(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105111200 A
(43)申请公布日 2015.12.02

(21)申请号 201510477307.5
(22)申请日 2008.02.01
(30)优先权数据
07101571.3 2007.02.01 EP
(62)分案原申请数据
200880003655.7 2008.02.01
(71)申请人 爱尔兰詹森科学公司
地址 爱尔兰科克郡
(72)发明人 A. 霍瓦思 D.P.M. 德普雷
D.J. 奥梅罗德
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 梁谋 万雪松
(51)Int.Cl.
*C07D 417/14*(2006.01)
*C07D 417/04*(2006.01)
*C07C 67/03*(2006.01)
*C07C 67/56*(2006.01)
*C07C 69/757*(2006.01)

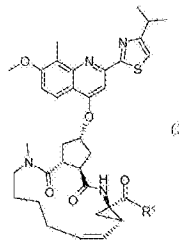
权利要求书8页 说明书27页

(54)发明名称

用于制备HCV的大环蛋白酶抑制剂的方法和中间体

(57)摘要

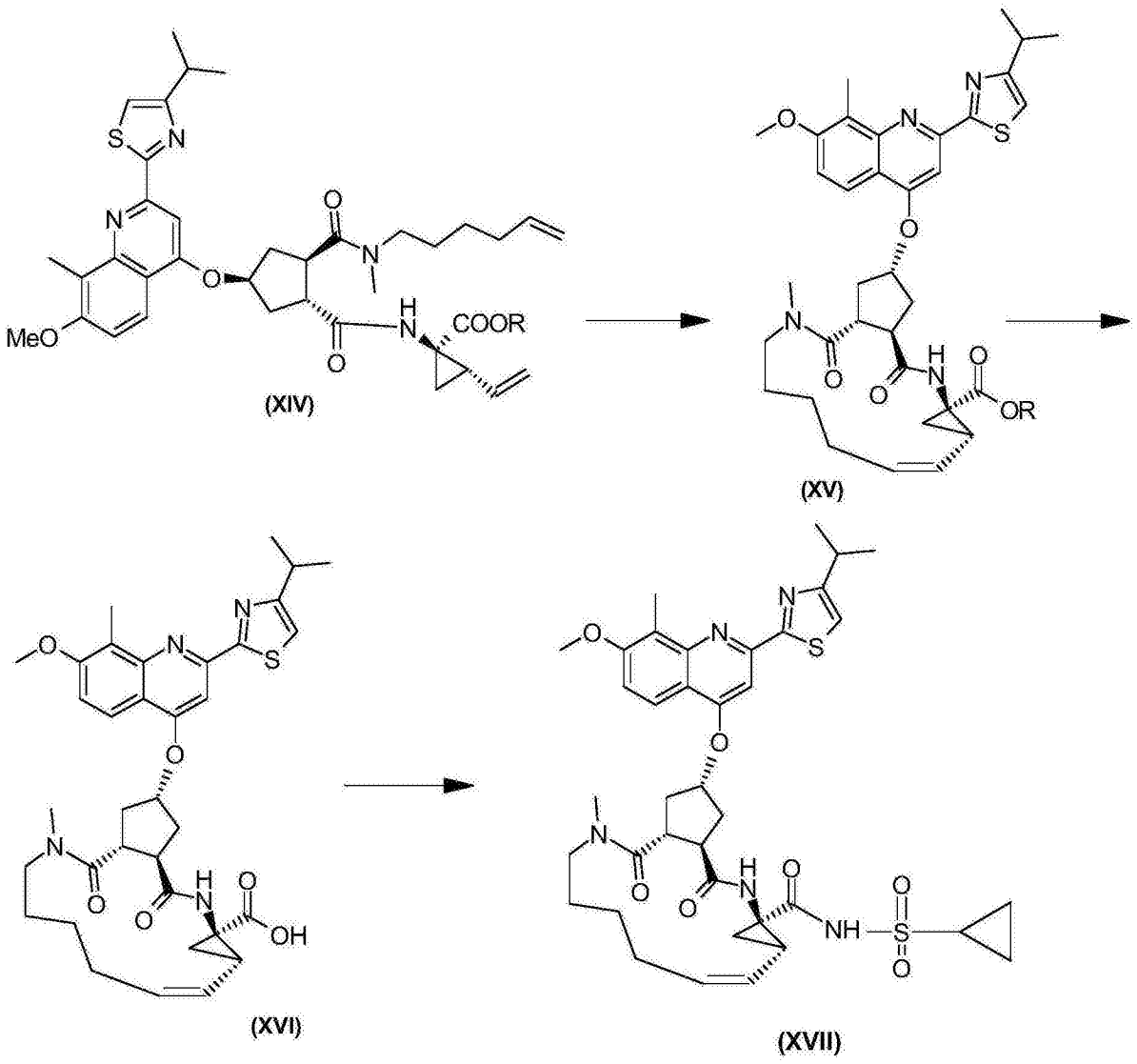
本发明涉及式(XVII)化合物及其盐的合成方法和中间体。



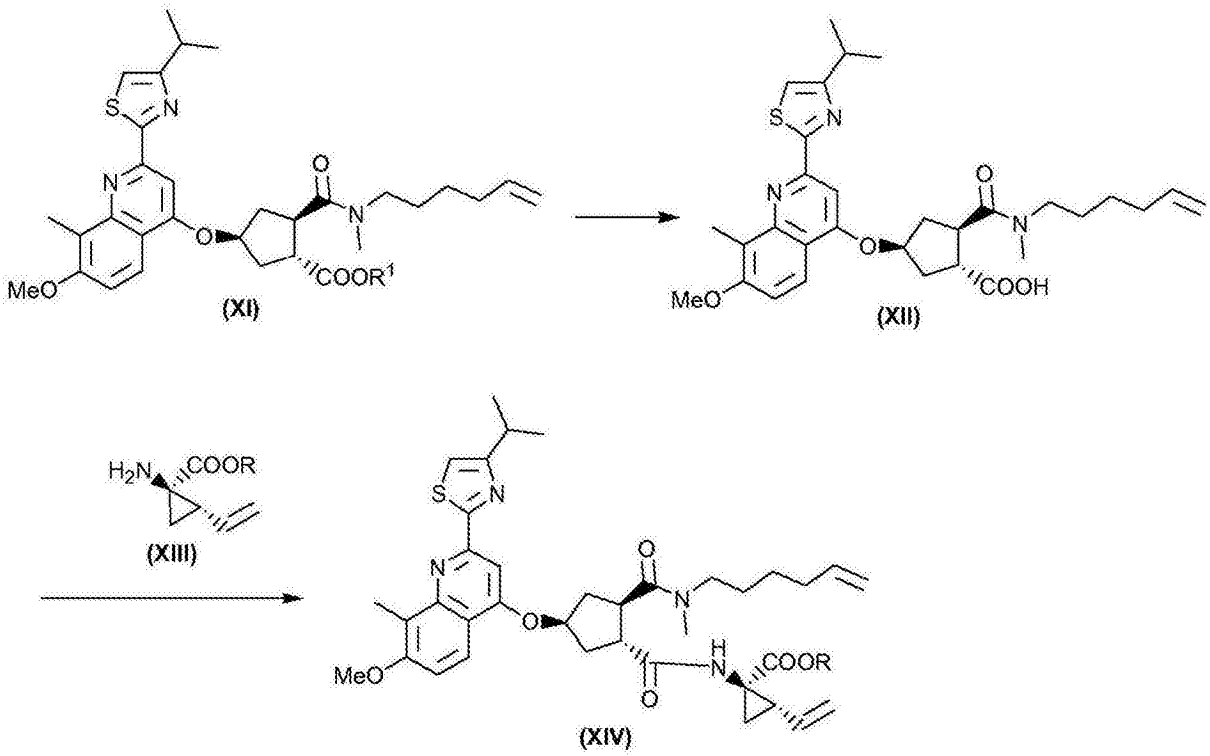
(XVII)

CN 105111200 A

1.一种制备式(XVII)化合物的方法,该方法由中间体(XIV)开始,使其环化获得中间体(XV),随后水解为大环酸(XVI);随后与环丙基磺酰胺在酰胺形成反应中偶合,因此获得最终产物(XVII),如以下反应方案所示:




并且其中式(XIV)化合物的制备方法包括:由中间体(XI)开始,将其水解为酸(XII),随后与环丙基氨基酸酯(XIII)偶合,获得所需最终产物(XIV),如以下反应方案所示:




其中 R 为 $C_{1-4}$烷基，和 $R^1$，与 R 彼此独立，也为 $C_{1-4}$烷基。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中式 (XI) 化合物与碱金属氢氧化物反应，得到式 (XII) 化合物或其碱金属盐。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中式 (XII) 化合物或其盐与式 (XIII) 化合物或其盐和酰胺 - 偶合剂进一步反应，得到式 (XIV) 化合物。

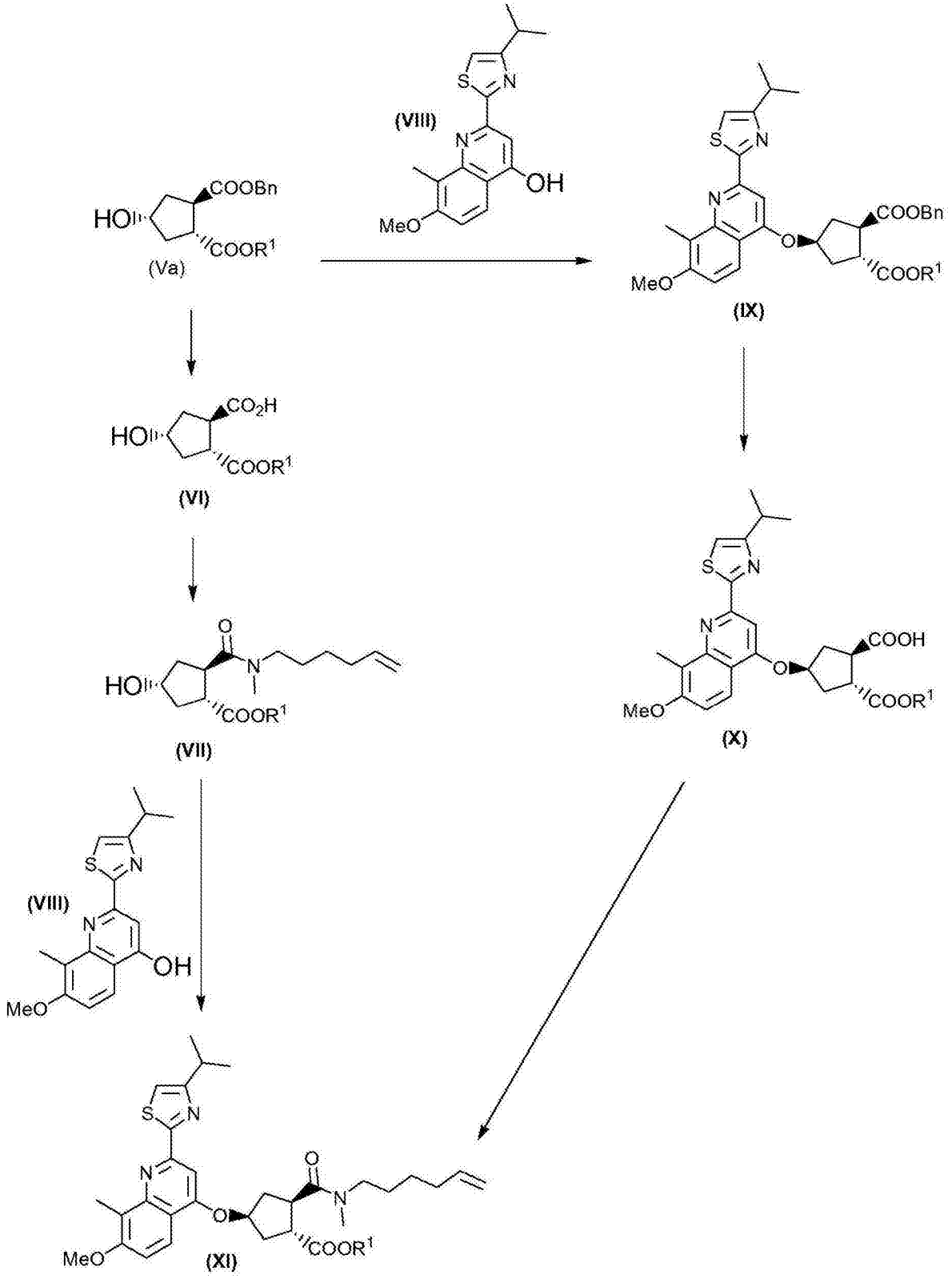
4. 根据权利要求 1 的方法，其中制备式 (XIV) 化合物的方法包括制备式 (XI) 化合物或其盐，包括由式 (Va) 的羟基环戊基二酯开始，通过

(a) 在醚形成反应中将式 (Va) 的羟基环戊基二酯与噻唑基取代的喹啉醇 (VIII) 起反应，因而获得式 (IX) 的喹啉氧基环戊基二酯，其中相对于式 (IX) 的喹啉氧基环戊基二酯中的醚基为顺式位置的酯基被选择性解离成单羧酸 (X)，其随后与烯基胺在酰胺形成反应中偶合，因而获得所需的式 (XI) 产物；或

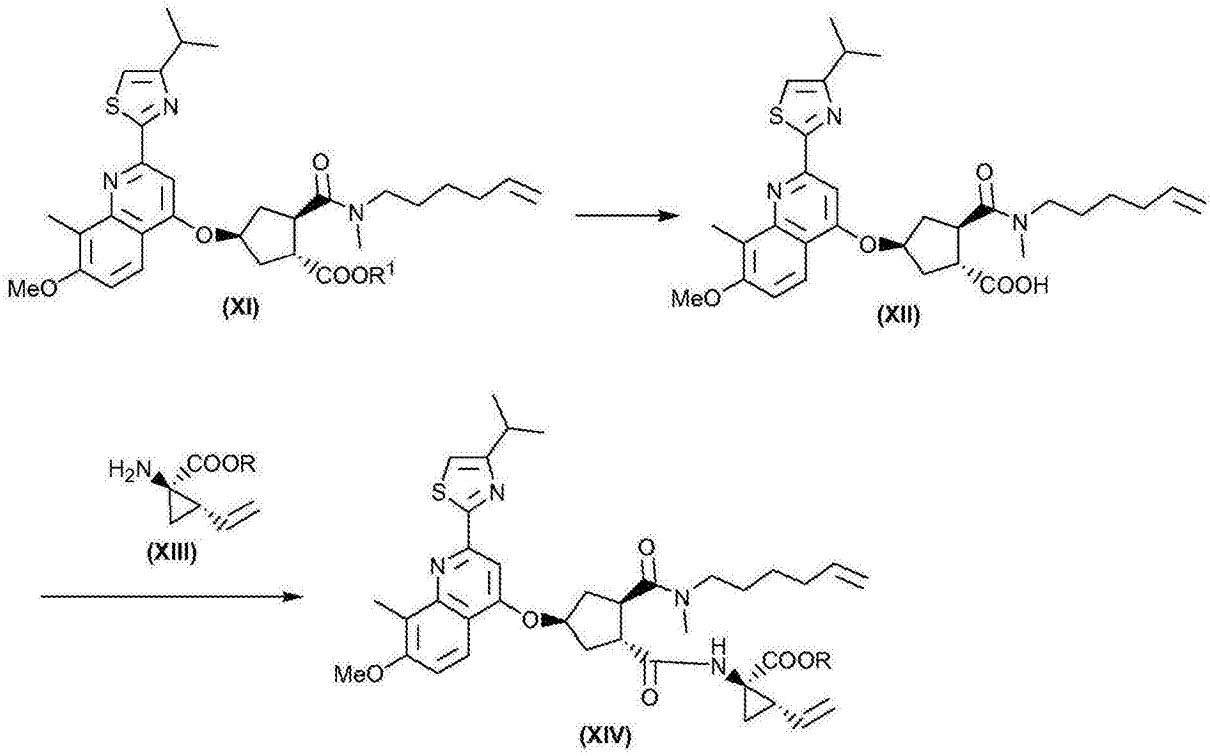
(b) 将式 (Va) 的羟基环戊基二酯选择性转化为单羧酸 (VI)，其随后与烯基胺在酰胺形成反应中偶合以获得羟基环戊基酰胺 (VII)，其随后与噻唑基取代的喹啉醇 (VIII) 起反应，因而获得所需的式 (XI) 最终产物；

