

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680018098.7

[51] Int. Cl.

*C07C 69/732 (2006.01)*

*A61P 29/00 (2006.01)*

*A61K 31/557 (2006.01)*

*C07F 7/18 (2006.01)*

[43] 公开日 2008年6月18日

[11] 公开号 CN 101203481A

[22] 申请日 2006.3.28

[21] 申请号 200680018098.7

[30] 优先权

[32] 2005.3.29 [33] US [31] 11/093,757

[86] 国际申请 PCT/US2006/011222 2006.3.28

[87] 国际公布 WO2006/105058 英 2006.10.5

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.26

[71] 申请人 南加利福尼亚大学

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 N·A·佩塔西斯

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司  
代理人 陈文青

权利要求书 13 页 说明书 28 页

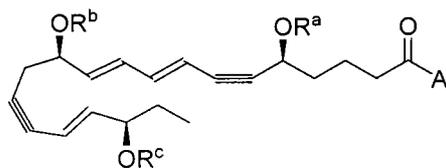
[54] 发明名称

三羟基多不饱和类花生酸衍生物

[57] 摘要

本发明涉及制备天然形成的三羟基多不饱和类花生酸和其结构类似物的方法。本发明还提供了可按照这些方法制备的新的三羟基多不饱和类花生酸的衍生物和类似物。本发明也提供了采用三羟基多不饱和类花生酸衍生物预防、改善和治疗与炎症或炎症反应、自身免疫病、类风湿性关节炎、心血管病或细胞增殖异常或癌症有关的各种疾病或病症的组合物和方法。

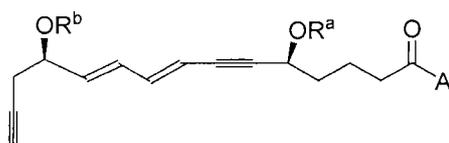
1. 一种制备式 27 化合物的方法,



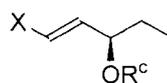
27

所述方法包括:

(a)提供式 29 化合物和式 4 化合物,



29



4

式中:

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM, 其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子;

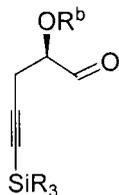
R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基, 和

X 是 Cl、Br 或 I; 和

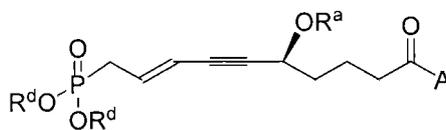
(b)使式 29 化合物和式 4 化合物通过 Sonogashira 型偶联反应形成式 27 化合物。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 按照包括以下步骤的方法制备所述式 29 化合物:

(a)提供式 30 化合物和式 31 化合物



30



31

式中:

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM, 其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子;

R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或

氨基酰基；和

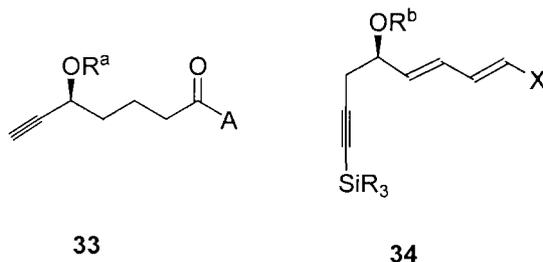
$R^d$  是烷基或芳基；和

$SiR_3$  中三个 R 基各自独立地选自烷基、芳基或烷氧基；和

(b)在 **30** 和 **31** 之间进行 Wittig 型偶联，接着进行炔脱硅烷化反应，形成 **29**。

3. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，按照包括以下步骤的方法制备所述式 **29** 化合物：

(a)提供式 **33** 化合物和式 **34** 化合物，



式中：

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；

$R^a$  和  $R^b$  独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；

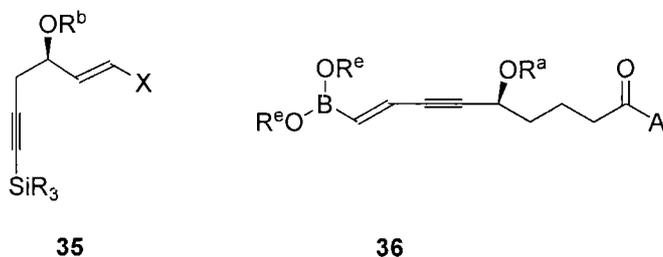
X 是 Cl、Br 或 I；和

$SiR_3$  中三个 R 基各自独立地选自烷基、芳基或烷氧基；和

(b)使 **33** 和 **34** 之间进行 Sonogashira 偶联，接着进行炔脱硅烷化反应，形成 **29**。

4. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，按照包括以下步骤的方法制备所述式 **29** 化合物：

(a)提供式 **35** 化合物和式 **36** 化合物，



式中：

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；

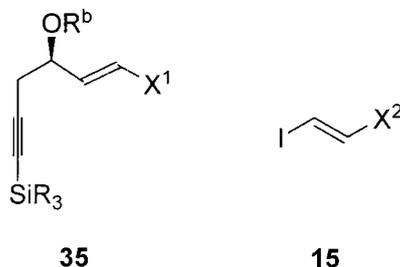
$R^a$  和  $R^b$  独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或



(b)在 **30** 和 **32** 之间进行 Wittig 型偶联, 直接或异构化后形成 **34**。

7. 如权利要求 3 所述的方法, 其特征在于, 按照包括以下步骤的方法制备式 **34** 化合物:

(a)提供式 **35** 化合物和式 **15** 化合物,



式中:

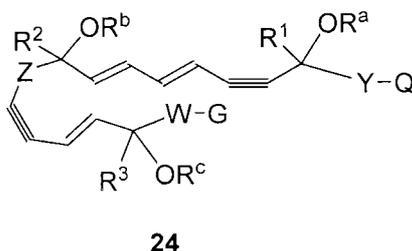
$R^b$  选自: 氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基;

$X^1$  和  $X^2$  各自独立地是 Cl、Br 或 I; 和

$SiR_3$  中三个 R 基各自独立地选自烷基、芳基或烷氧基; 和

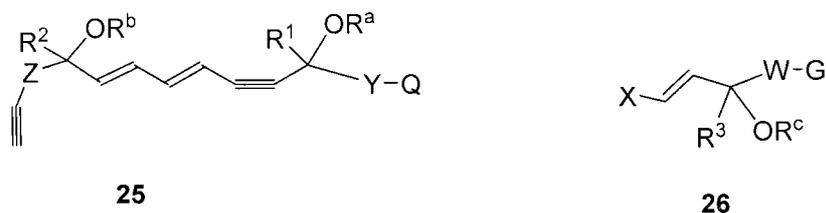
(b)在 **15** 和由 **35** 产生的锌衍生物之间进行 Negishi 型偶联, 形成 **34**。

8. 一种制备式 **24** 化合物的方法,



所述方法包括:

(a)提供式 **25** 化合物和式 **26** 化合物,



式中:

$R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基;

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立地选自氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基;

Q 选自:

$-C(O)-A$ 、 $-SO_2-A$ 、 $-PO(OR)-A$ , 其中 A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基

氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子，R 是羟基或烷氧基；

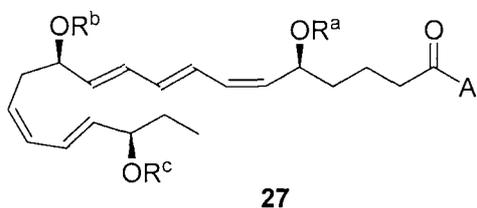
Y、Z 和 W 是接头，独立地选自：含有至多 20 个原子的环和至多 20 原子的链，限制条件是：Y、Z 和 W 可独立地包括一个或多个氮、氧、硫或磷原子，并且 Y、Z 和 W 可独立地包括一个或多个选自下组的取代基：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羧酰胺基、氰基、氧代、硫代、烷硫基、芳硫基、酰硫基、烷基磺酸酯、芳基磺酸酯、磷酰基或磺酰基，并且 Y、Z 和 W 也可含有一个或多个稠合碳环、杂环、芳基或杂芳环，条件是所有接头 Y 通过碳原子连接于相邻的 C(R)OR 基团；

X 是 Cl、Br 或 I；和

G 选自氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基或羧酰胺基；和

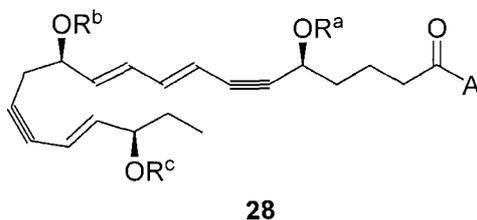
(b)使式 25 化合物和式 26 化合物通过 Sonogashira 型偶联反应形成式 24 化合物。

9. 一种制备式 27 化合物的方法，



所述方法包括：

(a)提供式 28 化合物，



式中：

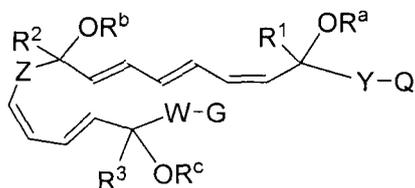
A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；和

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；和

(b)在醇或水性溶剂存在下用活化锌处理化合物 **28**，从而选择性氢化化合物 **28**。

10. 如权利要求 9 所述的方法，其特征在于，由锌、铜盐和银盐制备所述活化锌。

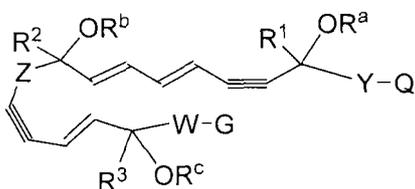
11. 一种制备式 **23** 化合物的方法，



**23**

所述方法包括：

(a)提供式 **24** 化合物



**24**

式中：

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立地选自氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基；

Q 选自：

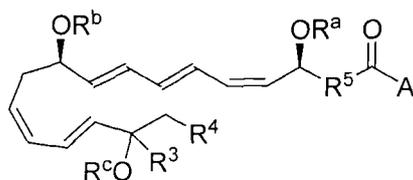
-C(O)-A、-SO<sub>2</sub>-A 或 -PO(OR)-A，其中 A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或 -OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子，R 是羟基或烷氧基；

Y、Z 和 W 是接头，独立地选自：含有至多 20 个原子的环和至多 20 个原子的链，限制条件是：Y、Z 和 W 可独立地包括一个或多个氮、氧、硫或磷原子，并且进一步的条件是 Y、Z 和 W 可独立地包括一个或多个选自下组的取代基：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羧酰胺基、氰基、氧代、硫代、烷硫基、芳硫基、酰硫基、烷基磺酸酯、芳基磺酸酯、磷酰基和磺酰基，并且进一步的条件是 Y、Z 和 W 也可含有一个或多个稠合碳环、杂环、芳基或杂芳环，条件是所有接头 Y 通过碳原子连接于相邻的 C(R)OR 基团；和

G 选自：氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基或羧酰胺基；和

(b)用锌、铜盐和银盐制备的试剂处理化合物 **24**，从而选择性氢化化合物 **24**，以得到化合物 **23**。

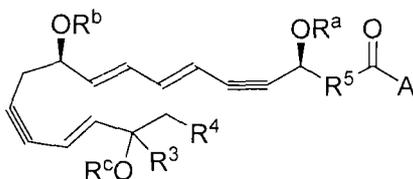
12. 一种制备式 **39** 化合物的方法，



**39**

所述方法包括：

(a)提供式 **40** 化合物



**40**

式中：

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；和

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；

R<sup>3</sup> 选自氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基；

R<sup>4</sup> 选自氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氟、羟基、烷氧基、芳氧基，

R<sup>5</sup> 选自下述(i)-(iv)：

i) CH<sub>2</sub>CH(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>，其中 R<sup>6</sup> 是氢、烷基、全氟烷基、芳基、杂芳基、氟、羟基或烷氧基；

ii) CH<sub>2</sub>C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>，其中 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自独立地是烷基、全氟烷基、芳基、氟，或者 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 连接在一起形成碳环或杂环；

iii) CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub> 或 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>；和

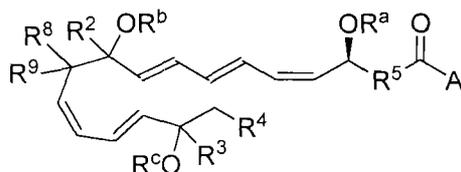
(iv) R<sup>5</sup> 是碳环、杂环、芳基或杂芳环；和

(b)选择性氢化化合物 **40**，得到化合物 **39**。

13. 如权利要求 12 所述的方法，其特征在于，所述选择性氢化是用氢和 Lindlar 催化剂进行的。

14. 如权利要求 12 所述的方法，其特征在于，所述选择性氢化是用锌、铜盐和银盐制备的试剂进行的。

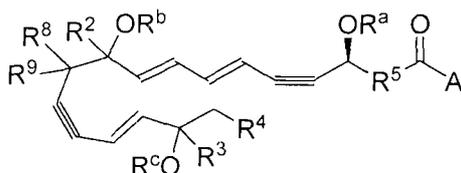
15. 一种制备式 **41** 化合物的方法，



**41**

所述方法包括：

(a)提供式 **42** 化合物



**42**

式中：

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；和

$R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；

$R^2$  和  $R^3$  独立地选自氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基；

$R^4$  选自氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氟、羟基、烷氧基、芳氧基，

$R^5$  选自下述(i)-(iv)：

i)  $CH_2CH(R^6)CH_2$ ，其中  $R^6$  是氢、烷基、全氟烷基、芳基、杂芳基、氟、羟基或烷氧基；

ii)  $CH_2C(R^6R^7)CH_2$ ，其中  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是烷基、全氟烷基、芳基或氟，或者  $R^6$  和  $R^7$  连接在一起形成碳环或杂环；

iii)  $CH_2OCH_2$ 、 $CH_2C(O)CH_2$  或  $CH_2CH_2$ ；和

(iv)  $R^5$  是碳环、杂环、芳基或杂芳环；和

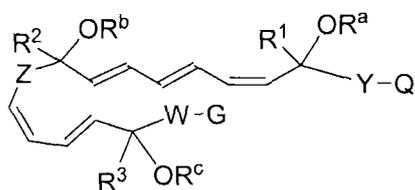
$R^8$  和  $R^9$  独立地选自氢、烷基、全氟烷基、烷氧基、芳基或杂芳基，或者  $R^8$  和  $R^9$  连接在一起形成碳环或杂环；和

(b) 选择性氢化化合物 **42**，得到化合物 **41**。

16. 如权利要求 15 所述的方法，其特征在于，所述选择性氢化是用氢和 Lindlar 催化剂进行的。

17. 如权利要求 15 所述的方法，其特征在于，所述选择性氢化是用锌、铜盐和银盐制备的试剂进行的。

18. 一种具有式 **23** 的化合物，



**23**

式中：

$R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立地选自氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基；

