



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116444508 A

(43) 申请公布日 2023.07.18

(21) 申请号 202310249708.X

(22) 申请日 2023.03.15

(71) 申请人 沈阳药科大学

地址 117004 辽宁省本溪市高新技术产业  
开发区华佗大街26号

(72) 发明人 李达翊 华会明 潘华奇 王茗莹

(74) 专利代理机构 大连东方专利代理有限责任  
公司 21212

专利代理师 周莹 李馨

(51) Int. Cl.

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/385 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书5页 说明书22页

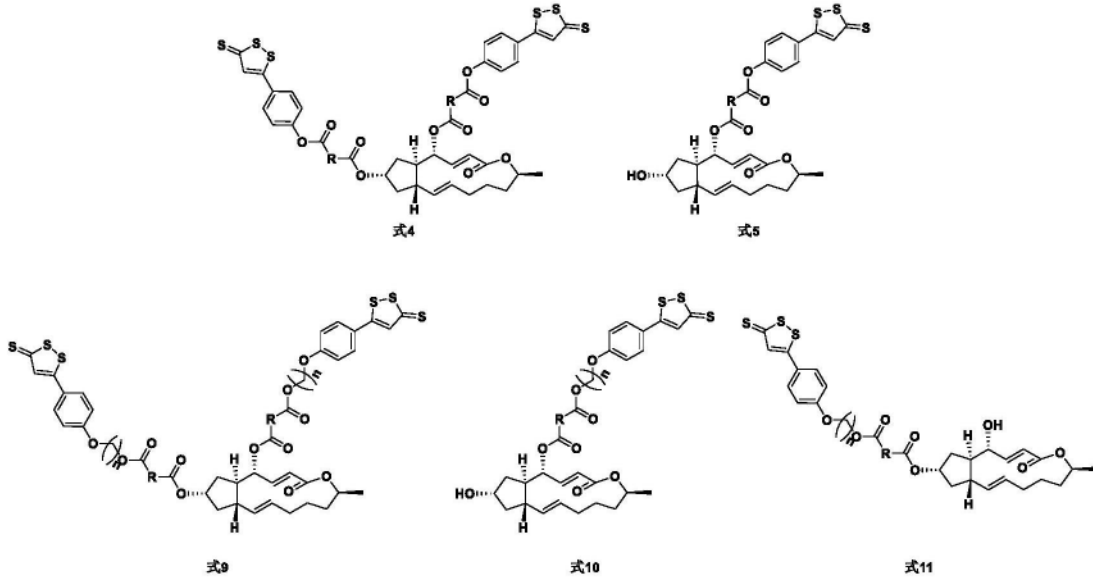
(54) 发明名称

一类布雷菲德菌素A衍生物及其制备方法和  
应用

(57) 摘要

本发明公开了一类布雷菲德菌素A衍生物及其制备方法和应用,属于药物化学技术领域。本发明以布雷菲德菌素A为先导化合物,设计并合成了一系列布雷菲德菌素A衍生物,并测试了合成布雷菲德菌素A衍生物在抗肿瘤方面的生物活性,药理试验证明本发明制备的目标衍生物具有抗肿瘤细胞增殖作用且对正常细胞具有良好的选择性,可以用于进一步制备抗肿瘤药物。

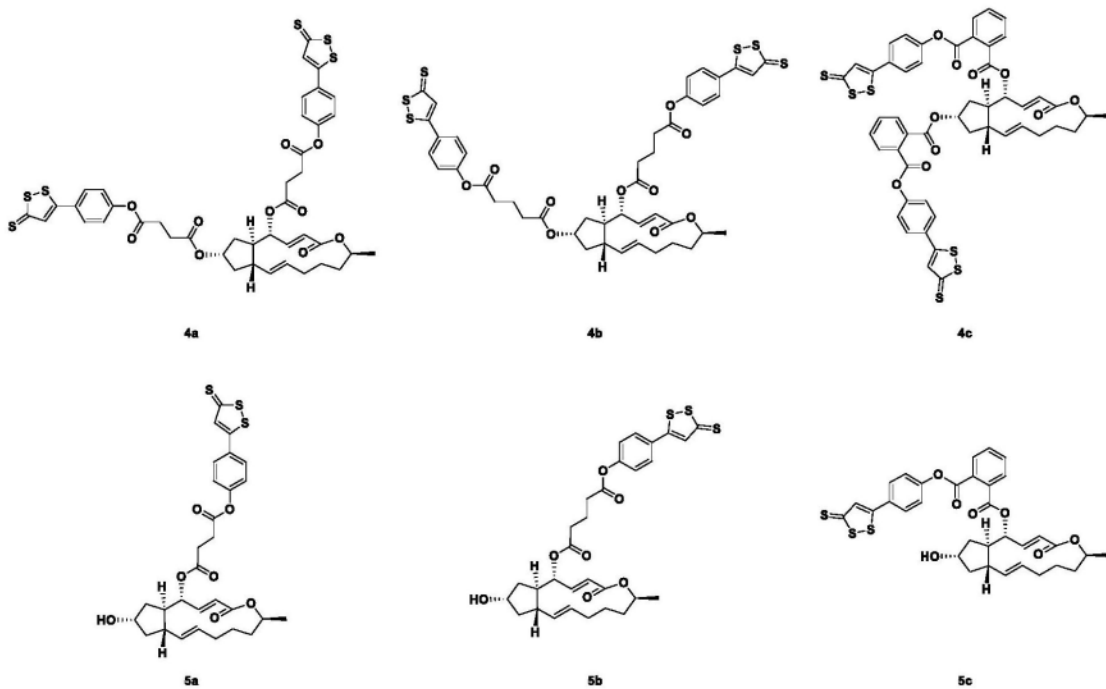
1. 一类布雷菲德菌素A衍生物,其特征在于,其结构通式如式4、式5、式9、式10、式11所示:

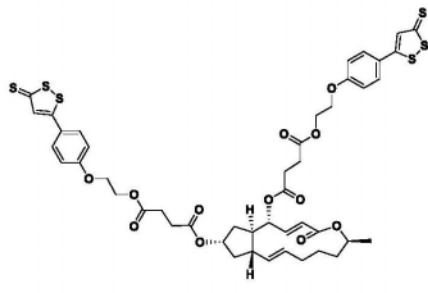


其中,R为苯环或含有1-6个碳原子的烷基;n为1-8的整数。

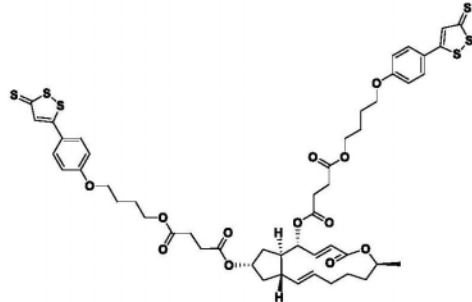
2. 根据权利要求1所述的布雷菲德菌素A衍生物,其特征在于,R为苯环或含有2-6个碳原子的烷基;n为2-8的整数。

3. 根据权利要求1所述的布雷菲德菌素A衍生物,其特征在于,所述的布雷菲德菌素A衍生物的结构式如下所示:

