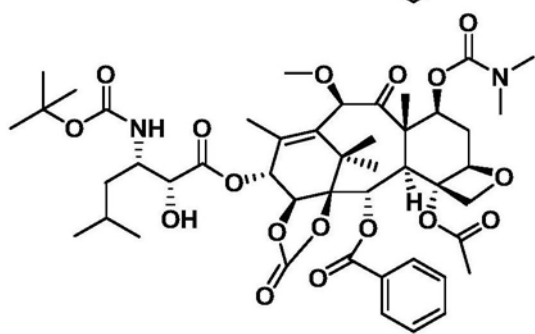
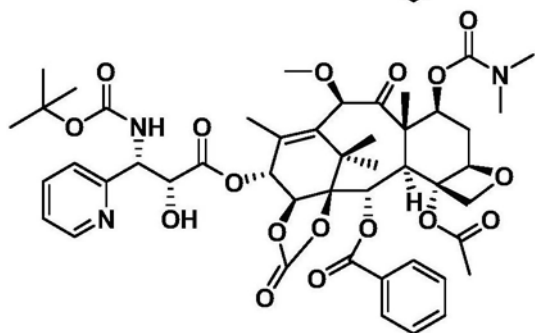
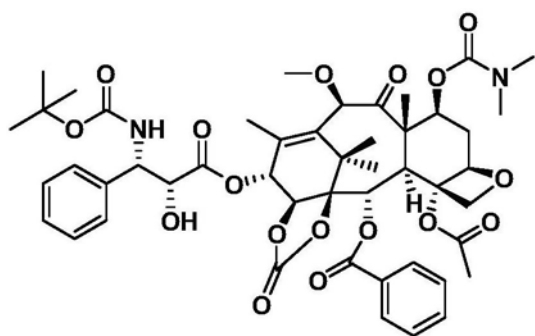
R4选自MeO, OC(=O)CH₃, OC(=O)N(CH₃)₂, OC(=O)SC₂H₅, H。

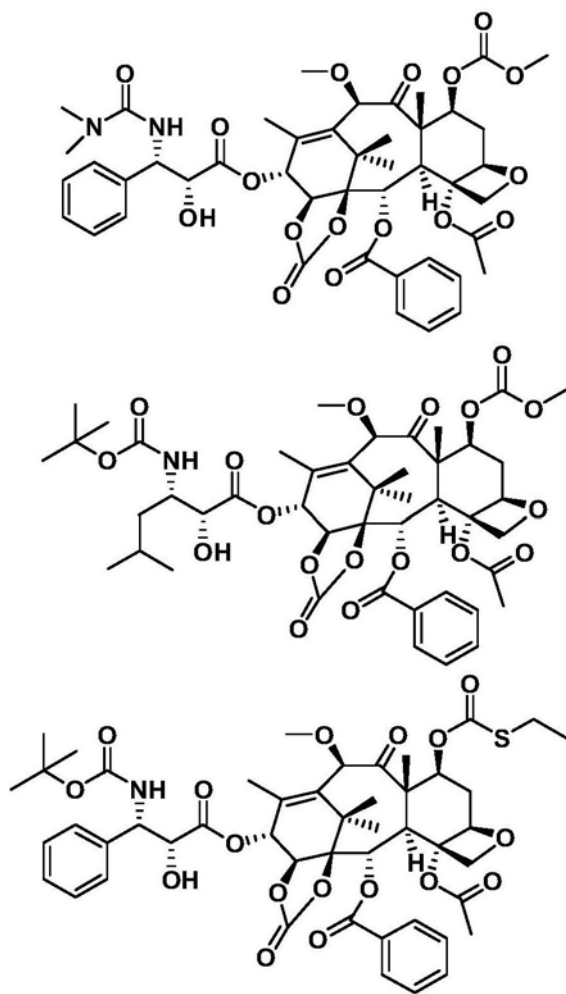
2. 一种紫杉烷类化合物, 所述化合物选自以下结构的化合物:











3. 如权利要求1或2任一所述的紫杉烷类化合物,可以形成的在药学上可接受的非毒性的药用盐。

4. 含有权利要求1或2任一所述的紫杉烷类化合物,或其药用盐作为活性成分的抗肿瘤药物组合物。

5. 如权利要求4的药物组合物,其中所述的紫杉烷类化合物在组合物中的重量比为0.01~99.99%,其余为药物可接受的载体。

6. 如权利要求1或2任一所述的紫杉烷类化合物、药用盐及其作为活性成分的组合物在制备口服抗肿瘤药物中的应用。

7. 如权利要求1或2任一所述的紫杉烷类化合物的制备方法,其特征在于,经过以下步骤:

步骤1,紫杉烷类母核部分的合成:以10-去乙酰基巴卡亭III为起始原料,首先对C7, C10位羟基进行选择性的取代基保护,再先后氧化C13位羟基, N-(磺酰基)氧氮丙啶立体选择性氧化引入C14位β构型的羟基,在N,N'-羰基二咪唑的作用下形成1,14-碳酸酯结构,最后通过CBS还原法立体选择性的还原C13酮羰基为α构型的羟基,得到最终的母核部分;

步骤2,五元环噁唑烷酸侧链前体的合成:采用乙醇酸先后经过苄基保护,叔丁基羰基保护生成Boc保护的乙醇酸苄酯;不同的取代醛分别与(S_R)-叔丁基亚磺酰胺缩合,生成相对应的烯胺化合物;Boc保护的乙醇酸苄酯和烯胺化合物在锂盐的作用下进行加成,再经酸水解,得到重要的手性中间体,该中间体在对甲苯磺酸吡啶盐的催化作用下与1,1'-(二甲

氧基甲基)对甲氧基苯发生羟醛缩合反应,生成的化合物中的氨基再经不同的取代基进行取代,最后经过催化氢化得到最终的五元环侧链前体;

步骤3,紫杉烷类母核部分与五元环噁唑烷酸侧链前体进行酯化反应,生成的产物经酸水解脱去侧链保护基得到最终的紫杉烷类衍生物。

8.如权利要求7的紫杉烷类化合物的制备方法,其特征在于,

步骤1中,所述对C7,C10位羟基进行取代基保护:

①当 R_3, R_4 为 CH_3O 时,所涉及的反应:先在四氢呋喃或二氯甲烷作为溶剂,室温到 $0^{\circ}C$ 的条件下,吡啶作为碱的作用下,与对甲苯磺酰氯反应,生成对甲苯磺酰酯,再与格式试剂反应,生成甲醚;

②当 R_3, R_4 为 $OCOOCH_3, OCON(CH_3)_2$ 时,所涉及的反应:在碱性条件下,四氢呋喃作为溶剂,室温至 $-70^{\circ}C$ 的温度下,与相应的酰氯进行反应;

③当 R_3, R_4 为 $OCOSC_2H_5$ 时,所涉及的反应:四氢呋喃作为溶剂的条件下,室温下,与N,N'-羰基二咪唑(CDI)进行反应,生成的产物再与硫醇进行取代反应;

步骤1中,所述通过CBS还原法对C13位酮羰基进行立体选择性还原的具体步骤为:室温至 $-70^{\circ}C$ 的温度下,无水四氢呋喃、干燥二氯甲烷或醇类作为溶剂,(R)-2-甲基噁唑硼烷作为催化剂,硼烷作为还原剂的条件下,可将C13酮羰基立体选择性的还原为C13 α -OH;

步骤2中,所述不同的取代醛为:苯甲醛,吡啶甲醛,异戊醛;所述对得到的重要中间体上的氨基进行取代时所涉及的反应为在碱性条件下,四氢呋喃、二氯甲烷或二氧六环作为溶剂,室温至 $-70^{\circ}C$ 的温度下,与相应的酰氯进行反应;所述的催化氢化反应是以钯碳或氢氧化钯为催化剂,常压或加压的条件下加入氢气,在醇、四氢呋喃或二氯甲烷等溶液中进行。

9.如权利要求8的紫杉烷类化合物的制备方法,其特征在于:

步骤1中,所述对于C7,C10位羟基进行取代基保护:

①当 R_3, R_4 为 CH_3O 时,以二氯甲烷作为溶剂,温度为 $0^{\circ}C$,所述格式试剂为 CH_3MgBr ;

②当 R_3, R_4 为 $OCOOCH_3, OCON(CH_3)_2$ 时,碱性条件为六甲基二硅基氨基锂作为碱,温度优选 $-40^{\circ}C$,所述酰氯为 $CH_3OCOC1, (CH_3)_2NCOC1$;

③当 R_3, R_4 为 $OCOSC_2H_5$ 时,所述硫醇为 C_2H_5OSH ;

步骤1中,所述通过CBS还原法对C13位酮羰基进行立体选择性还原的具体步骤中,为在室温的条件下,以无水四氢呋喃作为溶剂;

步骤2中,所述对得到的重要中间体上的氨基进行取代时所涉及的反应,以六甲基二硅基氨基锂作为碱,四氢呋喃作为溶剂,温度为 $-40^{\circ}C$,所述酰氯为 $CH_3COC1, CH_3OCOC1, (CH_3)_2NCOC1$;所述催化氢化反应,是以氢氧化钯作为催化剂,20psi的条件下加入氢气,在醇溶液中进行。

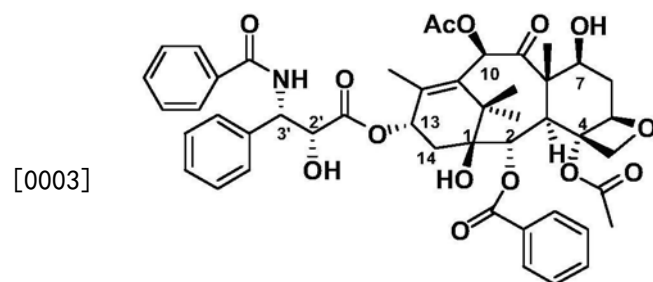
紫杉烷类化合物

技术领域：

[0001] 本发明属于药物化学领域，涉及一种新的药物化合物，特别涉及一种紫杉烷类化合物。

背景技术：

[0002] 紫杉醇Paclitaxel (PTX)，结构如下式：



紫杉醇

[0004] 紫杉醇是1971年从红豆杉属植物*Taxus brevifolia*的树皮中发现的一种抗肿瘤活性物质，具有独特的抗癌机制，对多种癌症有确切的疗效。紫杉醇目前在临床上的应用是通过静脉注射给药，由于紫杉醇水溶性极差，将其溶于聚氧乙烯蓖麻油Chremophor EL和乙醇(1:1比重)的混合溶剂中，制成了紫杉醇的注射剂，市场名为Taxol或Paxene。

[0005] 紫杉醇在临床中的应用取得了毋庸置疑的成功，尽管如此，同时也受到了很多因素的制约：(1)首先是药物本身对正常组织细胞的毒副作用，剂量限制毒性，以及骨髓抑制(临床上需要配合生长因子治疗)，无法通过血脑屏障等；(2)伴随Chremophor EL的应用，随之而来的问题：严重的过敏反应，原发性高脂血症，中枢神经毒性以及紫杉醇药代动力学的变化[ten Tije AJ, et al, Clin Pharmacokinet 42, 655-685, 2003; H. Gelderblom, et al, Eur. J. Cancer 37 (13), 1590-1598, 2001; van Zuylen L, et al, Invest New Drugs 19, 125-141, 2001; R. B. Weiss, et al, J. Clin. Oncol. 8 (7), 1263-1268, 1990]; (3)长期用药导致的多药耐药性。

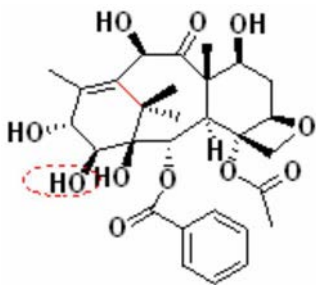
[0006] 为了解决上述问题，国内外众多学者从药物剂型的改变，到开发紫杉醇前药，合成紫杉烷衍生物，与P-gp抑制剂联合用药等方面，深入研究其构效关系，不断探索新的途径来改善紫杉醇的水溶性，提高治疗效果，降低毒副作用。

[0007] 对于口服紫杉烷类衍生物的研究具有巨大的实际意义，因为自身性质的改变能够从根本上解决这类化合物的水溶性差，毒性强等问题，从而提高其口服生物利用度，减少毒副作用，提高药效；由静脉注射给药转变为口服给药形式，能够避免助溶剂带来的不良反应，同时能够延长药效，增强病患的耐受性。

[0008] 研究者发现对于紫杉醇上半区域的结构改造，C7, C9, C10位的取代基变化对活性的影响不大，但却是P-gp蛋白的结合位点。它们的取代基大小、电性、氢键形成能力会影响与P-gp蛋白的亲和力活性，对这些基团的改造会克服P-gp过表达引起的多药耐药性，解决口服生物利用度低等问题。

[0009] 14 β -羟基巴卡亭III (14 β -OH-DAB) (结构式如下) 是从 *T.wallichiana* Zucc.

[0010]

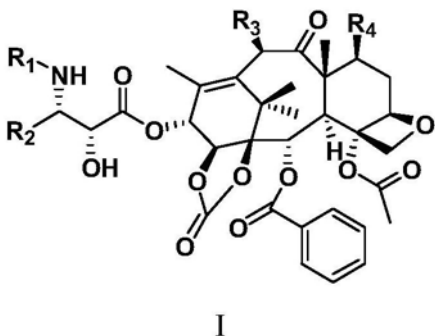


[0011] 的针叶中提取的一种天然紫杉烷类衍生物,其具有较好的水溶性,主要是由于在其C14位引入了一个羟基,为此由14 β -OH-DAB而衍生出来的化合物被期待能够提高其水溶性,增加口服生物利用度[Appendino, G. et al, J.Chem.Soc., Perkins Trans, 1, 2925-2929, 1992]。有鉴于此,本发明人致力于14 β -OH-DAB衍生物的研究,最终发现一系列提高了口服生物利用度的新化合物。药理实验结果证明,本发明所合成的一系列含有1,14-carbonate baccatin III的紫杉烷类衍生物,与现有技术相比,对多种人癌细胞株有较强的细胞毒生物活性,有广谱的抗肿瘤作用,对于乳腺癌细胞株MCF-7的体外细胞活性数据来看,保持了其细胞活性,有些甚至优于现有技术的细胞毒性;利用人源性结肠腺癌细胞系Caco-2单层细胞模型预测这类紫杉烷类衍生物的体内吸收转运情况,从实验结果我们可以看到大多数这类衍生物相较于现有技术而言,在口服生物利用度上都有很大的提高。因此这类含有1,14-carbonate baccatin III结构的紫杉烷衍生物在保持甚至增强了细胞毒生物活性的基础之上,在口服生物利用度得到了很大的改善。

发明内容:

[0012] 本发明涉及一种紫杉烷类化合物,具有如下通式I的结构:

[0013]



[0014] 式中:R₁为-COR₆, -COOR₆, -CONR_{7a}R_{7b};

[0015] R₂为C1-C6烷基, C1-C6烯基, 取代烷基, 杂环, 芳香环或取代芳香环;

[0016] R₃为-OR₆, -OCOOR₆, -OCOSR₆, -OCONR_{7a}R_{7b};

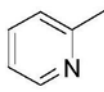
[0017] R₄为-OR₆, -OCOOR₆, -OCOSR₆, -OCONR_{7a}R_{7b}, H, -OH;

[0018] 其中R₆为C1-C6烷基, C1-C6烯基, C1-C6炔基, 取代烷基或杂环; R_{7a},

[0019] R_{7b}为氢, 烷基, 取代烷基或杂环;

[0020] 优选的,

[0021] R₁选自苯甲酰基, 叔丁基氧羰基, N,N'-二甲基甲酰基;

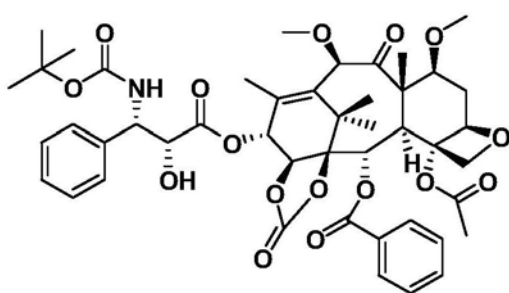
[0022] R2选自苯基, , ;

[0023] R3选自MeO, OC(=O)CH₃, OCON(CH₃)₂, OC(=O)SC₂H₅;

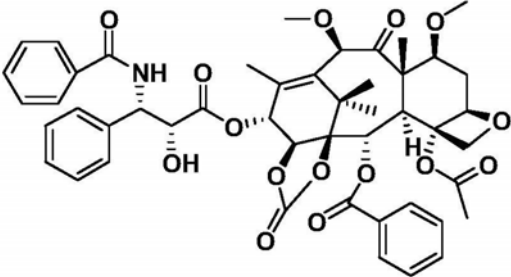
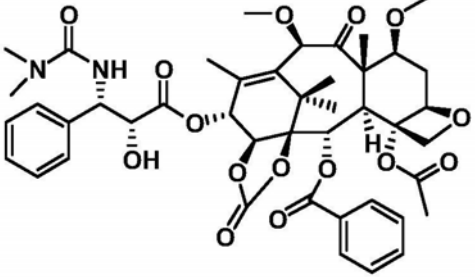
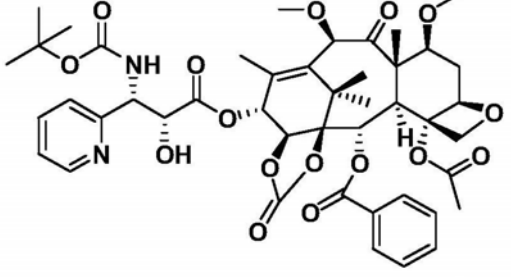
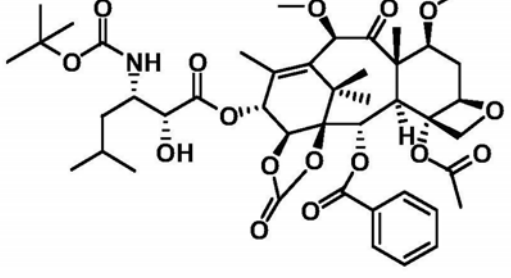
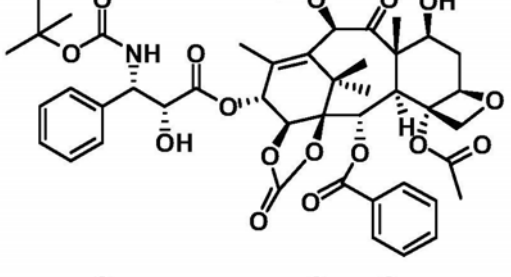
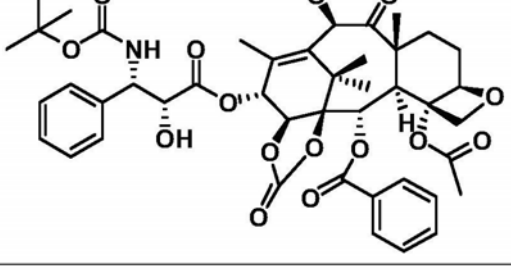
[0024] R4选自MeO, OC(=O)CH₃, OCON(CH₃)₂, OC(=O)SC₂H₅, H, OH。

[0025] 更优选的, 本发明涉及的紫杉烷类化合物主要包括如下几种:

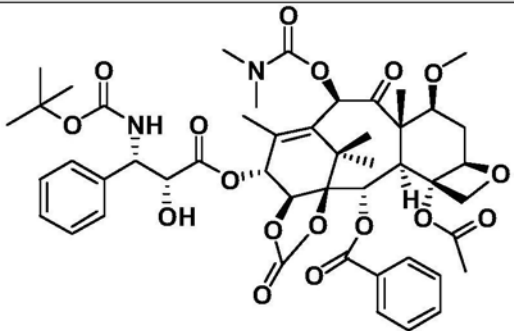
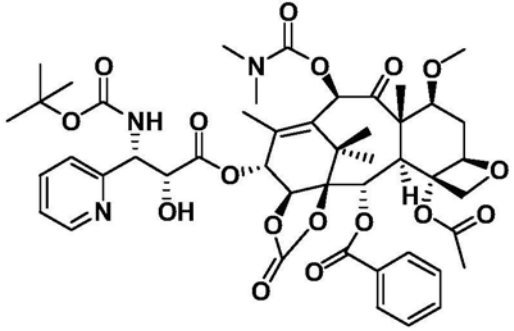
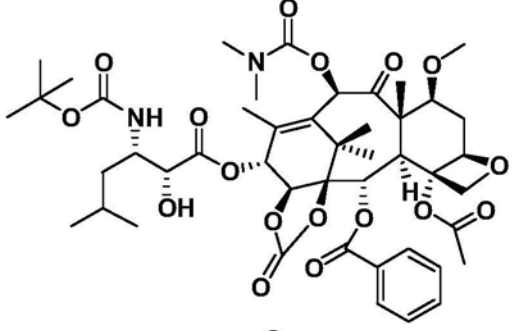
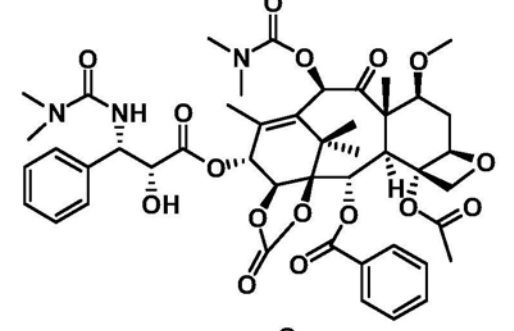
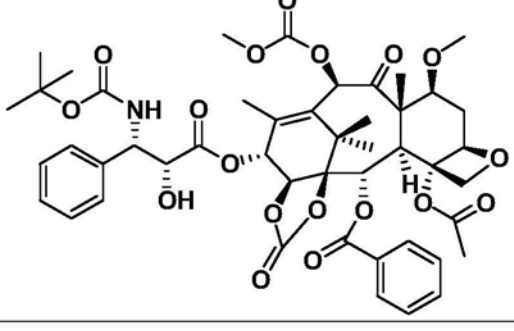
[0026]

代号	分子量	分子式	结构
PCMI-01	877	C ₄₆ H ₅₅ NO ₁₆	

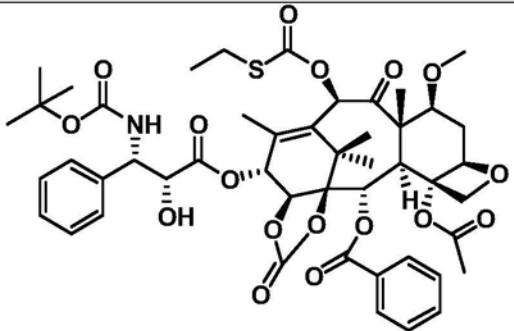
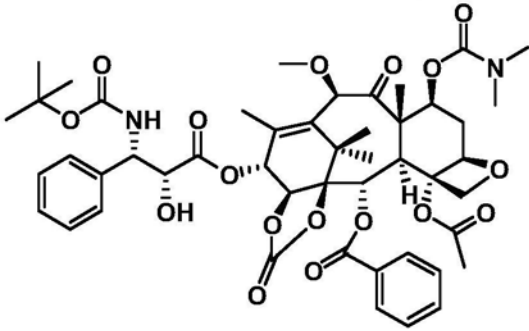
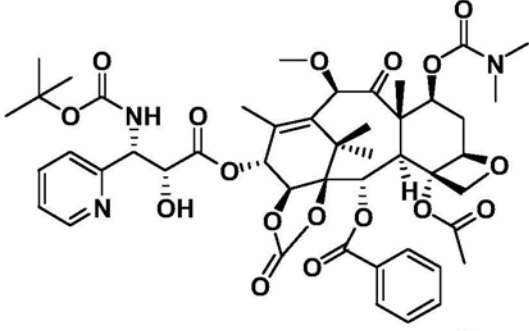
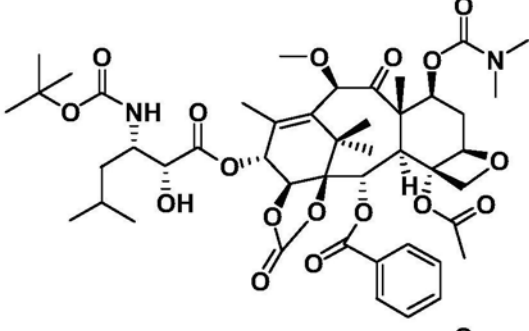
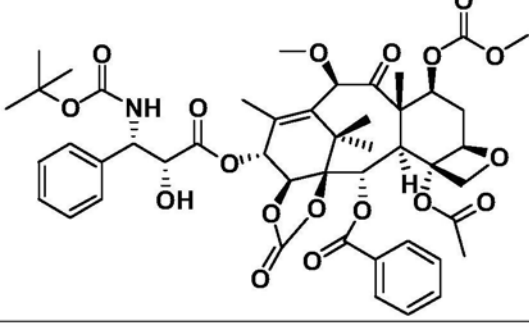
[0027]

PCMI-02	881	$C_{48}H_{51}NO_{15}$	
PCMI-03	848	$C_{44}H_{52}N_2O_{15}$	
PCMI-04	878	$C_{45}H_{54}N_2O_{16}$	
PCMI-05	857	$C_{44}H_{59}NO_{16}$	
PCMI-06	863	$C_{45}H_{53}NO_{16}$	
PCMI-07	847	$C_{45}H_{53}NO_{15}$	

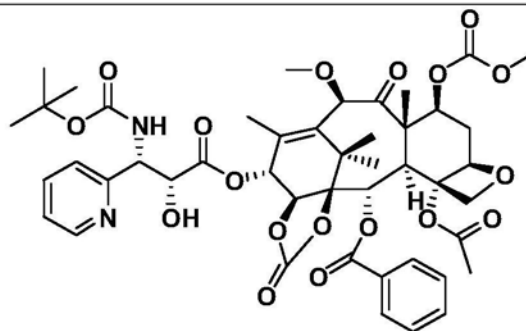
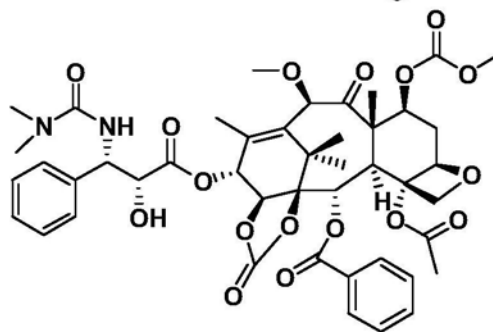
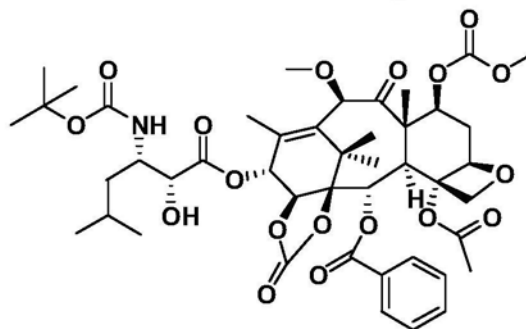
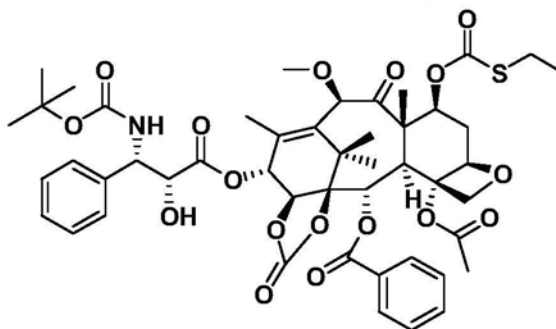
[0028]

PCMI-08	934	$C_{48}H_{58}N_2O_{17}$	
PCMI-09	935	$C_{47}H_{57}N_3O_{17}$	
PCMI-10	914	$C_{46}H_{62}N_2O_{17}$	
PCMI-11	905	$C_{46}H_{55}N_3O_{16}$	
PCMI-12	921	$C_{47}H_{55}NO_{18}$	

[0029]

PCMI-13	951	$C_{48}H_{57}NO_{17}S$	
PCMI-14	934	$C_{48}H_{58}N_2O_{17}$	
PCMI-15	935	$C_{47}H_{57}N_3O_{17}$	
PCMI-16	914	$C_{46}H_{62}N_2O_{17}$	
PCMI-17	921	$C_{47}H_{55}NO_{18}$	

[0030]

PCMI-18 922 $C_{46}H_{54}N_2O_{18}$ PCMI-19 892 $C_{45}H_{52}N_2O_{17}$ PCMI-20 901 $C_{45}H_{59}NO_{18}$ PCMI-21 951 $C_{48}H_{57}NO_{17}S$ 

[0031] 本发明的通式(I)化合物还包括和这些化合物相关的所有异构体形式和异构体混合物形式。

[0032] 本发明的式(I)化合物必要时可以形成的在药学上可接受的非毒性的药用盐。

[0033] 本发明的式(I)化合物也可以溶剂化物(如水合物)的形式存在,因此,这些溶剂化物(如水合物)也包括在本发明的化合物之内。

[0034] 本发明还提供含有如上所定义的式(I)化合物,或其药用盐或其溶剂化物作为活性成分的抗肿瘤组合物。

[0035] 以及本发明所述的紫杉烷类化合物、其药用盐、溶剂化物或其作为活性成分的组合物在制备口服抗肿瘤药物中的应用。

[0036] 本发明的药物组合物含有的本发明所述的化合物在组合物中的重量比为0.01~99.99%,其余为药物可接受的载体。药物组合物以适合药用的制剂形式存在。药用的制剂为片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、散剂、膏剂、混悬剂、注射剂、粉针剂、栓剂、霜剂、滴剂或贴剂。其中,所述片剂为糖衣片剂、薄膜衣片剂、肠溶衣片剂或缓释片剂;所述胶囊剂为硬胶囊剂、软胶囊剂、缓释胶囊剂;所述粉针剂为冻干粉针剂。

[0037] 本发明的药物组合物,作为制剂形式,每剂中含有的发明化合物的有效量为0.1~1000mg,所述每剂指的是,每一制剂单位,如片剂的每片,胶囊的每粒,也可指每次服用剂量,如每次服用100mg。

[0038] 本发明的药物组合物在制备成粉剂、片剂、可分散粉剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和软膏形式的固体或半固体药物制剂时,可使用固体载体。可使用的固体载体优选为选自稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、膨胀剂中的一种或多种物质,或可为包封物质。在粉状制剂中,在载体中含有5~70%的微粒化活性成分。适宜的固体载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低沸点蜡、可可脂等。由于它们易于给药,片剂,粉剂、扁囊剂和胶囊等代表最有利的口服固体制剂。

[0039] 本发明的液体制剂包括溶液、悬液和乳液。例如,非胃肠道给药的注射制剂可为水或水-丙二醇溶液形式,调节其等渗度,pH等使适于活体的生理条件。液体制剂还可制成在聚乙二醇、水溶液中的溶液形式。可通过将活性成分溶解在水中,再加入适量的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂,来制备口服水溶液。可将微粒化的活性成分分散在粘性物质如天然和合成胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它已知悬浮剂中制备适于口服的水悬液。

[0040] 为了易于给药及剂量均一,将上述药物制剂配制成剂量单位形式是特别有利的。制剂的剂量单位形式指适于作为单一剂量的物理分离单位,每个单位含有产生所期望的治疗效果的计算好的预定量的活性成分。这种剂量单位形式可为包装形式,如片剂、胶囊或装在小管或小瓶中的粉剂,或装在管或瓶中的软膏、凝胶或霜剂。

[0041] 虽然剂量单位形式中所含活性成分的量可以变化,但一般根据所选择活性成分的效力,调节在1~1000mg范围内。

[0042] 当本发明的式(I)活性化合物用作抗肿瘤药物时,给药剂量可随着病人的需要、根据病情、所选化合物等而变化。

[0043] 本发明进一步提供本发明紫杉烷类化合物的制备方法。

[0044] 本发明的制备方法,以10-去乙酰基巴卡亭III(10-DAB)为原料,在对母核部分的C7,C10位羟基进行结构修饰的基础上,先后通过氧化C13位羟基,N-(sulfonyl)oxaziridines高度立体选择性的引入C14位 β 构型的羟基,在N,N'-羰基二咪唑(CDI)的作用下形成1,14-carbonate结构,最后通过CBS还原法高度立体选择性的还原C13酮羰基为 α 构型的羟基,得到最终的母核部分。

[0045] 五元环恶唑烷酸类侧链前体的合成,经过了一系列的上保护基,加成缩合,酸水解,羟醛缩合,催化氢化等反应过程制备而得。

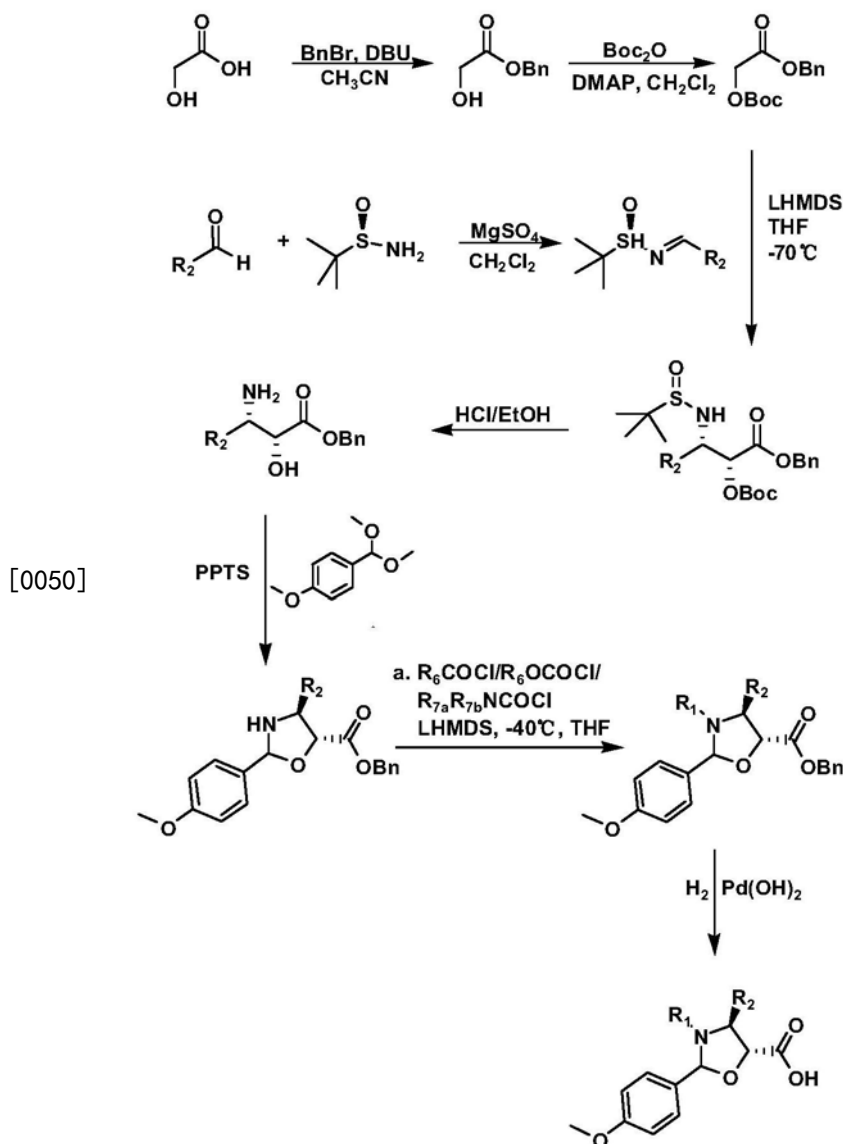
[0046] 改造后的母核部分再与五元环的恶唑烷酸类侧链前体进行酯化对接,经过酸水解脱保护生成一系列的含有1,14-carbonate baccatin III的紫杉烷类衍生物。

[0047] 优选的,本发明的制备方法包括如下步骤:

[0048] 步骤1,紫杉烷类母核部分的合成:以10-去乙酰基巴卡亭III为起始原料,首先对

C7, C10位羟基进行选择性的取代基保护,再先后氧化C13位羟基, N-(sulfonyl) oxaziridines高度立体选择性氧化引入C14位 β 构型的羟基,在N,N'-羰基二咪唑(CDI)的作用下形成1,14-carbonate结构,最后通过CBS还原法高度立体选择性的还原C13酮羰基为 α 构型的羟基,得到最终的母核部分。

[0049] 步骤2,五元环恶唑烷酸侧链前体的合成:采用乙醇酸先后经过苄基保护,叔丁基羰基(Boc基)保护生成Boc保护的乙醇酸苄酯;不同的取代醛分别与(S_R)-叔丁基亚磺酰胺缩合,生成相对应的烯胺化合物。Boc保护的乙醇酸苄酯和烯胺化合物在锂盐的作用下进行加成,再经酸水解,得到重要的手性中间体,该中间体在对甲苯磺酸吡啶盐(PPTS)的催化作用下与1,1'-(二甲氧基甲基)对甲氧基苯发生羟醛缩合反应,生成的化合物中的氨基再经不同的取代基进行取代,最后经过催化氢化得到最终的五元环侧链前体。步骤如下:



[0051] 步骤3,紫杉烷类母核部分与五元环恶唑烷酸侧链前体进行酯化反应,生成的产物经酸水解脱去侧链保护基得到最终的紫杉烷类衍生物。

[0052] 其中,

[0053] 步骤1中所述对于C7, C10位羟基进行取代基保护:

