



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103408573 B

(45) 授权公告日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201310293713. 7

(22) 申请日 2013. 07. 12

(73) 专利权人 上海工程技术大学
地址 200336 上海市长宁区仙霞路 350 号

(72) 发明人 孙智华

(74) 专利代理机构 上海伯瑞杰知识产权代理有限公司 31227

代理人 吴瑾瑜

(51) Int. Cl.

C07F 5/04(2006. 01)

C07F 7/08(2006. 01)

(续)

(56) 对比文件

CN 101273018 A, 2008. 09. 24,

CN 102124007 A, 2011. 07. 13,

CN 102421777 A, 2012. 04. 18,

US 2008/0176862 A1, 2008. 07. 24,

WO 20060099231 A1, 2006. 09. 02,

Kun Wen 等. Improving Carbene-Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis of α -Aminoboronic Esters Using Benzimidazole-Based Precursors. 《J. Org. Chem. 》. 2013, 第 78 卷第 3405-3409 页.

Elizabeth T. Kiesewetter 等. "Synthesis of Z (Pinacolato)allylboron and Z (Pinacolato)alkenylboron Compounds through Stereoselective Catalytic Cross-Metathesis". 《J. Am. Chem. Soc. 》. 2013, 第 135 卷第 6026-6029 页.

Pierre Fontani 等. "A CONVENIENT HIGHLY STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF

CYCLOPROPYLBORONATES". 《Tetrahedron Letters》. 1989, 第 30 卷 (第 36 期), 第 4815 - 4818 页.

Gaj Stavber 等. "Basic CuCO₃/ligand as a new catalyst for 'on water' borylation of Michael acceptors, alkenes and alkynes: application to the efficient asymmetric synthesis of β -alcohol type sitagliptin side chain". 《Appl. Organometal. Chem》. 2013, 第 27 卷 (第 3 期),

Gaj Stavber 等. "Basic CuCO₃/ligand as a new catalyst for 'on water' borylation of Michael acceptors, alkenes and alkynes: application to the efficient asymmetric synthesis of β -alcohol type sitagliptin side chain". 《Appl. Organometal. Chem》. 2013, 第 27 卷 (第 3 期),

Michael Haberberger 等. "Straight forward Iron-Catalyzed Synthesis of Vinylboronates by the Hydroboration of Alkynes". 《Chem. Asian J. 》. 2012, 第 8 卷 (第 1 期),

Michael Haberberger 等. "Straight forward Iron-Catalyzed Synthesis of Vinylboronates by the Hydroboration of Alkynes". 《Chem. Asian J. 》. 2012, 第 8 卷 (第 1 期),

Ian J. S. Fairlamb 等. "2-Pyrones

(续)

审查员 夏家栋

权利要求书2页 说明书15页

(54) 发明名称

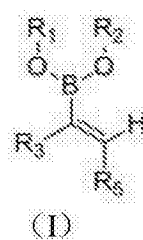
硼酸衍生物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明属于有机化学领域,涉及硼酸的衍生物及其制备方法和应用,公开了具有通式(I)结构的硼酸衍生物,通过炔类化合物与二硼烷试剂,以氮杂卡宾配体和碱为催化剂合成。这种硼酸衍生物可用于制备治疗肿瘤或糖尿病的药物,也可

以作为中间体制备其他药物。本发明合成方法可提高收率,降低药物制备成本,简化合成路线,具

有较好的经济效益。



(I)

[接上页]

(51) Int. Cl.

A61K 31/69(2006.01)

A61K 31/695(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

(56) 对比文件

possessing antimicrobial and cytotoxic activities”. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry》. 2004, 第 12 卷第 4285-4299 页.

Kang-sang Lee. Efficient C-B Bond

Formation Promoted by N-Heterocyclic Carbenes: Synthesis of Tertiary and Quaternary B-Substituted Carbons through Metal-Free Catalytic Boron Conjugate Additions to Cyclic and Acyclic α , β -Unsaturated Carbonyls. 《J. AM. CHEM. SOC》. 2009, 第 131 卷第 7253 - 7255 页.

Ai-Yun Peng 等. “An efficient synthesis of 2-(1-(E)-alkenyl) phenylphosphonates via Suzuki reaction of aryl nonaflates with (E)-1-alkenylboronates”. 《Journal of

Fluorine Chemistry》. 2013, 第 151 卷第 58 - 62 页.

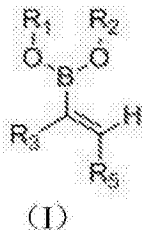
Hwanjong Jang 等. Highly Selective Methods for Synthesis of Internal (α -)Vinylboronates through Efficient NHC-Cu-Catalyzed Hydroboration of Terminal Alkynes. Utility in Chemical Synthesis and Mechanistic Basis for Selectivity. 《J. Am. Chem. Soc.》. 2011, 第 133 卷第 7859 - 7871 页.

Hwanjong Jang 等. Highly Selective Methods for Synthesis of Internal (α -)Vinylboronates through Efficient NHC-Cu-Catalyzed Hydroboration of Terminal Alkynes. Utility in Chemical Synthesis and Mechanistic Basis for Selectivity. 《J. Am. Chem. Soc.》. 2011, 第 133 卷第 7859 - 7871 页.

Fabienne Berre

e 等. “Synthesis of the marine sponge alkaloid oroidin and its analogues via Suzuki cross-coupling reactions”. 《Tetrahedron Letters》. 2002, 第 43 卷第 4935 - 4938 页.

1. 硼酸衍生物在制备治疗肿瘤或糖尿病的药物方面的应用,其特征在于,所述硼酸衍生物结构式如式(I)所示:

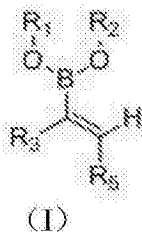


其中, R_1 和 R_2 联合为频哪醇酯;

R_3 为氢、甲基、乙基、丙基;

所述的 R_5 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、环丙基、环丁基、苯基、氟苯基、氯苯基、三甲基硅烷基、Boc保护的甲氨基或乙氨基。

2. 硼酸衍生物的制备方法,其特征在于,所述的硼酸衍生物结构式如式(I)所示:



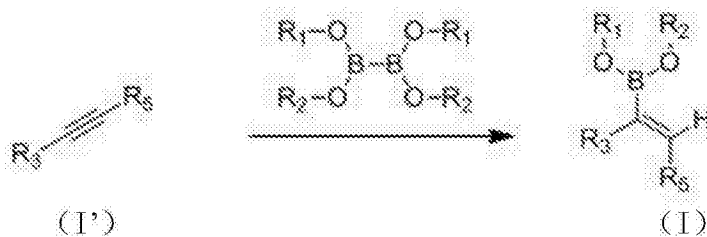
其中, R_1 和 R_2 联合为频哪醇酯;

R_3 为氢、甲基、乙基、丙基;

所述的 R_5 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、环丙基、环丁基、苯基、氟苯基、氯苯基、三甲基硅烷基、Boc保护的甲氨基或乙氨基;

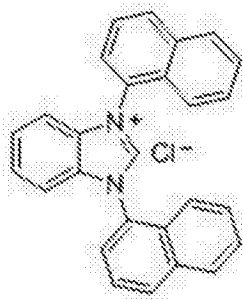
制备方法包括如下步骤:

在氮杂卡宾前体和碱催化下,将如通式(I')所示的炔类化合物和二硼烷试剂在质子性溶剂中进行反应,然后从反应产物中收集式(I)化合物;反应通式如下:



所述的炔类化合物、二硼烷试剂、氮杂卡宾前体和碱的用量比为1:1~3:0.05~0.2:0.05~0.2;

所述质子性溶剂为甲醇或乙醇;所述的碱为碳酸铯、碳酸钾或碳酸钠;所述的氮杂卡宾前体选自以下化合物:



L-08'