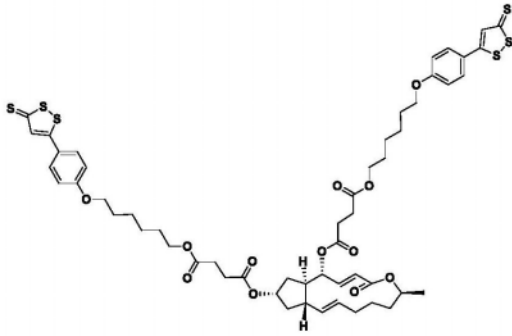




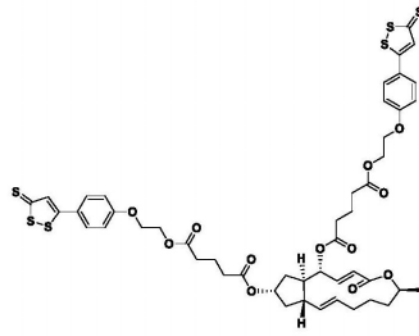
9a



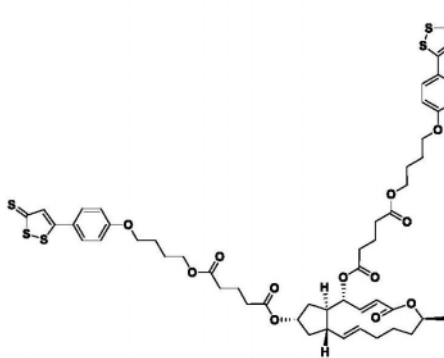
9b



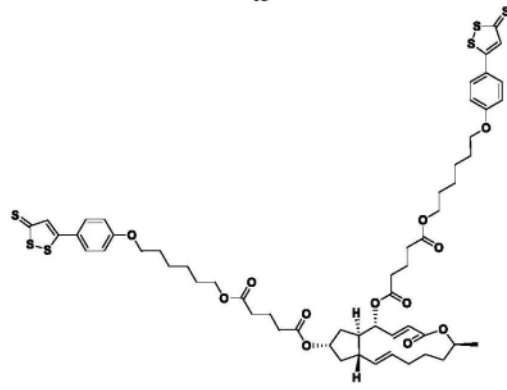
9c



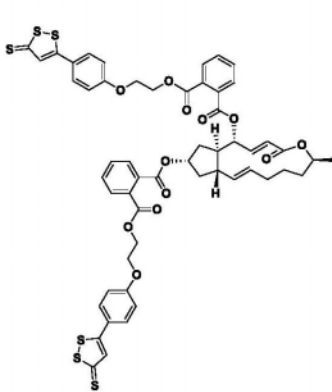
9d



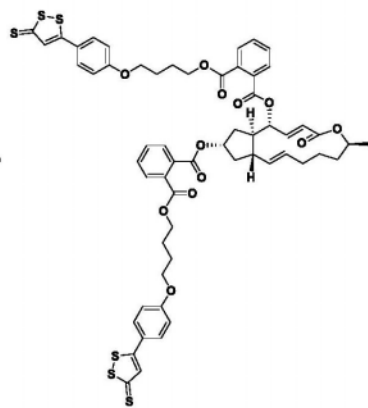
9e



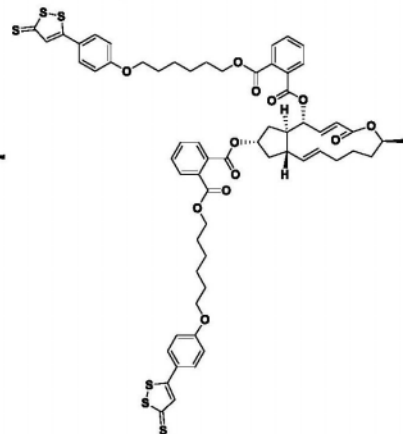
9f



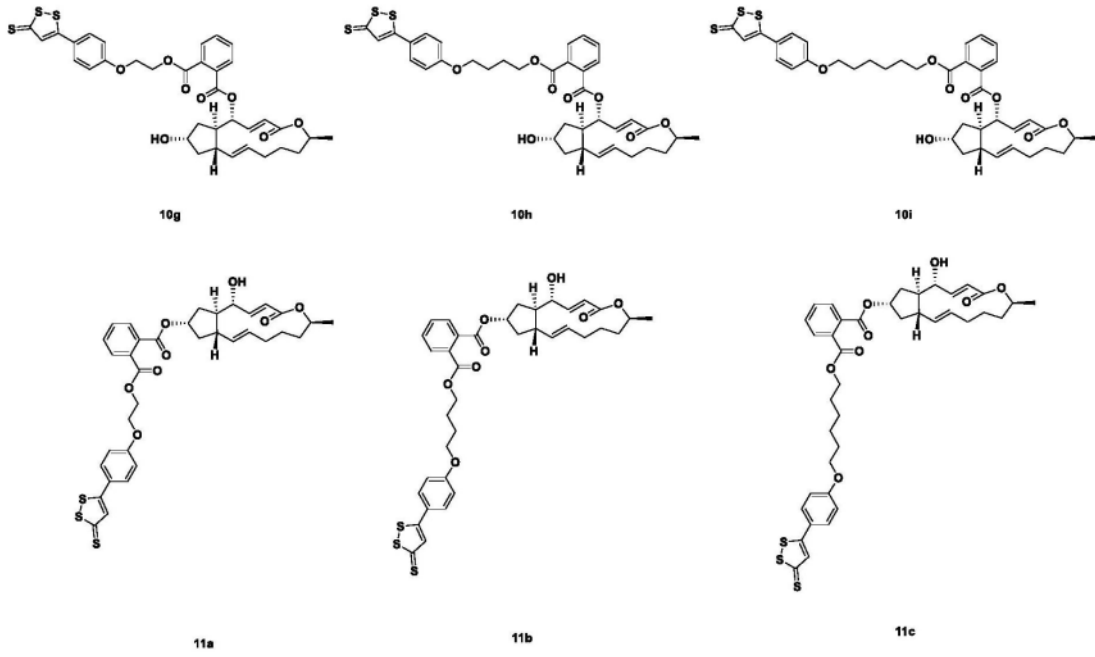
9g



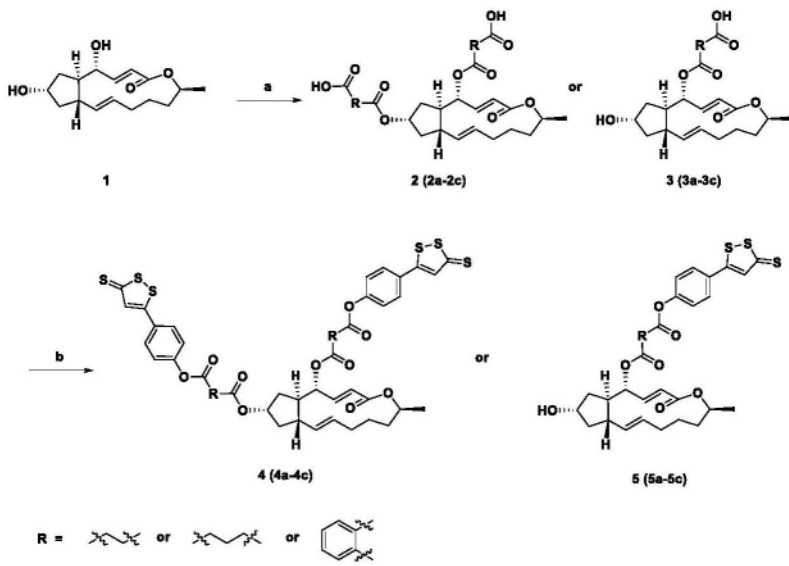
9h

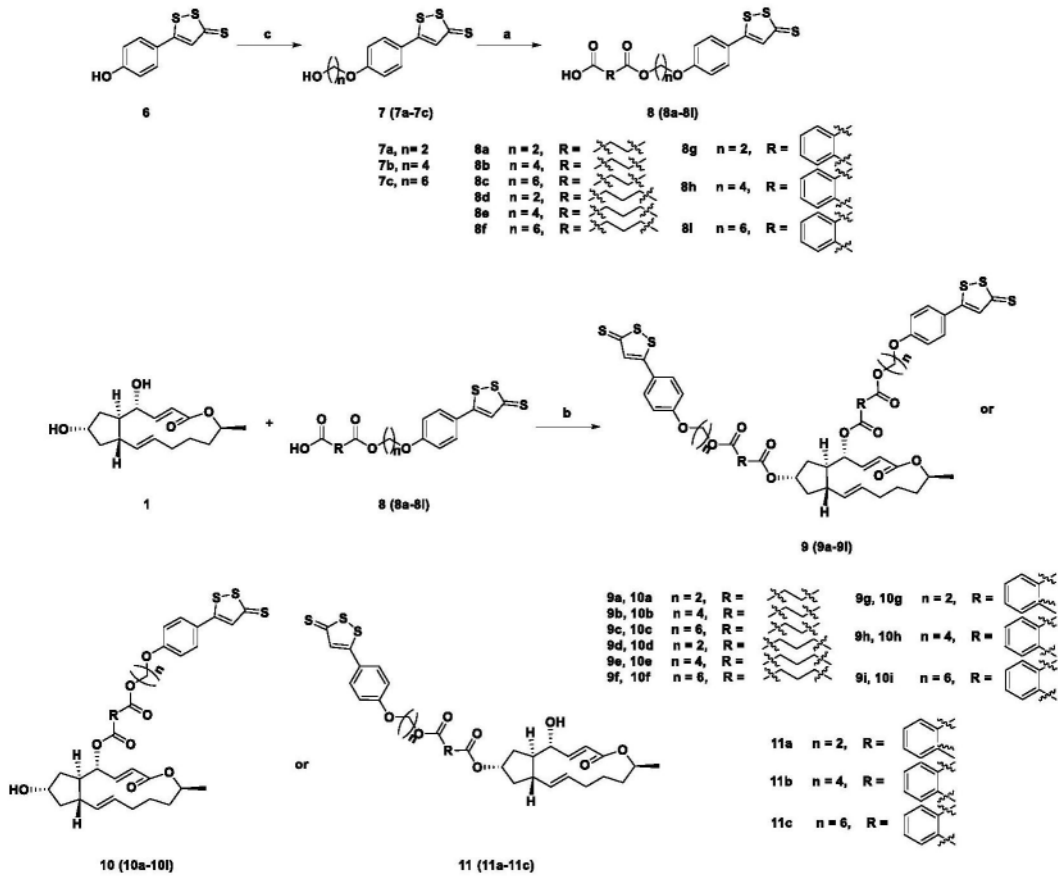


9i



4. 权利要求1-3任一项所述的布雷菲德菌素A衍生物的制备方法,其特征在于,所述的制备方法的制备路线如下所示:





- a: 酸酐类试剂, TEA, DMAP;
- b: DMAP, EDCI;
- c: 溴醇类试剂,  $K_2CO_3$ 。

5. 根据权利要求4所述的制备方法, 其特征在于, 所述的制备方法主要包括以下方法之一:

衍生物4和5的制备方法:

将布雷菲德菌素A与酸酐类试剂溶于有机溶剂中, 加入三乙胺和DMAP, 室温反应10~24h, 将所得化合物2或化合物3和化合物6溶于有机溶剂中, 加入EDCI和催化量的DMAP, 室温反应4~10h, 将所得产物上样至硅胶柱色谱柱, 使用DCM/MeOH混合溶液洗脱, 获得布雷菲德菌素A衍生物4或5;

衍生物9、10、11的制备方法:

(1) 将化合物6与溴醇类试剂溶于有机溶剂中, 加入 $K_2CO_3$ , 80℃反应4~8h, 将所得产物上样至硅胶柱色谱柱, 使用PE/EA混合溶液洗脱, 获得化合物7;

(2) 将化合物7分别与酸酐类试剂溶于有机溶剂中, 加入三乙胺和DMAP, 室温反应10~24h, 将所得化合物8和布雷菲德菌素A溶于有机溶剂中, 加入EDCI和DMAP, 室温反应4~10h, 将所得产物上样至硅胶柱色谱柱, 使用DCM/MeOH混合溶液洗脱, 获得布雷菲德菌素A衍生物9、10或11。

6. 根据权利要求5所述的制备方法, 其特征在于, 所述的酸酐类试剂包括丁二酸酐、戊二酸酐或邻苯二甲酸酐; 所述的溴醇类试剂包括2-溴乙醇、4-溴丁醇或6-溴己醇; 所述有机溶剂包括一氯甲烷、二氯甲烷、三氯甲烷或丙酮。

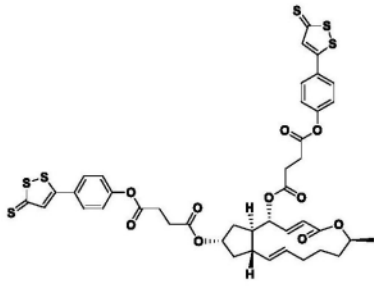
7. 一种药物组合物,其特征在於,其包含权利要求1-3任一项所述的布雷菲德菌素A衍生物中的一种或两种以上。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其特征在於,所述药物组合物含有治疗有效量的所述的布雷菲德菌素A衍生物和药学上可接受的载体。

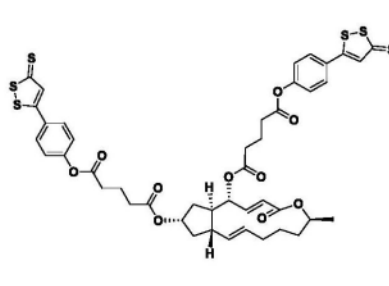
9. 权利要求1-3任一项所述的布雷菲德菌素A衍生物、权利要求7-8任一项所述的药物组合物在制备治疗肿瘤疾病的药物中的应用。

10. 根据权利要求9所述的应用,其特征在於,所述的肿瘤包括乳腺癌肿瘤、肺癌肿瘤、前列腺癌肿瘤、恶性黑色素瘤肿瘤、宫颈癌肿瘤或肝癌肿瘤。

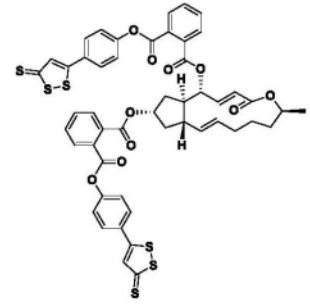




4a

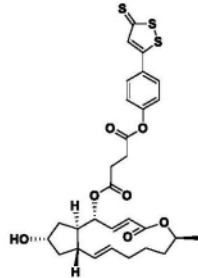


4b

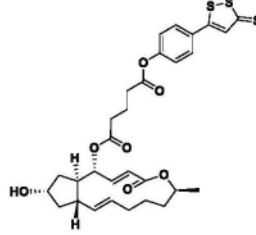


4c

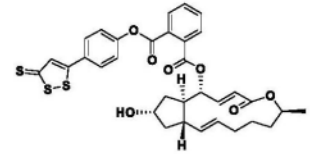
[0010]



5a

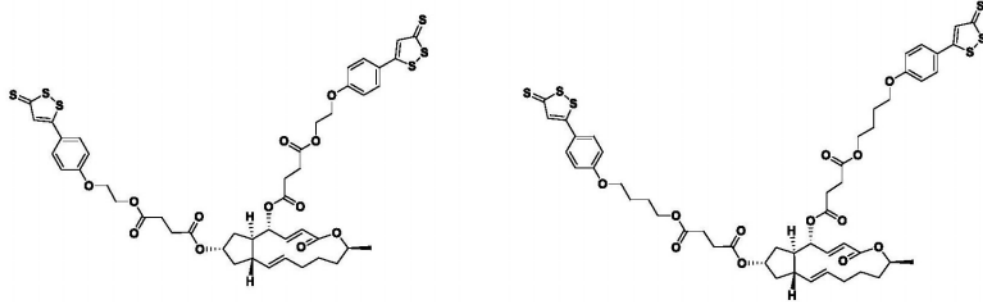


5b



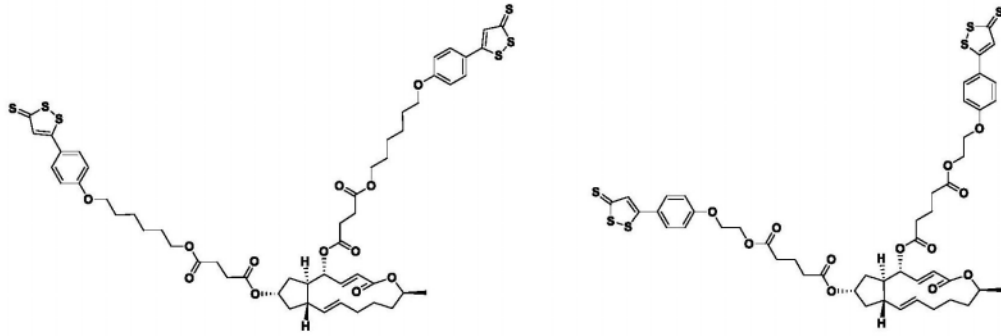
5c





9a

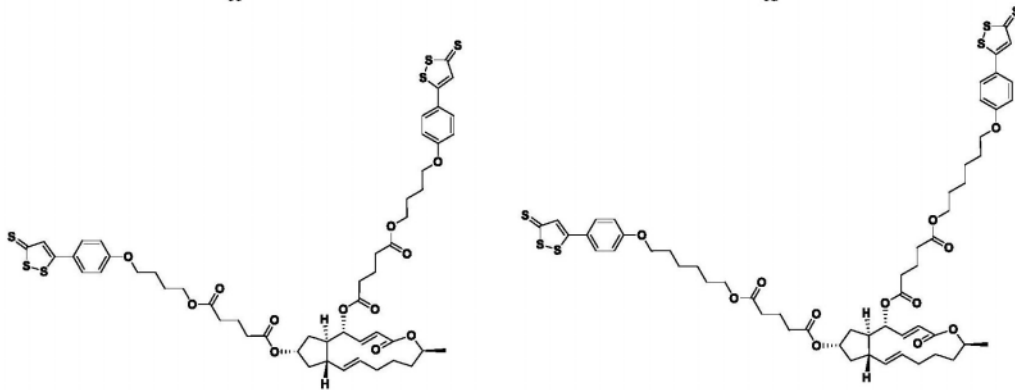
9b



9c

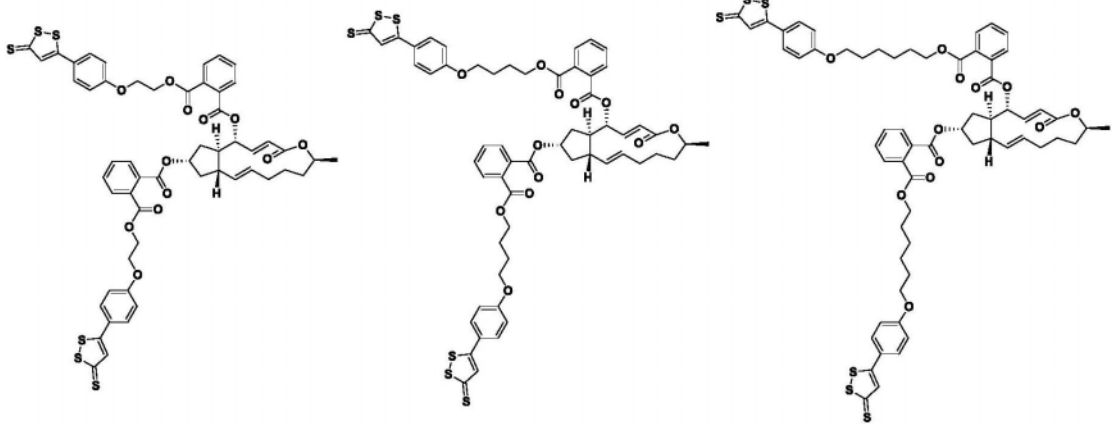
9d

[0011]



