(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104837806 A
(43)申请公布日 2015.08.12

(21)申请号 201380064046.3

(22)申请日 2013.12.06

(30)优先权数据
61/734,672 2012.12.07 US
61/777,882 2013.03.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.06.08

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/073474 2013.12.06

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/089385 EN 2014.06.12

(71)申请人 开曼化学股份有限公司
地址 美国密歇根州

(72)发明人 K·W·赫林 G·尚布尔尼耶
G·W·恩德雷斯 V·费迪杰
T·J·克雷尔二世 H·M·马哈穆德

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 王国祥

(51)Int.Cl.
C07C 205/57(2006.01)
C07D 301/32(2006.01)
C07F 7/18(2006.01)
C07C 51/347(2006.01)

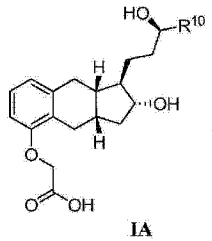
权利要求书25页 说明书95页

(54)发明名称

前列环素类似物的合成方法

(57)摘要

本发明提供用于制备式(I)前列环素类似物或其医药上可接受的盐的方法,其中R^{10}是直链或具支链C_{1-6}烷基。

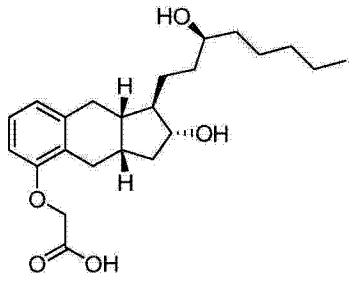


IA

本发明的这些方法包括产生与传统方法相比经改良的产率及更少副产物的步骤。本发明的这些方法采用毒性小于那些传统方法中所使用试剂(例如,草酰氯)的试剂(例如,氧化试剂)。本发明的这些方法中的许多产生具有经改良e.e.及化学纯度的中间体;由此消除对额外层析步骤的需要。而且,本发明的这些方法可按比例放大以产生商业量的最终化合物。

CN 104837806 A

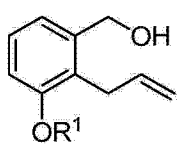
1. 一种产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法，



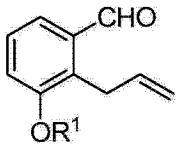
I

该方法包括以下步骤：

i) 使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物



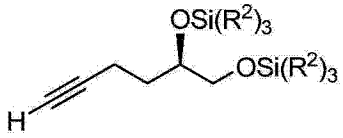
9



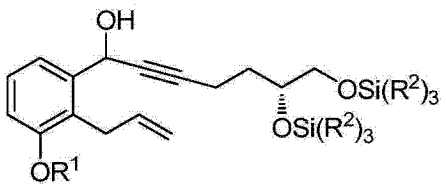
10

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且该氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷；

ii) 使该式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物，其中每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基；及



5



11

iii) 将该式 11 化合物转化成该式 I 化合物。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中步骤 i) 的该有机溶剂包括卤代有机溶剂。

3. 如权利要求 2 所述的方法，其中该卤代有机溶剂包括二氯甲烷、氯仿或其任一组合。

4. 如权利要求 1 所述的方法，其中步骤 ii) 的该碱包括烷基锂试剂。

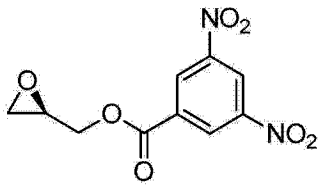
5. 如权利要求 4 所述的方法，其中该烷基锂试剂是仲丁基锂。

6. 如权利要求 1 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。

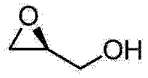
7. 如权利要求 6 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

8. 如权利要求 1 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；

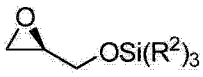


1a



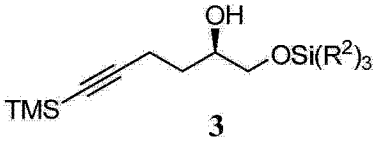
1

v) 使该式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$ 在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



2

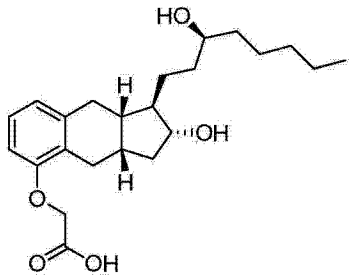
vi) 使该式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物 ;及



3

vii) 将该式 3 化合物转化成式 5 化合物。

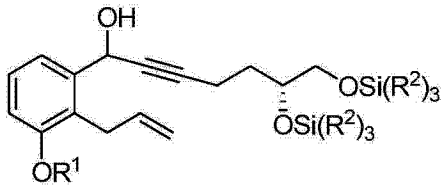
9. 一种产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法,



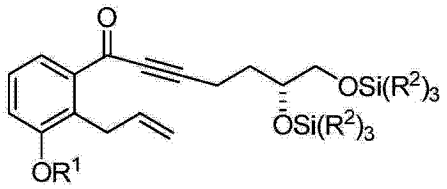
I

该方法包括以下步骤 :

viii) 使式 11 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 12 化合物



11



12

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基,每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基,且该氧化剂包括 MnO_2 ;及

ix) 将该式 12 化合物转化成该式 I 化合物。

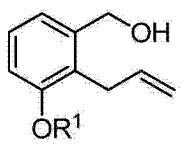
10. 如权利要求 9 所述的方法,其中这些式 11 及式 12 的化合物中的每一 $-OSi(R^2)_3$ 基团是独立地选自

11. 如权利要求 9 所述的方法,其中步骤 viii) 的该有机溶剂包括卤代有机溶剂。

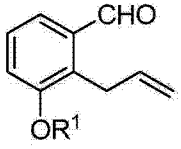
12. 如权利要求 11 所述的方法,其中该卤代有机溶剂包括二氯甲烷、氯仿或其任一组合。

13. 如权利要求 9 所述的方法,其进一步包括以下步骤 :

i) 使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物



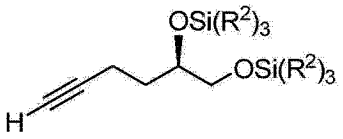
9



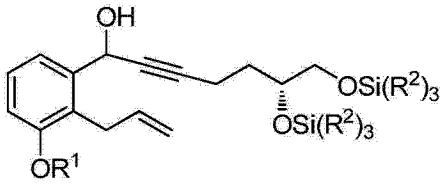
10

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且该氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷 ;及

ii) 使该式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物



5



11

。

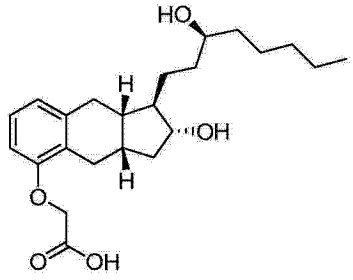
14. 如权利要求 13 所述的方法，其中步骤 ii) 的该碱包括烷基锂试剂。

15. 如权利要求 14 所述的方法，其中该烷基锂试剂是仲丁基锂。

16. 如权利要求 13 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

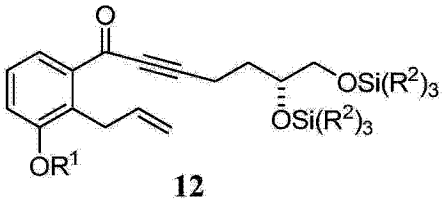
18. 一种产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法，



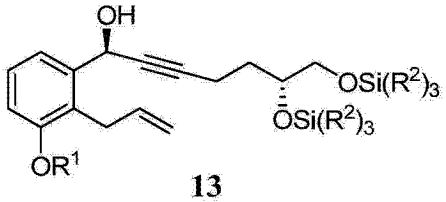
I

该方法包括以下步骤 ：

x) 使式 12 化合物与还原剂在有机溶剂存在下反应以产生式 13 化合物



12



13

其中该有机溶剂包括 THF，R^1 是 C_{1-6} 烷基，且每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基 ；及

xi) 将该式 13 化合物转化成该式 I 化合物。

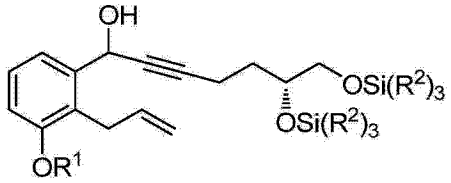
19. 如权利要求 18 所述的方法，其中步骤 x) 的该还原剂包括手性硼烷化合物。

20. 如权利要求 19 所述的方法，其中该手性硼烷化合物是选自 (R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-1- 丁基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)- 四氢 -1,3,3- 三苯基 -1H,3H- 吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧硼杂环戊二烯、(4S)-2- 甲基 -4,5,5- 三苯基 -1,3,2- 氧氮杂硼啶或其任一组合。

21. 如权利要求 18 所述的方法，其中步骤 x) 的该有机溶剂进一步包括甲苯。

22. 如权利要求 18 所述的方法，其进一步包括以下步骤 ：

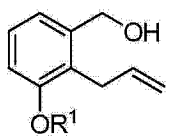
viii) 使式 11 化合物与氧化剂反应以产生该式 12 化合物，其中该氧化剂包括 MnO_2



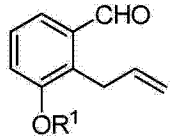
11

23. 如权利要求 22 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及

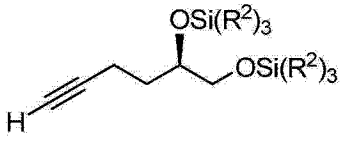


9



10

ii) 使该式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物



5

24. 如权利要求 23 所述的方法，其中该氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷。

25. 如权利要求 23 所述的方法，其中步骤 ii) 的该碱包括烷基锂试剂。

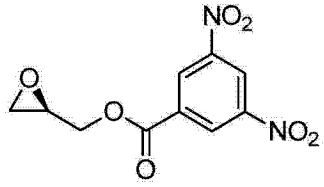
26. 如权利要求 25 所述的方法，其中该烷基锂试剂是仲丁基锂。

27. 如权利要求 23 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。

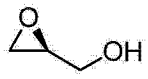
28. 如权利要求 27 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

29. 如权利要求 23 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；



1a



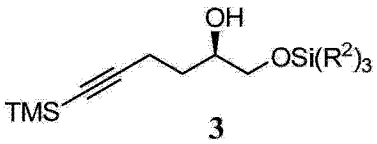
1

v) 使该式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$ 在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



2

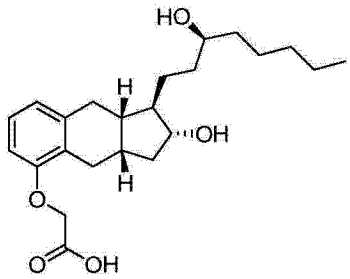
vi) 使该式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物；及



3

vii) 将该式 3 化合物转化成该式 5 化合物。

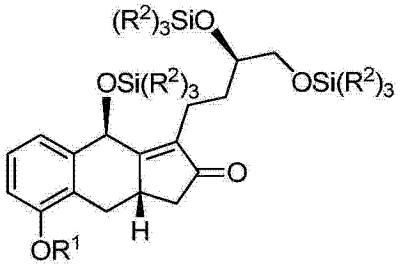
30. 一种产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法，



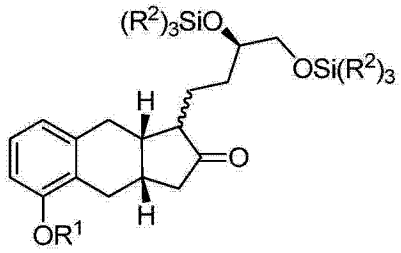
I

该方法包括以下步骤：

xii) 在醇（例如甲醇或乙醇）、任选地经取代的 THF（例如 THF 或 2-Me-THF）或其任一组合存在下氢化式 15 化合物以产生式 16 化合物



15



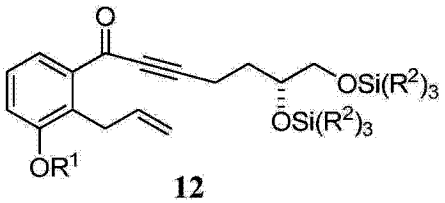
16

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基，且每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基；及

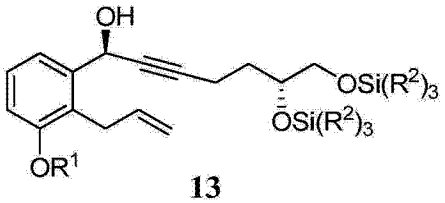
xiii) 将该式 16 化合物转化成该式 I 化合物。

31. 如权利要求 30 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

x) 使式 12 化合物与还原剂在有机溶剂存在下反应以产生式 13 化合物



12



13

其中该有机溶剂包括 THF；及

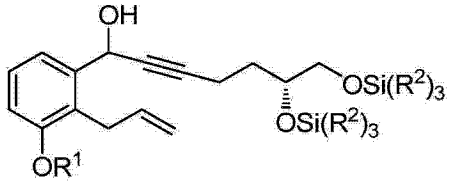
xiv) 将该式 13 化合物转化成该式 15 化合物。

32. 如权利要求 31 所述的方法，其中步骤 x) 的该还原剂包括手性硼烷化合物。

33. 如权利要求 32 所述的方法，其中该手性硼烷化合物是选自 (R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-1- 丁基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)- 四氢 -1,3,3- 三苯基 -1H,3H- 吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧硼杂环戊二烯、(4S)-2- 甲基 -4,5,5- 三苯基 -1,3,2- 氧氮杂硼啶或其任一组合。

34. 如权利要求 31 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

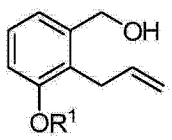
viii) 使式 11 化合物与氧化剂反应以产生该式 12 化合物，其中该氧化剂包括 MnO_2



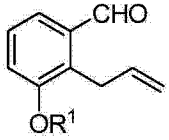
11 。

35. 如权利要求 34 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及

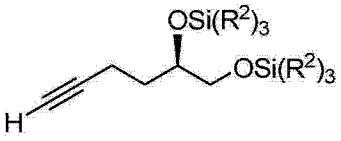


9



10

ii) 使该式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物



5 。

36. 如权利要求 35 所述的方法，其中步骤 i) 的该氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷。

37. 如权利要求 35 所述的方法，其中步骤 ii) 的该碱包括烷基锂试剂。

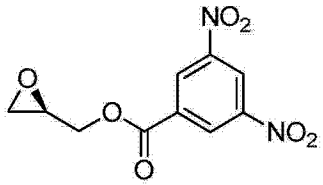
38. 如权利要求 37 所述的方法，其中该烷基锂试剂是仲丁基锂。

39. 如权利要求 35 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。

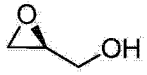
40. 如权利要求 39 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

41. 如权利要求 35 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；

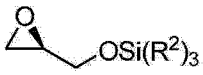


1a



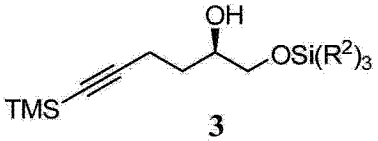
1

v) 使该式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$ 在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



2

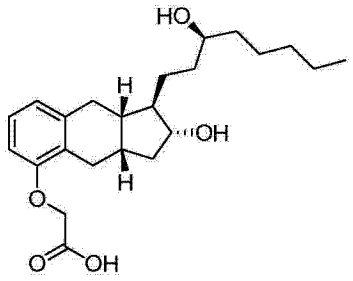
vi) 使该式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物；及



3

vii) 将该式 3 化合物转化成该式 5 化合物。

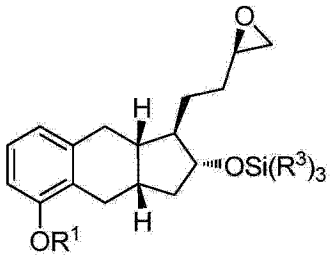
42. 一种产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法，



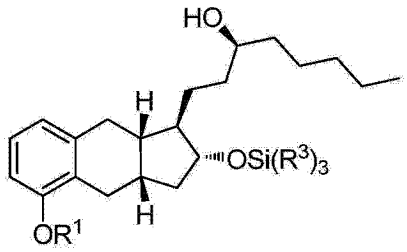
I

该方法包括以下步骤：

xv) 使式 21 化合物与正丁基锂在有机溶剂及过渡金属催化剂存在下反应以产生式 22 化合物



21



22

其中 R^3 是 C_{1-6} 烷基或苯基；及

xvi) 将该式 22 化合物转化成该式 I 化合物。

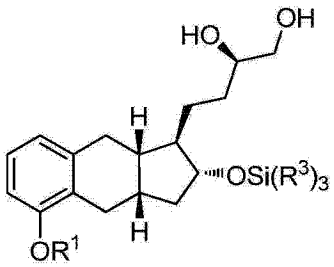
43. 如权利要求 42 所述的方法，其中步骤 xv) 的该过渡金属催化剂包括包含具有 +1 氧化态的 Cu 的化合物或络合物。

44. 如权利要求 43 所述的方法，其中步骤 xv) 的该过渡金属催化剂包括 CuX，其中 X 是选自卤素、乙酸根、苯甲酸根、氰根、氢氧根、硝酸根或其任一组合。

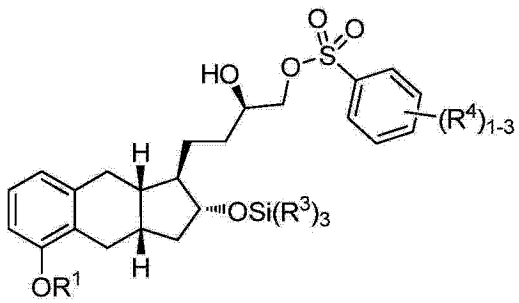
45. 如权利要求 44 所述的方法，其中步骤 xv) 的该过渡金属催化剂包括 CuI。

46. 如权利要求 42 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

xvii) 使式 19 化合物与经 R^4 取代的苯磺酰氯在碱性条件下反应以产生式 20 化合物，其中每一 R^4 是独立地选自 -H 或 C_{1-3} 烷基；及



19

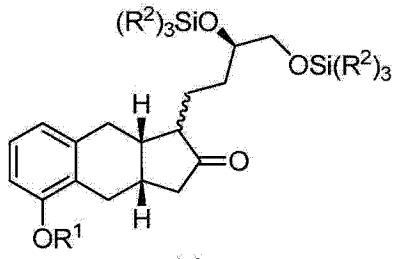


20

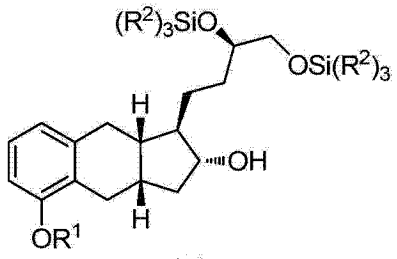
xviii) 使该式 20 化合物与甲醇在碱性条件下反应以产生该式 21 化合物。

47. 如权利要求 46 所述的方法，其进一步包括以下步骤

xix) 使式 16 化合物与还原剂反应以产生式 17 化合物 ;

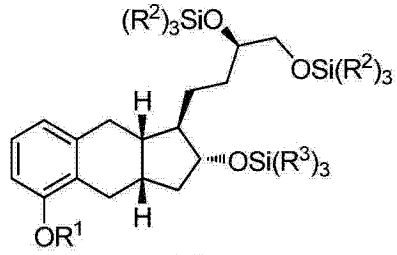


16



17

xx) 使该权利要求 17 化合物与 $Si(R^3)_3Cl$ 在碱性条件下反应以产生式 18 化合物 ;及

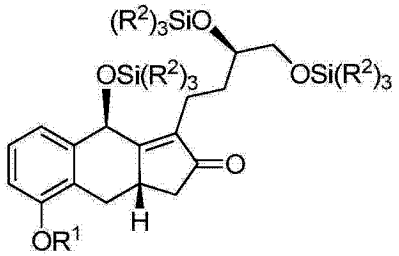


18

xxi) 对该式 18 化合物选择性去保护以产生该式 19 化合物。

48. 如权利要求 47 所述的方法,其进一步包括以下步骤 :

xii) 在醇或任选地经取代的 THF 存在下氢化式 15 化合物以产生该式 16 化合物

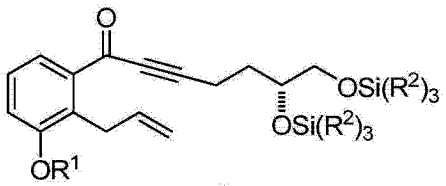


15

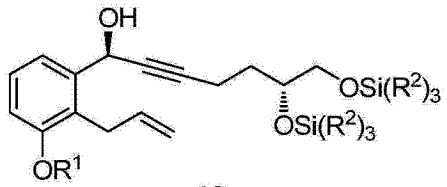
。

49. 如权利要求 48 所述的方法,其进一步包括以下步骤 :

x) 使式 12 化合物与还原剂反应以产生式 13 化合物 ;及



12



13

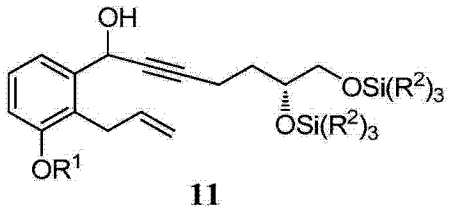
xiv) 将该式 13 化合物转化成该式 15 化合物。

50. 如权利要求 49 所述的方法,其中步骤 x) 的该还原剂包括手性硼烷化合物。

51. 如权利要求 50 所述的方法,其中该手性硼烷化合物是选自 (R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-1- 丁基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)- 四氢 -1,3,3- 三苯基 -1H,3H- 吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧硼杂环戊二烯、(4S)-2- 甲基 -4,5,5- 三苯基 -1,3,2- 氧氮杂硼啶或其任一组合。

52. 如权利要求 49 所述的方法,其进一步包括以下步骤 :

viii) 使式 11 化合物

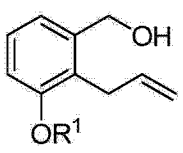


11

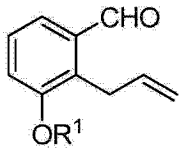
与氧化剂反应以产生该式 12 化合物，其中该氧化剂包括 MnO_2。

53. 如权利要求 52 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及

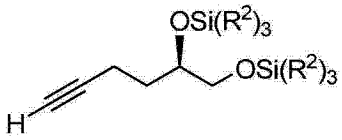


9



10

ii) 使该式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物



5

。

54. 如权利要求 53 所述的方法，其中步骤 i) 的该氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷。

55. 如权利要求 53 所述的方法，其中步骤 ii) 的该碱包括烷基锂试剂。

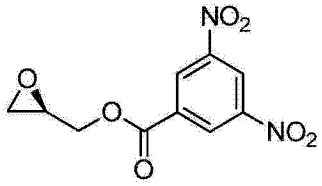
56. 如权利要求 55 所述的方法，其中该烷基锂试剂是仲丁基锂。

57. 如权利要求 53 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。

58. 如权利要求 57 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

59. 如权利要求 53 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 99％的式 1 化合物；

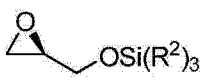


1a



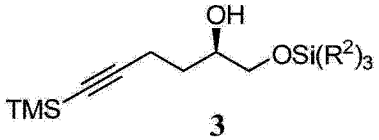
1

v) 使该式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$ 在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



2

vi) 使该式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物；及

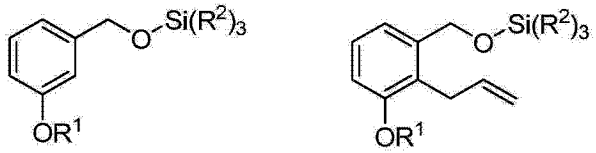


3

vii) 将该式 3 化合物转化成该式 5 化合物。

60. 如权利要求 59 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

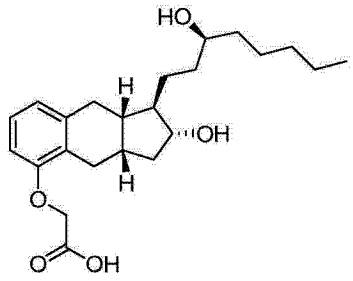
xxii) 使式 7 化合物与 3- 卤基丙 -1- 烯在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 8 化合物；及



7 8

xxiii) 对该式 8 化合物去保护以产生该式 9 化合物。

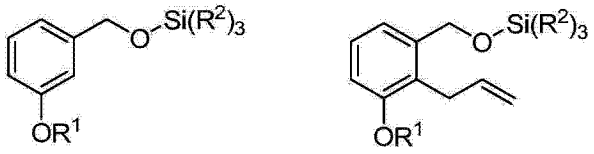
61. 一种产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法，



I

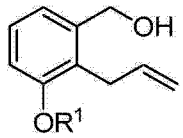
该方法包括以下步骤：

xxii) 使式 7 化合物，其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基，与 3- 卤基丙 -1- 烯在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 8 化合物；



7 8

xxiii) 对该式 8 化合物去保护以产生式 9 化合物，及

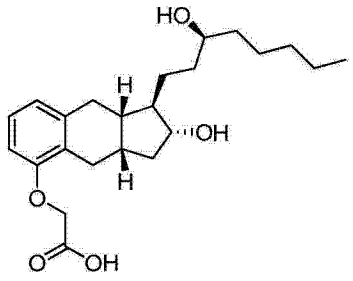


9

xxiv) 将该式 9 化合物转化成该式 I 化合物，

其中步骤 xxii) 的该碱包括仲丁基锂。

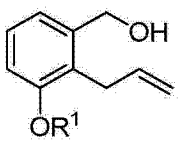
62. 一种产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法，



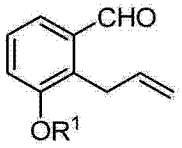
I

该方法包括以下步骤：

i) 使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物



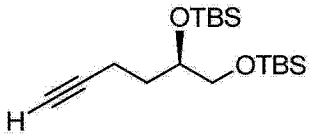
9



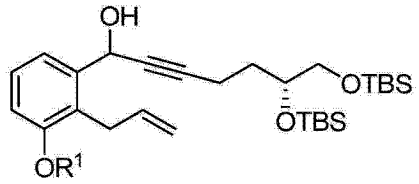
10

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且该氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷；

ii) 使该式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物；及



5a



11a

iii) 将该式 11a 化合物转化成该式 I 化合物。

63. 如权利要求 62 所述的方法，其中步骤 i) 的该有机溶剂包括卤代有机溶剂。

64. 如权利要求 63 所述的方法，其中该卤代有机溶剂包括二氯甲烷、氯仿或其任一组合。

65. 如权利要求 62 所述的方法，其中步骤 ii) 的该碱包括烷基锂试剂。

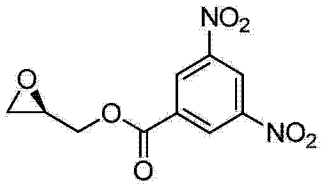
66. 如权利要求 65 所述的方法，其中该烷基锂试剂是仲丁基锂。

67. 如权利要求 62 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。

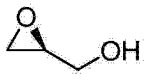
68. 如权利要求 67 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

69. 如权利要求 62 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；

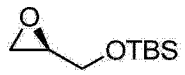


1a



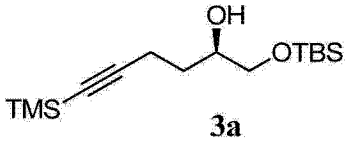
1

v) 使该式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物；



2a

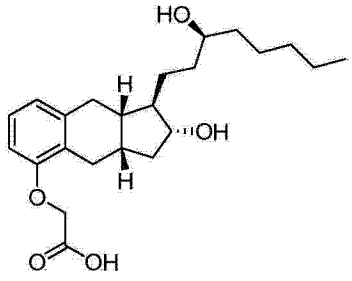
vi) 使该式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物 ;及



3a

vii) 将该式 3a 化合物转化成该式 5a 化合物。

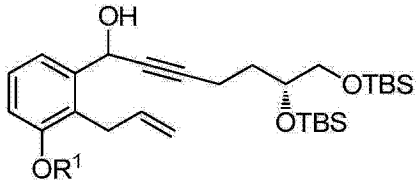
70. 一种产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法,



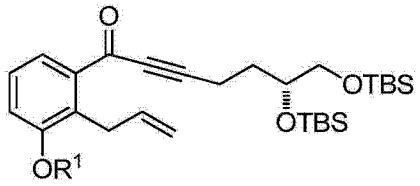
I

该方法包括以下步骤 :

viii) 使式 11a 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 12a 化合物



11a



12a

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且该氧化剂包括 MnO_2 ;及

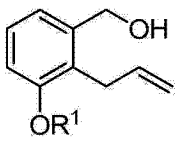
ix) 将该式 12a 化合物转化成该式 I 化合物。

71. 如权利要求 70 所述的方法,其中步骤 viii) 的该有机溶剂包括卤代有机溶剂。

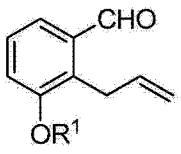
72. 如权利要求 71 所述的方法,其中该卤代有机溶剂包括二氯甲烷、氯仿或其任一组合。

73. 如权利要求 70 所述的方法,其进一步包括以下步骤 :

i) 使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物



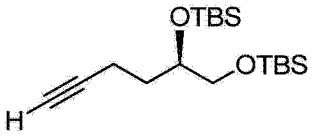
9



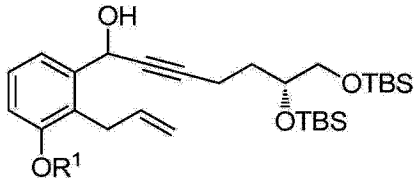
10

其中该氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷 ;及

ii) 使该式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物



5a



11a

。

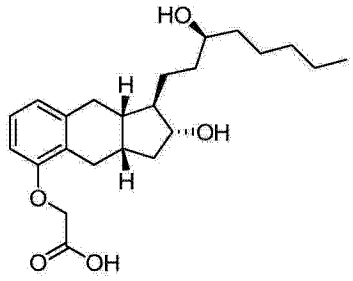
74. 如权利要求 73 所述的方法，其中步骤 ii) 的该碱包括烷基锂试剂。

75. 如权利要求 74 所述的方法，其中该烷基锂试剂是仲丁基锂。

76. 如权利要求 73 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。

77. 如权利要求 76 所述的方法，其中步骤 ii) 的该有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

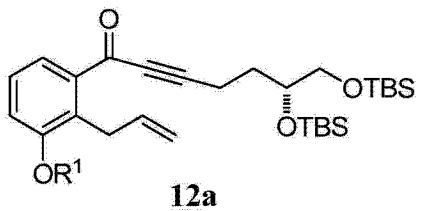
78. 一种产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法，



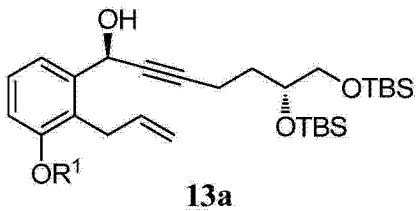
I

该方法包括以下步骤 ：

x) 使式 12a 化合物与还原剂在有机溶剂存在下反应以产生式 13a 化合物



12a



13a

其中该有机溶剂包括 THF，R^1 是 C_{1-6} 烷基，且每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基 ；及

xi) 将式 13 化合物转化成该式 I 化合物。

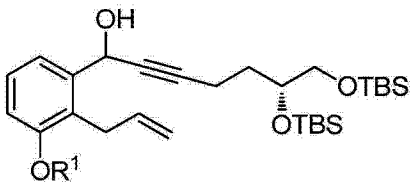
79. 如权利要求 78 所述的方法，其中步骤 x) 的该还原剂包括手性硼烷化合物。

80. 如权利要求 79 所述的方法，其中该手性硼烷化合物是选自 (R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-1- 丁基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)- 四氢 -1,3,3- 三苯基 -1H,3H- 吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧硼杂环戊二烯、(4S)-2- 甲基 -4,5,5- 三苯基 -1,3,2- 氧氮杂硼啶或其任一组合。

81. 如权利要求 80 所述的方法，其中步骤 x) 的该有机溶剂进一步包括甲苯。

82. 如权利要求 78 所述的方法，其进一步包括以下步骤 ：

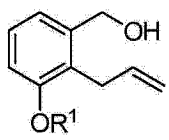
viii) 使式 11a 化合物与氧化剂反应以产生该式 12a 化合物，其中该氧化剂包括 MnO_2



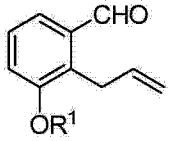
11a 。

83. 如权利要求 81 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及

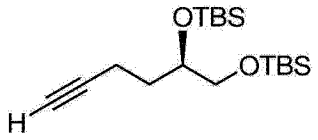


9



10

ii) 使该式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物



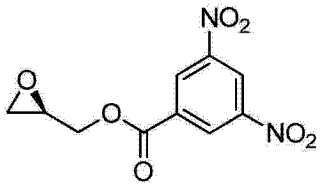
5a

。

84. 如权利要求 83 所述的方法，其中该氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷。

85. 如权利要求 83 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；

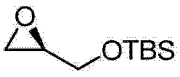


1a



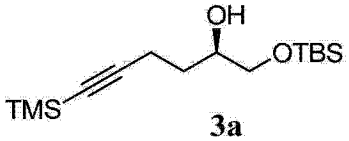
1

v) 使该式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物；



2a

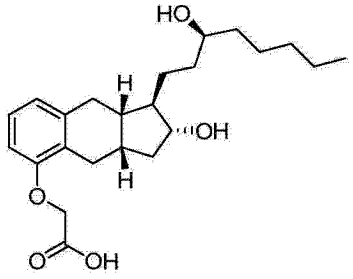
vi) 使该式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物；及



3a

vii) 将该式 3a 化合物转化成该式 5a 化合物。

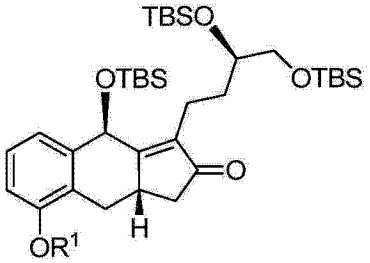
86. 一种产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法，



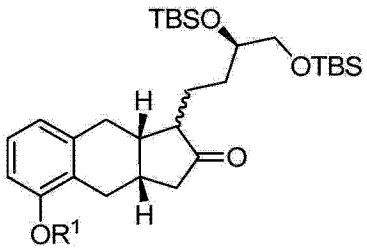
I

该方法包括以下步骤：

xii) 在甲醇、乙醇、THF、2- 甲基 -THF 或其任一组合存在下氢化式 15a 化合物以产生式 16a 化合物



15a



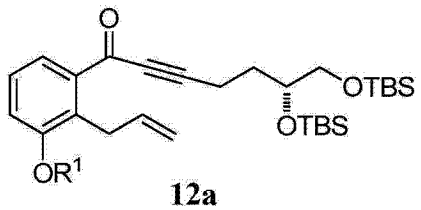
16a

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基；及

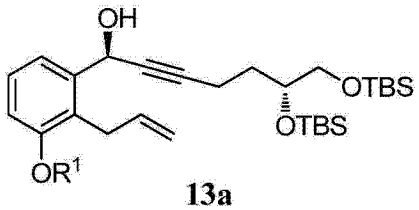
xiii) 将该式 16a 化合物转化成该式 I 化合物。

87. 如权利要求 86 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

x) 使式 12a 化合物与还原剂在有机溶剂存在下反应以产生式 13a 化合物



12a



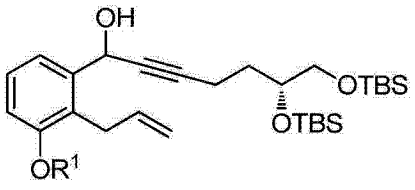
13a

其中该有机溶剂包括 THF；及

xiv) 将该式 13a 化合物转化成该式 15a 化合物。

88. 如权利要求 87 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

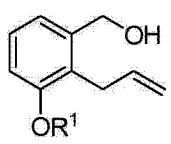
viii) 使式 11a 化合物与氧化剂反应以产生该式 12a 化合物，其中该氧化剂包括 MnO_2



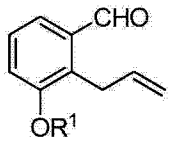
11a

89. 如权利要求 87 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及

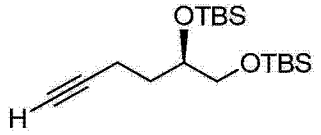


9



10

ii) 使该式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物

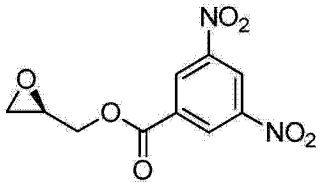


5a

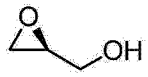
。

90. 如权利要求 89 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；

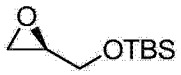


1a



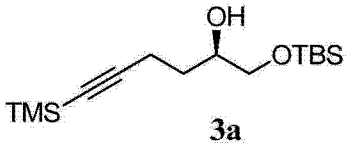
1

v) 使该式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物；



2a

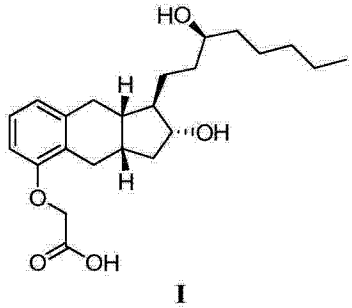
vi) 使该式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物；及



3a

vii) 将该式 3a 化合物转化成该式 5a 化合物。

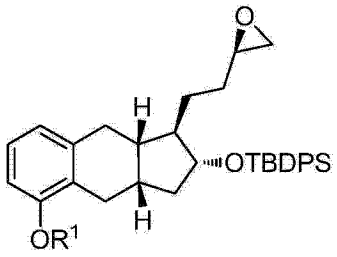
91. 一种产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法，



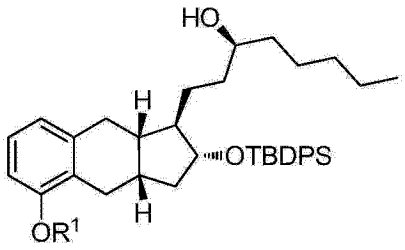
I

该方法包括以下步骤：

xv) 使式 21a 化合物与正丁基锂在有机溶剂及过渡金属催化剂存在下反应以产生式 22a 化合物



21a



22a

其中 R^1是 C_{1-6}烷基；及

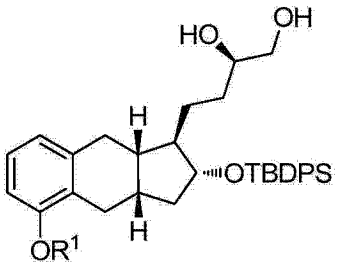
xvi) 将该式 22a 化合物转化成该式 I 化合物。

92. 如权利要求 91 所述的方法，其中该过渡金属催化剂包括包含具有 +1 氧化态的铜的化合物或络合物。

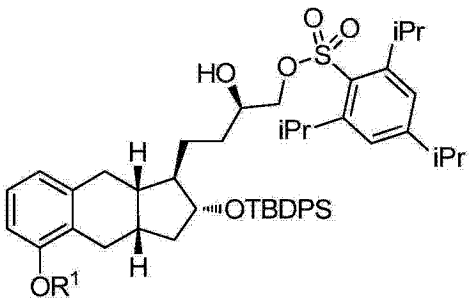
93. 如权利要求 92 所述的方法，其中该过渡金属催化剂包括 CuI。

94. 如权利要求 91 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

xvii) 使式 19a 化合物与三异丙基苯磺酰氯在碱性条件下反应以产生式 20a 化合物；及



19a

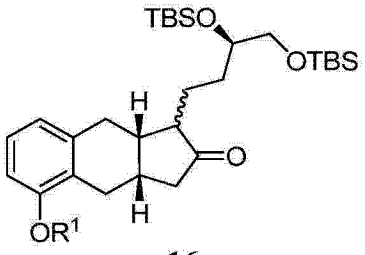


20a

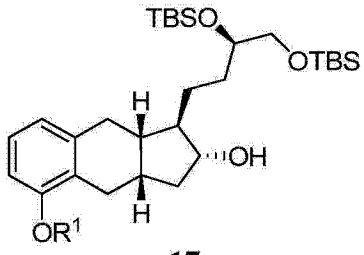
xviii) 使该式 20a 化合物与甲醇在碱性条件下反应以产生该式 21a 化合物。

95. 如权利要求 94 所述的方法，其进一步包括以下步骤

xix) 使式 16a 化合物与还原剂反应以产生式 17a 化合物；

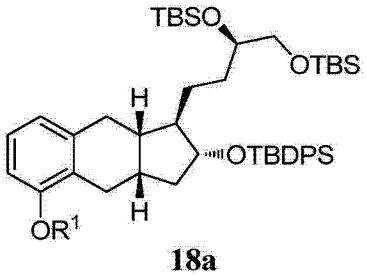


16a



17a

xx) 使该式 17a 化合物与 TBDPSCl 在碱性条件下反应以产生式 18a 化合物；及

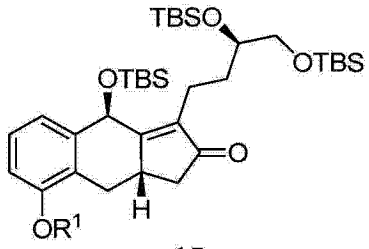


18a

xxi) 对该式 18a 化合物选择性去保护以产生该式 19a 化合物。

96. 如权利要求 95 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

xii) 在醇、任选地经取代的 THF 或其任一组合存在下氢化式 15a 化合物以产生该式 16a 化合物

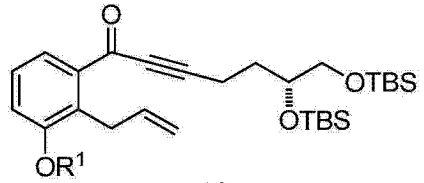


15a

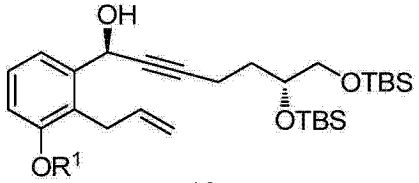
。

97. 如权利要求 96 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

x) 使式 12a 化合物与还原剂反应以产生式 13a 化合物；及



12a

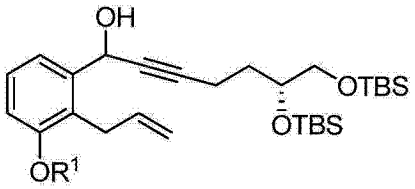


13a

xiv) 将该式 13a 化合物转化成该式 15a 化合物。

98. 如权利要求 97 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

viii) 使式 11a 化合物

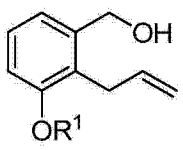


11a

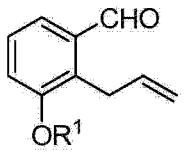
与氧化剂反应以产生该式 12a 化合物，其中该氧化剂包括 MnO_2。

99. 如权利要求 97 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及

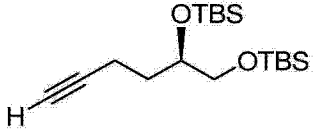


9



10

ii) 使该式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物

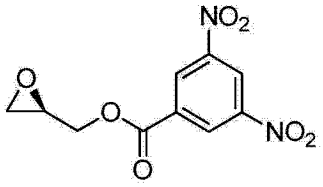


5a

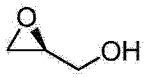
。

100. 如权利要求 99 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；



1a



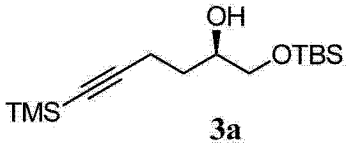
1

v) 使该式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物；



2a

vi) 使该式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物；及

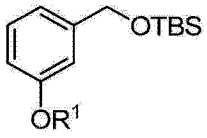


3a

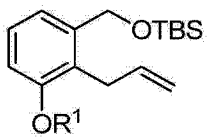
vii) 将该式 3a 化合物转化成该式 5a 化合物。

101. 如权利要求 100 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

xxii) 使式 7a 化合物与 3- 卤基丙 -1- 烯在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 8a 化合物；及



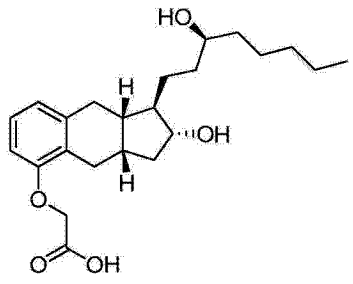
7a



8a

xxiii) 对该式 8a 化合物去保护以产生该式 9 化合物。

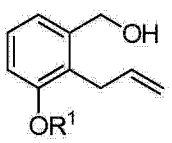
102. 一种产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法，



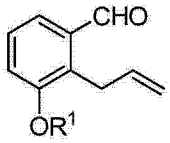
I

该方法包括以下步骤：

i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；

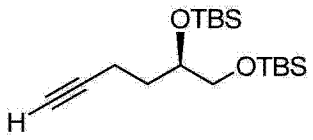


9

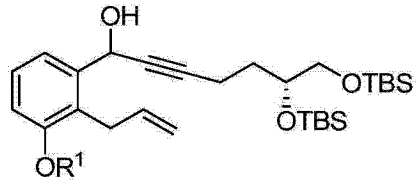


10

ii) 使该式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物；

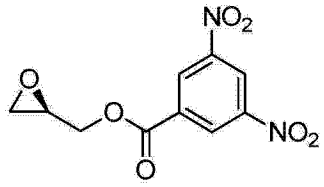


5a



11a

iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；



1a



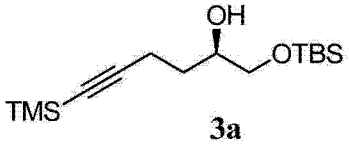
1

v) 使该式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物；



2a

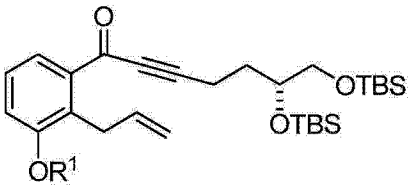
vi) 使该式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物；