反应温度为 15℃~回流温度,反应时间为 1 ~ 48 小时。

硼酸衍生物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于有机化学领域,涉及硼酸的衍生物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 在自然界中,虽然不存在天然的氨基硼酸类化合物,但是其中的硼酸基团具有很特殊的天然氨基酸的伪饰性,从而让它具有引人入胜的生物活性,所述的与天然氨基酸特征类似的氨基硼酸类化合物为具有如下结构的化合物:

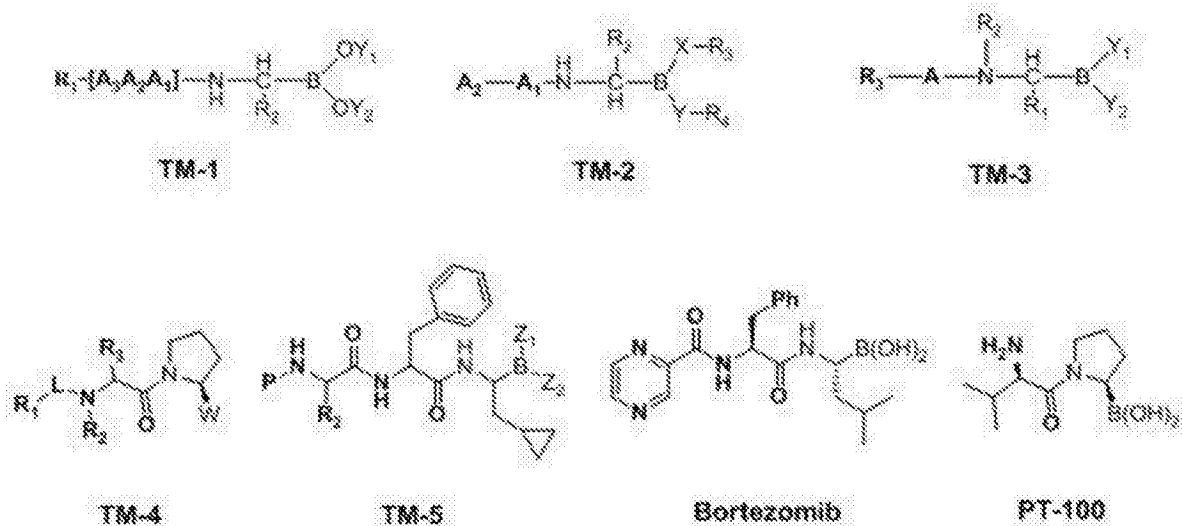
[0003]



[0004] 其中 :R 为天然氨基酸特征的各种取代基。

[0005] 近年来氨基硼酸作为丝氨酸酶拮抗性的关键药效基团,在药物设计中越来越受到关注。由于硼原子独特的物理化学性质和空间结构(具有空的 p 轨道和较小的原子半径), α -氨基硼酸可以被设计成各种具有重要作用的水解酶抑制剂。如文献 Shenvi, al., US4499082(1985) Shenvi 等揭示肽基氨基硼酸 TM-1 类化合物可以作为蛋白水解酶的抑制剂,文献 Kentter, Shenvi, al., US5187157(1993), US5242904 (1993), US5250720 (1993) Kentter, Shenvi 揭示肽基氨基硼酸 TM-1 类化合物同样可以作为胰岛素样丝氨酸水解酶的可逆性抑制剂,可作用于凝血酶,血浆激肽释放酶,血纤维蛋白溶酶,文献 Kleeman, al., US5169841(1992). Kleeman 揭示 N 端连接肽基的氨基硼酸 TM-2 类化合物具有抑制肾素的活性, Kettner, al., W0200102424(2001) Kettner 等揭示肽基的氨基硼酸 TM-3 类化合物具有抑制 C 型肝炎病毒的作用, Kinder, al., US5106948(1992) Kinder 等报道了 N 端连接肽基的氨基硼酸 TM-2 类化合物具有抑制肿瘤细胞生长的作用,同样 Bachovchin, al., W020070005991(2007) Bachovchin 等揭示了肽基氨基硼酸 TM-4 类化合物具有抑制纤维原细胞活化蛋白 (FPA) 的作用,这预示着该类化合物具有抗肿瘤的活性,后期的相关研究表明具有抑制胰腺癌的潜质, Fleming; Paul E. al., W02011123502(2011) Fleming 和 Paul E. 等揭示了含有环丙基的氨基硼酸 TM-5 类化合物具有抑制肿瘤细胞增长的作用, FDA 近期批准了首例含 α -氨基硼酸的骨髓瘤抑制剂 Bortezomib, 该新药已用于临床。另外,文献 a) Snow, R. et. al., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 10860-10869. b) Jack H. Lai, William W. Bachovchin, et. al., J. Med. Chem. 2007, 50, 2391-2398. c) George R. Lankas, et. al., Diabetes, 2005, 54, 2988-2994. 报导,肽基的脯氨基硼酸是二肽基脯氨基酶 IV (DPP-4) 的非常有效的抑制剂,可以作为 II 型糖尿病的很有前景的治疗药物,其中美国 Phenomix 公司的 PT-100 已完成 FDA 的 III 期临床。

[0006]



[0007] 文献：

[0008] Snow, R. et. al., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 10860-10869. ;

[0009] Jack H. Lai, William W. Bachovchin, et. al., J. Med. Chem. 2007, 50, 2391-2398.

[0010] George R. Lankas, et. al., Diabetes, 2005, 54, 2988-2994.

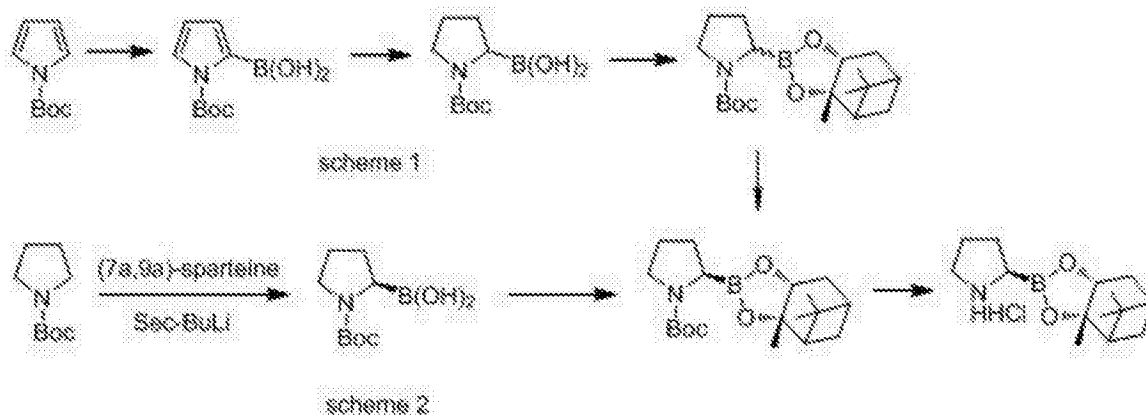
[0011] K. Augustyns, P. Van der Veken, K. Senten and A. Haemers, Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 971-998.

[0012] Pieter Van der Veken, Achiel Haemers and Koen Augustyns, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2007, 7, 621-635.

[0013] Daniel J Drucker, Michael A Nauck, Lancet, 2006; 368:1696 - 705.

