

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017年9月8日 (08.09.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/148416 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 498/18 (2006.01) *C07D 249/18* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/075448
- (22) 国际申请日: 2017年3月2日 (02.03.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610119508.2 2016年3月3日 (03.03.2016) CN
- (71) 申请人: 凯惠科技发展(上海)有限公司 (XD-CEXPLORER (SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路720弄3号楼302室, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 向少云 (XIANG, Shaoyun); 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路720弄3号楼302室, Shanghai 201203 (CN)。 杨鸿裕 (YANG, Hongyu); 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路720弄3号楼302室, Shanghai 201203 (CN)。 朱华萍 (ZHU, Huaping); 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路720弄3号楼302室, Shanghai 201203 (CN)。 马兴泉 (MA, Xingquan); 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路720弄3号楼302室, Shanghai 201203 (CN)。
- (74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BE-SHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

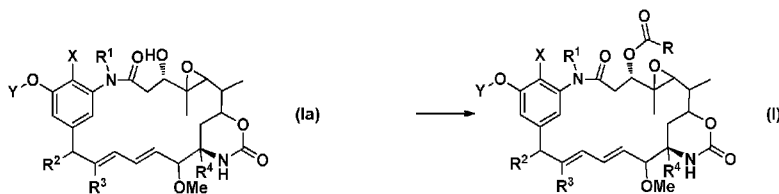
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING MAYTANSINE ESTERS AND INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 一种美登素酯的制备方法及其中间体



(57) Abstract: Disclosed are a method for preparing maytansine esters as shown by formula (I) and an intermediate thereof. The method comprises a step of carrying out an interesterification reaction of compound (Ia) and RCOOR' in the presence of an organic solvent and a base to obtain the compound. The preparation method is mild in reaction conditions, easy in terms of synthesis and post-treatment steps, and high in reaction conversion and yield. Racemization phenomenon is not observed during the reaction, the product purity is high, the production cost is low, and the preparation method is suitable for industrial production. Reaction (1)

(57) 摘要: 一种式(I)所示美登素酯的制备方法及其中间体, 所述方法包括在有机溶剂和碱存在下, 将化合物(Ia)与RCOOR'进行酯交换反应得到所述化合物的步骤。该制备方法反应条件温和, 合成及后处理步骤简单, 反应转化率及产率高, 反应过程中未观察到消旋现象, 产品纯度高, 生产成本低, 适合于工业化生产。

一种美登素酯的制备方法及其中间体

本申请要求申请日为 2016 年 3 月 3 日的中国专利申请 CN201610119508.2 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种美登素酯的制备方法及其中间体，具体涉及美登素酯 C-3 酯的制备方法及其中间体。

背景技术

目前美登醇与羧酸在 DCC/ZnCl₂ 下直接缩合的方法具有产率低和重复性差等缺点。而且当使用手性氨基酸如 *N*-甲基-*L*-丙氨酸衍生物和美登醇缩合时，侧链氨基酸手性中心完全消旋，得到 1:1 的 *R*-和 *S*-氨基酸羧酸酯，导致一般只能得到不到 30% 产率的预期产物，而且分离非对映异构体的混合物非常困难。（参考文献 US4137230；4260608；US5208020；US5416064；US6333410；*Chem. Pharm. Bull.*, 32, 3441-3451；*J. Med. Chem.* 49, 4392-4408）。

此外，中国专利 CN201310081867.X 报道了美登醇和羧酸在 DIC/Sc(OTf)₃/DMAP 条件下的缩合，消旋体的收率为 90.5%，经手性制备，异构体收率分别 46% 和 43.1%，但侧链氨基酸手性中心同样完全消旋，得到的是两个非对映异构体的混合物。

制备美登醇 C-3 酯的另外一种方法是美登醇先与 Li(HMDS)，Na(HMDS)，K(HMDS)，Zn(HMDS)₂ 等碱反应生成美登醇负离子，然后与活化的羧酸化合物如酸酐和酰氟反应。但是，羧酸转化为活性酸酐和酰氟中间体往往不稳定，反应需要在低温下进行，而且实验操作也比较复杂，重复性较差。而且当使用手性氨基酸如 *N*-甲基-*L*-丙氨酸衍生物和美登醇缩合时，侧链氨基酸手性中心有约 5% 发生消旋，异构体混合物的分离纯化同样比较困难（US20060167245）。

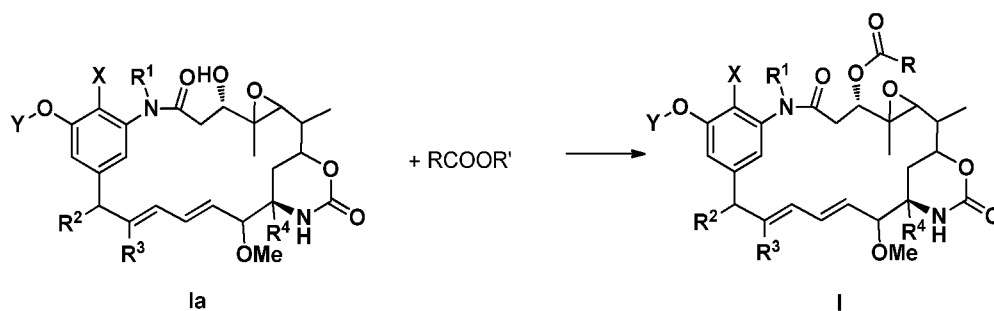
因此，开发一种简单高效的美登醇 C3-酯的制备方法具有十分重要的意义。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是为了克服现有技术中美登素酯的制备方法反应条件苛刻、合成步骤繁琐、反应转化率低、反应过程中消旋化严重、产率低、后处理困难、得到的产品纯度差、生产成本低、不适合放大实验、不适合于工业化生产等缺陷而提供了一种美登素酯的制备方法及其中间体。本发明的制备方法反应条件温和、合成步骤简单、反应转化率高、反应过程中未观察到消旋现象、产率高、后处理简单、得到的产品纯度高、生产成本低，可以放大量反应、适合于工业化生产，制得的美登醇 C3-酯可用于制备 DM1，DM4 等（见 *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 4392-4408）。

本发明提供了一种如式 I 所示的化合物的制备方法，其包括以下步骤：在有机溶剂中，在碱存在

的条件下, 将化合物 Ia 与 RCOOR' 进行酯交换反应, 得到如式 I 所示的化合物即可;



其中, X 为氢或卤素 (例如氟、氯、溴或碘, 又例如氯);

Y 为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 (例如甲基)、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、苄基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$; R^5 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或苄基;

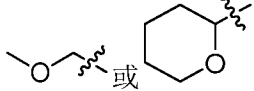
R^1 为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 (例如甲基);

R^2 为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

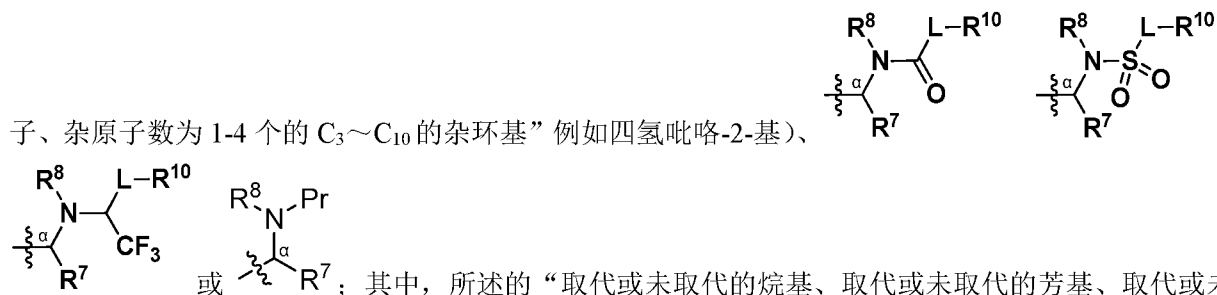
R^3 为甲基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OR}^{17}$;

R^4 为羟基、 $-\text{OR}^{17}$ 或巯基;

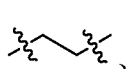
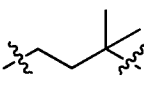
所述的 R^3 和 R^4 中, 所述的 R^{17} 独立地为羟基保护基 (所述的羟基保护基可为该类酯交换反应中常规的羟基保护基, 包括但不限于硅基、酰基或氧杂烷基和氧杂环烷基, 例如三甲基硅基、三乙基硅

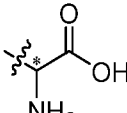
基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、乙酰基、苯甲酰基、);

R 为取代或未取代的烷基 (所述的“烷基”例如 $\text{C}_1\text{-C}_{14}$ 烷基, 再例如 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; 所述的“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”例如甲基或乙基)、取代或未取代的芳基 (所述的“芳基”例如 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 芳基; 所述的“ $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 芳基”例如苯基)、取代或未取代的环烷基 (所述的“环烷基”例如 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基)、取代或未取代的环烯基 (所述的“环烯基”例如 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 环烯基)、取代或未取代的杂芳基 (所述的“杂芳基”例如杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $\text{C}_5\sim\text{C}_{10}$ 的杂芳基)、取代或未取代的杂环基 (所述的“杂环基”例如杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ 的杂环基; 所述的“杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ 的杂环基”例如四氢吡咯-2-基)、

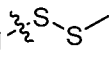


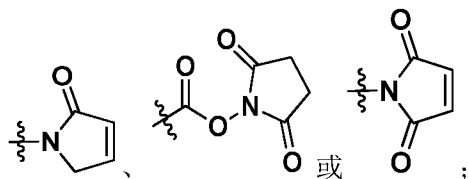
其中, 所述的“取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基”中的“取代”独立地为被 1 至 3 个 R^{10} 取代, “ α 碳原子的构型”可独立地为 *R* 型和/或 *S* 型 (例如为 *S* 型);

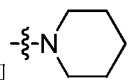
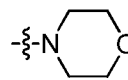
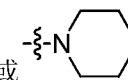
所述的 R 中, L 独立地为化学键、取代或未取代的 $-(CH_2)_m-$ (例如亚甲基、、 或 ) 或“取代或未取代的 C₃-C₈ 环亚烷基”, m 为 0-20; 其中, 所述的“取代或未取代的 $-(CH_2)_m-$ ”中的“取代”独立地为被 1-4 个选自以下的基团所取代: $-SO_3H$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 和 R^{23} , 所述的 R^{23} 独立地选自 $-SH$ 、 $-S-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-CONR^{11}R^{11}$ 和“被一个或多个 $-NR^{11}R^{11}$ 基团取代的 C₁₋₆ 烷基”; 所述的“取代或未取代的 C₃-C₈ 环亚烷基”中的“取代”独立地为 C₃-C₈ 环亚烷基中一个或多个 $-CH_2-$ 基团被选自以下的基团所替代: C₃-C₈ 环亚烷基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 和 $-NR^8SO_2-$;

R^7 独立地为氢、C₁-C₆ 烷基 (例如甲基、异丙基、仲丁基或异丁基) 或氨基酸侧链 (所述的氨基酸侧链是指与  形成氨基酸的基团, 例如 4-OH-Phenyl-CH₂-, CH₃-CH(OH)-, HS-CH₂-, Phenyl-CH₂-或 CH₃-S-(CH₂)₂-; 所述的“*”碳原子的构型可为 R 型和/或 S 型);

R^8 独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基 (例如甲基);

R^{10} 独立地为氢、Pr、 $-NR^{11}Pr$ 、 $-NR^{11}C(=O)CH_2Br$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CONR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{11}COR^{13}$ 、 $-S-S-R^{13}$ (例如 )、 $-Si(R^{13})_3$ 、烷基 (例如 C₁-C₆ 烷基)、芳基 (例如 C₅-C₁₀ 芳基)、环烷基 (例如 C₃-C₈ 环烷基)、环烯基 (例如 C₅-C₁₀ 环烯基)、杂芳基 (例如杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₅~C₁₀ 的杂芳基)、杂环基 (例如杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₃~C₁₀ 的杂环基)、



R^{11} 独立地为氢、烷基 (例如 C₁-C₆ 烷基)、芳基-环烷基- (例如 C₅-C₁₀ 芳基-C₃-C₈ 环烷基-)、环烯基 (例如 C₅-C₁₀ 环烯基)、杂芳基 (例如杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₅~C₁₀ 的杂芳基) 或杂环基 (例如杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₃~C₁₀ 的杂环基); 或者, 两个 R^{11} 同与之相连的氮原子共同形成取代或未取代的杂环 (所述的“杂环”例如杂原子为氮、硫和氧原子中的一个或多个、杂原子数为 1-4 个的 C₃~C₁₀ 的杂环基, 再例如 、 或 ) , 其中, 所述的“取代或未取代的杂环”中的取代是指被氧代基团和烷基 (例如 C₁-C₆ 烷基) 中的一个或多个取代;

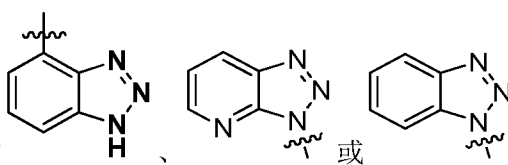
R^{12} 独立地为 C₁-C₆ 烷基或苄基;

R^{13} 独立地为烷基 (例如 C₁~C₆ 的烷基; 所述的“C₁~C₆ 的烷基”例如甲基)、芳基 (例如 C₅-C₁₀

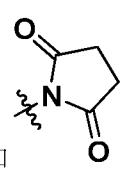
芳基)、环烷基(例如 C₃-C₈ 环烷基)、环烯基(例如 C₅-C₁₀ 环烯基)、杂芳基(例如杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₅~C₁₀ 的杂芳基)或杂环基(例如杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₃~C₁₀ 的杂环基);

Pr 独立地为氨基保护基;所述的氨基保护基可为该类酯交换反应常规的氨基保护基,例如叔丁氧羰基(Boc)、9-芴甲氧羰基(Fmoc)、苄氧羰基(CBz)、苯甲酰基(Bz)或乙酰基(Ac);

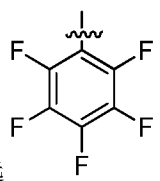
R'为 C₁~C₆ 的烷基、C₅~C₁₀ 的芳基、杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₄~C₁₀ 的杂

芳基(例如 )、替代或未替代的“杂原子为氮或氧原子、杂

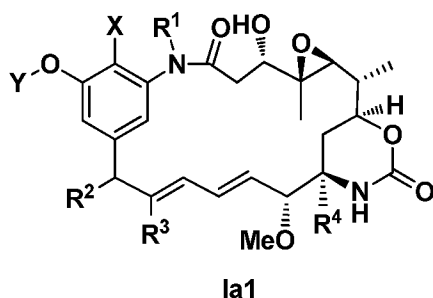
原子数为 1-4 个的 C₄~C₁₀ 的杂环基”(所述的“替代”是指杂环基中一个或多个-CH₂-基团被  所

替代;所述的“替代的杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₄~C₁₀ 的杂环基”例如 )、

卤素取代的 C₅~C₁₀ 的芳基(所述的“卤素取代的 C₅~C₁₀ 的芳基”中,所述的卤素优选氟、氯、溴或碘;卤素原子的个数优选 1-6 个,进一步优选 5 个;所述的“卤素取代的 C₅~C₁₀ 的芳基”中,所述的 C₅~C₁₀ 的芳基优选苯基;所述的“卤素取代的 C₅~C₁₀ 的芳基”例如卤素取代的苯基;所述的

卤素取代的苯基优选 )或 C₃~C₈ 的环烷基。

本发明中,所述的化合物 Ia 包含其各种立体异构体,较佳地,其立体结构优选为



本发明中,所述的 X 例如卤素。

本发明中,所述的 Y 例如氢或 C₁-C₆ 烷基(例如甲基),又例如 C₁-C₆ 烷基。

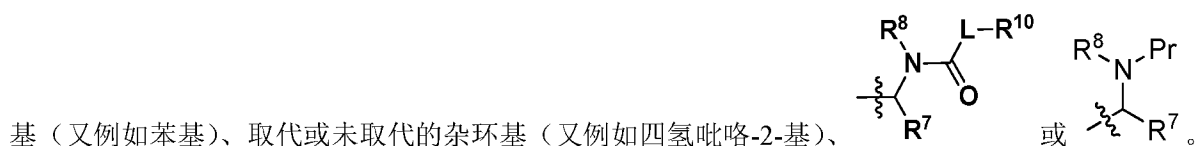
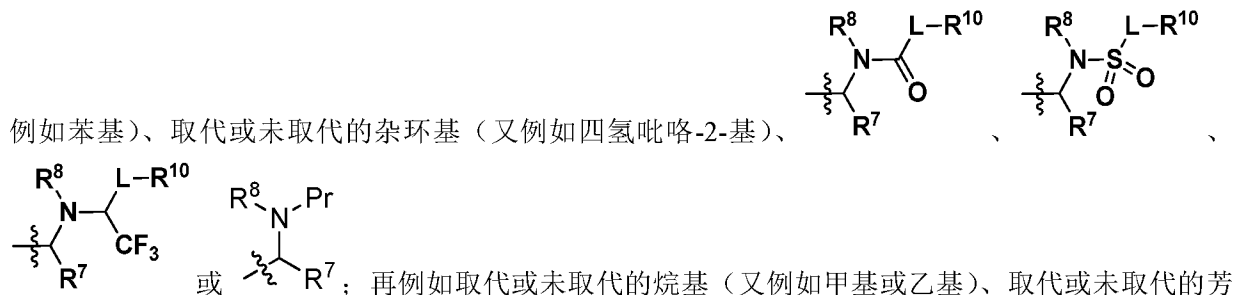
本发明中,所述的 R¹ 例如 C₁-C₆ 烷基(又例如甲基)。

本发明中,所述的 R^2 例如氢。

本发明中,所述的 R^3 例如甲基。

本发明中,所述的 R^4 例如羟基。

本发明中,所述的 R 例如取代或未取代的烷基(又例如甲基或乙基)、取代或未取代的芳基(又

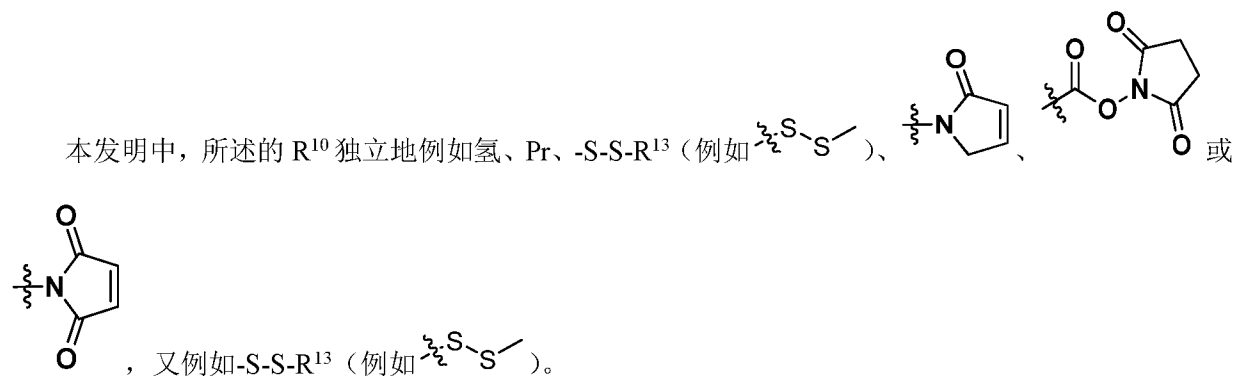


本发明中,所述的 L 例如化学键、或、取代或未取代的 $-(CH_2)_m-$, 又例如 $-(CH_2)_m-$; 其中, m 例



本发明中,所述的 R^7 独立地例如氢、 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、异丙基、仲丁基或异丁基)或氨基酸侧链(例如 Phenyl- CH_2 -或 $CH_3-S-(CH_2)_2-$), 又例如 C_1 - C_6 烷基(例如甲基)。

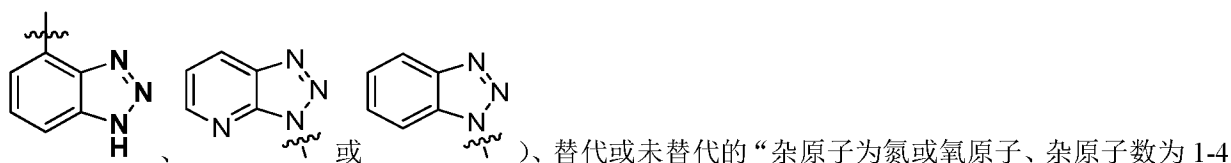
本发明中,所述的 R^8 独立地例如氢或 C_{1-6} 烷基(例如甲基), 又例如 C_{1-6} 烷基。

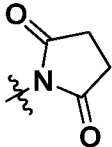


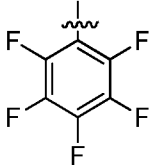
本发明中,所述的 R^{13} 独立地例如烷基(例如 C_1 ~ C_6 的烷基; 所述的“ C_1 ~ C_6 的烷基”例如甲基)。