[0054] ①当 R_3, R_4 为 $-OR_6$ 时,所涉及的反应:先在四氢呋喃或二氯甲烷作为溶剂,室温到 0°C 的条件下,吡啶作为碱的作用下,与对甲苯磺酰氯反应,生成对甲苯磺酰酯,再与格式试剂反应,生成相应的烃基醚 $-OR_6$;

[0055] ②当 R_3, R_4 为 $-OCOR_6, -OCONR_{7a}R_{7b}$ 时,所涉及的反应:在碱性条件下,四氢呋喃作为溶剂,室温至 -70°C 的温度下,与相应的酰氯进行反应;

[0056] ③当 R_3, R_4 为 $-COSR_6$ 时,所涉及的反应:四氢呋喃作为溶剂的条件下,室温下,与N, N'-羰基二咪唑(CDI)进行反应,生成的产物再与硫醇进行取代反应;

[0057] 步骤1中,通过CBS还原法对C13位酮羰基进行立体选择性还原的具体步骤为:室温至 -70°C 的温度下,无水四氢呋喃、干燥二氯甲烷或醇类作为溶剂,(R)-2-甲基恶唑硼烷作为催化剂,硼烷作为还原剂的条件下,可将C13-oxo立体选择性的还原为C13 α -OH;

[0058] 步骤2中,所述不同的取代醛包括:C1-C6烃醛,C1-C6取代烃基醛,芳香醛,取代芳香醛,芳杂醛;所述对得到的重要中间体上的氨基进行取代时所涉及的反应为在碱性条件下,四氢呋喃、二氯甲烷或二氧六环作为溶剂,室温至 -70°C 的温度下,与相应的酰氯进行反应;所述的催化氢化反应是以钨碳或氢氧化钨为催化剂,常压或加压的条件下加入氢气,在醇、四氢呋喃或二氯甲烷等溶液中进行。

[0059] 优选的,

[0060] 步骤1中,所述对于C7,C10位羟基进行取代基保护:

[0061] ①当 R_3, R_4 为 $-OR_6$ 时,优选二氯甲烷作为溶剂,温度为 0°C ,所述格式试剂包括 $R_6\text{MgBr}$;

[0062] ②当 R_3, R_4 为 $-OCOR_6, -OCONR_{7a}R_{7b}$ 时,碱性条件优选六甲基二硅基氨基锂作为碱,温度优选 -40°C ,所述酰氯包括 $R_6\text{OCOC1}, R_{7a}R_{7b}\text{NCOC1}$;

[0063] ③当 R_3, R_4 为 $-COSR_6$ 时,所述硫醇包括 $R_6\text{SH}$;

[0064] 步骤1中,所述通过CBS还原法对C13位酮羰基进行立体选择性还原的具体步骤中,优选在室温的条件下,以无水四氢呋喃作为溶剂;

[0065] 步骤2中,所述对得到的重要中间体上的氨基进行取代时所涉及的反应,优选以六甲基二硅基氨基锂作为碱,四氢呋喃作为溶剂,温度优选 -40°C ,所述酰氯包括 $R_6\text{COC1}, R_6\text{OCOC1}, R_{7a}R_{7b}\text{NCOC1}$;所述催化氢化反应,优选以氢氧化钨作为催化剂,20psi的条件下加入氢气,优选在醇溶液中进行。

[0066] 本发明的紫杉烷类化合物具有口服抗肿瘤活性,以下通过实验数据说明本发明的有益效果。

[0067] 1、使用人肿瘤细胞株进行细胞毒性试验

[0068] 以紫杉醇为阳性对照药,采用MTT法考察这类1,14-carbonate baccatin III紫杉烷衍生物对16个癌细胞株(包括MCF-7,MDA-MB-436乳腺癌细胞;A549,NCI-H460非小细胞肺癌;A2780卵巢癌;A375,B16黑色素瘤;HCT116,HT-29结肠癌;HeLa宫颈癌;HL-60,K562白血病;LNCaP,Du145前列腺癌;LN-18,BGC-823胃癌)在 $1\mu\text{M}$ 浓度时的增殖抑制率,实验结果见表1。

[0069] 表1本发明紫杉烷类化合物对16个癌细胞株的增殖抑制率

[0070]

化合物	浓度为 1 μ M 时的抑制率							
	A2780	HeLa	MCF-7	NCI-H460	A375	HT29	HL60	DU145
	(卵巢 癌)	(子宫 癌)	(乳腺 癌)	(非小细胞 肺癌)	(黑色素 瘤)	(结肠 癌)	(白血病)	(前列腺 癌)
紫杉醇	96.68	101.04	94.20	87.48	96.22	88.36	96.80	90.62
PCMI-01	96.72	100.54	96.00	87.94	90.80	89.41	96.57	87.76
PCMI-02	94.69	98.20	93.54	82.25	89.84	88.98	95.90	84.71
PCMI-03	95.13	99.36	95.27	85.31	88.56	88.47	95.69	84.96
PCMI-04	94.65	98.28	100.73	81.84	82.17	88.28	95.81	83.87
PCMI-05	94.59	99.45	84.86	81.98	87.90	87.93	97.17	83.88
PCMI-06	96.00	99.89	86.26	84.68	94.40	87.33	97.66	89.14
PCMI-07	95.02	100.10	87.12	82.65	92.54	86.58	97.46	86.78
PCMI-08	92.50	97.27	81.28	85.19	92.85	81.67	96.85	86.73
PCMI-09	95.63	101.39	89.77	85.82	96.93	87.84	98.52	90.26
PCMI-10	94.98	99.86	85.90	81.01	94.18	86.21	97.49	87.98
PCMI-11	94.58	99.59	82.38	82.16	92.37	85.91	97.89	87.16
PCMI-12	94.33	100.43	81.75	82.32	91.97	85.44	97.19	86.65
PCMI-13	95.86	100.48	84.68	86.23	93.14	87.38	97.53	90.66
PCMI-14	94.23	99.88	88.45	86.94	95.31	87.26	97.45	89.78
PCMI-15	95.73	101.19	95.53	86.03	97.86	88.67	97.83	90.76
PCMI-16	96.12	101.60	97.22	87.23	96.29	89.19	97.81	91.41
PCMI-17	96.60	100.94	93.12	89.16	94.89	88.49	97.34	90.68
PCMI-18	95.69	98.75	96.23	88.59	95.06	85.23	97.85	89.68
PCMI-19	94.24	99.56	89.65	87.35	95.16	87.23	96.89	89.97
PCMI-20	95.51	100.57	85.40	86.79	93.38	87.25	96.92	88.62
[0071]								
PCMI-21	96.40	99.54	88.69	85.51	96.65	87.65	96.52	90.58

[0072]

化合物	浓度为 1 μ M 时的抑制率							
	MDA-MB	LN-18	BGC-823	A549	B16	HCT	K562	LNCaP
	-436 (乳腺癌)	(胃癌)	(胃癌)	(非小细胞 肺癌)	(黑色 素瘤)	116 (结肠癌)	(白血病)	(前列腺 癌)
紫杉醇	83.09	94.49	92.52	81.59	84.05	70.36	96.62	87.10
PCMI-01	81.46	92.82	93.10	66.90	78.06	59.69	92.85	80.67
PCMI-02	82.62	96.58	94.22	79.59	84.07	66.36	94.67	83.65
PCMI-03	80.12	95.35	92.32	68.57	78.23	58.31	93.56	82.64
PCMI-04	79.43	91.80	89.83	66.26	73.24	55.04	91.52	79.19
PCMI-05	74.46	93.26	90.89	67.81	71.49	58.72	91.36	81.59
PCMI-06	77.82	94.58	93.63	75.52	80.65	67.08	93.35	83.63
PCMI-07	80.47	96.12	94.14	74.89	78.60	68.85	94.01	84.87
PCMI-08	65.68	87.69	80.81	68.13	70.64	58.70	90.79	84.32
PCMI-09	81.34	94.98	94.88	75.80	81.71	65.46	92.60	86.16
PCMI-10	77.27	93.66	91.21	70.51	71.43	65.57	90.63	85.87
PCMI-11	78.96	92.88	90.64	72.34	72.56	64.32	92.13	86.45
PCMI-12	81.41	93.44	93.01	73.59	75.91	66.56	91.22	86.32
PCMI-13	81.03	93.83	94.04	77.11	81.23	68.45	94.25	86.33
PCMI-14	80.24	93.45	95.78	76.18	80.33	65.45	92.69	85.32
PCMI-15	81.99	95.71	94.98	74.60	80.75	68.33	93.24	86.66
PCMI-16	81.23	95.24	95.28	74.65	83.06	67.09	94.95	86.77
PCMI-17	85.08	95.94	95.12	80.34	82.31	69.56	96.53	86.69
PCMI-18	82.34	94.65	94.32	78.68	81.25	68.32	94.52	84.56
PCMI-19	83.58	93.87	93.27	80.24	83.65	67.28	92.68	87.25
PCMI-20	81.08	94.30	94.95	80.39	81.60	68.59	93.78	85.96
PCMI-21	83.09	94.74	93.26	74.88	75.81	70.09	94.95	87.38

[0073] 初步活性评价表明,这类紫杉烷衍生物在针对大多数的癌细胞株中表现出具有与阳性对照药物的活性相当甚至更强的细胞毒活性,在A549,B-16这两个癌细胞株中的活性略低于阳性对照药物。实验结果表明本发明所述的这类紫杉烷衍生物具有良好的抑制肿

瘤的活性。

[0074] 通过上述普筛的活性评价数据,我们可知所合成的这系列的紫杉烷衍生物都具有活性,之后我们又考察了这系列化合物对乳腺癌细胞株MCF-7的 IC_{50} 值,以紫杉醇为阳性对照物,每个化合物重复3次独立实验,每次实验选用复孔,药物接触癌细胞的时间为72小时,测得的半数致死量(IC_{50})表示为平均值 $\pm$ 标准偏差的形式,实验数据如表2所示:

[0075] 表2本发明紫杉烷类化合物对乳腺癌细胞株MCF-7的 IC_{50} 值

[0076]

化合物	MCF-7 (IC_{50} , nM)	化合物	MCF-7 (IC_{50} , nM)
紫杉醇	7.05 $\pm$ 0.12	PCMI-11	4.25 $\pm$ 0.06
PCMI-01	2.10 $\pm$ 0.08	PCMI-12	3.24 $\pm$ 0.04
PCMI-02	6.93 $\pm$ 0.12	PCMI-13	3.89 $\pm$ 0.12
PCMI-03	2.89 $\pm$ 0.10	PCMI-14	15.40 $\pm$ 0.16
PCMI-04	3.40 $\pm$ 0.14	PCMI-15	18.21 $\pm$ 0.24
PCMI-05	4.04 $\pm$ 0.18	PCMI-16	21.17 $\pm$ 0.21
PCMI-06	16.24 $\pm$ 0.08	PCMI-17	3.84 $\pm$ 0.08
PCMI-07	4.49 $\pm$ 0.02	PCMI-18	4.12 $\pm$ 0.16
PCMI-08	7.93 $\pm$ 0.14	PCMI-19	6.58 $\pm$ 0.02
PCMI-09	14.31 $\pm$ 0.12	PCMI-20	2.94 $\pm$ 0.04
PCMI-10	6.44 $\pm$ 0.18	PCMI-21	3.46 $\pm$ 0.16

[0077] 从表2中的数据我们可以看到阳性对照药紫杉醇的 IC_{50} 为7.05纳摩尔左右,本发明的一系列含有1,14-carbonate巴卡亭III结构的紫杉烷衍生物的 IC_{50} 值与紫杉醇相当,基本保持在一个数量级左右,有些衍生物的 IC_{50} 值优于紫杉醇。可见这系列衍生物的体外细胞活性与紫杉醇相比保持不变甚至有所提高。

[0078] 2、Caco-2单层细胞膜转运实验

[0079] 利用人源性结肠腺癌细胞系Caco-2单层细胞模型研究目标化合物由绒毛面侧(apical, AP)到基底面侧(basolateral, BL)以及从BL侧到AP侧的双向转运情况,应用高效液相色谱法定量分析,计算转运参数和表观渗透系数(apparent permeability coefficient, Papp)以及外排率(efflux ratio),以紫杉醇为阳性对照,以P-gp的作用底物红霉素为参照物,来预测这类紫杉烷衍生物的体内口服生物利用度情况以及与P-gp的亲合作用情况。

[0080] 表3本发明紫杉烷类化合物在Caco-2细胞模型中的A-to-B的表观渗透系数

[0081]

化合物		Papp×10 ⁻⁶ cm/sec			
		样品 - 01	样品 - 02	平均值	相对标准偏差
红霉素	A-B	0.80	0.63	0.71	0.16
	B-A	7.15	7.04	7.09	0.01
美托洛尔	A-B	28.09	26.25	27.17	0.05
	B-A	22.44	22.96	22.70	0.02
阿替洛尔	A-B	1.07	0.67	0.87	0.32
	B-A	0.50	0.55	0.53	0.06
紫杉醇	A-B	1.02	0.93	0.97	0.07
PCMI-01	A-B	4.47	3.87	4.17	0.10
PCMI-02	A-B	1.50	1.47	1.48	0.02
PCMI-03	A-B	3.45	3.89	3.67	0.31
PCMI-04	A-B	4.46	2.86	3.66	0.31
PCMI-05	A-B	2.59	2.56	2.57	0.01
PCMI-06	A-B	1.31	1.13	1.22	0.11
PCMI-07	A-B	3.24	2.05	2.64	0.32
PCMI-08	A-B	19.53	17.33	18.43	0.08
PCMI-09	A-B	5.78	3.59	4.68	0.33
PCMI-10	A-B	1.25	0.89	1.07	0.24
PCMI-11	A-B	1.24	1.02	1.13	0.16
PCMI-12	A-B	<1.36*	<1.43*	<1.43	N/A
PCMI-13	A-B	<1.30*	<1.67*	<1.67	N/A
PCMI-14	A-B	3.21	2.87	3.04	0.24
PCMI-16	A-B	1.41	1.87	1.64	0.20

[0082]

PCMI-17	A-B	4.70	3.16	3.93	0.28
PCMI-18	A-B	2.65	2.33	2.49	0.23
PCMI-19	A-B	3.78	4.05	3.92	0.19
PCMI-20	A-B	1.08	0.75	0.92	0.25
PCMI-21	A-B	2.32	2.58	2.45	0.08

[0083] *:所测到的实际浓度低于最低检测限

[0084] N/A:已有的检测方法中检测不到

[0085] 表4本发明紫杉烷类化合物在Caco-2细胞模型中的透膜质量回收率

[0086]

化合物		质量回收率 (%)			
		样品 - 01	样品 - 02	平均值	相对标准偏差
红霉素	A-B	99.58	98.51	99.04	0.01
美托洛尔	A-B	102.51	95.49	99.00	0.05
阿替洛尔	A-B	93.89	96.29	95.09	0.02
紫杉醇	A-B	94.61	107.07	100.84	0.09
PCMI-01	A-B	48.17	61.18	54.67	0.17
PCMI-02	A-B	44.14	57.37	50.75	0.18
PCMI-03	A-B	65.12	58.23	61.68	0.08
PCMI-04	A-B	85.19	66.54	75.87	0.17
PCMI-05	A-B	58.11	51.29	54.70	0.09
PCMI-06	A-B	128.21	96.59	112.40	0.20
PCMI-07	A-B	54.25	46.29	50.27	0.11
PCMI-08	A-B	101.83	97.05	99.44	0.03
PCMI-09	A-B	70.43	82.62	76.53	0.11
PCMI-10	A-B	33.99	40.55	37.27	0.12
PCMI-11	A-B	79.65	80.23	79.94	0.01
PCMI-12	A-B	27.8-29.1*	38.2-39.5*	27.8-39.5	N/A
PCMI-13	A-B	40.8-42.0*	41.5-43.1*	40.8-43.1	N/A
PCMI-14	A-B	95.04	87.58	91.31	0.06
PCMI-15	A-B	83.68	74.85	79.27	0.08

[0087]

PCMI-16	A-B	32.69	33.52	33.10	0.02
PCMI-17	A-B	103.50	73.90	88.70	0.24
PCMI-18	A-B	85.64	90.87	88.26	0.04
PCMI-19	A-B	78.23	70.69	74.46	0.07
PCMI-20	A-B	89.75	83.30	86.52	0.05
PCMI-21	A-B	76.56	67.49	72.03	0.09

[0088] *:所测到的实际浓度低于最低检测限

[0089] N/A:已有的检测方法中检测不到

[0090] 表5本发明代表性的紫杉烷类化合物在Caco-2细胞模型中的外排率

[0091]

化合物	Caco-2 细胞株 (21 天)				外排率 ^a
	Papp (10 ⁻⁶ cm/s)				
	A-B	相对标准偏差	B-A	相对标准偏差	
红霉素	0.58	0.08	9.89	0.04	16.92
紫杉醇	0.97	0.07	33.39	0.01	34.38
PCMI-08	16.40	0.04	33.48	0.07	2.04
PCMI-09	3.56	0.05	28.97	0.08	8.14
PCMI-01	2.83	0.19	18.20	0.18	6.42
PCMI-17	2.40	0.21	5.74	0.24	2.39
PCMI-19	2.79	0.12	21.34	0.08	7.65
PCMI-03	2.97	0.07	28.56	0.04	9.62
PCMI-04	3.21	0.14	26.45	0.07	8.24
PCMI-14	1.98	0.06	18.96	0.15	9.58
PCMI-07	2.64	0.32	25.26	0.20	9.56
PCMI-20	0.92	0.25	7.16	0.10	7.81

[0092] a. 外排率=Papp B-A/Papp A-B

[0093] 实验结果如表3所示,我们可以看到大部分这类紫杉烷衍生物A-to-B的Papp值高于紫杉醇(Papp A-to-B=0.97),特别是PCMI-08这个衍生物的Papp A-to-B值 $>10 \times 10^{-6}$ cm/s,属于高通透性底物。这些数据表明本发明的这类含有1,14-carbonate baccatin III结构的紫杉烷衍生物具有良好的通膜能力,预测在体内的吸收优于紫杉醇。表4中显示的是这些紫杉烷衍生物的透膜后的回收率情况。发明人从这21个紫杉烷衍生物中选取了10个化合物对其双向转运情况进行了评价,结果如表5所示,从外排率上我们可以看到相对于紫杉醇

来说,本发明的衍生物都不同程度上减弱了外排情况,预测在体内的口服吸收也会相应得到提高。3、体内口服生物利用度实验

[0094] 实验材料:

[0095] 化合物PCMI-08是由自己合成并检测,内标紫杉醇是从中国药品生物制品检定所购买,色谱乙腈购买自Sigma-Aldrich公司,吐温80,乙酸乙酯购自阿拉丁试剂。雄性S.D.大鼠购于北京维通利华公司,在动物房中饲养了两周时间。

[0096] 实验仪器:

[0097] Agilent1100series高效液相色谱,Agilent G1313A自动进样装置,Thermo Finnigan TSQ四极杆质谱(San Jose,CA,USA),Xcalibur®(version1.3) software (Thermo Finnigan) 数据分析软件

[0098] 实验步骤:

[0099] 将200mg的PCMI-08溶于4mL吐温80与无水乙醇的混合液(1:1)中,配成原溶液为50mg/ml,加入生理盐水调至合适的浓度。取12只雄性S.D.大鼠(300g左右),于前一晚开始禁食,将其分为2组,一组静注(5mg/kg),一组口服(60mg/kg),静注组分别于0min,5min,10min,20min,40min,1h,2h,4h,6h,8h,12h,24h取血,口服组分别于5min,15min,30min,45min,1h,2h,4h,6h,8h,12h,24h取血。血浆在4500rpm下离心10min后,取上层血清转移至相应的EP管中,置于-40℃的冰箱中保存待检测。

[0100] PCMI-08标准曲线的绘制

[0101] Agilent1100series高效液相色谱配置Agilent G1313A自动进样装置,选用150mm×2.1mm C18Thermo column(particle size3μm)反相色谱柱,检测波长为230nm,柱温30℃,流动相为乙腈/水(7:3),流速0.2ml/min,进样体积为20μl,联用的质谱型号为Thermo Finnigan TSQ Quantum triple quadrupole,配置电喷雾离子源(ESI),分析样品在正离子模式下,质谱的各项参数设置如下:喷雾室电压:4.0kv;毛细管加热温度:350℃;保护气体(氮气):20psi;辅助气体(氮气):5psi;碰撞气体(氩气)压力:1.5mmTorr;碰撞能:17eV for CA;19eV for FA and IFA;15eV for IS。

[0102] 我们选取紫杉醇作为内标,其保留时间为3.07min,PCMI-08的保留时间为5.13min。质谱对PCMI-08的检测条件设为:957→901m/z。紫杉醇作为内标,其检测条件为:876→308m/z。PCMI-08的标准曲线的浓度范围为5-10,000ng/ml($\gamma^2 > 0.99$),最低检测限为5ng/ml。

[0103] 血浆样品的提取与分析

[0104] 取100μL的血浆样品,加入100μL的内标(paclitaxel,500ng/ml in acetonitrile),涡匀后加入3ml的乙酸乙酯,震荡5min后,在4500rpm的转速下,离心8min。将上层清液转移到干净的EP管中,用氮气在加热的条件下吹干,再用120μL的流动相(CH₃CN/H₂O=7:3)复溶后,12,000rpm的转速下离心3min,取100μL的上清液转移至自动进样小瓶中。经过LC-MS/MS检测,统计数据,药代动力学参数经过Xcalibur®(version1.3) software(Thermo Finnigan)处理。

[0105] 药动结果

[0106] 化合物PCMI-08的静脉,口服药时曲线如图1所示。相关的药代动力学参数如下表所示,PCMI-08的半衰期比较长,一般在10h左右,平均滞留时间也相应的延长,达到10h以

上,其绝对口服生物利用度(F%)高达65.8%,相对于已报道的紫杉醇的绝对口服生物利用度不到6%,该化合物在动物体内的口服生物利用度得到了很大程度上的提高。

[0107] 表6PCMI-08的静脉,口服相关的药代动力学参数

	参数	单位	PCMI-08	
			静脉给药 (5 mg/kg)	口服给药 (60 mg/kg)
[0108]	$t_{1/2}$	h	10.21±1.72	10.44±1.14
	C_{max}	ng/ml	11017.79±2679.59	2121.12±454.09
	t_{max}	h	0	3.0±1.1
	AUC_{0-t}	ng.h/ml	3439.76±1479.88	25306.31±6148.79
	$AUC_{0-\infty}$	ng.h/ml	4054.33±1860.39	32010.17±8537.60
	$MRT_{0-\infty}$	h	10.08±2.60	15.19±1.71
	F	(%)	65.79	

[0109] AUC_{0-t} : 0~24小时的药时曲线下面积; $AUC_{0-\infty}$: 药时曲线下面积; C_{max} : 达峰浓度; t_{max} : 达峰时间; MRT : 平均滞留时间; $t_{1/2}$: .半衰期

[0110] F: 绝对口服生物利用度, $F = (AUC_{p.o} \times Dose_{i.v}) / (AUC_{i.v} \times Dose_{p.o}) \times 100\%$

[0111] 本发明的优点在于:

[0112] 1. 本发明中在针对C13位酮羰基的立体选择性还原选用了CBS还原法,相较于传统的使用金属硼氢化物还原,该方法能够高度立体选择性的还原得到C13位 α 构型的羟基,ee值>99.9%,产率也高达90%以上。

[0113] 2. 本发明通过同时对紫杉醇C7,C10,C14,C3' N以及C3' 多个位点的取代基变化,合成的一系列含有1,14-carbonate baccatin III结构的紫杉烷衍生物,通过体外对多种癌细胞株的细胞毒活性测试,显示出良好的抗肿瘤活性,并同时对此类紫杉烷衍生物进行了体外口服生物利用度预测,利用Caco-2单层细胞膜跨膜转运试验,其结果表明大部分的这类衍生物的透膜能力都高于紫杉醇,得到了不同程度的提高。通过对双向转运实验中外排率的结果分析,表明这类衍生物能够不同程度的克服P-gp的外排作用,进一步证实提高了口服吸收能力。选取了体外实验中透膜能力显著的PCMI-08进行了大鼠体内的口服生物利用度实验,结果显示该紫杉烷类衍生物的绝对口服生物利用度提高至65.8%,体内口服吸收能力相较于紫杉醇来说得到了显著的提高。因此,本发明的这类含有1,14-carbonate baccatin III结构的紫杉烷衍生物是一类具有潜力的口服抗肿瘤药物。

附图说明:

[0114] 图1.PCMI-08的血药浓度-时间曲线

[0115] 图2.PCMI-01的 ^1H NMR谱

[0116] 图3.PCMI-01的 ^{13}C NMR谱

[0117] 图4.PCMI-01的MS谱

[0118] 图5.PCMI-02的 ^1H NMR谱

[0119] 图6.PCMI-02的 ^{13}C NMR谱

[0120] 图7.PCMI-02的MS谱

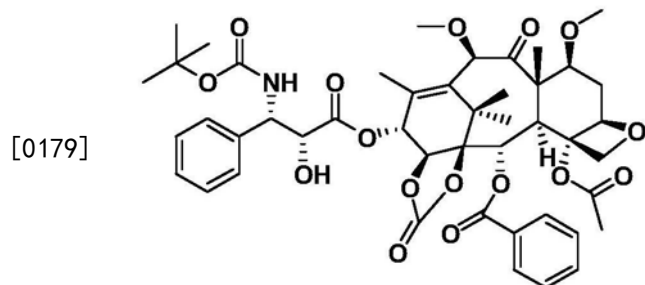
- [0121] 图8.PCMI-03的 ^1H NMR谱
- [0122] 图9.PCMI-03的 ^{13}C NMR谱
- [0123] 图10.PCMI-04的 ^1H NMR谱
- [0124] 图11.PCMI-04的 ^{13}C NMR谱
- [0125] 图12.PCMI-04的MS谱
- [0126] 图13.PCMI-04的IR谱
- [0127] 图14.PCMI-05的 ^1H NMR谱
- [0128] 图15.PCMI-05的 ^{13}C NMR谱
- [0129] 图16.PCMI-05的MS谱
- [0130] 图17.PCMI-05的IR谱
- [0131] 图18.PCMI-06的 ^1H NMR谱
- [0132] 图19.PCMI-06的 ^{13}C NMR谱
- [0133] 图20.PCMI-06的MS谱
- [0134] 图21.PCMI-07的 ^1H NMR谱
- [0135] 图22.PCMI-07的 ^{13}C NMR谱
- [0136] 图23.PCMI-07的MS谱
- [0137] 图24.PCMI-08的 ^1H NMR谱
- [0138] 图25.PCMI-08的 ^{13}C NMR谱
- [0139] 图26.PCMI-08的MS谱
- [0140] 图27.PCMI-09的 ^1H NMR谱
- [0141] 图28.PCMI-09的 ^{13}C NMR谱
- [0142] 图29.PCMI-09的MS谱
- [0143] 图30.PCMI-10的 ^1H NMR谱
- [0144] 图31.PCMI-10的 ^{13}C NMR谱
- [0145] 图32.PCMI-10的MS谱
- [0146] 图33.PCMI-11的 ^1H NMR谱
- [0147] 图34.PCMI-11的 ^{13}C NMR谱
- [0148] 图35.PCMI-12的 ^1H NMR谱
- [0149] 图36.PCMI-12的 ^{13}C NMR谱
- [0150] 图37.PCMI-12的MS谱
- [0151] 图38.PCMI-13的 ^1H NMR谱
- [0152] 图39.PCMI-13的 ^{13}C NMR谱
- [0153] 图40.PCMI-14的 ^1H NMR谱
- [0154] 图41.PCMI-14的 ^{13}C NMR谱
- [0155] 图42.PCMI-14的MS谱
- [0156] 图43.PCMI-15的 ^1H NMR谱
- [0157] 图44.PCMI-15的 ^{13}C NMR谱
- [0158] 图45.PCMI-15的MS谱
- [0159] 图46.PCMI-16的 ^1H NMR谱

- [0160] 图47.PCMI-16的¹³C NMR谱
 [0161] 图48.PCMI-16的MS谱
 [0162] 图49.PCMI-17的¹H NMR谱
 [0163] 图50.PCMI-17的¹³C NMR谱
 [0164] 图51.PCMI-17的MS谱
 [0165] 图52.PCMI-17的IR谱
 [0166] 图53.PCMI-18的¹H NMR谱
 [0167] 图54.PCMI-18的¹³C NMR谱
 [0168] 图55.PCMI-18的MS谱
 [0169] 图56.PCMI-19的¹H NMR谱
 [0170] 图57.PCMI-19的¹³C NMR谱
 [0171] 图58.PCMI-19的MS谱
 [0172] 图59.PCMI-20的¹H NMR谱
 [0173] 图60.PCMI-20的¹³C NMR谱
 [0174] 图61.PCMI-20的MS谱
 [0175] 图62.PCMI-21的¹H NMR谱
 [0176] 图63.PCMI-21的¹³C NMR谱

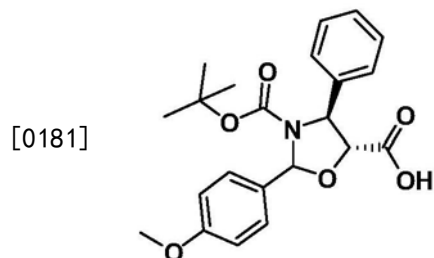
具体实施方式

[0177] 以下通过实施例进一步说明本发明,但不作为对本发明的限制。

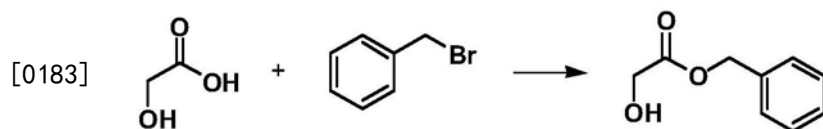
[0178] 实施例1PCMI-01的制备



[0180] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备

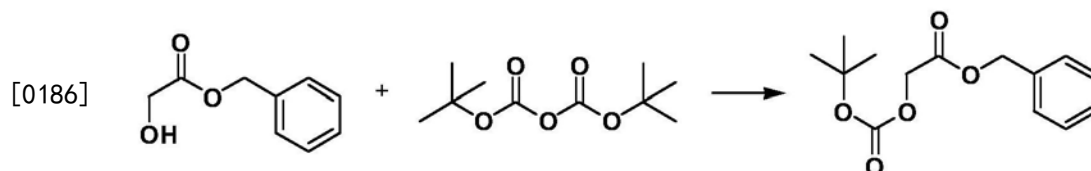


[0182] a. 乙醇酸苄酯的制备



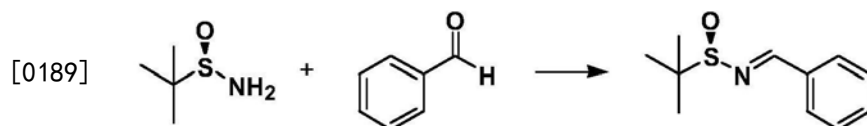
[0184] 乙醇酸(7.60g, 0.10mol)溶于10mL的乙腈中,向溶液中添加溴化苄(13.60g, 0.08mol),待搅拌均匀后在0℃下,向反应液中缓慢地滴加入DBU(12.16g, 0.08mol),滴加完毕后,该反应液在室温下搅拌过夜。将反应完的溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,先后用1M盐酸溶液,饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,旋蒸浓缩得到黄色油状物化合物(12.50g, 94%)。

[0185] b. Boc保护的乙醇酸苄酯的制备



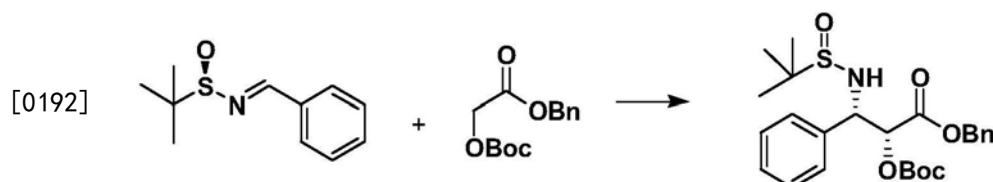
[0187] 将乙醇酸苄酯(30g, 0.25mol)和Boc酸酐(39.1g, 0.19mol)溶于30mL的二氯甲烷中,在80℃的温度下,向反应液中滴加入DMAP(4.62g, 0.038mol) 5mL的二氯甲烷溶液。滴加完毕后,该反应液在15℃的条件下反应0.5h。反应结束后,将反应液倒入到冰水中,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,先后用水,饱和食盐水洗涤。浓缩有机相,用石油醚/乙酸乙酯=10:1的比例重结晶得到白色固体(32.5g, 66%)。

[0188] c. N-叔丁基亚磺酰基苯甲烯胺的制备



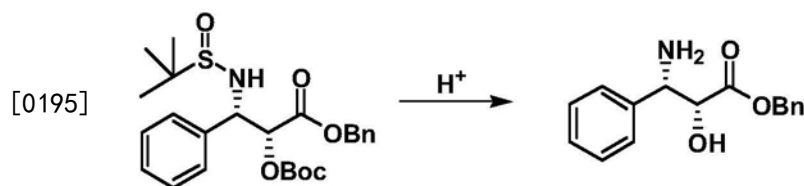
[0190] (SR)-叔丁基亚磺酰胺(5.22g, 0.043mol)和苯甲醛(5.51g, 0.052mol)溶于20mL的二氯甲烷中,向溶液中加入硫酸镁(25.90g, 0.22mol)和PPTS(0.54g, 2.20mmol)。该反应液在室温下搅拌24h,过滤,滤饼用二氯甲烷润洗(20mL×3),浓缩得到粗产品,过柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=15:1)得到无色油状物(7.71g, 85.8%)。

[0191] d. 2R-叔丁基氧基羰基-3S-叔丁基亚磺酰胺-苯基丙酸苄酯的制备



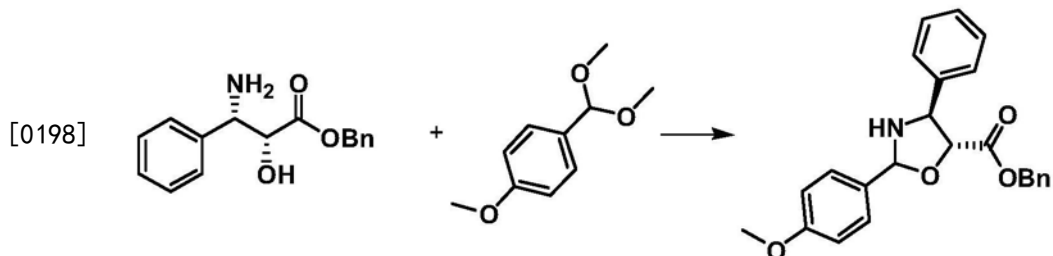
[0193] 将Boc保护的乙醇酸苄酯(32.5g, 0.12mol)溶于15mL的四氢呋喃中,在-70℃下,向反应液中缓慢地滴加LHMDS(120ml, 0.12mol),滴加完毕后,搅拌0.5h,接着向反应液中缓慢的滴加N-叔丁基亚磺酰基苯甲烯胺的THF溶液(5.02g, 0.024mol in 8mL THF),4小时后停止反应。将反应液倒入50mL的饱和氯化铵溶液中,用乙酸乙酯(30mL×3)萃取,合并有机相,经干燥、旋蒸浓缩,过柱分离(石油醚/乙酸乙酯=10:1)得到白色固体(5.25g, 46%)。

[0194] e. 2R-羟基-3S-氨基-苯基丙酸苄酯的制备



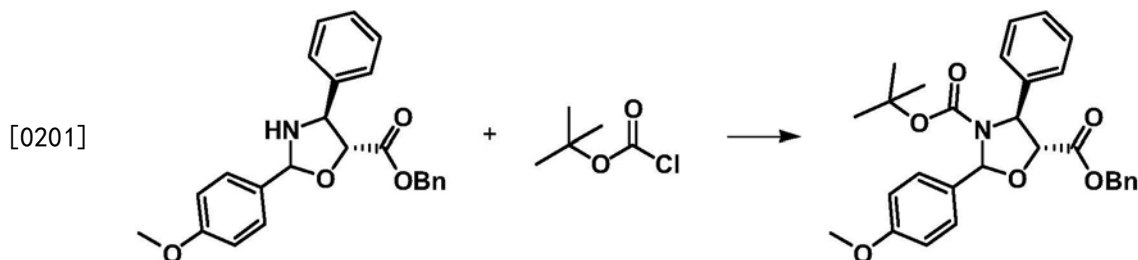
[0196] 上一步产物(5.25g, 0.011mol)溶于20mL的2N HCl/EtOAc溶液中, 在室温下反应10h, 反应完成后先浓缩, 浓缩液用二氯甲烷/水(50mL/100mL)萃取, 收集水相, 再用二氯甲烷萃取, 用28%的氨水调节水相的PH为9~10, 最后用二氯甲烷(20mL×3)萃取, 合并有机相, 经干燥过滤浓缩得到白色固体7(2.85g, 95.7%)。

