

(19) 国家知识产权局



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118812488 A

(43) 申请公布日 2024.10.22

(21) 申请号 202410801829.5

A61K 31/365 (2006.01)

(22) 申请日 2017.05.26

A61P 35/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/342,601 2016.05.27 US

(62) 分案原申请数据

201780032805.6 2017.05.26

(71) 申请人 普渡研究基金会

地址 美国

(72) 发明人 阿伦·K·高希

卢克·A·卡塞克特

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

公司 11227

专利代理人 张福誉

(51) Int.Cl.

C07D 313/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书32页

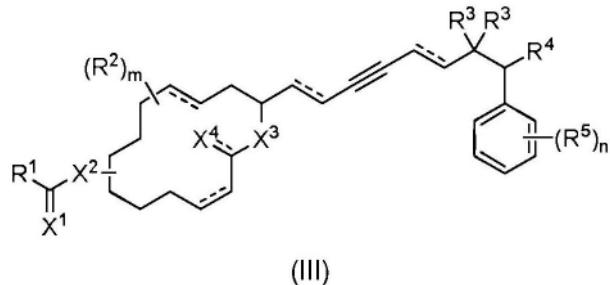
(54) 发明名称

美丽海绵内酯、其类似物及其用途

(57) 摘要

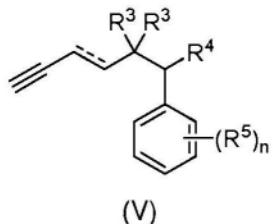
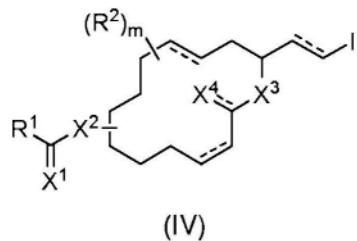
本申请涉及美丽海绵内酯、其类似物及其用途。本文中描述了式(I)至式(III)化合物(或者其可药用盐、多晶型物、前药、溶剂合物或包合物),以及制备式(I)至式(III)化合物和使用其来尤其是治疗多种形式癌症的方法。

1. 制备式(III)化合物或者其可药用盐、多晶型物、前药、溶剂合物或包合物的方法：



所述方法包括：

使式(IV)化合物与式(V)化合物接触：



其中：

每个虚线键独立地表示单键或双键，并且当虚线键表示双键时，所述双键可具有E-或Z-构型；

$R^1$ 为H、烷基、 $R^2 - (CH_2)_q - X^3$ 、 $R^2 - (CH_2)_q - C(O)NR^6$ 、 $(CH_2)_q - X^3$ 、 $OR^6$ 或 $N(R^6)_2$ ，其中每个 $R^6$ 独立地表示H、烷基、芳基、烷芳基或芳基烷基，并且每个 $q$ 独立地为0至9的整数；

$X^1$ 为O、 $NR^6$ 或S；

$X^2$ 为O、 $NR^6$ 或S；

每个 $R^2$ 独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、 $OR^6$ 、 $S(O)_p R^6$ 或 $N(R^6)_2$ ，其中 $p$ 为0至2的整数，并且 $m$ 为1至10的整数；

$X^3$ 为O、 $NR^6$ 、 $S(O)_p$ 或 $C(R^6)_2$ ；

$X^4$ 为O、 $NR^6$ 或S，或者当在 $X^4$ 与 $X^4$ 所结合的碳原子之间存在单键时， $X^4$ 为 $R^2$ ；

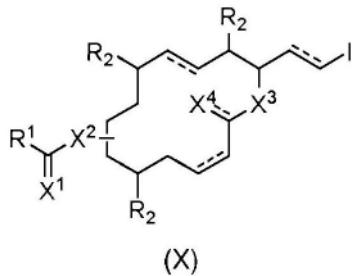
每个 $R^3$ 独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、 $OR^6$ 、 $S(O)_p R^6$ 或 $N(R^6)_2$ ；

$R^4$ 为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、 $OR^6$ 、 $S(O)_p R^6$ 、 $N(R^6)_2$ 或 $X^1 C(O)(CH_q R^6)$ ；并且

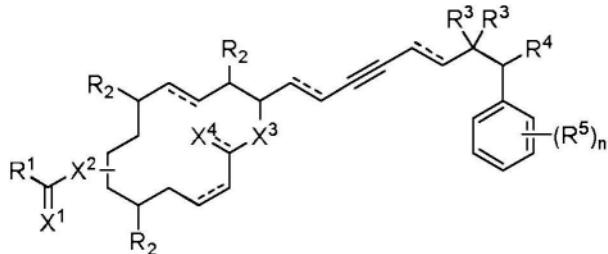
每个 $R^5$ 独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、 $OR^6$ 、 $S(O)_p R^6$ 或 $N(R^6)_2$ ，其中n为0至4的整数。

2. 权利要求1所述的方法，其中m为3和/或n为2。

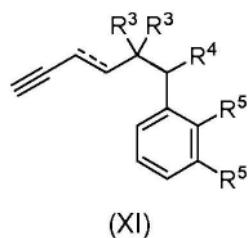
3. 权利要求1所述的方法,其中所述式(IV)化合物为式(X)化合物:



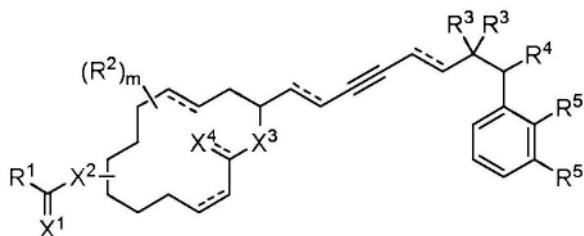
使得所述式(III)化合物为下式化合物:



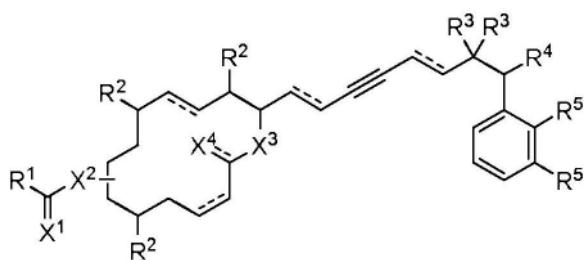
4. 权利要求1所述的方法,其中所述式(V)化合物为式(XI)化合物:



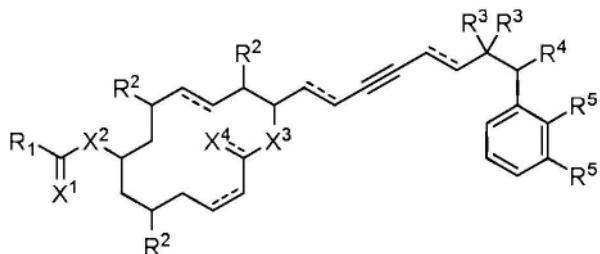
使得所述式(III)化合物为下式化合物:



5. 权利要求1所述的方法,其中所述式(III)化合物为下式化合物:

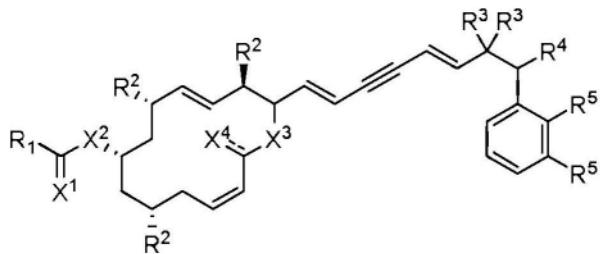


6. 权利要求1所述的方法,其中所述式(III)化合物为下式化合物:



。

7. 权利要求1所述的方法,其中所述式(III)化合物为下式化合物:



。

8. 权利要求1至7中一项所述的方法,其中X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>和X<sup>4</sup>各自为0。

9. 权利要求8所述的方法,其中每个虚线键表示所示构型的双键。

10. 权利要求1所述的方法,其中R<sup>1</sup>为N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,其中每个R<sup>6</sup>独立地表示H、烷基、芳基、烷芳基或芳基烷基。

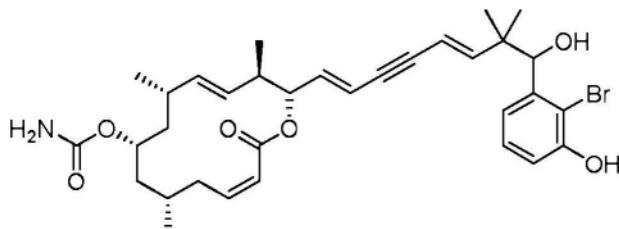
11. 权利要求1所述的方法,其中每个R<sup>2</sup>独立地为C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基。

12. 权利要求1所述的方法,其中每个R<sup>5</sup>独立地为卤素或OR<sup>6</sup>。

13. 权利要求1所述的方法,其中每个R<sup>3</sup>独立地为C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基。

14. 权利要求1所述的方法,其中R<sup>4</sup>为OR<sup>6</sup>。

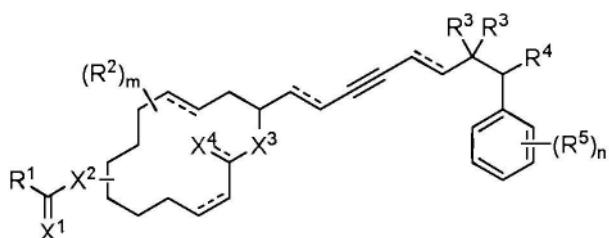
15. 权利要求1所述的方法,其中所述式(III)化合物为式(I)化合物:



(I)

。

16. 式(III)化合物或者其可药用盐、多晶型物、前药、溶剂合物或包合物:



(III)

其中:

每个虚线键独立地表示单键或双键，并且当虚线键表示双键时，所述双键可具有E-或Z-构型；

$R^1$ 为H、烷基、 $R^2$ - $(CH_2)_q$ - $X^3$ -、 $R^2$ - $(CH_2)_q$ -C(O)NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X<sup>3</sup>-、OR<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>，其中每个R<sup>6</sup>独立地表示H、烷基、芳基、烷芳基或芳基烷基，并且每个q独立地为0至9的整数；

X<sup>1</sup>为O、NR<sup>6</sup>或S；

X<sup>2</sup>为O、NR<sup>6</sup>或S；

每个R<sup>2</sup>独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>，其中p为0至2的整数，并且m为1至10的整数；

X<sup>3</sup>为O、NR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>或C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>；

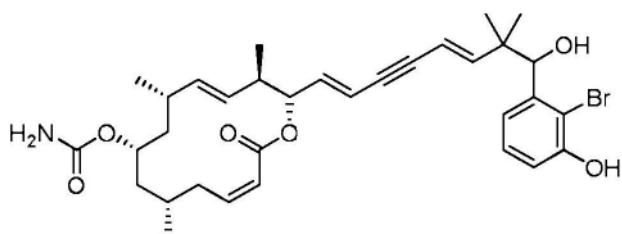
X<sup>4</sup>为O、NR<sup>6</sup>或S，或者当在X<sup>4</sup>与X<sup>4</sup>所结合的碳原子之间存在单键时，X<sup>4</sup>为R<sup>2</sup>；

每个R<sup>3</sup>独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>；

R<sup>4</sup>为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>或X<sup>1</sup>C(O)(CH)<sub>q</sub>R<sup>6</sup>；并且

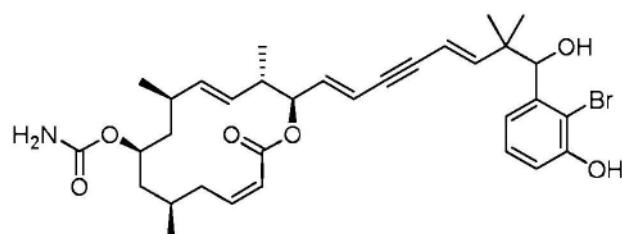
每个R<sup>5</sup>独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>，其中n为0至4的整数；

并且其中所述式(III)化合物不是式(I)或式(II)化合物：



(I)

;



(II)

。

17. 药物组合物，其包含权利要求16所述的化合物和可药用载体。

18. 用于治疗癌症的方法，其包括向有此需要的对象施用治疗有效量的一种或更多种权利要求16所述化合物或者包含一种或更多种权利要求16所述化合物的药物组合物。

19. 权利要求16所述的化合物，其用作用于治疗需要缓解癌症的患者的药物。

## 美丽海绵内酯、其类似物及其用途

[0001] 本申请是申请日为2017年5月26日、申请号为“201780032805.6”、发明名称为“美丽海绵内酯、其类似物及其用途”的中国专利申请的分案申请，原申请是国际申请PCT/US2017/034760的中国国家阶段申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2016年5月27日提交的美国临时申请序列号62/342,601的权益，其全部内容通过引用并入，如同在本文中完全列出一样。

### 技术领域

[0004] 本申请涉及美丽海绵内酯、其类似物及其用途。

### 背景技术

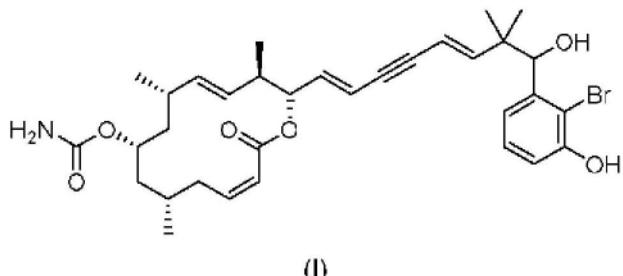
[0005] 已经证明美丽海绵属 (*genus Callyspongia*) 的海洋海绵是显示出细胞毒活性的天然产物的丰富来源。这样的天然产物的一些实例包括美丽海绵氮杂草 (*callyazepin*) (对K562和A549细胞系显示出中等细胞毒性的含氮大环物质) 和美丽海绵属 (*Callyspongia sp.*) 海绵的甲醇提取物 (观察到鼠淋巴瘤细胞系L5178Y的完全抑制)。此外，针对人Jurkat J16T和Ramos B淋巴细胞测试美丽海绵内酯 (*callyspongiolide*) 显示IC<sub>50</sub>值分别为70nM和60nM。

### 发明内容

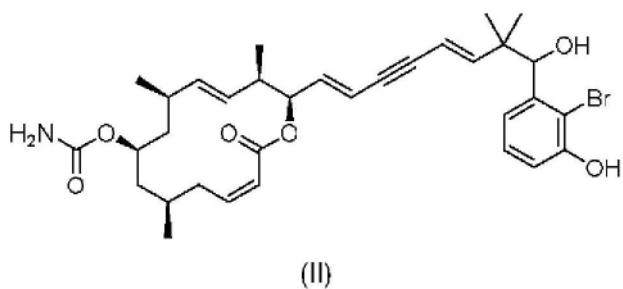
[0006] 由于对合成生物活性天然产物的持续兴趣并且考虑到美丽海绵内酯大环内酯的新结构，本发明人试图建立美丽海绵内酯的汇集性且对映选择性的合成以有助于结构确定并进一步探索美丽海绵内酯以及该化合物的类似物的生物学研究。

[0007] 现在将详细参考所公开主题的某些实例，其实例部分地示于附图中。虽然将结合所列出的权利要求描述所公开的主题，但是应理解，例示的主题并不旨在将权利要求限制于所公开的主题。

[0008] 本文中所述的多个实例涉及式(I)和式(II)化合物，或者其可药用盐、多晶型物、前药、溶剂合物或包合物 (clathrate)，以及制备式(I)和/或式(II)化合物和使用其来尤其是治疗多种形式癌症 (例如，慢性髓细胞性白血病、肺癌、淋巴瘤、T-急性淋巴细胞白血病 (T-acute lymphoblastic leukemia) 和伯基特淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)) 的方法：

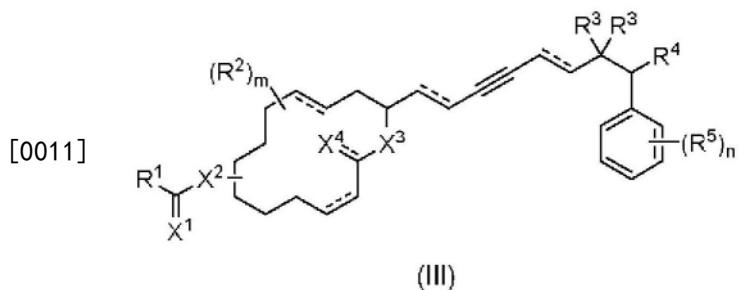


[0009]



。

[0010] 本文中所述的另一些实例涉及式(III)化合物,或者其可药用盐、多晶型物、前药、溶剂合物或包合物,以及制备式(III)化合物或者其可药用盐、多晶型物、前药、溶剂合物或包合物以及使用其来尤其是治疗多种形式癌症的方法:



[0012] 其中:

