



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104254537 B

(45)授权公告日 2017.06.30

(21)申请号 201380006854.4

A61P 15/12(2006.01)

(22)申请日 2013.01.25

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104254537 A

WO 2008145996 A2,2008.12.04,

WO 2008145996 A2,2008.12.04,

CN 1513853 A,2004.07.21,

(43)申请公布日 2014.12.31

Jun Luo,等.Two new C-15 enolic acyl

(30)优先权数据

1200052-7 2012.01.25 SE

1200678-9 2012.11.06 SE

1300011-2 2013.01.04 SE

phragmalin-type limonoids from Chukrasia
tabularis var. velutina.《Natural Product
Research》.2012,第27卷(第7期),第597-602页.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.07.25

Xue-Lian Chen,等.Phragmalin Limonoids
from Chukrasia tabularis var. velutina.

《Planta Medica》.2011,第78卷(第03期),第
286-290页.

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/051413 2013.01.25

Shang-Gao Liao,等.Plant Orthoesters.

《Chemical Reviews》.2009,第109卷(第3期),第
1092-1140页.

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/110744 EN 2013.08.01

Philip H. Coombes,等.Phragmalin

Limonoids from the Madagascan Meliaceae
Neobeguea leandreana.《Journal of Natural
Products》.2003,第66卷(第6期),第735-738页.

(73)专利权人 戴考缇立登公司

地址 瑞典西格图纳

Jun Luo,等.D-Ring-Opened Phragmalin-
Type Limonoids from Chukrasia tabularis
var. velutina.《CHEMISTRY & BIODIVERSITY》

(72)发明人 贾尔勒·维克贝格

艾加尔斯·伊尔格根森斯

爱德华·利平什

.2011,第8卷(第12期),第2261-2269页. (续)

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

审查员 张倩

代理人 郑霞 高瑜

(51)Int.Cl.

C07D 493/22(2006.01)

A61K 31/357(2006.01)

A61K 31/366(2006.01)

A61K 31/58(2006.01)

A61P 15/10(2006.01)

权利要求书5页 说明书60页 附图4页

(54)发明名称

用于治疗性功能障碍的Phragmalin柠檬苦
素类化合物

治疗性功能障碍,以及用于诱发对性行为的增强
效应的其他化合物的用途.本发明还涉及化合物
在诱导攻击行为的能力方面的显著的生物学特
性。

(57)摘要

本发明涉及化合物,涉及这类化合物的合成
方法,以及涉及这些化合物在合成尤其可以用于

[接上页]

(56)对比文件

Jun Luo,等.Chukvelutilides A-F, phragmalin limonoids from the stem barks of *Chukrasia tabularis* var. *velutina*.《Tetrahedron》.2009,第65卷(第17期),第3425-3431.

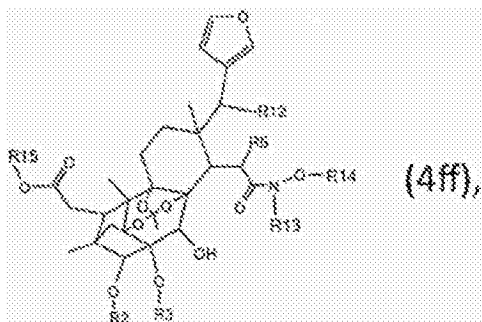
Jun Luo,等.Chukvelutilides A-F, phragmalin limonoids from the stem barks of *Chukrasia tabularis* var. *velutina*.《Tetrahedron》.2009,第65卷(第17期),第3425-

3431.

Yi Li,等.Two new limonoids from the stem barks of *Chukrasia tabularis* var. *velutina*.《Journal of Asian Natural Products Research》.2011,第13卷(第9期),第781-786页.

Hong-Bing Liu,等.Kv1.2 potassium channel inhibitors from *Chukrasia tabularis*.《Org. Biomol. Chem.》.2012,第10卷(第7期),第1448-1458页.

1. 一种根据结构 (4ff) 的化合物或具有结构 (4gg) 的化合物:



其中:

R2选自氢、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、2-甲基丁酰基、戊酰基、2-乙基丁酰基、2,3-二甲基丁酰基、2-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基、己酰基和三乙基甲硅烷基;

R3是氢;

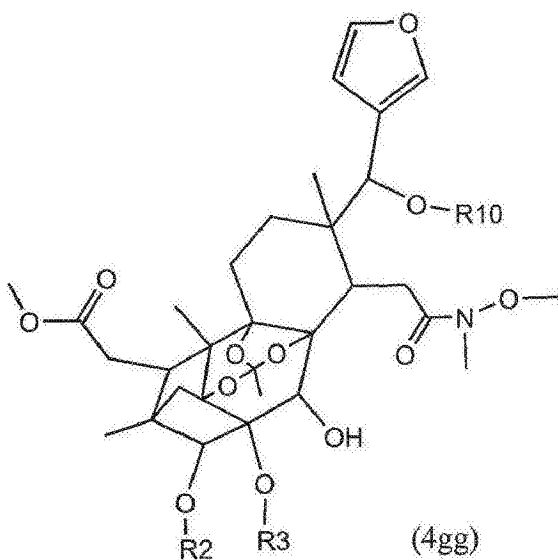
R5是氢;

R12选自=O、羟基和三乙基甲硅烷基;

R13是C₁-C₂烷基;

R14是C₁-C₂烷基;以及

R15是C₁-C₃烷基;



其中:

R2是以下的任何一种:氢、乙酰基、异丁酰基或三乙基甲硅烷基;

R3是氢;以及

R10是以下任何一种:乙酰基、三氟乙酰基或三乙基甲硅烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是 (4gg), 其中:

R2是以下的任何一种:氢、乙酰基、异丁酰基或三乙基甲硅烷基;

R3是氢;以及

R10是三乙基甲硅烷基;

或

其中所述化合物是 (4ff), 其中:

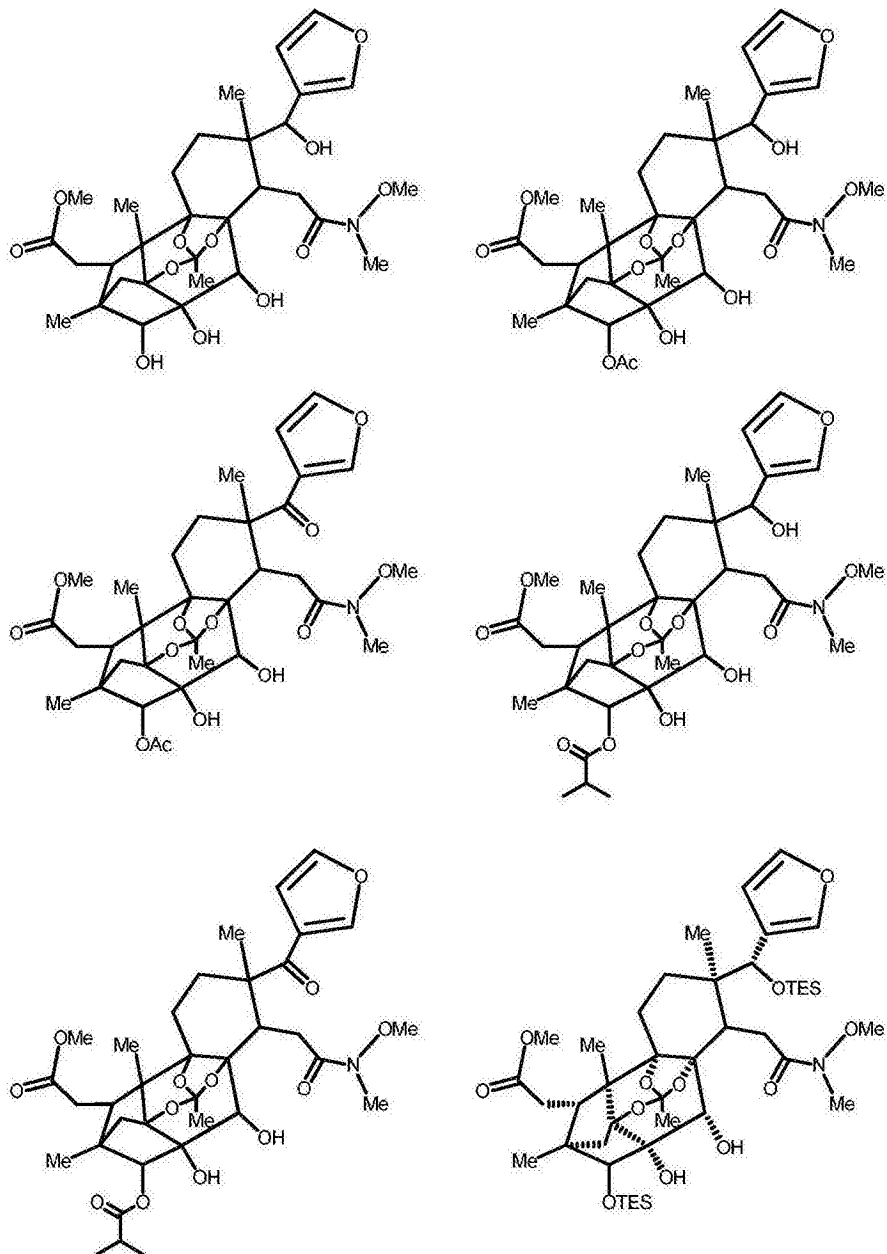
R2选自氢、乙酰基、异丁酰基和三乙基甲硅烷基；

R3和R5是氢；

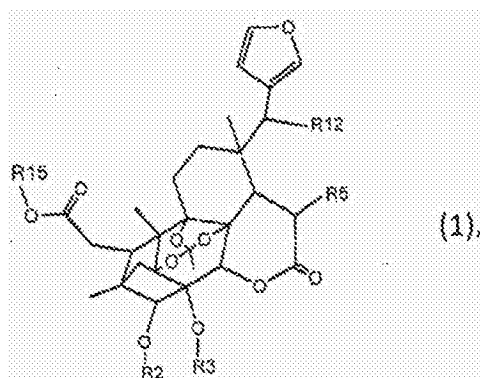
R12是=O或羟基；

R13、R14和R15是甲基。

3. 根据权利要求1所述的化合物，所述化合物选自以下：



4. 一种用于获得根据结构(1)的化合物的方法：



其中：

R2选自氢、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、2-甲基丁酰基、戊酰基、2-乙基丁酰基、2,3-二甲基丁酰基、2-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基和己酰基；

R3选自氢、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、2-甲基丁酰基、戊酰基、2-乙基丁酰基、2,3-二甲基丁酰基、2-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基和己酰基；

R5是氢；

R12选自=O、羟基、三氟乙酰氧基和乙酰氧基，

R15是甲基；以及

所述方法通过合成程序获得所述根据结构(1)的化合物，其中根据权利要求1所述的化合物用作原材料或作为中间体存在，

所述合成程序包括以下步骤：

a. 使根据权利要求1所述的化合物经受脱酰胺作用和缩合反应；或

b. 使根据权利要求1所述的化合物和路易斯酸反应。

5. 根据权利要求4所述的方法，其中所述脱酰胺作用通过碱性水解来完成，且所述缩合反应通过使用1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺来完成。

6. 根据权利要求4所述的方法，其中所述路易斯酸是三甲基甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯。

7. 根据权利要求4至6中任一项所述的方法，其中：

R2选自氢、异丁酰基和乙酰基；

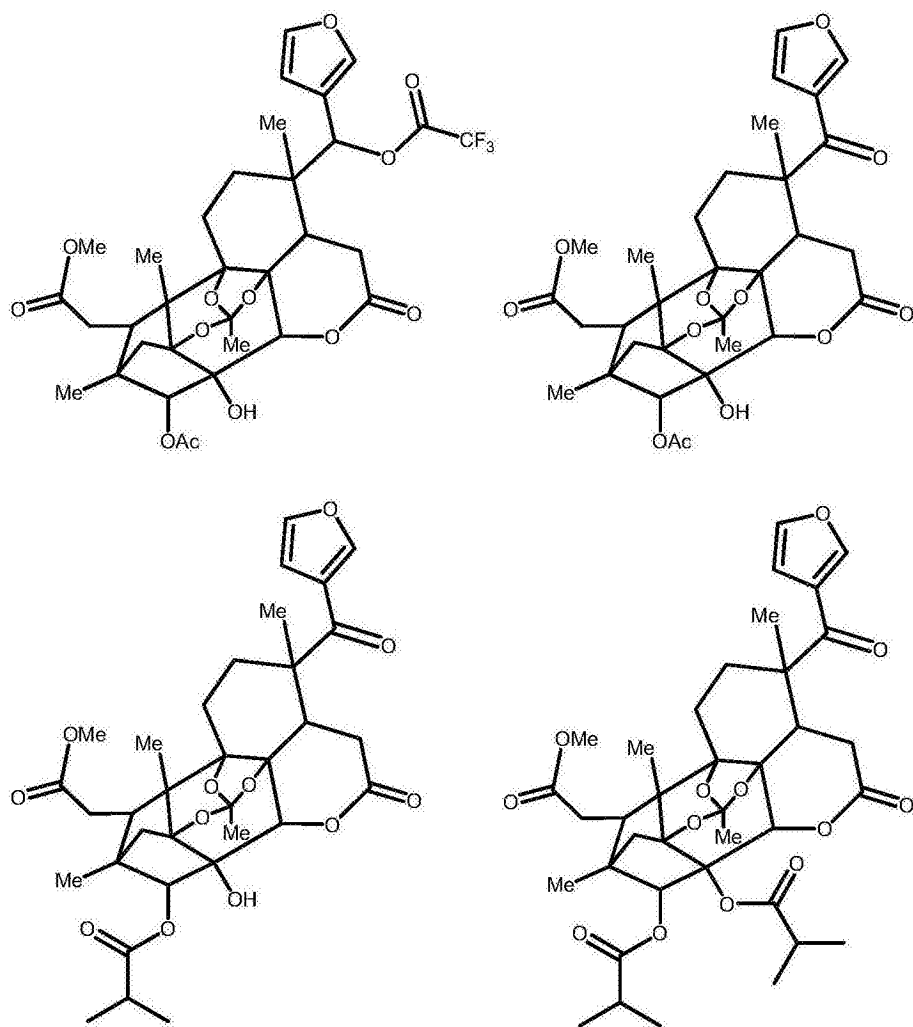
R3是氢或异丁酰基；

R5是氢；

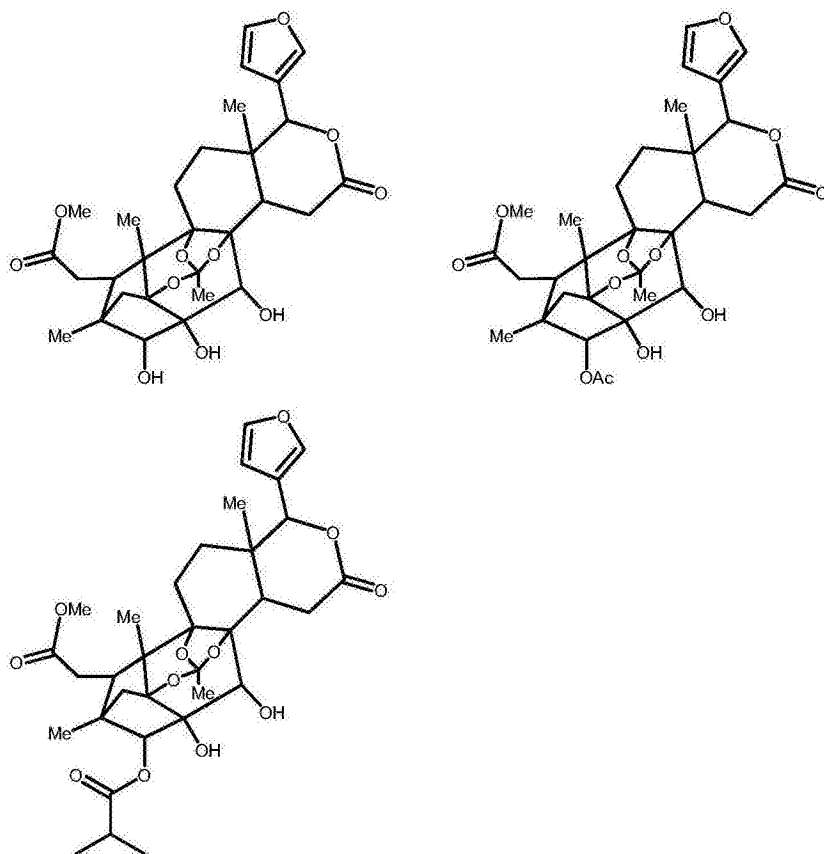
R12选自=O、羟基、三氟乙酰氧基和乙酰氧基；

R15是甲基。

8. 根据权利要求4所述的方法，其中根据结构(1)的所述化合物选自以下：



9. 根据权利要求4所述的方法,其中根据权利要求1所述的化合物通过选自以下的化合物与酰胺分解试剂的反应来制备:



10. 根据权利要求9所述的方法,其中与酰胺分解试剂的反应在碱性条件下进行。
11. 根据权利要求9所述的方法,其中所述酰胺分解试剂是N,O-二甲基羟基胺盐酸盐。

用于治疗性功能障碍的Phragmalin柠檬苦素类化合物

[0001] 说明

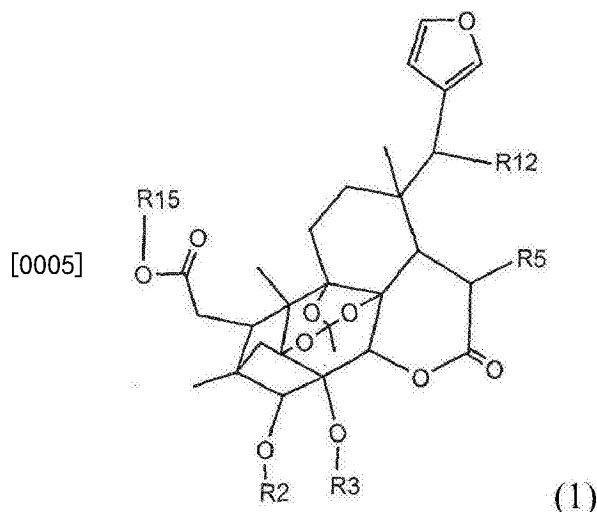
[0002] 本申请要求以前的PCT申请W0 2008/145996 (公布于2008年12月4日)的权益,其全部内容以引用方式结合于本文。(在结合的文献和本专利之间在缩写、原子编号(等)方面存在任何不清楚的情况下,以本专利为准)。

技术领域

[0003] 本发明涉及新型化合物,涉及合成上述化合物的方法,以及涉及这些新型化合物用于合成其他化合物的用途,所述其他化合物,除了别的之外,可以用于治疗性功能障碍,以及用于诱发对性行为的增强效应。本发明还涉及上述新型化合物在它们的诱导攻击行为的能力方面的显著的生物学特性。

背景技术

[0004] 先前申请W0 2008/145996描述了具有性增强活性的化合物,其具有以下通式结构(1):

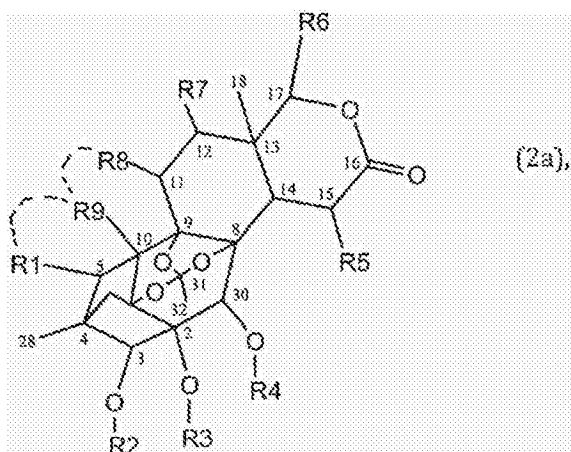


[0006] (即,在W0 2008/145969中的结构III;对于取代基,参见在W0 2008/145996中用于结构III的取代基;注意,在(1)中的R15、R5、和R12分别是在W0 2009/145996中的R1、R4和R5;然而应当注意,对于本专利,任何提及取代基或原子编号并不涉及W0 2009/145996;而是它们仅指在本文中定义的取代基和原子编号)。W0 2008/145996要求保护化合物(1)用于治疗性功能障碍,如勃起功能障碍的用途。

[0007] 然而,到目前为止仅在一些植物中发现结构(1)的化合物,并且似乎是罕见的;在楝科家族的少数物种中,仅发现(1)的少数代表,其中它们仅少量存在(W0 2008/145996; Luo et al., 2009; 另见下文)。因此,以任何实用的量,例如用作治疗疾病的药物,来分离这些化合物,是困难和昂贵的。

[0008] 全合成根据(1)所述的化合物确实是非常艰巨的任务,并且迄今为止还未尝试。然而,根据通式(2a)的结构:

[0009]

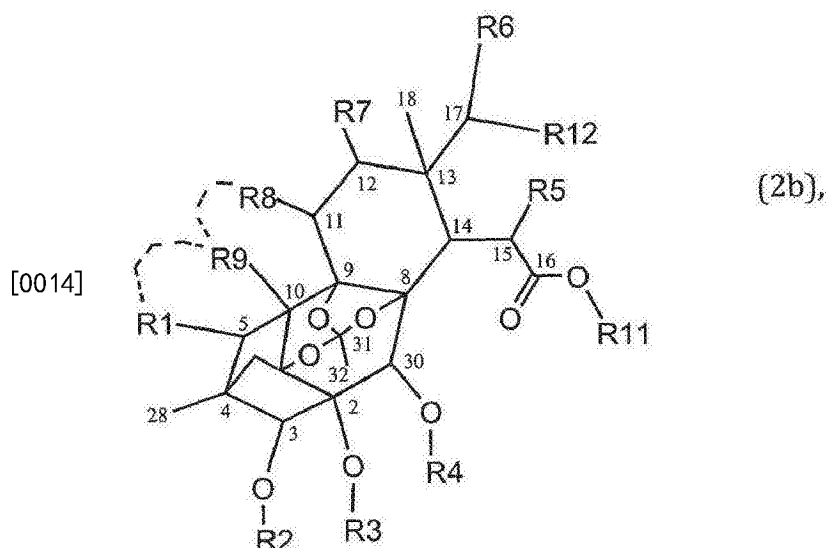


[0010] 其中,取代基R1至R9有很大变化,以及其中在R1和R9、以及R8和R9之间(标记为阴影线)(以及甚至在R2和R3、R3和R4、以及R7和R8之间)的共价键可以存在或不存在,在自然界中普遍存在,其中它们构成一类化合物的成员,其通常称为柠檬苦素类化合物。柠檬苦素类化合物尤其存在于楝科的物种中,经常大量存在于木材、树皮或种子中,以及用来分离它们的方法是本领域中众所周知的。

[0011] 柠檬苦素类化合物(2a)包括,例如,具有以下给定名称的化合物:xylococcensin E (Connolly et al.1976;Sarigaputi et al.2010)、xylocarpin I (Cui et al.2007)、kotschyins (Hay et al.2007)、phragmalins (Arndt et al.1972;Connolly et al.1978;Nakatani et al.2004)、swietenialides (Saad et al 2003)、neobeguins (Randrianarivelosia et al 1999)、pseudrelones (Ekong and Olagbemi,1967;Mulholland and Taylor 1988;Niven and Taylor 1988)、busseins (Guex and Tamm 1984;Taylor 1967)、chukrasins (Ragettli et al.1978;Brown and Taylor 1978)、tabulalides (Nakatani et al.2004)。对于包括在具有结构(2a)的化合物中的化合物,还以参见Mulholland et al.2000、和Narender et al.2008。

[0012] 此外,在具有CAS(化学文摘服务社,2540 Olenstangy River Road,Columbus,OH 43202,USA)登记号1299464-67-7、1267877-55-3、1248571-24-5、1219132-70-3、1214981-83-5、1214976-20-1、1186131-42-9、1126643-44-4、1126643-43-3、1126643-42-2、1053209-52-1、1045017-87-5、1038746-45-0、952615-91-7、910578-31-3、803723-28-6、803723-27-5、561307-83-3、260794-07-8、116408-24-3、115391-10-1、115367-50-5、98401-23-1、98379-64-7、98379-62-5、98379-61-4、98379-60-3、98379-59-0、98379-58-9、98379-57-8、96386-37-7、90955-39-8、90931-03-6、90931-02-5、90931-01-4、90931-00-3、90930-99-7、90930-98-6、90930-97-5、90930-96-4、90930-95-3、81584-75-0、67931-05-9、67931-04-8、67904-58-9、67904-57-8、67904-56-7、67904-55-6、67904-54-5、67904-53-4、67895-40-3、67895-39-0、67895-38-9、66939-94-4、66901-32-4、66901-31-3、66901-30-2、66884-81-9、66884-80-8、66884-79-5、66884-78-4、66884-77-3、66495-42-9、66451-22-7、52724-62-6、52681-81-9、41508-26-3、41060-14-4、41060-13-3、40185-37-3、40185-36-2、40185-34-0、40185-33-9、38575-45-0、37832-02-3、37665-93-3、37665-92-2、37665-91-1、37665-90-0、35183-64-3、35055-81-3、939775-81-2的化合物中,发现类型(2a)的结构。

[0013] 另外根据通式(2b)的更多结构也存在于自然界中:



[0015] 其中在 (2b) 中, R12 可以经常是 -OR10、或氧代, 以及其中取代基 R1 至 R12 有很大变化, 以及其中在 R1 和 R9、以及 R8 和 R9 之间 (在 2a 和 2b 中标记为阴影线) (以及甚至在 R2 和 R3、R3 和 R4、以及 R7 和 R8 之间) 的共价键可以存在或不存在, 其中它们还在某种程度上存在于楝科家族的物种中, 虽然, 相比于 (2a), 在各种植物组织中通常具有相对小得多的量。

[0016] 化合物 (2b) 包括 leandreanin A 和 B, 其分离自 *Neobeguea leandreana* (Coombes et al.: J Nat Prod. 2003, 66 (6) : 735-8.), kotschyins A、B 和 C, 其分离自 *Pseudocedrela kotschyi* (Hay et al.: J Nat Prod. 2007 Jan; 70 (1) : 9-13.), phragmalin 化合物, 其列在 Piaz 等人的第 80 页编号 1、2、3、6 和 7 (Piaz et al.; Phytochemistry, 2012, 75: 78-89), 开环 phragmalins, 其分离自 *Swietenia macrophylla* (Lin et al. J Nat Prod. 2009, 72 (7) : 1305-13), *Swietenia mahogany* (Saad et al. Tetrahedron 2003, 59, 8027-8033) 以及 *Carapa guianensis* (Tanaka et al.: Tetrahedron 2012, 68, 3669-3677)。

[0017] 化合物 (2b) 还包括 CAS 登记号为 1173892-10-8、1173892-09-5、1173892-08-4、1173892-07-3、1173892-06-2、1173892-05-1、1173892-04-0、1173892-03-9、1169770-19-7、1169770-18-6、1169770-17-5、1159493-38-5、1159493-37-4、1159493-36-3、1159493-35-2、1159493-34-1、1159493-33-0、1088920-97-1、1088920-95-9、1088920-93-7、1088920-91-5、1088920-89-1、1088920-87-9、1088920-85-7、1088920-83-5、1088920-81-3、1088920-69-7、1088920-67-5、1088920-65-3、1088920-63-1、1088920-61-9、1088920-59-5、1088920-57-3、1088920-55-1、1088920-53-9、1088920-51-7、1088920-49-3、1088920-47-1、1088920-44-8、1088920-42-6、629654-42-8、629654-41-7、926896-45-9、926896-45-9 的化合物。

[0018] (在下文中, 结构 (2a) 和 (2b) 被统称为“结构 (2)”。[还注意, 贯穿本专利在化合物 (2a) 和 (2b) 的骨架中的原子的上述编号也适用于在化合物 (1)、(2aa)、(2bb)、(3)、(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh)、(5) 和 (5a) (在下文和在修改的权利要求中进一步定义的所列化合物)、phragmalin、或具有本专利和在 WO 2008/145996 中的相应的 phragmalin 骨架的化合物的任何一种中的相应原子。]

[0019] 因此, 结构 (2a) 和 (2b) 限定通过半合成用于提供结构 (1) [或用于获得甚至更加一般性结构 (5); 见下文] 的潜在的原材料, 有一段时间, 其是我们感兴趣的主题的领域。然而,

由于以下事实：具有结构 (2b) 的化合物在自然界中是较少普遍存在的并且已知每单位重量不同种类的植物组织仅可获得很少的量，所以结构 (2b) 并不特别用于本发明的目的，本发明的目标在于合成化合物 (1)、(5) 和 (5a) 的高效方法。因而，由于实用的原因，对于本发明的基本上所有的实施方式，具有结构 (2b) [包括 (2bb)] 的化合物都被排除作为通过本发明的方法旨在高产率合成的，用于合成化合物 (1) [以及甚至用于合成 (2b)、(2bb)、(3)、(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh)、(5) 和 (5a)；见下文] 的原材料。

[0020] 然而，尤其是在 (1) [以及甚至 (5) 和 (5a)] 的合成中，提供用于打开在 (2a) 中的内酯环并将它闭合成 (1) 的内酯的路线被证明是巨大的比预期更艰巨的任务并且未能使用用于开环和闭环的许多常用的方法。这包括结构 (2a) 的化合物的水解开环 (例如，使用处于甲醇中的 0.1M 氢氧化钾或处于水中的 0.1M 氢氧化钠)，这不是成功的，因为形成了许多副产物，并且使用 NMR 分析不能一致地表明期望的羧酸酯/它们的盐。此外，反应混合物的 pH 的调节导致最终打开的内酯环的再内酯化，从而提供起始化合物而不是所期望的结构 (1)、(5) 或 (5a) 的任何一种的产物。此外，作试图中间体的羧酸酯的高极性使得难以监测反应和分离产物，以及形成的羧酸盐会限制用于氧化反应的溶剂的选择，从而在期望的位置处闭合内酯以前，并在开环以后 [关于原子编号，参见结构 (2a) 和 (2b)]，提供在碳 17 处的羟基的最期望的氧化。总的来说，这些问题使得用来提供结构 (1)、(5) 和 (5a) 的化合物 (2a) 的水解开环的方法无用。

[0021] 还原性打开在化合物 (2a) 中的内酯环的尝试也是不成功的。因此，使用二异丁基氢化铝 (DIBAL-H)、氢化铝锂 (LAH)，并基本上使用如在 Bloomfield and Lee, 1967 以及 Pettit GR et al., 1962 中的步骤，或双 (2-甲氧基乙氧基) 氢化铝钠 (Red-Al) 和氢化硼锂 (LiBH_4)，来打开在 O-保护的 phragmalins 中的环的尝试，均导致复杂的混合物 (大概是由于原酯官能团的稳定性问题)，这也使得这些方法无用。

[0022] 另外，在化合物 (2a) 中内酯的酰胺分解开环的若干尝试也失败了。因此，在 20 至 90 °C 的温度下使用处于甲醇中的 NH_3 并基本上使用如在 Yi et al. 2005 中的步骤的热氨解、以及使用处于二氯甲烷中的苄胺并基本上使用如在 Liu et al. 2001 中的步骤的三甲基铝 (Me_3Al) 促进的氨解，均未能产生具有开环的产物。

发明内容

[0023] 然而，本专利解决了以下问题：打开在结构 (2a) 的化合物中的内酯环并将它在其他位置关闭以提供具有结构 (1) 的化合物，以及如何提供具有结构 (5) 和 (5a) 的化合物，和在 WO 2008/145996 中权利要求 40 所述的化合物 [即通式结构 (III)]。然而，执行该方法需要令人惊讶的完全不同的条件和完全不同的试剂，而其他与成功条件非常相似的条件导致过度形成非期望的副产物而根本没有形成任何所期望的产物。因此，适用条件的狭窄的范围确实是现有技术不可预见的，而是公开在本专利中。除此之外，对于本发明的最优选的实施方式 [即，尤其是那些实施方式，其使用最期望的具有结构 (2a) 的原材料以产生最期望的具有结构 (1)、(5) 和 (5a) 的最终产物]，本专利提供了解决方案，用于实现 a) 在化学上类似基团之间的化学选择性和区域选择性 (例如形成在上述方法中所需要的特定的 Weinreb 酰胺的内酯与酯)，b) 在用于提供在上述方法中需要的期望的化学反应的两个或三个仲羟基之

间的区域选择性,以及c)化学基团的适当保护以避免不必要的副反应,所有部分,a)、b)和c),其是必要的并且通过本发明的方法以令人惊讶的方式(除为上述执行本方法所需要的上述令人惊讶的完全不同的条件和完全不同的试剂之外)来实现,将是本领域技术人员根据现有技术不可能预见的。

[0024] 除此之外,本专利提供了从可以大量提供的原材料来制备具有结构(5)、(5a)、(1)的化合物或在W0 2008/145996中权利要求40所述的化合物[即通式结构(III)]的高效方法;所公开的方法比任何较早报道的用来提供上述化合物的方法显著地更有效(即在原材料的产率方面)。

[0025] 除此之外,本专利的方法提供了直接方法以从结构(2a)的化合物来提供结构(2b)的化合物。这也是本发明的非常重要的实施方式,因为结构(2b)的化合物具有工业和医疗适用性;用于本发明的这个方面的整体创造性步骤与用于将化合物(2a)或(2b)转化成具有结构(1)、(5)和(5a)的化合物相同。

[0026] 除此之外,本专利提供了新型化合物(3)[包括(3)中限定的更具体的结构(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)和(4hh)],包括以高产率来获得这些化合物的有效方法,其事实上是本文描述的用于合成化合物(5)[包括合成(5)中限定的更具体的结构(1)和(5a),以及同样在(5)中限定的在W0 2008/145996中权利要求40所述的那些结构]以及在(2b)的合成中的方法中的关键的创造性步骤。此外,除此之外,完全出乎意料地并非常令人惊讶地发现,当给予哺乳动物时,化合物(3)会诱导显著的攻击行为,其使得化合物(3)进一步高度有用的一种特征;本文公开了化合物(3)的所有方面和应用。

[0027] 定义

[0028] 除非另有说明,术语“烷基”是指无支链或支链、环状、饱和或不饱和的(这样形成的,例如,链烯基或炔基)烃基,其可以是取代的或未取代的(例如,由一个或多个卤素原子)。在术语“烷基”是指无环基团的情况下,它优选是C1-10烷基以及,更优选地,C1-6烷基(如乙基、丙基(例如正丙基或异丙基)、丁基(例如支链或无支链丁基)、戊基或,更优选地,甲基)。在术语“烷基”是环状基团(其可以是其中指定基团“环烷基”的情况)的情况下,它优选是C3-12环烷基以及,更优选地,C5-10(例如C5-7)环烷基。

[0029] 当在本文中使用时,术语“亚烷基”是指C1-10(例如C1-6)亚烷基以及,优选C1-3亚烷基,如亚戊基、亚丁基(支链或无支链),优选地,亚丙基(正亚丙基或异亚丙基)、亚乙基或,更优选地,亚甲基(即-CH₂-)。