如下面反应方案中所示：

其中 $R^1$表示 $C_{1-4}$烷基：

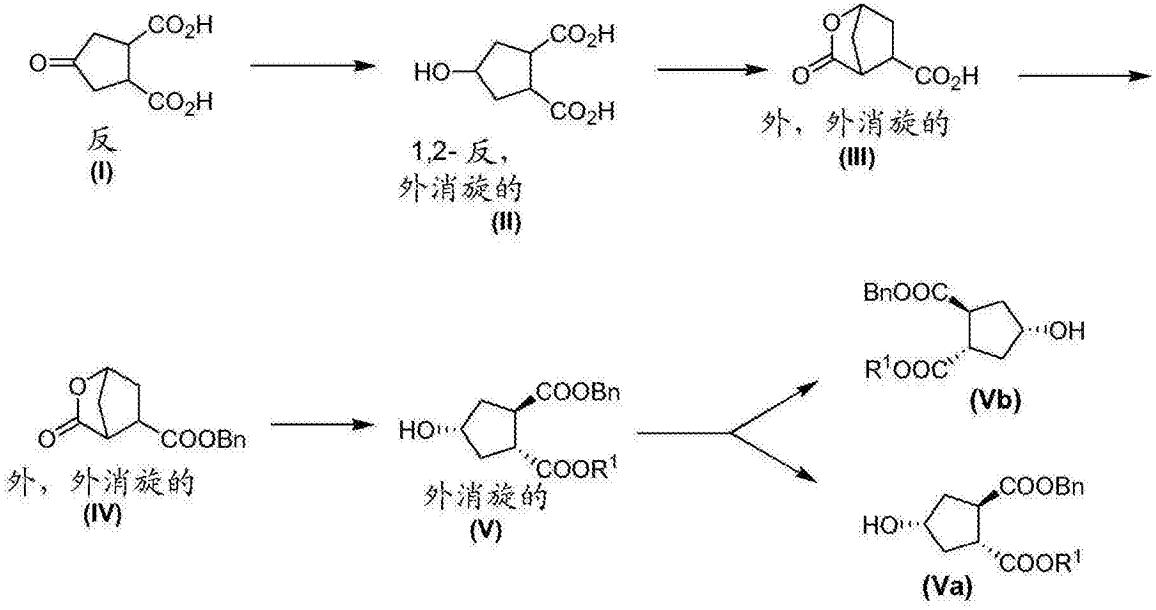



中间体 (XI) 被水解为酸 (XII),其随后与环丙基氨基酸酯 (XIII) 偶合,获得所需最终产物 (XIV),如以下反应方案所示 :




其中 R 为 $C_{1-4}$烷基，和 $R^1$，与 R 彼此独立，也为 $C_{1-4}$烷基。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中制备式 (XIV) 化合物的方法包括以下制备中间体 (Va) 的方法：由 4- 氧代 - 环戊基 -1,2- 二 - 羧酸 (I) 开始，通过将酮官能团还原成醇，因而获得 4- 羟基 - 环戊基 -1,2- 二 - 羧酸 (II)，其随后被环化成二环内酯 (III)，其中二环内酯 (III) 中的羧酸基团用苯甲醇酯化因而获得内酯苄基酯 (IV)，其中内酯经打开而形成的羧酸基团用 $C_{1-4}$烷基醇酯化因而得到式 (V) 的羟基环戊基二酯，其随后拆分为立体异构体 (Vb) 和 (Va)；如下面反应方案中所示，其中 $R^1$表示 $C_{1-4}$烷基：



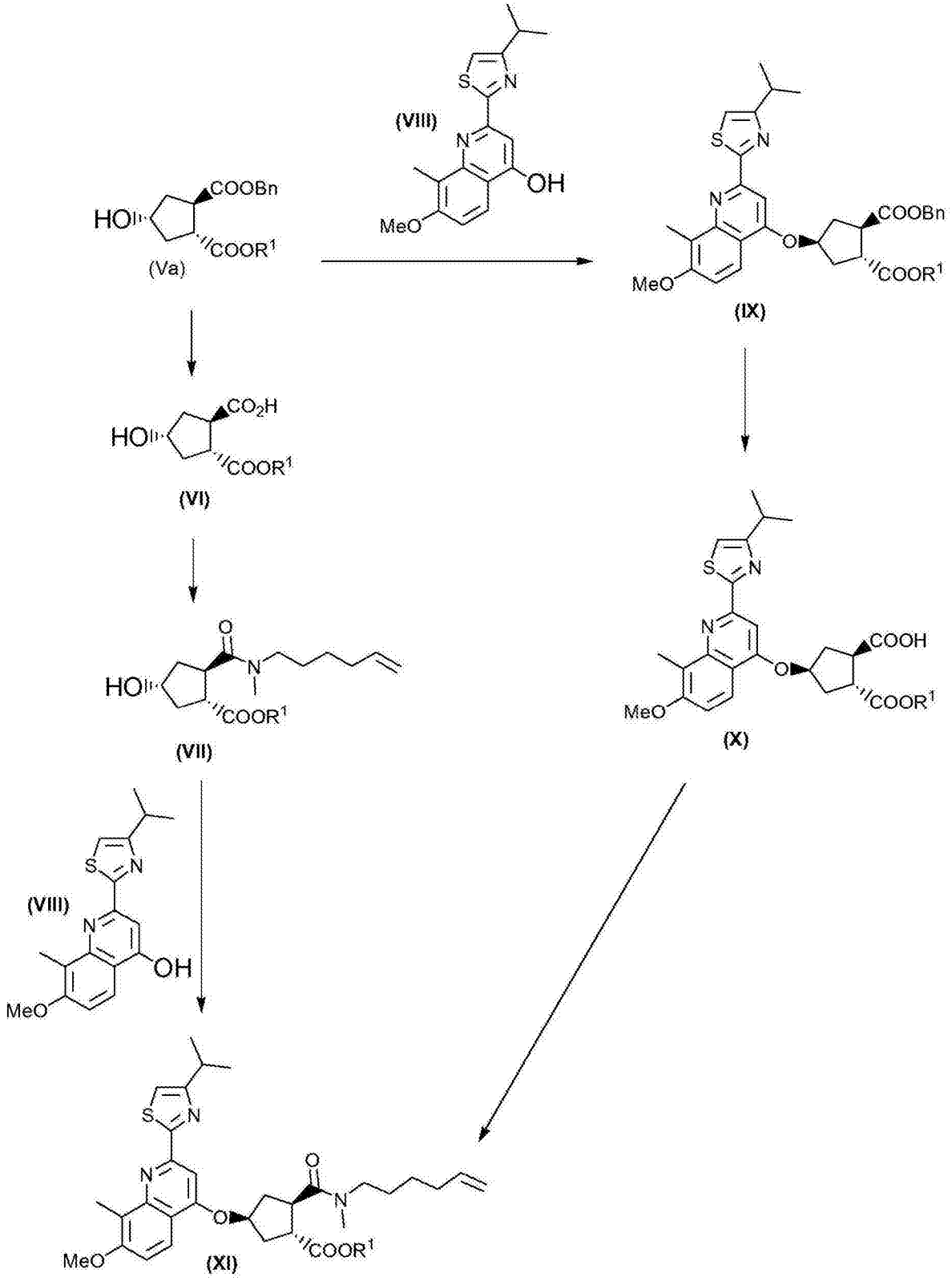

然后进行

(a) 在醚形成反应中将式 (Va) 的羟基环戊基二酯与噻唑基取代的喹啉醇 (VIII) 起反应，因而获得式 (IX) 的喹啉氧基环戊基二酯，其中相对于式 (IX) 的喹啉氧基环戊基二酯中

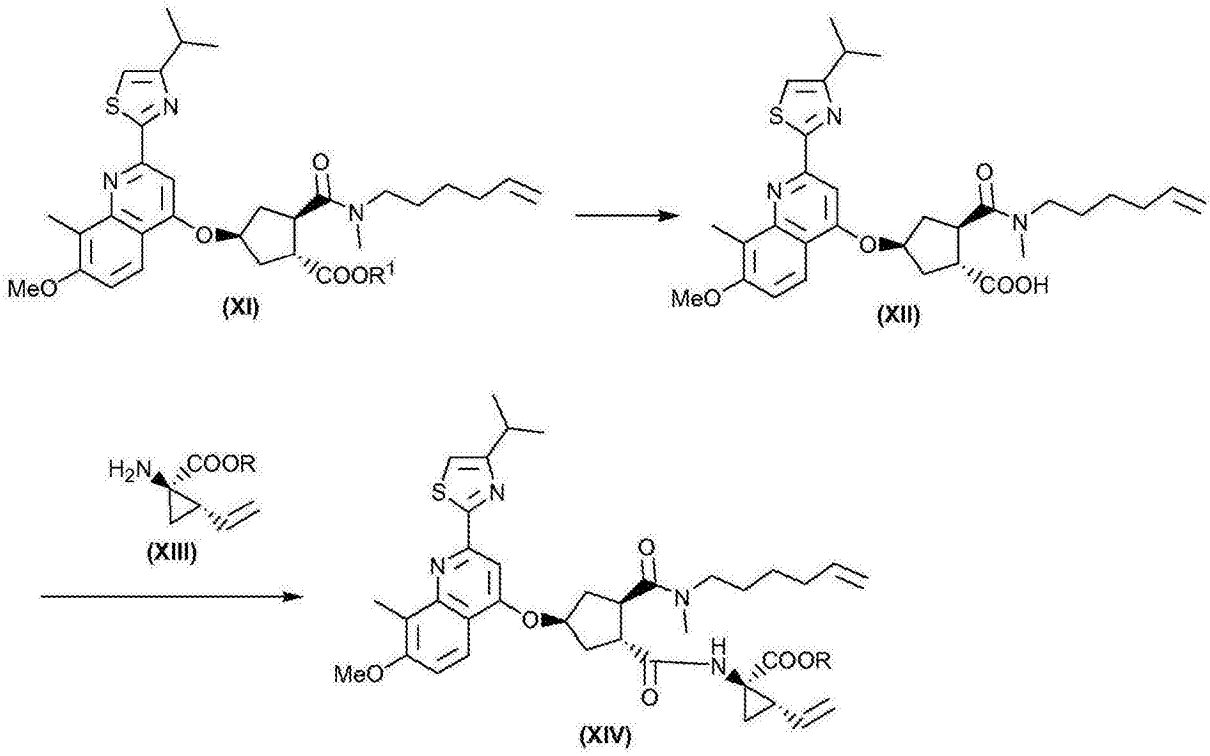
的醚基为顺式位置的酯基被选择性解离成单羧酸 (X)，其随后与烯基胺在酰胺形成反应中偶合，因而获得所需的式 (XI) 最终产物；或

(b) 将式 (Va) 的羟基环戊基二酯选择性转化为单羧酸 (VI)，其随后与烯基胺在酰胺形成反应中偶合以获得羟基环戊基酰胺 (VII)，其随后与噻唑基取代的喹啉醇 (VIII) 起反应，因而获得所需的式 (XI) 产物；

如下面反应方案中所示，其中 $R^1$ 表示 $C_{1-4}$ 烷基：

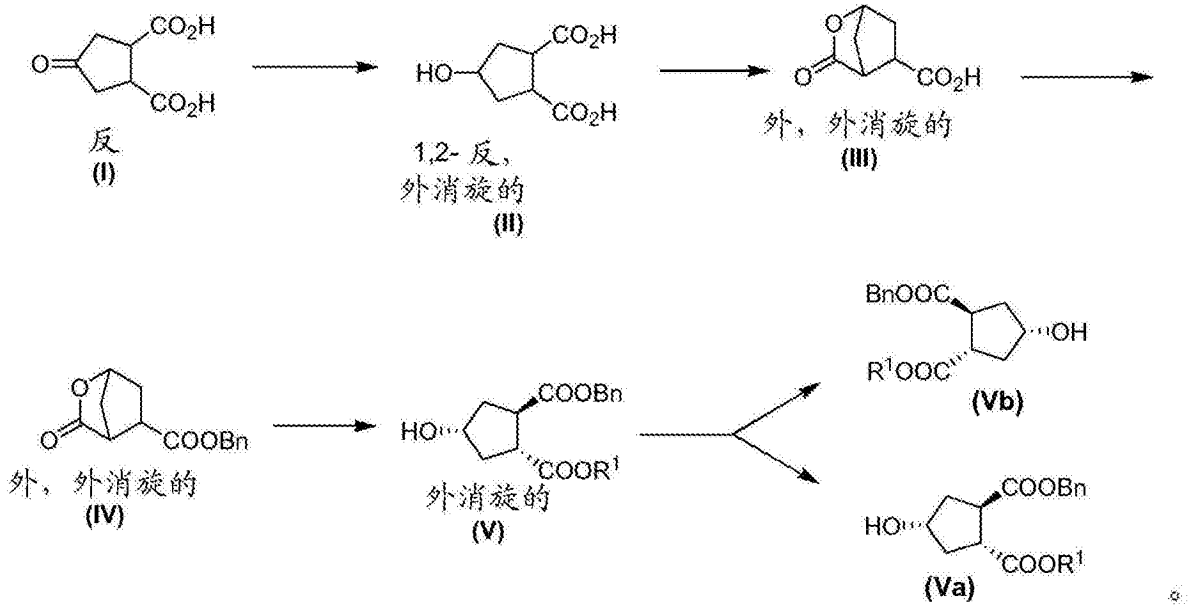



中间体 (XI) 被水解为酸 (XII),其随后与环丙基氨基酸酯 (XIII) 偶合,获得所需最终产物 (XIV),如以下反应方案所示 :




其中 R 为 $C_{1-4}$烷基，和 $R^1$，与 R 彼此独立，也为 $C_{1-4}$烷基。

6. 一种制备中间体 (Va) 的方法，其由 4- 氧代 - 环戊基 -1,2- 二 - 羧酸 (I) 开始，通过将酮官能团还原成醇，因而获得 4- 羟基 - 环戊基 -1,2- 二 - 羧酸 (II)，其随后被环化成二环内酯 (III)，其中二环内酯 (III) 中的羧酸基团用苯甲醇酯化因而获得内酯苄基酯 (IV)，其中内酯经打开而形成的羧酸基团用 $C_{1-4}$烷基醇酯化因而得到式 (V) 的羟基环戊基二酯，其随后拆分为立体异构体 (Vb) 和 (Va)；如下面反应方案中所示，其中 $R^1$表示 $C_{1-4}$烷基：




7. 根据权利要求 4 或 5 的方法，其中通过式 (Va) 或式 (VII) 的化合物在式 R'OOC-N = N-COOR' 的偶氮二羧酸酯、式 $R''_3P$ 的膦、和有机溶剂存在下，分别与式 (VIII) 的化合物起反应，得到式 (IX) 或式 (XI) 化合物；其中

R' 表示乙基或异丙基或叔丁基；

R″各自独立地表示苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。

8.根据权利要求4或5的方法，其中通过式(VI)化合物或式(X)化合物在反应-惰性溶剂中分别与N-甲基己-5-烯基胺(NMHA)和酰胺-偶合剂起反应，得到式(VII)或式(XI)化合物。