[0014] 作为氨基硼酸乃至相应的光学纯对应异构体在化学合成方面研究,其实用性和多样性方面仍然有很大的挑战,特别是有效、简洁的立体选择性合成方面。以重要的丝氨酸水解酶抑制剂的关键中间体——脯氨基硼酸的合成为例,一般采用多步合成及拆分的方法,多以 Pinanediol 二硼烷酯和吡咯或四氢吡咯为起始原料,如文献 E. Scott Priestley, Carl P. Decicco, US20030008828, (2003, 1). 的报导,第一条路线合成方法步骤长,收率低,第二条路线立体选择性不好,所用碱试剂对湿度敏感,操作性差,反应式如下所示：

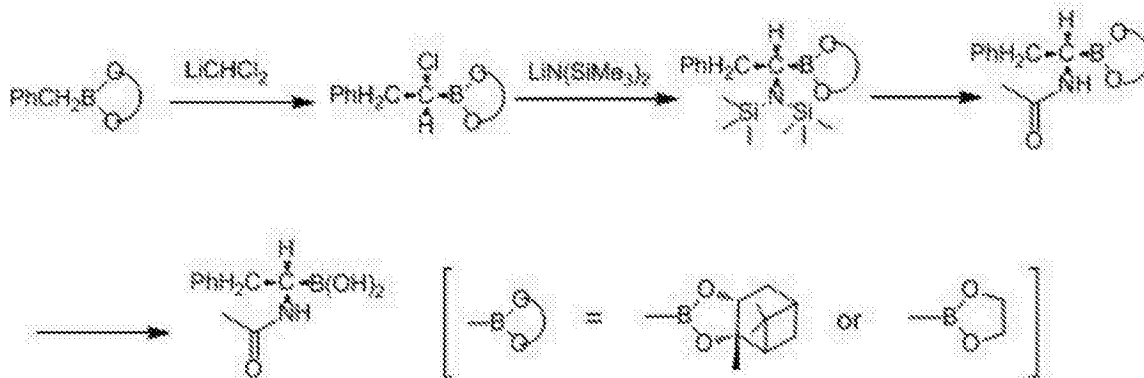
[0015]



[0016] 目前有关氨基硼酸的不对称合成的方法很少,实际上只有二种方法被报道。一种是在学术和工业界被广泛使用的 Mattheson 的方法,如文献: Donald S. Matteson and Kizhakethil M. Sadhu, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 5241-5242. 的报导,是利用含有手性辅

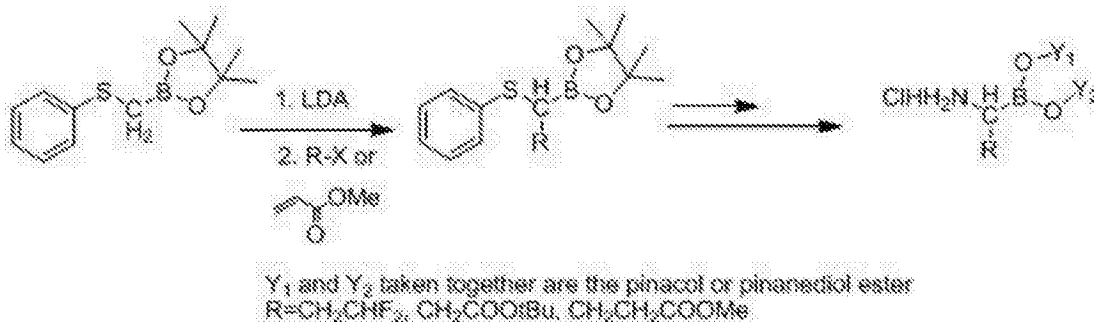
基的 Pinanediol 二硼烷酯制备氯硼酸酯, 然后进一步转化为氨基硼酸, 该方法中, 氨基硼酸的侧链都是由烷基硼酸衍生的, 这大大限制了它们的商品化的可能, 反应式如下:

[0017]



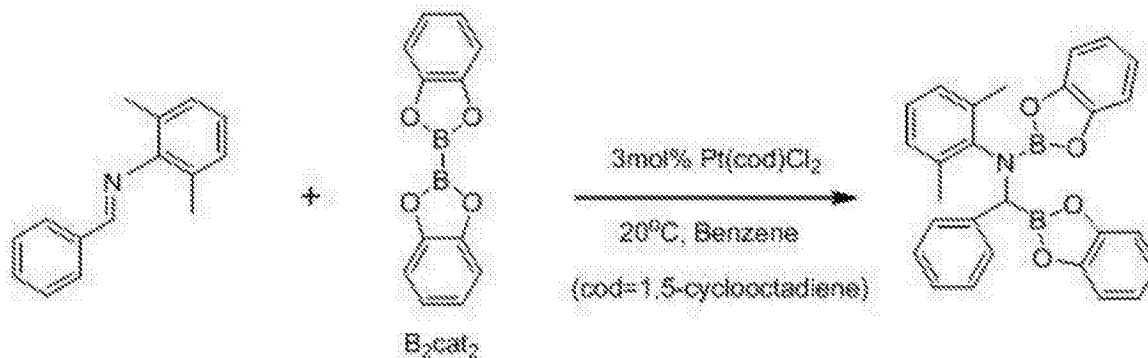
[0018] Dupont 制药公司的 Kettner 利用把侧链做成亲电试剂对 Matteson 的方法做了拓展, 如文献 Sharada Jagannathan, Timothy P. Forsyth, and Charles A. Kettner, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6375-6380. 的报导, 尽管在一定程度上丰富了氨基硼酸的多样性, 但就其所用的试剂和适用的范围仍具有很大的局限性。反应式如下:

[0019]



[0020] 上述制备氨基硼酸的方法都需经过多步的合成, 如果直接通过一步直接构建目标化合物的方法最为理想, 而有关硼对于碳杂双键的加成报道很少, 文献 Grace Mann, Kevin D. John, and R. Tom Baker, *Org. Lett.*, 2000, 2(14), 2105-2108. Baker 等报道了一例 N-芳基芳香醛亚胺在铂络合物催化下与 Bis(catecholato) diboron (B₂cat₂) 反应得到消旋的氨基硼酸酯, 反应式如下:

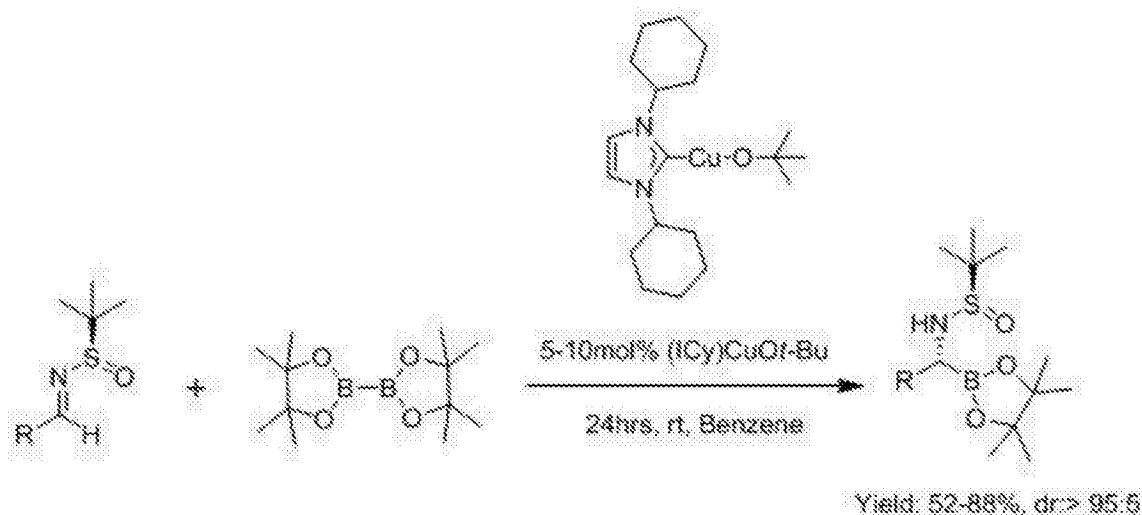
[0021]



[0022] 在此基础上, 直接的用手性叔丁基亚磺酰胺诱导的不对称合成方法, 由 Ellman 发展成功, 见文献 Melissa A. Beenen, Chihui An, and Jonathan A. Ellman, *J. Am. Chem.*

