

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96193138.8

C07D491/22

C07D471/14 C07D471/04

C07D491/14 C07D491/04

A61K 31/435 C07D213/61

C07D213/64 C07D213/79

C07D405/04

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1100058C

[22] 申请日 1996.4.1 [21] 申请号 96193138.8

[30] 优先权

[32] 1995. 4. 7 [33] US [31] 08/419,643

[86] 国际申请 PCT/US96/04163 1996.4.1

[87] 国际公布 WO96/31513 英 1996.10.10

[85] 进入国家阶段日期 1997.10.7

[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密歇根州

[72] 发明人 K·E·汉尼格 J·C·赛

[56] 参考文献

WO94/29310 1994.12.22 C07D471/14

审查员 穆森昌

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

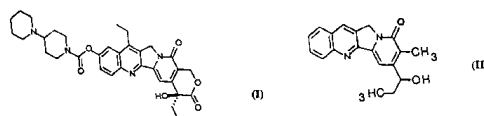
代理人 黄淑辉

权利要求书 9 页 说明书 122 页

[54] 发明名称 用于制备喜树碱衍生物 (CPT - 11)
以及相关化合物的中间体及方法

[57] 摘要

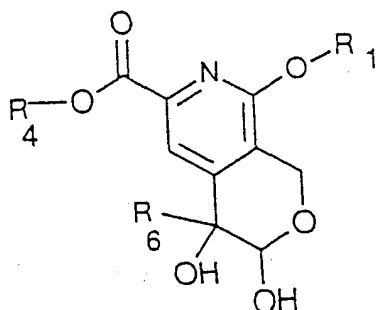
本发明公开并要求了用于合成喜树碱衍生物例如 irinotecan 以及与合成式 (I) 的 CPT - 11 有关的其他化合物的新的中间体和方法。还公开了有关的方法和化合物, 例如式 (II) 的 mappicine 的新的制备方法。



ISSN 1008-4274

1. 由下列结构式表示的化合物，

12GB-1



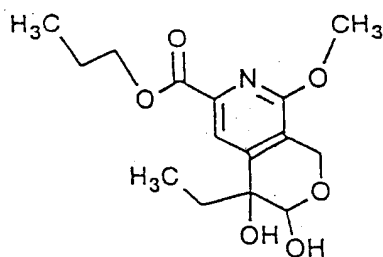
其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基；

其中 R_4 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基，

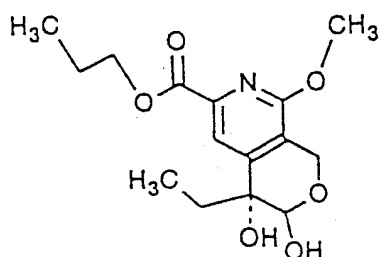
其中所述烷芳基是指具有 1-8 个碳原子并且被上述 6 至 12 个碳原子的芳基取代，所述杂芳基是指具有 5-12 个环原子的单环或双环结构，其中至少一个环是芳族的，仅在芳族环上有 1、2 或 3 个非相邻的碳原子被杂原子置换，所述取代 C_6-C_{12} 芳基的取代基选自 1-3 个羟基、 C_1-C_3 烷氧基、三氟甲基、氟、氯、溴基团。

2. 权利要求 1 的化合物，由下列式 12CPTB-1 表示。



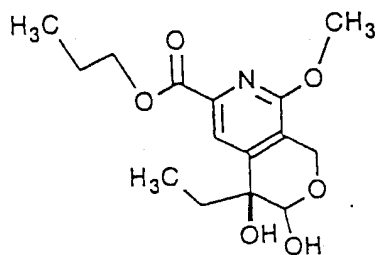
12 CPT B-1

3. 权利要求 2 的化合物，由下列式 12CPTB-1 (R) 表示。



12 CPT B-1 (R)

4. 权利要求 ²/₃ 的化合物，由下列式 12CPTB-1 (S) 表示。



12 CPT B-1 (S)

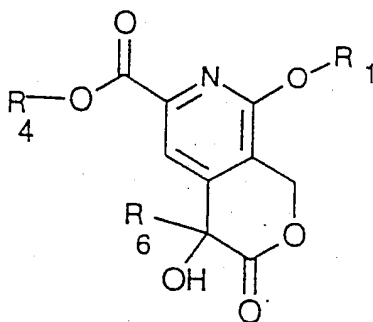
5. 权利要求 1 的化合物，其中 R_1 、 R_4 和/或 R_6 是 C_1 - C_6 的烷基。

6. 权利要求 1 的化合物，其中 R_1 、 R_4 和/或 R_6 是苄基或取代的苄基。

7. 权利要求 5 的化合物，其中 R_6 为乙基。

8. 由下列结构式表示的化合物,

式 12GA-2 或
式 12GB-2



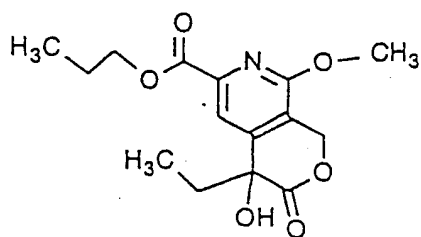
其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基;

其中 R_4 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基,

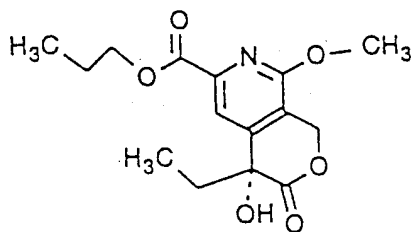
其中所述烷芳基是指具有 1-8 个碳原子并且被上述 6 至 12 个碳原子的芳基取代, 所述杂芳基是指具有 5-12 个环原子的单环或双环结构, 其中至少一个环是芳族的, 仅在芳族环上有 1、2 或 3 个非相邻的碳原子被杂原子置换, 所述取代 C_6-C_{12} 芳基的取代基选自 1-3 个羟基、 C_1-C_3 烷氧基、三氟甲基、氟、氯、溴基团。

9. 权利要求 8 的化合物, 由下列式 12CPTA-2 或 12CPTB-2 表示。



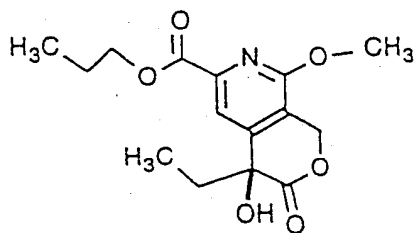
12 CPTA-2

10. 权利要求 9 的化合物，由下列式 12CPTA-2(R) 或 12CPTB-2(R) 表示。



12 CPTA-2(R)

11. 权利要求 ⁹~~9~~ 的化合物，由下列式 12CPTA-2(S) 或 12CPTB-2 表示。



12 CPTA-2(s)

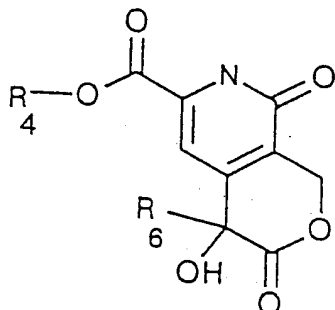
12. 权利要求 8 的化合物，其中 R_1 、 R_4 和/或 R_6 是 C_1 - C_6 的烷基。

13. 权利要求 8 的化合物，其中 R_1 、 R_4 和/或 R_6 是苄基或取代的苄基。

14. 权利要求 12 的化合物，其中 R_6 为乙基。

15. 由下列结构式表示的化合物，

式 12G

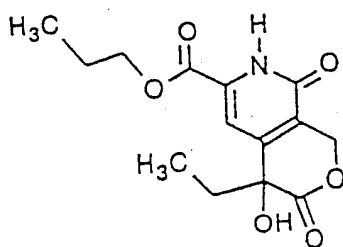


其中 R_4 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基，

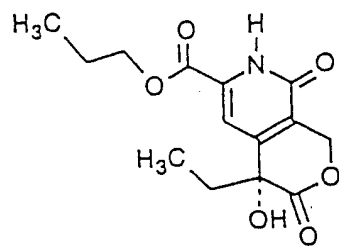
其中所述烷芳基是指具有 1-8 个碳原子并且被上述 6 至 12 个碳原子的 C_6-C_{12} 芳基取代，所述杂芳基是指具有 5-12 个环原子的单环或双环结构，其中至少一个环是芳族的，仅在芳族环上有 1、2 或 3 个非相邻的碳原子被杂原子置换，所述取代 C_6-C_{12} 芳基的取代基选自 1-3 个羟基、 C_1-C_3 烷氧基、三氟甲基、氟、氯、溴基团。

16. 权利要求 15 的化合物，由下列式 12CPT 表示。



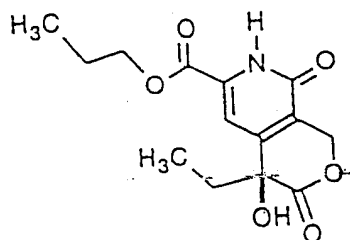
12 CPT

17. 权利要求 16 的化合物，由下列式 12CPT(R) 表示。



12 CPT (R)

18. 权利要求 ~~17~~¹⁶ 的化合物，由下列式 12CPT(S) 表示。



12 CPT (S)

19. 权利要求 15 的化合物，其中 R₄和/或 R₆为 C₁-C₆烷基。

20. 权利要求 15 的化合物，其中 R₄和/或 R₆为苄基或取代的苄基。

21. 权利要求 19 的化合物，其中 R₆为乙基。

22. 制备权利要求 1 的式 12GB-1 化合物的方法，包括以下步骤：

a) 或者 1) 将 2, 6-二氯异烟酸与亲核试剂即或是格氏试剂或是烷基锂以

及醚溶剂混合，然后使反应产物与稀酸接触，或者 2) 将 2, 6-二氯异烟酸转化为酰氯，然后转化为 Weinreb 酰胺，然后与亲核试剂即或是格氏试剂或是烷基锂以及醚溶剂混合，之后使反应产物与稀酸接触；

b) 将 a) 步所得产物在三甲基氯硅烷存在下与醇或二元醇混合；

c) 将 b) 步所得产物在溶剂中与醇钠或醇钾混合；

d) 将 c) 步所得产物与溶剂和烷基锂碱或 C_6-C_{12} 芳基锂碱混合形成吡啶基阴离子，然后将其与亲电子试剂混合，之后将产物与酸混合并分离产物，

e) 将 c) 步或 d) 步所得产物与还原剂混合，

f) 将 e) 步所得产物 1) 与碱和烷基化试剂在溶剂中混合，或者 2) 在相转移条件下，使用水和有机溶剂进行混合，

g) 将 f) 步所得产物在可溶性钡 II 盐、膦配体和碱存在下，在极性非质子传递溶剂中与一氧化碳和醇混合，

h) 将 g) 步所得产物通过 1) 与水在强碱存在下混合除去缩酮，或者通过 2) 采用交换反应除去缩酮，

i) 将 h) 步所得产物在内盐溶液中和维悌希反应的溶剂混合，

j) 将 i) 步所得产物在标准条件下进行钨化反应转化二元醇，

k) 在 1) Swern 型条件下，或者在 2) 含有水和非质子传递溶剂的两相系统中，将 j) 步所得产物氧化成羟基醛，

l) 从 k) 步所得产物上除去离去基团，得到终产物；

或者上述 i) 至 j) 步由以下步骤代替：

将 h) 步所得产物溶解在溶剂中，与卤化乙烯基锂或乙烯基镁混合，然后与溶剂和臭氧混合制成中间体，将该中间体直接或通过中间体还原，然后在可溶性钡 II 盐、膦配体和碱存在下，在极性非质子传递溶剂中与一氧化碳和醇混合。

23. 权利要求 22 的方法，其中通过用催化剂氢化除去离去基团。

24. 权利要求 23 的方法，其中催化剂是钨。

25. 权利要求 22 的方法，其中所制备的化合物以权利要求 2 中所述的式

12CPTB-1、权利要求 3 中所述的式 12CPTB-1(R) 或权利要求 4 中所述的式 12CPTB-1(S) 表示。

26. 制备权利要求 8 的式 12GA-2 或 12GB-2 化合物的方法，将权项 22 中的 k) 步中所得产物氧化，然后从所得产物上除去离去基团。

27. 权利要求 26 的方法，其中通过用催化剂氢化除去离去基团。

28. 权利要求 27 的方法，其中催化剂是钨。

29. 权利要求 26 的方法，其中所制备的化合物以权利要求 9 中所述的式 12CPTA(B)-2、权利要求 10 中所述的式 12CPTA(B)-2(R) 或权利要求 11 中所述的式 12CPTA(B)-2(S) 表示。

30. 制备权利要求 8 的式 12GA-2 或 12GB-2 化合物的方法，即将权利要求 22 的产物式 12GB-1 化合物的乳醇氧化。

31. 权利要求 30 的方法，其中在 a) Swern 条件下、或者在 b) 含有水和非质子传递溶剂的两相系统中，将乳醇氧化。

32. 权利要求 31 的方法，其中 Swern 条件是在非质子传递溶剂中和约-78℃至约 25℃的温度范围内的 DMSO、草酰氯和三乙胺。

33. 权利要求 32 的方法，其中非质子传递溶剂是二氯甲烷。

34. 权利要求 30 的方法，其中所制备的化合物以权利要求 9 中所述的式 12CPTA(B)-2、权利要求 10 中所述的式 12CPTA(B)-2(R) 或权利要求 11 中所述的式 12CPTA(B)-2(S) 表示。

35. 制备权利要求 15 的式 12G 化合物的方法，将权利要求 22 中的 k) 步所

得产物氧化，然后与三甲基甲硅烷基碘混合以除去离去基团。

36. 权利要求 35 的方法，其中三甲基甲硅烷基是由三甲基甲硅烷基氯和碘化钠在二氯甲烷或乙腈中就地预形成或产生的，并且该方法的温度在约 15 - 50℃ 的范围内，反应时间为 12 至 48 小时。

37. 权利要求 35 的方法，其中所制备的化合物以权利要求 16 中所述的式 12CPTA、权利要求 17 中所述的式 12CPT(R) 或权利要求 18 中所述的式 12CPT(S) 表示。

38. 权利要求 26 的方法，通过将化合物与三甲基甲硅烷基碘混合从权利要求 26 的产物式 12GA-2 或 12GB-2 上除去离去基团，制备权利要求 15 的式 12G 化合物。

39. 权利要求 38 的方法，其中三甲基甲硅烷基是由三甲基甲硅烷基氯和碘化钠在二氯甲烷或乙腈中就地预形成或产生的，并且该方法的温度在约 15 - 50℃ 的范围内，反应时间为 12 至 48 小时。

40. 权利要求 39 的方法，其中所制备的化合物以权利要求 16 中所述的式 12CPTA、权利要求 17 中所述的式 12CPT(R) 或权利要求 18 中所述的式 12CPT(S) 表示。

用于制备喜树碱衍生物 (CPT-11) 以及相关化合物的中间体和方法

发明领域

本发明公开并要求了用于合成喜树碱衍生物例如 irinotecan 以及与合成 CPT-11 有关的其他化合物的新的中间体和方法。还公开了有关的方法和化合物, 例如 mappicine 的新的制备方法。

文献公开

在 M. Shamma, D. A. Smithers, V. St. George 的 Tetrahedron, 1973, 1949-1954 中提及了在该文献中代号为 14CPT 的化合物。

代号为 14CPT 的该化合物的不对称合成在下列文献中已有报道 (按作者名分组):

第 1 组

H. Terasawa, M. Sugimori, A. Ejima, H. Tagawa, Chem. Pharm. Bull., 1989, 37, 3382-3385。

A. Ejima, H. Terasawa, M. Sugimori, H. Tagawa, J.C.S. Perkin I, 1990, 27-31。

H. Tagawa, H. Terasawa, A. Ejima, US 4,778,891 (1988 年 10 月 18 日)。

H. Tagawa, H. Terasawa, A. Ejima, EP 220601 (1986 年 10 月 14 日)。

第 2 组

M.C. Wani, A.W. Nicholas, M.E. Wall, J. Med. Chem. 1987, 2317-2319。

M.C. Wani, A.W. Nicholas, M.E. Wall, US 5,053,512 (1990 年 10 月 1 日)。

M. E. Wall, M. C. Wani, A. W. Nicholas, G. Manikumar, US 4,894,456 (1990年1月16日)。

M. E. Wall, M. C. Wani, A. W. Nicholas, 和 G. Manikumar, WO 90/03169 (1988年9月28日)。

背景技术

喜树碱衍生物例如 irinotecan 是有效的抗癌药。本发明描述了合成各种喜树碱衍生物包括 irinotecan 或 CPT-11 以及其他有用的化合物例如 mappicine 的有效合成方法。

发明概述

本发明包括本文中的各图表、结构式和图中所示的化合物、方法、反应和试剂。所述化合物、方法、反应和试剂适用于制备喜树碱衍生物例如 CPT-11 和其他有关化合物例如 mappicine。

选自说明书中描述和标记化合物中的具体化合物是在图表中标记为 2G、3G、4G、5G、6G、7GG、7GA、8GG、8GA、8GB、9GG、9GA、10G、10G(S)、10G(R)、11G、11G(S)、11G(R)、12GA-1、12GA-1(S)、12GA-1(R)、12GA-2、12GA-2(S)、12GA-2(R)、12GB-1、12GB-1(S)、12GB-1(R)、12GB-2、12GB-2(S)、12GB-2(R)、12G、12G(S)、12G(R)、13G、13G(S) 或 13G(R) 的化合物,

其中 R_1 是任何非必须取代的 C_{1-8} 烷基, 包括低级烷基、 C_{3-10} 环烷基、低级烷基- C_{3-10} 环烷基、链烯基、芳基、取代芳基、烷芳基或取代的烷芳基, 包括苄基和取代的苄基;

其中 R_2 是 H;

a) 任何非必须取代的烷基, 包括 C_{1-8} 烷基、烷芳基, 包括 C_{1-6} 烷基-芳基、 C_{1-8} 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基;

b) $-C(O)-R_3-$, 或

c) $-C(R_7)_2-O-R_3$, 其中每个 R_7 是彼此独立的;

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_{1-8} 烷基, 包括低级烷基、环烷基、链烯基、芳基、取代芳基、和烷芳基或取代的烷芳基, 包括苄基和取代的苄基

基;

其中 R₄ 是 H、非必须取代的 C₁₋₈ 烷基, 包括低级烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、低级烷基 - C₃₋₁₀ 环烷基、链烯基、芳基、取代芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R₅ 是 H、非必须取代的 C₁₋₈ 烷基, 包括低级烷基、芳基、取代芳基, 或者两个 R₅ 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷, 或其取代的衍生物;

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁₋₈ 烷基, 低级烷基, 包括乙基、芳基、取代芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、C₃₋₁₀ 环烷基、低级烷基 - C₃₋₁₀ 环烷基、杂芳基或取代杂芳基;

其中 R₇ 独立地为 H、非必须取代的 C₁₋₈ 烷基包括低级烷基、芳基、取代芳基、烷芳基、取代的烷芳基, 或者两个 R₇ 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物;

其中 R₈ 是非必须取代的 C₁₋₆ 烷基包括低级烷基(其中包括叔丁基)、C₃₋₁₀ 环烷基、低级烷基 - C₃₋₁₀ 环烷基、链烯基、芳基、取代芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基。

选自说明书中描述和标记化合物中的本发明其他具体化合物是 2CPT、3CPT、4CPT、5CPT、6CPT、7CPT、7CPTA、8CPTG、8CPTA、8CPTAB、9CPTG、9CPTA、9CPTB、10CPT、10CPT(S)、10CPT(R)、11CPT、11CPT(S)、11CPT(R)、12CPTA-1、12CPTA-1(S)、12CPTA-1(R)、12CPTA-2、12CPTA-2(S)、12CPTA-2(R)、12CPTB-1、12CPTB-1(S)、12CPTB-1(R)、12CPTB-2、12CPTB-2(S)、12CPTB-2(R)、12CPT、12CPT(S)、12CPT(R)、13CPT、13CPT(S)或13CPT(R), 其中 R₁-R₉ 如上所定义。

选自说明书中描述和标记化合物中的本发明其他具体化合物是 6MG、7MG、8MG、9MG、10MG、11MG、12MG、13MG, 其中不包括 R₆ 为 C₁₋₂ 烷基的 13MG, 其中可变基团的定义与上述可变基团的定义相同。

选自说明书中描述和标记化合物中的本发明其他具体化合物是 5MM、6MM、7MM、8MM、9MM、10MM、11MM 或 12MM。

除了上述化合物之外, 本发明还描述和要求了步骤中所标记的各种方

法。那些步骤包括说明书图表 G 中所述和标记的步骤, 其中包括: 步骤 2、或步骤 3、或步骤 4、或步骤 5、或步骤 5a、或步骤 5b、或步骤 6、或步骤 7GG、或步骤 7GA、或步骤 8GG、或步骤 8GA、或步骤 8GB、或步骤 9GG、或步骤 9GA、或步骤 9GB、或步骤 10GG、或步骤 10GA、或步骤 10 拆分、或步骤 11、或步骤 12、或步骤 13、或步骤 14 或其两个或多个步骤的任意组合。

还描述和要求了说明书图表 CPT 中所述和标记的那些步骤, 其中包括: 步骤 7G、或步骤 7A、或步骤 8G、或步骤 8A、或步骤 8B、或步骤 9G、或步骤 9A、或步骤 9B、或步骤 10G、或步骤 10A、或步骤 11、或步骤 12、或步骤 13、或步骤 14 或其两个或多个步骤的任意组合。

还描述和要求了说明书图表 M-G 中所述和标记的那些步骤, 其中包括: 步骤 5、或步骤 6、或步骤 7、或步骤 8、或步骤 9、或步骤 10、或步骤 11、或步骤 12、或步骤 13 或其两个或多个步骤的任意组合。

还描述和要求了说明书图表 M-M 中所述和标记的那些步骤, 其中包括: 步骤 5、或步骤 6、或步骤 7、或步骤 8、或步骤 9、或步骤 10、或步骤 11、或步骤 12、或步骤 13 或其两个或多个步骤的任意组合。

本发明的其他说明和优选具体实施方案的说明。

发明详述

本发明化合物以两种方式表示: 通过说明性的名称和通过参考表明各种化学个体的结构式。在适当的位置还通过文字或以结构的形式描述了适当的立体化学。在某些情况下, 当分子具有两个手性中心时, 仅仅说明一个手性中心的立体化学, 除非指出了另一个手性中心的立体化学, 否则另一个手性中心是未拆分的或外消旋的。所有的温度都以摄氏度表示, 不管以“°”表示还是以“C°”表示。分钟可以写成 m 或 min。小时可以写成 H 或 h。除非另外指明, 各种缩写是标准的或者对化学家是显而易见的。当以任何方式将化合物加入另一化合物中或与另一化合物接触时, 可以称作将它们与那些化合物“混合”。通常情况下, 混合化合物的目的是促进所混合的一种或多种化合物的反应。还可以使用下列术语。

非必须取代的 术语“取代”或“非必须取代的”通常首先出现在“C₁-8 烷基”之前，但是应该理解为是对所有 r 基团的所有变化的修饰。该术语是指基团被卤素、低级烷基、—或二（低级烷基）-取代的低级烷基、（低级烷基）硫、卤素取代的低级烷基、氨基取代的低级烷基、—或二（低级烷基）-取代的氨基、低级链烯基、低级链炔基、卤素、低级烷氧基、芳氧基、芳基（低级烷基）、羟基、氰基、氨基、—和二（低级烷基）氨基或硝基等取代。本领域的普通化学人员应该知晓何时以及如何进行上述各种取代。

烷基 括号内的术语（C_n-C_m 烷基）是包括性的，例如（C₁-C₈）化合物包括 1 - 8 个碳原子的化合物及其异构形式。各个碳部分是脂族烃基，并且包括支链或直链形式，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、正庚基、异庚基和正辛基及其异构形式。

正烷基 括号内的术语（C_n-C_m 正烷基）是包括性的，例如（C₁-C₈）化合物包括 1 - 8 个碳原子的直链未支化形式的化合物。

低级烷基 术语“低级烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基。这类基团的典型实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基的各种异构形式和己基的各种异构形式等。

（低级烷基）硫 术语“（低级烷基）硫”是指与母体分子部分通过硫原子相连的如上定义的低级烷基。典型的（低级烷基）硫包括甲硫基、乙硫基、丙硫基和异丙硫基等。

烷氧基 烷氧基以-OR₁ 表示（其中 R₁ 是（C₁-C₈）烷基），是指通过氧与分子的剩余部分相连的烷基，包括支链或直链形式，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、正己氧基、异己氧基、正庚氧基、异庚氧基和正辛氧基等。

低级烷氧基 术语“低级烷氧基”是指通过氧原子与母体分子相连的如上定义的烷基，这类基团的典型实例包括甲氧基、乙氧基和丁氧基等。

链烯基 链烯基是指具有至少一个双键的脂肪族不饱和烃基，包括支链和直链形式，例如乙烯基、-(CH=CH₂)、1-甲基-1-乙烯基、1-丙烯基、

($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、1-戊烯基、烯丙基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、3-甲基烯丙基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、1-甲基-4-己烯基、3-甲基-1-己烯基、3-甲基-2-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-甲基-4-庚烯基、3-甲基-1-庚烯基、3-甲基-2-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基或3-辛烯基等。

链炔基 链炔基是指含有至少一个碳-碳三键的一价支链或直链烃基，例如乙炔基和丙炔基等。

环烷基 括号内的术语 ($\text{C}_n\text{-C}_m$ 环烷基) 是包括性的，例如 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) 化合物包括在其环链中具有 3 - 10 个碳原子的饱和环烃基。该术语还可以包括烷基取代的环烷基，例如环丙基、2-甲基环丙基、2,2-二甲基环丙基、2,3-二乙基环丙基、2-丁基环丙基、环丁基、2-甲基环丁基、3-丙基环丁基、环戊基、2,2-二甲基环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基等。上述基团中的每一个可以根据需要进行取代。

杂烷基 “杂烷基”是指上述烷基，至少其中一个、两个或三个非相邻的碳原子被杂原子例如氮、硫和氧置换。

芳基 ($\text{C}_6\text{-12}$) 芳基是指 6 - 12 个碳原子的基本结构、一个或两个稠环或非稠环的芳环，它们可以是未取代的或者非必须地被 1 - 3 个羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、三氟甲基、氟、氯或溴基团取代。“芳基”的实例是：苯基、间甲基苯基、对三氟甲基苯基、 α -萘基、 β -萘基、(邻-、间-、对-) - 甲苯基、(邻-、间-、对-) 乙基苯基、2-乙基甲苯基、4-乙基邻甲苯基、5-乙基间甲苯基、(邻-、间-、对-) 丙基苯基、2-丙基-(邻-、间-、对-) - 甲苯基、4-异丙基-2,6-二甲苯基、3-丙基-4-乙基苯基、(2,3,4-、2,3,6-或 2,4,5-) 三甲基苯基、(邻-、间-、对-) 氟苯基、(邻-、间-或对-三氟甲基)苯基、4-氟-2,5-二甲苯基、(2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-) 二氟苯基、(邻-、间-、对-) 氯苯基、2-氯对甲苯基、(3-、4-、5-或 6-) 氯邻甲苯基、4-氯-2-丙基苯基、2-异丙基-4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、(3-或 4-) 氯-2-氟苯基、(邻-、间-或对-) 三氟苯基、(邻-、间-、对-) 乙氧基苯基、(4-或 5-) 氯-2-甲氧基苯基和

2, 4-二氯(5-或 6-) 甲基苯基等。上述基团中的每一个可以根据需要进行取代。

烷芳基 烷芳基是指具有 1 - 8 个碳原子、并且被上述 6 - 12 个碳原子的芳基取代的烷基链及其异构形式。

杂环 杂环的实例包括: (2-, 3-或 4-) 吡啶基、咪唑基、吡啶基、Nin-甲酰基吡啶基、Nin-C₂-C₅ 烷基-C(0)-吡啶基、[1, 2, 4]-三唑基、(2-, 4-, 5-) 嘧啶基、(2-, 3-) 噻吩基、哌啶基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡嗪基、哌嗪基、哒嗪基、恶唑基、恶唑烷基、异恶唑基、异恶唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、喹啉酰基、异喹啉酰基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、呋喃基、嘌呤基(puryl)、吩嗪基(phenazyl)、呋唑基、噻吩基、和苯并噻吩基、噻吩基、吡啶基和异喹啉基等。上述基团中的每一个可以根据需要进行取代。

杂芳基 杂芳基是指具有 5 - 12 个环原子的单环或双环结构, 其中最少一个环是芳族的, 仅在该芳族环上有 1、2 或 3 个非相邻的碳原子被杂原子例如氮、硫和氧置换。其实例可以包括吡啶、噻吩、呋喃、嘧啶、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、3-吡嗪基、2-喹啉基、3-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、2-喹唑啉基、4-喹唑啉基、2-喹喔啉基、1-(2, 3-二氮杂萘)基、2-咪唑基、4-咪唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-恶唑基、4-恶唑基、5-恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、3-吡唑基、2-苯并恶唑基、2-苯并噻唑基、2-苯并咪唑基、2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基、2-呋喃基(furanyl)、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、1, 2, 4-恶二唑-3-基、1, 2, 4-恶二唑-5-基、1, 2, 4-噻二唑-3-基、1, 2, 4-噻二唑-5-基、1, 2, 4-三唑-3-基、1, 2, 4-三唑-5-基、1, 2, 3, 4-四唑-5-基、5-恶唑基、1-吡咯基、1-吡唑基、1, 2, 3-三唑-1-基、1, 2, 4-三唑-1-基、1-四唑基、1-吡啶基、1-吡唑基、2-异吡啶基、1-嘌呤基、3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等。上述基团中的每一个可以根据需要进行取代。

手性 本发明化合物可以含有一个或多个手性中心，并且可以以旋光活性形式存在，这对于本领域专业人员来说是显而易见的，所述旋光活性形式包括顺式-/反式-和/或 R-和 S-异构形式及其混合物。本发明的范围包括所有这些形式、这些化合物的对映体或非对映体，包括旋光活性形式，可以是纯的形式或对映体或非对映体的混合物，包括顺式-/反式-异构形式。所述化合物的治疗性质可以依据具体化合物的立体化学达到更高或更低的程度。可以使用拆分试剂如旋光活性的二苯甲酰酒石酸、樟脑磺酸、二邻甲苯酰酒石酸、酒石酸和二乙酰酒石酸进行拆分。

旋光纯度 有时以“% ee”表示旋光纯度。

本发明的方法和化合物

下述方法涉及图表中所示的化合物和结构式。

图表 G 中的方法、反应和化合物

反应的一般说明

下述方法中的所有变量如在发明概述和定义中所定义。更优选的取代基如下所述。

步骤 1 (柠橐酸→1G)