9.根据权利要求8的方法，其中酰胺-偶合剂选自EEDQ、IIDQ、EDCI、DCC、或1,3-二异丙基碳二亚胺。

10.根据权利要求4或5的方法，其中通过式(Va)化合物或化合物(IX)在反应-惰性溶剂中分别与还原剂起反应，得到式(VI)化合物或式(X)化合物。

11.权利要求10的方法，其中还原剂为金属催化剂存在下的氢气，或其中还原剂为甲酸或其盐、甲酸和其盐的混合物、三乙基硅烷、叔丁基二甲基硅烷、苯基硅烷、或聚(甲基氢化硅氧烷)，任选在碱存在下。

12.根据权利要求11的方法，其中还原剂为金属催化剂存在下的氢气。

13.根据权利要求12的方法，其中催化剂选自钯/炭、氢氧化钯/炭、醋酸钯、或氯化钯。

14.根据权利要求11-13任意一项的方法，其中碱为三$C_{1-4}$烷基胺。

15.根据权利要求10的方法，其中有机溶剂选自THF、MeTHF、醋酸、甲苯、或其任何混合物。

16.根据权利要求5或6的方法，其中式(Va)化合物是通过手性拆分法分离混合物(V)得到的。

17.根据权利要求16的方法，其中手性拆分法是通过手性柱色谱法。

18.根据权利要求5或6的方法，其中式(V)化合物是通过式(IV)化合物与$C_{1-4}$烷醇和酸催化剂反应得到的。

19.根据权利要求5或6的方法，其中式(IV)化合物是在偶合剂存在下；或在其中R″为$C_{1-4}$烷基例如甲基、乙基、1-丙基、1-丁基、2-丁基的式ClCOOR″的氯甲酸$C_{1-4}$烷基酯和有机碱存在下；通过式(III)化合物与苯甲醇反应得到的。

20.根据权利要求19的方法，其中偶合剂选自EDCI、DCC、和二异丙基碳二亚胺。

21.根据权利要求5或6的方法，其中式(III)化合物或其盐是在有机碱存在下通过式(II)化合物或其盐与式ClCOOR″的氯甲酸$C_{1-4}$烷基酯反应得到的，其中R″如权利要求19中的定义。

22.根据权利要求5或6的方法，其中式(II)化合物是在金属催化剂存在下，任选在碱存在下，通过式(I)化合物与氢气反应得到的。

23.根据权利要求22的方法，其中催化剂选自铑/炭、铑/氧化铝、铂/炭或铂/氧化铝。

24.根据权利要求21或22的方法，其中碱选自氢氧化钠、氧化铝、和三$C_{1-4}$烷基胺。

25.根据权利要求1的方法，其中$R^1$为甲基。

26.根据权利要求1的方法，其中R为乙基。

# 用于制备 HCV 的大环蛋白酶抑制剂的方法和中间体

[0001] 本申请是以下申请的分案申请：申请日：2008 年 2 月 1 日；申请号：201310036125.5；发明名称：同上。

## 技术领域

[0002] 本发明涉及丙型肝炎病毒 (HCV) 的大环蛋白酶抑制剂的合成方法和合成中间体。

## 背景技术

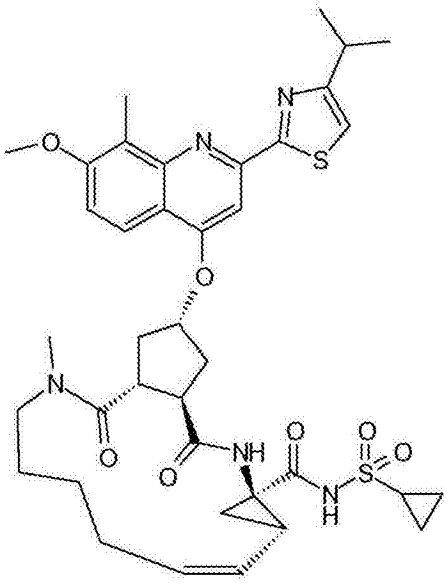
[0003] 丙型肝炎病毒 (HCV) 是世界各地慢性肝病的主要原因。在最初急性感染后，大部分受感染的个体发展为慢性肝炎，这是因为 HCV 优先在肝细胞内复制而不是直接发生细胞病变。慢性肝炎可发展为肝纤维化，导致肝硬化、末期肝病、和 HCC（肝细胞癌），使其成为肝移植的主要原因。慢性肝炎和累及患者的数量使 HCV 成为重要的医学研究焦点。HCV 基因组的复制受到许多酶的介导，在所述酶中有 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶及其相关的辅助因子 NS4A，其介导 HCV 多聚蛋白质的多种溶蛋白性裂解，导致 HCV 复制酶的产生。NS3 丝氨酸蛋白酶被认为是病毒复制必须的且已成为药物发现的有吸引力的靶标。

[0004] 当前抗 HCV 治疗是基于（聚乙二醇化）干扰素 α（IFN-α）与利巴韦林的联用。这种治疗不仅只有有限的功效（其中仅有部分患者得到成功治疗），而且它也面临显著的副作用且许多患者的耐受性差。因此，需要更有效、方便和更好耐受的治疗。需要另外的 HCV 抑制剂，其可以克服当前 HCV 治疗的缺点诸如副作用、有限的功效、抗药性出现、以及依从性失败。

[0005] 已经描述多种药剂能抑制 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶及其相关的辅助因子 NS4A。WO 05/073195 公开了线性和大环的 NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂，其具有中心取代的脯氨酸部分，和 WO 05/073216 具有中心的环戊基部分。在这些之中，大环衍生物有吸引力的是其显示出显著的抗 HCV 活性和优良的药动学性质。

[0006] 现已发现具有中心喹啉基氧基取代的环戊基部分的特定大环化合物在效力以及药动学方面是特别有吸引力的。其为式 (XVII) 化合物，其结构表示为：

[0007]



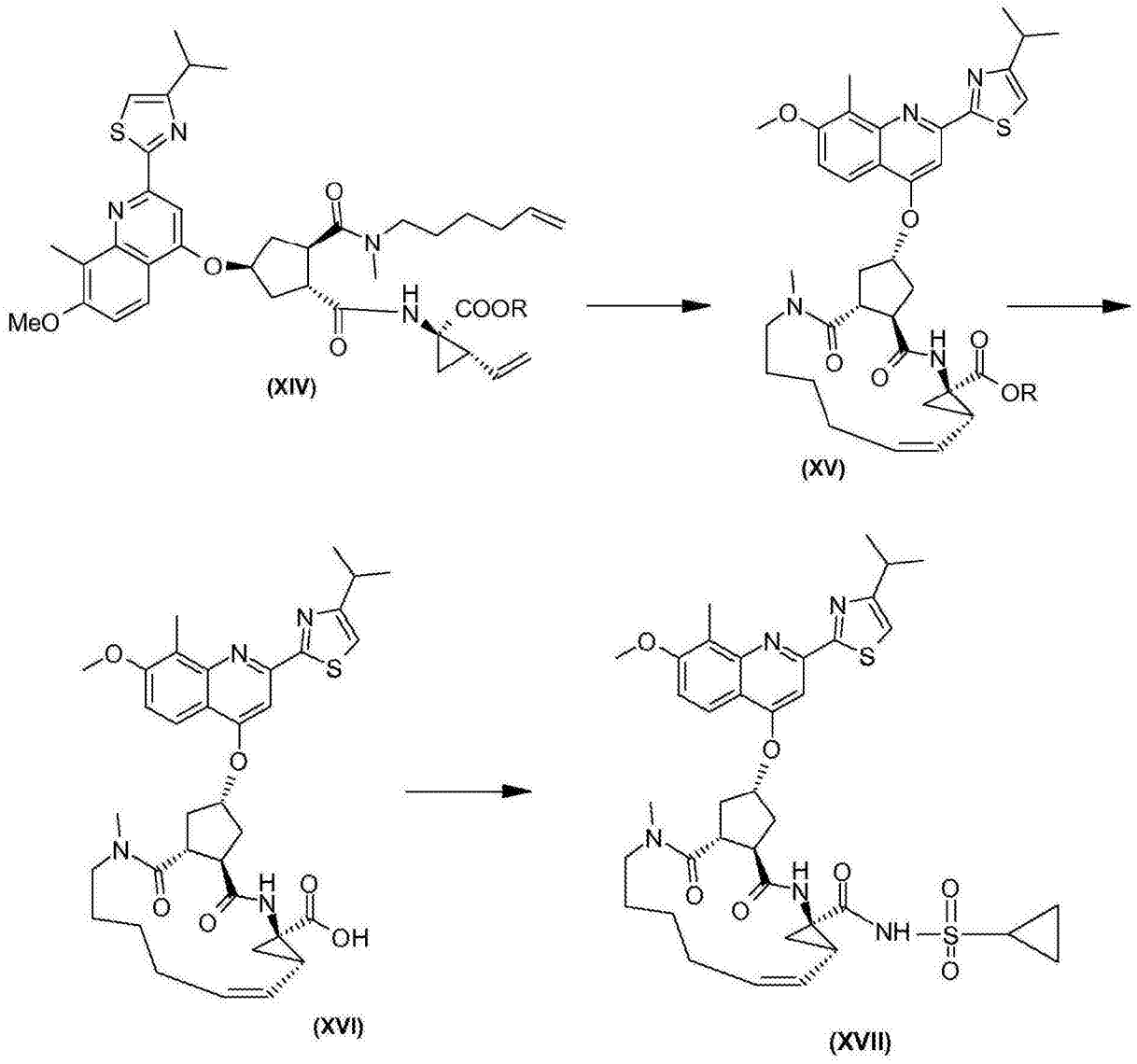
(XVII)

[0008] 式(XVII)化合物是非常有效的丙型肝炎病毒(HCV)丝氨酸蛋白酶抑制剂,且描述在2007年2月8日公布的WO 2007/014926中。由于其有利的性质,它被挑选为作为抗HCV药物开发的潜在候选药物。因而,存在基于提供高产率和高纯度产物的方法以生产更大量的这种活性成分的需要。

[0009] 本发明涉及制备式(XVII)化合物或其药学上可接受的盐的方法、这些方法中所用的中间体的制备、以及部分这些中间体。

[0010] 式(XVII)化合物可通过复分解反应(metathesis reaction)制备,其由中间体(XIV)开始,将其环化以获得中间体(XV),然后将(XV)水解为大环酸(XVI)。将后者与磺酰胺(XVII)在酰胺形成反应中偶联,因此获得最终产物(XVII),如下面反应方案中所示:

[0011]




[0012] 式(XVII)化合物的药学上可接受的盐形式可通过该化合物的自由形态与酸或与碱反应制得。

[0013] 在此和以下反应方案或代表性个体化合物中,例如在化合物(XIV)中,R为$C_{1-4}$烷基,特别地R为$C_{1-3}$烷基,更特别地R为$C_{1-2}$烷基,或在一个实施方案中R为乙基。将(XV)转化为(XVI)为水解反应,其优先在水介质诸如水和水溶性有机溶剂如四氢呋喃(THF)或醇的混合物中,所述醇特别是(XIV)中的酯是从该醇衍生得到的醇,或在这些溶剂混合物中,使用碱进行。所用碱可以为碱金属氢氧化物例如NaOH或KOH,尤其可为LiOH。

[0014] 中间体(XIV)是在合适的金属催化剂例如亚基钌为基础催化剂存在下,特别是任选取代的亚烷基(akylidene)或亚茚基催化剂例如双(三环己基膦)-3-苯基-1H-茚-1-亚基氯化钌(Neolyst M1®)或双(三环己基膦)[(苯基硫基)亚甲基]二氯化钌,通过烯烃复分解反应将其环化。其它可用的催化剂为Grubbs第一代和第二代催化剂,亦即分别为苯亚甲基-双(三环己基膦)二氯化钌和(1,3-双-(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基)二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)钌。特别感兴趣的为Hoveyda-Grubbs第一代和第二代催化剂,其分别为二氯(邻-异丙氧基苯基亚甲基)(三环

己基膦)-钌(II)和1,3-双-(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基)二氯-(邻-异丙氧基苯基亚甲基)钌。该复分解反应可在合适溶剂中进行,例如醚例如THF、二噁烷;卤代烃例如二氯甲烷、$CHCl_3$、1,2-二氯乙烷等,烃例如甲苯。在优选的实施方案中,该复分解反应在甲苯中进行。

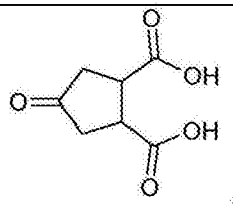
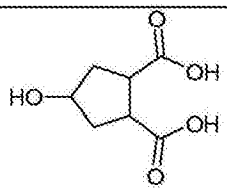
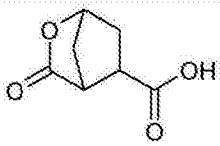
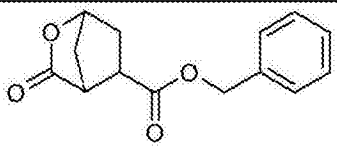
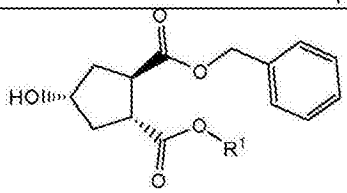
[0015] 中间体(XVI)可通过酰胺形成反应例如通过形成酰胺键的任何方法,与环丙基磺酰胺偶合。特别地,(XVI)可在溶剂例如醚例如THF或卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷中用偶合剂例如N,N'-羰二咪唑(CDI)、N-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、N-异丁基氧基-羰基-2-异丁基氧基-1,2-二氢喹啉(HDQ)、1-乙基-3-(3'-二甲氨基丙基)-碳二亚胺(EDCI)、或苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷鏻六氟磷酸盐(商购名为PyBOP®)处理,并与环丙基磺酰胺反应,其优选在(XVI)与偶合剂反应后。(XVI)与环丙基磺酰胺的反应优选在碱例如三烷基胺如三乙胺或二异丙基乙胺、或1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)存在下进行。中间体(XVI)也可以转化为活化形式,例如酰基卤特别是酰基氯或溴的活化形式,或活化酯,例如用芳基氧基如苯氧基、对硝基苯氧基、五氟苯氧基、三氯苯氧基、五氯苯氧基等酯化酸;或通过将大环酸(XVI)转化为混合酸酐。

[0016] 中间体(XIV)为制备式(XVII)化合物的原料,因此需要提供在大规模生产即数千克规模或更大规模中制备这些中间体的方法。这些方法应当以高产率和纯度提供最终产物。特别地,在分子中存在多手性中心时存在特别的挑战:其中手性纯度是用于治疗用途可接受的产物所必需的。因此制备(XIV)的方法应当导致产物具有可接受的手性纯度,而不需要应用麻烦的纯化方法除去大量不想要的立体异构体形式。