9e

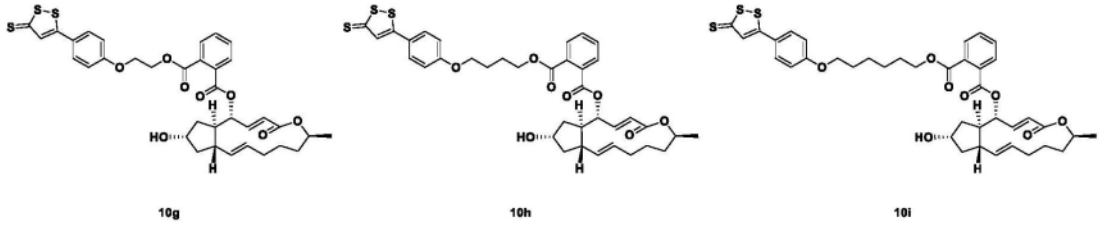
9f



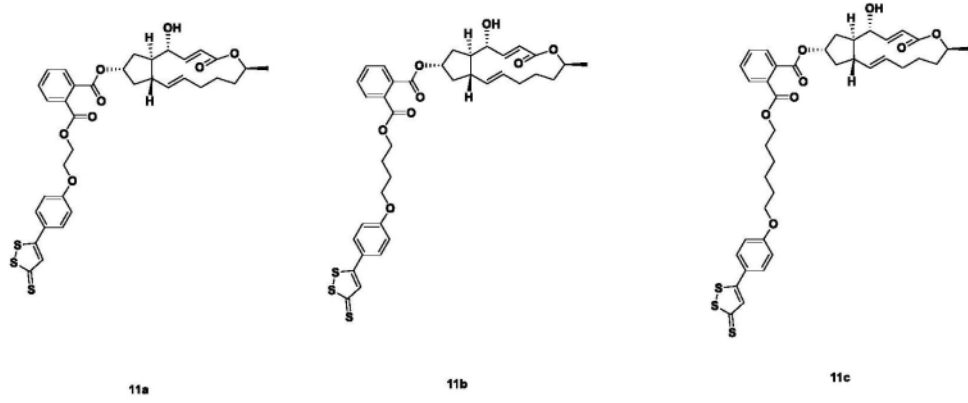
9g

9h

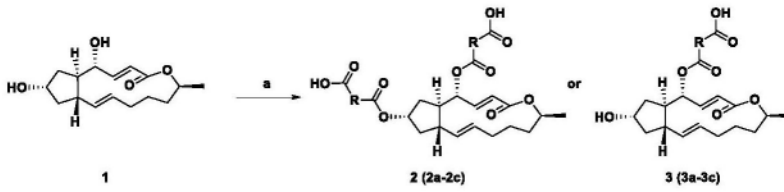
9i



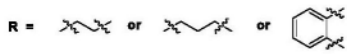
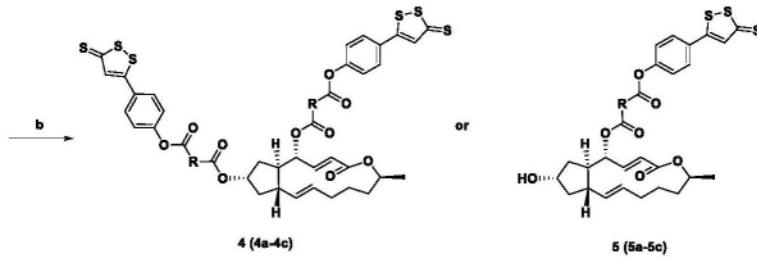
[0012]

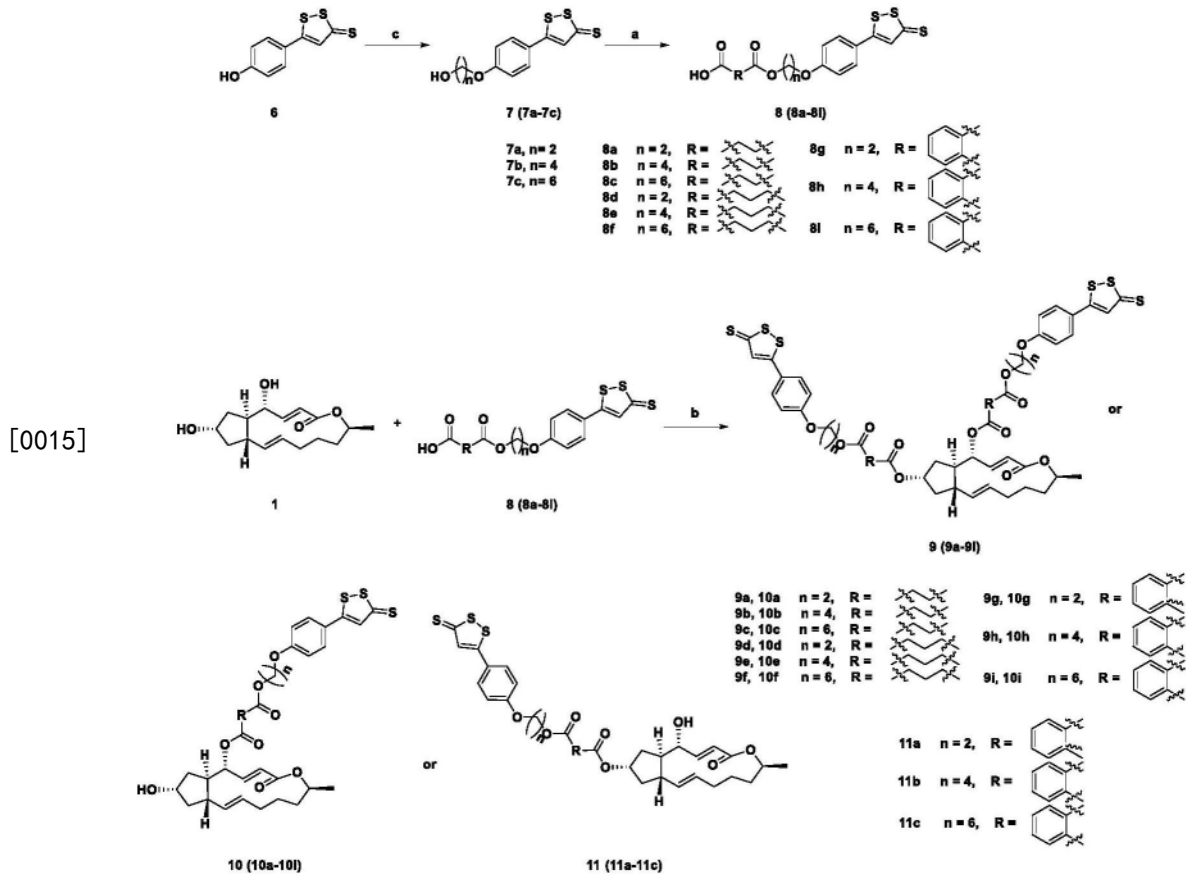


[0013] 本发明另一方面提供上述布雷菲德菌素A衍生物的制备方法,所述的制备方法的制备路线如下所示:



[0014]





[0016] a: 酸酐类试剂, TEA, DMAP;

[0017] b: DMAP, EDCI;

[0018] c: 溴醇类试剂,  $K_2CO_3$ 。

[0019] 基于上述技术方案, 进一步地, 所述的制备方法如下:

[0020] 衍生物4和5的制备方法:

[0021] 将布雷菲德菌素A (56.1mg, 0.2mmol) 与酸酐类试剂 (0.25~0.5mmol) 溶于有机溶剂中, 加入三乙胺 (83~139 $\mu$ L, 0.6~1mmol) 和催化量的DMAP (2.4mg, 0.02mmol), 室温反应10~24h, 将所得化合物2或化合物3和化合物6 (22.6~90.4mg, 0.1-0.4mmol) 溶于有机溶剂中, 加入EDCI (95.9~191.7mg, 0.5~1.0mmol) 和催化量的DMAP (2.4mg, 0.02mmol), 室温反应4~10h, 将所得产物上样至硅胶柱色谱柱, 使用DCM/MeOH混合溶液梯度洗脱, 获得布雷菲德菌素A衍生物4或5;

[0022] 衍生物9、10、11的制备方法:

[0023] (1) 将化合物6 (226mg, 1mmol) 与溴醇类试剂 (2mmol) 溶于有机溶剂中, 加入 $K_2CO_3$ , 80 $^{\circ}C$ 反应4~8h, 将所得产物上样至硅胶柱色谱柱, 使用PE/EA混合溶液洗脱, 获得化合物7;

[0024] (2) 将化合物7分别与酸酐类试剂溶于有机溶剂中, 加入三乙胺 (83~139 $\mu$ L, 0.6~1mmol) 和催化量的DMAP (2.4mg, 0.02mmol), 室温反应10~24h, 将所得化合物8和布雷菲德菌素A溶于有机溶剂中, 加入EDCI (95.9~191.7mg, 0.5~1.0mmol) 和催化量的DMAP (2.4mg, 0.02mmol), 室温反应4~10h, 将所得产物上样至硅胶柱色谱柱, 使用DCM/MeOH混合溶液梯度洗脱, 获得布雷菲德菌素A衍生物9、10或11。

[0025] 基于上述技术方案, 进一步地, 前述酸酐类试剂包括丁二酸酐、戊二酸酐或邻苯二

甲酸酐。

[0026] 基于上述技术方案,进一步地,前述溴醇类试剂包括2-溴乙醇、4-溴丁醇或6-溴己醇。

[0027] 基于上述技术方案,进一步地,前述有机溶剂包括一氯甲烷、二氯甲烷、三氯甲烷或丙酮。

[0028] 本发明另一方面提供一种药物组合物,其包含上述的布雷菲德菌素A衍生物中的一种或两种以上。

[0029] 基于上述技术方案,进一步地,所述药物组合物含有治疗有效量的上述的布雷菲德菌素A衍生物和药学上可接受的载体。

[0030] 本发明还提供上述的布雷菲德菌素A衍生物、药物组合物在制备治疗肿瘤疾病的药物中的应用。

[0031] 进一步地,所述的肿瘤包括乳腺癌肿瘤、肺癌肿瘤、前列腺癌肿瘤、恶性黑色素瘤肿瘤、宫颈癌肿瘤或肝癌肿瘤。

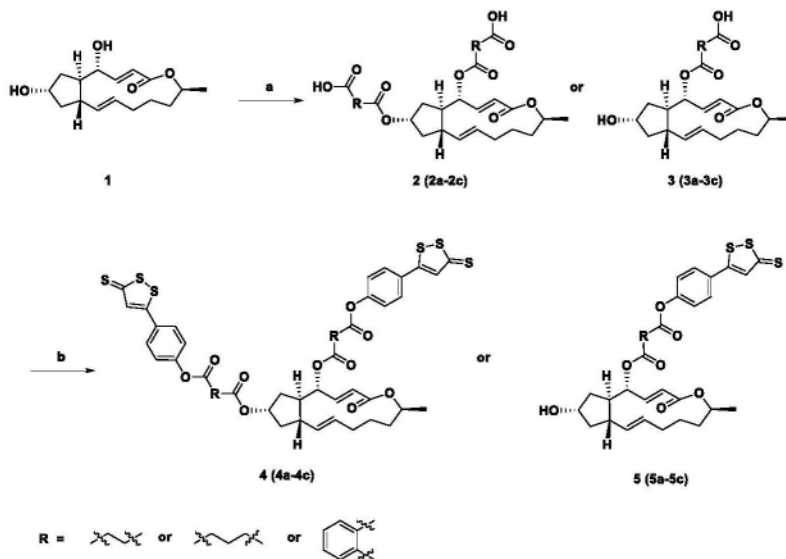
[0032] 本发明相对于现有技术具有的有益效果如下:

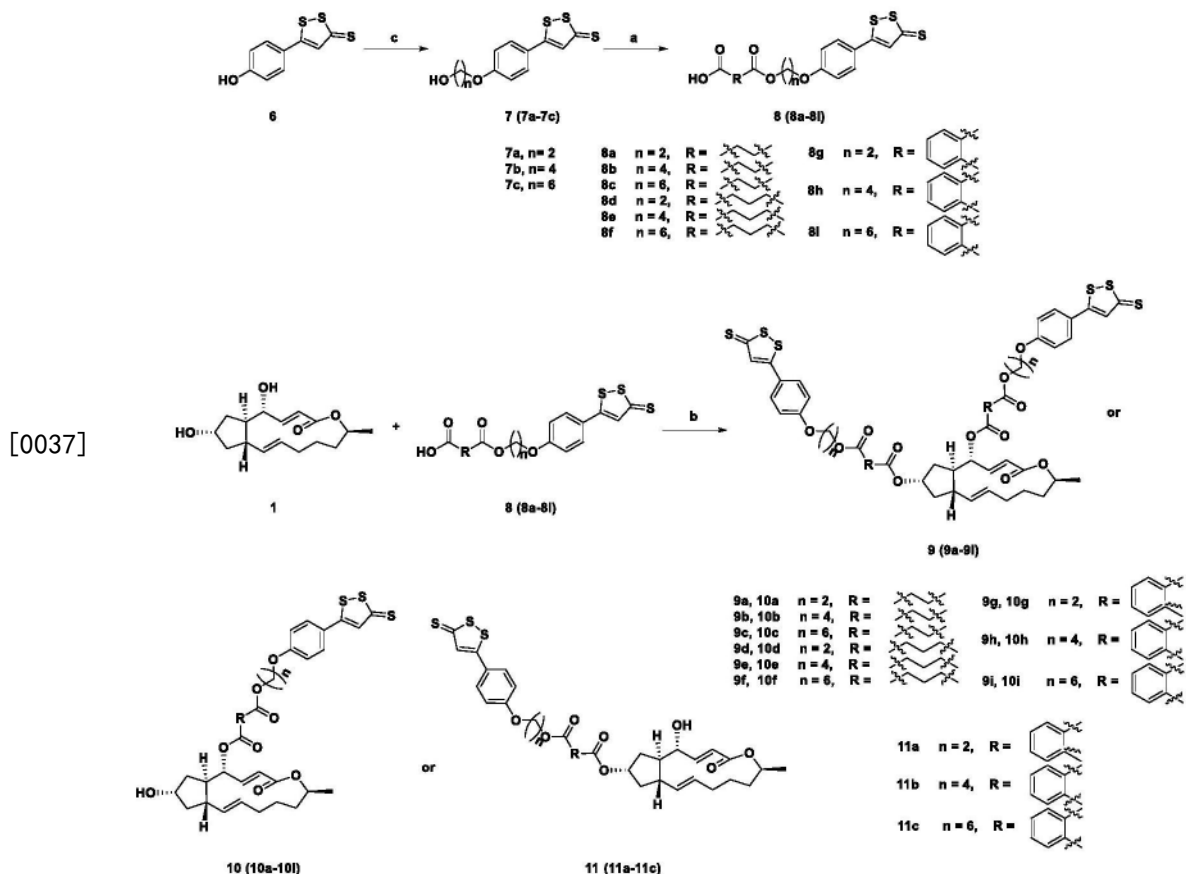
[0033] 本发明以布雷菲德菌素A为先导化合物,设计并合成了一系列布雷菲德菌素A衍生物,并测试了合成衍生物在抗肿瘤方面的生物活性,药理试验证明,本发明制备的部分目标衍生物具有极好的抗人乳腺癌细胞、人肺癌细胞、人前列腺癌细胞、人恶性黑色素瘤细胞、人宫颈癌细胞和人肝癌细胞增殖活性且对正常细胞具有良好的选择性,可以用于进一步制备抗肿瘤药物。

### 具体实施方式

[0034] 下述非限定性实施例可以使本领域的普通技术人员更全面地理解本发明,但不以任何方式限制本发明。

[0035] 本发明实施例的衍生物合成路线如下:

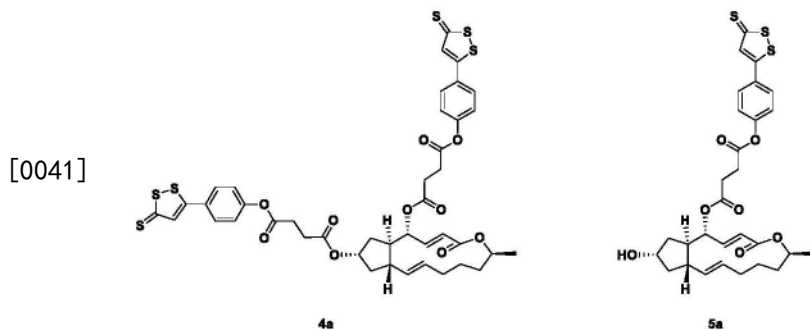




[0038] 反应试剂及条件：(a) 相应的酸酐类试剂, TEA, DMAP, rt, 10~24h; (b) DMAP, EDCI, rt, 4~10h; (c) 相应的溴醇类试剂,  $K_2CO_3$ , 80°C, 6h。

[0039] 实施例1

[0040] 布雷菲德菌素A衍生物4a和5a的制备方法, 主要包括以下步骤:



[0042] (1) 将布雷菲德菌素A (56.1mg, 0.2mmol) 与丁二酸酐 (25.0mg, 0.25mmol) 溶解于10mL二氯甲烷中, 之后加入三乙胺 (83 $\mu$ L, 0.6mmol) 和催化量的DMAP (2.4mg, 0.02mmol), 室温下反应12h, 二氯甲烷萃取 (3 $\times$ 30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩。

[0043] (2) 将所得产物和化合物6 (67.8mg, 0.3mmol) 溶解于10mL二氯甲烷中, 加入EDCI (191.7mg, 1.0mmol) 和催化量的DMAP (2.4mg, 0.02mmol), 室温反应8h, 二氯甲烷萃取 (3 $\times$ 30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩, 硅胶柱层析梯度洗脱 (二氯甲烷: 无水甲醇=400:1-100:1) 分别获得橘黄色油状化合物4a和5a, 产率分别为25%和12%。

[0044] 化合物4a表征数据如下:

[0045]  $^1H$  NMR (600MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.67 (4H, m, Ar-H), 7.39 (2H, m, 2 $\times$ -C=CH), 7.23 (5H, m,

H-3, Ar-H), 5.72 (2H, m, H-2, H-11), 5.32 (1H, ddd,  $J=10.1, 3.3, 1.8$  Hz, H-10), 5.19 (2H, m, H-4, H-7), 4.86 (1H, m, H-15), 2.92 (4H, m,  $2 \times -\text{COCH}_2-$ ), 2.80 (2H, m,  $-\text{COCH}_2-$ ), 2.71 (2H, m,  $-\text{COCH}_2-$ ), 0.90~2.52 (15H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ );

[0046]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.5 ( $\times 2$ ), 171.6, 171.5, 171.4, 170.9, 170.4, 170.2, 165.5, 153.4 ( $\times 2$ ), 146.5, 136.0 ( $\times 2$ ), 135.4, 131.4, 129.3, 129.2, 128.2 ( $\times 4$ ), 122.8 ( $\times 4$ ), 118.7, 75.8, 71.9, 49.8, 44.0, 40.0, 38.3, 34.1, 31.7, 29.3, 29.2 ( $\times 2$ ), 28.8, 26.5, 20.7。

[0047] 化合物5a表征数据如下:

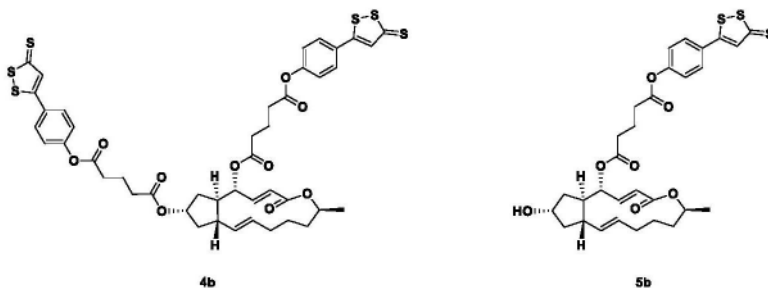
[0048]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.68 (2H, d,  $J=8.6$  Hz, Ar-H), 7.40 (1H, s,  $-\text{C}=\text{CH}$ ), 7.24 (3H, m, H-3, Ar-H), 5.71 (2H, m, H-2, H-11), 5.29 (2H, m, H-7, H-10), 4.86 (1H, m, H-15), 4.31 (1H, m, H-4), 2.94 (2H, m,  $-\text{COCH}_2-$ ), 2.82 (2H, m,  $-\text{COCH}_2-$ ), 0.91~2.46 (15H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ );

[0049]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.5, 171.7, 171.0, 170.2, 165.6, 153.5, 146.8, 136.3, 136.1, 130.8, 129.3, 128.2 ( $\times 2$ ), 122.9 ( $\times 2$ ), 118.4, 72.4, 71.9, 49.5, 44.3, 43.2, 41.0, 34.1, 31.8, 29.2, 28.9, 26.6, 20.8。

[0050] 实施例2

[0051] 布雷菲德菌素A衍生物4b和5b的制备方法, 实验步骤参照实施例1的合成方法, 区别仅在于, 步骤(1)中的丁二酸酐替换为戊二酸酐, 硅胶柱层析梯度洗脱分别获得橘黄色油状化合物4b和5b, 产率分别为22%和14%。

[0052]



[0053] 化合物4b表征数据如下:

[0054]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.68 (4H, m, Ar-H), 7.39 (2H, s,  $2 \times -\text{C}=\text{CH}$ ), 7.24 (5H, m, H-3, Ar-H), 5.72 (2H, m, H-2, H-11), 5.30 (1H, ddd,  $J=10.1, 3.2, 1.6$  Hz, H-4), 5.22 (1H, dd,  $J=15.1, 9.6$  Hz, H-10), 5.16 (1H, m, H-7), 4.87 (1H, m, H-15), 2.68 (4H, m,  $2 \times -\text{COCH}_2-$ ), 2.54 (2H, m,  $-\text{COCH}_2-$ ), 0.90~2.51 (23H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2-$ ,  $2 \times -\text{CH}_2-$ );

[0055]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.5 ( $\times 2$ ), 172.2, 171.6, 171.5 ( $\times 2$ ), 170.8, 170.7, 165.5, 153.4 ( $\times 2$ ), 146.9, 136.0 ( $\times 2$ ), 135.5, 131.4, 129.3, 129.2, 128.2 ( $\times 4$ ), 122.9 ( $\times 2$ ), 122.8 ( $\times 2$ ), 118.5, 76.4, 75.3, 71.9, 49.8, 44.1, 40.1, 38.3, 34.1, 33.3 ( $\times 2$ ), 33.2, 32.9, 31.8, 26.5, 20.7, 19.9, 19.8。

[0056] 化合物5b表征数据如下:

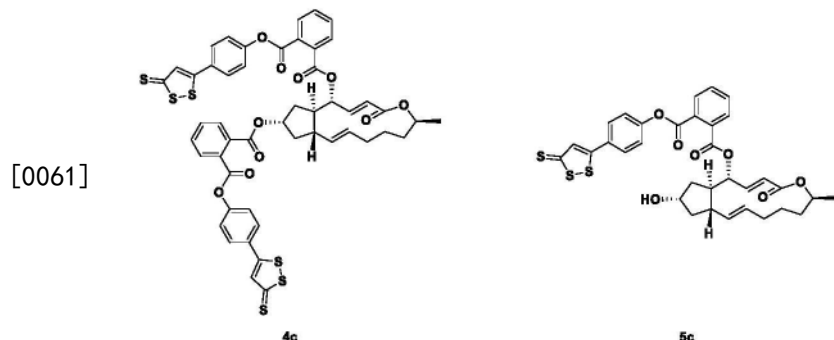
[0057]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.69 (2H, d,  $J=8.6$  Hz, Ar-H), 7.41 (1H, s,  $-\text{C}=\text{CH}$ ), 7.24 (3H, m, H-3, Ar-H), 5.70 (2H, m, H-2, H-11), 5.29 (2H, m, H-7, H-10), 4.86 (1H, m, H-15), 4.32

(1H, m, H-4), 2.69 (2H, m, -COCH<sub>2</sub>-), 2.55 (2H, m, -COCH<sub>2</sub>-), 0.90~2.47 (17H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-);

[0058] <sup>13</sup>C NMR (150MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ215.5, 171.8 (×2), 170.7, 165.6, 153.5, 147.1, 136.2, 136.0, 130.7, 129.2, 128.2 (×2), 122.9 (×2), 118.3, 76.5, 72.3, 71.9, 49.5, 44.3, 43.3, 40.9, 34.1, 33.3, 33.0, 31.8, 26.6, 20.8, 19.9。

#### [0059] 实施例3

[0060] 布雷菲德菌素A衍生物4c和5c的制备方法, 实验步骤参照实施例1的合成方法, 区别仅在于, 步骤(1)中的丁二酸酐替换为邻苯二甲酸酐, 硅胶柱层析梯度洗脱分别获得橘黄色油状化合物4c和5c, 产率分别为27%和10%。



[0062] 化合物4c表征数据如下:

[0063] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.90 (2H, m, Ar-H), 7.80 (2H, m, Ar-H), 7.64 (8H, m, Ar-H), 7.38 (4H, m, Ar-H), 7.34 (2H, m, 2×-C=CH), 7.24 (1H, dd, J=15.7, 3.4Hz, H-3), 5.75 (2H, m, H-2, H-11), 5.51 (1H, ddd, J=10.4, 3.0, 1.7Hz, H-10), 5.36 (1H, m, H-7), 5.22 (1H, dd, J=15.1, 9.6Hz, H-4), 4.85 (1H, m, H-15), 0.87~2.59 (15H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b, -CH<sub>3</sub>);

[0064] <sup>13</sup>C NMR (150MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ215.4 (×2), 171.7, 171.4, 166.4, 165.7, 165.5, 165.4, 165.3, 153.7 (×2), 146.3, 136.0, 135.9, 135.4, 132.3, 131.9 (×3), 131.5 (×2), 131.4, 131.3, 131.1, 128.2 (×4), 122.9 (×2), 122.7 (×2), 118.8, 77.7, 71.9, 50.0, 44.2, 39.8, 38.4, 34.0, 31.7, 26.5, 20.7。

[0065] 化合物5c表征数据如下:

