



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104513187 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 15

(21) 申请号 201510011797. X

C07F 7/18(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 01. 09

(71) 申请人 安润医药科技(苏州)有限公司

地址 215123 江苏省苏州市工业园区星湖街
218 号生物纳米园 A3 楼 401 室

(72) 发明人 洪健 王景炳 许忻 刘国斌

(74) 专利代理机构 苏州创元专利商标事务所有
限公司 32103

代理人 李艳

(51) Int. Cl.

C07D 205/08(2006. 01)

权利要求书2页 说明书13页

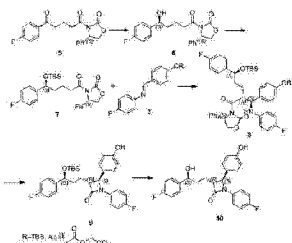
(54) 发明名称

依折麦布及其中间体的合成方法

(57) 摘要

本发明提供了一种依折麦布的合成方法,包括:(a) 化合物(5) 发生非对称还原反应得化合物(6), 化合物(6) 与叔丁基二甲基氯硅烷在有机溶剂中, 在碱的作用下发生反应得到化合物(7); (b) 化合物(7) 与二异丙基乙胺溶于有机溶剂中, 加入四氯化钛并在 20~50℃ 下反应, 在 -20~-60℃ 下加入化合物(3) 并反应得到化合物(8); (c) 化合物(8) 与 N, O-双(三甲硅基) 乙酰胺在有机溶剂中在 20~80℃ 反应, 再加入四丁基氟化铵三水合物, 在 20~80℃ 反应得到化合物(9); 及(d) 化合物(9) 进行脱保护反应得到依折麦布, 其中 R=TBS, Ac 或 COOCH₂CCl₃。 本发明还提供了依折麦

布的中间体及制备方法。



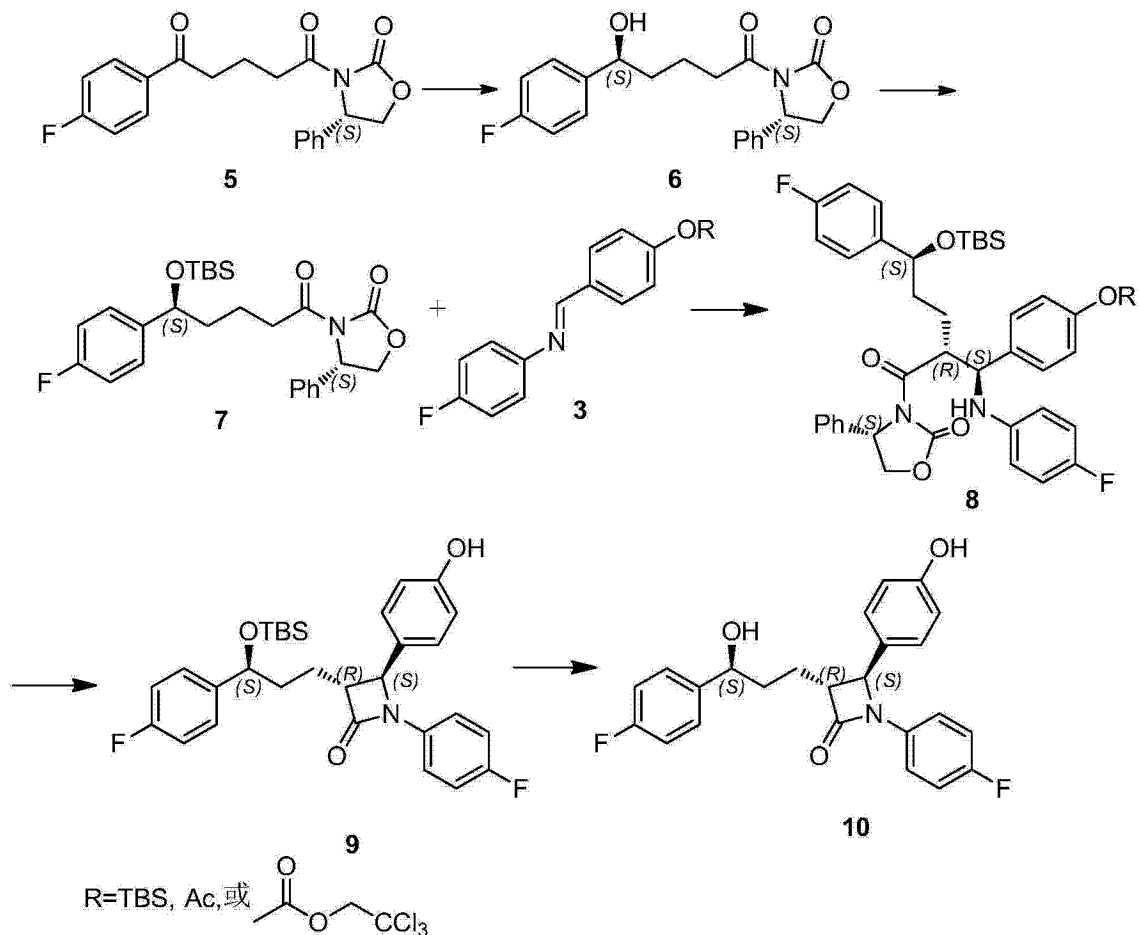
1. 一种依折麦布的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

(a) 化合物 (5) 在有机溶剂中在 $-15 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 发生非对称还原反应得化合物 (6), 化合物 (6) 与叔丁基二甲基氯硅烷在有机溶剂中,在碱的作用下在 $40 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 下发生反应,得到化合物 (7);

(b) 步骤 (a) 中得到的化合物 (7) 与二异丙基乙胺溶于有机溶剂中,加入四氯化钛并在 $20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 下反应 $5 \sim 60\text{min}$,再加入化合物 (3) 并在 $-60 \sim -20^{\circ}\text{C}$ 下反应 $10 \sim 60\text{min}$,得到化合物 (8),其中, $\text{R} = \text{TBS}, \text{Ac}$ 或 COCH_2CH_3 ;

(c) 步骤 (b) 中得到的化合物 (8) 与 N, O -双(三甲硅基)乙酰胺在有机溶剂中,在 $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 反应 1-2 小时,再加入四丁基氟化铵三水合物,在 $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 反应,得到化合物 (9),其中 R 的含义如步骤 (b) 中所定义的;

(d) 步骤 (c) 中得到的化合物 (9) 在有机溶剂中,发生脱保护反应,得到化合物 (10) 依折麦布;



2. 根据权利要求 1 所述的依折麦布的合成方法,其特征在于:在步骤 (a) 中,使用硼烷二甲硫醚和 (R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷进行非对称还原反应,或使用 DIP-Cl 进行非对称还原反应。

3. 根据权利要求 1 所述的依折麦布的合成方法,其特征在于:在步骤 (a) 中,所述有机溶剂分别独立地选自二氯甲烷、 N, N -二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙醚和甲基叔丁基醚中的一种或几种。

4. 根据权利要求 1 所述的依折麦布的合成方法,其特征在于:在步骤 (a) 中,所述碱选

自咪唑、吡啶、哌啶或 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯。

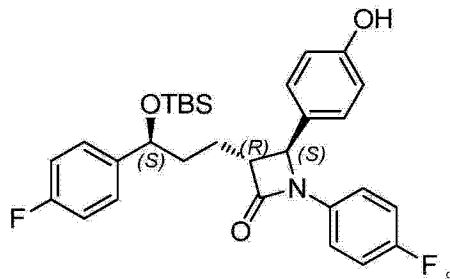
5. 根据权利要求 1 所述的依折麦布的合成方法,其特征在於:在步骤 (b) 中,所述有机溶剂选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳和二氯乙烷中的一种或几种。