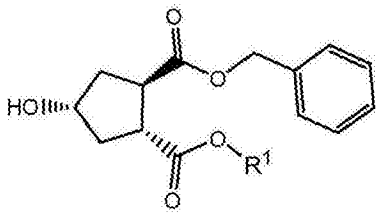
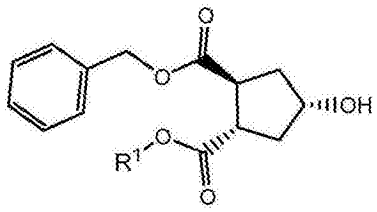
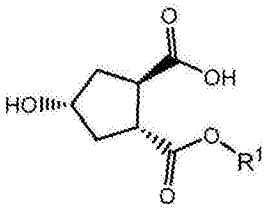
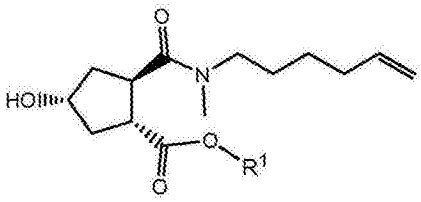
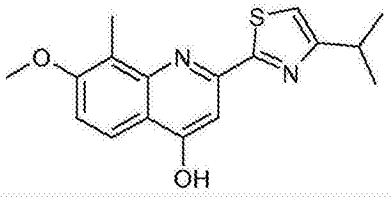
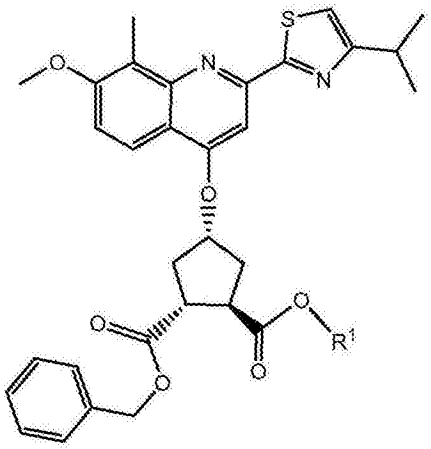
[0017] 本发明的一个方面涉及在高产率和纯度下制备中间体(XIV)的方法,所述方法适用于大规模工业应用。

[0018] 本发明也涉及用于制备式(XVII)化合物的中间体。数种这样的中间体为:

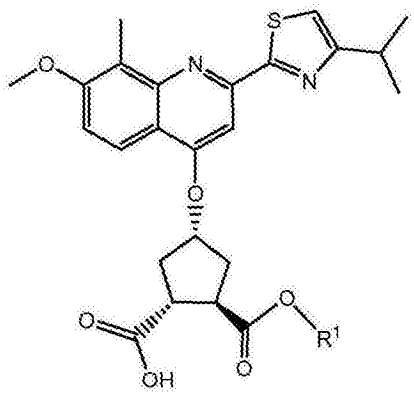
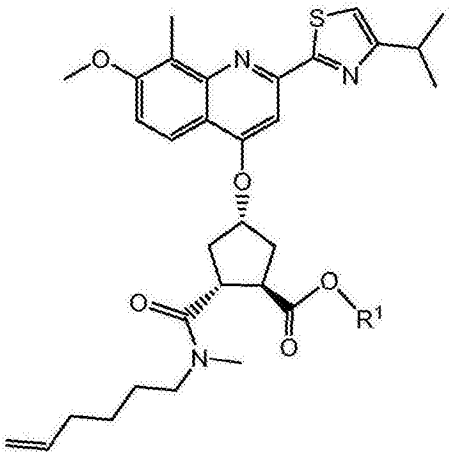
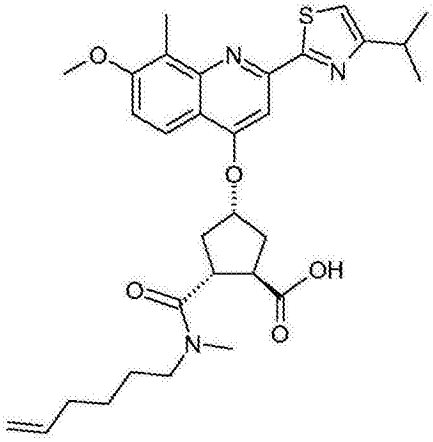
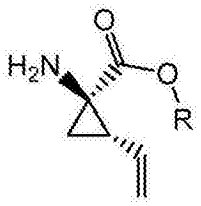
[0019]

| | |
|---|---|
| (I) |  反，外消旋的 |
| (II) |  1,2-反，外消旋的 |
| (III) |  外，外消旋的 |
| (IV) |  外，外消旋的 |
| (V) |  外消旋的 |

[0020]

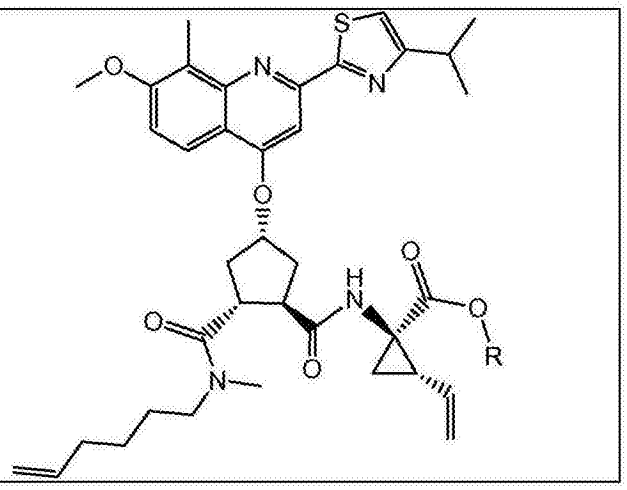
| | |
|---|---|
| (Va) |  |
| (Vb) |  |
| (VI) |  |
| (VII) |  |
| (VIII) |  |
| (IX) |  |

[0021]

| | |
|---|---|
| (X) |  |
| (XI) |  |
| (XII) |  |
| (XIII) |  |

[0022]

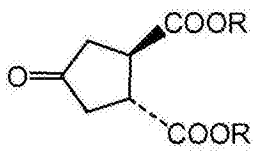
(XIV)



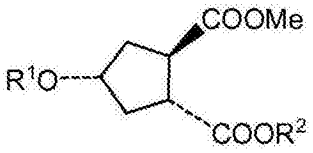
[0023] 在上表列出的化合物中，$R^1$是在下文中指定，是 R 如上指定。在一个实施方案中，$R^1$是甲基。在另一个实施方案中，R 是乙基。

[0024] Honda 等，Tetrahedron Letters, vol. 22, no. 28, pp 2679-2682, 1981, 描述了应用下面原料合成 (±)- 布雷菲德菌素 A:

[0025]



2 R = H
3 R = Me

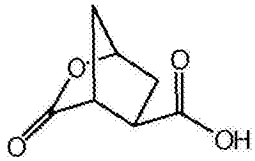


4 $R^1$ = H, $R^2$ = Me
5 $R^1$ = H, $R^2$ = $CH_2C_6H_5$
6 $R^1$ = Ac, $R^2$ = H

[0026] Honda 等的合成是从 dl- 反 -4- 氧代环戊烷 -1, 2- 二羧酸 (2) 开始，将其酯化为相应的甲酯 (3)，并用兰尼镍还原成醇 (4)。将 4 部分水解并苄基化主要得到一种非对映异构体酯 5，即该非对映异构体中羟基和羧酸基团为顺式位置。Honda 等中的后者酯 5 和化合物 (V) 均为外消旋体，但彼此为非对映异构体，更精确地说是在碳 4 编号上携带羟基的差向异构体。化合物 (Va) 是通过分离外消旋化合物 (V) 获得的两种对映体之一。另一种对映体为化合物 (Vb)。

[0027] WO 2005/073195 描述了对映体纯的二环内酯 (8b) 的合成，其从对映体 3, 4- 二 ( 甲氧羰基 ) 环戊酮开始。后者如同 Rosenquist 等 Acta Chemica Scandinavica 46(1992)1127-1129 中所述制备。将反 (3R, 4R)-3, 4- 二 ( 甲氧羰基 ) 环戊酮异构体转化为二环内酯 (8b):

[0028]

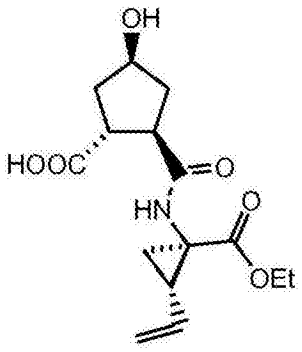


(8b)

[0029] WO 2005/073195 还描述了将内酯 (8b) 进一步修改为叔丁基酯，将内酯打开并与

适当受保护的氨基酸例如与 (1R,2S)-1- 氨基 -2- 乙烯基环丙烷羧酸乙酯偶合，其后立即产生：

[0030]




[0031] 构建式 (XVII) 化合物必然涉及在环戊基环上经由醚键引入噻唑基取代的喹啉部分。Mitsunobu 反应提供有吸引力的反应途径，用于制备芳族烷基醚，其中将烷基醚活化并与芳族醇反应。此外，Mitsunobu 反应通常比需要额外合成步骤的 O- 芳基化反应更有效。在这种温和反应中，烷基部分的立体化学被反转。该反应产生副产品诸如 R'OOC-NH-NH-COOR'，其中 R' 为 $C_{1-4}$ 烷基且特别为乙基或异丙基，其它含氮化合物，以及三苯基氧化磷，这需要从所需最终产物中分离。

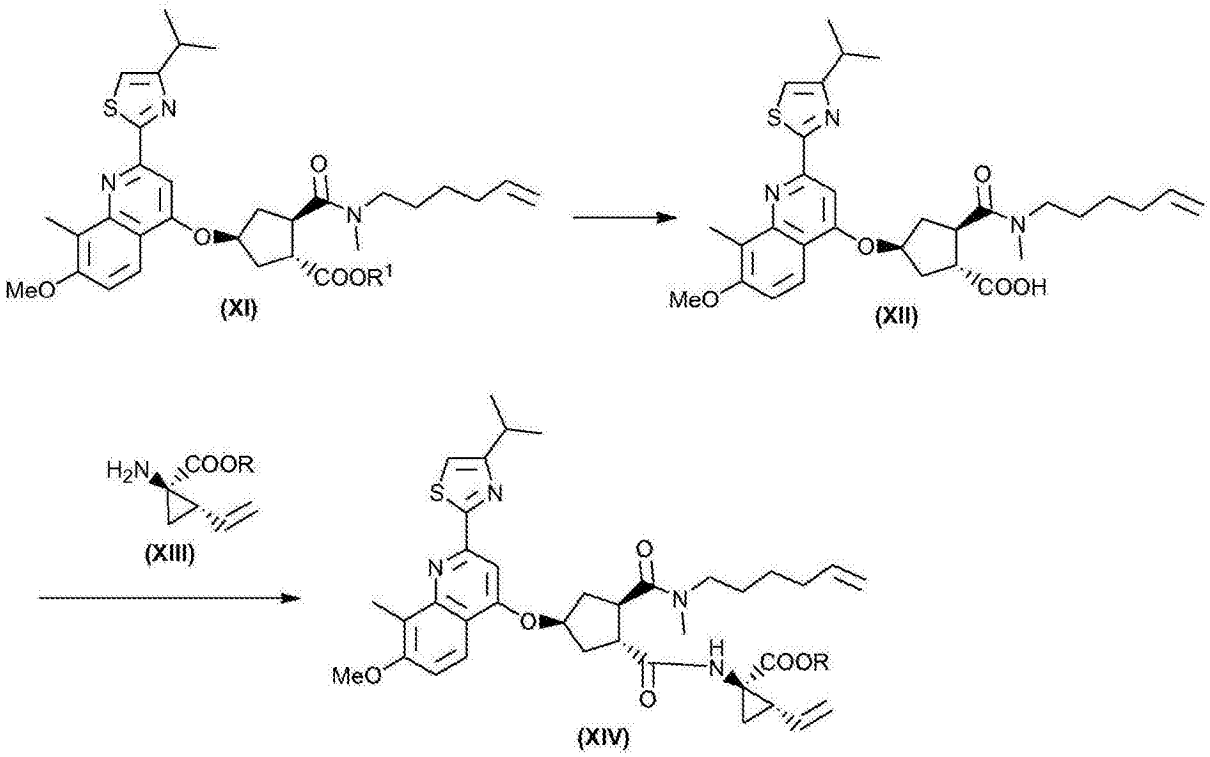
[0032] 本发明方法是有利的，其适合大规模生产。减少了大量麻烦的纯化步骤尤其色谱法。

[0033] 而且，在化合物 (V)、(Va)、和 (Vb) 中保护基团苄基 (Bn) 和 $C_{1-4}$ 烷基特别为甲基 (Me) 的选择性，允许选择性操作这些化合物。因为用于除去苄基或 $C_{1-4}$ 烷基特别为甲基 (Me) 的不同反应条件，可以选择性解离苄基酯或 $C_{1-4}$ 烷基酯 ( 且特别为甲基酯 )。此外，在化合物 (IV)、(V)、或 (Va) 中的苄基酯部分带来了以下优点：允许通过手性色谱法有效分离化合物 (IV)、(V)、或 (Va)；和因为苄基部分具有 UV- 活性，易于分析和检测这些化合物。

[0034] 本发明的说明

[0035] 在一个方面，本发明涉及制备式 (XIV) 化合物的方法，包括由中间体 (XI) 开始，将其水解为酸 (XII)，随后与环丙基氨基酸酯 (XIII) 偶合，得到所需最终产物 (XIV)，如同以下反应方案所示：

[0036]



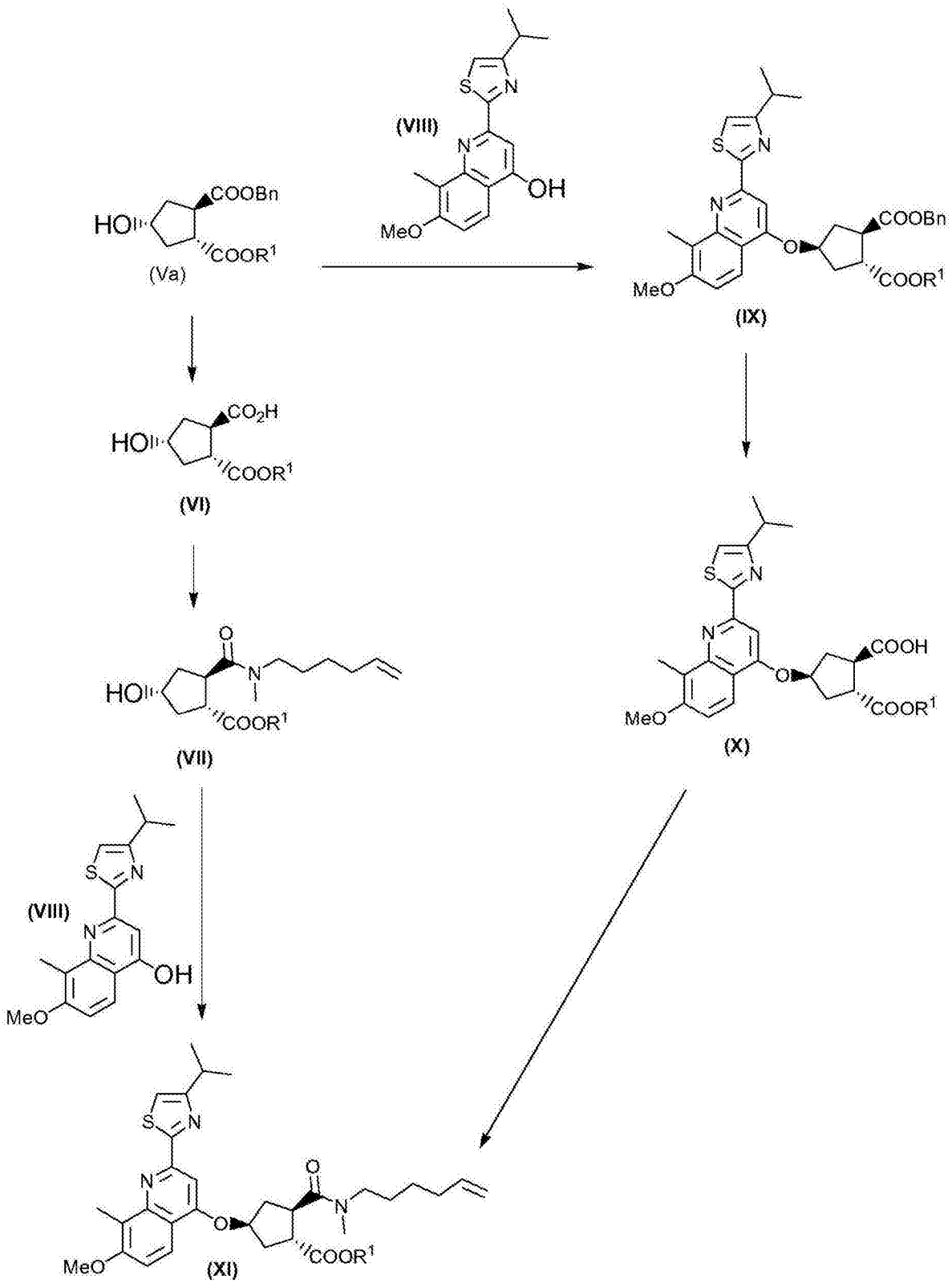

[0037] 在所述方案中，R 如上指定，即 $C_{1-4}$烷基，且 $R^1$，与 R 彼此独立，也为 $C_{1-4}$烷基。在一个实施方案中 R 为乙基。在另一个实施方案中，$R^1$为甲基。如上所述的方法和中间体 (XI)、(XIII) 和 (XIV) 中有利的是其中 R 为乙基和 $R^1$为甲基。