[0066] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.90 (2H, m, Ar-H), 7.69 (4H, m, Ar-H), 7.42 (3H, m, -C=CH, Ar-H), 7.29 (1H, dd, J=15.7, 3.4Hz, H-3), 5.81 (1H, dd, J=15.7, 1.7Hz, H-2), 5.72 (1H, m, H-11), 5.51 (1H, ddd, J=10.6, 3.2, 1.8Hz, H-10), 5.30 (1H, dd, J=15.4, 9.7Hz, H-7), 4.84 (1H, m, H-15), 4.30 (1H, m, H-4), 0.90~2.51 (15H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b, -CH<sub>3</sub>);

[0067] <sup>13</sup>C NMR (150MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ215.5, 171.8, 165.8, 165.6, 165.5, 153.8, 146.6, 136.3, 136.0, 132.0, 131.8 (×2), 131.1, 130.8, 129.4, 129.3 (×2), 128.3 (×2), 122.9 (×2), 118.6, 77.8, 72.4, 71.9, 49.7, 44.4, 43.2, 41.0, 34.0, 31.8, 26.6, 20.8。

#### [0068] 实施例4

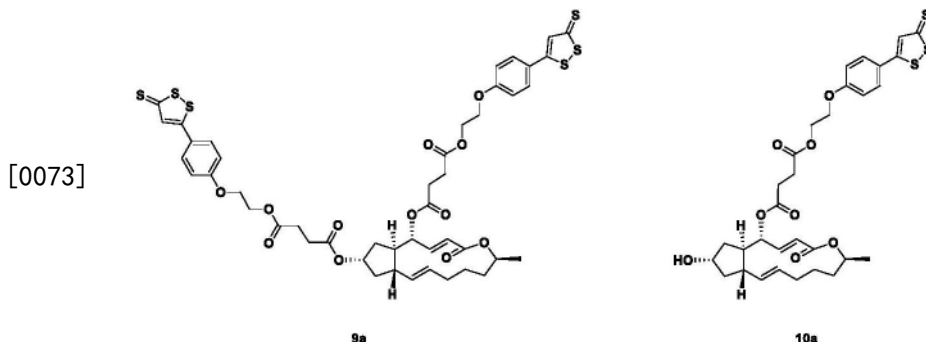
[0069] 布雷菲德菌素A衍生物9a和10a的制备方法, 主要包括以下步骤:

[0070] (1) 将化合物6 (226mg, 1mmol) 溶解于10mL丙酮中, 加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414.6mg, 3mmol) 和2-

溴乙醇(213 $\mu$ L, 3mmol), 80 $^{\circ}$ C下搅拌反应6h, 抽滤, 减压浓缩, 硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1), 获得橘黄色粉末化合物7a;

[0071] (2) 将化合物7a与丁二酸酐(100mg, 1mmol)溶于10mL二氯甲烷中, 加入三乙胺(417 $\mu$ L, 3mmol)和催化量的DMAP(12.0mg, 0.1mmol), 室温下反应12h, 二氯甲烷(3 $\times$ 30mL)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩。

[0072] (3) 将布雷菲德菌素A(56.1mg, 0.2mmol)和所得产物溶于10mL二氯甲烷中, 加入EDCI(191.7mg, 1.0mmol)和催化量的DMAP(2.4mg, 0.02mmol), 室温反应8h, 二氯甲烷萃取(3 $\times$ 30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩, 硅胶柱层析梯度洗脱(二氯甲烷:无水甲醇=400:1~100:1)分别获得橘黄色油状化合物9a和10a, 产率分别为30%和32%。



[0074] 化合物9a表征数据如下:

[0075]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.61 (4H, m, Ar-H), 7.38 (2H, m, 2 $\times$  -C=CH), 7.23 (1H, dd,  $J=15.7, 3.4\text{Hz}$ , H-3), 7.00 (4H, m, Ar-H), 5.71 (2H, m, H-2, H-11), 5.23 (2H, m, H-4, H-10), 5.11 (1H, m, H-7), 4.86 (1H, m, H-15), 4.48 (4H, m, 2 $\times$  -OCH<sub>2</sub>-), 4.23 (4H, m, 2 $\times$  -OCH<sub>2</sub>-), 2.66 (8H, m, 4 $\times$  -COCH<sub>2</sub>-), 0.89~2.49 (15H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b, -CH<sub>3</sub>);

[0076]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.2 ( $\times 2$ ), 172.8, 172.7, 172.2, 171.9, 171.6, 171.0, 165.5, 161.7 ( $\times 2$ ), 146.7, 135.5, 134.8 ( $\times 2$ ), 131.3, 128.6 ( $\times 4$ ), 124.7, 124.6, 118.5, 115.6 ( $\times 2$ ), 115.5 ( $\times 2$ ), 76.6, 75.6, 71.9, 66.1 ( $\times 2$ ), 62.7, 62.6, 49.7, 44.0, 40.0, 38.2, 34.1, 31.8, 29.2, 28.9 ( $\times 3$ ), 26.5, 20.7。

[0077] 化合物10a表征数据如下:

[0078]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.62 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ , Ar-H), 7.40 (1H, s, -C=CH), 7.22 (1H, dd,  $J=15.7, 3.3\text{Hz}$ , H-3), 7.00 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ , Ar-H), 5.70 (2H, m, H-2, H-11), 5.27 (2H, m, H-4, H-10), 4.85 (1H, m, H-15), 4.49 (2H, m, -COOCH<sub>2</sub>-), 4.30 (1H, m, H-7), 4.25 (2H, m, -COOCH<sub>2</sub>-), 2.71 (4H, m, 2 $\times$  -COCH<sub>2</sub>-), 0.89~2.44 (15H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b, -CH<sub>3</sub>);

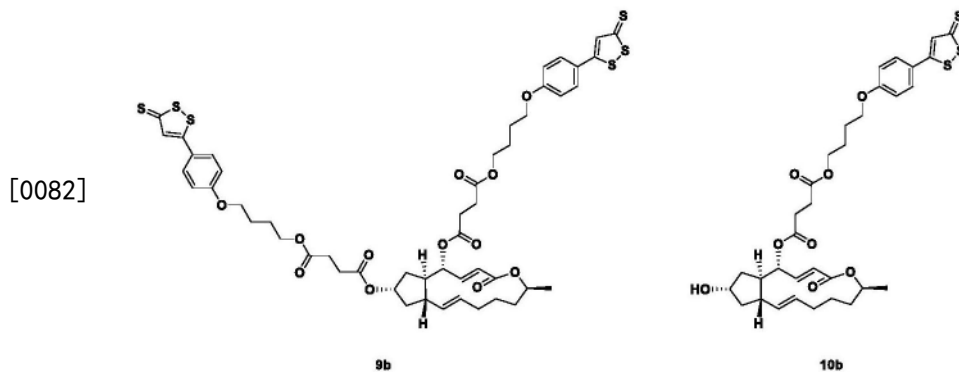
[0079]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.1, 172.8, 171.9, 171.1, 165.6, 161.7, 146.9, 136.3, 134.8, 130.7, 128.6 ( $\times 2$ ), 124.6, 118.3, 115.6 ( $\times 2$ ), 72.3, 71.9, 66.1, 62.7, 49.5, 44.3, 43.2, 41.0, 34.0, 31.8, 29.0, 28.9, 26.6, 20.8。

[0080] 实施例5

[0081] 布雷菲德菌素A衍生物9b和10b的制备方法, 实验步骤参照实施例4的合成方法, 区别仅在于, 步骤(1)中的2-溴乙醇替换为4-溴丁醇, 硅胶柱层析梯度洗脱分别获得橘黄色油



状化合物9b和10b,产率分别为27%和32%。



[0083] 化合物9b表征数据如下:

[0084]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.60 (4H, m, Ar-H), 7.39 (2H, m,  $2 \times -\text{C}=\text{CH}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J=15.7, 3.3\text{Hz}$ , H-3), 6.96 (4H, m, Ar-H), 5.71 (2H, m, H-2, H-11), 5.23 (2H, m, H-4, H-10), 5.14 (1H, m, H-7), 4.85 (1H, m, H-15), 4.18 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ), 4.05 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ), 2.66 (8H, m,  $4 \times -\text{COCH}_2-$ ), 0.91~2.48 (23H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ ,  $4 \times -\text{CH}_2-$ );

[0085]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.1 ( $\times 2$ ), 173.0 ( $\times 2$ ), 172.3, 172.0, 171.7, 171.2, 165.5, 162.3, 162.2, 146.7, 135.6, 134.6 ( $\times 2$ ), 131.3, 128.6 ( $\times 4$ ), 124.1 ( $\times 2$ ), 118.5, 115.4 ( $\times 4$ ), 76.6, 75.5, 71.9, 67.7 ( $\times 2$ ), 64.3, 64.2, 49.7, 44.0, 40.0, 38.2, 34.1, 31.8, 29.3, 29.0 ( $\times 3$ ), 26.5, 25.6 ( $\times 2$ ), 25.3 ( $\times 2$ ), 20.7。

[0086] 化合物10b表征数据如下:

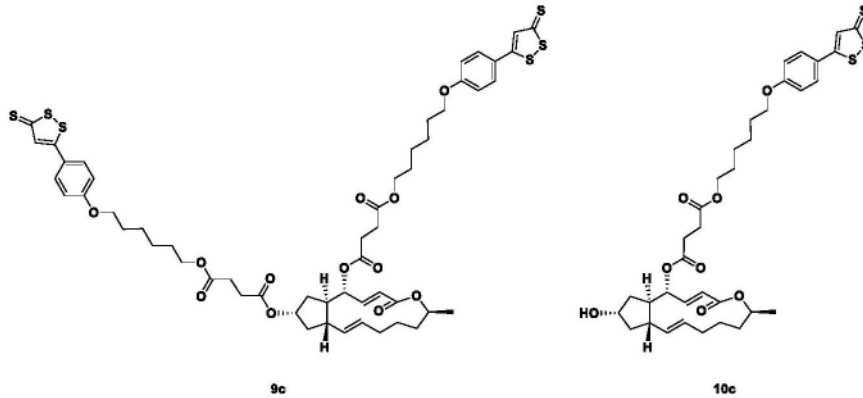
[0087]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.61 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ , Ar-H), 7.40 (1H, s,  $-\text{C}=\text{CH}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=15.7, 3.3\text{Hz}$ , H-3), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , Ar-H), 5.69 (2H, m, H-2, H-11), 5.28 (2H, m, H-4, H-10), 4.85 (1H, m, H-15), 4.31 (1H, m, H-7), 4.19 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 4.06 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 2.67 (4H, m,  $2 \times -\text{COCH}_2-$ ), 0.89~2.45 (19H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ ,  $2 \times -\text{CH}_2-$ );

[0088]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.1, 173.1, 172.0, 171.2, 165.6, 162.3, 147.0, 136.3, 134.6, 130.7, 128.6 ( $\times 2$ ), 124.1, 118.3, 115.4 ( $\times 2$ ), 76.7, 72.3, 71.9, 67.7, 64.3, 49.5, 44.3, 43.2, 40.9, 34.0, 31.8, 29.1, 29.0, 26.6, 25.6, 25.3, 20.8。

[0089] 实施例6

[0090] 布雷菲德菌素A衍生物9c和10c的制备方法,实验步骤参照实施例4的合成方法,区别仅在于,步骤(1)中的2-溴乙醇替换为6-溴己醇,硅胶柱层析梯度洗脱分别获得橘黄色油状化合物9c和10c,产率分别为34%和31%。

[0091]



[0092] 化合物9c表征数据如下:

[0093]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.60 (4H, m, Ar-H), 7.39 (2H, m,  $2 \times -\text{C}=\text{CH}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J=15.7, 3.4\text{Hz}$ , H-3), 6.95 (4H, m, Ar-H), 5.71 (2H, m, H-2, H-11), 5.23 (2H, m, H-4, H-10), 5.13 (1H, m, H-7), 4.85 (1H, m, H-15), 4.10 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ), 4.02 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ), 2.64 (8H, m,  $4 \times -\text{COCH}_2-$ ), 0.91~2.47 (31H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ ,  $8 \times -\text{CH}_2-$ );

[0094]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.1 ( $\times 2$ ), 173.1 ( $\times 2$ ), 172.3, 172.0, 171.7, 171.2, 165.5, 162.5 ( $\times 2$ ), 146.8, 135.6, 134.5 ( $\times 2$ ), 131.2, 128.6 ( $\times 4$ ), 124.0, 123.9, 118.5, 115.4 ( $\times 4$ ), 76.6, 75.5, 71.8, 68.2 ( $\times 2$ ), 64.7, 64.6, 49.7, 44.0, 40.0, 38.2, 34.1, 31.7, 29.3, 29.1, 29.0 ( $\times 2$ ), 28.9 ( $\times 2$ ), 28.5 ( $\times 2$ ), 26.5, 25.6 ( $\times 4$ ), 20.7.