[0197] f. (4S, 5R)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸苄酯的制备



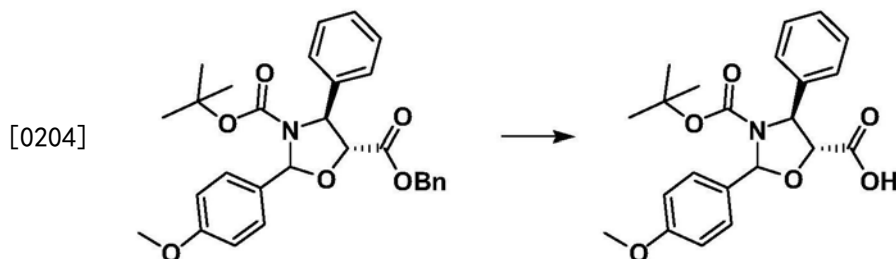
[0199] 将2R-羟基-3S-氨基-苯基丙酸苄酯(2.66g, 9.84mmol)和催化剂PPTS(0.24g, 0.93mmol)溶于10ml甲苯中, 在100℃下, 向反应液中缓慢的滴加入1, 1-二甲氧基甲基-4-甲氧基苯(2.15g, 11.79mmol), 滴加完毕后, 在90-100℃温度下反应2h后, 再向反应液中补加2.4g 1-二甲氧基甲基-4-甲氧基苯, 再反应约2h, 结束反应。反应液浓缩, 过柱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=10:1)得到黄色油状物(3.52g, 92%), 黄色油状物中混有少量的对甲氧基苯甲醛。

[0200] g. (4S, 5R)-3-叔丁氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸苄酯的制备



[0202] 将原料(4.07g, 10.47mmol)与叔丁基氧基甲酰氯(1.56g, 12.57mmol), 三乙胺(2.64g, 26.17mmol)溶于10mL的二氯甲烷中, 在室温下搅拌过夜。浓缩反应液, 过柱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=10:1)得到黄色油状物(4.83g, 94.4%)。

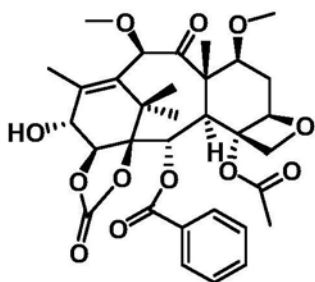
[0203] h. (4S, 5R)-3-叔丁氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备



[0205] 将上一步的产物(4.83g, 9.88mmol)溶于10mL的甲醇当中, 加入1.0g的氢氧化钾。在室温下, 通入氢气(20psi)反应约1h, TLC监测反应完成, 反应液过滤后浓缩, 过柱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=5:1)得到最终产物白色固体(2.68g, 67.9%)。

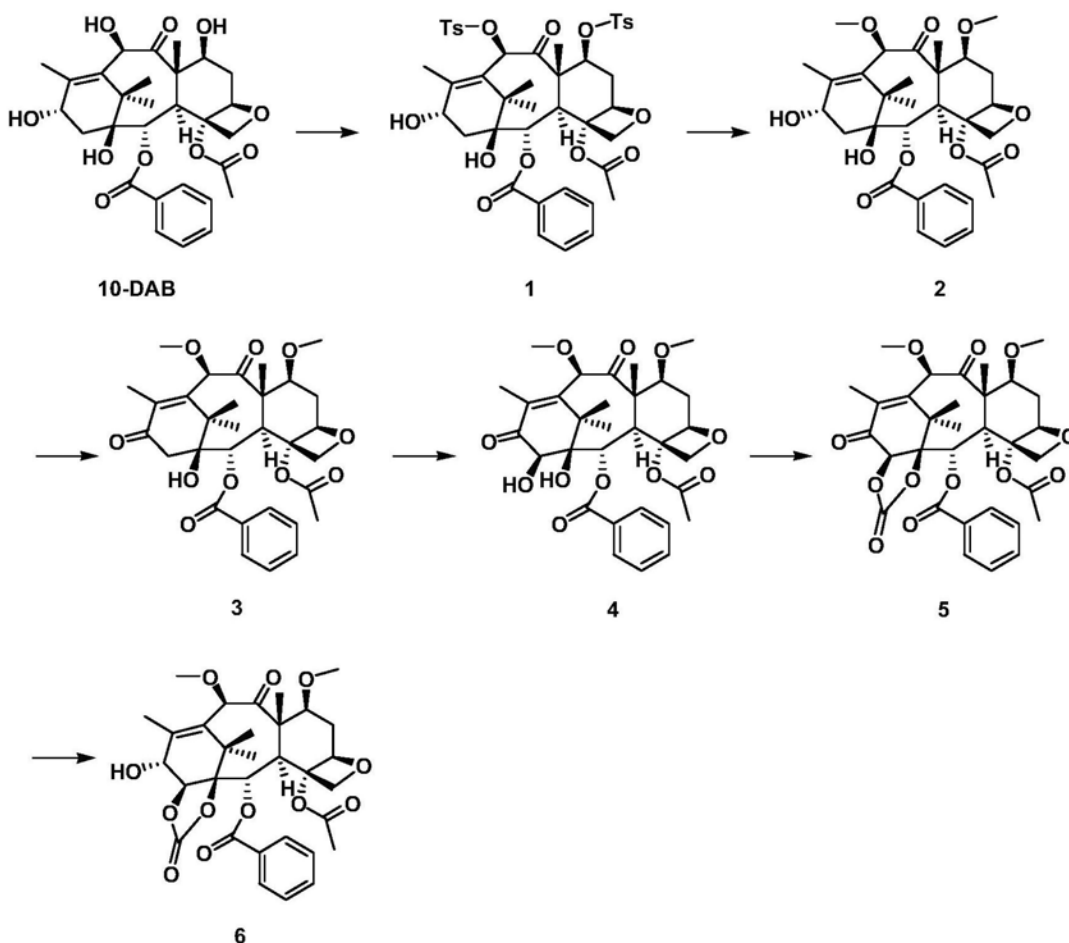
[0206] 2) 7, 10-甲氧基-1, 14-碳酸酯-巴卡亭III的制备

[0207]



[0208] 以10-DAB(1equiv)为起始原料,溶于二氯甲烷溶剂中,在0℃下,加入3equiv的吡啶,接着向反应液中滴加入3equiv的对甲苯磺酰氯,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为85~90%。化合物1(1equiv)溶于无水四氢呋喃中,在氮气保护下,室温下,与甲基溴化镁(2.5equiv)反应3h后,经过后处理,干燥得到粗品2。化合物2(1equiv)溶于丙酮溶液中,室温下,加入10equiv的二氧化锰,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为85%左右。化合物3(1equiv)溶于干燥THF/DMPU(4:1)溶液中,在-70℃下,加入1.2equiv的叔丁醇钾,反应20min后,向反应液中缓慢的滴加入2equiv的N-(sulfonyl) oxaziridines,反应2h,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物4(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,与2equiv的N,N'-羰基二咪唑反应,生成化合物5,产率为95%。化合物5(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,室温下,先加入0.2equiv的(R)-2-甲基恶唑硼烷作为催化剂,然后向反应液中加入5equiv的硼烷/四氢呋喃溶液,反应8h,结束反应,经过后处理,过柱纯化,得到最终的7,10-甲氧基-1,14-碳酸酯-巴卡亭III化合物6,产率为78~86%。

[0209]

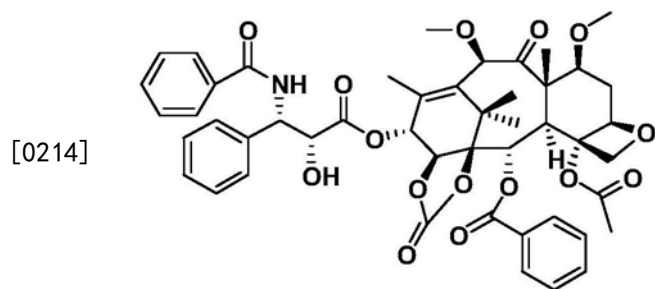


[0210] 3) PCMI-01的制备

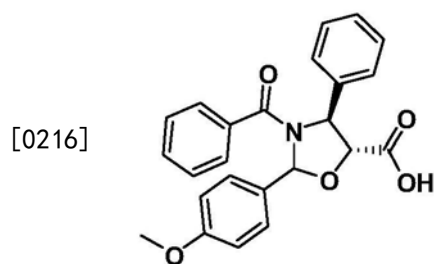
[0211] 7,10-甲氧基-1,14-碳酸酯-巴卡亭III (1equiv) 与 (4S,5R)-3-叔丁氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸 (4equiv) 在二氯甲烷为溶剂, 室温下, 先后加入 0.5equiv 的 DMAP 和 2.0equiv DCC, 过夜反应, 生成的产物在 2equiv 的乙酰氯/甲醇溶液中反应, 生成最终的紫杉烷衍生物 PCMI-01, 两步总产率为 71% 左右, 产物的纯度达到 95% 以上。

[0212] PCMI-01: mp: 242~243°C; MS (m/z) ESI: 900.4 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.63 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.47-7.33 (m, 5H), 6.47 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.09 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.50 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.78 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.30 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.86 (dd, J=10.8, 6.3Hz, 1H), 3.71 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 203.51, 171.19, 164.63, 151.96, 135.97, 134.09, 129.92, 128.95, 128.12, 126.67, 88.08, 83.97, 82.17, 81.17, 80.51, 79.69, 75.99, 74.94, 74.42, 69.18, 57.88, 57.08, 46.76, 41.90, 31.83, 29.69, 28.25, 26.06, 22.61, 22.14, 14.56, 10.39.

[0213] 实施例2 PCMI-02的制备

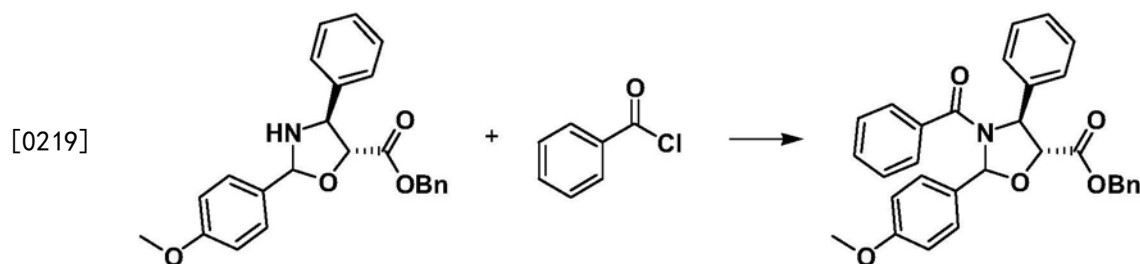


[0215] 1) (4S,5R)-3-苯甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备



[0217] (4S,5R)-3-苯甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备方法与具体实施例1中所示基本相同, 除了g步骤有所差异, 其余步骤参见实施例1中的反应。

[0218] g. (4S,5R)-3-苯甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸苄酯的制备



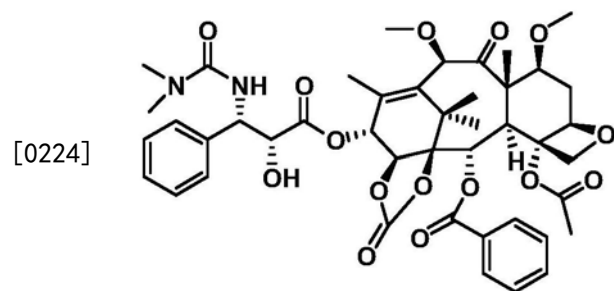
[0220] (4S,5R)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸苄酯 (1equiv) 溶于干燥的四

氢呋喃中,在-40℃下,向反应液中加入1.5equiv的LHMDS,反应1h后,再向反应液中滴加入2equiv的苯甲酰氯,反应3h后结束反应,经过后处理,过柱纯化,产率为85%左右。

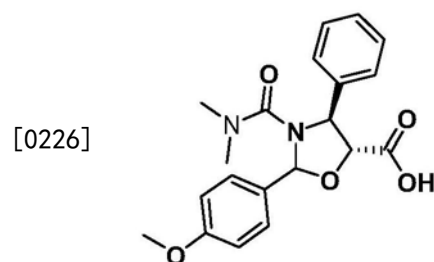
[0221] 有关步骤2)中7,10-甲氧基-1,14-碳酸酯-巴卡亭III的制备以及步骤3)中PCMI-02的制备方法与具体实施例1中的2)和3)的反应过程相同,参见具体实施例1中的步骤2)和步骤3)。最终产品的纯度达到95%以上。

[0222] PCMI-02: mp: 234~235℃; MS (m/z) ESI: 904.3 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 7H), 7.38 (t, J=7.4Hz, 3H), 7.20 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.49 (d, J=6.6Hz, 1H), 6.08 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.95 (dd, J=8.8, 3.0Hz, 1H), 4.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 2H, H-2'), 4.71 (s, 1H), 4.29 (q, J=8.5Hz, 2H), 3.98 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.73 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). ¹³CNMR (101MHz, CDCl₃) δ 203.54, 172.05, 171.20, 167.55, 164.79, 151.88, 137.66, 136.28, 135.77, 134.10, 133.55, 131.98, 130.12, 129.03, 128.61, 128.30, 128.05, 127.33, 126.86, 88.25, 84.07, 82.08, 81.10, 80.39, 79.82, 76.07, 74.88, 73.97, 69.25, 57.92, 57.08, 55.02, 46.81, 41.86, 31.79, 29.70, 25.98, 24.89, 22.70, 22.28, 14.49, 10.46.

[0223] 实施例3PCMI-03的制备

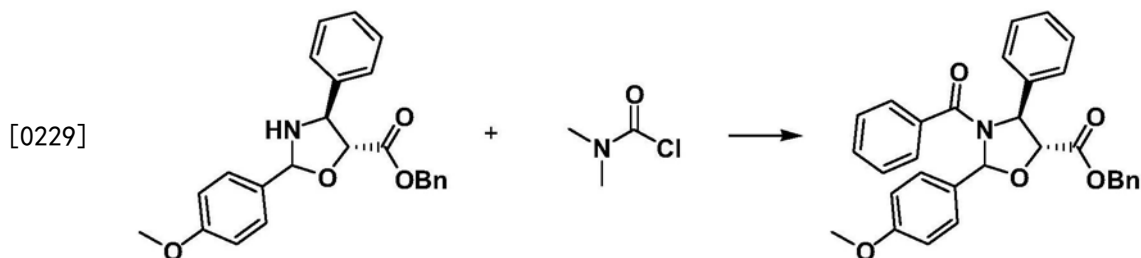


[0225] 1) (4S,5R)-3-二甲胺基甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备



[0227] (4S,5R)-3-二甲胺基甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备方法与具体实施例1中所示基本相同,除了g步骤有所差异,其余步骤参见实施例1中的反应。

[0228] g. (4S,5R)-3-二甲胺基甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸苄酯的制备

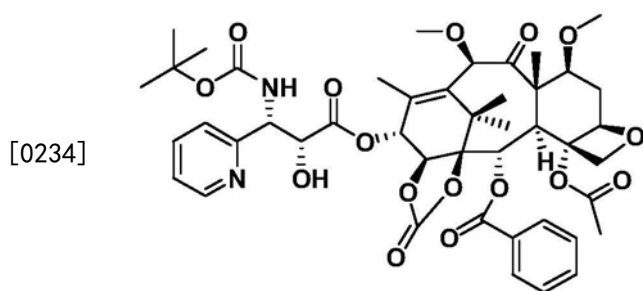


[0230] (4S,5R)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸苄酯(1equiv)溶于干燥的四氢呋喃中,在-40℃下,向反应液中加入1.5equiv的LHMDS,反应1h后,再向反应液中滴加入2equiv的二甲胺基甲酰氯,反应3h后结束反应,经过后处理,过柱纯化,产率为80%左右。

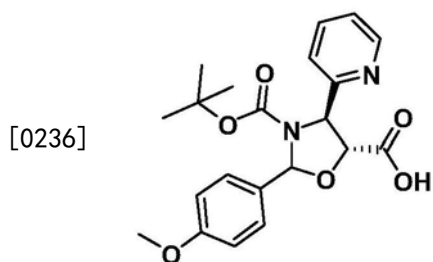
[0231] 有关步骤2) 7,10-甲氧基-1,14-碳酸酯-巴卡亭III的制备以及步骤3)中PCMI-03的制备方法与具体实施例1中的2)和3)的反应过程相同,参见具体实施例1中的步骤2)和步骤3)。最终产物纯度达到95%以上。

[0232] PCMI-03: mp: 205~206℃; MS (m/z) ESI: 871.5 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.63 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.11 (t, J=8.1Hz, 1H), 5.97-5.88 (m, 1H), 5.80 (d, J=6.1Hz, 1H), 5.67 (d, J=9.7Hz, 1H), 5.30 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.93 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.29 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.17 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.97 (t, J=11.1Hz, 1H), 3.01 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.38 (dd, J=15.3, 10.0Hz, 1H), 2.28 (d, J=11.0Hz, 5H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.73 (s, 6H), 1.42 (s, 12H), 1.25 (s, 3H). ¹³CNMR (101MHz, CDCl₃) δ 171.64, 171.21, 170.78, 170.62, 167.10, 155.18, 138.80, 137.60, 136.85, 133.72, 130.09, 129.20, 128.65, 128.58, 127.82, 127.04, 84.73, 82.82, 79.96, 78.61, 76.58, 73.96, 72.18, 70.96, 69.23, 60.42, 55.89, 44.99, 42.98, 42.33, 37.36, 36.66, 35.66, 29.70, 28.30, 22.60, 21.81, 21.40, 16.71, 14.94.

[0233] 实施例4PCMI-04的制备



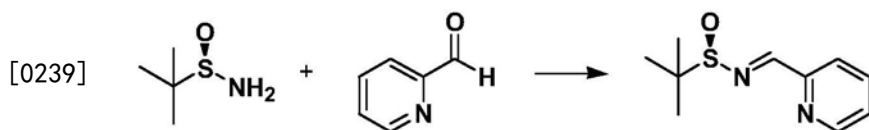
[0235] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-5-恶唑烷羧酸的制备



[0237] (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-5-恶唑烷羧酸的制

备方法与具体实施例1中所示基本相同,除了c步骤有所差异,其余步骤参见实施例1中的反应。

[0238] c.N-叔丁基亚磺酰基吡啶2-甲烯胺的制备

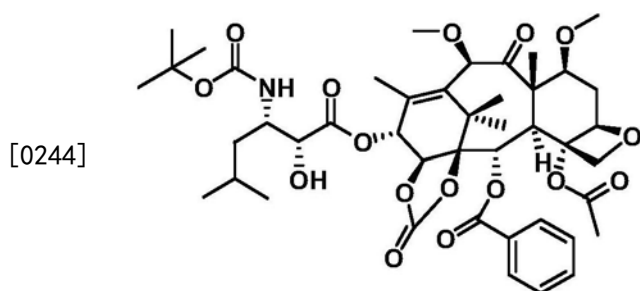


[0240] (S_R)-叔丁基亚磺酰胺(5.22g,0.043mol)和吡啶2-甲醛(4.47g,0.052mol)溶于20mL的二氯甲烷中,向溶液中加入硫酸镁(25.90g,0.22mol)和PPTS(0.54g,2.20mmol)。该反应液在室温下搅拌24h,过滤,滤饼用二氯甲烷润洗(20mL×3),浓缩得到粗产品,过柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=15:1)得到无色油状物(7.13g,80.2%)。

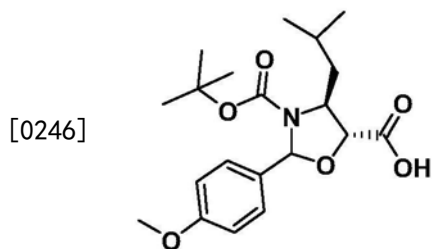
[0241] 有关步骤2)7,10-甲氧基-1,14-碳酸酯-巴卡亭III的制备以及步骤3)中PCMI-04的制备方法与具体实施例1中的2)和3)的反应过程相同,参见具体实施例1中的步骤2)和步骤3)。最终产物的纯度达到95%以上。

[0242] PCMI-04:mp:244~245℃;MS(m/z)ESI:901.3(M+Na)⁺; ¹H NMR(400MHz,CDC1₃)δ 8.46(d,J=4.5Hz,1H),8.06-7.99(m,2H),7.83-7.75(m,1H),7.62(t,J=7.5Hz,1H),7.49(t,J=7.8Hz,3H),7.29(m,1H),6.39(dd,J=6.7,1.4Hz,1H),6.08(d,J=7.4Hz,1H),5.81(d,J=10.0Hz,1H),5.49-5.39(m,1H),4.99(d,J=8.2Hz,1H),4.82(d,J=6.7Hz,1H),4.78(s,1H),4.73(s,1H),4.30(d,J=8.3Hz,1H),4.22(d,J=8.2Hz,1H),3.89(dd,J=10.8,6.3Hz,1H),3.72(d,J=3.7Hz,1H),3.45(s,3H),3.31(s,3H),2.77-2.67(m,1H,H-6),2.52(s,3H),1.92(d,J=1.0Hz,3H),1.82-1.77(dd,J=19.3,7.9Hz,1H),1.76(s,3H),1.48(s,9H),1.30(s,3H),1.24(s,J=8.0Hz,3H). ¹³C NMR(101MHz,CDC1₃)δ 203.62,171.02,164.65,159.41,152.08,148.04,137.91,136.46,136.21,134.12,129.86,128.90,123.04,122.28,88.26,83.97,82.23,80.91,80.40,80.05,75.93,73.92,69.37,57.87,57.10,57.03,46.82,41.85,31.82,29.68,28.34,26.00,22.07,14.55,10.37.

[0243] 实施例5PCMI-05的制备



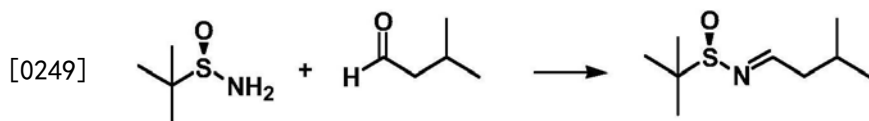
[0245] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-异丁基-5-恶唑烷羧酸的制备



[0247] (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-异丁基-5-恶唑烷羧酸的制备方

法与具体实施例1中所示基本相同,除了c步骤有所差异,其余步骤参见实施例1中的反应。

[0248] c.N-叔丁基亚磺酰基吡啶异戊烯胺的制备

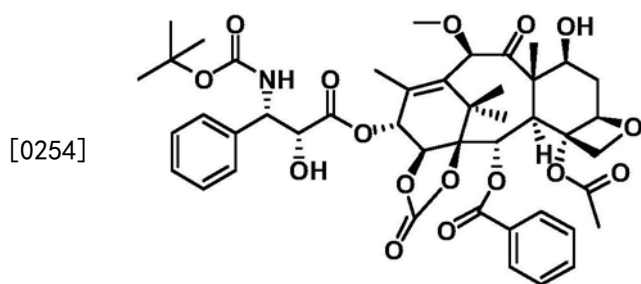


[0250] (SR)-叔丁基亚磺酰胺(5.22g,0.043mol)和异戊醛(5.51g,0.052mol)溶于20mL的二氯甲烷中,向溶液中加入硫酸镁(25.90g,0.22mol)和PPTS(0.54g,2.20mmol)。该反应液在室温下搅拌24h,过滤,滤饼用二氯甲烷润洗(20mL×3),浓缩得到粗产品,过柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=15:1)得到无色油状物(7.26g,89.3%)。

[0251] 有关步骤2)7,10-甲氧基-1,14-碳酸酯-巴卡亭III的制备以及步骤3)中PCMI-05的制备方法与具体实施例1中的2)和3)的反应过程相同,参见具体实施例1中的步骤2)和步骤3)。最终产物的纯度达到95%以上。

[0252] PCMI-05:mp:237~238℃;MS(m/z)ESI:880.4(M+Na)⁺; ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 8.03(d,J=7.5Hz,2H),7.61(t,J=7.4Hz,1H),7.48(t,J=7.7Hz,2H),6.46(d,J=6.2Hz,1H),6.08(d,J=7.5Hz,1H),4.97(d,J=7.9Hz,1H),4.84(d,J=6.8Hz,1H),4.80(d,J=9.1Hz,1H),4.74(s,1H),4.33(dd,J=6.2,3.2Hz,1H),4.29(d,J=8.4Hz,1H),4.23(d,J=8.4Hz,1H),4.17-4.07(m,1H),4.03(d,J=6.2Hz,1H),3.86(dd,J=10.7,6.4Hz,1H),3.71(d,J=7.4Hz,1H),3.47(s,3H),3.30(s,3H),2.70(ddd,J=14.3,9.8,6.3Hz,1H),2.49(s,3H),1.96(d,J=1.2Hz,3H),1.86-1.77(m,1H),1.76(s,3H),1.73-1.67(m,2H),1.521.42(m,1H),1.39(s,9H),1.31(d,J=5.9Hz,6H),0.99(t,J=6.5Hz,6H). ¹³C NMR(101MHz,CDC1₃) δ 203.58,172.84,170.75,164.68,156.23,152.06,136.25,134.08,129.92,128.93,128.06,88.16,83.98,82.17,81.03,80.36,79.73,75.95,74.73,73.81,69.22,57.85,57.09,57.07,46.74,41.92,31.80,29.69,28.24,26.04,24.86,23.25,22.55,22.16,14.66,10.41.

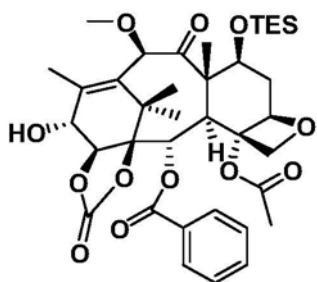
[0253] 实施例6PCMI-06的制备



[0255] 1)(4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备具体方法参见实施例1中的合成方法。

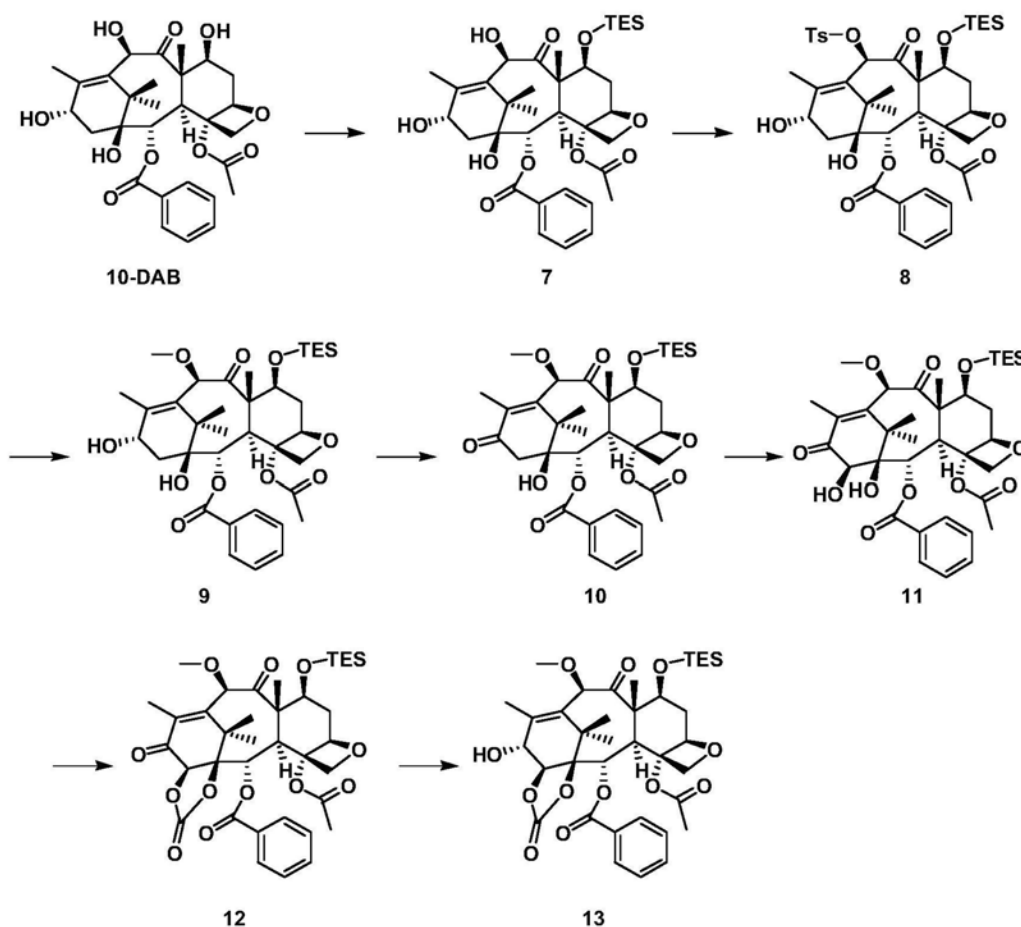
[0256] 2)10-甲氧基-7-三乙基硅-1,14-碳酸酯-巴卡亭III的制备

[0257]



[0258] 以10-DAB(1equiv)为起始原料,溶于DMF中,先后加入2.5equiv的咪唑和2.5equiv的三乙基氯硅烷,经过后处理得到粗品化合物7。将化合物7溶于二氯甲烷溶剂中,在0℃下,加入2equiv的吡啶,接着向反应液中滴加入2equiv的对甲苯磺酰氯,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为85~90%。化合物8(1equiv)溶于无水四氢呋喃中,在氮气保护下,室温下,与甲基溴化镁(2equiv)反应3h后,经过后处理,干燥得到粗品9。化合物9(1equiv)溶于丙酮溶液中,室温下,加入10equiv的二氧化锰,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物10(1equiv)溶于干燥THF/DMPU(4:1)溶液中,在-70℃下,加入1.2equiv的叔丁醇钾,反应20min后,向反应液中缓慢的滴加入2equiv的N-(sulfonyl) oxaziridines,反应2h,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物11(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,与2equiv的N,N'-羰基二咪唑反应,生成化合物5,产率为95%。化合物12(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,室温下,先加入0.2equiv的(R)-2-甲基恶唑硼烷作为催化剂,然后向反应液中加入5equiv的硼烷/四氢呋喃溶液,反应8h,结束反应,经过后处理,过柱纯化,得到最终的10-甲氧基-1,14-碳酸酯-巴卡亨III化合物13,产率为80%左右。

[0259]

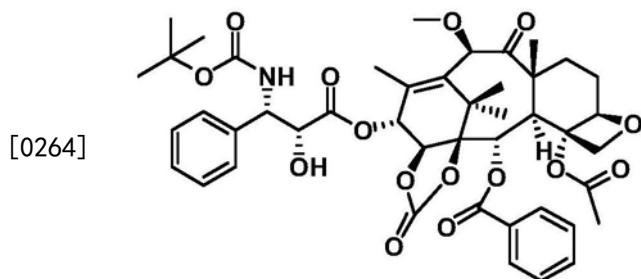


[0260] 3) PCMI-06的制备

[0261] 参见具体实施例1中步骤3)的具体过程。最终产物的纯度达到95%以上。

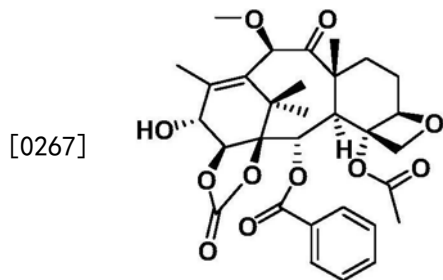
[0262] PCMI-06: mp: 233~235℃; MS (m/z) ESI: 886.3 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 1H), 6.46 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.10 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.51 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.92 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.78 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.28 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.22 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.73 (d, J=7.4Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.55 (ddd, J=15.8, 9.6, 6.5Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.91-1.79 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.30 (d, J=2.5Hz, 6H). ¹³CNMR (101MHz, CDCl₃) δ 205.25, 170.66, 164.75, 151.96, 136.44, 135.77, 134.17, 129.95, 128.98, 128.17, 127.99, 126.66, 88.11, 84.13, 82.19, 80.74, 79.63, 76.07, 74.41, 71.66, 69.34, 60.46, 58.02, 57.36, 46.23, 41.77, 36.79, 28.25, 25.73, 22.54, 22.22, 14.51, 9.83.

[0263] 实施例7 PCMI-07的制备



[0265] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备具体方法参见实施例1中的合成方法。

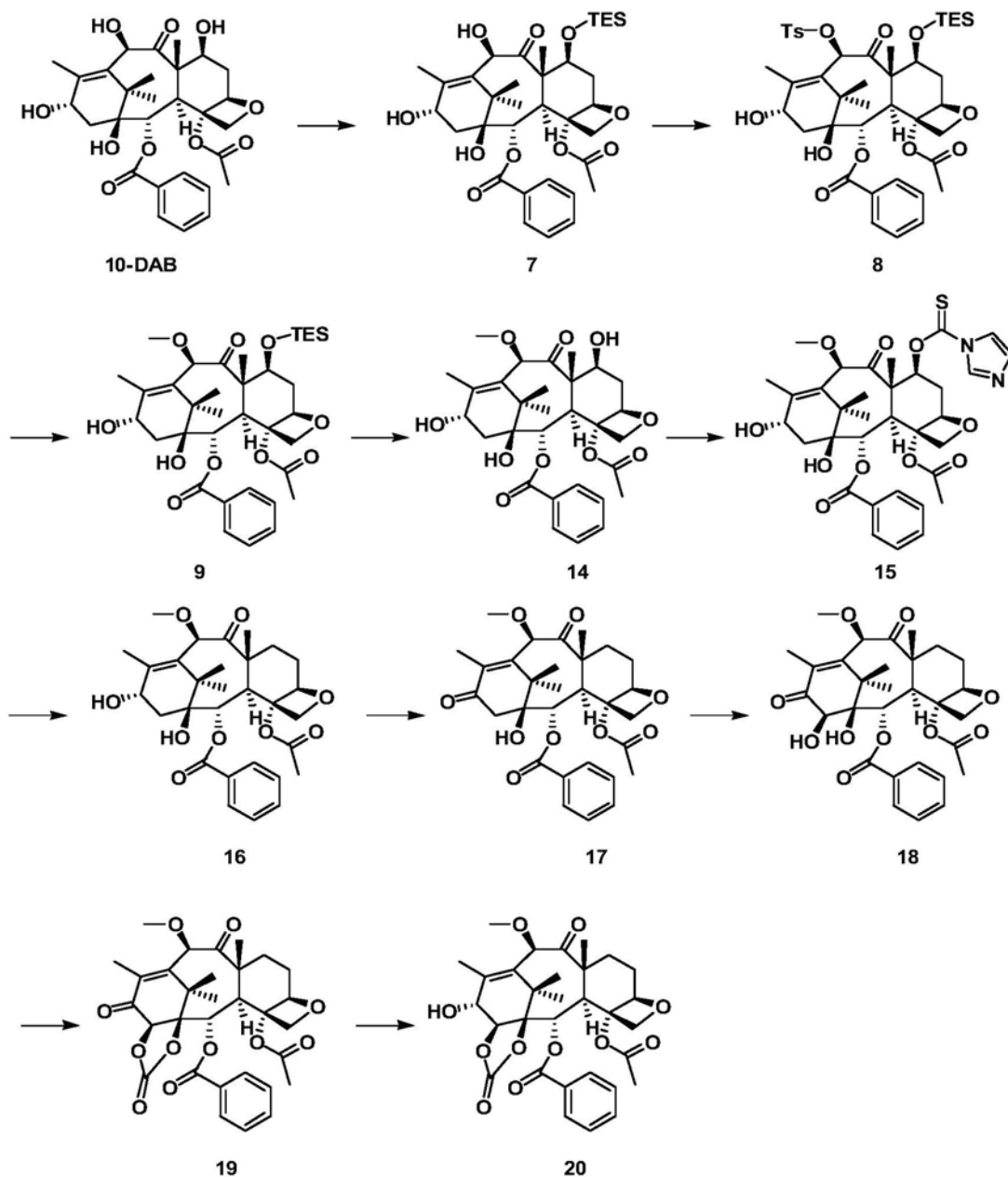
[0266] 2) 10-甲氧基-7-二氢-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备



[0268] 以10-DAB(1equiv)为起始原料,溶于DMF中,先后加入2.5equiv的咪唑和2.5equiv的三乙基氯硅烷,经过后处理得到粗品化合物7。将化合物7溶于二氯甲烷溶剂中,在0℃下,加入2equiv的吡啶,接着向反应液中滴加入2equiv的对甲苯磺酰氯,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为85~90%。化合物8(1equiv)溶于无水四氢呋喃中,在氮气保护下,室温下,与甲基溴化镁(2equiv)反应3h后,经过后处理,干燥得到粗品9。化合物9(1equiv)溶于干燥的THF中,在室温下,加入1.5equiv的四丁基氟化铵四氢呋喃溶液,反应1h后,结束反应,经过后处理,过柱分离得到化合物14,产率为92%。化合物14(1equiv)溶于干燥的四氢呋喃溶液中,在室温下,向反应液中加入8equiv的N,N'-硫羰基二咪唑,反应2h后,结束反应,经过后处理,过柱分离得到化合物15,产率为78%。化合物15(1equiv)溶于二氧六环/四氢呋喃(10:1)溶液,在100℃下,加入0.2equiv的偶氮二异丁腈作为催化剂,引发自由基反应后,

然后向反应液中加入4equiv的正丁基氢化锡,反应1h后,在室温下冷却过夜,过柱分离,得到化合物16,产率为52%。

[0269] 化合物16(1equiv)溶于丙酮溶液中,室温下,加入10equiv的二氧化锰,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物17(1equiv)溶于干燥THF/DMPU(4:1)溶液中,在-70℃下,加入1.2equiv的叔丁醇钾,反应20min后,向反应液中缓慢的滴加入2equiv的N-(sulfonyl) oxaziridines,反应2h,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物18(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,与2equiv的N,N'-羰基二咪唑反应,生成化合物5,产率为95%。化合物19(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,室温下,先加入0.2equiv的(R)-2-甲基恶唑硼烷作为催化剂,然后向反应液中加入5equiv的硼烷/四氢呋喃溶液,反应8h,结束反应,经过后处理,过柱纯化,得到最终的10-甲氧基7-二氢-1,14-碳酸酯巴卡亭III化合物20,产率为80%左右。

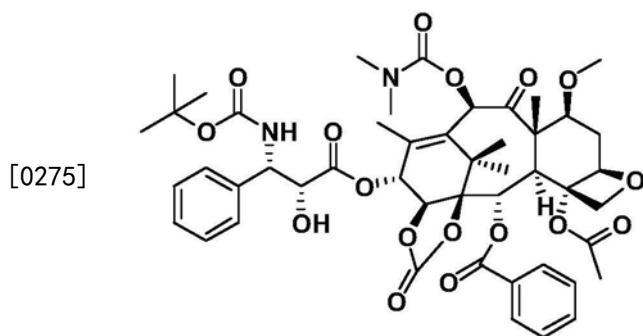


[0271] 3) PCMI-07的制备

[0272] 参见具体实施例1中步骤3)的具体过程。最终产物的纯度达到95%以上。

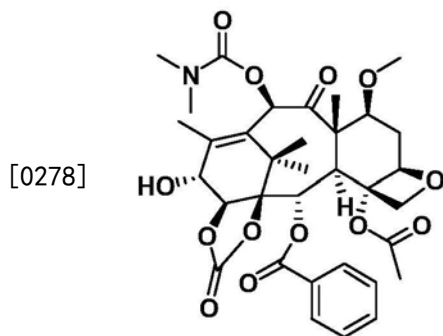
[0273] PCMI-07: mp: 226~227°C; MS (m/z) ESI: 870.3 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.61 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.7Hz, 3H), 7.47-7.31 (m, 5H), 6.46 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.09 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.43 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.82 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.66 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (dd, J=15.0, 6.1Hz, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.89 (d, J=1.1Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.59 (dd, J=11.9, 5.7Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 207.81, 171.18, 164.83, 151.95, 136.00, 134.05, 129.97, 129.01, 128.94, 128.19, 128.16, 126.59, 88.25, 84.31, 81.75, 81.02, 80.67, 79.59, 76.20, 74.43, 70.08, 57.20, 53.30, 41.52, 35.53, 31.93, 29.70, 28.23, 27.02, 25.35, 22.70, 22.10, 14.93, 14.31.