本发明中,所述的 Pr 独立地例如叔丁氧羰基(Boc)、9-芴甲氧羰基(Fmoc)或乙酰基(Ac)。

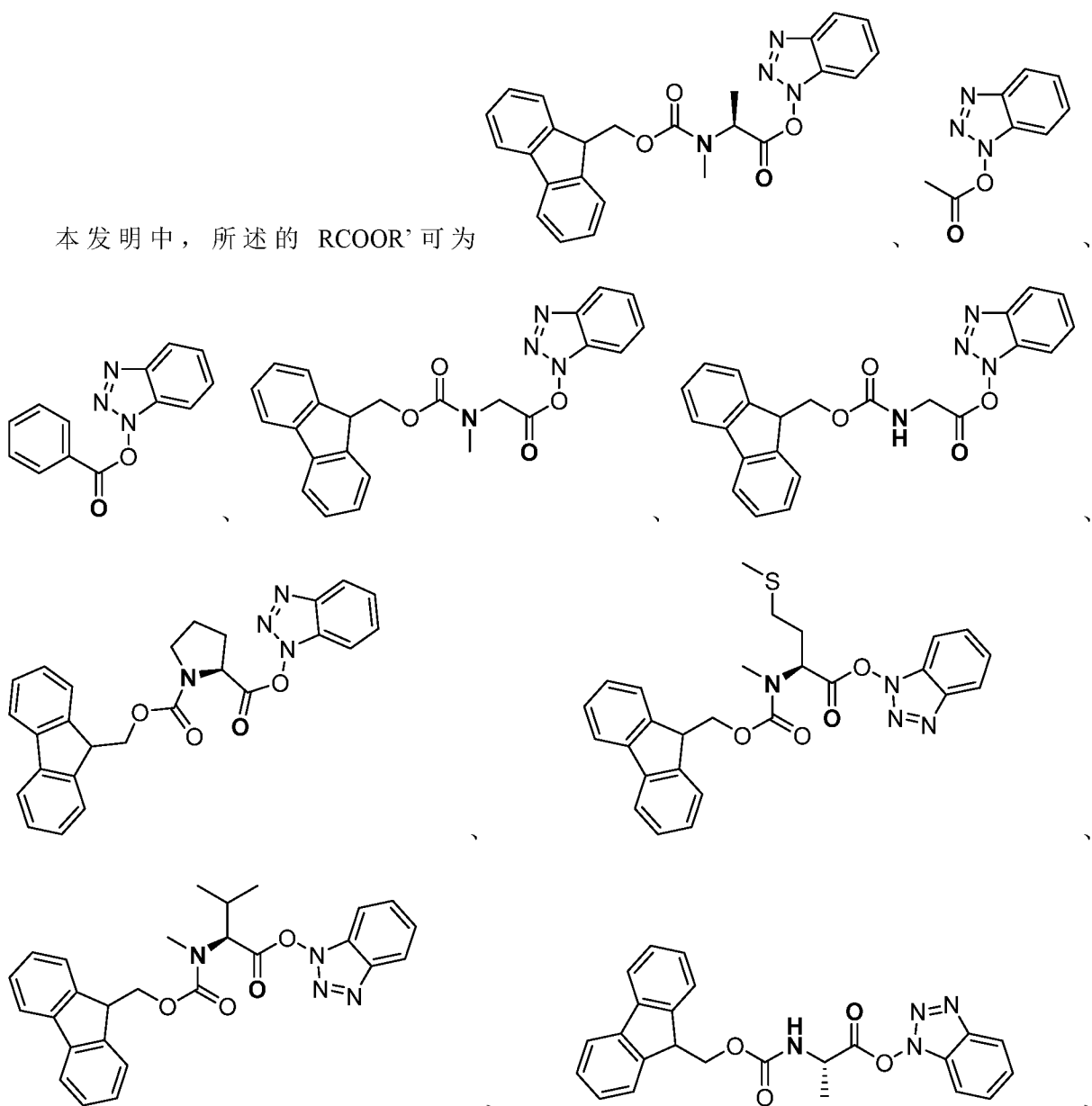
本发明中,所述的 R' 例如杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C_4 ~ C_{10} 的杂芳基(例如

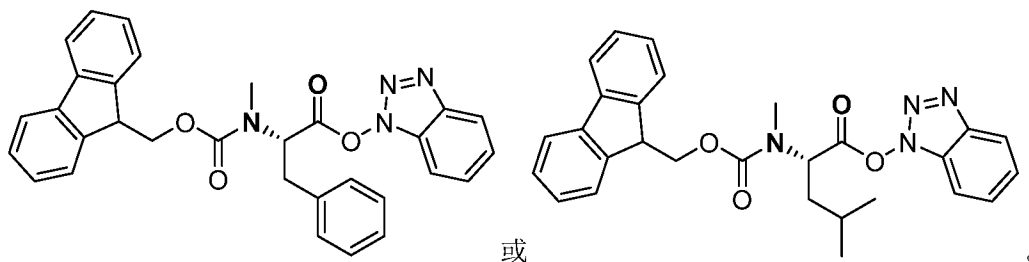


个的 C₄~C₁₀ 的杂环基” (例如 ) 或卤素取代的 C₅~C₁₀ 的芳基 (例如卤素取代的苯基; 所

述的卤素取代的苯基例如 )。

本发明中, 所述的 RCOOR' 可为





在如式 I 所示的化合物的制备方法中,所述的有机溶剂可为本领域常规的该类反应常规的有机溶剂,例如醚类溶剂、卤代烃类溶剂、芳烃类溶剂、腈类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种。所述的醚类溶剂例如 $C_2 \sim C_6$ 的醚类溶剂,所述的 $C_2 \sim C_6$ 的醚类溶剂例如四氢呋喃。所述的卤代烃类溶剂例如 $C_1 \sim C_4$ 的卤代烃类溶剂,所述的 $C_1 \sim C_4$ 的卤代烃类溶剂例如 $C_1 \sim C_4$ 的氯代烃类溶剂,所述的 $C_1 \sim C_4$ 的氯代烃类溶剂例如二氯甲烷。所述的芳烃类溶剂例如 $C_6 \sim C_8$ 的芳烃类溶剂。所述的酰胺类溶剂例如 *N,N*-二甲基甲酰胺。所述的腈类溶剂例如 $C_2 \sim C_6$ 的腈类溶剂。

在如式 I 所示的化合物的制备方法中,所述的有机溶剂与所述的化合物 Ia 的体积质量比例例如 1mL/g $\sim$ 200mL/g,进一步例如 50mL/g $\sim$ 170mL/g(又例如 70mL/g、80mL/g、或 100mL/g)。

在如式 I 所示的化合物的制备方法中,所述的碱例如有机碱;所述的有机碱例如二(三甲基硅基)氨基锌($Zn(HMDS)_2$)、二(三甲基硅基)氨基锂($LiHMDS$)、二(三甲基硅基)氨基钠($NaHMDS$)、二(三甲基硅基)氨基钾($KHMDS$)和二异丙基氨基锂(LDA)中的一种或多种,又例如二(三甲基硅基)氨基锌($Zn(HMDS)_2$)。

在如式 I 所示的化合物的制备方法中,所述的碱与所述的化合物 Ia 的摩尔比值例如 1 $\sim$ 10,进一步例如 1 $\sim$ 5(例如 2.5 $\sim$ 4,又例如 3)。

在如式 I 所示的化合物的制备方法中,所述的 $RCOOR'$ 与所述的化合物 Ia 的摩尔比值例如 1 $\sim$ 10,进一步例如 1 $\sim$ 4,再进一步例如 2 $\sim$ 3(例如 2.5)。

在如式 I 所示的化合物的制备方法中,所述的酯交换反应的温度例如 $-78^\circ C \sim 100^\circ C$,进一步例如 $-20^\circ C \sim 50^\circ C$,再进一步例如 $20^\circ C \sim 30^\circ C$ (例如 $25^\circ C$)。

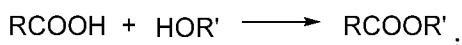
在如式 I 所示的化合物的制备方法中,所述的酯交换反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法(例如 TLC、HPLC 或 NMR)进行监测,一般以化合物 Ia 含量不再减少时为反应终点,所述的酯交换反应的时间例如 2 小时 $\sim$ 24 小时,进一步例如 8 小时 $\sim$ 16 小时(例如 12 小时)。

如式 I 所示的化合物的制备方法可在保护气体存在的条件下进行,所述的保护气体可为本领域中该类反应的常规保护气体,例如氩气、氮气、氦气和氟气中的一种或多种。

所述的如式 I 所示的化合物的制备方法可采用以下步骤:将所述的碱与所述的有机溶剂形成的混合物,加入到所述的化合物 Ia 与所述的有机溶剂形成的混合物中,搅拌(时间可为 5 分钟 $\sim$ 10 分钟),再加入所述的 $RCOOR'$ 与所述的有机溶剂形成的混合物,进行所述的酯交换反应,得到所述的化合物 I 即可。所述的加入的方式例如滴加,滴加的速度以反应体系的温度不超过 $40^\circ C$ 为准。

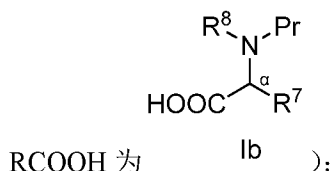
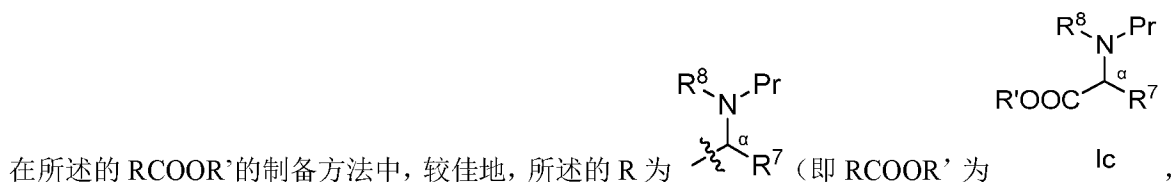
所述的如式 I 所示的化合物的制备方法可采用以下后处理步骤：反应结束后，淬灭反应、萃取、有机相干燥、除去溶剂得到化合物 I。所述的淬灭反应例如采用稀盐酸，所述的稀盐酸的摩尔体积浓度例如 1mol/L~2 mol/L，所述的摩尔体积浓度是指氯化氢的摩尔量与稀盐酸体积的比例。所述的萃取、干燥和除去溶剂可以采用本领域中该类操作的常规方法，萃取采用的溶剂例如酯类溶剂，所述的酯类溶剂例如乙酸乙酯。所述的萃取的次数例如 2~3 次。所述的干燥采用的试剂可以为本领域中该类操作的常规试剂，例如无水硫酸钠。所述的除去溶剂例如采用减压浓缩的方法。

本发明中，所述的如式 I 所示的化合物的制备方法还可进一步包括以下步骤：将 RCOOH 与 R'OH 进行缩合反应，得到所述的 RCOOR'即可；



其中，R 和 R'同上所述。

所述的 RCOOR' 的制备方法可以为本领域中该类缩合反应的常规方法和条件，本发明中特别优选以下反应条件：在有机溶剂中，碱和/或缩合剂存在的条件下，将 RCOOH 与 R'OH 进行缩合反应，得到所述的 RCOOR'即可。



在所述的 RCOOR' 的制备方法中，所述的有机溶剂优选醚类溶剂、卤代烃类溶剂、芳烃类溶剂、腈类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种，进一步优选醚类溶剂、卤代烃类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种。所述的醚类溶剂优选 C₂~C₆ 的醚类溶剂，所述的 C₂~C₆ 的醚类溶剂优选乙醚、1,4-二氧六环、叔丁基甲基醚、乙二醇二甲醚和四氢呋喃中的一种或多种，进一步优选四氢呋喃。所述的卤代烃类溶剂优选 C₁~C₄ 的卤代烃类溶剂，所述的 C₁~C₄ 的卤代烃类溶剂优选 C₁~C₄ 的氯代烃类溶剂，所述的 C₁~C₄ 的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。所述的芳烃类溶剂优选 C₆~C₈ 的芳烃类溶剂，所述的 C₆~C₈ 的芳烃类溶剂优选甲苯、二甲苯或苯。所述的酰胺类溶剂优选 N,N-二甲基甲酰胺。所述的腈类溶剂优选 C₂~C₆ 的腈类溶剂，所述的 C₂~C₆ 的腈类溶剂优选乙腈。

在所述的 RCOOR' 的制备方法中，所述的有机溶剂与所述的 RCOOH 的体积质量比优选 1mL/g~200mL/g，进一步优选 30mL/g~50mL/g。

在所述的 RCOOR' 的制备方法中，所述的缩合剂优选 1-乙基-3(3-二甲基丙胺)碳二亚胺 (EDCI)、二环己基碳二亚胺 (DCC)、N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 和 N,N'-羰基二咪唑 (CDI) 中的一种或

多种。

在所述的 RCOOR' 的制备方法中, 所述的缩合剂与所述的 RCOOH 的摩尔比值优选 1~5, 进一步优选 1~2 (例如 1.3)。

在所述的 RCOOR' 的制备方法中, 所述的碱优选有机碱或无机碱; 所述的有机碱优选三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶(DMAP)和 2, 6-二甲基吡啶中的一种或多种。所述的无机碱优选碳酸钾和/或碳酸钠。

在所述的 RCOOR' 的制备方法中, 所述的碱与所述的 RCOOH 的摩尔比值优选 1~5, 进一步优选 1~2。

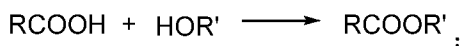
在所述的 RCOOR' 的制备方法中, 所述的 R'OH 与所述的 RCOOH 的摩尔比值优选 1~5, 进一步优选 1~2 (例如 1.3)。

在所述的 RCOOR' 的制备方法中, 所述的缩合反应的温度优选 -78℃~100℃, 进一步优选 -20℃~50℃, 再进一步优选 20℃~30℃ (例如 25℃)。

在所述的 RCOOR' 的制备方法中, 所述的缩合反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法 (例如 TLC、HPLC 或 NMR) 进行监测, 一般以化合物 RCOOH 消失时为反应终点, 所述的缩合反应的时间优选 2 小时~24 小时, 进一步优选 2 小时~12 小时。

所述的 RCOOR' 的制备方法优选包括以下后处理步骤: 反应结束后, 除去溶剂、柱色谱分离, 得到纯化后的 RCOOR'。所述的除去溶剂可以采用本领域中该类操作的常规方法, 优选采用减压浓度的方法。所述的柱色谱分离可以采用本领域中该类操作的常规方法和条件。所述的柱色谱分离采用的溶剂优选烷烃类溶剂与酯类溶剂的混合溶剂, 所述的烷烃类溶剂优选石油醚, 所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯。所述的“烷烃类溶剂与酯类溶剂的混合溶剂”中所述的烷烃类溶剂与所述的酯类溶剂的体积比值优选 1~2。

本发明还提供了一种 RCOOR' 的制备方法, 其包括下述步骤: 将 RCOOH 与 R'OH 进行缩合反应, 得到 RCOOR' 即可;

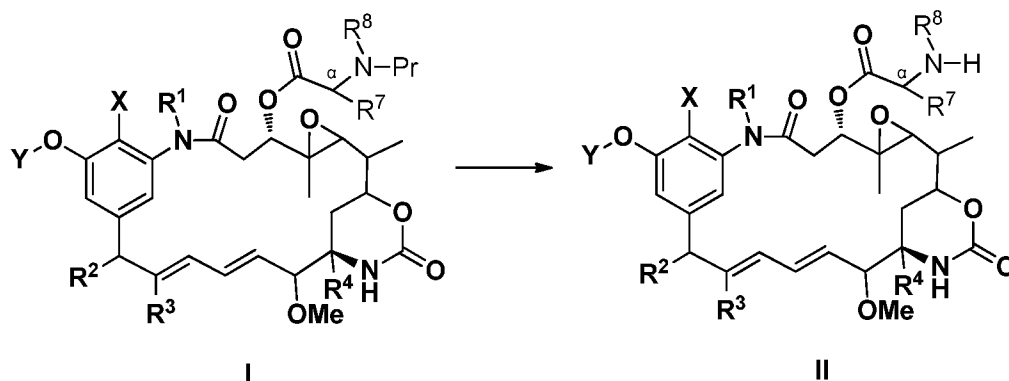


其中, R 和 R' 同上所述。

所述的 RCOOR' 的制备方法中, 所述的缩合反应的条件同上所述。

本发明还提供了一种如式 II 所示的化合物的制备方法, 其包括下述步骤:

- (1) 按照上述化合物 I 的制备方法制备化合物 I;
- (2) 将所述的化合物 I 进行脱除氨基保护基 (即 Pr) 的反应, 得到化合物 II 即可;



其中，化合物 I 的立体结构、X、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、Pr 和 “α 碳原子的构型” 的定义均同上所述。

在如式 II 所示的化合物的制备方法中，所述的脱除氨基保护基的反应可以采用本领域中该类反应的常规方法和条件。

例如，当所述的氨基保护基为 Fmoc 时，所述的如式 II 所示的化合物的制备方法特别优选以下反应条件：在有机溶剂中，碱存在的条件下，将化合物 I 进行脱除氨基保护基的反应，得到化合物 II 即可。所述的有机溶剂优选腈类溶剂，所述的腈类溶剂优选乙腈。所述的有机溶剂与所述的化合物 I 的体积质量比优选 1 mL/g ~ 100 mL/g（例如 38 mL/g）。所述的碱优选有机碱，所述的有机碱优选二乙胺。所述的有机碱与所述的化合物 I 的摩尔比值优选 1 ~ 100。所述的脱除 Pr 的反应的温度优选 -5℃ ~ 0℃。所述的脱除氨基保护基的反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法（例如 TLC、HPLC 或 NMR）进行监测，一般以化合物 I 消失时为反应终点，所述的脱除氨基保护基的反应的时间优选 5 分钟 ~ 1 小时，进一步优选 10 分钟 ~ 30 分钟。

本发明还提供了一种如式 III 所示的化合物的制备方法，其为方法 1 或方法 2；

方法 1 包括以下步骤：

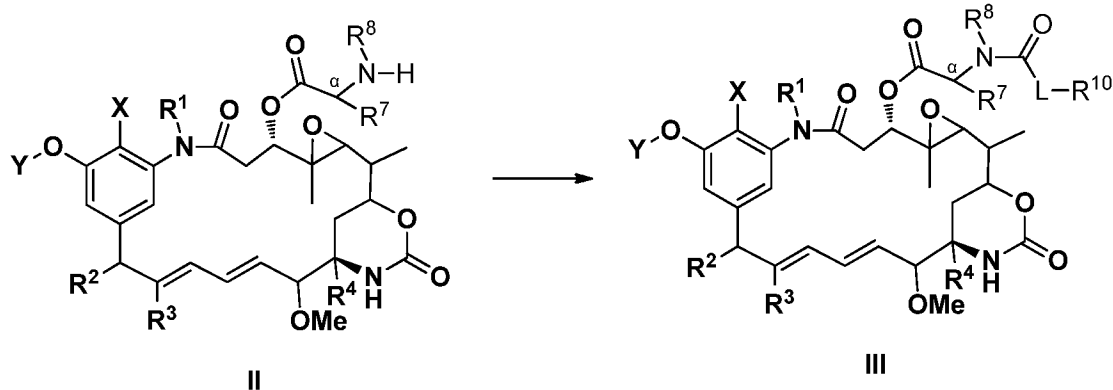
（S1）按照上述的如式 II 所示的化合物的制备方法制备化合物 II；

（S2）将所述的化合物 II 与化合物 R¹⁰-L-COOH 进行缩合反应，得到化合物 III 即可；

方法 2 包括以下步骤：

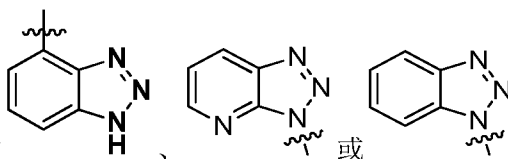
（S1'）按照上述的如式 II 所示的化合物的制备方法制备化合物 II；

（S2'）将所述的化合物 II、与“化合物 R¹⁰-L-COOR⁹、R¹⁰-L-COCl 或 $\text{R}^{10}-\text{L}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ ”进行缩合反应，得到化合物 III 即可；

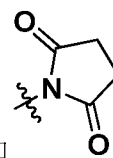


其中，化合物 II 的立体结构、X、Y、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、R¹⁰、R¹¹ 和 “α 碳原子的构型” 的定义均同上所述；

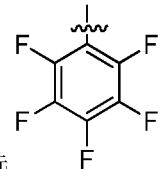
R⁹ 为 C₁~C₆ 的烷基、C₅~C₁₀ 的芳基、杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₄~C₁₀ 的杂

芳基（例如 、替代或未替代的 “杂原子为氮或氧原子、杂

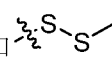
原子数为 1-4 个的 C₄~C₁₀ 的杂环基”（所述的 “替代” 是指杂环基中一个或多个 -CH₂- 基团被  所

