



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101795692 B

(45) 授权公告日 2013. 06. 12

(21) 申请号 200880105273. 5

(22) 申请日 2008. 06. 30

(30) 优先权数据

60/947, 904 2007. 07. 03 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 03. 02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/068716 2008. 06. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02009/006370 EN 2009. 01. 08

(73) 专利权人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 D·W·奥尔德 V·X·恩戈

M·霍洛博斯基 M·F·波斯纳

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 钟守期 张广育

(51) Int. Cl.

A61K 31/5575(2006. 01)

A61K 31/559(2006. 01)

C07C 405/00(2006. 01)

A61P 27/06(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2008008718 A2, 2008. 01. 17, 说明书第 45 页化合物 12c-e, 说明书第 46 页化合物 14.

W0 9858911 A2, 1998. 12. 30, 说明书第 1 页第 1 行 - 第 102 页第 26 行.

W0 2006076370 A2, 2006. 07. 20, 说明书第 1 页第 1 行 - 第 84 页第 22 行.

US 2007129552 A1, 2007. 06. 07, 说明书第 0001-0107 段.

US 4149007 A, 1979. 04. 10, 说明书第 1 栏第 1 行 - 第 35 栏第 33 行.

US 3980700 A, 1976. 09. 14, 说明书第 1 栏第 1 行 - 第 22 栏第 68 行.

审查员 赵保忠

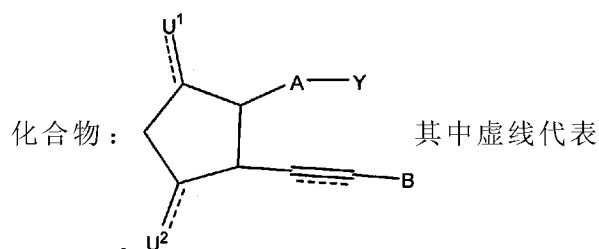
权利要求书5页 说明书46页

(54) 发明名称

用于降低眼内压的治疗性取代环戊烷

(57) 摘要

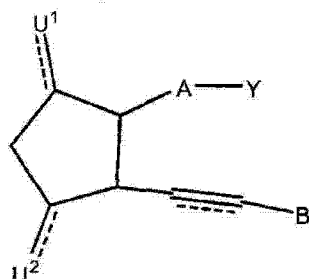
本文公开了具有式 (I) 的用作降眼压剂的



存在或不存在一个键;Y 为一个有机酸官能团, 或其酰胺或酯;或 Y 为羟甲基或其醚;或 Y 为一个四唑基官能团;A 为 $-(CH_2)_6-$ 、顺 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 或 $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$, 其中 1 或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代;或 A 为 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, 其中 Ar 为内亚芳基或杂内亚芳基, m 和 o 的总和为 1、2、3 或 4, 并且其中 1 个 $-CH_2-$ 可被 S 或 O 替代, 并且 1 个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 替代; U^1 和 U^2 独立地选自 $-H$ 、 $=$

O、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 和 $-CN$; 并且 B 为芳基或杂芳基。

1. 一种化合物用于制备用于降低眼内压的药物的用途,所述化合物具有下式



其中虚线代表存在或不存在一个键;

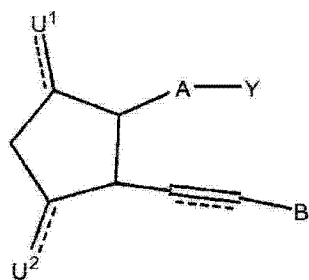
Y 为一个羧酸官能团;

A 为 $-(CH_2)_6-$ 、顺 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 或 $-CH_2C \equiv C-(CH_2)_3-$, 其中 1 个或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代;或 A 为 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, 其中 Ar 为内亚芳基或杂内亚芳基, m 和 o 的总和为 1、2、3 或 4, 并且其中 1 个 $-CH_2-$ 可被 S 或 O 替代, 并且 1 个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 替代;

U¹ 和 U² 独立地选自 $-H$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 和 $-CN$; 并且

B 为噻吩基或者被取代或未被取代的苯基或吡啶基。

2. 一种具有下式的化合物



其中虚线代表存在或不存在一个键;

Y 为一个羧酸官能团;

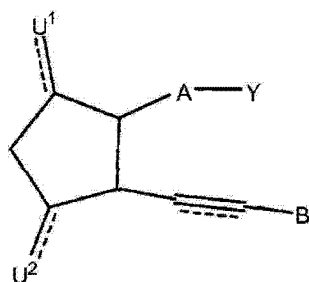
A 为 $-(CH_2)_6-$ 、顺 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 或 $-CH_2C \equiv C-(CH_2)_3-$, 其中 1 个或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代;或 A 为 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, 其中 Ar 为内亚芳基或杂内亚芳基, m 和 o 的总和为 1、2、3 或 4, 并且其中 1 个 $-CH_2-$ 可被 S 或 O 替代, 并且 1 个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 替代;

U¹ 和 U² 独立地选自 $-H$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 和 $-CN$; 并且

B 为噻吩基或者被取代或未被取代的苯基或吡啶基,

条件为如果 U¹ 为 $=O$, 则 U² 不为 $-OH$ 或 $-H$ 。

3. 一种具有下式的化合物



其中虚线代表存在或不存在一个键；

Y 为一个羧酸官能团；

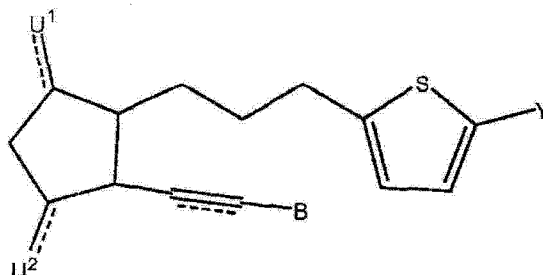
A 为 $-(CH_2)_6-$ 、顺 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 或 $-CH_2C \equiv C-(CH_2)_3-$ ，其中 1 个或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代；或 A 为 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ ，其中 Ar 为内亚芳基或杂内亚芳基，m 和 o 的总和为 1、2、3 或 4，并且其中 1 个 $-CH_2-$ 可被 S 或 O 替代，并且 1 个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 替代；

U^1 为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-CN$ ；

U^2 为 $-H$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-CN$ ；并且

B 为噻吩基或者被取代或未被取代的苯基或吡啶基。

4. 一种具有下式的化合物



其中虚线代表存在或不存在一个键；

Y 为一个羧酸官能团；

U^1 和 U^2 独立地选自 $-H$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 和 $-CN$ ；并且

B 为噻吩基或者被取代或未被取代的苯基或吡啶基。

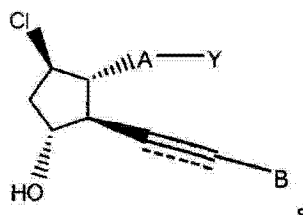
5. 权利要求 2 的化合物，其中 B 为被取代的苯基或吡啶基。

6. 权利要求 2 的化合物，其中 U^1 为 $=O$ 、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-CN$ 。

7. 权利要求 2 的化合物，其中 U^2 为 $=O$ 、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-CN$ 。

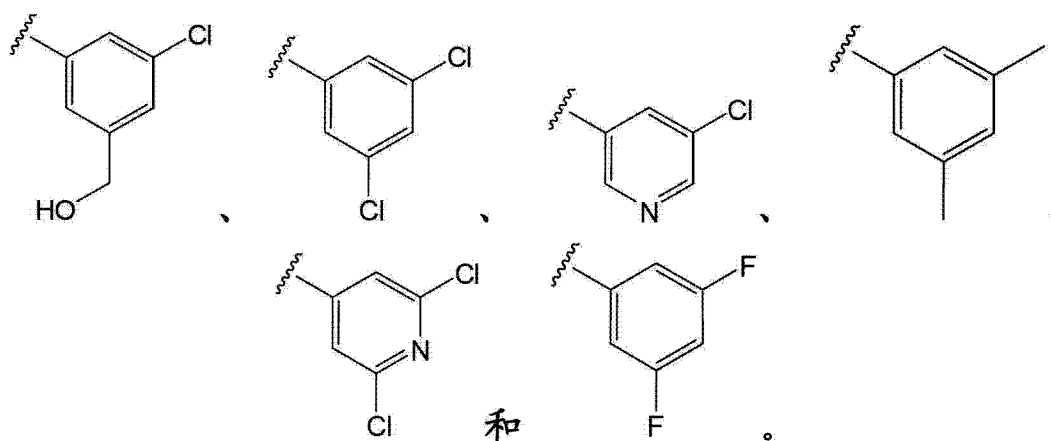
8. 权利要求 1 的用途，其中 B 为被取代的苯基或吡啶基。

9. 权利要求 3 的化合物，其具有下式

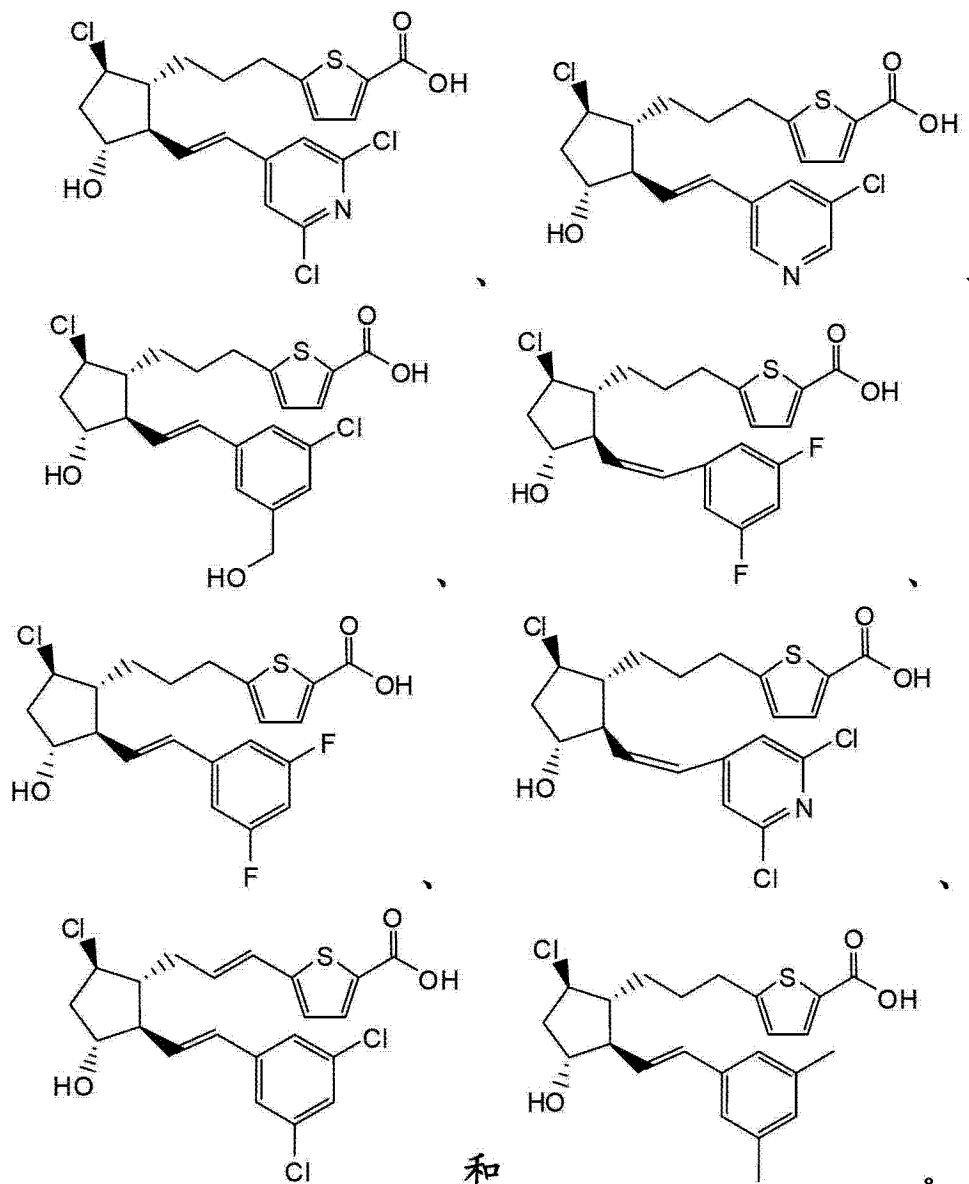


10. 权利要求 5-9 中任一项的化合物，其中 B 被选自 F、Cl、 C_{1-3} 烷基和具有 1-3 个碳原子的羟基烷基的取代基取代。

11. 权利要求 10 的化合物，其中 B 选自



12. 权利要求 9 的化合物,所述化合物选自:



13. 权利要求 3 的化合物,其中所述化合物选自

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-(3, 5-二氯苯乙基)-3-羟基环戊基)丙-1-烯基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-(3-氯-5-(羟甲基)苯乙基)-3-羟基环戊基)丙

基)-噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((E)-2-(5-氯吡啶-3-基)乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)-噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((E)-2-(2,6-二氯吡啶-4-基)乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)-噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((Z)-2-(2,6-二氯吡啶-4-基)乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)-噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((E)-3,5-二氟苯乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((Z)-3,5-二氟苯乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-(3,5-二甲基苯乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-2-(3-(丁-3-烯基)苯乙烯基)-5-氯-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((E)-3-氯-5-((E)-丙-1-烯基)苯乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((Z)-3-氯-5-((E)-丙-1-烯基)苯乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(3-甲基苯乙烯基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-((E)-2-(2-丙基吡啶-4-基)乙烯基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

2-(2-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙烯基)-3-羟基环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸;

2-(2-((1R, 2R, 3R, 5R)-2-((E)-3-(丁-3-烯基)-5-氯苯乙烯基)-5-氯-3-羟基环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸;

2-(2-((1R, 2R, 3R, 5R)-2-((Z)-3-(丁-3-烯基)-5-氯苯乙烯基)-5-氯-3-羟基环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R)-3-羟基-5-氧代-2-(苯基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1S, 2S, 3R)-3-羟基-5-氧代-2-(苯基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氟-3-羟基-2-(苯基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(苯基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(苯基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸异丙酯;

5-(3-((1S, 2S, 3R, 5R)-5-氰基-3-羟基-2-(苯基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R)-3-羟基-2-(苯基乙炔基)-5-(三氟甲基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸, HPLC 较快洗脱出的非对映体;

5-(3-((1R, 2S, 3R)-3-羟基-2-(苯基乙炔基)-5-(三氟甲基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸, HPLC 较慢洗脱出的非对映体;

5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氯-2-((3, 5-二氯苯基)乙炔基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氯-2-((3-乙基苯基)乙炔基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-2-((3-(丁-3-烯基)苯基)乙炔基)-5-氯-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(噻吩-2-基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(噻吩-3-基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(吡啶-2-基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(吡啶-3-基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(吡啶-4-基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-((3-(3-羟基丙基)苯基)乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸;

2-(2-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氯-2-((3, 5-二氯苯基)乙炔基)-3-羟基环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸;和

2-(2-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(苯基乙炔基)环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸。

用于降低眼内压的治疗性取代环戊烷

[0001] 发明人

[0002] D. W. 奥尔德、V. X. 恩戈、M. 霍洛博斯基和 M. F. 波斯纳

[0003] 相互参引

[0004] 本申请要求享有 2007 年 7 月 3 日提交的序列号为 60/947,904 的美国申请的优先权,该申请的全部内容通过引用纳入本文。

背景技术

[0005] 降眼压剂可用在治疗许多不同的高眼压症状,例如外科小梁切除术和激光小梁切除术后高眼压发作、青光眼中,和用作术前助剂。

[0006] 青光眼是一种特征为眼内压升高的眼部疾病。基于其病因,青光眼分为原发性或继发性。例如,成人中的原发性青光眼(先天性青光眼)可为开角型或者急性或慢性闭角型青光眼。继发性青光眼由先前存在的眼部疾病引起,所述疾病例如眼葡萄膜炎、眼内瘤或白内障扩大。

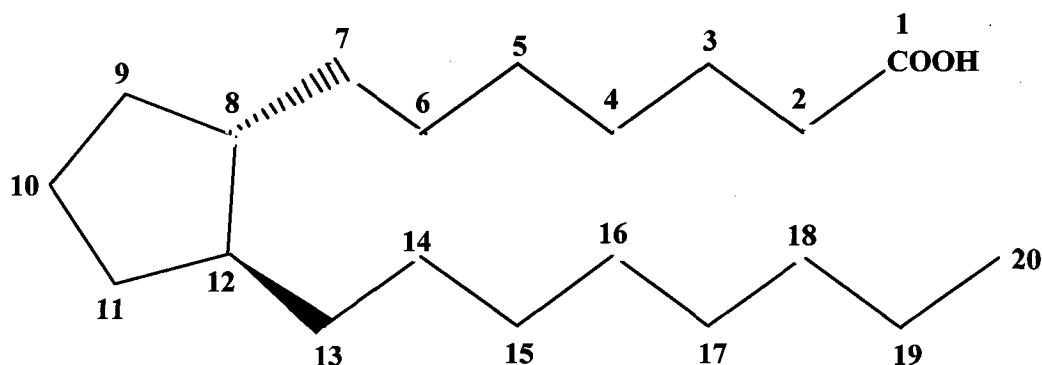
[0007] 原发性青光眼的根本原因仍为未知。眼压增加是由于房水外流受阻。在慢性开角型青光眼中,前房及其解剖结构显示正常,但是房水的排出受阻。在急性或慢性闭角型青光眼中,前房较浅,虹膜角变窄,并且虹膜可能在巩膜窦的入口处阻塞小梁网。瞳孔扩大可将虹膜的根部相对虹膜角向前按压,并且可能产生瞳孔阻滞并由此促使急性发作。前房角较窄的眼睛易诱发不同严重程度的急性闭角型青光眼发作。

[0008] 继发性青光眼由对房水从后房流入前房并随后流入巩膜窦的任何影响引起。前段的炎性疾病可通过在虹膜膨起中造成完全的虹膜后粘连而阻碍房水选出,并可使排出通道被渗出物堵塞。其他常见原因有眼内瘤、白内障扩大、视网膜中央静脉阻塞、眼部创伤、手术操作和眼内出血。

[0009] 综合考虑所有类型,青光眼在年龄超过 40 岁的所有人中占约 2%,并且在视力迅速下降之前逐年加重。在未表明需要手术的情况下,外用 β -肾上腺素能受体拮抗剂为常规治疗青光眼的选用药。

[0010] 当前某些类花生酸及其衍生物可商购获得来用在青光眼治疗中。类花生酸及衍生物包括多种生物学上重要的化合物,例如前列腺素类及其衍生物。前列腺素类可描述为具有以下结构式的前列腺烷酸的衍生物:

[0011]

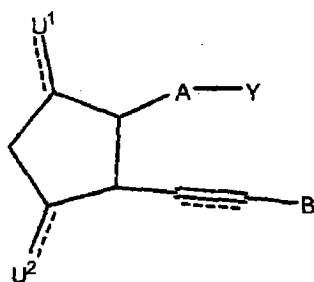


[0012] 多种类型（根据前列腺烷酸骨架中的脂环族环上所带的结构和取代基）的前列腺素均为已知。其他分类基于前列腺素 [例如前列腺素 E1 (PGE1)、前列腺素 E2 (PGE2)] 类名后面的数字下标所标明的侧链中不饱和键的数目,和基于 α 或 β [例如前列腺素 F2 α (PGF2 β)] 所标明的脂环族环上的取代基的构型。

发明内容

[0013] 本文公开了具有下式的化合物：

[0014]



[0015] 其中虚线代表存在或不存在一个键；

[0016] Y 为一个有机酸官能团,或其一种酰胺或酯;或 Y 为羟甲基或其醚;或 Y 为一个四唑基官能团；

[0017] A 为 $-(CH_2)_6-$ 、顺 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 或 $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, 其中 1 或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代;或 A 为 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, 其中 Ar 为内亚芳基 (interarylene) 或杂内亚芳基 (heterointerarylene), m 和 o 的总和为 1、2、3 或 4, 并且其中 1 个 $-CH_2-$ 可被 S 或 O 替代, 并且 1 个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 替代；

[0018] U^1 和 U^2 独立地选自 $-H$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 和 $-CN$; 并且

[0019] B 为芳基或杂芳基。

[0020] 这些化合物可用于治疗青光眼和降低眼内压。将所述化合物掺入剂型中或药剂中并给药于需要它的哺乳动物,例如人。例如,液体组合物可作为滴眼剂进行给药,或者固体或液体剂型也可进行口服给药。其他类型的剂型和药剂是本领域所公知的,并且也可在此处使用。

[0021] 另一个实施方案为一种含有本文公开的一种化合物的组合物,其中所述组合物为眼部可接受的液剂。

[0022] 另一个实施方案为一种含有本文公开的一种化合物的药剂,其中所述药剂为眼部可接受的液剂。

[0023] 另一个实施方案为一种方法,包括将本文公开的一种化合物给药于哺乳动物来治疗青光眼或升高的眼内压。

[0024] 另一个实施方案为一个药盒,含有包含本文公开的化合物的组合物、容器和将所述组合物给药于哺乳动物以治疗青光眼或升高的眼内压的说明书。

[0025] 制备用于眼药制剂及其他药物制剂的化合物例如本文公开的那些化合物的方法是本领域公知的。例如,2006年9月18日提交、通过引用纳入本文的美国专利申请 No. 10/599,046 描述的常规制备方法。

[0026] 对本公开内容而言,“治疗”是指化合物、组合物、治疗用活性剂或药物在诊断、治愈、减轻、治疗或预防疾病或其他不希望的病症中的用途。

[0027] 除非另有指明,提及一种化合物时应广义解释为包括所绘结构或所述化学名称的化学个体的药学上可接受的盐、药物前体、互变体、其他固体形式、非共价复合物,及其结合。

[0028] 药学上可接受的盐为母体化合物的适于给药于动物或人的任何盐。药学上可接受的盐也指由于给药一种酸、另一种盐或可转化为酸或盐的一种药物前体而可在体内形成的任何盐。盐包含所述化合物的一种或多种离子形式,例如与一种或多种相应的抗衡离子缔合的共轭酸或碱。盐可由一个或多个脱质子化的酸性基团(例如羧酸)、一个或多个质子化的碱性基团(例如胺)或这两者(例如两性离子)形成或者包含这些基团。