[0274] 实施例8PCMI-08的制备



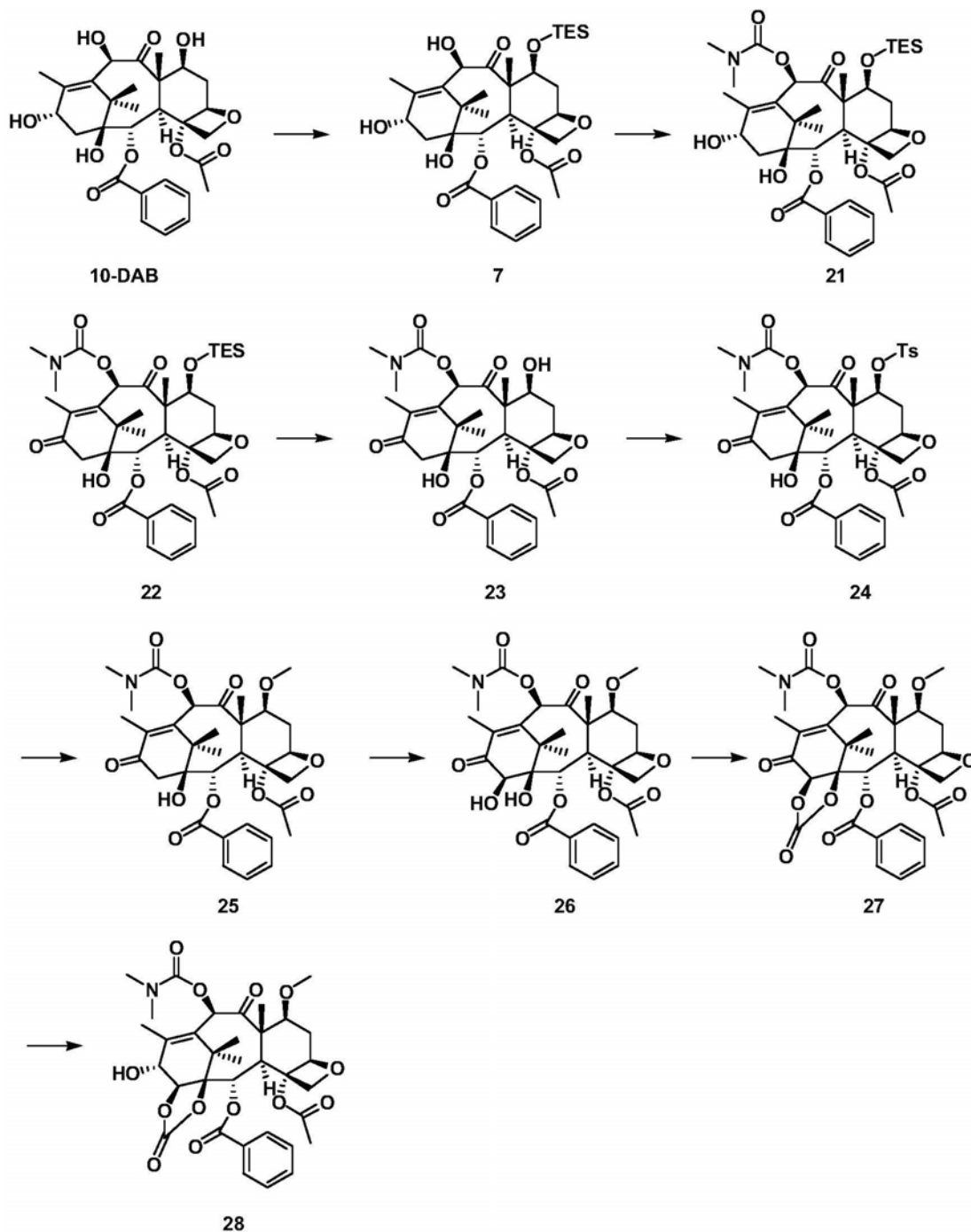
[0276] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备具体方法参见实施例1中步骤1)的合成方法。

[0277] 2) 10-二甲胺基甲酰基-7-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备



[0279] 以10-DAB(1equiv)为起始原料,溶于DMF中,先后加入2.5equiv的咪唑和2.5equiv的三乙基氯硅烷,经过后处理得到粗品化合物7。将化合物7(1equiv)溶于干燥的THF溶剂中,在0°C下,加入1.5equiv的LHMDS,反应1h后,接着向反应液中缓慢的滴加入2equiv的二甲胺基甲酰氯,反应2h后,经过后处理,过柱纯化,产率为87%。化合物21(1equiv)溶于丙酮溶液中,室温下,加入10equiv的二氧化锰,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物22溶于干燥的THF中,在室温下,加入1.5equiv的四丁基氟化铵四氢呋喃溶液,反应1h后,结束反应,经过后处理,过柱分离得到化合物23,产率为90%。化合物23先于对甲苯磺酰氯反应,生成化合物24。化合物24(1equiv)无水四氢呋喃中,在氮气保护下,室温下,与甲基溴化镁(2equiv)反应3h后,经过后处理,干燥得到粗品25。化合物25(1equiv)溶于干燥

THF/DMPU(4:1)溶液中,在-70℃下,加入1.2equiv的叔丁醇钾,反应20min后,向反应液中缓慢的滴加入2equiv的N-(sulfonyl) oxaziridines,反应2h,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物26(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,与2equiv的N,N'-羰基二咪唑反应,生成化合物27,产率为95%。化合物27(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,室温下,先加入0.2equiv的(R)-2-甲基恶唑硼烷作为催化剂,然后向反应液中加入5equiv的硼烷/四氢呋喃溶液,反应8h,结束反应,经过后处理,过柱纯化,得到最终的10-二甲氨基甲酰基-7-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III化合物28,产率为80%左右。

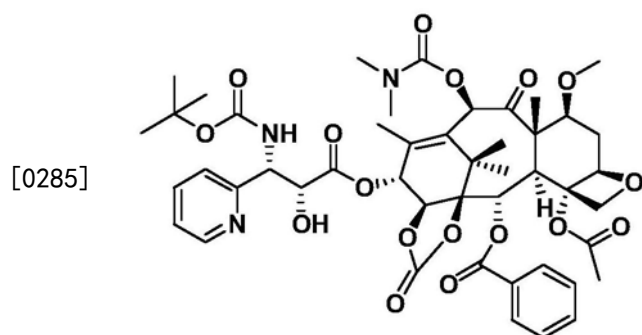


[0281] 3) PCMI-08的制备

[0282] 参见具体实施例1中步骤3)的具体过程。最终产物的纯度达到95%以上。

[0283] PCMI-08: mp: 246~247°C; MS (m/z) ESI: 957.5 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.63 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.45-7.31 (m, 5H), 6.45 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.11 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.55 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.96 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.82 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.86 (dd, J=10.6, 6.5Hz, 1H), 3.78 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.72 (ddd, J=14.6, 9.7, 6.5Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.98 (d, J=0.9Hz, 3H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 202.12, 171.91, 171.24, 170.81, 164.68, 155.71, 154.81, 151.92, 138.16, 137.39, 134.64, 134.15, 129.93, 128.95, 128.12, 128.01, 126.63, 88.01, 84.02, 81.04, 80.60, 80.16, 79.68, 75.91, 75.00, 74.74, 74.34, 69.12, 57.81, 57.36, 46.68, 41.83, 36.81, 36.21, 32.12, 28.26, 25.87, 22.75, 22.62, 14.55, 10.39.

[0284] 实施例9PCMI-09的制备



[0286] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-5-恶唑烷羧酸的制备

[0287] 具体方法参见实施例4中的步骤1)的合成方法。

[0288] 2) 10-二甲氨基甲酰基-7-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备

[0289] 具体方法参见实施例8中的步骤2)的合成方法。

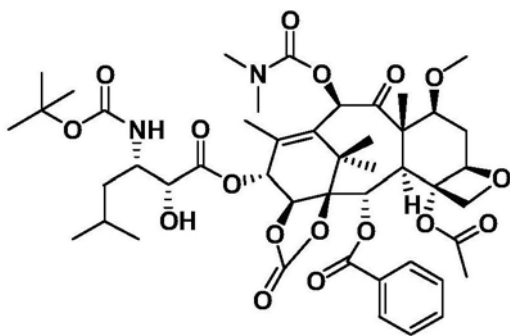
[0290] 3) PCMI-09的制备

[0291] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产物的纯度达到95%以上。

[0292] PCMI-09: mp: 241~242°C; MS (m/z) ESI: 958.3 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.63 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.7Hz, 2H), 6.48 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.14 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.95 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.89 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.77 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.33 (dd, J=8.9, 5.8Hz, 2H), 4.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H, H-7), 3.77 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 2.60-2.41 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (dd, J=19.7, 7.7Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.52-1.37 (m, 11H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.01 (t, J=6.3Hz, 6H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 205.08, 172.96, 170.35, 164.81, 154.97, 152.01, 136.39, 134.05, 129.95, 128.94, 128.11, 88.09, 84.03, 80.96, 80.39, 80.16, 79.69, 75.89, 75.02, 74.64, 73.84, 69.17, 57.29, 57.07, 51.49, 45.88, 41.76, 40.57, 36.54, 35.86, 33.76, 29.67, 28.24, 25.57, 24.85, 23.24, 22.46, 22.08, 14.42, 10.90.

[0293] 实施例10PCMI-10的制备

[0294]



[0295] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-异丁基-5-恶唑烷羧酸的制备

[0296] 具体方法参见实施例5中的步骤1)的合成方法。

[0297] 2) 10-二甲氨基甲酰基-7-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备

[0298] 具体方法参见实施例8中的步骤2)的合成方法。

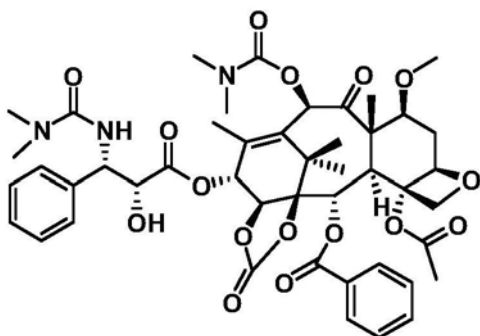
[0299] 3) PCMI-10的制备

[0300] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产品的纯度达到95%以上。

[0301] PCMI-10: mp: 236~237°C; MS (m/z) ESI: 937.4 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.63 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.7Hz, 2H), 6.47 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.13 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.89 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.77 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.30 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.24 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 4.04 (d, J=6.2Hz, 1H), 3.88 (dd, J=10.6, 6.5Hz, 1H), 3.77 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.74 (ddd, J=14.5, 9.7, 6.4Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (d, J=1.2Hz, 3H), 1.88-1.77 (m, 5H), 1.77-1.66 (m, 3H), 1.41 (s, 11H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.01 (t, J=6.7Hz, 6H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 202.17, 172.86, 170.75, 164.73, 156.27, 154.81, 151.99, 137.55, 134.58, 134.12, 129.94, 128.96, 128.03, 88.09, 84.03, 80.96, 80.39, 80.16, 79.69, 75.89, 75.02, 74.64, 73.84, 69.17, 57.83, 57.35, 51.68, 46.68, 41.86, 40.30, 36.81, 36.21, 32.10, 29.70, 28.24, 25.87, 24.87, 23.23, 22.56, 22.20, 14.65, 10.41.

[0302] 实施例11 PCMI-11的制备

[0303]



[0304] 1) (4S,5R)-3-二甲氨基甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备

[0305] 具体方法参见实施例3中的步骤1)的合成方法。

[0306] 2) 10-二甲氨基甲酰基-7-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备

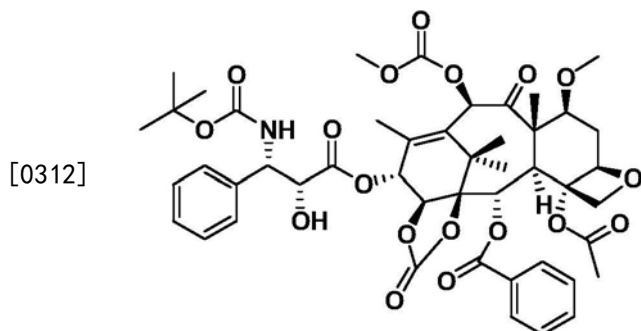
[0307] 具体方法参见实施例8中的步骤2)的合成方法。

[0308] 3) PCMI-11的制备

[0309] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产物的纯度达到95%以上。

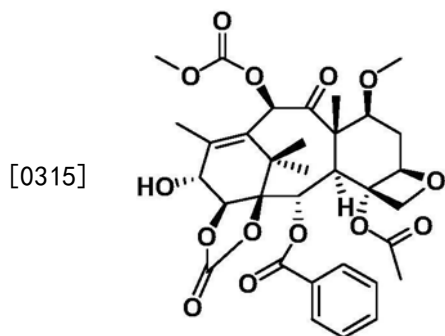
[0310] PCMI-11: mp: 241~242°C; MS (m/z) ESI: 928.5 (M+Na)⁺; δ 8.03 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.7Hz, 2H), 6.08 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.49 (dd, J=10.7, 7.2Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.97 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.80 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.87 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.67 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.87 (s, 6H), 2.54 (m, J=14.5, 9.5, 7.3Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.92 (ddd, J=14.2, 8.1, 2.6Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 205.73, 171.28, 170.21, 164.84, 155.01, 152.98, 141.50, 134.17, 133.99, 129.83, 128.91, 128.14, 88.54, 84.21, 83.86, 82.88, 80.06, 75.99, 72.28, 71.79, 69.45, 57.11, 57.00, 46.25, 41.32, 36.53, 35.89, 33.73, 25.62, 22.21, 21.33, 14.91, 10.85.

[0311] 实施例12PCMI-12的制备



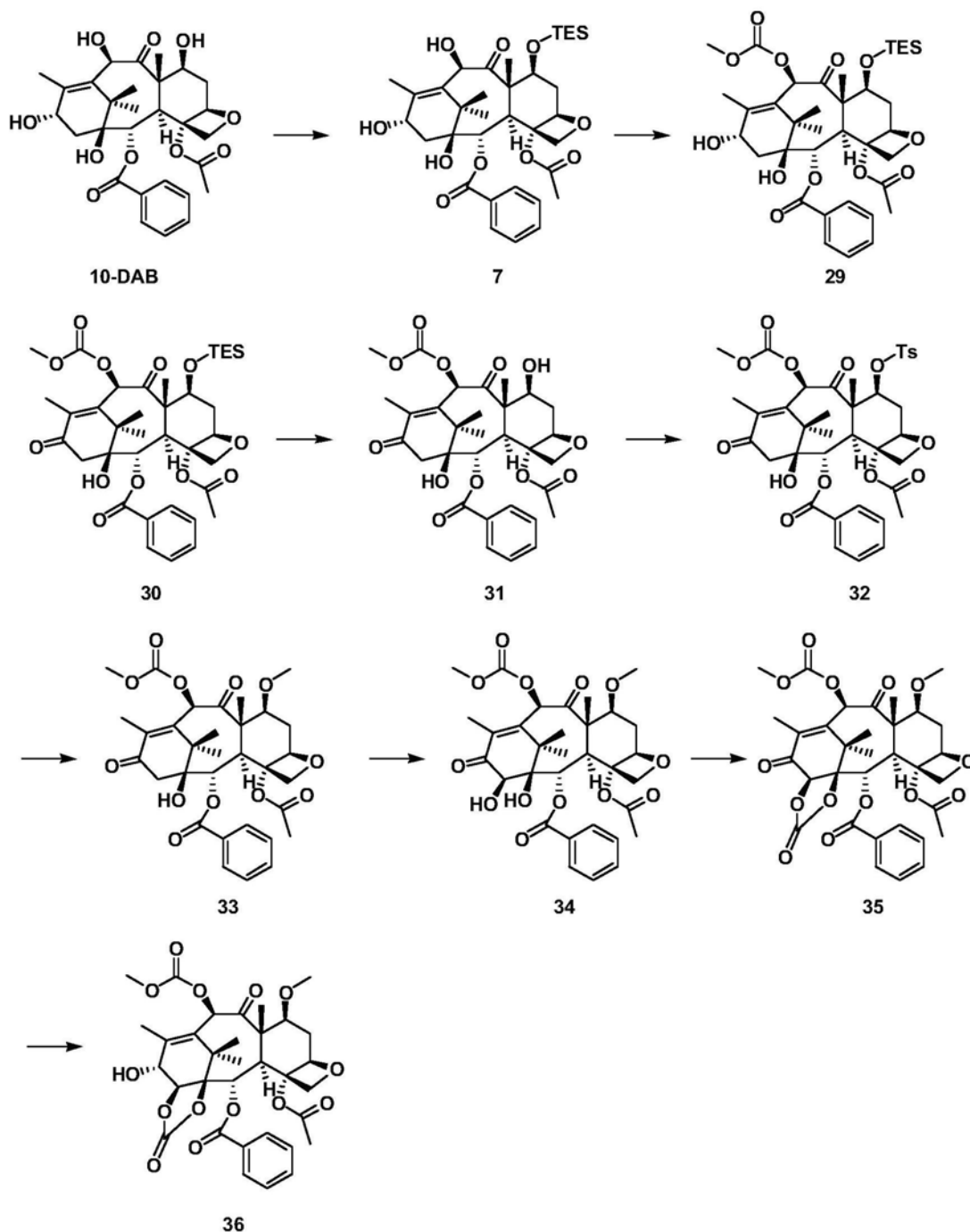
[0313] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备具体方法参见实施例1中步骤1)的合成方法。

[0314] 2) 10-甲氧基甲酰基-7-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备



[0316] 以10-DAB(1equiv)为起始原料,溶于DMF中,先后加入2.5equiv的咪唑和2.5equiv的三乙基氯硅烷,经过后处理得到粗品化合物7。将化合物7(1equiv)溶于干燥的THF溶剂中,在0°C下,加入1.5equiv的LHMDS,反应1h后,接着向反应液中缓慢的滴加入2equiv的甲氧基甲酰氯,反应2h后,经过后处理,过柱纯化,产率为62%。化合物29(1equiv)溶于丙酮溶液中,室温下,加入10equiv的二氧化锰,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物30溶于干燥的THF中,在室温下,加入1.5equiv的四丁基氟化铵四氢呋喃溶液,反应1h后,结束反应,经过后处理,过柱分离得到化合物31,产率为90%。化合物31先于对甲苯磺酰氯反应,生成化合物32。化合物32(1equiv)无水四氢呋喃中,在氮气保护下,室温下,与甲基溴化镁(2equiv)反应3h后,经过后处理,干燥得到粗品33。化合物33(1equiv)溶于干燥THF/DMPU(4:1)溶液中,在-70°C下,加入1.2equiv的叔丁醇钾,反应20min后,向反应液中缓

慢的滴加入2equiv的N-(sulfonyl) oxaziridines,反应2h,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物34(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,与2equiv的N,N'-羰基二咪唑反应,生成化合物35,产率为95%。化合物35(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,室温下,先加入0.2equiv的(R)-2-甲基恶唑硼烷作为催化剂,然后向反应液中加入5equiv的硼烷/四氢呋喃溶液,反应8h,结束反应,经过后处理,过柱纯化,得到最终的10-甲氧基甲酰基-7-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III化合物36,产率为80%左右。



[0318] 3) PCMI-12的制备

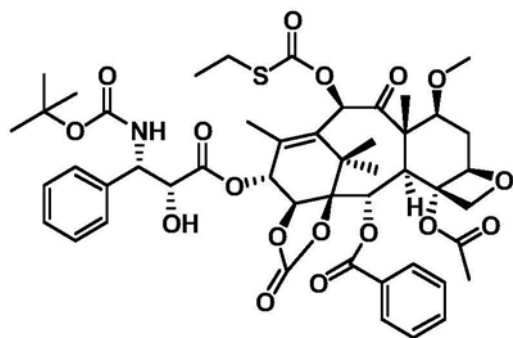
[0319] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产物的纯度达到95%以上。

[0320] PCMI-12: mp: 231~232°C; MS (m/z) ESI: 944.4 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.61 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.45-7.30 (m, 5H), 6.44

(d, J=6.1Hz, 1H, H-13), 6.15 (s, 1H, H-10), 6.09 (d, J=7.5Hz, 1H, H-2), 5.47 (d, J=9.0Hz, 1H, NH-3'), 5.33 (s, 1H, H-3'), 4.94 (d, J=7.9Hz, 1H, H-5), 4.78 (d, J=6.7Hz, 1H, H-14), 4.71 (s, 1H, H-2'), 4.28 (d, J=8.4Hz, 1H, H-20), 4.21 (d, J=8.3Hz, 1H, H-20), 3.92-3.80 (m, 4H, OH-2'), 3.70 (d, J=7.4Hz, 1H, H-3), 3.35 (s, 3H), 2.72 (ddd, J=14.5, 9.8, 6.4Hz, 1H, H-6), 2.44 (s, 3H), 1.94 (d, J=1.1Hz, 3H), 1.86-1.73 (m, 4H, H-6), 1.40 (s, 9H), 1.32 (s, 6H). ¹³CNMR (101MHz, CDCl₃) δ200.44, 171.89, 170.88, 164.62, 154.60, 151.81, 138.29, 134.17, 133.84, 129.94, 129.03, 128.95, 128.23, 127.97, 126.65, 87.92, 83.94, 81.04, 80.72, 80.10, 79.56, 75.91, 74.74, 74.40, 69.00, 57.67, 57.38, 55.41, 46.62, 41.79, 32.06, 29.70, 28.25, 25.74, 22.62, 22.35, 14.71, 10.40.

[0321] 实施例13PCMI-13的制备

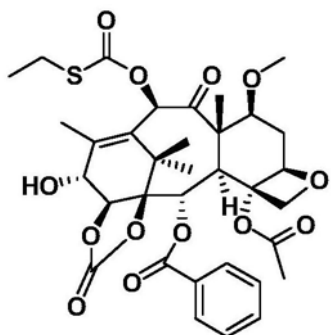
[0322]



[0323] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备具体方法参见实施例1中步骤1)的合成方法。

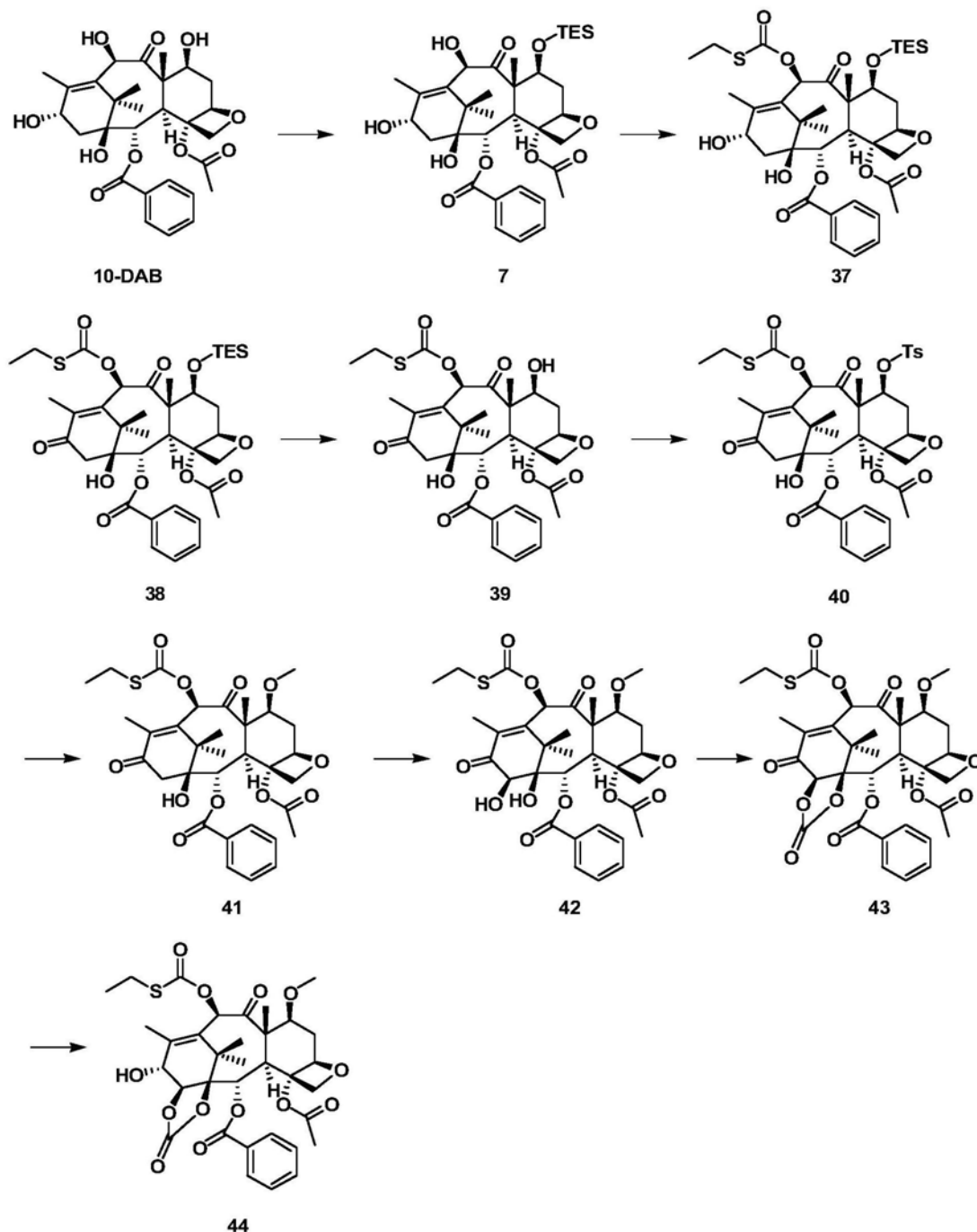
[0324] 2) 10-乙硫醚甲酰基-7-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备

[0325]



[0326] 以10-DAB(1equiv)为起始原料,溶于DMF中,先后加入2.5equiv的咪唑和2.5equiv的三乙基氯硅烷,经过后处理得到粗品化合物7。将化合物7(1equiv)溶于干燥的THF溶剂中,在室温下,先与2equiv的N,N-羰基二咪唑反应2h后,然后向反应液中加入2equiv的乙硫醇,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为72%左右。化合物37(1equiv)溶于丙酮溶液中,室温下,加入10equiv的二氧化锰,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为86%左右。化合物38溶于干燥的THF中,在室温下,加入1.5equiv的四丁基氟化铵四氢呋喃溶液,反应1h后,结束反应,经过后处理,过柱分离得到化合物39,产率为90%。化合物39先于对甲苯磺酰氯反应,生成化合物40。化合物40(1equiv)无水四氢呋喃中,在氮气保护下,室温下,与甲基溴化镁(2equiv)反应3h后,经过后处理,干燥得到粗品41。化合物41(1equiv)溶于干燥THF/DMPU(4:1)溶液中,在-70℃下,加入1.2equiv的叔丁醇钾,反应20min后,向反应液中缓慢的滴加入2equiv的N-(sulfonyl) oxaziridines,反应2h,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。

化合物42(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,与2equiv的N,N'-羰基二咪唑反应,生成化合物43,产率为95%。化合物43(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,室温下,先加入0.2equiv的(R)-2-甲基恶唑硼烷作为催化剂,然后向反应液中加入5equiv的硼烷/四氢呋喃溶液,反应8h,结束反应,经过后处理,过柱纯化,得到最终的10-乙硫醚甲酰基-7-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III化合物44,产率为80%左右。



[0327]

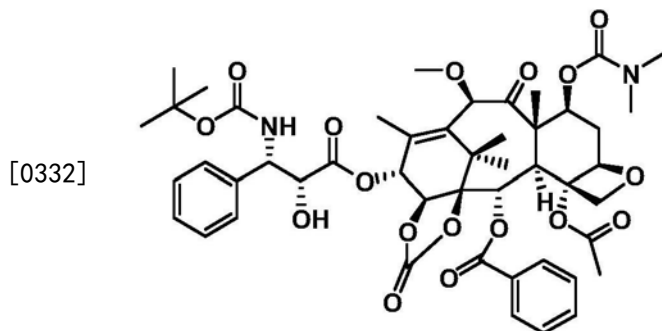
[0328] 3) PCMI-13的制备

[0329] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产物的纯度达到95%以上。

[0330] PCMI-13: mp: 215~216°C; MS (m/z) ESI: 974.4 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.14 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.69 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.39 (d, J=10.7Hz, 1H), 6.15 (t, J=8.9Hz, 1H), 5.87 (d, J=6.3Hz, 1H), 5.23 (d, J

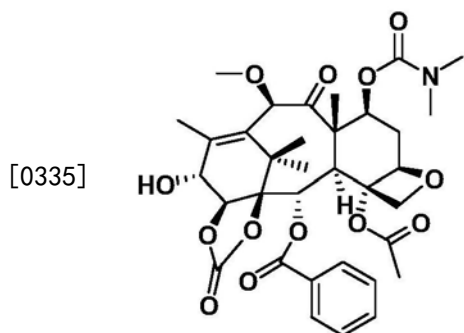
=10.7Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.99 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.56 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.25 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.24 (d, J=6.1Hz, 1H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (t, J=9.2Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, MeOD) δ 173.20, 171.57, 170.61, 170.09, 166.07, 156.40, 146.86, 141.17, 139.00, 133.34, 129.90, 129.68, 128.29, 127.40, 126.90, 84.25, 83.21, 80.84, 79.21, 79.01, 77.19, 75.68, 73.67, 73.54, 71.10, 70.96, 60.15, 56.99, 45.14, 42.88, 38.23, 34.89, 33.87, 33.37, 27.33, 26.98, 25.37, 24.68, 22.31, 21.85, 19.53, 13.59, 13.12, 12.31.

[0331] 实施例14PCMI-14的制备



[0333] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备具体方法参见实施例1中步骤1)的合成方法。

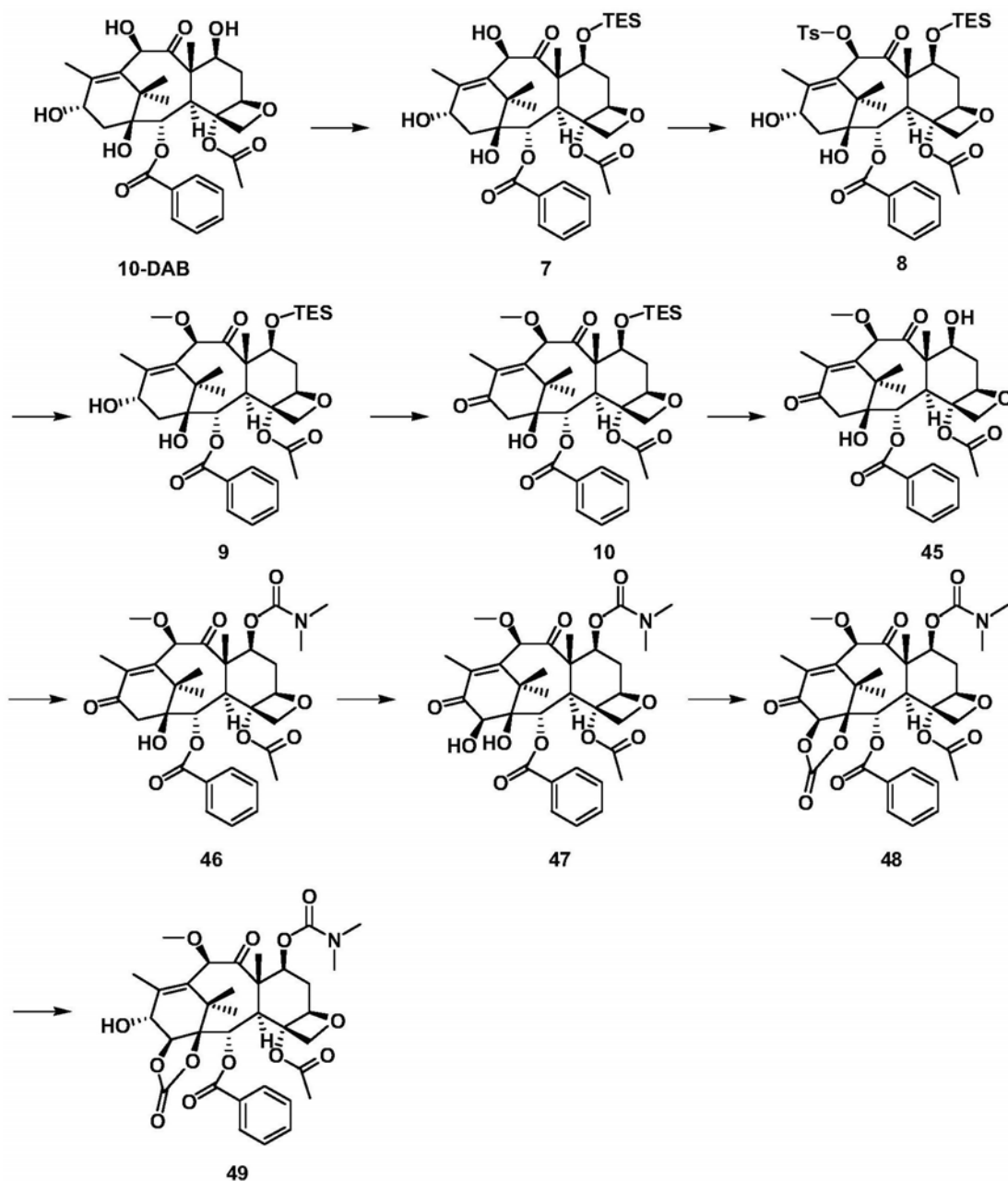
[0334] 2) 7-二甲胺基甲酰基-10-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备



[0336] 以10-DAB(1equiv)为起始原料,溶于DMF中,先后加入2.5equiv的咪唑和2.5equiv的三乙基氯硅烷,经过后处理得到粗品化合物7。将化合物7溶于二氯甲烷溶剂中,在0℃下,加入2equiv的吡啶,接着向反应液中滴加入2equiv的对甲苯磺酰氯,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为85~90%。化合物8(1equiv)溶于无水四氢呋喃中,在氮气保护下,室温下,与甲基溴化镁(2equiv)反应3h后,经过后处理,干燥得到粗品9。化合物9(1equiv)溶于丙酮溶液中,室温下,加入10equiv的二氧化锰,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物10(1equiv)干燥的THF中,在室温下,加入1.5equiv的四丁基氟化铵四氢呋喃溶液,反应1h后,结束反应,经过后处理,过柱分离得到化合物45,产率为90%。将化合物45(1equiv)溶于干燥的THF溶剂中,在0℃下,加入1.5equiv的LHMDS,反应1h后,接着向反应液中缓慢的滴加入2equiv的二甲胺基甲酰氯,反应2h后,经过后处理,过柱纯化,产率为87%。

[0337] 化合物46(1equiv)溶于干燥THF/DMPU(4:1)溶液中,在-70℃下,加入1.2equiv的叔丁醇钾,反应20min后,向反应液中缓慢的滴加入2equiv的N-(sulfonyl) oxaziridines,

反应2h,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物47(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,与2equiv的N,N'-羰基二咪唑反应,生成化合物5,产率为95%。化合物48(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,室温下,先加入0.2equiv的(R)-2-甲基恶唑硼烷作为催化剂,然后向反应液中加入5equiv的硼烷/四氢呋喃溶液,反应8h,结束反应,经过后处理,过柱纯化,得到最终的7-二甲氨基甲酰基-10-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III化合物49,产率为80%左右。



[0338]

[0339] 3) PCMI-14的制备

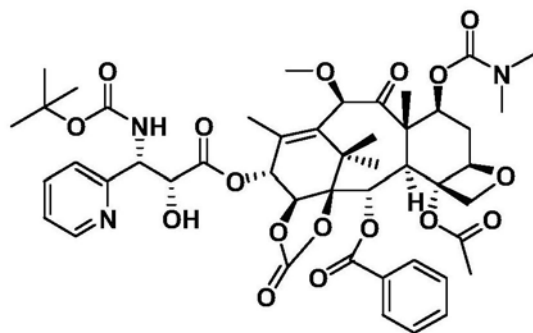
[0340] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产物的纯度达到95%以上。

[0341] PCMI-14: mp: 236~237°C; MS (m/z) ESI: 957.3 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.63 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.47-7.31 (m, 5H), 6.48 (d, J=6.1Hz, 1H, H-13), 6.12 (d, J=7.4Hz, 1H, H-2), 5.54 (d, J=9.1Hz, 1H, NH-3'), 5.46 (dd, J=10.7, 7.2Hz, 1H, H-7), 5.38 (s, 1H, H-3'), 5.23 (s, 1H, H-10), 4.93 (d, J=8.0Hz, 1H, H-5), 4.82 (d, J=6.8Hz, 1H, H-14), 4.73 (d, J=4.1Hz, 1H, H-2'), 4.31 (d, J=8.4Hz, 1H, H-20), 4.26

(d, J=8.5Hz, 1H, H-20), 3.85 (d, J=7.4Hz, 1H, H-3), 3.68 (s, 1H, OH-2'), 3.40 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 2.59-2.49 (m, 1H, H-6), 2.00-1.94 (m, 4H, H-6), 1.84 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (d, J=3.2Hz, 6H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 205.07, 172.08, 170.45, 164.78, 154.96, 151.98, 136.29, 135.82, 134.15, 129.96, 128.97, 128.12, 128.02, 126.64, 88.12, 83.89, 82.34, 80.59, 80.41, 79.67, 76.06, 74.87, 74.27, 71.99, 69.33, 57.30, 57.07, 45.85, 41.72, 36.57, 35.89, 33.90, 33.76, 29.70, 28.25, 25.60, 25.55, 24.94, 22.56, 22.04, 14.38, 10.91.