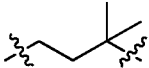
替代；所述的 “替代的杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₄~C₁₀ 的杂环基” 例如 )、

卤素取代的 C₅~C₁₀ 的芳基（所述的 “卤素取代的 C₅~C₁₀ 的芳基” 中，所述的卤素优选氟、氯、溴或碘；所述的卤素原子的个数优选 1-6 个，进一步优选 5 个；所述的 “卤素取代的 C₅~C₁₀ 的芳基” 中，所述的 C₅~C₁₀ 的芳基优选苯基；所述的 “卤素取代的 C₅~C₁₀ 的芳基” 例如卤素取代的苯基，

所述的卤素取代的苯基优选 ) 或 C₃~C₈ 的环烷基。

在如式 III 所示的化合物的制备方法中，所述的 R¹¹ 优选 C₁~C₄ 的烷基（所述的 C₁~C₄ 的烷基优选异丙基或异丁基）。

在如式 III 所示的化合物的制备方法中，所述的 R¹⁰ 优选 -S-S-R¹³（例如 ），所述的 L 优

选-(CH₂)_m- (例如 )。

方法 1 可以为本领域中该类缩合反应的常规方法和条件, 本发明中特别优选以下反应方法和条件: 有机溶剂中, 缩合剂存在的条件下, 将化合物 II 与化合物 R¹⁰-L-COOH 进行缩合反应, 得到化合物 III 即可;

方法 1 中, 所述的有机溶剂优选醚类溶剂、卤代烃类溶剂、芳烃类溶剂、腈类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种。所述的醚类溶剂优选 C₂~C₆ 的醚类溶剂, 所述的 C₂~C₆ 的醚类溶剂优选四氢呋喃。所述的卤代烃类溶剂优选 C₁~C₄ 的卤代烃类溶剂, 所述的 C₁~C₄ 的卤代烃类溶剂优选 C₁~C₄ 的氯代烃类溶剂; 所述的 C₁~C₄ 的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。所述的芳烃类溶剂优选 C₆~C₈ 的芳烃类溶剂。所述的酰胺类溶剂优选 *N,N*-二甲基甲酰胺。所述的腈类溶剂优选 C₂~C₆ 的腈类溶剂。

方法 1 中, 所述的有机溶剂与所述的化合物 II 的体积质量比优选 1mL/g~100mL/g (例如 60 mL/g)。

方法 1 中, 所述的缩合剂优选 1-乙基-3(3-二甲基丙胺)碳二亚胺 (EDCI)、二环己基碳二亚胺 (DCC)、*N,N'*-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 和 *N,N'*-羰基二咪唑 (CDI) 中的一种或多种。

方法 1 中, 所述的缩合剂与所述的化合物 II 的摩尔比值优选 1~5, 进一步优选 2~3。

方法 1 中, 所述的缩合反应的温度优选 -78℃~100℃, 进一步优选 -20℃~50℃, 再进一步优选 20℃~30℃ (例如 25℃)。

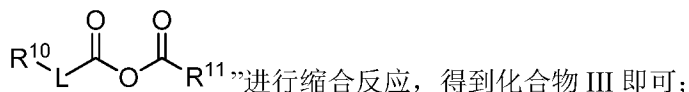
方法 1 中, 所述的缩合反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法 (例如 TLC、HPLC 或 NMR) 进行监测, 一般以化合物 II 消失时为反应终点, 所述的缩合反应的时间优选 2 小时~24 小时, 进一步优选 2 小时~16 小时, 例如 8 小时~12 小时。

方法 1 所述的制备方法优选在保护气体存在的条件下进行, 所述的保护气体可以为本领域中该类反应的常规保护气体, 优选氩气、氮气、氦气和氙气中的一种或多种。

方法 1 所述的制备方法优选采用以下步骤: 将缩合剂加入到化合物 II、化合物 R¹⁰-L-COOH 与有机溶剂形成的混合物中, 进行缩合反应, 得到化合物 III 即可。

方法 1 所述的制备方法优选采用以下后处理步骤: 反应结束后, 除去溶剂、柱色谱分离, 得到纯化后的化合物 III。所述的除去溶剂可以采用本领域中该类操作的常规方法, 优选采用减压浓度的方法。所述的柱色谱分离可以采用本领域中该类操作的常规方法和条件。所述的柱色谱分离采用的溶剂优选卤代烃类溶剂与醇类溶剂的混合溶剂, 所述的卤代烃类溶剂优选氯代烃类溶剂, 所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。所述的醇类溶剂优选甲醇。所述的“卤代烃类溶剂与醇类溶剂的混合溶剂”中所述的卤代烃类溶剂与所述的醇类溶剂的体积比值优选 10~20。

方法 2 可以为本领域中该类缩合反应的常规方法和条件, 本发明中特别优选以下反应方法和条件: 有机溶剂中, 碱存在的条件下, 将化合物 II、与“化合物 R¹⁰-L-COOR⁹、R¹⁰-L-COCl 或



方法 2 中, 所述的有机溶剂优选醚类溶剂、卤代烃类溶剂、芳烃类溶剂、腈类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种。所述的醚类溶剂优选 C₂~C₆ 的醚类溶剂, 所述的 C₂~C₆ 的醚类溶剂优选四氢呋喃。所述的卤代烃类溶剂优选 C₁~C₄ 的卤代烃类溶剂, 所述的 C₁~C₄ 的卤代烃类溶剂优选 C₁~C₄ 的氯代烃类溶剂; 所述的 C₁~C₄ 的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。所述的芳烃类溶剂优选 C₆~C₈ 的芳烃类溶剂。所述的酰胺类溶剂优选 *N,N*-二甲基甲酰胺。所述的腈类溶剂优选 C₂~C₆ 的腈类溶剂。

方法 2 中, 所述的有机溶剂与所述的化合物 II 的体积质量比优选 1mL/g~100mL/g。

方法 2 中, 所述的化合物 R¹⁰-L-COOR⁹、R¹⁰-L-COCl 或 $\text{R}^{10}\text{-L-CO-O-CO-L-R}^{10}$, 与所述的化合物 II 的摩尔比值优选 1~5, 进一步优选 2~3。

方法 2 中, 所述的缩合反应的温度优选 0~35℃, 进一步优选 20℃~30℃。

方法 2 中, 所述的缩合反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法(例如 TLC、HPLC 或 NMR)进行监测, 一般以化合物 II 消失时为反应终点, 所述的缩合反应的时间优选 5 小时~24 小时, 进一步优选 2 小时~16 小时, 例如 8 小时~12 小时。

方法 2 所述的制备方法优选在保护气体存在的条件下进行, 所述的保护气体可以为本领域中该类反应的常规保护气体, 优选氩气、氮气、氦气和氙气中的一种或多种。

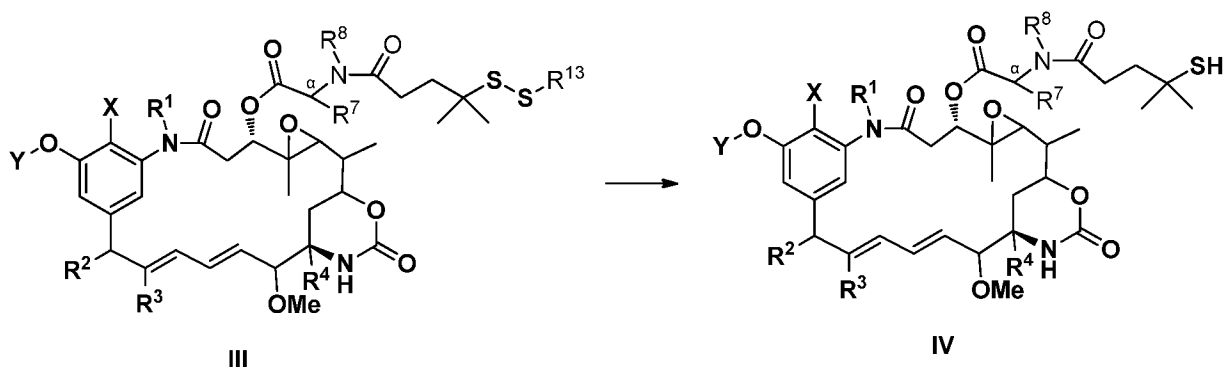
方法 2 所述的制备方法优选采用以下步骤: 将化合物 R¹⁰-L-COOR⁹、R¹⁰-L-COCl 或 $\text{R}^{10}\text{-L-CO-O-CO-L-R}^{10}$ 加入到化合物 II 与有机溶剂形成的混合物中, 进行缩合反应, 得到化合物 III 即可。

方法 2 所述的制备方法优选采用以下后处理步骤: 反应结束后, 除去溶剂、柱色谱分离, 得到纯化后的化合物 III。所述的除去溶剂可以采用本领域中该类操作的常规方法, 优选采用减压浓度的方法。所述的柱色谱分离可以采用本领域中该类操作的常规方法和条件。所述的柱色谱分离采用的溶剂优选卤代烃类溶剂与醇类溶剂的混合溶剂, 所述的卤代烃类溶剂优选氯代烃类溶剂, 所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。所述的醇类溶剂优选甲醇。所述的“卤代烃类溶剂与醇类溶剂的混合溶剂”中所述的卤代烃类溶剂与所述的醇类溶剂的体积比值优选 10~20。

本发明还提供了一种如式 IV 所示的化合物的制备方法, 其包括以下步骤:

(S1'') 按照上述的如式 III 所示的化合物的制备方法制备化合物 III;

(S2'') 将所述的化合物 III 进行还原反应, 得到化合物 IV 即可;



其中，化合物 III 的立体结构、X、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、R¹³ 和“α 碳原子的构型”的定义均同上所述。

在如式 IV 所示的化合物的制备方法中，所述的还原反应的方法和条件可以为本领域中该类还原反应的常规方法和条件，本发明中特别优选以下反应方法和条件：有机溶剂和水中，还原剂和缓冲盐存在的条件下，将化合物 III 进行还原反应，得到化合物 IV 即可；

所述的还原反应中，所述的有机溶剂优选酯类溶剂、醇类溶剂醚类溶剂、卤代烃类溶剂、芳烃类溶剂、腈类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种。所述的醚类溶剂优选 C₂~C₆ 的醚类溶剂，所述的 C₂~C₆ 的醚类溶剂优选四氢呋喃。所述的卤代烃类溶剂优选 C₁~C₄ 的卤代烃类溶剂，所述的 C₁~C₄ 的卤代烃类溶剂优选 C₁~C₄ 的氯代烃类溶剂；所述的 C₁~C₄ 的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。所述的芳烃类溶剂优选 C₆~C₈ 的芳烃类溶剂。所述的酰胺类溶剂优选 *N,N*-二甲基甲酰胺。所述的腈类溶剂优选 C₂~C₆ 的腈类溶剂。所述的醇类溶剂优选甲醇。所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯。

所述的还原反应中，所述的有机溶剂与所述的化合物 III 的体积质量比优选 1mL/g~100mL/g。

所述的还原反应中，所述的有机溶剂优选由醇类溶剂和酯类溶剂组成，所述的醇类溶剂与酯类溶剂的体积比为 1~2。

所述的还原反应中，所述的还原剂优选二硫代苏糖醇（DTT）。

所述的还原反应中，所述的还原剂与所述的化合物 III 的摩尔比值优选 8。

所述的还原反应中，所述的还原反应的温度优选 -78℃~100℃，进一步优选 -20℃~50℃，再进一步优选 20℃~30℃（例如 25℃）。

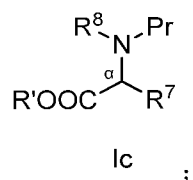
所述的还原反应中，所述的还原反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法（例如 TLC、HPLC 或 NMR）进行监测，一般以化合物 III 消失时为反应终点，所述的缩合反应的时间例如 48 小时。

所述的还原反应优选在保护气体存在的条件下进行，所述的保护气体可以为本领域中该类反应的常规保护气体，优选氩气、氮气、氦气和氙气中的一种或多种。

所述的还原反应优选采用以下后处理步骤：反应结束后，淬灭反应、萃取、浓缩、柱色谱分离，得到纯化后的化合物 IV。

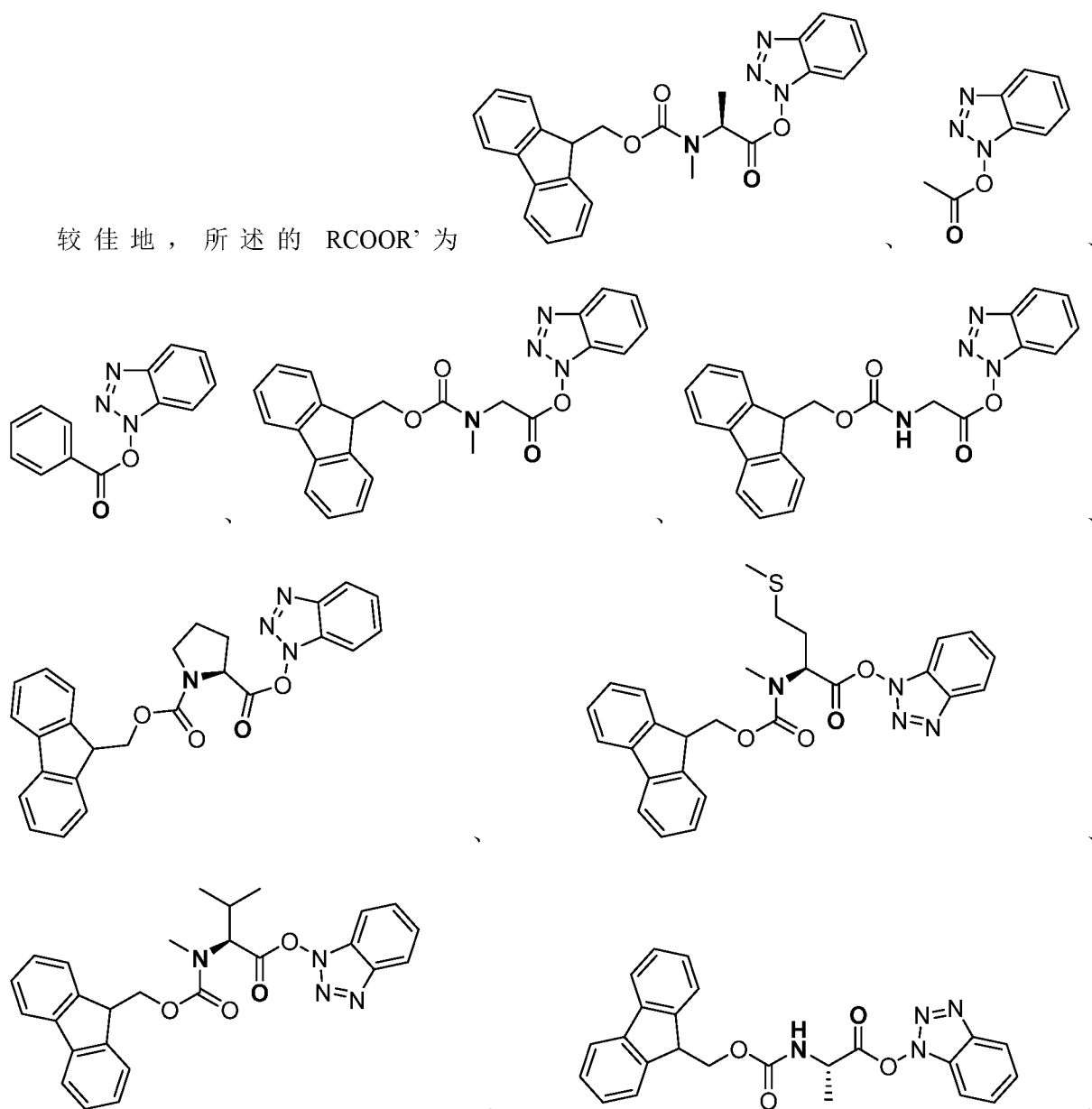
本发明还提供了一种化合物 RCOOR'，其中，R' 和 R 的定义均同上所述。

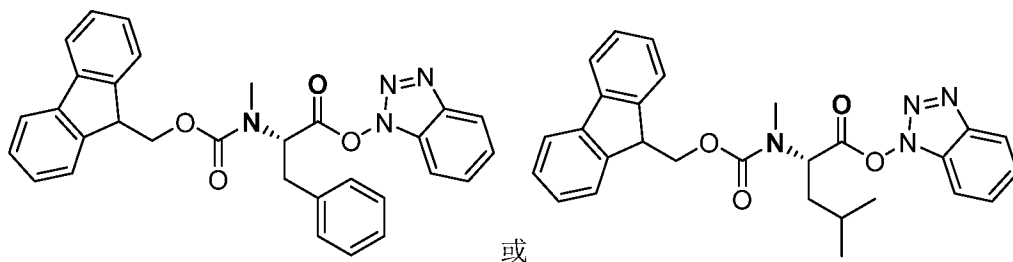
较佳地，所述的 RCOOR' 如式 Ic 所示：



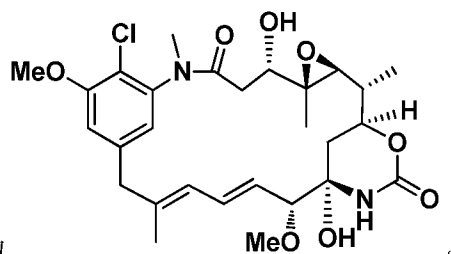
其中，R'、R⁷、R⁸、Pr 和 “α碳原子的构型”的定义均同上所述。

较佳地，所述的 RCOOR' 为

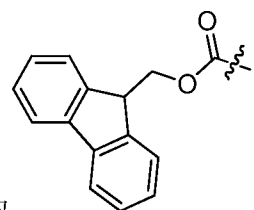




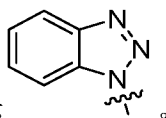
本发明中，如无特别说明，May 是指美登醇，结构式为



本发明中，如无特别说明，Fmoc 表示 9-芴甲氧羰基，结构式为



本发明中，如无特别说明，Bt 表示



本发明中，如无特别说明，所述的术语“酰基”表示烷基或氢、与羰基连接后的生成基团，即“R(C=O)-”，R 为烷基或氢。

本发明中，如无特别说明，所述的“被氧代基团取代”是指基团中一个或多个-CH₂-基团被  所替代。



本发明中，如无特别说明，所述的术语“氧杂烷基”表示烷基中的一个或多个-CH₂-被-O-取代后的生成基团。

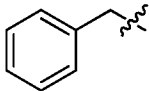
本发明中,如无特别说明,所述的术语“烷基”为包括具有指定碳原子数目的支链或直链的饱和脂肪族烃基;如“C₁-C₄烷基”的定义为包括在直链或者支链结构中具有1、2、3或4个碳原子的基团。例如,“C₁-C₄烷基”具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基等。

本发明中,如无特别说明,所述的术语“烷氧基”表示烷基与氧原子连接后的生成基团,即“RO-”,R为烷基。

本发明中，如无特别说明，所述确定了碳数范围的“C_{x1-y1}”的烷基（x1 和 y1 为整数），如“C₁-C₄ 烷基”，均表示未包含取代基的 C₁-C₄ 烷基。

本发明中，如无特别说明，所述的术语“卤素”表示氟、氯、溴、碘或砷。

本发明中，如无特别说明，所述的术语“氰基”表示 $\text{---}\text{CN}$ 。

本发明中，如无特别说明，所述的术语“苄基”表示 。

本发明中，如无特别说明，所述的术语“环烷基”表示指全碳单环或多环基团，其中每个环为饱和。优选 3~20 个碳所形成的 1~3 个环的环烷基，更优选 3~10 个碳，例如：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸烷和环十二烷基。

本发明中，如无特别说明，所述的术语“巯基”表示 $\text{---}\text{SH}$ 。

本发明中，如无特别说明，所述的术语“羟基”表示 $\text{---}\text{OH}$ 。

本发明中，如无特别说明，所述的术语“芳基”表示任何稳定的在各环中可高达 7 个原子的单环或者双环碳环，其中至少一个环是芳香环。上述芳基单元的实例包括苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯基、菲基、蒽基或者茚基 (acenaphthyl)。可以理解，在芳基取代基是二环取代基，且其中一个环是非芳香环的情况中，连接是通过芳环进行的。

本发明中，如无特别说明，所述的术语“环烯基”表示全碳单环或多环基团，其中每个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子体系。优选 3~20 个碳所形成的 1~3 个环的环烯基，更优选 3~10 个碳，例如：环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环癸烯和环十二烯基。