Q 选自： $-C(O)-A$ 、 $-SO_2-A$ 、 $-PO(OR)-A$ ，其中 A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或  $-OM$ ，M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子，R 是羟基或烷氧基；

Y、Z 和 W 是接头，独立地选自：含有至多 20 个原子的环和至多 20 个原子的链，限制条件是：Y、Z 和 W 可独立地含有一个或多个氮、氧、硫或磷原子，并且进一步的条件是 Y、Z 和 W 可独立地包括一个或多个选自下组的取代基：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羧酰胺基、氰基、氧代、硫代、烷硫基、芳硫基、酰硫基、烷基磺酸酯、芳基磺酸酯、磷酰基和磺酰基，并且进一步的条件是 Y、Z 和 W 也可含有一个或多个稠合的碳环、杂环、芳基或杂芳环，条件是所有接头 Y 通过碳原子连接于相邻的  $C(R)OR$  基团；和

G 选自：氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基或羧酰胺

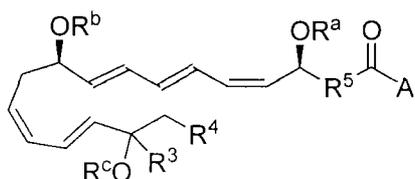
基。

19. 一种药物组合物,其含有权利要求 18 所述的化合物和药学上可接受的载体。

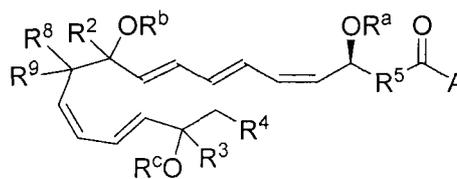
20. 一种改善或治疗与炎症反应、心血管病和细胞增殖异常或癌症相关的疾病或病症的方法,所述方法包括给予对象有效量的权利要求 18 所述的化合物。

21. 一种改善或治疗与炎症反应、心血管病和细胞增殖异常或癌症相关的疾病或病症的方法,所述方法包括给予对象有效量的权利要求 19 所述的药物组合物。

22. 一种具有式 39 或式 41 的化合物,



39



41

式中:

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM, 其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子; 和

$R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基;

$R^2$  或  $R^3$  独立地选自氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基;

$R^4$  选自氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氟、羟基、烷氧基、芳氧基,

$R^5$  选自下述(i)-(iv):

i)  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_2$ , 式中  $\text{R}^6$  是氢、烷基、全氟烷基、芳基、杂芳基、氟、羟基或烷氧基;

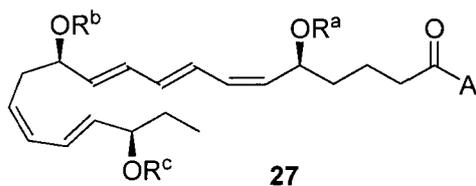
ii)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)\text{CH}_2$ , 式中  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自独立地是烷基、全氟烷基、芳基或氟, 或者  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  连接在一起形成碳环或杂环;

iii)  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$  或  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ; 和

(iv)  $\text{R}^5$  是碳环、杂环、芳基或杂芳环; 和

$\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  独立地选自氢、烷基、全氟烷基、烷氧基、芳基或杂芳基, 或者  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  连接在一起形成碳环或杂环; 和

限制条件是式 39 或式 41 的化合物不是式 27 的化合物,



式中：

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；

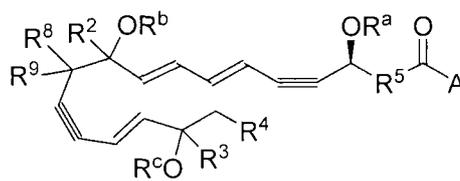
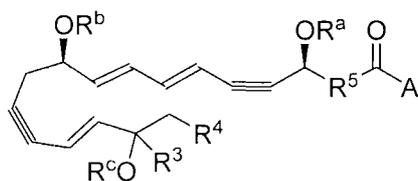
$R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基。

23. 一种药物组合物，其含有权利要求 22 所述的化合物和药学上可接受的载体。

24. 一种改善或治疗与炎症反应、心血管病和细胞增殖异常或癌症相关的疾病或病症的方法，所述方法包括给予对象有效量的权利要求 22 所述的化合物。

25. 一种改善或治疗与炎症反应、心血管病和细胞增殖异常或癌症相关的疾病或病症的方法，所述方法包括给予对象有效量的权利要求 23 所述的药物组合物。

26. 一种具有式 40 或式 42 的化合物，



其中：

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；和

$R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；

$R^2$  和  $R^3$  独立地选自氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基；

$R^4$  选自氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氟、羟基、烷氧基、芳氧基，

$R^5$  选自下述(i)-(iv)：

i)  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_2$ ，其中  $\text{R}^6$  是氢、烷基、全氟烷基、芳基、杂芳基、氟、羟基或烷氧基；

ii)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)\text{CH}_2$ ，其中  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自独立地是烷基、全氟烷基、芳基或氟，或

者  $R^6$  和  $R^7$  连接在一起形成碳环或杂环；

iii)  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$  或  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ；和

(iv)  $R^5$  是碳环、杂环、芳基或杂芳环；和

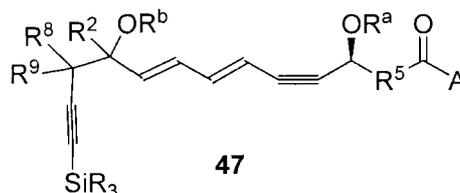
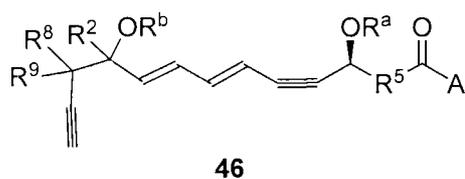
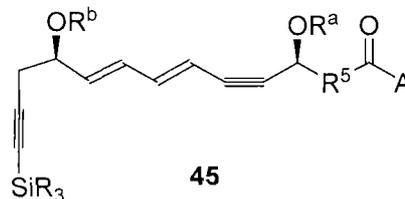
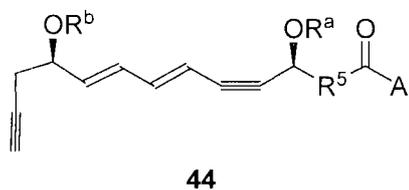
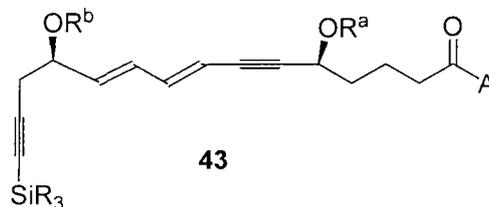
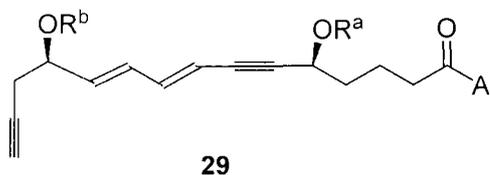
$R^8$  和  $R^9$  独立地选自氢、烷基、全氟烷基、烷氧基、芳基或杂芳基，或者  $R^8$  和  $R^9$  连接在一起形成碳环或杂环。

27. 一种药物组合物，其含有权利要求 26 所述的化合物和药学上可接受的载体。

28. 一种改善或治疗与炎症反应、心血管病和细胞增殖异常或癌症相关的疾病或病症的方法，所述方法包括给予对象有效量的权利要求 26 所述的化合物。

29. 一种改善或治疗与炎症反应、心血管病和细胞增殖异常或癌症相关的疾病或病症的方法，所述方法包括给予对象有效量的权利要求 27 所述的药物组合物。

30. 一种化合物，其选自具有通式 29 或 43-47 的化合物：



式中：

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或 -OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；和

$R^a$  和  $R^b$  独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；

$R^2$  是氢、烷基、全氟烷基、芳基和杂芳基；

$R^5$  选自下述(i)-(iv)：

i)  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_2$ ，其中  $R^6$  是氢、烷基、全氟烷基、芳基、杂芳基、氟、羟基

或烷氧基；

ii)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)\text{CH}_2$ ，其中  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自独立地是烷基、全氟烷基、芳基或氟，或者  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  连接在一起形成碳环或杂环；

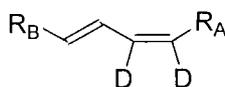
iii)  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$  或  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ；和

(iv)  $\text{R}^5$  是碳环、杂环、芳基或杂芳环；和

$\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  独立地选自氢、烷基、全氟烷基、烷氧基、芳基或杂芳基，或者  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  连接在一起形成碳环或杂环；和

$\text{SiR}_3$  中三个 R 基各自独立地选自烷基、芳基或烷氧基。

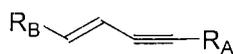
31. 一种制备同位素标记的式 49 化合物的方法：



49

所述方法包括：

(a)提供通式 48 的化合物：

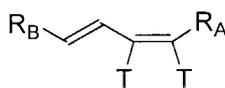


48

式中  $\text{R}_A$  和  $\text{R}_B$  独立地选自烷基、全氟烷基、烯基、芳基或杂芳基。

(b)在氟化醇或含有氟化水的水性溶剂的存在下用活化锌对式 48 化合物进行选择性氢化。

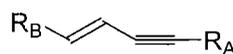
32. 一种制备同位素标记的式 50 化合物的方法：



50

所述方法包括：

(a)提供通式 48 的化合物：



48

式中  $\text{R}_A$  和  $\text{R}_B$  独立地选自烷基、全氟烷基、烯基、芳基或杂芳基。

(b)在氟化醇或含有氟化水的水性溶剂的存在下用活化锌对式 48 化合物进行选择性氢化。

## 三羟基多不饱和类花生酸衍生物

### 相关申请的相互参考

本申请要求 2005 年 3 月 29 日提交的 11/093,757 的优先权，11/093,757 是 2005 年 9 月 27 日批准的美国专利 6,949,664 的部分继续申请，其美国专利申请号为 10/405,924，并根据 35 U.S.C. §119(e) 要求了 2002 年 4 月 1 日提交的美国临时专利申请号 60/369,543 的优先权。将这些申请各自的内容纳入本文作参考。

### 关于联邦资助研究的声明

按照国立卫生研究院授予的基金号 PO1-DE13499(分包合同)，美国政府可拥有本发明的某些权利。

### 相关申请

本申请是 2003 年 4 月 1 日提交的业已授权的(allowed)美国申请号 10/405,924 的部分继续申请。美国申请号 10/405,924 根据 35 U.S.C. §119(e) 要求了 2002 年 4 月 1 日提交的美国临时专利申请号 60/369,543 的优先权。各份申请的内容以全文纳入本文作参考。

### 发明领域

本发明涉及三羟基多不饱和类花生酸 (eicosanoid) 衍生物以及制备这类化合物和其结构类似物的方法。本发明也涉及采用三羟基多不饱和类花生酸衍生物预防、改善和治疗与炎症或炎症反应、自身免疫病、类风湿性关节炎、心血管病或者细胞增殖异常或癌症有关的各种疾病和病症的化合物、组合物和方法。

### 发明背景

本发明提供了制备涉及 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸(PUFA)的脂质介导物的方法，该物质可能用于开发基于经过良好鉴定的 PUFA 有益效果的新型药物。

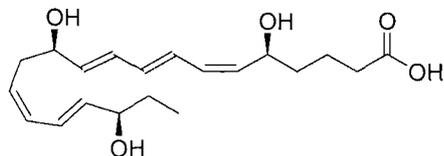
长期以来，已了解食用 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸(PUFA)(De Caterina, R., Endres,

S.; Kristensen, S.D.; Schmidt, E.B.(编),  *$\omega$ -3 Fatty Acid and Vascular Disease*( $\omega$ -3 脂肪酸和血管病), Springer-Verlag, 伦敦, 第 166 页, 1993; Gill, I.和 Valivety, R.(1997), *Trends in Biotechnology* 15, 401-409;)对人类健康具有有益效果, 并能预防各种疾病, 包括炎症和自身免疫病(Simopoulos, A.P.(2002), *J. Am. Coll. Nutrition* 21, 495-505)、类风湿性关节炎(Cleland, L.G., James, M.J.和 Proudman, S.M.(2003), *Drugs* 63, 845-853)、心血管病(Billman, G.E.等, *Circulation*. 1999, 99, 2452; Harper, C.R.和 Jacobson, T.A.(2001) *Arch. Intern. Med.* 161, 2185-2192)和癌症(Iigo, M.等, *Br. J. Cancer*, 1997, 75, 650; Larsson, S.C., Kumlin, M., Ingelman-Sundberg, M.,和 Wolk, A.(2004), *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 935-945)。

二十碳五烯酸(C20:5)是鱼油中的主要 PUFA, 它能形成前列腺素(PG)、白三烯(LT)和类似于衍生自花生四烯酸(C20:4)的其它类花生酸。认为这些分子的不同生物学特性负责产生 PUFA 的作用。尽管在此领域进行了许多研究, 然而, PUFA 起作用的分子机制尚未明了。

本领域熟知花生四烯酸(C20:4)能转变为各种有生物活性的类花生酸, 包括前列腺素(PG)、白三烯(LT)和脂氧素(LX)(Nicolaou, K.C.; Ramphal, J.Y.; Petasis, N.A.; Serhan, C.N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1100)。

近年来已证明(Serhan, C.N.等, *J. Exp. Med.* 2000, 192, 1197), 用阿司匹林处理的 COX-2 上调的人内皮细胞能将 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸转变为 18R-HEPE 以及 15R-HEPE。虽然 15R-HEPE 产生 5-系列脂氧素(15R-LXA<sub>5</sub>), 18R-HEPE 产生 5S,12R,18R-三 HEPE(**1**), 它是与 LTB<sub>4</sub> 结构有关的新型三羟基-类花生酸。由于它们在缓解炎症中起作用, 此类化合物被称为 Resolvin(Serhan, C.N.; 等, *J. Exp. Med.* 2002, 196,1025; Serhan, C.N.(2004) *Histochem Cell Biol*(2004) 122:305-321), 而将化合物 **1** 命名为 Resolvin E1。