[0013] 每个虚线键独立地表示单键或双键,并且当虚线键表示双键时,该双键可具有E-或Z-构型;

[0014]  $R^1$ 为H、烷基、 $R^2-(CH_2)_q-X^3-$ 、 $R^2-(CH_2)_q-C(O)NR^6-(CH_2)_q-X^3-$ 、 $OR^6$ 或 $N(R^6)_2$ ,其中每个 $R^6$ 独立地表示H、烷基、芳基、烷芳基或芳基烷基,并且每个q独立地为0至9的整数;

[0015]  $X^1$ 为O、 $NR^6$ 或S;

[0016]  $X^2$ 为O、 $NR^6$ 或S;

[0017] 每个 $R^2$ 独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、 $OR^6$ 、 $S(O)_{p}R^6$ 或 $N(R^6)_2$ ,其中p为0至2的整数,并且m为1至10的整数(例如m为1至5、2至5、3至5或3至7和/或n为2;在一些实例中,m为3和/或n为2);

[0018]  $X^3$ 为O、 $NR^6$ 、 $S(O)_{p}R^6$ 或 $C(R^6)_2$ ;

[0019]  $X^4$ 为O、 $NR^6$ 或S,或者当在 $X^4$ 与 $X^4$ 所结合的碳原子之间存在单键时, $X^4$ 为 $R^2$ ;

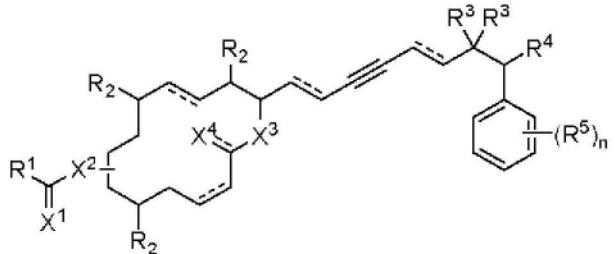
[0020] 每个 $R^3$ 独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、 $OR^6$ 、 $S(O)_{p}R^6$ 或 $N(R^6)_2$ ;

[0021]  $R^4$ 为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、 $OR^6$ 、 $S(O)_{p}R^6$ 、 $N(R^6)_2$ 或 $X^1C(O)(CH_2)_qR^6$ ;

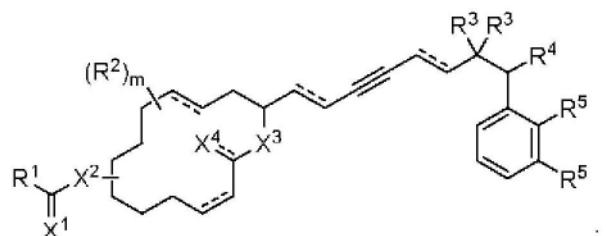
[0022] 每个R<sup>5</sup>独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(0)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>，其中n为0至4的整数。

[0023] 在一些实例中，式(III)化合物不是式(I)和/或式(II)化合物。本文中还考虑了通过分子中任何合适的位点(例如，通过醚键、酯键或酰胺键)与式(III)化合物缀合的抗体。

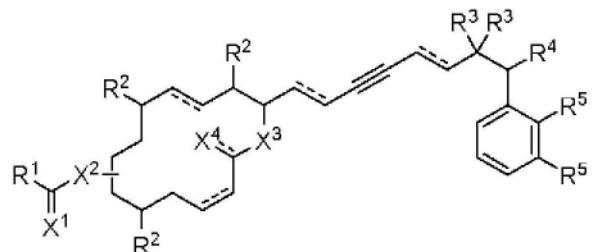
[0024] 在一些实例中，式(III)化合物是下式化合物：



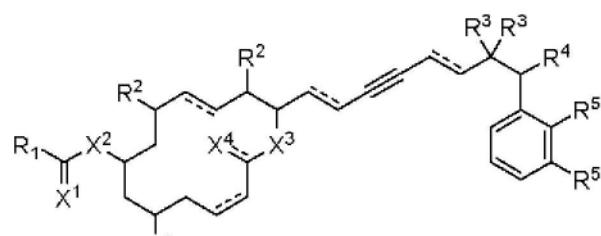
[0025]



；

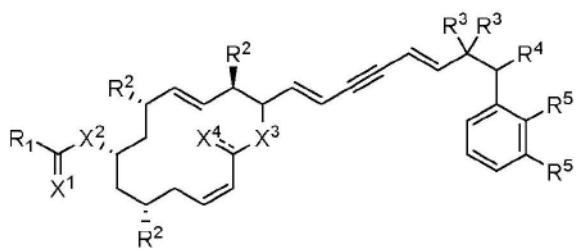


；



；或

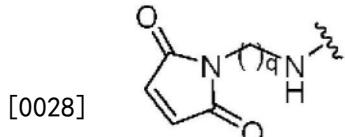
[0026]



。

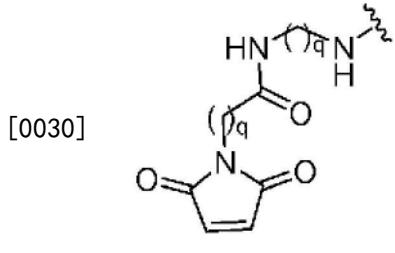
[0027] 在一些实例中，X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>和X<sup>4</sup>各自为0。在另一些实例中，每个虚线键表示呈式(III)化合物中所示构型的双键。在另一些实例中，R<sup>1</sup>是N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>，其中每个R<sup>6</sup>独立地表示H、烷基、芳基、烷芳基或芳基烷基。在另一些实例中，R<sup>1</sup>是基团R<sup>2</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X<sup>3</sup>-或R<sup>2</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(0)NR<sup>6</sup>

$(\text{CH}_2)_q-\text{X}^3-$ , 其中每个 $q$ 独立地为0至9的整数(例如, 1至9、1至8、0至5和0至8)。基团 $\text{R}^2-$  $(\text{CH}_2)_q-\text{X}^3-$ 的一个实例包括基团杂环基- $(\text{CH}_2)_q-\text{X}^3-$ (其中 $q$ 独立地为0至9的整数), 例如其中波浪线是 $\text{R}^1$ 与携带 $\text{X}^1$ 基团的碳原子连接的位点的基团:

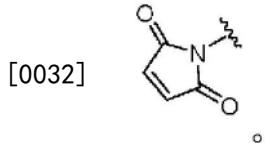


$q = 1-9$

[0029] 基团 $\text{R}^2-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(0)\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q-\text{X}^3-$ 的一个实例包括基团杂环基- $(\text{CH}_2)_q-\text{C}(0)\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q-\text{X}^3-$ (其中每个 $q$ 独立地为0至9的整数), 例如以下基团:

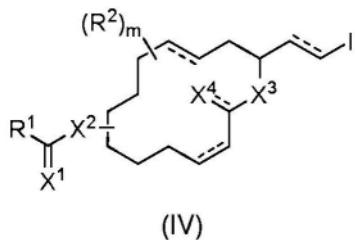


[0031] 在一些实例中, 每个 $\text{R}^2$ 独立地为 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_6$ 烷基(例如, 甲基、乙基或丙基)。在另一些实例中, 每个 $\text{R}^5$ 独立地为卤素或 $\text{OR}^6$ 。在另一些实例中, 每个 $\text{R}^3$ 独立地为 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_6$ 烷基。并且在另一些实例中,  $\text{R}^4$ 为 $\text{OR}^6$ 。在另一些实例中,  $\text{R}^4$ 为 $\text{X}^1\text{C}(0)(\text{CH})_q\text{R}^6$ 。基团 $\text{X}^1\text{C}(0)(\text{CH})_q\text{R}^6$ 的一个实例包括- $\text{NH}-\text{C}(0)-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^6$ (其中 $q$ 独立地为0至9的整数), 其中 $\text{R}^6$ 为:

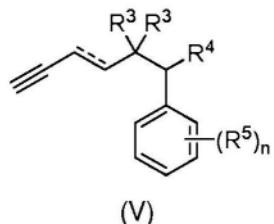


[0033] 在一些实例中, 式(III)化合物可通过包括以下的方法合成:

[0034] 使式(IV)化合物与式(V)化合物接触(例如, 反应):

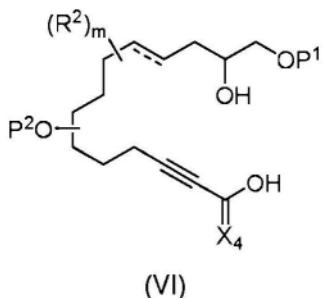


[0035]

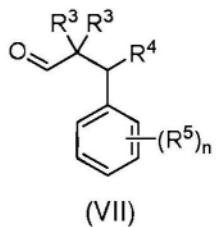


[0036] 其中取代基 $\text{R}^1$ 至 $\text{R}^6$ 和 $\text{X}^1$ 至 $\text{X}^4$ 在本文中进行限定。

[0037] 在一些实例中, 式(IV)和式(V)化合物可分别由式(VI)和式(VII)化合物合成:



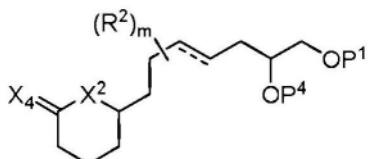
[0038]



(VII)

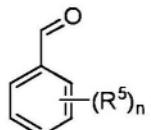
[0039] 其中取代基 $R^1$ 至 $R^6$ 和 $X^1$ 至 $X^4$ 在本文中进行限定，并且 $P^1$ 和 $P^2$ 独立地为合适的氧保护基。对于其他常用的羟基保护基，参见Peter G.M Wuts和Theodora W.Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版.2007)。应理解，可通过使用例如其中 $OP^2$ 基团被其中 $P^3$ 是合适胺保护基的 $NR^6P^3$ 基团替换的化合物修饰式(VI)化合物以获得其中 $X^2$ 不是0的化合物。

[0040] 在一些实例中，式(VI)和式(VII)化合物可分别由式(VIII)和式(IX)化合物合成：



[0041]

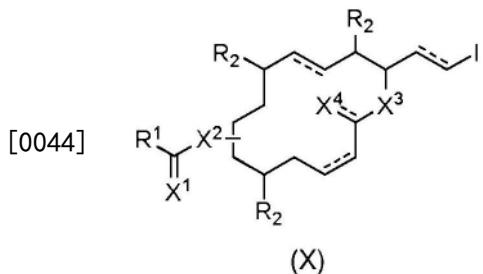
(VIII)



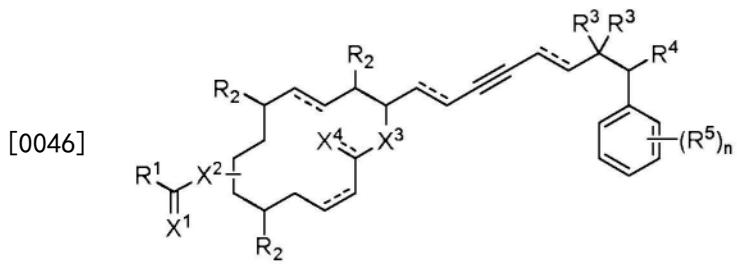
(IX)

[0042] 其中取代基 $R^1$ 至 $R^6$ 和 $X^1$ 至 $X^4$ 在本文中进行限定，并且 $P^1$ 和 $P^4$ 独立地为合适的氧保护基。对于其他常用的羟基保护基，参见Peter G.M Wuts和Theodora W.Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版.2007)。应理解，可通过使用例如其中 $OP^4$ 基团被其中 $P^5$ 是合适胺保护基的 $NR^6P^5$ 基团替换的化合物修饰式(VIII)化合物以获得其中 $X^3$ 不是0的化合物。此外，应理解，一个或更多个 $R^2$ 基团也可在包含 $X^2$ 的环上。

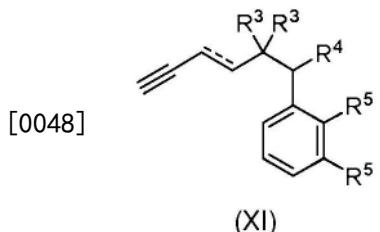
[0043] 一些实例包括用式(X)化合物制备式(III)化合物



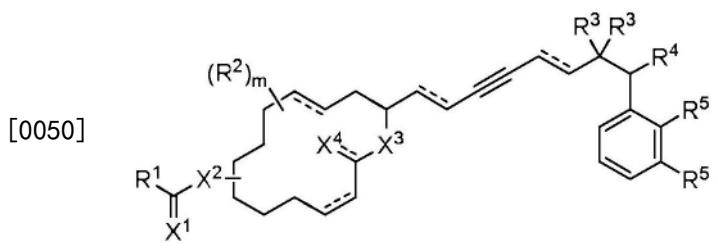
[0045] 使得式(III)化合物是下式化合物的方法:



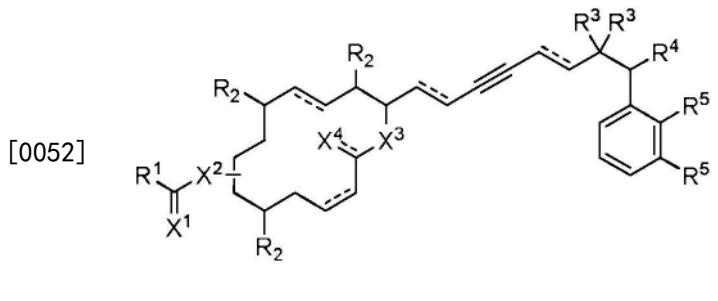
[0047] 另一些实例包括用式(XI)化合物制备式(III)化合物



[0049] 使得式(III)化合物是下式化合物的方法:



[0051] 另一些实例包括用式(X)化合物和式(XI)化合物制备式(III)化合物以得到下式化合物的方法:



[0053] 本领域普通技术人员将认识到,本文中所述的化合物可含有手性中心。本文中考虑了本文中所述化合物的所有非对映体,以及外消旋体。

[0054] 本发明的多个实例还考虑了这样的药物组合物,其包含本发明多个实例的一种或更多种化合物(例如,式(I)至式(III)化合物)以及一种或更多种可药用的载体、稀释剂、赋

形剂或其组合。“药物组合物”是指适于向对象(例如,哺乳动物)施用的化学或生物学组合物。这样的组合物可特别地配制适用于通过以下多种途径中的一种或更多种来施用,所述途径包括但不限于:口含(buccal)、经皮肤(cutaneous)、经表皮(epicutaneous)、硬膜外、输注、吸入、动脉内、心内、脑室内、皮内、肌内、鼻内、眼内、腹膜内、椎管内(intraspinal)、鞘内、静脉内、经口、肠胃外、经肺、通过灌肠剂或栓剂经直肠、皮下(subcutaneous)、真皮下(subdermal)、舌下、经皮(transdermal)和经黏膜。此外,施用可通过以下方式来进行:胶囊剂、滴剂、泡沫剂、凝胶剂、胶剂(gum)、注射剂、液体剂(liquid)、贴剂、丸剂、多孔袋(porous pouch)、散剂、片剂或其他合适的施用方式。

[0055] “药用赋形剂”或“可药用赋形剂”包含其中配制有活性治疗剂的载体,有时为液体。赋形剂一般不向制剂提高任何药理活性,但是其可提供化学和/或生物学稳定性和释放特征。合适制剂的一些实例可见于例如Remington, The Science And Practice of Pharmacy, 第20版(Gennaro, A.R., 主编), Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000, 其通过引用整体并入。

[0056] 本文中使用的“可药用载体”或“赋形剂”包括生理学上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等张剂和吸收延迟剂。在一个实例中,所述载体适于肠胃外施用。或者,所述载体可适于静脉内、腹膜内、肌内、舌下或经口施用。可药用载体包括无菌水溶液或分散体和用于临时制备无菌可注射溶液剂或分散体的无菌粉末。这样的介质和试剂用于药物活性物质的用途是本领域中公知的。除非任何常规的介质或试剂与活性化合物不相容,否则其在本发明药物组合物中的使用也在考虑之内。还可向所述组合物中并入补充的活性化合物。

[0057] 药物组合物可以是无菌的,并且在制备和贮藏条件下稳定。所述组合物可配制成溶液剂、微乳剂、脂质体或适于高药物浓度的其他有序结构。所述载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)、及其合适混合物的溶剂或分散介质。可如下维持适当的流动性,例如通过使用包衣(例如卵磷脂)、通过维持所需的颗粒尺寸(在分散体的情况下)和通过使用表面活性剂。