本发明中，如无特别说明，所述的术语“杂芳基”表示各环中可高达 7 个原子的稳定单环或者二环，其中至少一个环是芳香环并且含有 1~4 个选自 O、N、和 S 的杂原子。在此定义范围内的杂芳基包括但不限于：吡啶、咪唑、噻吩、呋喃、噻唑、吡唑、吡咯、吡啶、吡嗪、二氢吡啶、苯并三唑、苯并咪唑、呋喃、噻吩、异噻唑、苯并噻吩、二氢苯并噻吩、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并吡唑、噻吩、异氮杂茚、异噻吩、噻唑、噻二唑、异噻唑、吡啶、吡嗪、吡啶并吡啶、四唑并吡啶、哒嗪、吡啶、萘啶、嘧啶、吡咯、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、噻唑啉、四氢噻吩、二氢苯并咪唑、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻唑、二氢噻吩。“杂芳基”还应当理解为包括任何含氮杂芳环的 N-氧化物衍生物。在其中杂芳基取代基是二环取代基并且一个环是非芳香环或者不包含杂原子的情况下，可以理解，连接分别通过芳环或者通过环中的杂原子进行。所述的“杂芳基”可以经其中的碳原子或者杂原子与其他基团进行连接。

本发明中，如无特别说明，所述的术语“杂环”或“杂环基”表示在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指包含 1~4 个杂原子（如氮、氧和硫中的一种或多种）的 4~12 元单环或多环基团，

其中每个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子体系。此外，任何杂环烷基环可以稠合于环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基环上。在此定义范围内的杂环烷基包括但不限于：噁唑啉、氧环丁基、吡喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂草基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢噻吩基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其 N-氧化物。杂环基可以经其中的碳原子或者杂原子与其他基团进行连接。

本发明中，如无特别说明，HMDS 表示六甲基二硅基。

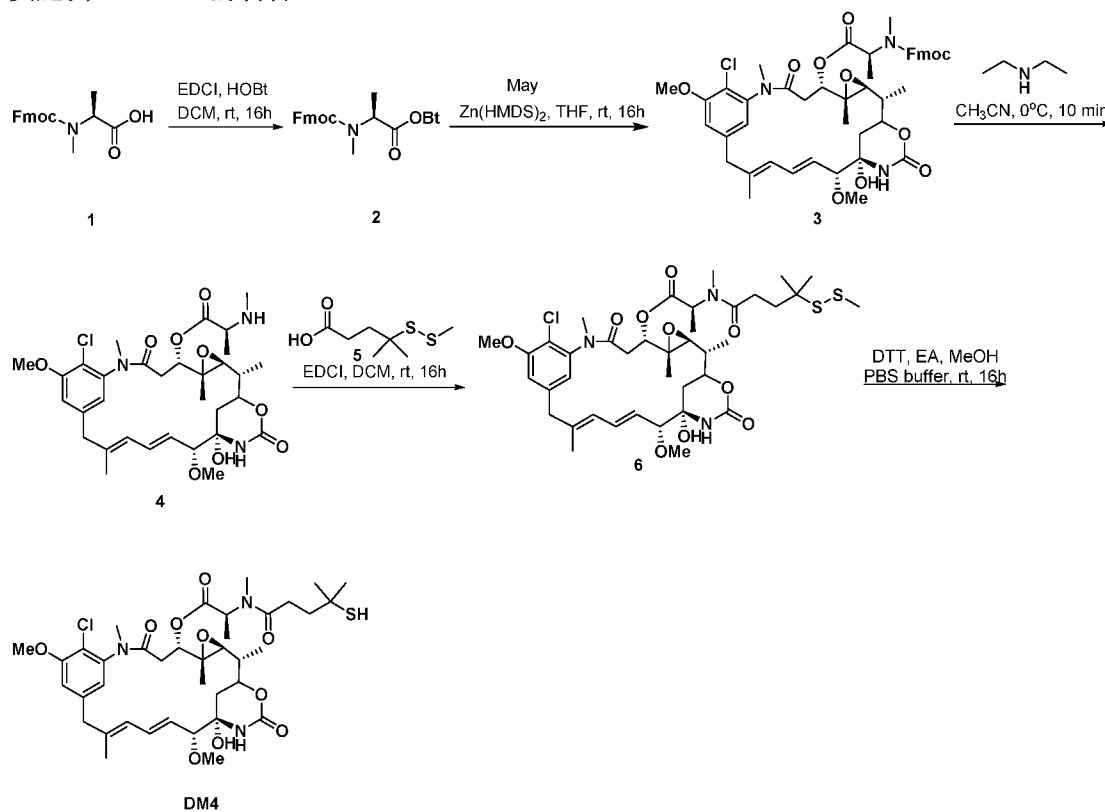
在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的制备方法反应条件温和、合成步骤简单、反应转化率高、反应过程中未观察到消旋现象、产率高、后处理简单、得到的产品纯度高、生产成本低，适合于工业化生产。

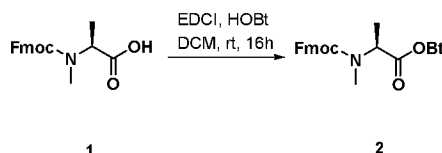
具体实施方式

实施例 1 DM4 的制备



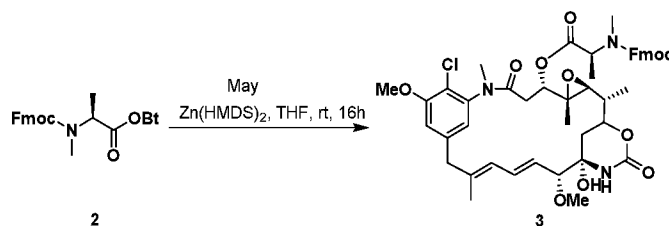
实验步骤

化合物 2 的合成:



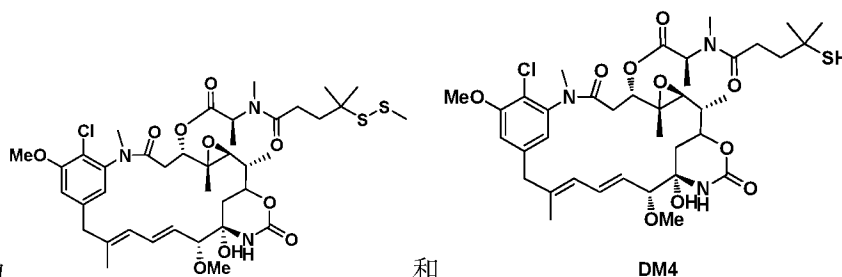
化合物 1 (5 g, 15.38 mmol) 溶于 150 mL 二氯甲烷中, 加入 1-羟基苯并三唑 (HOBT) (2.18 g, 16.15 mmol) 和 1-乙基-3-(3-二甲基丙胺) 碳二亚胺 (EDCI) (3.82 g, 20 mmol)。反应液室温 (25℃) 搅拌过夜。减压移除溶剂, 剩余物硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化得 5.5g 产物 2, 为白色固体, 收率 81%, 纯度 96% (LCMS, 214 nm)。LCMS (ESI) m/z 465.1 ($M + Na$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77-7.74 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 6H), 4.94 (q, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.68 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

化合物 3 的合成:



氩气保护下, 将美登醇 (2 g, 3.55 mmol) 溶于 100 mL 干燥四氢呋喃中, 室温下逐滴缓慢加入 Zn(HMDS)₂ (5.7 mL, 14.2 mmol)。反应液室温 25℃ 搅拌 5 分钟, 将化合物 2 (4 g, 9.05 mmol) 溶于 40 mL 四氢呋喃中逐滴缓慢加入, 反应液室温 (25℃) 搅拌过夜。缓慢加入 1M 稀盐酸 100mL 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次 (100 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10:1) 得 1.3 g 产品 3, 为浅棕黄色固体, 产率 42%, 回收美登醇 760mg。LC-MS (ESI) m/z 872.3 ($M + H$)⁺。HPLC: Chiral OD-H Column (4.6×150 mm) detected at 254 nm; CO₂/MeOH=55:45; 保留时间: $t(S)=2.85$ min, ee:>99.9%, purity:99% by LCMS (254 nm)。

需说明的是, 2.85min 出峰的产物继续反应得到的化合物 6 以及 DM4, 分别与商品化的 DM4-SMe、



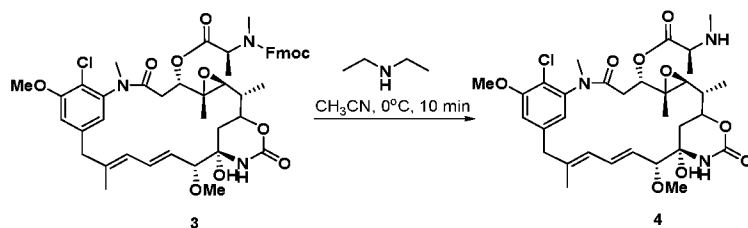
性 HPLC 图谱保留时间一致, 因此确认 2.85min 出峰的产物为 *S* 构型。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.79 (s,

1H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.43 & 6.41 (dd, $J_1=12.3$ Hz, $J_2=9.2$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.66 & 5.64 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 5.02 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 2H), 4.25 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.59 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.08 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.54 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.15 & 2.12 (dd, $J_1=11.2$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.29 (t, $J=5.6$ Hz, 6H), 1.22 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 0.78 (s, 3H).

CN201310081867.X 分离出了化合物 3 的两个非对映异构体, 且两个非对映异构体的氨基酸侧链手性位置 H 的化学位移有非常明显的差别, 化合物 3 (S 构型) 中氨基酸侧链手性位置 H 的化学位移是 5.03 (1H, q, $J=6.8$ Hz), 本实施例所得到的产物的化学位移为 5.02, 与该专利报道一致, 据此也可得出本实施例的产物构型为 S 构型。

化合物 4 的合成:

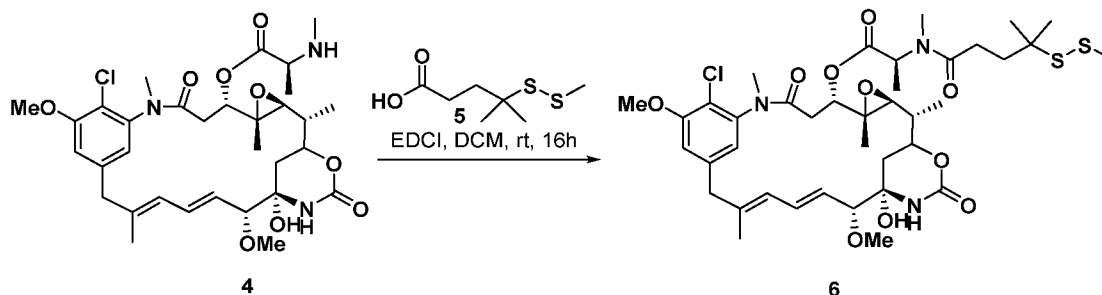


上一步 2.85min 出峰的反应产物 3 (1.3 g, 1.5 mmol) 溶于 50 mL 乙腈中, 冰水浴冷却至 0°C, 加入 15 mL 二乙胺, 反应液 0°C 搅拌 10 分钟。室温减压浓缩, 加入 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次 (70 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10:1) 得 870 mg 产品 4, 为浅棕黄色固体, 产率 90%, 纯度 94% (LCMS)。LCMS (ESI) m/z 649.7 ($M+H$)⁺。

HPLC: 手性柱 Eclipse XDB-C18 (5 μ m, 4.6*150 mm), 流动相 A: 0.01% 三氟乙酸水溶液, 流动相 B: 0.01% 三氟乙酸乙腈溶液, 梯度洗脱 0→2min, A:B=95:5; 2→9min, A:B=95:5→5:95; 9→15min, A:B=5:95。紫外吸收波长 214nm, 柱温 40°C, 流速 1.2ml/min, 进样量 10 μ L, MS (ESI, Pos mode, 110 to 1500 amu), 保留时间 $t(S)$ =7.01 min。

将化合物 4 溶于 20 mL 乙腈中, 加入 0.5 M 稀盐酸 10 mL, 减压移除乙腈, 剩余物冷冻干燥可以得到化合物 4 的盐酸盐, 为浅黄色固体。

化合物 6 的合成:

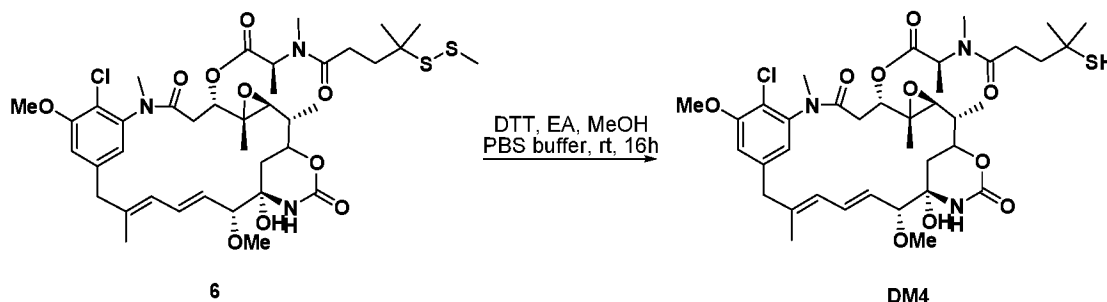


上一步反应产物**4** (870 mg, 1.34 mmol)和化合物**5** (780 mg, 4.02 mmol) 溶于50 mL二氯甲烷中, 加入1-乙基-3(3-二甲基丙胺)碳二亚胺 (EDCI)、(768 mg, 4.02 mmol), 反应液氮气保护下室温25℃搅拌过夜。减压移除溶剂, 剩余物硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=20:1) 得1.04 g产品**6**, 为白色固体, 产率94%。LCMS (ESI) m/z 827.3 ($M + H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.82 (s, 1H), 6.74 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.44 & 6.42 (dd, $J_1=15.6$ Hz, $J_2=11.2$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.68 & 5.66 (dd, $J_1=12.4$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 5.40 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.65 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.12 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.61 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 & 2.17 (dd, $J_1=11.2$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.29 (d, $J=5.2$ Hz, 6H), 1.25 (d, $J=3.2$ Hz, 6H), 0.80 (s, 3H).

J. Med. Chem. **2006**, 49, 4392-4408 报道了化合物**6**的两个非对映异构体, 且两个非对映异构体的氨基酸侧链手性位置H的化学位移有非常明显的差别, 本实施例所得到的产物的化学位移, 与该文献记载的S构型的化学位移报道一致, 据此也可得出本实施例的产物构型为S构型。

HPLC: 手性柱 Eclipse XDB-C18 (5 μ m, 4.6*150 mm), 流动相 A: 0.01%三氟乙酸水溶液, 流动相 B: 0.01%三氟乙酸乙腈溶液, 梯度洗脱 0→2min, A:B=95:5; 2→9min, A:B=95:5→5:95; 9→15min, A:B=5:95。紫外吸收波长 214nm, 柱温 40℃, 流速 1.2ml/min, 进样量 10 μ L, MS (ESI, Pos mode, 110 to 1500 amu), 保留时间 t_r (S)=9.93 min。

化合物 DM4 的合成:



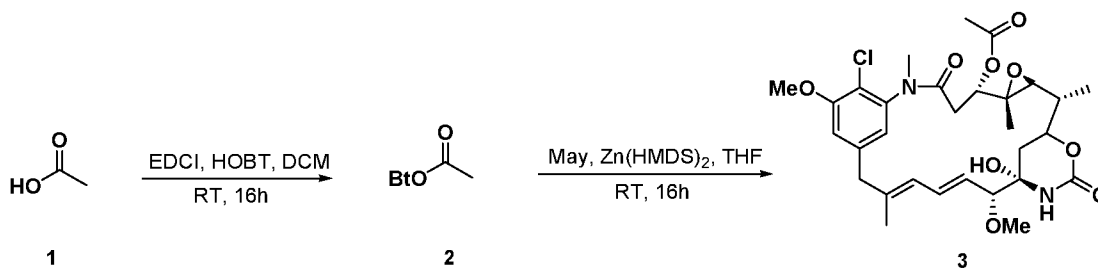
上一步反应产物**5** (1.04 g, 1.26 mmol)溶于 50 mL 乙酸乙酯中, 将二硫代苏糖醇 (DTT) (1.55 g, 10.06 mmol)溶于 50 mL 甲醇中加入, 加入 PH=7.5 的磷酸钾缓冲溶液 94 mL。反应液在氮气保护下

(25℃) 搅拌 2 天。加入 PH=6.0 的磷酸钾缓冲溶液 80 mL 淬灭反应。乙酸乙酯萃取 3 次(80 mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品使用制备 HPLC (CH₃CN in H₂O-0.05% 三氟乙酸 (TFA) from 5% to 95%) 纯化得到 610 mg 产物 **DM4**, 为白色固体, 产率 62%。LCMS (ESI) m/z 780.7 (M + H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.83 (s, 1H), 6.74 (d, J =11.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.44 & 6.42 (dd, J_1 =15.6 Hz, J_2 =11.2 Hz, 1H), 5.69 & 5.65 (dd, J_1 =15.2 Hz, J_2 =11.2 Hz, 1H), 5.41 (q, J =7.2 Hz, 1H), 4.80 & 4.77 (dd, J_1 =12.0 Hz, J_2 =3.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J =11.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.63 (d, J =12.8 Hz, 1H), 3.51 (d, J =8.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.12 (d, J =12.4 Hz, 1H), 3.04 (d, J =9.6 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.21 & 2.17 (dd, J_1 =14.4 Hz, J_2 =3.2 Hz, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (d, J =14.0 Hz, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.31-1.28 (m, 6H), 0.80 (s, 3H)。

J. Med. Chem. **2006**, 49, 4392-4408 报道了化合物 DM4 的两个非对映异构体, 且两个非对映异构体的氨基酸侧链手性位置 H 的化学位移有非常明显的差别, 本实施例所得到的产物的化学位移, 与该文献记载的 *S* 构型的化学位移报道一致, 据此也可得出本实施例的产物构型为 *S* 构型。

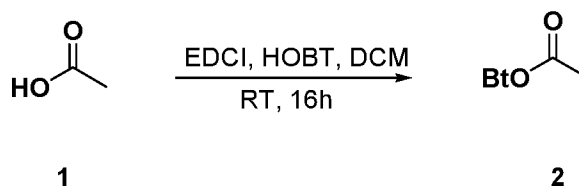
HPLC: 手性柱 Eclipse XDB-C18 (5 μ m, 4.6*150 mm), 流动相 A: 0.01%三氟乙酸水溶液, 流动相 B: 0.01%三氟乙酸乙腈溶液, 梯度洗脱 0→2min, A:B=95:5; 2→9min, A:B=95:5→5:95; 9→15min, A:B=5:95。紫外吸收波长 214nm, 柱温 40℃, 流速 1.2ml/min, 进样量 10 μ L, MS (ESI, Pos mode, 110 to 1500 amu), 保留时间 $t(S)$ =9.46 min。

实施例 2 化合物 3 的制备



实验步骤

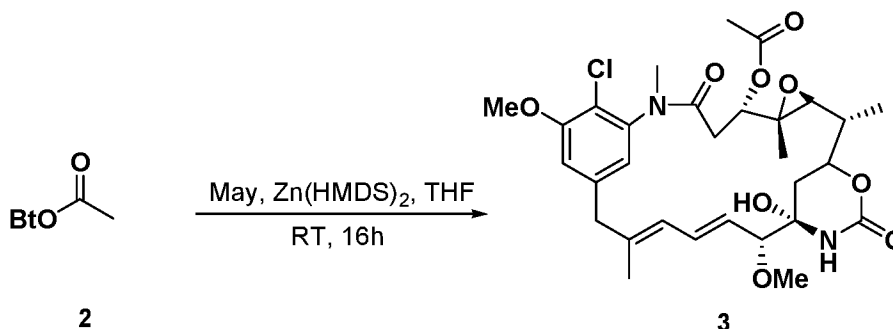
化合物 2 的合成:



乙酸(500 mg, 8.33 mmol)溶于 50 mL 二氯甲烷中, 加入 1-羟基苯并三唑(HOBT) (1.08 g, 7.97 mmol) 和 1-乙基-3(3-二甲基丙胺)碳二亚胺 (EDCI) (2.08 g, 10.83 mmol)。反应液室温 (25℃) 搅拌过夜。减压移除溶剂, 剩余物硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得 1 g 产物 **2**, 为白色固体, 收率 68%。LCMS (ESI) m/z = 178.1 (M + H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08–7.93 (m,

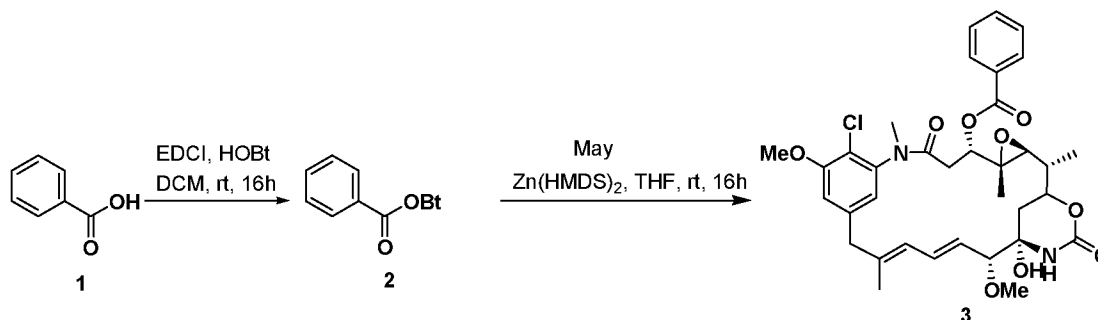
1H), 7.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J_1 = 15.6$, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).