3a

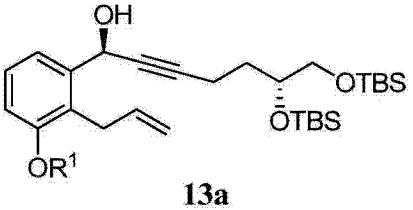
vii) 将该式 3a 化合物转化成该式 5a 化合物；

viii) 使式 11a 化合物与氧化剂反应以产生式 12a 化合物，其中该氧化剂包括 MnO_2；



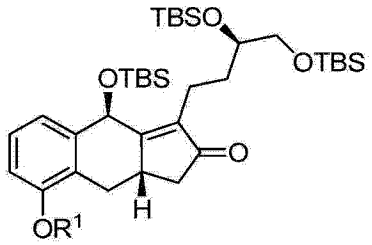
12a

x) 使式 12a 化合物与还原剂反应以产生式 13a 化合物；



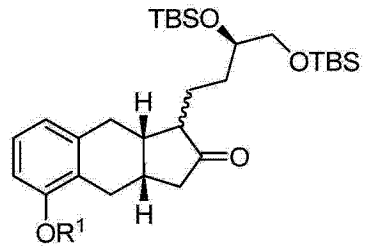
13a

xiv) 将该式 13a 化合物转化成式 15a 化合物；



15a

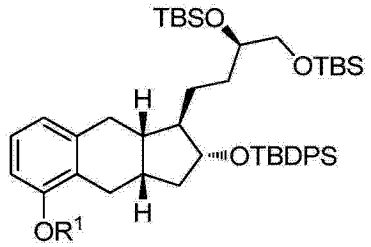
xii) 在甲醇、乙醇、THF、2- 甲基 -THF 或其任一组合存在下氢化式 15a 化合物以产生式 16a 化合物；



16a

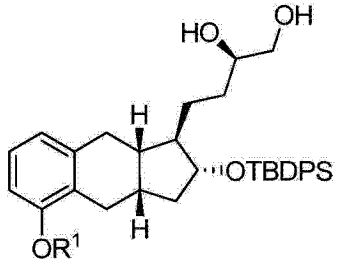
xix) 使式 16a 化合物与还原剂反应以产生式 17a 化合物；

xx) 使该式 17a 化合物与 TDPSCl 在碱性条件下反应以产生式 18a 化合物；



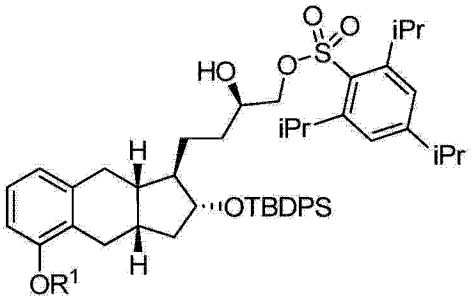
18a

xxi) 对该式 18a 化合物选择性去保护以产生式 19a 化合物；



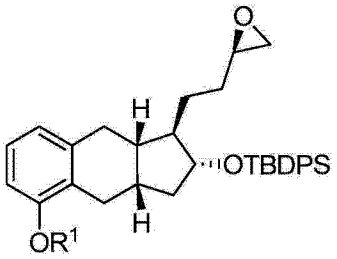
19a

xvii) 使式 19a 化合物与三异丙基苯磺酰氯在碱性条件下反应以产生式 20a 化合物；



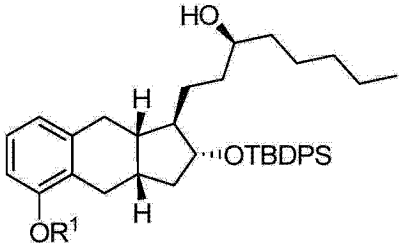
20a

xviii) 使该式 20a 化合物与甲醇在碱性条件下反应以产生式 21a 化合物 ;



21a

xv) 使式 21a 化合物与正丁基锂在有机溶剂及过渡金属催化剂存在下反应以产生式 22a 化合物 ;及



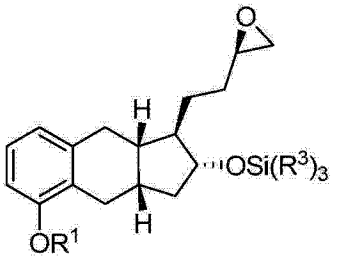
22a

xvi) 将该式 22a 化合物转化成该式 I 化合物。

103. 如权利要求 102 所述的方法,其进一步包括以下步骤 :

xxiv) 使该式 I 化合物与二乙醇胺在有机溶剂存在下反应以产生该式 I 化合物的二乙醇胺盐。

104. 一种式 21 化合物



21

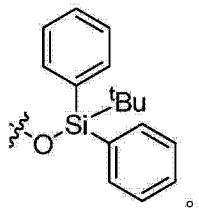
其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且每一 R^3 独立地是 C_{1-6} 烷基或苯基。

105. 如权利要求 104 所述的化合物,其中 R^1 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基

或叔丁基。

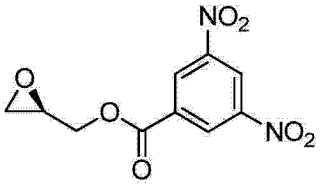
106. 如权利要求 104 所述的化合物，其中该 $-OSi(R^3)_3$ 基团是选自

107. 如权利要求 104 所述的化合物，其中 R^1 是甲基且该 $-OSi(R^3)_3$ 基团是



。

108. 一种式 1a 化合物



1a

。

109. 一种纯化式 1 化合物的方法，该方法包括：



1

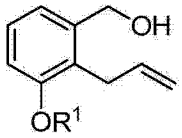
xxx) 使式 1 化合物与衍生化试剂反应以产生实质上不溶于二氯甲烷的沉淀或其混合物；

xxxi) 收集该沉淀，及使该沉淀在包括醇的溶剂中回流以产生化学纯度为约 98％或更大且 e.e. 为约 98％或更大的该式 1 化合物；

其中该方法不使用任何管柱层析。

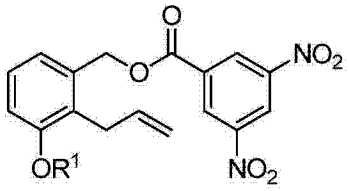
110. 如权利要求 109 所述的方法，其中该衍生化试剂包括 3,5- 二硝基苯甲酰氯且该醇包括甲醇。

111. 一种纯化式 9 化合物的方法，该方法包括：



9

x1) 使其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基的式 9 化合物与 3,5- 二硝基苯甲酰氯反应以产生包括式 9A 化合物的沉淀；及



9A

x1i) 收集该沉淀且在醇存在下用碱处理该沉淀以产生化学纯度为约 95％或更大的该

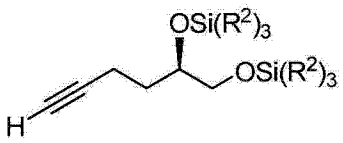
式 9 化合物；

其中该方法不使用任何管柱层析。

112. 如权利要求 111 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

xlii) 重结晶步骤 xli) 的该沉淀。

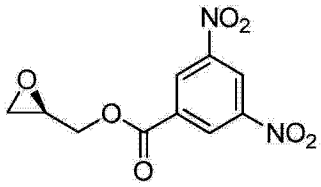
113. 一种产生式 5 化合物的方法



5

其中每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基，该方法包括

iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；

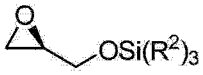


1a



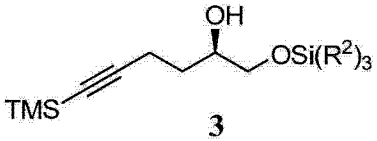
1

v) 使该式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$ 在碱性条件下反应，其中每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基，以产生式 2 化合物；



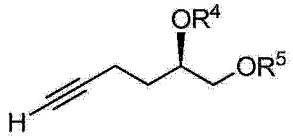
2

vi) 使该式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物；



3

l) 在碱性条件下对该式 3 化合物去保护以产生式 4 化合物，其中 R^4 及 R^5 各自为 H 或 $-OSi(R^2)_3$；及

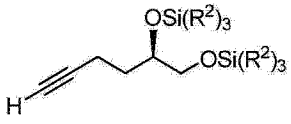


4

li) 使该式 4 化合物与 $SiCl(R^2)_3$ 在碱性条件下反应以产生该式 5 化合物，

其中该式 5 化合物的化学纯度为约 98％或更大且 e.e. 为约 98％或更大。

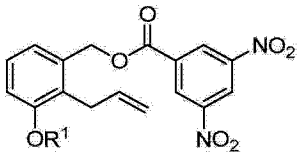
114. 一种式 5 化合物



5

其中每一 R^2是独立地选自 C_{1-6}烷基或苯基。

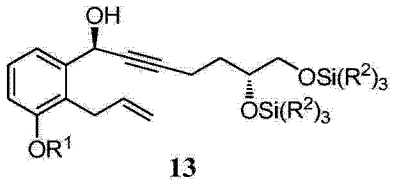
115. 一种式 9a 化合物



9A

其中 R^1是 C_{1-6}烷基。

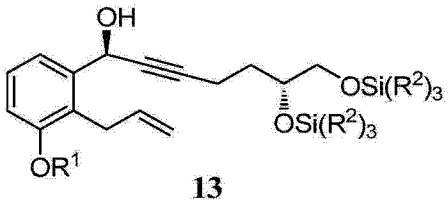
116. 一种式 13 化合物



13

其中 R^1是 C_{1-6}烷基且每一 R^2是独立地选自 C_{1-6}烷基或苯基。

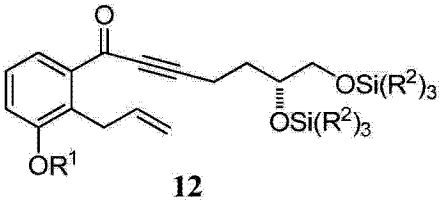
117. 一种产生式 13 化合物的方法



13

其中 R^1是 C_{1-6}烷基且每一 R^2是独立地选自 C_{1-6}烷基或苯基，该方法包括

x) 使式 12 化合物与 (R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯在包括 THF 及甲苯的有机溶剂存在下反应以产生式 13 化合物



12

其中该式 13 化合物的化学纯度为约 97％或更大且 d.e. 为约 97％或更大。

前列环素类似物的合成方法

相关申请案的交叉参考

[0001] 此PCT申请案主张于2012年12月7日提出申请的美国临时申请案第61/734,672号及于2013年3月12日提出申请的美国临时申请案第61/777,882号的权益，该两个文件的全部内容皆以引用方式并入本文中。

本发明的技术领域

[0002] 本发明是关于用于制备可用来治疗高血压及其他疾病的前列环素(prostacyclin)类似物的方法及中间体。

背景

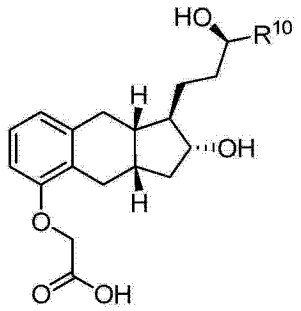
[0003] 前列环素衍生物及类似物是具有诸如以下等活性的有用医药化合物：抑制血小板聚集、减少胃分泌、抑制病灶、舒张血管及扩张支气管。

[0004] 曲前列尼尔(Treprostinil)是当前作为可抑制肺动脉高血压的活性医药成份(API)以商品名Remodulin®出售的合成前列环素衍生物。曲前列尼尔首次阐述于美国专利第4,306,075号中。

[0005] 前列环素衍生物通常是使用以下文献中所阐述的众多种方法来合成：J.Org.Chem.2004,69,1890-1902,Drug of the Future,2001,26(4),364-374、美国专利第4,306,075号；第6,441,245号；第6,528,688号；第6,700,025号；第6,765,117号；第6,809,223号及美国专利申请公开案第2009/0163738号、第2011/0319641 A1号以及加拿大专利申请公开案第2710726 A1号。这些文件的全部教示内容的全文皆以引用方式并入本文中。可用于制备曲前列尼尔的方法及中间体亦揭示于这些公开案中。然而，这些教示内容的方法具有一或多个问题，包含毒性氧化试剂、降低产率、提高杂质含量、较差可按比例放大性及纯化中间体及最终产物的多个层析步骤。因此，业内仍需要安全、可按比例放大、有效且经济的制备曲前列尼尔的方法。

发明概述

[0006] 如本文所阐述，本发明提供用于制备式IA前列环素类似物或其医药上可接受的盐的方法：



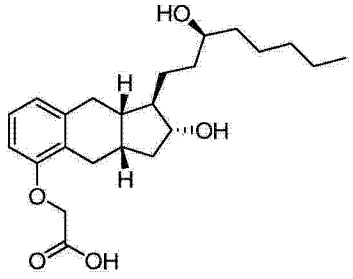
IA

其中R^{10}是直链或具支链C_{1-6}烷基。

[0007] 本发明方法包括产生与传统方法相比经改良的产率及较少副产物的步骤。本发明方法采用毒性小于那些传统方法中所使用试剂(例如，草酰氯)的试剂(例如，氧化试剂)。

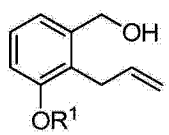
本发明的许多方法不需要额外层析来纯化中间体且产生具有经改良 e.e. 及化学纯度的中间体。而且,本发明方法可按比例放大以产生商业量的最终化合物。

[0008] 本发明的一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

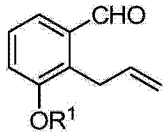


I

该方法包括以下步骤 :i) 使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物

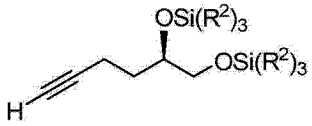


9

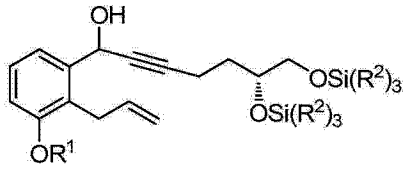


10

其中 R^1是 C_{1-6}烷基且氧化剂包括 MnO_2或戴斯 - 马丁过碘烷 (Dess-Martin periodinane) ;ii) 使式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物,其中每一 R^2是独立地选自 C_{1-6}烷基或苯基 ;及



5



11

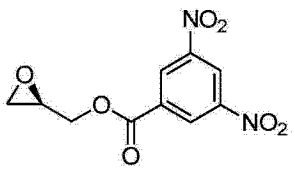
iii) 将式 11 化合物转化成式 I 化合物。

[0009] 在一些实施例中,步骤 i) 的有机溶剂包括卤代有机溶剂。例如,步骤 i) 的有机溶剂包括二氯甲烷、氯仿或其任一组合。

[0010] 在一些实施例中,步骤 ii) 的碱包括烷基锂试剂。例如,步骤 ii) 的碱包括仲丁基锂。

[0011] 在一些实施例中,步骤 ii) 的有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。例如,步骤 ii) 的有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

[0012] 一些方法进一步包括以下步骤 :iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98% 的式 1 化合物 ;

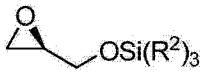


1a



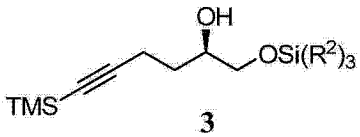
1

v) 使式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$在碱性条件下反应以产生式 2 化合物 ;



2

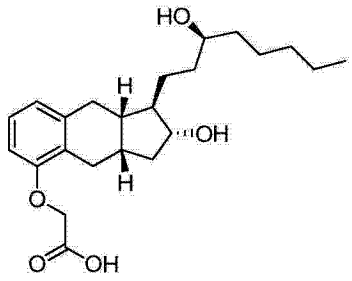
vi) 使式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物 ;及



3

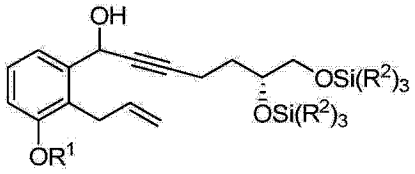
vii) 将式 3 化合物转化成式 5 化合物。

[0013] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

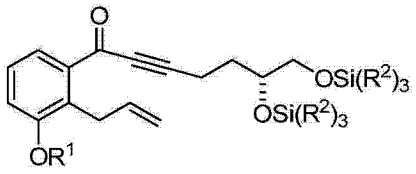


I

该方法包括以下步骤 :viii) 使式 11 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 12 化合物



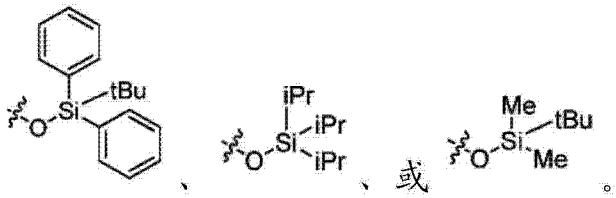
11



12

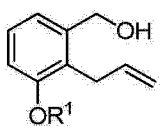
其中 R^1是 C_{1-6}烷基,每一 R^2是独立地选自 C_{1-6}烷基或苯基,且氧化剂包括 MnO_2;及 ix) 将式 12 化合物转化成式 I 化合物。

[0014] 在一些实施例中,式 11 及式 12 化合物中的每一 $-OSi(R^2)_3$基团是独立地选自

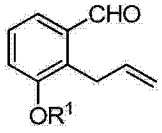


[0015] 在一些实施例中,步骤 viii) 的有机溶剂包括卤代有机溶剂。在一些实例中,步骤 viii) 的卤代有机溶剂包括二氯甲烷、氯仿或其任一组合。

[0016] 一些方法进一步包括以下步骤 :i) 使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物

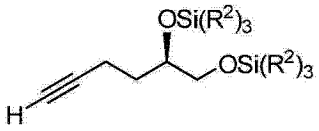


9

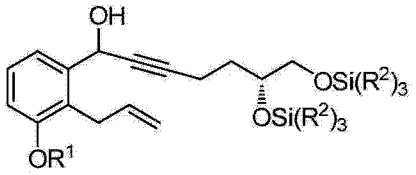


10

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷 ;及 ii) 使式 10 化合物与式 5 化合物



5



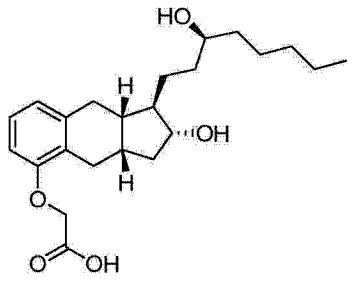
11

在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物。

[0017] 在一些实施例中，步骤 ii) 的碱包括烷基锂试剂。例如，步骤 ii) 的烷基锂试剂包括仲丁基锂。

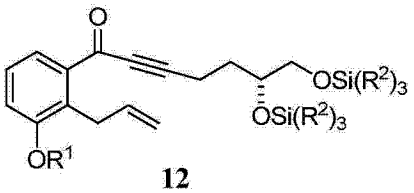
[0018] 在一些实施例中，步骤 ii) 的有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。例如，步骤 ii) 的有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

[0019] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

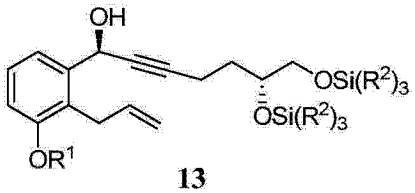


I

该方法包括以下步骤 :x) 使式 12 化合物与还原剂在有机溶剂存在下反应以产生式 13 化合物



12



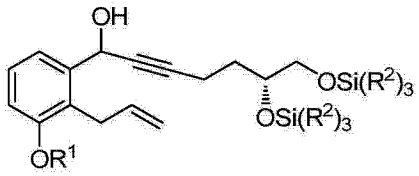
13

其中有机溶剂包括 THF，R^1 是 C_{1-6} 烷基，且每一 R^2 独立地是 C_{1-6} 烷基或苯基 ;及 xi) 将式 13 化合物转化成式 I 化合物。

[0020] 在一些实施例中，步骤 x) 的还原剂包括手性硼烷化合物。而且，在一些实例中，手性硼烷化合物是选自 (R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-1- 丁基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)- 四氢 -1,3,3- 三苯基 -1H,3H- 吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧硼杂环戊二烯、(4S)-2- 甲基 -4,5,5- 三苯基 -1,3,2- 氧氮杂硼啶 (oxazaborolidine) 或其任一组合。

[0021] 在一些实施例中，步骤 x) 的有机溶剂进一步包括甲苯。

[0022] 一些方法进一步包括以下步骤 :viii) 使式 11 化合物与氧化剂反应以产生式 12 化合物，其中氧化剂包括 MnO_2



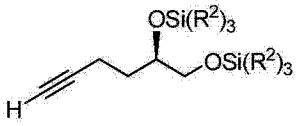
11 。 .

[0023] 一些方法进一步包括以下步骤：i）使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及



9 **10**

ii）使式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物



5

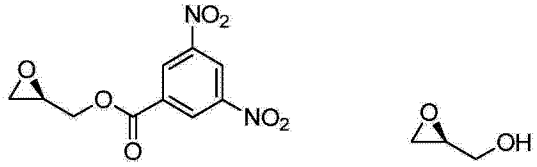
。

[0024] 在一些实施例中，氧化剂包括 MnO_2或戴斯－马丁过碘烷。

[0025] 在一些实施例中，步骤 ii）的碱包括烷基锂试剂。例如，步骤 ii）的烷基锂试剂包括仲丁基锂。

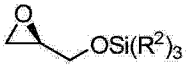
[0026] 在一些实施例中，步骤 ii）的有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基－叔丁基醚或其任一组合。例如，步骤 ii）的有机溶剂包括甲基－叔丁基醚。

[0027] 一些方法进一步包括以下步骤：iv）在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；



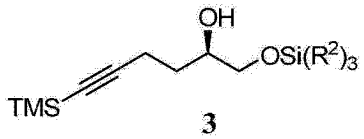
1a **1**

v）使式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



2

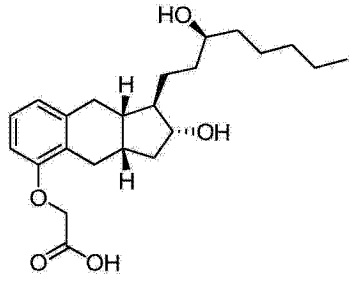
vi）使式 2 化合物与 1-TMS-1-丙炔反应以产生式 3 化合物；及



3

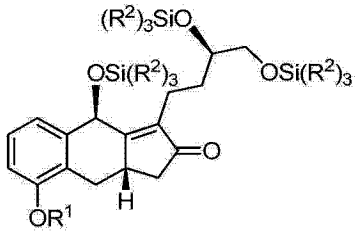
vii）将式 3 化合物转化成式 5 化合物。

[0028] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

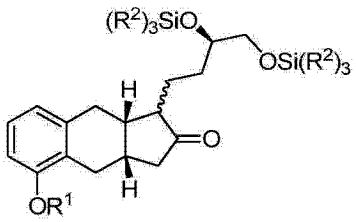


I

该方法包括以下步骤 :xii) 在有机溶剂 (例如,醇 (例如甲醇、乙醇或其任一组合)、任选地经取代的 THF(例如 2- 甲基 -THF 或 THF)、EtOAc 或其任一组合) 存在下氢化式 15 化合物以产生式 16 化合物



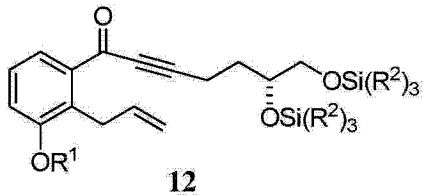
15



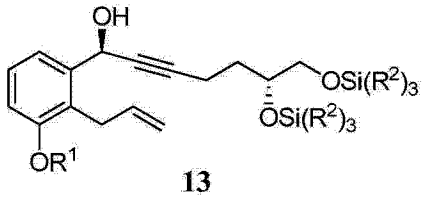
16

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基 ;及 xiii) 将式 16 化合物转化成式 I 化合物。

[0029] 一些方法进一步包括以下步骤 :x) 使式 12 化合物与还原剂在有机溶剂存在下反应以产生式 13 化合物



12

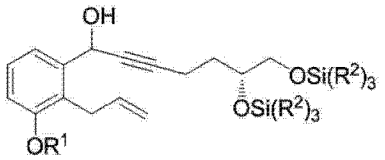


13

其中有机溶剂包括 THF ;及 xiv) 将式 13 化合物转化成式 15 化合物。

[0030] 在一些实施例中,步骤 x) 的还原剂包括手性硼烷化合物。而且,在一些实例中,手性硼烷化合物是选自 (R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-1- 丁基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)- 四氢 -1,3,3- 三苯基 -1H,3H- 吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧硼杂环戊二烯、(4S)-2- 甲基 -4,5,5- 三苯基 -1,3,2- 氧氮杂硼啶或其任一组合。

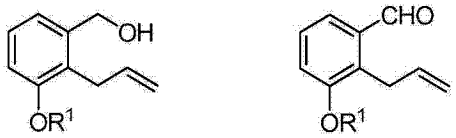
[0031] 一些方法进一步包括以下步骤 :viii) 使式 11 化合物与氧化剂反应以产生式 12 化合物,其中氧化剂包括 MnO_2



11 。

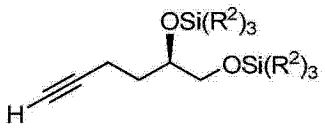
[0032] 一些方法进一步包括以下步骤 :i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合

物；及



9 10

ii) 使式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物



5

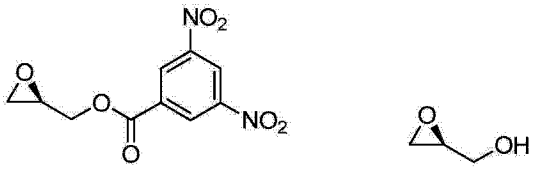
。

[0033] 在一些实施例中，步骤 i) 的氧化剂包括 MnO_2或戴斯 - 马丁过碘烷。

[0034] 在一些实施例中，步骤 ii) 的碱包括烷基锂试剂。例如，步骤 ii) 的烷基锂试剂包括仲丁基锂。

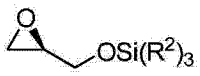
[0035] 在一些实施例中，步骤 ii) 的有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。例如，步骤 ii) 的有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

[0036] 一些方法进一步包括以下步骤：iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；



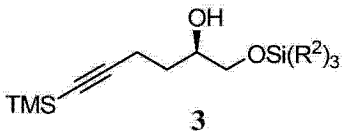
1a 1

v) 使式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



2

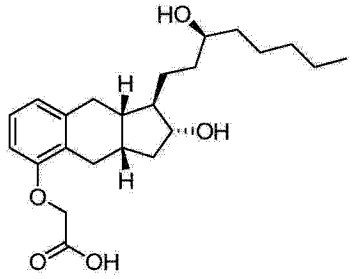
vi) 使式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物；及



3

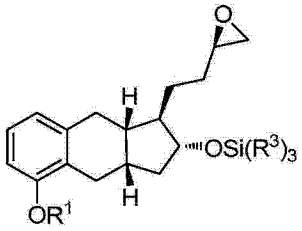
vii) 将式 3 化合物转化成式 5 化合物。

[0037] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

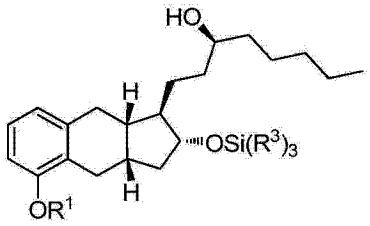


I

该方法包括以下步骤 :xv) 使式 21 化合物与正丁基锂在有机溶剂及过渡金属催化剂存在下反应以产生式 22 化合物



21

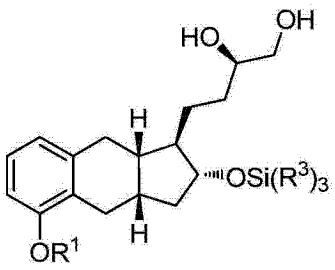


22

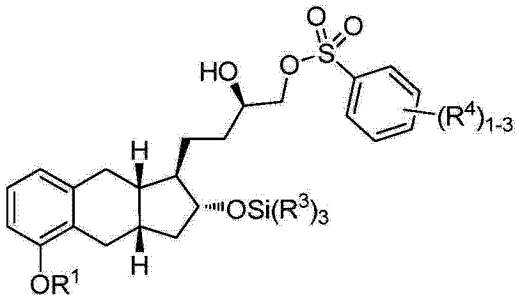
其中 R^3是 C_{1-6}烷基或苯基 ;及 xvi) 将式 22 化合物转化成式 I 化合物。

[0038] 在一些实施例中,步骤 xv) 的过渡金属催化剂包括包含具有 +1 氧化态的 Cu 的化合物或络合物。例如,步骤 xv) 的过渡金属催化剂包括 CuX,其中 X 是选自卤素、乙酸根、苯甲酸根、氰根、氢氧根、硝酸根或其任一组合。在其他实例中,步骤 xv) 的过渡金属催化剂包括 CuI。

[0039] 一些方法进一步包括以下步骤 :xvii) 使式 19 化合物与经 R^4取代的苯磺酰氯在碱性条件下反应以产生式 20 化合物,其中每一 R^4是独立地选自 -H 或 C_{1-3}烷基 ;及



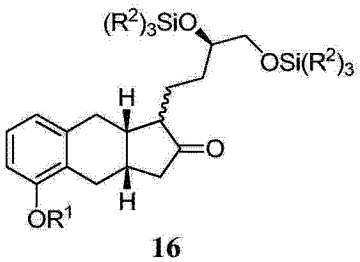
19



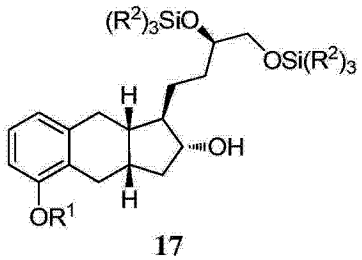
20

xviii) 使式 20 化合物与甲醇在碱性条件下反应以产生式 21 化合物。

[0040] 一些方法进一步包括以下步骤 :xix) 使式 16 化合物与还原剂反应以产生式 17 化合物 ;

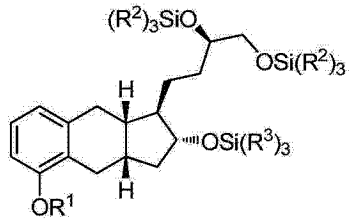


16



17

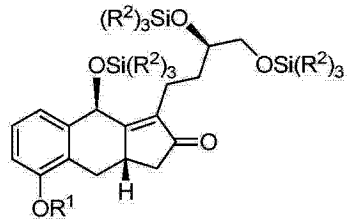
xx) 使权利要求 17 化合物与 $Si(R^3)_3Cl$ 在碱性条件下反应以产生式 18 化合物 ;及



18

xxi) 对式 18 化合物选择性去保护以产生式 19 化合物。

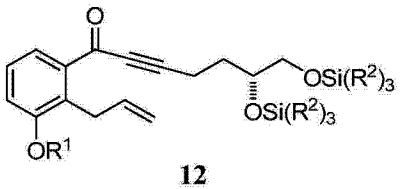
[0041] 一些方法进一步包括以下步骤 :xii) 在有机溶剂 (例如,醇 (例如甲醇、乙醇或其任一组合)、任选地经取代的 THF(例如 2- 甲基 -THF 或 THF)、EtOAc 或其任一组合) 存在下氢化式 15 化合物以产生式 16 化合物。



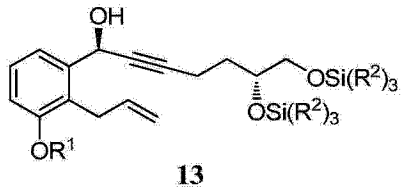
15

[0042] 在一些实施例中,式 15 化合物的氢化亦发生在碱 (例如,碳酸钾或碳酸氢钾) 存在下。

[0043] 一些方法进一步包括以下步骤 :x) 使式 12 化合物与还原剂反应以产生式 13 化合物 ;及



12

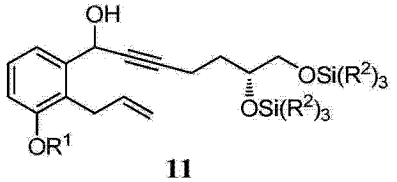


13

xiv) 将式 13 化合物转化成式 15 化合物。

[0044] 在一些实施例中,步骤 x) 的还原剂包括手性硼烷化合物。而且,在一些实例中,手性硼烷化合物是选自 (R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-1- 丁基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)- 四氢 -1,3,3- 三苯基 -1H,3H- 吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧硼杂环戊二烯、(4S)-2- 甲基 -4,5,5- 三苯基 -1,3,2- 氧氮杂硼啶或其任一组合。

[0045] 一些方法进一步包括以下步骤 :viii) 使式 11 化合物

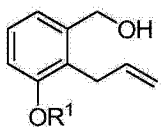


11

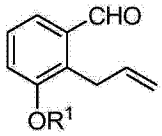
与氧化剂反应以产生式 12 化合物,其中氧化剂包括 MnO_2。

[0046] 一些方法进一步包括以下步骤 :i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合

物；及

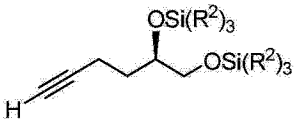


9



10

ii）使式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物



5

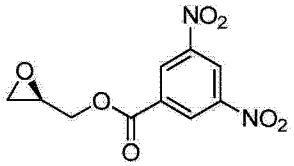
。

[0047] 在一些实施例中，步骤 i）的氧化剂包括 MnO_2或戴斯 - 马丁过碘烷。

[0048] 在一些实施例中，步骤 ii）的碱包括烷基锂试剂。例如，步骤 ii）的烷基锂试剂包括仲丁基锂。

[0049] 在一些实施例中，步骤 ii）的有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。例如，步骤 ii）的有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

[0050] 一些方法进一步包括以下步骤：iv）在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 99％的式 1 化合物；

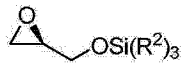


1a



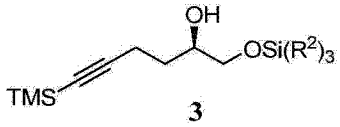
1

v）使式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



2

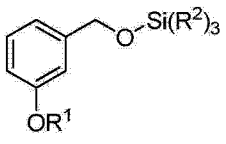
vi）使式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物；及



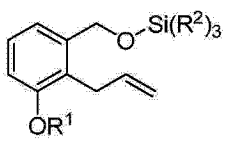
3

vii）将式 3 化合物转化成式 5 化合物。

[0051] 一些方法进一步包括以下步骤：xxii）使式 7 化合物与 3- 卤基丙 -1- 烯在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 8 化合物；及



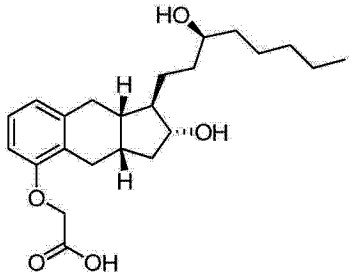
7



8

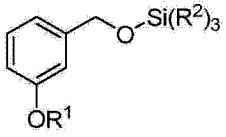
xxiii）对式 8 化合物去保护以产生式 9 化合物。

[0052] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法



I

该方法包括以下步骤 :xxii) 使式 7 化合物 (其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基，且每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基) 与 3- 卤基丙 -1- 烯在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 8 化合物 ;

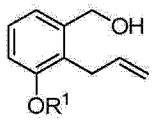


7



8

xxiii) 对式 8 化合物去保护以产生式 9 化合物，及

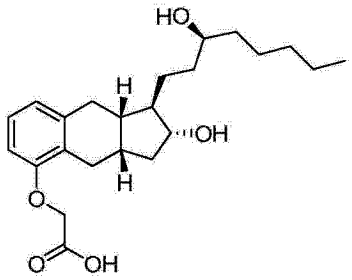


9

xxiv) 将式 9 化合物转化成式 I 化合物，

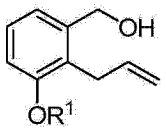
其中步骤 xxii) 的碱包括仲丁基锂。

[0053] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

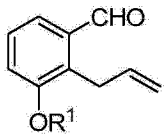


I

该方法包括以下步骤 :i) 使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物



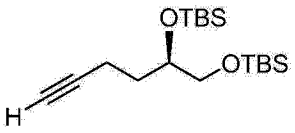
9



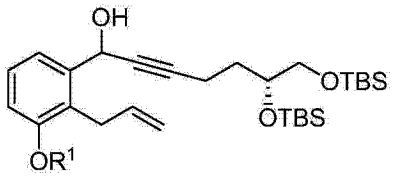
10

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷 ;

ii) 使式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物 ; 及



5a



11a

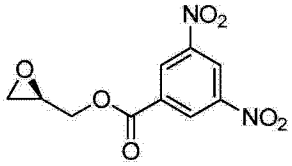
iii) 将式 11a 化合物转化成式 I 化合物。

[0054] 在一些实施例中，步骤 i) 的有机溶剂包括卤代有机溶剂。例如，步骤 i) 的有机溶剂包括二氯甲烷、氯仿或其任一组合。

[0055] 在一些实施例中，步骤 ii) 的碱包括烷基锂试剂。例如，步骤 ii) 的碱包括仲丁基锂。

[0056] 在一些实施例中，步骤 ii) 的有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。例如，步骤 ii) 的有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

[0057] 一些方法进一步包括以下步骤 :iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物 ;

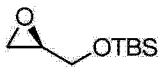


1a



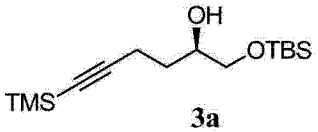
1

v) 使式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物 ;



2a

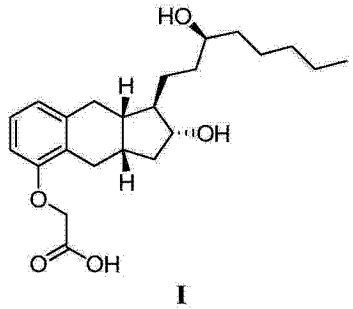
vi) 使式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物 ;及



3a

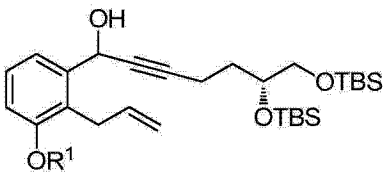
vii) 将式 3a 化合物转化成式 5a 化合物。

[0058] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

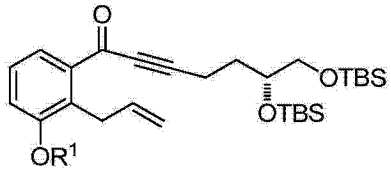


I

该方法包括以下步骤 :viii) 使式 11a 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 12a 化合物



11a

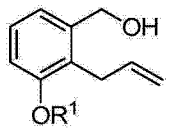


12a

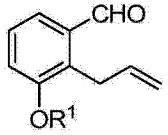
其中 R^1是 C_{1-6}烷基且氧化剂包括 MnO_2;及 ix) 将式 12a 化合物转化成式 I 化合物。

[0059] 在一些实施例中,步骤 viii) 的有机溶剂包括卤代有机溶剂。例如,步骤 viii) 的卤代有机溶剂包括二氯甲烷、氯仿或其任一组合。

[0060] 一些方法进一步包括以下步骤 :i) 使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物

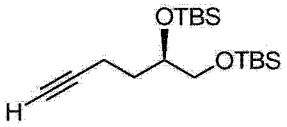


9

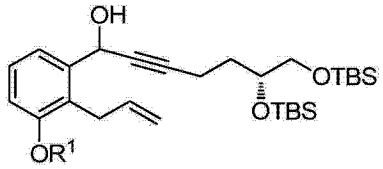


10

其中氧化剂包括 MnO_2或戴斯 - 马丁过碘烷 ;及 ii) 使式 10 化合物与式 5a 化合物



5a



11a

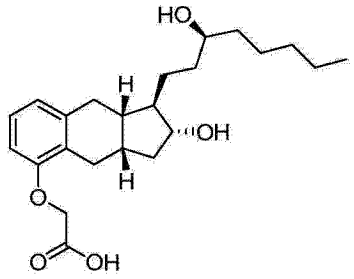
在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物。

[0061] 在一些实施例中,步骤 i) 的有机溶剂包括卤代有机溶剂。例如,步骤 i) 的有机溶剂包括二氯甲烷、氯仿或其任一组合。

[0062] 在一些实施例中,步骤 ii) 的碱包括烷基锂试剂。例如,步骤 ii) 的碱包括仲丁基锂。

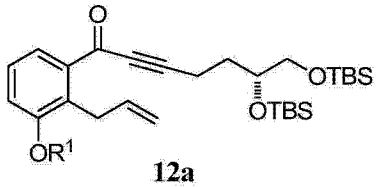
[0063] 在一些实施例中,步骤 ii) 的有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。例如,步骤 ii) 的有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

[0064] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

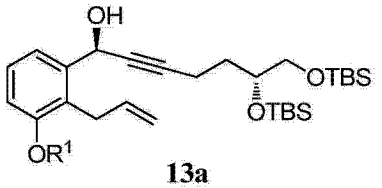


I

该方法包括以下步骤 :x) 使式 12a 化合物与还原剂在有机溶剂存在下反应以产生式 13a 化合物



12a



13a

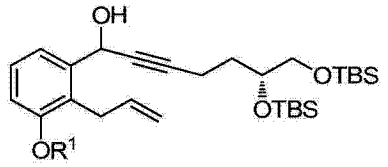
其中有机溶剂包括 THF，R^1 是 C_{1-6} 烷基，且每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基；及 xi）将式 13 化合物转化成式 I 化合物。

[0065] 在一些实施例中，步骤 x）的还原剂包括手性硼烷化合物。而且，在一些实例中，手性硼烷化合物是选自 (R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-1- 丁基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)- 四氢 -1,3,3- 三苯基 -1H,3H- 吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧硼杂环戊二烯、(4S)-2- 甲基 -4,5,5- 三苯基 -1,3,2- 氧氮杂硼啶或其任一组合。

[0066] 在一些实施例中，步骤 x）的有机溶剂包括 THF。

[0067] 在一些实施例中，步骤 x）的有机溶剂进一步包括甲苯。

[0068] 一些方法进一步包括以下步骤：viii）使式 11a 化合物与氧化剂反应以产生式 12a 化合物，其中氧化剂包括 MnO_2



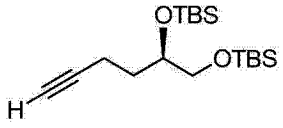
11a

[0069] 一些方法进一步包括以下步骤：i）使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及



9 10

ii）使式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物



5a

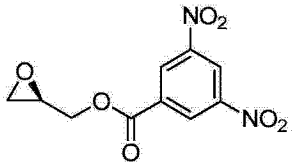
[0070] 在一些实施例中，步骤 i）的氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷。

[0071] 在一些实施例中，步骤 ii）的碱包括烷基锂试剂。例如，步骤 ii）的烷基锂试剂包括仲丁基锂。

[0072] 在一些实施例中，步骤 ii）的有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。例如，步骤 ii）的有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

[0073] 一些方法进一步包括以下步骤：iv）在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生

e.e. 大于约 98％的式 1 化合物 ；

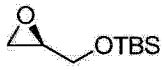


1a



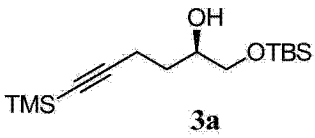
1

v) 使式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物 ；



2a

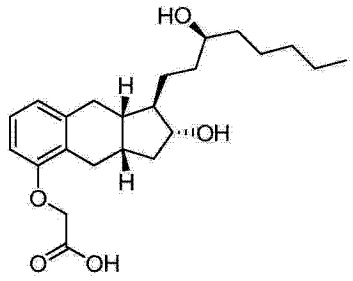
vi) 使式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物 ；及



3a

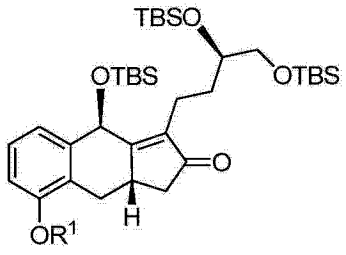
vii) 将式 3a 化合物转化成式 5a 化合物。

[0074] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

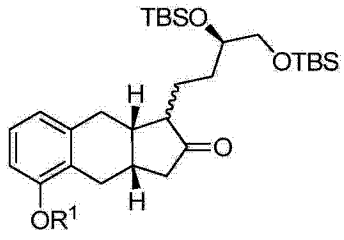


I

该方法包括以下步骤 ：xii) 在有机溶剂 (例如，醇 (例如甲醇、乙醇或其任一组合)、任选地经取代的 THF(例如 2- 甲基 -THF 或 THF)、EtOAc 或其任一组合) 存在下氢化式 15a 化合物以产生式 16a 化合物



15a

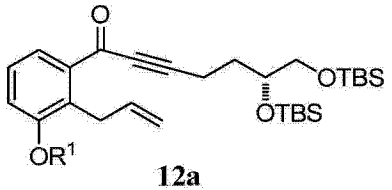


16a

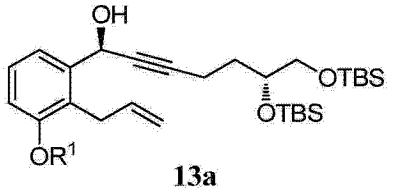
其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基 ；及 xiii) 将式 16a 化合物转化成式 I 化合物。

[0075] 在一些实施例中，式 15a 化合物的氢化亦发生在碱 (例如，碳酸钾或碳酸氢钾) 存在下。

[0076] 一些方法进一步包括以下步骤 ：x) 使式 12a 化合物与还原剂在有机溶剂存在下反应以产生式 13a 化合物



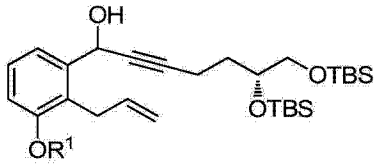
12a



13a

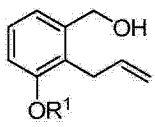
其中有机溶剂包括 THF ;及 xiv) 将式 13a 化合物转化成式 15a 化合物。

