



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107001221 B

(45) 授权公告日 2021.05.25

(21) 申请号 201580066416.6

C07C 51/41 (2006.01)

(22) 申请日 2015.09.28

C07C 41/48 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07C 43/315 (2006.01)

申请公布号 CN 107001221 A

C07C 67/14 (2006.01)

(43) 申请公布日 2017.08.01

C07C 69/76 (2006.01)

C07C 67/29 (2006.01)

(续)

(30) 优先权数据

(56) 对比文件

P1400475 2014.10.08 HU

US 2014275616 A1, 2014.09.18

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 102952157 A, 2013.03.06

2017.06.06

US 2009163738 A1, 2009.06.25

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2012009816 A1, 2012.01.26

PCT/HU2015/000065 2015.09.28

WO 2013174848 A2, 2013.11.28

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2009158010 A1, 2009.12.30

W02016/055819 EN 2016.04.14

CN 103261142 A, 2013.08.21

(73) 专利权人 奇诺因药物和化学工厂私人有限公司

EP 2674413 A1, 2013.12.18

地址 匈牙利布达佩斯

WO 2012088607 A1, 2012.07.05

(72) 发明人 I·尤哈斯 I·浩特巴基

CN 102015613 A, 2011.04.13

T·阿尔特萨奇 I·拉斯洛菲

CN 1283184 A, 2001.02.07

(续)

SORBERA L A ET AL. UT-15 TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION TREATMENT OF PERIPHERAL VASCULAR DISEASE.《DRUGS OF THE FUTURE》.2001,第26卷(第4期),

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494 代理人 封新琴

Robert M. Moriarty等.The

(51) Int.Cl.

Intramolecular Asymmetric Pauson-Khand

C07C 49/84 (2006.01)

Cyclization as a Novel and General

C07C 45/30 (2006.01)

Stereoselective Route to Benzindene

C07C 45/65 (2006.01)

Prostacyclins: Synthesis of UT-15

C07C 49/755 (2006.01)

(Treprostinil).《J. Org. Chem.》.2004,第69卷

C07C 51/09 (2006.01)

审查员 臧丽红

C07C 59/72 (2006.01)

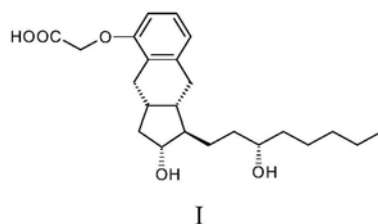
权利要求书14页 说明书54页 附图9页

(54) 发明名称

用于制备曲前列尼尔的方法

(57) 摘要

本发明提供了一种用于制备式(I)的曲前列尼尔及其盐的新方法,其在环系统的建造的过程中使用若干种新的中间体。



[接上页]

(72) 发明人 A·纳吉尼伯尔克

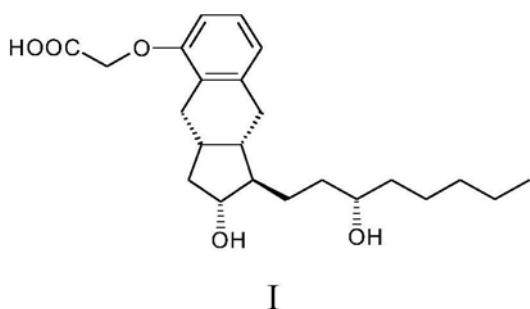
I·罗苏姆博斯基 G·豪沃希

Z·卡多斯 P·波兹德兰托斯

(51) Int.Cl.

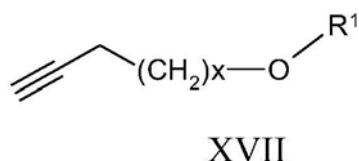
C07C 67/293 (2006.01)

1. 用于制备式I的曲前列尼尔及其与碱的盐无水物以及盐的一水合物和多水合物的方法，



其特征在于，

使通式XVII的化合物



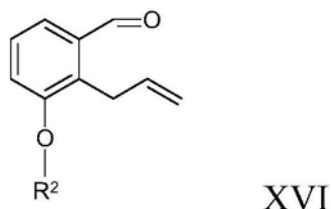
-其中在该式中

R¹表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-基团，

前提条件是R¹保护基必须是在R²和R⁴的存在下可选择性地移除的，

x表示0或2，

和通式XVI的化合物



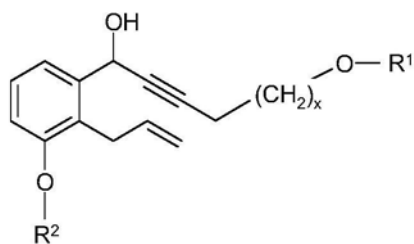
-其中在该式中

R²表示-(CH₂)_nY，其中

Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、-OR⁵或-COOR⁵基团，其中

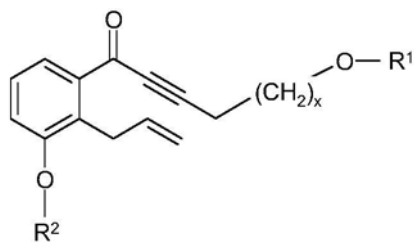
R⁵表示C₁₋₄烷基-、四氢吡喃基-、三(C₁₋₄)烷基甲硅烷基-或(C₁₋₄)烷基-二(C₆₋₁₀)芳基甲硅烷基-基团并且n表示1、2、3、4

a1.) 在格氏试剂的存在下反应，并且将所得到的通式XV的化合物



-其中在该式中x、R¹和R²具有如上面所定义的含义-氧化，

将所得到的通式XIV的化合物



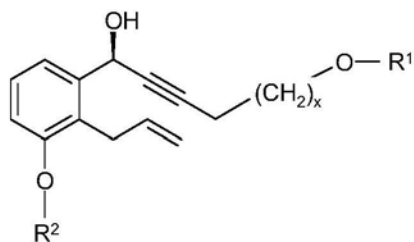
XIV

-其中在该式中 x 、 R^1 和 R^2 具有如上面所定义的含义-

选择性地还原,或

a2.) 在手性碱和锌盐的存在下反应,和

将步骤a1.) 或a2.) 中获得的通式XIII的化合物



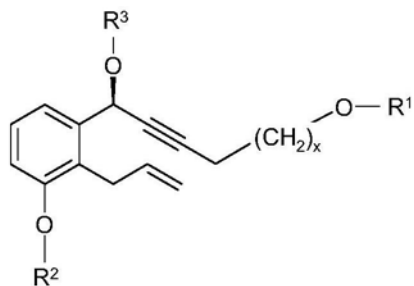
XIII

-其中在该式中 x 、 R^1 和 R^2 具有如上面所定义的含义-

与适合于引入基团 R^3 的化合物反应

-其中 R^3 表示含有硅原子的保护基-、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团-,

b.) 使所得到的通式XII的化合物

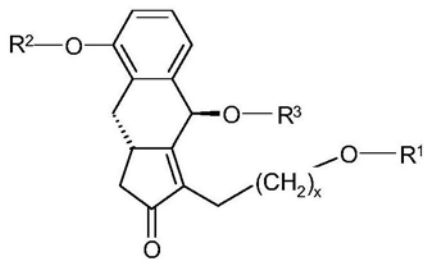


XII

-其中在该式中 x 、 R^1 、 R^2 和 R^3 具有如上面所定义的含义-

经历分子内环化,

c.) 将所得到的通式XI的化合物

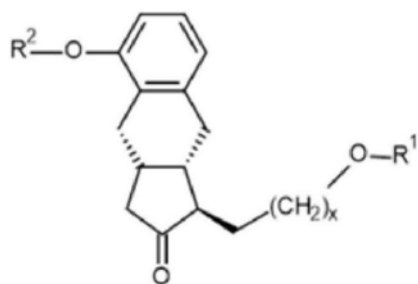


XI

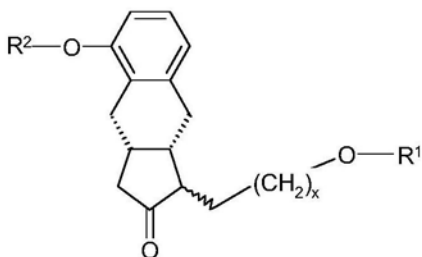
-其中在该式中 x 、 R^1 、 R^2 和 R^3 具有如上面所定义的含义-

催化氢化,并且在其中 $x=0$ 的情况下,将其异构化,

d.) 将所得到的通式Xa.或Xb.的化合物



Xa.

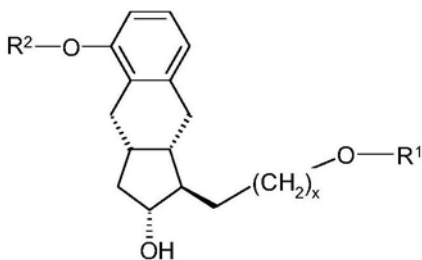


Xb.

-其中在该式中 R^1 、 R^2 具有如上面所定义的含义,并且在式Xa.的化合物中 $x=0$,在式Xb.的化合物中 $x=2$,

还原,

e.) 将所得到的通式IX的化合物



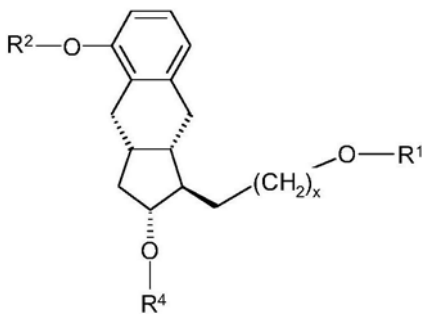
IX

-其中在该式中 x 、 R^1 和 R^2 具有如上面所定义的含义-

与适合于引入基团 R^4 的化合物反应

-其中 R^4 表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团,前提条件是 R^4 必须是在 R^2 的存在下可选择性地移除的,并且 R^1 必须是在 R^4 的存在下可选择性地移除的,

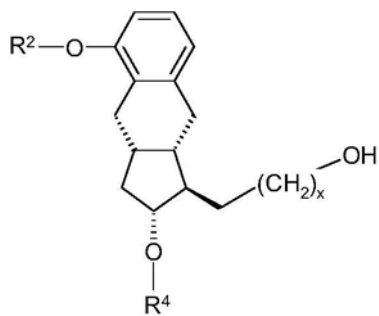
f.) 在酸性介质中从所得到的通式VIII的化合物



VIII

-其中在该式中 x 、 R^1 、 R^2 和 R^4 具有如上面所定义的含义-
裂解 R^1 保护基,

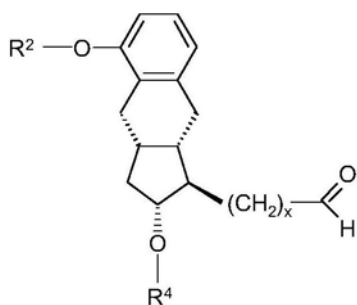
g.) 将所得到的通式VII的化合物



VII

-其中在该式中 x 、 R^2 和 R^4 具有如上面所定义的含义-
氧化,

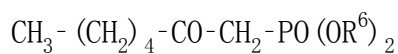
h.) 将所得到的通式VI的化合物



VI

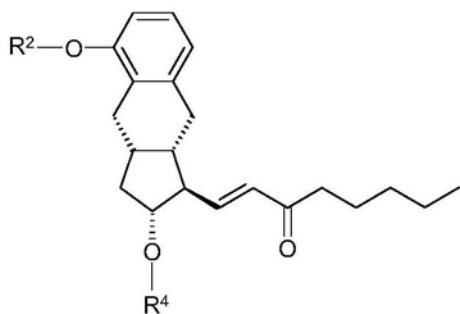
-其中在该式中 x 、 R^2 和 R^4 具有如上面所定义的含义-

h1.) 在其中 x 表示0的情况下,与以下通式化合物在Wittig反应中反应



-其中 R^6 表示 C_{1-4} 烷基-或苯基-基团-,和

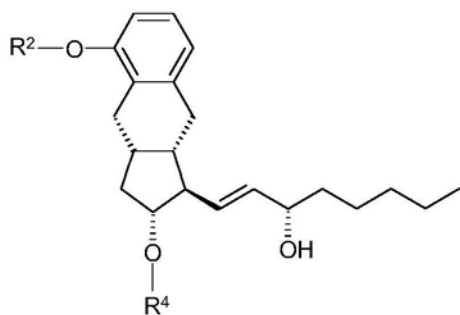
将所得到的通式V的化合物



V

-其中在该式中 R^2 和 R^4 具有如上面所定义的含义-
选择性地还原,和

将所得到的通式IVa.的化合物的 R^4

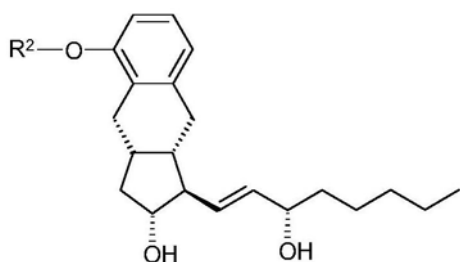


IVa.

-其中在该式中 R^2 和 R^4 具有如上面所定义的含义-

R^4 移除,和

将所得到的通式III的化合物



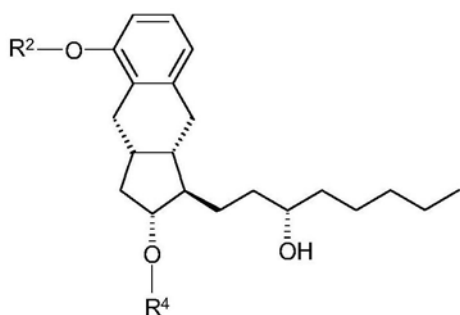
III

-其中在该式中 R^2 具有如上面所定义的含义-

氢化,或

h2.) 在其中x表示2的情况下,在手性催化剂的存在下与有机金属试剂反应,和

将所得到的通式IVb.的化合物的 R^4

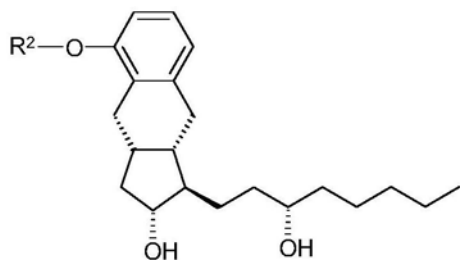


IVb.

-其中在该式中 R^2 和 R^4 具有如上面所定义的含义-

R^4 移除,

i) 将步骤h1.) 或h2.) 中获得的通式II的化合物



II

-其中在该式中 R^2 具有如上面所定义的含义-

通过已知方法转化为式I的曲前列尼尔,并且如果需要的话,转化为其与碱的盐。

2. 如权利要求1中定义的方法,其特征在于,作为 R^1 保护基,应用甲氧基甲基-、甲氧基乙

氧基甲基-或四氢吡喃基-基团;作为 R^2 保护基,应用甲基基团;作为 R^3 保护基,应用含有硅原子的保护基;作为 R^4 ,应用对苯基苯甲酰基基团。

3.如权利要求2中定义的方法,其特征在于,作为 R^3 保护基,应用叔丁基二甲基甲硅烷基基团。

4.如权利要求1中定义的方法,其特征在于,作为格氏试剂,应用甲基-、乙基-、丙基-、丁基-、环己基-溴化镁。

5.如权利要求4中定义的方法,其特征在于,作为格氏试剂,应用甲基溴化镁。

6.如权利要求1中定义的方法,其特征在于,式XV的化合物的氧化用氯铬酸吡啶鎓进行。

7.如权利要求1中定义的方法,其特征在于,式XV的化合物的氧化通过Swern氧化进行。

8.如权利要求1中定义的方法,其特征在于,还原在手性氧氮硼杂环戊烷催化剂的存在下用硼烷化合物进行。

9.如权利要求8中定义的方法,其特征在于,作为硼烷化合物,应用硼烷-二甲基硫醚络合物、儿茶酚硼烷或硼烷-二乙基苯胺络合物。

10.如权利要求9中定义的方法,其特征在于,作为硼烷化合物,应用硼烷-二甲基硫醚络合物。

11.如权利要求1中定义的方法,其特征在于,作为手性碱,应用手性氨基醇或二胺。

12.如权利要求11中定义的方法,其特征在于,作为手性碱,应用(+)-N-甲基麻黄碱。

13.如权利要求1中定义的方法,其特征在于,作为锌盐,应用三氟甲磺酸锌。

14.如权利要求1中定义的方法,其特征在于,分子内环化通过Pauson-Khand环化方法进行。

15.如权利要求14中定义的方法,其特征在于,Pauson-Khand环化通过使用八羰基二钴进行。

16.如权利要求15中定义的方法,其特征在于,八羰基二钴以等摩尔量或小于等摩尔量或大于等摩尔量应用。

17.如权利要求14中定义的方法,其特征在于,反应在一氧化碳气氛下进行。

18.如权利要求14中定义的方法,其特征在于,反应在乙酸乙酯中进行。

19.如权利要求1中定义的方法,其特征在于,对于式XI.的化合物的氢化,作为催化剂,应用Pd/C或氧化铂催化剂。

20.如权利要求19中定义的方法,其特征在于,对于式XI.的化合物的氢化,作为催化剂,应用Pd/C催化剂。

21.如权利要求1中定义的方法,其特征在于,式X的化合物的还原用二异丁基氢化铝、氢化铝锂、异丙醇铝或硼氢化钠进行。

22.如权利要求1中定义的方法,其特征在于,式X的化合物的还原用硼氢化钠进行。

23.如权利要求1中定义的方法,其特征在于,作为适合于引入基团 R^4 的化合物,应用对苯基苯甲酰氯。

24.如权利要求1中定义的方法,其特征在于,含有硅原子的 R^1 保护基是苯基二甲基甲硅烷基-、三乙基甲硅烷基-、三异丙基甲硅烷基-、叔丁基二甲基甲硅烷基-或叔丁基二苯基甲硅烷基-基团。

25. 如权利要求1中定义的方法,其特征在于,式VII的化合物的氧化在Swern条件下进行,或用TEMPO进行,或在Pfitzner-Moffat条件下进行。

26. 根据权利要求1的方法,其特征在于,式V.的化合物的还原在氧氮硼杂环戊烷催化剂的存在下用硼烷化合物进行。

27. 如权利要求26中定义的方法,其特征在于,作为硼烷化合物,应用儿茶酚硼烷、硼烷-二乙基苯胺络合物、硼烷-二甲基硫醚络合物。

28. 如权利要求27中定义的方法,其特征在于,作为硼烷化合物,应用硼烷-二甲基硫醚络合物。

29. 如权利要求1中定义的方法,其特征在于,作为有机金属试剂,应用二戊基锌或戊基溴化镁。

30. 如权利要求1中定义的方法,其特征在于,作为手性催化剂,应用(2S)-3-外-(吗啉代)异冰片。

31. 根据权利要求1的方法,其特征在于,通式III.的化合物的氢化在催化剂的存在下进行。

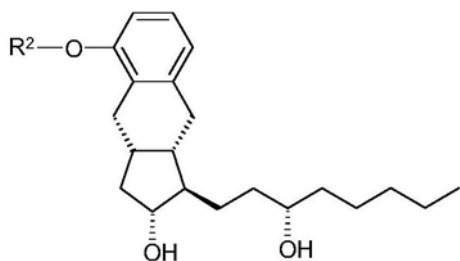
32. 根据权利要求31的方法,其特征在于,应用的催化剂是氧化铂催化剂、Pd/C催化剂。

33. 根据权利要求32的方法,其特征在于,应用的催化剂是Pd/C催化剂。

34. 根据权利要求1的方法,其特征在于, R^4 表示包含硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团,所述包含硅原子的保护基为苯基二甲基甲硅烷基-、三乙基甲硅烷基-、三异丙基甲硅烷基-、叔丁基二甲基甲硅烷基-或叔丁基二苯基甲硅烷基-基团,前提条件是 R^4 必须是在 R^2 的存在下可选择性地移除的,并且 R^1 必须是在 R^4 的存在下可选择性地移除的。

35. 根据权利要求1的方法,其特征在于, R^4 的裂解通过在碱的存在下的甲醇解进行。

36. 根据权利要求1的方法,其特征在于,通式II的化合物的 R^2 基团的移除在卤化铝的存在下用十二烷基硫醇进行



II

-其中在该式中

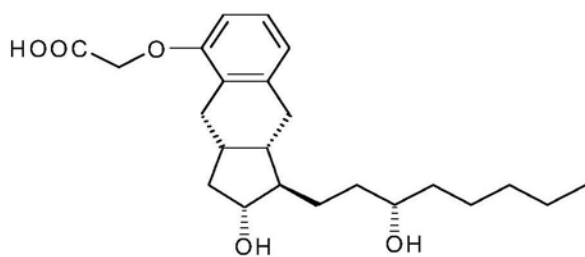
R^2 表示 $-(CH_2)_nY$,其中

Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中

R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三(C_{1-4})烷基甲硅烷基-或(C_{1-4})烷基-二(C_{6-10})芳基甲硅烷基-基团,和

n表示1、2、3、4。

37. 用于制备式I的曲前列尼尔的钠盐一水合物的方法



I

其特征在于,将曲前列尼尔溶解于 C_{1-5} 直链或支链醇中,加入含钠阳离子的无机或有机碱,搅动反应混合物,在盐形成后,将溶液过滤并浓缩,然后加入用水饱和的叔丁基甲基醚,并结晶、过滤并干燥曲前列尼尔盐。

38. 如权利要求37中定义的方法,其特征在于,作为 C_{1-5} 直链或支链醇,应用乙醇。

39. 如权利要求37中定义的方法,其特征在于,作为碱,应用碳酸钠一水合物、碳酸氢钠、甲醇钠。

40. 如权利要求37中定义的方法,其特征在于,作为碱,应用碳酸钠水合物。

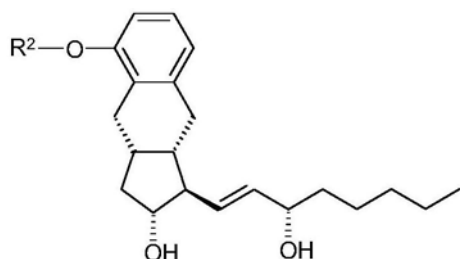
41. 如权利要求37中定义的方法,其特征在于,将反应混合物在惰性气氛中搅动直到盐形成进行。

42. 如权利要求37中定义的方法,其特征在于,在 $50^{\circ}\text{C} - (-40^{\circ}\text{C})$ 的温度进行结晶。

43. 如权利要求42中定义的方法,其特征在于,在室温进行结晶。

44. 如权利要求37中定义的方法,其特征在于,在 $20-50^{\circ}\text{C}$ 的温度在真空中干燥晶体。

45. 通式III的化合物



III

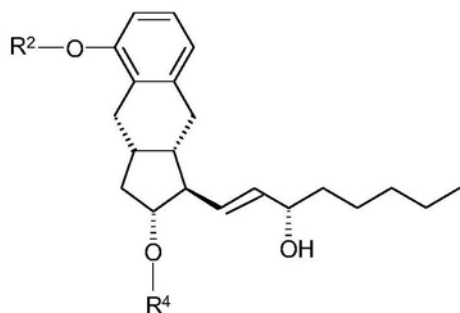
-其中在该式中

R^2 表示 $-(CH_2)_nY$,其中

Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中

R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三(C_{1-4})烷基甲硅烷基-或(C_{1-4})烷基-二(C_{6-10})芳基甲硅烷基-基团并且n表示1、2、3、4,前提条件是 $-COOR^5$ 中的 R^5 不能表示 C_{1-4} 烷基。

46. 通式IV的化合物



IV

-其中在该式中

R^2 表示 $-(CH_2)_n Y$,其中

Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中

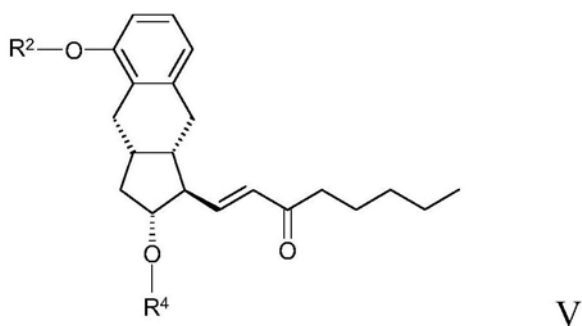
R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲硅烷基-基团,n表示1、2、3、4,

R^4 表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团,前提条件是 R^4 必须是在 R^2 的存在下可选择性地移除的,和

虚线表示单键或双键,

前提条件是排除2-((1R,2R,3aS,9aS)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-2-(叔丁基二甲基硅氧烷基)-1-((S,E)-3-羟基辛-1-烯基)-1H-环戊二烯并[b]萘-5-基氧基)乙酸甲酯。

47.通式V的化合物



-其中在该式中

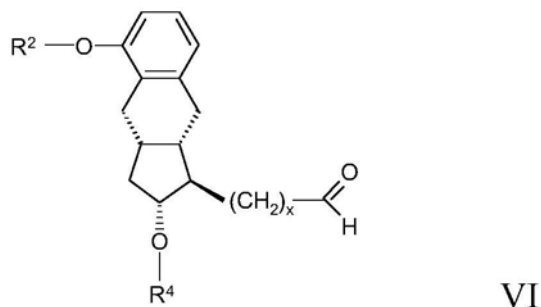
R^2 表示 $-(CH_2)_n Y$,其中

Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中

R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲硅烷基-基团,n表示1、2、3、4,和

R^4 表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团,前提条件是 R^4 必须是在 R^2 的存在下可选择性地移除的。

48.通式VI的化合物



-其中在该式中

R^2 表示 $-(CH_2)_n Y$,其中

Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中

R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲

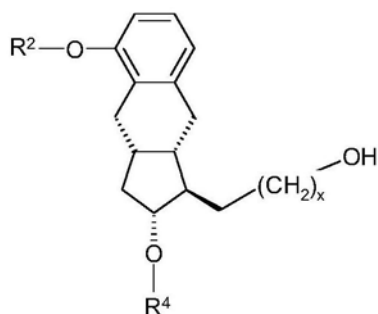
硅烷基-基团,

n表示1、2、3、4,

R^4 表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团,前提条件是 R^4 必须是在 R^2 的存在下可选择性地移除的,和

x表示0或2。

49.通式VII的化合物



VII

-其中在该式中

R^2 表示 $-(CH_2)_n Y$,其中

Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中

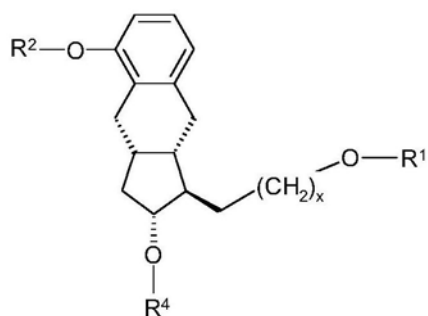
R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲硅烷基-基团,

n表示1、2、3、4,

R^4 表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团,前提条件是 R^4 必须是在 R^2 的存在下可选择性地移除的,和

x表示0或2。

50.通式VIII的化合物



VIII

-其中在该式中

R^1 表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-基团,前提条件是 R^1 保护基必须是在 R^2 和 R^4 的存在下可选择性地移除的,

R^2 表示 $-(CH_2)_n Y$,其中

Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中

R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲

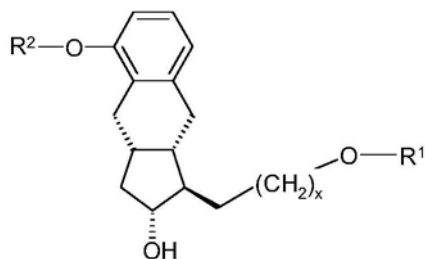
硅烷基-基团,

n 表示1、2、3、4,

R^4 表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团,前提条件是 R^4 必须是在 R^2 的存在下可选择性地移除的,和

x 表示0或2。

51.通式IX的化合物



IX

-其中在该式中

R^1 表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-基团,前提条件是 R^1 保护基必须是在 R^2 的存在下可选择性地移除的,

R^2 表示 $-(CH_2)_n Y$,其中

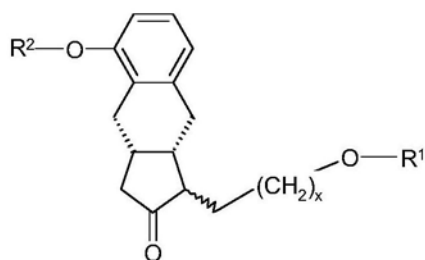
Y 表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中

R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲硅烷基-基团,

n 表示1、2、3、4,和

x 表示0或2。

52.通式X的化合物



X

-其中在该式中

R^1 表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-基团,前提条件是 R^1 保护基必须是在 R^2 的存在下可选择性地移除的,

R^2 表示 $-(CH_2)_n Y$,其中

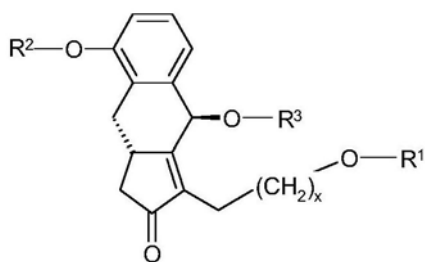
Y 表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中

R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲硅烷基-基团,

n 表示1、2、3、4,和

x表示0或2。

53.通式XI的化合物



XI

-其中在该式中

R¹表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-基团,前提条件是R¹保护基必须是在R²的存在下可选择性地移除的,

R²表示-(CH₂)_nY,其中

Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、-OR⁵或-COOR⁵基团,其中

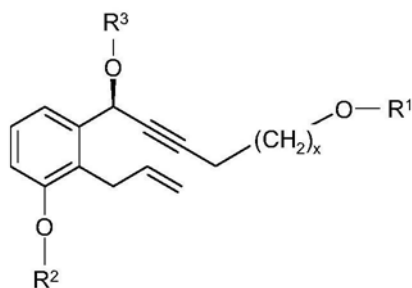
R⁵表示C₁-₄烷基-、四氢吡喃基-、三(C₁-₄)烷基甲硅烷基-或(C₁-₄)烷基-二(C₆-₁₀)芳基甲硅烷基-基团,

n表示1、2、3、4,

R³表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或C₁-₁₃酰基-基团,和

x表示0或2。

54.通式XII的化合物



XII

-其中在该式中

R¹表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-基团,前提条件是R¹保护基必须是在R²的存在下可选择性地移除的,

R²表示-(CH₂)_nY,其中

Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、-OR⁵或-COOR⁵基团,其中

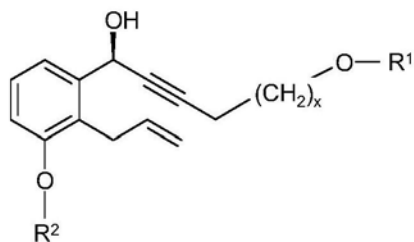
R⁵表示C₁-₄烷基-、四氢吡喃基-、三(C₁-₄)烷基甲硅烷基-或(C₁-₄)烷基-二(C₆-₁₀)芳基甲硅烷基-基团,

n表示1、2、3、4,

R³表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或C₁-₁₃酰基-基团,和

x表示0或2。

55.通式XIII的化合物



XIII

-其中在该式中

R¹表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-基团,前提条件是R¹保护基必须是在R²的存在下可选择性地移除的,

R²表示-(CH₂)_nY,其中

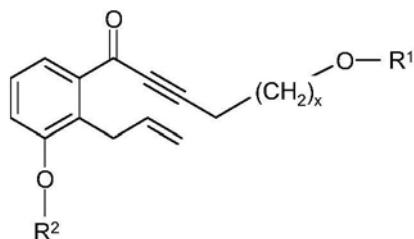
Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、-OR⁵或-COOR⁵基团,其中

R⁵表示C₁₋₄烷基-、四氢吡喃基-、三(C₁₋₄)烷基甲硅烷基-或(C₁₋₄)烷基-二(C₆₋₁₀)芳基甲硅烷基-基团,

n表示1、2、3、4,和

x表示0或2。

56.通式XIV的化合物



XIV

-其中在该式中

R¹表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-基团,前提条件是R¹保护基必须是在R²的存在下可选择性地移除的,

R²表示-(CH₂)_nY,其中

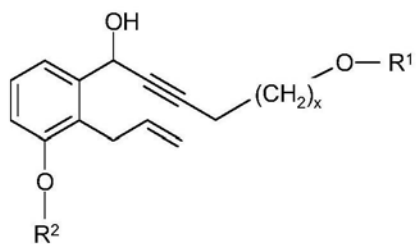
Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、-OR⁵或-COOR⁵基团,其中

R⁵表示C₁₋₄烷基-、四氢吡喃基-、三(C₁₋₄)烷基甲硅烷基-或(C₁₋₄)烷基-二(C₆₋₁₀)芳基甲硅烷基-基团,

n表示1、2、3、4,和

x表示0或2。

57.通式XV的化合物



XV

-其中在该式中

R^1 表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-基团,前提条件是 R^1 保护基必须是在 R^2 的存在下可选择性地移除的,

R^2 表示 $-(CH_2)_nY$, 其中

Y 表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团, 其中

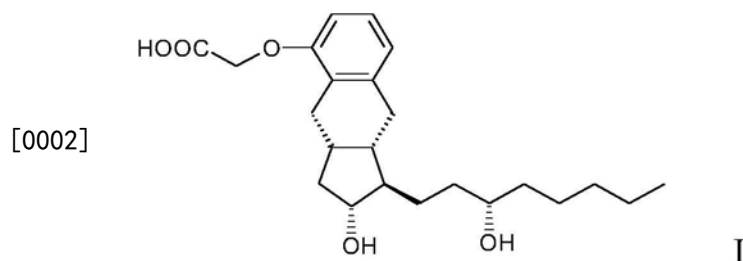
R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲硅烷基-基团,

n 表示1、2、3、4, 和

x 表示0或2。

用于制备曲前列尼尔的方法

[0001] 本发明涉及式I的曲前列尼尔(treprostinil)及其与碱的无定形形式(amorph)、无水物(anhydrate)、一水合物(monohydrate)和多水合物(polyhydrate)盐的制备,涉及通式III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV和XV的曲前列尼尔中间体并涉及其制备。



[0003] 曲前列尼尔是一种具有血小板聚集抑制和舒血管活性的合成的前列环素衍生物，其可以皮下、静脉内、吸入或口服形式施用。

[0004] 其治疗领域为肺动脉高压(Pulmonary Arterial Hypertension,PAH)的治疗(Drugs,2012,72 (18) 2351-2363)。

[0005] 对于曲前列尼尔的苯并茛结构部分的构建而言,若干方法是已知的。迄今为止描述的合成路线的概述已经公开在Drugs of the Future,2001,26 (4) 364-374中。

[0006] 比较这些合成路线,描述在专利说明书W099/21830 A1中的Pauson-Khand环化似乎是有用于构建环系统最有效的方法。

[0007] 根据专利说明书WO 99/21830 A1 (US 6441245 B1) 中描述的实施例,通过方案1中概述的反应路线合成苯并茛关键中间体。

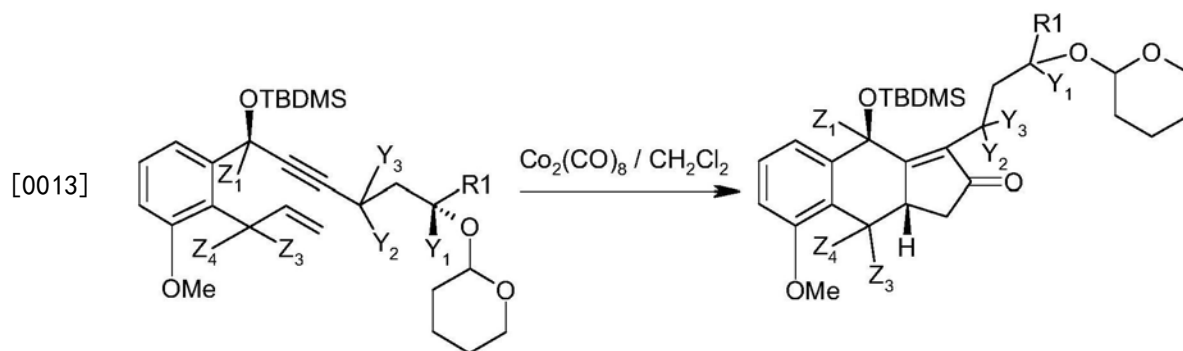
[0008] 方案1在描述部分的末端,实施例之前进行了展示。

[0009] 然后通过如在描述部分的末端, 实施例之前展示的方案2中所示的已知化学反应将关键中间体转化成曲前列尼尔。

[0010] 在专利说明书WO 2009/158010 A1中,公开了氘化的曲前列尼尔衍生物的制备。

[0011] 闭环通过Pauson-Khand环化进行。在该案例中,具有三键的链也由至少7个碳原子构成。由Pauson-Khand环化生成的分子已经含有曲前列尼尔侧链(方案3)。

[0012] 方案3



[0014] -其中Z(1,3,4)'和Y(1,2,3)'表示氢或氘

[0015] -其中R1' 是任选含有1个或多个氘的苯基。

[0016] 专利说明书W0 2011/153363 A1和W0 99/21830 A1中所述的方法之间的区别如下:

[0017] 含有三键的侧链与醛的偶联是在手性催化剂((+)-N-甲基麻黄碱)的存在下进行,以在一个步骤中获得手性醇而不形成外消旋醇的方式进行。以该方式,去除了一个氧化步骤和立体选择性还原。

[0018] 已经降低了八羰基二钴的量(仅使用了2-15mol%而不是等摩尔比)并且闭环是在一氧化碳压力下进行。

[0019] 全合成方案呈现在描述部分的末端,实施例之前的方案4中。

[0020] 专利说明书W0 2012/009816 A1中描述的合成也使用了Pauson-Khand环化来形成苯并茛环。该合成中的新颖性在于酚羟基被对甲氧基苄基(PMB)保护基保护。