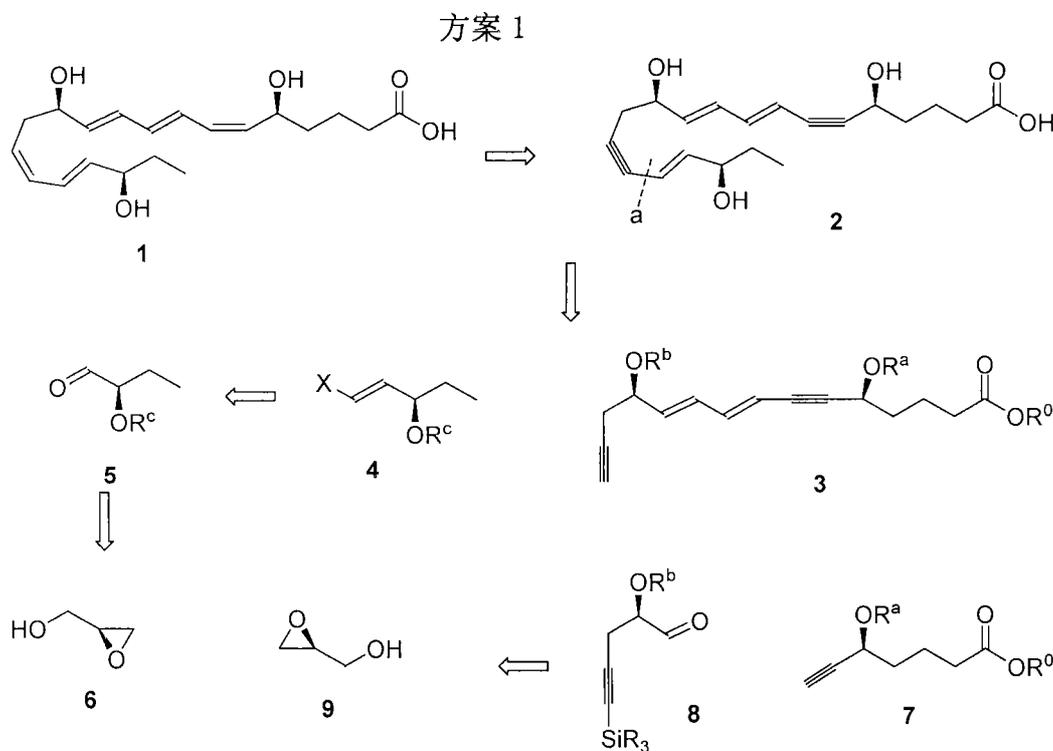
5S,12R,18R-三 HEPE 或 Resolvin E1

由 PUFA 形成这些三羟基多不饱和类花生酸说明了 PUFA 产生治疗益处的新机制, 主要暗示各种疾病的新治疗方法。因此, 制备这种化合物的方法对于开发新型治疗剂非常重要。而且, 开发这些化合物的结构衍生物可用于优化其药理学特性和其它所需的药物特性。

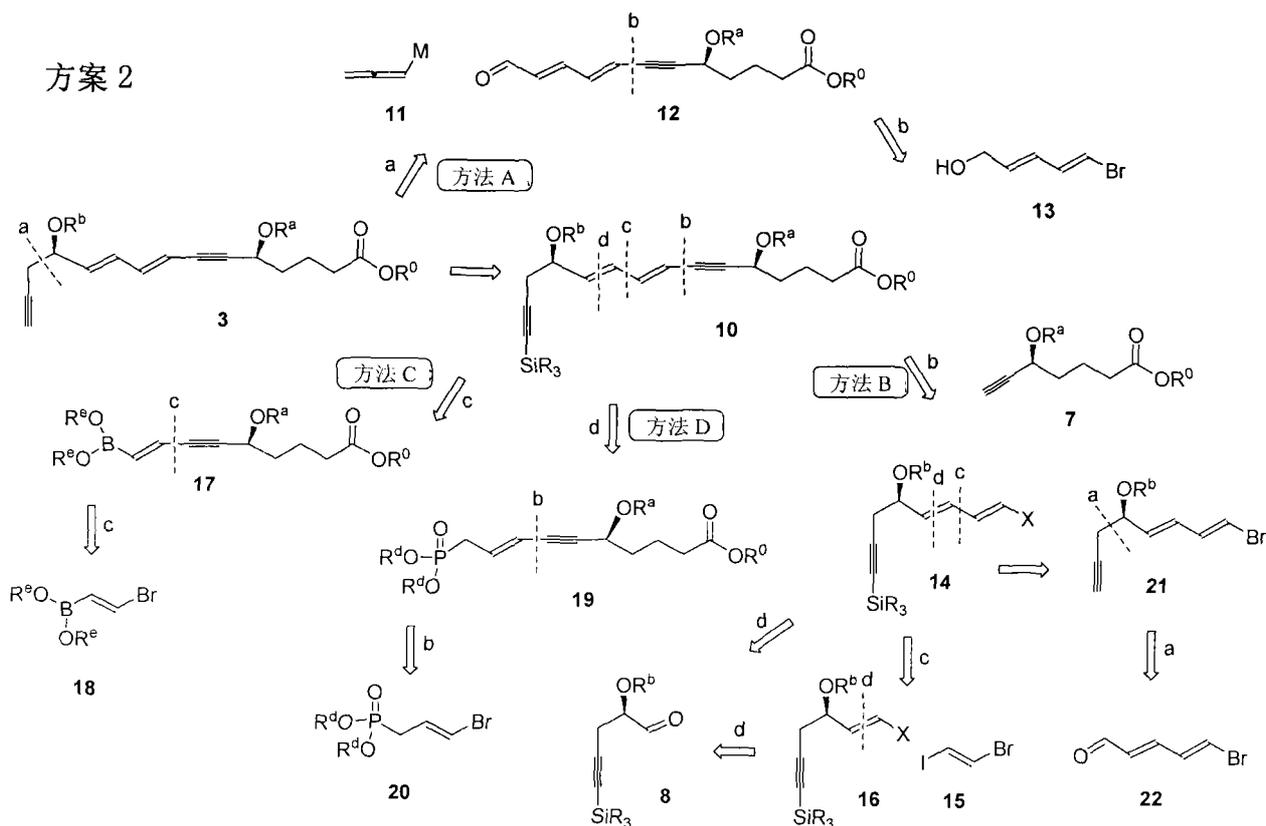
### 发明概述

本发明涉及制备天然形成的三羟基多不饱和类花生酸和其结构类似物的方法。本发明还提供了可按照这些方法制备的三羟基多不饱和类花生酸的新衍生物。

通常，在一个方面，本发明涉及制备三羟基多不饱和类花生酸，如 **1** 的方法，如方案 1 所示。可通过选择性氢化双炔基前体 **2** 形成两个(Z) C=C 键。可通过钨-介导的在中间体 **3** 和 **4** 之间偶联(偶联步骤 a)来制备化合物 **2**，其中 X 是 Br 或 I。可通过醛 **5** 的烯化制备化合物 **4**，而醛 **5** 可以容易地从受保护的环氧化物 **6** 得到。可用几种不同方式由前体 **7** 和 **8** 制备中间体 **3**，如下所述，而化合物 **8** 可由受保护的环氧化物 **9** 中容易地制备。



本发明也提供了制备通式 **3** 的化合物的方法，该方法可用于制备三羟基多不饱和和类花生酸或其类似物。可用几种不同方式制备化合物 **3**，如方案 2 所示。



按照方法 A, 可通过将丙二烯基(allenyl)试剂 **11** (M 是镁、锌、铜、锡、硅或硼) 加到前体 **12** 来制备化合物 **3**, 所述前体 **12** 不难通过已知溴化物 **13** 和已知炔 **7** 之间的 Pd 偶联获得。

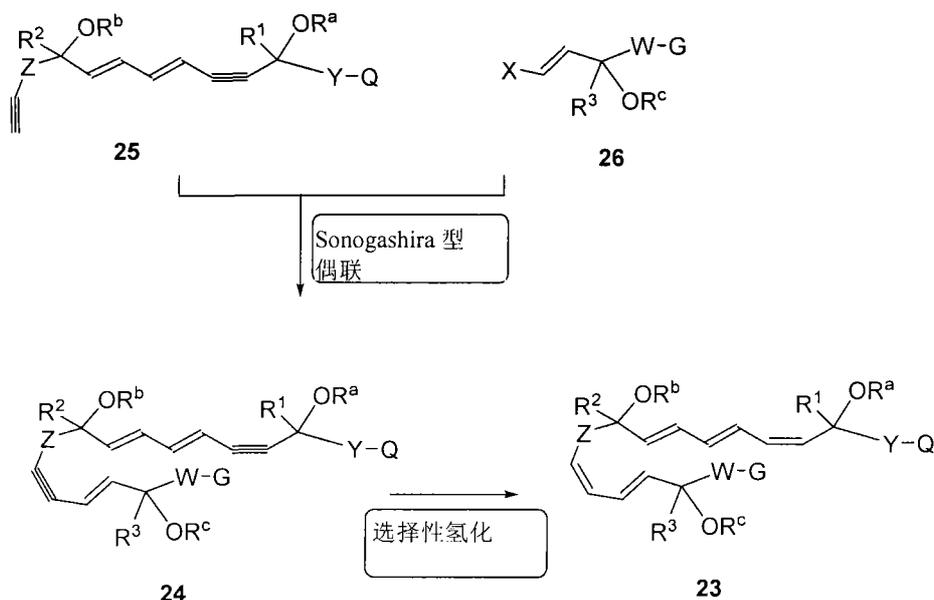
按照方法 B, 由前体 **10** 制备化合物 **3**, 所述前体 **10** 通过 Pd 介导的 **7** 与中间体 **14** 的偶联(偶联方法 b)获得。可通过 **15** 和前体 **16** 之间的 Pd-偶联(偶联方法 c)制备化合物 **14**, 所述前体 **16** 可通过醛中间体 **8** 的烯化(偶联方法 d)获得。或者, 可通过 **20** 和醛 **8** 之间的 Wittig 型反应(偶联方法 d)制备化合物 **14**。也可通过其炔前体 **21** 的硅烷化反应制备化合物 **14**, 所述炔前体 **21** 可通过加入醛 **22**(偶联方法 a)形成。

按照方法 C, 通过 **16** 和烯基硼化合物 **17** 之间的 Pd-偶联(偶联方法 c)形成前体 **10**, 所述烯基硼化合物 **17** 不难通过烯基硼化合物 **18** 和中间体 **7** 之间的 Pd-偶联(偶联方法 c)获得。

最后, 按照方法 D, 通过用磷酸酯(phosphonate)中间体 **19** 使醛中间体 **8** 烯化(偶联方法 d)制备化合物 **10**, 所述中间体 **19** 不难通过化合物 **20** 与 **7** 的 Pd-偶联(偶联方法 b)获得。

在另一方面, 本发明涉及合成具有通式 **23** 和 **24** 的化合物的方法, 如方案 3 所示。可通过化合物 **24** 的选择性氢化制备化合物 **23**, 所述化合物 **24** 可通过化合物 **25** 和 **26** 之间的 Sonogashira 型偶联产生:

## 方案 3



其中：

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 独立地选自：氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基、酰基或氨基酰基；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立地选自：氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基；

Q 选自：

-C(O)-A、-SO<sub>2</sub>-A、-PO(OR)-A、其中 A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 选自：铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子，R 是羟基或烷氧基；

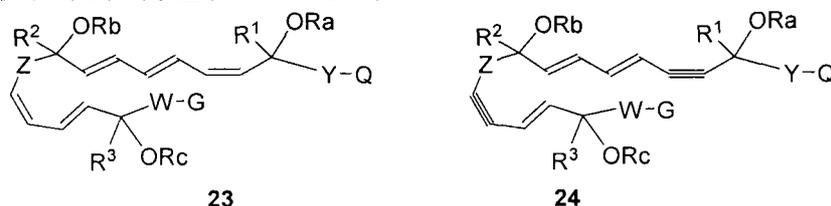
Y、Z 和 W 是接头，独立地选自：含有至多 20 个原子的环和至多 20 个原子的链，限制条件是：Y、Z 和 W 可独立地包括一个或多个氮、氧、硫或磷原子，并且进一步的条件是 Y、Z 和 W 可独立地包括一个或多个选自下组的取代基：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羧酰胺基、氰基、氧代、硫代、烷硫基、芳硫基、酰硫基、烷基磺酸酯、芳基磺酸酯、磷酰基（phosphoryl）和磺酰基，并且进一步的条件是 Y、Z 和 W 也可含有一个或多个稠合碳环、杂环、芳基或杂芳环，条件是所有接头 Y 通过碳原子连接于相邻的 C(R)OR 基团；

X 是 Cl、Br 或 I；和

G 选自：氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基或羧酰胺

基。

本发明也提供了含有三羟基多不饱和类花生酸的合成类似物的化合物和组合物，所述合成类似物是化合物 **1** 的合成衍生物或类似物，并具有改进的化学和生物学特性。所提供的化合物包括具有通式 **23** 和 **24** 的化合物：



其中：

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；

Ra、Rb 和 Rc 独立地选自：氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立地选自：氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基；

Q 选自：

-C(O)-A、-SO<sub>2</sub>-A、-PO(OR)-A，其中 A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；R 是羟基或烷氧基；

Y、Z 和 W 是选自可包括一个或多个氮、氧、硫或磷原子的至多有 20 个原子的环或链的接头，限制条件是：接头 A 可含有选自下组的一个或多个取代基：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羧酰胺基、氰基、氧代、硫代、烷硫基、芳硫基、酰硫基、烷基磺酸酯、芳基磺酸酯、磷酰基和磺酰基，并且进一步的条件是该接头也可含有一个或多个稠合环，包括碳环、杂环、芳基或杂芳环，条件是所有接头 Y 通过碳原子连接于相邻的 C(R)OR 基团；

G 选自：氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基或羧酰胺基。

在其它方面，本发明也涉及含有本发明化合物的药物组合物，以及这种化合物和组合物在治疗和/或预防与炎症或炎症反应、自身免疫病、类风湿性关节炎、心血管病或者细胞增殖异常或癌症有关的疾病或病症中的治疗应用。

下述说明书中详细列出了本发明的一个或多个实施方式。除非另有说明，本文所用的所有科技术语的含义与本发明所属领域普通技术人员通常所理解的含义相同。将本文提及的所有发表物、专利申请、专利和其它参考文献以全文纳入本文作参考。如果有矛盾，以本说明书，包括定义为准。通过该说明书和权利要求书，可以明白本发明的其它特征和优点。

## 发明详述

### 定义:

本说明书中所用的烷基可包括含有至多约 20 个碳的直链、支链和环状烷基。合适的烷基可以是饱和或不饱和的。另外，也可用选自下组的一种或多种取代基在烷基的一个或多个碳上取代一次或多次：C1-C6 烷基、C3-C6 杂环、芳基、卤素、羟基、氨基、烷氧基和磺酰基。此外，烷基可含有至多 10 个杂原子或杂原子取代基。合适的杂原子包括氮、氧、硫和磷。

本说明书中所用的芳基是可含有至多 10 个杂原子的芳基。芳基可用芳基或低级烷基任选地取代一次或多次，它也可与其它芳基或环烷基环稠合。合适的芳基包括例如：苯基、萘基、甲苯基、咪唑基、吡啶基、吡咯基、噻吩基、嘧啶基、噻唑基和呋喃基。