Soc. 2008, 130, 6910 - 6911 的报导,该方法利用频哪醇二硼烷酯在 (ICy)CuOtBu/叔丁醇钠的催化下与手性叔丁基亚磺酰亚胺反应得到手性 α -氨基硼酸衍生物,尽管它具有高立体选择性和对脂肪链烷基取代亚胺底物收率较高的优点,然而就目前该方法仍然存在二个方面的问题,1)它使用了NHC的叔丁氧铜的卡宾铜络合物作为催化剂,该催化剂只能在特定的场所(如手套箱)中制备和存放,这限制了它的工业化运用前景;2)Ellman的方法在底物类型上存在局限性,通常对于烷基氨基硼酸的收率好(收率:74-88%),而试验发现,芳基氨基硼酸的收率不好(收率:52-61%),甚至得不到目标产物;

[0023]



[0024] Ellman的方法的核心是使用含手性亚磺基的叔丁基亚磺酰胺底物对Cu(I)-氮杂卡宾催化的硼酯加成反应进行立体化学诱导。自从Wanzlick和Ofele在1968年首次报道了氮杂卡宾(NHC)与金属络合物以来,陆续已有许多稳定、可分离的该类化合物被报道,而该类化合物在催化有机金属反应时常常获得很好的效果,见文献a)Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1290-1309. b)Zinn, F. K.; Viciu, M. S.; Nolan, S. P. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B.* 2004, 100, 231-249. c)Scott, N. M.; Nolan, S. P. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005, 1815-1828 的报导;

[0025] 从给电子强度的角度来看,氮杂卡宾与富电性的膦化合物比较相似,是一类中性的2-电子给予体。可与多种过渡金属形成络合物,配位性质与富电子的有机膦配体相似,但二者立体化学性质又有明显的区别,见文献:a)Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2247-2250. b)Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* 1999, 1, 953-956. c)Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 18-29. d)Huang, J. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2674-2678. e)Ackermann, L.; Furstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4787-4790. 的报导;

[0026] 与金属的相互作用以 σ -键为主,金属d轨道向卡宾的 π 反馈作用相对较弱,是一类典型的中性 σ -配体,见文献:a)Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2903-2906. b)Bielawski, C. W.; Benitez, D.; Grubbs, R. H. *Science*, 2002, 297, 2041-2044. 的报导;

[0027] 利用氮杂卡宾(NHC)金属络合物催化的反应都被成功地运用到 Heck, Suzuki-Miy

aura, Kumada, Sonogashira, Still, Negishi, Buchwald-Harting 反应中, 见文献:

[0028] Herrmann, W. A., Reisinger, C. P., Sieglar, M., J. Organomet. Chem. 1998, 557, 93-96.

[0029] Zhang, C., Huang, J., Trudell, M. L., Nolan, S. P., J. Org. Chem., 1999, 64, 3804-3805.

[0030] Grasa, G. A., Nolan, S. P., Org. Lett., 2001, 3, 119-122.

[0031] Huang, J., Nolan, S. P. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 9889-9890. b) Bohm, V. P. W., Gstottmayr, C. W. K., Weskamp, T., Herrmann, W. A., Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 3387-3389.

[0032] Eckhardt, M., Fu, G. C., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 13642-13643. b) Aitenhoff, G., Wuertz, S., Glorius, F. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 2925-2928.

[0033] Grasa, G. A., Nolan, S. P., Org. Lett., 2001, 3, 119-122.

[0034] Hadei, N., Kantchev, E. A. B., O'Brien, C. J., Organ, M. G., J. Org. Chem., 2005, 70, 8503-8507.

[0035] J. Huang, G. Grasa, S. P. Nolan, Org. Lett., 1999, 1, 1307-1309. b) Stauffer, S. R., Lee, S., Stambuli, J. P., Hauck, S. I., Hartwig, J. F., Org. Lett., 2000, 2, 1423-1426. c) Marion, N., Navarro, O., Mei, J., Stevens, E. D., Scott, N. M., Nolan, S. P., J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 4101-4111

[0036] 1993 年, 报道第一例 Cu(I)-氮杂卡宾 (NHC) 络合物 $\{[(\text{NHC})_2\text{Cu}][\text{O}_3\text{SCF}_3]\}^{28}$, 见文献: Arduengo, A. J. III., Dias, H. V. R., Calabrese, J. C., Davidson, F., Organometallics, 1993, 12, 3405-3409. 的报导;

[0037] 文献: Jurkauskas, V., Sadighi, J. P., Buchwald, S. L., Org. Lett., 2003, 5, 2417-2420. 报导, Buchwald 小组用铜 (I) 与现产生氮杂卡宾制备了单 NHC 铜 (I) 络合物, 证明 Cu(I)-氮杂卡宾 (NHC) 络合物是典型的二协同体, 它随着氮上取代基与金属配合能力的增加, 它的协同力也明显增加。并把它运用在不饱和羰基类化合物的碳碳双键的还原, 文献: Kang-Sang Lee, Adil, R. Zhugralin and Amir H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 7253-7255. 报导, Hoveyda 小组利用氮杂卡宾在无金属盐存在下来催化不饱和羰基类化合物和二硼酸酯反应, 构建硼酸酯羰基化合物。

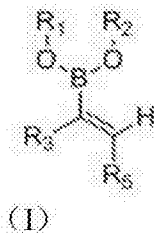
[0038] 纵观氨基硼酸的构建方法、氮杂卡宾本身及其铜络合物在催化二硼烷试剂对碳杂双键加成反应中的运用, 其他研究小组到目前为止, 从反应的机理到方法学都存在一定的空缺和没有探索清楚的地方, 特别是氮杂卡宾作为小分子催化的反应机理的研究和发展手性氮杂卡宾催化剂立体选择性的构建手性氨基硼酸研究方面, 而该领域研究将直接推动该类化合物库构建和合成方法多样性的发展, 从而对新药的研发具有极其重要的作用。

发明内容

[0039] 本发明的目的是在前次申请专利(申请号: 201210194758.4)的基础上, 继续公开一种多样性的硼酸衍生物及其制备方法和应用, 以克服现有技术存在的上述缺陷, 满足相关领域发展的需要。

[0040] 本发明所述的多样性的硼酸衍生物, 为具有式(I)所示结构的化合物:

[0041]



[0042] 其中：

[0043] R_1 和 R_2 联合为儿茶酚酯、频哪醇酯、二甲氨基酯或(1S, 2S, 3R, 5S)-(+) -2, 3- 蒎烷二醇 (Pinanediol) 酯；优选为儿茶酚酯。

[0044] R_3 选自氢、1-12 个碳的直链烷基、或 3-12 个碳的环烷基、含 3-12 个碳的支链烷基、含 2-6 个碳的烯基、含 2-6 个碳的炔基、芳环基、芳杂环基、取代的含 1-12 个碳的直链烷基、或取代的 3-12 个碳的环烷基、取代的含 1-12 个碳的支链烷基、取代的含 2-6 个碳的烯基、取代的含 2-6 个碳的炔基、取代的芳环基或取代的芳杂环基；

[0045] 优选的， R_3 为氢或 1-12 个碳的直链烷基、含 3-12 个碳的支链烷基、硅烷基或取代硅烷基、苯基或取代苯基或含氮的芳杂环基。

[0046] R_5 为氢、3-8 个碳的饱和或不饱和环烷基、含氮或氧的 2-8 个碳的环状烷基、含 1-12 个碳的直链或支链烷基、含 2-6 个碳的烯基、含 2-6 个碳的炔基、芳环基、芳杂环基或卤素、胺基或取代胺基；

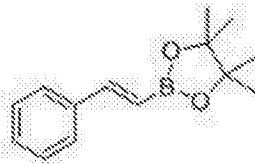
[0047] 优选的， R_5 为氢、1-12 个碳的直链烷基、3-12 个碳环烷基、含 3-12 个碳的支链烷基，或羟基、巯基、卤素取代的含 1-12 个碳原子的直链烷基、3-12 个碳环烷基或含 3-12 个碳的支链烷基，或胺基，或苯基、取代苯基、含氮的芳杂环基取代的胺基，或者带保护基的胺基。