6. 根据权利要求 1 所述的依折麦布的合成方法,其特征在於:在步骤 (c) 中,所述有机溶剂选自甲苯、乙苯、二甲苯、氯苯和溴苯中的一种或几种。

7. 根据权利要求 1 所述的依折麦布的合成方法,其特征在於:在步骤 (d) 中,使用四丁基氟化铵或 HOAc-THF-H₂O 进行脱保护反应。

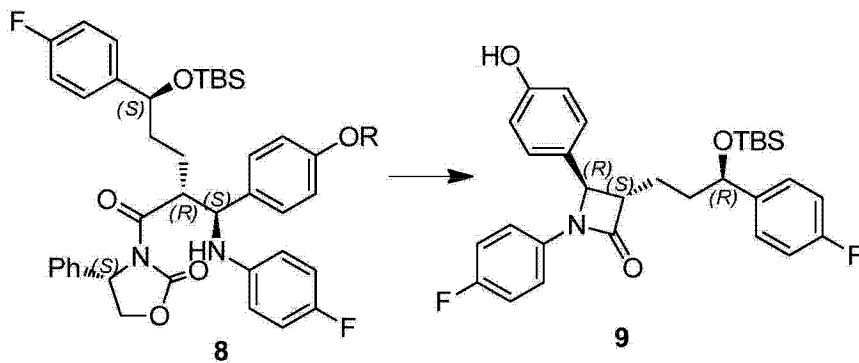
8. 根据权利要求 1 所述的依折麦布的合成方法,其特征在於:在步骤 (d) 中,所述有机溶剂选自四氢呋喃、甲基叔丁基醚、二氯甲烷和氯仿中的一种或几种。

9. 一种具有如下化学式的化合物 (9):



10. 一种制备如权利要求 9 所述的化合物 (9) 的方法,其特征在於,包括以下步骤:

化合物 (8) 与 N,0-双(三甲硅基)乙酰胺在有机溶剂中,在 20 ~ 80℃ 反应 1-2 小时,再加入四丁基氟化铵三水合物并在 20 ~ 80℃ 反应,得到化合物 (9),其中 R = TBS, Ac 或 COOCH₂CCl₃;



依折麦布及其中间体的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及小分子化学药物制备领域,更特别涉及一种依折麦布的合成方法。

背景技术

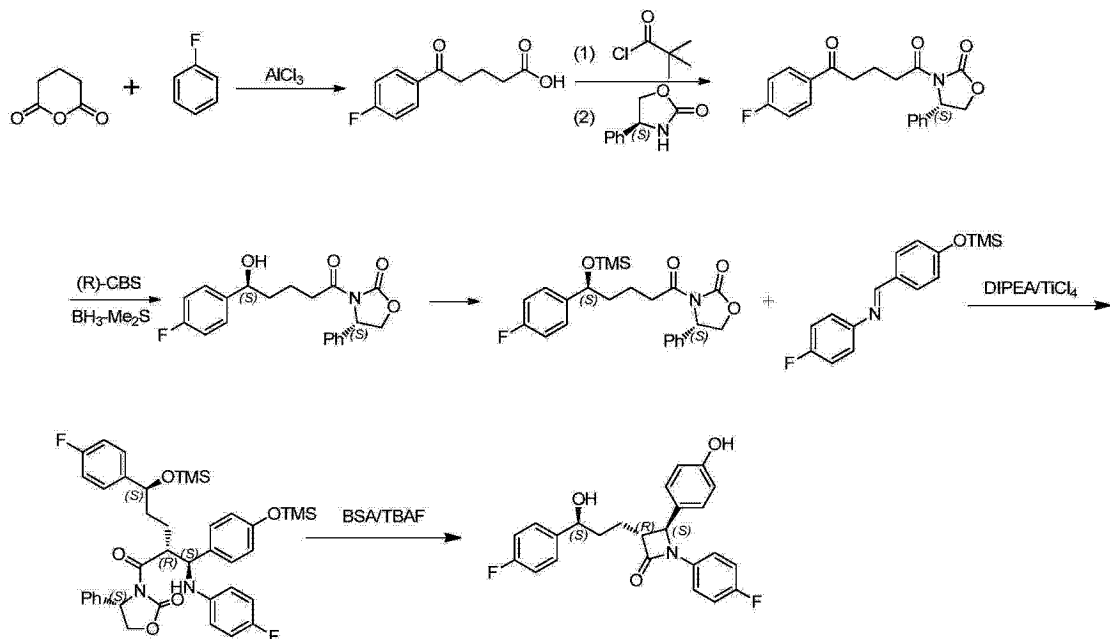
[0002] 依折麦布 (Ezetimibe) 别名依折替米贝、依替米贝,由先灵葆雅 (Schering—Plough) 公司和默克 (Merck) 公司联合研制开发的首个选择性胆固醇吸收抑制剂,本品是第一个获得美国 FDA 批准上市的胆固醇吸收选择性抑制剂类药物。2002 年 11 月首次在德国上市,同期在美国上市。

[0003] 依折麦布是第一个肠道胆固醇吸收的选择性抑制剂,其作用机制不同于其它降脂药物(如:他汀类、胆酸螯合剂、苯氧酸衍生物和植物性固醇酯化物),可单独或与 HMG—CoA 还原酶抑制剂(他汀类)联合应用于治疗原发性(杂合子家族性或非家族性)高胆固醇血症、纯合子家族性高胆固醇血症 (HoFH)、纯合子谷甾醇血症(或植物甾醇血症)。依折麦布不增加胆汁分泌(如胆酸螯合剂),也不抑制胆固醇在肝脏中的合成(如他汀类),持续时间长。自其上市以来,依折麦布已成为降血脂药市场上的重磅炸弹药物,市场前景广阔,所以开发生产该药物将有重要的社会效益及巨大的经济效益。

[0004] 依折麦布的化学结构中存在 3 个手性中心和一个 4 员环的内酰胺,合成难度较大,现有文献报道的合成路线有:

[0005] (1)Vaccaro W. D. et al (Bioorg. Med. Chem. 1998, p1429-1437) 等人报道,使用氟苯为原料,在 $AlCl_3$ 催化下,戊二酸酐和氟苯发生 Friedel-Crafts 反应,生成 5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酸。然后 5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酸和特戊酰氯反应,生成混酐。混酐和 (S)-(+)-4-苯基恶唑烷酮反应,然后使用 (R)-CBS/ BH_3-Me_2S 进行不对称氢化,得到手型醇。经过多步反应得到目标产物 Ezetimibe。

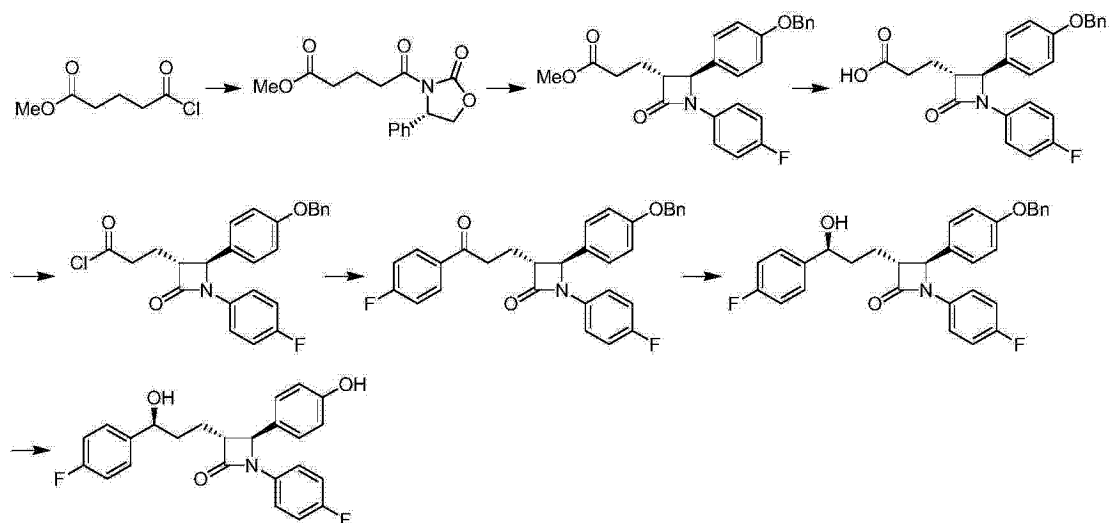
[0006]