[0058] 在很多情况下,将优选地在所述组合物中包含等张剂,例如糖、多元醇(例如甘露糖醇、山梨糖醇)或氯化钠。通过在可注射组合物中包含延迟吸收的试剂(例如,单硬脂酸盐和明胶)可实现该组合物的延长吸收。此外,本文中所述的化合物可配制成时间释放制剂,例如包含缓慢释放聚合物的组合物。活性化合物可用将保护该化合物免于迅速释放的载体来制备,例如控制释放制剂,包括植入剂和微囊化递送系统。可使用生物可降解的生物相容性聚合物,例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酰酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯、聚乳酸和聚乳酸聚乙醇酸共聚物(PLG)。用于制备这样的制剂的许多方法是本领域技术人员已知的。

[0059] 经口施用形式也在本文中的考虑之内。本发明的药物组合物可作为以下经口施用:胶囊剂(硬或软)、片剂(膜包衣、肠溶包衣或无包衣)、散剂或颗粒剂(经包衣或未经包衣)或液体剂(溶液剂或混悬剂)。所述制剂可方便地通过本领域中公知的任何方法来制备。本发明的药物组合物可包含一种或更多种合适的生产助剂或赋形剂,包括填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂、稀释剂、助流剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、着色剂、甜味剂、矫味剂和药学相容性载体。

[0060] 对于所记载实例中的每一个,所述化合物可通过本领域中已知的多种剂型施用。

本领域普通技术人员已知的任何生物学上可接受的剂型及其组合均在考虑之内。这样的剂型的一些实例包括但不限于可咀嚼片剂、速溶片剂、泡腾片剂、可重构粉末剂、酏剂、液体剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、片剂、多层片剂、双层片剂、胶囊剂、软明胶胶囊剂、硬明胶胶囊剂、囊片剂(caplet)、锭剂、可咀嚼锭剂、珠剂(bead)、散剂、胶剂、颗粒剂、粒剂、微粒剂、可分散颗粒剂、扁囊剂(cachet)、灌洗剂(douch)、栓剂、乳膏剂、表面用剂(topical)、吸入剂、气溶胶吸入剂、贴剂、颗粒吸入剂、植入剂、储库植入剂(depot implant)、可摄取剂、注射剂(包括皮下、肌内、静脉内和皮内)、输注剂,及其组合。

[0061] 可通过混合而包含在内的其他化合物为例如医学上惰性的成分(例如,固体和液体稀释剂),例如用于片剂或胶囊剂的乳糖、右旋糖蔗糖、纤维素、淀粉或磷酸钙,用于软胶囊剂的橄榄油或油酸乙酯,以及用于混悬剂或乳剂的水或植物油;润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇;胶凝剂,例如胶体黏土(colloidal clay);增稠剂,例如西黄蓍胶或藻酸钠;黏合剂,例如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂,例如淀粉、藻酸、藻酸类或羟基乙酸淀粉钠;泡腾复合剂(effervescent mixture);染料;甜味剂;润湿剂,例如卵磷脂、聚山梨酯或月桂基硫酸盐;及其他治疗上可接受的辅助成分,例如保湿剂、防腐剂、缓冲剂和抗氧化剂,其均是用于这样的制剂的已知添加剂。

[0062] 用于经口施用的液体分散体可以是糖浆剂、乳剂、溶液剂或混悬剂。糖浆剂可包含例如蔗糖或蔗糖与甘油和/或甘露糖醇和/或山梨糖醇作为载体。混悬剂和乳剂可包含载体,例如天然树胶、琼脂、藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇。

[0063] 根据本发明多个实例之治疗性组合物中活性化合物的量可根据以下因素而变化,例如:个体的疾病状态、年龄、性别、体重、患病史(patient history)、风险因素、患病倾向、施用途径、现有治疗方案(例如与其他药物的可能相互作用)和体重。可调整剂量方案以提供最佳治疗响应。例如,可施用单次推注,可随时间施用数个分开的剂量,或者可根据治疗状况紧急程度的指示按比例降低或提高剂量。

[0064] 本文中使用的“剂量单位形式”是指适合作为用于待治疗哺乳动物对象的单位剂量的物理分散单位;每个单位含有经计算与期望药用载体联合产生期望治疗效果的预定量的活性化合物。本发明的剂量单位形式的规格由以下决定并且直接取决于此:活性化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果,以及配制此类活性化合物的领域中针对个体中治疗敏感性的固有限制。对于用于在哺乳动物(例如,人)中治疗本发明化合物或其合适药物组合物对其有效的病症的治疗用途,本发明的化合物可以以有效量施用。适于本发明的剂量可以是组合物、药物组合物或本文中所述的任何其他组合物。

[0065] 对于记载的每个实例,所述剂量通常每天施用一次、两次或三次,但是更频繁的给药间隔也是可能的。所述剂量可如下施用:每天、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天和/或每7天(一周一次)。在一个实例中,所述剂量可每天施用,持续长达并且包含30天,优选地7天至10天。在另一个实例中,所述剂量可每天施用两次,持续10天。如果患者需要治疗慢性疾病或病症,则只要体征和/或症状继续存在就可施用所述剂量。患者可需要“维持治疗”,其中患者每天接受剂量,持续数月、数年、或其余生。此外,本发明的组合物可实现复发性症状的预防。例如,所述剂量可每天施用一次或两次以在处于风险之中的患者中预防出现症状,对于无症状的患者而言尤其如此。

[0066] 本文中所述的组合物可以以下任何途径施用：口含、经表皮、硬膜外、输注、吸入、动脉内、心内、脑室内、皮内、肌内、鼻内、眼内、腹膜内、椎管内、鞘内、静脉内、经口、肠胃外、经肺、通过灌肠剂或栓剂经直肠、皮下、真皮下、舌下、经皮和经黏膜。优选的施用途径为口含和经口。施用可以是局部的，其中直接、紧邻患病(例如炎症)部位、在患病部位位置、靠近患病部位、在患病部位处、在患病部位周围或在患病部位附近施用组合物；或者是全身性的，其中将组合物给予患者并且其广泛地通过身体，从而到达患病部位。局部施用可以是施用于细胞、组织、器官和/或器官系统，其涵盖疾病和/或受疾病影响，和/或在此疾病体征和/或症状活跃或者可能发生。施用可以是表面的，具有局部效果，将组合物直接施用于期望其作用的位置。施用可以是经肠的，其中期望效果是全身性的(非局部)，组合物通过消化道给予。施用可以是肠胃外的，在此期望效果是全身性的，组合物通过除消化道以外的其他途径给予。

[0067] 在一些实例中，本发明的多个实例考虑了包含治疗有效量的本发明多个实例的一种或更多种化合物的组合物。在一些方面，本发明的多个实例考虑了式(I)至式(III)化合物，其用作用于治疗需要缓解疾病或病症(例如癌症)的患者的药物。

[0068] 本文中使用的术语“治疗有效量”是指在组织系统、动物或人中引发生物学或药物响应之本发明多个实例的一种或更多种化合物的量，其是研究者、兽医、医生或其他临床医师所探寻的，所述生物学或药物响应包括减轻所治疗疾病或病症的症状。在一些实例中，治疗有效量为其可以适用于任何医疗的合理益处/风险比治疗或减轻疾病或疾病症状。然而，应当理解的是，本文中所述化合物和组合物的总日用量可由主治医师在合理的医学判断范围内决定。用于任何特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素，包括：所治疗的病症和病症的严重程度；所采用特定化合物的活性；所采用的特定组合物；患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食；所采用特定化合物的施用时间、施用途径和排泄速率；治疗的持续时间；与所采用特定化合物组合或一起使用的药物；以及研究者、兽医、医生或其他临床医师公知的类似因素。还应理解的是，治疗有效量可参考在施用本文中所述一种或更多种化合物期间可能发生的任何毒性或其他不期望副作用来选择。

[0069] 在一些实例中，本发明多个实例的化合物的半数最大抑制浓度( $IC_{50}$ )为约5nM至约500nM(例如，约50nM至约100nM、约10nM至约75nM、约10nM至约60nM、约100nM至约500nM、约50 $\mu$ M至约250nM、约100nM至约300nM或约10nM至约30nM)。

[0070] 以范围形式表示的值应以灵活的方式解释，以不仅包括明确记载为范围界限的数值，而且还包括涵盖在该范围内的所有单独数值或子范围，如同每个数值和子范围被明确记载一样。例如，“约0.1%至约5%”或“约0.1%至5%”的范围应解释为不仅包括约0.1%至约5%，而且还包括在所示范围内的单独值(例如，1%、2%、3%和4%)和子范围(例如，0.1%至0.5%、1.1%至2.2%、3.3%至4.4%)。除非另有说明，否则“约X至Y”的表述与“约X至约Y”具有相同的含义。同样，除非另有说明，否则“约X、Y或约Z”的表述与“约X、约Y或约Z”具有相同的含义。

[0071] 在本文件中，除非上下文另有明确规定，否则没有数量词修饰的名词表示一个/种或多于一个/种。除非另有说明，否则术语“或/或者”用于指非排他性的“或/或者”。此外，应理解，本文中所用并且未以其他方式限定的措词或术语是用于仅描述而非限制的目的。章节标题的任何使用旨在帮助阅读文件，而不应被解释为限制。此外，与章节标题相关的信息

可在该特定章节之内或之外出现。此外，本文件中提及的所有出版物、专利和专利文件均通过引用整体并入本文，如同通过引用单独并入一样。

[0072] 在本文中所述的方法中，除当时间或操作顺序被明确记载时之外，步骤可在不脱离本发明原理的情况下以任意顺序进行。此外，特定步骤可同时进行，除非明确的权利要求语言记载其是分开进行的。例如，要求保护的进行X的步骤和要求保护的进行Y的步骤可在单个操作中同时实施，并且所获得的方法将落入所要求保护方法的文字范围内。

[0073] 本文中使用的术语“约/或者”可允许值或范围有一定程度的可变性，例如，在所述值或所述范围界限的10%内、5%内或1%内。

[0074] 本文中使用的术语“取代的”是指这样的基团（例如，烷基、芳基和杂芳基）或分子，其中其上包含的一个或更多个氢原子被一个或更多个取代基替代。本文中使用的术语“取代基”是指可在分子上或在基团上或者取代到分子上或基团上的基团。取代基的一些实例包括但不限于卤素（例如，F、Cl、Br和I）；在以下基团中的氧原子，例如羟基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、氧化（羰基）基团、羧基（包括羧酸、羧酸盐和羧酸酯）；例如以下基团中的硫原子：硫醇基、烷基和芳基硫化物基团、亚砜基团、砜基团、磺酰基和磺酰胺基团；例如以下基团中的氮原子：胺、羟胺、腈、硝基、N-氧化物、酰肼、叠氮化物和烯胺；以及在多种其他基团中的其他杂原子。可与经取代碳（或其他）原子键合的取代基的一些非限制性实例包括F、Cl、Br、I、OR、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、CN、NO、NO<sub>2</sub>、ONO<sub>2</sub>、叠氮基、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、R、O（氧化）、S（硫簇基（thiono））、C(O)、S(O)、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、N(R)<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>R、C(O)R、C(O)C(O)R、C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、C(S)R、C(O)OR、OC(O)R、C(O)N(R)<sub>2</sub>、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、C(S)N(R)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R)C(O)R、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R)N(R)<sub>2</sub>、N(R)N(R)C(O)R、N(R)N(R)C(O)OR、N(R)N(R)C(S)R、N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、N(R)C(S)N(R)<sub>2</sub>、N(COR)COR、N(OR)R、C(=NH)N(R)<sub>2</sub>、C(O)N(OR)R或C(=NOR)R，其中R可以是例如氢、烷基、酰基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0075] 本文中使用的术语“烷基”是指具有1至40个碳原子（C<sub>1</sub>至C<sub>40</sub>）、1至约20个碳原子（C<sub>1</sub>至C<sub>20</sub>）、1至12个碳（C<sub>1</sub>至C<sub>12</sub>）、1至8个碳原子（C<sub>1</sub>至C<sub>8</sub>），或在一些实例中，1至6个碳原子（C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>）的经取代或未经取代的直链和支链烷基和环烷基。直链烷基的一些实例包括具有1至8个碳原子的那些，例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。支链烷基的一些实例包括但不限于异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基和2,2-二甲基丙基。代表性的经取代烷基可用本文中所列出的任何基团取代一次或更多次，所述基团例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、巯基、烷氧基和卤素基团。

[0076] 本文中使用的术语“环烷基”是指经取代或未经取代的环状烷基，例如但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一些实例中，环烷基可具有3至约8-12个环原子，而在另一些实例中，环碳原子的数目为从3到4、5、6或7。在一些实例中，环烷基可具有3至6个碳原子（C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>）。环烷基还包括多环环烷基，例如但不限于降冰片基、金刚烷基、冰片基、莰烯基、异莰烯基和蒈烯基；以及稠环，例如但不限于萘烷基；等。

[0077] 本文中使用的术语“酰基”是指含有羰基部分的基团，其中基团通过羰基碳原子键合。羰基碳原子还与另一个碳原子键合，该碳原子可以是经取代或未经取代的烷基、芳基、芳烷基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基等的一部分。在其中羰基碳原子与氢键合的特殊情况下，该基团是“甲酰基”，其是如该术语在本文中所限定的

酰基。酰基可包含与羰基键合的0至约12-40、6-10、1-5或2-5个另外的碳原子。丙烯酰基是酰基的一个实例。酰基还可包含本文中含义内的杂原子。烟酰基(吡啶基-3-酰基)是在本文中含义内的酰基的一个实例。另一些实例包括乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、吡啶基乙酰基、肉桂酰基和丙烯酰基等。当含有与羰基碳原子键合的碳原子的基团含有卤素时,该基团被称为“卤代酰基”。一个实例是三氟乙酰基。

[0078] 本文中使用的术语“芳基”是指环中不含杂原子的经取代或未经取代的环状芳烃。因此,芳基包括但不限于苯基、薁基、庚搭烯基(*heptalenyl*)、联苯基、吲哚省基(*indacenyl*)、芴基、菲基、三亚苯基、芘基、并四苯基(*naphthacenyl*)、**薁**基(*chrysenyl*)、亚联苯基、蒽基和萘基。在一些实例中,芳基在基团的环部分中含有约6至约14个碳(C<sub>6</sub>至C<sub>14</sub>)或6至10个碳原子(C<sub>6</sub>至C<sub>10</sub>)。芳基可以是未经取代或经取代的,如本文中所限定。代表性的经取代芳基可以是单取代的或被取代多于一次,例如但不限于2-、3-、4-、5-或6-取代苯基或2至8取代萘基,其可用碳或非碳基团(例如本文中所列出的那些)取代。

[0079] 本文中使用的术语“芳烷基(aralkyl)”和“芳基烷基(arylalkyl)”是指如本文中限所定的烷基,其中烷基的氢键或碳键被与本文中所限定芳基的键替换。代表性的芳烷基包括苄基和苯乙基。

[0080] 本文中使用的术语“杂环基”是指含有3个或更多个环原子的经取代或未经取代的芳族和非芳族环化合物,所述环原子中的一个或更多个是杂原子例如但不限于N、O和S。因此,杂环基可以是环杂烷基,或杂芳基,或者如果是多环的话,则可以是其任意组合。在一些实例中,杂环基包含3至约20个环原子,而另一些这样的基团具有3至约15个环原子。在一些实例中,杂环基包括包含3至8个碳原子(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)、3至6个碳原子(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)、3至5个碳原子(C<sub>3</sub>至C<sub>5</sub>)、3至4个碳原子(C<sub>3</sub>至C<sub>4</sub>)或6至8个碳原子(C<sub>6</sub>至C<sub>8</sub>)的杂环基。表示为C<sub>2</sub>-杂环基的杂环基可以是具有两个碳原子和三个杂原子的5-环、具有两个碳原子和四个杂原子的6-环,等。同样地,C<sub>4</sub>-杂环基可以是具有一个杂原子的5-环、具有两个杂原子的6-环,等。碳原子数加上杂原子数等于环原子总数。杂环基环还可包含一个或更多个双键。杂芳基环是杂环基的一个实例。短语“杂环基”包括稠环物类,其包括包含稠合芳族和非芳族基团的那些。代表性的杂环基包括但不限于哌啶基、哌嗪基、吗啉基、呋喃基、吡咯烷基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、噻吩基、四氢呋喃基、吡咯基、**𫫇**唑基、咪唑基、三唑基(*triazyolyl*)、四唑基、苯并**𫫇**唑啉基和苯并咪唑啉基。

[0081] 本文中使用的术语“烷氧基”是指与本文中所限定的烷基(包括环烷基)连接的氧原子。直链烷氧基的一些实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。支链烷氧基的一些实例包括但不限于异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基、异己氧基等。环状烷氧基的一些实例包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可包含与氧原子键合的1至约12-20或约12-40个碳原子,并且还可包含双键或三键,并且还可包含杂原子。例如,烯丙氧基是在本文中含义内的烷氧基。甲氧基乙氧基也是在本文中含义内的烷氧基,在结构的两个相邻原子被其取代的情况下,亚甲基二氧基也是如此。