[0030] 当在本文中使用时,术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0031] 当在本文中使用时,术语“卤代”包括作为取代基的氟、氯、溴和碘。

[0032] 当在本文中使用时,术语“重原子”包括原子量为至少6.9的原子,即锂以及重于锂的任何原子。优选的重原子是氮、氧、硫、磷和卤素。

[0033] 当在本文中使用时,术语“芳基”包括C6-14[如C6-13(例如C6-10)]芳基。这样的基团可以是单环、双环或三环并具有6至14个环碳原子,其中至少一个环是芳族的。芳基的连接点可以通过环系统的任何原子。然而,当芳基是双环或三环时,经由芳环它们连接于分子的其余部分。C6-14芳基包括苯基、萘基等,如1,2,3,4-四氢萘基、二氢化茚基、茚基和芴基。最优选的芳基包括苯基。

[0034] 当在本文中使用时,术语“杂芳基”是指包含一个或多个杂原子的芳族基团(例如,

1至4个杂原子),上述杂原子优选选自N、O和S(从而形成,例如,单、双、或三环杂芳族基团)。杂芳基包括那些杂芳基,其具有5至14(例如10)个成员(即在环中原子的数目)并可以是单环、双环或三环,条件是,至少一个环是芳族的。然而,当杂芳基是双环或三环时,经由芳环它们连接于分子的其余部分。可以提及的杂环基包括苯并噻二唑基(包括2,1,3-苯并噻二唑基)、异硫代苯并二氢吡喃基以及,更优选地,吡啶基、苯并咪唑基、苯并二氧杂环己基、苯并二氧杂环庚基、苯并二氧杂环戊烯基(包括1,3-苯并二氧杂环戊烯基)、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基(包括2,1,3-苯并噻二唑基)、苯并噻唑基(包括3,4-二氢-2H1,4-苯并噻唑基)、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻二唑基(包括2,1,3-苯并噻二唑基)、苯并噻吩基、呋唑基、苯并二氢吡喃基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑基、二氢吡唑基、吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异噻吩基、异噻唑基、异噻唑基、萘啶基(包括1,6-萘啶基或,优选地,1,5-萘啶基和1,8-萘啶基)、噻二唑基(包括1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基和1,3,4-噻二唑基)、噻唑基、吩噻基、吩噻基、酞基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻吩基、噻吩基、噻吩基、噻吩基、四氢异噻吩基(包括1,2,3,4-四氢异噻吩基和5,6,7,8-四氢异噻吩基)、四氢噻吩基(包括1,2,3,4-四氢噻吩基和5,6,7,8-四氢噻吩基)、四唑基、噻二唑基(包括1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基和1,3,4-噻二唑基)、噻唑基、硫代苯并二氢吡喃基、苯硫基、噻吩基、三唑基(包括1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基和1,3,4-三唑基)等。在适当情况下,在杂芳基上的取代基可以位于环系统(包括杂原子)的任何原子上。杂芳基的连接点可以经由在环系统中的任何原子,包括(在适当情况下)杂原子(如氮原子),或在任何稠合的碳环(其可以存在为环系统的一部分)上的原子。杂芳基还可以具有N-或S-2氧化形式。特别优选的杂芳基包括吡啶基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻吩基、噻二唑基、噻二唑基、噻唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基、吡唑基、嘧啶基、苯硫基、吡喃基、呋喃基、吡啶基、噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、噻吩基和蝶啶基。特别优选的杂芳基包括单环杂芳基。

[0035] 在本专利中,结构(1)、(2)、(2a)、(2aa)、(2b)、(2bb)、(3)、(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh)、(5)和(5a)被统称为结构“(1)至(5)”。

[0036] 在本专利中,当从化学角度看合适时,当本文中提及结构“(2)”时,这还包括结构(2a)、(2aa)、(2b)和(2bb)。

[0037] 当从化学角度看合适时,当本文中提及结构“(2a)”时,这也包括结构(2aa)。

[0038] 当从化学角度看合适时,当本文中提及结构“(2b)”时,这也包括结构(2bb)。

[0039] 当从化学角度看合适时,当本文中提及结构“(5)”时,这也包括结构(1)和(5a)。

[0040] 当从化学角度看合适时,当本文中涉及结构“(3)”时,这也包括任何一种结构(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh)。

[0041] 进一步注意的是,结构(1)至(5)和在本专利中进一步描述的具体化合物可以表示所述化合物的任何一种和所有可能的立体构象。

[0042] “r.t.”是指室温。

[0043] “eq”是指当量。

[0044] “DCM”是指二氯甲烷。

[0045] “DMF”是指二甲基甲酰胺。

- [0046] "EtOAc"是指乙酸乙酯。
- [0047] "THF"是指四氢呋喃。
- [0048] "MeOH"是指甲醇。
- [0049] "MeCN"是指乙腈。
- [0050] 当在化学式中使用时,"Me"是指甲基;即作为取代基的 $-\text{CH}_3$ 。
- [0051] 当在化学式中使用时,"Et"是指乙基;即作为取代基的 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。
- [0052] 当在化学式中使用时,"TES"是指三乙基甲硅烷基;即作为取代基的 $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 。
- [0053] 当在化学式中使用时,"Ac"是指乙酰基;即作为取代基的 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。
- [0054] "TESCl"是指氯三乙基硅烷(其已作必要的修正用来指与三乙基甲硅烷基氯化物相同的物质)。
- [0055] "DMAP"是指4-二甲基氨基吡啶。
- [0056] "EDCI"是指1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺。
- [0057] "TMS"是指四甲基硅烷。
- [0058] "Ac₂O"是指乙酸酐。
- [0059] "TFA"是指三氟乙酸。
- [0060] "MeNHOMe HCl"是指O-二甲基羟基胺盐酸盐,其已作必要的修正用来指与N,O-二甲基羟基胺的相同物质。
- [0061] "Me₃Al"是指三甲基铝。
- [0062] "HEX"是指己烷。
- [0063] "Py"是指吡啶。
- [0064] "TMSOTf"是指三氟甲烷磺酸三甲基甲硅烷基酯。
- [0065] "IBA"是指异丁酸酐。
- [0066] "IBC"是指异丁酰基氯。
- [0067] "DCC"是指N,N'-二环己基碳二亚胺。
- [0068] "t-BuOK"是指叔丁醇钾。
- [0069] "MeMgBr"是指 CH_3MgBr 。
- [0070] "Me₂AlCl"是指二甲基氯化铝。
- [0071] "Et₃Al"是指三乙基铝。
- [0072] "NaH"是指氢化钠。
- [0073] "n-BuLi"是指正丁基锂。
- [0074] "n-BuMgCl"是指正丁基氯化镁。
- [0075] "DIBAL-H"是指二异丁基氢化铝。
- [0076] "保护试剂"包括但不限于氯烷基醚、氯甲基醚、苄基氯甲基醚、氯甲基甲基醚、二氯甲基醚、β-甲氧基乙氧基甲基醚、叔丁基氯甲基醚、甲氧基乙基氯甲基醚、二氯甲基甲基醚、Fmoc-Lys(4-甲氧基三苯甲基)-OH、4-甲氧基三苯甲基氯化物、4-甲氧基三苯基氯甲烷、4,4'-二甲氧基三苯甲基氯、三甲基甲硅烷基氯、双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺、叔丁基二甲基甲硅烷基氯、三异丙基甲硅烷氧基甲基化剂、三异丙基甲硅烷基醚、三乙基甲硅烷基氯化物、四氢吡喃、亚胺酯、苄基三氯乙酰亚胺酯、苄基溴、在Kocienski, P.J. Protecting Groups, 3rd ed.; Georg Thieme Verlag: New York, 2005 and Greene, T.W.; Wuts,

P.G.M. Protective Groups In Organic Synthesis, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1991; Smith and Smith, 2011; Warren and Wyatt, 2007, 2009中提及的保护试剂(即, 用于引入保护基团的试剂)。在科学文献中, 保护试剂有时称作保护基团试剂, 在本文中其也包括在保护试剂的含义中。

[0077] “酰化试剂”包括但不限于酸酐、酰基氯、乙酸酐、乙酰氯、丙酰氯、丙酸酐、丁酸酐、丁酰氯、异丁酸酐、异丁酰氯、苯甲酰氯、新戊酰氯、新戊酸酐、在Smith and Smith, 2011; Warren and Wyatt, 2007, 2009中的酰化剂。

[0078] 在一些方面, 酰化剂是保护试剂(如对于本领域技术人员显而易见的)。在一些其他方面, 保护试剂可以是酰化剂(如对于本领域技术人员显而易见的)。

[0079] “氧化剂”包括但不限于氧、臭氧、过氧化氢、无机过氧化物、氟、氯、碘、溴、硝酸、硝酸盐、硫酸、过氧二硫酸、过氧一硫酸、亚氯酸盐、氯酸盐、过氯酸盐、次氯酸盐、铬酸和重铬酸、三氧化铬、氯铬酸吡啶鎓、铬酸盐化合物、重铬酸盐化合物、高锰酸盐如 KMnO_4 、过硼酸钠、一氧化二氮(N_2O)、氧化银(Ag_2O)、四氧化锇(OsO_4)、土伦试剂、2, 2'-二吡啶基二硫化物、二氧化锰(MnO_2)、高碘烷、戴斯-马丁高碘烷、在Smith and Smith, 2011; Warren and Wyatt, 2007, 2009中提及的氧化剂。

[0080] “酰胺分解试剂”在本文中被定义为用于形成具有结构(3)的Weinreb酰胺的试剂, 并且包括但不限于N, 0-二甲基羟基胺盐酸盐(MeNHOMe HCl)、N-甲基-0-叔丁基羟基胺盐酸盐、N-1-(1'-萘基)-乙基-0-叔丁基羟基胺、N-烷基-0-烷基羟基胺、以及用于形成Weinreb酰胺的试剂, 其中结构(3)的 R_{14} 共价结合至树脂, 通过应用在Salvino et al. J. Org. Chem. 1999, 64, 1823-1830中描述的步骤, 用于产生固相偶联的Weinreb酰胺。

[0081] “用于形成内酯环的缩合试剂”包括这样的试剂, 其能够形成内酯环, 尤其是(但不限于)由羟基和羧基来形成内酯环, 优选(但不限于)选自以下列表: 碳二亚胺类如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDCI)、N, N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、或缩合试剂(包括在肽合成中使用的那些缩合试剂)如双(2-氧代-3-噁唑烷基)膦酰氯(BOPCl)、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N, N-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)、或2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物(Mukaiyama试剂), 或在混合酸酐法中使用的试剂(Chen et al., 1987), 以及在Smith and Smith, 2011; Warren and Wyatt, 2007, 2009中提及的缩合试剂, 用于形成内酯环。

[0082] “烷基化试剂”是指任何化合物, 其引起由烷基来取代有机化合物的优选氢(或甚至其他适合的原子), 并且包括卤化烷基、烷基碘、甲基碘、diac fdzomethane以及在Smith and Smith, 2011; Warren and Wyatt, 2007, 2009中提及的烷基化试剂。

[0083] 在本专利中, “剂”和“试剂”, 已作必要的修正, 用来指同样的东西。

[0084] 在本发明中, 当使用术语“phragmalin”时, 它可以被视为表示xylococcensin、xylocarpin、kotschyin、phragmalin、swietenialid、neobeguine、pseudorelone、busseine、chukrasin、tabulalide或swietenitin的任何一种, 其中phragmalin是优选的, 以及它可以被视为表示具有CAS登记号1299464-67-7、1267877-55-3、1248571-24-5、1219132-70-3、1214981-83-5、1214976-20-1、1186131-42-9、1126643-44-4、1126643-43-3、1126643-42-2、1053209-52-1、1045017-87-5、1038746-45-0、952615-91-7、910578-31-3、803723-28-6、803723-27-5、561307-83-3、260794-07-8、116408-24-3、115391-10-1、115367-50-5、98401-23-1、98379-64-7、98379-62-5、98379-61-4、98379-60-3、98379-59-0、98379-58-9、

98379-57-8、96386-37-7、90955-39-8、90931-03-6、90931-02-5、90931-01-4、90931-00-3、90930-99-7、90930-98-6、90930-97-5、90930-96-4、90930-95-3、81584-75-0、67931-05-9、67931-04-8、67904-58-9、67904-57-8、67904-56-7、67904-55-6、67904-54-5、67904-53-4、67895-40-3、67895-39-0、67895-38-9、66939-94-4、66901-32-4、66901-31-3、66901-30-2、66884-81-9、66884-80-8、66884-79-5、66884-78-4、66884-77-3、66495-42-9、66451-22-7、52724-62-6、52681-81-9、41508-26-3、41060-14-4、41060-13-3、40185-37-3、40185-36-2、40185-34-0、40185-33-9、38575-45-0、37832-02-3、37665-93-3、37665-92-2、37665-91-1、37665-90-0、35183-64-3、35055-81-3或939775-81-2的任何化合物。

[0085] 本发明包括结构(1)的化合物,其具有首字母缩略词R306、R306AB、R306BA、R306C、R306D、R306E、R306F、R310、R310A、R310A3、R310A4、R310A5、R310B、R310B1、R310B2、R310B3、R310B4、R310B5、R310B6、R310B7、R310B8、R310B9、R310B10、R310B11、R310B12、R310B13、R310B14、R310B15、R310B16、R310B17、R310B18,如在WO 2008/145996中所定义的。

[0086] 当从上下文中可以清楚旨在提及化合物时,“6”在本文中是指phragmalin。

[0087] 当从上下文中可以清楚旨在提及化合物时,数字“7”至“23”在本文中是指在实施例1至3和8中描述的化合物。

[0088] “攻击诱导效应”在本文中被定义为这样的效应,其可被观测为,在将化合物给予(口服或皮下)雄性小鼠以后,每只雄性小鼠其后被分别地引至雌性小鼠,雄性小鼠针对雌性小鼠(优选地,雄性和雌性小鼠具有6至9周龄)的侵略性攻击的总数至少50%增加,或甚至更优选地至少100%增加;计数单个侵略性攻击并与对照雄性小鼠的侵略性攻击的数目比较(即,对照小鼠是与治疗小鼠具有同样的周龄和品系的雄性小鼠,但其未被给予化合物,并在其他方面以与治疗小鼠相同的方式加以处理)。在测试中计数的侵略性攻击应包括雄性对雌性的攻击性叮咬,和雄性对雌性的攻击性跳跃(包括侧向跳跃)(关于小鼠攻击行为的描述以及它的评估,参见Miczek and O'Donnel, Psychopharmacology, 2012, 57, 47-55)。观测期是1小时。进一步要求的是,为使测试有效,在治疗和未治疗组的每个组中雄性小鼠的数目为至少3,更优选达到至少4,甚至更优选达到至少5,以及最优选至少6;然后计算在1小时观测期期间,非治疗的(这里被称为平均攻击对照)和治疗的(这里被称为平均攻击治疗)雄性小鼠的侵略性攻击的平均计数,然后百分比增加(平均效应)被计算为:

[0089] $\text{平均效应} = 100\% \times (\text{平均攻击治疗} - \text{平均攻击对照}) / \text{平均攻击对照}$

[0090] [对于平均攻击对照=0(零)的情况,将平均攻击对照设定为值0.01。]为使该效应被视为是攻击诱导效应,获得的平均效应的数值应为50%或更大,或甚至优选100%或更大。此外,当使用适当的统计方法(例如t检验、威尔科克森秩和检验、卡方等)加以评估时,优选地,效应应是统计显著的,至少 $p < 0.05$,以使该效应被归类为攻击诱导。在实施例4中给出用来评估攻击诱导效应的合适检验的实施例。

[0091] “攻击诱导化合物”(即具有“攻击诱导性”的化合物)在本文中被定义为这样的化合物,以任何适合的剂量并使用任何适合的剂量方案,其能够诱导攻击诱导效应;优选地,以0.04至40mg/kg体重的剂量来给予化合物。在实施例4中给出如何评估一种化合物是否是攻击诱导化合物的实施例。

[0092] “性增强效应”在本文中被定义为这样的效应,其可被观测为,在将化合物给予(口服或皮下)雄性小鼠以后,其后每只雄性小鼠分别地被引至性接受雌性小鼠,无性经验的雄

性小鼠骑上性接受雌性小鼠(两者优选为8至10周龄)的数目至少50%增加,更优选至少75%增加;将观察到的骑上的数目与对照雄性小鼠的骑上的数目进行比较(即,对照小鼠是与治疗小鼠同样的周龄和品系的雄性小鼠,但其未被给予化合物,并在其他方面以和治疗小鼠相同的方式加以处理)。观测期应是1小时。进一步要求的是,为使测试有效,治疗和未治疗组的每个组中雄性小鼠的数目为至少3,更优选为至少4,甚至更优选为至少5,以及最优选为至少6;然后计算在1小时观测期期间非治疗的(平均骑上对照)和经治疗的(平均骑上治疗)的骑上平均数目,然后百分比增加(效应)被计算为:

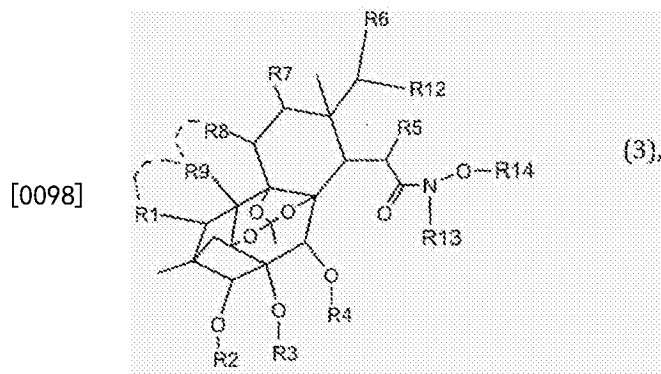
[0093] 效应=100x(平均骑上治疗-平均骑上对照)/平均骑上对照

[0094] 因此,为使效应是性增强的,获得的效应的数值应为50%或更大,甚至更优选为75%或更大。此外,优选地,当使用适当的统计方法(例如,t检验、威尔科克森秩和检验、卡方等)加以评估时,效应应是统计显著的,至少 $p < 0.05$,以使上述效应被归类为性增强。在实施例5和在WO 2008/145996中给出用来评估性增强效应的合适检验的实施例。

[0095] “性增强化合物”(即具有“性增强作用”的化合物)在本文中被定义为这样的化合物,以任何适合的剂量和任何适合的剂量方案,其能够诱导性增强效应;优选地,以0.04至40mg/kg体重的剂量将化合物给予无性经验的雄性小鼠连续三天,然后在第4天至第14天(从给予化合物的第1天计数)的任一天评估性增强效应。在实施例5和在WO 2008/145996中给出如何评估化合物是否是性增强化合物的实施例。

[0096] “基本纯化合物”。可以通过层析来确定本发明化合物的纯度,优选使用反相层析柱,如本领域中众所周知的(例如,使用如在实施例3或实施例6、以及图5和6中描述的HPLC)。利用层析,将纯度有待研究的本发明化合物的制剂分离成它的成分,收集对应于本发明化合物的层析峰,蒸发层析溶剂,其后确定由柱洗脱的化合物的重量。由此获得的重量乘以100,然后除以施加于柱的制剂的重量,这以百分比形式给出本发明化合物纯度的度量。可替换地,纯度可以基于来自HPLC柱的洗脱液的UV吸收的测量,例如,如在实施例3、图5和6中所描述的,也如在本领域中众所周知的。基于HPLC洗脱液UV吸收的纯度(优选在220nm处检测)可以代替成估计按重量计的纯度,如根据本发明的所有方面在本段的上文中所定义的。当根据本文描述的两种方法的任何一种,化合物的纯度是至少80%(更优选地至少90%)时,在本发明中,它被视为是基本纯化合物。

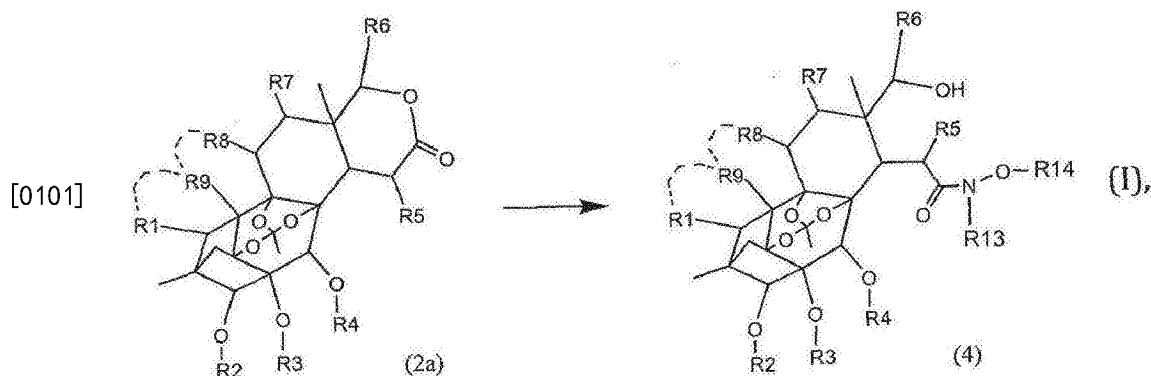
[0097] 在最核心的方面,本发明提供了具有通式结构(3)的新型化合物:



[0099] 其中取代基和可选的环结构(表示为阴影线)是如在下面本发明内容部分中详述的;本发明的这个方面的具体实施方式在本专利的实施例1至3中给出,在那里被称为化合物7、8、14、15、18、19(LG-1725)。(3)的特别有用的实施方式是那些实施方式,其中R1是2-甲

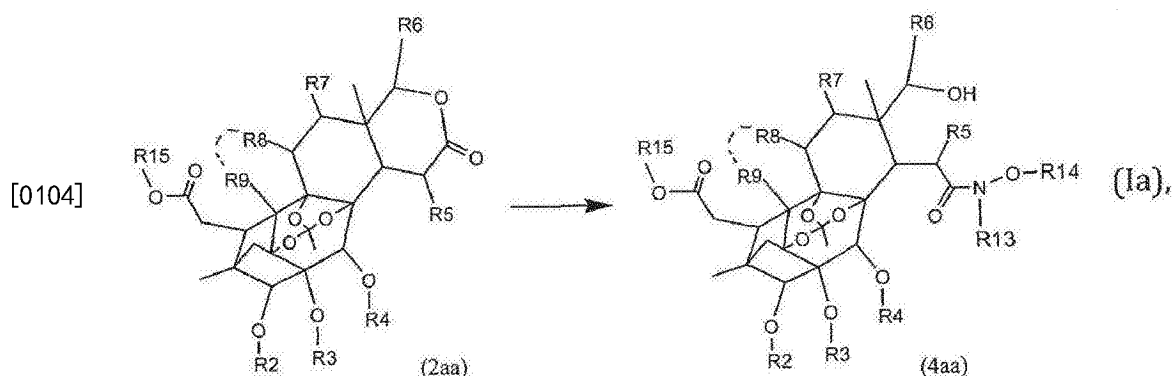
氧基-2-氧代乙基, R2是酰基、乙酰基或异丁酰基, R3是氢、乙酰基或异丁酰基, R4是氢、酰基或异丁酰基, R5是氢, R6是3-呋喃基, R7是氢, R8是氢、羟基或乙酰氧基, R9是甲基, R12是羟基、氧代或乙酰氧基, R13是甲基, 以及R14是甲基。然而, 在(3)中的取代基还可以单独地是在下面本发明内容部分中和在本文所附权利要求中进一步定义的那些取代基的任何一种, 包括具有或没有由阴影线表示的环。

[0100] 在又一个方面, 本发明提供了根据方案(I)所述的方法, 包括使具有结构(2a)的化合物和酰胺分解试剂反应, 优选在碱性条件下, 优选地酰胺分解试剂选自以下列表: N, O-二甲基羟基胺盐酸盐 (MeNHOMe HCl)、N-甲基-O-叔丁基羟基胺盐酸盐、N-烷基-O-烷基羟基胺, 其中MeNHOMe HCl是最优选的, 优选在可选的添加试剂存在的条件下(在下文中, 添加试剂被称为“添加剂”), 例如(但不限于)选自以下列表的那些添加试剂: 催化剂、金属催化剂、碱金属催化剂; 添加剂更具体地优选选自以下各项的组: 三甲基铝 (Me₃Al)、Me₂AlCl、Et₃Al、NaH、n-BuLi、MeMgBr、MgBr、Li、LiAlH₄、n-BuMgCl或DIBAL-H, 其中三甲基铝是最优选的, 优选地[(2a)]:[酰胺分解试剂]:[添加剂]的摩尔比率为[0.1至10当量, 对于(2a)]:[1至100当量, 对于酰胺分解试剂]:[2至200当量, 对于添加剂], 更优选为[0.2至5当量, 对于(2a)]:[2至50当量, 对于酰胺分解试剂]:[4至100当量, 对于添加剂], 更优选为[0.4至2.5当量, 对于(2a)]:[4至25当量, 对于酰胺分解试剂]:[8至50当量, 对于添加剂], 最优选为[0.8至1.25当量, 对于(2a)]:[8至12.5当量, 对于酰胺分解试剂]:[16至25当量, 对于添加剂], 优选使用-10℃至100℃的温度, 更优选为0℃至80℃, 更优选为10℃至60℃, 更优选为15℃至40℃, 以及最优选为18℃至25℃, 优选使用10分钟至72小时的反应时间, 更优选为10分钟至24小时, 更优选为10分钟至6小时, 更优选为20分钟至2小时, 以及最优选为30分钟至1小时, 以获得根据结构(4)的化合物[其是结构(3)的更具体的代表, 其中R12是羟基], 通过在结构(2a)中内酯环的开环, 如在以下方案(I)中所示:



[0102] [其中, 在(2a)和(4)中, R1优选是2-甲氧基-2-氧代乙基, R2优选是酰基、乙酰基或异丁酰基, R3优选是氢、酰基、乙酰基或异丁酰基, R4优选是氢、酰基或异丁酰基, R5优选是氢, R6优选是3-呋喃基, R7优选是氢, R8优选是氢、羟基或乙酰氧基, R9优选是甲基, R13优选是甲基, 以及R14优选是甲基; 虽然在(2a)和(4)中的取代基可以单独地是在下面本发明内容部分和本文修改的权利要求中进一步定义的那些取代基的任何一种, 包括具有或没有由阴影线表示的环], 其中在方案(I)中取代基和可选的环结构(表示为阴影线)是如在下面本发明内容部分中详述的; 本发明的这个方面的具体实施方式在本专利的实施例1至3中给出, 那里被称为化合物6至化合物7的转化; 化合物13至化合物14的转化; 化合物17至化合物18的转化[即, 本发明提供了由内酯(2a)来形成Weinreb酰胺(4)]。

[0103] 在方案(I)的一种更具体的实施方式中,本发明提供了按照方案(1a)所述的方法,包括使根据结构(2aa)所述的化合物和酰胺分解试剂反应,优选在碱性条件下,优选地酰胺分解试剂选自以下列表:N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(MeNHOMe HCl)、N-甲基-O-叔丁基羟基胺盐酸盐、N-烷基-O-烷基羟基胺,其中MeNHOMe HCl是最优选的,优选在可选的添加试剂(“添加剂”)存在的条件下,例如(但不限于)选自以下列表的那些添加试剂:催化剂、金属催化剂、碱金属催化剂;添加剂更具体地优选选自以下各项的组:三甲基铝(Me₃Al)、Me₂AlCl、Et₃Al、NaH、n-BuLi、MgBr、MeMgBr、Li、LiAlH₄、n-BuMgCl或DIBAL-H,其中三甲基铝是最优选的,优选地[(2aa)]:[酰胺分解试剂]:[添加剂]的摩尔比率为[0.1至10当量,对于(2aa)]:[1至100当量,对于酰胺分解试剂]:[2至200当量,对于添加剂],更优选为[0.2至5当量,对于(2aa)]:[2至50当量,对于酰胺分解试剂]:[4至100当量,对于添加剂],更优选为[0.4至2.5当量,对于(2aa)]:[4至25当量,对于酰胺分解试剂]:[8至50当量,对于添加剂],最优选为[0.8至1.25当量,对于(2aa)]:[8至12.5当量,对于酰胺分解试剂]:[16至25当量,对于添加剂],优选使用-10℃至100℃的温度,更优选为0℃至80℃,更优选为10℃至60℃,更优选为15℃至40℃,以及最优选为18℃至25℃,优选使用10分钟至72小时的反应时间,更优选为10分钟至24小时,更优选为10分钟至6小时,更优选为20分钟至2小时,以及最优选为30分钟至1小时,以获得根据结构(4aa)所述的化合物[其是结构(3)的更具体的代表],通过将结构(2aa)中的内酯环开环,从而提供由前体(2aa)来化学选择性地形成Weinreb酰胺(4aa),如以下方案(1a)所示:



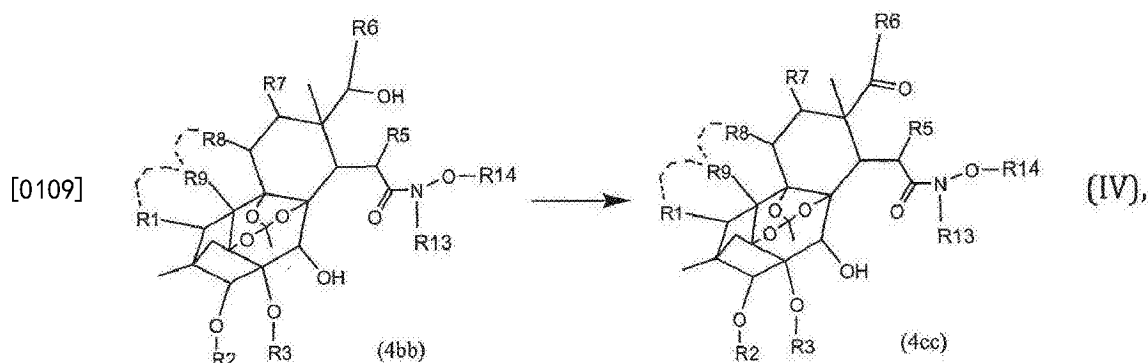
[0105] 其中在(2aa)和(4aa)中R15优选是甲基。因而,在这个更具体实施方式中,本发明提供了内酯环的化学选择性打开,这可以解释为内酯的水解,形成中间体羧酸,其然后接着是形成Weinreb酰胺(4aa),同时留下在碳7处的完整的酯基(因而提供化学选择性)[关于原子编号,参见在以下phragmalin结构(即化合物6)中原子编号]。本发明的这个特征示于本专利的实施例1至3中,通过化合物6至化合物7的转化;化合物13至化合物14的转化;化合物17至化合物18的转化。在大多数实施方式中,进一步优选的是,在化合物(2aa)和(4aa)中,R2是酰基、乙酰基或异丁酰基,R3是氢、酰基、乙酰基或异丁酰基,R4是氢、酰基或异丁酰基,R5是氢,R6是3-呋喃基,R7是氢,R8是氢、羟基或乙酰氧基,R9是甲基,R13是甲基以及R14是甲基。然而,在(2aa)和(4aa)中的取代基可以单独地是在下面本发明内容部分和修改的权利要求中定义的那些取代基的任何一种,还包括具有或没有由阴影线表示的环。

[0106] 用于分别按照方案(I)和(1a)并分别由化合物(2a)或(2aa)来形成(4)和(4aa)的条件,需要是令人惊讶地不同的;仅一定范围的MeNHOMe HCl、Me₃Al和前体(2a)或(2aa)的摩尔比率,以及仅适当的反应温度和在淬灭以前仅较窄的时间窗口,能够形成所期望的产

物(4)或(4aa)。通过研究在用于化合物6至化合物7的转化以及化合物17至化合物18的转化的实施例1和3中使用的条件,这是显而易见的;因此,提供化合物(4)/(4aa)所需要的在实施例1和3中详述的非常具体的条件包括由本专利提供的本发明的极为重要的实施方式。然而,令人惊讶地,使用其他非常相似的试剂来代替 Me_3Al 与 MeNHOMe HCl 相结合,如三乙基铝(Et_3Al)、二甲基氯化铝(Me_2AlCl)或甚至异丙基氯化镁(iPrMgCl) (根据现有技术众所周知的是在其他情况下,其可与 MeNHOMe HCl 一起用来形成 Weinreb 酰胺)一起未能形成所期望的 Weinreb 酰胺,因此,根据用于提供方法(I)和(1a)的上述说明,在本发明的大多数具体实施方式中,从“添加剂”的列表中排除这些失败的试剂(即 Et_3Al 、 Me_2AlCl 、 iPrMgCl)。此外,太短的时间和太长的时间未能提供所期望的 Weinreb 酰胺,以及仅一定摩尔比率的 $\text{MeNHOMeHCl}:\text{Me}_3\text{Al}$ 产生所期望的 Weinreb 酰胺;因此所有这一切表明,为了提供方法(I)和(1a),需要极为不同的条件,在上文、在实施例和修改的权利要求中定义的条件。

[0107] 在另外的方面,本发明提供了从更具体的结构(4)来获得另外的结构(3)的方式[以及从甚至更具体的结构(4aa),以及甚至从(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)和(4hh),以及甚至从结构(3)(关于结构,见下文)][所述化合物,可以通过方法(I)和(1a)的任何一种,或通过其他方式获得],通过使结构(4)的化合物[以及这里列出的(3)的其他变体]经受化学反应,如衍生、氧化、催化、分解、替换、取代、加成、消除、重排、水解、酰化、烷基化、还原、卤化、氢化、缩合、生化反应,如对于本领域技术人员而言将是显而易见的(即通过使化合物(4) [(3)] 经受本领域中众所周知的试剂,例如使用酰化试剂、氧化剂、还原剂、缩合试剂、偶联剂、卤化剂、保护试剂、在 Smith and Smith, 2011; Warren and Wyatt, 2007, 2009 中描述的试剂)、酸性条件、碱性条件、氧化条件、还原条件;在实施例1至3中给出本发明的这个方面的具体实施方式,其中表示为化合物7至化合物8的转化,通过利用保护试剂进行衍生;化合物14至化合物15的转化,通过利用氧化剂进行氧化;化合物18至化合物19的转化,通过利用氧化剂进行氧化;化合物7至化合物14的转化,通过利用酰化试剂进行酰化。

[0108] 在前段的本发明的这个方面的一种非常具体的实施方式中,本发明提供了方案(IV)的方法,包括结构(4bb) [其是结构(3)的更具体的结构] 的区域选择性氧化以提供另一种结构(4cc) [其也是(3)的更具体的结构], 通过使结构(4bb)的化合物经受氧化条件,优选使用氧化剂,如使用在 Smith and Smith, 2011; Warren and Wyatt, 2007, 2009 中描述的任何氧化剂和/或条件,优选地氧化剂选自以下列表:戴斯-马丁高碘烷或 MnO_2 , 其中戴斯-马丁高碘烷是最优选的,总反应是按照方案(IV):



[0110] 其中 R_1 优选是 2-甲氧基-2-氧代乙基, R_2 优选是酰基、乙酰基或异丁酰基, R_3 优选是氢、乙酰基或异丁酰基, R_5 优选是氢, R_6 优选是 3-呋喃基, R_7 优选是氢, R_8 优选是氢、羟基或