[0342] 实施例15PCMI-15的制备

[0343]



[0344] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-5-恶唑烷羧酸的制备

[0345] 具体方法参见实施例4中的步骤1)的合成方法。

[0346] 2) 7-二甲胺基甲酰基-10-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备

[0347] 具体方法参见实施例14中的步骤2)的合成方法。

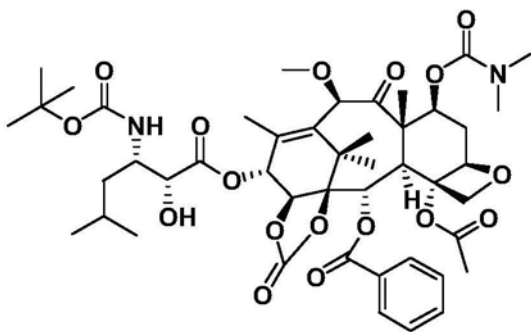
[0348] 3) PCMI-15的制备

[0349] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产物的纯度达到95%以上。

[0350] PCMI-15: mp: 231~232°C; MS (m/z) ESI: 958.3 (M+Na) $^{+}$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.80 (td, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.51 (dd, J=16.2, 8.2Hz, 3H), 7.30 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.40 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.13 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.85 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.55-5.42 (m, 2H, H-7), 5.24 (s, 1H), 4.98 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.88 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.34 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.87 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.88 (t, J=3.5Hz, 6H), 2.61-2.51 (m, 4H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 205.25, 172.80, 170.69, 164.80, 159.45, 154.99, 152.14, 148.17, 137.90, 136.87, 135.58, 134.23, 129.89, 128.97, 128.02, 123.07, 122.09, 88.33, 83.89, 82.38, 80.49, 80.10, 80.00, 76.01, 74.20, 72.05, 69.52, 57.24, 57.09, 55.40, 45.87, 41.64, 36.57, 35.92, 33.79, 31.93, 29.70, 28.34, 25.47, 22.70, 22.00, 21.93, 14.36, 14.13, 10.89.

[0351] 实施例16PCMI-16的制备

[0352]



[0353] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-异丁基-5-恶唑烷羧酸的制备

[0354] 具体方法参见实施例5中的步骤1)的合成方法。

[0355] 2) 7-二甲胺基甲酰基-10-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备

[0356] 具体方法参见实施例14中的步骤2)的合成方法。

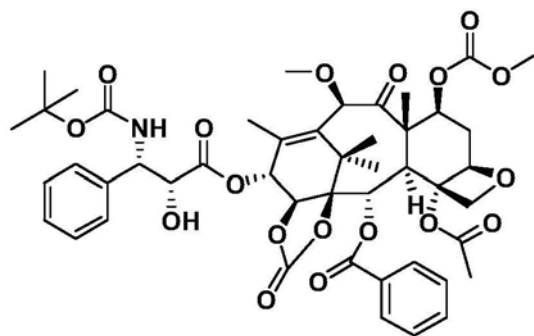
[0357] 3) PCMI-16的制备

[0358] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产物的纯度达到95%以上。

[0359] PCMI-16: mp: 227~228°C; MS (m/z) ESI: 937.2 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.63 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.7Hz, 2H), 6.48 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.13 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.48 (dd, J=10.6, 7.2Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.95 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.89 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.77 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.33 (dd, J=8.9, 5.8Hz, 2H), 4.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H, H-3), 3.41 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 2.60-2.41 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (dd, J=19.7, 7.7Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.52-1.37 (m, 11H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.01 (t, J=6.3Hz, 6H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 205.08, 172.96, 170.35, 164.81, 154.97, 152.01, 136.39, 134.05, 129.95, 128.94, 128.11, 88.19, 83.90, 82.39, 80.25, 79.67, 76.04, 74.74, 73.71, 71.99, 69.44, 57.29, 57.07, 54.34, 51.49, 45.88, 41.76, 40.57, 36.54, 35.86, 33.76, 29.67, 28.24, 25.57, 24.85, 23.24, 22.46, 22.08, 14.42, 10.90.

[0360] 实施例17 PCMI-17的制备

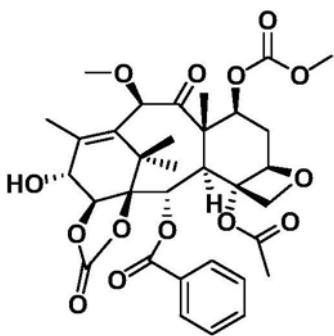
[0361]



[0362] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备具体方法参见实施例1中步骤1)的合成方法。

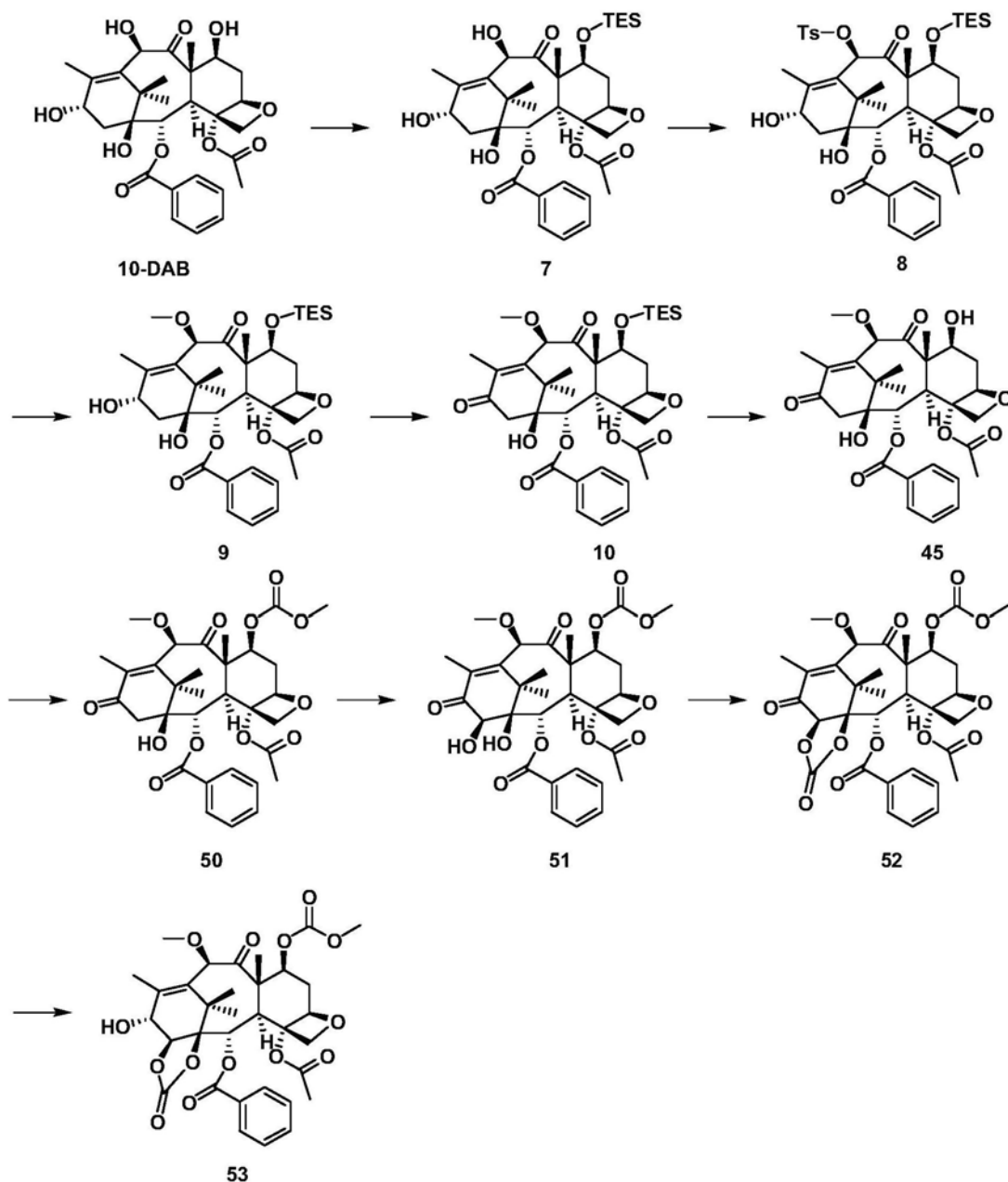
[0363] 2) 7-甲基醚甲酰基-10-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备

[0364]



[0365] 以10-DAB(1equiv)为起始原料,溶于DMF中,先后加入2.5equiv的咪唑和2.5equiv的三乙基氯硅烷,经过后处理得到粗品化合物7。将化合物7溶于二氯甲烷溶剂中,在0℃下,加入2equiv的吡啶,接着向反应液中滴加入2equiv的对甲苯磺酰氯,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为85~90%。化合物8(1equiv)溶于无水四氢呋喃中,在氮气保护下,室温下,与甲基溴化镁(2equiv)反应3h后,经过后处理,干燥得到粗品9。化合物9(1equiv)溶于丙酮溶液中,室温下,加入10equiv的二氧化锰,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物10(1equiv)干燥的THF中,在室温下,加入1.5equiv的四丁基氟化铵四氢呋喃溶液,反应1h后,结束反应,经过后处理,过柱分离得到化合物45,产率为90%。将化合物45(1equiv)溶于干燥的THF溶剂中,在0℃下,加入1.5equiv的LHMDS,反应1h后,接着向反应液中缓慢的滴加入2equiv的甲基醚甲酰氯,反应2h后,经过后处理,过柱纯化,产率为71%。

[0366] 化合物50(1equiv)溶于干燥THF/DMPU(4:1)溶液中,在-70℃下,加入1.2equiv的叔丁醇钾,反应20min后,向反应液中缓慢的滴加入2equiv的N-(sulfonyl) oxaziridines,反应2h,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物51(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,与2equiv的N,N'-羰基二咪唑反应,生成化合物5,产率为95%。化合物52(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,室温下,先加入0.2equiv的(R)-2-甲基恶唑硼烷作为催化剂,然后向反应液中加入5equiv的硼烷/四氢呋喃溶液,反应8h,结束反应,经过后处理,过柱纯化,得到最终的7-甲基醚甲酰基-10-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III化合物53,产率为80%左右。



[0368] 3) PCMI-17的制备

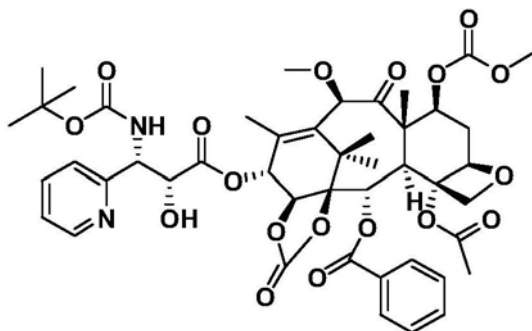
[0369] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产物的纯度达到95%以上。

[0370] PCMI-17: mp: 233~234°C; MS (m/z) ESI: 944.4 (M+Na)⁺; IR: 3411, 2979, 2933, 1820, 1731, 1712, 1490, 1367, 1259, 1163, 1085, 713. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 1H), 6.46 (d, J=6.1Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.58 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.35 (dd, J=10.6, 7.2Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.80 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.23 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.56 (ddd, J=14.6, 9.5, 7.3Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.95 (d, J=1.1Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 204.25, 172.06, 171.24, 170.73, 164.70, 155.73, 155.00, 151.92, 136.31, 135.79, 134.19, 129.95, 128.98, 128.94, 128.10, 127.93, 126.63, 88.09, 83.49, 82.19, 80.58, 80.25, 79.61, 76.01, 75.28, 74.71,

74.36, 69.24, 57.45, 56.89, 55.31, 49.22, 45.77, 41.63, 33.83, 33.25, 29.68, 28.24, 25.57, 25.51, 24.90, 22.48, 22.10, 14.33, 10.78.

[0371] 实施例18PCMI-18的制备

[0372]



[0373] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-(2-吡啶基)-5-恶唑烷羧酸的制备

[0374] 具体方法参见实施例4中的步骤1)的合成方法。

[0375] 2) 7-甲基醚甲酰基-10-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备

[0376] 具体方法参见实施例17中的步骤2)的合成方法。

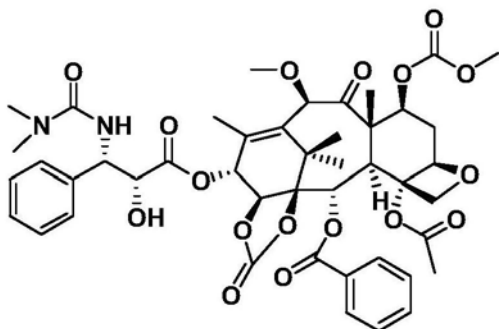
[0377] 3) PCMI-18的制备

[0378] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产物的纯度达到95%以上。

[0379] PCMI-18: mp: 235~236°C; MS (m/z) ESI: 923.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.80 (td, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.51 (dd, J=16.2, 8.2Hz, 3H), 7.30 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.46 (d, J=6.1Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.58 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.35 (dd, J=10.6, 7.2Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.80 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.23 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H, H-3), 3.75 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.56 (ddd, J=14.6, 9.5, 7.3Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.95 (d, J=1.1Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 205.25, 172.80, 170.69, 164.80, 159.45, 154.99, 152.14, 148.17, 137.90, 136.87, 135.58, 134.23, 129.89, 128.97, 128.02, 123.07, 122.09, 88.09, 83.49, 82.19, 80.58, 80.25, 79.61, 76.01, 75.28, 74.71, 74.36, 69.24, 57.45, 56.89, 55.31, 49.22, 45.77, 41.63, 33.83, 33.25, 29.68, 28.24, 25.57, 25.51, 24.90, 22.48, 22.10, 14.33, 10.78.

[0380] 实施例19PCMI-19的制备

[0381]



[0382] 1) (4S,5R)-3-二甲胺基甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备

[0383] 具体方法参见实施例3中的步骤1)的合成方法。

[0384] 2) 7-甲基醚甲酰基-10-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备

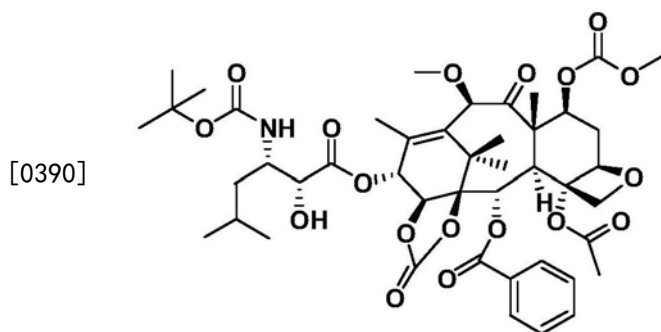
[0385] 具体方法参见实施例17中的步骤2)的合成方法。

[0386] 3) PCMI-19的制备

[0387] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产物的纯度达到95%以上。

[0388] PCMI-19: mp: 213~214°C; MS (m/z) ESI: 894.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.7Hz, 2H), 6.47 (d, J=6.1Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.11 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.94 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.87 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.75 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.39 (dd, J=10.0, 5.2Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.30 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 4.00 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.71 (d, J=7.4Hz, 1H), 2.61-2.43 (m, 4H), 2.38 (d, J=3.7Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 4H), 1.71 (d, J=12.4Hz, 4H), 1.52-1.37 (m, 11H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.99 (t, J=6.8Hz, 6H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 202.19, 172.97, 170.93, 170.65, 164.76, 156.27, 151.87, 139.79, 134.15, 133.52, 129.97, 129.00, 127.95, 88.19, 84.23, 80.46, 79.63, 75.94, 74.79, 74.59, 73.87, 71.73, 69.45, 58.71, 51.67, 45.05, 41.78, 40.42, 35.46, 29.70, 28.24, 25.98, 24.85, 23.23, 22.50, 22.15, 20.76, 15.01, 9.70.

[0389] 实施例20 PCMI-20的制备



[0391] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-异丁基-5-恶唑烷羧酸的制备

[0392] 具体方法参见实施例5中的步骤1)的合成方法。

[0393] 2) 7-甲基醚甲酰基-10-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备

[0394] 具体方法参见实施例17中的步骤2)的合成方法。

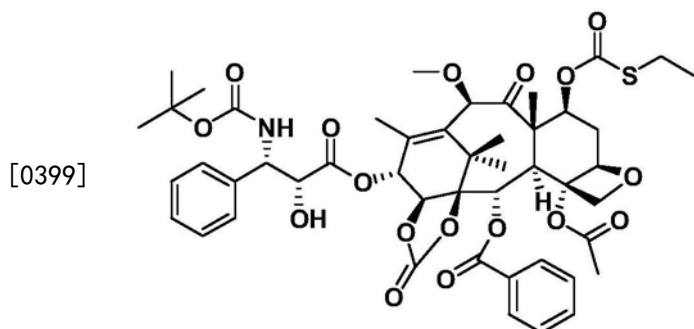
[0395] 3) PCMI-20的制备

[0396] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产物的纯度达到95%以上。

[0397] PCMI-20: mp: 229~230°C; MS (m/z) ESI: 924.4 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.7Hz, 2H), 6.47 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.13 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.36 (dd, J=10.6, 7.2Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.93 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.88 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.80 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 4.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.01 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.84 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.62-2.47 (m, 4H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.99 (d, J=1.1Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.71 (dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 1.44 (dd, J=10.1, 3.6Hz, 2H), 1.41 (d, J=14.4Hz, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.99 (t, J=6.4Hz, 6H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 204.27, 172.97, 171.21, 170.71, 164.75, 156.21, 155.00, 151.99, 136.46, 134.15, 129.96, 128.99, 127.95, 88.18, 83.51, 82.20,

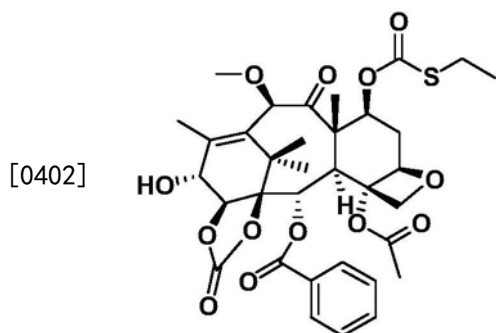
80.34, 80.19, 79.63, 76.73, 76.01, 75.27, 74.61, 73.82, 69.29, 57.43, 56.89, 55.30, 51.61, 45.76, 41.66, 40.44, 33.25, 29.69, 28.24, 25.51, 24.85, 23.25, 22.44, 22.16, 14.41, 10.81.

[0398] 实施例21PCMI-21的制备



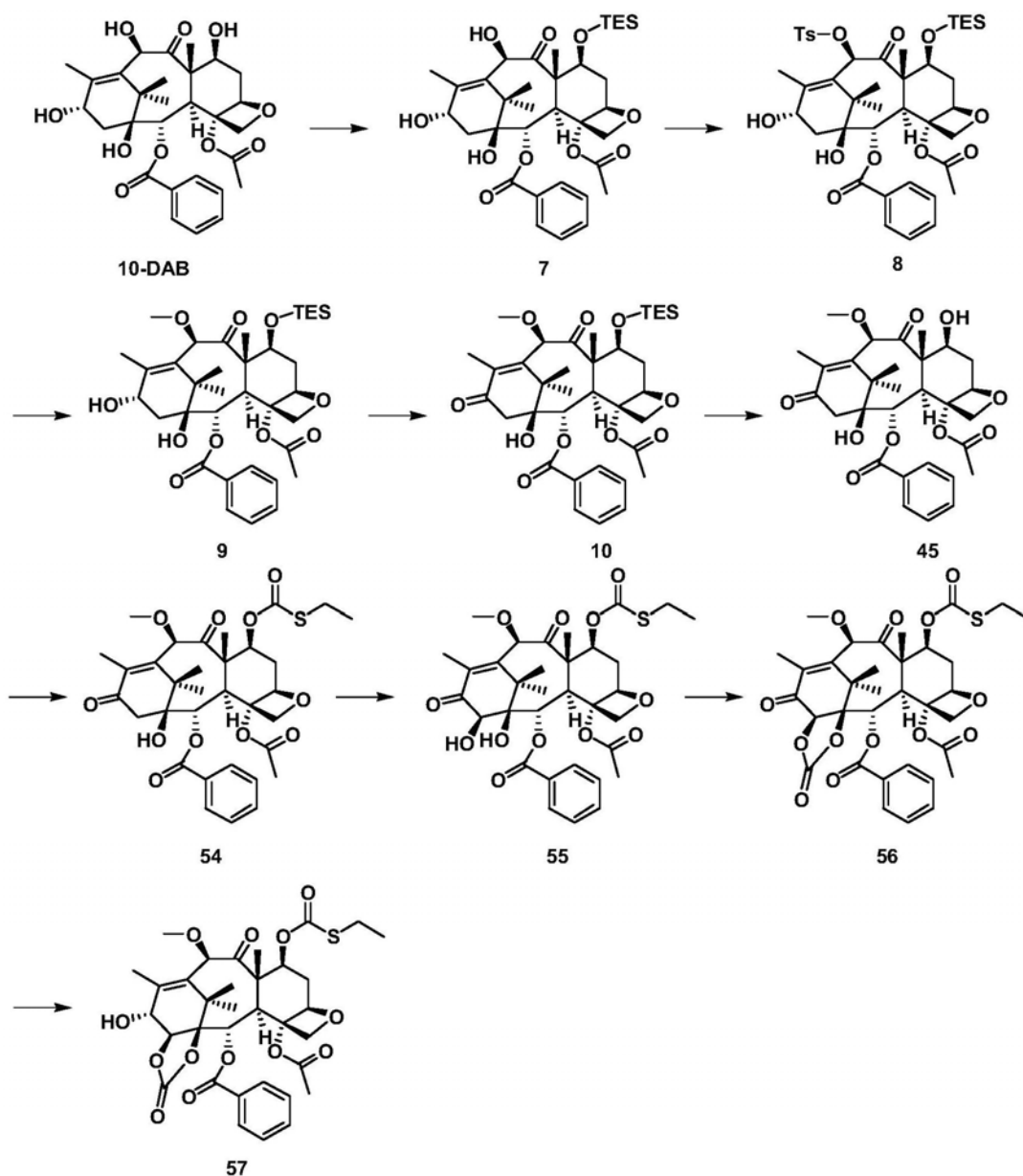
[0400] 1) (4S,5R)-3-叔丁基氧羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-恶唑烷羧酸的制备具体方法参见实施例1中步骤1)的合成方法。

[0401] 2) 7-乙硫醚甲酰基-10-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III的制备



[0403] 以10-DAB(1equiv)为起始原料,溶于DMF中,先后加入2.5equiv的咪唑和2.5equiv的三乙基氯硅烷,经过后处理得到粗品化合物7。将化合物7溶于二氯甲烷溶剂中,在0℃下,加入2equiv的吡啶,接着向反应液中滴加入2equiv的对甲苯磺酰氯,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为85~90%。化合物8(1equiv)溶于无水四氢呋喃中,在氮气保护下,室温下,与甲基溴化镁(2equiv)反应3h后,经过后处理,干燥得到粗品9。化合物9(1equiv)溶于丙酮溶液中,室温下,加入10equiv的二氧化锰,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物10(1equiv)干燥的THF中,在室温下,加入1.5equiv的四丁基氟化铵四氢呋喃溶液,反应1h后,结束反应,经过后处理,过柱分离得到化合物45,产率为90%。将化合物45(1equiv)溶于干燥的THF溶剂中,在室温下,先与2equiv的N,N'-羰基二咪唑反应2h后,然后向反应液中加入2equiv的乙硫醇,反应4h后,经过后处理,过柱纯化,产率为78%左右。

[0404] 化合物54(1equiv)溶于干燥THF/DMPU(4:1)溶液中,在-70℃下,加入1.2equiv的叔丁醇钾,反应20min后,向反应液中缓慢的滴加入2equiv的N-(sulfonyl) oxaziridines,反应2h,经过后处理,过柱纯化,产率为75%左右。化合物55(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,与2equiv的N,N'-羰基二咪唑反应,生成化合物5,产率为95%。化合物56(1equiv)在干燥的四氢呋喃中,室温下,先加入0.2equiv的(R)-2-甲基恶唑硼烷作为催化剂,然后向反应液中加入5equiv的硼烷/四氢呋喃溶液,反应8h,结束反应,经过后处理,过柱纯化,得到最终的7-乙硫醚甲酰基-10-甲氧基-1,14-碳酸酯巴卡亭III化合物57,产率为80%左右。



[0406] 3) PCMI-21的制备

[0407] 具体方法参见实施例1中的步骤3)的合成方法。最终产物的纯度达到95%以上。

[0408] PCMI-21: mp: 238~239°C; MS (m/z) ESI: 974.4 (M+Na)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 1H), 6.46 (d, J=6.1Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.58 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.35 (dd, J=10.6, 7.2Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.80 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.23 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.56 (ddd, J=14.6, 9.5, 7.3Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.95 (d, J=1.1Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 204.25, 172.06, 171.24, 170.73, 164.70, 155.73, 155.00, 151.92, 136.31, 135.79, 134.19, 129.95, 128.98, 128.94, 128.10, 127.93, 126.63, 88.09, 83.49, 82.19, 80.58, 80.25, 79.61, 76.01, 75.28, 74.71, 74.36, 69.24, 57.45, 56.89, 55.31, 49.22, 45.77, 41.63, 33.83, 33.25, 29.68, 28.24, 25.57, 25.51, 24.90, 22.48, 22.10, 14.33, 10.78.