化合物 3 的合成:



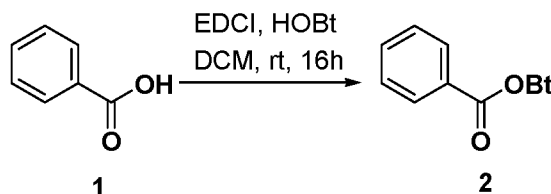
氩气保护下, 将美登醇(50 mg, 0.089 mmol)溶于 4 mL 干燥四氢呋喃中, 室温下逐滴缓慢加入 $\text{Zn}(\text{HMDS})_2$ (0.15 mL, 0.355 mmol)。反应液室温搅拌 5 分钟, 将化合物 2(40 mg, 0.23 mmol)溶于 30 mL 四氢呋喃中逐滴缓慢加入, 反应液室温 (25°C) 搅拌过夜。缓慢加入 1M 稀盐酸 5 mL 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10:1) 得 26 mg 产品 3, 为浅黄色固体, 产率 48%, 回收美登醇 20 mg。LC-MS (ESI) $m/z = 607.3$ ($M + H$)⁺. purity: 97.8% by LCMS (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.17 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.65 (dd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.53-1.63 (m, 3H), 1.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H).

实施例 3 化合物 3 的制备



实验步骤

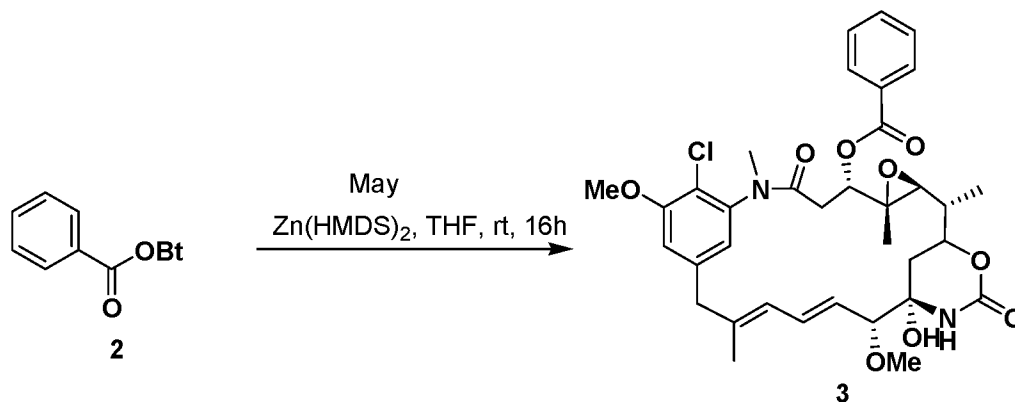
化合物 2 的合成:



化合物 1(490 mg, 4 mmol)溶于 40 mL 二氯甲烷中, 加入 1-羟基苯并三唑(HOBT) (567 mg, 4.2 mmol)

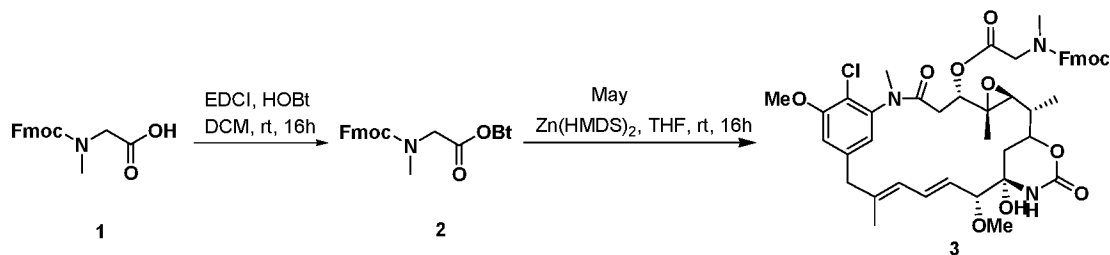
和 1-乙基-3-(3-二甲基丙胺)碳二亚胺 (EDCI) (993 mg, 5.2 mmol)。反应液室温 (25°C) 搅拌过夜。减压移除溶剂, 剩余物硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2: 1)纯化得 950 mg 产物 **2**, 为白色固体, 收率 93%, 纯度 98% (LCMS, 214 nm)。LCMS (ESI) m/z = 240.1 ($M + H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.29 (d, J =8.0 Hz, 2H), 8.11 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.79 (t, J =8.0 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.50-7.43 (m, 2H)。

化合物 **3** 的合成:



氩气保护下, 将美登醇(40 mg, 0.071 mmol)溶于 2 mL 干燥四氢呋喃中, 室温下逐滴缓慢加入 Zn(HMDS)₂ (0.1 mL, 0.284 mmol)。反应液室温 25°C 搅拌 5 分钟, 将化合物 **2**(47 mg, 0.18 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中逐滴缓慢加入, 反应液室温 (25°C) 搅拌过夜。缓慢加入 1M 稀盐酸 5 mL 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次(15 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=20:1) 得 21 mg 产品 **3**, 为白色固体, 产率 45%, 回收美登醇 16 mg。LC-MS (ESI) m/z = 669.7 ($M + H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06 (d, J =7.2 Hz, 2H), 7.67 (t, J =7.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J =8.0 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.31 & 6.27 (dd, J_1 =15.2 Hz, J_2 =10.8 Hz, 1H), 5.82 (d, J =11.2 Hz, 1H), 5.02 & 4.99 (dd, J_1 =12.0 Hz, J_2 =3.6 Hz, 1H), 4.77 & 4.73 (dd, J_1 =15.6 Hz, J_2 =9.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J =11.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.46 (d, J =12.8 Hz, 1H), 3.35 (d, J =8.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.16 (d, J =9.6 Hz, 1H), 2.76 (t, J =12.8 Hz, 1H), 2.37 & 2.34 (dd, J_1 =15.6 Hz, J_2 =2.8 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.62 (d, J =13.6 Hz, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.31 (d, J =6.4 Hz, 3H), 1.17 (t, J =12.8 Hz, 1H), 0.84 (s, 3H)。

实施例 4 化合物 **3** 的制备



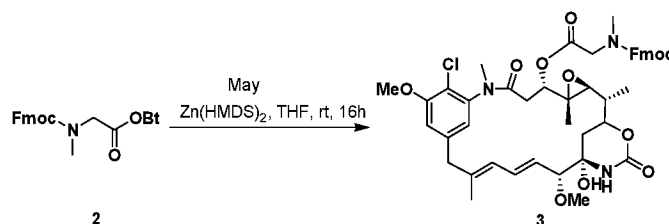
实验步骤

化合物 2 的合成:



化合物 1 (100 mg, 0.32 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 1-羟基苯并三唑(HOBT) (48 mg, 0.35 mmol)和 1-乙基-3-(3-二甲基丙胺)碳二亚胺 (EDCI) (80 mg, 0.42 mmol)。反应液室温 (25℃) 搅拌过夜。减压移除溶剂, 剩余物硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得 110 mg 产物 2, 为白色固体, 收率 80%。LCMS (ESI) $m/z = 451.0 (M + Na)^+$ 。

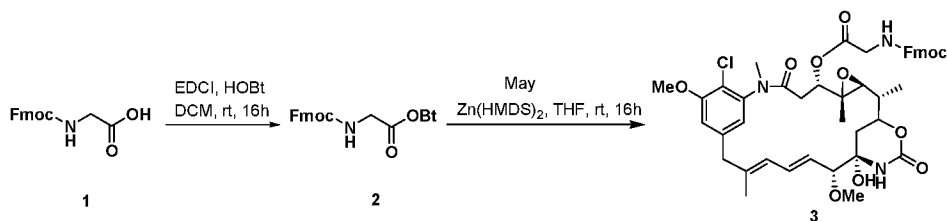
化合物 3 的合成:



氩气保护下, 将美登醇(30 mg, 0.053 mmol)溶于 5 mL 干燥四氢呋喃中, 室温下逐滴缓慢加入 Zn(HMDS)_2 (108 μL , 0.26 mmol)。反应液室温 25℃ 搅拌 5 分钟, 将化合物 2 (57 mg, 0.13 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中逐滴缓慢加入, 反应液室温 (25℃) 搅拌过夜。缓慢加入 1M 稀盐酸 10 mL 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10:1) 得 20 mg 产品 3, 为浅棕黄色固体, 产率 43%, 回收美登醇 12 mg。LC-MS (ESI) $m/z = 858.2 (M + H)^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=15.6$ Hz, 2H), 6.48-6.41(m, 1H), 6.29-6.24 (m, 2H), 5.77-5.71 (m, 1H), 4.98 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=12$ Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 2H), 4.30-4.22 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 5H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.53 (t, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=14$ Hz, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 6H), 0.86 (s, 3H)。

实施例 5 化合物 3 的制备



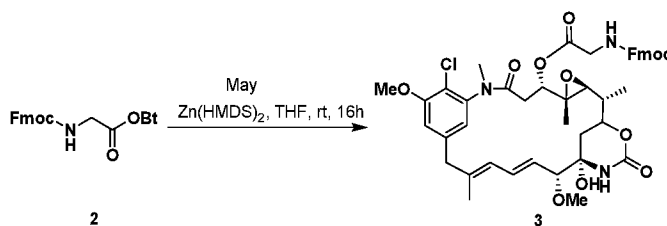
实验步骤

化合物 2 的合成:



化合物 1(100mg, 0.34 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 1-羟基苯并三唑 (HOBT) (50 mg, 0.37 mmol)和 1-乙基-3-(3-二甲基丙胺)碳二亚胺 (EDCI) (84 mg, 0.44 mmol)。反应液室温 (25℃) 搅拌过夜。减压移除溶剂, 剩余物硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得 81 mg 产物 2, 为白色固体, 收率 58%。LCMS (ESI) $m/z = 436.9$ ($M + \text{Na}$)⁺。

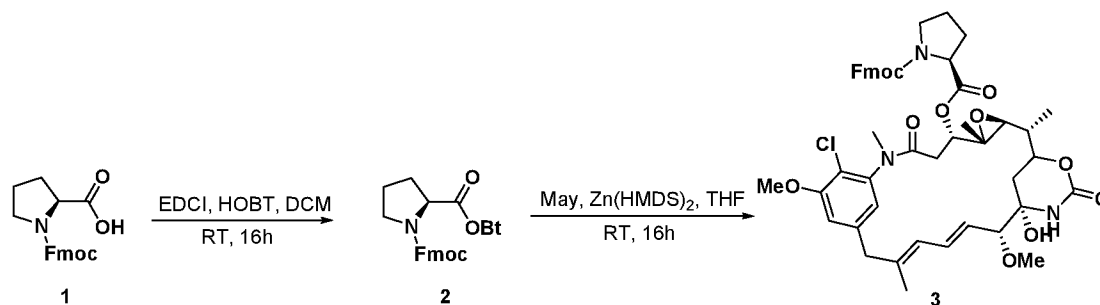
化合物 3 的合成:



氩气保护下, 将美登醇(30 mg, 0.053 mmol)溶于 5 mL 干燥四氢呋喃中, 室温下逐滴缓慢加入 Zn(HMDS)_2 (107 μL , 0.26 mmol)。反应液室温 25℃ 搅拌 5 分钟, 将化合物 2(55 mg, 0.13 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中逐滴缓慢加入, 反应液室温 (25℃) 搅拌过夜。缓慢加入 1M 稀盐酸 10mL 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10:1)得 8 mg 产品 3, 为浅棕黄色固体, 产率 18%, 回收美登醇 18 mg。LC-MS (ESI) $m/z = 844.0$ ($M + \text{H}$)⁺。

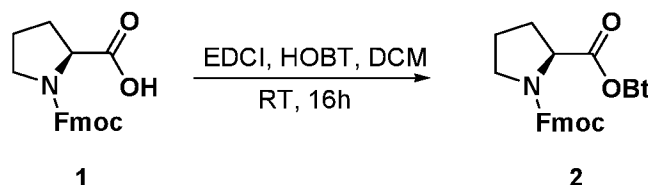
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.47-6.40 (m, 1H), 6.25-6.22 (m, 2H), 5.63-5.53 (m, 2H), 4.94 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=11.6$ Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 5H), 2.87 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.53 (t, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=14$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 5H), 0.81 (s, 3H).

实施例 6



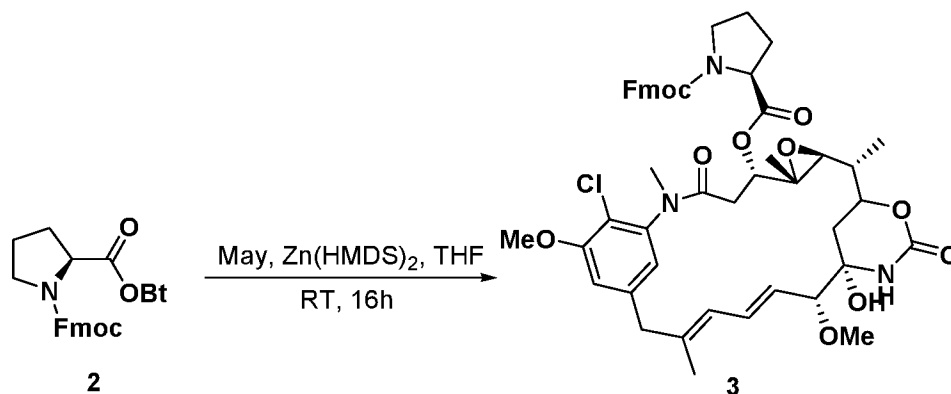
实验步骤

化合物 2 的合成:



化合物 1 (100 mg, 0.3 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 1-羟基苯并三唑 (HOBT) (50 mg, 0.36 mmol) 和 1-乙基-3-(3-二甲基丙胺) 碳二亚胺 (EDCI) (70 mg, 0.36 mmol)。反应液室温 (25°C) 搅拌过夜。减压移除溶剂, 剩余物硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化得 70 mg 产物 2, 为无色透明油状物, 收率 51.4%, (LCMS, 214 nm)。LCMS (ESI) $m/z = 477.2$ ($M + Na$)⁺。

化合物 3 的合成:

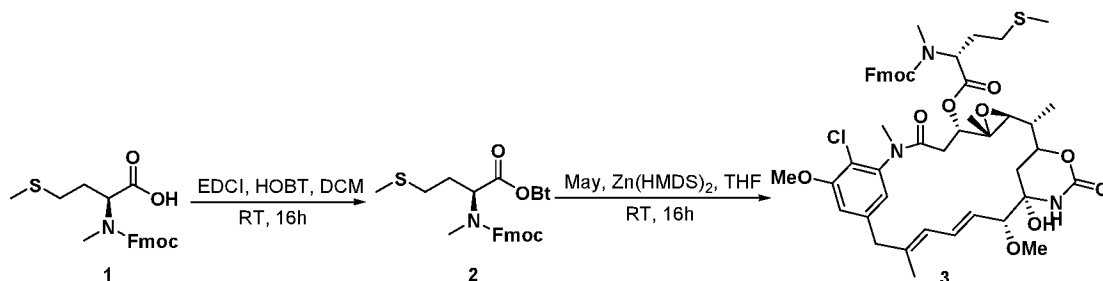


氩气保护下, 将美登醇 (42 mg, 0.075 mmol) 溶于 3 mL 干燥四氢呋喃中, 室温下加入 $Zn(HMDS)_2$ (0.1 mL, 0.23 mmol)。反应液室温搅拌 5 分钟, 将化合物 2 (70 mg, 0.15 mmol) 溶于 2 mL 四氢呋喃中逐滴缓慢加入, 反应液室温 (25°C) 搅拌过夜。缓慢加入 1M 稀盐酸 5 mL 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次 (20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=30:1) 得 32 mg 产品 3, 为白色固体, 产率 48%, 回收美登醇 16 mg。LCMS (ESI) $m/z = 884.0$ ($M + H$)⁺, HPLC: Chiral OD-H Column (4.6×150 mm) detected at 254 nm; CO₂/MeOH=55:45; 保留时间: $t(S)=2.27$ min, ee:>99.9%, purity:99% by LCMS (254 nm)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J_1 = 19.2$, $J_2 = 7.6$ Hz, 2H),

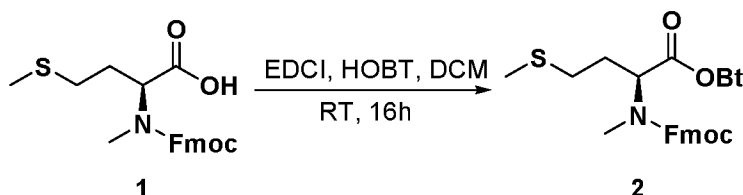
7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28- 7.32 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.48 (dd, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.52 (dd, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.43- 4.50 (m, 1H), 4.26- 4.37 (m, 3H), 4.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.67- 3.71 (m, 1H), 3.48- 3.60 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.09- 3.19 (m, 4H), 2.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.51- 2.59 (m, 1H), 2.16- 2.24 (m, 2H), 2.07- 2.12 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.79 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.43- 1.54 (m, 1H), 1.26- 1.31 (m, 5H), 0.88 (s, 3H).

实施例 7



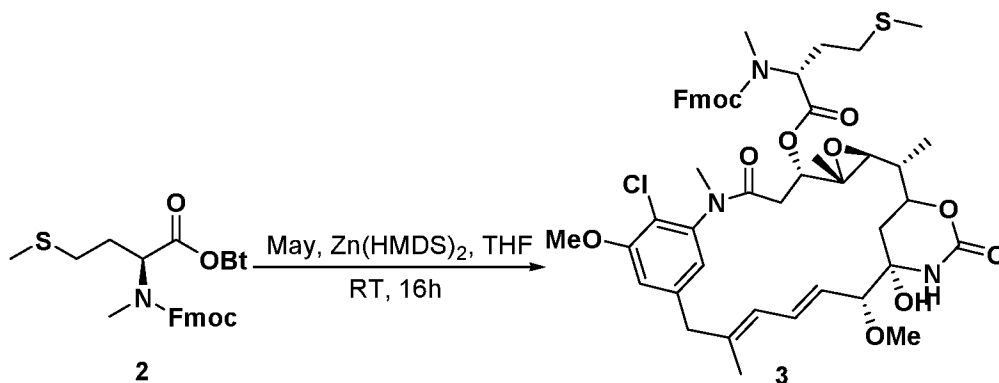
实验步骤

化合物 2 的合成:



化合物 **1** (200 mg, 0.52 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 1-羟基苯并三唑 (HOBT) (84 mg, 0.62 mmol) 和 1-乙基-3-(3-二甲基丙胺) 碳二亚胺 (EDCI) (120 mg, 0.62 mmol)。反应液室温 (25°C) 搅拌过夜。减压移除溶剂, 剩余物硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1: 1) 纯化得 120 mg 产物 **2**, 为白色泡沫状固体, 收率 46%。LCMS (ESI) $m/z = 525.2$ ($M + Na$)⁺。

化合物 3 的合成:

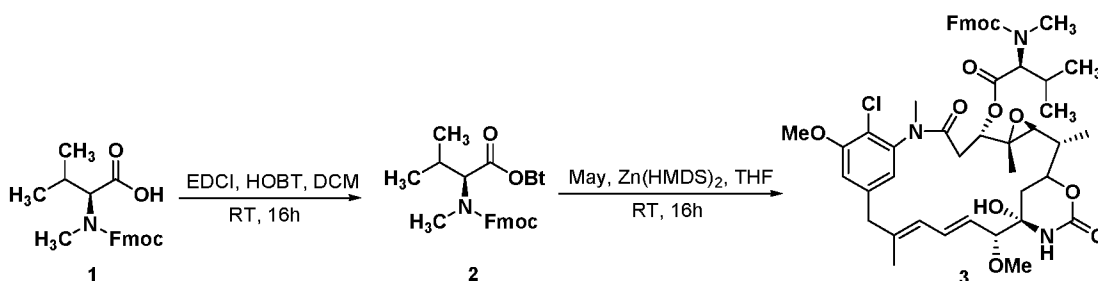


氩气保护下, 将美登醇 (56 mg, 0.1 mmol) 溶于 3 mL 干燥四氢呋喃中, 室温下加入 $Zn(HMDS)_2$ (0.1

mL, 0.23 mmol)。反应液室温 25℃ 搅拌 5 分钟, 将化合物 **2**(100 mg, 0.2 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中逐滴缓慢加入, 反应液室温 (25℃) 搅拌过夜。缓慢加入 1M 稀盐酸 5 mL 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次(10 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=30:1) 得 41 mg 产品 **3**, 为白色固体, 产率 44%, 回收美登醇 23 mg。LCMS (ESI) m/z 932.2 ($M + H$)⁺; HPLC: Chiral OD-H Column (4.6 × 150 mm) detected at 254 nm; CO₂/MeOH=55:45; 保留时间: $t(S)$ =2.22 min, ee:>99.9%, purity:99% by LCMS (254 nm)。