乙酰氧基, R9优选是甲基, R13优选是甲基以及R14优选是甲基。然而, 在(4bb)和(4cc)中的取代基可以单独地是在下面本发明内容部分和修改的权利要求中定义的那些取代基的任何一种, 以及包括具有或没有由阴影线表示的环。在(IV)中的区域选择性氧化, 其仅影响在碳17处的羟基但不影响在碳30处的羟基, 可以通过使用在实施例2和3中针对化合物14至15、以及18至19的转化所描述的具体条件来实现, 但不限于这些条件; 而是可以使用用于氧化的任何类型的方法; 氧化方法是在领域中众所周知的(参见例如Smith and Smith, 2011; Warren and Wyatt, 2007, 2009)。这是因为, 化学选择性是由(4bb)的内在特性, 并以现有技术不可预见的而是在本文中所发现的方式来提供; 该发现非常有效地用于提供本发明的更加期望的化合物, 其中本发明的化合物的在碳17处的羟基官能团已被转化成酮基。

[0111] 因此, 在依据方案(IV)的方法中, 通过本发明的方法, 提供在碳17的羟基的选择性氧化, 而在碳30处的羟基则不受影响[如在结构(2b)中的原子编号], 其可以优选通过使用戴斯-马丁高碘烷来提供, 虽然也可以使用用于氧化的其他方法。本发明的这种特征在实施例2和3说明, 通过将化合物14区域选择性地氧化成化合物15, 以及将化合物18区域选择性地氧化成化合物19。它确实是任何现有的化学知识(不可预见的令人惊讶的发现: 以这种区域选择性方式进行氧化, 并且它是由本发明提供的重要特征, 从而从结构(4) [最具体地(4bb)]进行以形成结构(5) (见下文)的化合物, 其中在(5)中R12是氧代, 从而提供化合物21 (R306)、R306AB、R306BA、R306C、R306E、R306D、R306F、化合物16 (SAE6) 和化合物20 (SAE5), 本文针对它们公开的方法(即方案III、IIIa和IIIb的方法), 属于本发明的最期望的实施方式。

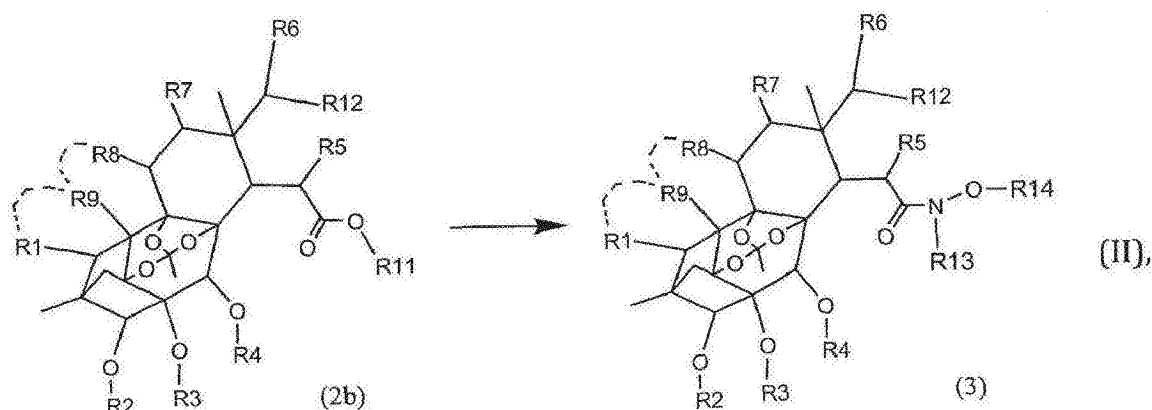
[0112] 本发明的另一个方面是, 当提供根据本发明方案(IV)的方法时, 在化合物(4bb)的碳3处的羟基需要用保护基团加以保护或甚至更优选地加以酰化, 以提供结构(4cc); 在这种情况下, 在(4bb)中R2是氢, 在碳3处的羟基处进行氧化, 这导致phragmalin骨架被氧化所破坏。(这可以例如参见实施例1的化合物7的氧化, 在室温下并在乙腈中使用氧化锰(MnO₂) 4小时)。因此, 对于由方案(IV)提供的本发明的具体实施方式(或由于结构(3)的任何化合物, 其中R12是羟基, 经受氧化以氧化在碳17处的羟基的情况), 优选的是, R2是保护基团或酰基; 优选地R2是酰基、乙酰基或异丁酰基, 其中异丁酰基是最优选的。此外优选的是, 在形成Weinreb酰胺以前的阶段, 已经引入(或存在)保护基团; 即, 在形成Weinreb酰胺(3)、(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh)以前, 存在或被引入至化合物(2a)或(2aa)中[或当使用根据以下方案(II)或(IIa)的方法时, 甚至存在/引入至(2b)或(2bb)中]。这是因为, 在后面的Weinreb酰胺中试图引入酰基或保护基团会导致低产率并形成许多副产物。[参看实施例2, 其中优选途径是6至13的转化, 接着13至14的转化(从6到14的总产率是约22%), 以与以下较少优选的途径进行比较: 首先将6转化成7(实施例1), 接着7至14的转化(实施例2)(从6到14的总产率仅为约10%); 还参看实施例3, 其中优选途径是6至17的转化, 接着17至18的转化(从6到18的总产率是约34%, 以与以下较少优选的途径比较: 6至7的转化(实施例1), 接着7至18的转化(实施例3); 后者产生微不足道的6至18转化的总产率, 这是由于在7至18转化期间, 形成了许多副产物)。]因此, 本发明可选地并入在本专利中描述的其他方法中, 作为非常重要的方面, 方法P1, 其中使根据结构(2a)所述的第一化合物, 其中R2优选是氢(其他取代基是如在下述本发明内容部分中所述的), 与酰化剂或保护试剂反应, 以形成具有结构(2a)的第二化合物, 其中在碳3处的羟基优选使用酰基

或保护基团加以保护;因此,本发明还可选地并入在本专利中描述的其他方法中,作为非常重要的方面,方法P2,其中使根据结构(2b)所述的第一化合物,其中R2优选是氢(其他取代基是如在下面本发明内容部分中所述的),与酰化剂或保护试剂反应,以形成具有结构(2b)的第二化合物,其中在碳3处的羟基优选用酰基或保护基团加以保护;因此,本发明还可选地并入在本专利中描述的其他方法中,作为非常重要的方面,方法P3,其中使根据结构(3)所述的第一化合物,其中R2优选是氢(其他取代基是如在下面本发明内容部分中所述的),与酰化剂或保护试剂反应,以形成具有结构(3)的第二化合物,其中在碳3处的羟基优选用酰基或保护基团加以保护;用于酰化和/或引入有待用于方法P1至P3的保护基团的方法是在领域中众所周知的(Smith and Smith,2011;Warren and Wyatt,2007,2009)。尤其是在其中使用酰化剂的方法P1、P2和P3中,具有相应结构(2a)、(2b)和(3)的化合物优选与选自以下列表的酰化剂反应:酸酐、酰基氯、乙酸酐、乙酰氯、丙酰氯、丙酸酐、丁酸酐、丁酰氯、异丁酸酐、异丁酰氯、苯甲酰氯、新戊酰氯、新戊酸酐。对于其中使用保护试剂的方法P1、P2和P3,具有相应结构(2a)、(2b)和(3)的化合物优选与选自以下列表的保护试剂反应:氯烷基醚、氯甲基醚、苄基氯甲基醚、氯甲基甲基醚、二氯甲基醚、 β -甲氧基乙氧基甲基醚、叔丁基氯甲基醚、甲氧基乙基氯甲基醚、二氯甲基甲基醚、Fmoc-Lys(4-甲氧基三苯甲基)-OH、4-甲氧基三苯甲基氯、4-甲氧基三苯基氯甲烷、4,4'-二甲氧基三苯甲基氯、三甲基甲硅烷基氯、二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺、叔丁基二甲基甲硅烷基氯、三异丙基甲硅烷氧基甲基化剂、三异丙基甲硅烷基醚、三乙基甲硅烷基氯、四氢吡喃、亚胺酯、苄基三氯乙酰亚胺酯、苄基溴、在Kocienski,P.J.Protecting Groups,3rd ed.;Georg Thieme Verlag:New York,2005 and Greene,T.W.;Wuts,P.G.M.Protective Groups In Organic Synthesis,3rd ed.;John Wiley&Sons:New York,1991中提及的保护试剂。此外,为了本专利的目的,方法P1至P3中的任何一种可并入本专利的任何其他方法(当从化学角度看适当时),从而将酰基或保护基团引到在具有结构(2a)、(2b)或(3)的化合物的碳2、3、17和30的任何一种上的羟基上,通过引入P1至P3的方法中,作为第一化合物,相应的化合物(2a)、(2b)或(3),其中碳2、3、17和30中的一个、两个、三个或四个被羟基取代。虽然方法P1和P2优选于方法P3,但方法P1是最优选用于可选并入本发明的任何其他方法。

[0113] 在另外的方面,本发明提供了根据方案(II)的方法,包括使根据结构(2b)所述的化合物与酰胺分解试剂反应,优选在碱性条件下,优选地酰胺分解试剂选自以下列表: N , O -二甲基羟基胺盐酸盐 (MeNHOMe HCl)、N-甲基-O-叔丁基羟基胺盐酸盐、N-烷基-O-烷基羟基胺,其中MeNHOMe HCl是最优选的,优选在可选的添加试剂(“添加剂”)存在的条件下,例如(但不限于)选自以下列表的那些添加试剂:催化剂、金属催化剂、碱金属催化剂;添加剂更具体地优选选自以下各项的组:三甲基铝 (Me₃Al)、Me₂AlCl、Et₃Al、NaH、n-BuLi、MeMgBr、MgBr、Li、LiAlH₄、n-BuMgCl或DIBAL-H,其中三甲基铝是最优选的,优选地[(2b)]: [酰胺分解试剂]: [添加剂]的摩尔比率为[0.1至10当量,对于(2b)]: [1至100当量,对于酰胺分解试剂]: [2至200当量,对于添加剂],更优选为[0.2至5当量,对于(2b)]: [2至50当量,对于酰胺分解试剂]: [4至100当量,对于添加剂],更优选为[0.4至2.5当量,对于(2b)]: [4至25当量,对于酰胺分解试剂]: [8至50当量,对于添加剂],最优选为[0.8至1.25当量,对于(2b)]: [8至12.5当量,对于酰胺分解试剂]: [16至25当量,对于添加剂],优选使用-10℃至100℃的温度,更优选为0℃至80℃,更优选为10℃至60℃,更优选为15℃至40℃,以及最优

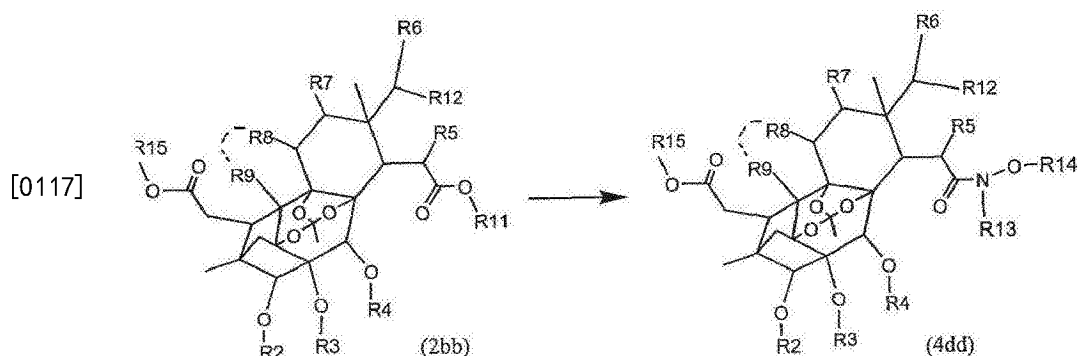
选为18℃至25℃,优选使用10分钟至72小时的反应时间,更优选为10分钟至24小时,更优选为10分钟至6小时,更优选为20分钟至2小时,以及最优选为30分钟至1小时,以获得根据结构(3)所述的化合物,如方案(II)所示:

[0114]



[0115] 从而提供在碳16处Weinreb酰胺的形成。

[0116] 此外,在更具体的意义上,本发明提供了根据方案(IIa)的方法,其中在(2b)的更具体化合物(2bb)的碳16上化学选择性地形成Weinreb酰胺,从而形成Weinreb酰胺(4dd),同时留下在碳7处完整的酯基[关于原子编号,参见上述结构(2b)和以下phragmalin结构],通过用具有结构(2bb)的化合物取代在根据方案(II)的方法(如上文所详述的)中的化合物(2b)来提供,从而形成Weinreb酰胺(4dd),如方案(IIa)所示:



[0118] 在用于化合物(2b)、(2bb)、(3)和(4dd)的方案(II)和(IIa)中,R1(当存在时)优选是2-甲氧基-2-氧代乙基,R2优选是酰基、乙酰基或异丁酰基,R3优选是氢、酰基、乙酰基或异丁酰基,R4优选是氢、酰基、乙酰基或异丁酰基,R5优选是氢,R6优选是3-呋喃基,R7优选是氢,R8优选是氢、羟基或乙酰氧基,R9优选是甲基,R11优选是氢或甲基,R12优选是羟基、氧代或乙酰氧基,其中氧基代最优选的,R13优选是甲基,R14优选是甲基以及R15优选是甲基(虽然取代基可以单独地是如以下在本发明内容部分和修改的权利要求中所定义的任何一种,包括具有或没有由阴影线表示的环),优选通过使用酰胺分解试剂来提供上述反应;酰胺分解试剂优选是N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(MeNHOMe HCl),优选地连同三甲基铝(Me₃Al)一起,其中在方案(II)和(IIa)中取代基和可选的环结构(表示为阴影线)是如在下面本发明内容部分中详述的。鉴于本专利用于化合物(2a)至化合物(3)的转化的教导以及本文教导的这种反应的变体,包括利用本发明教导的区域选择性和化学选择性,这些路线是显而易见的。然而,相比于使用方案(I)或(1a),由于在植物中可获得少量的(2b)和

(2bb) [事实上所有已知的植物材料符合结构 (2bb)], 所以方案 (II) 和 (IIa) 仅允许产生少量的化合物 (3) [或 (4dd)]. 因此, 本发明的大多数方法 (即, 尤其是那些旨在高产率的方法) 明确排除方案 (II) 和 (IIa) 的方法, 以及出于同样的原因, 排除使用化合物 (2b) 和 (2bb) (尤其是当直接获自植物时) 作为用于生产/合成 (1)、(2b)、(2bb)、(3)、(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh)、(5a) 和 (5) 的任何一种的原材料。此外, 甚至更具体地, 本专利最优选地仅包括本发明的方法, 其能够以高于 50g 的产率提供 (1)、(2b)、(2bb)、(3)、(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ff)、(4gg)、(4hh)、(5a) 和 (5) 的化合物的任何一种, 甚至更优选高于 100g, 甚至更优选高于 150g, 甚至更优选高于 180g, 甚至更优选高于 250g, 甚至更优选高于 390g, 以及最优选高于 450g/起始吨 (1000kg) 的干燥植物材料, 事实上仅当 (2a) 或 (2aa) 用作原材料时是可能的, 如在实施例 1 至 3 和 8 中表明的, 以及通过下文提供的计算, 但并没有通过使用化合物 (2b) 或 (2bb) 作为原材料, 这是由于 (2b) 和 (2bb) 在植物组织中的低含量。

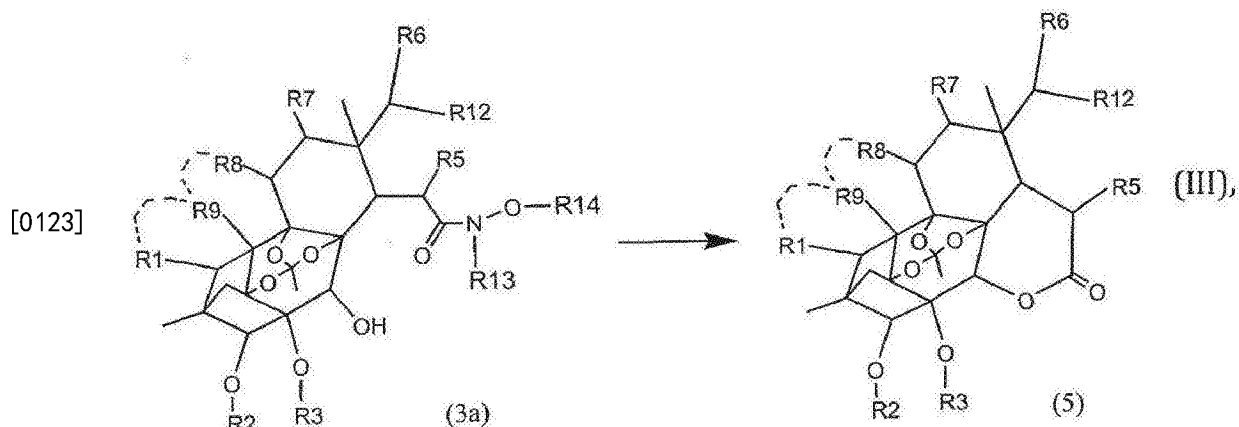
[0119] 在本专利中, 方案 (1a) 的方法是最优选的, 接着是方案 (I) 的方法, 接着是方案 (IIa) 的方法, 接着是方案 (II) 的方法; 这意味着, 为了本专利的目的, 为了提供 Weinreb 酰胺 (3)、(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh) 中的任何一种, 具有结构 (2aa) 的起始化合物是最优选的, (2a) 是稍微较少优选的, (2bb) 甚至是更少优选的以及 (2b) 是最少优选的。

[0120] 在又一个方面, 本发明提供了按照方案 (III) 的方法, 其中具有结构 (3) 的起始化合物, 其中在 (3) 中的 R4 优选是氢如在化合物 (3a) 中; [当在按照方案 (III) 的方法中结构 (3) 用作起始化合物时, 它也旨在包括变体 (3a), 以及结构 (4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4gg) 和 (4hh) 中的任何一种, 它们也是结构 (3) 的变体 (在从化学角度看适当时), 以及其中在 (3)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg) 和 (4hh) 中的 R4 优选是氢], 经受分子内酯化以形成具有结构 (5) 的产物 [化合物 (5) 涵盖结构 (5a) 和 (1), 以及在 WO 2008/145996 中的权利要求 40 所述的结构], 优选通过使化合物 (3) [(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh)] 经受试剂作用, 所述试剂包括路易斯酸, 上述路易斯酸优选选自以下列表: 三甲基甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯 (TMSOTf)、三氟化硼二乙基复合物 (BF₃Et₂O)、三乙醇铝 (Al (OEt)₃)、三氟甲烷磺酸锌 (Zn (OTf)₂)、乙酸铁 (II) (Fe (OAc)₂)、乙酸铁 (III) (Fe (OAc)₃)、氯化铁 (III) (FeCl₃)、氯化铜 (I) (CuCl)、三氟甲烷-磺酸铜 (II) (Cu (OTf)₂)、氯化镁 (MgCl₂)、甲醇镁 (Mg (OMe)₂)、三氟甲烷磺酸镁 (Mg (OTf)) 以及其他相关金属盐、氢氧化物和醇盐, 或使化合物 (3) 经受碱类如碳酸钾 (K₂CO₃)、碳酸铯 (Cs₂CO₃)、正丁基锂 (n-BuLi)、双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺锂 (LiHMDS)、双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺钠 (NaHMDS), 优选的试剂是 TMSOTf。

[0121] 在另一变体中, 本发明提供了按照方案 (III) 的方法, 其中具有结构 (3) 的起始化合物, 其中在 (3) 中 R4 优选是氢, 如在化合物 (3a) 中; [当在根据方案 (III) 的方法中结构 (3) 用作起始化合物时, 它也旨在包括变体 (3a), 以及结构 (4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg) 和 (4hh) 中的任何一种, 它们也是结构 (3) 的变体 (在从化学角度看适当时) 以及其中在 (4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg) 和 (4hh) 中的 R4 优选是氢], 经受分子内酯化以形成具有结构 (5) 的产物 [化合物 (5) 涵盖结构 (5a) 和 (1), 以及在 WO 2008/145996 中的权利要求 40 所述的结构], 通过第一步骤, 其包括使化合物 (3) [(3a)、

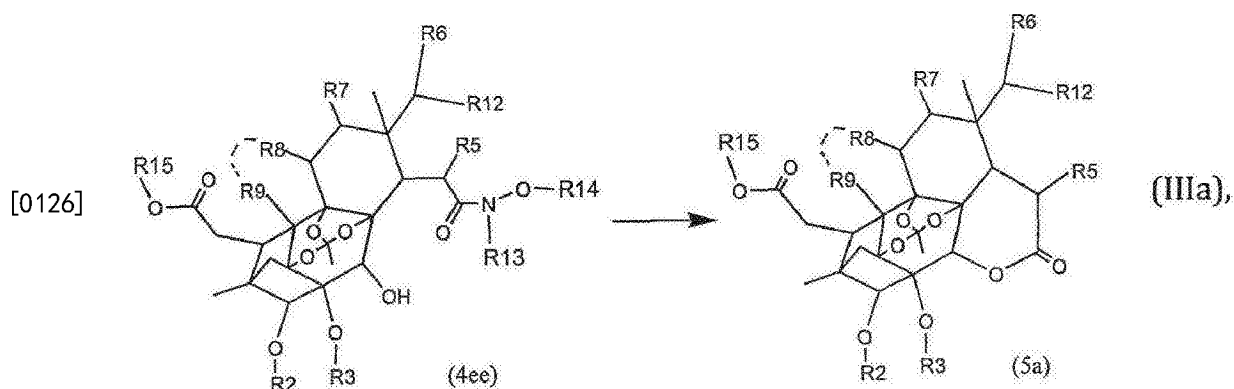
(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)或(4hh)]经受脱酰胺反应,优选通过使用碱性条件的水解方法,从而在碳16处形成游离羧基官能团,优选使用KOH或t-BuOK来提供碱性条件,接着第二步骤以提供分子内闭环,从而形成内酯环,通过使用本领域中众所周知的方法,优选地第二步骤包括使来自第一步骤的产物和用于形成内酯环的缩合试剂反应,优选使用用于形成内酯环的缩合试剂如在Smith and Smith,2011;Warren and Wyatt,2007,2009中描述的那些缩合试剂,或优选选自以下列表的缩合试剂:碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDCI)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)磷酰氯(BOPCl)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU)、2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物(Mukaiyama试剂),或通过使用混合酸酐法(Chen et al.,1987),其中试剂EDCI是优选的。

[0122] 根据上文描述的按照方案(III)的方法总结如下:

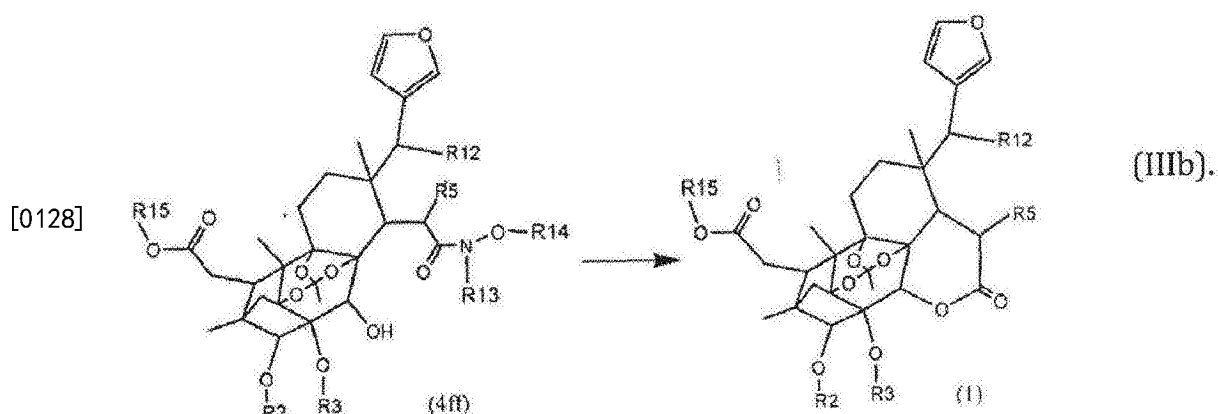


[0124] 其中化合物(3a)[以及其变体(3)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)和(4hh)]经受脱酰胺作用,接着通过形成具有结构(5)的内酯将环闭合,其中在方案(III)中取代基和可选的环结构(表示为阴影线)是如在下面本发明内容部分中详述的;本发明的这个方面的具体实施方式在实施例1至3中给出,在那里被称为化合物8到化合物9的转化;化合物15到化合物16的转化;化合物19到化合物20的转化。方案(III)的尤其有用的实施方式是那些实施方式,其中在(3a)和(5)中R1是2-甲氧基-2-氧代乙基,R2是酰基、乙酰基或异丁酰基,R3是氢、乙酰基或异丁酰基,R5是氢,R6是3-呋喃基,R7是氢,R8是氢、羟基或乙酰氧基,R9是甲基,R12是羟基、氧代或乙酰氧基,R13是甲基,以及R14是甲基。然而,在(3a)和(5)中的取代基还可以单独地是在下面本发明内容部分和本文修改的权利要求中进一步定义的那些取代基的任何一种,包括具有或没有由阴影线表示的环。

[0125] 根据方案(III)的方法的一种更具体的变体是由根据方案(IIIa)的方法来提供:



[0127] 以及方案(III)的一种甚至更加非常具体的变体是由方案(IIIb)来提供:



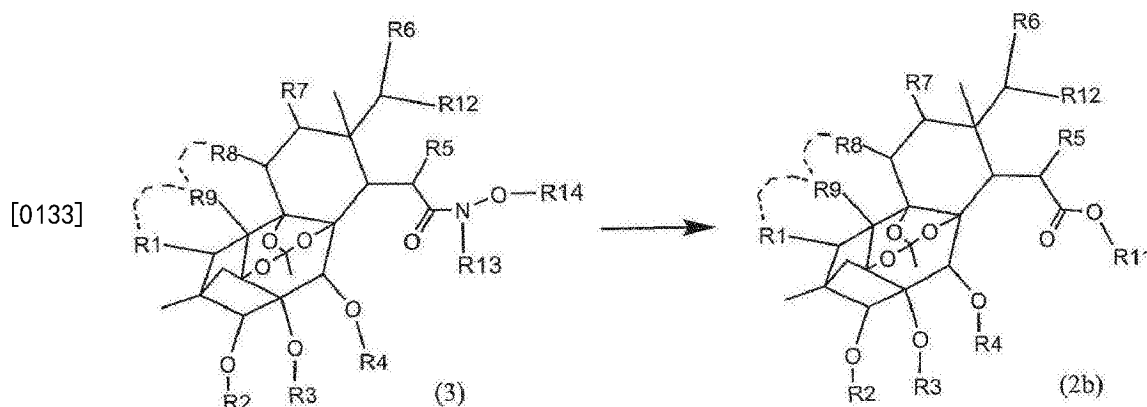
[0129] 以与方案(III)的方法相同的方式进行根据方案(IIIa)和(IIIb)所述的方法,然而,不同之处在于,用化合物(4ee)或(4ff)替代在方法(III)中用作起始化合物的起始化合物(3) [(3a)] [或在一个非常具体的变体中甚至可以用在权利要求部分中定义的化合物(4gg)或(4hh)来替代它们, (4ee)和(4ff)是(4ee)和(4ff)的更具体的变体] 作为在相应方法(IIIa)和(IIIb)中的起始化合物。方案(IIIa)和(IIIb)的方法的尤其有用的实施方式是那些实施方式,其中在(4ee)、(4ff) [或甚至(4gg)或(4hh)中]、(I)和(5a)中, R2是酰基、乙酰基或异丁酰基, R3是氢、酰基、乙酰基或异丁酰基, R5是氢, R6是3-呋喃基, R7是氢, R8是氢、羟基或乙酰氧基, R9是甲基, R12是羟基、氧代或乙酰氧基, R13是甲基, R14是甲基以及 R15是甲基。然而,在(4ee)、(4ff)、[甚至(4gg)和(4hh)]、(I)和(5a)中,取代基还可以单独地是在下面本发明内容部分和本文修改的权利要求中进一步定义的那些取代基的任何一种,包括具有或没有由阴影线表示的环。[化合物(4ee)和(4ff)以及甚至(4gg)和(4hh)当然可以获自作为起始化合物的化合物(2)或(3)的适当的变体,通过使用方案(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IV)、P1至P3的方法以及它们的组合]。

[0130] 因此,通过Weinreb酰胺(3)的水解,可以提供按照方案(III)、(IIIa)和(IIIb)所述的环闭合,从而在碳16处形成自由羧酸,接着环闭合,例如利用偶联剂EDCI(参见用于8至9转化的实施例1,用于本发明的该实施方式的具体实施例)。然而,还可以通过使用路易斯酸来进行环闭合成为内酯,优选通过使用三甲基甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯(TMSOTf),如在用于15至16转化的实施例2中、以及在用于19至20转化的实施例3中所表明的。用于环闭合以形成所期望的内酯的其他方法是本领域中众所周知的,并且也可以加以使用(参见例如Smith and Smith, 2011; Warren and Wyatt, 2007, 2009)。

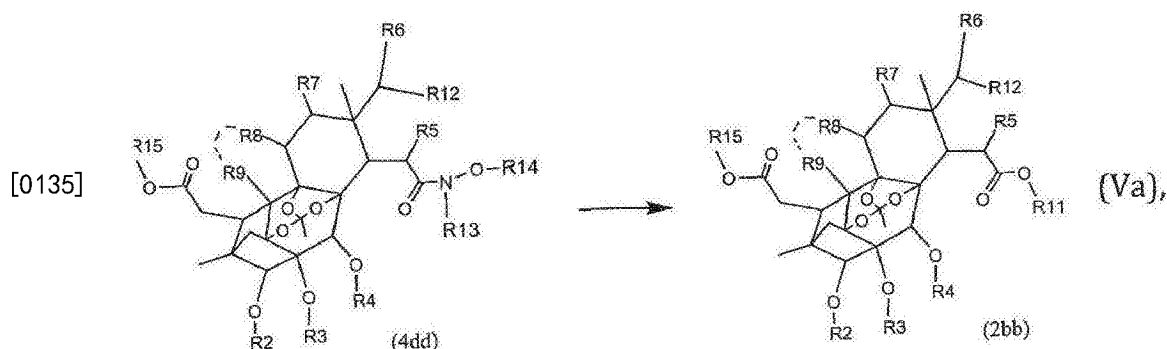
[0131] 在另外的方面,本发明提供了用来获得另外结构的化合物(3),通过使化合物(3)

经历化学反应,化学反应例如是(但不限于)以下的任何一种:衍生、氧化、催化、分解、断开、替换、取代、加成、消除、重排、水解、酰化、烷基化、还原、卤化、氢化、缩合、生化反应;即通过引入化合物(3)[或它的更具体的变体(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)或(4hh)中的任何一种],使用化学试剂和/或条件,如氧化剂、还原剂、酰化剂、保护试剂、缩合试剂、偶联剂、卤化剂、烷基化试剂、碱性条件、酸性条件、氧化条件、还原条件,如本领域技术人员显而易见的,使用本领域中众所周知的方法,例如包括使用在Smith and Smith,2011;Warren and Wyatt,2007,2009中描述的试剂来引入化合物(3)。

[0132] 在前段的本发明的该方面的非常具体的实施方式中,本发明提供了一种方法,其中具有结构(3)的起始化合物用来获得化合物(2b),通过使化合物(3)经受脱酰胺反应,优选通过使用碱性条件的水解方法,优选地碱性条件是通过使用t-BuOK或KOH来提供,以在位置16处形成羧基官能团,因而形成具有结构(2b)的第一化合物,其中R11是氢,其可以可选地接着是在位置16处第一化合物(2b)的烷基化,通过使第一化合物(2b)经受烷基化剂,以形成具有结构(2b)的第二化合物,其中R11是烷基,利用本领域中众所周知的烷基化试剂,烷基化试剂优选选自以下列表:卤化烷基、烷基碘、甲基碘、重氮甲烷(关于用于可用于本发明的这个方面的酰胺分解和烷基化的进一步的方法和试剂,参见例如Smith and Smith, 2011;Warren and Wyatt,2007,2009),并按照方案(V):



[0134] 以及本发明的这个方面的一种更具体的实施方式是用来从化合物(4dd)获得更具体化合物(2bb),通过用根据方案(Va)所述的化合物(4dd)来交换在方案(V)的方法中的起始化合物(3):



[0136] 其中在方案(V)的(3)和(2b)以及方案(Va)的(4dd)和(2bb)中,R1(当存在时)优选是2-甲氧基-2-氧代乙基,R2优选是2-甲基丁酰基、戊酰基、2-乙基丁酰基、2,3-二甲基丁酰基、2-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基、己酰基、环己烷羰基,其中2-甲基丁酰基是最优选的,R3

优选是氢、乙酰基或异丁酰基,其中氢是最优选的,R4优选是氢、酰基或异丁酰基,其中异丁酰基是最优选的,R5优选是氢,R6优选是3-呋喃基,R7优选是氢,R8优选是氢、羟基或乙酰氧基,其中乙酰氧基是最优选的,R9优选是甲基,R11优选是氢或甲基,R12优选是羟基、氧代或乙酰氧基,其中氧代是最优选的,R13优选是甲基,R14优选是甲基,以及R15优选是甲基[虽然在(3)、(2b)、(4dd)和(2bb)中的取代基还可以单独地是在下面本发明内容部分和本文修改的权利要求中进一步定义的那些取代基的任何一种,包括具有或没有由阴影线表示的环],优选通过(3)或(4dd)的水解(脱酰胺),以形成化合物(2b)或(2bb),其中R11是氢,所述氢然后可以接着由不同于氢的其他取代基R11可选地取代;例如通过烷基化。因此,结合方案(I)或(1a)与方案(V)或(Va)可以允许将化合物(2a)或(2aa)转化成化合物(2b)或(2bb),这是本发明的高度期望的实施方式,因为工业上期望的化合物(2b)和(2bb)可以合成自可容易获得的化合物(2a)或(2aa)。在实施例8中给出方案(Va)的非常具体的实施方式。

[0137] 在结构(1)、(2)、(2a)、(2aa)、(2b)、(2bb)、(3)、(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh)、(5)和(5a)[即.结构(1)至(5)]中,当在本文中使用时,R1至R15独立地表示通过单键或双键连接的并包含1至40个原子的取代基,优选少于30个原子,更优选少于25个原子,甚至更优选少于20个原子,甚至更优选少于18个原子,甚至更优选少于15个原子,甚至更优选少于12个原子,甚至更优选少于9个原子,甚至更优选少于6个原子,其中氢、氧、碳、硫、氮、磷和卤素原子是优选的;在原子是通过单键或双键加以连接以形成单一直链、支链和/或环状结构的情况下,所述取代基可选地优选包含零个重原子,至少1个重原子,甚至更优选地至少2个重原子,甚至更优选地至少3个重原子,甚至更优选地至少4个重原子,甚至更优选地至少5个重原子,甚至更优选地至少6个重原子,最优选地至少9个重原子,以及其中通过共价键,R14可以可选地结合至树脂,