[0077] 一些方法进一步包括以下步骤 :viii) 使式 11a 化合物与氧化剂反应以产生式 12a 化合物,其中氧化剂包括 MnO_2

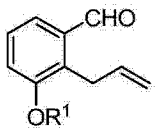


11a 。

[0078] 一些方法进一步包括以下步骤 :i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物 ;及

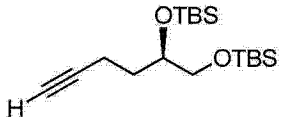


9



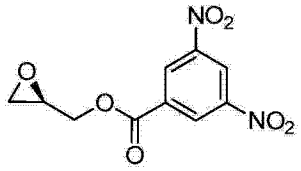
10

ii) 使式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物

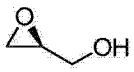


5a 。

[0079] 一些方法进一步包括以下步骤 :iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98%的式 1 化合物 ;

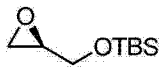


1a



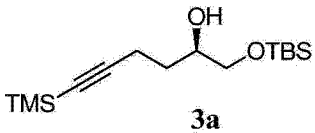
1

v) 使式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物 ;



2a

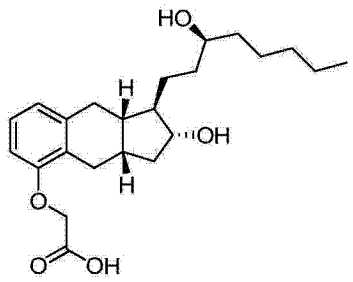
vi) 使式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物 ;及



3a

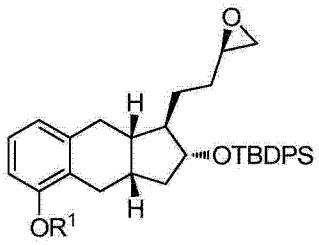
vii) 将式 3a 化合物转化成式 5a 化合物。

[0080] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

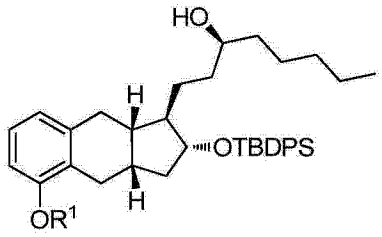


I

该方法包括以下步骤 :xv) 使式 21a 化合物与正丁基锂在有机溶剂及过渡金属催化剂存在下反应以产生式 22a 化合物



21a

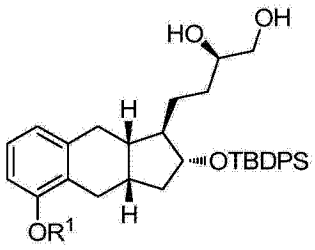


22a

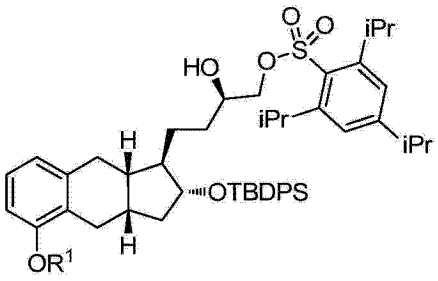
其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基 ;及 xvi) 将式 22a 化合物转化成式 I 化合物。

[0081] 在一些实施例中,步骤 xv) 的过渡金属催化剂包括包含具有 +1 氧化态的 Cu 的化合物或络合物。例如,步骤 xv) 的过渡金属催化剂包括 CuX,其中 X 是选自卤素、乙酸盐、苯甲酸盐、氰化物、氢氧化物、硝酸盐或其任一组合。在其他实例中,步骤 xv) 的过渡金属催化剂包括 CuI。

[0082] 一些方法进一步包括以下步骤 :xvii) 使式 19a 化合物与三异丙基苯磺酰氯在碱性条件下反应以产生式 20a 化合物 ;及



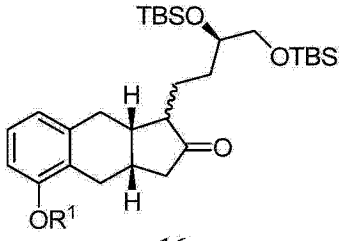
19a



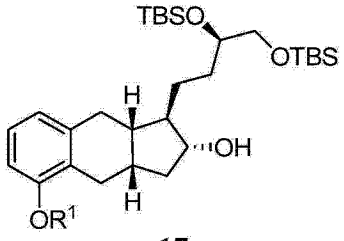
20a

xviii) 使式 20a 化合物与甲醇在碱性条件下反应以产生式 21a 化合物。

[0083] 一些方法进一步包括以下步骤 :xix) 使式 16a 化合物与还原剂反应以产生式 17a 化合物 ;

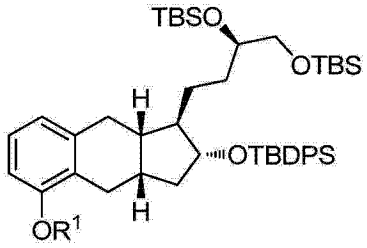


16a



17a

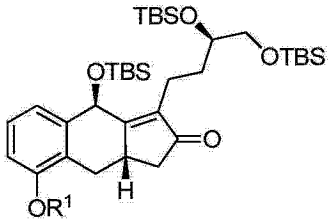
xx) 使式 17a 化合物与 TBDPSCl 在碱性条件下反应以产生式 18a 化合物 ;及



18a

xxi) 对式 18a 化合物选择性去保护以产生式 19a 化合物。

[0084] 一些方法进一步包括以下步骤 :xii) 在有机溶剂 (例如,醇 (例如甲醇、乙醇或其任一组合)、任选地经取代的 THF(例如 2- 甲基 -THF 或 THF)、EtOAc 或其任一组合) 存在下氢化式 15a 化合物以产生式 16a 化合物。

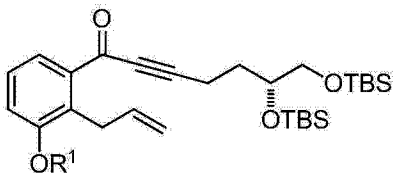


15a

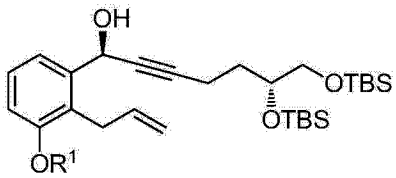
[0085] 在一些实施例中,步骤 xii) 的有机溶剂是无水的 (例如,无水甲醇或无水 THF)。

[0086] 在一些实施例中,式 15a 化合物的氢化亦发生在碱 (例如,碳酸钾或碳酸氢钾) 存在下。

[0087] 一些方法进一步包括以下步骤 :x) 使式 12a 化合物与还原剂反应以产生式 13a 化合物 ;及



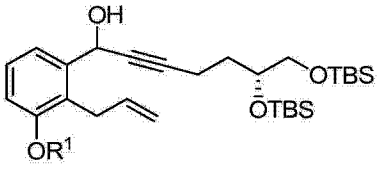
12a



13a

xiv) 将式 13a 化合物转化成式 15a 化合物。

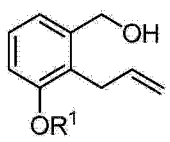
[0088] 一些方法进一步包括以下步骤 :viii) 使式 11a 化合物



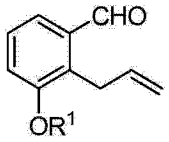
11a

与氧化剂反应以产生式 12a 化合物，其中氧化剂包括 MnO_2。

[0089] 一些方法进一步包括以下步骤：i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及

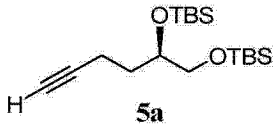


9



10

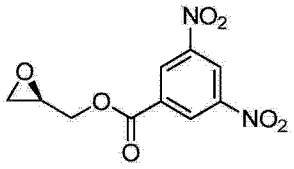
ii) 使式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物



5a

。

[0090] 一些方法进一步包括以下步骤：iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；

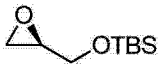


1a



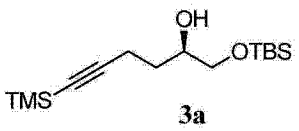
1

v) 使式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物；



2a

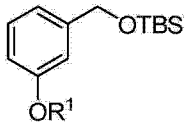
vi) 使式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物；及



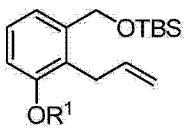
3a

vii) 将式 3a 化合物转化成式 5a 化合物。

[0091] 一些方法进一步包括以下步骤：xxii) 使式 7a 化合物与 3- 卤基丙 -1- 烯在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 8a 化合物；及



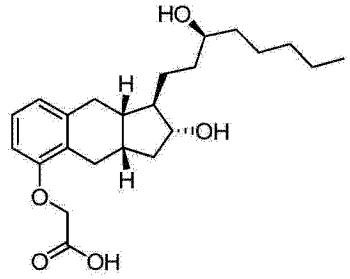
7a



8a

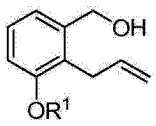
xxiii) 对式 8a 化合物去保护以产生式 9 化合物。

[0092] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

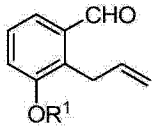


I

该方法包括以下步骤 :i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物 ;

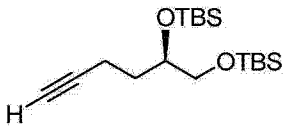


9

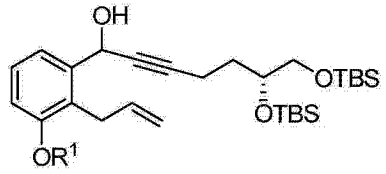


10

ii) 使式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物 ;

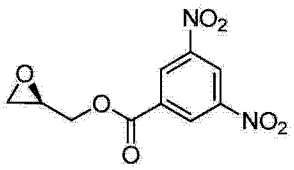


5a



11a

iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物 ;

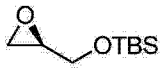


1a



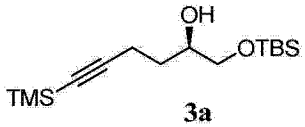
1

v) 使式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物 ;



2a

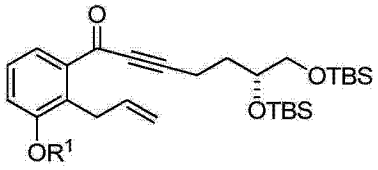
vi) 使式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物 ;



3a

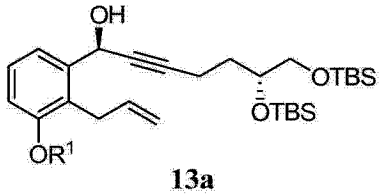
vii) 将式 3a 化合物转化成式 5a 化合物 ;

viii) 使式 11a 化合物与氧化剂反应以产生式 12a 化合物,其中氧化剂包括 MnO_2;



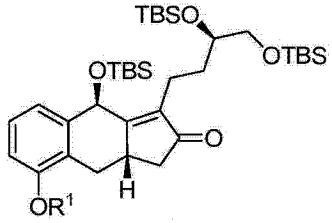
12a

x) 使式 12a 化合物与还原剂反应以产生式 13a 化合物 ;



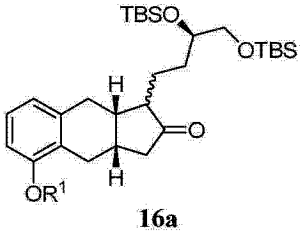
13a

xiv) 将式 13a 化合物转化成式 15a 化合物；



15a

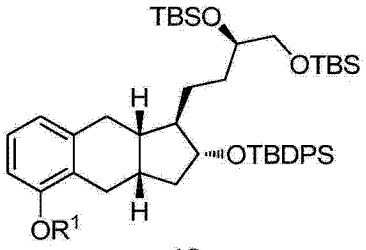
xii) 在有机溶剂（例如，醇（例如甲醇、乙醇或其任一组合）、任选地经取代的 THF（例如 2- 甲基 -THF 或 THF）、EtOAc 或其任一组合）存在下氢化式化合物以产生式 16a 化合物；



16a

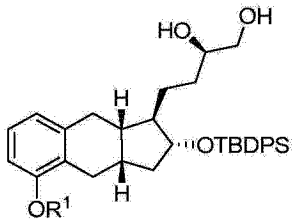
xix) 使式 16a 化合物与还原剂反应以产生式 17a 化合物；

xx) 使式 17a 化合物与 TDPSCl 在碱性条件下反应以产生式 18a 化合物；



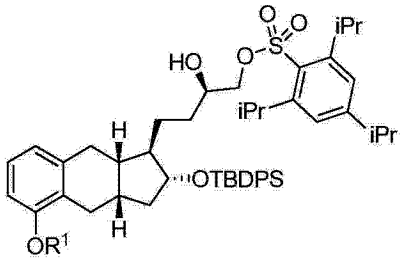
18a

xxi) 对式 18a 化合物选择性去保护以产生式 19a 化合物；



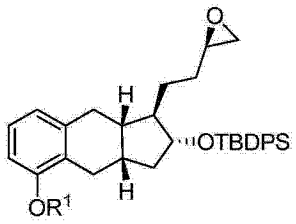
19a

xvii) 使式 19a 化合物与三异丙基苯磺酰氯在碱性条件下反应以产生式 20a 化合物；



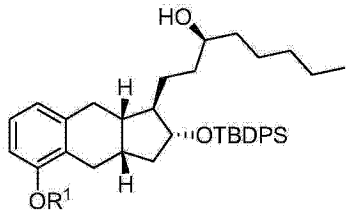
20a

xviii) 使式 20a 化合物与甲醇在碱性条件下反应以产生式 21a 化合物 ;



21a

xv) 使式 21a 化合物与正丁基锂在有机溶剂及过渡金属催化剂存在下反应以产生式 22a 化合物 ;及

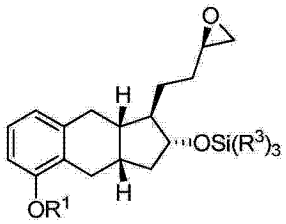


22a

xvi) 将式 22a 化合物转化成式 I 化合物。

[0093] 一些方法进一步包括以下步骤 :xxiv) 使式 I 化合物与二乙醇胺在有机溶剂存在下反应以产生式 I 化合物的二乙醇胺盐。

[0094] 本发明的另一方面提供式 21 化合物



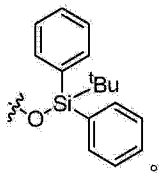
21

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且每一 R^3 独立地是 C_{1-6} 烷基或苯基。

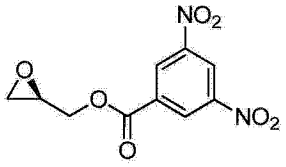
[0095] 在一些实施例中，R^1 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。

[0096] 在其他实施例中，$-OSi(R^3)_3$ 基团是选自

[0097] 在一些实施例中，R^1 是甲基且 $-OSi(R^3)_3$ 基团是



[0098] 本发明的另一方面提供式 1a 化合物



1a

[0099] 本发明的另一方面提供纯化式 1 化合物的方法

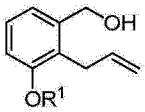


1

该方法包括以下步骤 :xxx) 使式 1 化合物与衍生化试剂反应以产生实质上不溶于二氯甲烷或其混合物 (例如,二氯甲烷与烷烃 (例如,庚烷) 的混合物) 中的沉淀 ;xxxi) 收集沉淀且使沉淀在包括醇的溶剂中回流以产生化学纯度为约 98% 或更大且 e.e. 为约 98% 或更大的式 1 化合物 ;其中该方法不使用任何管柱层析。

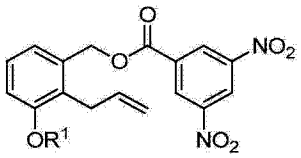
[0100] 在一些实施例中,衍生化试剂包括 3,5- 二硝基苯甲酰氯且醇包括甲醇。

[0101] 本发明的另一方面提供纯化式 9 化合物的方法



9

该方法包括以下步骤 :xl) 使式 9 化合物 (其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基) 与 3,5- 二硝基苯甲酰氯反应以产生包括式 9A 化合物的沉淀 ;及

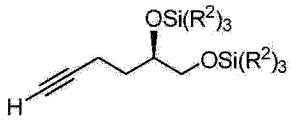


9A

xli) 收集沉淀且在醇存在下用碱处理沉淀以产生化学纯度为约 95% 或更大 (例如,约 98% 或更大、或约 95% 至约 99.9%) 的式 9 化合物 ;其中该方法不使用任何管柱层析。

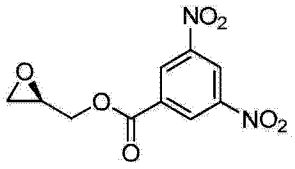
[0102] 一些方法进一步包括以下步骤 :xlii) 重结晶步骤 xli) 的沉淀。

[0103] 本发明的另一方面提供产生式 5 化合物的方法



5

其中每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基,该方法包括以下步骤 :iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98% 的式 1 化合物 ;

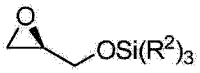


1a



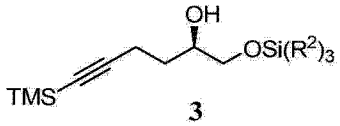
1

v) 使式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$（其中每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基）在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



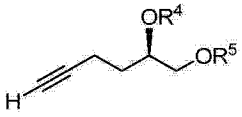
2

vi) 使式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物；



3

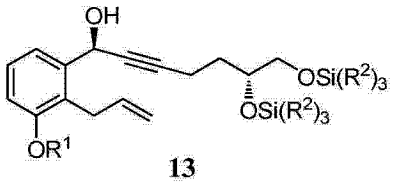
l) 在碱性条件下对式 3 化合物去保护以产生式 4 化合物，其中 R^4 及 R^5 各自为 H 或 $-OSi(R^2)_3$；及



4

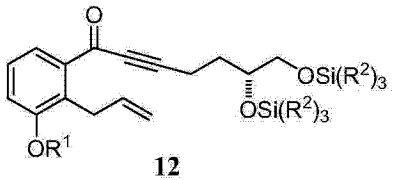
li) 使式 4 化合物与 $SiCl(R^2)_3$ 在碱性条件下反应以产生式 5 化合物，其中式 5 化合物的化学纯度为约 98％或更大且 e.e. 为约 98％或更大（例如，约 99％至约 99.99％）。

[0104] 本发明的另一方面提供产生式 13 化合物的方法



13

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基，该方法包括以下步骤：x) 使式 12 化合物与 (R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯在包括 THF 及甲苯的有机溶剂存在下反应以产生式 13 化合物

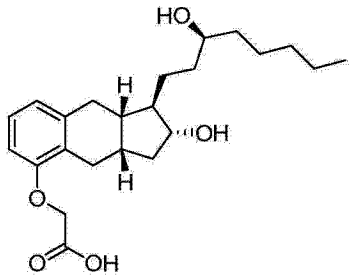


12

其中式 13 化合物的化学纯度为约 97％或更大且 d.e. 为约 97％或更大。

本发明的详细说明

[0105] 本发明提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法。



I

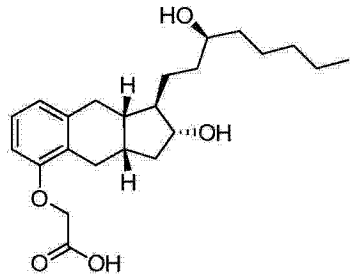
[0106] 本发明亦提供可用于合成式 I 化合物的新颖中间体。

[0107] I. 定义

[0108] 如本文所使用，除非另有说明，否则以下定义应适用。

[0109] 出于本发明的目的，根据元素周期表，CAS 版，Handbook of Chemistry and Physics，第 75 版来识别化学元素。此外，有机化学的一般原则阐述于“Organic Chemistry”，Thomas Sorrell，University Science Books，Sausalito：1999 及“March's Advanced Organic Chemistry”，第 5 版，编辑：Smith，M.B. 及 March，J.，John Wiley&Sons，New York：2001 中，这些文献的全部内容皆以引用方式并入本文中。

[0110] 如本文所使用，术语“曲前列尼尔”是指 (1R，2R，3aS，9aS)-[[2，3，3a，4，9，9a- 六氢 -2- 羟基 -1-[(3S)-3- 羟基辛基]-1H- 苯并 [f] 茚 -5- 基] 氧基] 乙酸，其具有下文所阐释的式 I 化合物的化学结构



I 。

曲前列尼尔是适用于治疗患者的肺动脉高血压及其他疾病的前列环素 (PGI_2) 的合成类似物。曲前列尼尔是调配成众多种剂型，包含适于静脉内输注及吸入的形式。

[0111] 如本文所阐述，本发明化合物可任选地经一或多个取代基取代，如上文所概述，或如由本发明的具体种类、子类及物种所例示。

[0112] 如本文所使用，术语“羟基 (hydroxyl 或 hydroxy)”是指 -OH 部分。

[0113] 如本文所使用，术语“脂肪族”涵盖术语烷基、烯基、炔基，其各自任选地是如下文所阐释经取代。

[0114] 如本文所使用，“烷基”是指含有 1-12(例如，1-8、1-6 或 1-4) 个碳原子的饱和脂肪族烃基团。烷基可为直链或具支链。烷基的实例包含 (但不限于) 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正庚基或 2- 乙基己基。烷基可经一或多个诸如以下等取代基取代 (即任选地经取代)：卤基、二氧磷基、脂环族 [例如，环烷基或环烯基]、杂脂环族 [例如，杂环烷基或杂环烯基]、芳基、杂芳基、烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、酰基 [例如，(脂肪族) 羰基、(脂环族) 羰基或 (杂脂环族) 羰基]、硝基、氰基、酰胺基 [例如，(环烷基烷基) 羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基) 羰基氨基、(杂

环烷基烷基）羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基或杂芳基氨基羰基]、氨基[例如，脂肪族氨基、脂环族氨基或杂脂环族氨基]、磺酰基[例如，脂肪族 $-SO_2-$]、亚磺酰基、硫烷基、亚砜基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、侧氧基、羧基、氨甲酰基、脂环族氧基、杂脂环族氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、杂芳基烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基或羟基。非限制性地，经取代烷基的一些实例包含羧基烷基（例如HOOC-烷基、烷氧基羰基烷基及烷基羰氧基烷基）、氰基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰基烷基、芳烷基、（烷氧基芳基）烷基、（磺酰基氨基）烷基（例如（烷基 $-SO_2-$ 氨基）烷基）、氨基烷基、酰胺基烷基、（脂环族）烷基或卤基烷基。

[0115] 如本文所使用，“烯基”是指含有 2-8（例如，2-12、2-6 或 2-4）个碳原子及至少一个双键的脂肪族碳基团。与烷基一样，烯基可为直链或具支链。烯基的实例包含（但不限于）烯丙基、1- 或 2- 异丙烯基、2- 丁烯基及 2- 己烯基。烯基可任选地经一或多个诸如以下等取代基取代：卤基、膦酸基、脂环族[例如，环烷基或环烯基]、杂脂环族[例如，杂环烷基或杂环烯基]、芳基、杂芳基、烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、酰基[例如，（脂肪族）羰基、（脂环族）羰基或（杂脂环族）羰基]、硝基、氰基、酰胺基[例如，（环烷基烷基）羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、（杂环烷基）羰基氨基、（杂环烷基烷基）羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基或杂芳基氨基羰基]、氨基[例如，脂肪族氨基、脂环族氨基、杂脂环族氨基或脂肪族磺酰基氨基]、磺酰基[例如，烷基 $-SO_2-$、脂环族 $-SO_2-$ 或芳基 $-SO_2-$]、亚磺酰基、硫烷基、亚砜基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、侧氧基、羧基、氨甲酰基、脂环族氧基、杂脂环族氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基或羟基。非限制性地，经取代烯基的一些实例包含氰基烯基、烷氧基烯基、酰基烯基、羟基烯基、芳烯基、（烷氧基芳基）烯基、（磺酰基氨基）烯基（例如（烷基 $-SO_2-$ 氨基）烯基）、氨基烯基、酰胺基烯基、（脂环族）烯基或卤烯基。

[0116] 如本文所使用，“炔基”是指含有 2-8（例如，2-12、2-6 或 2-4）个碳原子且具有至少一个三键的脂肪族碳基团。炔基可为直链或具支链。炔基的实例包含（但不限于）丙炔基及丁炔基。炔基可任选地经一或多个诸如以下等取代基取代：芳酰基、杂芳酰基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、硝基、羧基、氰基、卤基、羟基、磺基、巯基、硫烷基[例如，脂肪族硫烷基或脂环族硫烷基]、亚磺酰基[例如，脂肪族亚磺酰基或脂环族亚磺酰基]、磺酰基[例如，脂肪族 $-SO_2-$、脂肪族氨基 $-SO_2-$ 或脂环族 $-SO_2-$]、酰胺基[例如，氨基羰基、烷基氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、环烷基羰基氨基、芳基氨基羰基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、（杂环烷基）羰基氨基、（环烷基烷基）羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基或杂芳基氨基羰基]、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、烷氧基羰基、烷基羰氧基、脂环族、杂脂环族、芳基、杂芳基、酰基[例如，（脂环族）羰基或（杂脂环族）羰基]、氨基[例如，脂肪族氨基]、亚砜基、侧氧基、羧基、氨甲酰基、（脂环族）氧基、（杂脂环族）氧基或（杂芳基）烷氧基。

[0117] 如本文所使用，“酰胺基”涵盖“氨基氨基羰基”及“羰基氨基氨基”二者。这些术语在单独或与另一基团结合使用时是指酰胺基，例如在末端使用时为 $-N(R^X)-C(O)-R^Y$ 或 $-C(O)-N(R^X)_2$，且在内部使用时为 $-C(O)-N(R^X)-$ 或 $-N(R^X)-C(O)-$，其中 R^X 及 R^Y 可是脂肪族、脂环族、芳基、芳脂族、杂脂环族、杂芳基或杂芳脂族。酰胺基的实例包含烷基酰胺基

（例如烷基羰基氨基氨基或烷基氨基氨基羰基）、（杂脂环族）酰胺基、（杂芳烷基）酰胺基、（杂芳基）酰胺基、（杂环烷基）烷基酰胺基、芳基酰胺基、芳烷基酰胺基、（环烷基）烷基酰胺基或环烷基酰胺基。

[0118] 如本文所使用，“氨基氨基”是指 $-NR^XR^Y$，其中 R^X 及 R^Y 各自独立地是氢、脂肪族、脂环族、（脂环族）脂肪族、芳基、芳脂族、杂脂环族、（杂脂环族）脂肪族、杂芳基、羧基、硫烷基、亚磺酰基、磺酰基、（脂肪族）羰基、（脂环族）羰基、（（脂环族）脂肪族）羰基、芳基羰基、（芳脂族）羰基、（杂脂环族）羰基、（（杂脂环族）脂肪族）羰基、（杂芳基）羰基或（杂芳脂族）羰基，其各自如本文所定义且任选地经取代。氨基的实例包含烷基氨基氨基、二烷基氨基或芳基氨基氨基。当术语“氨基氨基”为非末端基团（例如，烷基羰基氨基氨基）时，其是由 $-NR^X-$ 表示，其中 R^X 具有与上文所定义相同的含义。

[0119] 如本文所使用，“芳基”在单独或作为较大部分（如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中）的部分使用时是指单环（例如，苯基）；二环（例如，茚基、萘基、四氢萘基、四氢茚基）；及三环（例如，芴基、四氢芴基或四氢蒽基、蒽基）系统，其中单环系统为芳香族或二环或三环系统中的至少一个环是芳香族。二环及三环基团包含苯并稠合 2-3 员碳环。例如，苯并稠合基团包含与两个或更多个 C_{4-8} 碳环部分稠合的苯基。芳基任选地经一或多个取代基取代，该一或多个取代基包含脂肪族［例如，烷基、烯基或炔基］；脂环族；（脂环族）脂肪族；杂脂环族；（杂脂环族）脂肪族；芳基；杂芳基；烷氧基；（脂环族）氧基；（杂脂环族）氧基；芳氧基；杂芳氧基；（芳脂族）氧基；（杂芳脂族）氧基；芳酰基；杂芳酰基；氨基；侧氧基（在苯并稠合二环或三环芳基的非芳香族碳环上）；硝基；羧基；酰胺基；酰基［例如，（脂肪族）羰基；（脂环族）羰基；（（脂环族）脂肪族）羰基；（芳脂族）羰基；（杂脂环族）羰基；（（杂脂环族）脂肪族）羰基；或（杂芳脂族）羰基］；磺酰基［例如，脂肪族 $-SO_2-$ 或氨基 $-SO_2-$］；亚磺酰基［例如，脂肪族 $-S(O)-$ 或脂环族 $-S(O)-$］；硫烷基［例如，脂肪族 $-S-$］；氰基；卤基；羟基；巯基；亚砜基；脲；硫脲；氨磺酰基；磺酰胺；或氨甲酰基。另一选择为，芳基可未经取代。

[0120] 经取代芳基的非限制性实例包含卤芳基［例如，单-、二（例如对、间-二卤芳基）及（三卤基）芳基］；（羧基）芳基［例如，（烷氧基羰基）芳基、（（芳烷基）羰氧基）芳基及（烷氧基羰基）芳基］；（酰胺基）芳基［例如，（氨基羰基）芳基、（（（烷基氨基）烷基）氨基羰基）芳基、（烷基羰基）氨基芳基、（芳基氨基羰基）芳基及（（（杂芳基）氨基）羰基）芳基］；氨基芳基［例如，（（烷基磺酰基）氨基）芳基或（（二烷基）氨基）芳基］；（氰基烷基）芳基；（烷氧基）芳基；（氨磺酰基）芳基［例如，（氨基磺酰基）芳基］；（烷基磺酰基）芳基；（氰基）芳基；（羟基烷基）芳基；（（烷氧基）烷基）芳基；（羟基）芳基、（（羧基）烷基）芳基；（（（二烷基）氨基）烷基）芳基；（硝基烷基）芳基；（（（烷基磺酰基）氨基）烷基）芳基；（（杂脂环族）羰基）芳基；（（烷基磺酰基）烷基）芳基；（氰基烷基）芳基；（羟基烷基）芳基；（烷基羰基）芳基；烷基芳基；（三卤烷基）芳基；对氨基-间烷氧基羰基芳基；对氨基-间氰基芳基；对卤基-间氨基芳基；或（间（杂脂环族）-邻（烷基））芳基。

[0121] 如本文所使用，“芳脂族”（例如“芳烷基”）是指经芳基取代的脂肪族基团（例如，C_{1-4} 烷基）。“脂肪族”、“烷基”及“芳基”在本文中予以定义。芳脂族（例如芳烷基）的实例是苄基。

[0122] 如本文所使用，“芳烷基”是指经芳基取代的烷基（例如，C_{1-4}烷基）。“烷基”及“芳基”二者皆已定义于上文中。芳烷基的实例是苄基。芳烷基任选地经一或多个诸如以下等取代基取代：脂肪族［例如，烷基、烯基或炔基，包含羧基烷基、羟基烷基或卤基烷基例如三氟甲基］、脂环族［例如，环烷基或环烯基］、（环烷基）烷基、杂环烷基、（杂环烷基）烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、酰胺基［例如，氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、（环烷基烷基）羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、（杂环烷基）羰基氨基、（杂环烷基烷基）羰基氨基、杂芳基羰基氨基或杂芳烷基羰基氨基］、氰基、卤基、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基、亚砜基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、侧氧基或氨甲酰基。

[0123] 如本文所使用，“二环系统”包含形成两个环的 6-12（例如，8-12 或 9、10 或 11）员结构，其中该两个环具有至少一个共享原子（例如，2 个共享原子）。二环系统包含二脂环族（例如，二环烷基或二环烯基）、二环杂脂肪族、二环芳基及二环杂芳基。

[0124] 如本文所使用，“脂环族”基团涵盖“环烷基”及“环烯基”，其各自任选地如下文所阐释经取代。

[0125] 如本文所使用，“环烷基”是指 3-10（例如，5-10）个碳原子的饱和碳环单环或二环（稠合或桥接）。环烷基的实例包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、降崁基、立方烷基、八氢 - 茚基、十氢 - 萘基、二环 [3.2.1] 辛基、二环 [2.2.2] 辛基、二环 [3.3.1] 壬基、二环 [3.3.2.] 癸基、二环 [2.2.2] 辛基、金刚烷基或（（氨基羰基）环烷基）环烷基。

[0126] 如本文所使用的“环烯基”是指具有一或多个双键的 3-10（例如，4-8）个碳原子的非芳香族碳环。环烯基的实例包含环戊烯基、1,4- 环己 - 二 - 烯基、环庚烯基、环辛烯基、六氢 - 茚基、八氢 - 萘基、环己烯基、二环 [2.2.2] 辛烯基或二环 [3.3.1] 壬烯基。

[0127] 环烷基或环烯基可任选地经一或多个诸如以下等取代基取代：膦酸基、脂肪族［例如，烷基、烯基或炔基］、脂环族、（脂环族）脂肪族、杂脂环族、（杂脂环族）脂肪族、芳基、杂芳基、烷氧基、（脂环族）氧基、（杂脂环族）氧基、芳氧基、杂芳氧基、（芳脂族）氧基、（杂芳脂族）氧基、芳酰基、杂芳酰基、氨基、酰胺基［例如，（脂肪族）羰基氨基、（脂环族）羰基氨基、（（脂环族）脂肪族）羰基氨基、（芳基）羰基氨基、（芳脂族）羰基氨基、（杂脂环族）羰基氨基、（（杂脂环族）脂肪族）羰基氨基、（杂芳基）羰基氨基或（杂芳脂族）羰基氨基］、硝基、羧基［例如，HOOC-、烷氧基羰基或烷基羰基氧基］、酰基［例如，（脂环族）羰基、（（脂环族）脂肪族）羰基、（芳脂族）羰基、（杂脂环族）羰基、（（杂脂环族）脂肪族）羰基或（杂芳脂族）羰基］、氰基、卤基、羟基、巯基、磺酰基［例如，烷基 -SO_2- 及芳基 -SO_2-］、亚磺酰基［例如，烷基 -S(O)-］、硫烷基［例如，烷基 -S-］、亚砜基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、侧氧基或氨甲酰基。

[0128] 如本文所使用，术语“杂脂环族”涵盖杂环烷基及杂环烯基，其各自任选地如下文所阐释经取代。

[0129] 如本文所使用，“杂环烷基”是指 3-10 员单环或二环（稠合或桥接）（例如，5 至 10 员单环或二环）饱和环结构，其中一或多个环原子是杂原子（例如，N、O、S 或其组合）。杂环烷基的实例包含哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,4- 二氧戊环基、1,4- 二

噻烷基、1,3- 二氧戊环基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、硫吗啉基、八氢苯并呋喃基、八氢苯并哌喃基、八氢硫苯并哌喃基、八氢吲哚基、八氢氮䓬基、十氢喹啉基、八氢苯并 [b] 噻吩基、2- 氧杂 - 二环 [2.2.2] 辛基、1- 氮杂 - 二环 [2.2.2] 辛基、3- 氮杂 - 二环 [3.2.1] 辛基及 2,6- 二氧杂 - 三环 [3.3.1.$0^{3,7}$] 壬基。单环状杂环烷基可与苯基部分稠合形成将归类为杂芳基的结构，例如四氢异喹啉。

[0130] 如本文所使用的“杂环烯基”是指具有一或多个双键且其中一或多个环原子为杂原子（例如，N、O 或 S）的单环或二环（例如，5 至 10 员单环或二环）非芳香族环结构。单环及二环杂脂环族是根据标准化学命名法进行编号。

杂环烷基或杂环烯基可任选地经一或多个诸如以下等取代基取代：膦酸基、脂肪族 [例如，烷基、烯基或炔基]、脂环族、（脂环族）脂肪族、杂脂环族、（杂脂环族）脂肪族、芳基、杂芳基、烷氧基、（脂环族）氧基、（杂脂环族）氧基、芳氧基、杂芳氧基、（芳脂族）氧基、（杂芳脂族）氧基、芳酰基、杂芳酰基、氨基、酰胺基 [例如，（脂肪族）羰基氨基、（脂环族）羰基氨基、（（脂环族）脂肪族）羰基氨基、（芳基）羰基氨基、（芳脂族）羰基氨基、（杂脂环族）羰基氨基、（（杂脂环族）脂肪族）羰基氨基、（杂芳基）羰基氨基或（杂芳脂族）羰基氨基]、硝基、羧基 [例如，HOOC-、烷氧基羰基或烷基羰基氧基]、酰基 [例如，（脂环族）羰基、（（脂环族）脂肪族）羰基、（芳脂族）羰基、（杂脂环族）羰基、（（杂脂环族）脂肪族）羰基或（杂芳脂族）羰基]、硝基、氰基、卤基、羟基、巯基、磺酰基 [例如，烷基磺酰基或芳基磺酰基]、亚磺酰基 [例如，烷基亚磺酰基]、硫烷基 [例如，烷基硫烷基]、亚砜基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、侧氧基或氨甲酰基。

[0132] 如本文所使用的“杂芳基”是指具有 4 至 15 个环原子的单环、二环或三环系统，其中一或多个环原子为杂原子（例如，N、O、S 或其组合）且其中单环系统是芳香族或二环或三环系统中的至少一个环是芳香族。杂芳基包含具有 2 至 3 个环的苯并稠合环系统。例如，苯并稠合基团包含与一或两个 4 至 8 员杂脂环族部分（例如，吲嗪基、吲哚基、异吲哚基、3H- 吲哚基、吲哚啉基、苯并 [b] 呋喃基、苯并 [b] 噻吩 - 基、喹啉基或异喹啉基）苯并稠合者。杂芳基的一些实例是氮杂环丁基、吡啶基、1H- 吲唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、异喹啉基、苯并噻唑基、呫吨、噻吨、吩噻嗪、二氢吲哚、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯、苯并 [b] 呋喃基、苯并 [b] 硫苯基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、噌啉基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、呔嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、异喹啉基、4H- 喹嗪基、苯并 -1,2,5- 噻二唑基或 1,8- 萘啶基。

[0133] 非限制性地，单环杂芳基包含呋喃基、噻吩 - 基、2H- 吡咯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、1,3,4- 噻二唑基、2H- 吡喃基、4-H- 吡喃基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基或 1,3,5- 三嗪基。单环杂芳基是根据标准化学命名法进行编号。

[0134] 非限制性地，二环杂芳基包含吲唑基、吲哚基、异吲哚基、3H- 吲哚基、吲哚啉基、苯并 [b] 呋喃基、苯并 [b] 硫苯基、喹啉基、异喹啉基、吲唑基、异吲哚基、吲哚基、苯并 [b] 呋喃基、苯并 [b] 硫苯基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H- 喹嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、呔嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8- 萘啶基或蝶啶基。二环杂芳基是根据标准化学命名法进行编号。

[0135] 杂芳基任选地经一或多个诸如以下等取代基取代：脂肪族 [例如，烷基、烯基或炔

基]；脂环族；(脂环族)脂肪族；杂脂环族；(杂脂环族)脂肪族；芳基；杂芳基；烷氧基；(脂环族)氧基；(杂脂环族)氧基；芳氧基；杂芳氧基；(芳脂族)氧基；(杂芳脂族)氧基；芳酰基；杂芳酰基；氨基；侧氧基(在二环或三环杂芳基的非芳香族碳环或杂环上)；羧基；酰胺基；酰基[例如，脂肪族羰基；(脂环族)羰基；((脂环族)脂肪族)羰基；(芳脂族)羰基；(杂脂环族)羰基；((杂脂环族)脂肪族)羰基；或(杂芳脂族)羰基]；磺酰基[例如，脂肪族磺酰基或氨基磺酰基]；亚磺酰基[例如，脂肪族亚磺酰基]；硫烷基[例如，脂肪族硫烷基]；硝基；氰基；卤基；羟基；巯基；亚砜基；脲；硫脲；氨磺酰基；磺酰胺；或氨甲酰基。另一选择为，杂芳基可未经取代。

[0136] 经取代杂芳基的非限制性实例包含(卤基)杂芳基[例如，单-及二-(卤基)杂芳基]；(羧基)杂芳基[例如，(烷氧基羰基)杂芳基]；氰基杂芳基；氨基杂芳基[例如，((烷基磺酰基)氨基)杂芳基及((二烷基)氨基)杂芳基]；(酰胺基)杂芳基[例如，氨基羰基杂芳基、((烷基羰基)氨基)杂芳基、((((烷基)氨基)烷基)氨基羰基)杂芳基、(((杂芳基)氨基)羰基)杂芳基、((杂脂环族)羰基)杂芳基及((烷基羰基)氨基)杂芳基]；(氰基烷基)杂芳基；(烷氧基)杂芳基；(氨磺酰基)杂芳基[例如，(氨基磺酰基)杂芳基]；(磺酰基)杂芳基[例如，(烷基磺酰基)杂芳基]；(羟基烷基)杂芳基；(烷氧基烷基)杂芳基；(羟基)杂芳基；((羧基)烷基)杂芳基；(((二烷基)氨基)烷基]杂芳基；(杂脂环族)杂芳基；(脂环族)杂芳基；(硝基烷基)杂芳基；(((烷基磺酰基)氨基)烷基)杂芳基；((烷基磺酰基)烷基)杂芳基；(氰基烷基)杂芳基；(酰基)杂芳基[例如，(烷基羰基)杂芳基]；(烷基)杂芳基；或(卤基烷基)杂芳基[例如，三卤烷基杂芳基]。

[0137] 如本文所使用的“杂芳脂族”(例如杂芳烷基)是指经杂芳基取代的脂肪族基团(例如，C_{1-4}烷基)。“脂肪族”、“烷基”及“杂芳基”已定义于上文中。

[0138] 如本文所使用的“杂芳烷基”是指经杂芳基取代的烷基(例如，C_{1-4}烷基)。“烷基”及“杂芳基”二者皆已定义于上文中。杂芳烷基任选地经一或多个诸如以下等取代基取代：烷基(包含羧基烷基、羟基烷基及诸如三氟甲基等卤基烷基)、烯基、炔基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、氰基、卤基、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基、亚砜基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、侧氧基或氨甲酰基。

[0139] 如本文所使用，“环状部分”及“环状基团”是指包含脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基在内的单环、二环及三环系统，其各自已定义于前文中。

[0140] 如本文所使用，“桥接二环系统”是指环经桥接的二环脂杂环系统或二环脂环族环系统。桥接二环系统的实例包含(但不限于)金刚烷基、原菠烷基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.3.1]壬基、二环[3.3.2]癸基、2-氧杂二环[2.2.2]辛基、1-氮杂二环[2.2.2]辛基、3-氮杂二环[3.2.1]辛基及2,6-二氧杂-三环[$3.3.1.0^{3,7}$]壬基。桥接二环系统可任选地经一或多个诸如以下等取代基取代：烷基(包含羧基烷基、羟基烷基及诸如三氟甲基等卤基烷基)、烯基、炔基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷

基）烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、（环烷基烷基）羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、（杂环烷基）羰基氨基、（杂环烷基烷基）羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、氰基、卤基、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基、亚砜基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、侧氧基或氨甲酰基。

[0141] 如本文所使用，“酰基”是指甲酰基或 R^X-C(0)-（例如烷基 -C(0)-，亦称为“烷基羰基”），其中 R^X 及“烷基”已定义于前文中。乙酰基及新戊酰基为酰基的实例。

[0142] 如本文所使用，“芳酰基”或“杂芳酰基”是指芳基 -C(0)- 或杂芳基 -C(0)-。芳酰基或杂芳酰基的芳基及杂芳基部分任选地如前文所定义经取代。

[0143] 如本文所使用，“烷氧基”是指烷基 -O- 基团，其中“烷基”已定义于前文中。

[0144] 如本文所使用，“氨甲酰基”是指具有结构 -O-CO-NR^XR^Y 或 -NR^X-CO-O-R^Z 的基团，其中 R^X 及 R^Y 已定义于上文中且 R^Z 可是脂肪族、芳基、芳脂族、杂脂环族、杂芳基或杂芳脂族。

[0145] 如本文所使用，“羧基”在用作末端基团时是指 -COOH、-$COOR^X$、-OC(0)H、-OC(0)R^X；或在用作内部基团时是指 -OC(0)- 或 -C(0)O-。

[0146] 如本文所使用，“卤脂肪族”基团是指经 1-3 个卤素取代的脂肪族基团。例如，术语卤烷基包含基团 $-CF_3$。

[0147] 如本文所使用，“巯基”是指 -SH。

[0148] 如本文所使用，“磺基”在末端使用时是指 $-SO_3H$ 或 -SO_3R^X 或在内部使用时是指 -$S(0)_3$-。

[0149] 如本文所使用，“磺酰胺”基团在末端使用时是指结构 -NR^X-$S(0)_2$-NR^YR^Z 且在内部使用时是指结构 -NR^X-$S(0)_2$-NR^Y-，其中 R^X、R^Y 及 R^Z 已定义于上文中。

[0150] 如本文所使用，“氨磺酰基”是指结构 -O-$S(0)_2$-NR^YR^Z，其中 R^Y 及 R^Z 已定义于上文中。

[0151] 如本文所使用，“磺酰胺”基团在末端使用时是指结构 -$S(0)_2$-NR^XR^Y 或 -NR^X-$S(0)_2$-R^Z；或在内部使用时是指结构 -$S(0)_2$-NR^X- 或 -NR^X-$S(0)_2$-，其中 R^X、R^Y 及 R^Z 定义于上文中。

[0152] 如本文所使用，“硫烷基”在末端使用时是指 -S-R^X 且在内部使用时是指 -S-，其中 R^X 已定义于上文中。硫烷基的实例包含脂肪族 -S-、脂环族 -S-、芳基 -S- 或诸如此类。

[0153] 如本文所使用，“亚磺酰基”在末端使用时是指 -S(0)-R^X 且在内部使用时是指 -S(0)-，其中 R^X 已定义于上文中。实例性亚磺酰基包含脂肪族 -S(0)-、芳基 -S(0)-、（脂环族（脂肪族））-S(0)-、环烷基 -S(0)-、杂脂环族 -S(0)-、杂芳基 -S(0)- 或诸如此类。