[0048] 更优选的， R_3 为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、苯基、吡啶基、嘧啶基、四氢吡啶基；

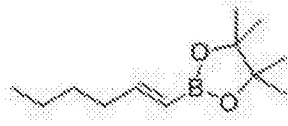
[0049] 所述的 R_5 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、苯甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、三甲基硅烷基、甲胺基、乙胺基、Boc (叔丁氧羰基) 保护的甲胺基或乙胺基、Ts (对甲苯磺酰基) 保护的甲胺基或乙胺基、吡啶酮基、吡啶酮甲基、异丙基甲胺基、氟甲胺基、氟乙胺基、苯基甲胺基、对甲基苯甲胺基、对氟苯甲胺基、吡啶基甲胺基。

[0050] 更优选的，所述的多多样性的硼酸衍生物为：

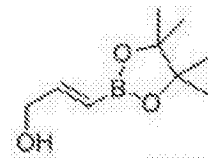
[0051]



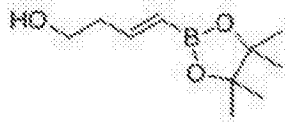
Compound 35



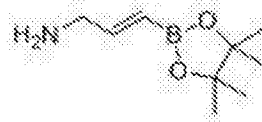
Compound 36



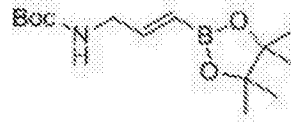
Compound 36-0



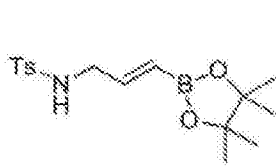
Compound 36-1



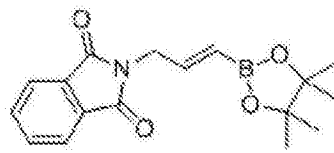
Compound 36-2



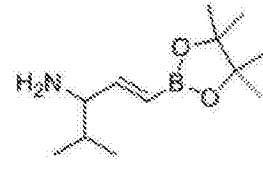
Compound 36-3



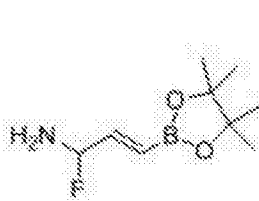
Compound 36-4



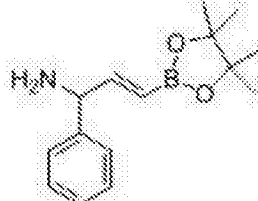
Compound 36-5



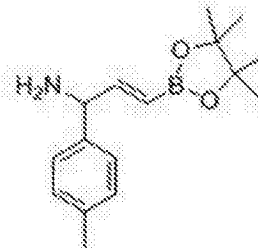
Compound 36-6



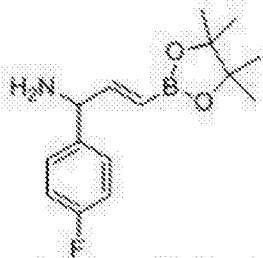
Compound 36-7



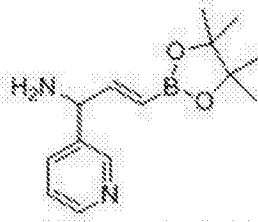
Compound 36-8



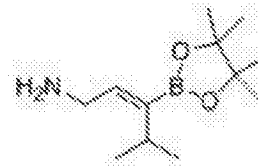
Compound 36-9



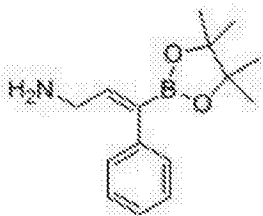
Compound 36-10



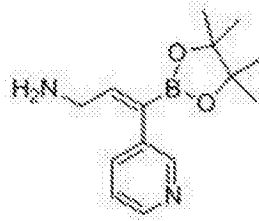
Compound 36-11



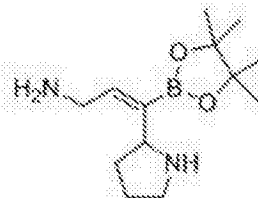
Compound 35-1



Compound 35-2

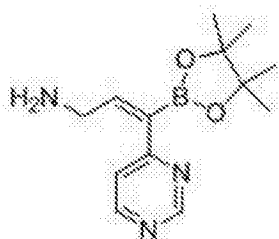


Compound 35-3

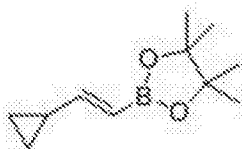


Compound 35-4

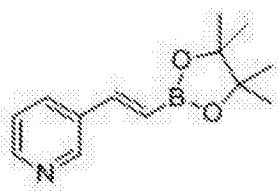
[0052]



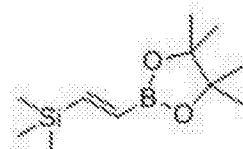
Compound 35-5



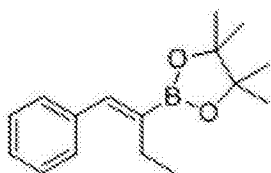
Compound 37



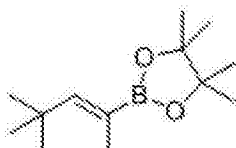
Compound 38



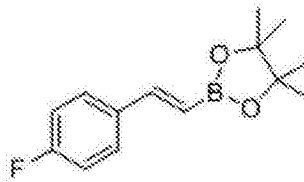
Compound 39



Compound 40



Compound 41



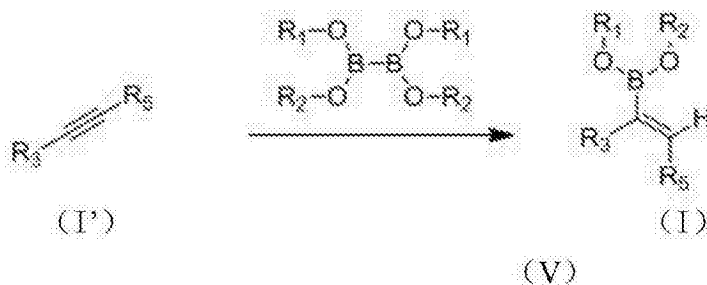
Compound 42

[0053] 本发明式(I)化合物的制备方法,包括如下步骤:

[0054] 在氮杂卡宾前体和碱催化下,将如通式(I')所示的炔类化合物和二硼烷试剂在质子性溶剂中进行搅拌反应,反应温度为室温至回流温度,反应时间为1~48小时(优选为24-48小时),然后从反应产物中收集式(I)化合物;

[0055] 向反应后的混合物中加入乙酸乙酯稀释,并洗涤有机层;再用乙酸乙酯萃取水层,合并有机层并干燥过滤,减压浓缩;产品以硅胶或者用水失活的硅胶进行层析纯化。

[0056]



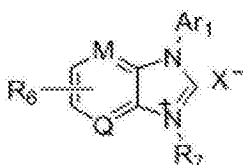
[0057] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_5 的定义同上;

[0058] 所述的碱选自叔丁醇钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、1,5-二氮双环[5,4,0]十一烯-5、氟化铯、碳酸铯或氢氧化钠;

[0059] 所述质子性溶剂选甲醇、乙醇、异丙醇、特戊醇、二氟乙醇、三氟乙醇、二氟甲醇、三氟甲醇、甲硫醇、乙硫醇、异丙硫醇、水及其混合溶剂等;

[0060] 所述氮杂卡宾前体为具有如下化学结构的化合物:

[0061]