[0029] 药物前体为在给药后转化为治疗性活性化合物的化合物。不意欲限制本发明范围,转化可通过水解酯基团或一些其他生物学上不稳定的基团而发生。药物前体的制备是本领域公知的。例如“Prodrugs and Drug Delivery Systems,”其为 Richard B. Silverman, Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action 的一章,2d Ed., Elsevier Academic Press :Amsterdam, 2004, 第 496-557 页,其提供了关于该主题的其他详情。

[0030] 互变体为彼此处于快速平衡中的异构体。例如,互变体可通过传递质子、氢原子或氢负离子而相关联。

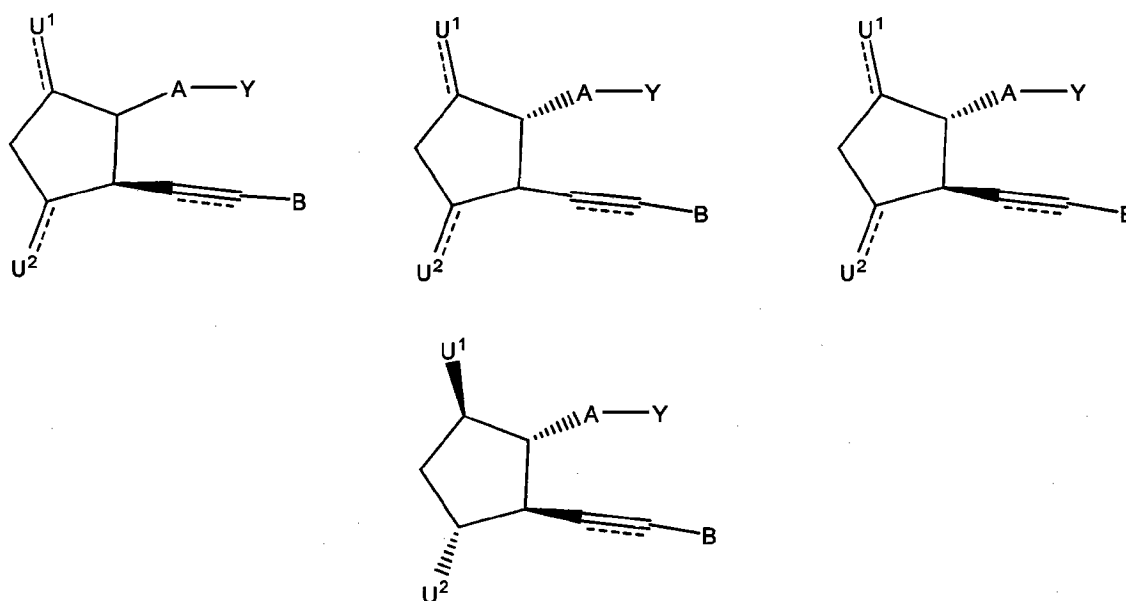
[0031] 除非明确描述了立体化学,否则一种结构意欲包括每一种可能的立体异构体,包括纯的或任何可能的混合物。

[0032] 其他固体形式为除可由实施本文所述过程得到的那些固体形式之外的固体形式。例如,其他固体形式可为多晶型物、不同种类的无定形固体形式、玻璃等。

[0033] 非共价复合物为可在所述化合物和一种或多种其他化学物质之间形成并且在所述化合物和所述其他化学物质之间不包括共价结合相互作用的复合物。所述化合物和所述其他化学物质之间可具有或不具有特定比例。实例可包括溶剂合物、水合物、电荷转移络合物等。

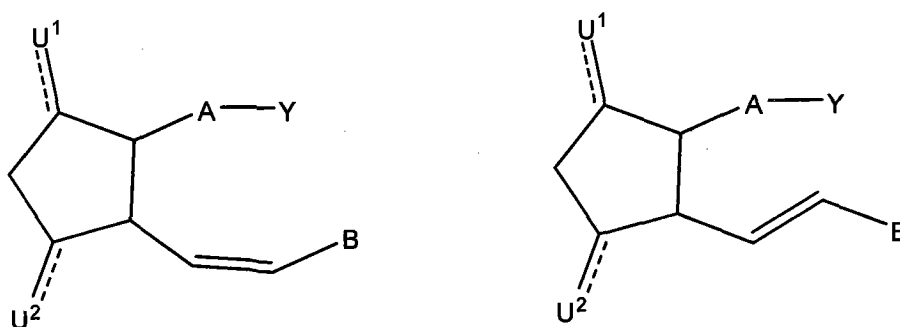
[0034] 由于化合物具有几个可能的立构中心,因此可能具有几种立体异构体。因此,考虑例如具有以下所示结构的化合物。

[0035]



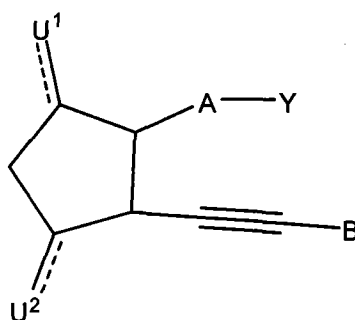
[0036] 双键可为顺式或反式。因此,考虑符合以下结构描述的化合物。

[0037]



[0038] 由于虚线代表存在或不存在一个键,因此还考虑符合下式的化合物。

[0039]



[0040] Y 为一个有机酸官能团,或其一种酰胺或酯;或 Y 为羟甲基或其醚;或 Y 为一个四唑基官能团。就本公开内容而言,Y 限于 0-14 个碳原子和任何所需的氢原子。

[0041] 有机酸官能团为有机分子上的酸性官能团。不欲进行限制,有机酸官能团可包括碳、硫或磷的氧化物。因此,不欲以任何方式限制本发明范围,在某些化合物中,Y 为一种羧酸、磺酸或膦酸官能团。

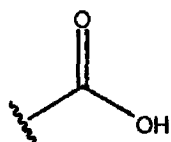
[0042] 有机官能团的酯及酰胺为直接连于氮或氧原子上的羰基。由此,羧酸、磺酸和膦酸官能团的酯及酰胺描述如下。

[0043] 酸

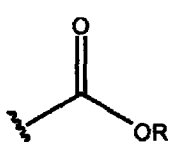
酯

酰胺

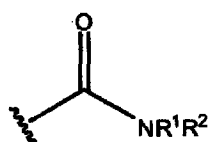
[0044]



[0045] 羧酸

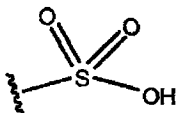


羧酸酯

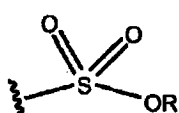


羧酸酰胺

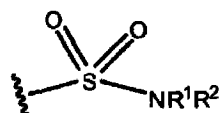
[0046]



[0047] 磺酸

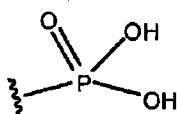


磺酸酯

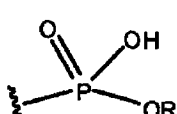


磺酸酰胺

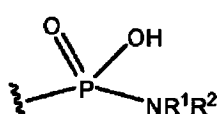
[0048]



[0049] 膦酸



膦酸酯



膦酸酰胺

[0050] 酰胺也可具有 $-SO_2-$ 部分。例如,考虑酰胺 $-CONHSO_2R^3$, 其中 R^3 为 1-14 个碳原子的烷基。R、 R^1 、 R^2 和 R^3 为符合 Y 不具有多于 14 个碳原子这个限制的烷基。

[0051] 羟甲基的醚为 $-CH_2OR$ 。

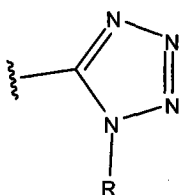
[0052] 未被取代的四唑基官能团具有两种互变异构形式,所述互变异构体可在水性介质或生物介质中快速互变,因此相互等效。这些互变异构体展示如下。

[0053]



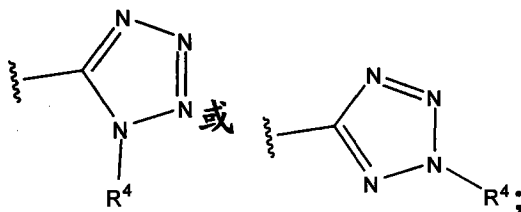
[0054] 此外,如果 R^2 为 C_1-C_6 烷基、苯基或联苯基,则四唑基官能团的其他异构形式例如下面所示的异构形式也是可行的,未被取代的和直至 C_{12} 的烷基取代的四唑基被认为在术语“四唑基”的范围内。

[0055]



[0056] 在一个实施方案中, Y 为 CO_2R^4 、 $CONR^5R^6$ 、 $CON(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $CONH(CH_2CH_2OH)$ 、 CH_2OH 、 $P(O)(OH)_2$ 、 $CONHSO_2R^4$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、

[0057]



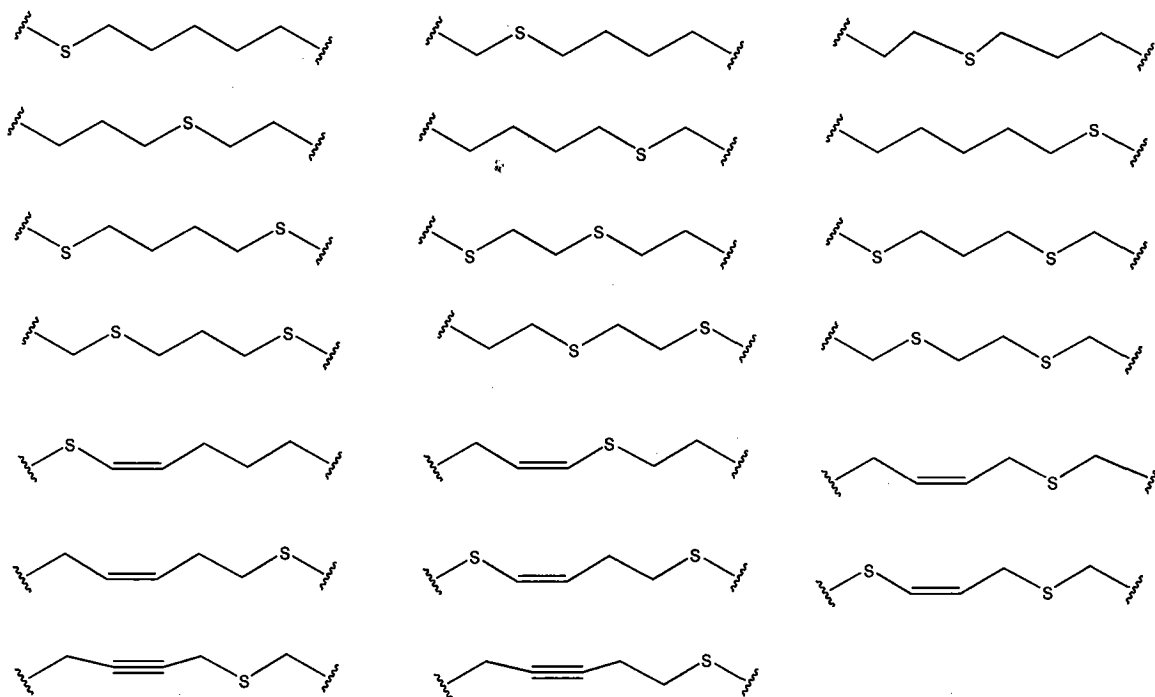
[0058] 其中 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基、未被取代的苯基或未被取代的联苯基, 条件为 Y 具有不多于 14 个碳原子。

[0059] A 为 $-(CH_2)_6-$ 、顺 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 或 $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, 其中 1 或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代; 或 A 为 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, 其中 Ar 为内亚芳基或杂内亚芳基, m 和 o 的总和为 1、2、3 或 4, 并且其中 1 个 $-CH_2-$ 可被 S 或 O 替代, 并且 1 个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 替代。

[0060] 因此, A 可为 $-(CH_2)_6-$ 、顺 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 或 $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ 。

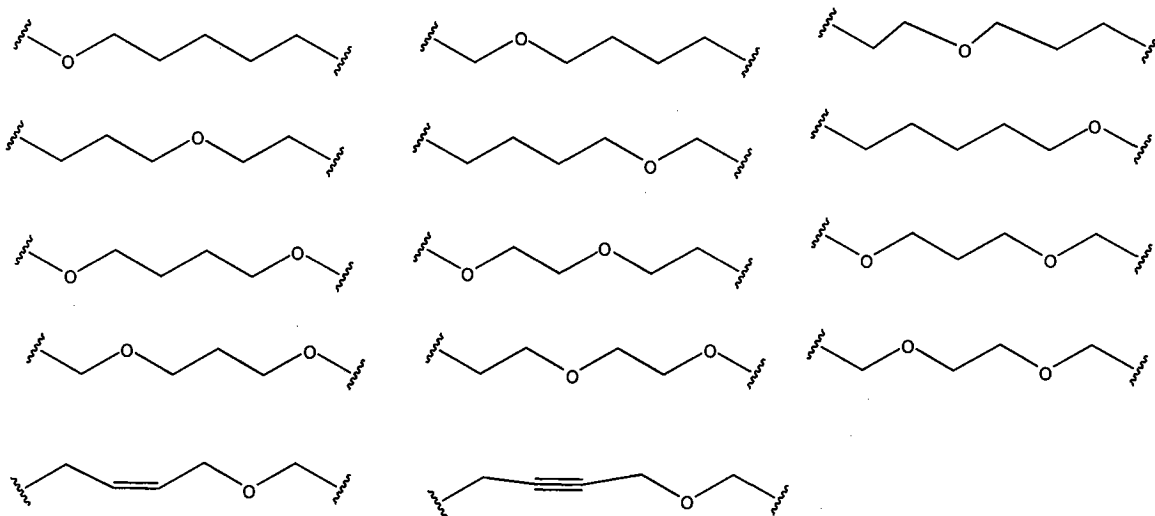
[0061] 或者, A 可为与其中任一碳被 S 或 O 替代的所述三种部分之一相关的一个基团。例如, A 可为一个其中 S 替代一个或两个碳原子的部分, 例如以下之一等。

[0062]



[0063] 或者, A 可为一个其中 O 替代一个或两个碳原子的部分, 例如以下之一等。

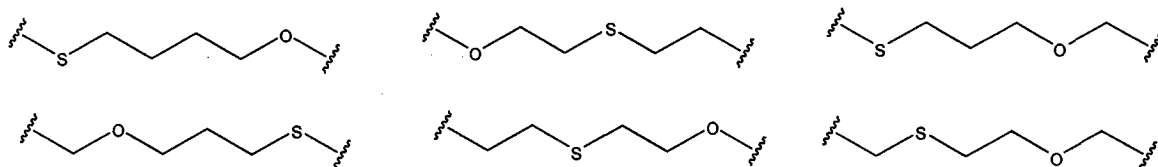
[0064]



[0065] 或者, A 可具有一个替代一个碳原子的 O 和一个替代另一个碳原子的 S, 例如以下

之一等。

[0066]



[0067] 或者,在某些实施方案中,A为 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$,其中Ar为内亚芳基或杂内亚芳基,m和o的总和为1、2、3或4,并且其中1个 $-CH_2-$ 可被S或O替代,并且1个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 替代。换言之,

[0068] 在一个实施方案中,A含有:

[0069] 1)a)1、2、3或4个 $-CH_2-$ 部分,或

[0070] b)0、1或2个 $-CH_2-$ 部分和 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$;和

[0071] 2)Ar;

[0072] 例如 $-CH_2-Ar-$ 、 $-(CH_2)_2-Ar-$ 、 $-CH=CH-Ar-$ 、 $-C\equiv C-Ar-$ 、 $-CH_2-Ar-CH_2-$ 、 $-CH_2Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2Ar-CH=CH-$ 、 $-CH_2Ar-C\equiv C-$ 、 $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$ 等;

[0073] 在另一个实施方案中,A含有:

[0074] 1)a)0;和0、1、2或3个 $-CH_2-$ 部分;或者

[0075] b)0;和0或1个 $-CH_2-$ 部分和 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$;和

[0076] 2)Ar;

[0077] 例如 $-O-Ar-$ 、 $-Ar-CH_2-O-$ 、 $-O-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-OAr-CH=CH-$ 、 $-O-Ar-C\equiv C-$ 、 $-O-CH_2-Ar-$ 、 $-O-CH_2-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-O-CH_2Ar-CH=CH-$ 、 $-O-CH_2Ar-C\equiv C-$ 等;或

[0078] 在另一个实施方案中,A含有:

[0079] 1)a)S;和0、1、2或3个 $-CH_2-$ 部分;或

[0080] b)S;和0或1个 $-CH_2-$ 部分和 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$;和

[0081] 2)Ar;

[0082] 例如 $-S-Ar-$ 、 $-Ar-CH_2-S-$ 、 $-S-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-SAr-CH=CH-$ 、 $-S-Ar-C\equiv C-$ 、 $-S-CH_2-Ar-$ 、 $-S-CH_2-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-S-CH_2Ar-CH=CH-$ 、 $-S-CH_2Ar-C\equiv C-$ 等。

[0083] 在另一个实施方案中,m和o的总和为2、3或4,其中一个 CH_2 可被S或O替代,并且1个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 替代。

[0084] 在另一个实施方案中,m和o的总和为3,其中一个 CH_2 可被S或O替代,并且1个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 替代。

[0085] 在另一个实施方案中,m和o的总和为2,其中一个 CH_2 可被S或O替代,或1个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 替代。

[0086] 在另一个实施方案中,m和o的总和为4,其中一个 CH_2 可被S或O替代,并且1个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 替代。

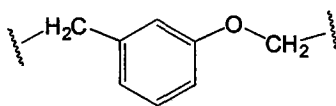
[0087] 内亚芳基或杂内亚芳基是指连接分子的两个其他部分的一个芳基环或环体系或者一个杂芳基环或环体系,即所述两个部分键合至环的两个不同环位置上。内亚芳基或杂内亚芳基可以是取代的或未被取代的。未被取代的内亚芳基或杂内亚芳基不具有除其所连接的所述分子的两个部分之外的取代基。被取代的内亚芳基或杂内亚芳基具有除其所连

接的所述分子的两个部分之外的取代基。

[0088] 在一个实施方案中, Ar 为被取代的或未被取代的内亚苯基 (interphenylene)、内亚噻吩基 (interthienylene)、内亚呋喃基 (interfurylene)、内亚吡啶基 (interpyridinylene)、内亚噁唑基 (interoxazolylene) 和内亚噻唑基 (interthiazolylene)。在另一个实施方案中, Ar 为内亚苯基 (Ph)。在另一个实施方案中, A 为 $-(CH_2)_2-Ph-$ 。Ar 的每一个取代基均具有 0-4 个碳原子、0-3 个氧原子、0-2 个硫原子、0-2 个氮原子、0-3 个氟原子、0-1 个氯原子、0-1 个溴原子、0-1 个碘原子和 0-10 个氢原子。

[0089] 在另一个实施方案中, A 为 $-CH_2-Ar-OCH_2-$ 。在另一个实施方案中, A 为 $-CH_2-Ph-OCH_2-$ 。在另一个实施方案中, Ph 在 1 和 3 位连接, 也称为间内亚苯基, 例如当 A 具有以下所示结构时。

[0090]



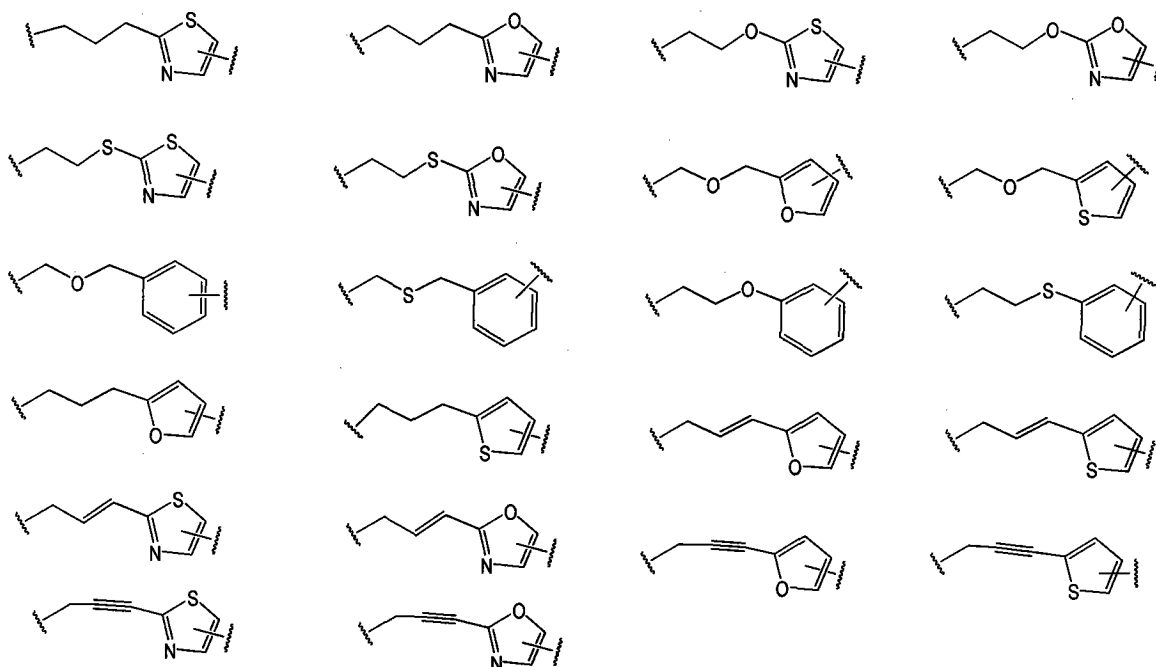
[0091] 在另一个实施方案中, A 为 $-(CH_2)_6-$ 、顺- $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 或 $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, 其中 1 或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代; 或 A 为 $-(CH_2)_2-Ph-$, 其中一个 $-CH_2-$ 可被 S 或 O 替代。

[0092] 在另一个实施方案中, A 为 $-(CH_2)_6-$ 、顺- $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 或 $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, 其中 1 或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代; 或 A 为 $-(CH_2)_2-Ph-$ 。

[0093] 在一个实施方案中, Ar 为噻吩基。

[0094] 在其他实施方案中, A 具有以下结构之一。

[0095]