[0154] 如本文所使用，“磺酰基”在末端使用时是指 -$S(0)_2$-R^X 且在内部使用时是指 -$S(0)_2$-，其中 R^X 已定义于上文中。实例性磺酰基包含脂肪族 -$S(0)_2$-、芳基 -$S(0)_2$-、（脂环族（脂肪族））-$S(0)_2$-、脂环族 -$S(0)_2$-、杂脂环族 -$S(0)_2$-、杂芳基 -$S(0)_2$-、（脂环族（酰胺基（脂肪族）））-$S(0)_2$- 或诸如此类。

[0155] 如本文所使用，“亚砜基”在末端使用时是指 -O-S(0)-R^X 或 -S(0)-O-R^X，且在内部使用时是指 -O-S(0)- 或 -S(0)-O-，其中 R^X 已定义于上文中。

[0156] 如本文所使用，“卤素”或“卤基”是指氟、氯、溴或碘。

[0157] 如本文所使用，术语羧基所涵盖的“烷氧基羰基”在单独或与另一基团结合使用时

是指诸如烷基 -O-C(O)- 等基团。

[0158] 如本文所使用，“烷氧基烷基”是指诸如烷基 -O- 烷基 - 等烷基，其中烷基已定义于上文中。

[0159] 如本文所使用，“羰基”是指 -C(O)-。

[0160] 如本文所使用，“侧氧基”是指 = O。

[0161] 如本文所使用，术语“磷酸基”是指次膦酸根及膦酸根。次膦酸根及膦酸根的实例包含 $-P(O)(R^P)_2$，其中 R^P 是脂肪族、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、(脂环族)氧基、(杂脂环族)氧基芳基、杂芳基、脂环族或氨基。

[0162] 如本文所使用，“氨基烷基”是指结构 $(R^X)_2N-$ 烷基 -。

[0163] 如本文所使用，“氰基烷基”是指结构 (NC)- 烷基 -。

[0164] 如本文所使用，“脲”基团是指结构 $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ 且“硫脲”基团在末端使用时是指结构 $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ 及 $-NR^X-CO-NR^Y-$ 或在内部使用时是指结构 $-NR^X-CS-NR^Y-$，其中 R^X、R^Y 及 R^Z 已定义于上文中。

[0165] 如本文所使用，“胍”基团是指结构 $-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)$ 或 $-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y$，其中 R^X 及 R^Y 已定义于上文中。

[0166] 如本文所使用，术语“脒基”是指结构 $-C=(NR^X)N(R^XR^Y)$，其中 R^X 及 R^Y 已定义于上文中。

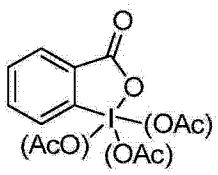
[0167] 通常，术语“毗邻”是指取代基在包含两个或更多个碳原子的基团上的布置，其中这些取代基附接至毗邻碳原子。

[0168] 通常，术语“偕”是指取代基在包含两个或更多个碳原子的基团上的布置，其中这些取代基附接至同一碳原子。

[0169] 术语“在末端”及“在内部”是指基团在取代基内的位置。当基团存在于取代基的末端并不进一步键结至化学结构的其余部分时，该基团为末端基团。羧基烷基（即 $R^XO(O)C-$ 烷基）是在末端使用的羧基的实例。当基团存在于化学结构的取代基中间时，该基团为内部基团。烷基羧基（例如，烷基 -C(O)O- 或烷基 -OC(O)-）及烷基羧基芳基（例如，烷基 -C(O)O- 芳基 - 或烷基 -O(CO)- 芳基 -）是在内部使用的羧基的实例。

[0170] 如本文所使用，“脂肪族链”是指具支链或直链脂肪族基团（例如，烷基、烯基或炔基）。直链脂肪族链具有结构 $-[CH_2]_v-$，其中 v 是 1-12。具支链脂肪族链是经一或多个脂肪族基团取代的直链脂肪族链。具支链脂肪族链具有结构 $-[CQQ]_v-$，其中 Q 独立地是氢或脂肪族基团；然而，Q 在至少一种情形下应是脂肪族基团。术语脂肪族链包含烷基链、烯基链及炔基链，其中烷基、烯基及炔基定义于上文中。

[0171] 如本文所使用，“戴斯 - 马丁过碘烷”及其缩写“DMP”可互换使用。DMP 是指具有以下结构的 1,1,1- 三乙酰氧基 -1,1- 二氢 -1,2- 苯碘酰 -3(1H)- 酮



。

[0172] 词组“任选地经取代”可与词组“经取代或未经取代”互换使用。如本文所阐述，本发明化合物可任选地经一或多个取代基取代，如上文所概述，或如由本发明的具体种类、子

类及形式所例示。如本文所阐述，含于本文所阐述的式 IA 及式 I 中的变量 R^1、R^2、R^3、R^4、R^{10} 及其他变量涵盖特定基团，例如烷基及芳基。除非另有说明，否则含有变量 R^1、R^2、R^3、R^4、R^{10} 及其他变量的每一特定基团可任选地经一或多个本文所阐述的取代基取代。特定基团的每一取代基任选地进一步经 1 至 3 个以下基团取代：卤基、氰基、侧氧基、烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、脂环族、杂脂环族、杂芳基、卤基烷基及烷基。例如，烷基可经烷基硫烷基取代且烷基硫烷基可任选地经 1 至 3 个以下基团取代：卤基、氰基、侧氧基、烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤基烷基及烷基。作为其他实例，（环烷基）羰基氨基的环烷基部分可任选地经 1 至 3 个以下基团取代：卤基、氰基、烷氧基、羟基、硝基、卤基烷基及烷基。当两个烷氧基键结至同一原子或毗邻原子时，该两个烷氧基可与其所键结的原子一起形成环。

[0173] 通常，术语“经取代”（不论前面是否存在术语“可任选”）是指使用指定取代基替代给定结构中的氢原子。特定取代基阐述于上文定义中及下文化合物及其实例的描述中。除非另有说明，否则任选地经取代的基团可在该基团的每一可取代位置处具有取代基，且在任一给定结构中的一个以上的位置可经一个以上的选自指定基团的取代基取代时，在每一位置处的取代基可相同或不同。环取代基（例如杂环烷基）可键结至另一环（例如环烷基），形成螺-二环系统，例如两个环共享一个共享原子。如本领域技术人员将意识到，本发明所设想取代基的组合是那些可形成稳定或化学上可行的化合物的组合。

[0174] 如本文所使用的术语“稳定或化学上可行”是指如下化合物：在出于本文所揭示的一或多个目的而经历其制备、检测及优选地其回收、纯化及使用的条件时，其并不发生实质性变化。在一些实施例中，稳定化合物或化学上可行的化合物是如下化合物：其在 40℃或以下的温度下、在不存在水分或其他化学反应条件下保持至少一周时并不发生实质性变化。

[0175] 如本文所使用，“化学纯度”是指物质（即期望产物或中间体）未经诸如化学副产物等外来材料稀释或未与其混合的程度。

[0176] 除非另有说明，否则本文所绘示的结构亦欲包含该结构的所有异构体（例如，对映异构体、非对映异构体及几何异构体（或构型））形式；例如，针对每一不对称中心的 R 及 S 构型、(Z) 及 (E) 双键异构体及 (Z) 及 (E) 构型异构体。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体及几何异构体（或构型）混合物皆在本发明的范围内。除非另有说明，否则本发明化合物的所有互变异构体形式皆在本发明的范围内。此外，除非另有说明，否则本文所绘示的结构亦欲包含仅在一或多个同位素富集原子存在时不同的化合物。例如，具有本发明结构的化合物（氢由氘或氚替代、或碳由 ^{13}C- 或 ^{14}C- 富集碳替代者除外）皆在本发明的范围内。这些化合物可用作（例如）生物分析中的分析工具或探针或用作治疗剂。

[0177] 化学结构及命名法是源自 ChemDraw，11.0.1 版，Cambridge，MA。

[0178] 应注意，使用描述符“第一”、“第二”、“第三”或诸如此类是用于区分单独要素（例如，溶剂、反应步骤、方法、试剂或诸如此类）且可或可不指所阐述要素的相对顺序或相对时序。

[0179] II. 常用缩写

[0180] 使用以下缩写：

PG 保护基团

LG	离去基团
DCM	二氯甲烷
Ac	乙酰基
THF	四氢呋喃
TMS	三甲基硅基
TBS	叔丁基二甲基硅基
TIPS	三-异丙基硅基
TBDPS	叔丁基二苯基硅基
TOM	三-异丙基硅基氧基甲基
DMP	戴斯-马丁过碘烷
IBX	2-碘酰基苯甲酸
DMF	二甲基甲酰胺
MTBE	甲基-叔丁基醚
TBAF	四-正丁基氟化铵
d.e.	非对映异构体过量
e.e.	对映异构体过量
EtOAc	乙酸乙酯
DMSO	二甲基亚砜
MeCN	乙腈
TCA	三氯乙酸
ATP	三磷酸腺苷
EtOH	乙醇
Ph	苯基
Me	甲基
Et	乙基
Bu	丁基
iPr	异丙基
tBu	叔丁基
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
HEPES	4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸
DTT	二硫苏糖醇
MOPS	4-吗啉丙烷磺酸
NMR	核磁共振
HPLC	高效液相层析
LCMS	液相层析-质谱
TLC	薄层层析
Rt	滞留时间
HOBt	羟基苯并三唑
Ms	甲磺酰基

Ts 甲苯磺酰基

Tf 三氟甲磺酰基

Bs 苯磺酰基

Ns 硝基苯磺酰基

Cbz 羧基苄基

Moz 对 - 甲氧基苄基羰基

Boc 叔丁氧基羰基

Fmoc 9- 芴基甲基氧基羰基

Bz 苯甲酰基

Bn 苄基

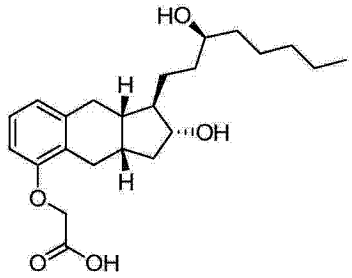
PMB 对甲氧基苄基

DMPM 3,4- 二甲氧基苄基

PMP 对甲氧基苯基

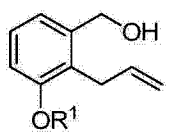
[0181] III. 合成方法

[0182] 本发明的一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

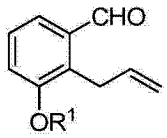


I

该方法包括以下步骤 :i) 使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物



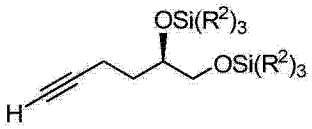
9



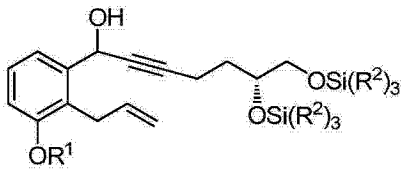
10

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷 ;

ii) 使式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物,其中每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基 ;及



5

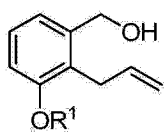


11

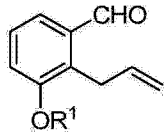
iii) 将式 11 化合物转化成式 I 化合物。

[0183] A. 步骤 i)

[0184] 步骤 i) 包括使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物



9



10

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基。

[0185] 在一些实施例中，R^1 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。例如，R^1 是甲基。

[0186] 在一些实施例中，步骤 i）的氧化剂包括氧化锰（IV），即 MnO_2、DMP 或 IBX。例如，氧化剂包括 MnO_2 或 DMP。而且，在一些情况下，氧化剂包括 MnO_2。

[0187] 步骤 i）的有机溶剂是在与氧化剂及式 9 化合物组合时能够实质上溶解式 9 化合物且实质上为惰性的任何适宜溶剂。在一些实施例中，步骤 i）的有机溶剂包括卤代有机溶剂。例如，卤代有机溶剂包括二氯甲烷（dichloromethane）（即二氯甲烷（methylene chloride））、氯仿或其任一组合。在其他实施例中，有机溶剂（例如二氯甲烷）无水。

[0188] 在一些实施例中，步骤 i）的反应是在约 10℃至约 40℃的温度下实施。例如，步骤 i）的反应是在室温下实施。

[0189] 在其他实施例中，步骤 i）的反应是在搅动（例如，搅拌）下实施。

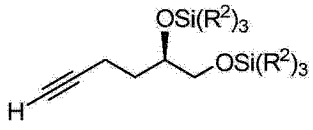
[0190] 在一些实施例中，步骤 i）的反应是在惰性气体（例如，氮气）下实施。

[0191] 在其他实施例中，步骤 i）的反应是约 99％完全（例如，约 15hr（例如约 14hr 至约 18hr）后为约 95％至约 99.9％完全。

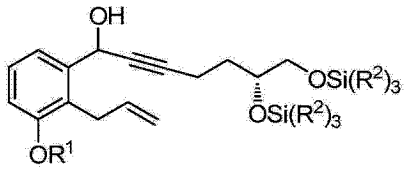
[0192] 在一些实施例中，步骤 i）产生产率大于约 95％（例如，约 95％至约 99.9％或约 99％）的式 10 化合物。

[0193] B. 步骤 ii）

[0194] 步骤 ii）包括使式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物，其中每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基。



5



11

[0195] 在一些实施例中，碱包括烷基锂试剂。烷基锂试剂的实例包含丁基锂、已基锂、仲丁基锂及甲基锂。在一些情况下，碱包括仲丁基锂。

[0196] 可用于步骤 ii）的反应中的有机溶剂包括烷烃、环状烷烃、杂环（例如，THF、1,4- 二噁烷或其任一组合）、醚或其任一组合。

[0197] 在一些实施例中，步骤 ii）的有机溶剂包括戊烷、已烷、环已烷、庚烷、THF、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、MTBE 或其任一组合。例如，步骤 ii）的有机溶剂包括 MTBE。

[0198] 在其他实施例中，步骤 ii）的有机溶剂无水（例如，无水 MTBE）。

[0199] 而且，在一些实施例中，步骤 ii）的碱包括仲丁基锂，且步骤 ii）的有机溶剂包括 MTBE。

[0200] 在一些实施例中，式 5 化合物的 e.e. 为约 98％或更大（例如，约 98.0％至约

99.9%）。在其他实施例中，式 5 化合物的化学纯度为约 95%或更大（例如，约 97%至约 99.9%）。

[0201] 在一些实施例中，步骤 ii）的反应是在约 -80℃至约 30℃（例如，约 -78℃至约室温）的温度下实施。

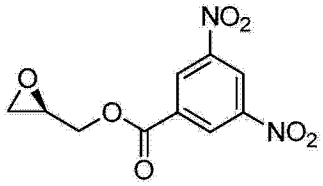
[0202] 在其他实施例中，步骤 ii）的反应是在搅动（例如，搅拌）下实施。

[0203] 在一些实施例中，步骤 ii）的反应是在惰性气体（例如，氮气）下实施。

[0204] C. 其他步骤

[0205] 步骤 iv)-vii）可任选地与本文所阐述的其他步骤一起实施以产生式 I 化合物。

[0206] 一些方法进一步包括以下步骤：iv）在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98%的式 1 化合物；

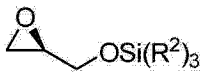


1a



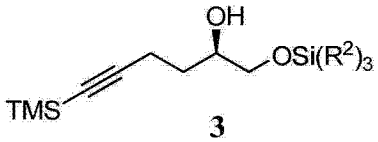
1

v）使式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$ 在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



2

vi）使式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物；及



3

vii）将式 3 化合物转化成式 5 化合物。

[0207] 步骤 iv）是不需要额外层析来产生 e.e. 大于 98%的式 1 化合物的有效立体选择方法。此外，在一些实施例中，步骤 iv）产生产率为至少约 90%（例如，至少约 91%或约 92%）的式 1 化合物。

[0208] 在一些实施例中，式 1a 化合物的回流发生在醇（例如，甲醇、乙醇或其任一组合）存在下。在其他实施例中，式 1a 化合物在甲醇（例如，无水甲醇）存在下经受回流。

[0209] 在其他实施例中，在惰性气体（例如，氮）下将式 1a 化合物加热至回流。

[0210] 而且，在一些实施例中，将式 1a 化合物加热至回流且保持约 1hr 至约 3hr（例如，约 2hr）的时段。

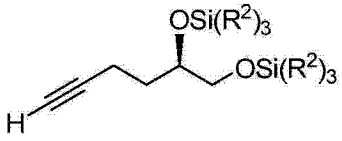
[0211] 步骤 v）包括在碱性条件下保护式 1 化合物的羟基官能基以产生式 2 的烷基硅基醚化合物。

[0212] 在一些实施例中，步骤 v）的碱包括氮碱。在一些实例中，氮碱包括 Et_3N、咪唑、哌啶、哌嗪、其任一组合或诸如此类。例如，步骤 v）的碱包括咪唑。

[0213] 在一些实施例中，步骤 v）的 $SiCl(R^2)_3$ 试剂包括氯 - 叔丁基二甲基硅烷（TBS-Cl）、叔丁基氯二苯基硅烷（TBDPS-Cl）、氯三甲基硅烷（TMS-Cl）、三异丙基硅基氧基氯甲烷（TOM-Cl）或氯三异丙基硅烷（TIPS-Cl）。

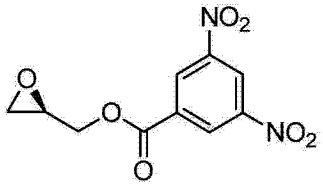
[0214] 在一些实施例中，使步骤 vi）的 1-TMS-1- 丙炔首先与烷基锂试剂反应，然后与式 2 化合物反应。

[0215] 本发明提供产生式 5 化合物的方法



5

其中每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基，该方法包括以下步骤：iv）在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98%（例如，大于约 98.5%、大于约 99%或约 98.5%至约 99.9%）的式 1 化合物；

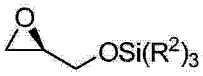


1a



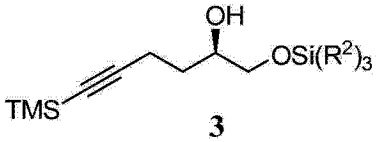
1

v）使式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$（其中每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基）在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



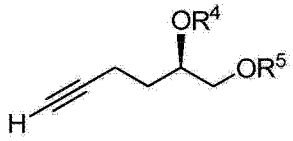
2

vi）使式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物；



3

l）在碱性条件下对式 3 化合物去保护以产生式 4 化合物，其中 R^4 及 R^5 各自为 H 或 $-OSi(R^2)_3$；及

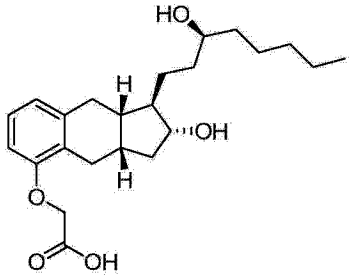


4

li）使式 4 化合物与 $SiCl(R^2)_3$ 在碱性条件下反应以产生式 5 化合物，其中式 5 化合物的化学纯度为约 98%或更大（例如，大于约 98.5%、大于约 99%或约 98.5%至约 99.9%）且 e.e. 为约 98%或更大（例如，约 99%至约 99.99%）。

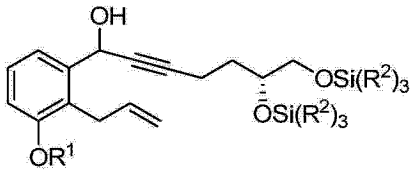
[0216] 在实施例中，式 5 化合物的化学纯度为约 95%或更大（例如，约 97%至约 99.9%或约 99%或更大）且 e.e. 为约 98%或更大（例如，约 99%或更大）。在一些实施例中，式 5 化合物的 e.e. 为约 100%，例如约 98%或更大、约 99%或更大或 99%以上。

[0217] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

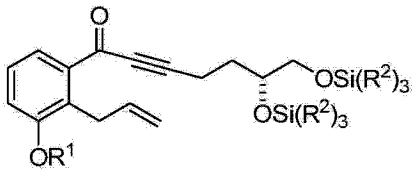


I

该方法包括以下步骤 :viii) 使式 11 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 12 化合物



11



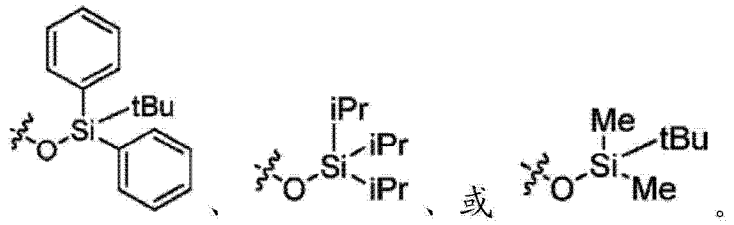
12

其中 R^1是 C_{1-6}烷基,每一 R^2是独立地选自 C_{1-6}烷基或苯基,且氧化剂包括 MnO_2;及 ix) 将式 12 化合物转化成式 I 化合物。

[0218] D. 步骤 viii)

[0219] 步骤 viii) 的反应使用毒性小于基于铬的传统氧化剂 (例如,PCC) 的氧化剂实现式 11 化合物的氧化以产生式 12 化合物。

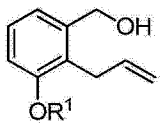
[0220] 在一些实施例中,式 11 及式 12 化合物中的每一 $-OSi(R^2)_3$基团是独立地选自



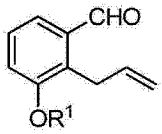
、 、 或 。

[0221] 在一些实施例中,步骤 viii) 的有机溶剂包括卤代有机溶剂。在一些实例中,步骤 viii) 的卤代有机溶剂包括二氯甲烷、氯仿或其任一组合。在其他实例中,步骤 viii) 的有机溶剂 (例如,二氯甲烷) 无水。

[0222] 一些方法进一步包括以下步骤 :i) 使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物

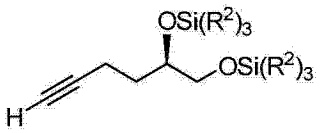


9

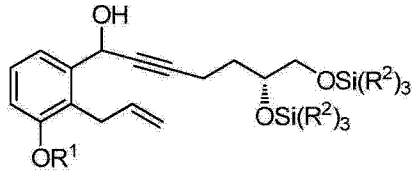


10

其中 R^1是 C_{1-6}烷基且氧化剂包括 MnO_2或戴斯 - 马丁过碘烷 ;及 ii) 使式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物。



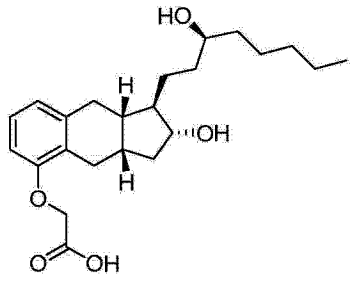
5



11

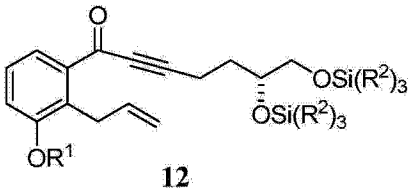
[0223] 步骤 i) 及步骤 ii) 详细阐述于上文中。

[0224] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

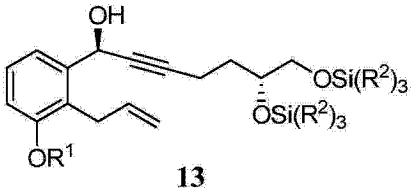


I

该方法包括以下步骤 :x) 使式 12 化合物与还原剂在有机溶剂存在下反应以产生式 13 化合物



12



13

其中有机溶剂包括 THF，R^1是 C_{1-6}烷基，且 R^2是独立地选自 C_{1-6}烷基或苯基 ;及 xi) 将式 13 化合物转化成式 I 化合物。

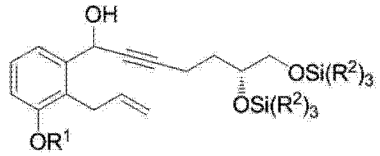
[0225] E. 步骤 x)

[0226] 在一些实施例中，步骤 x) 的还原剂包括手性硼烷化合物。在一些实施例中，使步骤 x) 的手性硼烷化合物与式 12 化合物反应以产生 d.e. 为约 97％或更大 (例如，约 97.5％或更大) 的式 13 化合物。在其他实施例中，手性硼烷还原剂是在原位或原位外形成。而且，在一些实例中，手性硼烷化合物是选自 (R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)-1- 丁基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、(R)- 四氢 -1,3,3- 三苯基 -1H,3H- 吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧硼杂环戊二烯、(4S)-2- 甲基 -4,5,5- 三苯基 -1,3,2- 氧氮杂硼啶或其任一组合。

[0227] 在一些实施例中，步骤 x) 的有机溶剂进一步包括甲苯。

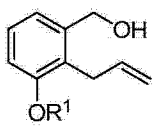
[0228] 而且，在一些实施例中，步骤 x) 的有机溶剂无水。

[0229] 一些方法进一步包括以下步骤 :viii) 使式 11 化合物与氧化剂反应以产生式 12 化合物，其中氧化剂包括 MnO_2

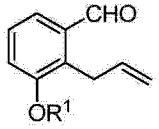


11 。

[0230] 一些方法进一步包括以下步骤：i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及

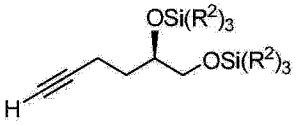


9



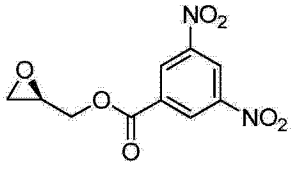
10

ii) 使式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物

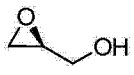


5 。

[0231] 一些方法进一步包括以下步骤：iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；

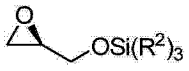


1a



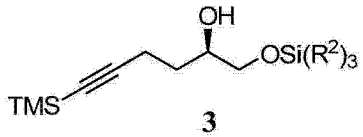
1

v) 使式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$ 在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



2

vi) 使式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物；及

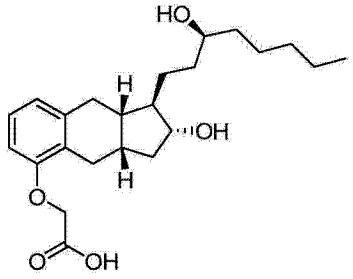


3

vii) 将式 3 化合物转化成式 5 化合物。

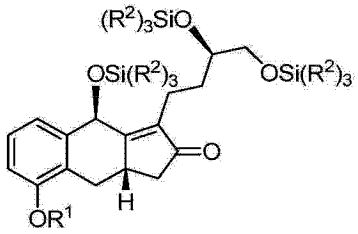
[0232] 步骤 i)、ii) 及步骤 iv)-viii) 中的每一者皆论述于上文中。

[0233] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

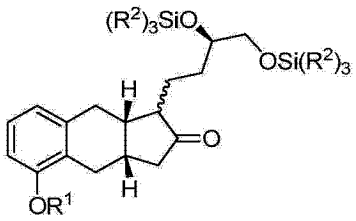


I

该方法包括以下步骤 :xii) 在有机溶剂 (例如,醇 (例如甲醇、乙醇或其任一组合)、任选地经取代的 THF(例如 2- 甲基 -THF 或 THF)、EtOAc 或其任一组合) 存在下氢化式 15 化合物以产生式 16 化合物



15



16

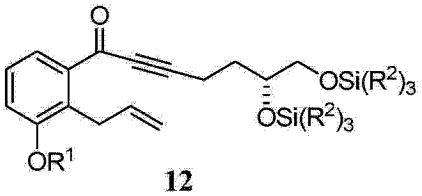
其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基 ;及 xiii) 将式 16 化合物转化成式 I 化合物。

[0234] F. 步骤 xii)

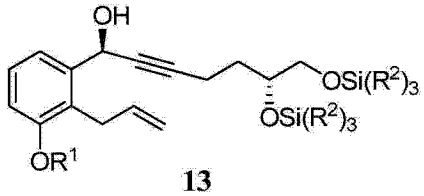
[0235] 步骤 xii) 包括式 15 化合物的经改良氢化以产生式 16 化合物。一些实施例包括在醇 (例如甲醇或乙醇)、任选地经取代的 THF(例如 THF 或 2-Me-THF) 或其任一组合存在下氢化式 15 化合物以产生式 16 化合物。在其他实施例中,式 15 化合物的氢化发生在醇 (例如甲醇或乙醇)、任选地经取代的 THF(例如 THF 或 2-Me-THF) 或其任一组合及碱 (例如碳酸钾或碳酸氢钾) 存在下。

[0236] 在步骤 xii) 中用甲醇取代传统乙醇产生式 16 化合物的经改良产率 (例如,至少约 88%) 及经改良化学纯度。

[0237] 一些方法进一步包括以下步骤 :x) 使式 12 化合物与还原剂在有机溶剂存在下反应以产生式 13 化合物



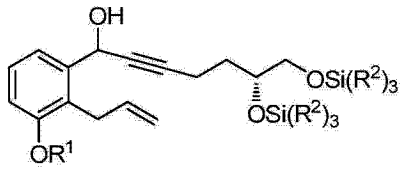
12



13

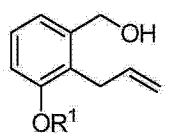
其中有机溶剂包括 THF ;及 xiv) 将式 13 化合物转化成式 15 化合物。

[0238] 一些方法进一步包括以下步骤 :viii) 使式 11 化合物与氧化剂反应以产生式 12 化合物,其中氧化剂包括 MnO_2

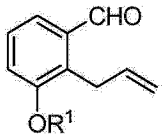


11

[0239] 一些方法进一步包括以下步骤：i）使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及

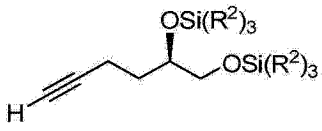


9



10

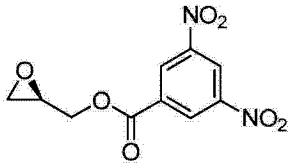
ii）使式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物



5

[0240] 在一些实施例中，步骤 i）的氧化剂包括 MnO_2或戴斯 - 马丁过碘烷。

[0241] 一些方法进一步包括以下步骤：iv）在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；

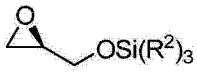


1a



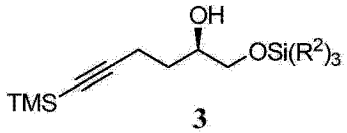
1

v）使式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



2

vi）使式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物；及

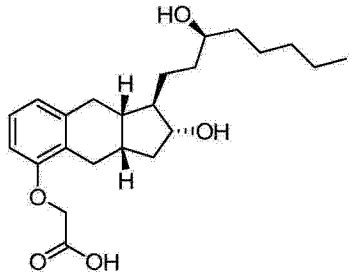


3

vii）将式 3 化合物转化成式 5 化合物。

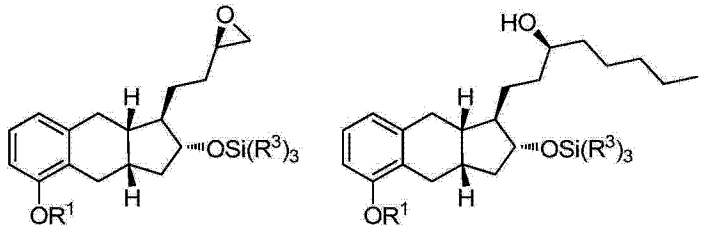
[0242] 步骤 i）、ii）、iv）、v）-viii）、x）及 xiv）中的每一者皆论述于上文中。

[0243] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法



I

该方法包括以下步骤 :xv) 使式 21 化合物与正丁基锂在有机溶剂及过渡金属催化剂存在下反应以产生式 22 化合物



21 22

其中 R^3是 C_{1-6}烷基或苯基 ;及 xvi) 将式 22 化合物转化成式 I 化合物。

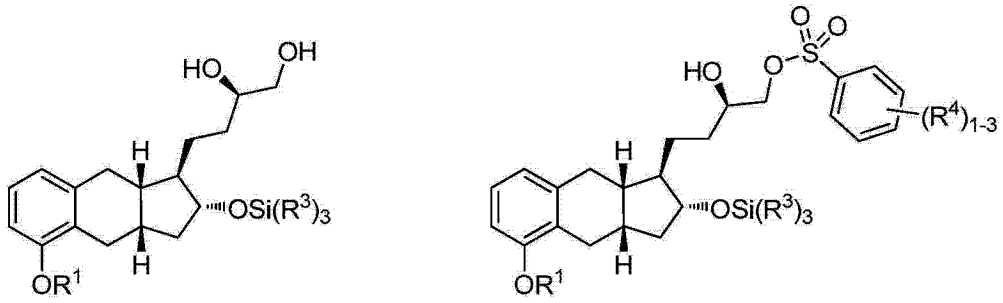
[0244] G. 步骤 xv)

[0245] 步骤 xv) 以至少约 70％ (例如,至少约 75％、至少约 80％或约 82％) 的产率产生式 22 化合物。

[0246] 在一些实施例中,步骤 xv) 的反应是在约 -80℃至约 -20℃ (例如,约 -78℃至约 -30℃) 的温度下实施。

[0247] 在一些实施例中,步骤 xv) 的过渡金属催化剂包括具有 +1 氧化态的铜。例如,过渡金属催化剂包括铜化合物或铜络合物,其中 Cu 具有 +1 氧化态。在其他实例中,步骤 xv) 的过渡金属催化剂包括 CuX,其中 X 是选自卤素、乙酸盐、苯甲酸盐、氰化物、氢氧化物、硝酸盐或其任一组合。在其他实例中,步骤 xv) 的过渡金属催化剂包括 CuI。

[0248] 一些方法进一步包括以下步骤 :xvii) 使式 19 化合物与经 R^4取代的苯磺酰氯在碱性条件下反应以产生式 20 化合物,其中每一 R^4是独立地选自 -H 或 C_{1-3}烷基 ;及



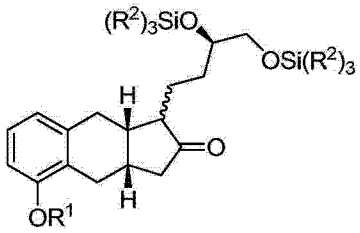
19 20

xviii) 使式 20 化合物与甲醇在碱性条件下反应以产生式 21 化合物。

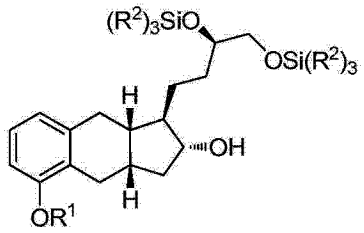
[0249] 在一些实施例中,步骤 xvii) 的经 R^4取代的苯磺酰氯是 2- 均三甲苯磺酰氯 (2,4,6- 三甲基苯磺酰氯) 或甲苯磺酰氯 (TsCl)。

[0250] 一些方法进一步包括以下步骤 :xix) 使式 16 化合物与还原剂反应以产生式 17 化

合物；

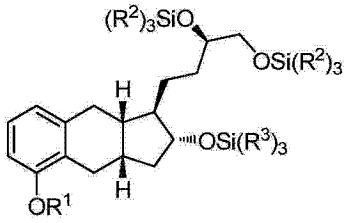


16



17

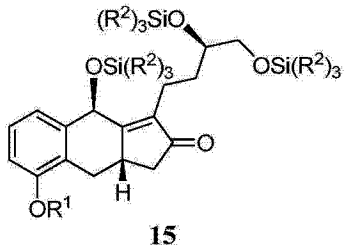
xx）使权利要求 17 化合物与 $Si(R^3)_3Cl$ 在碱性条件下反应以产生式 18 化合物；及



18

xxi）对式 18 化合物选择性去保护以产生式 19 化合物。

[0251] 一些方法进一步包括以下步骤：

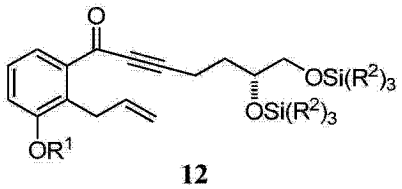


15

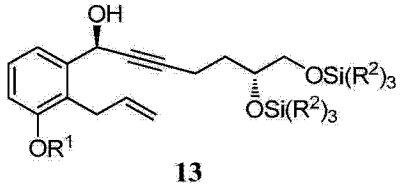
xii）在有机溶剂（例如，醇（例如甲醇、乙醇或其任一组合）、任选地经取代的 THF（例如 2- 甲基 -THF 或 THF）、EtOAc 或其任一组合）存在下氢化式 15 化合物以产生式 16 化合物。

[0252] 在一些实施例中，式 15 化合物的氢化发生在碱（例如，碳酸钾或碳酸氢钾）存在下。

[0253] 一些方法进一步包括以下步骤：x）使式 12 化合物与还原剂反应以产生式 13 化合物；及



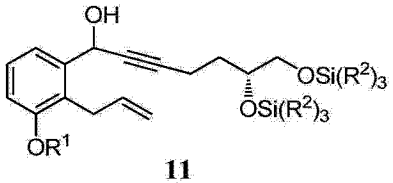
12



13

xiv）将式 13 化合物转化成式 15 化合物。

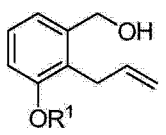
[0254] 一些方法进一步包括以下步骤：viii）使式 11 化合物



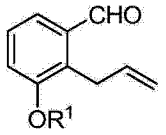
11

与氧化剂反应以产生式 12 化合物，其中氧化剂包括 MnO_2。

[0255] 一些方法进一步包括以下步骤：i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及

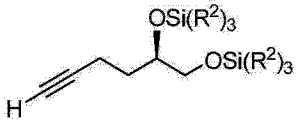


9



10

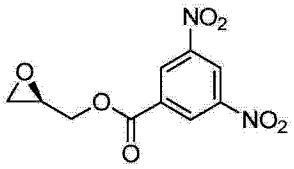
ii) 使式 10 化合物与式 5 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11 化合物



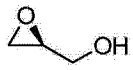
5

。

[0256] 一些方法进一步包括以下步骤：iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 99％的式 1 化合物；

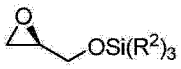


1a



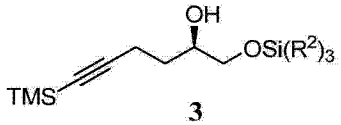
1

v) 使式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$ 在碱性条件下反应以产生式 2 化合物；



2

vi) 使式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物；及

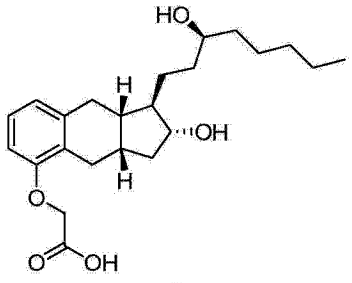


3

vii) 将式 3 化合物转化成式 5 化合物。

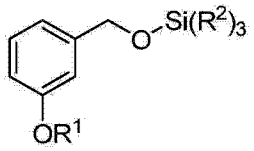
[0257] 步骤 i)、ii)、iv)-viii)、x)、xii) 及 xiv) 中的每一者皆论述于上文中。

[0258] 本发明亦提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

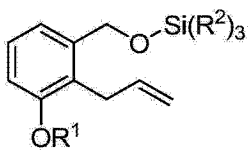


I

该方法包括以下步骤：xxii) 使式 7 化合物（其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基及 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基）与 3- 卤基丙 -1- 烯在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 8 化合物；

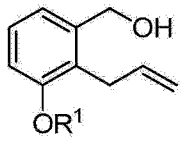


7



8

xxiii) 对式 8 化合物去保护以产生式 9 化合物，及



9

xxiv) 将式 9 化合物转化成式 I 化合物，其中步骤 xxii) 的碱包括仲丁基锂。

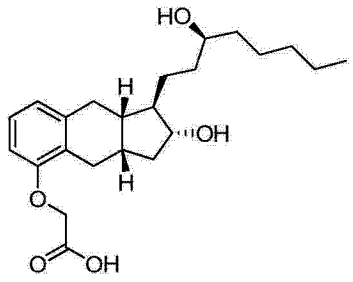
[0259] H. 步骤 xxii)

[0260] 步骤 xxii) 的反应产生具有经改良化学纯度的式 8 化合物而无需额外层析步骤。

[0261] 在一些实施例中，步骤 xxii) 的反应是在室温（例如，约 20℃至约 30℃）下实施约 2hr（例如，约 1.5hr 至约 2.5hr) 的时段，然后在搅拌下冷却至约 0℃（例如，约 -5℃至约 5℃）的温度。

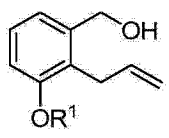
[0262] 在一些实施例中，步骤 xxii) 的有机溶剂包括一或多种烷烃。例如，步骤 xxii) 的有机溶剂包括庚烷、环己烷或其任一组合。在其他实施例中，步骤 xxii) 的有机溶剂包括 MTBE。

[0263] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

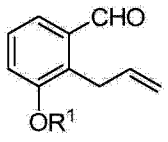


I

该方法包括以下步骤 ：i) 使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物

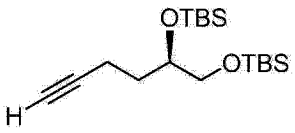


9

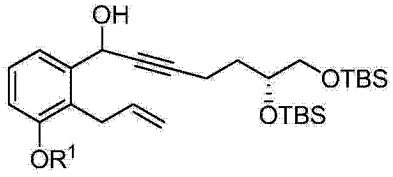


10

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷 ；ii) 使式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物 ；及



5a

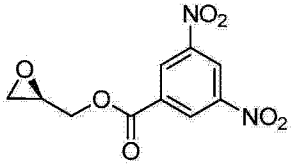


11a

iii) 将式 11a 化合物转化成式 I 化合物。

[0264] 步骤 i) 及步骤 ii) 详细论述于上文中。

[0265] 一些方法进一步包括以下步骤 :iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物 ;

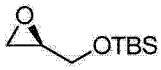


1a



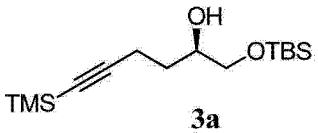
1

v) 使式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物 ;



2a

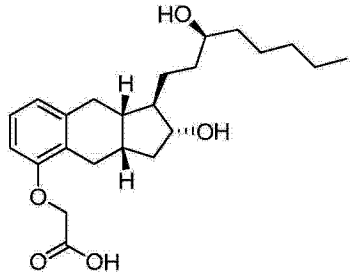
vi) 使式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物 ;及



3a

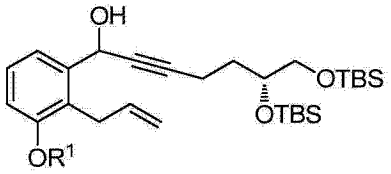
vii) 将式 3a 化合物转化成式 5a 化合物。

[0266] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

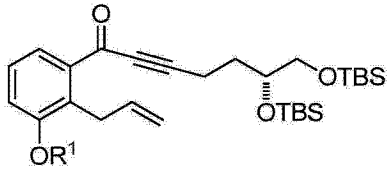


I

该方法包括以下步骤 :viii) 使式 11a 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 12a 化合物



11a

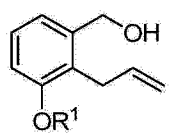


12a

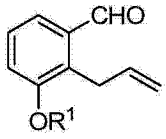
其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且氧化剂包括 MnO_2 ;及 ix) 将式 12a 化合物转化成式 I 化合物。

[0267] 步骤 viii) 论述于上文中。

[0268] 一些方法进一步包括以下步骤：i）使式 9 化合物与氧化剂在有机溶剂存在下反应以产生式 10 化合物

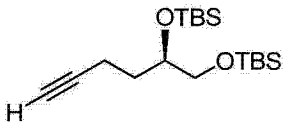


9

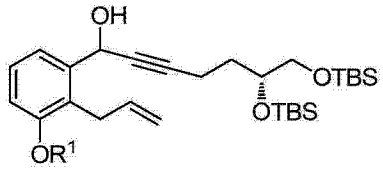


10

其中氧化剂包括 MnO_2 或戴斯 - 马丁过碘烷；及 ii）使式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物。



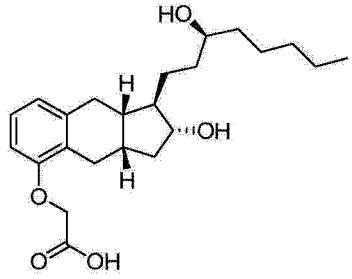
5a



11a

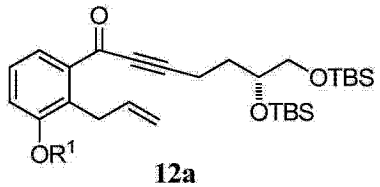
[0269] 步骤 i）及步骤 ii）详细论述于上文中。

[0270] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

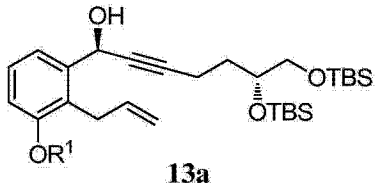


I

该方法包括以下步骤：x）使式 12a 化合物与还原剂在有机溶剂存在下反应以产生式 13a 化合物



12a

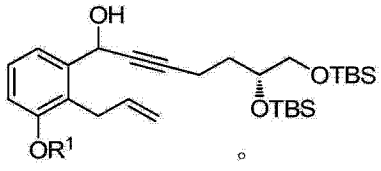


13a

其中有机溶剂包括 THF，R^1 是 C_{1-6} 烷基，且每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基；及 xi）将式 13 化合物转化成式 I 化合物。

[0271] 步骤 x）及步骤 xi）详细论述于上文中。

[0272] 一些方法进一步包括以下步骤：viii）使式 11a 化合物与氧化剂反应以产生式 12a 化合物，其中氧化剂包括 MnO_2



。

11a

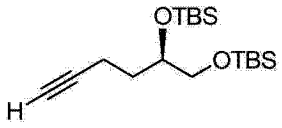
[0273] 一些方法进一步包括以下步骤：i）使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合