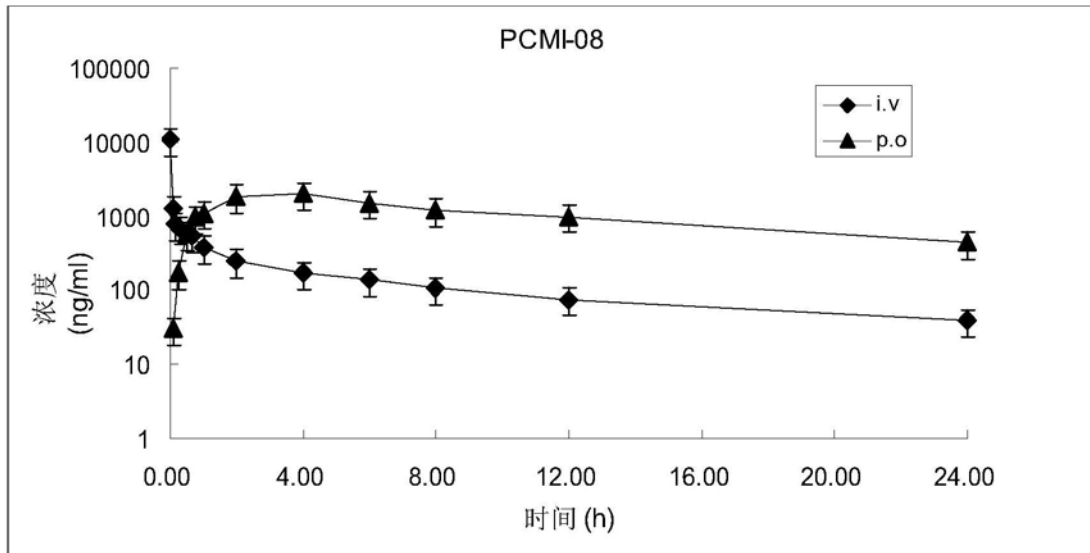


图1

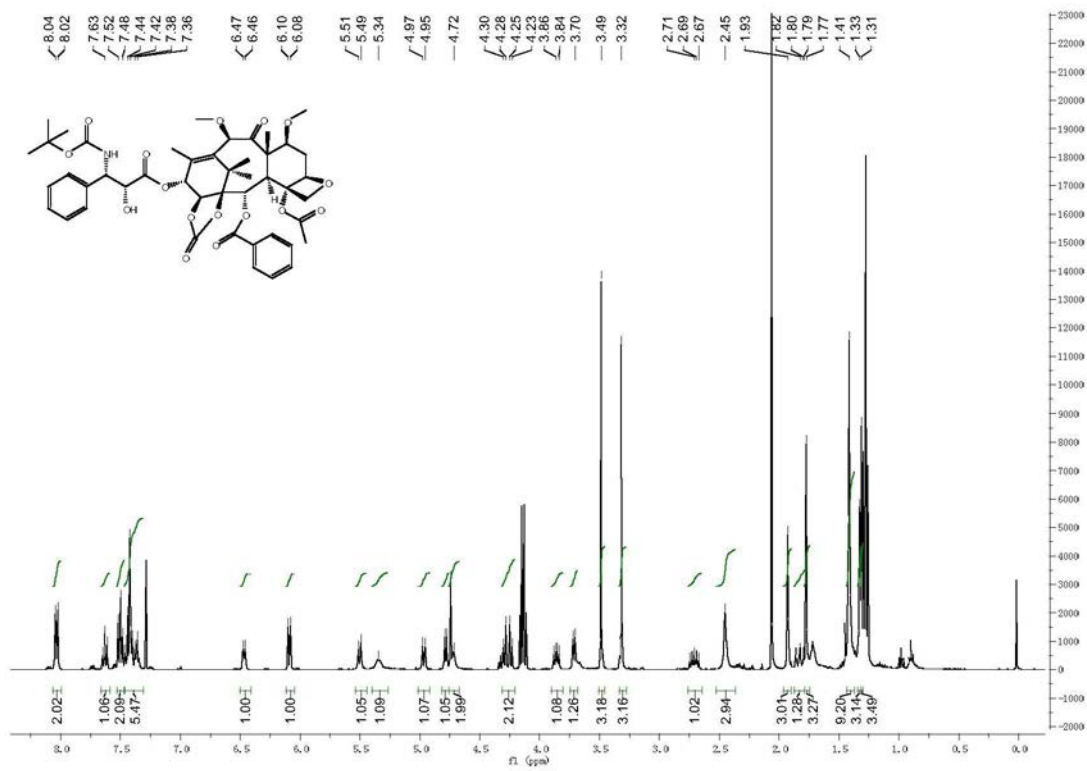


图2

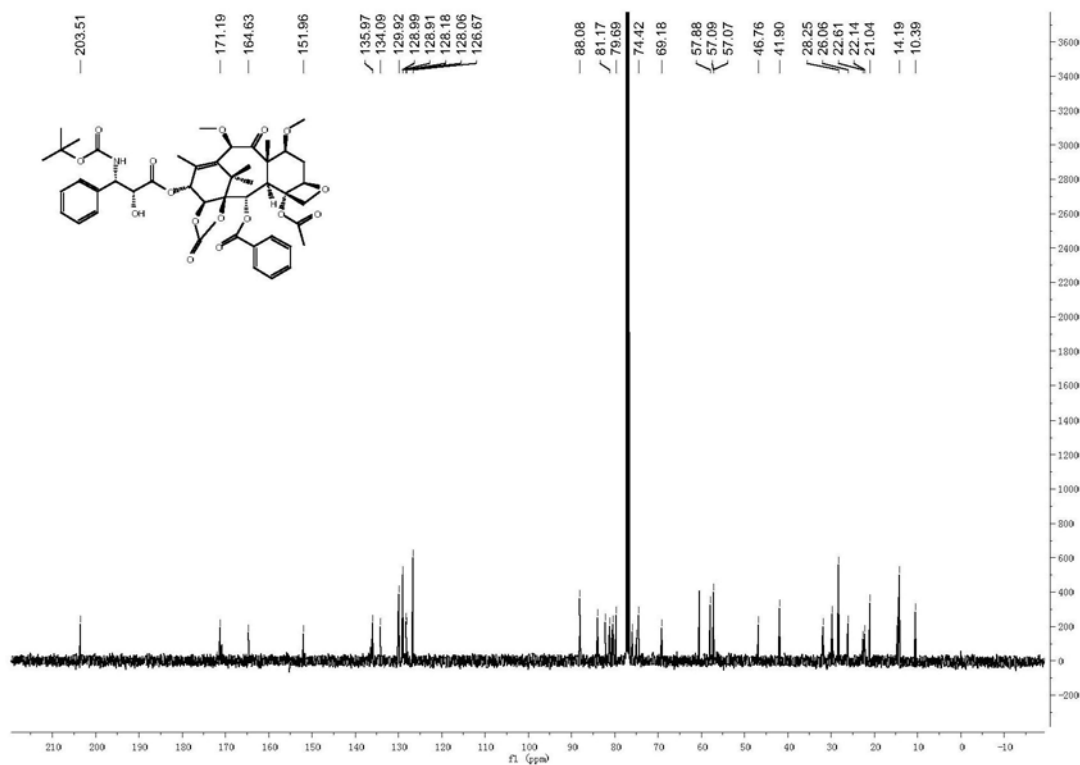


图3

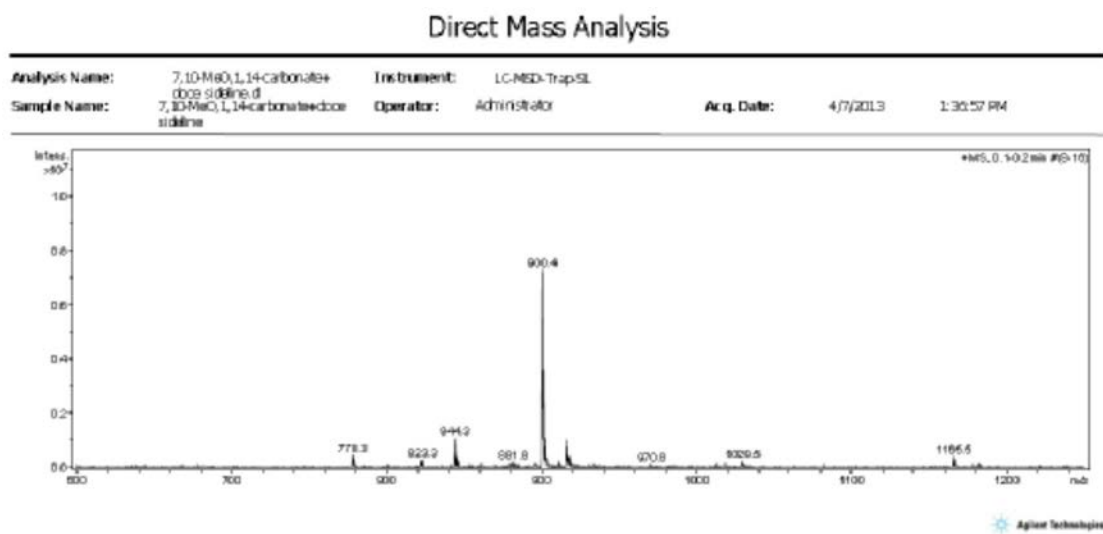


图4

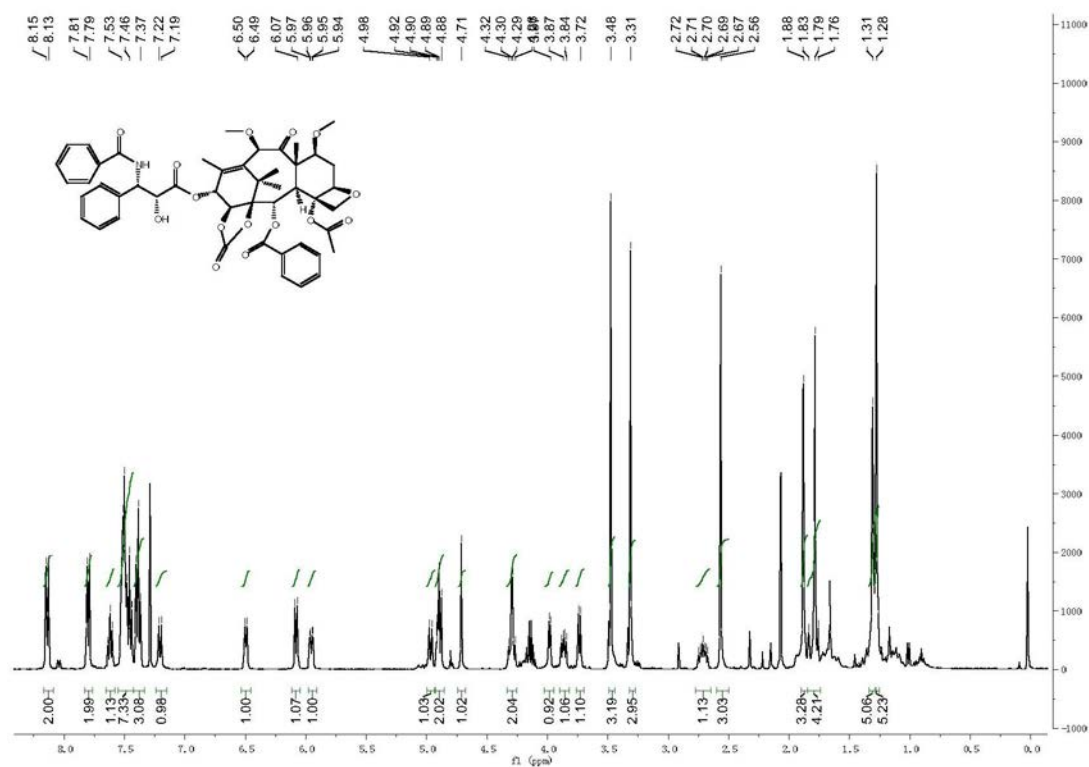


图5

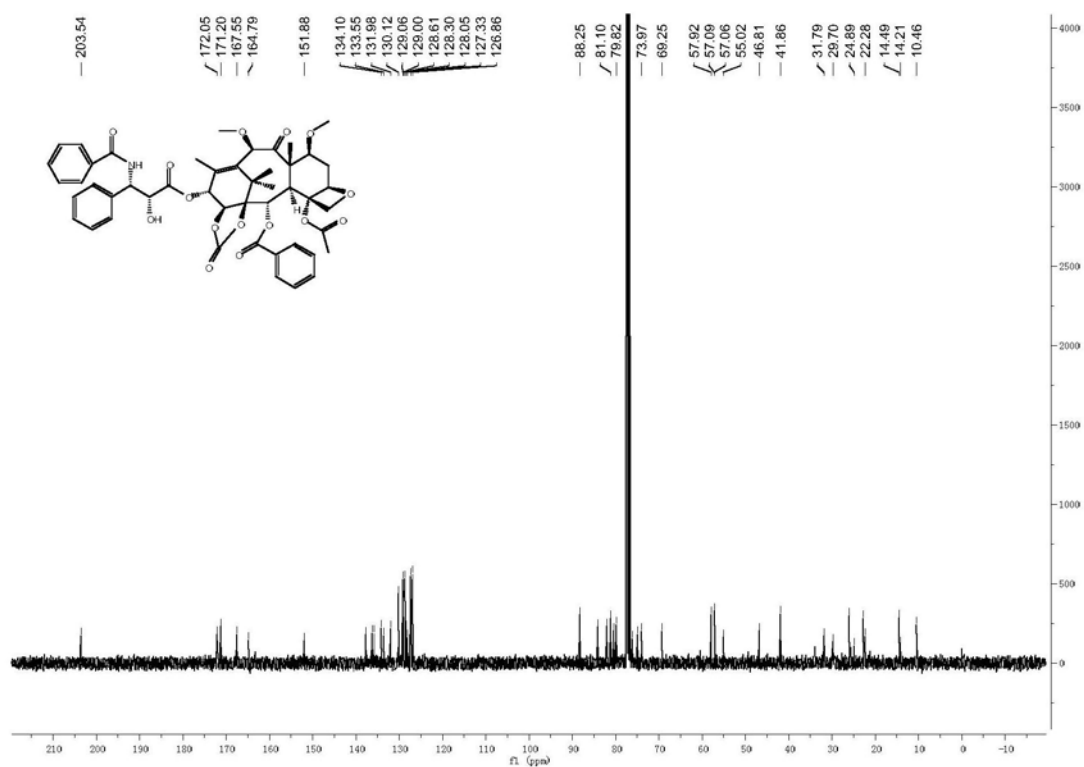


图6

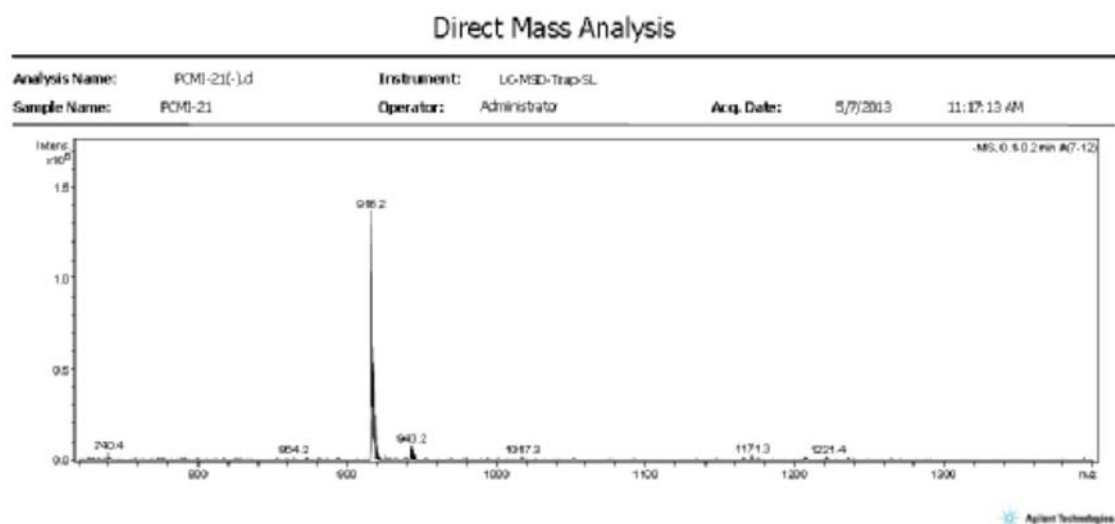


图7

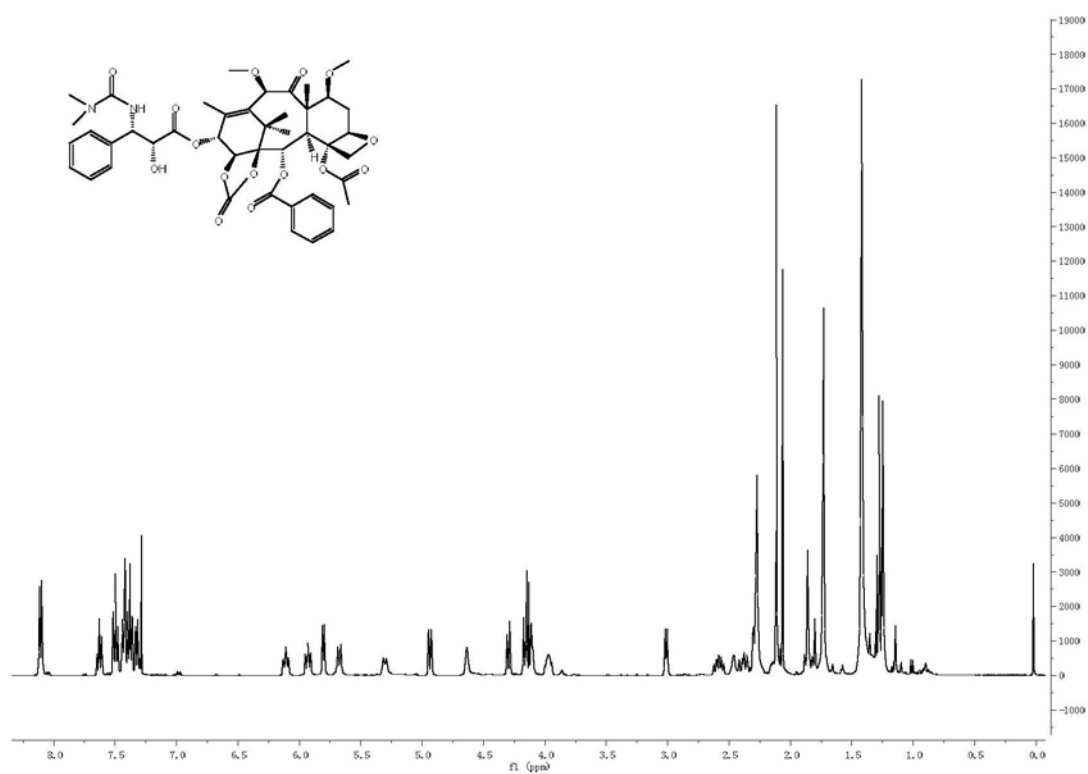


图8

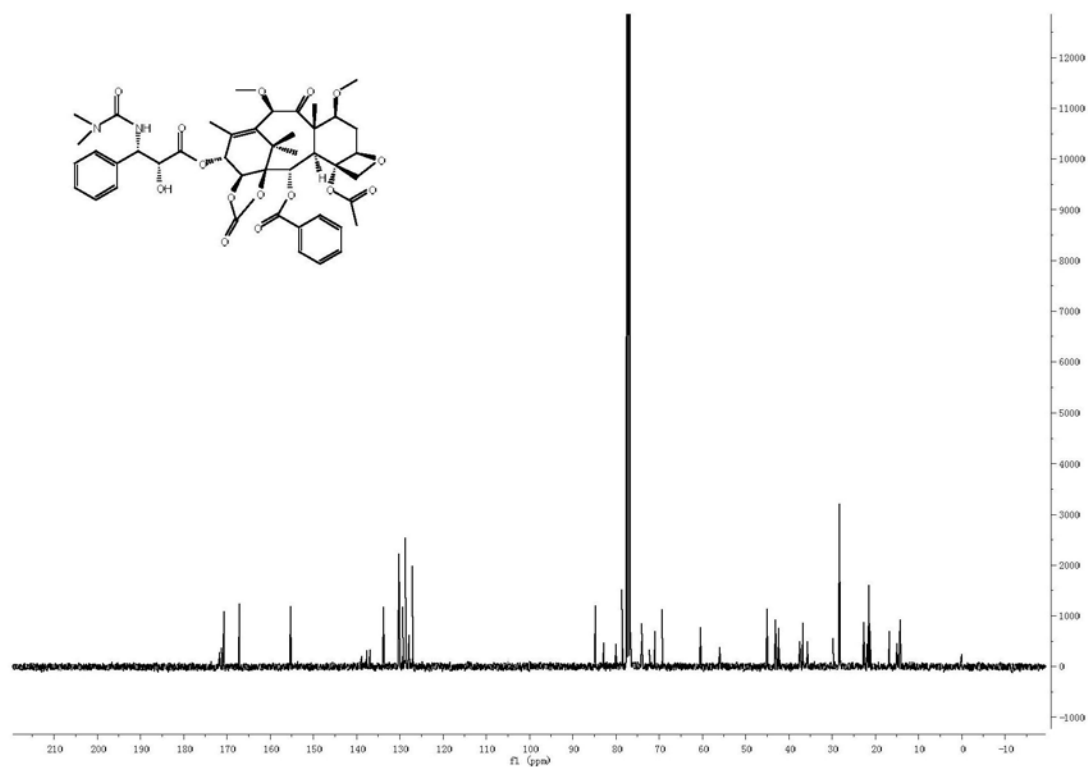


图9

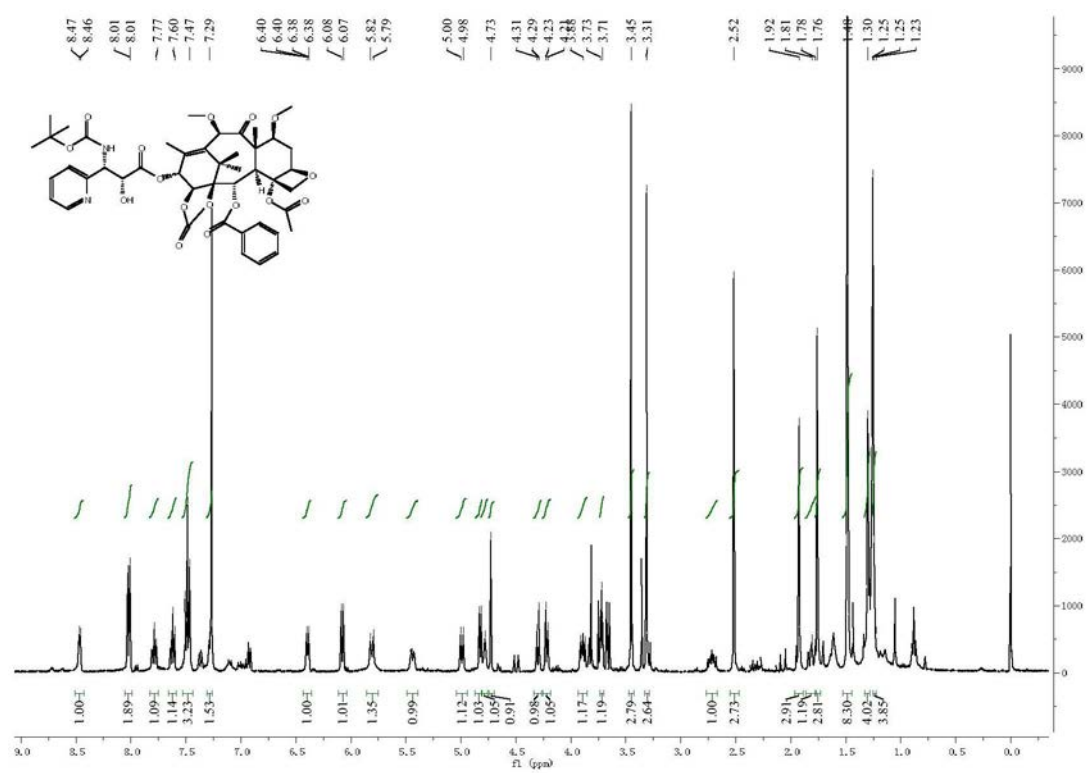


图10

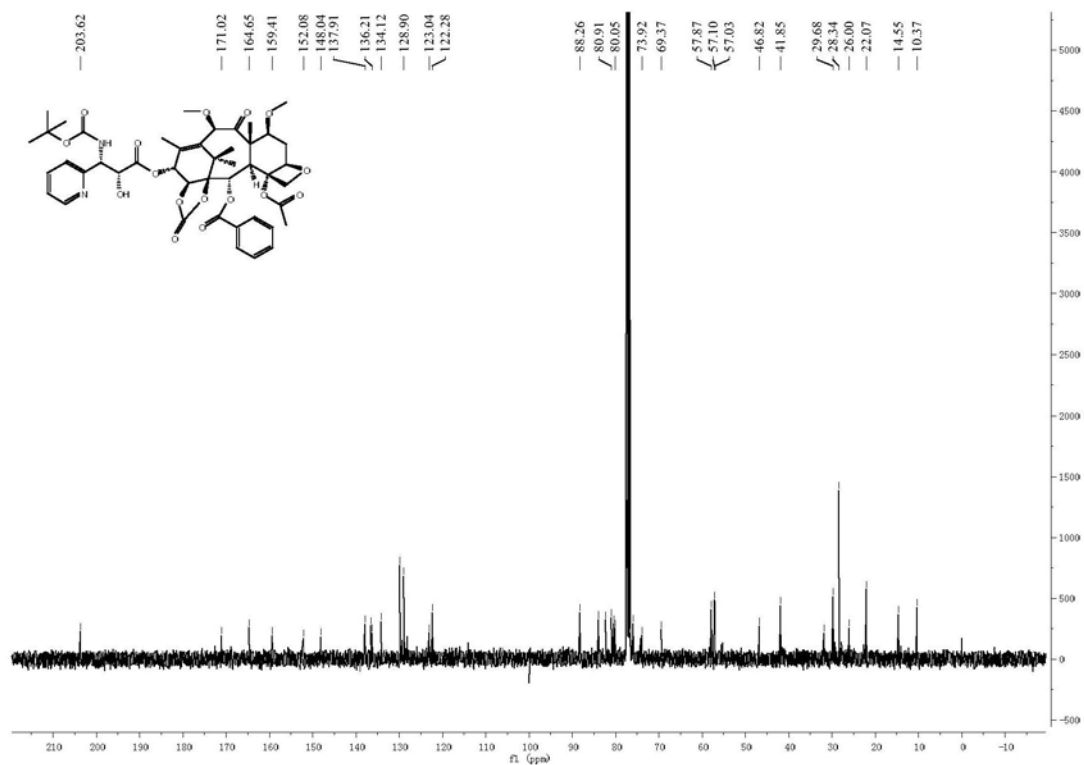


图11

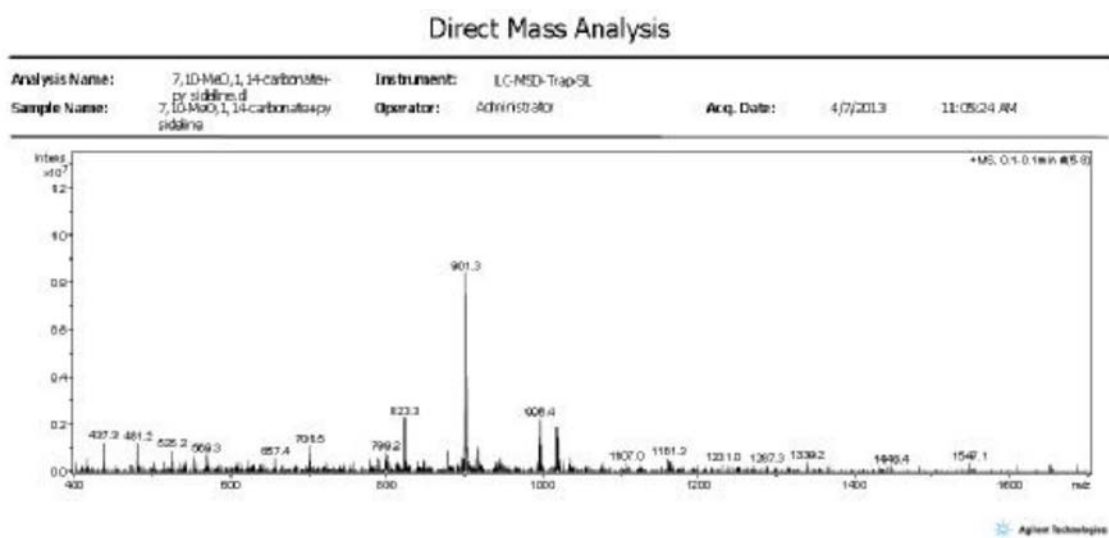


图12

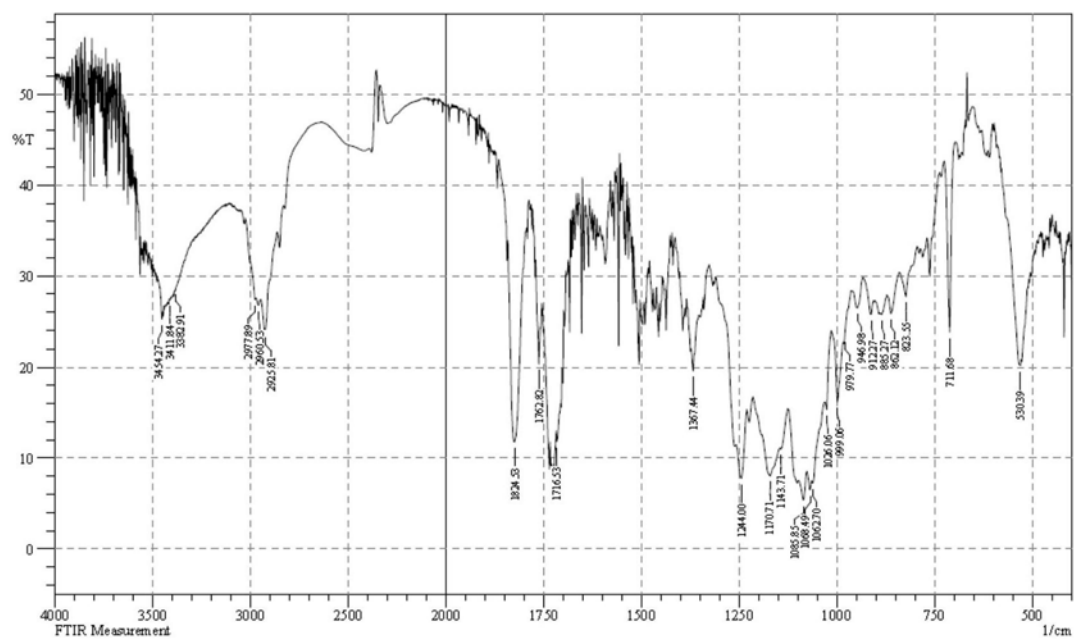


图13

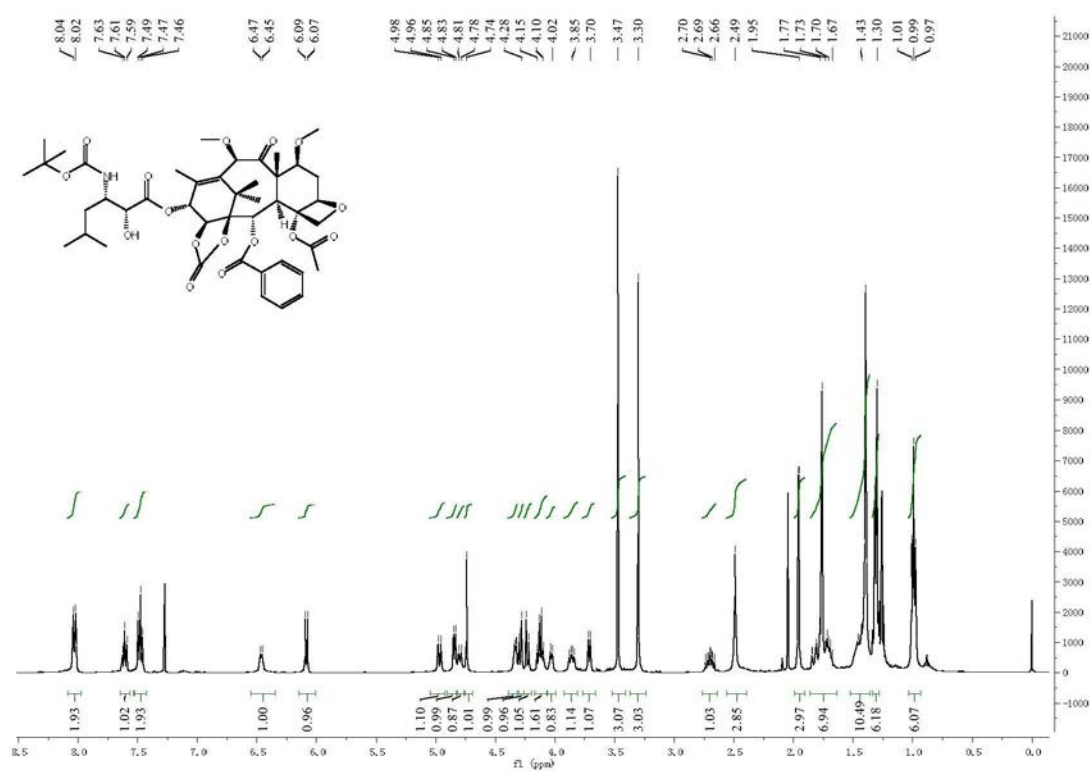


图14

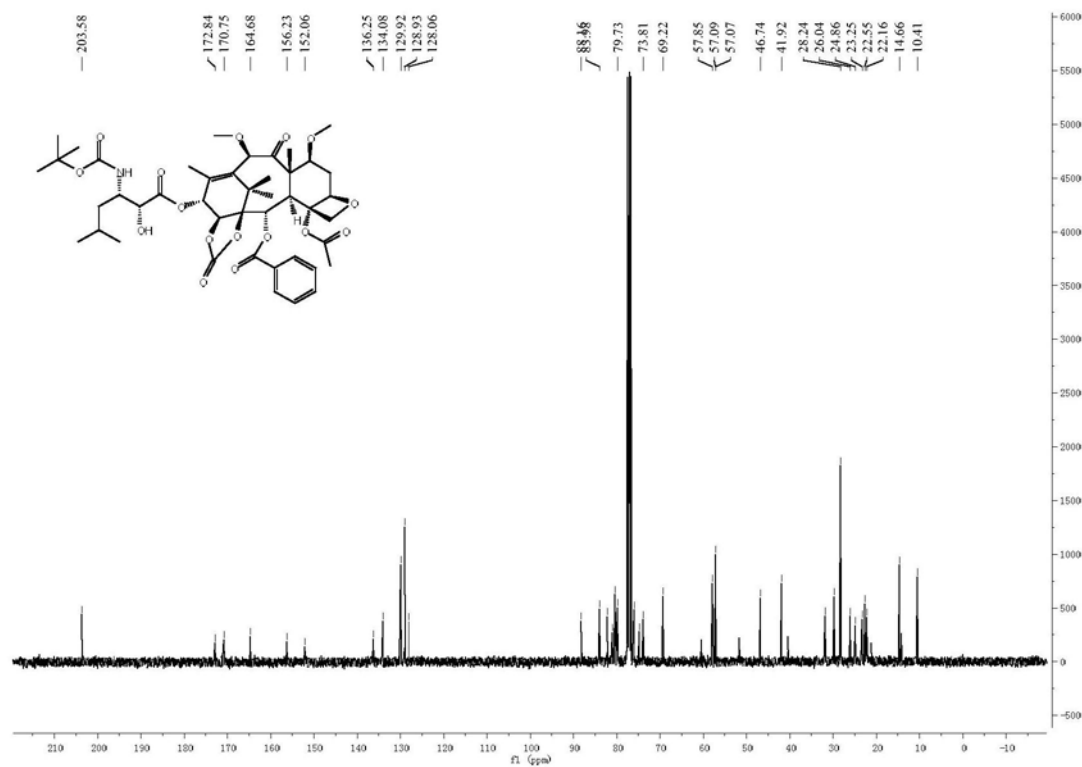


图15

Direct Mass Analysis

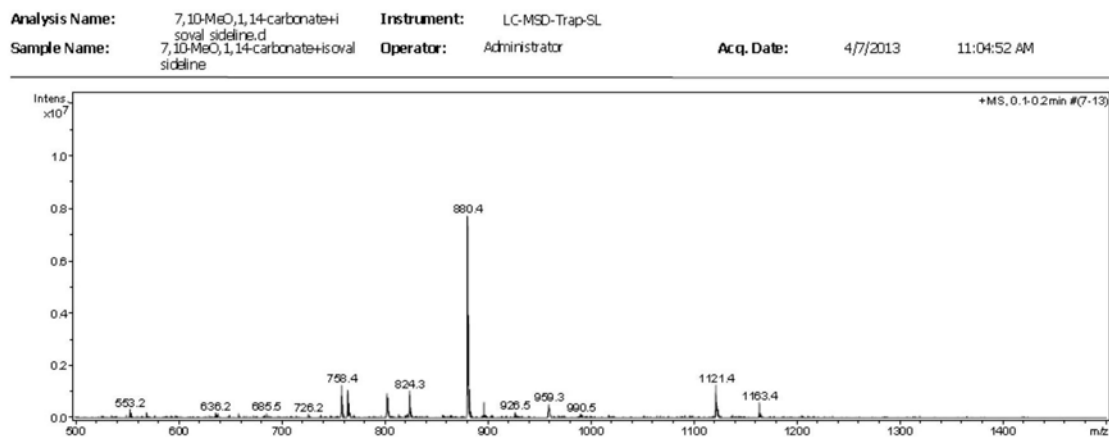


图16

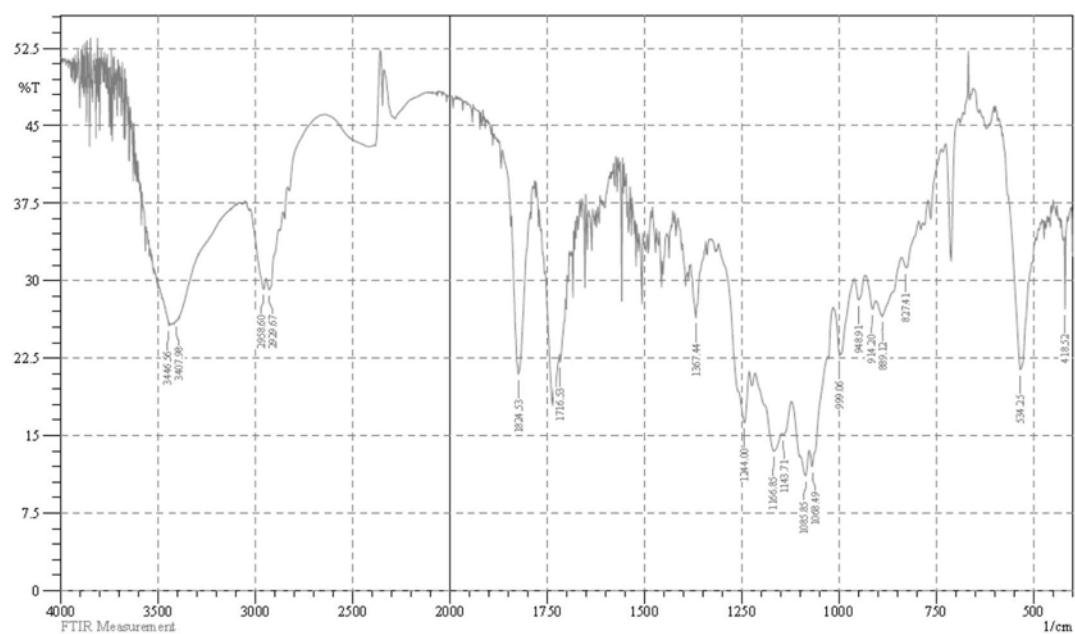