[0082] 本文中使用的术语“胺”是指伯胺、仲胺和具有例如式N(基团)<sub>3</sub>的叔胺,其中每个基团可独立地为H或非H,例如烷基、芳基等。胺包括但不限于烷基胺、芳基胺、芳基烷基胺;二烷基胺、二芳基胺、二芳烷基胺、杂环基胺等;以及铵离子。

[0083] 除非另有说明,否则本文中使用的术语“卤代”、“卤素”或“卤化物”基团本身或作为另一个取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子。

[0084] 如本文所用,术语“盐”和“可药用盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱盐来修饰。可药用盐的一些实例包括但不限于碱性基团(例如胺)的无机或有机酸盐;以及酸性基团(例如羧酸)的碱性盐或有机盐。可药用盐包括由例如无毒性无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒性盐或季铵盐。例如,这样的常规无毒性盐包括来自于例如以下无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸;以及由例如以下有机酸制备的盐:乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸(sulfanilic acid)、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙基磺酸,等。

[0085] 可药用盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。在一些情况下,这样的盐可通过使这些化合物的游离酸或游离碱形式与化学计量量的合适碱或酸在水中或在有机溶剂中或在二者的混合物中反应来制备;通常来说,优选非水性介质,如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适盐的列表见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985中,其公开内容在此通过引用并入。

[0086] 术语“溶剂合物”意指以下化合物或其盐,其还包含化学计量或非化学计量量的通过非共价分子间力结合的溶剂。当溶剂是水时,溶剂合物是水合物。

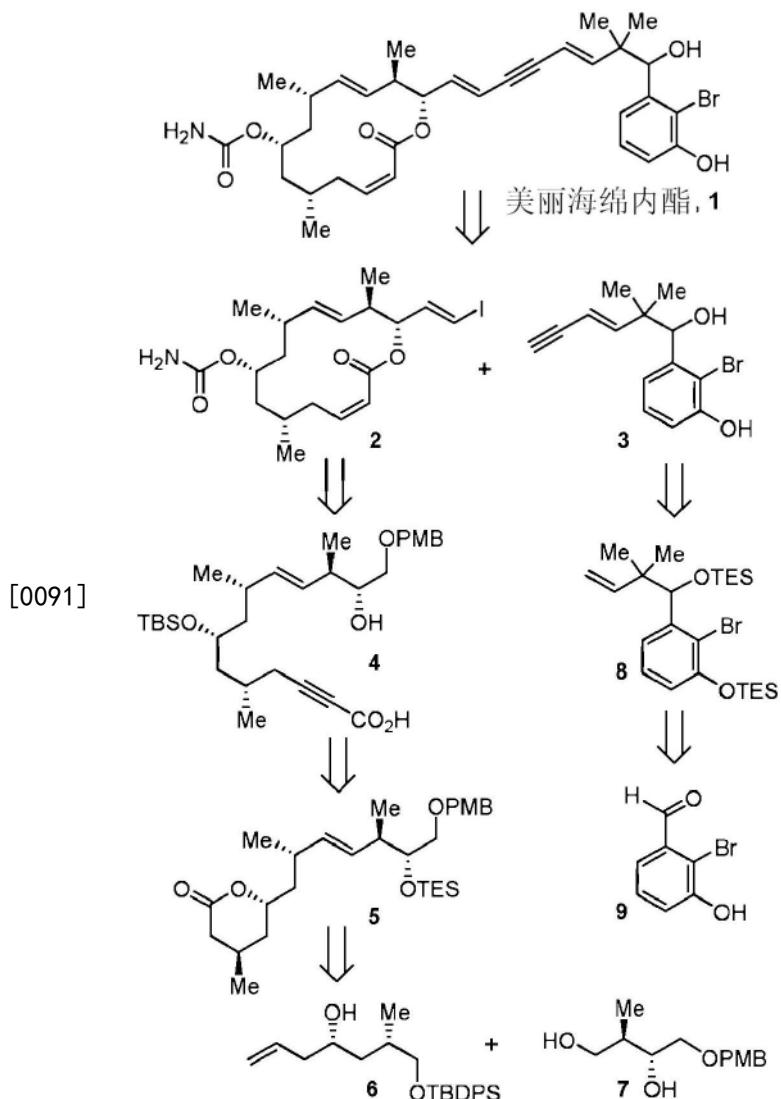
[0087] 术语“前药”意指化合物的以下衍生物,其可在生物条件下(体外或体内)水解、氧化或其他方式反应以提供活性化合物,特别是本发明的化合物。前药的一些实例包括但不限于本发明化合物的以下衍生物和代谢物,其包含可生物水解的部分,例如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯/盐、可生物水解的碳酸酯/盐、可生物水解的酰脲和可生物水解的磷酸酯类似物。具有羧基官能团的化合物的特定前药是羧酸的低级烷基酯。羧酸酯通过对分子上存在的任何羧酸部分进行酯化而方便地形成。前药通常可使用公知的方法制备,所述方法例如由以下所述的那些:Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery第6版(Donald J. Abraham编辑,2001,Wiley)和Design and Application of Prodrugs(H.Bundgaard编辑,1985,Harwood Academic Publishers GmbH)。

## 具体实施方式

[0088] 通过参考以举例说明的方式提供的以下实施例可更好地理解本发明。本发明不限于本文中给出的实施例。

[0089] 合成概述

[0090] 方案1中概述了美丽海绵内酯的逆合成。

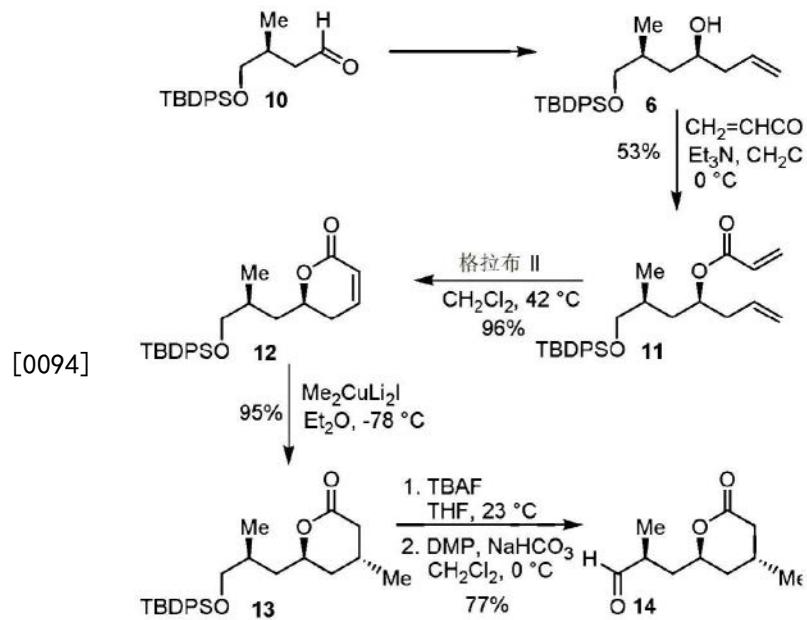


### 方案 1

[0092] 乙烯基碘2与烯炔3的任一对映体的后期菌头偶联(Sonogashira coupling)将允许获得所提出分子的两种对映体。大环内酯通过使开环酸(seco acid)4大环内酯化构建,所述开环酸4可通过使内酯5开环获得。5的“拥挤(congested)”烯烃使用来自于已知二醇7的砜和由已知烯丙醇6获得的醛通过改进的朱莉娅烯化(Julia olefination)形成。来自于烯烃8的醛进行维蒂希烯化(Wittig olefination)得到烯炔3。来自于可商购获得的醛9的受阻酮的立体选择性科里-巴克什-柴田(Corey-Bakshi-Shibata,CBS)还原将获得两种异构体。

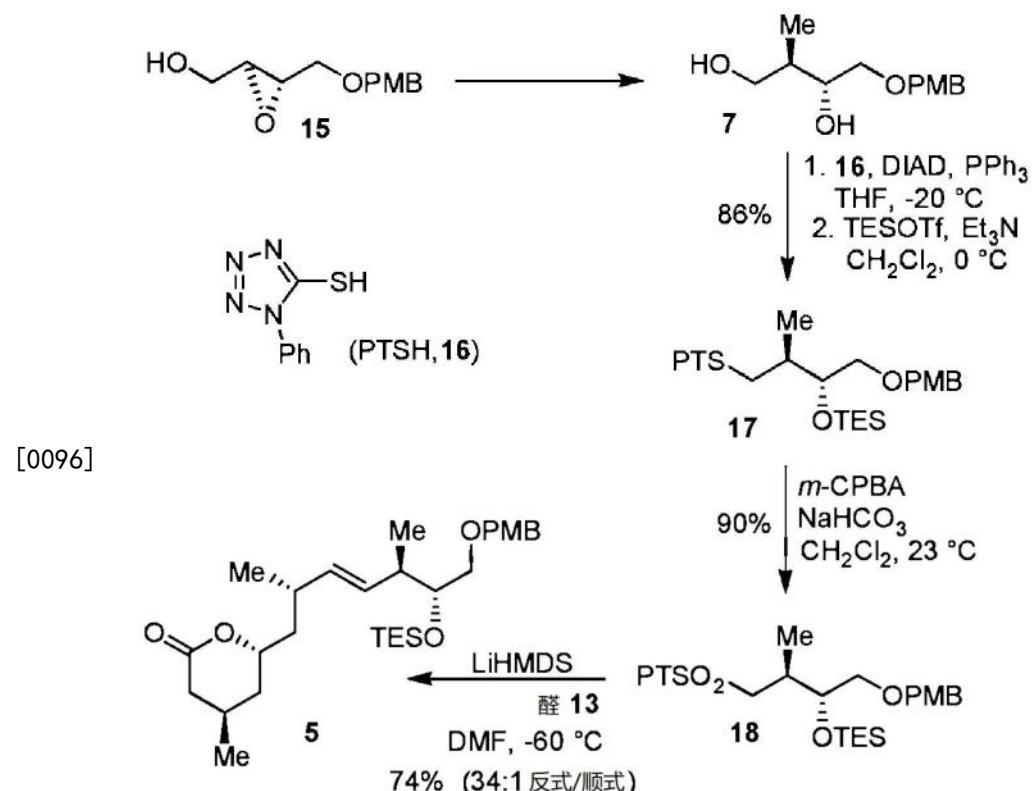
[0093] 如方案2中所示,由已知手性醇6开始合成美丽海绵内酯,所述手性醇6由可商购获得的(S)-(+)-3-溴-2-甲基-1-丙醇在四个步骤中制备。用丙烯酰氯和三乙胺处理烯丙醇6得到二烯11,然后使用格拉布II催化剂(Grubbs II catalyst)对其进行环合换位(ring closing metathesis)以得到 $\alpha,\beta$ -不饱和内酯12。使用 $\text{Me}_2\text{CuLi}_2\text{I}$ 的1,4-加成将甲基取代基立体选择性地递送至分子的底面,作为单一非对映体以95%产率提供相应的4,6-反式-取代的内酯13(通过 $^1\text{H}$  NMR确定)。用四丁基氟化铵(tetrabutyl ammonium fluoride,TBAF)处理叔丁基二苯基甲硅烷基(tert-butyl diphenylsilyl,TBDPS)醚顺利得到相应的醇,其

在存在 $\text{NaHCO}_3$ 的情况下使用戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane) DMP进行氧化之后以90%产率提供醛14。



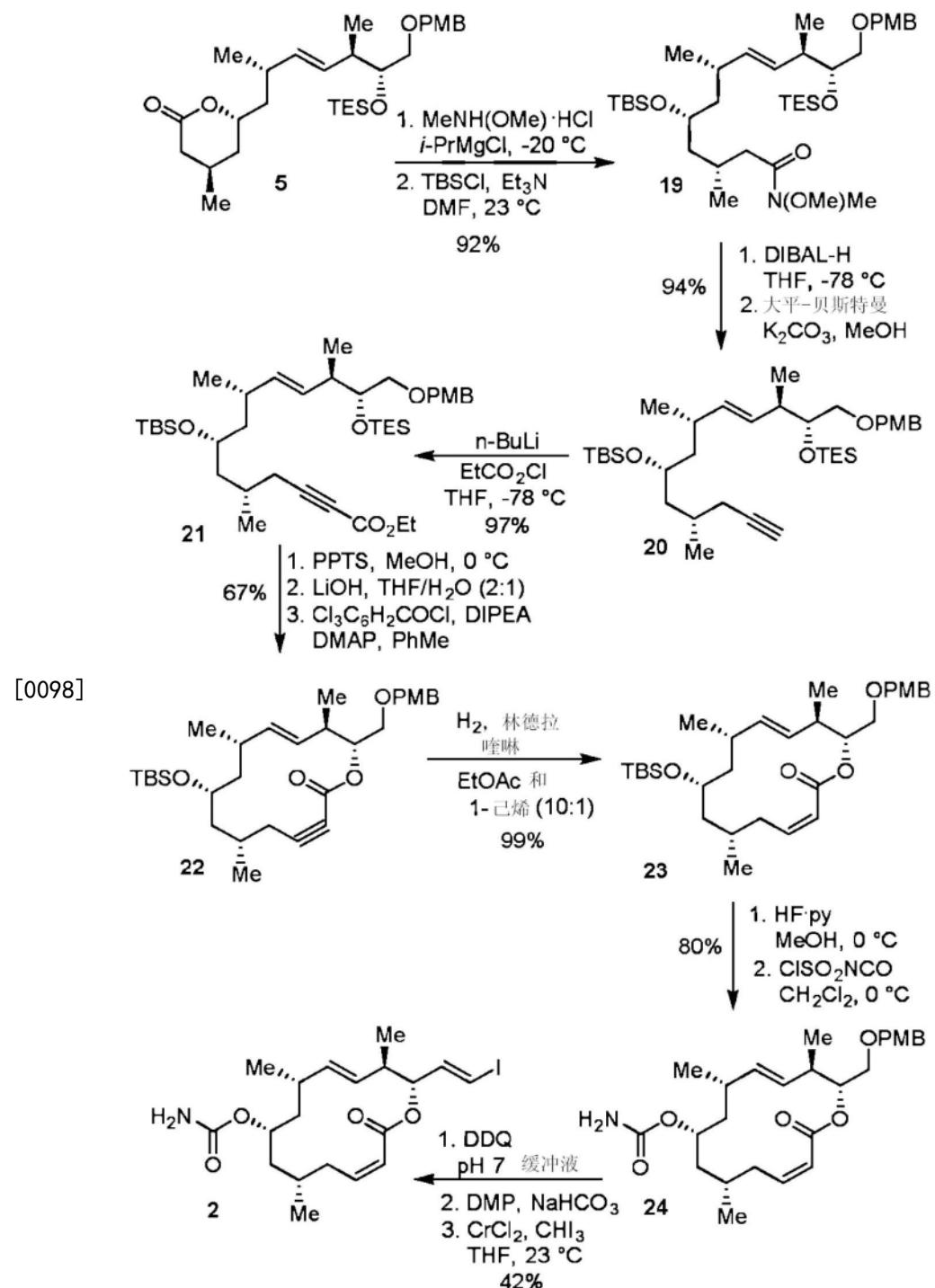
## 方案 2

[0095] 如Crimmins等所述,已知二醇7容易地由可商购获得的2-丁炔-1,4-二醇在四个步骤中制备。用1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(PTSH, 16)进行选择性光延置换(Mitsunobu displacement),然后保护潜在的仲醇,得到硫化物17。参见方案3。使用间氯过苯甲酸(*m*-chloroperbenzoic acid,*m*-CPBA)进行氧化提供砜18,其即刻用于改进的朱莉娅烯化反应。在-60°C下在二甲基甲酰胺(dimethyl formamide,DMF)中使用六甲基二硅氮烷锂(lithium hexamethyldisilazide,LHMDS)进行金属化,然后添加醛14,以74%产率提供期望的反式-二取代烯烃5,其中反式/顺式比例为34:1,如通过<sup>1</sup>H NMR确定的。