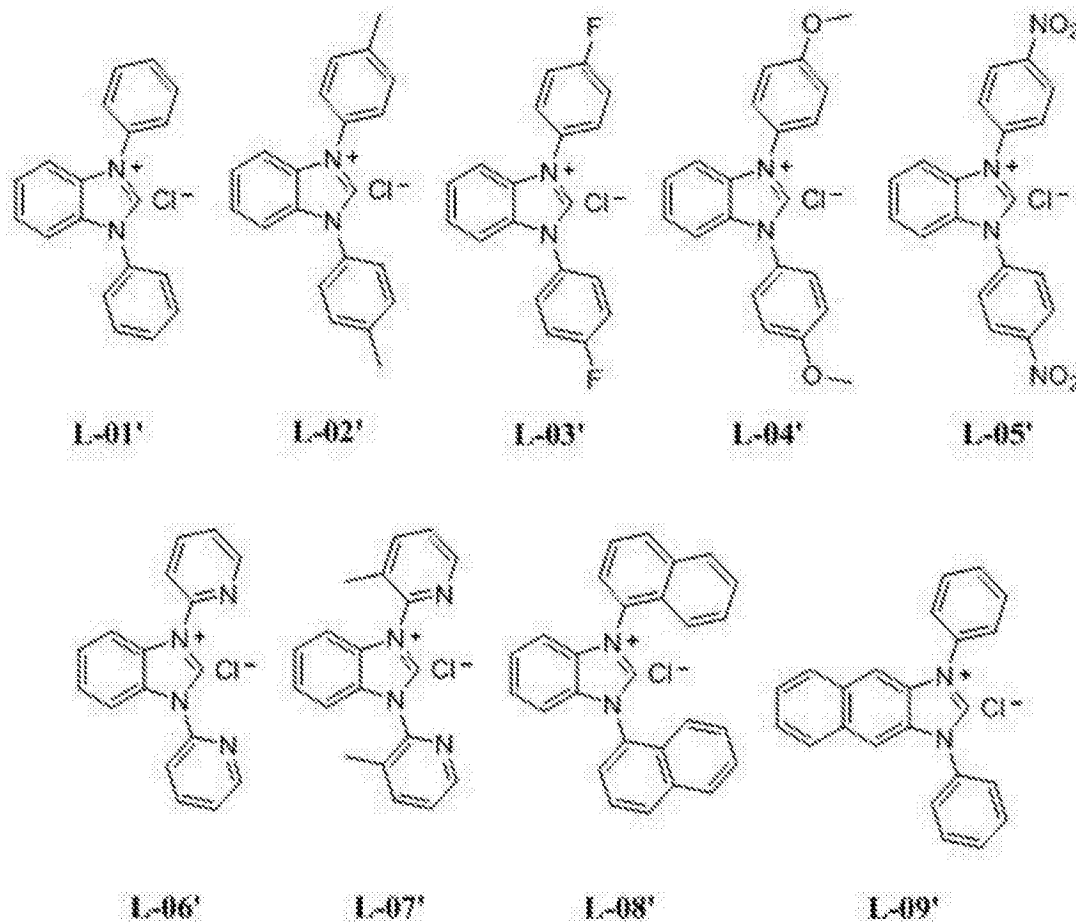
[0062] 其中: R_6 代表未取代及取代的1-6个碳的烷基、取代的1-6个碳的烷氧基、卤素、硝基、氨基、取代或并环的苯、芳环或芳杂环等;优选的为氢、3-氟、3-硝基、3-甲基、3-甲氧基

或苯并；M, Q 为氮或碳；R₇代表 1-8 个碳烷基、1-8 个的碳烯烃基、1-8 个碳的炔烃基或芳基；X 代表氟、氯、溴或碘离子；

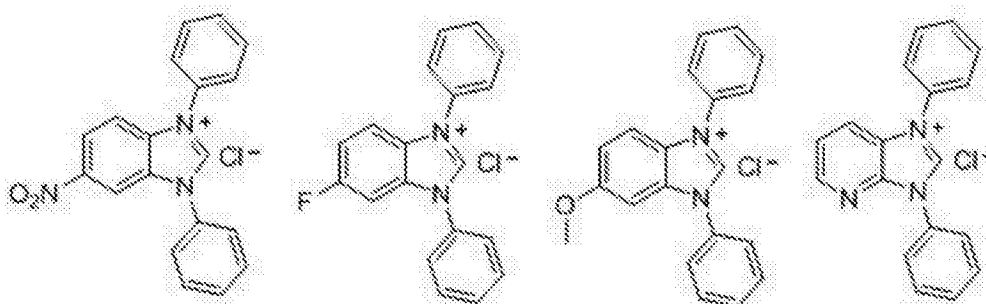
[0063] Ar₁代表苯基、取代苯基或芳杂环基，取代苯基的取代基为甲基、氟、甲氧基，氰基或硝基；芳杂环基为吡啶基、6-甲基吡啶基、萘基、吡嗪基、吡咯基、噻吩基或嘧啶基；

[0064] 其中，优选的氮杂卡宾前体为：

[0065]



[0066]

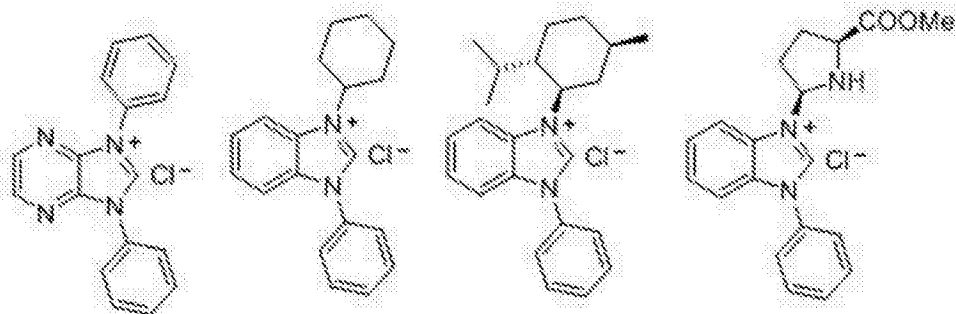


L-010'

L-011'

L-012'

L-013'

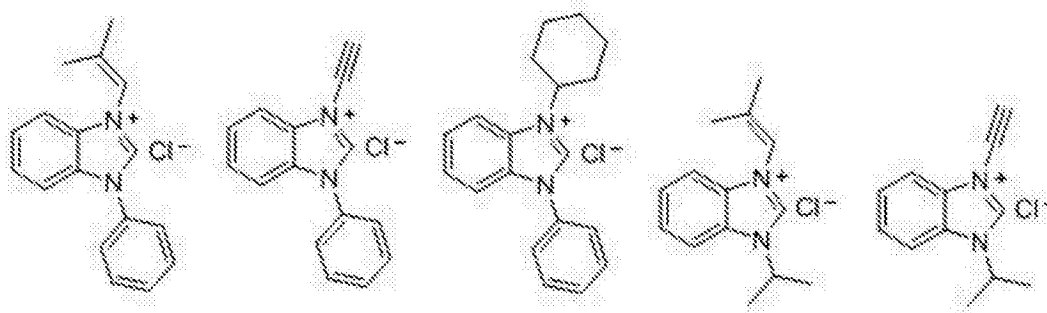


L-014'

L-015'

L-016'

L-017'



L-018'

L-019'

L-020'

L-021'

L-022'

[0067] 所述氮杂卡宾前体的制备方法,可参照以下专利(专利名称:多样性的芳基并咪唑类季铵盐及其制备方法和应用,申请号:201210195065.7)。

[0068] 其中,代表性的炔类化合物 I' 的化学结构为:

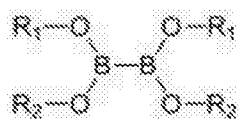
[0069]



(I')

[0070] 所述二硼烷试剂(硼酸酯)为具有如式 B 所示结构的化合物:

[0071]



