

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810014508.1

[51] Int. Cl.

C07H 15/26 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 7 月 30 日

[11] 公开号 CN 101230079A

[22] 申请日 2008.1.29

[21] 申请号 200810014508.1

[71] 申请人 中国海洋大学

地址 266100 山东省青岛市崂山区松岭路 238  
号

[72] 发明人 李英霞 赵 育 李春霞 王 鹏  
李 静 耿美玉

权利要求书 1 页 说明书 4 页

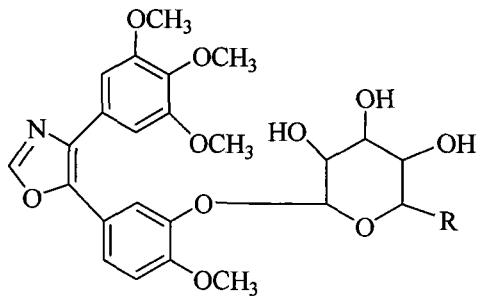
[54] 发明名称

噁唑类化合物的 1,2 - 反式糖苷衍生物及其制  
备方法

[57] 摘要

本发明公开一种噁唑类化合物的 1, 2 - 反式糖  
苷生物，制备时以 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基) -  
5 - (3 - 羟基 - 4 - 甲氧基苯基) 噁唑为糖基受体，  
以全乙酰保护的 D - 葡萄糖、D - 半乳糖、L - 阿拉  
伯糖、D - 木糖、L - 岩藻糖或乳糖的溴代糖，或以  
全乙酰保护的 L - 鼠李糖或 D - 甘露糖的三氯亚胺  
酯为糖基供体，在碱和四丁基溴化铵或在路易斯酸  
的催化下进行糖苷化反应，得到含有乙酰保护基的  
糖苷衍生物；然后利用甲醇和甲醇钠脱除乙酰基保  
护基，得到噁唑类化合物的 1, 2 反式糖苷衍生物。  
制备方法简单高效、具有通用性，路线较短，产品  
的水溶性好，生物利用度高，能够作为抑制微管聚  
集、选择性靶向肿瘤血管的抗肿瘤药物进行应用。

1. 一种噁唑类化合物的 1,2-反式糖昔衍生物，其特征是它的结构式如下：



式中  $R = \text{CH}_2\text{OH}$  时，糖基部分为 D-葡萄糖、D-半乳糖或 D-甘露糖；  $R = \text{H}$  时，糖基部分为 L-阿拉伯糖或 D-木糖；  $R = \text{CH}_3$  时，糖基部分为 L-鼠李糖或 L-岩藻糖；  $R = \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6$  时，糖基部分为乳糖。

2. 权利要求 1 所述的噁唑类化合物的 1,2 反式糖昔衍生物的制备方法，其特征是以 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑为糖基受体，以全乙酰保护的 D-葡萄糖、D-半乳糖、L-阿拉伯糖、D-木糖、L-岩藻糖或乳糖的溴代糖，或以全乙酰保护的 L-鼠李糖或 D-甘露糖的三氯亚胺酯为糖基供体，在碱和四丁基溴化铵或在路易斯酸的催化下进行糖昔化反应，得到含有乙酰保护基的糖昔衍生物；然后利用甲醇-甲醇钠脱除乙酰基保护基，得到噁唑类化合物的 1,2 反式糖昔衍生物。

3. 如权利要求 2 所述的噁唑类化合物的 1,2 反式糖昔衍生物的制备方法，其特征是所述的碱为氢氧化钠或无水碳酸钾；所述的糖基受体、糖基供体、碱和四丁基溴化铵的摩尔比是 1.0-1.5: 1.0-2.0: 7.0-11.0: 1.0-1.5。

4. 如权利要求 2 所述的噁唑类化合物的 1,2 反式糖昔衍生物的制备方法，其特征是所述的路易斯酸为三氟甲磺酸 (TfOH) 或三甲基硅三氟甲磺酸酯 (TMSOTf) 或三氟化硼-乙醚；所述的糖基受体、糖基供体、路易斯酸的摩尔比是 1: 1.0-1.5: 0.5-1.0。