[0138] 和/或

[0139] 在结构(1)至(5)中,R1至R15独立地表示氢、卤代、氧代(=O)、 $-R^{16}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-SR^{22}$ 、 $-Si(R^{23})_3$ 、 $-OC(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)NR^{27}R^{28}$ 、 $-S(O)_2NR^{29}R^{30}$ 、芳基或杂芳基(上述芳基和杂芳基本身可选地且独立地被选自卤代和 R^{31} 的一个或多个基团取代)以及 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 选自H、烷基、环烷基、亚烷基、芳基或杂芳基,以及其中通过共价键,R14可以可选地结合至树脂,

[0140] 以及其中R1至R15优选地且彼此独立地是以下任何一种:(2-呋喃基)(乙酰氧基)-甲基、(3-呋喃基)(乙酰氧基)-甲基、(4-卤代苯甲酰基)氧基-2-甲基丙叉基、(乙酰氧基)-(2-呋喃基)甲基、(乙酰氧基)-(3-呋喃基)甲基、(乙酰氧基)甲基、1-乙酰氧基-2-甲氧基-2-氧代乙基、1-乙酰氧基-2-甲基丙叉基、1-卤代乙酰氧基-2-甲基丙叉基、1-羟基-2-甲氧基-2-氧代乙基、1-羟基-2-甲基丙叉基、1-羟基乙叉基、1-羟基丙叉基、1-甲氧基-2-甲氧基-2-氧代乙基、1-甲氧基-2-甲基丙叉基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-氧代-2-甲氧基-2-氧代乙基、2-(乙酰氧基)-2-(2-呋喃基)乙基、2-(乙酰氧基)-2-(3-呋喃基)乙基、2-烷氧基-2-氧代乙基、2-丁氧基-2-氧代乙基、2-乙氧基-2-氧代乙基、2-呋喃基、2-呋喃甲酰基、2-羟基-2-氧代乙基、2-羟基异丁酰基、2-异丁氧基-2-氧代乙基、2-异丙氧基-2-氧代乙基、2-甲氧基-2-氧代乙基、2-甲基-1-氧代-2-丁烯基、2-甲基-2-羟基丁酰基、2-甲基丁酰基、2-氧基-2-甲基-乙基、2-丙氧基-2-氧代乙基、2,3-二甲基-2,3-二羟基丁酰基、2,3-二甲基环氧乙烷-2-羰基、2,3:4,5-二环氧基-2,3,4,5-四氢-3-呋喃基、2,5-二氢-5-乙酰氧基-2-氧

代-3-呋喃基、2,5-二氢-5-羟基-2-氧代-3-呋喃基、3-呋喃基、3-呋喃甲酰基、3-羟基-3-氧代丙酰基、乙酰基、乙酰氧基、亚烷基、链烯基、烷氧基、烷氧基-氧代甲基、烷基、炔基、炔氧基、烯丙氧基、芳基、杂芳基、苄基、丁烯基、丁氧基、丁氧基-氧代甲基、丁酰基、丁基、丁酰基、丁酰氧基、二甲氧基甲基、乙烯基、乙氧基、乙氧基-氧代甲基、乙基、卤素、卤代、卤代乙酰基、卤代乙酰氧基、卤代芳基、卤氧基、卤代苄基、氢、羟基、羟基-氧代甲基、羟烷基、羟丁基、羟乙基、羟基异丁基、羟基异丙基、氢氧基、羟甲基、羟基亚甲基、羟丙基、异丁烯基、异丁氧基、异丁氧基-氧代甲基、异丁酰基、异丁酰氧基、异丙烯基、异丙酰基、异丙酰氧基、异丙氧基、异丙氧基-氧代甲基、异丙基、异丙炔基、甲氧基、甲氧基-氧代甲基、甲氧基甲基、甲基、亚甲基、烟酰基、氧代、丙烯基、丙酰基、丙酰氧基、丙氧基、丙氧基-氧代甲基、丙基、叔丁基、叔丁基-二甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三氟乙酰基、乙烯氧基、戊酰基、2-乙基丁酰基、2,3-二甲基丁酰基、2-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基、己酰基、环己烷羰基、环戊烷羰基、烷氧基、苄基、对氯苄基、对溴苄基、连接被氢取代的重原子,以及其中通过共价键,R14可以可选地结合至树脂,

[0141] 以及其中对于R1,2-甲氧基-2-氧代乙基是最优选的,以及其中R1通过共价键可选地连接于R9以形成环,

[0142] 以及其中对于R2,氢、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、2-甲基丁酰基、戊酰基、2-乙基丁酰基、2,3-二甲基丁酰基、2-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基、己酰基、环己烷羰基、环戊烷羰基是更优选的,其中乙酰基或异丁酰基是甚至更优选的,以及其中异丁酰基是最优选的,

[0143] 以及其中对于R3,氢或乙酰基或异丁酰基是更优选的,其中氢或异丁酰基是甚至更优选的,以及其中氢是最优选的,

[0144] 以及其中对于R4,氢、乙酰基或异丁酰基是甚至更优选的,以及其中氢是最优选的,

[0145] 以及其中对于R5,氢、异丁酰基或1-羟基-2-甲基丙叉基是甚至更优选的,其中氢是最优选的,

[0146] 以及其中对于R6,3-呋喃基、3-呋喃甲酰或(3-呋喃基)(乙酰氧基)-甲基是更优选的,其中3-呋喃基是最优选的,

[0147] 以及其中对于R7,氢、羟基、甲氧基、乙酰氧基、异丁酰氧基和(乙酰氧基)甲基是更优选的,其中氢是最优选的,

[0148] 以及其中对于R8,氢、羟基、甲氧基、乙酰氧基、异丁酰氧基和(乙酰氧基)甲基是更优选的,其中氢是最优选的,以及其中通过共价键,取代基R8可选地连接于取代基R9以形成环,

[0149] 以及其中对于R9,氢、甲基和乙酰氧基是更优选的,其中甲基是最优选的,以及其中通过共价键,R9可选地连接于R1和/或R8,以形成环,

[0150] 以及其中对于R10,氢、乙酰基或异丁酰基是更优选的,其中氢是最优选的,

[0151] 以及其中对于R11,甲基是最优选的,

[0152] 以及其中对于R12,氧代、羟基或乙酰氧基是更优选的,其中氧代是最优选的,

[0153] 以及其中对于R13,甲基是最优选的,

[0154] 以及其中对于R14,甲基或叔丁基是更优选的,其中甲基是最优选的,

[0155] 以及其中对于R15,烷基、甲基、或氢是更优选的,其中甲基是最优选的。

[0156] 在结构(1)至(5)中,R1至R31还可以是本领域技术人员众所周知的常见的保护基团,并且描述于以下一般参考文献:Kocienski,P.J.Protecting Groups,3rd ed.;Georg Thieme Verlag:New York,2005和Greene,T.W.;Wuts,P.G.M.Protective Groups In Organic Synthesis,3rd ed.;John Wiley&Sons:New York,1991。这些参考文献还描述了如何引入保护基团(利用保护试剂)以及除去保护基团的方法,在本领域中众所周知的方法,并且还描述于Smith and Smith,2011;Warren and Wyatt,2007,2009。

[0157] 在结构(1)至(5)中,R2和/或R10也可以是不存在(即不包含原子),R2和/或R10另外地可以连接于其上的氧然后通过双键连接于分子(1)至(5)的任何一种的其余部分。

[0158] 本发明的大多数实施方式偏好R1和R9并不通过共价键彼此相连。

[0159] 本发明的大多数实施方式偏好R9和R8并不通过共价键彼此相连。

[0160] 进一步注意的是,可以形成这样的化合物,其中通过共价键,R2连接于R3以形成环,例如通过适当连接保护基团,如在本领域中众所周知的,而对本发明的任何实施方式并不引起任何负面影响。因此,对于本发明的所有方面,化合物(1)至(5)的任何一种的任何上述改性化合物可以替换相应的化合物(1)至(5)。

[0161] 进一步注意的是,可以形成这样的化合物,其中通过共价键,R3连接于R4以形成环,例如通过适当连接保护基团,而对本发明的任何实施方式并不引起任何负面影响。因此,对于本发明的大多数方面,化合物(1)至(5)的任何一种的任何上述改性化合物可以替换相应的化合物(1)至(5)。

[0162] 进一步注意的是,可以形成这样的化合物,其中通过共价键,R7连接于R8以形成环,例如通过适当连接保护基团,而对本发明的任何实施方式并不引起任何负面影响。因此,对于本发明的所有方面,化合物(1)至(5)的任何一种的任何上述改性化合物可以替换相应的化合物(1)至(5)。

[0163] 进一步注意的是,通过用甲基、羟基、卤代、卤素、甲氧基、或乙酰氧基交换一个、或两个、或三个氢,或通过除去化合物中的甲基,用氢交换它,结构(1)至(5)的任何一种的化合物可以经受较小的修饰,而对本发明的任何实施方式没有任何负面影响。因此,对于本发明的所有方面,化合物(1)至(5)的任何一种的任何上述改性化合物可以替换相应的化合物(1)至(5)。

[0164] 在其最核心的部分,本发明提供了具有结构(3)的化合物。因此,化合物(3)是本发明的最优选的实施方式。

[0165] 本发明的进一步高度期望的实施方式是在用于合成源自(3)[包括源自(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)或(4hh)]的化合物的方法中使用化合物(3)[包括(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh)]。本发明的这个方面的更具体的实施方式提供了化合物(3)[包括(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)和(4hh)],用于用来提供具有结构(5)的化合物的方法中[其包括这样的方法,其用来提供具有结构(1)、(5a)的化合物以及在W0 2008/145996中权利要求40所述的化合物],化合物(5)、(5a)和(1),以及在W0 2008/145996中权利要求40所述的那些化合物,是高度期望的化合物,这是由于它们的性增强活性。

[0166] 在进一步高度期望的实施方式中,本发明提供了方法来提供具有结构(3)的化合

物,其来自具有结构(2)的化合物,即具有结构(2a) [包括(2aa)] 或(2b) [包括(2bb)] 的化合物,其中结构(2a) 是优选的,以及(2aa) 是最优选的。

[0167] 在又一种进一步高度期望的实施方式中,本发明提供了一种方法来提供具有结构(5) 的化合物 [包括具有结构(1)、(5a) 的化合物以及在W02008/145996中权利要求40所述的化合物],其来自具有结构(2) 的化合物;即;具有结构(2a) [包括(2aa)] 或(2b) [包括(2bb)] 的化合物,其中(2a) 是优选的,以及其中(2aa) 是最优选的,通过形成具有结构(3) 的化合物 [包括可选地形成结构(3)、(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg) 或(4hh) 的化合物] 作为中间体。

[0168] 在又一种进一步高度期望的实施方式中,本发明提供了一种方法来提供具有结构(5) 的另外的化合物 [包括具有结构(1)、(5a) 的化合物以及在W02008/145996中权利要求40所述的化合物],其来自具有结构(5) 的化合物 [包括具有结构(1) 和(5a) 的化合物以及在W02008/145996中权利要求40所述的化合物],其通过本发明的方法直接地获得,如在前段中所定义的。关于这种情况的一个实施例提供在实施例3中,通过将20转化成化合物21,上述20是通过本发明的方法最初从phragmalin获得的。

[0169] 本发明的又一种进一步的实施方式提供了从具有结构(3) [包括来自(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh) 或(3a)] 的化合物来提供具有结构(2b) 或(2bb) 的化合物的方法。

[0170] 在又一种进一步的实施方式中,本发明提供了用于从具有结构(2a) [包括(2aa)] 的化合物来提供具有结构(2b) [包括(2bb)] 的化合物的方法,通过形成具有结构(3) 的化合物 [包括可选地形成具有结构(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4aa) 或(3a) 的化合物] 作为中间体。

[0171] 在结构(1) 至(5) 中,通过共价键,R1至R31的任何一种,尤其是R14,可以结合至树脂或其他高分子量成分,其可以尤其期望作为本发明的一部分,用于合成符合结构(1)、(2b)、(2bb)、(3)、(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh)、(5a) 或(5) 的化合物,或在W02008/145996中权利要求40所述的化合物。

附图说明

[0172] 图1:连续三天皮下给予雄性小鼠0.4mg/kg的LG-1725 (LG1725) x3的攻击诱导作用。然后,在开始给予LG-1725以后的第4、7、和14天评估针对雌性小鼠的侵略性攻击的数目。CtR1=对照,即,假操作。

[0173] 图2:连续三天给予雄性小鼠0.04-4mg/kg的GL-1203x3的性增强效应。然后在开始给予GL-1203以后的第4、7和14天评估骑上雌性小鼠的次数。

[0174] 图3:连续三天皮下给予雄性小鼠0.004-4mg/kg的SAE 6x 3的性增强效应。然后在开始给予SAE6以后的第4、7和14天评估骑上雌性小鼠的次数。

[0175] 图4:连续三天口服给予雄性小鼠0.004-4mg/kg SAE5x 3的性增强效应。然后在开始给予SAE5以后的第4、7和14天评估骑上雌性小鼠的数目。

[0176] 图5:LG-1725制剂的HPLC图谱,其显示LG-1725是基本纯的。

[0177] 图6:SAE5制剂的HPLC图谱,其显示SAE5是基本纯的。

具体实施方式

[0178] 已发现具有结构(3)的Weinreb酰胺[包括其变体(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)和(4hh)],为了本专利的目的,其自动地包括在(3)中,当从化学角度看适当时]是非常有用的,以提供所期望的产物,其具有结构(5)[包括其变体(1)和(5a)],为了本专利的目的,其自动包括在(5)中,当从化学角度看适当时]以及甚至结构(2b)[包括其变体(2bb)],为了本专利的目的,其自动包括在(2b)中,当从化学角度看适当时]。因此,本发明提供了Weinreb酰胺(3),而不考虑其制备方式。在其中Weinreb酰胺(3)用来形成结构(5)或(2b)的方法中,在包括在所述方法中以前,Weinreb酰胺(3)可以已被分离成纯化形式(即,是“纯的”;即是基本纯化合物),或它可以作为混合物中的中间体存在(即是非纯化形式;即是“不纯的”),如果(3)由反应混合物中的能够形成Weinreb酰胺(3)的前体形成而无需分离(3),则后者将是这种情况。通过给予治疗中的动物或甚至给予人类本发明的优选实施方式将纯化形式的Weinreb酰胺(3)用于在化学反应过程中或用来诱导攻击。

[0179] Weinreb酰胺(3),其中R13和R14是甲基,可以由适当的起始化合物制备,通过本领域中众所周知的方法并使用酰胺分解试剂,酰胺分解试剂优选是MeNHOMe HCl,如在本领域中众所周知的,由以下物质开始,例如羧酸(即,在化合物(2b)中R11是H)(例如描述于Niu et al.,Organic Letters,2009,vol.11,No.19,4474-4477以及其中的参考文献)、酰基氯[即在化合物(2b)中-O-R11是Cl](例如描述于Nahm and Weinreb,Tetrahedron Lett.T/EP2013/051413 1981,vol.22,No.39,3815-3818;Jaipuri et al.Tetrahedron Lett.,2004,45,4149-4152)、内酯[即,如在化合物(2a)中](例如描述于Shimizu et al.,Tetrahedron Lett,1997,38,2685-2688;Jaipuri et al.Tetrahedron Lett,2004,45,4149-4152以及如下文所述)、酯[例如在化合物(2b)中R11是烷基、亚烷基、芳基或杂芳基,或例如在化合物(2b)中R11是如上文针对R15所定义的](例如描述于Shimizu et al.,Tetrahedron Lett,1997,38,2685-2688;Sha et al.,J.Org.Chem.2002,67,831-836;Colobert et al.Org Lett.2002,4,1723-1725)、酰胺[即在化合物(2b)中-O-R11是由-NR²⁰R²¹取代的;-NR²⁰R²¹是如上文所定义的](例如描述于Dineen et al.,J.Am.Chem.Soc,2006,128,16406-16409)和酸酐[即,在(2b)中R11是如上文所定义的-C(O)R²⁶](例如描述于Jacobi et al.,Tetrahedron Lett,1984,vol.25,No.42,4859-4862)。

[0180] 虽然在结构(3)中对于取代基R13和R14来说,最优选的是甲基,但具有其他取代基的Weinreb酰胺的合成是本领域中众所周知的。例如Chernega et al.(Chernega,AN et al.Organic Letters,2009,vol.11,No.15,3254-3257)描述了用于合成Weinreb酰胺(例如手性等效物)的方法,其可以用来合成结构(3),其中R13是1-(1'-萘基)乙基以及R14是叔丁基,并使用N-1-(1'-萘基)-乙基-O-叔丁基羟基胺作为酰胺分解试剂。

[0181] Salvino et al.(Salvino,JM et al.J.Org Chem.,1999,64,1823-1830)描述了用于合成Weinreb酰胺的另一种方法,其可以用来合成结构(3),其中R13是苄基、对氯苄基、或对溴苄基以及R14是甲基-苯氧基甲基共聚-(苯乙烯-1%-二乙烯基苯)树脂(优选100-200目)(即化合物(3)的R14结合至固体树脂载体)。为了本专利的目的,固相合成是可以使用的在本领域中众所周知的方法。

[0182] Hirner和Somfai(Hirner,S and Somfai,P,J.Org.Chem.,2009,74,7798-7803)描

述了用于合成Weinreb酰胺的又一种方法,其可以用来合成结构(3),其中R13是甲基以及R14是叔丁基或甲基。

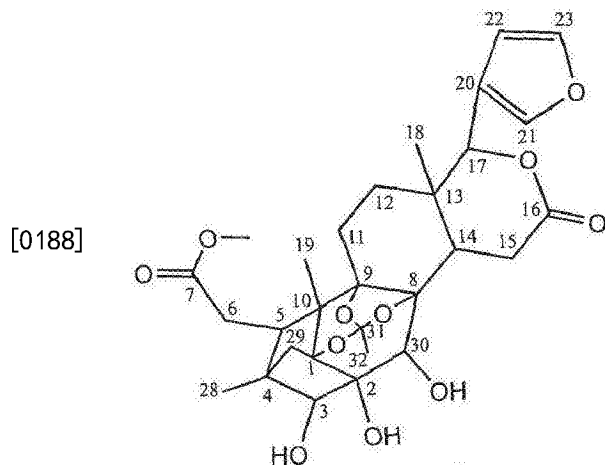
[0183] Labeeuw等(Labeeuw,0 et al.Tetrahedron Lett,2004,45,7107-7110)描述了用于合成Weinreb酰胺的又一种方法,其可以用来合成结构(3),其中R13是甲基以及R14是叔丁基。

[0184] 因此自然地可以合成结构(3),其中R13和R14是任何适合的取代基,虽然对于本发明,对于R13来说,甲基是优选的,以及对于R14来说,甲基是优选的。

[0185] 可以使用MeNHOMe HCl来获得Weinreb酰胺(3),例如连同添加剂(添加试剂)Me₂AlCl(Shimizu et al.,Tetrahedron Lett,1997,38,2685-2688)或三甲基铝(Me₃Al)一起;然而,可以用本领域中众所周知的其他酰胺分解试剂来取代MeNHOMe HCl,如例如N-甲基-0-叔丁基羟基胺盐酸盐(Hirner,S and Somfai,P,J.Org.Chem.,2009,74,7798-7803;Labeeuw,0 et al.Tetrahedron Lett,2004,45,7107-7110)或N-1-(1'-萘基)-乙基-0-叔丁基羟基胺(Chernega,AN et al.1413 Organic Letters,2009,vol.11,No.15,3254-3257)。此外,添加剂(添加试剂)三甲基铝(Me₃Al)是可选的并且可以被排除或用其他添加剂(添加试剂)取代如二甲基氯化铝(AlMe₂Cl)、氢化钠(NaH)、正丁基锂(n-BuLi)、甲基溴化镁(MeMgBr)、或二异丁基氢化铝(DIBAL-H)或其他添加剂(添加试剂),尤其是在Labeeuw,0 et al.Tetrahedron Lett.,2004,45,7107-7110;Shimizu et al.,Tetrahedron Lett.,1997,38,2685-2688;Hirner,S and Somfai,P,J.Org.Chem.,2009,74,7798-7803;Chernega,AN et al.Organic Letters,2009,vol.11,No.15,3254-3257中描述的那些添加剂。

[0186] 然而,在本发明的最优选的实施方式中,将结构(2a)的内酯转化成Weinreb酰胺(3),使用0-二甲基羟基-胺盐酸盐(N,0-二甲基羟基胺盐酸盐;MeNHOMe HCl),通过存在三甲基铝(Me₃Al)作为添加剂加以促进。在实施例1至3中给出用于这种方法的具体实施方式。如上文已经指出的,用于这种反应的条件是令人惊讶地不同的,实际上不包括用于形成所期望的Weinreb酰胺(3)的其他方法。此外,如上文已经指出的,能够以化学选择性/区域选择性方式来形成Weinreb酰胺,从而仅影响内酯环,但并不影响在碳7处的酯,再次实际上不包括用于形成Weinreb酰胺的其他方法。所有这些特点分别地以及联合地有助于本发明的非常重要的创造性步骤。

[0187] 本发明的最优选的实施方式从phragmalin开始,一种符合结构(2a)的结构:



[0189] Phragmalin (在本文中还被称为化合物6) 可容易地从许多来源 (如在本领域中众所周知的) 获得, 并且可以利用本领域中众所周知的方法加以制备, 例如以下描述 (R.R.Arndt and W.H.Baarschers, Tetrahedron, 1972, 28, 2333-2340; J.D.Connolly et al. C.S.Perkin 1, 1978, 285-288)。如何利用 MeNHOMe • HCl 作为酰胺分解剂来从 phragmalin 获得结构 (3) 的化合物的具体实施例在实施例1至3中给出 (即, 用于获得化合物 7、8、14、15、18 和 19)。

[0190] 然而, 具有结构 (2a) 或 (2b) 的任何其他 phragmalin 样化合物可以用作用于上述方法的起点, 其包括 (但不限于) xylococcensin E、xylocarpin I、kotschyins、phragmalins、swietenialides、leandranins、neobeguins、pseudrelones、busseins、chukrasins、tabulalides、swietenitins, 具有以下 CAS (化学文摘服务社) 登记号的化合物: 1299464-67-7、1267877-55-3、1248571-24-5、1219132-70-3、1214981-83-5、1214976-20-1、1186131-42-9、1126643-44-4、1126643-43-3、1126643-42-2、1053209-52-1、1045017-87-5、1038746-45-0、952615-91-7、910578-31-3、803723-28-6、803723-27-5、561307-83-3、260794-07-8、116408-24-3、115391-10-1、115367-50-5、98401-23-1、98379-64-7、98379-62-5、98379-61-4、98379-60-3、98379-59-0、98379-58-9、98379-57-8、96386-37-7、90955-39-8、90931-03-6、90931-02-5、90931-01-4、90931-00-3、90930-99-7、90930-98-6、90930-97-5、90930-96-4、90930-95-3、81584-75-0、67931-05-9、67931-04-8、67904-58-9、67904-57-8、67904-56-7、67904-55-6、67904-54-5、67904-53-4、67895-40-3、67895-39-0、67895-38-9、66939-94-4、66901-32-4、66901-31-3、66901-30-2、66884-81-9、66884-80-8、66884-79-5、66884-78-4、66884-77-3、66495-42-9、66451-22-7、52724-62-6、52681-81-9、41508-26-3、41060-14-4、41060-13-3、40185-37-3、40185-36-2、40185-34-0、40185-33-9、38575-45-0、37832-02-3、37665-93-3、37665-92-2、37665-91-1、37665-90-0、35183-64-3、35055-81-3、939775-81-2、1173892-10-8、1173892-09-5、1173892-08-4、1173892-07-3、1173892-06-2、1173892-05-1、1173892-04-0、1173892-03-9、1169770-19-7、1169770-18-6、1169770-17-5、1159493-38-5、1159493-37-4、1159493-36-3、1159493-35-2、1159493-34-1、1159493-33-0、1088920-97-1、1088920-95-9、1088920-93-7、1088920-91-5、1088920-89-1、1088920-87-9、1088920-85-7、1088920-83-5、1088920-81-3、1088920-69-7、1088920-67-5、1088920-65-3、1088920-63-1、1088920-61-9、1088920-59-5、1088920-57-3、1088920-55-1、1088920-53-9、1088920-51-7、1088920-49-3、1088920-47-1、1088920-44-8、1088920-42-6、629654-42-8、629654-41-7、926896-45-9, 以及作为通式结构 (2a) 或 (2b) 的成员的任何其他化合物如通过合成获得的化合物, 例如应用按照由 Lebold et al., 2012 描述的路线的步骤。为了本专利的目的, 作为合成结构 (3) 的原材料, 结构 (2a) 或 (2aa) 相比于结构 (2b) 或 (2bb) 是优选的。最优选的是结构 (2aa)。

[0191] 本发明的方法 (III) [包括, 对于本发明的所有方面, 更具体的变体 (IIIa) 和 (IIIb)] 提供了分子内酯化, 为此, 在本发明的高度优选的实施方式中, 将结构 (3) 的 Weinreb 酰胺转化成具有结构 (5) 的内酯, 如方案 (III) 所示, 通过脱酰胺的反应 (即使用碱性条件水解), 接着分子内环闭合, 从而通过在本领域中的众所周知的方法来形成内酯, 例如利用用于形成内酯环的缩合试剂如 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDCI)、N, N'-二环己基碳二亚胺 (DCC)、双 (2-氧代-3-噁唑烷基) 磷酰氯 (BOPCl)、O-(7-氮杂苯并三

唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (HATU)、2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物 (Mukaiyama 试剂), 或混合酸酐法 (Chen et al., 1987), 其中 EDCI 是优选的。用于本发明的这个方面的一个实施例是将化合物 8 转化成化合物 9, 如实施例 1 中描述的; 尤其参见实施例 1 的方案 1。

[0192] 本发明的方法 (III) 的另一具体实施方式包括通过利用路易斯酸将 Weinreb 酰胺转化成内酯, 例如通过利用三甲基甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯 (TMSOTf)、三氟化硼二乙基复合物 ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)、三乙醇铝 ($\text{Al}(\text{OEt})_3$)、三氟甲烷磺酸锌 ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$)、乙酸铁 (II) ($\text{Fe}(\text{OAc})_2$)、乙酸铁 (III) ($\text{Fe}(\text{OAc})_3$)、氯化铁 (III) (FeCl_3)、氯化铜 (I) (CuCl)、三氟甲烷磺酸铜 (II) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$)、氯化镁 (MgCl_2)、甲醇镁 ($\text{Mg}(\text{OMe})_2$)、三氟甲烷磺酸镁 ($\text{Mg}(\text{OTf})$) 以及其他相关的金属盐、氢氧化物和醇盐。还可以利用碱来提供内酯化, 如碳酸钾 (K_2CO_3)、碳酸铯 (Cs_2CO_3)、正丁基锂 ($n\text{-BuLi}$)、二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂 (LiHMDS)、二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠 (NaHMDS), 如对于本领域技术人员显而易见的; 三甲基甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯 (TMSOTf) 是优选的试剂。通过在实施例 2 中将化合物 15 转化成化合物 16, 以及在实施例 3 中将化合物 19 转化成化合物 20, 来说明本发明的这个方面的具体实施方式。

[0193] 在使用化合物 (2a) 或 (2b), 其中 R_2 是 H (氢), 作为用于合成化合物 (3) 的起始材料 [最终接着是化合物 (5) 的合成] 的情况下, 用于合成的优选途径开始于通过保护基团或通过酰化来保护在化合物 (2a) 或 (2b) 中在碳 3 处的羟基 [碳编号标记在以上结构 (2a) 和 (2b) 中], 以提供保护 (例如, 尤其是在随后的步骤涉及氧化的情况下), 其然后接着是按照方案 (I)、(1a)、(II) 或 (IIa) 形成 Weinreb 酰胺, 其随后接着是按照方案 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 的环闭合。确实, 发现, 在碳 3 处的羟基 [即, 这样的情况: 在化合物 (2) 或 (3) 中 R_2 是 H] 对氧化是敏感的 (例如, 当使用戴斯-马丁高碘烷用于氧化时, 如用于将化合物 14 氧化成化合物 15 的实施例 2 中所述), 使得在用于在化合物 (2) 或 (3) 的碳 3 处的羟基的未保护形式中, 氧化导致 phragmalin 骨架破坏成非期望的结构。为在该位置 3 处的羟基提供保护的具体实施例是酰化, 其提供于实施例 2 和 3, 它们用于将化合物 6 转化成化合物 13, 以及将化合物 6 转化成化合物 17。

[0194] 在使用化合物 (2a) 或 (2b), 其中 R_2 和 R_4 均是 H (氢), 作为用于合成化合物 (5) 的起始材料 (经由化合物 (3)) 的情况下, 由本专利提供的关键的创造性步骤是在化合物 (2a) 或 (2b) 的碳 3 处的仲羟基的区域选择性保护以提供进一步的化合物 (2a) 或 (2b), 同时留下在化合物 (2a) 或 (2b) 的碳 30 处的仲羟基原样的。此关键步骤说明于实施例 2 和 3。其中通过化合物 6 在碳 3 处的选择性酰化来提供化合物 13 或化合物 17。这是关键的创造性步骤, 因为它随后允许如此获得的受保护的化合物 (2) 被转化成所期望的化合物 (5), 其中经由中间化合物 (3) 并通过环闭合, 以形成化合物 (5) 的内酯环。依据实施例 2 和 3, 用于在化合物 (2a) 或 (2b) 的位置 3 处的自由羟基的选择性保护的适合的条件是明显的, 但并不限于这些条件; 可以使用在本领域中众所周知的用于引入保护基团或酰化的其他条件 (例如, 在 Smith and Smith, 2011; Warren and Wyatt, 2007, 2009 中描述的那些适合的条件); 这主要是由于, 区域选择性是由化合物 (2) 或 (3) 的内在特性以令人惊讶的方式 (即, 不是通过施加的特定方法) 并以不是现有技术可预见的 (即, 这里提供为发现) 的方式来提供, 因此在经由中间体 (3), 化合物 (2a) 或 (2b) 到化合物 (5) 的总转化方面是重要的创造性步骤。

[0195] 在化合物 (2a) 或 (2b) 的碳 3 处引入保护基团或酰化优越于在形成化合物 (3) 以前在化合物 (3) 中引入保护基团或进行酰化。这是由于, 在实施例 3 中通过异丁酰化来保护在

化合物7的在碳3处的自由羟基以提供化合物18的试图导致低产率并形成许多副产物。

[0196] 进一步重要的创造性步骤是相对于在碳30处的自由羟基,当在化合物(3)中的R4是氢时[在(3)中phragmalin骨架的原子编号相同于在(2a)中phragmalin骨架的原子编号]选择性氧化或保护在化合物(3)(其中R12是羟基)中在碳17处的羟基的方法,如在实施例2和3中举例说明的,其中通过将在碳17处的羟基选择性氧化酮基,同时在化合物14到化合物15的转化中以及在化合物18到化合物19的转化中留下在碳30处的羟基原样的,以及相对于在实施例1的化合物7到化合物8的转化中在碳30处的羟基,在碳17处的羟基的区域选择性保护。这确实是在本专利中的关键的创造性步骤,因为这使得可以通过分子内酯化来提供进一步的化合物(5),其中R12是氧基,其导致用于治疗性功能障碍的高度所期望的化合物,如依据W0 2008/145996是显而易见的。应当指出,对于碳17和30均被非保护的羟基取代的情况,在内酯化过程中,在非期望的碳17处而不是在期望的碳30处闭合内酯环。因此这再次表明,在碳17处羟基的选择性氧化或保护是在本专利中的关键的创造性步骤。应当进一步指出的是,相对于在碳30处的羟基官能团,在碳17处羟基官能团的区域选择性氧化并不限于在实施例2和3中给出的条件;还可以使用本领域中众所周知的用于氧化的其他方法(例如,由Smith and Smith,2011;Warren and Wyatt,2007,2009描述的那些方法)。这是由于,区域选择性是由化合物(3)的内在特性以令人惊讶的方式,以不是现有技术可预见的方式,而不是通过用于氧化的特定试剂或过程,加以提供,其在本专利中提供为发现。

[0197] 当开始于phragmalin化合物时,在实施例2和3中,给出用于合成的最优选途径的具体实施例,其中在phragmalin的碳3处的羟基被首先选择性地酰化以提供保护;开始在phragmalin处的酰化,以提供最高产率。然后利用路易斯酸将上述化合物转化成Weinreb酰胺,其产生在碳17处具有羟基的化合物(参看化合物14和18)。然后在碳17处的羟基处,此化合物被选择性地氧化,从而形成在碳17处的酮基。随后在所期望的位置闭合内酯环,以形成具有结构(1)的化合物。

[0198] 可以利用本领域中众所周知的任何酰化剂,如通过使用乙酸酐、乙酰氯、异丁酸酐、异丁酰氯、或其他酸酐或酰氯,来实现在(2a)、(2b)或phragmalin中在碳3处的羟基的酰化。在实施例2和3中给出使用乙酸酐、异丁酸酐和异丁酰氯来区域选择性保护在碳3处的羟基的具体实施例。

[0199] 还可以利用本领域技术人员众所周知的保护试剂,并借助于任何类型的保护基团,来保护在碳3处的羟基(例如如描述于Smith and Smith,2011;Warren and Wyatt,2007,2009)。

[0200] 对于在化合物(3)中R12是羟基的情况,经常更期望的是,经由氧化,上述羟基被选择性地转化成酮基官能团,其也可以以区域选择性方式加以提供,如示于实施例2和3。这是有利的,因为它允许在随后的步骤中借助于在碳30处的自由羟基加以环闭合,如也示于实施例2和3,其导致结构(5)的最期望的变体,其中R12是氧基。另一种可能性是借助于保护基团来保护在碳17处的自由羟基,其可以通过本发明以区域选择性方式并利用保护试剂,加以提供,如说明于实施例1。这也可以提供在随后的步骤中借助于在碳30处的自由羟基进行环闭合的路线,如也说明于实施例1。

[0201] 本发明包括合成方案(I)、(1a)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(V)和(Va)的方法,以及方法PI、P2和P3,其中任何一种已相对于以下化合物的任何一种的

产率加以优化:化合物(1)、(2a)、(2aa)、(2b)、(2bb)、(3)、(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)、(4hh)、(5)和(5a),或在实施例1至3或在本文修改的权利要求中提及的化合物的任何一种,或WO 2008/145996的权利要求40所述的化合物;鉴于由本发明提供的教导,上述优化方法可以提供给本领域中的任何技术人员。

[0202] 化合物(3)的攻击诱导作用

[0203] 本发明的又一种进一步的实施方式提供了用于在生物体中诱发生物效应的化合物(3)。非常令人惊讶地,当给予能够显示攻击性行为的动物时,本发明的化合物(3)诱发攻击性行为效应;即化合物(3)是攻击诱导化合物。这清楚地表明于实施例4。