原料二氯异烟酸是一种化合物，并且可以容易地由市售柠橐酸制备。

制备方法和可接受的条件范围是已知的、并且包括在下列参考文献中：M.E. Baizer, M.Dub, S. Gister, N.G. Steinberg, J. Am. Pharm. Assoc, 1956, 45, 478-480；在这类反应中四烷基铵和叔胺盐的应用描述于下列文献中：化学文摘 CA 97, 216024 以及 E. Schroetter, H. Schick, H. Niedrich, P. Oehme 和 L. Piesche 的东德专利 DD 154,538。还可参见 W.H. Levelt 和 J.P. Wibaut, Rec. Trav. Chem, 1929, 44, 466。

在优选方法中，柠橐酸与磷酸氯和氯化四烷基铵或盐酸叔胺、最优选氯化四甲基铵一起加热至 120 - 140 °C，保持约 12 - 24 小时。然后将该混合物与水反应，得到产物 1CPT。

步骤 2 (1G→2G)

将 2,6-二氯异烟酸溶解或悬浮于醚溶液例如乙醚、四氢呋喃或 1,2-二

甲氧基乙烷中，并与在乙醚或四氢呋喃溶液中的过量卤化乙基镁或乙基锂在约-30 °C至约+10 °C的温度下反应。通过与稀酸例如盐酸反应，或者通过首先与酯例如甲酸甲酯或酮例如丙酮反应、然后与稀酸例如盐酸反应，将过量的卤化乙基镁或乙基锂分解。

另一种方法是，通过与亚硫酸酐或五氯化磷反应可以将 2,6-二氯异烟酸转化为酐，然后转化为 Weinreb 酰胺。参见 S. Nahm 和 S.M. Weinreb, Tet. Lett, 1981, 3815-3818。然后将 Weinreb 酰胺溶解在醚溶液例如乙醚、四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷中并与其反应，然后与在乙醚或四氢呋喃溶液中的过量卤化乙基镁或乙基锂在约-30 °C至约+10 °C的温度下反应。在中间体配合物与稀酸例如盐酸反应后分离产物。优选的 R₆ 为低级烷基包括 C₁₋₄ 烷基和乙基、芳基和取代芳基、烷芳基和取代烷芳基包括苄基和取代苄基、C₃₋₁₀ 环烷基、杂芳基或取代杂芳基，优选 C₁₋₄ 烷基、乙基、苄基。

步骤 3 (2G→3G)

将参照图表 G 中第 1 页的烷基酮 2G 在三甲基氯甲硅烷存在下与醇或二元醇反应。醇可以是二元醇例如乙二醇、1,3-丙二醇、或 2,2-二甲基-1,3-丙二醇，或者是醇例如甲醇。优选的醇是乙二醇。当使用乙二醇生产乙二醇缩酮时，可以用其他醇生产其他的缩酮。可以加入溶剂例如二氯甲烷。反应在约 0 °C至约 60 °C的温度下、优选在约 40 °C进行。优选的 R₆ 为低级烷基包括 C₁₋₄ 烷基和乙基、芳基和取代芳基、烷芳基和取代烷芳基包括苄基和取代苄基、C₃₋₁₀ 环烷基、杂芳基或取代杂芳基，优选 C₁₋₄ 烷基、乙基、苄基。

步骤 4 (3G→4G)

将图表 G 中第 1 页的化合物 3G 在过量醇或溶剂例如四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷中与醇钠或醇钾反应。反应在约 20 °C至约 80 °C的温度下进行。醇盐或图表 G 中优选的 R₁ 基团可以是任何前面定义的低级烷基、环烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、链烯基、芳基和芳烷基包括苄基和取代苄基。更优选的 R₁ 是甲基和苄基。

步骤 5a (非必须的) 和步骤 5b. (4G→5G)

步骤 5a 关于邻位金属取代反应的回顾参见 V. Snieckus, Chem. Rev.,

1990, Vol. 90, 第 879 - 933 页, 该文献引入本文作为参考、

将图表 G 中第 1 页的化合物 4G 溶解在溶剂中, 并与烷基锂碱或芳基锂碱反应, 形成吡啶基阴离子。然后将所得阴离子与亲电子试剂反应, 并在与稀酸进一步反应后分离产物。合适的反应溶剂是醚例如乙醚、四氢呋喃或 1, 2-二甲氧基乙烷或烃例如甲苯、己烷、庚烷、环己烷或异辛烷, 或者任何这些溶剂或其类似溶剂的混合物。

烷基锂可以是甲基锂、正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂。反应温度可以是约-40 °C 至约+50 °C。亲电子试剂可以是烷基卤例如碘甲烷、硫酸二甲酯、氯甲基甲基醚、苄基氯甲基醚或苄基溴; 醛或酮例如甲醛、丙酮、苯甲醛或其他类似的化合物; 或酰胺例如甲酰胺包括二甲基甲酰胺、N-甲酰哌啶、或 N-甲酰吗啉或 N-甲基 N - 甲酰苯胺或类似的甲酰胺。用于产物分离的酸可以是盐酸、乙酸、硫酸或其他中度酸至强酸。

优选的溶剂是庚烷, 优选的碱是正丁基锂, 优选的酰胺是 N-甲基哌啶。反应优选在约-5 °C 至约+5 °C 的温度下进行。可以通过结晶、层析、或者通过形成亚硫酸氢盐加成化合物 (该化合物可以通过与酸或碱反应分解) 进行纯化。

注意: 步骤 5a 可以省略, 可以使用步骤 5b 而不使用步骤 5a 制备 5G。

步骤 5b

用氢化物还原剂如硼氢化钠将步骤 5a 的醛还原成醇。可以使用醇如甲醇或 2-丙醇作为溶剂进行该反应, 或者可以在两相条件下、用水和有机相进行该反应 (所述有机相由庚烷、二氯甲烷或甲基叔丁基醚、或者这些溶剂以及类似溶剂的混合物组成)。可以使用相转移催化剂例如氯化四丁基铵, 但是这不是必需的。

步骤 5a 和步骤 5b (4G→5G)

在图表 G 中所示的 R_2 优选为 H、或 a) 非必须取代的 C_{1-8} 烷基、烷芳基、 C_{1-8} 烷基芳基包括 C_{1-8} 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基; b) $-C(O)-R_3$, 或 c) $-C(R_7)_2-O-R_3$, 其中每个 R_7 是彼此独立的; 并且其中 R_3 和 R_7 如在发明概述中所定义。只有当 R_2 是 b) $-C(O)-R_3$ 或 c) $-C(R_7)_2-O-R_3$ (其中每个 R_7 是彼此独立的) 时, 该一系列反应直接按照下述图表 G 第 2 页步骤 6 的方法进行。当 R_2 是 H 或非必须取代的 C_{1-8} 烷基、

烷芳基、C₁₋₈ 烷基芳基包括 C₁₋₈ 烷基-C₆ 芳基、取代的苄基和未取代的苄基时;该反应按照图表M-G和图表M-M的方法进行,并且可以制备 mappicine 或 mappicine 类似物。

步骤 6 (5G→6G) (图表 G - 续)

将醇与碱和烷基化试剂在合适的溶剂中反应,得到产物。碱可以是氢化物例如氢氧化钠或氢氧化钾,或者是醇盐碱例如叔丁醇钾。

合适的溶剂是醚溶剂例如四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷或醇如叔丁醇。温度可以是约 15 °C 至约 80 °C。优选的碱是叔丁醇钾,优选的溶剂是 THF 或 MTBE, 优选的温度是约 20 °C 至约 40 °C。

或者,可以在相转移条件下,使用水和有机溶剂进行该反应,所述有机溶剂是例如二氯甲烷或烃例如己烷、庚烷或甲苯或类似的溶剂。碱可以是氢氧化物例如氢氧化钠或氢氧化钾、或者碳酸钠或碳酸钾。可以加入相转移催化剂例如氯化四丁基铵,并且优选的温度是约 10 °C 至约 30 °C。

任选的步骤

步骤 7 有 2 种不同的反应,即 7GG 和 7GA 系列;步骤 8 有 3 种不同的反应,即 8GG、8GA、8GB 系列;步骤 9 有 3 种不同的反应,即 9GG、9GA、9GB 系列;步骤 10 有 2 种不同的反应,即 10GG 和 10GA 系列,其后是步骤 10 的拆分方法。参见图表 G 第 2、3、4 页。

步骤 7GG 和步骤 10GA (6G→7GG) 和 (9GA→10G)

用钨-0 催化的芳基卤的羰基化反应是众所周知的,参见 J.K. Stille 和 P.K. Wong, J. Org. Chem., 1975, 40, 532-534, 但是芳基卤在这些反应中一般是低活性的。与简单的芳基氯相反,已知 2-氯吡啶容易与钨-0 进行插入反应。用钨-0 催化的 2-氯吡啶的各种偶合反应是已知的,但是用钨-0 催化的 2-氯吡啶的羰基化反应在文献中未见报道。

在可溶性钨(II)盐(例如乙酸钨)、膦配体(例如 1,3-双二苯基膦基丙烷)和碱例如乙酸钠或乙酸钾、碳酸钠或碳酸钾、三乙胺或三正丁胺存在下,在极性非质子传递溶剂例如二甲基甲酰胺或乙腈中,将 6G 所示的化合物与一氧化碳和醇反应。

图表 G 第 2 和 3 页中所示的醇的优选的 R₃ 基团可以是任何上述的定义、H、低级烷基、环烷基、链烯基、芳基和芳烷基包括苄基和取代苄基。

更优选的 R₃ 是甲基和苄基。

图表 G 第 2 和 3 页中所示的醇的优选的 R₄ 基团可以是任何上述的定义、H、低级烷基、环烷基、链烯基、芳基和芳烷基包括苄基和取代苄基。更优选的 R₄ 是正丙基。温度是约 50 °C 至约 80 °C。

优选的 R₇ 独立地为 H、低级烷基、芳基、烷芳基、取代芳基、取代的烷芳基，或者两个 R₇ 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

描述上述步骤 7 中提及的插入反应的一些参考文献是：a) K. Isobe 和 S. Kawaguchi, *Heterocycles*, 1981, 16, 1603-1612; b) N. Sato, A. Hayakawa 和 R. Takeuchi, *J. Het. Chem.* 1990, 503-506; c) M. Ishikura, M. Kamada 和 M. Terashima, *Synthesis*, 1984, 936-938; 和 d) K. Isobe, K. Nanjo, Y. Nakamura 和 S. Kawaguchi, *Bul. Chem. Soc. Japan*, 1986, 59, 2141-2149。

步骤 7GA 和步骤 8GG (6G→7GA) 也涉及 (7GG→8GG)

通过在强酸例如三氟乙酸存在下与水反应使缩酮水解。三氟乙酸的浓度可以在约 50 % 至 90 % 之间，反应温度在约 15 °C 至约 30 °C。或者，可以通过用强酸如对甲苯磺酸或酸性离子交换树脂如 amberlyst A-15 大孔树脂催化的与酮例如丙酮或 2-丁酮的交换反应除去缩酮。优选的交换反应温度大约是酮的回流温度。

步骤 8GA (7GA→8GA)

将化合物 8GA 溶解在溶剂中，并与卤化乙烯基锂或乙烯基镁反应。合适的溶剂是醚例如乙醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或 MTBE，这些溶剂可以单独使用或以混合物的形式使用，或者使用这些溶剂与烃例如甲苯、庚烷或环己烷的混合物。反应温度为约 -78 °C 至约 25 °C。在与稀酸如盐酸、硫酸或乙酸进一步反应之后分离产物。优选的试剂是在四氢呋喃溶剂中的溴化乙烯基镁，温度是约 -40 °C 至约 25 °C，然后用盐酸终止反应 (quenching)。优选的 R₅ 独立地为 H、低级烷基、芳基、取代芳基，或者两个 R₅ 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

步骤 8GB 和步骤 9GG (7GA→8GB 和 8GG→9GG)

通过酮与内鎗盐溶液 (由甲基三苯基磷盐、优选溴化物和强碱例如正

丁基锂、叔丁醇钾或双三甲基甲硅烷基酰胺钾在溶剂例如乙醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或 DMF 中制备) 反应进行维悌希反应。优选的碱是双三甲基甲硅烷基酰胺钾, 优选的溶剂是 DMF。反应温度为约-5 °C 至约 25 °C。反应时间为约 5 分钟至约 2 小时。

步骤 9GA (8GA→9GA)

将 9GA 溶解在溶剂中, 并与臭氧反应制备中间体。根据溶剂的组成, 该中间体可以是臭氧化物或是氢过氧化物。该中间体与合适的还原剂反应制备产物, 可以直接制备或者通过中间体醛分步制备。反应温度可以在约-78 °C 至约 25 °C。合适的反应溶剂是氯代烃例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、或其他多氯代乙烷或乙烯衍生物, 这些溶剂可以单独使用、以混合物形式使用、或者以其与醇如甲醇的混合物形式使用。优选的溶剂是二氯甲烷与甲醇的混合物, 初始的与臭氧反应的温度是约-78 °C 至约-40 °C, 中间体还原的温度是约 0 °C 至约 25 °C。优选的还原剂是硼氢化钠。

步骤 9GB 和步骤 10GG (8GB→9GA 和 9GG→10GG)

在标准条件下 (参见 V. VanRheenen, R.C. Kelley 和 D.Y. Cha, Tet. Lett., 1976, 1973), 通过用催化的四氧化钪和化学剂量量的共氧化剂如三甲胺 N-氧化物或 N-甲基吗啉-N-氧化物在 THF 水溶液或优选在叔丁醇溶剂中进行钪化反应 (osmylation), 将烯转化为二元醇。反应温度可以是约 15 °C 至约 50 °C, 优选约 40 °C, 反应时间为约 12 - 48 小时。

对于外消旋体来说, 另一种钪化反应是使用不对称钪化反应, 如 Sharpless 所述, 将 9CPT 直接转化为 10G(R) 或 (S)。Sharpless 不对称钪化反应的具体参考文献是: G.A. Crispino, A. Makita, Z.-M. Wang, K.B. Sharpless, Tet. Lett., 1994, 543-546; G.A. Crispino, K.-S. Jeong, H.C. Kolb, Z.-M. Wang, D. Xu, K.B. Sharpless, J. Org. Chem., 1993, 3785-3786 以及该文章中引用的许多文献。K.B. Sharpless, W.K. Amberg, US 5,227,543; K.B. Sharpless, M. Beller, B. Blackburn, Y. Kawanami, H.-L. Kwong, Y. Ogino, T. Shibata, Y. Ukita, L. Wang, PCT WO 92/20677; J. Hartung, K.B. Sharpless, PCT WO 93/07142。

步骤 10 拆分 (10G→10G(R 或 S))

在有机溶剂中、在脂酶存在下，用乙酰化试剂例如乙酸乙烯酯、乙酸异丙烯酯、乙酸酐或乙酸乙酯处理外消旋的二元醇 10G。可能的溶剂包括醚或己烷，脂酶可以是 *cepaica* 如洋葱假单胞菌 (*Pseudomonas cepaica*)。使用该方法可以得到单一的乙酸异构体和单一的二元醇异构体。该反应通常在 25 - 45 °C 的温度下、以 15 - 40 毫克/毫升的底物浓度进行。反应产物可以使用普通的有机溶剂通过结晶的方法分离，或者通过常规的硅胶色谱法分离。每种对映体的旋光纯度 (% ee) 可以使用手性迁移试剂通过 NMR 测定或者通过手性 HPLC 分析测定。

步骤 11 - 14

下列反应可以使用单一的对映体、外消旋混合物或其他比例的对映体混合物进行。反应产物取决于原料。为方便和举例起见，图表 G 第 4 和 5 页以及以下的步骤涉及单一对映体。该单一对映体通常是以大写字母 “R” 或 “S” 表示。其中一个实例是 “10G(R)”。外消旋混合物通常是在其后以大写字母 “G” 表示。其中一个实例是 “10G”。参见图表 G。当然，本发明的反应不仅仅限于图表中所示的那些，例如图表 G 没有示出外消旋混合物的反应步骤 11 - 13，但是它们隐含在图表和本文的描述中。同样，“R” 系列也没有象 “S” 系列一样完全示出。图表仅仅用于辅助说明，而不表明是整个发明。

步骤 11 (10G→11G)

在 Swern 型条件例如 DMSO、草酰氯和三乙胺存在下，在非质子传递溶剂如二氯甲烷中，在约 -78 °C 至约 25 °C 的温度下，通过氧化反应将二元醇氧化成羟基醛。或者，可以用 TEMPO 或取代的 TEMPO 如 4-乙酰氧-TEMPO 催化、在两相系统中使用次氯酸钠溶液进行该氧化反应，所述两相系统由水和非质子传递溶剂如二氯甲烷组成。反应温度优选为约 -5 °C 至约 +25 °C，反应时间为约 30 分钟至约 2 小时。

Swern 条件如在 A. J. Mancuso 和 D. Swern *Synthesis*, 1981, 165-185 中所述。由水和非质子传递溶剂组成的两相系统在 P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari 和 S. Quici, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 2559-2562 中有所描述。上述文献引入本文作为参考。

步骤 12 (11G→12G)

已经采用了几种不同的方法将羟基醛 11G 转化为 12G。在第一种方法中,用亚氯酸钠将羟基醛 11G 氧化成羧基酸 12GA-1。然后可以通过与三甲基甲硅烷基碘在一只反应罐中反应,将该羧基酸转化成 12G。该方法的优点是可以将 11G 一步转化为 12G。参见图表 G 第 5 页步骤 12 途径 A 第 2 部分途径 a。该一步转化法的缺点是产率低和反应时间不确定。

较高产率的方法是首先通过氢化或通过与三溴化硼反应除去苄基,然后通过三甲基甲硅烷基碘反应除去甲氧基。参见图表 G 第 5 页步骤 12 途径 A 第 2 部分途径 b-1 和 b-2。显然,脱保护的顺序可以反转过来。

将 11G 转化为 12G 的第二种方法是改变氧化和脱保护步骤的顺序。参见图表 G 第 5 页步骤 12 途径 B。通过氢化除去苄基得到乳醇。然后用 TEMPO 催化,用次氯酸钠将乳醇氧化。之后用三甲基甲硅烷基碘将甲氧基裂解。参见图表 G 第 5 页步骤 12 途径 B 第 1、2 和 3 部分。该方法的优点是避免了使用亚氯酸钠氧化以及与此有关的公害。

下面将更详细地描述途径 A 和 B,优选途径 B。参见图表 G 第 4 和 5 页。

步骤 12 途径 A (11G→12G 途径 A)

途径 A 包括两个部分,部分 1 和部分 2,第 2 部分在第 1 部分之后。第 2 部分还包括两个途径,即途径 a 和途径 b。途径 A 第 2 部分的途径 a 只有一个步骤。而途径 A 第 2 部分的途径 b 具有两个步骤。参见图表 G 第 4 页,注意只示出了一个立体异构体,也蓄示了其他的立体异构体和外消旋体。

第 1 部分

优选在文献所述的条件下,用亚氯酸钠氧化形成羧基酸。参见 B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, Tetrahedron, 1981, 2091-1096。还使用其他添加剂如过氧化氢或氨基磺酸以防形成二氧化氯。由此产生 12GA-1。

第 2 部分

途径 a

用三甲基甲硅烷基碘一步除去苄基和甲基,所述三甲基甲硅烷基碘是在二氯甲烷或乙腈中的三甲基甲硅烷基氯和碘化钠就地预形成或产生的。参见 T. Morita, Y. Okamoto, H. Sakurai, J. C. S. Chem. Comm, 1978,

874-875, 和 M. E. Jung 和 M. A. Lyster, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 968。可以加入吡啶, 但不是必需的。反应温度为约 15 °C 至约 50 °C, 反应时间为 12 - 48 小时。由此产生 12G。

途径 b

途径 b-1 的第 1 部分 除去苄基和甲基的两个步骤以两种方式进行。通过用催化剂氢化除去苄基, 优选使用的催化剂是载钨碳催化剂或其他多孔物质或钨黑。优选的溶剂是醇, 最优选甲醇。反应在氢气氛下、在约 1 至约 4 个大气压的压力下、在约 15 °C 至约 40 °C 的温度下进行约 2 - 4 小时。

或者, 可以在约 -5 °C 至约 20 °C 的温度下, 在溶剂例如二氯甲烷中, 通过与三溴化硼反应约 30 分钟至约 2 小时除去苄基。由此产生 12GA-2, 或者 12GB-2。

途径 b-2 的第 2 部分 可以如上所述, 用三甲基甲硅烷基碘裂解甲氧基, 得到 12G。(该步骤与下述途径 B 的第 3 步相同。)

步骤 12 途径 B (11G→12G, 途径 B)

途径 B 有 3 个步骤。

第 1 部分 通过用催化剂氢化除去苄基或其他适合的基团, 优选使用的催化剂是载钨碳催化剂或其他多孔物质或钨黑。优选的溶剂是醇, 最优选甲醇。反应在氢气氛下、在约 1 至约 4 个大气压的压力下、在约 15 °C 至约 40 °C 的温度下进行约 12 至约 96 小时。由此产生 12GB-1。

第 2 部分 然后在与形成羟基醛同样的条件下, 采用 Swern 条件例如在 DMSO、草酰氯和三乙胺存在下、在非质子传递溶剂如二氯甲烷中、在约 -78 °C 至约 25 °C 的温度下氧化, 使乳醇氧化。

或者, 可以用 TEMPO 或取代的 TEMPO 如 4-乙酰氧-TEMPO 催化、在两相系统中使用次氯酸钠溶液进行该氧化反应, 所述两相系统由水和非质子传递溶剂如二氯甲烷组成。反应温度为约 -5 °C 至约 +25 °C, 反应时间为约 30 分钟至约 2 小时。由此产生 12GB-2 或者 12GB-1。

第 3 部分 用三甲基甲硅烷基碘除去甲基, 所述三甲基甲硅烷基碘是在二甲烷或乙腈中的三甲基甲硅烷基碘和碘化钠就地预形成或产生的。条件如上所述。这得到 12G。

步骤 13 (12G→13G)

在碱如氢化钾、氢化钠、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或叔胺如二异丙基乙胺存在下，在极性非质子传递溶剂如二甲基亚砜、DMF 或乙腈中，在约 20 °C 至 100 °C 的温度下，将 12G 与丙烯酸酯例如丙烯酸甲酯、乙酯或叔丁酯反应。参见图表 G 第 5 页。优选的条件是与丙烯酸叔丁酯和碳酸铯在 DMSO 中和约 50 °C 反应。可以以甲苯的溶剂化物形式分离产物。得到酮酯，化合物 13G。

步骤 14 (13G→14G)

在约 80 °C 至约 110 °C 的温度下，通过与强酸例如三氟乙酸反应约 10 分钟至约 6 小时，将主要或者仅仅以烯醇形式存在的酮酯转化为 14G。可以加入溶剂如甲苯。优选的条件是使用甲苯与三氟乙酸的混合物，反应温度为 100 - 110 °C，反应时间为 1 - 4 小时。

在描述图表时引用的所有参考文献均引入本文作为参考。使用上述方法和替换适当的原料本领域专业人员应该能够制备出本发明的化合物和完成本发明的反应。本发明的一个具体实施方案将通过图表 CPT-11 的反应、方法和结构进行描述。该实施方案仅仅是说明性的，而不是以任何方式限制本发明。

图表 CPT-11 的方法、反应和化合物

步骤 1 (柠橐酸→1CPT)

将柠橐酸 (152.0 克, 0.98 摩尔) 和氯化四甲铵 (107.71 克, 1.02 摩尔) 悬浮在磷酸氯 (450 克, 273 毫升, 2.9 摩尔) 中，并在 130 °C 的热浴中加热。当内部温度达到约 75 °C 时，该固体溶解略有放热，得到澄清的棕色溶液。该反应在 130 °C 加热 18 小时，然后加热至 145 °C 保持 2 小时。将混合物冷却至室温，倒入 2 公斤冰中，并搅拌 2 小时。将固体溶解在 1.5 升乙酸乙酯中。有机溶液用硫酸钠干燥，过滤，并蒸发，得到 146.9 克 (78 %) 淡棕色固体。

mp 195-197°C (dec). (lit.¹ mp. 205-207°C).

¹H NMR (300.13 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (s, 2H).

¹³C NMR (75.47 MHz, DMSO-*d*₆) δ 122.87, 144.60, 150.13, 163.66.

标称质谱: 计算值 m/z 192, 实测值 m/z 192。

参考文献:

1. M. E. Baizer, M. Dub, S. Gister, N. G. Steinberg, J. Am. Pharm. Assoc, 1956, 45, 478-480。
2. 在 DDR 专利 154538 中描述了在该类反应中使用四甲基铵盐。

步骤 2 (1CPT→2CPT)

将 1CPT (6.6 克, 0.034 摩尔) 与 82 毫升 THF 混合, 并将该混合物冷却至 -40°C 。用大约 15 分钟加入氯化乙基镁 (52 毫升, 104 毫摩尔, 在 THF 中 2M), 保持反应内部温度至少低于 -30°C 。移去冷浴, 将所得深棕色混合物温热至 0°C , 并在 0°C 搅拌 1 小时。将反应混合物再冷却至 -25°C 并加入甲酸甲酯 (3.2 毫升, 52 毫摩尔)。在 -25°C 反应 15 分钟后, 加入 20 毫升 6M 盐酸, 并将混合物温热至室温。分离各相, 下层水相用 3×10 毫升 THF 萃取, 合并的 THF 相用 2 份 15 毫升 1N 氢氧化钠和 15 毫升饱和氯化钠的混合物洗涤, 然后用 15 毫升饱和氯化钠溶液洗涤一次。有机相用硫酸钠干燥, 然后浓缩成油。加入甲苯 (50 毫升), 并将混合物浓缩成油, 重复该方法得到 6.01 克 (84 %) 棕色油, 将其真空结晶。

mp $60-63^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 2.88 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 7.61 (s, 2H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.50, 32.61, 120.88, 147.66, 151.83, 197.15。

标称质谱: 计算值 m/z 204, 实测值 m/z 204。

步骤 3 (2CPT→3CPT)

将 2CPT (90.2 克, 0.44 摩尔)、乙二醇 (650 毫升) 和三甲基甲硅烷基氯 (140 毫升, 1.1 摩尔) 在室温下混合并搅拌。在混合物中逐渐形成白色结晶。约 12 小时后反应完全。通过加入 1 升 1N 氢氧化钠溶液中和反应, 并用 3×250 毫升 1:1 的乙酸乙酯/庚烷萃取。合并有机提取液, 用硫酸钠干燥并蒸发。在高真空下干燥结晶残余物, 得到 109.71 克 (100 %) 产物。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.80 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.78 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.72 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.99 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.27 (s, 2H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.45, 32.77, 65.10, 108.94, 120.30, 150.57, 158.06.

标称质谱: 计算值 m/z 248, 实测值 m/z 248.

步骤4 (3CPT $\rightarrow$ 4CPT)

将 3CPT (57.5 克, 0.23 摩尔) 溶解在甲醇 (170 毫升) 中。加入甲醇钠 (80 毫升, 0.35 摩尔, 在甲醇中的 25 % (重量) 溶液), 并在 85 $^{\circ}\text{C}$ 油浴中将反应物回流。20 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 然后用 250 毫升水终止反应。该两相混合物用 200 毫升二氯甲烷稀释并分离各相。水相用两份或多份 100 毫升二氯甲烷萃取。合并有机提取液, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩成琥珀色的油, 加晶种使其结晶, 得到 50.43 克 (89 %) 淡黄色固体。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.85 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.78 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.02 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.98 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.62, 32.53, 54.04, 64.79, 106.25, 109.23, 113.83, 148.33, 157.27, 163.94.

标称质谱: 计算值 m/z 243, 实测值 m/z 244 ($m+1$).

步骤5 (4CPT $\rightarrow$ 5CPT)

将 4CPT (73.05 克, 0.299 摩尔) 溶解在 1400 毫升庚烷中, 并冷却至 -10°C 。保持内部温度 $<5^{\circ}\text{C}$, 用 10 分钟加入正丁基锂 (294 毫升, 0.588 摩尔, 在己烷中 2.5M)。在丁基锂添加完毕后, 在 0°C 搅拌有机混合物 30 分钟。然后将该混合物冷却至 -30°C 并加入 N -甲酰哌啶 (66.0 毫升, 0.588 摩尔)。将该混合物温热至 0°C , 并在 0°C 搅拌 1 小时。通过加入 600 毫升 1N 盐酸使该深红色混合物终止反应。分离各相, 用 2×250 毫升 MTBE 萃取水相。合并有机相, 得到 5aCPT 的溶液。将一部分该溶液在硅胶上用 4:1 的己烷/乙酸乙酯进行色谱纯化, 得到纯的 5aCPT 样品, 该样品用于进行测定其性质。

向 5aCPT 溶液中加入水 (250 毫升)、氯化四丁基铵 (8.3 克, 0.029 摩尔) 和硼氢化钠 (11.3 克, 0.29 摩尔), 并在室温剧烈搅拌该混合物。约 18 小时后还原反应完成。加入 20 毫升丙酮, 并在室温搅拌该混合物 30 分钟。除去水相, 有机相用 500 毫升水洗涤 1 次。蒸发有机相, 得到油。

该油在 800 克硅胶上用 4:1 的己烷/乙酸乙酯进行色谱纯化。得到的产物为 57.30 克, 71 % 化学产率。还回收到 15.0 克 (20 %) 基本纯的 4CPT。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 3H), 2.03 (q, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).
 ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.32, 33.28, 54.81, 64.78, 109.66, 114.67, 117.20, 150.83, 157.52, 161.75, 190.80.

标称质谱: 计算值 m/z 271, 实测值 m/z 271。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.87 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 7.05 (s, 1H).
 ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.46, 33.01, 54.50, 56.16, 64.98, 110.25, 114.53, 119.15, 147.39, 154.50, 163.00.

标称质谱: 计算值 m/z 273, 实测值 m/z 273。

步骤 6 (5CPT $\rightarrow$ 6CPT, 图表 CPT 第 2 页)

在装有机械搅拌器、加液漏斗和带接头的热点偶的 12 升烧瓶中, 将 5CPT (503.98 克, 1.841 摩尔) 溶解在 1330 毫升 THF 中。保持内部温度低于 30 $^{\circ}\text{C}$, 向烧瓶中加入 1188 毫升 20 % 叔丁醇钾的 THF 溶液。搅拌该混合物 30 分钟, 然后保持内部温度低于 30 $^{\circ}\text{C}$, 通过加液漏斗加入苄基溴 (230.0 毫升, 2.117 摩尔)。苄基溴添加完成后, 在 20 - 30 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌该混合物 1 小时。1 小时后, 加入 38 毫升 40 % 二甲胺水溶液, 并在 20 - 30 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌该混合物 30 分钟。加入 276 毫升 1N 盐酸和 2 升乙酸乙酯, 并分离各相。有机相用 3 $\times$ 1 升水洗涤, 然后蒸发, 得到油。产物的产率: 663.5 克, 99.3 % 化学产率。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.75 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.82 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.23 (m, 5H).
 ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.50, 32.96, 54.47, 62.83, 64.73, 73.20, 110.12, 114.8, 116.42, 127.54, 127.76, 128.24, 138.43, 147.91, 155.62, 163.74.