[0021] 在该案例中,具有三键的侧链也含有至少7个碳原子。

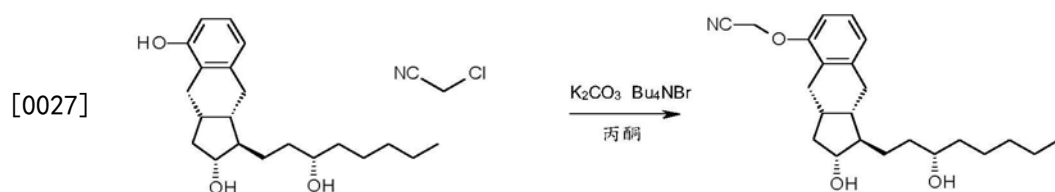
[0022] 由Pauson-Khand环化形成的分子将已经含有曲前列尼尔侧链。

[0023] 全合成方案呈现在描述部分的末端,实施例之前的方案5中。

[0024] 曲前列尼尔盐的合成在专利说明书W0 2009/078965 (PCT/US2008/013686) (United Therapeutics) 中详细地给出。其描述了结晶性二乙醇胺盐的制备。

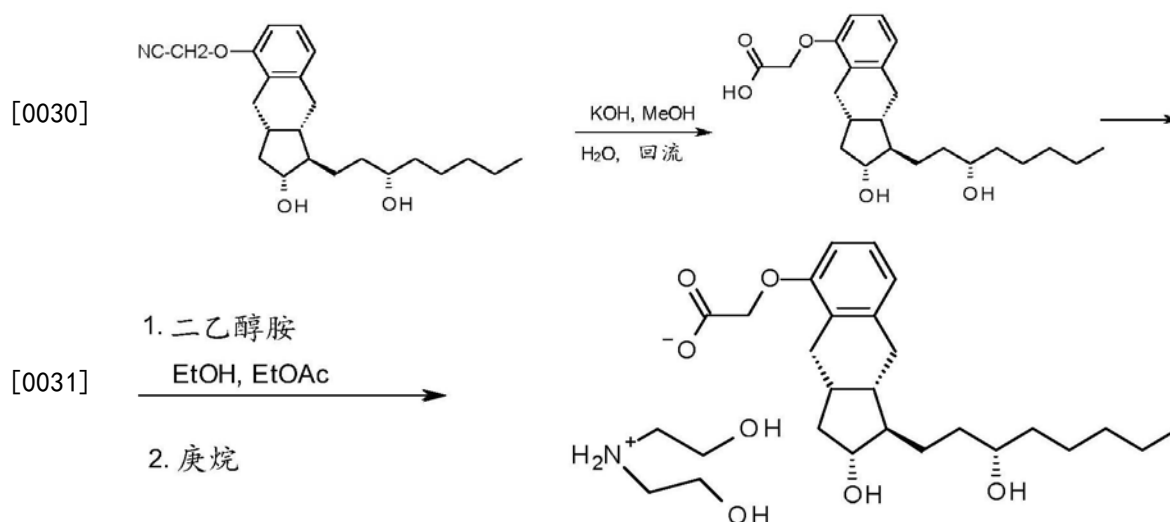
[0025] 根据该方法,经由苯并茛结构的芳族羟基的烷基化获得苯并茛腈。(方案6)

[0026] 方案6



[0028] 所述苯并茛腈被水解成曲前列尼尔,并且在未经分离的情况下转化成结晶性二乙醇胺盐。(方案7)

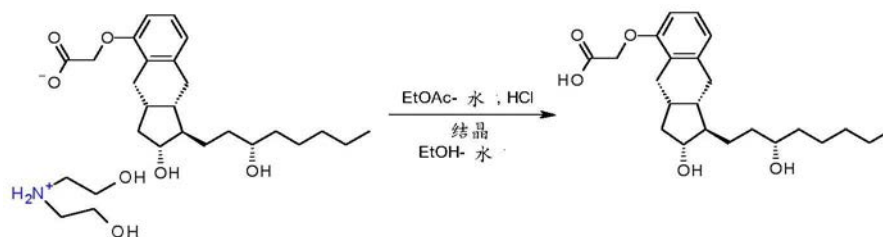
[0029] 方案7



[0032] 通过用酸处理从曲前列尼尔二乙醇胺盐释放曲前列尼尔。(方案8)

[0033] 方案8

[0034]



[0035] 在分离各相之后,蒸发乙酸乙酯相,将残余物用含水乙醇结晶,经过滤收集并干燥。

[0036] 通过二乙醇胺盐纯化是如此有效的,以至于无需通过色谱法纯化苯并茛茀衍生物。

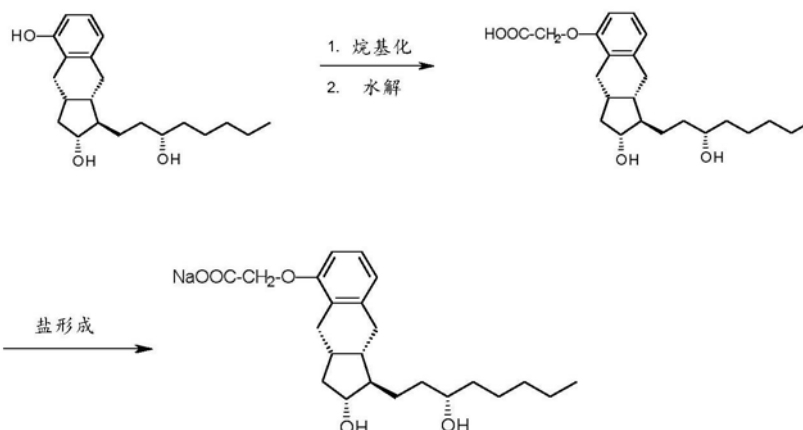
[0037] 可以用各种碱将高纯度曲前列尼尔转化成期望的高纯度盐。

[0038] 钠盐形成的详细描述描述于专利说明书W0 2012/088607中。

[0039] 根据该说明书,将苯并茛茀衍生物用溴乙酸甲酯烷基化,并通过使用氢氧化钾在甲醇-水溶剂混合物中的溶液将所得曲前列尼尔甲酯未经纯化地水解成曲前列尼尔。

[0040] 然后将反应混合物用盐酸酸化,滤出析出的白色固体,用甲醇-水混合物洗涤,真空干燥并转化成钠盐。(方案9)

[0041] 方案9

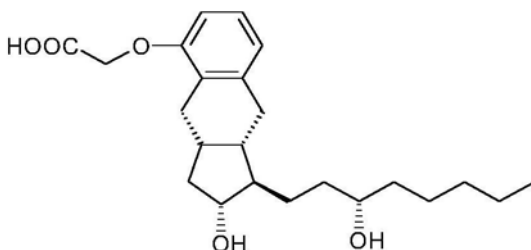


[0042]

[0043] 我们的目的是详述一种方法,其中下部链中的手性中心仅在合成的末尾才构造出来,并且该方法是稳健的 (robust) 并且具有良好的可扩展性 (wellscalable)。

[0044] 本发明的主题是一种用于制备式I的曲前列尼尔及其与碱的无定形形式、无水物盐以及其一水合物和多水合物的方法

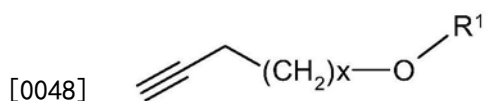
[0045]



I

[0046] 其特征在于,

[0047] a.) 通式XVII的化合物



XVII

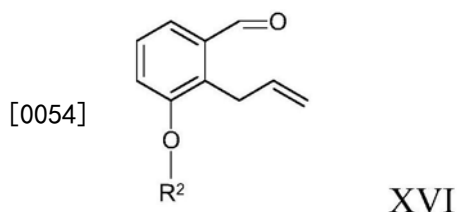
[0049] -其中在该式中

[0050] R^1 表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-基团-

[0051] 前提条件是 R^1 保护基必须可选择性地从 R^2 和 R^4 移除,且

[0052] x 表示0或2-

[0053] 和通式XVI的化合物



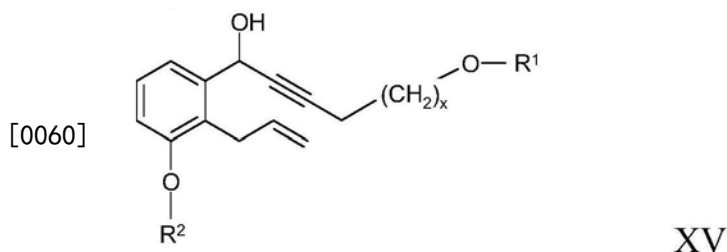
[0055] -其中在该式中

[0056] R^2 表示 $-(CH_2)_nY$,其中

[0057] Y 表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中

[0058] R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲硅烷基-基团并且 n 表示1、2、3、4-

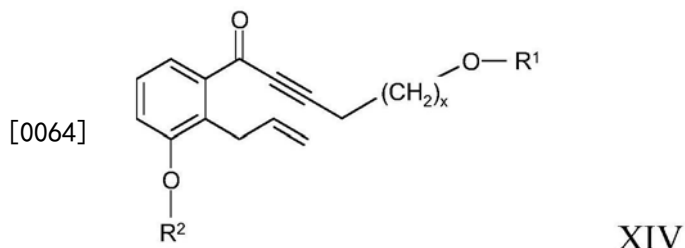
[0059] a1.) 在格氏试剂的存在下反应,并且将所得到的通式XV的化合物



[0061] -其中在该式中 x 、 R^1 和 R^2 的含义如上面所定义-

[0062] 氧化,和

[0063] 将所得到的通式XIV的化合物



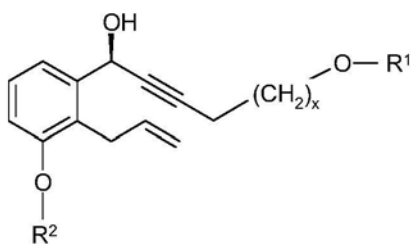
[0065] -其中在该式中 x 、 R^1 和 R^2 的含义如上面所定义-

[0066] 选择性地还原,或

[0067] a2.) 在手性碱和锌盐的存在下反应,和

[0068] 将步骤a1.)或a2.)中获得的通式XIII的化合物

[0069]

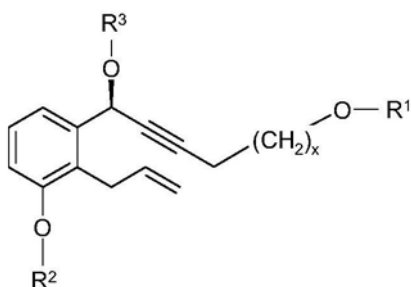


XIII

[0070] -其中在该式中 x 、 R^1 和 R^2 的含义如上面所定义-[0071] 与适合于引入基团 R^3 的化合物反应[0072] -其中 R^3 表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团-

[0073] b.) 使所得到的通式XII的化合物

[0074]



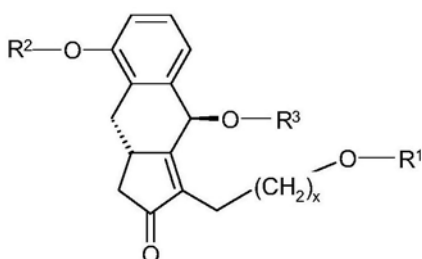
XII

[0075] -其中在该式中 x 、 R^1 、 R^2 和 R^3 的含义如上面所定义-

[0076] 经历分子内环化,

[0077] c.) 将所得到的通式XI的化合物

[0078]

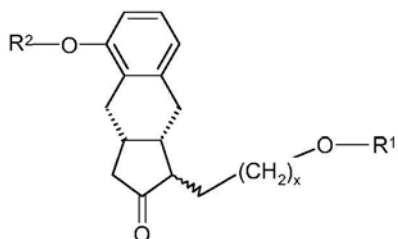


XI

[0079] -其中在该式中 x 、 R^1 、 R^2 和 R^3 的含义如上面所定义-[0080] 催化氢化,并且在其中 $x=0$ 的情况下,将其异构化,

[0081] d.) 将所得到的通式X的化合物

[0082]



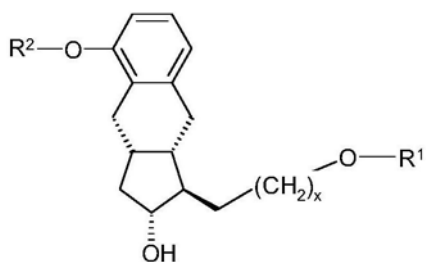
X

[0083] -其中在该式中 x 、 R^1 、 R^2 的含义如上面所定义-,

[0084] 还原,

[0085] e.) 将所得到的通式IX的化合物

[0086]



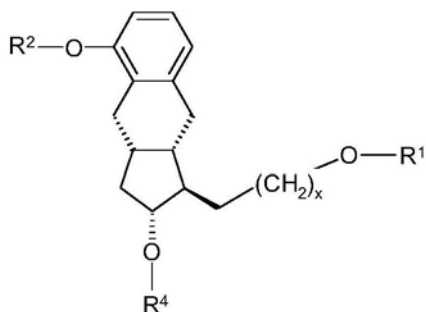
IX

[0087] -其中在该式中 x 、 R^1 和 R^2 的含义如上面所定义-[0088] 与适合于引入基团 R^4 的化合物反应

[0089] -其中 R^4 表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团,前提条件是 R^4 保护基必须可选择性地从 R^2 移除,并且 R^1 必须可选择性地从 R^4 移除,

[0090] f.) 在酸性介质中从所得到的通式VIII的化合物

[0091]

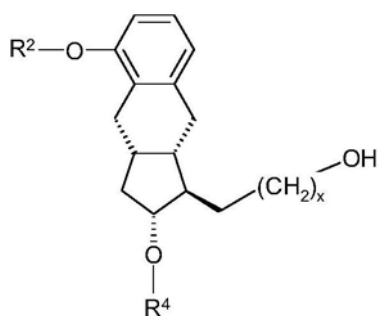


VIII

[0092] -其中在该式中 x 、 R^1 、 R^2 和 R^4 的含义如上面所定义-[0093] 裂解 R^1 保护基,

[0094] g) 将所得到的通式VII的化合物

[0095]



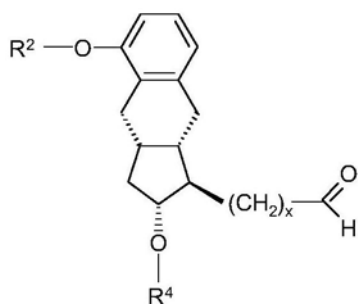
VII

[0096] -其中在该式中 x 、 R^2 和 R^4 的含义如上面所定义-

[0097] 氧化,

[0098] h.) 将所得到的通式VI的化合物

[0099]

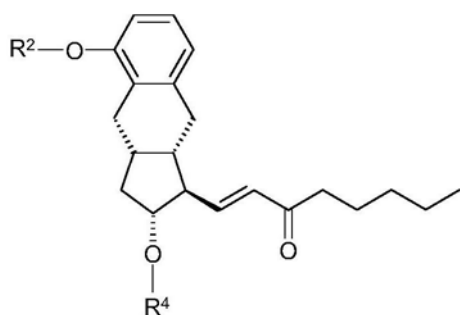


VI

[0100] -其中在该式中 x 、 R^2 和 R^4 的含义如上面所定义-[0101] h1.) 在其中 x 表示0的情况下,与以下通式化合物在Wittig反应中反应[0102] $CH_3-(CH_2)_4-CO-CH_2-PO(OR^6)_2$ [0103] -其中在该式中 R^6 表示 C_{1-4} 烷基-或苯基-基团-,和

[0104] 将所得到的通式V的化合物

[0105]



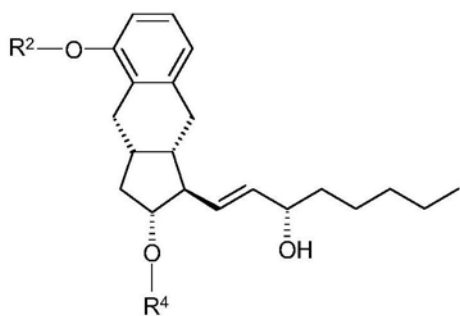
V

[0106] -其中在该式中 R^2 和 R^4 的含义如上面所定义-

[0107] 选择性地还原,

[0108] 将所得到的通式IVa.的化合物的保护基

[0109]

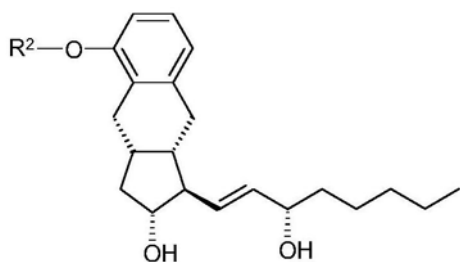


IVa.

[0110] -其中在该式中 R^2 和 R^4 的含义如上面所定义-[0111] R^4 移除,

[0112] 将所得到的通式III.的化合物

[0113]



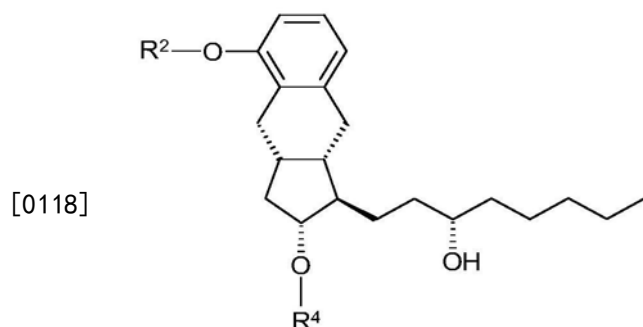
III

[0114] -其中在该式中 R^2 的含义如上面所定义-

[0115] 氢化,或

[0116] h2.) 在其中x表示2的情况下,在手性催化剂的存在下与有机金属试剂反应,和

[0117] 将所得到的通式IVb.的化合物的保护基 R^4

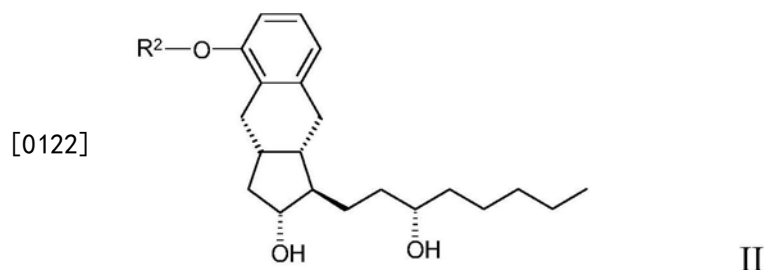


IVb.

[0119] -其中在该式中 R^2 和 R^4 的含义如上面所定义-

[0120] R^4 移除,

[0121] i) 将步骤h1.) 或h2.) 中获得的通式II.的化合物

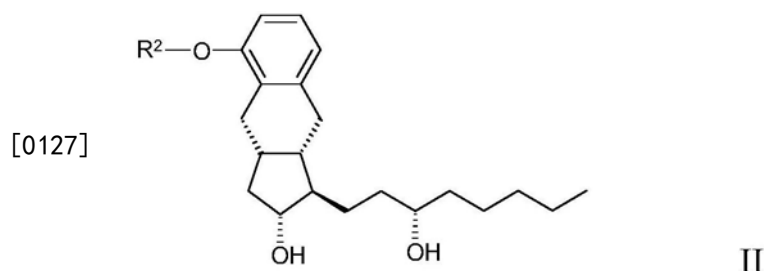


[0123] -其中在该式中 R^2 的含义如上面所定义-

[0124] 通过已知方法转化为式I的曲前列尼尔,并且如果需要的话,转化为其与碱的无定形形式、无水物、一水合物和多水合物盐。

[0125] 作为 R^1 保护基,可优选应用甲氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-或四氢吡喃基-基团;作为 R^2 保护基,可应用甲基基团;作为 R^3 保护基,可应用含有硅原子的保护基,优选叔丁基二甲基甲硅烷基基团;作为 R^4 保护基,可应用对苯基苯甲酰基基团。

[0126] 本发明还涉及通式II的光学活性化合物的制备



[0128] -其中在该式中

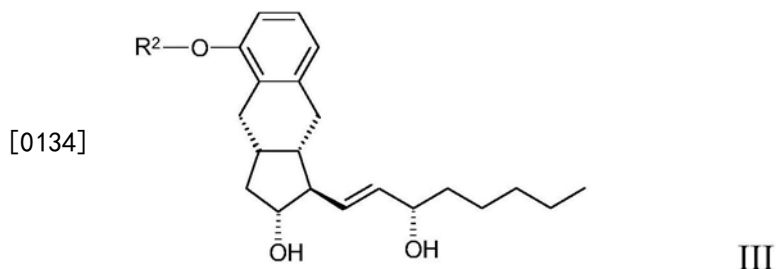
[0129] R^2 表示 $-(CH_2)_n Y$,其中

[0130] Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中

[0131] R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲硅烷基-基团,和

[0132] n表示1、2、3、4。

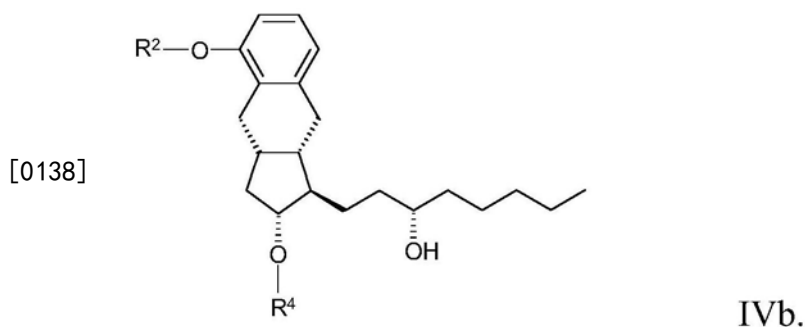
[0133] 根据本发明,可如此制备通式II.的化合物,使得通式III的化合物



[0135] -其中在该式中R²的含义如上面所定义-

[0136] 被氢化,或

[0137] 通式IVb.的化合物的R⁴保护基



[0139] -其中在该式中R²的含义如上面所定义,和

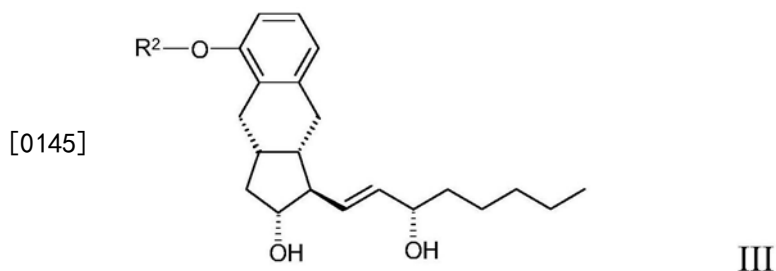
[0140] R⁴表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或C₁-₁₃酰基-基团,前提条件是R⁴保护基必须可选择性地从R²移除-

[0141] 被移除。

[0142] 通式III的化合物的氢化在催化剂的存在下进行。

[0143] 作为催化剂,可应用氧化铂、Pd/C催化剂,优选Pd/C催化剂。

[0144] 通式III的化合物



[0146] 是新颖的

[0147] -其中在该式中

[0148] R²表示-(CH₂)ₙY,其中

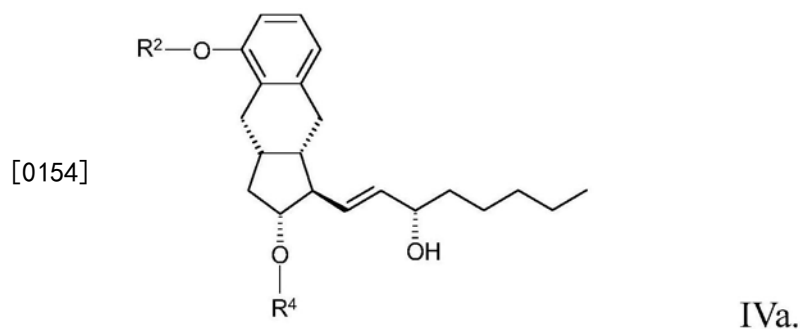
[0149] Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、-OR⁵或-COOR⁵基团,其中

[0150] R⁵表示C₁-₄烷基-、四氢吡喃基-、三(C₁-₄)烷基甲硅烷基-或(C₁-₄)烷基-二(C₆-₁₀)芳基甲硅烷基-基团,和

[0151] n表示1、2、3、4-,

[0152] 前提条件是 $-\text{COOR}^5$ 中的 R^5 不能表示 C_{1-4} 烷基。

[0153] 可如此制备通式III的化合物,使得通式IVa.的化合物的 R^4 保护基



[0155] -其中在该式中

[0156] R^2 具有上面所定义的含义,和

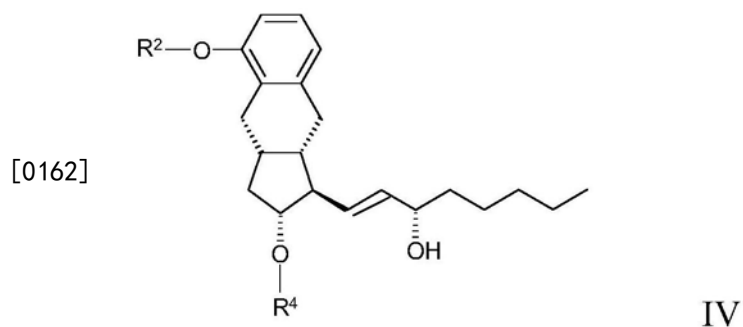
[0157] R^4 表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团,前提条件是 R^4 保护基必须可选择性地从 R^2 移除-

[0158] R^4 被移除。

[0159] 含有硅原子的 R^4 保护基优选苯基二甲基甲硅烷基-、三乙基甲硅烷基-、三异丙基甲硅烷基-、叔丁基二甲基甲硅烷基-或叔丁基二苯基甲硅烷基-基团。

[0160] R^4 保护基的移除通过在碱的存在下的甲醇解进行。

[0161] 通式IV的化合物



[0163] -其中在该式中

[0164] R^2 表示 $-(\text{CH}_2)_n\text{Y}$,其中

[0165] Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-\text{OR}^5$ 或 $-\text{COOR}^5$ 基团,其中

[0166] R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲硅烷基-基团,

[0167] n表示1、2、3、4,

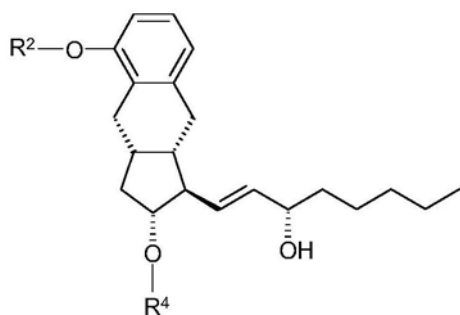
[0168] R^4 表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团,前提条件是 R^4 保护基必须可选择性地从 R^2 移除,和

[0169] 虚线表示单键或双键-

[0170] 是新颖的化合物。

[0171] 可如此制备通式IVa.的新颖的化合物

[0172]



IVa.

[0173] -其中在该式中

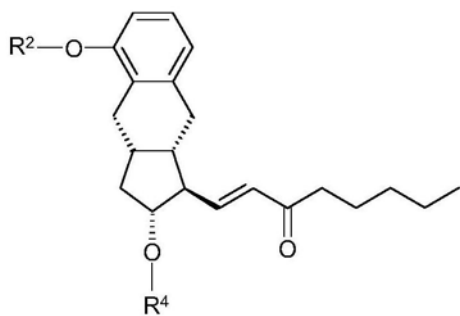
[0174] R^2 表示 $-(CH_2)_n Y$,其中[0175] Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中[0176] R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲硅烷基-基团,

[0177] n表示1、2、3、4,和

[0178] R^4 表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团,前提条件是 R^4 保护基必须可选择性地从 R^2 移除,

[0179] 使得通式V的化合物

[0180]



V

[0181] -其中在该式中 R^2 和 R^4 的含义如上面所定义-

[0182] 被选择性地还原。

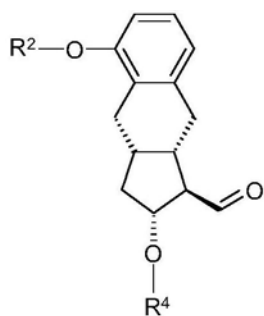
[0183] 式V的化合物的还原在氧氮硼杂环戊烷(oxazaborolidine)催化剂的存在下用硼烷化合物进行。

[0184] 作为硼烷化合物,应用儿茶酚硼烷、硼烷-二乙基苯胺络合物、硼烷-二甲基硫醚络合物,优选硼烷-二甲基硫醚络合物。

[0185] 通式V的化合物是新颖的。

[0186] 可如此制备通式V的新颖的化合物,使得通式VIa.的化合物

[0187]



VIa.

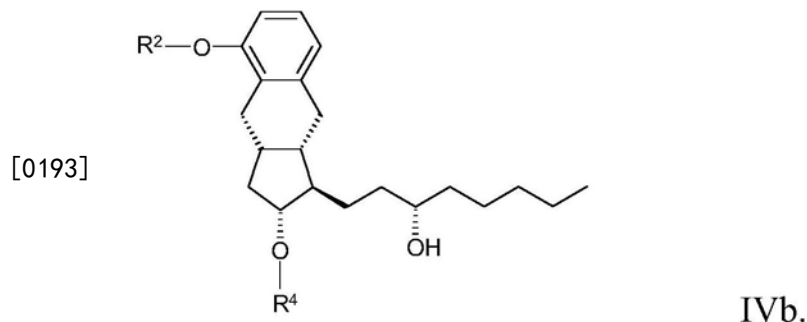
[0188] -其中在该式中 R^2 和 R^4 的含义如上面所定义-

[0189] 与如下通式化合物在Wittig反应中反应

[0190] $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{PO}(\text{OR}^6)_2$

[0191] -其中在该式中 R^6 表示 C_{1-4} 烷基-或苯基-基团。

[0192] 可如此制备通式IVb.的新颖的化合物



[0194] -其中在该式中

[0195] R^2 表示 $(\text{CH}_2)_n Y$, 其中

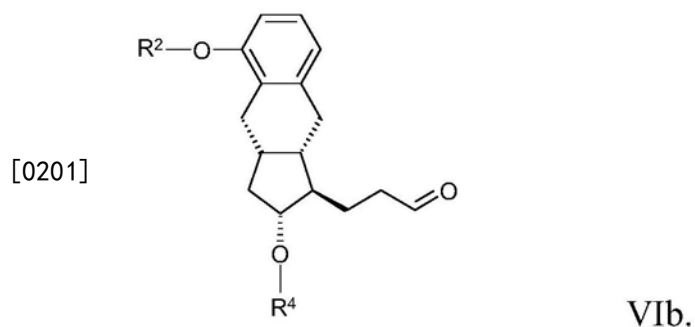
[0196] Y表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-\text{OR}^5$ 或 $-\text{COOR}^5$ 基团, 其中

[0197] R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三(C_{1-4})烷基甲硅烷基-或(C_{1-4})烷基-二(C_{6-10})芳基甲硅烷基-基团,

[0198] n表示1、2、3、4, 和

[0199] R^4 表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团, 前提条件是 R^4 保护基必须可选择性地从 R^2 移除,

[0200] 使得通式VIb.的化合物



[0202] -其中在该式中

[0203] R^2 和 R^4 具有如上面所定义的含义-,

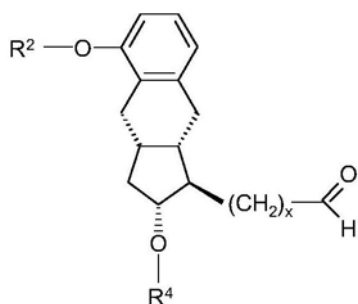
[0204] 在手性催化剂的存在下与有机金属试剂反应。

[0205] 作为有机金属试剂, 可应用二戊基锌或戊基溴化镁; 作为手性催化剂, 可应用(2S)-3-外-(吗啉代)异冰片。

[0206] 通式VIa.和VIb.的化合物是新颖的。

[0207] 可如此制备通式VI的化合物

[0208]



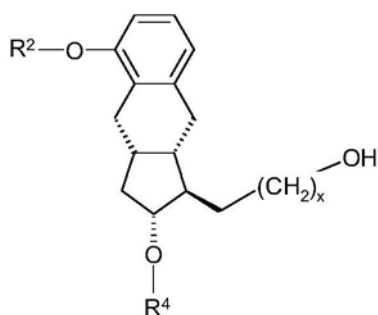
VI

[0209] -其中在该式中

[0210] R^2 表示 $-(CH_2)_n Y$,其中[0211] Y 表示氢原子、卤素原子、苯基-、腈-、 $-OR^5$ 或 $-COOR^5$ 基团,其中[0212] R^5 表示 C_{1-4} 烷基-、四氢吡喃基-、三 (C_{1-4}) 烷基甲硅烷基-或 (C_{1-4}) 烷基-二 (C_{6-10}) 芳基甲硅烷基-基团,[0213] n 表示1、2、3、4,[0214] R^4 表示含有硅原子的保护基、三苯甲基-、甲氧基三苯甲基-、对甲氧基苄基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团,前提条件是 R^4 保护基必须可选择性地从 R^2 移除,和[0215] x 表示0或2-,

[0216] 使得通式VII的化合物

[0217]



VII

[0218] -其中在该式中

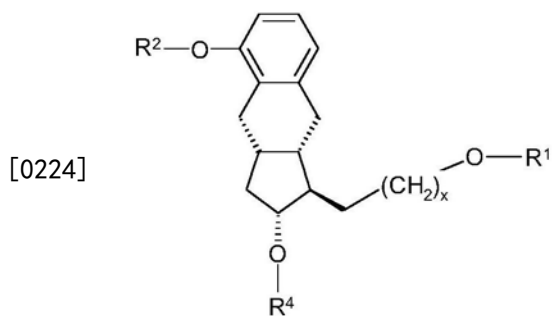
[0219] x 、 R^2 和 R^4 具有如上面所定义的含义-

[0220] 被氧化。

[0221] 式VII的化合物的氧化用PCC(氯铬酸吡啶鎓)进行,或在Swern条件(草酰氯/DMSO/有机碱)下进行,或用TEMPO(2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基自由基)进行,或在Pfitzner-Moffat条件(DCC(二环己基碳二亚胺)/DMSO/酸)下进行。

[0222] 通式VII的化合物是新颖的。

[0223] 可如此制备通式VII的新颖的化合物,使得通式VIII的化合物的 R^1 保护基



[0225] -其中在该式中

[0226] R¹表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-基团,前提条件是R¹保护基必须可选择性地从R²和R⁴移除,

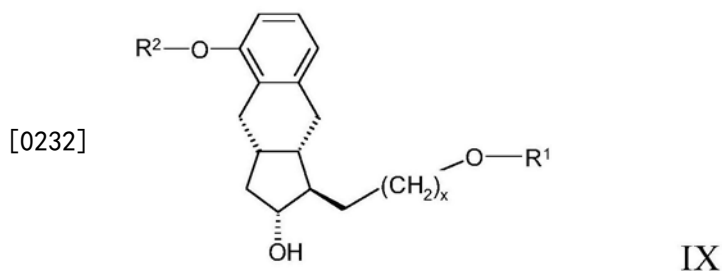
[0227] x、R²和R⁴具有如上面所定义的含义-

[0228] 被在酸性介质中移除。

[0229] 含有硅原子的保护基R¹优选苯基二甲基甲硅烷基-、三乙基甲硅烷基-、三异丙基甲硅烷基-、叔丁基二甲基甲硅烷基-或叔丁基二苯基甲硅烷基-基团。

[0230] 通式VII的化合物I是新颖的。

[0231] 可如此制备通式VIII的新颖的化合物,使得通式IX.的化合物



[0233] -其中在该式中

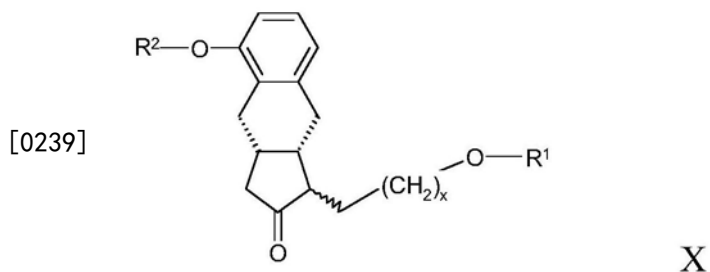
[0234] x、R¹和R²具有如上面所定义的含义-

[0235] 与适合于引入基团R⁴的化合物反应。

[0236] 作为适合于引入基团R⁴的化合物,优选应用对苯基苯甲酰氯。

[0237] 通式IX的化合物是新颖的。

[0238] 可如此制备通式IX的新颖的化合物,使得通式X的化合物



[0240] -其中在该式中

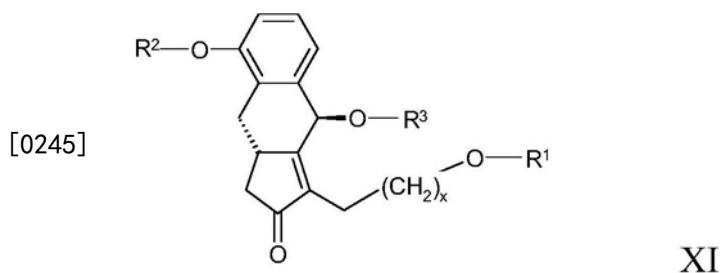
[0241] x、R¹和R²具有如上面所定义的含义-

[0242] 被还原。

[0243] 通式X的化合物的还原可用二异丁基氢化铝、氢化铝锂、异丙醇铝或硼氢化钠,优

选硼氢化钠进行。

[0244] 可如此制备通式X的新颖的化合物,使得通式XI的化合物



[0246] -其中在该式中

[0247] x 、 R^1 和 R^2 具有如上面所定义的含义,

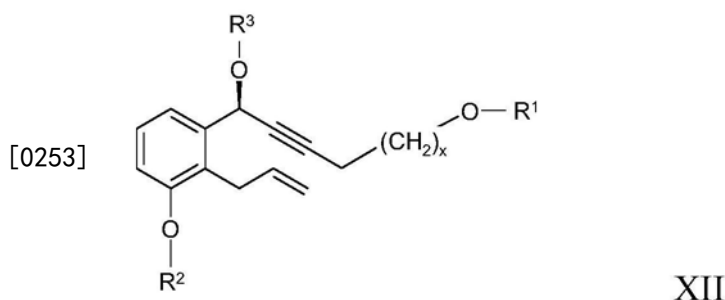
[0248] R^3 表示含有硅原子的保护基、四氢吡喃基-、三苯甲基-、甲氧基甲基-、乙氧基甲基-、甲氧基乙氧基甲基-、甲硫基甲基-、苄基氧基甲基-或 C_{1-13} 酰基-基团-被催化氢化,和