[0007] 第一条合成路线较长,共有7步,其中第5步反应需要使用 TMSCl , 合成得到带 TMS 保护基的中间体。由于此 TMS 保护的中间体稳定性较差,在下一步 $\text{TiCl}_4/\text{DIPEA}$ 条件下进行偶联反应时, TMS 保护基容易脱落,导致副产物生成,影响下一步的合环反应。

[0008] (2) 专利 US5767115(先灵葆雅公司)公开了一种合成依折麦布的方法,通过(4-苄氧基-苯亚甲基)-(4-氟苯基)-胺和4-氯甲酰基丁酸甲酯反应,得到的产物水解后再制备成酰氯,在三四苯基膦钯做催化剂的条件下和对氟苯基氯化锌反应,最后手性还原、催化氢化得依折麦布。该合成方法步骤长且操作繁琐,尤其是制备酰氯再与锌试剂反应生成酮的步骤对体系的无水要求很高,并且在钯催化剂存在下锌试剂很容易与产物继续反应生成较多杂质,导致该步反应收率很低,而且产物需要通过柱层析进行纯化,使得该线路成本很高,并且不适宜于放大生产。

[0009]

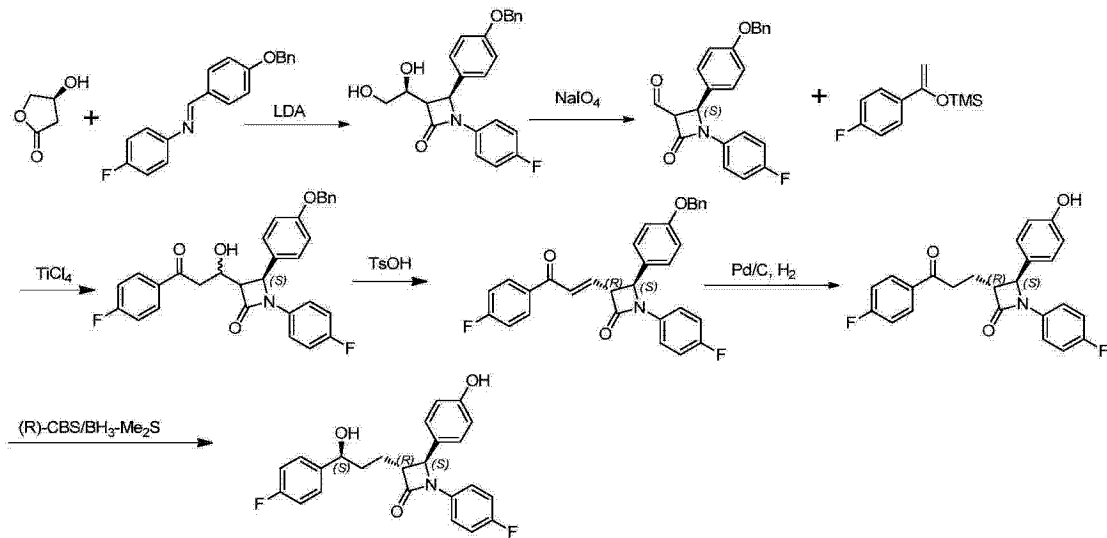


[0010] 第二条合成路线,使用起始原料4-戊烯酸价格较贵,市场较难购买,合成路线长,工艺复杂,反应条件苛刻,难以实现工业化生产。

[0011] (3) 专利 US5886171 公开了一种改进的手性合成依折麦布的方法,以(4S)-羟基四

氢喹啉为原料,经过多步反应,得到最终产物 Ezetimibe。

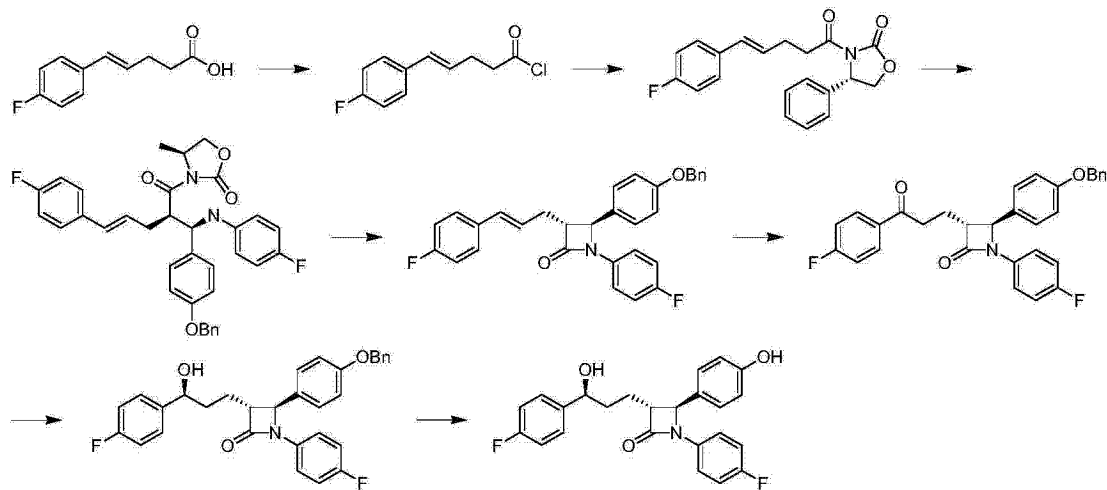
[0012]



[0013] 合成方法 3,需要使用 LDA,进行低温反应。另外起始原料 (4S)-羟基四氢喹啉价格昂贵。

[0014] (4) 专利 US5856473(先灵葆雅公司)公开了一种改进的手性合成依折麦布的方法,以对氟苯基取代的 4-戊烯酸为原料先制备成 Evans 类型试剂,随后与亚胺发生不对称 Mannich 反应。所形成的中间体在四丁基氟化铵和 N, O-双(三甲硅基)乙酰胺(BSA)的共同作用下关环生成反式丙内酰胺中间体。再在 Pd(OAc)₂、HClO₄和苯醌的体系中氧化双键成酮,随后按照相同的方法得到目标产物依折麦布。

[0015]



[0016] 合成方法 4,起始原料和催化剂 Pd(OAc)₂价格较贵,工艺复杂,反应条件苛刻,不易放大生产。

[0017] 综上所述,上述的合成方法中均存在合成路线比较长或者收率和纯度都较低的问题,有的合成路线原料和贵金属钯试剂价格昂贵,另外需要超低温反应,所用 CBS 手性还原剂的量多、溶剂毒性大。因此,现有技术中依折麦布的合成方法的成本比较高,不适合工业化生产。

发明内容

[0018] 为克服现有技术中的上述问题,本发明提供了一种依折麦布合成方法,该方法反应条件温和,产率和产品纯度高,适于工业化大生产。

[0019] 本发明采用的技术方案是:

[0020] 在一方面,本发明提供了一种依折麦布的合成方法,包括以下步骤:

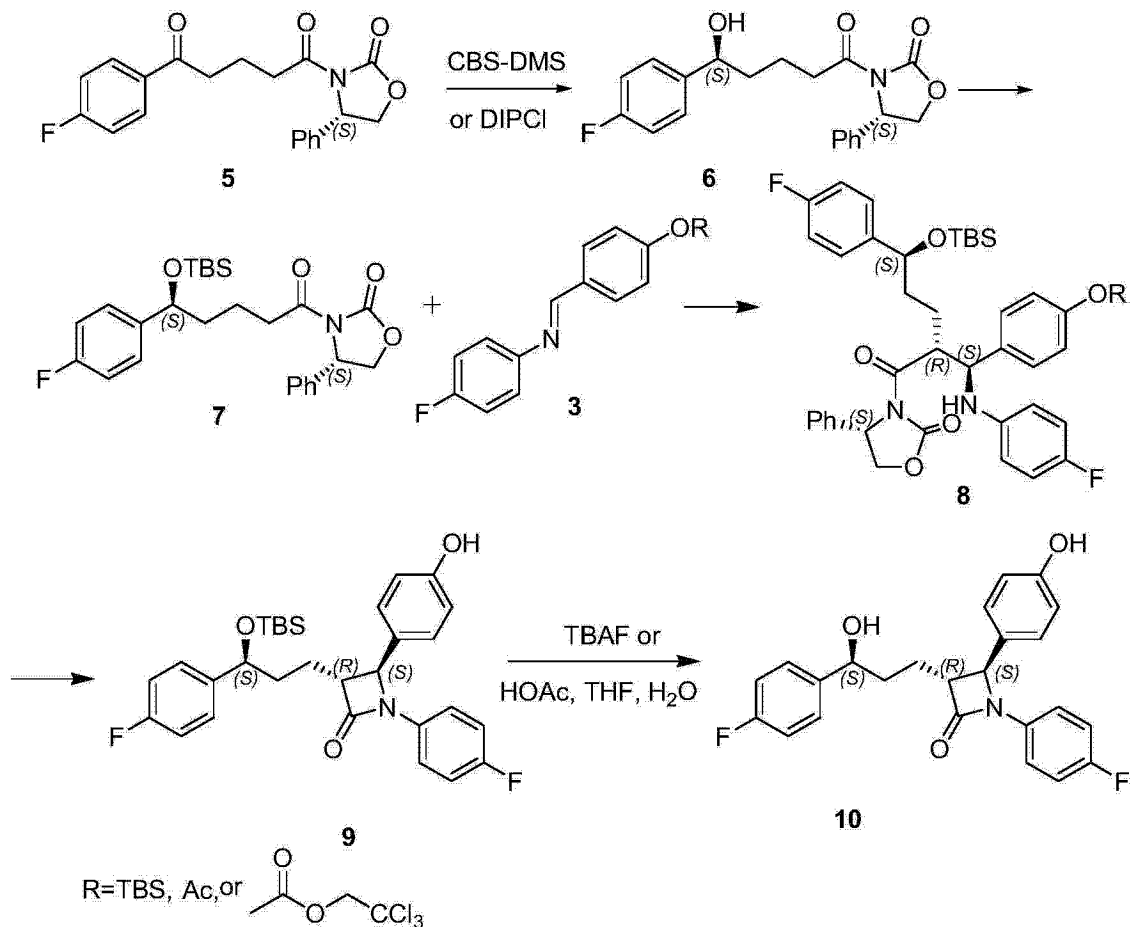
[0021] (a) 化合物 (5) 在有机溶剂中在 $-15 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 发生非对称还原反应得化合物 (6), 化合物 (6) 与叔丁基二甲基氯硅烷在有机溶剂中,在碱的作用下在 $40 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 下发生反应,得到化合物 (7);

[0022] (b) 步骤 (a) 中得到的化合物 (7) 与二异丙基乙胺溶于有机溶剂中,加入四氯化钛并在 $20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 下反应 $5 \sim 60\text{min}$,再加入化合物 (3) 并在 $-20 \sim -60^{\circ}\text{C}$ 下反应 $10 \sim 60\text{min}$,得到化合物 (8),其中, $R = \text{TBS}, \text{Ac}$ 或 $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$;

[0023] (c) 步骤 (b) 中得到的化合物 (8) 与 N, O - 双(三甲硅基)乙酰胺在有机溶剂中,在 $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 反应 $1-2$ 小时,再加入四丁基氟化铵三水合物,在 $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 反应,得到化合物 (9),其中 R 的含义如步骤 (b) 中所定义的;

[0024] (d) 步骤 (c) 中得到的化合物 (9) 在有机溶剂中发生脱保护反应,得到化合物 (10) 依折麦布;

[0025]



[0026] 优选地,在步骤 (a) 中,使用硼烷二甲硫醚和 (R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷进行非对称还原反应,或使用 DIPC1 进行非对称还原反应。即,利用 CBS-DMS 还原法或 DIPC1 还原

法进行非对称还原反应。

[0027] 更优选地, CBS-DMS 法的具体步骤如下: 硼烷二甲硫醚与 (R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷在有机溶剂中在 $-30 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 下保温 $10 \sim 60\text{min}$, 再加入化合物 (5) 并在 $-15 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 发生还原反应得化合物 (6)。

[0028] 更优选地, DIPC1 还原法具体步骤如下: 化合物 (5) 与 DIPC1 在有机溶剂中, 在 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 下, 优选 $-20 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 下, 发生还原反应, 得到化合物 (6)。

[0029] 进一步地, 在步骤 (a) 中, 得到化合物 (6) 的反应及得到化合物 (7) 的反应中使用的有机溶剂分别独立地选自二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙醚和甲基叔丁基醚中的一种或几种。

[0030] 更进一步地, 还原反应的时间为 $10 \sim 60$ 分钟, 得到化合物 (7) 的反应的时间为 $1 \sim 3$ 小时。

[0031] 优选地, 在步骤 (a) 中, 碱选自咪唑、吡啶、哌啶或 1, 8-二氮杂二环十一碳-7-烯。

[0032] 进一步地, 在步骤 (b) 中, 有机溶剂选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳和二氯乙烷中的一种或几种。

[0033] 进一步地, 在步骤 (c) 中, 有机溶剂选自甲苯、乙苯、二甲苯、氯苯和溴苯中的一种或几种。

[0034] 优选地, 在步骤 (d) 中, 使用四丁基氟化铵或 HOAc-THF- H_2O 进行脱保护反应。

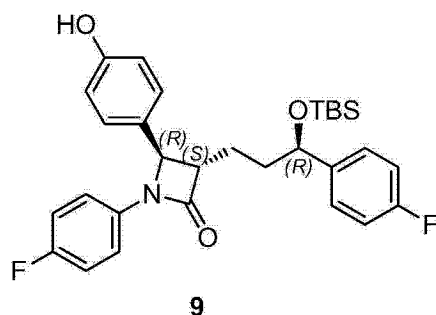
[0035] 更优选地, 化合物 (9) 在有机溶剂中与四丁基氟化铵三水合物, 在 $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 下发生还原反应, 得到化合物 (10) 依折麦布。

[0036] 更优选地, 化合物 (9) 溶于 HOAc-THF- H_2O 中, 在 $20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 下发生还原反应, 得到化合物 (10) 依折麦布。

[0037] 进一步地, 在步骤 (d) 中, 有机溶剂选自四氢呋喃、甲基叔丁基醚、二氯甲烷和氯仿中的一种或几种。

[0038] 在另一方面, 本发明还提供了一种具有如下化学式的化合物 (9):

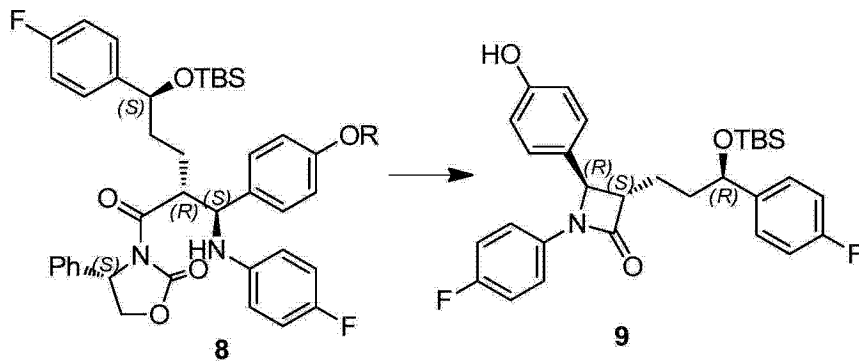
[0039]



[0040] 在另一方面, 本发明还提供了一种上述化合物 (9) 的制备方法, 包括以下步骤:

[0041] 化合物 (8) 与 N, O-双(三甲硅基)乙酰胺在有机溶剂中, 在 $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 反应 1-2 小时, 再加入四丁基氟化铵三水合物并在 $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 反应, 得到化合物 (9), 其中 $R = \text{TBS}$, Ac 或 $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$, 其中有机溶剂选自甲苯、乙苯、二甲苯、氯苯和溴苯中的一种或几种。

[0042]



[0043] 本发明的合成方法中所使用的原料可以通过商业途径直接购买,也可以通过常用的化学方法制得,比如,化合物 (3) 和 (5)。本发明中将进一步提供化合物 (3) 和 (5) 的制备步骤。

[0044] 与现有技术相比,本发明具有以下优点:本发明提供了一种依折麦布的合成方法,该方法中,起始原料便宜易得,工艺条件易于控制,反应条件温和,产率高且产品纯度高。该方法还避免使用价格昂贵的原料和试剂,易于操作,适合于工业化放大生产。另外,本发明的该方法中的中间体化合物 (8) 在进行关环反应生成新化合物 (9) 时,首次发现酚羟基的保护集团会发生脱落,化合物 (9) 是合成依折麦布的关键中间体。

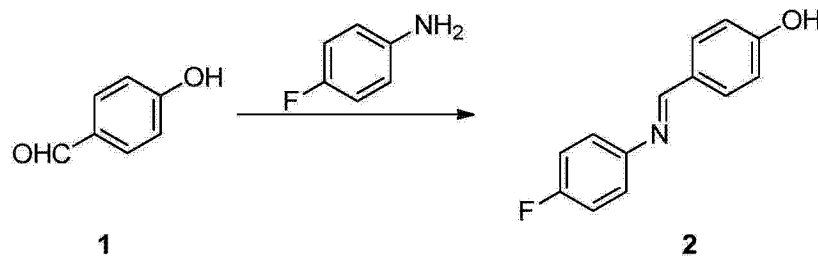
具体实施方式

[0045] 下面结合具体实施例对本发明进行进一步详细说明。

[0046] 实施例 1

[0047] 制备化合物 (2)

[0048]

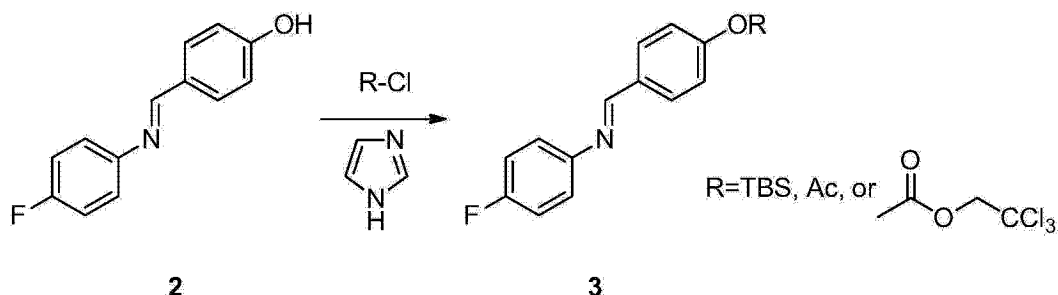


[0049] 化合物 (1) (10g, 81.90mmol) 和对氟苯胺 (9g, 81.00mmol) 溶于异丙醇 (75ml) 中,加热至 50℃,搅拌 1h,降至室温,抽滤,加异丙醇 (10ml) 淋洗,得到浅黄色固体,即化合物 (2) (14.2g, 80%收率)。

[0050] 实施例 2

[0051] 制备化合物 (3)

[0052]



[0053] 例 2-1, :制备化合物 (3a) (即,在化合物 (3) 中 R = TBS)

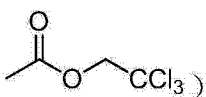
[0054] 化合物 (2) (6g, 27.88mmol)、TBDMSCl (5.04g, 33.44mmol) 和咪唑 (3.8g, 55.80mmol) 溶于 DMF (12ml) 中,加热至 60℃,搅拌 4h,降至室温,加入水 (60ml),加乙酸乙酯 (20ml×3) 萃取,合并有机相,有机相加水 (20ml×2) 洗,有机相加 MgSO₄干燥,浓缩得到浅黄色固体,即化合物 (3a) (9.0g, 97.5%收率)。

[0055] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.8, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.22 (s, 6H)。

[0056] 例 2-2 :制备化合物 (3b) (即,在化合物 (3) 中 R = Ac)

[0057] 化合物 (2) (6g, 27.88mmol)、AcCl (2.62g, 33.44mmol) 和 Et₃N (5.6g, 55.80mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (15ml) 中,室温下搅拌 5h,加入水 (60ml),加乙酸乙酯 (20ml×3) 萃取,合并有机相,有机相加水 (20ml×2) 洗,有机相加 MgSO₄干燥,浓缩得到浅黄色固体,即化合物 (3b) (7.03g, 98%收率)。

[0058] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz, δ ppm): 8.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6, 2H), 7.42 (d, J = 8.6, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 2.20 (s, 3H)。

[0059] 例 2-3 :制备化合物 (3c) (即,在化合物 (3) 中 R = )

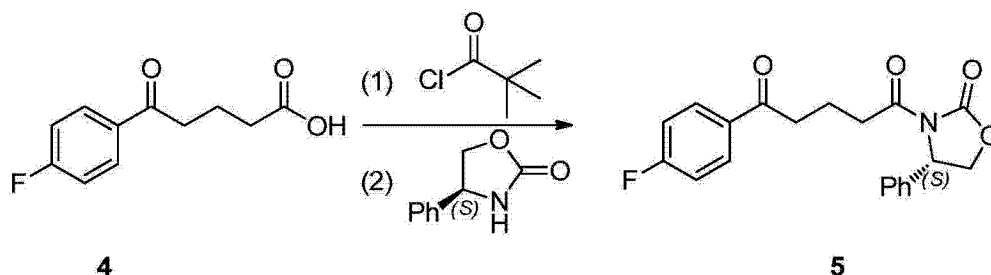
[0060] 化合物 (2) (6g, 27.88mmol)、2,2,2-三氯氯甲酸乙酯 (7.08g, 33.44mmol) 和 Et₃N (5.6g, 55.80mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (25ml) 中,0-5℃下搅拌 6h,然后回到室温,加入水 (60ml),加乙酸乙酯 (20ml×3) 萃取,合并有机相,有机相加水 (20ml×2) 洗,有机相加 MgSO₄干燥,浓缩得到浅黄色固体,即化合物 (3c) (10.3g, 95%收率)。

[0061] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz, δ ppm): 8.67 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8, 2H), 7.46 (d, J = 8.8, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 5.09 (s, 2H)。

[0062] 实施例 3

[0063] 制备化合物 (5)

[0064]



[0065] 化合物 (4) (30g, 142.72mmol)、三乙胺 (26g, 256.91mmol) 溶于二氯甲烷 (150ml)

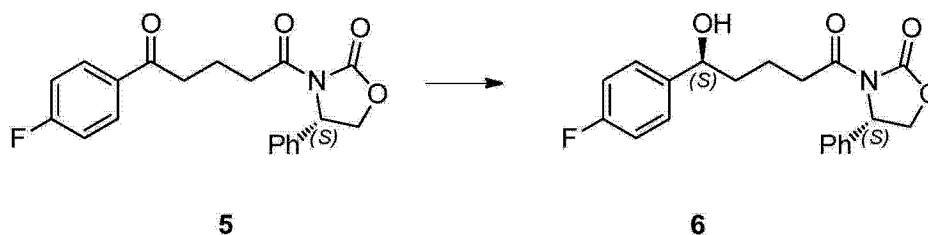
中,降温至 5 至 10℃,滴加特戊酰氯 (17.3g, 142.62mmol), 体系有放热, 30min 滴毕, 5 至 10℃ 保温反应 2h, 向反应体系中加入 (S)-4-苯基-2-恶唑烷酮 (23.3g, 142.76mmol), DMAP (2.4g, 19.63mmol), DMF (15ml), 放热, 温度升至 15℃, 升温至 45℃ 回流反应 3h, 降至室温, 加二氯甲烷 (150ml), 有机相依次用水 (60ml) 洗, 1N 盐酸 (120ml) 洗, 水 (60ml) 洗, 2.5% 氢氧化钠水溶液 (180ml) 洗, 加水 (50ml) 洗, 有机相浓缩干, 加异丙醇 (60ml), 搅拌 24h, 抽滤, 加异丙醇 (10ml) 淋洗, 得到白色固体, 即化合物 (5) (34.4g, 68% 收率)。