[0038] 中间体 (XI) 为上述方法的原料，其制备构成本发明的另一个方面。根据此方面，提供制备中间体 (XI) 的方法，其由式 (Va) 的羟基环戊基二酯开始，通过

[0039] (a) 在醚形成反应中将式 (Va) 的羟基环戊基二酯与噻唑基取代的喹啉醇 (VIII) 起反应，因而获得式 (IX) 的喹啉氧基环戊基二酯，其中相对于式 (IX) 的喹啉氧基环戊基二酯中的醚基为顺式位置的酯基被选择性解离成单羧酸 (X)，其随后与烯基胺在酰胺形成反应中偶合，因而获得所需的式 (XI) 最终产物；或

[0040] (b) 将式 (Va) 的羟基环戊基二酯选择性转化为单羧酸 (VI)，其随后与烯基胺在酰胺形成反应中偶合以获得羟基环戊基酰胺 (VII)，其随后与噻唑基取代的喹啉醇 (VIII) 起反应，因而获得所需的式 (XI) 最终产物；如下面反应方案中所示：

[0041]

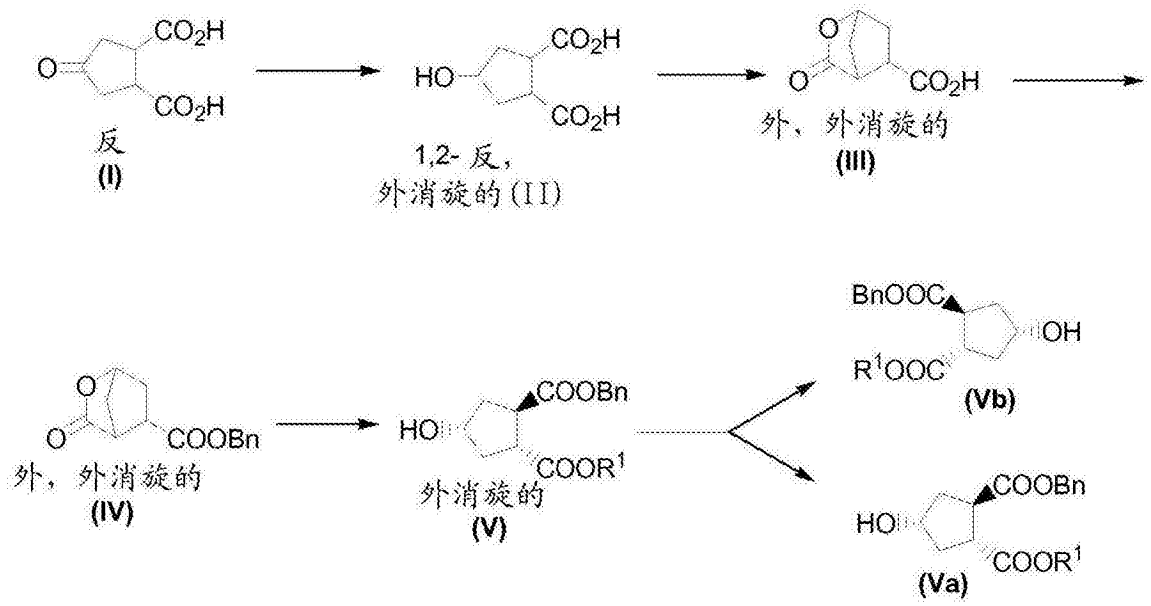



[0042] 在以上方案表示的这些方法中且特别是在中间体 (Va)、(VI)、(VII)、(IX)、(X)、和 (XI) 中的每个 $R^1$ 如上指定且优选 $R^1$ 为甲基。Bn 表示苄基。

[0043] 中间体 (Va) 为上述方法的原料，其制备构成本发明的另一个方面。根据此方面，提供制备中间体 (Va) 的方法，其由 4- 氧代 - 环戊基 -1,2- 二 - 羧酸 (I) 开始，通过将酮官能团还原成醇，因而获得 4- 羟基 - 环戊基 -1,2- 二 - 羧酸 (II)，其随后被环化成二环内酯

(III)，其中二环内酯 (III) 中的羧酸基团用苯甲醇酯化因而获得内酯苄基酯 (IV)，其中内酯经打开而形成的羧酸基团用 $C_{1-4}$烷基醇酯化因而得到式 (V) 的羟基环戊基二酯，其随后拆分为立体异构体 (Vb) 和 (Va)；如下面反应方案中所示：

[0044]




[0045] 在以上方案表示的这些方法中且特别是在中间体 (V)、(Va)、和 (Vb) 中的每个 $R^1$ 如上指定且优选 $R^1$为甲基。

[0046] 在一个实施方案中，本发明涉及式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、或 (XIV) 的化合物作为中间体在制备式 (XVII) 的化合物或其盐中的用途。特别感兴趣的是式 (IX)、(XI)、(XII) 和 (XIV) 的化合物以及导致所述化合物形成的所有中间体。

[0047] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、和 (XIV) 的本身化合物和式 (II)、(III)、(VI)、(IX)、(X) 和 (XII) 的化合物的盐。这些化合物可以是分离的形式，或在溶液中。特别地，式 (VI)、(IX)、(X) 或 (XI) 的化合物是分离的固体形式。

[0048] 在一个实施方案中，本发明涉及制备式 (IX) 或式 (XI) 化合物的方法，其中式 (Va) 或式 (VII) 的化合物分别在 Mitsunobu 反应中与式 (VIII) 的化合物起反应。该反应涉及原料式 ROOC-N ＝ N-COOR' 的偶氮二羧酸酯、式 $R''_3P$ 的膦在反应－惰性溶剂中的反应；其中

[0049] R' 表示乙基或异丙基或叔丁基；

[0050] R″ 各自独立地表示苯基、2- 吡啶基、3- 吡啶基或 4- 吡啶基。

[0051] 本文提出的 Mitsunobu 反应具有价值，在于其允许方便的方法，制备式 (XI) 和 (IX) 化合物。式 (XI) 和 (IX) 化合物的这种制备，当分别由式 (VII) 和 (Va) 化合物开始时，包括携带羟基或醚基的环戊基碳的立体化学反转。

[0052] 式 (XI) 和 (IX) 的化合物是重要的中间体，因为发现这两种化合物是可结晶的，特别是在与醇溶剂混合时，更特别是在与 $C_{1-4}$烷醇 (alkanol) 混合时。式 (XI) 和 (IX) 化合物的结晶是有吸引力的，这可控制这些化合物以及后续方法步骤中由其衍生的任何化合物的纯度。特别是其允许以更大的对映体纯度制备式 (XI) 和 (IX) 化合物。

[0053] 式 (XI) 和 (IX) 化合物的这种结晶不仅允许从生产这些化合物的 Mitsunobu 反应中除去副产品，还允许式 (XI) 和 (IX) 化合物以简单的方式从它们各自反应混合物中后续分离。此分离通过溶剂变化易于实现，即通过简单添加醇溶剂至 Mitsunobu 反应所得的反应混合物中，而不需要处理任何额外的反应混合物或其任何成份。

[0054] 此外，由于式 (XI) 和 (IX) 化合物在醇溶剂中是不溶的，而副产品是可溶的，这提供了式 (XI) 和 (IX) 化合物从反应混合物中立即纯化。

[0055] 本文提出的方法即 Mitsunobu 反应随后溶剂变化是有利于大规模生产的。分离或纯化式 (XI) 和 (IX) 化合物的其它方法如色谱法需要更多操作且涉及更大成本，是非常不适用于大规模合成的。

[0056] 除非另有说明，在上文和下文中所用时，应用下列定义。术语卤素一般是指氟、氯、溴和碘。术语“$C_{1-4}$烷基”定义为具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链的饱和烃基，例如甲基、乙基、1- 丙基、2- 丙基、1- 丁基、2- 丁基、2- 甲基 -1- 丙基。有利的 $C_{1-4}$烷基不包括 2- 甲基 -1- 丙基。“$C_{1-3}$烷基”一般是指甲基、乙基、1- 丙基、和 2- 丙基。“$C_{1-3}$烷基”一般是指甲基和乙基。术语 $C_{1-4}$烷醇是指 $C_{1-4}$烷基衍生的醇。

[0057] 式 (XVII) 化合物可形成的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐。酸加成盐衍生自式 (XVII) 化合物的碱性形式与适当的酸的反应，所述酸例如无机酸例如氢卤酸如氢氯酸或氢溴酸、硫酸、半硫酸、硝酸、磷酸等酸类；或有机酸例如醋酸、天门冬氨酸、十二烷基 - 硫酸、庚酸、己酸、烟酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、扑酸等酸类。相反地，酸加成盐形式通过用适当的碱处理可转化为游离碱的形式。碱加成盐是通过用适当的有机碱和无机碱处理形成的。适当的碱加成盐形式包括例如铵盐、碱金属和碱土金属例如锂、钠、钾、镁、钙盐等，与有机碱的盐例如苄星 (benzathine)、N- 甲基 -D- 葡萄糖胺、海巴胺 (hydrabamine) 盐，和与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸等的盐。

[0058] 式 (XVII) 化合物具有三个手性中心，得到全部三个中心正确的立体化学是针对制备这种化合物的任何合成方法的重要挑战。为了更好理解本发明方法涉及的中间体的立体化学，下列定义虽然是本领域已知的，但为了清楚起见依然给出。

[0059] 立体异构现象是分子中的原子排列，在各个同分异构体中其连接性保持相同但其空间排列不同。立体异构体可分为对映体（镜象）和非对映体（非镜象）两类。术语“对映体”是指一对不重叠的镜象分子之一。非对映体是彼此不是对映体或镜象的立体异构体。非对映体可具有不同的物理性质和不同的反应性。术语“外消旋的”或“外消旋体”是指手性分子的等量对映体混合物。术语“差向异构体”是指在几个立体中心 (stereogenic centre) 中只有一个具有不同构型的立体异构体。因此，这种立体异构体仅在单个原子上具有不同的构型。

[0060] 在立体化学性化合物的命名法中，目前可接受的约定如下：

[0061] - 如果化合物没有绘出立体键，如同绘出的式 (III) 化合物，则表示其为外消旋的或其立体中心的构型没有指定。

[0062] - 如果化合物绘出了立体键，且在化学结构旁写出了描述符“(±)”、“rel”或“rac”之一，则表示化合物为外消旋的，且立体化学是相对的。

[0063] -如果化合物绘出了立体键，但没有描述符“(±)”、“rel”或“rac”写在结构旁边，则表示化合物为光学纯的化合物，换句话说，立体化学是绝对的。

[0064] 例如，Honda 等中提及标识“(±)”是用于物品的称号中，表示外消旋中间体的外消旋性合成。然而，上述约定可以不必在所有出版物中遵照。

[0065] 在一个实施方案中，本发明涉及选自列于上表的化合物 (I)-(XIV) 的化合物作为中间体在制备式 (XVII) 的化合物或其盐中的用途。

[0066] 在另一个实施方案中，本发明涉及如上表所示的式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、或 (XIV) 的化合物或式 (II)、(III)、(VI)、(X) 和 (XII) 的化合物的盐。这些化合物可以得到分离的形式，或在溶液中。

[0067] 术语“分离的形式”、“分离”或任何同等名词是指固体或液体状态其中测得化合物为纯的形式，即基本上不含其它成份。

[0068] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 (VI)、(IX)、(X) 或 (XI) 的化合物，其中化合物为固体形式。术语“固体形式”包括结晶和无定形的固体形式，或其任何混合物。

[0069] 式 (I) 化合物

[0070] 式 (I) 化合物是商业上可买到的或可以根据实施例 1 所述方法获得。

[0071] 步骤 (I)->(II)

[0072] 本步骤涉及将式 (I) 化合物中的酮官能团还原成式 (II) 化合物中的相应醇。后者通过在催化剂存在下，任选在碱存在下，将式 (I) 化合物与氢起反应获得。催化剂可以选自贵金属催化剂诸如铑 / 炭 (rhodium on charcoal)、铑 / 氧化铝 (rhodium on alumina)、铂 / 炭 (platinum on charcoal)、或铂 / 氧化铝 (platinum on alumina)。碱可以选自碱金属氢氧化物，特别是氢氧化钠、氧化铝、或三 $C_{1\ 4}$烷基胺如三乙胺。反应完成后，可以加入酸将形成的盐形式转化回游离态酸。所述酸可以是无机酸诸如氢卤酸例如 HCl、或硫酸。

[0073] 步骤 (II)->(III)

[0074] 本步骤涉及内酯的形成。式 (III) 化合物或其盐通过将式 (II) 化合物或其盐与式 $ClCOOR^2$的氯甲酸 $C_{1\ 4}$烷基酯和有机碱一起反应获得；其中 $R^2$为 $C_{1\ 4}$烷基，特别是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、或异丁基。在一个实施方案中，可以分离出式 (III) 化合物。有机碱可以为叔胺诸如三 $C_{1\ 4}$烷基胺如三乙胺。

[0075] 步骤 (III)->(IV)

[0076] 本步骤涉及苄基酯的形成。式 (IV) 化合物通过将式 (III) 化合物与苄基醇起反应获得；原料 (III) 和苄基醇可以在酯形成剂例如偶合剂存在下反应。或酸 (III) 可以转化为活性形式，例如通过在有机碱存在下与氯甲酸酯特别是式 $ClCOOR^2$（其中 $R^2$如上定义）的氯甲酸 $C_{1\ 4}$烷基酯起反应 .