[0249] 在其中 $x=0$ 的情况下,其被异构化。

[0250] 对于式XI的化合物的氢化,作为催化剂,可使用Pd/C催化剂或氧化铂,优选Pd/C催化剂。

[0251] 通式XI的化合物是新颖的。

[0252] 可如此制备通式XI的新颖的化合物,使得通式XII的化合物



[0254] -其中在该式中

[0255] x 、 R^1 、 R^2 和 R^3 具有如上面所定义的含义-

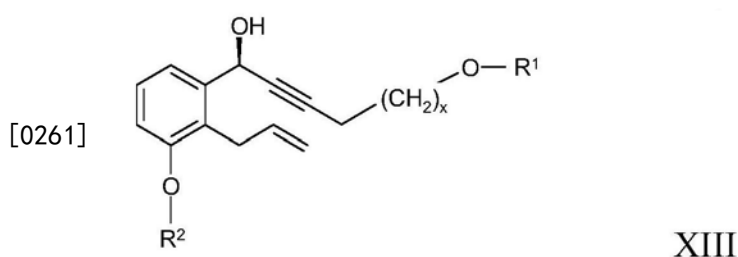
[0256] 经历分子内环化。

[0257] 对于分子内环化,有利地应用Pauson-Khand环化方法。Pauson-Khand环化使用八羰基二钴进行。

[0258] 八羰基二钴可以等摩尔比或小于等摩尔比或大于等摩尔比应用。

[0259] 反应优选在一氧化碳气氛中使用乙酸乙酯作为溶剂进行。

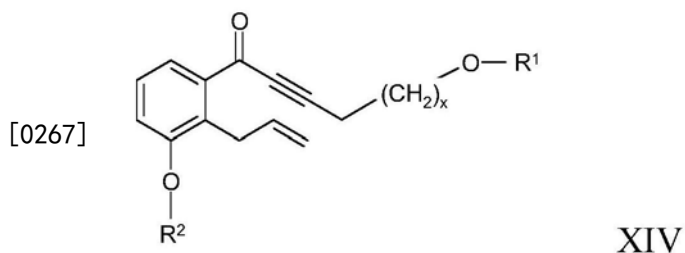
[0260] 可如此制备通式XII的新颖的化合物,使得通式XIII的化合物



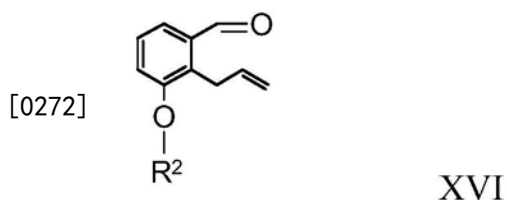
[0262] -其中在该式中

[0263] x 、 R^1 和 R^2 具有如上面所定义的含义-

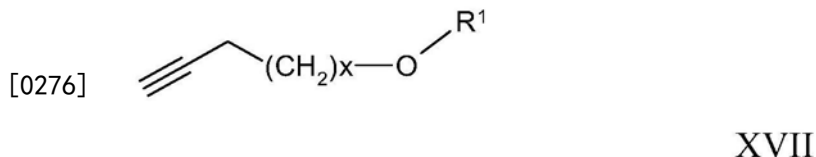
- [0264] 与适合于引入基团 R^3 的化合物反应。
 [0265] 可如此制备通式XIII的新颖的化合物,使得
 [0266] a.) 通式XIV的化合物



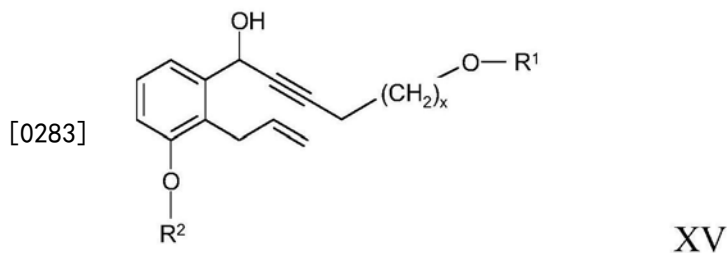
- [0268] -其中在该式中
 [0269] x 、 R^1 和 R^2 具有如上面所定义的含义-
 [0270] 被选择性地还原,或
 [0271] b.) 通式XVI的化合物



- [0273] -其中在该式中
 [0274] R^2 具有如上面所定义的含义-,
 [0275] 在手性碱和锌盐的存在下与通式XVII的化合物反应



- [0277] -其中在该式中
 [0278] R^1 和 x 具有如上面所定义的含义。
 [0279] 通式XIV的化合物的还原在手性氧氮硼杂环戊烷催化剂的存在下用硼烷化合物进行。
 [0280] 作为硼烷化合物,可应用硼烷-二甲基硫醚络合物、儿茶酚硼烷或硼烷-二乙基苯胺络合物,优选硼烷-二甲基硫醚络合物;作为手性碱,可应用手性氨基醇或二胺,优选(+)-N-甲基麻黄碱。
 [0281] 在通式XVI和XVII的化合物的反应中,作为锌盐,可优选应用三氟甲磺酸锌。
 [0282] 可如此制备通式XIV的新颖的化合物,使得通式XV的化合物



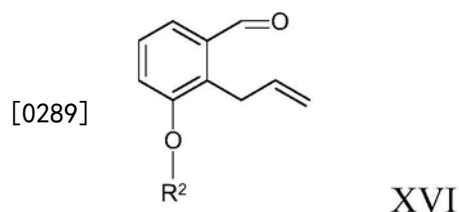
[0284] -其中在该式中

[0285] x 、 R^1 和 R^2 具有如上面所定义的含义-

[0286] 被氧化。

[0287] 式XV的化合物的氧化用PCC (氯铬酸吡啶鎓) 进行或在Swern反应条件 (草酰氯/DMSO/有机碱) 下进行。

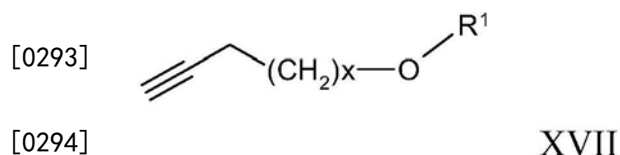
[0288] 可如此制备通式XV的新颖的化合物,使得通式XVI的化合物



[0290] -其中在该式中

[0291] R^2 具有如上面所定义的含义-

[0292] 在格氏试剂的存在下与通式XVII的化合物反应



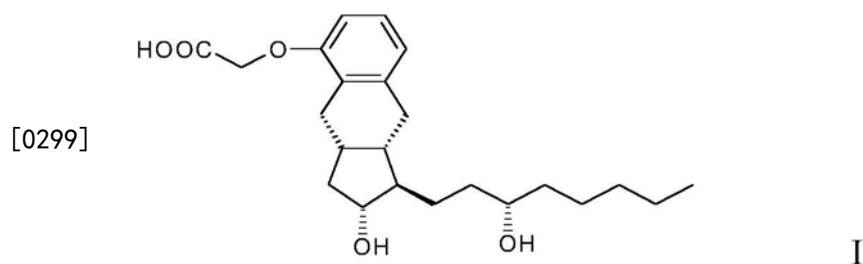
[0294]

[0295] -其中在该式中

[0296] R^1 具有上面所定义的含义并且 x 是0或2-

[0297] 作为格氏试剂,可应用甲基-、乙基-、丙基-、丁基-、环己基-溴化镁,优选甲基溴化镁。

[0298] 本发明的另一个主题是用于制备式I的曲前列尼尔与碱的无定形式、无水物、一水合物和多水合物盐的新颖的方法



[0300] 在曲前列尼尔盐中,其中通用形式的曲前列尼尔钠盐描述于W099/25357 (United Therapeutics) 中,而没有用化学-物理数据来表征它们。申请人提交至EP1628654 (United Therapeutics) 的证据1中第一次提及曲前列尼尔钠盐的熔点为56°C。

[0301] WO 2012/088607 (Alphora) 描述了一种用于制备曲前列尼尔钠盐的新方法,其中将曲前列尼尔溶解于与水可混溶的有机溶剂中以形成曲前列尼尔溶液,然后将该溶液与含有碱金属阳离子的水溶液反应以形成含有曲前列尼尔盐的反应混合物,使该盐结晶并收集形成的盐。

[0302] 根据本发明,式I的曲前列尼尔与碱的无定形式、无水物、一水合物和多水合物盐以如下方式制备:将曲前列尼尔溶解于极性溶剂中,将固体碱加入该溶液中,搅动反应混合物并且当盐形成完成时,将溶液过滤、浓缩,将浓缩物的溶剂交换为结晶的有机溶剂,并

结晶曲前列尼尔盐。

[0303] 为了制备式I的曲前列尼尔与碱的盐,作为极性溶剂,可应用C₁₋₅开链或支链有机醇,优选乙醇;作为碱,可应用无溶剂的含有期望的盐的阳离子的有机或无机碱,例如含有碱金属阳离子或碱土金属阳离子的有机或无机碱,例如碳酸钠一水合物、碳酸氢钠或甲醇钠,优选碳酸钠的水合物。

[0304] 反应混合物在惰性气氛中搅动,直到盐形成完成。

[0305] 根据本发明的一个实施方案,作为结晶含水醚-、酯-或酮-型溶剂的有机溶剂,即作为醚-型溶剂,可应用开链或支链简单或混合醚,优选叔丁基甲基醚。

[0306] 结晶优选在50℃-(-40℃)之间的温度进行。

[0307] 作为使用含有钠阳离子的有机或无机碱的上述方法的结果,获得了白色结晶性曲前列尼尔钠盐一水合物(形式A),其为一种新化合物。

[0308] 根据本发明的另一个实施方案,如果结晶的有机溶剂是不含水的醚-、酯-或酮-型溶剂,则获得无定形曲前列尼尔钠盐,其为一种新化合物。

[0309] 根据本发明,曲前列尼尔钠盐无水物(形式B)可通过进行上述方法直至结晶步骤并在60-100℃或在真空中进行结晶来制备。另一种可能的的方法是,将钠盐一水合物吸收在不溶解或仅微溶盐的溶剂中并在60-90℃搅拌1-6小时。作为溶剂,优选可应用己烷、庚烷、甲苯、乙酸乙酯。

[0310] 如果将曲前列尼尔钠盐一水合物或无水物保持在60%水含量的气氛中达48小时或保持在空气中达5-8天,则获得新颖的曲前列尼尔钠盐多水合物(形式C)。

[0311] 不同形式的DSC和X-射线粉末衍射(XRPD)谱显示于图1-9中。

[0312] 这些上述盐形式显示了用于制备药物制剂的合适的稳定性和适用性。

[0313] 在本发明的优选实施方案中:

[0314] 炔丙基醇用甲氧基甲基基团保护。

[0315] 被保护的炔丙基醇(XVII)在甲基溴化镁格氏试剂的存在下与2-烯丙基-3-甲氧基苯甲醛(XVI)反应。将由此获得的外消旋醇(XV)氧化。

[0316] 例如通过Swern氧化方法或通过用铬(VI)氧化进行氧化。

[0317] 酮XIV的立体选择性还原产生手性醇XIII。

[0318] 立体选择性还原可例如在Corey催化剂的存在下用硼烷-二甲基硫醚络合物进行。

[0319] 可通过在手性碱,例如(+)-N-甲基麻黄碱和三氟甲磺酸锌的存在下使被保护的炔丙基醇(XVII)与2-烯丙基-3-甲氧基苯甲醛(XVI)反应直接制备手性醇XIII。

[0320] 羟基基团用叔丁基二甲基甲硅烷基基团保护,甲硅烷基醚(XII)在八羰基二钴的存在下在Pauson-Khand反应中被环化。作为反应的结果,通过掺入CO分子形成三环(XI)。

[0321] 环化可在一氧化碳气氛下使用等摩尔量的八羰基二钴或更优选使用催化量的八羰基二钴进行。

[0322] 通过催化氢化移除甲硅烷基氧基基团,并且五元环的双键是饱和的。三环酮(X)的立体结构通过用碱(二氮杂二环壬烷/乙醇)异构化形成。

[0323] 还原氧代基团(IX),用对苯基苯甲酰基(PPB)基团(VIII)保护所得到的仲羟基基团。

[0324] 通过用酸(VII)处理裂解甲氧基甲基保护基。

[0325] 将伯羟基基团氧化(VI)。

[0326] 将所得到的醛VI未经分离地与磷酸2-氧代-庚酯反应。

[0327] 将由此得到的烯酮V通过选择性还原方法还原,例如在Corey催化剂的存在下用硼烷-二甲基硫醚络合物。

[0328] 将所得到的式IV的化合物的对苯基苯甲酰基保护基通过在碱的存在下的甲醇解移除。

[0329] 通过催化氢化进行的式III的烯醇的双键的饱和产生了式II的苯并茛苈衍生物。

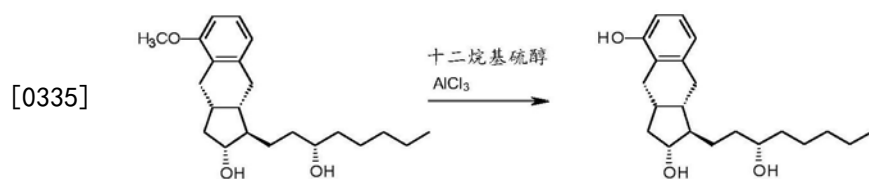
[0330] 根据本发明的另一个优选的实施方案,将2-戊-4-炔氧基四氢吡喃而不是被保护的炔丙基醇用作起始原料。通过在手性催化剂的存在下与二戊基锌或戊基溴化镁反应立体选择性地构建侧链。

[0331] 式II的苯并茛苈是曲前列尼尔的关键中间体,通过已知化学步骤将其转化为曲前列尼尔。

[0332] 第一个化学步骤是甲基醚的裂解。甲基基团的移除用硫醇在卤化铝的存在下进行。

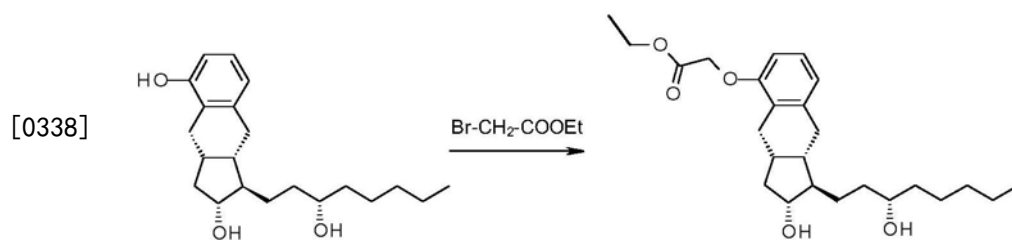
[0333] 对于卤化铝,选择三氯化铝,对于硫醇,选择没有气味的十二烷基硫醇而不是常用的乙硫醇来制备三羟基衍生物。(方案10)

[0334] 方案10



[0336] 下一步是用卤代乙酸酯,例如溴-或氯乙酸乙基-或甲基酯烷基化芳族羟基基团。在我们的方法中,用溴乙酸乙酯烷基化三羟基衍生物。(方案11)

[0337] 方案11

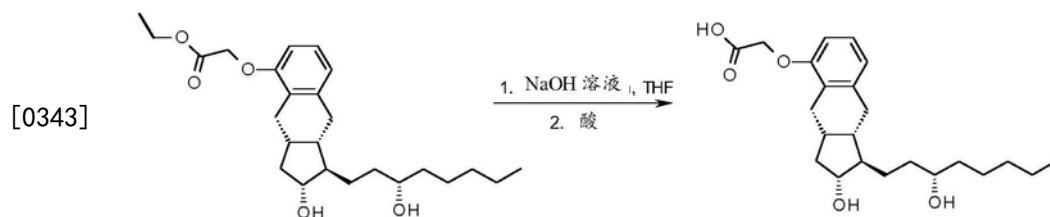


[0339] 乙酯衍生物的水解产生结晶性曲前列尼尔。

[0340] 在我们的方法中,水解用氢氧化钠水溶液在四氢呋喃中进行。

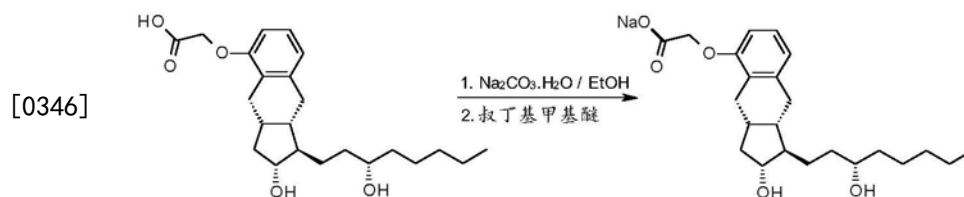
[0341] 当反应完成时,将反应混合物用叔丁基甲基醚洗涤。通过加入酸水溶液将水相的pH设定为pH≤3。用叔丁基甲基醚萃取曲前列尼尔,洗涤产物溶液并蒸发。(方案12)

[0342] 方案12



[0344] 对于盐形成,将曲前列尼尔溶解于乙醇中并将固体碳酸钠一水合物加入其中。(方案13)。

[0345] 方案13



[0347] 将溶液经微孔过滤器过滤,将乙醇交换为已经用水饱和的叔丁基甲基醚并在室温结晶曲前列尼尔钠盐。

[0348] 根据本发明的方法的优点在于:

[0349] • 苯并茛三环的形成不需要昂贵的手性起始原料。

[0350] • 侧链的构建是通过用于前列腺素化学中的具有良好的可扩展性的和稳健的化学步骤(Wittig-或改良的Wittig反应)来实现的,或通过在手性催化剂的存在下使用有机金属化合物而立体选择性地进行的。

[0351] • 在Wittig反应中获得的烯酮可在立体选择性反应中以良好的收率转化为期望的对映异构体。

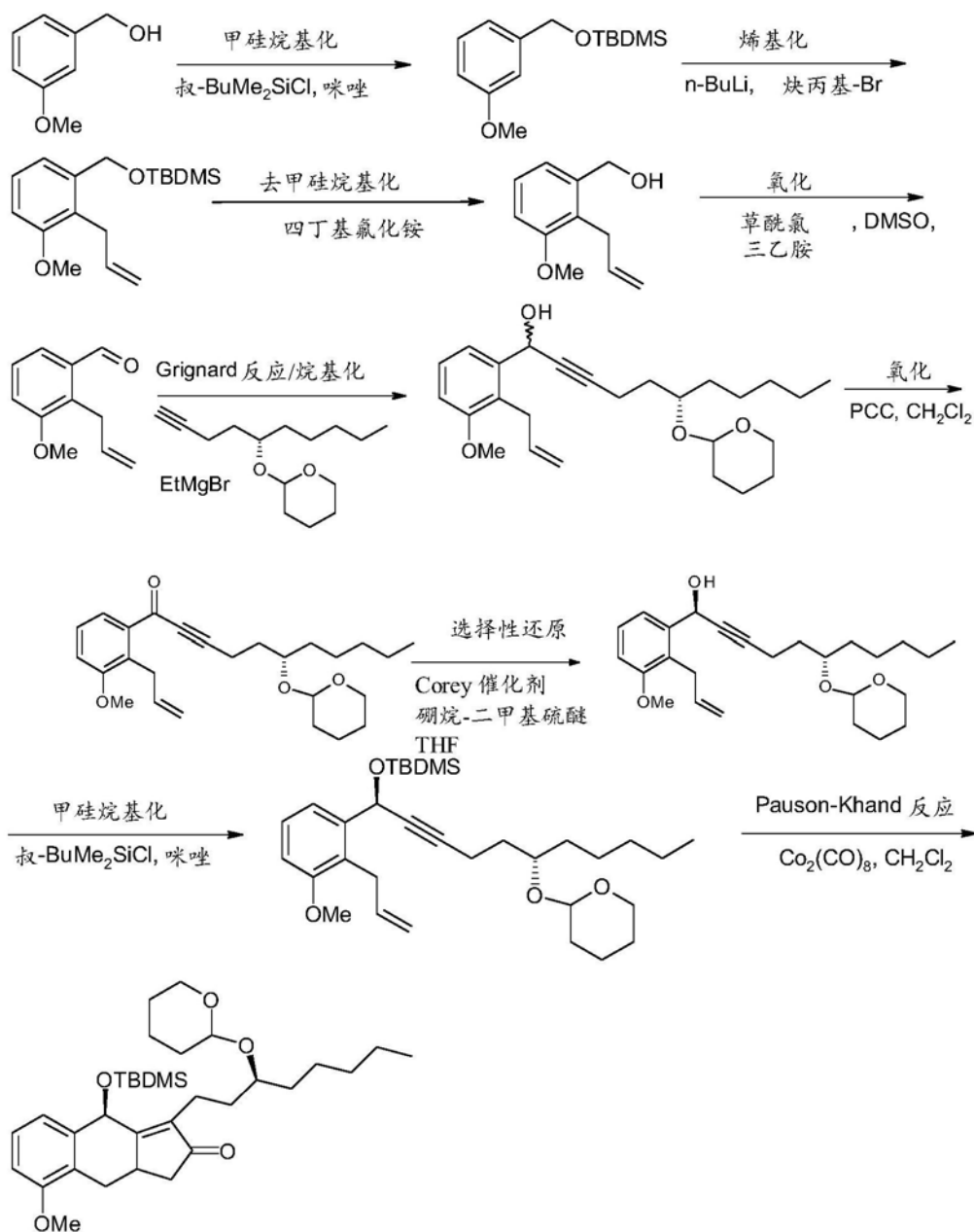
[0352] • 所应用的对苯基苯甲酰基基团(PPB-基团)是在UV中可被良好地检测的。

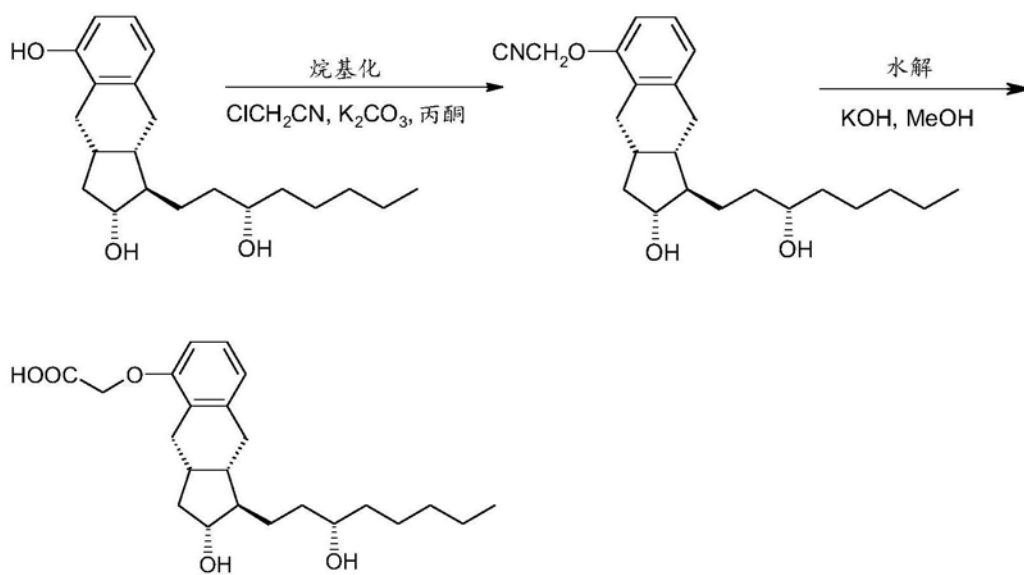
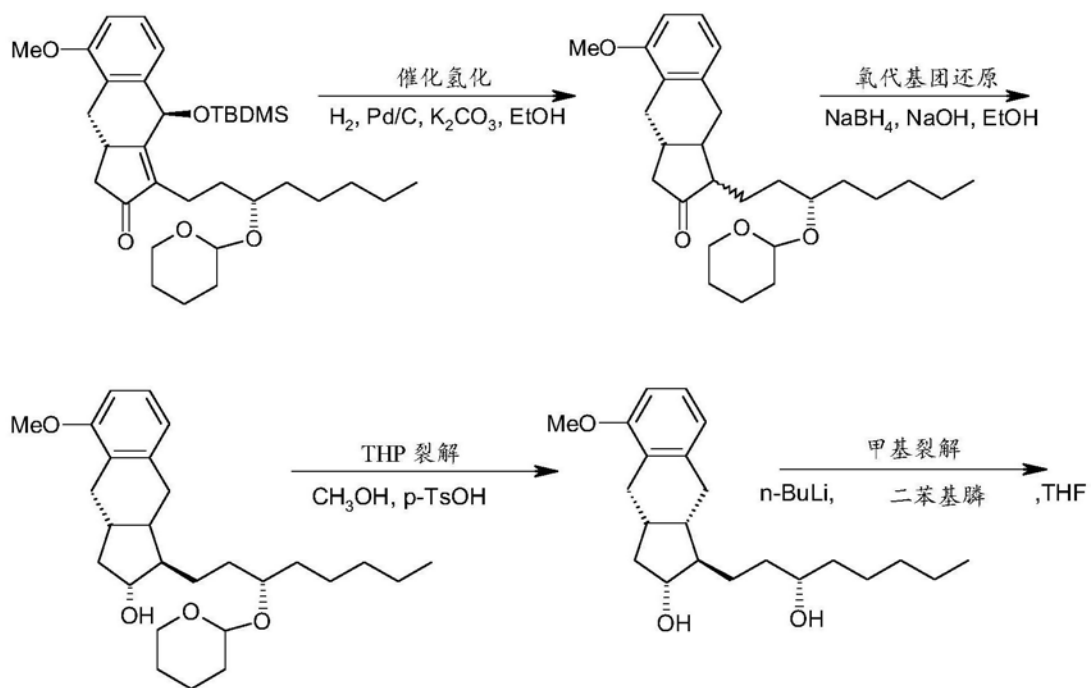
[0353] • 所述PPB-基团提高了中间体的结晶能力并有助于它们的纯化。

[0354] 方案1、2、4和5如下所示:

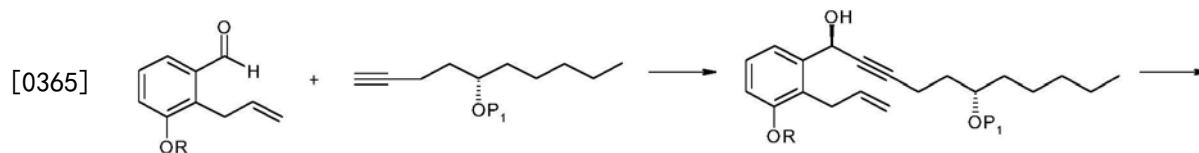
[0355] 方案1、2、4、5:

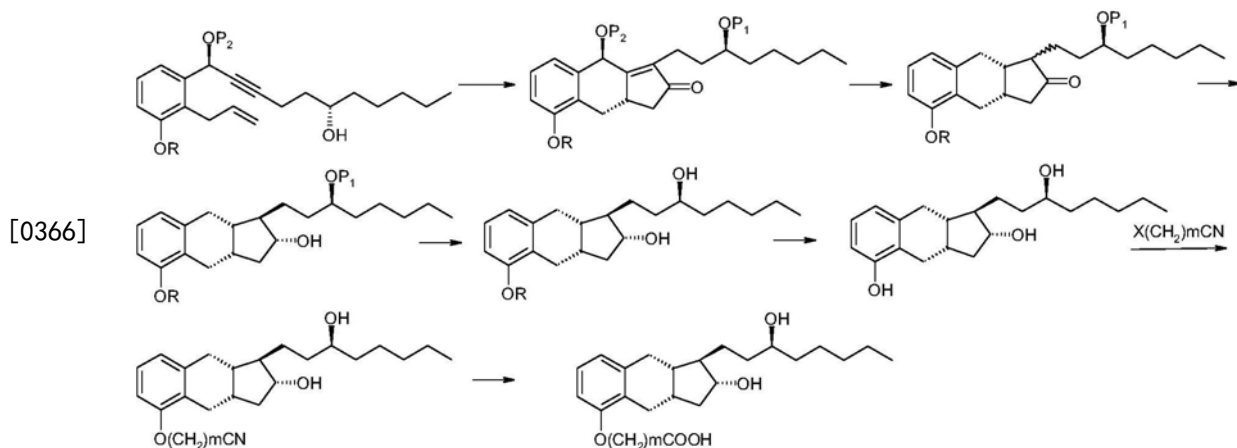
[0356] 方案1





[0364] 方案4

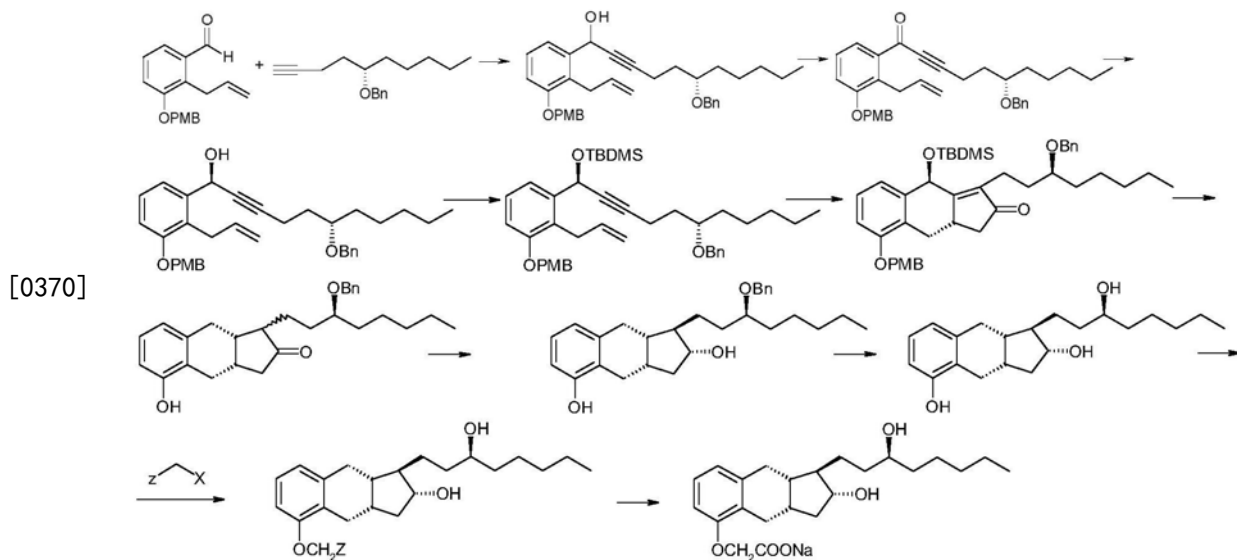




[0367] 其中, P_1 和 P_2 = 醇-保护基, $R = (CH_2)_mCO_2R_1$, $m = 1, 2, 3$ 和

[0368] R_1 = 烷基或THP或TBDMS或取代的-或未取代的苄基基团

[0369] 方案5



[0371] 其中PMB=对甲氧基苄基, Bn=苄基,

[0372] Z = 羧基基团或羧酸衍生物, X = 卤素原子

[0373] 本发明的方法的更多细节由实施例说明, 而非使本发明限于实施例。

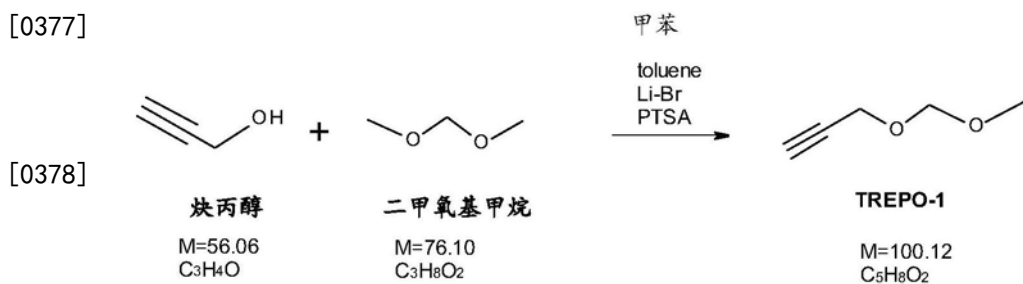
实施例

[0374] 实施例1.

[0375] 1a.)