本说明书中所用的环的定义是含有至多 20 个原子，可含有一个或多个氮、氧、硫或磷原子，条件是该环可含有选自下组的一个或多个取代基：氢、烷基、烯丙基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羧酰胺基、氰基、氧代、硫代、烷硫基、芳硫基、酰硫基、烷基磺酸酯、芳基磺酸酯、磷酰基和磺酰基，并且进一步的条件是该环也可含有一个或多个稠合环，包括碳环、杂环、芳基或杂芳环。

本文所用术语"亚烷基"指直链、支链或环状(在某些实施方式中是直链或支链)的二价脂族烃基，在一个实施方式中含有 1-约 20 个碳原子，在另一实施方式中含有 1-12 个碳原子。在其它实施方式中，亚烷基包括低级亚烷基。可沿亚烷基任选地插入一个或多个氧、硫或取代或未取代的氮原子，其中氮取代基是烷基。亚烷基包括但不限于：亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、亚丙基(-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-)、亚甲二氧基(-O-CH<sub>2</sub>-O-)和亚乙二氧基(-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-)。术语"低级亚烷基"指含有 1-6 个碳的亚烷基。在某些实施方式中，亚烷基是低级亚烷基，包括 1-3 个碳原子的亚烷基。

### 制备三羟基多不饱和类花生酸和类似物的方法

通常, 在一个方面, 本发明涉及制备三羟基多不饱和类花生酸如 **1** 的方法, 如方案 1 所示。此方案高度简练, 可以在最后一个步骤中产生两个(Z)C=C 键, 从而提高产物的稳定性和立体化学完整性。可通过选择性氢化双炔基前体 **2** 形成两个(Z)C=C 键。可采用氢和 Lindlar 催化剂, 或在醇如甲醇的存在下采用活化锌, 或采用水性介质进行选择性的氢化。可按照文献上的方法由锌、铜盐如乙酸铜和银盐如硝酸银制备(Boland, W.等(1987) *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 1025; Alami, M.等(1997) *Tetrahedron Asym.*, 8, 2949; Rodriguez, A.R.等(2001) *Tetrahedron Lett.*, 42, 6057) 适用于这种方法的活化锌试剂。

可通过中间体 **3** 和 **4** 之间的钯-介导的偶联(偶联步骤 a)制备化合物 **2**, 其中 X 是 Br 或 I。可通过醛 **4** 的烯化制备化合物 **4**, 所述醛 **4** 不难从受保护的环氧化物 **6** 获得。可以用几种不同方式从前体 **7** 和 **8** 制备中间体 **3**, 如下所述, 而不难从受保护的环氧化物 **9** 制备化合物 **8**。

本发明也提供了制备通式 **3** 的化合物的方法, 该化合物可用于制备三羟基多不饱和类花生酸或其类似物。可用几种不同方式制备化合物 **3**, 如方案 2 所示。

按照方法 A, 可通过将丙二烯基试剂 **11**(M 是镁、锌、铜、锡、硅或硼)加成到前体 **12** 上来制备化合物 **3**, 所述前体 **12** 不难通过已知溴化物 **13** 和已知炔 **7** 之间的 Pd 偶联获得。

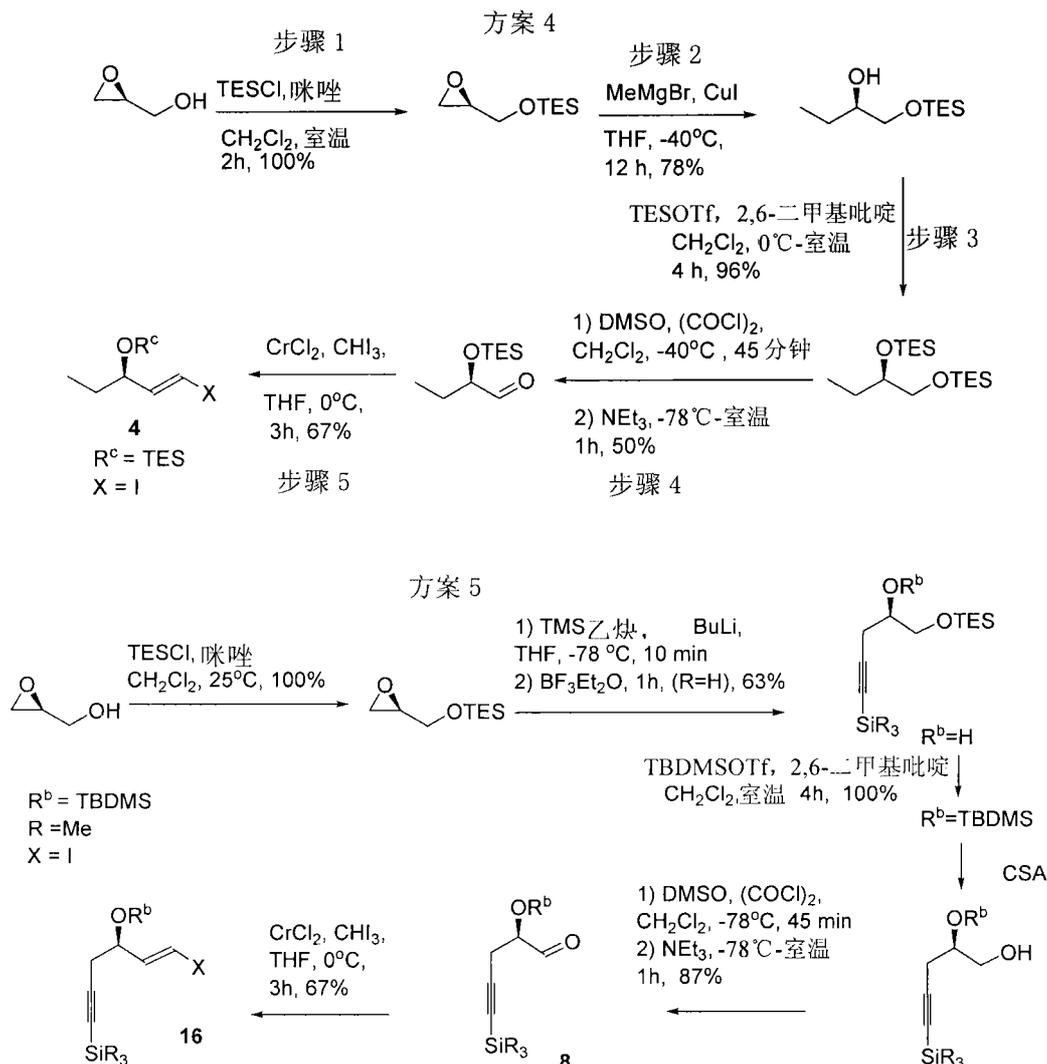
按照方法 B, 由前体 **10** 制备化合物 **3**, 所述前体 **10** 通过 Pd 介导的 **7** 与中间体 **14** 的偶联(偶联方法 b)获得。可通过 **15** 和前体 **16** 之间的 Pd-偶联(偶联方法 c)制备化合物 **14**, 所述前体 **16** 可通过醛中间体 **8** 的烯化(偶联方法 d)获得。或者, 可通过 **20** 和醛 **8** 之间的 Wittig 型反应(偶联方法 d)制备化合物 **14**。也可通过其炔前体 **21** 的硅烷化的制备化合物 **14**, 所述炔前体 **21** 可通过加到醛 **22**(偶联方法 a)形成。

按照方法 C, 通过 **16** 和烯基硼化合物 **17** 之间的 Pd-偶联(偶联方法 c)形成前体 **10**, 所述烯基硼化合物 **17** 不难通过烯基硼化合物 **18** 和中间体 **7** 之间的 Pd-偶联(偶联方法 c)获得。

最后, 按照方法 D, 通过用磷酸酯中间体 **19** 使醛中间体 **8** 烯化(偶联方法 d)制备化合物 **10**, 所述中间体 **19** 不难通过化合物 **20** 与 **7** 的 Pd-偶联(偶联方法 b)获得。

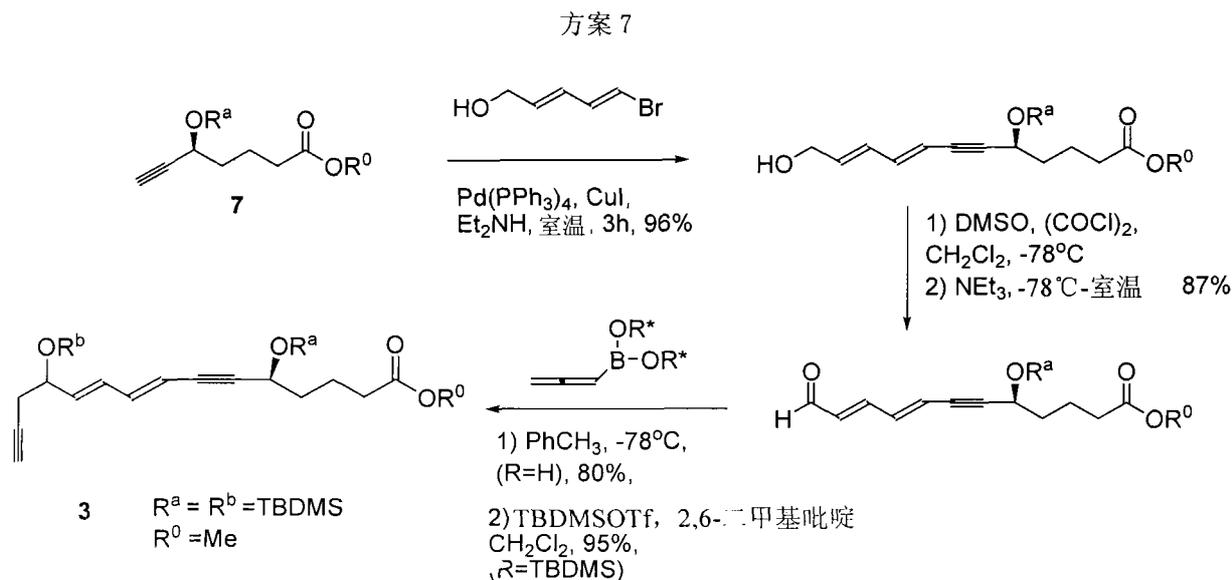
本发明包括不难按照下述方案制备的几种不同的结构单元。

方案 4 显示了类型 4 的合成结构单元, 而方案 5 显示了类型 **8** 和 **16** 的结构单元。在这两种情况下, 由原料缩水甘油可以明确建立这些结构单元的立体化学, 它在整个合成中保持不变, 得到高立体化学纯度的合成产品。

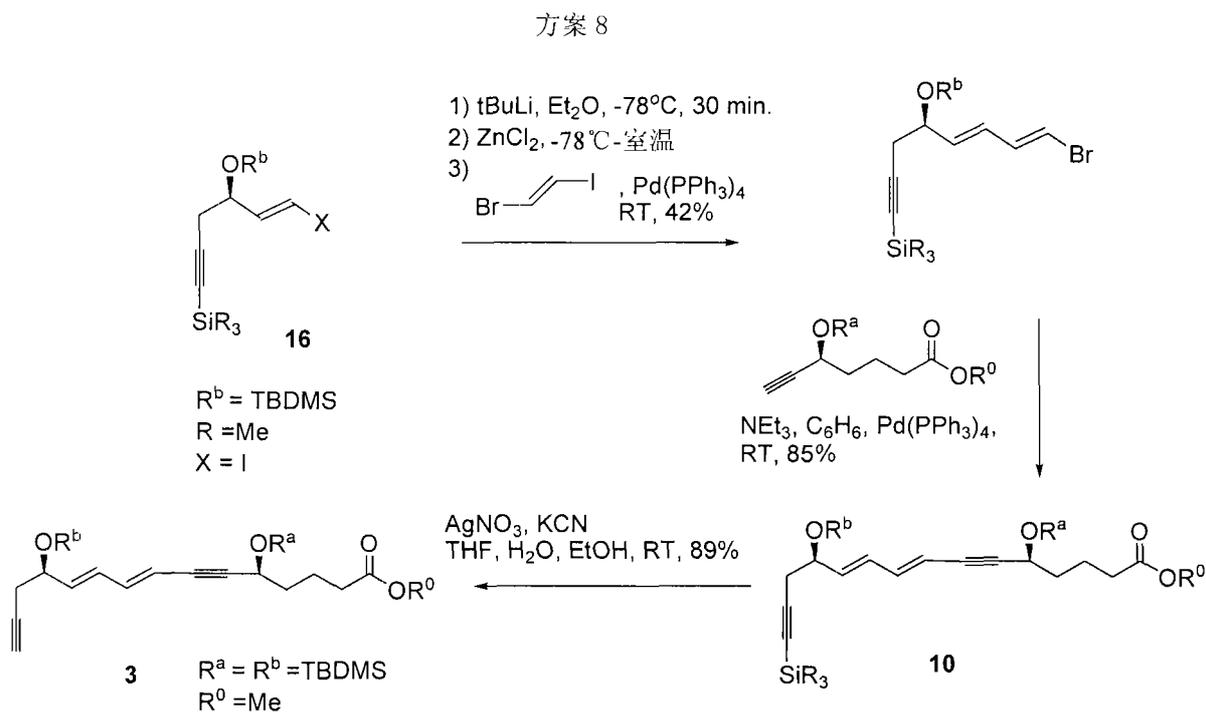


方案 6 显示了以高立体化学纯度合成类型 7 的中间体的方法。

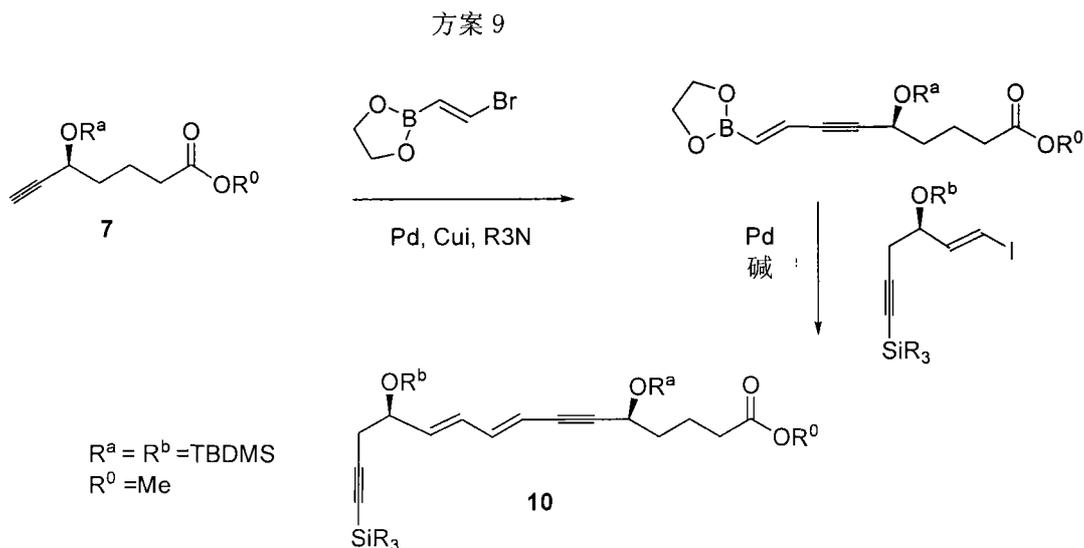
可用各种方式将这些结构单元组合形成关键中间体 3。方案 7 显示了方法 A 的方案(方案 2)，通过这种方式将类型 7 的炔中间体与二烯基溴-醇偶联，得到可氧化成醛的产物。按照 Yamamoto 报道的方法(Ikeda, N.; Arai, I.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 483.)加入丙二烯基硼酸衍生物，形成类型 3 的中间体，总体产率良好，但有适度的立体控制。