物；及



9 10

ii）使式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物



5a

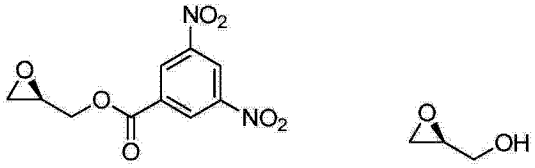
。

[0274] 在一些实施例中，步骤 i）的氧化剂包括 MnO_2或戴斯 - 马丁过碘烷。

[0275] 在一些实施例中，步骤 ii）的碱包括烷基锂试剂。例如，步骤 ii）的烷基锂试剂包括仲丁基锂。

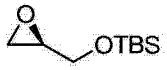
[0276] 在一些实施例中，步骤 ii）的有机溶剂包括戊烷、己烷、环己烷、庚烷、四氢呋喃、1,4- 二噁烷、二乙醚、石油醚、甲基 - 叔丁基醚或其任一组合。例如，步骤 ii）的有机溶剂包括甲基 - 叔丁基醚。

[0277] 一些方法进一步包括以下步骤：iv）在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；



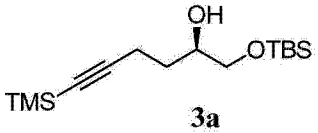
1a 1

v）使式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物；



2a

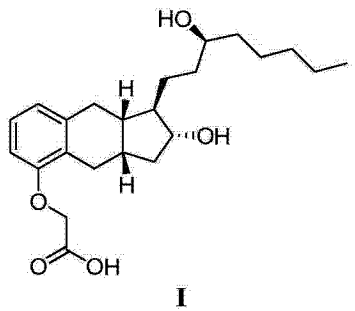
vi）使式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物；及



3a

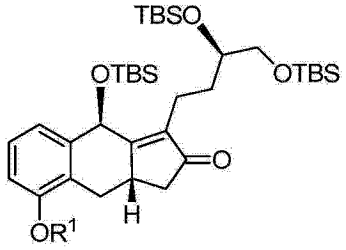
vii）将式 3a 化合物转化成式 5a 化合物。

[0278] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

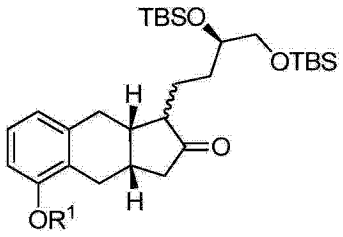


I

该方法包括以下步骤：xii）在有机溶剂（例如，醇（例如甲醇、乙醇或其任一组合）、任选地经取代的 THF（例如 2- 甲基 -THF 或 THF）、EtOAc 或其任一组合）存在下氢化式 15a 化合物以产生式 16a 化合物



15a

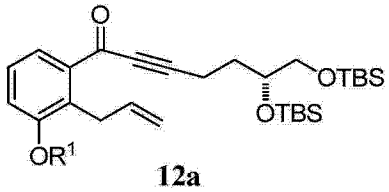


16a

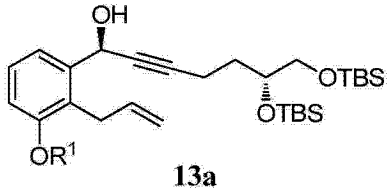
其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基；及 xiii）将式 16a 化合物转化成式 I 化合物。

[0279] 在一些实施例中，式 15a 化合物的氢化发生在碱（例如，碳酸钾或碳酸氢钾）存在下。

[0280] 一些方法进一步包括以下步骤：x）使式 12a 化合物与还原剂在有机溶剂存在下反应以产生式 13a 化合物



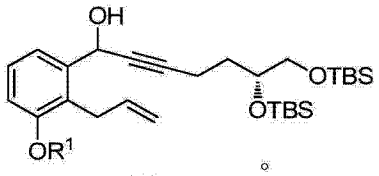
12a



13a

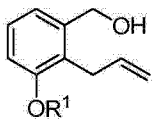
其中有机溶剂包括 THF；及 xiv）将式 13a 化合物转化成式 15a 化合物。

[0281] 一些方法进一步包括以下步骤：viii）使式 11a 化合物与氧化剂反应以产生式 12a 化合物，其中氧化剂包括 MnO_2

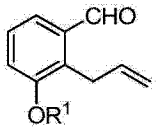


11a 。

[0282] 一些方法进一步包括以下步骤：i）使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；及

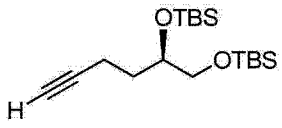


9



10

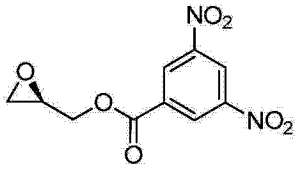
ii）使式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物



5a 。

[0283] 一些方法进一步包括以下步骤：iv）在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生

e.e. 大于约 98％的式 1 化合物 ；

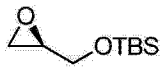


1a



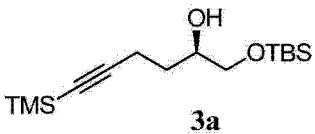
1

v) 使式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物 ；



2a

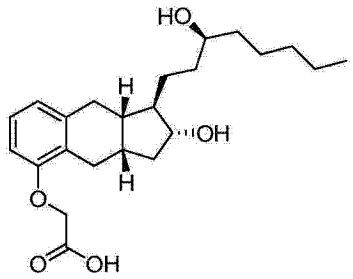
vi) 使式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物 ;及



3a

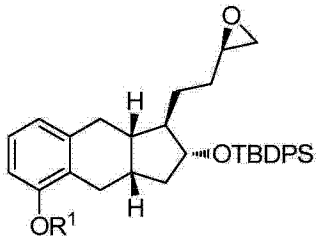
vii) 将式 3a 化合物转化成式 5a 化合物。

[0284] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

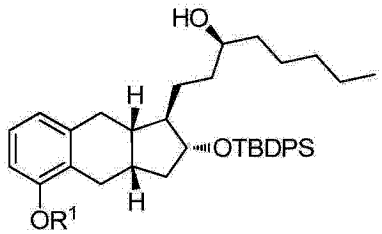


I

该方法包括以下步骤 :xv) 使式 21a 化合物与正丁基锂在有机溶剂及过渡金属催化剂存在下反应以产生式 22a 化合物



21a

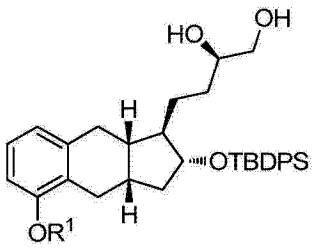


22a

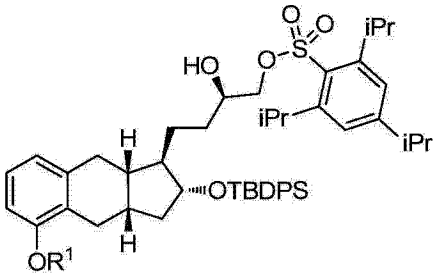
其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基 ;及 xvi) 将式 22a 化合物转化成式 I 化合物。

[0285] 在一些实施例中，步骤 xv) 的过渡金属催化剂包括包含具有 +1 氧化态的 Cu 的化合物或络合物。例如，步骤 xv) 的过渡金属催化剂包括 CuX，其中 X 是选自卤素、乙酸盐、苯甲酸盐、氰化物、氢氧化物、硝酸盐或其任一组合。在其他实例中，步骤 xv) 的过渡金属催化剂包括 CuI。

[0286] 一些方法进一步包括以下步骤 :xvii) 使式 19a 化合物与三异丙基苯磺酰氯在碱性条件下反应以产生式 20a 化合物 ;及



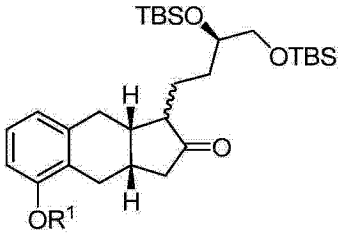
19a



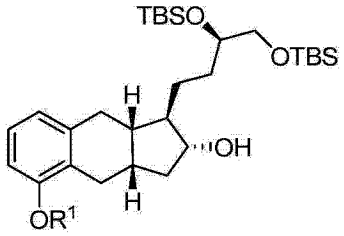
20a

xvii) 使式 20a 化合物与甲醇在碱性条件下反应以产生式 21a 化合物。

[0287] 一些方法进一步包括以下步骤 :xix) 使式 16a 化合物与还原剂反应以产生式 17a 化合物 ;

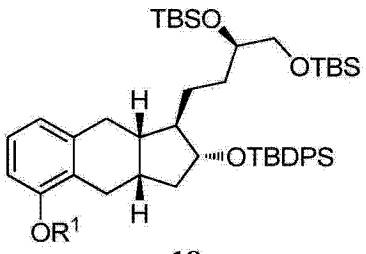


16a



17a

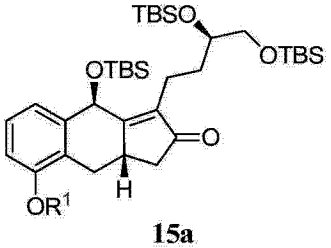
xx) 使式 17a 化合物与 TBDPSCl 在碱性条件下反应以产生式 18a 化合物 ;及



18a

xxi) 对式 18a 化合物选择性去保护以产生式 19a 化合物。

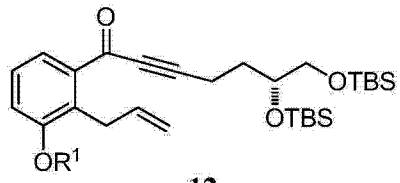
[0288] 一些方法进一步包括以下步骤 :xii) 在有机溶剂 (例如,醇 (例如甲醇、乙醇或其任一组合)、任选地经取代的 THF(例如 2- 甲基 -THF 或 THF)、EtOAc 或其任一组合) 存在下氢化式 15a 化合物以产生式 16a 化合物。



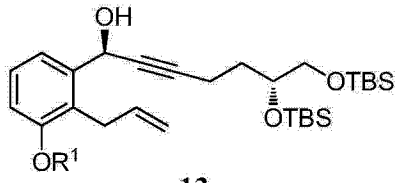
15a

[0289] 在一些实施例中,式 15a 化合物的氢化发生在碱 (例如,碳酸钾或碳酸氢钾) 存在下。

[0290] 一些方法进一步包括以下步骤 :x) 使式 12a 化合物与还原剂反应以产生式 13a 化合物 ;及



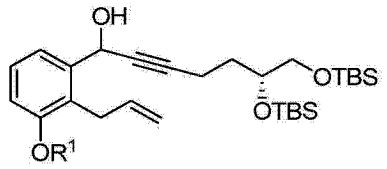
12a



13a

xiv) 将式 13a 化合物转化成式 15a 化合物。

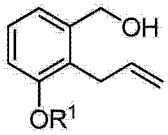
[0291] 一些方法进一步包括以下步骤 :viii) 使式 11a 化合物



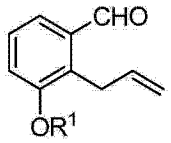
11a

与氧化剂反应以产生式 12a 化合物,其中氧化剂包括 MnO_2。

[0292] 一些方法进一步包括以下步骤 :i) 使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物 ;及

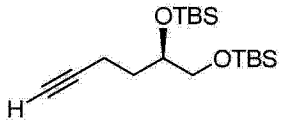


9



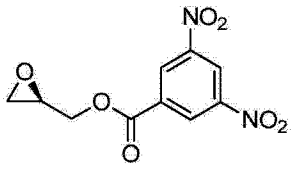
10

ii) 使式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物

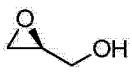


5a

[0293] 一些方法进一步包括以下步骤 :iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98%的式 1 化合物 ;

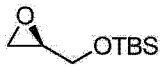


1a



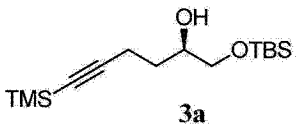
1

v) 使式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物 ;



2a

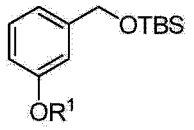
vi) 使式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物 ;及



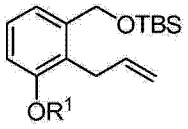
3a

vii) 将式 3a 化合物转化成式 5a 化合物。

[0294] 一些方法进一步包括以下步骤：xxii）使式 7a 化合物与 3- 卤基丙 -1- 烯在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 8a 化合物；及



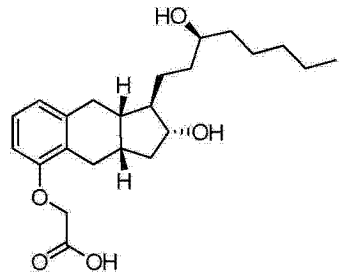
7a



8a

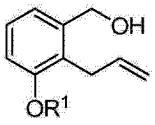
xxiii）对式 8a 化合物去保护以产生式 9 化合物。

[0295] 本发明的另一方面提供产生式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法

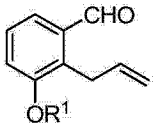


I

该方法包括以下步骤：i）使式 9 化合物与氧化剂反应以产生式 10 化合物；

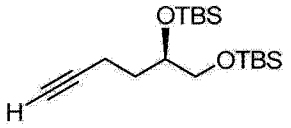


9

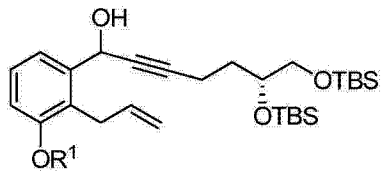


10

ii）使式 10 化合物与式 5a 化合物在碱及有机溶剂存在下反应以产生式 11a 化合物；

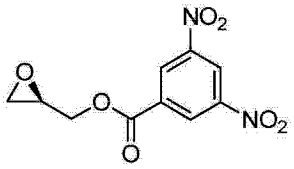


5a



11a

iv）在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物；

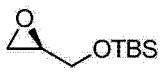


1a



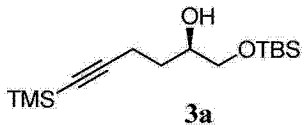
1

v）使式 1 化合物与 TBSCl 在碱性条件下反应以产生式 2a 化合物；



2a

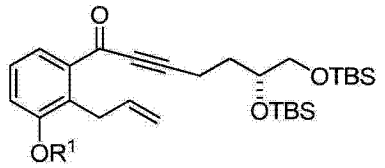
vi）使式 2a 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3a 化合物；



3a

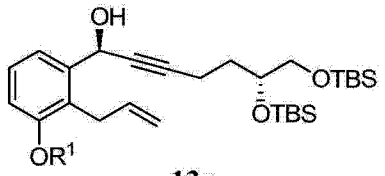
vii) 将式 3a 化合物转化成式 5a 化合物；

viii) 使式 11a 化合物与氧化剂反应以产生式 12a 化合物，其中氧化剂包括 MnO_2；



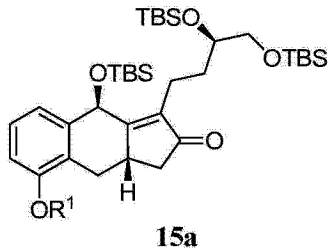
12a

x) 使式 12a 化合物与还原剂反应以产生式 13a 化合物；



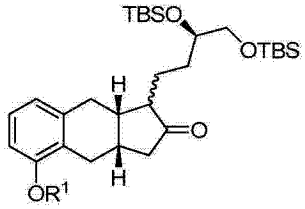
13a

xiv) 将式 13a 化合物转化成式 15a 化合物；



15a

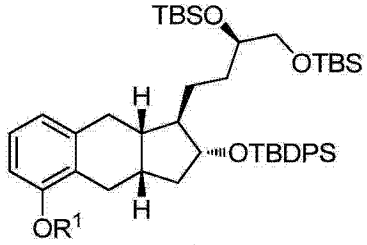
xii) 在有机溶剂（例如，醇（例如甲醇、乙醇或其任一组合）、任选地经取代的 THF（例如 2- 甲基 -THF 或 THF）、EtOAc 或其任一组合）存在下氢化式 15a 化合物以产生式 16a 化合物；



16a

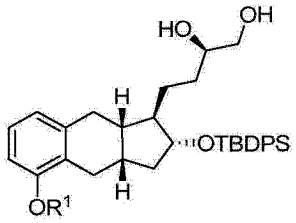
xix) 使式 16a 化合物与还原剂反应以产生式 17a 化合物；

xx) 使式 17a 化合物与 TDPSCl 在碱性条件下反应以产生式 18a 化合物；



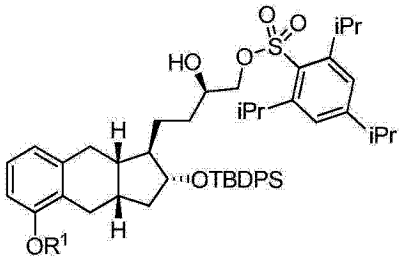
18a

xxi) 对式 18a 化合物选择性去保护以产生式 19a 化合物；



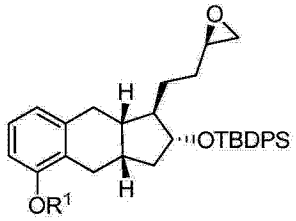
19a

xvii) 使式 19a 化合物与三异丙基苯磺酰氯在碱性条件下反应以产生式 20a 化合物 ;



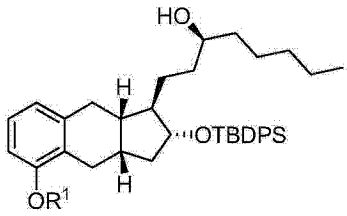
20a

xviii) 使式 20a 化合物与甲醇在碱性条件下反应以产生式 21a 化合物 ;



21a

xv) 使式 21a 化合物与正丁基锂在有机溶剂及过渡金属催化剂存在下反应以产生式 22a 化合物 ;及



22a

xvi) 将式 22a 化合物转化成式 I 化合物。

[0296] 在一些实施例中,式 15a 化合物的氢化发生在碱(例如,碳酸钾或碳酸氢钾)存在下。

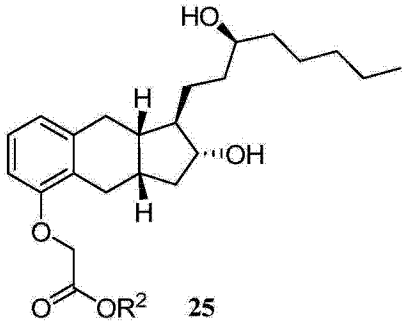
[0297] 一些方法进一步包括以下步骤 :xxiv) 使式 I 化合物与二乙醇胺在有机溶剂存在下反应以产生式 I 化合物的二乙醇胺盐。

[0298] 一些方法进一步包括以下步骤 :xxva) 在醇(例如,乙醇、甲醇、异丙醇或其任一组合)存在下用碱金属氢氧化物(例如,NaOH、KOH 或诸如此类或其任一组合)处理式 I 化合物以产生式 I 化合物的碱金属盐(例如,Na 盐)。

[0299] 在一些实施例中,碱金属氢氧化物包括 NaOH。

[0300] 在其他实施例中,醇包括乙醇。

[0301] 另一选择为，一些方法进一步包括以下步骤：



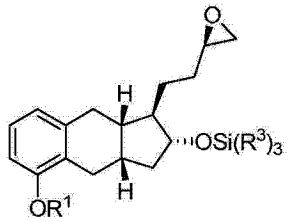
25

xxvi）在醇及水存在下用碱金属氢氧化物（例如，NaOH、KOH或诸如此类或其任一组合）处理式25化合物（其中R^2定义于上文中）以产生式I化合物的碱金属盐（例如，Na盐）。

[0302] 在一些实施例中，醇包括甲醇。

[0303] 一些方法进一步包括以下步骤：xxvii）重结晶式I化合物的二乙醇胺盐以产生式I化合物的二乙醇胺盐的第一纯形式（例如，约90％或更大的化学纯度、约95％或更大的化学纯度或约97.5％或更大的化学纯度）。一些方法进一步包括以下步骤：xxviii）使式I化合物的二乙醇胺盐的第一纯形式与酸反应以产生式I化合物的第二纯形式（例如，约98％或更大的化学纯度、约98.5％或更大的化学纯度或约99％或更大的化学纯度）。而且，一些方法进一步包括以下步骤：xxvb）将式I化合物的第二纯形式转化成碱金属盐。

[0304] 本发明的另一方面提供式21化合物

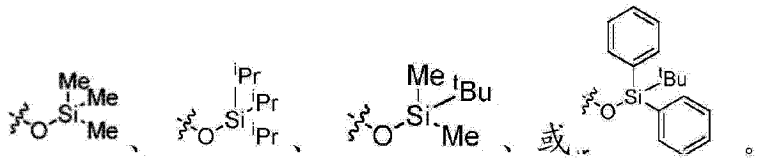


21

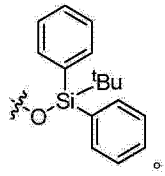
其中R^1是C_{1-6}烷基且每一R^3独立地是C_{1-6}烷基或苯基。

[0305] 在一些实施例中，R^1是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。

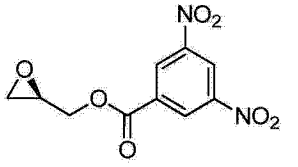
[0306] 在其他实施例中，$-OSi(R^3)_3$基团是选自



[0307] 在一些实施例中，R^1是甲基且$-OSi(R^3)_3$基团是



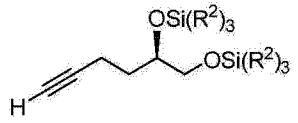
[0308] 本发明的另一方面提供式1a化合物



1a

。

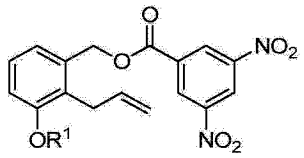
[0309] 本发明的另一方面提供式 5 化合物



5

其中每一 R^2是独立地选自 C_{1-6}烷基或苯基。

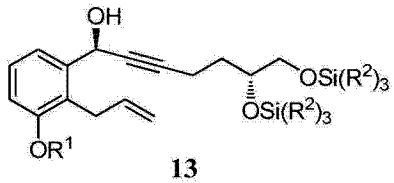
[0310] 本发明的另一方面提供式 9a 化合物



9A

其中 R^1是 C_{1-6}烷基。

[0311] 本发明的另一方面提供式 13 化合物



13

其中 R^1是 C_{1-6}烷基且每一 R^2是独立地选自 C_{1-6}烷基或苯基。

[0312] 本发明的另一方面提供纯化式 1 化合物的方法

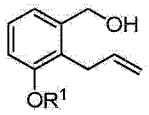


1

该方法包括以下步骤 :xxx) 使式 1 化合物与衍生化试剂反应以产生实质上不溶于二氯甲烷或其混合物 (例如,包括二氯甲烷及烷烃 (例如,庚烷) 的混合物 (例如,包括二氯甲烷及约 50 体积%或更大的庚烷的混合物)) 的沉淀 ;xxxi) 收集沉淀且使沉淀于包括醇的溶剂中回流以产生化学纯度为约 98%或更大 (例如,约 98.5%或更大、约 99%或更大或约 99.5%或更大) 且 e.e. 为约 98%或更大 (例如,约 98.5%或更大、约 99%或更大或约 99.5%或更大) 的式 1 化合物 ;其中该方法不使用任何管柱层析 (例如,HPLC)。

[0313] 在一些实施例中,衍生化试剂包括 3,5- 二硝基苯甲酰氯且醇包括甲醇。

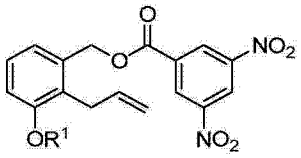
[0314] 本发明的另一方面提供纯化式 9 化合物的方法



9

该方法包括以下步骤 :x1) 使式 9 化合物 (其中 R^1是 C_{1-6}烷基) 与 3,5- 二硝基苯甲酰

氯反应以产生包括式 9A 化合物的沉淀 ;及

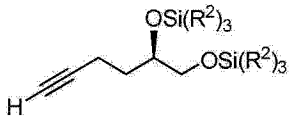


9A

xli) 收集沉淀且在醇存在下用碱处理沉淀以产生化学纯度为约 95％或更大 (例如,约 98％或更大、约 99％或更大或约 99.5％或更大) 的式 9 化合物 ;其中该方法不使用任何管柱层析 (例如,HPLC)。

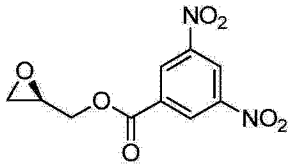
[0315] 一些方法进一步包括以下步骤 :xlii) 重结晶步骤 xli) 的沉淀。

[0316] 本发明的另一方面提供产生式 5 化合物的方法



5

其中每一 R^2是独立地选自 C_{1-6}烷基或苯基,该方法包括以下步骤 :iv) 在甲醇存在下使式 1a 化合物回流以产生 e.e. 大于约 98％的式 1 化合物 ;

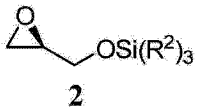


1a



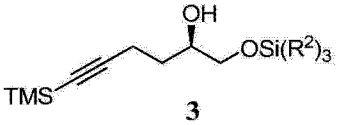
1

v) 使式 1 化合物与 $SiCl(R^2)_3$(其中每一 R^2独立地是 C_{1-6}烷基或苯基) 在碱性条件下反应以产生式 2 化合物 ;



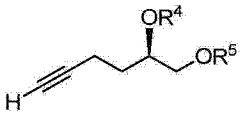
2

vi) 使式 2 化合物与 1-TMS-1- 丙炔反应以产生式 3 化合物 ;



3

l) 在碱性条件下对式 3 化合物去保护以产生式 4 化合物,其中 R^4及 R^5各自为 H 或 $-OSi(R^2)_3$;及

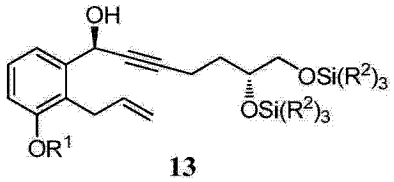


4

li) 使式 4 化合物与 $SiCl(R^2)_3$在碱性条件下反应以产生式 5 化合物,其中式 5 化合物的化学纯度为约 98％或更大 (例如,约 98.5％或更大、约 99％或更大或约 99.5％或更大) 且 e.e. 为约 98％或更大 (例如,约 98.5％或更大、约 99％或更大或约 99.5％或更大)。

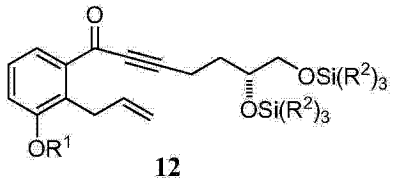
[0317] 步骤 iv)-vi) 论述于上文中。

[0318] 本发明的另一方面提供产生式 13 化合物的方法



13

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基且每一 R^2 是独立地选自 C_{1-6} 烷基或苯基，该方法包括以下步骤 :x) 使式 12 化合物与 (R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯在包括 THF 及甲苯的有机溶剂存在下反应以产生式 13 化合物



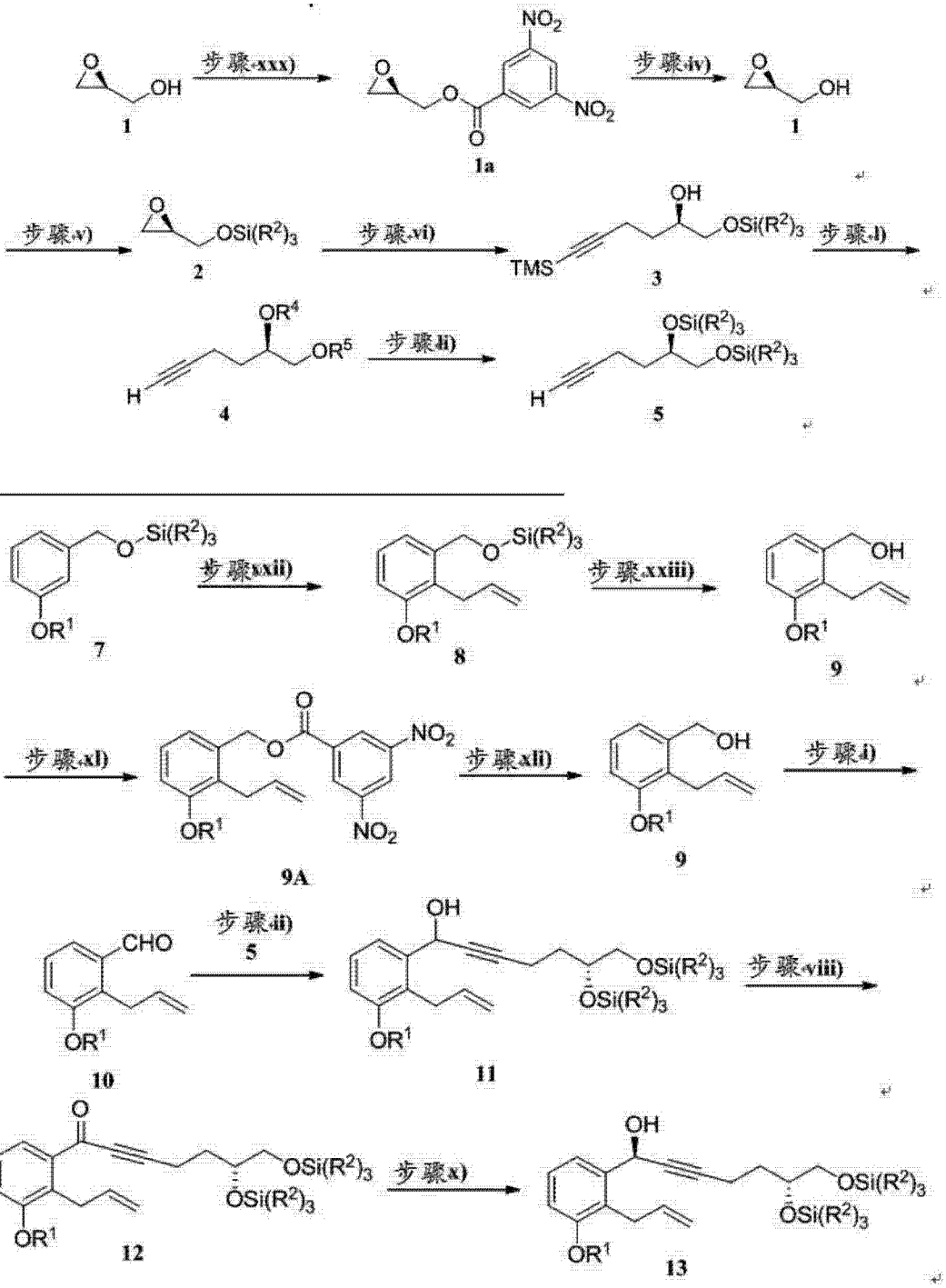
12

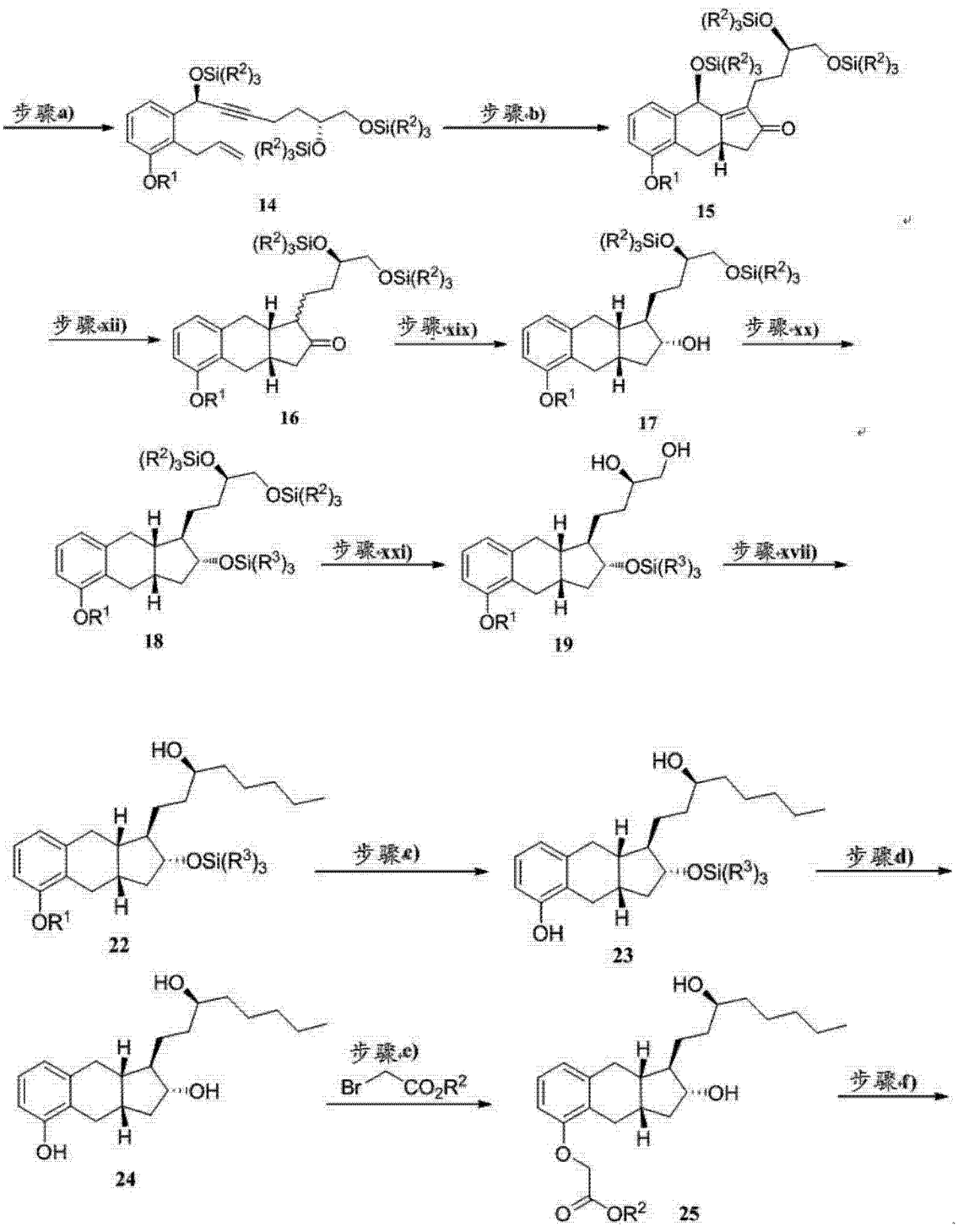
其中式 13 化合物的化学纯度大于约 97％（例如，约 97.5％或更大、约 98％或更大）且 d.e. 大于约 97％（例如，约 97.5％或更大、约 98％或更大或约 98.5％或更大）。

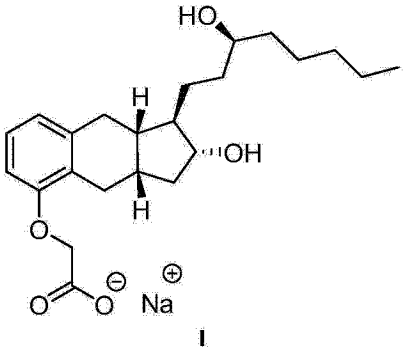
[0319] 步骤 x) 详细阐述于上文中。

[0320] IV. 一般合成方案

[0321] 用于产生式 I 化合物及其盐的一般方案提供于下文中。

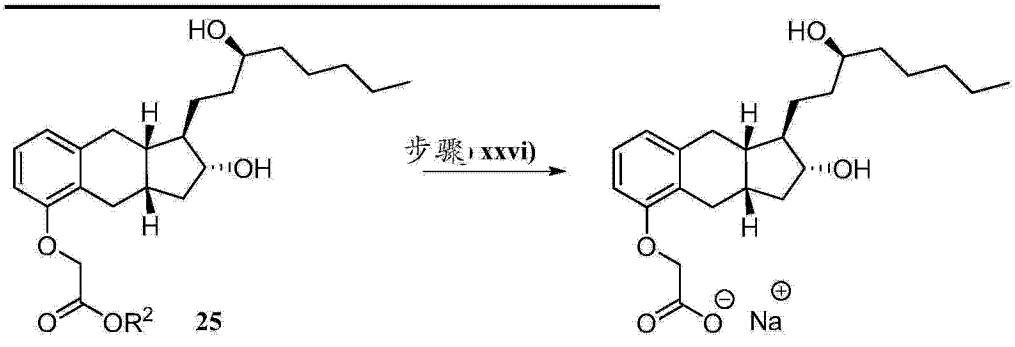

步骤.xxx)
步骤.iv)
步骤.v)
步骤.vi)
步骤.i)
步骤.ii)
步骤.xxii)
步骤.xxiii)
步骤.xxi)
步骤.xxii)
步骤.viii)
步骤.x)
1
1a
2
3
4
5
7
8
9
9A
10
11
12
13


步骤a)
步骤b)
步骤xii)
步骤xix)
步骤xx)
步骤xxi)
步骤xvii)
步骤c)
步骤d)
步骤e)
步骤f)
14
15
16
17
18
19
22
23
24
25



I

(Na 盐)



25

I

(Na 盐)

[0322] 在上述一般方案中，R^1、R^2及 R^3是如上文所定义。

[0323] 本发明的一些方法包括以下反应条件中的一或多者：

步骤 xxx)：1.3,5- 二硝基苯甲酰氯、DMAP、NEt_3、CH_2Cl_2，0℃至室温

2. 重结晶

步骤 iv)：MeOH，回流

步骤 v)：TBSCl、咪唑、DMF，0℃

步骤 vi)：1-TMS-1- 丙炔、sec-BuLi、CuI、MTBE，-78℃

步骤 l)：KOH、EtOH

步骤 li)：TBSCl、咪唑、DMF，0℃

步骤 xxii)：3- 溴丙 -1- 烯、sec-BuLi、庚烷，0℃

步骤 xxiii)：1N HCl 水溶液、MeOH

步骤 xl)：1.3,5- 二硝基苯甲酰氯、DMAP、NEt_3、CH_2Cl_2，0℃至室温

2. 重结晶

步骤 xli)：KOH、MeOH

步骤 i)：MnO_2、CH_2Cl_2

步骤 ii)：式 5 化合物、sec-BuLi、THF，-78℃至室温

步骤 viii)：MnO_2、CH_2Cl_2

步骤 x)：(R)-1- 甲基 -3,3- 二苯基六氢吡咯并 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼杂环戊二烯、BH_3、DMS、甲苯 /THF