[0376] 制备3-(甲氧基甲氧基)-1-丙炔 (MOM-丙炔醇, TREPO-1)

[0377]

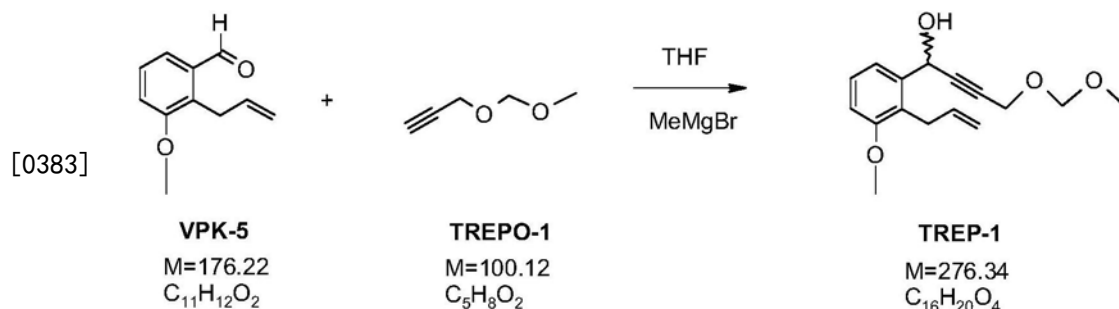


[0379] 将2.27ml炔丙醇和8ml二甲氧基甲烷溶解于8ml甲苯中。向溶液中加入0.66g对甲苯磺酸和0.33g溴化锂。将反应混合物在室温搅拌20小时,用碳酸氢钠溶液和用水洗涤。将有机相干燥并将溶液未经蒸发地转移至下一步骤中。

[0380] 收率:约2g (50%) 产物,在溶液中。

[0381] NMR数据:(DMSO-d₆), ¹H NMR (500MHz): 4.62ppm (H-4, 2), s; 4.16ppm (H-3, 2), d, J=2.3Hz; 3.41ppm (H-1, 1), t, J=2.3Hz; 3.26ppm (H-5, 3), s; ¹³C NMR (125.8MHz): 94.15ppm (C-4), 79.90ppm (C-2), 76.97ppm (C-1), 54.97ppm (C-5), 53.60ppm (C-3)。

[0382] 1b.) 制备1-(2-烯丙基-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基甲氧基-丁-2-炔-1-醇 (TREP-1) (非选择性炔基化)



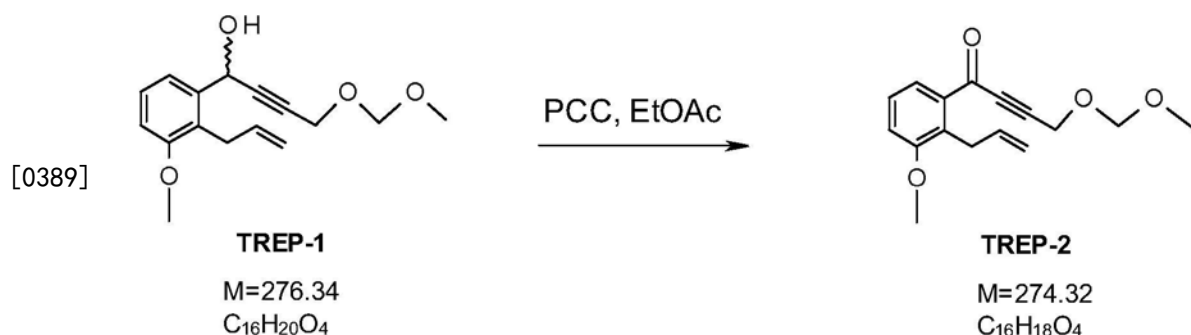
[0384] 将64g (0.64mol) 3-(甲氧基甲氧基)-1-丙炔 (TREPO-1) 在氮气气氛下溶解于600ml无水四氢呋喃中并将溶液加热至60-65℃。向反应混合物中缓慢加入220ml乙基溴化镁溶液(3M在乙醚中的溶液) (0.66mol)。在加入结束时,将反应混合物在回流温度加热45分钟,然后在冷却至0-5℃后,逐滴加入100g 2-烯丙基-3-甲氧基苯甲醛 (VPK-5) (0.57mol) 在100ml无水四氢呋喃中的溶液。将混合物在室温搅拌。当反应完成时,将混合物冷却至0℃并将NaHSO₄ (硫酸氢钠) 溶液加入其中。搅动后,分离各相,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用NaHCO₃ (碳酸氢钠) 溶液洗涤并经硫酸钠干燥。将干燥的物质滤出,并将滤液溶液在真空中蒸发。将粗产物未经纯化地转移至下一步骤中。

[0385] 收率:156.8g (100%) 淡棕色油。

[0386] NMR数据:(CDCl₃), ¹H NMR (500MHz): 7.32ppm (H-6, 1), dd, J=7.8Hz和0.8Hz; 7.24ppm (H-5, 1), m (t), J=7.9Hz; 6.87ppm (H-4, 1), d (dd), J=7.8Hz和~1.0Hz; 5.98ppm (H-14, 1), ddt, J=17.1Hz, 10.2Hz和5.8Hz; 5.67ppm (H-7, 1), m (dt), J=5.4Hz和1.6Hz; 4.985ppm (H-15a, 1), dq, J=10.1Hz和1.6Hz; 4.93ppm (H-15b, 1), dq, J=17.1Hz和1.8Hz; 4.69ppm (H-11, 2), s; 4.28ppm (H-10, 2), d, J=1.7Hz; 3.82ppm (H-16, 3), s; 3.61ppm (H-13a, 1), ddt, J=15.7Hz, 5.8Hz和1.6Hz; 3.55ppm (H-13b, 1), ddt, J=15.7Hz, 5.8Hz和1.6Hz; 3.36ppm (H-12, 3), s; 2.55ppm (OH-7, 1), d, J=5.5Hz; ¹³C NMR (125.8MHz): 157.75ppm (C-3), 139.93ppm (C-1), 136.99ppm (C-14), 127.59ppm (C-5), 125.97ppm (C-2), 119.31ppm (C-6), 114.89ppm (C-15), 110.93ppm (C-4), 94.93ppm (C-11); 86.25ppm (C-8), 82.01ppm (C-9), 61.98ppm (C-7), 55.88ppm (C-16); 55.63ppm (C-12), 54.59ppm (C-10), 29.53ppm (C-13)。

[0387] 1c.) 制备1-(2-烯丙基-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基甲氧基-丁-2-炔-1-酮 (TREP-2)

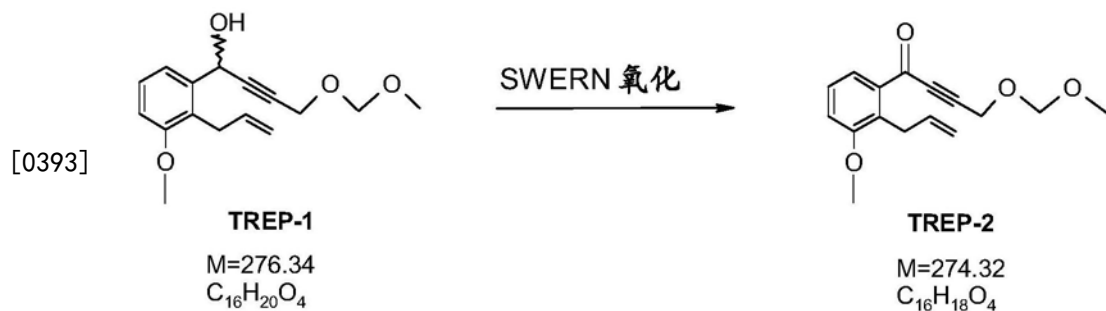
[0388] 1c1. 方法 (用PCC氧化)



[0390] 将200g硅胶悬浮于1.5l乙酸乙酯中并将470g (2.18mol) 氯铬酸吡啶鎓 (PCC) 加入其中。在搅拌下在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 向该橙色的混悬液中加入150g (0.54mol) TREP-1在0.5l乙酸乙酯中的溶液。将反应混合物在 $35 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌。在反应结束时,将二异丙基醚和硅胶加入混合物中。将混悬液过滤,将固体物质用乙酸乙酯洗涤。在真空中蒸发液体滤液。将粗产物通过使用己烷:乙酸乙酯洗脱剂的硅胶色谱纯化。

[0391] 收率:88.1g (59.2%) 淡棕色油。

[0392] 1c2. 方法 (Swern氧化)



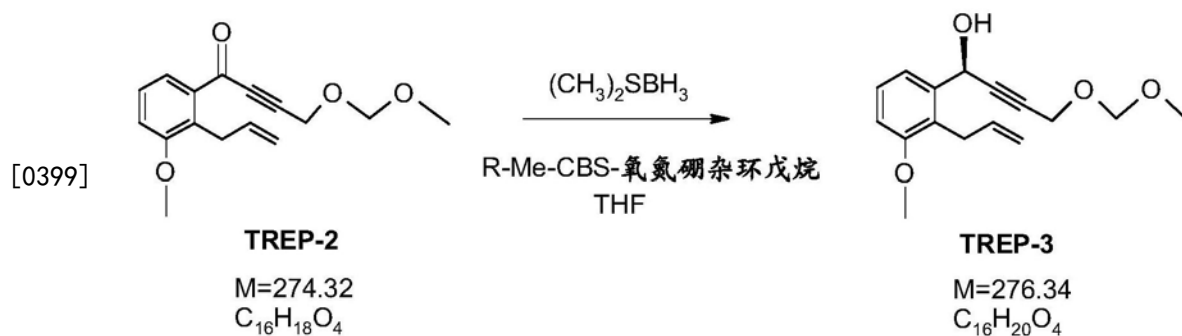
[0394] 将93ml草酰氯溶解于1.7l二氯甲烷中并在 $-75/-85^\circ\text{C}$ 与148ml二甲基亚砜 (DMSO) 反应。在 $-75/-85^\circ\text{C}$ 向混合物中加入179g TREP-1。在搅拌1小时后,将反应混合物用621ml三乙胺和 NaHSO_4 溶液淬灭。将有机相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相用1M NaHCO_3 溶液洗涤。将粗产物通过硅胶色谱纯化。

[0395] 收率:140g (79%) 淡棕色油。

[0396] NMR数据: (CDCl₃), ¹H NMR (500MHz): 7.75ppm (H-6, 1), dd, J=7.8Hz和0.9Hz; 7.305ppm (H-5, 1), t, J=8.0Hz; 7.08ppm, (H-4, 1), d (dd), J=8.1Hz和~1.0Hz; 5.96ppm (H-14, 1), ddt, J=17.1Hz, 10.1Hz和6.2Hz; 5.01-4.92ppm (H-15, 2), m (in: 4.98ppm (H-15b, 1), dq, J=17.2Hz和1.7Hz和4.94ppm (H-15a, 1), dq, J=10.1Hz和1.6Hz); 4.745ppm (H-11, 2), s; 4.45ppm (H-10, 2), s; 3.85ppm (H-16, 3), s; 3.78ppm (H-13, 2), dt, J=6.2Hz和1.5Hz; 3.40ppm (H-12, 3), s; ¹³C NMR (125.8MHz): 179.21ppm (C-7), 158.21ppm (C-3), 136.66ppm (C-14); 133.60ppm (C-1); 130.29ppm (C-2), 126.98ppm (C-5), 124.98ppm (C-6), 115.42ppm (C-4), 114.93ppm (C-15), 95.38ppm (C-11), 88.69ppm (C-9), 85.73ppm (C-8), 56.16ppm (C-16), 55.87ppm (C-12), 54.32ppm (C-10), 29.78ppm (C-13)。

[0397] 1d.) 制备 (1S)-1-(2-烯丙基-3-甲氧基苯基)-4-(甲氧基甲氧基)丁-2-炔-1-醇 (TREP-3)

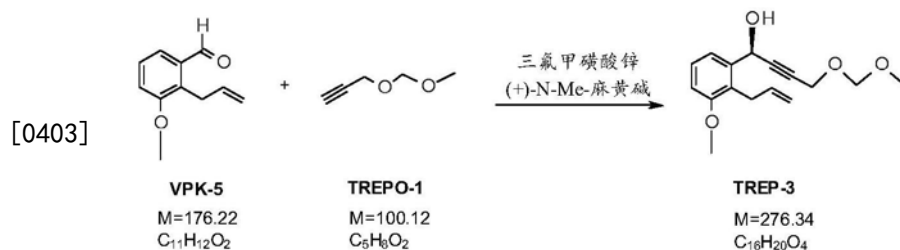
[0398] 1d1. 方法 (选择性还原)



[0400] 在氮气气氛下将85g TREP-2 (0.31mol) 溶解在600ml无水四氢呋喃(THF)中。将溶液冷却至0-5℃并将370ml (0.37mol) 氧氮硼杂环戊烷溶液(1M在甲苯中的溶液)加入其中。将混合物冷却至(-30)℃并将50ml (0.52mol) 硼烷-二甲基硫醚络合物在(-30)℃逐滴加入其中。将反应混合物在该温度搅拌。在反应结束时将混合物温热至(-15)℃,小心加入200ml 甲醇(强烈发泡和热形成)。在甲醇加入后,将反应混合物搅拌30分钟,然后在0-5℃加入 NH_4Cl 溶液并将淬灭的反应混合物用3x 2.5l乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用水洗涤并经硫酸钠干燥。将干燥的物质滤出,蒸发滤液。

[0401] 收率:85.6g (100%) 淡棕色油。

[0402] 1d2. 方法(选择性炔基化)

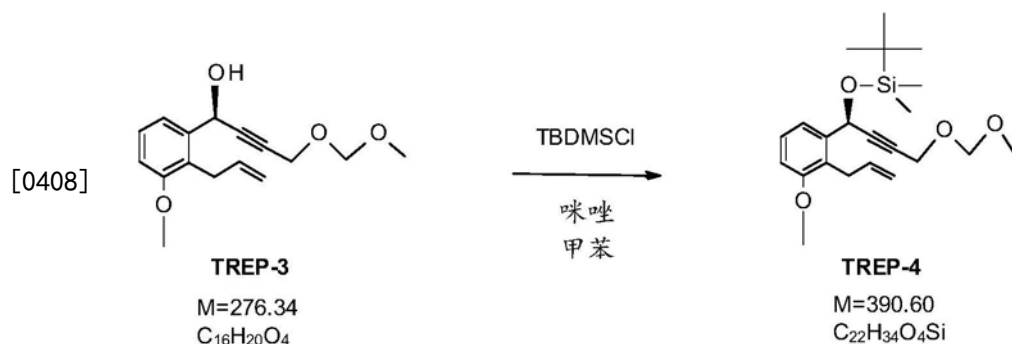


[0404] 向反应容器中加入216mg (0.59mmol) 三氟甲磺酸锌和82mg (0.45mmol) (+)-N-甲基麻黄碱,用氮气吹扫10分钟,然后加入1ml蒸馏甲苯和63μl (0.45mmol) 三乙胺。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后加入250μl (0.45mmol) TREPO-1溶液并在15分钟搅拌后加入24μl VPK-5 (2-烯丙基-3-甲氧基苯甲醛) (0.14mmol)。在室温搅拌24小时后,将反应混合物用1ml 饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。将水相用甲苯萃取,将合并的有机相接连用 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤,然后蒸发。

[0405] 收率:30mg (78%) 淡棕色油。

[0406] NMR数据: (CDCl₃), ¹H NMR (500MHz): 7.32ppm (H-6, 1), dd, J=7.8Hz和0.9Hz; 7.25ppm (H-5, 1), m (t), J=8.0Hz, 6.875ppm (H-4, 1), d (dd), J=7.8Hz和~1.0Hz; 5.98ppm (H-14, 1), ddt, J=17.1Hz, 10.2Hz和5.8Hz; 5.68ppm (H-7, 1), 宽峰; 4.99ppm (H-15a, 1), dq, J=10.1Hz和1.6Hz; 4.93ppm (H-15b, 1), dq, J=17.1Hz和1.8Hz; 4.70ppm (H-11, 2), s; 4.285ppm (H-10, 2), d, J=1.8Hz; 3.82ppm (H-16, 3), s; 3.62ppm (H-13a, 1), ddt, J=15.7Hz, 5.8Hz和1.6Hz; 3.545ppm (H-13b, 1), ddt, J=15.7Hz, 5.8Hz和1.6Hz; 3.36ppm (H-12, 3), s; 2.34ppm (OH-7, 1), 宽峰; ¹³C NMR (125.8MHz): 157.79ppm (C-3), 139.90ppm (C-1), 137.06ppm (C-14), 127.67ppm (C-5), 125.99ppm (C-2), 119.35ppm (C-6), 114.96ppm (C-15), 110.98ppm (C-4), 94.99ppm (C-11); 86.18ppm (C-8), 82.13ppm (C-9), 62.10ppm (C-7), 55.93ppm (C-16); 55.70ppm (C-12), 54.62ppm (C-10), 29.57ppm (C-13)。

[0407] 1e.) 制备[(1S)-1-(2-烯丙基-3-甲氧基苯基)-4-(甲氧基甲氧基)丁-2-炔氧基]-叔丁基二甲基甲硅烷(TREP-4)

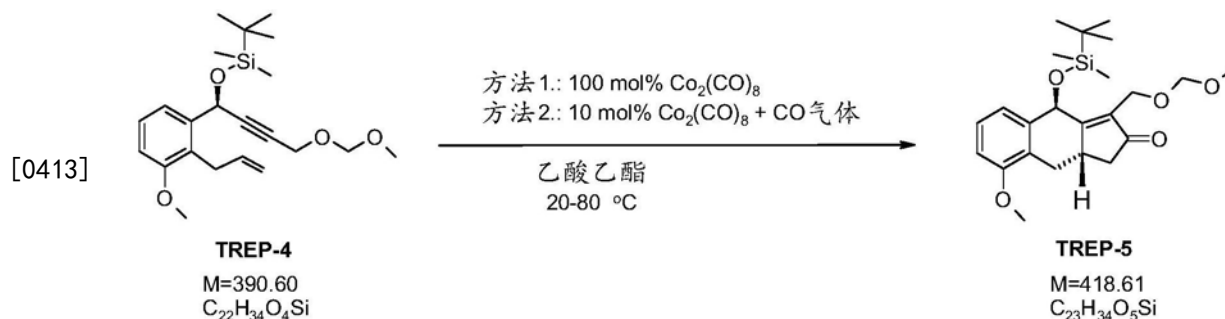


[0409] 在850ml甲苯中溶解85g (0.31mol) TREP-3和26.6g (0.39mol) 咪唑。将溶液冷却至5-10℃并加入56.8g (0.38mol) 叔丁基二甲基氯硅烷(TBDMSCl)。将反应混合物在室温搅拌4小时,然后在搅动下加入500ml水。分离各相,将水层用甲苯萃取,将合并的有机相在真空中蒸发。将粗产物在硅胶上使用己烷:乙酸乙酯洗脱剂进行色谱纯化。

[0410] 收率:104.2g (86.7%) 淡棕色油。

[0411] NMR数据:(CDCl₃), ¹H NMR (500MHz): 7.27ppm (H-6, 1), m (dd), J=7.9Hz和1.1Hz; 7.225ppm (H-5, 1), t, J=7.9Hz; 6.83ppm (H-4, 1), dd, J=7.9Hz和1.0Hz; 5.95ppm (H-14, 1), dddd, J=17.0Hz, 10.3Hz, 6.5Hz和5.3Hz; 5.64ppm (H-7, 1), t, J=1.5Hz; 5.00-4.91ppm (H-15, 2), m (4.98ppm (H-15a, 1), dq, J=10.1Hz和1.6Hz; 4.94ppm (H-15b, 1), dq, J=17.1Hz和1.8Hz); 4.67ppm (H-11, 2), s; 4.22ppm (H-10, 2), m; 3.82ppm (H-16, 3), s; 3.62ppm (H-13a, 1), ddt, J=15.7Hz, 5.1Hz和1.9Hz; 3.49ppm (H-13b, 1), ddt, J=15.7Hz, 6.5Hz和1.5Hz; 3.34ppm (H-12, 3), s; 0.91ppm (H-20, H-21和H-22, 9), s; 0.13ppm, (H-17/H-18, 3), s; 0.085 (H-18/H-17, 3), s; ¹³C NMR (125.8MHz): 157.50ppm (C-3), 141.44ppm (C-1), 136.55 (C-14), 127.32 (C-5), 124.78ppm (C-2), 118.73ppm (C-6), 114.71ppm (C-15), 110.10ppm (C-4), 94.80ppm (C-11), 87.16 (C-8), 80.71ppm (C-9), 62.27ppm (C-7), 55.82ppm (C-16), 55.63 (C-12), 54.60ppm (C-10), 29.59ppm (C-13), 25.93ppm (C-20, C-21和C-22), 18.40ppm (C-19), -4.45ppm (C-17/C-18), -4.74ppm (C-18/C-17)。

[0412] 1f.) 制备(3aS,9R)-9-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基甲基)-3,3a,4,9-四氢环戊二烯并[b]萘-2-酮(TREP-5)



[0414] 1f1. 方法(采用100mol%八羰基二钴)

[0415] 将93g (0.24mol) TREP-4在氮气气氛下溶解于930ml乙酸乙酯中并向溶液中加入85.5g (0.25mol) 八羰基二钴。将反应混合物在室温搅拌2.5小时,然后温热至60-70℃。将释

放出的一氧化碳气体在密闭系统中引出。在反应结束时将混合物冷却至室温并向其中通入空气鼓泡12小时。将反应混合物过滤,将析出物用乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液溶液在真空中蒸发。将粗产物在硅胶上使用己烷:乙酸乙酯洗脱剂进行色谱纯化。

[0416] 收率:64.6g (64.8%) 淡棕色油。

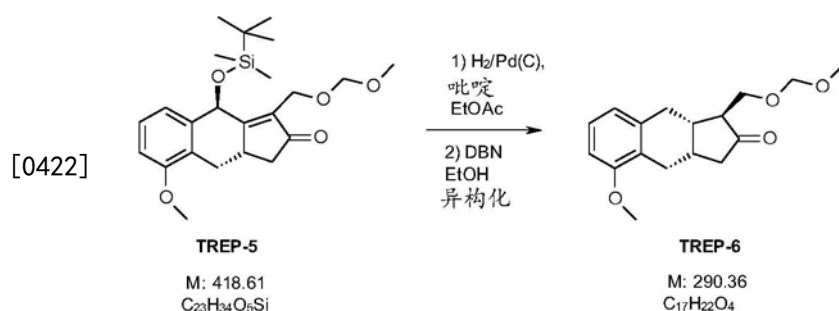
[0417] 1f2.方法(采用10mol%八羰基二钴+一氧化碳气体)

[0418] 在氮气气氛下将93g (0.24mol) TREP-4溶解于930ml 乙酸乙酯中并将8.55g (0.025mol) 八羰基二钴加入其中。将容器用一氧化碳吹扫,将反应混合物在室温搅拌2.5小时,然后加热至60-70℃。在反应结束时将混合物冷却至室温,过滤,将析出物用乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液溶液在真空中蒸发。将粗产物在硅胶上使用己烷:乙酸乙酯洗脱剂进行色谱纯化。

[0419] 收率:85g (85%) 淡棕色油。

[0420] NMR数据:(CDCl₃), ¹H NMR (500MHz): 7.24ppm (H-22, 1), m (t), J=8.0-7.4Hz, 6.92ppm (H-23, 1), d, J=7.3Hz; 6.79ppm (H-21, 1), d, J=7.8Hz; 5.775ppm (H-7, 1), s; 4.68-.453ppm (H-15, 2), m, (in: 4.62ppm (H-15a, 1), d, J=5.6Hz和4.59ppm (H-15b, 1), d, J=5.6Hz); 4.30ppm (H-13, 2), m; 3.815ppm (H-2, 3), s; 3.55ppm (H-4a, 1), dd, J=16.9Hz和7.3Hz; 3.45ppm (H-9, 1), m (ddd), J~7.8-7.0Hz; 3.33ppm (H-17, 3), s; 2.75ppm (H-10a, 1), dd, J=18.7Hz和5.8Hz; 2.33-2.15ppm (H-10b和H-4b, 2), m, (在: 2.27ppm (H-10b, 1), d, J~19.5Hz和2.22ppm (H-4b, 1), dd, J=16.8Hz和10.2Hz); 0.82ppm (H-27, H-28和H-29, 9), s; 0.15ppm (H-24/H-25, 3), s; 0.10ppm (H-24/H-25, 3), s; ¹³CNMR (125.8MHz): 208.44ppm (C-11), 176.76ppm (C-8), 156.93ppm (C-3), 138.31ppm (C-6), 132.99ppm (C-12), 127.61ppm (C-22), 124.88ppm (C-5), 122.07ppm (C-23), 109.41ppm (C-21), 96.42ppm (C-15), 65.25ppm (C-7), 59.07ppm (C-13), 55.55ppm (C-17), 55.47ppm (C-2), 42.32ppm (C-10), 33.49ppm (C-4), 32.61ppm (C-9), 25.75ppm (C-27, C-28和C-29), 18.20ppm (C-26), -4.19ppm (C-24/C-25), -4.32ppm (C-25/C-24)。

[0421] 1g.) 制备 (1S, 9aS) -5-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基甲基)-1,3,3a,4,9,9a-六氢环戊二烯并[b]萘-2-酮 (TREP-6)



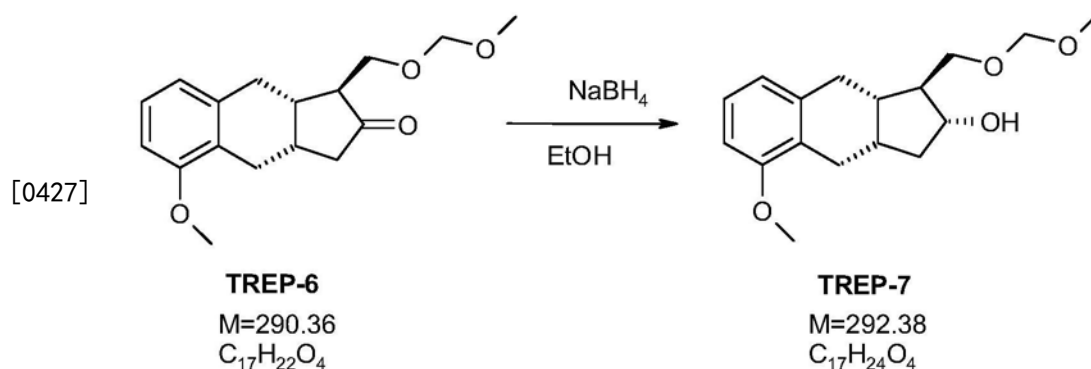
[0423] 将63g (0.15mol) TREP-5溶解于630ml 乙酸乙酯中并将19ml 吡啶加入至溶液中。将反应混合物在6巴压力下经25g 10%炭载钯催化剂氢化。在反应结束时,将催化剂滤出并用乙酸乙酯洗涤。将滤液在真空中蒸发。将粗产物在硅胶上使用己烷:乙酸乙酯混合物作为洗脱剂进行色谱纯化。将蒸发的主要级分在0℃从己烷-乙酸乙酯混合物中结晶并通过过滤收集。为了异构化,将蒸发的母液溶解于100ml 甲苯和60ml 乙醇的混合物中。在0℃将12ml DBN试剂(2,3,4,6,7,8-六氢吡咯并[1,2-a]嘧啶)加入其中并将混合物搅动15分钟。然后将反

应混合物用 NaHSO_4 溶液淬灭,用叔丁基甲基醚萃取并蒸发。将残余物在硅胶上使用己烷:乙酸乙酯混合物作为洗脱剂进行色谱纯化。将蒸发的主要级分在 0°C 从己烷-乙酸乙酯混合物中结晶。通过过滤收集晶体并与先前得到的晶体合并。

[0424] 收率:30.2g (69.1%) 白色晶体。Mp:65-67 $^\circ\text{C}$ 。

[0425] NMR数据: (CDCl₃) , ¹H NMR (500MHz) : 7.13ppm (H-22, 1) , m (t) , J=7.9Hz , 6.78ppm (H-23, 1) , d, J=7.6Hz; 6.71ppm (H-21, 1) , d, J=8.2Hz; 4.62-4.56ppm (H-15, 2) , m, (在: 4.60ppm (H-15a, 1) , d, J=6.5Hz和4.58ppm (H-15b, 1) , d, J=6.5Hz) ; 3.86ppm (H-13a, 1) , dd, J=9.8Hz和4.2Hz; 3.81ppm (H-2, 3) , s; 3.67ppm (H-13b, 1) , m (dd) , J=9.8Hz和3.6Hz , 3.35ppm (H-17, 3) , s; 3.09ppm (H-7a, 1) , dd, J=16.6Hz和6.5Hz; 3.03ppm (H-4a, 1) , dd, J=17.3Hz和7.1Hz, 2.82ppm (H-7b, 1) , m (dd) , J=16.6Hz和3.6Hz, 2.715ppm (H-8, 1) , m (dtd) , J=10.3Hz, 6.8Hz和3.7Hz, 2.605ppm (H-9, 1) , m (dq) , J~8.7Hz, ~7.3Hz和3.1Hz; 2.47ppm (H-10a, 1) , m (dd) , J=18.1Hz和7.6Hz, 2.29-2.205ppm (H-4b和H-10b, 2) , m; 2.07ppm (H-12, 1) , m (ddd) , J=10.5Hz和~3.6Hz; ¹³C NMR (125.8MHz) : 218.28ppm (C-11) , 156.96ppm (C-3) , 136.27ppm (C-6) , 126.58ppm (C-22) , 124.50ppm (C-5) , 121.34ppm (C-23) , 107.60ppm (C-21) , 96.65ppm (C-15) , 64.64ppm (C-13) , 55.40ppm (C-2) , 55.31ppm (C-17) , 51.68ppm (C-12) , 46.46ppm (C-10) , 35.99ppm (C-8) , 31.06ppm (C-7) , 30.61ppm (C-9) , 25.59ppm (C-4) 。

[0426] 1h.) 制备 (1S, 2R, 9aS) -5-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基甲基)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-醇 (TREP-7)



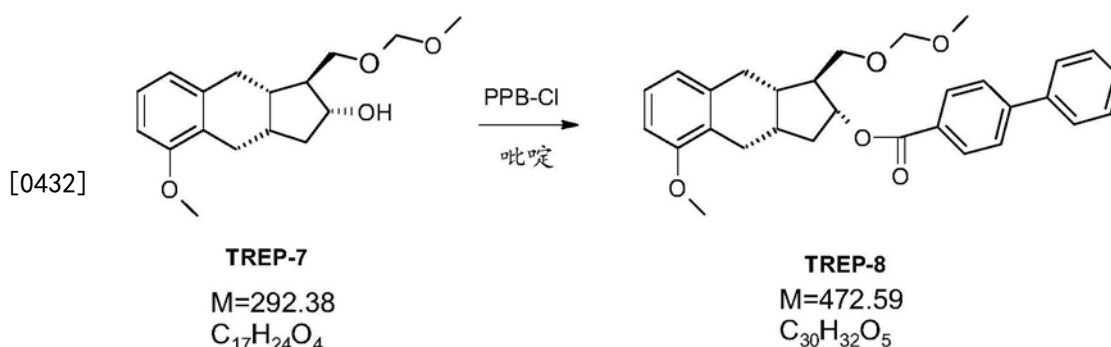
[0428] 将22g (75.8mmol) TREP-6溶解于100ml甲苯中,将100ml乙醇加入其中并将溶液冷却至(-) 15-(-) 25 $^\circ\text{C}$ 。向溶液中加入3g (79.3mmol) 硼氢化钠(NaBH_4)并将反应混合物搅拌,同时保持上述温度。在反应结束时,用 NaHSO_4 溶液将pH设定为pH=4-6。将搅拌持续进行30分钟,然后分离各相。将水相用甲苯萃取。将合并的有机相接连用 NaHCO_3 溶液和水洗涤,然后经硫酸钠干燥。将干燥的物质滤出,并将滤液溶液在真空中蒸发。

[0429] 收率:22.15g (100%) 无色油。

[0430] NMR数据: (CDCl₃) , ¹H NMR (500MHz) : 7.10ppm (H-22, 1) , t, J=7.8Hz; 6.79-6.73ppm (H-21和H-22, 2) , m (在: 6.765ppm (H-23, 1) , d, J=7.3Hz和6.76ppm (H-21, 1) , d, J=8.2Hz) ; 4.64ppm (H-15, 2) , s; 3.91ppm (H-11, 1) , td, J=9.8Hz和6.4Hz; 3.83-3.74ppm (H-2和H-13a, 4) , m (在: 3.81ppm (H-2, 3) , s和3.80ppm (H-13a, 1) , dd, J=9.2Hz和4.7Hz) ; 3.59ppm (H-13b, 1) , t (dd) , J=9.0Hz; 3.38ppm (H-17, 3) , s; 2.79-2.69ppm (H-4a和H-7a, 2) , m (在: 2.76ppm (H-4a, 1) , dd, J=14.7Hz和6.2Hz和2.72ppm (H-7a, 1) , dd, J=14.2Hz和6.2Hz) ; 2.61-2.53ppm (H-4b和OH-11, 2) , m (在: 2.58ppm (OH-11, 1) , 宽峰和2.56ppm (H-4b,

1), dd, $J=14.7\text{Hz}$ 和 6.2Hz ; 2.45ppm (H-7b, 1), dd, $J=14.3\text{Hz}$ 和 6.2Hz ; 2.31ppm (H-9, 1), m (tdt), $J=10.6\text{Hz}$, 7.4Hz 和 6.3Hz ; 2.20ppm (H-10a, 1), ddd, $J=12.0\text{Hz}$, 7.3Hz 和 6.4Hz ; 1.96ppm (H-8, 1), tt, $J=10.4\text{Hz}$ 和 6.1Hz ; 1.60ppm (H-12, 1), qd/dddd, $J=9.2\text{Hz}$ 和 4.8Hz ; 1.20ppm (H-10b, 1), dt, $J=11.9\text{Hz}$ 和 10.5Hz ; ^{13}C NMR (125.8MHz): 156.72ppm (C-3), 140.18ppm (C-6), 126.89 (C-5), 126.34ppm (C-22), 120.60ppm (C-23), 108.64ppm (21), 96.73ppm (C-15), 76.30ppm (C-11), 70.75ppm (C-13), 55.69ppm (C-2), 55.43ppm (C-17), 51.91ppm (C-12), 40.45ppm (C-10), 37.82ppm (C-8), 33.37ppm (C-7), 33.20ppm (C-9), 25.62ppm (C-4)。

[0431] 1i.) 制备4-苯基苯甲酸[(1S,2R,9aS)-5-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基甲基)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-基]酯(TREP-8)



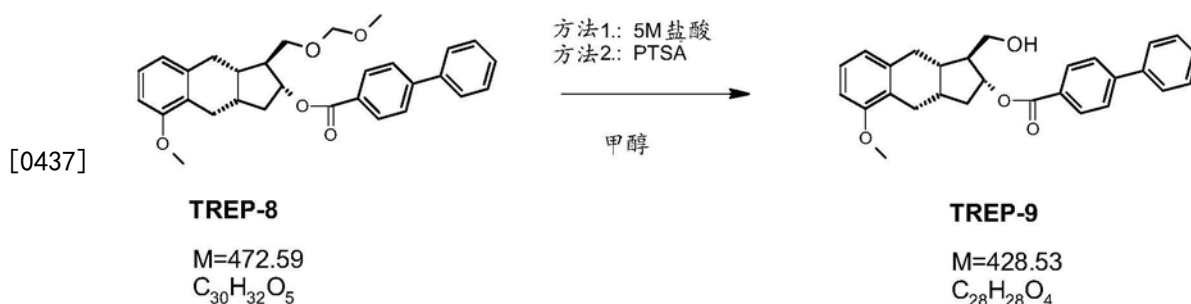
[0433] 在氮气气氛下将22g (75mmol) TREP-7溶解于50ml吡啶中,并在最高 50°C 的温度将17.9g (82mmol) 对苯基苯甲酰氯(PPB-Cl)加入其中。将反应混合物在 $50-60^{\circ}\text{C}$ 搅拌。在反应结束时,加入乙醇和水并将混合物冷却至 $0/5^{\circ}\text{C}$ -ra。在3小时搅拌后,将晶体滤出并用乙醇-水混合物洗涤。

[0434] 收率:34.1g (96%) 白色晶体。 Mp : $106-107^{\circ}\text{C}$ 。

[0435] NMR数据:(CDCl_3), ^1H NMR (500MHz): 8.06ppm (H-26和H-26', 2), m (d), $J=8.5\text{Hz}$; 7.65-7.59ppm (H-27, H-27', H-30和H-30', 4), m, (在: 7.63ppm (H-27和H-27', 2), m (d), $J=8.5\text{Hz}$ 和7.61ppm (H-30和H-30', 2), m (d), $J\sim 7.5\text{Hz}$); 7.47ppm (H-31和H-31', 2), m (t), $J\sim 7.5\text{Hz}$; 7.39ppm (H-32, 1), m (t/tt), $J=7.4\text{Hz}$; 7.15ppm (H-22, 1), t, $J=7.8\text{Hz}$; 6.83ppm (H-23, 1), d, $J=7.5\text{Hz}$; 6.79ppm (H-21, 1), d, $J=8.1\text{Hz}$; 5.23ppm (H-11, 1), td, $J=8.7\text{Hz}$ 和 6.2Hz ; 4.64ppm (H-15, 2), m (s); 3.83ppm (H-2, 3), s; 3.72-3.63ppm (H-13, 2), m (在: 3.69ppm (H-13a, 1), dd, $J=9.9\text{Hz}$ 和 4.8Hz 和3.66ppm (H-13b, 1), dd, $J=9.9\text{Hz}$ 和 5.3Hz); 3.35ppm (H-17, 3), s; 2.87ppm (H-4a和H-7a, 2), m (dd), $J=14.7\text{Hz}$ 和 6.1Hz ; 2.68-2.58ppm (H-4b和H-7b, 2), m (在: 2.65ppm (H-7b, 1), dd, $J=15.1\text{Hz}$ 和 6.3Hz 和2.62ppm (H-4b, 1), dd, $J=15.5\text{Hz}$ 和 6.2Hz); 2.53-2.40ppm (H-9和H-10a, 2), m (在: 2.475ppm (H-10a, 1), m和2.465ppm (H-9, 1), m); 2.305ppm (H-8, 1), m (tt), $J=9.4\text{Hz}$ 和 6.3Hz ; 2.01ppm (H-12, 1), m (tt), $J=8.9\text{Hz}$ 和 4.9Hz ; 1.41ppm (H-10b, 1), m; ^{13}C NMR (125.8MHz): 166.40ppm (C-24), 156.74ppm (C-3), 145.65ppm (C-28), 140.18ppm (C-29), 140.03ppm (C-6), 130.20ppm (C-26和C-26', 2), 129.35ppm (C-25), 129.03ppm (C-31和C-31', 2), 128.22ppm (C-32), 127.39ppm (C-30和C-30', 2), 127.10ppm (C-27和C-27', 2), 126.69 (C-5), 126.38ppm (C-22), 120.71ppm (C-23), 108.46ppm (21), 96.72ppm (C-15), 76.16ppm (C-11), 67.41ppm (C-13), 55.65ppm (C-2),

55.32ppm (C-17) , 50.16ppm (C-12) , 37.93ppm (C-10) , 37.55ppm (C-8) , 33.70ppm (C-9) , 33.28ppm (C-7) , 25.72ppm (C-4) 。

[0436] 1j.) 制备4-苯基苯甲酸[(1S,2R,9aS)-1-(羟基甲基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-基]酯(TREP-9)



[0438] 将28g (59.2mmol) TREP-8溶解于140ml四氢呋喃中并向溶液中加入280ml甲醇。

[0439] 在方法1i1.中,将140ml 5M盐酸加入至混合物中并在45-50℃搅拌。

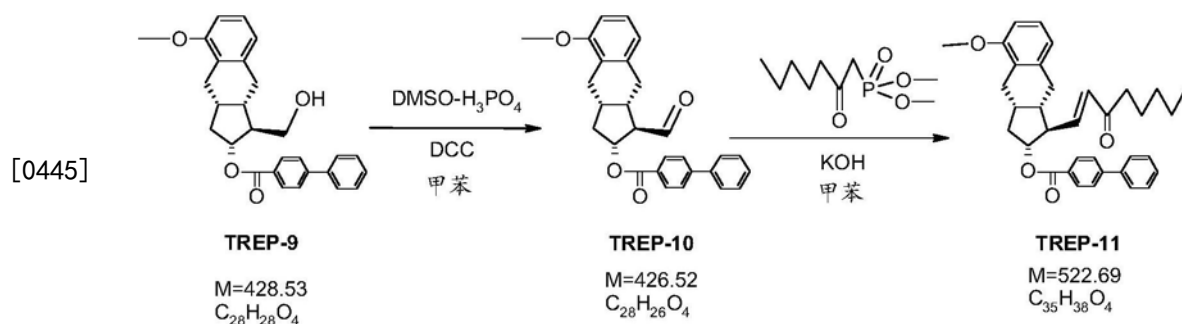
[0440] 在方法1i2.中,将14g对甲苯磺酸一水合物加入至混合物中并在45-50℃搅拌。

[0441] 在反应结束时,将混合物用 $NaHCO_3$ 溶液中和,蒸馏除去有机溶剂。将残余物用乙酸乙酯萃取,将合并的有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥。将粗产物在硅胶上使用己烷:乙酸乙酯混合物作为洗脱剂进行色谱纯化。

[0442] 收率:23.4g (92%) 无色油。

[0443] NMR数据:(CDCl₃) , ¹H NMR (500MHz) : 8.05ppm (H-26和H-26' , 2) , m (d) , J=8.5Hz ; 7.65-7.58ppm (H-27 , H-27' , H-30和H-30' , 4) , m , (在: 7.63ppm (H-27和H-27' , 2) , m (d) , J=8.5Hz和7.60ppm (H-30和H-30' , 2) , m (d) , J~7.4Hz) ; 7.46ppm (H-31和H-31' , 2) , m (t) , J~7.5Hz ; 7.39ppm (H-32 , 1) , m (t/tt) , J=7.3Hz ; 7.14ppm (H-22 , 1) , t , J=7.8Hz ; 6.82-6.76ppm (H-21和H-23 , 2) , m (在: 6.792ppm (H-23 , 1) , d , J~7.3Hz和6.788ppm (H-21 , 1) , d , J~8.4Hz) ; 5.21ppm (H-11 , 1) , td , J=9.3Hz和6.5Hz ; 3.84ppm (H-2 , 3) , s ; 3.71ppm (H-13 , 2) , m ; 2.86-2.76ppm (H-4a和H-7a , 2) , m (在: 2.82ppm (H-7a , 1) , dd , J=14.6Hz和6.3Hz和2.80ppm (H-4a , 1) , dd , J=15.0Hz和6.2Hz) ; 2.73-2.64ppm (H-4b和OH-13 , 2) , m (在: 2.70ppm (H-4b , 1) , dd , J=15.1Hz和5.8Hz和2.67ppm (OH-13 , 1) , 宽峰) ; 2.56ppm (H-7b , 1) , dd , J=14.6Hz和5.6Hz ; 2.45ppm (H-9 , 1) , m ; 2.40-2.31ppm (H-8和H-10a , 2) , m (在: 2.365ppm (H-10a , 1) , m , J~11.9和7.0和2.35ppm (H-8 , 1) , m , J=10.4Hz和7.1Hz) ; 1.71ppm (H-12 , 1) , m tt , J=9.2Hz和4.1Hz ; 1.53ppm (H-10b , 1) , dt , J=12.1Hz和9.5Hz ; ¹³C NMR (125.8MHz) : 167.40ppm (C-24) , 156.86ppm (C-3) , 146.01ppm (C-28) , 140.08ppm (C-29) , 139.79ppm (C-6) , 130.34ppm (C-26和C-26' , 2) , 129.06ppm (C-31和C-31' , 2) , 128.83ppm (C-25) , 128.32ppm (C-32) , 127.41ppm (C-30和C-30' , 2) , 127.16ppm (C-27和C-27' , 2) , 126.51 (C-5) , 126.42ppm (C-22) , 120.88ppm (C-23) , 108.52ppm (C-21) , 75.40ppm (C-11) , 61.16ppm (C-13) , 55.69ppm (C-2) , 52.83ppm (C-12) , 37.56ppm (C-10) , 36.32ppm (C-8) , 33.01ppm (C-9) , 32.71ppm (C-7) , 25.48ppm (C-4) 。