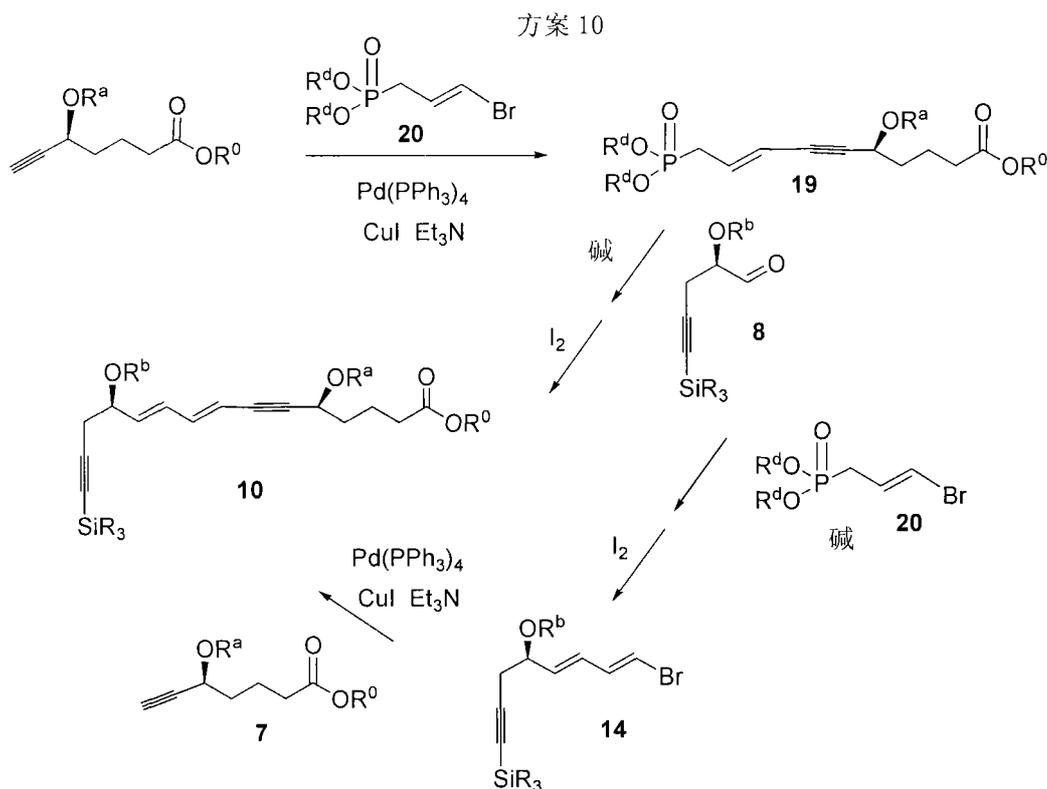
方案 8 显示了制备类型 **3** 的中间体的另一种方式是通过类型 **10** 的中间体。按照方法 B(方案 2), 类型 **16** 的中间体的 Negishi 型偶联, 接着与类型 **7** 的中间体进行 Sonogashira 偶联得到类型 **10** 的中间体, 然后脱硅烷化形成类型 **3** 的关键中间体。



方案 9 中显示了用于制备 **10** 的方法 C 的另一种方法。Sonogashira 偶联, 然后接着进行 Suzuki 偶联得到最终产物。可以连续地进行这种重复偶联, 这可以在一个容器中进行。

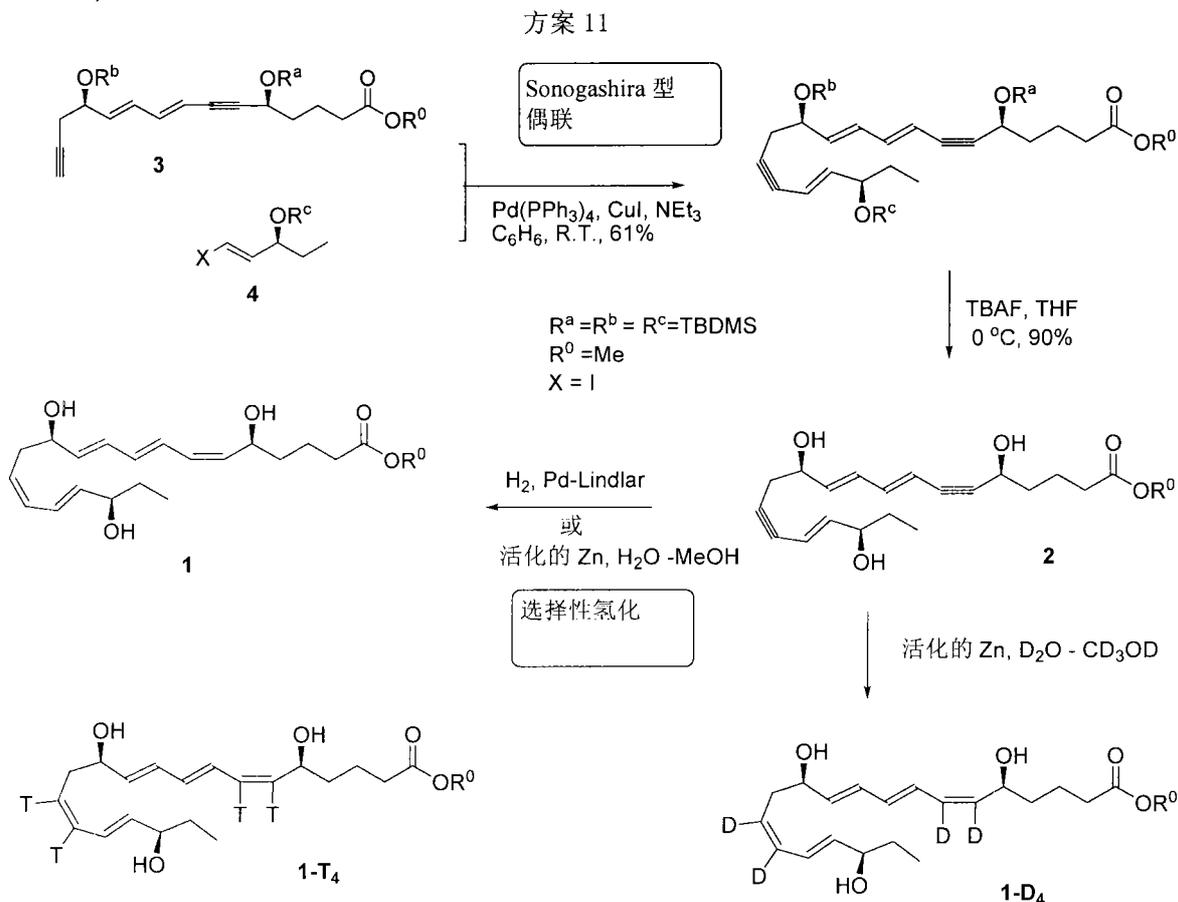


方案 10 显示了制备类型 **10** 的中间体的最有效的方式之一，该中间体可通过 Pd 介导的 **7** 与中间体 **14** 的偶联产生。可通过磷酸酯 **20** 和醛 **8** 之间的 Wittig 型反应制备化合物 **14**，接着异构化成(E,E)-二烯。或者，化合物 **7** 与 **20** 发生 Pd-偶联形成磷酸酯 **19**，用该磷酸酯 **19** 与醛 **8** 发生 Wittig 型反应，然后异构化形成 **10**。



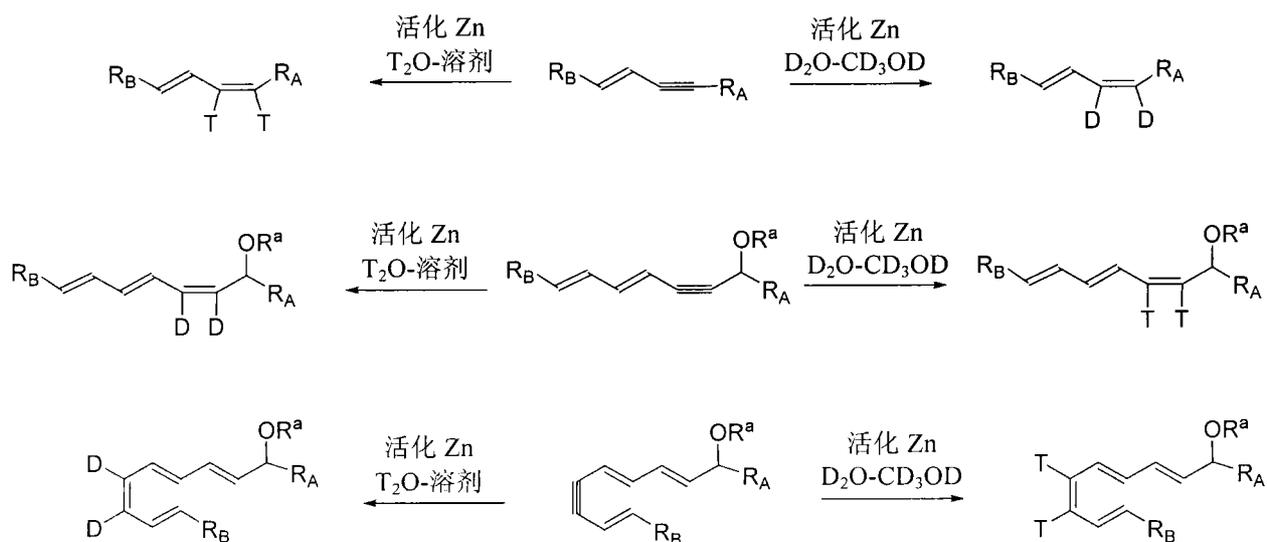
如方案 11 所示，进行三羟基多不饱和类花生酸和其类似物的最终组装。两种关键中间体 **3** 和 **4** 发生 Sonogashira 型偶联，接着脱保护，产生类型 **2** 的双炔基产物。可通过采用氢和 Lindlar 催化剂或采用活化锌的选择性氢化获得类型 **1** 的最终化合物。一般将活化氢用于甲醇或水性介质，可用文献上的方法由锌、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  和  $\text{AgNO}_3$  制备活化氢(Boland, W.等(1987) *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 1025; Alami,

M.等(1997) *Tetrahedron Asymmetry*, 8, 2949; Rodriguez, A.R.等(2001) *Tetrahedron Lett.*, 42, 6057)。



本发明的另一个实施方式包括在同位素标记的介质，如同位素标记的水和同位素标记的甲醇中，用活化锌制备同位素标记的脂质介导体，如 **1** 和其类似物，的同位素标记衍生物。例如，可用活化锌- $\text{D}_2\text{O} - \text{CD}_3\text{OD}$  将化合物 **2** 转变为四氘衍生物 **1-D<sub>4</sub>**，同时可用相似方法由氟化水制备相应的氟化衍生物 **1-T<sub>4</sub>**。也可用此标记方法制备其它同位素标记的多不饱和脂质介导体，如脂氧素、白三烯和其它 *resolvin* 衍生物。这类同位素标记的多不饱和脂质介导体可用作于检测和研究这些分子的生物学作用的光谱测定探针或分子探针。与现有技术相比，本合成方案有许多实验优点。总体来看，如下所示，可用本方法制备多种所示通式的化合物，其中：

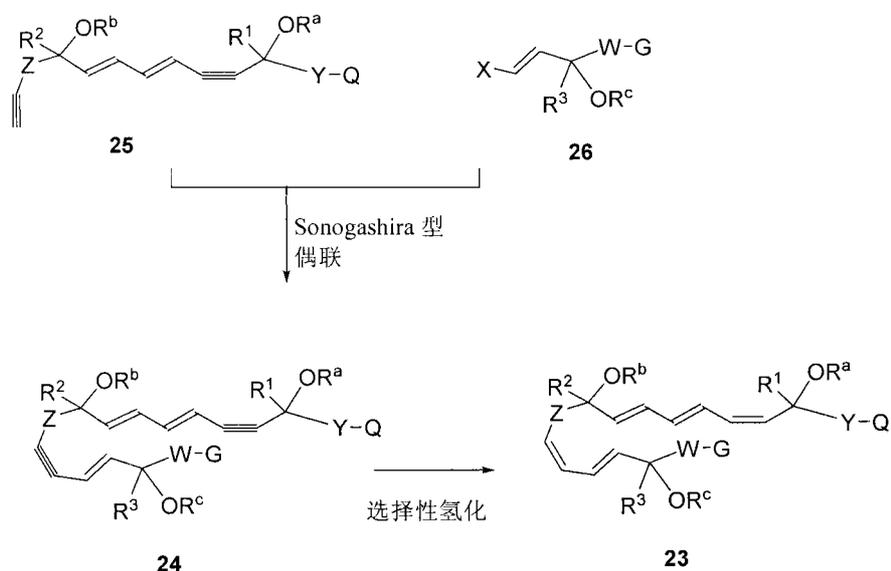
$R^a$  是氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基和氨基酰基；和  $R_A$  和  $R_B$  独立地选自：烷基、全氟烷基、烯基、芳基或杂芳基。



总之，所提供的合成方法高度简练，可以用 Pd 介导的偶联方法进行多种可能的关键中间体组合。

上述方法非常多样化，它不难延伸至具有相似框架的三羟基多不饱和类花生酸的各种类似物。因此，在另一方面，本发明涉及合成具有通式 **23** 和 **24** 的化合物的方法，如方案 3 所示。可通过化合物 **24** 的选择性氢化制备化合物 **23**，所述化合物 **24** 可通过化合物 **25** 和 **26** 之间的 Sonogashira 型偶联产生：

方案 3



其中：

$R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  独立地选自：氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基、酰基或氨基酰基；

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立地选自：氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基；

Q 选自：

$-\text{C}(\text{O})-\text{A}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{A}$ 、 $-\text{PO}(\text{OR})-\text{A}$ ，其中 A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或  $-\text{OM}$ ，其中 M 选自：铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子，R 是羟基或烷氧基；