步骤 a)：TBSCl、咪唑、DMF，0℃

步骤 b)：1.$Co_2(CO)_8$、CH_2Cl_2，室温

2. CH_3CN，回流

步骤 xii）：H_2、10％ Pd/C、K_2CO_3、MeOH 或 THF

步骤 xix）：$NaBH_4$、NaOH 水溶液、EtOH，-10℃

步骤 xx）：TBDPSCl、咪唑、DMF，50℃

步骤 xxi）：HCl 水溶液、THF/MeOH 或 TBAF、THF，0℃

步骤 xvii）：三异丙基苯－磺酰氯、Et_3N、DMAP、CH_2Cl_2，0℃至室温

步骤 xviii）：K_2CO_3、MeOH

步骤 xv）：nBuLi、CuI、THF，-78℃至室温

步骤 c）：Ph_2PH、nBuLi、THF，-20℃至回流

步骤 d）：TBAF、THF，50℃

步骤 e）：R^2经取代的 2- 溴乙酸酯、K_2CO_3、KI、丙酮

步骤 f）：KOH、MeOH

步骤 xxiv）：二乙醇胺、EtOAc、EtOH，回流至室温

步骤 xxva）：NaOH、EtOH

步骤 xxvb）：NaOH、EtOH

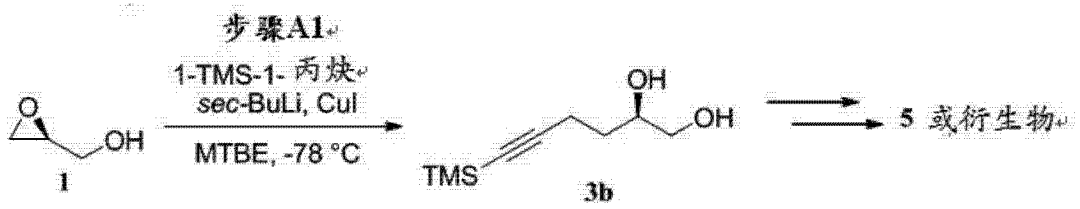
步骤 xxvi）：NaOH、H_2O、MeOH

步骤 xxvii）：3N HCl 水溶液、H_2O

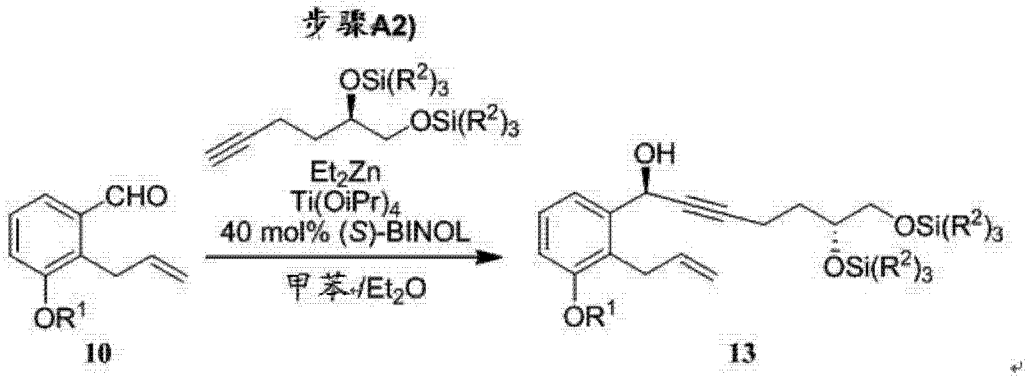
[0324] VI. 替代步骤

[0325] 本发明亦提供以下合成步骤，其中以下步骤中的一或多者可任选地取代上文所阐述的一或多个步骤。

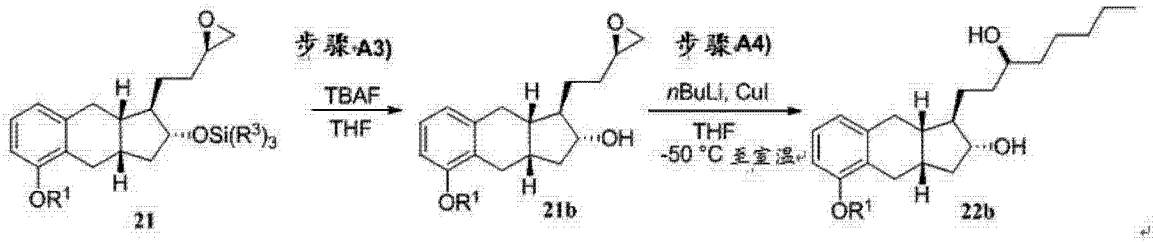
[0326] 步骤 A1）：



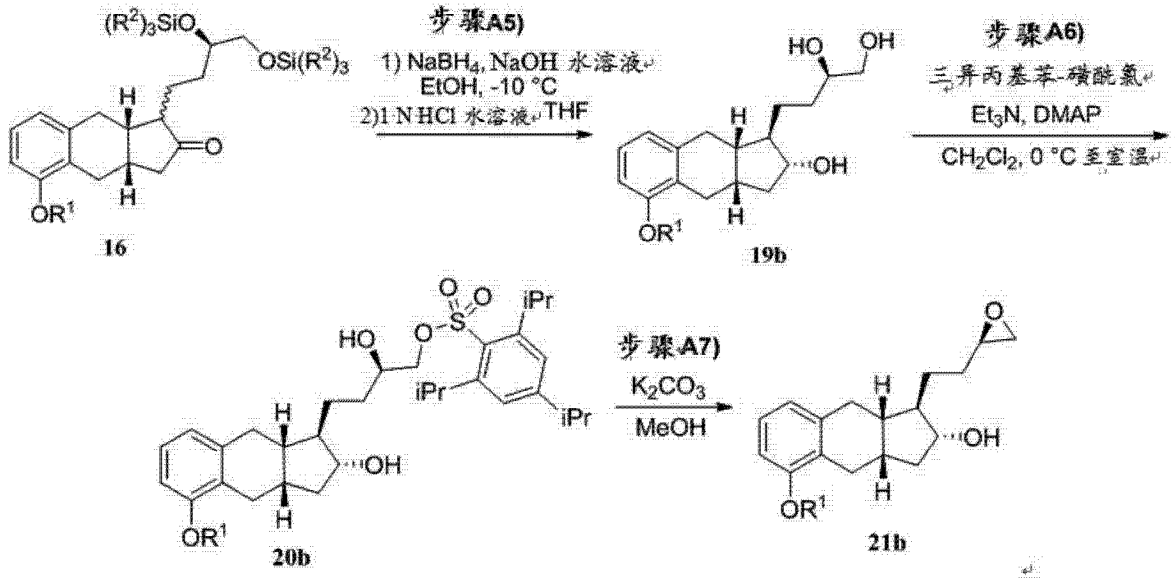
[0327] 步骤 A2）：



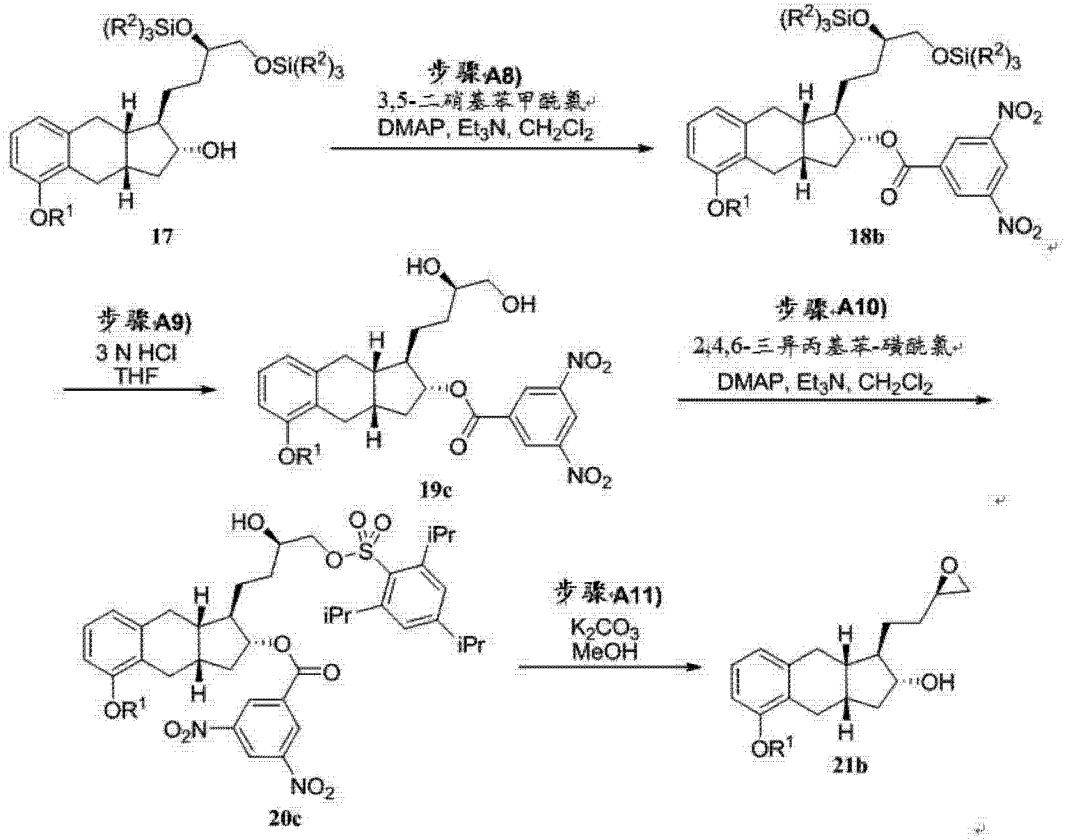
[0328] 步骤 A3）及步骤 A4）：



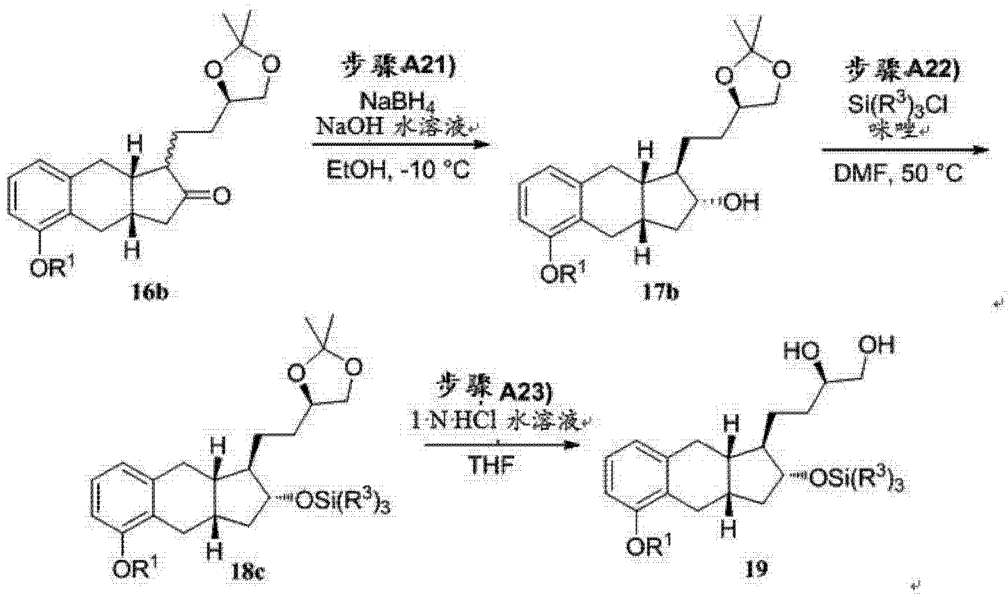
[0329] 步骤 A5)-A7)：



[0330] 步骤 A8)-A11)：

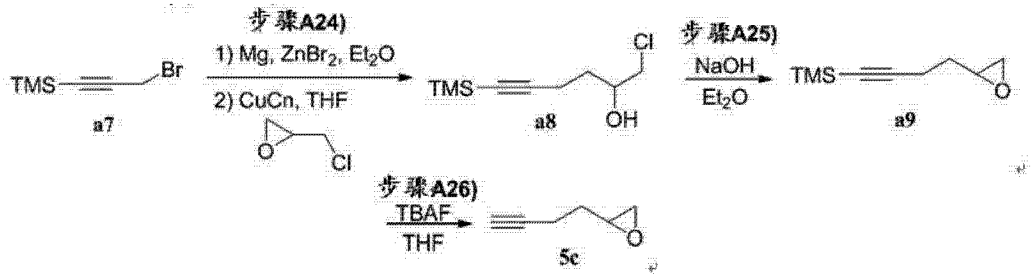


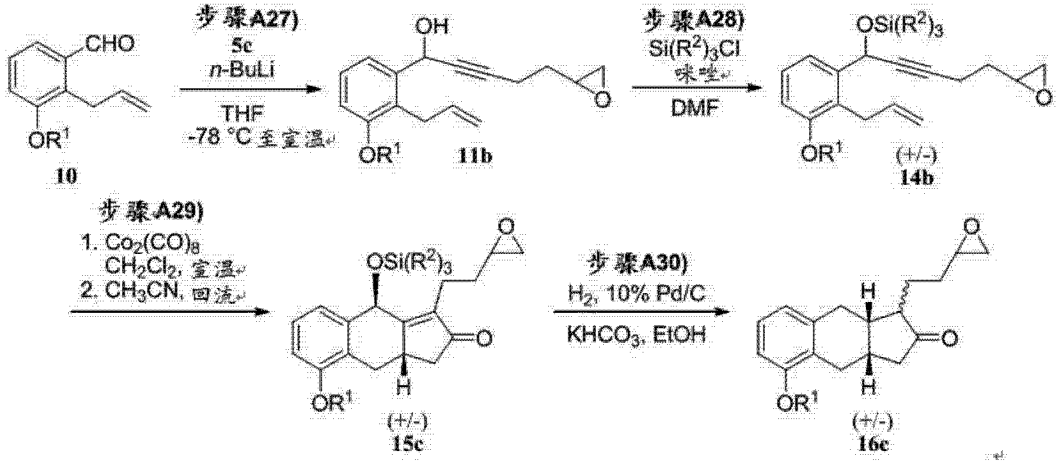
[0331] 步骤 A12)-A23)：



[0332] 步骤 A24)-A30)：

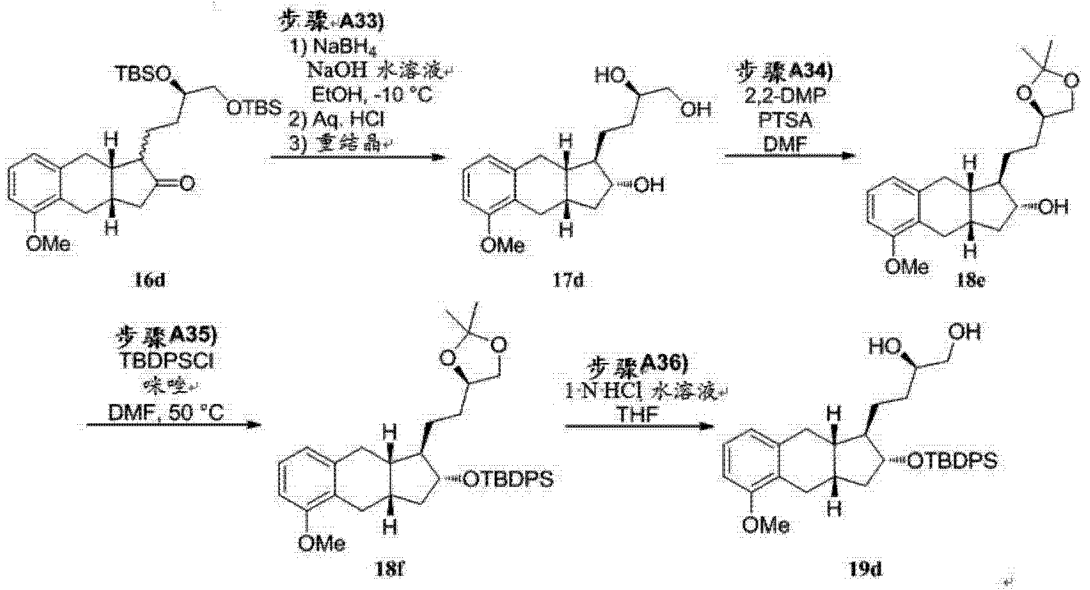
步骤



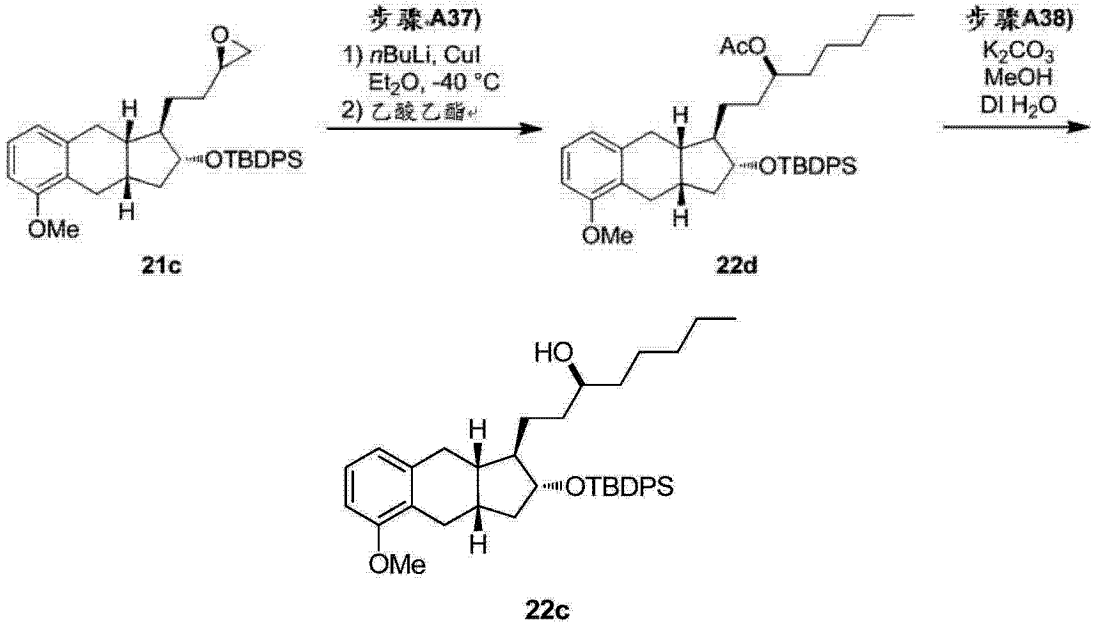


[0333] 步骤 A31) 及步骤 A32)

[0334] 步骤 A33)-A36)



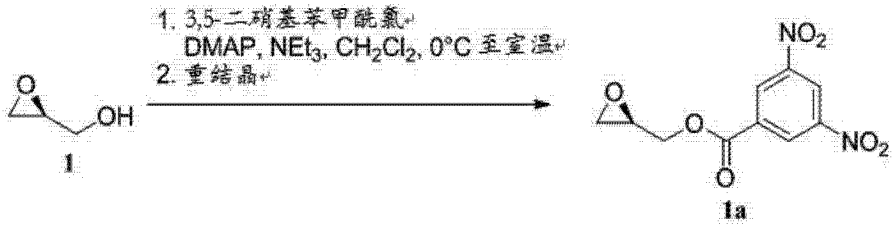
[0335] 步骤 A37) 及步骤 A38)



[0336] VII. 实例

[0337] 以下实例并不意欲限制本发明的范围。

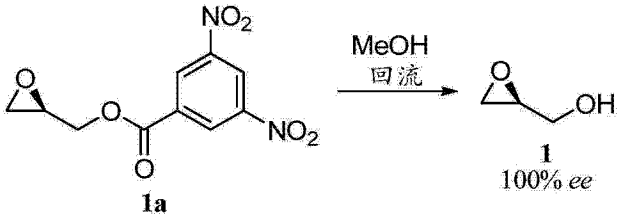
[0338] 实例 1 :(R)-3,5- 二硝基苯甲酸环氧乙烷 -2- 基甲基酯 (1a)。



[0339] 将三乙胺 (8.52g mL,84.2mmol,1.25 当量) 及 4- 二甲基氨基吡啶 (100mg,0.818mmol,0.01 当量) 添加至 (S)-(-)- 缩水甘油 1(5.00g,67.5mmol,1.0 当量,99.5% ee) 存于无水二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中,同时在氮下搅拌。然后将反应物升温至 30℃ 且经 20 分钟逐滴添加 3,5- 二硝基苯甲酰氯 (16.3g,70.9mmol,1.05 当量) 存于无水二

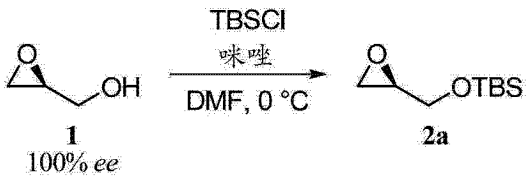
氯甲烷 (50mL) 中的溶液。在此温度下搅拌 30 分钟后，藉由添加 10％碳酸氢钾水溶液 (50mL) 来骤冷反应物且冷却至室温，同时再搅拌 30 分钟。分离两相且用 10％柠檬酸水溶液 (50mL) 洗涤有机相。然后经由硅胶塞过滤来纯化有机相，获得 14.69g 手性 HPLC 显示为 99.4％ e.e. 的白色固体。重结晶 (180mL 3:2v/v 庚烷－二氯甲烷）获得 11.5g(64％）白色固体状标题化合物。1a 的数据：R_f＝ 0.43(100％二氯甲烷）；^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.25-9.28(m,1H),9.21(d,J ＝ 2.20Hz,2H),4.82(dd,J ＝ 2.93,12.45Hz,1H),4.20-4.33(m,1H),3.42(tdd,J ＝ 2.61,4.07,6.82Hz,1H),2.92-3.04(m,1H),2.77(dd,J ＝ 2.75,4.58Hz,1H)；MS(ESI+)m/z 291.0($M+Na^+$)。HPLC,ChiralPak IA 管柱 (4.6×250mm^2)，5mm；流速 1.0mL/min；210nm；流动相庚烷 (80％）：乙醇 (20％）；滞留时间 27.0min，纯度 (100.0％）。

[0340] 实例 2：(S)－(－)－缩水甘油 (1，约 100％ ee)。



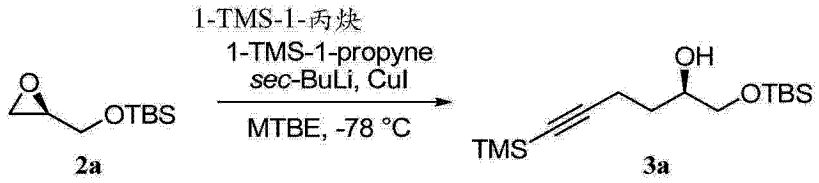
[0341] 将二硝基苯甲酸酯 1a(30.06g,112.1mmol,1.0 当量）存于无水甲醇 (190mL) 中的溶液于回流下加热 2 小时，同时在氮下搅拌。然后将反应物在冰浴中冷却至 0℃以使得形成结晶固体，藉由过滤去除该固体且用冰冷甲醇 (15mL) 冲洗。在减压下浓缩滤液，形成白色浆液，将该浆液溶解于叔丁基甲基醚 (20mL) 中且浓缩至干燥。将残余物于甲醇 (15mL) 中再制成浆液，藉由过滤去除固体且再用甲醇 (5mL) 冲洗。浓缩滤液以获得 7.6g(92％）淡黄色油状标题化合物。1 的数据：R_f＝ 0.12(20％ EtOAc/ 庚烷）。

[0342] 实例 3：(R)－叔丁基二甲基（环氧乙烷 -2- 基甲氧基）硅烷 (2a)。



[0343] 向叔丁基（氯）二甲基硅烷 (26.540g,176.21mmol,1.3 当量）及咪唑 (14.786g,217.19mmol,1.6 当量）存于二甲基甲酰胺 (80mL) 中的 0℃溶液逐滴添加 (S)－环氧乙烷 -2- 基甲醇 (10.013g,135.16mmol,1.0 当量）且在该温度下在氮下将所得混合物搅拌 30 分钟。然后藉由添加饱和氯化铵水溶液 (200mL) 及水 (200mL) 来骤冷反应物。用庚烷 (5×200mL) 萃取所得混合物且用盐水洗涤合并的有机相，($MgSO_4$) 干燥并浓缩以获得 25.142g(99％）黄色油状标题化合物。此材料未经纯化即用于下一步骤中。2a 的数据：R_f＝ 0.64(20％ EtOAc/ 庚烷）；^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 3.85(dd,J ＝ 3.22,12.01Hz,1H),3.66(dd,J ＝ 4.69,12.01Hz,1H),3.05-3.12(m,1H),2.76(dd,J ＝ 4.25,5.13Hz,1H),2.63(dd,J ＝ 2.64,4.98Hz,1H),0.90(s,9H),0.08(s,3H),0.07(s,3H)。

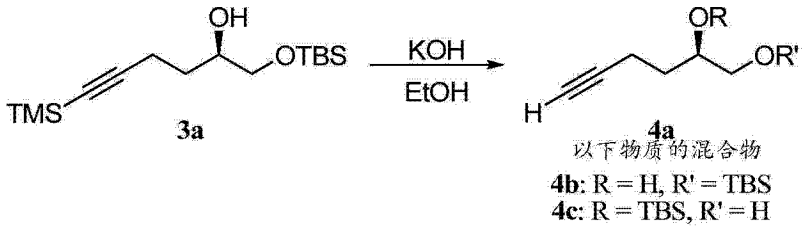
[0344] 实例 4：(R)-1-((叔丁基二甲基硅基）氧基)-6-(三甲基硅基）己 -5- 炔 -2- 醇 (3a)。



2a 3a

[0345] 向配备有机械搅拌器、热电偶及加料漏斗的 3 颈烧瓶装填 1-(三甲基硅基)-1-丙炔 (120.0g,1.07mol,2.2 当量),然后装填叔丁基甲基醚 (600mL),同时保持在氮下。在搅拌的同时将溶液冷却至 0℃ ±5℃且缓慢添加仲丁基锂 (696mL, mmol,2.0 当量,存于环己烷中的 2M),同时将反应温度维持在 5℃以下。完成添加后,在 0℃ ±5℃下在氮下将所得混合物搅拌 3 小时。在配备有机械搅拌器、热电偶及加料漏斗的单独 3 颈烧瓶中装填环氧化物 2a(92.5g,0.49mol,1.0 当量),然后装填叔丁基甲基醚 (1800mL) 及碘化铜 (18.6g,0.1mol,0.2 当量),同时保持在氮下。将所得混合物冷却至 -78℃ ±5℃且然后将 1-(三甲基硅基)-1-丙炔溶液导入环氧化物反应混合物中。将所得反应混合物缓慢升温至室温。搅拌 18 小时后,藉由 TLC 判断反应完成。藉由添加 5%柠檬酸水溶液 (1500mL) 来骤冷反应物,分离各层且用庚烷 (1000mL) 萃取下部水层。经由硅藻土垫 (150g) 过滤合并的有机相且在减压下浓缩滤液以获得 147g(约 100%)深黄色/棕色油状标题化合物。此材料未经纯化即用于下一步骤中。3a 的数据 :R_f= 0.55(20% EtOAc/庚烷);^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 3.72-3.82(m, 1H), 3.65(dd, J = 3.81, 9.96Hz, 1H), 3.45(dd, J = 7.03, 9.96Hz, 1H), 2.47(d, J = 3.81Hz, 1H), 2.34-2.42(m, 2H), 1.63(q, J = 7.13Hz, 2H), 0.91(s, 9H), 0.14(s, 9H), 0.08(s, 6H) ;MS(ESI+)m/z324.4($M+Na^+$)。

[0346] 实例 5 :(R)-1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)己-5-炔-2-醇 (4a).



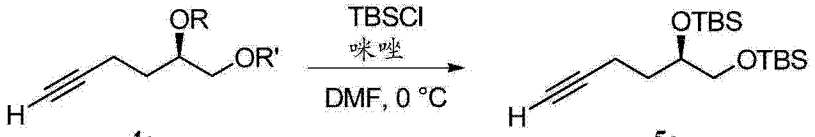
3a

4a
以下物质的混合物
4b: R = H, R' = TBS
4c: R = TBS, R' = H

[0347] 在氮下向配备有机械搅拌器及热电偶的 3 颈烧瓶装填溶解于乙醇 (1200mL) 中的(R)-1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-6-(三甲基硅基)己-5-炔-2-醇 3a(147g,489mmol,1 当量)。添加固体氢氧化钾颗粒 (55g,980mmol,2.0 当量) 且在室温下将所得溶液搅拌 2 小时。如藉由 TLC 判断反应完成后,在减压下浓缩反应混合物。用庚烷 (1000mL) 及 10%柠檬酸溶液 (1700mL) 处理粗残余物且将所得混合物搅拌 5 分钟。分离各层且用庚烷 (700mL) 萃取下部水层。经由硅藻土垫 (120g) 过滤合并的有机相且在减压下浓缩以获得 85g(77%)浅棕色油状标题化合物。此材料因硅基保护基团的迁移而是位向异构体的未量化混合物,该混合物未经进一步纯化即用于下一步骤中。藉由层析 (0%至 25%乙酸乙酯/庚烷梯度)纯化少量粗 4a 以提供 4b 及 4c 的分析纯样品。4b 的数据 :R_f= 0.50(20% EtOAc/庚烷);^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 3.73-3.84(m, 1H), 3.60-3.68(m, 1H), 3.44(dd, J = 7.14, 10.07Hz, 1H), 2.45(br. s., 1H), 2.35(dt, J = 2.56, 7.14Hz, 2H), 1.95(t, J = 2.56Hz, 1H), 1.59-1.67(m, 2H), 0.90(s, 9H), 0.07(s, 6H) ;MS(ESI+)m/z 229.2($M+H^+$)。4c 的数据 :R_f = 0.40(20% EtOAc/庚烷);^{1}H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 3.84-3.97(m, 1H), 3.56-3.66(m, 1H), 3.43-3.54(m, 1H), 2.25(dt, J = 2.56, 7.14Hz, 2H), 1.96(t, J = 2.75Hz, 1H), 1.89(br.

s.,1H),1.65-1.81(m,2H),0.78-0.98(m,9H),0.12(s,3H),0.10(s,3H);MS(ESI+)m/z 229.2($M+H^+$)。

[0348] 实例6:(R)-5-(丁-3-炔-1-基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅杂癸烷(5a)。

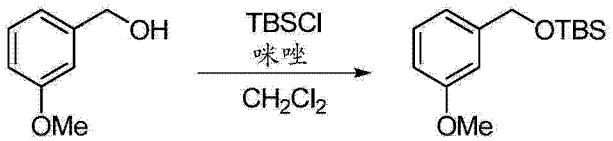


4a
以下物质的混合物
4b: R = H, R' = TBS
4c: R = TBS, R' = H

5a

[0349] 向配备有机械搅拌器、热电偶及加料漏斗的3颈烧瓶装填存于二甲基甲酰胺(1100mL)中的叔丁基二甲基氯硅烷(59.0g,391mmol,1.05当量)及咪唑(40.5g,595mmol,1.6当量)。在搅拌的同时将溶液冷却至0℃±5℃。然后,将(R)-1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)己-5-炔-2-醇4a(85g,372mmol,1.0当量)溶解于二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液缓慢添加至反应物中,同时将温度维持在5℃以下。完成添加后,在0℃±5℃下在氮下将所得混合物搅拌3小时并然后缓慢升温至室温且在氮下搅拌至少15hr。然后用甲基叔丁基醚(1500mL)稀释反应混合物且用5%柠檬酸水溶液(1500mL)骤冷。分离各层且用甲基叔丁基醚(3×1000mL)萃取下部水层。用14%氯化钠水溶液洗涤合并的有机相,且在减压下浓缩以获得橙色油状物。藉由层析(1%至10%乙酸乙酯/庚烷梯度)提供114g(90%)黄色油状标题化合物。5a的数据:R_f=0.89(20% EtOAc/庚烷);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.72-3.84(m,1H),3.56(dd,J=5.13,10.25Hz,1H),3.41(dd,J=6.59,9.89Hz,1H),2.19-2.35(m,2H),1.90-1.95(m,1H),1.75-1.89(m,1H),1.54-1.66(m,1H),0.90(s,9H),0.89(s,9H),0.09(s,3H),0.08(s,3H),0.06(s,6H);MS(ESI+)m/z343.2($M+H^+$)。手性GC,Restek bDEXm管柱(30m×0.32mm),在65℃下保持40min,10℃/min至130℃,20℃/min至200℃,注射1mL;滞留时间43.49min(约100% 5a);化学纯度GC,Restek Stabilwax管柱(30m×0.32mm),在60℃下保持2min,10℃/min至230℃,注射1mL;滞留时间10.82min(90.0% 5a)。

[0350] 实例7:叔丁基((3-甲氧基苄基)氧基)二甲基硅烷(7b)。

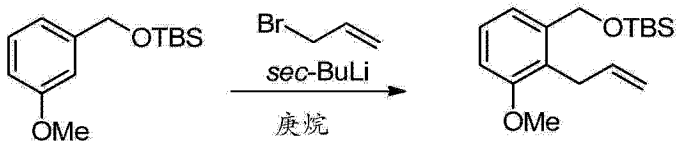


6 **7b**

[0351] 向3-甲氧基苄醇6(2500g,18.09mol,1.0当量)存于二氯甲烷(20L,8体积)中的溶液添加咪唑(1466g,21.53mol,1.19当量)且将溶液冷却至15℃,同时在氮下搅拌。一旦冷却,即经随后9分钟向溶液中装填叔丁基(氯)二甲基-硅烷(3164g,20.99mol,1.16当量),在此期间观察到42.9℃的放热。然后将反应物冷却至室温,同时搅拌17小时。然后用5%柠檬酸水溶液(20L,8体积)骤冷反应物且浓缩下部有机相以获得4958g浅黄色油状物。分两批进行真空蒸馏(在5托下的沸点范围为115℃-120℃、132℃-135℃),提供2336g及1964g无色透明油状物,总共为4300g(94%)标题化合物。7b的数据:R_f=0.27(1% EtOAc/庚烷);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.25(t,J=8.1Hz,1H),6.91(m,1H),6.79(dd,J

= 2.4, 8.2Hz, 2H), 4.74(s, 2H), 3.82(s, 3H), 0.96(s, 9H), 0.11(s, 6H) ;MS(ESI+)m/z 275.2(M+Na^+)。

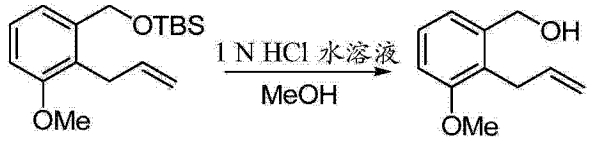
[0352] 实例 8 :((2- 烯丙基 -3- 甲氧基苄基) 氧基)(叔丁基) 二甲基硅烷 (8b)。



7b 8b

[0353] 经 2 小时的时段用仲丁基锂 (15.81L, 22.13mol, 2.1 当量, 存于环己烷中的 1.4M) 逐滴处理硅烷 7b(2660g, 10.54mol, 1.0 当量) 存于庚烷 (13.30L, 5 体积) 中的溶液。在室温下将反应物再搅拌 2 小时, 然后冷却至 0℃。一旦冷却, 即经随后 70 分钟用烯丙基溴 (2805g, 23.18mol, 2.2 当量) 逐滴处理反应物。观察到 17.6℃的放热, 且经随后 38 分钟将反应物升温至室温。在室温下将反应物搅拌 20 小时且然后用 20% 氯化铵水溶液 (13.30L, 5 体积) 骤冷。用 14% 氯化钠水溶液 (5.32L, 2 体积) 洗涤有机相且浓缩以获得 3274g 黄色油状物。认为此材料足够纯而继续向前进行。8b 的数据 :R_f= 0.64(5% EtOAc/ 庚烷) ; ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.22(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.11(d, J = 7.7Hz, 1H), 6.82(d, J = 8.4Hz, 1H), 5.92(m, 1H), 4.93(m, 2H), 4.74(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.41(dt, J = 1.6, 6.0Hz, 2H), 0.95(s, 9H), 0.10(s, 6H) ;MS(ESI+)m/z 315.2(M+Na^+)。

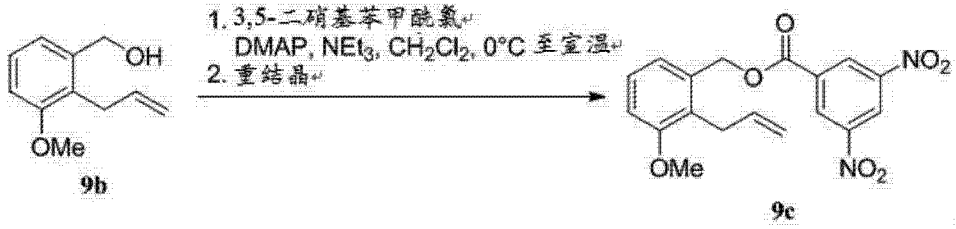
[0354] 实例 9 :(2- 烯丙基 -3- 甲氧基苯基) 甲醇 (9b)。



8b 9b

[0355] 向硅烷 8b(3082g, 10.54mol, 1.0 当量, 理论重量) 存于甲醇 (30.82L, 10 体积) 中的溶液添加 6N 盐酸水溶液 (8.43L, 8.431mol, 0.8 当量) 且在室温下将反应物搅拌 2 小时。藉由逐滴添加 10% 碳酸氢钾水溶液 (15.41L, 5 体积) 来骤冷反应物且然后蒸发直至去除约 10 体积的甲醇。用乙酸乙酯 (15.41L, 10 体积) 萃取所得水溶液。用 7% 氯化钠 (15.41L, 5 体积) 洗涤合并的有机相且浓缩以获得 2582g 棕色油状物。藉由真空蒸馏 (在 5 托下的沸点范围为 132℃ -135℃) 提供 1558g(83%, 2 步) 黄色油状标题化合物。认为此材料足够纯而继续向前进行。9b 的数据 :R_f= 0.36(30% EtOAc/ 庚烷) ;) ; ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.24(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.03(d, J = 7.7Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.01(m, 1H), 4.97(dq, J = 1.8, 10.0Hz, 1H), 4.92(dq, J = 1.9, 17.1Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.52(dt, J = 1.7, 5.9Hz, 2H) ;MS(ESI+)m/z201.1(M+Na^+)。

[0356] 实例 10 :3, 5- 二硝基苯甲酸 2- 烯丙基 -3- 甲氧基苄基酯 (9c)。



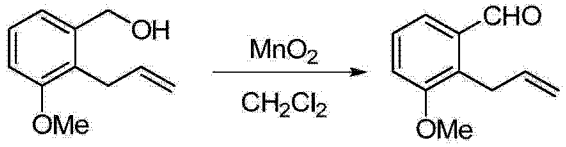
9b 9c

[0357] 向醇 9b(1558g,11.28mol,1.0 当量）存于二氯甲烷 (7.789L,5 体积）中的 0℃溶液添加 3,5- 二硝基苯甲酰氯 (2860g,12.40mol,1.1 当量）及 4- 二甲基氨基 - 吡啶 (206.6g,1.690mol,0.15 当量），产生 12.6℃的放热。将反应物冷却至 0℃且经随后 57 分钟逐滴添加三乙胺 (1.729L,12.40mol,1.1 当量），在此期间观察到 17.6℃的放热。完成三乙胺添加后，用 10％碳酸氢钾水溶液 (7.789L,5 体积）骤冷反应物，产生 19.8℃的放热。用 10％柠檬酸水溶液 (7.789L,5 体积）洗涤下部有机层且浓缩以获得 4118g 浅棕色非晶型固体。将粗固体悬浮于甲醇 (41.18L,10 体积，基于粗制物的量）中且经 94 分钟加热至 65℃以完全溶解固体。然后将溶液冷却至室温且藉由过滤分离所沉淀固体。在 40℃下将固体真空干燥 20 小时以提供 2131g(65％）浅黄色固体状标题化合物。认为此材料足够纯而继续向前进行。9c 的数据 :R_f= 0.45(30％ EtOAc/ 庚烷）；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.22(t,J = 2.2Hz,1H),9.16(d,J = 2.2Hz,2H),7.28(t,J = 8.1Hz,1H),7.08(dd,J = 0.9,7.5Hz,1H),6.97(d,J = 8.1Hz,1H),5.99(ddt,J = 5.8,10.1,17.2Hz,1H),5.49(s,2H),4.98(dq,J = 1.8,17.2Hz,1H),4.89(dq,J = 1.7,10.1Hz,1H),3.87(s,3H),3.57(dt,J = 1.8,5.9Hz,2H) ;MS(ESI+)m/z 395.1($M+Na^+$)。

[0358] 实例 11 :(2- 烯丙基 -3- 甲氧基苯基）甲醇 (9b)。

[0359] 向二硝基苯甲酸酯 9c(3463g,9.302mol,1.0 当量）存于甲醇 (17.32L,5 体积）中的浆液添加氢氧化钾 (719.9g,11.16mol,1.2 当量）及水 (3.463L,1 体积），产生 37.7℃的放热。将反应物冷却至室温，同时搅拌 1 小时，且然后浓缩直至去除 5 体积甲醇。将所得浆液溶解于 10％柠檬酸水溶液 (17.32L,5 体积）中且用二氯甲烷 (17.32L,5 体积）萃取。藉由过滤去除固体二硝基苯甲酸副产物并用 10％碳酸钾水溶液 (9.02L,5 体积）洗涤滤液且浓缩以提供 1464g(88％）深绿色油状标题化合物。认为此材料足够纯而继续向前进行。9b 的数据 :R_f= 0.36(30％ EtOAc/ 庚烷）；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.24(t,J = 8.1Hz,1H),7.03(d,J = 7.3Hz,1H),6.87(d,J = 8.4Hz,1H),6.01(m,1H),4.96(m,2H),4.70(s,2H),3.84(s,3H),3.52(dt,J = 1.6,6.0Hz,2H) ;MS(ESI+)m/z201.1($M+Na^+$)。

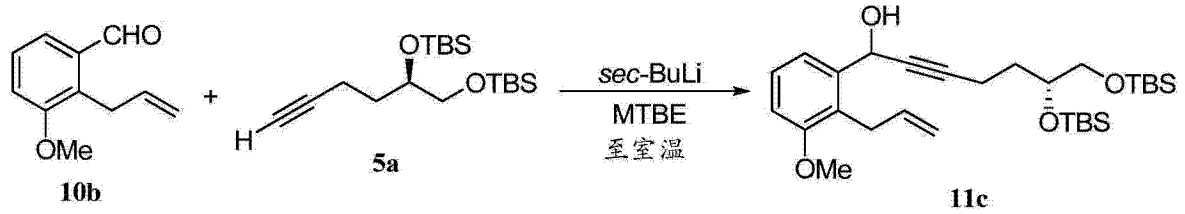
[0360] 实例 12 :2- 烯丙基 -3- 甲氧基苯甲醛 (10b)。



9b 10b

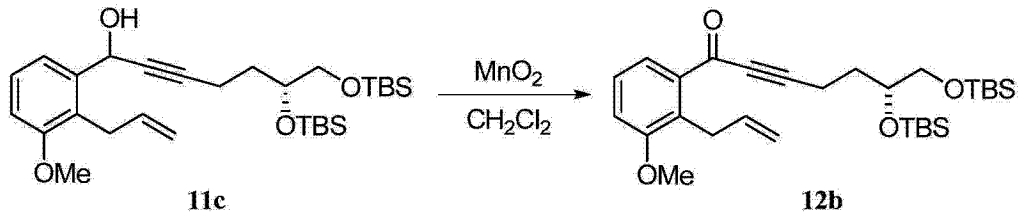
[0361] 将氧化锰 (IV)(85.00g,977.6mmol,10.0 当量）添加至醇 9b(17.424g,97.761mmol,1.0 当量）存于无水二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中且在氮下将混合物搅拌 16 小时。然后经由硅藻土过滤反应物，用庚烷洗涤固体且浓缩滤液以获得 534(99％）灰白色油状标题化合物。10b 的数据 :R_f= 0.64(30％ EtOAc/ 庚烷）；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 10.28(s,1H),7.49(dd,J = 1.1,7.7Hz,1H),7.36(t,J = 8.1Hz,1H),7.13(dd,J = 0.9,8.2Hz,1H),6.02(ddt,J = 5.9,10.0,17.1Hz,1H),5.02(dq,J = 1.6,10.1,5.0Hz,1H),4.93(dq,J = 1.7,17.2,4.9Hz,1H),3.88(s,3H),3.86(dt,J = 1.8,5.9Hz,2H) ;MS(ESI+)m/z 199.1($M+Na^+$)。

[0362] 实例 13 :(6R)-1-(2- 烯丙基 -3- 甲氧基苯基)-6,7- 双 ((叔丁基二甲基硅基）氧基）庚 -2- 炔 -1- 醇 (11c)。



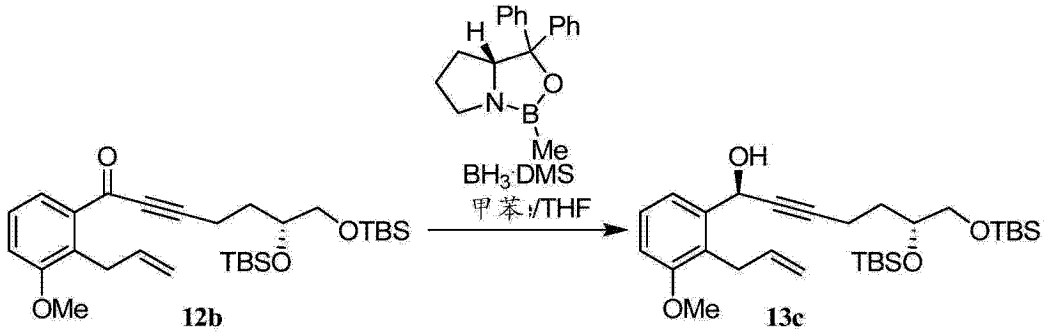
[0363] 用仲丁基锂 (2.20mL,3.12mmol,1.1 当量,存于环己烷中的 1.4M 溶液) 逐滴处理炔烃 5a(1.070g,3.121mmol,1.1 当量) 存于无水 MTBE(11mL) 中的已冷却至 -78℃的溶液且在该温度下在氮下将所得混合物搅拌 30 分钟。然后,逐滴添加醛 10b(500mg,2.83mmol,1.0 当量) 存于 MTBE(4mL) 中的溶液且将反应物缓慢升温至室温。搅拌 17 小时后,藉由添加 10%柠檬酸水溶液 (30mL) 来骤冷反应物且用庚烷 (3×30mL) 萃取。然后用盐水洗涤合并的有机相且浓缩以获得 1.6g 黄色油状物。藉由层析 (0%至 15%乙酸乙酯 / 庚烷梯度) 提供 1.340g(91%) 淡黄色油状标题化合物。11c 的数据 :R_f= 0.60(20% EtOAc/ 庚烷) ;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.35(d,J = 7.91Hz,1H),7.19-7.29(m,1H),6.87(dd,J = 0.88,8.20Hz,1H),5.93-6.08(m,1H),5.64(s,1H),4.90-5.03(m,2H),3.83(s,3H),3.71-3.80(m,1H),3.60-3.70(m,1H),3.50-3.60(m,2H),3.40(dd,J = 6.74,9.96Hz,1H),2.25-2.44(m,2H),2.04(br.s.,1H),1.76-1.90(m,1H),1.60(dtd,J = 6.30,7.67,13.81Hz,1H),0.90(s,9H),0.88(s,9H),0.05(s,12H) ;MS(ESI+)m/z 541.4($M+Na^+$)。

[0364] 实例 14 :(R)-1-(2- 烯丙基 -3- 甲氧基苯基)-6,7- 双 ((叔丁基二甲基硅基) 氧基) 庚 -2- 炔 -1- 酮 (12b)。



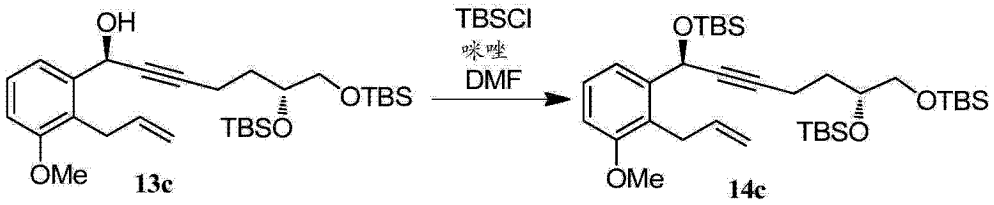
[0365] 将氧化锰 (IV)(869mg,10.0mmol,10.0 当量) 添加至醇 11c(540mg,1.04mmol,1.0 当量) 存于无水二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中且在氮下将混合物搅拌 16 小时。然后经由硅藻土过滤反应物,用庚烷洗涤固体且浓缩滤液以获得 534(99%) 灰白色油状标题化合物。12b 的数据 :R_f= 0.62(正相,20% EtOAc/ 庚烷) ;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.74(dd,J = 1.17,7.81Hz,1H),7.24-7.35(m,1H),7.07(dd,J = 0.78,8.20Hz,1H),5.90-6.06(m,1H),4.86-5.09(m,2H),3.86(s,3H),3.75-3.84(m,3H),3.58(dd,J = 5.27,9.96Hz,1H),3.41(dd,J = 6.84,9.96Hz,1H),2.44-2.66(m,2H),1.87-2.01(m,1H),1.72(dtd,J = 5.86,7.81,13.67Hz,1H),0.90(s,9H),0.89(s,9H),0.08(s,6H),0.06(s,6H) ;MS(ESI+)m/z 517.2($M+H^+$)。

[0366] 实例 15 :(1S,6R)-1-(2- 烯丙基 -3- 甲氧基苯基)-6,7- 双 ((叔丁基二甲基硅基) 氧基) 庚 -2- 炔 -1- 醇 (13c)。



[0367] 在氮下将芳基酮 12b(95.7g,185mmol,1.0 当量）溶解于 THF(1900mL) 中。添加 (R)-(+)-2- 甲基 -CBS- 氧氮杂硼啶 (222mL,222mmol,1.2 当量,存于甲苯中的 1M 溶液）且将所得混合物冷却至 -50℃ ±5℃。然后经 20 分钟逐滴添加硼烷 - 甲基硫复合物 (370mL,370mmol,4.0 当量,存于 THF 中的 2.0M 溶液）。在 -50℃下搅拌 75 分钟后,藉由逐滴添加甲醇 (600mL) 小心地骤冷混合物且随后升温至室温,同时搅拌过夜。将所骤冷混合物冷却至 0℃,用乙酸乙酯 (2000mL) 稀释且用 5％柠檬酸水溶液 (1500mL) 处理。分离各层且用乙酸乙酯 (2×1500mL) 进一步萃取水相。用 14％氯化钠溶液 (1500mL) 洗涤合并的有机相且在减压下浓缩。用庚烷 (2×500mL) 洗脱粗油状物以提供 96.35g 灰白色油状物。认为此材料足够纯而继续向前进行粗制物。13c 的数据 :Rf ＝ 0.58(20％ EtOAc/ 庚烷）；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)d 7.35(dd,J ＝ 1.03,7.76Hz,1H),7.20-7.29(m,1H),6.87(dd,J ＝ 0.88,8.20Hz,1H),6.00(tdd,J ＝ 5.64,10.18,17.21Hz,1H),5.63(br.s.,1H),4.87-5.06(m,2H),3.83(s,3H),3.75(dddd,J ＝ 4.25,5.27,6.66,7.84Hz,1H),3.61-3.69(m,1H),3.51-3.61(m,2H),3.40(dd,J ＝ 6.74,9.96Hz,1H),2.26-2.42(m,2H),2.06(br.s.,1H),1.78-1.90(m,1H),1.60(dtd,J ＝ 5.86,7.95,13.70Hz,1H),0.90(s,9H),0.88(s,9H),0.05(s,12H) ;MS(ESI+)m/z 541.2(M+Na+) ;HPLC, ChiralPak IA 管柱 (4.6×250mm2),5mm ;流速 1.0mL/min,210nm ;流动相庚烷 (99％):2- 丙醇 (1％): 三氟乙酸 (0.1％) ;滞留时间 8.66min(1.2％, (1R,6R)-1-(2- 烯丙基 -3- 甲氧基苯基)-6,7- 双 ((叔丁基二甲基硅基) 氧基) 庚 -2- 炔 -1- 醇),滞留时间 9.48min(98.8％ ,13c)。

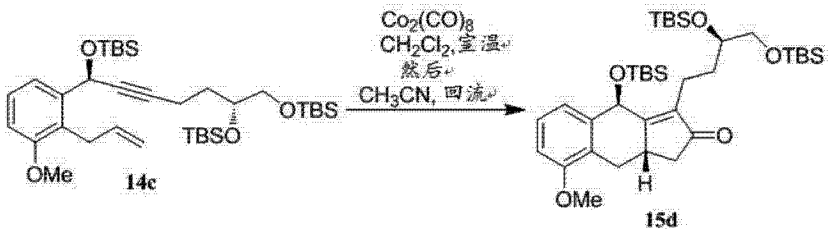
[0368] 实例 16 :(5S,10R)-5-(2- 烯丙基 -3- 甲氧基苯基)-10-((叔丁基二甲基硅基) 氧基)-2,2,3,3,13,13,14,14- 八甲基 -4,12- 二氧杂 -3,13- 二硅杂十五 -6- 炔 (14c)。