图17

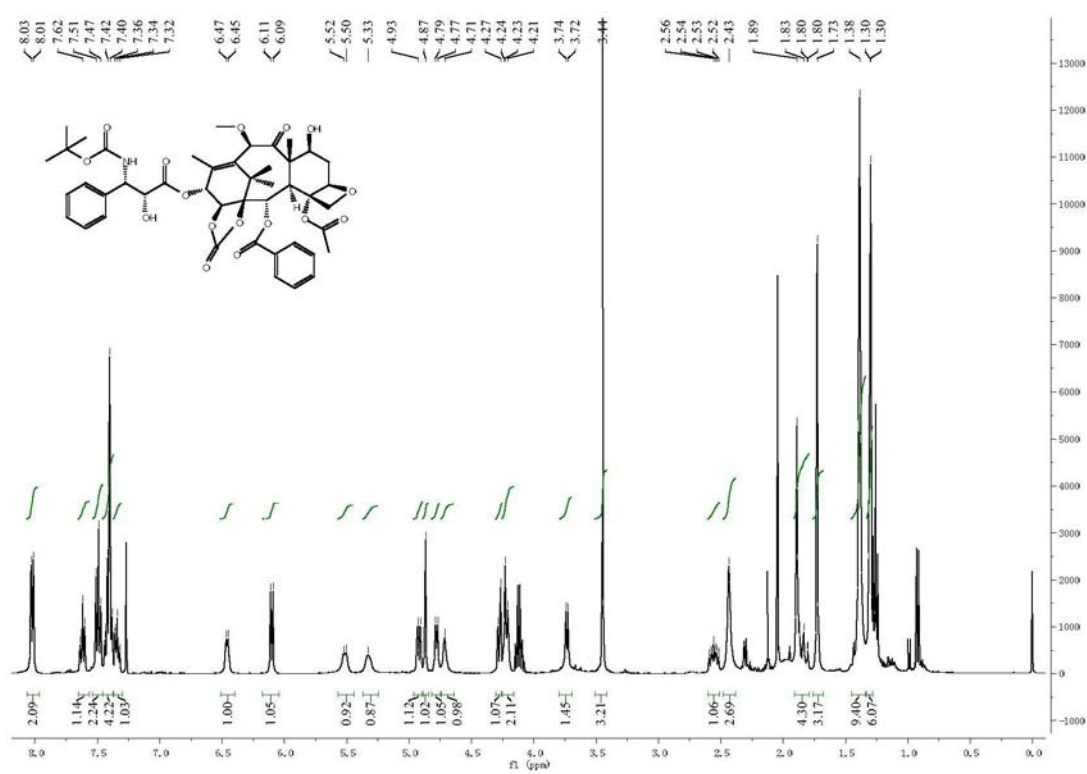


图18

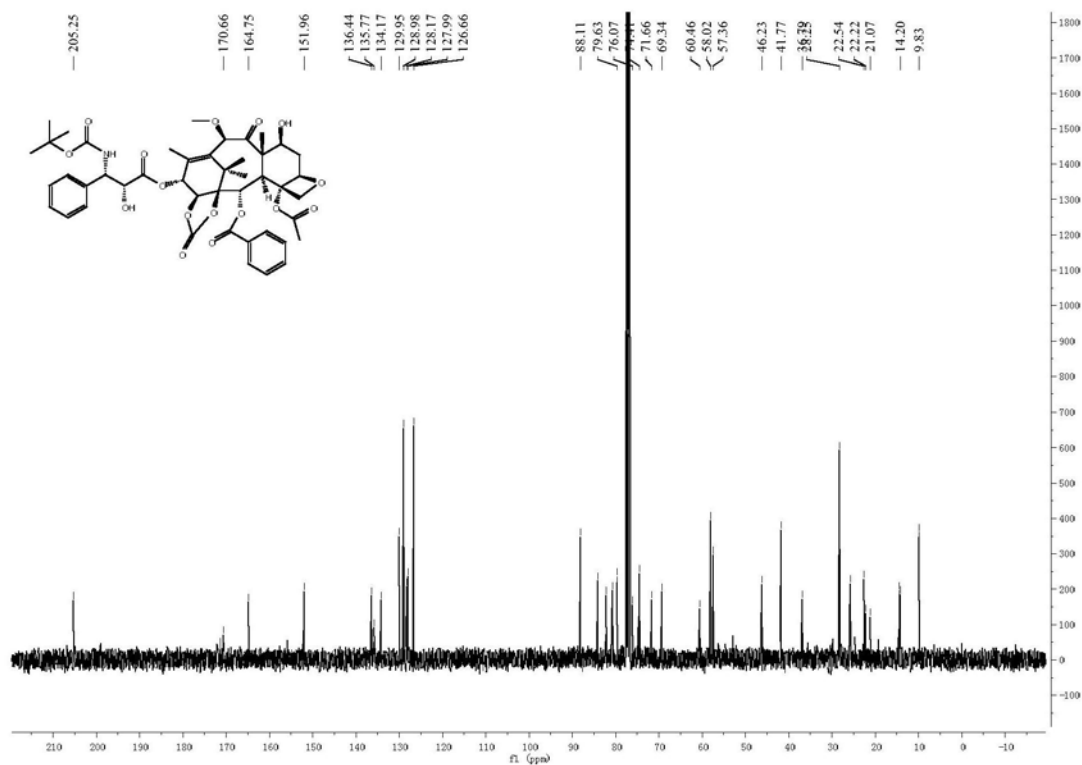


图19

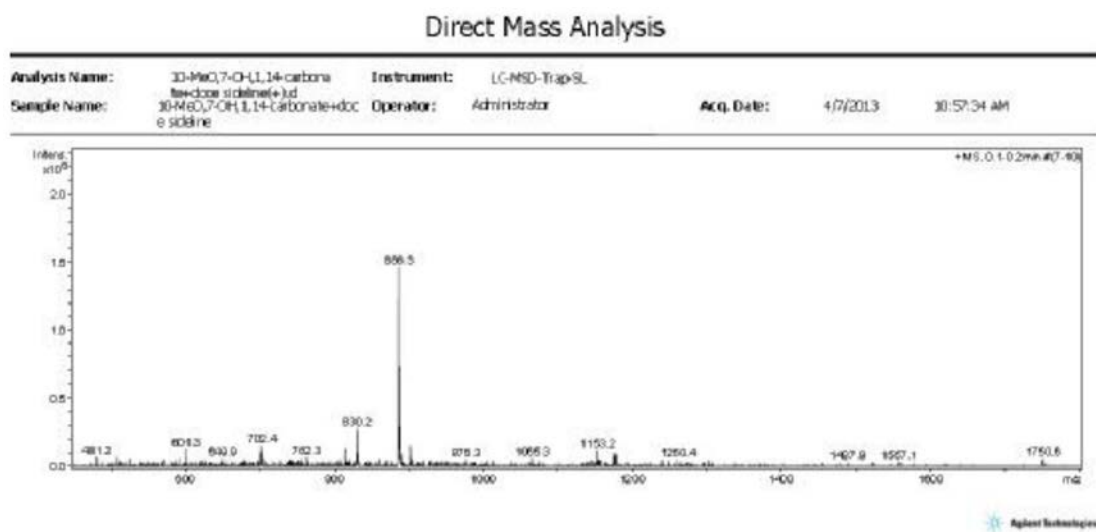


图20

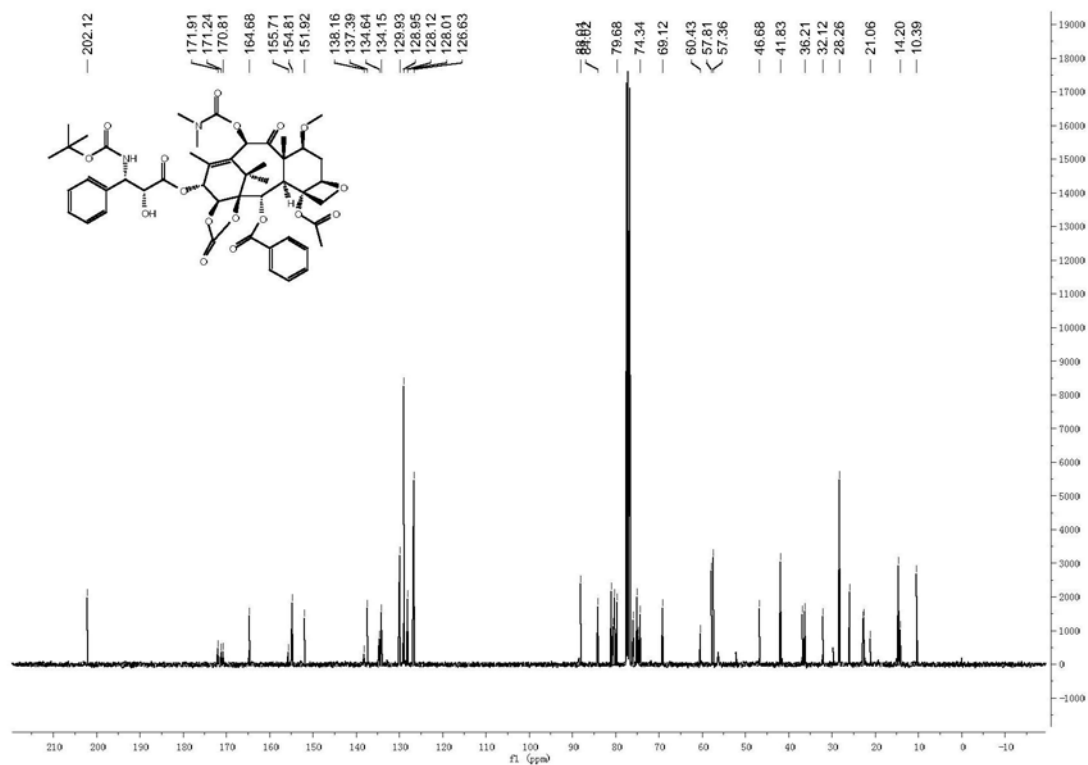


图25

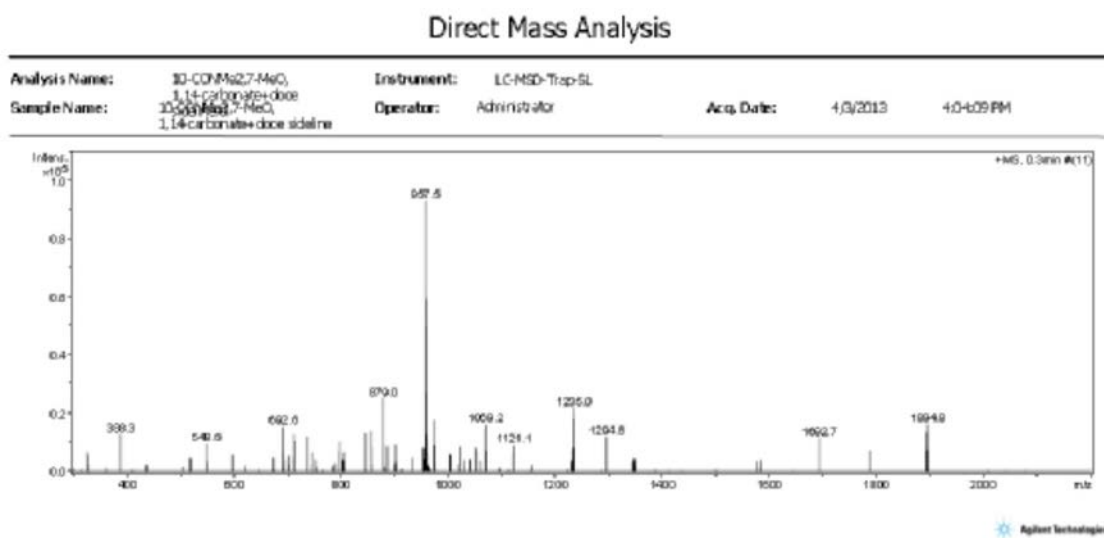


图26

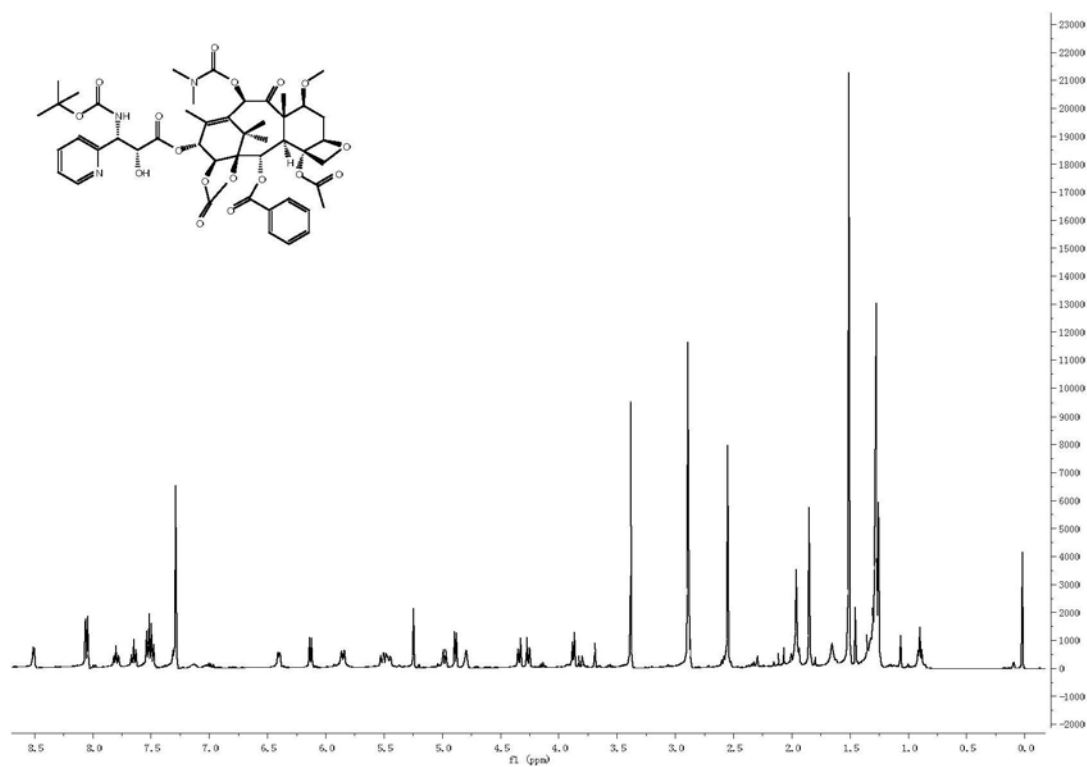


图27

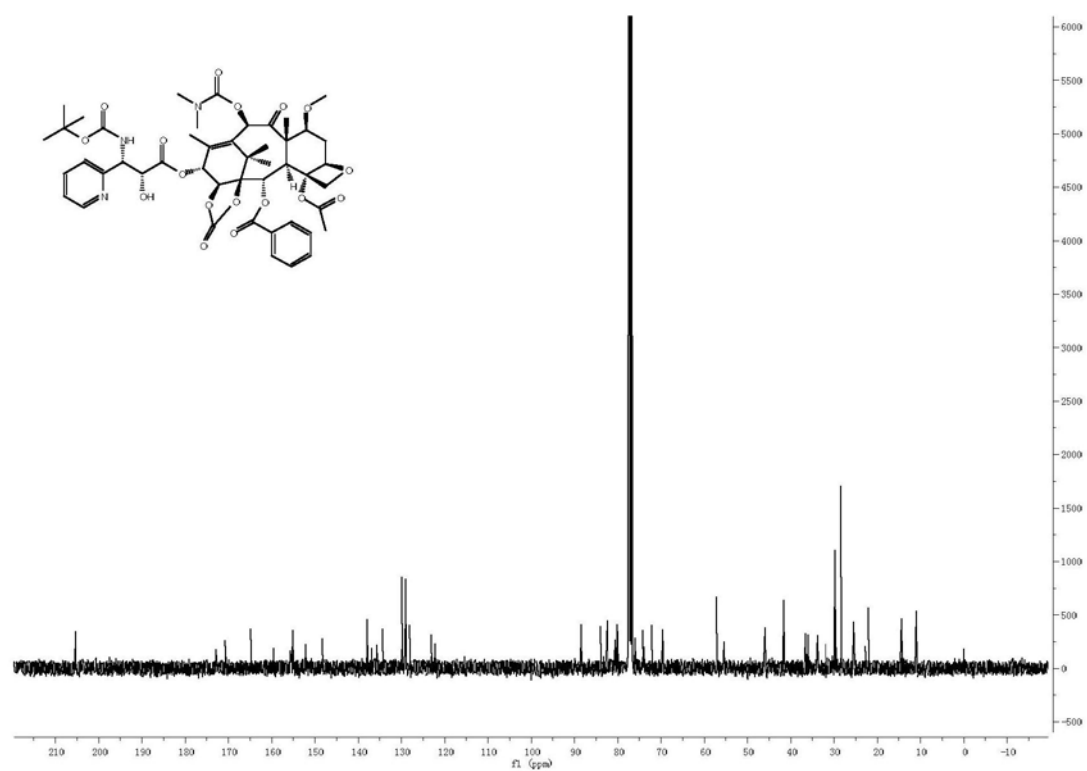


图28

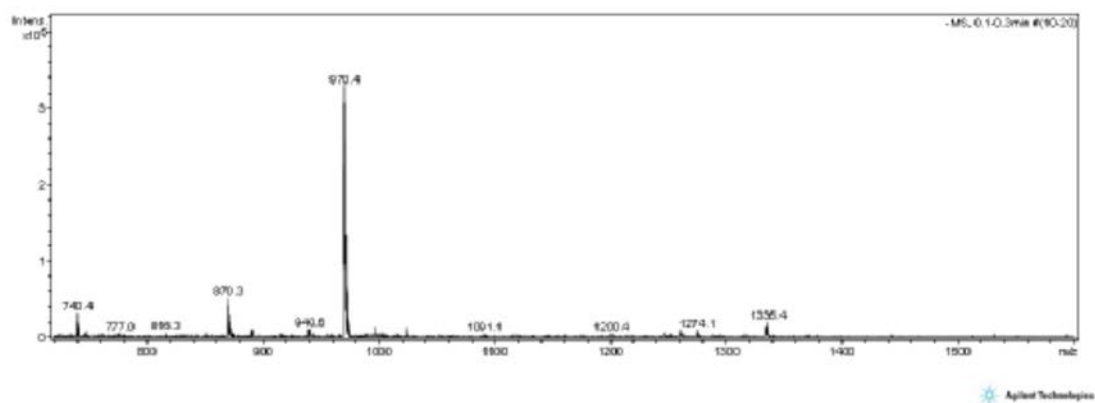


图29

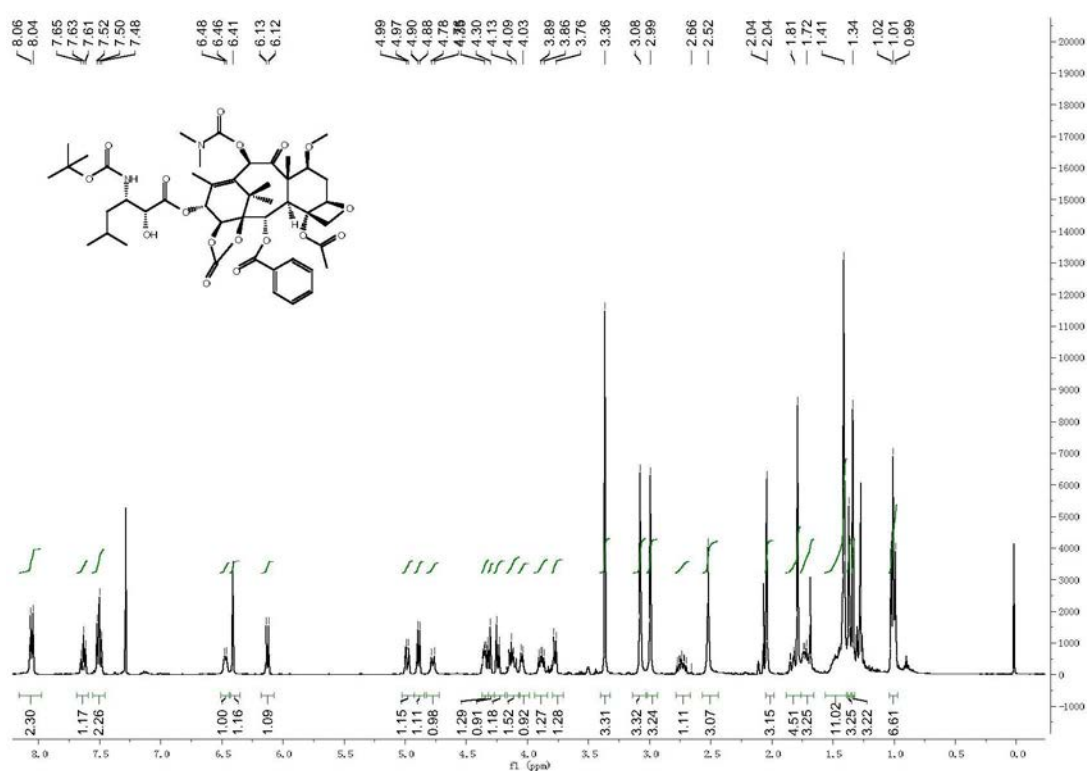


图30

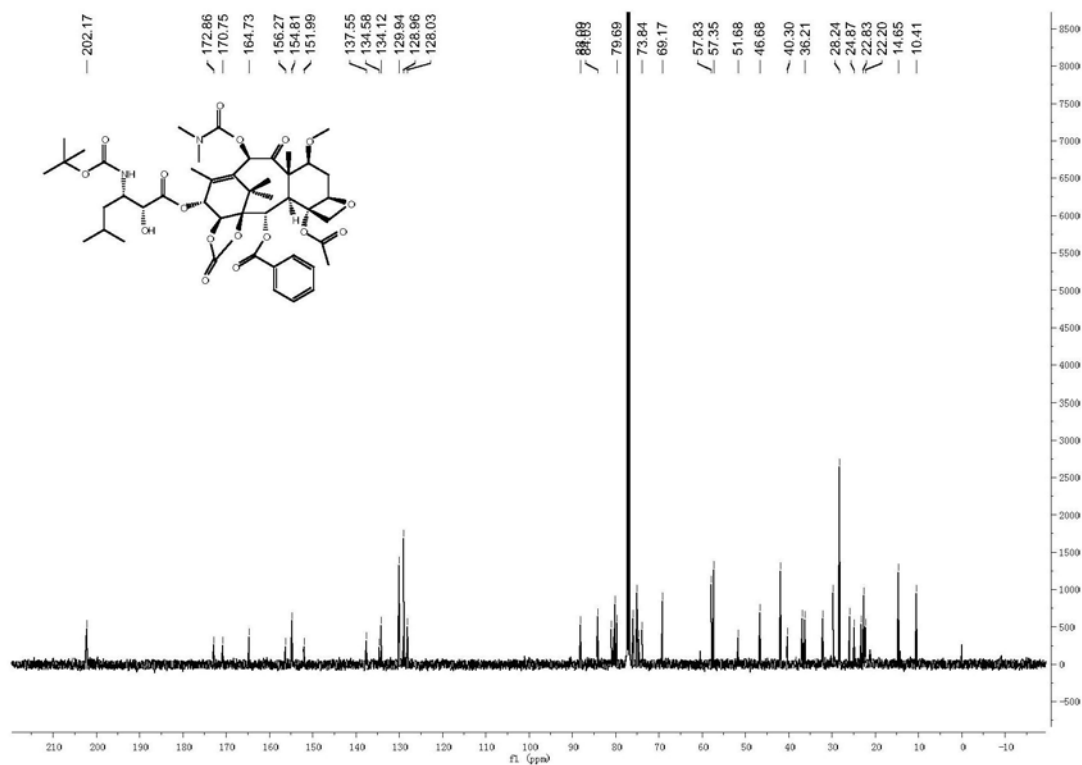


图31

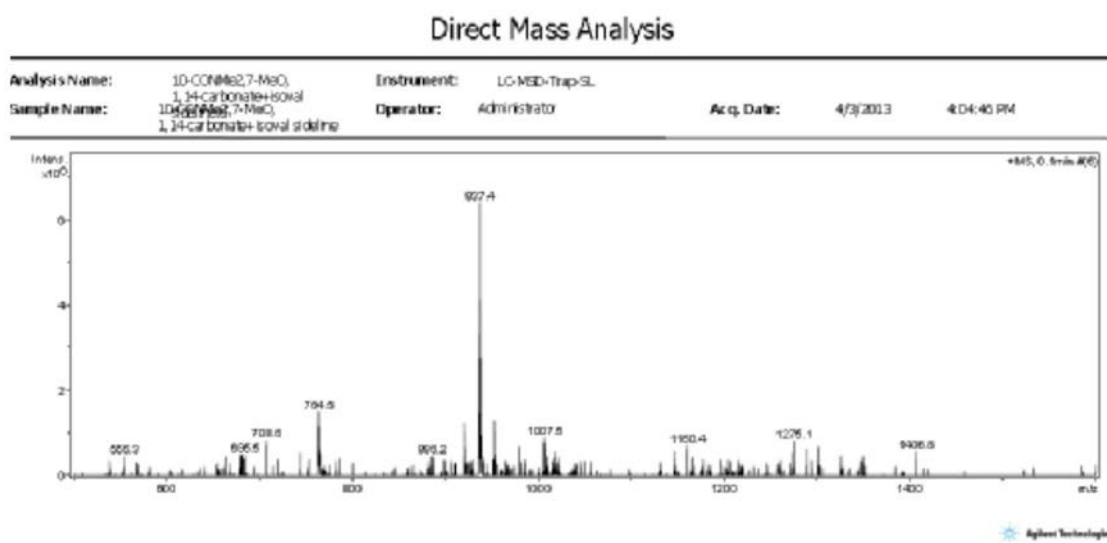


图32

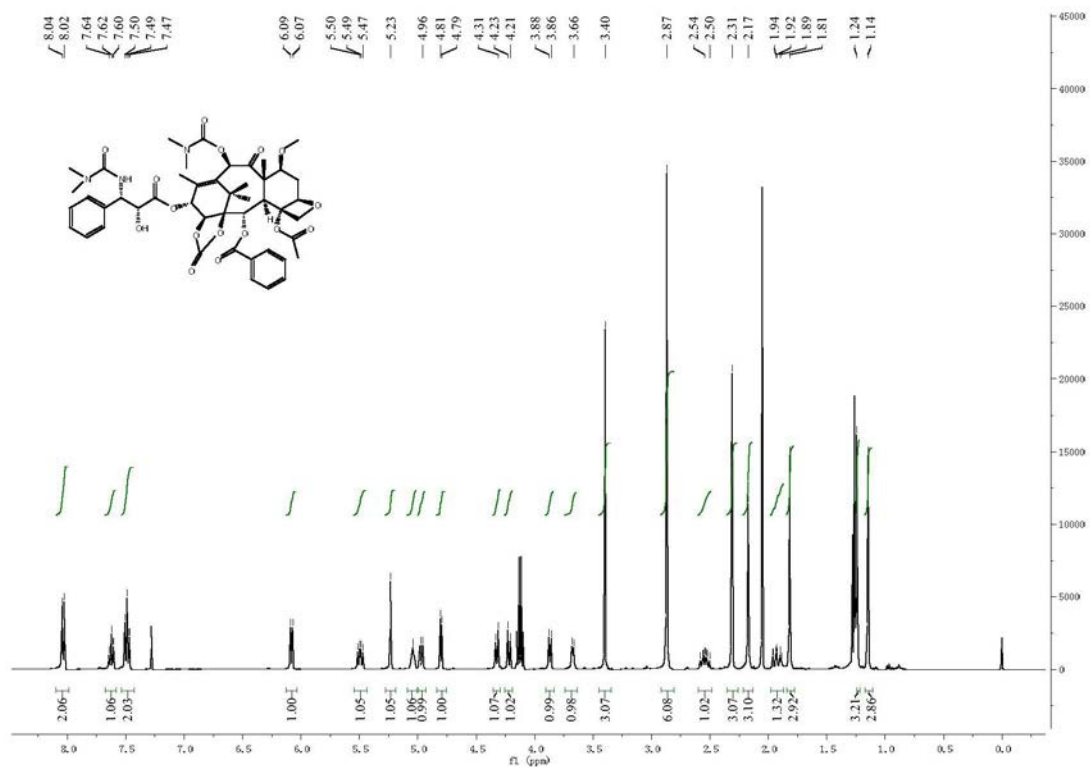


图33

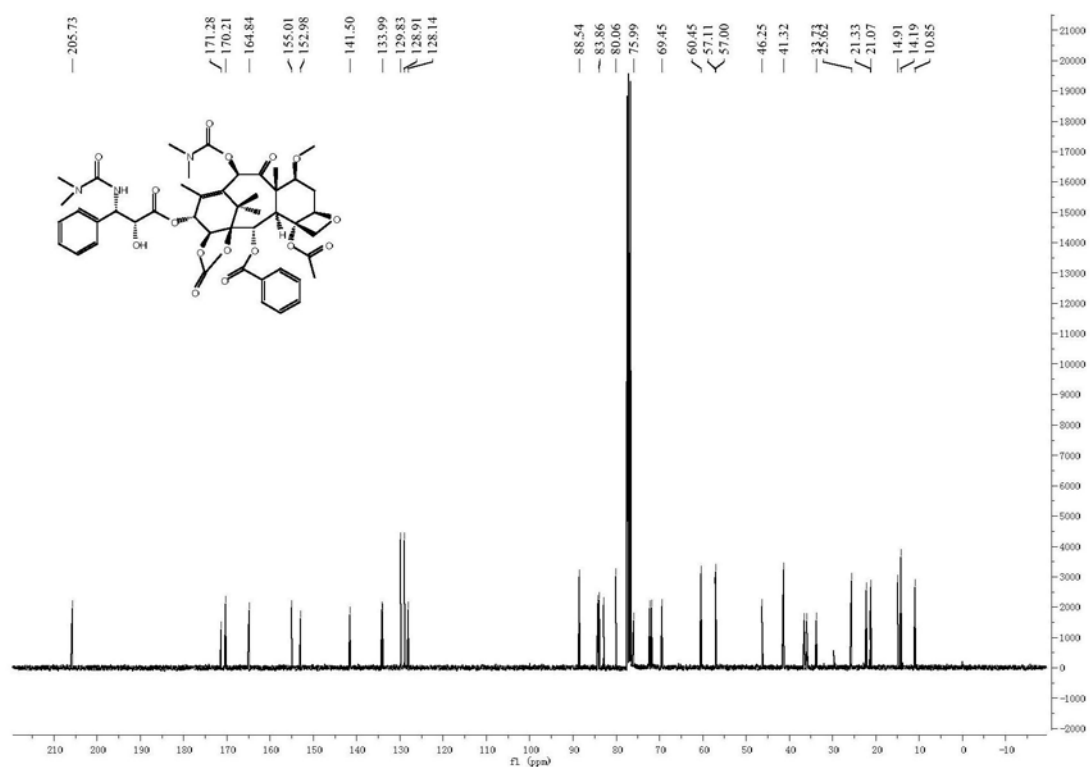


图34

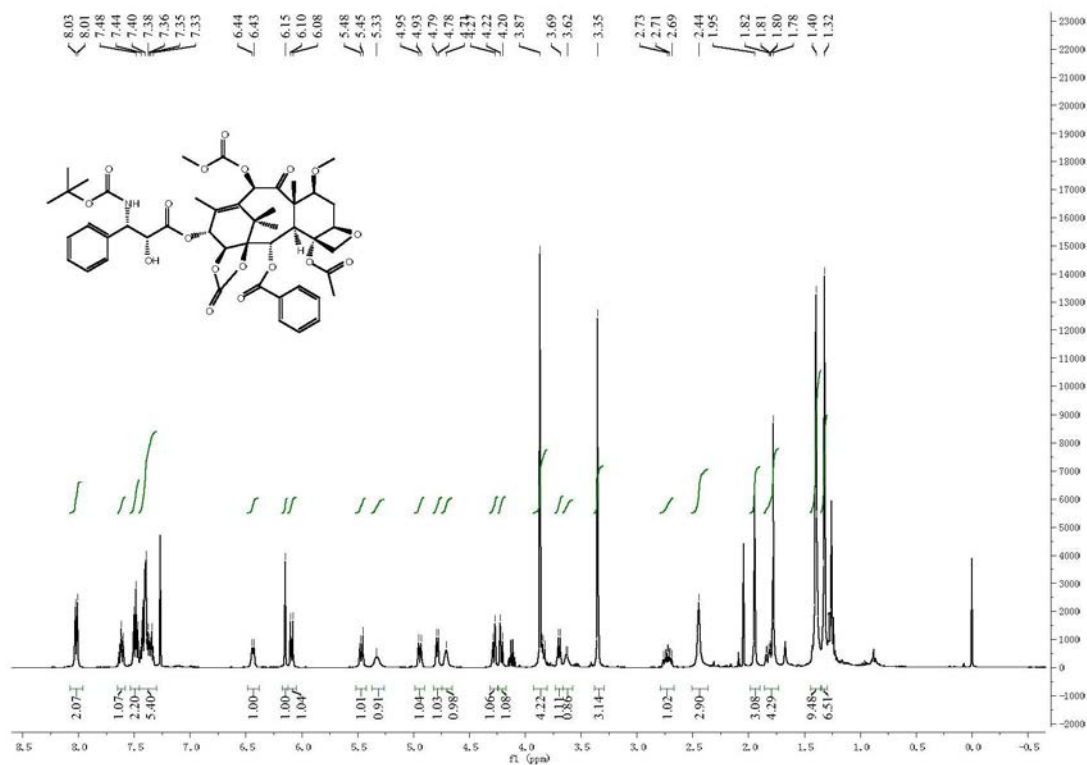


图35

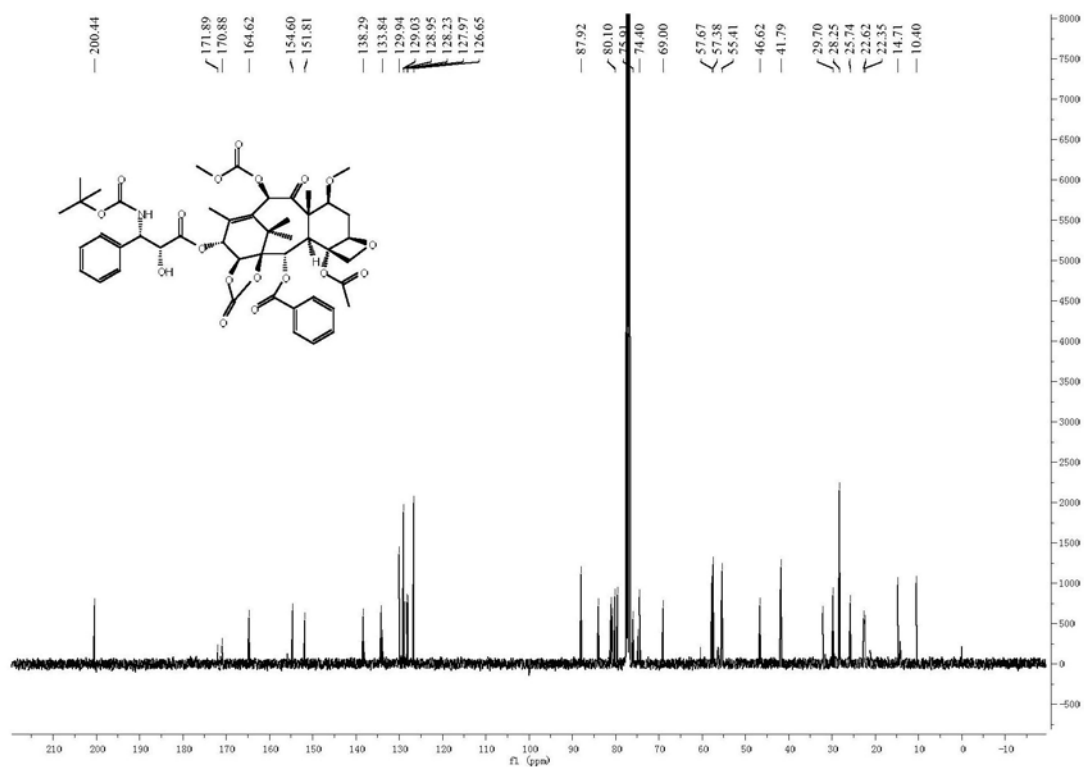


图36

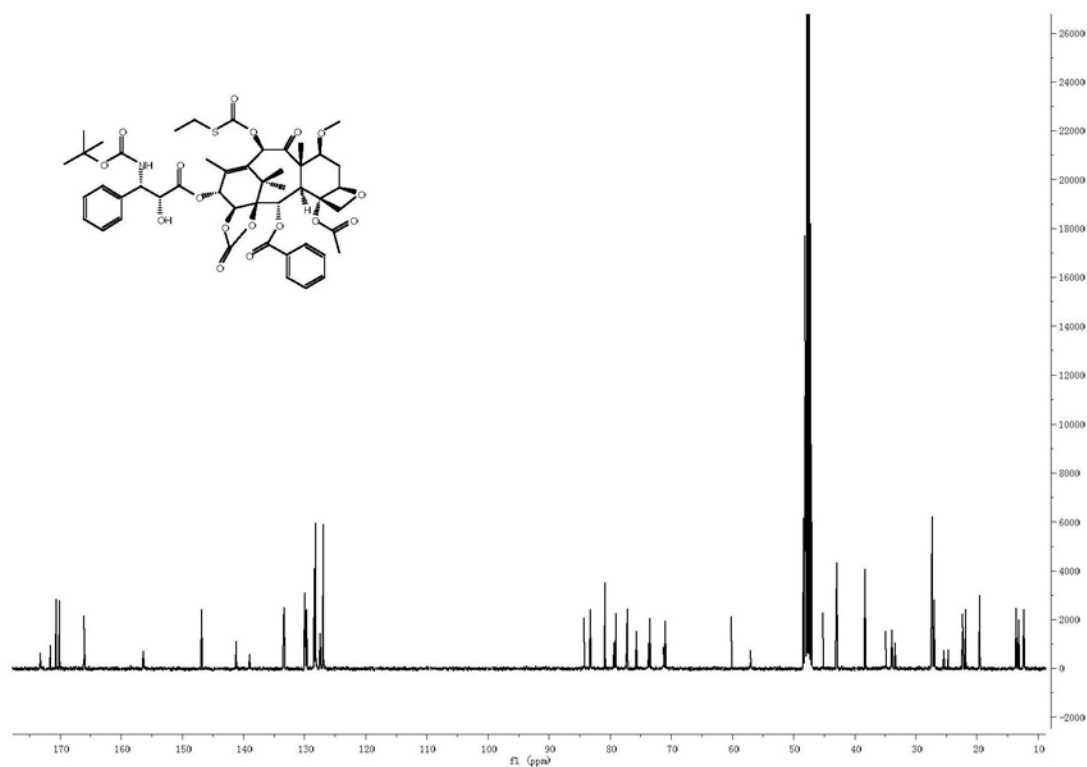


图39

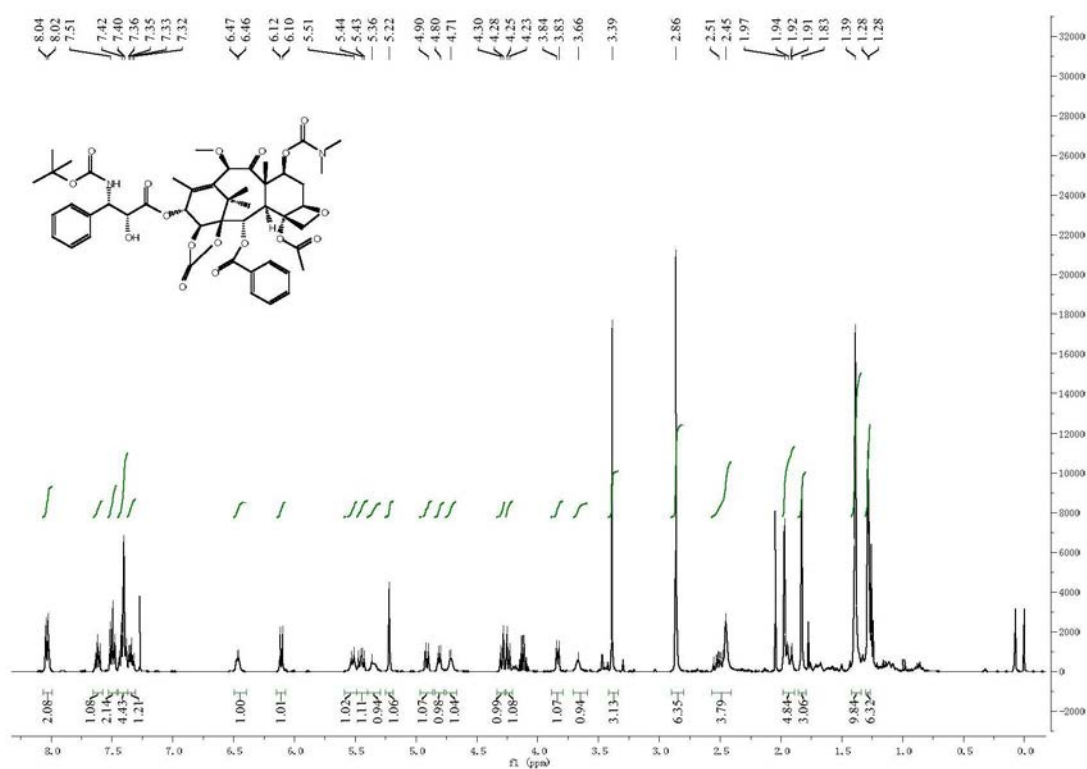