Y、Z 和 W 是接头，独立地选自：含有至多 20 个原子的环和至多 20 个原子的链，限制条件是：Y、Z 和 W 可独立地包括一个或多个氮、氧、硫或磷原子，并且进一步的条件是 Y、Z 和 W 可独立地包括一个或多个选自下组的取代基：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羧酰胺基、氰基、氧代、硫代、烷硫基、芳硫基、酰硫基、烷基磺酸酯、芳基磺酸酯、磷酰基和磺酰基，并且进一步的条件是 Y、Z 和 W 也可含有一个或多个稠合碳环、杂环、芳基或杂芳环，条件是所有接头 Y 通过碳原子连接于相邻的  $\text{C}(\text{R})\text{OR}$  基团；

X 是 Cl、Br 或 I；和

G 选自氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基或羧酰胺基。

在一些实施方式中，本发明提供了合成通式 **27** 和 **28** 的化合物的方法(方案 12)，其中：

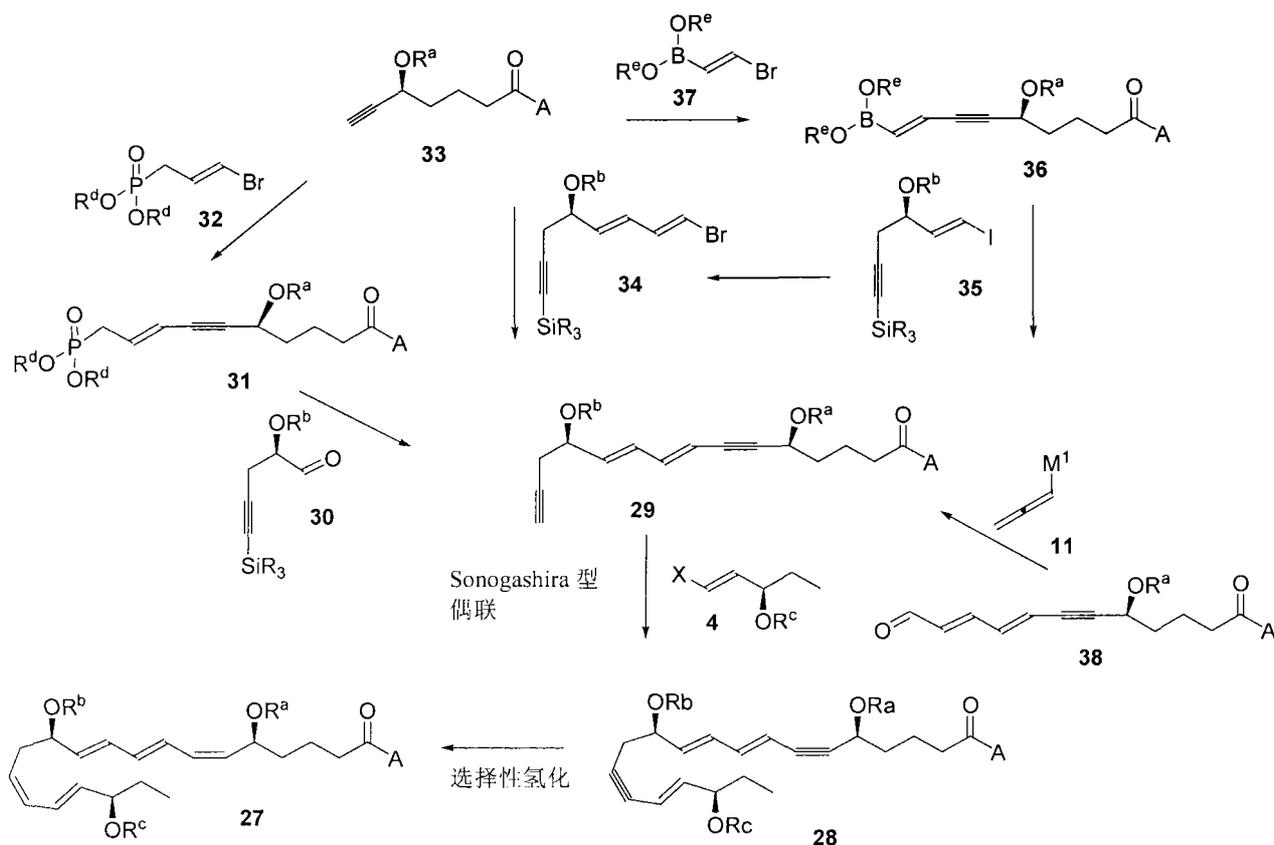
A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或  $-\text{OM}$ ，其中 M 选自：铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；和

$\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$  和  $\text{R}^c$  独立地选自：氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；和

如方案 12 所示，可通过化合物 **28** 的选择性氢化制备化合物 **27**，采用氢和 Lindlar 催化剂，或在醇如甲醇的存在下采用活化锌，或者采用水性介质处理化合物 **28** 进行氢化。适合进行这种方法的活化锌试剂可由锌、铜盐如乙酸铜和银盐如硝酸银制备。

可通过式 **29** 化合物和式 **4** 化合物的 Sonogashira 型偶联制备通式 **28** 的化合物，其中 X 是 Cl、Br 或 I。例如，在铜盐如碘化亚铜(I)和胺碱如三乙胺存在下，用钯催化剂如四(三苯膦)钯处理后，化合物 **29** 和 **4** 可转变为 **28**。

## 方案 12



本发明也提供了制备式 29 化合物或其类似物的方法。可通过方案 12 所列的几种方法制备化合物 29。一种这样的方法包括在式 30 醛化合物和式 31 磷酸酯化合物之间发生 Wittig 型偶联，接着进行脱硅烷化。可通过化合物 32 和炔化合物 33 之间的 Sonogashira 型偶联形成化合物 31。

在另一实施方式中，可通过炔化合物 33 和式 34 化合物之间的直接 Sonogashira 型偶联制备化合物 29。或者，可将化合物 33 偶联于化合物 37，形成化合物 36，化合物 36 可与化合物 35 进行 Suzuki 型偶联，脱硅烷化后产生关键化合物 29。可用几种方法制备式 34 化合物，包括醛 30 和磷酸酯 31 之间的 Wittig 型偶联以及化合物 35 的钯介导的容许反应(homologation)。

也可通过将丙二烯基有机硼衍生物或其它丙二烯基有机金属衍生物 11 加到醛 38 上，制备化合物 29，醛 38 可由 33 制备。

在化合物方案 12 所示的化合物中，

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 选自：铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；

R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 独立地选自：氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；和

X 是 Cl、Br 或 I;

$R^d$  是烷基或芳基; 和

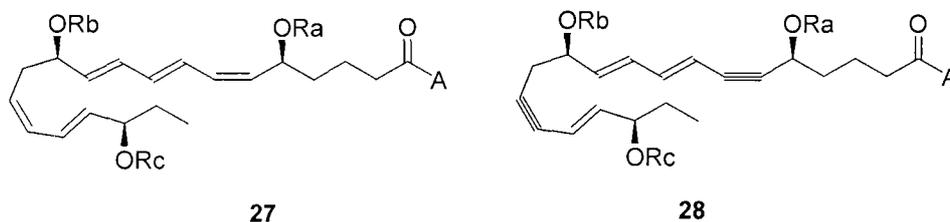
$R^e$  是氢、烷基或芳基; 和

$SiR_3$  中三个 R 基各自独立地选自: 烷基、芳基或烷氧基; 和

$M^2$  是镁、锌、铜、锡、硅或硼。

### 三羟基多不饱和类花生酸类似物

本发明也提供了含有三羟基多不饱和类花生酸的合成类似物的化合物和组合物, 这些类似物是化合物 1 的合成衍生物或类似物, 并具有改进的化学和生物学特性。所提供的化合物包括具有通式 27 和 28 的衍生物。

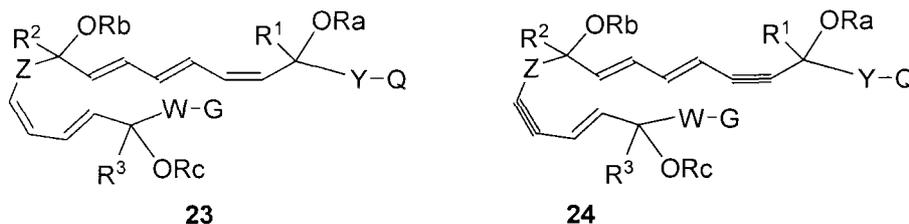


式中:

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM, 其中 M 选自: 铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子; 和

$R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  独立地选自: 氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基。

本发明也提供了具有通式 23 和 24 的化合物, 及其制备方法和应用。



式中,

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM, 其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子;

$R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  独立地选自: 氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基;

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立地选自: 氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基;

Q 选自:

-C(O)-A、-SO<sub>2</sub>-A、-PO(OR)-A, 其中 A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基

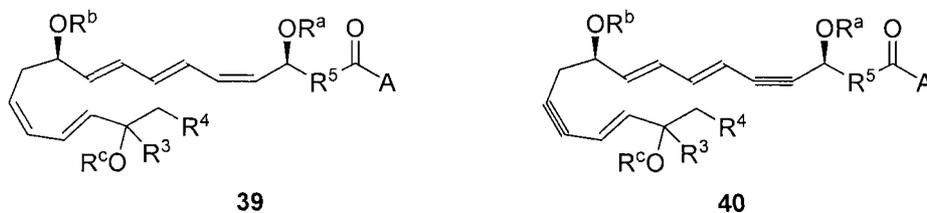
氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 是选自铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；R 是羟基或烷氧基；

Y、Z 和 W 是接头，选自：至多 20 个原子、可含有一个或多个氮、氧、硫或磷原子的环或链，限制条件是：接头 A 可含有一个或多个选自下组的取代基：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、羧酰胺基、氰基、氧代、硫代、烷硫基、芳硫基、酰硫基、烷基磺酸酯、芳基磺酸酯、磷酰基和磺酰基，并且进一步的条件是该接头也可含有一个或多个稠合环，包括碳环、杂环、芳基或杂芳环，条件是所有接头 Y 通过碳原子连接于相邻的 C(R)OR 基团；

G 选自：氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氯、碘、溴、氟、羟基、烷氧基、芳氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基或羧酰胺基。

在某些实施方式中，Y、Z 和 W 各自是可被取代或未取代的亚烷基。在其它实施方式中，Y、Z 和 W 选自亚甲基、亚乙基或亚丙基。在其它实施方式中，Y 是亚甲基。在其它实施方式中，Z 是亚丙基。在其它实施方式中，W 是亚乙基。

本发明的一些优选实施方式提供了具有通式 39 和 40 的化合物，及其制备方法和应用。



其中：

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 选自：铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；和

$R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  独立地选自：氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；

$R^3$  选自氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基；

$R^4$  选自氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氟、羟基、烷氧基、芳氧基，

$R^5$  选自下述(i)-(iv)：

i)  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_2$ ，其中  $\text{R}^6$  是氢、烷基、全氟烷基、芳基、杂芳基、氟、羟基

或烷氧基；

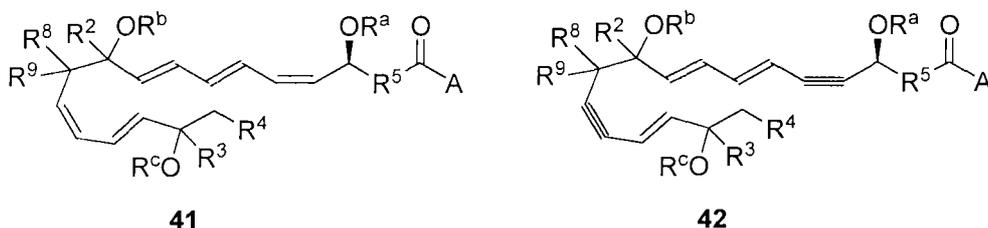
ii)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)\text{CH}_2$ ，其中  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自独立地是烷基、全氟烷基、芳基或氟，或者  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  连接在一起形成碳环或杂环；

iii)  $\text{CH}_2\text{C}\text{H}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$  或  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ；和

(iv)  $\text{R}^5$  是碳环、杂环、芳基或杂芳环；和

在某些实施方式中， $\text{R}^4$  选自氢、甲基或三氟甲基。

本发明的其它实施方式提供了具有通式 **41** 和 **42** 的化合物，及其制备方法和应用。



其中：

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 选自：铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；和

$\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$  和  $\text{R}^c$  独立地选自：氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；

$\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  独立地选自：氢、烷基、全氟烷基、芳基或杂芳基；

$\text{R}^4$  选自氢、烷基、全氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氟、羟基、烷氧基、芳氧基，

$\text{R}^5$  选自下述(i)-(iv)：

i)  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_2$ ，式中  $\text{R}^6$  是氢、烷基、全氟烷基、芳基、杂芳基、氟、羟基或烷氧基；

ii)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)\text{CH}_2$ ，式中  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自独立地是烷基、全氟烷基、芳基或氟，或者  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  连接在一起形成碳环或杂环；

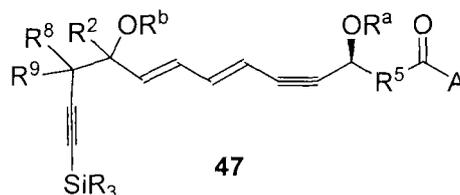
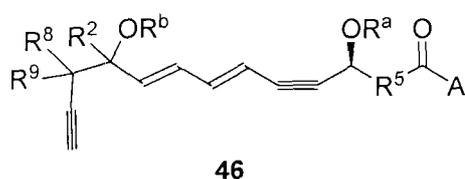
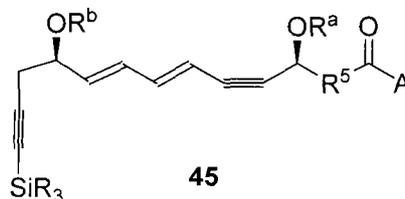
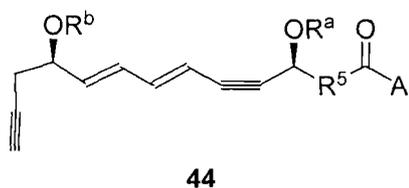
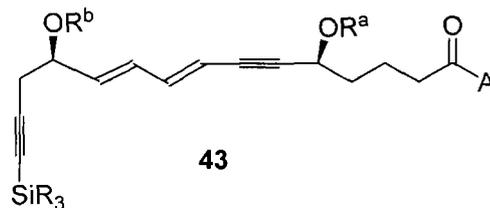
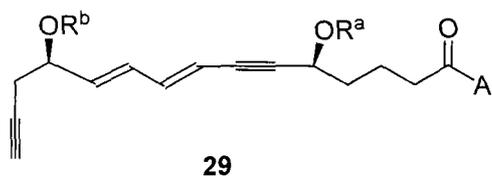
iii)  $\text{CH}_2\text{C}\text{H}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$  或  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ；和