[0369] 在氮下将咪唑 (1.732g,25.44mmol,1.2 当量）及叔丁基 (氯) 二甲基硅烷 (3.545g,23.32mmol,1.1 当量）添加至炔醇 13c(11.002g,21.20mmol,1.0 当量）存于无水 DMF 中的 0℃搅拌溶液中且然后将混合物升温至室温。然后藉由添加饱和氯化铵水溶液 (100mL) 及水 (100mL) 来骤冷反应物。用庚烷 (3×200mL) 萃取所得混合物且用水、盐水洗涤合并的有机相，($MgSO_4$) 干燥且浓缩以获得 13.351g(99％) 淡黄色油状标题化合物。认为此材料足够纯而继续向前进行。14c 的数据 :R_f= 0.82(20％ EtOAc/ 庚烷）；^{1}H NMR(400MHz,$CDCL_3$) δ 7.25-7.32(m,1H),7.18-7.25(m,1H),6.82(d,J ＝ 8.20Hz,1H),5.88-

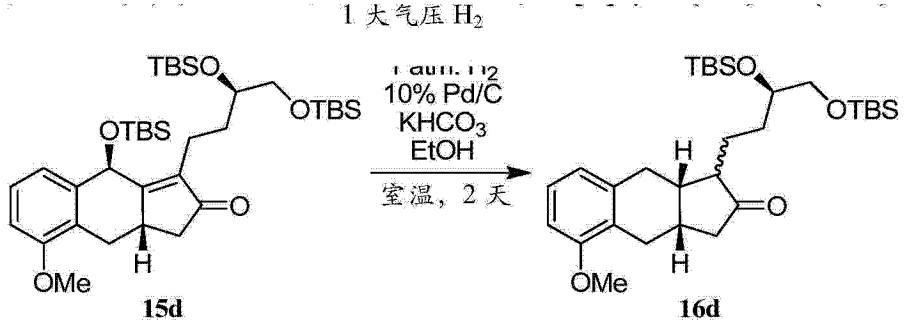
6.04(m,1H),5.58(s,1H),4.88-5.03(m,2H),3.82(s,3H),3.67-3.76(m,1H),3.57-3.66(m,1H),3.46-3.57(m,2H),3.37(dd,J = 6.45,9.96Hz,1H),2.16-2.34(m,2H),1.70-1.85(m,1H),1.47-1.60(m,1H),0.91(s,9H),0.89(s,9H),0.87(s,9H),0.12(s,3H),0.09(s,3H),0.04(s,12H);MS(ESI+)m/z 655.5($M+Na^+$)。

[0370] 实例17:(4R,9aS)-3-((R)-3,4-双((叔丁基二甲基硅基)氧基)丁基)-4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-8-甲氧基-9,9a-二氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2(4H)-酮(15d)。



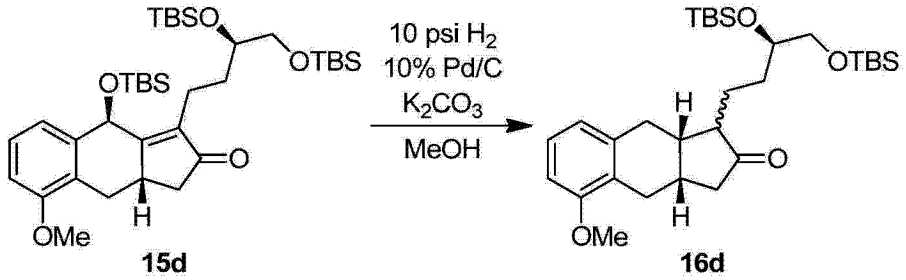
[0371] 将羰基钴(7.197g,21.05mmol,1.0当量)添加至化合物14c(13.326g,21.05mmol,1.0当量)存于无水二氯甲烷中的溶液中且在室温下在氮下将反应物搅拌2小时以形成钴-炔烃络合物。然后藉由旋转蒸发浓缩反应物,将残余物溶解于无水乙腈中且将混合物加热至回流并搅拌18小时。然后将反应物冷却至室温,经由硅藻土过滤,且用若干份丙酮洗涤沉淀。浓缩滤液以获得14.9g琥珀色油状物。藉由层析(0%至20%乙酸乙酯/庚烷梯度)提供13.803g(99%)无色油状标题化合物。15d的数据:R_f=0.57(20% EtOAc/庚烷);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.24(t,J = 7.91Hz,1H),6.91(d,J = 7.62Hz,1H),6.79(d,J = 7.91Hz,1H),5.51(s,1H),3.83(s,3H),3.61-3.71(m,1H),3.30-3.59(m,4H),2.70(dd,J = 6.45,18.75Hz,1H),2.35-2.48(m,1H),2.10-2.32(m,3H),1.57(td,J = 7.58,15.01Hz,2H),0.91(s,9H),0.88(s,9H),0.82(s,9H),0.00-0.14(m,18H);MS(ESI+)m/z 683.4($M+Na^+$)。

[0372] 实例18a:(3aS,9aS)-1-((R)-3,4-双((叔丁基二甲基硅基)氧基)丁基)-5-甲氧基-3a,4,9,9a-四氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2(3H)-酮(16d)。



[0373] 向三环烯酮15d(14.86g,22.48mmol,1.0当量)存于无水甲醇(225mL)中的溶液添加无水碳酸氢钾(743mg,5% w/w)及10% Pd/C(3.715g,50%润湿,25% w/w)且用氢气球氢化混合物,同时在室温下搅拌64小时。然后经由硅藻土过滤反应混合物,用若干份乙醇洗涤残余物,且浓缩滤液以获得黄色油状物。与庚烷一起研磨,形成少量沉淀,过滤掉该沉淀,且浓缩滤液以获得12.5g黄色黏性油状物。藉由层析(0%至10%乙酸乙酯/庚烷梯度)提供10.998g(92%)灰白色油状标题化合物。16d的数据:R_f=0.47(20% EtOAc/庚烷);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.11(t,J = 7.81Hz,1H),6.71(d,J = 8.20Hz,2H),3.84(s,3H),3.62-3.76(m,1H),3.52-3.61(m,1H),3.43(dd,J = 6.84,9.96Hz,1H),2.10-3.08(m,8H),1.19-2.04(m,5H),0.91(d,J = 8.98Hz,18H),0.01-0.18(m,12H);MS(ESI+)m/z 533.2($M+H^+$)。

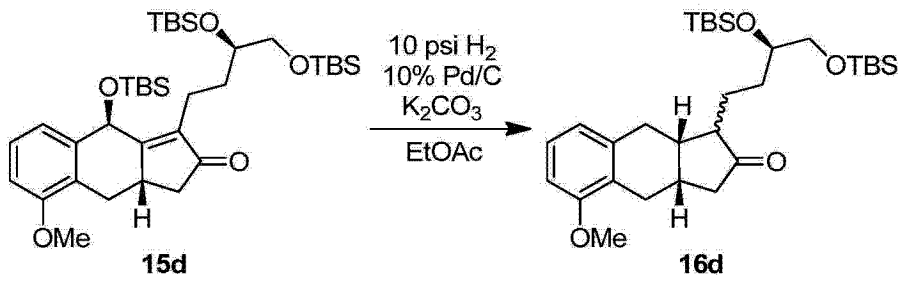
[0374] 实例 18b :(3aS,9aS)-1-((R)-3,4- 双 ((叔丁基二甲基硅基) 氧基) 丁基)-5- 甲氧基 -3a,4,9,9a- 四氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -2(3H)- 酮 (16d)。



15d 16d

[0375] 向三环烯酮 15d(1.0g,mmol,1.0 当量) 存于甲醇 (10mL) 中的溶液添加无水碳酸钾 (53mg,5% w/w) 及 10% Pd/C(100mg,50% 润湿,10% w/w) 且在 10psi 氢气下氢化混合物,同时在室温下搅拌约 18 小时。然后经由硅藻土过滤反应混合物,用若干份 MTBE 洗涤残余物,且浓缩滤液以获得黄色油状物。与 MTBE 一起研磨,形成少量沉淀,过滤掉该沉淀,且浓缩滤液以获得 0.98g 黄色黏性油状物。认为此材料足够纯而继续向前进行,但经纯化用于分析特征。藉由层析 (0% 至 2.5% 乙酸乙酯 / 庚烷) 提供 0.711g(88%) 无色黏性油状标题化合物。16d 的数据 :R_f= 0.64(20% EtOAc/ 庚烷) ;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.11(t,J = 7.81Hz,1H),6.71(d,J = 8.20Hz,2H),3.84(s,3H),3.62-3.76(m,1H),3.52-3.61(m,1H),3.43(dd,J = 6.84,9.96Hz,1H),2.10-3.08(m,8H),1.19-2.04(m,5H),0.91(d,J = 8.98Hz,18H),0.01-0.18(m,12H) ;MS(ESI+)m/z 533.2($M+H^+$)。

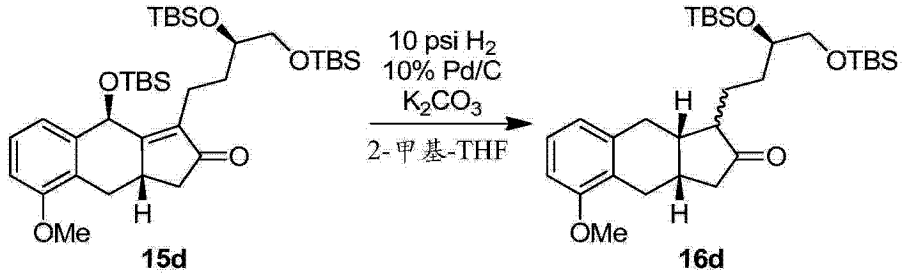
[0376] 实例 18c :(3aS,9aS)-1-((R)-3,4- 双 ((叔丁基二甲基硅基) 氧基) 丁基)-5- 甲氧基 -3a,4,9,9a- 四氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -2(3H)- 酮 (16d)。



15d 16d

[0377] 向三环烯酮 15d(500mg,0.756mmol,1.0 当量) 存于乙酸乙酯 (7.5mL) 中的溶液添加无水碳酸钾 (25mg,5% w/w) 及 10% Pd/C(75mg,50% 润湿,15% w/w)。在 10psi 氢气下氢化混合物,同时在室温下在 Parr 烧瓶中振荡 24 小时。然后向反应物装填额外 10% Pd/C(75mg,50% 润湿,15% w/w),且在 10psi 氢气下氢化同时在室温下在 Parr 烧瓶中再振荡 24 小时。此时 TLC 显示反应完全且经由硅藻土过滤,用若干份乙酸乙酯洗涤残余物,并浓缩滤液以获得 404mg 浅黄色油状物。藉由层析 (0% 至 5% 乙酸乙酯 / 庚烷梯度) 提供 290mg(72%) 无色黏性油状标题化合物。16d 的数据 :R_f= 0.47(20% EtOAc/ 庚烷) ;^{1}H NMR(400MHz, 氯仿 -d) δ 7.11(t,J = 7.81Hz,1H),6.71(d,J = 8.20Hz,2H),3.84(s,3H),3.62-3.76(m,1H),3.52-3.61(m,1H),3.43(dd,J = 6.84,9.96Hz,1H),2.10-3.08(m,8H),1.19-2.04(m,5H),0.91(d,J = 8.98Hz,18H),0.01-0.18(m,12H) ;MS(ESI+)m/z 533.2($M+H^+$)。

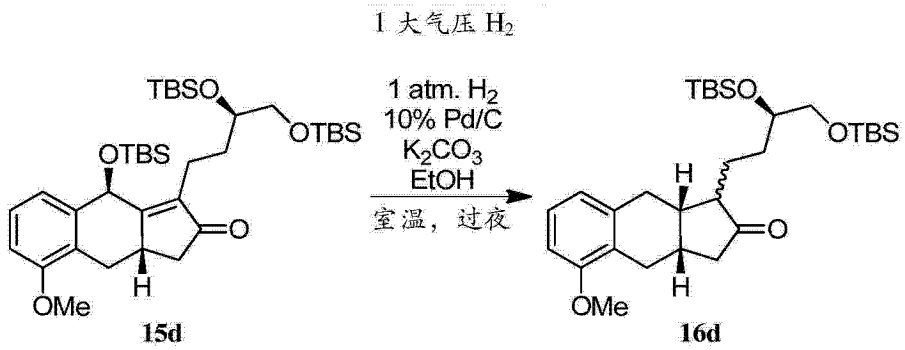
[0378] 实例 18d :(3aS,9aS)-1-((R)-3,4- 双 ((叔丁基二甲基硅基) 氧基) 丁基)-5- 甲氧基 -3a,4,9,9a- 四氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -2(3H)- 酮 (16d)。



15d 16d

[0379] 向三环烯酮15d(1.000g,1.513mmol,1.0当量)存于2-甲基四氢呋喃(15mL)中的溶液添加无水碳酸钾(50mg,5% w/w)及10% Pd/C(150mg,50%润湿,10% w/w)且在10psi氢气下氢化混合物,同时在室温下搅拌约18小时。任何然后向反应物装填额外10% Pd/C(150mg,50%润湿,15% w/w),且在10psi氢气下氢化,同时在室温下搅拌约23小时。此时TLC显示反应完全且经由硅藻土过滤,用若干份乙酸乙酯洗涤残余物,并浓缩滤液以获得984mg浅黄色油状物。藉由层析(0%至5%乙酸乙酯/庚烷梯度)提供507mg(63%)无色黏性油状标题化合物。16d的数据:R_f= 0.47(20% EtOAc/庚烷);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.11(t,J = 7.81Hz,1H),6.71(d,J = 8.20Hz,2H),3.84(s,3H),3.62-3.76(m,1H),3.52-3.61(m,1H),3.43(dd,J = 6.84,9.96Hz,1H),2.10-3.08(m,8H),1.19-2.04(m,5H),0.91(d,J = 8.98Hz,18H),0.01-0.18(m,12H);MS(ESI+)m/z 533.2($M+H^+$)。

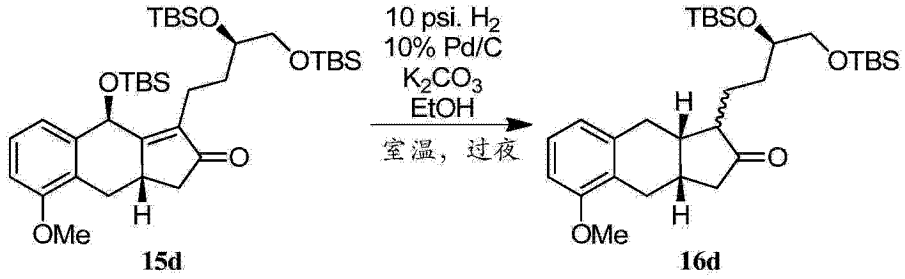
[0380] 实例18e:(3aS,9aS)-1-((R)-3,4-双((叔丁基二甲基硅基)氧基)丁基)-5-甲氧基-3a,4,9,9a-四氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2(3H)-酮(16d)。



15d 16d

[0381] 向三环烯酮15d(1.465g,2.216mmol,1.0当量)存于无水甲醇(225mL)中的溶液添加无水碳酸钾(126mg,8.5% w/w)及10% Pd/C(225mg,50%润湿,15% w/w)且在氢气大气压力下氢化混合物,同时在室温下搅拌过夜。然后经由硅藻土过滤反应混合物,用若干份乙醇洗涤残余物,且浓缩滤液以获得黄色油状物。与庚烷一起研磨,形成少量沉淀,过滤掉该沉淀,且浓缩滤液以获得黄色黏性油状物。将粗油状物溶解于乙醇(15mL)中且将DI水(7mL)缓慢添加至搅拌溶液中。过滤白色固体且用乙醇与DI水的1:1混合物洗涤。在真空下将固体干燥过夜以提供985mg(83%)白色固体状标题化合物。16d的数据:R_f= 0.47(20% EtOAc/庚烷);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.11(t,J = 7.81Hz,1H),6.71(d,J = 8.20Hz,2H),3.84(s,3H),3.62-3.76(m,1H),3.52-3.61(m,1H),3.43(dd,J = 6.84,9.96Hz,1H),2.10-3.08(m,8H),1.19-2.04(m,5H),0.91(d,J = 8.98Hz,18H),0.01-0.18(m,12H);MS(ESI+)m/z533.2($M+H^+$)。

[0382] 实例18f:(3aS,9aS)-1-((R)-3,4-双((叔丁基二甲基硅基)氧基)丁基)-5-甲氧基-3a,4,9,9a-四氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2(3H)-酮(16d)。

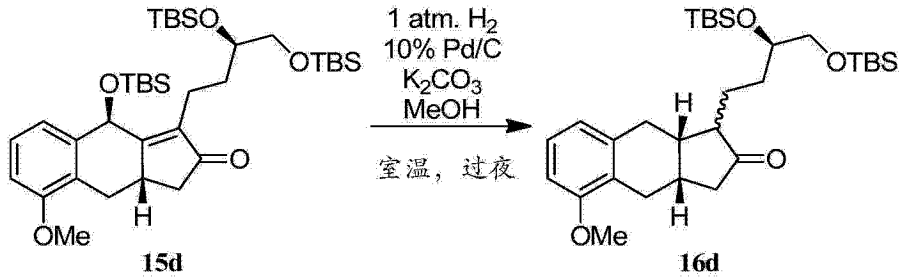


15d 16d

[0383] 向三环烯酮 15d(1.425g,2.155mmol,1.0 当量）存于无水甲醇 (225mL) 中的溶液添加无水碳酸钾 (116mg,8% w/w) 及 10% Pd/C(220mg,50%润湿,15% w/w) 且在 10psi 氢气下氢化混合物,同时在室温下搅拌过夜。然后经由硅藻土过滤反应混合物,用若干份乙醇洗涤残余物,且浓缩滤液以获得黄色油状物。与庚烷一起研磨,形成少量沉淀,过滤掉该沉淀,且浓缩滤液以获得黄色黏性油状物。将粗油状物溶解于乙醇 (15mL) 中且将 DI 水 (7mL) 缓慢添加至搅拌溶液中。过滤白色固体且用乙醇与 DI 水的 1:1 混合物洗涤。在真空下将固体干燥过夜以提供 1.51g(91%) 白色固体状标题化合物。16d 的数据 :R_f= 0.47(20% EtOAc/ 庚烷) ;^{1}H NMR(400MHz, 氯仿 -d) δ 7.11(t, J = 7.81Hz, 1H), 6.71(d, J = 8.20Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.62-3.76(m, 1H), 3.52-3.61(m, 1H), 3.43(dd, J = 6.84, 9.96Hz, 1H), 2.10-3.08(m, 8H), 1.19-2.04(m, 5H), 0.91(d, J = 8.98Hz, 18H), 0.01-0.18(m, 12H) ;MS(ESI+) m/z 533.2($M+H^+$)。

[0384] 实例 18g :(3aS,9aS)-1-((R)-3,4- 双 ((叔丁基二甲基硅基) 氧基) 丁基)-5- 甲氧基 -3a,4,9,9a- 四氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -2(3H)- 酮 (16d)。

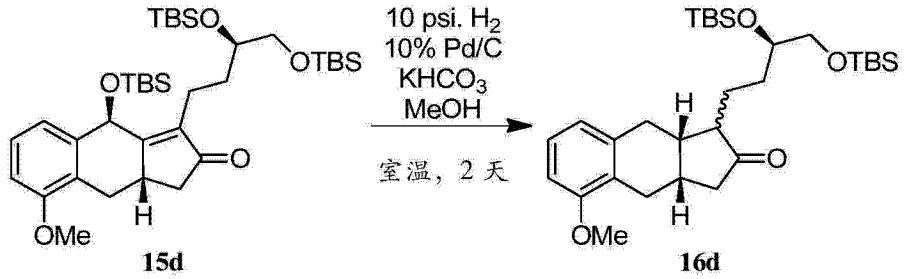
1 大气压 H_2



15d 16d

[0385] 向三环烯酮 15d(2.0g,3.0mmol,1.0 当量）存于甲醇 (15mL) 中的溶液添加无水碳酸钾 (141mg,7% w/w) 及 10% Pd/C(294mg,50%润湿,15% w/w) 且在氢气大气压力下氢化混合物,同时在室温下搅拌过夜。然后经由硅藻土过滤反应物,用若干份甲醇洗涤残余物,且浓缩滤液以获得黄色油状物。与庚烷一起研磨,形成少量沉淀,过滤掉该沉淀。浓缩滤液以获得黄色黏性油状物。藉由层析 (0%至 3%乙酸乙酯 / 庚烷梯度) 提供 1.51g(94%) 白色固体状标题化合物。16d 的数据 :R_f= 0.47(20% EtOAc/ 庚烷) ;^{1}H NMR(400MHz, 氯仿 -d) δ 7.11(t, J = 7.81Hz, 1H), 6.71(d, J = 8.20Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.62-3.76(m, 1H), 3.52-3.61(m, 1H), 3.43(dd, J = 6.84, 9.96Hz, 1H), 2.10-3.08(m, 8H), 1.19-2.04(m, 5H), 0.91(d, J = 8.98Hz, 18H), 0.01-0.18(m, 12H) ;MS(ESI+)m/z533.2($M+H^+$)。

[0386] 实例 18h :(3aS,9aS)-1-((R)-3,4- 双 ((叔丁基二甲基硅基) 氧基) 丁基)-5- 甲氧基 -3a,4,9,9a- 四氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -2(3H)- 酮 (16d)。



15d 16d

[0387] 向三环烯酮 15d(1.42g,2.15mmol,1.0 当量）存于甲醇 (15mL) 中的溶液添加无水碳酸钾 (110mg,8% w/w) 及 10% Pd/C(220mg,50%润湿,15% w/w) 且在 10psi 氢气下氢化混合物,同时在室温下搅拌 24 小时。然后向反应物装填额外无水碳酸氢钾 (110mg,8% w/w) 及 10% Pd/C(220mg,50%润湿,15% w/w) 且在 10psi 氢气下氢化,同时在室温下搅拌约 24 小时。然后经由硅藻土过滤反应物,用若干份甲醇洗涤残余物,且浓缩滤液以获得黄色油状物。与庚烷一起研磨,形成少量沉淀,过滤掉该沉淀,且浓缩滤液以获得 12.5g 黄色黏性油状物。藉由层析 (0%至 10%乙酸乙酯 / 庚烷梯度）提供 722mg(63%）灰白色油状标题化合物。16d 的数据 :R_f= 0.47(20% EtOAc/ 庚烷）;^{1}H NMR(400MHz, 氯仿 -d) δ 7.11(t,J = 7.81Hz,1H),6.71(d,J = 8.20Hz,2H),3.84(s,3H),3.62-3.76(m,1H),3.52-3.61(m,1H),3.43(dd,J = 6.84,9.96Hz,1H),2.10-3.08(m,8H),1.19-2.04(m,5H),0.91(d,J = 8.98Hz,18H),0.01-0.18(m,12H) ;MS(ESI+)m/z 533.2($M+H^+$)。

[0388] 实例 18i-18s :(3aS,9aS)-1-((R)-3,4- 双 ((叔丁基二甲基硅基）氧基）丁基)-5- 甲氧基 -3a,4,9,9a- 四氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -2(3H)- 酮 (16d)

[0389] 使用 10% Pd/C(50%润湿）催化剂及表 1 中所提供的其他反应条件氢化三环烯酮 15d 以产生酮 16d :

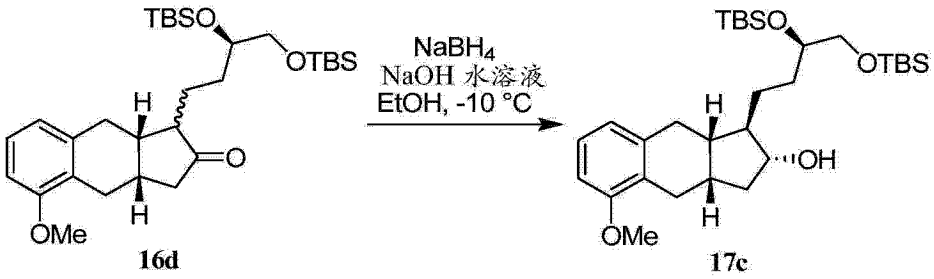
[0390] 表 1 :用于氢化三环烯酮 15d 的反应条件。

实例编号	催化剂	碱（wt %）	溶剂	H_2压力	%产率 16d

实例编号	催化剂	碱（wt %）	溶剂	H_2压力	%产率 16d
i	15 wt %	K_2CO_3（5）	MeOH	10 psi	76
j	15 wt %（×2）	K_2CO_3（5）	EtOAc	10 psi	72
k	15 wt %（×2）	K_2CO_3（5）	THF	10 psi	102
l	15 wt %（×2）	K_2CO_3（5）	THF	10 psi	100
m	15 wt %	$KHCO_3$（2 × 7.7）	MeOH	10 psi	63
n	15 wt %	$KHCO_3$（2 × 7.7）	MeOH	大气压	79
o	15 wt %	$KHCO_3$（8.2）	EtOH	10 psi	83
p	15 wt %	$KHCO_3$（7.4）	EtOH	大气压	54
q	15 wt %（×2）	K_2CO_3（5）	2-Me-THF	10 psi	63
r	15 wt %	K_2CO_3（5）	EtOH	10 psi	64

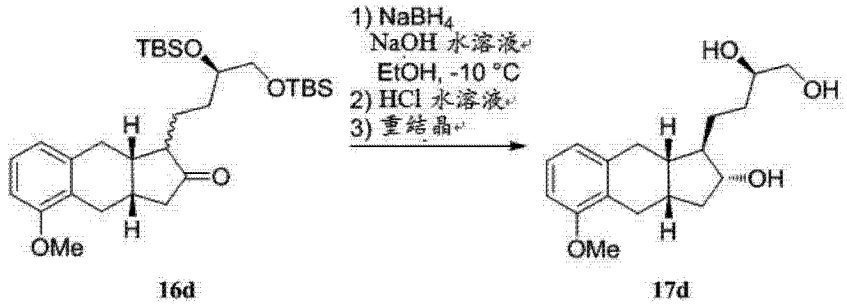
实例编号	催化剂	碱（wt %）	溶剂	H_2压力	%产率 16d
s	15 wt %（×2）	$KHCO_3$（5）	EtOH	10 psi	87

[0391] 实例 19a：(1R,2R,3aS,9aS)-1-((R)-3,4- 双（（叔丁基二甲基硅基）氧基）丁基)-5- 甲氧基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -2- 醇 (17c)。



[0392] 将氢氧化钠（存于 28mL 水中的 5.492g，存于水中的 20％溶液，10 当量）添加至酮 16d(7.318g，13.73mmol，1.0 当量）存于无水乙醇中的 -10℃溶液中且在氮下将反应物搅拌 30 分钟。然后，一次性添加硼氢化钠 (545mg，14.42mmol，1.05 当量）且边搅拌边将反应物于 -10℃下维持 1 小时。此时，再添加 1 份硼氢化钠 (545mg，14.42mmol，1.05 当量）且在 -10℃下将反应物搅拌 17 小时。然后藉由添加冰乙酸 (10mL) 小心地骤冷反应物，获得 pH 为 6。用盐水 (200mL) 稀释此反应物且升温至室温。用庚烷 (3×200mL) 萃取混合物，($MgSO_4$) 干燥合并的有机相且浓缩以获得黄色油状物。藉由层析 (0％至 15％乙酸乙酯 / 庚烷梯度）提供 5.359g(73％）无色黏性油状标题化合物。17c 的数据：R_f＝0.53(20％ EtOAc/ 庚烷）；^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 7.11(t，J ＝ 7.91Hz，1H)，6.76(dd，J ＝ 2.78，7.76Hz，2H)，3.82(s，3H)，3.62-3.78(m，2H)，3.51-3.60(m，1H)，3.39-3.49(m，1H)，2.70-2.87(m，2H)，2.48(ddd，J ＝ 6.59，11.35，14.57Hz，2H)，2.12-2.31(m，2H)，1.84-1.97(m，1H)，1.44-1.80(m，5H)，1.22-1.32(m，1H)，1.10-1.22(m，1H)，0.91(s，18H)，0.01-0.16(m，12H)；MS(ESI+) m/z 557.5($M+Na^+$)。

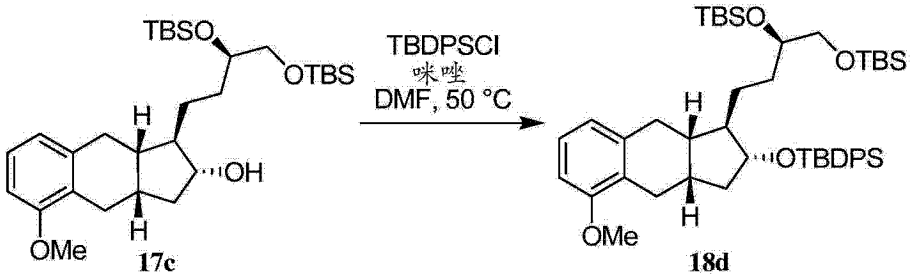
[0393] 实例 19b：(R)-4-((1R,2R,3aS,9aS)-2- 羟基 -5- 甲氧基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -1- 基）丁烷 -1,2- 二醇 (17d)。



[0394] 将氢氧化钠（存于 3.2mL 水中的 648mg，存于水中的 20％溶液，16.2mmol，10 当量）添加至酮 16d(864mg，1.62mmol，1.0 当量）存于无水乙醇中的 -10℃溶液中且在氮

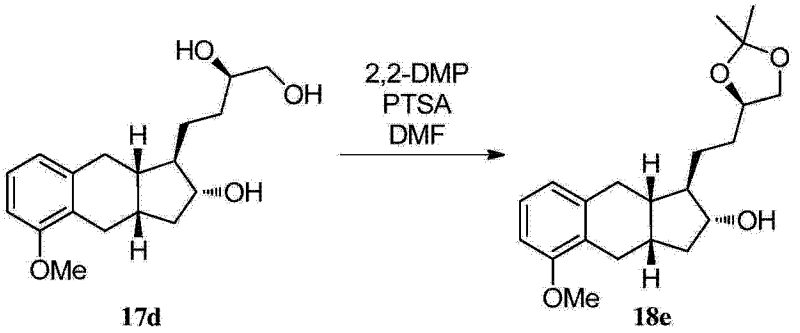
下将反应物搅拌 30 分钟。然后，一次性添加硼氢化钠 (68mg，1.80mmol，1.1 当量）且边搅拌边将反应物于 -10℃下维持 1 小时。此时，再添加 1 份硼氢化钠 (68mg，1.80mmol，1.1 当量）且在 -10℃下将反应物搅拌 17 小时。然后藉由添加 3N HCl 水溶液 (10mL) 小心地骤冷反应物直至 pH 为约 1，将反应物升温至室温且搅拌 2 小时直至均质。藉由旋转蒸发浓缩此反应物以去除乙醇，用盐水 (10mL) 稀释且用 10％乙醇 / 乙酸异丙基酯溶液 (3×20mL) 萃取所得白色浆液。(Na_2SO_4) 干燥合并的有机相且浓缩以获得 530mg 灰白色固体。藉由于回流乙酸乙酯 (10mL) 中溶解重结晶粗产物且冷却至室温，获得 432mg(87％）白色固体状标题化合物。17d 的数据 :R_f= 0.18(100％ EtOAc)；^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 7.07(t, J = 7.87Hz, 1H), 6.80(d, J = 8.42Hz, 1H), 6.74(d, J = 7.32Hz, 1H), 4.48(d, J = 5.49Hz, 1H), 4.44(t, J = 5.31Hz, 1H), 4.37(d, J = 4.39Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.40-3.53(m, 1H), 3.36-3.40(m, 1H), 3.22-3.32(m, 2H), 2.64(ddd, J = 6.59, 8.51, 14.56Hz, 2H), 2.32-2.47(m, 2H), 2.03-2.19(m, 1H), 1.87-2.00(m, 1H), 1.71-1.84(m, 1H), 1.60-1.71(m, 1H), 1.46-1.60(m, 1H), 1.22-1.40(m, 2H), 1.01-1.14(m, 1H), 0.84-1.01(m, 1H) ;MS(ESI+)m/z 329.2(M+Na^+)。

[0395] 实例 20a :(R)-5-(2-((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-((叔丁基二苯基硅基）氧基)-5- 甲氧基 -2, 3, 3a, 4, 9, 9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -1- 基）乙基)-2, 2, 3, 3, 8, 8, 9, 9- 八甲基 -4, 7- 二氧杂 -3, 8- 二硅杂癸烷 (18d)。



[0396] 在氮下将咪唑 (1.017g，14.94mmol，1.5 当量）及叔丁基 (氯）二苯基硅烷 (3.557g，12.94mmol，1.3 当量）添加至醇 17c(5.326g，9.957mmol，1.0 当量）存于无水 DMF 中的搅拌溶液中，且然后将混合物升温至 50℃并保持 40 小时。然后藉由添加饱和氯化铵水溶液 (100mL) 骤冷反应物且用庚烷 (3×100mL) 萃取。用水、盐水洗涤合并的有机相且浓缩以获得淡黄色油状物。藉由层析 (0％至 10％乙酸乙酯 / 庚烷梯度）提供 7.186g(93％）无色黏性油状标题化合物。18d 的数据 :R_f= 0.74(20％ EtOAc/ 庚烷)；^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.67(dd, J = 6.77, 14.46Hz, 4H), 7.30-7.49(m, 6H), 7.11(t, J = 7.69Hz, 1H), 6.69-6.83(m, 2H), 3.73-3.88(m, 4H, 含有 s, 3H, 3.79), 3.53-3.65(m, 1H), 3.43-3.52(m, 1H), 3.32-3.43(m, 1H), 2.92(dd, J = 6.23, 14.65Hz, 1H), 2.77(dd, J = 5.86, 14.28Hz, 1H), 2.52(dd, J = 8.79, 14.28Hz, 1H), 2.28(dd, J = 8.42, 14.65Hz, 1H), 1.96(sxt, J = 8.06Hz, 1H), 1.48-1.83(m, 5H), 1.14-1.45(m, 3H), 1.03(s, 9H), 0.90(d, J = 4.03Hz, 18H), 0.06(t, J = 3.30Hz, 12H)。

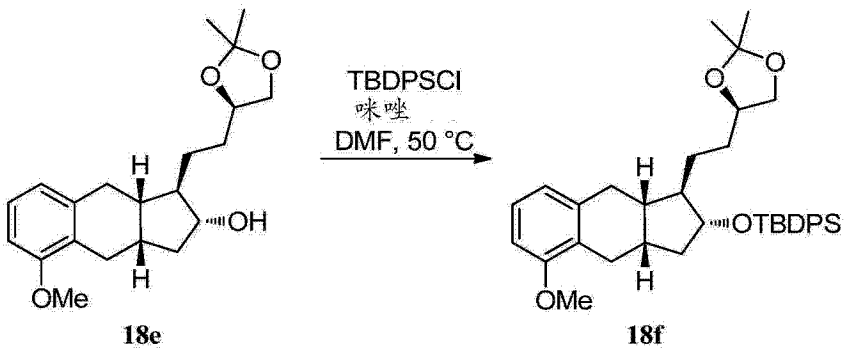
[0397] 实例 20b :(1R, 2R, 3aS, 9aS)-1-(2-((R)-2, 2- 二甲基 -1, 3- 二氧戊环 -4- 基）乙基)-5- 甲氧基 -2, 3, 3a, 4, 9, 9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -2- 醇 (18e)。



17d 18e

[0398] 在氮下将 PTSA·H_2O(15mg,0.082mmol,0.05 当量）添加至 17d(500mg,1.53mmol,1.0 当量）及 2,2-二甲氧基丙烷 (0.40mL,3,2mmol,2.0 当量）存于无水 DMF(5mL) 中的溶液中，且在室温下将混合物搅拌 22 小时。然后藉由添加饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 骤冷反应物，用水 (5mL) 稀释且用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机相，($MgSO_4$) 干燥且浓缩以获得 997mg 浅棕色油状物。藉由层析 (25％至 60％乙酸乙酯 / 庚烷梯度）提供 529mg(94％）无色油状标题化合物。18a 的数据：R_f= 0.32(50％ EtOAc/庚烷）；^{1}H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.10(t,J = 7.87Hz,1H),6.76(t,J = 8.24Hz,2H),3.96-4.17(m,2H),3.80(s,3H),3.64-3.75(m,1H),3.53(t,J = 7.51Hz,1H),2.76(ddd,J = 6.23,12.27,14.46Hz,2H),2.41-2.59(m,2H),2.19-2.33(m,1H),2.09-2.19(m,1H),2.05(s,1H),1.56-1.95(m,4H),1.44-1.55(m,1H),1.42(s,3H),1.37(s,3H),1.21-1.32(m,1H),1.06-1.19(m,1H)；MS(ESI+)m/z369.1($M+Na^+$)。

[0399] 实例 20c：叔丁基 (((1R,2R,3aS,9aS)-1-(2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基）乙基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并 [b] 萘-2-基）氧基）二苯基硅烷 (18f)。

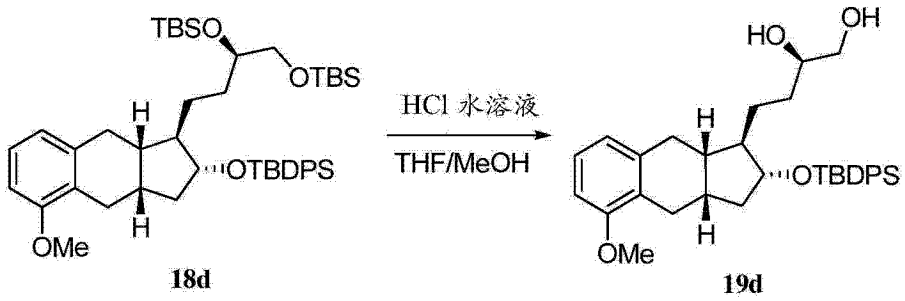


18e 18f

[0400] 在氮下将咪唑 (145mg,2.13mmol,1.4 当量）及叔丁基（氯）二苯基硅烷 (501mg,1.82mmol,1.2 当量）添加至醇 18e(526mg,1.52mmol,1.0 当量）存于无水 DMF(7.5mL) 中的搅拌溶液中，且然后将混合物升温至 50℃并保持 19 小时。然后用水 (10mL) 骤冷反应物且用庚烷 (3×10mL) 萃取。用 14％氯化钠水溶液洗涤合并的有机相且浓缩以获得 989mg 浅黄色油状物。藉由层析 (0％至 10％乙酸乙酯 / 庚烷梯度）提供 882mg(99％）无色油状标题化合物。18f 的数据：R_f= 0.55(20％ EtOAc/庚烷）；^{1}H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.69(dt,J = 6.59,17.21Hz,4H),7.32-7.49(m,6H),7.12(t,J = 7.69Hz,1H),6.77(t,J = 8.06Hz,2H),3.89-3.99(m,2H),3.72-3.84(m,4H),3.25-3.43(m,1H),2.89(dd,J = 6.23,14.65Hz,1H),2.75(dd,J = 6.23,14.28Hz,1H),2.51(dd,J = 8.24,14.10Hz,1H),2.34(dd,J = 8.06,14.65Hz,1H),1.48-2.08(m,7H),1.24-1.46(m,7H)

,1.18(td,J = 4.94,9.89Hz,1H),1.04(s,9H)。

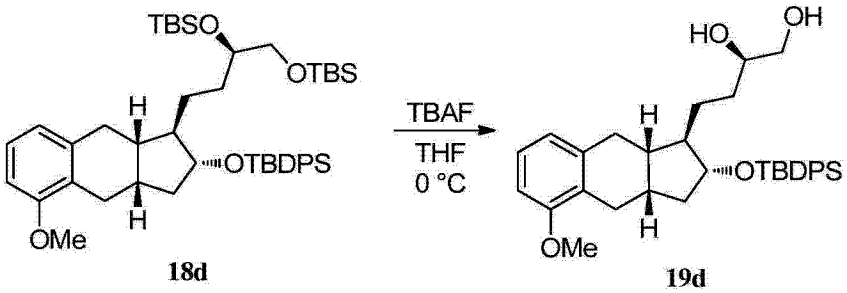
[0401] 实例 21a:(R)-4-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-1-基)丁烷-1,2-二醇(19d)。



18d 19d

[0402] 将 3N 盐酸水溶液(10mL)添加至 TBDMS 醚 18d(4.411g,5.704mmol,1.0 当量)存于 THF(30mL)及 MeOH(10mL)中的溶液中且在室温下将反应物搅拌 27 小时。然后浓缩反应物以去除有机溶剂,用水(50mL)稀释,且用 EtOAc(3×100mL)萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤合并的有机相,(Na_2SO_4)干燥且浓缩以获得多泡油状物。藉由层析(20%至 80%乙酸乙酯/庚烷梯度)提供 1.982g(64%)松散白色固体状标题化合物。19d 的数据:R_f= 0.26(40% EtOAc/庚烷);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.60-7.76(m,4H),7.32-7.49(m,6H),7.12(t,J = 7.78Hz,1H),6.77(t,J = 7.78Hz,2H),3.72-3.85(m,4H,含有 s,3H,3.80),3.48-3.59(m,2H),3.27-3.39(m,1H),2.90(dd,J = 6.13,14.74Hz,1H),2.74(dd,J = 6.04,14.10Hz,1H),2.50(dd,J = 8.24,14.10Hz,1H),2.34(dd,J = 7.78,14.74Hz,1H),1.84-2.08(m,2H),1.80(s,2H),1.72(td,J = 8.03,16.34Hz,1H),1.48-1.62(m,2H),1.15-1.46(m,4H),1.04(s,9H);MS(ESI+)m/z 567.5($M+Na^+$)。

[0403] 实例 21b:(R)-4-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-1-基)丁烷-1,2-二醇(19d)。

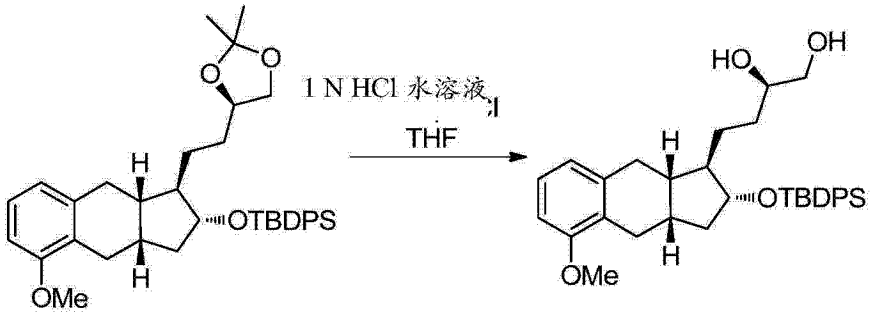


18d 19d

[0404] 将四-正丁基氟化铵(2.75mL,2.75mmol,2.0 当量,存于 THF 中的 1.0M 溶液)添加至 TBDMS 醚 18d(1.053g,1.362mmol,1.0 当量)存于 THF(10mL)中的冰冷溶液中且在 0℃下将反应物搅拌 3 小时。然后用饱和氯化铵水溶液(10mL)骤冷反应物,用水(10mL)稀释且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。(Na_2SO_4)干燥合并的有机相且浓缩以获得 1.03g 黄色油状物。藉由层析(30%至 100%乙酸乙酯/庚烷梯度)提供 616mg(83%)白色多泡固体状标题化合物。19d 的数据:R_f= 0.26(40% EtOAc/庚烷);^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.60-7.76(m,4H),7.32-7.49(m,6H),7.12(t,J = 7.78Hz,1H),6.77(t,J = 7.78Hz,2H),3.72-3.85(m,4H,含有 s,3H,3.80),3.48-3.59(m,2H),3.27-3.39(m,1H),2.90(dd,J = 6.13,14.74Hz,1H),2.74(dd,J = 6.04,14.10Hz,1H),2.50(dd,J = 8.24,14.10Hz,1H),2.34(dd,J = 7.78,14.74Hz,1H),1.84-2.08(m,2H),1.80(s,2H),1.72

(td, J = 8.03, 16.34Hz, 1H), 1.48-1.62(m, 2H), 1.15-1.46(m, 4H), 1.04(s, 9H) ;MS(ESI+) m/z 567.3(M+Na$^+$)。

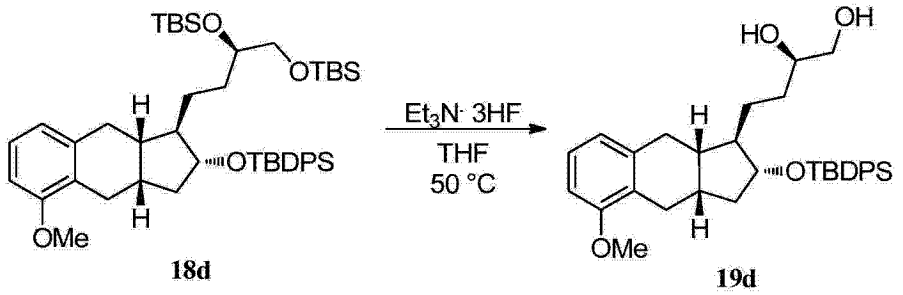
[0405] 实例 21c :(R)-4-((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-5-甲氧基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-1-基)丁烷-1, 2-二醇(19d)。