### 方案 3

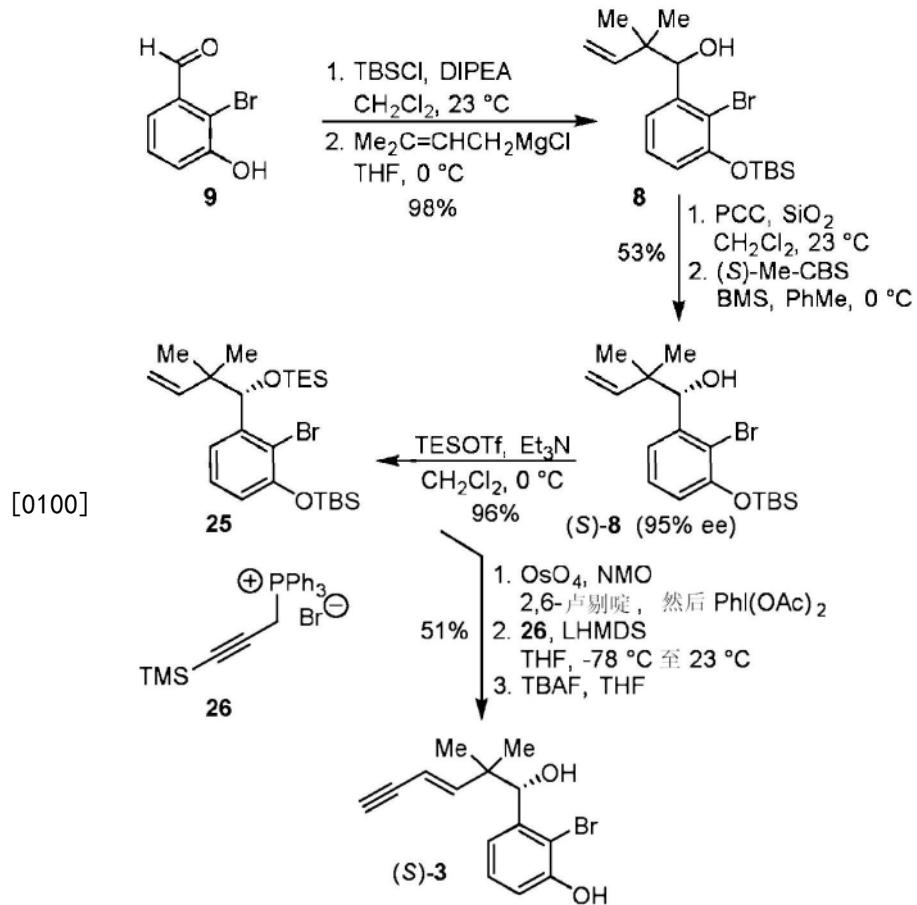
[0097] 在-20°C下在四氢呋喃(THF)中使用N,O-二甲基羟胺盐酸盐和<sup>1</sup>PrMgCl打开内酯5以提供相应的温勒伯酰胺(Weinreb amide)(方案4)。在DMF或二氯甲烷(dichloromethane, DCM)中用TBSCl和三甲胺将仲醇作为叔丁基二甲基甲硅烷基(tert-butyl dimethyl silyl, TBS)醚保护以经过两步以85%产率获得TBS醚19。使用二异丁基氢化铝(diisobutyl aluminum hydride, DIBAL-H)进行还原,然后用大平-贝斯特曼试剂(Ohira-Bestmann reagent)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>在MeOH中处理,得到同系化炔烃20。通过在-78°C下在THF中用n-BuLi进行金属化然后用氯甲酸乙酯处理使末端乙炔部分烷基化以得到炔基酯21。在0°C下在甲醇中使用对甲苯磺酸吡啶盐(pyridinium p-toluenesulfonate, PPTS)选择性去除三乙基甲硅烷基(triethyl silyl, TES)醚,然后进行LiOH介导的酯水解,提供相应的开环酸。大环内酯化米光变化(Yonemitsu's variation)证明是高度有效的,其中混合酸酐不是预先形成的,而是从开始将开环酸直接添加至2,4,6-三氯苯甲酰氯、4-二甲氨基吡啶(DMAP)和胺碱以经过3步以67%产率提供炔基内酯22。通过在氢气囊下使用经喹啉毒化的林德拉催化剂(Lindlar catalyst)来完成炔基部分的还原。使用四正丁基氟化铵(tetra-n-butylammonium fluoride, TBAF)去除TBS醚是无效的,即使在高温下也如此。或者,使用HF·吡啶是高度高效的并且得到相应的醇。使用氯磺酰基异氰酸酯经过两步以80%产率安装氨基甲酸酯部分。使用2,3-二氯-5,6-二氯基苯醌(DDQ)完成对甲氧基苄基(para-methoxybenzyl, PMB)保护基的去除以提供相应的醇,其使用DMP氧化,并随后进行高井烯化(Takai olefination)以经过3步以42%产率提供乙烯基碘2。



#### 方案 4

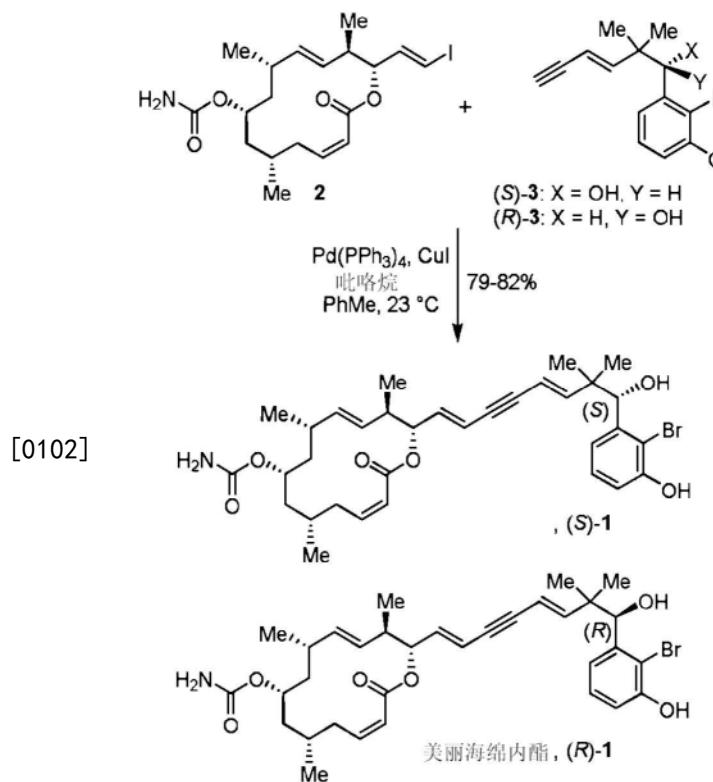
[0099] 将可商购获得的2-溴-3-羟基苯甲醛(9)作为TBS酚保护(方案5),然后使用3-甲基-2-丁烯基氯化镁进行反向异戊二烯化以经过2步以98%产率获得醇8。在DCM中使用氯铬酸吡啶鎓(pyridinium chlorochromate,PCC)/ $\text{SiO}_2$ 氧化外消旋醇以得到相应的酮,使用科里(Corey)的(S)-Me-CBS催化剂对其进行手性还原,以57%产率和95%ee提供醇(S)-8(通过手性HPLC确定)。4-硝基苯甲酸酯衍生物的合成和X射线晶体学证实了立体化学结果。三乙基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(triethylsilyl triflate, TESOTf)保护了受阻醇(hindered

alcohol)。末端烯烃的臭氧解得到产物的混合物,包括甲硅烷基脱保护。用于烯烃的氧化裂解的尼古拉(Nicolau)条件提供相应的醛,然后用可商购获得的溴化镁<sup>26</sup>对其进行维蒂希烯化以得到反式/顺式比例为7:1的相应的TMS-保护的烯炔。使用TBAF实现所有甲硅烷基保护基的全面脱保护以经过3步以53%产率提供烯炔(S)-3。以相同的方式,使用相同的化学过程而在手性还原期间使用(R)-Me-CBS制备(R)-3。



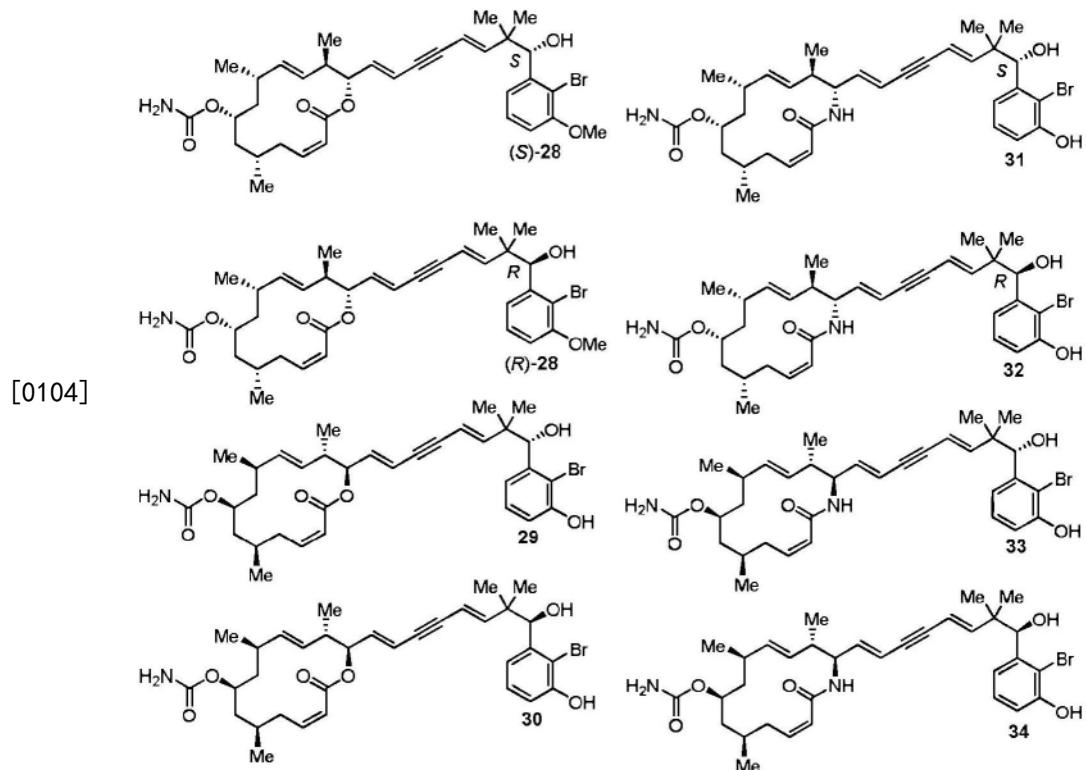
### 方案 5

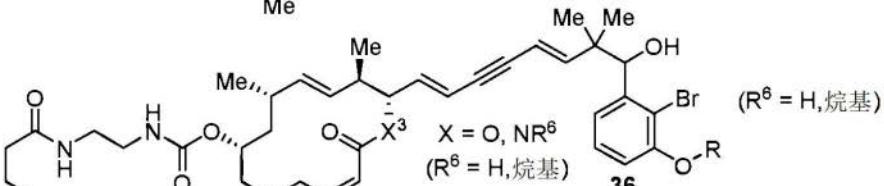
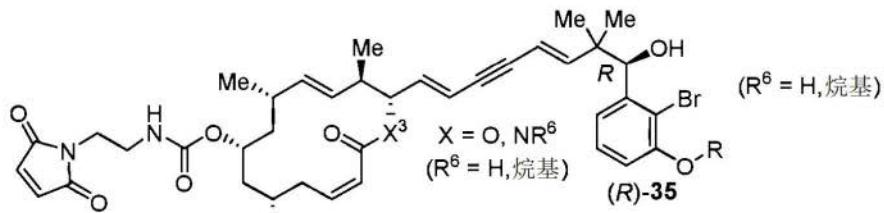
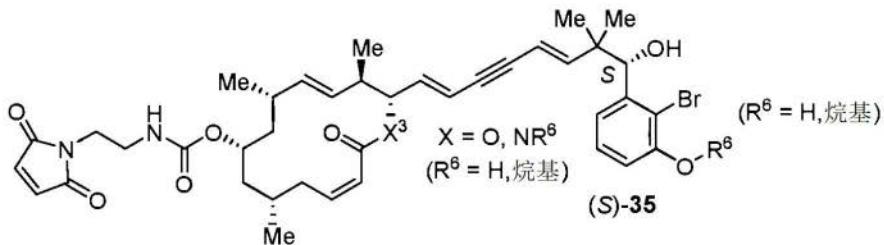
[0101] 乙烯基碘2与(S)-3的菌头偶联经过3步以42%产率得到期望的二烯炔(S)-1(方案6)。类似地,与(R)-对映体偶联经过3步以39%产率提供二烯炔(R)-1。



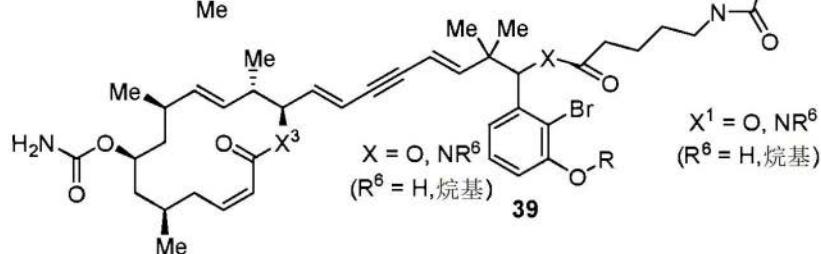
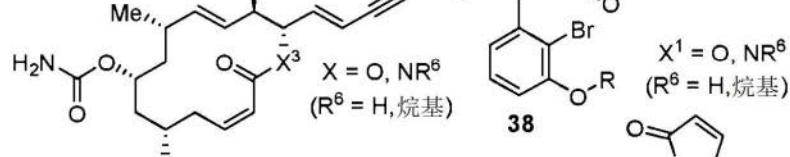
### 方案 6

[0103] 本文中所示的合成方法允许获得式(I)和/或(II)化合物的类似物,例如化合物28至39:





[0105]



### [0106] 二烯11的合成:

[0107] 在0°C下,向醇(5.3783g,14.1mmol)在DCM(100mL)中的澄清溶液依次地添加Et<sub>3</sub>N(9.8mL,70.3mmol,5当量)和丙烯酰氯(2.3mL,28.3mmol,2当量)。30分钟后,添加硅胶,并通过旋转蒸发将混合物浓缩。将粗制产物通过柱色谱(3% EA/HX)进行纯化以得到3.2532g(53%产率)作为澄清油状物的二烯。

[0108]  $R_f = 0.4$  (5% EA/HX);  $^1H$  NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.67-7.71 (m, 4H), 7.38-7.47 (m, 6H), 6.38 (dd, J=17.3, 1.5Hz, 1H), 6.10 (dd, J=17.3, 10.4Hz, 1H), 5.74-5.83 (m, 2H), 5.07-5.13 (m, 3H), 3.50-3.57 (m, 2H), 2.30-2.42 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 1H), 1.74-1.80 (m,

1H), 1.46 (ddd,  $J=14.0, 8.1, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 1.09 (s, 9H), 1.00 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm) : 17.6, 19.5, 27.0, 32.8, 37.0, 39.0, 68.2, 72.4, 117.9, 127.7, 129.0, 129.7, 130.4, 133.7, 134.0, 135.7, 165.9;  $[\alpha]_D^{20} 8.88$  (c2.97, 氯仿).

[0109]  $\alpha, \beta$ -不饱和内酯12的合成:

[0110] 将二烯 (5.7564g, 13.2mmol) 和格拉布II催化剂 (586.2mg, 0.690mmol, 5.2mol%) 在DCM (750mL) 中的深紫色溶液在用铝箔覆盖的同时加热至回流。14小时后, 用乙基乙烯基醚 (0.66mL, 6.89mmol, 0.5当量) 泽灭反应并搅拌1小时。通过旋转蒸发进行浓缩, 然后进行柱色谱纯化 (10% EA/HX), 得到5.5139g (96%产率) 作为澄清油状物的 $\alpha, \beta$ -不饱和内酯。

[0111]  $R_f = 0.2$  (10% EA/HX);  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm) : 7.64-7.68 (m, 4H), 7.36-7.45 (m, 6H), 6.83 (ddd,  $J=9.7, 5.4, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 6.00 (ddd,  $J=9.8, 2.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 4.43 (m, 1H), 3.59 (dd,  $J=10.1, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.54 (dd,  $J=10.1, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.18-2.31 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.80 (ddd,  $J=14.1, 72, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 1.67 (ddd,  $J=14.5, 8.1, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 1.07 (s, 9H), 0.99 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm) : 164.6, 145.0, 135.7, 133.8, 129.8, 127.8, 121.5, 76.7, 68.1, 38.7, 31.8, 29.8, 27.0, 19.4, 17.6;  $[\alpha]_D^{20} -49.79$  (c2.36, 氯仿).