[0444] 1k.) 制备4-苯基苯甲酸[(1R,2R,3aS,9aS)-5-甲氧基-1-[(E)-3-氧代辛-1-烯基]-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-基]酯(TREP-11)



[0446] 在惰性气氛中将20g (46.7mmol) TREP-9溶解于200ml无水甲苯中。加入30g二环己基碳二亚胺(DCC)和10ml二甲基亚砷在磷酸中的溶液。将反应混合物加热至50℃并分批加入另一部分的5ml二甲基亚砷在磷酸中的溶液。当氧化完成时,将反应混合物冷却至-10℃并在该温度加入4g (71mmol) 氢氧化钾,然后加入10.9g (49mmol) 2-氧代-庚基磷酸二甲酯在甲苯中的溶液。在反应结束时,在搅动下,将混合物倒在酸溶液上。将析出的晶体滤出并洗涤。分离滤液的各相,将有机相用1M碳酸氢钠溶液洗涤,然后用稀盐酸溶液稀释。将有机相蒸发并通过使用甲苯:己烷洗脱剂的硅胶柱色谱纯化。

[0447] 收率:23g (94,3%) 淡棕色油。

[0448] 1k/2的替代方法

[0449] 将20g (46,7mmol) TREP-9溶解于200ml甲苯中并将0.9g溴化钾和0.2gTEMPO/(2,2,6,6-四甲基-哌啶-1-基)氧基/催化剂加入至溶液中。将反应混合物冷却至0℃-(+10℃)的范围并加入150ml次氯酸钠溶液(活性氯含量为6-14%)并将混合物在该温度搅拌。当氧化完成时,分离反应混合物的各相,将有机相用 $Na_2S_2O_3$ 水溶液、KBr水溶液洗涤,最后用水洗涤。

[0450] 将10,9g (49mmol) 2-氧代-庚基磷酸二甲酯和100ml 3M氢氧化钾溶液加入至有机相中。将反应混合物在室温搅动。在反应完成后,分离各相并将有机相用1M硫酸氢钠溶液和15%NaCl溶液洗涤。

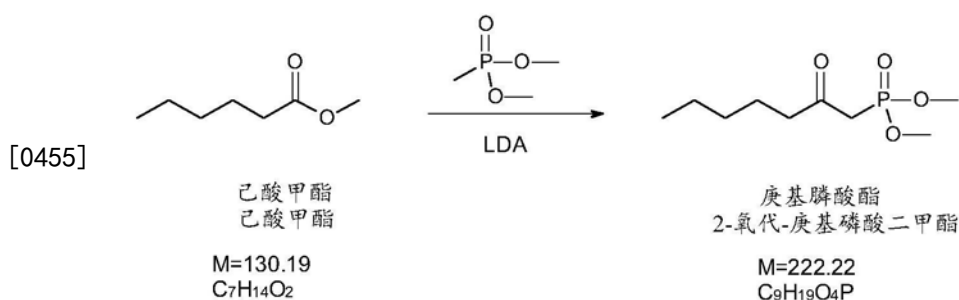
[0451] 将有机相蒸发并通过使用甲苯:己烷洗脱剂的硅胶柱色谱纯化。

[0452] 收率:23g (94,35%) 淡棕色油。

[0453] NMR数据:($CDCl_3$), 1H NMR (500MHz): 8.00ppm (H-26和H-26', 2), m(d), $J=8.3Hz$; 7.64-7.56ppm (H-27, H-27', H-30和H-30', 4), m, (在: 7.61ppm (H-27和H-27', 2), m(d), $J=8.4Hz$ 和7.59ppm (H-30和H-30', 2), m(d), $J\sim 7.7Hz$); 7.45ppm (H-31和H-31', 2), m(t), $J\sim 7.5Hz$; 7.38ppm (H-32, 1), m(t/tt), $J=7.3Hz$; 7.165ppm (H-22, 1), t, $J=7.9Hz$; 6.83-6.76ppm (H-13, H-21和H-23, 3), m(在: 6.80ppm (H-21和H-23, 2), d, $J=7.9Hz$ 和6.80ppm (H-13, 1), dd, $J=15.8Hz$ 和8.3Hz); 6.12ppm (H-14, 1), d, $J=15.8Hz$; 5.18ppm (H-11, 1), td, $J=9.6Hz$ 和6.2Hz; 3.83ppm (H-2, 3), m(s); 2.79-2.70ppm (H-4和H-7a, 3), m(在: 2.75ppm (H-7a, 1), dd, $J=14.7Hz$ 和5.9Hz和2.73ppm (H-4, 2), d, $J=5.5Hz$); 2.62-2.48ppm (H-7b, H-9, H-10a和H-16, 5), m(在: 2.565ppm (H-9, 1), m; 2.55ppm (H-16, 1), t, $J=7.4Hz$; 2.53ppm (H-10a, 1), m; 2.515ppm (H-7b, 1), m); 2.40-2.27ppm (H-8和H-12, 2), m(在: 2.36ppm (H-12, 1), m和2.31ppm (H-8, 1), m); 1.67-1.53ppm (H-17, 2), m(tt), $J=7.4Hz$; 1.38-1.22ppm (H-10b, H-18和H-19, 5), m(在: 1.34ppm (H-10b, 1), m(dt), $J\sim 11.8Hz$ 和9.6Hz; 1.29ppm (H-19, 2) m和1.28ppm (H-18, 2) m); 0.87ppm (H-20, 3), m(t), $J=6.9Hz$; ^{13}C NMR (125.8MHz): 200.85ppm (C-

15), 166.23ppm (C-24), 156.99ppm (C-3), 146.53ppm (C-13), 145.89ppm (C-28), 140.14ppm (C-29), 139.28ppm (C-6), 131.85ppm (C-14), 130.22ppm (C-26和C-26', 2), 129.05ppm (C-31和C-31', 2), 128.93ppm (C-25), 128.28ppm (C-32), 127.41ppm (C-30和C-31', 2), 127.14ppm (C-27和C-27', 2), 126.70 (C-22), 126.23ppm (C-5), 120.93ppm (C-23), 108.76ppm (C-21), 77.31ppm (C-11), 55.69ppm (C-2), 53.49ppm (C-12), 40.24ppm (C-8), 40.16ppm (C-16), 37.89ppm (C-10), 33.16ppm (C-9), 31.88ppm (C-7), 31.58ppm (C-18), 25.32ppm (C-4), 24.08ppm (C-17), 22.60ppm (C-19), 14.05ppm (C-20)。

[0454] 制备2-氧代-庚基磷酸二甲酯



[0456] 制备二异丙基氨基锂(LDA)

[0457] 在氮气气氛中,在搅拌下将3.017g二异丙基胺溶解于13.6ml四氢呋喃(THF)中,并在0±5℃向其中加入17.9ml丁基锂(BuLi)的己烷溶液(1.6M在己烷中的溶液)。将混合物在室温搅拌1小时。

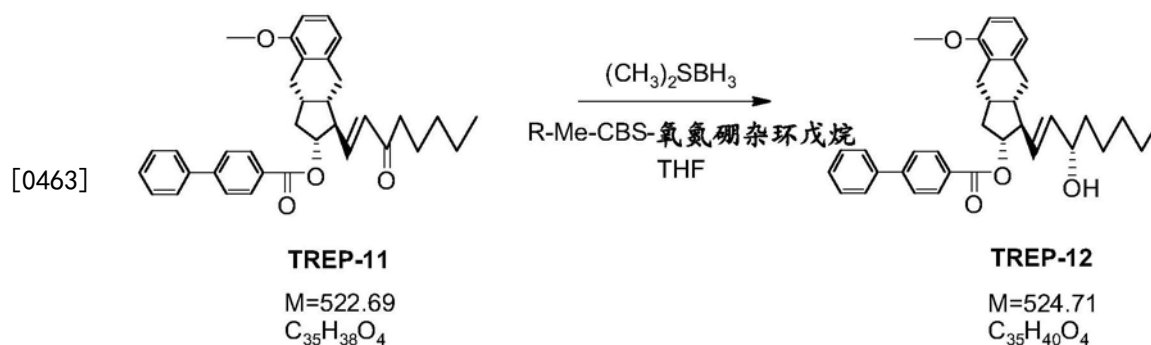
[0458] 磷酸酯形成

[0459] 在氮气气氛下,在搅拌下,将1.85g甲基磷酸二甲酯和1.77ml己酸甲酯溶解于10.2ml四氢呋喃(THF)中。将溶液冷却至0/-5℃并在该温度在约30分钟的时间段内逐滴加入二异丙基氨基锂(LDA)溶液。将反应混合物在0/-5℃搅拌1小时,然后加入37ml 2M NaHCO₃溶液。将搅拌在室温继续进行1小时,分离各相,将水相用叔丁基甲基醚(TBME)萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,在真空中蒸发并通过在45±5℃的水浴上在旋转蒸发仪(rotadest)中在其上蒸馏甲苯进行干燥。

[0460] 收率:2.718g (90%) 黄色油。

[0461] NMR数据:(DMSO), ¹H NMR (500MHz): 3.65ppm (H-9和H-10, 6), d, J=11.2Hz; 3.26ppm (H-1, 2), m (d), J=22.1Hz, 2.555ppm (H-3, 2), t, J=7.2Hz; 1.45ppm (H-4, 2), qui (tt), J=7.3Hz; 1.32-1.15ppm (H-5和H-6, 4), m, (在: 1.26ppm (H-6, 2), m和1.20ppm (H-5, 2), m); 0.85ppm (H-7, 3), t, J=7.2Hz; ¹³CNMR (125.8MHz): 202.23ppm (C-2), d, J=5.9Hz; 52.47ppm (C-9和C-10, 2), d, J=6.3Hz; 43.04ppm (C-3), d, J=1.4Hz; 40.21ppm (C-1), d, J=125.5Hz, 30.50ppm (C-5); 22.40ppm (C-4); 21.82ppm (C-6), 13.72ppm (C-7); ³¹P NMR (202.46MHz): 23.52ppm (P-8), m。

[0462] 11.) 制备4-苯基苯甲酸[(1R,2R,3aS,9aS)-1-[(E,3S)-3-羟基辛-1-烯基]-5-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-基]酯(TREP-12)

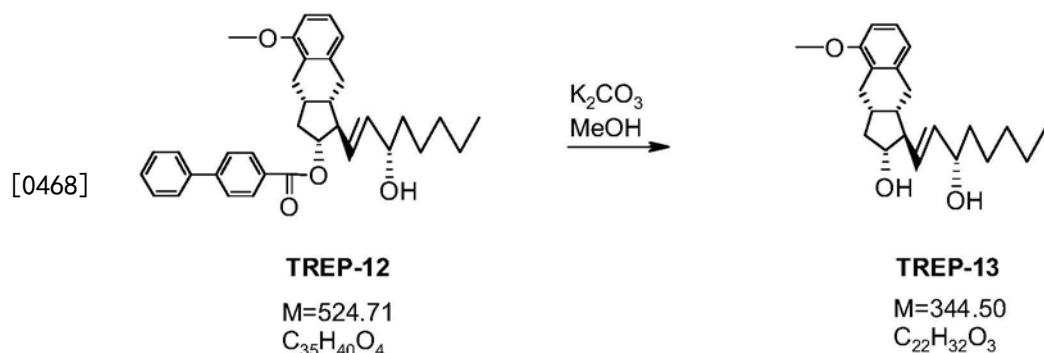


[0464] 在氮气气氛下将19g (36.3mmol) TREP-11溶解于190ml无水四氢呋喃中。将溶液冷却至0-5℃并加入36.3ml (36.3mmol) 氧氮硼杂环戊烷溶液(1M甲苯溶液)。将混合物冷却至(-30)℃,同时保持在该温度,将9.5ml (99mmol) 硼烷-二甲基硫醚络合物逐滴加入其中。将反应混合物在该温度搅拌。在反应结束时,使混合物温热至(-15)℃并小心地将甲醇加入其中(强烈起泡和热形成)。将混合物搅拌30分钟,然后在0-5℃将 NaHSO_4 溶液加入其中。将析出的晶体滤出并用甲苯洗涤。将液体滤液用3x 50ml 甲苯萃取。将合并的有机相用水洗涤并经硫酸钠干燥。将干燥的物质滤出并将滤液蒸发。

[0465] 收率:18.2g (95.4%) 淡棕色油。

[0466] NMR数据:(CDCl_3), ^1H NMR (500MHz): 8.02ppm (H-26和H-26', 2), m(d), $J=8.4\text{Hz}$; 7.63-7.56ppm (H-27, H-27', H-30和H-30', 4), m, (在: 7.60ppm (H-27和H-27', 2), m(d), $J=8.3\text{Hz}$ 和7.59ppm (H-30和H-30', 2), m(d), $J\sim 7.1\text{Hz}$); 7.45ppm (H-31和H-31', 2), m(t), $J\sim 7.4\text{Hz}$; 7.38ppm (H-32, 1), m(t/tt), $J=7.3\text{Hz}$; 7.15ppm (H-22, 1), m(t), $J=7.8\text{Hz}$; 6.83-6.76ppm (H-21和H-23, 2), m(在: 6.79ppm (H-21和H-23, 2), m); 5.635ppm (H-13, 1), dd, $J=15.4\text{Hz}$ 和7.6Hz; 5.54ppm (H-14, 1), m(dd), $J=15.4\text{Hz}$ 和6.4Hz; 5.09ppm (H-11, 1), td, $J=9.5\text{Hz}$ 和6.1Hz; 4.085ppm (H-15, 1), m(q), $J=6.4\text{Hz}$; 3.82ppm (H-2, 3), m(s); 2.79-2.70ppm (H-4a和H-7a, 2), m(在: 2.74ppm (H-4a和H-7a, 2), m(dd), $J\sim 13.8\text{Hz}$ 和 $\sim 5.5\text{Hz}$); 2.665ppm (H-4b, 1), m(dd), $J=14.9\text{Hz}$ 和5.2Hz; 2.57-2.41ppm (H-7b, H-9和H-10a, 3), m(在: 2.51ppm (H-7, 1), m(dd), $J=14.6\text{Hz}$ 和4.6Hz; 2.48ppm (H-9, 1), m; 2.47ppm (H-10a, 1), m); 2.25-2.11ppm (H-8和H-12, 2), m, (在: 2.20ppm (H-12, 1), m和2.18ppm (H-8, 1), m); 1.68ppm (OH-15, 1), 宽峰; 1.60-1.39ppm (H-16, 2), m, (在: 1.51ppm (H-16a, 1), m和1.45ppm (H-16b, 1), m); 1.38-1.18ppm (H-10b, H-17, H-18和H-19, 7), m, (在: 1.31ppm (H-10b和H-17a, 2), m; 1.25ppm (H-17b, H-18和H-19, 5) m); 0.85ppm (H-20, 3), m(t), $J=6.8\text{Hz}$ ^{13}C NMR (125.8MHz): 166.50ppm (C-24), 156.90ppm (C-3), 145.71ppm (C-28), 140.18ppm (C-29), 139.89ppm (C-6), 135.69ppm (C-13), 131.52ppm (C-14), 130.18ppm (C-26和C-26', 2), 129.26ppm (C-25), 129.03ppm (C-31和C-31', 2), 128.22ppm (C-32), 127.38ppm (C-30和C-30', 2), 127.10ppm (C-27和C-27', 2), 126.55ppm (C-5), 126.49 (C-22), 120.87ppm (C-23), 108.58ppm (C-21), 77.84ppm (C-11), 72.76ppm (C-15), 55.68ppm (C-2), 53.53ppm (C-12), 40.14ppm (C-8), 37.66ppm (C-10), 37.26ppm (C-16), 33.00ppm (C-9), 32.02ppm (C-7), 31.86ppm (C-18), 25.53ppm (C-4), 25.12ppm (C-17), 22.71ppm (C-19), 14.14ppm (C-20)。

[0467] 1m.) 制备(1R,3aS,9aS)-1-[(E)-3-羟基辛-1-烯基]-5-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-醇(TREP-13)

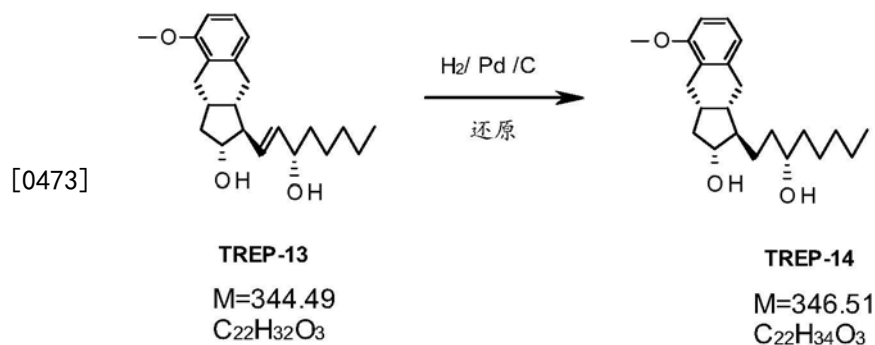


[0469] 将17g (32.4mmol) TREP-12溶解于70ml甲醇中,加入4.2g (30.3mmol) K_2CO_3 并将混合物在40℃搅拌,直到反应结束。当到达期望的转化时,将反应混合物冷却至0℃并将磷酸溶液分批加入其中。将析出的对苯基苯甲酰基甲酯 (PPB-甲酯) 滤出并洗涤。将滤液浓缩,将水和甲苯加入其中并分离各相。将水相用甲苯萃取,将有机相经 Na_2SO_4 干燥,将干燥的物质滤出,将滤液蒸发并通过硅胶柱色谱纯化(使用己烷:叔丁基甲基醚混合物洗脱剂)。主要级分从己烷和叔丁基甲基醚的混合物中结晶。将析出的晶体滤出,洗涤和干燥。

[0470] 收率:8g (72%) 白色晶体。Mp:75-77℃。

[0471] NMR数据: (CDCl₃), ¹H NMR (500MHz): 7.10ppm (H-22, 1), t, J=7.8Hz; 6.78-6.70ppm (H-21和H-23, 2), m (在: 6.75ppm (H-21, 1), m (d), J=8.3Hz和6.73ppm (H-23, 1), m (d), J=7.4Hz); 5.52-5.42ppm (H-13和H-14, 2), m (在: 5.47ppm (H-13和H-14, 2), m); 4.04ppm (H-15, 1), m, J=6.5Hz和3.2Hz; 3.80ppm (H-2, 3), s; 3.70ppm (H-11, 1), td, J=10.1Hz和6.1Hz; 2.70-2.46ppm (H-4a, H-7a, H-7b, OH-11和OH-15, 5), m (在: 2.66ppm (H-4a, 1), m (dd), J=14.9Hz和6.2Hz; 2.63ppm (H-7a, 1), m (dd), J~14.9Hz和~6.1Hz; 2.59ppm (H-4b, 1), m (dd), J=14.7Hz和5.6Hz; 2.57ppm (OH-11和OH-15, 2), m (宽峰)); 2.40-2.27ppm (H-7b和H-9, 2), m (在: 2.37ppm (H-7b, 1), m (dd), J=14.3Hz和5.4Hz; 2.32ppm (H-9, 1), m); 2.23-2.13ppm (H-10a, 1), m, (在: 2.19ppm (H-10a, 1), m (ddd), J=12.1Hz, 7.4Hz和6.4Hz); 2.02ppm (H-8, 1), m (tt), J=10.9Hz和5.5Hz; 1.71ppm (H-12, 1), m; 1.57ppm (H-16a, 1), m; 1.48ppm (H-16b, 1), m; 1.43-1.23ppm (H-17, H-18和H-19, 6), m, (在: 1.37ppm (H-17a, 1), m; 1.33ppm (H-19, 2), m; 1.325ppm (H-17b, 1), m; 1.32ppm (H-18, 2), m); 1.08ppm (H-10b, 1), m (dt/q), J=11.7Hz和10.5Hz; 0.91ppm (H-20, 3), m (t), J=6.9Hz; ¹³C NMR (125.8MHz): 156.81ppm (C-3), 140.33ppm (C-6), 136.20ppm (C-14), 133.38ppm (C-13), 126.87ppm (C-5), 126.38 (C-22), 120.77ppm (C-23), 108.58ppm (C-21), 75.87ppm (C-11), 73.32ppm (C-15), 56.94ppm (C-12), 55.71ppm (C-2), 40.61ppm (C-8), 40.49ppm (C-10), 37.29ppm (C-16), 32.73ppm (C-9), 32.21ppm (C-7), 31.85ppm (C-18), 25.54ppm (C-4), 25.37ppm (C-17), 22.78ppm (C-19), 14.18ppm (C-20)。

[0472] 1n.) 制备 (1R, 3aS, 9aS) -1- (3-羟基辛基) -5-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-醇 (TREP-14)

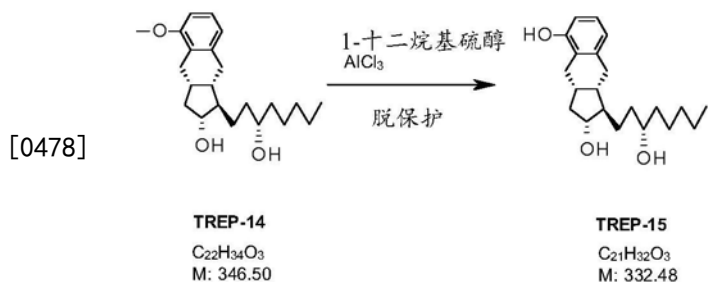


[0474] 将7.7g (22.3mmol) TREP-13溶解在77ml甲基乙基酮和154ml乙醇的混合物中。将反应混合物在6巴压力下经0.77g 10%用亚硝酸钠钝化的炭载钯催化剂氢化。在反应结束时将催化剂滤出,用乙酸乙酯洗涤,将滤液在真空中蒸发并将残余物从己烷:乙酸乙酯混合物中结晶。

[0475] 收率:6.4g (83%) 白色晶体。Mp:71-72℃。

[0476] NMR数据: (CDCl₃), ¹H NMR (500MHz): 7.09ppm (H-22, 1), t, J=7.8Hz; 6.78-6.71ppm (H-21和H-23, 2), m (在: 6.75ppm (H-23, 1), m (d), J~7.4Hz和6.74ppm (H-21, 1), m (d), J=8.1Hz); 3.80ppm (H-2, 3), s; 3.71ppm (H-11, 1), td, J=9.6Hz和6.1Hz; 3.59ppm (H-15, 1), m; 2.83-2.69ppm (H-4a和H-7a, 2), m (在: 2.79ppm (H-4a, 1), m (dd), J=14.7Hz和6.1Hz; 2.74ppm (H-7a, 1), m (dd), J=14.3Hz和6.2Hz); 2.51-2.40ppm (H-4b和H-7b, 2), m (在: 2.47ppm (H-4b, 1), m (dd), J=14.8Hz和6.5Hz; 2.44ppm (H-7b, 1), m (dd), J=14.4Hz和6.6Hz); 2.40-2.19ppm (H-9和OH-11/OH-15, 2), m (在: 2.31ppm (OH-11/OH-15, 1), 宽峰和2.22ppm (H-9, 1), m, J=10.2Hz和~7.0Hz); 2.19-1.97ppm (H-10a和OH-11/OH-15, 2), m, (在: 2.155ppm (H-10a, 1), m (ddd), J=11.7Hz, 7.4Hz和6.1Hz和2.08ppm (OH-11/OH-15, 1), 宽峰); 1.92-1.74ppm (H-8和H-11/H-15/水, 2), m, (在: 1.87ppm (H-8, 1), m (tt), J=10.0Hz和6.4Hz和1.81ppm (OH-11/OH-15, 1), 宽峰); 1.69-1.50ppm (H-13和H-14, 4), m (在: 1.62ppm (H-13a和H-14a, 2), m; 1.57ppm (H-13b, 1), m和1.55ppm (H-14b, 1), m); 1.50-1.38ppm (H-16和H-17a, 3), m (在: 1.47ppm (H-16a, 1), m和1.435ppm (H-16b, 1), m和1.43ppm (H-17a, 1), m); 1.38-1.22ppm (H-12, H-17b, H-18和H-19, 6), m (在: 1.32ppm (H-19, 2), m; 1.31ppm (H-17b, 1), m; 1.30ppm (H-12和H-18, 3), m); 1.14ppm (H-10b, 1), m (dt), J=11.5Hz和10.1Hz; 0.90ppm (H-20, 3), m (t), J=6.9Hz; ¹³C NMR (125.8MHz): 156.64ppm (C-3), 140.65ppm (C-6), 127.09ppm (C-5), 126.26 (C-22), 120.60ppm (C-23), 108.51ppm (C-21), 77.51ppm (C-11), 72.70ppm (C-15), 55.72ppm (C-2), 52.40ppm (C-12), 41.54ppm (C-10), 41.44ppm (C-8), 37.58ppm (C-16), 35.14ppm (C-14), 33.82ppm (C-7), 32.96ppm (C-9), 32.05ppm (C-18), 28.77ppm (C-13), 25.88ppm (C-4), 25.52ppm (C-17), 22.78ppm (C-19), 14.18ppm (C-20)。

[0477] 1o.) 制备 (1R,2R,3aS,9aS)-1-[(3S)-3-羟基辛基]-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-苯并[f]茚-2,5-二醇 (TREP-15)

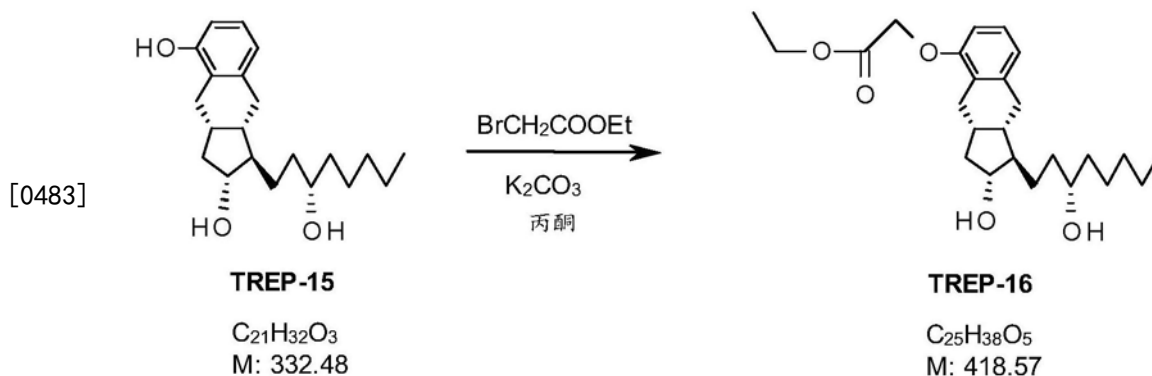


[0479] 在氮气气氛下向2.41 1-十二烷基硫醇中加入400g无水氯化铝。将混合物冷却至0-5℃并将200g TREP-14在560ml二氯甲烷中的溶液加入其中。将反应混合物在室温搅拌。在反应结束时将混合物倒在41水上,然后加入664ml 2M硫酸氢钠。分离各相,将水相用乙酸乙酯萃取。将有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发。残余物从己烷中结晶。将晶体滤出,洗涤并从己烷:乙酸乙酯混合物中重结晶。

[0480] 收率:182g (95%) 白色晶体。Mp:113-115℃。

[0481] NMR数据:(CDCl₃), ¹H NMR (500MHz): 6.99ppm (H-22, 1), t, J=7.7Hz; 6.73ppm (H-23, 1), d, J=7.4Hz; 6.65ppm (H-21, 1), d, J=8.0Hz; 4.95ppm (OH-3, 1), s; 3.75ppm (H-11, 1), td, J=9.4Hz和6.2Hz; 3.62ppm (H-15, 1), m; 2.78-2.675ppm (H-4a和H-7a, 2), m (在: 2.735ppm (H-7a, 1), m (dd), J=14.0Hz和7.0Hz; 2.72ppm (H-4a, 1), m (dd), J=14.6Hz和6.5Hz); 2.51-2.42ppm (H-4b和H-7b, 2), m (在: 2.47ppm (H-4b, 1), m (dd), J=14.6Hz和6.3Hz; 2.46ppm (H-7b, 1), m (dd), J=14.2Hz和6.2Hz); 2.28ppm (H-9, 1), m, J=10.3Hz, ~7.3Hz和~6.5Hz; 2.175ppm (H-10a, 1), m (ddd/dt), J=12.0Hz, 7.3Hz和6.4Hz; 1.95-1.85ppm (H-8, 1), m (在: 1.90ppm (H-8, 1), m (tt), J=10.0Hz和6.2Hz); 1.72-1.61ppm (H-13a和H-14a, 2), m (在: 1.655ppm (H-14a, 1), m和1.65ppm (H-14a, 1), m); 1.61-1.51ppm (H-13b和H-14b, 2), m (在: 1.56ppm (H-14b, 1), m和1.55ppm (H-13b, 1), m); 1.51-1.385ppm (H-16和H-17a, 3), m (在: 1.48ppm (H-16a, 1), m和1.44ppm (H-16b和H-17a, 2), m); 1.385-1.22ppm (H-12, H-17b, H-18和H-19, 6), m (在: 1.32ppm (H-19, 2), m; 1.31ppm (H-17b, 1), m; 1.305ppm (H-18, 2), m; 1.285ppm (H-12, 1), m); 1.16ppm (H-10b, 1), dt, J=11.8Hz和10.2Hz; 0.90ppm (H-20, 3), m (t), J=6.9Hz; ¹³C NMR (125.8MHz): 152.65ppm (C-3), 141.00ppm (C-6), 126.39 (C-22), 124.60ppm (C-5), 120.67ppm (C-23), 113.15ppm (C-21), 77.56ppm (C-11), 72.79ppm (C-15), 52.30ppm (C-12), 41.50ppm (C-10), 41.41ppm (C-8), 37.58ppm (C-16), 35.09ppm (C-14), 33.74ppm (C-7), 33.00ppm (C-9), 32.05ppm (C-18), 28.78ppm (C-13), 26.12ppm (C-4), 25.52ppm (C-17), 22.79ppm (C-19), 14.20ppm (C-20)。

[0482] 1p.) 制备2-[[(1R,2R,3aS,9aS) -2,3,3a,4,9,9a-六氢-2-羟基-1-[(3S)-3-羟基辛基]-1H-苯并[f]茚-5-基]氧基]乙酸乙酯 (TREP-16)



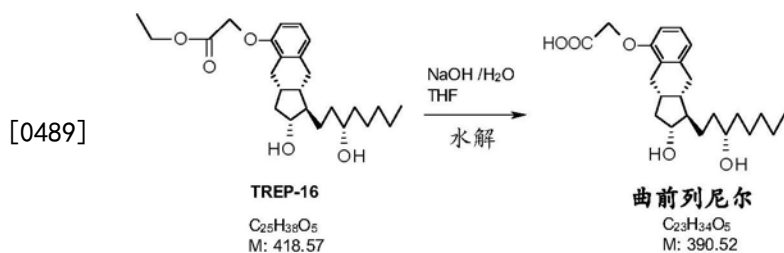
[0484] 将170g (0.51mol) TREP-15溶解于3.4l丙酮中。向溶液中加入340g (2.46mol) 无水碳酸钠和89.6g (0.536mol) 溴乙酸乙酯并将混合物在30-35℃搅拌。在反应结束时将反应混合物过滤,蒸发滤液。将产物用TBME (叔丁基甲基醚):己烷混合物从残余物中结晶,滤出,洗涤和干燥。

[0485] 收率:203g (95%) 白色晶体。Mp:53-55℃。

[0486] NMR数据:

[0487] (CDCl₃, 1H NMR (500MHz): 7.03ppm (H-22, 1), t, J=7.8Hz; 6.78ppm (H-23, 1), d, J=7.4Hz; 6.605ppm (H-21, 1), d, J=8.2Hz; 4.58ppm (H-2, 2), s; 4.23ppm (H-24, 2), q, J=7.1Hz; 3.66ppm (H-11, 1), td, J=9.6Hz和6.2Hz; 3.55ppm (H-15, 1), m; 2.87ppm (H-4a, 1), dd, J=14.7Hz和6.1Hz; 2.80-2.455ppm (H-4b, H-7a, OH-11和OH-15, 4), m (在: 2.72ppm (H-7a, 1), dd, J=14.2Hz和6.2Hz; 2.67ppm (OH-11和OH-15, 2), 2.50ppm (H-4b, 1), dd, J=14.7Hz和6.7Hz; 2.42ppm (H-7b, 1), dd, J=14.2Hz和6.8Hz; 2.25-2.07ppm (H-9和H-10a, 2), m, (在: 2.20ppm (H-9, 1), m, J=10.2Hz, ~6.5-7.1Hz; 2.125ppm (H-10a, 1), m (ddd/dt), J~12.0Hz, ~7.2Hz和~6.2Hz), 1.83ppm (H-8, 1), m (tt), J=9.9Hz和6.6Hz; 1.70-1.57ppm (H-13a和H-14a, 2), m (在: 1.635ppm (H-14a, 1), m和1.625ppm (H-14a, 1), m); 1.57-1.36ppm (H-13b, H-14b, H-16和H-17a, 5), m (在: 1.50ppm (H-14b, 1), m; 1.48ppm (H-13b, 1), m; 1.435ppm (H-16a, 1), m; 1.415ppm (H-17a, 1), m, 1.40ppm (H-16b, 1), m); 1.36-1.19ppm (H-12, H-17b, H-18, H-19和H-25, 9), m (在: 1.295ppm (H-19, 2), m; 1.28ppm (H-17b, 1), m; 1.275ppm (H-18, 2), m; 1.27ppm (H-25, 3), t, J=7.1Hz; 1.24ppm (H-12, 1), m); 1.14ppm (H-10b, 1), dt, J=11.6Hz和10.2Hz; 0.88ppm (H-20, 3), t, J=6.9Hz; 13C NMR (125.8MHz): 169.32ppm (C-1), 154.94ppm (C-3), 141.15ppm (C-6), 127.92 (C-5), 126.11ppm (C-22), 121.55ppm (C-23), 109.76ppm (C-21), 77.16ppm (C-11), 72.47ppm (C-15), 66.12ppm (C-2), 61.26ppm (C-24), 52.31ppm (C-12), 41.27ppm (C-8), 41.25ppm (C-10), 37.49ppm (C-16), 35.06ppm (C-14), 33.88ppm (C-7), 32.80ppm (C-9), 31.99ppm (C-18), 28.63ppm (C-13), 26.08ppm (C-4), 25.47ppm (C-17), 22.71ppm (C-19), 14.22 (C-25), 14.13ppm (C-20)。

[0488] 1q.) 制备2-[[(1R,2R,3aS,9aS) -2,3,3a,4,9,9a-六氢-2-羟基-1-[(3S)-3-羟基辛基]-1H-苯并[f]茚-5-基]氧基]乙酸(曲前列尼尔)

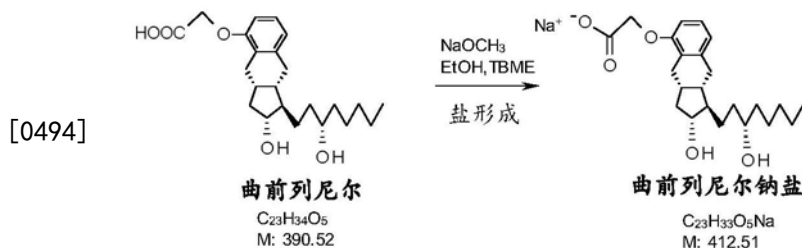


[0490] 将180g (0.43mol) TREP-16 (乙酯) 溶解于650ml四氢呋喃中。在氮气气氛下,在室温加入2.71 0.5M氢氧化钠溶液并将反应混合物在室温搅拌。在反应结束时,将混合物用蒸馏过的叔丁基甲基醚洗涤。向含水碱性相中加入叔丁基甲基醚并用1M硫酸氢钠溶液将混合物的pH设定为pH≤3。然后将含水酸性相用叔丁基甲基醚萃取,将合并的有机相用水洗涤并蒸发。