[0066] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm): 7.92 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.10 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 4.70 (t, $J = 8.8$, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.96 (t, $J = 7.2$), 2.05 (m, 2H)。

[0067] 实施例 4

[0068] 制备化合物 (6)

[0069]



[0070] 例 4-1: 硼烷二甲硫醚 (34ml, 10M, 34mmol) 溶于二氯甲烷 (40ml) 中, 降温至 -10 至 -5℃, 滴加 (R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷 (14ml, 1M, 14mmol), 滴毕, -10 至 -5℃ 保温 15min, 降温至 -15 至 -10℃, 滴加化合物 (5) (10g, 28mmol) 的二氯甲烷 (20ml) 溶液, 20min 滴毕, -10 至 -5℃ 保温反应 20min, -10 至 0℃ 下滴加甲醇 (50ml), 放热, -10 至 0℃ 下滴加双氧水 (30%, 40ml), 放热, -10 至 10℃ 下滴加稀盐酸 (1M, 50ml), 放热剧烈, 滴毕, 将体系中有有机溶剂浓缩掉, 加乙酸乙酯 (100ml) 萃取, 依次用水 (10ml) 洗, 5% NaHSO_3 水溶液 (20ml) 洗, 浓缩得到浅黄色油状物, 即化合物 (6) (9.0g, 90% 收率)。

[0071] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm): 7.13-7.29 (m, 7H), 6.89 (t, $J = 8.4$, 2H), 5.28 (dd, $J = 8.8$, 1H), 4.49-4.57 (m, 2H), 4.14 (dd, $J = 8.8$, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.49 (br, 1H), 1.48-1.65 (m, 4H)。

[0072] 例 4-2: 硼烷二甲硫醚 (34ml, 10M, 34mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (40ml) 中, 降温至 -30 至 -25℃, 滴加 (R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷 (14ml, 1M, 14mmol), 滴毕, -30 至 -25℃ 保温 30min, 降温至 -15 至 -10℃, 滴加化合物 (5) (10g, 28mmol) 的 DMF (20ml) 溶液, 20min 滴毕, -10 至 -5℃ 保温反应 20min, -10 至 0℃ 下滴加甲醇 (50ml), 放热, -10 至 0℃ 下滴加双氧水 (30%, 40ml), 放热, -10 至 10℃ 下滴加稀盐酸 (1M, 50ml), 放热剧烈, 滴毕, 将体系中有有机溶剂浓缩掉, 加乙酸乙酯 (100ml) 萃取, 依次用水 (10ml) 洗, 5% NaHSO_3 水溶液 (20ml) 洗, 浓缩干得到浅黄色油状物, 即化合物 (6) (8.7g, 87% 收率)。

[0073] 例 4-3: 硼烷二甲硫醚 (34ml, 10M, 34mmol) 溶于四氢呋喃 (40ml) 中, 降温至 -10 至 -5℃, 滴加 (R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷 (14ml, 1M, 14mmol), 滴毕, -10 至 -5℃ 保温 60min, 降温至 -15 至 -10℃, 滴加化合物 (5) (10g, 28mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液, 20min 滴毕, -10 至 -5℃ 保温反应 60min, -10 至 0℃ 下滴加甲醇 (50ml), 放热, -10 至 0℃ 下滴加双氧水 (30%, 40ml), 放热, -10 至 10℃ 下滴加稀盐酸 (1M, 50ml), 放热剧烈, 滴毕, 将体系中有有机溶剂浓缩掉, 加乙酸乙酯 (100ml) 萃取, 依次用水 (10ml) 洗, 5% NaHSO_3 水溶液 (20ml) 洗,

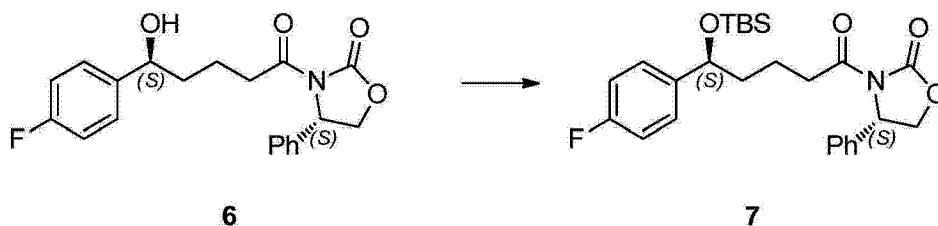
浓缩得到浅黄色油状物,即化合物(6)(9.1g,91%收率)。

[0074] 例4-4:化合物(5)(10g,28mmol)溶于1,4-二氧六环中(100ml), -20°C 滴加(-)DIPCl(13.4g,42mmol),保持 -20°C 反应2h,加入水(50ml),用饱和 NaHCO_3 水溶液调节pH等于7,用乙酸乙酯萃取(30ml \times 3),干燥,浓缩后得到浅黄色油状物,即化合物(6)(8.2g,82%收率)。

[0075] 实施例5

[0076] 制备化合物(7)

[0077]



[0078] 例5-1:化合物(6)(5.2g,14.5mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷(2.6g,17.5mmol)和咪唑(1.9g,29.0mmol)溶于DMF(10.5ml)中,将体系升温至 60°C 反应1至2h,降温至室温,加入水(20ml),乙酸乙酯(40ml)萃取,乙酸乙酯层加水(10ml \times 2)洗,有机相加 MgSO_4 干燥,浓缩得到无色透明液体7(4.2g,61%收率)。

[0079] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ,400MHz, δ ppm):7.43-7.54(m,7H),7.30(t, $J=8.8$,2H),5.61(dd, $J=8.8$,1H),4.89(m,2H),4.30(dd, $J=8.8$,1H),3.10(m,1H),2.95(m,1H),1.62-1.77(m,4H),1.00(s,9H),0.18(s,3H),0.02(s,3H)。

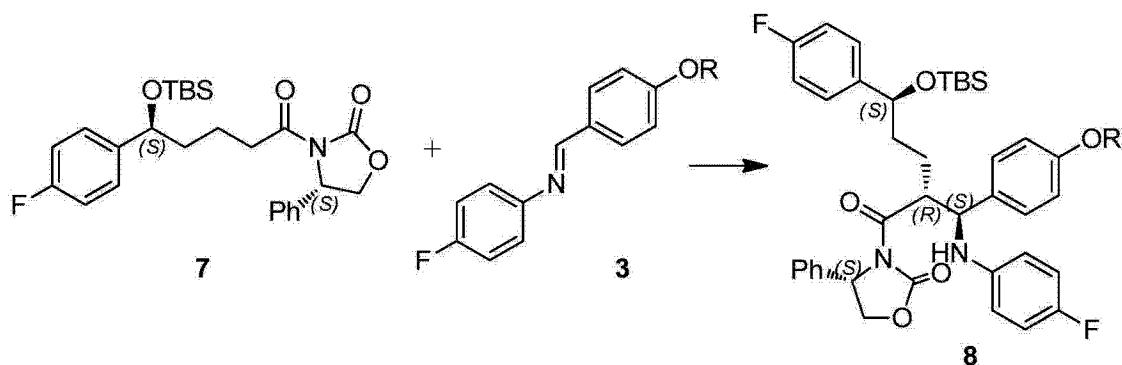
[0080] 例5-2:化合物(6)(5.2g,14.5mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷(2.6g,17.5mmol)和吡啶(2.3g,29.0mmol)溶于DMF(10.5ml)中,将体系升温至 40°C 反应2至3h,降温至室温,加入水(20ml),乙酸乙酯(40ml)萃取,乙酸乙酯层加水(10ml \times 2)洗,有机相加 MgSO_4 干燥,浓缩得到无色透明液体7(3.8g,55%收率)。