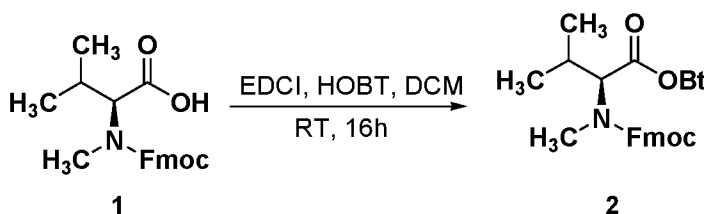
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34- 7.44 (m, 3H), 7.25- 7.28 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 15.3, 11.2$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.81 (dd, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.09 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.50- 2.61 (m, 4H), 2.29- 2.43 (m, 2H), 1.93- 2.16 (m, 6H), 1.65 (s, 1H), 1.56 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.41- 1.49 (m, 1H), 1.19- 1.29 (m, 5H), 0.78 (s, 3H)。

实施例 8



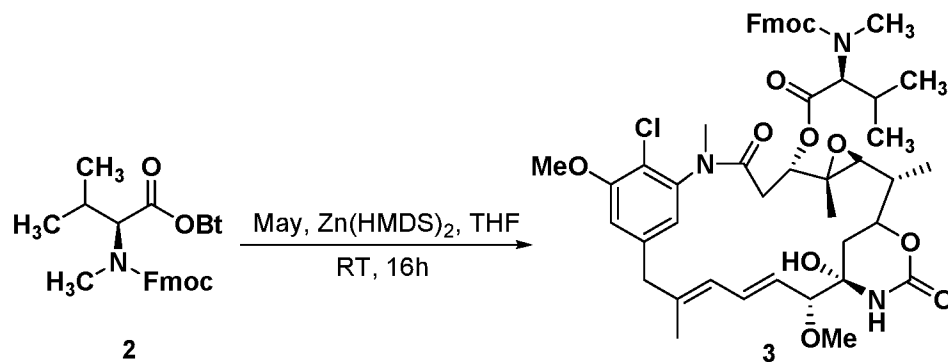
实验步骤

化合物 2 的合成:



化合物 **1**(200 mg, 0.57 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 1-羟基苯并三唑 (HOBT) (80 mg, 0.59 mmol)和 1-乙基-3(3-二甲基丙胺)碳二亚胺 (EDCI) (141 mg, 0.74 mmol)。反应液室温 (25℃) 搅拌过夜。减压移除溶剂, 剩余物硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得 210 mg 产物 **2**, 为白色固体, 收率 77%, 纯度 100% (LCMS, 254 nm)。LCMS (ESI) m/z 485.1 ($M + H$)⁺。

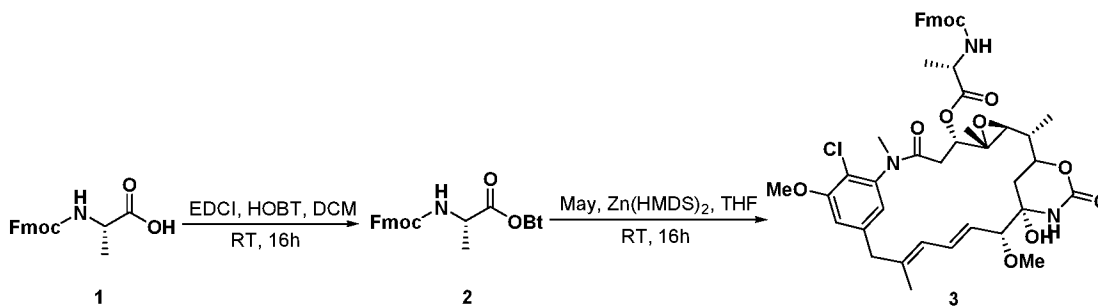
化合物 3 的合成:



氩气保护下, 将美登醇(50 mg, 0.089 mmol)溶于 5 mL 干燥四氢呋喃中, 室温下逐滴缓慢加入 $\text{Zn}(\text{HMDS})_2$ (0.15 mL, 0.355 mmol)。反应液室温搅拌 5 分钟, 将化合物 **2** (109 mg, 0.226 mmol) 溶于 2 mL 四氢呋喃中逐滴缓慢加入, 反应液室温搅拌过夜。缓慢加入 1M 稀盐酸 5 mL 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=10:1)得 14 mg 产品 **3**, 为白色固体, 产率 18%, 回收美登醇 25 mg。LC-MS (ESI) m/z = 900.1 ($M + H$)⁺。Purity: 100% by LCMS (254 nm), HPLC: Chiral OD-H Column (4.6 $\times$ 150 mm) detected at 254 nm; CO_2/MeOH =55:45; 保留时间: t_r (S)=2.09 min, ee:>99.9%, purity:99% by LCMS (254 nm)。

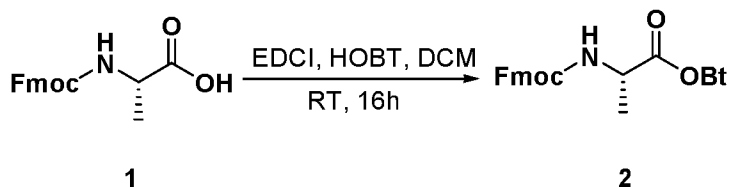
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.72 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.65 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.47 - 6.40 (m, 2H), 5.69 (dd, $J_1=14.8$ Hz, $J_2=9.2$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, 1H), 4.87 (q, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.66 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.10 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.11 (dd, $J_1=14.4$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63 (br, 1H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.29 (t, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。

实施例 9



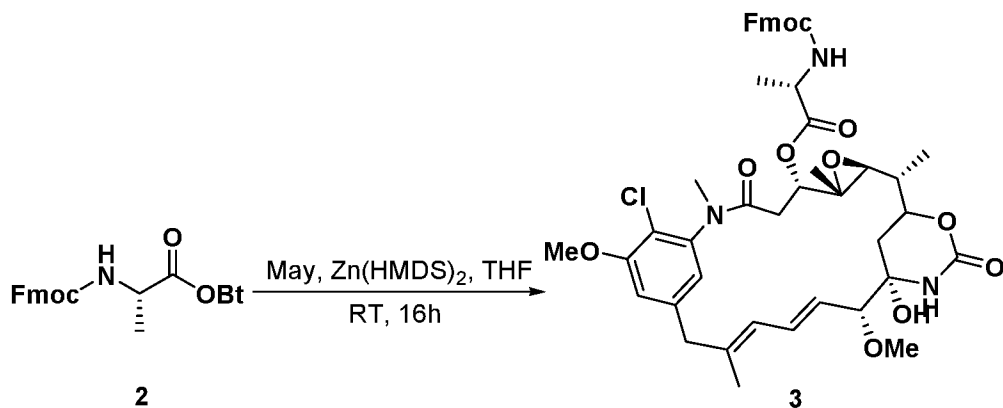
实验步骤

化合物 **2** 的合成:



化合物 **1** (310 mg, 1 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 1-羟基苯并三唑 (HOBT) (135 mg, 1.2 mmol) 和 1-乙基-3-(3-二甲基丙胺) 碳二亚胺 (EDCI) (192 mg, 1.2 mmol)。反应液室温 (25°C) 搅拌过夜。减压移除溶剂, 剩余物硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1: 1) 纯化得 240 mg 产物 **2**, 为白色泡沫状固体, 收率 56.1%。LCMS (ESI) m/z 451.1 ($M + \text{Na}$)⁺。

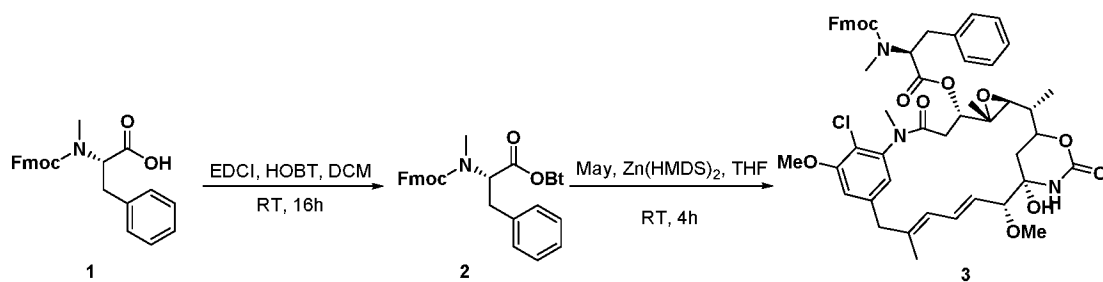
化合物 **3** 的合成:



氩气保护下, 将美登醇 (56 mg, 0.1 mmol) 溶于 3 mL 干燥四氢呋喃中, 室温下加入 Zn(HMDS)_2 (0.1 mL, 0.23 mmol)。反应液室温 25°C 搅拌 5 分钟, 将化合物 **2** (86 mg, 0.2 mmol) 溶于 2 mL 四氢呋喃中逐滴缓慢加入, 反应液室温 (25°C) 搅拌过夜。缓慢加入 1M 稀盐酸 5 mL 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次 (15 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=30:1) 得 17 mg 产品 **3**, 为白色固体, 产率 20%, 回收美登醇 28 mg; LCMS (ESI) m/z 858.0 ($M + \text{H}$)⁺; HPLC: Chiral OD-H Column (4.6×150 mm) detected at 254 nm; CO_2/MeOH =55:45; 保留时间: $t(S)$ =1.57 min, ee:>99.9%, purity:99% by LCMS (254 nm)。

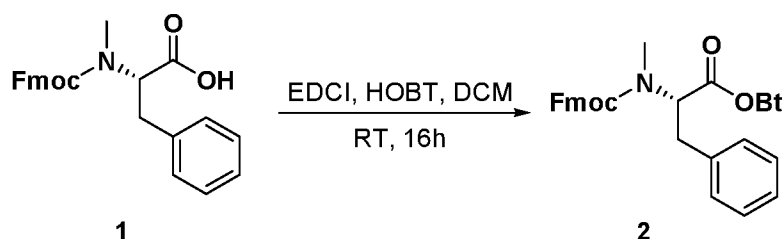
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.72 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 15.2, 11.2$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.61 (dd, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 4.51-4.58 (m, 1H), 4.11-4.27 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.11 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.55 (dd, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 14.0, 2.8$ Hz, 1H), 1.59-1.66 (m, 4H), 1.42-1.54 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21-1.29 (m, 4H), 0.82 (s, 3H)。

实施例 10



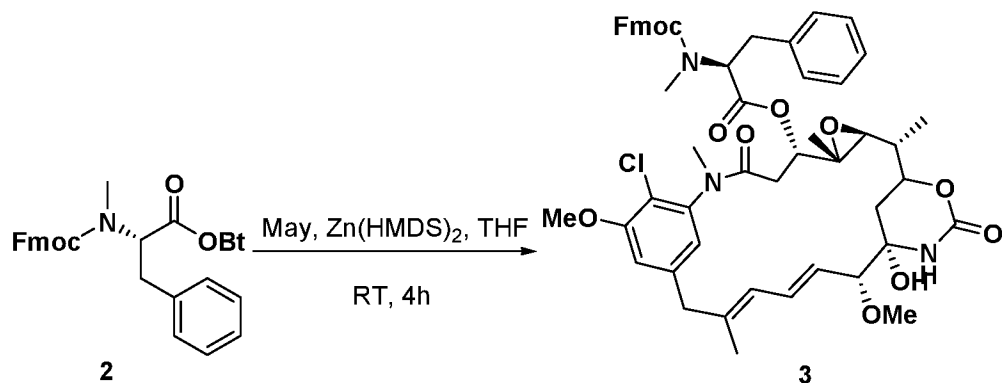
实验步骤

化合物 2 的合成:



化合物 1(401 mg, 1 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 1-羟基苯并三唑 (HOBT) (135 mg, 1.2 mmol)和 1-乙基-3(3-二甲基丙胺)碳二亚胺 (EDCI) (192 mg, 1.2 mmol)。反应液室温 (25℃) 搅拌过夜。减压移除溶剂, 剩余物硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3: 1)纯化得 340 mg 产物 2, 为白色泡沫状固体, 收率 65.6%。LCMS (ESI) m/z 541.2 ($M + Na$)⁺。

化合物 3 的合成:

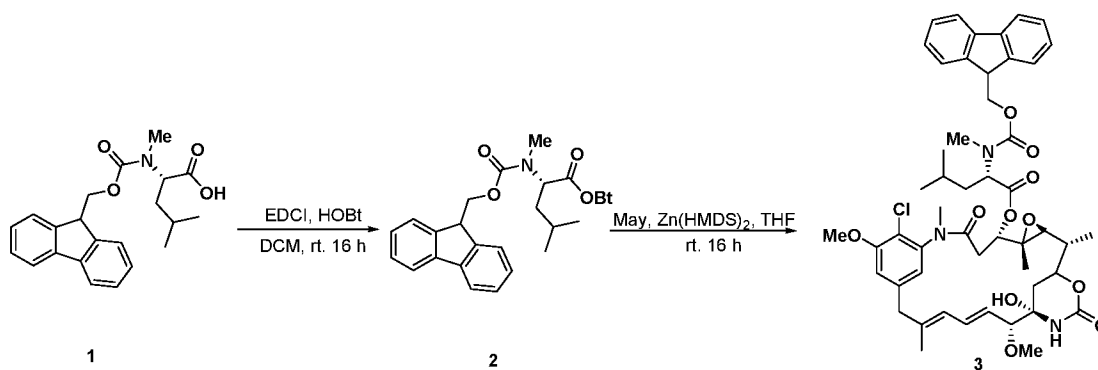


氩气保护下, 将美登醇(56 mg, 0.1 mmol)溶于 3 mL 干燥四氢呋喃中, 室温下加入 $Zn(HMDS)_2$ (0.1 mL, 0.23 mmol)。反应液室温 25℃ 搅拌 5 分钟, 将化合物 2(104 mg, 0.2 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中逐滴缓慢加入, 反应液室温 (25℃) 搅拌过夜。缓慢加入 1M 稀盐酸 5 mL 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次(10 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=30:1) 得 41 mg 产品 3, 为白色固体, 产率 43.3%, 回收美登醇 20 mg; LCMS (ESI) m/z 948.0 ($M + H$)⁺; HPLC: Chiral OD-H Column (4.6 × 150 mm) detected at 254 nm; CO₂/MeOH=55:45; 保留时间: $t(S)$ =2.22 min, ee:>99.9%, purity:99% by LCMS (254 nm)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34- 7.40 (m, 1H), 7.29- 7.34 (m, 3H),

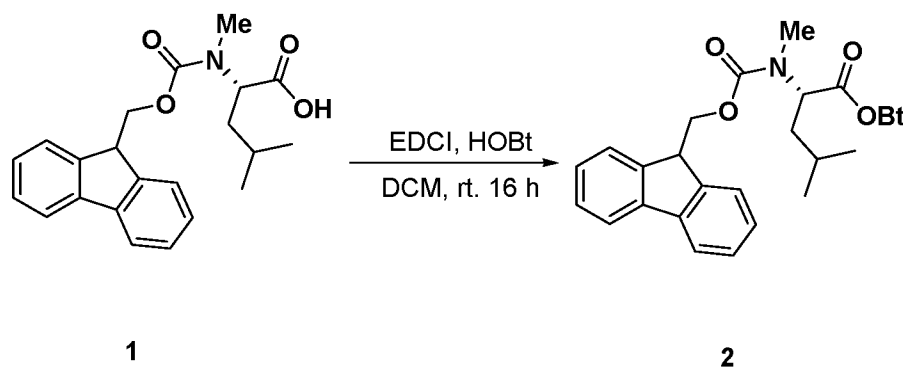
7.28 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.12- 7.22 (m, 4H), 6.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.73- 6.77 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.77 (dd, $J = 15.2, 9.2$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.82 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.93- 3.99 (m, 4H), 3.75- 3.84 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.21 (dd, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 3.03- 3.11 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (dd, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 12.4$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 14.0, 2.8$ Hz, 1H), 1.58- 1.68 (m, 4H), 1.43- 1.53 (m, 1H), 1.23- 1.31 (m, 5H), 0.82 (s, 3H).

实施例 11



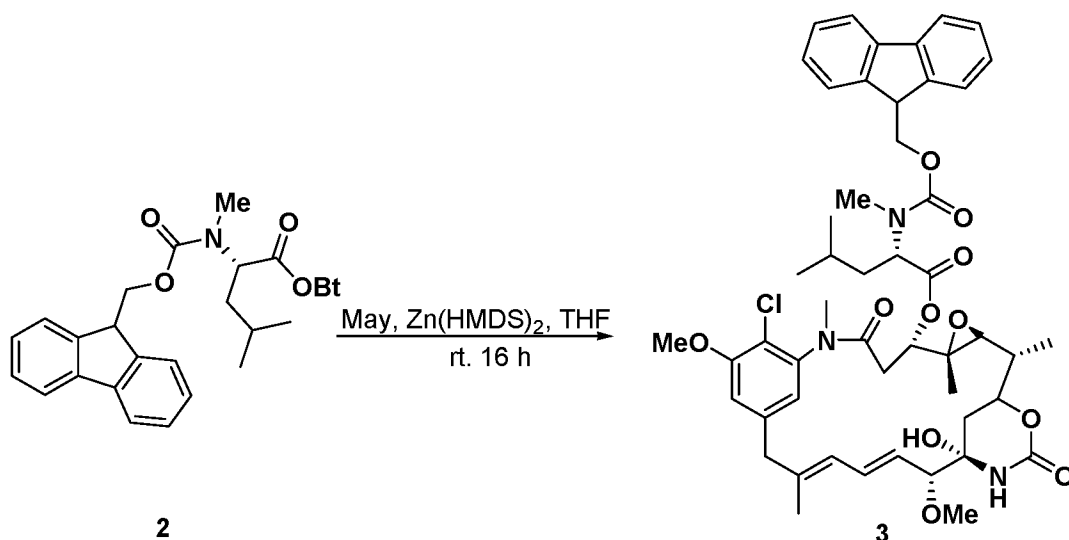
实验步骤

化合物 2 的合成:



化合物 1(300 mg, 0.82 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中,加入 1-羟基苯并三唑(HOBT) (116 mg, 0.86 mmol)和 1-乙基-3-(3-二甲基丙胺)碳二亚胺(EDCI) (204 mg, 1.06 mmol)。反应液室温(25℃)搅拌过夜。减压移除溶剂,剩余物硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得 320 mg 产物 2, 为白色固体,收率 81%。LCMS (ESI) m/z 485.1 ($M + H$)⁺

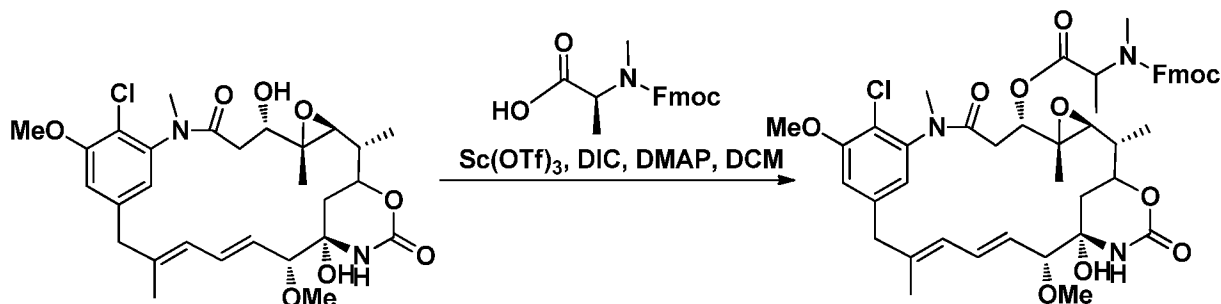
化合物 3 的合成:



氩气保护下, 将美登醇(50 mg, 0.089 mmol)溶于 4 mL 干燥四氢呋喃中, 室温下逐滴缓慢加入 Zn(HMDS)_2 (0.15 mL, 0.355 mmol)。反应液室温 25℃ 搅拌 5 分钟, 将化合物 **2** (110 mg, 0.226 mmol) 溶于 2 mL 四氢呋喃中逐滴缓慢加入, 反应液室温 (25℃) 搅拌过夜。缓慢加入 1M 稀盐酸 5 mL 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次 (15 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10:1) 得 30 mg 产品 **3**, 为白色固体, 产率 37%, 回收美登醇 20 mg。LC-MS (ESI) m/z 914.4 ($M+H$)⁺。HPLC: Chiral OD-H Column (4.6 × 150 mm) detected at 254 nm; CO_2/MeOH =55:45; 保留时间: $t(S)$ =1.94 min, ee:>99.9%, purity:99% by LCMS (254 nm)。

purity:100% by LCMS (254 nm), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82- 6.74 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.43 (dd, $J_1 = 15.5$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J_1 = 15.5$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.27 (s, 2H), 2.12 (dd, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 1.78 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.77 (s, 3H)。