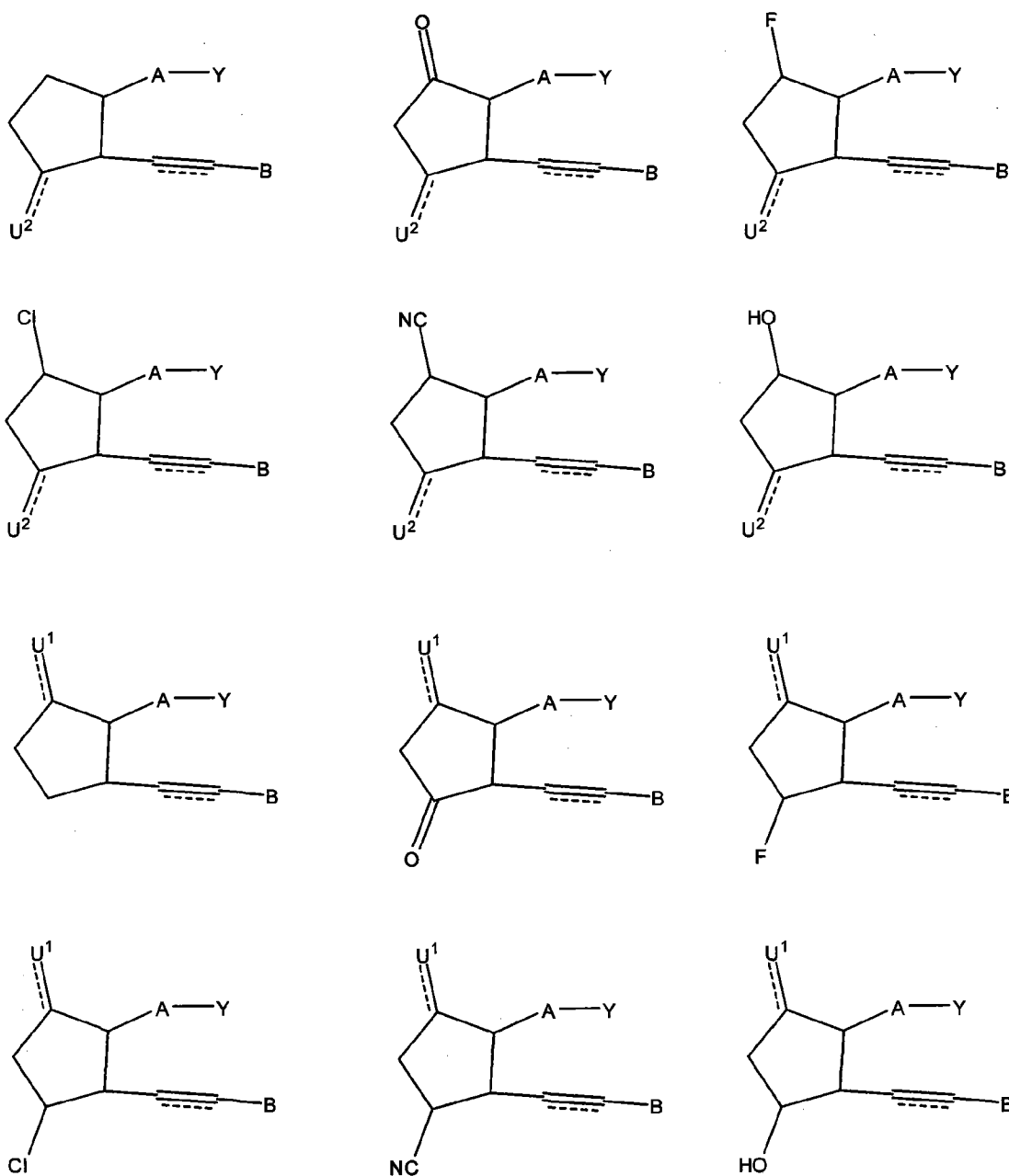
[0096] 在另一个实施方案中, A 为 $-CH_2OCH_2Ar-$ 。

[0097] 在另一个实施方案中, A 为 $-CH_2SCH_2Ar-$ 。

[0098] 在另一个实施方案中, A 为 $-(CH_2)_3Ar-$ 。

[0099] 在另一个实施方案中, A 为 $-CH_2O(CH_2)_4-$ 。

- [0100] 在另一个实施方案中, A 为 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4-$ 。
- [0101] 在另一个实施方案中, A 为 $-(\text{CH}_2)_6-$ 。
- [0102] 在另一个实施方案中, A 为顺 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ 。
- [0103] 在另一个实施方案中, A 为 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ 。
- [0104] 在另一个实施方案中, A 为 $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ 。
- [0105] 在另一个实施方案中, A 为 $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ 。
- [0106] 在另一个实施方案中, A 为顺 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。
- [0107] 在另一个实施方案中, A 为 $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。
- [0108] 在另一个实施方案中, A 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ 。
- [0109] 在另一个实施方案中, A 为 $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, 其中 Ph 为内亚苯基。
- [0110] 在另一个实施方案中, A 为 $-\text{CH}_2-\text{mPh}-\text{OCH}_2-$, 其中 mPh 为间内亚苯基。
- [0111] 在另一个实施方案中, A 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ 。
- [0112] 在另一个实施方案中, A 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, 其中 Ar 为 2,5- 内亚噻吩基。
- [0113] 在另一个实施方案中, A 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, 其中 Ar 为 2,5- 内亚呋喃基。
- [0114] 在另一个实施方案中, A 为 (3- 甲基苯氧基) 甲基。
- [0115] 在另一个实施方案中, A 为 (4- 丁-2- 炔氧基) 甲基。
- [0116] 在另一个实施方案中, A 为 2-(2- 乙硫基) 噻唑-4- 基。
- [0117] 在另一个实施方案中, A 为 2-(3- 丙基) 噻唑-5- 基。
- [0118] 在另一个实施方案中, A 为 3-(甲氧基甲基) 苯基。
- [0119] 在另一个实施方案中, A 为 3-(3- 丙基苯基)。
- [0120] 在另一个实施方案中, A 为 3- 甲基苯乙基。
- [0121] 在另一个实施方案中, A 为 4-(2- 乙基) 苯基。
- [0122] 在另一个实施方案中, A 为 4- 苯乙基。
- [0123] 在另一个实施方案中, A 为 4- 甲氧基丁基。
- [0124] 在另一个实施方案中, A 为 5-(甲氧基甲基) 呋喃-2- 基。
- [0125] 在另一个实施方案中, A 为 5-(甲氧基甲基) 噻吩-2- 基。
- [0126] 在另一个实施方案中, A 为 5-(3- 丙基) 呋喃-2- 基。
- [0127] 在另一个实施方案中, A 为 5-(3- 丙基) 噻吩-2- 基。
- [0128] 在另一个实施方案中, A 为 6- 己基。
- [0129] 在另一个实施方案中, A 为 (Z)-6- 己-4- 烯基。
- [0130] U^1 和 U^2 独立地选自 $-\text{H}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 和 $-\text{CN}$ 。因此, 考虑下列结构式中所绘化合物。
- [0131]



[0132] 在一个实施方案中, U^1 为 Cl 并且 U^2 为 OH。

[0133] B 为被取代的芳基或杂芳基。

[0134] 芳基为芳族环或环体系, 例如苯基、萘基、联苯基等。

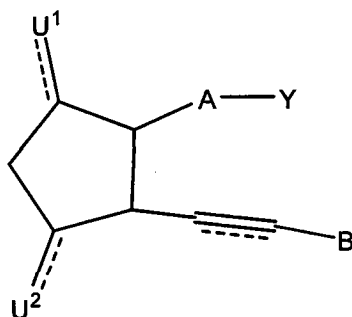
[0135] 杂芳基为环中具有一个或多个 N、O 或 S 原子、即一个或多个环碳被 N、O 和 / 或 S 替代的芳基。不意欲限制, 杂芳基的实例包括噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑基 (imidazolyl)、吡咯基等。

[0136] B 的取代基各自具有 0-6 个碳原子、0-3 个氧原子、0-2 个硫原子、0-2 个氮原子、0-3 个氟原子、0-1 个氯原子、0-1 个溴原子、0-1 个碘原子和 0-14 个氢原子。

[0137] B 上的取代基可以相同或不同。例如, B 可以具有 2 个氯取代基, 或 B 可具有一个氯和一个羟甲基取代基。

[0138] Ar 和 B 的取代基是独立的, 但所考虑的取代基的类型类似。因此, 考虑到本文所述限制 (即对取代基的原子数目的限制), Ar 和 B 的取代基的实例包括但不限于:

- [0139] 烃基——意指仅由碳和氢组成的部分——包括但不限于：
- [0140] a. 烷基——意指不具有双键或三键的烃基——包括但不限于：
- [0141] ●直链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基等，
- [0142] ●支链烷基，例如异丙基、叔丁基及其他支链丁基异构体、支链戊基异构体等，
- [0143] ●环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等，
- [0144] ●直链烷基、支链烷基和 / 或环烷基的结合，
- [0145] b. 烯基，例如具有 1 个或多个双键的烃基，包括直链烯基、支链烯基或环烯基，
- [0146] c. 炔基，例如具有 1 个或多个三键的烃基，包括直链炔基、支链炔基或环炔基，
- [0147] d. 烷基、烯基和 / 或炔基的结合
- [0148] 烷基 -CN，例如 $-\text{CH}_2\text{-CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-CN}$ ； $-(\text{CH}_2)_3\text{-CN}$ 等；
- [0149] 羟基烷基，即烷基 -OH，例如羟甲基、羟乙基等；
- [0150] 醚取代基，包括 -O- 烷基、烷基 -O- 烷基等；
- [0151] 硫醚取代基，包括 -S- 烷基、烷基 -S- 烷基等；
- [0152] 胺取代基，包括 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH-}$ 烷基、 $-\text{N-}$ 烷基¹ 烷基²（即烷基¹ 和烷基² 可以相同或不同，并且两者均连至 N 上）、烷基 -NH₂、烷基 -NH- 烷基、烷基 -N- 烷基¹ 烷基² 等；
- [0153] 氨基烷基，意指烷基 -胺，例如氨基甲基（ $-\text{CH}_2\text{-胺}$ ）、氨基乙基等；
- [0154] 酯取代基，包括 $-\text{CO}_2\text{-}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{-}$ 苯基等；
- [0155] 其他羰基取代基，包括醛；酮，例如酰基（即  烃基）等；特别考虑乙酰基、丙酰基和苯甲酰基取代基；
- [0156] 苯基或被取代的苯基；
- [0157] 碳氟化合物或氢氟碳，例如 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 等；和
- [0158] $-\text{CN}$ ；
- [0159] 符合所限定限制的上述取代基的结合也是可以的；
- [0160] 或者，取代基可为 -F、-Cl、-Br 或 -I。
- [0161] 特别地，考虑具有 1-6 个碳原子的烷基为取代基。
- [0162] 或者，考虑具有 1-4 个碳原子的烷基；
- [0163] 取代基必须能在室温常压下足够稳定地在瓶中贮存至少 12 小时，或足够稳定地用于本文所公开任何目的。
- [0164] 如果取代基为盐例如羧酸或胺的盐，则所述盐的抗衡离子，即未共价键合至分子其余部分上的离子，不计入取代基中重原子的数目。因此，例如盐 $-\text{CO}_2^-\text{Na}^+$ 为由 1 个碳原子和 2 个氧原子组成的稳定取代基，即钠是不计的。在另一个实例中，盐 $-\text{NH}(\text{Me})_2^+\text{Cl}^-$ 为由 1 个氮原子、三个碳原子和 7 个氢原子组成的稳定取代基，即氯是不计的。
- [0165] 在一个实施方案中，B 为被取代的或未被取代的苯基或吡啶基。
- [0166] 在一个实施方案中，B 的取代基为 Cl、F、CH₃、CH₂OH 或 OH。
- [0167] 另一个实施方案为具有下式的化合物
- [0168]



[0169] 其中虚线代表存在或不存在一个键；

[0170] Y 为一个有机酸官能团,或其酰胺或酯;或 Y 为羟甲基或其醚;或 Y 为一个四唑基官能团;

[0171] A 为 $-(CH_2)_6-$ 、顺 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 或 $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, 其中 1 或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代;或 A 为 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, 其中 Ar 为内亚芳基或杂内亚芳基, m 和 o 的总和为 1、2、3 或 4, 并且其中 1 个 $-CH_2-$ 可被 S 或 O 替代, 并且 1 个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 替代;

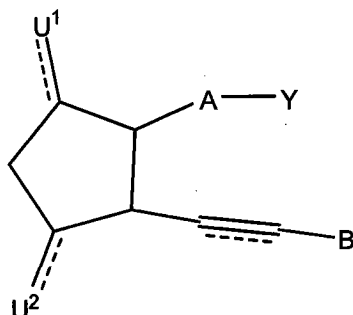
[0172] U^1 和 U^2 独立地选自 $-H$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 和 $-CN$; 并且

[0173] B 为芳基或杂芳基,

[0174] 条件为如果 U^1 为 $=O$, 则 U^2 不为 $-OH$ 或 $-H$ 。

[0175] 另一个实施方案为具有下式的一种化合物

[0176]



[0177] 其中虚线代表存在或不存在一个键；

[0178] Y 为一个有机酸官能团,或其酰胺或酯;或 Y 为羟甲基或其醚;或 Y 为一个四唑基官能团;

[0179] A 为 $-(CH_2)_6-$ 、顺 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 或 $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, 其中 1 或 2 个碳原子可被 S 或 O 替代;或 A 为 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, 其中 Ar 为内亚芳基或杂内亚芳基, m 和 o 的总和为 1、2、3 或 4, 并且其中 1 个 $-CH_2-$ 可被 S 或 O 替代, 并且 1 个 $-CH_2-CH_2-$ 可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 替代;

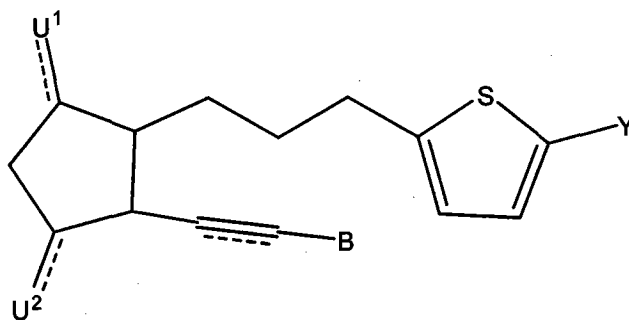
[0180] U^1 为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-CN$;

[0181] U^2 为 $-H$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-CN$; 并且

[0182] B 为芳基或杂芳基。

[0183] 另一个实施方案为具有下式的一种化合物

[0184]



[0185] 其中虚线代表存在或不存在一个键；

[0186] Y 为一个有机酸官能团,或其酰胺或酯;或 Y 为羟甲基或其醚;或 Y 为一个四唑基官能团;

[0187] U^1 和 U^2 独立地选自 $-H$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 和 $-CN$;并且

[0188] B 为芳基或杂芳基。

[0189] 在另一个实施方案中, U^1 为 $=O$ 。

[0190] 在另一个实施方案中, U^1 为 $-H$ 。

[0191] 在另一个实施方案中, U^1 为 $-OH$ 。

[0192] 在另一个实施方案中, U^1 为 $-F$ 。

[0193] 在另一个实施方案中, U^1 为 $-Cl$ 。

[0194] 在另一个实施方案中, U^1 为 $-CN$ 。

[0195] 在另一个实施方案中, U^2 为 $=O$ 。

[0196] 在另一个实施方案中, U^2 为 $-H$ 。

[0197] 在另一个实施方案中, U^2 为 $-OH$ 。

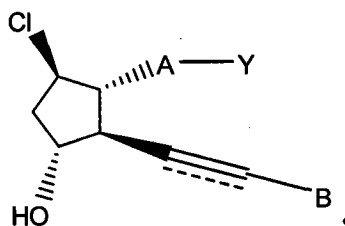
[0198] 在另一个实施方案中, U^2 为 $-F$ 。

[0199] 在另一个实施方案中, U^2 为 $-Cl$ 。

[0200] 在另一个实施方案中, U^2 为 $-CN$ 。

[0201] 另一个实施方案为具有下式的一种化合物

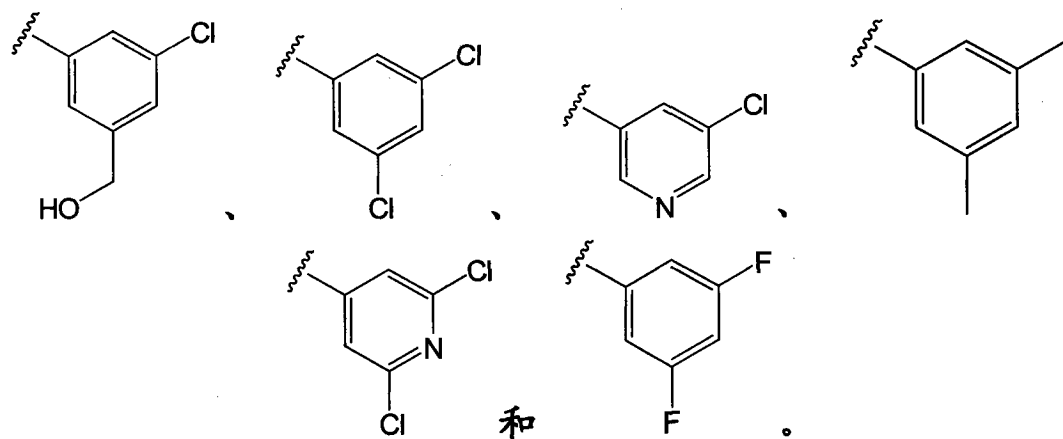
[0202]



[0203] 在另一个实施方案中, B 被选自 F 、 Cl 、 C_{1-3} 烷基的取代基和具有 1-3 个碳原子的羟基烷基取代。

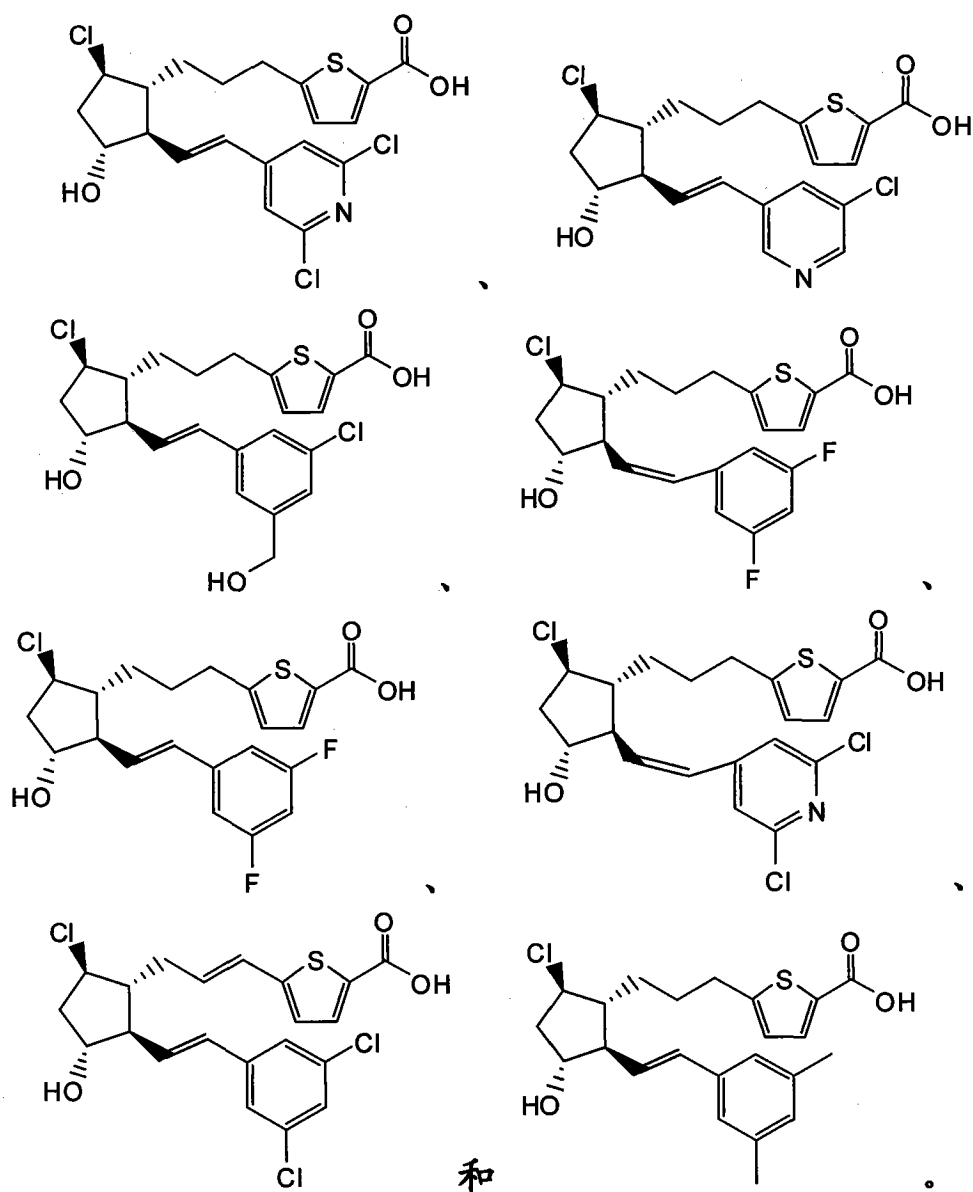
[0204] 在另一个实施方案中, B 选自

[0205]