[0077] 偶合剂可以选自碳化二亚胺类诸如 EDCI、N,N’- 二环己基碳二亚胺 (DCC)、或二异丙基 - 碳二亚胺，或 N,N’- 羰二咪唑 (CDI)，有或没有 4- 二甲基氨基吡啶 (DMAP)，或氯甲酸乙酯 / 异丙基酯 / 异丁基酯。有机碱可以为叔胺诸如三 -$C_{1\ 4}$烷基胺如三乙胺。

[0078] 步骤 (IV)->(V)

[0079] 式 (Va) 化合物和式 (Vb) 化合物的立体异构性混合物 (V) 通过将内酯的酯化转移为 $C_{1\ 4}$烷基酯而获得。所用溶剂优选为酯从其中衍生的醇，即如果要形成甲酯，反应在甲醇中进行。其在酸催化剂存在下和过量的醇作为溶剂以使反应向酯形成方向进行。酸催化剂

可以为无机酸例如HCl或有机酸诸如甲磺酸，或应用酸性树脂如Amberlyst15™(A15)，其可易于过滤除去。

[0080] 步骤(V)->(Va)+(Vb)

[0081] 式(Va)化合物通过将其从式(Vb)化合物、同分异构体(Va)和(Vb)的混合物、特别是(Va)和(Vb)的外消旋混合物中分离而获得。这种对映体分离可以通过手性相柱色谱法或通过手性液相色谱法进行。这涉及应用手性固定相，例如基于聚直链淀粉或聚纤维素的固定相，例如Chiralpak AD™。

[0082] 步骤(Va)->(VI)

[0083] 本步骤涉及苄基酯解离为游离酸。式(VI)化合物是由式(Va)化合物通过氢化作用除去苄基而制得。这可在催化剂存在下应用氢气进行。催化剂可以选自钯/炭(palladium on charcoal)、或钯盐或氢氧化物例如醋酸钯、氯化钯(palladium chloride)、氢氧化钯、或氢氧化钯/炭。

[0084] 此反应可以在合适的溶剂中进行，所述溶剂可以选自：醚，特别是醚如甲基叔丁基醚(MBTE)，或环状醚如四氢呋喃(THF)、2-甲基-四氢呋喃(MeTHF)；酮例如丙酮、甲基异丁基酮；醇例如$C_{1-4}$烷醇如甲醇、乙醇、丙醇；偶极非质子溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)；烃例如甲苯；或这些溶剂的任何混合物。可将包含(Va)、催化剂和溶剂的反应混合物在氢气氛下搅拌。式(VI)化合物的结晶可通过从反应混合物中滤出催化剂，清洗并进行所需溶剂的变化，例如通过用醚如MTBE代替部分或全部的溶剂，然后还任选用式(VI)化合物的晶种引晶，任选冷却至温度约-15℃～约5℃。如果需要，可以在不含催化剂的溶液中获得式(VI)化合物，且可以以其溶解的形式进一步应用于制备式(VII)化合物中。

[0085] 可替代用于此步骤其它可能的脱苄基方法，可以经由转移氢化作用应用甲酸-三乙胺、甲酸Na或K，或经由硅氢化作用(hydrosilylation)应用例如$Et_3SiH$(TES-H)、$PhSiH_3$、$Ph_2SiH_2$、聚(甲基氢化硅氧烷)(PMHS)、或$(RO)_3SiH$实施。

[0086] 步骤(VI)->(VII)

[0087] 式(VII)化合物由式(VI)化合物和N-甲基己-5-烯基胺(NMHA，也称为N-甲基-5-己烯-1-胺)通过酰胺形成反应制得。后者可以是任何在肽合成中通常应用的那些反应。可以应用偶合剂或酸可以通过将其转化为混合酸酐或活化酯而活化。可应用的偶合剂可选自EEDQ、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐(HATU)、HDQ、苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷鏻六氟磷酸盐(商购名为PyBOP®)、DCC、EDCI、或1,3-二异丙基碳二亚胺。可以加入催化剂，例如1-羟基苯并三唑(HOBt)。反应通常在碱存在下进行，特别是胺碱例如叔胺如三乙胺、N-甲基吗啉、N,N-二异丙基乙胺(后者也称为Hünig氏碱、DIPEA、或DIEA)。酰胺形成反应较宜避免应用例如O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)或O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)，因为在大规模生产中有爆炸的风险。

[0088] 偶合反应通常在反应-惰性溶剂中进行，所述溶剂选自醚，特别是环状醚例如THF或MeTHF；偶极非质子溶剂例如DMF、六甲基磷酸酰胺(HMPT)、DMA、乙腈；烃例如甲苯；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷；醇例如$C_{1-4}$烷醇如甲醇、乙醇、丙醇；水；或这些溶剂的任何混合物。

[0089] 偶合反应一般在约 -20℃至反应混合物的回流温度之间的温度任选搅拌下进行。

[0090] 步骤 (VII)+(VIII)->(XI)

[0091] 本步骤涉及 (VII) 的环戊基部分和 (VIII) 喹啉基部分之间的醚键形成。优选地，醚键经由 Mitsunobu 反应形成。在此反应中，式 (VII) 的化合物与式 (VIII) 的化合物在式 ROOC-N = N-COOR' 的偶氮二羧酸酯、式 $R''_3P$ 的膦、和有机溶剂存在下起反应；其中 R' 各自独立地表示 $C_{1-4}$ 烷基，特别是乙基、异丙基或叔丁基；R'' 各自独立地表示苯基、2- 吡啶基、3- 吡啶基或 4- 吡啶基。优选偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 或偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD)，在三苯基膦存在下进行反应。

[0092] 有机溶剂可选自卤代烃例如二氯甲烷；醚，特别是环状醚例如四氢呋喃 (THF)、2- 甲基 - 四氢呋喃 (MeTHF)；酯例如醋酸乙酯、醋酸异丙酯；芳烃例如甲苯；或这些溶剂的任何混合物。

[0093] 任选地，可将包含式 (VII) 化合物、式 (VIII) 化合物、式 $R''_3P$ 的膦、和有机溶剂的第一反应混合物部份蒸发，以除去微量的水和 / 或醇。可将第一反应混合物冷却至约 0℃，然后加入式 ROOC-N = N-COOR' 的偶氮二羧酸酯。任选地，在加入偶氮二羧酸酯后，可加入水以除去过量的后者试剂。反应所获得的任何不溶解的副产品可以通过过滤除去。

[0094] 式 (XI) 化合物的分离

[0095] 通过选自 $C_{1-4}$ 烷醇例如 1- 丁醇、庚烷、二异丙醚、或其任何混合物的溶剂完全或部份地改变有机溶剂，从反应混合物中分离出式 (XI) 化合物。溶剂的这种变化可通过完全或部份蒸馏或除去初始存在于反应混合物中的溶剂，然后加入一种或多种上述溶剂来实现。改变反应混合物的温度也有助于实现结晶。溶剂的这种变化可视需要反复多次和应用多种溶剂。

[0096] 可通过过滤和干燥进行式 (XI) 化合物的分离。也可通过用相同化合物的晶种引晶滤液或反应混合物，促进式 (XI) 化合物的结晶。

[0097] 步骤 (XI)->(XII)

[0098] 在本步骤中，将式 (XI) 化合物中的酯基 $-COOR^1$ 解离形成相应的酸。可应用于水性介质中的碱。可用的碱包括碱金属氢氧化物例如氢氧化钠或氢氧化钾，且特别是氢氧化锂。水性介质可以是水或水与水溶性有机溶剂的混合物，所述溶剂例如醇特别是 $C_{1-4}$ 烷醇如甲醇或、乙醇；醚，特别是环状醚例如 THF、MeTHF；或这些溶剂的任何混合物。得到式 (XII) 的游离酸或其碱金属盐，例如其 Li、Na、或 K 盐。

[0099] 在一个实施方案中，氢氧化锂、氢氧化钠、或氢氧化钾在加入式 (XI) 化合物之前首先与溶剂混合。包含式 (XI) 化合物；氢氧化锂、氢氧化钠、或氢氧化钾；和溶剂的混合物可以在室温下搅拌。如果需要，式 (XII) 化合物或其 Li、Na、或 K 盐没有分离出来，而是在溶液中用于随后的式 (XII) 化合物至式 (XIV) 化合物的转化。

[0100] 步骤 (XII)->(XIV)

[0101] 在本步骤中，式 (XII) 化合物或其盐与式 (XIII) 化合物或其盐在酰胺形成反应进一步反应，以获得式 (XIV) 化合物。可以应用相关步骤 (VI)->(VII) 中所述的相同反应条件。

[0102] 在一个实施方案中，酰胺 - 偶合剂选自 IIDQ、EDCI、DCC, 或 1,3- 二异丙基碳二亚胺，且特别是 EEDQ，在醚例如 THF，特别是含水 THF 中。上述反应混合物可以在室温下搅拌。

[0103] 步骤 (Va)+(VIII)->(IX)

[0104] 在本步骤中，制得式 (IX) 化合物，其中式 (Va) 化合物与式 (VIII) 化合物反应，形成醚键。应用步骤 (VII)+(VIII)->(XI) 中所述的 Mitsunobu 方法。化合物 (IX) 可通过加入 $C_{1-4}$烷醇如甲醇、乙醇、1- 丙醇或 1- 丁醇结晶。在一个实施方案中，在 Mitsunobu 反应终止后加入水，且通过过滤除去副产品。滤液和分离物的任何洗涤液可以浓缩至干或近干，然后用 $C_{1-4}$烷醇如甲醇再结晶。

[0105] 式 (IX) 化合物的分离

[0106] 通过选自 $C_{1-4}$烷醇、庚烷、二异丙醚、或其任何混合物的溶剂完全或部份地改变溶剂，从反应混合物中进一步分离出式 (IX) 化合物。溶剂的这种变化可通过完全或部份蒸馏或除去初始存在于反应混合物中的溶剂，然后加入选自 $C_{1-4}$烷醇、庚烷、二异丙醚、或其任何混合物的溶剂来实现。改变反应混合物的温度也有助于实现溶剂的这种变化。溶剂的这种变化可视需要反复多次和应用多种溶剂。

[0107] 任选地，可通过过滤和干燥进行式 (XI) 化合物的分离。也可通过用相同化合物的晶种引晶滤液或反应混合物促进式 (XI) 化合物的产生。

[0108] 步骤 (IX)->(X)

[0109] 本步骤涉及 (IX) 的苄基酯解离以获得式 (X) 化合物。应用上述相关步骤 (Va)->(VI) 中所述的相同方法。

[0110] 步骤 (X)->(XI)

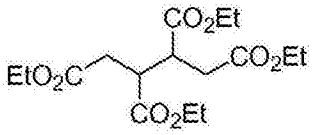
[0111] 应用上述相关步骤 (VI)->(VII) 中所述的相同方法，通过式 (X) 化合物与 NMHA 和酰胺形成剂的反应，可以制备式 (XI) 化合物。如上所述或通过在烃例如己烷、庚烷、或辛烷中如上所述再结晶，可以纯化式 (XI) 化合物。在一个实施方案中，将 (X) 和 NMHA 偶联，反应混合物例如用含水 HCl 酸化，并用烃例如甲苯萃取。除去烃溶剂，剩余物用庚烷再结晶。

## 实施例

[0112] 以下实施例旨在说明本发明而不是对其进行限制。

[0113] 实施例 1：式 (I) 化合物的制备

[0114]




(Ia)

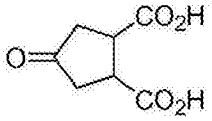
[0115] 向 1,2,3,4- 丁烷四羧酸 (0.99mol,234.16g) 于乙醇 (750ml) 和甲苯 (500ml) 的溶液中，以单份加入硫酸 (0.56mol ;30.05ml ;55.30g)。将混合物加热回流 4.5 小时。通过蒸馏除去溶剂直到内部温度达到 110℃。以单份加入甲苯 (500ml)，并将混合物加热回流，应用分水器 (Dean-Stark trap) 共沸除去水。在冷却至 80℃后，加入乙醇 (500ml)，并将混合物加热回流 16 小时。通过蒸馏除去溶剂直到内部温度达到 105℃。以单份加入甲苯 (500ml)，并将混合物加热回流 1 小时以共沸除去水。将混合物冷却至 22℃，加入 50ml 水，并将混合物搅拌几分钟。分离两液层，甲苯相用 50ml 水洗涤。将合并后的甲苯层用碳酸钠水溶液 (15％ w/w)(375.00ml) 洗涤。将甲苯相蒸发至干以产生黄色油，再将其在 50℃真空

干燥过夜以产生 315.7g(91％分离的产率）式 (Ia) 化合物的黄色油。

[0116] H-NMR(CDCl$_3$-400MHz), δ ppm 1.23-1.28(m,12H),2.38-2.43(m,2H),2.74-2.81(m,2H),3.28-3.31(m,2H),4.11-4.17(m,8H)。

[0117] IR(膜)2970,2940,2900,1730,1525,1500,1375,1340。

[0118]




反、外消旋的

(I)

[0119] 在 22 ℃，向 1,2,3,4- 丁烷四羧酸四乙基酯 (1.00mol ;346.38g) 的甲醇 (320.00ml) 溶液中，加入甲醇钠溶液 (30％，于甲醇中）(2.90mol ;522.23g)。将混合物在室温搅拌 16 小时。经 15 分钟滴加浓氯化氢 (3.49mol ;300.00mL ;348.90g) 和水 (16.65mol ;300.00ml ;300.g) 的溶液。在加入第二份氯化氢 (1.86mol ;160.00ml ;186.08g) 后，将混合物加热回流，并将溶剂蒸馏除去直到内部温度达到 100℃。将混合物加热回流 16 小时。然后将其冷却至 90℃。加入 1g 活性炭，让混合物在搅拌下进一步冷却至 50℃。经硅藻土将反应混合物滤出。将滤液 (900ml) 加到 2000ml 烧瓶中。大气压下蒸馏除去 400ml 溶剂。搅拌下，让混合物冷却至室温。将固体滤出，并用 100ml 水洗涤。将此物质在 50℃真空干燥，产生 156.6g(91％分离产率）的式 (I) 化合物的白色固体。

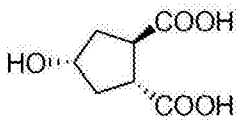
[0120] H-NMR(DMSO-d6-400MHz), δ ppm 2.32-2.38(m,2H),2.48-2.54(m,2H),3.20-3.27(m,2H),12.60(br s,2H)

[0121] C-NMR(DMSO-d6-100MHZ), δ ppm 40.70,43.17,174.27,213.45。

[0122] IR(膜)cm $^{1}$3450,3050,2900,1750,1720,1480,1280,1250,1220,1180,1150。

[0123] 实施例 2：式 (II) 化合物的制备

[0124]




外消旋的

(II)

[0125] 在氮气气氛下向 32.7g(0.19mol) 式 (I) 化合物于 237.5ml 水中的混悬液中，加入 1.0ml(0.019mol)50％ wt/wt NaOH 水溶液。将混合物温热至 60℃，加入 2.5g Rh/C(5％ wt/wt)。将反应烧瓶用氢气净化，并在氢气气氛下搅拌直至达到完全转化。然后，将温热的反应混合物经硅藻土过滤。滤饼用 10ml 水洗涤两次，将滤液加到 500ml 反应烧瓶中。然后，加入 60ml 4- 甲基 -2- 戊酮，经共沸蒸馏除去水直到内部温度达到 110℃。将混合物冷却至 50℃。加入 88ml 丙酮和 0.51ml 硫酸 (95％）。将混合物在 22℃搅拌 16 小时。将固体滤出，并用 10ml 丙酮洗涤两次。随后在 50℃真空将其干燥，产生 21.84g(66％分离产率）的式 (II) 化合物的白色固体。

[0126] H-NMR(D$_2$O-400MHz), δ ppm,1.80-1.86(m,1H),1.94-2.04(m,2H),2.33-2.40(m,1H),3.13(q,J = 8.5Hz,1H),3.30(q,J = 8.5Hz,1H),4.29-4.40(m,1H)。

[0127] C-NMR(D$_2$O-100MHZ), δ ppm,37.61,38.09,44.92,45.30,71.67,178.64,178.92。

[0128] 实施例 3：式 (III) 化合物的制备

[0129]




(III)

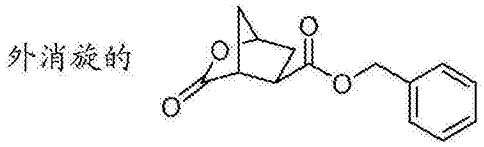
[0130] 向式(II)化合物(50g,0.29mol)于860ml THF中的混悬液中,加入三乙胺(42.02ml,0.30mol)。将混合物在室温搅拌直至所有固体物质完全溶解。然后,将反应混合物冷却至0～5℃。滴加氯甲酸乙酯(32.72g,0.30mol),将混合物在0～5℃再搅拌1小时。将反应温热至22℃,再搅拌5小时。接着将反应混合物经硅藻土过滤,用25ml THF洗涤固体。将滤液蒸发至干。向剩余物中,加入50ml乙酸乙酯,在22℃将混合物搅拌15分钟。将固体滤出,并用10ml冷乙酸乙酯洗涤,得到21.67g(48%分离产率)的式(III)化合物的白色固体。