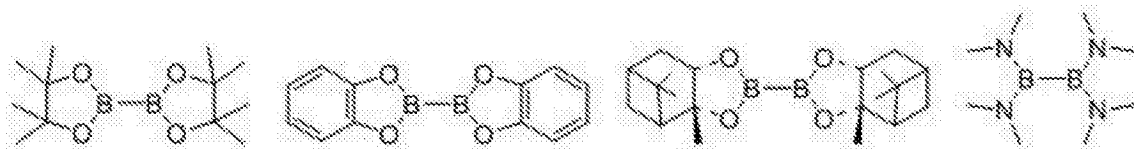
(B)

[0072] 其中： R_1 、 R_2 的定义同上所述。

[0073] 所述二硼烷试剂可商品化采购。

[0074] 优选的，所述二硼烷试剂选自儿茶酚酯、频哪醇酯、二甲氨基酯、(1S, 2S, 3R, 5S)-(+) -2, 3- 蒎烷二醇(Pinane diol) 酯；具体结构如下所示：

[0075]



频哪醇酯二硼烷

儿茶酚酯二硼烷

Pinane diol 酯二硼烷

二甲氨基酯二硼烷

[0076] 各个组分的摩尔比如下：

[0077] 化合物 I'：二硼烷试剂：氮杂卡宾配体：碱 = 1：1 ~ 3：0.05 ~ 0.2：0.05 ~ 0.2；

[0078] 本发明的多样性的硼酸，可以用于制备治疗肿瘤或糖尿病的药物，也可以作为中间体制备各种具有重要治疗作用的药物(肿瘤，二型糖尿病，丙肝，病毒等)。

[0079] 本发明有益效果是：所述的多样性的硼酸衍生物，其中通过本发明制备所涉及的许多化合物是目前其他合成方法无法制备的，为新药研究提供了丰富的该类型化合物库；可以提高收率和立体选择性，可以降低该类药物的制备成本和简化合成路线，具有良好的经济效益。

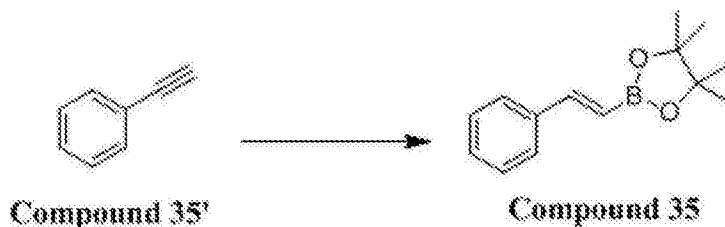
具体实施方式

[0080] 通法 1：

[0081] 将 0.2mmol 卡宾氮杂前体即配体 L-08' (0.1eq.)，0.2mmol 碳酸铯(0.1eq.)，炔类化合物 2mol (1eq.)，2mmol 硼酸酯(1eq.) 和溶剂甲醇(20ml)，加入反应瓶中，反应液浅黄色，在室温至回流下搅拌 24-48hr；用 TLC 监测反应进程。反应结束后加入乙酸乙酯 EA (30ml) 稀释，并用 K_2CO_3 洗涤有机层。之后用 EA (2×30ml) 萃取水层。合并有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩。产品通过硅胶或用水失活的硅胶进行柱层析分离，展开剂使用石油醚 / 乙酸乙酯或氯仿 / 甲醇体系。

[0082] 实施例 1

[0083]

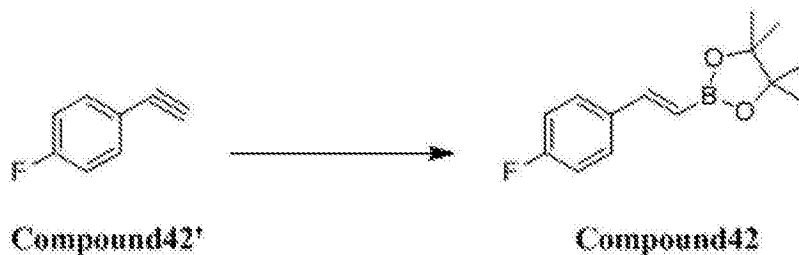


[0084] 加入 204mg (2mmol) 的炔类 Compound 35'，采用通用方法 1 反应，反应 24 小时。反应混合物通过用水失活过的硅胶经行柱层析纯化，展开剂为石油醚 / 乙酸乙酯或氯仿 / 甲醇体系。所得产物为性状在室温条件下为淡黄色油状物 409mg (yield 89%)； 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, δ): 7.52 (m, 2H), 7.43 (d, J=18.4Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.21 (d, J=18.4Hz, 1H), 1.34

(s, 12H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 , δ): 149.5, 137.5, 128.9, 128.6, 127.1, 83.4, 24.8; MS(ESI-TOF)m/z: 231.2[M+H] $^+$.

[0085] 实施例 2

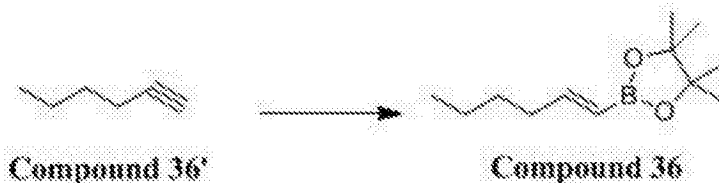
[0086]



[0087] 加入 240mg (2mmol) 的炔类 Compound 42', 采用通用方法 1 反应, 反应 24 小时。反应混合物通过用水失活过的硅胶经行柱层析纯化, 展开剂为石油醚 / 乙酸乙酯或氯仿 / 甲醇体系。所得产物为性状在室温条件下为白色固体 436mg (yield 88%); mp 63.9–65.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 7.48(m, 2H), 7.38(d, J=18.4Hz, 1H), 7.05(t, J=8.8Hz, 2H), 6.10(d, J=18.4Hz, 1H), 1.34(s, 12H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 , δ): 163.2, 148.2, 133.7, 128.7, 128.7, 115.7, 115.4, 83.4, 24.8; ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3 , δ): -112.4; MS(ESI-TOF)m/z: 249.2[M+H] $^+$; HRMS(ESI-TOF)m/z: calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BF}_2$ [M+H] $^+$ 249.1457, Found 249.1455.

[0088] 实施例 3

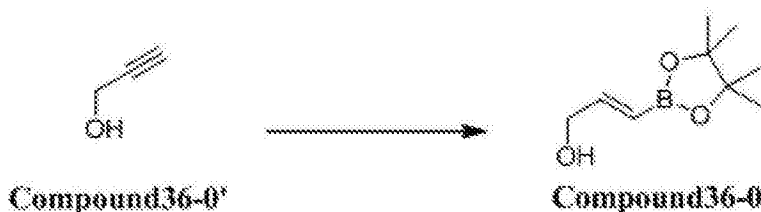
[0089]



[0090] 加入 164mg (2mmol) 的炔类 Compound 36', 采用通用方法 1 反应, 反应 24 小时。反应混合物通过用水失活过的硅胶经行柱层析纯化, 展开剂为石油醚 / 乙酸乙酯体系。所得产物为性状在室温条件下为淡黄色油状物 361mg (yield 86%); ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6 , δ): 6.05(m, 1H), 5.30(m, 1H), 2.11(m, 2H), 1.35(m, 2H), 1.25(m, 2H), 1.18(s, 12H), 0.88(m, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO-d_6 , δ): 154.7, 83.1, 35.3, 30.3, 25.1, 22.2, 14.2; MS(ESI-TOF)m/z: 211.2[M+H] $^+$.

[0091] 实施例 4

[0092]

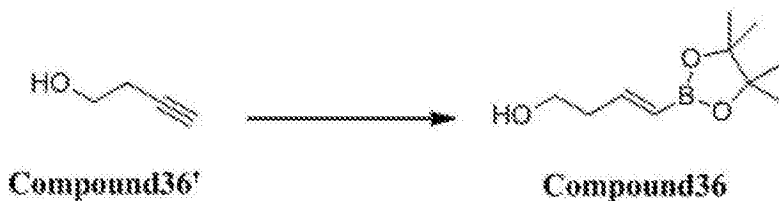


[0093] 加入 112mg (2mmol) 的炔类 Compound 36-0', 采用通用方法 1 反应, 反应 24 小时。反应混合物通过用水失活过的硅胶经行柱层析纯化, 展开剂为石油醚 / 乙酸乙酯体系。所得产物为性状在室温条件下为淡黄色油状物 313mg (yield 85%); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , δ

) : 6.76 (dd, $J_1=18.4\text{Hz}$, $J_2=4\text{Hz}$, 1H), 5.73 (d, $J=18.4\text{Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.30 (s, 12H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , δ): 151.7, 83.3, 64.6, 24.8; MS (ESI-TOF) m/z : 185.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{BO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185.1344, Found 185.1348.