标称质谱: 计算值 m/z 363, 实测值 m/z 364 ($m+1$)。

步骤 7 有两种不同的可能的反应, 即系列 G 和 A, 步骤 8 有三种不同的可能的反应。参见图表 CPT 第 2 页。

步骤 7G (6CPT→7CPTG)

向烧瓶中加入 6CPT (66.45 克, 183 毫摩尔)、乙酸钬 (2.05 克, 9.13 毫摩尔)、DPPP (4.14 克, 10.0 毫摩尔)、碳酸钾 (37.86 克, 274 毫摩尔)、正丙醇 (665 毫升) 和 DMF (332 毫升)。向该烧瓶中吹入氮气, 然后吹入一氧化碳。在一氧化碳气氛下, 将该混合物加入至 90 °C 约 16 小时。然后将反应物冷却并排气。经硅藻土 (celite) 过滤除去固体, 并用 350 毫升 THF 洗涤硅藻土。将合并的滤液和洗液浓缩至约 400 毫升的体积。加入水 (700 毫升) 和 MTBE (700 毫升)。分离水相, 并用 350 毫升 MTBE 萃取。合并的 MTBE 溶液用 4 × 350 毫升水萃取, 用硫酸钠干燥并蒸发, 经柱色谱 (硅胶: 230 - 400 目, 洗脱剂: 80:20 庚烷/乙酸乙酯) 纯化后, 得到 68.03 克 (89 % 化学产率) 淡橙色油。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 0.98 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.93 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.82 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.5, 10.42, 22.02, 33.08, 54.07, 63.08, 64.72, 66.98, 73.29, 110.26, 117.05, 122.14, 127.51, 127.99, 128.22, 138.45, 144.70, 153.62, 163.88, 165.29.

标称质谱: 计算值 m/z 415, 实测值 m/z 416 ($m+1$)。

步骤 7A (6CPT→7CPTA)

将 6CPT (50.0 克, 0.137 摩尔) 溶解在 50 % 三氟乙酸水溶液 (250 毫升) 中, 并在室温搅拌 48 小时。加入水 (200 毫升) 和乙酸乙酯 (200 毫升)。分离各相, 用乙酸乙酯 (3 × 200 毫升) 萃取水相。合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (500 毫升) 洗涤, 直到残留的 TFA 被除去, 然后用水 (200 毫升) 洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 42.6

克 (97 %) 产物。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (t, 7.2Hz, 3H), 2.71 (q, 7.2Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.29 (m, 5H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.39, 36.15, 54.56, 63.16, 73.43, 113.35, 115.73, 127.86, 127.97, 128.51, 137.50, 147.81, 153.07, 161.38, 204.47.

标称质谱: 计算值 m/z 319, 实测值 m/z 320 ($m+1$).

步骤 8 有三种不同的可能的反应, 即系列 G、A 和 B, 参见图表 CPT 第 2 和 3 页。

步骤 8G (7CPTG $\rightarrow$ 8CPTG)

在室温将 7CPTG (68.02 克, 163.7 毫摩尔) 溶解在 384 毫升 50 % TFA 水溶液中。在室温搅拌该混合物 21 小时。加入 880 毫升水, 并用 2×500 毫升乙酸乙酯萃取该混合物。合并有机相并用 2×500 毫升水洗涤, 然后用饱和碳酸氢钠溶液中和。然后用硫酸钠干燥有机相并蒸发, 得到 59.86 克 (98.4 %) 淡黄色油状产物。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.72 (m, 2H), 2.68 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.23 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.24 (m, 5H), 7.48 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.55, 10.41, 21.99, 36.21, 54.13, 63.83, 67.22, 73.56, 115.50, 121.49, 127.86, 127.97, 128.19, 128.37, 137.32, 144.87, 150.96, 161.31, 164.54.

标称质谱: 计算值 m/z 371, 实测值 m/z 372 ($m+1$).

步骤 8A (7CPTA $\rightarrow$ 8CPTA)

将 7CPTA (1.00 克, 3.13 毫摩尔) 溶解在 5 毫升 THF 中, 并在氮气氮下冷却至 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 。加入溴化乙烯基镁 (2.9 毫升, 4.4 毫摩尔, 在 THF 中 1.5M)。将反应在 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 保持 1 小时, 然后使其温热至室温。在室温 1 小时后, 用饱和氯化铵水溶液 (10 毫升) 使反应混合物终止反应, 并用乙酸乙酯 (10 毫升) 稀释。水层用 10 毫升乙酸乙酯萃取, 萃取液与先前的有机层合并, 用硫酸钠干燥。过滤并浓缩, 得到 1.098 克 (100 % 产率) 淡琥珀色油。

^1H NMR (300.133 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 3H), 1.79 - 2.00 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.16 (dd, $J=0.99\text{Hz}$, 10.59Hz, 1H), 5.25 (dd, $J=0.99$, 17.23Hz, 1H), 6.01 (dd, $J=10.59$, 17.23Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 5H).

^{13}C NMR (75.468 MHz, CDCl_3): δ 7.7, 34.2, 54.5, 62.6, 72.4, 78.0, 114.0, 115.6, 115.9, 127.9, 128.0, 137.2, 143.0, 148.2, 159.2, 163.1.

标称质谱: 计算值 m/z 347, 实测值 m/z 348 ($m+1$).

步骤 9 有三种不同的可能的反应, 即系列 G、A 和 B, 参见图表 CPT 第 3 页。

步骤 9G (8CPTG $\rightarrow$ 9CPTG)

将溴化甲基三苯基磷 (2.14 克, 6.0 毫摩尔) 溶解在 15 毫升 DMF 中, 并在室温搅拌。加入双-三甲基甲硅烷基酰胺钾溶液 (10 毫升, 5.0 毫摩尔, 在甲苯中 0.5M), 并在室温搅拌悬浮有白色固体的黄色溶液 10 分钟。一次加入 8CPTG (1.48 克, 4.0 毫摩尔) 在 5 毫升 THF 中的溶液, 产生深红色, 并迅速褪成棕色。搅拌该混合物 10 分钟。另外加入内鎗盐溶液直至所有的 8CPTG 消耗掉。通过加入 10 毫升 1N 盐酸终止反应。加入 20 毫升 MTBE, 并分离各相。水相用 2×20 毫升 MTBE 萃取。合并的有机相用 3×20 毫升水洗涤, 用硫酸钠干燥有机相并蒸发至约 15 毫升的体积 (少量三苯基磷氧化物结晶)。该溶液在硅胶 (约 20 克) 上用 4:1 己烷/乙酸乙酯进行色谱纯化, 得到 1.39 克产物 (92 % 化学产率)。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (m, 6H), 1.59 (m, 2H), 2.20 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.12 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 7.17 (m, 5H), 7.35 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 10.43, 12.07, 22.02, 30.23, 53.95, 63.79, 67.00, 73.03, 114.66, 118.67, 121.40, 127.60, 127.90, 128.26, 138.21, 144.49, 147.58, 155.33, 163.11, 165.25.

标称质谱: 计算值 m/z 369, 实测值 m/z 369.

步骤 9A (8CPTA $\rightarrow$ 9CPTA)

将 8CPTA (0.500 克, 1.43 毫摩尔) 溶解在 40 毫升 1:1 的甲醇: 二氯

甲烷中,并冷却至 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$,然后用氧气吹扫15分钟。使Welsbach臭氧发生器中的臭氧流通过该溶液,直至溶液变成蓝色。然后用氧气吹扫该溶液5分钟以除去过量的臭氧,之后用氮气吹扫10分钟。用硼氢化钠(0.250克,6.61毫摩尔)在5毫升50%甲醇水溶液中的溶液处理该 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 溶液。15分钟后,用1小时使反应温热至室温。在室温1小时后,用1M盐酸溶液(10毫升)终止反应,并分离各相。水相分别用20毫升和10毫升的二氯甲烷萃取,将其与最初的有机层合并,并用硫酸钠干燥。过滤并浓缩,得到0.491克(99%化学产率)的9CPTA。

^1H NMR (300.133 MHz, CDCl_3): δ 0.82 (t, $J=7.20\text{Hz}$, 3H), 1.86 (dd, $J=7.20\text{Hz}$, 14.71Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.19 - 4.31 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 5H).

^{13}C NMR (75.468 MHz, CDCl_3): δ 7.61, 35.44, 54.50, 62.97, 73.40, 75.26, 84.72, 113.71, 114.13, 127.91, 128.18, 128.35, 137.48, 148.56, 158.01, 163.46.

标称质谱: 计算值 m/z 351, 实测值 m/z 。

步骤9B (8CPTB $\rightarrow$ 9CPTA)

使用与步骤9CPTG中所述类似的试剂和条件。

步骤10G (9CPTG $\rightarrow$ 10CPTG)

向烧瓶中加入9CPTG(100.0克, 0.271摩尔)、三甲胺N-氧化物二水合物(90.24克, 0.81摩尔)和四氧化钨(0.68克, 2.7毫摩尔)以及300毫升叔丁醇。将该混合物加热至 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。24小时后,将该混合物冷却至 $20 - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。加入300毫升水和110克偏亚硫酸氢钠,并在室温搅拌该混合物30分钟。该混合物用 4×200 毫升乙酸乙酯萃取。合并有机相,并与50克70 - 230目硅胶一起搅拌1小时。将硅胶过滤,并用100毫升乙酸乙酯洗涤。滤液与100克酸式硅酸镁一起搅拌30分钟,然后将所得浆料在50克酸式硅酸镁上过滤。合并滤液并浓缩成油。加入200毫升甲苯和800毫升庚烷,并在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 使该混合物结晶18小时。过滤所得固体并用200毫升庚烷洗涤。得到83.5克10CPT。从滤液中回收另外的10CPT并经色谱洗涤。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.74 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.03 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.80 (m, 4H), 3.69 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.31 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.88 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.64 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.55, 10.41, 22.01, 31.71, 54.16, 62.95, 67.13, 70.86, 72.69, 80.12, 117.83, 122.25, 128.00, 128.42, 137.14, 144.74, 155.82, 163.16, 165.23.

标称质谱: 计算值 m/z 403, 实测值 m/z 404 ($m+1$).

步骤 10A (9CPTA $\rightarrow$ 10CPTA)

在装有吹气管和磁搅拌器的烧瓶中, 将 9CPTA (2.13 克, 6.0 毫摩尔) 溶解在 1-丙醇 (25 毫升) 和 DMF (50 毫升) 中。向该烧瓶中加入固体碳酸钾 (1.24 克, 9.0 毫摩尔)、乙酸钡(II) (67 毫克, 0.3 毫摩尔) 和 DPPP (124 毫克, 0.3 毫摩尔), 然后用一氧化碳吹扫, 并加热至 85 $^{\circ}\text{C}$, 保持 15 分钟。然后将反应混合物冷却至室温并用氮气吹扫。所得溶液经硅藻土过滤, 并用乙酸乙酯 (3 $\times$ 50 毫升) 洗涤硅藻土。将合并的滤液和洗液真空浓缩成油。该油用乙酸乙酯 (100 毫升) 稀释, 所得溶液用水 (50 毫升) 洗涤, 然后真空浓缩。经柱色谱分离产物 (硅胶, 230 - 400 目, 1:4 乙酸乙酯: 己烷洗脱剂), 得到 1.40 克 (58 %) 的 10CPT。

进行步骤 10 后, 可以拆分旋光异构体, 该步骤涉及图表中步骤 10 拆分, 参见图表 CPT 第 4 页。

步骤 10 拆分

向悬浮在 200 毫升甲基叔丁基醚中的 10CPT (8.0 克, 20 毫摩尔) 中加入 8.0 克 PS-30 催化剂 (固定在等重量 Celite 521 上的洋葱假单胞菌脂酶) 和 1.85 毫升 (20 毫摩尔) 乙酸乙烯酯。在室温将所得悬浮液磁搅拌 24 小时。滤出催化剂, 催化剂用甲基叔丁基醚 (3 $\times$ 100 毫升) 洗涤, 真空浓缩有机溶剂至约 25 毫升。使该溶液保持在 0-5 $^{\circ}\text{C}$, 过滤收集所得固体并用己烷 (3 $\times$ 25 毫升) 洗涤, 得到 2.75 克 10CPT (s-对映体), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.25^{\circ}$, 在氯仿中 (>99 % ee HPLC Chiralpak AD 柱, 90:10 己烷-异丙醇, 1 毫升/分钟, 254nm)。

步骤 11 (10CPT $\rightarrow$ 11CPT)

向烧瓶中加入 10CPT (0.565 克, 1.4 毫摩尔)、4-乙酰氧-TEMPO (0.006 克, 0.028 毫摩尔)、溴化钾 (0.0167 克, 0.14 毫摩尔) 和碳酸氢钠 (0.0153 克, 0.182 毫摩尔)。加入二氯甲烷 (7 毫升) 和水 (1

毫升)，并在室温搅拌该混合物 5 分钟。用大约 40 分钟，经注射泵加入次氯酸钠溶液（1.6 毫升，0.95M）。添加完成后，通过加入 5 % 偏亚硫酸氢钠水溶液终止反应。分离水相并用 2 × 5 毫升二氯甲烷萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并蒸发，得到 0.601 克棕色浆状物。化学产率基本上为 100 %。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.03 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.83

(m, 2H), 2.10 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.35 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.68 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.87 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.24, 10.43, 22.02, 29.72, 54.30, 63.2, 67.24, 73.12, 82.37, 117.45, 122.48, 128.23, 128.55, 136.67, 145.05, 150.55, 162.88, 164.93, 200.14.

标称质谱：计算值 m/z 401，实测值 m/z 402 ($m+1$)。

供选择的反应

步骤 12 有两种不同的反应途径，称作途径 A 或途径 B。途径 A 分两部分。途径 A 的第二部分，部分 2，有两种反应途径，即途径 a - 一步法和途径 b - 两步法。途径 B 总共有三个部分。通过途径 A 第 2 部分途径 b-1 产生的第 2 个中间体 12 GA-2 与通过途径 B 第 2 部分产生的第 2 个中间体 12 GB-2 相同。途径 B 的第 3 部分与途径 A 第 2 部分途径 b-2 的第 2 步相同。参见图表 CPT 第 5 页。

步骤 12 途径 A，第 1 部分（11CPT→12CPT A-1）

将在 6 毫升叔丁醇中的 11CPT（0.206 克，0.5 毫摩尔）的溶液与 NaH_2PO_4 （0.035 克）在 2 毫升水中的溶液混合并冷却至 0 °C。加入 50 % 过氧化氢溶液（0.043 毫升），然后一次加入亚氯酸钠（0.076 克，0.675 毫摩尔）在 0.5 毫升水中的溶液。5 分钟后，通过加入 1.8 毫升 10 % 偏亚硫酸氢钠水溶液终止反应。该混合物在水和二氯甲烷之间分配，并用 2 份二氯甲烷萃取水相。蒸发合并的有机相，得到 0.200 克（93 %）产物 12CPT A-1。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.32 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.53 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.62 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.90 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.83, 10.41, 22.01, 32.15, 54.36, 62.62, 67.31, 72.95, 79.21, 117.39, 121.82, 128.21, 128.52, 136.52, 145.25, 152.55, 162.97, 165.01, 176.06.

标称质谱: 计算值 m/z 417, 实测值 m/z 418 ($m+1$).

步骤 12 途径 A, 第 2 部分, 途径 a (一步法) ($12\text{CPT A-1} \rightarrow 12\text{CPT}$)

在室温搅拌 12A-1 CPT (0.17 克, 0.40 毫摩尔) 和吡啶 (0.05 毫升, 0.6 毫摩尔) 在 5 毫升乙腈中的溶液。加入三甲基甲硅烷基碘 (0.2 毫升, 1.4 毫摩尔), 并在室温搅拌该混合物过夜, 然后在 45°C 加热该混合物 48 小时。加入盐酸 (5 毫升, 6N), 并在室温搅拌该混合物 15 分钟。该混合物用 3×5 毫升乙酸乙酯萃取, 合并的提取液用 5% 亚硫酸氢钠溶液洗涤。乙酸乙酯溶液用硫酸钠干燥并蒸发。残余物在硅胶上用 95:5 二氯甲烷/甲醇进行色谱纯化, 得到 0.083 克 (69%) 淡黄色油状产物。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (m, 6H), 1.80 (m, 4H), 4.36 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 5.22 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 5.60 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.66, 10.33, 21.84, 31.88, 66.07, 68.68, 72.32, 107.10, 124.45, 134.41, 149.99, 159.80, 173.26, 176.63.

标称质谱: 计算值 m/z 295, 实测值 m/z 296 ($m+1$).

步骤 12, 途径 A, 第 2 部分, 途径 b-1 ($12\text{CPT A-1} \rightarrow 12\text{CPT A-2}$)

在氢气氛、大气压和室温下, 将羧基酸 12CPT A-1 (2.64 克, 6.3 毫摩尔) 在 50 毫升甲醇中的溶液与 10% 载钨碳 (0.264 克) 一起搅拌 2 小时。经硅藻土滤出催化剂并用 10 毫升甲醇洗涤。蒸发合并的滤液和洗液, 得到淡黄色、非常粘稠的油状产物 (1.82 克, 93%)。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ d 0.88 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.97 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.76 (m, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 5.23 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 5.52 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.49, 10.32, 21.89, 31.88, 54.08, 65.53, 67.22, 72.72, 114.79, 115.22, 146.01, 148.91, 158.50, 164.51, 173.53.

步骤 12, 途径 A, 第 2 部分, 途径 b-2 ($12\text{CPT A-2} \rightarrow 12\text{CPT}$)

在 0°C 搅拌羟基内酯 12CPT A-2 (1.93 克, 6.2 毫摩尔) 和碘化钠 (1.86 克, 12.4 毫摩尔) 在 30 毫升乙腈中的溶液。加入三甲基甲硅烷基碘 (1.6 毫升, 12.4 毫摩尔), 搅拌该混合物并用 12 小时使其温热至室温。再加入碘化钠 (0.9 毫升, 6.2 毫摩尔) 和三甲基甲硅烷基氯 (0.8

毫升, 6.2 毫摩尔), 并继续搅拌 6 个小时。加入 1N 盐酸 (10 毫升) 和偏亚硫酸氢钠 (0.6 克), 并在室温搅拌该混合物 1 小时。加入乙酸乙酯 (30 毫升), 水相再用 30 毫升乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发, 得到淡黄色固体产物 (1.84 克, 100%)。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (m, 6H), 1.80 (m, 4H), 4.36 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 5.22 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 5.60 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.66, 10.33, 21.84, 31.88, 66.07, 68.68, 72.32, 107.10, 124.45, 134.41, 149.99, 159.80, 173.26, 176.63.

标称质谱: 计算值 m/z 295, 实测值 m/z 296 ($m+1$)。

步骤 12, 途径 B, 第 1 部分 (11CPT $\rightarrow$ 12CPT B-1)

将羟基醛 11CPT (2.62 克, 6.6 毫摩尔) 溶解在 30 毫升甲醇中, 并在氢气氛和大气压下与载钨碳 (0.26 克) 一起搅拌。96 小时后, 反应完全。经硅藻土滤出催化剂并用 10 毫升甲醇洗涤。蒸发合并的滤液和洗液, 得到 1.97 克 (96%) 白色固体产物。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ , 0.84 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.95 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.73 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.24 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.57 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 4.73 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.53, 10.36, 21.94, 31.70, 53.69, 58.31, 67.04, 70.68, 93.26, 116.57, 120.38, 143.54, 148.98, 158.48, 165.34.

步骤 12, 途径 B, 第 2 部分 (12CPT B-1 $\rightarrow$ 12CPT B-2)

在室温, 将 12CPT B-1 (1.94 克, 6.2 毫摩尔) 在 37 毫升二氯甲烷中的溶液与 TEMPO (0.04 克, 0.25 毫摩尔)、碳酸氢钠 (0.081 克, 0.96 毫摩尔) 和碘化钾 (0.088 克, 0.74 毫摩尔) 在 3 毫升水中的溶液一起搅拌。用 30 分钟滴加次氯酸钠溶液 (12%, 约 12 毫升)。加入亚硫酸氢钠 (1.0 克) 以破坏过量的次氯酸钠。水相用二氯甲烷 (10 毫升) 萃取, 合并的有机相用水 (10 毫升) 洗涤一次, 并用硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 得到油状产物 (1.90 克, 99%), 该油状物放置即固化。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ d 0.88 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.97 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.76 (m, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 5.23 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 5.52 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.49, 10.32, 21.89, 31.88, 54.08, 65.53, 67.22, 72.72, 114.79, 115.22, 146.01, 148.91, 158.50, 164.51, 173.53.

标称质谱: 计算值 m/z , 实测值 m/z 。

步骤 12, 途径 B, 第 3 部分 (12CPT B-2 $\rightarrow$ 12CPT)

该步骤和所用的方法与步骤 12 相同。

步骤 13, 途径 A, 第 2 部分, 途径 b-2 (12CPT $\rightarrow$ 13CPT)

在 47 - 50 $^{\circ}\text{C}$, 将 12CPT (10.1 克, 0.339 摩尔)、碳酸铯 (22.0 克, 0.067 摩尔)、丙烯酸叔丁酯 (25 毫升, 0.169 摩尔) 和 DMSO (150 毫升) 搅拌 19 小时。将该混合物冷却, 加入 20 毫升浓盐酸和 180 毫升水。该混合物用总量 500 毫升的 4:1 (v/v) 甲苯和乙酸乙酯混合物萃取 4 次。合并的提取液用水洗涤三次, 然后蒸发得到油。加入 200 毫升甲苯并浓缩该溶液, 得到 13CPT 的溶剂化物, 为结晶状的 1:1 甲苯溶剂化物 (11.5 克, 67 %)。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.71-1.79 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 5.16 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 1H), 5.61 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 5H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.64, 21.38, 28.20, 31.41, 49.27, 66.13, 72.50, 83.55, 97.80, 105.69, 118.59, 125.22, 128.14, 128.95, 137.78, 143.82, 149.48, 156.84, 159.26, 166.02, 173.60.

步骤 14 (13CPT $\rightarrow$ 14CPT)

将 13CPT-甲苯溶剂化物 (70.3 克, 0.153 摩尔) 溶解在 1400 毫升甲苯和 140 毫升三氟乙酸中, 并在 110 $^{\circ}\text{C}$ 加热 2 小时。将该溶液冷却, 并真空浓缩至约 350 毫升体积。加入乙酸乙酯 (1 升), 并将该混合物冷却至 -20 $^{\circ}\text{C}$ 。过滤, 得到 14CPT, 为淡棕色结晶状固体 (37.92 克, 93.4 %)。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.80 (q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.96 (m, 2H), 4.36 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 5.24 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 5.66 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H).

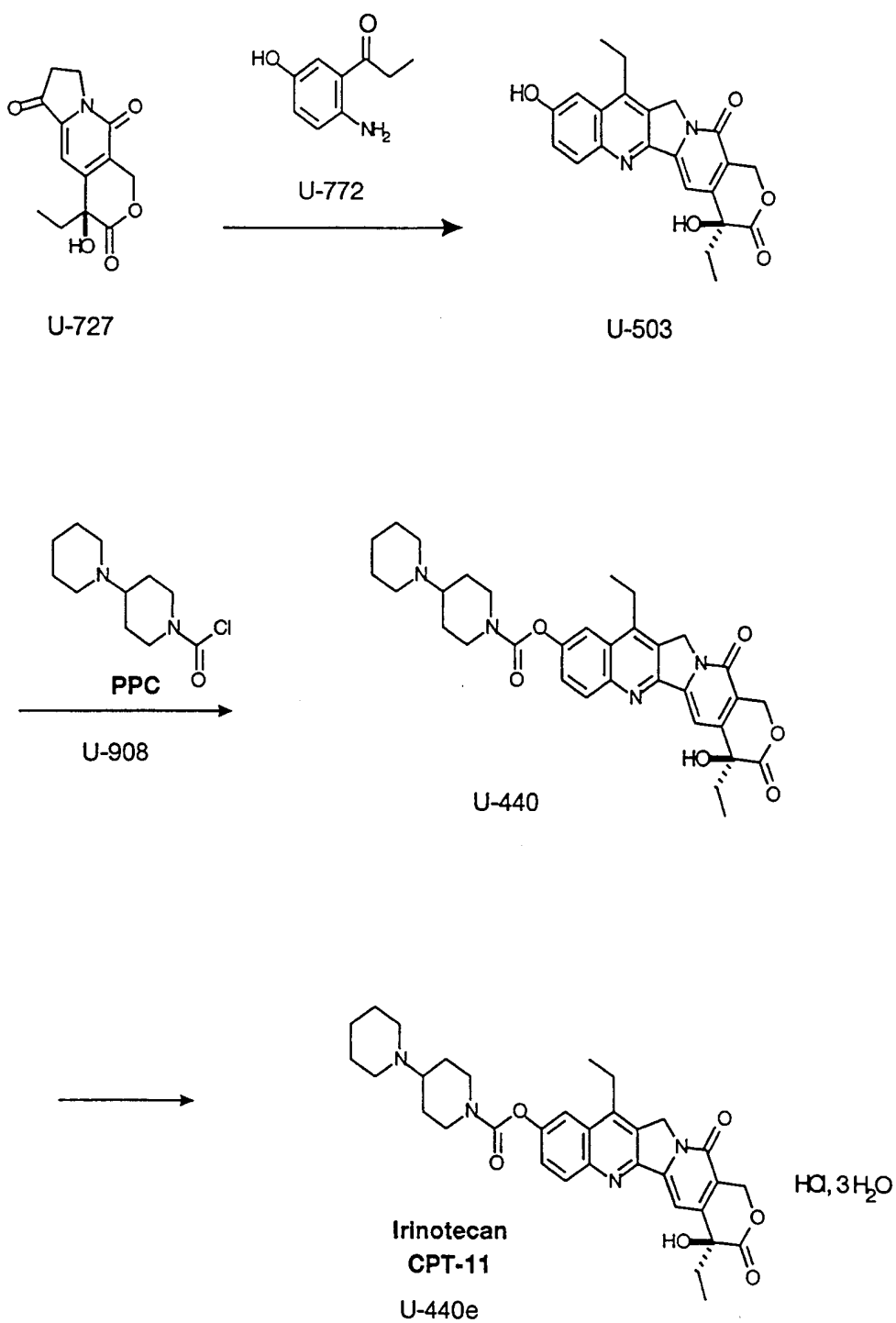
^1H NMR (300.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.80 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.89 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.13 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 5.34 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 5.41 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.47 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.52, 30.31, 33.71, 42.56, 65.20, 71.92, 98.49, 123.81, 140.19, 149.05, 156.97, 172.03, 197.93.

标称质谱: 计算值 m/z 263, 实测值 m/z 264 ($m+1$).

其他公开的反应

在下表中的下列反应、方法和结构式也包括在本发明中。



下列参考文献可以用于理解上述“其他公开的反应”。由天然喜树碱制备 u-503 描述于 US 4,473,692 (1984 年 9 月 25 日, T. Miyasaka, S. Sawada, K. Nokata, E. Siguno, M. Mutai) 中。由 U-503 制备 U-440 的有关内容描述于 US 4,604,463 (1986 年 8 月 5 日, T. Miyasaka, S. Sawada, K. Nokata, E. Siguno, M. Mutai) 中。将 U-440 转化为 CPT-11 描述于下列文献中: S. Sawada, R. Okajima, R. Aiyama, K. Nokata, T. Furuta, T. Yokohura, E. Siguno, K. Yamaguchi, T. Miyasaka, Chem. Pharm. Bull., 1991, 第 39 卷, 第 1446 - 1454 页。

在上述“其他公开的反应”图表中所示的反应描述如下。

制备 U-503 和 U-440

在 95 - 100 °C、在甲苯和乙酸的混合物中将 U-727 和 U-772 反应约 48 小时。蒸馏掉甲苯和乙酸, 得到 U-503, 不需纯化即将其转化为 U-440。

将未纯化的 U-503 溶解在吡啶中, 并在 20 - 25 °C 与溶解在二氯甲烷中的 4-哌啶子基哌啶氨基甲酰氯反应。蒸馏掉二氯甲烷和吡啶, 将粗品 U-440 再溶解于二氯甲烷中, 并用饱和碳酸氢钠水溶液处理。然后将 U-440 在硅胶上进行层析, 用二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱, 并通过从二氯甲烷与乙醇的混合物中结晶以作为结晶固体分离。

U-503。将 U-727 (1.05 克, 4.0 毫摩尔)、U-772 (0.62 克, 3.8 毫摩尔) 和对甲苯磺酸一水合物 (0.02 克) 与甲苯 (10 毫升) 和乙酸 (10 毫升) 混合, 并在 95 - 100 °C 加热 18 - 24 小时。在反应过程中, U-503 逐渐沉淀出来。当反应完全时, 通过减压蒸馏除去甲苯和乙酸, 得到固体状的 U-503。

U-440。向未纯化的 U-503 中加入吡啶 (15 毫升), 并在 20 - 25 °C 搅拌该混合物 15 分钟溶解 U-503。加入溶解在二氯甲烷 (5 毫升) 中的 4-哌啶子基哌啶氨基甲酰氯 (1.32 克, 5.7 毫摩尔)。将该混合物在 20 - 25 °C 搅拌 2 小时至反应完全。减压蒸馏该混合物至干。加入甲苯 (20 毫升), 并减压蒸馏该混合物至接近干燥。

将未纯化的 U-440 溶解在二氯甲烷 (25 毫升) 中, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5 毫升), 并在室温搅拌该混合物 5 分钟。使各相稳定并除去二氯甲烷相。水相用二氯甲烷 (10 毫升) 萃取。合并二氯甲烷相并蒸馏, 得

到粗品固体 U-440。

将粗品固体 U-440 溶解在 95:5 的二氯甲烷-甲醇 (v/v, 10 毫升) 中, 并在装有 30 克 230 - 400 目硅胶的柱中进行色谱纯化, 用 95:5 的二氯甲烷-甲醇 (v/v) 洗脱。合并含有馏分的产物并在大气压下蒸馏到约 10 毫升的体积。蒸馏结束时一些产物发生结晶。加入乙醇 (15 毫升), 并将所得浆料在 -20 °C 放置 24 小时。将产物过滤, 用乙醇 (10 毫升) 洗涤并干燥, 得到 1.34 克 (62 % 化学产率, 从 16CPT 计算) U-140。

图表 M-M 和 M-G 的方法、反应和化合物

在图表 M-G 和 M-M 中示出了 Mappicine 合成及有关化合物的手性还原。这些化合物的前体在先前的图表 G 的反应中进行了描述。

有许多适用于还原酮以产生手性仲醇的试剂。与 mappicine 图表中所示的中间体结构相似的芳基-烷基酮是特别有利的手性还原底物。在这些试剂中, 对这类还原反应有效的是 Noyori 联萘酚-氢化锂铝配合物¹、由 Itsuno 产生的硼烷和手性氨基醇的配合物²、由手性 oxazaborolidines 催化的硼烷还原³和氢化锂铝与 darvon 醇的配合物⁴。

然后上述反应产物和中间体可以进行明显改变的 Friedlander 型缩合反应, 以产生所需的产物, 如下面图表中所示的那些。

4. N. Cohen, R.J. Lopresti, C. Neukom, G. Saucey, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 582.

1. R. Noyori, I. Tomino, 和 Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 3129; R. Noyori, U.S 专利 4,284,581.

2. S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, 和 S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1983, 469; S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Masuda, K. Ito, A. Hirao, 和 S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1985, 2039.