## 噁唑类化合物的 1,2-反式糖昔衍生物及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种噁唑类化合物的 1,2-反式糖昔及其制备方法。

### 背景技术

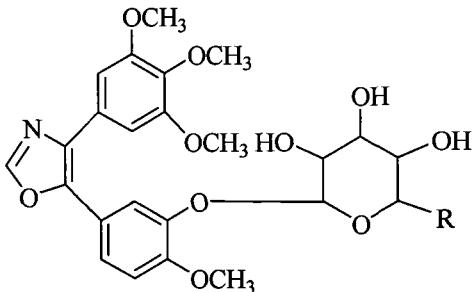
Lamellarins 是从海洋中的海绵、海鞘分离得到的一大家族的多芳烃生物碱类化合物，其结构特征为一吡咯中心被多羟基或多甲氧基苯环取代。研究表明 Lamellarins 对多种肿瘤细胞株有极强的细胞毒活性，但是其合成的复杂性使其成药变得非常困难。

抗肿瘤药物 Combretastatin A-4 (简称 CA-4) 是从南非植物 *Combretum caffrum* 中分离出来的二苯乙烯类化合物，其对 P388 细胞株的 ED<sub>50</sub> 值为 0.0034 μg/mL，微管蛋白聚合抑制活性的 IC<sub>50</sub> 为 2-3 μM。它具有以顺式双键连接的 3, 4, 5-三甲氧基取代的 A 环和 3-羟基 4-甲氧基取代的 B 环。CA-4 是一种多靶点的新型抗肿瘤药物，既能有效抑制微管蛋白的聚合，也是有效的肿瘤血管生长抑制剂。但由于 CA-4 水溶性不好，导致药代动力学性能较差，限制了其在临床上的应用；另外结构中的顺式双键易异构化为热力学更稳定的反式双键，从而活性降低。Wang Le 等利用咪唑、噁唑和吡唑等杂环代替双键连接 A、B 环得到了 CA-4 杂环类似物，解决了 CA-4 双键异构化的问题。CA-4 杂环类似物中的噁唑类似物 4-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑【英文名称 4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)oxazole】对肿瘤细胞具有较好的抑制活性，但仍存在亲脂性高、水溶性不好、生物利用度低的缺陷。

### 发明内容

本发明的目的是提供一种噁唑类化合物的 1,2-反式糖昔衍生物及其制备方法，能克服含氮的多核芳烃类化合物 Lamellarins 合成的困难，并且该噁唑类化合物的 1,2-反式糖昔衍生物水溶性好，生物利用度高，能够作为抑制微管聚集、选择性靶向肿瘤血管的抗肿瘤药物。

一种噁唑类化合物的 1,2-反式糖昔衍生物，其特征是它的结构式如下：



式中  $R = \text{CH}_2\text{OH}$  时，糖基部分为 D-葡萄糖、D-半乳糖或 D-甘露糖； $R = \text{H}$  时，糖基部分为 L-阿拉伯糖或 D-木糖； $R = \text{CH}_3$  时，糖基部分为 L-鼠李糖或 L-岩藻糖； $R = \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6$  时，糖基部分为乳糖。

上述噁唑类化合物的 1,2 反式糖苷衍生物的制备方法，其特征是以 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑为糖基受体，以全乙酰保护的 D-葡萄糖、D-半乳糖、L-阿拉伯糖、D-木糖、L-岩藻糖或乳糖的溴代糖，或以全乙酰保护的 L-鼠李糖或 D-甘露糖的三氯亚胺酯为糖基供体，在碱和四丁基溴化铵或在路易斯酸的催化下进行糖苷化反应，得到含有乙酰保护基的糖苷衍生物；然后利用甲醇和甲醇钠脱除乙酰基保护基，得到噁唑类化合物的 1,2 反式糖苷衍生物。