[0112] 内酯13的合成:

[0113] 在0°C下向CuI (3.1795g, 16.7mmol, 2.0当量) 在 $\text{Et}_2\text{O}$  (60mL) 中的黄褐色(tan) 悬液缓慢添加MeLi (3.1M DEM, 10.8mL, 33.5mmol, 4.0当量)。搅拌30分钟后, 将澄清溶液冷却至-78°C并通过套管缓慢添加内酯 (3.4087g, 8.34mmol) 在 $\text{Et}_2\text{O}$  (20mL) 中的澄清溶液。在3小时的过程中使烧瓶升温至-10°C, 并随后用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 泽灭。将粗制产物用EA ( $\times 3$ ) 萃取, 在盐水中洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。通过快速色谱 (10% EA/HX) 进行纯化得到3.3657g (95%产率) 作为澄清油状物的内酯。

[0114]  $R_f = 0.3$  (15% EA/HX);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm) : 7.64 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 4H), 7.35-7.46 (m, 6H), 4.42 (sep,  $J=4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.46-3.60 (m, 2H), 2.53 (dd,  $J=15.9, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 2.05-2.18 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.46-1.75 (m, 2H), 1.46-1.60 (m, 3H), 1.03-1.07 (m, 12H), 0.96 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H).

[0115] 醛14的合成:

[0116] 向TBDPS醚 (3.3779g, 7.95mmol) 在THF (40mL) 中的澄清溶液缓慢添加TBAF (1M THF, 16.7mL, 16.7mmol, 2当量)。45分钟后, 用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 泽灭反应。将粗制产物用EA ( $\times 3$ ) 萃取, 在盐水中洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。通过快速色谱 (50% EA/HX) 进行纯化得到1.2741g 作为澄清油状物的醇。

[0117] 在0°C下, 向醇 (1.2741g, 6.84mmol) 在DCM (40mL) 中的澄清溶液依次地逐份添加 $\text{NaHCO}_3$  (2.8733g, 34.2mmol, 5.0当量) 和DMP (5.8023g, 13.7mmol, 2.0当量)。10分钟后, 移去冰浴并将反应物在室温下再搅拌1.5小时。用饱和 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  溶液的1:1溶液泽灭反应并剧烈搅拌10分钟。然后, 将粗制产物用DCM ( $\times 3$ ) 萃取, 在盐水中洗涤并经 $\text{MgSO}_4$  干燥。通过短二氧化硅塞 (40% EA/HX) 进行纯化得到1.1286mg (经过2步, 产率为77%) 作为澄清油状物的醛。

[0118]  $R_f = 0.4$  (50% EA/HX);  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm) : 9.66 (s, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.72-1.79

(m, 1H) , 1.57-1.67 (m, 1H) , 1.17 (d, J=7.5Hz, 3H) , 1.08 (d, J=6.7Hz, 3H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 204.0, 172.3, 75.2, 42.5, 37.5, 36.5, 35.6, 24.0, 21.4, 14.6.

[0119] 硫化物17的合成:

[0120] 在-20°C下,向二醇(3.3165g, 13.8mmol)、PPh<sub>3</sub>(5.0855g, 19.4mmol, 1.4当量)和PTSH(3.4498g, 19.4mmol, 1.4当量)在THF(140mL)中的澄清溶液缓慢添加DIAD(3.8mL, 19.3mmol, 1.4当量)。1小时后,添加硅胶,并通过旋转蒸发将混合物浓缩。通过快速色谱(30%EA/HX)进行纯化得到4.9748g作为澄清油状物的硫化物。

[0121] 在0°C下,向醇(4.9748g, 12.4mmol)在DCM(100mL)中的澄清溶液依次地添加Et<sub>3</sub>N(9.0mL, 64.6mmol, 5.2当量)和TESOTf(5.6mL, 24.8mmol, 2.0当量)。45分钟后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭反应并将烧瓶加温至室温。将粗制产物用DCM(×3)萃取,在盐水中洗涤并经MgSO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱(5%EA/HX)进行纯化得到5.6118g(经过2步,产率为88%)作为澄清油状物的硫化物。

[0122] R<sub>f</sub>=0.6(25%EA/HX);  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 7.50-7.59 (m, 5H) , 7.24 (d, J=8.6Hz, 2H) , 6.86 (d, J=8.7Hz, 2H) , 4.44 (s, 2H) , 3.83 (m, 1H) , 3.79 (s, 3H) , 3.64 (dd, J=12.9, 4.8Hz, 1H) , 3.51 (dd, J=9.7, 6.1Hz, 1H) , 3.43 (dd, J=9.7, 5.4Hz, 1H) , 3.29 (dd, J=12.8, 7.1Hz, 1H) , 2.20-2.28 (m, 1H) , 1.06 (d, J=7.0Hz, 3H) , 0.92 (t, J=8.1Hz, 9H) , 0.53-0.61 (m, 6H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 159.3, 155.1, 133.9, 130.2, 130.1, 129.8, 129.5, 123.9, 113.8, 74.4, 73.1, 72.3, 55.4, 36.4, 35.9, 16.3, 7.0, 5.1; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> 14.99 (c 2.45, 氯仿) .

[0123] 砜18的合成:

[0124] 向硫化物(7.1321g, 13.9mmol)在DCM(70mL)中的澄清溶液依次地逐份添加NaHCO<sub>3</sub>(11.6666g, 139mmol, 10当量)和m-CPBA(70wt%, 17.1966g, 69.8mmol)。13小时后,将烧瓶冷却至0°C并用饱和NaHSO<sub>3</sub>小心地淬灭。将粗制产物用DCM(×3)萃取,在饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水中洗涤并经MgSO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱(5%EA/HX)进行纯化得到7.5755g(90%产率)作为澄清油状物的砜。

[0125] R<sub>f</sub>=0.3(10%EA/HX);  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 7.64-7.68 (m, 2H) , 7.56-7.64 (m, 3H) , 7.24 (d, J=8.7Hz, 2H) , 6.87 (d, J=8.7Hz, 2H) , 4.43 (s, 2H) , 4.11 (dd, J=15.0, 2.8Hz, 1H) , 3.83 (ddd, J=6.5, 5.7, 2.9Hz, 1H) , 3.80 (s, 3H) , 3.48 (dd, J=14.9, 9.4Hz, 1H) , 3.38-3.44 (m, 2H) , 2.53-2.61 (m, 1H) , 1.20 (d, J=7.0Hz, 3H) , 0.93 (t, J=8.2Hz, 9H) , 0.55-0.62 (m, 6H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 159.3, 154.1, 133.2, 131.5, 130.0, 129.7, 129.5, 125.3, 113.9, 74.2, 73.1, 71.5, 57.9, 55.3, 31.6, 17.3, 6.9, 5.; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> 7.20 (c 3.10, 氯仿) ..

[0126] 内酯5的合成:

[0127] 在-60°C下,在5分钟中向砜(2.3409g, 4.28mmol, 1.6当量)在DMF(20mL)中的澄清溶液缓慢添加LHMDS(1M THF, 4.7mL, 4.7mmol, 1.8当量)。搅拌45分钟后,通过套管缓慢添加醛(481.7mg, 2.62mmol)在DMF(7mL)中的澄清溶液。1.5小时后,用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭反应并将烧瓶加温至室温。将粗制产物用H<sub>2</sub>O稀释并用EA(×3)萃取,在盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱(10%EA/HX)进行纯化得到976.6mg(74%产率, 34:1反式/顺式)作为澄清油状物的内酯。

[0128]  $R_f = 0.5$  (25% EA/HX);  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm): 7.23 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.87 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 5.42 (dd,  $J = 15.6, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.15 (dd,  $J = 15.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.44 (d,  $J = 11.6\text{Hz}$ , 1H), 4.33-441 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (td,  $J = 5.8, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 3.32 (dd,  $J = 9.3, 5.8\text{Hz}$ , 1H), 3.27 (dd,  $J = 9.3, 5.8\text{Hz}$ , 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.34 (td,  $J = 7.2, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 2.07-2.18 (m, 2H), 1.63-1.76 (m, 2H), 1.46 (ddd,  $J = 14.1, 5.8, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 1.29 (ddd,  $J = 13.9, 10.0, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 1.04 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H), 0.99 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.96 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.93 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 9H), 0.54-0.62 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm): 172.7, 159.2, 135.2, 131.7, 130.7, 129.3, 113.8, 75.5, 75.1, 73.0, 72.9, 55.4, 43.0, 40.4, 37.6, 35.7, 33.3, 24.0, 21.7, 17.3, 7.1, 5.2;  $[\alpha]_D^{20} 71.2$  (c1.39, 氯仿).

[0129] 温勒伯酰胺19的合成:

[0130] 在-20°C下,向内酯(939.0mg, 1.86mmol)和胺盐(371.5mg, 3.81mmol, 2.0当量)在THF(19mL)中的混浊混合物缓慢添加iPrMgCl(2M THF, 4.6mL, 9.20mmol, 5.0当量)。45分钟后,用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 淬灭反应并将烧瓶加温至室温。将粗制产物用EA( $\times 3$ )萃取,在盐水中洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。通过快速色谱(30% EA/HX)进行纯化得到968.4mg作为澄清油状物的温勒伯酰胺。

[0131] 在0°C下,向醇(968.4mg, 1.71mmol)在DMF(17mL)中的澄清溶液依次地添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (950mL, 6.82mmol, 4.0当量)和TBSCl(386.7mg, 2.57mmol, 1.5当量)。1.5小时后,用 $\text{H}_2\text{O}$ 高度稀释反应。将粗制产物用EA( $\times 3$ )萃取,在盐水中洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。通过快速色谱(10% EA/HX)进行纯化得到1.0709g(92%产率)作为澄清油状物的TBS醚。

[0132]  $R_f = 0.2$  (30% EA/HX);  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm): 7.24 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 6.86 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 5.41 (dd,  $J = 15.6, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.23 (dd,  $J = 15.5, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 4.39 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (dd,  $J = 9.4, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 3.31 (dd,  $J = 9.4, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 3.17 (s, 3H), 2.42 (dd,  $J = 15.1, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.22-2.35 (m, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.28-1.36 (m, 2H), 0.99 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.91-0.96 (m, 15H), 0.88 (s, 9H), 0.53-0.62 (m, 6H), 0.06 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm): 174.0, 159.2, 136.6, 130.8, 130.2, 129.3, 113.8, 75.3, 73.5, 73.0, 69.1, 61.3, 55.4, 45.6, 44.5, 40.8, 39.7, 33.2, 32.2, 26.8, 26.1, 22.2, 20.3, 18.2, 17.4, 7.1, 5.2, -3.7, -4.0;  $[\alpha]_D^{20} 15.7$  (c1.39, 氯仿).

[0133] 炔烃20的合成:

[0134] 在-78°C下,向醛(378.6mg, 0.557mmol)在THF(5mL)中的澄清溶液缓慢添加DIBAL-H(1M HX, 0.85mL, 0.850mmol, 1.5当量)。30分钟后,将反应用几滴MeOH淬灭,用EA稀释,用酒石酸钾钠淬灭并将烧瓶加温至室温。在剧烈搅拌1.5小时之后,将粗制产物用EA( $\times 3$ )萃取,在盐水中洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。通过快速色谱(5% EA/HX)进行纯化得到344.9mg(定量的)作为澄清油状物的醛。

[0135] 向醛(344.9mg, 0.555mmol)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (234.0mg, 1.69mmol, 3.0当量)在MeOH(6mL)中的白色混合物缓慢添加大平-贝斯特曼试剂(125mL, 0.833mmol, 1.5当量)。2小时后,用 $\text{H}_2\text{O}$ 淬灭反应。将粗制产物用EA( $\times 3$ )萃取,在盐水中洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。通过短二氧化硅塞(40% EA/HX)进行纯化得到322.9mg(经过2步,产率为94%)作为澄清油状物的醛。

[0136]  $R_f = 0.5$  (5% EA/HX);  $^1H$  NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 7.24 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.40 (dd, J=15.4, 8.2Hz, 1H), 5.24 (dd, J=15.6, 7.6Hz, 1H), 4.37-4.44 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.36 (dd, J=9.4, 5.4Hz, 1H), 3.31 (dd, J=9.4, 6.0Hz, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.20 (ddd, J=16.7, 5.1, 2.6Hz, 1H), 2.08 (ddd, J=16.6, 7.0, 2.6Hz, 1H), 1.95 (t, J=2.6Hz, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.53 (dd, J=13.7, 6.9Hz, 1H), 1.29-1.43 (m, 3H), 0.97-1.01 (m, 6H), 0.94 (t, J=8.1Hz, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 159.2, 136.6, 130.8, 130.1, 129.3, 113.8, 83.2, 75.2, 73.4, 73.1, 69.5, 69.0, 55.4, 45.1, 44.2, 40.7, 33.2, 29.0, 26.1, 26.0, 21.8, 20.1, 18.2, 17.5, 7.1, 5.2, -3.9;  $[\alpha]_D^{20}$  8.40 (c0.66, 氯仿).

[0137] 炔基酯21的合成:

[0138] 在-78°C下,向炔烃(320.9mg, 0.520mmol)在THF(5mL)中的澄清溶液逐滴添加n-BuLi(2.5M HX, 250mL, 0.625mmol, 1.2当量)。搅拌20分钟后,逐滴添加氯甲酸乙酯的纯溶液(100mL, 1.05mmol, 2.0当量)。1小时后,用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭反应并将烧瓶加温至室温。将粗制产物用EA(×3)萃取,在盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱(3% EA/HX)进行纯化得到347.7mg(97%产率)作为澄清油状物的炔烃。

[0139]  $R_f = 0.3$  (5% EA/HX);  $^1H$  NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 7.24 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.39 (dd, J=15.6, 8.2Hz, 1H), 5.23 (dd, J=15.6, 7.6Hz, 1H), 4.41 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.38 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.21 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.36 (dd, J=9.4, 5.4Hz, 1H), 3.30 (dd, J=9.3, 6.0Hz, 1H), 2.37 (dd, J=17.1, 5.0Hz, 1H), 2.32 (dd, J=7.4, 3.4Hz, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.21 (dd, J=17.2, 7.3Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.32-1.42 (m, 3H), 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.01 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.99 (d, J=7.4Hz, 3H), 0.94 (t, J=8.2Hz, 9H), 0.54-0.62 (m, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 159.2, 153.9, 136.5, 130.8, 130.2, 129.3, 113.8, 88.2, 75.2, 74.5, 73.3, 73.1, 68.9, 61.9, 55.4, 44.9, 44.1, 40.7, 33.2, 28.7, 26.3, 26.1, 21.7, 20.3, 18.2, 17.5, 14.2, 7.1, 5.2, -3.9;  $[\alpha]_D^{20}$  4.54 (c0.91, 氯仿).

[0140] 炔基内酯22的合成:

[0141] 在0°C下,向TES醚(346.6mg, 0.503mmol)在EtOH(5mL)中的澄清溶液一次性添加PPTS(25.4mg, 0.101mmol, 0.2当量)。17小时后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭反应并将烧瓶加温至室温。将粗制产物用EA(×3)萃取,在盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。

[0142] 向炔基酯在THF/H<sub>2</sub>O(1:1, 5mL)中的澄清溶液一次性添加LiOH • H<sub>2</sub>O(211.3mg, 5.04mmol, 10当量)。18小时后,用1N HCl淬灭反应,并将粗制产物用EA(×3)萃取,在盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。

[0143] 通过套管向2,4,6-三氯苯甲酰氯(105mL, 0.672mmol, 1.3当量)、DIPEA(440mL, 2.53mmol, 5.0当量)和DMAP(30.9mg, 0.253mmol, 0.5当量)在PhMe(90mL)中的混浊混合物缓慢添加开环酸在PhMe(10mL)中的澄清溶液。2小时后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭反应。将粗制产物用EA(×3)萃取,在盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱(3% EA/HX)进行纯化得到178.4mg(经过3步,产率为67%)作为澄清油状物的炔基内酯。

[0144]  $R_f = 0.2$  (5% EA/HX);  $^1H$  NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 7.25 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.23 (dd, J=15.1, 9.4Hz, 1H), 5.08 (dd, J=15.1, 9.6Hz, 1H), 4.69 (ddd,

$J=10.5,4.2,2.6\text{Hz},1\text{H}$ , $4.57(\text{d},J=11.9\text{Hz},1\text{H})$ , $4.39(\text{d},J=11.9\text{Hz},1\text{H})$ , $4.13(\text{m},1\text{H})$ , $3.80(\text{s},3\text{H})$ , $3.66(\text{dd},J=11.3,2.6\text{Hz},1\text{H})$ , $3.59(\text{dd},J=11.3,4.3\text{Hz},1\text{H})$ , $2.54-2.63(\text{m},1\text{H})$ , $2.39(\text{dd},J=16.5,3.2\text{Hz},1\text{H})$ , $2.23-2.32(\text{m},1\text{H})$ , $2.09-2.16(\text{m},1\text{H})$ , $1.98(\text{dd},J=16.6,10.7\text{Hz},1\text{H})$ , $1.35-1.50(\text{m},3\text{H})$ , $1.21-1.28(\text{m},1\text{H})$ , $0.91-0.95(\text{m},6\text{H})$ , $0.88(\text{s},9\text{H})$ , $0.10(\text{s},3\text{H})$ , $0.08(\text{s},3\text{H})$ ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm) : 159.4, 153.5, 139.5, 130.9, 130.2, 129.5, 113.9, 90.4, 78.0, 75.3, 73.0, 71.0, 68.7, 55.4, 48.2, 47.9, 39.3, 34.8, 28.6, 27.0, 262, 24.0, 23.7, 18.5, 17.4, -2.9, -3.1;  $[\alpha]_D^{20} 1.65(c 1.70, \text{氯仿})$ .