3. E.J. Corey, R.K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 5551.

下面是一个详细的具体实例, 说明示于图表 M-G 和 M-M 中反应条件。

5MM。将 4CPT (10.0 克, 41.0 毫摩尔) 溶解在 500 毫升庚烷中。将该溶液冷却至 0 °C, 保持反应温度在 0 °C 的同时, 加入 24.4 毫升正丁基锂的己烷溶液 (2.10M, 51.2 毫摩尔)。在 0 °C 搅拌所得亮橙色浆料 1.75 小时。保持反应温度低于 10 °C, 加入硫酸二甲酯 (4.8 毫升, 51.2 毫摩

尔)。在 0 °C 搅拌反应物 2 小时, 然后用 1.5 毫升浓氨水处理, 然后再搅拌 1 小时。加入水 (40 毫升) 和乙酸乙酯 (75 毫升)。15 分钟后, 分离各相, 水相用 3 × 50 毫升乙酸乙酯萃取。合并有机提取液, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到红色油。经快速色谱 (二氯甲烷) 纯化, 得到 5MM (6.97 克, 66 %), 为澄清的无色油:

MS (EI) m/z 257, 259; MS (CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 258, 260; ^1H NMR (300.14 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (s, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.93 (dd, $J = 7.4, 14.9$ Hz), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (75.47 MHz) δ 162.9, 153.3, 144.9, 116.9, 114.4, 110.1, 64.5, 54.2, 31.5, 12.0, 7.4.

6MM。将 5MM (12.0 克, 46 毫摩尔) 溶解在 25 毫升 TFA 水溶液 (64 % v/v) 中, 并加热至 40 °C。4 小时后, 将反应混合物冷却, 并用 50 毫升水和 75 毫升 2:1 (v/v) 乙酸乙酯: 庚烷终止反应。分离各相, 水相用 3 × 40 毫升 2:1 乙酸乙酯: 庚烷萃取。合并有机提取液, 用 200 毫升 9 % (w/v) 碳酸氢钠水溶液洗涤进行中和。分离各相, 水相用 3 × 50 毫升乙酸乙酯萃取。合并有机相, 干燥 (硫酸钠), 过滤并浓缩, 得到 10 克淡黄色油。该粗产物直接用于下一步反应。将其中的一少部分进行纯化以测定其性质:

MS (EI) m/z 213, 215; MS (CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 214, 216; ^1H NMR (300.14 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.82 (dd, $J = 7.2, 14.5$ Hz), 2.16 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (75.47 MHz) δ 204.2, 162.6, 150.5, 145.5, 116.3, 113.0, 54.4, 35.9, 11.8, 7.6.

6bMM。将粗品 6MM (10 克, 约 46 毫摩尔) 溶解在 100 毫升甲醇中并冷却至 0 °C。一次加入新鲜制备的 2.18 克 NaBH_4 (58 毫摩尔) 在 20 毫升 50 % 甲醇水溶液中的溶液。20 分钟后, 用 50 毫升盐酸水溶液 (1M, 50 毫摩尔) 终止反应, 然后用 100 毫升二氯甲烷和 10 毫升水稀释。分离各相, 水相用 3 × 50 毫升二氯甲烷萃取。浓缩有机提取液, 得到白色固体。固体物质从己烷中重结晶, 得到 7MM (8.54 克, 85 %, 从 5MM 计算), 为长针状:

mp = 97.0 - 97.5

°C; MS (EI) m/z 215, 217; MS (CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 216, 218; ^1H NMR (300.14 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (s, 1H), 4.85 - 4.81 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.76 - 1.63 (m,

2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (75.47 MHz) δ 161.8, 155.6, 145.4, 115.0, 113.1, 71.0, 54.1, 30.4, 10.5, 9.8.

7MM 将 7MM (4.00 克, 18.5 毫摩尔) 和氢化钠 (1.55 克, 64.6 毫摩尔) 与 40 毫升 THF 一起搅拌 30 分钟。加入苄基溴 (2.3 毫升, 18.9 毫摩尔), 并在室温搅拌该混合物 8 小时。加入饱和氯化铵溶液 (10 毫升)、10 毫升水和 20 毫升二氯甲烷。分离各相, 用 1M 盐酸调节水相的 pH 至中性, 然后用 3×20 毫升二氯甲烷萃取。合并有机相, 干燥 (硫酸钠), 过滤并浓缩成黄色的油。在硅胶上进行快速色谱, 得到 8MM (5.09 克, 90%), 为澄清的油:

MS (EI) m/z 305, 307; MS (CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 306, 308; ^1H NMR (300.14 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.32 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 2H), 4.26 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.83 - 1.62 (m, 1H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.47 MHz) δ 162.0, 154.0, 145.6, 137.9, 128.4, 127.8, 127.7, 116.3, 113.8, 78.0, 71.0, 54.2, 29.5, 10.5, 10.1.

8MM 将 8MM (4.00 克, 13.1 毫摩尔)、乙酸钾 (1.92 克, 19.6 毫摩尔)、乙酸钡 (0.147 克, 0.65 毫摩尔) 和 DPPP (0.268 克, 0.65 毫摩尔) 与 80 毫升 DMF 和 40 毫升正丙醇一起搅拌。用 C_0 吹扫该烧瓶, 然后在 C_0 气氛下加热至 85°C 。25 分钟后, 将该混合物冷却并用氮气吹扫。用硅藻土过滤该溶液, 并浓缩滤液, 然后在 80 毫升水和 160 毫升 MTBE 之间进行分配。水相用 3×50 毫升 MTBE 进一步萃取。合并有机提取液, 用 4×25 毫升水洗涤, 干燥 (硫酸钠), 过滤并浓缩。使用二氯甲烷作洗脱剂, 经快速色谱纯化, 得到 9MM (4.14 克, 89%), 为澄清的无色油状:

MS (EI) m/z 358;

MS (CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 358, 360; ^1H NMR (300.14 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 4.57 - 4.53 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 4.25 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (75.47 MHz) δ 165.5, 162.3, 151.5, 142.8, 138.0, 128.3, 127.8, 127.7, 122.9, 116.5, 78.1, 70.9, 66.8, 53.8, 29.5, 22.0, 11.3, 10.4, 10.2.

9MM 将碘化钠 (1.89 克, 12.6 毫摩尔) 和 8MM (3.00 克, 8.4 毫

摩尔)在 30 毫升 CH_3CN 中的溶液冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 加入三甲基甲硅烷基氯 (1.6 毫升, 12.6 毫摩尔)。15 分钟后, 使反应混合物温热至室温。24 小时后, 依次加入 4.2 毫升 6M 盐酸、5.3 毫升饱和氯化钠溶液、10.6 毫升水、0.4 毫升 38 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 水溶液和 20 毫升乙酸乙酯终止反应。在室温搅拌 30 分钟后, 分离各相, 水相用 3×10 毫升乙酸乙酯萃取。合并有机溶液, 用 7 毫升饱和碳酸氢钠和 0.25 毫升 38 % 亚硫酸氢钠洗涤。搅拌 15 分钟后, 分离各相, 有机溶液用 2×10 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤。该溶液用硫酸钠干燥, 然后过滤并浓缩, 得到 2.80 克 (97 %) 9MM, 为蜡状黄白色固体:

MS (EI) m/z 343, 344; MS (CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 344, 345; ^1H NMR (300.14 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (broad s), 7.39 - 7.29 (m, 6H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.05 - 0.95 (m, 6H); ^{13}C NMR (75.47 MHz) δ 162.42, 161.28, 150.41, 137.63, 133.04, 130.54, 128.40, 127.87, 108.01, 77.76, 71.13, 67.95, 28.80, 21.84, 12.04, 10.29, 10.06.

10MM 在氮气氛下将 9MM (3.22 克, 9.4 毫摩尔)、碳酸铯 (6.12 克, 18.8 毫摩尔)、丙烯酸叔丁酯 (13.5 克, 92.3 毫摩尔) 和 50 毫升 DMSO 的混合物加热至 $65\text{ }^\circ\text{C}$ 。3 小时后, 将反应混合物冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 然后缓缓加入 60 毫升 0.5M 盐酸终止反应, 保持内部反应温度始终为 $15\text{ }^\circ\text{C}$ 或低于 $15\text{ }^\circ\text{C}$ 。该混合物用 30 毫升 1:4 乙酸乙酯: 甲苯 (v/v) 稀释并分配。水相用 2×30 毫升上述溶剂萃取。合并有机提取液, 用 3×30 毫升水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 4.57 克黄色油。经柱色谱纯化, 得到 3.28 克 10MM, 为米色泡沫状固体 (85 %):

MS (EI) m/z 411, 412; MS (CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 412, 413; ^1H NMR (300.14 MHz, CDCl_3) δ 9.91 (br s), 7.39 - 7.29 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.26 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.73 - 1.53 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 0.97 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (75.47 MHz) δ 166.61, 160.77, 160.28, 150.69, 140.25, 137.89, 128.35, 127.77, 127.69, 126.63, 103.99, 99.13, 82.95, 78.02, 70.88, 49.08, 29.01, 28.25, 27.87, 11.84, 10.07.

11MM 将 10MM (0.25 克, 0.61 毫摩尔)、三氟乙酸 (0.45 毫升) 和甲苯 (18 毫升) 的溶液加热至 $75\text{ }^\circ\text{C}$ 。24 小时后, 用旋转蒸发器将该溶

液浓缩成稠的油。用 20 毫升甲苯稀释该油并浓缩成稠的油。该油经快速色谱（在二氯甲烷中的 5 % 甲醇溶液）纯化，得到 0.138 克 11MM，为黄色泡沫状固体（73 %）：

MS (EI) m/z ; MS (CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) ; ^1H NMR (300.14 MHz, CDCl_3)
 δ 7.27-7.18 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (m, 3H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz), 2.09 (s, 3H), 1.75 - 1.47 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.47 MHz) δ 196.91, 161.48, 150.48, 137.67, 136.95, 132.94, 128.36, 127.71, 102.40, 77.77, 70.97, 41.92, 33.69, 28.90, 12.41, 9.98.

12MM 将 11MM（0.135 克，0.43 毫摩尔）、N-Boc 邻氨基苯甲醛（0.14 克，0.63 毫摩尔）、对甲苯磺酸（0.010 克，0.06 毫摩尔）、冰醋酸（5 毫升）和甲苯（25 毫升）的溶液加热至 100 °C。36 小时后，将该溶液真空浓缩至干。将残余物溶解在 25 毫升甲苯中，然后浓缩得到 0.333 克红棕色固体。该物质经快速色谱（在二氯甲烷中的 2 % 甲醇）纯化，得到 0.123 克 12MM，为黄色泡沫状固体（72 %）：

MS (EI) m/z 396, 398; MS (CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$)
 397, 399; ^1H NMR (300.14 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.32 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.99 - 1.67 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz); ^{13}C NMR (75.47 MHz) δ 161.51, 153.51, 151.30, 148.78, 142.67, 138.12, 130.67, 130.12, 129.56, 128.64, 128.33, 127.98, 127.76, 127.60, 127.29, 126.87, 99.51, 78.18, 70.81, 49.91, 29.08, 11.99, 10.19.

图表

本文在下面的几页中简要地描述用于说明本发明的图表。上面进行了详细的说明。图表 G 是表示反应中所包括的同类结构的一般性说明。在制备 4G 化合物之后，有两种截然不同的反应途径可供采用。一条途径是继续图表 G 并最终产生喜树碱或相关化合物。另一条途径是图表 M-G，最终产生 mappicine 或相关化合物。

图表 CPT-11 是图表 G 的一个具体实施方案，其中示出了制备喜树碱的具体的反应和中间体。图表 M-M 是图表 M 的一个具体实施方案，其中示出了制备 mappicine 的具体的反应和中间体。

图表 G 中的步骤 10 和 CPT - 11 示出了对映体的拆分方法。尽管只示出了一个对映体，但是也包括用合适的原料拆分另一个对映体，并且进行必要的变化对于本领域专业人员来说是显而易见的。不管是用于对映体还是用于对映体混合物都适用的方法都是需要的。

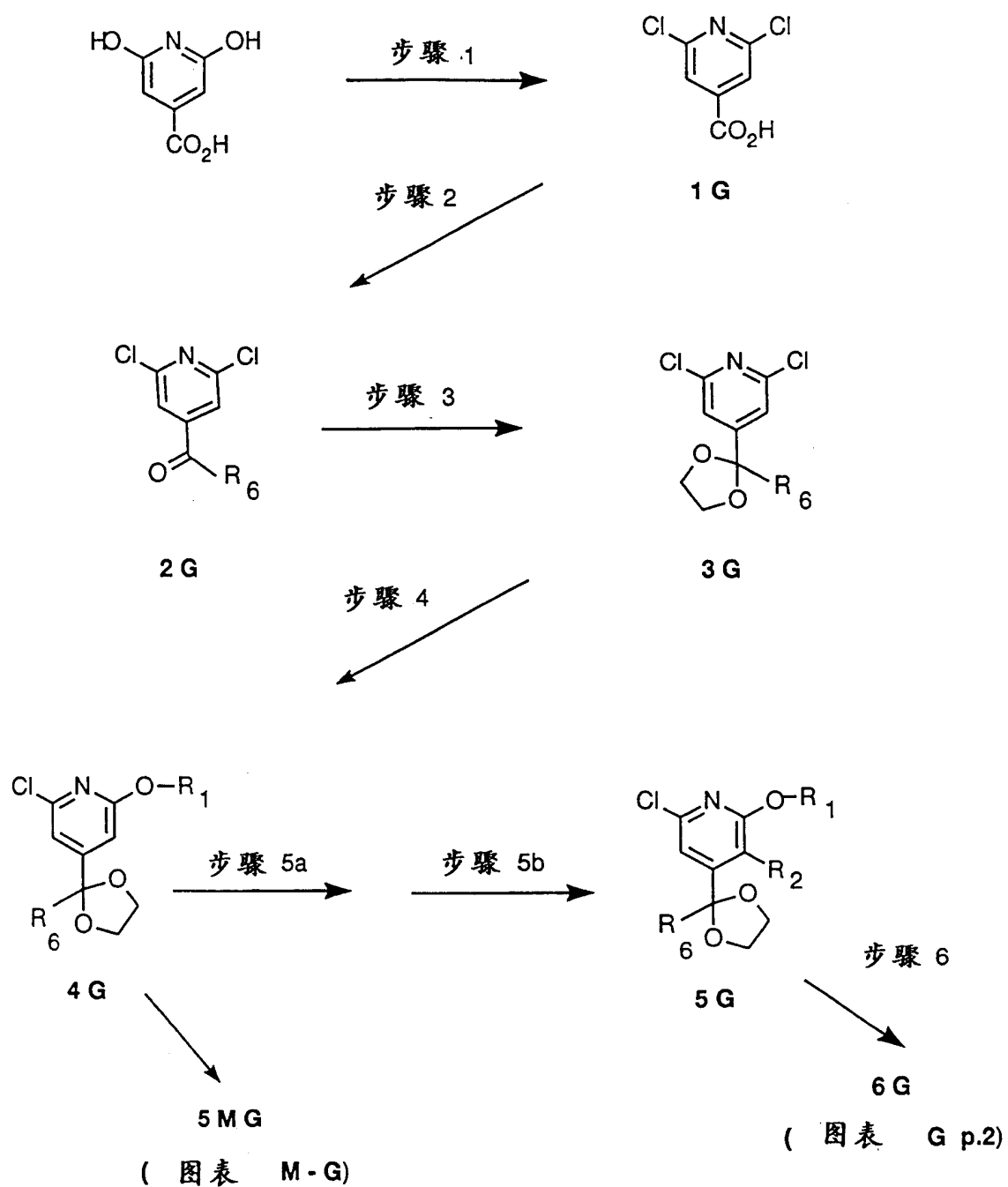
当只有一个不对称中心时，所述方法（根据需要可以进行适当的改变）可以用于制备任何一个对映体。当存在两个不对称中心时，仅示出两个中心中一个的立体化学。当分子中有两个不对称中心时，用本文中的方法一般只能拆分一个不对称中心，第二个不对称中心一般是未拆分的。通过适当改变本文所述的方法并结合本领域普通专业人员通用的方法，可以完全拆分具有两个不对称中心分子的所有四个立体异构体。

图表 M-G 和 G-G 示出了一个对映体，用粗线表示其定向，但是，采用本领域普通专业人员已知的方法完全可以制备并分离出另一个对映体。可以选择用于对映体或其混合物适用的方法。图表 M-G 和 G-G 中的其他对映体在一些权利要求中示出，其定向用粗线或虚线示出。

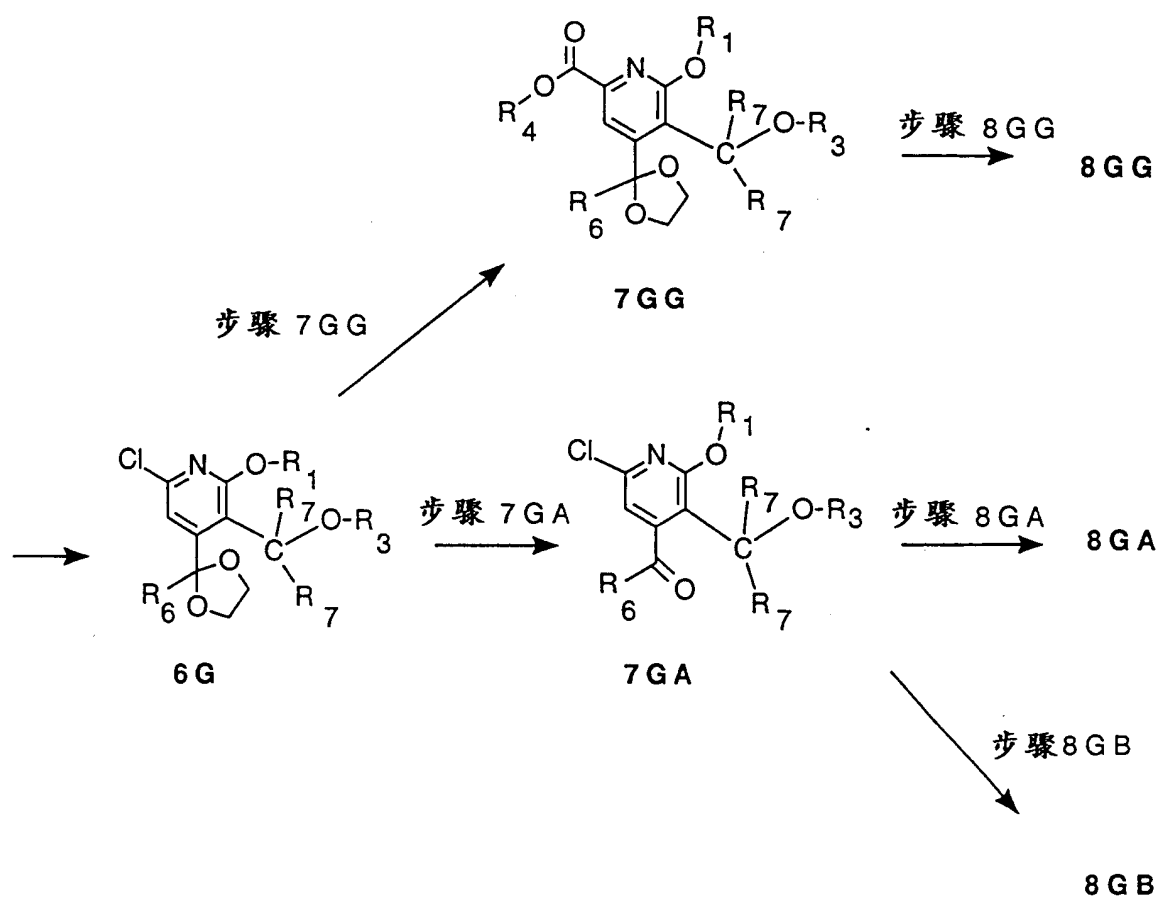
在下面的图表中或本文中所用的任何结构式中一般不示出氢原子及其连接键。有时仅用化学键表示碳原子，而不是以字母“c”表示。