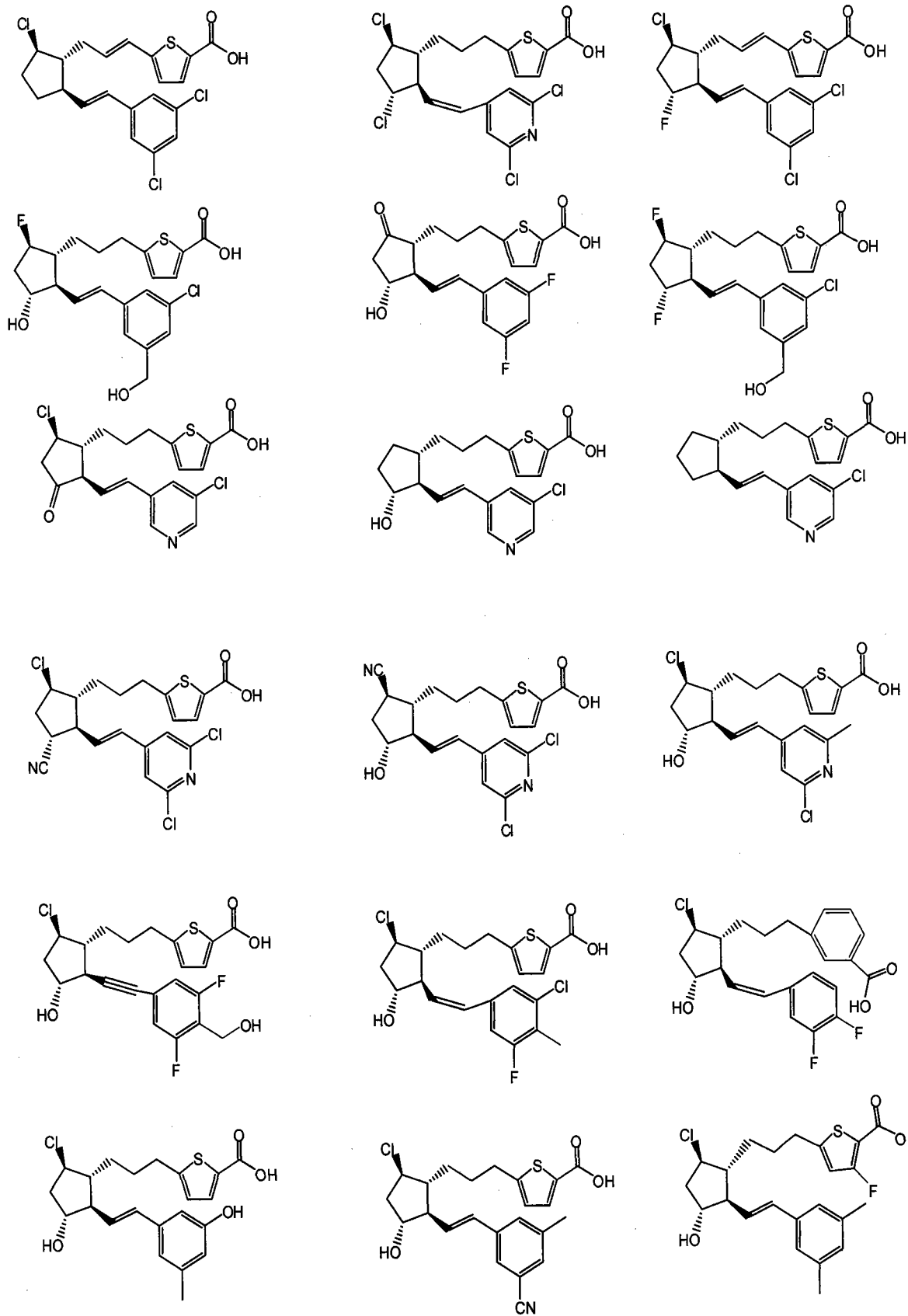
[0206] 另一个实施方案为选自以下的一种化合物：

[0207]

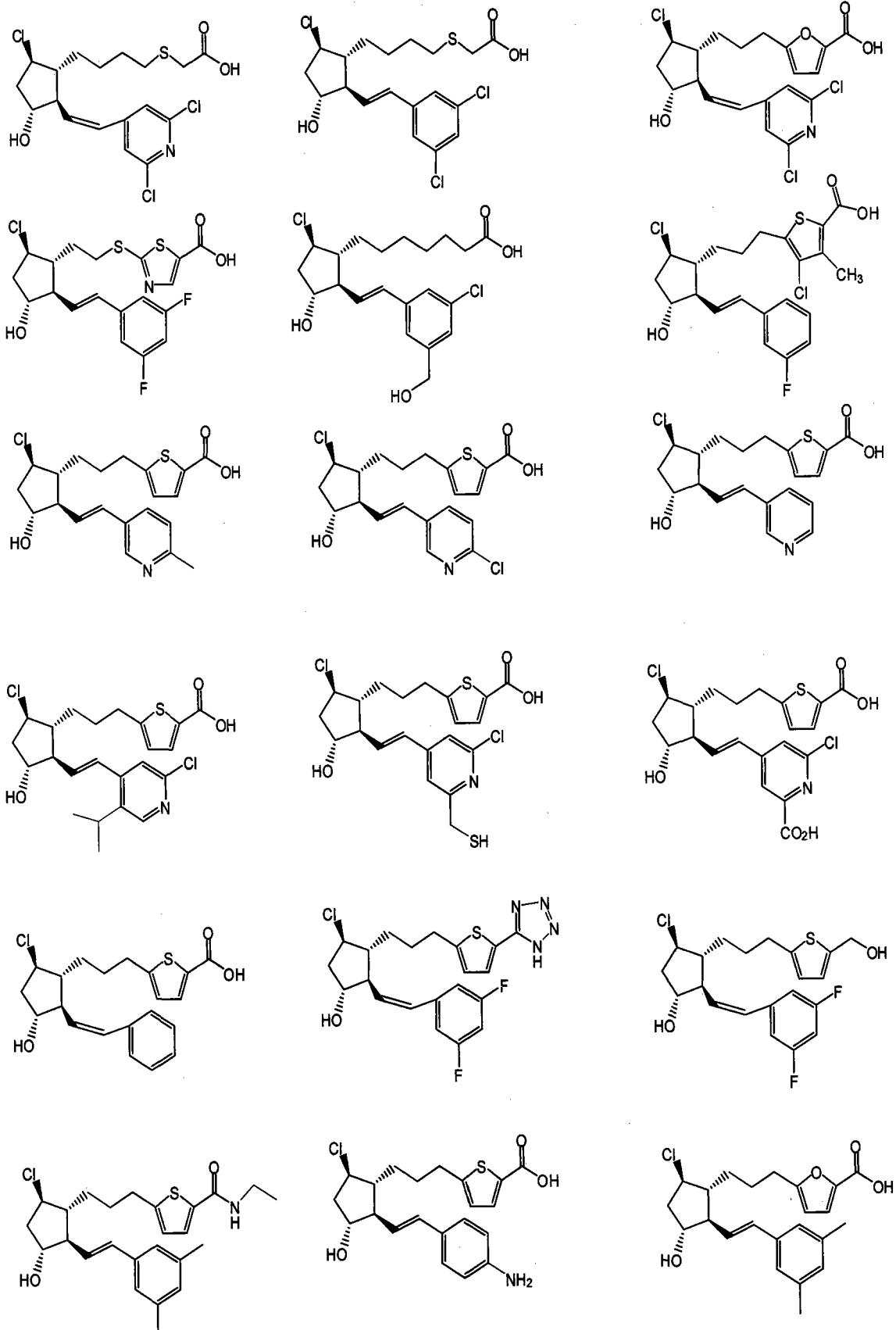


[0208] 可用化合物的一些可能的实例展示如下

[0209]



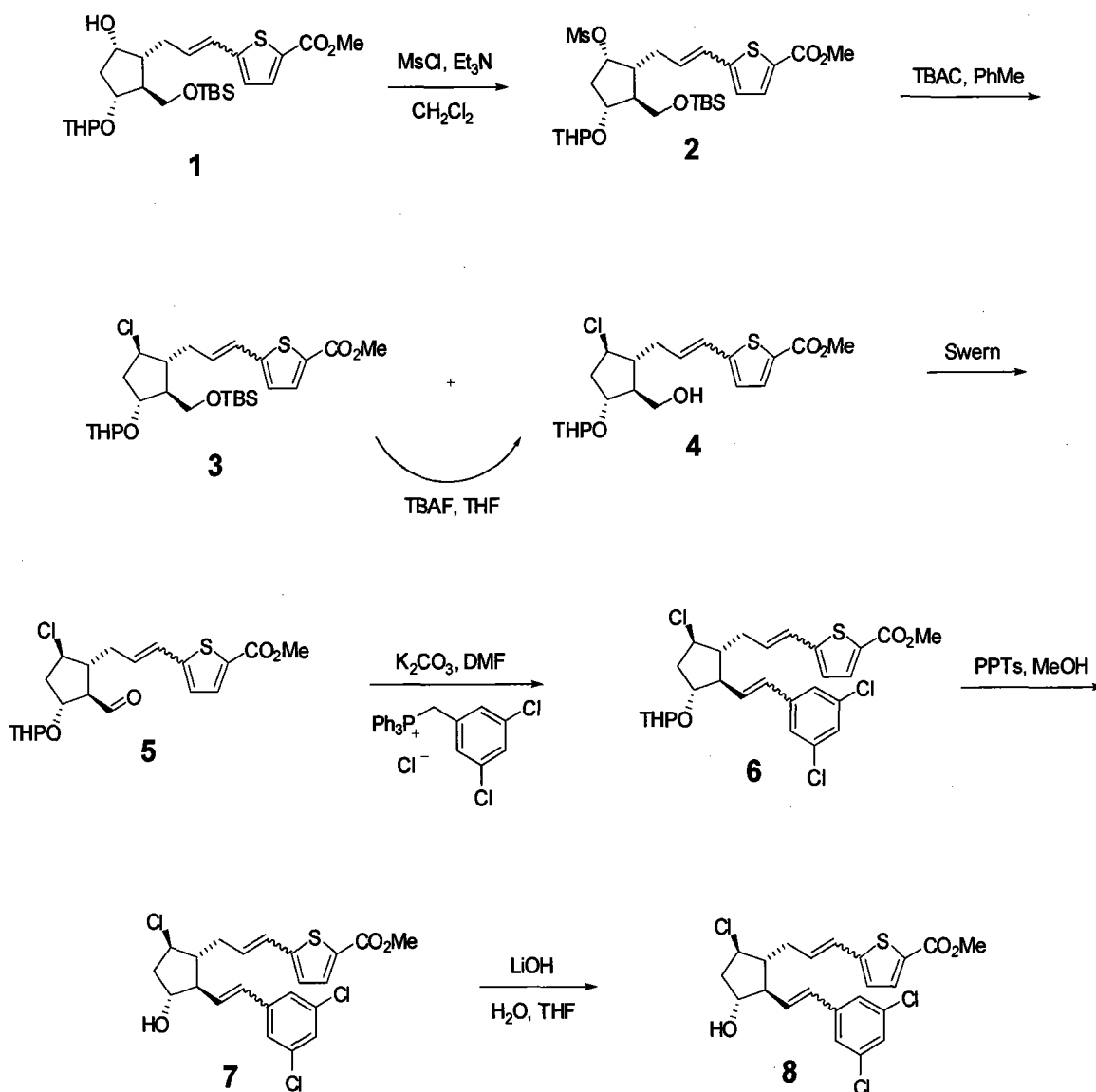
[0210]



[0211] 合成方法

[0212] 方案 1

[0213]



[0214] 实施例 1

[0215] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙烯基)-3-羟基环戊基)丙-1-烯基)噻吩-2-甲酸(8)

[0216] 步骤 1. 将 1 甲磺酰化得到 2

[0217] 将三乙胺 (4.2 mL, 30.0 mmol) 和甲磺酰氯 (1.9 mL, 24.1 mmol) 相继添加至 0℃ 的 1 (参见美国临时专利申请 No. 60/805,285, 10.1 g, 19.9 mmol) 在 CH_2Cl_2 (100 mL) 中的溶液中。将反应混合物温热至室温并在室温搅拌 3 h。添加饱和 NaHCO_3 水溶液 (400 mL) 并用 CH_2Cl_2 (3x400 mL) 萃取该混合物。将合并的有机萃取液用水 (200 mL) 和盐水 (200 mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩, 得到 11.5 g (约 98%) 的所需甲磺酸酯 2, 其可无需进一步纯化而使用。

[0218] 步骤 2. 将甲磺酸酯 2 转化为氯化物 3 和醇 4

[0219] 将四丁基氯化铵 (26.5 g, 95.4 mmol) 添加至 2 (11.5 g, 19.5 mmol) 在甲苯 (200 mL) 中的溶液中。反应混合物在 45℃ 加热 18 h。TLC 分析表明, 剩余许多起始的甲磺酸酯, 因此

将反应混合物再在 50℃加热 4h。将经冷却的混合物在水 (200mL) 和 EtOAc (500mL) 之间分配。分离各相并用水 (4x200mL) 洗涤有机相。合并的水相用 EtOAc (350mL) 进行反萃取。将合并的有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 120g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷 $\rightarrow$ EtOAc, 梯度), 得到 2.6g (25%) 氯化物 3 和 1.8g (22%) 醇 4。

[0220] 步骤 3.3 脱甲硅基得到醇 4

[0221] 在室温下将四丁基氟化铵 (14.7mL 1.0M 在 THF 中的溶液, 14.7mmol) 添加至 3 (2.6g, 4.91mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中。在室温下 18h 后, 将反应混合物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。分离各相并用水 (3x50mL) 洗涤有机相。将合并的水相用 EtOAc (100mL) 进行反萃取。将合并的有机相干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 40g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷 $\rightarrow$ EtOAc, 梯度), 得到 1.23g (60%) 醇 4。

[0222] 步骤 4.4 氧化得到 5

[0223] 在 -78℃将 DMSO (1.5mL, 21.1mmol) 添加至乙二酰氯 (4.4mL 2.0M 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 8.8mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液中。30min 后, 通过注射器缓慢添加醇 4 (3.03g, 7.30mmol) 在 CH_2Cl_2 (42mL) 中的溶液。在 -78℃下 15min 后, 添加三乙胺 (9.0mL, 64.6mmol)。在 -78℃下 1.5h 后, 将反应温热至室温。在室温 2h 后, 将反应混合物在饱和 NaHCO_3 水溶液 (100mL) 和 CH_2Cl_2 (300mL) 之间分配。分离各相并用水洗涤有机相 (9x100mL)。合并的水相用 EtOAc (300mL) 进行反萃取。将合并的有机相干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩, 得到约 3.0g 粗品醛 5, 其可无需进一步纯化而使用。

[0224] 步骤 5.5 进行维悌希反应 (Wittig reaction) 得到二烯 6

[0225] 在室温下将碳酸钾 (99.99%, 5.0g, 36.2mmol) 和 3,5-二氯苯基甲基三苯基氯化磷 (参见, Cullen 等人的 US 5,536,725, 6.7g, 14.6mmol) 添加至醛 5 (得自前面步骤的粗品, 约 3.0g, 约 7.3mmol) 在 DMF (73mL) 中的溶液中。18h 后, 将反应混合物在水 (100mL) 和 EtOAc (300mL) 之间分配。分离各相并用水洗涤有机相 (9x100mL)。合并的水相用 EtOAc (300mL) 进行反萃取。将合并的有机相进行干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用硅胶纯化粗品剩余物 (CH_2Cl_2), 得到 3.0g (74%) 二烯 6。

[0226] 步骤 6.6 脱保护得到 7

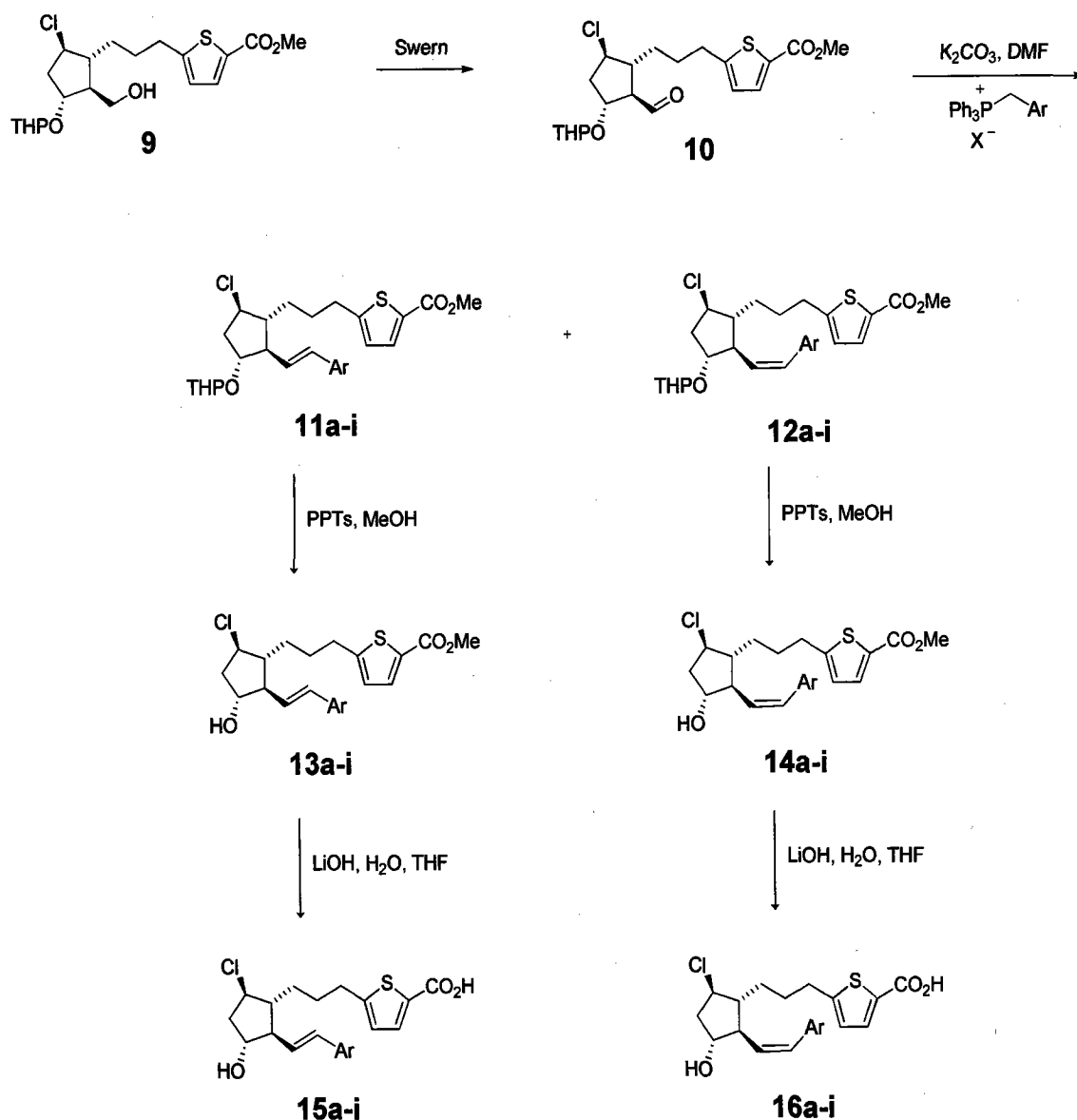
[0227] 在室温下在氮气氛下将对甲苯磺酸吡啶鎓 (PPTs, 550mg, 2.19mmol) 添加至 6 (3.0g, 5.40mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液中。将该溶液在 40℃加热 18h, 然后冷却并在真空中浓缩。通过色谱法用 12g 硅胶纯化粗品剩余物 (CH_2Cl_2), 得到 1.7g (67%) 为烯烃异构体的混合物形式的醇 7。

[0228] 步骤 7. 将 7 皂化得到 8

[0229] 将氢氧化锂 (0.89mL 的 1.0M 水溶液, 0.89mmol) 添加至酯 7 (84mg, 0.18mmol) 在 THF (0.89mL) 中的溶液中。将该溶液在 40℃加热 18h, 然后冷却至室温。将该混合物在 1.0M HCl 水溶液 (5mL) 和 EtOAc (5mL) 之间进行分配。分离各相, 并将有机相用水 (5mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤和在真空中浓缩。通过色谱法用 4g 硅胶纯化粗品剩余物 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 10\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 梯度), 得到 48mg (59%) 为烯烃异构体的混合物形式的标题化合物。

[0230] 方案 2

[0231]



[0232] 实施例 2

[0233] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3-氯-5-(羟甲基)苯乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)-噻吩-2-甲酸 (15a)

[0234] 步骤 1.9 氧化得到 10

[0235] 在 -78°C 将 DMSO ($32\ \mu\text{L}$, 0.45mmol) 添加至乙二酰氯 (0.1mL 2.0M 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 0.2mmol) 在 CH_2Cl_2 (0.3mL) 中的溶液中。30min 后,通过注射器加入醇 9 (参见美国临时专利申请 No. 60/805,285, 70mg , 0.17mmol) 在 CH_2Cl_2 (0.54mL) 中的溶液。在 -78°C 下 15min 后,添加三乙胺 ($187\ \mu\text{L}$, 1.34mmol),并将反应温热至室温。在室温下 5h 后,将反应混合物在饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 和 CH_2Cl_2 (20mL) 之间分配。分离各相并用 CH_2Cl_2 ($2 \times 10\text{mL}$) 萃取水相。将合并的有机相干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩,得到 69mg 粗品醛 10,其可无需进一步纯化而使用。

[0236] 步骤 2.10 进行维悌希反应得到 11a

[0237] 在室温下将碳酸钾 (99.99%, 232mg , 1.68mmol) 添加至醛 10 (得自前面步骤的粗品, 69mg , 约 0.17mmol) 和 3-氯-5-(羟甲基)苄基三苯基氯化磷 (制剂 1, 150mg , 0.33mmol)

在 DMF (1.6mL) 中的溶液中。18h 后, 将反应混合物在水 (30mL) 和 EtOAc (50mL) 之间分配。分离各相, 并将有机相用水 (3x30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 4g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷 $\rightarrow$ EtOAc, 梯度), 得到 35mg (38%) 烯烃 11a (含有约 5% 顺烯烃 12a 杂质)。

[0238] 步骤 3. 11a 脱保护得到 13a

[0239] 在室温下在氮气氛围下将 PPTs (16mg, 0.006mmol) 添加至 11a (35mg, 0.06mmol) 在甲醇 (0.6mL) 中的溶液中。将该溶液在 40°C 加热 18h, 然后冷却并在真空中浓缩。通过色谱法用 4g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷 $\rightarrow$ EtOAc, 梯度), 得到 28mg (94%) 的醇 13a (含有约 5% 顺烯烃 14a 杂质)。

[0240] 步骤 4. 13a 皂化得到 15a

[0241] 将氢氧化锂 (0.04mL 1.0M 水溶液, 0.04mmol) 添加至酯 13a (5mg, 0.011mmol) 在 THF (0.05mL) 中的溶液中。18h 后, 将混合物在 1.0M HCl 水溶液 (1mL) 和 CH_2Cl_2 (5mL) 之间分配。分离各相并用 CH_2Cl_2 (5mL) 萃取水相。将合并的有机相干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 4g 硅胶纯化粗品剩余物 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 20\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 梯度), 得到 3mg (62%) 标题化合物 (含有约 5% 顺烯烃 16a 杂质)。

[0242] 实施例 3

[0243] 5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((E)-2-(5-氯吡啶-3-基)乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)-噻吩-2-甲酸 (15b)