[0081] 例5-3:化合物(6)(5.2g,14.5mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷(2.6g,17.5mmol)和1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU,4.4g,29.0mmol)溶于DMF(10.5ml)中,将体系升温至 80°C 反应1至2h,降温至室温,加入水(20ml),乙酸乙酯(40ml)萃取,乙酸乙酯层加水(10ml \times 2)洗,有机相加 MgSO_4 干燥,浓缩得到无色透明液体7(4.3g,62%收率)。

[0082] 实施例6

[0083] 制备化合物(8)

[0084]



R=TBS, Ac,或COCH₂Cl₃

[0085] 例 6-1 : (R = TBS)

[0086] 化合物 (7) (800mg, 1.7mmol)、二异丙基乙胺 (1534mg, 11.8mmol) 溶于二氯甲烷 (19ml) 中, 降温至 -5 至 0℃, 滴加四氯化钛二氯甲烷溶液 (6.1ml, 1M, 6.1mmol), 滴毕, 升温至 20 至 25℃ 反应 5 至 10min, 降温至 -40 至 -30℃, 滴加化合物 (3a) (1340mg, 4.1mmol) 的二氯甲烷 (16ml) 溶液, 滴毕, -40 至 -30℃ 保温反应 20min, 依次滴加水 (10ml), 二氯甲烷 (10ml), 分液, 有机相加水 (10ml) 洗, 有机相过硅胶抽滤, 浓缩, 加乙醇 (5ml), 搅拌 1h, 抽滤得到白色固体, 即化合物 (8a) (694mg, 51% 收率)。

[0087] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz, δ ppm): 7.31 (d, J = 7.6, 2H), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.00-7.11 (m, 5H), 6.72-6.80 (m, 4H), 6.51-6.55 (m, 2H), 6.03 (d, J = 9.2, 1H), 5.50-5.53 (m, 1H), 4.70 (t, J = 8.8, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.02-4.05 (m, 1H), 1.34-1.44 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.70 (s, 9H), 0.17 (d, J = 1.2, 6H), -0.14 (s, 3H), -0.29 (s, 3H)。

[0088] 例 6-2 : (R = TBS)

[0089] 化合物 (7) (800mg, 1.7mmol)、二异丙基乙胺 (1534mg, 11.8mmol) 溶于二氯甲烷 (19ml) 中, 降温至 -5 至 0℃, 滴加四氯化钛氯仿溶液 (6.1ml, 1M, 6.1mmol), 滴毕, 升温至 40 至 50℃ 反应 5-10min, 降温至 -60 至 -50℃, 滴加化合物 (3a) (1340mg, 4.1mmol) 的氯仿 (16ml) 溶液, 滴毕, -30 至 -40℃ 保温反应 20min, 依次滴加水 (10ml), 二氯甲烷 (10ml), 分液, 有机相加水 (10ml) 洗, 有机相过硅胶抽滤, 浓缩, 加乙醇 (5ml), 搅拌 1h, 抽滤得到白色固体, 即化合物 (8a) (500mg, 36% 收率)。例 6-3 : (R = Ac)

[0090] 例 6-3 : (R = Ac)

[0091] 化合物 (7) (800mg, 1.7mmol)、二异丙基乙胺 (1534mg, 11.8mmol) 溶于二氯甲烷 (20ml) 中, 降温至 -5 至 0℃, 滴加四氯化钛二氯乙烷溶液 (6.1ml, 1M, 6.1mmol), 滴毕, 升温至 20 至 25℃ 反应 5-10min, 降温至 -30 至 -40℃, 滴加化合物 (3b) (1053mg, 4.1mmol) 的二氯乙烷 (20ml) 溶液, 滴毕, -30 至 -40℃ 保温反应 20min, 依次滴加水 (15ml), 二氯甲烷 (20ml), 分液, 有机相加水 (20ml) 洗, 有机相过硅胶抽滤, 浓缩, 加乙醇 (5ml), 搅拌 1h, 抽滤得到白色固体, 即化合物 (8b) (681mg, 55% 收率)。

[0092] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz, δ ppm): 7.30 (d, J = 7.6, 2H), 7.16-7.22 (m, 4H), 7.02-7.13 (m, 5H), 6.70-6.82 (m, 4H), 6.50-6.56 (m, 2H), 6.00 (d, J = 9.2, 1H), 5.50-5.55 (m, 1H), 4.68 (t, J = 8.8, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.00-4.02 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.32-1.42 (m, 4H), 0.74 (s, 9H), 0.15 (d, J = 1.2, 6H)。

[0093] 例 6-4 : (R = Ac)

[0094] 化合物 (7) (800mg, 1.7mmol)、二异丙基乙胺 (1534mg, 11.8mmol) 溶于二氯甲烷 (20ml) 中, 降温至 -5 至 0°C, 滴加四氯化钛氯仿溶液 (6.1ml, 1M, 6.1mmol), 滴毕, 升温至 20 至 25°C 反应 15-20min, 降温至 -30 至 -40°C, 滴加化合物 (3b) (1053mg, 4.1mmol) 的氯仿 (20ml) 溶液, 滴毕, -40 至 -50°C 保温反应 40min, 依次滴加水 (15ml), 二氯甲烷 (20ml), 分液, 有机相加水 (20ml) 洗, 有机相过硅胶抽滤, 浓缩, 加乙醇 (5ml), 搅拌 1h, 抽滤得到白色固体, 即化合物 (8b) (581mg, 47% 收率)。

[0095] 例 6-5 : (R = COCH₂CCl₃)

[0096] 化合物 (7) (800mg, 1.7mmol)、二异丙基乙胺 (1534mg, 11.8mmol) 溶于二氯甲烷 (20ml) 中, 降温至 -5 至 0°C, 滴加四氯化钛四氯化碳溶液 (6.1ml, 1M, 6.1mmol), 滴毕, 升温至 20 至 25°C 反应 60min, 降温至 -50 至 -60°C, 滴加化合物 (3c) (1594mg, 4.1mmol) 的四氯化碳 (20ml) 溶液, 滴毕, -50 至 -60°C 保温反应 35min, 依次滴加水 (25ml), 二氯甲烷 (25ml), 分液, 有机相加水 (20ml) 洗, 有机相过硅胶抽滤, 浓缩, 加乙醇 (10ml), 搅拌 1h, 抽滤得到白色固体, 即化合物 (8c) (880mg, 60% 收率)。

[0097] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz, δ ppm): 7.33 (d, J = 7.6, 2H), 7.18-7.26 (m, 4H), 7.03-7.13 (m, 5H), 6.68-6.78 (m, 4H), 6.52-6.52 (m, 2H), 6.00 (d, J = 9.2, 1H), 5.50-5.58 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.72 (t, J = 8.8, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.00-4.08 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.30-1.40 (m, 4H), 0.68 (s, 9H), 0.14 (d, J = 1.2, 6H)。

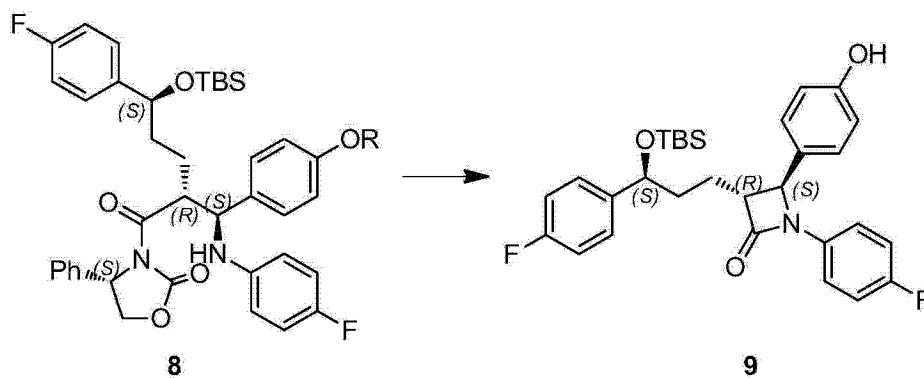
[0098] 例 6-6 : (R = COCH₂CCl₃)