(iv)  $\text{R}^5$  是碳环、杂环、芳基或杂芳环；和

$\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  独立地选自：氢、烷基、全氟烷基、烷氧基、芳基或杂芳基，或者  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  连接在一起形成碳环或杂环。

在某些实施方式中， $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  各自独立地选自：氢、甲基或三氟甲基。

在一些实施方式中，本发明提供了通式 **29** 或 **43-47** 的化合物：



其中：

A 是羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-OM，其中 M 选自：铵、四烷基铵、Na、K、Mg 或 Zn 的阳离子；和

$R^a$  和  $R^b$  独立地选自：氢、烷基、芳基、杂芳基、酰基、甲硅烷基、烷氧基酰基或氨基酰基；

$R^2$  是氢、烷基、全氟烷基、芳基和杂芳基；

$R^5$  选自下述(i)-(iv)：

i)  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_2$ ，式中  $\text{R}^6$  是氢、烷基、全氟烷基、芳基、杂芳基、氟、羟基或烷氧基；

ii)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)\text{CH}_2$ ，式中  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自独立地是烷基、全氟烷基、芳基或氟，或者  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  连接在一起形成碳环或杂环；

iii)  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$  或  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ；和

(iv)  $\text{R}^5$  是碳环、杂环、芳基或杂芳环；和

$\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  独立地选自：氢、烷基、全氟烷基、烷氧基、芳基或杂芳基，或者  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  连接在一起形成碳环或杂环；和

$\text{SiR}_3$  中三个 R 基各自独立地选自：烷基、芳基或烷氧基。

### 药物组合物

可将本发明化合物掺入适合给药的药物组合物中。这类组合物一般含有活性化合物和药学上可接受的载体。本文所用术语"药学上可接受的载体"应包括与给药过程

相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。本领域熟知这些介质或试剂对药学活性物质的用途。除了与活性化合物不相容的情况外，本发明考虑了任何常规介质或试剂在该组合物中的应用。也可将辅助性活性化合物掺入该组合物中。

配制本发明药物组合物，以使其与预定给药途径相容。给药途径的例子包括胃肠道外，如静脉内、皮内、皮下、口服(如吸入)、透皮(局部)、透粘膜和直肠给药。用于胃肠道外、皮内或皮下给药的溶液或悬液可包括以下组分：无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、不挥发性油(fixed oils)、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗菌剂如苯醇或甲基对羟基苯甲酸酯类；抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂如乙二胺四乙酸；缓冲液如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐以及用于调整张力的物质如氯化钠或右旋糖。可用酸或碱,如盐酸或氢氧化钠,来调整 pH。胃肠道外制剂可封装在安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量药瓶中。

适用于注射的药物组合物包括无菌水溶液(水可溶时)或分散液和用于临用前制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。就静脉内给药而言，合适的载体包括生理盐水、抑菌水、克列莫佛 EL™(BASF, Parsippany, 美国新泽西)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下，该组合物必须无菌，并且应该是易于注射的液体。它在生产和储存条件下必须稳定，必须能抵抗微生物如细菌和真菌的污染作用。载体可以是含有(例如)水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)的溶剂或分散介质，及其合适的混合物。可通过(例如)采用包衣如卵磷脂、在分散体的情况下维持所需粒度和采用表面活性剂维持合适的流动性。可用各种抗菌剂和抗真菌剂，如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等来防止微生物的作用。在许多情况下，组合物中优选包含等渗剂，如糖，多元醇如甘露糖醇、山梨糖醇，氯化钠。可通过在组合物中包含延迟吸收的物质如单硬脂酸铝和明胶延长可注射组合物的吸收。

如果需要，可将所需量的活性化合物掺入含有一种或多种上述成分的合适溶剂中，然后进行过滤除菌，从而制备无菌注射溶液。通常，通过将活性化合物掺入含有碱性分散体介质和所需的其它上述成分的无菌载体中制备分散体。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下，优选的制备方法是真空干燥和冻干，从而由先前过滤除菌的溶液产生活性成分加任何其它所需成分的粉末。

口服组合物通常含有惰性稀释剂或可食用载体。它们可封装在明胶胶囊中或压缩成片剂。出于口服治疗性给药的目的，可将活性化合物掺入赋形剂中，并以片剂、含片或胶囊的形式应用。也可采用用作漱口水的液体载体制备口服组合物，其中液

载体中的化合物可以口服和快速吞服 (swished) 和祛痰 (expectorated) 或吞服 (swallowed)。药学相容性粘合剂和/或佐剂可作为该组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、含片等可含有以下任何成分，或特性相似的化合物：粘合剂如微晶纤维素、黄芪树胶或明胶；赋形剂如淀粉或乳糖，崩解剂如藻酸、Primogel 或玉米淀粉；润滑剂如硬脂酸镁或 Sterotes；助流剂如胶体二氧化硅；甜味剂如蔗糖或糖精；或者调味剂如薄荷、水杨酸甲酯，或橙味调味剂。

就吸入给药而言，可以气溶胶喷雾的形式，由含有合适推进剂，例如气体如二氧化碳的加压容器或分配器递送该化合物。

也可通过透粘膜或透皮方式进行全身给药。就透粘膜或透皮给药而言，该制剂中采用了适合进入准备渗透的屏障的渗透剂。这种渗透剂是本领域熟知的，包括例如(用于透粘膜给药)去污剂、胆酸盐和夫西地酸衍生物。可通过采用鼻喷雾或栓剂进行透粘膜给药。就透皮给药而言，将活性化合物配制到本领域熟知的软膏、药膏、凝胶或乳膏中。

也可制备栓剂(如含有常规栓剂基料如可可油和其它甘油酯)或用于直肠递送的保留灌肠剂形式的化合物。

在一个实施方式中，用能保护该化合物不被身体快速清除的载体制备活性化合物，如控释制剂，包括植入装置或微胶囊递送系统。可采用可生物降解的生物相容性聚合物，如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。本领域技术人员显然了解制备这种制剂的方法。该材料也可购自 Alza Corporation 和 Nova Pharmaceuticals, Inc。脂质体悬液(包括用病毒抗原的单克隆抗体靶向受感染的细胞)也可用作药学上可接受的载体。可按照本领域技术人员公知的方法制备这些载体，如美国专利号 4,522,811 所述。

将口服或胃肠道外组合物配制成单位剂型是特别有利的，因为其易于给药并能使剂量均一。本文所用的单位剂型指适合用作给予待治疗对象的单位剂量的物理上不连续的单位；各单位含有经计算能产生所需疗效的预定量的活性化合物和所需的药物载体。本发明单位剂型的规格受制于和直接取决于活性化合物的独特特性和准备实现的具体疗效，以及本领域中配制这种活性化合物用于个体治疗的固有限制。

可用标准的药学方法在细胞培养物或实验动物中测定这种化合物的毒性和疗效，例如测定 LD50(对 50%群体致死的剂量)和 ED50(在 50%群体中有效治疗的剂量)。毒性和疗效之间的剂量比是治疗指数，治疗指数可以表示为 LD50/ED50 之比。优选治疗指数大的化合物。虽然可采用具有毒性副作用的化合物，但应小心设计使该化

合物靶向患病组织部位的递送系统，以最大程度降低对未感染细胞的可能损伤，从而减轻副作用。

获自细胞培养实验和动物研究的数据可用于确定各种人用剂量。这种化合物的剂量优选在包括毒性很小或无毒性的 ED50 的循环浓度的范围内。该剂量可以在此范围内变化，取决于所用剂型和所用的给药途径。就用于本发明治疗方法的任何化合物而言，最初可从细胞培养实验中估计治疗有效剂量。可以在动物模型中确定某剂量，以使其循环血浆浓度包括细胞培养中测定的 IC50(即对症状产生半数最大抑制的受试化合物的浓度)。可用此信息更准确地确定人用剂量。可用(例如)高效液相色谱测定血浆浓度。

该药物组合物可与给药说明书一起包括在容器、包装或分配器中。

### 治疗应用

本发明化合物是已知对各种靶点具有生物学活性的天然形成的三羟基多不饱和类花生酸的衍生物或结构类似物，所述靶点包括与炎症或炎症反应、自身免疫病、类风湿性关节炎、心血管病或细胞增殖异常或癌症有关的疾病或病症。因此，可以预期本发明化合物对这些靶点有相似活性。

因此，本发明一方面涉及改善或治疗与炎症或炎症反应有关的疾病或病症的方法，包括给予对象治疗有效量的本发明化合物，以使对象的炎症或炎症反应显著减轻或消除。显著减轻包括减轻或消除与炎症或炎症反应有关的症状。

在另一方面，本发明涉及改善或治疗与细胞增殖异常有关的疾病，如癌症的方法，包括给予对象有效量的本发明化合物。通常，有效量是足以保证能充分接触靶细胞群体，以使细胞增殖异常显然减缓或中止的量。靶群体是发生细胞增殖异常，如癌症和/或肿瘤生长的细胞群体。

用下面的实施例进一步描述本发明，这些实施例仅为说明性，不应限制权利要求书所述的本发明范围。

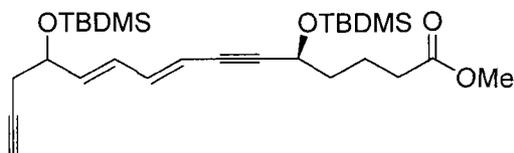
### 实施例

用下面的实施例进一步描述本发明，这些实施例仅为说明性，不应限制权利要求书所述的本发明范围。

在以下实施例中，努力保证所用数值(如量、温度等)的准确性，但应该容许有一些实验误差和偏差。除非另有说明，份数是重量份数，分子量是重均分子量，温度为摄氏度，压力为大气压或接近大气压。这些实施例中所用的原料通常可购得或不

难用包括一步或多步的方法由市售试剂制备。

**实施例 1:** (5S,8E,10E,12R/S)-5,12-双(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)十五碳-8,10-二烯-6,14-二炔酸甲酯



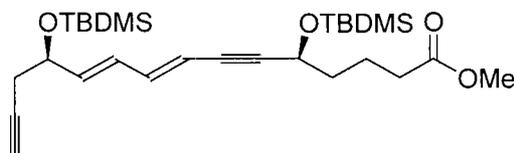
**步骤 1:** 将 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (160 mg, 0.14 mmol) 加入 Et<sub>2</sub>NH (8 ml) 中的 (2E,4E)-5-溴戊-2,4-二烯-1-醇 (0.74 g, 4.51 mmol) 溶液中, 将该溶液室温避光搅拌 45 分钟。加入少量苯 (4 ml) 以完全溶解该催化剂。然后通过导管向得到的均匀溶液中加入 Et<sub>2</sub>NH (8 ml) 中的 (S)-5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 庚-6-炔酸甲酯 (1.25 g, 4.61 mmol) 溶液和 CuI (88 mg, 0.46 mmol)。在室温下搅拌该混合物 3 小时, 用饱和的氯化铵水溶液终止反应, 用醚萃取。然后用盐水洗涤, 干燥并浓缩。快速柱色谱 (硅胶, 20% 乙酸乙酯/己烷) 得到无色液态纯产物 (1.52 g, 4.33 mmol, 产率 96%)。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.61 (dd, J=15.7 Hz 和 10.6 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=14.8 Hz 和 10.9 Hz, 1H), 5.57 (d, J=14.4 Hz), 5.48 (dt, J=15.1 Hz 和 5.2 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.14 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.27 (s, 3H), 0.18 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.705, 136.071, 129.466, 111.138, 93.991, 84.393, 63.859, 62.789, 51.161, 38.516, 33.831, 26.244, 21.391, -3.936, -4.648。

**步骤 2:** 于 -78°C 将草酰氯 (0.56 ml, 6.4 mmol) 逐滴加入二甲亚砜 (0.66 ml, 8.5 mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) 中的溶液中, 在该温度搅拌该反应 15 分钟。通过双头针 (double-tipped needle) 加入步骤 1 得到的醇 (1.5 g, 4.26 mmol), 于 -78°C 继续搅拌得到的溶液 45 分钟。将三乙胺 (2.96 ml, 21.3 mmol) 缓慢加入浑浊的白色混合物中, 使其升温至室温, 然后倾入水中, 用乙酸乙酯萃取。干燥和浓缩合并的萃取物。快速柱色谱 (硅胶, 5% 乙酸乙酯/己烷) 得到无色液态纯产物 (1.31 g, 3.75 mmol, 产率 87%)。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 9.50 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J=14.7 Hz 和 11.3 Hz, 1H), 6.22 (dd, J=14.6 Hz 和 11.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J=14.9 Hz 和 8.2 Hz, 1H), 5.59 (d, J=15.9 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.16 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.18 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 191.944, 172.975, 148.566, 138.933, 133.120, 119.950, 98.691, 83.368, 63.524,

50.987, 38.019, 33.504, 25.921, 21.021, 18.370, -4.320, -4.931。

**步骤 3:** 将分子筛(3.0 g)和二异丙基-D-酒石酸酯(2.6 ml, 12.36 mmol)加入丙二烯基硼酸(518 mg, 6.18 mmol)在甲苯(20 ml)中的溶液中, 使得到的溶液在室温下静置 24 小时, 其间不时地温和搅拌。然后, 将获得的手性丙二烯基硼酸酯的溶液加入新烧瓶中, 于-78℃冷却。此时, 通过双头针加入来自步骤 2 的醛(665 mg, 1.9 mmol)在甲苯(10 ml)中的溶液, 于-78℃搅拌该反应混合物 12 小时, 随后缓慢升温至室温。然后, 用 HCl 稀溶液终止得到的溶液, 用醚萃取, 随后用盐水洗涤, 干燥并浓缩。快速柱色谱(硅胶, 5%乙酸乙酯/己烷)得到无色液态纯产物(592 mg, 1.52 mmol, 产率 80%)。于 0℃, 将 2,6-二甲基吡啶(0.40 ml, 3.34 mmol)和三氟甲磺酸叔丁基二甲基-甲硅烷氧基酯(0.41 ml, 2.28 mmol)逐滴加入所获纯产物(592 mg, 1.52 mmol)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml)中的溶液中。使该反应混合物升温至室温, 搅拌 4 小时。然后, 将得到的溶液倾入 NH<sub>4</sub>Cl 饱和溶液中, 用二乙醚萃取。干燥并浓缩合并的萃取物。快速柱色谱(硅胶, 2%乙酸乙酯/己烷)得到无色液态产物, 产率 95%。<sup>1</sup>H NMR(250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.52(dd, J=15.5 Hz 和 10.9 Hz, 1H), 6.26(dd, J=15.2 和 11.0 Hz, 1H), 5.85(dd, J=15.5 Hz 和 5.3 Hz, 1H), 5.10(d, J=16.2 Hz, 1H), 4.51(t, J=5.6 Hz, 1H), 4.31(q, J=5.9 Hz, 1H), 3.54(s, 3H), 2.45(m, 4H), 1.95(t, J=1.4 Hz, 1H), 1.82(m, 4H), 0.97(s, 18H), 0.18(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.05(s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(62 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.891, 140.738, 137.433, 129.200, 111.125, 93.363, 83.432, 80.947, 71.306, 70.197, 63.012, 51.452, 37.889, 33.516, 28.296, 25.792, 20.566, 18.075, -4.419, -4.578, -4.861, -5.014。