[0204] 化合物的显著的性能是,在外周给予动物身体以后,诱导攻击(尤其是诱导雄性对雌性的攻击),即当在中枢神经系统外给予时(即外周给予),如说明于用于皮下给予19(LG-1725)的实施例4(给予LG-1725,如描述于实施例3)到小鼠。在化合物外周给予雄性以后,雄性对雌性的显著的攻击性行为的上述前所未有的诱导似乎是独特的,以及它似乎是(3)的独特特点:在外周给予以后能够诱导攻击;先前已知的各种类型的能够诱导攻击的化合物仅当直接引入脑(区)时才能诱导攻击(参见Miczek et al.,1994;de Boer and Koolhaas,2005;Olivier and Oorschot,2005;de Almeida et al.,2005;以及其中的参考文献;在动物,尤其是在哺乳动物中的攻击性行为模式是本领域中技术人员众所周知的;用于它们的研究的方法示于引用的参考文献,以及在这些参考文献中引用的参考文献)。

[0205] 攻击的研究是重要的科学领域,并且在人类中的攻击性行为具有非常大的社会经济影响。本发明的化合物(3)因此具有较大的价值:用于研究构成攻击性行为的基础的生物和分子机制。因此,本专利提供了化合物(3)在动物,优选哺乳动物(甚至包括人)中应用于诱发攻击(或其他生物效应),例如作为体内实验工具,或以其他方式用于体外来探讨攻击性行为的机制,以及甚至用于治疗。本发明的此方面的最重要的实施方式是化合物19(LG-1725),但也可以使用(3)的其他变体。

[0206] 进一步设想,本文描述的化合物(3)以及其变体的攻击诱导作用可用于治疗精神和/或神经系统病症。许多精神病症涉及增加和减少的愤怒和攻击。这包括精神分裂症、双相型障碍、分裂情感性障碍、创伤后应激障碍、躁狂症、抑郁症、药物滥用、焦虑性障碍、恐怖症、广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐症、广场恐怖症、强迫症、创伤后应激障碍、精神病性精神障碍、妄想性精神障碍、人格障碍(包括反社会型、边缘型、表演型或自恋型人格障碍)、进食障碍(包括神经性厌食症、神经性贪食、行使暴食症和狂饮进食障碍)、性功能障碍(包括性别认同障碍、交媾困难、性别认同障碍、以及自我矛盾同性恋和性变态)、分离型身份识别障碍(如人格解体障碍或分离型身份识别障碍)、多重人格障碍、记忆或认知障碍(包括遗忘症和痴呆)、发育障碍[包括自闭症、谱群疾病、对抗障碍、品行障碍、和注意缺陷多动障碍(ADHD)]。此卡还包括神经衰弱、抗攻击性行为、自我挫败人格障碍、施虐性人格病、被动攻击性人格障碍和经前焦虑症。因此,化合物(3)和它的变体可以用来治疗上述精神病症以及用来治疗神经病症。

[0207] 化合物(3)应用于合成化合物(2b),优选开始于化合物(2a)

[0208] 虽然具有结构(2b)的化合物存在于自然界,但关于它们的取代基R1至R9、R11、和R12,它们具有有限的化学可变性。然而,属于结构(2b)的一些化合物被分离自天然来源并显示具有有趣的药理特性。[事实上,那些被分离的化合物被限于更加狭窄的结构(2bb)]。

这包括具有抗原生动物活性 (Hay et al, 2007) 和在幼虫中具有拒食活性 (Nakatani et al., 2004) 的化合物, 以及具有以下CAS登记号的化合物: 1173892-10-8、1173892-09-5、1173892-08-4、1173892-07-3、1173892-06-2、1173892-05-1、1173892-04-0、1173892-03-9、1169770-19-7、1169770-18-6、1169770-17-5、1159493-38-5、1159493-37-4、1159493-36-3、1159493-35-2、1159493-34-1、1159493-33-0、1088920-97-1、1088920-95-9、1088920-93-7、1088920-91-5、1088920-89-1、1088920-87-9、1088920-85-7、1088920-83-5、1088920-81-3、1088920-69-7、1088920-67-5、1088920-65-3、1088920-63-1、1088920-61-9、1088920-59-5、1088920-57-3、1088920-55-1、1088920-53-9、1088920-51-7、1088920-49-3、1088920-47-1、1088920-44-8、1088920-42-6、629654-42-8、629654-41-7、926896-45-9、926896-45-9。

[0209] 由于化合物 (2b) 的有趣的生物/药理学特性, 高度有趣的是能够提供在它们的取代基方面具有较大可变性的新颖的这样的化合物。此外, 早期分离的化合物 (2b) 仅少量存在于植物组织中以及期望能够大量产生它们, 以用于治疗、农业和工业用途、以及其他用途。

[0210] 本专利提供了一种方法, 其中化合物 (2a) 或 (2aa), 其大量存在于楝科的一些物种中, 可以按照方案 (I)、(1a)、(IV) 以及它们的组合被转化成化合物 (3)、(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg) 和 (4hh), 其后按照方案 (V) 或 (Va), 化合物 (3)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg) 或 (4hh) 被转化成 (2b) 或 (2bb)。自然地, 此方法可以利用本文描述的所有的创造性步骤, 包括在碳16处将 (2aa) 化学选择性转化成 Weinreb 酰胺, 区域选择性氧化在碳17处的羟基官能团, 区域选择性去保护在碳3处的羟基官能团 [参看实施例8中在化合物8到9的转化中的区域选择性去保护], 化学选择性酰化在碳3处的自由羟基官能团 (参见实施例1至3); 优选在转化成 Weinreb 酰胺以前, 对化合物 (2a) 或 (2aa) 的任何一种进行后者的酰化; 然而, 也可以在 (2a) 或 (2aa) 转化成 Weinreb 酰胺以后进行在碳3处的酰化步骤。此方法的一种非常具体的实施方式示于实施例8, 其中借助于叔丁醇钾 (t-BuOK) 或 10M KOH 水溶液, 化合物8 [获自类型 (2aa) 的化合物, 即 phragmalin] 的水解产生化合物22, 22随后被转化成它的甲酯, 化合物23, 其中使用在乙醚中的 CH_2N_2 或甲基碘 (CH_3I) 作为烷基化剂。

[0211] 此外, 自然地, 依据本文公开的内容, 显而易见的是, 利用化合物 (3) 作为中间体, 可以将任何化合物 (2b) 或 (2bb) 转化成另一种化合物 (2b) 或 (2bb), 其构成本专利的另外的特点。

[0212] 对于本发明, 对于本节的本发明的此方面, 优选产生结构 (2b) 或 (2bb), 其中 R1 优选是 2-甲氧基-2-氧代乙基, R2 优选是氢、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、2-甲基丁酰基、戊酰基、2-乙基丁酰基、2,3-二甲基丁酰基、2-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基、己酰基、环己烷羰基、环戊烷羰基, 其中 2-甲基丁酰基是最优选的, R3 优选是氢、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、2-甲基丁酰基、戊酰基、2-乙基丁酰基、2,3-二甲基丁酰基、2-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基、己酰基、环己烷羰基、环戊烷羰基, 其中氢是最优选的, R4 优选是氢、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、2-甲基丁酰基、戊酰基、2-乙基丁酰基、2,3-二甲基丁酰基、2-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基、己酰基、环己烷羰基、环戊烷羰基, 其中异丁酰基是最优选的, R5 优选是氢、异丁酰基或 1-羟基-2-甲基丙叉基, 其

中氢是最优选的, R6优选是3-呋喃基, R7优选是氢、羟基、氢氧基、甲氧基、乙酰氧基、异丁酰氧基和(乙酰氧基)甲基, 其中氢是最优选的, R8优选是氢、羟基、氢氧基、甲氧基、乙酰氧基、异丁酰氧基和(乙酰氧基)甲基, 其中乙酰氧基是最优选的, R9优选是氢、甲基和乙酰氧基, 其中甲基是最优选的, R11优选是甲基, R12优选是氢、氧基、羟基或乙酰氧基, 其中氧基是最优选的, 以及R15优选是甲基。然而, 取代基可以单独地是如公开于以上发明内容部分以及本文修改的权利要求。

[0213] 因为以下事实: 本发明的方法能够提供新颖的以前从未合成的化合物, 所以本发明要求本发明的化合物(2b), 更优选本发明的化合物(2bb) (具有在前段中定义的取代基), 其是通过本发明的方法直接地获得, 优选在按照方案(V)或(Va)的方法以前, 借助于按照方案(I)或(1a)的方法进行的本发明的方法(接着是可选的中间步骤), 优选地以高产率进行所述方法。

[0214] 因此, 本专利偏好结构(2b)或(2bb)的任何化合物, 其借助于本发明的方法所产生, 产率为大于50g/吨起始干燥的植物材料, 甚至更优选大于100g/吨, 甚至更优选大于150g/吨, 甚至更优选大于180g/吨, 甚至更优选大于250g/吨, 甚至更优选大于390g/吨, 以及最优选大于450g/吨。这种说法明显得到以下给出的产率计算的支持:

[0215] 化合物(2b)的产率

[0216] 基于在实施例8和实施例6中给出的产率(考虑到所涉及的化合物的分子量以及起始化合物phragmalin的纯度), 按照符合结构(2b)的实施例8, 来自1吨干燥的Chukrasia tabularis种子的化合物的总产率可以计算如下:

[0217]

化合物	来自1吨种子的总产率
22	726g
23	685g

[0218] GL-1203、SAE6和SAE5的性增强效应

[0219] 在实施例5中确定了GL-1203、SAE6和SAE5的性增强效应, 其中基本上使用在W0 2008/145996中详述的程序。所有三种化合物显示性增强效应, 如在本文中(以及在W0 2008/145996, 第11页)所定义的, 即, 相对于对照, 在给出的适当剂量下, 对于所有GL-1203、SAE6和SAE5, 骑上的增加超过50% (甚至超过75%)。

[0220] 应当指出的是, GL-1203、SAE6和SAE5是以前从未合成的新颖的化合物, 其可以通过在本专利中描述的方法来获得。此外, 也可以获得具有性增强活性的已知的化合物R306, 如说明于实施例3。因此, GL-1203、SAE6、SAE5和R306是本发明的极其重要的性增强化合物, 其可以直接通过本发明的方法来获得。

[0221] 用来获得结构(5)或(1)的化合物的目前的方法与先前已知程序的效率的比较

[0222] 实施例6表明, 在GL-1203、SAE6、SAE5和R306的合成中使用的原材料phragmalin可以获自商业上获得的干燥的Chukrasia tabularis种子(3.52kg/吨种子, 纯度为95%)。实施例1至3表明, GL-1203、SAE6、SAE5和R306可以分别以4.14、5.33、15.48和14.55%, 的总产率获自phragmalin。从这些数据(和所涉及的化合物的已知的分子量, 以及考虑到起始材料, phragmalin, 的95%纯度), 可以计算出, 从1吨(1000kg)的Chukrasia tabularis种子, 我们可以分别获得389、191、613和639克的GL-1203、SAE6、SAE5和R306, 即, 这些化合物是符

合本专利的结构(5)的化合物。获得的化合物的纯度较高,如在实施例3中通过分析HPLC针对SAE5所表明的;SAE5的纯度接近100%。

[0223] 用来获得本发明的结构(5) [以及结构(5a)和(1),以及WO 2008/145996的权利要求40所述的那些结构]的化合物的先前已知的方法是如下

[0224] i) 在WO 2008/145996中,化合物R306分离自*Neobegua mahafalensis*的根。WO 2008/145996的实施例41说明,12mg纯R306 (“等级3”) 获自722克干燥的*Neobegua mahafalensis*根;因此根据此方法1吨根将产生17克R306,相比于本发明的方法(其产生639克R306/吨起始材料),其是显著较少有效的。WO 2008/145996的另一种方法,其描述于它的实施例42,是甚至较少有效的并从124g的*Neobegua mahafalensis*的根仅给出1.2mg纯R306 (参见WO 2008/145996的第148页);因此这相当于9.7克R306/吨*Neobegua mahafalensis*的根,其也明显低于本发明的方法的产率。

[0225] ii) 在WO 2008/145996中,化合物R310分离自*Neobegua mahafalensis*的干燥根,其在它的实施例41中(第145页)报道从722克*Neobegua mahafalensis*根仅给出24mg粗制R310;因此,根据此方法,1吨根将给出33克粗制R310;因此可获得的纯化合物大大低于33克/吨*Neobegua mahafalensis*根(虽然在WO 2008/145996中没有报道纯化合物的具体产率),其明显低于本发明的方法。

[0226] iii) 分离称作“化合物6”的化合物,描述于Nsima Tenabe Kipassa的论文,来自Graduate School of Science and Engineering of Kagoshima University, Japan, March 2008,其是本专利的结构(1)的成员。(Kipassa“化合物6”的结构,绘制在第45页,上述论文的图1)。根据此报告,1kg的*Entandrophragma angolese*的干燥根皮给出3.2mg的Kipassa“化合物6”。因此,Kipassa的先前已知的方法产生仅3.2克所期望的本发明的化合物(1)/吨*Entandrophragma angolese*的根皮,相比于本发明的方法,其是远远较差的方法。

[0227] iv) 自*Chukrasia tabularis* ver. *Velutina*的干燥茎皮分离chukuvelutides A-F (Luo et al. 2009),均符合本发明的结构(1)。从10kg茎皮分离chukuvelutides A-F,产率分别为15、20、5、6、5和6mg。因此,相比于本发明,通过Luo et al.的方法(2009)来制备本发明的化合物(1)的方法,其仅产生0.6至2g/吨*Chukrasia tabularis*茎皮,是远远较差的。

[0228] v) 从*Chukrasia tabularis* ver. *velutina*分离chukuvelutide G(H) (Luo et al. 2012),符合本发明的结构(1)和(5)。从10kg干燥茎皮分离chukuvelutide G(H),产量为20mg。因此,通过Luo et al. (2012)的方法来制备本发明的化合物(1)的方法仅产生2g/吨*Chukrasia tabularis*茎皮,相比于本发明,其是远远较差的。

[0229] vi) 从*Chukrasia tabularis*的茎皮分离chubularisins L、M和N (Liu et al, 2012)。从9kg干燥茎皮分别分离12、9和3mg的chubularisins L、M和N。因此,通过Luo et al.的方法(2012)来制备本发明的化合物(1)的方法,其仅产生0.3至1.3g/吨*Chukrasia tabularis*茎皮,相比于本发明,是远远较差的。

[0230] vii) 通过Luo et al. (2011),从*Chukrasia tabularis*的干燥茎皮分离tabulalin C。从10kg,分离了22mg的tabulalin C。因此,通过Luo et al. (2011)的方法来制备本发明的化合物(I)的方法,其仅产生2.2g/吨*Chukrasia tabularis*茎皮,相比于本发明,是远远较差的。

[0231] 在用来提供本发明的化合物(1)、(5)或(5a)的本发明的方法中,最优选提供本发明的化合物(1),甚至更优选本发明的化合物(1),其中R12是氧基,甚至更优选本发明的化合物(1),其中R5是氢,以及最优选本发明的化合物(1,其中R12是氧基以及R5是氢。这是由于,相比于较少优选的结构(1)的结构更优选的结构(1)的结构显示更有效的性增强活性。例如,相比于GL-1203和R310,R306、SAE5和SAE6是更有效的性增强化合物(参见实施例5和WO 2008/145996);通过本发明的方法来提供的最期望的化合物是化合物20(SAE5)、化合物16(SAE6)、化合物21(R306)、R306AB、R306BA、R306C、R306D、R306E、R306F,其中SAE5是最优选的。

[0232] 可以指出的是,在上面列出的先前已知的方法i)至vii)中,仅方法i)产生本发明的最期望类型的结构(1),其中取代基R12是氧基以及R5是氢(即R306优越于R310,这是因为R306比R310更有效地诱导性增强效应;参见WO 2008/145996);然而,方法i)仅产生17g/吨起始植物材料,其相比于本发明的方法,是远远较差的,本发明的方法产生191至639g/吨起始干燥的植物材料。尤其是,本发明的方法高度有效地提供最期望的化合物SAE5(613g/吨起始干燥的植物材料)和R306(639g/吨起始干燥的植物材料)。因此,SAE5和R306是属于本发明的最期望的化合物。

[0233] 用来从结构(2a)或(2b)的柠檬苦素类化合物,最优选地从结构(2a),来提供本发明的化合物(1)、(5)或(5a)的本发明的方法具有以下优点:具有结构(2a)或(2b),尤其是结构(2a),的化合物可丰富地获自许多天然来源,并且甚至是市售的。Phragmalin是类型(2a)化合物,其可以获自Chukrasia tabularis种子,如说明于实施例6(以及获自茎皮和Chukrasia tabularis的其他部分;还参见Connolly et al.Perkin Transactions 1.78,(Issue 3)285-288),以及获自Entandrophragma caudatum茎皮和叶(R.R.Arndt and W.H.Baarschers,Tetrahedron,1972,28,2333-2340)。其他实施例是busseins,也是类型(2a)化合物,其可以以克/每公斤的量分离自细丝非洲楝(Entandrophragma bussei)树干木材(Guex and Tamm,1984,1985);busseins甚至是市售自Gaia Chemical Corporation,10 George Washington Plaza,Gaylordsville,CT 06755,USA)。楝科家族的许多其他物种是结构(2a)[以及在相当较少程度上(2b)]的phragmalin柠檬苦素类化合物的丰富来源,并且可以用作本发明的方法的起始材料。对于本发明,植物(优选楝科)的任何部分可以用于通过本发明的方法来制备化合物(2a)、(2aa)或(2b),其中(2aa)是优选的。这包括茎皮、根、根皮、树干木材、枝、叶、种子和果实,其中种子是最优选的。

[0234] 用于本发明的方法的最优选的化合物(2aa)是phragmalin。这是由于,它可以用来制备本发明的最期望的化合物SAE5、SAE6、R306、R306AB、R306BA、R306C、R306D、R306E、R306F,以及由于phragmalin可以容易地大量获自为商业/农业用途生长的植物,其中最重要的来源是Chukrasia tabularis(还被称为Chukrasia velutina、Chikrassia tabulabs、bastard cedar、Chittagong wood、Indian mahogany、Burmese almondwood、Lao mahogany、yonhim、yinma、chickrassy和Jamaica cedar)。Chukrasia tabularis是树,其生长在种植地(或种植的),在孟加拉、柬埔寨、中国、印度、印尼、老挝、马来西亚、缅甸、斯里兰卡、泰国、越南、喀麦隆、哥斯达黎加、尼日利亚、波多黎各、南非、美国,例如,为了它的木材,为了装饰以及在其他种植地的侧面作为挡风屏,例如咖啡种植地,以及它是广泛分布于亚洲(在野外)。

[0235] 因为以下事实：本发明的方法是比较先前已知的方法显著更有效的，以及它可以以高产率提供以前从未合成的化合物，所以本发明要求本发明的化合物 (5)，更优选本发明的化合物 (1)，甚至更优选本发明的化合物 (1)，其中R12是氧基，甚至更优选本发明的化合物 (1)，其中R5是氢，以及甚至更优选地是本发明的化合物 (1)，其中R12是氧基以及R5是氢，甚至更优选地化合物SAE5、SAE6、R306、R306AB、R306BA、R306C、R306D、R306E、R306F的任何一种，以及最优选化合物SAE5；(所述化合物优选是性增强化合物)，其通过本发明的方法，优选本发明的方法，其首先借助于按照方案(I)或(1a)的方法进行(接着是可选的中间步骤)，接着是借助于按照方案(III)、(IIIa)或(IIIb)的方法，直接地获得；尤其是本专利要求所述化合物，其是性增强化合物。

[0236] 然而，在本发明的另一个密切相关的方面，由于以下事实：本发明的方法是比较先前已知的方法显著更有效的，以及它可以以高产率提供以前从未合成的化合物，所以本发明要求本发明的化合物 (5)，更优选本发明的化合物 (1)，甚至更优选本发明的化合物 (1)，其中R12是羟基、酰氧基、或乙酰氧基，甚至更优选本发明的化合物 (1)，其中R5是异丁酰基或1-羟基-2-甲基丙叉基，以及最优选化合物 (1)，其中R12是羟基、酰氧基、或乙酰氧基以及R5是异丁酰基或1-羟基-2-甲基丙叉基，甚至更优选化合物GL-1203、R310、R310A、R310A3、R310A4、R310A5、R310B、R310B1、R310B2、R310B3、R310B4、R310B5、R310B6、R310B7、R310B8、R310B9、R310B10、R310B11、R310B12、R310B13、R310B14、R310B15、R310B16、R310B17、R310B18的任何一种；(所述化合物优选是性增强化合物)，其是通过本发明的方法，优选本发明的方法，在按照方案(III)、(IIIa)或(IIIb)的方法以前，其首先借助于按照方案(I)或(1a)的方法(接着是可选的中间步骤)来进行，来直接地获得；尤其是本专利要求所述化合物，其是性增强化合物。

[0237] 本专利偏爱结构(5)的任何化合物，其是借助于本发明的方法所产生，其中产率为大于50g/吨起始干燥的植物材料，甚至更优选大于100g/吨，更优选大于150g/吨，甚至更优选大于180g/吨。

[0238] 本专利提供具有性增强活性的新颖的化合物(虽然原则上已知自WO 2008/145996)，其是以前从来没有制备的，以及它提供方法，借其，可以容易地从市售原材料大量制备这些化合物，其中简单地通过扩大本文描述的方法(例如扩大在实施例1至3和6中描述的程序的任何一种，以提供性增强化合物，如说明于实施例5)。这因此显示本专利的工业效用以及它是创造性的。

[0239] 化合物(3)的产率

[0240] 基于在实施例1至3以及实施例6中给出的产率，来自实施例1至3的符合结构(3)的来自1吨(1000kg)干燥*Chukrasia tabularis*种子的化合物的总产率可以计算如下：

[0241]

化合物	来自1吨种子的总产率
7	1756g
8	1649g
14	935g
15	503g
18	1576g

19	1414g
----	-------

[0242] (这些计算考虑到所使用的phragmalin的纯度以及化合物的分子量)。由于本发明的方法的高产率,本专利要求本发明的化合物(3),其是借助于本发明的方法所产生,其中产率为大于50g/吨,甚至更优选地大于100g/吨,甚至更优选地大于150g/吨起始干燥的植物材料,甚至更优选大于180g/吨,甚至更优选大于250g/吨,甚至更优选大于390g/吨,以及最优选大于450g/吨。

[0243] 植物材料的干燥度

[0244] 对于本专利,当含水量小于10%时,植物材料被认为是干燥的。可以通过本领域中众所周知的方法来估计植物材料的干燥度,其中称重植物材料,然后在40-60℃的温度下并在通风良好的环境中经受过度干燥,直到随着时间的推移植物材料的重量并不明显减轻(例如6至72小时,例如优选到这样的时间点,其中重量的减轻小于0.2%/小时)。然后,原始材料的含水量可以计算为:

[0245] $\% \text{水含量} = 100 \times (\text{干燥前重量} - \text{干燥后重量}) / \text{干燥前重量}$

[0246] 对于被视为干燥的植物材料,%水含量应是10%或更小。

[0247] 本发明的化合物

[0248] 本发明的化合物包括化合物(3) [以及本文描述的它的变体(3a)、(4)、(4aa)、(4bb)、(4cc)、(4dd)、(4ee)、(4ff)、(4gg)和(4hh),当它已通过本发明的方法直接产生时以及当它已通过其他方式产生时],化合物(2b) [以及本文描述的它的变体(2bb),当它已通过本发明的方法直接产生时],以及化合物(5) [本文描述的它的变体(5a)和(1)以及WO 2008/145996的权利要求40所述的化合物),当它通过本发明的方法已直接产生时]。

[0249] 本发明的化合物还包括这样的化合物,其在全身给予动物或人以后,所述动物或人的借助于代谢,被转化成在前段中定义的本发明的化合物。在本专利中,这样的化合物被定义为本发明的化合物的前药。前药是在本领域中众所周知的。例如,通过将化学基团加入本发明的化合物,其可以容易地通过生物体的代谢来除去,药物化学家可以产生本发明的化合物的前药。

[0250] 可以以放射性形式来获得本发明的化合物,例如,通过半合成,通过交换在本发明的化合物中的合适的基团或原子和放射性原子,或和基团,匮乏一个或若干个原子是放射性的。用于本发明的此实施方式的优选的放射性原子是³H、¹⁴C、¹¹C、¹⁸O、¹²⁵I和¹³¹I。放射性化合物的制备包括在本领域中众所周知的程序并且可以用来提供本发明的放射性化合物。

[0251] 本发明包括本发明的化合物的盐,尤其是药用盐;即,本发明的化合物的那些盐,其对于在哺乳动物中的全身使用是安全和有效的以及特别期望本发明的那些化合物,其能够形成盐。

[0252] 本发明还包括互变异构形式的结构,其中本发明的结构包括互变异构体的结构的一种。

[0253] 药物组合物

[0254] 优选以包含药用载体或赋形剂的组合物来给予本发明的化合物[其包括化合物(3) (以及本文描述的其变体),当它已通过本发明的方法直接产生的化合物(2b) (以及本文描述的其变体),以及当它已通过本发明的方法直接产生的化合物(5) (以及本文描述的其变体)]。术语“药用的”是指这样的载体或赋形剂,其在所给予的患者中并不引起任何不良

反应。上述药用载体和赋形剂是本领域中众所周知的(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990, Rowe et al, 2005, 以及其中的参考文献)。所给予的精确剂量是视情况而定。通常, 剂量应能够预防或减轻待治疗的病症或指征的严重性或扩散。对于本领域技术人员将是显而易见的是, 本发明的化合物的有效量尤其取决于病症、病症或治疗的目的。剂量、给予方案、单独或连同其他治疗剂一起来给予本发明的化合物、患者的一般健康状况、年龄等。通常, 以及尤其是如果经由口服途径来给予, 在整个治疗期间, 应给予剂量为0.001至100mg/公斤体重的本发明的化合物。

[0255] 药物组合物可以被配制成各种形式, 包括液体、凝胶、冻干、粉末、压制的固体的形式、或任何其他适宜的形式。优选的形式将取决于待治疗的特定适应证, 并且对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0256] 可以口服, 皮下, 静脉内, 脑内, 鼻内, 经皮, 腹腔内, 肌内, 肺内, 阴道, 直肠, 眼内, 或以任何其他可接受的方式, 例如, 利用粉末喷射或Pro Lease技术, 来给予药物组合物。可以通过输注来连续地给予组合物, 虽然推注是可接受的, 其中利用本领域中众所周知的技术, 如泵或植入。在一些情况下, 可以作为溶液或喷雾剂来直接施加组合物。优选的给予方式将取决于待治疗的特定适应证并且对于本领域技术人员将是显而易见的。然而, 目前优选的给予方式是经由口服途径。可以连同其他治疗剂一起来给予本发明的药物组合物。这些治疗剂可以被加入作为相同药物组合物的一部分或可以与本发明的组合物分开地给予, 同时或按照任何其他可接受的治疗方案。

[0257] 用于口服给予的药物制剂

[0258] 对于口服给予, 药物组合物可以具有固体或液体形式, 例如具有以下形式: 胶囊剂、片剂、悬浮液、乳液或溶液。优选将药物组合物制备成包含给定量活性组分的剂量单位的形式。用于人或其他哺乳动物的适宜的日剂量可以广泛地变化, 其取决于患者的病症和其他因素, 但可以由领域技术人员使用常规方法来确定。

[0259] 用于口服给予的固体剂型可以包括胶囊剂、片剂、栓剂、散剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中, 活性化合物可以混合与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖、或淀粉。上述剂型还可以包含, 如一般惯例, 另外的物质, 例如润滑剂如硬脂酸镁。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下, 上述剂型还可以包含缓冲剂。可以另外借助于肠溶衣来制备片剂和丸剂。

[0260] 本发明的化合物可以混合与佐剂如乳糖、蔗糖、淀粉粉末、链烷酸的纤维素酯、硬脂酸、滑石粉、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠和钙盐、阿拉伯胶、明胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷、和/或聚乙烯醇, 然后加以压片或包胶, 用于常规给予。可替换地, 可以将本发明的化合物溶解于盐水、水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、油(如玉米油、花生油、棉子油或麻油)、黄耆胶、和/或各种缓冲液。其他佐剂和给予方式是在制药领域中众所周知的。载体或稀释剂可以包括时间延迟材料, 如甘油单硬脂酸酯或二硬脂酸甘油酯(单独或连同蜡)、或在本领域中众所周知的其他材料。

[0261] 在本发明的此方面的一种实施方式中, 制备药剂, 其中通过将本发明的化合物溶解于药用油(例如氢化蓖麻油、橄榄油、葵花油、棉籽油、花生油、Neobee M5; 三辛酸/癸酸甘油三酯、Miglyol、丙二醇二辛酸酯、Sefsol、乙氧基化植物脂肪、大豆油、或任何其他适合的油或相应的载体), 其具有其他可选的疏水性载体、洗涤剂或表面活性剂(例如三醋精、苯甲酸苄酯、油酸乙酯、乙醇、酰化单甘油酯、二辛酸丙酯/二癸酸丙酯、辛酸/癸酸甘油三酯、聚

乙二醇 (PEG) ; 例如 PEG 500、PEG 1500 或任何其他分子大小的 PEG、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、吐温; 例如吐温-20、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、或它们的组合), 以及具有可选的添加、或它们的组合。脂肪, 其在室温下是固体, 还可以是, 如可可脂。加热上述脂肪, 其允许本发明的化合物被溶解于脂肪。在冷却以凝固脂肪以后, 制剂可以被粒化并用于片剂, 或它可以被模塑成片剂, 或可以用它填充胶囊剂。可以使用任何其他固体脂肪、或其药用替代物, 其能够溶解本发明的脂溶性化合物, 包括添加有任何可选的疏水性载体。

[0262] 药物组合物可以经受常规制药操作如灭菌和/或可以包含常规佐剂如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、缓冲剂、填充剂等。

[0263] 用于口服给予的液体剂型可以包括药用乳剂、溶液、混悬剂和糖浆剂以及酞剂, 其包含在本领域中常用的惰性稀释剂, 如水。上述组合物还可以包含佐剂, 如湿润剂、甜味剂、增香剂和芳香剂。

[0264] 用于口服使用的用于本发明的化合物 (SAE5) 的药物组合物的实施例示于实施例 9。

[0265] 用于胃肠道外给予的药物制剂

[0266] 可以将本发明的化合物溶解于药用油 (例如氢化蓖麻油、橄榄油、花生油或任何其他油), 其具有可选的疏水性载体 (例如三醋精、苯甲酸苄酯或油酸乙酯或它们的组合), 以及具有可选添加的酰化单甘油酯、二辛酸丙酯/二癸酸丙酯、辛酸/癸酸甘油三酯, 或它们的组合, 供用作可注射剂。

[0267] 可以由乳剂包括的药物制剂, 静脉内给予本发明的化合物。例如, 加以制备以形成在水中的脂质颗粒, 其包括本发明的化合物 (即乳剂), 例如通过使用 (但不限于) 与以下一种或若干种的混合物: 油、植物油、磷脂、表面活性剂、脱氧胆酸钠、胆固醇、油酸乙酯、Miglycol、卵磷脂、水, 并应用在本领域中众所周知的程序 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990, Rowe et al, 2005, Yua et al, 1993, 以及其中的参考文献)。

[0268] 用于本发明的化合物的一般药物制剂

[0269] 任何其他适宜的药用配方可以用于制备用于本发明的化合物的可注射剂, 如在本领域中是众所周知的 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990, Rowe et al, 2005, 以及其中的参考文献)。

[0270] 此外, W0 2008/145996 的药物制剂 (组合物) 适用于本专利, 其中仅仅通过交换 W0 2008/145996 的化合物或提取物与本发明的化合物。

[0271] 本发明还包括用于制备包含一种或多种的本发明的化合物的药物制剂的方法, 以及涉及它们应用于各种医疗和兽医实践。

[0272] 用于注射的本发明的化合物 (LG-1725) 的药物组合物的实施例示于实施例 9。

[0273] 本发明的化合物用于治疗内科病症或兽医病症或用于科学实验

[0274] 如依据 W0 2008/145996 以及实施例 5 是显而易见的是, 化合物 (5) 和所有它的变体 (本文描述的) 以及在 W0 2008/145996 中权利要求 40 所述的那些化合物可用于诱发性增强效应和用于治疗性功能障碍, 包括 (但不限于) 在男人和女人中的机能减退的性欲障碍以及在男人中的勃起功能障碍和射精功能障碍。

[0275] 如依据 W0 2008/145996 是显而易见的是, 为了实现最佳治疗效果, 治疗方案是重要方面, 其涉及本发明的化合物的长期效果以及在它的效果出现之前的滞后时间 (依据实

实施例5,这种长期效果也是明显的)。适合的治疗方案必须考虑到这种长期效果,其意味着,初期(持续1至7天)给予本发明的化合物,在停止给予以后,其后可以长时间看到治疗效果,在一些情况下甚至数周或数月。

[0276] 如依据实施例3是显而易见的是,本发明的化合物(3)以及所有它的变体(本文描述的)诱导显著的攻击。对于其中它是如此期望的情况,通过全身给予动物或人,本发明的化合物可以用来诱导攻击性行为、或增加水平的攻击,包括用于治疗精神和神经病症。

[0277] 此外,化合物(2b)以及所有它的变体(本文描述的)具有有用的治疗特性并可以全身给予动物或人,用于治疗的目的。

[0278] 依据实施例1至9以及本文中的修改的权利要求,本发明的进一步的变化和实施方式是显而易见的,这不应该被视为以任何方式来限制本发明的范围。

[0279] 参考文献

[0280] Arndt R.R.,Barschers W.H.Structure of phragmalin.Meliacin with a norbornane part skeleton.Tetrahedron,1972,28(8),2333-2340.

[0281] Blay G,Cardona L,Garcia B,Garcia C,Pedro JR:A non-catalyzed ring-opening aminolysis reaction of sesquiterpene lactones.Tetrahedron Letters 1994,35,931-4.

[0282] Bloomfield JJ,Lee SL:Control of lithium aluminum hydride reduction of cyclic dicarboxylic acid anhydrides to produce γ -lactones or diols:Journal of Organic Chemistry 1967,32,3919-24.

[0283] Brown D.A.,Taylor D.A.H.Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra of some limonoids.Part IV.Extractives from *Chukrasia tabularis* A.Juss.J.Chem.Res.,Synopses,1978,(1),20

[0284] Chen,FF,Younglee,Renesteinauer,Y,Benoiton,LN:Mixed anhydrides in peptide synthesis.A study of urethane formation with a contribution on minimization of racemization,NC.an.J.Chern.1987,65,613.

[0285] Coombes P.H.,Mulholland D.A.,Randrianarivelosia M.Phragmalin Limonoids from the Madagascan Meliaceae *Neobeguea leandreana*.J.Nat.Prod., 2003,66(6),735-738

[0286] Connolly J.D.,MacLellan M.,Okorie D.A.,Taylor D.A.H.Limonoids from *Xylocarpus moluccensis* (Lam.) M.Roem.J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1,1976(9),1993-1996.