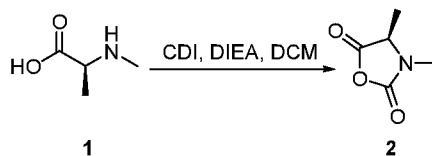
对比例 1 参照 CN201310081867.X



称取美登醇(50 mg, 0.088 mmol), Fmoc-N-甲基-L-丙氨酸(200 mg, 0.615 mmol), 三氟甲烷磺酸钪(42 mg, 0.086 mmol), N, N-二甲基吡啶(32 mg, 0.262 mmol)置于干燥的 Schlenk 瓶中, 置换氩气 3 次, 冷却至-8℃, 加入 8 mL 二氯甲烷, 于-8℃下搅拌 0.5 小时。将 N,N-二异丙基碳二亚胺(222 mg, 1.76 mmol)逐滴缓慢加入, 继续于-8℃下搅拌 0.5 小时, 缓慢升至室温, 搅拌 2 小时。过滤回收催化剂, 稀盐酸淬灭反应(2 mL), 二氯甲烷萃取 3 次 (30 mL×3), 饱和碳酸氢钠洗涤(30 mL), 饱和食盐水洗涤(30 mL), 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗产品硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=30:1)得产品 68 mg, 产率 89%, 经手性 HPLC 分析, 产物为两个非对映异构体的混合物, Fmoc-N-Me-L-Ala-May : Fmoc-N-Me-D-Ala-May=39: 61。HPLC: Chiral OD-H Column (4.6 ×150 mm) detected at 254 nm; CO₂/MeOH=55:45; 保留时间: t(S)=2.97min, t(R)=4.03 min。

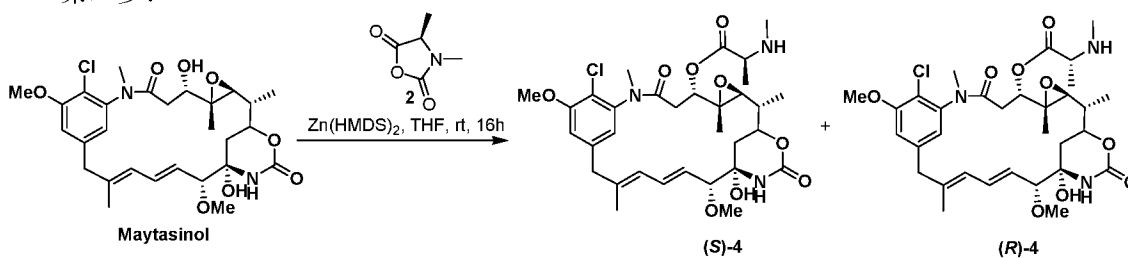
对比例 2 参照 US20060167245

第一步:



称取 N-甲基-L 丙氨酸 (3.10 g, 30 mmol) 悬浮于 600 mL 二氯甲烷中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(10 mL, 60 mmol), 超声波处理使固体分散均匀, 分批缓慢加入 N,N'-羰基二咪唑(3.7 mL, 30 mmol), 约 1h 加完, 反应液室温搅拌过夜, 硅胶过滤, 并用大量的二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩, 乙醚/石油醚重结晶得产物 1.6 g, 为白色固体, 收率 42%。¹H NMR (400 MHz, ^{d6}DMSO) δppm 3.95 (q, J=7.2 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.36 (d, J=7.6 Hz, 3H)。

第二步:



称取美登醇(500 mg, 0.89 mmol)和上一步反应产物 2(690 mg, 5.34 mmol) 于干燥的茄型瓶中, 置

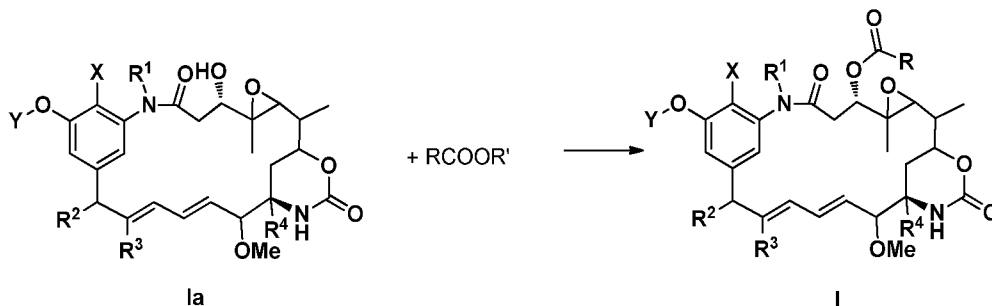
换氮气 3 次, 加入 20 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺, 室温搅拌。逐滴缓慢加入 $\text{Zn}(\text{HMDS})_2$ (2.13 mL, 5.25 mmol), 室温搅拌过夜。LCMS 检测只有 15% 的产物(S)-4, 3% 的非对映异构体(R)-4, 另有 70% 的美登醇没有发生反应。LCMS (ESI) m/z 649.7 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 产物在 3min 的 LCMS 保留时间=1.39 min; Maytasinol: 保留时间=1.66 min。

HPLC: 手性柱 Eclipse XDB-C18 (5 μm , 4.6*150 mm), 流动相 A: 0.01% 三氟乙酸水溶液, 流动相 B: 0.01% 三氟乙酸乙腈溶液, 梯度洗脱 0→2min, A:B=95:5; 2→9min, A:B=95:5→5:95; 9→15min, A:B=5:95。紫外吸收波长 214nm, 柱温 40°C, 流速 1.2ml/min, 进样量 10 μL , MS (ESI, Pos mode, 110 to 1500 amu), 保留时间 t (S)=7.01 min, t (R, minor)=7.10 min。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式, 但是本领域的技术人员应当理解, 这些仅是举例说明, 在不背离本发明的原理和实质的前提下, 可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此, 本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1、一种如式 I 所示的化合物的制备方法，其特征在于，其包括以下步骤：在有机溶剂中，在碱存在的条件下，将化合物 Ia 与 RCOOR' 进行酯交换反应，得到如式 I 所示的化合物即可；



其中，X 为氢或卤素；

Y 为氢、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、苄基或 -C(=O)R⁵；R⁵ 为 C₁-C₆ 烷基或苄基；

R¹ 为氢或 C₁-C₆ 烷基；

R² 为氢或 C₁-C₆ 烷基；

R³ 为甲基、-CH₂OH 或 -CH₂OR¹⁷；

R⁴ 为羟基、-OR¹⁷ 或巯基；

所述的 R³ 和 R⁴ 中，所述的 R¹⁷ 独立地为羟基保护基；

R 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯

基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基、

或

；其中，所述的“取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基”中的“取代”独立地为被

1 至 3 个 R¹⁰ 取代，所述的“

和

”中 α 碳原子的构型独立地为 R 型和/或 S 型；

所述的 R 中，L 独立地为化学键、取代或未取代的 -(CH₂)_m- 或“替代或未替代的 C₃-C₈ 环亚烷基”，m 为 0-20；其中，所述的“取代或未取代的 -(CH₂)_m-”中的“取代”独立地为被 1-4 个选自以下的基团所取代：-SO₃H、-P(O)(OH)₂ 和 R²³，所述的 R²³ 独立地选自 -SH、-S-S-C₁₋₄ 烷基、-CONR¹¹R¹¹ 和“被一个或多个 -NR¹¹R¹¹ 基团取代的 C₁₋₆ 烷基”；所述的“替代或未替代的 C₃-C₈ 环亚烷基”中的“替代”独立地为 C₃-C₈ 环亚烷基中一个或多个 -CH₂- 基团被选自以下的基团所替代：C₃-C₈ 环亚烷基、-O-、-S-、

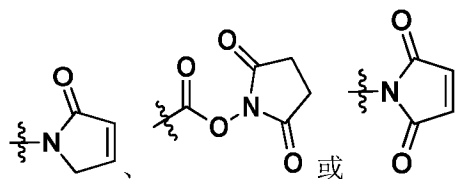
$-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8-$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$ 和 $-\text{NR}^8\text{SO}_2-$;

R^7 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或氨基酸侧链;

R^8 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{10} 独立地为氢、Pr、 $-\text{NR}^{11}\text{Pr}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{COOR}^{12}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{S-S-R}^{13}$ 、

$-\text{Si}(\text{R}^{13})_3$ 、烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环基、



或

R^{11} 独立地为氢、烷基、芳基环烷基、环烯基、杂芳基或杂环基; 或者, 两个 R^{11} 与氮原子共同形成“取代或未取代的杂环”, 其中, 所述的“取代或未取代的杂环”中的取代是指被氧代基团和烷基中的一个或多个取代;

R^{12} 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或苄基;

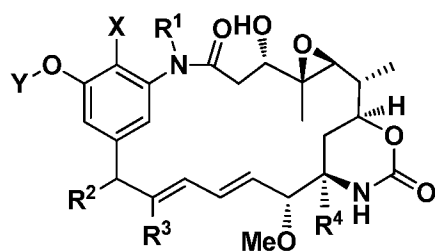
R^{13} 独立地为烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环基;

Pr 独立地为氨基保护基;

R' 为 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_5\sim\text{C}_{10}$ 的芳基、杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $\text{C}_4\sim\text{C}_{10}$ 的杂芳基、替代或未替代的“杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $\text{C}_4\sim\text{C}_{10}$ 的杂环基”、卤素取代的 $\text{C}_5\sim\text{C}_{10}$ 的芳基或 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 的环烷基; 其中, 所述的“替代”是指杂环基中一个或多个 $-\text{CH}_2-$ 基团被



2、如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法, 其特征在于:



所述的化合物 Ia 为

Ia1

;

和/或,

当所述的 X 为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或,

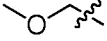
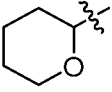
当所述的 Y 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基时, 所述的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基为甲基;

和/或,

当所述的 R^1 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基时, 所述的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基为甲基;

和/或,

当所述的 R^{17} 为羟基保护基时, 所述的羟基保护基为三甲基硅基、三乙基硅基、叔丁基二甲基硅

基、叔丁基二苯基硅基、乙酰基、苯甲酰基、 或  ;

和/或,

当所述的 R 为取代或未取代的烷基时, 所述的烷基为 C_1 - C_{14} 烷基;

和/或,

当所述的 R 为取代或未取代的芳基时, 所述的芳基为 C_5 - C_{10} 芳基;

和/或,

当所述的 R 为取代或未取代的环烷基时, 所述的环烷基为 C_3 - C_8 环烷基;

和/或,

当所述的 R 为取代或未取代的环烯基时, 所述的环烯基为 C_5 - C_{10} 环烯基;

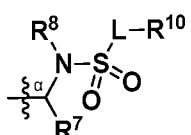
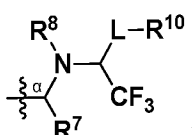
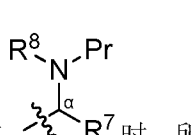
和/或,

当所述的 R 为取代或未取代的杂芳基时, 所述的杂芳基为杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_5 \sim C_{10}$ 的杂芳基;

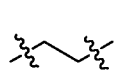
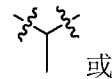
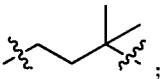
和/或,

当所述的 R 为取代或未取代的杂环基时, 所述的杂环基为杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_3 \sim C_{10}$ 的杂环基;

和/或,

当所述的 R 为 、、 或  时, 所述的“ α 碳原子的构型”独立地为 S 型;

和/或,

当所述的 L 独立地为取代或未取代的 $-(CH_2)_m$ -时, 所述的 $-(CH_2)_m$ -为亚甲基、、 或  ;

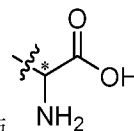
和/或,

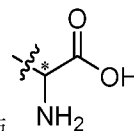
当所述的 L 独立地为取代或未取代的 $-(CH_2)_m$ -时, 所述的 m 为 1-10;

和/或,

当所述的 R^7 独立地为 C_1 - C_6 烷基时, 所述的 C_1 - C_6 烷基为甲基、异丙基、仲丁基或异丁基;

和/或,



当所述的 R^7 独立地为氨基酸侧链时, 所述的氨基酸侧链为与  形成氨基酸的基团, 其中, 所述的 “*” 碳原子的构型为 *R* 型和/或 *S* 型;

和/或,

当所述的 R^8 独立地为 C_1 - C_6 烷基时, 所述的 C_1 - C_6 烷基为甲基;

和/或,

当所述的 R^{10} 独立地为烷基时, 所述的烷基为 C_1 - C_6 烷基;

和/或,

当所述的 R^{10} 独立地为芳基时, 所述的芳基为 C_5 - C_{10} 芳基;

和/或,

当所述的 R^{10} 独立地为环烷基时, 所述的环烷基为 C_3 - C_8 环烷基;

和/或,

当所述的 R^{10} 独立地为环烯基时, 所述的环烯基为 C_5 - C_{10} 环烯基;

和/或,

当所述的 R^{10} 独立地为杂芳基时, 所述的杂芳基为杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_5 \sim C_{10}$ 的杂芳基;

和/或,

当所述的 R^{10} 独立地为杂环基时, 所述的杂环基为杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_3 \sim C_{10}$ 的杂环基;

和/或,

当所述的 R^{11} 独立地为烷基时, 所述的烷基为 C_1 - C_6 烷基;

和/或,

当所述的 R^{11} 独立地为芳基环烷基时, 所述的芳基环烷基为 C_5 - C_{10} 芳基- C_3 - C_8 环烷基-;

和/或,

当所述的 R^{11} 独立地为环烯基时, 所述的环烯基为 C_5 - C_{10} 环烯基;

和/或,

当所述的 R^{11} 独立地为杂芳基时, 所述的杂芳基为杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_5 \sim C_{10}$ 的杂芳基;

和/或,

当所述的 R^{11} 独立地为杂环基时, 所述的杂环基为杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_3 \sim C_{10}$ 的杂环基;

和/或,

当所述的两个 R^{11} 同与之相连的氮原子共同形成取代或未取代的杂环时, 所述的“杂环”为杂原子为氮、硫和氧原子中的一个或多个、杂原子数为 1-4 个的 $C_3 \sim C_{10}$ 的杂环基;

和/或,

当所述的两个 R^{11} 同与之相连的氮原子共同形成取代或未取代的杂环、所述的“取代或未取代的杂环”中的取代是指被烷基取代时, 所述的烷基为 C_1-C_6 烷基;

和/或,

当所述的 R^{13} 独立地为烷基时, 所述的烷基为 C_1-C_6 烷基;

和/或,

当所述的 R^{13} 独立地为芳基时, 所述的芳基为 C_5-C_{10} 芳基;

和/或,

当所述的 R^{13} 独立地为环烷基时, 所述的环烷基为 C_3-C_8 环烷基;

和/或,

当所述的 R^{13} 独立地为环烯基时, 所述的环烯基为 C_5-C_{10} 环烯基;

和/或,

当所述的 R^{13} 独立地为杂芳基时, 所述的杂芳基为杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_5 \sim C_{10}$ 的杂芳基;

和/或,

当所述的 R^{13} 独立地为杂环基时, 所述的杂环基为杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_3 \sim C_{10}$ 的杂环基;

和/或,

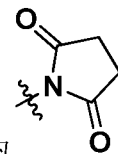
当所述的 Pr 独立地为氨基保护基时, 所述的氨基保护基为叔丁氧羰基、9-芴甲氧羰基、苄氧羰基、苯甲酰基或乙酰基;

和/或,

当所述的 R' 独立地为杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_4 \sim C_{10}$ 的杂芳基时, 所述的杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_5 \sim C_{10}$ 的杂芳基为杂原子为氮原子、杂原子数为 3-4 个的 $C_5 \sim C_6$ 的杂芳基;

和/或,

当所述的 R' 独立地为替代或未替代的“杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_4 \sim C_{10}$ 的杂环基”, 所述的“替代的杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_4 \sim C_{10}$ 的杂环基”为



和/或,

当所述的 R' 独立地为卤素取代的 C₅~C₁₀ 的芳基时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘, 卤素原子的个数为 1-6 个;

和/或,

当所述的 R' 独立地为卤素取代的 C₅~C₁₀ 的芳基时, 所述的 C₅~C₁₀ 的芳基为苯基。

3、如权利要求 2 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法, 其特征在于:

当所述的 R 为取代或未取代的烷基、所述的烷基为 C₁-C₁₄ 烷基时, 所述的 C₁-C₁₄ 烷基为 C₁-C₆ 烷基;

和/或,

当所述的 R 为取代或未取代的芳基、所述的芳基为 C₅-C₁₀ 芳基时, 所述的 C₅-C₁₀ 芳基为苯基;

和/或,

当所述的 R 为杂环基、所述的杂环基为杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₃~C₁₀ 的杂环基时, 所述的杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₃~C₁₀ 的杂环基为四氢吡咯-2-基;

和/或,

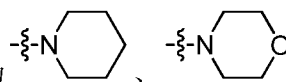
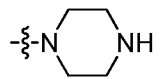
当所述的 L 独立地为取代或未取代的-(CH₂)_m-时, 所述的 m 为 1-5;

和/或,

当所述的 R⁷ 独立地为氨基酸侧链时, 所述的氨基酸侧链为 4-OH-Phenyl-CH₂-、CH₃-CH(OH)-、HS-CH₂-、Phenyl-CH₂-或 CH₃-S-(CH₂)₂-;

和/或,

当所述的两个 R¹¹ 同与之相连的氮原子共同形成取代或未取代的杂环、所述的“杂环”为杂原子为氮、硫和氧原子中的一个或多个、杂原子数为 1-4 个的 C₃~C₁₀ 的杂环基时, 所述的杂原子为氮、硫

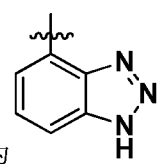
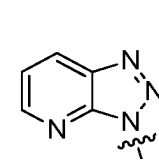
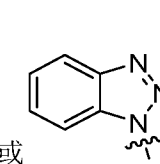
和氧原子中的一个或多个、杂原子数为 1-4 个的 C₃~C₁₀ 的杂环基为  或  ;

和/或,

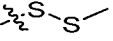
当所述的 R¹³ 独立地为 C₁-C₆ 烷基时, 所述的烷基为甲基;

和/或,

当所述的 R' 独立地为杂原子为氮原子、杂原子数为 3~4 个的 C₅~C₆ 的杂芳基时, 所述的“杂原

子为氮原子、杂原子数为 3~4 个的 C₅~C₆ 的杂芳基”为  、  或  ;

和/或,

当所述的 R^{10} 为 $-S-S-R^{13}$ 时, 所述的 $-S-S-R^{13}$ 为 ;

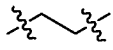
和/或,

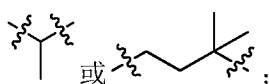
当所述的 R' 为卤素取代的 $C_5 \sim C_{10}$ 的芳基时, 所述的“卤素取代的 $C_5 \sim C_{10}$ 的芳基”为卤素取代的苯基。

4、如权利要求 3 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法, 其特征在于:

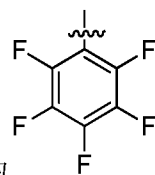
当所述的 R 为取代或未取代的烷基、所述的烷基为 C_1-C_{14} 烷基、所述的 C_1-C_{14} 烷基为 C_1-C_6 烷基时, 所述的 C_1-C_6 烷基为甲基或乙基;

和/或,

当所述的 L 独立地为取代或未取代的 $-(CH_2)_m-$ 、 m 为 1-5 时, 所述的 $-(CH_2)_m-$ 为亚甲基、、



和/或,



当所述的 R' 为卤素取代的苯基时, 所述的卤素取代的苯基为

5、如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法, 其特征在于:

所述的 X 为卤素;

和/或,

所述的 Y 为氢或 C_1-C_6 烷基;

和/或,

所述的 R^1 为 C_1-C_6 烷基;

和/或,

所述的 R^2 为氢;

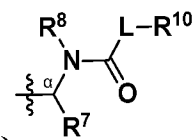
和/或,

所述的 R^3 为甲基;

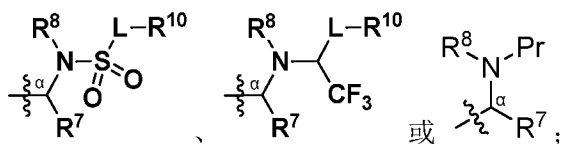
和/或,

所述的 R^4 为羟基;

和/或,



所述的 R 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、



和/或,

所述的 L 为化学键、或、取代或未取代的 $-(CH_2)_m-$;

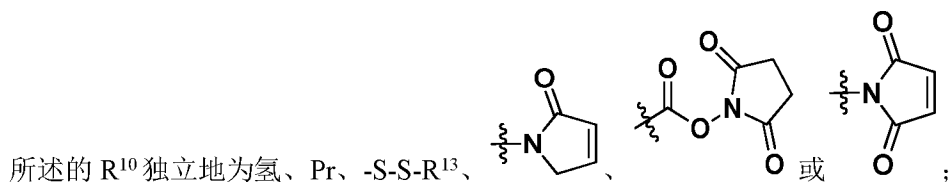
和/或,

所述的 R^7 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或氨基酸侧链;

和/或,

所述的 R^8 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

和/或,



和/或,

所述的 R^{13} 独立地为烷基;