各种图表如下。

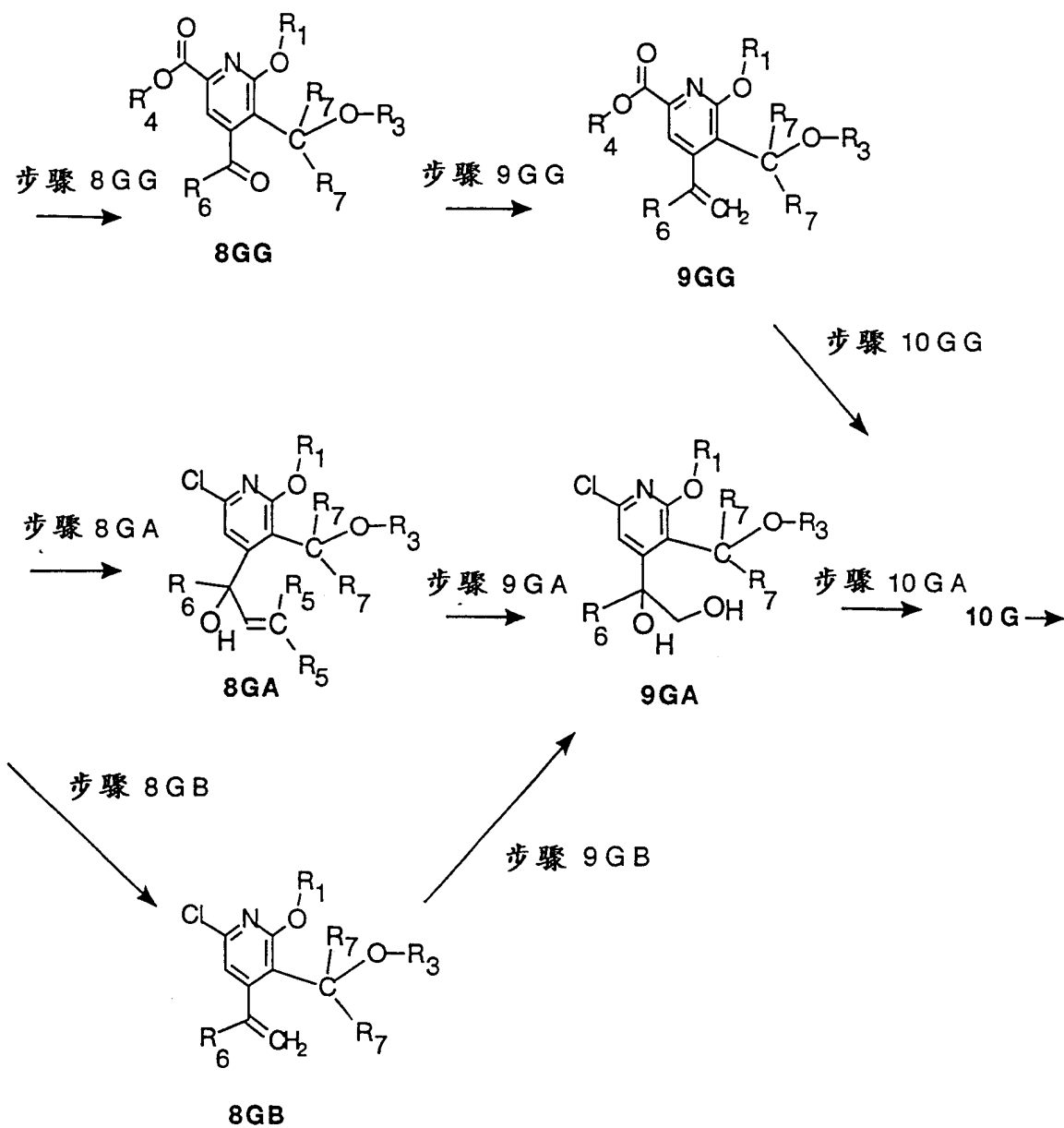
图表 G p.1



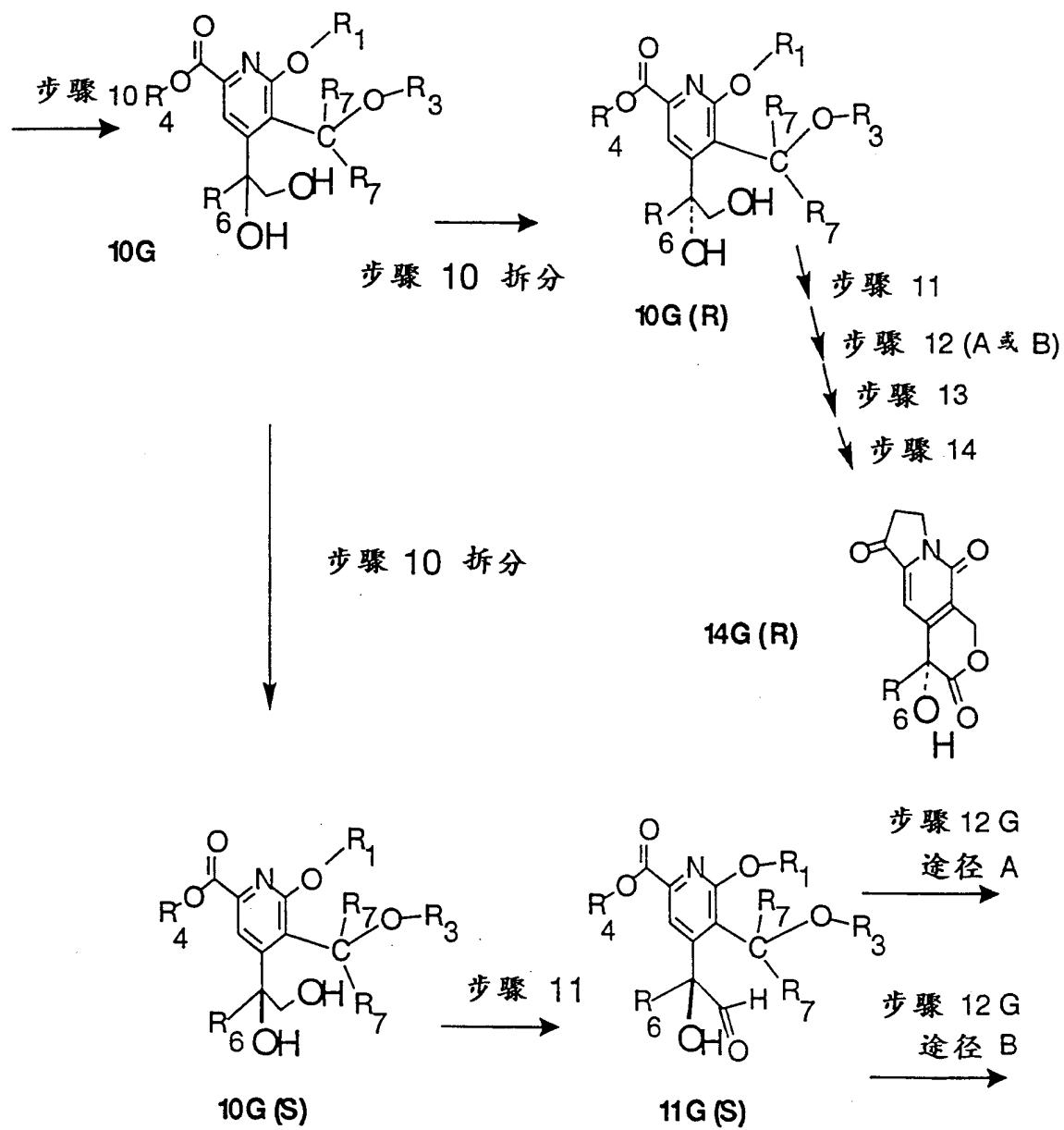
图表 G p.2



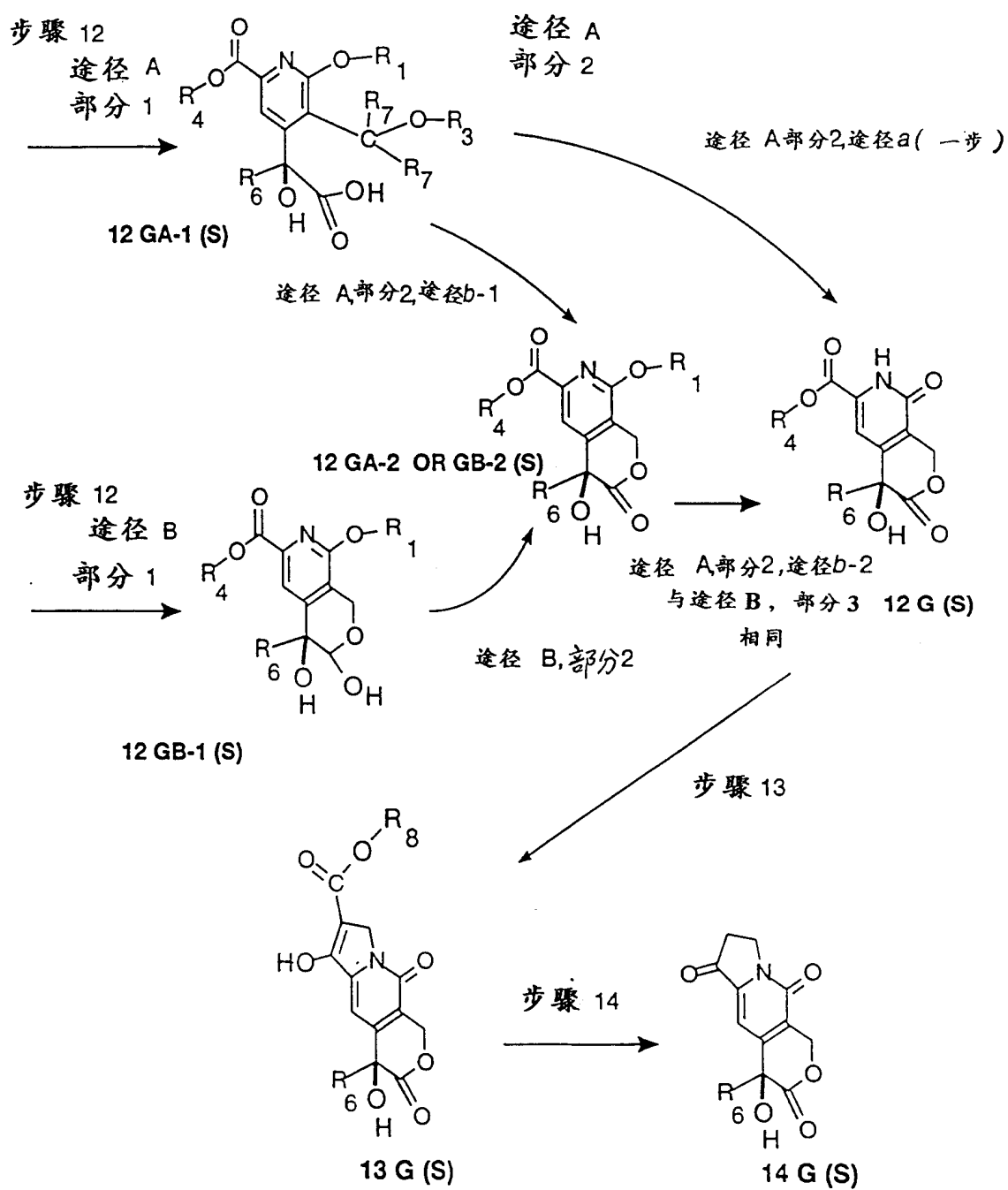
图表 G p.3



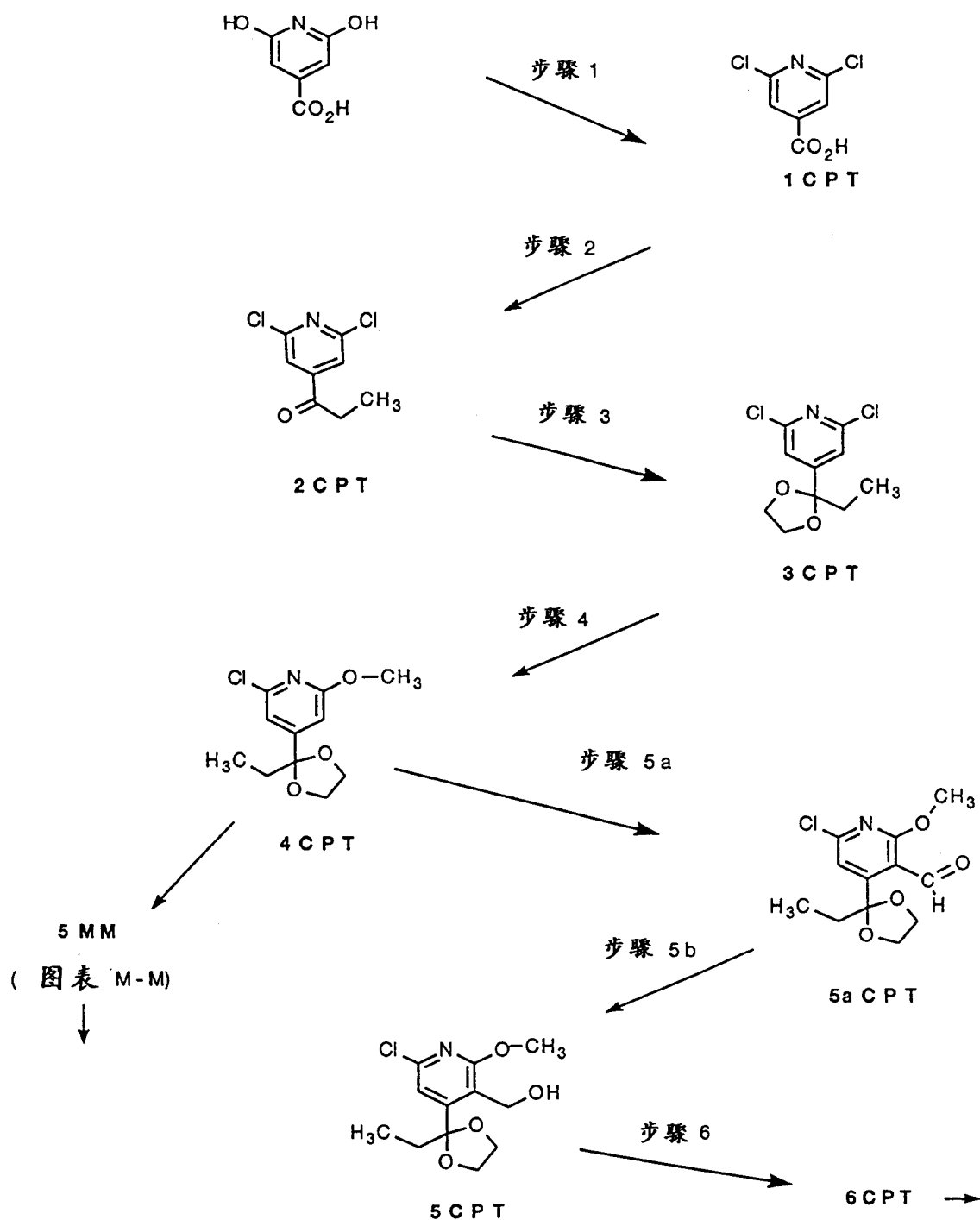
图表 G p.4



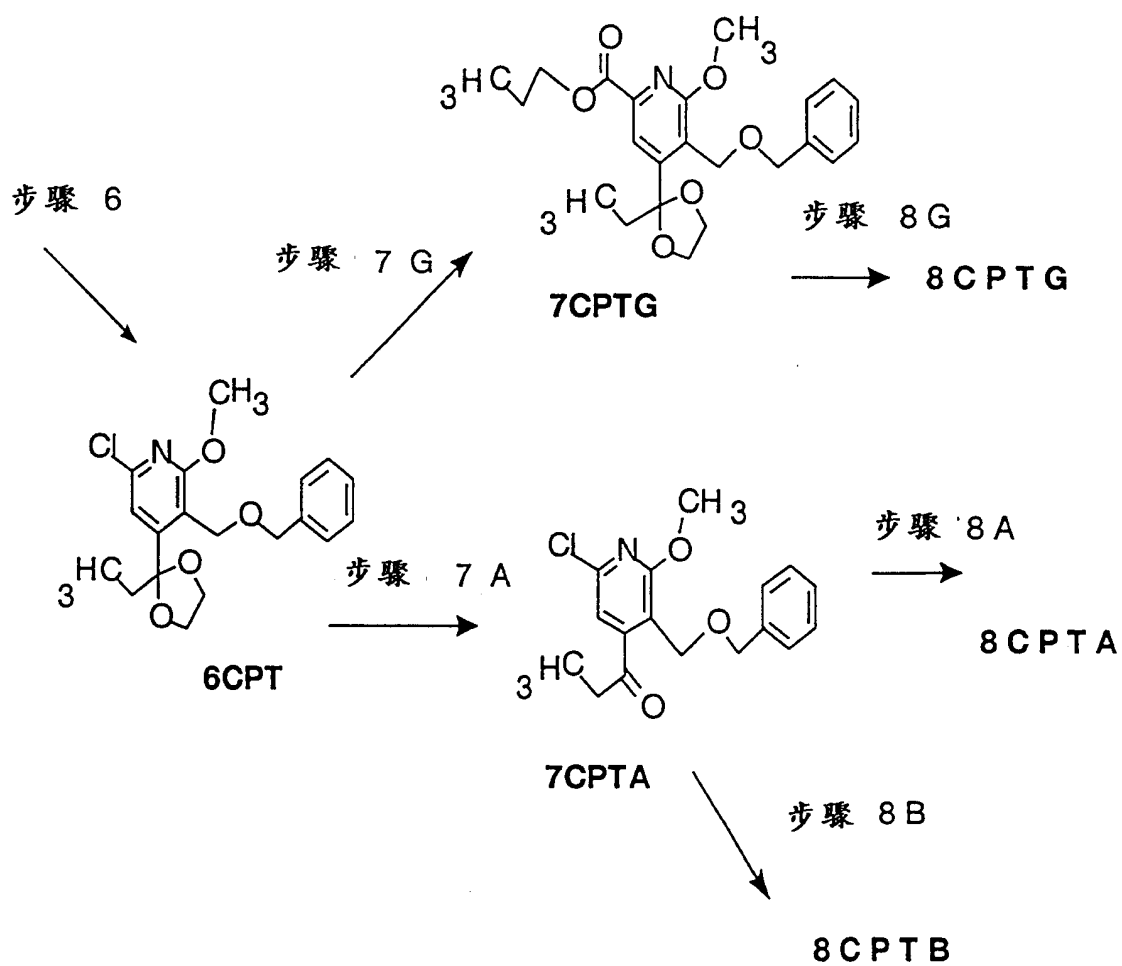
图表 G p.5



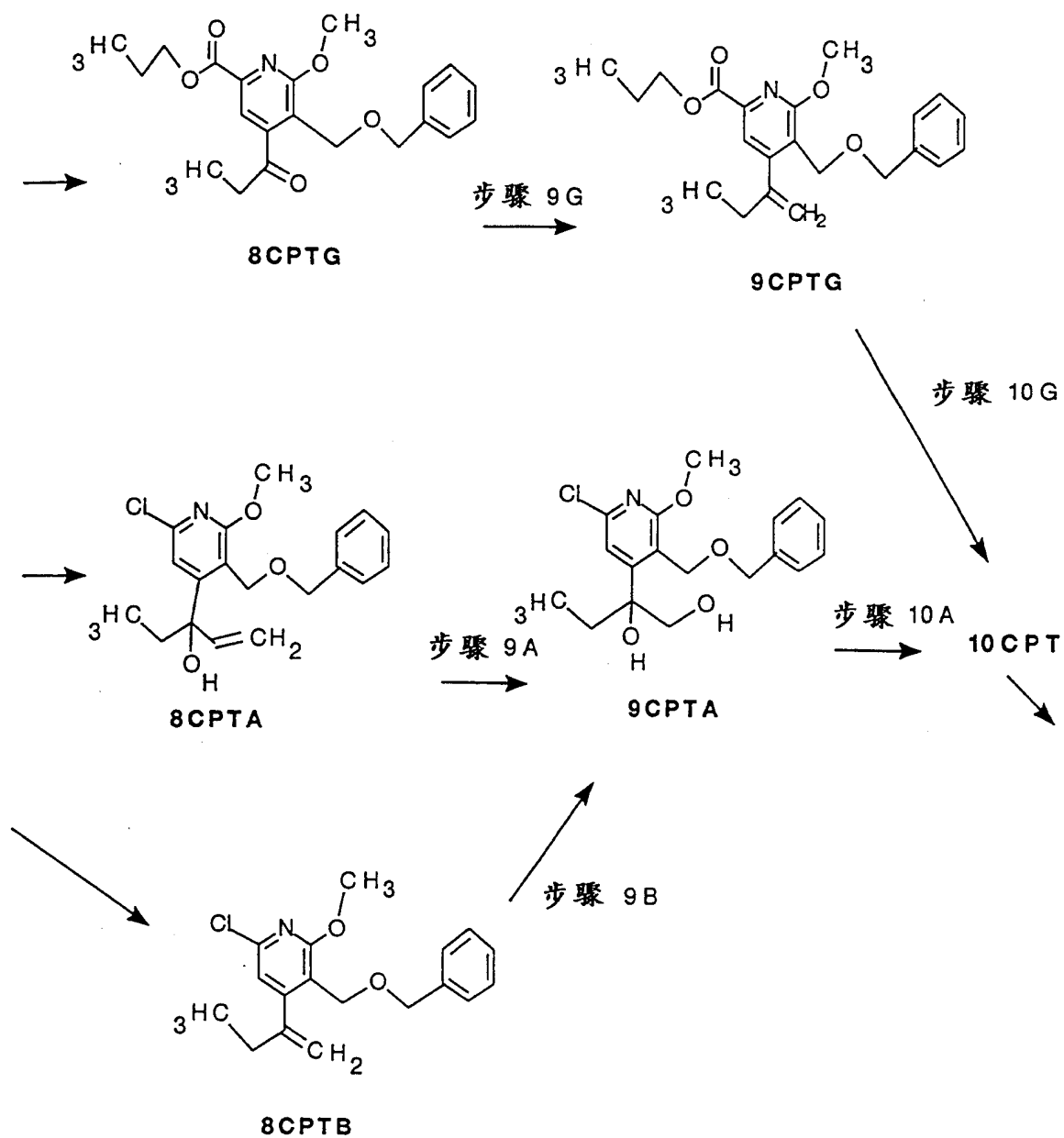
图表 CPT p.1



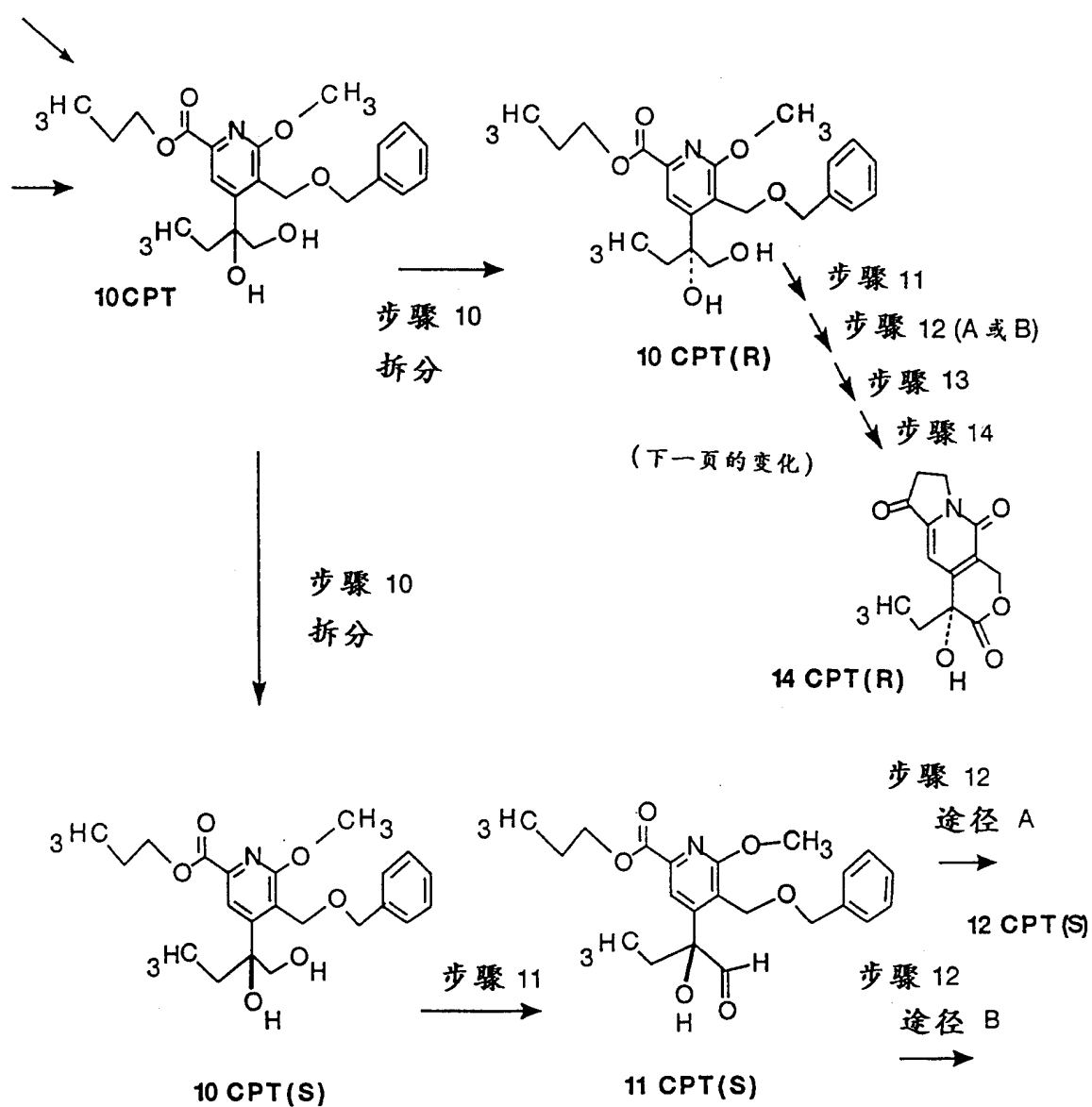
图表 CPT p.2



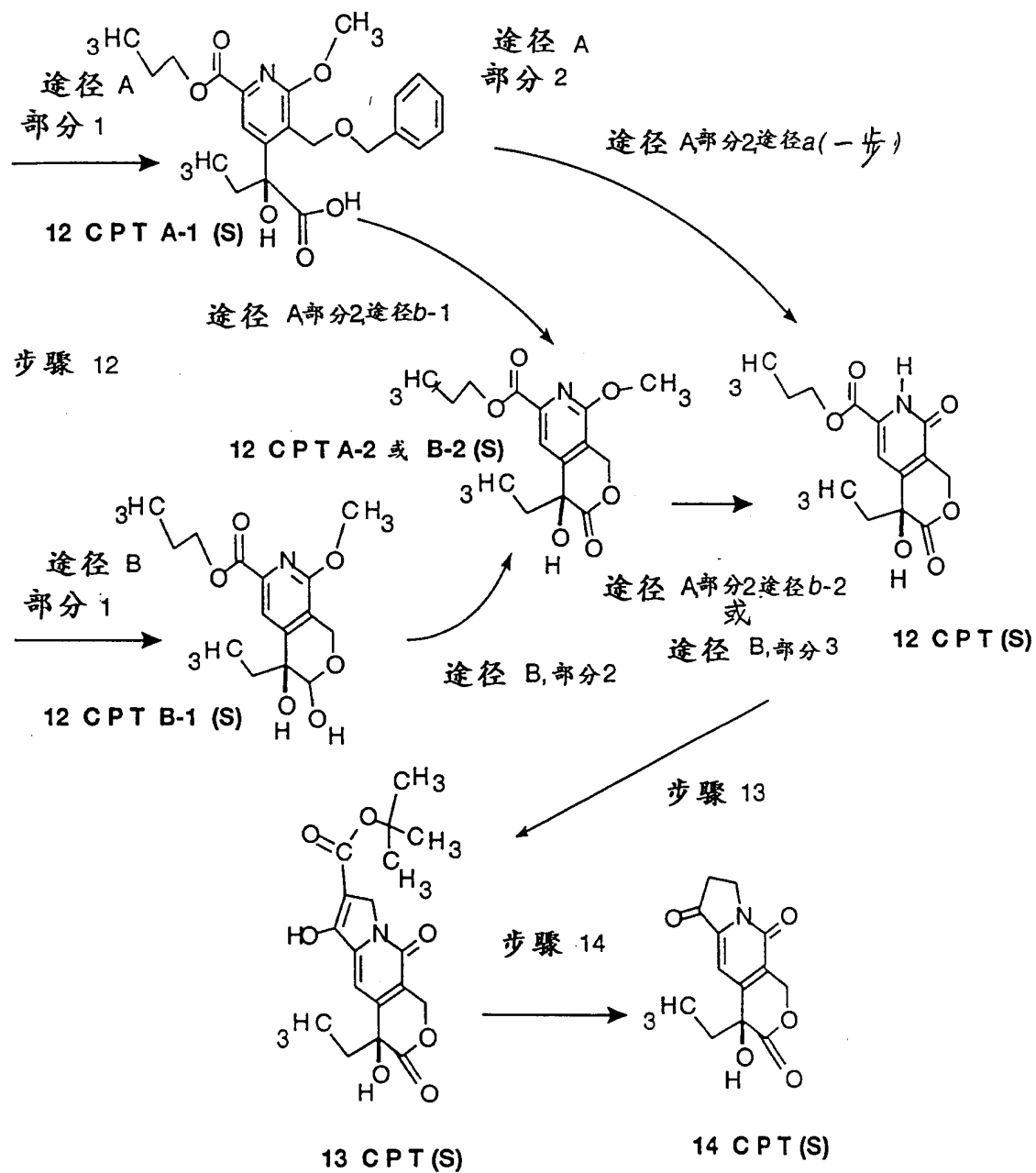
图表 CPT p.3



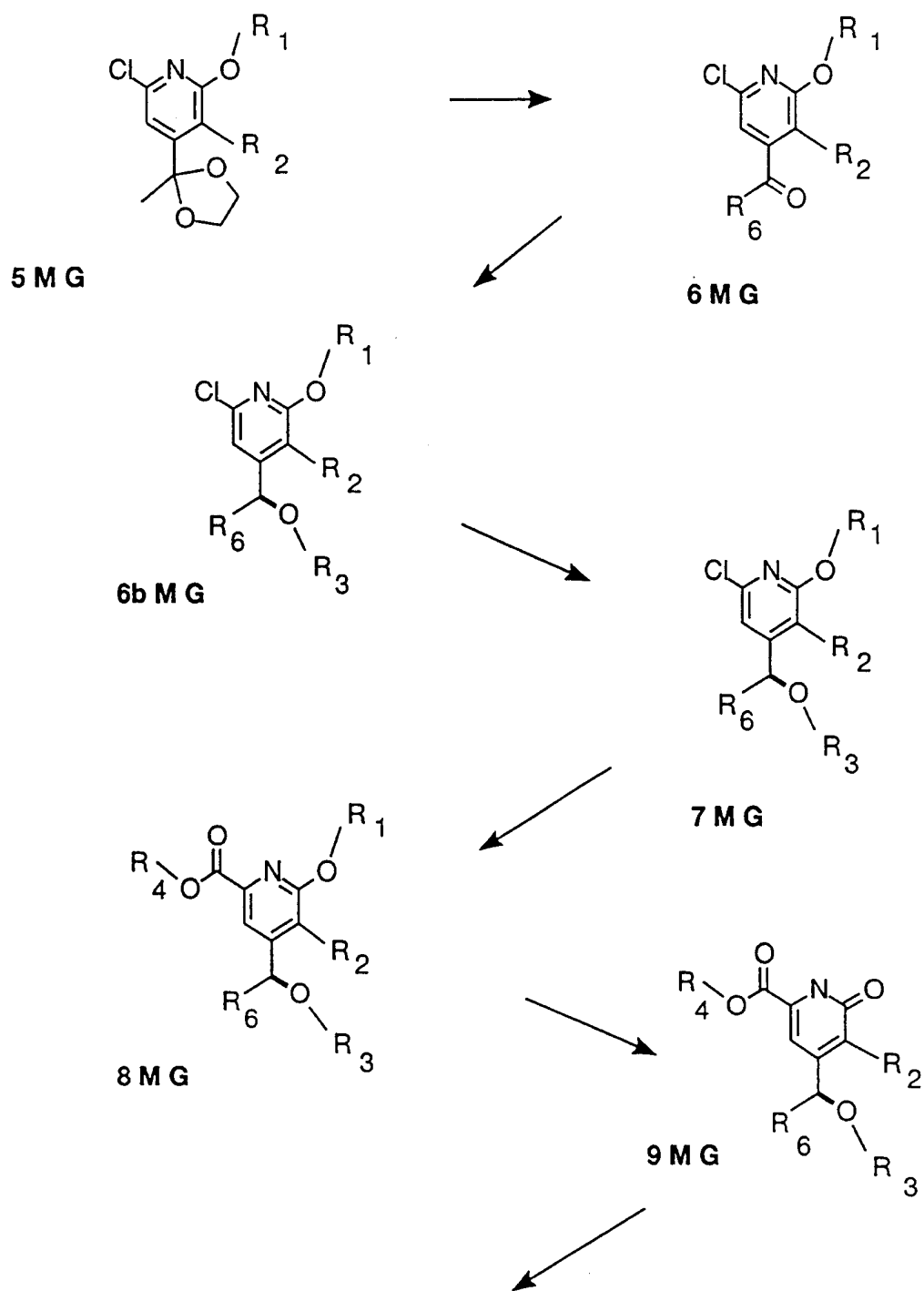
图表 CPT p.4



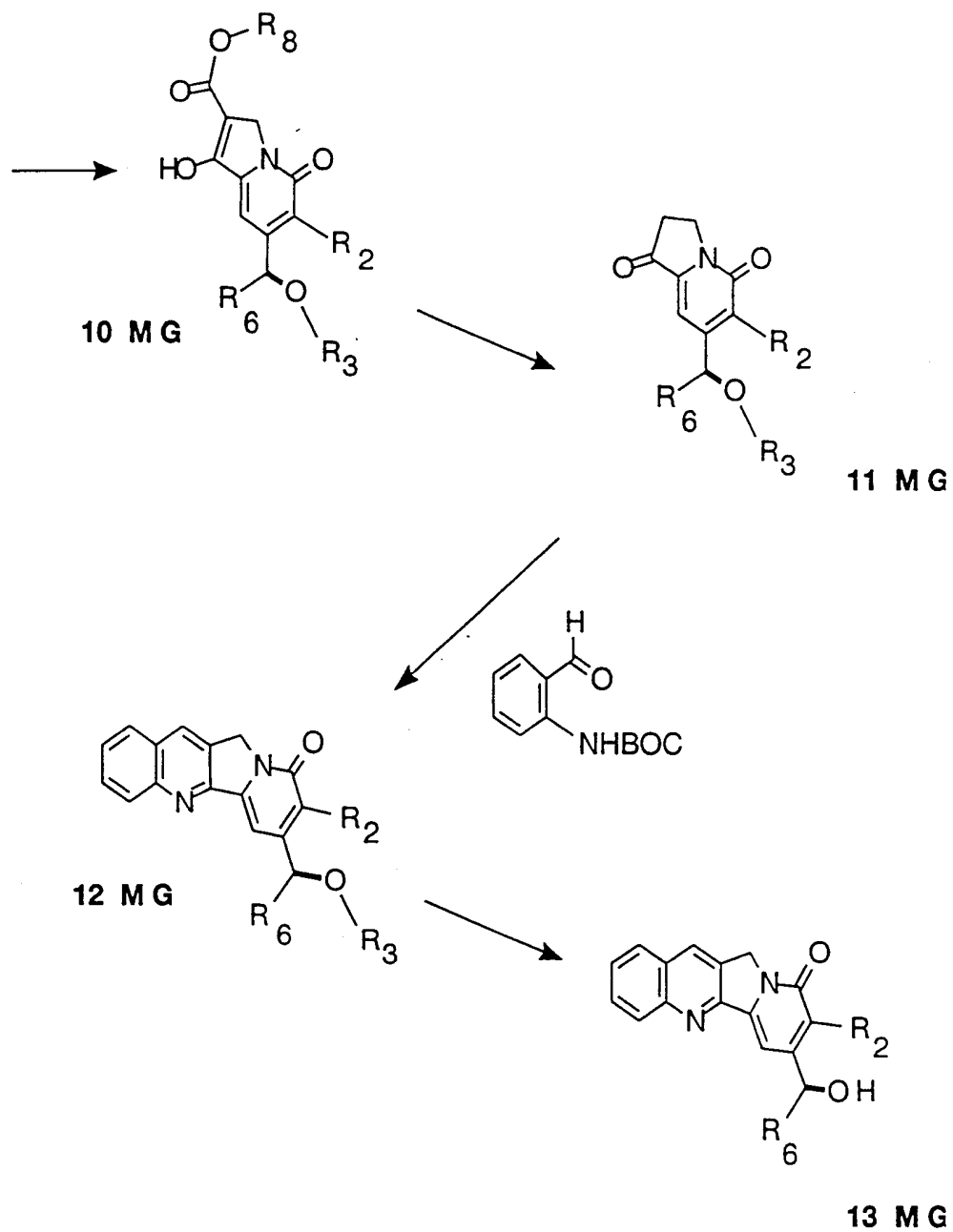
图表 CPT p.5



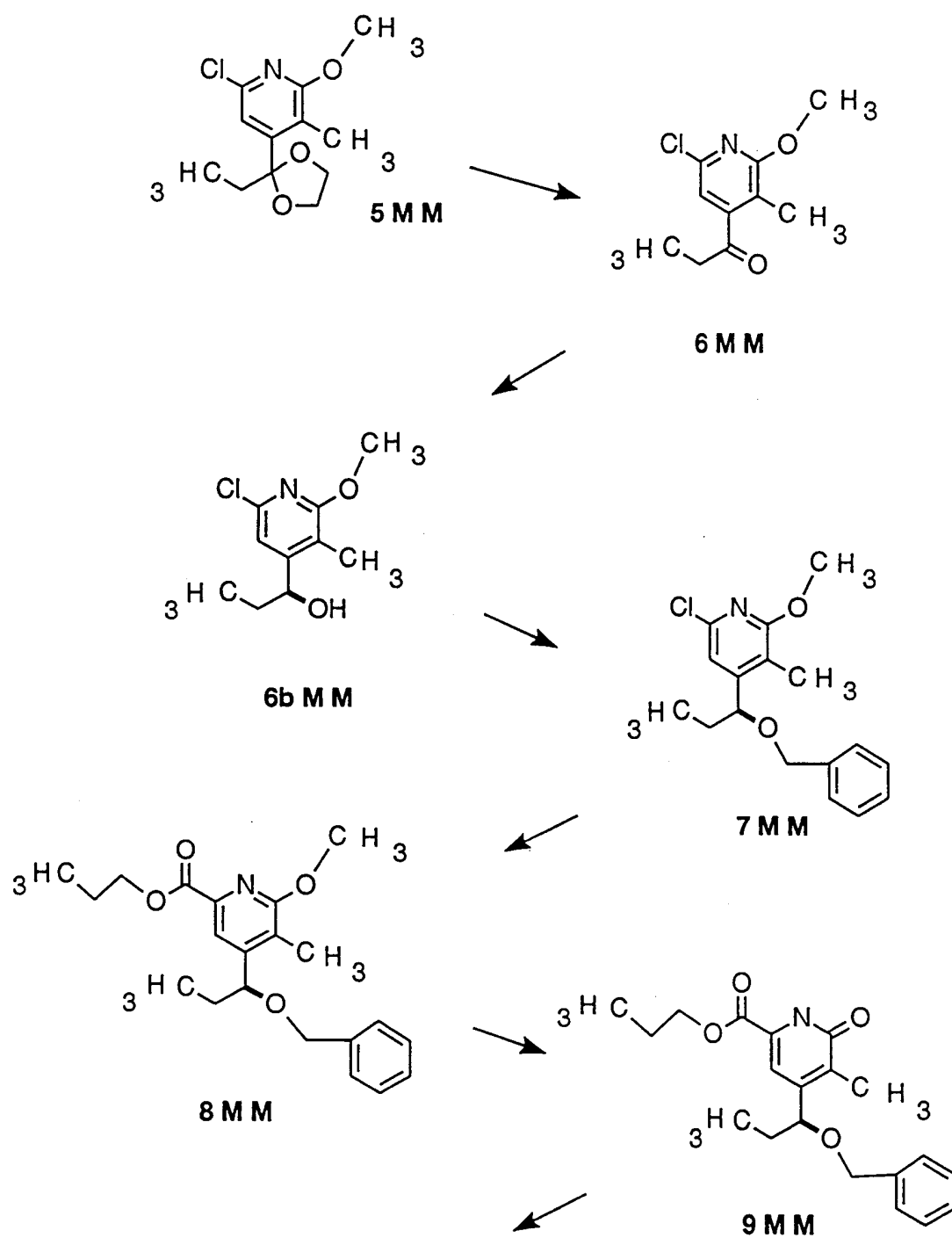
图表 M-G p.1



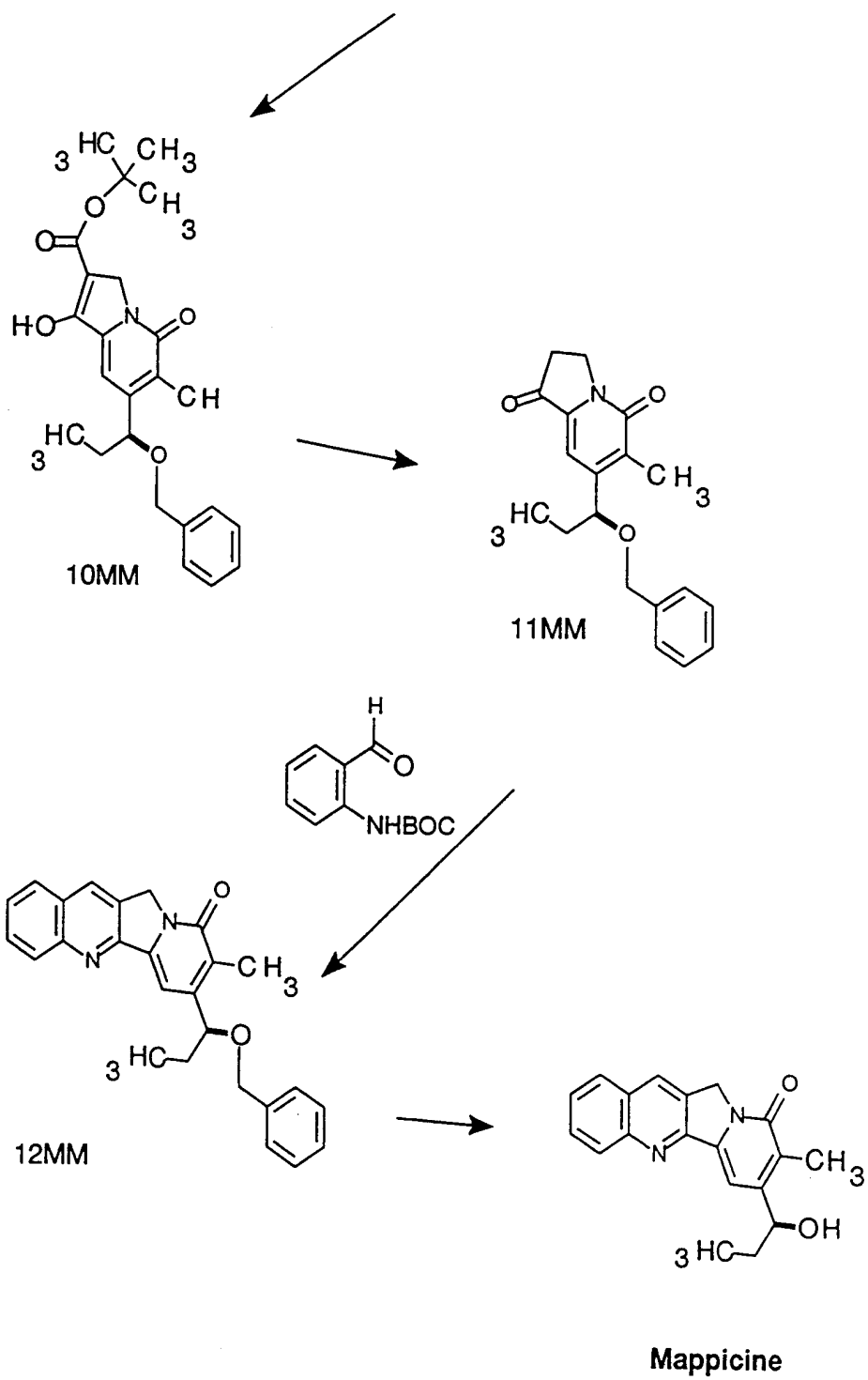
图表 M-G p.2



图表 M-M p.1



图表 M-M p.2



1. 本说明书中描述了如下标记的化合物, 所述化合物标记为 2G、3G、4G、5G、6G、6MG、6bMG、7GG、7GA、7MG、8GG、8GA、8GB、8MG、9GG、9GA、9MG、10G、10G(S)、10G(R)、10MG、11G、11G(S)、11G(R)、11MG、12GA-1、12GA-1(S)、12GA-1(R)、12GA-2、12GA-2(S)、12GA-2(R)、12GB-1、12GB-1(S)、12GB-1(R)、12GB-2、12GB-2(S)、12GB-2(R)、12G、12G(S)、12G(R)、12MG、13G、13G(S)、13G(R) 或 13MG,

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_2 是 H,

a) 任何非必须取代的烷基包括 C_1-8 烷基、烷芳基包括 C_1-6 烷基- C_6-C_{12} 芳基、 C_1-8 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基;

b) $-C(O)-R_3$, 或

c) $-C(R_7)_2-O-R_3$, 其中每个 R_7 是彼此独立的;

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_5 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基, 或者两个 R_5 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷, 或其取代的衍生物;

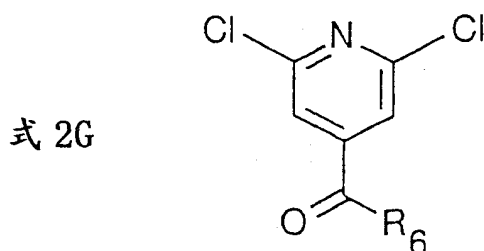
其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代芳基、烷芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基;

其中 R_7 独立地为 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代的烷芳基, 或者两个 R_7 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物;

其中 R_8 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括叔丁基、 C_3-10

环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基。

2. 第 1 项的化合物，由下列结构式表示，



其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

3. 第 2 项的化合物，

其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基包括苄基或取代的 C_1-C_6 烷基取代的 C_6 芳基。

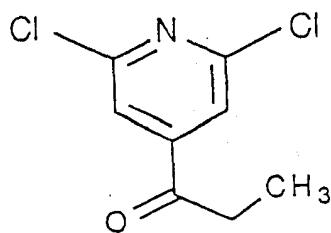
4. 第 3 项的化合物，

其中 R_6 是 C_1-4 烷基包括乙基或 C_6 芳基。

5. 第 4 项的化合物，

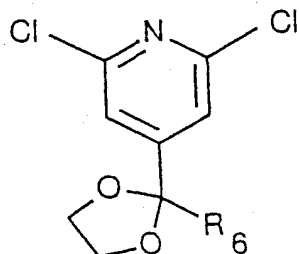
其中 R_6 是 C_1-2 烷基。

6. 第 5 项的化合物，由下列结构式表示，



2CPT

7. 第1项的化合物, 由下列结构式表示,



式 3G

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

8. 第7项的化合物,

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、取代的 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基或苄基。

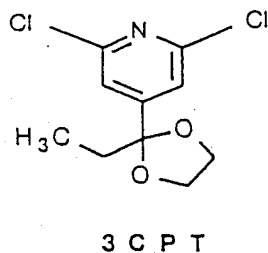
9. 第8项的化合物,

其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基包括乙基, 或 C_6 芳基。

10. 第9项的化合物,

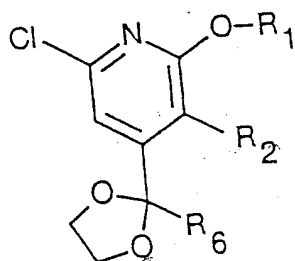
其中 R_6 是 C_1-3 烷基。

11. 第 10 项的化合物, 由下列式 4CPT 表示,



12. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,

式 4G 和 5G



其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_2 是 H,

a) 任何非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-6 烷基、烷芳基、 C_1-6 烷芳基、 C_1-6 烷基- C_6 芳基包括取代的苄基和未取代的苄基;

b) $-C(O)-R_3$, 或

c) $-C(R_7)_2-O-R_3$, 其中每个 R_7 是彼此独立的;

其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

13. 第 1 项的化合物,

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10

环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、或取代 C_6-C_{12} 芳基或苄基；

其中 R_2 是 H，任何非必须取代的烷基包括 C_1-8 烷基包括 C_1-6 烷基、 C_1-6 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基；

b) $-C(O)-R_3$ ，或

c) $-C(R_7)_2-O-R_3$ ，其中每个 R_7 是彼此独立的；并且其中 R_3 和 R_7 是任何非必须取代的烷基包括 C_1-6 烷基、 C_1-6 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基；或者

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、取代的 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基或苄基。

14. 第 13 项的化合物，

其中 R_1 是任何 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基；

其中 R_2 是 H、 C_1-3 烷基；或者

其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基包括乙基、或 C_6 芳基。

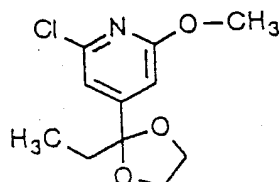
15. 第 13 项的化合物，

其中 R_1 是 C_1-3 烷基；

其中 R_2 是 H、甲基、乙基；或者

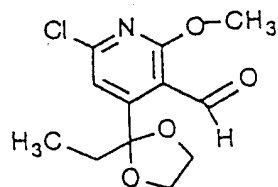
其中 R_6 是 C_1-3 烷基。

16. 第 13 项的化合物，由下列式 4CPT 表示，



4 C P T

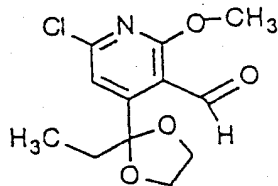
17. 第 13 项的化合物, 由下列式 5CPT 表示,



5a C P T

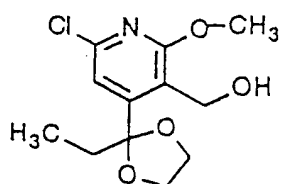
17a. 第 13 项的化合物的亚硫酸氢盐加成物, 由下列式 5aCPT 表示,

(亚硫酸氢盐加成物)



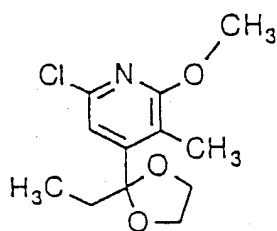
5a C P T

17b. 第 13 项的化合物, 由下列式 5CPT 表示,



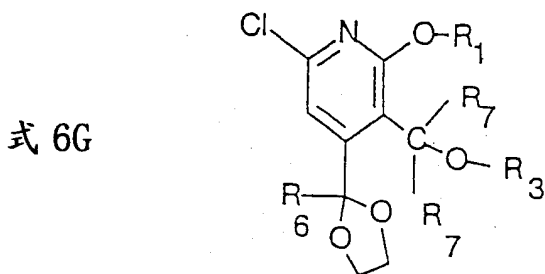
5 C P T

18. 第 13 项的化合物, 由下列式 5MM 表示,



5 MM

19. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,



其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_6 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基; 或者

其中 R_7 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代的烷芳基, 或者两个 R_7 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

20. 第 19 项的化合物,

其中 R_1 是任何 C_1-C_6 烷基;

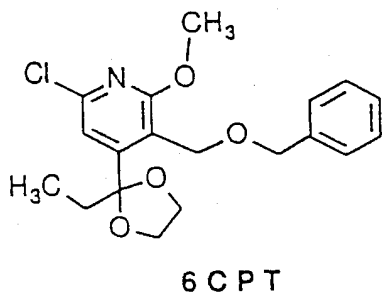
其中 R_7 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基;

其中 R_3 是 C_1-C_6 烷基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

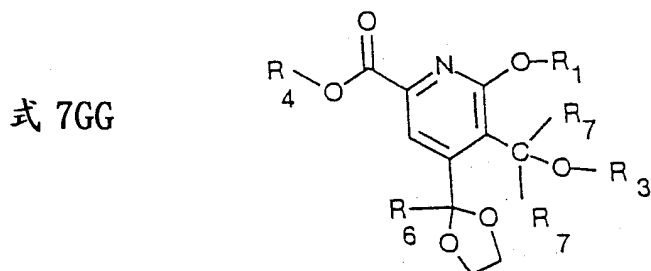
或者

其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基。

21. 第 20 项的化合物, 由下列式 6CPT 表示,



22. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,



其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_4 是任何 C_1-6 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基；或者

其中 R_7 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代的烷芳基，或者两个 R_7 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

23. 第 22 项的化合物，

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基；

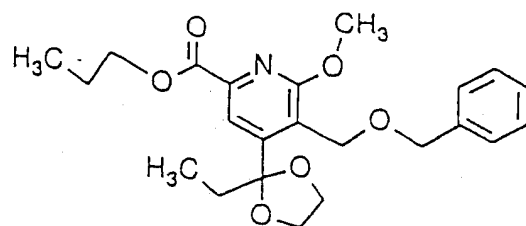
其中 R_3 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_4 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基；

其中 R_6 是 H、或 C_1-C_6 烷基；或者

其中 R_7 独立地为 H、或 C_1-C_6 烷基。

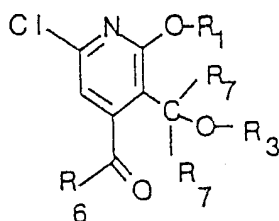
24. 第 23 项的化合物，由下列式 7CPTG 表示，



7CPTG

25. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,

式 7GA



其中 R₁ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R₃ 是 H、非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R₆ 是 C₁-C₆ 烷基包括乙基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基基 C₃-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基; 或者

其中 R₇ 独立地为 H、非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基、取代的烷芳基, 或者两个 R₇ 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

26. 第 22 项的化合物,

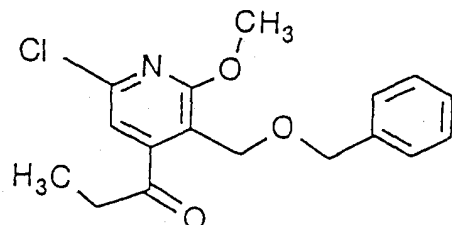
其中 R₁ 是任何非必须取代的 C₁-C₆ 烷基;

其中 R₃ 是 H、非必须取代的 C₁-C₆ 烷基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-4 烷基; 或者

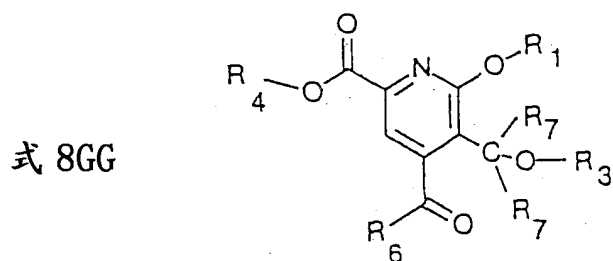
其中 R₇ 独立地为 H、或者非必须取代的 C₁-4 烷基。

27. 第 23 项的化合物, 由下列结构式表示,



7 C P T A

28. 下式所示的化合物,



其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_3 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基；

其中 R_7 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代的烷芳基，或者两个 R_7 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

29. 第 28 项的化合物，

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、芳基或取代芳基、或苄基；

其中 R_3 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基或取代的 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、取代的 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基或苄基；或者

其中 R_7 独立地为 H、非必须取代的 C_1-C_6 烷基。

30. 第 29 项的化合物，

其中 R_1 是任何 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基；

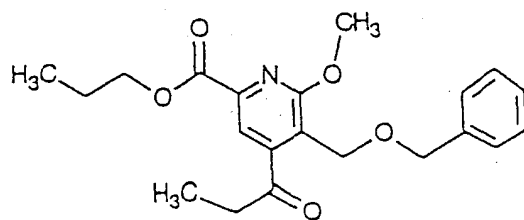
其中 R_3 是苄基或取代的苄基；

其中 R_4 是 H、 C_1-C_6 烷基；

其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基包括乙基、或 C_6-C_{12} 芳基；或者

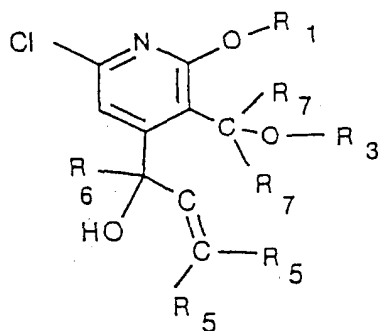
其中 R_7 为 H、 C_1-3 烷基。

31. 第 30 项的化合物，由下列结构式表示，



8CPTG

32. 第1项的化合物, 由下列结构式表示,



式 8GA

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_3 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_5 独立地为 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基, 或者两个 R_5 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷, 或其取代的衍生物;

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基;

其中 R_7 独立地为 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代的烷芳基, 或者两个 R_7 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

33. 第 32 项的化合物,

其中 R_1 是非必须取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 -6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基- C_3 -6 环烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_6 - C_{12} 芳基或取代 C_6 - C_{12} 芳基、或苄基;