图40

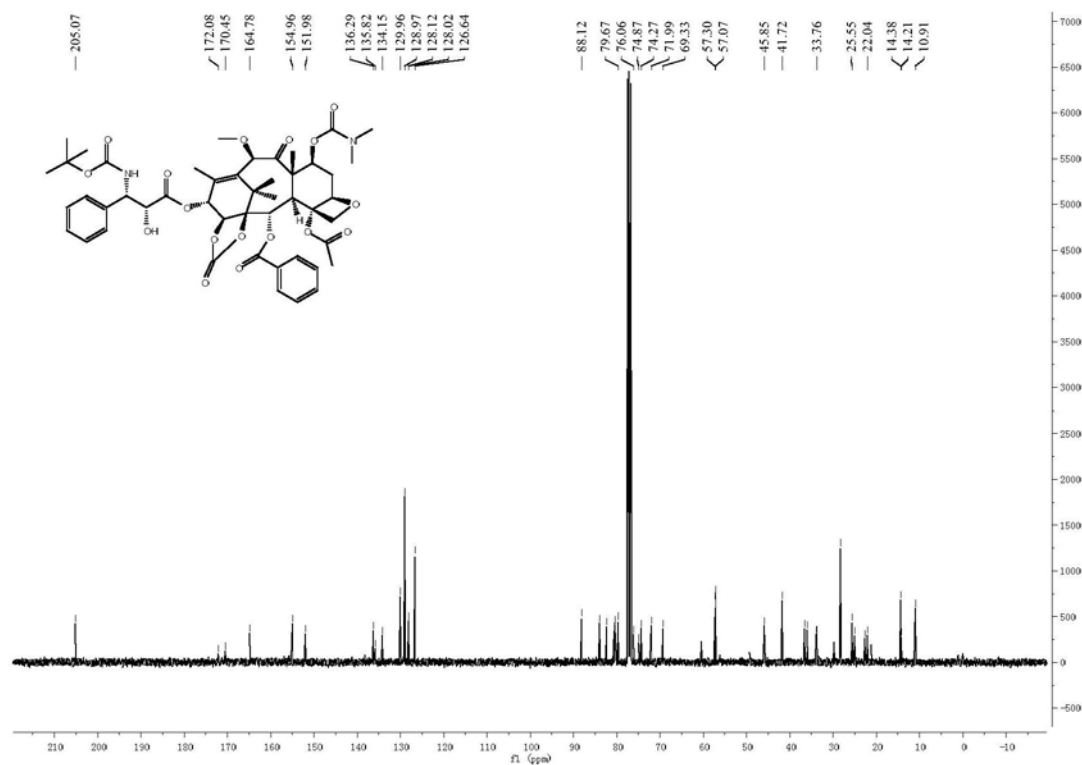


图41

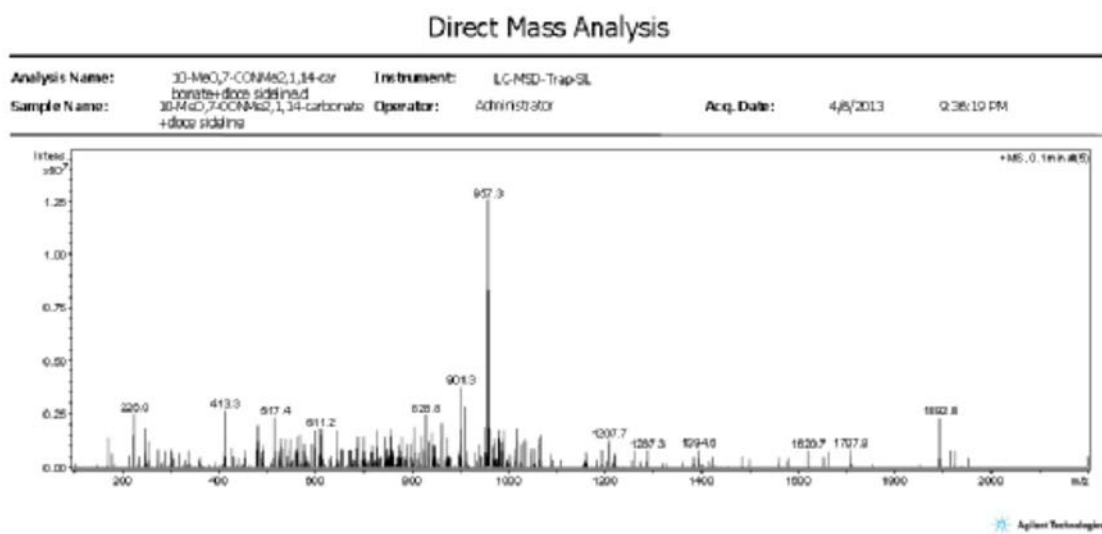


图42

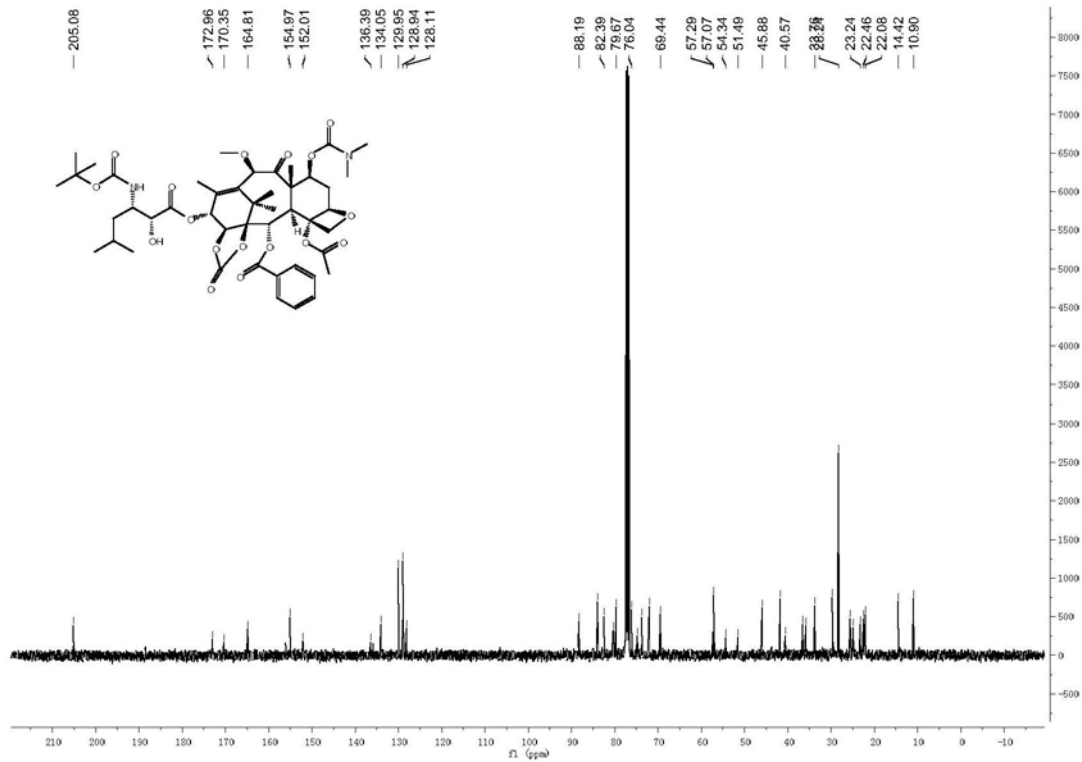


图47

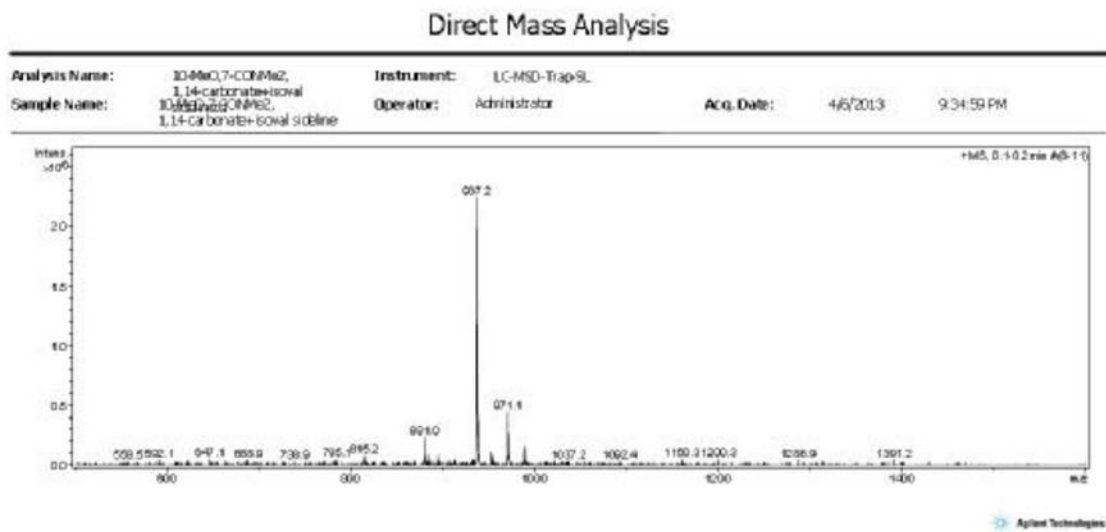


图48

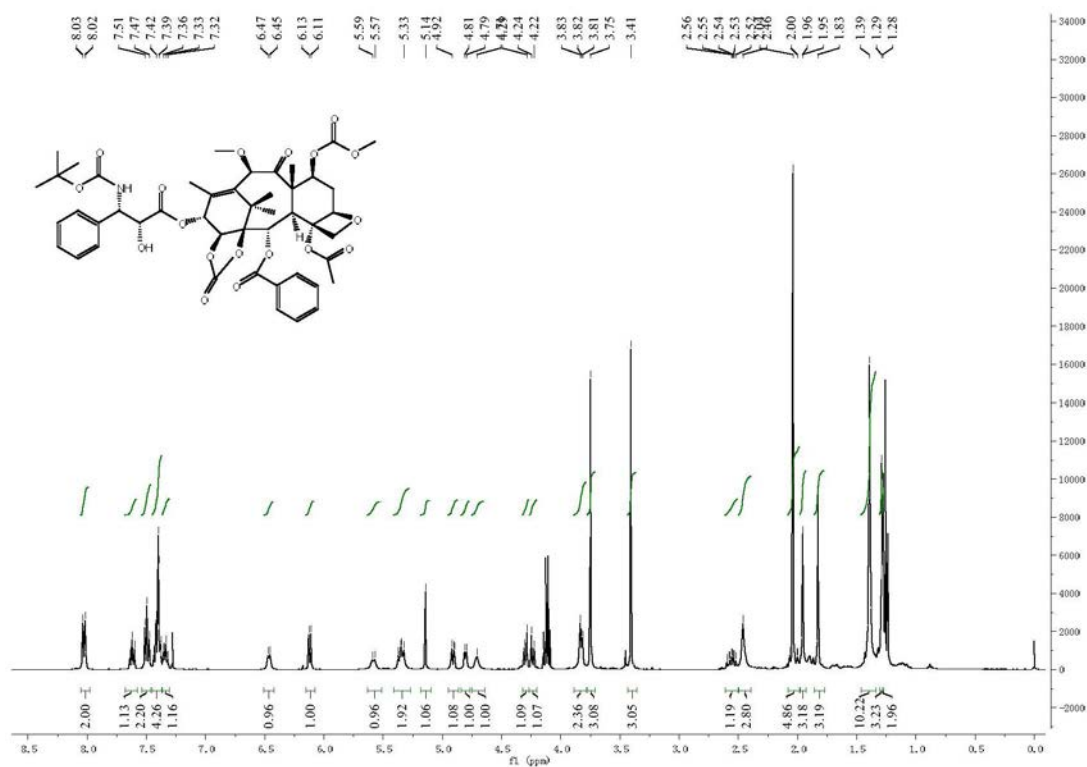


图49

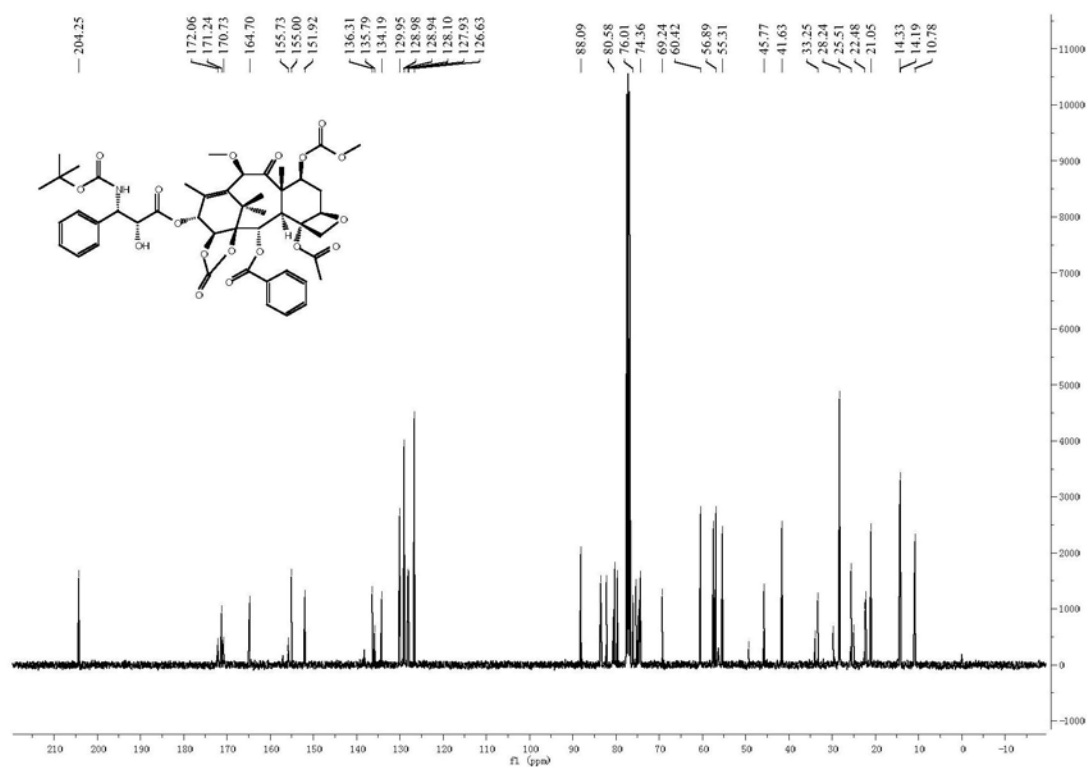


图50

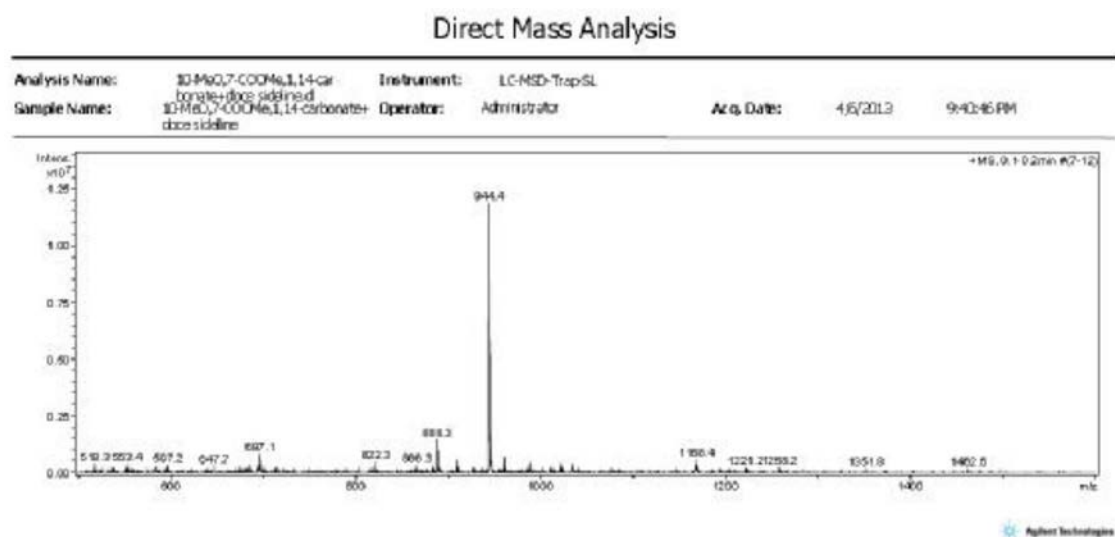


图51

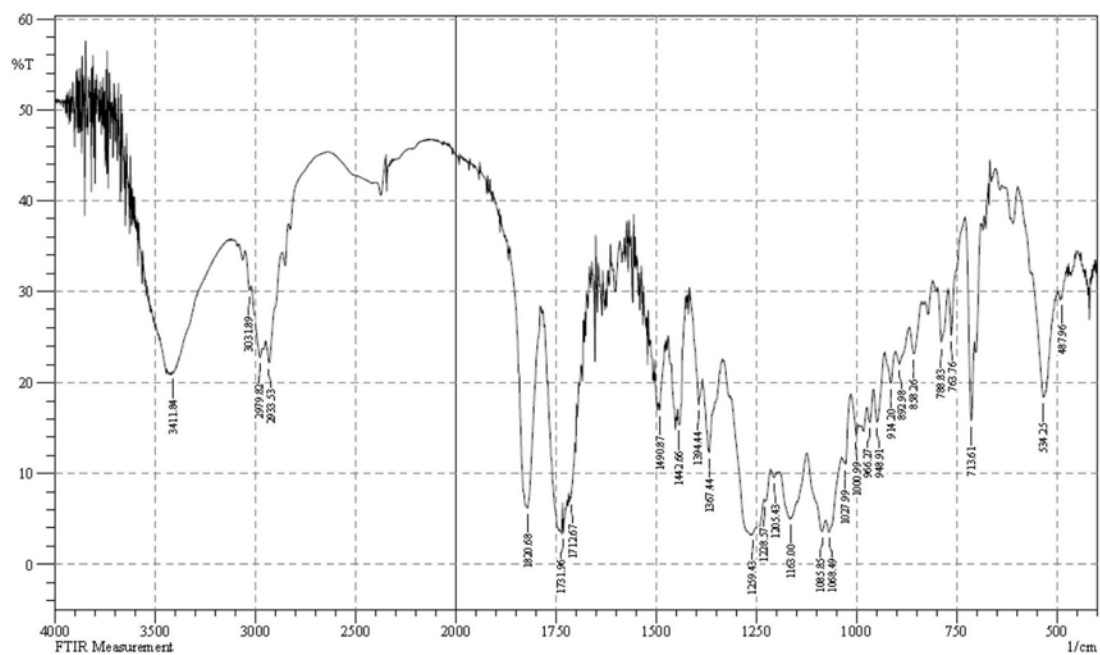


图52

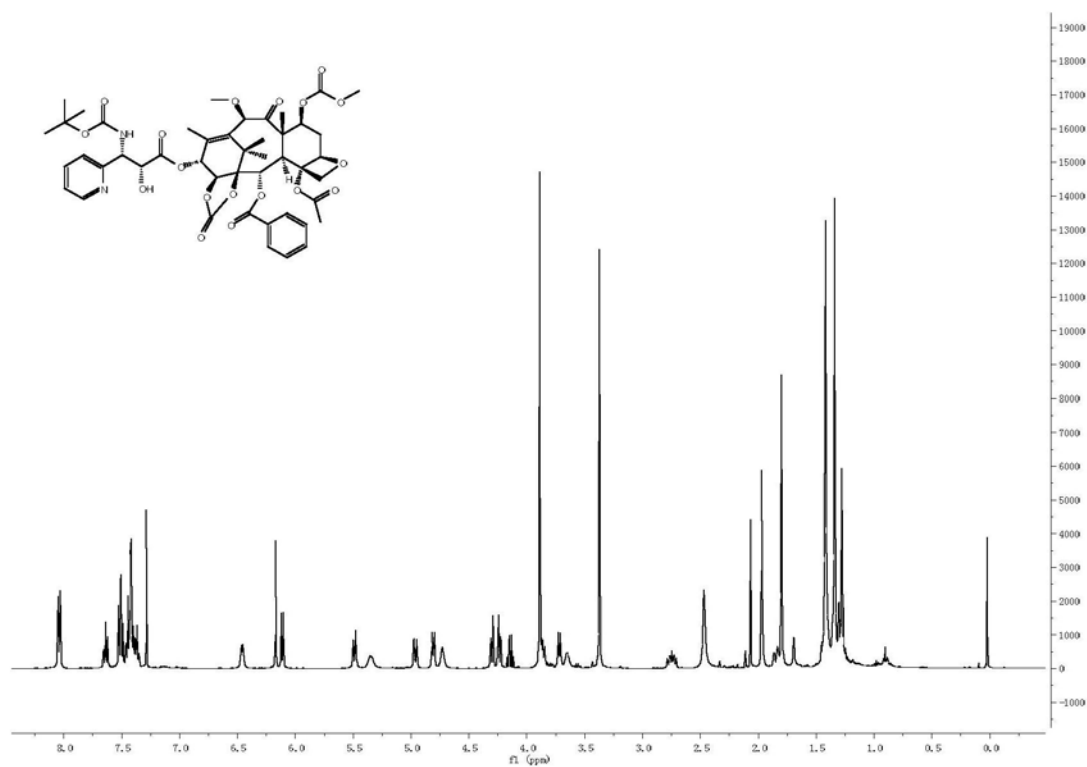


图53

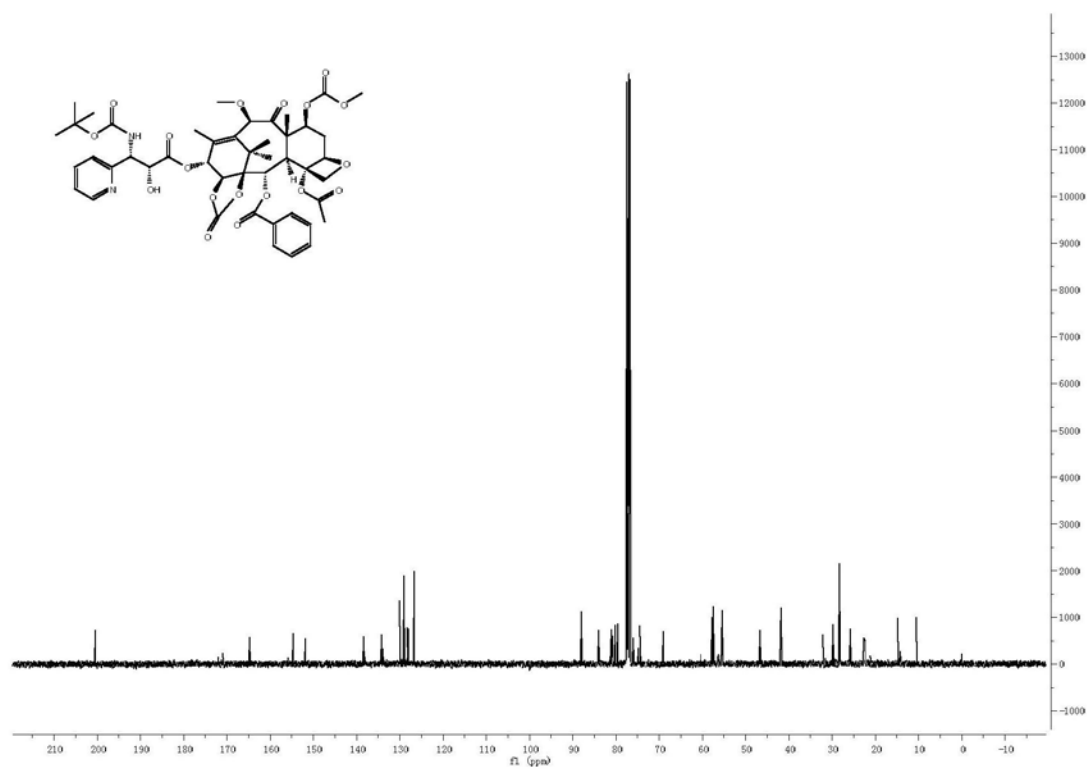


图54

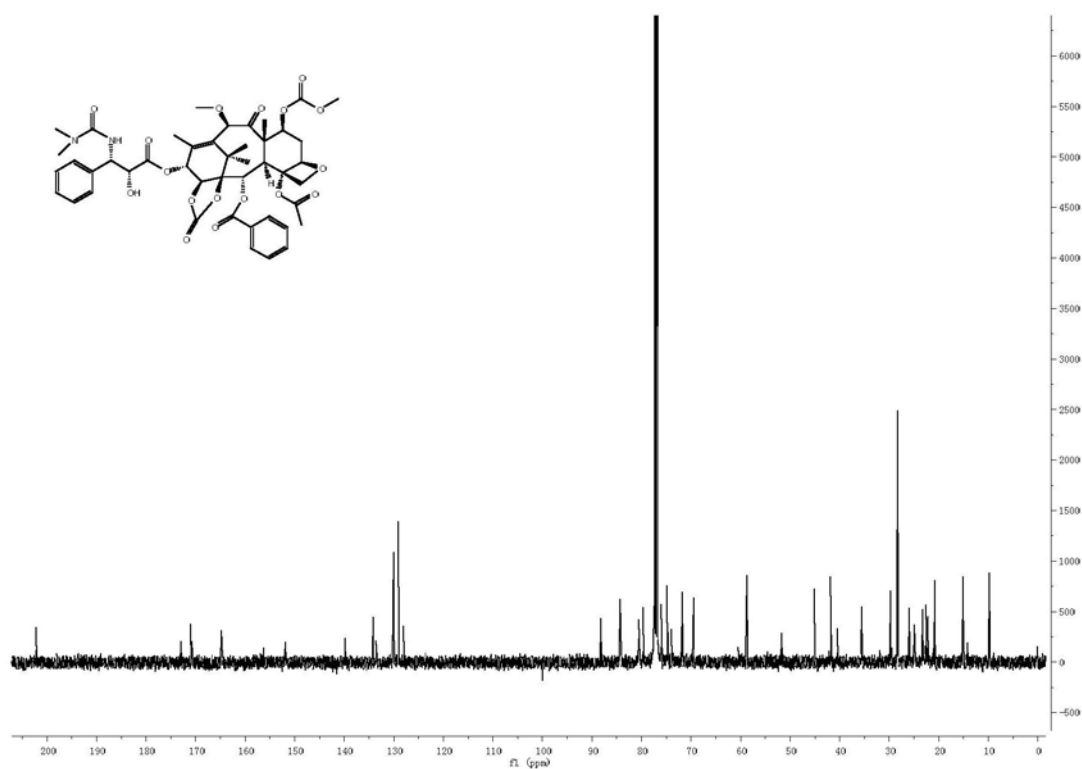


图57

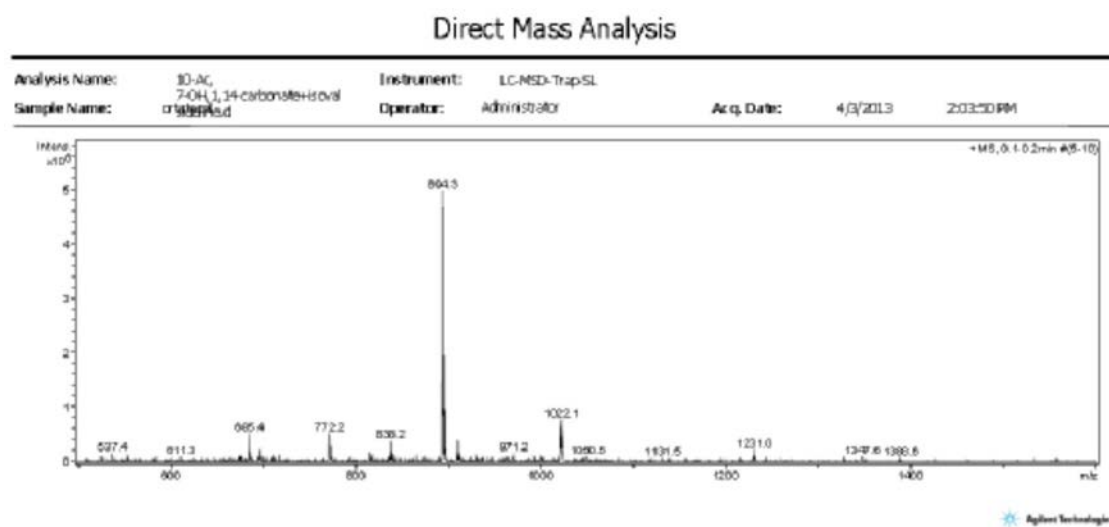


图58

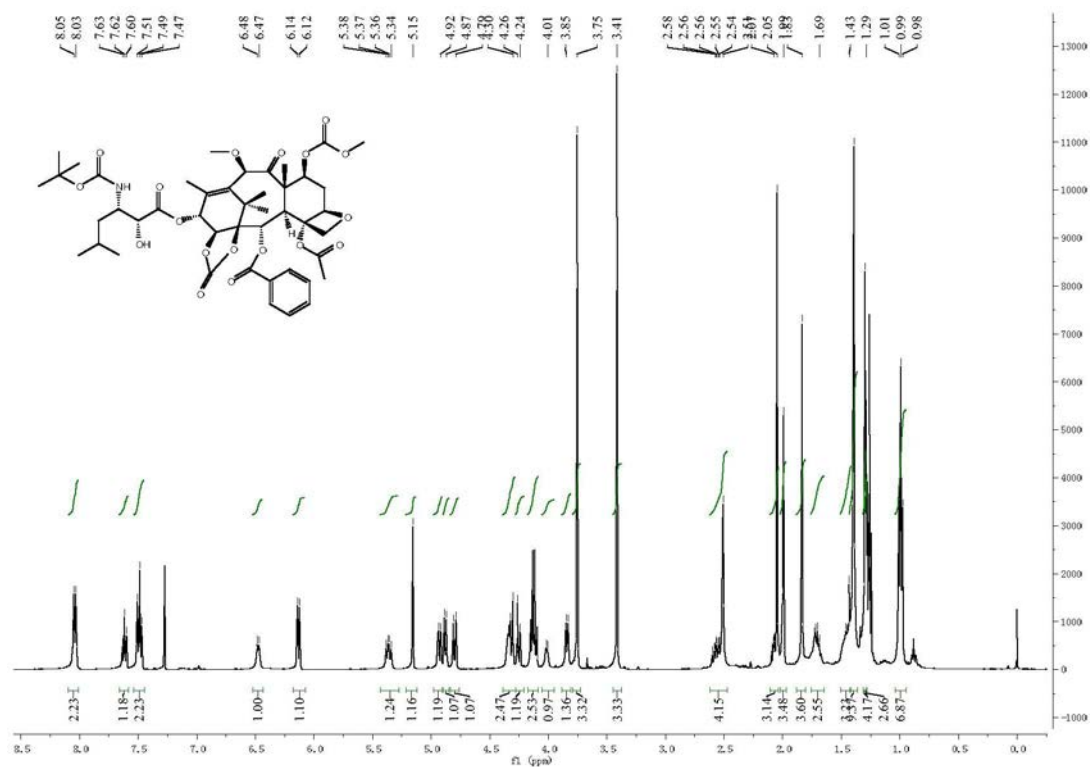


图59

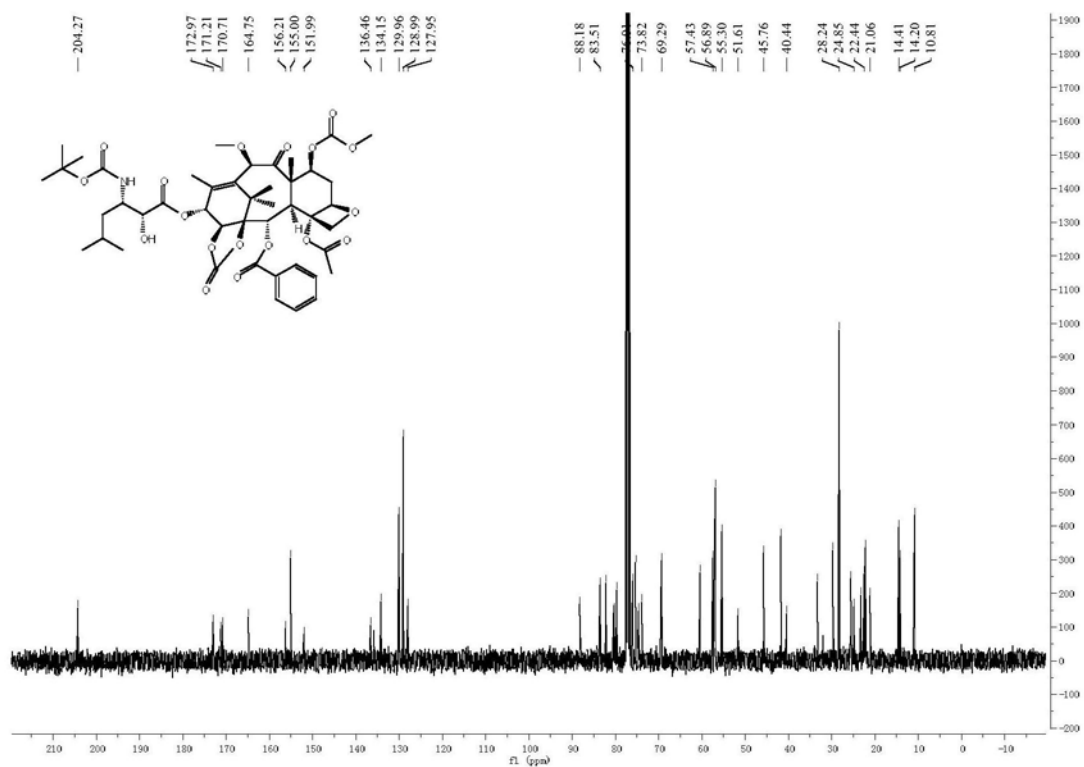


图60

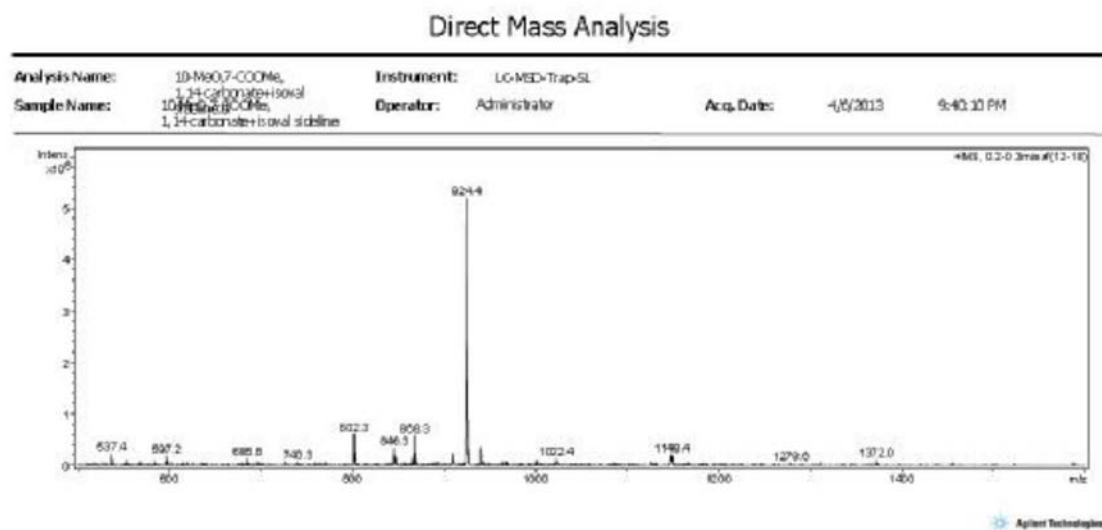


图61

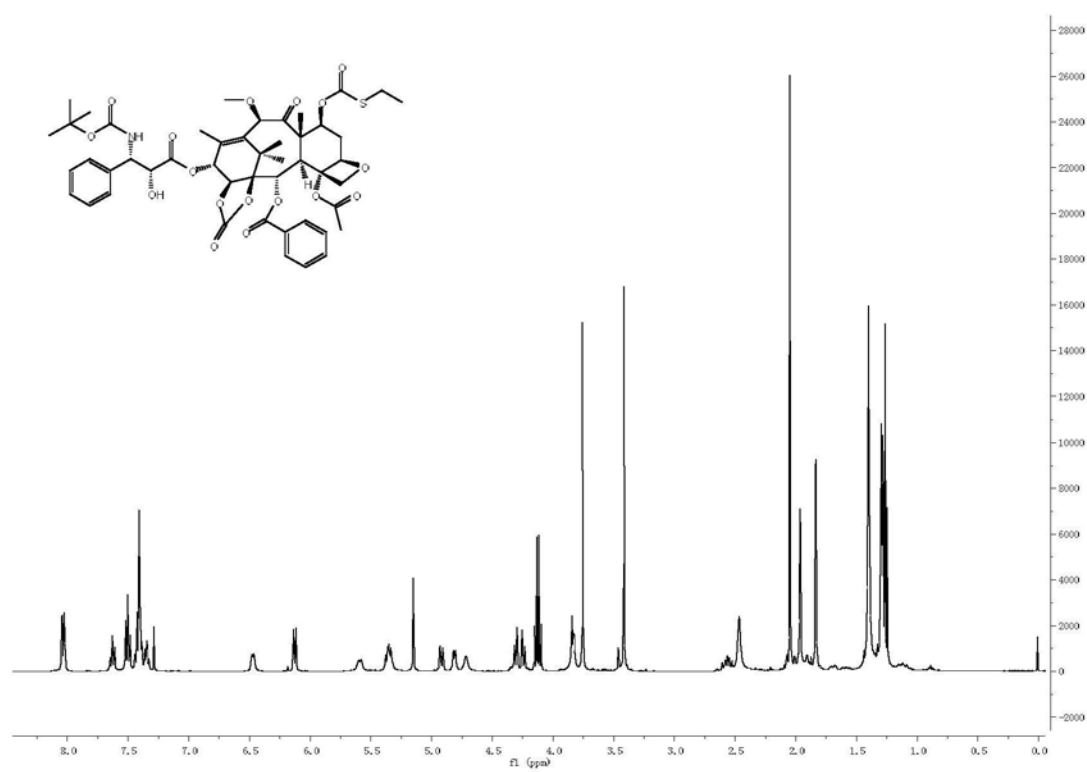


图62

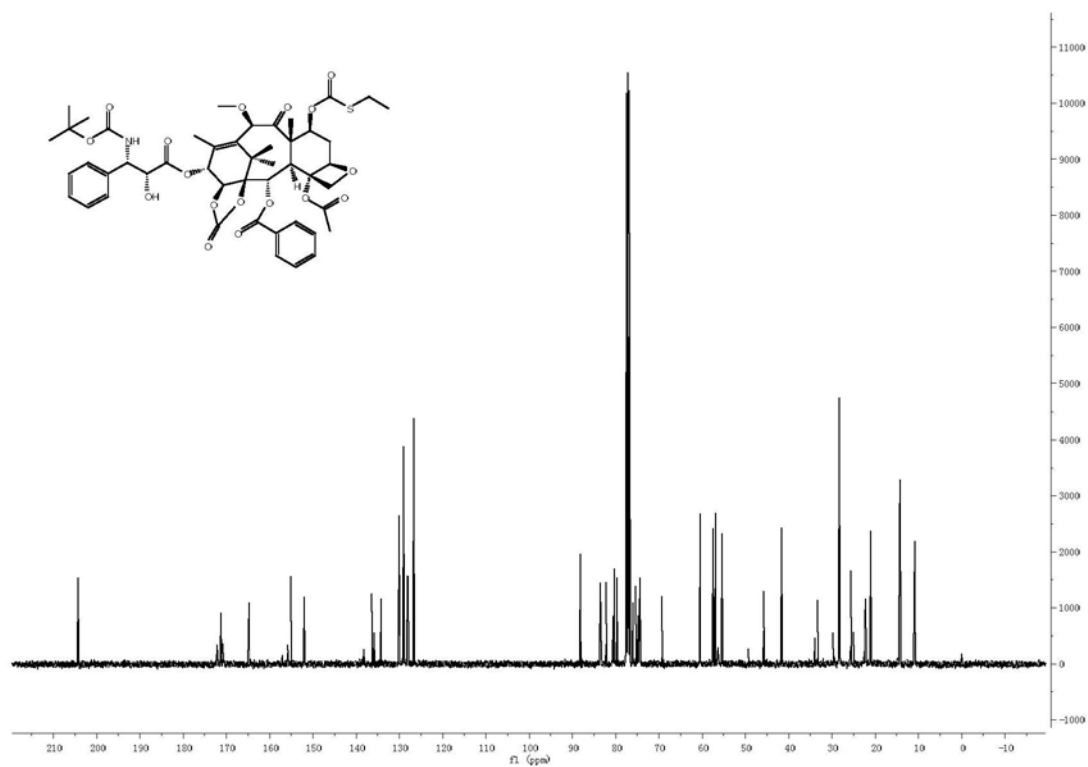


图63