[0244] 步骤 1. 10 进行维悌希反应得到 11b

[0245] 根据实施例 2 步骤 2 的过程, 将醛 10 (190mg, 0.46mmol) 和 ((5-氯-3-吡啶基)甲基)三苯基氯化磷 (制剂 2, 100mg, 0.24mmol) 转化为 104mg (84%) 烯烃 11b (含有约 5% 顺烯烃 12b 杂质)。

[0246] 步骤 2. 11b 脱保护得到 13b

[0247] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 将 THP-醚 11b (104mg, 0.20mmol) 转化为 40mg (46%) 烯烃 13b (含有约 5% 顺烯烃 14b 杂质)。

[0248] 步骤 3. 13b 皂化得到 15b

[0249] 根据实施例 2 步骤 4 的过程, 将酯 13b (10mg, 0.023mmol) 转化为 3mg (31%) 标题化合物 (含有约 5% 顺烯烃 16b 杂质)。

[0250] 实施例 4

[0251] 5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((E)-2-(2,6-二氯吡啶-4-基)乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)-噻吩-2-甲酸 (15c)

[0252] 步骤 1. 10 进行维悌希反应得到 11c 和 12c

[0253] 根据实施例 2 步骤 2 的过程, 将醛 10 (290mg, 0.70mmol) 和 ((2,6-二氯-4-吡啶基)甲基)三苯基氯化磷 (制剂 3, 325mg, 0.71mmol) 转化为 200mg (51%) 烯烃 11c 和 8mg (2%) 烯烃 12c 和 108mg (28%) 11c 和 12c 的混合物。

[0254] 步骤 2. 11c/12c 脱保护得到 13c/14c

[0255] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 将 11c 和 12c 的混合物 (229mg, 0.41mmol) 转化为 169mg (87%) 烯烃 13c 和 22mg (11%) 烯烃 14c。

[0256] 步骤 3. 13c 皂化得到 15c

[0257] 将氢氧化锂 (0.23mL 的 1.0M 水溶液, 0.23mmol) 添加至酯 13c (14mg, 0.029mmol) 在 THF (0.46mL) 中的溶液中。66h 后, 将该混合物在氮气流下浓缩、用水 (2mL) 稀释并用 1.0M HCl 水溶液 (1mL) 酸化。将该混合物用 EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 4g 硅胶纯化粗品剩余物 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 15\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 梯度), 得到 4.5mg (33%) 标题化合物。

[0258] 实施例 5

[0259] 5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((Z)-2-(2,6-二氯吡啶-4-基)乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)-噻吩-2-甲酸 (16c)

[0260] 根据实施例 4 步骤 3 的过程, 将酯 14c (22mg, 0.046mmol) 转化为 3.5mg (16%) 标题化合物, 反应时间为 18h。

[0261] 实施例 6

[0262] 5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((E)-3,5-二氟苯乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)-噻吩-2-甲酸 (15d)

[0263] 步骤 1. 10 进行维悌希反应得到 11d 和 12d

[0264] 根据实施例 2 步骤 2 的过程, 将醛 10 (250mg, 0.60mmol) 和 ((3,5-二氟苯基)甲基)三苯基氯化磷 (制剂 4, 422mg, 0.90mmol) 转化为 200mg (63%) 烯烃 11d 和烯烃 12d 的不可分离的混合物。

[0265] 步骤 2. 11d/12d 脱保护得到 13d/14d

[0266] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 将 11d 和 12d 的混合物 (200mg, 0.38mmol) 转化为 120mg (71%) 烯烃 13d 和 20mg (12%) 烯烃 14d。

[0267] 步骤 3. 13d 皂化得到 15d

[0268] 根据实施例 2 步骤 4 的过程, 将酯 13d (20mg, 0.045mmol) 转化为 5mg (26%) 标题化合物。

[0269] 实施例 7

[0270] 5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-((Z)-3,5-二氟苯乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)-噻吩-2-甲酸 (16d)

[0271] 根据实施例 2 步骤 4 的过程, 将酯 14d (20mg, 0.045mmol) 转化为 3.9mg (20%) 标题化合物。

[0272] 实施例 8

[0273] 5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-(3,5-二甲基苯乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)-噻吩-2-甲酸 (15e)

[0274] 步骤 1. 10 进行维悌希反应得到 11e

[0275] 根据实施例 2 步骤 2 的过程, 将醛 10 (250mg, 0.60mmol) 和 ((3,5-二甲基苯基)甲基)三苯基氯化磷 (制剂 5, 375mg, 0.90mmol) 转化为 250mg (80%) 烯烃 11e (含有约 10% 顺烯烃 12e 杂质)。

[0276] 步骤 2. 11e 脱保护得到 13e

[0277] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 将 11e (250mg, 0.48mmol) 转化为 195mg (93%) 烯烃 13e (含有约 10% 顺烯烃 14e 杂质)。

[0278] 步骤 3. 13e 皂化得到 15e

[0279] 根据实施例 2 步骤 4 的过程,将酯 13e(10mg,0.023mmol) 转化为 3mg(31%) 标题化合物(含有约 10%顺烯烃 16e 杂质)。

[0280] 制剂 1

[0281] (3-氯-5-(羟甲基)苄基)三苯基氯化磷

[0282] 步骤 1. 3-氯-5-(羟甲基)苯甲酸甲酯

[0283] 将硼氢化钠(1.1g,29.1mmol)添加至 5-氯间苯二甲酸二甲酯(2.0g,8.7mmol)在甲醇(10mL)和 CH_2Cl_2 (10mL)中的溶液中。将反应混合物在 35℃加热 18h,然后冷却至室温。将该混合物用水(50mL)处理并用 CH_2Cl_2 (3x200mL)萃取。将合并的有机相干燥(MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩,得到粗品 3-氯-5-(羟甲基)苯甲酸甲酯,其无需进一步纯化即可使用。

[0284] 步骤 2. 3-((叔丁基二甲基甲硅氧基)甲基)-5-氯苯甲酸甲酯

[0285] 将咪唑(3.6g,52.9mmol)和 TBSCl(4.0g,26.5mmol)添加至粗品 3-氯-5-(羟甲基)苯甲酸甲酯(约 8.7mmol)在 DMF(100mL)中的溶液中。18h 后,将反应混合物在水(100mL)和 EtOAc(200mL)之间分配。分离各相并将有机相用水(4x100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后干燥(MgSO_4),过滤并在真空中浓缩,得到粗品 3-((叔丁基二甲基甲硅氧基)甲基)-5-氯苯甲酸甲酯,其无需进一步纯化即可使用。

[0286] 步骤 3. (3-((叔丁基二甲基甲硅氧基)甲基)-5-氯苯基)甲醇

[0287] 将硼氢化钠(1.1g,29.1mmol)添加至粗品 3-((叔丁基二甲基甲硅氧基)甲基)-5-氯苯甲酸甲酯(约 8.7mmol)在甲醇(10mL)和 CH_2Cl_2 (10mL)中的溶液中。在室温下 18h 后,将反应混合物在真空中浓缩。添加柠檬酸(5%水溶液,50mL),并将该混合物用 CH_2Cl_2 (50mL)萃取。将有机相用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后干燥(MgSO_4),过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 12g 硅胶纯化粗品剩余物(己烷→EtOAc,梯度),得到 920mg(三步共 37%)(3-((叔丁基二甲基甲硅氧基)甲基)-5-氯苯基)甲醇。

[0288] 步骤 4. 叔丁基-(3-氯-5-(氯甲基)苄氧基)二甲基硅烷

[0289] 在 0℃将三乙胺(0.78mL,5.6mmol)和甲磺酰氯(0.31mL,4.0mmol)添加至(3-((叔丁基二甲基甲硅氧基)甲基)-5-氯苯基)甲醇(460mg,1.6mmol)在 CH_2Cl_2 (1.6mL)中的溶液中,并将该混合物温热至室温。在室温下 18h 后,将该反应物用饱和 NaHCO_3 水溶液(50mL)处理并用 CH_2Cl_2 (3x20mL)萃取。将合并的有机相干燥(MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 4g 硅胶纯化粗品剩余物(己烷→EtOAc,梯度),得到 100mg(20%)叔丁基-(3-氯-5-(氯甲基)苄氧基)二甲基硅烷。

[0290] 步骤 5. 3-氯-5-(羟甲基)苄基)三苯基氯化磷

[0291] 将三苯基磷(128mg,0.49mmol)添加至叔丁基-(3-氯-5-(氯甲基)苄氧基)二甲基硅烷(100mg,0.33mmol)在甲苯(0.6mL)中的溶液中,并将该反应混合物加热至 100℃。18h 后,反应物被冷却至室温,并通过过滤分离固体物质。用过量甲苯洗涤并在真空中干燥后,分离出无色固体形式的 150mg(定量)标题化合物。

[0292] 制剂 2

[0293] ((5-氯-3-吡啶基)甲基)三苯基氯化磷

[0294] 步骤 1. 5-氯烟酸甲酯

[0295] 将浓 H_2SO_4 (105 μL ,1.26mmol)添加至 5-氯烟酸(1.0g,6.35mmol)在甲醇

(12.7mL) 中的溶液中, 并将该混合物加热回流。18h 后, 将该混合物冷却至室温, 然后在水 (200mL) 和 CH_2Cl_2 (200mL) 之间分配, 并用固态 K_2CO_3 小心中和。分离各相, 并用 CH_2Cl_2 (200mL) 萃取水相。将合并的有机相干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩, 得到 1.2g 粗品 5-氯烟酸甲酯, 其无需进一步纯化即可使用。

[0296] 步骤 2. (5-氯吡啶-3-基) 甲醇

[0297] 将硼氢化钠 (790mg, 20.9mmol) 添加至粗品 5-氯烟酸甲酯 (约 6.35mmol) 在甲醇 (10mL) 和 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中。在室温下 18h 后, 在真空下浓缩反应混合物。添加水 (50mL) 并将该混合物用 CH_2Cl_2 (3x50mL) 萃取。将有机相干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 40g 硅胶纯化粗品残余物 (己烷 $\rightarrow$ EtOAc, 梯度), 得到 510mg (两步共 56%) (5-氯吡啶-3-基) 甲醇。

[0298] 步骤 3. 3-氯-5-(氯甲基) 吡啶

[0299] 在 0℃ 将三乙胺 (1.75mL, 12.6mmol) 和甲磺酰氯 (0.69mL, 8.9mmol) 添加至 (5-氯吡啶-3-基) 甲醇 (510mg, 3.6mmol) 在 CH_2Cl_2 (3.5mL) 中的溶液中, 并将该反应温热至室温。在室温下 18h 后, 将反应物在水 (50mL) 和 CH_2Cl_2 (50mL) 之间分配。分离各相, 并用 CH_2Cl_2 (20mL) 萃取有机相。将合并的有机相干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 12g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷 $\rightarrow$ EtOAc, 梯度), 得到 300mg (52%) 3-氯-5-(氯甲基) 吡啶。

[0300] 步骤 4. ((5-氯-3-吡啶基) 甲基) 三苯基氯化磷

[0301] 根据制剂 1 步骤 5 的过程, 将 3-氯-5-(氯甲基) 吡啶 (300mg, 1.85mmol) 转化为 100mg (13%) 标题化合物。

[0302] 制剂 3

[0303] ((2,6-二氯-4-吡啶基) 甲基) 三苯基氯化磷

[0304] 根据制剂 1 步骤 5 的过程, 将 2,6-二氯-4-(氯甲基) 吡啶 (1.0g, 5.1mmol) 转化为 2.0g (86%) 标题化合物。

[0305] 制剂 4

[0306] ((3,5-二氟苯基) 甲基) 三苯基氯化磷

[0307] 根据制剂 1 步骤 5 的过程, 将 1-(溴甲基)-3,5-二氟苯 (1.0g, 4.8mmol) 转化为 1.8g (79%) 标题化合物。

[0308] 制剂 5

[0309] ((3,5-二甲基苯基) 甲基) 三苯基氯化磷

[0310] 步骤 1. 1-(氯甲基)-3,5-二甲基苯

[0311] 在 0℃ 将三乙胺 (7.2mL, 51.7mmol) 和甲磺酰氯 (2.86mL, 36.8mmol) 添加至 (3,5-二甲基苯基) 甲醇 (2.0g, 14.7mmol) 在 CH_2Cl_2 (25mL) 中的溶液中, 并将该混合物温热至室温。在室温下 18h 后, 将该反应物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (100mL) 处理, 并用 CH_2Cl_2 (3x100mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 40g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷 $\rightarrow$ EtOAc, 梯度), 得到 1.5g (66%) 1-(氯甲基)-3,5-二甲基苯。

[0312] 步骤 2. ((3,5-二甲基苯基) 甲基) 三苯基氯化磷

[0313] 根据制剂 1 步骤 5 的过程, 将 1-(氯甲基)-3,5-二甲基苯 (1.5g, 9.7mmol) 转化

为 600mg (15%) 标题化合物。

[0314] 普通人员可容易地修改该过程得到多种其他化合物。例如, 2006 年 7 月 11 日提交的序列号为 No. 60/806, 947 的美国临时专利申请——其通过引用纳入本文——描述了可被修改以制备具有多个不同的 A、U¹ 和 U² 部分的化合物的方法。

[0315] 制剂 6

[0316] ((3-(丁-3-烯基)苯基)甲基)三苯基氯化磷

[0317] 步骤 1. (3-(丁-3-烯基)苯基)甲醇

[0318] 将 LiAlH₄ (10.0mL 1.0M 在 THF 中的溶液, 10.0mmol) 添加至 3-(丁-3-烯基)苯甲酸乙酯 (商购于 Reike Metals, Inc., 1.94g, 9.5mmol) 在 THF (35mL) 中的 0℃ 溶液中。在 0℃ 2h 后, 用水 (50mL) 小心淬灭该反应。添加 10% NaOH 水溶液 (50mL), 并用 CH₂Cl₂ (3x50mL) 萃取该混合物。将萃取液用盐水 (50mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 40g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷→EtOAc, 梯度), 得到 1.7g (少量杂质, 定量的粗品) (3-(丁-3-烯基)苯基)甲醇。

[0319] 步骤 2. 1-(丁-3-烯基)-3-(氯甲基)苯

[0320] 将三乙胺 (2.0mL, 14.4mmol) 和甲磺酰氯 (0.90mL, 11.6mmol) 添加至 (3-(丁-3-烯基)苯基)甲醇 (约 9.5mmol) 在 CH₂Cl₂ (20mL) 中的 0℃ 溶液中, 并将该混合物温热至室温。在室温下 18h 后, 将该反应物用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (50mL) 处理, 并用 CH₂Cl₂ (3x50mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 40g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷→EtOAc, 梯度), 得到 1.6g (93%) 1-(丁-3-烯基)-3-(氯甲基)苯。

[0321] 步骤 3. ((3-(丁-3-烯基)苯基)甲基)三苯基氯化磷

[0322] 根据制剂 1 步骤 5 的过程, 将 1-(丁-3-烯基)-3-(氯甲基)苯 (1.6g, 8.9mmol) 转化为 2.2g (56%) 标题化合物。

[0323] 实施例 9

[0324] 5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-2-(3-(丁-3-烯基)苯乙烯基)-5-氯-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (15f)

[0325] 步骤 1. 10 进行维悌希反应得到 11f

[0326] 根据实施例 2 步骤 2 的过程, 将醛 10 (250mg, 0.60mmol) 和 ((3-(丁-3-烯基)苯基)甲基)三苯基氯化磷 (制剂 6, 450mg, 1.02mmol) 转化为 220mg (67%) 烯烃 11f (含有约 5% 顺烯烃 12f 杂质)。

[0327] 步骤 2. 11f 脱保护得到 13f

[0328] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 将 THP-醚 11f (220mg, 0.41mmol) 转化为 164mg (88%) 烯烃 13f (含有约 5% 顺烯烃 14f 杂质)。

[0329] 步骤 3. 13f 皂化得到 15f

[0330] 根据实施例 2 步骤 4 的过程, 将酯 13f (30mg, 0.065mmol) 转化为 8.3mg (29%) 标题化合物 (15f, 含有约 5% 顺烯烃 16f 杂质)。

[0331] 制剂 7

[0332] (E)-(3-氯-5-(丙-1-烯基)苄基)三苯基溴化磷

[0333] 步骤 1. 3-氯-5-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲酸甲酯

[0334] 将二氢吡喃 (1.5mL, 16.4mmol) 和 PPTs (290mg, 1.15mmol) 添加至 3-氯-5-((羟甲基)苯基)苯甲酸甲酯 (参见制剂 1 的步骤 1, 1.30g, 6.5mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的溶液中。将该混合物在 40℃ 加热。18h 后, 将该反应混合物冷却, 在真空下浓缩, 并通过色谱法用 40g 硅胶纯化 (己烷→EtOAc, 梯度), 得到 1.80g (98%) 3-氯-5-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲酸甲酯。

[0335] 步骤 2. (3-氯-5-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)甲醇

[0336] 将硼氢化钠 (834mg, 22.0mmol) 添加至 3-氯-5-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲酸甲酯 (1.80g, 6.3mmol) 在甲醇 (20mL) 和 CH_2Cl_2 (20mL) 中的溶液中。在室温下 3 天后, 在真空中浓缩该反应混合物。添加水 (100mL) 并用 CH_2Cl_2 (3x100mL) 萃取该混合物。将有机相用盐水 (100mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 40g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷→EtOAc, 梯度), 得到 790mg (49%) (3-氯-5-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)甲醇。

[0337] 步骤 3. 3-氯-5-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲醛

[0338] -78℃ 下将 DMSO (0.70mL, 9.06mmol) 添加至乙二酰氯 (2.0mL 2.0M 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 4.0mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液中。在 -78℃ 1h 后, 通过注射器缓慢添加 (3-氯-5-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)甲醇 (600mg, 2.33mmol) 在 CH_2Cl_2 (6mL) 中的溶液。在 -78℃ 下 5min 后, 添加三乙胺 (2.4mL, 17.2mmol), 并将该反应物温热至室温。3h 后, 将反应混合物在饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 和 CH_2Cl_2 (150mL) 之间分配。分离各相, 并用 CH_2Cl_2 (2x50mL) 萃取水相。将合并的萃取液干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩, 得到粗品 3-氯-5-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲醛, 其可无需进一步纯化而使用。

[0339] 步骤 4. (E)-2-(3-氯-5-((丙-1-烯基)苄氧基)四氢-2H-吡喃

[0340] 0℃ 下将叔丁醇钾 (1.11g, 9.89mmol) 添加至乙基三苯基溴化磷 (2.39g, 6.44mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中。在 0℃ 向该红色/橙色混合物中添加粗品 3-氯-5-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲醛 (约 2.33mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中。5min 后, 将反应混合物在 0.1N HCl (50mL) 和 CH_2Cl_2 (200mL) 之间分配。分离各相并用 CH_2Cl_2 (3x100mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 40g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷→EtOAc, 梯度), 得到 400mg (64%) (E)-2-(3-氯-5-((丙-1-烯基)苄氧基)四氢-2H-吡喃。

[0341] 步骤 5. (E)-(3-氯-5-((丙-1-烯基)苯基)甲醇

[0342] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 将 (E)-2-(3-氯-5-((丙-1-烯基)苄氧基)四氢-2H-吡喃 (470mg, 1.76mmol) 转化为 240mg (75%) (E)-(3-氯-5-((丙-1-烯基)苯基)甲醇。

[0343] 步骤 6. (E)-1-(溴甲基)-3-氯-5-((丙-1-烯基)苯

[0344] 0℃ 下将溴 (72 μL , 1.40mmol) 添加至三苯基磷 (415mg, 1.58mmol) 和咪唑 (110mg, 1.62mmol) 在 CH_2Cl_2 (1.5mL) 中的溶液中。15min 后, 添加 (E)-(3-氯-5-((丙-1-烯基)苯基)甲醇 (240mg, 1.31mmol) 在 CH_2Cl_2 (4.5mL) 中的溶液。在 0℃ 下 30min 后, 在真空中浓缩反应混合物。通过色谱法用 40g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷→EtOAc, 梯度), 得到 240mg (74%) (E)-1-(溴甲基)-3-氯-5-((丙-1-烯基)苯。

[0345] 步骤 7. (E)-(3-氯-5-(丙-1-烯基)苄基)三苯基溴化磷

[0346] 根据制剂 1 步骤 5 的过程, 将 (E)-1-(溴甲基)-3-氯-5-(丙-1-烯基)苯 (240mg, 0.98mmol) 转化为 430mg (87%) 标题化合物。

[0347] 实施例 10

[0348] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-((E)-3-氯-5-((E)-丙-1-烯基)苯乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (15g)

[0349] 步骤 1. 10 进行维悌希反应得到 11g

[0350] 根据实施例 2 步骤 2 的过程, 将醛 10 (250mg, 0.60mmol) 和 (E)-(3-氯-5-(丙-1-烯基)苄基)三苯基溴化磷 (制剂 7, 430mg, 0.85mmol) 转化为 204mg (60%) 烯烃 11g 和 12g 的混合物。

[0351] 步骤 2. 11g 和 12g 脱保护得到 13g 和 14g

[0352] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 将 THP-醚 11g 和 12g (204mg, 0.36mmol) 转化为 107mg (62%) 烯烃 13g 和 21mg (12%) 烯烃 14g。

[0353] 步骤 3. 13g 皂化得到 15g

[0354] 根据实施例 2 步骤 4 的过程, 将酯 13g (49mg, 0.10mmol) 转化为 35mg (74%) 标题化合物 (15g)。

[0355] 实施例 11

[0356] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-((Z)-3-氯-5-((E)-丙-1-烯基)苯乙烯基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (16g)

[0357] 根据实施例 2 步骤 4 的过程, 将酯 14g (实施例 10, 步骤 2, 21mg, 0.044mmol) 转化为 10mg (49%) 标题化合物 (16g)。

[0358] 实施例 12

[0359] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(3-甲基苯乙烯基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (15h 和 16h)

[0360] 步骤 1. 10 进行维悌希反应得到 11h

[0361] 根据实施例 2 步骤 2 的过程, 将醛 10 (250mg, 0.60mmol) 和 (3-甲基苄基)三苯基氯化磷 (483mg, 1.20mmol) 转化为 210mg (69%) 烯烃 11h (含有约 10% 的顺烯烃 12h 杂质)。

[0362] 步骤 2. 11h 脱保护得到 13h

[0363] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 将不纯的 THP-醚 11h (207mg, 0.41mmol) 转化为 166mg (96%) 烯烃 13h (含有约 10% 的顺烯烃 14h 杂质)。