[0095] 化合物10c表征数据如下:

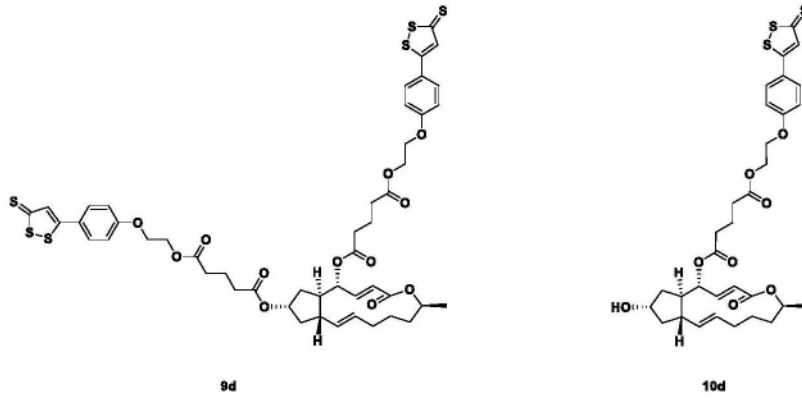
[0096]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.61 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ , Ar-H), 7.40 (1H, s,  $-\text{C}=\text{CH}$ ), 7.22 (1H, dd,  $J=15.7, 3.3\text{Hz}$ , H-3), 6.96 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ , Ar-H), 5.69 (2H, m, H-2, H-11), 5.28 (2H, m, H-4, H-10), 4.85 (1H, m, H-15), 4.31 (1H, m, H-7), 4.12 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 4.02 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 2.66 (4H, m,  $2 \times -\text{COCH}_2-$ ), 0.89~2.45 (23H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ ,  $4 \times -\text{CH}_2-$ );

[0097]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.1, 173.2, 172.1, 171.3, 165.6, 162.5, 147.0, 136.3, 134.5, 130.7, 128.6 ( $\times 2$ ), 124.0, 118.3, 115.4 ( $\times 2$ ), 76.7, 72.4, 71.8, 68.2, 64.7, 49.5, 44.3, 43.2, 40.9, 34.0, 31.8, 29.1, 29.0, 28.9, 28.5, 26.6, 26.0 ( $\times 2$ ), 20.8.

[0098] 实施例7

[0099] 布雷菲德菌素A衍生物9d和10d的制备方法, 实验步骤参照实施例4的合成方法, 区别仅在于, 步骤(2)中的丁二酸酐替换为戊二酸酐, 硅胶柱层析梯度洗脱分别获得橘黄色油状化合物9d和10d, 产率分别为25%和31%。

[0100]



[0101] 化合物9d表征数据如下:

[0102]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.61 (4H, m, Ar-H) , 7.38 (2H, m,  $2 \times -\text{C}=\text{CH}$ ) , 7.23 (1H, dd,  $J=15.7, 3.5\text{Hz}$ , H-3) , 6.98 (4H, m, Ar-H) , 5.71 (1H, m, H-11) , 5.65 (1H, dd,  $J=15.7, 1.7\text{Hz}$ , H-2) , 5.25 (1H, ddd,  $J=10.1, 3.2, 1.7\text{Hz}$ , H-4) , 5.17 (1H, dd,  $J=15.2, 9.6\text{Hz}$ , H-10) , 5.11 (1H, m, H-7) , 4.85 (1H, m, H-15) , 4.46 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ) , 4.24 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ) , 0.88~2.48 (27H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3, 6 \times -\text{CH}_2-$ ) ;

[0103]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 215.1 ( $\times 2$ ) , 172.8, 172.7 ( $\times 2$ ) , 172.6, 172.3, 171.6, 165.5, 161.7 ( $\times 2$ ) , 147.0, 135.5, 134.8, 134.7, 131.3, 128.6 ( $\times 4$ ) , 124.6 ( $\times 2$ ) , 118.4, 115.5 ( $\times 4$ ) , 76.3, 75.2, 71.9, 66.1 ( $\times 2$ ) , 62.4, 62.3, 49.6, 44.0, 40.0, 38.2, 34.0, 33.4, 33.0 ( $\times 2$ ) , 32.9, 31.7, 26.5, 20.7, 20.0 ( $\times 2$ ) 。

[0104] 化合物10d表征数据如下:

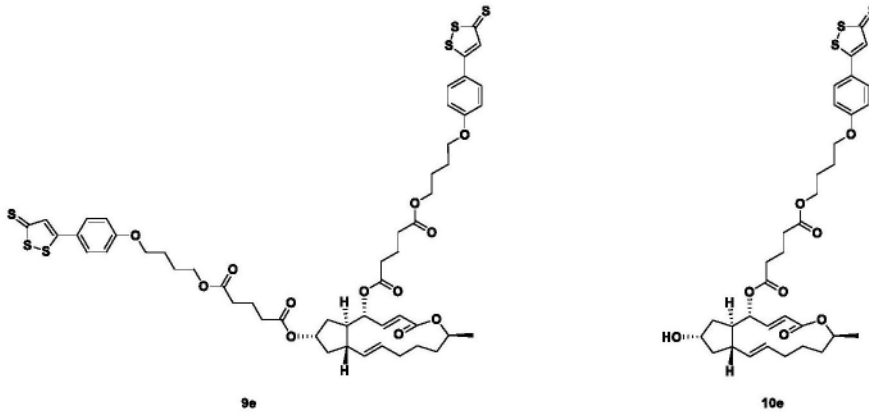
[0105]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.63 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ , Ar-H) , 7.41 (1H, s,  $-\text{C}=\text{CH}$ ) , 7.21 (1H, dd,  $J=15.7, 3.3\text{Hz}$ , H-3) , 7.00 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , Ar-H) , 5.67 (2H, m, H-2, H-11) , 5.24 (2H, m, H-7, H-10) , 4.84 (1H, m, H-15) , 4.49 (2H, m,  $-\text{COOCH}_2-$ ) , 4.28 (3H, m, H-4,  $-\text{COOCH}_2-$ ) , 0.87~2.48 (21H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3, 3 \times -\text{CH}_2-$ ) ;

[0106]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 215.2, 172.8, 172.6, 171.8, 165.6, 161.7, 147.2, 136.3, 134.8, 130.7, 128.6 ( $\times 2$ ) , 124.6, 118.2, 115.6 ( $\times 2$ ) , 76.4, 72.3, 71.9, 66.1, 62.4, 49.5, 44.3, 43.3, 40.9, 34.0, 33.1, 33.0, 31.8, 26.6, 20.8, 20.1。

[0107] 实施例8

[0108] 布雷菲德菌素A衍生物9e和10e的制备方法,实验步骤参照实施例7的合成方法,区别仅在于,步骤中的2-溴乙醇替换为4-溴丁醇,硅胶柱层析梯度洗脱分别获得橘黄色油状化合物9e和10e,产率分别为29%和35%。

[0109]



[0110] 化合物9e表征数据如下:

[0111]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.60 (4H, m, Ar-H), 7.39 (2H, m,  $2 \times -\text{C}=\text{CH}$ ), 7.22 (1H, dd,  $J=15.7, 3.4\text{Hz}$ , H-3), 6.96 (4H, m, Ar-H), 5.69 (2H, m, H-2, H-11), 5.25 (1H, ddd,  $J=10.3, 3.1, 1.7\text{Hz}$ , H-4), 5.19 (1H, dd,  $J=15.2, 9.6\text{Hz}$ , H-10), 5.12 (1H, m, H-7), 4.85 (1H, m, H-15), 4.16 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ), 4.05 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ), 0.89~2.49 (35H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ ,  $10 \times -\text{CH}_2-$ );

[0112]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.0 ( $\times 2$ ), 173.1, 173.0, 172.9, 172.4, 171.7, 165.5, 162.3, 162.2, 147.0, 135.5, 134.6 ( $\times 2$ ), 131.3, 128.6 ( $\times 4$ ), 124.1 ( $\times 2$ ), 118.4, 115.4 ( $\times 4$ ), 76.3, 75.2, 71.9, 67.7 ( $\times 2$ ), 64.0, 63.9, 49.7, 44.0, 40.1, 38.2, 34.0, 33.5, 33.2 ( $\times 2$ ), 33.1, 31.7, 26.5, 25.7 ( $\times 2$ ), 25.3 ( $\times 2$ ), 20.7, 20.1, 20.0。

[0113] 化合物10e表征数据如下:

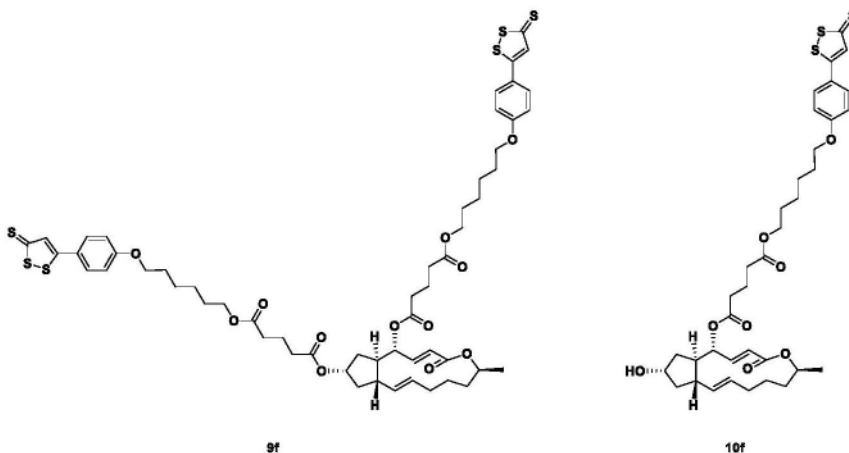
[0114]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.60 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , Ar-H), 7.40 (1H, s,  $-\text{C}=\text{CH}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=15.7, 3.4\text{Hz}$ , H-3), 6.96 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ , Ar-H), 5.69 (2H, m, H-2, H-11), 5.27 (2H, m, H-7, H-10), 4.84 (1H, m, H-15), 4.31 (1H, m, H-4), 4.17 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 4.06 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 0.89~2.48 (25H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ ,  $5 \times -\text{CH}_2-$ );

[0115]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.1, 173.1, 172.7, 171.8, 165.6, 162.3, 147.2, 136.3, 134.6, 130.7, 128.6 ( $\times 2$ ), 124.1, 118.2, 115.4 ( $\times 2$ ), 76.4, 72.3, 71.9, 67.7, 64.0, 49.5, 44.3, 43.2, 40.9, 34.0, 33.2 ( $\times 2$ ), 31.8, 26.6, 25.7, 25.3, 20.8, 20.1。

[0116] 实施例9

[0117] 布雷菲德菌素A衍生物9f和10f的制备方法,实验步骤参照实施例7的合成方法,区别仅在于,步骤中的2-溴乙醇替换为6-溴己醇,硅胶柱层析梯度洗脱分别获得橘黄色油状化合物9f和10f,产率分别为23%和36%。

[0118]



[0119] 化合物9f表征数据如下：

[0120]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.60 (4H, m, Ar-H) , 7.39 (2H, m,  $2 \times -\text{C}=\text{CH}$ ) , 7.22 (1H, dd,  $J=15.7, 3.4\text{Hz}$ , H-3) , 6.96 (4H, m, Ar-H) , 5.69 (2H, m, H-2, H-11) , 5.25 (1H, ddd,  $J=10.3, 3.1, 1.7\text{Hz}$ , H-4) , 5.19 (1H, dd,  $J=15.2, 9.6\text{Hz}$ , H-10) , 5.12 (1H, m, H-7) , 4.85 (1H, m, H-15) , 4.16 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ) , 4.05 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ) , 0.89~2.49 (43H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ ,  $14 \times -\text{CH}_2-$ ) ;

[0121]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 215.1 ( $\times 2$ ) , 173.1 ( $\times 2$ ) , 172.9, 172.4, 171.7, 165.5, 162.5, 162.4, 147.0, 135.6, 134.5 ( $\times 2$ ) , 131.2, 128.6 ( $\times 4$ ) , 124.0, 123.9, 118.4, 115.4 ( $\times 4$ ) , 76.2, 75.1, 71.9, 68.2 ( $\times 2$ ) , 64.4 ( $\times 2$ ) , 49.7, 44.1, 40.1, 38.3, 34.1, 33.5, 33.3, 33.2, 33.1, 31.7, 28.9 ( $\times 2$ ) , 28.5 ( $\times 2$ ) , 26.5, 25.6 ( $\times 4$ ) , 20.7, 20.1 ( $\times 2$ ) 。

[0122] 化合物10f表征数据如下：

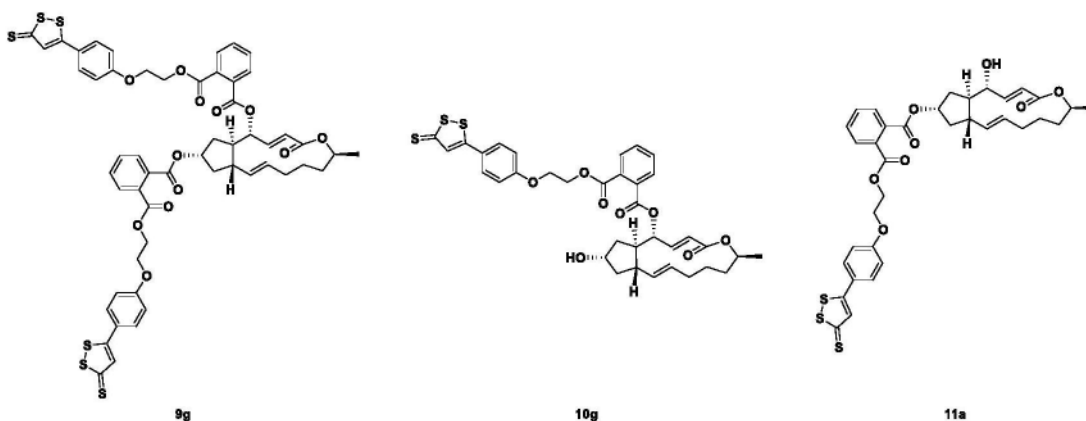
[0123]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.60 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ , Ar-H) , 7.40 (1H, s,  $-\text{C}=\text{CH}$ ) , 7.23 (1H, dd,  $J=15.7, 3.4\text{Hz}$ , H-3) , 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , Ar-H) , 5.68 (2H, m, H-2, H-11) , 5.28 (2H, m, H-7, H-10) , 4.85 (1H, m, H-15) , 4.31 (1H, m, H-4) , 4.10 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ,  $-\text{COOCH}_2-$ ) , 4.02 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $-\text{COOCH}_2-$ ) , 0.88~2.47 (29H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ ,  $7 \times -\text{CH}_2-$ ) ;