其中 R_3 是非必须取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 -6 环烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_6 - C_{12} 芳基、取代 C_6 - C_{12} 芳基、和 C_1 -6 烷基- C_1 -6 芳基、或取代的 C_1 -6 烷基- C_1 -6 芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_6 是非必须取代的 C_1 - C_6 烷基包括乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1 - C_6 烷基- C_6 -芳基、取代的 C_1 - C_6 烷基- C_6 -芳基、或苄基。

34. 第 33 项的化合物,

其中 R_1 是非必须取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 -6 环烷基;

其中 R_3 是苄基或取代的苄基; 或者

其中 R_6 是非必须取代的 C_1 - C_6 烷基包括乙基、或 C_6 - C_{12} 芳基。

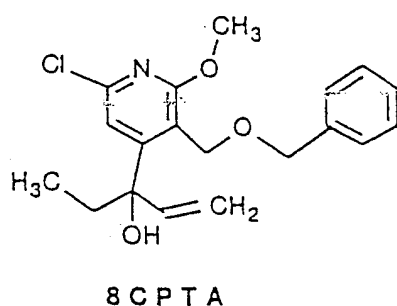
35. 第 34 项的化合物,

其中 R_1 是 C_1 -3 烷基;

其中 R_3 是苄基或取代的苄基; 或者

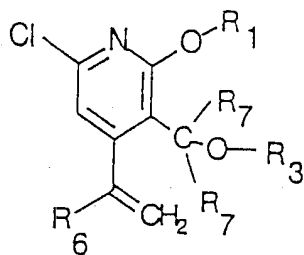
其中 R_6 是 C_1 -3 烷基包括乙基、或 C_6 - C_{12} 芳基。

36. 第 35 项的化合物, 由下列式 8CPTA 表示,



37. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,

式 8GB



其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_3 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基；或者

其中 R_7 独立地为 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代的烷芳基，或者两个 R_7 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

38. 第 37 项的化合物，

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基或取代 C_6-C_{12} 芳基、或苄基；

其中 R_3 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基或取代的 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基包括苄基和取代的苄基；或

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、取代的 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、或者苄基；或者

其中 R₇ 独立地为 H、非必须取代的 C₁-C₆ 烷基。

39. 第 38 项的化合物,

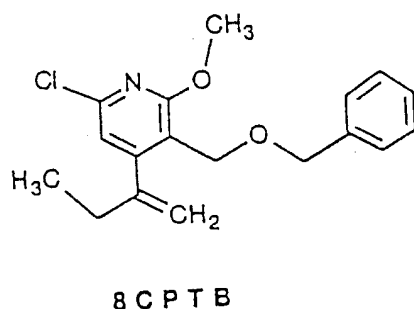
其中 R₁ 是任何 C₁-C₆ 烷基、C₃-6 环烷基;

其中 R₃ 是苄基或取代的苄基;

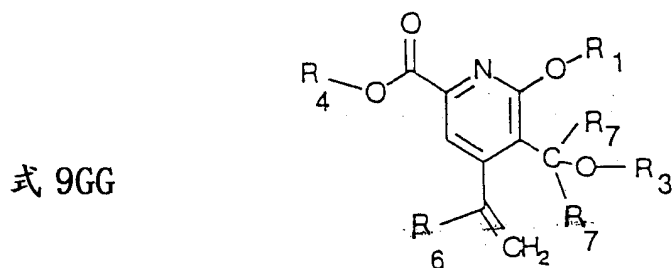
其中 R₆ 是 C₁-C₆ 烷基包括乙基、或 C₆-C₁₂ 芳基; 或者

其中 R₇ 是 H。

40. 第 39 项的化合物, 由下列式 8CPTB 表示,



41. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,



其中 R₁ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R₃ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R₄ 是 H、非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-6 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基包括乙基、C₆-C₁₂ 芳基、取代芳 C₁-C₆ 烷基 C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基；

其中 R₇ 独立地为 H、非必须取代的 C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基、取代的烷芳基，或者两个 R₇ 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

42. 第 41 项的化合物，

其中 R₁ 是任何非必须取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-6 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-6 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、或苄基；

其中 R₃ 是非必须取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-6 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、和 C₁-6 烷基-C₁-6 芳基、或取代的 C₁-6 烷基-C₁-6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R₄ 是 H、非必须取代的 C₁-C₆ 烷基、环烷基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基；

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-C₆ 烷基包括乙基、C₆ 芳基、取代的 C₆ 芳基、C₁-C₆ 烷基-C₆-芳基、取代的 C₁-C₆ 烷基-C₆-芳基、或苄基；

其中 R₇ 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基。

43. 第 42 项的化合物，

其中 R₁ 是任何 C₁-C₆ 烷基、C₃-6 环烷基；

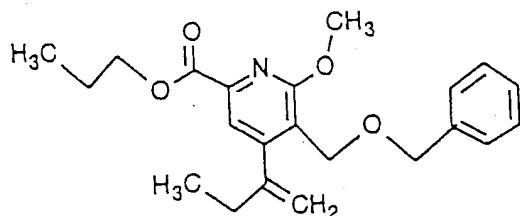
其中 R₃ 是苄基或取代的苄基；

其中 R₄ 是 H、C₁-C₆ 烷基；

其中 R₆ 是 C₁-C₆ 烷基包括乙基、或 C₆-C₁₂ 芳基；或者

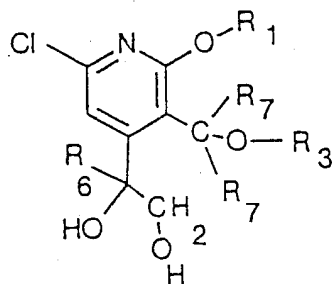
其中 R₇ 为 H。

44. 第 43 项的化合物, 由下列结构式表示,



9CPTG

45. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,



式 9GA

其中 R₁ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R₃ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基基包括乙基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基;

其中 R₇ 独立地为 H、非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基、取代的烷芳基，或者两个 R₇ 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

46. 第 45 项的化合物，

其中 R₁ 是非必须取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-6 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-6 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基或取代 C₆-C₁₂ 芳基、或苄基；

其中 R₃ 是非必须取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-6 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、和 C₁-6 烷基-C₁-6 芳基、或取代的 C₁-6 烷基-C₁-6 芳基包括苄基和取代的苄基；或者

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-C₆ 烷基包括乙基、C₆ 芳基、取代的 C₆ 芳基、C₁-C₆ 烷基-C₆-芳基、取代的 C₁-C₆ 烷基-C₆-芳基、或苄基。

47. 第 46 项的化合物，

其中 R₁ 是任何 C₁-C₆ 烷基、C₃-6 环烷基；

其中 R₃ 是苄基或取代的苄基；或者

其中 R₆ 是 C₁-C₆ 烷基包括乙基、或 C₆-C₁₂ 芳基。

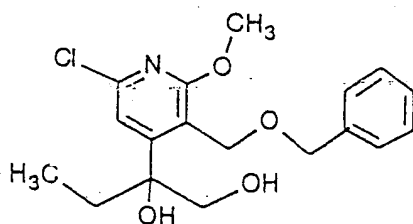
48. 第 47 项的化合物，

其中 R₁ 是 C₁-3 烷基；

其中 R₃ 是苄基或取代的苄基；或者

其中 R₆ 是 C₁-3 烷基。

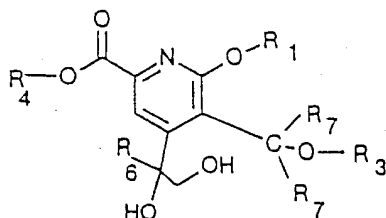
49. 第 48 项的化合物，由下列式 9CPTA 表示，



9CPTA

50. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,

式 10G



其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_3 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-6 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基;

其中 R_7 独立地为 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代的烷芳基, 或者两个 R_7 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

51. 第 50 项的化合物,

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、或取代 C_6-C_{12} 芳基、或苄基;

其中 R_3 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、和 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基、或取代的 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-6 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-6 环烷基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_3 烷基 C_6 芳基或取代的 C_3 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、取代的 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、或苄基；或者

其中 R_7 独立地为 H、非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基，或者两个 R_7 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

52. 第 51 项的化合物，

其中 R_1 是任何 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基；

其中 R_3 是苄基或取代的苄基；

其中 R_4 是任何 C_1-4 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-6 环烷基；
或者

其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基包括乙基、或 C_6-C_{12} 芳基；或者

其中 R_7 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基，或者两个 R_7 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

53. 第 52 项的化合物，

其中 R_1 是 C_1-3 烷基；

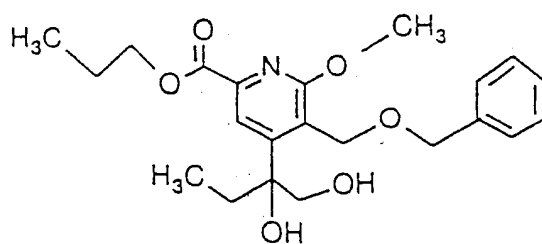
其中 R_3 是苄基或取代的苄基；

其中 R_4 是任何 C_1-4 烷基；

其中 R_6 是 C_1-3 烷基；或

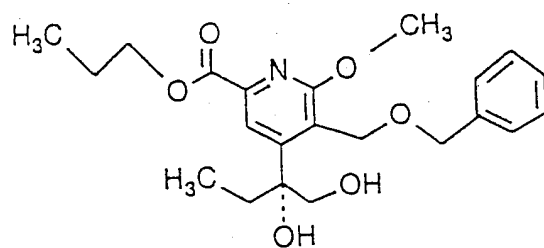
其中 R_7 是 H。

54. 第 53 项的化合物，由下列式 10CPT 表示，



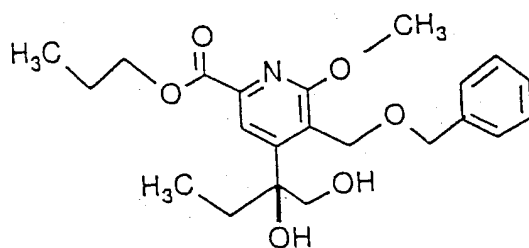
10 CPT

55. 第 54 项的化合物, 由下列式 10CPT(R) 表示,



10 CPT(R)

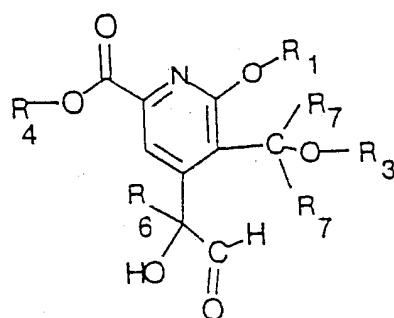
56. 第 55 项的化合物, 由下列式 10CPT(S) 表示,



10 CPT(S)

57. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,

式 11G



其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_3 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_1-C_6 烷基、包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基；

其中 R_7 独立地为 H、非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代的烷芳基，或者两个 R_7 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

58. 第 57 项的化合物，

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、或取代 C_6-C_{12} 芳基、或苄基；

其中 R_3 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、和 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基、或取代的 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-6 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、

C_1-C_6 烷基- C_3-6 环烷基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_3 烷基 C_6 芳基或取代的 C_3 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、取代的 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、或苄基；或者

其中 R_7 独立地为 H、或 C_1-C_6 烷基。

59. 第 58 项的化合物，

其中 R_1 是 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基；

其中 R_3 是苄基或取代的苄基；

其中 R_4 是 H、 C_1-4 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-6 环烷基；

其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基；或者

其中 R_7 独立地为 H。

60. 第 59 项的化合物，

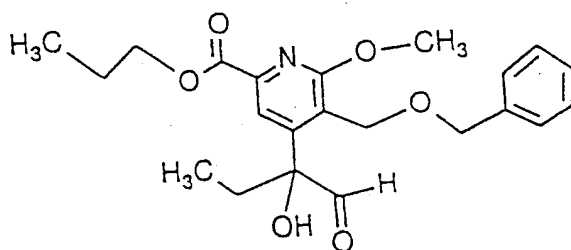
其中 R_1 是 C_1-3 烷基；

其中 R_3 是苄基或取代的苄基；

其中 R_4 是 C_1-4 烷基；

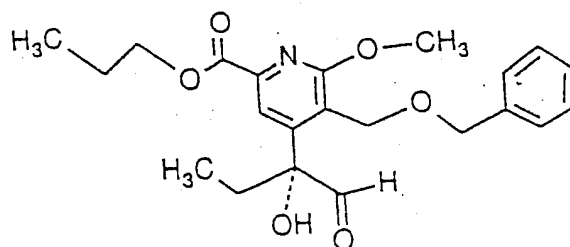
其中 R_6 是乙基。

61. 第 60 项的化合物，由下列式 11CPT 表示，



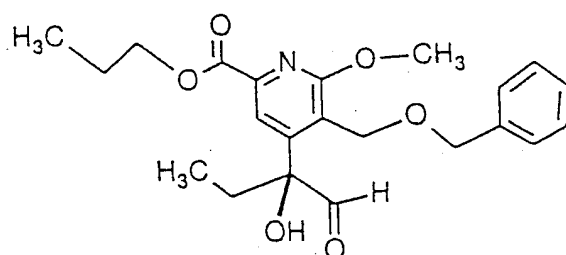
11 CPT

62. 第 61 项的化合物, 由下列式 11CPT(R) 表示,



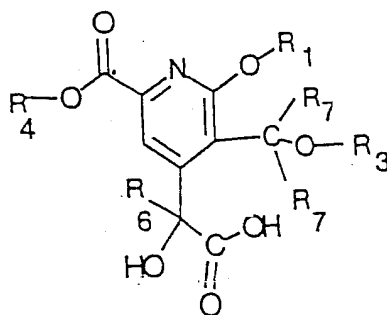
11 CPT(R)

63. 第 62 项的化合物, 由下列式 11CPT(S) 表示,



11 CPT(S)

64. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,



式 12GA-1

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_3 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基， C_1-C_6 烷基，包括苄基和取代的苄基；

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基， C_1-C_6 烷基，包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_1-C_6 烷基基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基；

其中 R_7 独立地为 H、非必须取代的 C_1-8 烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代的烷芳基，或者两个 R_7 基团可以结合在一起形成环戊烷或环己烷或其取代的衍生物。

65. 第 64 项的化合物，

其中 R_1 是任何非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、或取代 C_6-C_{12} 芳基、或苄基；