[0364] 步骤 3. 13h 皂化得到 15h

[0365] 根据实施例 2 步骤 4 的过程, 将不纯的酯 13h (45mg, 0.11mmol) 转化为 5mg (11%) 标题化合物 (15h, 含有约 10% 的顺烯烃 16h 杂质)。

[0366] 制剂 8

[0367] ((2-丙基吡啶-4-基)甲基)三苯基溴化磷

[0368] 步骤 1. 2-丙基异烟酸甲酯 [根据 Furstner, et al Angew. Chem Int. Ed. 2002, 41, 609-612 中的过程]

[0369] 在 0℃, 将正丙基氯化镁 (16.0mL 2.0N 在 THF 中的溶液, 32.0mmol) 添加至 2-氯

异烟酸甲酯 (4.77g, 27.8mmol)、Fe(acac)₃ (610mg, 1.73mmol)、THF (150mL) 和 NMP (17mL) 的 0℃ 的溶液中。1h 后, 将该反应物用 MTBE (200mL) 稀释并用 1.0N HCl (20mL) 缓慢淬灭。用水 (50mL) 稀释混合物并分离各相。并用 MTBE (2x200mL) 萃取水相, 将合并的有机相干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法用 200g 硅胶纯化粗品剩余物 (20% 己烷/EtOAc), 得到 2.3g (46%) 2-丙基异烟酸甲酯。

[0370] 步骤 2. (2-丙基吡啶-4-基) 甲醇

[0371] 根据制剂 6 步骤 1 的过程, 将 2-丙基异烟酸甲酯 (2.15g, 12.0mmol) 转化为 1.2g (66%) (2-丙基吡啶-4-基) 甲醇。

[0372] 步骤 3. 4-(溴甲基)-2-丙基吡啶

[0373] 根据制剂 7 步骤 6 的过程, 将 (2-丙基吡啶-4-基) 甲醇 (700mg, 4.63mmol) 转化为 600mg (61%) 4-(溴甲基)-2-丙基吡啶。

[0374] 步骤 4. ((2-丙基吡啶-4-基) 甲基) 三苯基溴化磷

[0375] 根据制剂 1 步骤 5 的过程, 将 4-(溴甲基)-2-丙基吡啶 (350mg, 1.64mmol) 转化为 710mg (91%) 标题化合物。

[0376] 实施例 13

[0377] 5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-((E)-2-(2-丙基吡啶-4-基) 乙烯基) 环戊基) 丙基) 噻吩-2-甲酸 (15i)

[0378] 步骤 1. 10 进行维悌希反应得到 11i

[0379] 根据实施例 2 步骤 2 的过程, 将醛 10 (250mg, 0.60mmol) 和 ((2-丙基吡啶-4-基) 甲基) 三苯基溴化磷 (430mg, 0.90mmol) 转化为 250mg (78%) 烯烃 11i (含有约 10% 的顺烯烃 12i 杂质)。

[0380] 步骤 2. 11i 脱保护得到 13i

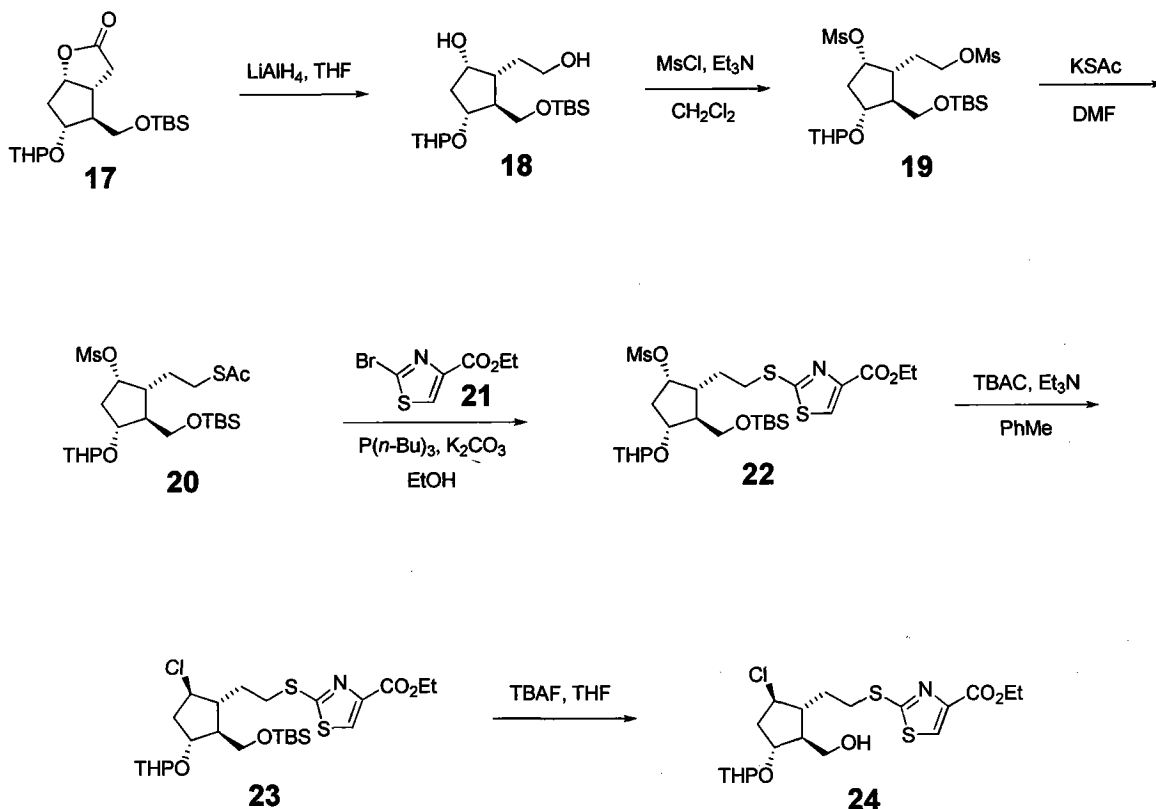
[0381] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 将不纯的 THP-醚 11i (250mg, 0.47mmol) 转化为 201mg (95%) 烯烃 13i (含有约 10% 的顺烯烃 14i 杂质)。

[0382] 步骤 3. 13i 皂化得到 15i

[0383] 根据实施例 2 步骤 4 的过程, 将不纯的酯 13i (20mg, 0.045mmol) 转化为 8mg (41%) 标题化合物 (15i, 含有约 10% 的顺烯烃 16i 杂质)。

[0384] 方案 3

[0385]



[0386] 制剂 9

[0387] 2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-2-(羟甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸乙酯 (24)

[0388] 步骤 1. 内酯 17 还原为二醇 18

[0389] 在 0°C 在氮气氛下将 LiAlH_4 (13.5mL 1.0M 在 THF 中的溶液, 13.5mmol) 缓慢添加至内酯 17 (5.0g, 13.5mmol) 在 THF (45mL) 中的溶液中 (观察到剧烈的气体放出)。在 0°C 3h 后, TLC 分析表明, 该反应结束, 缓慢添加水 (50mL)。在温热至室温后, 添加 CH_2Cl_2 (250mL), 接着添加 15% 的 NaOH 水溶液 (100mL)。分离各相, 并用 CH_2Cl_2 (3x100mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。得到的粗品二醇 18 (约 5g) 可在下一反应中使用而无需进一步纯化。

[0390] 步骤 2. 二醇 18 进行甲磺酰化得到二甲磺酸酯 19

[0391] 在 0°C 将三乙胺 (4.4mL, 31.6mmol) 和甲磺酰氯 (1.8mL, 23.2mmol) 相继添加至 18 (3.57g, 9.53mmol) 在 CH_2Cl_2 (100mL) 中的溶液中。将该反应混合物温热至室温并在室温搅拌 3 天 (注: 该反应时间可短达 1 天)。添加饱和的 NaHCO_3 水溶液 (100mL) 并用 CH_2Cl_2 (300mL) 萃取该混合物。将有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法用 80g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷 $\rightarrow$ EtOAc, 梯度), 得到 4.44g (88%) 二甲磺酸酯 19。

[0392] 步骤 3. 将甲磺酸酯 19 转化为硫代乙酸酯 20

[0393] 在室温下将硫代乙酸钾 (1.51g, 13.2mmol) 添加至二甲磺酸酯 19 (4.44g, 8.37mmol) 在 DMF (100mL) 中的溶液中。在室温下搅拌 18h 后, 将该混合物在 EtOAc (400mL) 和水 (50mL) 之间分配。分离各相并将有机相用水 (10x100mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过常规快速柱色谱法用硅胶纯化粗品剩余物 (30% EtOAc/ 己烷), 得到

2.93g(69%) 硫代乙酸酯 20。

[0394] 步骤 4. 20 与 21 反应得到噻唑 22

[0395] 将三正丁基膦 (0.25mL, 1.0mmol) 添加至硫代乙酸酯 20 (2.42g, 4.74mmol) 在纯 EtOH(20mL) 中的溶液中。在室温下在氮气氛围中 5min 后, 快速连续地添加 2- 溴噻唑-4- 甲酸乙酯 (21, 商购于 CombiBlocks, Inc., 1.30g, 5.51mmol) 和碳酸钾 (1.09g, 7.89mmol)。重新建立氮气氛围并将该混合物在 40℃ 加热过夜。将该混合物冷却至室温, 然后在 EtOAc (700mL) 和水 (200mL) 之间分配。分离各相, 并将有机相用盐水 (100mL) 洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法用 80g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷→ EtOAc, 梯度), 得到 1.10g(37%) 噻唑 22。

[0396] 步骤 5. 将甲磺酸酯 22 转化为氯化物 23

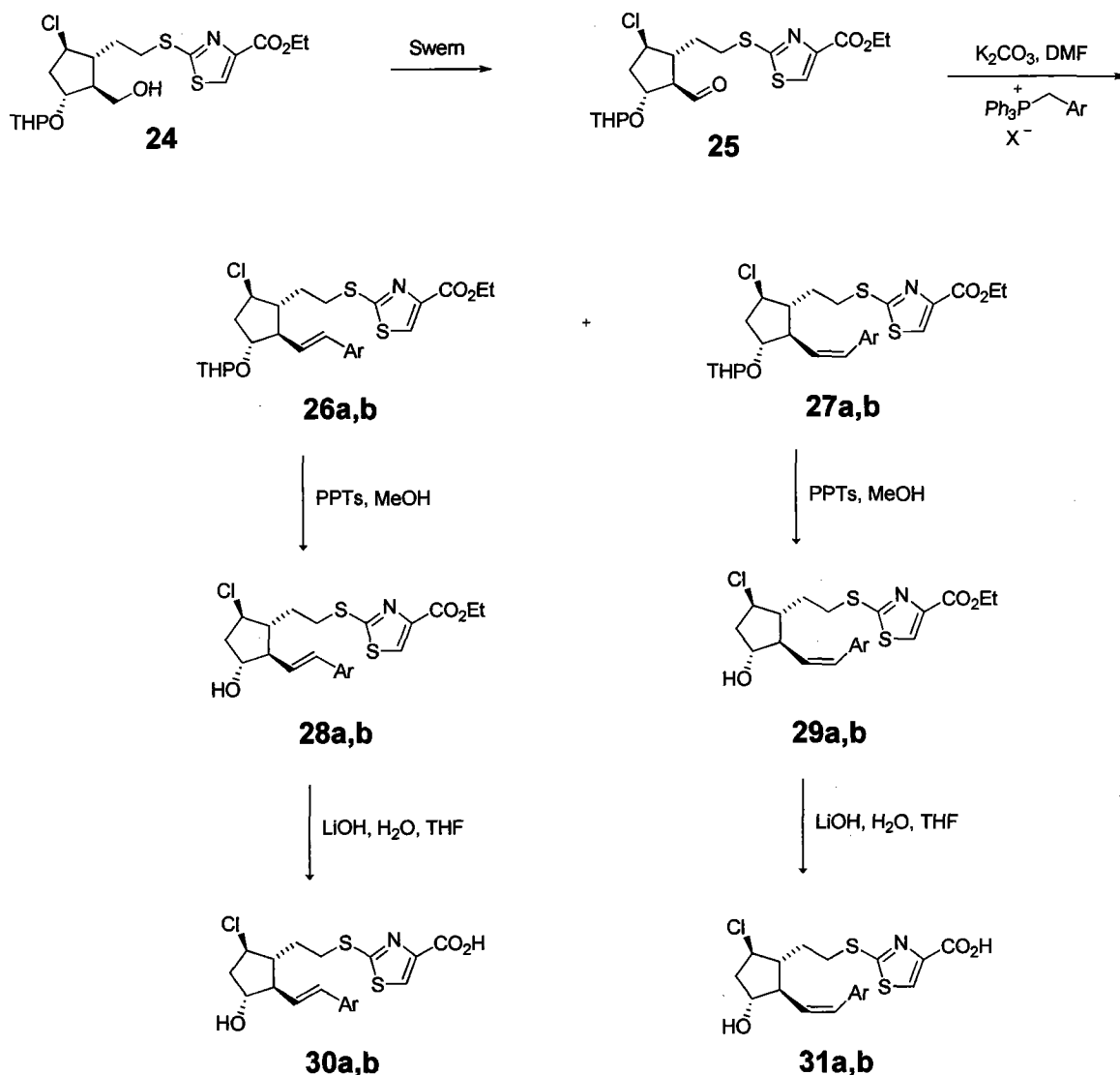
[0397] 将三乙胺 (2.5mL, 17.9mmol) 和四丁基氯化铵 (2.5g, 9.0mmol) 添加至 22 (1.10g, 1.76mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液中。将该反应混合物在 40℃ 加热 18h。经冷却的混合物的 TLC 分析表明, 该反应不完全。添加更多的三乙胺 (1.2mL, 8.6mmol) 和四丁基氯化铵 (1.2g, 4.3mmol), 并将该混合物在 40℃ 加热 18h。将经冷却的混合物用水 (100mL) 稀释并用 EtOAc (300mL) 萃取。将有机相用盐水 (50mL) 洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法用 40g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷→ EtOAc, 梯度), 得到 720mg(72%) 氯化物 23。

[0398] 步骤 6. 将 23 脱甲硅基得到醇 24

[0399] 在室温下将四丁基氟化铵 (1.8mL 1.0M 在 THF 中的溶液, 1.8mmol) 添加至 23 (720mg, 1.28mmol) 在 THF (7mL) 中的溶液中。在室温下 1h 后, 将该反应混合物在 EtOAc (200mL) 和 H₂O (100mL) 之间分配。分离各相, 并将有机相用盐水 (2x50mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法用 12g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷→ EtOAc, 梯度), 得到 510mg(89%) 标题化合物 (24)。

[0400] 方案 4

[0401]



[0402] 实施例 14

[0403] 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-(3,5-二氯苯乙烯基)-3-羟基环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸 (30a)

[0404] 步骤 1. 将 24 进行 Swern 氧化得到 25

[0405] 根据实施例 2 步骤 1 的过程,将醇 24(制剂 9, 150mg, 0.34mmol) 转化为粗品醛 25, 其可无需进一步纯化而在下一步骤中使用。

[0406] 步骤 2. 将 25 进行维悌希反应得到 26a 和 27a

[0407] 根据实施例 2 步骤 2 的过程,将醛 24(约 0.17mmol) 和 3,5-二氯苯基甲基三苯基氯化磷 (210mg, 0.46mmol) 转化为 91mg (33%) 烯烃 26a 和 27a 的不可分离的混合物。

[0408] 步骤 3. 26a 和 27a 脱保护得到 28a 和 29a

[0409] 根据实施例 2 步骤 3 的过程,将 THP-醚 26a 和 27a (91mg, 0.15mmol) 转化为 40mg (51%) 烯烃 28a 和 21mg (27%) 烯烃 29a。

[0410] 步骤 4. 28a 皂化得到 30a

[0411] 根据实施例 2 步骤 4 的过程,将酯 28a (10mg, 0.020mmol) 转化为 2mg (21%) 标题化合物 (30a)。

[0412] 实施例 15

[0413] 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-2-((E)-3-(丁-3-烯基)-5-氯苯乙烯基)-5-氯-3-羟基环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸(30b)

[0414] 步骤 1. 25 进行维悌希反应得到 26b 和 27b

[0415] 根据实施例 2 步骤 2 的过程,将醛 25(141mg,0.31mmol)和 3-(丁-3-烯基)苯基)甲基)三苯基氯化磷(制剂 6,317mg,0.72mmol)转化为 105mg(58%)烯烃 26b 和 27b 的混合物。

[0416] 步骤 2. 26b 和 27b 脱保护得到 28b 和 29b

[0417] 根据实施例 2 步骤 3 的过程,将 THP-醚 26b 和 27b(105mg,0.18mmol)转化为 67mg(75%)烯烃 28b 和 12mg(13%)烯烃 29b。

[0418] 步骤 3. 28b 皂化得到 30b

[0419] 根据实施例 2 步骤 4 的过程,将酯 28b(67mg,0.14mmol)转化为 30mg(47%)标题化合物(30b)。

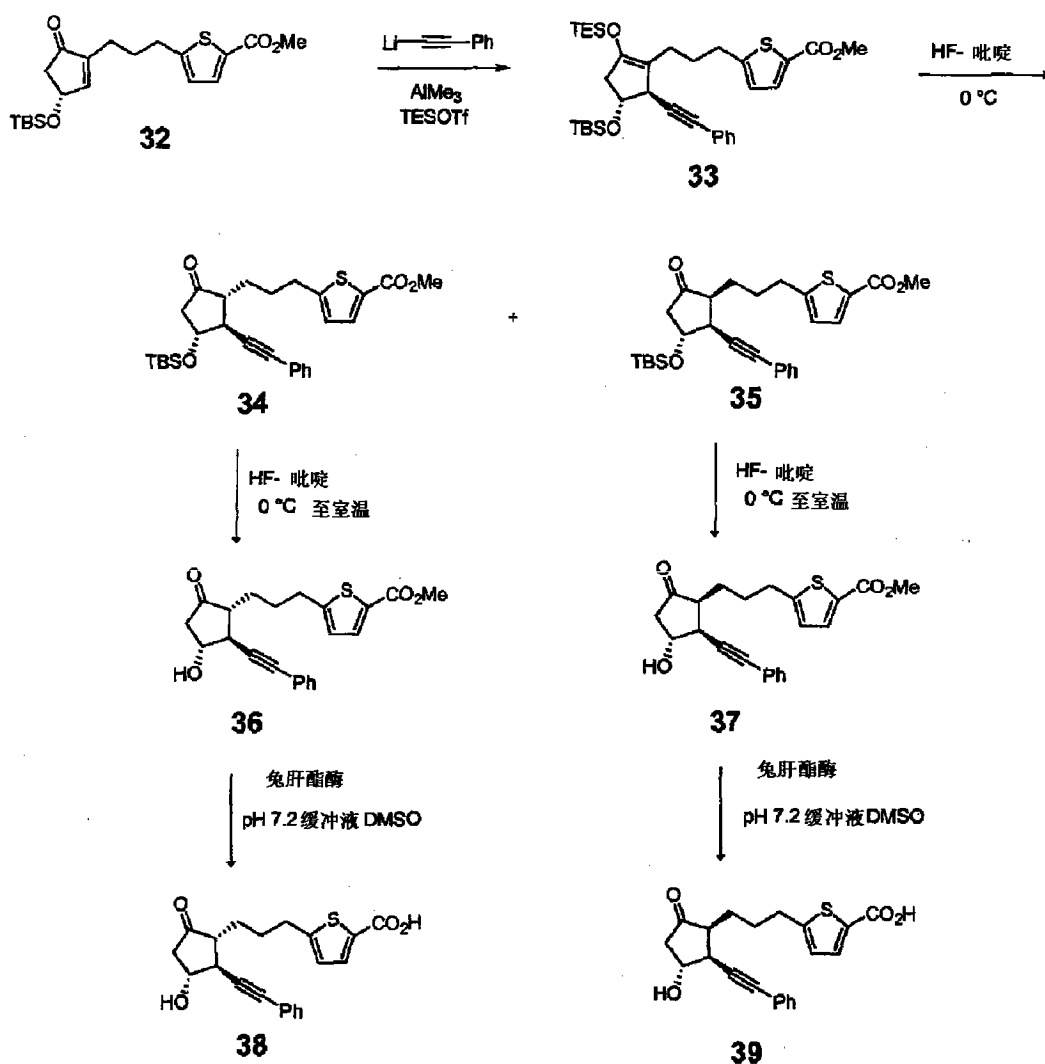
[0420] 实施例 16

[0421] 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-2-((Z)-3-(丁-3-烯基)-5-氯苯乙烯基)-5-氯-3-羟基环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸(31b)

[0422] 根据实施例 2 步骤 4 的过程,将酯 29b(12mg,0.24mmol)转化为 5mg(44%)标题化合物(31b)。

[0423] 方案 5

[0424]



[0425] 实施例 17

[0426] 5-(3-((1R,2S,3R)-3-羟基-5-氧代-2-(苯基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (38)

[0427] 步骤 1. 共轭加成和硅烷基化得到 33

[0428] 将三甲基铝 (4.1mL 2.0M 在甲苯中的溶液, 8.2mmol) 添加至含有 THF (20mL) 的烧瓶中, 并将该烧瓶冷却至 -78°C 。添加苯基乙炔化锂 (8.2mL 1.0M 在 THF 中的溶液, 8.2mmol), 并将该反应物在 -78°C 搅拌 30min。另一烧瓶装含有烯酮 32 (参见 W02007/115020, 其全部内容通过引用纳入本文) 在 THF (20mL) 中的溶液, 将其冷却至 -78°C , 并添加 TESOTf (1.80g, 6.81mmol) (重要的是在添加 TESOTf 之前将所述烯酮冷却至 -78°C)。在 -78°C 搅拌 30min 之后, 将含有铝的烧瓶中的内含物通过套管转移至 -78°C 的第二烧瓶中 (含有所述烯酮), 并将反应物搅拌 30min。将反应物温热至约 -10°C , 并添加饱和的罗谢尔盐水溶液 (200mL) (淬灭之后 5min, 反应起泡; 最终的烧瓶必须足够大以允许该作用)。将内含物继续剧烈搅拌几小时并将该内含物转移至分液漏斗中, 并用 Et_2O 和 CH_2Cl_2 洗涤一次。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机相并通过 combiflash 色谱法得到 1.20g 纯产物和 784mg 含有 5% 酮杂质的产物 (约 75%)。