**实施例 2:** (5S,8E,10E,12R)-5,12-双(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)十五碳-8,10-二烯-6,14-二炔酸甲酯

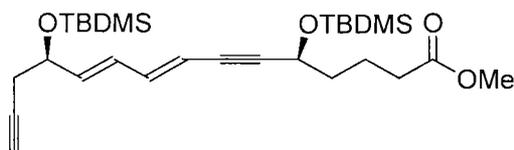


**步骤 1:** 将 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15 mg, 0.013 mmol)加入(R,1E,3E)-1-溴-5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-8-(三甲基甲硅烷基)辛-1,3-二烯-7-炔(100 mg, 0.26 mmol)在苯(1 ml)中的溶液中, 将该反应室温避光搅拌 45 分钟。接着通过导管向得到的溶液中加入(S)-5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)庚-6-炔酸甲酯(105 mg, 0.39 mmol)在苯(1 ml)中的溶液、CuI(12 mg, 0.063 mmol)和三乙胺(0.4g, 4mmol)。室温搅拌该混合物 3 小时, 用饱和

的氯化铵水溶液终止该反应，用醚萃取。随后用盐水洗涤，干燥并浓缩。快速柱色谱(硅胶，4%二乙醚/己烷)得到无色液态纯产物(127 mg, 0.22 mmol, 产率 85%)。

**步骤 2:** 于 0°C 将硝酸银(106 mg, 0.63 mmol)在水/EtOH(1 ml/1 ml)中的溶液加入步骤 1 的产物(127 mg, 0.22 mmol)在 THF/EtOH(2 ml/1 ml)中的溶液中。使得到的黄色固体悬液升温至 25°C，接着用氰化钾(71 mg, 1.09 mmol)在水(1 ml)中的溶液处理。用醚萃取该产物，用盐水洗涤，干燥并浓缩。快速柱色谱(硅胶，4%二乙醚/己烷)得到无色液态纯产物，产率 89%。<sup>1</sup>H NMR(250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 6.58(dd, J=15.3 Hz 和 10.9 Hz, 1H), 6.14(dd, J=16.0 和 11.0 Hz, 1H), 5.65(dd, J=16.3 Hz 和 6.3 Hz, 1H), 5.56(d, J=16.0 Hz, 1H), 4.52(t, J=7.5 Hz, 1H), 4.20(q, J=6.4 Hz, 1H), 3.34(s, 3H), 2.20(m, 4H), 2.12(t, J=1.4 Hz, 1H), 1.78(m, 4H), 1.03(s, 9H), 0.97(s, 9H), 0.25(s, 3H), 0.17(s, 3H), 0.06(s, 3H), 0.02(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(62 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.891, 140.738, 137.433, 129.200, 111.125, 93.363, 83.432, 80.947, 71.306, 70.197, 63.012, 51.452, 37.889, 33.516, 28.296, 25.792, 20.566, 18.075, -4.419, -4.578, -4.861, -5.014。

**实施例 3:** (5S,8E,10E,12R)-5,12-双(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)十五碳-8,10-二烯-6,14-二炔酸甲酯



**步骤 1:** 将 3-溴-丙烯溴(0.5g, 2.5mmol)和亚磷酸三乙酯(纯, 0.83g, 5mmol)的混合物加热到 120°C 持续 3 小时。真空去除过量磷酸酯，直接用于下一步骤。

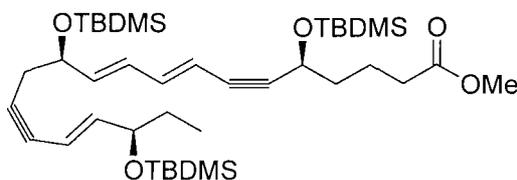
**步骤 2:** 将(S)-5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)庚-6-炔酸甲酯(270mg, 1.0mmol)、四(三苯膦)钯(230mg, 0.2mmol)、碘化亚铜(I)(76mg, 0.4mmol)和三乙胺(1.01g, 10mmol)加入步骤 1 的磷酸酯产物(257mg, 1.0mmol)在 7ml 无水苯中的溶液中。室温搅拌该混合物过夜。去除溶剂和柱色谱(1% MeOH 在二乙醚中的溶液)后得到偶联的磷酸酯产物(220mg, 60%)。此化合物显示出令人满意的光谱和分析数据。

**步骤 3:** 将 0.51ml 1M 双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠(0.51mmol)加入冷却至 -78°C 的步骤 2 的磷酸酯(217mg 0.486mmol)在 3ml 无水 THF 中的溶液中。搅拌该反应混合物 3 分钟，加入新鲜制备的(R)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-(三甲基甲硅烷基)戊-4-炔(136mg, 0.5mmol)在 2.5ml THF 中的溶液。于 -78°C 搅拌该混合物 3 小时，升温至

室温，再搅拌 30 分钟。加入饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液，用醚萃取该混合物。真空去除溶剂和柱色谱(3%乙酸乙酯的己烷溶液)后，得到 120mg(43%)产物。

步骤 4：用类似于实施例 2 的步骤 2 的方法处理步骤 3 的产物，得到 (5S,8E,10E,12R)-5,12-双(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)十五碳-8,10-二烯-6,14-二炔酸甲酯。

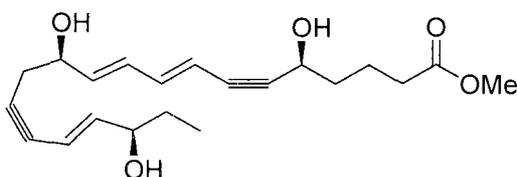
实施例 4：(5S,8E,10E,12R,16E,18R)-5,12,18-三(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)二十碳-8,10,16-三烯-6,14-二炔酸甲酯



用类似于实施例 2 的步骤 1 的步骤使(R,E)-叔丁基(1-碘戊-1-烯-3-氧基)二甲基硅烷和(5S,8E,10E,12R)-5,12-双(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)十五碳-8,10-二烯-6,14-二炔酸甲酯(实施例 2 或实施例 3 的产物)发生 Sonogashira 偶联，以 80%的产率得到产物。

$^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  6.59(dd,  $J=15.2$  Hz 和 10.9 Hz, 1H), 6.24(dd,  $J=15.2$  和 11.0 Hz, 1H), 6.14(dd,  $J=15.5$  Hz 和 5.3 Hz, 1H), 5.86(d,  $J=15.4$  Hz, 1H), 5.67(dd,  $J=14.8$  Hz 和 5.6 Hz, 1H), 5.59(d,  $J=15.5$  Hz, 1H), 4.54(t,  $J=5.7$  Hz, 1H), 4.24(q,  $J=5.9$  Hz, 1H), 3.94(q,  $J=5.6$  Hz, 1H), 3.35(s, 3H), 2.46(m, 2H), 2.17(t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.84(m, 4H), 1.44(m, 2H), 1.04(s, 9H), 1.02(s, 9H), 1.00(s, 9H), 0.86(t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 0.28(s, 3H), 0.19(s, 3H), 0.14(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.05(s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  173.131, 145.665, 141.248, 138.411, 129.420, 111.518, 109.904, 93.989, 87.526, 84.119, 81.048, 73.998, 72.025, 63.570, 50.913, 38.321, 33.587, 31.253, 29.235, 26.014, 21.163, 18.413, 9.221, -4.207, -4.421, -4.603, -4.621, -4.772, -5.094。

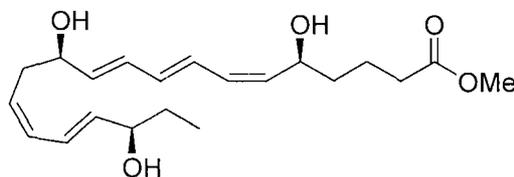
实施例 5：(5S,8E,10E,12R,16E,18R)-5,12,18-三羟基二十碳-8,10,16-三烯-6,14-二炔酸甲酯



用 1.0 M TBAF(0.32 ml, 0.32 mmol)于  $0^\circ\text{C}$  处理实施例 4 的产物(40 mg, 0.065

mmol)在 THF(1 ml)中的溶液。搅拌该反应 3 小时, 然后倾入水中, 用醚萃取。用盐水洗涤醚萃取物, 干燥并浓缩。然后, 用过量新鲜制备的重氮甲烷的醚溶液处理该醚溶液, 以将游离酸转变为产物。快速柱色谱(硅胶, 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)后得到纯产物, 产率 90%。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 6.55(dd, J=15.5 Hz 和 10.9 Hz, 1H), 6.16(dd, J=15.2 Hz 和 11.0 Hz, 1H), 6.05(dd, J=15.5 Hz 和 5.3 Hz, 1H), 5.70(d, J=16.2 Hz, 1H), 5.61(dd, J=14.6 Hz 和 5.5 Hz, 1H), 5.58(d, J=14.7 Hz, 1H), 4.28(t, J=5.8 Hz, 1H), 4.06(dd, J=11.2 Hz 和 5.3 Hz, 1H), 3.65(dd, J=11.0 Hz 和 6.7 Hz, 1H), 3.30(s, 3H), 2.36(m, 2H), 2.06(t, J=6.9 Hz, 2H), 1.72(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.27(m, 2H), 0.74(t, J=7.4 Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 173.819, 145.219, 141.143, 136.647, 130.007, 111.340, 109.915, 92.672, 85.857, 84.082, 81.330, 73.505, 70.225, 62.533, 51.488, 37.097, 33.599, 29.912, 28.658, 20.615, 9.451。HPLC: Beckman Ultrasphere 反相柱(30%水在 MeOH 中的溶液, 3.8 ml/分钟, 252 bar): 洗脱时间=5.41 分钟。

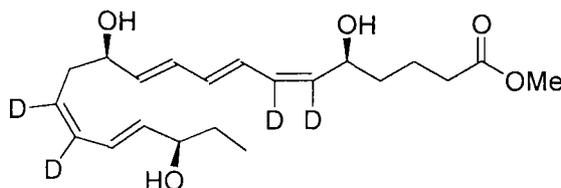
**实施例 6:** (5S,6Z,8E,10E,12R,14Z,16E,18R)-5,12,18-三羟基二十碳-6,8,10,14,16-戊烯酸甲酯或 resolvin E1 甲酯



将 Lindlar 催化剂(1.5 mg, 20 重量%)、喹啉(4 μl)加入得自实施例 5 的双炔产物(7.7 mg, 0.021 mmol)在二氯甲烷(4 ml)中的溶液中, 在静态氢气气压下搅拌该反应混合物。每 20 分钟取样一次进行 HPLC 分析(30%水在 MeOH 中的溶液), 60%转化时终止该反应。用硅藻土垫过滤得到的溶液, 用 HPLC(45%水在 MeOH 中的溶液)分离得到纯产物, 产率 60%。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 6.54(dd, J=14.8 Hz 和 11.5 Hz, 1H), 6.49(dd, J=14.9 Hz 和 11.7 Hz, 1H), 6.26(dd, J=16.0 Hz 和 10.5 Hz, 1H), 6.11(t, J=9.2 Hz, 1H), 6.09(dd, J=14.7 Hz 和 11.1 Hz, 1H), 5.95(t, J=11.0 Hz, 1H), 5.60(dd, J=15.4 Hz 和 6.4 Hz, 1H), 5.56(dd, J=14.9 Hz 和 6.0 Hz, 1H), 5.42(dt, J=10.8 Hz 和 8.1 Hz, 1H), 5.30(t, J=10.6 Hz, 1H), 4.38(q, J=7.8 Hz, 1H), 4.03(q, J=6.6 Hz, 1H), 3.83(q, J=6.6 Hz, 1H), 3.30(s, 3H), 2.2-2.4(m, 4H), 2.08(t, J=6.9 Hz, 2H), 1.6-1.7(m, 2H), 1.3-1.5(m, 2H), 0.85(t, J=6.7 Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 177.135, 137.855, 137.106, 134.923, 134.057, 131.093, 130.273, 129.637, 128.428,

126.868, 125.269, 73.554, 71.747, 67.609, 37.123, 36.223, 33.835, 30.576, 21.165, 9.867。HPLC: Beckman Ultrasphere 反相柱(30%水在 MeOH 中的溶液, 3.8 ml/分钟, 254 bar): 洗脱时间=8.43 分钟。

实施例 7: (5S,6Z,8E,10E,12R,14Z,16E,18R)-6,7,14,15-四氘-5,12,18-三羟基二十碳-6,8,10,14,16-戊烯酸甲酯:



步骤 1: 将经过鼓氮脱气 20 分钟的氘化水( $D_2O$ , 3 mL)加入在氮气下称重的锌粉(<10 微米, 98+%, Aldrich, 20,998-8)中。搅拌 15 分钟后, 加入一水合醋酸铜(II) ( $Ac_2Cu \cdot H_2O$ , 98+%, Aldrich, 6046-93-1, 50 mg), 再搅拌该混合物 20 分钟。向搅拌的混合物中缓慢加入硝酸银(I) ( $AgNO_3$ , 99+%, Aldrich, 20,913-9, 50mg)。再搅拌该混合物 30 分钟, 过滤收集沉淀, 用氘化水(2 x 3mL)、丙酮(2 x 3mL)和醚(2 x 3mL)洗涤。将沉淀与 2.5 mL 4:1(体积)的氘化水:二噁烷(1,4-二噁烷, 无水, 99.8+%, Aldrich, 296309-1L)混合物混合。

步骤 2: 将按照步骤 1 制备的 Zn-Cu-Ag 试剂加入得自实施例 5 的 (5S,8E,10E,12R,16E,18R)-5,12,18-三羟基二十碳-8,10,16-三烯-6,14-二炔酸甲酯(0.5 mg)在二噁烷(0.5 mL)中的溶液中, 40°C 搅拌该混合物 24 小时。然后通过玻璃烧结漏斗过滤该混合物, 蒸发滤出液, 用 HPLC 纯化粗产物, 得到 (5S,6Z,8E,10E,12R,14Z,16E,18R)-6,7,14,15-四氘-5,12,18-三羟基二十碳-6,8,10,14,16-戊烯酸甲酯。此化合物产生令人满意的谱图。

已经描述了本发明的许多实施方式。然而应理解, 可在不背离本发明精神和范围的情况下作出各种修改。因此, 其它实施方式属于所附权利要求书的范围。