[0491] 收率:165g (98%) 结晶油。

[0492] NMR数据 (d₆-DMSO), ¹H NMR (400MHz): 12.915 (COOH-1, 1), 宽峰; 7.03ppm (H-22, 1), t, J=7.8Hz; 6.76ppm (H-23, 1), d, J=7.4Hz; 6.68ppm (H-21, 1), d, J=8.2Hz; 4.62ppm (H-2, 2), s; 4.47ppm (OH-11, 1), 宽峰; 4.21ppm (OH-15, 1), 宽峰; 3.47ppm (H-11, 1), m (q), J~8.0Hz; 3.35ppm (H-15, 1), m; 2.80-2.60ppm (H-4a和H-7a, 2), m (在: 2.725ppm (H-4a, 1), dd, J=14.7Hz和6.2Hz; 2.67ppm (H-7a, 1), dd, J=14.2Hz和6.2Hz); 2.48-2.34ppm (H-4b和H-7b, 2), m (在: 2.49ppm (H-4b, 1), dd, J=14.6Hz和6.6Hz; 2.39ppm (H-7b, 1), dd, J=14.2Hz和6.5Hz); 2.11ppm (H-9, 1), m (tq), J~10.1Hz和~6.7Hz; 1.955ppm (H-10a, 1), m (ddd/dt), J=12.1Hz和6.7Hz; 1.76ppm (H-8, 1), m (tt), J=10.0Hz和6.2Hz; 1.61ppm (H-13a, 1), m; 1.53-1.33ppm (H-14, H-16a和H-17a, 4), m (in: 1.46ppm (H-14a, 1), m; 1.43ppm (H-14b, 1), m; 1.38ppm (H-17a, 1), m; 1.35ppm (H-16a, 1), m); 1.33-1.15ppm (H-13b, H-16b, H-17b, H-18和H-19, 7), m (在: 1.32ppm (H-13b, 1), m; 1.30ppm (H-16b, 1), m; 1.275ppm (H-19, 2), m; 1.26ppm (H-17b, 1), m; 1.25ppm (H-18, 2), m); 1.15-0.93ppm (H-10b和H-13, 2), m (在: 1.09ppm (H-12, 1), m (tt), J=9.0Hz和6.1Hz; 1.00ppm (H-10b, 1), m (ddd/dt), J=11.7Hz和10.2Hz); 0.87ppm (H-20, 3), m (t), J=6.9Hz; ¹³C NMR (100MHz): 170.36ppm (C-1), 154.63ppm (C-3), 140.56ppm (C-6), 126.75ppm (C-5), 125.85 (C-22), 120.65ppm (C-23), 109.37ppm (C-21), 75.44ppm (C-11), 70.13ppm (C-15), 64.96ppm (C-2), 51.49ppm (C-12), 41.15ppm (C-10), 40.48ppm (C-8), 37.06ppm (C-16), 35.03ppm (C-14), 33.37ppm (C-7), 32.42ppm (C-9), 31.53ppm (C-18), 28.36ppm (C-13), 25.62ppm (C-4), 24.96ppm (C-17), 22.18ppm (C-19), 13.96ppm (C-20)。

[0493] 1s.) 制备 (1R,2R,3aS,9aS) -2-[2-羟基-1-[3(S)-羟基辛基]-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-苯并[f]茚-5-基氧基]乙酸钠盐(曲前列尼尔钠盐)



[0495] 1s1.) 将150g (0.384mol) 曲前列尼尔溶解于2l乙醇中。将碳酸钠一水合物26.2g

(0.211mol) 加入其中,并将混合物在惰性气氛下在室温搅拌。当过滤后的样品的pH值达到7-9时,将混合物经5 μ m孔径过滤器过滤。将滤液溶液在旋转蒸发仪上浓缩至约225g。将浓缩物溶解于已经用水饱和的叔丁基甲基醚中并使其在室温结晶。将晶体滤出,在室温洗涤并在真空中在20-50℃干燥。

[0496] 收率:158g (100%) 曲前列尼尔钠盐一水合物(形式“A”),白色晶体。Mp:95-99℃。

[0497] 1s2.) 将150g (0.384mol) 曲前列尼尔溶解于2l乙醇中。将35.5g (0.422mol) 碳酸氢钠加入其中,并将混合物在惰性气氛下在室温搅拌。当过滤后的样品的pH值达到7-8时,将混合物经5 μ m孔径过滤器过滤,并将滤液溶液在旋转蒸发仪上浓缩至约225g。将浓缩物溶解于已经用水饱和的叔丁基甲基醚中并使其在室温结晶。将晶体滤出,在室温洗涤并在真空中在20-50℃干燥。

[0498] 收率:158g (100%) 曲前列尼尔钠盐一水合物(形式“A”),白色晶体。Mp:95-99℃。

[0499] 1s3.) 将150g (0.384mol) 曲前列尼尔溶解于2l乙醇中。将21g (0.39mol) 甲醇钠加入其中,并将混合物在惰性气氛下在室温搅拌直到溶解。将溶液经5 μ m孔径过滤器过滤。将滤液溶液在旋转蒸发仪上浓缩至约225g。将浓缩物溶解于已经用水饱和的叔丁基甲基醚中并使其在室温结晶。将晶体滤出,在室温洗涤并在真空中在20-50℃干燥。

[0500] 收率:158g (100%) 曲前列尼尔钠盐一水合物(形式“A”),白色晶体。Mp:95-99℃。

[0501] 1s4.) 将24g (61.45mmol) 曲前列尼尔溶解于360ml乙醇中并将7.62g (61.45mmol) 碳酸钠一水合物加入其中。将混合物在惰性气氛下在室温搅拌直到完全溶解。然后将溶液经5 μ m孔径过滤器过滤,并将滤液溶液在旋转蒸发仪上浓缩。向浓缩物中加入乙醇并将溶液再次浓缩。将浓缩物溶解于叔丁基甲基醚中并使其在室温结晶。通过过滤收集晶体,洗涤并在真空中在20-50℃干燥。

[0502] 收率:22.8g (90%) 曲前列尼尔钠盐,白色固体(无定形形式)。Mp:65-90℃ 曲前列尼尔钠盐一水合物(形式“A”)的分析表征:

[0503] Mp:95-99℃

[0504] DSC峰:94-99℃

[0505] 纯度:99.9 (HPLC面积%)

[0506] 15-表-曲前列尼尔:0.0 (HPLC面积%)

[0507] 含水量:4.3%

[0508] 比旋光度(c=1%, 甲醇25℃): +41°

[0509] 硫酸处理灰:16.8%

[0510] NMR数据:(d6-DMSO), ¹H NMR (500MHz): 6.95ppm (H-22, 1), t, J=7.8Hz; 6.65ppm (H-23, 1), d, J=7.4Hz; 6.61ppm (H-21, 1), d, J=8.2Hz; 4.97-3.93ppm (H-2, OH-11和OH-15, 4), m (在: 4.54ppm (OH-11, 1), 宽峰; 4.32ppm (OH-15, 1), 宽峰; 4.13ppm (H-2, 2), s); 3.47ppm (H-11, 1), td, J=9.4Hz和6.2Hz; 3.35ppm (H-15, 1), m (tt), J~7.0Hz和4.3Hz; 2.75ppm (H-4a, 1), dd, J=14.5Hz和6.1Hz; 2.65ppm (H-7a, 1), dd, J=14.1Hz和6.1Hz; 2.42-2.32ppm (H-4b和H-7b, 2), m (在: 2.38ppm (H-4b, 1), dd, J=14.5Hz和6.8Hz; 2.355ppm (H-7b, 1), dd, J=14.1Hz和6.9Hz); 2.08ppm (H-9, 1), m (tq), J~10.1Hz和~7.0Hz; 1.96ppm (H-10a, 1), m (ddd/dt), J=12.1Hz和6.6Hz; 1.73ppm (H-8, 1), m (tt), J=9.8Hz和6.7Hz; 1.61ppm (H-13a, 1) m; 1.52-1.32ppm (H-14, H-16a和H-17a, 4), m (在: 1.455ppm (H-14a, 1), m; 1.42ppm (H-14b,

1), m; 1.38ppm (H-17a, 1), m; 1.34ppm (H-16a, 1), m); 1.32-1.16ppm (H-13b, H-16b, H-17b, H-18和H-19, 7), m (在: 1.31ppm (H-13b, 1), m; 1.285ppm (H-16b, 1), m; 1.275ppm (H-19, 2), m; 1.26ppm (H-17b, 1), m; 1.25ppm (H-18, 2), m); 1.11ppm (H-12, 1), m (tt), J=9.0Hz和6.3Hz, 1.02ppm (H-10b, 1), m (ddd/dt), J=11.3Hz和10.3Hz); 0.865ppm (H-20, 3), m (t), J=6.9Hz; ¹³C NMR (125.8MHz): 171.55ppm (C-1), 155.89ppm (C-3), 139.91ppm (C-6), 126.38ppm (C-5), 125.52 (C-22), 119.30ppm (C-23), 109.74ppm (C-21), 75.53ppm (C-11), 70.14ppm (C-15), 68.29ppm (C-2), 51.58ppm (C-12), 41.26ppm (C-10), 40.63ppm (C-8), 37.06ppm (C-16), 35.07ppm (C-14), 33.59ppm (C-7), 32.55ppm (C-9), 31.54ppm (C-18), 28.40ppm (C-13), 25.82ppm (C-4), 24.97ppm (C-17), 22.19ppm (C-19), 13.98ppm (C-20)。

[0511] 曲前列尼尔钠盐一水合物(形式“A”)的DSC图展示于图2和3上。

[0512] 曲前列尼尔钠盐一水合物(形式“A”)的XRPD图展示于图7上。

[0513] 1t.) 制备曲前列尼尔钠盐无水物(形式“B”) Mp.: 125-129°C) :

[0514] 1t1.) 可遵循实施例1s1-1s2-1s3中的任一程序,除了以下之外:

[0515] 将得到的晶体滤出,洗涤并在真空中干燥在60-100°C。

[0516] 1t2.) 可遵循实施例1s1-1s2-1s3中的任一程序,将得到的晶体在60-100°C在真空中干燥。

[0517] 1t3.) 在60-90°C将曲前列尼尔钠盐一水合物在混悬液中在不溶解或仅微溶它的溶剂中搅动1-6小时。溶剂可例如己烷、庚烷、甲苯或乙酸乙酯。

[0518] 曲前列尼尔钠盐无水物(形式“B”)的DSC图展示于图4和5上。

[0519] 曲前列尼尔钠盐无水物(形式“B”)的XRPD图展示于图8上。

[0520] 1v.) 制备曲前列尼尔钠盐多水合物(形式“C”) :

[0521] 1v1.) 将曲前列尼尔钠盐一水合物(形式“A”)在60%水含量的气氛下保持在控制器(manipulator)中48小时,或将曲前列尼尔钠盐一水合物保持在空气中5-8天。

[0522] 1v2.) 将曲前列尼尔钠盐无水物(形式“B”)在60%水含量的气氛下保持在控制器中48小时,或保持在空气中5-8天。

[0523] 曲前列尼尔钠盐多水合物(形式“C”)的DSC图展示于图6上。

[0524] 曲前列尼尔钠盐多水合物(形式“C”)的XRPD图展示于图9上。

[0525] 曲前列尼尔钠盐(无定形形式)的DSC图展示于图1上。

[0526] 曲前列尼尔钠盐的表征:

[0527]	钠盐	形式的标示	DSC (峰, °C)	纯度 (HPLC 面积%)	水含量 (%)	结晶水的 数目
	一水合物	A	94-99	99.9	4.3-4.4	1
	无水物	B	125-129	99.8	最大 0.5	0
	多水合物	C	48-52 峰约 100°C(平的)	99.8	17-20	未确定 (3-5)
	无水物	无定形	-	99.9	最大 0.5	0

[0528] 热重分析(TGA)已通过TGA/SDTA851^e,Mettler Toledo instrument进行。

[0529] 差示扫描量热分析已通过DSC 1Star^e System,Mettler Toledo进行。

[0530] XRPD分析已通过XPRT-PRO-PANalytical instrument进行。

[0531] 已经使用下述实验条件：

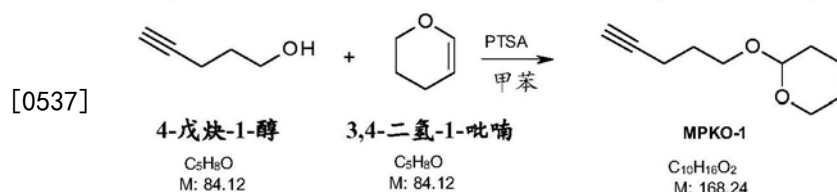
[0532] X-射线管名称：PW3373/10Cu, 阳极材料：Cu

[0533] 使用的波长：预期的波长类型： $K\alpha$, $K\alpha_1$ (Å): 1,540598

[0534] 扫描范围(°): 2,0000-40,0014

[0535] 实施例2.)

[0536] 2a.) 制备2-戊-4-炔氧基-四氢吡喃 (MPKO-1)



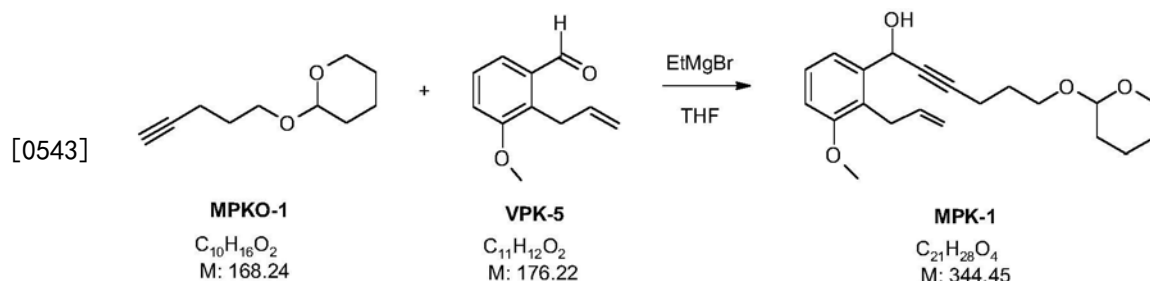
[0538] 在5.51蒸馏过的甲苯中溶解552g 4-戊炔-1-醇。向溶液中加入677ml二氢吡喃和19.5g对甲苯磺酸 (PTSA) 在120ml四氢呋喃中的溶液。将反应混合物在室温搅拌。在反应结束时将混合物用三乙胺淬灭,用碳酸氢钠溶液和水洗涤。将有机相蒸发。将粗产物未经纯化地转移至下一步骤中。

[0539] 收率:1062g (96%) 无色油。

[0540] NMR数据:

[0541] (CDCl₃), ¹H NMR (500MHz): 4.59ppm (H-6, 1), dd, J=4.0Hz和3.1Hz; 3.90-3.79ppm (H-1a和H-10a, 2), m, (在: 3.86ppm (H-10a, 1), ddd, J=11.3Hz, 8.2Hz和3.2Hz; 3.82ppm (H-1a, 1), dt, J=9.8Hz和6.2Hz); 3.54-3.44ppm (H-1b和10Hb, 2), m, (在: 3.50ppm (H-10b, 1), m; 3.48ppm (H-1b, 1), dt, J=9.8Hz和6.2Hz); 2.31ppm (H-3, 2), m (tdd), J=7.1Hz, 2.5Hz和1.5Hz; 1.94ppm (H-5, 1), t, J=2.6Hz; 1.87-1.765ppm (H-2和H-8a, 3), m (tt/qui), (在: 1.81ppm (H-2, 2), qui/tt, J=6.6Hz; 1.82ppm (H-8a, 1), m); 1.70ppm (H-7a, 1), m; 1.615-1.47ppm (H-7a, H-8a, H-9, 4), m, (在: 1.58ppm (H-7b, 1), m; 1.57ppm (H-9a, 1), m, 1.525ppm (H-9b, 1), m; 1.52ppm (H-8b, 1), m); ¹³C NMR (125.8MHz): 98.95ppm (C-6), 84.13ppm (C-4), 68.56ppm (C-5), 65.93ppm (C-1), 62.35ppm (C-10), 30.81ppm (C-7), 28.84ppm (C-2), 25.61ppm (C-9), 19.65ppm (C-8), 15.48ppm (C-3)。

[0542] 2b.) 制备1-(2-烯丙基-3-甲氧基苯基)-6-四氢吡喃-2-基氧基-己-2-炔-1-醇 (MPK-1)



[0544] 在惰性气氛中将1062g MPKO-1溶解于8.51无水四氢呋喃中,然后在60-65℃缓慢加入1920ml乙基溴化镁溶液(3M在乙醚中的溶液)。将反应混合物搅拌45分钟,冷却并然后将927g VPK-5 (2-烯丙基-3-甲氧基苯甲醛)在930ml四氢呋喃中的溶液加入其中。在反应结

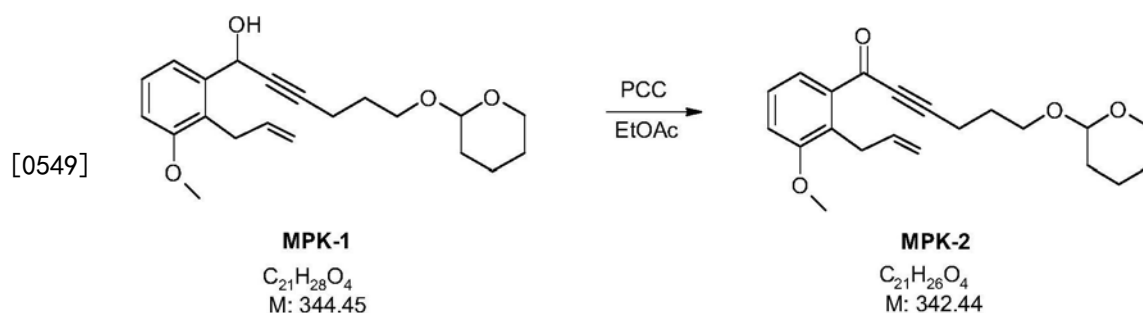
束时将混合物用1M NaHSO₄溶液淬灭,将水相用乙酸乙酯萃取,将合并的有机相用0.5M NaHCO₃溶液和15%NaCl溶液洗涤,干燥并浓缩至2.4kg。将浓缩的粗产物未经纯化地转移至下一步骤中。

[0545] 收率:100% (1812g) MPK-1,为淡棕色油。

[0546] NMR数据:

[0547] (CDCl₃), ¹H NMR (500MHz): 7.34ppm (H-6, 1), dd, J=7.8Hz和0.7Hz; 7.24ppm (H-5, 1), m (t), J=8.0Hz, 与残余的CDCl₃溶剂的峰部分重叠; 6.86ppm (H-4, 1), d (d宽峰), J=8.0Hz; 5.985ppm (H-14, 1), ddt, J=17.1Hz, 10.2Hz和5.9Hz; 5.62ppm (H-7, 1), 宽峰; 4.98ppm (H-15a, 1), dq (ddt), J=10.1Hz, 1.8Hz和1.6Hz; 4.93ppm (H-15b, 1), dq (ddt), J=17.1Hz, 1.8Hz和1.7Hz; 4.57ppm (H-17, 1), m, J=2.5Hz; 3.88-3.77ppm (H-12a, H-16és H-21a, 5), m, (在: 3.85ppm (H-21a, 1), m; 3.82ppm (H-16, 3), s; 3.81ppm (H-12a, 1), dd, 15.9Hz和6.2Hz); 3.625ppm (H-13a, 1), ddt, J=15.7Hz, 5.8Hz和1.6Hz; 3.55ppm (H-13b, 1), ddt, J=15.7Hz, 5.9Hz和1.6Hz; 3.505-3.43ppm (H-12b和H-21b, 2), m, (在: 3.47ppm (H-21b, 1), m; 3.46ppm (H-12b, 1), m); 2.37ppm (H-10, 2), td, J=7.1Hz和1.8Hz; 2.30ppm (OH-7, 1), 宽峰; 1.87-1.75ppm (H-11和H-19a, 3), m, (在: 1.815ppm (H-11, 2), tt (qui), J=6.7Hz; 1.81ppm (H-19a, 1), m); 1.69ppm (H-18a, 1), m; 1.62-1.45ppm (H-18b, H-19b和H-20, 4), m, (在: 1.565ppm (H-18b, 1), m; 1.56ppm (H-20a, 1), m; 1.51ppm (H-20b, 1), m; 1.505ppm (H-19b, 1), m); ¹³C NMR (125.8MHz): 157.74ppm (C-3), 140.75ppm (C-1), 137.20ppm (C-14), 127.52ppm (C-5), 125.94ppm (C-2), 119.32ppm (C-6), 114.86ppm (C-15), 110.74ppm (C-4), 98.90ppm (C-17), 86.66ppm (C-9), 80.55ppm (C-8), 66.03ppm (C-12), 62.32ppm (C-21), 62.23ppm (C-7), 55.91ppm (C-16), 30.77ppm (C-18), 29.56ppm (C-13), 28.82ppm (C-11), 25.57ppm (C-20), 19.63ppm (C-19), 15.93ppm (C-10)。

[0548] 2c.) 制备1-(2-烯丙基-3-甲氧基苯基)-6-四氢吡喃-2-基氧基-己-2-炔-1-酮 (MPK-2)



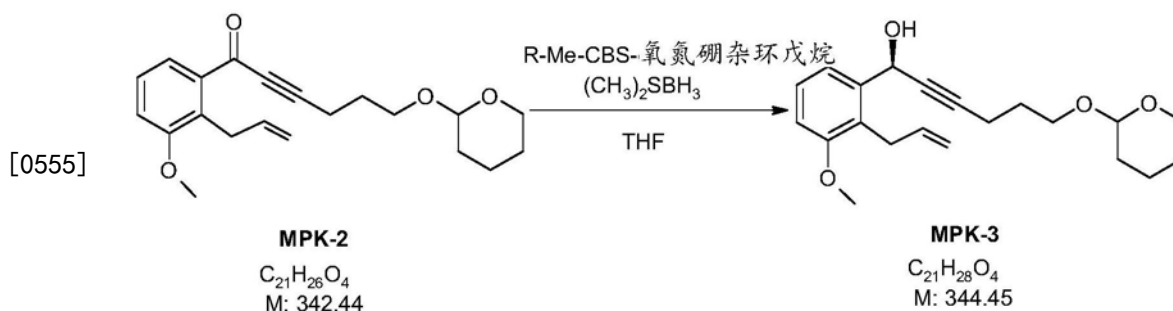
[0550] 在惰性气氛中向121乙酸乙酯中加入4kg氯铬酸吡啶鎓 (PCC), 然后加入1.7kg无水乙酸钠。将混悬液在室温搅拌15分钟, 然后加入2.4kg在先前步骤中获得的MPK-1溶液。在反应结束时, 将二异丙基醚和硅胶加入混合物中。在搅拌15-20分钟后, 将混合物过滤, 将硅胶用乙酸乙酯洗涤并将滤液溶液蒸发。将粗产物通过在硅胶柱上的色谱法纯化, 使用己烷: 乙酸乙酯的梯度混合物作为洗脱剂。收集含有产物的级分, 浓缩, 用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 将干燥的物质滤出并将滤液溶液蒸发。

[0551] 收率: 1246g (69%) 淡棕色油。

[0552] NMR数据:

[0553] (CDC13), ^1H NMR (500MHz): 7.73ppm (H-6, 1), dd, $J=7.8\text{Hz}$ 和 0.7Hz ; 7.29ppm (H-5, 1), t, $J=8.0\text{Hz}$; 7.04ppm (H-4, 1), d (d宽峰), $J=8.0\text{Hz}$; 5.97ppm (H-14, 1), ddt, $J=17.1\text{Hz}$, 10.1Hz和6.2Hz; 4.985ppm (H-15b, 1), dq (ddt), $J=17.1\text{Hz}$ 和 1.7Hz ; 4.94ppm (H-15a, 1), dq (ddt), $J=10.1\text{Hz}$ 和 1.6Hz ; 4.60ppm (H-11, 1), m (dd), $J=4.0\text{Hz}$ 和 2.9Hz ; 3.91-3.81ppm (H-12a, H-16和H-21a, 5), m, (在: 3.86ppm (H-12a, 1), m, 3.855ppm (H-21a, 1), m; 3.85ppm (H-16, 3), s); 3.78ppm (H-13, 2), dt, $J=6.2\text{Hz}$ 和 1.5Hz ; 3.55-3.46ppm (H-12b和H-21b, 2), m, (在: 3.51ppm (H-12b, 1), m (dt), $J=9.9\text{Hz}$ 和 6.0Hz ; 3.50ppm (H-21b, 1), m); 2.585ppm (H-10, 2), td, $J=7.1\text{Hz}$ 和 1.4Hz ; 1.925ppm (H-11, 2), tt (qui), $J=6.6\text{Hz}$; 1.82ppm (H-19a, 1), m; 1.71ppm (H-18a, 1), m; 1.64-1.46ppm (H-18b, H-19b和H-20, 4), m, (在: 1.575ppm (H-18b, 1), m; 1.57ppm (H-20a, 1), m; 1.53ppm (H-20b, 1), m; 1.52ppm (H-19b, 1), m); ^{13}C NMR (125.8MHz): 180.21ppm (C-7), 158.20ppm (C-3), 137.53ppm (C-1), 136.90ppm (C-14), 130.04ppm (C-2), 126.85ppm (C-5), 124.75ppm (C-6), 115.01ppm (C-4), 114.89ppm (C-15), 99.05ppm (C-17), 95.03ppm (C-9), 81.97ppm (C-8), 65.84ppm (C-12), 62.46ppm (C-21), 56.20ppm (C-16), 30.78ppm (C-18), 29.89ppm (C-13), 28.23ppm (C-11), 25.58ppm (C-20), 19.68ppm (C-19), 16.38ppm (C-10)。

[0554] 2d.) 制备 (1S)-1-(2-烯丙基-3-甲氧基苯基)-6-四氢吡喃-2-基氧基-己-2-炔-1-醇 (MPK-3)



[0556] 在惰性气氛下将1246g MPK-2溶解于6.31无水四氢呋喃中。将溶液冷却至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 并加入5.731 R-(+)-2-甲基-CBS-氧氮硼杂环戊烷在1M甲苯中的溶液。然后将混合物冷却至 $(-40)-(-35)^{\circ}\text{C}$ 并加入925ml硼烷-二甲基硫醚络合物。在反应结束时将混合物用甲醇和5% NH_4Cl 溶液淬灭,将水相用乙酸乙酯萃取,将有机相用水洗涤,干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过使用己烷:乙酸乙酯混合物洗脱剂的硅胶柱色谱纯化。

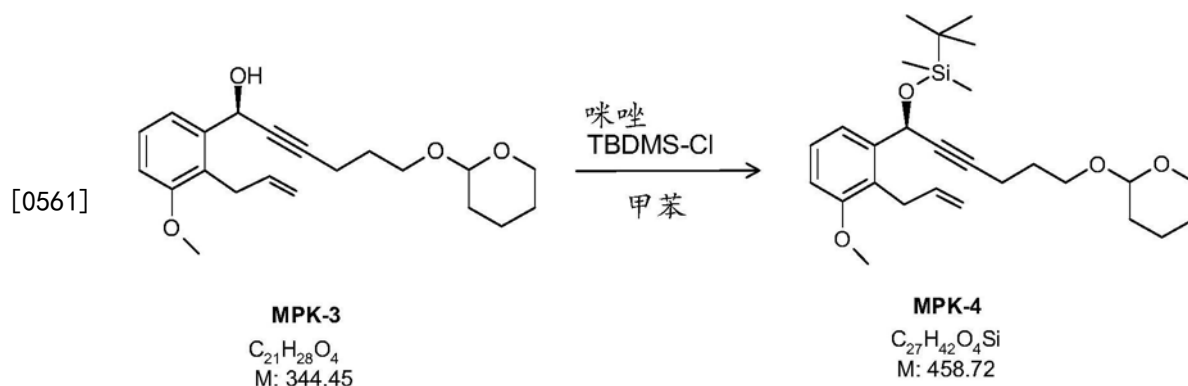
[0557] 收率:1178g (94%) 淡棕色油。

[0558] NMR数据:

[0559] (CDC13), ^1H NMR (500MHz): 7.35ppm (H-6, 1), d, $J=7.8\text{Hz}$, 7.24ppm (H-5, 1), m (t), $J=8.0\text{Hz}$, 6.86ppm (H-4, 1), d, $J=8.1\text{Hz}$; 5.99ppm (H-14, 1), ddt, $J=17.1\text{Hz}$, 10.3Hz和5.7Hz; 5.62ppm (H-7, 1), t, $J=1.8\text{Hz}$; 4.98ppm (H-15a, 1), dq, $J=10.1\text{Hz}$ 和 1.8Hz ; 4.94ppm (H-15b, 1), dq, $J=17.2\text{Hz}$ 和 1.7Hz ; 4.57ppm (H-17, 1), m, $J=2.4\text{Hz}$; 3.91-3.74ppm (H-12a, H-16和H-21a, 5), m, (在: 3.84ppm (H-21a, 1), m; 3.82ppm (H-16, 3), s; 3.82ppm (H-12a, 1), m); 3.63ppm (H-13a, 1), ddt, $J=15.6\text{Hz}$, 5.8Hz和 1.7Hz ; 3.55ppm (H-13b, 1), ddt, $J=15.6\text{Hz}$, 5.8Hz和 1.7Hz ; 3.51-3.41ppm (H-12b和H-21b, 2), m, (在: 3.475ppm (H-21b, 1), m; 3.47ppm (H-12b, 1), m (dt), $J=9.7\text{Hz}$ 和 6.1Hz); 2.44-2.20ppm (OH-7和H-10, 3), m, (在:

2.37ppm (H-10, 2), td, $J=7.1\text{Hz}$ 和 1.6Hz ; 2.30ppm (OH-7, 1), 宽峰; 1.90-1.75ppm (H-11和H-19a, 3), m, (在: 1.815ppm (H-11, 2), tt (qui), $J=6.7\text{Hz}$; 1.81ppm (H-19a, 1), m); 1.69ppm (H-18a, 1), m; 1.62-1.44ppm (H-18b, H-19b和H-20, 4), m, (在: 1.57ppm (H-18b, 1), m; 1.56ppm (H-20a, 1), m; 1.515ppm (H-20b, 1), m; 1.51ppm (H-19b, 1), m); ^{13}C NMR (125.8MHz): 157.76ppm (C-3), 140.77ppm (C-1), 137.20ppm (C-14), 127.51ppm (C-5), 125.96ppm (C-2), 119.33ppm (C-6), 114.85ppm (C-15), 110.75ppm (C-4), 98.91ppm (C-17), 86.66ppm (C-9), 80.57ppm (C-8), 66.03ppm (C-12), 62.32ppm (C-21), 62.24ppm (C-7), 55.91ppm (C-16), 30.77ppm (C-18), 29.56ppm (C-13), 28.83ppm (C-11), 25.58ppm (C-20), 19.63ppm (C-19), 15.93ppm (C-10)。

[0560] 2e.) 制备[(1S)-1-(2-烯丙基-3-甲氧基苯基)-6-四氢吡喃-2-基氧基-己-2-炔-1-氧基]叔丁基二甲基甲硅烷(MPK-4)



[0562] 将在先前的步骤中获得的粗制的MPK-3(理论量1253g)溶解于101甲苯中并向溶液中加入409g咪唑。将反应混合物冷却至5-10℃并加入2.021叔丁基二甲基氯硅烷(TBDMS-Cl)在50%甲苯中的溶液。将混合物在室温搅拌。在反应结束时,将水加入至混合物中并滤出不溶性杂质。将滤液残余物用甲苯洗涤,分离滤液的各相,将有机相蒸发。将粗产物通过使用己烷:乙酸乙酯混合物作为洗脱剂的硅胶柱色谱纯化。

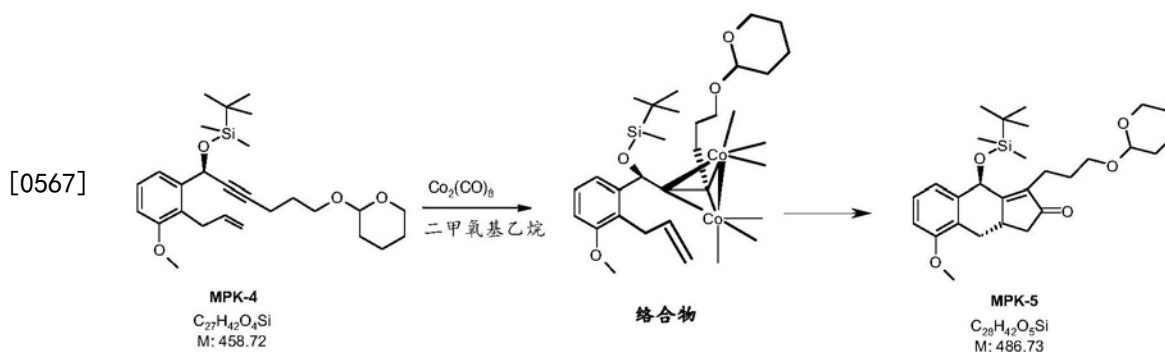
[0563] 收率:1515g (91%) 淡棕色油。

[0564] NMR数据:

[0565] (CDCl_3), ^1H NMR (500MHz): 7.27ppm (H-6, 1), m (d/dd), $J=8.0\text{Hz}$ 和 1.0Hz ; 7.21ppm (H-5, 1), t, $J=8.0\text{Hz}$; 6.81ppm (H-4, 1), d (dd), $J=8.1\text{Hz}$ 和 0.7Hz ; 5.95ppm (H-14, 1), dddd, $J=16.9\text{Hz}$, 10.3Hz , 6.4Hz 和 5.4Hz ; 5.575ppm (H-7, 1), t, $J=1.7\text{Hz}$; 5.00-4.90ppm (H-15, 2), m, (在: 4.97ppm (H-15a, 1), dq, $J\sim 10.2\text{Hz}$ 和 1.6Hz ; 4.94ppm (H-15b, 1), dq, $J\sim 16.9\text{Hz}$ 和 1.8Hz); 4.55ppm (H-17, 1), m; 3.87-3.73ppm (H-12两种非对映异构体, H-16和H-21a, 5), m, (在: 3.83ppm (H-21a, 1), m; 3.81ppm (H-16, 3), s; 3.780ppm和3.778ppm (H-12a, 1), dt, $J=9.8\text{Hz}$ 和 6.3Hz); 3.61ppm (H-13a, 1), ddt, $J=15.6\text{Hz}$, 5.2Hz 和 1.8Hz ; 3.55-3.38ppm (H-12b, H-13b和H-21b, 3), m, (在: 3.505ppm (H-13b, 1), m (dd), $J=15.6\text{Hz}$ 和 6.4Hz ; 3.46ppm (H-21b, 1), m; 3.42ppm (H-12b, 1), dt, $J=9.8\text{Hz}$ 和 6.3Hz); 2.295ppm (H-10, 2), m (td), $J=7.2\text{Hz}$ 和 1.9Hz ; 1.86-1.73ppm (H-11和H-19a, 3), m, (在: 1.805ppm (H-19a, 1), m; 1.77ppm (H-11, 2), tt (qui), $J=6.7\text{Hz}$); 1.68ppm (H-18a, 1), m; 1.64-1.45ppm (H-18b, H-19b和H-20, 4), m, (在: 1.56ppm (H-20a, 1), m; 1.55ppm (H-18b, 1), m; 1.51ppm (H-20b, 1), m; 1.50ppm (H-19b, 1), m); 0.91ppm (H-24, H-25和H-26, 9), m (s), 0.12ppm (H-22/H-23, 3), s, 0.09ppm (H-23/H-22,

3), s. ^{13}C NMR (125.8MHz): 157.47ppm (C-3), 142.27ppm (C-1), 136.71ppm (C-14), 127.20ppm (C-5), 124.75ppm (C-2), 118.64ppm (C-6), 114.61ppm (C-15), 109.88ppm (C-4), 98.95ppm (C-17); 85.12ppm (C-9), 81.51ppm和81.50ppm (C-8), 66.15ppm和66.13ppm (C-12), 62.45ppm (C-21), 62.30ppm (C-7), 55.81ppm (C-16); 30.79ppm (C-18), 29.58ppm (C-13), 28.86ppm和28.84 (C-11), 25.99ppm (C-25, C-26和C-27, 3), 25.60ppm (C-20), 19.67ppm (C-19), 18.45ppm (C-24), 15.93ppm (C-10), -4.36ppm (C-22/C-23), -4.69ppm (C-23/C-22)。

[0566] 2f.) 制备 (9R)-9-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-甲氧基-1-(3-四氢吡喃-2-基氧基丙基)-3,3a,4,9-四氢环戊二烯并[b]萘-2-酮 (MPK-5)



[0568] 在惰性气氛中将1427g MPK-4溶解在11.5l二甲氧基乙烷中,然后加入1070g八羰基二钴。将反应混合物在室温搅拌2.5小时,然后将其加热至60-70℃并搅拌3小时。在反应结束时,使空气通过混合物鼓泡。鼓泡持续过夜。然后将反应混合物过滤,用乙酸乙酯洗涤并蒸发。将粗产物通过使用己烷:二异丙基醚混合物作为洗脱剂的硅胶柱色谱纯化。

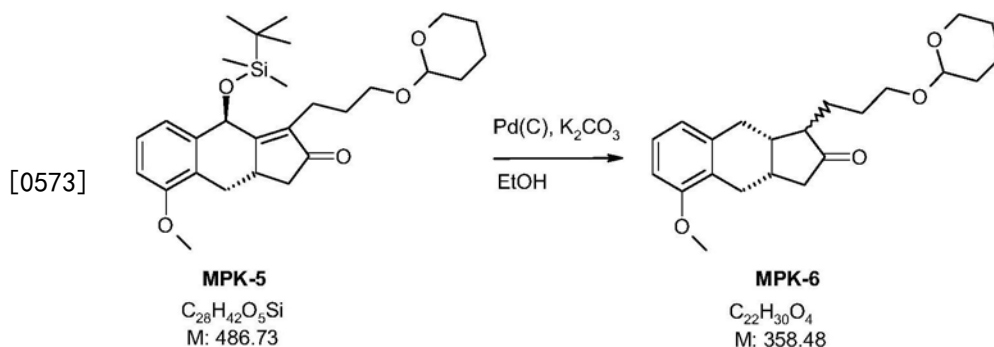
[0569] 收率:1363g (90%) 淡棕色油。

[0570] NMR数据:

[0571] (CDCl_3), ^1H NMR (500MHz): 7.22ppm (H-22, 1), t, $J=7.9\text{Hz}$; 6.96-6.87ppm (H-23, 1), m (在: 6.93ppm (H-23, 0.5) d, $J=7.7\text{Hz}$; 6.90ppm (H-23, 0.5), d, $J=7.7\text{Hz}$); 6.78ppm (H-21, 1), d, $J=8.1\text{Hz}$; 5.55ppm (H-7, 0.5), s; 5.21ppm (H-7, 0.5), s; 4.50ppm (H-24, 0.5), m (dd), $J=4.1\text{Hz}$ 和 2.9Hz ; 4.26ppm (H-24, 0.5), m (dd), $J=4.1\text{Hz}$ 和 2.9Hz ; 3.84-3.74ppm (H-2, H-28, 3.5), m (在: 3.81ppm (H-2, 3), s; 3.78ppm (H-28, 0.5), m (ddd), $J=11.3\text{Hz}$, 8.2Hz 和 3.2Hz); 3.70ppm (H-28, 0.5), ddd, $J=11.3\text{Hz}$, 8.0Hz 和 3.2Hz ; 3.66-3.55ppm (H-15a, 1), m (在: 3.63ppm (H-15a, 0.5), dt, $J=9.9\text{Hz}$ 和 5.3Hz ; 3.58ppm (H-15a, 0.5), ddd, $J=9.9\text{Hz}$, 7.4Hz 和 5.6Hz); 3.55-3.47ppm (H-4a, 1), m (在: 3.52ppm (H-4a, 0.5), dd, $J=17.1\text{Hz}$ 和 7.4Hz ; 3.51ppm (H-4a, 0.5), dd, $J=17.0\text{Hz}$ 和 7.4Hz); 3.43-3.27ppm (H-9, H-15b, H-28b, 2.5), m (在: 3.38ppm (H-28b, 1), m; 3.35ppm (H-9, 1), m; 3.315ppm (H-15b, 0.5), m (dt), $J=9.9\text{Hz}$ 和 5.9Hz); 3.06ppm (H-15b, 0.5), ddd, $J=9.5\text{Hz}$, 8.6Hz 和 4.8Hz ; 2.745-2.65ppm (H-10a, 1), m (在: 2.702ppm (H-10a, 0.5), dd, $J=18.8\text{Hz}$ 和 6.4Hz ; 2.700ppm (H-10a, 0.5), dd, $J=18.8\text{Hz}$ 和 6.4Hz); 2.46-2.30ppm (H-13, 2), m (在: 2.42ppm (H-13a, 0.5), m; 2.40ppm (H-13a, 0.5), m; 2.385ppm (H-13b, 0.5), m; 2.34ppm (H-13b, 0.5), m); 2.25-2.18ppm (H-10b, 1), m (在: 2.212ppm (H-10b, 0.5), dd, $J=18.8\text{Hz}$ 和 1.3Hz ; 2.210ppm (H-10b, 0.5), dd, $J=18.8\text{Hz}$ 和 1.3Hz); 2.175-2.07ppm (H-4b, 1), m (在: 2.13ppm (H-4b, 0.5), dd, $J=17.1\text{Hz}$ 和 8.9Hz ; 2.115ppm (H-4b, 0.5), dd, $J=17.1\text{Hz}$ 和 8.9Hz); 1.875-1.72ppm (H-14a和H-26, 2), m (在:

1.80ppm (H-26, 1), m; 1.78ppm (H-14a, 0.5), m; 1.75ppm (H-14a, 0.5), m; 1.72-1.58ppm (H-14b和H-25a, 2), m (在: 1.64ppm (H-25a, 1), m; 1.63ppm (H-14b, 1), m); 1.58-1.38ppm (H-25b, H-26b和H-27, 4), m (在: 1.53ppm (H-25b, 1), m; 1.51ppm (H-27b, 1), m; 1.48ppm (H-26b, 1), m; 1.41ppm (H-27b, 1), m); 0.82ppm (H-32, H-33和H-34, 9), s; 0.16-0.12ppm (H-29/H-30, 3), m (s) (在: 0.143ppm (H-29/H-30, 1.5), s; 0.135ppm (H-29/H-30, 1.5), s); 0.10-0.055ppm (H-30/H-29, 3), m (在: 0.082ppm (H-30/H-29, 1.5), s; 0.077ppm (H-30/H-29, 1.5), s), ¹³CNMR (125.8MHz): 209.78ppm (C-11), 173.52ppm和173.25ppm (C-8), 156.95ppm和156.92ppm (C-3), 138.43ppm和138.36ppm (C-6), 136.94ppm和136.64ppm (C-12), 127.45ppm和127.39ppm (C-22), 125.11ppm和125.10ppm (C-5), 122.25ppm和122.12ppm (C-23), 109.32ppm和109.31ppm (C-21), 98.82ppm和98.73ppm (C-24), 66.64ppm和65.97ppm (C-15), 65.34ppm和65.23ppm (C-7), 62.36ppm和62.26ppm (C-28), 55.45ppm (C-2); 42.32ppm和42.29ppm (C-10), 33.76ppm和33.50ppm (C-4), 32.33ppm和32.31ppm (C-9), 30.87ppm和30.84ppm (C-25), 28.56ppm和28.21ppm (C-14), 25.77ppm (C-32, C-33和C-34, 3), 25.58ppm (C-27), 19.80ppm和19.68ppm (C-26), 18.21ppm和18.20ppm (C-31), -4.01ppm和-4.03ppm (C-29/C-30), -4.15ppm (C-30/C-29)。

[0572] 2g.) 制备 (9aS) -5-甲氧基-1-(3-四氢吡喃-2-基氧基丙基)-1,3,3a,4,9,9a-六氢环戊二烯并[b]萘-2-酮 (MPK-6)



[0574] 将1363g MPK-5溶解于5.5l乙醇中,加入60g碳酸钠和480g 10%Pd (C) 催化剂,并且在适当的惰性化之后,将反应混合物在6巴氢气压下在室温搅拌。在反应结束时,将催化剂滤出,用乙醇洗涤并将滤液溶液蒸发。将粗产物通过使用己烷:乙酸乙酯混合物作为洗脱剂的硅胶柱色谱纯化。

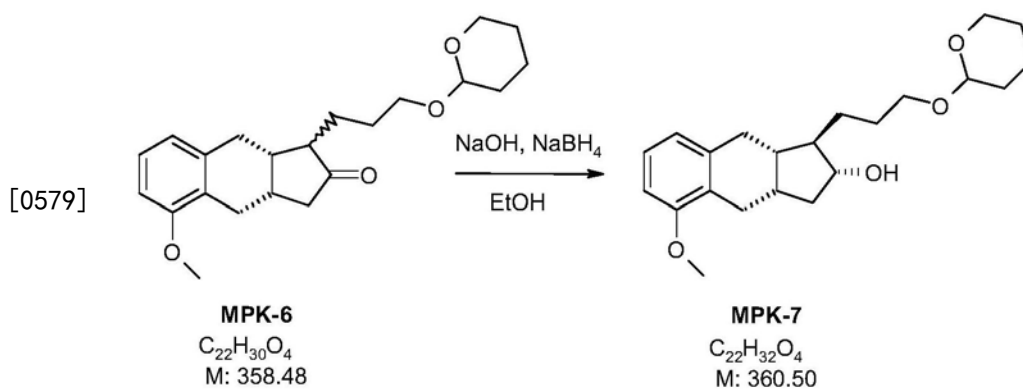
[0575] 收率:703g (70%) 淡棕色油。

[0576] NMR数据:

[0577] (CDC13), ¹H NMR (500MHz): 7.10ppm (H-22, 1), t, J=7.9Hz, 6.74-6.64ppm (H-21和H-23, 2), m (在: 6.69ppm (H-21, 1) d, J~8.4Hz; 6.71ppm (H-23, 1), d, J~8.3Hz), 4.60ppm (H-24, 1), m (dd), J=4.1Hz和3.0Hz; 3.93-3.76ppm (H-2, H-15a和H-28a, 5), m (在: 3.87ppm (H-28a, 1), m; 3.82ppm (H-2, 3), s; 3.805ppm (H-15a, 1), m), 3.575-3.335ppm (H-15b和H-28b, 2), m (在: 3.51ppm (H-28b, 1), m; 3.44ppm (H-15b, 1), m), 2.95ppm (H-4a, 1), m (dd), J=18.3Hz和7.4Hz, 2.80ppm (H-4b, 1), d, J=18.2Hz; 2.77-2.625ppm (H-7a和H-9, 2), m (在: 2.74ppm (H-7a, 0.5), m (dd), J=16.7Hz和5.9Hz; 2.73ppm (H-7a, 0.5), m (dd), J=16.7Hz和5.9Hz; 2.68ppm (H-9, 1), m), 2.56ppm (H-8, 1), m (tt/qui), J=5.9Hz和5.5Hz, 2.50-2.37ppm

(H-10a和H-12, 2), m(在: 2.44ppm (H-10a, 1), dd, J=18.8Hz和8.2Hz; 2.41ppm (H-12, 1), m (ddd), J=5.5Hz), 2.23ppm (H-7b, 1), dd, J=16.5Hz和11.7Hz, 2.00-1.79ppm (H-10b, H-13a和H-26a, 3), m(在: 1.93ppm (H-10b, 1), dd, J=18.9Hz和12.1Hz; 1.905ppm (H-13a, 1), m; 1.84ppm (H-26a, 1), m), 1.79-1.64ppm (H-14和H-25a, 3), m(在: 1.79ppm (H-25a, 1), m; 1.76ppm (H-14a, 1), m; 1.71ppm (H-14b, 1), m), 1.64-1.39ppm (H-13b, H-25b, H-26b和H-27, 5), m(在: 1.59ppm (H-25b, 1), m; 1.57ppm (H-27a, 1), m; 1.53ppm (H-26b, 1), m; 1.52ppm (H-27b, 1), m; 1.45ppm (H-13b, 1), m), ¹³C NMR (125.8MHz): 219.34ppm (C-11), 157.72ppm (C-3), 136.06和136.04ppm (C-6) 126.29ppm (C-22), 123.37ppm (C-5), 121.19ppm (C-23), 107.46ppm (C-21), 99.09ppm和98.96ppm (C-24), 67.57ppm和67.45ppm (C-15), 62.48ppm (C-28), 56.82ppm (C-12), 55.34ppm (C-2), 41.86ppm (C-10), 35.51ppm (C-8), 31.69ppm (C-9), 30.90ppm和30.87ppm (C-25), 28.32ppm和28.28ppm (C-14), 26.65ppm (C-7), 25.60ppm (C-27), 24.55ppm (C-4), 21.48ppm和21.43ppm (C-13), 19.77ppm (C-26)。

[0578] 2h.) 制备(1R, 2R, 9aS) -5-甲氧基-1-(3-四氢吡喃-2-基氧基丙基)-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-醇 (MPK-7)



[0580] 将703g MPK-6溶解于141乙醇中, 将溶液冷却并在(-) 15-(-) 10℃加入42g硼氢化钠。将反应混合物搅动。在反应结束时, 将混合物用乙酸淬灭并蒸馏除去乙醇。在加入水和乙酸乙酯后, 分离各相, 将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用1M NaHCO₃溶液和水洗涤, 干燥, 过滤并蒸发。将粗产物未经纯化地转移至下一步骤中。

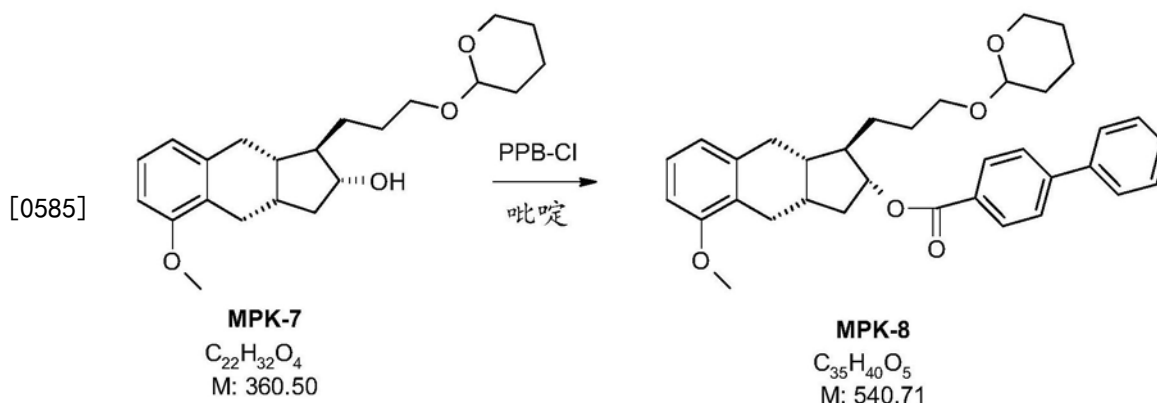
[0581] 收率: 636g (90%) 淡棕色油。

[0582] NMR数据:

[0583] (CDCl₃), ¹H NMR (500MHz): 7.125-7.04ppm (H-22, 1), m(在: 7.09ppm (H-22, 0.5), t, J=7.8Hz; 7.08ppm (H-22, 0.5), t, J=7.8Hz); 6.79-6.71ppm (H-21和H-23, 2), m(在: 6.760ppm (H-21, 0.5), m(d), J=7.6Hz; 6.754ppm (H-21, 0.5), m(d), J=7.6Hz; 6.738ppm (H-23, 0.5), m(d), J~8.3Hz; 6.735ppm (H-23, 0.5), m(d), J=7.8Hz); 4.63-4.52ppm (H-24, 1), m(在: 4.585ppm (H-24, 0.5), m(dd), J=4.1Hz和3.1Hz; 4.56ppm (H-24, 0.5), m(dd), J=4.3Hz和2.9Hz); 3.87ppm (H-28a, 0.5), m(ddd); 3.84-3.67ppm (H-2, H-11, H-15a和H-28a, 5.5), m(在: 3.805ppm (H-28a, 0.5), m; 3.80ppm (H-2, 3), s; 3.795ppm (H-15a, 0.5), m; 3.75ppm (H-15a, 0.5), m; 3.715ppm (H-11, 1), td, J=9.8Hz和6.2Hz); 3.54-3.46ppm (H-28b, 1), m(在: 3.50ppm (H-28b, 0.5), m; 3.48ppm (H-28b, 0.5), m); 3.46-3.36ppm (H-15b, 1), m(在: 3.43ppm (H-15b, 0.5), dt, J=9.6Hz和6.2Hz; 3.40ppm (H-15b, 0.5), dt, J=9.6Hz和6.5Hz); 2.82-2.70ppm (H-4a和H-7a, 2), m(在: 2.775ppm (H-4a, 1), dd, J=14.6Hz和6.1Hz;

2.746ppm (H-7a, 0.5), m (dd), J=14.1Hz和6.2; 2.741ppm (H-7a, 0.5), m (dd), J=14.3Hz和6.2; 2.54-2.41ppm (H-4b和H-7b, 2), m (在: 2.497ppm (H-4b, 0.5), m (dd), J=14.7Hz和6.5Hz; 2.492ppm (H-4b, 0.5), m (dd), J=14.7Hz和6.4Hz; 2.455ppm (H-7b, 1), dd, J=14.3Hz和6.4Hz); 2.30-2.04ppm (H-9, H-10和OH-11, 2.5), m (在: 2.249ppm (H-9, 0.5), m (tt), J=10.3Hz和6.9Hz; 2.214ppm (H-9, 0.5), m (tt), J=10.0Hz和6.8Hz; 2.16ppm (H-10a, 1), m (dt/ddd), J=12.0Hz, 7.1Hz和6.3Hz; 2.15ppm (OH-11, 0.5), 宽峰); 2.00ppm (OH-11, 0.5), 1.93-1.64ppm (H-8, H-14, H-25a和H-26a, 5), m (在: 1.88ppm (H-8, 1), m (tt), J=10.0Hz和6.3Hz; 1.82ppm (H-26a, 0.5), m; 1.795ppm (H-14a, 1), m; 1.79ppm (H-26a, 0.5), m; 1.755ppm (H-14b, 1), m; 1.695ppm (H-25a, 1), m); 1.64-1.44ppm (H-13, H-25b, H-26b和H-27, 6), m (在: 1.58ppm (H-13a, 1), m; 1.565ppm (H-25b, 1), m; 1.56ppm (H-13b, 1), m; 1.555ppm (H-27a, 1), m; 1.53ppm (H-26b, 0.5), m; 1.505ppm (H-27b, 1), m; 1.50ppm (H-26b, 0.5), m); 1.38-1.20ppm (H-12, 1), m (在: 1.32ppm (H-12, 0.5), m, J~9.2Hz和6.6Hz; 1.29ppm (H-12, 0.5), m; J~9.2Hz和6.6Hz); 1.19-1.08ppm (H-10, 1), m (在: 1.16ppm (H-10b, 0.5), m (ddd), J~10.0Hz; 1.12ppm (H-10b, 0.5), m (ddd), J~10.0Hz); ¹³C NMR (125.8MHz): 156.23ppm (C-3), 140.64ppm和140.55ppm (C-6), 127.04ppm和127.02ppm (C-5), 126.20ppm (C-22), 120.58ppm (C-23), 108.43ppm和108.41ppm (C-21), 99.09ppm和99.07ppm (C-24), 77.37ppm (C-11), 68.39ppm和68.36ppm (C-15), 62.52ppm和62.42ppm (C-28), 55.67ppm (C-2), 51.96ppm (C-12), 41.61ppm和41.41ppm (C-8), 41.56ppm和41.53ppm (C-10), 33.81ppm和33.76ppm (C-7), 32.94ppm (C-9), 30.81ppm和30.76ppm (C-25), 29.90ppm和29.74ppm (C-13), 27.73ppm和27.66ppm (C-14), 25.83ppm (C-4), 25.55ppm和25.52ppm (C-27), 19.79ppm和19.69ppm (C-26)。

[0584] 2i.) 制备4-苯基苯甲酸[(1R, 9aS)-5-甲氧基-1-(3-四氢吡喃-2-基氧基丙基)-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-基]酯 (MPK-8)



[0586] 在惰性气氛中将636g MPK-7溶解于1.41吡啶中并将508g对苯基苯甲酰氯加入至溶液中。将反应混合物在50-60℃搅拌。在反应结束时，加入水和叔丁基甲基醚，分离各相，将水相用叔丁基甲基醚萃取。将合并的有机相接连用NaHSO₄溶液、K₂CO₃溶液和水洗涤，干燥，过滤和蒸发。将粗产物通过使用己烷:乙酸乙酯混合物作为洗脱剂的硅胶色谱纯化。

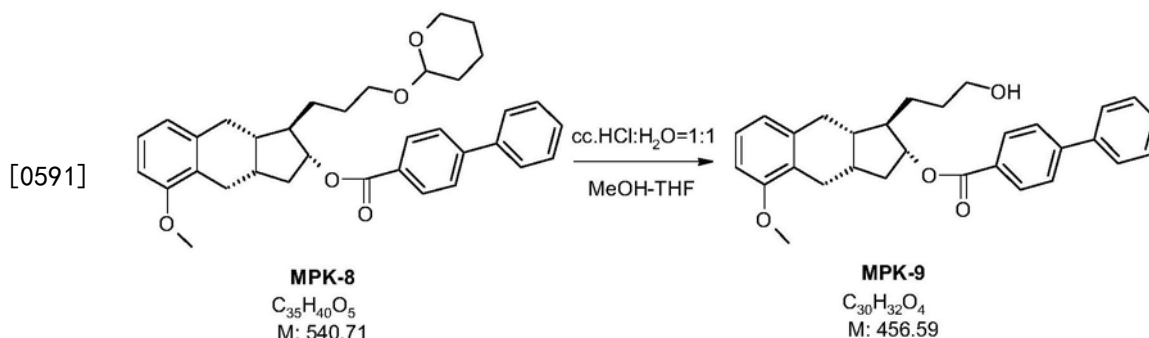
[0587] 收率: 763g (80%) 白色晶体。Mp: 140-143℃。

[0588] NMR数据:

[0589] (CDCl₃), ¹H NMR (500MHz): 8.06ppm (H-31和H-31', 2), d, J=8.4Hz; 7.66-7.58ppm

(H-32,H-32',H-35和H-35',4),m(在:7.63ppm(H-32和H-32',2),m(d),J=8.5Hz;7.61ppm(H-35和H-35',2),m(d),J=7.3Hz);7.46ppm(H-36和H-36',2),m(t),J=7.5Hz;7.39ppm(H-37,1),m(t),J=7.4Hz;7.14ppm(H-22,1),t,J=7.8Hz;6.82ppm(H-23,1),m(d/d宽峰),J=7.4Hz;6.77ppm(H-21,1),d,J=8.2Hz;5.03ppm(H-11,1),td,J=8.4Hz和6.3Hz;4.565ppm(H-24,1),m;3.895-3.79ppm(H-2和H-28a,4),m(在:3.85ppm(H-28a,1),m;3.82ppm(H-2,3),s);3.79-3.72ppm(H-15a,1),m(在:3.758ppm(H-15a,0.5),dt,J=9.7Hz和6.6Hz;3.752ppm(H-15a,0.5),dt,J=9.7Hz和6.5Hz);3.48ppm(H-28b,1),m;3.45-3.375ppm(H-15b,1),m(在:3.416ppm(H-15b,0.5),dt,J=9.6Hz和6.6Hz;3.410ppm(H-15b,0.5),dt,J=9.6Hz和6.4Hz);2.95-2.81ppm(H-4a和H-7a,2),m(在:2.91ppm(H-4a,1),dd,J=14.9Hz和6.2Hz;2.85ppm(H-7a,1),dd,J=14.5Hz和6.3);2.635-2.34ppm(H-4b,H-7b,H-9和H-10a,4),m(在:2.589ppm(H-7b,0.5),m(dd),J=14.4Hz和6.9Hz;2.587ppm(H-7b,0.5),m(dd),J=14.6Hz和7.0Hz;2.535ppm(H-4b,1),dd,J=14.9Hz和7.2Hz;2.48ppm(H-10a,1),m(ddd),J=6.4Hz;2.40ppm(H-9,1),m,J~7.7Hz);2.03ppm(H-8,1),m(tt),J=9.1Hz和6.8Hz;1.88-1.45ppm(H-12,H-13,H-14,H-25,H-26和H-27,11),m(在:1.83ppm(H-12,1),m;1.81ppm(H-26a,1),m;1.77ppm(H-14a,1),m;1.74ppm(H-14b,1),m;1.69ppm(H-25a,1),m;1.63ppm(H-13a,1),m;1.60ppm(H-13b,1),m;1.57ppm(H-25b,1),m;1.55ppm(H-27a,1),m;1.51ppm(H-27b,1),m;1.50ppm(H-26b,1),m);1.385ppm(H-10b,1),dt,J=12.3Hz和8.7Hz;¹³C NMR(125.8MHz):166.44ppm(C-29),156.64ppm(C-3),145.64ppm(C-33),140.26ppm(C-6);140.21ppm(C-34),130.20ppm(C-31és C-31',2),129.44ppm(C-30),129.03ppm(C-36和C-36',2),128.21ppm(C-37),127.39ppm(C-35和C-35',2),127.12ppm(C-32和C-32',2),126.83ppm(C-5),126.33ppm(C-22),120.58ppm和120.57ppm(C-23),108.42ppm(C-21),99.02ppm(C-24),80.04ppm和80.00ppm(C-11),67.88ppm和67.84ppm(C-15),62.51ppm和62.49ppm(C-28),55.65ppm(C-2),49.58ppm(C-12),41.00ppm和40.99ppm(C-8),38.00ppm(C-10),33.85ppm(C-9),33.80ppm(C-7),30.89ppm和30.88ppm(C-25),29.61ppm和29.58ppm(C-13),27.91ppm和27.89ppm(C-14),25.92ppm(C-4),25.61ppm(C-27),19.81ppm和19.80ppm(C-26)。

[0590] 2j.) 制备4-苯基苯甲酸[(1R,2R,9aS)-1-(3-羟基丙基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-基]酯(MPK-9)



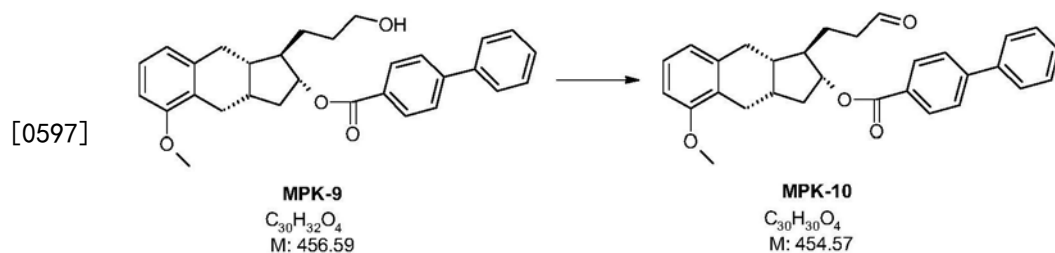
[0592] 将574g MPK-8溶解于1.21四氢呋喃中。加入4.6L甲醇,然后小心地加入145ml浓盐酸和145ml水的混合物。在反应结束时,将混合物用1MNaHCO₃溶液淬灭并蒸馏除去溶剂。将残余的水相用乙酸乙酯萃取,将合并的有机相用水洗涤,干燥,过滤并蒸发。将蒸发的粗产物通过硅胶色谱纯化。

[0593] 收率:376g (78%) 无色油。

[0594] NMR数据:

[0595] (CDCl₃) ,¹H NMR (500MHz) :8.05ppm (H-31和H-31', 2), d, J=8.4Hz; 7.67-7.57ppm (H-32, H-32', H-35和H-35', 4), m (在: 7.63ppm (H-32和H-32', 2), m (d), J=8.4Hz; 7.605ppm (H-35和H-35', 2), m (d), J=7.2Hz); 7.46ppm (H-36和H-36', 2), m (t), J=7.5Hz; 7.39ppm (H-37, 1), m (t), J=7.3Hz; 7.14ppm (H-22, 1), t, J=7.8Hz; 6.81ppm (H-23, 1), d, J=7.4Hz; 6.78ppm (H-21, 1), d, J=8.2Hz; 5.05ppm (H-11, 1), td, J=8.3Hz和6.3Hz; 3.82ppm (H-2, 3), s, 3.66ppm (H-15, 2), m; 2.94-2.80ppm (H-4a和H-7a, 2), m (在: 2.90ppm (H-4a, 1), dd, J=14.9Hz和6.1Hz; 2.845ppm (H-7a, 1), dd, J=14.5Hz和6.3); 2.63-2.50ppm (H-4b和H-7b, 2), m (在: 2.58ppm (H-7b, 1), dd, J=14.6Hz和6.8Hz; 2.55ppm (H-4b, 1), dd, J=15.0Hz和7.0Hz); 2.50-2.35ppm (H-9和H-10a, 2), m (在: 2.465ppm (H-10a, 1), m (ddd), J=12.3Hz, 7.6Hz和6.3Hz; 2.40ppm (H-9, 1), m, J~7.6Hz); 2.03ppm (H-8, 1), m (tt), J=8.9Hz和6.9Hz, 1.81ppm (H-12, 1), m (tt), J=8.2Hz和6.7Hz; 1.77-1.45ppm (H-13和H-14, 4), m (在: 1.73ppm (H-14a, 1), m; 1.70ppm (H-14b, 1), m; 1.625ppm (H-13a, 1), m; 1.60ppm (H-13b, 1), m), 1.39ppm (H-10b, 1), dt, J=12.2Hz和8.6Hz, ¹³C NMR (125.8MHz) :166.50ppm (C-29), 156.66ppm (C-3), 145.72ppm (C-33), 140.16ppm (C-6和C-34, 2), 130.20ppm (C-31和C-31', 2), 129.33ppm (C-30), 129.04ppm (C-36和C-36', 2), 128.24ppm (C-37), 127.39ppm (C-35和C-35', 2), 127.16ppm (C-32和C-32', 2), 126.78ppm (C-5), 126.37ppm (C-22), 120.58ppm (C-23), 108.45ppm (C-21), 79.86ppm (C-11), 63.29ppm (C-15), 55.65ppm (C-2), 49.36ppm (C-12), 40.96ppm (C-8), 37.98ppm (C-10), 33.76ppm (C-9), 33.69ppm (C-7), 30.77ppm (C-14), 28.98ppm (C-13), 25.88ppm (C-4)。

[0596] 2k.) 制备4-苯基苯甲酸[(1R,9aS)-5-甲氧基-1-(3-氧代丙基)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-基]酯(MPK-10)



[0598] 在惰性气氛中将140ml草酰氯溶解于4.2l二氯甲烷中。将溶液冷却至(-)-60℃并加入227ml二甲基亚砜在1130ml二氯甲烷中的溶液,然后在搅拌后加入376g MPK-9在690ml二氯甲烷中的溶液。搅拌在(-)-60℃继续进行。在反应结束时,通过加入830ml三乙胺淬灭混合物。将混合物在未冷却的情况下搅动1小时,然后将温度升高至10℃并加入1M NaHSO₄溶液。将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相用水洗涤,干燥并蒸发。将粗产物首先通过使用己烷:乙酸乙酯混合物作为洗脱剂的硅胶柱色谱纯化,然后通过从甲苯:己烷混合物结晶来纯化。

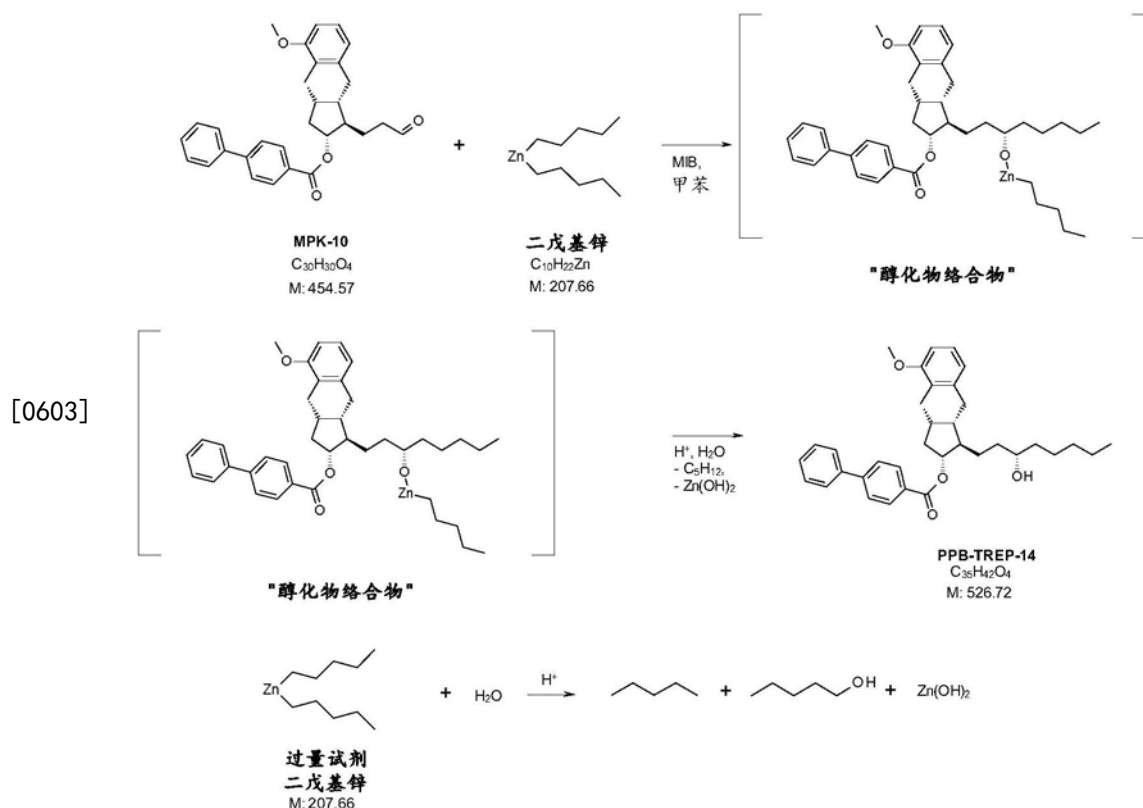
[0599] 收率:374g (100%) 白色晶体。Mp:94-96℃。

[0600] NMR数据:

[0601] (CDCl₃) ,¹H NMR (500MHz) :9.78ppm (H-15, 1), t, J=1.3Hz; 8.05ppm (H-31和H-

31', 2), m(d), J=8.5Hz; 7.68-7.57ppm (H-32, H-32', H-35和H-35', 4), m(在: 7.64ppm (H-32和H-32', 2), m(d), J=8.5Hz; 7.61ppm (H-35和H-35', 2), m(d), J=7.0Hz); 7.46ppm (H-36和H-36', 2), m(t), J=7.6Hz; 7.39ppm (H-37, 1), m(t), J=7.4Hz; 7.15ppm (H-22, 1), t, J=7.8Hz, 6.82ppm (H-23, 1), d, J=7.4Hz; 6.78ppm (H-21, 1), d, J=8.2Hz, 5.02ppm (H-11, 1), td, J=8.3Hz和6.3Hz; 3.82ppm (H-2, 3), s; 2.935-2.79ppm (H-4a和H-7a, 2), m(在: 2.865ppm (H-4a, 1), dd, J=14.9Hz和6.1Hz; 2.835ppm (H-7a, 1), dd, J=14.4Hz和6.3); 2.65-2.53ppm (H-4b, H-7b和H-14, 4), m(在: 2.61ppm (H-14, 2), ddd, J=7.6Hz, 6.5Hz和1.1Hz; 2.576ppm (H-7b, 1), dd, J=14.5Hz和6.3Hz; 2.568ppm (H-4b, 1), dd, J=14.9Hz和6.5Hz); 2.53-2.36ppm (H-9和H-10 β , 2), m(在: 2.485ppm (H-10 β , 1), ddd, J=12.1Hz, 7.6Hz和6.4Hz; 2.42ppm (H-9, 1), m); 2.075-1.89ppm (H-8和H-13a, 2), m(在: 2.02ppm (H-8, 1), m, 1.94ppm (H-13a, 1), m); 1.85-1.73ppm (H-12和H-13b, 2), m(在: 1.80ppm (H-14b, 1), m; 1.79ppm (H-12, 1), m); 1.345ppm (H-10 α , 1), dt, J=12.2Hz和8.8Hz, ¹³C NMR (125.8MHz): 202.22ppm (C-15), 166.33ppm (C-29), 156.71ppm (C-3), 145.85ppm (C-33), 140.11ppm (C-34); 139.82ppm (C-6), 130.20ppm (C-31和C-31', 2), 129.11ppm (C-30), 129.06ppm (C-36和C-36', 2), 128.28ppm (C-37), 127.40ppm (C-35和C-35', 2), 127.21ppm (C-32和C-32', 2), 126.60ppm (C-5), 126.46ppm (C-22), 120.66ppm (C-23), 108.54ppm (C-21), 79.48ppm (C-11), 55.65ppm (C-2), 48.70ppm (C-12), 41.95ppm (C-14), 40.79ppm (C-8), 37.91ppm (C-10), 33.53ppm (C-9), 33.29ppm (C-7), 25.73ppm (C-4), 24.69ppm (C-13)。

[0602] 211.) 制备4-苯基苯甲酸[(1R,2R,9aS)-1-[(3S)-3-羟基辛基]-5-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-基]酯 (PPB-TREP-14)



[0604] 在惰性气氛中向4.51蒸馏过的甲苯中加入7.5g MIB*催化剂, 然后加入1800ml 二戊基锌。将混合物在室温搅动。搅动1小时后, 在室温加入300g MPK-10在1.51蒸馏过的甲苯

中的溶液并搅拌混合物,直到偶联反应进行。然后,在强烈搅动下,将反应混合物倒在盐酸溶液上。持续搅拌,直到锌盐的完全分解,然后用乙酸乙酯萃取产物。将有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤,然后蒸发。将粗产物通过使用甲苯:叔丁基甲基醚混合物作为洗脱剂的硅胶柱梯度色谱法纯化。

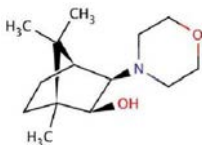
[0605] 收率:300g (86%) 黄色油。

[0606] NMR数据:

[0607] (CDCl₃) ,¹H NMR (500MHz) :8.05ppm (H-31和H-31', 2), m (d), J=8.3Hz; 7.68-7.53ppm (H-32,H-32',H-35和H-35', 4), m (在:7.63ppm (H-32和H-32', 2), m (d), J=8.3Hz; 7.605ppm (H-35和H-35', 2), m (d), J=7.5Hz), 7.46ppm (H-36和H-36', 2), m (t), J=7.6Hz, 7.39ppm (H-37,1), m (t), J=7.3Hz, 7.14ppm (H-22,1), t, J=7.8Hz, 6.82ppm (H-23,1), d, J=7.4Hz; 6.78ppm (H-21,1), d, J=8.2Hz, 5.05ppm (H-11,1), td, J=8.2Hz和6.4Hz, 3.82ppm (H-2,3), s, 3.61ppm (H-15,1), m; 2.955-2.80ppm (H-4a和H-7a, 2), m (在:2.905ppm (H-4a, 1), dd, J=14.9Hz和6.1Hz; 2.85ppm (H-7a, 1), dd, J=14.5Hz和6.3), 2.66-2.51ppm (H-4b和H-7b, 2), m (在:2.585ppm (H-7b, 1), dd, J=14.5Hz和6.8Hz; 2.54ppm (H-4b, 1), dd, J=15.1Hz和7.0Hz), 2.51-2.35ppm (H-9和H-10a, 2), m (在:2.47ppm (H-10a, 1), ddd, J=12.3Hz, 7.6Hz和6.4Hz; 2.41ppm (H-9, 1), m), 2.03ppm (H-8, 1), m (tt), J=9.0Hz和6.8Hz, 1.81ppm (H-12, 1), m, 1.75-1.48ppm (H-13和H-14, 4), m (在:1.675ppm (H-13a, 1), m; 1.62ppm (H-14a, 1), m; 1.59ppm (H-13b, 1), m; 1.545ppm (H-14b, 1), m); 1.48-1.33ppm (H-10b, H-16, H-17a and OH-15, 5), m (在:1.43ppm (H-16a, 1), m; 1.41ppm (H-17a, 1), m; 1.40ppm (H-16b, 1), m; 1.39ppm (H-10b, 1), m), 1.33-1.17ppm (H-17b, H-18和H-19, 5), m (在:1.28ppm (H-19, 2), m; 1.27ppm (H-17b, 1), m; 1.26ppm (H-18, 2), m), 0.86ppm (H-20, 3), m (t), J=6.8Hz, ¹³C NMR (125.8MHz) :166.46ppm (C-29), 156.67ppm (C-3), 145.70ppm (C-33), 140.21ppm/140.14ppm (C-6/C-34), 130.20ppm (C-31和C-31', 2), 129.39ppm (C-30), 129.04ppm (C-36和C-36', 2), 128.24ppm (C-37), 127.40ppm (C-35和C-35', 2), 127.13ppm (C-32和C-32', 2), 126.82ppm (C-5), 126.36ppm (C-22), 120.60ppm (C-23), 108.45ppm (C-21), 79.83ppm (C-11), 73.13ppm (C-15), 55.66ppm (C-2), 49.41ppm (C-12), 40.94ppm (C-8), 38.03ppm (C-10), 37.55ppm (C-16), 35.11ppm (C-14), 33.78ppm (C-9), 33.67ppm (C-7), 32.02ppm (C-18), 28.53ppm (C-13), 25.92ppm (C-4), 25.43ppm (C-17), 22.76ppm (C-19), 14.16ppm (C-20)。