[0145]  $\alpha,\beta$ -不饱和内酯23的合成:

[0146] 将炔基内酯(68.0mg, 0.129mmol)、喹啉(18mL, 0.152mmol, 1.2当量)和林德拉催化剂(14.1mg)在EA/1-己烯(1:1, 3mL)中的黑色混合物用Ar(x5)、 $\text{H}_2$ (x5)冲洗, 并在 $\text{H}_2$ 气囊下剧烈搅拌。3小时后, 使反应混合物通过硅藻土(celite)并用EA彻底清洗。通过快速色谱(3% EA/HX)进行纯化得到67.4mg(99%产率)作为澄清油状物的a,b-不饱和内酯。

[0147]  $R_f = 0.2$  (5% EA/HX);  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm) : 7.25 (d,  $J=8.4\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 6.87 (d,  $J=8.7\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 6.21 (td,  $J=12.1, 3.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.92 (dd,  $J=11.7, 2.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.16 (dd,  $J=15.2, 9.3\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.03 (dd,  $J=15.1, 9.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 4.95 (ddd,  $J=10.3, 4.5, 2.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 4.56 (d,  $J=11.9\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 4.40 (d,  $J=11.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.81 (s, 3H), 3.69 (td,  $J=14.2, 4.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.58 (dd,  $J=11.0, 4.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.54 (dd,  $J=11.1, 2.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.48 (t,  $J=9.9\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.93 (dq,  $J=14.5, 3.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 1.25-1.36 (m, 2H), 1.04 (dd,  $J=13.9, 11.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 1.00 (d,  $J=7.0\text{Hz}, 3\text{H}$ ), 0.96 (d,  $J=6.9\text{Hz}, 3\text{H}$ ), 0.89 (d,  $J=6.9\text{Hz}, 3\text{H}$ ), 0.87 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.09 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm) : 165.7, 159.3, 145.9, 137.6, 132.0, 130.3, 129.4, 122.2, 113.9, 74.6, 73.0, 69.7, 68.6, 55.4, 47.8, 44.9, 39.5, 34.7, 31.2, 27.6, 26.2, 22.9, 20.2, 18.5, 17.4, -3.0, -3.3;  $[\alpha]_D^{20} 40.6(c 0.87, \text{氯仿})$ .

[0148] 氨基甲酸酯24的合成:

[0149] 在0°C下, 在塑料小瓶中将HF·py(70%, 200mL)逐滴添加至TBS醚(56.5mg, 0.106mmol)在MeOH(2mL)中的澄清溶液。4小时后, 用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 小心地淬灭反应并将小瓶加温至室温。将粗制产物用EA(×3)萃取, 在饱和 $\text{NaHCO}_3$ 、盐水中洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。通过快速色谱(20% EA/HX)进行纯化得到41.8mg作为澄清油状物的醇。

[0150] 在0°C下, 向醇(41.8mg, 0.100mmol)在DCM(2mL)中的澄清溶液逐滴添加纯氯磺酰异氰酸酯(11mL, 0.126mmol, 1.3当量)。20分钟后, 用THF/ $\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 1mL)缓慢淬灭反应并将烧瓶加温至室温。在剧烈搅拌2小时之后, 用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 淬灭反应。将粗制产物用EA(×3)萃取, 在盐水中洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。通过快速色谱(35% EA/HX)进行纯化得到39.2mg(经过2步, 产率为80%)作为澄清油状物的氨基甲酸酯。

[0151]  $R_f = 0.1$  (35% EA/HX);  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm) : 7.25 (d,  $J=9.1\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 6.86 (d,  $J=8.7\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 6.13 (td,  $J=12.0, 3.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.95 (dd,  $J=11.6, 2.5\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.32 (dd,  $J=15.1, 9.7\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 4.99-5.06 (m, 2H), 4.51-4.60 (m, 3H), 4.39 (d,  $J=11.9\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.80 (s, 3H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.54-3.61 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.96 (dq,  $J=15.0, 2.9\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.02-1.09 (m, 1H), 1.01 (d,  $J=7.0\text{Hz}, 3\text{H}$ ), 0.94 (d,  $J=6.9\text{Hz}, 3\text{H}$ ), 0.91 (d,  $J=6.8\text{Hz}, 3\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm) :

165.4, 159.3, 156.8, 143.7, 136.4, 133.1, 130.3, 129.5, 122.8, 113.9, 74.6, 72.8, 71.4, 69.4, 55.4, 44.4, 41.4, 39.4, 34.0, 31.6, 27.4, 22.5, 20.3, 17.5;  $[\alpha]_D^{20}$  14.1 (c 0.85, 氯仿).

[0152] 乙烯基碘2的合成:

[0153] 向PMB醚 (36.0mg, 0.078mmol) 在DCM/pH 7.0磷酸盐缓冲液 (1:1, 1.5mL) 中的澄清/黄色双相混合物中添加DDQ (39.0mg, 0.172mmol, 2.2当量)。1小时后, 添加另外的DDQ (17.0mg, 0.075mmol, 1.0当量)。3小时后, 淬灭反应并将粗制产物用EA ( $\times 3$ ) 萃取, 在饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱 (75% EA/HX) 进行纯化得到20.8mg作为澄清油状物的醇。

[0154] 在0°C下, 向醇 (20.8mg, 0.061mmol) 在DCM (2mL) 中的澄清溶液依次地添加NaHCO<sub>3</sub> (25.7mg, 0.306mmol, 5.0当量) 和DMP (51.7mg, 0.122mmol, 2.0当量)。添加之后移去冰浴, 使反应物搅拌1.5小时, 然后用3mL饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/饱和NaHCO<sub>3</sub> (1:1) 淬灭。将粗制产物用EA ( $\times 3$ ) 萃取, 在盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过短二氧化硅塞 (50% EA/HX) 进行纯化得到13.6mg作为白色固体的醛。

[0155] 通过套管将醛 (13.6mg, 0.040mmol) 和CHI<sub>3</sub> (47.2mg, 0.120mmol, 3.0当量) 在THF (1mL) 中的黄色溶液添加至CrCl<sub>2</sub> (49.3mg, 0.401mmol, 10.0当量) 在THF (1mL) 中的绿色悬液中。2小时后, 用H<sub>2</sub>O淬灭反应, 并将粗制产物用EA ( $\times 3$ ) 萃取, 在盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过短二氧化硅塞 (40% EA/HX) 进行纯化得到15.2mg (经过3步, 产率为42%) 作为白色固体的乙烯基碘。

[0156] R<sub>f</sub> = 0.2 (25% EA/HX); <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 6.43-6.53 (m, 2H), 6.13 (td, J=12.3, 3.4Hz, 1H), 5.87 (dd, J=11.5, 2.5Hz, 1H), 5.82 (dd, J=15.1, 9.5Hz, 1H), 5.19 (ddd, J=10.3, 5.6, 2.0Hz, 1H), 5.04 (dd, J=15.0, 9.3Hz, 1H), 4.58 (t, J=11.0Hz, 1H), 4.46 (brs, 2H), 3.67 (ddd, J=15.0, 12.9, 5.0Hz, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.96 (dq, J=15.0, 2.7Hz, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.45-1.53 (m, 2H), 1.03-1.11 (m, 1H), 1.01 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.8Hz, 3H); ;由于担心分解, 未收集进一步的光谱数据。

[0157] 醇8的合成:

[0158] 在0°C下, 向酚 (2.0692g, 10.3mmol) 在DCM (50mL) 中的灰色混合物依次地添加DIPEA (3.5mL, 20.1mmol, 2.0当量) 和TBSCl (1.9755g, 13.1mmol, 1.3当量)。4小时后, 用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭黄色溶液。将粗制产物用EA ( $\times 3$ ) 萃取, 在盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱 (3% EA/HX) 进行纯化得到3.1808g作为澄清油状物的TBS酚。

[0159] 在0°C下, 向醛 (2.0692g, 6.6mmol) 在THF (35mL) 中的澄清溶液缓慢添加3-甲基-2-丁烯基氯化镁的灰色溶液 (1M THF, 8.0mL, 8.0mmol, 1.2当量)。30分钟后, 用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭反应。将粗制产物用EA ( $\times 3$ ) 萃取, 在盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱 (3% EA/HX) 进行纯化得到3.8880g (经过2步, 产率为98%) 作为澄清油状物的醇。

[0160] R<sub>f</sub> = 0.3 (5% EA/HX); <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 7.15 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 6.81 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 6.03 (dd, J=17.6, 10.8Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.14 (dd, J=10.8, 1.3Hz, 1H), 5.07 (dd, J=17.5, 1.3Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 152.3, 144.9, 142.4, 127.0, 122.2, 119.1, 118.2, 114.0, 78.0, 43.6, 26.0, 24.8, 21.5,

18.6, -4.0, -4.1.

[0161] 醇(S)-8的合成:

[0162] 向醇(2.4435g, 6.34mmol)和SiO<sub>2</sub>(2.8888g)在DCM(32mL)中的混浊悬液逐份添加PCC(2.0503g, 9.51mmol, 1.5当量)。12小时后,使反应物通过硅藻土过滤并用DCM洗涤滤饼。通过快速色谱(3%EA/HX)进行纯化得到2.2594g作为澄清油状物的酮。

[0163] 在0°C下,向酮(2.2594g, 5.89mmol)和(S)-Me-CBS(1.6325g, 5.89mmol, 1.0当量)在PhMe(60mL)中的淡黄色溶液逐滴添加BMS(1.1mL, 11.6mmol, 2.0当量)。2小时后,用MeOH逐滴淬灭反应,将烧瓶加温至室温,并通过旋转蒸发进行浓缩。通过快速色谱(3%EA/HX)进行纯化得到1.2955g(经过2步,产率为53%)作为澄清油状物的醇。

[0164]  $[\alpha]_D^{20}$ -50.8(c 1.85, 氯仿)。手性HPLC: Chiralpak IC3(250x 4.6mm), 5% IPA/HX, 流量=0.5mL/分钟, T=20°C, UV=254nm, Rt主要=7.9分钟, Rt次要=9.2分钟。

[0165] 醇(R)-8的合成:

[0166] 使用(R)-Me-CBS催化剂以与上述醇(S)-8相同的方式制备。 $[\alpha]_D^{20}$ -49.2(c 2.13, 氯仿)。

[0167] 苯甲酸酯(S)-27的合成:

[0168] 向醇(32.0mg, 0.083mmol)在DCM(2mL)中的澄清溶液依次地添加Et<sub>3</sub>N(35mL, 0.251mmol, 3.0当量)、4-硝基苯甲酰氯(24.5mg, 0.132mmol, 1.6当量)和DMAP(2.0mg, 0.016mmol, 0.2当量)。3小时后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭反应。将粗制产物用DCM(×3)萃取,在盐水中洗涤并经MgSO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱(3%EA/HX)进行纯化得到42.6mg(96%产率)作为不透明固体的苯甲酸酯。

[0169] R<sub>f</sub>=0.4(5%EA/HX); <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 8.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.11 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.01 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.09 (dd, J=17.4, 10.8Hz, 1H), 5.11 (dd, J=10.8, 1.1Hz, 1H), 5.05 (dd, J=17.4, 1.1Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.25 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 163.6, 152.6, 150.7, 143.4, 138.9, 135.9, 130.8, 127.1, 123.7, 121.6, 119.4, 118.7, 113.9, 81.4, 42.5, 25.9, 24.6, 22.6, 18.5, -4.1;  $[\alpha]_D^{20}$  170.5(c 1.77, 氯仿)。

[0170] TES醚(S)-25的合成:

[0171] 在0°C下,向醇(153.7mg, 0.399mmol)在DCM(3mL)中的澄清溶液依次地添加Et<sub>3</sub>N(170mL, 1.22mmol, 3.1当量)和TESOTf(135mL, 0.597mmol, 1.5当量)。30分钟后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭反应并将烧瓶加温至室温。将粗制产物用DCM(×3)萃取,在盐水中洗涤并经MgSO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱(2%EA/HX)进行纯化得到191.3mg(96%产率)作为澄清油状物的TES醚。

[0172] R<sub>f</sub>=0.7(5%EA/HX); <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 7.09 (t, J=4.8Hz, 2H), 6.78 (quint, J=4.7, 1H), 6.08 (dd, J=17.7, 10.9Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.94 (dd, J=10.8, 1.3Hz, 1H), 4.84 (dd, J=17.6, 1.3Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 0.83 (t, J=8.2Hz, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.21 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 181.8, 145.1, 143.9, 126.5, 123.5, 119.0, 117.9, 112.0, 79.1, 43.8, 26.1, 24.3, 22.6, 18.6, 6.9, 4.9, \_

4.0, -4.1;  $[\alpha]_D^{20}$  -18.64 (c 1.03, 氯仿) .

[0173] TES醚(R、)-25的合成:

[0174] 以与上述TES醚(S)-25相同的方式制备。 $[\alpha]_D^{20}$  17.69 (c 1.45, 氯仿)。

[0175] 烯炔(S)-3的合成:

[0176] 向烯烃 (238.9mg, 0.478mmol) 在丙酮/H<sub>2</sub>O (5mL) 中的澄清溶液依次地添加2,6-卢剔啶 (110mL, 0.944mmol, 2.0当量)、NMO (115.2mg, 0.983mmol, 2.1当量) 和OsO<sub>4</sub> (在H<sub>2</sub>O中4%, 0.6mL, 0.094mmol, 0.2当量)。将黄色溶液在用铝箔覆盖的同时搅拌过夜。12小时后, 添加 PhI(OAc)<sub>2</sub> (240.2mg, 0.746mmol, 1.6当量), 并将反应物再搅拌30分钟。用Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>淬灭反应, 并剧烈搅拌15分钟。将粗制产物用EA (×3) 萃取, 在盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱 (3% EA/HX) 进行纯化得到224.0mg作为澄清油状物的醛。

[0177] 在-78°C下, 向溴化𬭸 (822.0mg, 1.81mmol, 4.0当量) 在THF (10mL) 中的奶油色 (cream-colored) 悬液缓慢添加LHMDS (1M THF, 1.8mL, 1.80mmol, 4.0当量)。10分钟后, 将烧瓶加温至-40°C再持续30分钟, 然后再冷却至-78°C。然后, 通过套管缓慢添加醛 (224.0mg, 0.447mmol) 在THF (5mL) 中的澄清溶液。然后, 将烧瓶缓慢加温至室温并搅拌过夜。12小时后, 用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭反应。将粗制产物用EA (×3) 萃取, 在盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱 (3% EA/HX) 进行纯化得到272.2mg作为澄清油状物的TMS-烯炔, 其中反式/顺式比例为7:1, 如通过<sup>1</sup>H NMR确定的。

[0178] 向三甲硅烷基醚 (272.2mg, 0.478mmol) 在THF (5mL) 中的澄清溶液缓慢添加TBAF (1M THF, 2.4mL, 2.40mmol, 5.0当量)。20小时后, 用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭反应。将粗制产物用EA (×3) 萃取, 在盐水中洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过快速色谱 (15% EA/HX) 进行纯化得到72.0mg (经过3步, 产率为51%) 作为澄清油状物的烯炔。

[0179] R<sub>f</sub> = 0.2 (15% EA/HX); <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 7.23 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.03 (dd, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 6.45 (d, J=16.4, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.42 (dd, J=16.4, 2.2Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 2.85 (d, J=2.2Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 151.9, 151.6, 141.1, 128.2, 121.4, 115.3, 112.8, 108.1, 78.5, 77.0, 43.6, 24.3, 21.9;  $[\alpha]_D^{20}$  -98.47 (c 0.33, 氯仿) .