[0124]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 215.0, 173.2, 172.8, 171.9, 165.6, 162.5, 147.2, 136.3, 134.5, 130.7, 128.6 ( $\times 2$ ) , 123.9, 118.2, 115.4 ( $\times 2$ ) , 76.3, 72.3, 71.9, 68.2, 64.4, 49.5, 44.3, 43.2, 40.9, 34.0, 33.3, 33.2, 31.8, 28.9, 28.5, 26.6, 25.6 ( $\times 2$ ) , 20.8, 20.1。

[0125] 实施例10

[0126] 布雷菲德菌素A衍生物9g、10g和11a的制备方法,实验步骤参照实施例4的合成方法,区别仅在于,步骤(2)中的丁二酸酐替换为邻苯二甲酸酐,硅胶柱层析梯度洗脱分别获得橘黄色油状化合物9g、10g和11a,产率分别为23%、12%和10%。

[0127]



[0128] 化合物9g表征数据如下:

[0129]  $^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.75 (2H, m, Ar-H), 7.69 (2H, m, Ar-H), 7.56 (8H, m, Ar-H), 7.38 (1H, s, -C=CH), 7.35 (1H, s, -C=CH), 7.24 (1H, dd,  $J=15.7, 3.5\text{Hz}$ , H-3), 6.96 (4H, m, Ar-H), 5.82 (1H, dd,  $J=15.7, 1.6\text{Hz}$ , H-2), 5.74 (1H, m, H-11), 5.51 (1H, ddd,  $J=10.3, 3.2, 1.7\text{Hz}$ , H-10), 5.29 (1H, m, H-7), 5.22 (1H, dd,  $J=15.2, 9.5\text{Hz}$ , H-4), 4.88 (1H, m, H-15), 4.64 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ), 4.28 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ), 0.90~2.53 (15H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ );

[0130]  $^{13}\text{C NMR}$  (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.1 ( $\times 2$ ), 172.7, 172.6, 167.3, 167.0, 166.6, 166.1, 165.5, 161.8, 161.7, 153.7 ( $\times 2$ ), 146.5, 135.4, 134.8, 134.7, 132.0, 131.7, 131.6 ( $\times 2$ ), 131.5 ( $\times 2$ ), 131.4, 131.3, 131.2, 129.1, 128.9 ( $\times 3$ ), 128.6 ( $\times 2$ ), 128.5 ( $\times 2$ ), 124.6, 124.5, 118.8, 115.6 ( $\times 2$ ), 115.5 ( $\times 2$ ), 77.5, 76.7, 72.0, 66.0 ( $\times 2$ ), 63.5, 63.4, 50.0, 44.2, 39.9, 38.3, 34.1, 31.8, 26.5, 20.8。

[0131] 化合物10g表征数据如下:

[0132]  $^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.81 (1H, m, Ar-H), 7.71 (1H, m, Ar-H), 7.61 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ , Ar-H), 7.58 (2H, m, Ar-H), 7.39 (1H, s, -C=CH), 7.27 (1H, m, H-3), 7.02 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , Ar-H), 5.82 (1H, dd,  $J=15.7, 1.6\text{Hz}$ , H-2), 5.71 (1H, m, H-11), 5.43 (1H, ddd,  $J=10.5, 3.1, 1.9\text{Hz}$ , H-4), 5.30 (1H, dd,  $J=15.3, 9.6\text{Hz}$ , H-10), 4.87 (1H, m, H-15), 4.69 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 4.34 (3H, m, H-7,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 0.91~2.48 (15H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ );

[0133]  $^{13}\text{C NMR}$  (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.2, 172.8, 167.4, 165.9, 165.6, 161.8, 146.7, 136.3, 134.7, 132.1, 131.6, 131.3, 131.0, 130.8, 129.1, 128.9, 128.6 ( $\times 2$ ), 124.5, 118.6, 115.7 ( $\times 2$ ), 77.6, 72.4, 71.9, 66.0, 63.5, 49.7, 44.4, 43.2, 41.1, 34.1, 31.8, 26.6, 20.8。

[0134] 化合物11a表征数据如下:

[0135]  $^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.71 (2H, m, Ar-H), 7.62 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ , Ar-H), 7.55 (2H, m, Ar-H), 7.40 (1H, s, -C=CH), 7.34 (1H, dd,  $J=15.7, 3.1\text{Hz}$ , H-3), 7.02 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ , Ar-H), 5.91 (1H, dd,  $J=15.7, 1.8\text{Hz}$ , H-2), 5.71 (1H, m, H-11), 5.32 (1H, m, H-7), 5.20 (1H, dd,  $J=15.2, 9.3\text{Hz}$ , H-10), 4.86 (1H, m, H-15), 4.70 (2H, m,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 4.36 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 4.15 (1H, m, H-4), 0.90~2.44 (15H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3$ );

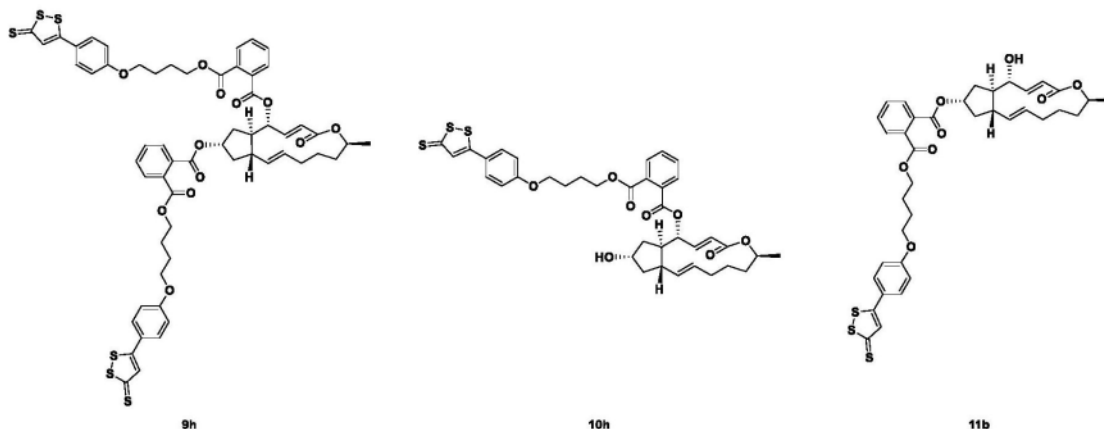
[0136]  $^{13}\text{C NMR}$  (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.1, 172.8, 167.5, 166.8, 166.1, 161.8, 151.3,

135.9, 134.8, 132.1, 131.7, 131.3, 131.2, 131.0, 129.0, 128.9, 128.6 ( $\times 2$ ), 124.6, 117.8, 115.6 ( $\times 2$ ), 76.7, 75.7, 71.7, 66.1, 63.5, 52.3, 43.9, 39.9, 38.6, 34.1, 31.7, 26.6, 20.8。

[0137] 实施例11

[0138] 布雷菲德菌素A衍生物9h、10h和11b的制备方法, 实验步骤参照实施例10的合成方法, 区别仅在于, 步骤中的2-溴乙醇替换为4-溴丁醇, 硅胶柱层析梯度洗脱分别获得橘黄色油状化合物9h、10h和11b, 产率分别为25%、12%和13%。

[0139]



[0140] 化合物9h表征数据如下:

[0141]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.76 (1H, m, Ar-H), 7.70 (3H, m, Ar-H), 7.55 (8H, m, Ar-H), 7.39 (2H, m, -C=CH), 7.24 (1H, dd,  $J=15.7, 3.5\text{Hz}$ , H-3), 6.93 (4H, m, Ar-H), 5.83 (1H, dd,  $J=15.7, 1.7\text{Hz}$ , H-2), 5.74 (1H, m, H-11), 5.52 (1H, ddd,  $J=10.3, 3.2, 1.7\text{Hz}$ , H-10), 5.39 (1H, m, H-7), 5.24 (1H, dd,  $J=15.1, 9.6\text{Hz}$ , H-4), 4.86 (1H, m, H-15), 4.36 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ), 4.02 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2-$ ), 0.90~2.59 (23H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3, 4 \times -\text{CH}_2-$ );

[0142]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.0 ( $\times 2$ ), 173.1, 173.0, 167.3, 167.2, 166.9, 166.2, 165.5, 162.3, 162.2, 146.6, 135.6, 134.6, 134.5, 132.3, 132.2, 132.0, 131.5, 131.3 ( $\times 2$ ), 131.2, 131.1, 131.0, 129.0, 128.8 ( $\times 3$ ), 128.6 ( $\times 4$ ), 124.1, 124.0, 118.8, 115.4 ( $\times 4$ ), 77.5, 76.7, 71.9, 67.7, 67.6, 65.3, 65.1, 50.1, 44.3, 39.9, 38.4, 34.1, 31.7, 26.5, 25.7, 25.6, 25.2 ( $\times 2$ ), 20.8。

[0143] 化合物10h表征数据如下:

[0144]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.79 (1H, m, Ar-H), 7.70 (1H, m, Ar-H), 7.58 (4H, m, Ar-H), 7.39 (1H, s, -C=CH), 7.30 (1H, dd,  $J=15.7, 3.4\text{Hz}$ , H-3), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , Ar-H), 5.83 (1H, dd,  $J=15.7, 1.6\text{Hz}$ , H-2), 5.72 (1H, m, H-11), 5.49 (1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ , H-4), 5.31 (1H, dd,  $J=15.3, 9.7\text{Hz}$ , H-10), 4.86 (1H, m, H-15), 4.37 (3H, m, H-7,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 4.07 (2H, m,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 0.90~2.51 (19H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3, 2 \times -\text{CH}_2-$ );

[0145]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.1, 173.1, 167.5, 166.1, 165.6, 162.3, 146.8, 136.3, 134.6, 132.5, 131.5, 131.1 ( $\times 2$ ), 130.8, 129.0, 128.8, 128.6 ( $\times 2$ ), 124.1, 118.6, 115.5 ( $\times 2$ ), 77.6, 72.4, 71.9, 67.7, 65.2, 49.7, 44.4, 43.2, 41.1, 34.1, 31.8, 26.6, 25.7, 25.2, 20.8。

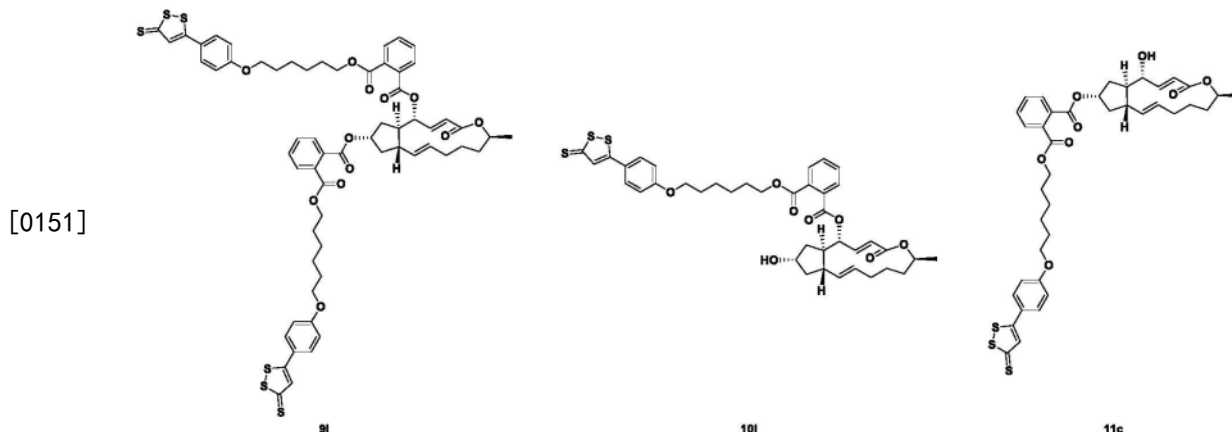
[0146] 化合物11b表征数据如下:

[0147]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.69 (2H, m, Ar-H) , 7.56 (4H, m, Ar-H) , 7.40 (1H, s, -C=CH) , 7.34 (1H, dd,  $J=15.7, 3.2\text{Hz}$ , H-3) , 6.96 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ , Ar-H) , 5.91 (1H, dd,  $J=15.7, 1.8\text{Hz}$ , H-2) , 5.71 (1H, m, H-11) , 5.38 (1H, m, H-7) , 5.21 (1H, dd,  $J=15.2, 9.1\text{Hz}$ , H-10) , 4.85 (1H, m, H-15) , 4.40 (2H, m,  $-\text{COOCH}_2^-$ ) , 4.15 (1H, dt,  $J=9.2, 2.5\text{Hz}$ , H-4) , 4.08 (2H, m,  $-\text{COOCH}_2^-$ ) , 0.89~2.47 (15H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3, 2 \times -\text{CH}_2^-$ ) ;