[0429] 步骤 2. 33 脱保护得到 34 和 35

[0430] 将甲硅烷基烯醇醚 33 (260mg, 0.43mmol) 和 MeCN (10mL) 添加至一个塑料瓶中并冷

却至 0℃。添加 HF·吡啶 (0.05mL) 并将反应物在 0℃ 搅拌 2h。然后用饱和 NaHCO₃ 水溶液缓慢淬灭该反应, 并将该混合物用 EtOAc 萃取一次和用 CH₂Cl₂ 萃取一次。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄)、浓缩, 通过 Combiflash 色谱法得到 75mg (35%) 酮 34, 接着得到 28.7mg (14%) 移动较缓慢的异构体酮 35。

[0431] 步骤 3. 将 34 脱保护得到 36

[0432] 将甲硅烷基醚 34 (75mg, 0.15mmol) 和 MeCN (3mL) 添加至一个塑料小瓶中并冷却至 0℃。添加 HF·吡啶 (0.05mL) 并将该反应物温热至室温, 搅拌过夜。然后用饱和 NaHCO₃ 水溶液缓慢淬灭该反应, 并将该混合物用 EtOAc 萃取一次和用 CH₂Cl₂ 萃取一次。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄)、浓缩, 通过 Combiflash 色谱法得到 45.6mg (79%) 酮 36。

[0433] 步骤 4. 将 36 皂化得到 38

[0434] 将酯 36 (10mg, 0.026mmol)、DMSO (0.5mL) 和 pH 7.2 的磷酸盐缓冲液 (50mL) 添加至 100mL 圆底烧瓶中, 接着添加兔肝酯酶 (RLE, 商购于 Sigma, 500 个单位)。在室温下搅拌 12h 后, 在真空中浓缩该反应物。通过快速柱色谱法纯化粗品剩余物 (50% EtOAc/ 己烷 → 1% AcOH 的 EtOAc 溶液), 得到 7.3mg (76%) 标题化合物 (38)。

[0435] 实施例 18

[0436] 5-(3-((1S, 2S, 3R)-3-羟基-5-氧代-2-(苯基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (39)

[0437] 步骤 1. 将 35 脱保护得到 37

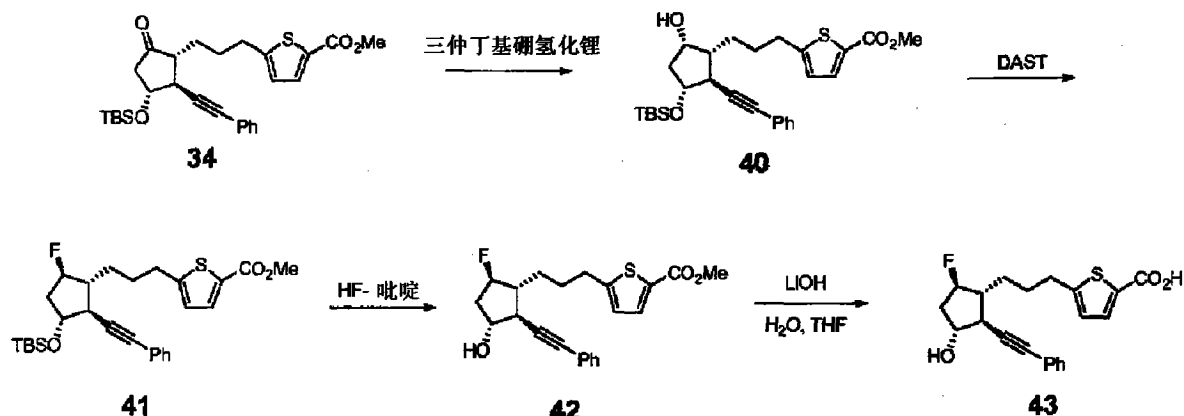
[0438] 根据实施例 17 步骤 3 的过程, 将甲硅烷基醚 35 (28.7mg, 0.058mmol) 转化为 17.1mg (77%) 酮 37。

[0439] 步骤 4. 将 37 皂化得到 39

[0440] 根据实施例 17 步骤 4 的过程, 将酯 37 (17.1mg, 0.045mmol) 转化为 14.4mg (87%) 标题化合物 (39)。

[0441] 方案 6

[0442]



[0443] 实施例 19

[0444] 5-(3-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-氟-3-羟基-2-(苯基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (43)

[0445] 步骤 1. 还原 34 得到 40

[0446] 在 -78℃ 将三仲丁基硼氢化锂 (L-Selectride) (1.14mL 1.0M 在 THF 中的溶液,

1.14mmol) 添加至酮 34(170mg, 0.34mmol) 在 THF(5mL) 中的溶液中。1h 后, 添加 3 % H_2O_2 (25mL) 并将该反应物温热至室温。在室温下搅拌 0.5h 后, 添加饱和 NH_4Cl 水溶液, 并用 EtOAc (3x) 萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤、干燥 (Na_2SO_4) 和浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗品剩余物, 得到 150mg (88%) 所需醇 40。

[0447] 步骤 2. 将醇 40 转化为氟化物 41

[0448] 在 -78°C 将 (二乙基氨基) 三氟化硫 (DAST, $17\ \mu\text{L}$, 0.13mmol) 添加至醇 40 (30mg , 0.060mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液中。搅拌 30min 后, 将该混合物用水稀释、用 CH_2Cl_2 ($3\times$) 和己烷 ($1\times$) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤、干燥 (Na_2SO_4) 和浓缩。通过 combiflash 色谱法纯化粗品剩余物, 得到 23mg (76%) 氟化物 41。

[0449] 步骤 3. 将 41 脱保护得到 42

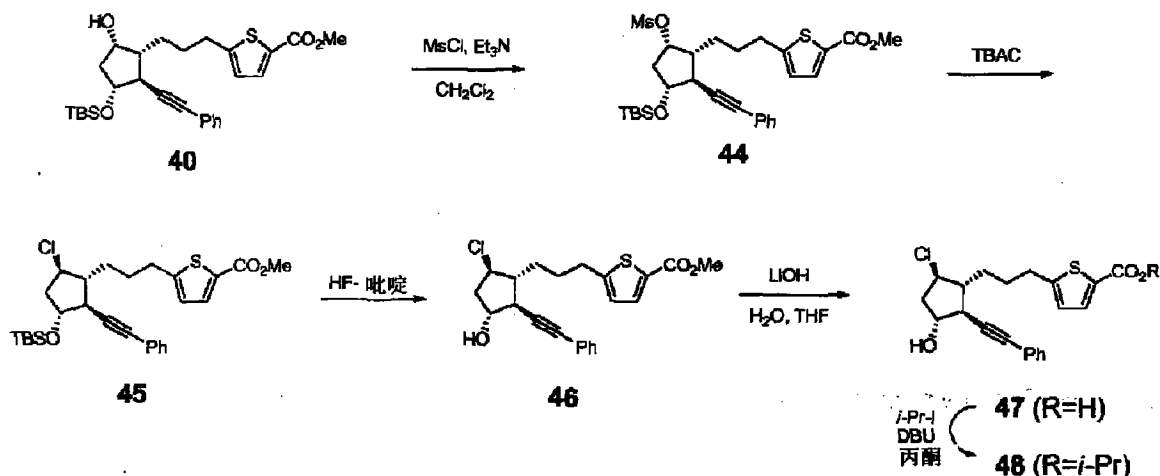
[0450] 将 HF. 吡啶 (0.15mL) 添加至装于塑料小瓶中的 41 (23mg, 0.046mmol) 在 MeCN (2mL) 中的溶液中。搅拌 16h 后, 将该混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭并用 EtOAc 萃取。将有机相用盐水洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过 combiflash 色谱法纯化粗品剩余物, 得到 16mg (90%) 醇 42。

[0451] 步骤 4. 将 42 皂化得到 43

[0452] 将氢氧化锂 (6.5mg, 0.155mmol) 添加至酯 11 (8mg, 0.021mmol) 在 1 : 0.5THF/ 水溶液 (1.5mL) 中的溶液中。搅拌 72h 后, 通过快速柱色谱法纯化剩余物, 得到 8mg (定量的) 标题化合物 (43)。

[0453] 方案7

[0454]



[0455] 实施例 20

[0456] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(苯基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸(47)

[0457] 步骤 1. 将 40 甲磺酰化得到 44

[0458] 将甲磺酰氯 (37 μ L, 0.48mmol) 添加至醇 40 (120mg, 0.24mmol) 和三乙胺 (0.10mL, 0.72mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液中。在室温搅拌 1h 后, 用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭该混合物。将有机相分离并用盐水洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤和浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗品剩余物, 得到 110mg (79%) 甲磺酸酯 44。

[0459] 步骤 2. 将甲磺酸酯 44 转化为氯化物 45

[0460] 将 TBAC (245mg, 0.88mmol) 添加至甲磺酸酯 44 (50mg, 0.087mmol) 在甲苯 (2mL) 中的溶液中, 然后将混合物在 45℃ 搅拌 6h。然后将该混合物冷却至室温并添加水。将水层用 EtOAc 萃取, 并将有机相用盐水洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤和浓缩。通过 combiflash 色谱法纯化粗品剩余物, 得到 45mg (定量的) 氯化物 45。

[0461] 步骤 3. 将 45 脱保护得到 46

[0462] 根据实施例 19 步骤 3 的过程, 将甲硅烷基醚 45 (45mg, 0.087mmol) 转化为 31mg (89%) 醇 46。

[0463] 步骤 4. 将 46 皂化得到 47

[0464] 根据实施例 19 步骤 4 的过程, 将酯 46 (31mg, 0.077mmol) 转化为 15.8mg (53%) 标题化合物 (47)。

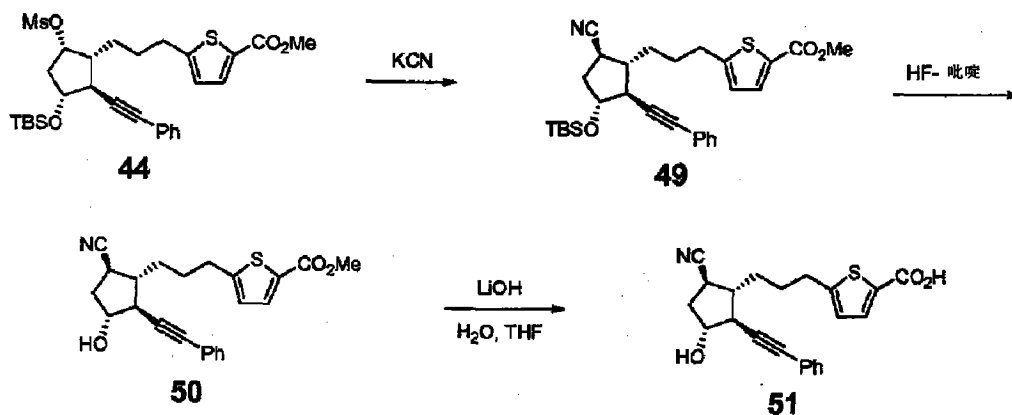
[0465] 实施例 21

[0466] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(苯基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸异丙酯 (48)

[0467] 将 2-碘丙烷 (在即将使用之前穿过一个活化的碱性 Brockman I 标准级 150 筛目的氧化铝的短柱, 43mg, 0.26mmol) 添加至酸 47 (5mg, 0.013mmol) 和 DBU (7.8mg, 0.051mmol) 在丙酮 (0.4mL) 中的混合物中。搅拌 16h 后, 将混合物浓缩、用 EtOAc 萃取。将有机相用 1% HCl 水溶液、饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过 combiflash 色谱法纯化粗品剩余物, 得到 2.9mg (52%) 标题化合物 (48)。

[0468] 方案 8

[0469]



[0470] 实施例 22

[0471] 5-(3-((1S,2S,3R,5R)-5-氰基-3-羟基-2-(苯基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (51)

[0472] 步骤 1. 将甲磺酸酯 44 转化为腈 49

[0473] 将氰化钾 (68mg, 1.04mmol) 添加至甲磺酸酯 44 (60mg, 0.104mmol) 在 DMSO (5mL) 中的溶液中, 然后将该混合物在 65℃ 加热 24h。将混合物冷却至室温、用水 / 盐水稀释, 并用 CHCl_3 (4x) 和 EtOAc 萃取。合并的有机相用盐水洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过 combiflash 色谱法纯化粗品剩余物, 得到 13mg (25%) 腈 49。

[0474] 步骤 2. 将 49 脱保护得到 50

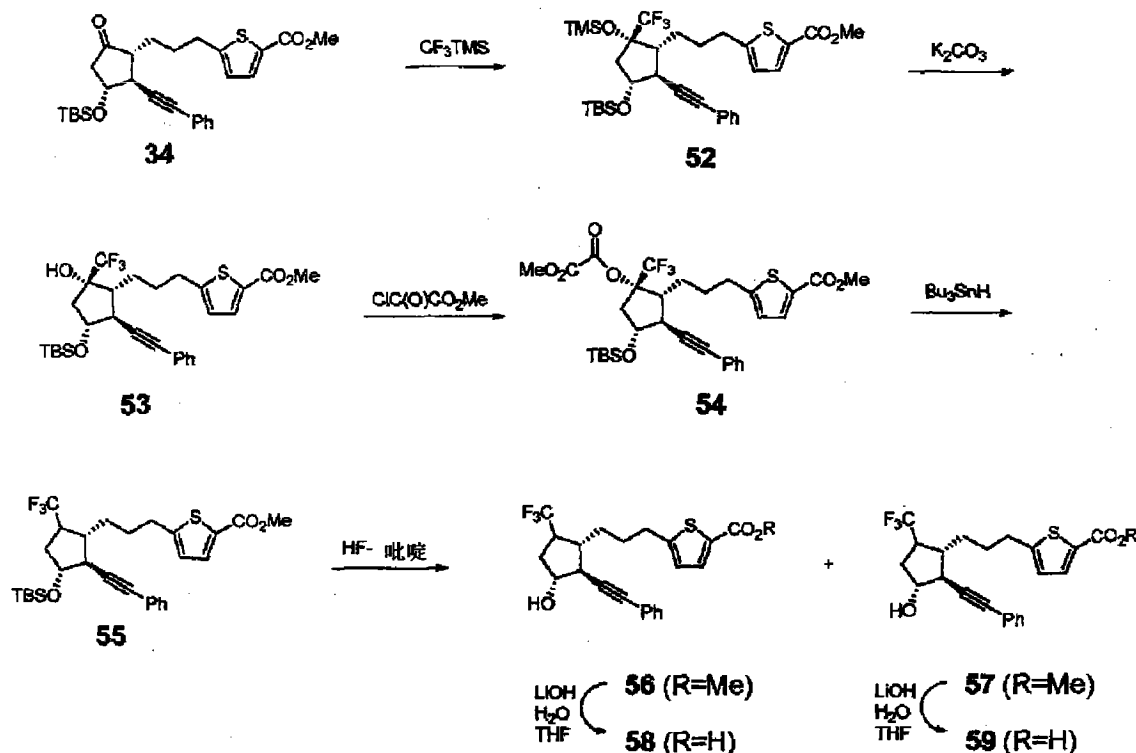
[0475] 根据实施例 19 步骤 3 的过程, 将甲硅烷基醚 49 (13mg, 0.026mmol) 转化为 7.3mg (72%) 醇 50。

[0476] 步骤 3. 将 50 皂化得到 51

[0477] 根据实施 19 步骤 4 的过程, 将酯 50 (7.3mg, 0.019mmol) 转化为 5mg (71%) 标题化合物 (51)。

[0478] 方案 9

[0479]



[0480] 实施例 23

[0481] 5-(3-((1R, 2S, 3R)-3-羟基-2-(苯基乙炔基)-5-(三氟甲基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (HPLC 较快洗脱出的非对映体 58)

[0482] 步骤 1. 将 34 转化为 52

[0483] 在室温下将三氟甲基三甲基硅烷 (Fluka, 8mL 2.0M 在 THF 中的溶液, 16mmol) 添加至酮 34 (300mg, 0.60mmol) 在 THF (17mL) 中的溶液中, 接着添加 4 滴四丁基氟化铵 (TBAF, 1.0M 在 THF 中的溶液); 反应物转为浅黄色。45min 后, 用饱和 NH_4Cl 水溶液缓慢淬灭该反应并用 EtOAc (3x) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并浓缩。在进行以下反应之前将粗品硅烷 52 在高真空下干燥 12 小时。

[0484] 步骤 2. 将 52 进行脱甲硅基作用得到 53

[0485] 将固态 K_2CO_3 (248mg, 1.79mmol) 添加至在 MeOH (40mL) 中的粗品硅烷 52 中, 并将该混合物搅拌 4h。然后用饱和 NH_4Cl 水溶液稀释反应物, 并用 EtOAc 萃取。将有机相用盐水洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤和浓缩。通过 combiflash 色谱法纯化粗品剩余物, 得到 170mg (两步共 50%) 醇 53。

[0486] 步骤 3. 将醇 53 转化为酯 54

[0487] 将甲基乙二酰氯 (183mg, 1.49mmol) 缓慢添加至醇 53 (170mg, 0.30mmol)、吡啶

(0.73mL, 9.0mmol)、4-N,N-二甲基氨基吡啶 (220mg, 1.80mmol) 和 CH_2Cl_2 (8mL) 的混合物中。搅拌 1.5h 后, 将混合物用水进行淬灭、用 EtOAc/ 己烷 (4 : 1; 20mL) 稀释并进行分配。将有机相再用水 (20mL) 洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过 combiflash 色谱法纯化粗品剩余物, 得到 162mg (83%) 酯 54。

[0488] 步骤 4. 将酯 54 转化为 55

[0489] 将乙二酰酯 54 (162mg, 0.25mmol)、AIBN (40mg) 和甲苯 (2mL) 的混合物用氮气鼓泡 20min。单独地将 Bu_3SnH (727mg, 2.50mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液用氮气鼓泡 20min, 然后调至 120℃。快速地逐滴添加含 AIBN 的混合物。20min 后, TLC 表明无起始原料, 将该反应物浓缩, 得到 129mg (约 94%) 粗品 55。

[0490] 步骤 5. 将 55 脱保护得到 56 和 57

[0491] 根据实施例 19 步骤 3 的过程, 在 HPLC 分离 (EtOAc/ 己烷; 1 : 3) 之后将粗品甲硅烷基醚 55 (129mg, 约 0.234mmol) 转化为 4mg (4%) 较快洗脱出的醇 56 和 10.4mg (10%) 较慢洗脱出的醇 57。

[0492] 步骤 6. 将 56 皂化得到 58

[0493] 根据实施例 19 步骤 4 的过程, 将酯 56 (4mg, 0.009mmol) 转化为 2.2mg (57%标题化合物 (58))。

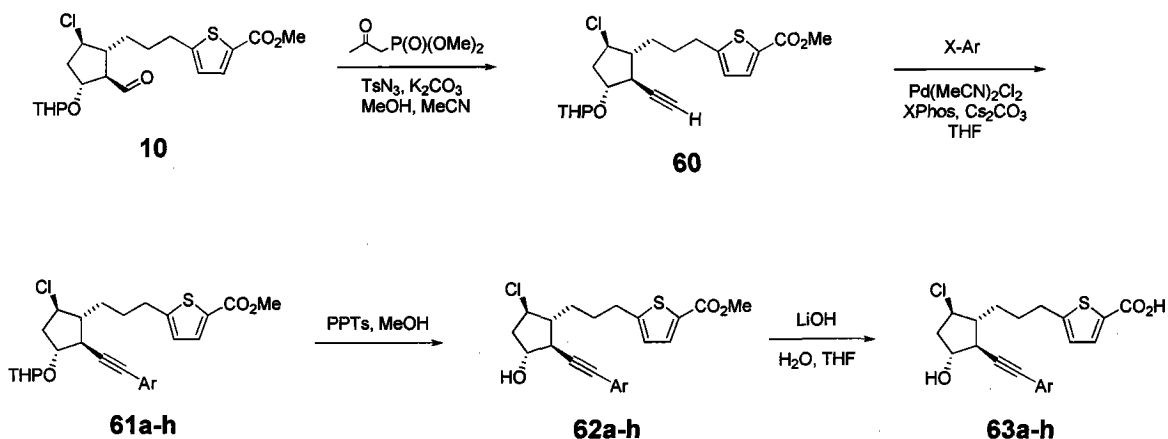
[0494] 实施例 24

[0495] 5-(3-((1R,2S,3R)-3-羟基-2-(苯基乙炔基)-5-(三氟甲基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (HPLC 较慢洗脱出的非对映体 59)

[0496] 根据实施例 19 步骤 4 的过程, 将酯 57 (10.4mg, 0.024mmol) 转化为 5mg (50%) 标题化合物 (59)。

[0497] 方案 10

[0498]



[0499] 实施例 25

[0500] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-2-((3,5-二氯苯基)乙炔基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸(63a)

[0501] 步骤 1.10 反应得到 60 (根据 Roth, et al., Synthesis 2004, 59-62 中的过程)

[0502] 向甲苯磺酰基叠氮化物 (240mg, 1.22mmol) 和碳酸钾 (415mg, 3.0mmol) 在 MeCN (15mL) 中的混合物中添加二甲基 -2- 氧代丙基膦酸酯 (166 μ L, 1.20mmol)。在室温

搅拌 2h 后,通过套管添加粗品醛 10(根据实施例 2 步骤 1 的过程制备,约 1.0mmol)在 MeOH(3mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌过夜,然后在真空中浓缩。添加水(10mL)并将混合物用 EtOAc(20mL)萃取。将有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,然后干燥(Na_2SO_4)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 40g 硅胶纯化粗品剩余物(己烷 $\rightarrow$ EtOAc,梯度),得到 203mg(49%,含有少量的甲苯磺酰基酰胺杂质)炔烃 60。

[0503] 步骤 2. 将 60 芳基化得到 61a(根据 Gelman and Buchwald, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5993-5996 中的过程)

[0504] 将碳酸铯(80mg, 0.25mmol)、二(乙腈)氯化钯(II)(1.6mg, 0.006mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos, 8.8mg, 0.018mmol)和 1-溴-3,5-二氯苯(27.5mg, 0.12mmol)加入 1 英钱的管中。将混合物用氮气吹扫、在室温搅拌 25min,然后添加炔烃 60(50mg, 0.12mmol)在 MeCN(0.25mL)中的溶液。在室温下 3h 后,tlc 分析表明,发生了极少的反应,因此将该管在氮气下密封,并在 50℃加热。18h 后,将混合物冷却、用 EtOAc 稀释并通过硅藻土过滤。滤液在真空中浓缩。通过色谱法用 12g 硅胶纯化粗品剩余物(己烷 $\rightarrow$ EtOAc,梯度),得到 34.5mg(51%)61a。