其中 R_3 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、和 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基、或取代的 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-4 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_1-C_6 烷基 C_3-6 环烷基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、取代的 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、或苄基；或者

其中 R_7 独立地为 H、或非必须取代的 C_1-6 烷基。

66. 第 65 项的化合物，

其中 R_1 是任何 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基；

其中 R_3 是苄基或取代的苄基；

其中 R_4 是 H、 C_1-4 烷基；

其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基包括乙基、或 C_6-C_{12} 芳基；或者

其中 R_7 独立地为 H、 C_1-3 烷基。

67. 第 66 项的化合物，

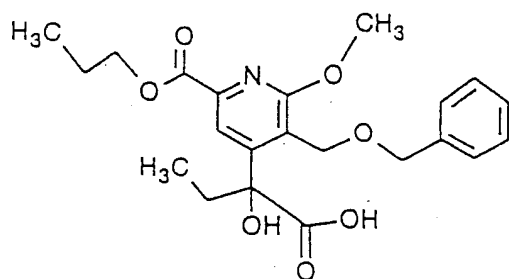
其中 R_1 是 C_1-3 烷基；

其中 R_3 是苄基或取代的苄基；或者

其中 R_6 是 C_1-3 烷基；或

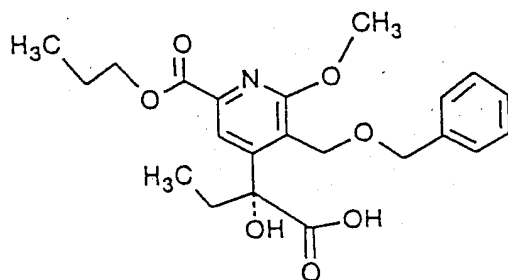
其中 R_7 是 H。

68. 第 67 项的化合物，由下列式 12CPTA-1 表示，



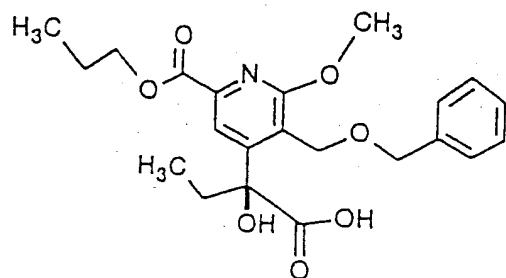
12 CPT A-1

69. 第 68 项的化合物，由下列式 12CPTA-1 (R) 表示，



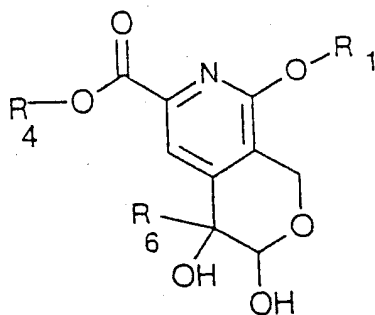
12 CPT A-1 (R)

70. 第 69 项的化合物, 由下列式 12CPTA-1(S) 表示,



12 C P T A-1 (S)

71. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,



12GB-1

其中 R₁ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R₄ 是 H、非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基包括乙基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

72. 第 71 项的化合物,

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、或取代 C_6-C_{12} 芳基、或苄基;

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基或取代的 C_6-C_{12} 芳基、或苄基;

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、取代的 C_1-C_6 烷基- C_6 -芳基、或苄基。

73. 第 72 项的化合物,

其中 R_1 是 C_1-4 烷基、 C_3-6 环烷基;

其中 R_4 是 $C_1-4C_1-C_6$ 烷基、 C_3-6 环烷基; 或者

其中 R_6 是 C_1-4 烷基包括乙基、或 C_6-C_{12} 芳基。

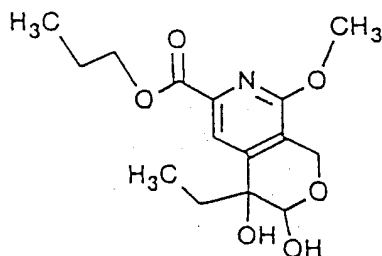
74. 第 73 项的化合物,

其中 R_1 是 C_1-3 烷基;

其中 R_4 是 C_1-3 烷基; 或者

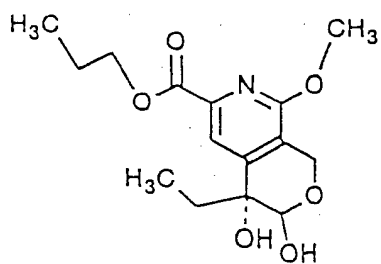
其中 R_6 是 C_1-3 烷基。

75. 第 74 项的化合物, 由下列式 12CPTB-1 表示,



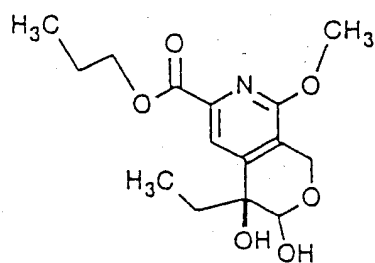
12 C P T B-1

76. 第 75 项的化合物, 由下列式 12CPTB-1(R) 表示,



12 CPT B-1 (R)

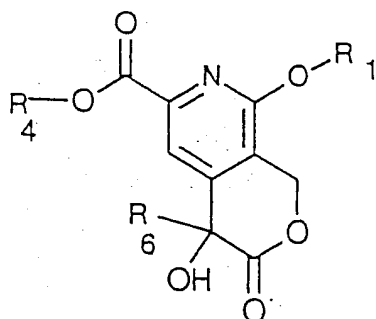
77. 第 76 项的化合物, 由下列式 12CPTB-1 (S) 表示,



12 CPT B-1 (S)

78. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,

式 12GA-2 或
式 12GB-2



其中 R_1 是非必须取代的 C_1 -8 烷基包括 C_1 - C_6 烷基、 C_3 -10 环烷基、 C_1 - C_6

烷基-C₃₋₁₀环烷基、C₂₋₈链烯基、C₆₋₁₂芳基、取代C₆₋₁₂芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R₄ 是 H、非必须取代的 C₁₋₈ 烷基包括非必须取代的 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₆₋₁₂ 芳基、取代 C₆₋₁₂ 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁₋₈ 烷基包括 C₁₋₆ 烷基包括乙基、C₆₋₁₂ 芳基、取代 C₆₋₁₂ 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

79. 第 78 项的化合物，

其中 R₁ 是任何 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₆₋₁₂ 芳基、或取代 C₆₋₁₂ 芳基、或苄基；

其中 R₄ 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₆₋₁₂ 芳基、取代 C₆₋₁₂ 芳基、和 C₁₋₆ 烷基-C₁₋₆ 芳基、或取代的 C₁₋₆ 烷基-C₁₋₆ 芳基包括苄基和取代的苄基；或者

其中 R₆ 是 C₁₋₆ 烷基包括乙基、C₆ 芳基、取代的 C₆ 芳基、C₁₋₆ 烷基-C₆-芳基、取代的 C₁₋₆ 烷基-C₆-芳基、或苄基。

80. 第 79 项的化合物，

其中 R₁ 是 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基；

其中 R₄ 是 H、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基；或者

其中 R₆ 是 C₁₋₄ 烷基包括乙基、或 C₆₋₁₂ 芳基。

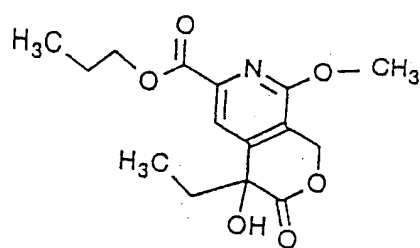
81. 第 80 项的化合物，

其中 R₁ 是 C₁₋₃ 烷基；

其中 R₃ 是苄基或取代的苄基；

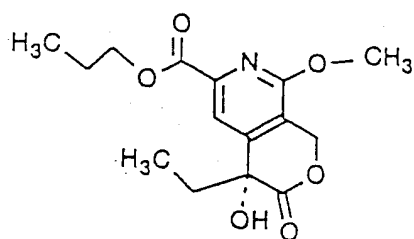
其中 R₆ 是 C₁₋₃ 烷基。

82. 第 81 项的化合物，由下列式 12CPTA-2 或 12CPTB-2 表示，



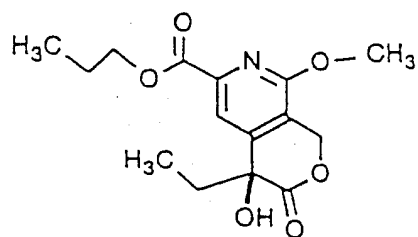
12 CPTA-2

83. 第 82 项的化合物, 由下列式 12CPTA-2 (R) 或 12CPTB-2 (R) 表示,



12 CPTA-2(R)

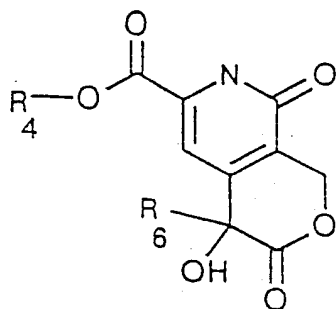
84. 第 83 项的化合物, 由下列式 12CPTA-2 (S) 或 12CPTB-2 表示,



12 CPTA-2(s)

85. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,

式 12G



其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

86. 第 85 项的化合物，

其中 R_3 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、和 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基、或取代的 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-6 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、和 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基、或取代的 C_1-6 烷基- C_1-6 芳基包括苄基和取代的苄基；或者

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、取代的 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或苄基。

87. 第 86 项的化合物，

其中 R_1 是 C_1-4 烷基、 C_3-6 环烷基；

其中 R_4 是 C_1-4 烷基、 C_3-6 环烷基；或者

其中 R_6 是 C_1-4 烷基包括乙基、或 C_6-C_{12} 芳基。

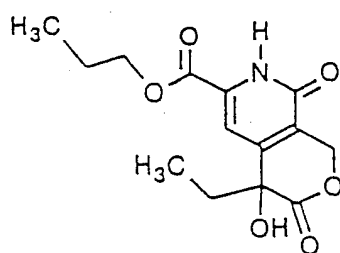
88. 第 87 项的化合物，

其中 R_1 是 C_1-3 烷基；

其中 R_4 是 C_1-3 烷基；或者

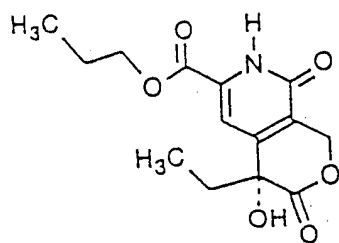
其中 R₆ 是 C₁₋₃ 烷基。

89. 第 88 项的化合物, 由下列式 12CPT 表示,



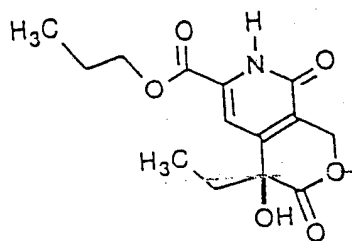
12 C P T

90. 第 89 项的化合物, 由下列式 12CPT(R) 表示,



12 C P T (R)

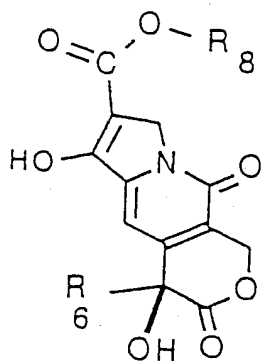
91. 第 90 项的化合物, 由下列式 12CPT(S) 表示,



12 C P T (S)

92. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,

式 13G



13 G

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-6 烷基包括乙基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基; 或者

其中 R₈ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-6 烷基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基; 或其取代的衍生物。

93. 第 92 项的化合物,

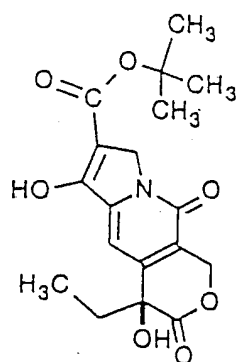
其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-C₆ 烷基包括乙基、C₆ 芳基、取代的 C₆ 芳基、C₁-C₆ 烷基-C₆-芳基、取代的 C₁-C₆ 烷基-C₆-芳基、或苄基; 或者

其中 R₈ 是非必须取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-6 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、和 C₁-6 烷基-C₁-6 芳基、或者取代的 C₁-6 烷基-C₁-6 芳基包括苄基和取代的苄基。

94. 第 93 项的化合物，
其中 R₆ 是 C₁-C₆ 烷基包括乙基、或 1-6 芳基；或者
其中 R₈ 是 C₁-C₆ 烷基包括乙基，或者 C₁-6 芳基。

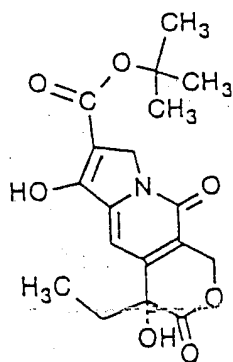
95. 第 94 项的化合物，
其中 R₆ 是丁基；或
其中 R₈ 是 C₁-C₆ 烷基包括乙基，或 C₁-6 芳基。

96. 第 95 项的化合物，由下列式 13CPT 表示，



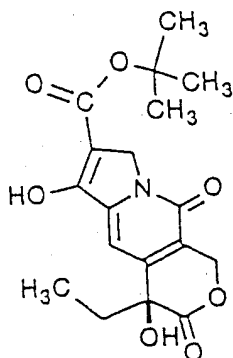
13 CPT

97. 第 96 项的化合物，由下列式 13CPT(R) 表示，



13 CPT(R)

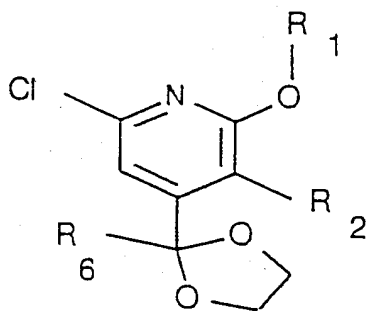
98. 第 97 项的化合物, 由下列式 13CPT(S) 表示,



98a. 第 92 - 98 项中化合物的甲苯溶剂化物。

99. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,

式 5MG



其中 R₁ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-6 烷基、C₁-C₆ 烷基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基 - C₃-10 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R₂ 是 H, 非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-6 烷基、烷芳基包括 C₁-6

烷基-芳基、 C_1-6 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

100. 第 99 项的化合物，

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_2 是 H、非必须取代的 C_1-C_6 烷基；或者

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代的烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

101. 第 100 项的化合物，

其中 R_1 是任何 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、烷芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_2 是 C_1-6 烷基；或者

其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基、取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代苄基。

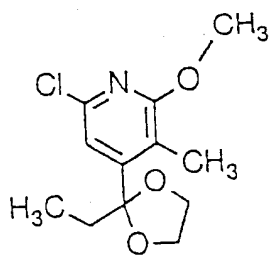
102. 第 101 项的化合物，

其中 R_1 是 C_1-3 烷基；

其中 R_2 是 C_1-3 烷基；或者

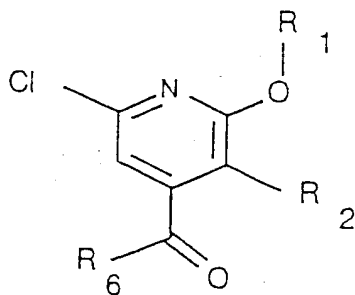
其中 R_6 是 C_1-3 烷基包括乙基。

103. 第 102 项的化合物，由下列式 5MM 表示，



5MM

104. 第1项的化合物, 由下列结构式表示,



式 6MG

其中 R₁ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R₂ 是 H、非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-6 烷基、烷芳基包括 C₁-6 烷基-芳基、C₁-6 烷基-C₆ 芳基、取代的苄基和未取代的苄基;

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基包括乙基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基、取代烷芳基、苄基、取代苄基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

105. 第 104 项的化合物,

其中 R₁ 是非必须取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_2 是非必须取代的烷基包括 C_1-6 烷基、苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代的 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代的烷芳基、苄基、取代的苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 -环烷基、杂芳基或取代的杂芳基。

106. 第 105 项的化合物，

其中 R_1 是任何 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、或取代的烷芳基包括苄基或取代的苄基；

其中 R_2 是 C_1-4 烷基；

其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基、取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基、苄基、取代的苄基。

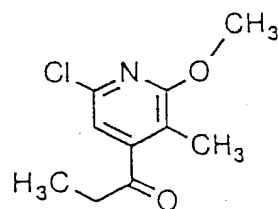
107. 第 106 项的化合物，

其中 R_1 是 C_1-3 烷基；

其中 R_2 是 C_1-3 烷基；或者

其中 R_6 是 C_1-3 烷基包括乙基。

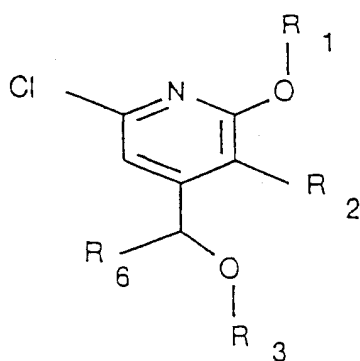
108. 第 107 项的化合物，由下列式 6MM 表示，



6MM

109. 第 1 项的化合物，由下列结构式表示，

式 7MG



其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_2 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-6 烷基、烷芳基包括 C_1-6 烷基-芳基、 C_1-6 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基；

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

110. 第 109 项的化合物，

其中 R_1 是任何 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代苄基；

其中 R_2 是 H、 C_1-6 烷基、 C_1-6 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基；

其中 R_3 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是任何 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取

代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代苄基。

111. 第 110 项的化合物,

其中 R_1 是任何 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基;

其中 R_2 是 C_1-4 烷基;

其中 R_3 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基;

其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基、取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基、苄基、取代的苄基。

112. 第 111 项的化合物,

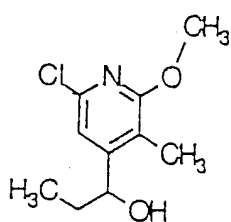
其中 R_1 是 C_1-3 烷基;

其中 R_2 是 C_1-3 烷基;

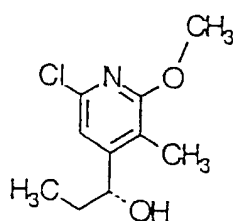
其中 R_3 是 H; 或者

其中 R_6 是 C_1-3 烷基包括乙基。

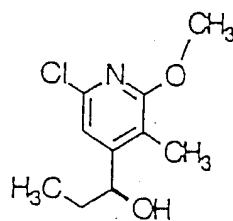
113. 第 112 项的化合物, 由下列式 6bMM 表示,



6b M M

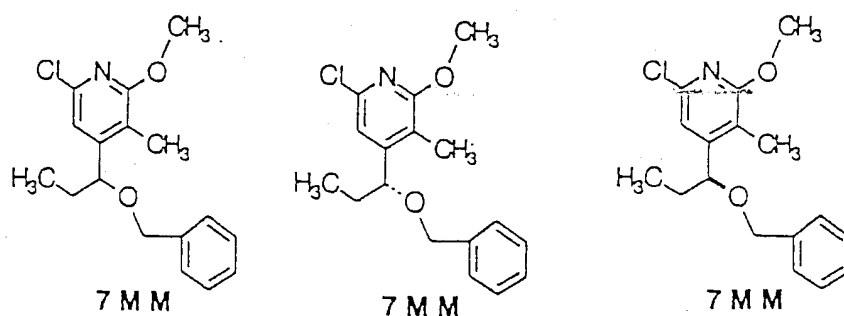


6b M M



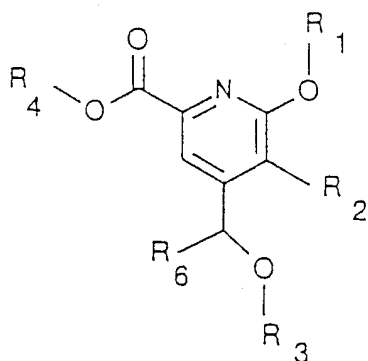
6b M M

114. 第 111 项的化合物, 由下列式 7MM 表示,



115. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,

式 8MG



其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_2 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-6 烷基、烷芳基包括 C_1-6 烷基-芳基、 C_1-6 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基;

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基、苄基、取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

116. 第 115 项的化合物,

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-6 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代苄基;

其中 R_2 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-6 烷基、 C_1-6 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基;

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代苄基。

117. 第 116 项的化合物,

其中 R_1 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基;

其中 R_2 是 H、 C_1-6 烷基、取代的苄基和未取代的苄基;

其中 R_3 是 H、任何非必须取代的 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基;

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基基、乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基、取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基、苄基、取代的苄基。

118. 第 117 项的化合物,

其中 R_1 是 C_{1-3} 烷基；

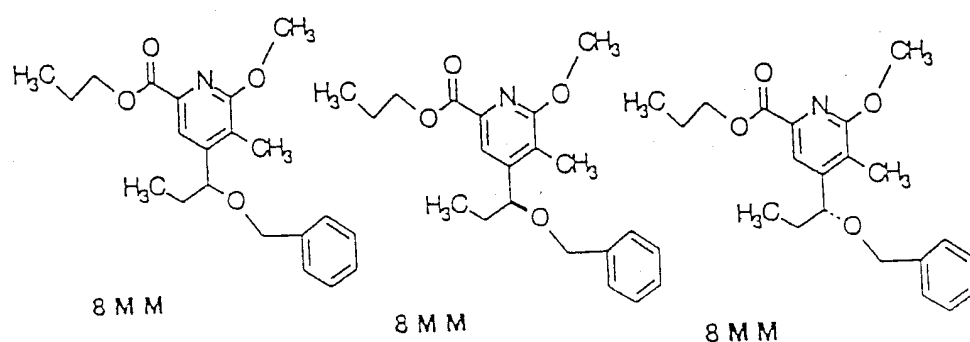
其中 R_2 是 C_{1-3} 烷基；

其中 R_3 是 H、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基；或者

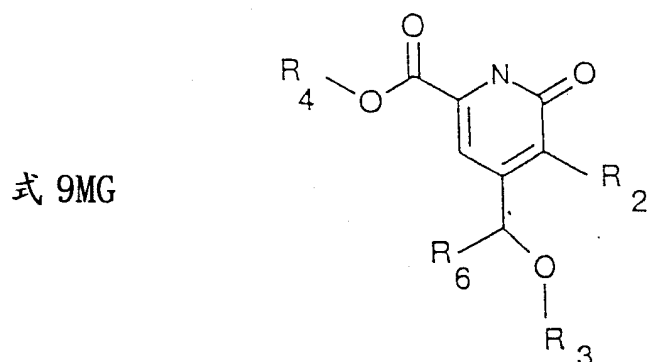
其中 R_4 是 C_{1-3} 烷基；或者

其中 R_6 是 C_{1-3} 烷基包括乙基。

119. 第 118 项的化合物，由下列式 8MM 表示，



120. 第 1 项的化合物，由下列结构式表示，



其中 R_2 是 H、非必须取代的 C_{1-8} 烷基包括 C_{1-6} 烷基、烷芳基包括 C_{1-8} 烷基-芳基、 C_{1-8} 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基；

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_{1-8} 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8

链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

121. 第 120 项的化合物，

其中 R_2 是 H、非必须取代的 C_1-6 烷基、 C_1-6 烷基- C_6 芳基包括取代的苄基和未取代的苄基；

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代苄基。

122. 第 121 项的化合物，

其中 R_2 是 H、非必须取代的 C_1-4 烷基；

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_4 是 H、非必须取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基、取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基、苄基、取代的苄基。

123. 第 122 项的化合物,

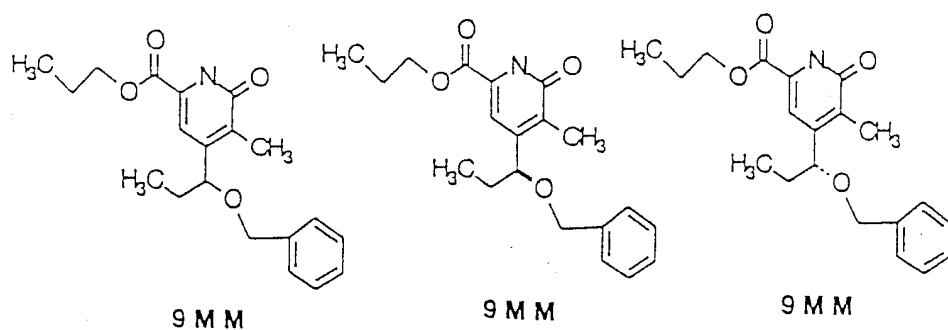
其中 R_2 是 H 或 C_1-3 烷基;

其中 R_3 是 H、任何 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基; 或者

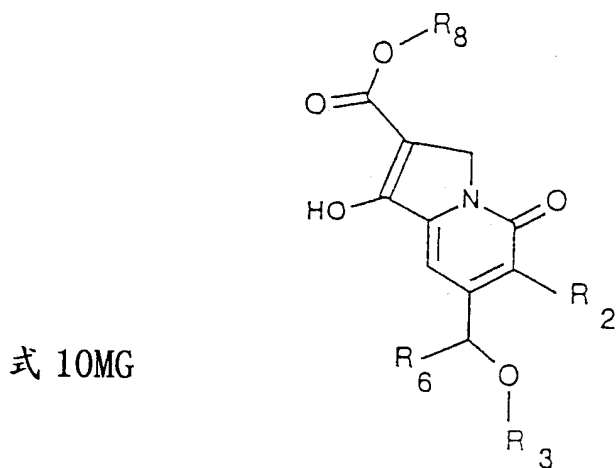
其中 R_4 是 H 或 C_1-3 烷基; 或者

其中 R_6 是 C_1-3 烷基包括乙基。

124. 第 123 项的化合物, 由下列式 9MM 表示,



125. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,



其中 R₂ 是 H、非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-6 烷基、烷芳基包括 C₁-6 烷基-芳基、C₁-6 烷基-C₆ 芳基、取代的苄基和未取代的苄基；

其中 R₃ 是 H、非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基包括乙基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基、取代烷芳基、苄基、取代苄基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基 C₃-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基；

其中 R₈ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基包括叔丁基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、C₂-C₈ 链烯基 C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基。

126. 第 125 项的化合物，

其中 R₂ 是非必须取代的 C₁-6 烷基、C₁-6 烷基-C₆ 芳基、包括取代的苄基和未取代的苄基；

其中 R₃ 是 H、非必须取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-7 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-7 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆ 芳基、取代的 C₆ 芳基、C₁-C₆ 烷基-C₆ 芳基、或取代的 C₁-C₆ 烷基 C₆ 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-C₆ 烷基包括乙基、C₃-7 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-7 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆ 芳基、取代的 C₆ 芳基、C₁-C₆ 烷基-C₆ 芳基、或取代的 C₁-C₆ 烷基 C₆ 芳基包括苄基和取代苄基；或者

其中 R₈ 是非必须取代的 C₁-C₆ 烷基包括叔丁基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基。

127. 第 126 项的化合物，

其中 R₂ 是 H、或 C₁-4 烷基；

其中 R₃ 是 H、C₁-C₆ 烷基-C₃-7 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆ 芳基、取代的 C₆ 芳基、C₁-C₆ 烷基-C₆ 芳基、或取代的 C₁-C₆ 烷基 C₆ 芳基包括苄基和取代

的苄基；

其中 R_6 是 C_1 - C_6 烷基、乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1 - C_6 烷基 C_6 芳基、取代的 C_1 - C_6 烷基 C_6 芳基、苄基、取代的苄基；或者

其中 R_8 是任何 C_1 - C_6 烷基包括叔丁基、 C_3 -10 环烷基、 C_1 - C_6 烷基- C_3 -10 环烷基。

128. 第 127 项的化合物，

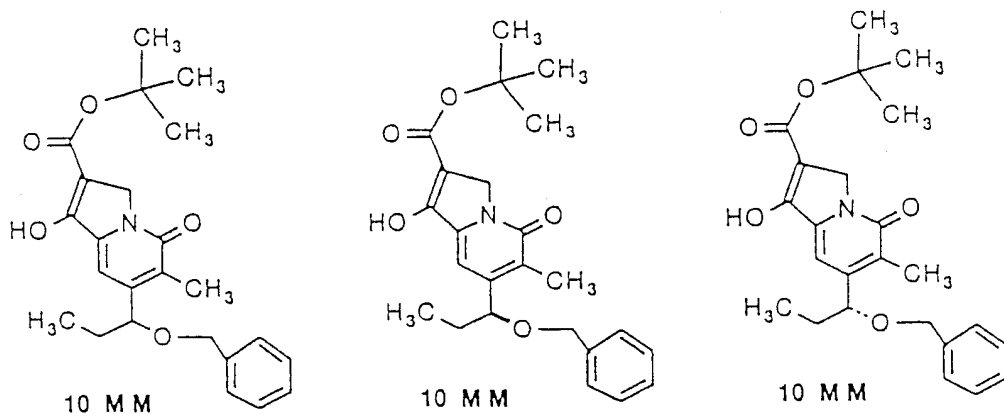
其中 R_2 是 C_1 -3 烷基；

其中 R_3 是 H、 C_1 - C_6 烷基- C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1 - C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1 - C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基；

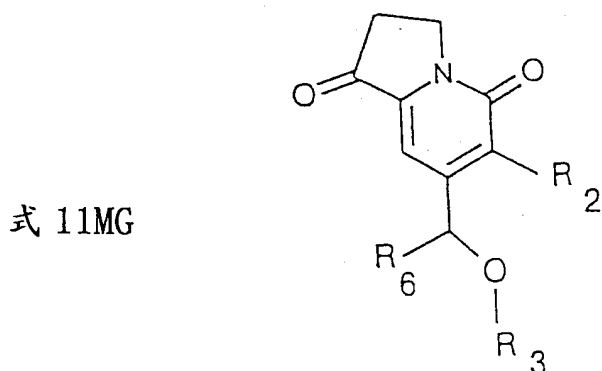
其中 R_6 是 C_1 -3 烷基包括乙基；或者

其中 R_8 是任何 C_1 - C_6 烷基包括叔丁基。

129. 第 128 项的化合物，由下列式 10MM 表示，



130. 第 1 项的化合物，由下列结构式表示，



其中 R₂ 是 H、非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-6 烷基、烷芳基包括 C₁-6 烷基-芳基、C₁-6 烷基-C₆ 芳基、取代的苄基和未取代的苄基；

其中 R₃ 是 H、非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-6 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基和烷芳基或取代的烷芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基包括乙基、C₆-C₁₂ 芳基、取代 C₆-C₁₂ 芳基、烷芳基、取代烷芳基包括苄基和取代苄基、C₃-10 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

131. 第 130 项的化合物，

其中 R₂ 是 H、非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-6 烷基、C₁-6 烷基-C₆ 芳基包括取代的苄基和未取代的苄基；

其中 R₃ 是 H、非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基、C₃-7 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-7 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆ 芳基、取代的 C₆ 芳基、C₁-C₆ 烷基-C₆ 芳基、或取代的 C₁-C₆ 烷基 C₆ 芳基包括苄基和取代的苄基；