[0180] 烯炔(R)-3的合成:

[0181] 以与上述TES醚(S)-3相同的方式制备。 $[\alpha]_D^{20}$  100.6 (c 0.867, 氯仿)。

[0182] 二烯炔(S)-1的合成:

[0183] 向乙烯基碘 (8.6mg, 0.019mmol) 和烯炔 (8.4mg, 0.028mmol, 1.5当量) 在已脱气 PhMe (3mL) 中的澄清溶液依次地添加吡咯烷 (3mL, 0.036mmol, 1.9当量) 和CuI (0.7mg, 0.004mmol, 0.2当量) 以得到淡红色溶液。搅拌5分钟后, 添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.2mg, 0.002mmol, 0.1当量) 以产生淡黄色溶液。45分钟后, 使反应物通过短二氧化硅塞并用Et<sub>2</sub>O洗脱。通过快速色谱 (25% EA/HX) 进行纯化得到9.2mg (经过3步, 产率为79%) 作为澄清油状物的美丽海绵内酯, (S)-1。

[0184] R<sub>f</sub> = 0.14 (40% EA/HX); <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d (ppm): 10.06 (brs, 1H), 7.13 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 6.36 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.13 (td, J=12.0, 3.2Hz, 1H), 6.06 (dd, J=15.8, 7.7Hz, 1H), 5.91-5.97 (m, 2H), 5.52 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.46 (dd, J=

16.4, 1.9Hz, 1H), 5.22 (dd, J=15.0, 9.4Hz, 1H), 5.09 (dd, J=10.1, 8.0Hz, 1H), 5.05 (dd, J=15.0, 9.0Hz, 1H), 4.89 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.47 (t, J=10.8Hz, 1H), 3.42 (app td, J=15.2, 4.9Hz, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.86 (dd, J=15.0, 2.2Hz, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.00-1.07 (m, 5H), 0.94-0.99 (m, 6H), 0.88 (t, J=6.9Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 164.2, 156.7, 153.3, 151.6, 143.2, 142.5, 139.6, 136.4, 132.0, 126.9, 122.3, 120.1, 114.3, 113.4, 111.7, 106.8, 90.4, 86.4, 76.6, 75.7, 68.3, 44.1, 43.1, 41.8, 41.1, 33.3, 31.3, 26.9, 24.1, 22.4, 22.0, 19.9, 17.5; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> 51.50 (c 0.468, 氯仿).

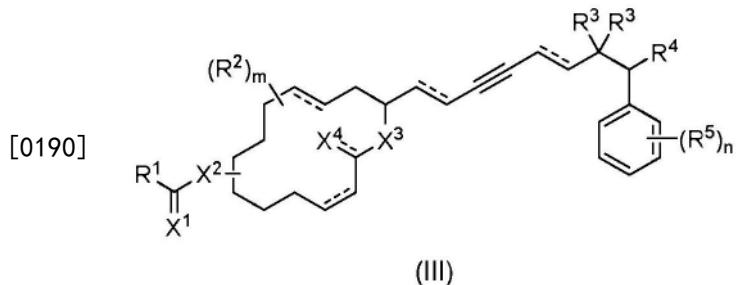
[0185] 二烯炔(R)-1的合成:

[0186] 向乙烯基碘 (3.2mg, 0.007mmol) 和烯炔 (3.1mg, 0.011mmol, 1.6当量) 在己脱气 PhMe (2mL) 中的澄清溶液依次地添加吡咯烷 (1.5mL, 0.018mmol, 2.6当量) 和CuI (0.7mg, 0.004mmol, 0.6当量) 得到淡红色溶液。搅拌5分钟后, 添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.9mg, 0.001mmol, 0.1当量) 产生淡黄色溶液。45分钟后, 使反应物通过短二氧化硅塞并用Et<sub>2</sub>O洗脱。通过快速色谱 (25% EA/HX) 进行纯化得到3.6mg (82%产率) 作为澄清油状物的美丽海绵内酯, (R)-1。

[0187] R<sub>f</sub>=0.14 (40% EA/HX);  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.12 (b rs, 1H), 7.12 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.36 (d, J=16.3Hz, 1H), 6.13 (td, J=12.2, 3.3Hz, 1H), 6.06 (dd, J=15.8, 7.7Hz, 1H), 5.91-5.97 (m, 2H), 5.51 (d, J=4.2Hz, 1H), 5.45 (dd, J=16.4, 1.9Hz, 1H), 5.22 (dd, J=15.0, 9.3Hz, 1H), 5.09 (dd, J=10.1, 7.8Hz, 1H), 5.05 (dd, J=14.9, 9.0Hz, 1H), 4.89 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.47 (t, J=10.9Hz, 1H), 3.42 (app td, J=15.0, 4.9Hz, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.86 (dd, J=14.8, 2.2Hz, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.00-1.07 (m, 5H), 0.94-0.99 (m, 6H), 0.88 (t, J=6.9Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 164.2, 156.7, 153.4, 151.7, 143.2, 142.5, 139.6, 136.4, 132.0, 126.9, 122.3, 120.0, 114.4, 113.4, 111.7, 106.8, 90.4, 86.4, 76.6, 75.7, 68.3, 44.1, 43.1, 41.8, 41.1, 33.3, 31.3, 26.9, 24.1, 22.5, 22.0, 19.9, 17.5; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> 209.0 (c 0.255, 氯仿).

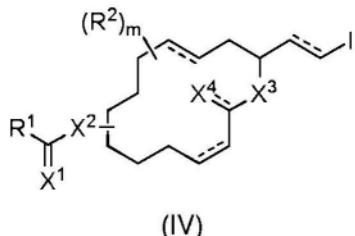
[0188] 本发明提供了以下实例, 其编号不应被解释为指明重要性水平:

[0189] 实例1涉及制备式(III)化合物或者其可药用盐、多晶型物、前药、溶剂合物或包合物的方法:

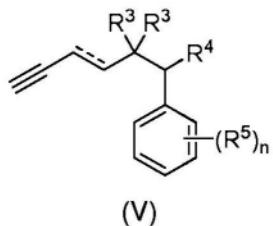


[0191] 所述方法包括:

[0192] 使式(IV)化合物与式(V)化合物接触:



[0193]

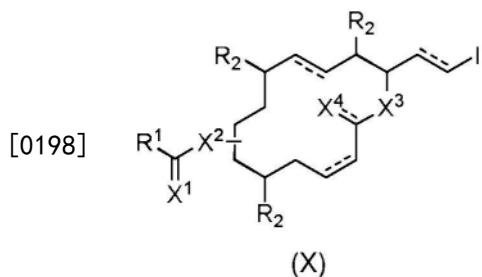


[0194] 其中：

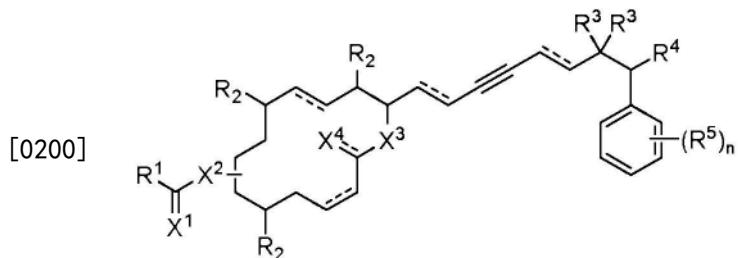
[0195] 每个虚线键独立地表示单键或双键，并且当虚线键表示双键时，所述双键可具有E-或Z-构型；R<sup>1</sup>为H、烷基、R<sup>2</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X<sup>3</sup>-、R<sup>2</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(O)NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X<sup>3</sup>-、OR<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>，其中每个R<sup>6</sup>独立地表示H、烷基、芳基、烷芳基或芳基烷基，并且每个q独立地为0至9的整数；X<sup>1</sup>为0、NR<sup>6</sup>或S；X<sup>2</sup>为0、NR<sup>6</sup>或S；每个R<sup>2</sup>独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>，其中p为0至2的整数，并且m为1至10的整数；X<sup>3</sup>为0、NR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>或C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>；X<sup>4</sup>为0、NR<sup>6</sup>或S，或者当在X<sup>4</sup>与X<sup>4</sup>所结合的碳原子之间存在单键时，X<sup>4</sup>为R<sup>2</sup>；每个R<sup>3</sup>独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>；R<sup>4</sup>为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>或X<sup>1</sup>C(O)(CH)<sub>q</sub>R<sup>6</sup>；并且每个R<sup>5</sup>独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>，其中n为0至4的整数。

[0196] 实例2涉及实例1所述的方法，其中m为3和/或n为2。

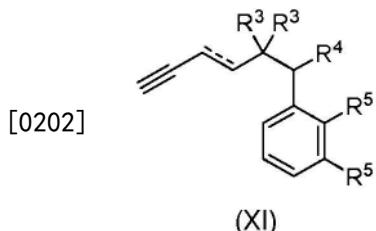
[0197] 实例3涉及实例1至2所述的方法，其中式(IV)化合物为式(X)化合物：



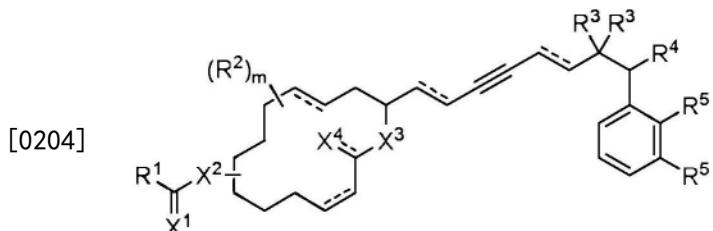
[0199] 使得式(III)化合物为下式化合物：



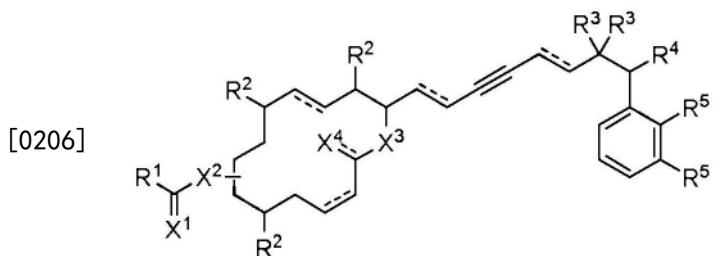
[0201] 实例4涉及实例1所述的方法，其中式(V)化合物为式(XI)化合物：



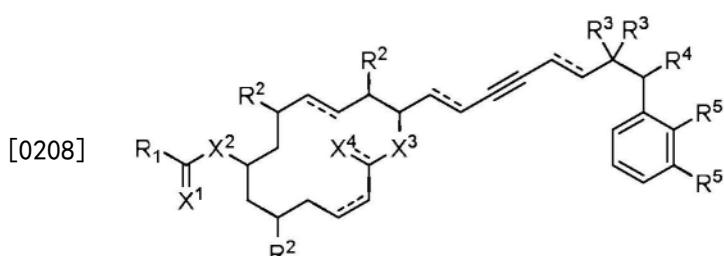
[0203] 使得式(III)化合物为下式化合物:



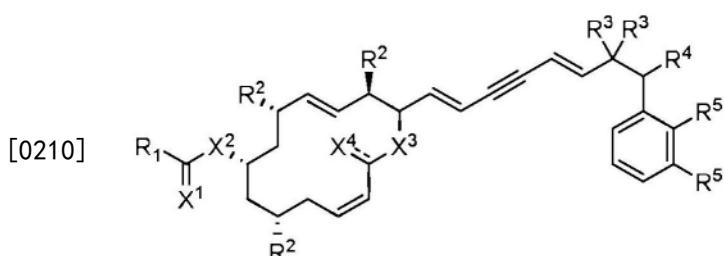
[0205] 实例5涉及实例1所述的方法,其中式(III)化合物为下式化合物:



[0207] 实例6涉及实例1所述的方法,其中式(III)化合物为下式化合物:



[0209] 实例7涉及实例1所述的方法,其中式(III)化合物为下式化合物:



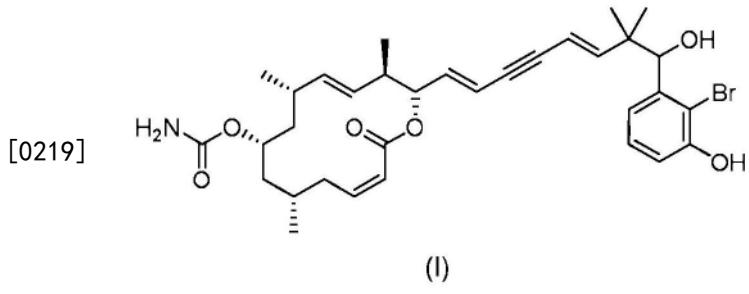
[0211] 实例8涉及实例1至7所述的方法,其中X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>和X<sup>4</sup>各自为0。

[0212] 实例9涉及实例1至8所述的方法,其中每个虚线键表示所示构型的双键。

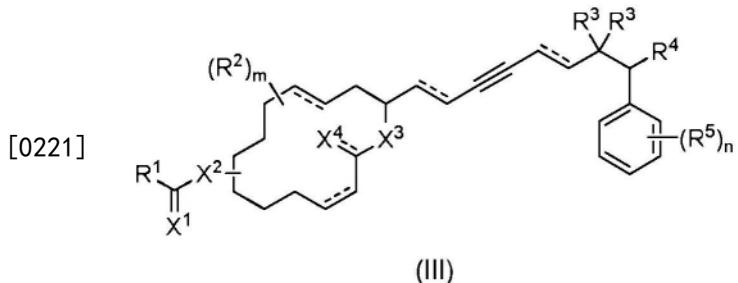
[0213] 实例10涉及实例1至9所述的方法,其中R<sup>1</sup>为N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,其中每个R<sup>6</sup>独立地表示H、烷基、芳基、烷芳基或芳基烷基。

[0214] 实例11涉及实例1至10所述的方法,其中每个R<sup>2</sup>独立地为C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基。

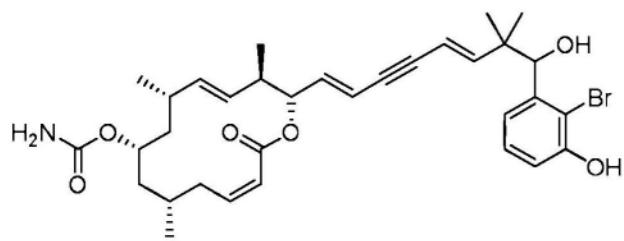
- [0215] 实例12涉及实例1至11所述的方法,其中每个R<sup>5</sup>独立地为卤素或OR<sup>6</sup>。
- [0216] 实例13涉及实例1至12所述的方法,其中每个R<sup>3</sup>独立地为C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基。
- [0217] 实例14涉及实例1至13所述的方法,其中R<sup>4</sup>为OR<sup>6</sup>。
- [0218] 实例15涉及实例1至14所述的方法,其中式(III)化合物为式(I)化合物:



- [0220] 实例16涉及式(III)化合物或者其可药用盐、多晶型物、前药、溶剂合物或包合物:

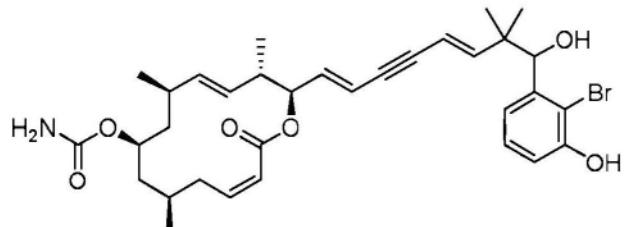


[0222] 其中:每个虚线键独立地表示单键或双键,并且当虚线键表示双键时,所述双键可具有E-或Z-构型;R<sup>1</sup>为H、烷基、R<sup>2</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X<sup>3</sup>-、R<sup>2</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(O)NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X<sup>3</sup>-、OR<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,其中每个R<sup>6</sup>独立地表示H、烷基、芳基、烷芳基或芳基烷基,并且每个q独立地为0至9的整数;X<sup>1</sup>为0、NR<sup>6</sup>或S;X<sup>2</sup>为0、NR<sup>6</sup>或S;每个R<sup>2</sup>独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,其中p为0至2的整数,并且m为1至10的整数;X<sup>3</sup>为0、NR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>或C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;X<sup>4</sup>为0、NR<sup>6</sup>或S,或者当在X<sup>4</sup>与X<sup>4</sup>所结合的碳原子之间存在单键时,X<sup>4</sup>为R<sup>2</sup>;每个R<sup>3</sup>独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;R<sup>4</sup>为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>或X<sup>1</sup>C(O)(CH)<sub>q</sub>R<sup>6</sup>;并且每个R<sup>5</sup>独立地为H、卤素、烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂环基、OR<sup>6</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>或N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,其中n为0至4的整数;并且其中式(III)化合物不是式(I)或式(II)化合物:



(I)

[0223]



(II)

。

[0224] 实例17涉及药物组合物,其包含实例16所述的化合物和可药用载体。

[0225] 实例18涉及用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的对象施用治疗有效量的一种或更多种实例16所述化合物或者包含一种或更多种实例16所述化合物的药物组合物。

[0226] 实例19涉及实例16所述的化合物,其用作用于治疗需要缓解癌症的患者的药物。