[0131] H-NMR($CDCl_3$-400MHz),δppm,1.96(d,J＝10.8Hz,1H),2.27-2.29(m,3H),3.05(t,J＝6.8Hz,1H),3.23(s,1H),5.03(s,1H)。

[0132] C-NMR($CDCl_3$-100MHz)32.91,37.87,39.90,45.24,80.25,167.33,175.54。

[0133] 实施例4:式(IV)化合物的制备

[0134]




(IV)

[0135] 将600mg(3.84mmol)式(III)化合物(外消旋的)、0.418ml(4.03mmol)苯甲醇、23.5mg(0.19mmol)DMAP和810mg(4.23mmol)EDCI混悬于38ml乙酸乙酯中。在室温将混悬液搅拌过夜。接着加入38ml水,将形成的二相混合物在室温搅拌几分钟,然后倾析并丢弃水层。有机层经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到993mg几乎为无色油的粗制的式(IV)化合物。

[0136] 993mg粗制的式(IV)化合物通过硅胶快速色谱法用二异丙醚-己烷(3:1)为洗脱液纯化。得到834mg(88%分离产率)纯的式(IV)化合物的无色油。

[0137] 物理数据:GC-MS:m/z＝246(M+)。

[0138] H-NMR(600MHz,$CDCl_3$)δppm 1.94(d,J＝10.95Hz,1H)2.18(d,J＝10.95Hz,1H)2.22-2.27(m,2H)2.95-3.00(m,1H)3.17(s,1H)4.97(s,1H)5.18(s,2H)7.33-7.43(m,5H)。

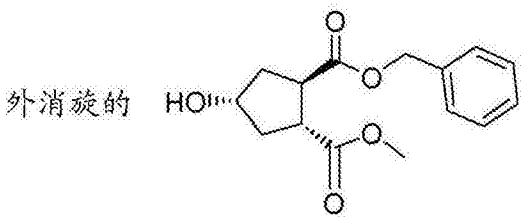
[0139] C-NMR(125MHZ,$CDCl_3$),δppm 33.31,38.01,39.77,45.81,67.31,80.43,128.27,128.58,128.72,135.33,172.37,176.27。

[0140] 将350g(1.79mol)式(II)化合物(外消旋的)和262.1ml(1.88mol)三乙胺混悬于5.37 1THF中。将混合物冷却至0～5℃,经1-2小时加入179.8ml(1.88mol)氯甲酸乙酯。将混合物在0～5℃搅拌2小时,然后在室温搅拌过夜。接着将反应混合物过滤,固体用179ml THF洗涤两次。从滤液中蒸发溶剂,向蒸馏剩余物中加入4.48 1乙酸乙酯。向形成的混合物中,加入194.6ml(1.88mol)苯甲醇、377.6g(1.97mol)EDCI和10.9g(89.5mol)DMAP。在室温将形成的混悬液搅拌过夜。接着加入1.79 1水,将两液层分离。有机层经硫

酸镁干燥，过滤并真空浓缩至干。得到435g(99％产率）粗制的式(IV)化合物的无色油。

[0141] 实施例5：式(V)化合物的制备

[0142]




(V)

[0143] 将600g(2.44mol)式(IV)化合物（外消旋的）溶于10l甲醇中。加入122g Amberlyst 15，将反应混合物在室温搅拌过夜。将Amberlyst 15滤出，真空浓缩滤液，得到638g(94％产率）粗制的式(V)化合物。

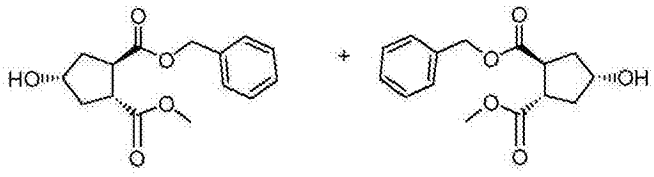
[0144] 将300g(1.22mol)式(IV)化合物（外消旋的）溶于6 l甲醇中，加入5ml(0.08mol)甲磺酸，并将反应混合物在室温搅拌直至原料消失（约2-3小时）。然后加入先前溶于0.9 l水中的90g碳酸钠，将混合物真空浓缩。剩余物分配在1.2 l乙酸乙酯和0.6 l水中。有机层经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。得到300g(89％产率）粗制的式(V)化合物的油。

[0145] 1.75g粗制的式(V)化合物通过硅胶HPLC纯化，得到0.55g纯的式(V)化合物。

[0146] GC-MS:m/z = 278(M+)。H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm 1.90-2.02(m,2H)2.07-2.17(m,1H)2.24(ddd,1H)3.14(s,1H)3.17-3.26(m,1H)3.47(q,1H)3.65(s,3H)4.32-4.39(m,1H)5.13(br.s.,2H)7.26-7.39(m,5H)。C-NMR(100MHz,$CDCl_3$) δ ppm 38.50,39.63,45.21,45.33,52.23,66.60,72.56,127.95,128.20,128.53,135.85,174.53,175.72。

[0147] 实施例6：式(Va)和(Vb)化合物的制备

[0148]



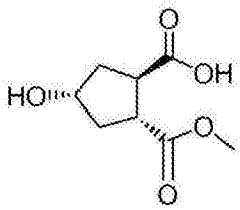

(Va) (Vb)

[0149] 将749g粗制的式(V)化合物（外消旋的）通过Chiralpak AD用庚烷/甲醇/乙醇(70:15:15)作为洗脱液洗脱，得到369g式(Va)化合物和57g式(Vb)化合物。

[0150] GC、GC-MS和NMR分析相同于纯化的式(V)化合物（外消旋的）。

[0151] 实施例7：式(VI)化合物的制备

[0152]



(VI)

[0153] 将 13.92g(50mmol) 式 (Va) 化合物和 2.66g(2.5mmol) 干的 10％ w/w Pd/C 混悬于 250ml THF 中，并将混悬液在氢气气氛下搅拌。将催化剂滤出，用数 ml THF 洗涤。真空浓缩滤液，得到 10.80g(114％粗产率）粗制的式 (VI) 化合物的油，其放置后固化。

[0154] LC-MS:m/z ＝ 189.1(M+H$^+$)。

[0155] H-NMR(400MHz,DMSO-$d_6$) δ ppm 1.65-1.73(m,1H)1.74-1.81(m,1H)1.83-1.92(m,1H)2.19(ddd,J ＝ 13.28,10.01,5.41Hz,1H)2.93-3.06(m,1H)3.13-3.25(m,1H)3.60(s,3H)4.08-4.22(m,1H)4.68(s,1H)12.27(s,1H)。

[0156] C-NMR(100MHz,DMSO-$d_6$) δ ppm 38.38,39.11,44.31,44.45,51.60,70.50,174.43,175.69。

[0157] 将 123.9g(445mmol) 式 (Va) 化合物和 4.74g(4.45mmol) 干的 10％ w/w Pd/C 混悬于 668ml THF 中。将混悬液在氢气气氛下搅拌。将催化剂滤出，用数 228ml THF 洗涤。真空浓缩滤液，将剩余物再混悬于 445ml 热庚烷中。让混悬液冷却至室温，过滤和干燥后，分离出 81.25g(97％产率）式 (VI) 化合物的白色结晶物。

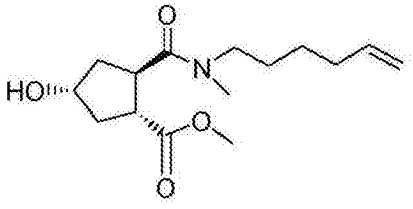
[0158] 将 11.13g(40mmol) 式 (Va) 化合物和 0.85g(0.8mmol) 干的 10％ w/w Pd/C 混悬于 60ml THF 中。将混悬液在氢气气氛下搅拌。将催化剂滤出，用 15ml THF 洗涤三次。真空浓缩滤液，将剩余物再混悬于 445ml 热乙酸乙酯。让混悬液冷却至室温，过滤和干燥后，分离出 5.12g(68％产率）式 (VI) 化合物的白色结晶物。

[0159] 将 20.87g(75mmol) 式 (Va) 化合物和 3.19g(0.75mmol) 湿的 5％ w/w Pd/C 混悬于 113ml THF 中。将混悬液在氢气气氛下充分搅拌过夜。将催化剂滤出，用 19ml THF 洗涤，从滤液中蒸馏出 75ml THF。然后，加入 38ml 甲苯，蒸馏出 63ml 溶剂。最后，加入 101ml MTBE。将几乎澄清的溶液用式 (VI) 化合物的晶体引晶。将混悬液冷却至 -5℃，并在 -5℃搅拌过夜。过滤和干燥后，分离出 9.29g(66％产率）式 (VI) 化合物的白色结晶物。

[0160] 将 6.47g(23.3mmol) 式 (Va) 化合物和 1.24g(1.16mmol) 干的 10％ w/w Pd/C 混悬于 23ml THF 中。将混悬液在氢气气氛下充分搅拌过夜。将催化剂滤出，用数 ml DMF 洗涤。滤液用 DMF 调节至体积为 50ml，将形成的溶液用于下一步骤（酰胺与 NMHA 偶合朝向式 (VII) 化合物的形成）。

[0161] 实施例 8：式 (VII) 化合物的制备

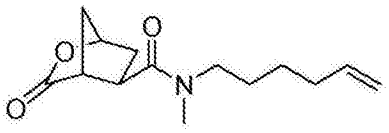
[0162]



(VII)

[0163] 将303mg(2.67mmol)NMHA、1.22ml(6.99mmol)Hunig氏碱和1.06g(2.79mmol)HATU加至式(VI)化合物的DMF(2.33mmol,于5ml中)溶液中。将混合物在室温搅拌2小时,然后真空除去DMF和其它挥发物。将剩余物再溶于MeTHF-水的混合物(各自5ml)中。加入1.5ml浓HCl,分离液层,水层用5ml MeTHF萃取。将有机层合并,经碳酸钾和硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩滤液。剩余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯为洗脱液纯化。得到373mg(44%产率)式(VII)化合物的浅黄色油。NMR和GC-MS分析显示以下化合物为杂质:

[0164]



[0165] GC-MS:m/z = 283(M+°)

[0166] H-NMR(600MHz,DMSO-$d_6$) δ ppm 1.23-1.31(m,1H)1.33-1.40(m,1H)1.40-1.48(m,1H)1.51-1.63(m,2H)1.66-1.76(m,1H)1.80-1.91(m,1H)2.02(q,J = 7.18Hz,1H)2.07(q,J = 7.18Hz,1H)2.15-2.24(m,1H)2.80 和 2.99(2s-旋转异构体,3H,)3.13-3.22(m,1H)3.25-3.33 和 3.33-3.41(2m-旋转异构体,2H)3.49(q,J = 8.43Hz,1H)3.57(s,3H)4.16(s,1H)4.71(t,1H)4.91-5.09(m,2H)5.73-5.87(m,1H)。

[0167] C-NMR(150MHz,DMSO-$d_6$) δ ppm(旋转异构体混合物)25.23 和 25.28,26.00 和 27.61,32.83 和 32.87,33.20 和 34.62,28.24 和 38.25,39.33 和 40.13,41.27 和 41.69,44.92 和 45.11,46.62,48.67,51.49,70.77 和 70.81,114.74 和 114.98,138.38 和 138.60,172.99 和 173.05,174.65 和 174.68。

[0168] 将9.41g(50mmol)式(VI)化合物、5.94g(52.5mmol)NMHA和10.54g(55mmol)EDCI混悬于89ml THF中。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入100ml MeTHF,将混合物连续用50ml水、50ml 0.5M HCl水溶液、50ml 0.5M NaOH水溶液和50ml水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。得到7.54g(53%产率)粗制的式(VII)化合物的黄色油。

[0169] 3.94g粗制的式(VII)化合物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯为洗脱液纯化,得到1.92g纯的式(VII)化合物。GC分析显示纯度>95%。

[0170] 将14.11g(75mmol)式(VI)化合物、8.91g(78.8mmol)NMHA和20.40g(82.3mmol)EEDQ溶于75ml THF。将反应混合物回流下搅拌过夜。加入1.27g(11.3mmol)NMHA和2.78g(11.3mmol)EEDQ,回流延长至过夜。蒸馏出63ml溶剂,加入75ml二甲苯、75ml水和13.5ml浓HCl。分离液层,有机层用37.5ml水洗涤,真空浓缩,得到22.47g(106%粗产率)粗制的式(VII)化合物的浅橙色油,将所得物用于下一步骤。LC分析显示主要杂质为部分残留二甲苯。

[0171] 将1.0g(5.3mmol)式(VI)化合物、和1.2g(5.8mmol)EDCI混悬于10ml二氯甲烷中。将混悬液在室温搅拌直至获得溶液(约15分钟)。然后,加入0.63g(5.6mmol)NMHA和6mg(0.05mmol)DMAP,将反应混合物在室温搅拌过夜。接着,加入10ml乙酸乙酯,将混合物用2M HCl水溶液然后用盐水洗涤。将有机层真空浓缩,得到0.94g(63%产率)粗制的式(VII)化合物的黄色油。NMR分析显示为干净的产物。

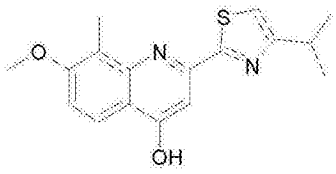
[0172] 将300mg(1.6mmol)式(VI)化合物和180mg(1.6mmol)NMHA溶于5ml乙腈。然后,加入0.6g(1.6mmol)HBTU和0.8ml(4.8mmol)DIPEA,将混合物在室温搅拌2小时。接着,加

入 20ml 乙酸乙酯，将混合物用 2M HCl 水溶液然后用盐水洗涤。将有机层真空浓缩。得到 1.07g(51％产率）粗制的式 (VII) 化合物的黄色油。

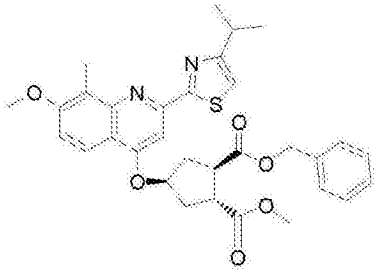
[0173] 将 40.0g(0.21mol) 式 (VI) 化合物、28g(0.24mol)NMHA 和 63g(0.26mol)EEDQ 溶于 400ml THF。将混合物回流下搅拌，直至反应完全，然后用 400ml MTBE 稀释，连续用 2x 100ml 1M HCl 水溶液、100ml 1M NaOH 水溶液和 50ml 盐水洗涤。将有机层真空浓缩，得到 80g 粗制的式 (VII) 化合物，将所得物用于下一步骤。

[0174] 实施例 9：式 (IX) 化合物的制备

[0175]



(VIII)



(IX)

[0176] 将 1.7g(5.6mmol) 式 (Va) 化合物溶于 25ml 甲苯。将溶液真空浓缩至干，以除去任何微量水或残留的醇溶剂。向剩余物中加入 1.57g(5mmol) 式 (VIII) 化合物、1.77g(6.75mmol) 三苯基膦和 25ml THF。将混合物冷却至 0℃，滴加 1.24ml(6.75mmol) 偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD)。将反应混合物在 0℃搅拌 4 小时，然后在室温搅拌过夜。加入 0.5ml(0.5mmol)1M NaOH 水溶液以破坏过量的 Mitsunobu 试剂。接着，将混合物真空浓缩至干，剩余物经硅胶用乙酸乙酯作为洗脱液洗脱。将预纯化的产品混悬于 10ml 沸腾甲醇中，将混悬液冷却至室温，室温下搅拌过夜，然后在 0℃搅拌 1 小时。在将混悬液过滤和干燥后，得到 2.05g(71％产率）纯的式 (IX) 化合物的白色粉末。