18f 19d

[0406] 将盐酸水溶液(10mL, 1N 溶液)添加至缩丙酮 18f(1.015g, 1.735mmol, 1.0 当量)存于 THF(10mL)中的溶液中且在室温下将反应物搅拌 46 小时。然后用 14%氯化钠水溶液(20mL)稀释反应物且用乙酸异丙基酯(3×20mL)萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)、14%氯化钠水溶液(40mL)洗涤合并的有机相, (Na_2SO_4)干燥且浓缩以获得 1.066g 无色油状物。藉由层析(40%至 100%乙酸乙酯/庚烷梯度)提供 670mg(71%)多泡白色固体状标题化合物。19d 的数据 :R_f= 0.31(50% EtOAc/庚烷) ; ^{1}H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.58-7.81(m, 4H), 7.31-7.51(m, 6H), 7.11(t, J = 7.91Hz, 1H), 6.77(t, J = 7.62Hz, 2H), 3.73-3.85(m, 4H, 含有 s, 3H, 3.80), 3.47-3.62(m, 2H), 3.27-3.40(m, 1H), 2.90(dd, J = 6.15, 14.65Hz, 1H), 2.74(dd, J = 6.15, 14.06Hz, 1H), 2.50(dd, J = 8.20, 14.06Hz, 1H), 2.34(dd, J = 7.91, 14.65Hz, 1H), 1.83-2.09(m, 2H), 1.64-1.82(m, 3H), 1.48-1.62(m, 2H), 1.14-1.46(m, 4H), 0.96-1.11(m, 9H) ;MS(ESI+)m/z 567.2(M+Na$^+$)。

[0407] 实例 21d :(R)-4-((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-5-甲氧基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-1-基)丁烷-1, 2-二醇(19d)。

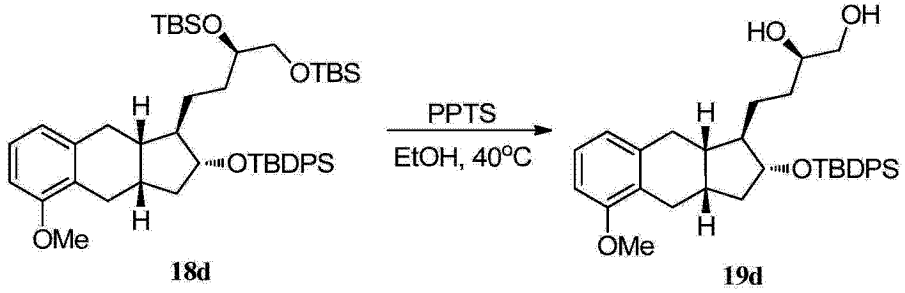


18d 19d

[0408] 在氮下边搅拌边将三乙胺三氢氟酸盐(0.16mL, 0.98mmol, 3.0 当量)添加至 TBDMS 醚 18d(253mg, 0.327mmol, 1.0 当量)存于 THF(2mL)中的冰冷溶液中。然后将反应物升温至 50℃且保持 18 小时, 此时 TLC 显示反应完成。用饱和氯化铵水溶液(2mL)骤冷反应物, 用水(2mL)稀释且用乙酸乙酯(3×4mL)萃取。(Na_2SO_4)干燥合并的有机相且浓缩以获得 172mg 黄色油状物。藉由层析(30%至 100%乙酸乙酯/庚烷梯度)提供 99mg(58%)白色多泡固体状标题化合物。19d 的数据 :R_f= 0.26(40% EtOAc/庚烷) ; ^{1}H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.60-7.76(m, 4H), 7.32-7.49(m, 6H), 7.12(t, J = 7.78Hz, 1H), 6.77(t, J = 7.78Hz, 2H), 3.72-3.85(m, 4H, 含有 s, 3H, 3.80), 3.48-3.59(m, 2H), 3.27-3.39(m, 1

H), 2.90(dd, J = 6.13, 14.74Hz, 1H), 2.74(dd, J = 6.04, 14.10Hz, 1H), 2.50(dd, J = 8.24, 14.10Hz, 1H), 2.34(dd, J = 7.78, 14.74Hz, 1H), 1.84-2.08(m, 2H), 1.80(s, 2H), 1.72(td, J = 8.03, 16.34Hz, 1H), 1.48-1.62(m, 2H), 1.15-1.46(m, 4H), 1.04(s, 9H)。

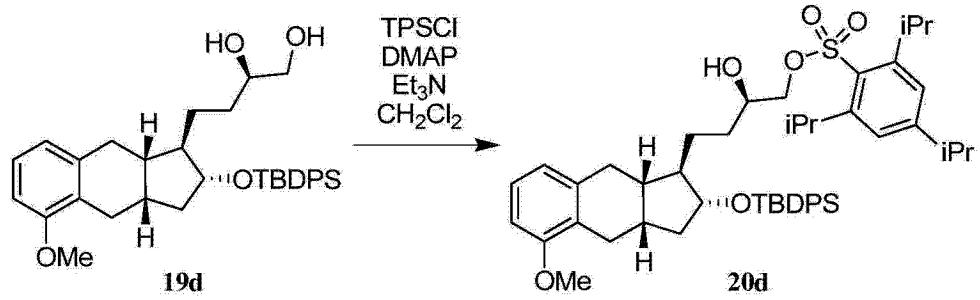
[0409] 实例 21e :(R)-4-((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-5- 甲氧基 -2, 3, 3a, 4, 9, 9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -1- 基)丁烷 -1, 2- 二醇 (19d)。



18d 19d

[0410] 将对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (5.52g, 220mmol) 添加至 TBDMS 醚 18d(17g, 221mmol, 1.0 当量) 存于乙醇 (170mL) 中的溶液中且在 40℃下将反应物搅拌 56 小时。然后用 2mL 吡啶骤冷反应物, 且浓缩所得混合物以去除有机溶剂。藉由层析 (15% 至 40% 乙酸乙酯 / 庚烷梯度) 提供 9.48g(78%) 松散白色固体状标题化合物。19d 的数据 :R_f= 0.26(40% EtOAc/ 庚烷) ;1H NMR(400MHz, 氯仿 -d) δ ppm 7.60-7.76(m, 4H), 7.32-7.49(m, 6H), 7.12(t, J = 7.78Hz, 1H), 6.77(t, J = 7.78Hz, 2H), 3.72-3.85(m, 4H, 含有 s, 3H, 3.80), 3.48-3.59(m, 2H), 3.27-3.39(m, 1H), 2.90(dd, J = 6.13, 14.74Hz, 1H), 2.74(dd, J = 6.04, 14.10Hz, 1H), 2.50(dd, J = 8.24, 14.10Hz, 1H), 2.34(dd, J = 7.78, 14.74Hz, 1H), 1.84-2.08(m, 2H), 1.80(s, 2H), 1.72(td, J = 8.03, 16.34Hz, 1H), 1.48-1.62(m, 2H), 1.15-1.46(m, 4H), 1.04(s, 9H) ;MS(ESI+)m/z 567.3($M+Na^+$)。

[0411] 实例 22 :(R)-2, 4, 6- 三异丙基苯磺酸 4-((1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-5- 甲氧基 -2, 3, 3a, 4, 9, 9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -1- 基)-2- 羟基丁基酯 (20d)。

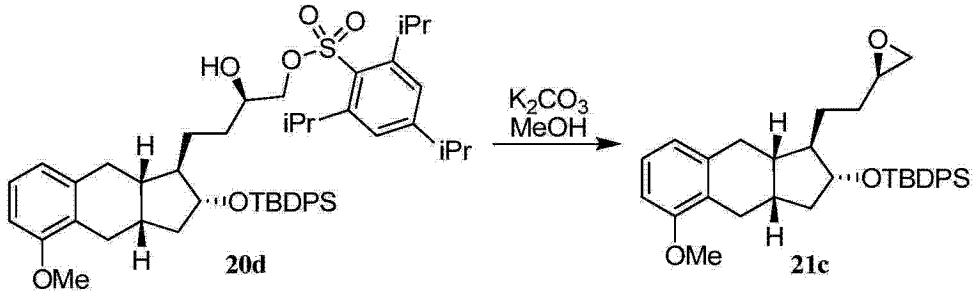


19d 20d

[0412] 将三乙胺 (3.80mL, 27.5mmol, 4.0 当量) 及 4- 二甲基氨基吡啶 (168mg, 1.374mmol, 0.2 当量) 添加至二醇 19d(3.744g, 6.872mmol, 1.0 当量) 存于无水二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中, 同时在氮下搅拌。然后将反应物冷却至 0℃且逐滴添加 2, 4, 6- 三异丙基苯磺酰氯 (2.498g, 8.247mmol, 1.2 当量) 存于无水二氯甲烷 (10mL) 中的溶液。在此温度下搅拌 15 小时后, 藉由添加饱和氯化铵水溶液 (50mL) 来骤冷反应物且升温至室温。分离两相且用二氯甲烷 (3×50mL) 萃取水相。($MgSO_4$) 干燥合并的有机物且浓缩以获得深黄色油状物。藉由层析 (0% 至 20% 乙酸乙酯 / 庚烷梯度) 提供 4.797g(86%) 白色多泡固体状标题化合物。20d 的数据 :R_f= 0.46(20% EtOAc/ 庚

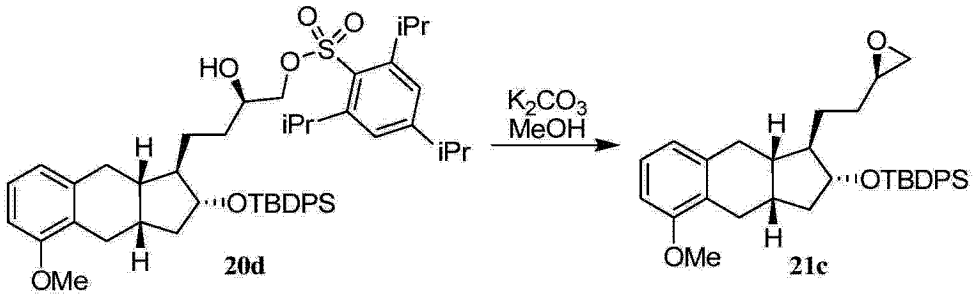
烷）；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.55-7.73(m,4H),7.29-7.46(m,6H),7.22(s,2H),7.11(t,J = 7.87Hz,1H),6.75(d,J = 8.42Hz,2H),4.15(quin,J = 6.68Hz,2H),3.92(dd,J = 2.56,9.89Hz,1H),3.58-3.84(m,6H，含有 s,3H,3.80),2.81-3.03(m,2H),2.71(dd,J = 6.23,14.28Hz,1H),2.46(dd,J = 8.06,14.28Hz,1H),2.26-2.40(m,1H),1.81-2.09(m,3H),1.69(td,J = 8.06,16.11Hz,1H),1.46-1.61(m,2H),1.28(m,22H),1.01(s,9H)；MS(ESI+) m/z 828.8($M+NH_4^+$)。

[0413] 实例 23a：叔丁基（((1R,2R,3aS,9aS)-5- 甲氧基 -1-(2-((R)- 环氧乙烷 -2- 基）乙基）-2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -2- 基）氧基）二苯基硅烷 (21c)。



[0414] 将无水碳酸钾 (1.592g,11.52mmol,2.0 当量）添加至醇 20d(4.674g,5.762mmol,1.0 当量）存于无水甲醇 (30mL) 中的溶液中且在氮下将混合物搅拌 1 小时。然后浓缩反应物，于二氯甲烷中研磨残余物且过滤以去除沉淀。浓缩滤液，且于庚烷中研磨残余物，过滤以去除沉淀并浓缩滤液以获得 3.032g(99％）无色油状标题化合物。认为此材料足够纯而继续向前进行。21c 的数据：R_f= 0.50(20％ EtOAc/ 庚烷）；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.59-7.77(m,4H),7.32-7.49(m,6H),7.11(t,J = 7.69Hz,1H),6.76(t,J = 8.24Hz,2H),3.72-3.86(m,4H,含有 s,3H,3.80),2.89(dd,J = 6.23,14.65Hz,1H),2.66-2.84(m,3H),2.50(dd,J = 8.06,14.28Hz,1H),2.35-2.44(m,1H),2.32(dd,J = 8.06,15.01Hz,1H),1.92-2.05(m,1H),1.79-1.90(m,1H),1.22-1.77(m,7H),1.04(s,9H)；MS(ESI+)m/z 549.5($M+Na^+$)。

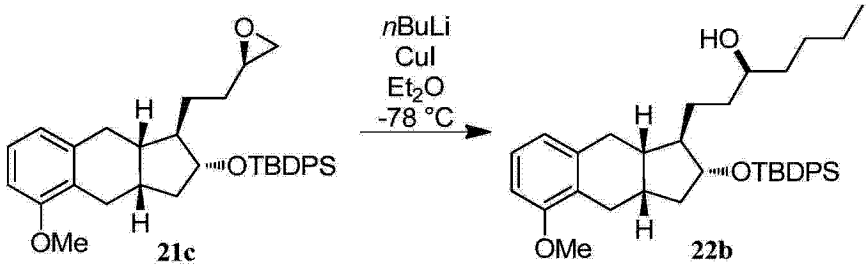
[0415] 实例 23b：叔丁基（((1R,2R,3aS,9aS)-5- 甲氧基 -1-(2-((R)- 环氧乙烷 -2- 基）乙基）-2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -2- 基）氧基）二苯基硅烷 (21c)。



[0416] 将无水碳酸钾 (14.14g,102.3mmol,2.0 当量）添加至醇 20d(41.5g,51.2mmol,1.0 当量）存于无水甲醇 (415mL) 中的溶液中且在氮下将混合物搅拌 24 小时。然后用 14％氯化钠水溶液 (800mL) 骤冷反应物且用庚烷 (3×800mL) 萃取。用 14％氯化钠水溶液 (800mL) 洗涤合并的有机相，($MgSO_4$) 干燥且浓缩以获得 26.3g 白色蜡质固体。藉由层析 (0％至 10％乙酸乙酯 / 庚烷梯度）提供 24.1g(89％）白色蜡质固体状标题化合物 (21c)。将 24.1g 上文所获得的 21c 于庚烷 (240mL,10 体积）中升温至轻缓回流直至溶解，首先冷却至室温且

然后冷却至 -20℃。在该温度下静置过夜后，已形成白色晶体，过滤并在高真空下干燥以获得 22.003g 21c(91％回收率)。HPLC 分析显示白色蜡质固体 21c 材料的纯度为 91.07％，而重结晶 21c 材料的纯度为 96.59％。用 220mL 庚烷再重复此重结晶方法，获得 20.240g(92％回收率)呈白色结晶产物形式的 21c。HPLC 分析显示进一步富集至 97.46％的纯度。将 20.240g 上文所获得的 21c 于庚烷 (200mL，10 体积)中升温至轻缓回流直至溶解，首先冷却至室温且然后冷却至 -20℃。在该温度下静置过夜后，已形成白色晶体，过滤并在 40℃下在高真空下干燥以获得 19.308g 21c(95％回收率)。HPLC 分析显示进一步富集至 98.19％的纯度。21c 的数据 :R_f = 0.50(20％ EtOAc/ 庚烷) ;mp = 78.5-79.5℃ ; ^{1}H NMR(400MHz, 氯 仿 -d) δ 7.59-7.77(m,4H),7.32-7.49(m,6H),7.11(t,J = 7.69Hz,1H),6.76(t,J = 8.24Hz,2H),3.72-3.86(m,4H,含有 s,3H,3.80),2.89(dd,J = 6.23,14.65Hz,1H),2.66-2.84(m,3H),2.50(dd,J = 8.06,14.28Hz,1H),2.35-2.44(m,1H),2.32(dd,J = 8.06,15.01Hz,1H),1.92-2.05(m,1H),1.79-1.90(m,1H),1.22-1.77(m,7H),1.04(s,9H) ;IR(KBr 颗 粒) 3427.7(s),3071.0(m),3049.8(m),2959.6(s),2928.6(s),2858.7(m),1797.0(w),1584.5(s),1473.4(s),1454.6(m),1428.1(m),1264.4(s),1109.4(s),1022.0(m),822.6(w),783.1(w),743.9(w),703.8(s),613.5(w)cm^{-1};MS(ESI+)m/z 549.5(M+Na$^+$) ;HPLC，Regis(S,S) Whelk-01 管柱 (4.6×250mm^2)，5μm ;流速 1.0mL/min ;210nm ;流动相 90:10 庚烷 /MTBE，21c 滞留时间 :20.14min。

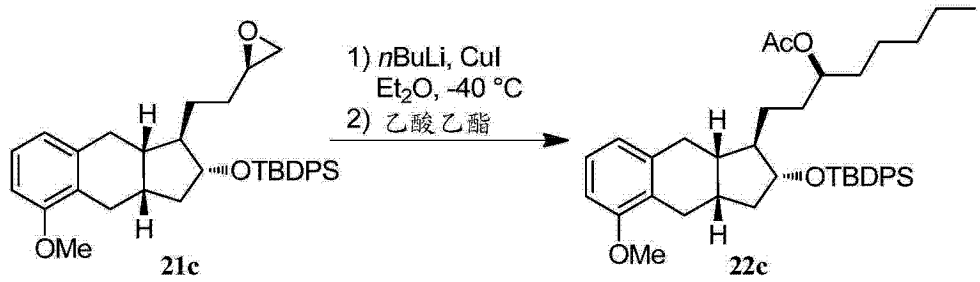
[0417] 实例 24a :(S)-1-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-5- 甲氧基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -1- 基)庚 -3- 醇 (22b)。



[0418] 用正丁基锂 (0.28mL,0.70mmol,6.6 当量，存于己烷中的 2.5M) 逐滴处理环氧化物 21c(56mg,0.11mmol,1.0 当量)及碘化铜 (I)(4.0mg,0.021mmol,0.2 当量)存于无水醚 (1.0mL) 中的已冷却至 -78℃的浆液且经 30 分钟将所得混合物缓慢升温至 -40℃，同时在氮下搅拌。在此期间浑浊黄色混合物几乎变成黑色且 TLC 显示反应完全。然后藉由添加饱和氯化铵水溶液 (5mL) 来骤冷此混合物且升温至室温。用乙酸乙酯 (3×5mL) 萃取深蓝色水层。用盐水洗涤合并的有机相，($MgSO_4$) 干燥且浓缩以获得 60mg 无色油状物。藉由层析 (0％至 20％乙酸乙酯 / 庚烷梯度)提供 52mg(84％)无色油状标题化合物。22b 的数据 :R_f = 0.42(20％ EtOAc/ 庚烷) ;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.59-7.77(m,4H),7.31-7.51(m,6H),7.11(t,J = 7.81Hz,1H),6.71-6.81(m,2H),3.73-3.85(m,4H,含有 s,3H,3.80),3.44(br.s.,1H),2.91(dd,J = 6.25,14.45Hz,1H),2.75(dd,J = 6.25,14.45Hz,1H),2.50(dd,J = 8.20,14.06Hz,1H),2.32(dd,J = 8.01,14.65Hz,1H),1.82-2.05(m,2H),1.65-1.77(m,1H),1.50-1.62(m,2H),1.15-1.47(m,13H),1.04(s,9H),0.92(t,J = 7.03Hz,3H) ;MS(ESI+)m/z 607.2(M+Na$^+$)。

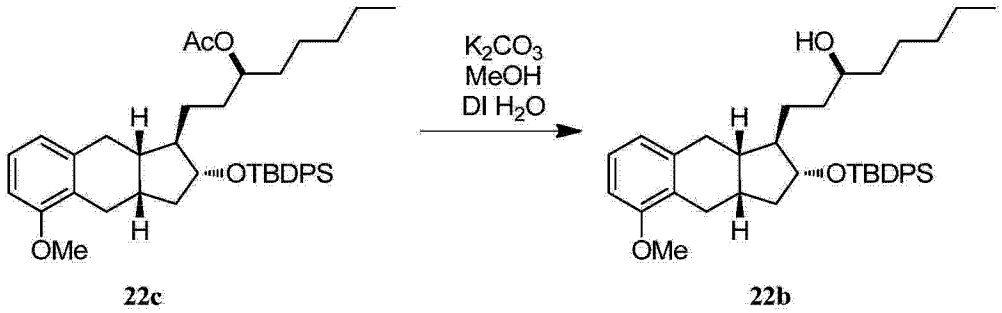
[0419] 实例 24b :(S)- 乙酸 1-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-5- 甲

氧基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -1- 基) 己 -3- 基酯 (22c)。



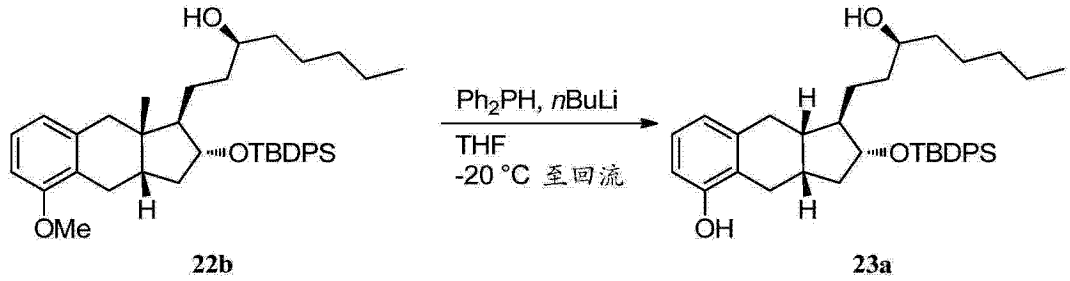
[0420] 用正丁基锂 (11.4mL,17.1mmol,2.74 当量,存于已烷中的 1.5M 溶液) 逐滴处理环氧化物 21c(3.3g,6.3mmol,1.0 当量) 及碘化铜 (I)(148mg,0.78mmol,0.013 当量) 存于甲基叔丁基醚 (35.0mL) 中的已冷却至 -40℃的浆液且在氮下搅拌所得混合物。在此期间浑浊黄色混合物几乎变成黑色且 TLC 显示反应完全。然后藉由添加乙酸乙酯来处理此混合物且升温至室温,然后用氯化铵水溶液 (75mL) 骤冷。用乙酸乙酯 (2×75mL) 萃取深蓝色水层。浓缩合并的有机相以获得无色油状物。藉由层析 (0% 至 2% 乙酸乙酯 / 庚烷梯度) 提供 3.3g(88%) 无色油状标题化合物。22c 的数据 :R_f= 0.64(20% EtOAc/ 庚 烷);^{1}H NMR(400MHz, 氯 仿 -d) δ 7.60-7.73(m,4H),7.31-7.48(m,6H),7.11(t,J = 7.69Hz,1H),6.77(dd,J = 7.87,16.30Hz,2H),4.80(d,J = 5.86Hz,1H),3.68-3.83(m,4H),2.87(dd,J = 6.23,14.65Hz,1H),2.73(dd,J = 6.23,13.92Hz,1H),2.48(dd,J = 8.24,14.10Hz,1H),2.30(dd,J = 8.06,15.01Hz,1H),1.89-2.06(m,4H),1.74-1.87(m,1H),1.61-1.74(m,1H),1.13-1.60(m,14H),1.03(s,9H),0.84-0.94(m,3H) ;MS(ESI+)m/z 649.4(M+Na^+)。

[0421] 实例 24c :S)-1-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((叔丁基二苯基硅基) 氧基)-5- 甲氧基 -2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -1- 基) 庚 -3- 醇 (22b).



[0422] 向乙酸酯 22c(3.3g,5.3mmol,1 当量) 存于甲醇 (90mL) 中的溶液添加无水碳酸钾 (3.5g,25.4mmol,4.8 当量) 及 DI 水 (10mL)。在 60℃下将反应物搅拌 3 小时且然后于室温下冷却过夜。此时藉由 TLC 认为反应完成且在减压下去除溶剂。用二氯甲烷 (100mL) 萃取粗残余物,将有机层通过滤纸以去除所得白色固体,且浓缩滤液以获得 3.12g 淡黄色固体 (定量)。22c 的数据 :R_f= 0.42(20% EtOAc/ 庚烷) ; ^{1}H NMR(400MHz, 氯仿 -d) δ 7.59-7.77(m,4H),7.31-7.51(m,6H),7.11(t,J = 7.81Hz,1H),6.71-6.81(m,2H),3.73-3.85(m,4H, 含有 s,3H,3.80),3.44(br. s.,1H),2.91(dd,J = 6.25,14.45Hz,1H),2.75(dd,J = 6.25,14.45Hz,1H),2.50(dd,J = 8.20,14.06Hz,1H),2.32(dd,J = 8.01,14.65Hz,1H),1.82-2.05(m,2H),1.65-1.77(m,1H),1.50-1.62(m,2H),1.15-1.47(m,13H),1.04(s,9H),0.92(t,J = 7.03Hz,3H)。

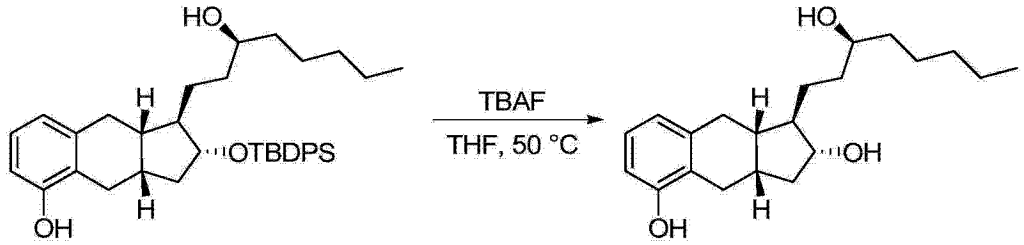
[0423] 实例 25 :(1R, 2R, 3aS, 9aS)-2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-((S)-3-羟基辛基)-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-5-醇(23a)。



22b 23a

[0424] 在氮下将正丁基锂(6.80mL, 17.0mmol, 8.2 当量, 存于己烷中的 2.5M)的溶液逐滴添加至二苯基膦(2.714g, 14.58mmol, 7.0 当量)存于 THF(25mL)中的 -20℃溶液中, 且在该温度下搅拌 30 分钟。然后, 在室温下将此溶液的约 2/3 导入甲基醚 22b 存于 THF(5mL)中的溶液中且将所得混合物于回流下加热 2 小时, 同时在氮下搅拌。然后将反应物冷却至室温, 导入剩余正丁基锂 / 二苯基膦溶液且将反应物于回流下加热 17 小时。此时, 在冰浴中冷却反应物且藉由添加 3M 盐酸水溶液小心地骤冷直至 pH 呈酸性。分离各层且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机相, (Na_2SO_4)干燥且浓缩以获得 4.3g 无色油状物。藉由层析(0%至 40%乙酸乙酯 / 庚烷梯度)提供 1.101g(93%)白色多泡固体状标题化合物。23a 的数据 :R_f= 0.29(20% EtOAc/ 庚烷); ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.70(dd, J = 7.32, 17.94Hz, 4H), 7.32-7.51(m, 6H), 6.96-7.06(m, 1H), 6.75(d, J = 7.32Hz, 1H), 6.67(d, J = 8.06Hz, 1H), 3.82(q, J = 6.84Hz, 1H), 3.49(br. s., 1H), 2.84(dd, J = 6.23, 14.65Hz, 1H), 2.75(dd, J = 5.86, 14.28Hz, 1H), 2.51(dd, J = 8.24, 14.10Hz, 1H), 2.34(dd, J = 7.87, 14.46Hz, 1H), 2.02(dd, J = 7.87, 15.93Hz, 1H), 1.91(td, J = 6.36, 12.54Hz, 1H), 1.73(quin, J = 8.06Hz, 1H), 1.50-1.65(m, 2H), 1.15-1.49(m, 13H), 1.07(s, 9H), 0.87-0.97(m, 3H) ;MS(ESI+)m/z 593.3($M+H^+$)。

[0425] 实例 26a :(1R, 2R, 3aS, 9aS)-1-((S)-3-羟基辛基)-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2, 5-二醇(24a)。

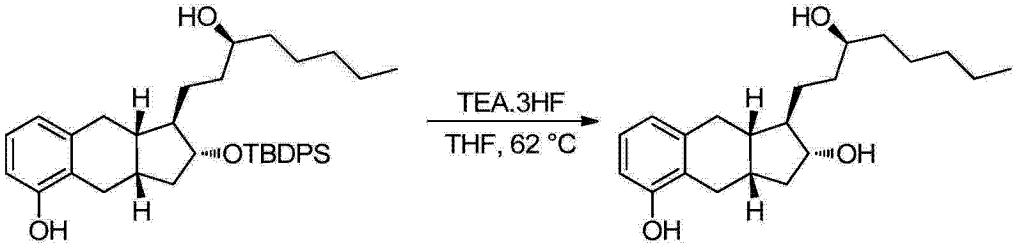


23a 24a

[0426] 在氮下将四-正丁基氟化铵(2.90mL, 2.90mmol, 1.5 当量, 存于 THF 中的 1.0M 溶液)添加至 TBDPS-醚 23a(1.083g, 1.897mmol, 1.0 当量)存于无水 THF 中的溶液中, 且在室温下将混合物搅拌 22 小时。TLC 分析指示反应不完全, 因此为其配备水冷却的冷凝器且于 50℃下加热 3.5 小时。然后用 14%氯化钠水溶液(20mL)骤冷反应物且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。(Na_2SO_4)干燥合并的有机相且浓缩以获得 1.375g 琥珀色油状物。藉由层析(12%至 100%乙酸乙酯 / 庚烷梯度)提供 484mg(77%)白色泡沫状标题化合物。24a 的数据 :R_f= 0.12(50% EtOAc/ 庚烷); ^{1}H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 6.95(t, J = 7.51Hz, 1H), 6.66(dd, J = 7.69, 13.55Hz, 2H), 6.59(br.

s.,1H),3.61-3.77(m,1H),3.57(br.s.,1H),3.02(br.s.,1H),2.58-2.76(m,2H),2.34-2.56(m,3H),2.17-2.30(m,1H),2.03-2.14(m,1H),1.79-1.93(m,1H),1.64(d,J = 7.32Hz,2H),1.38-1.56(m,4H),1.16-1.37(m,7H),1.10(q,J = 10.62Hz,1H),0.85-0.96(m,3H);MS(ESI+)m/z 355.2(M+Na$^+$)。

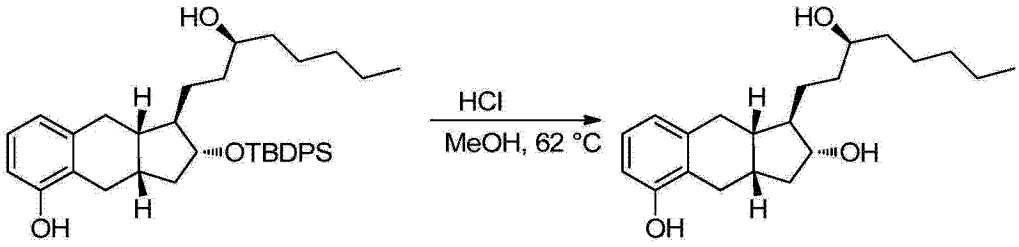
[0427] 实例26b:(1R,2R,3aS,9aS)-1-((S)-3-羟基辛基)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2,5-二醇(24a)。



23a 24a

[0428] 在氮下将三乙胺三氢氟酸盐(4.57g,28.3mmol,3.7当量)逐份添加至TBDPS-醚23a(4.4g,7.7mmol,1.0当量)存于无水THF(45mL)中的溶液中,且在62℃下将混合物搅拌5天。TLC分析指示反应完成。然后用10%碳酸氢钾水溶液(35mL)骤冷反应物且用乙酸乙酯(2×35mL)萃取。浓缩合并的有机相以获得5.37g油状物。藉由层析(25%至100%乙酸乙酯/庚烷梯度)提供1.84g(72%)白色泡沫状标题化合物。24a的数据:R_f=0.12(50% EtOAc/庚烷);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.95(t,J = 7.51Hz,1H),6.66(dd,J = 7.69,13.55Hz,2H),6.59(br.s.,1H),3.61-3.77(m,1H),3.57(br.s.,1H),3.02(br.s.,1H),2.58-2.76(m,2H),2.34-2.56(m,3H),2.17-2.30(m,1H),2.03-2.14(m,1H),1.79-1.93(m,1H),1.64(d,J = 7.32Hz,2H),1.38-1.56(m,4H),1.16-1.37(m,7H),1.10(q,J = 10.62Hz,1H),0.85-0.96(m,3H);MS(ESI+)m/z 355.2(M+Na$^+$)。

[0429] 实例26c:(1R,2R,3aS,9aS)-1-((S)-3-羟基辛基)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2,5-二醇(24a).

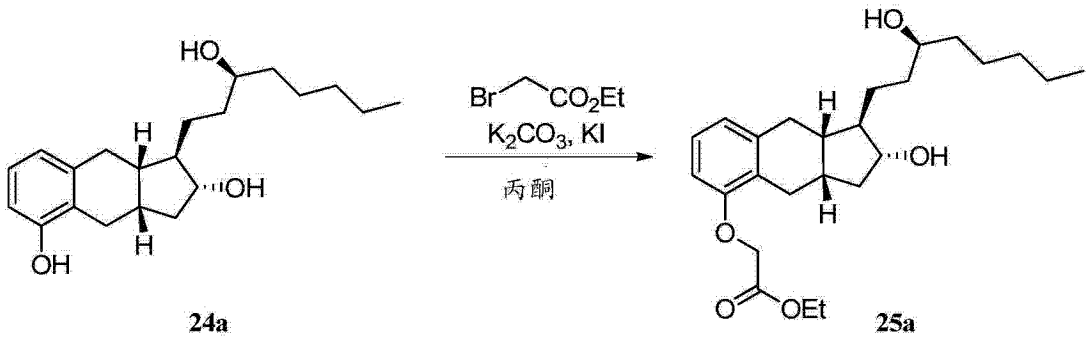


23a 24a

[0430] 将盐酸(12mL,3N)添加至TBDPS-醚23a(4.4g,7.7mmol)存于甲醇(40mL)中的溶液中且在62℃下将混合物搅拌22hr。TLC分析指示反应完成。浓缩反应物以获得4.95g无色油状物。藉由层析(5%至40%乙酸乙酯/庚烷梯度)提供1.48g(58%)白色泡沫状标题化合物。24a的数据:R_f=0.12(50% EtOAc/庚烷);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ ppm 6.91-6.99(m,1H),6.66-6.72(m,1H),6.61-6.66(m,1H),3.63-3.73(m,1H),3.53-3.63(m,1H),2.57-2.75(m,2H),2.33-2.51(m,2H),2.16-2.30(m,1H),2.05-2.15(m,1H),1.79-1.92(m,1H),1.18-1.71(m,13H),1.04-1.15(m,1H),0.83-0.93(m,3H);MS(ESI+)m/z 355.2(M+Na$^+$)。

[0431] 实例27:2-(((1R,2R,3aS,9aS)-2-羟基-1-((S)-3-羟基辛

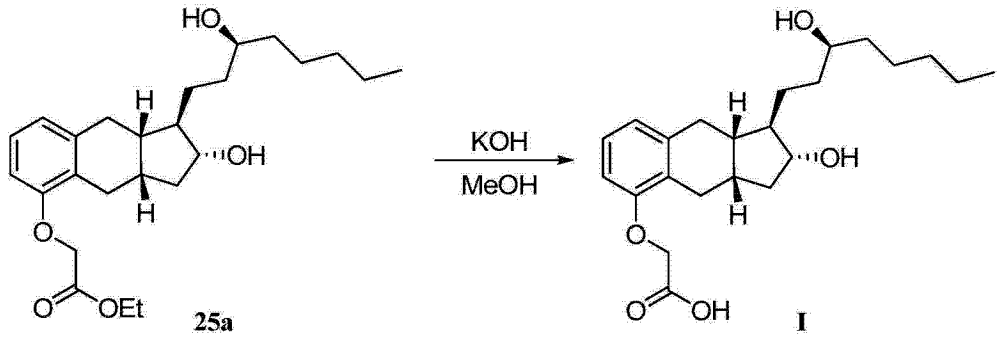
基)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-5-基)氧基)乙酸乙酯(25a)



24a 25a

[0432] 将溴乙酸乙酯逐滴添加至苯并茚三醇24a(500mg,1.504mmol,1.0当量)、无水碳酸钾(312mg,2.26mmol,1.5当量)及无水碘化钾(25mg,0.15mmol,0.1当量)存于丙酮(20mL)中的浆液中且将反应物加热至回流,同时在氮下搅拌16小时。然后将反应物冷却至室温,用庚烷(10mL)稀释且经由硅藻土过滤。用乙酸乙酯(3×30mL)冲洗硅藻土且浓缩滤液以获得灰白色油状物。藉由层析(10%至80%乙酸乙酯/庚烷梯度)提供610mg(96%)无色油状标题化合物。25a的数据:R_f= 0.15(50 % EtOAc/庚烷);^{1}H NMR ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.07(t,J = 7.87Hz,1H),6.81(d,J = 7.32Hz,1H),6.64(d,J = 7.69Hz,1H),4.62(s,2H),4.27(q,J = 7.32Hz,2H),3.76(dt,J = 6.04,9.61Hz,1H),3.55-3.70(m,J = 4.40Hz,1H),2.89(dd,J = 5.86,14.65Hz,1H),2.76(dd,J = 6.23,14.28Hz,1H),2.56(dd,J = 6.59,15.01Hz,1H),2.46(dd,J = 6.59,14.28Hz,1H),2.11-2.34(m,4H),1.89(tt,J = 6.50,9.98Hz,1H),1.24-1.75(m,16H),1.12-1.23(m,1H),0.84-0.99(m,3H);MS(ESI+)m/z 419.3($M+H^+$)。

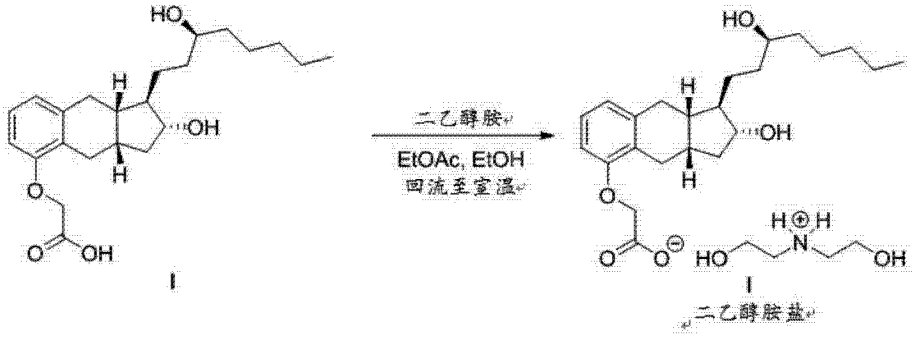
[0433] 实例28:2-(((1R,2R,3aS,9aS)-2-羟基-1-((S)-3-羟基辛基)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-5-基)氧基)乙酸(I)。



25a I

[0434] 将氢氧化钾(存于19mL水中的5.623g,存于水中的30%溶液,100.2mmol,5.0当量)添加至乙基酯25a(8.390g,20.04mmol,1.0当量)存于乙醇(100mL)中的溶液中且在室温下在氮下搅拌90分钟。然后在减压下浓缩反应物以去除乙醇,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(50mL)萃取以去除有机杂质。藉由添加3N盐酸水溶液将水层酸化至pH 2-3且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用活性炭(800mg)处理合并的有机相且于回流下加热1小时,冷却至室温,经由硅藻土过滤且浓缩以获得8.2g灰白色固体状标题化合物。此材料向前进行至下一步骤粗制物且未经进一步表征。I的数据:R_f= 0.27(90:10:1二氯甲烷/甲醇/乙酸)。

[0435] 实 例 29 :2-(((1R,2R,3aS,9aS)-2- 羟 基 -1-((S)-3- 羟 基 辛 基)-2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -5- 基) 氧基) 乙酸二乙醇胺盐 (I,二乙醇胺盐)。

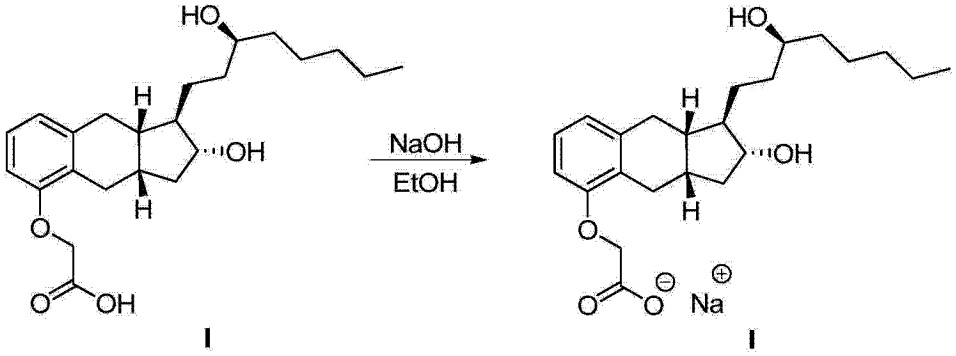


[0436] 用二乙醇胺 (2.11g,20.1mmol,1.0 当量) 存于无水乙醇 (32mL) 中的溶液处理曲前列尼尔 I(7.83g,20.1mmol,1.0 当量) 存于乙酸乙酯 (250mL) 中的溶液且将所得浆液于回流下加热 15 分钟,此时所有物质皆溶解于溶液中。经 18 小时将溶液液缓慢冷却至室温,形成白色结晶固体。过滤固体,用乙酸乙酯 (2×100mL) 冲洗,且在 50℃下在真空下干燥 24 小时以获得 7.552g(76%) 白色粉末状标题化合物。

[0437] 实 例 30 :2-(((1R,2R,3aS,9aS)-2- 羟 基 -1-((S)-3- 羟 基 辛 基)-2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -5- 基) 氧基) 乙酸 (I)。

[0438] 用存于无水乙醇 (32mL) 中的盐酸水溶液 (2.11g,20.1mmol,1.0 当量) 处理式 I 的二乙醇胺盐 (5.775g,11.65mmol,1.0 当量) 存于水 (60mL) 中的溶液且将所得浆液于回流下加热 15 分钟,此时所有物质皆溶解于溶液中。经 18 小时将溶液缓慢冷却至室温,形成白色结晶固体。过滤固体,用乙酸乙酯 (2×100mL) 冲洗,且在 50℃下在真空下干燥 24 小时以获得 7.552g(76%) 白色粉末状标题化合物。I 的数据 :^{1}H NMR(400MHz, 氯仿 -d)d 7.07(t,J = 7.88Hz,1H),6.82(d,J = 7.69Hz,1H),6.68(d,J = 8.43Hz,1H),4.58-4.72(m,2H),4.40(br.s.,3H),3.73(dt,J = 6.23,9.34Hz,1H),3.64(d,J = 3.66Hz,1H),2.76(ddd,J = 6.23,14.20,19.87Hz,2H),2.61(dd,J = 6.04,14.84Hz,1H),2.48(dd,J = 6.23,14.29Hz,1H),2.20-2.36(m,1H),2.10-2.20(m,1H),1.82-1.98(m,1H),1.52-1.76(m,4H),1.40-1.52(m,3H),1.21-1.40(m,6H),1.08-1.21(m,1H),0.92(t,J = 6.60Hz,3H) ;MS(ESI+)m/z 413.2(M+Na+) ;HPLC, Synergi Hydro RP 管 柱 (4.6×250mm2),5mm ; 流 速 2.0mL/min ;277nm ;流动相水 (60%): 乙腈 (40%): 三氟乙酸 (0.1%) ;滞留时间 39.12min(98.0%,I), 滞 留 时 间 41.05min(1.2 %,2-(((1R,2R,3aS,9aS)-2- 羟 基 -1-((R)-3- 羟 基 辛 基)-2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -5- 基) 氧基) 乙酸)。

[0439] 实 例 31a :2-(((1R,2R,3aS,9aS)-2- 羟 基 -1-((S)-3- 羟 基 辛 基)-2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -5- 基) 氧基) 乙酸钠盐 (I,钠盐)。

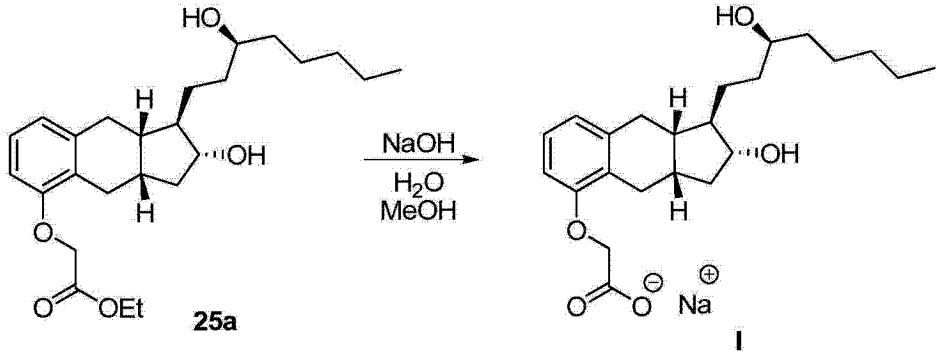


I I

Na 盐

[0440] 在 30℃ -50℃下将式 I 化合物 (1 当量) 的溶液溶解于蒸馏乙醇且然后冷却至 15℃ -25℃。然后用氢氧化钠溶液 (存于乙醇中的 1 莫耳浓度溶液) 来中和溶液,使用玻璃电极来检测等效点 (至 pH 值 9.8-10.2)。过滤溶液,且浓缩滤液以获得式 I 化合物的粗钠盐。可任选地自丙酮 / 水或另一适宜溶剂系统重结晶该粗钠盐以提供标题化合物的纯形式。

[0441] 实 例 31b :2-(((1R,2R,3aS,9aS)-2- 羟 基 -1-((S)-3- 羟 基 辛 基)-2,3,3a,4,9,9a- 六氢 -1H- 环戊二烯并 [b] 萘 -5- 基) 氧基) 乙酸钠盐 (I, 钠盐)。



I

Na 盐

[0442] 将乙基酯 25a(1 当量) 的溶液溶解于蒸馏甲醇中且添加 NaOH(1 当量,1 莫耳浓度溶液) 并在适宜温度下搅拌直至完全形成盐。然后浓缩反应物以获得式 I 化合物的粗钠盐。可任选地自丙酮 / 水或另一适宜溶剂系统重结晶该粗钠盐以提供标题化合物的纯形式。

其他实施例

[0443] 应理解,尽管已结合本发明的详细描述来阐述本发明,但以上描述意欲阐释而非限制本发明的范围,本发明的范围是由随附申请专利范围的范围来界定。其他方面、优点及修改是在以下申请专利范围的范围内。