其中 R₆ 是非必须取代的 C₁-8 烷基包括 C₁-C₆ 烷基包括乙基、C₃-7 环烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-7 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆ 芳基、取代的 C₆ 芳基、C₁-C₆ 烷基-C₆ 芳基、或取代的 C₁-C₆ 烷基 C₆ 芳基包括苄基和取代苄基。

132. 第 131 项的化合物，

其中 R₂ 是 C₁-4 烷基；

其中 R₃ 是 H、非必须取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-C₃-7 环烷基、C₃-7 环烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₆ 芳基、取代的 C₆ 芳基、C₁-C₆ 烷基-C₆ 芳基、或取代的 C₁-C₆ 烷基 C₆ 芳基包括苄基和取代的苄基；或者

其中 R₆ 是 C₁-C₆ 烷基、乙基、C₆ 芳基、取代的 C₆ 芳基、C₁-C₆ 烷基 C₆ 芳基、取代的 C₁-C₆ 烷基 C₆ 芳基、苄基、取代的苄基。

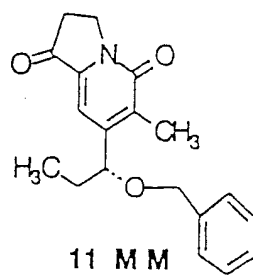
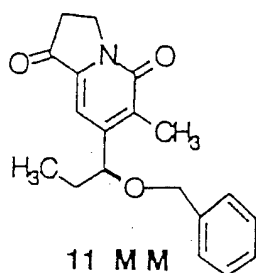
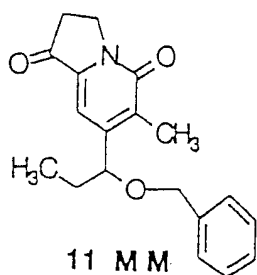
133. 第 132 项的化合物,

其中 R_2 是 C_1-3 烷基;

其中 R_3 是苄基和取代的苄基;

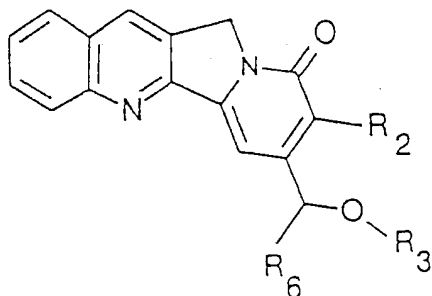
其中 R_6 是 C_1-3 烷基包括乙基。

134. 第 133 项的化合物, 由下列式 11MM 表示,



135. 第 1 项的化合物, 由下列结构式表示,

式 12MG



其中 R_2 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-6 烷基、烷芳基包括 C_1-6 烷芳基、 C_1-6 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基;

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-6 烷基、环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基和烷芳基或取代的烷芳基、苄基、取代的苄基; 或者

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-8 烷基包括 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_6-C_{12} 芳基、取代 C_6-C_{12} 芳基、烷芳基、取代烷芳基、苄基、取代苄基、 C_3-10 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-10 环烷基、杂芳基或取代杂芳基。

136. 第 135 项的化合物,

其中 R_2 是 H 或非必须取代的 C_1-6 烷基、 C_1-6 烷基- C_6 芳基、取代的苄基和未取代的苄基;

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_1-6 烷基包括 C_1-C_6 烷基、环烷基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、和 C_1-6 烷基 C_6 芳基、或取代的 C_1-6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代的苄基; 或者

其中 R_6 是任何 C_1-C_6 烷基包括乙基、 C_3-7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-7 环烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基- C_6 芳基、或取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基包括苄基和取代苄基。

137. 第 136 项的化合物,

其中 R_2 是 H、 C_1-6 烷基;

其中 R_3 是 H、非必须取代的 C_1-6 烷基、 C_1-6 烷基- C_6 芳基包括苄基和取代的苄基; 或者

其中 R_6 是非必须取代的 C_1-C_6 烷基、乙基、 C_6 芳基、取代的 C_6 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基、取代的 C_1-C_6 烷基 C_6 芳基、苄基、取代的苄基。

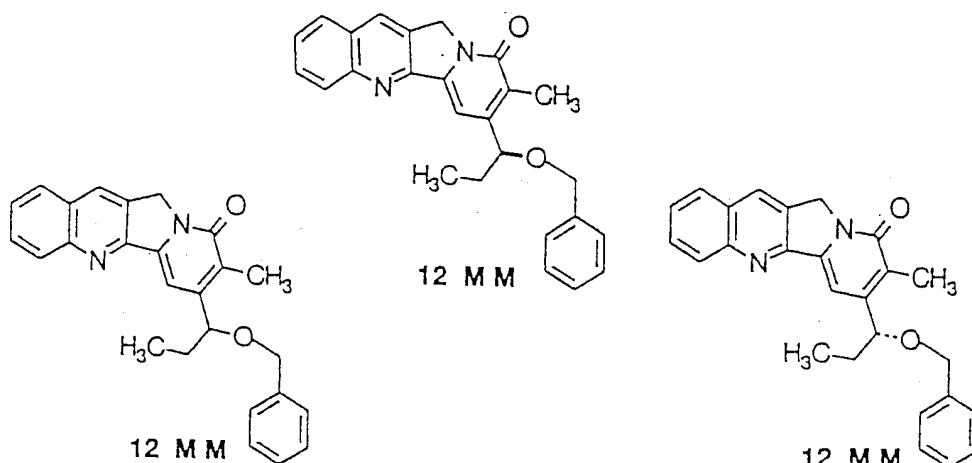
138. 第 137 项的化合物,

其中 R_2 是 C_1-3 烷基;

其中 R_3 是取代的苄基和未取代的苄基;

其中 R_6 是 C_1-3 烷基包括乙基。

139. 第 138 项的化合物, 由下列式 12MM 表示,



140. 第2项所述式2G化合物的制备方法, 包括或者1) 将2,6-二氯异烟酸与亲核试剂即或是格氏试剂或是烷基锂以及醚溶剂混合, 然后使反应产物与稀酸接触, 或者2) 将2,6-二氯异烟酸转化为酰氯, 然后转化为Weinreb酰胺, 然后与亲核试剂即或是格氏试剂或是烷基锂以及醚溶剂混合, 之后使反应产物与稀酸接触。

141. 第140项的方法, 其中反应物保持在约-30℃至约+10℃。

142. 第141项的方法, 其中所产生的化合物描述于第6项中, 参见式2CPT。

143. 第140项的方法, 用于制备第7项的式3G化合物, 由第140项的产物式2G开始并将该产物在三甲基氯硅烷存在下与醇或二元醇混合。

144. 第143项的方法, 其中醇或二元醇是乙二醇。

145. 第143项的方法, 其中所制备的化合物如第11项中所述, 为式3CPT。

146. 第143项的方法, 其中醇或二元醇是乙二醇, 温度保持在约0℃至约+60℃。

147. 第 143 项的化合物, 用于制备第 12 项的化合物, 见式 4G, 由第 143 项的产物式 3G 开始, 并将该产物在溶剂中与醇钠或醇钾混合。

148. 第 147 项的化合物, 其中反应物保持在约 20℃ 至约 80℃ 的温度范围内。

149. 第 147 项的方法, 用于制备第 12 项的式 5G 化合物, 由第 147 项的产物式 4G—其中 R_2 是氢开始并将该产物与溶剂和烷基锂碱或芳基锂碱混合形成吡啶基阴离子, 然后将其与亲电子试剂混合, 之后将产物与酸混合并分离终产物。

150. 第 149 项的方法, 其中溶剂选自乙醚、四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷或烃如甲苯、己烷、庚烷、环己烷或异辛烷, 或者这些溶剂的混合物。

151. 第 149 项的方法, 其中烷基锂选自甲基锂、正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂或者它们的任意混合物。

152. 第 149 项的方法, 其中亲电子试剂是甲酰胺, 包括二甲基甲酰胺、N-甲酰哌啶或 N-甲酰吗啉或 N-甲基甲酰苯胺或类似的甲酰胺或者它们的混合物。

153. 第 149 项的方法, 其中反应物保持在约 -40℃ 至约 +50℃ 的温度范围内。

154. 第 153 项的方法, 其中反应物保持在约 -5℃ 至约 +5℃ 的温度范围内。

155. 第 153 项的方法, 其中产物用稀酸分离。

156. 第 155 项的方法, 其中稀酸选自中等强度的酸至强酸例如盐酸、乙酸、或硫酸, 或者它们的任意混合物。

156a. 第 155 项的方法，其中亚硫酸氢钠与第 155 项的产物混合，并且所形成的化合物是亚硫酸氢盐加成物。

157. 第 156 项的方法，其中所产物的化合物由式 5aCPT 表示。

157a. 第 156a 项的方法，其中 5aCPT 亚硫酸氢盐加成物进一步与酸或碱混合，产生式 5aCPT 表示的化合物。

158. 第 147 项的方法，用于制备第 12 项的式 4G 或 5G 化合物，由第 147 项的产物式 4G – 其中 R_2 是氢或第 149 项的产物式 5G 开始并将该产物与还原剂混合。

159. 第 158 项的方法，其中还原剂是氢化物。

160. 第 159 项的方法，其中氢化物是硼氢化钠。

161. 第 158 项的方法，其中反应物在醇中或两相条件下混合。

162. 第 161 项的方法，其中醇是甲醇或 2-丙醇，或者两相条件是水 and 有机相。

163. 第 162 项的方法，其中有机相是庚烷、二氯甲烷或甲基叔丁基醚，或者这些溶剂的混合物。

164. 第 158 项的方法，其中所产生的化合物由第 17 项中所述的式 5CPT 表示。

165. 第 158 项的方法，其中所产生的化合物由第 18 项中所述的式 5MM 表示。

166. 第 158 项的方法，用于制备第 19 项的式 6G 化合物，由第 58 项的式 5G 产物开始并且 a) 将该产物与碱和烷基化试剂在溶剂中混合，或者 b) 在相转移条件下，使用水和有机溶剂，将该产物混合。

167. 第 166 项的方法，其中碱是氢化物如氢化钠或氢化钾或者醇盐碱例如叔丁醇钾或者这些碱的混合物。

168. 第 167 项的方法，其中碱是叔丁醇钾。

169. 第 167 项的方法，其中溶剂选自醚溶剂如四氢呋喃 (THF)、甲基叔丁基醚 (MTBE) 或 1,2-二甲氧基乙烷或者醇如叔丁醇。

170. 第 169 项的方法，其中溶剂是 THF 或 MTBE，并且温度是约 20℃ 至约 40℃。

171. 第 166 项的方法，其中有机溶剂选自二氯甲烷、或者烃如己烷、庚烷或甲苯，并且其中碱选自氢氧化物如氢氧化钠或氢氧化钾或碳酸盐如碳酸钠或碳酸钾。

172. 第 166 项的方法，其中所制备的化合物由第 21 项所述的式 6CPT 表示。

173. 第 166 项的方法，用于制备第 22 项的式 7G 或 7GG 化合物，由第 166 的产物式 6G 开始并在可溶性钪 II 盐、膦配体和碱存在下、在极性非质子传递溶剂中将该产物与一氧化碳和醇混合。

174. 第 173 项的方法，其中可溶性钪 II 盐选自乙酸钪。

175. 第 174 项的方法，其中膦配体选自 1,3-双二苯基膦基丙烷。

176. 第 175 项的方法，其中碱选自乙酸钠或乙酸钾、碳酸钠或碳酸钾、三乙胺或三正丁胺。

177. 第 176 项的方法，其中极性非质子传递溶剂选自二甲基甲酰胺或乙腈。

178. 第 177 项的方法，其中所制备的化合物由第 24 项所述的式 7CPTG 表示。

179. 第 173 项的方法，用于制备第 25 项的式 7GA 化合物，由第 173 项的产物式 6G 开始然后通过 a) 将该产物与水在强酸存在下混合除去缩酮，或者通过 b) 采用交换反应除去缩酮。

181. 第 180 项的方法，其中酸浓度为约 50 至 90 %。

180. 第 179 项的方法，其中该方法的温度是约 15℃ 至约 80℃。

182. 第 181 项的方法，其中强酸是三氟乙酸。

183. 第 182 项的方法，其中所制备的化合物由第 27 项所述的 7CPTA 表示。

184. 第 179 项的方法，其中交换反应使用酮经强酸催化或者在酸性离子交换树脂上进行。

185. 第 184 项的方法，其中酮是丙酮或 2-丁酮，或者其中酸性离子交换树脂是例如 amberlystA-15 大孔树脂。

186. 第 185 项的方法，其中所制备的化合物由第 27 项中所述的式 7CPTA 表示。

187. 第 179 项的方法，用于制备第 28 项的式 8GG 化合物，由第 173 项的

产物式 7G 或 7GG 开始然后通过 a) 将产物与水在强酸存在下混合除去缩酮, 或者通过 b) 采用交换反应除去缩酮。

188. 第 187 项的方法, 其中该方法的温度是约 15℃ 至约 80℃。

189. 第 188 项的方法, 其中酸的浓度为约 50–90%。

190. 第 189 项的方法, 其中强酸是三氟乙酸。

191. 第 190 项的方法, 其中所制备的化合物由第 31 项所述的 8CPTG 表示。

192. 第 187 项的方法, 其中交换反应使用酮经强酸催化或者在酸性离子交换树脂上进行。

193. 第 192 项的方法, 其中酮是丙酮或 2-丁酮, 或者其中酸性离子交换树脂是例如 amberlystA-15 大孔树脂。

194. 第 193 项的方法, 其中所制备的化合物由第 31 项中所述的式 8CPTG 表示。

195. 第 179 项或第 187 项的方法, 用于制备第 32 项的式 8GA 化合物, 由第 179 项或第 187 项的产物式 7GA 开始并将该产物溶解在溶剂中, 与卤化乙烯基锂或乙烯基镁混合。

196. 第 195 项的方法, 其中溶剂选自醚如乙醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或 MTBE, 这些溶剂可以单独使用或者以混合物的形式使用, 或者以其与烃如甲苯、庚烷或环己烷的混合物形式使用。

197. 第 196 项的方法, 其中该方法的温度是约 -78℃ 至约 25℃。

198. 第 197 项的方法，其中在反应后用稀酸分离产物。
199. 第 198 项的方法，其中稀酸是盐酸、硫酸或乙酸
200. 第 199 项的方法，其中所制备的化合物由第 36 项所述的 8CPTA 表示。
201. 第 179 项的方法，用于制备第 37 项的式 8GB 化合物，由第 179 项的产物式 7GA 开始并将该产物在内鎓盐溶液中和维悌希反应的溶剂混合。
202. 第 201 项的方法，其中内鎓盐溶液是由甲基三苯基磷盐和强碱在溶剂中制备的。
203. 第 202 项的方法，其中溶剂是乙醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或 DMF。
204. 第 203 项的方法，其中强碱选自正丁基锂、叔丁醇钾或双三甲基甲硅烷基酰胺钾。
205. 第 204 项的方法，其中甲基三苯基磷盐是溴盐，碱是双三甲基甲硅烷基酰胺钾，溶剂是 DMF。
206. 第 205 项的方法，其中该方法的温度是约-5℃至约 25℃，并且反应进行约 5 分钟至约 2 小时。
207. 第 206 项的方法，其中所制备的化合物由第 40 项所述的 8CPTB 表示。
208. 第 187 项的方法，用于制备第 41 项的式 9GG 化合物，由第 187 项的产物式 8GG 开始并将该产物在内鎓盐溶液中和维悌希反应的溶剂混合。
209. 第 208 项的方法，其中内鎓盐溶液是由甲基三苯基磷盐和强碱在溶剂

中制备的。

210. 第 209 项的方法，其中溶剂是乙醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或 DMF。

211. 第 210 项的方法，其中强碱选自正丁基锂、叔丁醇钾或双三甲基甲硅烷基酰胺钾。

212. 第 211 项的方法，其中甲基三苯基磷盐是溴盐，碱是双三甲基甲硅烷基酰胺钾，溶剂是 DMF。

213. 第 212 项的方法，其中该方法的温度是约-5℃至约 25℃，并且反应进行约 5 分钟至约 2 小时。

214. 第 213 项的方法，其中所制备的化合物由第 44 项所述的 9CPTG 表示。

215. 第 195 项的方法，用于制备第 45 项的式 9GA 化合物，由第 195 项的产物式 8GA 开始将该产物与溶剂和臭氧混合制成中间体，将该中间体直接或通过中间体还原成 9GA。

216. 第 195 项的方法，其中溶剂选自氯代烃如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、或其他多氯代乙烷或乙烯衍生物，这些溶剂单独使用或者以混合物的形式使用，或者以其与醇如甲醇的混合物形式使用。

217. 第 216 项的方法，其中该方法的温度是约-78℃至约-25℃。

218. 第 217 项的方法，其中还原剂是硼氢化钠。

219. 第 218 项的方法，其中溶剂选自二氯甲烷和甲醇的混合物，并且其中与臭氧的起始反应温度是约-78℃至约-40℃，还原中间体的温度是约 0℃至

约 25℃。

220. 第 219 项的方法，其中所制备的化合物由第 49 项所述的 9CPTA 表示。

221. 第 208 项的方法，用于制备第 50 项的式 10G 化合物，由第 208 项的产物式 9GG 开始并通过在标准条件下进行钪化反应转化二元醇。

222. 第 221 项的方法，其中该方法的温度是约 15℃至约 50℃。

223. 第 222 项的方法，其中所制备的化合物由第 54 项所述的 10CPT 表示。

224. 第 208 项的方法，用于制备第 50 项的式 10GG 化合物，由第 208 项的产物式 9GG 开始并通过在标准条件下进行钪化反应转化二元醇。

225. 第 224 项的方法，其中该方法的温度是约 15℃至约 50℃。

226. 第 224 项的方法，其中所制备的化合物由第 54 项所述的式 10CPT 表示。

227. 第 215 项的方法，用于制备第 50 项的式 10G 化合物，由第 215 项的产物式 9GA 开始并在可溶性钪 II 盐、膦配体和碱存在下、在极性非质子传递溶剂中将该产物与一氧化碳和醇混合。

228. 第 227 项的方法，其中可溶性钪 II 盐选自乙酸钪。

229. 第 228 项的方法，其中膦配体选自 1,3-双二苯基膦基丙烷。

230. 第 229 项的方法，其中碱选自乙酸钠或乙酸钾、碳酸钠或碳酸钾、三乙胺或三正丁胺。

231. 第 230 项的方法,其中极性非质子传递溶剂选自二甲基甲酰胺或乙腈。
232. 第 231 项的方法,其中所制备的化合物由第 54 项所述的式 10CPT 表示。
233. 第 50 项所述化合物式 10G 的拆分方法,是通过用乙酰化试剂处理外消旋的二元醇进行的。
234. 第 233 项的方法,其中乙酰化试剂选自在有机溶剂与合适的脂酶中的乙酸乙烯酯、乙酸异丙烯酯、乙酸酐或乙酸乙酯。
235. 第 234 项的方法,其中有机溶剂是乙醚,脂酶是假单胞菌。
236. 第 234 项的方法,其中脂酶是洋葱假单胞菌。
237. 第 233 项的方法,其中脂酶是洋葱假单胞菌,该方法在 25℃至 45℃、以 15-40 毫克/毫升底物浓度进行,并且所拆分的化合物以第 55 和 56 项中所述的式 10CPT(R)或 10CPT(S)表示。
238. 第 57 项所述式 11G 化合物的制备方法,或者在 a) Swern 型条件下、或者在 b) 含有水和非质子传递溶剂的两相系统中,将第 50 项所述的化合物式 10G 氧化成羟基醛。
239. 第 238 项的方法,其中 Swern 条件是在非质子传递溶剂中和约-78℃至约 25℃的温度范围内的 DMSO、草酰氯和三乙胺。
240. 第 239 项的方法,其中非质子传递溶剂是二氯甲烷。
241. 第 238 项的方法,其中含有水和非质子传递溶剂的两相系统是由 TEMPO 或取代的 TEMPO 如 4-乙酰氧基-TEMPO 催化的次氯酸钠溶液,另一相是二氯

甲烷。

242. 第 241 项的方法，其中该方法的温度是约 -5°C 至约 $+25^{\circ}\text{C}$ ，反应时间为约 30 分钟至约 2 小时。

243. 第 242 项的方法，用于制备第 61 项中所述的式 11CPT 化合物、第 62 项中所述的式 11CPT(R) 化合物或第 63 项中所述的式 11CPT(S) 化合物。

244. 第 238 项的方法，将第 238 项的产物式 11G 氧化，用于制备第 64 项的式 12GA-1 化合物。

245. 第 242 项的方法，其中温度是约 10°C 至约 20°C ，反应时间是约 1 小时。

246. 第 242 项的方法，其中氧化剂是亚氯酸钠。

247. 第 244 项的方法，制备第 68 项中所述的式 12CPTA-1 化合物、第 69 项中所述的式 12CPTA-1(R) 化合物或第 70 项中所述的式 12CPTA-1(S) 化合物。

248. 第 238 项的方法，从第 238 项的产物式 11G 上除去离去基团，制备第 71 项的式 12GB-1 化合物。

249. 第 248 项的方法，其中通过用催化剂氢化除去离去基团。

250. 第 249 项的方法，其中催化剂是钨。

251. 第 248 项的方法，其中所制备的化合物以第 75 项中所述的式 12CPTB-1、第 76 项中所述的式 12CPTB-1(R) 或第 76 项中所述的式 12CPTB-1(S) 表示。

252. 第 244 项的方法，从第 244 项的产物式 12GA-1 上除去离去基团，制备第 78 项的式 12GA-2 或 12GB-2 化合物。

253. 第 252 项的方法，其中通过用催化剂氢化除去离去基团。

254. 第 253 项的方法，其中催化剂是钯。

255. 第 252 项的方法，其中所制备的化合物以第 82 项中所述的式 12CPTA(B)-2、第 83 项中所述的式 12CPTA(B)-2(R) 或第 84 项中所述的式 12CPTA(B)-2(S) 表示。

256. 第 248 项的方法，将第 248 项的产物式 12GB-1 的乳醇氧化，制备第 78 项的式 12GA-2 或 12GB-2 化合物。

257. 第 256 项的方法，其中在 a) Swern 条件下、或者在 b) 含有水和非质子传递溶剂的两相系统中，将乳醇氧化。

258. 第 257 项的方法，其中 Swern 条件是在非质子传递溶剂中和约 -78℃ 至约 25℃ 的温度范围内的 DMSO、草酰氯和三乙胺。

259. 第 258 项的方法，其中非质子传递溶剂是二氯甲烷。

260. 第 256 项的方法，其中所制备的化合物以第 82 项中所述的式 12CPTA(B)-2、第 83 项中所述的式 12CPTA(B)-2(R) 或第 84 项中所述的式 12CPTA(B)-2(S) 表示。

261. 第 244 项的方法，通过将化合物与三甲基甲硅烷基碘混合从第 244 项的产物式 12GA-1 上除去离去基团，制备第 85 项的式 12G 化合物。

262. 第 261 项的方法，其中三甲基甲硅烷基是由三甲基甲硅烷基氯和碘化钠在二氯甲烷或乙腈中就地预形成或产生的，并且该方法的温度在约 15–50℃ 的范围内，反应时间为 12 至 48 小时。

263. 第 261 项的方法，其中所制备的化合物以第 89 项中所述的式 12CPTA、第 90 项中所述的式 12CPT(R) 或第 91 项中所述的式 12CPT(S) 表示。

264. 第 252 项的方法，通过将化合物与三甲基甲硅烷基碘混合从第 252 项的产物式 12GA-2 或 12GB-2 上除去离去基团，制备第 85 项的式 12G 化合物。

265. 第 264 项的方法，其中三甲基甲硅烷基是由三甲基甲硅烷基氯和碘化钠在二氯甲烷或乙腈中就地预形成或产生的，并且该方法的温度在约 15–50℃ 的范围内，反应时间为 12 至 48 小时。

266. 第 265 项的方法，其中所制备的化合物以第 89 项中所述的式 12CPTA、第 90 项中所述的式 12CPT(R) 或第 91 项中所述的式 12CPT(S) 表示。

267. 第 92 项所述化合物 13G 的制备方法，包括在碱存在下将第 85 项中所述化合物式 12G 与丙烯酸酯混合。

268. 第 267 项的方法，其中丙烯酸酯是丙烯酸甲酯、乙酯或叔丁酯。

269. 第 268 项的方法，其中碱是在极性非质子传递溶剂例如二甲基亚砜、DMF 或乙腈中的氢化钾、氢化钠、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或叔胺包括二异丙基乙基胺。

270. 第 267 项的方法，其中丙烯酸酯是丙烯酸叔丁酯，碱是在 DMSO 中的碳酸铯，反应温度是约 20–100℃，优选 50℃，其中所制备的化合物以第 96 项中所述的式 13CPT、第 97 项中所述的式 13CPT(R) 或第 98 项中所述的式 13CPT(S) 表示。

270a. 第 267 项的制备式 14G 所述化合物的方法, 其中可变参数如上所定义, 其中通过 13G 与强酸混合, 将酮酯转化为式 14G 所述化合物。

270b. 第 270a 项的方法, 其中将溶剂例如甲苯加至酸、酮酯混合物中。

270c. 第 270b 项的方法, 其中溶剂是甲苯, 酸是三氟乙酸。

271. 第 149 项的方法, 其中亲电子试剂是甲基化试剂包括硫酸二甲酯、碘甲烷、甲基溴或 methyltriflate。

272. 第 271 项的方法, 其中反应物保持在约-40℃至约+50℃的温度范围内。

273. 第 271 项的方法, 其中反应物保持在约-5℃至约+5℃的温度范围内。

274. 第 271 项的方法, 其中用稀酸分离产物。

275. 第 271 项的方法, 其中甲基化试剂是硫酸二甲酯, 稀酸选自中等强度的酸至强酸如盐酸、乙酸或硫酸或这些酸的任意混合物。

276. 第 271 项的方法, 其中所制备的化合物以式 5MM 表示。

277. 第 104 项所述化合物 6MG 的制备方法, 包括将第 99 项中所述化合物 5MG 脱缩酮化(deketalizing)。

278. 第 277 项的方法, 其中脱缩酮步骤是在酸性条件下进行的。

279. 第 278 项的方法, 其中所制备的化合物以第 108 项中所述的式 6MM 表示。

280. 第 279 项的方法，其中将第 277 项的方法制备的产物 6MG 还原，产生第 109 项中所述的其中 R₃ 是氢的式 7MG 化合物。

281. 第 280 项的化合物，其中所制备的化合物描述于第 113 项中，为式 6bMM，为外消旋体或任何一种异构体。

282. 第 277 项的方法，用于制备第 109 项的其中 R₃ 是氢的式 7MG 化合物，由第 277 项的其中 R₃ 是氢的式 7MG 化合物开始并将该产物与碱和烷基化试剂在溶剂中混合。

283. 第 282 项的方法，其中所制备的产物以第 114 项中的 7MM 描述，为外消旋体或任何一种异构体。

284. 第 282 项的方法，其中碱是氢化物如氢化钠或氢化钾或是醇盐碱如叔丁醇钾或是这些碱的混合物，烷基化试剂是烷基卤。

285. 第 284 项的方法，其中碱是叔丁醇钾，烷基化试剂是苄基溴。

286. 第 282 项的方法，用于制备第 115 项的式 8MG 化合物，由第 276 项的产物式 7MG 开始并在可溶性钪 II 盐、膦配体和碱存在下、在极性非质子传递溶剂中将产物与一氧化碳和醇混合。

287. 第 286 项的方法，其中可溶性钪 II 盐选自乙酸钪。

288. 第 286 项的方法，其中膦配体选自 1,3-双二苯基膦基丙烷。

289. 第 286 项的方法，其中碱选自乙酸钠或乙酸钾、碳酸钠或碳酸钾、三乙胺或三正丁胺。

290. 第 289 项的方法，其中极性非质子传递溶剂选自二甲基甲酰胺或乙腈。

291. 第 286 项的方法，其中由所述方法制备的化合物以第 119 项所述的式 8MM 表示，为任何一种异构体或外消旋体。

292. 第 286 项的方法，用于制备第 120 项的式 9MG 化合物，通过从第 286 项的产物式 8MG 上除去离去基团并将该化合物与三甲基甲硅烷基碘混合。

293. 第 292 项的方法，其中三甲基甲硅烷基是由三甲基甲硅烷基氯和碘化钠在二氯甲烷或乙腈中就地预形成或产生的。

294. 第 292 项的方法，其中该方法的温度在约 15–50℃ 的范围内，反应时间为 12 至 48 小时。

295. 第 292 项的方法，其中所制备的化合物以第 124 项中所述的式 9MM 表示。

296. 第 292 项的方法，用于制备第 125 项的式 10MG 化合物，通过将第 292 项制备的化合物式 9MG 在碱存在下、在极性非质子传递溶剂中与丙烯酸酯混合。

297. 第 296 项的方法，其中丙烯酸酯是丙烯酸甲酯、乙酯或叔丁酯。

298. 第 296 项的方法，其中碱是在极性非质子传递溶剂例如二甲基亚砜、DMF 或乙腈中的氢化钾、氢化钠、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或叔胺包括二异丙基乙基胺。

299. 第 296 项的方法，其中所制备的化合物以第 134 项所述的式 10MM 化合物表示，为任何一种异构体或外消旋体。

300. 第 296 项的方法，通过第 296 项制备的式 10MG 化合物与强酸混合，

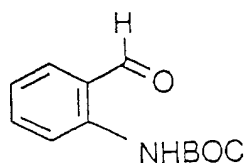
制备第 130 项的化合物。

301. 第 300 项的方法，其中强酸是三氟乙酸。

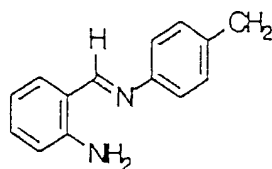
302. 第 300 项的方法，其中所制备的化合物以第 134 项所述的式 11MM 化合物表示，为任何一种异构体或外消旋体。

303. 第 300 项的方法，由第 300 项的产物式 11MM 开始、采用 Friedlander 缩合反应、使用产生明显产物包括适当改性的式 12MG 的明显中间体和适当改性的明显中间体制备第 135 项的式 12MG 化合物。

304. 第 303 项的方法，其中用于 Friedlander 缩合反应的适当改性的明显中间体是下面所示的化合物，



305. 第 303 项的方法，其中用于 Friedlander 缩合反应的适当改性的明显中间体是下面所示的化合物，



306. 第 304 或 305 项的方法，其中所制备的化合物由式 12MM 所述的化合物表示，为外消旋体和所有的异构体。

307. 第 303 项的方法，用于制备式 13MG 化合物，由第 303 项的产物开始并除去离去基团。

308. 第 307 项的方法，其中通过将第 303 项的产物与氢在催化剂存在下混合除去离去基团。

309. 第 308 项的方法，其中的催化剂是钯。

310. 第 309 项的方法，其中由该反应制备的化合物是 mappicine。