[0287] Connolly,JD,Labbé.CL,and Rycroft.DS:Tetranortriterpenoids and Related Substances.Part 20.1 New Tetra-nortriterpenoids from the Seeds of *Chukrasia fabularis* (Meliaceae); Simple Esters of Phragmalin and 12 α -Acetoxyphragmalin.Journal of the Chemical Society,Perkin Transactions 1.1978,(Issue 3)285-288 Published on 01 January 1978 on <http://pubs.rsc.org> doi: 10.1039/P19780000285

[0288] Connolly J,Phillips WR,Mulholland Dam Taylor DAH:Spicatin,a protolimonoid from *Entandrophragma spicatum*.Phytochemistry.1981,20,2596-7.

- [0289] Cui J, Wu J, Deng Z, Proksch P, Lin W: Xylocarpins A-I, limonoids from the Chinese mangrove plant *Xylocarpus granatum*. *J Nat Prod.* 2007, 70, 772-8.
- [0290] Cui J., Wu J., Deng Z., Proksch P., Lin W. Xylocarpins A-I, limonoids from the Chinese mangrove plant *Xylocarpus granatum*. *J. Nat.. Prod.*, 2007, 70 (5), 772-778).
- [0291] Ekong D.E.U., Olagbemi E.O. Novel meliacins (limonoids) from the wood of *Picecedrela kotschyii*. *Tetrahedron Lett.*, 1967, 8 (36), 3525-3527.
- [0292] RM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA.: Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *Eur J Pharmacol.* 2005 Dec 5; 526 (1-3): 51-64. Review.
- [0293] de Boer SF, Koolhaas JM.: 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. *Eur J Pharmacol.* 2005 Dec 5; 526 (1-3): 125-39. Epub 2005 Nov 28.
- [0294] Ekong D.E.U., Olagbemi E.O. *Tetrahedron Lett.*, 1967, 8 (36), 3525-3527.
- [0295] Guex M., Tamm C. Die Busseine C, D, E, F, G, H, J, K, L und M, zehn neue Tetranortriterpene aus *Entandrophragma bussei* Harms. *Helv. Chim. Acta*, 1984, 67 (3), 885-901
- [0296] Guex, M and Tamm, C: Die busseine C, D, E, F, G, H, J, K, L und M, zehn neue tetratriterpene aus *Entandrophragma bussei* Harms, *Helvetica chimica Acta* vol. 67, Fasc. 3 1984, Nr. 99, p. 885-901.
- [0297] Guex M, Tamm C: Selective reactions of the tetranortriterpenes busseins A and B. *Helvetica Chimica Acta* 1985, 68, 522-33.
- [0298] Hay AE, Ioset JR, Ahua KM, Diallo D, Brun R, Hostettmann K: Limonoid orthoacetates and antiprotozoal compounds from the roots of *Pseudocedrela kotschyii*. *J Nat Prod.* 2007, 70, 9-13.
- [0299] Lebold, TP, Gallego, GM, Marth, CJ, Sarpong, R: Synthesis of the bridging framework of phragmaline-type limonoids. *Organic Letters*, 2012, 14 (8), 2110-2113.
- [0300] Lin B.-D., Zhang C.-R., Yang S.-P., Zhang S., Wu Y., Yue J.-M. D-Ring-opened phragmalin-type limonoid orthoesters from the twigs of *Swietenia macrophylla*. *J. Nat. Prod.*, 2009, 72 (7), 1305-1313
- [0301] Liu, W, Xu, DD, Repic, O and Blacklock TJ: A mild method for ring-opening aminolysis of lactones. *Tetrahedron Letters*. Volume 42, Issue 13, 26 March 2001, Pages 2439-2441
- [0302] Liu HB, Zhang H, Li P, Wu Y, Gao ZB, Yue JM.: Kv1.2 potassium channel inhibitors from *Chukrasia tabularis*. *Org Biomol Chem.* 2012 Feb 21; 10 (7): 1448-58. Epub 2012 Jan 4.
- [0303] Luo J, Wang J-S, Wang X-B, Huang Z-F, Luo J-G, Kong L-Y: Chukvelutilides A-F, phragmalin limonoids from the stem barks of *Chukrasia tabularis* var. *velutina*. *Tetrahedron.* 2009, 65, 3425-31.
- [0304] Luo J, Li Y, Wang JS, Kong LY. D-ring-opened phragmalin-type limonoids

from *Chukrasia tabularis* var. *velutina*. *Chem Biodivers.* 2011 Dec; 8(12):2261–9. doi:10.1002/cbdv.201000285.

[0305] Luo J, Li Y, Wang JS, Kong LY.: Two new C-15 enolic acyl phragmalin-type limonoids from *Chukrasia tabularis* var. *velutina*. *Nat Prod Res.* 2012 Apr 27. [Epub ahead of print] PMID:22537580

[0306] Miczek KA, Weerts E, Haney M, Tidey J.: Neurobiological mechanisms controlling aggression: preclinical developments for pharmacotherapeutic interventions. *Neurosci Biobehav Rev.* 1994 Spring; 18(1):97–110.

[0307] Mulholland D.A., Taylor D.A.H. *Phytochemistry*, 1988, 27(6), 1741–1743.

[0308] Mulholland DA, Parel B, Coombes PH: The chemistry of the Meliaceae and Ptaeroxylaceae of Southern and Eastern Africa and Madagascar. *Current Organic Chemistry*, 2000, 4, 1001–54.

[0309] Nakatani M, Abdelgaleil SA, Saad MM, Huang RC, Doe M, Iwagawa T: Phragmalin limonoids from *Chukrasia tabularis*. *Phytochemistry*. 2004, 65, 2833–41.

[0310] Narender T., Khaliq T., Shweta. ^{13}C NMR spectroscopy of D and B, D-ring seco-limonoids of Meliaceae family. *Natural Product Research*, 2008, 22(9), 763–800.

[0311] Niven ML, Taylor DAH: Revision of the structure of the limonoid Pseudrelone B from *Pseudocedrela kotschyii*. *Phytochemistry*. 1988, 27, 1542.

[0312] Olivier B, van Oorschot R.: 5-HT_{1B} receptors and aggression: a review. *Eur J Pharmacol.* 2005 Dec 5; 526(1–3):207–17. Epub 2005 Nov 28. Review.

[0313] Pettit GR, Green B, Kasturi TR, Ghatak UR: Steroids and related natural products. X. Reduction of lactones. *Tetrahedron*. 1962, 18, 953–8.

[0314] Randrianarivelojosia M, Maria P, Kotsosb MP, Mulholland DA: A limonoid from *Neobeguea mahafalensis*. *Phytochemistry*. 1999, 52, 1141–43.

[0315] Ragettli V.T., Tamm C. Die Chukrasine A, B, C, D und E, fünf neue Tetranortriter-pene aus *Chukrasia tabularis* A. *JUSS. Helv. Chim. Acta*, 1978, 174(5), 1814–1831. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A.R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company [1990]; ISBN-13: 978-0912734040.

[0316] Rowe, RC, Sheskey, PJ, Owen, SC: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition, A. Kibbe, Ed., APhA Publications, 5th edition (December 14, 2005), ISBN-13: 978-1582120584

[0317] Saad MMG, Iwagawa T, Doe M, Nakatani M: A Swietenialides, novel ring D opened phragmalin limonoid orthoesters from *Swietenia mahogani* JACQ. *Tetrahedron* 2003, 59, 8027–33.

[0318] Sarigaputi C., Teerawatananond T., Pengpreecha S., Muangsins N., Pudhom K. Xylococcins E. *Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online*, 2010, E66(6), o1348–o1349

[0319] Smith, MB and Smith, M: Organic Synthesis, 2nd edition, McGraw Hill, 2001,

ISBN-13:978-0070482425

[0320] Taylor D.A.H.Functional groups of bussein.Chemistry&Industry (London, United Kingdom),1967,(14),582

[0321] Taylor DAH:¹³C nuclear magnetic resonance spectra of some limonoids.Part I.The structure of procerin,an extractive from Carapaprocera.J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1,1974,437-441

[0322] Warren,S and Wyatt,P:Organic Synthesis-Strategy and Control,Wiley-Blackwell,2007,ISBN:978-0471489405.

[0323] Warren,S and Wyatt,P:Organic Synthesis:The Disconnection Approach,2nd edition.Wiley,2009,ISBN-13:978-0470712375.

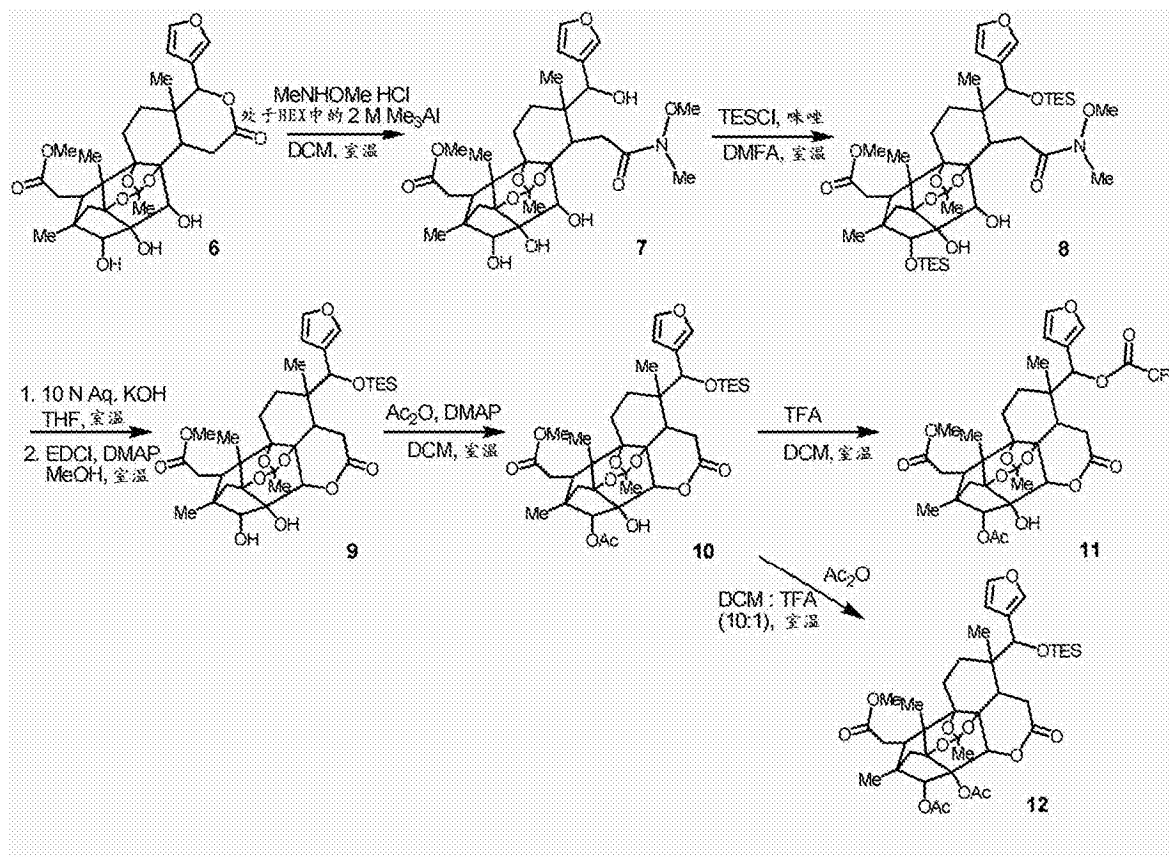
[0324] Yua,W.et al.A novel approach to the preparation of injectable emulsions by a spontaneous emulsification process.International Journal of Pharmaceutics-Volume 89,Issue 2,15 January 1993,Pages 139-146.

[0325] Yi L,Bandu ML,Desaire H:Identifying lactone hydrolysis in pharmaceuticals.A tool for metabolite structural characterization.Anal.Chem.2005),77,6655-63.

[0326] 实施例

[0327] 实施例1.由phragmain开始合成结构(5)的化合物

[0328]



方案 1

[0329] 步骤概要示于方案1

[0330] 化合物7

[0331] 在冰浴中冷却处于DCM(二氯甲烷)(20mL)中的MeNHOMe HCl (O-二甲基羟基胺盐酸盐;N,O-二甲基羟基胺)(351mg,3.6mmol)悬浮液,然后向其中滴加处于HEX中的2M Me₃Al(处于己烷中的三甲基铝)(3.5mL,7.2mmol)。在添加完成以后,除去冷却浴并搅拌反应混合物15分钟。在冰浴中再次冷却混合物,然后向其中添加处于DCM中的化合物6(phragmalin)(200mg,0.36mmol)的溶液。除去冷却浴,并在室温下(r.t.)搅拌反应混合物30分钟,然后在冰浴中再次冷却。添加罗谢尔盐(酒石酸钾钠,NaKC₄H₄O₆;本文中还被称为“seget”)的水溶液(30mL),然后分离有机相。用DCM(5x20mL)来洗涤水相,然后经硫酸钠(Na₂SO₄)来干燥合并的有机相。在真空中蒸发溶液,然后在硅胶上通过快速层析,用EtOAc(乙酸乙酯)洗脱来纯化残余物,从而产生化合物7[即结构(3)的具体实施例][由6开始的7的产率是45%(100mg)],为无色油。

[0332] HRMS (M+H)⁺:622.2871, C₃₁H₄₄NO₁₂理论值622.2863。

[0333] ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): δ0.99 (3H, s); 1.10t和1.11 (共计6H, 均为s); 1.35 (1H, br t, 14.5Hz); 1.55 (3H, s); 1.55 (1H, d, 10.5Hz); 1.68 (1H, dd, 2.7和14.5Hz); 2.22 (1H dd, 3.9和16.0); 2.32 (2H, br t, 6.7Hz); 2.39 (1H, dd, 9.4和16.0Hz); 2.45 (2H, m); 2.90-2.98 (3H, m); 3.08-3.20 (3H, br s); 3.17 (3H, s); 3.40-3.55 (1H, m); 3.56 (3H, s); 3.72 (3H, s); 4.21 (1H, d, 8.6Hz); 4.72 (1H, d, 9.4Hz); 5.23 (1H, s); 6.49 (1H, d, 1.5Hz); 7.33 (1H, t, 1.5Hz) 和7.48 (1H, s)。

[0334] ¹³C-NMR (150MHz, CDCl₃, TMS): δ10.7; 14.7; 15.8; 20.1; 21.1; 23.8; 25.4; 29.4; 31.9; 32.2; 34.3; 35.8; 39.6; 40.0; 45.6; 45.8; 46.7; 51.9; 60.4; 69.5; 69.7; 78.9; 83.5; 110.2; 118.6; 126.9; 140.5; 142.4; 173.2; 174.7; 176.7。

[0335] 对于由6(phragmalin)形成Weinreb酰胺7需要非常独特条件的说明

[0336] 为了由6开始提供7,需要非常独特的条件;这意味着使用正确摩尔比的MeNHOMe HCl、Me₃Al和phragmalin,以及选择较窄范围的定时和适当的温度,如从下表中的12项实验(表示为#1-12)中显而易见的:

[0337]

#	条件	结果
1	20 mg 的 6, MeNHOMe HCl(4 当量), 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)(5 当量), DCM, 室温, 16 小时, 然后在 60°C 下加热 5 小时	回收 6; 未形成 7
2	20 mg 的 6, MeNHOMe HCl(6 当量), 处于甲苯中的 3 MMe ₃ Al (5 当量), DCM, 0°C 至室温, 30 分钟	回收 6; 未形成 7
3	20 mg 的 6, MeNHOMe HCl(12 当量), 处于甲苯中的 3 M Me ₃ Al (12 当量), DCM, 0°C 至室温, 16 小时	6:7=3:1(通过粗反应混合物的 ¹ H-NMR估计的摩尔比); 通过制备型 TLC 分离 7, 7 的产率为约 20%
4	20 mg 的 6, MeNHOMe HCl(20 当量), 处于甲苯中的 3 M Me ₃ Al (20 当量), DCM, 0°C 至室温, 2 天	6:7=14:1(通过粗反应混合物的 ¹ H-NMR估计的摩尔比)

[0338]

5	20 mg 的 6, MeNHOMe HCl(12 当量), 处于甲苯中的 3 M Me ₃ Al (15 当量), DCM, 0°C 至室温, 2 天	6:7=2.5:1(通过粗反应混合物的 ¹ H-NMR 估计的摩尔比)
6	20 mg 的 6, MeNHOMe HCl(10 当量), 处于甲苯中的 3 M Me ₃ Al* (20 当量), DCM, 0°C, 1 小时 *新鲜批次的 Me ₃ Al	6:7=1:10(通过粗反应混合物的 ¹ H-NMR 估计的摩尔比, 没有鉴别出其他显著的副产物)
7	100 mg 的 6, MeNHOMe HCl(10 当量), 处于甲苯中的 3 M Me ₃ Al (20 当量), DCM, 0°C 至室温, 60 分钟, 用 segnet 水溶液淬灭, 用 EtOAc 提取	产物的混合物, 如通过粗反应混合物的 ¹ H-NMR 所揭示的。
8	20 mg 的 6, MeNHOMe HCl(10 当量), 处于甲苯中的 3 M Me ₃ Al (10 当量), DCM, 室温, 40 分钟, 用 segnet 水溶液淬灭, 用 EtOAc 提取	产物的混合物, 如通过粗反应混合物的 ¹ H-NMR 所揭示的
9	20 mg 的 6, MeNHOMe HCl(10 当量), 处于甲苯中的 3 M Me ₃ Al (5 当量), DCM, 室温, 60 分钟, 用 segnet 水溶液淬灭, 用 EtOAc 提取	产物的混合物, 如通过粗反应混合物的 ¹ H-NMR 所揭示的。
10	20 mg 的 6, MeNHOMe HCl(10 当量), 处于甲苯中的 3 M Me ₃ Al (20 当量), DCM, 室温, 30 分钟, 用 segnet 水溶液淬灭, 用 DCM 提取	6:7=1:1(通过粗反应混合物的 ¹ H-NMR 估计的摩尔比), 通过制备型 TLC 分离 7, 7 的产率为约 40%。
11	100 mg 的 6, MeNHOMe HCl(10 当量), 处于甲苯中的 3 M Me ₃ Al (20 当量), DCM, 室温, 30 分钟, 用 segnet 水溶液淬灭, 用 DCM 提取	通过快速层析法分离 7, 7 的产率为 51%。
12	200 mg 的 6, MeNHOMe HCl(10 当量), 处于甲苯中的 3 M Me ₃ Al (20 当量), DCM, 室温, 30 分钟, 用 segnet 水溶液淬灭, 用 DCM 提取	通过快速层析法分离 7, 7 的产率为 45%(还回收 34%的 6)、

[0339] 需要注意的是, 对于在上表中的实验#12, 回收了34%的起始材料, 物质6 (phragmalin), 其可以再次进入上述过程, 从而当它被反复地重复时可有效地增加7的总产率, 超过上述过程45%的产率。

[0340] 需要注意的是, 反应并不使用DBU作为催化剂来进行; 它仅仅当Me₃Al用作催化剂时进行。此外, MeNHOMe HCl与Me₃Al的比率是关键 (最好比率是1:2的摩尔比率) 以及温度和时间是关键; 最好的温度和时间是室温和短反应时间 (30分钟至1小时); 其他摩尔比率或温度会形成副产物, 或根本不允许进行反应。

[0341] 化合物8

[0342] 向处于DMF (二甲基甲酰胺) (3mL) 中的化合物7 (97mg, 0.16mmol) 和咪唑 (163mg, 2.4mmol) 的溶液中添加TESCl (三乙基甲硅烷基氯) (268μl, 1.6mmol), 然后搅拌混合物过夜。向此反应混合物中添加水 (20mL) 并将产物吸出放入EtOAc (30mL) 中。分离水相并用水

(3x15mL) 洗涤有机相, 然后经 Na_2SO_4 来干燥。在真空中蒸发溶液并在硅胶上通过快速层析, 用轻石油醚和EtOAc (2:1) 的混合物加以洗脱来纯化残余物, 从而产生化合物8 (91mg, 70%), 为无色油。

[0343] HRMS (M+H)⁺: 834.4638, $\text{C}_{43}\text{H}_{72}\text{NO}_{11}\text{Si}_2$ 理论值 834.4644。

[0344] ^1H -NMR (CDCl_3 , TMS): δ 0.46–0.53 (6H, m); 0.69–0.80 (6H, m); 0.89 (9H, t, 8.0Hz); 0.92 (3H, s); 1.03 (9H, t, 7.8Hz); 1.05 (3H, s); 1.10–1.30 (1H, m); 1.17 (3H, s); 1.49 (3H, s); 1.54–1.64 (3H, m); 1.74–1.79 (2H, m); 2.17 (1H, dd, 3.9 and 14.9Hz); 2.29–2.38 (1H, m); 2.43 (1H, m); 2.68 (1H, d, 14.9Hz); 2.75 (1H, s); 2.86 (1H, dd, 3.9 and 9.4Hz); 3.15 (3H, s); 3.28 (1H, d, 9.8Hz); 3.46 (1H, s); 3.53 (3H, s); 3.72 (3H, s); 3.80 (1H, br t, 13Hz); 4.50 (1H, s); 5.19 (1H, s); 6.45 (1H, s); 7.33 (1H, s) and 7.39 (1H, s)。

[0345] 需要注意的是, 在碳2和30处 [如在以上给出的结构 (2a) 中的原子编号] 的任何羟基上7到8的转化中, 由本实施例提供的在碳17和碳3处的羟基的保护是本发明的重要特征, 因为这允许在以下步骤中 (即8到9的转化) 实施Weinreb酰胺的水解, 从而形成游离羧酸以及在位置30处形成具有羟基的新内酯环 (使用EDCI [1-乙基-3 (3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺]); 在没有在位置17处的羟基的这种区域选择性保护的情况下, 将发生在起始位置处的内酯环的重新形成。

[0346] 化合物9 (A.1-2105)

[0347] 向处于THF (四氢呋喃) (4mL) 中的化合物8 (40mg, 0.048mmol) 的溶液中添加10M氢氧化钾水溶液 (KOH) (24.5 μ l, 0.24mmol)。在室温下搅拌混合物24小时, 然后向其中添加5%硫酸氢钾水溶液 (KHSO_4) (10mL)。用EtOAc (3x10mL) 来提取混合物, 经 Na_2SO_4 来干燥合并的有机相, 然后过滤和蒸发。将残余物溶解于MeOH (甲醇) (2mL) 中并将HOBt (1-羟基苯并三唑) (21mg, 0.16mmol) 加入溶液, 接着DMAP (4-二甲基氨基吡啶) (20mg, 0.16mmol) 和EDCI [1-乙基-3 (3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺] (31mg, 0.16mmol)。在室温下搅拌反应混合物6小时, 然后向其中添加5% KHSO_4 水溶液 (10mL)。用EtOAc (2x10mL) 来提取混合物, 并经 Na_2SO_4 来干燥合并的有机相。蒸发溶剂并在硅胶上通过径向层析, 用轻石油醚和EtOAc (1:1) 的混合物进行洗脱来纯化残余物, 从而产生化合物9 (9.1mg, 28%), 为无色油。

[0348] 注意1: 重复此步骤另外4次, 用34–44mg化合物8开始, 以将其优化, 改变10M KOH水溶液的量 (5至15当量) 而没有HOBt, 其中化合物9的产率为20至63%。

[0349] 注意2: 出人意外地, 该方法产生在碳3处的羟基官能团的区域选择性去保护, 其允许在接下来的步骤中通过在此位置处的乙酰化作用来获得所期望的化合物10。

[0350] HRMS (M+H)⁺: 675.3211, $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{O}_{11}\text{Si}$ 理论值 675.3200。

[0351] ^1H -NMR (600MHz, CDCl_3 , TMS): δ 0.46–0.53 (6H, m); 0.88 (9H, t, 7.8Hz); 1.01 (3H, s); 1.10–1.30 (1H, m); 1.13 (3H, s); 1.20 (3H, s); 1.64 (3H, s); 1.65 (1H, d, 11.0Hz); 1.75–1.95 (4H, m); 1.99 (1H, dd, 3.1和9.0Hz); 2.28 (1H, dd, 3.1和16.4Hz); 2.35–2.40 (1H, m); 2.45 (1H, dd, 9.8和16.0Hz); 2.72 (1H, s); 2.73–2.78 (2H, m); 3.25 (1H, dd, 3.1和18.8Hz); 3.65 (1H, s); 3.70 (3H, s); 4.96 (1H, s); 5.39 (1H, s); 6.44 (1H, s); 7.36 (1H, s) 和 7.55 (1H, s)。

[0352] ^{13}C -NMR (150MHz, CDCl_3 , TMS): δ 4.8; 5.2; 5.3; 6.6; 6.8; 7.0; 14.8; 15.6; 21.0; 21.4; 23.9; 27.4; 29.5; 34.0; 36.0; 36.2; 39.5; 39.9; 45.4; 45.7; 51.8; 69.5; 74.6; 78.5; 81.0; 83.3; 84.6; 84.7; 110.6; 118.5; 124.7; 141.2; 142.5; 169.4; 173.1。

[0353] 化合物10 (AI-2106)

[0354] 向处于DCM (2mL) 中化合物9 (23mg, 0.034mmol) 的溶液中添加DMAP (17mg, 0.016mmol), 接着Ac₂O (乙酸酐) (65μL, 0.68mmol)。在室温下搅拌反应混合物4小时, 然后添加1M碳酸氢钠水溶液 (NaHCO₃) (10mL)。用EtOAc (3x10mL) 来提取混合物, 并经Na₂SO₄来干燥合并的有机相, 然后过滤和蒸发。在硅胶上通过径向层析用轻石油醚和EtOAc (1:1) 的混合物加以洗脱来纯化残余物, 从而产生化合物10 (22.5mg, 92%), 为无色油。

[0355] HRMS (M+H)⁺: 717.2998, C₃₇H₅₃O₁₂Si 理论值 717.3306。

[0356] ¹H-NMR (600MHz, CDCl₃, TMS) δ: 0.45–0.61 (6H, m); 0.89 (9H, t, 8.0Hz); 0.92 (3H, s); 1.10–1.30 (1H, m); 1.12 (3H, s); 1.21 (3H, s); 1.64 (3H, s); 1.65–1.90 (4H, m); 1.91 (1H, d, 11.0Hz); 1.94 (1H, dd, 3.1和8.2Hz); 2.19 (1H, d, 15.6Hz); 2.22 (3H, s); 2.42 (1H, m); 2.44 (1H, dd, 10.6和16.8Hz); 2.78 (1H, dd, 8.2和18.0Hz); 2.85 (1H, dd, 2.3和10.6Hz); 3.30 (1H, dd, 3.1和18.4Hz); 3.67 (H, s); 4.83 (1H, s); 4.91 (1H, s); 5.24 (1H, s); 6.44 (1H, s); 7.36 (1H, s) 和 7.46 (1H, s)。

[0357] 化合物11 (GL-1203)

[0358] 在室温下搅拌处于DCM和TFA (三氟乙酸) (2mL, 比率为10:1) 的混合物中的化合物10 (8mg, 0.011mmol) 的溶液18小时, 然后蒸发。在硅胶上通过径向层析用轻石油醚和EtOAc (2:1) 的混合物进行洗脱来纯化残余物, 从而产生化合物11 (4mg, 51%), 为无色油。

[0359] HRMS (M+H)⁺: 699.2256, C₃₃H₃₈F₃O₁₃ 理论值 699.2264。

[0360] ¹H-NMR (600MHz, CDCl₃, TMS) δ: 0.96 (3H, s); 1.17 (3H, s); 1.31 (3H, s); 1.3–1.5 (2H, m); 1.66 (3H, s); 1.84 (1H, d, 11.0Hz); 1.96 (1H, d, 11.0Hz); 1.9–2.1 (2H, m); 2.11 (1H, dd, 1, 2和9.0Hz); 2.21 (3H, s); 2.30 (1H, dd, 2.8和 16.4Hz); 2.49 (1H, dd, 9.4和16.0Hz); 2.78 (1H, s); 2.86 (1H, dd, 9.0和18.4Hz); 2.92 (1H, dd, 2.7和9.8Hz); 2.99 (1H, dd, 1.6和18.4Hz); 3.73 (3H, s); 4.87 (H, s); 5.31 (1H, s); 6.09 (1H, s); 6.45–6.47 (1H, m); 7.42 (H, s) 和 7.72 (1H, s)。

[0361] ¹³C-NMR (150MHz, CDCl₃, TMS) δ: 14.7; 15.6; 20.5; 21.1; 21.6; 23.7; 27.2; 31.2; 33.8; 37.3; 38.4; 39.7; 45.4; 45.6; 45.9; 52.0; 74.6; 75.0; 77.8; 79.3; 82.7; 83.8; 84.7; 108.8; 114.3; 118.9; 119.3; 142.1; 143.5; 156.5; 167.5; 170.2; 172.6。

[0362] 化合物12 (GL-1243)

[0363] 将乙酸酐 (10μL, 0.105mmol) 加入处于DCM (1mL) 中的化合物10 (3mg, 0.0042mmol) 的溶液中, 接着TFA (0.1mL)。在室温下搅拌混合物3小时, 然后在真空中蒸发。将饱和NaHCO₃ (2mL) 加入残余物并用EtOAc (2x2mL) 来提取产物。经Na₂SO₄来干燥提取物, 然后过滤和蒸发。在硅胶上通过径向层析用HEX和EtOAc (1:1) 的混合物进行洗脱来纯化残余物, 从而产生化合物12 (2.2mg, 69%, 为无色油)。

[0364] HRMS (M+H)⁺: 759.3406, C₃₉H₅₅O₁₃Si 理论值 759.3412。

[0365] ¹H-NMR (600MHz, CDCl₃, TMS) δ: 0.44–0.56 (6H, m); 0.88 (9H, t, 8.0Hz); 0.94 (3H, s); 1.10–1.30 (1H, m); 1.12 (3H, s); 1.20 (3H, s); 1.63 (3H, s); 1.64–1.80 (2H, m); 1.77 (1H, d, 11.0Hz); 1.82–1.90 (1H, m); 1.93 (1H, dd, 2.3和8.6Hz); 1.98 (1H, d, 11.3Hz); 2.11 (3H, s); 2.17 (1H, dd, 2.3和16.0Hz); 2.26 (3H, s); 2.45 (1H, dd, 10.6和16.8Hz); 2.77 (1H, dd, 9.0和18.4Hz); 2.81 (1H, dd, 2.0和10.6Hz); 3.42 (1H, dd, 2.7和18.4Hz); 3.66 (3H, s); 4.87 (1H,

s); 5.45 (2H, s); 6.46 (H, s); 7.35 (1H, s) 和 7.48 (1H, s)。

[0366] ^{13}C -NMR (150MHz, CDCl_3 , TMS): 84.9; 5.2; 5.3; 6.6; 6.8; 7.0; 14.8; 16.0; 21.0; 20.9; 21.6; 21.8; 23.6; 24.8; 27.3; 30.4; 33.3; 35.8; 39.6; 40.4; 44.0; 46.2; 52.0; 70.6; 66.4; 74.7; 80.2; 80.9; 81.1; 83.7; 84.7; 110.8; 118.4; 125.3; 141.2; 142.6; 168.8; 170.0; 172.5。

[0367] 由phragmalin开始的7、8和GL-1203的总产率的计算

[0368] 基于在实施例3的每个步骤中的最大产率, SAE5和R306的近似产率如下:

步骤	最大产率% (分数)
化合物 6→化合物 7	45% (0.45)
[0369] 化合物 7→化合物 8	70% (0.7)
化合物 8→化合物 9	63% (0.63)
化合物 9→化合物 10	92% (0.92)
化合物 10→化合物 11 (GL-1203)	51% (0.51)

[0370] 由此我们可以计算由phragmalin开始的GL-1203的总产率如下:

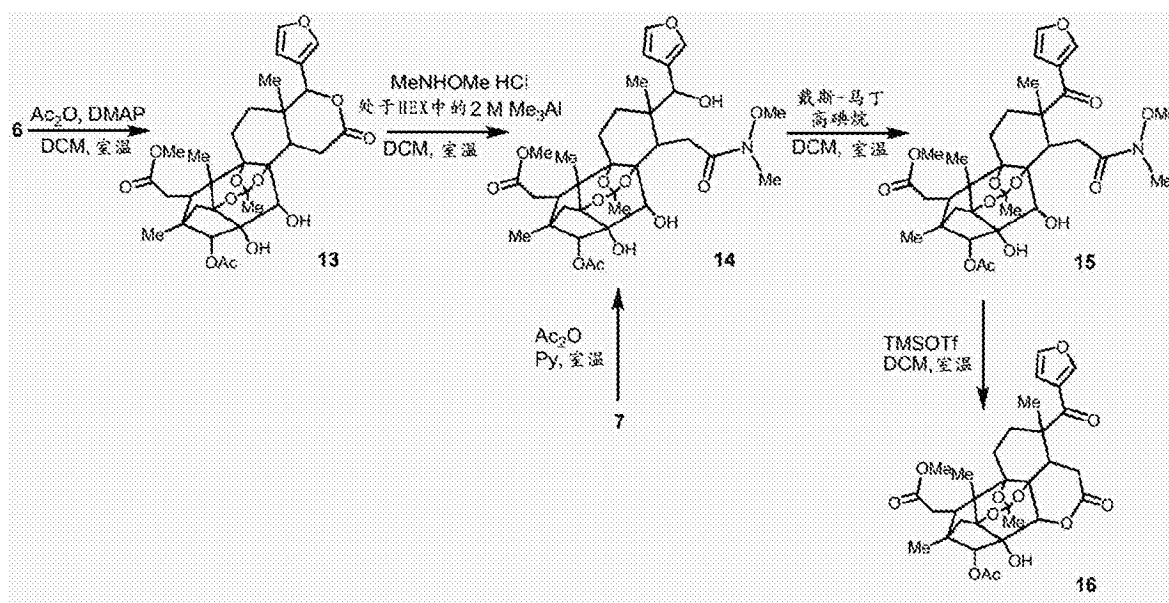
[0371] 7的产率: 0.45 (45%)

[0372] 8的产率: $0.45 \times 0.70 = 0.315$ (31.5%)

[0373] GL-1203的产率: $0.45 \times 0.70 \times 0.63 \times 0.92 \times 0.51 = 0.0931$ (9.31%)。

[0374] 实施例2, 通过酰化phragmalin由Phragmalin开始合成结构 (5) 的化合物

[0375]



方案 2

[0376] 步骤概要示于方案2。

[0377] 化合物13

[0378] 将乙酸酐 (0.17ml, 1.8mmol) 和 DMAP (4.4mg, 0.036mmol) 加入处于 DCM (5mL) 中的化合物 6 (phragmalin) (100mg, 0.18mmol) 的溶液。在室温下搅拌混合物 2 小时, 然后在 5% KHSO_4 水溶液 (10mL) 和 EtOAc (10mL) 之间分配。分离有机相并经 Na_2SO_4 来干燥。过滤和蒸发提

取物并在硅胶上通过径向层析用HEX和EtOAc (1:1, 然后1:0) 的混合物进行洗脱来纯化残余物, 从而产生化合物13 (75mg, 68%), 为无色油。