[0177] 物理数据 :mp:125.1℃ ;$[\alpha]^{D}$:-9.1° ;LC-MS:m/z ＝ 575($[M+H]^{+}$) ;

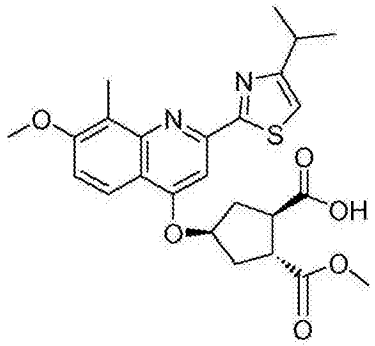
[0178] H-NMR(400MHz,DMSO-$d_6$) δ ppm 1.33(d,J ＝ 6.80Hz,6H)2.21-2.34(m,2H)2.41(dd,1H)2.58(s,3H)2.59-2.66(m,1H)3.14(hept,1H)3.38(ddd,1H)3.55(dt,J ＝ 10.58,7.93Hz,1H)3.64(s,3H)3.95(s,3H)4.98 和 5.06(AB,J ＝ 12.34Hz,2H)5.37(s,1H)7.14-7.19(m,2H)7.22-7.28(m,3H)7.38(d,J ＝ 9.32Hz,1H)7.45(d,J ＝ 3.78Hz,2H)7.88(d,J ＝ 9.32Hz,1H) ;

[0179] C-NMR(100MHz,DMSO-$d_6$) δ ppm 9.77,22.30,30.40,35.10,35.93,44.66,45.02,51.90,56.08,66.00,78.70,95.35,112.83,115.50,116.07,120.07,120.25,127.60,127.91,128.25,135.80,147.86,151.17,157.96,160.31,164.27,168.64,173.12,173.86。

[0180] 将 20.75g(74.5mmol) 式 (Va) 化合物、26.25g(71mmol) 式 (VIII) 化合物和 28g(110mmol) 三苯基膦溶于 391ml 甲苯。蒸馏出 50ml 甲苯，以除去任何微量水或残留的醇溶剂。将混合物冷却至 0℃，滴加 21.58g(110mmol)DIAD。将反应混合物在 0℃搅拌 2 小时。加入 7.1ml 水以破坏过量的 Mitsunobu 试剂。将混合物在室温搅拌 10 分钟，然后将 Mitsunobu 副产品滤出，用 25ml 甲苯洗涤。滤液和洗涤层在真空浓缩，将热油性剩余物用 355ml 甲醇小时。将混合物冷却至 0℃，然后在 0℃搅拌过夜。在将混悬液过滤和干燥后，得到 30.6g(75％产率）式 (IX) 化合物的白色粉末。

[0181] 实施例 10：式 (X) 化合物的制备

[0182]



(X)

[0183] 将 1.50g(2.61mmol) 式 (IX) 化合物和 1.25ml(7.83mmol) 三乙基硅烷溶于 2.6ml THF。加入 29.3mg(0.13mmol) 醋酸钯，将混合物回流下搅拌过夜。将混合物冷却至室温。然后，加入 150mg Norit A Supra、150mg 硅藻土 (dicalite) 和 0.2ml 1N HCl 水溶液，将混合物回流 2-3 小时。将混合物趁热过滤，将滤液真空浓缩至干。将剩余物混悬于 2ml 沸腾甲醇中。将混悬液冷却至 0℃，将搅拌 1-2 小时。在过滤和干燥后，得到 800mg(63％产率 ) 式 (X) 化合物的白色粉末。

[0184] 物理数据 :mp:161.3℃ ;LC-MS:m/z ＝ 483([M-H] ) ;

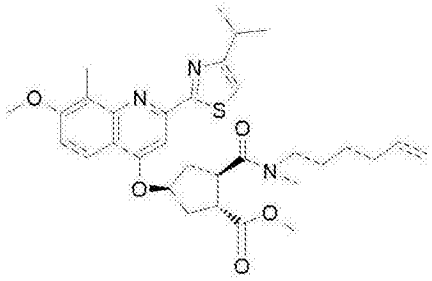
[0185] H-NMR(400MHz,DMSO-$d_6$) δ ppm 1.34(d,J ＝ 7.05Hz,6H)2.19-2.30(m,2H)2.38(dd,J ＝ 13.85,7.81Hz,1H)2.58(s,3H)2.60(ddd,J ＝ 9.88,4.85,4.66Hz,1H)3.15(hept,1H)3.23(ddd,1H)3.49(ddd,J ＝ 10.70,7.93,7.81Hz,1H)3.67(s,3H)3.96(s,3H)5.34(s,1H)7.40(d,J ＝ 9.32Hz,1H)7.44(d,J ＝ 0.76Hz,1H)7.46(s,1H)7.96(d,J ＝ 9.06Hz,1H)12.47(s,1H) ;

[0186] C-NMR(100MHz,DMSO-$d_6$) δ ppm 9.77,22.30,30.40,35.35,36.06,44.57,45.09,51.84,56.05,78.72,95.30,112.77,115.44,116.12,120.07,120.36,147.83,151.18,157.94,160.42,164.25,168.65,174.11,174.74。

[0187] 将 4.48g(7.79mmol) 式 (IX) 化合物、3.74ml(23.37mmol) 三乙基硅烷和 87mg(0.39mmol) 醋酸钯溶于 8ml MeTHF。将混合物回流下搅拌过夜。将混合物冷却至 60℃。加入 220mg Norit A Supra、220mg 硅藻土、0.52ml 水和 0.6ml 浓 HCl，将混合物回流 1-2 小时。将混合物冷却至 50-55℃，过滤，将固体用 8ml MeTHF 洗涤。将滤液和洗涤液合并，所形成的溶液 (15.4g 溶液 -25％ w/w 式 (X) 化合物 ) 用于下一步骤。

[0188] 实施例 11：式 (XI) 化合物的制备

[0189]



(XI)

[0190] 向式(VII)化合物的甲苯溶液(34.58mmol式(VII)化合物,184.86g溶液)中,加入11.49g(34.58mmol)式(VIII)化合物和9.52g(36.30mmol)三苯基膦。蒸馏出64ml溶剂以除去微量水和/或醇,然后将混合物冷却至0℃,加入7.2ml(36.30mmol)DIAD。将混合物在0℃搅拌2小时。分析后,在0℃再加入三苯基膦(0.9g,3.46mmol)和DIAD(0.68ml,3.46mmol),将混合物在0℃再搅拌1小时,然后搅拌下使其温热至室温15小时。然后将混合物冷却并在0℃再搅拌1-2小时,其后将沉淀析出的固体物质滤出,用17ml甲苯清洗(固体主要含有三苯基氧化磷,18g湿重)。从滤液中蒸馏出140ml溶剂,加入103.7ml正丁醇。继续蒸馏,蒸馏出88ml溶剂,然后将混合物冷却至80℃,加入103.7ml异丙醇和1.73g硅藻土。将混合物趁热过滤。将滤液冷却至30℃,用式(XI)化合物引晶,冷却并搅拌56小时。将混合物过滤,滤饼用10.4ml冷异丙醇洗涤,产品在70℃真空干燥。产量:15.00 g(71%)。

[0191] 物理数据:mp:130.7℃;[α]D:-12.6° ;LC-MS:m/z = 580([M+H]+).

[0192] H-NMR(400MHz,DMSO-d6,旋转异构体混合物)δppm 1.19(m,2H-一种旋转异构体)1.34(d,J = 6.80Hz,6H)1.36-1.43(m,4H-一种旋转异构体)1.46-1.61(m,2H-一种旋转异构体)1.76-1.87(m,1H)1.92(q,J = 6.80Hz,2H-一种旋转异构体)和2.07(q,J = 6.88Hz,2H-一种旋转异构体)2.20-2.40(m,2H)2.58(s,3H)2.71-2.78(m,1H)2.79(s,3H-一种旋转异构体)和2.98(s,3H-一种旋转异构体)3.14(hept,J = 6.75Hz,1H)3.21-3.52(m,4H)3.62(s,3H)3.62-3.70(m,1H)3.96(s,3H)4.86(dd,J = 10.20,0.88Hz,1H-一种旋转异构体)4.92(dd,J = 18.13,1.51Hz,1H-一种旋转异构体)4.96(dd,J = 11.08,1.00Hz,1 H-一种旋转异构体)5.03(dd,J = 17.12,1.51Hz,1H-一种旋转异构体)5.33(s,1H)5.68(ddt,J = 17.12,10.32,6.74Hz,1H-一种旋转异构体)和5.81(ddt,J = 17.00,10.20,6.68Hz,1H-一种旋转异构体)7.40-7.48(m,3H)8.03(d,J = 8.81Hz,1H-一种旋转异构体)and 8.04(d,J = 9.06Hz,1H-一种旋转异构体)

[0193] C-NMR(100MHz,DMSO-d6,旋转异构体混合物)δppm 9.77,22.26,22.80,25.14,25.23,25.90,27.56,30.40,32.75,32.86,33.12,34.61,35.68,35.73,36.21,36.76,42.20,42.61,44.92,45.19,46.67,48.58,51.62,51.65,56.06,78.23,78.30,95.35,95.39,112.77,112.86,114.61,114.89,115.47,116.13,116.17,119.99,120.03,120.50,120.56,138.41,138.49,147.83,147.85,151.19,151.20,157.98,158.00,160.55,160.58,164.22,168.64,168.67,171.93,173.95,174.10。

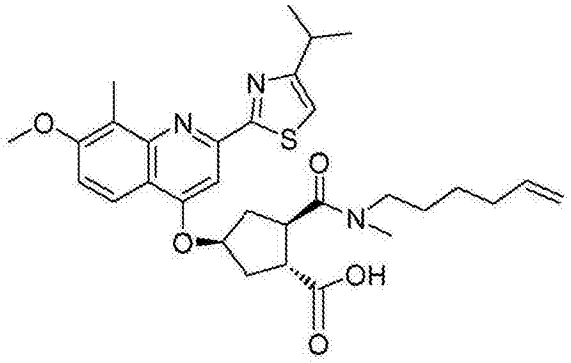
[0194] 将730mg(1.51mmol)式(X)化合物和213mg(1.88mmol)NMHA溶于混合物THF-MeTHF(3ml+3ml)中。将混合物加热至50℃。然后,加入465mg(1.88mmol)EEDQ,将混合物在50℃搅拌过夜。加入43mg(0.38mmol)NMHA和93mg(0.38mmol)EEDQ,将混合物在50℃

搅拌 2 天。将混合物真空浓缩，然后再溶于 3ml MeTHF，连续用 6ml 1N HCl 水溶液、3ml 水和 1.5ml 盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥。将固体滤出，真空浓缩滤液至干。得到 0.95g 粗制的式 (XI) 化合物的灰白色固体。将粗制固体再混悬于 6ml 沸腾庚烷中。将混悬液冷却至室温，在室温下再搅拌过夜。过滤和干燥后，得到 710mg(81％产率）纯的式 (XI) 化合物的白色粉末。

[0195] 将 1.23g(10.9mmol)NMHA 和 2.69g(10.9mmol)EEDQ 加到 15.4g 的 25％ w/w 式 (X) 化合物的 MeTHF 溶液中 (7.8mmol 式 (X) 化合物）。将混合物在 50℃搅拌过夜，然后冷却至室温。然后加入 28ml 水、3.1ml 浓 HCl 和 10ml 甲苯，分离所形成的液层，有机层用 16ml 水洗涤。有机层用 2.38g 碱性铝、1.94g 硅藻土和 1.01g Norit A Supra 处理，过滤。真空浓缩滤液，将剩余物混悬于 51ml 庚烷中。将混悬液在室温下再搅拌过夜。任何在 0℃搅拌 2 小时。过滤和干燥后，得到 2.25g(50％产率）式 (XI) 化合物

[0196] 实施例 12：式 (XII) 化合物的制备

[0197]



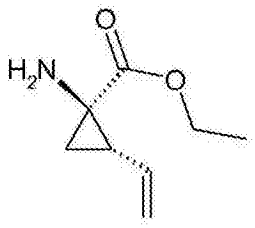
(XII)

[0198] 将 600mg(1.03mmol) 式 (XI) 化合物溶于 4.1ml THF，然后加入先前溶于 1ml 水中的 45.6mg(1.1mmol)LiOH.$H_2O$。将形成的混合物在室温搅拌 2-3 小时。LC 和 LC-MS 分析显示式 (XI) 化合物几乎完全转化为式 (XII) 化合物。将所得的该溶液用于下一步骤。

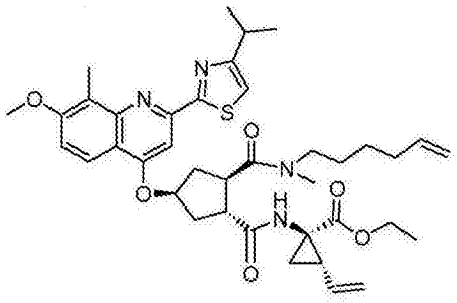
[0199] 物理数据 :LC-MS:m/z ＝ 564([M-H] )。

[0200] 实施例 13：式 (XIV) 化合物的制备

[0201]



(XIII)



(XIV)

[0202] 向于 THF- 水 (4.1ml+1ml) 中的 1.03mmol 式 (XII) 化合物的 Li- 盐溶液中，加入 1.14mmol 式 (XIII) 化合物和 294mg(1.19mmol)EEDQ。将混合物在室温搅拌过夜。然后加入 2.1ml 甲苯和 1.55ml 1N HCl 水溶液。分离两液层，将有机层连续用 0.52ml 水、1.55ml 1N NaOH 水溶液、0.52ml 水、和 0.52ml 盐水洗涤。有机层然后经硫酸钠干燥。将固体滤出，

真空浓缩滤液至干。得到698mg(96％产率）粗制的式(XIV)化合物，为玻璃状的化合物。NMR和LC分析显示纯度>90％。

[0203] 物理数据:LC-MS:m/z = 703([M+H]$^+$)。

[0204] H-NMR(400MHz,DMSO-$d_6$-旋转异构体混合物）δppm 0.87(t,J = 7.30Hz,1H)1.06-1.19(m,3H)1.19-1.31(m,2H)1.33(d,J = 6.80Hz,6H)1.35-1.45(m,2H)1.46-1.66(m,2H)1.84-2.00(m,2H)2.00-2.18(m,3H)2.25-2.36(m,1H)2.58(s,3H)2.64-2.77(m,1H)2.80(s,3H-一种旋转异构体)3.00(s,3H-一种旋转异构体)3.08-3.30(m,2H)3.34-3.52(m,3H)3.97(s,3H)3.98-4.12(m,2H)4.82-5.13(m,3H)5.18-5.37(m,2H)5.55-5.86(m,2H)7.39-7.50(m,3H)8.06(t,J = 8.94Hz,1H)8.59(s,1H-一种旋转异构体)8.73(s,1H-一种旋转异构体)。

[0205] C-NMR(100MHz,DMSO-$d_6$-旋转异构体的混合物）δppm 9.79,13.80,13.96,13.99,14.12,14.53,18.59,22.21,22.30,25.25,25.32,26.02,27.64,30.40,32.07,32.14,32.81,33.19,34.64,34.68,36.31,36.76,36.95,36.98,42.28,46.01,46.43,46.74,48.74,56.10,60.33,60.51,60.59,78.73,78.80,95.34,95.38,112.67,112.76,114.67,114.88,115.47,116.20,116.23,117.34,120.03,120.05,120.59,120.62,134.13,134.18,138.41,138.49,147.85,151.22,157.98,158.0,160.75,164.25,168.66,168.69,169.82,169.85,172.48,172.51,173.66,173.83。