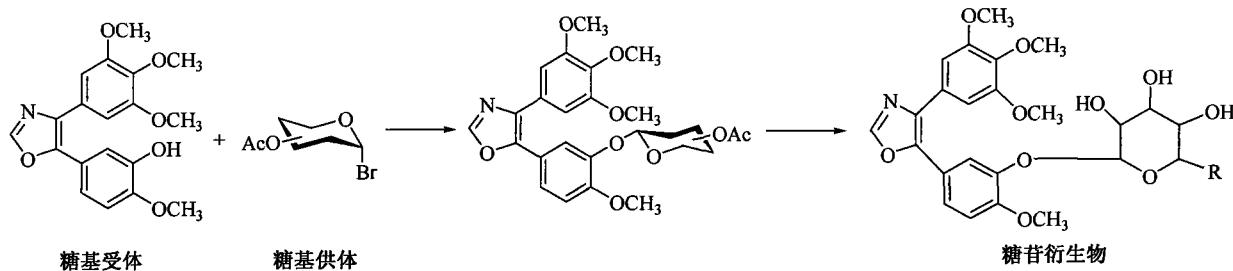
本发明的噁唑类化合物的 1,2-反式糖苷衍生物的水溶性好，能够改善先导物的生物利用度和提高药物分子的靶向肿瘤血管性；制备方法简便，路线较短，条件易于控制，大大提高了合成效率。

### 具体实施方式

结构简单且具有显著抗肿瘤活性的 Lamellarin 1C 和 CA-4 的噁唑类似物 4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噁唑在结构上具有一定的骨架相似性，CA-4 的噁唑类似物相当于用噁唑环置换 Lamellarin 骨架中心的吡咯环。因此本发明以 CA-4 的噁唑类似物模拟 Lamellarins 作为先导化合物，进行结构修饰，制备出抑制微管聚集、具有选择性靶向内皮细胞功能的高活性化合物，在此基础上来获得对体内既成肿瘤血管具有明显的破坏作用的结构新颖的微管结合类抗肿瘤药物。

本发明利用糖基化对先导化合物进行修饰，对改善其水溶性、生物利用度和提高药物分子的靶向性具有较好的意义。

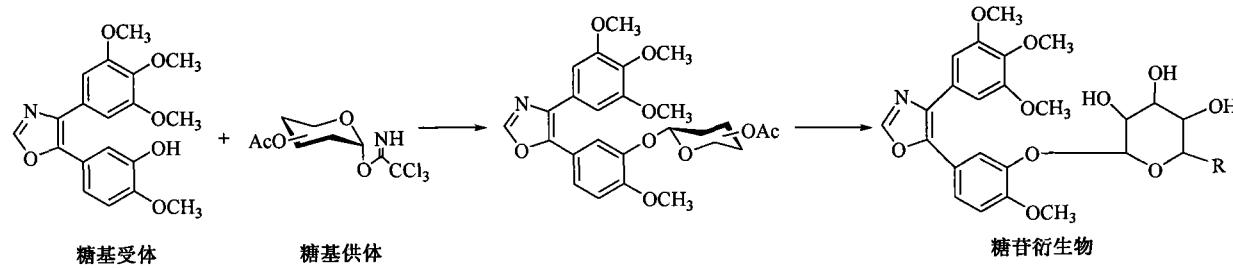
## 1. 噻唑类化合物的 D-葡萄糖、D-半乳糖、L-阿拉伯糖、D-木糖、L-岩藻糖、乳糖糖苷衍生物的制备，其具体步骤如下：