[0379] HRMS (M+H)⁺: 603.2444, C₃₁H₃₉O₁₂理论值603.2441。

[0380] ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): δ0.94 (3H, s); 1.07 (3H, s); 1.14 (3H, s); 1.20–1.30 (1H, m); 1.59 (1H, d, 11.0Hz); 1.63 (3H, s); 1.73 (1H, d, 11.0Hz); 1.92 (1H, d, 11.0Hz); 1.96–1.99 (1H, m); 2.11 (3H, s); 2.26 (1H, dd, 3.1和16.4Hz); 2.42 (2H, m); 2.46 (1H, dd, 9.4和16.4Hz); 2.63 (1H, dd, 10.2和19.6Hz); 2.86 (1H, s); 3.09 (1H, dd, 2.7和9.4Hz); 3.21 (1H, d, 7.4Hz); 3.40 (1H, dd, 1.6和19.2Hz); 3.71 (3H, s); 4.57 (1H, d, 7.4Hz); 4.70 (1H, s); 5.54 (1H, s); 6.49 (1H, d, 1.6Hz); 7.42 (1H, t, 1.8Hz) 和7.52 (1H, s)。

[0381] 需要注意的是, 6到13的转化是在碳2和30处的羟基上在位置3的碳处羟基的区域选择性酰化的实施例; 该区域选择性酰化是必要的以提供在碳3处羟基的保护, 因为当它未被保护时, 在以下氧化步骤 (参见下文) 中它导致在碳3处羟基的不应有的氧化, 这导致整个phragmalin骨架的破坏。此外, 留下在碳30处的羟基未受影响的区域选择性酰化是必要特征以允许用此羟基关闭内酯环 (参见下文)。因此, 在此步骤中显示的区域选择性酰化和如描述于本专利上文的其概述是由本发明提供的重要特征, 其不是由任何现有技术可预见的。[原子编号如在前面结构 (2b) 中。]

[0382] 化合物14

[0383] 方法A, 从化合物7开始: 在室温下搅拌处于吡啶 (Py) (2mL) 和乙酸酐 (0.65mL) 的混合物中的化合物7 (65mg, 0.1mmol) 的溶液11小时。用 10% KHSO₄ (20mL) 稀释混合物并将产物吸出放入EtOAc (10mL)。分离有机相, 经Na₂SO₄来干燥, 并蒸发。在硅胶上通过径向层析用EtOAc进行洗脱来纯化产物, 从而产生化合物14 (15mg, 22%), 为无色油。

[0384] 方法B, 由化合物13开始: 在冰浴中冷却处于DCM (10mL) 中的MeNHOMe HCl (121mg, 1.24mmol) 的悬浮液, 并向其中滴加处于HEX (1.24mL, 2.48mmol) 中的2M Me₃Al。在添加完成以后, 除去冷却浴并搅拌反应15分钟。在冰浴中再次冷却混合物并向其中添加处于DCM (5mL) 中的化合物13 (75mg, 0.124mmol) 的溶液。除去冷却浴并在室温下搅拌反应混合物30分钟, 然后在冰浴中再次冷却。添加罗谢尔盐的水溶液 (100mL) 并分离有机相。用EtOAc (3x20mL) 来提取水相并经Na₂SO₄来干燥合并的有机相。在真空中蒸发溶液并在硅胶上通过快速层析用EtOAc进行洗脱来纯化残余物, 从而产生化合物14 (27mg, 33%), 为无色油。

[0385] HRMS (M+H)⁺: 664.2959, C₃₃H₄₆NO₁₃理论值664.2969。

[0386] ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): δ0.93 (3H, s); 1.10和1.11 (共计6H, 均为s); 1.40 (1H, 宽t, 14.9Hz); 1.56 (3H, s); 1.60–1.73 (2H, m); 1.85 (1H, dt, 2.8和14.6Hz); 1.90 (1H, d, 11.0Hz); 2.16–2.26 (1H, m); 2.21 (3H, s); 2.37–2.46 (2H, m); 2.45 (1H, m); 2.84–3.08 (4H, m); 3.18 (3H, s); 3.40–3.54 (2H, m); 3.66 (3H, s); 3.71 (3H, s); 4.54 (1H, d, 8.4Hz); 4.72 (1H, s); 5.21 (1H, s); 6.53 (1H, d, 1.5Hz); 7.37 (1H, t, 1.5Hz) 和7.48 (1H, s)。

[0387] 化合物15

[0388] 将处于DCM (0.18mL, 0.069mmol) 中的戴斯-马丁高碘烷 (1,1,1-三乙酰氧基-1,1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3 (1H)-酮) 的0.39M溶液加入处于DCM (1.8mL) 中的化合物14 (15mg, 0.023mmol) 的溶液。在室温下搅拌反应混合物30分钟, 然后用10%连二亚硫酸钠水溶液 (Na₂S₂O₄) (10mL) 加以稀释。用EtOAc (3x10mL) 来提取产物并经Na₂SO₄来干燥合并的有机相。

蒸发提取物并在硅胶上通过径向层析用EtOAc进行洗脱来纯化残余物,从而产生化合物15 (8.2mg, 54%), 为无色油。

[0389] HRMS (M+H)⁺: 662.2807, C₃₃H₄₄NO₁₃理论值662.2812。

[0390] ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): δ 0.92 (3H, s); 1.14 (3H, s); 1.24-1.27 (4H, m); 1.52 (3H, s); 1.70 (1H, d, 11.0Hz); 1.73 (1H, dt, 4.3和14.9Hz); 1.88 (1H, d, 10.6Hz); 2.17 (3H, s); 2.28 (1H, dd, 3.5和16.0Hz); 2.32-2.54 (3H, m); 2.43 (2H, m); 2.69 (1H, br t, 4.3Hz); 2.92-3.00 (2H, m); 3.13 (3H, s); 3.61 (3H, s); 3.62 (3H, s); 3.70-3.77 (1H, m); 4.43 (1H, d, 6.7Hz); 4.66 (1H, s); 6.80 (1H, d, 2.0Hz); 7.42 (1H, t, 1.2Hz) 和 8.00 (1H, s)。

[0391] 化合物16 (SAE6)

[0392] 将三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯 (TMSOTf) (7μL, 0.038mmol) 加入处于DCM (1mL) 中的化合物15 (5mg, 0.0076mmol) 的溶液。在室温下搅拌混合物17小时并用饱和NaHCO₃水溶液 (3mL) 加以稀释。用EtOAc (3x3mL) 来提取产物并经Na₂SO₄来干燥合并的有机相。蒸发提取物并在硅胶上通过制备型TLC用EtOAc进行洗脱来纯化残余物,从而产生化合物16 (2mg, 44%), 为无色油。

[0393] 注意: 重复反应另外两次, 从7-14mg的化合物15开始, 以及反应时间是2小时。化合物16的产率是43%。使用ZnCl₂或BF₃·Et₂O或THF和5% KHSO₄水溶液的混合物来代替TMSOTf, 并不产生所期望的产物16。

[0394] HRMS (M+H)⁺: 601.2280, C₃₁H₃₇O₁₂理论值601.2285。

[0395] ¹H-NMR (600MHz, CDCl₃, TMS): δ 0.91 (3H, s); 1.11 (3H, s); 1.49 (3H, s); 1.20-1.40 (1H, m); 1.67 (3H, s); 1.78-1.85 (2H, m); 1.93 (1H, d, 11.0Hz); 1.96 (1H, dd, 3.9和8.6Hz); 2.11 (1H, dd, 3.1和16.0Hz); 2.15-2.22 (2H, m); 2.29 (3H, s); 2.31-2.36 (1H, m); 2.61 (1H, dd, 3.5和9.8Hz); 2.73 (1H, dd, 3.1和17.6Hz); 2.79 (1H, dd, 8.2和17.6Hz); 2.89 (1H, s); 3.54 (3H, s); 4.82 (1H, s); 5.41 (1H, s); 7.43 (1H, s); 7.43 (1H, s) 和 8.08 (1H, s)。

[0396] ¹³C-NMR (150MHz, CDCl₃, TMS): δ 14.7; 15.4; 20.8; 21.3; 23.6; 24.8; 24.9; 28.0; 31.6; 33.7; 36.5; 39.9; 44.9; 45.9; 48.9; 51.4; 51.5; 79.8; 74.9; 77.7; 83.1; 84.0; 84.4; 109.8; 118.9; 124.3; 143.3; 146.8; 168.8; 172.2; 199.0。

[0397] 由phragmalin开始的14、15和SAE6的总产率的计算

[0398] 基于在实施例3的每个步骤中的最大产率, SAE5和R306的近似产率如下:

[0399]

步骤	最大产率% (分数)
化合物6→化合物13	68% (0.68)
化合物13→化合物14; 方法B	33% (0.33)
化合物14→化合物15	54% (0.54)
化合物15→化合物16 (SAE6)	44% (0.44)

[0400] 由此我们可以计算从phragmalin开始的化合物14、15和SAE6的总产率如下:

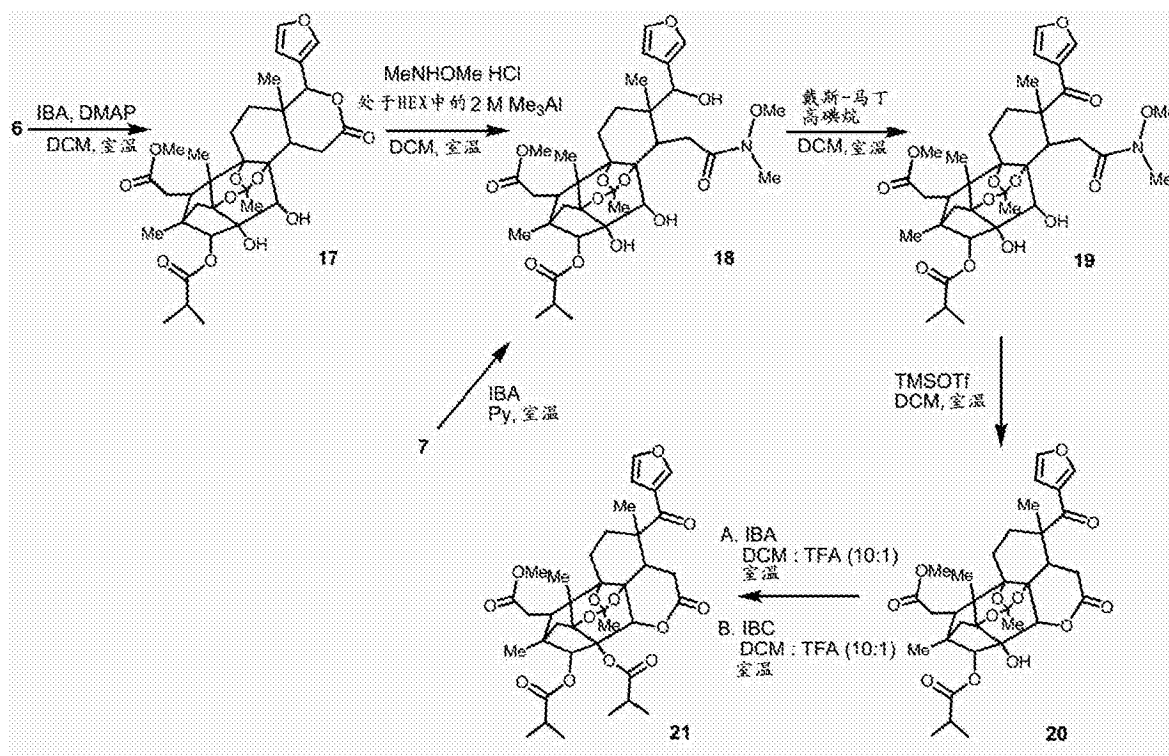
[0401] 14的产率: $0.68 \times 0.33 = 0.2244$ (22.44%)

[0402] 15的产率: $0.68 \times 0.33 \times 0.54 = 0.1211$ (12.11%)

[0403] SAE6的产率: $0.68 \times 0.33 \times 0.54 \times 0.44 = 0.0533$ (5.33%)。

[0404] 实施例3, 通过异丁酰化phragmalin从pfragmalin开始合成结构 (5) 的化合物

[0405]



方案 3

[0406] 步骤概要示于方案3。

[0407] 化合物17

[0408] 将异丁酸酐 [IBA; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}_2\text{O}$] (0.3 mL, 1.8 mmol) 和 DMAP (4.4 mg, 0.036 mmol) 加入处于 DCM (5 mL) 中的化合物 6 (phragmalin) (100 mg, 0.18 mmol) 的溶液。在室温下搅拌混合物 2 小时, 然后在 5% KHSO_4 水溶液 (10 mL) 和 EtOAc (10 mL) 之间分配。分离有机相并经 Na_2SO_4 加以干燥。过滤和蒸发提取物, 并在硅胶上通过径向层析用 HEX 和 EtOAc (1:1, 然后 1:0) 的混合物进行洗脱来纯化残余物, 从而产生化合物 17, 为无色油。

[0409] 注意: 由 100 至 200 mg 的化合物 6 开始, 重复该反应 5 次, 化合物 17 的产率为 56% 至 93%。

[0410] HRMS (M+H)⁺: 631.2751, $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_{12}$ 理论值 631.2754。

[0411] ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 0.94 (3H, s); 1.04 (3H, s); 1.15 (3H, s); 1.17–1.19 (1H, m); 1.20 (6H, dd, 2.3 和 7.0 Hz); 1.62–1.65 (1H, m); 1.63 (3H, s); 1.74 (1H, d, 10.6 Hz); 1.93 (1H, d, 10.6 Hz); 1.97 (1H, dd, 1.6 和 10.2 Hz); 2.26 (1H, dd, 2.7 和 16.4 Hz); 2.47 (1H, dd, 9.4 和 16.4 Hz); 2.43 (2H, m); 2.59 (1H, 七重峰, 7.0 Hz); 2.62 (1H, dd, 10.2, 19.2 Hz); 2.86 (1H, t, 3.5 Hz); 3.11 (1H, dd, 2.7 和 9.4 Hz); 3.19 (1H, d, 7.0 Hz); 3.41 (1H, dd, 1.6 和 19.2 Hz); 3.70 (3H, s); 4.58 (1H, d, 7.0 Hz); 4.69 (1H, s); 5.55 (1H, s); 6.48 (1H, d, 1.6 Hz); 7.42 (1H, t, 1.6 Hz) 和 7.51 (1H, s)。

[0412] ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 14.3; 16.0; 18.5; 18.9; 19.9; 21.2; 25.2; 27.1; 29.1; 33.7; 34.4; 34.5; 37.2; 39.5; 42.2; 45.3; 45.6; 52.0; 69.1; 77.8; 78.4; 82.7; 84.1; 86.1; 86.8; 109.6; 119.0; 121.4; 140.2; 142.8; 171.1; 172.9; 175.9。

[0413] 化合物18

[0414] 方法A,由化合物7开始:在室温下搅拌处于Py (2mL) 和IBA (0.166mL, 1.0mmol) 的混合物中的化合物7 (65mg, 0.1mmol) 的溶液11小时。用10%KHSO₄ (20mL) 来稀释混合物并将产物吸出放入EtOAc (10mL)。分离有机相,经Na₂SO₄加以干燥并蒸发。在硅胶上通过径向层析用EtOAc进行洗脱来纯化产物,从而产生化合物18,为无色油。然而,由于形成许多副产物,按照此路线的化合物18的产率较低。

[0415] 方法B,由化合物17开始:在冰浴中冷却处于DCM (10mL) 中的MeNHOMe HCl (121mg, 1.24mmol) 的悬浮液,并向其中滴加处于HEX (1.24mL, 2.48mmol) 中的2M Me₃Al。在添加完成以后,除去冷却浴并搅拌反应15分钟。在冰浴中再次冷却混合物并向其中添加处于DCM (5mL) 中的化合物17 (75mg, 0.119mmol) 的溶液。除去冷却浴并在室温下搅拌反应混合物30分钟,然后在冰浴中再次冷却。添加罗谢尔盐的水溶液 (100mL) 并分离有机相。用EtOAc (3x20mL) 来提取水相并经Na₂SO₄来干燥合并的有机相。在真空中蒸发溶液并在硅胶上通过快速层析用EtOAc进行洗脱来纯化残余物,从而产生化合物18,为无色油。

[0416] 注意:将按照本实施例的方法B的原理的反应重复另外13次,其中系统地改变Me₃Al与MeNHOMe HCl的摩尔比率,用100至200mg化合物17开始,并使用在室温下30分钟至16小时的反应时间;化合物18的产率最大达到39%。

[0417] 注意:为了本专利的目的,为了获得化合物18,相对于由化合物7开始的实施例的方法A,由化合物17开始的本实施例的方法B是优选的。

[0418] HRMS (M+H)⁺: 692.3287, C₃₅H₅₀NO₁₃理论值692.3282。

[0419] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS): δ 0.93 (3H, s); 1.09 (3H, s); 1.11 (3H, s); 1.26 (6H, dd, 7.0和8.6Hz); 1.44 (1H, 宽t, 14.9Hz); 1.56 (3H, s); 1.69-1.77 (2H, m); 1.83-1.90 (1H, m); 1.91 (1H, d, 10.6Hz); 2.24 (1H, dd, 2.7和16.4Hz); 2.40-2.47 (2H, m); 2.67 (1H, 七重峰, 7.0Hz); 2.83 (1H, br s); 2.85 (1H, br s); 2.86 (1H, s); 2.96 (1H, dd, 5.9和15.7Hz); 3.07 (1H, dd, 2.3和10.2Hz); 3.17 (3H, s); 3.38 (1H, d, 9.0Hz); 3.48 (1H, bs); 3.66 (3H, s); 3.71 (3H, s); 4.58 (1H, d, 8.6Hz); 4.72 (1H, s); 5.17 (1H, d, 3.1Hz); 6.53 (1H, d, 1.6Hz); 7.37 (1H, t, 1.6Hz) 和 7.49 (1H, s)。

[0420] ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, TMS): δ 14.3; 15.9; 18.9; 20.0; 23.4; 20.8; 25.4; 29.0; 29.7; 32.2; 32.6; 34.0; 34.4; 37.2; 39.6; 40.0; 45.3; 45.5; 46.0; 51.9; 61.3; 70.0; 70.6; 78.1; 83.1; 84.0; 86.8; 88.4; 110.3; 118.6; 126.9; 140.0; 142.3; 172.7; 176.3。

[0421] 为了由17开始形成Weinreb酰胺18需要非常独特的条件的说明

[0422] 为了从17提供18,需要非常独特的条件;这意味着使用正确摩尔比的MeNHOMe HCl、Me₃Al和17,以及选择较窄范围的定时,如从下表中的12项实验(表示为#1-10)中显而易见的。(实验条件如下:对于所有12项实验,25mg化合物17;对于实验#1-10,MeNHOMe HCl:Me₃Al是变化的,如在下面的表中所示;所有其他条件如上文“方法B,从化合物17开始”)中所详述的。此外,在实验#11中,Me₃Al替代为Me₂AlCl以及在实验#12中,Me₃Al替代为Et₃Al;所有其他条件是按照“方法B,从化合物17开始”。

[0423]

#	试剂	MeNHOMe HCl	时间,小时	18的产率,%	17的回收率,%
1	Me ₃ Al (2当量)	1.5当量	0.5	0	87

2	Me ₃ Al (10当量)	5当量	1	14	70
3	Me ₃ Al (10当量)	5当量	1.5	37	26
4	Me ₃ Al (10当量)	5当量	16	0	并不打算回收17
5	Me ₃ Al (10当量)	5当量	16	11	14
6	Me ₃ Al (20当量)	10当量	0.5	39	28
7	Me ₃ Al (20当量)	10当量	1	32	35
8	Me ₃ Al (20当量)	10当量	1.5	0	98
9	Me ₃ Al (20当量)	10当量	2	0	93
10	Me ₃ Al (30当量)	15当量	1	12	39
11	Me ₂ AlCl (6当量)	5当量	1	0	82
12	Et ₃ Al (10当量)	5当量	6	0	73

[0424] 因此,如从表中所看到的,在使用低当量的Me₃Al和MeNHOMe HCl的情况下未形成所期望的产物18,而在使用高当量的Me₃Al和MeNHOMe HCl的情况下产率则急剧下降。Me₃Al:MeNHOMe HCl的最佳比率是2:1并存在较窄的时间窗口,这取决于Me₃Al:MeNHOMe HCl的摩尔比率。在太短时间的情况下未形成所期望的产物18,同样在太长反应时间的情况下也未形成所期望的产物18。对于实验#6,实现18的最高产率,39%。需要注意的是,对于实验#6,回收了28%的起始材料17,其可以再次进入该过程中,从而当将它反复地重复时,有效地增加18的总产率,超过上述过程39%的产率。

[0425] 还要注意的,交换Me₃Al与Me₂AlCl (#11) 或与Et₃Al (#12) 作为催化剂是不成功的;这进一步表明,为了进行反应以产生所期望的产物18,对添加剂有严格要求。

[0426] 化合物19 (LG-1725)

[0427] 将处于DCM (0.18mL, 0.069mmol) 中的戴斯-马丁高碘烷的0.39M溶液加入处于DCM (1.8mL) 中的化合物18 (15mg, 0.022mmol) 的溶液。在室温下搅拌反应混合物30分钟并用10%Na₂S₂O₄水溶液 (10mL) 加以稀释。用EtOAc (3x10mL) 来提取产物并经Na₂SO₄来干燥合并的有机相。蒸发 提取物并在硅胶上通过径向层析用EtOAc进行洗脱来纯化残余物,从而产生化合物19,为无色油。

[0428] 注意:重复该反应6次,由23-49mg的化合物18开始,使用在室温下30分钟至1小时的反应时间,化合物19的产率为54-90%。

[0429] HRMS (M+H)⁺:690.3129, C₃₅H₄₈NO₁₃理论值690.3126。

[0430] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS): δ0.86 (3H, s); 1.12 (3H, s); 1.20 (6H, dd, 1.6和7.0Hz); 1.51 (3H, s); 1.55 (3H, s); 1.71 (1H, d, 11.0Hz); 1.83-1.98 (3H, m); 2.20-2.27 (2H, m); 2.24 (1H, m); 2.36-2.45 (2H, m); 2.61 (1H, 七重峰, 7.0Hz); 2.74 (1H, t, 4.7Hz); 2.87 (1H, dd, 3.1和9.4Hz); 3.03-3.12 (1H, m); 3.14 (3H, s); 3.57 (3H, s); 3.65 (3H, s); 3.70 (1H, bs); 4.11 (1H, bs); 4.35 (1H, d, 5.1Hz); 4.69 (1H, s); 6.76 (1H, d, 2.0Hz); 7.42 (H, t, 1.6Hz) 和8.0 (1H, s)。

[0431] ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, TMS): δ14.6; 15.9; 18.6; 18.8; 20.7; 24.8; 25.5; 28.3; 31.3; 32.4; 34.2; 34.4; 36.8; 39.6; 44.4; 45.2; 45.7; 50.4; 51.7; 61.2; 68.7; 78.1; 83.7; 84.2; 86.2; 87.6; 110.6; 118.7; 125.9; 143.1; 146.9; 171.1; 172.8; 175.9和200.7。

[0432] 在配备有HiChrom LiChrospher RP18-5 (4.6x250mm) 柱的Waters系统

(Millenium32工作站,2690分离模块,996光电二极管阵列检测器)上进行LG-1725的分析HPLC。流速是0.3mL/分钟,在220nm下进行UV检测,用于纯度控制,洗脱液为MeCN/水,在45分钟期间梯度为37%至100%的MeCN。洗脱LG-1725,时间为18.57分钟;纯度优于95%(图5);UV吸收最大值在198.4和258.5nm处。

[0433] 化合物20 (SAE5)

[0434] 将TMSOTf (7 μ L,0.038mmol)加入处于DCM(1mL)中的化合物19(5mg,0.0072mmol)的溶液。在室温下搅拌混合物17小时并用NaHCO₃饱和水溶液(3niL)加以稀释。用EtOAc(3x3mL)来提取产物并经Na₂SO₄来干燥合并的有机相。蒸发提取物并在硅胶上通过制备型TLC用EtOAc进行洗脱来纯化残余物,从而产生化合物20(SAE5),为无色油。

[0435] 注意:重复该反应4次,从21-39mg化合物19开始,反应时间仅为30分钟。化合物20的产率为35-50%。

[0436] HRMS (M+H)⁺:629.2590,C₃₃H₄₁O₁₂理论值629.2598。

[0437] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,TMS): δ 0.90(3H,s);1.11(3H,s);1.13-1.28(1H,m);1.38(6H,d,7.0Hz);1.48(3H,s);1.67(3H,s);1.73-1.85(2H,m);1.94(1H,d,11Hz);1.96(1H,dd,3.9和9.0Hz);2.11(1H,dd,2.7和15.7Hz);2.17-2.24(2H,m);2.31(1H,dd,9.8和15.7Hz);2.60(1H,dd,3.1和9.8Hz);2.69-2.81(3H,m);2.91(1H,s);3.52(3H,s);4.82(1H,s);5.38(1H,s);6.79(1H,d,1.2Hz);7.43(1H,t,1.6Hz)和8.1(1H,s)。

[0438] ¹³C-NMR(100MHz,CDCl₃,TMS): δ 14.7;15.6;18.7;18.8;21.5;24.9;25.0;28.1;31.8;33.9;34.7;37.1;40.0;45.3;46.1;49.1;51.5;51.6;75.1;77.9;79.9;83.1;84.1;84.3;110.0;119.0;124.4;143.5;147.0;168.7;172.4;175.9和199.1。

[0439] 在配备有HiChrom LiChrospher RP18-5(4.6x250mm)柱的Waters系统(Millenium32工作站,2690分离模块,996光电二极管阵列检测器)上进行SAE5的分析HPLC。流速为0.3mL/分钟,在220nm下进行UV检测,用于纯度检查,在50分钟期间洗脱液MeCN/水具有40%至90%MeCN的梯度。洗脱时间是36.36钟,纯度100.0%(图6)。UV吸收最大值在198.4和259.7nm处;尖锐肩部是在215.2nm处。

[0440] 化合物21 (R306)

[0441] 方法A:将化合物20(5mg,0.00796mmol)溶解于DCM和TFA(10:1,1mL)的混合物,并添加IBA(13.2 μ L,0.08mmol)。在室温下搅拌混合物16小时,然后用NaHCO₃饱和水溶液(3mL)加以稀释。用EtOAc(3x3mL)来提取产物并经Na₂SO₄来干燥合并的有机相。蒸发提取物并在硅胶上通过制备型TLC用EtOAc进行洗脱来纯化残余物,从而产生化合物21(4.6mg,83%),为无色油。

[0442] 注意:重复本实施例的方法A另外两次,从5-8mg化合物20开始,然而在TFA与TMSOTf(1当量)的交换的情况下;所使用的异丁酸酐(IBA)的量是10当量以及在室温下反应时间是30分钟;化合物21的产率为80-94%。

[0443] 方法B:将化合物20(5mg,0.00796mmol)溶解于DCM和TFA(10:1,1mL)的混合物,并添加异丁酰氯[IBC;(CH₃)₂CC(O)Cl](8.5 μ L,0.08mmol)。在室温下搅拌混合物16小时,用NaHCO₃饱和水溶液(3mL)加以稀释。用EtOAc(3x3niL)来提取产物,并经Na₂SO₄来干燥合并的有机相。蒸发提取物,并在硅胶上通过制备型TLC用EtOAc进行洗脱来纯化残余物,从而产生化合物21(4,8mg,86%),为无色油。

[0444] HRMS (M+H)⁺:699.2992, C₃₇H₄₇O₁₃理论值699.3016。

[0445] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃, 25°C): δ0.9 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.16 (3H, d, J=6.9Hz), 1.19 (3H, d, J=6.9Hz), 1.37 (3H, d, J=7.4Hz), 1.38 (3H, d, J=7.4Hz), 1.39 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.80 (1H, d, J=11.1Hz), 1.83 (1H, m), 1.96 (1H, dd, J=1.7, 8.1Hz), 2.00 (1H, d, J=11.1Hz), 2.08 (1H, dd, J=9.8, 15.5), 2.11 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.32 (1H, dd, J=2.4, 15.5Hz), 2.54 (1H, dd, J=2.4, 9.8Hz), 2.59 (1H, 七重峰, J=6.9Hz), 2.71 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.78 (1H, 七重峰, J=7.4Hz), 3.51 (3H, s), 5.37 (1H, s), 5.87 (1H, s), 6.79 (1H, dd, J=1.9, 0.8Hz), 7.41 (1H, dd, J=1.9, 1.4Hz), 8.06 (1H, dd, J=1.4, 0.8Hz)。

[0446] ¹³C NMR (150.9MHz, CDCl₃, 25°C): δ199.0 (C₁₇), 175.8 (C=O), 175.3 (C=O), 172.3 (C₇), 169.0 (C₁₆), 147.1 (C₂₁), 143.4 (C₂₃), 124.6 (C₂₀), 118.6 (C₃₁), 110.1 (C₂₂), 84.4 (C₁), 83.7 (C₉), 83.3 (C₂), 80.4 (C₁₇), 79.7 (C₈), 74.8 (C₃₀), 51.7 (CH₃O-), 51.6 (C₁₃), 49.1 (C₁₄), 46.6 (C₁₀), 46.2 (C₄), 40.8 (C₂₉), 35.9 (C₅), 35.1 (CH), 34.8 (CH), 33.6 (C₆), 31.4 (C₁₂), 28.4 (C₁₅), 25.0 (C₁₁), 24.5 (C₁₈), 21.3 (C₃₂), 19.0 (CH₃), 18.9 (CH₃), 18.6 (CH₃), 18.5 (CH₃), 16.0 (C₉₉), 15.0 (C₂₈)。

[0447] 计算从phragmalin开始的化合物18、19、SAE5和R306的总产率

[0448] 基于在实施例3的每个步骤中的最大产率, SAE5和R306的近似产率可以计算如下:

[0449]

步骤	最大产率% (分数)
化合物6→化合物17	93% (0.93)
化合物17→化合物18; 方法B	37% (0.39)
化合物18→化合物19	90% (0.90)
化合物19→化合物20 (SAE5)	50% (0.50)
化合物20→化合物21 (R306); 方法A	94% (0.94)

[0450] 由此我们可以计算总产率, 如下:

[0451] 18的产率: $0.93 \times 0.39 = 0.3627$ (36.37%)

[0452] 19的产率: $0.93 \times 0.39 \times 0.90 = 0.3264$ (33.64%)

[0453] SAE5的产率: $0.93 \times 0.39 \times 0.90 \times 0.50 = 0.1632$ (16.32%)

[0454] R306的产率: $0.93 \times 0.39 \times 0.90 \times 0.50 \times 0.94 = 0.1534$ (15.34%)。

[0455] 实施例4. 化合物19 (LG-1725) 的攻击诱导作用

[0456] 将实施例3的化合物19 (LG-1725) 溶解于橄榄油并每天皮下注入6只雄性小鼠, 连续三天, 剂量为0.4mg/kg (在100μL橄榄油中)。对6只对照小鼠进行假操作并仅注射橄榄油。然后停止治疗。然后在第4、7和14天, 将动物引至雌性小鼠, 其在试验开始前48小时用50g/kgβ-雌二醇初次激活, 然后在测试之前的4¹/₂小时用2mg/kg孕酮激活, 各自以1ml/kg的体积皮下注射 (溶解于橄榄油中的化合物), 以使它们性接受, 目的是利用在实施例5中描述的方法来进行标准性行为测试。

[0457] 令我们非常惊讶地, LG-1725并不诱导如曾期望的任何增强的性行为; 相反, 它诱导在正常雄性小鼠中不存在的类型的极端攻击行为。因此, 引入至性接受的雌性的正常雄性小鼠将根本不会或只是偶尔显示针对该雌性的攻击行为; 而不是看到骑上和其他性活动。然而, LG-1725治疗的动物显示针对雌性的明显的攻击行为, 其意味着针对雌性的身体

攻击,包括对雌性的攻击叮咬以及针对雌性的攻击跳跃(包括侧身跳跃)。在将雄性小鼠引至雌性小鼠以后1小时内,计数这些类型的侵略性攻击(不考虑类型)的数目。LG-1725治疗组的结果示于图1,并与假操作(对照)组比较。如从图中可以看出,在第4天,在1小时观察期,对于LG-1725治疗组,攻击行为的平均数目是15.0;对于该组中的单个六只动物,侵略性攻击的次数是9至17)。这与对照组形成鲜明对比,其中对于对照组,攻击行为的平均数目是0.33(事实上,除了一只雄性以外,所有雄性都没有攻击行为,其中上述一只雄性在1小时观察期内显示两次侵略性攻击)。在第4天,由LG-1725诱导的效应是高度统计显著的($p < 0.0001$; 学生非配对t检验);由LG-1725诱导的攻击效应计算为 $100 \times (15 - 0.33) / 0.33 = 4445\%$;因此LG-1725是攻击诱导化合物。

[0458] 在第7天, LG-1725治疗的动物仍显示清晰的攻击行为,在1小时观察期内,攻击的平均数目是4.0,而在对照组中则没有。此外,这具有高统计显著效应($p < 0.005$; 学生非配对t检验)。

[0459] 在第14天,在治疗的动物中,存在一些攻击行为的倾向,在1小时的观察期内,攻击的平均数目是0.8,而在对照组中则不存在。然而,这并不是显著差异($p = 0.8$; 学生非配对t检验)。

[0460] 实施例5, GL-1203、SAE6和SAE5的性增强活性

[0461] 动物

[0462] 在整个研究中使用9周龄且体重为 $30 \pm 2\text{g}$ 的小鼠。它们都是没有性经验的。在4周龄时,将它们与其亲本分离,并且将雄性和雌性放置在分离的笼中。用富含蛋白质和脂类的粒料饲喂小鼠。

[0463] 性行为测试

[0464] 在测试之前,雄性和雌性小鼠接受特定治疗,具体如下:

[0465] 连续三天(天数称为D-1、D-2和D-3),每只雄性小鼠每天接受0.04、0.4或4mg/kg的GL-1203,或0.004、0.04、0.4或4mg/kg的SAE6,通过皮下注射溶解在橄榄油中的化合物。注射体积是100 μL 。然后停止治疗。对照雄性小鼠接受仅使用皮下橄榄油的相同的治疗方案。

[0466] 在另一组实验中,连续三天(即D-1、D-2和D-3),每天以0.004、0.04、0.4或4mg/kg的剂量将溶解在橄榄油(0.5ml)中的SAE5口服给予雄性小鼠。然后停止治疗。对照雄性小鼠接受仅口服橄榄油的相同的治疗方案。

[0467] 在每个治疗和给药组中动物的数目是5至6。

[0468] 如实施例1(化合物11)所述来制备所使用的GL-1203;如实施例2(化合物16)所述来制备SAE6;如实施例3(化合物20)所示来制备SAE5。

[0469] 在测试之前48小时,首先用50g/kg的 β -雌二醇来治疗雌性小鼠,然后在测试之前4 $\frac{1}{2}$ 小时,则用2mg/kg的孕酮,各自以1ml/kg的体积并皮下注射(溶解于橄榄油中的化合物)。