[0148]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 215.0, 173.1, 167.5, 167.1, 166.1, 162.3, 151.4, 135.9, 134.6, 132.3, 132.0, 131.1, 131.0 ( $\times 2$ ) , 128.9, 128.8, 128.6 ( $\times 2$ ) , 124.1, 117.7, 115.4 ( $\times 2$ ) , 76.7, 75.7, 71.7, 67.7, 65.2, 52.3, 44.0, 39.9, 38.6, 34.1, 31.7, 26.6, 25.7, 25.2, 20.8。

#### [0149] 实施例12

[0150] 布雷菲德菌素A衍生物9i、10i和11c的制备方法,实验步骤参照实施例10的合成方法,区别仅在于,步骤中的2-溴乙醇替换为6-溴己醇,硅胶柱层析梯度洗脱分别获得橘黄色油状化合物9i、10i和11c,产率分别为22%、10%和12%。



[0152] 化合物9i表征数据如下:

[0153]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.74 (2H, m, Ar-H) , 7.68 (2H, m, Ar-H) , 7.58 (4H, m, Ar-H) , 7.53 (4H, m, Ar-H) , 7.38 (2H, m,  $2 \times -\text{C}=\text{CH}$ ) , 7.31 (1H, dd,  $J=15.7, 3.4\text{Hz}$ , H-3) , 6.94 (4H, m, Ar-H) , 5.82 (1H, dd,  $J=15.7, 1.8\text{Hz}$ , H-2) , 5.74 (1H, m, H-11) , 5.52 (1H, ddd,  $J=10.4, 3.3, 1.8\text{Hz}$ , H-10) , 5.40 (1H, m, H-7) , 5.25 (1H, dd,  $J=15.1, 9.6\text{Hz}$ , H-4) , 4.86 (1H, m, H-15) , 4.29 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2^-$ ) , 3.99 (4H, m,  $2 \times -\text{OCH}_2^-$ ) , 0.90~2.53 (31H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3, 8 \times -\text{CH}_2^-$ ) ;

[0154]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 215.0 ( $\times 2$ ) , 173.1 ( $\times 2$ ) , 167.4, 167.2, 167.0, 166.3, 165.5, 162.5, 162.4, 146.7, 135.7, 134.5 ( $\times 2$ ) , 132.4, 132.2, 132.1, 131.6, 131.3, 131.2, 131.1, 131.0 ( $\times 2$ ) , 129.0, 128.8 ( $\times 3$ ) , 128.5 ( $\times 4$ ) , 124.0, 123.9, 118.7, 115.4 ( $\times 4$ ) , 77.5, 76.7, 71.8, 68.2 ( $\times 2$ ) , 65.7, 65.5, 50.1, 44.3, 39.9, 38.4, 34.1, 31.7, 28.9 ( $\times 2$ ) , 28.4 ( $\times 2$ ) , 26.5, 25.6 ( $\times 4$ ) , 20.8。

[0155] 化合物10i表征数据如下:

[0156]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.77 (1H, m, Ar-H) , 7.71 (1H, m, Ar-H) , 7.58 (4H, m, Ar-H) , 7.39 (1H, s,  $-\text{C}=\text{CH}$ ) , 7.31 (1H, dd,  $J=15.6, 3.3\text{Hz}$ , H-3) , 6.95 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , Ar-H) , 5.82 (1H, dd,  $J=15.6, 1.7\text{Hz}$ , H-2) , 5.72 (1H, m, H-11) , 5.50 (1H, ddd,  $J=10.5, 3.2, 1.9\text{Hz}$ , H-4) ,



5.31 (1H, dd,  $J=15.2, 9.6\text{Hz}$ , H-10), 4.86 (1H, m, H-15), 4.33 (3H, m, H-7,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 4.02 (2H, m,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 0.90~2.50 (23H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3, 4 \times -\text{CH}_2-$ );

[0157]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.1, 173.1, 167.5, 166.2, 165.6, 162.5, 146.8, 136.3, 134.5, 132.6, 131.4, 131.3, 131.0, 130.7, 129.0, 128.8, 128.6 ( $\times 2$ ), 124.0, 118.6, 115.4 ( $\times 2$ ), 77.5, 72.5, 71.8, 68.2, 65.7, 49.7, 44.4, 43.2, 41.1, 34.1, 31.8, 28.9, 28.4, 26.6, 25.6 ( $\times 2$ ), 20.8。

[0158] 化合物11c表征数据如下:

[0159]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.69 (2H, m, Ar-H), 7.56 (4H, m, Ar-H), 7.40 (1H, s,  $-\text{C}=\text{CH}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J=15.7, 3.1\text{Hz}$ , H-3), 6.95 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ , Ar-H), 5.91 (1H, dd,  $J=15.7, 1.9\text{Hz}$ , H-2), 5.71 (1H, m, H-11), 5.37 (1H, m, H-7), 5.21 (1H, dd,  $J=15.2, 9.1\text{Hz}$ , H-10), 4.85 (1H, m, H-15), 4.32 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 4.15 (1H, m, H-4), 4.03 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $-\text{COOCH}_2-$ ), 0.90~2.47 (23H, m, H-5, H-6a, H-6b, H-8a, H-8b, H-9, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b, H-14a, H-14b,  $-\text{CH}_3, 4 \times -\text{CH}_2-$ );

[0160]  $^{13}\text{C}$  NMR (150MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 215.0, 173.2, 167.5, 167.2, 166.1, 162.5, 151.4, 135.9, 134.5, 132.5, 132.0, 131.1, 130.9 ( $\times 2$ ), 128.9, 128.8, 128.6 ( $\times 2$ ), 124.0, 117.7, 115.4 ( $\times 2$ ), 76.6, 75.8, 71.7, 68.2, 65.6, 52.2, 44.0, 39.9, 38.6, 34.1, 31.7, 28.9, 28.4, 26.6, 25.7, 25.6, 20.8。

[0161] 实施例13

[0162] 本实施例是对实施例1-12制备的化合物的药理活性进行评价。

[0163] 实验设备与试剂

[0164] 表1本实施例实验过程使用的仪器、试剂和细胞株

[0165]	仪器	超净工作台（中国 上海力辰科技 SW-CJ-1FD）
		生物倒置显微镜（日本 OLYMPUS CKX53）
		酶标仪（美国 赛默飞世尔科技 3001）
		迷你混合仪（中国 上海力辰科技 WH-2）
		CO <sub>2</sub> 培养箱（美国 赛默飞世尔科技 3111）
		台式低速离心机（中国 上海力辰科技 LC-LX-L40B）
		立式蒸汽灭菌器（中国 江苏登冠医疗 DGL-75B）
		电热恒温水浴锅（中国 北京市永光明医疗仪器 XMTD-7000）
[0166]	试剂	96 孔细胞培养板（中国 兰博利德商贸有限公司）
		Cell Counting Kit-8（美国 艾普拜生物）
		细胞培养基（中国 上海达特希尔生物科技有限公司）
		DMSO（美国 SIGMA D2650）
		胎牛血清（中国 上海依科赛生物科技有限公司）
[0167]	细胞株	MDA-MB-231 细胞（中国 凯基生物）
		A549 细胞（中国 凯基生物）
		DU-145 细胞（中国 凯基生物）
		A375 细胞（中国 凯基生物）
		Hela 细胞（中国 凯基生物）
		HepG-2 细胞（中国 凯基生物）
		Bel-7402 细胞（中国 凯基生物）
L-02 细胞（中国 凯基生物）		
[0167]	实验方法	

## [0168] 细胞生长抑制活性实验方法

[0169] 通过CCK-8法检测目标化合物在六种癌细胞(人乳腺癌细胞系MDA-MB-231、人肺癌细胞系A549、人前列腺癌细胞系DU-145、人恶性黑色素瘤细胞系A375、人宫颈癌细胞系Hela和人肝癌细胞系HepG-2、Bel-7402)和一种正常细胞(人正常肝细胞系L-02)中的抗增殖活性。所有细胞系均来自中国南京KeyGEN Biotech公司,MDA-MB-231、A549、A375和Hela细胞培养采用标准DMEM培养基,DU-145、HepG-2、Bel-7402和L-02采用标准RPMI-1640培养基,然后在5% CO<sub>2</sub>的湿润环境中于37℃下孵育24h后,将对数生长的细胞种植到96孔板中,在37℃和5% CO<sub>2</sub>下孵育24h,然后,将目标化合物或阳性对照(taxol)添加到预定浓度的不同细胞系中,培养48h,小心吸取培养液,在每个孔中加入90μL相应培养基和10μL CCK-8的混合溶液孵育1h,然后在酶标仪上测量每个孔的OD值,波长为450nm,计算目标化合物的IC<sub>50</sub>值。

## [0170] 实验结果

## [0171] 表2目标化合物对不同细胞系的抗增殖作用

Compound	<sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (μM)							
	MDA-MB-231	A549	DU-145	A375	Hela	HepG-2	Bel-7402	L-02
4a	>40	>40	>40	>40	>40	>40	17.82±1.42	>40
5a	1.35±0.00	3.19±0.12	16.14±0.76	3.62±0.12	2.35±0.10	7.44±0.15	2.81±0.23	8.18±0.06
4b	>40	>40	>40	>40	>40	>40	22.65±1.40	>40
5b	9.65±0.58	18.17±0.17	19.49±0.52	30±1.88	5.30±0.27	17.96±0.97	7.67±0.33	24.81±0.96
4c	>40	>40	>40	>40	>40	>40	32.32±2.64	>40
5c	1.34±0.05	0.33±0.02	>40	1.07±0.01	0.30±0.03	7.03±0.45	1.71±0.04	3.55±0.17
9a	>40	>40	>40	>40	5.68±0.52	>40	6.54±1.98	>40
10a	1.19±0.04	2.73±0.14	1.85±0.04	1.69±0.09	3.47±0.41	4.65±0.04	1.23±0.11	8.30±0.14
9b	>40	>40	>40	>40	>40	>40	21.17±1.62	>40
10b	0.5±0.00	1.46±0.03	0.87±0.02	0.83±0.01	0.86±0.06	0.72±0.03	0.32±0.02	1.64±0.04
9c	>40	>40	>40	>40	>40	>40	25.68±1.54	>40
10c	1.41±0.04	1.52±0.01	3.64±0.23	0.64±0.01	0.77±0.02	3.42±0.20	0.28±0.02	3.26±0.17
9d	>40	>40	>40	>40	>40	>40	30.53±2.02	>40
10d	0.33±0.01	0.58±0.02	0.69±0.04	1.82±0.04	0.85±0.03	0.75±0.01	0.25±0.01	1.75±0.05
9e	>40	>40	>40	>40	>40	>40	5.86±0.44	>40
10e	0.16±0.03	1.04±0.02	0.43±0.02	0.93±0.05	0.23±0.02	0.44±0.02	0.14±0.01	0.43±0.03
9f	>40	>40	>40	>40	>40	>40	8.94±0.63	>40
10f	0.51±0.01	0.67±0.00	1.11±0.07	0.53±0.03	0.37±0.02	1.72±0.06	0.52±0.03	3.24±0.18
9g	>40	>40	>40	>40	>40	>40	7.65±0.67	>40
10g	>40	>40	>40	>40	>40	>40	9.36±0.74	>80
11a	>40	>40	>40	>40	>40	>40	11.24±0.59	>80
9h	>40	>40	>40	>40	>40	>40	13.65±1.03	>40
10h	>40	>40	>40	>40	26.9±2.24	>40	28.57±1.66	>80
11b	>40	>40	>40	>40	>40	>40	16.75±1.24	>80
9i	>40	>40	>40	>40	>40	>40	19.98±1.37	>40
10i	>40	>40	>40	>40	>40	>40	9.25±0.71	>80
11c	>40	>40	>40	>40	25.19±0.78	>40	6.74±0.41	>80
1	0.054±0.001	0.056±0.002	0.16±0.00	0.039±0.001	0.044±0.004	0.089±0.006	0.026±0.001	0.094±0.004
6	33.19±1.47	27.57±1.97	12.71±0.43	>40	6.48±0.27	13.76±0.13	14.87±0.54	16.79±0.66
Taxol	0.33±0.03	0.014±0.002	0.03±0.002	0.059±0.001	0.034±0.002	0.17±0.01	0.035±0.002	0.13±0.00

[0173] <sup>a</sup> IC<sub>50</sub>:通过CCK-8测定法测量的一半抑制浓度,上述数值均为三个独立实验的平均值±标准偏差。

[0174] 药理试验证明,本发明制备的目标衍生物在抗人乳腺癌细胞、人肺癌细胞、人前列腺癌细胞、人恶性黑色素瘤细胞、人宫颈癌细胞和人肝癌细胞具有增殖活性,部分目标衍生物具有极好的抗人乳腺癌细胞、人肺癌细胞、人前列腺癌细胞、人恶性黑色素瘤细胞、人宫颈癌细胞和人肝癌细胞增殖活性且对正常细胞具有良好的选择性,可以用于进一步制备抗肿瘤药物。

[0175] 最后应说明的是:以上各实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的范围。