[0099] 化合物 (7) (800mg, 1.7mmol)、二异丙基乙胺 (1534mg, 11.8mmol) 溶于二氯甲烷 (20ml) 中, 降温至 -5 至 0°C, 滴加四氯化钛二氯甲烷溶液 (6.1ml, 1M, 6.1mmol), 滴毕, 升温至 40 至 50°C 反应 5-10min, 降温至 -50 至 -40°C, 滴加化合物 (3c) (1594mg, 4.1mmol) 的二氯甲烷 (20ml) 溶液, 滴毕, -50 至 -40°C 保温反应 20min, 依次滴加水 (25ml), 二氯甲烷 (25ml), 分液, 有机相加水 (20ml) 洗, 有机相过硅胶抽滤, 浓缩, 加乙醇 (10ml), 搅拌 1h, 抽滤得到白色固体, 即化合物 (8c) (680mg, 46% 收率)。

[0100] 实施例 7

[0101] 制备化合物 (9)

[0102]



R = TBS, Ac, 或 COCH₂CCl₃

[0103] 例 7-1 : 化合物 8a (R = TBS) (300mg, 0.37mmol) 溶于甲苯 (12ml) 中, 氮气置换,

加入 N, O- 双 (三甲硅基) 乙酰胺 (556mg, 2.73mmol), 20 至 30°C 反应 1h。加入四丁基氟化铵三水合物 (97mg, 0.31mmol), 20 至 30°C 反应 1h。加入四丁基氟化铵三水合物 (209mg, 0.66mmol), 20 至 30°C 反应 1h, 滴加乙酸 (0.5ml), 甲醇 (0.5ml), 浓缩, 加饱和碳酸钠水溶液 (10ml), 乙酸乙酯 (10ml×2) 萃取, 有机相加水 (10ml) 洗, 浓缩, TLC 分离 (PE :EA = 5:1) 得到白色固体 9 (155mg, 收率 79%)。

[0104] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm): 7.20-7.23 (m, 4H), 7.15 (d, $J = 8.4$, 2H), 6.89-6.99 (m, 4H), 6.80 (d, $J = 8.8$, 2H), 5.11 (br, 1H), 4.64 (t, $J = 6$, 1H), 4.49 (d, $J = 2$, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.17 (s, 3H)。

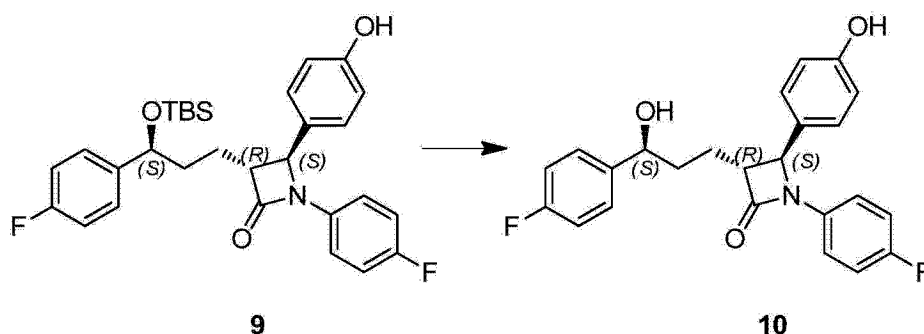
[0105] 例 7-2: 化合物 8a (R = Ac) (270mg, 0.37mmol) 溶于甲苯 (15ml) 中, 氮气置换, 加入 N, O- 双 (三甲硅基) 乙酰胺 (556mg, 2.73mmol), 20 至 30°C 反应 1h。加入四丁基氟化铵三水合物 (97mg, 0.31mmol), 20 至 30°C 反应 1h。加入四丁基氟化铵三水合物 (209mg, 0.66mmol), 20 至 30°C 反应 1h, 滴加乙酸 (0.5ml), 甲醇 (0.5ml), 浓缩, 加饱和碳酸钠水溶液 (10ml), 乙酸乙酯 (10ml×2) 萃取, 有机相加水 (10ml) 洗, 浓缩, TLC 分离 (PE :EA = 5:1) 得到白色固体化合物 9 (145mg, 收率 74%)。

[0106] 例 7-3: 化合物 8a (R = $\text{COCH}_2\text{CCl}_3$) (248mg, 0.37mmol) 溶于甲苯 (22ml) 中, 氮气置换, 加入 N, O- 双 (三甲硅基) 乙酰胺 (556mg, 2.73mmol), 20 至 30°C 反应 1h。加入四丁基氟化铵三水合物 (97mg, 0.31mmol), 20 至 30°C 反应 1h。加入四丁基氟化铵三水合物 (209mg, 0.66mmol), 20 至 30°C 反应 1h, 滴加乙酸 (0.5ml), 甲醇 (0.5ml), 浓缩, 加饱和碳酸钠水溶液 (10ml), 乙酸乙酯 (10ml×2) 萃取, 有机相加水 (10ml) 洗, 浓缩, TLC 分离 (PE :EA = 5:1) 得到白色固体化合物 9 (140mg, 收率 71%)。

[0107] 实施例 8

[0108] 制备化合物 (10) 依折麦布

[0109]



[0110] 例 8-1: 化合物 9 (100mg, 0.19mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml) 中, 氮气置换, 加入四丁基氟化铵三水合物 (173mg, 0.55mmol), 20 至 30°C 反应 4h, 浓缩, 加乙酸乙酯 (10ml), 加水 (5ml) 洗, 有机相浓缩, TLC 分离 (PE :EA = 2:1) 得到白色固体化合物 10 (40mg, 收率 51%), 即依折麦布。

[0111] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz, δ ppm): 9.51 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 4H), 7.08-7.14 (m, 4H), 6.73 (d, $J = 8.4$, 2H), 5.26 (d, $J = 4.4$, 1H), 4.79 (d, $J = 2.4$, 1H), 4.48 (d, $J = 4.4$, 1H), 3.06-3.08 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 4H)。

[0112] 例 8-2: 化合物 9 (100mg, 0.19mmol) 溶于二氯甲烷 (10ml) 中, 氮气置换, 加入四丁

基氟化铵三水合物 (173mg, 0.55mmol), 20 至 30°C 反应 4h, 浓缩, 加乙酸乙酯 (10ml), 加水 (5ml) 洗, 有机相浓缩, TLC 分离 (PE :EA = 2:1) 得到白色固体化合物 10 (38mg, 收率 48%), 即依折麦布。

[0113] 例 8-3 : 化合物 9 (100mg, 0.19mmol) 溶于氯仿 (10ml) 中, 氮气置换, 加入四丁基氟化铵三水合物 (173mg, 0.55mmol), 40 至 45°C 反应 2h, 浓缩, 加乙酸乙酯 (10ml), 加水 (5ml) 洗, 有机相浓缩, TLC 分离 (PE :EA = 2:1) 得到白色固体化合物 10 (45mg, 收率 57%), 即依折麦布。

[0114] 例 8-4 : 化合物 9 (100mg, 0.19mmol) 溶于 HOAc-THF-H₂O (V/V/V = 1:1:1, 15ml) 中, 室温反应 16h, 浓缩, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 5-6, 乙酸乙酯 (10ml) 萃取, 加水 (5ml) 洗, 有机相浓缩, TLC 分离 (PE :EA = 2:1) 得到白色固体化合物 10 (54mg, 收率 68%), 即依折麦布。

[0115] 以上对本发明的特定实施例进行了说明, 但本发明的保护内容不仅仅限定于以上实施例, 在本发明的所属技术领域, 只要掌握通常知识, 就可以在其技术要旨范围内进行多种多样的变更。