[0470] 在白天的最后明亮期(3.00pm)和夜晚的第一个黑暗期(7.00pm),在暗室内并在环境温度下进行行为测试,每个观察期持续4小时。

[0471] 在第四、第七和第十四天(D-4、D-7和D-14),在试验开始前30分钟,将雄性对照小鼠和治疗的雄性小鼠单独放置在有机玻璃笼子中。

[0472] 下午3时,将雌性小鼠引入关有雄性小鼠的每个笼子。然后在一小时观察期内计数

雄性小鼠骑上的次数,其被定义为侧部或背部骑上雌性小鼠(有或没有阴茎插入)的尝试,并用作性行为活性的简单度量。

[0473] 在雌性是性不接受的情况下,则立即更换新的雌性小鼠。

[0474] 结果

[0475] GL-1203的结果示于图2、SAE6的结果示于图3以及SAE 5的结果示于图4。

[0476] 如从图中可以看出,相对于对照,所有化合物均诱导骑上次数的明显的和高度显著的剂量依赖性增加。GL-1203的效力显然小于SAE6和SAE5;对于GL-1203,仅在4mg/mg的剂量下才看到骑上频率的明确和显著增加;对于SAE6和SAE5,在0.04mg/kg的剂量下,已看到两种化合物的明确和显著增加,其中在更高剂量下看到甚至更显著的效应。对于SAE5和SAE6,效应持续时间长也是值得注意的;对于SAE6,持续时间是最持久的。

[0477] 比较SAE5和SAE6还显示口服SAE5相对于皮下SAE6的显著功效,因为对于前者,在一小时的观察期内(在4mg/kg下;D-4),骑上的最大数目是平均37次骑上,而对于SAE6(在4mg/kg下;D-4),骑上的最大数目是平均23次骑上。然而,相比于SAE5,SAE6的效应持续时间似乎是更持久的。

[0478] 从这些数据,可以计算出,SAE6和SAE5以及GL-1203是性增强化合物,因为相比于对照,在它们的有效剂量下,对雄性小鼠的骑上频率的效应超过骑上数目的50%增加。

[0479] 实施例6:由Chukrasia tabularis种子分离的phragmalin的产率

[0480] 提取

[0481] 充分干燥的Chukrasia tabularis种子(30kg)(含水量为6%)购买自商用Chukrasia tabularis树种植园。磨碎0.5kg种子并在磁力搅拌下放入较大的圆底烧瓶。添加氯仿(CHCl_3) (5L),并在室温下搅拌混合物24小时。通过玻璃孔过滤器使内含物过滤进入圆底烧瓶。用氯仿洗涤残留在过滤器上的材料两次,每次洗涤使用20mL氯仿/5g种子。然后在25℃下利用旋转蒸发,蒸发合并的氯仿提取物(SCE),其产生油状残留物。由500g的磨碎种子的总重量,油性残余物是144.8g。

[0482] 第一快速层析

[0483] 该步骤是SCE的去油所必须的。在这里,作为例子,详细描述了一项实验。将己烷(HEX) (40mL) 加入一部分的上述油状残留物,SCE (6.29g),然后将得到的乳液倒在柱(18.3x3.3cm)上,其填充有硅胶(70-230目,60A,用于柱层析,Sigma-Aldrich,目录28,862-4)。然后使300mL的HEX通过柱;其后使用增加比例的处于HEX中的氯仿;HEX:氯仿(体积/体积)的比率为20:1至1:20;总共使用82mL的HEX和257mL的氯仿。最后,使750mL氯仿通过柱。用于该步骤的溶剂的总体积是1554mL,其中557mL是HEX以及1007mL是氯仿。每次收集约100mL的馏分并通过LC/MS加以分析,使用Perkin Elmer(PerkinElmer Life and Analytical Sciences,Boston,MA,U.S.A.) PE SCIEX API 150EX仪器,其配备有turboionspray源并使用填充有LiChrosorb RP18-5 (2.1mmx100mm,5 μ m)的HPLC柱;为了洗脱,梯度由水和乙腈(MeCN) (20%至100%MeCN)形成,并使用5mM乙酸铵 $[(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3]$ 添加剂,在15分钟期间流速为0.2mL/分钟,以及在220nm下进行UV检测。馏分1-7并不包含任何离子;这些馏分的蒸发产生5.79g植物油。馏分8-11包含正离子 $(\text{M}+\text{H})^+701.4$ (证实为phragmalin 3,30-二异丁酸酯)以及687.4(证实为phragmalin 3-异丁酸酯-30-丙酸酯)。馏分12-15包含正离子 $(\text{M}+\text{H})^+736.4$ (证实为phragmalin 3-烟酸酯-30-异丁酸酯)以及794.4(证实为12-

α -乙酰氧基phragmalin 3-烟酸酯-30-异丁酸酯)。合并和蒸发馏分8-15,从而产生油状残留物。

[0484] 在重复进行这些快速层析以后,由500g种子获得的整个144.8g的SCE馏分产生96.2g植物油,而在蒸发包含phragmalin衍生物的合并的馏分8-15以后,则获得总量为19.58g(油状残留物)。

[0485] 碱性水解

[0486] 使用基本上按照Connolly J.D. et al., J.Chem.Soc, Perkin Trans.1, 1978, 285-288的步骤,如下:

[0487] 将来自先前步骤的馏分8-15的合并的油状残余物溶解于处于甲醇(MeOH)中的5%氢氧化钾(KOH)中,使用10mL/100mg残余物。将溶液回流0.5小时,然后添加水并利用3M盐酸(HCl)来酸化至pH 3.5-4.0。在蒸发MeOH以后,用水和MeCN来稀释溶液,直到达到MeCN/水的比率为40:60,然后冻干材料。在0.001巴下并用Beta 2-8 LD Freeze-Dryer (Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH, 德国)来进行冷冻干燥。

[0488] 在冷冻干燥以后,获得固体粉末,向其中添加乙酸乙酯(EtOAc),然后在室温下搅拌混合物4小时。这产生具有不溶性无机盐的剩余物的溶液,利用玻璃孔过滤器将其滤出。收集和蒸发滤液。从进入碱性水解的总共19.58g起始材料,在该步骤的结束时获得16.64g材料。

[0489] 第二快速层析

[0490] 以实际上与上文在“第一快速层析”下所描述的相同方式来进行该步骤。利用LC/MS来分析收集的馏分,基本上与在“第一快速层析”下所描述的相同,不同之处在于,使用了在15分钟期间由20%至90%MeCN形成的梯度。收集包含phragmalin的馏分,然后合并并蒸发至干燥。在应用于该步骤的先前步骤的16.64g材料中,获得植物油(6.0g)和富含phragmalin的馏分(9.43g)。

[0491] HPLC

[0492] 将9.43g包含来自第二快速层析步骤的混合物的富含phragmalin应用于重复的半制备性HPLC(高压液相层析)纯化以获得纯phragmalin。在这里,作为例子,描述了单次运行。将来自第二快速层析步骤的富含phragmalin馏分的混合物(30mg)溶解于MeCN(0.9mL),然后添加水(0.6ml),离心溶液,并将上清引入半制备型(10x250mm)HPLC柱(填充有Lichrospher RP18, 10 μ m; Merck KGaA, 德国),其连接于层析仪(LKB, 瑞典),构成为2150 HPLC泵、2152 LC控制器、和2151可变波长监测器。条件:流速为5mL/分钟,在220nm下进行检测,洗脱液为MeCN/水,使用30%至50%MeCN的梯度。收集包含phragmalin的馏分并通过LC/MS加以分析(如上文所描述的,但在15分钟期间具有20%至90%MeCN的梯度)。收集包含phragmalin的所有馏分并冻干。

[0493] 重复前文的过程直到已使用所有9.43g的富含phragmalin的馏分;在冷冻干燥以后,合并的所有运行产生1.76g纯phragmalin;LC/MS指示 质量(M+H)⁺561.3, (M-H)⁻559.0;分析型HPLC指示phragmalin的纯度大于95%。HRMS (M+H)⁺: 561.2333, C₂₉H₃₇O₁₁理论值561.2336。phragmalin的特性进一步用NMR证实,其符合:获得的材料事实上是phragmalin。

[0494] 因此,从500g的Chukrasia tabularis种子,获得1.76g纯phragmalin。因此,由这些种子可回收的phragmalin的含量为0.35%(即3.52g/kg)。

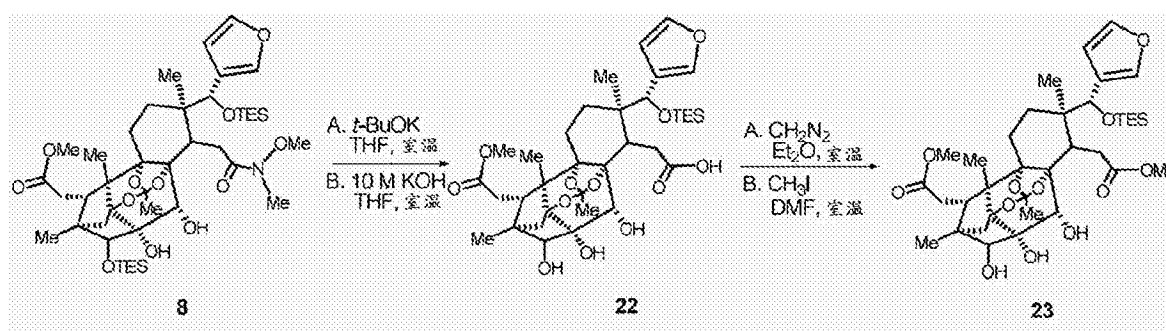
[0495] 实施例7:HRMS

[0496] 为了本专利的目的,使用高分辨质谱法(HRMS)来表征化合物。贯穿本专利无论何时提及HRMS,均使用来自Micromass (Macromass/Waters; Waters Corporation, 34 Maple Street, Milford Massachusetts 01757, USA) 仪器的Q-Tof2来分析化合物。这是高分辨率混合型四极杆飞行时间质谱仪,其配备有Z型喷雾电喷雾电离入口(即,使用具有玻璃毛细管选项的Micromass纳流接口)。以正ESI模式来观测光谱。毛细管电压是1.22kV,锥体电压是38.5V,以及源温度是80℃。

[0497] 为了测定,将测试化合物的样品溶解于50%乙腈/水(包含0.2%甲酸)。为了补偿仪器漂移,具有众所周知质量的物质用作内部锁定质量。为了获得类似强度的反应,使用相同的溶剂和浓度来制备参比物样品。

[0498] 实施例8:从phragmalin开始合成结构(2b)的化合物

[0499]



方案 4

[0500] 步骤概要示于方案4。

[0501] 化合物22(AI-2095)

[0502] 方法A:在搅拌下,向处于四氢呋喃(THF)(2mL)中的化合物8(10mg, 0.012mmol)(制备自phragmalin,如实施例1中详细描述)的溶液中,缓慢添加叔丁醇钾(*t*-BuOK)(1.35mg, 0.012mmol)。在室温(r.t.)下搅拌混合物24小时,并向其中添加5%硫酸氢钾水溶液(KHSO₄)(8mL)。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x10mL)来提取混合物,经Na₂SO₄来干燥合并的有机相,过滤,然后蒸发。在硅胶上通过制备型薄层层析(TLC)用轻石油醚和EtOAc(1:1)的混合物进行洗脱来纯化残余物,从而产生化合物22,为无色油。

[0503] 注意:重复该反应另外三次,改变*t*-BuOK的当量(1至5),从5-26mg化合物8开始并使用在室温下7小时至24小时的反应时间;化合物22的产率最大达到51%。

[0504] 方法B:向处于THF(4mL)中的化合物8(40mg, 0.048mmol)的溶液中添加10M氢氧化钾水溶液(KOH)(24.5μL, 0.24mmol)。在室温(r.t.)下搅拌混合物24小时,然后向其中添加5%KHSO₄水溶液(10mL)。用EtOAc(3x10mL)来提取混合物,经Na₂SO₄来干燥合并的有机相,过滤和蒸发。在硅胶上通过的制备型TLC用轻石油醚和EtOAc(1:1)的混合物进行洗脱来纯化残余物,从而产生化合物22,为无色油。

[0505] 注意1:重复该步骤另外4次,从34-44mg化合物8开始,但是改变10M KOH水溶液的量:5至15当量,化合物22的产率为40-53%。

[0506] 注意2:在室温下使用处于THF中的0.1M的NaOH水溶液(1.1当量)7天也是成功的,

但THF换成MeOH并不导致所期望的产物22。在室温下使用处于乙醚中的氢化钠(NaH) (1.2当量) 16小时也是成功的,但NaH换成二异丙基酰胺锂(LDA)并不导致所期望的产物22,以及在室温下使用处于氯仿(CHCl_3)中的1,8-二氮杂双环[5,4,0]-十一-7-烯(DBU) (1当量) 16小时是不成功的。

[0507] HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 693.3315, $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{O}_{12}\text{Si}$ 理论值 693.3306。

[0508] ^1H -NMR (CDCl_3 , TMS): 0.51 (6H, q, 7.8Hz); 0.88 (9H, q, 7.8Hz); 0.99 (3H, s); 1.09 (3H, s); 1.16 (3H, s); 1.2-1.3 (1H, m); 1.49-1.64 (3H, m); 1.55 (3 H, s); 1.76-1.80 (1H, m); 1.82 (1H, d, 10.6Hz); 2.18 (1H, dd, 16.0和3.5Hz); 2.23 (1H, dd, 10.2和3.1Hz); 2.38 (1H, dd, 16.0和9.7Hz); 2.56 (1H, br s); 2.89 (1H, dd, 10.2和2.3Hz); 2.99 (1H, dd, 16.0和3.5Hz); 3.08 (1H, br s); 3.39 (1H, dd, 15.7和10.2Hz); 3.58 (1H, s); 3.61 (3H, s); 4.63 (1H, br s); 5.21 (1H, s); 6.42 (1H, s); 7.33 (1H, s) 和 7.39ppm (1H, s)。

[0509] 化合物23 (AJ-2097A)

[0510] 方法A: 在 -78°C 下,向处于乙醚(3mL)中的化合物22 (10mg, 0.014mmol) 的溶液中滴加处于乙醚中的新鲜制备的重氮甲烷溶液(来自Diazald; N-甲基-N-亚硝基-对甲苯磺酰胺) (3.5mL, 0.015mmol)。在 -78°C 下搅拌混合物2小时,然后在室温下搅拌24小时,然后蒸发。在硅胶上通过径向层析用轻石油醚和EtOAc (2:1) 的混合物进行洗脱来纯化残余物,从而产生化合物23 (7.7mg, 93%), 为无色油。

[0511] 方法B: 向处于N,N-二甲基甲酰胺(DMF) ((2mL) 中的化合物22 (10mg, 0.014mmol) 的溶液中添加甲基碘(碘甲烷, CH_3I) (2.7 μL , 0.043mmol), 其后引入四甲基氢氧化铵(TMAH) 的20%甲醇溶液(7.9 μL , 0.017mmol)。在室温下搅拌反应混合物24小时。向反应混合物中添加水(10mL) 并将产物吸出放入EtOAc (15mL)。分离水相并用水(3x10mL) 来洗涤有机相,然后经 Na_2SO_4 加以干燥。在真空中蒸发溶液并在硅胶上通过快速层析用轻石油醚和EtOAc (2:1) 的混合物进行洗脱来纯化残余物,从而产生化合物23 (8.8mg, 85%), 为无色油。

[0512] HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 707.3456, $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{O}_{12}\text{Si}$ 理论值 707.3463。

[0513] ^1H -NMR (CDCl_3 , TMS): 0.49 (6H, q, 7.8Hz); 0.87 (9H, q, 7.8Hz); 0.98 (3H, s); 1.08 (3H, s); 1.16 (3H, s); 1.2-1.3 (1H, m); 1.53-1.64 (2H, m); 1.54 (1H, d, 10.9Hz); 1.55 (3H, s); 1.76-1.80 (1H, m); 1.80 (1H, d, 10.7Hz); 2.18 (1H, dd, 16.0和3.5Hz); 2.23 (1H, dd, 10.0和3.1Hz); 2.37 (1H, dd, 16.0和9.7Hz); 2.42 (1H, br s); 2.87-2.92 (3H, m); 3.35 (1H, dd, 15.7和10.1Hz); 3.38 (1H, br s); 3.57 (1H, s); 3.60 (3H, s); 3.63 (3H, s); 4.59 (1H, d, 7.8Hz); 5.19 (1H, s); 6.41 (1H, s); 7.31 (1H, s) 和 7.37ppm (1H, s)。

[0514] ^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS): 5.0, 7.0; 14.6; 15.7; 20.5; 20.7; 25.6; 31.4; 34.1; 35.5; 39.6; 40.1; 45.3; 45.8; 47.2; 51.4; 51.9; 69.3; 69.8; 78.6; 83.7; 84.1; 87.0; 88.30; 110.7; 118.6; 126.7; 140.5; 142.2173.2和176.1ppm。

[0515] 从phragmaiin开始的22和23的总产率

[0516]

步骤	最大产率% (分数)
化合物6→化合物7 (实施例1)	45% (0.45)
化合物7→化合物8 (实施例1)	70% (0.70)
化合物8→化合物22 (方法B)	53% (0.28)

化合物22→化合物23 (方法A)	93% (0.92)
-------------------	------------

[0517] 从phragma iin开始,22和23的总产率:

[0518] 22的产率: $0.45 \times 0.70 \times 0.53 = 0.1670$ (16.7%)

[0519] 23的产率: $0.45 \times 0.70 \times 0.53 \times 0.93 = 0.1543$ (15.43%)。

[0520] 实施例9:药物组合物

[0521] 用于口服使用的SAE5的组成

[0522]

SAE5	200mg
可可脂,在55℃下融化	10mL

[0523] 在温和搅拌下,将SAE5放入加热的可可脂直到所有SAE5已被溶解。然后将1mL溶液分配进入明胶胶囊中并允许可可脂凝固。其后将胶囊加盖。

[0524] 用于皮下注射的LG-1725的组成:

[0525]	LG-1725	15mg
	棉籽油	添加 1mL

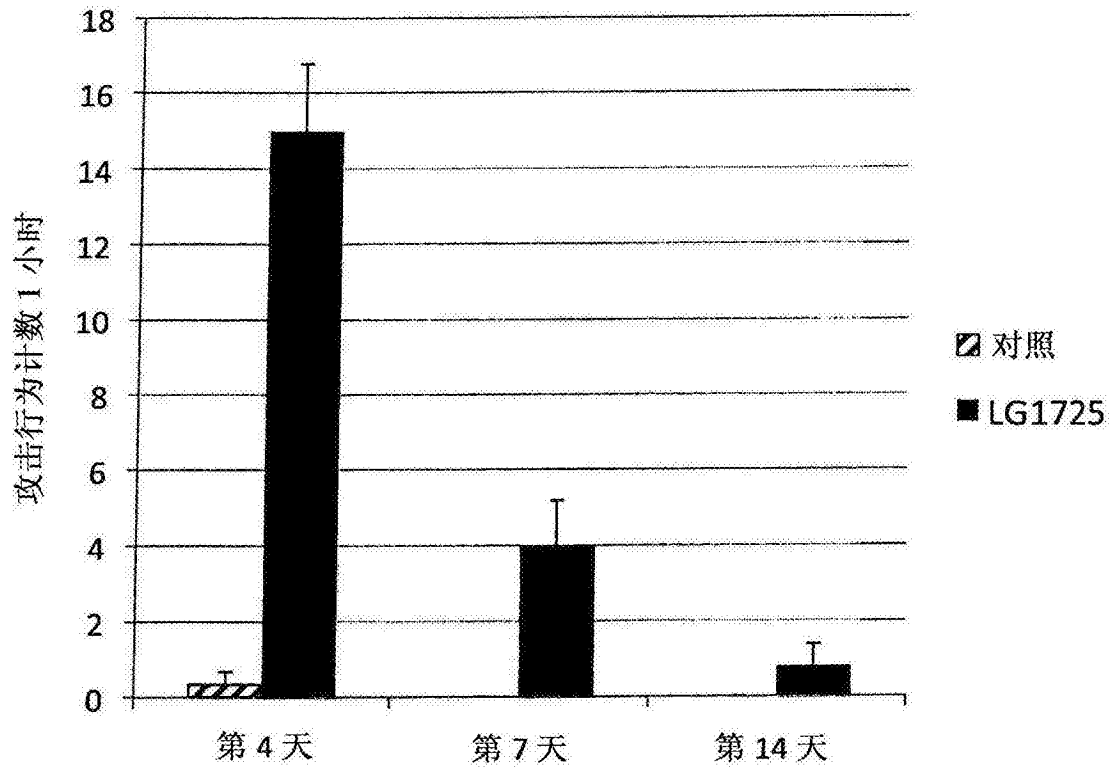


图1

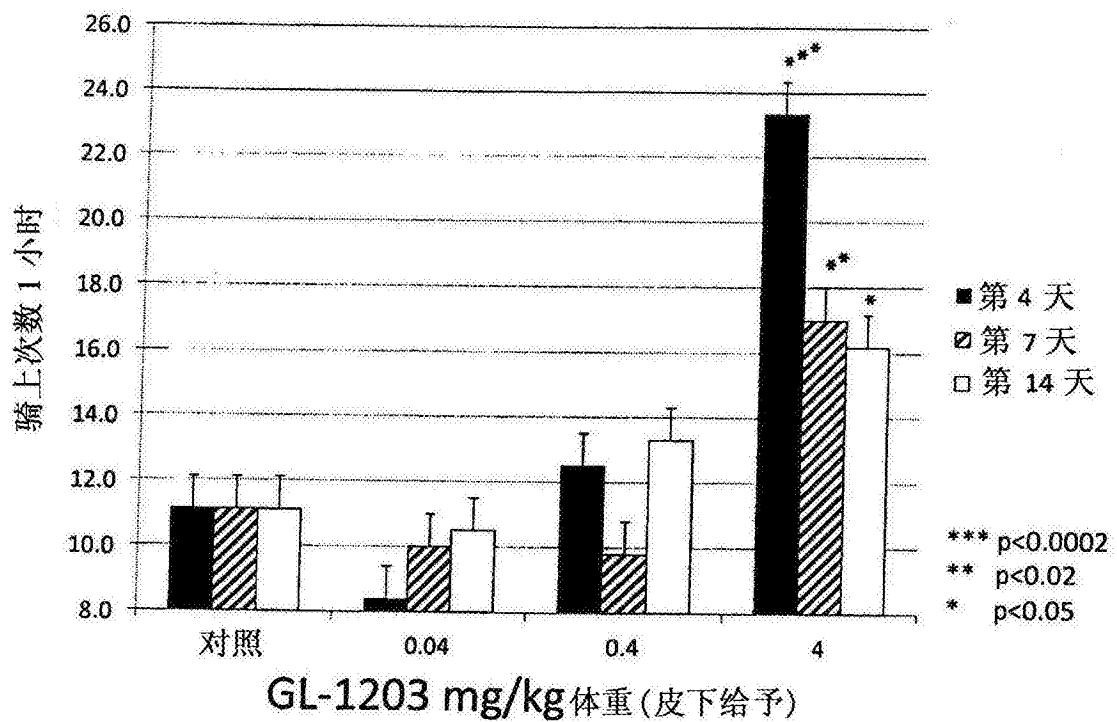


图2

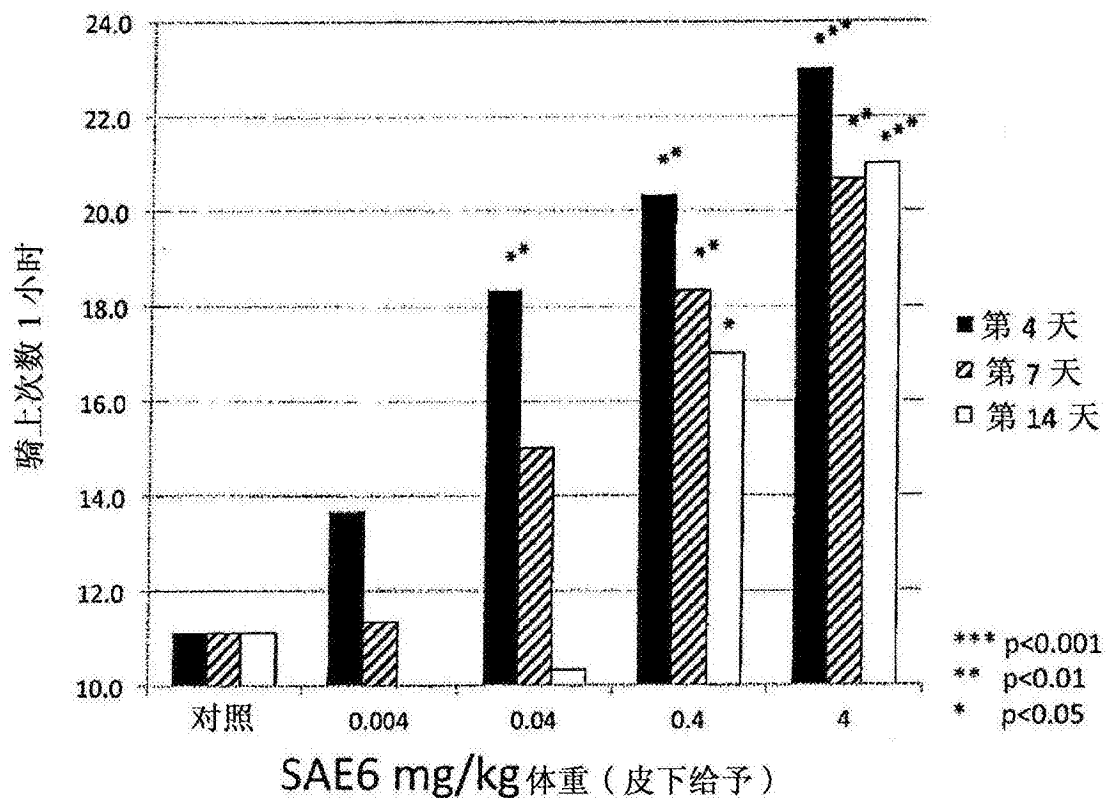


图3

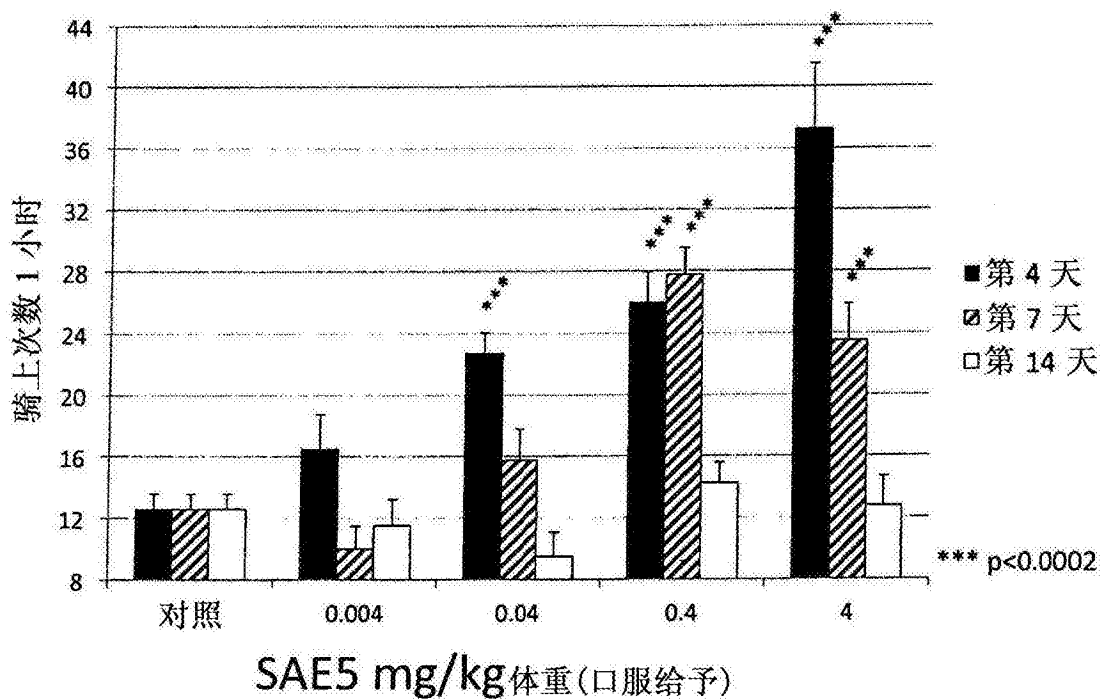


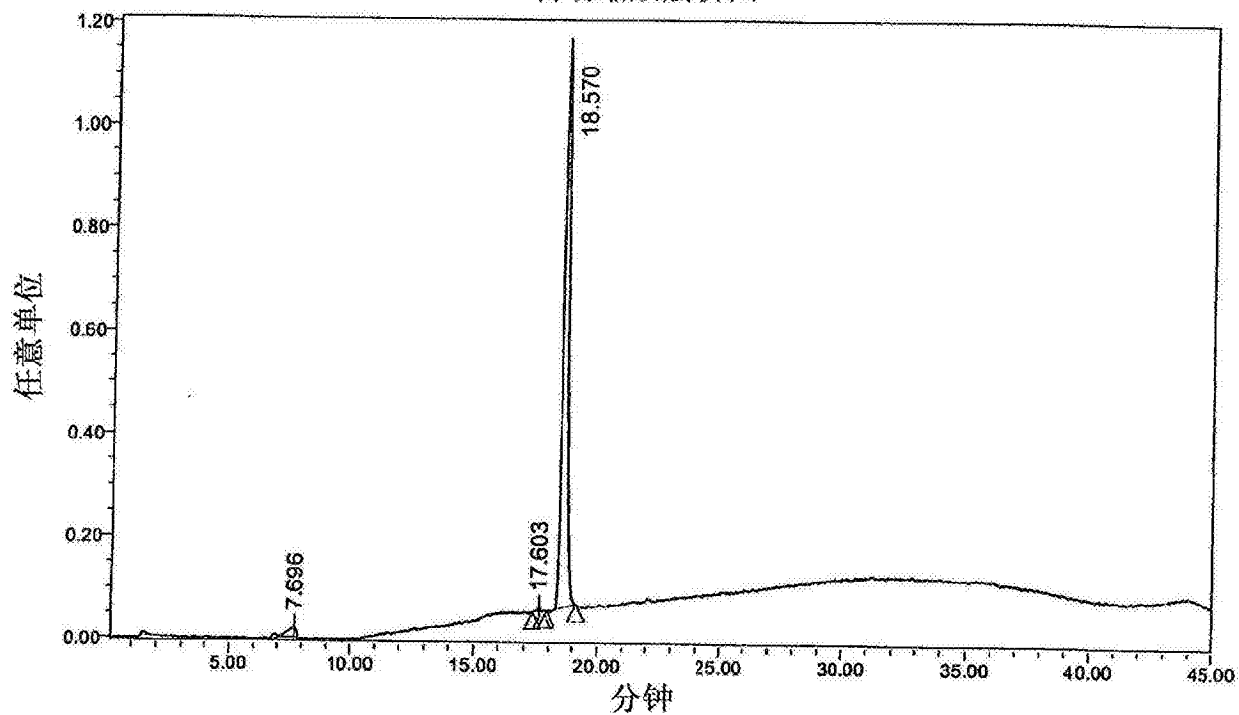
图4

样品信息

样品名称 LG1725
小瓶 1
注射 1
注射体积 40.00 ul
通道 996
运行时间 45.0分钟

样品类型 未知
获取日期 10/17/12 3:43:38 PM
获取方法集 brivie肽
处理方法 brivie肽
处理日期 10/22/12 2:59:17 PM

自动缩放层析图



峰值结果

名称	RT	面积	高度	%面积
1	7.696	654881	21141	4.00
2	17.603	87489	7843	0.53
3	18.570	15637768	1085834	95.47

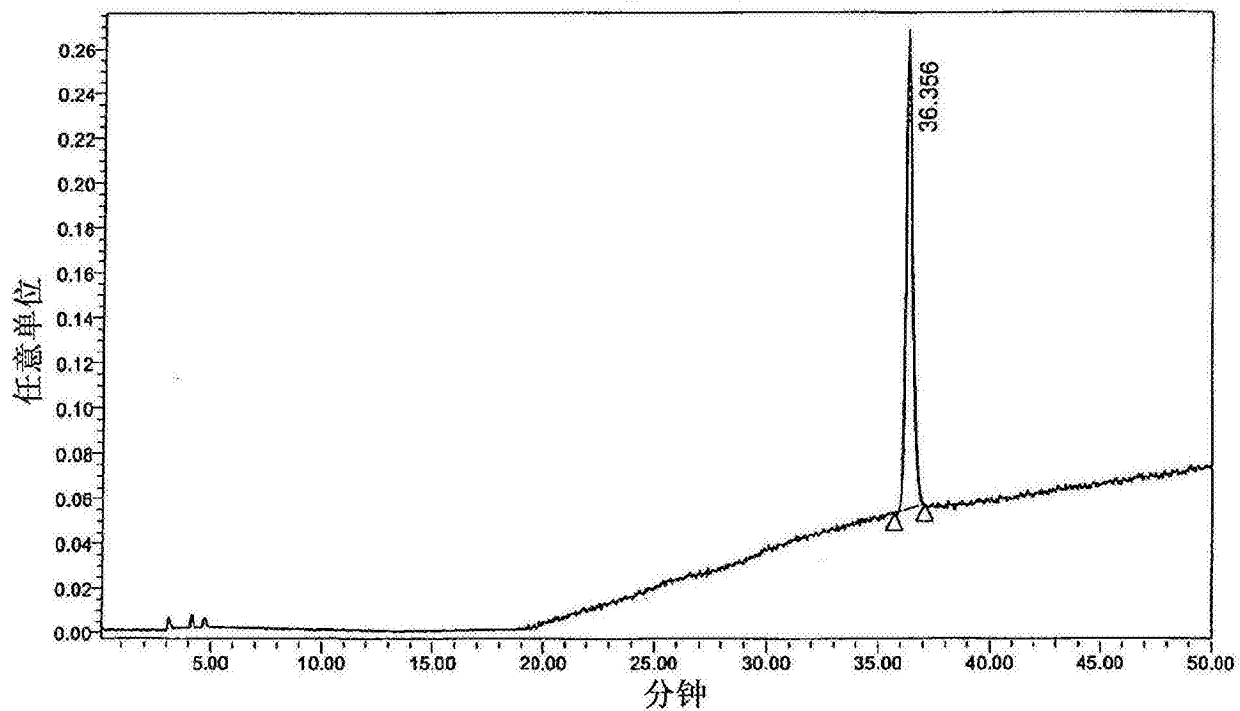
图5

样品信息

样品名称 SAE5
小瓶 1
注射 1
注射体积 50.00 ul
通道 996
运行时间 50.0 分钟

样品类型 未知
获取日期 2/3/10 4:45:13 PM
获取方法集 Reakc_mais_10_60
处理方法 brivie 肽
处理日期 10/22/12 2:25:47 PM

自动缩放层析图



峰值结果

名称	RT	面积	高度	%面积
1	36.358	4440855	208091	100.00

图6