[0608] *MIB催化剂: (2S)-3-外-(吗啉代) 异冰片, M:239.35, C₁₄H₂₅N₂O

[0609]



[0610] 制备二戊基锌

[0611] 向550g凡士林中加入267g锌-铜合金(alloy) (10%铜,90%锌)。在惰性气氛中将混合物加热至约60℃,然后开始搅动并将混合物加热至160℃。在持续回流和强烈冷却的条件下,加入188ml 1-戊基碘和186ml 1-戊基溴的混合物。在加入后,在保持该温度的条件下,将搅动持续1小时。然后将混合物冷却至约60℃。在0.5-1.5毫巴真空下在110-150℃的内部温度蒸馏出产物。

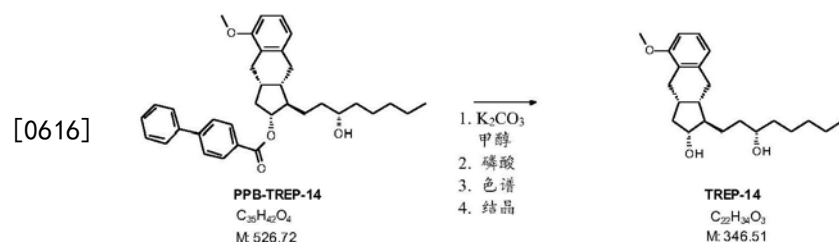
[0612] 21.2) 制备4-苯基苯甲酸[(1R,2R,9aS)-1-[(3S)-3-羟基辛基]-5-甲氧基-2,3,

3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-基]酯 (PPB-TREP-14)

[0613] 将溶解1.3ml $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 在16ml二氯甲烷中,并在冷却至(-) 70℃后将1.1ml (2.2mmol) 戊基溴化镁 (2M在乙醚中的溶液) 加入至混合物中。将100mg (0.22mmol) MPK-10、10mg (R) - (+) - 1,1'-二(2-萘酚) 和0.4ml $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 溶解在4ml二氯甲烷中,将溶液冷却至0/+5℃并将戊基溴化镁试剂溶液加入其中。在0/+5℃持续搅拌。在反应结束时,小心地加入2ml 1:1盐酸-水混合物。分离各相,将有机相用5ml水洗涤,干燥和蒸发。粗产物含有0-20%的15-表-PPB-TREP-14异构体。将产物通过使用己烷:乙酸乙酯混合物作为洗脱剂的硅胶色谱纯化。

[0614] 收率:90mg (77%) 黄色油。

[0615] 2m.) 制备 (1R,2R,3aS,9aS) - 1-[(3S)-3-羟基辛基]-5-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-醇 (TREP-14)



[0617] 将250g PPB-TREP-14溶解在11四氢呋喃中,向溶液中加入2.5l甲醇和150g碳酸钠并将混合物在45℃搅拌。在反应结束时,用稀磷酸将混合物的pH设定为2-4,滤出析出的晶体并用甲醇洗涤。将滤液溶液浓缩,向浓缩的产物溶液中加入乙酸乙酯,分离各相,将水相用乙酸乙酯萃取,将合并的有机相用氯化钠溶液洗涤并蒸发。将粗产物通过使用己烷:乙酸乙酯混合物作为洗脱剂的硅胶柱色谱纯化。将蒸发的主要级分在二异丙基醚:己烷混合物中结晶。

[0618] 收率:125g (76%) 白色晶体。Mp:71-72℃。

曲前列尼尔Na白色固体(无定形形式). Mp: 65-90 °C DSC:

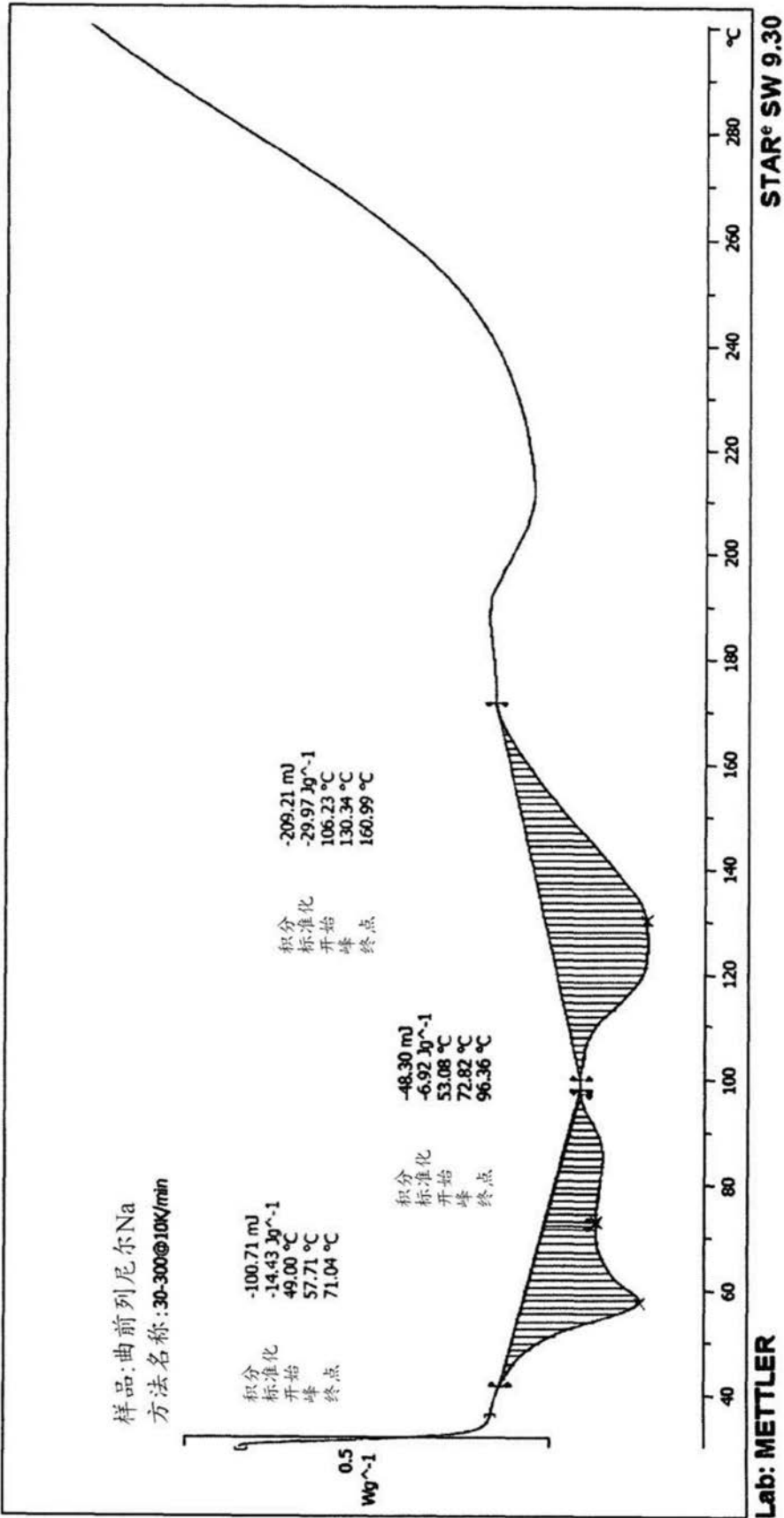


图1

曲前列尼尔Na-水合物(形式A) TG谱:

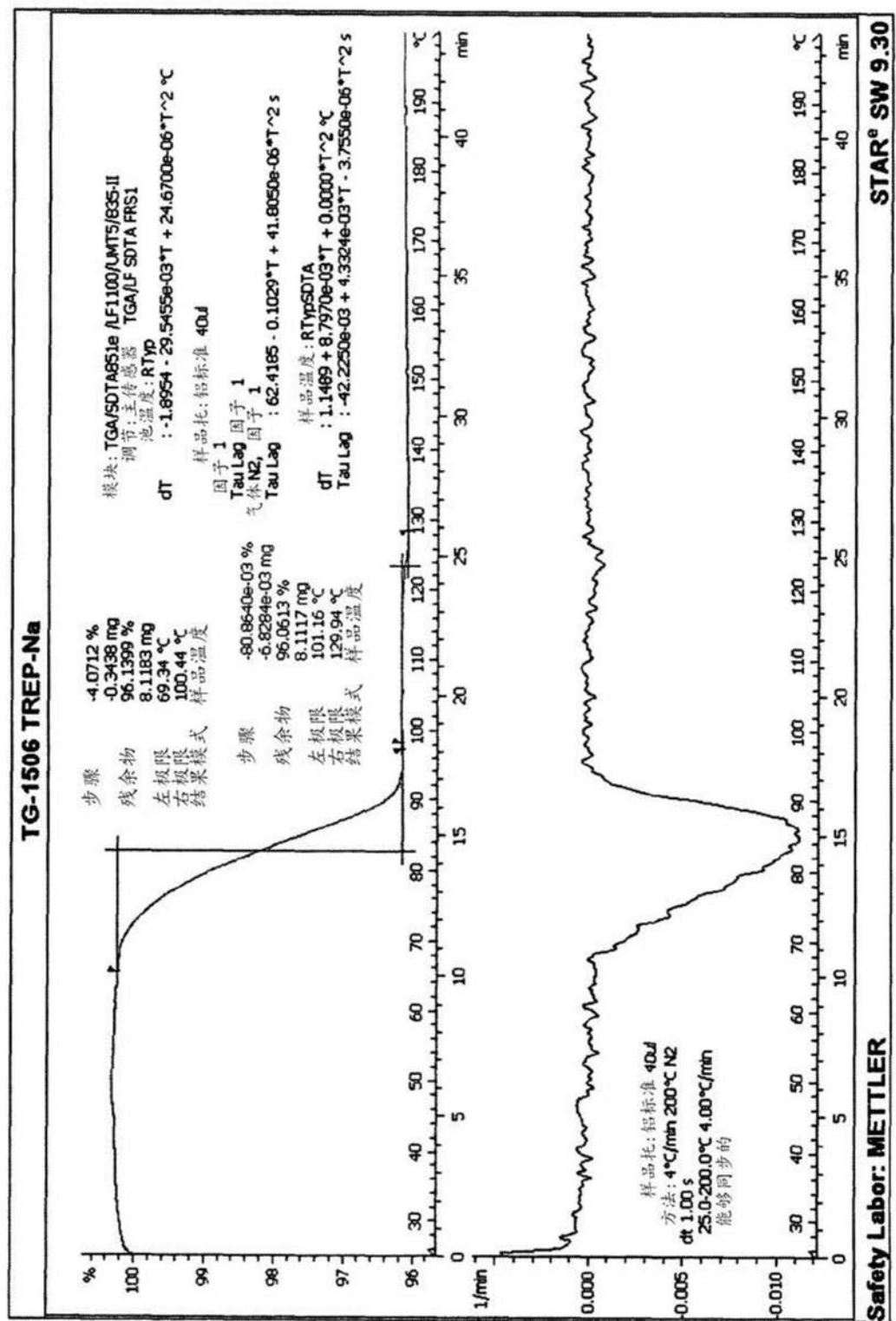
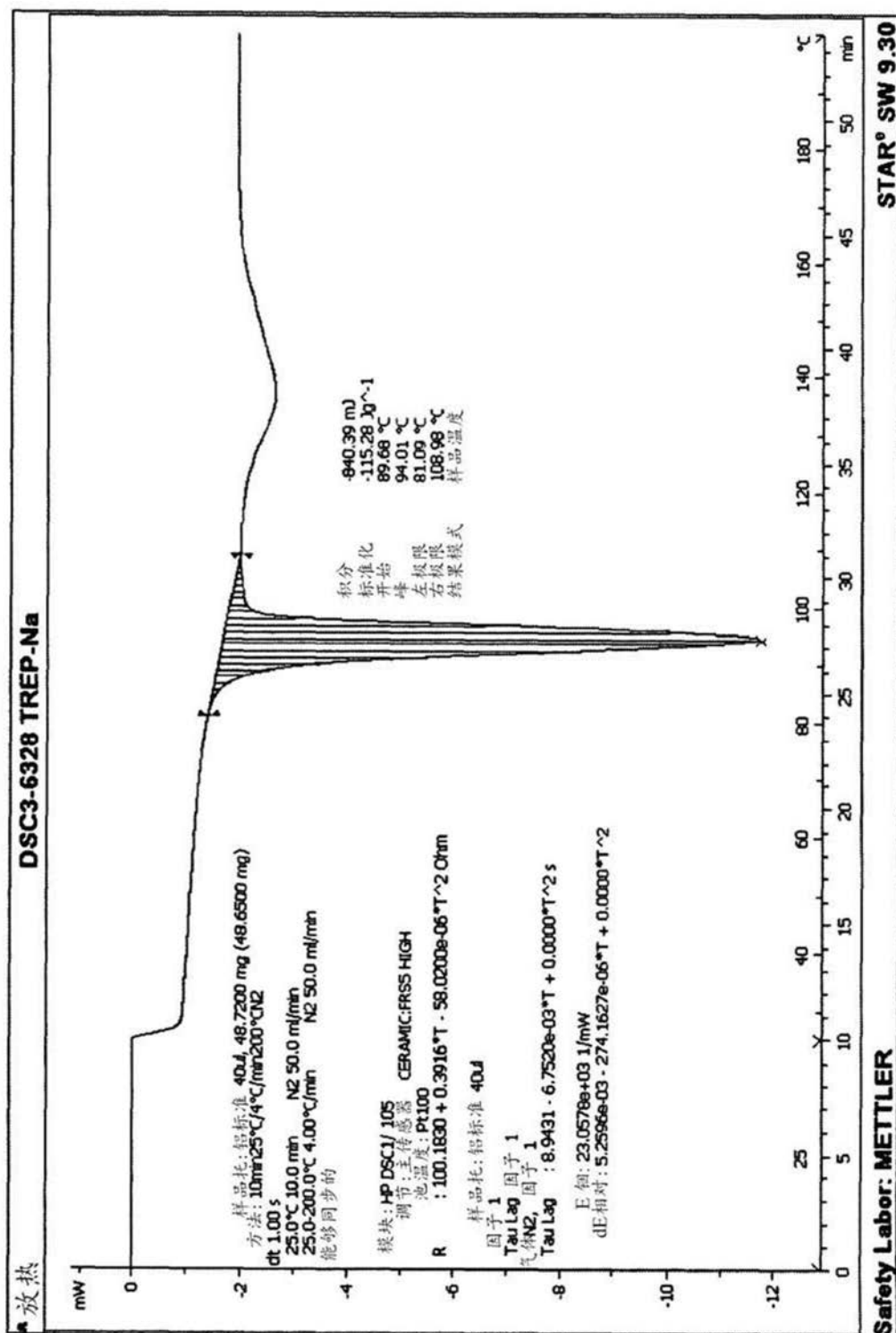


图2

曲前列尼尔Na-水合物(形式A) DSC谱:



曲前列尼尔Na无水物(形式B) TG谱:

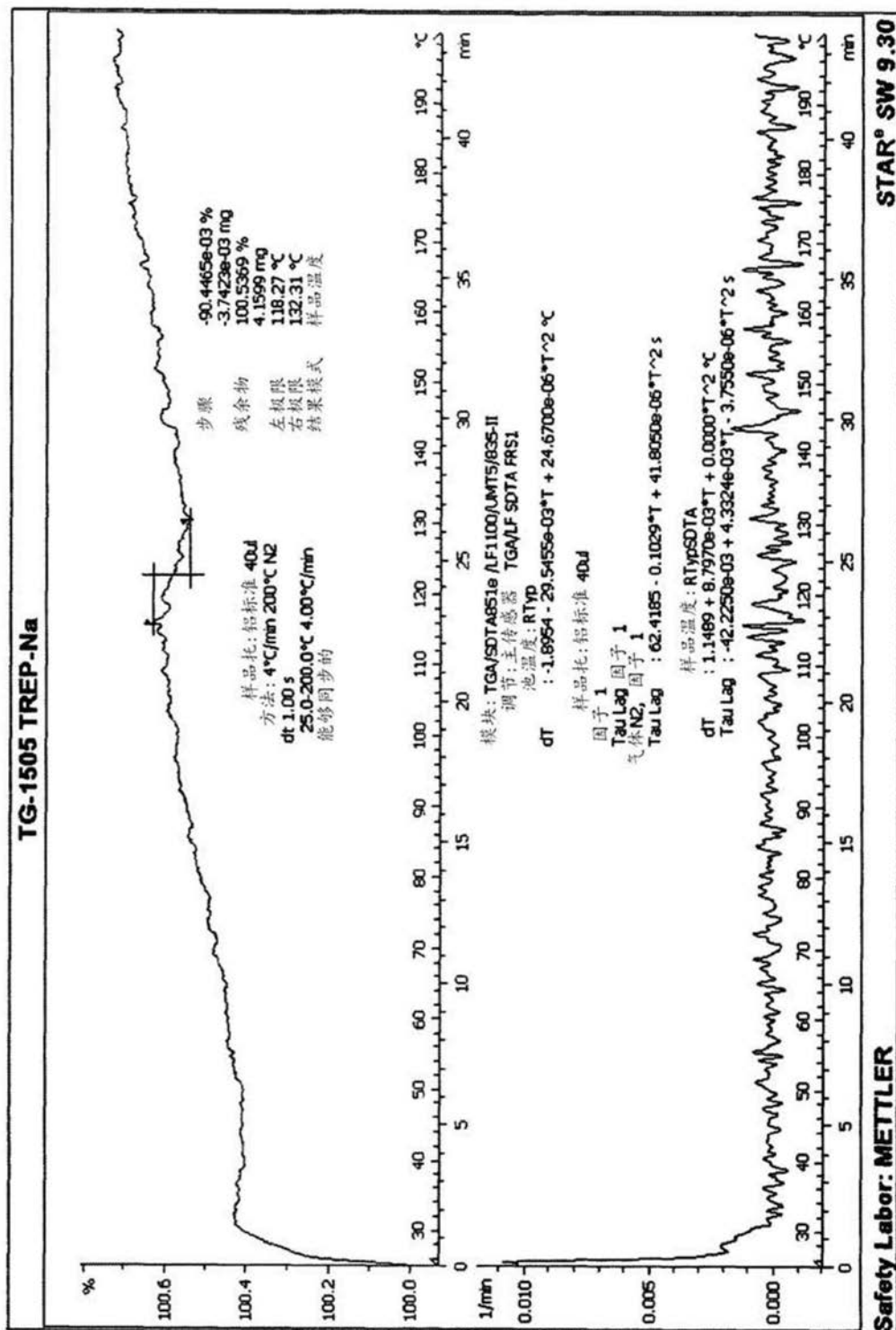


图4

曲前列尼尔Na无水物(形式B) DSC谱:

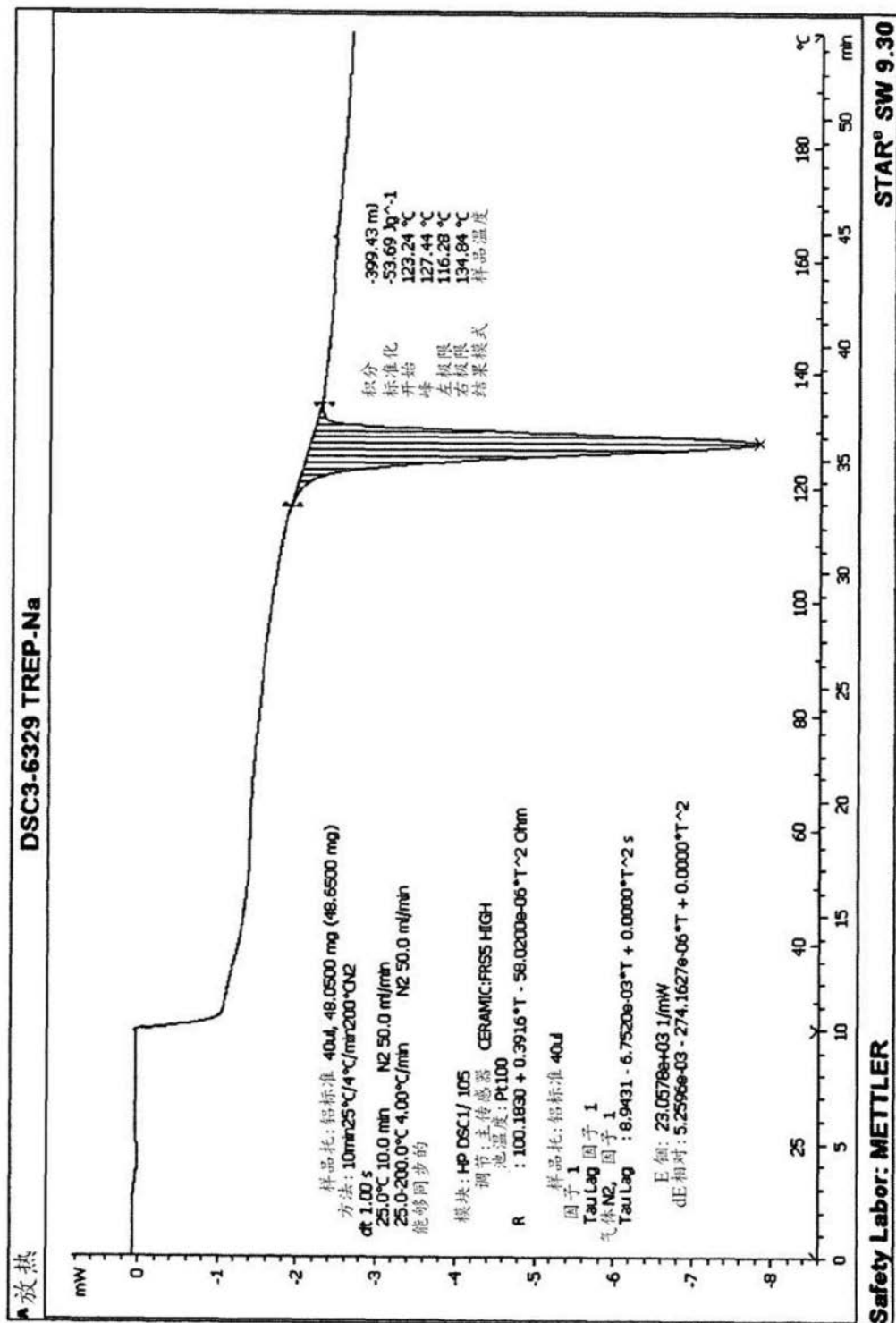


图5

曲前列尼尔钠盐多水合物(形式C)的DSC谱

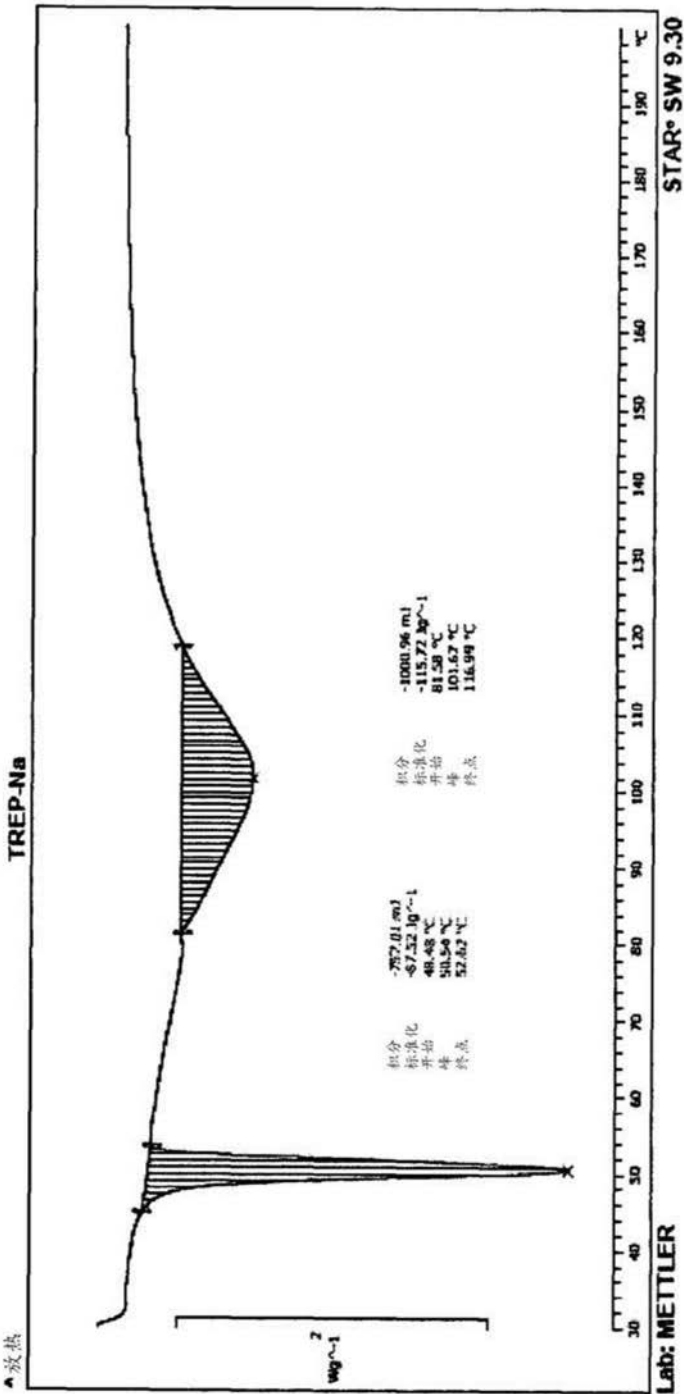


图6

曲前列尼尔Na-形式A-水合物的粉末X-射线衍射谱

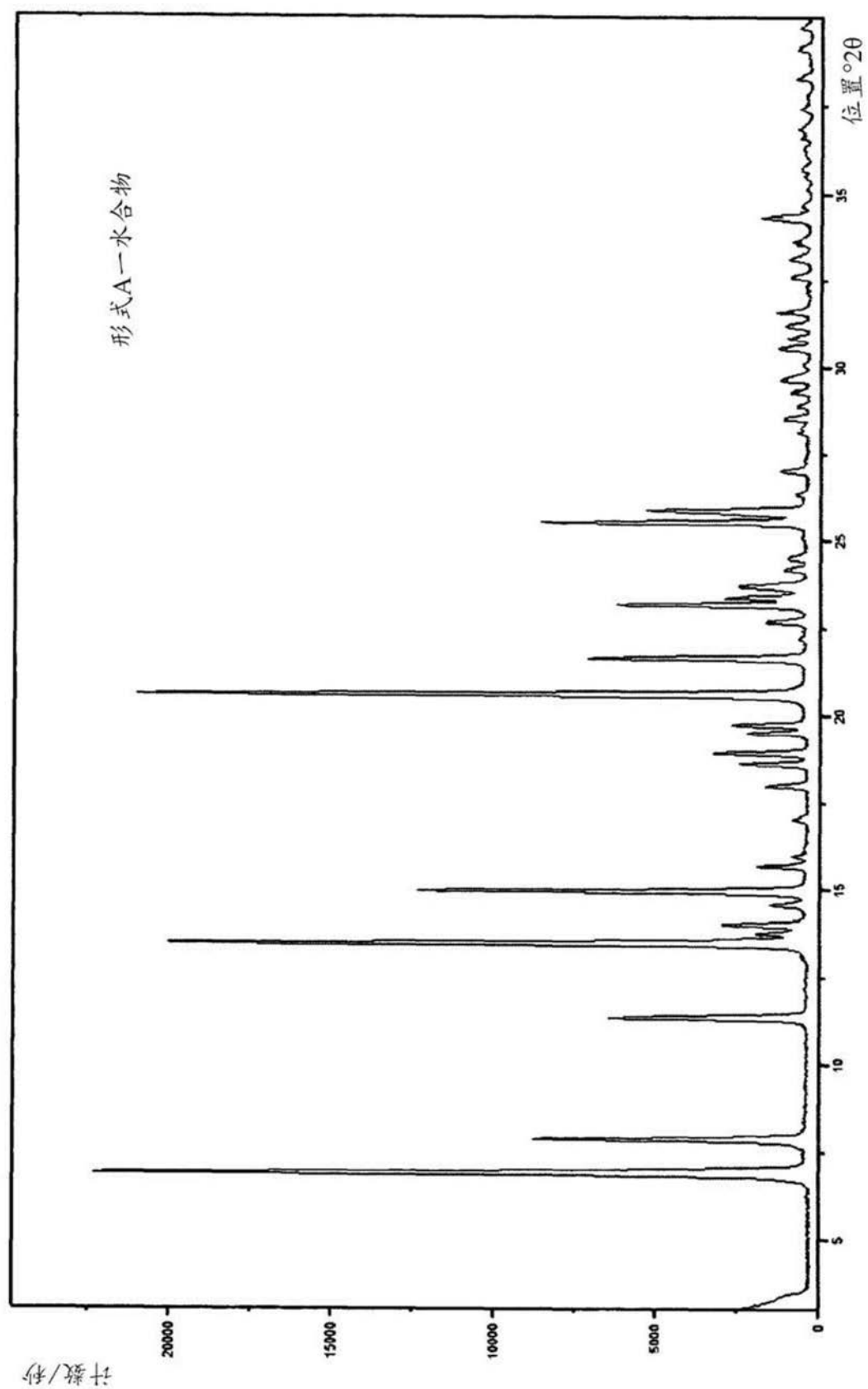


图7

曲前列尼尔Na-形式B无水物的粉末X-射线衍射谱

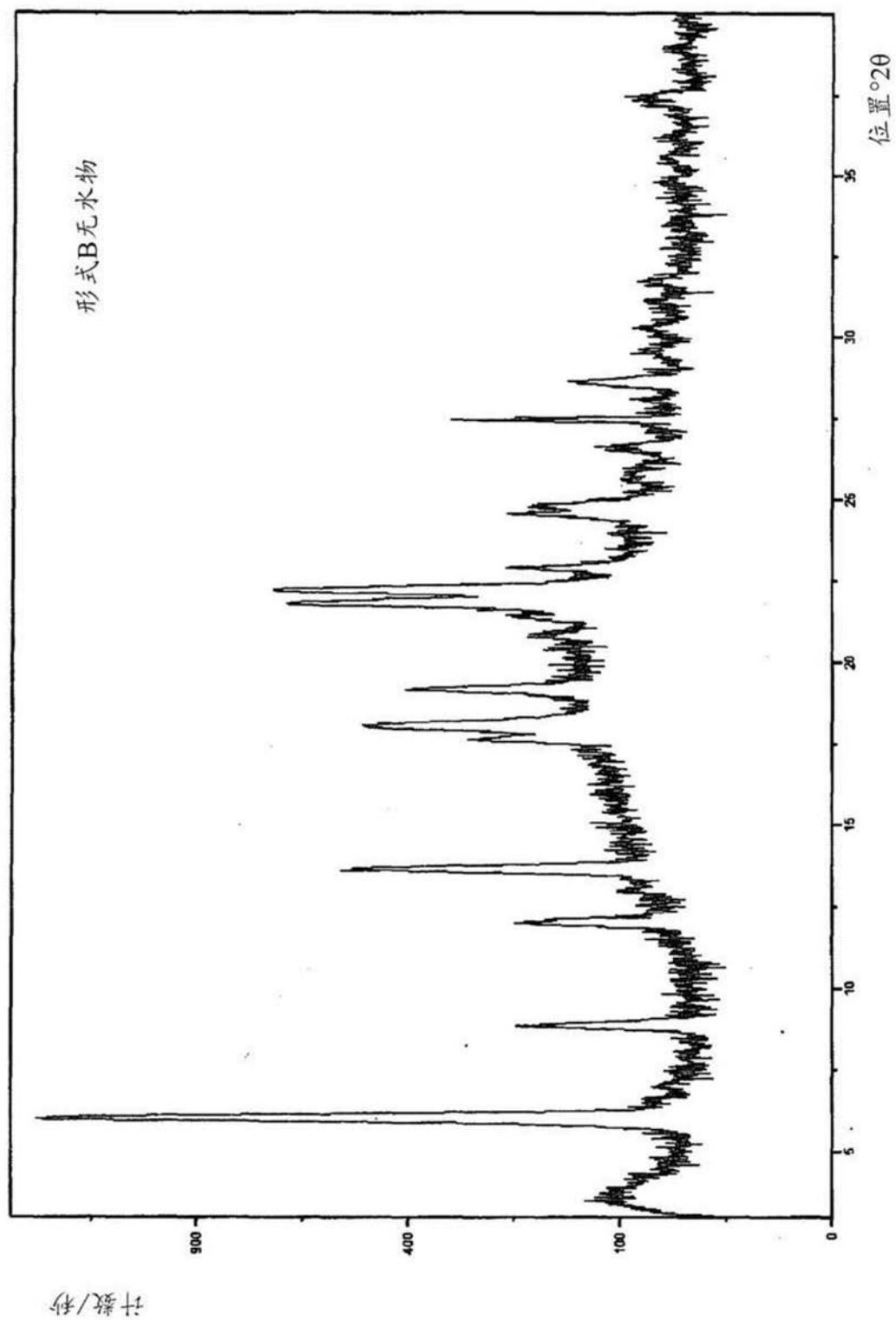


图8

曲前列尼尔Na-形式C多水合物的粉末X-射线衍射谱

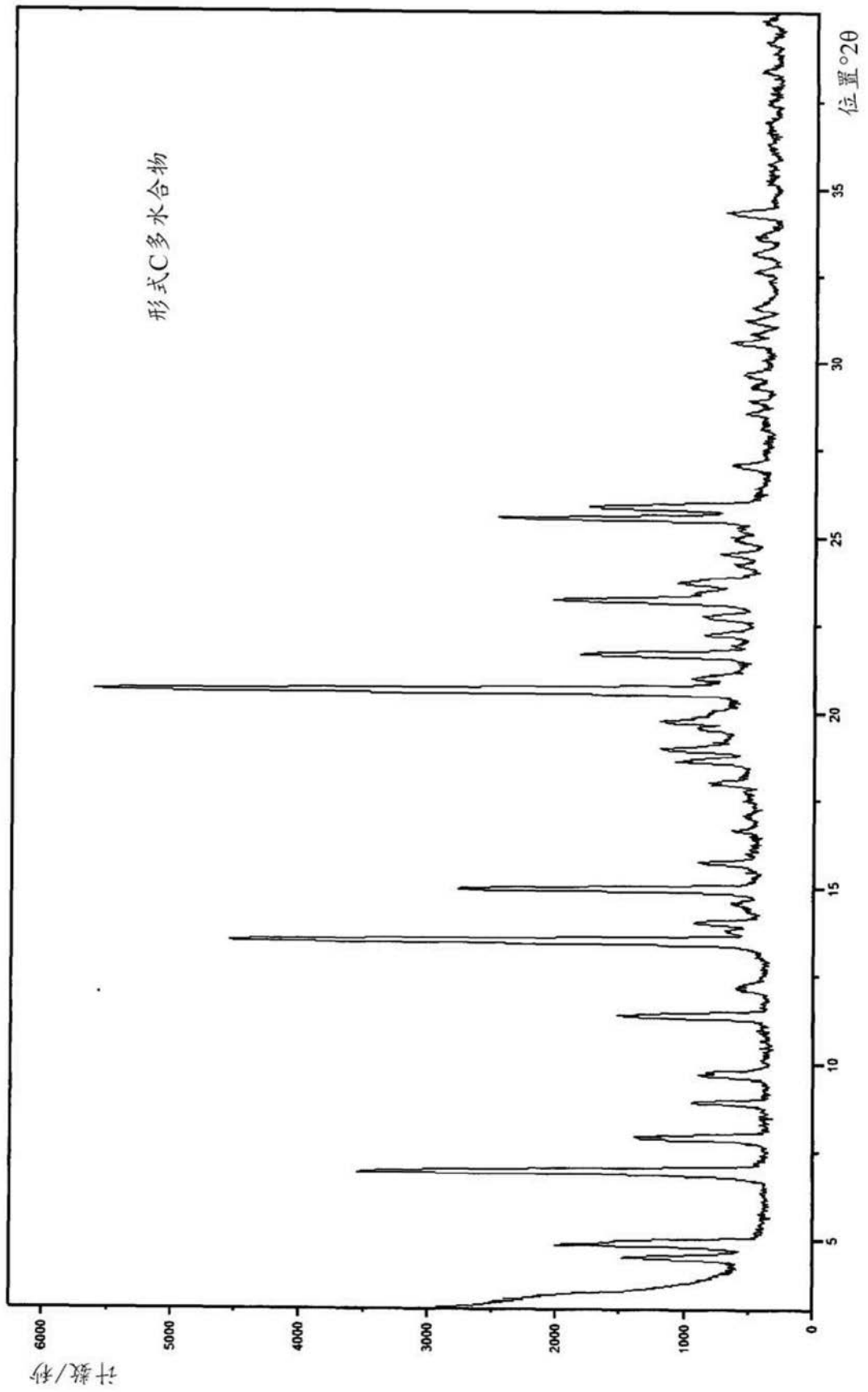


图9