[0094] 实施例 5

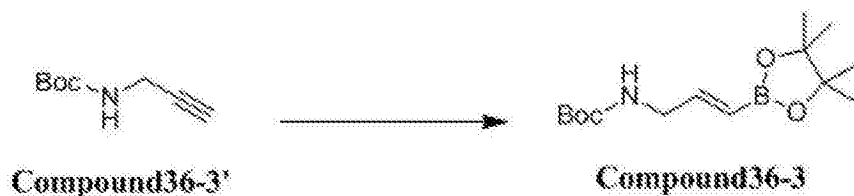
[0095]



[0096] 加入 140mg (2mmol) 的炔类 Compound 36-1', 采用通用方法 1 反应, 反应 24 小时。反应混合物通过用水失活过的硅胶经行柱层析纯化, 展开剂为石油醚 / 乙酸乙酯体系。所得产物为性状在室温条件下为淡黄色油状物 360mg (yield 91%); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 6.60 (dt, $J_1=18\text{Hz}$, $J_2=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.54 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.71 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.26 (s, 12H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , δ): 150.1, 121.9, 83.2, 61.2, 39.1, 24.8; MS (ESI-TOF) m/z : 199.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{BO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 199.1505, Found 199.1500.

[0097] 实施例 6

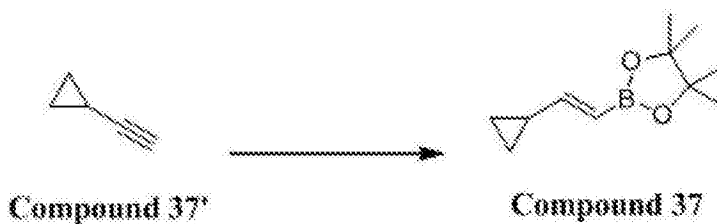
[0098]



[0099] 加入 310mg (2mmol) 的炔类 Compound 36-3', 采用通用方法 1 反应, 反应 24 小时。反应混合物通过用水失活过的硅胶经行柱层析纯化, 展开剂为石油醚 / 乙酸乙酯体系。所得产物为性状在室温条件下为白色固体 407mg (yield 72%); mp 61.6-62.8°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 6.59 (dt, $J_1=18\text{Hz}$, $J_2=4\text{Hz}$, 1H), 5.59 (dt, $J_1=18\text{Hz}$, $J_2=6\text{Hz}$, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.85 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (s, 12H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , δ): 155.7, 149.4, 118.3, 83.3, 79.4, 44.0, 28.4, 24.8; MS (ESI-TOF) m/z : 284.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{BNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.2024, Found 284.2028.

[0100] 实施例 7

[0101]

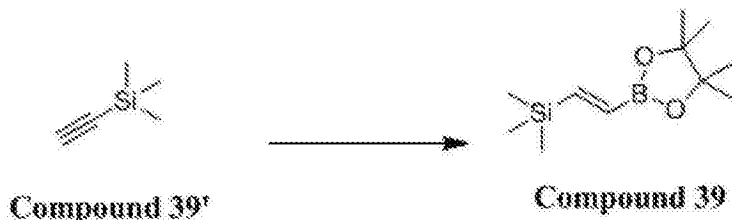


[0102] 加入 132mg (2mmol) 的炔类 Compound 37', 采用通用方法 1 反应, 反应 24 小时。反应混合物通过用水失活过的硅胶经行柱层析纯化, 展开剂为石油醚 / 乙酸乙酯体系。所得

产物为性状在室温条件下为无色油状物 334mg (yield 86%); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 6.09 (dd, $J_1=18\text{Hz}$, $J_2=4\text{Hz}$, 1H), 5.50 (d, $J_1=18\text{Hz}$, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.26 (s, 12H), 0.81 (m, 2H), 0.54 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , δ): 158.5, 115.3, 82.9, 24.7, 17.0, 7.9; MS (ESI-TOF) m/z : 195.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 195.1551, Found 195.1557.

[0103] 实施例 8

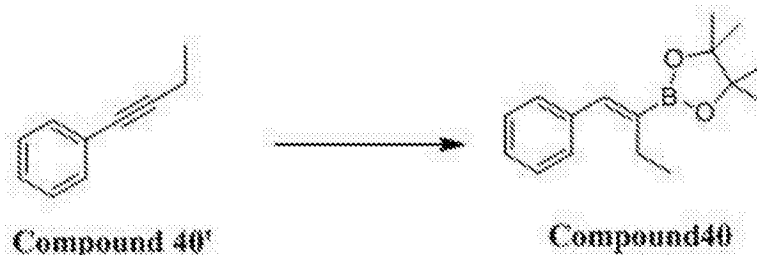
[0104]



[0105] 加入 196mg (2mmol) 的炔类 Compound 39', 采用通用方法 1 反应 24 小时。反应混合物通过用水失活过的硅胶经行柱层析纯化, 展开剂为石油醚 / 乙酸乙酯体系。所得产物为性状在室温条件下为无色油状物 340mg (yield 75%); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 7.14 (d, $J=22\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=22\text{Hz}$, 1H), 1.30 (s, 12H), 0.1 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , δ): 157.9, 83.4, 24.8, 1.9; MS (ESI-TOF) m/z : 227.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{BO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.1633, Found 227.1638.

[0106] 实施例 9

[0107]



[0108] 加入 260mg (2mmol) 的炔类 Compound 40', 采用通用方法 1 反应, 反应 24 小时。反应混合物通过用水失活过的硅胶经行柱层析纯化, 展开剂为石油醚 / 乙酸乙酯体系。所得产物为性状在室温条件下为无色油状物 443mg (yield 84%); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 7.36 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 2.46 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.36 (s, 12H), 1.16 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , δ): 141.4, 137.9, 129.0, 128.1, 127.1, 83.4, 24.8, 22.7, 14.7; MS (ESI-TOF) m/z : 259.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259.1864, Found 259.1868.

[0109] 实施例 10

[0110] (1) 取实施例 1 ~ 9 的化合物进行 DPIV 抑制检测, 检测方法为: 将样品溶解于 0.01M 盐酸溶液中 (pH=2), 配制为浓度 1mg/10 μl 的溶液。再将样品与 990 μl pH=8 的缓冲液中 (含 0.1mol/L 羟乙基哌嗪乙磺酸 HEPES 和 0.14mol/L NaCl), 混合液室温下放置过夜。20 μl 浓度 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 二肽基肽酶 IV (DPIV) 溶液用 40ml pH=8 的缓冲液 (同上) 稀释。底物为浓度 0.1mg/ml 的 L-丙氨酰-L-脯氨酸-对硝基苯胺。底物和酶置于 96 孔板, 并加入样品后在室温下摇床内孵育 5 分钟, 再静置 5 分钟, 410nm 光检测, 与空白组对照。

[0111] (2) 取实施例 1 ~ 9 的化合物, 用 96 孔板法进行 FAP 抑制的检测。

[0112] 结果如表 1。

[0113] 表 1

[0114]

实施例化合物	IC ₅₀ (μM) DPIV (pH=8.0)	FAP IC ₅₀ (μM)
1	39	0.30
2	44	0.51
3	59	0.34
4	34	0.45
5	59	0.47
6	78	0.72
7	86	0.74
8	67	1.08
9	92	0.54