将 0.6 mmol 的 4-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噻唑糖基受体和 0.6 mmol 的四丁基溴化铵相转移催化剂溶于 30 mL 的氯仿中，然后加入 4.2 mmol 碱的 30 mL 水溶液，搅拌 10 分钟后加入 0.96 mmol 溴代糖糖基供体，升温至 40°C，反应 6 小时，用 30 mL 氯仿稀释，依次用 30 mL 去离子水、30 mL 饱和食盐水洗涤，用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤，浓缩，经硅胶柱层析得到含有乙酰保护基的糖苷衍生物固体。将该固体溶于 20 mL 甲醇，加入甲醇钠调至 pH 8-9 脱除乙酰基保护基，反应大约 30 分钟，用阳离子树脂中和，过滤，浓缩，硅胶柱层析得到糖苷衍生物，即为本发明的噻唑类化合物的 1,2 反式糖苷衍生物。

上述反应中所述的溴代糖糖基供体为全乙酰溴代葡萄糖、全乙酰溴代半乳糖、全乙酰溴代阿拉伯糖、全乙酰溴代木糖、全乙酰溴代岩藻糖或全乙酰溴代乳糖。所述的碱为氢氧化钠或无水碳酸钾。所述的糖基受体、糖基供体、碱和相转移催化剂的摩尔比是 1.0-1.5: 1.0-2.0: 7.0-11.0: 1.0-1.5。

## 2. 噻唑类化合物的 L-鼠李糖和 D-甘露糖糖苷衍生物的制备，其具体步骤如下所示：

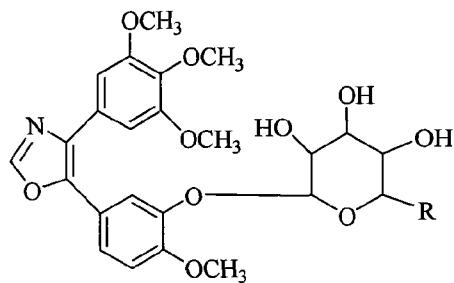


将 0.1mmol 的 4-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)噻唑

糖基受体和新活化的 50 mg 4 Å 分子筛加入 10 mL 干燥的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 室温下搅拌 20 分钟, 转入 -40 °C 低温反应器, 搅拌 15 分钟, 滴加 0.1 mmol 路易斯酸催化剂, 然后慢慢滴加 1.3 mmol 全乙酰糖的三氯亚胺酯糖基供体的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液, -40 °C 反应 1 小时, 用三乙胺淬灭反应, 过滤, 减压浓缩, 经硅胶柱层析得到含有乙酰保护基的糖苷衍生物固体。将该固体溶于 20 mL 甲醇, 加入甲醇钠调至 pH 8-9 脱除乙酰基保护基, 反应大约 20 分钟, TLC 检测至反应结束, 用阳离子树脂中和, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱层析得到白色固体, 即为本发明的噁唑类化合物的 1,2 反式糖苷衍生物。

上述反应中所述的全乙酰糖的三氯亚胺酯糖基供体为全乙酰鼠李糖的三氯亚胺酯或全乙酰甘露糖的三氯亚胺酯。所述的路易斯酸为三氟甲磺酸 (TfOH) 或三甲基硅三氟甲磺酸酯 (TMSOTf) 或三氟化硼-乙醚。所述的糖基受体、糖基供体、路易斯酸催化剂的摩尔比是 1-1.5: 1.0-1.5: 0.5-1.0

上述反应得到的本发明的噁唑类化合物的 1,2-反式糖苷衍生物的结构式为：



式中 R = CH<sub>2</sub>OH 时, 糖基部分为 D-葡萄糖、D-半乳糖或 D-甘露糖; 结构 R = H 时, 糖基部分为 L-阿拉伯糖或 D-木糖; R = CH<sub>3</sub> 时, 糖基部分为 L-鼠李糖或 L-岩藻糖; R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>6</sub> 时, 糖基部分为乳糖。

本发明一种噁唑类化合物的 1,2-反式糖苷衍生物具有水溶性好, 生物利用度高的优点, 能够作为抑制微管聚集、选择性靶向肿瘤血管的抗肿瘤药物进行应用。