[0505] 步骤 3. 将 61a 脱保护得到 62a

[0506] 根据实施例 2 步骤 3 的过程,将 THP-醚 61a(34mg, 0.061mmol)转化为 25mg(87%)醇 62a。

[0507] 步骤 4. 将 62a 皂化得到 63a

[0508] 根据实施例 4 步骤 3 的过程,将酯 62a(25mg, 0.053mmol)转化为 16.5mg(68%)标题化合物(63a)。

[0509] 实施例 26

[0510] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-2-((3-乙基苯基)乙炔基)-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸(63b)

[0511] 步骤 1. 将 60 芳基化得到 61b

[0512] 根据实施例 24 步骤 2 的过程,将 60(50mg, 0.12mmol)和 1-溴-3-乙基苯(26mg, 0.14mmol)在 70℃加热 4h 后转化为 41mg(65%)61b。

[0513] 步骤 2. 61b 脱保护得到 62b

[0514] 根据实施例 2 步骤 3 的过程,将 THP-醚 61b(41mg, 0.080mmol)转化为 30mg(87%)醇 62b。

[0515] 步骤 3. 将 62b 皂化得到 63b

[0516] 根据实施例 4 步骤 3 的过程,将酯 62b(30mg, 0.070mmol)在 40℃加热 18h 后转化为 27mg(93%)标题化合物(63b)。

[0517] 实施例 27

[0518] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-2-((3-(丁-3-烯基)苯基)乙炔基)-5-氯-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸(63c)

[0519] 步骤 1. 将 60 芳基化得到 61c

[0520] 根据实施例 24 步骤 2 的过程,将 60(36mg, 0.088mmol)和 1-溴-3-(丁-3-烯基)苯(18.5mg, 0.088mmol)在 50℃加热 18h 后转化为 42mg(89%)61c。

[0521] 步骤 2. 将 61c 脱保护得到 62c

[0522] 根据实施例 2 步骤 3 的过程,将 THP-醚 61c (42mg, 0.078mmol) 转化为 24mg (68%) 醇 62c。

[0523] 步骤 3. 将 62c 皂化得到 63c

[0524] 根据实施例 4 步骤 3 的过程,将酯 62c (24mg, 0.070mmol) 在 40℃ 加热 18h 后转化为 16mg (69%) 标题化合物 (63c)。

[0525] 实施例 28

[0526] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(噻吩-2-基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (63d)

[0527] 步骤 1. 将 60 芳基化得到 61d

[0528] 根据实施例 24 步骤 2 的过程,将 60 (65mg, 0.16mmol) 和 2-氯噻吩 (15 μ L, 0.16mmol) 在 50℃ 加热 18h 后转化为 15mg (19%) 61d。

[0529] 步骤 2. 将 61d 脱保护得到 62d

[0530] 根据实施例 2 步骤 3 的过程,将 THP-醚 61d (15mg, 0.030mmol) 转化为 10mg (80%) 醇 62d。

[0531] 步骤 3. 将 62d 皂化得到 63d

[0532] 根据实施例 4 步骤 3 的过程,将酯 62d (5mg, 0.012mmol) 在 40℃ 加热 18h 后转化为 2mg (41%) 标题化合物 (63d),并通过制备薄层色谱法用 20% MeOH/CH₂Cl₂ 进行洗脱而纯化。

[0533] 实施例 29

[0534] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(噻吩-3-基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (63e)

[0535] 步骤 1. 将 60 芳基化得到 61e

[0536] 根据实施例 24 步骤 2 的过程,将 60 (65mg, 0.16mmol) 和 3-氯噻吩 (15 μ L, 0.16mmol) 在 50℃ 加热 18h 后转化为 25mg (32%) 61e。

[0537] 步骤 2. 将 61e 脱保护得到 62e

[0538] 根据实施例 2 步骤 3 的过程,将 THP-醚 61e (25mg, 0.051mmol) 转化为 20mg (96%) 醇 62e。

[0539] 步骤 3. 将 62e 皂化得到 63e

[0540] 根据实施例 4 步骤 3 的过程,将酯 62e (10mg, 0.024mmol) 在 40℃ 加热 18h 后转化为 1mg (10%) 标题化合物 (63e),通过制备薄层色谱法用 20% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱而纯化。

[0541] 实施例 30

[0542] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(吡啶-2-基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (63f)

[0543] 步骤 1. 将 60 芳基化得到 61f

[0544] 根据实施例 24 步骤 2 的过程,将 60 (107mg, 0.26mmol) 和 2-溴吡啶 (50 μ L, 0.52mmol) 在 60℃ 加热 18h 后转化为 74mg (58%) 61f。

[0545] 步骤 2. 将 61f 脱保护得到 62f

[0546] 根据实施例 2 步骤 3 的过程,将 THP-醚 61f (74mg, 0.15mmol) 转化为 22mg (36%) 醇 62f。

[0547] 步骤 3. 将 62f 皂化得到 63f

[0548] 根据实施例 4 步骤 3 的过程, 将酯 62f (10mg, 0.025mmol) 通过制备薄层色谱法用 30% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱后转化为 5mg (52%) 标题化合物 (63f)。

[0549] 实施例 31

[0550] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(吡啶-3-基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (63g)

[0551] 步骤 1. 将 60 芳基化得到 61g

[0552] 根据实施例 24 步骤 2 的过程, 将 60 (150mg, 0.37mmol) 和 3-溴吡啶 (116mg, 0.73mmol) 在 65℃ 加热 18h 后转化为 93mg (52%) 61g。

[0553] 步骤 2. 将 61g 脱保护得到 62g

[0554] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 在 18h 后添加另一当量部分的 PPTs 并在 45℃ 再加热 24h 后, 将 THP-醚 61g (93mg, 0.19mmol) 转化为 34mg (44%) 醇 62g。

[0555] 步骤 3. 将 62g 皂化得到 63g

[0556] 根据实施例 4 步骤 3 的过程, 将酯 62g (11mg, 0.027mmol) 通过制备薄层色谱法用 30% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱而纯化后转化为 7mg (66%) 标题化合物 (63g)。

[0557] 实施例 32

[0558] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(吡啶-4-基乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (63h)

[0559] 步骤 1. 将 60 芳基化得到 61h

[0560] 根据实施例 24 步骤 2 的过程, 将 60 (134mg, 0.33mmol) 和 4-溴吡啶盐酸盐 (111mg, 0.57mmol) 在 65℃ 加热 18h 并使用 3.5 当量的 Cs₂CO₃ 之后转化为 107mg (67%) 61h。

[0561] 步骤 2. 将 61h 脱保护得到 62h

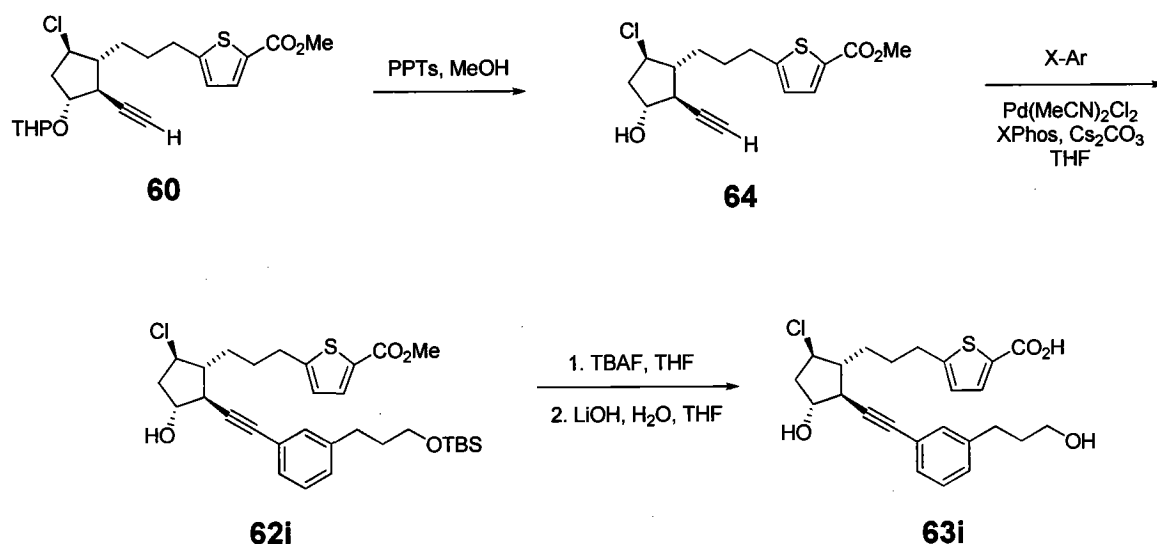
[0562] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 在 18h 后添加另一当量部分的 PPTs 并在 50℃ 再加热 24h 后, 将 THP-醚 61h (107mg, 0.22mmol) 转化为 109mg 不纯的粗品醇 62h。

[0563] 步骤 3. 将 62h 皂化得到 63h

[0564] 根据实施例 4 步骤 3 的过程, 将不纯的酯 62h (15mg, 约 0.037mmol) 通过制备薄层色谱法用 20% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱而纯化后转化为 8mg (约 55%) 标题化合物 (63h)。

[0565] 方案 11

[0566]



[0567] 制剂 10

[0568] (3-(3-溴苯基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷

[0569] 步骤 1. 3-(3-溴苯基)丙-1-醇

[0570] 将 1-烯丙基-3-溴苯 (998mg, 5.1mmol) 在 THF (2mL+0.5mL) 中的溶液添加至 9-BBN 二聚体 (806mg, 3.3mmol) 在 THF (6.6mL) 中的溶液中。将该混合物在室温下过夜搅拌, 然后添加 3.0M NaOH (2mL) 和 30% H₂O₂ (2mL), 同时在冰浴中冷却反应混合物以控制放热。将混合物在室温搅拌 4h, 然后在盐水 (20mL) 和 EtOAc (20mL) 之间分配。分离各层并用 EtOAc (20mL) 萃取水相。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 80g 硅胶纯化粗品剩余物 (己烷→60% EtOAc/己烷, 梯度), 得到 637mg (58%) 3-(3-溴苯基)丙-1-醇。

[0571] 步骤 2. (3-(3-溴苯基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷

[0572] 将叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (3.26g, 21.7mmol) 添加至 3-(3-溴苯基)丙-1-醇 (3.15g, 14.7mmol)、三乙胺 (4.1mL, 29.4mmol) 和 DMAP (364mg, 3.0mmol) 在 CH₂Cl₂ (30mL) 中的溶液中。在室温搅拌 18h 后, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (100mL) 淬灭该反应, 并用 CH₂Cl₂ (50mL) 萃取混合物。将有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过色谱法用 120g 硅胶纯化粗品剩余物 (10% EtOAc/己烷→35% EtOAc/己烷, 梯度), 得到 4.36g (90%) 标题化合物。

[0573] 实施例 33

[0574] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-((3-(3-羟基丙基)苯基)乙炔基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (63i)

[0575] 步骤 1. 将 60 脱保护得到 64

[0576] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 将 THP-醚 60 (121mg, 0.29mmol) 用 40g 硅胶纯化 (己烷→50% EtOAc/己烷, 梯度) 后转化为 62mg (65%) 醇 64。

[0577] 步骤 2. 将 64 芳基化得到 62i

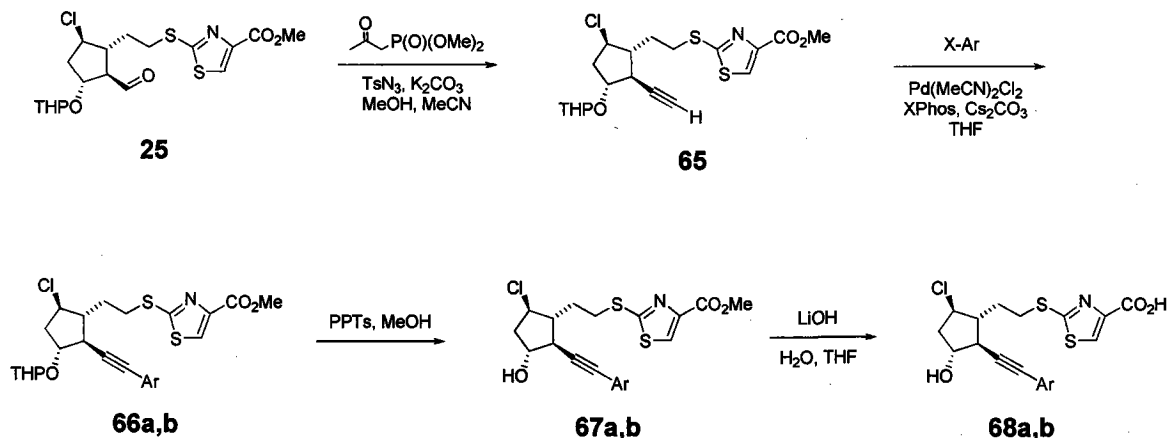
[0578] 根据实施例 24 步骤 2 的过程, 将 64 (292mg, 0.89mmol) 和 (3-(3-溴苯基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷 (制剂 10, 286mg, 0.87mmol) 用 40g 硅胶 (己烷→50% EtOAc/己烷, 梯度) 纯化后转化为 321mg (64%) 62i。

[0579] 步骤 3. 将 62i 进行脱保护和皂化得到 63i

[0580] 将 TBAF (0.10mL 1.0M 在 THF 中的溶液, 0.10mmol) 添加至 62i (13mg, 0.023mmol) 在 THF (0.10mL) 中的溶液中。在室温下搅拌 21h 后, 将反应物在饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 和 EtOAc (20mL) 之间分配。分离各层, 并用 EtOAc (20mL) 萃取水相。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中浓缩。然后将该粗品物质根据实施例 4 步骤 3 的过程进行处理, 在 60℃ 加热 18h 后和通过薄层色谱法用 7.5% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱而纯化后得到 5mg (49%) 标题化合物 (63i),

[0581] 方案 12

[0582]



[0583] 实施例 34

[0584] 2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-2-((3,5-二氯苯基)乙炔基)-3-羟基环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸 (68a)

[0585] 步骤 1. 25 反应得到 65

[0586] 根据实施例 24 步骤 1 的过程, 将粗品醛 25 (根据实施例 2 和 14 步骤 1 的过程制备, 约 5.85mmol) 转化为 600mg (23%) 炔烃 65。

[0587] 步骤 2. 将 65 芳基化得到 66a

[0588] 根据实施例 24 步骤 2 的过程, 将 65 (100mg, 0.23mmol) 和 1-溴-3,5-二氯苯 (102mg, 0.45mmol) 在 60℃ 加热 18h 后转化为 21mg (16%) 66a。

[0589] 步骤 3. 将 66a 脱保护得到 67a

[0590] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 将 THP-醚 66a (21mg, 0.036mmol) 转化为 4mg (22%) 醇 67a。

[0591] 步骤 4. 将 67a 皂化得到 68a

[0592] 根据实施例 4 步骤 3 的过程, 将酯 67a (3mg, 0.059mmol) 在通过制备薄层色谱法用 20% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱而纯化后转化为 2mg (71%) 标题化合物 (68a)。

[0593] 实施例 35

[0594] 2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(苯基乙炔基)环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸 (68b)

[0595] 步骤 1. 将 65 芳基化得到 66b

[0596] 根据实施例 24 步骤 2 的过程, 将 65 (100mg, 0.23mmol) 和溴苯 (47 μL , 0.45mmol) 在 60℃ 加热 18h 后转化为 20mg (17%) 66b。

[0597] 步骤 2. 将 66b 脱保护得到 67b

[0598] 根据实施例 2 步骤 3 的过程, 将 THP-醚 66b (20mg, 0.038mmol) 转化为 11mg (66%) 醇 67b

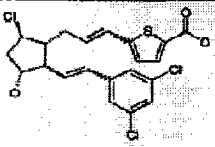
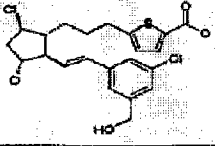
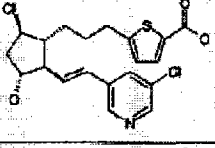
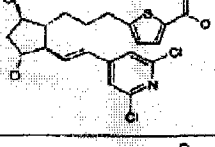
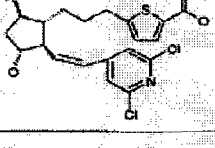
[0599] 步骤 3. 将 67b 皂化得到 68b

[0600] 根据实施例 4 步骤 3 的过程, 将酯 67b (6mg, 0.014mmol) 在通过制备薄层色谱法用 20% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱而纯化后转化为 4mg (71%) 标题化合物 (68b)。

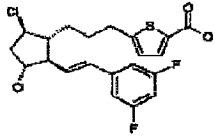
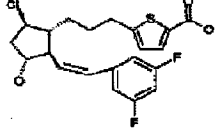
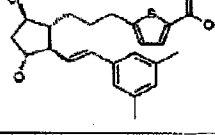
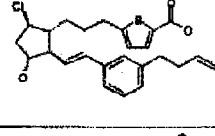
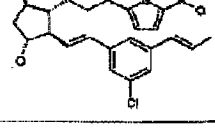
[0601] 体外试验

[0602] 2006 年 10 月 26 日提交的序列号为 No. 11/553, 143 的美国专利申请——其全部内容通过引用纳入本文——描述了用于得到下表中的体外数据的方法。

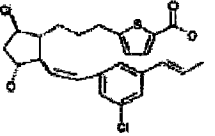
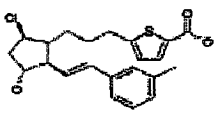
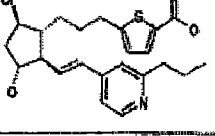
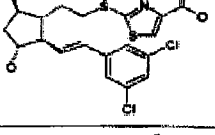
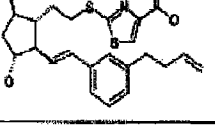
[0603]

实例 #	结构	EP2 数据			EP4 数据		其他受体 (EC50 以 nM 计)					
		filpr EC50	cAMP EC50	KI	filpr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP1A	hTP	hP	hDP
1		37	0.2	2.2	>10000	440	NA	NA	>10000	>10000	NA	NA
2		85	0.13	2	>10000	135	NA	NA	NA	NA	NA	>10000
3		101	1.3	10	15893	3498	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4		44	0.09	2.3	15856	162	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5		458	3	38	1923	1886	NA	NA	NA	NA	NA	2095

[0604]

实例#	结构	EP2 数据			EP4 数据		其他受体 (EC50 以 nM 计)					
		hIPr EC50	cAMP EC50	KI	hIPr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
6		22	0.3	7	>10000	878	NA	NA	NA	65346	NA	NA
7		7135	207	425		3219	NA	NA	NA	95	NA	6369
8		328	1.4	8	10016	88	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9		72	0.03	0.7	17315	288	NA	NA	5783	NA	NA	NA
10		1642	0.1	1.4	>10000	90	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[0605]

实例#	结构	EP2 数据			EP4 数据		其他受体 (EC50 以 nM 计)					
		hIPr EC50	cAMP EC50	KI	hIPr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
11		2184	12	24	6459	239	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12		17	0.1	2	16868	144	NA	NA	9877	3763	NA	12295
13		>10000	0.4	2	>10000	183	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14		7	0.04	1.2	3462	616	NA	NA	3883	NA	NA	NA
15		5	0.08	0.6	280	269	NA	>10000	140	NA	NA	>10000

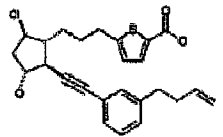
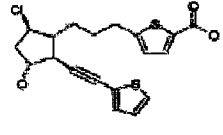
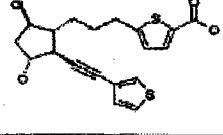
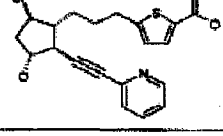
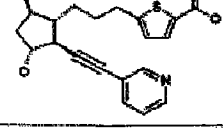
[0606]

实例#	结构	EP2 数据			EP4 数据		其他受体 (EC50 以nM计)					
		flpr EC50	cAMP EC50	KI	flpr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
16		11	2	33	5447	2043	NA	>10000	262	NA	NA	>10000
17		9	0.05	5	33750	700	NA	NA	11041	NA	NA	NA
18		22	0.6	30	3222	1792	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19		349	0.23	4	26604	1022	NA	NA	>10000	NA	NA	NA
20		221	0.03	0.5	630	114	NA	>10000	4027	NA	NA	>10000

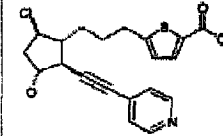
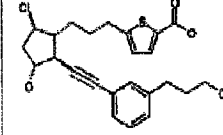
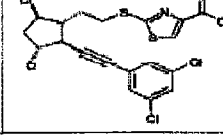
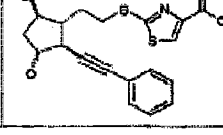
[0607]

实例#	结构	EP2 数据			EP4 数据		其他受体 (EC50 以nM计)					
		flpr EC50	cAMP EC50	KI	flpr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
22		235	0.18	13	21225	587	NA	NA	>10000	NA	NA	NA
23		79	3	30			NA	NA	7098	NA	NA	NA
24		107	4	41			NA	NA	NA	NA	NA	NA
25		133	0.09	<0.08	1906	466	NA	NA	NA	NA	NA	NA
26		56	0.08	0.3	816	316	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[0608]

实例#	结构	EP2 数据			EP4 数据		其他受体 (EC50 以nM 计)					
		flpr EC50	cAMP EC50	KI	flpr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
27		19	0.03	1	10985	436	NA	NA	NA	NA	NA	NA
28			0.8	10	5879	825	NA	NA	6521	NA	NA	18345
29			3.3	64	5910	1875	NA	NA	NA	NA	NA	NA
30		9	0.2	11	>10000	2141	NA	NA	NA	NA	NA	NA
31		2	0.3	4	4195	1444	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[0609]

实例#	结构	EP2 数据			EP4 数据		其他受体 (EC50 以nM 计)					
		flpr EC50	cAMP EC50	KI	flpr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
32		306	7	79	>10000	8669	NA	NA	NA	NA	NA	NA
33			0.22	2	8991	1524	NA	NA	NA	NA	NA	NA
34			0.16	1.5	3.3	60	NA	NA	2876	NA	NA	14810
35			0.06	5	10	463	NA	NA	1500	NA	NA	1031