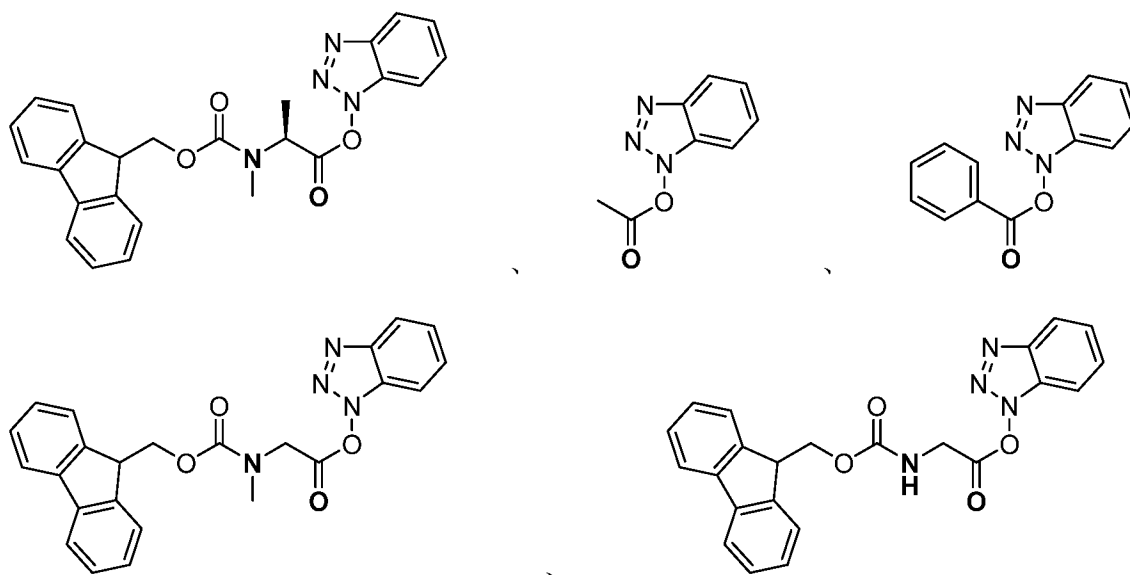
和/或,

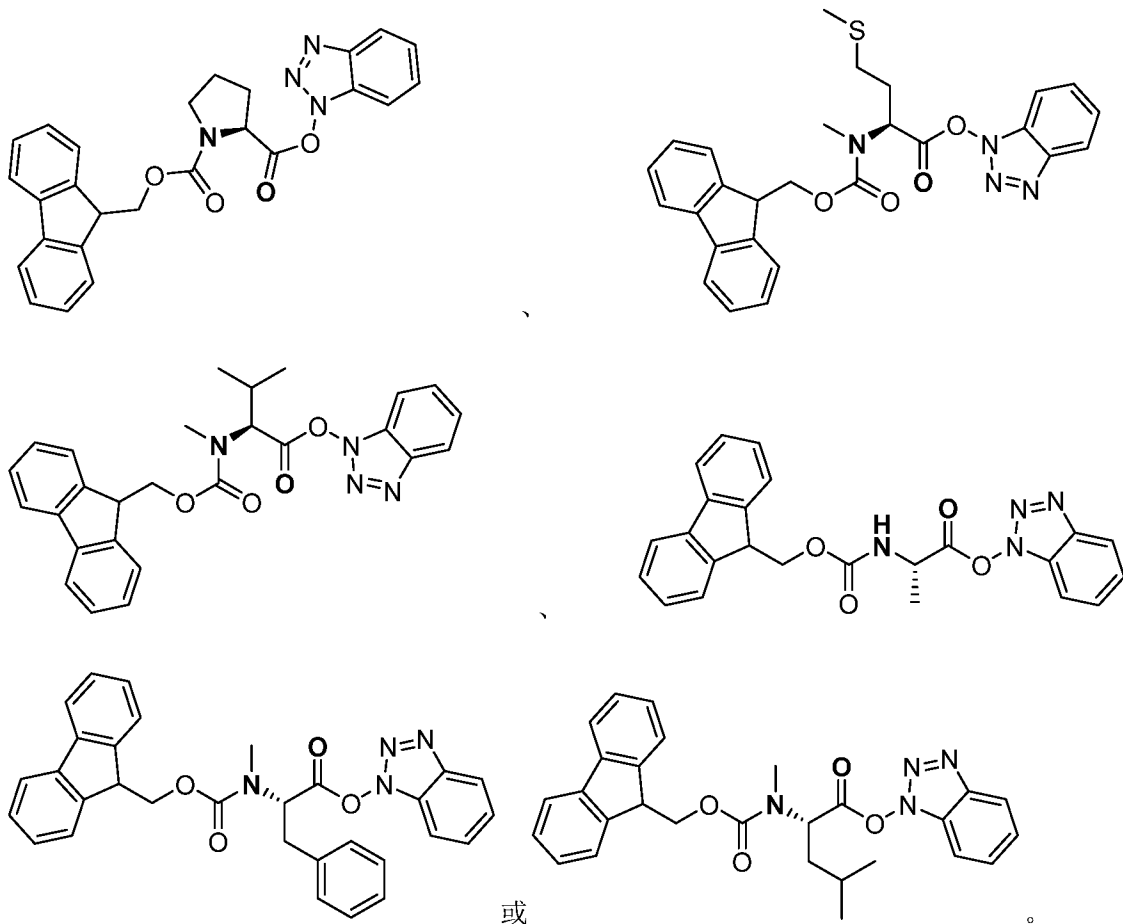
所述的 Pr 独立地为叔丁氧羰基、9-芴甲氧羰基或乙酰基;

和/或,

所述的 R' 为“杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_4 \sim C_{10}$ 的杂芳基”、替代或未替代的“杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 $C_4 \sim C_{10}$ 的杂环基”、或、卤素取代的 $C_5 \sim C_{10}$ 的芳基。

6、如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法, 其特征在于, 所述的 $RCOOR'$ 为





7、如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法，其特征在于，在如式 I 所示的化合物的制备方法中，所述的有机溶剂为醚类溶剂、卤代烃类溶剂、芳烃类溶剂、腈类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种；

和/或，

在如式 I 所示的化合物的制备方法中，所述的有机溶剂与所述的化合物 Ia 的体积质量比为 1mL/g~200mL/g；

和/或，

在如式 I 所示的化合物的制备方法中，所述的碱为有机碱；

和/或，

在如式 I 所示的化合物的制备方法中，所述的碱与所述的化合物 Ia 的摩尔比值为 1~10；

和/或，

在如式 I 所示的化合物的制备方法中，所述的 RCOOR'与所述的化合物 Ia 的摩尔比值为 1~10；

和/或，

在如式 I 所示的化合物的制备方法中，所述的酯交换反应的温度为-78℃~100℃；

和/或，

如式 I 所示的化合物的制备方法在保护气体存在的条件下进行；

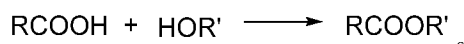
和/或，

所述的如式 I 所示的化合物的制备方法采用以下步骤：将所述的碱与所述的有机溶剂形成的混合物加入到，所述的化合物 Ia 与所述的有机溶剂形成的混合物中，反应 5 分钟~10 分钟，再加入所述的 RCOOR' 与所述的有机溶剂形成的混合物，进行所述的酯交换反应，得到所述的化合物 I 即可；

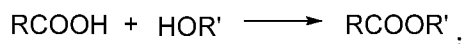
和/或，

所述的如式 I 所示的化合物的制备方法采用以下后处理步骤：反应结束后，淬灭反应、萃取、有机相干燥、除去所述的溶剂得到所述的化合物 I。

8、如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法，其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物的制备方法进一步包括以下步骤：将 RCOOH 与 R'OH 进行缩合反应，得到所述的 RCOOR' 即可；



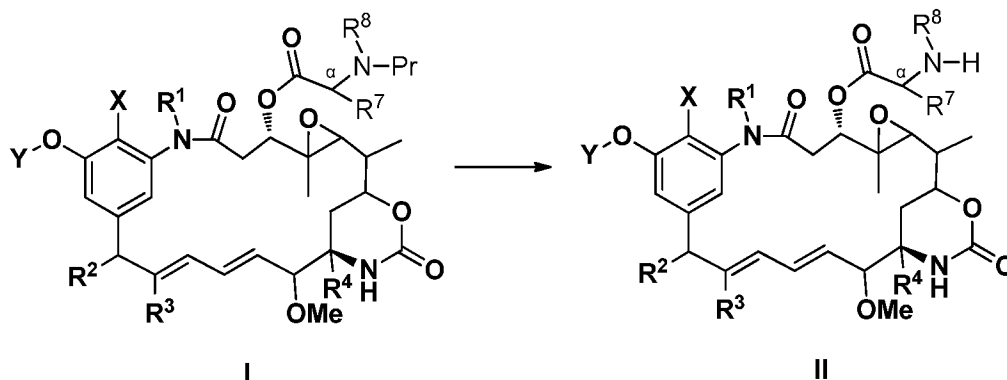
9、一种 RCOOR' 的制备方法，其特征在于，其包括以下步骤：将 RCOOH 与 R'OH 进行缩合反应，得到 RCOOR' 即可；



其中，R' 和 R 的定义均如权利要求 1~6 中至少一项所述。

10、一种如式 II 所示的化合物的制备方法，其特征在于，其包括以下步骤：

- (1) 按照权利要求 1~8 中至少一项所述的化合物 I 的制备方法制备化合物 I；
- (2) 将所述的化合物 I 进行脱除氨基保护基的反应，得到化合物 II 即可；



11、一种如式 III 所示的化合物的制备方法，其特征在于，其为方法 1 或方法 2：

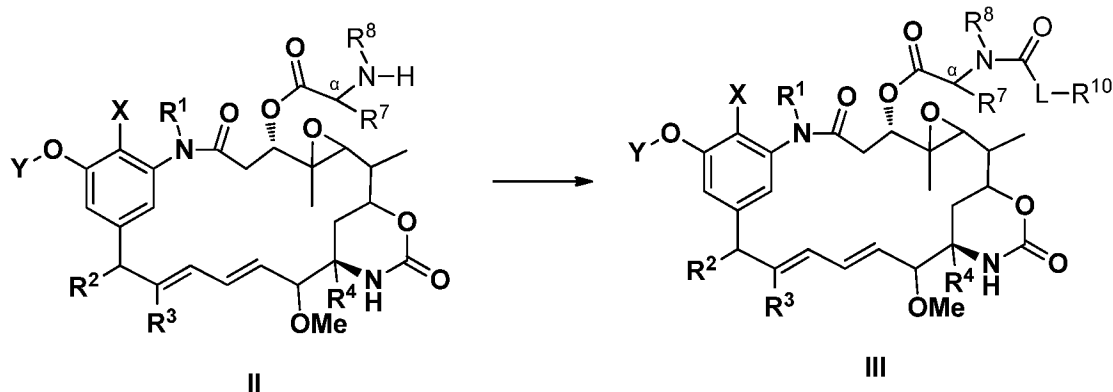
方法 1 包括步骤 (S1) 和 (S2)：

- (S1) 按照权利要求 10 所述的如式 II 所示的化合物的制备方法制备化合物 II；
- (S2) 将所述的化合物 II 与化合物 R¹⁰-L-COOH 进行缩合反应，得到化合物 III 即可；

方法 2 包括步骤 (S1') 和 (S2')：

- (S1') 按照权利要求 10 所述的如式 II 所示的化合物的制备方法制备化合物 II；

(S2') 将所述的化合物 II、与“化合物 R^{10} -L-COOR⁹、 R^{10} -L-COCl 或 R^{10} -L-CO-R¹¹”进行缩合反应，得到化合物 III 即可；



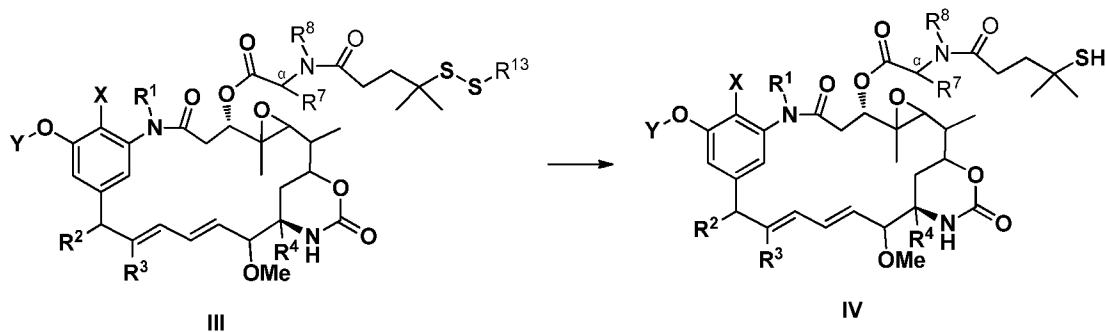
其中，R¹¹的定义如权利要求 1~3 中至少一项所述；

R⁹为 C₁~C₆的烷基、C₅~C₁₀的芳基、“杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₄~C₁₀的杂芳基”、替代或未替代的“杂原子为氮或氧原子、杂原子数为 1-4 个的 C₄~C₁₀的杂环基”、卤素取代的 C₅~C₁₀的芳基或 C₃~C₈的环烷基。

12、一种如式 IV 所示的化合物的制备方法，其特征在于，其包括以下步骤：

(S1'') 按照权利要求 11 所述的如式 III 所示的化合物的制备方法制备化合物 III；

(S2'') 将所述的化合物 III 进行还原反应，得到化合物 IV 即可；



13、一种化合物 RCOOR'，其中，R'和 R 的定义均如权利要求 1~6 中至少一项所述。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/075448

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 498/18 (2006.01) i; C07D 249/18 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 498/18; C07D 249/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS, CASREACT: Maytansine, Benzotrizole, may, structure searching according to claims 1, 9 and 13 respectively, liquid,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006078809 A2 (IMMUNOGEN INC.) 27 July 2006 (27.07.2006) description, paragraphs [0011], [0012] and [0021]-[0036]	1-7, 13
Y	WO 2006078809 A2 (IMMUNOGEN INC.) 27 July 2006 (27.07.2006) description, paragraphs [0011], [0012] and [0021]-[0036]	8, 10-12
X	CN 102286076 A (CHENGDU SHENGNUO TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) 21 December 2011 (21.12.2011) description, table 1, n=11 and paragraph [0082]	9, 13
Y	CN 102286076 A (CHENGDU SHENGNUO TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) 21 December 2011 (21.12.2011) description, table 1, n=11 and paragraph [0082]	8, 10-12
X	CN 101289475 A (CHANGZHOU NIUTANG CHEMICAL PLANT CO., LTD. et al.) 22 October 2008 (22.10.2008) embodiment 5.1	9, 13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 02 June 2017	Date of mailing of the international search report 09 June 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer CHEN, Junxia Telephone No. (86-10) 62086343

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/075448

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Peng Li et al., "New and highly efficient immonium-type peptide coupling reagents: synthesis, mechanism, and application" Tetrahedron, volume 56, number 26, 31 December 2000 (31.12.2000), pages 4437-4445, specially page 4441, right column, lines 11 and 12, middle body Fmoc_MeVal_OBt	9, 13
X	CN 1609118 A (INSTITUTE OF MEDICAMENT, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 27 April 2005 (27.04.2005) embodiment 5, the middle body generated by Fmoc-Ala-OH and HOBt	9, 13
Y	CN 1609118 A (INSTITUTE OF MEDICAMENT, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 27 April 2005 (27.04.2005) embodiment 5, the middle body generated by Fmoc-Ala-OH and HOBt	8, 10-12
Y	CN 103254213 A (BIO-THERA SOLUTIONS, LTD.) 21 August 2013 (21.08.2013) description, paragraphs [0556]-[0716] and embodiments	10-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/075448

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2006078809 A2	27 July 2006	JP 2014012693 A	23 January 2014
		EP 1838715 A2	03 October 2007
		US 7301019 B2	27 November 2007
		AU 2006206421 B2	16 December 2010
		AT 486077 T	15 November 2010
		DE 602006017797 D1	09 December 2010
		CY 1111157 T1	11 June 2015
		EP 1838715 A4	03 June 2009
		SI 1838715 T1	28 February 2011
		PT 1838715 E	27 January 2011
		EP 1838715 B1	27 October 2010
		ES 2355153 T3	23 March 2011
		US 2006167245 A1	27 July 2006
		DK 1838715 T3	14 February 2011
		CA 2601670 A1	27 July 2006
		AU 2006206421 A1	27 July 2006
		WO 2006078809 A3	12 July 2007
		JP 5425402 B2	26 February 2014
		JP 2008528493 A	31 July 2008
		CA 2601670 C	02 April 2013
CN 102286076 A	21 December 2011	WO 2012174816 A1	27 December 2012
		CN 102286076 B	12 March 2014
		US 2014187745 A1	03 July 2014
CN 101289475 A	22 October 2008	None	
CN 1609118 A	27 April 2005	CN 100522995 C	05 August 2009
CN 103254213 A	21 August 2013	WO 2014094354 A1	26 June 2014
		US 8889855 B2	18 November 2014
		US 2014179917 A1	26 June 2014
		CN 103254213 B	25 February 2015

A. 主题的分类 C07D 498/18(2006.01)i; C07D 249/18(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D498/18, C07D249/18 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS, CASREACT: Maytansine, Benzotriazole, 美登普林, 美登素, may, 酯, 分别根据权利要求1、9、13进行的结构式检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2006078809 A2 (IMMUNOGEN INC) 2006年 7月 27日 (2006 - 07 - 27) 说明书第[11]-[12]、[21]-[36]段	1-7, 13
Y	WO 2006078809 A2 (IMMUNOGEN INC) 2006年 7月 27日 (2006 - 07 - 27) 说明书第[11]-[12]、[21]-[36]段	8, 10-12
X	CN 102286076 A (成都圣诺科技发展有限公司) 2011年 12月 21日 (2011 - 12 - 21) 说明书表1, n=11及第[0082]段	9, 13
Y	CN 102286076 A (成都圣诺科技发展有限公司) 2011年 12月 21日 (2011 - 12 - 21) 说明书表1, n=11及第[0082]段	8, 10-12
X	CN 101289475 A (常州市牛塘化工厂有限公司等) 2008年 10月 22日 (2008 - 10 - 22) 实施例5.1	9, 13
X	Peng Li 等. "New and highly efficient immonium-type peptide coupling reagents: synthesis, mechanism, and application" Tetrahedron, 第56卷, 第26期, 2000年 12月 31日 (2000 - 12 - 31), 第4437-4445页, 特别是第4441页右栏第11-12行, 中间体Fmoc-MeVal-OBt	9, 13
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2017年 6月 2日		国际检索报告邮寄日期 2017年 6月 9日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 陈俊霞 电话号码 (86-10)62086343

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1609118 A (中国医学科学院药物研究所) 2005年 4月 27日 (2005 - 04 - 27) 实施例5, Fmoc-Ala-OH与HOBt生成的中间体	9, 13
Y	CN 1609118 A (中国医学科学院药物研究所) 2005年 4月 27日 (2005 - 04 - 27) 实施例5, Fmoc-Ala-OH与HOBt生成的中间体	8, 10-12
Y	CN 103254213 A (百奥泰生物科技广州有限公司) 2013年 8月 21日 (2013 - 08 - 21) 说明书第[0556]-[0716]段及实施例	10-12

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/075448

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2006078809	A2	2006年 7月 27日	JP	2014012693	A	2014年 1月 23日
				EP	1838715	A2	2007年 10月 3日
				US	7301019	B2	2007年 11月 27日
				AU	2006206421	B2	2010年 12月 16日
				AT	486077	T	2010年 11月 15日
				DE	602006017797	D1	2010年 12月 9日
				CY	1111157	T1	2015年 6月 11日
				EP	1838715	A4	2009年 6月 3日
				SI	1838715	T1	2011年 2月 28日
				PT	1838715	E	2011年 1月 27日
				EP	1838715	B1	2010年 10月 27日
				ES	2355153	T3	2011年 3月 23日
				US	2006167245	A1	2006年 7月 27日
				DK	1838715	T3	2011年 2月 14日
				CA	2601670	A1	2006年 7月 27日
				AU	2006206421	A1	2006年 7月 27日
				WO	2006078809	A3	2007年 7月 12日
				JP	5425402	B2	2014年 2月 26日
				JP	2008528493	A	2008年 7月 31日
				CA	2601670	C	2013年 4月 2日
CN	102286076	A	2011年 12月 21日	WO	2012174816	A1	2012年 12月 27日
				CN	102286076	B	2014年 3月 12日
				US	2014187745	A1	2014年 7月 3日
CN	101289475	A	2008年 10月 22日	无			
CN	1609118	A	2005年 4月 27日	CN	100522995	C	2009年 8月 5日
CN	103254213	A	2013年 8月 21日	WO	2014094354	A1	2014年 6月 26日
				US	8889855	B2	2014年 11月 18日
				US	2014179917	A1	2014年 6月 26日
				CN	103254213	B	2015年 2月 25日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)